

77%の放射能が尿及び糞中に排泄され、それぞれ 16.2%及び 60.5%であった。雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 0.2、1 及び 5 mg/kg を単回経口投与したとき、120 時間までにそれぞれ尿中には投与放射能の 19.6%、18.1%及び 16.3%、糞中には投与放射能の 76.9%、81.8%及び 82.2%が排泄された。雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を静脈内投与すると、投与後 120 時間までに尿中には投与放射能の 26.4%、糞中には 75.3%が排泄された。雄ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を経口投与した場合には、投与後 120 時間までに尿中には投与放射能の 10.5%、糞中には投与放射能の 89.8%が排泄された。

雌イヌに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 24 時間までに投与放射能の 87%の放射能が尿及び糞中に排泄され、それぞれ 23.4%及び 63.2%であった。さらに 120 時間までには、尿中に 26.6%、糞中には 73.7%が排泄された。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した場合、各回投与後 24 時間までの累積投与量に対する累積尿中排泄率は 2 回投与以降 10.0%~10.9%、糞中排泄率は 4 回以降 85.5%~89.9%となり、その後投与回数に伴う変化は認められなかった。21 回投与後 120 時間までの尿中には累積投与量の 10.3%、糞中には 89.8%が排泄され、この時点での体内残存率は累積投与量の 0.2%であった。

胆管カニュレーションを施した雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後 48 時間までには投与放射能の 76%が胆汁中に、7.4%が尿中に 11.8%が糞中に排泄された。胆汁及び尿中への累積排泄率を合わせた 48 時間までの吸収率は 83.4%であった。

雌ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与して得た胆汁を別の雌性ラットの十二指腸内に投与した後 48 時間までに 29.9%が胆汁中に、8.9%が尿中に、49.9%が糞中に排泄された。

分娩後 10 日目あるいは 11 日目の哺育中ラットに ^{14}C 標識した本薬 1 mg/kg を単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間に最初のピークを示した後、一旦減少し 6 時間後に最高濃度 (38 ng eq./mL) を示した。投与後 24 時間には最高濃度の 24%に減少し、48 時間には検出限界以下となった。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、投与した後 2 時間までは血漿とほぼ同様な推移を示したが、6 及び 24 時間では血漿中放射能濃度の 1.5 倍を示した。

(5) ヒトにおける薬物動態

日本人閉経後健常女性に本薬 25 mg (4 例) 及び 50 mg (4 例) を空腹時に単回経口投与した試験 (試験 No. 、添付資料ト一) において、本薬の血漿中濃度は両投与群とも投与後 0.9~1.0 時間で最高濃度 (C_{max}) に達した後、投与後 4~8 時間までは速やかに減少し、8~32 時間にショルダーが認められた。これに関して、申請者は腸肝循環が生じているものと考察している。25 mg 及び 50 mg 投与後の C_{max} はそれぞれ 14.76 及び 30.82 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 59.67 及び 191.64 ng·h/mL であり、 C_{max} は投与量に比例して増加したが、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量の 2 倍の増加に対し約 3 倍増加した。終末相の消失半減期 ($t_{1/2, z}$) はそれぞれの投与量で 22.5 時間及び 20.8 時間であった。また、25 mg 及び 50 mg の単回経口投与後、代謝物 FCE25071 の C_{max} に達する時間 (t_{max}) はそれぞれ 1.0

及び 1.1 時間で、Cmax は 1.44 及び 1.98 ng/mL であり、未変化体のそれぞれ 9.8%及び 6.4%に相当した。25 mg 及び 50 mg 投与後の本薬の尿中累積排泄量は投与後 24 時間にて 30.4 及び 30.3 µg、投与後 48 時間ではそれぞれ 31.9 及び 33.8 µg であり、投与後 48 時間の未変化体の尿中排泄率 (fe) はそれぞれ投与量の 0.13%及び 0.07%であった。また、投与後 48 時間までの FCE25071 の排泄率はそれぞれ 0.004%及び 0.002%であった。

一方、同試験において、1 群 3 例、2 群計 6 例に本薬 25 mg を空腹時及び朝食後 0.5~1 時間にクロスオーバー法により単回経口投与し、血漿中及び尿中の本薬及び FCE25071 の濃度を検討した結果、空腹時及び食後投与後、本薬はそれぞれ 1.1 及び 1.4 時間にて Cmax (9.66 及び 14.72 ng/mL) に到達した。血漿中濃度は投与後 4~8 時間までは速やかに減少し、投与後 8~24 時間に血漿中濃度推移にショルダーが認められた。空腹時及び食後投与後の薬物動態パラメータの平均値は、それぞれ Cmax が 9.66 及び 14.72 ng/mL、tmax が 1.1 及び 1.4 時間、検出可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-tz}) が 68.90 及び 88.78 ng·h/mL、t_{1/2,z} が 21.3 及び 17.7 時間であった。食後投与後は空腹時投与後と比べて平均 Cmax が 52.4%増加し、平均 AUC_{0-tz} は 28.9%増加したが、分散分析において Cmax、tmax、AUC_{0-tz}、t_{1/2,z} のいずれのパラメータにおいても有意差は認められなかった。空腹時及び食後投与における本薬投与後 48 時間までの fe はいずれも投与量の約 0.1%であった。また、血漿中 FCE25071 濃度は空腹時及び食後に本薬を投与後 1.4~1.8 時間に Cmax (0.79 及び 1.12 ng/mL) に達した。

日本人閉経後健常女性 25 例に本薬 0.5、2.5、10、25 及び 50 mg (各 5 例) を 1 日 1 回食後に 7 日間経口投与した試験 (試験 No. 、添付資料ト一) において、0.5 mg 投与後の血漿中濃度は測定限界(0.25 ng/mL)以下であったが、2.5、10、25 及び 50 mg の初回投与後、0.9~2.6 時間にそれぞれ Cmax (2.00、4.75、13.14 及び 23.12 ng/mL) に達した。血漿中濃度は速やかに減少した後緩慢に減少し、初回投与後 24 時間の血漿中濃度は Cmax の約 1/7~1/10 であった。投与後 12~24 時間付近で血漿中濃度にショルダーが認められた。AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 5.00、22.23、53.24 及び 116.55 ng·h/mL と用量に比例して増加した。最終投与の 7 日目において、本薬の血漿中濃度は投与後 1.3~2.2 時間にて Cmax (2.75、7.63、14.89 及び 27.13 ng/mL) に達し、その後多相性の減少推移を示した。t_{1/2,z} が計算可能であった被験者の t_{1/2,z} は投与量に関係なく 20~36 時間であった。最終投与後の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 10.57、35.78、104.88 及び 206.83 ng·h/mL であり用量に比例して増加した。投与 4、5、6 及び 7 日目の投与後 24 時間の血漿中濃度 (C₂₄、トラフ値) について直線回帰分析を行ったところ、投与後の時間に対して C₂₄ 値の有意な上昇又は下降は認められなかったことより、少なくとも投与 4 日目には定常状態に達するものと申請者は考えている。2.5、10、25 及び 50 mg を 7 日間反復投与後の本薬の fe はいずれの投与量においても約 0.1%であった。また、FCE25071 の血漿中濃度は、測定可能であった投与量 10、25 及び 50 mg において、投与後 2.0~2.6 時間に Cmax に達し、Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は初回及び最終回投与時、未変化体の約 10%であった。

日本人閉経後乳癌患者 16 例に本薬 25 mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間反復経口投与し、投与 1 日目及び 29 日目に本薬の血漿中濃度を検討した試験 (試験 No. 、添付資料ト一) において、投与 1 日目では、最初の採血時点 (0.5 時間) で測定限界下限 (100 pg/mL) を超え、1.38 時間で Cmax (25.9 ng/mL) に達した後、血漿中濃度は多相性の減少

推移を示し、 $t_{1/2,z}$ は 13 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 105 ng·h/mL であった。投与 29 日目では、血漿中濃度推移は 1 日目と類似し、 t_{max} は 2.01 時間、 C_{max} は 27.4 ng/mL、 AUC_{0-24} は 115 ng·h/mL であった。投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と投与 29 日目の定常状態における AUC_{0-24} はよく一致し、両者の比の 95%信頼区間は 0.95~1.33 であった。このことから、申請者は閉経後乳癌患者において問題となる蓄積性は示さないものと考えている。

欧米人閉経後健常女性 4 例に、 ^{14}C 標識した本薬 100 mg を朝食後に単回経口投与した試験（添付資料へー、試験 No. ）において、本薬の血漿中濃度は 3.5 時間後に C_{max} (14.3 ng/mL) を示した後、多相性の減少推移を示し、 $t_{1/2,z}$ は 26.2 時間であり、また、 $AUC_{0-\infty}$ は 147 ng·h/mL であった。血漿中放射能濃度は投与後 4 又は 6 時間にピーク（4 時間：211 ng eq/mL、6 時間：186 ng eq/mL）を示し、24~72 時間に再びブロードなピーク（平均 288~331 ng eq/mL）を示した。血漿中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータは、 C_{max} が 409 ng eq/mL、 t_{max} が 34 時間、 $t_{1/2,z}$ が 38 時間、 $AUC_{0-\infty}$ が 40700 ng eq·h/mL であった。本薬の $AUC_{0-\infty}$ は放射能から算出した $AUC_{0-\infty}$ の 1%以下であり、初回通過効果が示唆された。全血中の放射能は投与後 1.5~2 時間までは測定限界（20 ng eq/g）以下であったが、投与 4 時間後にピーク（平均 122 ng eq/g）を示し、24~72 時間後に再びブロードなピーク（平均 169~190 ng eq/g）を示した。投与後 168 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の 42.2%であり、糞中に排泄された放射能は投与量の 42.1%であった。

欧米人閉経後健常女性 9 例を対象に、本薬 25、100 及び 200 mg をクロスオーバー法により 3 週間間隔で朝食後単回経口投与した試験（試験 No.、添付資料へー）において、本薬の血漿中濃度は投与後約 1 時間で C_{max} を示し、約 30 時間の $t_{1/2,z}$ にて減少した。 C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。25、100 及び 200 mg 投与群について 25 mg の用量に換算した C_{max} は、それぞれ 19.6、19.9 及び 19.8 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 53.4、49.3 及び 49.8 ng·h/mL であり、3 用量間でほぼ同じ値を示した。 $t_{1/2,z}$ は 25、100 及び 200 mg 投与群でそれぞれ 29.6、24.5 及び 32.2 時間であった。経口投与時の分布容積 (V_z/F) は 17000~24000 L であり、血漿クリアランス (CL/F) は約 600 L/h であった。

欧米人閉経後健常女性に、本薬 1、2.5、5 及び 10 mg（各群 8 例計 32 例）を 1 日 1 回 7 日間朝食後投与した試験（試験 No.、添付資料トー）において、投与 7 日目の本薬の血漿中濃度は、いずれの投与量においても投与後 0.5~2.0 時間で C_{max} に到達し、1、2.5、5 及び 10 mg/日投与後の C_{max} はそれぞれ 0.833、2.183、7.286 及び 11.044 ng/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 2.297、6.016、15.238 及び 29.980 ng·h/mL であり、1~10 mg の用量範囲内にて用量に比例して増加した。1 mg/日の用量で換算すると、1、2.5、5 及び 10 mg/日投与後の C_{max} はそれぞれ 0.833、0.873、1.457 及び 1.104 ng/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 2.297、2.406、3.048 及び 2.998 ng·h/mL であった。投与 4、5、6 及び 7 日目の 1 mg/日の用量で換算した C_{24} は、1 mg/日投与群でそれぞれ 0.022、0.026、0.027 及び 0.028 ng/mL、2.5 mg/日投与群でそれぞれ 0.020、0.022、0.023 及び 0.023 ng/mL、5 mg/日投与群でそれぞれ 0.028、0.030、0.034 及び 0.028 ng/mL、10 mg/日投与群でそれ

それぞれ 0.031、0.031、0.039 及び 0.030 ng/mL であり、投与 5 日目には定常状態に到達していることが示唆された。

欧米人閉経後健常女性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて、4~5 週間間隔で本薬 25 mg 錠を空腹時単回経口投与、本薬 25 mg 懸濁液を空腹時単回経口投与、または本薬 25 mg 錠を朝食後単回経口投与した試験（試験 No. 、添付資料へー ）において、空腹時錠剤投与、空腹時懸濁液投与及び食後錠剤投与後、 t_{max} はそれぞれ 0.97、0.71 及び 1.88 時間、 C_{max} はそれぞれ 11100、15400 及び 17700 pg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 29700、34500 及び 41300 pg·h/mL であった。錠剤を食後投与した場合、空腹時投与と比較して $AUC_{0-\infty}$ は 39% 上昇したが、 C_{max} 及び t_{max} については空腹時投与および食後投与群間に有意差は認められなかった。

欧米人閉経後健常女性 8 例に、本薬 25 mg を朝食後単回経口投与した後、1 週間後から 1 日 25 mg を 15 日間朝食後反復経口投与した試験（試験 No. 、添付資料へー ）において、単回投与後の t_{max} は 2.31 時間であり、 CL/F は 517 L/h、 V_z/F は 20300 L であったのに対し、反復投与後の定常状態において、 t_{max} は 2.88 時間であり、 CL/F は 715 L/h、 V_z/F は 39800 L であった。また、単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ は 57800 pg·h/mL であるのに対し、反復投与後の AUC_{0-24} は 41400 pg·h/mL であり、有意な低下が認められたことから、反復投与により本薬の代謝経路が軽度であるが誘導又は活性化された可能性が示唆された。CYP3A 活性のマーカーである 6 β -ヒドロキシコルチゾールとコルチゾールの尿中排泄量の比率は、単回投与の 24 及び 48 時間前の平均値が 6.11、反復投与 15~16 日目の平均値が 5.02 であり有意差は認められないことより、本薬の反復投与により CYP3A 活性は大きな影響を受けないものと申請者は考察している。

欧米人閉経後健常女性 5 例を対象に、1 日目に本薬 10 mg を朝食後単回経口投与し、休薬後、26 日目から CYP3A4 の選択的阻害剤であるケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回、31 日目まで 6 日間投与し、29 日目に本薬 10 mg を朝食後単回経口投与した試験（試験 No. 、添付資料へー ）において、ケトコナゾール投与前と 4 日間反復投与後で、本薬の薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。ケトコナゾール反復投与中の 6 β -ヒドロキシコルチゾールに対するコルチゾールの尿中排泄量の比率は、投与 2 日及び 1 日前の平均値 4.97 に対して、27、28 及び 31 日目の値がそれぞれ 4.05、2.99 及び 3.07 と有意に低下し、ケトコナゾールが CYP3A4 活性を阻害していることが確認された。ケトコナゾールにより CYP3A4 活性が阻害されたにもかかわらず、ケトコナゾール投与前と反復投与後で本薬の薬物動態パラメータに有意な差が認められなかったことから、CYP3A4 活性の阻害により本薬の代謝が阻害されないことが示唆された。

欧米人閉経後女性の健常者 9 例、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類：グレード B）被験者 9 例、高度肝機能障害（Child-Pugh 分類：グレード C）被験者 8 例に本薬 25 mg を朝食後単回経口投与した試験（試験 No. 、添付資料へー ）において、中等度及び高度肝機能障害被験者において、投与後約 2 時間で C_{max} に達し、 C_{max} はそれぞれ 35 及び 37 ng/mL であった。血漿中濃度は C_{max} 到達後多相性の減少推移を示し、 $t_{1/2,z}$ の平均

はそれぞれ 14 及び 19 時間であった。中等度及び高度肝機能障害被験者において、平均 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 107 及び 126 ng·h/mL、 CL/F はそれぞれ 275 及び 228 L/h であり、 V_z/F はそれぞれ 5730 及び 5680 L であった。健常被験者の薬物動態パラメータでは、 t_{max} は 1.4 時間と速く、 C_{max} は 19 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 42 ng·h/mL であった。健常被験者の CL/F (604 L/h) 及び V_z/F (20700 L) は、中等度及び高度肝機能障害被験者の値 (CL/F はそれぞれ 275 及び 228 L/h、 V_z/F はそれぞれ 5730 及び 5680 L) より高かった。 $t_{1/2,z}$ には有意な変化が認められなかった。一方、 f_e は健常者、中等度及び高度肝機能障害被験者でそれぞれ投与量の 0.14%、0.30% 及び 0.32% であった。

欧米人閉経後女性の健常者 6 例及び中等度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 29.8~51.0 mL/min/1.73m²) 被験者 6 例及び高度腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 5.7~29.0 mL/min/1.73m²) 被験者 7 例に本薬 25 mg を朝食後単回経口投与した試験 (試験 No. 、添付資料へー) において、2 群の腎機能障害被験者では投与後 2 時間で C_{max} に達し、中等度腎機能障害被験者及び高度腎機能障害被験者にてそれぞれ 20 及び 13 ng/mL であり、その後血漿中濃度は多相性の減少推移を示した。中等度及び高度腎機能障害被験者において、 $t_{1/2,z}$ は、それぞれ 60 時間及び 45 時間であり、 $AUC_{0-\infty}$ は 98 及び 73 ng·h/mL、 CL/F は 279 及び 433 L/h、 V_z/F は 28100 及び 26400 L であった。これに対し、健常被験者の t_{max} は 1.50 時間、 C_{max} は 11 ng/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ は 35 ng·h/mL で腎機能障害被験者より有意に低く、 CL/F は 737 L/h で腎機能障害被験者より高く、 V_z/F は 26600 L で腎機能障害被験者とほぼ同じであった。

欧米人閉経後乳癌患者に本薬 25 mg を食後単回経口投与し、5 日後から 1 日 1 回 25 mg を食後に 15 日間以上 8 週間未満反復経口投与した試験 (試験 No. 、添付資料へー) において、単回投与後、1 時間で C_{max} に到達し、その後血漿中濃度は 22 時間の $t_{1/2,z}$ にて減少した。試験 No. (添付資料へー) 及び試験 No. (添付資料へー) にて得られた閉経後健常女性の薬物動態パラメータと比較すると、閉経後乳癌患者の単回投与後の CL/F は健常被験者と比較して平均で 45% 程度低く、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍高かった。閉経後乳癌患者及び健常者 CL/F の範囲はそれぞれ 128~694 L/h 及び 243~909 L/h であり、患者及び健常人の個体間の差は共に大きかった。一方、 $t_{1/2,z}$ は閉経後乳癌患者が 21.9 時間、健常者が 23.5 時間であった。閉経後乳癌患者での単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ は 98.4 ng·h/mL であり、反復投与後の定常状態での AUC_{0-24} は 76.3 ng·h/mL であった。閉経後乳癌患者の反復投与後の CL/F は試験 No. (添付資料へー) における健常者と比較して平均で 43% 程度低く、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は高かったが、閉経後乳癌患者及び健常者の CL/F の範囲はそれぞれ 165~1290 L/h および 386~1170 L/h であり、単回投与と同様に個体間の差は大きかった。

初期の臨床試験 (資料トー 及びへー) においてはゼラチン硬カプセルが投与剤型として用いられたが、その後の試験においては糖衣錠が用いられていることより、この二製剤について生物学的同等性試験を実施している。生物学的同等性は、12 例

の欧米人閉経後健常女性に、本薬 25 mg ゼラチン硬カプセル 2 個 (50 mg) 及び 25 mg 糖衣錠 2 個 (50 mg) を、3 週間の休薬期間においてクロスオーバー法により食後単回経口投与した試験 (試験 No. 、添付資料へー) において、薬物動態パラメータの比 (糖衣錠/カプセル) の 90%信頼区間により評価し、その比が 0.8~1.25 の範囲内である場合を同等性の判断基準とした。AUC_{0-∞}及び AUC_{0-t_z} の対数変換値の比に関する 90%信頼区間はそれぞれ 0.88~1.00 及び 0.86~1.00 であった。t_{1/2,z} の比率は 1 であったが、変動が大きく、90%信頼区間は 0.74~1.52 であった。ラグ時間 (t_{lag}) はカプセル剤 (0.3 時間) より錠剤 (0.8 時間) の方が長かった。錠剤/カプセル剤の対数変換後の C_{max} の比の 90%信頼区間は 0.76~1.00 であった。両製剤の t_{max} には有意差は認められなかった。

本薬の薬物動態に及ぼす年齢及び体重の影響を検討するために、本薬 25 mg を閉経後健常女性に単回又は反復経口投与した試験 (評価資料トー 並びにへー) にて得られた 45 歳から 65 歳の個々の被験者の CL/F を、年齢及び体重に対してそれぞれプロットし直線回帰分析を行った結果、年齢及び体重に対する CL/F の傾きは勾配ゼロに対して有意な差は認められなかった。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは本薬の主要代謝経路に関して、肝薬物代謝酵素の分子種及び寄与割合について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は主にアルド-ケト還元酵素により 17 位のオキソが還元され FCE25071 へ、CYP3A4 により 6 位メチレン基が酸化され FCE27353 へと変換され、この 2 種の代謝物を経て、さらに種々の代謝物へと変換されると考えられる。ヒト肝ミクロゾームを用いた本薬の K_m 及び V_{max} を算出した結果、アルド-ケト還元酵素が触媒する FCE25071 への代謝反応においては、K_m : 111 μM 及び V_{max} : 0.125 nmol/min/mg protein、CYP3A4 が触媒する FCE27353 への代謝反応においては、K_m : 1092 μM 及び V_{max} : 7.61 nmol/min/mg protein が得られており (参考資料へー)、酵素に対する親和性はアルド-ケト還元酵素が高いが、V_{max} は CYP3A4 が約 60 倍高値を示すことが明らかになっている。また、アルド-ケト還元酵素については、肝臓及び腎臓以外にも、脳、肺、心臓、小腸、脾臓、筋肉、血液等に広範にわたって存在することが知られており (薬物代謝の比較生化学:329-346, 清至書院, 東京, 1983)、これらの組織・臓器においても本薬の代謝に寄与しているものと推察される。

審査センターは本薬をヒトに投与した場合 CL/F に大きな個人差がみられたことに関連して、初回通過効果が大きいこと、蛋白結合率が高いこと等が示唆されていることを踏まえ、薬物動態パラメータの個人差に及ぼす要因を考察するとともに、その要因が有効性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

一般に経口製剤の生物学的利用率は高クリアランス型の薬物では、肝固有クリアランスの影響を大きく受けることから、アルド-ケト還元酵素及び CYP3A4 の 2 種の代謝酵素活性

の個人差が、本薬の初回通過効果に与える影響は大きいことが推察されるが、アルド-ケト還元酵素活性の個人差についての検討結果は得られてなく、経口投与時の CL/F のばらつきへのアルド-ケト還元酵素の寄与を見積もることは困難である。ただし、CYP3A4 活性のばらつきが (CV (%) : 約 30%)、シクロスポリンの経口投与時のクリアランスのばらつきの約 60%を説明できることが報告されている (Clin Pharmacol Ther 62: 248-60, 1997) ことから、本薬においても CL/F のばらつきにこれら 2 種の酵素活性のばらつきが関与していることは否定できない。また、アルブミン及び AGP は種々の病態により変化することが知られている (臨床薬物動態学改訂第 2 版:38-48, 南江堂, 東京, 1998) ことから蛋白結合率の個人差が本薬の血漿中濃度推移の個人差に影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、第 II 相試験 (試験 No. 及び) において臨床用量である 25 mg/日を連日投与することによって、投与 8 週目までにはほとんどの患者で血中エストロゲン (エストラジオール、エストロン及びエストロンスルフェート) 濃度がほぼ一定の範囲にまで低下していることより、薬物動態の個人差が薬理作用 (エストロゲン抑制) 及び臨床 (抗腫瘍) 効果に及ぼす影響は少ないものと考えられる。

審査センターは、臨床用量における日本人と欧米人での薬物動態の相違について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

患者背景について、日本人と欧米人の薬物動態を比較した時、試験対象の閉経後健常女性及び閉経後乳癌患者の年齢 (試験 No. 及び) はほぼ同じであり、体重については閉経後健常女性の試験 (試験 No.) では、日本人の平均値は概ね欧米人の値と類似し、閉経後乳癌患者に単回または反復投与した時の体重 (試験 No. 及び) については、日本人は欧米人の体重よりも低い傾向を示したが、日本人の値の範囲 (40.5~63.5 kg) は欧米人の範囲 (45.0~125 kg) に概ね重なり、大きな違いはないものと判断された。

閉経後健常女性における空腹時単回投与後 (試験 No. 及び) では、日本人の C_{max} (n=9) の平均値 (11.9 ng/mL) 及び範囲 (5.76~26.0 ng/mL) は欧米人の値 (n=12, 平均値: 11.1 ng/mL、範囲: 4.50~18.6 ng/mL) と同様であり、個々の値も同様に分布した。AUC については、日本人にて (n=7、平均値: 62.1 ng·h/mL、範囲: 23.7~127 ng·h/mL)、欧米人にて (n=12、平均値: 29.7 ng·h/mL、範囲: 18.0~41.9 ng·h/mL) と日本人の方が範囲が広く、これは、日本人の 1 例が高値を示したためと考えられた。閉経後健常女性における食後単回投与後 (試験 No. 及び) では、日本人の C_{max} (n=11、平均値: 14.0 ng/mL、範囲: 7.47~22.1 ng/mL) は欧米人の値 (n=44、平均値: 17.2 ng/mL、範囲: 4.08~57.4 ng/mL) と平均値は同様であり、また、日本人の値は、欧米人の範囲内にあった。個々の値も同様に分布した。AUC については、日本人にて (n=4、平均値: 93.5 ng·h/mL、範囲: 34.4~174 ng·h/mL)、欧米人にて (n=44、平均値: 46.1 ng·h/mL、範囲: 25.3~122 ng·h/mL) と概ね日本人の値は、欧米人の値に重なっていた。

閉経後乳癌患者に食後単回投与した後 (試験 No. 及び) の日本人の C_{max} (n=16、

平均値：25.9 ng/mL、範囲：6.22～52.6 ng/mL）は、欧米人の値（n=24、平均値：39.3 ng/mL、範囲：10.7～119 ng/mL）と比較し、平均値は日本人が若干低値を示したが、日本人の値は概ね欧米人の範囲内にあった。AUC については、日本人（n=16、平均値：105 ng·h/mL、範囲：42.8～322 ng·h/mL）及び欧米人（n=24、平均値：98.4 ng·h/mL、範囲：36.0～195 ng·h/mL）にて平均値は同様であり、また、範囲については、高値を示した日本人の1例を除いて日本人患者の値は、概ね欧米人の範囲に重なっていた。

閉経後健常女性における反復投与時（試験 No. 及び ）では、日本人の C_{max}（n=5、平均値：14.9 ng/mL、範囲：8.94～18.8 ng/mL）は欧米人の値（n=8、平均値：11.4 ng/mL、範囲：4.79～20.5 ng/mL）と平均値は同様であり、また、日本人の値は、欧米人の範囲内にあった。AUC については、日本人の値は（n=5、平均値：105 ng·h/mL、範囲：59.3～138 ng·h/mL）、欧米人の値（n=8、平均値：41.4 ng·h/mL、範囲：21.5～64.8 ng·h/mL）よりも高値を示した。この AUC に対応するクリアランス（Dose/AUC、(L/h)）について欧米人と比較したところ、日本人の臨床投与量（25 mg）におけるクリアランス（平均値：260 L/h、範囲：182～422 L/h）は他の投与量（0.5～10 mg 及び 50 mg）におけるクリアランス（平均値：249～542 L/h、範囲：138～877 L/h）と大きく異ならず、日本人の値は、欧米人の 25 mg 以外の投与量（1～10 mg）のクリアランス（平均値：356～455 L/h、範囲：188～615 L/h）と範囲は概ね重なり、25 mg での欧米人のクリアランス（平均値：715 L/h、範囲：386～1170 L/h）は欧米人における他の投与群（1～10 mg）の値よりも高値を示す傾向にあった。

閉経後乳癌患者における反復投与後（試験 No. 及び ）の日本人の C_{max}（n=16、平均値：27.4 ng/mL、範囲：9.60～71.7 ng/mL）は欧米人の値（n=26、平均値：30.2 ng/mL、範囲：3.48～79.3 ng/mL）と平均値は同様の値を示し、範囲も概ね重なっていた。AUC については、日本人（n=16、平均値：115 ng·h/mL、範囲：50.6～379 ng·h/mL）及び欧米人（n=26、平均値：76.3 ng·h/mL、範囲：19.3～151 ng·h/mL）にて平均値は類似した値を示し、また、個々の値の分布については高値を示した日本人の1例を除いて日本人患者の値は、概ね欧米人の範囲に重なっていた。

以上の結果より、閉経後健常女性及び閉経後乳癌患者における単回投与後及び反復投与後の日本人の C_{max} 及び AUC は、概ね欧米人の値の範囲と重なることが示唆された。このことは、臨床投与量（25 mg）を投与後、日本人にて観察された曝露量は海外にて既に安全性及び有効性が確認されている曝露量の範囲内にあることを強く示唆している。

審査センターは、肝機能及び腎機能障害時における本薬の薬物動態パラメータは、健常人と比べて異なっている事実を情報提供する必要はないか説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者に本薬 25 mg 投与した後の C_{max} 及び AUC の個々の値をプロットし、本薬 25 mg を閉経後健常女性または閉経後乳癌患者に単回投与した後のプロットと比較したところ、C_{max} の分布において、肝機能障害被験者の値は閉経

後健常女性よりも高値を示す傾向にあったが、閉経後健常女性のとり得る値の範囲と大きくは異ならず、閉経後乳癌患者の分布と概ね重なった。また、腎機能障害被験者の範囲は、閉経後健常女性の範囲と概ね重なり、閉経後乳癌患者の値と概ね重なった。AUC の分布において肝機能障害被験者の値は閉経後健常女性よりも高値を示し、閉経後乳癌患者の分布と概ね重なった。腎機能障害被験者の範囲は、閉経後健常女性のとり得る範囲と概ね重なり、閉経後乳癌患者の値の範囲内であった。以上の結果より、曝露量の観点から、肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者は閉経後乳癌患者の取り得る値の範囲内にあり、当該試験における安全性の結果と合わせて考えると、臨床上意義のある差はなく用量調整の必要はないと判断されるが、肝機能及び腎機能障害時における薬物動態試験の結果は添付文書上で情報提供する必要があると考える。

審査センターは、薬物動態に及ぼす食事の影響に関して、食後投与における Cmax 及び AUC が高い傾向にあることから、吸収メカニズムの観点から考察を求め、申請者は以下のように回答した。

日本人閉経後健常女性において、計 6 例のクロスオーバー法により検討したところ、食事摂取により、平均値にて Cmax では 52%、AUC では 29%増加したがこの差は有意ではなかった(試験 No.)。また、欧米人閉経後健常女性において、計 12 例のクロスオーバー法にて、食事の効果について検討したところ、食事摂取により、平均値で Cmax では 59%、AUC では 39%増加し、AUC に対する増加は有意であった(試験 No.)。食事による曝露量の上昇については、本薬においてこの機序を説明する結果は得られていないが、脂溶性が高い本薬における可能性として、食事により胆汁酸分泌が促進され、溶解性及び拡散性が増加し、結果として若干吸収率が上昇したものと類推される。

審査センターは、これらの回答内容に関しては概ね妥当と判断したが、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する市販後特別調査の実施の必要性について、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1. 提出された資料の概略

1-1. 国内における臨床試験

(1) 第 I 相試験 (25mg 及び 50mg 単回投与試験) (試験 No. (評価資料ト-)、評価資料ト-)に関する公表論文はない)

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本薬 25mg 及び 50mg 及びプラセボを絶食下で単回投与した際の安全性、血清中エストロゲン (エストラジオール (E2)、エストロン (E1)、エストロンスルフェート (E1S)) 濃度及び尿中エストロゲン排泄量に対する影響を検討する第 I 相試験が行われた。 年 月 日～ 年 月

日の間に 12 例に投与が行われた (25mg、50mg 各 4 例、及びそれぞれの投与量に対するプラセボ各 2 例)。

有害事象は、50mg 群に 2 例 8 件 (顔のほてり感 2 件、眠気、口内が甘い感じ、頭重感、

眩暈、腹痛、咳、咽頭痛各 1 例)、25mg 群に 2 例 2 件 (嘔気・嘔吐、顔面紅潮)、及びプラセボ群に 3 例 3 件 (頭重感、眩暈、頭痛) が認められ、全て Grade1 以下の軽度のものであったとされている (自他覚症状及び検査値異常は米国 National Cancer Institute の Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 1.0 (以下同)) および日本癌治療学会の副作用基準 (公表論文は、日本癌治療学会：固型がん化学療法効果増強の判定基準. 日本癌治療学会誌 21:943-953, 1986) に従った)。臨床検査値異常は、50mg 群に 2 例 4 件 (GPT (ALT) 上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇、白血球減少各 1 例) が認められたが、Grade2 の白血球減少例 (本薬投与以前からの所見であり、本薬との因果関係は否定されたとされている) の他は全て Grade1 の重症度であり、無処置で回復し、問題ないと判断されたとされている。

血清中 E2、E1、E1S 濃度は、25mg 及び 50mg 両群において投与 3~4 日目で投与前値比 22~37% の最大抑制を示し (プラセボ群は 82~86%)、投与後約 2 週間ではほぼ投与前値まで回復した。尿中エストロゲン (E2、E1) 排泄量については、大きな個体差が観察されたが、25mg 群及び 50mg 群においてそれぞれ投与 4~8 日目及び投与 3~8 日目に、統計学的に有意な排泄量の低下が認められた。(薬物動態の詳細はへ項参照)

(2) 第 I 相試験 (7 日間連続投与試験) (試験 No. (評価資料ト・))

日本人の閉経後健康女性を対象として、単盲検法により本薬 0.5mg、2.5mg、10mg、25mg、50mg 及びプラセボを 1 日 1 回 7 日間連続投与した際の安全性、血清中エストロゲン濃度及び尿中エストロゲン排泄量に対する影響、並びに薬物動態 (へ項参照) を検討する第 I 相試験が行われた。 年 月 日~ 年 月 日の間に 32 例に投与が行われた (0.5~50mg の各群 5 例、及びプラセボ 7 例)。

有害事象は全 32 例中 14 例 22 件に認められ、内訳は 50mg 群に 4 例 6 件 (頭痛 4 件、嘔気、胃痛各 1 例)、25mg 群に 2 例 3 件 (頭痛、眩暈、熱感)、10mg 群に 2 例 2 件 (頭痛 2 件)、0.5mg 群に 3 例 6 件 (頭痛、眩暈、肩頸部重圧感、鼻汁、咳嗽、咽頭痛各 1 件、及びプラセボ群に 3 例 5 件 (頭痛、嘔気、肩~後頸・後頭部重圧感、下痢、立ちくらみ各 1 件) であったが、全て軽度のものであり、無処置で消失したとされている (自他覚症状及び検査値異常は NCI-CTC および日本癌治療学会の副作用基準 (日本癌治療学会：固型がん化学療法効果増強の判定基準. 日本癌治療学会誌 21:943-953, 1986) に従った)。臨床検査値異常は、10mg 群に 2 例 2 件 (GPT (ALT) 上昇、GOT (AST) 上昇)、0.5mg 群に 1 例 1 件 (白血球増加)、25mg 群に 1 例 1 件 (好塩基球上昇) が認められたが、いずれも Grade0 又は 1 の重症度であり、全て本薬との因果関係は否定されたとされている。

血清中エストロゲン濃度の低下は、0.5mg 投与より用量依存的に認められた。低下作用は 25mg で最も強く、投与開始 8 日目の E2、E1、E1S 濃度は投与前値比として 14~29% まで低下し、投与開始 15 日目 (最終投与後 8 日目) においても投与前値比として 28~45% の低下が持続していた。また、尿中エストロゲン排泄量についても同様の抑制作用が観察されたとされている。(薬物動態の詳細はへ項参照)

(3) 閉経後乳癌に対する前期第 II 相試験 (試験 No. (評価資料ト・))