

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

アロマトーゼ阻害剤  
レトロゾール錠  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

日本標準商品分類番号  
874291

# レトロゾール錠 2.5mg 「ニプロ」

## Letrozole Tablets

承認番号 22700AMX00358  
販売開始 2015年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.4、9.5 参照]

2.2 授乳婦[9.6 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者[症状が悪化するおそれがある。][9.1.1、11.1.5 参照]

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レトロゾール錠 2.5mg「ニプロ」	1錠中 レトロゾール 2.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、トモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

#### 3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形・大きさ		
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
レトロゾール錠 2.5mg「ニプロ」	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	識別コード		
		6.1	3.2	103
NP-165				

### 4. 効能・効果

- 閉経後乳癌
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

### 5. 効能・効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

### 6. 用法・用量

〈閉経後乳癌〉

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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

### 7. 用法・用量に関連する注意

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

7.1 本剤を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本剤を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮すること。

### 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈閉経後乳癌〉

8.2 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。

8.3 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.4 本剤はアロマトーゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前乳癌の患者ではアロマトーゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前乳癌の患者に対し使用しないこと。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.6 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.7、9.1.1、11.1.5 参照]

- ・ 患者の自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)
- ・ 急激な体重増加
- ・ 超音波検査等による卵巣腫大

8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[8.6、9.1.1、11.1.5 参照]

- ・ 卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・ 多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巢過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者

本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[2.4、8.6、8.7、11.1.5 参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎障害患者

重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

### 9.4 生殖能を有する者

(生殖補助医療における調節卵巢刺激、多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発)

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。

[2.1、9.5 参照]

- ・ 本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。
- ・ 多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験(ラット)においては、胎児死亡及び催奇形性(ドーム状頭部及び椎体癒合)並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。[2.1、9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。[2.2 参照]

### 9.8 高齢者

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。

## 10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2A6 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。CYP3A4 及び CYP2A6 活性を阻害する薬剤、又は CYP3A4 及び CYP2A6 によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血

中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6 の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6 を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤は CYP2A6 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4 を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール)等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤は CYP3A4 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4 を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤の AUC が約 40% 低下したとの報告がある <sup>1)</sup> 。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

## 11. 副作用

次の副作用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こと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 血栓症、塞栓症(いずれも頻度不明)

肺塞栓症、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。

#### 11.1.2 心不全、狭心症(いずれも頻度不明)

#### 11.1.3 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

#### 11.1.4 中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明)

#### 11.1.5 卵巢過剰刺激症候群(頻度不明)

本剤を用いた不妊治療により、卵巢腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巢破裂、卵巢茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巢過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巢過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[2.4、8.6、8.7、9.1.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害	—	白血球数減少、リンパ球数減少、好塩基球数増加、単球数減少	血小板増加、白血球分画異常

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振、体重増加	高カルシウム血症、アルブミン・グロブリン比減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、血中クロール増加、食欲亢進、体重減少
精神障害	—	—	易興奮性、うつ病、不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚障害	注意力障害、傾眠、しびれ感、回転性めまい、記憶障害、異常感覚
眼障害	—	—	白内障、眼刺激、霧視
耳及び迷路障害	—	耳鳴	—
心臓障害	—	動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	—	—	喉頭痛、呼吸困難
胃腸障害	—	悪心、嘔吐、消化不良、歯痛、口内炎	上腹部痛、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満、下痢
肝・胆道系障害	AST 増加、ALT 増加、ALP 増加	γ-GTP 増加、LDH 増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害	—	そう痒症、発疹、多汗、湿疹、脱毛症	冷汗、局所性表皮剥脱、皮膚乾燥、蕁麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋痛、関節硬直、背部痛、関節炎	骨痛、骨折、骨粗鬆症
腎及び尿路障害	—	尿蛋白陽性	頻尿、尿路感染、BUN 増加
生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、膣出血、膣分泌物	膣乾燥
全身障害	—	疲労、けん怠感、口渇、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

閉経後健康女性(12 例)にレトロゾール 2.5mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.5 ± 0.6	43.2 ± 16.1	2,066 ± 1,147	68.6 ± 36.7

平均値 ± 標準偏差

#### 16.1.2 反復投与

閉経後健康女性(10 例)に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回、反復投与したときの血漿中薬物濃度は、投与回数が増えるにしたがって徐々に上昇し、投与 4 週間ではほぼ一定値に近づいた。初回投与に対する 4 週後投与の AUC<sub>0-24</sub> 比(累積係数)は 7.2 であった<sup>3)</sup>。

また、閉経後乳癌女性患者(31 例)にレトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度は、投与 4 週目以降ほぼ一定値で推移し、定常状態であると考えられた<sup>4)</sup>。

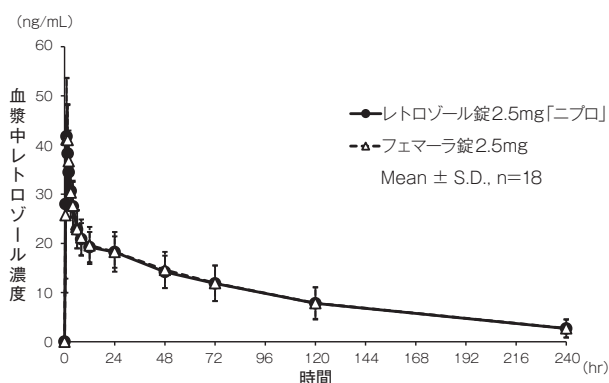
#### 16.1.3 生物学的同等性試験

レトロゾール錠 2.5mg「ニプロ」とフェマーラ錠 2.5mg のそれぞれ 1 錠(レトロゾールとして 2.5mg)を、クロスオーバー法により閉経後の健康成人女子に絶食時に単回経口投与して血漿中レトロゾール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>0→240hr</sub>、Cmax)について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→240hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
レトロゾール錠 2.5mg「ニプロ」	2326.8604 ± 658.3603	46.196 ± 9.393	1.44 ± 1.08	75.32 ± 26.78
フェマーラ錠 2.5mg	2350.0476 ± 679.2447	45.247 ± 8.530	1.19 ± 0.35	76.55 ± 29.02

(Mean ± S.D., n=18)



血漿中レトロゾール濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 16.2 吸収

閉経後健康女性(12 例)にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは約 100%であった<sup>6)</sup>(外国人のデータ)。

### 16.3 分布

ヒトにおけるレトロゾールの血清蛋白結合率は約 60% であり(*in vitro*)、主な結合蛋白はアルブミンである<sup>7)</sup>。

### 16.4 代謝

レトロゾールは薬理的に不活性のカルピノール体に代謝された後に、グルクロン酸抱合体として主に腎臓から排泄される<sup>8)、9)</sup>。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、レトロゾールは薬物代謝酵素 CYP3A4、CYP2A6 によって代謝されることが示唆されている。また、各 CYP 分子種に対するレトロゾールの阻害効果を検討し

た結果、CYP2A6 及び CYP2C19 に対する Ki 値はそれぞれ 0.12  $\mu$ mol/L 及び 8.5  $\mu$ mol/L であった<sup>10), 11)</sup>。

## 16.5 排泄

閉経後健康女性(6例)に<sup>14</sup>C]レトロゾール 2.5mg を単回経口投与したとき、投与後 336 時間までに投与量の 88.2%が尿中に、3.8%が糞中に排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、約 6%が未変化体、約 75%がカルピノール体の  $\beta$ -D-グルクロン酸抱合体であった<sup>8)</sup>(外国人のデータ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害者(閉経後女性(7例)、Child-Pugh 分類でグレード A 及び B)にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの AUC は、健康者(4例)と比較していずれも有意な増加はみられなかった。一方、重度の肝機能障害者(同(8例)グレード C)での AUC は、健康者(8例)と比較して約 2 倍であった<sup>12), 13)</sup>(外国人のデータ)。<sup>[9.3.1 参照]</sup>

### 16.6.2 CYP2A6 遺伝多型

閉経後乳癌患者にレトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、薬物代謝酵素 CYP2A6 の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型(CYP2A6\*4, CYP2A6\*7, CYP2A6\*9, CYP2A6\*10)同士の組み合わせを有する群(SM 群)、野生型遺伝子である CYP2A6\*1A あるいは CYP2A6\*1B を有する群(EM 群)ともに、血漿中トラフ濃度は投与開始 4~8 週で定常状態に達したものの、平均血漿中トラフ濃度は EM 群に比較して SM 群で約 2 倍高かった<sup>14)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (閉経後乳癌)

#### 17.1.1 国内第 II 相試験

抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌(進行・再発)患者 31 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は 29.0%(9/31 例)で、奏効例に 24 週間以上不変が継続した例を加えた割合は 54.8%(17/31 例)であった。(2004 年 7 月までの集計; 投与期間の中央値: 240 日、最長: 1120 日)

副作用発現頻度は、67.7%(21/31 例)であった。主な副作用は、ほてり 25.8%(8/31 例)、血中コレステロール増加 22.6%(7/31 例)、ALT 増加 16.1%(5/31 例)、関節痛、頭痛、AST 増加各 12.9%(4/31 例)であった<sup>4)</sup>。

#### 17.1.2 国内後期第 II 相試験(第 2 次治療)

抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌(進行・再発)患者 57 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は 21.1%(12/57 例)であった。(2005 年 4 月までの集計; 観察期間の中央値: 168 日、最長: 364 日)

副作用発現頻度は、57.9%(33/57 例)であった。主な副作用は、ほてり 15.8%(9/57 例)、血中コレステロール増加 10.5%(6/57 例)であった<sup>15)</sup>。

#### 17.1.3 海外第 III 相試験(タモキシフェンとの比較試験: 第 1 次治療)

閉経後の進行性乳癌患者 907 例を対象に、レトロゾール群(1 日 1 回 2.5mg 投与)又はタモキシフェン群(1 日 1 回 20mg 投与)に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である病状が悪化するまでの期間(Time to progression: TTP)の中央値はレトロゾール群で 9.4 ヶ月、タモキシフェン群で 6.0 ヶ月であった。TTP のハザード比は 0.72(95%信頼区間: 0.62~0.83,  $p < 0.0001$ )であり、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約 30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率はレトロゾール群で 32%(145/453 例)、タモキシフェン群

で 21%(95/454 例)であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して 1.78 倍(95%信頼区間: 1.32~2.40,  $p = 0.0002$ )でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第 1 次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし 6 ヶ月毎に生存率を検討したところ、24 ヶ月までの生存率ではレトロゾール群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった( $p = 0.0010 \sim 0.0246$ )<sup>16)</sup>。

レトロゾール投与群の副作用発現頻度は、40.9%(186/455 例)であった。主な副作用は、ほてり 16.7%(76/455 例)、嘔気 6.6%(30/455 例)、脱毛症 5.5%(25/455 例)、疲労 2.6%(12/455 例)、便秘 2.4%(11/455 例)、嘔吐 2.2%(10/455 例)、頭痛 2.2%(10/455 例)、多汗 2.0%(9/455 例)であった<sup>17)</sup>。

#### 17.1.4 海外第 III 相試験(タモキシフェンとの比較試験: 術後補助療法(初期治療))

ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として、レトロゾール群(1 日 1 回 2.5mg 投与)又はタモキシフェン群(1 日 1 回 20mg 投与)に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した(観察期間の中央値; 25.8 ヶ月)。主要評価項目である無病生存率(Disease Free Survival: DFS)に関してレトロゾール群は 4,003 例中 351 例が再発したのに対して、タモキシフェン群では 4,007 例中 428 例が再発し、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に 19%低下させ(ハザード比 0.81, 95%信頼区間: 0.70~0.93,  $p = 0.003$ )、5 年時点での DFS はレトロゾール群で 84.0%、タモキシフェン群で 81.4%であった(絶対差 2.6%)。また、乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例において、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に 29%低下させ(ハザード比 0.71, 95%信頼区間: 0.59~0.85,  $p < 0.001$ )、5 年時点でのリンパ節転移陽性例における DFS はレトロゾール群で 77.9%、タモキシフェン群で 71.4%であった(絶対差 6.5%)。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの(ハザード比 0.86, 95%信頼区間: 0.70~1.06,  $p = 0.15$ )、遠隔転移の発生のリスクを相対的に 27%低下させた(ハザード比 0.73, 95%信頼区間: 0.60~0.88,  $p = 0.001$ )<sup>18), 19)</sup>。

#### 17.1.5 海外第 III 相試験(プラセボとの比較試験: 術後補助療法(逐次治療))

乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者 5,170 例を対象に、レトロゾール群(1 日 1 回 2.5mg 投与)又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した(観察期間の中央値; 30 ヶ月、範囲; 1.5~61.4 ヶ月)。主要評価項目である DFS に関して、レトロゾール群は 2,583 例中 92 例が再発したのに対して、プラセボ群では 2,587 例中 155 例が再発し、レトロゾール群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に 42%低下させ(ハザード比 0.58, 95%信頼区間: 0.45~0.76,  $p < 0.001$ )、4 年時点での DFS はレトロゾール群で 94.4%、プラセボ群で 89.8%であった(絶対差 4.6%)。また、副次的評価項目である全生存率については、レトロゾール群は 2,583 例中 51 例が死亡したのに対して、プラセボ群では 2,587 例中 62 例が死亡し、両群間に統計学的有意差は認められず(ハザード比 0.82, 95%信頼区間: 0.57~1.19,  $p = 0.3$ )、4 年時点での全生存率はレトロゾール群で 95.4%、プラセボ群で 95.0%であった(絶対差 0.4%)。しかしながら、腋窩リンパ節転移陽性例においてレトロゾール群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に 39%低下させた(ハザード比 0.61, 95%信頼区間: 0.38~0.98,  $p = 0.04$ )。更に、遠隔転移発生のリスクを相対的に 40%低下させ(ハザード比 0.60, 95%信頼区間: 0.43~0.84,  $p = 0.002$ )、4 年時点での無遠隔転移生存率は、レトロゾール群で 96.6%、プラセボ群で 93.7%であった(絶対差 2.9%)<sup>20), 21)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レトロゾールはアロマターゼの活性を競合的に阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制する。閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH(卵巣刺激ホルモン)分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される<sup>22)</sup>。

### 18.2 アロマターゼ阻害作用

18.2.1 レトロゾールは、ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマターゼの活性を、競合的に阻害した(Ki値=2.1nM)(*in vitro*)。また、幼若ラットにおけるアンドロステジオン誘発の子宮肥大は、卵巣アロマターゼを介して産生されるエストロゲンに依存するが、レトロゾールは0.3μg/kg/日以上での用量でこの子宮肥大を抑制した<sup>23)</sup>。

18.2.2 閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを反復投与したとき、アロマターゼ活性は定量下限値(99.1%)まで阻害された<sup>24)</sup>。

### 18.3 血漿中エストロゲン濃度抑制作用

閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを連日経口投与することにより、血漿中エストロジオール濃度は投与前値(幾何平均3.52pg/mL)に対し、投与4週時点で定量下限値(1.21pg/mL)付近まで、血漿中エストロン濃度も投与前値(幾何平均13.20pg/mL)に対し、投与4週時点で定量下限値(9.90pg/mL)まで低下し、投与期間中いずれもその効果は持続した<sup>4)、15)</sup>。

### 18.4 抗腫瘍効果

ラットのNMU(N-ニトロソ-N-メチルウレア)誘発乳腺腫瘍及びDMBA(7,12-ジメチルベンツアントラセン)誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは0.01mg/kg/日以上での連続経口投与(42日間)により、投与開始2週間後から、投与終了の2週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、0.003mg/kg/日以上での経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した(投与終了時)<sup>25)</sup>。

### 18.5 その他

18.5.1 ハムスター卵巣切片(*in vitro*)を用いた試験において、レトロゾールはLH刺激によるエストロジオール産生を抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった。また、ラット副腎切片(*in vitro*)においてレトロゾールは、ACTH刺激によるアルドステロン及びコルチコステロン産生に対して顕著な作用を示さなかった<sup>26)</sup>。

18.5.2 レトロゾール1.0mg/kgの14日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巣摘出ラットの水準まで減少した<sup>23)</sup>。また、レトロゾールは、ACTH刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン濃度及びアルドステロン濃度に対し影響を及ぼさなかった<sup>26)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

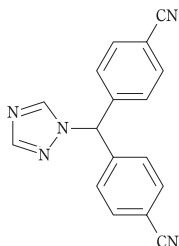
一般名：レトロゾール(Letrozole)

化学名：4,4'-[(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methylene]dibenzonitrile

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>

分子量：285.30

構造式：



性状：・白色から淡黄色の結晶性の粉末である。

・酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 22. 包装

30錠[10錠(PTP)×3]

100錠[10錠(PTP)×10]

## 23. 主要文献

- 1) Dowsett, M. et al. : Clin. Cancer Res. 1999; 5(9):2338-2343 (L20210602)
- 2) 閉経後健康女性を対象とした単回及び14日間反復投与試験(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)1)、へ.3.(2)2)) (L20210603)
- 3) 閉経後健康女性を対象とした28日間反復投与試験(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)2)、へ.3.(2)3)) (L20210604)
- 4) 一般臨床試験(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)3)、へ.3.(2)8)) (L20210605)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験
- 6) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1997; 18(9): 779-789 (L20210606)
- 7) *In vitro*における[<sup>14</sup>C]レトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(2)4)) (L20210607)
- 8) [<sup>14</sup>C]レトロゾール単回経口投与時の薬物動態(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(1)) (L20210610)
- 9) 代謝物の作用(フェマール錠：2006年1月23日承認、審査報告書) (L20230995)
- 10) レトロゾール代謝に関与するヒトチトクロームP450分子種の同定(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(3)4)) (L20210608)
- 11) レトロゾールの各CYP分子種に対する阻害活性(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(3)5)) (L20210609)
- 12) 肝機能低下の程度の異なる閉経後女性に単回経口投与したときの薬物動態の検討(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)) (L20210611)
- 13) 重度肝機能障害(肝硬変)患者を対象とした単回投与試験(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)) (L20210611)
- 14) CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(3)) (L20210612)
- 15) 後期第II相試験：第2次治療(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)4)) (L20210613)
- 16) Mouridsen, H. et al. : J. Clin. Oncol. 2003;21(11):2101-2109 (L20210614)
- 17) 海外第III相試験(タモキシフェンとの比較試験：第1次治療)(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(8)6)) (L20230993)
- 18) The Breast International Group(BIG)1-98 Collaborative Group : New Engl. J. Med. 2005;353(26):2747-2757 (L20210615)
- 19) 海外第III相試験：術後補助療法(初期治療)(フェマール錠：2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(8)8)) (L20230994)
- 20) Goss, P.E. et al. : New Engl. J. Med. 2003;349(19):1793-1802 (L20210616)

- 21) Goss, P.E. et al. : J.Natl.Cancer Instit.2005;97(17):  
1262-1271 (L20210617)
- 22) Kar S. : J. Hum. Reprod. Sci. 2013; 6(2):93-98  
(L20210618)
- 23) アロマターゼ活性阻害作用(フェマール錠 : 2006 年  
1 月 23 日承認、審査報告書) (L20230995)
- 24) Geisler, J. et al. : J. Clin. Oncol. 2002; 20(3):751-757  
(L20210620)
- 25) *in vivo* における抗腫瘍効果(フェマール錠 : 2006  
年 1 月 23 日承認、審査報告書) (L20230995)
- 26) ステロイド産生に対する作用(フェマール錠 : 2006  
年 1 月 23 日承認、審査報告書) (L20230995)

**24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ニプロ株式会社 医薬品情報室  
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号  
TEL 0120-226-898  
FAX 050-3535-8939

**26. 製造販売業者等**

**26.1 製造販売元**



**NIPRO**

ニプロ株式会社  
大阪府摂津市千里丘新町3番26号