

(新聞発表用)

[原体：製造, 製剤：製造]

1	販 売 名	シロドシン「SFL」 ユリーフカプセル 2mg ユリーフカプセル 4mg
2	一 般 名	シロドシン
3	申 請 者 名	原体：塩野フィネス株式会社 製剤：キッセイ薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 カプセル中にシロドシン 2mg 或いは 4mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人にはシロドシンとして 1 回 4mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与する。なお，症状により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
7	備 考	取扱区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は，前立腺肥大症に伴う排尿障害に用いる $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬である。 毒薬・劇薬の指定：原体及び製剤は劇薬に該当する。

添付文書（案）

別紙

年 月作成（新様式第1版）

貯 法：気密容器，遮光，室温保存

使用期限：2年（外装容器に表示）

日本標準商品分類番号
87259

選択的 $\alpha_{1A}$ 遮断薬

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

	カプセル 2 mg	カプセル 4 mg
承認番号		
薬価収載	0000年00月	
販売開始	0000年00月	
国際誕生		

劇 薬  
指 定 医 薬 品  
処 方 せ ん 医 薬 品 注)

ユリーフ®カプセル 2 mg

ユリーフ®カプセル 4 mg


URIEF®Cap. 2 mg・URIEF®Cap. 4 mg

[シロドシンカプセル]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ユリーフ カプセル 2 mg	ユリーフ カプセル 4 mg
成分・含量 (1カプセル中)	シロドシン 2 mg	シロドシン 4 mg
添加物	部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ラウリル硫酸ナトリウム，D-マンニトール カプセル本体にゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン，三二酸化鉄を含む	部分アルファー化デンプン，ステアリン酸マグネシウム，ラウリル硫酸ナトリウム，D-マンニトール カプセル本体にゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタンを含む
剤形 (カプセル号数)	硬カプセル剤 (3号)	
色調 (頭部/胴部)	頭部/胴部ともに淡赤白色	頭部/胴部ともに白色
外形		
重量	約 225 mg	約 225 mg
識別コード	 KD2C	 KD4C
内容物	白色～微黄白色の粒状又は粉末	

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。

## 【効能・効果】

前立腺肥大症に伴う排尿障害

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は副作用の発現率が高く、特徴的な副作用として射精障害が高頻度に認められているため、本剤の使用にあたっては、本剤のリスクを十分に検討の上、患者に対しては副作用の説明を十分に行った上で使用すること。（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）

## 【用法・用量】

通常、成人にはシロドシンとして1回4mgを1日2回朝夕食後に経口投与する。

なお、症状に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

肝機能障害のある患者ではシロドシンの血漿中濃度が上昇する可能性があり、また、腎機能障害のある患者においては、シロドシンの血漿中濃度が上昇することが報告されているため、患者の状態を観察しながら低用量（1回2mg）から投与を開始するなどを検討すること。（「薬物動態」の項参照）

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 起立性低血圧のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）〕
- (3) 腎機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇することが報告されている。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 射精障害（逆行性射精等）が認められているので、本剤の投与にあたっては射精障害に関する説明を十分に行い、患者の理解を得た上で使用すること。〔「副作用」の項参照〕
- (2) 起立性低血圧があらわれることがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。
- (3) めまいなどがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転など危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- (4) 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合は、手術療法など、他の適切な処置を考慮すること。

### 3. 相互作用

シロドシンは主としてチトクローム P450 3A4 (CYP3A4)、UDP-グルクロン酸転移酵素、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により代謝される。[「薬物動態」の項参照]

CYP3A4 活性を強力に阻害する薬剤との併用により、シロドシンの代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩酸バルデナフィル水和物 レビトラ	α 遮断剤との併用により、低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため、併用により塩酸バルデナフィル水和物の血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

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
降圧剤	起立性低血圧があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	降圧剤服用中の患者は起立時の血圧調節力が低下している場合がある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	強力に CYP3A4 を阻害するケトコナゾール (経口剤：国内未発売) との併用によりシロドシンの血漿中濃度の上昇が認められている。(「薬物動態」の項参照) アゾール系抗真菌剤との併用により、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、減量するなど注意すること。	アゾール系抗真菌剤は CYP3A4 を阻害することから、これらの薬剤との併用時には、シロドシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。
クエン酸シルデナフィル	α 遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下があらわれるとの報告がある。	本剤は α 遮断作用を有するため、併用によりクエン酸シルデナフィルの血管拡張作用による降圧作用を増強するおそれがある。

### 4. 副作用

承認時まで実施された排尿障害患者対象臨床試験の総症例 873 例中、副作用は 391 例 (44.8%) で認められた。その主なものは、射精障害 (逆行性射精等) 150 例 (17.2%)、口渇 50 例 (5.7%)、下痢 35 例 (4.0%)、軟便 34 例 (3.9%)、立ちくらみ 31 例 (3.6%)、鼻閉 29 例 (3.3%)、めまい 23 例 (2.6%)、ふらつき 22 例 (2.5%)、頭痛 19 例 (2.2%) などであった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 853 例中 185 例 (21.7%) で認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇 62 例 (7.4%)、CRP 上昇 21 例 (3.9%)、ALT(GPT)上昇 20 例 (2.3%)、AST(GOT)上昇 19 例 (2.2%)、γ-GTP 上昇 19 例 (2.2%) などであった。

なお、第 III 相二重盲検比較試験では射精障害 (逆行性射精等) が 175 例中 39 例 (22.3%) で認められた。

#### (1) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 失神・意識喪失：塩酸タムスロシンにて重大な副作用として、血圧低下に伴う一過性の意識喪失等が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸：塩酸タムスロシンにて重大な副作用として、AST(GOT)上昇、

ALT(GPT)上昇，黄疸等が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には必要に応じ減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
泌尿・生殖器	射精障害（逆行性射精等）	インポテンス，尿失禁	
消化器	口渇	胃不快感，下痢，軟便，便秘	嘔吐，嘔気，食欲不振，胃痛，腹痛，腹部膨満感，上腹部異和感，下腹部痛，胃潰瘍，胃炎，萎縮性胃炎，胸やけ，胃もたれ感，十二指腸潰瘍，放屁増加，排便回数増加，残便感，肛門不快感
精神神経系		めまい，立ちくらみ，ふらつき，頭痛	肩こり，手指しびれ，頭がボーとする感じ，眠気，性欲減退，頭重感
呼吸器		鼻出血，鼻閉	鼻汁，咳
循環器			心房細動，動悸，頻脈，不整脈，上室性期外収縮，起立性低血圧，血圧低下，血圧上昇
過敏症			発疹，皮疹，湿疹，蕁麻疹，そう痒感
肝臓		AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇， $\gamma$ -GTP 上昇，総ビリルビン上昇，ALP 上昇，LDH 上昇	肝機能障害
腎臓			BUN 上昇，クレアチニン上昇
血液		白血球数減少，赤血球数減少，血色素量減少，ヘマトクリット値減少	白血球数増多，血小板数減少
その他	トリグリセリド上昇	倦怠感，CRP 上昇，総コレステロール上昇，尿糖上昇，尿沈渣上昇	顔のほてり，眼の充血，目のかゆみ，結膜出血，耳鳴，苦味，胸痛，腰痛，下肢脱力感，発汗，ほてり，気分不良，血清カリウム値上昇，総蛋白低下，前立腺特異抗原増加，尿酸上昇，尿蛋白上昇

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており，肝機能又は腎機能が低下している場合は低用量（1回2mg）から投与を開始するなど，患者の状態を十分に観察しながら投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

## 6. 適用上の注意

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，更には穿孔をおこして縦隔洞炎などの重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 7. その他の注意

- (1) マウスでの 104 週間投与試験において、20 mg/kg/日以上 of 投与群で精囊腺拡張の頻度の上昇が認められたとの報告がある<sup>1)</sup>。
- (2) ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、200 mg/kg/日以上 of 投与群で精細管に精子細胞の脱落が、600 mg/kg/日投与群で精細管の萎縮・変性、精子生存率及び精子数の減少が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収、血漿中濃度

健康成人男性（各群 6 例）に本剤 0.5 mg から 12 mg を単回経口投与したとき、血漿中シロドシン濃度は投与量の増加に伴って上昇し、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は線形性を示した<sup>3), 4)</sup>。本剤 2 mg 又は 4 mg を単回経口投与したときの血漿中シロドシン濃度推移は図 1 に示すとおりであった。

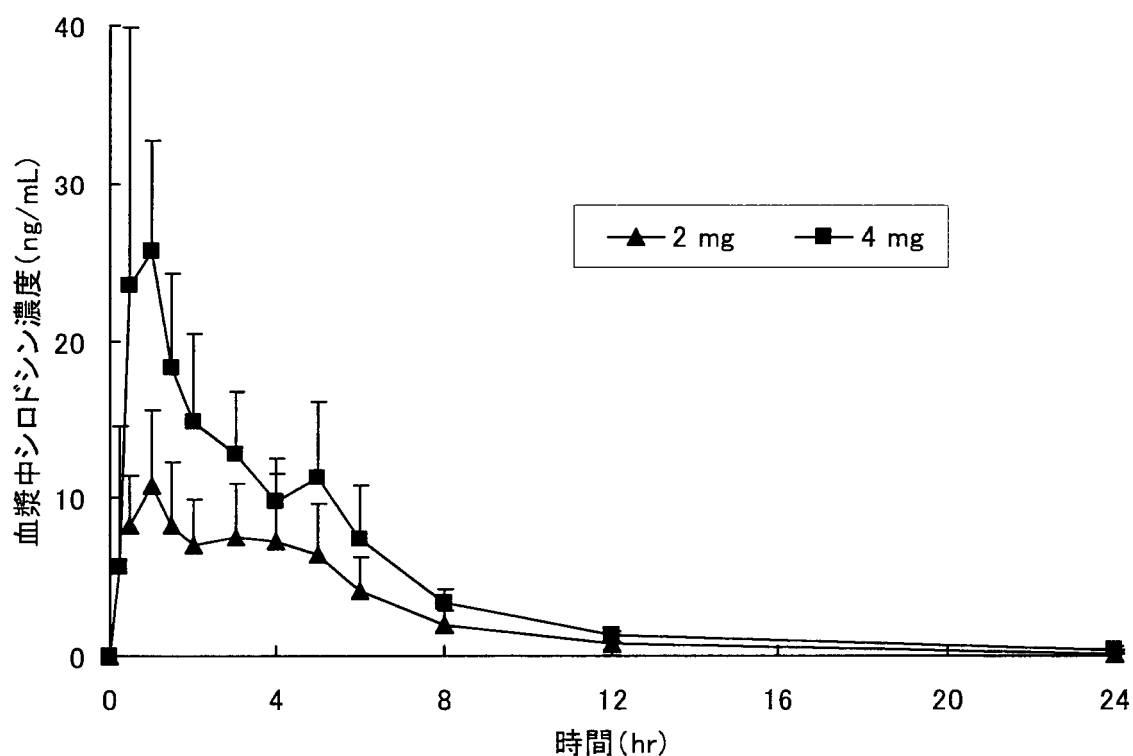


図 1 健康成人男性に空腹時 2 mg 又は 4 mg 単回投与時の血漿中シロドシン濃度推移  
6 例の平均値+SD を示す

健康成人男性 5 例に本剤 1 回 4 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき（1 日目及び 7 日目は 1 日 1 回投与）、血漿中シロドシン濃度は投与 3 日後には定常状態に達し、初回投与からの累積率は 1.1 倍であった<sup>5)</sup>（表 1）。

表 1 健康成人男性における食後 4 mg 投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
単回	26.8±9.2	143.9±57.1	2.2±0.5	6.9±3.1
反復	28.7±7.6	134.3±39.0	2.0±0.0	10.4±4.6

反復投与時のパラメータは、6 日目までの積み重なり濃度を差し引いた 7 日目の濃度推移から得た結果を示した。

高齢男性 (65~75 歳) 12 例に本剤 4 mg を食後に単回経口投与したとき、非高齢男性 (21~31 歳) 9 例との薬物動態に明らかな違いはみられなかった<sup>6)</sup>。なお、本剤の治療対象となる高齢男性における薬物動態パラメータは、表 2 に示すとおりであった<sup>6)</sup>。

表 2 高齢男性及び非高齢男性における食後 4 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
高齢男性	21.8±11.6	142.4±54.7	2.5±1.4	10.5±4.0
非高齢男性	20.5±6.5	121.5±38.1	2.3±0.5	8.7±3.1

健康成人男性 11 例に本剤 4 mg を食後 30 分及び空腹時に単回経口投与したとき、食後投与及び空腹時投与でそれぞれ、C<sub>max</sub> は 23.0 及び 28.0 ng/mL、AUC<sub>0-48hr</sub> は 128.8 及び 135.9 ng·hr/mL、T<sub>max</sub> は 2.1 及び 1.4 時間、t<sub>1/2</sub> は 6.0 及び 4.7 時間であった<sup>7)</sup> (表 3)。

表 3 健康成人男性における 4 mg 投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
食後	23.0±10.8	128.8±64.1	2.1±0.7	6.0±4.8
空腹時	28.0±9.6	135.9±55.4	1.4±1.1	4.7±3.7

健康成人男性 11 例にシロドシン溶液 2 mg を 4 時間静脈内点滴投与時のクリアランス及び分布容積はそれぞれ 167.0 ±33.8 mL/min 及び 49.5±17.3 L であった。また、本剤 4 mg を単回経口投与したときの生物学的利用率は、32.2%であった<sup>7)</sup>。

## 2. タンパク結合

シロドシンのヒト血漿タンパクに対する結合率(*in vitro* 試験)は、95.6%(100 ng/mL 添加時)であり、主な結合タンパクは α<sub>1</sub>-酸性糖タンパクであった<sup>8)</sup>。

## 3. 代謝、排泄

シロドシンは主として CYP3A4、UDP-グルクロン酸転移酵素、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により代謝され、血漿中の主な代謝物はシロドシンのグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物であった。健康男性 (外国人) 6 例に [<sup>14</sup>C] 標識シロドシン 8 mg を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能 AUC<sub>0-12hr</sub> に対して、血漿中のシロドシン、シロドシンのグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物の AUC<sub>0-12hr</sub> は、それぞれ 24.0、21.9 及び 34.9% であった。その他の代謝物の割合は、いずれも 5% 以下であった。また、投与後 240 時間までに、投与放射能の 33.5% が尿中に、54.9% が糞中に排泄された<sup>9)</sup>。

高齢男性 12 例及び非高齢男性 9 例に本剤 4 mg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの尿中累積排泄率は高齢者、非高齢者でそれぞれシロドシンが 2.3 及び 2.4%、シロドシンのグルクロン酸抱合体が 1.6 及び 1.8%、酸化代謝物が 4.5 及び 4.9%であった<sup>6)</sup>。

#### 4. 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者での薬物動態

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象とした長期投与試験における探索的な母集団薬物動態解析 (258 例) の結果、定常状態時の投与 2 時間後及び 12 時間後の推定血漿中シロドシン濃度 (平均値±SD) はそれぞれ 24.8±8.0 ng/mL 及び 7.4±3.3 ng/mL であった。

血漿中シロドシン濃度に対する変動要因について検討した結果、シロドシンのクリアランスは体重、年齢、CRP、ALT(GPT)及び血清クレアチニンによって、分布容積は体重、年齢、CRP 及び ALT(GPT)によって影響を受けることが示唆された。これら影響因子のうち、ALT(GPT)について、シロドシンの血漿中濃度に対する影響が大きいことが推察され、ALT(GPT)の上昇 (23→83 IU/L) によりシロドシンのクリアランス及び分布容積はそれぞれ約 47%及び約 27%低下する可能性が示唆された<sup>10)</sup>。

#### 5. 薬物相互作用

海外データ

(ケトコナゾール (経口剤：国内未発売) 併用)

健康男性 (外国人) 16 例にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、2 日目に本剤 4 mg を単回経口投与した場合、併用時のシロドシンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、本剤単独投与時に比べてそれぞれ 3.7 及び 2.9 倍に増加した<sup>11)</sup>。

(ジゴキシン併用)

健康男性 (外国人) 16 例に本剤 4 mg 1 日 2 回とジゴキシン 0.25 mg 1 日 1 回を 8 日間併用経口投与した場合、本剤はジゴキシンの薬物動態に影響しないことが確認された<sup>12)</sup>。

#### 6. 腎機能低下者での薬物動態

腎機能低下者 (クレアチニンクリアランス 27~49 mL/min) 6 例及び腎機能正常者 (クレアチニンクリアランス 125~176 mL/min) 7 例に本剤 4 mg を単回経口投与したとき、腎機能低下者では腎機能正常者に比べて、シロドシンの血漿中総薬物濃度の上昇がみられた (C<sub>max</sub> 3.1 倍, AUC<sub>0-∞</sub> 3.2 倍)。この血漿中総薬物濃度の上昇は血清中 α<sub>1</sub>-酸性糖タンパクとのタンパク結合による可能性があり、血漿中総薬物濃度と血清中 α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク濃度の間には高い相関が認められた。なお、シロドシンの薬効及び副作用発現に直接関与すると考えられる血漿中非結合形シロドシン濃度の上昇は総薬物濃度より小さかった (C<sub>max</sub> 1.5 倍, AUC<sub>0-∞</sub> 2.0 倍)<sup>13)</sup> (表 4)。



表 4 腎機能低下者及び腎機能正常者に空腹時 4 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
腎機能低下者	72.22±44.12 (1.48±1.30)	305.76±115.38 (6.34±3.43)	0.67±0.26 (0.83±0.26)	7.55±1.50 (8.71±3.94)
腎機能正常者	21.51±8.52 (0.71±0.13)	94.75±41.28 (2.96±1.09)	0.86±0.56 (0.86±0.56)	3.94±1.57 (4.39±1.34)

( ) 内の値は血漿中非結合形シロドシン

## 【臨床成績】

### 1. 第 II 相二重盲検比較試験

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、本剤 1 回 2 mg, 4 mg 又はプラセボを、1 日 2 回、4 週間経口投与した結果、本剤 1 回 4 mg 投与はプラセボと比較して自覚症状 (I-PSS トータルスコア) を有意に改善した (表 5)<sup>14)</sup>。

表 5 I-PSS<sup>a)</sup> トータルスコアの投与前後の変化

投与群	投与開始時 測定値	投与 4 週後 変化量	プラセボ群と の群間比較
			Dunnett 型 多重比較検定
プラセボ	18.1±5.6 (88)	-3.0±5.8 (88)	—
2 mg×2/日	18.3±6.5 (84)	-5.7±6.1 (84)	P=0.013
4 mg×2/日	18.7±6.0 (87)	-6.6±5.5 (86)	P=0.000

単位：点 平均値±SD ( )：症例数

a) I-PSS：国際前立腺症状スコア (軽症：0-7, 中等症：8-19, 重症：20-35)

### 2. 第 III 相二重盲検比較試験

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に、本剤 1 回 4 mg 1 日 2 回又はプラセボを 12 週間経口投与した結果、終了時の I-PSS トータルスコアは投与開始時に比較して、本剤で 8.3 及びプラセボで 5.3 それぞれ低下した (図 2, 表 6)。また、投与開始時に比較して I-PSS トータルスコアが 25%以上改善した症例の割合は、本剤 76.4% (133/174 例) 及びプラセボ 50.6% (45/89 例) であり、重症度が軽症 (I-PSS トータルスコア 8 未満) まで改善した症例の割合は、本剤 47.7% (83/174 例) 及びプラセボ 31.5% (28/89 例) であった。本剤では自覚症状は投与 1 週後の早期から改善し、重症例に対しても改善効果が認められた<sup>15)</sup>。

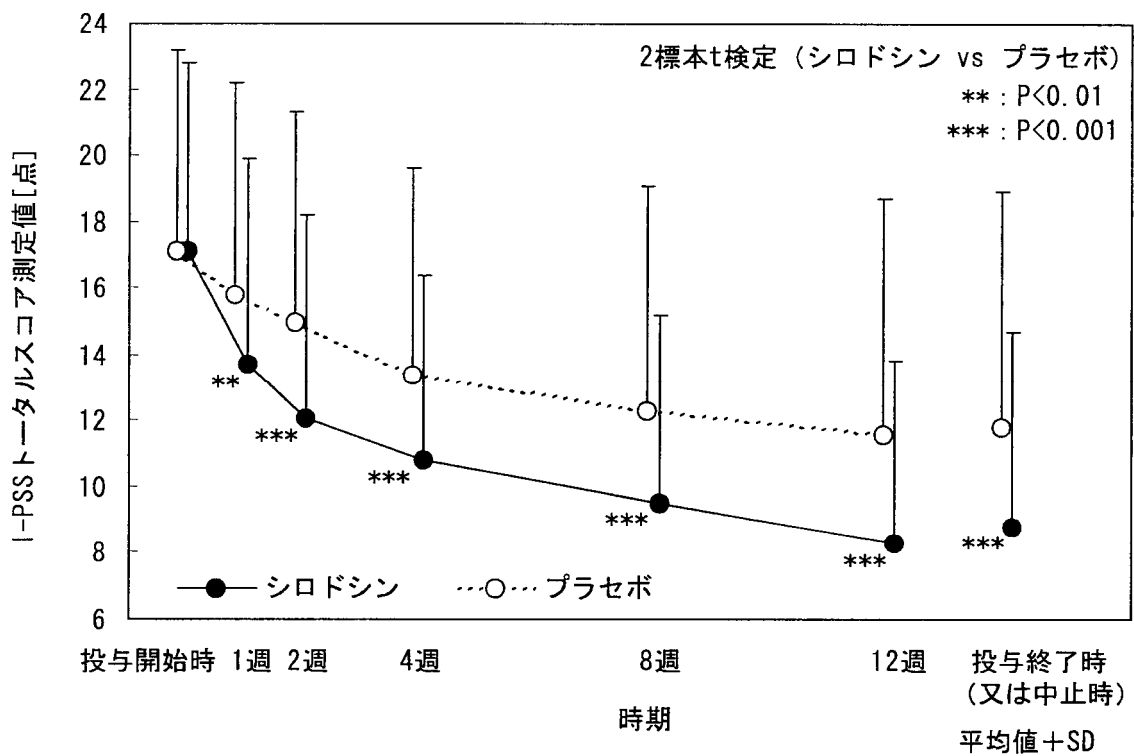


図 2 I-PSS トータルスコア測定値の推移

表 6 I-PSS トータルスコアの測定値, 変化量及び群間差

投与群	例数	投与開始時測定値 <sup>a)</sup>	終了時測定値 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	変化量群間差	両側 95% 信頼区間
シロドシン	174	17.1±5.7	8.8±5.9	-8.3±6.4	-3.0	-4.6, -1.3
プラセボ	89	17.1±6.1	11.8±7.1	-5.3±6.7		

a) 平均値±SD

### 3. 長期投与試験

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 364 例を対象とした 1 回 4 mg 1 日 2 回 52 週間による長期投与試験では, 持続的な改善効果と安全性が確認され, 安定した自覚症状 (I-PSS トータルスコア) 及び最大尿流率の改善が認められた<sup>10)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用

#### 1) ヒト組織での作用

##### (1) 交感神経系 $\alpha$ -アドレナリン受容体に対する親和性

ヒト  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体に対する受容体結合試験において、 $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体サブタイプへの高い親和性を示した<sup>16)</sup>。

##### (2) 前立腺に対する作用

ヒト前立腺膜標本を用いた受容体結合試験において、 $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体サブタイプへの高い親和性を示した<sup>17)</sup>。

ノルアドレナリンによるヒト前立腺平滑筋の収縮を抑制した<sup>17)</sup>。

#### 2) 動物での作用

##### (1) 下部尿路組織（前立腺，尿道及び膀胱三角部）に対する作用

摘出ウサギ前立腺，尿道及び膀胱三角部において，ノルアドレナリンによる収縮に対して強い拮抗作用を示した<sup>18)</sup>。

##### (2) 尿道内圧に対する作用

麻酔雄性ラットにおいて，血压低下作用を示すよりも低い用量で，フェニレフリンによる前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した<sup>19)</sup>。

麻酔雄性イヌにおいても，血压低下作用を示すよりも低い用量で，下腹神経の電気刺激による前立腺部尿道内圧上昇を選択的に抑制した<sup>20)</sup>。

##### (3) 前立腺肥大モデルに対する作用

性ホルモン投与にて作製した雄性ラット前立腺肥大モデルにおいて，蓄尿時に生じた膀胱刺激症状を抑制した<sup>21)</sup>。

### 2. 作用機序

下部尿路組織である前立腺，尿道及び膀胱三角部に分布する  $\alpha_{1A}$ -アドレナリン受容体サブタイプを介する交感神経系を遮断することにより，下部尿路組織平滑筋の緊張を緩和し，尿道内圧の上昇を抑制し，前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

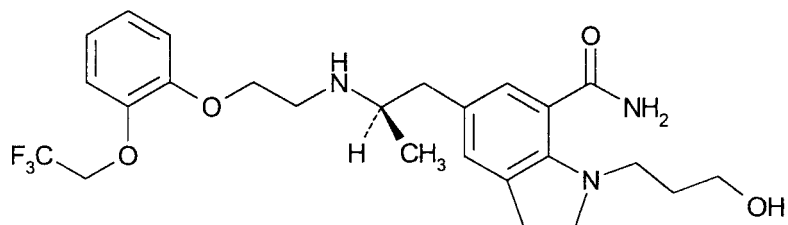
一般名：シロドシン（Silodosin）

化学名：(-)-1-(3-Hydroxypropyl)-5-[(2*R*)-2-({2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl}amino)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-7-carboxamide

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

分子量：495.53

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

融点：105～109 °C

分配係数： pH	2.8	6.0	9.7
分配比 (1-オクタノール／緩衝液)	4.1×10 <sup>-3</sup>	1.7	5.0×10 <sup>2</sup>

## 【包装】

ユリーフカプセル 2 mg：100 カプセル (PTP)，140 カプセル (PTP)，500 カプセル (PTP)，  
700 カプセル (PTP)，500 カプセル (バラ)

ユリーフカプセル 4 mg：100 カプセル (PTP)，140 カプセル (PTP)，500 カプセル (PTP)，  
700 カプセル (PTP)，500 カプセル (バラ)

## 【主要文献】

- 1) ～ 16) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 17) Murata S. et al. : J. Urol., 164 : 578, 2000
- 18) ～ 21) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料

## 【文献請求先】

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL.03-3279-2304

(新聞発表用)

輸入

1	販売名	フェマーラ, フェマーラ錠 2.5mg
2	一般名	レトロゾール
3	申請者名	日本チバガイギー株式会社
4	成分・分量	1錠中レトロゾールとして2.5mg含有
5	用法・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。
6	効能・効果	閉経後乳癌
7	備考	輸入先国名及び製造業者名: スイス・Novartis Pharma AG 添付文書(案)を別紙として添付。 本剤はアロマターゼ阻害剤である。

貯法:

室温保存

使用期限:

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

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

フェマーラ<sup>®</sup>錠 2.5mgFemara<sup>®</sup>




レトロゾール錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1996年7月

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。〕(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 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。〕(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

成分・含量	1錠中レトロゾールとして2.5mg		
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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、二酸化鉄		
性状	帯赤黄色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	CG/FV		
大きさ(約)	直径:6.2mm 厚さ:3.2mm 質量:0.10g		

## 【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。

## 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 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〕(【薬物動態】の「6. 肝機能障害者における体内動態」の項参照)
  - 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〕
- 重要な基本的注意
  - 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。
  - 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、なら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。
  - 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。

## 3. 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。

## 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。	メトキサレンなどの薬剤は 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などの薬剤は 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 クエン酸タモキシフェン 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、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

4. 副作用<sup>2)~7)</sup>

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 8.3%(22 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)、γ-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)

## (1) 重大な副作用

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) 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	血中クロロル増加、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	狭心症	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	陰乾燥	—	—	乳房痛、陰出血、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

※外国でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。

- (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。  
〔動物実験(ラット)において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) 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。〕

7. 過量投与

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。  
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。

8. 適用上の注意

**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)

【薬物動態】

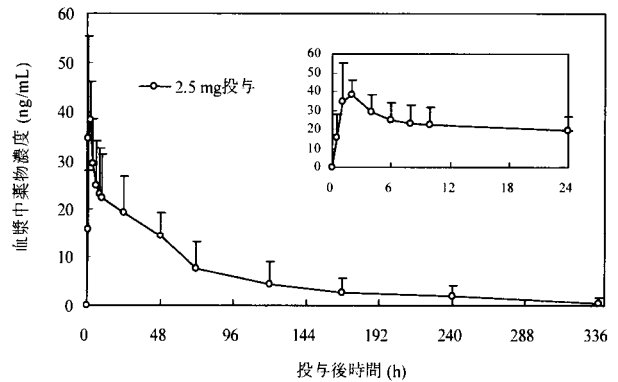
1. 血漿中濃度

(1) 単回投与試験<sup>8)</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、血漿中濃度は以下のように推移した。

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	2066 ± 1147	68.6 ± 36.7

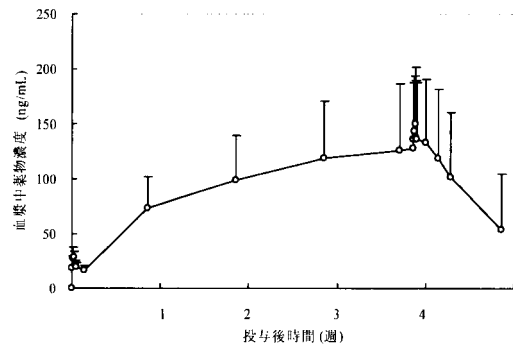
平均値 ± 標準偏差



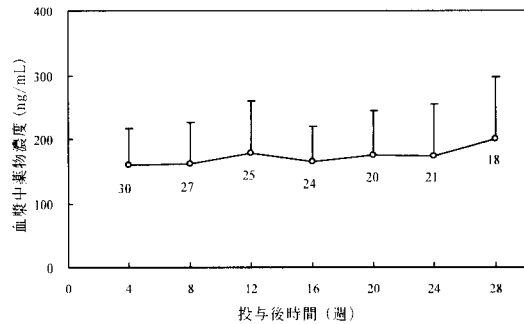
(2) 反復投与試験

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>9)</sup>

また、閉経後乳癌患者(31例)に 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>2)</sup>



閉経後健康女性(10例)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)



閉経後乳癌患者(31例)にレトロゾール2.5mgを反復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、例数は図中に表示)

## 2. 吸収<sup>10)</sup>

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。(外国人のデータ)

## 3. 蛋白結合<sup>11)</sup>

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。

## 4. 代謝<sup>12~13)</sup>

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。

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  $K_i$  値はそれぞれ 0.12  $\mu\text{mol/L}$  及び 8.5  $\mu\text{mol/L}$  であった。

## 5. 排泄<sup>14)</sup>

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 $\beta$ -O-グルクロン酸抱合体であった。(外国人のデータ)

## 6. 肝機能障害者における体内動態<sup>15~16)</sup>

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時の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。(外国人のデータ)

## 7. CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響<sup>17)</sup>

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。

## 【臨床成績】

### 1. 国内臨床試験

#### (1) 一般臨床試験<sup>2)</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、奏効率に長期NC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)

#### (2) 後期第II相試験:第2次治療<sup>4)</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)

## 2. 海外大規模比較試験

#### (1) タモキシフェンとの比較試験:第1次治療<sup>18)</sup>

世界29カ国で実施した閉経後の進行性乳癌患者の大規模比較試験において、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(1日1回2.5mg投与)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、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( $p=0.0010\sim0.0246$ )。

#### (2) タモキシフェンとの比較試験:術後補助療法(初期治療)<sup>19)</sup>

Breast International Group主導により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実施した大規模比較試験において(観察期間の中央値;26ヵ月、最大値;77ヵ月)、主要評価項目である無病健存率(Disease Free Survival:DFS)に関してレトロゾール群は4003例中351例が再発したのに対して、タモキシフェン群では4007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、 $p=0.0030$ )、5年時点での無病健存率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%低下させた(ハザード比0.71、95%信頼区間:0.59~0.85、 $p=0.0002$ )。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(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、 $p=0.001$ )。

#### (3) プラセボとの比較試験:術後補助療法(逐次治療)<sup>20)、21)</sup>

National Cancer Institute of Canada主導によりホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性におけるタモキシフェンによる術後補助療法後の逐次治療として実施した大規模比較試験において(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、レトロゾール群は2583例中92例が再発したのに対して、プラセボ群では2587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年時点での無病健存率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2583例51中例が死亡したのに対して、プラセボ群では2587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、 $p=0.04$ )。さらに、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発生率は、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%)。

## 【薬効薬理】

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。

### 1. アロマターゼ阻害作用<sup>22), 23)</sup>

- (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( $K_i$ 値=2.1nM)。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  $\mu$ g/kg/日以上用量でこの子宮肥大を抑制した。
- (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。

### 2. 血漿中エストロゲン濃度抑制作用<sup>2), 4)</sup>

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 3.55pg/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。

### 3. 抗腫瘍効果<sup>24)</sup>

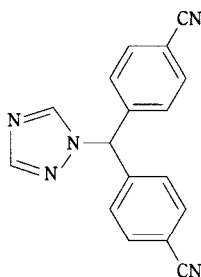
ラットの NMU(N-ニトロソ-N-メチルウレア)誘発乳腺腫瘍及び DMBA(7, 12-ジメチルベンツアントラセン)誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは 0.01mg/kg/日以上連続経口投与(1日2回、42日間)により、投与開始3週間後から、投与終了の2週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、0.003mg/kg/日以上経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した(投与終了時)。

### 4. その他

- (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 0.01  $\mu$ 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。<sup>25)</sup>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>
- (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>27)</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>28)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: レトロゾール (Letrozole)

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

分子式:  $C_{17}H_{11}N_5$

分子量: 285.30

性状: 白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。

分配係数: 34.36 (1-オクタノール/水)

## 【包装】

フェマーラ錠 2.5mg 100錠 (PTP)

## 【主要文献】

- 1) Dowsett, M. et al. : Clin. Cancer Res. 5, 2338, 1999
- 2) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 3) Tominaga, T. et al. : Ann. Oncol. 14, 62, 2003
- 4) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 5) 野村 雍夫ほか: 癌と化学療法 29(4)、551、2002
- 6) 阿部 力哉ほか: 癌と化学療法 29(5)、729、2002
- 7) 君島 伊造ほか: 癌と化学療法 29(5)、741、2002
- 8~17) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 18) Mouridsen H. et al. : J. Clin. Oncol. 21(11)、2101、2003
- 19) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 20) Goss, P. et al. : NEJ. 349, 1793, 2003
- 21) Goss, P. et al. : JNCI. 97(11)、1262, 2005
- 22) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 23) Geisler, J., et al. : J. Clin. Oncol.、20(3)、751、2002
- 24~28) ノバルティス ファーマ社 社内資料

## 【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部  
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~18:00

www.novartis.co.jp

中外製薬株式会社 医薬情報センター  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
Tel 0120-189706  
Fax 0120-189705

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 99 号(平成 14 年 3 月 18 日付)に基づき、薬価収載後 1 年間は、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

販売

中外製薬株式会社