

貯 法：室温保存

有効期間：3年

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

アロマターゼ阻害剤

レトロゾール錠

レトロゾール錠2.5mg「ヤクルト」**Letrozole Tablets 2.5mg「Yakult」**

承認番号	22700AMX00462000
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）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」
有効成分	1錠中 レトロゾールとして 2.5mg
添加剤	乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、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

3.2 製剤の性状

販売名	レトロゾール錠 2.5mg「ヤクルト」		
性状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠		
外形	表面 	裏面 	側面 
識別コード	YA825		
大きさ（約）	直径：6.1mm	厚さ：3.1mm	質量：0.10g

4. 効能又は効果**閉経後乳癌****6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
 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乳癌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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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]

9.5 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 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により、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、ポリコナゾール等）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により、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 ¹⁾ 。 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）

11.2 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
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
その他		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、更には穿孔を起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、血漿中濃度は以下のとおりであった^{2,3)}。

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

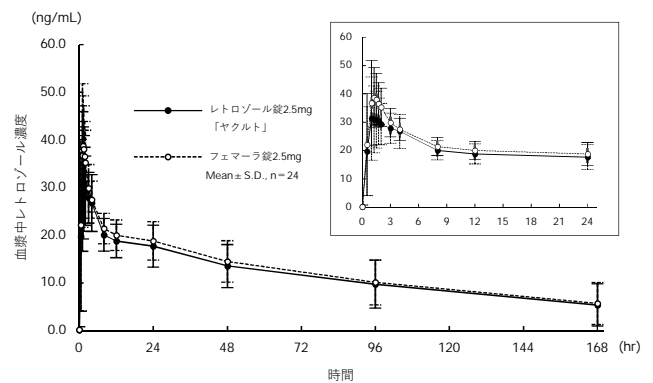
平均値±標準偏差

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 AUC₀₋₂₄ 比（累積係数）は 7.2 であった^{4,5)}。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^{6,7)}。

16.1.3 生物学的同等性試験

レトロゾール錠 2.5mg 「ヤクルト」又はフェマール錠 2.5mg をクロスオーバー法により、閉経後健康女性 24 名にそれぞれ 1 錠（レトロゾールとして 2.5mg）を絶食単回経口投与して血漿中レトロゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）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⁸⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レトロゾール錠 2.5mg 「ヤクルト」	2090.20 ± 695.36	43.79 ± 9.27	1.32 ± 0.79	102.11 ± 96.73
フェマール錠 2.5mg	1971.98 ± 696.42	39.55 ± 7.63	1.72 ± 1.04	92.84 ± 56.59

(Mean±S.D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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⁹⁾（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¹⁰⁾。

16.4 代謝

レトロゾールは薬理学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^{11,12)}。

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 μmol/L 及び 8.5 μmol/L であった^{13,14)}。

16.5 排泄

閉経後健康女性（6 例）に [¹⁴C] 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 β-0-グルクロン酸抱合体であった¹¹⁾（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）に比較して約2倍であった^{15,16)}（外国人のデータ）。[9.3.1参照]

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¹⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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、本剤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⁶⁾。

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、本剤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¹⁸⁾。

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、本剤群（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）の中央値は本剤群で9.4ヵ月、タモキシフェン群で6.0ヵ月であった。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、本剤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本剤群で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ヵ月毎に生存率を検討したところ、24ヵ月までの生存率では本剤群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった（ $p=0.0010\sim0.0246$ ）¹⁹⁾。

本剤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²⁰⁾。

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、本剤群（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ヵ月、最大値：77ヵ月）。主要評価項目である無病生存率（Disease Free Survival：DFS）に関して本剤群は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、本剤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は本剤群で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、本剤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は本剤群で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、 $p=0.001$ ）^{21,22)}。

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、本剤群（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ヵ月、範囲：1.5～61.4ヵ月）。主要評価項目であるDFSに関して、本剤群は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、本剤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は本剤群で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、本剤群は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本剤群で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本剤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、本剤群で96.6%、プラセボ群で93.7%であった（絶対差2.9%）^{23,24)}。

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（卵胞刺激ホルモン）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²⁵⁾。

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（ K_i 値=2.1nM）（*in vitro*）。また、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0.3 μ g/kg/日以上用量でこの子宮肥大を抑制した²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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、血漿中エストラジオール濃度は投与前値 (幾何平均 3.55pg/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 13.16pg/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^{6,18)}。

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/日以上連続経口投与 (1 日 2 回、42 日間) により、投与開始 3 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/日以上経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した (投与終了時)²⁸⁾。

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 刺激によるエストラジオール産生を 0.01 μ 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²⁴⁾。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²⁹⁾。

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²⁶⁾。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²⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レトロゾール (Letrozole) (JAN)

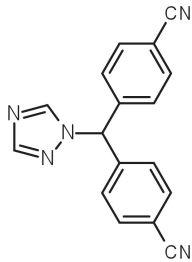
化学名：4,4'-[(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)methylene]-dibenzonitrile

分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

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。

化学構造式：



22. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Dowsett, M. et al. : Clin. Cancer Res., 1999 ; 5 (9) : 2338-2343
- 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))
- 3) 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. 3. (2) 2))
- 4) 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))
- 5) 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. 3. (2) 3))

- 6) 一般臨床試験① (フェマール錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト. 1. (6) 3))
- 7) 一般臨床試験② (フェマール錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト. 3. (2) 8))
- 8) 社内資料：生物学的同毒性試験
- 9) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1997 ; 18(9) : 779-789
- 10) *In vitro* における [¹⁴C]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、申請資料概要ト. 2. (2) 4))
- 11) [¹⁴C]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、申請資料概要ト. 3. (1))
- 12) 代謝 (フェマール錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書)
- 13) 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、申請資料概要ト. 2. (3) 4))
- 14) 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、申請資料概要ト. 2. (3) 5))
- 15) 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、申請資料概要ト. 3. (5))
- 16) 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、申請資料概要ト. 3. (5))
- 17) 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、申請資料概要ト. 3. (3))
- 18) 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))
- 19) Mouridsen, H. et al. : J. Clin. Oncol., 2003 ; 21(11) : 2101-2109
- 20) 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))
- 21) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : New Engl. J. Med., 2005 ; 353(26) : 2747-2757
- 22) 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)) (フェマール錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト. 1. (8) 8))
- 23) Goss, P. E. et al. : New Engl. J. Med., 2003 ; 349(19) : 1793-1802
- 24) Goss, P. E. et al. : J. Natl. Cancer Instit., 2005 ; 97(17) : 12162-12171
- 25) Kar, S. : J. Hum. Reprod. Sci., 2013 ; 6(2) : 93-98
- 26) アロマターゼ阻害作用 (フェマール錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書)
- 27) Geisler, J. et al. : J. Clin. Oncol., 2002 ; 20(3) : 751-757
- 28) *in vitro* 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)
- 29) 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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士化学工業株式会社 学術担当
〒105-0011 東京都港区芝公園 1 丁目 8 番 21 号
TEL 03-6435-6956

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

富士化学工業株式会社
富山県中新川郡上市町郷柿沢 1 番地

26.2 販売元

株式会社ヤクルト本社
東京都港区海岸 1-10-30