

## 再審査報告書

令和2年10月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	フェソロデックス筋注 250 mg
有効成分名	フルベストラント
申請者名	アストラゼネカ株式会社
承認の 効能・効果*	乳癌
承認の 用法・用量*	通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500 mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下でCDK4/6 阻害剤と併用すること。
承認年月日	① 平成23年9月26日 ② 平成29年9月27日（効能・効果、用法・用量の一部変更承認）
再審査期間	① 8年 ② ①の残余期間（平成29年9月27日～令和元年9月25日）
承認条件	なし
備考	*：承認事項一部変更承認により、効能・効果が「閉経後乳癌」から「乳癌」に変更され、用法・用量に「なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下でCDK4/6 阻害剤と併用すること。」が追加された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フェソロデックス筋注 250 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2～表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の製造販売後の使用実態下において、以下の事項について確認する。 ・「使用上の注意」から予測できない副作用 ・副作用の発現状況（長期投与における安全性の把握を含む） ・安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
重点調査事項	注射部位反応、血栓塞栓症、肝機能障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	閉経後乳癌に対し、本剤を初めて投与した患者
実施期間	平成 24 年 1 月～平成 27 年 7 月
目標症例数	500 例
観察期間	1 年間
実施施設数	202 施設
収集症例数	578 例
安全性解析対象症例数	566 例
有効性解析対象症例数	531 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

閉経後進行・再発乳癌患者を対象としてフルベストラント持続性製剤 250 mg とタモキシフェン 20 mg 錠の有効性及び忍容性を比較する多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（以下、「9238IL/0025 試験」）の継続試験	
目的	製造販売承認取得後も本剤の投与を希望する日本人患者における本剤の安全性について追跡調査する。
試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象患者	9238IL/0025 試験に参加した日本人被験者で、治験の最終報告のためのデータカットオフ日以降も本剤の投与を継続し、さらに製造販売承認取得後も本剤の投与を希望した患者
実施期間	平成 23 年 9 月（製造販売承認取得時点）～平成 24 年 1 月（実施医療機関において市販薬として投与が可能となった時点）
用法・用量	本剤を、28 日ごとに 1 回筋肉内投与する。
観察期間	製造販売承認取得時点から実施医療機関において市販薬として投与が可能となった時点まで
予定症例数	1 例
評価項目	有害事象の発現状況等
投与症例数	1 例
安全性解析対象症例数	1 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 3 製造販売後臨床試験 II の概要

内分泌療法後に進行又は再発したエストロゲン受容体陽性閉経後進行・再発乳癌患者におけるフルベストラント 250 mg、フルベストラント 250 mg（+250 mg ローディングレジメン）及びフルベストラント 500 mg の有効
--

性と忍容性を評価する多施設共同二重盲検無作為化並行群間第Ⅱ相試験（以下、「D6997C00004 試験」）の継続試験	
目的	製造販売承認取得後も本剤の投与を希望する日本人患者における本剤の安全性及び有効性について追跡調査する。
試験デザイン	非盲検、並行群間比較試験
対象患者	D6997C00004 試験に参加した日本人被験者で、主要解析のためのデータカットオフ日以降も試験を継続し、さらに製造販売承認取得後も本剤の投与を希望した患者
実施期間	平成 23 年 9 月（製造販売承認取得時点）～平成 24 年 2 月（実施医療機関において市販薬として投与が可能となった時点）
用法・用量	本剤 1 筒又は 2 筒を、28 日ごとに 1 回筋肉内投与する。
観察期間	製造販売承認取得時点から実施医療機関において市販薬として投与が可能となった時点
予定症例数	4 例
評価項目	有害事象の発現状況、腫瘍縮小効果等
投与症例数	4 例
安全性解析対象症例数	4 例
有効性解析対象症例数	4 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

ホルモン療法による治療歴のない閉経後ホルモン受容体陽性局所進行又は転移性乳癌患者においてホルモン療法としてフルベストラント 500 mg の有効性及び忍容性をアナストロゾール 1 mg と比較する多施設共同二重盲検無作為化並行群間第Ⅲ相試験（以下、「D699BC00001 試験」）	
目的	フルベストラント 500 mg の無増悪生存期間（以下、「PFS」）のアナストロゾール 1 mg に対する優越性を検証することを主目的とする。
試験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験
対象患者	世界保健機関（WHO）の Performance status が 0、1 又は 2 を示し、ベースライン時に固形癌の治療効果のための新ガイドライン（RECIST <sup>注1）</sup> 第 1.1 版）に従って、正確に評価可能かつ反復測定に適している測定可能及び/又は測定不能病変を 1 つ以上有する、ホルモン療法による治療歴のない閉経後ホルモン受容体陽性局所進行又は転移性乳癌と組織学的に確定診断された女性
実施期間	国内：平成 25 年 1 月～継続中 （試験全体：平成 24 年 10 月～継続中）
用法・用量	【フルベストラント群】 フルベストラント 500 mg は、Day0、Day14（±3）、Day28（±3）、それ以降は 28（±3）日ごとに 1 回、左右の臀部に 5 mL ずつ筋肉内投与する。アナストロゾールのプラセボは、アナストロゾールの投与スケジュールに合わせて投与する。  【アナストロゾール群】 アナストロゾール 1 mg/錠を 1 日 1 回、経口投与する。フルベストラントのプラセボは、フルベストラントの投与スケジュールに合わせて投与する。
観察期間	被験薬（又はプラセボ）最終投与の最大 8 週後まで
予定症例数	450 例（日本人 24 例）
評価項目	有害事象の発現状況、PFS 等
投与症例数	460 例（日本人 30 例）
安全性解析対象症例数	460 例（日本人 30 例） <sup>注2）</sup>
有効性解析対象症例数	462 例（日本人 31 例）
備考	<sup>注1）</sup> RECIST：Response Evaluation Criteria in Solid Tumors <sup>注2）</sup> 治験薬が投与されなかった症例（2 例。うち日本人 1 例）は安全性解析対象症例から除外されている。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 13.1% (74/566 例) で、承認時までの国内第 I/II 相試験の副作用発現割合 67.9% (38/56 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用 (3 例以上) を表 5 に示すが、承認時までの試験と同様な傾向であった。また、発現時期別副作用の発現状況を検討したが、1 年以上経過後に発現した副作用は好中球減少症及び注射部位硬結 (各 1 例、いずれも非重篤) であり、長期投与が問題と考えられる事象は認められなかった。なお、本調査において、転帰死亡症例は認められなかった。

表 5 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数 (発現割合%)
注射部位疼痛	29 (5.1)
注射部位硬結	23 (4.1)
肝機能異常	8 (1.4)
注射部位紅斑	6 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.9)
頭痛	4 (0.7)
注射部位そう痒感	4 (0.7)
悪心	3 (0.5)
発疹	3 (0.5)
倦怠感	3 (0.5)

MedDRA/J version (17.1)

#### 4.1.2 重点調査事項

**注射部位反応：**注射部位反応に関連すると考えられる副作用の発現割合は 9.2% (52/566 例、71 件) で、主な副作用は注射部位疼痛 (29 例)、注射部位硬結 (23 例) 等であった (表 5 参照)。71 件の重篤度は、注射部位紅斑及び注射部位潰瘍 (各 1 件) 以外はいずれも非重篤であり、また、転帰は回復又は軽快が 63 件 (88.7%)、未回復が 6 件 (8.5%) 及び不明が 2 件 (2.8%) であった。以上より、本剤による注射部位反応関の連副作用について特段の問題は認められなかった。

**血栓塞栓症：**本調査において、血栓塞栓症に関連すると考えられる副作用は認められなかった。

**肝機能障害：**肝機能障害に関連すると考えられる副作用の発現割合は 2.5% (14/566 例、16 件) で、主な副作用は肝機能異常 (8 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (5 例) であった (表 5 参照)。いずれも非重篤であり、また、転帰は回復又は軽快が 10 件 (62.5%)、未回復 5 件 (31.3%) 及び不明 1 件 (6.3%) であった。以上より、肝機能障害関連の副作用について特段の問題は認められなかった。

### 4.2 製造販売後臨床試験 I (9238IL/0025 試験の継続試験)

本試験期間中において、当該患者 (1 例) に計 5 件の有害事象 (蕁麻疹の悪化、口腔内苦味、骨粗鬆症、舌痛及び皮膚乾燥各 1 件) が認められた。これらの有害事象はいずれも非重篤で、本剤と関連性ありと判断された有害事象はなかった。また、血液学的検査及び血液生化学的検査等に

において臨床上問題となる変動は認められなかった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ (D6997C00004 試験の継続試験)

本試験期間中において、対象患者 4 例中 3 例に計 7 件の有害事象（骨粗鬆症、筋肉疲労、ヘリコバクター性胃炎、体重増加、ほてり、消化不良及び背部痛各 1 件）が認められた。本剤と関連性ありと判断された有害事象は、体重増加、ほてり及び消化不良であった。また、有害事象共通用語基準（以下、「CTCAE」）Grade3 の体重増加以外に、血液学的検査及び血液生化学的検査等において臨床上問題となる変動は認められなかった。

#### 4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ (D699BC00001 試験、データカットオフ（平成 28 年 4 月 11 日）時点)

試験全体の被験者集団における有害事象の発現割合は、フルベストラント群 72.8% (166/228 例)、アナストロゾール群 74.6% (173/232 例) で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合についても、フルベストラント群 13.2% (30/228 例)、アナストロゾール群 13.4% (31/232 例) で同程度であった。本試験中、死亡に至った有害事象で、被験薬と関連ありと判断されたものはなかった。主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）を表 6 に示す。なお、フルベストラント群の日本人集団における主な有害事象（3 例以上）は、食欲減退及び筋肉痛（各 3 例）であり、いずれも非重篤であった。

予め定めた注目すべき有害事象（背部痛、関節障害関連事象）の発現割合は、フルベストラント群の方がアナストロゾール群より高かった。CTCAE Grade3 の背部痛（フルベストラント群）の 1 件を除き、すべての注目すべき有害事象は、Grade1 又は Grade2 であり、試験の中止に至った事象、死亡に至った事象は認められなかった。

また、筋肉痛の発現割合はフルベストラント群の方がアナストロゾール群より高かった。筋肉痛の大半が被験薬との関連ありと判断されたが（フルベストラント群：10/16 例、アナストロゾール群：6/8 例）、試験の中止に至った事象、死亡に至った事象は認められなかった。

表 6 主な有害事象の発現状況

有害事象名	発現例数（発現割合%）	
	フルベストラント群 （症例数：228 例）	アナストロゾール群 （症例数：232 例）
有害事象全体	166 (72.8)	173 (74.6)
関節痛	38 (16.7)	24 (10.3)
ほてり	26 (11.4)	24 (10.3)
悪心	24 (10.5)	24 (10.3)
疲労	26 (11.4)	16 (6.9)
高血圧	15 (6.6)	21 (9.1)
背部痛	21 (9.2)	14 (6.0)
貧血	9 (3.9)	20 (8.6)
不眠症	15 (6.6)	13 (5.6)
下痢	14 (6.1)	13 (5.6)
便秘	13 (5.7)	11 (4.7)
筋肉痛	16 (7.0)	8 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (7.0)	7 (3.0)
四肢痛	13 (5.7)	10 (4.3)

呼吸困難	9 (3.9)	13 (5.6)
末梢性浮腫	9 (3.9)	13 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.3)	8 (3.4)
咳嗽	12 (5.3)	8 (3.4)

MedDRA/J version (18.0)

#### 4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は 1,344 例 2,095 件で、このうち重篤な副作用は 151 例 229 件（添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用：85 例 106 件、予測できる副作用：90 例 123 件）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 330 例 428 件であり、主な副作用（基本語で総数 3 件以上）は表 7 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の影響が考えられる症例、詳細情報が不足しており評価困難な症例等、本剤との関連を示唆する根拠が得られておらず、本剤の関与は明らかでないことから、現時点においては「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	330	428	85	106	256	322
感染症および寄生虫症	18	18	4	4	14	14
上咽頭炎	4	4	0	0	4	4
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	23	29	20	26	3	3
骨転移	3	3	3	3	0	0
悪性新生物進行	7	7	7	7	0	0
血液およびリンパ系障害	8	8	2	2	6	6
好中球減少症	4	4	1	1	3	3
神経系障害	31	35	9	9	23	26
失神寸前の状態	3	3	1	1	2	2
傾眠	3	3	0	0	3	3
視野欠損	1	3	0	0	1	3
味覚障害	3	3	0	0	3	3
胃腸障害	19	20	3	3	16	17
口内炎	4	4	1	1	3	3
皮膚および皮下組織障害	23	24	6	6	17	18
皮下出血	3	3	2	2	1	1
皮膚潰瘍	4	4	0	0	4	4
筋骨格系および結合組織障害	13	13	2	2	11	11
筋痙縮	7	7	1	1	6	6
腎および尿路障害	15	18	2	2	13	16
尿臭異常	11	11	0	0	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	96	104	8	8	89	96
薬物相互作用	4	4	0	0	4	4
異常感	3	3	0	0	3	3
歩行障害	25	25	5	5	20	20
倦怠感	44	46	1	1	43	45
疼痛	7	7	0	0	7	7
末梢浮腫	3	3	0	0	3	3

臨床検査	47	54	6	6	42	48
血中カリウム減少	1	3	0	0	1	3
血圧低下	3	3	2	2	1	1
好中球数減少	7	7	1	1	6	6
エストラジオール増加	5	5	0	0	5	5
体重増加	5	5	0	0	5	5
白血球数減少	3	3	0	0	3	3
腫瘍マーカー上昇	8	8	2	2	6	6
傷害、中毒および処置合併症	12	12	2	2	10	10
転倒	8	8	2	2	6	6

MedDRA/J version (22.0)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

**5.1.1 病変悪化の有無：**評価判定は調査担当医師が行った。本剤投与開始後 6 カ月時点で病変悪化が「無」の症例割合は 38.8% (206/531 例)、本剤投与開始後 1 年時点では 23.2% (123/531 例) であった。

**5.1.2 治療継続期間：**本調査における治療中止症例は 349 例 (65.7%) であり、Kaplan-Meier 法を用いて算出した治療継続期間の中央値は 6.7 カ月であった。承認時までの試験とは評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、海外第Ⅲ相試験における RECIST 基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間 (TTP : Time to Progression) の中央値は、HD (High Dose : 本邦における承認用法・用量) 群で 6.5 カ月であり、ほぼ同様な結果が示された。

### 5.2 製造販売後臨床試験Ⅱ (D6997C00004 試験の継続試験)

対象患者 4 例の最良総合効果は、「完全奏効」(2 例) 及び「部分奏効」(2 例) で、PFS はすべての患者で 4 年を超えるものであった。対象患者 4 例ともに、本試験終了まで病態進行が認められなかったことから、本剤の有効性に特段の問題はないと考えられた。

### 5.3 製造販売後臨床試験Ⅲ (D699BC00001 試験、データカットオフ (平成 28 年 4 月 11 日) 時点)

試験全体の被験者集団について、Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果、主要評価項目の PFS の有効性評価において、アナストロゾール群に対するフルベストラント群の優越性が示された (両側 p 値=0.0486)。また、PFS の中央値は、フルベストラント群で 16.6 カ月 (95%信頼区間 [13.83,20.99])、アナストロゾール群で 13.8 カ月 (95%信頼区間 [11.99,16.59]) であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国措置報告は 1 件であった (研究報告はなし)。表 8 に措置報告の概要を示すが、情報入手時点で添付文

書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告の概要

措置報告	① 本剤は構造的にエストラジオールと類似しているため、免疫アッセイに干渉するおそれがあり、見かけ上、エストラジオールの測定値が高値を示すことがある。本件に関する外国措置として、米国添付文書の改訂、カナダの製品モノグラフ改訂、Health Canada より Dear Healthcare Professional Letter 発出が実施されたとの情報（平成 28 年 11 月）
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上