LET-D-1_04

衛署藥製字第057732號

萊諾妥 膜衣錠 2.5毫克
Lenozole F.C. Tablets 2.5 mg

【成　　分】每錠中含有: Letrozole 2.5 mg

【賦 形 劑】Lactose,Microcrystalline Cellulose,Starch,Sodium Starch Glycolate,Magnesium Stearate,Colloid Silicon Dioxide,Opadry Yellow 03F420010

【適 應 症】1.停經後荷爾蒙接受器呈陽性反應的初期乳癌病人之輔助與治療。

2.接受抗動情激素治療失敗的自然或人工停經後之末期乳癌病人之治療，停經後之局部晚期或轉移性乳癌婦女患者之第一線治療用藥。

3.荷爾蒙接受器呈陽性及LN metastasis positive之乳癌病人作為Tamoxifen輔助療法之後的延伸治療。

【用法用量】本藥須由醫師處方使用。

成人和老人

建議劑量為每日一次Letrozole 2.5毫克。在輔助性與延伸性輔助治療方面，Letrozole的治療應持續5年或直到腫瘤復發，視何種情況先發生而定。對轉移性疾病的病患，Letrozole治療應持續，除非腫瘤惡化時才停止。老年病患無需調整劑量。

兒童

不適用。

肝或腎功能不全之病患

肝或腎功能不全(肌酸肝廓清率(creatinine clearance)≧10 mL/ min.)之病患無需調整劑量。然而，嚴重性肝功能損害之患者(Child-Pugh分級屬於C級者)，必須在嚴謹監控下使用Letrozole (請詳見「藥物動力學」方面)。

【禁 忌 症】依文獻記載

1. 對本品主成分或任一種賦形劑過敏者
2. 停經前內分泌仍有作用之狀態；
3. 孕婦；哺乳者(見「懷孕、哺乳及具生育能力之男性及女性」)。

【警語及注意事項】依文獻記載

腎功能不全

本品未曾用於肌酸酐廓清率< 10 mL/min 之病人進行研究，此類病人在投予Letrozole前，應審慎考慮可能之風險及效益。

肝功能不全

重度肝功能不全之患者（Child-Pugh 分級屬於C 級者），其Letrozole曝露於全身的量及最終半衰期，均大約是健康受試者的兩倍，所以這類患者必須在嚴謹監控下使用Letrozole（請詳見「臨床藥理學-藥物動力學」方面）。

兒童

Letrozole 不建議用於孩童或青少年。Letrozole 用於兒童及年齡小於17 歲的青少年的安全性及有效性尚未建立。由於資料有限無法給予用法用量之建議。

對骨頭的影響

使用Letrozole 已出現骨質疏鬆和/ 或骨折的案例報告，故建議在治療期間監視整體骨骼的健康（請詳見「藥物不良反應」和「臨床藥理學- 藥效動力學」方面）。

停經狀態

對於不清楚是否進入停經期的患者，在開始以Letrozole 治療前應評估黃體素、促卵泡激素及/ 或雌激素濃度。僅有確認停經之婦女可接受Letrozole的治療。

生殖

Letrozole 的藥理作用是藉由抑制aromatase 來減少雌激素的製造。在停經前婦女，抑制雌激素製造會導致增加促性腺激素（黃體素, 促卵泡激素）的反饋作用。FSH 增加會進而刺激卵泡生長而誘發排卵。

交互作用

併用Letrozole 及tamoxifen，應避免其他阻抗雌激素或含雌激素療法，因為他們可能會削減letrozole的藥理作用。此交互作用的機轉仍未知(見「交互作用」)。

對開車與操作機器的影響

由於已發現使用Letrozole 會造成疲勞和頭昏，並有少數病例指出會造成睏倦，所以建議患者開車或操作機器時需注意。

【藥物不良反應】依文獻記載

安全性資料摘要

Letrozole 在所有研究中，作為末期乳癌之第一線及第二線藥物，早期乳癌之輔助療法，以及已接受標準tamoxifen 輔助療法的婦女之延伸性輔助治療上均有良好的耐受性。預期大約有三分之一以Letrozole 治療轉移性疾病及作為術前輔助療法之患者，與約80% 接受輔助治療（於治療期中位數60 個月時之Letrozole組和Tamoxifen 組雙方）及延伸性輔助治療（於治療期中位數60 個月時之Letrozole 組和安慰劑組雙方）的患者可能會產生不良反應。一般而言，所觀察到的不良反應大部份在性質上是輕度或中度的，主要和動情素的缺乏有關。

臨床試驗中，在治療移轉性疾病及作為術前輔助療法上，最常通報的副作用包括熱潮紅、關節痛、噁心及疲勞。許多副作用可歸因藥物造成之動情素缺乏的正常藥理結果（例如熱潮紅、禿頭及陰道出血）。

以下列於表1 的藥物不良反應，是由Letrozole的臨床試驗及上市後的使用經驗所累積。

表1：臨床試驗及上市後經驗之不良反應摘要

不良反應發生頻率之評級，最常發生者為首，以下文字代表不同的發生率：極常見（≧10%），常見（≧1%，<10%），不常見（0.1%，<1%），罕見（≧0.01%，<0.1%），極罕見（<0.01%），未知(無法從已知的資料預估)。

感染及寄生蟲感染 不常見：尿道感染
良性及惡性及未特定腫瘤（包括囊腫及息肉） 不常見：腫瘤疼痛[1]
血液及淋巴系統疾病 不常見：白血球減少
免疫系統不全 未　知：嚴重過敏反應
代謝及營養性疾病 極常見：高膽固醇血症 常　見：食慾缺乏、食慾增加
精神疾病 常　見：抑鬱 不常見：焦慮(包含神經緊張)、易怒
神經系統疾病 常　見：頭痛、頭昏、眩暈 不常見：睏倦、失眠、記憶力受損、感覺遲鈍(包含感覺異常、感覺減退)、味覺障礙、腦血管意外、腕道症候群
眼部疾病 不常見：白內障、眼部發炎、視線模糊
心臟疾病 常　見：心悸 不常見：心搏過速、缺血性心臟疾病(包含新發生或惡化的心絞痛、需進行手術之心絞痛、心肌梗塞及心肌缺血)
血管疾病 極常見：熱潮紅 常　見：高血壓 不常見：血栓性靜脈炎(包含表層及深部血栓靜脈炎) 罕　見：肺部栓塞、動脈栓塞、腦血管栓塞
呼吸道、胸廓及縱膈的疾病 不常見：呼吸困難
胃腸道疾病 常　見： 噁心、嘔吐、消化不良、便秘、腹瀉、腹部疼痛 不常見： 胃炎、口乾
肝膽疾病 不常見： 肝臟酵素增加、高膽紅素血症、黃疸 極罕見： 肝炎
皮膚及皮下組織疾病 極常見： 多汗 常　見： 禿頭、皮膚乾燥、發疹(包含紅疹、斑丘疹、牛皮癬及囊胞疹) 不常見： 搔癢、蕁麻疹 未　知： 血管水腫、中毒性表皮壞死症、多型性紅斑
肌肉骨骼、結締組織疾病 極常見： 關節疼痛 常　見： 肌痛、骨骼疼痛、骨質疏鬆、骨折、關節炎、背痛 未　知(9)： 板機指
腎臟及泌尿道疾病 不常見： 頻尿
生殖系統及乳房疾病 常　見： 陰道出血 不常見： 陰道分泌物、外陰部乾燥、乳房疼痛
全身性疾病及給藥部位的症狀 極常見： 疲勞(包括虛弱與不適) 常　見： 末稍水腫、胸痛 不常見： 全身水腫、發燒、黏膜乾燥、口渴
研究 常　見： 體重增加 不常見： 體重減輕
受傷、中毒及手術併發症 常 見[2]： 跌倒[3]

[1]藥物不良反應通報僅限於轉移部份

[2]發生頻率為根據FACE 試驗數據所決定

[3]在某些案例中，跌倒被視為其他不良反應(如：頭昏或眩暈) 的後果

下列表格提供以Letrozole 相對於tamoxifen 單一治療及Letrozole-tamoxifen 循序治療之不良反應具顯著差異的資訊：

表2： Letrozole 單一輔助治療與tamoxifen 單一療法發生的不良反應具顯著差異

	Letrozole 發生率	Tamoxifen 發生率
骨折	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
骨質疏鬆	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
血栓栓塞事件	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
心肌梗塞	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
子宮內膜增生 / 子宮內膜癌	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)
註：中位治療期間為60 個月。報告期間包含治療期間及停止治療後的30 天。 ”隨機分配的任何時間”包含完成後的追蹤期或停止試驗治療。中位追蹤期為73 個月。		

表3：比較循序治療與Letrozole 單一療法- 具顯著差異之不良反應

	Letrozole單一療法	Letrozole ->Tamoxifen	Tamoxifen -> Letrozole
骨折	9.9%	7.6%*	9.6%
子宮內膜增生異常	0.7%	3.4%**	1.7%**
高血脂	52.5%	44.2%*	40.8%*
熱潮紅	37.7%	41.7%**	43.9%**
陰道出血	6.3%	9.6%**	12.7%**
* 顯著少於以Letrozole 單一治療組 ** 顯著多於以Letrozole 單一治療組 註：通報期間為治療期間或停止治療的30 天			

【一些不良反應的描述】依文獻記載

在輔助治療試驗中，接受Letrozole 的患者有52.3% 通報高膽固醇血症，而接受tamoxifen 的患者有28.6%。

心臟不良反應

接受輔助療法的患者，除參照表2 外，使用Letrozole 及tamoxifen 治療(中位治療時間為五年) 亦有通報下列不良反應：需進行手術之心絞痛(1.0% vs 1.0%)；心衰竭(1.1% vs 0.6%)；高血壓(5.6% vs 5.7%)；腦血管意外/ 短暫性缺血性 attack (2.1% vs 1.9%)。

接受延伸性輔助療法的患者，接受Letrozole（ 治療的中位時間為五年) 及安慰劑(治療的中位時間為三年) 通報的不良反應及比例分別為：需進行手術之心絞痛(0.8% vs 0.6%)；新發生心衰竭或心衰竭加劇(1.4% vs 1.0%)；心肌梗塞(1.0% vs 0.7%)；血栓栓塞事件*(0.9% vs 0.3%)；中風/ 短暫性腦缺血*(1.5% vs 0.8%)。被通報上述事件含* 記號表示在兩個治療組成統計顯著差異。

骨骼不良反應

在輔助治療試驗中，隨機分配後任何時間骨折的發生率在Letrozole 組為13.8%，而tamoxifen 組為10.5%。骨質疏鬆症的發生率在Letrozole 組為5.1%，而tamoxifen 組2.7%。

在接受延伸性輔助療法的患者的延長期資料中，接受Letrozole 治療的患者（ 骨折10.4% 及骨鬆12.2%) 相較於接受安慰劑組的患者發生骨折或骨鬆(分別為5.8% 及6.4%) 的比例顯著較高。以Letrozole 治療時間的中位數為五年，相較於安慰劑組的3 年。

【交互作用】依文獻記載

Letrozole 主要是經由肝臟代謝，cytochrome P450 enzymes CYP3A4 及CYP2A6 為letrozole 代謝物清除媒介。因此，letrozole 的全身性代謝會被CYP3A4 及CYP2A6 影響。Letrozole 的代謝物對CYP3A4 表現較低的親和力，因為此酵素在letrozole 濃度高於所觀察到的血漿穩定狀態濃度約150倍時並無法被飽和。

可能增加Letrozole 血中濃度的藥物

CYP3A4 及CYP2A6 抑制劑會減少letrozole 的代謝因而增加血漿中letrozole 的濃度。併用具有強效抑制這些酵素的藥物(強效CYP3A4 抑制劑：包含但不限於ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, 及telithromycin；強效CYP2A 抑制劑：methroxsalen) 可能會增加letrozole 的暴露量。因此建議對於使用強效CYP3A4 及CYP2A6 抑制劑的患者應小心。

可能減少Letrozole 血中濃度的藥物

CYP3A3 的誘導劑可能會增加letrozole 的代謝因而減少血漿中letrozole 的濃度。併用具有誘導CYP3A4能力的藥物(phenytoin, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, 及 St. John’s Wort) 會減少letrozole的暴露量。因此建議對於使用強效CYP3A4 誘導劑的患者應小心。目前尚無已知的藥物是CYP2A6 誘導劑。

同時給予每日Letrozole 2.5 毫克及tamoxifen 20 毫克會導致letrozole 的血中濃度平均減少38%。依據治療第二線乳癌研究的臨床經驗指出，只要在給予tamoxifen 後立即服用Letrozole，則Letrozole 的治療效果或併發的不良反應都不會增加，此相關機轉仍未知。

全身血中濃度可能會因Letrozole 改變的藥物

Letrozole 在體外會抑制cytochrome P450-isoenzymes 2A6 並適度抑制CYP2C19，但臨床相關性為未知。因此，併用其排除主要依賴CYP2C19 且其治療指數狹窄的藥物(即phenytoin, clopidrogel)時仍應小心。目前尚無已知治療指數狹窄且為CYP2A6 受質的藥物。

誘導使用cimetidine（ 已知非CYP2C19 及CYP3A4 專一的抑制劑) 和warfarin (CYP2C9 敏感受質，具有狹窄的治療區間且通常與letrozole 併用治療標的族群) 進行臨床交互作用研究顯示，同時投予本品與此等藥品，不會產生顯著臨床上之藥物交互作用。

根據臨床試驗之資料，並無證據顯示本藥與其他常用之處方藥有臨床相關之交互作用。

【懷孕、授乳婦女及具生育能力之男性及女性】依文獻記載

懷孕

懷孕期間禁止使用Letrozole（ 見「禁忌症」)。

曾使用Letrozole 的懷孕婦女所產下的新生兒，有少數被通報有生殖缺陷(陰唇融合、 生殖器不明)。

授乳

禁止在授乳期間使用Letrozole（ 見「禁忌症」)。

具生育能力之男性及女性

許多上市後自主性報告墮胎及嬰兒先天不正常的案例，其母親為接受Letrozole 治療的病患(見「警語及注意事項」)。醫生必須與具有懷孕能力的婦女，討論必要的適當避孕法（ 包括停經前或停經不久的婦女) 直到她們的停經階段完全確立。

【過　　量】依文獻記載

曾有獨立的Letrozole 過量的個案報告。

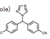
未知有任何特定用藥過量的處理方法；用藥過量時的處置以症狀治療和支持性療法為原則。

非類固醇芳香化酶抑制劑(動情素合成抑制劑)：抗腫瘤劑

【組成與劑型】

4,4-[(1H-1,2,4-triazol- 1-yl)-methylene] bis-benzonitrile (INN/ USAN = letrozole)

Letrozole是一種白色或近似白色粉末，分子量為$C_{17}H_{11}N_5$，其結構式如右：



【外　　觀】暗黃色、圓形、雙面略凸，邊緣呈斜角膜衣錠。

【臨床藥理學】 依文獻記載

作用機轉

在腫瘤組織之成長需依賴雌激素的病例中，去除動情素則可使腫瘤生長受抑制；停經後婦女的雌激素主要來自於芳香化酶的作用，芳香化酶將腎上腺雄性素，主要包括雄烯二酮和睪固酮轉化為雌素酮（E1）和雌二醇（E2）；因此，可經由專一性抑制芳香化酶，使周邊組織和癌組織本身所製造的雌激素被抑制。

本品是一種非類固醇類芳香化酶抑制劑，其經由競爭性結合至芳香化酶細胞色素P450 血基質次單位而抑制芳香化酶，結果導致全部組織合成之雌激素合成減低。

【藥效學】 依文獻記載

若用於健康停經後婦女，單劑0.1，0.5 和2.5 毫克letrozole 可抑制血清雌素酮和春情素醇分別達基線值之75-78% 和78%；在48 至78 小時後可達最大抑制效果。

用於晚期乳癌的停經後病人，每日劑量0.1 毫克至5 毫克，發現所有病人均可抑制雌二酮，春情素醇和雌素酮硫酸鹽之血漿濃度達基線值之75-95% 抑制；0.5 毫克或更高劑量的抑制效果更大，雌素酮和雌素酮硫酸鹽量分析常低於可分析的量，顯示此劑量有很大的動情素抑制作用。所有病患在治療期間，抑制動情素的作用都能持續。

Letrozole 具有高度專一性的芳香化酶抑制作用，未見有損害腎上腺性類固醇生合成的情形。未發現血漿中cortisol、醛類脂醇(aldosterone)、11-deoxycortisol、17-hydroxy-progesterone 及親腎上腺皮質激素(ACTH) 濃度變化有臨床上相關，或每日以0.1-5 毫克治療停經後病人，亦未見血漿中腎素活性的改變。每日以0.1、0.25、0.5、1、2.5 及5 毫克治療6 週及12週後，檢驗親腎上腺皮質激素刺激作用，並未減少醛類脂醇或cortisol 的生成。因此無需補充糖性類皮質酮及礦物皮質酮。於健康停經後婦女每日服用0.1、0.5 及2.5 毫克letrozole 單劑，血漿中雄性素(androstenedione 及睪固酮）濃度未改變，或停經後病人每日以0.1-5 毫克治療，血漿中androstenedione 濃度亦未改變，顯示抑制動情素的生合成，不會導致雄性素前驅物質的蓄積。病人血漿中黃體素(LH) 及濾泡激素(FSH) 的量不受letrozole 的影響，甚至甲狀腺刺激素(TSH)、T4 及T3攝取試驗評估，亦未見甲狀腺功能受影響。

【藥物動力學】依文獻記載

吸收

Letrozole 能很快經由胃腸道完全吸收（平均絕對生體可用率：99.9%），食物會稍微降低吸收率（Tmax 中間值：空腹時為1小時，飽餐時為2 小時；平均Cmax：空腹時為129±20.3 nmol/L，飽餐時為98.7±18.6 nmol/L），但吸收程度（AUC）未改變。對吸收率輕微的影響並未影響其臨床療效，故服用letrozole 與用餐時間無關。

分佈

Letrozole 的血漿蛋白結合率約60%，主要和albumin 結合（55%）。紅血球中letrozole 的濃度約為血漿中濃度的80%。投予碳14 標示的letrozole 2.5 毫克，檢測放射性，血漿中約有82% 為原形藥。顯示體內代謝物很少。Letrozole 能快速並廣泛地分佈在組織中，其穩定期的擬似分佈容積約為1.87±0.47 L/kg。

生物轉換及代謝

Letrozole 主要的排除路徑為經由代謝成不具藥理活性的carbinol 代謝物而清除（CLm = 2.1 L/h），但和肝血流比較（90 L/h），其相對代謝速率很低。細胞色素P450 異酵素(Cytochrome P450 isoenzymes) 3A4 及2A6 能將letrozole轉化成代謝物。未確認的次要代謝物及直接由腎和糞便的排泄僅屬letrozole 排除的一小部份。健康停經後的受試者服用碳14 標示的letrozole 2.5 毫克兩週後，尿中測得的放射活性為88.2±7.6%，糞便中為3.8±0.9%。故216小時後，至少有75% 的放射活性仍能在尿中測到（劑量的84.7±7.8%）是歸因於glucuronide 之carbinol 代謝物，約有9% 為二種未確定的代謝物，6% 為letrozole原形藥。

排除

於血漿的擬似最終清除半衰期約介於2 -4 天。每天口服2.5 毫克後，2-6 週可達穩定期。穩定期的血漿濃度較單次投予2.5毫克高約7 倍，由於此濃度比以單一劑量推算的穩定期濃度高出1.5-2 倍，故可得知每日投予2.5 毫克letrozole 的藥物動力學稍微呈非線性狀態。因穩定期濃度能長時間維持，故得知letrozole 無連續蓄積作用。

線性/ 非線性

Letrozole 在高達10 毫克(劑量範圍：0.01 至30 毫克) 的單一劑量及每日劑量1.0 毫克(劑量範圍：0.1 至5 毫克) 的藥物動力學與劑量呈比例增加。在口服給予30 毫克的單一劑量後，體內暴露量稍超出於線性比例。相較於每日1.0毫克的劑量，每日給予2.5 毫克及5 毫克的暴露量增加約3.8 及12 倍而非2.5 及5 倍。建議劑量之每日2.5 毫克明顯超出線性比例，可能是導致邊際劑量的原因，每日5 毫克則確定超出線性比例。造成超出劑量線性範圍的原因可能是代謝排除步驟呈現飽和。經過所有試驗的測試劑量(每日0.1-5.0 毫克) 後，血中濃度大約在1-2 個月後達穩定狀態。

【特殊族群】 依文獻記載

老人

年齡不影響letrozole 的藥物動力學。

腎功能不全

在一項包含16 位不同腎功能 (24 小時肌酸酐廓清率9-116 ml/min) 的停經自願受試者研究中，投予2.5 毫克單劑，並不影響letrozole 的藥物動力學。除此試驗外，另針對兩個樞紐性試驗(試驗AR/BC2 及AR/BC3) 進行共變數分析。所得肌酸酐廓清率(試驗AR/BC2 的範圍：19 至187 mL/min；試驗AR/BC3 的範圍：10 至180 mL/min) 與letrozole 血中最低濃度的穩定狀態之間在統計上並無顯著關聯性。而且試驗AR/BC2 及AR/BC3 在治療第二線轉移乳癌並無顯示letrozole 會對肌酸酐廓清率有不良的影響或導致腎功能不良。因此，對於腎功能不全（肌酸酐廓清率≧10 mL/min）之病患無需調整劑量。尚無關於腎功能不全(肌酸酐廓清率＜10 mL/min) 的資料（見「藥物動力學」）。

肝功能不全

對肝功能程度不同的受試者做類似的試驗，中度肝功能不全受試者（Child-Pugh 分級屬B 級者）的AUC 值比正常人高出37%，但仍在肝功能正常的受試者的AUC 值範圍內。在一項以八位患有肝硬化及重度肝功能不全（Child-Pugh 分級屬C 級者）患者，在給予單次口服letrozole 劑量後，其曲線下面積及半衰期，皆比另外八位健康受試者各高出95% 及187%。由此可見併有重度肝功能不全的乳癌患者，其體內letrozole 的濃度比沒有併發嚴重肝損害的乳癌患者高。然而，由於每天給予5 毫克或10 毫克的letrozole，並不會增加其危險性；因此，對於重度肝功能不全的乳癌患者，並不須減低letrozole的劑量，但是必須在嚴密的監控下使用letrozole。此外，在359 名末期乳癌患者的試驗，letrozole 的濃度並不受腎功能不全（creatinin 清除率20-50 ml/min）或肝功能不全的影響。

【臨床試驗】依文獻記載

輔助治療

BIG 1-98 (CFEM345 D019) 試驗期中分析之療效結果

BIG 1-98 是一項多中心、雙盲試驗，包含超過8000 名初期乳癌已切除且荷爾蒙接受體陽性的停經婦女隨機分配至下列其中一組：

- A. Tamoxifen 治療5 年
- B. letrozole 治療5 年
- C. Tamoxifen 治療2 年後以letrozole 治療3 年
- D. letrozole 治療2 年後以Tamoxifen 治療3 年

本試驗旨在探討兩項主要問題：5 年letrozole 治療是否優於5 年tamoxifen 治療(主要核心分析與單一治療組分析)，以及在兩年時轉換為內分泌治療，是否優於5 年持續使用同一藥物治療(循序治療分析)。

主要療效評估指標為無病存活率(DFS)，次要療效評估指標為整體存活率(OS)，遠端無病存活率(DDFS)、全身性無病存活(SDFS)、侵入性對側乳癌以及發生遠處轉移時間(TDM)。

追蹤期中位數26 個月及60 個月的療效結果

表4 數據反映主要核心分析，包括來自未轉換藥物治療組的數據(治療組A 和B)，以及截取兩治療組進行轉換藥物後30天(治療組C 和D) 的數據。本分析是於治療期中位數24 個月以及追蹤期中位數26 個月時進行。

表4：主要核心分析：在追蹤期中位數26 個月及60 個月之無病存活率及整體存活率（ITT 族群）
（BIG I-98 試驗期中分析）

主要核心分析						
	追蹤期中位數26 個月			追蹤期中位數60 個月		
	letrozole N=4003	Tamoxifen N=4007	HR[1] (95% CI) p	letrozole N=4003	Tamoxifen N=4007	HR[1] (95% CI) p
無病存活率[2]	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
整體存活率[3]	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

HR = 危險比; CI = 信賴區間

[1] 經時序檢驗，以隨機選擇分組，並採用曾接受輔助化學療法者。

[2] 無病存活率事件: 原位復發，遠端轉移，侵犯性對側乳癌，第二項非乳房原發惡性腫瘤，先前無發生與癌症相關事件之任何原因導致死亡。

[3] 死亡人數

循序治療分析

於追蹤期中位數48 個月時所進行的循序治療分析(STA)，主要是針對試驗的第2 項主要研究問題。循序治療分析(STA)的主要分析，是交換藥物(等同單一藥物治療組則為相同時間點)＋30 天(STA-S)，每組配對比較是以雙尾檢定進行分析，顯著水準為2.5%。此外，亦會進行隨機分配(STA-R) 至追蹤期中位數67 個月的探索性分析，每組的比較結果，以危險比率和99% 信賴區間總結表示。

於追蹤期中位數48 個月時，循序治療分析(STA) 結果，顯示交換藥物後任何時間點相較於單一藥物治療，均未有顯著差異性(例如：[Tamoxifen 治療2 年後換] letrozole 治療3 年相對於tamoxifen 治療超過2 年，無病存活率(DFS) HR 0.89；97.5% CI 0.68, 1.15，而[letrozole 治療2 年後換] tamoxifen 治療3 年相對於letrozole 治療超過2 年，無病存活率(DFS) HR 0.93；97.5% CI 0.71, 1.22)。於追蹤期中位數67 個月時，循序治療分析(STA)結果，顯示隨機分配後於任何時間點相較於單一藥物治療，均未有顯著差異性(例如：tamoxifen 治療2 年後以letrozole 治療3 年相對於letrozole 治療5 年，無病存活率(DFS) HR 1.10；99% CI 0.86, 1.41；letrozole 治療2 年後以tamoxifen 治療3 年相對於letrozole 治療5 年，DFS HR 0.96; 99% CI 0.74, 1.24)。未有證據顯示letrozole 和tamoxifen 循序治療優於letrozole 單一藥物治療5 年。

治療期中位數60 個月的安全性數據

在BIG 1-98 試驗中，治療期中位數60 個月所觀察到的副作用與藥物安全性特性一致。依據兩種藥物之已知的藥理學性質與副作用特性，某些特定的不良反應所做的前瞻性的分析。

不良反應的分析不考慮是否與藥物相關。大部份通報的不良反應(約75% 患者通報至少有1 項以上的AE) 為CTC (通用毒性標準) 標準第2 版/CTCAE 第3 版的第1 級和第2 級。若考慮治療期間所有等級之不良反應，letrozole 組發生率高於tamoxifen 組者有：高膽固醇症(52% 比29%)、骨折(10.1% 比7.1%)、心肌梗塞(1.0% 比0.5%)、骨質疏鬆 (5.1% 比2.7%) 和關節疼痛(25.2% 比20.4%)。

Tamoxifen 組發生率較letrozole 組高的不良反應有：熱潮紅(38% 比33%)、夜間盜汗(17% 比15%)、陰道出血(13% 比5.2%)、便秘(2.9% 比2.0%)、血栓事件(3.6% 比2.1%)、子宮內膜增生/ 子宮內膜癌(2.9% 比0.3%) 以及子宮內膜增生病變(1.8% 比0.3%)。

試驗D2407

試驗D2407 是一項開放性、隨機分配、多中心核准後安全試驗，旨在比較letrozole 和tamoxifen 輔助治療和tamoxifen 對於骨質密度(BMD) 和空腹血清脂質的影響。共有263 位接受隨機分配至每日letrozole 2.5 毫克治療5年，或每日tamoxifen 20 毫克治療2 年後轉換為每日letrozole 2.5 毫克治療3 年。

此試驗的主要療效指標為第24 個月時腰椎(L2-L4)BMD 相較於基期的變化；試驗結果顯示有統計的差異，letrozole 治療組腰椎(L2-L4) BMD 中位數下降4.1%，相較於tamoxifen 治療組中位數增加0.3% 。

沒有任何基期BMD 正常的病患，在5 年療程內發生骨質疏鬆。有一位基期骨密度較低(T-score -1.9) 的病患在療程第2年時發生骨鬆(中央審查評估)。在5 年的療程結束後，兩組就計畫書所定義之臨床上BMD 顯著變化(治療一年後腰椎骨密度減少至少6%、療程中任一時間點腰椎骨密度累積減少至少8%、療程中基期時T-score 大於-2.5 者下降至低於-2.5、骨折或可預期的骨折) 而言，未有顯著差異；然而，對於基期T-score 正常的病患，比起延伸性治療組別(9/68，13%)，letrozole 組(24/64，37%) 中有較多病患在治療一年後腰椎骨密度減少至少6%，且延伸性治療組別中的9 位病人都是在轉為letrozole 治療後才出現變化。

治療六個月後，tamoxifen 組病患的總膽固醇(禁食) 減少中位數達16%，在往後的療程中則維持不變。letrozole組病患總膽固醇在整個療程中幾乎沒有改變。療程中，Tamoxifen 組病患有LDL 濃度減少的現象，但letrozole 組則沒有變化。療程開始兩年內，就總膽固醇、LDL 濃度及HDL：LDL 比例而言，tamoxifen 組的統計數據顯著較佳。兩種治療對三酸甘油酯的影響則無顯著差異。在5 年療程後，兩組別血脂質相較於基期的變化未見顯著差異。

延伸性輔助治療 (MA-17)

在一項多個醫學中心、雙盲、隨機、安慰劑對照試驗中(CFEM345G MA-17)，將5100 位仍在無疾病狀態，且已完成tamoxifen 輔助治療（4.5 到6 年）之接受體陽性的停經患者或未知的原發性乳癌患者，隨機分配至letrozole或安慰劑組接受5 年治療。

主要療效指標為無病存活率，定義為隨機分配至最早發現原位復發、遠端轉移或對側乳癌。

於追蹤期中位數約28 個月時（25% 的患者接受追蹤長達38 個月）所進行的主要分析顯示，與安慰劑相比，letrozole 明顯減少了42% 的復發風險（危險比為0.58；95% CI 0.45 0.76；p=0.00003）。敏感度分析證實了有力的數據。不論淋巴結狀態如何，無病存活率（DFS）之統計上明顯的療效較傾向於letrozole（ 淋巴結陰性，危險比率0.48，P=0.002; 淋巴結陽性，危險比率0.61，P=0.002）。

當試驗除盲時，獨立數據監測委員會建議安慰劑組婦女若無疾病者，可轉換至letrozole 藥物治療5 年。對於選擇不轉換治療組別的病患則採取觀察追蹤的措施。其中60% 符合轉換藥物資格(未除盲時為無疾病) 從安慰劑組轉換至letrozole。最後分析報含1551 位女性於完成輔助tamoxifen 療法後中位數31 個月(範圍12 至106 個月)，從安慰劑組轉換至letrozole。轉換letrozole 藥物治療期中位數為40 個月。

於追蹤期中位數62 個月時進行的最後分析，證實letrozole 相較於安慰劑能明顯降低乳癌風險復發風險。

letrozole 治療組的治療期中位數為60 個月，安慰劑組治療期中位數則為37 個月。2004 年和2008 年分析結果，顯示letrozole 治療組有相同的計畫書明訂4 年無病存活率(DFS)，證實試驗數據穩定和letrozole 的良好長期治療功效。在更新性分析中，安慰劑組4 年無病存活率(DFS) 的增加，清楚反映了轉換藥物至letrozole 對60% 患者帶來的影響。此轉換藥物結果也解釋了治療差異明顯弱化的現象。

在原始分析中，在次要的試驗終點之整體存活率上（OS），共計報告了113 死亡案例（letrozole 51 例，安慰劑62例）。整體而言，之前在治療組之間在OS 上沒有明顯差異（危險比率0.82；p=0.29）。包括之前已接受化學治療或之前無接受化學治療的患者，在淋巴結陽性疾病方面，letrozole 可減少大約40% 的任何原因引起之死亡風險（危險比率0.61；p=0.035），但是在淋巴結陰性患者（危險比率1.36；p=0.385）及之前接受或未接受過化學治療的患者則未見明顯的差異。

歸納的結果參見表5 和表6：

表5：無疾病狀態及整體存活率（修正的ITT 人數）

	追蹤期中位數28 個月			追蹤期中位數62 個月		
	Letrozole N=2582	安慰劑 N=2586	危險比率 (95%CI)[2] P 值	Letrozole N=2582	安慰劑 N=2586	危險比率 (95%CI)[2] P 值
無病存活率(按試驗計畫的定義)[3]						
案例數	92 (3.6%)	155 (6.0%)	0.58 (0.45, 0.76) 0.00003	209 (8.1%)	286 (11.1%)	0.75 (0.63, 0.89) 0.001
4 年無病存活率	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
無病存活率(包括任何導致死亡的原因)						
案例數	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78) 0.00003	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03) 0.120
5 年無病存活率	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
遠處轉移						
案例數	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84) 0.003	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10) 0.246
整體存活率						
死亡人數	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19) 0.291	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36) 0.175
死亡人數[4]	--	--	--	236[5] (9.1%)	170[6] (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)
對側乳癌						
侵略性(總計)	15 (0.6%)	25 (1.0%)	0.60 (0.31, 1.14) 0.117	33 (1.3%)	51 (2.0%)	0.64[7] (0.41, 1.00) 0.049

HR = 危險比；CI = 信賴區間

[1] 當試驗於2003 年除盲時，隨機分配至安慰劑組的1551 位患者(其中60% 符合轉換藥物條件－即無疾病者) 於隨機分配後中位數31 個月時轉換至letrozole 治療組。此處所列舉的分析，依據意向治療(ITT) 原則並未包括轉換藥物治療。

[2] 依接受器狀態、淋巴結狀態和先前輔助化療進行分層。

[3] 計畫書定義之無病存活事件：局部區域復發、遠處轉移或對側乳癌。

[4] 安慰劑組探索性分析、於轉換藥物時的設限追蹤時間(若有發生時)。

[5] 追蹤期中位數62 個月。

[6] 至轉換藥物(若有發生時) 為止的追蹤期中位數37 個月。

[7] 勝算比和勝算比的95% 信賴區間(CI)。

來自骨骼次研究的更新結果(追蹤期中位數為61 個月)，顯示在2 年時，相較於基期，接受letrozole 治療的患者，髖部骨質密度(BMD) 降低3.8% 比例中位數，而安慰劑組為2.0%。

來自脂質次族群研究的更新結果，letrozole 和安慰劑兩者間的任何脂質檢驗值，未有明顯差異。

在更新的生活品質次族群研究結果，身體總結分數或心理總結分數或SF-36 任何區域分數未有明顯差異。在MENQOL 量表評分中，以letrozole 治療組的婦女相較於安慰劑組較常有因雌激素降低產生如熱潮紅和陰道乾燥的症狀(通常出現在治療的第一年)。在兩組皆有的症狀為肌肉痠痛，且較常發生在安慰劑組。

表 6：依接受體狀態、淋巴結狀態、先前的化學治療之無病存活率和整體存活率
（修正的 ITT 群體）

	2004 分析 - 追蹤期中位數28 個月 （MA-17 試驗解盲前期中分析）		2008 分析 - 追蹤期中位數62 個月[1] (MA-17試驗解盲後長期追蹤資料分析)	
	危險比率 (95%CI)[2]	P 值	危險比率 (95%CI)[2]	P 值
無病存活率 (按試驗計畫的定義)				
接受體狀態陽性	0.57 (0.44, 0.75)	0.00003	0.74 (0.62, 0.89)	0.001
淋巴結狀態				
陰性	0.48 (0.30, 0.78)	0.002	0.67 (0.49, 0.93)	0.015
陽性	0.61 (0.44, 0.83)	0.002	0.78 (0.62, 0.97)	0.027
化學治療				
無	0.58 (0.40, 0.84)	0.003	0.71 (0.54, 0.92)	0.010
已接受	0.59 (0.41, 0.84)	0.003	0.79 (0.62, 1.01)	0.055
整體存活率				
淋巴結狀態				
陰性	1.36 (0.68, 2.71)	0.385	1.34 (0.99, 1.81)	0.058
陽性	0.61 (0.38, 0.97)	0.035	0.96 (0.75, 1.21)	0.710

HR = 危險比；CI = 信賴區間

[1] 包括試驗於2003 年除盲後，從安慰劑組轉換藥物至letrozole 組的60% 符合交換藥物條件患者

[2] 來自Cox 迴歸模型

在更新性分析中，如表6 所示，即便有60% 安慰劑組患者轉換至letrozole 治療組，letrozole 相較於安慰劑顯著降低了罹患侵入性對側乳癌的機會。整體存活率則未有顯著差異。

一項設限追蹤時間於轉換藥物日期(若有發生時) 的探索性分析，顯示letrozole 相較於安慰劑明顯降低所有原因造成的死亡率風險 (表8)。

在＜65 歲和≧ 65 歲的患者之間並沒有療效或安全性上的差異。

在更新的letrozole 安全性報告中，未顯示任何新發現的不良事件，與2004 年通報項目一致。

下列不良反應不論其原因為何，與使用安慰劑時相比，letrozole 有較顯著的出現 - 熱潮紅(letrozole 組61% 比安慰劑組51%)，關節痛/ 關節炎(41% 比27%)，發汗(35% 比30%)，高膽固醇血症(24% 比15%) 和肌肉痛(1.8% 比94%)。這些不良事件大部分發生於治療的第一年。在轉換至letrozole 的安慰劑組患者中，觀察到的一般不良反應類似模式。在治療期間，服用letrozole 的患者，其骨質疏鬆之發生率明顯高於安慰劑組(12.2% 比6.4 %)。在治療期間，服用letrozole 的患者，其臨床的骨折發生率明顯高於安慰劑組(10.4% 比5.8%)。在轉換至letrozole 的患者中，於使用letrozole 治療期間，5.4%的患者出現初次診斷的骨質疏鬆，而7.7% 的患者出現骨折。若患者≥ 65歲，不論治療為何，均較容易發生骨折和骨質疏鬆。

來自骨骼次研究的更新結果 (追蹤期中位數為61 個月)，顯示在2 年時，相較於基期，接受letrozole 治療的患者，髖部骨質密度(BMD) 降低3.8% 比例中位數，而安慰劑組為2.0% (P = 0.022)。任何時間點的治療，對於腰椎骨質密度(BMD) 的改變未有顯著差異。來自脂質子研究的更新結果(追蹤期中位數為62 個月)，顯示於任何時間點，letrozole 和安慰劑兩者間的任何脂質檢驗值，未有明顯差異。於更新性分析中，letrozole 組與安慰劑組於治療期至轉換藥物為止，心血管事件的發生率(包括腦血管和血栓事件) 為9.8% 與7.8%，具統計上顯著性差異。

第一線治療

試驗P025

有一個良好對照設計的雙盲試驗，比較letrozole 2.5 毫克與tamoxifen 當成第一線治療時，對於停經後罹患局部或轉移性乳癌婦女的效果差異。在受試的907 位患者中，letrozole 組不論在至疾病進程所需要的時間（主要的評估項目）、整體的腫瘤主要反應、至治療失敗所需要的時間及臨床治療利益上，均優於tamoxifen 組的患者：試驗結果請詳見表7。

Letrozole 組之至疾病進程的時間顯著較長與疾病的位置(dominant site) 無關。疾病進程的中位數，對於軟組織疾病的患者，letrozole 組的中位數為12.1 個月及tamoxifen 組為6.4 個月；對於內臟轉移的患者，letrozole 組的中位數為8.3 個月及tamoxifen 組為4.6 個月。

研究設計上允許患者在反應不佳時進行交叉治療或自研究中退出。大約有50% 的患者交叉至另一治療組，實際上交叉在36個月內完成。交叉的中位數時間為17 個月（letrozole 到tamoxifen），及13 個月（tamoxifen 到letrozole）。

作為乳癌晚期患者之第一線治療， letrozole 的中位存活期為34 個月，tamoxifen 的中位存活率為30 個月(logrank test P=0.53, 不顯著)。造成letrozole 治療整體存活期(OS) 無優勢的可能原因是因為試驗的交叉治療設計。

表7：32 個月之後的中位數結果

	letrozole	Tamoxifen	危險比率 (95% CI)	P 值
至疾病進程的時間(中位數)	9.4 個月	6.0 個月	0.72 (0.62, 0.83)	＜0.0001
整體的腫瘤客觀反應率(比率)	32%	21%	1.78 (1.32, 2.40)	0.0002
整體的腫瘤主要反應之期間(中位數)	25 個月	23 個月		0.0578
至治療失敗的時間(中位數)	9.1 個月	5.7 個月		＜0.0001
臨床治療利益(比率)	50%	38%		0.0004

letrozole 組無論是至疾病進程的時間及客觀反應率，均顯著地較tamoxifen 組長/ 高，與接受者的狀態無關（表8）。

表 8：接受器狀態

	letrozole	Tamoxifen	P 值
ER 和/ 或PgR 呈陽性反應者			
至疾病進程的時間(中位數)	9.4 個月	6.0 個月	<0.0001
整體的腫瘤主要反應率	33%	22%	0.0019
未知			
至疾病進程的時間(中位數)	9.2 個月	6.0 個月	0.0402
整體的腫瘤主要反應	30%	20%	0.0309

ER：動情素接受器

PgR：黃體激素接受器

對於主要患病部位的藥效如表9 所述：

表 9：對主要患病部位的藥效

主要患病部位	letrozole N = 453	Tamoxifen N = 454	P 值
軟組織：	N = 113	N = 115	
至疾病進程的時間(中位數)	12.1 個月	6.4 個月	0.0456
整體的腫瘤客觀反應率	50%	34%	0.0171
骨骼：	N = 145	N = 131	
至疾病進程的時間(中位數)	9.5 個月	6.2 個月	0.0262
整體的腫瘤客觀反應率	23%	15%	0.0891
臟器：	N = 195	N = 208	
至疾病進程的時間(中位數)	8.3 個月	4.6 個月	0.0005
整體的腫瘤客觀反應率	28%	17%	0.0095

治療的效果由共變數"之前的抗動情素療法"，分析詳列於表10。

表10：根據之前的抗動情素輔助療法之結果

終點	有之前的抗荷爾蒙治療			無之前的抗荷爾蒙治療		
	letrozole N=84	Tamoxifen N=83	P 值	letrozole N=369	Tamoxifen N=371	P 值
至疾病進程所需的時間（中位數)	8.9 個月	5.9 個月	0.0033	9.5 個月	6.0 個月	0.0003
整體的腫瘤客觀反應率	26%	8%	0.0038	33%	24%	0.0039

未進行另一種相對藥物之交叉治療的患者，letrozole 的存活率中位數為35 個月（n=219，95% 信賴區間為29-43個月）相對tamoxifen 為20 個月（n=229，95% 信賴區間為16-26 個月）。

letrozole 組之內泌素治療的總時間（至化療時間）顯著地較長（中位數16.3 個月，95% 信賴區間為15-18 個月）甚於tamoxifen（中位數9.3 個月，95% 信賴區間為8-12 個月）（經時序檢驗p=0.0047）。

第二線治療

有兩個良好對照設計的雙盲試驗，以停經後患有末期乳癌且之前曾接受抗動情激素治療的婦女為試驗對象，進行以兩種letrozole 的劑量（2.5 毫克與0.5 毫克），分別與megestrol acetate 及aminoglutethimide 之間的比較試驗。

試驗 AR/BC2

結果證實letrozole 2.5 毫克不論在整體的腫瘤主要反應率（24% 比16%，p=0.04）、至治療失敗的時間（p=0.04），都比megestrol acetate 理想，且具統計上差異。兩組之間整體的存活率及至疾病進程的時間則無統計上的差異（p=0.2 及0.7）。

試驗 AR/BC3

Letrozole 2.5 毫克組在以下項目於統計上有意義地優於一天兩次aminoglutethimide 250 毫克的組別；至疾病進程所需的時間（p=0.008）、至治療失敗所需的時間（p=0.003），及整體的存活率（p=0.002）。兩組的治療反應率，統計上則無明顯的差異（p=0.06）。

手術前治療

試驗P024

一項為期4 個月，將337 位患者隨機分配至letrozole 2.5 毫克組或tamoxifen 組的雙盲試驗中，根據臨床的評估，letrozole 組的整體客觀反應率為55%，而tamoxifen 組僅為36%（p<0.001）。此結果是因最保守的方法評估，亦被超音波（p=0.042）及乳房放射線攝影檢查（p<0.001）所確認；證實letrozole 組比tamoxifen 組有更多的患者，變成適合進行乳房保留手術（letrozole 組有45%，而tamoxifen 組為35%；p=0.022）。

【臨床前安全性資料】 依文獻記載

以標準動物種類所進行之各種前臨床安全性試驗中，沒有任何全身性或目標器官毒性的證據。

將囓齒動物曝露於2000 毫克/ 公斤的letrozole 下顯示急性毒性的程度很低。在狗的試驗中，100 毫克/ 公斤的letrozole 會造成中度毒性的徵兆。

在長達12 個月大白鼠和狗的重覆劑量毒性試驗中，觀察到的主要結果均歸因於藥物本身的藥理活性。對兩種動物沒有不良反應的濃度是0.3 毫克/ 公斤。

Letrozole 以口服方式投予雌性大鼠會導致交配及懷孕比例降低且增加胚胎著床失敗。

在年輕大鼠的動物試驗，letrozole 藥理學作用對於骨骼、神經內分泌和生殖結果有影響，雄性於最低劑量(0.003毫克/ 公斤/ 天) 開始，其骨骼生長和成熟有降低，雌性於最低劑量(0.003 毫克/ 公斤) 開始，其骨骼生長和成熟有增加。雌性於相同劑量下，骨質密度(BMD) 亦有下降。在相同試驗中，所有劑量均有顯現生育力下降情形，合併腦垂體肥大、睪丸改變(包括細曲精管上皮退化) 以及雌性生殖道萎縮。除了雌性的骨骼大小和雄性睪丸形態改變之外，所有作用是部份可逆的。

體外和體內對letrozole 的致突變可能性的研究均沒有顯示任何基因毒性的徵兆。

在一項為期104 週的大白鼠致癌性試驗中，在雄鼠沒有見到與治療相關的腫瘤。在雌鼠，在所有的letrozole 劑量下發現良性和惡性乳房腫瘤的發生率減少。

在接受治療的動物中，口服letrozole 會導致妊娠中Sprague-Dawley 大白鼠在胎兒畸形(圓頂頭和中樞脊椎骨融合) 發生率輕微的增加。類似的畸形並未見於紐西蘭大白兔。但是，無法顯示這是藥理性質所間接造成的結果（抑制雌激素生合成），或是letrozole 本身的直接作用(見「禁忌症」和「懷孕、授乳及具生育能力之男性及女性」)。

臨床前試驗結果限制在與已知的藥理活性相關的作用，這是在人類使用上唯一從動物試驗中獲得之安全性事項。

配伍禁忌

無適用者。

【儲　存】25℃以下，於原包裝儲存，避免潮濕。包裝上的保存期限過後禁止使用。藥品需置於兒童無法取得之處。

【包　裝】2 - 1000粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

培力藥品工業股份有限公司
地址：407台中市西屯區工業區六路11號
電話：04-23592576(代表號)
傳真：04-23590992

LET-D-2_04