

臨床成績の記載方法及び集計基準

抗腫瘍効果、安全性及び有用性の評価は、担当医の評価を基に施設外判定委員会にて検討したものを最終評価とした。なお、2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験における抗腫瘍効果については、画像判定会にて検討したものを参考に症例取扱い会議にて検討した結果を最終評価とし、安全性の評価は担当医師の評価を最終評価とした。

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験の有効性については適格例、安全性及び有用性については各評価対象例にて、二重盲検群間比較試験の有効性及び有用性については適格例、安全性については安全性評価対象例にて、また、高用量投与試験については安全性、有効性、有用性とも適格例にて、2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験においては、安全性については安全性評価対象例にて、有効性については最大解析対象例にて主な解析を行った。取り扱いを下記に示した。

また、前治療、主病巣部位、ER(estrogen receptor)及びPgR(progesterone receptor)、標準的治療法無効例の取り扱いについて、その集計上の取り決めについても記載した。

<抗腫瘍効果>

抗腫瘍効果の判定に関しては、乳癌取扱い規約の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に準じた以下の定義及び判定基準を用いた。

他覚的効果の定義

- | | |
|--------------------|---|
| CR | Complete Response(完全効果又は著効)：すべての病変の消失が少なくとも4週間以上続くもの。 |
| PR | Partial Response(部分効果又は有効)：計測できる病変の総和の50%以上の減少。計測不能(評価可能)病変においては明らかな改善。骨転移にあつては、溶骨性病変の石灰化あるいは造骨性病変の濃度の減少。いずれも少なくとも4週間以上続くもの。この間、いずれの病変も(二次病変を含む)25%以上の増大を示さず、また新病変が出現してはならない。 |
| NC | No Change(不変)：計測できる病変の総和の50%未満の減少、又は25%未満の増大。計測不能(評価可能)病変及び二次病変においては、明らかな改善又は明らかな増大を示さず、またいずれの場合も新病変が出現してはならない。少なくとも4週間、骨病変においては8週間持続すること。 |
| 長期NC ^{注)} | NC期間が24週間以上持続するもの。 |
| PD | Progressive Disease(進行)：計測できる病変の総和の25%以上の増大。計測不能(評価可能)病変及び二次病変の明らかな増大、あるいは新病変の出現をみたもの。ただし、骨転移の場合は、病的骨折又は圧壊は必ずしも疾病の進行の証拠としない。 |

注：乳癌取り扱い規約に以下の記載がある。：進行中の病変が治療によって長期間(24 週間以上)NC を続けた場合、効果として別途に記載してよい(長期 NC)。ただし「奏効率の算定」には加えない。

また、2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験において、海外にて実施された AR/BC3 試験との類似性を検討するために、抗腫瘍効果を UICC 基準にて再評価した。以下に UICC 基準と乳癌取り扱い規約の「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」の相違点を示した。

	乳癌取り扱い規約	UICC 基準
計測可能病変	すべて測定	理想的にはすべて測定すべきだが、多数の病変がある場合は代表的な病変を選択し計測してもよい。
病巣部位別効果判定	病巣部位別ごとに効果判定	病巣部位別ごとの効果判定は実施しない
PD	一部の病変に改善がみられても、いずれか一カ所でも、最も退縮した時期から治療開始時の評価の 25%以上の増大を示したものは、たとえ病巣の総和は退縮を示していても、これを PD とする。ただし、PR 例においては、最も退縮した時期から治療開始時の評価の 25%以上の増大があっても開始時点の 50%以下にある間は PR とする。	25%以上の増大
リンパ節の区分	すべて「軟部組織」	Mediastinal 及び intra-abdominal は「臓器」。それ以外はすべて「軟部組織」

病巣の他覚的効果の総合判定

①病巣部位別効果判定

効果判定は病巣の計測時ごとに行う。

同一病巣部位に 2 方向計測， 1 方向計測， 計測不能(評価可能)の 3つのカテゴリーのうち 2つ以上のものが混在するときは、それぞれ別々に CR, PR, NC のいずれであるかを記載する。

上記の 3つのカテゴリーの全部が CR であれば、その病巣部位別効果は CR、いずれか 1つでも PD のときは PD とする。

上記の 3つのカテゴリーにおいて、CR, PR, NC が混在するときは、その病巣部位別効果は PR とする。ただし NC が疾病の大部分の場合は、たとえ他のカテゴリーの小さな病巣について CR あるいは PR と判定されていても NC とする。

なお、PD 点(はじめて PD を確認した日)については、乳癌の取扱い規約の変更(1996 年 6 月改訂)に伴い、前期第Ⅱ相試験／長期投与試験と後期第Ⅱ相試験／二重盲検群間比較試験／高用量投与試験／2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験とは下記のとおり異なった取り扱いを行った。

i)前期第Ⅱ相試験及び長期投与試験

最も退縮した時期の計測値(又は最も小さな計測値)と比較して判定する。

ii)後期第II相試験，二重盲検群間比較試験，高用量投与試験及び2.5mg用量後期第II相試験

治療開始前と比較して判定する。

②総合効果判定

総合効果判定は病巣の計測時ごとに行う。

病巣部位別効果がすべてCRのときはCR，いずれか1つでもPDのときはPDとする。

病巣部位別効果にCR，PR，NCが混在するときはPRとする。ただしNCが疾病の大部分の場合は，たとえ小さな病巣部位にCRあるいはPRが認められていてもNCとする。

$$\text{奏効率} = \frac{\text{CR例数} + \text{PR例数}}{\text{適格例数}} \times 100(\%)$$

$$\text{PR-in率} = \frac{\text{PR-in例数}}{\text{適格例数}} \times 100(\%)$$

$$\text{PR-in以上率} = \frac{\text{CR例数} + \text{PR例数} + \text{PR-in例数}}{\text{適格例数}} \times 100(\%)$$

他覚的効果の期間

①前期第II相試験及び長期投与試験

全奏効期間：CR又はPRを示した症例において，治療開始からPDを示したときまで。

CR期間：はじめてCRを認知したときからPDを示したときまで。

PR期間：はじめてPRを認知したときからPDを示したときまで。

NC期間：投与開始から最後にNCを確認したときまで。

②後期第II相試験，二重盲検群間比較試験，高用量投与試験及び2.5mg用量後期第II相試験

全奏効期間：CR又はPRを示した症例において，治療開始から最後にPRを確認したときまで。

CR期間：はじめてCRを認知したときから最後にCRを確認したときまで。

PR期間：はじめてPRを認知したときから最後にPRを確認したときまで。

NC期間：投与開始から最後にNCを確認したときまで。

③有効性のまとめ

すべての試験(長期投与試験は前期第II相試験の延長のため集計から除いた)を上記②の定義に基づいてまとめ直し，集計した。

反応期間の集計については，適格例より有効性評価不能例を除いた有効性評価対象例をもとに集計した。

<安全性>

前期第Ⅱ相試験，長期投与試験，後期第Ⅱ相試験，二重盲検群間比較試験及び高用量投与試験における臨床症状及び臨床検査値異常変動の程度(Grade)は，日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準“副作用の記載様式”」に従い，副作用の記載様式に記載がない項目については薬安第80号(平成4年6月29日付)「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に従って実施し，両基準ともに示されていない項目については以下の基準で記載した。

ごく軽度：Grade 1，軽度：Grade 2，中等度：Grade 3，高度：Grade 4

なお，Grade 0の臨床症状並びに臨床検査値異常変動は副作用として扱わなかった。

一方，2.5mg用量後期第Ⅱ相試験における臨床症状及び臨床検査値異常変動の程度(Grade)は，「Common Toxicity Criteria(1993年版)」に準じて判定し，本基準に示されていない項目については，上述の基準にて判定した。

副作用の記載様式

副作用の記載様式

これは抗がん剤の副作用を客観的かつ統一的に評価するために、主な項目についてその記載様式を示したものである。記載されていない項目については必要に応じて追加検討すべきである。

	0	1	2	3	4
血球(成人)					
血色素 (g/dl)	11.0以上	10.9-9.5	9.4-8.0	7.9-6.0	5.9以下
白血球($\times 10^3/\mu l$)	4.0以上	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	0.9以下
好中球($\times 10^3/\mu l$)	2.0以上	1.9-1.5	1.4-1.0	0.9-0.5	0.5以下
血小板($\times 10^3/\mu l$)	100以上	99-70	69-50	49-30	29以下
消化器					
総ビリルビン (mg/dl)	1.5以下	1.6-3.0	3.1-10.0	10.1-20.0	20.1以上
GOT(U) (GPT(U))	40以下	41-100	101-500	501-1,000	1,001以上
Al-Pase(KA)	10以下	11-30	31-60	61-100	101以上
(U)	1.25×N*以下	1.26-2.5×N*	2.6-5.0×N*	5.1-10.0×N*	10.1×N*以上
口 腔	無	疼痛・紅斑	びらん・潰瘍	潰瘍・流動食のみ摂取	潰瘍・出血を伴う
食欲不振	無	1/2以上, 摂食	1/2以下	摂食しない	-
悪心・嘔吐	無	悪心	時に嘔吐	嘔吐(要治療)	-
下 痢	無	泥状便2-3日	水様便3-4日	水様便5日以上	出血・脱水・電解質異常を伴う
腎					
BUN (mg/dl)	25以下	26-40	41-60	61-80	81以上
クレアチニン (mg/dl)	1.5以下	1.6-3.0	3.1-5.0	5.1-8.0	8.1以上
蛋白尿	(-)-(±)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
蛋白尿(mg/dl)	10以下	11-30	31-100	101-300	301以上
クレアチニンクリアランス (ml/分)	70以上	69-50	49-30	29以下	-
血 尿	無	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的・凝血塊	-
呼吸器					
臨床症状	無	労作時の軽度息切れ	労作時の呼吸困難	安静時の呼吸困難	レスピレーターを必要とする
PaO ₂ (mmHg)	70以上	69-60	59-50	49-40	39以下
発 熱(°C)	無	38.0以下	38.1-40.0	40.1以上	-
アレルギー	無	浮腫, 発疹	喘鳴(呼吸困難なし)	喘鳴(呼吸困難を伴う)	アナフィラキシー
静脈炎	無	疼痛あり	発赤, 浮腫	硬結	壊死
皮 膚	無	色素沈着, 紅斑 丘疹	水泡, 落屑	潰瘍, 皮膚剥離	-
脱 毛	無	軽度	中等度	完全な脱毛	-
循環器					
心電図 リズム	異常なし	洞性頻脈 安静時100以上	心房性頻脈, 不整脈 一源性心室性期外収縮	多源性心室性期外収縮	心室性頻脈
ST・T	異常なし	ST 0.05-0.1mV低下	ST 0.1mV以上低下 T・平低下 (一過性)	ST 0.1mV以上低下 T・平低下 (持続的)	-
臨床症状(NYHA)**	無	I	II	III	IV
血 圧(最大)	異常なし	100以下	90以下	80以下	ショック
心膜液	無	無症状	労作時症状	安静時症状	心タンポナーデ
〃 UCG		軽度	中等度	高度	
レントゲン所見CTR	不変	5%以上増加	10%以上増加	15%以上増加	20%以上増加

副作用の記載様式

	0	1	2	3	4
精神・神経					
中 枢	異常なし 異常なし	軽度傾眠 不穏徴候	傾眠 軽度興奮 軽度うつ状態	昏迷 高度興奮 高度うつ状態	昏睡 — —
末 梢	異常なし	軽度知覚異常 腱反射減弱 —	中等度知覚異常 腱反射消失 筋力低下	高度知覚異常 — 運動能力低下	脱失 — 麻痺
感覚器	異常なし	異常有り	—	—	—
疼 痛	無	耐えられる程度	鎮痛剤(非麻薬性)を必要とする	麻薬の投与を必要とする	—
腸管麻痺	無	便秘傾向	便秘 腹部膨満感	便秘 腹部膨隆	イレウス

* Nは正常の上限值

** NYHA 分類

I 度 日常の活動になんらの制限を受けないもの。

II 度 日常生活に多少の制限を受け、過度の運動にさいして呼吸困難、動悸などが出現するもの。

III 度 日常生活にかなりの制限を受け、軽度の体動でも症状が出現するもの。

IV 度 安静時にも症状を有し、わずかの体動でも症状が増強するため、病床を離れることができないもの。

Common Toxicity Criteria(1993 年度版)

有害事象名項目	程度			
	1	2	3	4
血液、骨髄				
出血	軽度、輸血なし	グロス、1回当たり1～2単位の輸血	グロス、1回当たり3～4単位の輸血	多量、1回当たり4単位を超える輸血
胃腸障害				
悪心	適切な経口摂取が可能	摂取量が著明に減少するが摂食可能	摂取不可	—
嘔吐	24時間に1回発現	24時間あたり2～5回発現	24時間あたり6～10回発現	24時間あたり>10回以上発現又は非経口的補助療法を要する
下痢	治療前に比しく2～3回/日の排便回数増加	治療前に比しく4～6回/日の排便回数増加又は夜間排便又は中程度の痙攣	治療前に比7～9回/日の排便回数増加又は失禁又は高度の痙攣	治療前に比し>=10回/日の排便回数増加又は激しい出血性下痢又は非経口的補助療法を要する
口内炎	無痛性潰瘍、紅斑又は軽度の疼痛	疼痛のある赤斑、浮腫又は潰瘍があるが、摂食可能	疼痛のある赤斑、浮腫又は潰瘍があり、摂食不可	非経口的又は腸管摂取を要する
肝				
肝—臨床	—	—	昏睡前期	肝性昏睡
腎/膀胱				
血尿	顕微鏡下のみ	出血はあるが、凝固はしていない	出血し、凝固している	輸血が必要
脱毛				
脱毛	軽度脱毛	著しい脱毛	—	—
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
肺疾患	肺機能検査は異常値だが無症候性	労作時呼吸困難	通常の活動レベルでの呼吸困難	休息時呼吸困難
心臓障害				
リズム障害	無症状、一過性、治療を必要としない	再発又は持続性、治療を必要としない	治療を要する	警戒を要する、低血圧又は心室性頻脈又は心房細動
心機能	無症候性であるが、ベースライン<20%未満の休息時心拍出量の減少	無症候性であるが、ベースライン>20%を超える休息時心拍出量の減少	軽度のうっ血性心不全(治療可能)	高度又は難治性うっ血性心不全
心虚血	非特異的T波平坦化	無症候性であるが、ST及びT波の虚血様の変化	梗塞の証明がない狭心症	急性心筋梗塞
心膜	無症候性の心嚢液貯留、外科的侵襲は不要	心嚢炎(心膜摩擦音、胸痛、心電図変化)	症候性の心嚢液貯留、ドレナージを要する	心タンポナーデ、緊急のドレナージを要する
血圧				
高血圧	無症候性であるが、以前正常値内であったものが一過性に20mmHgまで又は150/100まで増加。但し無処置であること	再発か、以前正常値内であったものが持続的に20mmHgまで又は150/100まで増加。但し無処置であること	処置を要する	高血圧性クリーゼ
低血圧	治療を要さない変化(一過性の起立性低血圧を含む)	補液が必要である又は他の治療が必要であるが入院は不要	治療及び入院を要する:薬剤の中止後48時間以内に回復	薬剤中止後48時間を超える治療又は入院

Common Toxicity Criteria(1993 年度版)

有害事象名項目	程度			
	1	2	3	4
神経障害				
感覚機能	軽度の錯感覚，深部腱反射の喪失	軽度又は中等度の他覚的な感覚の喪失，中等度の錯感覚	高度の他覚的な感覚の喪失又は機能に支障を来たず錯感覚	—
運動	客観的所見がない主観的脱力	有意な機能障害がない軽度の客観的脱力	機能障害を有する客観的脱力	麻痺
大脳	軽度の傾眠又は激越	中等度の傾眠又は激越	高度の傾眠又は激越，錯乱	昏睡，発作，薬剤毒性による精神病
小脳	僅かな協調運動傷害，反復拮抗運動不全	企画振戦，測定傷害，不明瞭発語，眼振	運動失調	脳壊死
気分	軽度の不安又は抑うつ	中等度の不安又は抑うつ	高度の不安又は抑うつ	自殺念慮
頭痛	軽度	中等度又は高度であるが一過性	持続的かつ高度	—
便秘	軽症	中等度	重症	>96 時間以上の腸閉塞
聴覚	無症候性であるが，聴力測定のみで喪失が確認できる	耳鳴	機能障害を伴う聴力喪失があるが，補聴器にて改善できる	改善できない聴力喪失
視力	—	—	有症候性であり，視力低下	盲
皮膚				
皮膚	無症候性の散在性斑状又は丘状の皮疹もしくは紅斑	痒疹又は他の関連事象を有する散在性斑状又は丘状の皮疹もしくは紅斑	全身性有症候性の斑丘状又は小水疱性皮疹	剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎
アレルギー				
アレルギー	一過性発疹 38℃未満の薬剤による発熱	38℃を超える薬剤による発熱を伴う蕁麻疹 軽度の気管支痙攣	血清病 補助療法を要する気管支痙攣	アナフィラキシー
感染症を伴わない発熱				
感染症を伴わない発熱	37.1～38℃	38.1～40℃	>40℃，<24 時間	>40.0℃，>24 時間又は低血圧を伴う発熱
局所				
局所	疼痛	炎症又は静脈炎を伴う疼痛及び腫脹	潰瘍性	形成外科の適用
体重増加／体重減少				
体重増加／減少	5～9.9%	10～19.9%	≥20%	—

Common Toxicity Criteria(1993 年度版)

有害事象項目名	単位	程度			
		1	2	3	4
血液/骨髄					
ヘモグロビン	g/dL	10.0～正常値	8.0～9.9	6.5～7.9	<6.5
白血球	10 ⁹ /L	3.0～3.9	2.0～2.9	1.0～1.9	<1.0
リンパ球	10 ⁹ /L	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	<0.5
好中球/顆粒球	10 ⁹ /L	1.5～1.9	1.0～1.4	0.5～0.9	<0.5
血小板	10 ⁹ /L	75.0～正常値	50.0～74.9	25.0～49.9	<25.0
凝固					
フィブリノーゲン		0.75～0.99×N	0.50～0.74×N	0.25～0.49×N	≤0.24×N
部分トロンボプラスチン時間		1.01～1.66×N	1.67～2.33×N	2.34～3.00×N	>3.00×N
プロトロンビン時間		1.01～1.25×N	1.26～1.50×N	1.51～2.00×N	>2.00×N
肝機能					
アルカリフォスファターゼ		≤2.5×N	2.6～5.0×N	5.1～20.0×N	>20.0×N
ビリルビン		—	<1.5×N	1.5～3.0×N	>3.0×N
SGOT (AST)		≤2.5×N	2.6～5.0×N	5.1～20.0×N	>20.0×N
SGPT (ALT)		≤2.5×N	2.6～5.0×N	5.1～20.0×N	>20.0×N
代謝					
アミラーゼ		<1.5×N	1.5～2.0×N	2.1～5.0×N	>5.1×N
高カルシウム血症	mg/dL	10.6～11.5	11.6～12.5	12.6～13.5	>13.5
高血糖	mg/dL	116～160	161～250	251～500	>500 又は ケトアシドーシス
低カルシウム血症	mg/dL	7.8～8.4	7.0～7.7	6.1～6.9	≤6.0
低血糖	mg/dL	55～64	40～54	30～39	<30
低マグネシウム血症	mg/dL	1.2～1.4	0.9～1.1	0.6～0.8	≤0.5
腎/膀胱					
クレアチニン		<1.5×N	1.5～3.0×N	3.1～6.0×N	>6.0×N
蛋白尿		1+	2～3+	4+	ネフローゼ症候群

N：施設基準値上限

[安全性評価対象例の採用基準]

原則として下記の基準に該当するものを安全性評価対象例とした。ただし、その他の治験実施計画書基準に抵触するものは別途検討し、採否を決定した。

①前期第Ⅱ相試験，後期第Ⅱ相試験，長期投与試験及び二重盲検群間比較試験

- ・規定投与日数(5週4日*)以上の投与例で，安全性(臨床症状及び臨床検査値)に観測不備のない症例

- ・規定投与日数(5週4日*)に満たないが，副作用が発現した症例

なお，二重盲検群間比較試験においては，適格例に加え，不適格例であっても，副作用が発現した症例も安全性評価対象例として採用した。

②高用量投与試験

- ・投与日数に関係なく適格例を安全性評価対象例として採用した。

③2.5mg用量後期第Ⅱ相試験

- ・登録例のうち，未投与例を除いた症例を安全性評価対象例として採用した。

*：治験実施計画書中の投与期間である8週間の70%を規定投与日数とした。

臨床症状及び臨床検査値

臨床症状及び臨床検査値異常変動の因果関係は，以下の基準で記載した。

1. 明らかに関連あり， 2. 多分関連あり， 3. 関連があるかもしれない
4. 多分関連なし， 5. 明らかに関連なし， 6. 不明

副作用発現率は，因果関係が1，2，3及び6を「副作用あり」として計算した。

$$\text{副作用(臨床症状+臨床検査値異常変動)発現率} = \frac{\text{副作用(臨床症状+臨床検査値異常変動)発現例数}}{\text{安全性評価対象例数}} \times 100(\%)$$

$$\text{副作用(臨床症状)発現率} = \frac{\text{副作用(臨床症状)発現例数}}{\text{臨床症状評価対象例数}} \times 100(\%)$$

$$\text{副作用(臨床検査値異常変動)発現率} = \frac{\text{副作用(臨床検査値異常変動)発現例数}}{\text{臨床検査値異常変動評価対象例数}} \times 100(\%)$$

概括安全度

概括安全度は、以下の基準で判定した。

[概括安全度判定基準]

概括安全度	副作用
1. 副作用なく臨床上問題ない	副作用なし(Grade 0を含む)
2. 軽度の副作用がみられたが、臨床上問題ない	投与継続可の Grade 1 又は Grade 2 の副作用
3. 副作用があるが服用継続可能、臨床上やや問題あり	投与継続可の Grade 3 の副作用
4. 服用中止、臨床上かなり問題あり	副作用による中止例(Grade 1～3)で、副作用に対する処置が不要であったもの。
5. 服用中止後副作用の治療が必要、臨床上非常に問題あり	Grade 4 の副作用又は副作用による中止例(Grade は問わない)で、副作用に対する処置が必要であったもの
6. 判定不能	判定不能

$$\text{安全率} = \frac{\text{「副作用なく臨床上問題ない」例数}}{\text{安全性評価対象例数}} \times 100(\%)$$

<有用性>

有用度は、以下の基準で判定した。

[有用度判定基準]

概括安全度*	抗腫瘍効果				判定不能
	CR	PR	長期NC	NC又はPD	
1	極めて有用	有用	有用	有用とはいえない	判定不能
2	極めて有用	有用	やや有用	有用とはいえない	判定不能
3	有用	有用	やや有用	有用とはいえない	判定不能
4	有用とはいえない	有用とはいえない	有用とはいえない	有用とはいえない	判定不能
5	禁使用				判定不能
6	判定不能				

*：「1. 副作用なく臨床上問題ない」、「2. 軽度の副作用がみられたが、臨床上問題ない」、「3. 副作用があるが服用継続可能、臨床上やや問題あり」、「4. 服用中止、臨床上かなり問題あり」、「5. 服用中止後副作用の治療が必要、臨床上非常に問題あり」、「6. 判定不能」

$$\text{適格例の有用率} = \frac{\text{「極めて有用」例数} + \text{「有用」例数}}{\text{適格例数}} \times 100(\%)$$

[該当試験名：二重盲検群間比較試験，高用量投与試験]

$$\text{有用性評価対象例の有用率} = \frac{\text{「極めて有用」例数} + \text{「有用」例数}}{\text{有用性評価対象例数}} \times 100(\%)$$

[該当試験名：前期第II相試験，後期第II相試験，長期投与試験]

[有用性評価対象例の採用基準]

有効性及び安全性とも採用された症例を有用性評価対象例とした。

<その他、集計上の取り決め>

①前治療

- ・ adjuvant のみ：術後補助療法終了後，1年以上経過した後に再発した症例のうち，再発に対する治療がなされていない症例
- ・ 前治療あり：再発後に何らかの治療がなされた症例，もしくは術後補助療法中あるいは術後補助療法終了後1年以内に再発した症例
- ・ 抗エストロゲン剤既治療例：本剤投与前までに抗エストロゲン剤(タモキシフェン又はトレミフェン)が使用された症例。ただし，治験薬は含まない。
- ・ 第二次内分泌治療例：本剤投与前までに以下の条件で内分泌治療が実施された症例。
 - 1) 抗エストロゲン剤(化学療法の併用も可)による術後補助療法を6ヵ月以上実施中に再発した症例。
 - 2) 抗エストロゲン剤(化学療法の併用も可)による術後補助療法を6ヵ月以上実施し，終了後12ヵ月以内に再発した症例。
 - 3) 抗エストロゲン剤を第一次治療として投与中に悪化した症例。

②主病巣部位

- ・ 軟部組織症例：軟部組織病巣のみの症例
- ・ 骨症例：内臓病巣を認めず，骨病巣が存在する症例
- ・ 内臓症例：内臓病巣を認めるすべての症例

ただし，以下の場合には各症例毎に主病巣を決定した。

- i) 内臓症例のうち，骨病巣又は軟部組織病巣が内臓病巣と比較して極めて大きいと判断される場合。
- ii) 骨症例のうち，軟部組織病巣が骨病巣と比較して極めて大きいと判断される場合。

③ER 及び PgR

ER(estrogen receptor)及びPgR(progesterone receptor)は，乳癌に対する手術時に採取した組織又は再発もしくは転移病巣の組織の分析データを示す。なお，ER 陽性/陰性については高用量投与試験及び2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験を除き本剤の開発当初

から以下の理由により、選択基準に入れていない。1) 乳腺腫瘍は heterogeneous であり、採取した細胞が ER 陰性であっても腫瘍の中には ER 陽性細胞が混じっていること。2) ER 陽性/陰性の判定は cutoff 値を基準にしており、ER 陰性といっても全く ER が無いわけではないこと。3) ER の検査は手術時のものであり、本剤の投与開始時の状態を直接示しているものではないこと。4) 実際に ER 陰性であってもエストロゲン関連薬剤が奏効することがあること。

④標準的治療法無効例

術後補助療法も標準的治療法と考え、術後補助療法中に再発を認めた症例及び術後補助療法終了後に再発した症例ともに、術後補助療法が奏効しなくなった症例として、選択基準を満たしているとした。したがって、乳癌の適応症をもつ薬剤による再発後の治療を行っている症例に加え、術後補助療法に奏効しなくなった症例も標準的治療法が無効な症例として取扱った。

略号

E1	: エストロン(estrone)
E2	: エストラジオール(estradiol)
E3	: エストリオール(estriol)
E1S	: 硫酸エストロン(estrone sulfate)
ER	: エストロゲン受容体(estrogen receptor)
FSH	: 卵胞刺激ホルモン(follicle-stimulating hormone)
LH	: 黄体形成ホルモン(luteinizing hormone)
PgR	: プロゲステロン受容体(progesterone receptor)
PS	: 一般状態(performance status)
TSH	: 甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone)

副作用・有害事象の用語

「1. 臨床試験成績」の二重盲検群間比較試験及び高用量投与試験を除いた5試験については、副作用の用語を担当医師により記載された用語を使用した。一方、二重盲検群間比較試験の項においては、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activity/J : Version 2.3) を使用し、高用量投与試験及び 2.5mg 用量後期第Ⅱ相試験、「2. 臨床試験成績のまとめ」及び「使用上の注意(案)」の項においては、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activity/J : Version 7.0) を使用し、同じ内容の副作用・有害事象をまとめて集計を行った。

ト. 臨床試験

総 括

要約

国内で実施された臨床試験及び参考とした国外で実施された臨床試験の概要を表トー1に示した。国内で実施された各臨床試験は「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成3年)」(以下、抗悪性腫瘍薬のガイドラインと略す)に準じて、また、GCPを遵守して実施した。以下に各臨床試験の成績の概略を示す。

第Ⅰ相試験

閉経後の健常女性を対象として、レトロゾール0.25mg, 1mg及び4mgの単回経口投与試験, 0.25mg及び1mgの1日1回, 7日間の反復経口投与試験を行い, 本剤投与時の安全性, 薬物動態及び薬力学的効果の検討を行った。

その結果, 本剤の安全性は良好であった。単回経口投与試験ではいずれの用量においても血清中E1及びE2濃度並びに尿中E1及びE2排泄量の低下あるいは減少といった薬力学的効果が認められ, 7日間連続経口投与試験ではその効果の持続が認められた。その他の内分泌学的検査項目には本剤による影響は認められなかった。なお, 薬物動態の結果についてはへの項に記載した。

以上の如く, 最低用量0.25mgから薬力学的効果が認められたこと, 及び1mgの反復続投与で特に安全性上問題が認められなかったこと, 並びに海外の薬物動態試験において高用量では消失過程の飽和によると考えられる線形性の喪失が認められたことを考慮して, 本剤1日1回, 1mg以下の用量で前期第Ⅱ相試験で効果及び安全性を検討するのが適当と判断した。

前期第Ⅱ相試験

本試験は, ①国内の閉経後健常女性を対象とした第Ⅰ相試験(単回経口投与試験及び7日間反復経口投与試験)の成績から, 次相の用量は0.25~1mgが推奨されたこと, 一方, ②国外で実施された閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅰ相試験において, 副次的な評価である抗腫瘍効果は0.1mg群で1/7例(14.3%), 0.5mg群で2/7例(28.6%), 2.5mg群で4/7例(57.1%)に奏効例がみられ, 1日1回, 0.5mg以上の投与ではその奏効率は20%を上回っていたことを参考とし, 国内にて初めて閉経後乳癌患者を対象とすることを考慮し, 効果が期待でき, 安全性においても問題ないと考えられる0.5mg及び1mg1日1回投与を選択した。閉経後乳癌(進行・再発)患者を対象として, 抗腫瘍効果を主評価項目としてこれら2群間での用量の予備的な検討を無作為割付によるオープン比較試験にて実施した。

その結果, 適格例中の完全効果(CR)及び部分効果(PR)を加えた奏効例の割合(奏効率)は,

0.5mg群で25.8% (8 / 31例), 1 mg群で37.9% (11 / 29例) と, 有意な差は認められないものの1 mg群が高かった。また, 奏効例に不変 (NC) が24週間以上継続する「長期NC」症例を加えた場合も, 0.5mg群で41.9% (13 / 31例), 1 mg群で65.5% (19 / 29例) であり, 有意な差は認められないものの, 1 mg群の方が高かった。安全性に関しては, 副作用発現率は, 0.5mg群で20.7% (6 / 29例), 1 mg群で10.7% (3 / 28例) であった。そのうち, 臨床症状の発現率は0.5mg群で6.9% (2 / 29例), 1 mg群で7.1% (2 / 28例) であった。発現した症状は, 全身痒痒, 体熱感, 頭痛, 嘔気, 冷汗, 眠気, 下肢筋肉痛が各1件みられ, 特別に傾向はみられなかった。また, 臨床検査値異常変動の発現率は, 0.5mg群で14.3% (4 / 28例), 1 mg群で3.7% (1 / 27例) であり, 主なものはAST/GOT, ALT/GPT, LDH, γ -GTP上昇等の肝機能に関するものであった。臨床症状及び臨床検査値異常変動の程度はいずれもGrade 2 (軽度) 以下であり, これら副作用の発現による投与中止例は認められなかった。概括安全度による安全率は, 0.5mg群で79.3% (23 / 29例), 1 mg群で89.3% (25 / 28例) であった。

以上, 閉経後乳癌 (進行・再発) 患者における本剤0.5mg及び1 mgを用いた用量の予備的検討から, 臨床推奨用量は1日1回1 mgであることが示唆された。

後期第Ⅱ相試験

本試験は, ①臨床推奨用量を決定する1st Partと, ②決定した臨床推奨用量での抗腫瘍効果及び安全性の検討を行う2nd Partの2つに分け実施した。1st Partでは, 前期第Ⅱ相試験の成績より本剤の臨床用量は1日1回1 mg投与であることが示唆されたものの, 0.5mgの奏効率も25.8% (8 / 31例) と期待奏効率20%を上回っていたことから, 更に症例数を重ねて確認するために本試験で再度0.5mgと1 mgの用量間の検討を行うオープン比較試験とした。なお, 臨床推奨用量の決定にあたっては, 前期第Ⅱ相試験の成績を総合した解析を参考とすることとし, 試験計画も前期第Ⅱ相試験とほぼ同じとした。

その結果, 1st Partにおいて奏効率は0.5mg群で38.1% (8 / 21例), 1 mg群で42.1% (8 / 19例) と, 両群間に有意差は認められなかったものの1 mgの奏効率は高かった。また, 奏効例に「長期NC」症例を加えた率はそれぞれ38.1% (8 / 21例) と63.2% (12 / 19例) であり, 1 mg群で高率であった。臨床推奨用量の決定に際しては, ほぼ同じ試験方法で実施した前期第Ⅱ相試験の結果も参考とした。すなわち, 1st Partに前期第Ⅱ相試験の成績を加えた奏効率は, 0.5mg群が30.8% (16 / 52例), 1 mg群39.6% (19 / 48例) と有意差はみられなかったものの1 mgの奏効率は高かった。また, 奏効例に「長期NC」症例を含めた率ではそれぞれ40.4% (21 / 52例) と64.6% (31 / 48例) であり, Mantel-Haenszel検定で1 mg群が有意に高かった ($p=0.017$)。一方, 本試験の1st Partにおける副作用発現率は0.5mg群で36.8% (7 / 19例), 1 mg群で31.6% (6 / 19例) であった。そのうち, 臨床症状の発現率は0.5mg群で26.3% (5 / 19例), 1 mg群で10.5% (2 / 19例), 臨床検査値異常変動発現率は0.5mg群で15.8% (3 / 19例), 1 mg群で

26.3% (5/19例)であった。これらより、0.5mg群と1mg群の間に安全性に大きな差はなく、奏効率及び「長期NC」以上の割合は1mg群が高かったことから、臨床推奨用量を1日1回1mgに決定した。

2nd Partでは、決定した臨床推奨用量である1日1回1mg投与での抗腫瘍効果及び安全性を検討した。その結果、奏効率は34.5% (10/29例)、奏効例に「長期NC」症例を加えた率は58.6% (17/29例)であった。前述の1st Partに2nd Partの成績を加えた臨床推奨用量である1mg、1日1回投与の奏効率は、37.5% (18/48例)であった。

安全性については、1st Part及び2nd Partの全試験を通しての副作用発現率は、0.5mg群で36.8% (7/19例)、1mg群で35.4% (17/48例)であった。副作用と判定された臨床症状の発現率は、0.5mg群で26.3% (5/19例)、1mg群で12.5% (6/48例)であり、胃腸障害として嘔気、便秘、心窩部痛、軟便が各1件、神経系障害として頭痛が2件、下肢しびれ感、めまいが各1件、筋骨格・結合組織及び骨障害として筋肉痛、Fingerのmorning stiffnessが各1件、その他、食欲不振、のどのかわき、そう痒感、のぼせが各1件であり、Grade 2であった食欲不振とそう痒感を除きその他はすべてGrade 1であった。また、副作用と判定された臨床検査値異常変動は0.5mg群で15.8% (3/19例)、1mg群で25.0% (12/48例)で、主なものは前期第II相試験と同様にAST/GOT、ALT/GPT、LDH、 γ -GTP上昇等の肝機能に関するものであり、その他の異常変動も含めその程度はすべてGrade 2以下であり重篤なものはなかった。概括安全度の評価で、安全率は0.5mg群で63.2% (12/19例)、1mg群で64.6% (31/48例)であった。

以上の成績から、本剤は閉経後乳癌(進行・再発)患者に対して、1日1回投与で優れた抗腫瘍効果と高い安全性を示し、1mgは臨床推奨用量として妥当であると判断された。

二重盲検群間比較試験

閉経後乳癌(進行・再発)患者に対する本剤の抗腫瘍効果及び安全性を客観的に評価するため、市販のアロマターゼ阻害薬である塩酸ファドロゾール(アフェマ®:以下ファドロゾールと略す)を対照薬として、二重盲検群間比較試験を実施した。二重盲検群間比較試験の実施及び対照薬の選定に関しては、抗悪性腫瘍薬のガイドラインの「治験薬が既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、特に後期第II相比較試験でその既承認薬より優れていることを明らかにしなければならない。」との記載を参考とした。すなわち、本剤はファドロゾールの誘導体ではないがファドロゾールと同様の薬理作用を示すことより、比較試験を実施し本剤の特長を明らかにすることとした。本剤の投与量については、後期第II相試験の1st Partでの検討から、1日1回1mgと決定した。ファドロゾールの投与量は承認用量である2mg(1回1mg、1日2回)とした。

総症例157例(レトロゾール群・以下LET群:79例、ファドロゾール群・以下FAD群:78例)が登録され、適格例は154例(LET群:77例、FAD群:77例)となり、適格例の患者背景の一部(年齢

及び再発までの期間)に偏りがみられたが、層別解析の結果、成績(奏効率)には影響しないことが認められた。奏効率は、LET群で31.2%(24/77例)、FAD群で13.0%(10/77例)と、LET群の奏効率はFAD群に比べ有意に高かった($p=0.011$)。主病巣部位による奏効率を検討した結果、LET群及びFAD群の各奏効率は、軟部組織ではそれぞれ51.9%(14/27例)及び25.0%(7/28例)、骨ではそれぞれ10.0%(2/20例)及び5.3%(1/19例)、また、内臓ではそれぞれ26.7%(8/30例)及び6.7%(2/30例)であった。これら3つの主病巣部位について拡張Mantel検定(主評価解析)を実施したところ、LET群の抗腫瘍効果はFAD群に比べ有意に優っていた($p=0.011$)。

一方、安全性評価対象例は154例(LET群:78例、FAD群:76例)で、副作用の発現率は、LET群で35.9%(28/78例)、FAD群で39.5%(30/76例)とほぼ同程度であった。LET群及びFAD群のいずれも副作用の程度はほとんどがGrade 1あるいは2であり、Grade 3以上の副作用はLET群では心停止(Grade 4)、そう痒(Grade 3)及び痒疹性皮疹(Grade 3)の3件であり、FAD群では食欲亢進(Grade 3)及び性器出血(Grade 3)の2件であった。LET群でみられた心停止は、患者が通勤途中で突然死したもので、効果・安全性評価委員会で検討された結果、前治療に使用されたアドリアマイシンの心毒性の影響も考えられたが、本剤の因果関係は否定できなかった。概括安全度による安全率は、LET群で65.4%(51/78例)、FAD群で61.8%(47/76例)であり、両群間に差はみられなかった。

以上の成績から、閉経後乳癌(進行・再発)患者に対してレトロゾールは塩酸ファドロゾールに比べ、安全性は同程度であるが、奏効率で優れており、有用な薬剤のひとつと考えられた。

長期投与試験

前期第II相試験終了時に効果が認められ、その後も治療上本剤の継続投与が必要と判断された閉経後乳癌(進行・再発)患者を対象に、本剤0.5mg又は1mgを1日1回単独投与を継続した。

適格例14例の投与期間の中央値は832.5日(約2.3年)であり、0.5mg群(6例)では662.5日(約1.8年)、1mg群(8例)では1375.5日(約3.8年)であった。14例中3例において前期第II相試験終了時に比べて本試験終了時に抗腫瘍効果の改善がみられ、奏効率は、0.5mg群で50.0%(3/6例)、1mg群で75.0%(6/8例)であった。

副作用は0.5mg群で66.7%(4/6例)に8件、1mg群では25.0%(2/8例)に11件、全体では42.9%(6/14例)に19件認められた。そのうち臨床症状は0.5mg群で33.3%(2/6例)に5件認められ、1mg群には認められなかった。その内容は頭痛、夜間興奮、発疹(全身)、低血圧及び頬部皮疹であったが、その程度はいずれもGrade 2以下であり重篤なものはなく投与の中止を要した症例はなかった。また、副作用と扱われた臨床検査値の異常変動は0.5mg群で50.0%(3/6例)に3件、1mg群では25.0%(2/8例)に11件認められた。主なものはA1-P上

昇, AST/GOT上昇, ALT/GPT上昇, γ -GTP上昇等の肝機能検査値異常であった。また, Grade 3のK減少(1 mg群), Grade 2の γ -GTP(1 mg群)各1件を除き, その他はGrade 1であった。カリウム減少はカリウム剤の投与により治験を継続でき, また, その他副作用として取り扱った臨床検査値異常変動による投与中止もなく, いずれも臨床的に重篤な変動とは考えられなかった。概括安全度による安全率は0.5mg群で33.3%(2/6例), 1 mg群で75.0%(6/8例)であった。

以上の成績から, 閉経後乳癌(進行・再発)患者に対して本剤を長期間にわたり投与したときの抗腫瘍効果の持続と安全性に問題ないことが示された。

高用量(1日1回2.5mg)の検討

上記国内の1 mgまでの臨床試験成績より臨床推奨用量を1 mgととして承認申請を行ったが, 承認審査の過程で国外の臨床推奨用量は2.5mgであり, 国内においても2.5mgの検討が必要との指摘により, 2本の臨床薬理試験と2本の一般臨床試験を実施した。

臨床薬理試験

閉経後の健常女性を対象として, レトロゾール 2.5mg の単回及び1日1回 14日間反復投与試験, 1日1回 28日間反復投与試験を行い, 本剤投与時の薬物動態, 安全性及び薬力学的効果の検討を行った。

その結果, 本剤 2.5mg を反復投与した時の安全性は良好であった。単回及び 14日間反復投与試験では, E1, E1S 及び E2 の血漿中濃度において可逆的な低下といった薬力学的効果が認められた。また, 28日間反復投与試験においても同様の効果が認められた。その他の内分泌学的検査項目には本剤による影響は認められなかった。なお, 薬物動態の結果についてはへの項に記載した。

高用量投与試験(2.5mg用量)

閉経後乳癌(進行・再発)患者を対象に, 本剤 2.5mg を投与したときの有効性と安全性について検討を行うことを目的として高用量投与試験を実施した。

その結果, 奏効率(CR+PR)は 29.0%(9/31例), 奏効例に NC 期間が 24週間以上持続した長期 NC を加えた割合, すなわち Clinical Benefit 率(CB 率)は 54.8%(17/31例)であった。また, 主病巣別の奏効率は, 「軟部組織症例」で 57.1%(4/7例), 「骨症例」は 16.7%(2/12例), 「内臓症例」で 25.0%(3/12例)であった。

安全性については, 全副作用(臨床症状及び臨床検査値異常変動)の発現率は 67.7%(21/31例)で, そのうち臨床症状の発現率は 51.6%(16/31例), 臨床検査値異常変動は 45.2%(14/31例)であった。主な臨床症状は, ほてりが 8件, 次いで悪心・嘔吐が 5件,

関節痛、頭痛が各3件であった。Grade 3の倦怠感を訴え投与を中止した症例が1例あったが、その他の副作用はすべて Grade 2以下であり、投与の継続は可能であった。また、副作用のうち主な臨床検査値異常変動項目は総コレステロール増加並びに AST/GOT, ALT/GPT, γ -GTP の肝機能検査値の上昇であった。これらの程度はいずれも Grade 1もしくは Grade 2であり、臨床検査値異常変動の発現による投与中止例はなかった。

以上の成績より、国内の閉経後乳癌患者においても本剤 2.5mg(1日1回)の忍容性が認められ、また軟部組織、骨、内臓の各部位において抗腫瘍効果が確認され、本剤 2.5mg は有用と考えられた。

2. 5mg用量後期第II相試験

閉経後乳癌(進行・再発)患者を対象に、本剤 2.5mg を第2次内分泌治療として投与したときの有効性と安全性について検討を行うことを目的として実施した。

その結果、奏効率(CR+PR)は 21.1%(12/57 例)、奏効例に NC 期間が 24 週間以上持続した長期 NC を加えた割合、すなわち Clinical Benefit 率(CB 率)は 36.8%(21/57 例)であった。また、主病巣別の奏効率は、「軟部組織症例」で 23.1%(6/26 例)、「骨症例」は 12.5%(1/8 例)、「内臓症例」で 21.7%(5/23 例)であった。

安全性については、全副作用(臨床症状及び臨床検査値異常変動)の発現率は 57.9%(33/57 例)で、そのうち臨床症状の発現率は 49.1%(28/57 例)、臨床検査値異常変動は 28.1%(16/57 例)であった。5%以上発現した副作用は、ほてり 15.8%(9/57 例)、血中コレステロール増加(事象名:血中コレステロールを含む)12.3%(7/57 例)、血中 Al-P 増加 8.8%(5/57 例)、関節痛 7.0%(4/57 例)、ALT/GPT 増加・AST/GOT 増加・疲労・性器出血 5.3%(3/57 例)であった。Grade 3の副作用はリンパ球数減少、発疹及び浮動性めまいが各1例ずつ合計3例(5.3%)で発現したが、Grade 4の症例はなく、ほとんどの副作用は Grade 1 又は Grade 2 の軽度なものであった。

以上の成績より、本剤 2.5mg は抗エストロゲン剤治療抵抗の第二次内分泌療法において有効な薬剤であると考えられた。また、忍容性は良好であることより、本剤 2.5mg は日本人の閉経後進行・再発乳癌に対して、臨床上有用な薬剤であることが示唆された。

CYP2A6の遺伝子型について

CYP2A6 の欠損あるいは活性低下型変異の組み合わせ(CYP2A6*4, CYP2A6*7, CYP2A6*9 または CYP2A6*10 のみをホモまたはヘテロで有する)を有する被験者群(Slow metabolizer: SM 群)では、それ以外の組み合わせを有する被験者群(Extensive metabolizer: EM 群)に比べて平均血漿中薬物濃度(平均トラフ濃度)は約2倍高かった。しかしながら、これら CYP2A6 遺伝子型を用いて被験者を層別しても各群内には大きな個体差が残存し、群間で血

漿中濃度範囲も広い範囲で重複していた。また、CYP2A6 完全欠損型である CYP2A6*4 ホモであっても、本剤の血漿中濃度は約 3 倍程度の上昇の範囲にとどまり、反復投与後に定常状態に達することが確認された。これは、本剤が CYP2A6 以外にも CYP3A4 を含む他の消失経路によっても消失するためと考えられた。

また、SM 群と EM 群との間で本剤の安全性プロファイルと比較した結果、両群間で特徴的な差異は認められなかった。さらに、完全欠損型である CYP2A6*4 ホモの被験者についても、安全性プロファイルも他の被験者と比較して差は認められなかった。

以上より、CYP2A6 の欠損あるいは活性低下型変異のみの組み合わせを有する患者では、他の CYP2A6 遺伝子型を有する患者と比較して本剤の血漿中濃度は約 2 倍高くなるものの、血漿中濃度の上昇は本剤の安全性プロファイルに影響しないことから、CYP2A6 の遺伝多型は臨床的に問題とはならないと考えられた。

高齢者における成績(層別解析結果)

閉経後乳癌(進行・再発)患者を対象とした前期第Ⅱ相試験以降の試験で、本剤の有効性及び安全性の評価対象となった290例を対象に、65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者に分け、その成績を比較検討した。抗腫瘍効果において、高齢者では0.5mg投与で46.2%(6/13例)、1mg投与で42.5%(17/40例)、2.5mg投与で27.3%(6/22例)であり、非高齢者では0.5mg投与で25.6%(10/39例)、1mg投与で31.6%(36/114例)、2.5mg投与で22.7%(15/66例)であった。一方、副作用の発現率は、高齢者では0.5mg投与で33.3%(4/12例)、1mg投与で25.6%(10/39例)、2.5mg/日で45.5%(10/22例)であり、非高齢者では0.5mg投与で33.3%(12/36例)、1mg投与で33.9%(39/115例)、2.5mg投与で66.7%(44/66例)であり、高齢者にて発現率が高くなることはなかった。また、高齢者に特異的な副作用とされた臨床症状及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上の成績から、閉経後乳癌(進行・再発)患者に対して、本剤は高齢者においても安全性に特に問題はなく、良好な抗腫瘍効果を示すものと考えられ、特別な用量調節は必要ないと考えられた。

国外臨床試験(大規模比較試験：進行・再発乳癌)

閉経後進行性乳癌患者を対象に第2次治療薬の標準的ホルモン剤を対照薬とした3つの大規模比較試験、①レトロゾール 0.5mg, 2.5mgと酢酸メゲストロール160mg(MA群：160mgを1日1回)との二重盲検群間比較試験(AR/BC2)、②レトロゾール 0.5mg, 2.5mgとアミノグルテチミド500mg(AG群)との非盲検下の比較試験(AR/BC3)及び③レトロゾール0.5mg, 2.5mg及びMA160mg(40mgを1日4回投与)との二重盲検群間比較試験(Protocol02, 以下P02と略)が国外において実施された。

AR/BC 2 では、補助療法及び／又は 1st line として抗エストロゲン剤の治療歴のある閉経後進行性乳癌患者 551 例(0.5mg 群：188 例，2.5mg 群：174 例，MA 群：189 例)を対象に検討された。0.5mg 群，2.5mg 群及び MA 群の奏効率は，それぞれ 12.2%，24.1%及び 16.4%であり，2.5mg 群の奏効率は 0.5mg 群及び MA 群に比べ有意に高かった(Logistic 回帰分析でそれぞれ $p=0.001$ ， $p=0.03$)。TTP の中央値は，2.5mg 群(169 日)，MA 群(168 日)はほぼ同じで，0.5mg 群(104 日)に比べ長かった。予後因子により調整した PD となるリスクは，2.5mg 群の方が，0.5mg 群及び MA 群に比して有意に低く(それぞれ $p=0.0279$ ， $p=0.0454$)，それぞれ 0.76 倍，0.78 倍のリスクとなった。0.5mg 群及び MA 群の間に有意な差は認められなかった。生存期間の中央値は，0.5mg 群の 654 日，MA 群の 655 日に比べ，2.5mg 群は 767 日と長かったが有意差は認められず，予後因子により調整した生存期間のリスク比も，いずれの投与群間でも有意差は認められなかった。副作用発現率は 0.5mg 群，2.5mg 群及び MA 群でそれぞれ 38.3%，37.9%及び 48.7%と，0.5mg 群及び 2.5mg 群の方が MA 群よりも低率であり，また，0.5mg 群に比べて 2.5mg 群と高用量においても副作用の発現率が高くなるということとはなかった。0.5mg 群及び 2.5mg 群，両群の主な副作用は，嘔気，頭痛，ほてり，疲労，末梢性浮腫等であった。以上より，抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者に対し，本剤 2.5mg 1 日 1 回投与は，本剤 0.5mg 及び酢酸メゲステロールよりも有意に高い抗腫瘍効果を示し，また，本剤は酢酸メゲステロールに比べ高い安全性を示した。

AR/BC 3 では、補助療法及び／又は 1st line として抗エストロゲン剤の治療歴のある閉経後進行性乳癌患者 555 例(0.5mg 群：192 例，2.5mg 群：185 例，AG 群：178 例)を対象に検討された。0.5mg 群，2.5mg 群及び AG 群の奏効率はそれぞれ 16.7%，19.5%及び 12.4%で，いずれの投与群間にも有意差はみられなかった。TTP の中央値は，2.5mg 群 104 日，0.5mg 群 100 日，AG 群 98 日であり，予後因子による調整した PD となるリスクは，2.5mg 群は AG 群に対し有意に低かった(2.5mg 群対 AG 群； $p=0.0084$)。2.5mg 群の PD となるリスクは，AG 群の 0.72 倍であったが，各用量間及び 0.5mg 群と AG 群の間における有意な差は認められなかった。生存期間の中央値は 2.5mg 群 883 日，0.5mg 群 639 日，AG 群 604 日であり，予後因子により調整した死亡のリスクは 2.5mg 群が，0.5mg 群，AG 群に対し有意に低かった(それぞれ $p=0.0340$ ， $p=0.0043$)。副作用発現率は 0.5mg 群，2.5mg 群及び AG 群でそれぞれ 28.6%，33.0%及び 45.5%であり，副作用の発現率において 2 用量間に差は認められなかったが，AG 群で高い傾向にあった。0.5mg 群及び 2.5mg 群，両群の主な副作用は，嘔気，嘔吐，高コレステロール血症，無力症，頭痛，浮動性めまい，ほてり，疲労，傾眠等であった。以上より，抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者の治療に対して，本剤 2.5mg の投与はアミノグルテチミド及び本剤 0.5mg よりも長期間にわたり疾患をコントロールすることができるものと考えられた。

P02では、補助療法及び／又は1st lineとして抗エストロゲン剤の治療歴のある閉経後進

行性乳癌患者602例(0.5mg群：202例，2.5mg群：199例，MA群：201例)を対象に検討された。0.5mg群，2.5mg群及びMA群の奏効率は，それぞれ20.8%，16.1%及び14.9%であり，いずれの投与群間にも有意差はみられなかった。TTPの中央値は，0.5mg群169日，2.5mg群98日，MA群103日であり，予後因子による調整したPDとなるリスクは，0.5mg群はMA群に対し有意に低かった(0.5mg群対MA群； $p=0.040$)。0.5mg群のPDとなるリスクは，MA群の0.78倍であったが，各用量間及び2.5mg群とMA群の間における有意な差は認められなかった。生存期間の中央値は0.5mg群955日，2.5mg群840日，MA群796日であり，予後因子により調整した死亡のリスクは，いずれの投与群間にも有意差はみられなかった。副作用発現率は，0.5mg群47.5%，2.5mg群45.2%及びMA群57.7%と，MA群で高率であった。0.5mg群及び2.5mg群の主な副作用は，嘔気，ほてり，頭痛，疲労，便秘，脱毛症，食欲不振，下痢，多汗等であった。以上より，レトロゾール2.5mg 1日1回投与は対照薬である酢酸メゲステロール40mg 1日4回投与と同程度の効果を示し，レトロゾール0.5mgは酢酸メゲステロールに比べTTPにおいて有意に優れていたことから，本剤の有用性が示された。

以上のAR/BC 2 及びAR/BC 3 の成績から，2.5mg群で奏効率，TTP及び生存期間で0.5mg群に比べ優れており，安全性についてはほぼ同様であったことより，1日1回2.5mg投与が臨床推奨用量として承認，販売されている。また，承認後に実施されたP02により，本剤の第2次治療としての有用性が裏付けられた。

上記第2次治療薬の標準的ホルモン剤を対照薬とした大規模比較試験の他に，閉経後乳癌患者を対象として，④術前ホルモン療法(いわゆるネオアジュバント)としてレトロゾール(LET)2.5mgとタモキシフェン(TAM)20mgとの二重盲検群間比較試験(Protocol 024，以下P024と略)，⑤第1次治療としてLET2.5mgとTAM20mgとの二重盲検群間比較試験(Protocol 025，以下P025と略)及び⑥第2次治療としてLET2.5mgとアナストロゾール(ANA)1mgとの非盲検群間比較試験(FEM INT01)が国外で実施された。

P024では，ER及び/又はPgR陽性で乳房温存術施行不能の閉経後乳癌患者を対象に，有効性は324例(LET群154例，TAM群170例)にて，安全性は327例(LET群157例，TAM群170例)にて検討された。奏効率は，LET群55.2%，TAM群35.9%とLET群の方が有意に優っていた($p < 0.001$)。また，超音波検査による奏効率は，LET群35.1%，TAM群25.3%，また，マンモグラフィによる奏効率は，LET群34.4%，TAM群16.5%であり，いずれの評価でもLET群の方が有意に優っていた(それぞれ $p=0.042$ ， $p < 0.001$)。更に，治験薬投与終了後に乳房温存術が施行された症例は，LET群で44.8%，TAM群で34.7%と，有意にLET群の方が優っていた($p=0.022$)。副作用発現率は，LET群37.6%，TAM群34.1%とほぼ同程度であった。LET群の主な副作用は，ほてり，嘔気，疲労，頭痛等であった。以上より，レトロゾール2.5mgはTAM20mgと比べ，抗腫瘍効果及び乳房温存術施行率においていずれも有意に優れていたことから，本

剤の術前ホルモン療法としての有用性が示された。

P025では、1st lineとして閉経後進行再発乳癌患者を対象に、有効性は907例(LET群453例, TAM群454例)にて、安全性は910例(LET群455例, TAM群455例)にて検討された。奏効率は、LET群32.0%, TAM群20.9%であり、LET群の方が有意に優れていた(LET群対TAM群: オッズ比1.8, $p=0.0002$)。TTPの中央値は、LET群9.4ヵ月, TAM群6.0ヵ月であり、PDとなるリスクは0.72とLET群はTAM群に対し有意に低かった($p=0.0001$)。また、全期間を通じた生存率については両群間に有意差は認められなかったが($p=0.5303$)、無作為化から24ヵ月までの期間ではLET群の方が有意に生存期間の延長が認められた($p=0.0246$)。副作用発現率は、LET群40.9%, TAM群38.5%とほぼ同程度であった。LET群の主な副作用は、ほてり、嘔気、脱毛、便秘、疲労、頭痛、嘔吐、多汗等であった。以上より、レトロゾール2.5mgはTAM20mgと比べ、奏効率、TTP並びに無作為化から24ヵ月までの生存率において有意に優れていたことから、本剤の有用性が示された。

FEM INTO1では、補助療法及び/又は1st lineとして抗エストロゲン剤の治療歴のある閉経後進行性乳癌患者713例(LET群356例, ANA群357例)を対象に検討された。奏効率は、LET群が19.1%, ANA群が12.3%であり、本剤群の方が有意に優れていた(オッズ比1.70, $p=0.013$: ロジスティック回帰分析)。TTPの中央値は、LET群が24.7週間, ANA群が24.6週間であり、両群間に有意差は認められなかった。生存期間の中央値は、LET群が22.0ヵ月, ANA群が20.3ヵ月であり、両群間に有意差は認められなかった。有害事象発現率は、LET群81.2%, ANA群77.0%と有意差はなくほぼ同程度であった。本剤群の主な有害事象は、筋骨格痛、呼吸困難、関節痛、嘔気、ほてり、嘔吐、頭痛、疲労、体重減少、食欲不振等であった。以上、第2次治療において、本剤2.5mgはアナストロゾール1mgと比べ、奏効率において有意に優れていた。

国外臨床試験(大規模比較試験: 術後補助療法)

閉経後早期乳癌女性を対象とした大規模比較試験、①タモキシフェンによる5年間の標準的な術後補助療法を完了した閉経後早期乳癌患者を対象としたレトロゾールとプラセボとの第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(MA-17)、②閉経後早期乳癌患者の術後補助療法におけるレトロゾールとタモキシフェンとの第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(BIG1-98)が国外で実施された。

MA-17では、タモキシフェンによる5年間の標準的術後補助療法が完了した症例5170例(LET群2583例, プラセボ群2587例)を対象に検討された。主要評価項目である無病生存期間(Disease Free Survival; 以下DFSと略)において、LET群はプラセボ群と比較して再発のリスクを42%低下させ、統計学的に有意にDFSを延長させた(ハザード比0.58, $p=0.00003$: Cox比例ハザード回帰分析)。また、副次的評価項目である生存期間については、全生存期間

に関しては両群間で有意差は認められなかったものの、手術時に腋窩リンパ節転移陽性例においてLET群の生存期間を有意に延長した($p=0.035$:Cox比例ハザード回帰分析)。有害事象に関しては、ほてり／紅潮、関節痛／関節炎、筋痛並びに骨粗鬆症のLET群の発現率が統計学的に有意に高かったものの、臍出血に関しては統計学的有意に発現率は低かった。なお、骨折、脂質代謝への影響及び心血管系の有害事象については、両群間で差は認められなかった。

BIG1-98では、閉経後早期乳癌女性8010例(LET群4003例、TAM群4007例)を対象に検討された。主要評価項目であるDFSにおいて、LET群はTAM群と比較して再発のリスクを19%低下させ、統計学的に有意にDFSを延長させた(ハザード比0.81, $p=0.0030$:層別化log-rank検定)。また、副次的評価項目である全生存期間においては統計学的有意差は認められなかったものの、LET群は遠隔転移発現のリスクを統計学的に有意に27%低下させた(ハザード比0.73, $p=0.001$)。有害事象に関しては、関節痛／関節炎及び骨折のLET群の発現率が統計学的に有意に高かったものの、ほてり／紅潮、寝汗及び臍出血については統計学的有意に発現率は低かった。また、心血管系の有害事象に関しては、心筋梗塞、心不全及び脳血管系イベントがLET群で多く認められたのに対して、血栓塞栓症についてはTAM群に多く認められた。

以上、国内において本剤の1日1回2.5mg投与にて、閉経後乳癌患者に対して、国外の臨床試験と同様に高い抗腫瘍効果と安全性が確認されたことから、下記の内容で承認申請を行うこととした。

申請品目：フェマーラ，フェマーラ錠2.5mg(一般名：レトロゾール)

効能・効果：閉経後乳癌

用法・用量：通常，成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

表ト-1 臨床試験一覧表(その1:国内臨床試験)

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間	資料番号
第I相試験	単回経口投与試験	単独投与	閉経後健康女性	1群5例 (プラセボ6例)	0.25, 1, 4mg (プラセボ) 単回	単回	(1)	1992年5月 ~ 1992年11月	ト-1
	7日間連続経口投与試験	単独投与	閉経後健康女性	1群5例 (プラセボ3例)	0.25, 1mg (プラセボ) 1日1回	7日間	(1)	1992年11月 ~ 1993年2月	ト-2
前期第II相試験		単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	64例	0.5, 1mg 1日1回	8週間以上	都立駒込病院(23)	1993年5月 ~ 1994年9月	ト-3
後期第II相試験		単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	71例	0.5, 1mg 1日1回	8週間以上	都立駒込病院(22)	1995年4月 ~ 1999年3月	ト-4
二重盲検群間比較試験		単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	LET群: 79例 FAD群: 78例	1mg 1日1回 (塩酸フェドロゾール)	8週間以上	(62)	1992年11月 ~ 2000年11月	ト-5
長期投与試験		単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	15例	0.5, 1mg 1日1回	24週間以上	(11)	1992年11月 ~ 1993年11月	ト-6
2.5mg用量の検討	2.5mg 単回及び14日間反復投与試験 1101試験	単独投与	閉経後健康女性	13例	2.5mg 単回及び 1日1回	単回・14日間	(1)	2000年11月 ~ 2001年11月	ト-7
	1101試験対象被験者における代謝酵素の遺伝多型の確認試験 1103試験	-	閉経後健康女性	12例	レトロスペクティブ試験のため未投与	-	(1)	2000年11月 ~ 2001年11月	追ト-3
	2.5mg 28日間反復投与試験 1102試験	単独投与	閉経後健康女性	12例	2.5mg 1日1回	28日間	(1)	2000年11月 ~ 2001年11月	ト-8
	1102試験対象被験者における代謝酵素の遺伝多型の確認試験 1104試験	-	閉経後健康女性	10例	レトロスペクティブ試験のため未投与	-	(1)	2000年11月 ~ 2001年11月	追ト-4
	高用量投与試験 1201試験	単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	31例	2.5mg 1日1回	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	(14)	2000年11月 ~ 2004年7月(カットオフ)	ト-9 追ト-1
	1201試験対象患者における代謝酵素の遺伝多型の確認試験 1202試験	-	閉経後乳癌(進行・再発)患者	20例	レトロスペクティブ試験のため未投与	-	(10)	2000年11月 ~ 2001年11月	追ト-5
	2.5mg用量後期第II相試験 1203試験	単独投与	閉経後乳癌(進行・再発)患者	58例	2.5mg 1日1回	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	(35)	2000年11月 ~ 2005年4月(カットオフ)	追ト-2

用法用量の()内に対照薬を示した。

LET群: レトロゾール投与群, FAD群: 塩酸フェドロゾール投与群

表ト-1 臨床試験一覧表(その2: 国外大規模比較試験)

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間	資料番号
国外臨床試験	二重盲検群間比較試験 (AR/BC 2)	単独投与	閉経後(進行性)乳癌患者 (2nd line)	0.5mg群: 188例 2.5mg群: 174例 MA群: 190例	0.5mg, 2.5mg 1日1回 (酢酸メグストロール)	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	イギリス (91)	19■■年■■月 ~ 19■■年■■月	ト-10, 11
	非盲検下の比較試験 (AR/BC 3)	単独投与	閉経後(進行性)乳癌患者 (2nd line)	0.5mg群: 193例 2.5mg群: 185例 AG群: 179例	0.5mg, 2.5mg 1日1回 (アミノグルテチミド)	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	ドイツ (86)	19■■年■■月 ~ 19■■年■■月	ト-12
	二重盲検群間比較試験 (P02)	単独投与	閉経後(進行性)乳癌患者 (2nd line)	0.5mg群: 202例 2.5mg群: 199例 MA群: 201例	0.5mg, 2.5mg 1日1回 (酢酸メグストロール)	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	アメリカ (120)	19■■年■■月 ~ 19■■年■■月	ト-13
	二重盲検群間比較試験 (P024)	単独投与	閉経後(進行性)乳癌患者 (術前補助療法)	LET群: 162例 TAM群: 175例	2.5mg 1日1回 (クエン酸タモキシフェン)	4ヵ月	アルゼンチン他 (55)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	ト-14
	二重盲検群間比較試験 (P025)	単独投与又は併用	閉経後(進行性)乳癌患者 (1st line)	LET群: 458例 TAM群: 458例 LET+TAM群: 23例	2.5mg 1日1回 (クエン酸タモキシフェン)	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	オーストラリア他 (201)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	ト-15, 16
	非盲検下の比較試験 (FEM-INT01)	単独投与	閉経後(進行性)乳癌患者 (2nd line)	LET群: 356例 ANA群: 357例	2.5mg 1日1回 (アナストロゾール)	病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで	イタリア (112)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	ト-18
	二重盲検群間比較試験 (MA-17)	単独投与	閉経後早期乳癌女性 (術後補助療法)	LET群: 2583例 プラセボ群: 2587例	2.5mg 1日1回 (プラセボ)	再発が認められるまで、あるいは投与中止が必要となるまで	National Cancer Institute of Canada主導 (CALGB, ECOG, NCCTG, SWOGも参加)	1998年8月 ~ 2003年11月 (カットオフ)	追ト-6, 7
二重盲検群間比較試験 (BIG1-98)	単独投与	閉経後早期乳癌女性 (術後補助療法)	LET群: 4003例 TAM群: 4007例	2.5mg 1日1回 (クエン酸タモキシフェン)	再発が認められるまで、あるいは投与中止が必要となるまで	Breast International Group (BIG) 主導	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月 (カットオフ)	追ト-8, 9	

用法用量の()内に対照薬を示した。

LET群: レトロゾール投与群, MA群: 酢酸メグストロール投与群, AG群: アミノグルテチミド投与群, TAM群: クエン酸タモキシフェン投与群, ANA群: アナストロゾール投与群

表ト-1 臨床試験一覧表(その3: 国外その他の臨床試験)

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間	資料番号	
国外臨床試験	第I相試験 (HPL14/89)	単独投与	オープン	健常男性	1群3例 (プラセボ3例)	0.02, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 30mg (プラセボ) 1日1回	単回	スイス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-1*1
	第I相試験 (HPH003)	単独投与	二重盲検	健常男性	1群6例 (プラセボ6例)	0.01, 0.05, 0.25mg (プラセボ) 1日1回	単回	スイス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-2
	第I相試験 (HPH026)	単独投与	二重盲検	健常男性	1群4例	0.1, 0.5, 2.5mg 1日1回	単回	スイス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-3
	第I相試験 (AR/HW1)	単独投与	二重盲検	閉経後健常女性	1群6例 (プラセボ6例)	0.1, 0.5, 2.5mg (プラセボ) 1日1回	単回	イギリス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-4*2
	第I相試験 (AR/BC1)	単独投与	オープン	閉経後(進行性)乳癌患者	1群7例	0.1, 0.5, 2.5mg 1日1回	4週間*	イギリス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-5*6
	第I相試験/パイロット試験 (AR/PS1)	単独投与	オープン	閉経後(進行性)乳癌患者	14例	0.5mg 1日1回	4週間*	イタリア (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-6
	第I相試験 (Protocol 01)	単独投与	オープン	閉経後(転移性)乳癌患者	23例	0.1mg→0.25mg 0.5mg→1.0mg 2.5mg→5.0mg 1日1回	12週間*	アメリカ (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-7*7
	第I相試験 (AR/ST1)	単独投与	オープン	閉経後(進行性)乳癌患者	13例	0.5mg, 2.5mg 1日1回	6週間*	イギリス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-8
	第I相試験 (AR/PK1)	単独投与	オープン	閉経後(進行性)乳癌患者	28例	2.5mg 1日1回	単回・8週間	イタリア (3)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	ト-17
	第I/II相試験 (AR/ET1及びAR/ET1A)	単独投与	オープン	閉経後(進行性)乳癌患者(術前補助療法)	24例	2.5mg, 10mg 1日1回	12週間	イギリス (1)	19年 月 月 ~ 19年 月 月	参ト-9
第I相試験 (P039)	単独投与	二重盲検 Cross over	閉経後(進行性)乳癌患者	LET群: 6例 ANA群: 6例	2.5mg 1日1回 (アナストロゾール)	6週間 + 6週間	ノルウェイ (1)	-	追参ト-1	

用法用量の()内に対照薬を示した。

*1: 薬物動態の成績については「参考資料へ-2」に記載した。

*2: 薬物動態の成績については「資料へ-30」に記載した。

*3: 4週時点で病態の進行がみられない場合は、病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで継続投与可能

*4: 各群6週時点で増量し、12週時点で病態の進行がみられない場合は、病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで継続投与可能

*5: 6週時点で病態の進行がみられない場合は、病態が進行、あるいは投与中止が必要となるまで継続投与可能

*6: 薬物動態の成績については「資料へ-34」に記載した。

*7: 薬物動態の成績については「参考資料へ-4」に記載した。

LET群: レトロゾール投与群, FAD群: 塩酸フアドロゾール投与群, MA群: 酢酸メグストロール投与群, AG群: アミノグルテチミド投与群, TAM群: クエン酸タモキシフェン投与群, ANA群: アナストロゾール投与群

1. 臨床試験成績

(1) 第 I 相臨床試験

レトロゾールの第 I 相試験として、単回経口投与試験及び7日間の連続経口投与試験を19[]年[]月より19[]年[]月にかけて実施した。

1) 単回経口投与試験 添付資料ト-1

a) 試験方法

閉経後健常女性を対象にレトロゾールの単回経口投与試験を実施した。試験方法の概要を表ト-2に示す。

表ト-2 単回経口投与試験の方法

項目	内容
試験の目的	閉経後健常女性に、レトロゾールを空腹時に単回経口投与した時の以下の項目について検討する。 (1) 副作用の有無を明確に把握し、忍容性を明らかにする。 (2) 薬物動態を検討する。 (3) 内分泌機能(血中・尿中ホルモン動態)に及ぼす作用・影響を検討する。
試験の種類	単盲検法
選択基準	①閉経後1年(推定)以上経過した、年齢70歳以下の女性。 ②試験前に実施した健康診断の結果より、試験担当医師が試験への参加を妥当と判断した者。
除外基準	①原則として、試験前1週間以内に薬剤を使用した者。 ②本試験に不相当と考えられる既往歴(循環器疾患、内分泌疾患、肝疾患、腎疾患、薬物中毒、アレルギー、アルコール中毒等)を有する者。
目標症例数	計21例：A群(0.25mg)、B群(1mg)及びC群(4mg)の各群7例
使用薬剤	レトロゾール 0.25mg錠、1mg錠及びプラセボ錠
用法・用量	A群：5例に0.25mg(0.25mg錠1錠)、2例にプラセボ錠を単回経口投与する。 B群：5例に1mg(1mg錠1錠)、2例にプラセボ錠を単回経口投与する。 C群：5例に4mg(1mg錠4錠)、2例にプラセボ錠を単回経口投与する。 投与は空腹時に行い、各群の投与間隔は3週間とする。
投与期間	単回投与
検査・観察項目	<u>安全性</u> ：自覚症状、医師の診察、理学検査(血圧・脈拍数、体温、心電図(安静時12誘導)、体重)、臨床検査(血液学検査、血液生化学検査、尿検査、便検査) <u>薬力学的効果</u> (内分泌学的検査)： ①血清中ホルモン濃度：E1、E2、E3、テストステロン、アンドロステンジオン、LH、FSH、アルドステロン、コルチゾール、プレグネノロン、プロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、TSH、トリヨードサイロニン(T3)、サイロキシン(T4)、遊離T3、遊離T4 ②尿中ホルモン排泄量：E1、E2、E3、テストステロン、17-KS(7分画)、17-OHCS
検査・観察時期	(本概要ト-16頁、表ト-3)のとおり
評価方法(項目)及び評価基準	<u>安全性</u> ：各種検査における異常所見の有無を検討する。また、発現した自他覚症状については、発現時刻、持続時間、程度(3段階：軽度、中等度、高度)、処置・治療・経過を調査し、試験薬との因果関係(6段階：関連なし、明らかに関係あり、たぶん関係あり、関係ないとも言えない、関係ないらしい、関連不明)を判定する。臨床検査値の異常変動については、追跡検査を実施の上、試験薬との因果関係(6段階：同上)を判定する。 <u>薬力学的効果</u> ：血清中ホルモン濃度及び尿中ホルモン排泄量を測定し、その推移について、投与前を対照としたDunnett型多重比較を用いて検討する。
試験総括医師	[]
実施施設	[]
試験期間	19[]年[]月～19[]年[]月

以上の成績並びに、当時、国内においても海外と同様にレトロゾールの臨床投与量は 0.5～2 mg/日前後の連日投与と推察されていたことから、本邦における初回投与量は安全性考慮し海外の低用量の半量である 0.25mg とした。また、本試験が単回投与であることを考慮し、最高用量は予測最大臨床用量と考えられていた 2mg の倍量の 4 mg とし、中間用量は初回用量と最高用量の等比中項の 1 mg とした。

c) 被験者数

被験者数は、各用量について 5 例を設定した。また、忍容性及び内分泌学的検討の参考とするために、各用量に 2 例のプラセボ投与例を加え、1 群 7 例、計 21 例を設定した。

d) 試験成績

①安全性

本剤との因果関係が完全に否定できない自他覚症状の一覧を表ト-4に示す。自他覚症状は 21 例中 7 例に 12 件認められた。いずれの症状も軽度で、無処置で消失しており、臨床上問題となるものではなかった。また、1 mg 投与群には自他覚症状は認められなかった。

投与量	被験者番号	症状	程度	投与後発現時間	持続時間	処置	本剤との因果関係
0.25mg	A0*	全身のほてり感	軽度	15分	15分	なし	関係ないらしい
	A1*	全身のほてり感	軽度	18分	50分	なし	関係ないらしい
	A2*	全身のほてり感	軽度	27分	1時間	なし	関係ないらしい
		全身のほてり感	軽度	2時間42分	10分	なし	関係ないらしい
	A3*	全身のほてり感	軽度	46分	1時間10分	なし	関係ないらしい
		全身のほてり感	軽度	5時間56分	1時間	なし	関係ないらしい
4 mg	A4*	頭痛	軽度	3時間54分	6時間30分	なし	関係ないらしい
	A6*	頭重感	軽度	59分	24時間	なし	関係ないらしい
プラセボ		A5*	頭痛	軽度	59分	24時間	なし
	嘔気		軽度	4時間56分	1時間	なし	関係ないらしい
	嘔吐		軽度	5時間41分	一回	なし	関係ないらしい
		体熱感	軽度	4時間56分	1時間	なし	関係ないらしい

臨床検査において、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。

血圧・脈拍数、体重及び体温については臨床上問題となる変動は認められず、心電図についても、すべての記録において異常所見は認められなかった。

②薬力学的効果

平均血清中 E1 及び E2 濃度の投与直前値と各測定時点の比の推移を図ト-1に、また、平均尿中 E1 及び E2 排泄量の投与前日と各測定日の比の推移を図ト-2に示した。