

作成日 2021年11月26日

**フェマラ特定使用成績調査（CFEM345DJP01，閉経後乳癌）  
の最終集計結果（再審査終了）**

最新情報に基づき，薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために，フェマラ特定使用成績調査（CFEM345DJP01，閉経後乳癌）の最終集計結果（再審査終了）を，ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

<留意点>

- 2006年5月～2010年5月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2017年7月改訂（第6版）※ 抜粋

---

【効能又は効果】

閉経後乳癌

【用法及び用量】

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。

---

**※本剤の使用に際しては，最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## Table of contents

Table of contents.....	2
List of tables .....	3
List of figures.....	4
1 結果 .....	5
1.1 調査施設数及び症例構成 .....	5
1.1.1 症例構成 .....	5
1.1.2 患者背景 .....	7
1.2 安全性.....	10
1.2.1 副作用の発現状況 .....	10
1.2.2 副作用の発現時期 .....	11
1.2.3 重篤な有害事象 .....	11
1.2.4 重篤な有害事象の発現時期 .....	11
1.2.5 要因別安全性解析結果 .....	11
1.2.6 進行乳癌の要因別副作用 .....	19
1.2.7 再発乳癌の要因別副作用 .....	22
1.2.8 術後補助療法の要因別副作用 .....	24
1.3 有効性（進行・再発乳癌） .....	27
1.3.1 進行・再発乳癌の有効性集計対象症例 .....	27
1.3.2 主要評価項目 .....	27
1.3.3 奏効率.....	27
1.3.4 要因別解析（進行・再発乳癌の有効性） .....	28
1.4 有効性（術後補助療法） .....	32
1.4.1 術後補助療法の有効性集計対象症例 .....	32
1.4.2 主要評価項目 .....	32
1.4.3 奏効率.....	33
1.4.4 要因別解析（術後補助療法の有効性） .....	33
1.4.5 術後補助療法の非再発率 .....	37
1.5 有効性（その他） .....	38
1.5.1 閉経後乳癌その他 .....	38
1.6 特別な背景を有する症例 .....	39
1.6.1 高齢者 .....	40
1.6.2 妊産婦 .....	47
1.6.3 腎機能障害を合併する症例 .....	47
1.6.4 肝機能障害を合併する症例 .....	55
1.7 重点調査項目 .....	63
1.7.1 本剤投与後の骨折関連事象の発現状況 .....	63

1.7.2	本剤投与後の虚血性心疾患・心不全関連事象の発現状況.....	65
1.7.3	本剤投与後の血栓症・塞栓症関連事象の発現状況.....	66
1.8	中止・脱落例.....	67
2	特定使用成績調査に関するまとめ.....	69
2.1	安全性.....	69
2.2	有効性.....	69

## List of tables

Table 1-1	安全性解析対象症例の調査票回収状況 .....	5
Table 1-2	患者背景（全体）（安全性解析対象症例） .....	7
Table 1-3	使用理由別・副作用発現頻度（安全性解析対象症例） .....	15
Table 1-4	要因別副作用発現状況（全体）（安全性解析対象症例） .....	17
Table 1-5	要因別副作用発現状況（進行乳癌）（安全性解析対象症例） .....	19
Table 1-6	進行乳癌の病期分類別の副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	22
Table 1-7	要因別副作用発現状況（再発乳癌）（安全性解析対象症例） .....	22
Table 1-8	要因別副作用発現状況（術後補助療法）（安全性解析対象症例） .....	25
Table 1-9	術後補助療法の病期分類別の副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	27
Table 1-10	進行・再発乳癌の要因別奏効率（有効性解析対象症例） .....	30
Table 1-11	術後補助療法の要因別奏効率（有効性解析対象症例） .....	35
Table 1-12	閉経後乳癌その他の奏効一覧（有効性解析対象症例） .....	39
Table 1-13	非高齢者及び高齢者の副作用の種類（安全性解析対象症例） .....	41
Table 1-14	非高齢者及び高齢者の奏効率（有効性解析対象症例） .....	47
Table 1-15	腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用発現頻度（安全性解析対象症例） .....	47
Table 1-16	腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用の種類（安全性解析対象症例） .....	48
Table 1-17	BUN 及びクレアチニン値の投与前後の比較（安全性解析対象症例） .....	54
Table 1-18	腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の奏効率（有効性解析対象症例） .....	55
Table 1-19	肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用発現頻度（安全性解析対象症例） .....	55
Table 1-20	肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用の種類（安全性解析対象症例） .....	56
Table 1-21	AST（GOT）, ALT（GPT）及び総ビリルビン値の投与前後の比較（安全性解析対象症例） .....	62

---

Table 1-22	肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の奏効率（有効性解析対象症例） .....	63
Table 1-23	骨折関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例） .....	64
Table 1-24	虚血性心疾患・心不全関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例） .....	65
Table 1-25	血栓症・梗塞症関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例） .....	66
Table 1-26	中止・脱落理由一覧（安全性解析対象症例） .....	67

## List of figures

Figure 1-1	当該調査の症例構成図 .....	6
Figure 1-2	術後補助療法の非再発率（ Kaplan-Meier法）（有効性解析対象症例） .....	38

## 1 結果

### 1.1 調査施設数及び症例構成

#### 1.1.1 症例構成

安全性解析対象症例の調査票の回収状況を [Table 1-1](#) に、当該調査の症例構成図を [Figure 1-1](#) に示す。

当該調査については、本剤納入施設で調査契約が可能な施設を対象に実施した。発売日（2006年5月11日）より2年間の登録期間で、1,000例を目標に調査を実施し、登録期間終了までに1,735例（登録不可症例66例を含む）を登録した。

登録症例1,735例のうち、登録不可症例66例及び未回収症例44例を除く1,625例の調査票を回収した。また、1例の登録外症例も回収し、計1,626例の調査票を回収した。回収した1,626例のうち、未投与1例、登録外症例1例、有害事象の有無が不明な症例1例、初回以降来院のない症例9例及び契約期間外本剤投与症例12例を除く1,602例を、安全性解析対象とした。また、安全性解析対象1,602例のうち、使用理由がその他4例、総合評価が判定不能74例及び使用理由が不明・未記載2例を除く1,522例を有効性解析対象とした。

症例の観察期間を2年間と設定し、1症例あたり1年目調査票及び2年目調査票の2冊を回収することとした。再審査期間中に安全性解析対象症例として1年目調査票を1,602冊、2年目調査票を1,061冊回収した。

**Table 1-1 安全性解析対象症例の調査票回収状況**

		収集例数	期間別収集冊数		
			1年目	2年目	合計
閉経後乳癌	進行乳癌	111例	111冊	55冊	166冊
	再発乳癌	372例	372冊	130冊	502冊
	術後補助療法	1095例	1,095冊	864冊	1,959冊
	その他	18例	18冊	10冊	28冊
	不明・未記載	0例	0冊	0冊	0冊
その他		6例	6冊	2冊	8冊
合計		1,602例	1,602冊	1,061冊	2,663冊

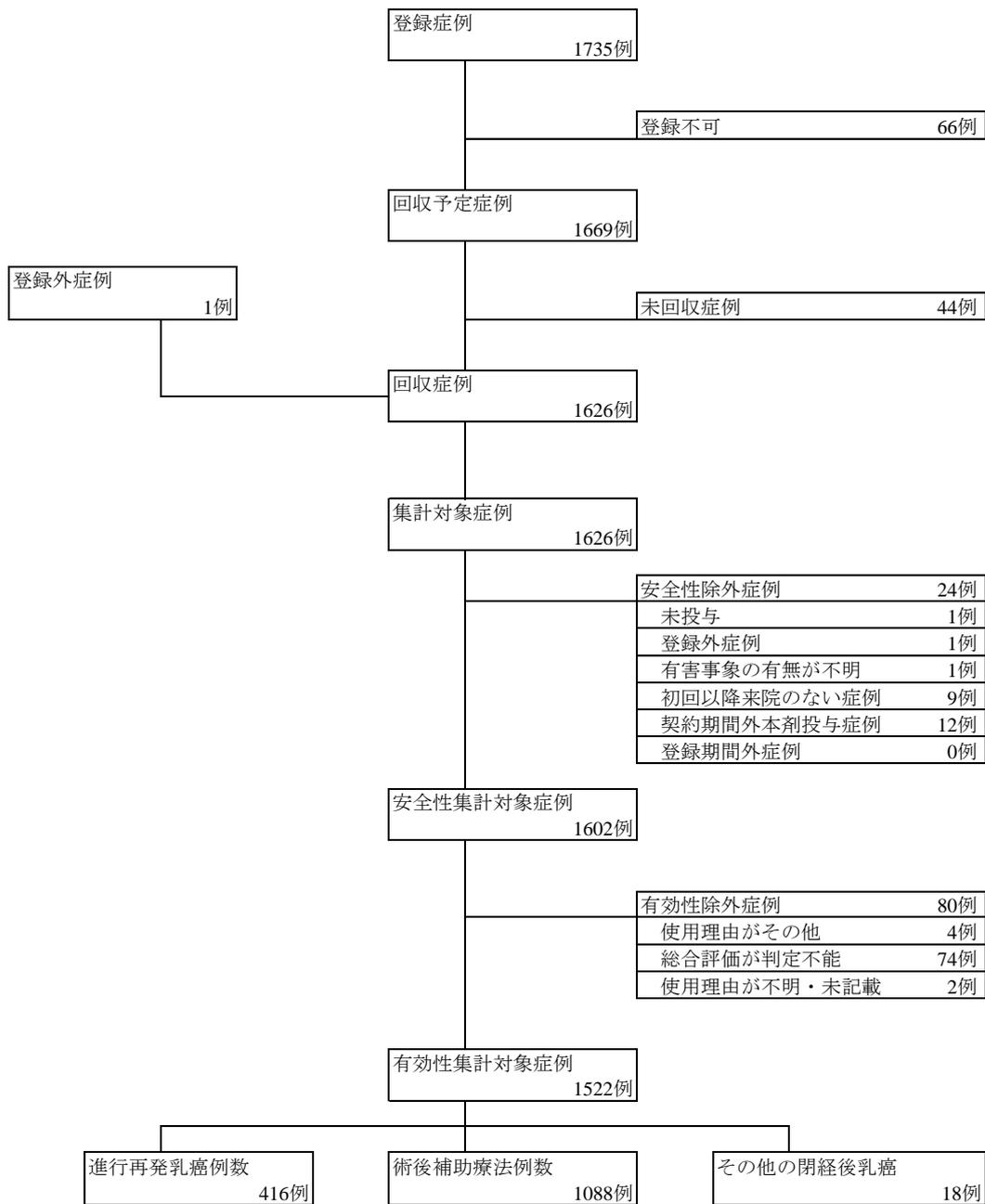


Figure 1-1 当該調査の症例構成図

### 1.1.2 患者背景

患者背景を Table 1-2 に示す。

本剤の特性上、すべての症例は女性であり、男性は認められなかった。

受診区分では、多くの症例は外来患者（92.76%）であり、入院患者及び入院・外来患者は、それぞれ 7.05% 及び 0.06% であった。

年齢構成では、30 歳代～70 歳以上に広く分布しているものの、50 歳以上の症例が 1,499 例（93.57%）であり、多くは 50 歳以上の症例であった。65 歳以上の高齢者及び 65 歳未満の非高齢者は、それぞれ 659 例（41.14%）及び 941 例（58.74%）報告され、若干、非高齢者に投与される頻度が高かった。なお、30 歳未満の症例での投与は、報告されなかった。

本剤の使用理由としては、術後補助療法として投与される頻度が高く、1,095 例（68.35%）報告された。次いで再発乳癌が 372 例（23.22%）、進行乳癌が 111 例（6.93%）報告された。

本剤の投与期間別では、120 日未満で 205 例（12.80%）、120 日以上 360 日未満で 246 例（15.36%）、360 日以上 720 日未満で 241 例（15.04%）、720 日以上で 904 例（56.43%）に投与され、長期間投与される薬剤であった。

ホルモン受容体は、ER 陽性が 1,503 例（93.82%）、PgR 陽性が 1,139 例（71.10%）であり、ホルモン受容体陽性が多かった。

一般状態（Performance Status : PS）は、PS 0 が 1,345 例（83.96%）であり、状態が良好な症例が多く登録された。

**Table 1-2 患者背景（全体）（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	症例率 (%)
全体		1,602	100.00
性別	男	0	0.00
	女	1,602	100.00
受診区分	入院	113	7.05
	外来	1,486	92.76
	入院・外来	1	0.06
	不明・未記載	2	0.12
年齢	20 歳未満	0	0.00
	20～30 歳未満	0	0.00
	30～40 歳未満	9	0.56
	40～50 歳未満	92	5.74
	50～60 歳未満	528	32.96
	60～70 歳未満	544	33.96
	70 歳以上	427	26.65
	不明・未記載	2	0.12
年齢（小児・高齢者）	15 歳未満	0	0.00

患者背景要因		症例数	症例率 (%)
	15～65 歳未満	941	58.74
	65 歳以上	659	41.14
	不明・未記載	2	0.12
過敏症の有無	なし	1,522	95.01
	あり	55	3.43
	不明・未記載	25	1.56
医薬品副作用歴	なし	1,490	93.01
	あり	55	3.43
	不明・未記載	57	3.56
合併症の有無	なし	1,118	69.79
	あり	479	29.90
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (肝機能障害有無)	なし	1,513	94.44
	あり	84	5.24
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (腎機能障害有無)	なし	1,578	98.50
	あり	19	1.19
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (骨粗鬆症有無)	なし	1,514	94.51
	あり	83	5.18
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (骨折有無)	なし	1,585	98.94
	あり	12	0.75
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (心疾患有無)	なし	1,567	97.82
	あり	30	1.87
	不明・未記載	5	0.31
合併症の種類 (その他有無)	なし	1,235	77.09
	あり	362	22.60
	不明・未記載	5	0.31
使用理由	閉経後乳癌 進行乳癌	111	6.93
	閉経後乳癌 再発乳癌	372	23.22
	閉経後乳癌 術後補助療法	1,095	68.35
	閉経後乳癌 その他	18	1.12
	その他	4	0.25
	不明・未記載	2	0.12
病期分類	進行乳癌 Stage I	3	0.19
	進行乳癌 Stage IIA	6	0.37
	進行乳癌 Stage IIB	10	0.62
	進行乳癌 Stage IIIA	2	0.12
	進行乳癌 Stage IIIB	11	0.69
	進行乳癌 Stage IIIC	3	0.19
	進行乳癌 Stage IV	73	4.56

患者背景要因		症例数	症例率 (%)
	術後補助療法乳癌 Stage I	372	23.22
	術後補助療法乳癌 Stage IIA	388	24.22
	術後補助療法乳癌 Stage IIB	207	12.92
	術後補助療法乳癌 Stage IIIA	52	3.25
	術後補助療法乳癌 Stage IIIB	41	2.56
	術後補助療法乳癌 Stage IIIC	7	0.44
	術後補助療法乳癌 Stage IV	5	0.31
	再発乳癌	372	23.22
	閉経後乳癌 その他	18	1.12
	不明・未記載	32	2.00
転移状況	なし	1,015	63.36
	あり	582	36.33
	不明・未記載	5	0.31
乳癌の手術歴	なし	110	6.87
	あり	1,490	93.01
	不明・未記載	2	0.12
放射線治療	なし	1,199	74.84
	あり	384	23.97
	不明・未記載	19	1.19
直前の治療薬有無	なし	649	40.51
	あり	946	59.05
	不明・未記載	7	0.44
実投与期間	120 日未満	205	12.80
	120 日以上 360 日未満	246	15.36
	360 日以上 720 日未満	241	15.04
	720 日以上	904	56.43
	不明・未記載	6	0.37
抗癌剤併用有無	なし	1,330	83.02
	あり	269	16.79
	不明・未記載	3	0.19
その他の併用薬剤	なし	939	58.61
	あり	663	41.39
	不明・未記載	0	0.00
ER	+	1,503	93.82
	±	17	1.06
	-	51	3.18
	不明・未記載	31	1.94
PgR	+	1,139	71.10
	±	74	4.62
	-	319	19.91
	不明・未記載	70	4.37
PS	0	1,345	83.96
	1	178	11.11
	2	40	2.50

患者背景要因		症例数	症例率 (%)
	3	17	1.06
	4	7	0.44
	不明・未記載	15	0.94

## 1.2 安全性

### 1.2.1 副作用の発現状況

安全性解析対象症例 1,602 例中 286 例 (17.85%) に 413 件の副作用が発現した。主な副作用は、関節痛 89 件 (5.56%)，筋骨格硬直 37 件 (2.31%)，骨粗鬆症 24 件 (1.50%)，ほてり 19 件 (1.19%)，骨密度減少 15 件 (0.94%)，悪心 11 件 (0.69%)，浮動性めまい 10 件 (0.62%) であった。

承認時までのデータでは、290 例中 123 例 (42.41%) に 295 件の副作用が発現した。主な副作用は、血中コレステロール増加 24 件 (8.28%)，ALT 増加及び Al-p 増加 22 件 (7.59%)，ほてり 19 件 (6.55%)，AST 増加 18 件 (6.21%)， $\gamma$ -GPT 増加 17 件 (5.86%) であった。

承認時までの副作用発現率は、当該調査の副作用発現率よりも高値であった。また、承認時までは主に臨床検査値異常が多く報告されたのに対し、当該調査では関節痛や筋骨格硬直などの筋骨格系の異常が多く報告された。この理由は明確ではないが、以下の理由が考えられた。

- 治験では管理された状況下で臨床検査が実施されたが、当該調査では実臨床の現場に応じ必要最低限の臨床検査しか実施されていない可能性があること
- 承認時までの国内試験では、6 試験中 4 試験で 0.5 mg または 1 mg のフェマールが投与されていたことから、当該調査に比べて投与量が少ない症例が多く含まれており、関節痛の副作用発現率は 3.10%、筋骨格硬直の副作用発現率は 0.69% であった。一方、2.5 mg 投与の高用量投与試験 (1201 試験) 及び 2.5 mg 後期第 II 相試験 (1203 試験) の関節痛の副作用発現率はそれぞれ 16.1% 及び 14.0%、筋骨格硬直の副作用発現率はそれぞれ 0% 及び 3.5% であった。以上の結果から 2.5 mg 投与のほうが筋骨格系の副作用発現率が高くなる可能性が考えられた。
- 承認時までの副作用には全治験データが含まれているが、治験と当該調査では観察期間の設定期間が異なっている。治験は観察期間が短いため、主に投与初期に発現した副作用が報告され、当該調査は長期使用 (最長 2 年間観察) の調査であったため、遅発性の副作用も報告されている。筋骨格系の副作用は、投与開始後約 4 ヶ月以上経過してから頻度高く報告された副作用であったため、治験よりも当該調査での発現頻度が高くなった可能性があること

### 1.2.2 副作用の発現時期

安全性解析対象症例 1,602 例中、副作用の発現までの日数が 365 日以下の症例は 224 例（13.98%）312 件であり、366 日以上の症例は 57 例（3.56%）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。

多くの副作用は投与開始 1 年以内に発現する傾向が認められており、また、有害事象の発現で 1 年目に中止している症例よりも 2 年目に中止している症例のほうが少ないことから、長期投与が可能な症例は副作用の発現も少ない可能性が示唆された。

### 1.2.3 重篤な有害事象

安全性解析対象症例 1,602 例中 136 例（8.49%）に 196 件の重篤な有害事象を認めた。

主な重篤な有害事象は、悪性新生物 39 件（2.43%）であった。悪性新生物、死亡、骨折各 2 件、高脂血症、脳出血、脳梗塞、脳血栓症、頭蓋内動脈瘤、うっ血性心不全、四肢静脈血栓症、呼吸困難、肝機能異常、肝障害、皮膚筋炎、関節痛、骨粗鬆症、AST 増加、ALT 増加、BUN 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、転倒、大腿骨骨折、手首関節骨折各 1 件については、本剤との因果関係が否定されなかった。

### 1.2.4 重篤な有害事象の発現時期

安全性解析対象症例 1,602 例中、重篤な有害事象の発現までの日数が 365 日以下の症例は 88 例（5.49%）115 件であり、発現までの日数が 366 日以上の症例は 36 例（2.25%）50 件であった。

多くの重篤な有害事象が投与後 1 年以内に発現しており、投与後 1 年以降に発現率が増加する重篤な有害事象は確認されなかった。なお、症例数は少ないが、投与後 1 年以降にのみ 2 件以上発現が確認された重篤な有害事象は、貧血 2 件（0.12%）であった。

重篤な有害事象は副作用同様、投与後 1 年以内に発現しやすいものの、1 年以降に発現する重篤な有害事象も確認されていることから、投与期間中は重篤な有害事象の発現に注意する必要がある。

### 1.2.5 要因別安全性解析結果

性別、受診区分、年齢（小児・高齢者）、過敏症の有無、医薬品副作用歴の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（骨粗鬆症）の有無、合併症（骨折）の有無、合併症（心疾患）の有無、合併症（その他疾患）の有無、使用理由、転移状況の有無、乳癌の手術歴の有無、放射線治療の有無、直前の治療薬の有無、実投与期間、抗

癌剤併用の有無，その他併用薬剤の有無，ER，PgR，PSについて，安全性の要因別解析及び検定を行った。有意差検定は Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を用いた。

要因別の副作用発現状況を [Table 1-4](#) に示す。

副作用発現率について，有意水準を 5% とした場合に有意差が認められた患者背景因子については，その他の患者背景因子で調整解析 (Cochran-Mantel-Haenszel test) を行った (共分散行列が特異になっている場合，統計量は計算していない)。

### 1.2.5.1 年齢 (小児・高齢者)

要因別解析によって“年齢 (小児・高齢者)”に有意差 ( $p=0.0239$ ) が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，“PgR”で有意差が認められなかった。このことより“年齢 (小児・高齢者)”で有意差が認められたのは，交絡による可能性が高いと考えられた。

年齢の区分別の副作用の発現率は，“40 歳～70 歳未満”で 18.93%～20.65%であり，大きな発現頻度の違いは認められなかった。“70 歳以上”の副作用発現頻度は 13.35%と，若干低値を示したものの，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。なお，“30 歳～40 歳未満”では，副作用は認められなかった。

高齢者及び非高齢者の副作用の発現率は，それぞれ 15.17%及び 19.66%であり，非高齢者で副作用発現頻度が高かった。詳細については，[1.6.1 高齢者](#)に示す。

### 1.2.5.2 過敏症の有無

要因別解析によって“過敏症の有無”に有意差 ( $p<0.0001$ ) が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，すべてで有意差が認められた。このことより副作用発現の有無に対し，“過敏症の有無”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

副作用の発現率は，“過敏症無”及び“過敏症有”で，それぞれ 16.82%及び 40.00%と，過敏症のある症例で副作用発現頻度が高かった。しかしながら，“過敏症有”群に特異的に認められた副作用はなかった。

一般的に過敏症の既往歴がある患者は，薬剤に反応しやすい体質であることが多く，当該調査においても過敏症有の症例では副作用が高くなった可能性が考えられる。

### 1.2.5.3 医薬品副作用歴

要因別解析によって“医薬品副作用歴の有無”に有意差 ( $p=0.0060$ ) が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，“過敏症の有無”で有意差が認められなかった。こ

のことより“医薬品副作用歴の有無”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

副作用の発現率は，“医薬品副作用歴無”及び“医薬品副作用歴有”で、それぞれ17.11%及び32.73%と、医薬品副作用歴のある症例で副作用発現頻度が高かった。しかしながら，“医薬品副作用歴有”群に特異的に認められた副作用はなかった。ただし、医薬品副作用歴有の症例は副作用が発現しやすい体質である可能性があり、副作用の発現には注意する必要がある。

#### 1.2.5.4 合併症の有無

要因別解析によって“合併症の有無”に有意差 ( $p=0.0013$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“その他の併用薬剤の有無”で有意差が認められなかった。このことより“合併症の有無”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

副作用の発現率は，“合併症無”及び“合併症有”で、それぞれ 15.74%及び 22.55%であり、合併症を有する症例で副作用発現率が高かった。しかしながら、両群に発現した副作用の種類は類似していた。合併症を有する症例では、合併症のない症例と比較して、一般的に全身状態が良好でなく、そのため有意差は認められなかったものの副作用発現率が高値を示した可能性が考えられる。

#### 1.2.5.5 合併症の種類（骨粗鬆症）

要因別解析によって“合併症（骨粗鬆症）の有無”に有意差 ( $p=0.0388$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“過敏症の有無”，“合併症の有無”，“合併症（その他）の有無”，“使用理由”及び“その他の併用薬剤の有無”で有意差が認められなかった。このことより“合併症の有無”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

副作用の発現率は，“合併症（骨粗鬆症）無”及び“合併症（骨粗鬆症）有”で、それぞれ17.31%及び26.51%であり、合併症（骨粗鬆症）を有する症例で副作用発現率が高かった。本剤の作用機序を考慮すると、骨密度に影響を与える可能性が高く、背景因子として骨粗鬆症を合併している症例では、骨密度の更なる低下や関節痛又は骨折などが惹起された可能性も考えられたが、合併症（骨粗鬆症）を有する症例での骨折関連事象の副作用は、骨粗鬆症2件、骨折1件のみの報告であった。また、合併症（骨粗鬆症）を有する症例での関節痛の副作用の報告も、4件と少なかった。

### 1.2.5.6 合併症の種類（その他）

要因別解析によって“合併症（その他）”に有意差（ $p=0.0122$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“合併症の有無”及び“その他の併用薬剤の有無”で有意差が認められなかった。このことより“合併症（その他）”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

副作用の発現率は，“合併症（その他）無”及び“合併症（その他）有”で、それぞれ16.44%及び22.38%であり、合併症（その他）を有する症例で副作用発現率が高かった。しかしながら、両群に発現した副作用の種類は類似していた。合併症を有する症例では、合併症のない症例と比較して、一般的に全身状態が悪く、そのため有意差は認められなかったものの副作用発現率が高値を示した可能性が考えられる。

### 1.2.5.7 使用理由

要因別解析によって“使用理由”に有意差（ $p<0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“転移状況の有無”で有意差が認められなかった。このことより“使用理由”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

使用理由別の副作用発現頻度を [Table 1-3](#) に示す。

副作用の発現率は，“閉経後乳癌・進行乳癌”，“閉経後乳癌・再発乳癌”及び“閉経後乳癌・術後補助療法”で、それぞれ10.81%，9.41%及び21.55%であり，“閉経後乳癌・術後補助療法”の症例で副作用発現率が高かった。

副作用の種類では、閉経後乳癌・術後補助療法の症例は他の使用理由の症例に比べ、高コレステロール血症、高脂血症、浮動性めまい、頭痛、ほてり、悪心、そう痒症、関節痛、骨粗鬆症、筋骨格硬直、AST増加、ALT増加、 $\gamma$ -GTP増加、骨密度減少などの発現頻度が高かった。明確な原因は不明であるが、以下の理由が考えられる。

- 術後補助療法の症例は他の使用理由の症例よりも症例数が多く、感度高く副作用を検出できた可能性があること
- 術後補助療法の症例は本剤を長期間投与されており、上述した副作用も本剤投与開始から遅発的に発現した事象も報告されていたこと

上述した副作用の多くは、既に臨床試験などでも認められており、また、添付文書に記載されている副作用であった。

**Table 1-3 使用理由別・副作用発現頻度（安全性解析対象症例）**

	症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
閉経後乳癌 進行乳癌	111	12	10.81
閉経後乳癌 再発乳癌	372	35	9.41
閉経後乳癌 術後補助療法	1,095	236	21.55
閉経後乳癌 その他	18	2	11.11
その他	4	1	25.00
不明・未記載	2	0	0.00
合計	1,602	286	17.85

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

### 1.2.5.8 転移状況の有無

要因別解析によって“転移の有無”に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、“使用理由”で有意差が認められなかった。このことより“転移状況の有無”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

副作用の発現率は、“転移無”及び“転移有”で、それぞれ 21.97%及び 10.82%であり、転移がある症例で低かった。“転移無”群では、浮動性めまい、頭痛、ほてり、悪心、関節痛、骨粗鬆症、筋骨格硬直及び骨密度減少などの副作用が多く認められたが、その原因は不明である。

### 1.2.5.9 実投与期間

要因別解析によって“本剤投与期間”に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより副作用発現の有無に対し、“実投与期間”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

120日未満の投与期間の症例 205 例のうち 58 例 (28.29%) で副作用が発現しており、120日以上 360日未満 (17.89%)、360日以上 720日未満 (19.92%) 及び 720日以上 (14.93%) に比べて副作用の発現率が高かった。有害事象の発現に伴って投与を中止した症例は 115 例であり、投与を中止した症例の主な副作用は関節痛 48 例、筋骨格硬直 8 例、悪心、ほてり及び浮動性めまいが各 6 例であった。実投与期間で副作用発現率に有意差が認められた原因を特定することはできなかったが、「1.2.2 副作用の発現時期」でも述べたとおり、投与初期に発現する副作用が多く、2年目に比べ 1年目では副作用の発現が理由で中止した症例が多かったことから、実投与期間が短い症例では、見かけ上、副作用が高く発現した可能性が考えられる。なお、中止した多くの症例は、関節痛が認められた。

### 1.2.5.10 その他の併用薬剤の有無

要因別解析によって“その他の併用薬剤の有無”に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより副作用発現の有無に対し、“その他の併用薬剤の有無”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

副作用の発現率は、“併用無”及び“併用有”で、それぞれ 13.63%及び 23.83%であり、“併用有”の症例で高かった。

その他の併用薬剤として主に投与されていた併用薬剤はゾレドロン酸水和物、アルファカルシドール及びアレンドロン酸ナトリウム水和物であった。各薬剤での副作用の発現率は、“ゾレドロン酸水和物併用無”及び“ゾレドロン酸水和物併用有”で、それぞれ 26.94%及び 9.92%，“アルファカルシドール併用無”及び“アルファカルシドール併用有”で、それぞれ 20.61%及び 40.00%，“アレンドロン酸ナトリウム水和物併用無”及び“アレンドロン酸ナトリウム水和物併用有”で、それぞれ 23.25%及び 28.21%であり、アルファカルシドール併用有では副作用の発現率が全体に比べて高かった。各副作用の発現率を併用薬剤の有無で比較した場合、ゾレドロン酸水和物及びアレンドロン酸ナトリウム水和物では併用薬剤の有無による発現率の大きな違いは認められなかった。アルファカルシドールでは、筋骨格系および結合組織障害の有害事象が併用無 (10.67%) に比べ併用有 (30.00%) では多く、関節痛や骨粗鬆症といった副作用の発現が増えていた。

アルファカルシドールは活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤であり、カルシウムの吸収を促し、骨粗鬆症予防のために使用されることが多い。レトロゾールはアロマターゼを阻害することでエストロゲンの生成を低下させることにより、骨粗鬆症が出現しやすいことが知られており、レトロゾールの影響で骨粗鬆症が出現した結果、アルファカルシドールが使用され、アルファカルシドール併用有の症例では副作用の発現率が見かけ上、高くなった可能性が高い。同様に、ゾレドロン酸水和物やアレンドロン酸ナトリウム水和物も骨粗鬆症に対する治療薬として使用されているため、結果として併用有の症例では副作用の発現率が見かけ上、高くなった可能性が高いと考えられた。

また、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であり、また、血清タンパク結合率は約 60%とそれほど高くないことから、吸収・分布の過程で、他の併用薬剤と競合し副作用発現頻度が高くなった可能性は低いものと考えられる。

本剤は経口投与後、主に CYP3A4 や CYP2A6 により酸化を受け、グルクロン酸抱合体として腎臓から排泄される。臨床試験において、CYP2A6 の変異型遺伝子を保有する被験者で野生型遺伝子を保有する被験者より、本剤の血漿中濃度 (トラフ値) が約 2 倍高かったと報告されている。CYP 代謝に影響を与える Ca 拮抗薬やホルモン剤などが症例に投与されていたことから、併用薬剤により酸化や抱合に関与する酵素が阻害され、未変化体の体内濃度が高くなった可能性も考えられる。また、主に腎臓より排泄されることから、排泄過程で併用薬剤と競合し、一過性に本剤の体内濃度が高くなった可能性も考えられる。

Table 1-4 要因別副作用発現状況（全体）（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果	
			症例数	件数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
全体		1,602	286	413	17.85		
性別	男	0	0	0	-	-	
	女	1,602	286	413	17.85		
受診区分	入院	113	13	24	11.50	p=0.1545	
	外来	1,486	273	389	18.37		
	入院・外来	1	0	0	0.00		
	不明・未記載	2	0	0	0.00		
年齢	20歳未満	0	0	0	-		
	20～30歳未満	0	0	0	-		
	30～40歳未満	9	0	0	0.00		
	40～50歳未満	92	19	28	20.65		
	50～60歳未満	528	106	150	20.08		
	60～70歳未満	544	103	159	18.93		
	70歳以上	427	57	75	13.35		
	不明・未記載	2	1	1	50.00		
年齢（小児・高齢者）	15歳未満	0	0	0	-	p=0.0239*	
	15～65歳未満	941	185	273	19.66		
	65歳以上	659	100	139	15.17		
	不明・未記載	2	1	1	50.00		
過敏症の有無	なし	1,522	256	371	16.82	p<0.0001**	
	あり	55	22	34	40.00		
	不明・未記載	25	8	8	32.00		
医薬品副作用歴	なし	1,490	255	368	17.11	p=0.0060**	
	あり	55	18	31	32.73		
	不明・未記載	57	13	14	22.81		
合併症の有無	なし	1,118	176	230	15.74	p=0.0013**	
	あり	479	108	180	22.55		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類（肝機能障害有無）	なし	1,513	262	368	17.32	p=0.0550	
	あり	84	22	42	26.19		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類（腎機能障害有無）	なし	1,578	283	408	17.93	p=0.2270	
	あり	19	1	2	5.26		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類（骨粗鬆症有無）	なし	1,514	262	375	17.31	p=0.0388*	

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果	
			症例数	件数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
	あり	83	22	35	26.51		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類 (骨折有無)	なし	1,585	284	410	17.92	p=0.1406	
	あり	12	0	0	0.00		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類 (心疾患有無)	なし	1,567	282	405	18.00	p=0.1460	
	あり	30	2	5	6.67		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
合併症の種類 (その他有無)	なし	1,235	203	286	16.44	p=0.0122*	
	あり	362	81	124	22.38		
	不明・未記載	5	2	3	40.00		
使用理由	閉経後乳癌 進行乳癌	111	12	20	10.81	p<0.0001**	
	閉経後乳癌 再発乳癌	372	35	52	9.41		
	閉経後乳癌 術後補助療法	1,095	236	338	21.55		
	閉経後乳癌 その他	18	2	2	11.11		
	その他	4	1	1	25.00		
	不明・未記載	2	0	0	0.00		
転移状況	なし	1,015	223	319	21.97	p<0.0001**	
	あり	582	63	94	10.82		
	不明・未記載	5	0	0	0.00		
乳癌の手術歴	なし	110	14	23	12.73	p=0.1574	
	あり	1,490	272	390	18.26		
	不明・未記載	2	0	0	0.00		
放射線治療	なし	1,199	212	320	17.68	p=0.5427	
	あり	384	73	92	19.01		
	不明・未記載	19	1	1	5.26		
直前の治療薬有無	なし	649	105	153	16.18	p=0.1623	
	あり	946	180	259	19.03		
	不明・未記載	7	1	1	14.29		
実投与期間	120日未満	205	58	80	28.29	p<0.0001**	
	120日以上 360日未満	246	44	66	17.89		
	360日以上 720日未満	241	48	72	19.92		
	720日以上	904	135	194	14.93		
	不明・未記載	6	1	1	16.67		
抗癌剤併用有無	なし	1,330	248	363	18.65	p=0.0813	
	あり	269	38	50	14.13		
	不明・未記載	3	0	0	0.00		
その他の併用薬剤	なし	939	128	173	13.63	p<0.0001**	
	あり	663	158	240	23.83		

患者背景要因		症例数	副作用発現			検定結果	
			症例数	件数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
	不明・未記載	0	0	0	-		
ER	+	1,503	269	390	17.90	p=0.7441	
	±	17	3	4	17.65		
	-	51	11	15	21.57		
	不明・未記載	31	3	4	9.68		
PgR	+	1,139	204	299	17.91	p=0.6285	
	±	74	16	23	21.62		
	-	319	61	84	19.12		
	不明・未記載	70	5	7	7.14		
PS	0	1,345	249	345	18.51		p=0.0659
	1	178	31	61	17.42		
	2	40	3	4	7.50		
	3	17	0	0	0.00		
	4	7	0	0	0.00		
	不明・未記載	15	3	3	20.00		

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

### 1.2.6 進行乳癌の要因別副作用

進行乳癌の要因別の副作用発現状況を [Table 1-5](#) に示す。

進行乳癌の安全性解析対象症例 111 例中 12 例 (10.81%) に 20 件の副作用が認められた。関節痛が 3 件認められた以外は、いずれの副作用も 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。

全体の要因別安全性解析の結果に類似しているが、“放射線治療”の副作用発現率が“放射線治療無”及び“放射線治療有”で、それぞれ 7.53%及び 31.25%であり、全体に比べて進行乳癌では、放射線治療を受けている症例で副作用の発現頻度が高かった。この原因は明らかではないが、進行乳癌で放射線治療を受けている症例では疾患がより進行しており、そのため副作用発現頻度が高かった可能性も考えられる。

**Table 1-5 要因別副作用発現状況（進行乳癌）（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
全体		111	12	20	10.81
性別	男	0	0	0	-
	女	111	12	20	10.81

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
受診区分	入院	22	1	2	4.55
	外来	89	11	18	12.36
	入院・外来	0	0	0	-
	不明・未記載	0	0	0	-
年齢	20歳未満	0	0	0	-
	20～30歳未満	0	0	0	-
	30～40歳未満	2	0	0	0.00
	40～50歳未満	5	1	1	20.00
	50～60歳未満	34	3	4	8.82
	60～70歳未満	32	6	10	18.75
	70歳以上	38	2	5	5.26
	不明・未記載	0	0	0	-
年齢（小児・高齢者）	15歳未満	0	0	0	-
	15～65歳未満	59	7	12	11.86
	65歳以上	52	5	8	9.62
	不明・未記載	0	0	0	-
過敏症の有無	なし	106	11	19	10.38
	あり	3	0	0	0.00
	不明・未記載	2	1	1	50.00
医薬品副作用歴	なし	103	10	18	9.71
	あり	1	0	0	0.00
	不明・未記載	7	2	2	28.57
合併症の有無	なし	65	7	14	10.77
	あり	46	5	6	10.87
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（肝機能障害有無）	なし	104	10	18	9.62
	あり	7	2	2	28.57
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（腎機能障害有無）	なし	110	12	20	10.91
	あり	1	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（骨粗鬆症有無）	なし	105	12	20	11.43
	あり	6	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（骨折有無）	なし	108	12	20	11.11
	あり	3	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（心疾患有無）	なし	108	12	20	11.11
	あり	3	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類（その他有無）	なし	74	7	14	9.46
	あり	37	5	6	13.51
	不明・未記載	0	0	0	-

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
転移状況	なし	14	0	0	0.00
	あり	97	12	20	12.37
	不明・未記載	0	0	0	-
乳癌の手術歴	なし	61	6	14	9.84
	あり	49	6	6	12.24
	不明・未記載	1	0	0	0.00
放射線治療	なし	93	7	15	7.53
	あり	16	5	5	31.25
	不明・未記載	2	0	0	0.00
直前の治療薬有無	なし	33	2	5	6.06
	あり	78	10	15	12.82
	不明・未記載	0	0	0	-
実投与期間	120日未満	28	3	6	10.71
	120日以上 360日未満	25	4	7	16.00
	360日以上 720日未満	18	2	3	11.11
	720日以上	39	3	4	7.69
	不明・未記載	1	0	0	0.00
抗癌剤併用有無	なし	66	7	14	10.61
	あり	45	5	6	11.11
	不明・未記載	0	0	0	-
その他の併用薬剤	なし	42	3	9	7.14
	あり	69	9	11	13.04
	不明・未記載	0	0	0	-
ER	+	106	10	18	9.43
	±	1	1	1	100.00
	-	1	1	1	100.00
	不明・未記載	3	0	0	0.00
PgR	+	71	6	9	8.45
	±	8	1	1	12.50
	-	27	5	10	18.52
	不明・未記載	5	0	0	0.00
PS	0	69	7	11	10.14
	1	25	4	7	16.00
	2	8	1	2	12.50
	3	6	0	0	0.00
	4	3	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

### 1.2.6.1 進行乳癌の病期分類

進行乳癌の病期分類別の副作用発現状況を [Table 1-6](#) に示す。

進行乳癌では、Stage I～Stage IV で副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。進行乳癌の Stage I, Stage IIIA, Stage IIIC の症例では副作用が確認されなかったが、各群の例数が少ないため、明確な理由は不明である。

**Table 1-6 進行乳癌の病期分類別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
病期分類	進行乳癌 Stage I	3	0	0	0.00
	進行乳癌 Stage IIA	6	1	1	16.67
	進行乳癌 Stage IIB	10	1	1	10.00
	進行乳癌 Stage IIIA	2	0	0	0.00
	進行乳癌 Stage IIIB	11	1	1	9.09
	進行乳癌 Stage IIIC	3	0	0	0.00
	進行乳癌 Stage IV	73	9	17	12.33

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

### 1.2.7 再発乳癌の要因別副作用

再発乳癌の要因別の副作用発現状況を Table 1-7 に示す。

再発乳癌の安全性解析対象症例 372 例中 35 例 (9.41%) に 52 件の副作用が認められた。主な副作用は、関節痛 9 件、ほてり 4 件であった。

全体の要因別安全性解析の結果に類似しており、再発乳癌において特に副作用の発現が高かった要因は確認されなかった。

**Table 1-7 要因別副作用発現状況（再発乳癌）（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
全体		372	35	52	9.41
性別	男	0	0	0	-
	女	372	35	52	9.41
受診区分	入院	15	0	0	0.00
	外来	355	35	52	9.86
	入院・外来	1	0	0	0.00
	不明・未記載	1	0	0	0.00
年齢	20歳未満	0	0	0	-
	20～30歳未満	0	0	0	-
	30～40歳未満	5	0	0	0.00
	40～50歳未満	28	4	9	14.29
	50～60歳未満	123	10	12	8.13

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
	60～70 歳未満	117	13	20	11.11
	70 歳以上	98	7	10	7.14
	不明・未記載	1	1	1	100.00
年齢 (小児・高齢者)	15 歳未満	0	0	0	-
	15～65 歳未満	223	25	39	11.21
	65 歳以上	148	9	12	6.08
	不明・未記載	1	1	1	100.00
過敏症の有無	なし	354	33	50	9.32
	あり	14	1	1	7.14
	不明・未記載	4	1	1	25.00
医薬品副作用歴	なし	346	31	47	8.96
	あり	15	3	4	20.00
	不明・未記載	11	1	1	9.09
合併症の有無	なし	248	20	31	8.06
	あり	124	15	21	12.10
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (肝機能障害有無)	なし	344	32	48	9.30
	あり	28	3	4	10.71
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (腎機能障害有無)	なし	364	35	52	9.62
	あり	8	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (骨粗鬆症有無)	なし	360	35	52	9.72
	あり	12	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (骨折有無)	なし	366	35	52	9.56
	あり	6	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (心疾患有無)	なし	366	35	52	9.56
	あり	6	0	0	0.00
	不明・未記載	0	0	0	-
合併症の種類 (その他有無)	なし	277	21	32	7.58
	あり	95	14	20	14.74
	不明・未記載	0	0	0	-
転移状況	なし	11	2	3	18.18
	あり	360	33	49	9.17
	不明・未記載	1	0	0	0.00
乳癌の手術歴	なし	2	1	2	50.00
	あり	369	34	50	9.21
	不明・未記載	1	0	0	0.00
放射線治療	なし	229	22	37	9.61
	あり	134	13	15	9.70
	不明・未記載	9	0	0	0.00

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
直前の治療薬有無	なし	66	6	11	9.09
	あり	302	28	40	9.27
	不明・未記載	4	1	1	25.00
実投与期間	120日未満	96	8	9	8.33
	120日以上 360日未満	122	7	11	5.74
	360日以上 720日未満	75	11	18	14.67
	720日以上	78	9	14	11.54
	不明・未記載	1	0	0	0.00
抗癌剤併用有無	なし	244	24	36	9.84
	あり	127	11	16	8.66
	不明・未記載	1	0	0	0.00
その他の併用薬剤	なし	167	6	8	3.59
	あり	205	29	44	14.15
	不明・未記載	0	0	0	-
ER	+	323	26	39	8.05
	±	2	0	0	0.00
	-	26	7	10	26.92
	不明・未記載	21	2	3	9.52
PgR	+	253	27	41	10.67
	±	11	1	1	9.09
	-	68	3	4	4.41
	不明・未記載	40	4	6	10.00
PS	0	245	24	32	9.80
	1	89	10	19	11.24
	2	22	1	1	4.55
	3	10	0	0	0.00
	4	2	0	0	0.00
	不明・未記載	4	0	0	0.00

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

### 1.2.8 術後補助療法の要因別副作用

術後補助療法の要因別の副作用発現状況を Table 1-8 に示す。

術後補助療法の安全性解析対象症例 1,095 例中 236 例 (21.55%) に 338 件の副作用が認められた。主な副作用は、関節痛 76 件、筋骨格硬直 35 件、骨粗鬆症 24 件、骨密度減少 14 件、ほてり 14 件、高コレステロール血症 9 件、浮動性めまい 9 件、悪心 9 件であった。

全体の要因別安全性解析の結果に類似しており、術後補助療法において特に副作用の発現が高かった要因は確認されなかった。

Table 1-8 要因別副作用発現状況（術後補助療法）（安全性解析対象症例）

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
全体		1,095	236	338	21.55
性別	男	0	0	0	-
	女	1,095	236	338	21.55
受診区分	入院	75	12	22	16.00
	外来	1,019	224	316	21.98
	入院・外来	0	0	0	-
	不明・未記載	1	0	0	0.00
年齢	20歳未満	0	0	0	-
	20～30歳未満	0	0	0	-
	30～40歳未満	1	0	0	0.00
	40～50歳未満	57	13	17	22.81
	50～60歳未満	366	93	134	25.41
	60～70歳未満	389	84	129	21.59
	70歳以上	281	46	58	16.37
	不明・未記載	1	0	0	0.00
年齢（小児・高齢者）	15歳未満	0	0	0	-
	15～65歳未満	649	152	221	23.42
	65歳以上	445	84	117	18.88
	不明・未記載	1	0	0	0.00
過敏症の有無	なし	1,042	210	300	20.15
	あり	35	21	33	60.00
	不明・未記載	18	5	5	27.78
医薬品副作用歴	なし	1,018	212	301	20.83
	あり	39	15	27	38.46
	不明・未記載	38	9	10	23.68
合併症の有無	なし	788	146	182	18.53
	あり	302	88	153	29.14
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類（肝機能障害有無）	なし	1,043	217	299	20.81
	あり	47	17	36	36.17
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類（腎機能障害有無）	なし	1,080	233	333	21.57
	あり	10	1	2	10.00
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類（骨粗鬆症有無）	なし	1,026	212	300	20.66
	あり	64	22	35	34.38
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類（骨折有無）	なし	1,087	234	335	21.53
	あり	3	0	0	0.00
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類（心疾患有無）	なし	1,072	232	330	21.64

患者背景要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
	あり	18	2	5	11.11
	不明・未記載	5	2	3	40.00
合併症の種類 (その他有無)	なし	866	172	237	19.86
	あり	224	62	98	27.68
	不明・未記載	5	2	3	40.00
転移状況	なし	978	219	314	22.39
	あり	116	17	24	14.66
	不明・未記載	1	0	0	0.00
乳癌の手術歴	なし	34	5	5	14.71
	あり	1,061	231	333	21.77
	不明・未記載	0	0	0	-
放射線治療	なし	859	181	266	21.07
	あり	229	54	71	23.58
	不明・未記載	7	1	1	14.29
直前の治療薬有無	なし	538	95	135	17.66
	あり	554	141	203	25.45
	不明・未記載	3	0	0	0.00
実投与期間	120日未満	76	46	64	60.53
	120日以上 360日未満	91	32	47	35.16
	360日以上 720日未満	145	35	51	24.14
	720日以上	779	122	175	15.66
	不明・未記載	4	1	1	25.00
抗癌剤併用有無	なし	1,002	215	311	21.46
	あり	91	21	27	23.08
	不明・未記載	2	0	0	0.00
その他の併用薬剤	なし	718	117	154	16.30
	あり	377	119	184	31.56
	不明・未記載	0	0	0	-
ER	+	1,051	230	330	21.88
	±	14	2	3	14.29
	-	24	3	4	12.50
	不明・未記載	6	1	1	16.67
PgR	+	800	168	246	21.00
	±	53	14	21	26.42
	-	219	53	70	24.20
	不明・未記載	23	1	1	4.35
PS	0	1,011	215	299	21.27
	1	64	17	35	26.56
	2	8	1	1	12.50
	3	1	0	0	0.00
	4	0	0	0	-
	不明・未記載	11	3	3	27.27

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

### 1.2.8.1 術後補助療法の病期分類

術後補助療法の病期分類別の副作用発現状況を Table 1-9 に示す。

術後補助療法では、Stage IIIB を除き、Stage I から Stage IV で副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。術後補助療法の Stage IIIB の症例では副作用の発現率が 4.88% と他の病期に比べて副作用の発現率低かったが、各群の例数が少ないため、明確な理由は不明である。

**Table 1-9 術後補助療法の病期分類別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		症例数	副作用発現		症例率 (%)
			症例数	件数	
病期分類	術後補助療法乳癌 Stage I	372	81	118	21.77
	術後補助療法乳癌 Stage IIA	388	82	118	21.13
	術後補助療法乳癌 Stage IIIB	207	48	74	23.19
	術後補助療法乳癌 Stage IIIA	52	15	17	28.85
	術後補助療法乳癌 Stage IIIB	41	2	3	4.88
	術後補助療法乳癌 Stage IIIC	7	1	1	14.29
	術後補助療法乳癌 Stage IV	5	1	1	20.00

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

## 1.3 有効性（進行・再発乳癌）

### 1.3.1 進行・再発乳癌の有効性集計対象症例

有効性集計対象症例 1,522 例のうち、416 例を進行・再発乳癌の有効性対象症例とした。

### 1.3.2 主要評価項目

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）の 1.CR（完全奏効）、2.PR（部分奏効）、3.SD（安定）、4.LongSD、5.PD（進行）、6.不明の 5 段階 6 区分のうち、「CR」及び「PR」を奏効例とした。

### 1.3.3 奏効率

進行・再発乳癌の有効性集計対象症例 416 例のうち、CR 及び PR を示した症例は、それぞれ 22 例及び 51 例であり、奏効率は 17.55% であった。

### 1.3.4 要因別解析（進行・再発乳癌の有効性）

性別，受診区分，年齢（小児・高齢者），過敏症の有無，医薬品副作用歴の有無，合併症の有無，合併症（肝機能障害）の有無，合併症（腎機能障害）の有無，合併症（骨粗鬆症）の有無，合併症（骨折）の有無，合併症（心疾患）の有無，合併症（その他疾患）の有無，使用理由，病期分類，転移状況の有無，乳癌の手術歴の有無，放射線治療の有無，直前の治療薬の有無，実投与期間，抗癌剤併用の有無，その他併用薬剤の有無，ER，PgR，PSについて，奏効率の要因別解析及び検定を行った。有意差検定については，Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を用いた。

なお，有意差を認めた要因項目については，他の要因で調整した解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を実施した。

#### 1.3.4.1 進行・再発乳癌の要因別奏効率

進行・再発乳癌の要因別奏効率を Table 1-10 に示す。

奏効率について，有意水準を 5% とした場合に有意差が認められた患者背景因子については，他の患者背景因子で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合，統計量は計算していない）。使用理由，乳癌の手術歴，直前の治療薬の有無，実投与期間及び PgR で有意差を認めた。

##### 1.3.4.1.1 使用理由

使用理由“進行乳癌”の奏効率（25.81%）が，“再発乳癌”の奏効率（15.17%）と比較して高かった。要因別解析によって“使用理由”に有意差（ $p=0.0207$ ）が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，“乳癌の手術歴”，“直前の治療薬の有無”及び“実投与期間”で有意差が認められなかった。このことより“使用理由”で有意差が認められたのは，交絡による可能性が高いと考えられた。

進行及び再発乳癌共に疾患が進行している症例が多く，奏効率が全体的に低くなっているが，再発乳癌では他治療が無効となって本剤が投与された症例が多かったことが予想され，原疾患の悪化で本剤を中止している症例が多かったと考えられる。そのため，有意差は認められなかったものの，進行乳癌に比べ再発乳癌では，奏効率が低かったものと考えられる。

##### 1.3.4.1.2 乳癌の手術歴

乳癌の“手術歴無”の奏効率（36.36%）が，“手術歴有”の奏効率（14.76%）と比較して高かった。要因別解析によって“乳癌の手術歴”に有意差（ $p=0.0004$ ）が認められたことから，他の要因で調整解析を実施した。その結果，すべてで有意差が認められた。このことより奏効率に対し，“乳癌の手術歴”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

乳癌診療ガイドラインでは Stage IV の手術の適応は推奨グレードが低く、手術を行う場合には、転移巣の広がりや程度、腫瘍に対する化学療法への感受性などの要素から、適応する症例を選択するように記載されている。よって、手術歴無の症例では初発の段階で疾患が進行している可能性が高く、奏効率が低くなると仮定していた。しかしながら、結果は逆転しており、手術歴有の症例では過去に多くの治療を行い、疾患が進行していた症例も含まれていた可能性も考えられるが、明確な理由は不明である。

#### 1.3.4.1.3 直前の治療薬の有無

乳癌の“直前の治療薬無”の奏効率（35.80%）が，“直前の治療薬有”の奏効率（13.29%）と比較して高かった。要因別解析によって“直前の治療薬の有無”に有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより奏効率に対し、“直前の治療薬の有無”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

直前まで抗癌剤治療を受けていた症例では、直前まで治療を必要としなかった症例と比べて疾患が進行している可能性が高く、疾患の進行が本剤の奏効率に影響を与えた可能性が示唆された。

#### 1.3.4.1.4 実投与期間

“実投与期間 720 日以上”の奏効率（44.34%）が，“実投与期間 720 日未満”の奏効率（1.19～19.32%）と比較して高かった。要因別解析によって“実投与期間”に有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより奏効率に対し、“実投与期間”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

各群の症例数が少ないため、明確な理由は不明であるが、本剤投与期間が長期（720 日以上）になるほど奏効率が高くなる傾向が認められ、奏効例であるが故、本剤が長期間投与されたと考えられる。

#### 1.3.4.1.5 PgR

“PgR +”の奏効率（21.79%）が，“PgR ±”の奏効率（6.25%）及び“PgR -”の奏効率（8.24%）と比較して高い傾向を示した。要因別解析によって“PgR”に有意差（ $p = 0.0058$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、“実投与期間”で有意差が認められなかった。このことより“PgR”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

上述したとおり、乳癌の増殖にエストロゲンが関与している場合、エストロゲンの働きを抑えるホルモン療法が有効であることが知られている。一方、本剤はアロマターゼを阻害することにより、閉経後乳癌のアンドロゲン由来のエストロゲンの合成を抑えることで、乳癌細胞の増殖を抑制する。当該調査では、ホルモン受容体の一種である PgR 陽性の症例において、本剤がエストロゲンの合成を抑制したことにより腫瘍の増殖を抑え、結果的に“PgR +”症例で奏効率が高かった可能性が示唆された。

**Table 1-10 進行・再発乳癌の要因別奏効率（有効性解析対象症例）**

患者背景要因	症例数	奏効		検定結果	
		症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
全体	416	73	17.55		
性別	男	0	0	-	-
	女	416	73	17.55	
受診区分	入院	29	5	17.24	p=1.0000
	外来	385	68	17.66	
	入院・外来	1	0	0.00	
	不明・未記載	1	0	0.00	
年齢	20歳未満	0	0	-	
	20～30歳未満	0	0	-	
	30～40歳未満	6	1	16.67	
	40～50歳未満	28	1	3.57	
	50～60歳未満	131	28	21.37	
	60～70歳未満	127	20	15.75	
	70歳以上	123	23	18.70	
	不明・未記載	1	0	0.00	
年齢（小児・高齢者）	15歳未満	0	0	-	p=1.0000
	15～65歳未満	239	42	17.57	
	65歳以上	176	31	17.61	
	不明・未記載	1	0	0.00	
過敏症の有無	なし	396	73	18.43	p=0.0840
	あり	15	0	0.00	
	不明・未記載	5	0	0.00	
医薬品副作用歴	なし	387	71	18.35	p=0.1370
	あり	13	0	0.00	
	不明・未記載	16	2	12.50	
合併症の有無	なし	264	47	17.80	p=0.8942
	あり	152	26	17.11	
	不明・未記載	0	0	-	
合併症の種類（肝機能障害有無）	なし	387	70	18.09	p=0.4464

患者背景要因		症例数	奏効		検定結果	
			症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
	あり	29	3	10.34		
	不明・未記載	0	0	-		
合併症の種類 (腎機能障害有無)	なし	409	73	17.85	p=0.6114	
	あり	7	0	0.00		
	不明・未記載	0	0	-		
合併症の種類 (骨粗鬆症有無)	なし	400	70	17.50	p=1.0000	
	あり	16	3	18.75		
	不明・未記載	0	0	-		
合併症の種類 (骨折有無)	なし	408	70	17.16	p=0.1499	
	あり	8	3	37.50		
	不明・未記載	0	0	-		
合併症の種類 (心疾患有無)	なし	407	72	17.69	p=1.0000	
	あり	9	1	11.11		
	不明・未記載	0	0	-		
合併症の種類 (その他有無)	なし	298	51	17.11	p=0.7750	
	あり	118	22	18.64		
	不明・未記載	0	0	-		
使用理由	進行乳癌	93	24	25.81	p=0.0207*	
	再発乳癌	323	49	15.17		
病期分類	進行乳癌 Stage I	3	1	33.33		
	進行乳癌 Stage IIA	3	0	0.00		
	進行乳癌 Stage IIB	6	2	33.33		
	進行乳癌 Stage IIIA	2	1	50.00		
	進行乳癌 Stage IIIB	9	4	44.44		
	進行乳癌 Stage IIIC	3	0	0.00		
	進行乳癌 Stage IV	64	16	25.00		
	再発乳癌	323	49	15.17		
	不明・未記載	3	0	0.00		
転移状況	なし	15	4	26.67	p=0.3132	
	あり	400	69	17.25		
	不明・未記載	1	0	0.00		
乳癌の手術歴	なし	55	20	36.36	p=0.0004**	
	あり	359	53	14.76		
	不明・未記載	2	0	0.00		
放射線治療	なし	274	54	19.71	p=0.1298	
	あり	134	18	13.43		
	不明・未記載	8	1	12.50		
直前の治療薬有無	なし	81	29	35.80	p<0.0001**	
	あり	331	44	13.29		
	不明・未記載	4	0	0.00		

患者背景要因		症例数	奏効		検定結果	
			症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
実投与期間	120 日未満	84	1	1.19	p<0.0001**	
	120 日以上 360 日未満	136	7	5.15		
	360 日以上 720 日未満	88	17	19.32		
	720 日以上	106	47	44.34		
	不明・未記載	2	1	50.00		
抗癌剤併用有無	なし	256	44	17.19	p=0.7921	
	あり	159	29	18.24		
	不明・未記載	1	0	0.00		
その他の併用薬剤	なし	174	26	14.94	p=0.2434	
	あり	242	47	19.42		
	不明・未記載	0	0	-		
ER	+	375	69	18.40	p=0.2132	
	±	2	1	50.00		
	-	23	2	8.70		
	不明・未記載	16	1	6.25		
PgR	+	280	61	21.79	p=0.0058**	
	±	16	1	6.25		
	-	85	7	8.24		
	不明・未記載	35	4	11.43		
PS	0	271	56	20.66	p=0.0711	
	1	103	9	8.74		
	2	25	2	8.00		
	3	11	4	36.36		
	4	4	2	50.00		
	不明・未記載	2	0	0.00		

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

## 1.4 有効性（術後補助療法）

### 1.4.1 術後補助療法の有効性集計対象症例

有効性集計対象症例 1,522 例のうち、1,088 例を術後補助療法の有効性対象症例とした。

### 1.4.2 主要評価項目

術後補助療法の有効性は、再発の有無から「再発無」を奏効例とした。

### 1.4.3 奏効率

術後補助療法の有効性集計対象症例 1,088 例のうち、再発を認めなかった症例は 1,038 例であり、奏効率は 95.40% であった。

### 1.4.4 要因別解析（術後補助療法の有効性）

性別、受診区分、年齢（小児・高齢者）、過敏症の有無、医薬品副作用歴の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（骨粗鬆症）の有無、合併症（骨折）の有無、合併症（心疾患）の有無、合併症（その他疾患）の有無、病期分類、転移状況の有無、乳癌の手術歴の有無、放射線治療の有無、直前の治療薬の有無、実投与期間、抗癌剤併用の有無、その他併用薬剤の有無、ER、PgR、PS について、奏効率の要因別解析及び検定を行った。有意差検定については、Fisher 検定又は Mann-Whitney U 検定を用いた。

なお、有意差を認めた要因項目については、他の要因で調整した解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を実施した。

#### 1.4.4.1 術後補助療法の要因別奏効率

術後補助療法の要因別奏効率を Table 1-11 に示す。

奏効率について、有意水準を 5% とした場合に有意差が認められた患者背景因子については、他の患者背景因子で調整解析（Cochran-Mantel-Haenszel test）を行った（共分散行列が特異になっている場合、統計量は計算していない）。病期分類、転移状況、直前の治療薬の有無、実投与期間及び ER で有意差を認めた。

##### 1.4.4.1.1 病期分類

“Stage I” の奏効率は 98.65%，“Stage IIA” の奏効率は 95.60%，“Stage IIB” の奏効率は 92.72%，“Stage IIIA” の奏効率は 90.38%，“Stage IIIB” の奏効率は 87.80%，“Stage IIIC” の奏効率は 71.43%、及び，“Stage IV” の奏効率は 100.00% であり、Stage IV を除き、Stage が進行するほど奏効率が低くなる傾向を示した。要因別解析によって“病期分類”に有意差 ( $p < 0.0001$ ) が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより奏効率に対し、“病期分類”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

全般的に Stage IV を除き、Stage が早期なほど奏効率が高く、Stage が進行するにつれ徐々に奏効率が低下していた。ステージが進むにつれ疾患も進行していることから、疾患の進行による奏効率の低下である可能性が考えられる。しかしながら、全般的に 71.43~100.00% と高い奏効率であった。なお、Stage IV の奏効率は 100.00% であったが、症例は 3 例と限られており、一概に評価できないものと考えられる。

#### 1.4.4.1.2 転移状況

“転移無”の奏効率（96.09%）が，“転移有”の奏効率（89.57%）と比較して高かった。要因別解析によって“転移状況”に有意差（ $p=0.0041$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“病期分類”で有意差が認められなかった。このことより“転移状況”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

転移無の症例の奏効率の方が高かったものの、両群で高い奏効率を示した。一方で、転移が認められた症例では、転移が認められなかった症例よりも疾患が進行しており、結果的に乳癌の再発を認めた症例が多かった可能性も考えられた。

#### 1.4.4.1.3 直前の治療薬の有無

“直前の治療薬無”の奏効率（97.20%）が，“直前の治療薬有”の奏効率（93.62%）と比較して高かった。要因別解析によって“直前の治療薬の有無”に有意差（ $p=0.0056$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“病期分類”で有意差が認められなかった。このことより“直前の治療薬の有無”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

直前の治療薬無の症例の奏効率の方が高かったものの、両群で高い奏効率を示した。一方で、直前まで抗癌剤治療を受けていた症例では、直前まで治療を必要としなかった症例と比べて疾患が進行している可能性が高く、疾患の進行が本剤の奏効率に影響を与えた可能性も考えられた。

#### 1.4.4.1.4 実投与期間

“実投与期間 720 日以上”の奏効率（97.69%）及び“実投与期間 120 日未満”の奏効率（93.42%）が，“実投与期間 120 日以上 360 日未満”の奏効率（86.52%）及び“実投与期間 360 日以上 720 日未満”の奏効率（89.36%）と比較して高かった。要因別解析によって“実投与期間”に有意差（ $p<0.0001$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、すべてで有意差が認められた。このことより奏効率に対し，“実投与期間”そのものが影響している可能性を統計的に否定することはできなかった。

術後補助療法では，“実投与期間 720 日以上”及び“実投与期間 120 日未満”で奏効率が高かったが、明確な理由は分からなかった。

術後補助療法は術後の微小転移の抑制による再発の抑制が期待されており、またアロマターゼ阻害薬の 5 年投与が無病生存期間を改善することも知られている<sup>1)</sup>。本調査では，“実投与期間 720 日以上”の症例が 71.51%（778/1,088 例）を占めており、多くの症例では術後補助療法にて再発を抑制し、本剤を長期投与できる可能性が示唆された。

## 1.4.4.1.5 ER

“ER -”の奏効率（100.00%）と“ER +”の奏効率（95.60%）が，“ER ±”の奏効率（78.57%）と比較して高かった。要因別解析によって“ER”に有意差（ $p=0.0305$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果，“病期分類”で有意差が認められなかった。このことより“ER”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

ガイドラインではホルモン受容体陰性乳癌に対して、術後補助療法の内分泌療法は有用ではないため行うべきではないと明記されており<sup>1)</sup>、当該調査のER陰性の症例も23例と少なく、偶発的に奏効率が高くなったと考える。また、14例のER偽陽性の症例に陰性が含まれていた可能性も否定できず、その結果、ER偽陽性症例の奏効率が低くなった可能性も考えられる。ER陽性の症例では奏効率が95.60%と高かったことから、ER陽性の症例に対しては有効な治療法であると考えられた。

Table 1-11 術後補助療法の要因別奏効率（有効性解析対象症例）

患者背景要因	症例数	奏効		検定結果	
		症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
全体	1,088	1,038	95.40		
性別	男	0	0	-	-
	女	1,088	1,038	95.40	
受診区分	入院	75	71	94.67	p=0.7721
	外来	1,012	966	95.45	
	入院・外来	0	0	-	
	不明・未記載	1	1	100.00	
年齢	20歳未満	0	0	-	
	20～30歳未満	0	0	-	
	30～40歳未満	1	1	100.00	
	40～50歳未満	57	55	96.49	
	50～60歳未満	364	344	94.51	
	60～70歳未満	385	368	95.58	
	70歳以上	280	269	96.07	
	不明・未記載	1	1	100.00	
年齢（小児・高齢者）	15歳未満	0	0	-	p=0.7689
	15～65歳未満	643	612	95.18	
	65歳以上	444	425	95.72	
	不明・未記載	1	1	100.00	
過敏症の有無	なし	1,035	986	95.27	p=1.0000
	あり	35	34	97.14	

患者背景要因		症例数	奏効		検定結果	
			症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
	不明・未記載	18	18	100.00		
医薬品副作用歴	なし	1,012	967	95.55	p=0.6920	
	あり	39	37	94.87		
	不明・未記載	37	34	91.89		
合併症の有無	なし	783	744	95.02	p=0.4204	
	あり	300	289	96.33		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (肝機能障害有無)	なし	1,036	986	95.17	p=0.1636	
	あり	47	47	100.00		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (腎機能障害有無)	なし	1,073	1,023	95.34	p=1.0000	
	あり	10	10	100.00		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (骨粗鬆症有無)	なし	1,019	972	95.39	p=1.0000	
	あり	64	61	95.31		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (骨折有無)	なし	1,080	1,030	95.37	p=1.0000	
	あり	3	3	100.00		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (心疾患有無)	なし	1,065	1,015	95.31	p=1.0000	
	あり	18	18	100.00		
	不明・未記載	5	5	100.00		
合併症の種類 (その他有無)	なし	861	821	95.35	p=1.0000	
	あり	222	212	95.50		
	不明・未記載	5	5	100.00		
病期分類	Stage I	370	365	98.65		p<0.0001**
	Stage IIA	386	369	95.60		
	Stage IIB	206	191	92.72		
	Stage IIIA	52	47	90.38		
	Stage IIIB	41	36	87.80		
	Stage IIIC	7	5	71.43		
	Stage IV	3	3	100.00		
	不明・未記載	23	22	95.65		
転移状況	なし	972	934	96.09	p=0.0041**	
	あり	115	103	89.57		
	不明・未記載	1	1	100.00		
乳癌の手術歴	なし	34	34	100.00	p=0.3992	
	あり	1,054	1,004	95.26		
	不明・未記載	0	0	-		
放射線治療	なし	855	815	95.32	p=1.0000	

患者背景要因		症例数	奏効		検定結果	
			症例数	症例率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
	あり	226	216	95.58		
	不明・未記載	7	7	100.00		
直前の治療薬有無	なし	536	521	97.20	p=0.0056**	
	あり	549	514	93.62		
	不明・未記載	3	3	100.00		
実投与期間	120 日未満	76	71	93.42		p<0.0001**
	120 日以上 360 日未満	89	77	86.52		
	360 日以上 720 日未満	141	126	89.36		
	720 日以上	778	760	97.69		
	不明・未記載	4	4	100.00		
抗癌剤併用有無	なし	996	953	95.68	p=0.1805	
	あり	90	83	92.22		
	不明・未記載	2	2	100.00		
その他の併用薬剤	なし	713	678	95.09	p=0.5453	
	あり	375	360	96.00		
	不明・未記載	0	0	-		
ER	+	1,045	999	95.60	p=0.0305*	
	±	14	11	78.57		
	-	23	23	100.00		
	不明・未記載	6	5	83.33		
PgR	+	798	766	95.99	p=0.2457	
	±	52	49	94.23		
	-	216	202	93.52		
	不明・未記載	22	21	95.45		
PS	0	1,004	956	95.22		p=0.4186
	1	64	62	96.88		
	2	8	8	100.00		
	3	1	1	100.00		
	4	0	0	-		
	不明・未記載	11	11	100.00		

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

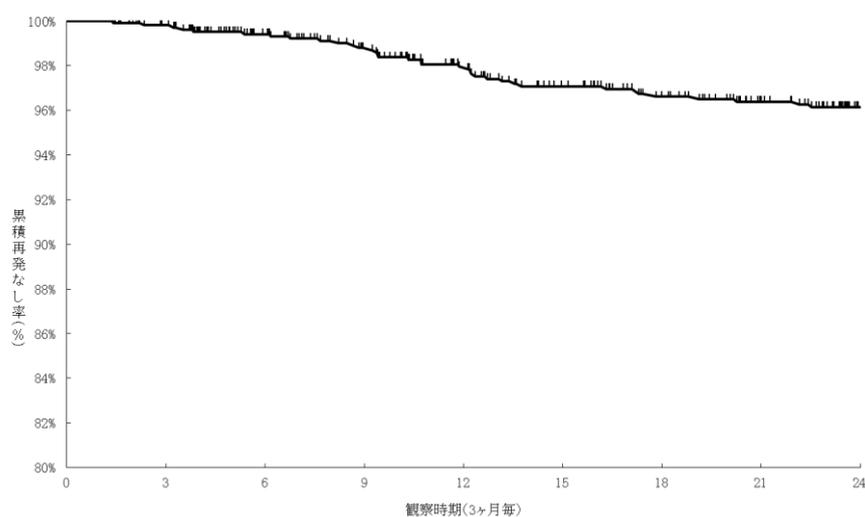
#### 1.4.5 術後補助療法の非再発率

術後補助療法の非再発率を [Figure 1-2](#) に示す。

当該調査の 12 ヶ月累積非再発率は 97.96% (95% CI: 96.85 - 98.68%) , 24 ヶ月累積非再発率は 96.15% (95% CI: 94.70 - 97.21%) であった。12 ヶ月累積非再発率及び 24 ヶ月累積非再発率とも

に 95%以上の非再発率であり，術後補助療法でのレトロゾールの長期投与によって再発を抑制できる可能性が示唆された。

術後補助療法としてレトロゾールの有効性を確認するタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬の比較試験（MA.17 及び BIG1-98）においても，タモキシフェンに比べ，レトロゾールの DFS が有意に改善していた。ガイドラインではアロマターゼ阻害薬の 5 年投与が強く推奨されており<sup>1)</sup>，当該調査は 2 年と調査期間が短かったものの，同様にレトロゾールの投与によって，再発を長期間，抑制させた可能性が高い。また，手術は StageI～IIIA の患者に適応されることが多く，当該調査の術後補助療法の登録症例も StageI～IIB の症例が多かった。遠隔転移のない早期乳癌の患者が，術後補助療法としてレトロゾールを投与することにより，長期間，再発を抑制できる可能性も示唆された。



術後補助療法症例中期間の記入がある症例	12 ヶ月累積非再発率	12 ヶ月累積非再発率の 95%信頼区間	
1087	97.96%	96.85%	98.68%
	24 ヶ月累積非再発率	24 ヶ月累積非再発率の 95%信頼区間	
	96.15%	94.70%	97.21%

Figure 1-2 術後補助療法の非再発率（カプランマイヤー法）（有効性解析対象症例）

## 1.5 有効性（その他）

### 1.5.1 閉経後乳癌その他

閉経後乳癌その他の奏効一覧を [Table 1-12](#) に示す。

閉経後乳癌その他の対象症例は 18 例であった。閉経後乳癌その他の主な使用理由としては、術前補助療法が 9 例（術前・術後補助療法 1 例を含む）、手術不適応 3 例及び extended adjuvant 療法が 2 例であった。各症例の有効性の結果は、Table 1-12 に示すとおりである。

なお、N0851 は閉経後乳癌の症例であり、投与開始前に手術及び放射線治療が行われていた。調査票の情報から術後補助療法の症例である可能性が考えられたが、その詳細については確認できていない。

**Table 1-12 閉経後乳癌その他の奏効一覧（有効性解析対象症例）**

症例番号	閉経後乳癌その他調査票記載	1 冊目有効性		2 冊目有効性	
		抗腫瘍効果	再発の有無	抗腫瘍効果	再発の有無
C0007	術前化学療法	PD	-	-	-
C0028	全身状態不良で手術不能の為、内分泌療法（フェマール投与）のみ	SD	-	-	-
C0155	術前ホルモン療法	SD	-	-	-
C0159	術前及び術後補助療法	-	再発なし	-	再発なし
C0161	術前ホルモン療法	SD	-	SD	-
C0239	術前療法	PR	-	-	-
C0327	Extended	-	再発なし	-	再発なし
C0329	Extended	-	再発なし	-	再発なし
N0355	術前補助療法	不明	-	-	-
N0512	化療後閉経後	PD	-	-	-
N0538	術前内分泌治療	LongSD	-	LongSD	-
N0551	腫瘍マーカーのみ上昇	不明	-	不明	-
N0663	手術拒否例	PR	-	LongSD	-
N0731	術前ホルモン療法	PR	-	-	-
N0738	タスオミンからのスイッチ	-	再発なし	-	再発なし
N0851		-	再発なし	-	再発なし
N1023	高令の為手術希望されないが、ホルモン治療は希望	PD	-	PD	-
N1029	術前ホルモン療法	-	再発なし	-	-

## 1.6 特別な背景を有する症例

再審査期間満了までに収集されたデータから、高齢者、妊産婦、腎機能障害を合併する症例、及び肝機能障害を合併する症例を抽出し、集計した。

## 1.6.1 高齢者

### 1.6.1.1 高齢者での安全性

非高齢者及び高齢者での副作用の種類を [Table 1-13](#) に示す。

安全性集計対象症例のうち、高齢者（65歳以上）の症例は、659例（41.14%）であった。

高齢者及び非高齢者の副作用の発現率は、それぞれ 15.17%及び 19.66%であり、要因別解析によって有意差（ $p=0.0239$ ）が認められたことから、他の要因で調整解析を実施した。その結果、“PgR”で有意差が認められなかった。このことより“高齢者”で有意差が認められたのは、交絡による可能性が高いと考えられた。

当該調査では、高齢者の副作用発現率が非高齢者のそれよりも低かったものの、一般的に高齢者では副作用発現頻度が高くなる傾向があるため、本剤でも注意が必要である。両群に発現した副作用の種類を確認したが、偏った傾向は認められなかった。

なお、添付文書の高齢者への投与の項に『一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすいので慎重に投与する』旨を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-13 非高齢者及び高齢者の副作用の種類（安全性解析対象症例）**

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	年齢（高齢者）																	
			65歳未満			65歳以上			不明・未記載											
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体									
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例/2件	悪性新生物進行	2	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
代謝および栄養障害 19例/21件	糖尿病	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高コレステロール血症	9	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高アルカリホスファターゼ血症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	食欲減退	4	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高脂血症	6	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	21	9	(0.56)	1	(0.06)	10	(0.62)	11	(0.69)	0	(0.00)	11	(0.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
精神障害 7例/7件	うつ病	5	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	不眠症	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	7	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
神経系障害	健忘	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳出血	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳梗塞	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳血栓症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	浮動性めまい	10	7	(0.44)	0	(0.00)	7	(0.44)	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭痛	7	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	感覚鈍麻	4	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭蓋内動脈瘤	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	年齢（高齢者）																	
			65歳未満			65歳以上			不明・未記載											
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体									
27例/31件	末梢性ニューロパチー	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	錯感覚	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	傾眠	3	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	31	16	(1.00)	1	(0.06)	17	(1.06)	11	(0.69)	3	(0.19)	14	(0.87)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
2例/2件	眼障害	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	視神経乳頭陥凹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	霧視	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
計	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
1例/1件	耳および迷路障害	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	耳鳴	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
計	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
2例/2件	心臓障害	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	狭心症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	うっ血性心不全	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
計	2	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
23例/24件	血管障害	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	潮紅	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高血圧	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	末梢冷感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	ほてり	19	14	(0.87)	0	(0.00)	14	(0.87)	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	四肢静脈血栓症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
計	24	17	(1.06)	0	(0.00)	17	(1.06)	6	(0.37)	1	(0.06)	7	(0.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
3例/3件	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	咳嗽	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	呼吸困難	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
計	3	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	
胃腸障害	腹部不快感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	腹部膨満	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	便秘	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	年齢（高齢者）									
			65歳未満			65歳以上			不明・未記載			
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	
21例/22件	下痢	2	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	悪心	11	7 (0.44)	0 (0.00)	7 (0.44)	4 (0.25)	0 (0.00)	4 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	口内炎	4	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	嘔吐	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	22	13 (0.81)	0 (0.00)	13 (0.81)	9 (0.56)	0 (0.00)	9 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害 9例/9件	肝機能異常	8	7 (0.44)	1 (0.06)	8 (0.50)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	肝障害	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	9	7 (0.44)	1 (0.06)	8 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害 25例/25件	脱毛症	2	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	円形脱毛症	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	皮膚筋炎	1	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	皮膚乾燥	2	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	湿疹	3	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	紅斑	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	多汗症	3	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	そう痒症	7	4 (0.25)	0 (0.00)	4 (0.25)	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	発疹	3	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	蕁麻疹	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	全身性そう痒症	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	25	15 (0.94)	1 (0.06)	16 (1.00)	9 (0.56)	0 (0.00)	9 (0.56)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	89	65 (4.06)	0 (0.00)	65 (4.06)	22 (1.37)	1 (0.06)	23 (1.44)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	
	背部痛	3	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	関節硬直	4	4 (0.25)	0 (0.00)	4 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	筋肉痛	5	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	年齢（高齢者）								
			65歳未満			65歳以上			不明・未記載		
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体
159例/169件	骨粗鬆症	24	13 (0.81)	0 (0.00)	13 (0.81)	10 (0.62)	1 (0.06)	11 (0.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	四肢痛	4	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	腱鞘炎	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	弾発指	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	椎間板突出	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	筋骨格硬直	37	30 (1.87)	0 (0.00)	30 (1.87)	7 (0.44)	0 (0.00)	7 (0.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	169	123 (7.68)	0 (0.00)	123 (7.68)	43 (2.68)	2 (0.12)	45 (2.81)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)
腎および尿路障害 2例/3件	排尿困難	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	頻尿	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	尿閉	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	3	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害 4例/4件	月経障害	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不正子宮出血	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	性器出血	2	2 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	4	4 (0.25)	0 (0.00)	4 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	死亡	2	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.12)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	顔面浮腫	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	疲労	4	4 (0.25)	0 (0.00)	4 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	易刺激性	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	局所腫脹	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	倦怠感	6	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	3 (0.19)	0 (0.00)	3 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	疼痛	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)



副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	年齢（高齢者）									
			65歳未満			65歳以上			不明・未記載			
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	
9例/10件	骨折	2	0 (0.00)	2 (0.12)	2 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	手骨折	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	肋骨骨折	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	手首関節骨折	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	創合併症	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	上肢骨折	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	10	4 (0.25)	2 (0.12)	6 (0.37)	1 (0.06)	3 (0.19)	4 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

母数は安全性集計対象症例数とする

### 1.6.1.2 高齢者の有効性

非高齢者及び高齢者の奏効率を Table 1-14 に示す。

有効性集計対象症例のうち、高齢者（65歳以上）の進行・再発乳癌は176例（42.31%）及び術後補助療法は444例（40.81%）であった。

非高齢者と高齢者の奏効率に大きな違いは認められなかった。

**Table 1-14 非高齢者及び高齢者の奏効率（有効性解析対象症例）**

	進行再発乳癌			術後補助療法		
	非高齢者	高齢者	不明・未記載	非高齢者	高齢者	不明・未記載
症例数	239	176	1	643	444	1
奏効例数	42	31	0	612	425	1
奏効率 (%)	17.57	17.61	0.00	95.18	95.72	100.00

### 1.6.2 妊産婦

妊娠症例は認められなかった。

### 1.6.3 腎機能障害を合併する症例

#### 1.6.3.1 腎機能障害を合併する症例の安全性

腎機能障害を合併しない症例と腎機能障害を合併する症例の副作用発現頻度を Table 1-15 に、腎機能障害を合併しない症例と腎機能障害を合併する症例の副作用の種類を Table 1-16 に示す。

安全性集計対象症例のうち、腎機能障害を合併する症例は、19例（1.2%）であった。

19例中1例に2件の副作用が認められた。副作用は全身性そう痒症と口内炎で、いずれも非重篤な副作用として報告された。本剤投与の中止により、副作用発現約1ヵ月後に回復、軽快した。

**Table 1-15 腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用発現頻度（安全性解析対象症例）**

	腎機能障害を合併しない症例			腎機能障害を合併する症例			Fisher 検定
	症例数	副作用発現症例数	発現頻度 (%)	症例数	副作用発現症例数	発現頻度 (%)	
全体	1,578	283	17.93	19	1	5.26	p=0.2270
進行乳癌	110	12	10.91	1	0	0.00	p=1.0000
再発乳癌	364	35	9.62	8	0	0.00	p=1.0000
術後補助療法	1,080	233	21.57	10	1	10.00	p=0.6987

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

**Table 1-16 腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用の種類（安全性解析対象症例）**

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)															
			なし			あり			不明・未記載									
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体							
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例/2件	悪性新生物進行	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
代謝および栄養障害 19例/21件	糖尿病	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高コレステロール血症	9	9	(0.56)	0	(0.00)	9	(0.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高アルカリホスファターゼ血症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	食欲減退	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高脂血症	6	5	(0.31)	1	(0.06)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	21	20	(1.25)	1	(0.06)	21	(1.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
精神障害 7例/7件	うつ病	5	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	不眠症	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	7	7	(0.44)	0	(0.00)	7	(0.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
神経系障害	健忘	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳出血	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳梗塞	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳血栓症	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	浮動性めまい	10	10	(0.62)	0	(0.00)	10	(0.62)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭痛	7	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	感覚鈍麻	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭蓋内動脈瘤	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	末梢性ニューロパチー	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	錯感覚	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
27例/31件	傾眠	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	31	26	(1.62)	4	(0.25)	30	(1.87)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)
眼障害 2例/2件	視神経乳頭陥凹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	霧視	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
耳および迷路障害 1例/1件	耳鳴	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
心臓障害 2例/2件	狭心症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	うっ血性心不全	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血管障害 23例/24件	潮紅	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高血圧	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	末梢冷感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	ほてり	19	18	(1.12)	0	(0.00)	18	(1.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	四肢静脈血栓症	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	24	22	(1.37)	1	(0.06)	23	(1.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 3例/3件	咳嗽	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	呼吸困難	2	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	3	2	(0.12)	1	(0.06)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸障害	腹部不快感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	腹部膨満	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	便秘	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	下痢	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	悪心	11	11	(0.69)	0	(0.00)	11	(0.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)																	
			なし			あり			不明・未記載											
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体									
21例/22件	口内炎	4	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	嘔吐	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	22	21	(1.31)	0	(0.00)	21	(1.31)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
肝胆道系障害 9例/9件	肝機能異常	8	7	(0.44)	1	(0.06)	8	(0.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	肝障害	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	9	7	(0.44)	2	(0.12)	9	(0.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
皮膚および皮下組織障害 25例/25件	脱毛症	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	円形脱毛症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	皮膚筋炎	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	皮膚乾燥	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	湿疹	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	紅斑	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	多汗症	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	そう痒症	7	7	(0.44)	0	(0.00)	7	(0.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	発疹	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	蕁麻疹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	全身性そう痒症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	25	23	(1.44)	1	(0.06)	24	(1.50)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	89	88	(5.49)	1	(0.06)	89	(5.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	背部痛	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	関節硬直	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	筋肉痛	5	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨粗鬆症	24	22	(1.37)	1	(0.06)	23	(1.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)
	四肢痛	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	135	126	(7.81)	2	(0.15)	128	(9.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.07)	0	(0.00)	1	(0.07)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
159例/169件	腱鞘炎	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	弾発指	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	椎間板突出	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	筋骨格硬直	37	37	(2.31)	0	(0.00)	37	(2.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	169	166	(10.36)	2	(0.12)	168	(10.49)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
腎および尿路障害	排尿困難	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頻尿	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	尿閉	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
生殖系および乳房障害	月経障害	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	不正子宮出血	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	性器出血	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	死亡	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	顔面浮腫	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	疲労	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	易刺激性	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	局所腫脹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	倦怠感	6	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	疼痛	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	17	15	(0.94)	2	(0.12)	17	(1.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	8	(0.50)	1	(0.06)	9	(0.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	7	(0.44)	1	(0.06)	8	(0.50)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中ビリルビン増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中コレステロール異常	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中コレステロール増加	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中クレアチニン増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血圧上昇	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中トリグリセリド増加	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中尿素減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中尿素増加	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	5	(0.31)	1	(0.06)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血小板数減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	赤血球数減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	白血球数減少	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨密度減少	15	15	(0.94)	0	(0.00)	15	(0.94)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
40例/61件	計	61	57	(3.56)	4	(0.25)	61	(3.81)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	転倒	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	大腿骨骨折	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	前腕骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨折	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	手骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(腎機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
9例/10件	肋骨骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	手首関節骨折	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	創合併症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	上肢骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	10	5	(0.31)	5	(0.31)	10	(0.62)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

母数は安全性集計対象症例数とする

BUN及びクレアチニン値の投与前後の比較を Table 1-17 に示す。

全体及び腎機能障害を有する症例で、本剤投与後の BUN 及びクレアチニン値が上昇した。しかしながら、上昇の程度は軽度であり、またバラつき (S.D.) を考慮した場合、投与前後で大きな違いはないものと考えられた。医療機関により異なるが、BUN 及びクレアチニン値の基準値は、それぞれ、およそ 8 mg/dL~20 mg/dL 及び 0.5 mg/dL~1.1 mg/dL (女性) であり、投与後の平均値は基準値範囲内、若しくは基準値を大きく逸脱する値ではなかった。

以上より、腎機能障害症例に本剤を投与した結果、特記すべき副作用及び BUN・クレアチニン値の変化を認めなかったが、本剤が腎排泄型の薬剤であること及び当該調査では前後で BUN 及びクレアチニン値が存在している十分な症例数を確保することができなかったことから、症状・徴候に注意しながら本剤を投与する必要がある。なお、添付文書の慎重投与の項に『重度の腎障害を有する患者』を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-17 BUN 及びクレアチニン値の投与前後の比較 (安全性解析対象症例)**

		全体				腎機能障害を合併する症例			
		n	投与前	投与後	Paired t-test	n	投与前	投与後	Paired t-test
BUN(mg/dL)	mean (S.D.)	75	14.56 (5.34)	18.94 (18.21)	p=0.0259*	14	18.90 (8.14)	25.42 (26.81)	p=0.2909
クレアチニン(mg/dL)	mean (S.D.)	77	0.71 (0.36)	0.81 (0.57)	p=0.0150*	15	1.06 (0.66)	1.29 (0.95)	p=0.0568

\*: P<0.05

### 1.6.3.2 腎機能障害を合併する症例の有効性

腎機能障害を合併しない症例と腎機能障害を合併する症例の奏効率を Table 1-18 に示す。

有効性集計対象症例のうち、腎機能障害を合併する進行・再発乳癌及び術後補助療法は、それぞれ 7 例及び 10 例であった。

進行・再発乳癌で腎機能障害を合併する症例では、奏功例は認められなかった。この結果は、腎機能障害を合併する症例で奏効率が低下しているわけではなく、腎機能障害を合併する症例の例数が極端に少ないことから、偶発的に奏効率に違いが認められたものと考えられる。

一方、術後補助療法で腎機能障害を合併する症例では、全例が奏功例であり、腎機能障害の有無による奏効率に違いは認められなかった。

**Table 1-18 腎機能障害を合併しない症例と合併する症例の奏効率（有効性解析対象症例）**

	進行・再発乳癌			術後補助療法		
	腎障害無	腎障害有	不明・未記載	腎障害無	腎障害有	不明・未記載
症例数	409	7	0	1073	10	5
奏効例数	73	0	0	1023	10	5
奏効率（%）	17.85	0.00	-	95.34	100.00	100.00

奏効率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

## 1.6.4 肝機能障害を合併する症例

### 1.6.4.1 肝機能障害を合併する症例の安全性

肝機能障害を合併しない症例と肝機能障害を合併する症例の副作用発現頻度を [Table 1-19](#) に、肝機能障害を合併しない症例と肝機能障害を合併する症例の副作用の種類を [Table 1-20](#) に示す。

安全性集計対象症例のうち、肝機能障害を合併する症例は、84例（5.24%）であった。

副作用発現頻度は、肝機能障害を合併する症例の方が高かったが、全体の要因別解析には有意差が認められなかった。また、副作用の種類も、両群間で大きな違いは認められなかった。しかしながら、肝機能障害を合併する症例では、ALT増加、AST増加及び $\gamma$ -GTP増加が発現しやすい状況であり、また重篤化も予想されることから、発現に注意する必要がある。

**Table 1-19 肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用発現頻度（安全性解析対象症例）**

	肝機能障害を合併しない症例			肝機能障害を合併する症例			Fisher 検定
	症例数	副作用発現症例数	発現頻度（%）	症例数	副作用発現症例数	発現頻度（%）	
全体	1,513	262	17.32	84	22	26.19	p=0.0550
進行乳癌	104	10	9.62	7	2	28.57	p=0.1658
再発乳癌	344	32	9.30	28	3	10.71	p=0.7376
術後補助療法	1,043	217	20.81	47	17	36.17	p=0.0174*

症例率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

\*: P<0.05

**Table 1-20 肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の副作用の種類（安全性解析対象症例）**

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)															
			なし			あり			不明・未記載									
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体							
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例/2件	悪性新生物進行	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
代謝および栄養障害  19例/21件	糖尿病	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高コレステロール血症	9	9	(0.56)	0	(0.00)	9	(0.56)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高アルカリホスファターゼ血症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	食欲減退	4	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高脂血症	6	5	(0.31)	1	(0.06)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	21	19	(1.19)	1	(0.06)	20	(1.25)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
精神障害  7例/7件	うつ病	5	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
	不眠症	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	7	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)
神経系障害	健忘	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳出血	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳梗塞	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	脳血栓症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
	浮動性めまい	10	9	(0.56)	0	(0.00)	9	(0.56)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭痛	7	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	感覚鈍麻	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頭蓋内動脈瘤	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	末梢性ニューロパチー	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	錯感覚	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
27例/31件	傾眠	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	31	25	(1.56)	3	(0.19)	28	(1.75)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	1	(0.06)
眼障害 2例/2件	視神経乳頭陥凹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	霧視	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
耳および迷路障害 1例/1件	耳鳴	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	計	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
心臓障害 2例/2件	狭心症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	うっ血性心不全	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	2	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
血管障害 23例/24件	潮紅	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	高血圧	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	末梢冷感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	ほてり	19	18	(1.12)	0	(0.00)	18	(1.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	四肢静脈血栓症	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	24	22	(1.37)	1	(0.06)	23	(1.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 3例/3件	咳嗽	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	呼吸困難	2	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	3	2	(0.12)	1	(0.06)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
胃腸障害	腹部不快感	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	腹部膨満	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	便秘	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	下痢	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	悪心	11	11	(0.69)	0	(0.00)	11	(0.69)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
21例/22件	口内炎	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	嘔吐	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	22	21	(1.31)	0	(0.00)	21	(1.31)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
肝胆道系障害 9例/9件	肝機能異常	8	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)
	肝障害	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	9	6	(0.37)	1	(0.06)	7	(0.44)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)
皮膚および皮下組織障害 25例/25件	脱毛症	2	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	円形脱毛症	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	皮膚筋炎	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	皮膚乾燥	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	湿疹	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	紅斑	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	多汗症	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	そう痒症	7	7	(0.44)	0	(0.00)	7	(0.44)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	発疹	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	蕁麻疹	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	全身性そう痒症	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	25	21	(1.31)	1	(0.06)	22	(1.37)	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	89	81	(5.06)	0	(0.00)	81	(5.06)	7	(0.44)	1	(0.06)	8	(0.50)	0	(0.00)
	背部痛	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	関節硬直	4	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	筋肉痛	5	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨粗鬆症	24	21	(1.31)	1	(0.06)	22	(1.37)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)
	四肢痛	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
159例/169件	腱鞘炎	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	弾発指	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	椎間板突出	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	筋骨格硬直	37	35	(2.18)	0	(0.00)	35	(2.18)	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)
	計	169	155	(9.68)	1	(0.06)	156	(9.74)	11	(0.69)	1	(0.06)	12	(0.75)	1	(0.06)
腎および尿路障害	排尿困難	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	頻尿	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	尿閉	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	3	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
生殖系および乳房障害	月経障害	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	不正子宮出血	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	性器出血	2	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	死亡	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	顔面浮腫	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	疲労	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	易刺激性	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	局所腫脹	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	倦怠感	6	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	疼痛	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	計	17	13	(0.81)	2	(0.12)	15	(0.94)	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	0	(0.00)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	6	(0.37)	0	(0.00)	6	(0.37)	2	(0.12)	1	(0.06)	3	(0.19)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)													
			なし			あり			不明・未記載							
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体					
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	5	(0.31)	0	(0.00)	5	(0.31)	2	(0.12)	1	(0.06)	3	(0.19)	0	(0.00)
	血中ビリルビン増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中コレステロール異常	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中コレステロール増加	3	2	(0.12)	0	(0.00)	2	(0.12)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	血中クレアチニン増加	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	血圧上昇	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中トリグリセリド増加	4	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
	血中尿素減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血中尿素増加	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	1	(0.06)	1	(0.06)	2	(0.12)	0	(0.00)
	ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	血小板数減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	赤血球数減少	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	白血球数減少	4	4	(0.25)	0	(0.00)	4	(0.25)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨密度減少	15	12	(0.75)	0	(0.00)	12	(0.75)	3	(0.19)	0	(0.00)	3	(0.19)	0	(0.00)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)
40例/61件	計	61	45	(2.81)	1	(0.06)	46	(2.87)	12	(0.75)	3	(0.19)	15	(0.94)	0	(0.00)
傷害, 中毒および処置合併症	転倒	1	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)
	大腿骨折	1	0	(0.00)	1	(0.06)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	前腕骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	骨折	2	0	(0.00)	2	(0.12)	2	(0.12)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
	手骨折	1	1	(0.06)	0	(0.00)	1	(0.06)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

副作用大分類 例数/件数	副作用	合計 件数	合併症(肝機能障害)										
			なし			あり			不明・未記載				
			非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体	非 重 篤	重 篤	全 体		
9例/10件	肋骨骨折	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	手首関節骨折	1	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	創合併症	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	上肢骨折	1	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	計	10	5 (0.31)	4 (0.25)	9 (0.56)	0 (0.00)	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

母数は安全性集計対象症例数とする

AST (GOT) , ALT (GPT) 及び総ビリルビン値の投与前後の比較を [Table 1-21](#) に示す。

AST については、全体及び肝機能障害を合併する症例で、投与前後に違いが認められなかったが、ALT については、肝機能障害を合併する症例で、投与後に有意に減少した。本剤の代謝経路を考慮すると、ALT 及び AST の増加は予測可能な副作用であり、また臨床試験などでも報告されているが、今回の ALT の減少についての詳細は不明である。総ビリルビンについては、全体及び肝機能障害を合併する症例で、投与後に有意ではないが軽度の増加傾向を示した。医療機関により異なるが、ALT, AST 及び総ビリルビンの基準値は、それぞれ、およそ 40 IU/L 以下、45 IU/L 以下及び 1.1 mg/dL 以下であり、投与後の平均値は基準値範囲内、若しくは基準値を大きく逸脱する値ではなかった。

本剤は主に肝で代謝され、後に腎から排泄される（尿中の未変化体回収率は約 6%）。そのため、肝機能障害を合併する症例では、肝機能の低下により、体内の未変化体の割合が高くなり、副作用発現率が高かった可能性も考えられる。AST, ALT 及び総ビリルビン値の投与前後の比較では、著しい悪化傾向を示さなかったものの、本剤が肝代謝型の薬剤であること、肝機能障害を有する症例で副作用発現頻度が高かったことを考慮すると、症状・徴候に注意しながら本剤を投与する必要がある。なお、添付文書の慎重投与の項に『重度の肝機能障害を有する患者』を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-21 AST (GOT) , ALT (GPT) 及び総ビリルビン値の投与前後の比較 (安全性解析対象症例)**

		全体				肝機能障害を合併する症例			
		n	投与前	投与後	Paired t-test	n	投与前	投与後	Paired t-test
GOT(IU/L)	mean (S.D.)	114	44.33 (34.37)	57.02 (91.48)	p=0.1218	74	54.69 (37.70)	63.03 (93.93)	p=0.4137
GPT(IU/L)	mean (S.D.)	112	37.28 (25.00)	38.02 (55.97)	p=0.8959	72	46.24 (25.67)	36.10 (27.19)	p=0.0090**
総ビリルビン(mg/dL)	mean (S.D.)	92	0.76 (0.44)	1.11 (2.26)	p=0.1299	61	0.79 (0.47)	1.35 (2.75)	p=0.1176

\*\*：P<0.01

#### 1.6.4.2 肝機能障害を合併する症例の有効性

肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の奏効率を [Table 1-22](#) に示す。

有効性集計対象症例のうち、肝機能障害を合併する症例は、進行・再発乳癌及び術後補助療法で、それぞれ 29 例及び 47 例であった。

進行・再発乳癌は、術後補助療法に比べて奏効率が低かった。この結果は、肝機能障害を合併する症例で奏効率が低下しているわけではなく、肝機能障害を合併する症例の例数が少ないことから、偶発的に奏効率に違いが認められたものと考えられる。

**Table 1-22 肝機能障害を合併しない症例と合併する症例の奏効率（有効性解析対象症例）**

	進行・再発乳癌			術後補助療法		
	肝障害無	肝障害有	不明・未記載	肝障害無	肝障害有	不明・未記載
症例数	387	29	0	1036	47	5
奏効例数	70	3	0	986	47	5
奏効率 (%)	18.09	10.34	-	95.17	100.00	100.00

奏効率は、該当する要因の区分の症例数を分母とする。

## 1.7 重点調査項目

本剤の薬理作用から、承認時データより長期投与で骨への影響が懸念された。また、海外にて心筋梗塞などの血栓症、塞栓症などの有害事象の報告があることから、骨折及び心筋梗塞などの有害事象を重点調査事項として設定した。

### 1.7.1 本剤投与後の骨折関連事象の発現状況

本剤投与後に発現した有害事象のうち、各種の骨折、転倒、骨粗鬆症及び骨密度減少を骨折関連の有害事象として抽出した。

骨折関連の有害事象及び副作用発現件数を [Table 1-23](#) に示す。

骨折関連の有害事象が 78 件報告され、主な有害事象は骨粗鬆症が 26 件及び骨密度減少が 16 件報告された。副作用は 48 件報告され、うち重篤な副作用として、骨折が 2 件、転倒、大腿骨骨折、手首関節骨折及び骨粗鬆症が各 1 件報告された。なお、骨粗鬆症の有害事象及び副作用は、それぞれ 26 件及び 24 件報告されているが、発現時期が未記載のため本集計には含めていない。

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。特に、発現率の高かった骨粗鬆症及び骨密度減少は、申請時までの臨床試験の副作用発現率が共に 0%であったことから、長期投与に伴う骨折関連事象の発現率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、そのうち 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有害事象を注意深く観察する必要がある。

なお、添付文書の重要な基本的注意の項に『本剤投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度などの骨状態を定期的に観察することが望ましい』旨を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-23 骨折関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例）**

事象名	有害事象発現件数	副作用発現件数
骨粗鬆症	26 (1.62) [1]	24 (1.50) [1]
骨密度減少	16 (1.00)	15 (0.94)
転倒	7 (0.44) [2]	1 (0.06) [1]
大腿骨骨折	5 (0.31) [5]	1 (0.06) [1]
肋骨骨折	5 (0.31) [1]	1 (0.06)
骨折	3 (0.19) [2]	2 (0.12) [2]
腰椎骨折	3 (0.19) [2]	-
足関節部骨折	2 (0.12) [2]	-
腓骨骨折	1 (0.06) [1]	-
足骨折	1 (0.06) [1]	-
手首関節骨折	1 (0.06) [1]	1 (0.06) [1]
前腕骨折	1 (0.06)	1 (0.06)
手骨折	1 (0.06)	1 (0.06)
上腕骨骨折	1 (0.06) [1]	-
鎖骨骨折	1 (0.06) [1]	-
橈骨骨折	1 (0.06)	-
胸骨骨折	1 (0.06)	-
上肢骨折	1 (0.06)	1 (0.06)
下肢骨折	1 (0.06)	-

母数は安全性集計対象症例数とする

[ ]: 重篤

### 1.7.2 本剤投与後の虚血性心疾患・心不全関連事象の発現状況

本剤投与後に発現した有害事象のうち、急性心筋梗塞、狭心症、動脈硬化症、心不全、循環虚脱及び頻脈を虚血性心疾患・心不全関連の有害事象として抽出した。

虚血性心疾患・心不全関連の有害事象及び副作用発現件数を Table 1-24 に示す。

虚血性心疾患・心不全関連の有害事象が 12 件報告され、主な有害事象としては狭心症が 3 件報告された。副作用は 2 件報告され、うち重篤な副作用としてうっ血性心不全が 1 件報告された。虚血性心疾患・心不全関連の有害事象の発現時期はばらついており、本剤投与中は時期によらず虚血性心疾患・心不全関連の有害事象の発現に注意する必要がある。

BIG 1-98 試験の中間試験成績にて比較群（タモキシフェン群）に比べ、本剤とタモキシフェンを投与した本剤群は虚血性心疾患や心不全が多く認められていたが、当該調査での副作用は 2 件であり、長期投与における虚血性心疾患・心不全関連の有害事象の増加は認められなかった。また、国内試験では申請時まで虚血性心疾患・心不全関連の副作用として心停止が 1 例、外国試験では 5 例報告されていたが、当該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・心不全関連の有害事象及び副作用の発現例数はそれほど多くなかったが、重篤化する可能性もあるため、十分な注意が必要である。なお、添付文書の副作用の項に『心不全、狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う』旨を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-24 虚血性心疾患・心不全関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例）**

事象名	有害事象発現件数	副作用発現件数
狭心症	3 (0.19) [2]	1 (0.06)
心不全	2 (0.12) [2]	-
動脈硬化症	1 (0.06)	-
急性心筋梗塞	1 (0.06) [1]	-
急性心不全	1 (0.06) [1]	-
うっ血性心不全	1 (0.06) [1]	1 (0.06) [1]
循環虚脱	1 (0.06) [1]	-
上室性頻脈	1 (0.06) [1]	-
頻脈	1 (0.06)	-

母数は安全性集計対象症例数とする

[ ]: 重篤

### 1.7.3 本剤投与後の血栓症・塞栓症関連事象の発現状況

本剤投与後に発現した有害事象のうち、急性心筋梗塞、脳梗塞、脳血栓症及び四肢静脈血栓症を血栓症・梗塞症関連の有害事象として抽出した。

血栓症・梗塞症関連の有害事象及び副作用発現件数を [Table 1-25](#) に示す。

血栓症・梗塞症関連の有害事象が 6 件報告され、主な有害事象としては脳梗塞が 3 件報告された。重篤な副作用は 3 件報告され、脳梗塞、脳血栓症及び四肢静脈血栓症が各 1 件報告された。血栓症・梗塞症関連の有害事象は投与後 100 日以降に発現していたが、本調査で報告された症例数が少ないことから、本剤投与中は時期によらず虚血性心疾患・心不全関連の有害事象の発現に注意する必要がある。

外国試験では、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、当該調査では血栓症・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・梗塞症関連の有害事象及び副作用の発現例数は、それほど多くなかったが、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、添付文書の副作用の項に『肺梗塞症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う』旨を記載しており、医師及び医療関係者に注意喚起している。

**Table 1-25 血栓症・梗塞症関連の有害事象及び副作用発現件数（安全性解析対象症例）**

事象名	有害事象発現件数	副作用発現件数
脳梗塞	3 (0.19) [3]	1 (0.06) [1]
急性心筋梗塞	1 (0.06) [1]	-
脳血栓症	1 (0.06) [1]	1 (0.06) [1]
四肢静脈血栓症	1 (0.06) [1]	1 (0.06) [1]

母数は安全性集計対象症例数とする

[ ]: 重篤

## 1.8 中止・脱落例

中止・脱落理由の一覧を [Table 1-26](#) に示す。

再審査期間満了までの安全性集計対象症例 1,602 例中、1 年以内で中止・脱落した症例は 479 例、1 年から 2 年以内で中止・脱落した症例は 151 例であった。中止・脱落した症例は 38.89% (623/1,602 例) で、主な中止・脱落理由は、原疾患の悪化と有害事象の発現であった。

また、進行・再発乳癌の中止・脱落率が、術後補助療法中止・脱落率に比べて高かった。進行・再発乳癌の中止・脱落理由は、原疾患の悪化が主であり、進行・再発乳癌の低い奏効率からも予想される結果であった。

**Table 1-26 中止・脱落理由一覧（安全性解析対象症例）**

調査票年	1 年目	2 年目	合計
中止脱落理由			
原疾患の悪化	236 例	67 例	300 例
進行乳癌	31	14	44
再発乳癌	177	37	213
術後補助療法	24	14	37
その他	4	2	6
有害事象の発現	94 例	21 例	115 例
進行乳癌	5	1	6
再発乳癌	7	3	10
術後補助療法	80	16	96
その他	2	1	3
死亡	18 例	6 例	23 例
進行乳癌	5	1	6
再発乳癌	11	3	13
術後補助療法	1	1	2
その他	1	1	2
転院	39 例	18 例	57 例
進行乳癌	4	0	4
再発乳癌	13	4	17
術後補助療法	20	14	34
その他	2	0	2
その他	90 例	36 例	124 例
進行乳癌	10	1	11
再発乳癌	25	5	30
術後補助療法	53	29	80
その他	2	1	3
不明・未記載	2 例	3 例	5 例
進行乳癌	0	0	0
再発乳癌	2	1	3

調査票年 中止脱落理由	1年目	2年目	合計
術後補助療法	0	2	2
その他	0	0	0
合計	479 例	151 例	623 例 (中止率)
進行乳癌 (N=111)	55	17	71 (63.96%)
再発乳癌 (N=372)	235	53	286 (76.88%)
術後補助療法 (N=1,095)	178	76	250 (22.83%)
その他 (N=24)	11	5	16 (66.67%)

※重複無

## 2 特定使用成績調査に関するまとめ

中央登録方式にて観察期間2年間の調査を実施し、1,735例の症例を登録し、1,626例の調査票を収集した。そのうち、1,602例を安全性解析対象とし、1,522例を有効性解析対象として、集計解析を行った。

### 2.1 安全性

安全性解析対象症例1,602例中286例(17.85%)に413件の副作用が認められた。承認時までの副作用発現率は42.41%であり、当該調査の副作用発現率よりも高値であった。また、承認時までは主に臨床検査値異常が多く報告されたのに対し、当該調査では関節痛や筋骨格硬直などの筋骨格系の異常が多く報告されたが、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。

特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を合併する患者、肝機能障害を合併する患者)では、特別に注意を必要とする特別な背景は確認されなかった。

### 2.2 有効性

進行・再発乳癌(有効性解析対象症例)416例のうち、CR及びPRを示した症例は、それぞれ22例及び51例であり、奏効率は17.55%であった。また、術後補助療法(有効性集計対象症例)1,088例のうち、再発を認めなかった症例は1,038例であり、奏効率は95.40%であった。

進行・再発乳癌患者に対するCGS20267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CGS20267 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ヵ月非再発率は98.0%、BIG 1-98試験での60ヵ月非再発率は92.4%であり、臨床試験と当該調査では大きな違いは認められなかった。