

再審査報告書

令和 3 年 4 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フェマーラ錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	レトロゾール
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	閉経後乳癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5 mg を経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 18 年 1 月 23 日
再 審 査 期 間	8 年（平成 18 年 1 月 23 日～平成 26 年 1 月 22 日）
承 認 条 件	なし
備 考	・日本チバガイギー株式会社からノバルティス ファーマ株式会社に製造販売承認が承継された（平成 18 年 2 月 24 日）。 ・再審査期間は、「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、6 年から 8 年に延長された。

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

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フェマーラ錠 2.5 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

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

表 1 特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）の概要

特定使用成績調査	
目的	閉経後乳癌患者を対象に本剤の長期投与時の安全性・有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握を目的とした。 また、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する症例が組み込まれた場合、これら特別な背景を有する症例での安全性・有効性についても検討した。
重点調査項目	骨折関連、虚血性心疾患・心不全関連、血栓症・梗塞症関連
調査方法	中央登録方式
対象患者	閉経後乳癌患者
実施期間	平成 18 年 5 月～平成 22 年 5 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	2 年間
実施施設数	258 施設※ ¹
収集症例数	1,626 例
安全性解析対象症例数	1,602 例※ ²
有効性解析対象症例数	1,522 例※ ³
備考	※ ¹ ：ノバルティスファーマ：142 施設、中外製薬：116 施設 ※ ² ：進行乳癌症例数 111 例、再発乳癌 372 例、術後補助療法症例数 1,095 例、その他（不明・未記載含む）24 例 ※ ³ ：進行再発乳癌症例数 416 例（再発乳癌症例数 323 例を含む）、術後補助療法症例数 1,088 例、その他の閉経後乳癌症例数 18 例

表 2 製造販売後臨床試験 I（比較試験：D2411）の概要

ホルモン受容体陽性かつリンパ節転移陽性の閉経後乳癌女性に対する術後補助療法としてレトロゾールとアナストロゾールを比較する非盲検、無作為化、多施設国際共同、第 IIIb 相臨床試験（CFEM345D2411）	
目的	ホルモン受容体陽性及びリンパ節転移陽性乳癌を有する閉経後女性を対象に術後補助療法としてレトロゾールがアナストロゾールよりも優れた有効性を示すか否かを検討すること
試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同試験
対象患者	ホルモン受容体陽性かつリンパ節転移陽性の閉経後乳癌女性
実施期間	平成17年12月～平成26年9月※ ⁴
用法・用量	レトロゾール2.5 mg 1日1回 アナストロゾール1 mg 1日1回
観察期間	投与期間は患者が疾患を再発するまで、若しくは最大で 5 年間
予定症例数	4,000 例
評価項目	有効性：無病生存期間（DFS）、全生存期間（OS）、遠隔転移発現までの期間（TDM）、無遠隔転移生存期間（DDFS）、対側乳癌発症までの期間（TCBC） 安全性：有害事象
投与症例数	レトロゾール群：2,076 例、アナストロゾール群：2,094 例※ ⁵
安全性解析対象症例数	レトロゾール群：2,049 例、アナストロゾール群：2,062 例
有効性解析対象症例数	レトロゾール群：2,061 例、アナストロゾール群：2,075 例
備考	※ ⁴ ：本剤 5 年間投与終了後、本試験では長期追跡調査を行う予定であったが、試験開始時に設定した主要評価項目である DFS の評価に必要な事象数である 959 事象は下回ったため（両群併せて 709 事象）、実施期間の延長を計画した。しかしながら、必要な事象数の確保には、更に 8 年の延長が必要と見込まれたことから、試験を中止し、入手できた情報で解析することとした（平成 26 年 9 月）。 ※ ⁵ ：日本人症例数：297 例（レトロゾール群 149 例、アナストロゾール群 148 例）

表3 製造販売後臨床試験Ⅱ（高用量投与試験：F1201）の概要

レトロゾール 2.5 mg 用量後期第Ⅱ相試験（CFEM345F1201）からの継続試験※6	
目的	閉経後乳癌患者を対象として、レトロゾール2.5 mgを単独投与した時の安全性及び有効性を検討した。また、併せて血中薬物動態及び血中ホルモン動態に関する検討を行った。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験、中央登録方式
対象患者	閉経後乳癌患者（進行・再発）
実施期間	平成13年6月～平成18年10月
用法・用量	2.5 mg／日
観察期間	製造販売するまで※7
予定症例数	30例
評価項目	安全性：一般状態（PS）、臨床検査、有害事象など 有効性：抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）、他覚的効果の期間（奏効期間等）、疾病進行までの期間（TTP）など
投与症例数	31例
安全性解析対象症例数	31例
有効性解析対象症例数	31例
備考	※6：治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 ※7：本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した（製造販売後臨床試験実施期間平成18年1月～平成18年10月）。

表4 製造販売後臨床試験Ⅲ（F1203）の概要

レトロゾール 2.5 mg 用量後期第Ⅱ相試験（CFEM345F1203）からの継続試験※8	
目的	抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後（進行・再発）乳癌患者に対する第二次内分泌治療薬として、レトロゾール2.5 mgを単独投与したときの有効性及び安全性を検討した。また、国外にて実施された同様の試験（AR/BC3）の結果との類似性を検討した。さらに、血中薬物濃度及び血中ホルモン動態に関する検討を行うとともに、可能な施設並びに可能な症例において、本試験薬の代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子多型についても同定し、遺伝多型の影響を検討した。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験、中央登録方式
対象患者	閉経後乳癌患者（進行・再発）
実施期間	平成16年3月～平成18年7月
用法・用量	2.5 mg／日
観察期間	製造販売するまで※9
予定症例数	47例
評価項目	安全性：有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン 有効性：奏効率、Clinical Benefit 率、他覚的効果の期間として奏効期間、疾病進行までの期間（TTP）、治療成功期間（TTF）、奏効までの期間（TTR）等
投与症例数	57例
安全性解析対象症例数	57例
有効性解析対象症例数	57例
備考	※8：治験から製造販売後臨床試験への継続投与試験 ※9：本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した（製造販売後臨床試験実施期間平成18年1月～平成18年7月）。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）

4.1.1 副作用発現状況

本調査における主な副作用¹⁾の発現状況は表5のとおりであった。本調査の副作用発現割合17.9%は、承認時までの副作用発現割合42.4%より高くなかった。承認時までの国内臨床試験²⁾では主に臨床検査値異常の報告が多かったのに対し、本調査では関節痛や筋骨格硬直等の筋骨格系の異常の報告が多かったが、発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

副作用の発現までの日数が365日以下の症例は224例（14.0%）312件であり、366日以上は57例（3.6%）67件であった。多くの副作用が投与後1年以内に発現しており、投与後1年以降にのみ発現が確認された副作用のうち、2件以上確認された副作用はなかった。

閉経後乳癌のうち、進行乳癌の副作用は、多くの副作用が1件ずつの報告であり、副作用の種類は多岐にわたっていた。再発乳癌の主な副作用は、関節痛とほてりで、特に副作用の発現割合が高かった要因は確認されなかった。

また、術後補助療法においては、進行乳癌や再発乳癌で確認された副作用と比べて、高脂血症、浮動性めまい、ほてり、悪心、関節痛、骨粗鬆症、筋骨格硬直、骨密度減少などの副作用発現割合が高かった。明確な原因は不明であるが、術後補助療法の症例は症例数が多く、長期間投与されており〔実投与期間720日以上：進行乳癌35.1%（39/111例）、再発乳癌21.0%（78/372例）、術後補助療法：71.1%（779/1,095例）〕、副作用を多く収集できた可能性があると考えた。副作用発現割合は進行乳癌や再発乳癌より高かったが、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表5 特定使用成績調査の主な副作用発現状況※10

項目	全体症例	重篤症例	病態別		
			閉経後乳癌		術後補助療法
			進行乳癌	再発乳癌	
症例数	1,602		111	372	1,095
副作用発現症例数	286	22	12	35	236
副作用発現件数	413	26	20	52	338
副作用発現割合（%）	17.9	1.4	10.8	9.4	21.6
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
悪性新生物	2	2	1	1	0
代謝および栄養障害	19 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.9)	1 (0.3)	17 (1.6)
高脂血症	6	1	0	0	6
神経系障害	27 (1.7)	4 (0.3)	2 (1.8)	3 (0.8)	22 (2.0)
浮動性めまい	10	0	0	1	9
脳出血	1	1	1	0	0
脳梗塞	1	1	0	0	1
脳血栓症	1	1	1	0	0
頭蓋内動脈瘤	1	1	0	0	1
心臓障害	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.9)	0	1 (0.1)
うつ血性心不全	1	1	1	0	0
血管障害	23 (1.4)	1 (0.1)	0	5 (1.3)	17 (1.6)
ほてり	19	0	0	4	14
四肢静脈血栓症	1	1	0	0	1

¹⁾ 副作用の発現件数（PT）が全体症例で5件以上あるいは重篤症例で3件以上発現した副作用をまとめた。

²⁾ 国内臨床試験の副作用発現割合のうち、臨床症状25.9%、臨床検査値異常25.2%であった。主な臨床症状は、ほてり6.6%、頭痛3.1%、関節痛2.8%、悪心2.4%、発疹2.1%、そう痒症2.1%、浮動性めまい1.7%等であった。臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加8.7%、ALT増加7.9%、ALP増加7.3%、γ-GTP増加6.6%、AST増加6.4%等であった。

項目	全体症例	重篤症例	病態別		
			閉経後乳癌		術後補助療法
			進行乳癌	再発乳癌	
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸困難	3 (0.2) 2	1 (0.1) 1	0 0	2 (0.5) 2	1 (0.1) 0
胃腸障害 悪心	21 (1.3) 11	0 0	2 (1.8) 1	1 (0.3) 1	18 (1.6) 9
肝胆道系障害 肝機能異常 肝障害	9 (0.6) 8 1	2 (0.1) 1 1	1 (0.9) 1 0	2 (0.5) 2 0	6 (0.6) 5 1
皮膚および皮下組織障害 皮膚筋炎	25 (1.6) 1	1 (0.1) 1	0 0	5 (1.3) 1	20 (1.8) 0
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 筋骨格硬直 骨粗鬆症	159 (9.9) 89 37 24	2 (0.1) 1 0 1	4 (3.6) 3 1 0	12 (3.2) 9 1 0	142 (13.0) 76 35 24
一般・全身障害および投与部位の状態 死亡	16 (1.0) 2	2 (0.1) 2	1 (0.9) 0	4 (1.1) 2	11 (1.0) 0
臨床検査 骨密度減少 ALT ^{※11} 増加 AST ^{※11} 増加 GGT ^{※11} 増加 血中尿素増加	40 (2.5) 15 9 8 6 1	2 (0.1) 0 1 1 1 1	3 (2.7) 0 0 0 0 0	3 (0.8) 0 1 1 0 1	33 (3.0) 14 8 7 6 0
傷害、中毒および処置合併症 骨折 転倒 大腿骨骨折 手首関節骨折	9 (0.6) 2 1 1 1	5 (0.3) 2 1 1 1	0 0 0 0 0	5 (1.3) 0 1 1 0	4 (0.4) 2 0 0 1

※10 SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 16.1

※11 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

4.1.2 重点調査項目

4.1.2.3 骨折関連事象の副作用発現状況

骨折関連の副作用発現状況は表6のとおりであった。

投与後、約200日以降に多くの骨折関連の有害事象が発現しており、本剤の長期投与にて骨折関連事象が出現する可能性が示唆された。発現割合が高かった骨粗鬆症及び骨密度減少は、承認時までの臨床試験ではみられなかったことから、長期投与に伴う骨折関連事象の発現割合増加の可能性が考えられた。

本剤投与後に認められた副作用発現例数は286例であり、このうち47例が骨折関連の副作用であったことから、本剤投与に際して骨折関連の副作用を注意深く観察する必要があると考えた。なお、添付文書には、骨粗鬆症や骨折等の筋骨格系の副作用が現れることがある旨記載し、注意喚起している。

表6 重点調査項目（骨折関連）の副作用発現状況^{※11}

項目	全体症例	重篤症例
症例数	1,602	
副作用発現症例数	47	6
副作用発現件数	48	6
副作用発現割合 (%)	2.9	0.4
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (1.5)	1 (0.1)
骨粗鬆症	24	1

項目	全体症例	重篤症例
副作用名	発現数（発現割合%）	発現数（発現割合%）
臨床検査	15 (0.9)	0
骨密度減少	15	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (0.5)	5 (0.3)
骨折	2	2
転倒	1	1
大腿骨骨折	1	1
前腕骨折	1	0
手骨折	1	0
肋骨骨折	1	0
手首関節骨折	1	1
上肢骨折	1	0

※11 SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 16.1

4.1.2.4 虚血性心疾患・心不全関連事象の副作用発現状況

虚血性心疾患・心不全関連の副作用発現状況は表7のとおりであった。

承認時までの国内臨床試験では虚血性心疾患・心不全関連の副作用として心停止が1例、海外臨床試験では5例報告されていたが、本調査では因果関係が否定されない心停止の報告はなかった。

虚血性心疾患・心不全関連の副作用の発現例数は多くなかったが、重篤化する可能性もあるため、十分な注意が必要と考えた。なお、添付文書には、心不全や狭心症が現れることがある旨記載し、注意喚起している。

表7 重点調査項目（虚血性心疾患・心不全関連）の副作用発現状況※12

項目	全体症例	重篤症例
症例数	1,602	
副作用発現症例数	2	1
副作用発現件数	2	1
副作用発現割合 (%)	0.1	0.1
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
心臓障害	2 (0.1)	1 (0.1)
狭心症	1	0
うっ血性心不全	1	1

※12 SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 16.1

4.1.2.5 血栓症・梗塞症関連の副作用発現状況

血栓症・梗塞症関連の副作用発現状況は表8のとおりであった。

承認時までの海外臨床試験では、本剤との因果関係が否定されなかった心停止が5例報告されており、このうち3例は冠動脈狭窄、心筋梗塞、肺塞栓症が主因となり、それに引き続いて心停止が発現した可能性が考えられたが、本調査では血栓症・梗塞症関連の有害事象が散見されたものの、心停止に至る症例は確認されなかった。

血栓症・梗塞症関連の副作用の発現例数は多くなかったが、全事象が重篤であったことから、十分な注意が必要である。なお、添付文書には、血栓症や塞栓症が現れることがある旨記載し、注意喚起している。

表8 重点調査項目（血栓症・梗塞症関連）の副作用発現状況※13

項目	全体症例	重篤症例
症例数	1,602	
副作用発現症例数	3	3
副作用発現件数	3	3
副作用発現割合 (%)	0.2	0.2

副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
神経系障害	2 (0.1)	2 (0.1)
脳梗塞	1	1
脳血栓症	1	1
血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢静脈血栓症	1	1

※15 SOC は発現症例数、PT は発現件数 MedDRA/J version 16.1

4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ（比較試験：D2411）

本試験における主な副作用³⁾の発現状況は表9のとおりであった。試験期間中、有害事象は登録されたすべての患者で発現し、Grade⁴⁾ 3又はGrade 4の有害事象発現割合は、アナストロゾール群（28.7%）よりもレトロゾール群（30.6%）で高かった。日本人集団における有害事象も登録されたすべての患者（295例）で発現し、Grade 3又はGrade 4の有害事象発現割合は、アナストロゾール群（23.3%）よりもレトロゾール群（28.2%）で高かった。

試験全体において発現割合が高かった副作用は、関節痛、ほてり及び疲労であり、これらの事象は、主にGrade 1又はGrade 2であった。日本人集団において発現割合が高かった副作用は、関節痛〔レトロゾール群40.3%（60/149例）、アナストロゾール群41.1%（60/146例）（以下、同順）〕であり、いずれかの投与群で主に発現した副作用は、筋骨格硬直（同30.2%、27.4%）、骨粗鬆症（同18.8%、17.8%）、ほてり（同18.1%、18.5%）、背部痛（同12.1%、9.6%）等であった。

以上より、試験全体におけるレトロゾールとアナストロゾールの安全性及び忍容性プロファイルは同等であった。

レトロゾール群において、試験全体と日本人集団で一部の有害事象において発現割合に若干の違いがみられたものの、Grade 3又はGrade 4の有害事象、投与中止に至る有害事象の発現割合は全体と日本人で大きな違いは認めなかった。

表9 製造販売後臨床試験（比較試験：D2411）の副作用発現状況※14

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
	全体症例	日本人症例	全体症例	日本人症例
症例数	2,049	149	2,062	146
副作用発現症例数	1,558	138	1,570	133
副作用発現件数	4,527	594	4,613	543
副作用発現割合（%）	76.0	92.6	76.1	91.1
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
胃腸障害	142 (6.9)	31 (20.8)	187 (9.1)	27 (18.5)
悪心	47	3	68	5
便秘	22	5	25	6
口内乾燥	19	0	23	1
口内炎	7	5	8	5
一般・全身障害および投与部位の状態	240 (11.7)	15 (10.1)	242 (11.7)	21 (14.4)
疲労	159	7	162	10
無力症	26	1	29	1
末梢性浮腫	24	4	22	2
肝胆道系障害	16 (0.8)	15 (10.1)	10 (0.5)	7 (4.8)
肝機能異常	7	7	3	3
脂肪肝	5	5	2	2

³⁾ 副作用の発現件数（PT）がレトロゾール群の全体症例で15件以上、あるいは日本人症例で5件以上発現した副作用をまとめた。

⁴⁾ Grade 0：症状なし、Grade 1：ごく軽度、Grade 2：軽度、Grade 3：中等度、Grade 4：高度

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
	全体症例	日本人症例	全体症例	日本人症例
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
傷害・中毒および処置合併症 脊椎圧迫骨折	42 (2.0) 8	15 (10.1) 5	37 (1.8) 0	8 (5.5) 0
臨床検査 体重増加 血中コレステロール増加 骨密度減少	117 (5.7) 64 16 13	22 (14.8) 2 1 7	116 (5.6) 59 17 15	11 (7.5) 2 0 5
代謝および栄養障害 高コレステロール血症 高脂血症	131 (6.4) 87 20	17 (11.4) 4 11	135 (6.5) 86 16	22 (15.1) 5 10
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 筋肉痛 骨粗鬆症 骨減少症 骨痛 筋骨格硬直 関節硬直 筋骨格痛 四肢痛 背部痛 筋痙攣 関節炎 変形関節症 弾発指	1,195 (58.3) 817 177 150 110 85 80 68 51 55 60 28 16 13 11	109 (73.2) 60 4 28 1 1 45 7 5 10 18 3 0 5 10	1,214 (58.9) 836 164 141 105 80 65 74 60 57 47 26 14 14 8	114 (78.1) 60 4 26 1 0 40 12 7 3 14 2 3 1 6
神経系障害 頭痛 浮動性めまい 感覚鈍麻 錯感覚	154 (7.5) 38 35 20 15	33 (22.1) 8 9 13 1	152 (7.4) 55 26 14 17	21 (14.4) 7 4 10 1
精神障害 不眠症 うつ病 精神障害	120 (5.9) 44 30 1	9 (6.0) 7 0 9	118 (5.7) 42 31 2	7 (4.8) 4 2 7
生殖系および乳房障害 外陰陰乾燥	104 (5.1) 61	8 (5.4) 0	95 (4.6) 55	10 (6.8) 0
皮膚および皮下組織障害 脱毛症 多汗症 寝汗 発疹 そう痒症	261 (12.7) 102 37 45 26 15	40 (26.8) 9 6 0 9 10	262 (12.7) 95 42 35 23 22	42 (28.8) 9 6 0 7 7
血管障害 ほてり 高血圧 潮紅	668 (32.6) 621 26 17	41 (27.5) 27 12 0	651 (31.6) 612 20 22	35 (24.0) 27 6 0

※¹⁴ SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 17.0

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（高用量投与試験：F1201）（データカットオフ：平成18年10月）

試験期間中の副作用発現割合は 71.0%（22/31 例）であった。このうち臨床症状の発現割合は 54.8%（17/31 例）、臨床検査値異常変動の発現割合は 48.4%（15/31 例）であった。主な副作用⁵⁾は、ほてり 8 例（25.8%）、血中コレステロール増加 7 例（22.6%）、関節痛及び ALT 増加各 5 例（16.1%）、頭痛及び AST 増加各 4 例（12.9%）、嘔吐、倦怠感及び GGT 増加各 3 例（9.7%）であ

⁵⁾ 副作用の発現件数（PT）が 3 件以上発現した副作用

った。

Grade 3の副作用が1例（倦怠感）に認められたが、それ以外の副作用はGrade 1又はGrade 2で、投与中止に至る事象はなく、忍容性は良好であった。なお、Grade 3の倦怠感を発現した症例は、本症状発現に伴い本試験薬の投与が中止されたが、投与中止49日後、無処置にて消失した。

承認時の副作用発現割合は67.7% (21/31例) で、このうち臨床症状の発現割合は51.6% (16/31例)、臨床検査異常変動の発現割合は45.2% (14/31例) であった。副作用発現割合及び主な副作用に承認時と試験終了時で大きな変動はなく、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなかった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（F1203）（データカットオフ：平成 18 年 7 月）

試験期間中の副作用発現割合は66.7% (38/57例) であった。このうち臨床症状の副作用発現割合は56.1% (32/57例)、臨床検査値異常変動の発現割合は38.6% (22/57例) であった。主な副作用⁶⁾は、血中アルカリホスファターゼ増加11例（19.3%）、ほてり及び血中コレステロール増加各9例（15.8%）、関節痛8例（14.0%）、ALT増加4例（7.0%）、高血圧、そう痒症、悪心、疲労、性器出血及びAST増加各3例（5.3%）であった。

Grade 3の副作用は4例4件発現した。その内訳はリンパ球数減少、発疹、浮動性めまい、卵巣良性腫瘍が各1例であったが、リンパ球数減少及び卵巣良性腫瘍以外は消失の転帰が確認された。Grade 3の発疹を発現した症例では、本事象のため本試験薬の投与を一時中断したが、薬物治療により回復したため、試験薬の投与を再開した。治療再開後、本事象が再発することはなかった。なお、Grade 4の副作用は発現しなかった。本試験薬2.5 mgを経口投与したとき、4例でGrade 3の副作用を発現したものの、その他の副作用はGrade 1又はGrade 2であり、忍容性は良好であった。

承認時の副作用発現割合は57.9% (33/57例) で、そのうち臨床症状の発現割合は49.1% (28/57例)、臨床検査異常変動は28.1% (16/57例) であった。投与期間の延長に関連して副作用発現症例が5例増加したものの、副作用発現割合及び主な副作用に承認時と試験終了時で大きな変動はなく、本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなかった。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用報告は、未知⁷⁾・重篤157例209件、既知⁸⁾・重篤149例183件、未知・非重篤269例315件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は409例524件であり、未知の主な副作用⁹⁾は表10のとおりであった。再審査期間中に集積された重篤な既知の副作用、未知の副作用及び死亡症例について検討した結果、本剤との因果関係が疑われる症例が少ないことから、現時点で特別な対応を必要とする事項はないと考えた。今後も同様の症例の発現に留意し、慎重に対処していくこととする。

⁶⁾ 副作用の発現件数（PT）が3件以上発現した副作用

⁷⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁸⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁹⁾ 副作用の発現件数（PT）が総数で5件以上あるいは重篤症例で3件以上発現した副作用をまとめた。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）※15

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	409	524	157	209	269	315
感染症および寄生虫症	22	24	13	14	9	10
肺炎	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	18	21	15	18	3	3
貧血	4	4	3	3	1	1
汎血球減少症	4	4	4	4	0	0
代謝および栄養障害	19	21	8	9	11	12
高脂血症	7	7	1	1	6	6
神経系障害	28	29	8	9	20	20
嗅覚錯誤	7	7	0	0	7	7
眼障害	33	36	10	13	23	23
視力低下	7	7	1	1	6	6
呼吸器、胸郭および縦郭障害	35	37	20	21	15	16
咳嗽	5	5	0	0	5	5
発声障害	5	5	0	0	5	5
間質性肺疾患	11	11	11	11	0	0
器質化肺炎	4	5	4	5	0	0
肝胆道系障害	13	14	13	14	0	0
脂肪肝	4	4	4	4	0	0
非アルコール性脂肪性肝炎	4	4	4	4	0	0
皮膚および皮下組織障害	46	48	5	6	41	42
爪の障害	7	7	0	0	7	7
筋骨格系および結合組織障害	46	47	13	13	33	34
筋痙縮	5	5	0	0	5	5
筋力低下	6	6	1	1	5	5
弾発指	10	10	2	2	8	8
顎骨壊死	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	27	28	6	6	21	22
胸部不快感	9	9	1	1	8	8
死亡	3	3	3	3	0	0
臨床検査	56	78	13	14	46	64
血中ブドウ糖増加	10	10	1	1	9	9
血中トリグリセリド増加	5	5	1	1	4	4
血小板数減少	7	7	2	2	5	5
腫瘍マーカー上昇	5	5	1	1	4	4

※15 SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 16.1

再審査期間以降（平成26年1月23日～令和2年8月31日）において、機構に報告した副作用報告は、357例586件（既知・重188例264件、未知・重篤217例322件）であった。感染症報告はなかった。

既知・重篤の主な副作用¹⁰⁾ は、悪性新生物進行35例35件、心不全（心不全、うっ血性心不全を含む）20例20件、脳梗塞20例20件、乳癌19例19件、血栓塞栓症（血栓症、深部静脈血栓症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、塞栓症、静脈塞栓症、大静脈血栓症、肺塞栓症を含む）16例16件であった。いずれも再審査期間終了後、報告数の推移や重大な転帰に至った症例の集積等、発現傾向に変化はなく、現行の添付文書の注意喚起で予測される範囲を超える症例の報告はないことから追加の安全対策は不要と考えた。

未知・重篤の主な副作用¹¹⁾ は、間質性肺疾患（間質性肺疾患、器質化肺炎、肺臓炎を含む）20例21件、腎機能障害（腎機能障害、ネフローゼ症候群、急性腎障害、腎不全、急速進行性糸球体腎炎、腎梗塞、腎障害、水腎症、慢性腎臓病を含む）14例18件、好中球数減少（好中球数減少、発熱

¹⁰⁾ 副作用の発現件数（PT）が16件以上発現した副作用

¹¹⁾ 副作用の発現件数（PT）が8件以上発現した副作用

性好中球減少症、好中球減少症を含む）8例8件、肝不全・肝硬変（肝硬変、肝不全、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患を含む）7例8件、糖尿病（糖尿病、コントロール不良の糖尿病、2型糖尿病、高血糖、耐糖能障害を含む）7例8件であった。これらの事象について、本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積が少ないことから、いずれも新たな安全対策は不要と考えた。今後も類似の報告に留意し慎重に対処していくこととする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）において、進行乳癌、再発乳癌の有効性は RECIST に準拠した治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第 15 版）に準じて、CR（完全奏効）、PR（部分奏効）、SD（安定）、Long SD（長期安定）、PD（進行）及び不明を担当医師が評価し、このうち CR 及び PR を奏効例とした。術後補助療法の有効性は、再発の有無から再発なしを奏効例とした。

製造販売後臨床試験Ⅱ（高用量投与試験：F1201）及び製造販売後臨床試験Ⅲ（F1203）において、有効性は「日本乳癌学会 進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に準じて、担当医師が抗腫瘍効果について、CR（完全効果又は著明）、PR（部分効果又は有効）、NC（不変）、長期 NC（長期不変）、PD（進行）及び NE（評価不能）を判定した。

5.1 特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）

本調査の有効性について、進行・再発乳癌の有効割合は表11のとおり、術後補助療法の奏効率及び非再発率（Kaplan-Meier推定法）は表12のとおりであった。

進行・再発乳癌患者に対するレトロゾール高用量投与第Ⅱ相試験の奏効率は29.0%、進行・再発乳癌患者に対するレトロゾール2.5 mg 用量後期第Ⅱ相試験の奏効率は28.1%であった。また、申請時には術後補助療法の臨床試験は実施されていなかったが、術後補助療法として本剤が投与された MA.17 試験での24カ月非再発率は98.0%¹²⁾、BIG 1-98 試験での60カ月非再発率は92.4%¹³⁾であり、臨床試験と本調査では大きな違いは認められなかった。

表 11 進行・再発乳癌の有効割合

項目	評価 症例数	CR	PR	SD	Long SD	PD	不明	奏効率
全体	416	22 (5.3%)	51 (12.3%)	63 (15.1%)	60 (14.4%)	220 (52.9%)	0	73 (17.5%)
病態別								
進行乳癌	93	2 (2.2%)	22 (23.7%)	16 (17.2%)	18 (19.4%)	35 (37.6%)	0	24 (25.8%)
再発乳癌	323	20 (6.2%)	29 (9.0%)	47 (14.6%)	42 (13.0%)	185 (57.3%)	0	49 (15.2%)

表 12 術後補助療法の奏効率及び非再発率

項目	評価症例数	再発なしの症例数	奏効率
全体	1,088	1,038	95.4%
累積時	評価症例数	非再発率 (%)	95%信頼区間 (%)
12 カ月累積非再発率	1,087	97.96	96.85, 98.68
24 カ月累積非再発率		96.15	94.70, 97.21

¹²⁾ Paul E, et al.: Junal of National Cancer Institute. 97, 1262-1271, 2005.

¹³⁾ Marco C, et al.: J Clin Oncol. 29, 1117-1124, 2011.

5.2 製造販売後臨床試験Ⅰ（比較試験：D2411）（データカットオフ：平成26年9月）

本試験の各群における有効性評価項目の推定無病生存期間（DFS）、推定全生存期間（OS）、遠隔転移生存期間（TDM）及び無遠隔転移生存期間（DDFS）の解析結果（Kaplan-Meier推定法）は表13から表16のとおりであった。

DFS、OS、TDM 及び DDFS において、群間で違いは認められなかった。

なお、解析に必要な事象の確保が困難だったため、すべての項目の中央値はいずれの投与群でも未到達であった。

表 13 無病生存期間（DFS）

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
無病生存が認められた症例割合	16.5% (341/2,061 例)		17.7% (368/2,075 例)	
推定時期	推定無病生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定無病生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年後	98.0	97.3, 98.6	97.9	97.1, 98.4
3 年後	90.7	89.4, 91.9	89.7	88.3, 90.9
5 年後	84.9	83.2, 86.4	82.9	81.2, 84.5
7 年後	75.0	70.2, 79.2	72.0	57.2, 82.4

表 14 全生存期間（OS）

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
生存が認められた症例割合	11.4% (235/2,061 例)		11.7% (242/2,075 例)	
推定時期	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定全生存率	95%信頼区間 (%)
1 年後	99.3	98.8, 99.6	99.5	99.1, 99.7
3 年後	95.3	94.3, 96.2	94.8	93.7, 95.7
5 年後	89.9	88.5, 91.1	89.2	87.8, 90.5
7 年後	78.4	67.3, 86.1	84.1	80.4, 87.2

表 15 遠隔転移発現までの期間（TDM）

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
遠隔転移が認められた症例の生存割合	10.8% (223/2,061 例)		10.8% (225/2,075 例)	
推定時期	推定遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年後	98.7	98.1, 99.1	98.4	97.8, 98.9
3 年後	93.4	92.3, 94.4	93.0	91.7, 94.0
5 年後	89.8	88.3, 91.1	89.3	87.8, 90.6
7 年後	85.7	83.3, 87.7	79.1	61.3, 89.4

表 16 無遠隔転移生存期間（DDFS）

項目	レトロゾール群		アナストロゾール群	
遠隔転移が認められなかった症例の生存割合 (%)	15.7% (323/2,061 例)		16.2% (337/2,075 例)	
推定時期	推定無遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定無遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年後	98.3	97.7, 98.8	98.0	97.3, 98.5
3 年後	91.4	90.1, 92.6	90.5	89.1, 91.7
5 年後	85.7	84.1, 87.2	84.4	82.7, 85.9
7 年後	77.1	72.8, 80.8	73.4	58.2, 83.8

5.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（高用量投与試験：F1201）（データカットオフ：平成18年10月）

本試験の結果は表17のとおりであった。有効性に関しては、承認時〔奏効率29.0%（9/31例）、Clinical Benefit率54.8%（17/31例）〕と試験終了時で不変であった。

表 17 有効性の評価

評価 症例数	効果	CR	PR	NC	長期 NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR)	Clinical Benefit 率 (CR+PR+長期 NC)
31	構成数 構成割合%	3 9.7%	6 19.4%	8 25.8%	8 25.8%	4 12.9%	2 6.5%	9 29.0%	17 54.8%

5.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（F1203）（データカットオフ：平成18年7月）

本試験の結果は表18のとおりであった。承認時の奏効率は21.1%（12/57例）、Clinical Benefit率は36.8%（21/57例）であり、疾病進行までの期間（TTP）の中央値は140日、治療成功期間（TTF）の中央値は140日であった。本試験の試験終了時の奏効率は28.1%（16/57例）、Clinical Benefit率は50.9%（29/57例）であり、TTPの中央値は266日、TTFの中央値は242日であった。承認時及び試験終了時のいずれにおいても本試験の期待奏効率20%を上回った結果が得られており、TTP及びTTFについても投与期間の延長に関連し延長しており、有効性の評価は承認時と試験終了時で大きな変動はないものと考えた。

表 18 有効性の評価

評価 症例数	効果	CR	PR	NC	長期 NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR)	Clinical Benefit 率 (CR+PR+長期 NC)
57	構成数 構成割合%	4 7.0%	12 21.1%	15 26.3%	13 22.8%	13 22.8%	0	16 28.1%	29 50.9%

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内における緊急安全性情報の配布、回収及び出荷停止等の重大な措置はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は11件、研究報告は6件あった（表19）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点では対応中の事案はない。

表 19 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国添付文書において、妊婦等への注意喚起追加など、改訂に関する措置報告（4件、平成18年3月等） ② 企業安全性中核シートの改訂に関する措置報告（5件、平成18年12月等） ③ シンガポールの添付文書において、肝障害を有する患者で本剤の隔日投与を推奨する文言が追記された措置報告（平成21年1月） ④ インド政府が本剤の不妊症治療薬としての製造・販売及び流通を停止した措置報告（平成23年10月）
研究報告	① 本剤とタモキシフェンとの二重盲検試験（BIG1-98）の中間解析の結果（2件、平成18年3月等） ② アロマターゼ阻害薬で治療された、体質性思春期遅発症又は特発性低身長男性における脊椎形態のコホート試験結果に関する研究報告（平成24年1月） ③ レトロゾールを妊娠ラットに経口投与したときの胚・胎児発生への影響を検討

	した研究報告（平成 25 年 8 月） ④ 性周期を示すマウス及び卵巣摘出マウスにアロマターゼ阻害薬であるレトロゾールを 40 µg/kg の用量で 7 日間及び 4 週間腹腔内投与したときの海馬における棘突起シナプス形成及びシナプス蛋白質に及ぼす影響を検討した研究報告（平成 25 年 8 月） ⑤ レトロゾールとエストロゲンをラットの器官形成期に投与したときのレトロゾール投与で発現する胚・胎児毒性がエストロゲン補充で抑制されるか否かを検討した研究報告（平成 25 年 9 月）
備考	

再審査期間以降（平成 26 年 1 月 23 日～令和 2 年 8 月 31 日）において、国内における緊急安全性情報の配布、回収及び出荷停止等の重大な措置はなかった。また、機構に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告はなかった。外国の措置報告は、RMP の改訂 3 件、米国添付文書の改訂 1 件、米国内の製剤回収 1 件であった。現時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

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

以上