

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

アロマターゼ阻害剤／閉経後乳癌治療剤

劇薬、処方せん医薬品

フェマール<sup>®</sup>錠  
2.5mg

*Femara*<sup>®</sup>

レトロゾール錠

剤形	錠剤
規格・含量	フェマール <sup>®</sup> 錠 2.5mg:1錠中レトロゾールとして 2.5mg
一般名	和名：レトロゾール 洋名：Letrozole
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸入承認年月日：2006年1月23日 薬価基準収載年月日：2006年4月28日 発売年月日：2006年5月11日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号	

®：登録商標

本 IF は 2010 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

## 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造 販売後臨床試験	10
I-1 開発の経緯	1	2)承認条件として実施予定の内容又は実施 した試験の概要	10
I-2 製品の特徴及び有用性	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
II-1 販売名	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
(1)和名	3	VI-2 薬理作用	11
(2)洋名	3	(1)作用部位・作用機序	11
(3)名称の由来	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	15
II-2 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	17
(1)和名(命名法)	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	17
(2)洋名(命名法)	3	(1)治療上有効な血中濃度	17
II-3 構造式又は示性式	3	(2)最高血中濃度到達時間	17
II-4 分子式及び分子量	3	(3)通常用量での血中濃度	17
II-5 化学名(命名法)	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	22
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	22
II-7 CAS登録番号	3	(1)吸収速度定数	22
III. 有効成分に関する項目	4	(2)バイオアベイラビリティ	23
III-1 有効成分の規制区分	4	(3)消失速度定数	23
III-2 物理化学的性質	4	(4)クリアランス	23
(1)外観・性状	4	(5)分布容積	23
(2)溶解性	4	(6)血漿蛋白結合率	24
(3)吸湿性	4	VII-3 吸収	24
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1)吸収部位	24
(5)酸塩基解離定数	4	(2)吸収率	24
(6)分配係数	4	(3)腸肝循環	24
(7)その他の主な示性値	4	VII-4 分布	25
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)血液-脳関門通過性	25
III-4 有効成分の確認試験法	4	(2)胎児への移行性	25
III-5 有効成分の定量法	4	(3)乳汁中への移行性	25
IV. 製剤に関する項目	5	(4)髄液への移行性	25
IV-1 剤形	5	(5)その他の組織への移行性	25
(1)剤形の区別及び性状	5	VII-5 代謝	27
(2)製剤の物性	5	(1)代謝部位及び代謝経路	27
(3)識別コード	5	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	27
IV-2 製剤の組成	5	(3)初回通過効果の有無及びその割合	27
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(4)代謝物の活性の有無及び比率	28
(2)添加物	5	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	28
IV-3 製剤の各種条件下における安定性	5	VII-6 排泄	28
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	5	(1)排泄部位	28
IV-5 溶出試験	6	(2)排泄率	28
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(3)排泄速度	28
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	6	VII-7 透析等による除去率	28
IV-8 容器の材質	6	(1)腹膜透析	28
IV-9 その他	6	(2)血液透析	28
V. 治療に関する項目	7	(3)直接血液灌流	28
V-1 効能又は効果	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	29
V-2 用法及び用量	7	VIII-1 警告内容とその理由	29
V-3 臨床成績	7	VIII-2 禁忌内容(原則禁忌を含む)とその理由	29
(1)臨床効果	7	VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理 由	29
(2)臨床薬理試験: 忍容性試験	7	VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理 由	29
(3)探索的試験: 用量反応探索試験	8		
(4)検証的試験	9		
(5)治療的使用	10		

VIII-5	慎重投与内容とその理由	30	X.	取扱い上の注意等に関する項目	38
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30	X-1	有効期間又は使用期限	38
VIII-7	相互作用	31	X-2	貯法・保存条件	38
	(1)併用禁忌とその理由	31	X-3	薬剤取扱い上の注意点	38
	(2)併用注意とその理由	31	X-4	承認条件	38
VIII-8	副作用	32	X-5	包装	38
	(1)副作用の概要	32	X-6	同一成分・同効薬	38
	1)重大な副作用と初期症状	32	X-7	国際誕生年月日	38
	2)その他の副作用	33	X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	38
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽	33	X-9	薬価基準収載年月日	38
	(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	33	X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	38
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	33	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
VIII-9	高齢者への投与	34	X-12	再審査期間	38
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34	X-13	長期投与の可否	38
VIII-11	小児等への投与	34	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	38
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	34	X-15	保険給付上の注意	38
VIII-13	過量投与	34	XI.	文献	39
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	34	XI-1	引用文献	39
VIII-15	その他の注意	34	XI-2	その他の参考文献	39
VIII-16	その他	34	XII.	参考資料	40
IX.	非臨床試験に関する項目	35	XII-1	主な外国での発売状況	40
IX-1	一般薬理	35	XIII.	備考	41
IX-2	毒性	36	XIII-1	その他の関連資料	41
	(1)単回投与毒性試験	36	<別紙>		
	(2)反復投与毒性試験	37	国内臨床試験におけるグレード別副作用、臨床検査値異常発現状況一覽	42	
	(3)生殖発生毒性試験	37	国内臨床試験における用量別副作用、臨床検査値異常発現状況一覽	44	
	(4)その他の特殊毒性	37			

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

閉経後乳癌のホルモン療法としては、従来エストロゲン受容体を阻害する抗エストロゲン剤の他に、エストロゲン合成経路における律速酵素であるアロマターゼを選択的に阻害するアロマターゼ阻害剤によって血漿中及び腫瘍内エストロゲン濃度を抑制し、腫瘍を退縮させることが知られていた。スイス・ノバルティス ファーマ社（旧チバガイギー社）では、アロマターゼ阻害剤に関する研究の中から、塩酸フェドロゾール（販売名：アフエマ®）を開発し、本邦において1995年から閉経後乳癌治療剤として販売してきた。

ノバルティス ファーマ社は、その後もアロマターゼ阻害剤に関する研究開発を進め、塩酸フェドロゾールよりも特異的かつ強力にアロマターゼ活性を阻害する新規化合物として、レトロゾール（フェマール®）を見出した。

### <海外における開発の経緯>

- |       |   |
|-------|---|
| 1989年 | スイス・ノバルティス ファーマ社がレトロゾールの臨床試験を開始   |
| 1996年 | 「閉経後乳癌に対する第2次治療薬」としてフランスで初めて承認取得（以後世界約100カ国にて承認）  |
| 2001年 | 「閉経後乳癌に対する第1次治療薬」として米国で初めて追加適応取得（以後世界約90カ国にて承認）<br>「閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法薬」として英国で初めて追加適応取得（以後世界約40カ国にて承認） |
| 2004年 | 「閉経後乳癌術後療法（エクステンディド アジュバント）薬」としてスイスで初めて追加適応取得（以後世界約70カ国にて承認）  |
| 2005年 | 「閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術後補助療法（イニシャルアジュバント）薬」として英国、米国で追加適応取得（以後世界約20カ国にて承認）                              |

本邦においては、1992年5月より臨床試験を開始し、本剤1mgの1日1回投与にて臨床的有用性が確認され、2000年7月に効能・効果を閉経後乳癌、用法・用量を1日1回1mgの経口投与として承認申請を行った<sup>注)</sup>。しかしその後、海外で実施された標準的乳癌ホルモン療法剤を対照とした大規模臨床試験において、本剤2.5mg投与の優れた成績が報告されたことから、これらを踏まえ、本邦においても世界的な標準用量である2.5mg投与の検討を行った。その結果、本剤2.5mgは日本人において有効性・安全性が評価され、また海外データと有効性・安全性の類似性が確認され、本邦における本剤の効能・効果を閉経後乳癌、用法・用量を1日1回2.5mgとして設定し、2006年1月に輸入承認を取得した。

注) 本邦における承認用法・用量は「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」である。

### <本邦における開発の経緯>

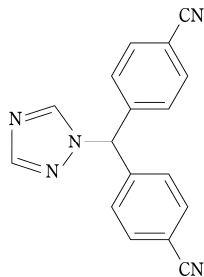
- |       |   |
|-------|---|
| 1992年 | 臨床試験開始  |
| 2001年 | 1日用量2.5mgでの追加検討開始                             |
| 2006年 | 承認（効能・効果：閉経後乳癌、用法・用量：レトロゾールとして2.5mgを1日1回経口投与） |

I -2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 強力かつ選択的なアロマターゼ阻害作用を有する (*in vitro*) 。
- 2) 国内における閉経後進行・再発乳癌患者に対する第2次治療において、優れた腫瘍縮小効果が認められた。
- 3) 閉経後進行・再発乳癌に対する大規模臨床試験(第1次治療)において、良好な病勢進行までの期間 (Time to Progression:TTP)、奏効率、2年生存率を示した。(参考:海外データ)
- 4) 閉経後乳癌を対象とした術後補助療法に関する大規模臨床試験において、再発リスク及び遠隔転移のリスクを低下させ、5年時点で良好な無病生存率 (Disease Free Survival : DFS) を示した。(参考:海外データ)
- 5) タモキシフェンによる標準的な術後補助療法を完了した閉経後乳癌に対するプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボと比べ有意に再発リスクを低下させた。(参考:海外データ)
- 6) 承認時における副作用発現率は41.0%(119例/290例中)であった。国内臨床試験における安全性評価対象症例290例中119例(41.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。そのうち臨床症状が25.9%(75例)、臨床検査値異常が25.2%(73例)であった。主な臨床症状は、ほてり6.6%(19件)、頭痛3.1%(9件)、関節痛2.8%(8件)、悪心2.4%(7件)、発疹2.1%(6件)、そう痒症2.1%(6件)、浮動性めまい1.7%(5件)等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加8.7%(23件/265例中)、ALT (GPT) 増加7.9%(22件/278例中)、ALP増加7.3%(20件/275例中)、 $\gamma$ -GTP増加6.6%(17件/258例中)、AST (GOT) 増加6.4%(18件/280例中)等であった。(承認時までの集計)

なお、重大な副作用(いずれも頻度不明)として、血栓症、塞栓症、心不全、狭心症、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	フェマーラ®
(2) 洋名	Femara®
(3) 名称の由来	FE : <u>f</u> emale MA : <u>m</u> ammary tumor RA : 語調を整える語尾
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	レトロゾール (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Letrozole (JAN、r-INN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式 : C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> 分子量 : 285.30
II-5. 化学名 (命名法)	4,4'-[(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-yl)methylene]-dibenzonitrile (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	開発コード : CGS20267、FEM345
II-7. CAS登録番号	112809-51-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### Ⅲ-2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：186℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：-0.2

##### (6) 分配係数

34.36 (1-オクタノール/水)

##### (7) その他の主な示性値

吸光度：E<sub>1%</sub><sup>1cm</sup> (240nm)：1140～1190

#### Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25℃	36 ヶ月	ポリエチレン袋 スチール缶包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋 スチール缶包装	変化なし
苛酷試験	温度 60℃	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度 75%RH 25℃ 90%RH	3 ヶ月	無包装 (シャーレ開放)	変化なし
				変化なし
光 白色蛍光灯 1000Lux	120 万 Lux・hr	無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化なし	

試験項目：性状、確認試験、溶状、乾燥減量、水分、類縁物質及び定量等

#### Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸収スペクトル
- (2) 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法)




#### Ⅲ-5. 有効成分の定量法

電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸による非水滴定)

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

成分・含量	1錠中レトロゾールとして 2.5mg		
性状	帯赤黄色のフィルムコート錠		
外形			
大きさ (約)	直径：6.2mm、厚さ：3.2mm、質量：0.10g		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤：CG FV

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分)の含量

1錠中にレトロゾールとして 2.5mg を含有

#### (2) 添加物

乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、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、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

### IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	36 ヶ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験		40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	50℃	6 ヶ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
	湿度	25℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
	光	キセノン ランプ	660～ 720 万 Lux・hr	PTP	変化なし

試験項目：性状、硬度、溶出試験、類縁物質及び定量等

### IV-4. 混入する可能性のある夾雑物

4,4'-[(1*H*-1,3,4-Triazol-1-yl)methylene]-dibenzonitrile  
4,4',4''-methylidenetrisbenzonitrile

IV-5. 溶出試験	<p>方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）</p> <p>条件：液量 900mL</p> <p>回転数 50 rpm</p> <p>試験液 水</p>
IV-6. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>薄層クロマトグラフィー</p> <p>展開溶媒：酢酸エチル／メタノール混液（9：1）</p> <p>薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル</p> <p>検出：紫外線（254nm）を照射する。</p>
IV-7. 製剤中の有効成分の定量法	<p>液体クロマトグラフィー</p> <p>充填剤：5<math>\mu</math>mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル</p> <p>移動相：水／アセトニトリル混液（13：12）</p> <p>検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）</p>
IV-8. 容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
IV-9. その他	

## V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

V-2. 用法及び用量

V-3. 臨床成績

### (1) 臨床効果

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。

#### 1) 一般臨床試験<sup>1)</sup>

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）患者を対象とした一般臨床試験において、「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、本剤1日1回2.5mg投与の奏効率は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、試験継続中)

社内資料：一般臨床試験 [FEMU00001]

#### 2) 後期第Ⅱ相試験：第2次治療<sup>2)</sup>

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）患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、「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、本剤1日1回2.5mg投与の奏効率は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、試験継続中)

社内資料：後期第Ⅱ相試験：第2次治療 [FEMU00002]

### (2) 臨床薬理試験 ： 忍容性試験

1) 閉経後健康女性12名に対し、本剤2.5mgを単回及び14日間反復経口投与した。エストロン（E<sub>1</sub>）、硫酸エストロン（E<sub>1</sub>S）、及びエストラジオール（E<sub>2</sub>）の血漿中濃度は本剤投与後直ちに低下し、反復経口投与時にはこれらの低下が持続することが示された。

また、本剤単回及び反復経口投与による、その他の内分泌学的検査値（テストステロン、アンドロステジオン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、アルドステロン、コルチゾール）への影響は認められなかった。本剤との因果関係の否定できない有害事象、臨床検査値異常も認められず、忍容性は良好であった<sup>3)</sup>。

#### 血漿中E<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>及びE<sub>1</sub>S濃度の経時的推移

時点		n	E <sub>2</sub> (pg/mL)	E <sub>1</sub> (pg/mL)	E <sub>1</sub> S (pg/mL)
単回投与	投与開始前	13	2.37 (2.48±0.75)	11.06 (11.35±3.17)	99.13 (106.56±45.86)
	第2日目	13	1.55 (1.63±0.57)	9.90 (9.90±0.00)	68.77 (69.61±12.48)
	第4日目	12	1.51 (1.56±0.45)	9.90 (9.90±0.00)	63.90 (63.90±0.00)
	第8日目	12	1.32 (1.34±0.25)	9.90 (9.90±0.00)	63.90 (63.90±0.00)
	第15日目	12	1.38 (1.41±0.32)	9.90 (9.90±0.00)	66.55 (67.24±11.58)
反復投与	投与開始前	12	1.80 (1.98±0.96)	10.24 (10.28±0.92)	88.34 (100.78±67.56)
	第2日目	12	1.32 (1.37±0.47)	9.90 (9.90±0.00)	68.53 (69.90±17.13)
	第7日目	12	1.66 (2.51±3.83)	9.90 (9.90±0.00)	63.90 (63.90±0.00)
	第15日目	12	1.89 (10.43±30.37) <sup>1)</sup>	10.29 (10.38±1.67)	73.06 (85.16±73.64)
	第21日目	12	1.92 (20.73±67.48)	11.10 (12.33±8.43)	79.72 (134.24±243.67)
	第28日目	12	2.42 (12.43±32.52)	10.32 (10.43±1.85)	73.54 (87.33±81.15)
	第35日目	12	1.72 (3.20±6.22)	9.90 (9.90±0.00)	69.96 (72.86±27.56)
	第43日目	12	1.86 (2.70±3.92)	9.90 (9.90±0.01)	74.73 (80.25±40.80)

幾何平均値（平均値±標準偏差）、1) n=11

定量下限値：E<sub>2</sub> (1.21 pg/mL)、E<sub>1</sub> (9.90 pg/mL)、E<sub>1</sub>S (63.9 pg/mL)

社内資料：閉経後健康女性を中心とした単回及び14日間反復投与試験 [FEMU00003]

2) 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例を対象とし、本剤2.5mgを1日1回反復経口投与した。本剤の薬物代謝酵素の一つである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）は、野生型遺伝子であるCYP2A6\*1AあるいはCYP2A6\*1Bを有する群（EM群）と比較して、副作用の発現において特徴的な差異は認められず、また、程度についても差異は認められなかった。このことから、CYP2A6の欠損及び活性低下型変異は本剤の安全性プロファイルに影響しないことが示唆された<sup>4)</sup>。

CYP2A6 の遺伝子型別副作用発現率

	対象例	副作用発現	
		例数	(%)
対象全例	31	21	(67.7)
SM 群	6	4	(66.7)
EM 群	14	9	(64.3)
未検査群	11	8	(72.7)

CYP2A6 の遺伝子型別程度別副作用発現率

	対象例数	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
SM 群	6	4	66.7	0	0	0	0	0	0
EM 群	14	9	64.3	4	28.6	0	0	0	0
未検査群	11	7	63.6	2	18.2	1	9.1	0	0

社内資料：CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響 [FEMU00011]

(3) 探索的試験  
：用量反応探索試験

①抗エストロゲン既治療の閉経後進行・再発乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験：AR/BC2（参考：海外データ）<sup>5)</sup>

抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者に対する第2次治療として、本剤0.5mg（n=188）又は、2.5mg（n=174）を1日1回投与した。その結果、奏効率、病勢進行までの期間（Time to Progression：TTP）ともに2.5mg群が有意に優れていた。副作用発現率は2.5mg群と0.5mg群との間で差はみられず、また重篤な副作用の発現率は2.5mg群0.6%、0.5mg群1.6%と大きな差はみられなかった。

本剤2.5mg群及び0.5mg群の比較

	2.5mg 群	0.5mg 群	p 値
奏効率	24.1% (42/174)	12.2% (23/188)	0.001 <sup>a)</sup>
TTP（中央値）	169 日	104 日	p<0.02 <sup>b)</sup>
有害事象発現率	85.1% (148/174)	78.2% (147/188)	—

a) Logistic 回帰分析 b) Cox の proportional 回帰分析

Dombernowsky P et al : J Clin Oncol 16(2), 453-461,1998 [FEMM00088]

②抗エストロゲン既治療の閉経後進行・再発乳癌患者を対象としたオープン試験：AR/BC3 試験（参考：海外データ）<sup>6)</sup>

抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者に対する第 2 次治療として、本剤 0.5mg (n=192) 又は、2.5mg (n=185) を 1 日 1 回投与した。奏効率、病勢進行までの期間 (Time to Progression : TTP) については、両群に有意な差はみられなかったが、生存期間 (中央値) の予後因子により調整した死亡リスクは、2.5mg 群が 0.5mg 群に比べ有意に低かった (ハザード比 0.74、p=0.04)。また、副作用では両用量間に差は認められなかった。

本剤 2.5mg 群及び 0.5mg 群の比較

	2.5mg 群	0.5mg 群	p 値
奏効率	19.5% (36/185)	16.7% (32/192)	0.6254 <sup>a)</sup>
TTP (中央値)	3.4 カ月	3.3 カ月	0.3 <sup>b)</sup>
副作用発現率	33.0% (61/185)	28.6% (55/192)	—

a)Logistic 回帰分析 b)Cox の proportional 回帰分析

Gershanovich M et al : Ann Oncol 9(6), 639-645, 1998 [FEMM00101]

以上より、本剤 1 日 1 回 2.5mg 投与は、1 日 1 回 0.5mg 投与に比べ有効性に優れ安全性はほぼ同様であった。したがって、1 日 1 回 2.5mg を臨床推奨用量とした。

注) 本邦における承認用法・用量は「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」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

「V-3. 臨床成績 (3)探索的試験：用量反応探索試験」参照。

2) 比較試験

①タモキシフェンとの二重盲検比較試験：第 1 次治療 (参考：海外データ)<sup>7)</sup> 閉経後進行・再発乳癌患者 907 例を対象として、本剤 2.5mg/day 投与群 (n=453) 及びタモキシフェン 20mg/day 投与群 (n=454) に無作為に割り付け、二重盲検比較試験を行った。

主要評価項目である病勢進行までの期間 (Time to Progression : TTP) の中央値は、本剤投与群 9.4 カ月、タモキシフェン群 6.0 カ月であり、本剤投与群は病状が悪化するリスクを約 30%減少させ、両群間には有意差がみられた (p<0.0001)。奏効率 (CR+PR) は、本剤投与群 32% (145/453 例)、タモキシフェン群 21% (95/454 例) であり、本剤投与群の腫瘍縮小効果が有意に優れていた (p=0.0002)。クリニカルベネフィット率 (CR+PR+24 週以上の NC) は本剤投与群 50%、タモキシフェン群 38%で本剤投与群が有意に優れていた (p=0.0004)。投与開始後 2 年までの生存率は、本剤投与群 62%、タモキシフェン群 57%であり、本剤投与群は有意に生存率が高かった (p=0.0010~0.0246)。

Mouridsen H et al : J Clin Oncol 21(11), 2101-2109, 2003 [FEMM00521]

②タモキシフェンとの二重盲検比較試験：術前ホルモン療法（参考：海外データ）<sup>8)</sup>

乳房温存術施行不能な閉経後原発性乳癌患者 337 例を対象として、本剤 2.5mg/day 投与群 (n=162) 及びタモキシフェン 20mg/day 投与群 (n=175) に無作為に割り付け、4 ヶ月間投与した。奏効率は、触診、超音波診断及びマンモグラフィのいずれにおいても、本剤投与群が有意に優れていた。乳房温存術施行率は、本剤投与群 45% (69/154 例)、タモキシフェン群 35% (59/170 例) であり、本剤投与群で有意に温存術施行率が高かった (p=0.022)。安全性は両群で差はみられず、本剤の術前ホルモン療法における有用性が示された。

奏効率

評価方法	本剤	タモキシフェン	p 値
触診	55% (85/154 例)	36% (61/170 例)	<0.001
超音波診断	35% (54/154 例)	25% (43/170 例)	0.042
マンモグラフィ	34% (53/154 例)	16% (28/170 例)	<0.001

Eiermann W et al : Ann Oncol12 (11), 1527-1532, 2001 [FEMM00271]

③タモキシフェンによる術後補助療法後における第Ⅲ相二重盲検比較試験（参考：海外データ）<sup>9,10)</sup>

タモキシフェンによる標準的術後補助療法を完了した閉経後乳癌患者を対象として、本剤 2.5mg/day 投与群 (n=2,583)、プラセボ投与群 (n=2,587) に無作為に割り付けた。

有効性の主要評価項目である無病生存率 (Disease Free Survival : DFS) において、本剤はプラセボと比較し再発のリスクを 42%減少させた (p<0.001)。また、本剤はプラセボと比較して、遠隔部位における再発率を 40%減少させ (p=0.002)、リンパ節転移陽性例における全生存率を有意に改善し、死亡リスクを 39%減少させた (p=0.04)。

Goss PE et al : N Engl J Med 349(19), 1793-1802, 2003 [FEMM00580]

Goss PE et al : J Natl Cancer Inst 97(17), 1262-1271, 2005 [FEMM00809]

④術後補助療法における本剤とタモキシフェンとの第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（参考：海外データ）<sup>11)</sup>

ホルモン受容体陽性の閉経後乳癌患者を対象として、術後に本剤 2.5mg/day 投与群 (n=4,003)、タモキシフェン 20mg/day 投与群(n=4,007)に無作為に割り付けた。

有効性の主要評価項目である DFS において、本剤はタモキシフェンと比較して再発リスクを 19%減少 (p=0.003) した。特に再発リスクの高いリンパ節転移陽性患者と、すでに化学療法が施行されている患者に対し、本剤はタモキシフェンと比較し再発リスクをそれぞれ 29%、30%減少させた。

The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group :  
N Engl J Med 353(26), 2747-2757, 2005 [FEMF00007]

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・  
特定使用成績調査・  
製造販売後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施  
予定の内容又は実施  
した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

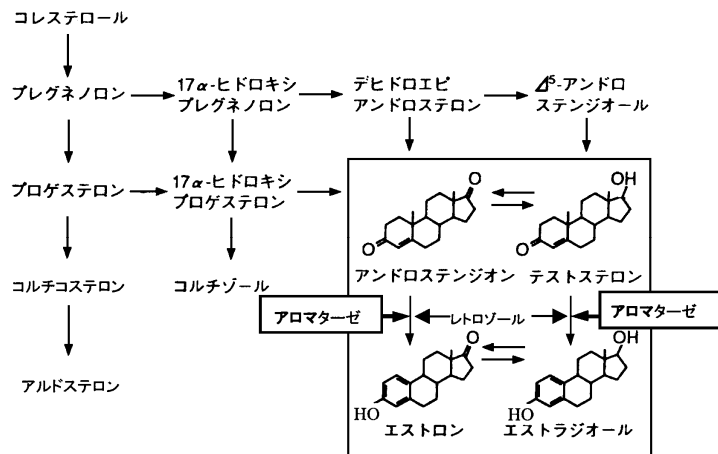
アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、エキセメスタン、塩酸フィドロゾール）

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

乳癌は代表的なホルモン依存性腫瘍の一つであり、その発生・増殖にエストロゲンが深く関与している。閉経後の女性では、脂肪組織や乳癌細胞のアロマターゼが、エストロゲンの産生に関与すると考えられている。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<sup>12)</sup>。

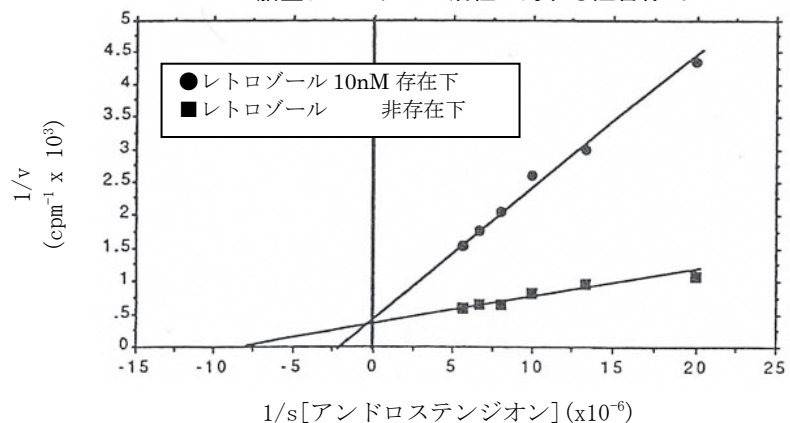
エストロゲン産生経路とレトロゾールの作用点



1) アロマターゼ阻害作用

①ヒト胎盤マイクロソーム画分のアロマターゼ活性に対する作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>  
レトロゾールは、ヒト胎盤マイ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 (Lineweaver-Burk plot.  $K_i$  値=2.1nM)。

ヒト胎盤アロマターゼ活性に対する阻害様式

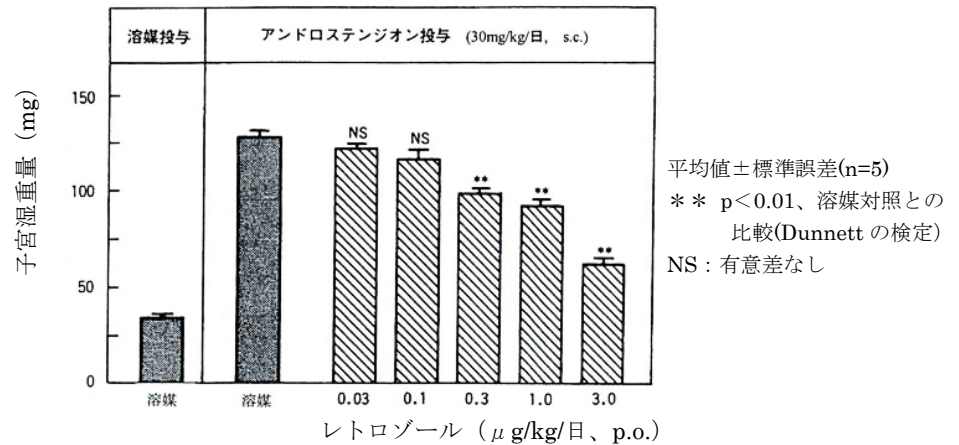


(試験方法)  $[4\text{-}^{14}\text{C}]$  アンドロステンジオンを基質とし、ヒト胎盤マイクロソーム画分とともに  $37^\circ\text{C}$  で 20 分間インキュベートした。生成するエストロン及びエストラジオールを測定し、アロマターゼ活性の指標とした。

②幼若ラットにおけるアンドロステンジオン誘発の子宮肥大に対する作用 (ラット) <sup>13)</sup>

幼若ラットにおけるアンドロゲンの子宮肥大作用は、卵巣アロマトラーゼを介して産生されるエストロゲンに依存する。レトロゾールは 0.3  $\mu$ g/kg/日以上 の用量でアンドロステンジオンにより誘発された子宮肥大を抑制した。

幼若雌性ラットにおけるアンドロステンジオン誘発子宮肥大に対する  
レトロゾールの作用



(試験方法) SD系 (Tif: RAIf) 幼若雌性ラットに、レトロゾールを1日1回0.03~3.0  $\mu$ g/kg/日、4日間経口投与し、4時間後に子宮を摘出し子宮湿重量を測定した。

③成熟ラットにおける子宮重量に対する作用 (ラット) <sup>14)</sup>

レトロゾールの0.003mg/kg/日以上 の用量で、子宮重量は有意に減少した。1mg/kg/日の用量では、卵巣摘出対照群と同程度の水準まで減少した。

成熟ラットにおける子宮重量に及ぼすレトロゾールの作用

薬物/処置	用量 (mg/kg/日)	n	子宮湿重量 (mg/100g B.W.)
溶媒	—	8	140.1±9.6
レトロゾール	0.03	8	94.8±9.8**
レトロゾール	0.1	8	80.0±5.6**
レトロゾール	1.0	8	42.9±2.2**
卵巣摘出	—	8	50.7±7.2**

平均値±標準誤差 (n=8)、\*\*p<0.01、溶媒対照との比較(Dunnettの検定)

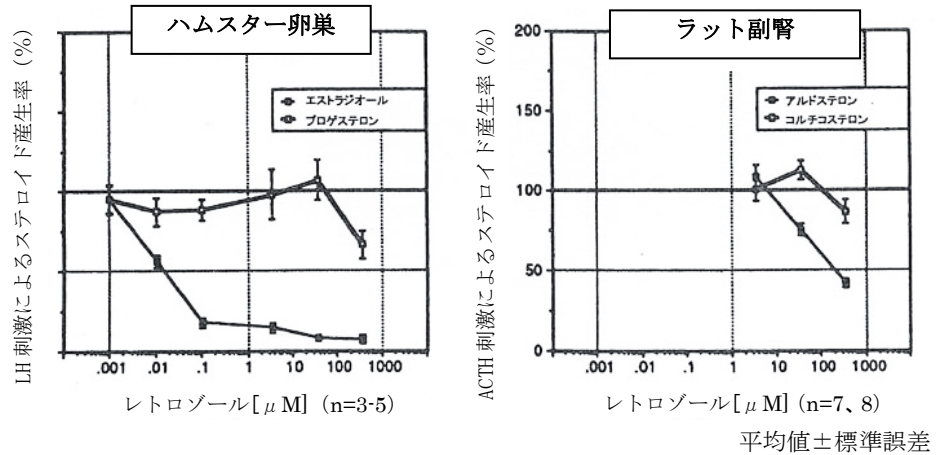
(試験方法) SD系 (Tif: RAIf) 成熟ラットにレトロゾール0.03、0.1又は1.0mg/kg/日を1日1回14日間経口投与し、子宮重量を測定した。陽性対照として卵巣摘出ラットの子宮重量を手術14日後測定した。

## 2) ステロイド産生に対する作用

### ① 卵巣切片及び副腎切片のステロイド産生に対する作用 (*in vitro*)<sup>15,16)</sup>

ハムスター卵巣切片において、レトロゾールは黄体刺激ホルモン (LH) 刺激によるエストラジオール産生を  $0.01 \mu\text{M}$  以上の濃度で抑制したが、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、ラット副腎切片においてレトロゾールは、副腎皮質刺激ホルモン (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。

LHで刺激したハムスター卵巣切片のエストラジオール、プロゲステロン産生、  
ACTHで刺激したラット副腎切片のコルチコステロン、  
アルドステロン産生に対するレトロゾールの作用 (*in vitro*)



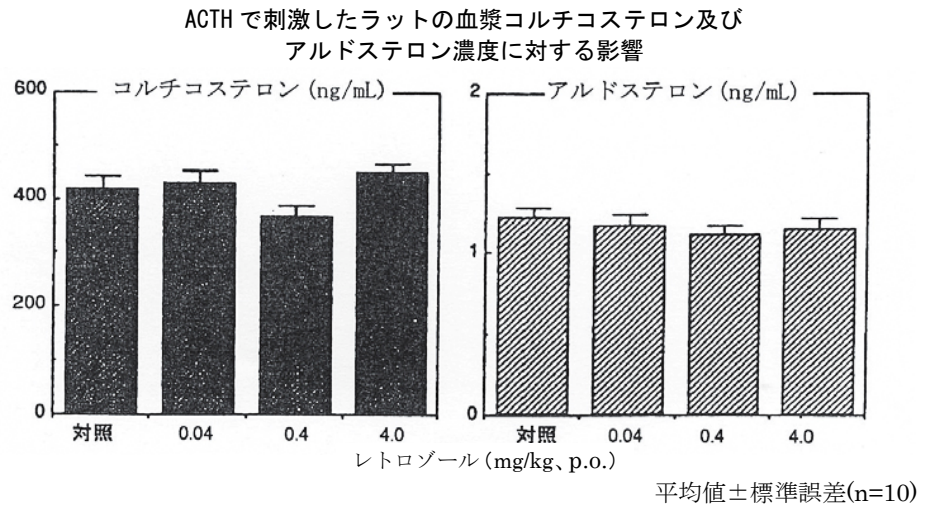
(試験方法) 雌性ゴールデンハムスターの卵巣より切片標本作製した。レトロゾールの存在下で、LH とともに切片を  $37^\circ\text{C}$  で 4 時間インキュベートした。切片から遊離したエストラジオール及びプロゲステロンをラジオイムノアッセイ法により測定した。

(試験方法) SD 系 (Tif : RAIf) 雄性ラットの副腎より切片標本作製した。レトロゾールの存在下で、ACTH とともに切片を  $37^\circ\text{C}$  で 2 時間インキュベートした。切片から遊離したコルチコステロン及びアルドステロンをラジオイムノアッセイ法により測定した。

\*レトロゾールの非存在下で、LH( $0.1 \mu\text{g/mL}$ )又はACTH( $0.1 \mu\text{g/mL}$ )刺激により産生したステロイド量を 100%とした。

②副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) で刺激した雄性ラットの血漿ステロイド濃度に対する作用 (ラット) <sup>17)</sup>

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。

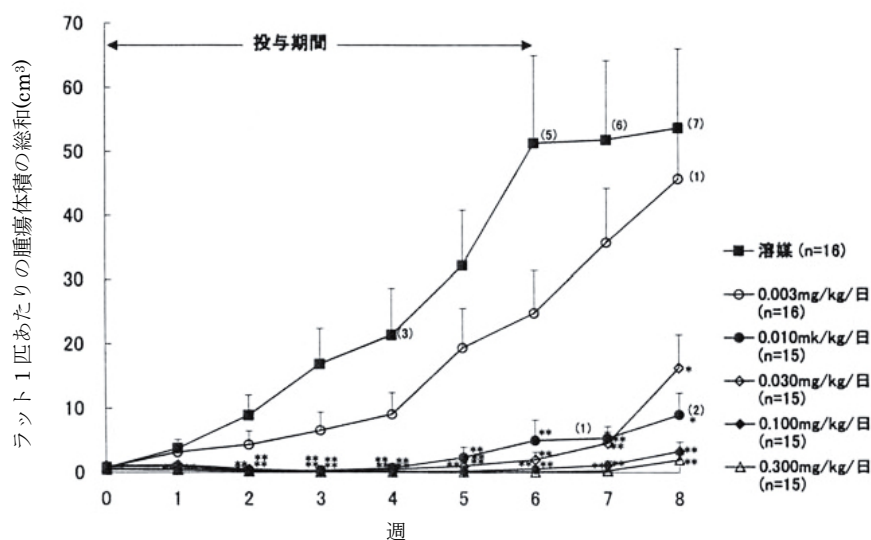


(試験方法) SD 系 (Tif: RAIf) 雄性ラットに ACTH(1mg/kg)の皮下投与 16 時間後に、レトロゾールを経口投与し、その 2 時間後に採血した。血漿分離後ステロイドホルモン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 血漿中エストロゲン濃度低下作用 (参考: 海外データ) <sup>18)</sup>  
 閉経後乳癌患者 6 例を対象として、本剤 2.5mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与した。投与前及び投与期間終了時に血液を採取し、ラジオイムノアッセイ法により血漿中エストロゲン (エストロン: E<sub>1</sub>、エストラジオール: E<sub>2</sub>、硫酸エストロン: E<sub>1</sub>S) 量を測定した。また [<sup>3</sup>H]アンドロステンジオン 500 μ Ci 及び [<sup>14</sup>C]エストロン 5 μ Ci をボーラス投与し、静脈内賦形剤及び尿中エストロゲン分画からアロマタイゼーション率を算出した。  
 その結果、本剤は、全身アロマタイゼーションを強力に阻害し、全例が検出限界 (99.1%以上抑制) 以下となった。また血漿中の E<sub>1</sub> を 84.3%、E<sub>2</sub> を 87.8%、E<sub>1</sub>S を 98.0%低下させた。
- 2) エストロゲン依存性 NMU 誘発乳腺腫瘍ラットにおける抗腫瘍効果 (ラット) <sup>19)</sup>  
 0.01mg/kg/日以上の用量のレトロゾールにより、腫瘍の増殖は有意に抑制されていた。さらに、投与終了時点においてレトロゾールは、0.003mg/kg/日以上の用量で新たな腫瘍の形成を抑制した。

エストロゲン依存性 NMU 誘発乳腺腫瘍ラットの腫瘍体積に対するレトロゾールの作用



平均値±標準誤差、カッコ内はその時点までの死亡動物累積数  
 \*p<0.05、\*\*p<0.01、溶媒対照との比較 (Steel 検定)

エストロゲン依存性 NMU 誘発乳腺腫瘍ラットの新たな腫瘍形成に対するレトロゾールの作用

薬物	用量 (mg/kg/日)	n	新規形成腫瘍総数	新規形成腫瘍個数中央値 (範囲)
溶媒	—	11	60	6 (2~10)
レトロゾール	0.003	16	51	3 (0~9) *
レトロゾール	0.01	15	13	0 (0~2) **
レトロゾール	0.03	15	3	0 (0~1) **
レトロゾール	0.1	15	1	0 (0~1) **
レトロゾール	0.3	15	2	0 (0~1) **

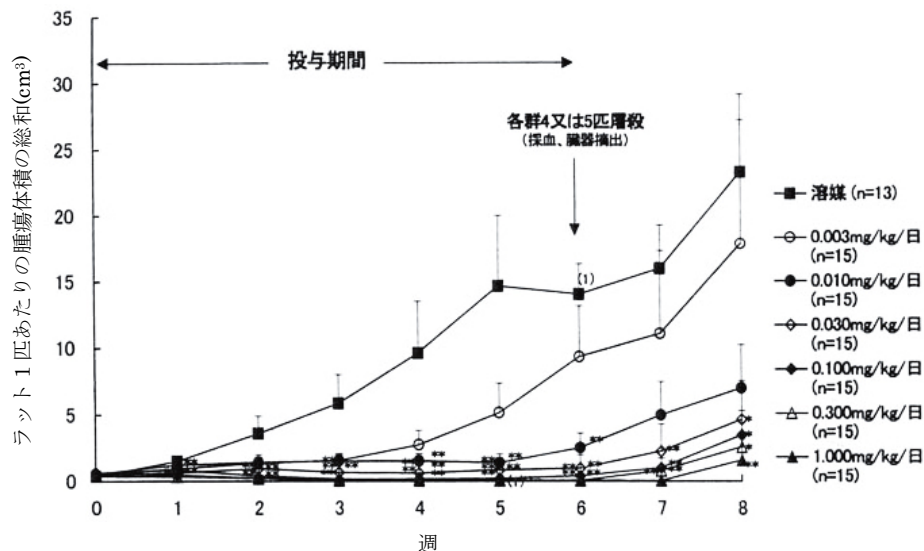
\*p<0.05、\*\*p<0.01、溶媒対照との比較(Wilcoxon の 2 標本順位和検定)

(試験方法) SD 系 (Mol: SPRD) 雌性ラットに発癌イニシエーターの NMU を静脈内投与 (50mg/kg、2 回) してエストロゲン依存症 NMU 誘発乳腺腫瘍ラットを作製した。腫瘍の形成を確認した後に、レトロゾールを 1 日 2 回 0.003~0.3mg/kg/日の用量で、42 日間経口投与した。ラットごとに腫瘍体積の総和を算出し本薬の抗腫瘍効果の指標とした。また、投与期間中に新たに形成される腫瘍を計数した。

3) エストロゲン依存性 DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットにおける抗腫瘍効果 (ラット) <sup>19)</sup>

0.01mg/kg/日以上のリトゾールにより、腫瘍の増殖は有意に抑制された。さらに、投与終了時点において、リトゾールは 0.003mg/kg/日以上用量で新たな腫瘍の形成を抑制した。

エストロゲン依存性 DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットの腫瘍体積に対する  
リトゾールの作用



平均値+標準誤差、カッコ内はその時点までの死亡動物累積数  
\*p<0.05、\*\*p<0.01、溶媒対照との比較 (Steel 検定)

エストロゲン依存性 DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットの新たな腫瘍形成に対する  
リトゾールの作用

薬物	用量 (mg/kg/日)	n	新規形成 腫瘍総数	新規形成腫瘍個数 中央値 (範囲)
溶媒	—	12	41	3 (1~7)
リトゾール	0.003	15	21	1 (0~5) **
リトゾール	0.01	15	21	1 (0~5) *
リトゾール	0.03	15	2	0 (0~2) **
リトゾール	0.1	15	3	0 (0~1) **
リトゾール	0.3	14	0	0 (0~0) N.A.
リトゾール	1	15	1	0 (0~1) **

\*p<0.05、\*\*p<0.01、溶媒対照との比較(Wilcoxon の 2 標本順位和検定)  
N.A. : 偏差なしのため統計適用外

(試験方法) SD 系雌性ラットに発癌イニシエーターの DMBA を経口投与 (15mg、1 回) してエストロゲン依存性乳腺腫瘍ラットを作製した。腫瘍の形成を確認した後に、リトゾールを 1 日 2 回 0.003mg~1.0mg/kg/日 42 日間経口投与した。ラットごとに腫瘍体積の総和を算出し本薬の抗腫瘍効果の指標とした。また、投与期間中に新たに形成される腫瘍を計数した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当資料なし

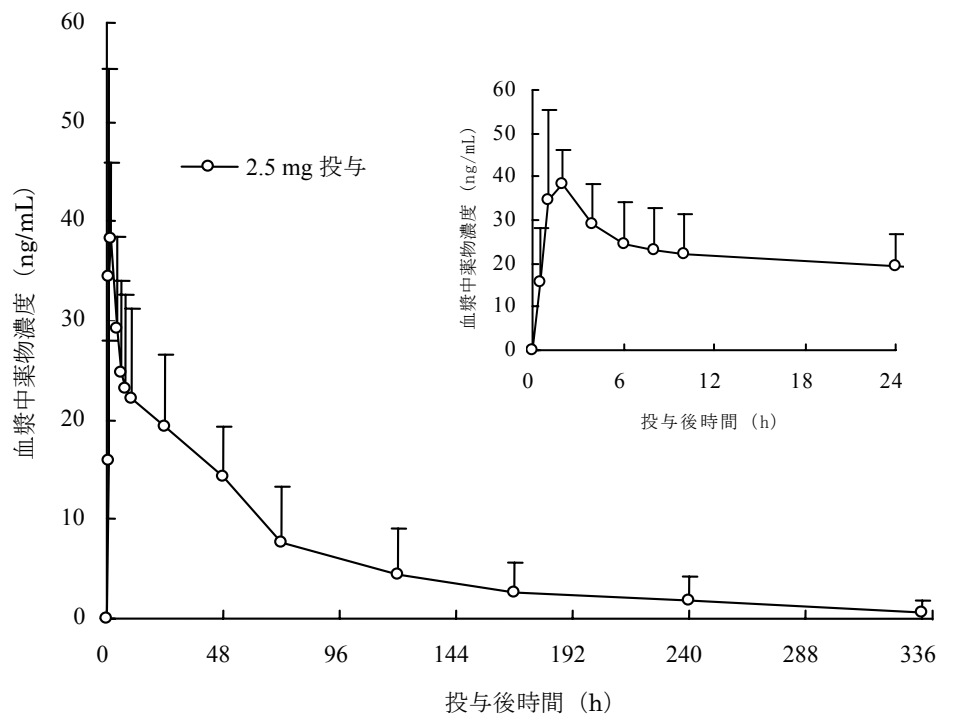
(2) 最高血中濃度到達時間 「VII-1.血中濃度の推移・測定法 (3)通常用量での血中濃度」参照

(3) 通常用量での血中濃度 1) 単回投与（閉経後健康女性）<sup>3)</sup>  
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の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

レトロゾール2.5mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	消失速度 定数 (1/h)	みかけの 分布容積(L)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066± 1,147	68.6± 36.7	0.01338± 0.00840	144.2± 102.1

平均値±標準偏差

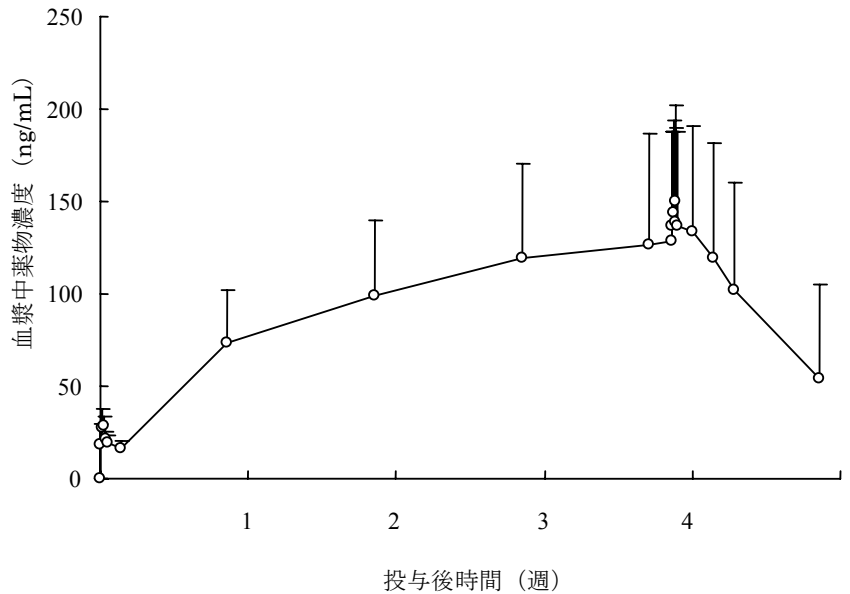


平均値+標準偏差 (n=12)

2) 反復投与（閉経後健康女性）<sup>20)</sup>

閉経後健康女性 10 例に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度は、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±2.9 であった。

閉経後健康女性にレトロゾール 2.5mg を 4 週間反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移



平均値+標準偏差 (n=10)

レトロゾール2.5mgを4週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

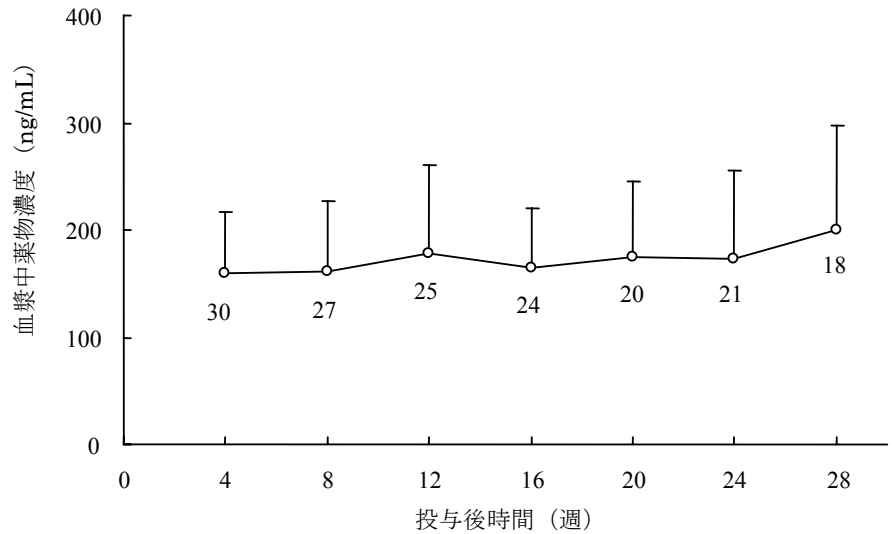
パラメータ	初回投与時	最終投与時	初回投与時と最終投与時の比
T <sub>max</sub> (h)	2.7±1.2 (1.0~4.0)	5.5±6.6 (1.0~24.0)	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.4±5.5 (25.9~41.7)	151.9±52.8 (84.5~234.5)	4.7±1.4 (2.7~6.9)
C <sub>min</sub> (ng/mL) <sup>1)</sup>	16.5±3.9 (8.7~23.7)	134.2±56.8 (64.8~232.8)	8.8±5.6 (3.9~23.7)
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	465±88 (358~659)	3,297±1,268 (1,697~5,467)	7.2±2.9 (3.4~13.9)

n=10、平均値±標準偏差（範囲）、1)投与後 24 時間の血漿中薬物濃度値  
解析方法：モデルによらない解析

3) 反復投与（閉経後乳癌患者）<sup>1)</sup>

閉経後乳癌患者 31 例にレトロゾール 2.5 mg 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、定常状態にあると考えられた。

閉経後乳癌患者にレトロゾール 2.5mg を反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度の推移

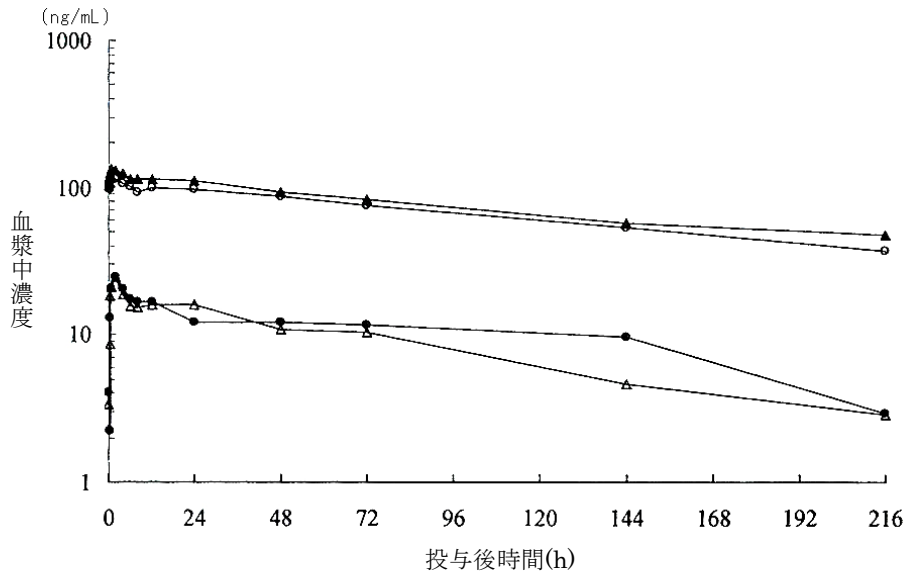


平均値±標準偏差、図中の数値は例数

4) 高齢者（参考：海外データ）<sup>21)</sup>

70歳以上の閉経後進行乳癌患者12例にレトロゾール2.5mgを空腹時単回経口投与し、その10日後より同一被験者に対してレトロゾール2.5mgを1日1回、8週間、毎朝食後経口投与した。血漿中薬物動態を70歳未満の閉経後進行乳癌患者（平均61歳、52～66歳）と比較したとき、単回及び反復経口投与時のレトロゾールの平均血漿中薬物濃度推移は同様であり、AUC、 $t_{1/2}$ についても有意な差はみられなかった。

閉経後進行乳癌患者にレトロゾール 2.5mg を単回及び反復経口投与したときの高齢者及び非高齢者における血漿中濃度推移



●：非高齢者（第1日目、単回投与）      △：高齢者（第1日目、単回投与）  
○：非高齢者（第66日目、8週間反復投与）      ▲：高齢者（第66日目、8週間反復投与）

5) 肝機能障害患者（参考：海外データ）

①軽度～中等度の肝機能障害例<sup>22)</sup>

Child-Pugh 分類により肝機能正常 (n=4)、軽度肝機能障害 (グレード A : n=4) 及び中等度肝機能障害 (グレード B : n=3) に分類された閉経後女性 11 例にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与した。

肝機能障害群は肝機能正常群と比較してレトロゾールの  $t_{1/2}$  が長く、腎外クリアランスが低い傾向が認められた。また、肝機能正常群と軽度肝機能障害群の AUC の平均値はほぼ同じであったが、中等度肝機能障害群は若干高い値を示した。ただし、いずれのパラメータも群間に有意な差は認められなかった。

②重度の肝機能障害例<sup>23)</sup>

Child-Pugh 分類により重度肝機能障害 (グレード C) である患者 8 例と、対照として年齢、体重、性別が同様であった健康者 8 例にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与した。

重度肝機能障害患者では、健康者に比較して AUC は約 2 倍高く、消失半減期は 2 倍以上長かった。また、重度肝機能障害患者におけるレトロゾールの全身クリアランス (CL/f) 及び腎外クリアランス (CL<sub>NR</sub>) は、健康者のそれぞれ 52.8%及び 47%であった。一方、C<sub>max</sub> と T<sub>max</sub> に有意な差は認められなかった。

健康者及び重度肝機能障害患者にレトロゾール2.5mgを  
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康者	重度肝機能障害患者	p 値
T <sub>max</sub> (h)	1.51±1.13	1.25±0.53	p=0.8292 <sup>2)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	27.24±8.59	20.97±7.31	p=0.1381 <sup>3)</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	40.66±10.46	116.72±75.30	p=0.0016 <sup>2)</sup>
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	1,042±381	2,096±950	p=0.0113 <sup>3)</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	1,017±379	1,712±473	p=0.0059 <sup>3)</sup>
CL/f(mL/min)	43.74±12.43	23.09±8.38	p=0.0016 <sup>3)</sup>
CL <sub>R</sub> (mL/min)	1.12±0.36 <sup>1)</sup>	1.75±0.91	—
CL <sub>NR</sub> (mL/min)	45.73±9.35 <sup>1)</sup>	21.34±8.00	—

n=8、平均値±標準偏差

CL<sub>NR</sub>(腎外クリアランス)= CL/f(全身クリアランス)–CL<sub>R</sub>(腎クリアランス)

[CL/f=投与量/AUC<sub>0-inf</sub>]、1)n=7、2)Wilcoxon順位和検定、3)t-検定

6) 腎機能障害患者（参考：海外データ）<sup>24)</sup>

腎機能の程度が異なる閉経後女性 19 例〔クレアチニンクリアランス(C<sub>cr</sub>) : 9～113mL/min ; 腎機能正常 3 例、軽度腎機能障害 2 例、中等度腎機能障害 11 例、重度腎機能障害 3 例] にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与した。C<sub>cr</sub> とレトロゾールの AUC<sub>0-inf</sub>の間には有意な相関関係は認められなかった。また、C<sub>cr</sub> とレトロゾールの腎クリアランス (CL<sub>R</sub>) との間にも有意な相関は認められなかった。レトロゾールの AUC<sub>0-inf</sub>、t<sub>1/2</sub>、CL<sub>R</sub> 及びカルベピノール体の β-O グルクロン酸抱合体 (M-2) の尿中累積排泄率に健康者及び重度腎機能障害患者の間で大きな差はなく、腎機能 (C<sub>cr</sub>) の影響は認められなかった。レトロゾールの主たる消失経路は肝代謝であり、全身クリアランスに対する CL<sub>R</sub> の寄与率は低いことから、腎機能障害患者において用量調節は必要ないと考えられた。

健康者及び腎機能障害患者にレトロゾール 2.5mg を  
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

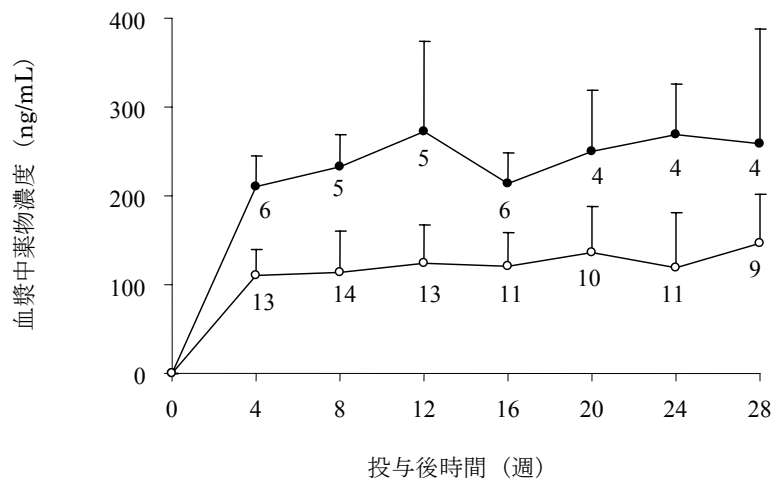
腎機能程度	n	Ccr (mL/min)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	腎クリアランス (mL/min)	尿中M-2排泄率 (%) <sup>4)</sup>
正常	3	111.0±6.2	1,303±803	64.0±42.9	3.2±2.1 <sup>1)</sup>	55.2±39.6 <sup>1)</sup>
軽度障害	2	72.0±1.4	1,320±13	43.1±5.6	2.9±0.2	74.2±13.6
中等度障害	11	49.7±8.4	1,779±464	65.9±28.3	2.0±1.0 <sup>2)</sup>	63.7±31.5 <sup>2)</sup>
重度障害	3	11.0±2.0	950±380	43.9±18.1	2.1±0.6 <sup>1)</sup>	67.6±10.1 <sup>1)</sup>
全例	19		1,525±561	59.7±28.1	2.3±1.0 <sup>3)</sup>	64.5±28.4 <sup>3)</sup>

平均値±標準偏差、1) n=2、2) n=10、3) n=16、4) 投与後0~168時間の累積排泄率

7) CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響<sup>4)</sup>

レトロゾールの代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子型は全欠損型変異を含めて現在10数種類存在することが確認されており、また、全欠損型変異であるCYP2A6\*4の頻度は日本人では約20%と白人(約1%)に比べて高いことなどCYP2A6遺伝多型の人種差が報告されている。そこで、CYP2A6遺伝多型がレトロゾールの薬物動態に及ぼす影響について検討した。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。一方、副作用発現率は、SM群66.7% (4/6例)、EM群64.3% (9/14例) であり、両群間で差異は認められなかった。

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の  
血漿中トラフ濃度の推移 (平均値+標準偏差、例数は図中表示)



平均値+標準偏差、図中の数値は例数

○ : CYP2A6 の野生型遺伝子である CYP2A6\*1A あるいは CYP2A6\*1B を有する群 (EM 群)

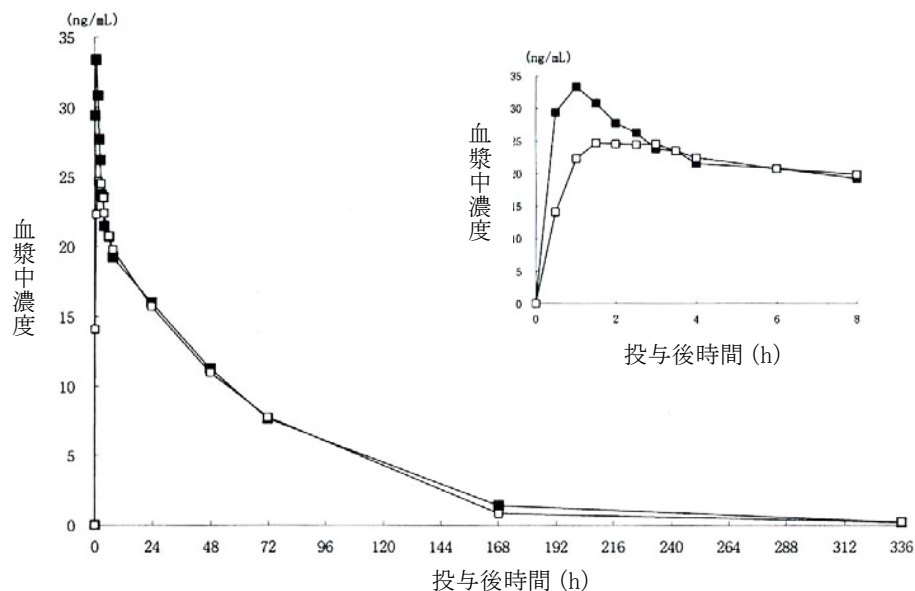
● : CYP2A6 の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型 (CYP2A6\*4、CYP2A6\*7、CYP2A6\*9、CYP2A6\*10) 同士の組み合わせを有する群 (SM 群)

8) 食事の影響 (健康成人男性)

(参考: 海外データ)

健康男性 12 例を対象にレトロゾール 2.5mg を 2×2 クロスオーバー法により、食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移の比較検討を行ったところ、空腹時に比べ食後投与では  $C_{max}$  が若干低く、 $T_{max}$  がやや遅延したが、 $AUC_{0-inf}$  は両投与条件下で同等であり、レトロゾールの吸収量は食事の影響を受けないと推察された。

健康男性にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移



n=12、■ : 空腹時投与、□ : 食後投与

健康男性にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与条件	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	1 (0.5~1.5)	36.9±5.80	1,690±705	50.2±21.8
食後	2 (1.0~3.5)	28.2±5.32	1,630±640	49.7±18.3
比 <sup>1)</sup> の 90% 信頼区間	—	—	0.92~1.05	—

n=12、 $T_{max}$  は中央値 (範囲)、それ以外は平均値±標準偏差

1) 比: 食後投与/空腹時投与、解析方法: モデルによらない解析

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

(参考：海外データ)<sup>25)</sup>

閉経後健康女性12例を対象に、レトロゾール2.5mgを2×2クロスオーバー法に従い、経口及び静脈内に単回投与した。

絶対バイオアベイラビリティは99.9±16.3%であった。

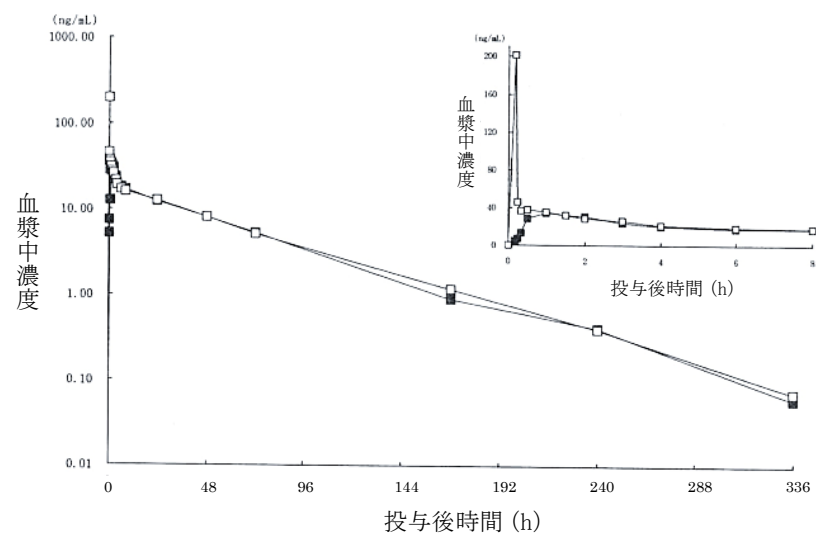
閉経後健康女性にレトロゾール2.5mgを  
単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	AUC <sub>0-336</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	BA <sup>1)</sup> (%)
経口投与	1,210±396	1,220±420	42.0±15.3	99.9±16.3
静脈内投与	1,210±393	1,230±415	45.4±15.9	

n=12、平均値±標準偏差、1)経口投与 AUC<sub>0-inf</sub>/静脈内投与 AUC<sub>0-inf</sub>

解析方法：モデルによらない解析

閉経後健康女性にレトロゾール2.5mgを  
単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



n=12、平均値 ■：経口投与 □：静脈内投与

(3) 消失速度定数

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法 (3)通常用量での血中濃度」参照

(4) クリアランス

1) 閉経後健康女性にレトロゾール2.5mgを単回及び14日間反復経口投与したときの腎クリアランスと腎外クリアランスは以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

	単回投与時	反復投与時
n	12	11
CL <sub>R</sub> (L/h)	0.067±0.033 (0.037~0.137)	0.065±0.016 (0.041~0.084)
CL <sub>NR</sub> /f (L/h)	1.428±0.677 (0.444~3.123)	0.691±0.237 (0.387~1.096)

平均値±標準偏差 (範囲)

CL<sub>NR</sub>/f (腎外クリアランス) = CL/f (全身クリアランス) - CL<sub>R</sub> (腎クリアランス)

[CL/f=投与量/AUC<sub>0-inf</sub>, CL<sub>R</sub>=尿中累積未変化体排泄量/AUC]

2) 健康男性3例にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときのクリアランスは28.9±2.7 (mL/min：平均値±標準偏差)であった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(5) 分布容積

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法 (3)通常用量での血中濃度」参照

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるレトロゾールの血清蛋白結合率は、55.4～60.2%であり (*in vitro*)、主な結合蛋白はアルブミンである<sup>26)</sup>。

VII-3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(参考：動物データ)

胃噴門部及び幽門部を結紮、又は腸に結紮ループを作製したSD系雌雄ラットに<sup>14</sup>Cレトロゾールを0.167mg/匹(胃部結紮群)あるいは0.042mg/匹(腸管結紮群)の用量で胃又はループ内へ投与した。

投与後0.5時間での各消化管部位の吸収率は、雌雄ラットいずれも空腸が最も高く(雌：85.5%、雄：91.3%)、次いで十二指腸、回腸の順であった。投与後3時間では、胃以外の各部位では投与量の78%以上が吸収された。本剤は主として小腸上部より吸収されるものの、それ以外の消化管の広範な部位においても吸収されるものと考えられた。

(2) 吸収率

該当資料なし

(参考：動物データ)

<sup>14</sup>Cレトロゾールを雌性ラットに1mg/kg、雄性イヌに3mg/kg及び雄性マウスに1mg/kgで経口投与したときの放射能のAUC<sub>0-inf</sub>と静脈内投与(イヌは0.1mg/kgで静脈内投与)後のAUC<sub>0-inf</sub>より算出した吸収率は、ラットで101%、イヌで74.4%及びマウスで72.5%であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

(参考：動物データ)

<sup>14</sup>Cレトロゾール1mg/kgをラットに経口投与後44時間まで採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後96時間までに放射能の23.4%が胆汁中に、36.1%が尿中に排泄された。したがって、胆汁中に排泄された放射能の59.5%(投与量の19.8%に相当)は再吸収されると考えられた。

[<sup>14</sup>C]レトロゾール又は[<sup>14</sup>C]レトロゾール経口投与後採取した胆汁を雌雄ラットに単回投与したときの胆汁、尿、糞中への放射能の排泄

投与量	投与経路	時間(h)	累積排泄率 (投与量又は投与放射能に対する%)			残存率(投与量 に対する%)		総回収率 (投与量に対する%)
			胆汁	尿	糞	腸内容物	ケージ洗浄液	
1mg/kg <sup>1)</sup>	経口	24	12.5±3.1	9.9±4.1	2.0±1.3	—	—	24.5±4.5
		44	20.9±4.4	16.2±6.9	5.0±4.0	—	—	42.1±9.4
		68	28.1±5.0	19.6±9.7	7.4±6.3	—	—	55.1±13.5
		92	29.4 <sup>2)</sup>	33.4 <sup>2)</sup>	17.3 <sup>2)</sup>	—	—	80.0 <sup>2)</sup>
		116	31.7 <sup>2)</sup>	35.4 <sup>2)</sup>	19.3 <sup>2)</sup>	—	—	86.3 <sup>2)</sup>
		140	32.7 <sup>2)</sup>	36.6 <sup>2)</sup>	20.4 <sup>2)</sup>	—	—	89.6 <sup>2)</sup>
		164	33.3 <sup>2)</sup>	37.2 <sup>2)</sup>	20.9 <sup>2)</sup>	0.9 <sup>2)</sup>	0.4 <sup>2)</sup>	92.6 <sup>2)</sup>
胆汁 <sup>3)</sup>	十二指腸内	24	21.4±16.6	26.5±15.0	9.2±5.3	—	—	57.1±8.1
		48	22.6±17.7	32.0±17.2	12.2±3.3	—	—	66.7±6.0
		72	23.1±18.3	34.8±18.4	13.1±3.1	—	—	71.0±5.3
		96	23.4±18.6	36.1±18.9	13.3±3.1	—	—	72.8±4.7

n=5(胆汁排泄試験)、n=4(腸肝循環の検討)、平均±標準偏差、—:測定せず

1) PEG 400/水、2:1(v/v)に溶解、2) 平均値(n=2)

3) 1mg/kg 経口投与後、投与後44時間まで採取した胆汁を別のラットに投与

[ノバルティス ファーマ社内資料]

#### VII-4. 分布

- |                 |   |
|-----------------|---|
| (1) 血液－脳関門通過性   | 該当資料なし  |
| (2) 胎児への移行性     | 該当資料なし<br>(参考：動物データ)<br>妊娠 13 日又は 18 日目のラットに <sup>[14C]</sup> レトロゾール 1mg/kg を非絶食下で単回経口投与した。妊娠 13 日目では、胎盤・胎児への放射能の移行は、母動物の血液の 0.9～1.5 倍の濃度で推移した。<br>妊娠 18 日目では、胎児の各臓器への放射能濃度は、母動物の血液の 0.8～2.1 倍で推移した。  |
| (3) 乳汁中への移行性    | 該当資料なし<br>(参考：動物データ)<br>分娩後 13 日目の授乳期のラットに <sup>[14C]</sup> レトロゾール 1mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は血漿とほぼ平行して推移し、投与後 8 時間で最高濃度(0.991 μg eq./mL)に達し、最高血漿中濃度の 2.5 倍であった。   |
| (4) 髄液への移行性     | 該当資料なし  |
| (5) その他の組織への移行性 | 該当資料なし<br>(参考：動物データ)<br><sup>[14C]</sup> レトロゾール 1mg/kg を雌性ラットに絶食下で単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与後 4 時間 (T <sub>max</sub> 付近) においては、全身に広範な放射能の分布が認められ、いずれの臓器・組織も血液中濃度と同程度又はそれ以上の濃度を示したが、最も高い放射能が副腎に認められ、血中濃度の 14 倍であった。次いで肝臓、白色脂肪、ハーダー腺に血液の 4.1～4.3 倍の放射能が認められた。脳、子宮、卵巣の放射能の移行は血液の 1.5～2.4 倍であった。<br>その後消化器を除く各臓器・組織内の放射能濃度は血液とほぼ同様に低下し、10 日後ではほとんどの臓器・組織中で投与後 4 時間の 1%以下になった。投与後 40 日では腺胃に放射能の残存が認められたが、腺胃以外では検出限界付近又はそれ以下であった。 |

[<sup>14</sup>C]レトロゾールを雌性ラットに絶食下で単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度

組織	臓器・組織内放射能濃度 (μg eq./g)				
	4時間 <sup>1)</sup>	24時間 <sup>1)</sup>	10日 <sup>1)</sup>	20日 <sup>1)</sup>	40日 <sup>1)</sup>
血液	0.445±0.040	0.303±0.027	0.004±0.000	0.001±0.001	0.000±0.000
血漿	0.487±0.043	0.329±0.025	0.002±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
下顎リンパ節	0.944±0.053	0.659±0.086	0.005±0.001	0.005±0.004	0.002±0.002
唾液腺	1.398±0.303	0.869±0.126	0.005±0.001	0.000±0.001	0.001±0.000
甲状腺	1.028±0.079	0.727±0.039	0.008±0.007	0.000±0.000	0.000±0.000
腋下リンパ節	0.911±0.022	0.659±0.035	0.006±0.001	0.001±0.002	0.001±0.001
乳腺	1.056±0.006	0.913±0.132	0.005±0.002	0.003±0.003	0.001±0.000
胸腺	0.635±0.055	0.394±0.044	0.002±0.001	0.000±0.000	0.001±0.002
肺	0.839±0.125	0.567±0.054	0.005±0.001	0.000±0.001	0.001±0.001
心臓	1.028±0.091	0.666±0.047	0.005±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
大静脈	1.073±0.126	0.775±0.124	0.000±0.000	0.007±0.006	0.003±0.005
大動脈	1.455±0.382	0.818±0.089	0.013±0.002	0.003±0.005	0.007±0.001
肝臓	1.913±0.202	1.455±0.077	0.009±0.001	0.000±0.001	0.001±0.001
膵臓	1.338±0.103	0.847±0.032	0.005±0.001	0.000±0.001	0.000±0.000
脾臓	0.681±0.052	0.440±0.004	0.003±0.000	0.000±0.001	0.001±0.001
副腎	6.378±2.080	5.533±1.479	0.045±0.005	0.005±0.001	0.002±0.000
白色脂肪	1.844±0.158	1.299±0.029	0.006±0.001	0.000±0.000	0.000±0.001
腸間膜リンパ節	0.982±0.123	0.858±0.037	0.003±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
卵巣	1.050±0.022	0.790±0.075	0.009±0.001	0.007±0.004	0.003±0.002
子宮	0.656±0.040	0.464±0.046	0.003±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
膀胱	0.676±0.125	0.655±0.110	0.004±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
腎臓	1.256±0.114	0.917±0.065	0.010±0.002	0.002±0.000	0.002±0.001
筋肉	0.796±0.174	0.546±0.043	0.005±0.002	0.001±0.001	0.001±0.001
坐骨神経	1.198±0.246	0.908±0.033	0.010±0.003	0.000±0.000	0.003±0.005
骨髄	0.630±0.073	0.457±0.013	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
皮膚	0.750±0.102	0.583±0.138	0.008±0.003	0.005±0.006	0.002±0.000
褐色脂肪	1.457±0.024	0.922±0.077	0.007±0.001	0.002±0.003	0.000±0.001
ハーダー腺	1.820±0.160	1.148±0.075	0.007±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
眼	0.395±0.045	0.323±0.011	0.008±0.001	0.004±0.002	0.004±0.001
小脳	0.702±0.100	0.482±0.027	0.004±0.000	0.000±0.001	0.000±0.000
大脳	0.729±0.084	0.494±0.024	0.004±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
下垂体	1.000±0.110	0.730±0.049	0.004±0.006	0.000±0.000	0.000±0.000
脊髄	0.827±0.106	0.584±0.040	0.004±0.001	0.002±0.002	0.002±0.001
前胃	1.006±0.289	0.428±0.047	0.004±0.002	0.001±0.002	0.001±0.001
腺胃	1.461±0.094	0.969±0.159	0.149±0.049	0.152±0.035	0.144±0.085
十二指腸	0.776±0.175	0.586±0.112	0.003±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
空腸	1.139±0.418	1.224±0.708	0.006±0.002	0.000±0.001	0.000±0.001
回腸	0.802±0.018	1.888±2.086	0.010±0.007	0.000±0.000	0.001±0.001
盲腸	0.928±0.199	0.859±0.252	0.006±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
結腸	0.738±0.082	0.489±0.064	0.003±0.000	0.000±0.000	0.000±0.001

投与量：1mg/kg [PEG400/水、2：1(w/w)に溶解]、n=3、平均±標準偏差 1) 投与後の時間

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## VII-5. 代謝

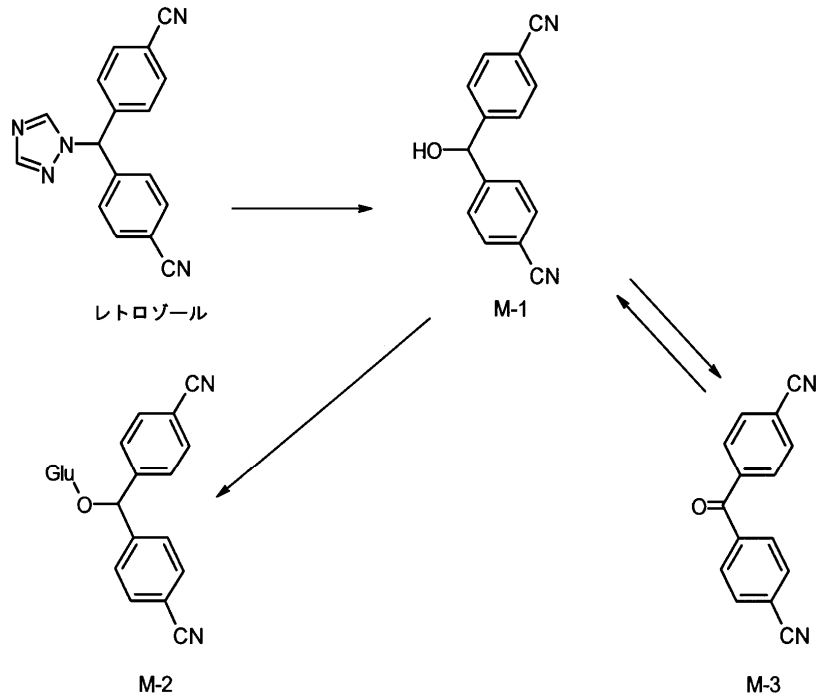
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

レトロゾールは薬理的に不活性のカルビノール体に代謝される。

ヒト肝マイ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、一方、CYP2A6 を阻害し、また弱いながらも CYP2C19 を阻害することが示唆された<sup>27,28)</sup>。

レトロゾール及びその代謝物の化学構造及び推定代謝経路



代謝物 M-1：カルビノール体

代謝物 M-2：カルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体

代謝物 M-3：オキソ体

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4、CYP2A6 によって代謝される<sup>27)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を殆ど受けない。

(参考：海外データ)

閉経後健康女性 12 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 2×2 クロスオーバー法に従い、経口及び静脈内に単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティは  $99.9 \pm 16.3\%$  で、初回通過効果の影響を殆ど受けないことが示された<sup>25)</sup>。

「VII-2. 薬物速度論的パラメータ (2) バイオアベイラビリティ」参照

(4) 代謝物の活性の有無  
及び比率

(参考：海外データ *in vitro*)

ヒト血漿中には代謝物としてカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体(M-2)のみが認められており、カルビノール体(M-1)、オキソ体(M-3)に関しては検出限度以下である。

M-1は、ヒト胎盤ミクロソーム画分のアロマトラーゼに対してIC<sub>50</sub>値は1,000nM以上であり、M-1のアロマトラーゼ活性阻害作用はレトロゾール(IC<sub>50</sub>値:11.5nM)に比較して1/80以下である。M-2はM-1のグルクロン酸抱合体であり、M-1と比較して脂溶性や阻害活性は低いと考えられる。以上よりヒトにおける代謝物の薬効への寄与は少ないものと考えられる。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(5) 活性代謝物の速度論  
的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

レトロゾールは薬理的に不活性のカルビ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>29)</sup>。

(2) 排泄率

(参考：海外データ)<sup>29)</sup>

(3) 排泄速度

閉経後健康女性6例を対象に[<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、尿中放射能のうち、投与量の約5%が未変化体、約63%がカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体であった。

閉経後健康女性に[<sup>14</sup>C]レトロゾール2.5mgを単回経口投与したときの  
尿中及び糞中の放射能排泄率

採取時間 (h)	放射能排泄率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	計
0~96	67.3±14.7	2.4±0.6	69.6±15.2
0~168	80.4±11.4	3.2±0.5	83.6±11.6
0~336	88.2±7.6	3.8±0.9	91.9±7.9
0~inf(外挿)	90.0±7.4 <sup>1)</sup>	3.8±0.9 <sup>2)</sup>	93.7±7.9

n=6、平均値±標準偏差

1) 投与後0~336時間の排泄率+ (投与後312~336時間の排泄率) × t<sub>1/2</sub>/ln2  
[t<sub>1/2</sub>: 投与後73~336時間の排泄率の半減期]

2) 大きな日間変動と低排泄率のため半減期が算出できなかったことから、投与後0~336時間値を採用した。

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない
VIII-2.	禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（ラット）において胎児死亡及び催奇形性（胎児のドーム状頭部及び椎体癒合）が観察されている。〕（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> <li>2. 授乳婦〔動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、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認められている。〕（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> <li>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol> </div> <p>（解説）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の効能・効果は「閉経後乳癌」であり、妊婦への投与は想定されていないが、動物実験（ラット）において次の知見があるため投与禁忌である。 ラットの胚・胎児発生に関する試験では、0.03mg/kg/日より胎児にドーム状頭部及び椎体癒合が低頻度ながら観察され、本剤における催奇形性が示唆された。 ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、本剤によるエストロゲン合成抑制のため、低用量の0.003mg/kg/日でも生存児を分娩できない状態であった。 また、妊娠ラットに<sup>14</sup>Cレトロゾールを単回経口投与した場合、胎盤、胎児への放射能は、母動物の血液の0.8～2.1倍の濃度で移行した。</li> <li>2. 授乳婦に対する投与についても、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人同様に想定されていないが、ラットにおいて乳汁への移行が認められており、また、出生後の発生に関する試験では、雄の出生児において低用量の0.003mg/kg/日より交尾率及び受胎率の低下が認められたため、投与禁忌である。</li> <li>3. 一般的な注意として記載した。なお国内臨床試験において発疹、そう痒症等の過敏症状が認められた。</li> </ol>
VIII-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1)重度の肝機能障害を有する患者〔本剤の重度の肝機能障害患者における安全性は確立していない。〕（「VII-1. (3) 5) 肝機能障害患者」の項参照）  
(2)重度の腎障害を有する患者〔本剤の重度の腎障害患者における安全性は確立していない。〕

(解説)

- (1)海外で実施された肝機能低下例における薬物動態試験において、軽度肝障害群 (Child-Pugh A) の AUC、 $t_{1/2}$  及び腎外クリアランスは正常群とほぼ同等であった。中等度肝障害群 (Child-Pugh B) の AUC 及び  $t_{1/2}$  は正常群に比し大きかったものの、統計上有意な差は認められなかった。一方、重度肝障害群 (Child-Pugh C) における薬物動態試験では本剤の代謝能は低下し、健康者に比較して低い全身クリアランス及び腎外クリアランス、長い消失半減期及び高い AUC が示された。国内外の臨床試験成績では、肝機能障害を有する患者において安全性に問題があったという知見は得られていないが、定常状態での血漿中濃度はクリアランスにより変動することを考慮し、重度の肝機能障害を有する患者には慎重に投与するよう注意喚起した。
- (2)海外添付文書 (CCDS<sup>\*</sup>、米国添付文書) の特殊な集団の腎障害の項に「様々な腎機能を有する被験者 (24 時間クレアチンクリアランス : 9~113mL/分) を対象とした臨床試験において本剤 2.5mg を単回投与した際の薬物動態に腎機能による影響は認められていない。」との記載がある。しかし、クレアチンクリアランスが 9mL/分未満の患者に対する本剤の投与経験はないことから注意喚起した。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)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・経験を持つ医師の下で、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。  
(2)本剤はアロマタ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の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前患者に対し使用しないこと。  
(3)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。  
(4)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。

(解説)

- (1)本剤は内分泌療法剤として閉経後乳癌患者に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。  
(2)臨床的には本剤を閉経前患者に投与した経験はないが、閉経前患者では閉経後に比べて、ホルモン分泌の制御過程が異なるため、本剤のアロマターゼ阻害作用によりエストロゲンの生成が抑制された際に、生体内のフィードバック機構が過剰に発現する可能性がある。  
(3)臨床試験成績において疲労、めまい、傾眠が認められ、また、CCDS<sup>\*</sup>に疲労の記載があることより、機器の操作及び自動車の運転に必要な身体的、精神的能力が低下する可能性があるために注意喚起した。  
(4)本剤が投与される閉経後の女性患者は、血中エストロゲン濃度が低く、骨粗鬆症、骨折のリスクが高いとされており、また、本剤のアロマターゼ阻害作用により、血中エストロゲン濃度がさらに低下する可能性がある。そのため、本剤の投与により骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなることが考えられるため、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい旨を注意喚起した。

※CCDS : (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイスノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

VIII-7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤等	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、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
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>30)</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、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

(解説)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本剤は薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2A6 によって代謝され、また、CYP2A6 を阻害することが示唆されている。また、タモキシフェンと本剤を閉経後進行乳癌患者に 6 週間併用投与したところ、本剤単独投与時に比し本剤の AUC が約 40%低下したとの国外臨床試験成績があることにより設定した。

動物実験において、タモキシフェンによって CYP3A4mRNA の誘導が認められており、タモキシフェンによる本剤代謝酵素 CYP3A4 の誘導による可能性が推察される。なお、本剤はタモキシフェンの薬物動態に影響を与えなかったと報告されている。タモキシフェン以外の薬剤については、理論上、相互作用の起こる可能性があるため、注意喚起のため記載した。

## VIII-8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内臨床試験における安全性評価対象症例 290 例中 119 例(41.0 %)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。そのうち臨床症状が 25.9%(75 例)、臨床検査値異常が 25.2%(73 例)であった。主な臨床症状は、ほてり 6.6%(19 件)、頭痛 3.1%(9 件)、関節痛 2.8%(8 件)、悪心 2.4%(7 件)、発疹 2.1%(6 件)、そう痒症 2.1%(6 件)、浮動性めまい 1.7%(5 件)等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加 8.7%(23 件/265 例中)、ALT(GPT)増加 7.9%(22 件/278 例中)、ALP 増加 7.3%(20 件/275 例中)、 $\gamma$ -GTP 増加 6.6%(17 件/258 例中)、AST(GOT)増加 6.4%(18 件/280 例中)等であった。<sup>1,2,32</sup>  
~35) (承認時までの集計)

### 1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **血栓症、塞栓症** (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。
- 2) **心不全、狭心症** (頻度不明) : 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こと。
- 3) **肝機能障害、黄疸** (頻度不明) : AST (GOT) 、ALT (GPT) 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。
- 4) **中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、多形紅斑** (頻度不明) : 中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、多形紅斑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。

(解説)

国内外において報告があり、また、CCDS<sup>注)</sup>に記載があることから記載した。

注)CCDS : (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイスノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
血液系障害	—	—	白血球数減少	血小板増加、白血球分画異常、単球数減少、好塩基球数増加、リンパ球数減少
代謝及び栄養障害	食欲亢進、体重減少	血中コレステロール増加	高カルシウム血症、食欲不振、体重増加	血中クロール増加、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、アルブミン・グロブリン比減少
精神障害	うつ病、不安、不眠症	—	—	易興奮性
神経系障害	記憶障害、異常感覚	—	頭痛、浮動性めまい	注意力障害、傾眠、しびれ感、味覚障害
眼障害	白内障、眼刺激、霧視	—	—	—
耳及び迷路障害	—	—	—	耳鳴
心臓障害	頻脈	—	—	動悸
血管障害	—	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	呼吸困難	—	—	喉頭痛
胃腸障害	下痢	—	悪心、嘔吐	消化不良、腹痛、便秘、腹部膨満、上腹部痛、軟便、歯痛、口内炎
肝・胆道系障害	—	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、ALP増加、 $\gamma$ -GTP増加	LDH増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害	皮膚乾燥、蕁麻疹	—	そう痒症、発疹、多汗	冷汗、局所性表皮剥脱、湿疹、脱毛症
筋骨格系障害	骨痛、骨折、骨粗鬆症	—	関節痛、筋痛	関節硬直、背部痛、関節炎
腎及び尿路障害	頻尿、尿路感染	—	尿蛋白陽性	BUN増加
生殖系及び乳房障害	膣乾燥	—	—	乳房痛、膣出血、膣分泌物
全身障害	発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛	—	疲労、けん怠感、口渇	熱感、脱力、上肢浮腫、全身浮腫

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

p.42~43 国内臨床試験におけるグレード別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

p.44~45 国内臨床試験における用量別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特になし

VIII-9. 高齢者への投与	<p>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こと。</p> <p>(解説)</p> <p>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。なお、国内の臨床試験成績では、65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果及び安全性に差は認められていない。</p>
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定していないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔適応外ではあるが、海外において、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。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人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。〕</p> <p>(解説)</p> <p>(1)「VIII-2. 禁忌内容(原則禁忌を含む)とその理由 1」参照 本剤の「効能又は効果」は“閉経後乳癌”であるが、海外にて適応外の不妊治療目的で本剤を服用した母親の児に先天異常が認められたとの文献報告<sup>31)</sup>があること、またノバルティス社に海外で先天異常の報告がなされていることから記載した。</p> <p>(2)「VIII-2. 禁忌内容(原則禁忌を含む)とその理由 2」参照</p>
VIII-11. 小児等への投与	該当しない
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 過量投与	<p>海外において最高62.5mgを単回服用した症例の報告があるが、本症例では重篤な有害事象の発現はみられていない。</p> <p>処置：患者に意識がある場合はまず嘔吐させることが適切であるが、通常は支持療法を行い、頻繁にバイタルサインをモニターすること。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p>
VIII-15. その他の注意	
VIII-16. その他	

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 一般薬理

レトロゾールの一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット及びネコを用いて一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、水・電解質代謝及び糖代謝に及ぼす影響を検討した。麻酔下ネコへの静脈内投与で心電図変化がみられたものの高用量であり、レトロゾールの臨床応用にあたって特に重篤な副作用を予想させる作用は認められなかった。

#### (1)一般症状に及ぼす作用（マウス）

レトロゾールは、0.3～3mg/kgの経口投与でマウスに極くわずかな自発運動量の亢進がみられた以外には、一般症状に作用を及ぼさなかった。

#### (2)中枢神経系に及ぼす作用（ラット、マウス）

レトロゾールは、0.3～10mg/kgの経口投与でラットの体温がわずか、かつ一過性に低下したが、ラットの自発運動量、マウスのエタノール誘発睡眠に対して作用を及ぼさず、1～10mg/kgの経口投与でマウスの電撃刺激誘発痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び痛覚に対して作用を及ぼさなかった。

#### (3)呼吸・循環器系に及ぼす作用（ネコ、モルモット、イヌ）

レトロゾールの呼吸及び循環器に対する影響について麻酔ネコを用いて検討した。10及び30mg/kgの静脈内累積投与で血圧の一過性の低下、心拍数及び呼吸数の減少が認められた。さらに30mg/kgの静脈内累積投与では1回換気量の一過性の減少及びその後の増加傾向が認められ、また毎分換気量の顕著な減少がみられた。心電図において、1例で10mg/kgの静脈内累積投与から心室性期外収縮がみられ、30mg/kgではさらに心室粗動がみられた。さらに30mg/kgの静脈内累積投与では他の5例についても心室性期外収縮がみられ、この内4例では心室粗動がみられ1例が死亡した。また、1例で3mg/kgの静脈内累積投与により不整脈がみられ、10mg/kgの静脈内累積投与後に死亡したが、この動物は投与前から異常な心電図を示していた。

モルモット摘出心房を用いた*in vitro*の検討では、レトロゾールの35 $\mu$ mol/Lで心房収縮力の軽度増加、350 $\mu$ mol/Lで心房の拍動数の増加及び収縮力の増大が認められた。プロプラノロール1 $\mu$ mol/Lの前処理により、レトロゾールの陽性変時及び陽性変力作用が抑制された。

麻酔下ネコでは、静脈内投与3mg/kg以上で心電図等の変化がみられたものの、薬効量からみて高用量である。また、経口投与で実施したイヌでの毒性試験では変化がみられていない。

#### (4)自律神経系に及ぼす作用（モルモット）

モルモット摘出回腸において、レトロゾールの0.035～350 $\mu$ mol/Lの*in vitro*では、単独適用で作用を示さなかった。

また、モルモットを用いたアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮に対して、レトロゾールは*in vitro*でいずれに対しても $1 \times 10^{-6}$ mol/L、 $1 \times 10^{-5}$ mol/Lで作用を示さず、 $1 \times 10^{-4}$ mol/Lで最大収縮を有意に抑制した。

#### (5)消化器系に及ぼす作用（マウス）

レトロゾールは、1～10mg/kgの経口投与でマウスの腸管輸送能に対し作用を示さなかった。

#### (6)水・電解質代謝に及ぼす作用（ラット）

レトロゾールは、0.3～3mg/kgの経口投与でラットの尿量及び尿中への電解質排泄に対して作用は示さなかった。

#### (7)血糖値に対する作用（ラット）

レトロゾール0.1～3mg/kg経口投与のいずれの用量においても、血糖値に対する作用はみられなかった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## IX-2. 毒性

## (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与により検討した。その結果、マウス及びイヌの概略の致死量はそれぞれ、2,000mg/kg 及び 200mg/kg であった。ラットにおいては、2,000mg/kg で死亡はみられなかった。また、ラットを用いて腹腔内投与した結果、500mg/kg で死亡が確認された。

動物種	投与経路	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	性	例数	死亡数	一般状態 (観察期間；14日間)	剖検	概略の致死量 (mg/kg)
マウス Tif : MAGf <sup>2)</sup> 33~46 日齢	経口	200	♂	1	なし	異常なし	異常なし	2,000
		2,000	♂ ♀	5 5	♀1 (投与翌日)	自発運動低下、運動失調、不規則呼吸、筋緊張低下、立毛、体温低下、痛覚反応低下、可視粘膜及び皮膚の充血、円背位、体重増加抑制(雄)又は体重減少(雌)(観察1日)	異常なし	
ラット SD (Tif : RAIf) 33~46 日齢	経口	2,000	♂ ♀	5 5	なし	自発運動低下、運動失調、呼吸困難、筋緊張低下、腹臥、痛覚反応低下、粗毛、体温低下、紅涙、流涎、可視粘膜及び皮膚の充血、排便亢進 体重の軽度減少(観察1~2日)	異常なし	>2,000
ラット SD (Tif : RAIf) 33~46 日齢	腹腔内	50	♂	1	なし	自発運動低下、不規則呼吸	異常なし	500
		500	♂ ♀	5 5	♂1 ♀3	自発運動低下、運動失調、可視粘膜及び皮膚の充血、体温低下、眼瞼下垂、粗毛、不規則呼吸、努力性呼吸、腹臥、頭部下垂、筋緊張、四肢伸展、下痢、紅涙、円背位、常同行動、体重の軽度減少(観察1~2日)	異常なし	
イヌ ビーグル 7~16 ヵ月齢	経口	100	♂	1	なし	23時間後：驚愕、活動亢進、運動失調、強直性間代性痙攣、努力性呼吸、側臥位で四肢の漕ぎ運動、筋緊張 2日まで：自発運動低下、振戦、流涎、嚙む動作、排尿亢進	実施せず	200
		200	♂	1	♂1	1~48時間後：驚愕、活動亢進、運動失調、強直性間代性痙攣、努力性呼吸、側臥位で四肢の漕ぎ運動、筋緊張、自発運動低下、振戦、流涎、嚙む動作、排尿亢進 死亡時：頻脈、体温上昇、呼吸不全	脾臓表面の散在性暗赤色斑、胃粘膜充血、腸管出血及び鬱血	

1) ラット及びマウスは0.5%Klucel HF液に懸濁、イヌはゼラチンカプセルに充填

2) NIHとNMRIを起源としたクローズドコロニー

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## (2) 反復投与毒性試験

ラットにレトロゾール 0.3、3 及び 30mg/kg を 3 ヶ月間、12 ヶ月間経口投与した結果、3mg/kg/日以上で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化が認められた。12 ヶ月投与試験では甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が 0.3mg/kg/日以上で認められ、30mg/kg/日で大腿骨もしくは上腕骨の骨折がみられた。その他、レトロゾールの薬理作用であるエストロゲン産生抑制作用に起因した変化が、主に内分泌系及び生殖器系に認められた。

イヌにレトロゾール 0.03、0.3 及び 3mg/kg を 3 ヶ月間、12 ヶ月間経口投与した結果、3 ヶ月投与試験では、3mg/kg/日で赤血球系パラメータの軽度の低下が、12 ヶ月投与試験の 3mg/kg/日で小葉中心性肝細胞肥大及び表皮肥厚がみられた。その他、ラットの試験と同様、レトロゾールの薬理作用に関連した変化が主に内分泌系及び生殖器系に認められた。

無毒性量はラット及びイヌとも 0.3mg/kg/日と結論された。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## (3) 生殖発生毒性試験

### (受胎能に関する試験)

ラットにレトロゾール 0.03、0.3 及び 3mg/kg を 71 日間及び交配期間中に経口投与した結果、受胎率の低下が雄では 0.03mg/kg/日、雌では 0.003mg/kg/日から認められたため、受胎能に対する無毒性量は得られなかった。

### (胚・胎児発生に関する試験)

ラットにレトロゾール 0.003、0.01 及び 0.03mg/kg を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した結果、0.03mg/kg/日で胎児に浮腫、ドーム状頭部及び椎体癒合が低頻度ながら観察され、レトロゾールにおける催奇形性が示唆された。

ウサギにレトロゾール 0.002、0.006 及び 0.02mg/kg を妊娠 7～19 日まで経口投与した結果、催奇形性は認められなかったが、母動物で 0.006mg/kg/日以上で摂餌量が減少し、ゲージトレイ上に血液が観察される頻度の増加が認められ、胎児では 0.006mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加が認められたことから、無毒性量は母動物、胎児ともに 0.002mg/kg/日と結論された。

### (出生前及び出生後の発生に関する試験)

ラットにレトロゾール 0.003、0.01 及び 0.03mg/kg を妊娠 6 日から分娩後 2 日まで経口投与した結果、低用量の 0.003mg/kg/日でも生存児を分娩できない状態であった。このため出生後の発生に関する試験を別に実施した。

授乳期の母動物に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日、出生児における無毒性量は雌では 0.3mg/kg/日と結論されたが、雄では生殖機能に対する影響が低用量の 0.003mg/kg/日からみられたため、無毒性量は得られなかった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異誘発性、あるいは染色体異常誘発性を指標とする 4 種類の遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験) において、レトロゾールの遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

### 2) がん原性試験

ラットでは、レトロゾール 0.1mg/kg/日以上の雌において乳腺腫瘍並びに子宮ポリープの発現頻度が低下した。0.1mg/kg/日以上の雌で膀胱の乳頭腫、10mg/kg/日で良性の卵巣間質腫瘍の発現頻度が軽度に増加した。また、マウスでは、0.6mg/kg/日以上の雌で用量依存的に良性の卵巣顆粒膜夾膜細胞腫の発現頻度が増加した。これらの所見は、レトロゾールの薬理作用であるエストロゲン産生抑制作用に起因した変化であると考えられた。

### 3) 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験では、レトロゾールの抗原性を示唆する結果は得られなかった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年 包装に表示の使用期限内に使用すること。 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	(1)注意—医師等の処方せんにより使用すること。 (2)本剤は、劇薬であり、また処方せん医薬品である。
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	フェマーラ <sup>®</sup> 錠 2.5mg 100 錠 (PTP)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：アナストロゾール、エキセメスタン、塩酸ファドロゾール
X-7.	国際誕生年月日	1996年7月 (フランス)
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2006年1月23日 承認番号：21800AMY10006000
X-9.	薬価基準収載年月日	2006年4月28日
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
X-12.	再審査期間	2006年1月23日～2014年1月22日
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	4291015F1026
X-15.	保険給付上の注意	

## X I . 文 献

### X I -1. 引用文献

	社内文献 No.
1) 社内資料：一般臨床試験	[FEMU00001]
2) 社内資料：後期第Ⅱ相試験：第2次治療	[FEMU00002]
3) 社内資料：閉経後健康女性を中心とした単回及び14日間反復投与試験	[FEMU00003]
4) 社内資料：CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響	[FEMU00011]
5) Dombernowsky P et al : J Clin Oncol 16(2), 453-461, 1998	[FEMM00088]
6) Gershanovich M et al : Ann Oncol 9(6), 639-645, 1998	[FEMM00101]
7) Mouridsen H et al : J Clin Oncol 21(11), 2101-2109, 2003	[FEMM00521]
8) Eiermann W et al : Ann Oncol 12(11), 1527-1532, 2001	[FEMM00271]
9) Goss PE et al : N Engl J Med 349(19), 1793-1802, 2003	[FEMM00580]
10) Goss PE et al : J Natl Cancer Inst 97(17), 1262-1271, 2005	[FEMM00809]
11) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : N Engl J Med 353(26), 2747-2757, 2005	[FEMF00007]
12) 小山博記ほか：癌と化学療法 21(16), 2728-2733, 1994	[FEMS00154]
13) 社内資料：アロマトラーゼ活性阻害作用	[FEMU00017]
14) 社内資料：成熟ラットの子宮重量に対する作用	[FEMU00015]
15) 社内資料：ハムスター卵巣のアロマトラーゼに対する選択的阻害作用 ( <i>in vitro</i> )	[FEMU00013]
16) 社内資料：ラット副腎切片のステロイド産生に対する作用 ( <i>in vitro</i> )	[FEMU00014]
17) 社内資料：ACTH で刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン及びアルドステロン濃度に対する作用	[FEMU00016]
18) Geisler J et al : J Clin Oncol 20(3), 751-757, 2002	[FEMM00264]
19) 社内資料：担癌ラットに対する抗腫瘍作用	[FEMU00012]
20) 社内資料：閉経後健康女性を対象とした単回及び28日間反復投与試験	[FEMU00004]
21) 社内資料：高齢者における薬物動態 (国外 AR/PK1 試験)	[FEMU00019]
22) 社内資料：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	[FEMU00009]
23) 社内資料：重度肝機能障害(肝硬変)患者を対象とした単回投与試験	[FEMU00010]
24) 社内資料：腎機能低下例における薬物動態 (海外データ)	[FEMU00020]
25) Sioufi A et al : Biopharm Drug Dispos 18(9), 779-789, 1997	[FEMM00146]
26) 社内資料： <i>In vitro</i> におけるレトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合	[FEMU00008]
27) 社内資料：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	[FEMU00005]
28) 社内資料：レトロゾールの各 CYP 分子種に対する阻害活性	[FEMU00006]
29) 社内資料：[14C]レトロゾール単回経口投与時の薬物動態	[FEMU00007]
30) Dowsett M et al : Clin Cancer Res 5(9), 2338-2343, 1999	[FEMM00157]
31) Biljan MM et al : Fertil Steril 84(S1), S95, 2005	[FEMS00239]
32) Tominaga T et al : Ann Oncol 14(1), 62-70, 2003	[FEMM00810]
33) 野村雍夫ほか：癌と化学療法 29(4), 551-562, 2002	[FEMJ00001]
34) 阿部力哉ほか：癌と化学療法 29(5), 729-740, 2002	[FEMJ00002]
35) 君島伊造ほか：癌と化学療法 29(5), 741-749, 2002	[FEMJ00003]

### X I -2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

適応症	承認国
閉経後ホルモン受容体陽性進行再発乳癌の第1次治療、第2次治療	米国、スイス、英国、フランスなど約 100 カ国
閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対する乳房温存術施行のための術前補助療法	英国など約 40 カ国
タモキシフェンによる標準的術後補助療法が完了した早期乳癌に対する補助療法(エクステンディドアジュバント)	スイス、英国、米国、フランスなど約 70 カ国
閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術後補助療法 (イニシャルアジュバント)	英国、米国、ドイツなど約 20 カ国

(2006年4月現在)

(英国)

販売名	Femara®
剤型	錠剤：2.5mg 錠
販売年	1996年
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去に、タモキシフェンによる標準的な術後補助療法が完了した、閉経後早期乳癌に対する術後補助療法</li> <li>・ ホルモン依存性進行乳癌に対する第1次治療</li> <li>・ タモキシフェンあるいは抗エストロゲン剤による治療に不応な進行性乳癌に対する治療</li> <li>・ 乳房温存術不適応であった局所性ホルモン受容体陽性の閉経後乳癌に対し、乳房温存術を施行するための術前補助療法。乳房温存術後は標準的な治療を施行すること。</li> </ul>
用法・用量	<p>フェマーラの推奨用量は1日1回2.5mgである。タモキシフェンによる標準治療の後、フェマーラによる治療は、3年又は腫瘍が再発するまで継続する。現在、長期間の治療データがなく、適切な投与期間は確立されていない。</p> <p>転移性の患者に対しては、フェマーラによる治療は進行が確認されるまで継続する。</p> <p>術前治療の間は、進行を確認するためのモニタリングが推奨される。</p> <p>高齢者に対し、用量調節は必要ない。</p> <p>小児</p> <p>小児に対する投与は推奨されない。</p> <p>肝機能障害/腎機能障害のある患者</p> <p>軽度から中等度の肝機能障害 (Child-Pugh Grade A と B) 又は、腎機能障害 (クレアチンクリアランス 10mL/min) のある患者に対し、用量調節は必要ない。</p>

### XⅢ. 備考

XⅢ-1. その他の関連資料 | なし

別紙 国内臨床試験におけるグレード別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

安全性評価対象例数 290 例		Grade				計	
		1	2	3	4		
副作用発現例数		107	25	6	1	119	
副作用発現率		36.9%	8.6%	2.1%	0.3%	41.0%	
副作用発現件数		241	36	7	1	285	
副作用の種類							
心臓障害	心停止	0	0	0	1	1 (0.3%)	
	動悸	1	0	0	0	1 (0.3%)	
耳及び迷路障害	耳鳴	2	0	0	0	2 (0.7%)	
	頭位性めまい	1	0	0	0	1 (0.3%)	
眼障害	眼の異常感	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	結膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	角膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	乾性角結膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)	
胃腸障害	悪心	7	0	0	0	7 (2.4%)	
	嘔吐	2	2	0	0	4 (1.4%)	
	上腹部痛	1	1	0	0	2 (0.7%)	
	軟便	2	0	0	0	2 (0.7%)	
	下腹部痛	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	便秘	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	消化不良	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	耳下腺腫大	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	胃不快感	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	口内炎	0	1	0	0	1 (0.3%)	
	歯痛	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	全身障害及び投与局所様態	疲労	3	0	0	0	3 (1.0%)
		けん怠感	2	0	1	0	3 (1.0%)
口渇		3	0	0	0	3 (1.0%)	
無力症		2	0	0	0	2 (0.7%)	
熱感		2	0	0	0	2 (0.7%)	
胸痛		1	0	0	0	1 (0.3%)	
冷感		1	0	0	0	1 (0.3%)	
浮腫		1	0	0	0	1 (0.3%)	
末梢性浮腫		1	0	0	0	1 (0.3%)	
疼痛		1	0	0	0	1 (0.3%)	
傷害、中毒及び処置合併症	凍瘡	1	0	0	0	1 (0.3%)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	2	1	0	0	3 (1.0%)	
	高コレステロール血症	0	1	0	0	1 (0.3%)	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	8	0	0	0	8 (2.8%)	
	筋痛	3	0	0	0	3 (1.0%)	
	筋骨格硬直	2	0	0	0	2 (0.7%)	
	関節炎	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	背部痛	1	0	0	0	1 (0.3%)	
神経系障害	頭痛	7	2	0	0	9 (3.1%)	
	浮動性めまい	4	0	1	0	5 (1.7%)	
	感覚減退	4	0	0	0	4 (1.4%)	
	注意力障害	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	味覚異常	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	錯感覚	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	傾眠	1	0	0	0	1 (0.3%)	
精神障害	易興奮性	1	0	0	0	1 (0.3%)	
生殖系及び乳房障害	性器出血	3	0	0	0	3 (1.0%)	
	膣分泌物	2	0	0	0	2 (0.7%)	
	乳房痛	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	膣出血	1	0	0	0	1 (0.3%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	嘔声	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	喉頭痛	1	0	0	0	1 (0.3%)	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	4	1	1	0	6 (2.1%)	
	発疹	3	2	1	0	6 (2.1%)	
	多汗症	4	0	0	0	4 (1.4%)	
	脱毛症	1	1	0	0	2 (0.7%)	
	湿疹	1	1	0	0	2 (0.7%)	
	冷汗	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	剥脱性皮膚炎	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	そう痒性皮疹	0	0	1	0	1 (0.3%)	
	全身性そう痒症	0	1	0	0	1 (0.3%)	
血管障害	ほてり	18	1	0	0	19 (6.6%)	
	高血圧	1	2	0	0	3 (1.0%)	
	潮紅	1	0	0	0	1 (0.3%)	
	低血圧	1	0	0	0	1 (0.3%)	

(承認時までの集計)

副作用の種類		Grade				計 (件数/ 評価対象症例数)
		1	2	3	4	
臨床検査値異常*	血中コレステロール増加	20	3	0	0	23/265 (8.7%)
	ALT(GPT)増加	18	4	0	0	22/278 (7.9%)
	ALP 増加	18	2	0	0	20/275 (7.3%)
	AST(GOT)増加	15	3	0	0	18/280 (6.4%)
	γ-GTP 増加	15	2	0	0	17/258 (6.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	8	1	0	0	9/278 (3.2%)
	白血球数減少	2	1	0	0	3/280 (1.1%)
	尿中蛋白陽性	3	0	0	0	3/136 (2.2%)
	アルブミン・グロブリン比減少	2	0	0	0	2/218 (0.9%)
	血中カルシウム増加	2	0	0	0	2/265 (0.8%)
	血中尿素増加	1	1	0	0	2/277 (0.7%)
	リンパ球数減少	1	0	1	0	2/268 (0.7%)
	体重増加	2	0	0	0	2/ 57(3.5%)
	好塩基球数増加	1	0	0	0	1/267 (0.4%)
	血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	血中塩化物増加	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	血中コレステロール減少	1	0	0	0	1/265 (0.4%)
	血中カリウム減少	0	0	1	0	1/273 (0.4%)
	白血球百分率数異常	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	単球数減少	1	0	0	0	1/267 (0.4%)
	好中球数減少	0	1	0	0	1/270 (0.4%)
	血小板数増加	0	1	0	0	1/279 (0.4%)
	高カルシウム血症	1	0	0	0	1/265 (0.4%)
低蛋白血症	1	0	0	0	1/274 (0.4%)	

(承認時までの集計)

※臨床検査値異常は、項目によって評価対象症例数が異なるため、発現率を「件数/評価対象症例数」で算出

別紙 国内臨床試験における用量別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

安全性評価対象例数		290			
副作用発現例数(発現率)		119(41.0%)			
副作用発現件数		285			
副作用の種類		0.5mg	1mg	2.5mg	計
心臓障害	心停止	0	1	0	1(0.3%)
	動悸	0	0	1	1(0.3%)
耳及び迷路障害	耳鳴	0	1	1	2(0.7%)
	頭位性めまい	0	0	1	1(0.3%)
眼障害	眼の異常感	0	0	1	1(0.3%)
	結膜炎	0	0	1	1(0.3%)
	角膜炎	0	0	1	1(0.3%)
	乾性角結膜炎	0	0	1	1(0.3%)
胃腸障害	悪心	1	2	4	7(2.4%)
	嘔吐	0	1	3	4(1.4%)
	上腹部痛	0	2	0	2(0.7%)
	軟便	1	1	0	2(0.7%)
	下腹部痛	0	0	1	1(0.3%)
	便秘	0	1	0	1(0.3%)
	消化不良	0	0	1	1(0.3%)
	耳下腺腫大	0	0	1	1(0.3%)
	胃不快感	0	1	0	1(0.3%)
	口内炎	0	0	1	1(0.3%)
	歯痛	0	0	1	1(0.3%)
全身障害及び投与局所様態	疲労	0	0	3	3(1.0%)
	けん怠感	0	0	3	3(1.0%)
	口渇	1	0	2	3(1.0%)
	無力症	0	0	2	2(0.7%)
	熱感	0	2	0	2(0.7%)
	胸痛	0	0	1	1(0.3%)
	冷感	0	0	1	1(0.3%)
	浮腫	0	0	1	1(0.3%)
	末梢性浮腫	0	0	1	1(0.3%)
	疼痛	0	0	1	1(0.3%)
傷害、中毒及び処置合併症	凍瘡	0	0	1	1(0.3%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	0	2	1	3(1.0%)
	高コレステロール血症	0	0	1	1(0.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	0	0	8	8(2.8%)
	筋痛	2	0	1	3(1.0%)
	筋骨格硬直	1	0	1	2(0.7%)
	関節炎	0	0	1	1(0.3%)
	背部痛	0	0	1	1(0.3%)
神経系障害	頭痛	2	2	5	9(3.1%)
	浮動性めまい	0	2	3	5(1.7%)
	感覚減退	0	2	2	4(1.4%)
	注意力障害	0	1	0	1(0.3%)
	味覚異常	0	0	1	1(0.3%)
	錯感覚	0	0	1	1(0.3%)
	傾眠	1	0	0	1(0.3%)
精神障害	易興奮性	1	0	0	1(0.3%)
	生殖系及び乳房障害	性器出血	0	0	3
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	膣分泌物	0	0	2	2(0.7%)
	乳房痛	0	0	1	1(0.3%)
	膣出血	0	0	1	1(0.3%)
	嗚声	0	0	1	1(0.3%)
	喉頭痛	0	1	0	1(0.3%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1	2	3	6(2.1%)
	発疹	2	2	2	6(2.1%)
	多汗症	0	1	3	4(1.4%)
	脱毛症	0	0	2	2(0.7%)
	湿疹	0	0	2	2(0.7%)
	冷汗	1	0	0	1(0.3%)
	剥脱性皮膚炎	0	1	0	1(0.3%)
	そう痒性皮疹	0	1	0	1(0.3%)
	全身性そう痒症	0	1	0	1(0.3%)
血管障害	ほてり	0	2	17	19(6.6%)
	高血圧	0	0	3	3(1.0%)
	潮紅	0	1	0	1(0.3%)
	低血圧	1	0	0	1(0.3%)

評価対象症例内訳：0.5mg(48例)、1mg(154例)、2.5mg(88例)  
(承認時までの集計)

副作用の種類		0.5mg	1mg	2.5mg	計 (件数/ 評価対象症例数)
臨床検査値異常※	血中コレステロール増加	1	8	14	23/265 (8.7%)
	ALT(GPT)増加	3	11	8	22/278 (7.9%)
	ALP 増加	2	13	5	20/275 (7.3%)
	AST(GOT)増加	3	8	7	18/280 (6.4%)
	γ-GTP 増加	3	10	4	17/258 (6.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	3	9/278 (3.2%)
	白血球数減少	1	1	1	3/280 (1.1%)
	尿中蛋白陽性	0	2	1	3/136 (2.2%)
	アルブミン・グロブリン比減少	1	1	0	2/218 (0.9%)
	血中カルシウム増加	1	1	0	2/265 (0.8%)
	血中尿素増加	0	2	0	2/277 (0.7%)
	リンパ球数減少	0	0	2	2/268 (0.7%)
	体重増加	0	0	2	2/ 57(3.5%)
	好塩基球数増加	0	0	1	1/267 (0.4%)
	血中ビリルビン増加	0	1	0	1/270 (0.4%)
	血中塩化物増加	0	1	0	1/270 (0.4%)
	血中コレステロール減少	0	1	0	1/265 (0.4%)
	血中カリウム減少	0	1	0	1/273 (0.4%)
	白血球百分率異常	0	1	0	1/270 (0.4%)
	単球数減少	0	0	1	1/267 (0.4%)
	好中球数減少	0	0	1	1/270 (0.4%)
	血小板数増加	0	1	0	1/279 (0.4%)
	高カルシウム血症	0	1	0	1/265 (0.4%)
	低蛋白血症	0	1	0	1/274 (0.4%)

(承認時までの集計)

※臨床検査値異常は、項目によって評価対象症例数が異なるため、発現率を「件数/評価対象症例数」で算出

注) 本邦における承認用法・用量は「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」である。



**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区西麻布 4-17-30