

閉経後の進行・再発乳癌患者に対する本薬の抗腫瘍効果及び安全性の検討、並びに臨床推奨量の設定を目的とした非盲検、群間比較（10mg と 25mg）による前期第Ⅱ相試験が行われた。無作為化は、施設、エストロゲンレセプター（ER）の発現状況（陽性又は不明）、病巣部位（内臓転移あり又は軟部組織のみ）、及び Performance Status（PS）（0又は1以上）（ただし PS を割付因子に追加したのは中間解析以降）を割付因子とした動的割付けによって行われた。年月日～年月日の間に ER 陽性又は不明の閉経後乳癌患者 73 例が登録され、同意撤回の 1 例を除く 72 例に本薬が投与された（10mg 群、25mg 群各 36 例）。不適格例 4 例（10mg 群 3 例、25mg 群 1 例）及び処置違反例（放射線療法を併用）1 例（10mg 群）を除く 67 例が有効性の評価対象となり、安全性については 72 例全例が評価対象となった。なお、抗腫瘍効果は、進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準（1992 年 7 月改訂）（公表論文は、乳癌取扱い規約第 11 版：54-61，金原出版，東京，1992）、有害事象は、固型がん化学療法効果増強の判定基準の副作用記載様式による Grade（ただし、該当する項目がない場合は、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：極めて高度の 5 段階に分類）、臨床検査・一般検査・尿所見は、固型がん化学療法効果増強の判定基準（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）の副作用記載様式、NCI-CTC 及び医薬品等の副作用重篤度分類基準（公表文献は、厚生省薬務局安全課長通知平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号：医薬品等の副作用の重篤度分類基準）の各基準を用いて判定している。

主要評価項目である奏効率（Complete Response（CR）または Partial Response（PR）を認めた症例の割合）は、10mg 群で 25.0%（8/32 例）（95%信頼区間（CI）：11.5-43.4）、25mg 群では 31.4%（11/35 例）（95%CI：16.9-49.3）であった。ホルモン療法耐性例（10mg 群 21 例、25mg 群 23 例）における事後的なサブグループ解析では、10mg 群で 14.3%（3/21 例）、25mg 群で 26.1%（6/23 例）の奏効率が認められた。両群における Time to Progression（TTP）の中央値は 10mg 群で 63.3 週（95%CI：24.0-上限算出できず）、25mg 群で 41.0 週（95%CI：13.9-55.9）であり、奏効例（10mg 群 8 例、25mg 群 11 例）における奏効期間の中央値は 10mg 群で 96.1 週、25mg 群で 48.0 週と、どちらも 10mg 群が統計学的有意に優れていた（それぞれ $p=0.037$ 、 $p=0.027$ 、log-rank 検定）。しかし、重要な予後因子（年齢、PS）、ホルモンレセプター（ER/PR）陽性の有無、再発までの期間）及び投与量を説明変数とした Cox 回帰分析を行ったところ、各投与量における有効性の期間データの結果に PS が影響していることが示唆されたとされている。

血清中エストロゲン濃度は、解析対象とされた 10mg 群 26 例、25mg 群 29 例において、最初の採血ポイントである投与開始後 4 週目より低下を認め、投与期間中にわたって低値で推移したとされている。投与開始後 4 週目から 36 週目までの、10mg 群及び 25mg 群における血清中エストロゲンの投与前値に対する比の幾可平均値は、E2 がそれぞれ 13.6-23.4%、13.8-22.8%、E1 がそれぞれ 10.6-18.0%、8.0-11.9%、E1S がそれぞれ 13.3-28.9%、5.8-13.7%であり、E2、E1、E1S のいずれも 25mg 群の方が低値であった。

安全性の評価対象である 72 例（10mg 群 36 例、25mg 群 36 例）のうち、有害事象を発現した症例は 10mg 群 18/36 例（50.0%）、25mg 群 13/36 例（36.1%）であった。そ

の内訳は、ほてり 10mg 群 4 例 (11.1%)、25mg 群 2 例 (5.6%)、手足のしびれ (感) 10mg 群 3 例 (8.3%)、25mg 群 1 例 (2.8%)、悪心・嘔吐 10mg 群 2 例 (5.6%)、25mg 群 2 例 (5.6%)、頭痛 10mg 群 1 例 (2.8%)、25mg 群 3 例 (8.3%)、かぜ症候群 10mg 群 2 例 (5.6%)、25mg 群 2 例 (5.6%)、背 (部) 痛 10mg 群 2 例 (5.6%)、25mg 群 1 例 (2.8%)、めまい 10mg 群 2 例 (5.6%)、25mg 群 1 例 (2.8%)、体重減少 10mg 群のみ 4 例 (11.1%)、食欲不振 25mg 群のみ 2 例 (5.6%) などであった。Grade3 以上の有害事象は、10mg 群における悪心・嘔吐 (Grade3)、体重減少 (Grade3)、体臭 (Grade4) の各 1 例と 25mg 群における嘔声 (Grade3) 1 例の計 4 例であり、Grade4 の体臭 (5□才、症例番号) 以外は本薬との因果関係は否定されたとされている。体臭の事例は、周囲や夫の指摘による客観的な事象であったが、服薬中止 (服薬期間は 30 日間) により消失したとされている。体臭について本症例以外に国内外臨床試験からの報告はないが、多汗の報告例はある (国内 試験で 9 例、海外 試験及び 試験でそれぞれ 22 例、8 例 (後述)) ことから、発汗によって本症例が潜在的に有していた体臭が発現した可能性が推察されたとされている。Grade3 以上の臨床検査値異常は、10mg 群で Grade3 の赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少を各 1 例、Grade4 のリンパ球 (%) 減少を 1 例に認め、25mg 群で Grade3 の血糖上昇 2 例、及び赤血球減少、ヘモグロビン減少、リンパ球 (%) 減少を各 1 例に認めたが、いずれも本薬との因果関係は否定されたとされている。本薬投与終了後 4 週以内における重篤な有害事象は、10mg 群で下血 1 例 (6□才、症例番号)、25mg 群で両側変形性股関節症の手術 1 例 (5□才、症例番号) が認められた。下血の症例は直腸癌と診断され、また関節症の手術は本薬投与開始前から予定されていたものであり、ともに本薬との因果関係は否定されたとされている。また、投与終了後 4 週以内の死亡例は 1 例 (6□才、症例番号) であったが、死因は原疾患の増悪とされている。

(4) 抗エストロゲン剤耐性の閉経後乳癌に対する後期第Ⅱ相試験 (試験 No. (評価資料ト-))

TAM 耐性となった閉経後乳癌患者に対する本薬の抗腫瘍効果 (奏効率) 及び安全性について、海外で実施されている同様の非対照非盲検非対照試験 (No. (評価資料ト-)及び No. (評価資料ト-)の結果の本邦での再現性を確認することを目的とした第Ⅱ相試験が、 年 月 日から開始され、 年 月 日が最終登録症例の 48 週投与終了後データ完了日として解析された。この間に 34 例が登録され、1 例は投与開始前に不適格と判明し、計 33 例に本薬の投与が行われた (うち 16 例では血清中ホルモン濃度及び血漿中薬物濃度測定も行われた)。

全 33 例中 4 例 (投与後に不適格と判明 (2 例)、感冒のため服薬率が予定量の 80%未満 (1 例)、病状の進行のため評価前に投与終了 (1 例)) が有効性評価不能例とされ、安全性については全例が評価対象となった。なお、抗腫瘍効果は、各症例とも進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準 (公表文献は、乳癌取扱い規約第 13 版: 58-68, 金原出版, 東京, 1998) 及び WHO 基準修正版 (原著の WHO 基準では各臓器毎の抗腫瘍効果に基づいた総合効果を判定するが、修正版では全ての計測可能病変の面積を一括して抗腫瘍効果の判定を行う) の両方に基づいて判定され、有害事象は、NCI-CTC により判

定している。

主要評価項目である奏効率は、最大解析集団 33 例において 24.2% (8/33 例 (CR2 例、PR6 例)) (95%CI : 11.9-40.9) であった。 年 月 日時点で、TTP の中央値は 22.9 週 (95%CI : 16.0-40.0)、奏効例 8 例における奏効期間の中央値は 32.1 週であった。本薬投与直前のホルモン療法に対する効果別では、効果が有効 (効果が長期 NC (24 週以上 No Change (NC) が持続) 以上) であった 8 例、無効であった 9 例、及びその他 16 例における奏効率は、それぞれ 12.5% (1/8 例)、22.2% (2/9 例)、31.3% (5/16 例) であった。

血清中エストロゲン濃度 (評価対象 16 例) は、いずれも最初の採血ポイントである投与開始後 4 週目より低下を認め、投与期間中にわたって低値で推移した。投与後 4~48 週の間血清中エストロゲンの投与前値に対する比の幾何平均値は、E2 が 19.3-22.3%、E1 が 12.3-15.4%、E1S が 4.9-9.2% であった。

有害事象を発現した症例は全 33 例中 31 例 (93.9%) であった。その内訳は、ほてり 12 例 (36.4%)、疲労 11 例 (33.3%)、かぜ症候群 10 例 (30.3%)、多汗 9 例 (27.3%)、高血圧 8 例 (24.2%)、悪心 7 例 (21.2%)、不眠 6 例 (18.2%)、不安 5 例 (15.2%)、抑うつ 4 例 (12.1%)、関節痛、食欲不振、頭痛、尿検査異常、疼痛各 3 例 (9.1%) などであった。Grade3 以上の有害事象は Grade3 の高血圧 1 例と、Grade4 の腸管閉塞 1 例の計 2 例 (6.0%) であり、どちらも本薬との因果関係が疑われたとされている。Grade3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球減少 8 例 (Grade3、Grade4 がそれぞれ 6 例 (18.1%)、2 例 (6.1%))、血糖上昇 1 例 (Grade4 1 例 (3.0%))、Grade3 の ALP 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇を各 1 例 (3.0%) に認め、リンパ球減少 6 例及び総ビリルビン上昇 1 例は本薬との因果関係が疑われたとされている。本薬投与終了後 4 週以内における重篤な有害事象は、腰椎圧迫骨折の 1 例 (5□才、症例番号)、腸管閉塞の 1 例 (7□才、症例番号) で、前者では本薬の因果関係は否定されたとされている。後者は、本薬投与 1 ヶ月後より上腹部痛、嘔気を発現し、本薬投与 8 週終了後に投与が中止され、検査の結果、癒着性イレウスと診断された。その後、上腸間膜動脈血栓症によると考えられる腸管壊死のため、投与中止 14 日後に死亡したが、既往歴に S 状結腸癌、真性多血症を有しており除外基準に抵触していたことが判明し、上記血栓症は、真性多血症との関連性が強く疑われたとされている。その他に、投与終了後 4 週以内の死亡例 1 例 (6□才、症例番号) を認めたが、死因は原疾患の増悪とされている。

1-2. 海外における臨床試験

(1) 閉経後健康女性における本薬反復投与の第 I 相試験 (試験 No. (評価資料ト)、公表論文は、Eur J Cancer 31 : S198 (abstr 952), 1995)

閉経後の健康女性を対象に、本薬 (1mg、2.5mg、5mg 及び 10mg) を 1 日 1 回 7 日間投与した際の PK (pharmacokinetics) 及び PD (pharmacodynamics) を検討する第 I 相試験 (二重盲検無作為化比較試験) が、 年 月 ~ 年 月 に行われ、32 例が登録された。

各用量 (1mg、2.5mg、5mg 及び 10mg 各 8 例) における、血清中エストロゲン (E2、E1、E1S) 濃度の投与前と比較した最大抑制時における投与前値比の平均率は、E2 がそ

れぞれ 50.7%、51.7%、39.5%、36.7%、E1 がそれぞれ 42.8%、36.6%、26.6%、21.8%、E1S がそれぞれ 39.7%、44.0%、33.9%、27.0%であり、用量依存的に減少することが示された。第 7 日に測定した血漿中濃度に基づき共分散分析（投与前値及び投与第 1 日目の平均値で調整）を行ったところ、E2 に関しては用量間で差が認められなかったが、E1 及び E1S については用量因子が統計学的に有意（それぞれ $p=0.011$ 及び 0.044 ）であり、5mg 及び 10mg での抑制活性は 1mg に比べ強いことが示唆された（5mg と 1mg との比較 E1 : $p=0.021$ 、E1S : $p=0.028$ 、10mg と 1mg との比較 E1 : $p=0.001$ 、E1S : $p=0.008$ 、いずれも多重性の調整は行われていない）。

有害事象（NCI-CTC に基づく）は、全 32 例中 11 例 16 件に認められた（頭痛 4 例、悪心 3 例など）が、意識消失の 1 件（後述）を除き、全て中等度（Grade2）以下の重症度であったとされている。本薬最終投与 40 時間後に、腹痛、下痢とともに 1 分間の意識消失をきたした 1 例（症例番号 ）は、迷走神経反射による症状と考えられ、本薬との関連は否定されたとされている。

以上より、エストロゲンの最大抑制を得るための最小有効量（Minimal effective dose ; MED）は 5mg と考えられたが、10mg においては血漿エストロゲン抑制作用がやや強く、投与終了後の抑制持続時間もより長かったことから、臨床用量としては 5mg より高い用量が推奨されている。

（2）閉経後乳癌患者における本薬の PD 及び忍容性を検討する第 I 相試験（試験 No. （評価資料ト- ）、公表論文は、Clin Cancer Res 3 : 1101-1108, 1997）

ホルモン療法の前治療歴がある閉経後乳癌患者に対して、本薬の忍容性及び最大の内分泌効果（血漿中及び尿中エストロゲンに対する作用）を発現する MED を検討する第 I 相試験が行われた。用量は 1 日 1 回 5mg から 10mg、25mg、50mg、100mg、200mg まで漸増（本薬に関連した NCI-CTC Grade2 以上の毒性が発現するまで 2 週間毎に増量）され、病態の進行または許容できない毒性が認められるまで治療が継続された。 年 月～ 年 月 の間に 13 例が登録され、投与開始後 6 日目に Grade2 の下痢を生じた 1 例を除く 12 例は 200mg までの漸増が行われ、そのうち 11 例は継続治療へと移行した。

用量漸増期間中に発現した有害事象は 13 例中 11 例 42 件（めまい、悪心、腹痛、腫瘍関連痛各 4 件、背部痛、ほてり、脱力各 2 件など）で、そのうち Grade3 以上のものは、貧血、背部痛、感染症各 1 例であり、感染症のみが本薬との関連性を疑われたとされている。用量別での有害事象の発現頻度は、5mg 群で 38.5%（5/13 例）、10mg 群で 66.7%（8/12 例）、25mg 群で 58.3%（7/12 例）、50mg 群で 58.3%（7/12 例）、100mg 群で 66.7%（8/12 例）、及び 200mg 群で 75.0%（9/12 例）であった。長期投与における有害事象は、評価対象 11 例全例 78 件（腹痛、腫瘍関連痛各 5 件、めまい、嘔気、脱力各 4 件、筋肉痛、背部痛各 3 件など）が認められ、そのうち Grade3 以上のものは、腫瘍関連痛、感染症の各 1 例でいずれも本薬との関連性は否定されたとされている。

PD データにおける血清中エストロゲンに対する本薬の MED は 10mg であり（E2、E1、E1S の抑制率はそれぞれ 86%、94%、90%）、この結果は尿中エストロゲンの抑制結果と一致した。

抗腫瘍効果が評価可能であった 11 例中 CR4 例、PR3 例が認められ、奏効率は 63.6%

(7/11 例) であった。

以上の他に、閉経後乳癌における本薬の用量設定試験（第 I 相試験）（試験 No. (評価資料ト・)）、公表論文は、Proc Am Soc Clin Oncol 12 : abstr 202, 1993) が、評価資料として提出されている。

(3) TAM 治療後に再発した閉経後転移性乳癌に対する第 II 相試験（試験 No. (評価資料ト・)、試験 No. (評価資料ト・)、公表論文はそれぞれ、Breast Cancer Res Tr 50 : abstr 436, 1998、Eur J Cancer 36 : 976-982, 2000)

TAM 治療後に再発した閉経後転移性乳癌患者に対する、本薬 25mg の抗腫瘍効果及び安全性を検討する第 II 相試験が、米国（試験 No.)及び欧州（試験 No.)にてそれぞれ行われた。前者では、 年 月～ 年 月の間に 129 例が登録され、128 例に本薬が投与された。後者では、 年 月～ 年 月の間に 140 例が登録され、137 例に本薬が投与された。どちらも 年 月 日をデータカットオフ時点として解析された。

抗腫瘍効果の判定基準は、両試験とも WHO 基準が用いられ、 試験では、本薬投与を受けた全 128 例中、CR1 例、PR35 例を認め、奏効率は 28.1% (95%CI : 20.5-36.8) であった。前治療 (TAM) における治療効果別の解析では、TAM が有効であった (長期 SD (Stable Disease) (長期 NC と同意語) 以上の効果が得られた) 症例における本薬の奏効率は 32.8% (20/61 例)、TAM が無効であった (24 週未満の SD もしくは Progressive Disease (PD) となった) 症例における本薬の奏効率は 13.3% (2/15 例) であった。残り 52 例の内訳は、TAM が術後補助療法として用いられた 47 症例 (手術から本薬投与までの期間は中央値 52.6 ヶ月 (範囲 : 9.7~174.4))、及び TAM の効果が評価不能とされた 5 例であった。全 128 例における TTP の中央値は 23.9 週 (95%CI : 15.7-31.7)、奏効例 36 例における奏効期間の中央値は 74.0 週 (95%CI : 59.4-86.0) であった。

試験では、本薬投与を受けた全 137 例中、CR4 例、PR28 例を認め、奏効率は 23.4% (95%CI : 16.6-31.3) であった (長期 SD33 例 (24.1%) を含む有効率は 47.4%)。前治療 (TAM) における治療効果別の解析では、TAM が有効であった症例における本薬の奏効率は 26.6% (17/64 例)、TAM が無効であった症例における本薬の奏効率は 25.0% (5/20 例) であった。残り 53 例の内訳は、TAM が術後補助療法として用いられた 36 症例 (手術から本薬投与までの期間は中央値 43.6 ヶ月 (範囲 : 5.9~112.6))、及び TAM の効果が評価不能とされた 17 例であった。全 137 例における TTP の中央値は 25.1 週 (95%CI : 18.0-34.1)、奏効例 32 例における奏効期間の中央値は 69.4 週 (95%CI : 58.0-79.7) であった。

有害事象・臨床検査値異常の判定基準は、両試験とも NCI-CTC が用いられ、試験の全 128 例において認められた主な有害事象は、悪心*39.1% (50/128 例)、疼痛 37.5% (48/128 例)、疲労*31.3% (40/128 例)、ほてり*27.3% (35/128 例)、腫瘍関連痛 *26.6% (34/128 例)、咳 19.5% (25/128 例)、抑うつ*18.8% (24/128 例)、腹痛*、めまい*、不安*各 18.0% (23/128 例)、呼吸困難、多汗*各 17.2% (22/128 例)、不眠*16.4%

(21/128 例)、発熱、下痢各 15.6% (20/128 例)、頭痛 14.8% (19/128 例)、便秘、嘔吐、関節痛各 14.1% (18/128 例) などであった (*は CRF 上にチェックリストで掲示し、集計された事象)。Grade3 以上の有害事象は、腫瘍関連痛 10 例 (7.8%)、疼痛及び呼吸困難各 8 例 (6.3%)、疲労 6 例 (4.7%)、腹痛及び心不全各 4 例 (3.1%)、悪心、嘔吐、関節痛、及び抑うつ各 3 例 (2.3%)、ほてり、背部痛、骨痛、脱水症、心筋梗塞、急性腎不全、不安、多汗、及び感染各 2 例 (1.6%) などであり、そのうち、ほてり、失神、多汗、めまい各 1 例においてのみ本薬との因果関係が疑われたとされている。Grade3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球減少 40.8% (評価可能 120 例中 49 例)、 γ -GTP 上昇 12.3% (評価可能 122 例中 15 例)、血糖異常 9.0% (評価可能 122 例中 11 例 (11 例全例が高血糖))、好中球減少 3.3% (評価可能 120 例中 4 例)、血清 GOT (AST) 上昇 3.3% (評価可能 122 例中 4 例) などを認めたが、いずれも本薬との因果関係は否定されたとされている。本試験中の死亡は 9 例 (投与中 2 例、投与終了 30 日以内 7 例) に認められたが、原疾患増悪が原因とされている 7 例と、外傷性骨折、急性腎不全及び敗血症をきたした 1 例 (症例番号) は、本薬との因果関係は否定されたとされている。心筋梗塞、うっ血性心不全及び肺水腫をきたした 1 例 (症例番号) は、合併症である冠血管障害による影響が強く疑われたが、本薬が関連した可能性もあるとされている。

試験の全 137 例において認められた主な有害事象は、腫瘍関連痛*29.2% (40/137 例)、疲労*27.1% (37/137 例)、悪心*20.4% (28/137 例)、ほてり 16.8% (23/137 例)、呼吸困難 16.1% (22/137 例)、疼痛 12.4% (17/137 例)、インフルエンザ様症状 12.4% (17/137 例)、めまい*10.9% (15/137 例)、頭痛 10.9% (15/137 例)、腹痛*10.9% (15/137 例)、関節痛 10.2% (14/137 例)、抑うつ*9.5% (13/137 例)、気管支炎 9.5% (13/137 例)、不安*8.8% (12/137 例) などであった (*は CRF 上にチェックリストで掲示し、集計された事象)。Grade3 以上の有害事象は、腫瘍関連痛 13 例 (9.5%)、疲労 9 例 (6.6%)、呼吸困難 4 例 (2.9%)、高血圧及び病的骨折 3 例 (2.2%)、紅斑性発疹、頭痛、下痢、及び気管支炎各 2 例 (1.5%) などであり、そのうち紅斑性発疹、頭痛、高血圧各 1 例においてのみ本薬との因果関係が疑われたとされている。Grade3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球減少 38.0% (評価可能 121 例中 46 例)、 γ -GTP 上昇 10.6% (評価可能 123 例中 13 例)、血糖異常 5.2% (評価可能 115 例中 6 例 (4 例が高血糖、2 例が低血糖))、血清 GOT (AST) 上昇 1.7% (評価可能 115 例中 2 例)、総ビリルビン上昇 1.7% (評価可能 121 例中 2 例) などを認めたが、いずれも本薬との因果関係は否定されたとされている。投与終了 30 日以内に 4 例の死亡が認められたが、3 例は原疾患増悪が原因とされており、誤嚥性肺炎の 1 例 (症例番号) を含め、全て本薬との因果関係は否定されたとされている。

(4) TAM 治療後に再発した閉経後転移性乳癌に対する本薬と酢酸メゲストロール (MA) との無作為化比較試験 (試験 No. (評価資料ト・)、公表論文は、J Clin Oncol 18 : 1399-1411, 2000)

TAM 治療後に再発をきたした閉経後転移性乳癌患者に対する第二次ホルモン療法として、本薬 25mg1 日 1 回投与と、MA40mg1 日 4 回投与の抗腫瘍効果及び安全性を比較検討する無作為化比較試験が行われた。 年 月～ 年 月までの間に、米国、英

国をはじめとする 19ヶ国 144 施設において 769 例が登録及び無作為割付けされ（本薬群 366 例、MA 群 403 例）、763 例に投与が行われた（未投与 6 例（本薬群 5 例、MA 群 1 例）の内訳は患者の同意未取得 2 例、同意後の患者拒否 2 例、及び治験責任医師の判断による中止 2 例）。なお、無作為化にあたっては TAM 治療への反応、前化学療法、病巣部位を割付因子とする最小化法により割付けが行われた。

年 月 日をデータカットオフ時点として、全 769 例の抗腫瘍効果が解析された（未投与例 6 例は無効例とみなされ、投与開始 8 週間後の初回腫瘍評価の前に、投与中止となった症例も評価不能例（NE: Not evaluable）に分類され、無効例として評価されている）。なお、効果判定基準は WHO 基準の一部修正版にしている。各群における CR 率、PR 率は、本薬群で 2.2%（8/366 例）、12.8%（47/366 例）、MA 群で 1.2%（5/403 例）、11.2%（45/403 例）、本試験における主要評価項目である奏効率は本薬群 15.0%（95%CI：11.5-19.1）に対し、MA 群 12.4%（95%CI：9.4-16.0）であり、統計学的有意差は認められなかった。しかし以下に示す副次的評価項目では、本薬群は MA 群に対し統計学的に有意に優れていた；有効期間（奏効例及び長期 SD 例における効果の持続期間）（中央値）：本薬群 60.1 週；MA 群 49.1 週（ $p=0.025$ ）、TTP（中央値）：本薬群 20.3 週；MA 群 16.6 週（ $p=0.037$ ）、治療変更までの期間（Time to Treatment Failure：TTF）（中央値）：本薬群 16.3 週；MA 群 15.7 週（ $p=0.042$ ）、及び生存期間（中央値）：本薬群（中央値算出できず）；MA 群 123.4 週（ $p=0.039$ ）（ p 値は全て Log-rank 検定による）。

本薬群の安全性評価対象 358 例（登録例 366 例から未投与の 5 例及び安全性データが得られなかった 3 例（症例番号 ；治療前から存在した心不全の増悪により早期死亡、症例番号 及び ；追跡不能）が除かれている）において認められた主な有害事象（判定基準は NCI-CTC に従った）は、疲労 21.8%（78/358 例）、悪心 18.4%（66/358 例）、ほてり 13.4%（48/358 例）、疼痛 13.1%（47/358 例）、抑うつ 12.8%（46/358 例）、不眠 10.9%（39/358 例）、不安 10.1%（36/358 例）などであった。本薬群が MA 群（評価対象 400 例）よりも発現頻度が高かった有害事象は、悪心（本薬群 18.4%（66/358 例）、MA 群 11.5%（46/400 例））、ほてり（本薬群 13.4%（48/358 例）、MA 群 5.5%（22/400 例））、嘔吐（本薬群 7.3%（26/358 例）、MA 群 3.8%（15/400 例））、感染（本薬群 3.4%（12/358 例）、MA 群 1.0%（4/400 例））であった。MA 群が本薬群よりも発現頻度が高かった有害事象は、疲労（本薬群 21.8%（78/358 例）、MA 群 29.3%（117/400 例））、呼吸困難（本薬群 9.8%（35/358 例）、MA 群 15.0%（60/400 例））、腹痛（本薬群 6.1%（22/358 例）、MA 群 10.5%（42/400 例））、膣出血（本薬群 0.6%（2/358 例）、MA 群 3.5%（14/358 例））であった。本薬群における Grade3 以上の有害事象は 22.3%（80/358 例）に認められ（MA 群では 25.8%（103/400 例））、悪心 10 例（2.8%）、抑うつ 8 例（2.2%）、不安 7 例（2.0%）、頭痛、高血圧、骨折各 6 例（1.7%）、嘔吐 5 例（1.4%）、疼痛 4 例（1.1%）、めまい、発熱、食欲不振、便秘、不眠各 3 例（0.8%）などであった。本薬群における Grade3 以上の臨床検査値異常は、リンパ球減少 17.2%（評価可能 319 例中 55 例）、 γ -GTP 上昇 8.0%（評価可能 301 例中 24 例）、血糖異常 3.1%（評価可能 291 例中 9 例（9 例全例が高血糖））、総ビリルビン上昇 1.6%（評価可能 312 例中 5 例）などを認め、リンパ球減少に関しては MA 群

5.4% (評価可能 370 例中 20 例) と比べ、統計学的に有意に発現頻度が高かった (95% CI : 2.13-6.23)。有害事象による投与中止例は、本薬群 1.7% (6/358 例) に対し MA 群 5.0% (20/400 例) であり、統計学的有意 ($p=0.011$ 、 χ^2 検定) に MA 群に多かったとされている。本薬群における本試験期間中の死亡はデータカットオフ時点 (年 月 日) で 100 例が報告されており (MA 群は 130 例)、そのうち 7 例 (心筋梗塞、可逆性虚血性神経学的障害、発熱と脱水、肺塞栓、心肺不全、消化管穿孔、敗血症) において本薬との関連性が疑われたとされている。

以上の他に、TAM 及び MA 治療後の閉経後転移性乳癌に対する第 II 相試験 (試験 No. (評価資料ト・)、試験 No. (評価資料ト・)、公表論文はそれぞれ、J Clin Oncol 17 : 3418-3425, 1999、Breast Cancer Res Tr 50 : abstr 437, 1998) が、評価資料として提出されている。

2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

【本薬の臨床的位置付けについて】

現在の閉経後の進行・再発乳癌患者に対するホルモン療法は、抗エストロゲン剤である TAM が第一次治療薬として広く認識されており、TAM が無効であったか、TAM 治療後に再増悪をきたした症例に対しては、第二次治療薬として黄体ホルモン剤である MA (本邦では MA は未承認であり類薬として MPA (酢酸メドロキシプロゲステロン (ヒスロン H、1987 年 3 月 31 日承認)) が承認されている) もしくはアロマターゼ阻害剤が選択されるべきとされている (NCI PDQ : http://cancernet.nci.nih.gov/pdq/pdq_treatment.shtml、N Engl J Med 339 : 974-984, 1998、臨床腫瘍学第 2 版 : p1037-1056、癌と化学療法社、東京、1999)。審査センターは、閉経後進行・再発乳癌の内分泌療法における本薬の臨床的位置付け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。

ホルモン依存性を有する閉経後乳癌に対して TAM が無効となった場合には、MA もしくは可逆性非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるアミノグルテチミド (AG) が従来用いられてきた。しかし、AG はアロマターゼ阻害選択性が低く高頻度の副作用を伴うため、より高いアロマターゼ選択性を有する可逆的非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾール (アリミデックス、2000 年 12 月 22 日承認) 及びレトロゾール (国内未承認) が開発され、それぞれ MA と同様の有用性が報告されている。しかし、これらの薬剤は、化学療法と比較して一般に耐受性は良好であるものの、無力症や消化器症状が高頻度に発現したり、血栓塞栓事象が発現するといった安全性上の問題が示されている (J Clin Oncol 16 : 453-461, 1998、Cancer 83 : 1142-1152, 1998)。転移性乳癌患者では治癒を目的とした治療は困難であり、QOL を良好に維持し症状を緩和することが重要であり、より有用性の高い新規ホルモン剤が求められている。

本薬は、初の非可逆的ステロイド性アロマターゼ阻害剤として開発され、その臨床的特徴を引き出すべく、抗エストロゲン剤や非ステロイド性アロマターゼ阻害剤又は黄体ホル

モン剤に耐性となった患者に対する臨床試験が計画された。TAM 耐性閉経後乳癌に対する第Ⅱ相試験（試験 No. (評価資料ト-)）及び試験 No. (評価資料ト-)、公表論文はそれぞれ、Breast Cancer Res Tr 50 : abstr 436, 1998、Eur J Cancer 36 : 976-982, 2000) を経て、閉経後進行乳癌の標準的な第二次療法である MA を対照とした無作為化比較試験（試験 No. (評価資料ト-)、公表論文は、J Clin Oncol 18 : 1399-1411, 2000) において、MA に優る生存期間が示された結果をもとに、米国では 1999 年 10 月に閉経後乳癌に対する第二次療法としての承認が得られた（その他 49 ヶ国で承認されている）。現在は、TAM を対照群とした第一次療法における無作為化比較試験（試験 No.10951）が、European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) により実施されている (<http://www.eortc.be/welcome.htm>)。

国内においては、TAM 以外に、黄体ホルモン製剤である酢酸メドロキシプロゲステロン（ヒスロン H、1987 年 3 月 31 日承認）、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤である塩酸フアドロゾール（アフエマ、1995 年 6 月 30 日承認）及びアナストロゾールが閉経後乳癌を適応症として承認されているが、TAM 治療後の第二次療法における各薬剤の明確な位置付けは定まっていない。しかし、本薬の TAM 耐性転移性乳癌に対する国内第Ⅱ相試験（試験 No. (評価資料ト-)）及び試験 No. (評価資料ト-)）において、25mg 投与でそれぞれ 31.4%（11/35 例）、24.2%（8/33 例）の奏効率が得られたこと、さらに PK・PD データ及び安全性の点でも、海外と類似した結果が得られたことから、前述の海外第Ⅲ相試験の成績を外挿可能と判断し、その結果、本薬はホルモン療法治療後の閉経後乳癌に対する第二次療法において、国内でも有用な薬剤であると考えられる。

審査センターは、本邦での閉経後乳癌に対するホルモン療法における各薬剤の位置付け（特に第二次療法以降）については、今後の臨床試験において科学的に検証される必要があると考えているが、本薬のホルモン療法治療後閉経後乳癌に対する有用性の点については、申請者の主張は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

【用量設定の妥当性について】

審査センターは、まず海外で本薬の推奨用量を 1 日 25mg と決定した経緯についての説明を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

海外における本薬 0.5~600mg の固定 1 日用量を用いた第Ⅰ相試験（試験 No. (評価資料ト-)）及び試験 No. (参考資料ト-)、公表論文は、Eur J Cancer 33 : 587-591, 1997) の結果から、低用量群（0.5~5mg）55 例、中間用量群（10~25mg）34 例、及び高用量群（50~600mg）18 例における有効性及び安全性を比較検討した。各群の奏効率、奏効期間中央値、TTP 中央値は、低用量群でそれぞれ 14.5%（8/55 例）、63.9 週、17.1 週、中間用量群でそれぞれ 17.6%（6/34 例）、118.5 週、22.7 週、高用量群でそれぞれ 27.8%（5/18 例）、60 週、12.1 週であり、高用量群は低用量群、中間用量群に比べ奏効率が高かったが、奏効期間、TTP では中間用量群が最も長かった。また、試験 No..004 における血清エストロゲン（E2、E1、E1S）濃度の最大抑制率（投与前値比）を 5、10、25、50、100mg/日の各群で比較すると、E2 濃度はそれぞれ 25.0%、16.2%、12.9%、23.7%、10.0%、E1 濃度はそれぞれ 10.1%、9.9%、5.4%、7.9%、6.2%、E1S 濃度はそれぞれ 9.7%、11.6%、9.9%、8.5%、6.1%であり、概ね 25mg 群における

抑制率が大きかった。有害事象（因果関係、重症度を考慮しない全ての有害事象）の発生頻度は、高用量群において明らかに高く（高用量群 100%（18/18 例）；中間用量群 70.6%（24/34 例）、中間用量群の安全性が良好と判断された。さらに、中間用量群の中で、10～12.5mg（17 例）及び 25mg（17 例）の安全性を比較したところ、有害事象の発現頻度は 10～12.5mg 群で 76.5%（13/17 例）、25mg 群で 64.7%（11/17 例）であった。以上より、本薬の臨床推奨用量として 25mg が選択された。

審査センターは、低用量群、中間用量群、高用量群の比較において、中間用量群が安全性、有効性の両面から適当と判断された点については妥当と判断するが、中間用量群の中で、25mg が 10～12.5mg に比べ有害事象が少なく安全性が高いとの主張は、用量が増えるに伴い有害事象の発生頻度が増加した低～高用量群間の比較結果と矛盾することであり、症例数が少ないことによる偶然の結果である可能性も否定できないと考える。しかし、本薬 25mg を用いたその他の海外臨床試験（試験 No. 、No. 、No. ほか）でも同程度の安全性が示されていることに加え、No. 試験では MA との比較において十分な有効性が示されていることから、結果的に本薬 25mg の選択は妥当であると判断した（血清エストロゲン濃度の評価については後述）。

次に審査センターは、国内では前期第Ⅱ相試験（試験 No. ）において、10mg 群が奏効期間、TTP において 25mg 群に優る結果を示しながら、本薬の臨床推奨用量として 25mg が選択さ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。

同試験における有効性の主要評価項目である奏効率については、10mg 群、25mg 群それぞれ 25.0%（8/32 例）、31.4%（11/35 例）であり、両投与量とも十分な有効性が期待できると判断されたが、奏効率の点推定値に関しては 25mg 群の方が 10mg 群より優っていた。副次的項目である奏効期間や TTP などの期間データにおいては、10mg 群が 25mg に優る結果が認められたが、これは両群間の患者背景における PS の偏り（PS0 が 10mg 群で 87.5%（28/32 例）、25mg 群で 71.4%（25/35 例））の影響が示唆され、PS で補正した結果は両群間に差は認められなかった。観察期間の相違を検討する目的で、両群を PS 別（PS0 と PS1 以上）に分けて本薬の投与期間を集計した結果、PS0 の症例では 10mg 群（28 例）の投与期間（中央値）は 251 日（範囲 5-852 日）、25mg 群（25 例）の投与期間中央値は 252 日（範囲 38-644）と両群に差はみられなかった。PS1 以上の症例では 10mg 群（4 例）の投与期間中央値は 186.5 日（範囲 56-377 日）、25mg 群（10 例）の投与期間中央値は 63.0 日（範囲 12-637 日）と、25mg 群の方で投与期間中央値が短かったが、その中で投与期間が 3 ヶ月未満の 6 例（範囲 12-70 日）の投与中止理由は、1 例（症例番号 ）が副作用（Grade1 のほてり及び動悸）であり、残り 5 例は病状の悪化によるものであった。血漿中エストロゲン（E2、E1、E1S）濃度の投与前値比の比較では、いずれも 10mg 群より 25mg 群の方が低値であった。また、安全性については、両群間の有害事象の発生頻度及びその内容に明らかな違いは認められていない。以上の結果から、国内の臨床推奨用量として 25mg を選択することは妥当であると考えた。

審査センターは、国内前期第Ⅱ相試験において、中間解析（47 例登録時点）の段階まで、重要な予後因子である PS を割付けしていなかった点など、本試験の対象症例数及び