

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]抗エストロゲン剤/乳癌治療剤
フルベストラント注射剤
劇薬、処方箋医薬品**フェソロデックス[®]筋注250mg****FASLODEX[®] Intramuscular Injection 250mg**

剤形	油性注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1筒(5mL)中にフルベストラント250mgを含有する。
一般名	和名：フルベストラント(JAN) 洋名：fulvestrant(JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2011年9月26日 薬価基準収載年月日：2011年11月25日 発売年月日：2011年11月25日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2025年7月改訂(第4版)の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③ 添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	7. 相互作用	48
1. 開発の経緯	1	8. 副作用	48
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
II. 名称に関する項目	3	10. 過量投与	54
1. 販売名	3	11. 適用上の注意	55
2. 一般名	3	12. その他の注意	55
3. 構造式又は示性式	3	IX. 非臨床試験に関する項目	56
4. 分子式及び分子量	3	1. 薬理試験	56
5. 化学名(命名法)	3	2. 毒性試験	56
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	X. 管理的事項に関する項目	59
7. CAS登録番号	3	1. 規制区分	59
III. 有効成分に関する項目	4	2. 有効期間又は使用期限	59
1. 物理化学的性質	4	3. 貯法・保存条件	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 薬剤取扱い上の注意点	59
3. 有効成分の確認試験法	5	5. 承認条件等	59
4. 有効成分の定量法	5	6. 包装	59
IV. 製剤に関する項目	6	7. 容器の材質	59
1. 剤形	6	8. 同一成分・同効薬	60
2. 製剤の組成	6	9. 国際誕生年月日	60
3. 注射剤の調製法	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	11. 薬価基準収載年月日	60
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	60
6. 溶解後の安定性	7	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	60
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	14. 再審査期間	60
8. 生物学的試験法	7	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	60
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	16. 各種コード	60
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	17. 保険給付上の注意	61
11. 力価	7	XI. 文献	62
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	1. 引用文献	62
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	2. その他の参考文献	62
14. その他	7	XII. 参考資料	63
V. 治療に関する項目	8	1. 主な外国での発売状況	63
1. 効能又は効果	8	2. 海外における臨床支援情報	65
2. 用法及び用量	8	XIII. 備考	67
3. 臨床成績	10	1. その他の関連資料	67
VI. 薬効薬理に関する項目	33		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33		
2. 薬理作用	33		
VII. 薬物動態に関する項目	37		
1. 血中濃度の推移・測定法	37		
2. 薬物速度論的パラメータ	41		
3. 吸収	42		
4. 分布	42		
5. 代謝	43		
6. 排泄(外国人における成績)	44		
7. 透析等による除去率	44		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	45		
1. 警告内容とその理由	45		
2. 禁忌内容とその理由	45		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45		
5. 重要な基本的注意とその理由	46		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェンロデックス®筋注250mg(一般名フルベストラント)は英国ICI社(現、アストラゼネカ社)にて創製されたステロイド性抗エストロゲン剤である。

タモキシフェンのような従来の非ステロイド性抗エストロゲン剤は、エストロゲン受容体(ER)結合において効果的にエストロゲンと競合するが、部分アゴニスト活性を示し、結果としてエストロゲンが介在する作用の阻害が不完全となると考えられている。また、このアゴニスト活性は、長期間投与したとき望ましくない副作用を伴うことから、新規化合物の探索が行われた。その結果、7 α 位にアルキルスルフィニル側鎖を有するエストラジオールのステロイド性類縁体が、アゴニスト作用のない初めての化合物として1983年に発見された。フルベストラントはこれら化合物の1つで、既存の抗エストロゲン剤よりも強い拮抗作用を示し、ERをダウンレギュレートさせる新規の作用機序をもつ初めての薬剤であることが示唆され、本剤の臨床試験が1991年に開始された。フルベストラントは消化管吸収率が低く、静脈内投与時において半減時間が短いことから、乳癌治療における効果、忍容性及び簡便性も考慮し、長時間作用性の筋肉内投与製剤が開発された。

本剤250mgを4週ごとに投与するレジメン(SDレジメン)^{注)}は、第Ⅲ相比較試験(0020試験、0021試験)の結果、アロマターゼ阻害剤(AI)(アナストロゾール)と同様の有効性・安全性を示したため、2002年4月に米国で、2004年3月にEUで、「抗エストロゲン剤治療後に病勢進行が認められたホルモン受容体陽性の閉経後転移乳癌」に対する適応を取得した。なお、これらの試験において、125mgの用量^{注)}では有効例が認められなかったため、欧州医薬品審査庁(EMA)は、SDレジメンよりも高用量のレジメンを検討することを要望し、本剤の至適用量を検証する第Ⅲ相臨床試験(CONFIRM)が実施された。この結果、本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与するレジメン(HDレジメン)においてSDレジメンに比べ無増悪生存期間(PFS)の延長が認められ、有効性が示された。本試験の結果に基づき、EU及び米国においてHDレジメンに承認用法及び用量を変更する申請が行われ、承認が得られている。

日本でも臨床試験においてSDレジメンの有効性が示唆されたが、EU及び米国での状況を勘案し、LDレジメン(初回用量を500mgとし、2週後、4週後、その後4週ごとに250mgを投与するレジメン)^{注)}及びHDレジメンの安全性を検討する第Ⅰ相試験を実施した。さらにSDレジメン、LDレジメン及びHDレジメンの薬物動態、有効性及び安全性について日本と外国において同じデザインの臨床試験を検討することにより、外国で実施中の検証試験成績を用いた申請が可能になると考え、国内第Ⅱ相臨床試験(FINDER1)及び外国第Ⅱ相臨床試験(FINDER2)を実施した。この結果、有効性に関しては、症例数が少なく明確な結論は得られなかったものの、日本人と外国人における薬物動態及び安全性は類似していることが示された。

上述の外国第Ⅲ相臨床試験(CONFIRM)においてHDレジメンの有用性が示されたことから、これらの臨床試験成績により2009年12月に日本において本剤のHDレジメンが承認申請され、「閉経後乳癌」の適応で2011年9月26日に承認を取得した。

さらに、閉経状態を問わない内分泌療法既治療の進行・再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(PALOMA-3)において、パルボシクリブ(CDK4/6阻害剤)との併用療法*の有効性と安全性が示されたことから、2017年3月に承認事項の一部変更承認申請し、2017年9月27日に「乳癌」の適応にて承認を取得した。

また、AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつヒト上皮細胞成長因子受容体2 (HER2) 陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CAPitello-291試験)において、カピバセルチブとの併用療法の有効性と安全性が示されたことから、カピバセルチブを新有効成分含有医薬品として承認申請することに伴い、2023年5月に承認事項の一部変更承認申請し、2024年3月26日に承認を取得した。

注)承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する
*閉経前乳癌では、ゴセレリン酢酸塩(黄体形成ホルモン放出ホルモン[LH-RH]アゴニスト)併用

2.製品の治療学的・製剤学的特性

フェソロデックス®筋注250mg(一般名フルベストラント)は部分アゴニスト作用を示さないステロイド性抗エストロゲン剤である。本剤は次のような治療学的・製剤学的特長を有している。

1. 内分泌療法既治療及び未治療の閉経後進行・再発乳癌患者に対し、無増悪生存期間の延長を示した。「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験、(6) 治療的使用」の項参照。
2. 内分泌療法既治療の閉経状態を問わない進行・再発乳癌患者に対し、パルボシクリブとの併用、及びカピバセルチブとの併用で無増悪生存期間の延長を示した。「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (6) 治療的使用」の項参照。
3. 乳癌治療に登場した初めてのSelective Estrogen Receptor Downregulator (SERD)。「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照。
4. 4週ごと(初月のみ2週ごと)に1回の筋肉内投与で治療が可能。「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照。
5. 主な副作用は、注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)、ほてり等であった。なお、重大な副作用として、肝機能障害、血栓塞栓症、注射部位の壊死、潰瘍、アナフィラキシーを注意喚起している。「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

※:SD (Standard dose)レジメン(投与)
LD (Loading dose)レジメン(投与)
HD (High dose)レジメン(投与)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェソロデックス®筋注250mg

(2) 洋名

FASLODEX® intramuscular injection 250mg

(3) 名称の由来

特になし。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルベストラント(JAN)

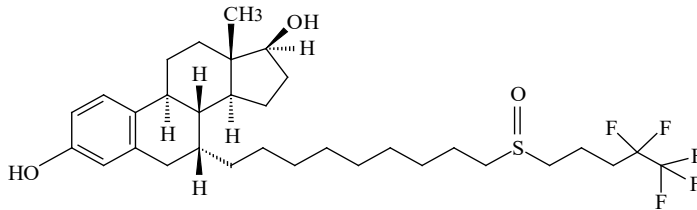
(2) 洋名(命名法)

fulvestrant(JAN、INN)

(3) ステム

エストロゲンアンタゴニスト：-estrant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{32}H_{47}F_5O_3S$ 分子量：606.77

5. 化学名(命名法)

7 α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphonyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ICI 182,780(治験成分記号)

7. CAS登録番号

129453-61-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	溶解性	
	1gを溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	5	溶けやすい
エタノール(95)	8	溶けやすい
水	10000以上	ほとんど溶けない

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし。

(3) 吸湿性

本品は相対湿度95%以下の条件下において、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約103~107°C

(5) 酸塩基解離定数

水溶液にほとんど溶けないため、測定していない。

(6) 分配係数

水溶液にほとんど溶けないため、測定していない。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_{365}^{25}$:108~+115° (脱水物に換算したもの0.1g、メタノール、5mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目:外観、水分、含量、有機不純物総量

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験	5°C	60ヵ月	ポリエチレン袋/ ファイバー容器	変化なし
加速試験	25°C 60%RH	36ヵ月		有機不純物の増加傾向を 認める以外、変化なし
苛酷 試験	40°C 75%RH	6ヵ月		有機不純物の増加傾向を 認める以外、変化なし
苛酷 試験	光	総照度 120万 lx・hr 及び 総近紫外 200W・hr/m ²	無色 シャーレ	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	フェソロデックス®筋注 250mg
剤形の区分	注射剤
規格	ガラス製シリンジ 1 筒 (5mL) 中にフルベストラント 250mg 含有
性状	無色～黄色澄明の粘性の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

該当資料なし。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1筒 (5mL) 中にフルベストラント250mg含有

(2) 添加物

1筒 (5mL) 中にエタノール500mg、ベンジルアルコール500mg、安息香酸ベンジル750mg、及びヒマシ油適量を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当しない。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

(5) その他

該当しない。

3. 注射剤の調製法

該当しない。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存形態:無色ガラス製シリンジ

試験項目:性状、含量、分解生成物総量、不溶性微粒子及び無菌

試験		温度	湿度	光	保存期間	結果
長期保存試験		5°C	—	暗所	48 ヶ月	48 ヶ月まで安定
加速試験		25°C	60%RH	暗所	12 ヶ月	12 ヶ月まで安定
苛酷試験	加熱・加湿	40°C	75%RH	暗所	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
	光試験	—	—	総照度 120 万 lx・hr 及び 総近紫外 200W・hr/m ²		性状における退色以外、変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない。

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない。

8. 生物学的試験法

該当しない。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし。

14. その他

該当しない。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

乳癌

(2) 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
- 5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3-17.1.5 参照]

<解説>

- 5.1 本剤は抗エストロゲン剤であり、臨床試験で本剤投与による乳癌組織中のKi67、ER及びプロゲステロン受容体(PgR)の発現低下が認められている。ホルモン受容体(HR)陰性の患者には効果が認められないことから、本項目の注意に設定した。
- 5.2 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから、本項目の注意に設定した。
- 5.3 PALOMA-3試験の成績により、内分泌療法既治療のHR陽性HER2陰性の閉経前又は閉経後進行乳癌患者に対するパルボシクリブと本剤併用療法の臨床的有用性が示された。また、CAPItello-291試験の成績により、AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者に対するカピバセルチブと本剤併用療法の臨床的有用性が示されたが、HER2陽性の進行乳癌患者に対して、パルボシクリブと本剤の併用療法の有効性及び安全性を示す臨床試験結果は得られていないことから、本項目の注意に設定した(「3. 臨床成績 (6) 治療的使用」の項参照)。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg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他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

(2) 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。

7.2 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。[11.2 参照]

7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.4、17.1.5 参照]

<解説>

本剤は、1筒5mL(フルベストラントとして250mg含有)を、一回の治療につき2筒(フルベストラントとして合計500mg)投与する。注射の際は、比較的薬液量が多いことから、左右別々の臀部に1筒ずつ投与する。本剤は筋肉内投与であることより、「注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)」の副作用発現頻度が高いことから、同一部位への反復注射は行わないよう投与する(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項参照)。また、本剤の閉経前乳癌患者における使用にあたっては、LH-RHアゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、閉経前患者への有効性及び安全性は確立していないため、本項目で設定した。なお、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「3. 臨床成績 (6) 治療的使用」の項の内容を熟知した上で選択すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<閉経後乳癌>

評価資料

試験の相	対象症例数	試験の主な目的	用量 ^{注1)}	実施地域
第Ⅰ相 (0062 試験)	ER 又は PgR 陽性の閉経後進行再発乳癌女性、20 例	HD レジメンを投与したときの忍容性を評価する	LD レジメン ^{注)} HD レジメン	日本
第Ⅱ相 (FINDER1)	内分泌療法既治療の ER 陽性の閉経後進行再発乳癌女性、143 例	右記の 3 種類のレジメンの日本人における薬物動態、有効性、忍容性を評価する	SD レジメン ^{注)} LD レジメン ^{注)} HD レジメン	日本
第Ⅱ相 (FINDER2)	内分泌療法既治療の ER 陽性の閉経後進行再発乳癌女性、144 例	右記の 3 種類のレジメンの外国人における薬物動態、有効性、忍容性を評価する	SD レジメン ^{注)} LD レジメン ^{注)} HD レジメン	EU カナダ 他
第Ⅲ相 (CONFIRM)	内分泌療法既治療の ER 陽性の閉経後進行再発乳癌女性、736 例	SD レジメンと HD レジメンの有効性・忍容性を比較する	SD レジメン ^{注)} HD レジメン	EU 米国 南米 他

参考資料(抜粋)

試験の相	対象症例数	試験の主な目的	用量及び対照薬 ^{注1)}	実施地域
第Ⅲ相 (0020 試験)	内分泌療法既治療の閉経後進行再発乳癌女性、541 例	125mg 及び SD レジメンとアナストロゾールの有効性・忍容性を比較する	125mg/月 ^{注)} SD レジメン ^{注)} アナストロゾール	英国 他
第Ⅲ相 (0021 試験)	内分泌療法既治療の閉経後進行再発乳癌女性、473 例	125mg 及び SD レジメンとアナストロゾールの有効性・忍容性を比較する	125mg/月 ^{注)} SD レジメン ^{注)} アナストロゾール	米国 他
第Ⅲ相 (0025 試験)	内分泌療法未治療の ER 又は PgR 陽性/不明の閉経後進行再発乳癌女性、587 例	SD レジメンとタモキシフェンの有効性・忍容性を比較する	SD レジメン ^{注)} タモキシフェン	英国 日本 他

注 1) 病勢進行まで投与

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2 筒) を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する

※ HD レジメン (投与): 500mg を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する (承認用法・用量)
LD レジメン (投与): 初回用量を 500mg とし、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに 250mg を筋肉内投与する
SD レジメン (投与): 250mg を 4 週ごとに筋肉内投与する

<乳癌>

評価資料: PALOMA-3 試験*

実施地域	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
国際共同	III	HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者	521 (日本人患者:35) ①347 ②174	本剤500mgを第1、15及び29日目、以降4週に1回筋肉内投与との併用で、①パルボシクリブ125mg又は②プラセボを1日1回で3週間経口投与後、1週間休薬	有効性 安全性

*ファイザー社が実施した臨床試験

評価資料: D3615C00001 (CAPItello-291) 試験

実施地域	相	対象患者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
国際共同	III	ER陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者	708 (日本人患者:78)	本剤500mgを第1、15及び29日目、以降4週に1回筋肉内投与との併用で、①カピバセルチブ400mg又は②プラセボを1日2回で4日間経口投与3日間休薬	有効性 安全性

(2) 臨床効果

1) 国内第 I 相試験 (0062試験)¹⁾

ER又はPgR陽性の閉経後進行・再発乳癌患者における第 I 相試験を実施した。10例に本剤のHDレジメンを投与し、RECIST基準を用いて有効性を評価した結果、奏効率30%、臨床的ベネフィット率(CBR)^{注)}60%であった。

注) CBR=(CR(完全奏効)例+PR(部分奏効)例+24週以上のSD(病勢安定)例)/(評価例数)×100

2) 第 II 相試験 (FINDER1及びFINDER2)²⁾³⁾

日本及び海外においてそれぞれ、内分泌療法後に進行又は再発した ER 陽性の閉経後進行・再発乳癌患者における第 II 相試験を実施した。有効性は RECIST 基準を用いて評価し、日本人(47例)と外国人(46例)の本剤の HD レジメンにおける結果はそれぞれ、奏効率(主要評価項目)は 10.6%、15.2%、CBRは 46.8%、47.8%、PFS^{注)}の中央値は共に 6.0ヵ月であった。

日本人の HD レジメン群で安全性評価対象症例 46 例中 29 例(63.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛 13 例(28.3%)、注射部位硬結 10 例(21.7%)及びほてり 7 例(15.2%)であった。

注) PFS: Progression-free survival(無増悪生存期間)、論文では PFS と同義で TTP(Time to progression: 無増悪期間)と表記されている

3) 海外第Ⅲ相試験 (CONFIRM)⁴⁾

海外において内分泌療法後に進行又は再発したER陽性の閉経後進行・再発乳癌患者における第Ⅲ相試験を実施した。有効性はRECIST基準を用いて評価した。本剤のHDレジメンにおけるPFS^{注1)} (362例、主要評価項目)の中央値は6.5ヵ月で、SDレジメン群^{注2)}の5.5ヵ月に対し有意に長かった。HDレジメン群における奏効率は13.8% (33/240例)*、CBRは45.6% (165/362例)であった(ハザード比0.80[95%信頼区間:0.68~0.94]、p=0.006)。

HDレジメン群で安全性評価対象症例361例中96例(26.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛27例(7.5%)、ほてり23例(6.4%)及び悪心20例(5.5%)であった。

注1) PFS: Progression-free survival (無増悪生存期間)、PFSと同義で添付文書において「増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間TTP (Time to progression: 無増悪期間)と表記されている

*測定可能病変のない患者を除く解析

注2) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

4) 国際共同第Ⅲ相試験 (FALCON)⁵⁾

内分泌療法未治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者を対象に、本剤500mg (HD投与)をアナストロゾール1mg/日と比較する第Ⅲ相試験を実施した(無作為化例数462例、日本人31例を含む)。その結果、主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤投与群16.6ヵ月、アナストロゾール投与群13.8ヵ月であり、アナストロゾール投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された(ハザード比0.797[95%信頼区間:0.637~0.999]、p=0.0486)。

本剤投与群228例中(日本人12例を含む)91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)及び疲労12例(5.3%)であった。(2016年4月11日カットオフ時点の集計)

5) 国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3)⁶⁾

内分泌療法既治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg (HD投与)とパルボシクリブ125mgとの併用を本剤500mg (HD投与)とプラセボとの併用と比較する第Ⅲ相試験が実施された(無作為化例数521例、日本人35例を含む)。閉経前乳癌患者にはゴセレリン酢酸塩が併用投与された。中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目であるPFSの顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤とパルボシクリブとの併用群9.2ヵ月、本剤とプラセボとの併用群3.8ヵ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とパルボシクリブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.422[95%信頼区間:0.318~0.560]、p<0.000001[片側])。本剤とパルボシクリブが併用投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)及び発疹40例(11.6%)等であった。(2016年2月26日カットオフ時点の集計)

6) 国際共同第Ⅲ相試験(CAPitello-291)⁷⁸⁾

AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とカピバセルチブ1回400mg(1日2回、4日間投与3日間休薬)との併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する無作為化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験が実施された(無作為化例数708例、日本人78例を含む)。閉経前乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つであるPIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陽性集団(289例、日本人38例を含む)における治験責任(分担)医師評価によるPFSの中央値は、本剤とカピバセルチブとの併用群7.3ヵ月、本剤とプラセボとの併用群3.1ヵ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とカピバセルチブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.50[95%信頼区間:0.38~0.65]、 $p<0.001$)。

本剤とカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中320例(90.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢240例(67.6%)、悪心100例(28.2%)、発疹63例(17.7%)、嘔吐57例(16.1%)及び疲労55例(15.5%)等であった。

<参考資料>フルベストラント250mg(SDレジメン)^{注)}における臨床成績

1) 海外第Ⅲ相試験(0020試験及び0021試験)⁹⁾

海外において内分泌療法(主にタモキシフェン)後に進行又は再発した閉経後進行・再発乳癌患者において、本剤125mg/月*及びSDレジメン^{注)}とアナストロゾール1mgを比較する2つの第Ⅲ相試験を実施した。有効性はUICC基準を用いて評価した。両試験の統合解析において、SDレジメン(428例)におけるPFS^{注1)}(主要評価項目)の中央値は5.5ヵ月、奏効率は19.2%、CBRは43.5%であった。

*最初の30例における予備解析の結果、中止された

注1)論文ではPFSと同義でTTPと表記されている

注)日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

2) 国際共同第Ⅲ相試験(0025試験)¹⁰⁾

日本及び海外において内分泌療法未治療の進行又は再発したER又はPgR陽性/不明の閉経後進行・再発乳癌患者において、本剤のSDレジメン^{注)}とタモキシフェン20mgを比較する第Ⅲ相試験を実施した。有効性はUICC基準を用いて評価した。本剤250mg(313例)におけるPFS^{注1)}(主要評価項目)の中央値は6.8ヵ月、奏効率は31.6%、CBRは54.3%であった。

注1)論文ではPFSと同義でTTPと表記されている

注)日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

※ HDレジメン(投与):500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する(承認用法・用量)

SDレジメン(投与):250mgを4週ごとに筋肉内投与する

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 国内第 I 相試験 (0062試験)¹⁾

ER又はPgR陽性の閉経後進行・再発乳癌患者20例における第 I 相試験を実施し、本剤のLDレジメン^{注)}、HDレジメンの忍容性を検討した。

本剤のLDレジメン、HDレジメンの忍容性は同様であった。投与量に依存して有害事象の発現が増加することはなく、HDレジメンで新規の特異的な有害事象はみられなかった。有害事象による治験中止は認められなかった。

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

※ HDレジメン(投与): 500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する(承認用法・用量)

LDレジメン(投与): 初回用量を500mgとし、2週後、4週後、その後4週ごとに250mgを筋肉内投与する

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

日本及び海外においてそれぞれ、内分泌療法後に進行又は再発した ER 陽性の閉経後進行・再発乳癌患者における第 II 相試験を実施した。

1) 国内第 II 相試験 (FINDER1)²⁾

内分泌療法後に進行又は再発したER陽性の日本人閉経後進行・再発乳癌患者143例を対象とした、多施設共同二重盲検比較試験において、本剤のSDレジメン^{注)}、LDレジメン^{注)}、HDレジメンの有効性及び安全性について検討した。いずれのレジメンも有効性、忍容性は同様であった。本剤のLDレジメン、HDレジメンは、AIを含む内分泌療法で進行又は再発した閉経後乳癌患者に有用である可能性が示唆された。

※ HDレジメン(投与): 500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する(承認用法・用量)

LDレジメン(投与): 初回用量を500mgとし、2週後、4週後、その後4週ごとに250mgを筋肉内投与する

SDレジメン(投与): 250mgを4週ごとに筋肉内投与する

項目	内容
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同第 II 相試験(日本、40 施設)
治験対象	ER 陽性の閉経後進行・再発乳癌患者 143 例 (内分泌療法による術後補助療法期間中に再発した患者、進行・再発乳癌に対する一次内分泌療法期間中に進行した患者、又は術後補助療法終了後 12 ヶ月以内に再発した患者)
主要選択基準	(1) 原発巣又は転移巣の腫瘍により組織学的又は細胞学的に乳癌であると確認されている。 (2) 原発巣又は転移巣の腫瘍組織のER陽性(ER+)であると確認されている患者。 (3) 内分泌療法が必要とされる以下の患者。 - 内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI)による術後補助療法期間中、又は術後補助療法終了後12ヵ月以内に再発した患者 - 内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI)による術後補助療法終了後12ヵ月以上経過後に再発し、その後の内分泌療法期間中に進行が認められた患者 - 進行乳癌患者に対する一次治療としての内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI投与)期間中に進行が認められた患者 (4) RECIST 規準に準じた測定可能病変を有する患者。 (5) 以下の基準のいずれか一つを満たす閉経後女性。 - 年齢60歳以上 - 両側卵巣摘出術を受けている - 年齢60歳未満で、子宮摘出術を受けておらず、かつ少なくとも一方の卵巣が残存している患者で、12ヵ月以上継続して月経がない ただし、化学療法による前治療を受けている場合、さらに以下のいずれかを満たす必要がある。 ・無作為割付けの12ヵ月以上前に治療が終了している

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> • 年齢45歳以上 また、LH-RHアナログの前治療を受けている場合、無作為割付けの4ヵ月以上前に治療が終了しており、かつFSH値及びエストラジオール値が閉経後の範囲にある(実施医療機関の基準値を用いる)。 子宮摘出術を受けており、かつ少なくとも一方の卵巣が残存している患者で、FSH値及びエストラジオール値が閉経後の範囲にある(実施医療機関の基準値を用いる) ただし、化学療法による前治療を受けている場合、さらに以下のいずれかを満たす必要がある。 • 無作為割付けの12ヵ月以上前に治療が終了している • 年齢45歳以上 また、LH-RHアナログの前治療を受けている場合、無作為割付けの4ヵ月以上前に治療が終了している。 <p>(6) WHOの Performance status(一般状態)が0、1又は2である患者。</p>
主要除外基準	<p>(1) 以下に定義した、生命を脅かすと考えられる内臓転移病巣がある患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 広範な肝転移 - 脳又は軟膜転移(程度、過去・現在を問わない) - 症候性リンパ管炎型肺転移 <p>ただし、肺実質への結節型転移は、乳癌による臨床的に重要な呼吸機能の障害がなければ登録してよい。</p> <p>(2) 進行・再発乳癌に対して内分泌療法以外の全身的な抗悪性腫瘍療法による2レジメン以上の治療歴を有する患者。</p> <p>(3) 進行・再発乳癌に対して2レジメン以上の内分泌療法歴(卵巣摘出術、卵巣切除、又はLH-RHアナログによる治療を除く)を有する患者。</p> <p>(4) 無作為割付け前4週間以内に広範な放射線療法(照射範囲が骨髄の30%以上、又は骨盤もしくは脊椎全体に及ぶ)の施行歴を有する患者、又は、無作為割付け前4週間以内に内分泌療法以外の全身的な抗悪性腫瘍療法による治療歴を有する患者、もしくは無作為割付け前12週間以内に放射性ストロンチウム(又はその他の放射線医薬品)による治療歴を有する患者。</p> <p>(5) 無作為割付け前3年以内に悪性腫瘍の既往のある、又は現在罹患している患者(乳癌、十分な治療を受けた子宮頸部上皮内癌、皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く)。</p>
方法	<p>病勢進行又は中止基準に該当するまで下記3レジメンの投与を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - フルベストラント SD レジメン - フルベストラント LD レジメン - フルベストラント HD レジメン(承認用法・用量)
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: 客観的奏効率(ORR) 副次的評価項目: 無増悪生存期間(PFS)、臨床的ベネフィット率(CBR)、奏効期間(DoR)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象及びその重症度、臨床検査(血液学的検査、生化学的検査)、バイタルサイン、心電図、身体所見</p>

項目	内容			
結果	有効性 各レジメンにおける抗腫瘍効果の要約を下表に示した。主要評価項目である客観的奏効率(ORR)、副次的評価項目である臨床的ベネフィット率(CBR)は、いずれのレジメンにおいても同様であった。 表 抗腫瘍効果			
		SDレジメン (n=45)	LDレジメン (n=51)	HDレジメン (n=47)
	客観的奏効率 ORR (CR+PR)	5例 (11.1%) [95%CI: 3.7-24.1]	9例 (17.6%) [95%CI: 8.4-30.9]	5例 (10.6%) [95%CI: 3.5-23.1]
	臨床的ベネフィット率 CBR (CR+PR+SD ≥ 24週)	19例 (42.2%) [95%CI: 27.7-57.8]	28例 (54.9%) [95%CI: 40.3-68.9]	22例 (46.8%) [95%CI: 32.1-61.9]
	完全奏効 (CR)	2例 (4.4%)	0例 (0%)	0例 (0%)
	部分奏効 (PR)	3例 (6.7%)	9例 (17.6%)	5例 (10.6%)
	安定 (SD) ≥ 24週	14例 (31.1%)	19例 (37.3%)	17例 (36.2%)
	安定 (SD) < 24週	9例 (20.0%)	5例 (9.8%)	10例 (21.3%)
	増悪 (PD)	17例 (37.8%)	17例 (33.3%)	14例 (29.8%)
	評価不能	0例 (0%)	1例 (2.0%)	1例 (2.1%)
無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、いずれのレジメンにおいても同様であった (SDレジメン群: 6.0ヵ月、LDレジメン群: 7.5ヵ月、HDレジメン群: 6.0ヵ月)。				
安全性 安全性評価対象142例中、137件 (96.5%)、合計765件の有害事象が報告された。有害事象の発現頻度は、各レジメンでほぼ同様で、有害事象の程度は軽-中等度が多かった。重篤な有害事象は8例 (5.6%)に認められ、3例 (2.1%)が有害事象により投与を中止した。 発現率が10%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、注射部位疼痛、ほてり、悪心、注射部位硬結、疲労、便秘及び頭痛であった。 HDレジメン群で安全性評価対象症例46例中29例 (63.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛13例 (28.3%)、注射部位硬結10例 (21.7%)及びほてり7例 (15.2%)であった。				

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

2) 海外第Ⅱ相試験 (FINDER2)³⁾

欧州・カナダなど8カ国において、内分泌療法後に進行又は再発したER陽性の閉経後進行・再発乳癌患者144例を対象に、国内第Ⅱ相試験と同様の試験デザインで、本剤の有効性及び安全性について検討した。SDレジメン^{注)}、LDレジメン^{注)}、HDレジメンいずれも有効性、忍容性は同様であり、国内第Ⅱ相試験と同様の結果が得られたことから、本剤の有効性及び安全性は人種の影響を受けないことが示唆された。

※ HDレジメン (投与): 500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する (承認用法・用量)

LDレジメン (投与): 初回用量を500mgとし、2週後、4週後、その後4週ごとに250mgを筋肉内投与する

SDレジメン (投与): 250mgを4週ごとに筋肉内投与する

項目	内容
試験デザイン	国内第Ⅱ相試験 (FINDER1)と同様 (8カ国、34施設)
治験対象	国内第Ⅱ相試験 (FINDER1)と同様 144例
主要選択基準 主要除外基準 方法 評価項目	国内第Ⅱ相試験 (FINDER1)と同様
結果	有効性 各レジメンにおける抗腫瘍効果の要約を下表に示した。主要評価項目である客観的奏効率(ORR)、副次的評価項目である臨床的ベネフィット率(CBR)は、いずれのレジメンにおいても同様であった。

表 抗腫瘍効果			
	SDレジメン(n=47)	LDレジメン(n=51)	HDレジメン(n=46)
客観的奏効率 ORR (CR+PR)	4例(8.5%) [95%CI:2.4-20.4]	3例(5.9%) [95%CI:1.2-16.2]	7例(15.2%) [95%CI:6.3-28.9]
臨床的ベネフィット率 CBR (CR+PR+SD \geq 24週)	15例(31.9%) [95%CI:19.1-47.1]	24例(47.1%) [95%CI:32.9-61.5]	22例(47.8%) [95%CI:32.9-63.1]
完全奏効(CR)	0例(0%)	0例(0%)	0例(0%)
部分奏効(PR)	4例(8.5%)	3例(5.9%)	7例(15.2%)
安定(SD) \geq 24週	11例(23.4%)	21例(41.2%)	15例(32.6%)
安定(SD) $<$ 24週	7例(14.9%)	5例(9.8%)	3例(6.5%)
増悪(PD)	24例(51.1%)	20例(39.2%)	19例(41.3%)
評価不能	1例(2.1%)	2例(3.9%)	2例(4.3%)

無増悪生存期間(PFS)中央値は、SDレジメンよりもLDレジメン、HDレジメンで長かった(SDレジメン群:3.1ヵ月、LDレジメン群:6.1ヵ月、HDレジメン群:6.0ヵ月)。

安全性
 安全性評価対象 143 例中、104 件(72.7%)、合計 663 件の有害事象が報告された。有害事象の発現頻度は各レジメンともほぼ同様であった。重篤な有害事象は 17 例(11.9%)に認められ、有害事象のため 6 例(4.2%)が投与を中止した。有害事象による死亡は 3 例(2.1%、各レジメン 1 例ずつ)報告され、SDレジメンの 1 例(肺塞栓症)は本剤との因果関係ありと判断された。
 発現率が10%以上であった有害事象は、背部痛、関節痛、疲労、注射部位疼痛、悪心、呼吸困難、咳嗽、ホットフラッシュであった。

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①海外第Ⅲ相試験(CONFIRM)⁴⁾

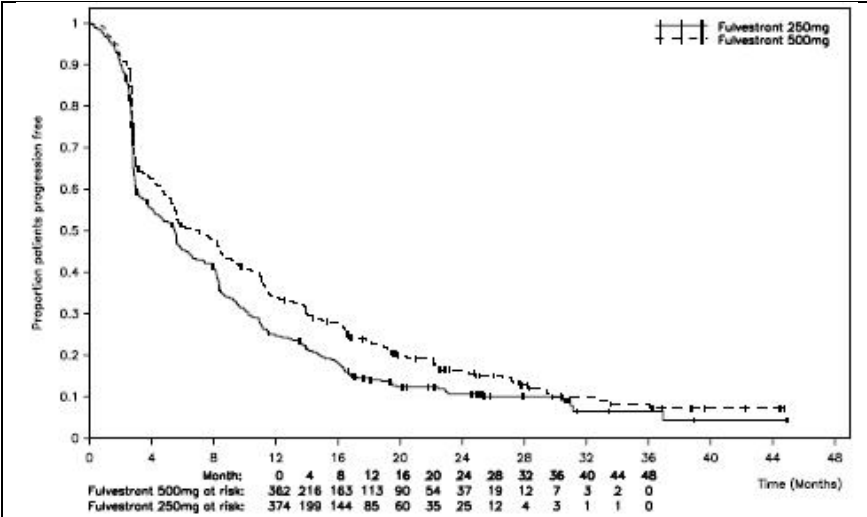
欧州・米国など17ヵ国において、内分泌療法後に進行又は再発したER陽性の閉経後進行・再発乳癌患者736例を対象に、本剤のSDレジメン^{注)}、HDレジメンの有効性及び安全性について検討した。PFSはSDレジメンに比べHDレジメンで長く、忍容性は同様であったことから、本剤のHDレジメンの有用性はSDレジメンに優ると考えられた。

※ HDレジメン(投与): 500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する(承認用法・用量)

SDレジメン(投与): 250mgを4週ごとに筋肉内投与する

項目	内容
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同第Ⅲ相試験(17ヵ国、128施設)
治験対象	ER陽性であることが組織学的又は細胞学的に確認され、内分泌療法後に進行又は再発した閉経後乳癌患者 736例
主要選択基準	(1) 組織学的又は細胞学的に乳癌であると確認されている。 (2) 原発巣又は転移巣の腫瘍組織のER陽性(ER+)であると確認されている患者。 (3) 内分泌療法が必要とされる以下の患者。 - 内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI)による術後補助療法期間中、又は術後補助療法終了後12ヵ月以内に再発した患者 - 内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI)による術後補助療法終了後12ヵ月以上経過後に再発し、その後の内分泌療法期間中に進行が認められた患者 - 進行乳癌患者に対する一次治療としての内分泌療法(タモキシフェン、トレミフェン、又はアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンなどのAI投与)期間中に進行が認められた患者

項目	内容
主要選択基準 (続き)	<p>(4) 以下の基準のいずれか1つを満たす患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> -RECIST規準に準じた測定可能病変を有する患者 -RECIST規準に準じた測定可能病変がない場合、骨病変(溶骨性病変又は溶骨／造骨性混合病変)を有する患者 <p>(5) 以下の基準のいずれか一つを満たす閉経後女性。</p> <ul style="list-style-type: none"> -年齢60歳以上 -両側卵巣摘出術を受けている -年齢45歳以上で、子宮摘出術を受けておらず、12ヵ月以上継続して月経がない -FSH及びエストラジオール値が閉経後の範囲にある(実施医療機関での基準値を用いる) -LH-RHアナログの前治療を受けている場合、登録から4ヵ月を超える前に治療は終了しており、かつ月経が再開しておらず、FSH値及びエストラジオール値が実施医療機関の基準値により閉経後の範囲にある <p>(6) WHOの Performance status(一般状態)が0、1又は2である患者。</p>
主要除外基準	<p>(1) 以下に定義した、生命を脅かすと考えられる内臓転移病巣がある患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> -広範な肝転移 -脳又は軟膜転移(程度、過去・現在を問わない) -症候性リンパ管炎型肺転移 <p>ただし、肺実質への結節型転移は、乳癌による臨床的に重要な呼吸機能の障害がなければ登録してよい。</p> <p>(2) 進行・再発乳癌に対して内分泌療法以外の全身的な抗悪性腫瘍療法による2レジメン以上の治療歴を有する患者。</p> <p>(3) 進行・再発乳癌に対して2レジメン以上の内分泌療法歴を有する患者。</p> <p>(4) 無作為割付け前4週間以内に広範な放射線療法(照射範囲が骨髄の30%以上、又は骨盤もしくは脊椎全体に及ぶ)の施行歴を有する患者、又は、スクリーニング前4週間以内に内分泌療法以外の全身的な抗悪性腫瘍療法による治療歴を有する患者、もしくは無作為割付け前12週間以内に放射性ストロンチウム(又はその他の放射線医薬品)による治療歴を有する患者。</p> <p>(5) 無作為割付け前3年以内に悪性腫瘍の既往のある、又は現在罹患している患者(乳癌、十分な治療を受けた子宮頸部上皮内癌、皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く)。</p>
方法	<p>病勢進行又は中止基準に該当するまで下記2レジメンの投与を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> -フルベストラント SD レジメン -フルベストラント HD レジメン(承認用法・用量)
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS) 副次的評価項目:客観的奏効率(ORR)、臨床的ベネフィット率(CBR)、奏効期間(DoR)、臨床的ベネフィット期間(DoCB)、生存期間(OS)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図</p>

項目	内容																											
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier プロットを下図に示した。PFS 中央値は SD レジメンに比べ HD レジメンで有意に長いことが示された (SD レジメン群: 5.5 ヶ月、HD レジメン群: 6.5 ヶ月、ハザード比 0.80 [95%信頼区間: 0.68~0.94]、$p=0.006$)。</p> <p>図 無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier プロット</p>  <p>抗腫瘍効果の要約を下表に示した。副次的評価項目である客観的奏効率 (ORR)、臨床的ベネフィット率 (CBR) は両レジメンで同様であったが、CBR は、HD レジメンで高い傾向 (オッズ比 1.28 [95%信頼区間: 0.95~1.71]、$p=0.100$) が示された。</p> <p>表 抗腫瘍効果</p> <table border="1" data-bbox="414 1120 1173 1478"> <thead> <tr> <th></th> <th>HD レジメン (n=362)</th> <th>SD レジメン (n=374)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>客観的奏効率※ ORR (CR+PR)</td> <td>33 例 (9.1%)</td> <td>38 例 (10.2%)</td> </tr> <tr> <td>臨床的ベネフィット率 CBR (CR+PR+SD\geq24 週)</td> <td>165 例 (45.6%)</td> <td>148 例 (39.6%)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効 (CR)</td> <td>4 例 (1.1%)</td> <td>1 例 (0.3%)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効 (PR)</td> <td>29 例 (8%)</td> <td>37 例 (9.9%)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD) \geq24 週</td> <td>132 例 (36.5%)</td> <td>110 例 (29.4%)</td> </tr> <tr> <td>安定 (SD) <24 週</td> <td>47 例 (13%)</td> <td>52 例 (13.9%)</td> </tr> <tr> <td>増悪 (PD)</td> <td>140 例 (38.7%)</td> <td>167 例 (44.7%)</td> </tr> <tr> <td>評価不能</td> <td>10 例 (2.8%)</td> <td>7 例 (1.9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※測定可能病変を有する症例における ORR は、HD レジメン群 33/240 例 (13.8%)、SD レジメン群 38/261 例 (14.6%) であった。</p> <p>安全性</p> <p>安全性評価対象 735 例中、483 例 (65.7%)、合計 2443 件の有害事象が報告され、197 例 (26.8%) は薬剤との関連があると判断された。有害事象、副作用の発現状況は両群でほぼ同様であった。重篤な有害事象は 54 例 (7.3%) に認められ、うち 11 例 (2.3%) が死亡した。</p> <p>HD レジメン群で安全性評価対象症例 361 例中 96 例 (26.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛 27 例 (7.5%)、ほてり 23 例 (6.4%) 及び悪心 20 例 (5.5%) であった。</p>		HD レジメン (n=362)	SD レジメン (n=374)	客観的奏効率※ ORR (CR+PR)	33 例 (9.1%)	38 例 (10.2%)	臨床的ベネフィット率 CBR (CR+PR+SD \geq 24 週)	165 例 (45.6%)	148 例 (39.6%)	完全奏効 (CR)	4 例 (1.1%)	1 例 (0.3%)	部分奏効 (PR)	29 例 (8%)	37 例 (9.9%)	安定 (SD) \geq 24 週	132 例 (36.5%)	110 例 (29.4%)	安定 (SD) <24 週	47 例 (13%)	52 例 (13.9%)	増悪 (PD)	140 例 (38.7%)	167 例 (44.7%)	評価不能	10 例 (2.8%)	7 例 (1.9%)
	HD レジメン (n=362)	SD レジメン (n=374)																										
客観的奏効率※ ORR (CR+PR)	33 例 (9.1%)	38 例 (10.2%)																										
臨床的ベネフィット率 CBR (CR+PR+SD \geq 24 週)	165 例 (45.6%)	148 例 (39.6%)																										
完全奏効 (CR)	4 例 (1.1%)	1 例 (0.3%)																										
部分奏効 (PR)	29 例 (8%)	37 例 (9.9%)																										
安定 (SD) \geq 24 週	132 例 (36.5%)	110 例 (29.4%)																										
安定 (SD) <24 週	47 例 (13%)	52 例 (13.9%)																										
増悪 (PD)	140 例 (38.7%)	167 例 (44.7%)																										
評価不能	10 例 (2.8%)	7 例 (1.9%)																										

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2 筒) を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する

2) 比較試験

前項「(5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験」、後述「(6) 治療的使用 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験」の項を参照

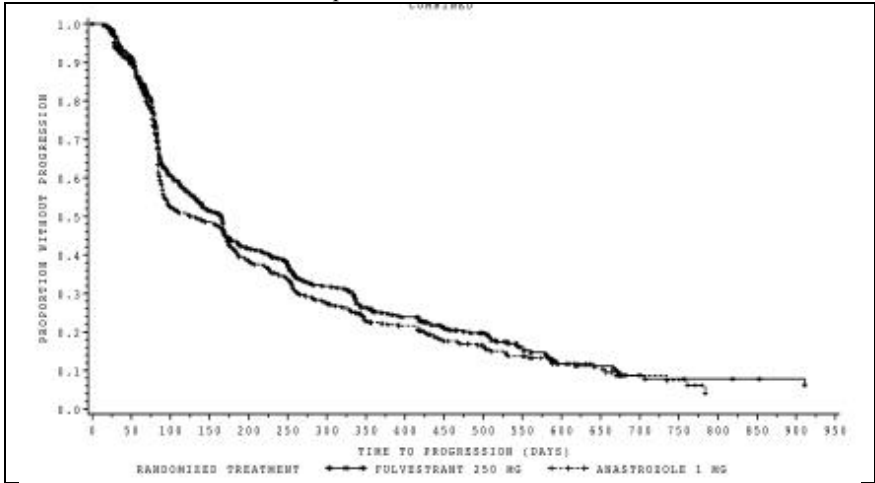
<参考資料>フルベストラント250mg (SDレジメン)^{注)}における臨床効果

1) 海外第Ⅲ相試験(0020試験及び0021試験)⁹⁾

英国・米国等において、内分泌療法(主にタモキシフェン)後に進行又は再発した閉経後進行・再発乳癌患者を対象として、本剤の 125mg/月^{注)}及び SD レジメン^{注)}とアナストロゾールの有効性及び安全性を比較した。SDレジメンとアナストロゾールの PFS は同様に、忍容性も同様であったことから、本剤の SD レジメンはアナストロゾールと少なくとも同様の有用性を示すことが示唆された。

※SDレジメン(投与):250mg を4週ごとに筋肉内投与する

項目	内容
試験デザイン	0020試験:無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設共同第Ⅲ相試験(英国等、83施設) 0021試験:無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同第Ⅲ相試験(米国等、83施設)
治験対象	先行する内分泌療法中に再発又は進行した閉経後乳癌患者 1014 例
主要選択基準	(1) 乳癌が組織学的又は細胞学的に確認されている。 (2) 治癒治療できないと考えられる疾患の再発又は進行の客観的証拠がある。 -局所進行乳癌は治癒治療できないと考えられた場合は組入れることができる (3) 以下のいずれかで定義される閉経後女性: (i) 60歳以上 (ii) 45歳以上で12ヵ月を超えて月経がなく、子宮摘出術を受けていない (iii) 卵胞刺激ホルモン(FSH)値が閉経後の範囲内にある(iv) 両側卵巣摘出術を受けている (4) 抗エストロゲン剤(又は黄体ホルモン剤、0021試験のみ)による術後補助内分泌療法中に再発したため、又は進行乳癌の一次治療としての抗エストロゲン剤又は黄体ホルモン剤による治療後に病勢進行したための二次内分泌療法として、乳癌に対し2つ以上の先行する内分泌治療を受けていない患者。 (5) 以下に定義されるホルモン感受性の証拠がある: (i) 再発までに最低12ヵ月の術後補助内分泌療法を受けている (ii) 進行乳癌において、病勢進行までに最低3ヵ月間、内分泌療法による腫瘍の退縮又は進行停止が認められた (iii) ER陽性(ER+)又はPgR受容体陽性(PgR+) (6) 計測可能又は評価可能(計測不能)な病変が1つ以上存在する。 (7) WHOのPerformance status(一般状態)が0、1又は2である患者。
主要除外基準	(1) 以下に定義した、生命を脅かすと考えられる内臓転移病巣がある患者。 -広範な肝転移 -脳又は軟膜転移(程度、過去・現在を問わない) -症候性リンパ管炎型肺転移 ただし、肺実質への結節型転移は、乳癌による臨床的に重要な呼吸機能の障害がなければ登録してよい。 (2) 以下の治療歴を有する患者: -フルベストラント又はAIの投与歴 -進行・再発乳癌に対して2レジメン以上の内分泌療法(卵巣摘出術、卵巣照射又はLH-RHアナログ治療を除く)歴 -無作為割付け前3ヵ月以内のLH-RHアナログの投与歴 -スクリーニング検査実施前4~6週間以内の化学療法歴 -無作為割付け前3ヵ月以内に放射線療法歴 -無作為割付け前4週間以内のエストロゲン補充療法又は他の治験薬の投与歴 (3) 過去3年以内の全身性悪性腫瘍の既往のある患者(乳癌、十分な治療を受けた子宮頸部上皮内癌又は皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌を除く)。

方法	<p>病勢進行又は投与中止を必要とするその他の事象が発現するまで下記レジメンの投与を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> -フルベストラント125mg/月 -フルベストラントSDレジメン -アナストロゾール(1mg、1日1回、経口投与) <p>注1)0021試験は二重盲検のためそれぞれプラセボを追加投与した。 注2)SDレジメンは0020試験では250mg/5mLを1筒、0021試験では125mg/2.5mLを2筒投与した。</p>																														
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS) 副次的評価項目:客観的奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、治療成功期間(TTF)、生存期間(OS)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、死亡、有害事象による中止、臨床検査データ(血液学的検査、血液生化学検査及び内分泌)、体重、血圧、心拍数、心電図</p>																														
結果	<p>フルベストラント 125mg 群(163 例)は最初の 30 例の予備解析において有効性が示されず、治験実施計画書に基づき中止した。このため、有効性、安全性の比較は 125mg 群を除く 851 例で実施した。</p> <p><u>有効性</u> 両試験を統合解析し、主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の Kaplan-Meier プロットを下図に示した。PFS 中央値はアナストロゾール群(423 例)に比べ SD レジメン群(428 例)で 40 日長かったが、統計学的有意差はなかった(SD レジメン群:5.5 ヶ月、アナストロゾール群:4.1 ヶ月、ハザード比 0.95 [95.14%信頼区間:0.82~1.10]、p=0.4767)。</p> <p>図 無増悪生存期間(PFS)の Kaplan-Meier プロット</p>  <p>抗腫瘍効果の要約を下表に示した。副次的評価項目である客観的奏効率(ORR)は両レジメンで同様であった(オッズ比 1.21 [95.14%信頼区間:0.84~1.74]、奏効率の差 2.75% [95.14%信頼区間:-2.27%~9.05%]、p=0.3070)。</p> <p>表 抗腫瘍効果</p> <table border="1" data-bbox="411 1529 1289 1917"> <thead> <tr> <th></th> <th>SDレジメン(n=428)</th> <th>アナストロゾール(n=423)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>客観的奏効率 ORR(CR+PR)</td> <td>82 例(19.2%)</td> <td>70 例(16.5%)</td> </tr> <tr> <td>臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD ≥ 24 週)</td> <td>186 例(43.5%)</td> <td>173 例(40.9%)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効(CR)</td> <td>20 例(4.7%)</td> <td>11 例(2.6%)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)</td> <td>62 例(14.5%)</td> <td>59 例(13.9%)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD) ≥ 24 週</td> <td>104 例(24.3%)</td> <td>103 例(24.3%)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD) < 24 週</td> <td>6 例(1.4%)</td> <td>4 例(0.9%)</td> </tr> <tr> <td>増悪(PD)</td> <td>215 例(50.2%)</td> <td>221 例(52.2%)</td> </tr> <tr> <td>不変(NC)</td> <td>21 例(4.9%)</td> <td>25 例(5.9%)</td> </tr> <tr> <td>奏効期間(DoR)</td> <td>16.7 ヶ月(84 例)</td> <td>13.7 ヶ月(73 例)</td> </tr> </tbody> </table>		SDレジメン(n=428)	アナストロゾール(n=423)	客観的奏効率 ORR(CR+PR)	82 例(19.2%)	70 例(16.5%)	臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD ≥ 24 週)	186 例(43.5%)	173 例(40.9%)	完全奏効(CR)	20 例(4.7%)	11 例(2.6%)	部分奏効(PR)	62 例(14.5%)	59 例(13.9%)	安定(SD) ≥ 24 週	104 例(24.3%)	103 例(24.3%)	安定(SD) < 24 週	6 例(1.4%)	4 例(0.9%)	増悪(PD)	215 例(50.2%)	221 例(52.2%)	不変(NC)	21 例(4.9%)	25 例(5.9%)	奏効期間(DoR)	16.7 ヶ月(84 例)	13.7 ヶ月(73 例)
	SDレジメン(n=428)	アナストロゾール(n=423)																													
客観的奏効率 ORR(CR+PR)	82 例(19.2%)	70 例(16.5%)																													
臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD ≥ 24 週)	186 例(43.5%)	173 例(40.9%)																													
完全奏効(CR)	20 例(4.7%)	11 例(2.6%)																													
部分奏効(PR)	62 例(14.5%)	59 例(13.9%)																													
安定(SD) ≥ 24 週	104 例(24.3%)	103 例(24.3%)																													
安定(SD) < 24 週	6 例(1.4%)	4 例(0.9%)																													
増悪(PD)	215 例(50.2%)	221 例(52.2%)																													
不変(NC)	21 例(4.9%)	25 例(5.9%)																													
奏効期間(DoR)	16.7 ヶ月(84 例)	13.7 ヶ月(73 例)																													

結果	<p><u>安全性</u></p> <p>安全性評価対象 846 例(各 423 例)中、SDレジメン群で 385 例(91.0%)、アナストロゾール群で 380 例(89.8%)に有害事象が報告され、それぞれ 199 例(47.0%)、172 例(40.7%)は薬剤との関連があると判断された。SDレジメン群における主な副作用は、血管拡張、嘔気、注射部位疼痛及び無力症で、アナストロゾール群では血管拡張、嘔気、無力症、注射部位疼痛及び頭痛であった。重篤な副作用発現例数は各 6 例(1.4%)で、副作用による死亡はアナストロゾール群で 1 例(0.2%)報告された。</p>
----	--

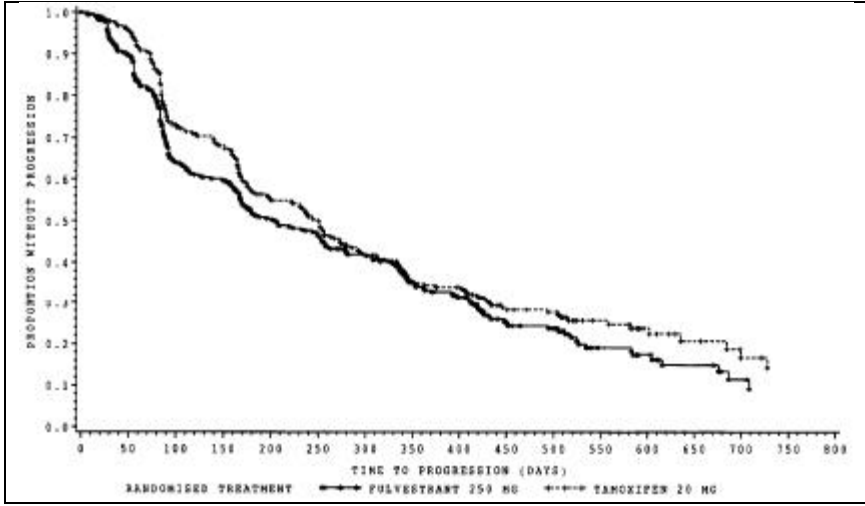
注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

2) 国際共同第Ⅲ相試験(0025試験)¹⁰⁾

日本及び英国等において、内分泌療法未治療の進行又は再発したER又はPgR陽性/不明の閉経後進行・再発乳癌患者を対象に、本剤のSDレジメン^{注)}とタモキシフェンの有効性及び安全性を比較した。SDレジメンとタモキシフェンのPFSは同様に、SDレジメンのタモキシフェンに対する優位性及び非劣性は示されなかった。忍容性は同様であった。有効性の解析から、本剤の血中濃度を早期に上昇させることにより高い有効性が得られる可能性が示唆された。

※ SDレジメン(投与): 250mgを4週ごとに筋肉内投与する

項目	内容
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、多国間・多施設共同第Ⅲ相試験(日本・英国等、171施設)
試験対象	進行・再発乳癌に対する内分泌又は化学療法による治療歴がなく、ER陽性(ER+)、PgR陽性(PgR+)、又は受容体状況不明である閉経後患者 587例 注) 術後補助療法としての内分泌療法を終了後12ヵ月を過ぎて再発した場合は組み入れ可とした。
主要選択基準	<p>(1) 組織学的又は細胞学的に乳癌であると確認されている。</p> <p>(2) 治癒治療できないと考えられる疾患の再発又は進行の客観的証拠がある。 - 局所進行乳癌は治癒治療できないと考えられた場合は組入れることができる</p> <p>(3) ER+又はPgR+、あるいはER又はPgRが不明である。</p> <p>(4) 計測可能又は評価可能(計測不能)な病変が1つ以上存在する。</p> <p>(5) 以下の基準のいずれか一つを満たす閉経後女性: - 年齢60歳以上 - 両側卵巣摘出術を受けている - 年齢45歳以上で、子宮摘出術を受けておらず、12ヵ月以上継続して月経がない - FSH値が閉経後の範囲にある(実施医療機関での基準値を用いる)</p> <p>(6) WHOの Performance status(一般状態)が0、1又は2である患者。</p>
主要除外基準	<p>(1) 以下に定義した、生命を脅かすと考えられる内臓転移病巣がある患者。 - 広範な肝転移 - 脳又は軟膜転移(程度、過去・現在を問わない) - 症候性リンパ管炎型肺転移 ただし、肺実質への結節型転移は、乳癌による臨床的に重要な呼吸機能の障害がなければ登録してよい。</p> <p>(2) フルベストラント投与歴のある患者。</p> <p>(3) 12ヵ月以上前に中止された術後補助療法としてのタモキシフェン投与以外に乳癌に対する内分泌療法歴のある患者。</p> <p>(4) 進行再発乳癌に対する全身化学療法歴のある患者(無作為割付け前4週間以前に全身補助化学療法を受けた患者は可、nitrosourea系又はマイトマイシンCは6週間以内)。</p> <p>(5) 無作為割付け前3年以内に悪性腫瘍の既往のある患者。(乳癌、十分な治療を受けた子宮頸部上皮内癌、皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く)</p> <p>(6) 無作為割付け前4ヵ月以内にLH-RHアナログの投与を受けた患者。</p>
方法	<p>病勢進行又は中止基準に該当するまで下記2レジメンの投与を継続した。</p> <p>- フルベストラント SDレジメン - タモキシフェン(20mg、1日1回、経口投与)</p> <p>注) 二重盲検のため、それぞれプラセボを追加投与した。</p>

<p>評価項目</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:無増悪生存期間(PFS) 副次的評価項目:客観的奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、治療成功期間(TTF)、生存期間(OS)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、体重、血圧、心拍数、心電図</p>																											
<p>結果</p>	<p><u>有効性</u> 主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meierプロットを下図に示した。PFS中央値はSDレジメン(313例)よりタモキシフェン(274例)の方が46日長かったが、統計学的有意差はなかった(SDレジメン群:6.8ヵ月、タモキシフェン群:8.3ヵ月、ハザード比1.18[95%信頼区間:0.98-1.44]、$p=0.0876$)。 なお、ホルモン受容体陽性例のみの解析では、PFS中央値はSDレジメン(247例)とタモキシフェン(212例)で同様であった(SDレジメン群:8.2ヵ月、タモキシフェン群:8.3ヵ月、ハザード比1.10[95%信頼区間:0.89~1.36]、$p=0.39$)。 図 無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meierプロット</p>  <p>抗腫瘍効果の要約を下表に示した。副次的評価項目である客観的奏効率(ORR)は両レジメンで同様であった(オッズ比0.87[95%信頼区間:0.61~1.24]、奏効率の差-2.98%[95%信頼区間:-9.99%~5.03%]、$p=0.4508$)。</p> <p>表 抗腫瘍効果</p> <table border="1" data-bbox="411 1357 1268 1715"> <thead> <tr> <th></th> <th>SDレジメン(n=313)</th> <th>タモキシフェン(n=274)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>客観的奏効率 ORR(CR+PR)</td> <td>99例(31.6%)</td> <td>93例(33.9%)</td> </tr> <tr> <td>臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD\geq24週)</td> <td>170例(54.3%)</td> <td>170例(62.0%)</td> </tr> <tr> <td>完全奏効(CR)</td> <td>30例(9.6%)</td> <td>19例(6.9%)</td> </tr> <tr> <td>部分奏効(PR)</td> <td>69例(22.0%)</td> <td>74例(27.0%)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD)\geq24週</td> <td>71例(22.7%)</td> <td>77例(28.1%)</td> </tr> <tr> <td>安定(SD)<24週</td> <td>4例(1.3%)</td> <td>1例(0.4%)</td> </tr> <tr> <td>増悪(PD)</td> <td>131例(41.9%)</td> <td>98例(35.8%)</td> </tr> <tr> <td>不変(NC)</td> <td>8例(2.6%)</td> <td>5例(1.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>安全性</u> 安全性評価対象581例(SDレジメン群:310例、タモキシフェン群:271例)中、SDレジメン群で269例(86.8%)、タモキシフェン群で239例(88.2%)に有害事象が報告され、それぞれ129例(41.6%)、139例(51.3%)は薬剤との関連があると判断された。主な副作用は、血管拡張、注射部位疼痛、悪心及び頭痛で、血管拡張及び悪心はタモキシフェン群の方が多かった。重篤な副作用発現例数は各6例(SDレジメン群:1.9%、タモキシフェン群:2.2%)で、副作用による死亡はSDレジメン群で1例(0.3%)報告された。</p>		SDレジメン(n=313)	タモキシフェン(n=274)	客観的奏効率 ORR(CR+PR)	99例(31.6%)	93例(33.9%)	臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD \geq 24週)	170例(54.3%)	170例(62.0%)	完全奏効(CR)	30例(9.6%)	19例(6.9%)	部分奏効(PR)	69例(22.0%)	74例(27.0%)	安定(SD) \geq 24週	71例(22.7%)	77例(28.1%)	安定(SD)<24週	4例(1.3%)	1例(0.4%)	増悪(PD)	131例(41.9%)	98例(35.8%)	不変(NC)	8例(2.6%)	5例(1.8%)
	SDレジメン(n=313)	タモキシフェン(n=274)																										
客観的奏効率 ORR(CR+PR)	99例(31.6%)	93例(33.9%)																										
臨床的ベネフィット率 CBR(CR+PR+SD \geq 24週)	170例(54.3%)	170例(62.0%)																										
完全奏効(CR)	30例(9.6%)	19例(6.9%)																										
部分奏効(PR)	69例(22.0%)	74例(27.0%)																										
安定(SD) \geq 24週	71例(22.7%)	77例(28.1%)																										
安定(SD)<24週	4例(1.3%)	1例(0.4%)																										
増悪(PD)	131例(41.9%)	98例(35.8%)																										
不変(NC)	8例(2.6%)	5例(1.8%)																										

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

3) 安全性試験

該当資料なし。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

① 特定使用成績調査¹⁾

本剤を初めて投与した閉経後乳癌患者を対象として、1年間の観察期間で本剤投与時の対象患者の背景、観察期間中の本剤の投与状況、効果判定、有害事象、重点調査事項について調査した。本剤の副作用発現率は13.1% (74/566例) であり、主なものは注射部位関連副作用であった。有害事象による本剤の投与中止は全体の1.2%であった。

	n	%		n	%
安全性解析対象例数	566				
副作用等の発現症例数	74	13.1%			
副作用等の発現件数	125				
副作用等の種類	n	%	副作用等の種類	n	%
血液およびリンパ系障害	2	0.4%	筋骨格系および結合組織障害	8	1.4%
貧血	1	0.2%	関節痛	1	0.2%
好中球減少症	1	0.2%	背部痛	2	0.4%
代謝および栄養障害	2	0.4%	筋痙縮	2	0.4%
食欲減退	2	0.4%	筋力低下	1	0.2%
神経系障害	6	1.1%	筋骨格痛	1	0.2%
浮動性めまい	1	0.2%	筋肉痛	1	0.2%
味覚異常	1	0.2%	一般・全身障害及び投与部位の状態	56	9.9%
頭痛	4	0.7%	適用部位そう痒感	1	0.2%
感覚鈍麻	2	0.4%	疲労	1	0.2%
心臓障害	1	0.2%	インフルエンザ様疾患	1	0.2%
不整脈	1	0.2%	注射部位内出血	1	0.2%
心肺停止	1	0.2%	注射部位紅斑	6	1.1%
血管障害	2	0.4%	注射部位硬結	23	4.1%
リンパ浮腫	1	0.2%	注射部位疼痛	29	5.1%
ほてり	1	0.2%	注射部位そう痒感	4	0.7%
胃腸障害	4	0.7%	注射部位発疹	1	0.2%
出血性胃潰瘍	1	0.2%	注射部位反応	1	0.2%
悪心	3	0.5%	注射部位潰瘍	1	0.2%
嘔吐	1	0.2%	倦怠感	3	0.5%
肝胆道系障害	8	1.4%	疼痛	1	0.2%
肝機能異常	8	1.4%	注射部位知覚不全	1	0.2%
皮膚および皮下組織障害	5	0.9%	注射部位知覚低下	1	0.2%
多汗症	1	0.2%	臨床検査	6	1.1%
発疹	3	0.5%	ALT 増加	1	0.2%
蕁麻疹	1	0.2%	AST 増加	5	0.9%
			γ-GTP 増加	2	0.4%

② 国際共同第Ⅲ相試験(FALCON)⁵⁾

日本を含む20カ国において、内分泌療法未治療のHR陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者462例(日本人31例を含む)を対象に、本剤500mg(HD投与)とアナストロゾール1mg/日の有効性及び安全性について検討した。主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤投与群16.6ヵ月、アナストロゾール投与群13.8ヵ月であり、アナストロゾール投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された(ハザード比0.797[95%信頼区間:0.637~0.999]、 $p=0.0486$)。

本剤投与群228例中(日本人12例を含む)91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)及び疲労12例(5.3%)であった。(2016年4月11日カットオフ時点の集計)

項目	内容
試験デザイン	無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相試験(20カ国、113施設)
治験対象	内分泌療法未治療のHR陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者462例(日本人31例を含む)
主要選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 組織学的に確定された乳癌 実施医療機関ごとの検査機関による評価に基づき、原発巣又は転移巣の腫瘍組織においてHR陽性(ER+ve及び/又はPgR+ve)と診断された 以下のいずれかに該当する <ul style="list-style-type: none"> 根治を目的とした手術又は放射線療法が適用とされない局所進行性疾患。1st lineの細胞障害性化学療法を受けた後も、根治を目的とした治療法が適用とされないままである。 転移性疾患 被験者が乳癌の前治療として1st lineの細胞障害性化学療法を受けた場合、登録前に増悪を示していなければならない。 ベースライン時に、正確に評価可能、かつCT/MRIスキャン又は単純X線による反復評価に適している病変(測定可能及び/又は測定不能)を1つ以上有する 以下のいずれかに定義される閉経後女性 <ul style="list-style-type: none"> 両側卵巣摘出術の既往 60歳以上 60歳未満で化学療法、タモキシフェン、トレミフェン、卵巣抑制がないにもかかわらず12ヵ月以上にわたって無月経であり、卵巣刺激ホルモンとエストラジオールが閉経後の範囲にある WHOのPerformance status 0、1、又は2
主要除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 生命を脅かす内臓への転移(広範囲の肝転移と定義)、又は程度を問わない脳又は軟膜への転移(過去、現在を問わず)、又は症候性の肺リンパ管浸潤。肺実質への転移がある被験者は、呼吸機能が著しく障害されていないならば、治験責任医師あるいは治験分担医師の判断により、組入れ可とする。 1st lineの細胞障害性化学療法を除く乳癌に対する全身療法歴を有する(無作為割付けの28日以前に化学療法を終了していなければならない) 無作為割付け前28日以内に完了していない放射線療法(無作為割付け前までに完了する骨痛コントロールを目的とした放射線療法を除く) ハーセプチン投与に適応を有する(HER2過剰発現又は遺伝子増幅、すなわち、必要に応じて、免疫組織化学[IHC]3+ve又は蛍光in situハイブリダイゼーション[FISH]+ve) 乳癌に対する未承認薬又は治験薬を用いた前治療 抗癌剤治療の併用(ビスホスホネートを除く) 乳癌に対するホルモン療法歴を有する 全身ホルモン補充療法を用いた治療歴を有する
方法	フルベストラント 500mg(又はそのプラセボ)は、投与を中止するまで、Day 0、Day 14(±3)、Day 28(±3)、及びそれ以降は28日(±3)ごとの来院時に2筒の5mL筋注液を左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与した。アナストロゾール(又はそのプラセボ)は、Day 0の無作為割付けから投与中止まで1mg/日の用量で1日1錠経口投与した。

項目	内容																																																																																																	
評価項目	<p>【主要評価項目】 PFS (RECIST v1.1 評価による病勢進行、又は病勢悪化による手術/放射線療法、又は死亡)</p> <p>【副次評価項目】 客観的奏効率(ORR)、奏効期間(DoR)、期待奏効期間(EDoR)*、臨床的ベネフィット率(CBR)、臨床的ベネフィットの期間(DoCB)、期待臨床的ベネフィットの期間(EDoCB)*、全生存期間(OS)、HRQoL、安全性 *治療群間のバイアスを除外するため、治療に反応した患者だけでなく、無作為割付された全患者における期間を算出</p>																																																																																																	
結果	<p>有効性</p> <p>【主要評価項目】 PFS(中央値)は本剤群:16.6ヵ月(95%信頼区間:13.83-20.99)で、アナストロゾール群:13.8ヵ月(95%信頼区間:11.99-16.59)に対して統計学的に有意に改善した。(HR:0.797[95%信頼区間:0.637-0.999]、p=0.0486)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th colspan="11">Number of patients at risk:</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FUL500</td> <td>230</td> <td>187</td> <td>171</td> <td>150</td> <td>124</td> <td>110</td> <td>96</td> <td>81</td> <td>63</td> <td>44</td> <td>24</td> <td>11</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ANAS1</td> <td>232</td> <td>194</td> <td>162</td> <td>139</td> <td>120</td> <td>102</td> <td>84</td> <td>60</td> <td>45</td> <td>31</td> <td>22</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群</th> <th>アナストロゾール群</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>46% (89/193 例)</td> <td>45% (88/196 例)</td> <td>オッズ比(95%CI) 1.07(0.72-1.61)p=0.729</td> </tr> <tr> <td>DoR(中央値)</td> <td>20.0ヵ月 (95%CI:15.90-27.63)</td> <td>13.2ヵ月 (95%CI:10.64-16.72)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>EDoR</td> <td>11.4ヵ月</td> <td>7.5ヵ月</td> <td>EDoR 比(95%CI) 1.52(1.03-2.26)p=0.0367</td> </tr> <tr> <td>CBR</td> <td>78% (180/230 例)</td> <td>74% (172/232 例)</td> <td>オッズ比(95%CI) 1.25(0.82-1.93)p=0.3045</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>3% (7/230 例)</td> <td>3% (8/232 例)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>37% (86/230 例)</td> <td>35% (82/232 例)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>24 週以上の SD</td> <td>38% (87/230 例)</td> <td>35% (82/232 例)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>DoCB(中央値)</td> <td>22.1ヵ月 (95%CI:18.46-24.87)</td> <td>19.1ヵ月 (95%CI:16.53-20.47)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>EDoCB</td> <td>21.9ヵ月</td> <td>17.5ヵ月</td> <td>EDoCB 比(95%CI) 1.26(0.99-1.59)p=0.0561</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	Number of patients at risk:												0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0	ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0		本剤群	アナストロゾール群		ORR	46% (89/193 例)	45% (88/196 例)	オッズ比(95%CI) 1.07(0.72-1.61)p=0.729	DoR(中央値)	20.0ヵ月 (95%CI:15.90-27.63)	13.2ヵ月 (95%CI:10.64-16.72)	—	EDoR	11.4ヵ月	7.5ヵ月	EDoR 比(95%CI) 1.52(1.03-2.26)p=0.0367	CBR	78% (180/230 例)	74% (172/232 例)	オッズ比(95%CI) 1.25(0.82-1.93)p=0.3045	CR	3% (7/230 例)	3% (8/232 例)	—	PR	37% (86/230 例)	35% (82/232 例)	—	24 週以上の SD	38% (87/230 例)	35% (82/232 例)	—	DoCB(中央値)	22.1ヵ月 (95%CI:18.46-24.87)	19.1ヵ月 (95%CI:16.53-20.47)	—	EDoCB	21.9ヵ月	17.5ヵ月	EDoCB 比(95%CI) 1.26(0.99-1.59)p=0.0561
Treatment	Number of patients at risk:																																																																																																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39																																																																																				
FUL500	230	187	171	150	124	110	96	81	63	44	24	11	2	0																																																																																				
ANAS1	232	194	162	139	120	102	84	60	45	31	22	10	0	0																																																																																				
	本剤群	アナストロゾール群																																																																																																
ORR	46% (89/193 例)	45% (88/196 例)	オッズ比(95%CI) 1.07(0.72-1.61)p=0.729																																																																																															
DoR(中央値)	20.0ヵ月 (95%CI:15.90-27.63)	13.2ヵ月 (95%CI:10.64-16.72)	—																																																																																															
EDoR	11.4ヵ月	7.5ヵ月	EDoR 比(95%CI) 1.52(1.03-2.26)p=0.0367																																																																																															
CBR	78% (180/230 例)	74% (172/232 例)	オッズ比(95%CI) 1.25(0.82-1.93)p=0.3045																																																																																															
CR	3% (7/230 例)	3% (8/232 例)	—																																																																																															
PR	37% (86/230 例)	35% (82/232 例)	—																																																																																															
24 週以上の SD	38% (87/230 例)	35% (82/232 例)	—																																																																																															
DoCB(中央値)	22.1ヵ月 (95%CI:18.46-24.87)	19.1ヵ月 (95%CI:16.53-20.47)	—																																																																																															
EDoCB	21.9ヵ月	17.5ヵ月	EDoCB 比(95%CI) 1.26(0.99-1.59)p=0.0561																																																																																															

項目	内容
	<p>安全性 本剤群で 166 例 (73%)、アナストロゾール群で 173 例 (75%) に有害事象が報告された。本剤群の主な有害事象は、関節痛 38 例 (17%)、ホットフラッシュ 26 例 (11%)、疲労 26 例 (11%)、悪心 24 例 (11%)、背部痛 21 例 (9%)、ALT 増加 16 例 (7%)、筋肉痛 16 例 (7%)、高血圧 15 例 (7%)、不眠 15 例 (7%)、下痢 14 例 (6%)、便秘 13 例 (6%)、四肢痛 13 例 (6%)、AST 増加 12 例 (5%)、咳 12 例 (5%) であった。重篤な有害事象は、本剤群で 30 例 (13%)、アナストロゾール群で 31 例 (13%) に報告された。有害事象による死亡は、本剤群で 6 例 (3%)、アナストロゾール群で 7 例 (3%) に報告されたが、治療との因果関係は認められなかった。</p> <p>本剤群 228 例中 (日本人 12 例を含む) 91 例 (39.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 26 例 (11.4%)、関節痛 20 例 (8.8%)、悪心 12 例 (5.3%) 及び疲労 12 例 (5.3%) であった。(2016 年 4 月 11 日カットオフ時点の集計)</p>

③ 国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3)⁶⁾

日本を含む17カ国において、内分泌療法既治療の、HR陽性かつHER2陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者 (閉経状態を問わない) 521 例 (日本人 35 例を含む) を対象に、本剤 500mg (HD 投与) とパルボシクリブ 125mg との併用の有効性及び安全性について検討した。中間解析時点 (2014 年 12 月 5 日カットオフ) において主要評価項目である PFS の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。主要評価項目である PFS の中央値は、本剤とパルボシクリブとの併用群 9.2 か月、本剤とプラセボとの併用群 3.8 か月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とパルボシクリブとの併用群の優越性が検証された (ハザード比 0.422 [95% 信頼区間: 0.318 ~ 0.560]、 $p < 0.000001$ [片側])。本剤とパルボシクリブが併用投与された 345 例 (日本人 27 例を含む) 中 325 例 (94.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例 (82.6%)、白血球減少症 198 例 (57.4%)、疲労 114 例 (33.0%)、貧血 96 例 (27.8%)、悪心 87 例 (25.2%)、血小板減少症 80 例 (23.2%)、口内炎 70 例 (20.3%)、脱毛症 57 例 (16.5%)、感染症 50 例 (14.5%)、下痢 45 例 (13.0%)、ほてり 45 例 (13.0%) 及び発疹 40 例 (11.6%) 等であった。(2016 年 2 月 26 日カットオフ時点の集計)

項目	内容
試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験 (17 カ国、144 施設)
試験対象	内分泌療法を受け疾患進行を認めた HR 陽性かつ HER2 陰性の閉経前又は閉経後進行乳癌患者 521 例 (日本人 35 例を含む)
主要選択基準	18 歳以上、閉経後又は閉経前・閉経周辺期 (LH-RH アゴニストであるゴセレリンによる治療が適している場合)、組織学的又は細胞学的診断により乳癌であることが確認されており、再発 (局所再発又は転移) が認められる、ER 陽性又は PgR 陽性 HER2 陰性腫瘍であることが確認されている患者、術後補助療法 (閉経後患者では AI、閉経前・閉経周辺期患者ではタモキシフェン) の投与期間中又は投与終了後 12 か月以内に疾患進行を認めた、あるいは、再発・転移乳癌に対する治療 (閉経後患者では AI、閉経前・閉経周辺期患者では内分泌療法) の投与期間中又は投与終了後 1 か月以内に疾患進行を認めた患者。ただし、再発・転移乳癌に対する 1 レジメンの化学療法は許容される。RECIST v1.1 に定義されている測定可能病変を有するか、病変が骨病変のみである患者、ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、適切な骨髄機能及び臓器機能を有する患者
方法	2:1 の割付比で無作為にパルボシクリブ+フルベストラント投与又はプラセボ+フルベストラント投与に割り付けた。パルボシクリブ 125mg 又はプラセボ 1 日 1 回を 3 週投与 1 週休薬で経口投与した。フルベストラント 500mg はサイクル 1 の第 1 日及び第 15 日、その後はサイクル 1 の第 1 日から起算して 28 日 (±7 日) ごとに筋肉内投与した。 閉経前及び閉経周辺期女性については、無作為割り付けの 4 週間以上前の LH-RH アゴニストの投与開始を必須とした。試験登録前にゴセレリン以外の LH-RH アゴニストを投与されていた場合、本治療期間中は LH-RH アゴニストをゴセレリンに変更することとした。

項目	内容																																										
評価項目	<p>主要評価項目: 治験医師判定による PFS</p> <p>副次的評価項目: OS、ORR、DOR、CBR、患者報告アウトカム、PK、安全性 など</p>																																										
結果	<p>有効性</p> <p>【主要評価項目】</p> <p>PFS 中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群で 9.2 カ月 (95%信頼区間: 7.5 カ月～推定不能)、プラセボ+フルベストラント投与群で 3.8 カ月 (95%信頼区間: 3.5～5.5 カ月) であった。層別ハザード比は 0.422 [95%信頼区間: 0.318～0.560、$p < 0.000001$ (片側)] であり、パルボシクリブ+フルベストラント投与群で PFS の延長が認められた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>期間 (ヵ月)</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAL+FUL</td> <td>347</td> <td>334</td> <td>279</td> <td>270</td> <td>132</td> <td>127</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PCB+FUL</td> <td>174</td> <td>164</td> <td>109</td> <td>101</td> <td>42</td> <td>41</td> <td>16</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】</p> <p>ORR は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群で 10.4% (95%信頼区間: 7.4～14.1%)、プラセボ+フルベストラント投与群で 6.3% (95%信頼区間: 3.2～11.0%) であった。オッズ比は 1.725 [95%信頼区間: 0.835～3.896、$p = 0.0791$] であった。</p> <p>CBR は、パルボシクリブ+フルベストラント投与群で 34.0% (95%信頼区間: 29.0～39.3%)、プラセボ+フルベストラント投与群で 19.0% (95%信頼区間: 13.4～25.6%) であった。オッズ比は 2.189 [95%信頼区間: 1.391～3.523、$p = 0.0002$] であった。</p> <p>安全性</p> <p>因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、プラセボ+フルベストラント投与群 (89.0%) と比較し、パルボシクリブ+フルベストラント投与群 (97.7%) で高かった。</p> <p>パルボシクリブ+フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象 (発現頻度 20%以上) は、好中球減少症 (78.8%)、白血球減少症 (45.5%)、疲労 (38.0%)、感染症 (34.2%)、悪心 (29.0%)、貧血 (26.1%)、口内炎 (25.2%) 及び頭痛 (21.2%) であった。プラセボ+フルベストラント投与群の主な因果関係を問わない有害事象 (発現頻度 20%以上) は、疲労 (26.7%)、悪心 (26.2%) 及び感染症 (24.4%) であった。</p> <p>パルボシクリブ+フルベストラント投与群 345 例 (日本人 27 例を含む) 中 325 例 (94.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症 285 例 (82.6%)、白血球減少症 198 例 (57.4%)、疲労 114 例 (33.0%)、貧血 96 例 (27.8%)、悪心 87 例 (25.2%)、血小板減少症 80 例 (23.2%)、口内炎 70 例 (20.3%)、脱毛症 57 例 (16.5%)、感染症 50 例 (14.5%)、下痢 45 例 (13.0%)、ほてり 45 例 (13.0%) 及び発疹 40 例 (11.6%) 等であった。(2016年2月26日カットオフ時点の集計)</p>	期間 (ヵ月)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	PAL+FUL	347	334	279	270	132	127	59	59	16	16	6	5	0	PCB+FUL	174	164	109	101	42	41	16	15	6	6	1	1	0
期間 (ヵ月)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																														
PAL+FUL	347	334	279	270	132	127	59	59	16	16	6	5	0																														
PCB+FUL	174	164	109	101	42	41	16	15	6	6	1	1	0																														

④ 国際共同第Ⅲ相試験(CAPItello-291)⁷⁾⁸⁾

日本を含む19カ国において、AIを含む内分泌療法後に増悪した、ER陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とカピバセルチブ1回400mg(1日2回、4日間投与3日間休薬)との併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する無作為化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験が実施された(無作為化例数708例、日本人78例を含む)。閉経前乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つであるPIK3CA /AKT1 /PTEN 遺伝子変異陽性集団(289例、日本人38例を含む)における治験責任(分担)医師評価によるPFSの中央値は、本剤とカピバセルチブとの併用群7.3ヵ月、本剤とプラセボとの併用群3.1ヵ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とカピバセルチブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.50[95%信頼区間:0.38~0.65]、 $p<0.001$)。

本剤とカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中320例(90.1%)に副作用が認められた。主な有害事象は、下痢240例(67.6%)、悪心100例(28.2%)、発疹63例(17.7%)、嘔吐57例(16.1%)及び疲労55例(15.5%)等であった。

項目	内容
目的	全体集団及び PIK3CA /AKT1 /PTEN 遺伝子変異ありの集団(部分集団)での PFS の評価に基づき、フルベストラント+カピバセルチブ併用投与の有効性を本剤+プラセボ併用投与と比較する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 (19カ国:アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、カナダ、中国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ペルー、ポーランド、ロシア、スペイン、台湾、英国、米国)
治験対象	AI を含む内分泌療法後に増悪した、ER 陽性かつ HER2 陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者 全体集団(最大解析対象集団[FAS]): 708 例(日本人 78 例) (フルベストラント+カピバセルチブ群 355 例[37 例]、フルベストラント+プラセボ群 353 例[41 例]) -変異ありの集団(全体集団のうち PIK3CA /AKT1 /PTEN 遺伝子変異がある部分集団の FAS) :289 例(日本人 38 例) (フルベストラント+カピバセルチブ群 155 例[19 例]、フルベストラント+プラセボ群 134 例[19 例]) -変異なしの集団(全体集団のうち PIK3CA /AKT1 /PTEN 遺伝子変異がない部分集団の FAS) :419 例(日本人 40 例) (フルベストラント+カピバセルチブ群 200 例[18 例]、本剤+プラセボ群 219 例[22 例]) 安全性解析対象集団:705 例(日本人 78 例) (フルベストラント+カピバセルチブ群 355 例[37 例]、フルベストラント+プラセボ群 350 例[41 例])
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 閉経前及び／又は閉経後の成人女性患者、並びに成人男性患者(18歳以上[日本では20歳以上])。閉経前及び閉経期周辺の女性は、LH-RHアゴニストの併用投与を Cycle 1 Day 1 より前に開始しているか、Cycle 1 Day 1 に開始しなければならない。 HR陽性/HER2陰性乳癌が、米国臨床腫瘍学会／米国病理学会ガイドラインの勧告に従って、最新の腫瘍サンプル(原発巣又は転移巣)を用いて組織学的に決定されている患者。HR陽性の乳癌は、PgRの共発現の有無を問わず、ERを発現していなければならない。 画像診断又は客観的エビデンスによる再発又は病勢進行を伴う転移性癌又は治癒切除不能な局所進行癌(直近の治療中／治療後に病勢進行が認められていること)を有する患者(ただし、治験薬の投与によるダウンスタージング後に外科手術又はアブレーションによる治療の適応となると考えられる患者は不適格)。 ECOG/WHO PS が 0 又は 1 の患者。 AI を含む療法(単独又は併用療法)による治療を受けており、以下に該当する患者: <ul style="list-style-type: none"> -AI による術前／術後補助療法中又は終了後 12 ヶ月以内に、画像診断により乳癌の再発又は病勢進行が認められた患者、若しくは

項目	内容
	<p>一局所進行又は転移性乳癌に対する AI による前治療(直近の治療でなくとも可とする)中に画像診断により病勢進行が認められた患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> •RECIST v1.1 に基づく測定可能病変がある、及び/又は CT/MRI により評価可能な溶骨性又は混合性(溶骨性+硬化性)骨病変が 1 つ以上ある患者。 •CDK4/6 阻害剤による前治療を受けた患者を 51%以上組み入れる計画とした。
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> •フルベストラント及びその他の選択的 ER 抑制剤、並びに AKT/PI3K/哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)阻害剤の投与を受けた患者。 •脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、無症状、治療済みで安定しており、治験薬の投与開始前 4 週間以内にステロイド治療を必要としない場合は組入れ可とする。 •糖代謝の臨床的に重要な異常(インスリン投与を必要とする糖尿病、又は HbA1c 値が 8.0% [63.9mmol/mol]以上)が見られる患者。 •手術不能な局所進行又は転移性癌に対する三次治療以上の内分泌療法を受けた患者。 •手術不能な局所進行又は転移性癌に対する二次治療以上の化学療法を受けた患者。
方法	<p>フルベストラント+カピバセルチブ群又はフルベストラント+プラセボ群に 1:1 で無作為割付けした。</p> <p>フルベストラント: Cycle 1 では Week 1 及び Week 3 Day 1、Cycle 2 以降は Week 1 Day 1 に本剤 500mg を筋肉内注射した。</p> <p>カピバセルチブ: 28 日間を 1 サイクルとし、各週の Day 1~4 にカピバセルチブ 400mg を 1 日 2 回 4 日間経口投与 3 日間休薬した。</p> <p>プラセボ: 28 日間を 1 サイクルとし、各週の Day 1~4 にプラセボ 2 錠を 1 日 2 回 4 日間経口投与 3 日間休薬した。</p> <p>投与期間: 治験薬投与は、許容しがたい毒性が認められた場合、又は患者が治験薬の投与中止を希望した場合を除き、病勢進行が認められるまで継続した。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: PFS(無作為化から、治験責任[分担]医師が RECIST v1.1 に基づき病勢進行と判断した日又は死因を問わない死亡日までの期間) 副次的評価項目: OS、ORR、PFS2、DoR、CBR、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-BR23 質問票のスケール/項目のスコア、ECOG PS のベースラインからの明らかな悪化が認められるまでの期間</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査 等 <u>薬物動態</u> 血漿中カピバセルチブ濃度 等</p>
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> •PFS は、層別 log-rank 検定により解析した(同時点[tie]の扱いは Breslow 法に該当する方法を用いた)。ハザード比は、tie を扱うための Efron 法及び層別化因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルから推定した。CI は、プロファイル尤度法を用いて算出した。 •OS は、PFS と同様解析を行い、ORR は、層別化因子で調整したロジスティック回帰モデルを用いた。
結果	<p><u>有効性</u> 主要評価項目: PFS(データカットオフ時点: 2022 年 8 月 15 日) 変異ありの集団では、病勢進行はフルベストラント+カピバセルチブ群に 121/155 例(78.1%)、フルベストラント+プラセボ群に 115/134 例(85.8%)認められた。フルベストラント+プラセボ群と比較してフルベストラント+カピバセルチブ群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた(ハザード比: 0.50、95%信頼区間: 0.38~0.65、p<0.001)。PFS の中央値は、フルベストラント+カピバセルチブ群で 7.3 ヶ月、フルベストラント+プラセボ群で 3.1 ヶ月であった。</p> <p>盲検下独立中央評価(BICR)に基づく PFS の感度分析の結果は、変異ありの集団(ハザード比: 0.51、95%信頼区間: 0.38~0.68、p<0.001)の集団で主解析の結果と同様であり、これによりフルベストラント+カピバセルチブ群で認められた PFS 改善の頑健性が示された。</p> <p><日本人集団> 変異ありの日本人集団では、病勢進行はフルベストラント+カピバセルチブ群に 12/19 例(63.2%)、フルベストラント+プラセボ群に 15/19 例(78.9%)認められた。日本人集団の PFS のハザード比は 0.65(95%信頼区間: 0.29~1.39)であり、全体集団と同様の結果が得られた。PFS の中央値は、フルベストラント+カピバセルチブ群で 13.9 ヶ月、フルベストラント+プラセボ群で 9.1 ヶ月であった。</p>

項目	内容																																																							
	表 治験責任(分担)医師の評価に基づく PFS の要約(データカットオフ:2022年8月15日)																																																							
	変異ありの集団 289例																																																							
	カピバセルチブ+フルベストラント群	プラセボ+フルベストラント群																																																						
症例数(日本人症例数)	155(19)	134(19)																																																						
PFS 中央値(月)(95%CI)	7.3(5.5~9.0)	3.1(2.0~3.7)																																																						
HR ^a (95%CI)	0.50(0.38~0.65)																																																							
p 値 ^b	<0.001																																																							
	^a 層別 Cox 比例ハザードモデル。log-rank 検定及び Cox モデルは、肝転移の有無、及び CDK4/6 阻害剤の前治療歴の有無により層別化した。																																																							
	^b 層別 log-rank 検定																																																							
	<p>図 PFS の Kaplan-Meier 曲線(変異ありの集団、治験責任[分担]医師による評価)</p> <p>— フルベストラント/カピバセルチブ群 (155例) — フルベストラント/プラセボ群 (134例)</p> <p>無増悪生存率(%)</p> <p>無作為化からの期間(月)</p> <p>No. at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>フルベストラント/カピバセルチブ群</td> <td>155</td><td>150</td><td>127</td><td>121</td><td>99</td><td>97</td><td>80</td><td>76</td><td>65</td><td>62</td><td>54</td><td>49</td><td>38</td><td>31</td><td>26</td><td>22</td><td>21</td><td>12</td><td>12</td><td>9</td><td>3</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>フルベストラント/プラセボ群</td> <td>134</td><td>124</td><td>77</td><td>64</td><td>48</td><td>47</td><td>37</td><td>35</td><td>28</td><td>27</td><td>24</td><td>20</td><td>17</td><td>14</td><td>11</td><td>6</td><td>6</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> </table>		フルベストラント/カピバセルチブ群	155	150	127	121	99	97	80	76	65	62	54	49	38	31	26	22	21	12	12	9	3	3	2	1	1	0	フルベストラント/プラセボ群	134	124	77	64	48	47	37	35	28	27	24	20	17	14	11	6	6	2	2	2	1	1	1	0	0	0
フルベストラント/カピバセルチブ群	155	150	127	121	99	97	80	76	65	62	54	49	38	31	26	22	21	12	12	9	3	3	2	1	1	0																														
フルベストラント/プラセボ群	134	124	77	64	48	47	37	35	28	27	24	20	17	14	11	6	6	2	2	2	1	1	1	0	0	0																														
	副次的評価項目:OS、ORR(データカットオフ時点:2022年8月15日)																																																							
	変異ありの集団で、OS への有害な影響を評価する解析では、フルベストラント+プラセボ群と比較してフルベストラント+カピバセルチブ群で生存に対する有害な影響は示唆されなかった(ハザード比:0.69、95%信頼区間:0.45~1.05)。																																																							
	変異ありの集団で、ORR はフルベストラント+プラセボ群と比較してフルベストラント+カピバセルチブ群で数値的に高かった(フルベストラント+カピバセルチブ群:28.8%、フルベストラント+プラセボ群:9.7%、オッズ比:3.93、95%信頼区間:1.93~8.04)。																																																							
	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象集団(データカットオフ時点:2022年8月15日)</p> <p>フルベストラントとカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中343例(96.6%)に有害事象が認められた。主な有害事象は下痢257例(72.4%)、悪心123例(34.6%)、発疹78例(22.0%)、疲労74例(20.8%)及び嘔吐73例(20.6%)等であった。</p> <p>治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象はなかった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合はフルベストラント+カピバセルチブ群16.1%(57/355例)でフルベストラント+プラセボ群8.0%(28/350例)と比較して高かった。そのうちフルベストラント+カピバセルチブ群で多く認められた事象は、下痢(6例、1.7%)、斑状丘疹状皮疹(5例、1.4%)及び嘔吐(4例、1.1%)であった。重篤な発疹(グループ化事象)の発現割合はフルベストラント+カピバセルチブ群で2.0%(7/355例)であり、フルベストラント+プラセボ群では認められなかった。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はフルベストラント+カピバセルチブ群13.0%(46/355例)でフルベストラント+プラセボ群2.3%(8/350例)と比較して高かった。そのうちフルベストラント+カピバセルチブ群で多く認められた事象は、発疹(11例、3.1%)並びに下痢及び嘔吐(各7例、2.0%)であった。</p> <p>注目すべき有害事象である高血糖(グループ化事象)の発現割合はフルベストラント+カピバセルチブ群16.9%(60/355例)でフルベストラント+プラセボ群4.0%(14/350例)と比較して高かった。</p>																																																							

項目	内容
	<p><日本人集団> フルベストラントとカピバセルチブが併用投与された 37 例中全例に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢 27 例 (73.0%)、斑状丘疹状皮疹 14 例 (37.8%)、口内炎 11 例 (29.7%)、発熱 9 例 (24.3%)、嘔吐 9 例 (24.3%)、悪心 8 例 (21.6%) であった。</p>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗エストロゲン剤(タモキシフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フルベストラントはエストロゲン作用を示さない抗エストロゲン剤であり、乳癌細胞においてERをダウンレギュレーションすることにより、抗腫瘍効果を発揮する。

1) 作用機序

①抗エストロゲン作用(成熟ラット子宮エストロゲンレセプターに対する親和性) (*in vitro*)¹²⁾

フルベストラントはERへのエストラジオールの結合を競合的に阻害し(IC₅₀値9.35×10⁻⁹M)、エストラジオールを1としたときの相対的結合親和性は0.89であった。

②抗エストロゲン作用 (*in vivo*)¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾

フルベストラントは、外因性あるいは内因性のエストロゲンによる子宮重量増加作用を卵巣摘除マウス、幼若ラット、卵巣摘除ラット、成熟ラット及び卵巣摘除サルにおいて抑制した。また、検討した全ての種において単独では子宮重量増加作用を示さず、幼若ラットにおいてタモキシフェンによる子宮重量増加を抑制したことから、フルベストラントはエストロゲン様作用を有さない抗エストロゲン剤であることが示唆された。

③細胞増殖阻害作用¹⁵⁾

ER陽性閉経後乳癌患者の手術前の補助療法として、本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに16週目まで反復筋肉内投与すると、治療開始4週後には乳癌組織中のER、PgR及び細胞増殖の指標であるKi67が有意に低下した。(外国人のデータ)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 抗腫瘍効果

① ER 陽性ヒト乳癌細胞の増殖に対する作用¹²⁾

フルベストラントはERを発現しているヒト乳癌細胞株MCF-7細胞の増殖を濃度依存的かつ強力に抑制した(概略のIC₅₀値 3.1×10^{-10} M)が、ERを発現しないヒト乳癌細胞株BT20細胞の増殖は検討した最高濃度(10^{-5} M)でのみ軽度な抑制が認められた(図1)。MCF-7細胞に対する増殖抑制作用は、4-ヒドロキシタモキシフェンよりも強かった。フルベストラント 10^{-8} MによるMCF-7細胞増殖抑制作用は、エストラジオール($10^{-10} \sim 10^{-8}$ M)添加により濃度依存的かつ完全に回復した。

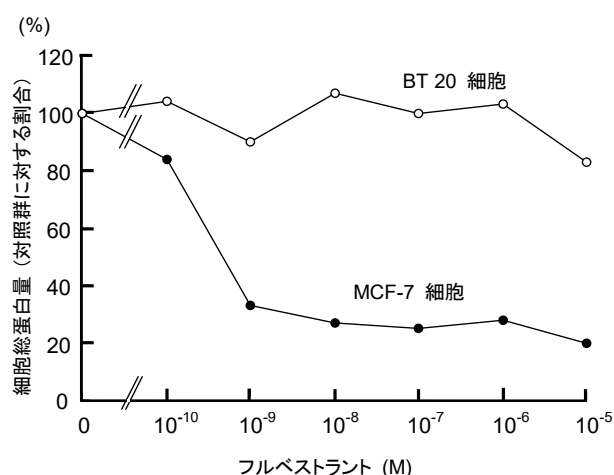


図1 ヒト乳癌細胞株 MCF-7 細胞及び BT20 細胞の増殖に対するフルベストラントの作用の濃度依存性(平均値、n=4)

② 細胞周期に対する作用¹²⁾

MCF-7細胞を用いた検討で、フルベストラント処置によりG₀/G₁期の細胞が蓄積し、DNA合成能を維持している細胞の割合が減少し、その程度はタモキシフェンよりも大きかった(表1)。

表1 MCF-7の細胞周期分布に対するフルベストラント及びタモキシフェンの作用

処置	全細胞数に対する割合(%)			
	細胞周期進行		細胞周期停止	
	G ₀ /G ₁ 期	S/G ₂ /M 期	G ₀ /G ₁ 期	S/G ₂ /M 期
溶媒対照群	56	26	10	8
フルベストラント				
0.4×10^{-9} M	47	22	17	14
1×10^{-9} M	13	3	77	7
2×10^{-9} M	10	2	79	9
4×10^{-9} M	4	1	84	10
1×10^{-8} M	6	1	82	10
タモキシフェン				
0.4×10^{-6} M	41	7	41	12
1×10^{-6} M	35	11	44	11
2×10^{-6} M	30	8	52	10
4×10^{-6} M	27	10	50	13

2) *In vivo*抗腫瘍効果

①ER陽性ヒト乳癌の増殖に対する作用¹²⁾

フルベストラントは5mg/マウスの単回皮下投与で、ヌードマウスにおけるヒト乳癌細胞株MCF-7細胞由来腫瘍の増殖を4週間完全に抑制した。フルベストラントの作用はタモキシフェン10mg/kg/日の反復経口投与による作用と同等であった。ER陽性ヒト乳癌Br10由来固形腫瘍に対しても、フルベストラント5mg/マウスの単回皮下投与により持続的な増殖抑制作用を示し、その程度はタモキシフェン10mg/kg/日の反復経口投与と同等であった。

②タモキシフェン耐性腫瘍の増殖に対する作用¹⁶⁾

フルベストラントは5mg/マウス/週の皮下投与により、タモキシフェン耐性を獲得したヒト乳癌株MCF-7由来腫瘍の増殖を抑制した。フルベストラント単独ではこの腫瘍に対する増殖刺激作用は認められなかった(図2)。

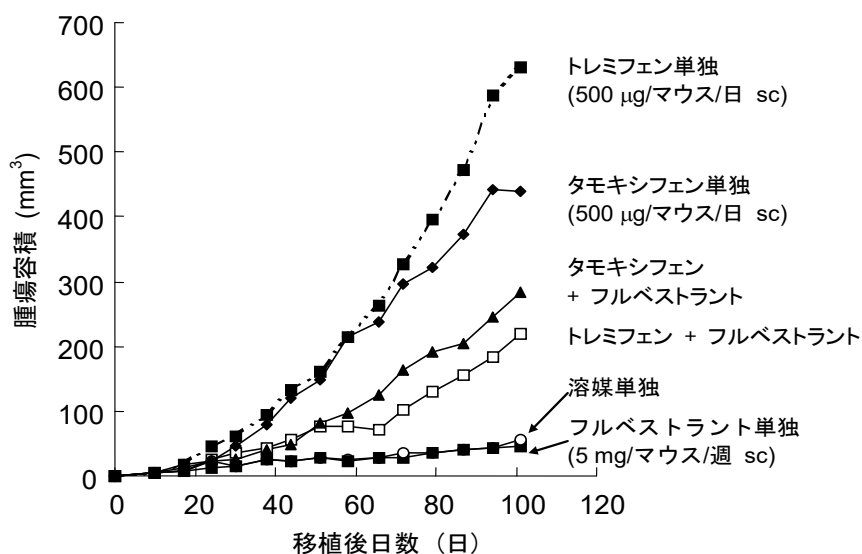


図2 タモキシフェン耐性腫瘍の増殖に対するフルベストラントの作用(平均値、n=10)

3) 長期投与の効果¹⁷⁾

卵巣摘除ヌードマウスにエストラジオールを補充し、MCF-7細胞由来腫瘍を形成させた。移植後36日目にエストラジオール補充を中止し、タモキシフェン(500 μ g/マウス/日、皮下投与)又はフルベストラント(5mg/マウス/週、皮下投与)の投与を開始した。フルベストラントはエストラジオール処置により形成された腫瘍の増殖を抑制し、その効果の持続はタモキシフェン(中央値104日)の約2倍(中央値200日)であった(図3)。

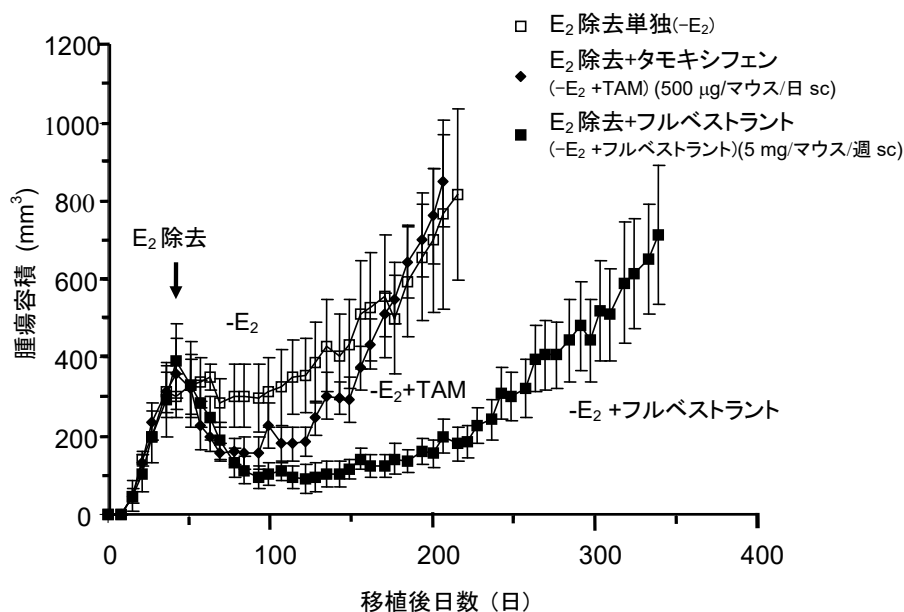


図3 MCF-7細胞由来腫瘍の増殖に対するエストロゲン除去、タモキシフェン及びフルベストラントの作用(平均値 \pm 標準誤差、n=10)

(3) 作用発現時間・持続時間

ER陽性閉経後進行・再発乳癌患者を対象に、本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回反復筋肉内投与したとき、抗腫瘍効果発現(30%以上の腫瘍縮小)までの期間の中央値は174日であった。同試験で奏効期間(最初にCR又はPRが確認された日から、病勢の進行又は死亡のいずれかが認められた時点までの期間)の中央値は260日であった。(外国人のデータ)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

(2) 最高血中濃度到達時間

閉経後健康女性5例に本剤を250mg^{注)}の用量で単回筋肉内投与したところ、 t_{max} は投与後6日(中央値)であった。

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 閉経後健康女性における血漿中濃度

閉経後健康女性に本剤を 25~250mg^{注)}の用量で単回筋肉内投与したところ、フルベストラントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図1及び表1に示すとおりであった。単回投与後2~9日に C_{max} が認められ、その後は二相性の消失を示して、半減期は35~38日であった。また、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。

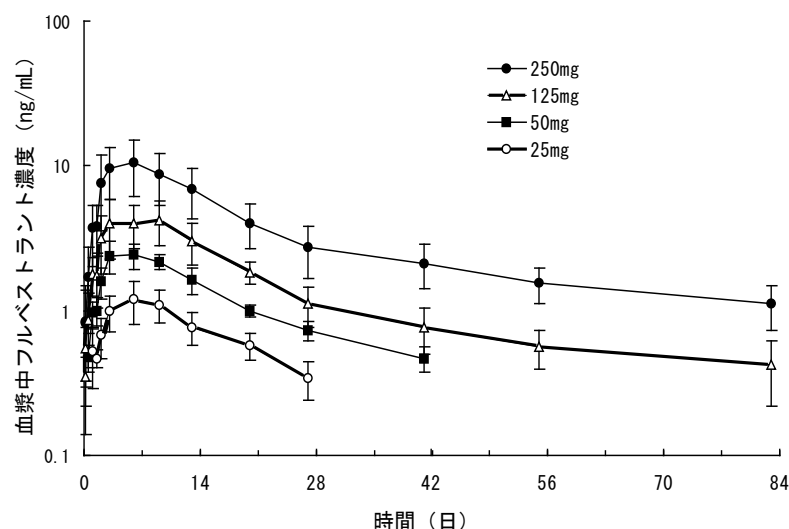


図1 血漿中フルベストラント濃度推移(算術平均値±標準偏差、n=5)

表1 フルベストラントの薬物動態パラメータ(算術平均値±標準偏差、n=5)

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (日)	$t_{1/2}$ ^{b)} (日)	AUC_{0-27d} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
25	1.26±0.36	6(2~9)	NC ^{c)}	0.48±0.11	NC ^{c)}
50	2.58±0.42	6(3~9)	NC ^{c)}	0.97±0.12	NC ^{c)}
125	4.56±1.72	6(3~9)	35.4±12.5	1.75±0.48	3.00±0.61
250	10.6±4.32	6(3~6)	38.3±5.12	4.03±1.51	7.85±2.42

a) 中央値(範囲)

b) 投与後27~83日の血漿中濃度推移から算出した半減期

c) NC: 算出できず(定量限界: 0.25ng/mL)

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

2) 乳癌患者における血漿中濃度²⁾

閉経後乳癌患者24例に本剤500mgを反復筋肉内投与(初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回)し、得られた140時点の血漿中フルベストラント濃度を基に一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを推定した(表2)。投与1ヵ月目の C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ は投与3ヵ月目と比べて高いか同程度であり、投与1ヵ月目で定常状態に達していると考えられた。

表 2 閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ
(母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値[変動係数%])

試験	評価時期	n	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (日)	$C_{min}^{b)}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
国内第Ⅱ相試験 (FINDER1)	1ヵ月目	24	28.7(27.0)	3.9(3.6~4.4)	17.8(19.2)	13.0(25.9)
	3ヵ月目	20	29.4(23.8)	4.2(3.9~4.5)	11.4(18.2)	13.3(20.6)

a) 中央値(範囲)

b) 投与後28日の血漿中濃度(投与1ヵ月目は初回投与後28日)

3) 母集団薬物動態解析による外国人との比較

国内第Ⅱ相試験(FINDER1)70例及び外国第Ⅱ相試験(FINDER2)72例の乳癌患者に本剤を投与したときの血漿中濃度データ(国内410時点、外国378時点)を用いた母集団薬物動態解析(一次吸収を伴う2-コンパートメントモデル)の結果、フルベストラントの分布容積(V_1/F)には体重による影響が認められたが、全身クリアランスは人種及び体重の影響を受けなかった。

国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅱ相試験における体重の中央値は、それぞれ54kg及び71.5kgであり、これらの値を両試験の代表値として、両試験におけるフルベストラントの体内動態を比較した。体重54kgの被験者における V_1/F は18900Lであり、体重71.5kgの被験者(23000L)の82%であった。図2に示すとおり、体重54kgの被験者における血漿中フルベストラント濃度は、体重71.5kgの被験者との比較において、 C_{max} 付近では高く推移し、血漿中濃度の低下とともに逆転して C_{min} 付近では低かった。すなわち、体重54kgの被験者における定常状態の C_{max} は体重71.5kgの被験者の1.06倍であり、定常状態の C_{min} は94%であった。なお、 CL/F に対する有意な共変量は認められず、両試験におけるAUCの差は示唆されなかった。

また、外国第Ⅱ相試験で推定したフルベストラントの C_{max} 、 C_{min} 及び $AUC_{0-\tau}$ (表3)を国内第Ⅱ相試験の結果(表2)と比較したところ、投与1ヵ月目の日本人の値は外国人の1.14~1.29倍であり、投与3ヵ月目の比較では日本人が外国人の0.91~1.11倍であった。このことから、特に投与1ヵ月目において、日本人の血漿中濃度は外国人に比べ高値を示す傾向にあると考えられた。

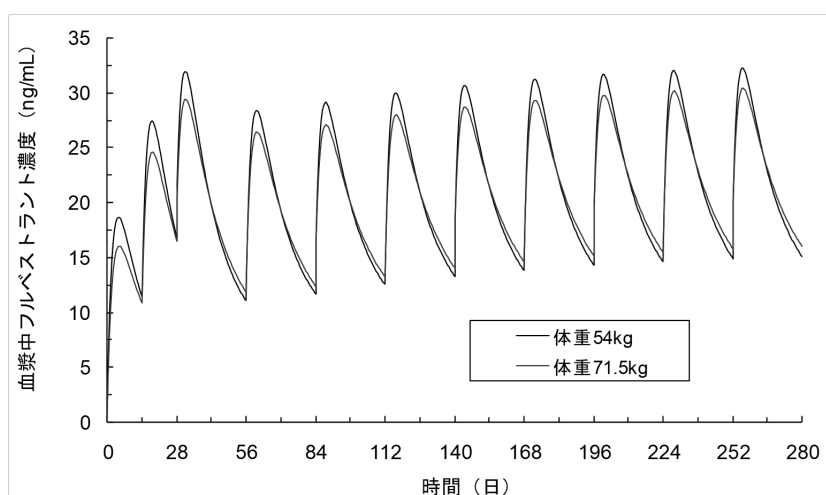


図2 体重54kg（国内第Ⅱ相試験の中央値）及び71.5kg（外国第Ⅱ相試験の中央値）の被験者に対して推定した血漿中フルベストラント濃度推移

表3 外国人の閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値[変動係数%]）

試験	評価時期	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (日)	C _{min} ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (μg・h/mL)
外国第Ⅱ相試験 (FINDER2)	1ヵ月目	25	22.3(38.2)	4.3(3.7~4.9)	15.6(31.1)	10.1(35.5)
	3ヵ月目	16	26.5(32.2)	4.5(4.0~4.7)	12.5(22.9)	12.8(26.4)

a) 中央値(範囲)

b) 投与後28日の血漿中濃度(投与1ヵ月目は初回投与後28日)

4) 腎機能障害の影響に関する試験(外国人のデータ)¹⁸⁾

外国第Ⅲ相試験(0020試験、0021試験)において、本剤(125mg、250mg)^{注)}を28日ごとに反復筋肉内投与された患者(294症例)で、腎機能に対する影響を検討した。フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランス(CL_{CR})の間には明らかな相関関係はみられず、CL_{CR}が30mL/min以上では、フルベストラントの体内動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられた。このことは、フルベストラントの排泄がほとんど糞中で尿中排泄量はわずか(1%未満)であり、体内動態に対する腎クリアランスの寄与が非常に小さいこととよく一致する結果であった(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目6. 特定の背景を有する患者に関する注意(2)腎機能障害患者」の項参照)。

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

5) 肝機能障害の影響に関する試験(外国人のデータ)¹⁹⁾

薬物動態試験において、健康成人とChild-Pugh 分類クラス A 及び B の肝機能障害患者(各 7 例)を対象に、フルベストラント 100mg^{注)}(本剤とは異なる速放性製剤*)を単回筋肉内投与し、フルベストラントの体内動態への肝機能障害の影響を検討した。Child-Pugh A 群及び Child-Pugh B 群における AUC_{0-t}は、健康成人群に比較して、それぞれ 1.2 倍及び 1.8 倍高値であった。また、C_{max}はそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍、t_{1/2}は 1.1 倍及び 1.4 倍であった。更にフルベストラントの全身クリアランス(CL/F)は、Child-Pugh A 群及び Child-Pugh B 群でそれぞれ健康成人群の 83%及び 60%に低下した。この結果から、本剤を投与した場合も、肝機能障害の影響を受けて、血漿中フルベストラント濃度が増加すると考えられた。

なお、重度(Child-Pugh 分類クラス C)の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)。

注) 日本における承認用法及び用量: 500mg (2 筒)を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する

*本剤は長時間作用性の筋肉内注射剤として設計されたフルベストラント製剤であるが、被験者への曝露期間を考慮して、速放性製剤を用いる筋肉内投与試験にて肝機能障害の影響を検討した。

【参考】フルベストラント投与シミュレーションデータ(曝露量)

母集団薬物動態モデルを用いて、本剤 500mg (HD レジメン)を Child-Pugh 分類クラス B の肝機能障害患者に反復筋肉内投与したときの血漿中濃度推移をシミュレーションし、肝機能障害のない患者と比較した。その結果、投与 1 ヶ月目の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-τ}は 1.0~1.3 倍の値で推移し、投与 6 ヶ月目では 1.3~1.7 倍の高値を示した。また、Child-Pugh B 群の患者への本剤の投与量を 250mg に減量した場合は、投与 1 ヶ月目では、肝機能障害のない患者への 500mg 投与時に比べて 50~63%の低値で推移し、投与 6 ヶ月目では 65~85%で推移した(図 3)。

母集団薬物動態モデルによるシミュレーション

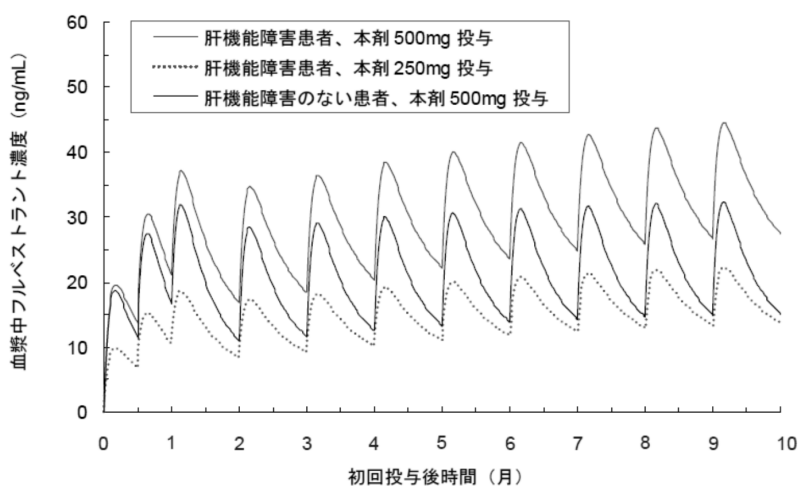


図 3 肝機能障害患者に本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中フルベストラント濃度のシミュレーション(肝機能障害患者におけるフルベストラントの CL/F は肝機能障害のない患者の 60%と仮定)

また、外国第Ⅲ相試験(0020 試験、0021 試験)において、正常肝機能患者 264 例、軽度肝機能障害患者**24 例に本剤(125mg、250mg)^{注)}を 28 日ごとに 1 回反復筋肉内投与し、フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)を比較したところ、両患者群間で CL/F に明らかな差は認められず、フルベストラントの体内動態は軽度肝機能障害による顕著な影響を受けないと考えられた。

**ALT が基準値上限からその 2 倍の範囲にある患者、あるいは AST、ALP 及び総ビリルビンのうちの 2 つが基準値上限からその 2 倍の範囲にある患者を軽度肝障害と判定した。

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2 筒)を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する

(4) 中毒域

該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響²⁰⁾

健康成人 6 例にリファンピシン(CYP3A4 誘導剤)600mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与中の 6 日目にフルベストラント 10mg^{注)}を静脈内投与したところ、リファンピシン非併用時と比較して、フルベストラントの血漿中濃度及び AUC_{0-t}にリファンピシン併用の影響は認められなかった。

健康成人 18 例にケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)400mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与中の 4 日目にフルベストラント 8mg^{注)}を静脈内投与したところ、ケトコナゾール非併用時と比較して、フルベストラントの血漿中濃度及び AUC_{0-t}にケトコナゾール併用の影響は認められなかった。

健康成人 7 例にミダゾラム(CYP3A4 基質)7.5mg をフルベストラント併用時又は非併用時に単回投与し、血漿中ミダゾラム濃度を測定したところ、投与初期の血漿中濃度はフルベストラント併用時に低く推移する傾向がみられたが、AUC_{0-∞}に併用の影響は認められなかった。(外国人のデータ)

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2 筒)を初回、2 週後、4 週後、その後 4 週ごとに筋肉内投与する

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

フルベストラントの分布容積(V₁/F)に対する有意な共変量として体重が選択されたが、体重差に基づいて生じる曝露量の差はわずかであった。また、人種はフルベストラントのクリアランス(CL/F)及び V₁/F に対する有意な共変量ではなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

閉経後健康女性 6 例を対象とする静脈内投与試験で得られたフルベストラントの血漿中濃度データを 3-コンパートメントモデルを用いて解析した。フルベストラントの分布容積(V_c)は 0.15±0.05L/kg であり、静脈内投与された薬物がまず分布するコンパートメントの容積としては比較的大きかった。すなわち、この値は生理的な血漿容量(0.043L/kg)よりも大きく、中央コンパートメントには血漿以外に組織が含まれることが示唆された。また、フルベストラントの消失速度定数(k₁₀)は 4.8±1.1h⁻¹(t_{1/2}:8.7分)であり、中央コンパートメントからの消失は速やかであった。更に、末梢コンパートメントへの分布も速やかであり、k₁₂は 2.9±0.9h⁻¹(t_{1/2}:14分)、k₁₃は 1.6±0.4 h⁻¹(t_{1/2}:26分)であった。一方、末梢コンパートメントから中央コンパートメントへの速度定数は小さく、k₂₁は 0.86±0.09h⁻¹(t_{1/2}:48分)、k₃₁は 0.07±0.02h⁻¹(t_{1/2}:9.9時間)であった。その結果、V_{ss}(4.1±1.6L/kg)は V_cに比べて大きく、定常状態ではフルベストラントは主に末梢コンパートメントに存在すると考えられた。(外国人のデータ)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) バイオアベイラビリティ

日本人の閉経後健康女性に本剤を125～250mg^{註)}の用量で単回筋肉内投与したときのAUC_{0-∞}に基づいて、外国人にフルベストラント10mgを単回静脈内投与したときのAUC_{0-∞}との比較から便宜的に求めたバイオアベイラビリティは、98～125%であった。

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

(4) 消失速度定数(外国人のデータ)

4.8±1.1h⁻¹(10mg静脈内投与時)

(5) クリアランス(外国人のデータ)

11.1±1.7mL/min/kg(10mg静脈内投与時)

(6) 分布容積(外国人のデータ)

4.1±1.6L/kg(V_{ss}:10mg静脈内投与時)

(7) 血漿蛋白結合率

フルベストラント10mg/Lの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は98.8%であり、主な結合蛋白はリポ蛋白であった。

3. 吸収

吸収部位:臀部筋肉(投与部位)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²¹⁾

【参考】

雌雄白色ラット及び雄有色ラットに¹⁴C-フルベストラント(本剤とは異なる速放性製剤)を2.5mg/kgの用量で単回筋肉内投与したところ、中枢神経系における放射能濃度は定量限界以下であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性²¹⁾

【参考】

妊娠ラット(妊娠16日)及び妊娠ウサギ(妊娠19日)に¹⁴C-フルベストラント(速放性製剤)をそれぞれ1及び0.25mg/kgの用量で単回筋肉内投与したところ、フルベストラントの胎盤通過性並びに母体及び胎児への曝露が明らかとなった。また、ラット及びウサギにおける胎児中放射能濃度は、それぞれ母体血漿中放射能濃度の77%及び97%であった。

(3) 乳汁への移行性²¹⁾

【参考】

分娩後哺育中ラットに¹⁴C-フルベストラント(速放性製剤)を2mg/kgの用量で単回筋肉内投与したところ、乳汁中放射能濃度は血液中濃度よりも高く推移し、最高乳汁中放射能濃度は投与後6時間に認められた。また、その時点における乳汁中濃度は血液中濃度の12倍であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性²¹⁾

【参考】

雌雄白色ラット及び雄有色ラットに¹⁴C-フルベストラント(速放性製剤)を2.5mg/kgの用量で単回筋肉内投与したところ、投与された放射能は脳及び脊髄を除く全身に広く分布し、投与後2時間では胃粘膜、肝臓、副腎、腎臓、肺、褐色脂肪及び下垂体に高い放射能が認められた。また、全身組織からの放射能の消失は速やかであり、投与後24時間では肝臓、腎臓、褐色脂肪及び消化管内容物のみで放射能が検出された。更に、放射能の分布像に明らかな性差は認められず、メラニン含有組織に対する特異的な結合も示唆されなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁰⁾

代謝部位:肝臓

外国人の健康成人7例(男性4例、閉経後女性3例)に¹⁴C-フルベストラント18mg(速放性製剤)^{注)}を単回筋肉内投与し、糞中に排泄される代謝物をHPLCにて分析した。その結果、フルベストラントの主な代謝経路は、スルホン体への酸化、17-酸化、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であると考えられた。

注)日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

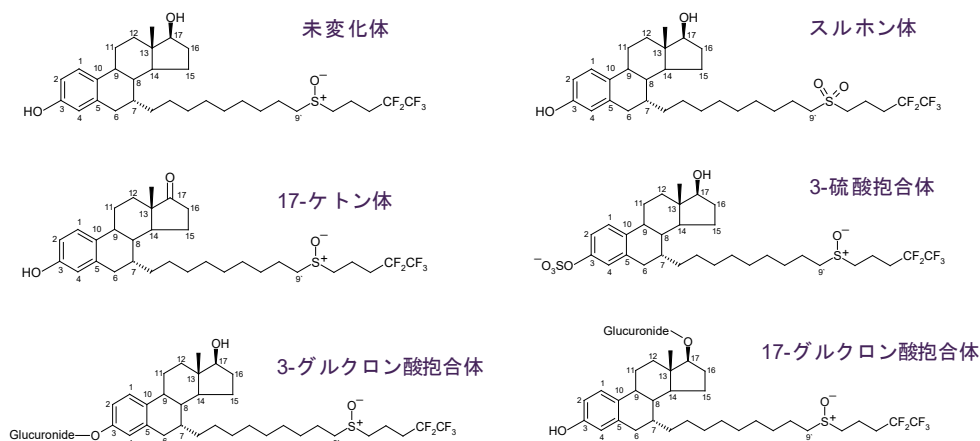


図4 フルベストラントの推定代謝物とその構造式

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種²⁰⁾

フルベストラントのスルホン体への代謝に関与する主なP450分子種はCYP3A4であった(*in vitro*試験)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

本剤は筋肉内投与された後、肝臓での初回通過効果を受けることなく、筋肉内から全身循環系に吸収される。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁰⁾

【参考】

ラット皮下投与試験において、図3に示した5種の代謝物の抗エストロゲン作用を検討した。スルホン体の抗エストロゲン作用はフルベストラントと同程度であったが、17-ケトン体の効力はフルベストラントの約1/4であり、その他の代謝物の効力はフルベストラントの1/10以下であった。これらの代謝物のうち、17-ケトン体が一部のヒト血漿中から検出されているが、血漿中濃度及び概略のED₅₀値の比に基づいて、ヒトにおける抗エストロゲン作用への寄与を推定したところ、17-ケトン体の寄与は最大でフルベストラントの約11%であった。なお、スルホン体はヒト血漿中には検出されていない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし。

6. 排泄(外国人における成績)

(1) 排泄部位及び経路²⁰⁾

本剤の主な排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中と考えられる。

(2) 排泄率²⁰⁾

外国人の健康成人7例(男性4例、閉経後女性3例)に¹⁴C-フルベストラント18mg(速放性製剤)^{注)}を単回筋肉内投与したところ、投与後21日目までに、放射能の91.1%が糞中に、0.6%が尿中に排泄された。この結果から、本剤の体内動態における腎クリアランスの寄与は非常に小さいと考えられた。

注) 日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

(3) 排泄速度²⁰⁾

「(2) 排泄率」の項参照。

7. 透析等による除去率

該当資料なし。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

2.2 授乳婦[9.6 参照]

<解説>

本剤は妊婦、授乳婦における使用は禁忌である。

2.1 動物試験(ラット、ウサギ)において、フルベストラントは胎盤通過が認められ、抗エストロゲン活性による生殖能並びに胚・胎児の発生への影響をもたらし、胎児の異常や死亡率増加などの生殖毒性が認められた(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)。

2.2 フルベストラントは、授乳ラットの母乳中に検出されており、母体の乳汁中濃度は血漿中濃度より有意に高い値であった(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照)。また、授乳期のラットにフルベストラントを投与した試験で、出生児への影響が認められた。ヒト母乳中へのフルベストラントの移行については不明だが、乳児においてフルベストラントが母乳を介して重篤な副作用を発現する可能性を考慮し、授乳婦への本剤の投与は避けること(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照)。

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤において国内及び外国の臨床試験で、本剤に対するアレルギーと考えられる発疹、そう痒症、アレルギー性皮膚炎などの過敏反応が報告されている(8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表」の項参照)。薬剤によるアレルギー既往のある患者に同じ成分を含む薬剤を再投与した場合、アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応が現れる可能性がある。

本剤の投与の際は、問診等により過敏症の既往を確認し、本剤の成分である、フルベストラント、エタノール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ヒマシ油のアレルギーの既往歴がある場合には投与しないよう注意すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して、LH-RH アゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、閉経前患者への使用は避けること。

<解説>

LH-RHアゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、閉経前患者への有効性及び安全性は確立していないため、閉経前患者への投与は避けること。「2. 禁忌内容とその理由 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、2.2 授乳婦」の項も併せて参照のこと。

8.2 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

<解説>

本剤はERのダウンレギュレーターとして作用する内分泌療法剤であり、乳癌患者に使用される薬剤である。本剤の使用にあたっては、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験をもつ医師のもとで、適正に使用すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

<解説>

重度の腎機能障害のある患者について、臨床試験における使用経験がなく、安全性が確立していないことから、注意喚起のために設定している(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh 分類クラス C の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

<解説>

フルベストラントは主として肝臓で代謝される。

肝機能障害のある患者について検討した臨床試験において、全身クリアランスの低下が認められていることから、注意喚起のために設定している(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 年間に於いて避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

<解説>

海外本社において本剤の避妊期間に関する検討が行われた結果、CCDS^{注1)}の女性の避妊推奨期間が2年間で設定された。また、本邦においても「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」^{注2)}が発出されたことから、具体的な避妊期間を記載し注意喚起することとした。

避妊期間については、母集団薬物動態モデルを用いるシミュレーションに基づき、最終投与後23カ月目には97.5%の患者で血漿中フルベストラント濃度が0.21ng/mL以下に低下すると推定されたことから、2年間で設定した。「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照。

注1) CCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート) グローバル企業で作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載される。

注2) 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日 薬生薬審発0216第1号・薬生安発0216第1号)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット及びウサギ)において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。[2.1、9.4 参照]

<解説>

妊婦における使用は禁忌である。「2. 禁忌内容とその理由 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」の項も併せて参照のこと。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳婦には投与しないこと。動物実験(ラット)において乳汁移行が認められており、母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。[2.2 参照]

<解説>

授乳婦における使用は禁忌である。「2. 禁忌内容とその理由 2.2 授乳婦」の項も併せて参照のこと。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

承認時まで実施された外国の4つの臨床試験(250mg^{注)}、500mgを筋肉内投与)の併合データ解析において、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上のサブグループ化したときの有害事象のプロファイルを検討したところ、年齢に関する特別な安全性懸念は認められていない²²⁾が、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用が重症化するおそれがあるので、本剤を投与する際は、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

注)日本における承認用法及び用量:500mg(2筒)を初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与する

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない。

8. 副作用

副作用の概要

内分泌療法既治療の閉経後乳癌患者を対象として実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(500mg投与群)において、56例中38例(67.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛16例(28.6%)、注射部位硬結13例(23.2%)、ほてり8例(14.3%)、注射部位そう痒感6例(10.7%)等であった(承認時)。

内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象として実施された国際共同第Ⅲ相試験で本剤を投与された228例(日本人12例を含む)中91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)、疲労12例(5.3%)等であった。(2017年6月:効能・効果に関連する使用上の注意改訂時)

<解説>

本剤(500mg)が投与された国内臨床試験(0062試験、FINDER1)の安全性評価対象症例56例のうち、38例(67.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛16例(28.6%)、注射部位硬結13例(23.2%)、ほてり8例(14.3%)、注射部位そう痒感6例(10.7%)等であった。国際共同第Ⅲ相試験(FALCON)で本剤を投与された228例(日本人12例を含む)中91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)、疲労12例(5.3%)等であった。「◆副作用頻度一覧表」参照。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害(4.2%)

AST、ALT、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

<解説>

国内市販後に、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害が報告されている。

フルベストラントは主に肝臓で代謝され、肝機能障害のある患者について検討した臨床試験で、全身クリアランスの低下が認められている(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)。AST、ALT、ALP、ビリルビンの上昇など、肝機能障害について観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 血栓塞栓症(0.7%)

肺塞栓症(0.4%)、深部静脈血栓症(0.4%)、血栓性静脈炎(頻度不明)等があらわれることがある。

<解説>

国内市販後に、本剤との因果関係が否定できない血栓塞栓症が報告されている。

血栓塞栓症の発現リスクには、担癌状態、化学療法、高齢、肥満、手術、静脈瘤併発、及び静脈血栓塞栓症の既往等がある。閉経後乳癌患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

なお、本剤の毒性試験では、血液凝固系(プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板凝集)への有意な影響は認められなかった。

11.1.3 注射部位の壊死、潰瘍(頻度不明)

<解説>

本剤の注射部位反応に関しては、「(2) その他の副作用」の項に「注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)」の注意喚起を記載しているが、外科的処置(デブリードマン)を要する注射部位の壊死・潰瘍のような重症度の高い注射部位反応についての国内症例の集積状況を踏まえて、注射部位の壊死、潰瘍については重大な副作用として注意喚起を行うこととした。

なお、本剤の筋肉内注射により継続的に治療を行う各患者において、注射部位の反応を最小限にすることは重要であり、本剤の筋肉内注射に際しては、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する注意とその理由」の項及び「11. 適用上の注意」の項も併せて確認すること。

11.1.4 アナフィラキシー(0.4%)

<解説>

国内市販後に、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーが報告されている。

過敏症に関しては、「(2) その他の副作用」の項に「過敏反応(蕁麻疹等)」の注意喚起を記載しているが、国内症例の集積状況を踏まえ、アナフィラキシーについて重大な副作用として注意喚起を行うこととした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応(硬結 ^{注)} 、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)			坐骨神経痛
消化器		悪心、下痢	おくび、便秘、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、不眠症	適応障害、気分変動	
血管障害	ほてり			血腫
循環器			高血圧	狭心症
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、筋骨格痛、骨痛	筋骨格硬直、筋力低下、骨粗鬆症	骨折、重感
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	多汗症	爪痛
過敏症		過敏反応(蕁麻疹等)		
全身		無力症、浮腫	発熱	
呼吸器			呼吸困難	咳嗽、鼻出血、間質性肺疾患
代謝及び栄養障害		食欲不振	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症	高血糖
生殖器			卵巣腫大、乳房不快感、膣出血	乳房痛、外陰膣そう痒症
血液			貧血、血小板数減少	
その他			白内障、耳不快感	尿路感染、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ、腋窩痛、非心臓性胸痛、眼乾燥、膣感染、胆石症

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の合算により算出した。注) [7.2参照]

<解説>

承認時の評価資料である国内臨床試験(0062試験、FINDER1における500mg投与群)、及び外国臨床試験(FINDER2、CONFIRMにおける500mg投与群)において認められた全副作用事象、及び企業中核データシートから記載した。頻度は国内臨床試験及び国際共同第Ⅲ相試験(FALCON)の発現率に基づき記載し、国内市販後あるいは海外のみ(臨床試験を含む)で報告された副作用の発現率は頻度不明とした。副作用発現状況は「◆副作用頻度一覧表」参照。

注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)

国内で実施された臨床試験(500mg 投与群)において、注射部位疼痛が 16 例(28.6%)、注射部位硬結が 13 例(23.2%)、注射部位そう痒感が 6 例(10.7%)、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位腫脹、がそれぞれ 2 例(3.6%)、注射部位不快感が 1 例(1.8%) 報告されている(「◆副作用頻度一覧表」参照)。いずれも CTCAE グレード 2 以下であり、重度ではないが比較的高頻度に発現している。

本剤の筋肉内注射により継続的に治療を行う各患者において、注射部位の反応を最小限にすることは重要であり、本剤投与にあたっては、筋肉内注射時に生じる「注射部位反応のリスク因子」(下表)に留意した上で、2 筒の注射は左右各々の臀部に 1 本ずつとし、それぞれ 1~2 分かけて緩徐に注入すること(「11. 適用上の注意」の項参照)。

また、国内では報告はないが、外国の臨床試験(500mg 投与群)において、注射部位血腫が 2 例(0.5%)、注射部位出血が 1 例(0.2%) 認められている(「◆副作用頻度一覧表」参照)。筋肉内注射は、止血異常のある患者においては注射部位の出血事象のリスクを増加させることから、出血傾向のある患者、血小板減少症の患者及び抗凝固剤を投与中の患者への投与には注意する必要がある。

【注射部位反応のリスク因子】

リスク要因	リスクの詳細
肥満、浮腫などで投与部位(位置)特定が十分できていない。	注射時に筋肉の位置特定ができず、皮下組織への注入となってしまった場合、注射部位反応のリスクを増大させる。
持続的なステロイド治療、化学療法、皮膚障害、糖尿病などで組織障害がおりやすい。	組織が脆弱化している患者は、組織損傷、皮下組織への注射液の漏出、治癒力の低下、壊死、線維化を生じやすい。
悪液質、食欲不振等で、注入部位の筋肉量が低下している。	注入部位の筋肉量が低下すると、注射時の神経、血管及び骨損傷のリスクが増大する。
瘢痕、傷、あざ、母斑(色素性母斑含む)などで組織に損傷や異常が認められる。	損傷、異常が認められる組織では、治癒不良である可能性がある。また、母斑(色素性母斑含む)は、早期悪性疾患の徴候を示す場合がある。
抗凝固療法、出血素因、血小板数減少、International normalised ratio (INR) 増加、血液疾患などで出血のリスクが増大している。	凝固異常がある患者は、注射部位における出血事象のリスクが増大する。

過敏反応

国内で実施された臨床試験(500mg 投与群)において、本剤による薬剤アレルギーと考えられる過敏反応は、そう痒症 2 例(3.6%)、発疹 1 例(1.8%)が報告されている。また、外国の臨床試験でも、そう痒症 5 例(1.2%)、過敏症 2 例(0.5%)等が報告されている(「◆副作用頻度一覧表」参照)。

そう痒症、発疹、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎などのような過敏反応が疑われる症状が発現した場合や、アナフィラキシーが疑われる場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また、本剤の成分であるフルベストラント、エタノール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ヒマシ油に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないよう注意すること(「2. 禁忌内容とその理由 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」の項参照)。

◆副作用頻度一覧表

国内臨床試験(2試験)及び外国臨床試験(2試験)における副作用発現状況は以下のとおり。

		国内2試験		外国2試験	
安全性評価対象症例数		56例		407例	
副作用発現症例数(発現率)		38例(67.9%)		107例(26.3%)	
副作用の種類		発現例数(%)		発現例数(%)	
		全CTCグレード*	≥CTCグレード3	全CTCグレード*	≥CTCグレード3
全身障害・投与局所様態	注射部位疼痛	16(28.6%)	0	30(7.4%)	0
	注射部位硬結	13(23.2%)	0	0	0
	注射部位そう痒感	6(10.7%)	0	4(1.0%)	1(0.2%)
	注射部位反応	2(3.6%)	0	6(1.5%)	0
	注射部位紅斑	2(3.6%)	0	2(0.5%)	0
	注射部位腫脹	2(3.6%)	0	0	0
	注射部位不快感	1(1.8%)	0	0	0
	注射部位血腫	0	0	2(0.5%)	0
	注射部位出血	0	0	1(0.2%)	0
	注射部位過敏反応	0	0	1(0.2%)	0
	硬結	1(1.8%)	0	0	0
	無力症	0	0	8(2.0%)	0
	疲労	3(5.4%)	0	10(2.5%)	0
	末梢性浮腫	0	0	1(0.2%)	0
	発熱	0	0	1(0.2%)	0
	インフルエンザ様疾患	0	0	2(0.5%)	0
	腋窩痛	0	0	1(0.2%)	0
	非心臓性胸痛	0	0	1(0.2%)	0
	浮腫	0	0	1(0.2%)	0
	血管障害	ほてり	8(14.3%)	0	24(5.9%)
潮紅		0	0	3(0.7%)	0
高血圧		0	0	1(0.2%)	0
血腫		0	0	1(0.2%)	0
筋骨格系・結合組織障害	背部痛	2(3.6%)	0	3(0.7%)	1(0.2%)
	筋骨格硬直	2(3.6%)	0	0	0
	筋骨格痛	0	0	1(0.2%)	0
	筋肉痛	1(1.8%)	0	1(0.2%)	0
	骨痛	0	0	5(1.2%)	0
	関節痛	0	0	5(1.2%)	0
	四肢痛	1(1.8%)	0	2(0.5%)	0
	重感	0	0	1(0.2%)	0
神経系障害	筋力低下	1(1.8%)	0	0	0
	頭痛	3(5.4%)	0	3(0.7%)	0
	感覚鈍麻	1(1.8%)	0	0	0
	睡眠の質低下	1(1.8%)	0	0	0
	緊張性頭痛	1(1.8%)	0	0	0
	浮動性めまい	1(1.8%)	0	3(0.7%)	0
	錯感覚	0	0	1(0.2%)	0

		国内 2 試験		外国 2 試験	
安全性評価対象症例数		56 例		407 例	
副作用発現症例数(発現率)		38 例(67.9%)		107 例(26.3%)	
副作用の種類		発現例数(%)		発現例数(%)	
		全 CTC グレード*	≥CTC グレード*3	全 CTC グレード*	≥CTC グレード*3
皮膚・皮下組織障害	発疹	1(1.8%)	0	1(0.2%)	0
	アレルギー性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0
	紅斑	0	0	1(0.2%)	0
	そう痒症	2(3.6%)	0	5(1.2%)	0
	全身性そう痒症	0	0	1(0.2%)	0
	機械性蕁麻疹	0	0	1(0.2%)	0
	皮膚乾燥	0	0	2(0.5%)	0
	多汗症	0	0	5(1.2%)	0
	脱毛症	0	0	5(1.2%)	0
	爪痛	0	0	1(0.2%)	0
胃腸障害	悪心	1(1.8%)	0	20(4.9%)	0
	嘔吐	0	0	5(1.2%)	0
	おくび	1(1.8%)	0	0	0
	便秘	1(1.8%)	0	1(0.2%)	0
	下痢	0	0	2(0.5%)	1(0.2%)
	消化不良	0	0	1(0.2%)	0
	腹部膨満	0	0	1(0.2%)	0
	嚥下障害	0	0	1(0.2%)	0
	鼓腸	0	0	1(0.2%)	0
	流涎過多	0	0	1(0.2%)	0
	腹痛	0	0	1(0.2%)	0
代謝・栄養障害	高トリグリセリド血症	1(1.8%)	0	0	0
	高コレステロール血症	1(1.8%)	0	0	0
	食欲不振	0	0	5(1.2%)	0
	高血糖	0	0	1(0.2%)	0
リンパ系・血液障害	鉄欠乏性貧血	1(1.8%)	1(1.8%)	0	0
	貧血	0	0	1(0.2%)	0
乳房障害・生殖系	卵巣腫大	1(1.8%)	0	0	0
	乳房痛	0	0	3(0.7%)	0
	外陰腫そう痒症	0	0	1(0.2%)	0
	乳房不快感	0	0	1(0.2%)	0
眼障害	白内障	1(1.8%)	1(1.8%)	0	0
	眼乾燥	0	0	1(0.2%)	0
耳・迷路障害	耳不快感	1(1.8%)	0	0	0
縦隔障害・呼吸器・胸部	咳嗽	0	0	2(0.5%)	0
	鼻出血	0	0	1(0.2%)	0
	間質性肺疾患	0	0	1(0.2%)	0
	呼吸困難	0	0	1(0.2%)	0

		国内 2 試験		外国 2 試験	
安全性評価対象症例数		56 例		407 例	
副作用発現症例数(発現率)		38 例(67.9%)		107 例(26.3%)	
副作用の種類		発現例数 (%)		発現例数 (%)	
		全 CTC グレード*	≥CTC グレード*3	全 CTC グレード*	≥CTC グレード*3
精神障害	適応障害	1 (1.8%)	0	0	0
	不眠症	1 (1.8%)	0	2 (0.5%)	0
	うつ病	0	0	1 (0.2%)	0
	不安	0	0	1 (0.2%)	0
	気分変化	0	0	2 (0.5%)	0
	神経過敏	0	0	1 (0.2%)	0
生虫・感染症	インフルエンザ	0	0	1 (0.2%)	0
	膣感染	0	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.5%)	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
	血小板数減少	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
	ヘモグロビン減少	1 (1.8%)	0	0	0
障害系	狭心症	0	0	1 (0.2%)	0
障害系	胆石症	0	0	1 (0.2%)	0
系障害	過敏症	0	0	2 (0.5%)	0
	薬物過敏症	0	0	1 (0.2%)	0

注) MedDRA Ver.12.0

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) グレードに準じ重症度を判定
(国内第 I 相試験のみ Ver.2、その他は Ver.3)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は構造的にエストラジオールと類似しており、抗体を用いたエストラジオールの測定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ので注意すること。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用法

本剤はディスポーザブル注射針刺との接続を適切に実施するために、使用前に末尾掲載の「使用時の注意」を確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にのみ使用すること。

14.2.2 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

14.2.3 注射は、1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。

14.2.4 坐骨神経等の重要な神経に近接する臀部背側にやむを得ず投与する場合は、神経の損傷に注意すること。

<解説>

14.1.1 「XⅢ. 備考 1. その他の関連資料」の項参照。

14.2.1 本剤は、臀部に投与する筋肉内注射剤であることから、他の部位への投与は避けること(「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照)。

14.2.2 本剤は、1筒 5mL(フルベストラント 250mg 含有)を、一回の治療につき2筒(フルベストラントとして合計 500mg)投与する。注射の際は、比較的薬液量が多いことから、左右別々の臀部に1筒ずつ全量を投与し、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.3 本剤の筋肉内投与により、「注射部位反応(硬結、疼痛、出血、血腫、膿瘍等)」の副作用が比較的高頻度に発現することが知られている。投与部位への刺激を少なくし、投与部位反応を予防するために、注射は1-2分かけて緩徐に行うこと(「8. 副作用 (2) その他の副作用」の項参照)。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回(15日ごと)群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では、卵巣の性索間質腫瘍(良性及び悪性)の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

<解説>

動物実験において以下の報告がある。

ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/ラット/15日群において認められた。また、マウスの2年間経口投与がん原性試験において、卵巣の性索間質腫瘍(良性及び悪性)の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた(「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性」の項参照)。

これらの腫瘍発生は、性周期の正常な動物への抗エストロゲン剤投与により、内分泌フィードバックによるゴナドトロピンレベルの変動がもたらされたことに起因すると考えられ、閉経後乳癌の対象患者における本剤使用時の安全性には影響しないと考えられる。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照。

(2) 副次的薬理試験²³⁾

フルベストラントのヒトエストロゲン受容体 α (ER α) 及びヒトアンドロゲン受容体 (AR) に対する作用を *in vitro* リガンド結合試験により検討した。

フルベストラントはER α に対し高い親和性を示しIC₅₀値は39nM (K_i値31nM)であったが、ARに対しては極めて低い親和性を示した(300 μ Mで50%未満の結合阻害)。

(3) 安全性薬理試験

*In vitro*試験において、フルベストラントは10⁻⁷又は10⁻⁶Mでムスカリン受容体及びH1受容体(モルモット摘出回腸)及び α 1受容体(マウス摘出輸精管)に対し拮抗作用を示した。その他の検討した受容体では拮抗作用は認められず、また、検討した全ての受容体で作動作用は認められなかった。

*In vivo*試験では、ラットにフルベストラント20mg/kgを筋肉内投与したとき、自発運動量の有意な増加が認められたが、5mg/kgではこの作用は認められなかった。また、フルベストラントは0.1mg/kg以上の膝窩内投与で、局所麻酔作用を示した。

その他、一般症状及び行動、呼吸器系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液凝固・線溶系及び生殖系に対する抗エストロゲン作用以外の作用、抗炎症作用並びに免疫系に対する作用は認められなかった²⁴⁾。

(4) その他の薬理試験

フルベストラントはラットで子宮重量増加作用を示さず¹³⁾、骨密度に対して作用を示さなかった²⁵⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

短時間作用性の筋肉注射製剤(本剤とは異なる速放性製剤)の単回筋肉内投与による概略致死量はマウスで>200mg/kg、ラットで>70mg/kgであった。製剤中のフルベストラント含有の有無にかかわらず、大部分の動物の投与部位で浮腫、挫傷が認められた。さらにマウスにおいては後肢の硬直による歩行異常、沈静、円背位、半眼等も認められた。

フルベストラントを0.13mg/kgあるいは9.0mg/イヌの用量で自己血漿とともにイヌに単回静脈内投与したときに死亡はみられず、投与部位の忍容性も良好であった。投与中に心血管への影響(洞停止、心拍数の減少)が一過性にみられ、9.0mg/イヌにおいて顕著であった。

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

ラットの非経口投与による1ヵ月反復投与試験(速放性製剤)及び筋肉内投与による6ヵ月反復投与試験(長時間作用性の徐放性製剤)の無毒性量はそれぞれ高用量の10mg/kg/日及び10mg/ラット/15日であった。またイヌの非経口投与経路による1ヵ月反復投与試験(速放性製剤)、筋肉内投与による6ヵ月反復投与試験(徐放性製剤)並びに12ヵ月反復投与試験(徐放性製剤)の無毒性量はそれぞれ高用量の4mg/kg/日、30mg/kg/28日及び40mg/kg/28日であった。

全ての試験で生殖器並びに性ホルモンに感受性の高い臓器において薬理作用に起因すると考えられる可逆的な所見(雌では子宮、子宮頸及び膣の萎縮、卵巣での成熟グラーフ卵胞及び嚢胞性グラーフ卵胞の増加、成熟黄体の減少等、雄では精細管の拡張あるいは萎縮、ライディヒ細胞の過形成等)が認められた。ラットにおいては10mg/kg/日の1ヵ月間投与あるいは10mg/ラット/15日の6ヵ月間投与においても全身的な毒性はみられなかった。イヌにおいては、1ヵ月反復経口投与試験の高用量群200mg/kg/日において、半数の動物でST上昇が認められたが、4mg/kg/日の1ヵ月間筋肉内投与及び皮下投与、30mg/kg/28日の6ヵ月間投与あるいは40mg/kg/28日の12ヵ月間筋肉内投与においても毒性学的に問題となる変化は認められなかった。

徐放性製剤を用いた筋肉内投与試験の投与部位において、製剤中添加物によると考えられる筋炎、壊死、線維化及び肉芽腫がイヌで、炎症を伴う線維嚢胞がラットで認められた。

(3) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

フルベストラントは抗エストロゲン活性による発情周期への影響をもたらした。雌ラットによる受胎能及び着床までの初期胚発生ならびに胚・胎児発生に関する試験では、胎児の生存への影響(0.1mg/kg/日)がみられ、胎仔の足根骨湾曲の発現頻度の増加(2mg/kg/日)が認められた。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験において、胎盤重量の増加及び着床後死亡率の増加(0.25mg/kg/日)がみられたが、胎児の発育には影響は認められなかった。

ラットの周産期・授乳期投与予備試験においては、胎児の子宮内での死亡増加並びに生存胎児・出生児数の減少を伴う膣出血、分娩遅延・遷延が認められた(2mg/kg/日)。

分娩後授乳中の雌ラットにフルベストラントを投与した試験では、母動物へフルベストラントを投与した群では出生児の生存率がわずかに低値を示した。授乳中に母動物が15mg/kgを投与されたF1雌でみられた軽度の着床前死亡率の増加及び生存胎児数の減少を除き、F1雌では明らかな影響はみられなかった。母動物への最高10mg/ラットまでの用量でのフルベストラント投与はF1雄の受精率、精子数、性腺組織に影響をもたらさなかった。

(4) その他の特殊毒性²⁹⁾

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験を実施し、全ての試験において陰性であった。

2) がん原性試験

マウスの2年間経口投与がん原性試験では、マウスに20、150及び500mg/kg/日の用量を投与した。その結果、フルベストラントの薬理作用に関連すると考えられる性索間質腫瘍、顆粒膜細胞腫、黄体腫の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験ではラットに15mg/kg/30日、10mg/ラット/30日、あるいは10mg/ラット/15日の用量を投与した。その結果フルベストラントの薬理作用から予測される黄体形成ホルモン上昇によると考えられる卵巣の良性顆粒膜細胞腫及び精巣の良性ライディヒ細胞腫が増加した。その他の腫瘍の増加は認められなかった。

3) 局所刺激性試験

速放性製剤によるウサギを用いた局所刺激性試験では添加物に起因すると考えられる皮膚への軽度な刺激性(紅斑)がみられた。

徐放性製剤の筋肉内投与では、添加物に起因すると考えられる筋炎、壊死及び肉芽腫がウサギで認められた。これらの所見には回復傾向が認められた。

4) 抗原性

モルモットにおける能動全身アナフィラキシー(ASA)試験、接触皮膚感作性試験、及びマウス/ラットにおける異種受動皮膚アナフィラキシー(PCA)試験において、抗原性は認められなかった。

5) 光毒性

*In vitro*光毒性試験の結果、フルベストラントは光毒性をもたらさないと考えられた。

6) 製剤中添加物の毒性

徐放性製剤中の添加物の1つであるヒマシ油について、ウサギを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験を実施した。認められた肉眼的変化は、ごく軽度から軽度の暗赤色化で、病理組織学的には軽度の出血、軽度から中等度の偽好酸球の細胞浸潤、軽度の組織球の細胞浸潤あるいはごく軽度の筋線維の変性/壊死であり、ヒマシ油の刺激性は軽度で、重篤な刺激性を有しないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

^{注)} 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分(フルベストラント):

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間:4年

(「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

2～8℃にて保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

「X III. 備考 1. その他の関連資料」の項参照。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

1. 凍結を避けて保存すること。
2. 外箱開封後は遮光して保存すること。
3. 本剤は無菌製剤であるため、使用時まで開封しないこと。
4. シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
5. シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
6. 開封後は直ちに使用し、残液は廃棄すること。また、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
7. 火気に近づけないこと。

その他の注意点については「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

該当なし。

6. 包装

5mL[2プレフィルドシリンジ]

7. 容器の材質

該当しない。

8. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬:タモキシフェンクエン酸塩

9. 国際誕生年月日

2002年4月25日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
フェソロデックス®筋注 250mg	2011年9月26日	22300AMX01209000

11. 薬価基準収載年月日

フェソロデックス®筋注250mg : 2011年11月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認:2017年9月27日

効能又は効果を「閉経後乳癌」から「乳癌」に変更。用法及び用量に、「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。」を追加。

一部変更承認:2024年3月26日

用法及び用量の「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。」を「なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。」に変更(変更箇所_部分)。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2020年12月24日

再審査結果:「効能又は効果」「用法及び用量」は承認内容と同じ

14. 再審査期間

8年間 : 2011年9月26日～2019年9月25日(満了)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
フェソロデックス®筋注 250 mg	121014901	4291421G1020	622101401

17. 保険給付上の注意

該当しない。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Fujiwara Y, et al. ASCO Breast Cancer Symposium. 2007;Abs192 (ML-2003-JP-0143)
- 2) Ohno S, et al. Ann Oncol. 2010;21(12):2342-2347 (ML-2003-JP-0147)
- 3) Pritchard KI, Breast Cancer Res Treat. 2010;123(2):453-461 (ML-2003-JP-0142)
- 4) Di Leo A, et al. J Clin Oncol. 2010;28(30):4594-4600 (ML-2003-JP-0146)
- 5) Robertson JFR, et al. Lancet. 2016;388(10063):2997-3005 (ML-2003-JP-0174)
- 6) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2015;373(3):209-219 (ML-2003-JP-0165)
- 7) 社内資料[乳癌患者を対象とした無作為化二重盲検国際共同第III相試験 (CAPItello-291試験)] (ML-2037-JP-0005)
- 8) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070 (ML-2037-JP-0001)
- 9) Robertson JFR, et al. Cancer. 2003;98(2):229-238 (ML-2001-JP-0934)
- 10) Howell A, et al. J Clin Oncol. 2004;22(9):1605-1613 (ML-2005-JP-0846)
- 11) 吉田茂ら. 薬理と治療. 2016;44(4):555-567 (ML-2003-JP-0172)
- 12) Wakeling AE, et al. Cancer Res. 1991;51(15):3867-3873 (ML-2003-JP-0001)
- 13) Wakeling AE, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43(1-3):173-177 (ML-2003-JP-0025)
- 14) Dukes M, et al. J Endocrinol. 1992;135(2):239-248 (ML-2003-JP-0026)
- 15) Kuter I, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(1):237 (ML-2003-JP-0175)
- 16) Osborne CK, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1994;34(2):89-95 (ML-2005-JP-0139)
- 17) Osborne CK, et al. J Natl Cancer Inst. 1995;87(10):746-750 (ML-2005-JP-0163)
- 18) 社内資料(腎機能障害の影響) (ML-2003-JP-0100)
- 19) 社内資料(肝機能障害の影響) (ML-2003-JP-0099)
- 20) Robertson JFR, et al. Br J Cancer. 2004;90(Suppl.1):S7-S10 (ML-2003-JP-0008)
- 21) 社内資料(薬物動態・分布) (ML-2003-JP-0053)
- 22) 社内資料(加齢による影響) (ML-2003-JP-0101)
- 23) 社内資料(副次的薬理試験,2008) (ML-2003-JP-0097)
- 24) 社内資料(安全性薬理試験) (ML-2003-JP-0098)
- 25) Wakeling AE, Breast Cancer Res Treat. 1993;25(1):1-9 (ML-2003-JP-0027)
- 26) 社内資料(単回投与毒性試験) (ML-2003-JP-0054)
- 27) 社内資料(反復投与毒性試験) (ML-2003-JP-0055)
- 28) 社内資料(生殖発生毒性試験) (ML-2003-JP-0056)
- 29) 社内資料(その他の特殊毒性試験) (ML-2003-JP-0057)

2. その他の参考文献

該当資料なし。

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

フェソロデックス®筋注250mg(一般名フルベストラント)は、2002年4月に米国で、2004年3月にEUで、「抗エストロゲン剤治療後に病勢進行が認められたホルモン受容体陽性の閉経後転移乳癌」に対する適応を取得した(SDレジメン)。

本邦の承認用法及び用量であるHDレジメンについては、2024年3月現在、米国及びEUを含む100カ国以上において承認されている。

外国におけるフェソロデックスの承認年月日

国名	販売名	承認年月日	承認年月日 (HDレジメン)
米国	FASLODEX	2002年4月25日	2010年9月9日
EU	FASLODEX	2004年3月10日	2010年3月16日

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

乳癌

6. 用法及び用量

通常、成人には本剤2筒(フルベストラントとして500mg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他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

欧州における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	<p>Faslodex is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● as monotherapy for the treatment of estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: <ul style="list-style-type: none"> - not previously treated with endocrine therapy, or - with disease relapse on or after adjuvant antiestrogen therapy, or disease progression on antiestrogen therapy. ● in combination with palbociclib for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in women who have received prior endocrine therapy (see section 5.1). <p>In pre- or perimenopausal women, the combination treatment with palbociclib should be combined with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist.</p>
用法・用量	<p><u>Posology</u> <i>Adult females (including Elderly)</i></p> <p>The recommended dose is 500 mg at intervals of one month, with an additional 500 mg dose given two weeks after the initial dose.</p> <p>When Faslodex is used in combination with palbociclib, please also refer to the Summary of Product Characteristics of palbociclib.</p>

	<p>Prior to the start of treatment with the combination of Faslodex plus palbociclib, and throughout its duration, pre/perimenopausal women should be treated with LHRH agonists according to local clinical practice.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Renal impairment</i> No dose adjustments are recommended for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance ≥ 30 ml/min). Safety and efficacy have not been evaluated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), and, therefore, caution is recommended in these patients (see section 4.4).</p> <p><i>Hepatic impairment</i> No dose adjustments are recommended for patients with mild to moderate hepatic impairment. However, as fulvestrant exposure may be increased, Faslodex should be used with caution in these patients. There are no data in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Faslodex in children from birth to 18 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Method of administration</u> Faslodex should be administered as two consecutive 5 ml injections by slow intramuscular injection (1-2 minutes/injection), one in each buttock (gluteal area). Caution should be taken if injecting Faslodex at the dorsogluteal site due to the proximity of the underlying sciatic nerve. For detailed instructions for administration, see section 6.6.</p>
--	--

(欧州の添付文書:2022年8月)

米国における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	<p>FASLODEX is an estrogen receptor antagonist indicated for the treatment of:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer in postmenopausal women not previously treated with endocrine therapy. (1) ● HR-positive advanced breast cancer in postmenopausal women with disease progression following endocrine therapy. (1) ● HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women in combination with ribociclib, as initial endocrine based therapy or following disease progression on endocrine therapy. (1) ● HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with palbociclib or abemaciclib in women with disease progression after endocrine therapy. (1)
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● FASLODEX 500 mg should be administered intramuscularly into the buttocks (gluteal area) slowly (1 - 2 minutes per injection) as two 5 mL injections, one in each buttock, on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter. (2.1, 14) ● A dose of 250 mg is recommended in patients with moderate hepatic impairment to be administered intramuscularly into the buttock (gluteal area) slowly (1 -2 minutes) as one 5 mL injection on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter. (2.2, 5.2, 8.6)

(米国の添付文書:2021年1月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2年間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット及びウサギ)において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳婦には投与しないこと。動物実験(ラット)において乳汁移行が認められており、母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。[2.2参照]

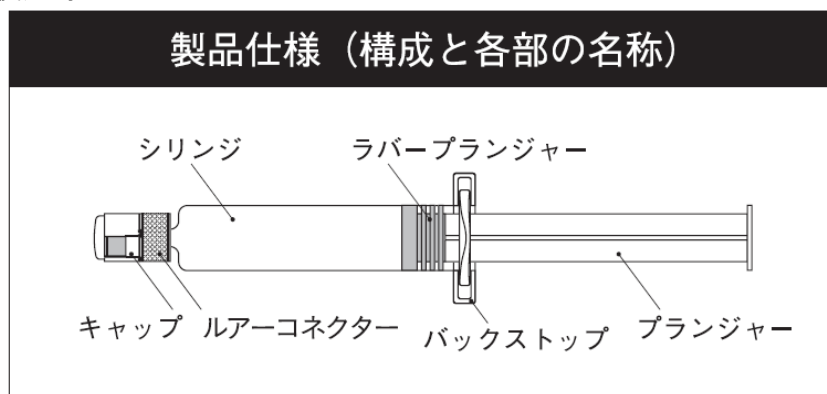
出典	記載内容
欧州の添付文書 (2022年8月)	<p><u>Women of childbearing potential</u> Patients of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Faslodex and for 2 years after the last dose.</p> <p><u>Pregnancy</u> Faslodex is contraindicated in pregnancy (see section 4.3). Fulvestrant has been shown to cross the placenta after single intramuscular doses in rat and rabbit. Studies in animals have shown reproductive toxicity including an increased incidence of foetal abnormalities and deaths (see section 5.3). If pregnancy occurs while taking Faslodex, the patient must be informed of the potential hazard to the foetus and potential risk for loss of pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Breast-feeding must be discontinued during treatment with Faslodex. Fulvestrant is excreted in milk in lactating rats. It is not known whether fulvestrant is excreted in human milk. Considering the potential for serious adverse reactions due to fulvestrant in breast-fed infants, use during lactation is contraindicated (see section 4.3).</p> <p><u>Fertility</u> The effects of Faslodex on fertility in humans has not been studied.</p>
米国の添付文書 (2021年1月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, FASLODEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of fulvestrant to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused embryo-fetal toxicity, including skeletal malformations and fetal loss, at daily doses that were 6% and 30% of the maximum recommended human dose based on mg/m², respectively [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated</p>

	<p>background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of fulvestrant in human milk, nor of its effects on milk production or breastfed infant. Fulvestrant can be detected in rat milk [see Data]. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from FASLODEX, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with FASLODEX and for one year after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Females</u></p> <p>FASLODEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for one year after the last dose.</p>
--	---

XIII. 備考

1. その他の関連資料

使用時の注意



1. ケースからシリンジ本体を取り出す。

注意: プランジャーを持って引き出さないこと。[ラバープランジャーが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]

2. シリンジを立てた状態にしてルアーコネクター部分を持ち、もう一方の手で、ルアーコネクターについての白色のキャップを折るようにして前後に動かし(図1参照)、取り外せる状態にした後、ゴム製チップキャップとともに外す(図2参照)。[薬液が飛び散るおそれがある。]

注意: キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

図1

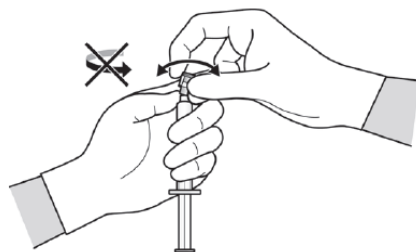
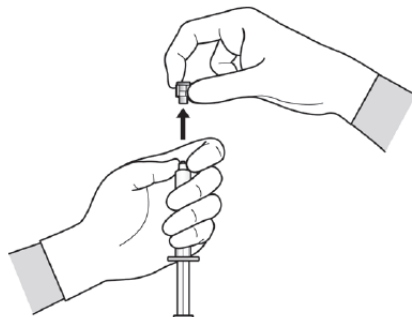


図2



3. シリンジを立てた状態のまま、注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。

注意: プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

