

他の割付因子数に鑑み、申請者の当初の計画が妥当性を欠くものとは考えていないものの、本試験のデザインには結果として不十分な点があったと考えている。申請者の主張のとおり、25mg 群に PS 不良の症例が偏ったことにより、25mg の 10mg を上回る効果が相殺された可能性はありうるが、いずれにしても本試験の結果からは、25mg が 10mg と比べ有効性の点で優れているという結論には至らないと判断している。しかし、審査センターは、後述のように本薬の海外の主要な臨床試験成績（試験 No. 、No. 、No. ほか）を、本薬の国内承認における評価対象に組み入れることを可能とし、本薬 25mg の有効性及び安全性はそれらの試験において担保されていると判断することから、結果として国内における 25mg の用量は妥当であると判断した。

【評価資料とした海外臨床試験の妥当性について】

審査センターは、「外国臨床試験データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（医薬審 672 号平成 10 年 8 月 11 日）」に基づき、今回提出された資料における本薬の完全な臨床データパッケージは、①国内第 I 相試験（試験 No. （評価資料ト・）、No. （評価資料ト・)), ②国内前期第 II 相試験（試験 No. （評価資料ト・)), ③国内後期第 II 相試験（試験 No. （評価資料ト・)), ④海外第 II 相試験（試験 No. （評価資料ト・）、No. （評価資料ト・)), 及び⑥海外第 III 相試験（試験 No. （評価資料ト・)), から構成されると判断した（表 1）。ブリッジング試験と位置付けられた TAM 耐性閉経後乳癌に対する国内後期第 II 相試験では、①有効性に関しては海外第 II 相試験（試験 No. 及び No. ）の再現性が認められたこと、②安全性に関しては日本人における有害事象発現状況は欧米人データと類似しており、発現頻度及び内容から臨床問題ないものであると判断されたこと、及び③薬物動態及び薬力学的作用に関しても、欧米人における既存データと類似していると判断されたことより、海外データの受入れについては可能と考えられた。しかし、TAM 耐性閉経後乳癌に対する海外第 III 相試験（試験 No. ）は、本邦未承認の MA と本薬とを比較した試験であることから、本試験結果を本邦での本薬の承認申請資料として用いることの妥当性について、申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

MA は、TAM 耐性となった閉経後乳癌患者に対する標準的な第二次療法薬として広く認識されており（NCI PDQ : http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml）、多くの新しいホルモン療法剤の比較試験においても対照薬とされている（Cancer 79 : 730-739, 1997、J Clin Oncol 16 : 453-461, 1998、J Clin Oncol 17 : 52-63, 1999）。本邦において承認されているプロゲステロン製剤である MPA と MA との比較試験（Ann Oncol 3 (Suppl 3) : 15-21, 1992）の結果から、進行乳癌においては MA の方が MPA よりも安全性が高く、有効性は同程度であることが示唆されている。国内において MPA は、蛋白同化作用及び糖質ステロイド作用により食欲増進及び体重増加をきたすことから、化学療法の副作用（悪心・嘔吐など）軽減を目的として化学療法に併用されるほか、TAM 及びアロマターゼ阻害剤の無効例に対する第三次ホルモン療法剤としても使用されるなど（臨床腫瘍学第 2 版 : p1037-1056, 癌と化学療法社, 東京, 1999）、その位置付けは明確にされていないのが現状である。従って、欧米における MA と比較して、国内における MPA の医療上の位置付けは多少異なると考えられる。しかし、試験 No. は

本薬群のみでも 366 例の TAM 耐性閉経後乳癌を対象とした質の高い試験であることから、本薬の TAM 耐性閉経後乳癌における有効性及び安全性のデータとして、承認申請の上で十分に価値のある試験であると判断した。

審査センターは、申請者の示した臨床試験成績などから、本薬の臨床的有用性は海外では確立されていると判断し、乳癌治療における医療環境がやや異なる本邦においてもその有用性は否定されるものではないと考える。しかし、本薬の本邦における臨床的有用性の確立のためには、さらに十分な検証を行うことが重要と考えることから、今後の国内臨床試験計画について申請者に尋ねた。

申請者は、本薬の第一次治療としての有用性を検討する目的で現在 EORTC 主導で世界的におこなわれている、閉経後転移性乳癌に対する TAM または本薬の無作為化第Ⅲ相比較試験 (EORTC プロトコール No.10951、NCI PDQ ;

http://www.cancer.gov/clinical_trials/view_clinicaltrials.aspx?version=health+professional&args=2;05403afb-3e53-47cd-9d41-50d10e7aebee) に、本邦の症例も参加することとし (国内目標症例数 例 / 全体の目標症例数 例)、国内症例のみによる解析も含めて同試験により本薬の臨床的有用性を検証する計画を示した (本試験については、
年 月 日に治験計画届出書が提出され、既に国内症例の登録が開始されている)。

さらに、現在海外で行われている下記のような大規模比較試験のうち、申請者が治験依頼者となっている①、④についても、解析結果が明らかとなった時点で、厚生労働省にその結果を提出する予定であると回答した。

1) 術後補助療法における無作為化比較試験

- ① 術後、TAM5 年投与群 vs TAM2-3 年投与後に本薬 3-2 年投与群、目標症例数計 4400 例 (プロトコール No. ICCG-BIG-97/02) (NCI PDQ ;

http://www.cancer.gov/clinical_trials/view_clinicaltrials.aspx?version=health+professional&args=4;8c70a55a-d376-4e7f-9313-99aef5414fe7)

- ② 術後 TAM5 年投与後、本薬投与群 vs プラセボ群、目標症例数計 3000 例 (プロトコール No. NSABP-B-33) (NCI PDQ ;

http://www.cancer.gov/clinical_trials/view_clinicaltrials.aspx?version=health+professional&args=3;db8a86b6-ffd2-4c28-bc19-ca9011bec832)

- ③ 術後、本薬 5 年投与群 vs TAM5 年投与群、目標症例数計 4400 例 (TEAM trial (オランダなど))

2)

を検討する無作為化比較試験

- ④

試験 No.

審査センターは、前出の無作為化第Ⅲ相比較試験 (EORTC プロトコール No.10951) の結果により、閉経後転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法における本薬の臨床的有用性が国際的に評価されるものと考えている。同試験に登録を予定している国内症例数 (本薬群 例) は必ずしも十分とは言えないものの、国内症例における安全性、有効性の結果が海外のそれと類似している結果が得られた場合は、本邦における本薬の臨床的有用性も海外と同様に示されうると判断することは可能と考え、申請者の回答を了承した。ただ

し、同試験の結果に先だって、本薬の効能・効果を（第一次ホルモン療法における使用も可能である）「閉経後乳癌」とする方が現行案より適当か否かについては、専門協議での議論を踏まえて慎重に判断したいと考えている。

【血中エストロゲン抑制を臨床効果のサロゲートマーカーとすることの妥当性について】

審査センターは、海外及び国内での本薬の臨床推奨用量を決定する際に、血漿中エストロゲン濃度の抑制が、各用量の臨床効果をはかるサロゲートエンドポイントとして用いられたことの妥当性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

閉経後進行乳癌患者を対象としたフォルメスタン（本邦未承認の注射アロマターゼ阻害剤）の臨床試験では、フォルメスタン投与前に比較し投与後の血漿中 E2 及び E1 濃度の有意な低下が認められたが、抗腫瘍効果が CR 及び PD であった症例の血漿中エストロゲン抑制の程度は同程度であり、抗腫瘍効果と血漿中エストロゲン抑制との間の関連性は見出せなかった（Ann Oncol 11 : 1017-1022, 2000）。また、Lonning らの試験においては、アロマターゼ阻害剤（AG、アナストロゾール、レトロゾールほか）による治療中に増悪した患者を対象に本薬が投与され、血清中エストロゲンの抑制が認められたが、臨床効果との関連性については明らかにされていない（J Clin Oncol 18 : 2234-2244, 2000）。

このように、血中エストロゲン抑制の程度と臨床効果の間に明らかな関連性を示すデータはなく、現時点において血中エストロゲン抑制を臨床上のサロゲートエンドポイントと位置付けるのは妥当ではないと思われる。しかし、本薬はアロマターゼ酵素の阻害を介したエストロゲン産生抑制によりエストロゲン依存性腫瘍に対して効果を発揮すると考えられていることから、血中エストロゲン抑制は抗腫瘍効果を得るための必要条件の一つとして重要であると考えられる。特に、第 I 相試験においては、抗腫瘍効果は予備的にしか検討できないため、用量設定の指標として最大のエストロゲン抑制効果を示す最低用量を検討することには十分な意義があると考えられる。

審査センターは、申請者の回答のとおり、現時点では血中エストロゲン濃度の抑制と臨床効果との関連性は明確ではないと判断している。さらにこのことから、本薬を始めとするアロマターゼ阻害剤においては、第 I 相試験での血中エストロゲン濃度の抑制効果から臨床推奨用量を一つに設定することは妥当ではなく、複数の用量における臨床効果（腫瘍縮小効果等）について、それ以後の臨床試験において検討する必要があると考えている。

【国内外における有害事象の発現状況の違いについて】

審査センターは、本薬の第 II 相試験において国内外で発生頻度に差が認められたいくつかの有害事象（自律神経系障害、心・血管系障害）について、その原因を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

自律神経系障害は国内の試験 No. では 27.3% (9/33 例) に認められたのに対し、海外の試験 (No. , No.) ではそれぞれ 17.2% (22/128 例)、5.8% (8/137 例) に認められるに留まった。内訳はいずれの試験においても全例が多汗であり、試験 No. 試験における 2 例 (1.6%) を除き、すべて Grade2 (NCI-CTC version1.0) 以下であったとされている。同事象は既承認の塩酸ファドロゾールでも発汗 (0.1%~5% 未満) として添付文書中に記載されている既知の事象であり、国内外において発現状況に

大きな相違があるとは考えられなかった。

心・血管系障害として認められた有害事象は、国内の試験 No. において高血圧 24.2% (8/33 例) 及び低血圧 3.0% (1/33 例) であり、特に前者は、海外の 2 試験 (前述) での発現頻度 (それぞれ 3.1% (4/128 例)、5.8% (8/137 例)) と比較して高かった。本薬の非臨床試験結果からは、本薬投与により血圧に関連した糖質コルチコイド様作用及び抗糖質コルチコイド作用は認められておらず、糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイド等の受容体に対する結合親和性も認められていない (評価資料ホ・、ホ・)。さらに、第 I 相臨床試験 (試験 No. (評価資料ト・)) においても特記すべき血圧の変動や、血圧上昇に関与するようなコルチゾール、アルドステロン等の異常変動は観察されていない。既承認の塩酸ファドロゾール、アナストロゾールにおいても添付文書において高血圧発現についての記載はみられない。以上より、国内第 II 相試験において血圧上昇の頻度が高かった原因としては、測定条件の違いによる影響が大きいと考えられた (国内試験では治療前と治療開始 4 週目での血圧測定が入院中に行われていたのに対し、治療開始 8 週目以降の血圧測定は外来で行われており、血圧上昇を認めた 8 例全例が治療 8 週目以降に同事象を発現している)。Grade3 以上の血圧上昇の頻度は、国内で 3.0% (1/33 例)、海外でそれぞれ 0.8% (1/128 例)、2.2% (3/137 例) であり、国内外での発現状況に大きな相違があるとは考えられなかった。

上記以外についても、日本人に特有に多く発現した有害事象は認められず、国内外の有害事象発現状況に大きな相違はないと考えられた。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

【有効性に関する原資料の確認】

審査センターは、申請者に国内前期第 II 相試験の効果判定に用いたフィルムの提出を求め、独自に検討を行った結果、有効性の評価において大きな問題はないと判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合 (一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など) があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より申請の用法・用量、効能・効果を変更することなく、本薬を承認することは可能と判断した。

① TAM 耐性後の閉経後乳癌に対する第二次ホルモン療法において、本薬の有効性は認

められること。

- ② 申請された用法・用量における本薬の安全性は確保されていると判断されること。

審査報告（2）

平成 14 年 5 月 9 日

1. 申請品目

[販 売 名]	アロマシン錠 25mg
[一 般 名]	エキセメスタン
[申 請 者]	ファルマシア株式会社
[申請年月日]	平成 12 年 12 月 21 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（1）本薬の効能・効果について

本薬申請時の効能・効果である「初回ホルモン療法後の閉経後乳癌に対する第二次ホルモン療法」において、本薬の有効性は認められるとの審査センターの判断は、専門委員により支持された。

しかしながら現時点では、①閉経後乳癌に対するホルモン療法においてタモキシフェンをはじめとする既承認ホルモン薬と本薬との使い分けの在り方が明確になっておらず、②閉経後乳癌に対する術後補助療法においても本薬をはじめとするアロマターゼ阻害剤の治療上の位置付けが明確になっていないことから、本薬が閉経後乳癌の進行・再発例に対する初回ホルモン療法あるいは術後補助療法において用いられる可能性を審査センターは懸念した。そこで、申請者に対して、今後国内外で実施を予定している臨床試験案について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

今般の閉経後乳癌の初回ホルモン療法における本薬の有効性及び安全性の検証については、現在国際的に実施されているタモキシフェンとの無作為化比較試験（EORTC プロトコール No.10951）のほか、国内においても閉経後乳癌の進行・再発例の初回治療患者を対象とし、無増悪期間及び生存期間を主な評価項目とする他のアロマターゼ阻害剤との大規模無作為化比較試験を実施予定である。また、術後補助療法における本剤の有効性及び安全性の検証についても、現在海外で進行中の大規模比較試験（TEAM trial）のほか、国内での試験も計画中である。

以上の回答を踏まえ、審査センターは、「閉経後乳癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」を承認条件とし、下記の効能・効果に関連する使用上の注意を付した上で、以下の効能・効果で本薬を承認することが適当と判断した。

[効能・効果] 閉経後乳癌

効能・効果に関連する使用上の注意

初回ホルモン療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(2) 国内外での臨床試験における患者背景の違いについて

国内後期第Ⅱ相試験(試験 No.)、米国・欧州第Ⅱ相試験(試験 No.)及び試験 No.)、及び海外第Ⅲ相試験(試験 No.)との間で本剤の治療効果に差が見受けられたことについて、専門委員からの指摘を踏まえ審査センターは、各試験間での患者背景の違いが試験結果に与える影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の第Ⅱ相試験の比較については、①患者背景に関し、国内後期第Ⅱ相試験では海外第Ⅱ相試験と比べ、PS0 の症例、ER もしくは PgR 陽性の症例が多いものの、閉経後の経過期間の比較的短い症例、初再発までの期間が短い症例、化学療法の治療歴のある症例および最後のホルモン療法に無効であった症例が多かったこと、②背景因子に国内外で多少の相違は認められたものの、それらの因子において国内後期第Ⅱ相試験成績が海外後期第Ⅱ相試験成績と比較して一貫して劣るといった傾向は認められていないこと、③比較的予後が悪いとされるサブグループにおいても奏効例が見られていること (PS 0 以外(PS 1)の症例における奏効率 16.7%(1/6 例)、本治療の前のホルモン療法無効例における奏効率 22.2%(2/9 例))、④背景要因に国内外で差は見られるものの、試験全体として見た場合には、国内第Ⅱ相試験で得られた奏効率の 95%信頼区間の下限は 11.9%であり、予め定めた閾値奏効率 7.5%を越える結果が得られていること、等を挙げ、海外第Ⅱ相試験で得られた本剤の有効性に関する結論と同様の結論が本邦においても得られたものと判断した旨、回答した。

審査センターでは、背景因子によってはサブグループの症例数が少なく全ての因子について十分な検討を行うことは困難であるものの、予め定めた選択基準を満たした症例において事前に設定された基準を満たす試験成績が得られていることに鑑み、本剤の有効性を評価する上で大きな問題はないと判断した。

また、海外第Ⅱ相試験に比して海外第Ⅲ相試験成績が全体的に低い傾向を示した点について申請者は、海外第Ⅲ相試験では、①奏効例(CR 例、PR 例)について Peer-review (施設外検閲)による画像のレビューが行われたこと、②海外第Ⅲ相試験に対する解析結果から内臓転移の存在と抗腫瘍効果との関係が示唆されているが、海外第Ⅲ相試験では海外第Ⅱ相試験に比して内臓転移を有する症例割合が高かったこと、③TAM 耐性例の定義が、海外第Ⅱ相試験に比してやや厳しく定義されていたこと、等がその原因と考えられる旨回答した。

審査センターは、海外第Ⅲ相試験における有効率が低かったことの原因として、申請者の挙げた要因はあくまで推測であると考えている。しかし、本試験における有効率は本薬 15.0%、対照薬 (酢酸メゲステロール) 12.4%と、ともにやや低かったものの、乳癌に対する標準的な第二次ホルモン療法剤の一つである酢酸メゲステロールと比べ、生存期間や無増悪生存期間などの評価項目において統計学的有意に優れた成績を示していることは、本薬の有効性を評価するうえでより重要と判断している。

(3) 血中エストロゲン濃度を臨床効果のサロゲートマーカーとすることの妥当性について

血中エストロゲン濃度の抑制と臨床効果との関連性は現時点では明確になっておらず、本薬を始めとするアロマターゼ阻害剤においては、第 I 相試験での血中エストロゲン濃度の抑制効果から臨床推奨用量を一つに設定することは妥当ではなく、複数の用量における臨床効果（腫瘍縮小効果等）について、それ以後の臨床試験において検討する必要があるとの審査センターの判断は、専門委員により支持された。

さらに、既承認のアロマターゼ阻害剤であるアナストロゾールと同様に（平成 12 年 10 月 27 日付け衛研発第 3046 号アナストロゾール審査報告書公開版 35 頁）、本薬の国内第 I 相試験も乳癌患者ではなく健常女性のみで行われたことは不相当であったとの意見が専門委員より出された。審査センターは、専門委員の意見のとおり、本薬の国内第 I 相試験は、本薬が実際の臨床現場で用いられる閉経後乳癌の患者においても行われるべきであったと考えている。

（４）肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する安全性の確認について

肝機能障害被験者及び腎機能障害被験者に本薬を投与した場合、AUC の明らかな増加が認められ、長期に投与した場合の安全性は未知であることから、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する安全性については市販後に確認する必要があるとの審査センターの判断は、専門委員からも支持され、申請者に検討を求めたところ、肝・腎機能障害患者を対象とした特別調査を含む市販後調査を実施する旨の回答がなされた。

（５）耐性発現の可能性について

審査センターは、本薬の耐性発現の可能性について、閉経後乳癌に有効性を示す薬剤との交差耐性を含めた説明を求めた。申請者は以下のように説明した。

本薬が奏効した後には、エストロゲン非依存性腫瘍細胞の増殖や非常に低濃度のエストロゲンに対する高感受性の獲得のために、本薬に耐性となる腫瘍がありうる事が報告されている（J Clin Endocrinol Metab 80: 2918-2925, 1995）。このことは、本薬の全ての臨床試験において（試験番号 、 、 、 等）、本薬が奏効した後に腫瘍が進行した症例においても血中エストロゲン濃度が持続していることから裏付けられる。

また、非可逆的アロマターゼ阻害剤であるフォルメスタンの治療で進行した症例にアナストロゾールの効果を評価した試験（Endocr-Relat Cancer 6: 259-263, 1999）、アミノグルテチミドあるいはアナストロゾール、レトロゾール又はボロゾール等の治療から再発した症例での本薬（25mg/日）の効果を評価した試験（J Clin Oncol 18: 2234-2244, 1997）等が行われた結果、それぞれ効果が認められたことから、非可逆的アロマターゼ阻害剤と可逆的アロマターゼ阻害剤の間で完全な交差耐性は認められていない。

なお、本薬はプロゲステロン治療で進行した乳癌患者に有効であることが報告されている（J Clin Oncol 17: 3418-3425, 1999）。

審査センターは、以上の説明を了承した。

3. 総合評価

審査センターは、以上の審議を踏まえ、提出された申請内容について、申請時の用法・

用量は変更することなく、申請の効能・効果を以下のように改訂し、さらに下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが適当であると判断する。

[効能・効果] 閉経後乳癌

効能・効果に関連する使用上の注意

初回ホルモン療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

4. 承認条件

閉経後乳癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。