

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アロマターゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

レトロゾール錠

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」

LETROZOLE TABLETS「DSEP」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注)注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」：1 錠中レトロゾール 2.5mg
一般名	和名：レトロゾール（JAN） 洋名：Letrozole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 2 月 16 日 薬価基準収載年月日：2015 年 6 月 19 日 販売開始年月日：2015 年 6 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 3 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	19
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	19
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	20
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	20
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	20
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	22
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	24
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	26
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	26
1. 剤 形	5	2. 毒性試験	26
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	27
4. 力 価	5	2. 有効期間	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 取扱い上の注意	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	27
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	6. 同一成分・同効薬	27
9. 溶出性	8	7. 国際誕生年月日	27
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	27
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	28
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	28
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	28
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	28
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	28
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文 献	29
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	29
VI. 薬効薬理に関する項目	14	2. その他の参考文献	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	XII. 参考資料	31
2. 薬理作用	14	1. 主な外国での発売状況	31
VII. 薬物動態に関する項目	16	2. 海外における臨床支援情報	31
1. 血中濃度の推移	16	XIII. 備 考	32
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18	2. その他の関連資料	33
4. 吸 収	18		
5. 分 布	18		
6. 代 謝	18		
7. 排 泄	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レトロゾール錠は、アロマト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するアロマトーゼ阻害剤であり、本邦では 2006 年 5 月に上市されている。

第一三共エスファ株式会社は、後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月に「閉経後乳癌」を効能又は効果として承認を取得、2015 年 6 月に販売を開始した。

その後、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 12 月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」、「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発」、「原因不明不妊における排卵誘発」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

なお、本剤は後発医薬品として、第一三共エスファ株式会社、ダイト株式会社、日医工株式会社の 3 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) レトロゾールは、アロマト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。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH（卵巣刺激ホルモン）分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH 及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(3) 重大な副作用として、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、卵巣過剰刺激症候群が設定されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1)錠剤の工夫

- ・ 「略号 (LTZ)」を刻印し、判別し易くしている。

（「IV.1.(2)製剤の外観及び性状、(3)識別コード」の項を参照）

(2)PTP シートの工夫

- ・ “女性らしさとピンクリボンをイメージした曲線”をオリジナルシンボルとし、2 錠毎 PTP シート両面に表示している。
- ・ 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に 1 錠毎の GS1 データバーを表示している。
- ・ PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲している。
- ・ ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」

(2)洋 名

LETROZOLE TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和 名（命名法）

レトロゾール（JAN）

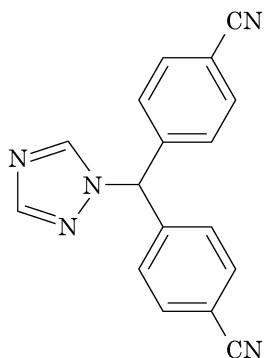
(2)洋 名（命名法）

Letrozole（JAN）

(3)ステム

アロマターゼ阻害剤、イミダゾール-トリアゾール誘導体：-rozole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(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

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：186℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	帯赤黄色			
			6.1	3.3	102

(3)識別コード

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」 : LTZ EP

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」	1錠中 レトロゾール 2.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2)電解質等の濃度

該当資料なし

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

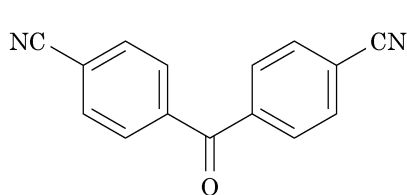
該当しない

4. カ 価

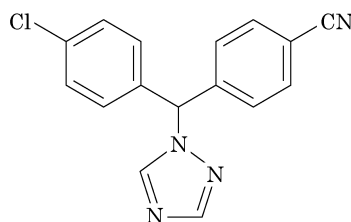
該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある夾雑物としては、次の原料製造工程由来類縁物質などがある。



4,4'-Dicyanobenzophenon



(4-((4-chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl) methyl) benzonitrile

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1)加速試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）、紙箱
保存条件	40℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔帯赤黄色のフィルムコーティング錠〕		適	適	適	適
確認試験（薄層クロマトグラフィー）〔※1〕		適			適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕		規格内			規格内
溶出性〔15 分、75%以上〕		規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%） 〔95.0～105.0%〕	Lot1	101.3	100.0	99.6	101.0
	Lot2	100.4	98.7	99.3	99.0
	Lot3	100.6	98.8	99.2	100.1

※1：試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得た青紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

(2)長期保存試験

1)方法

保存形態	PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）、紙箱
保存条件	25℃、75%RH
試験項目	性状、確認試験、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法
測定時期	試験開始時、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後

2)結果

PTP 包装

試験項目〔規格〕	試験開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後
性状〔帯赤黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適	適	適
確認試験（薄層クロマトグラフィー）〔※1〕	適					適
製剤均一性（含量均一性試験） 〔判定値 15.0%以下〕	規格内					規格内
溶出性〔15 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	Lot1	102.4	102.4	101.2	102.8	103.2
	Lot2	102.1	101.8	100.8	101.8	101.5
	Lot3	100.2	101.4	100.0	100.7	99.9

※1：試料溶液から得たスポットは、標準溶液から得た青紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

3)結論

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、75%RH、36 ヶ月）の結果、レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

(3)無包装状態での安定性試験

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、75%RH、遮光、気密容器

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔帯赤黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.1	97.6	98.5	100.4

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、遮光、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後
性状〔帯赤黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.1	99.4	99.9	100.6

③光に対する安定性

保存条件：2500lx、25℃、45%RH、開放

試験項目〔規格〕	試験開始時	30 万 lx・hr 後	60 万 lx・hr 後	120 万 lx・hr 後
性状〔帯赤黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
溶出性〔15 分、75%以上〕	規格内	規格内	規格内	規格内
定量法（%）〔95.0～105.0%〕	99.1	100.0	99.7	99.3

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

(1) 溶出規格

試験方法：

試験条件			溶出規格	
試験液	方法	回転数	規定時間	溶出率
水 (900mL)	パドル法	50rpm	15 分	75%以上

結果：

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に従い、溶出試験を実施した。

試験概要

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）	
試験回数	12 ベッセル	
検体	試験製剤（レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」） 標準製剤（フェマール錠 2.5mg）	
試験液量	900mL	
試験液の温度	37±0.5℃	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方精製水
回転数	50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）	
判定基準	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の判定基準に従う。	

結果

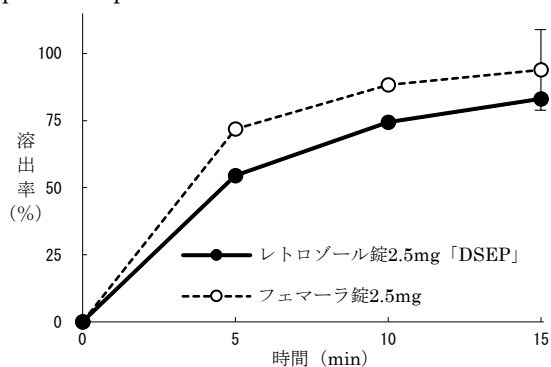
すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）の判定基準に適合することが確認され、レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」と標準製剤（フェマール錠 2.5mg）の溶出挙動が類似していると判定された。

平均溶出率における判定結果

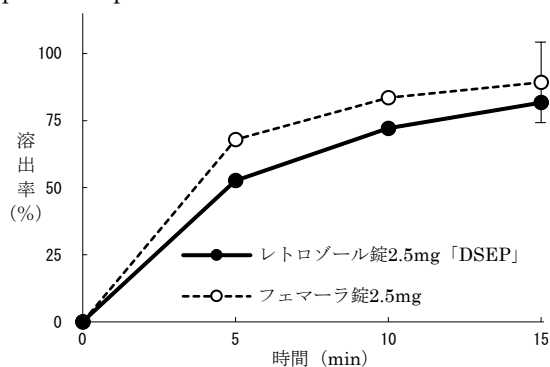
試験条件		採取時間 (分)	平均溶出率 (%)			f2 関数の値	判定基準※ ¹	判定
			レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」	フェマール錠 2.5mg	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	83.1	93.9	10.8		試験製剤の平均溶出率 ≥85%又は 平均溶出率差が±15%	適
	pH5.0	15	81.7	89.3	7.6			適
	pH6.8	15	82.1	88.2	6.1			適
	水	15	91.7	95.5	—			適

溶出曲線

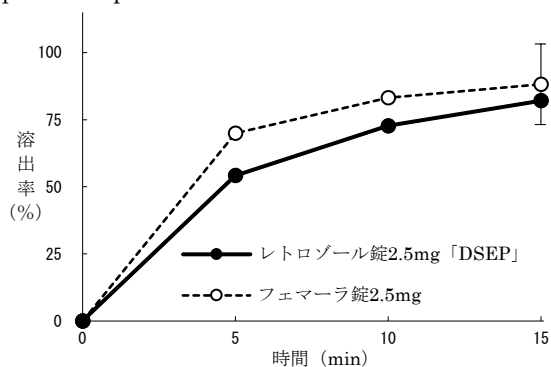
pH1.2/50rpm



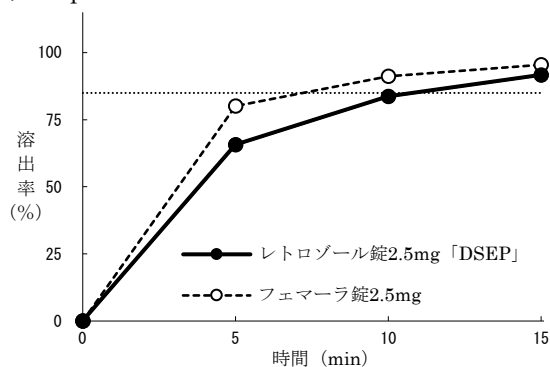
pH5.0/50rpm



pH6.8/50rpm



水/50rpm



..... : 溶出率 85%ライン

○ : 判定基準の適合範囲

※1 本試験の平均溶出率における判定基準

回転数	試験液	標準製剤の平均溶出率	判定基準
50rpm	pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0		
	pH6.8		
	水		

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包 装

(PTP) 100 錠 (10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

P T P : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

個 装 箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈閉経後乳癌〉

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

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

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

〈閉経後乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌（進行・再発）患者 31 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は 29.0% (9/31 例) で、奏効例に 24 週間以上不変が継続した例を加えた割合は 54.8% (17/31 例) であった。（2004 年 7 月までの集計；投与期間の中央値：240 日、最長：1120 日）副作用発現頻度は、67.7% (21/31 例) であった。主な副作用は、ほてり 25.8% (8/31 例)、血中コレステロール増加 22.6% (7/31 例)、ALT 増加 16.1% (5/31 例)、関節痛、頭痛、AST 増加各 12.9% (4/31 例) であった³⁾。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験（第 2 次治療）

抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌（進行・再発）患者 57 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 1 日 1 回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は 21.1% (12/57 例) であった。（2005 年 4 月までの集計；観察期間の中央値：168 日、最長：364 日）副作用発現頻度は、57.9% (33/57 例) であった。主な副作用は、ほてり 15.8% (9/57 例)、血中コレステロール増加 10.5% (6/57 例) であった⁴⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：第 1 次治療）

閉経後の進行性乳癌患者 907 例を対象に、レトロゾール群（1 日 1 回 2.5mg 投与）又はタモキシフェン群（1 日 1 回 20mg 投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である病状が悪化するまでの期間（Time to progression：TTP）の中央値はレトロゾール群で 9.4 ヶ月、タモキシフェン群で 6.0 ヶ月であった。TTP のハザード比は 0.72 (95%信頼区間：0.62～0.83、 $p < 0.0001$) であり、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約 30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率はレトロゾール群で 32% (145/453 例)、タモキシフェン群で 21% (95/454 例) であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して 1.78 倍 (95%信頼区間：1.32～2.40、 $p=0.0002$) でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第 1 次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし 6 ヶ月毎に生存率を検討したところ、24 ヶ月までの生存率ではレトロゾール群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった ($p=0.0010\sim0.0246$)。レトロゾール投与群の副作用発現頻度は、40.9% (186/455 例) であった。主な副作用は、ほてり 16.7% (76/455 例)、嘔気 6.6% (30/455 例)、脱毛症 5.5% (25/455 例)、疲労 2.6% (12/455 例)、便秘 2.4% (11/455 例)、嘔吐 2.2% (10/455 例)、頭痛 2.2% (10/455 例)、多汗 2.0% (9/455 例) であった^{5)、6)}。

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

ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として、レトロゾール群（1 日 1 回 2.5mg 投与）又はタモキシフェン群（1 日 1 回 20mg 投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した（観察期間の中央値；25.8 ヶ月）。主要評価項目である無病生存率（Disease Free Survival：DFS）に関してレトロゾール群は 4,003 例中 351 例が再発したのに対して、タモキシフェン群では 4,007 例中 428 例が再発し、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して再発のリス

クを相対的に 19%低下させ（ハザード比 0.81、95%信頼区間：0.70～0.93、 $p=0.003$ ）、5 年時点での DFS はレトロゾール群で 84.0%、タモキシフェン群で 81.4%であった（絶対差 2.6%）。また、乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例において、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に 29%低下させ（ハザード比 0.71、95%信頼区間：0.59～0.85、 $p<0.001$ ）、5 年時点でのリンパ節転移陽性例における DFS はレトロゾール群で 77.9%、タモキシフェン群で 71.4%であった（絶対差 6.5%）。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの（ハザード比 0.86、95%信頼区間：0.70～1.06、 $p=0.15$ ）、遠隔転移の発生のリスクを相対的に 27%低下させた（ハザード比 0.73、95%信頼区間：0.60～0.88、 $p=0.001$ ）^{7)、8)}。

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

乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者 5,170 例を対象に、レトロゾール群（1 日 1 回 2.5mg 投与）又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した（観察期間の中央値；30 カ月、範囲；1.5～61.4 カ月）。主要評価項目である DFS に関して、レトロゾール群は 2,583 例中 92 例が再発したのに対して、プラセボ群では 2,587 例中 155 例が再発し、レトロゾール群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に 42%低下させ（ハザード比 0.58、95%信頼区間：0.45～0.76、 $p<0.001$ ）、4 年時点での DFS はレトロゾール群で 94.4%、プラセボ群で 89.8%であった（絶対差 4.6%）。また、副次的評価項目である全生存率については、レトロゾール群は 2,583 例中 51 例が死亡したのに対して、プラセボ群では 2,587 例中 62 例が死亡し、両群間に統計学的有意差は認められず（ハザード比 0.82、95%信頼区間：0.57～1.19、 $p=0.3$ ）、4 年時点での全生存率はレトロゾール群で 95.4%、プラセボ群で 95.0%であった（絶対差 0.4%）。しかしながら、腋窩リンパ節転移陽性例においてレトロゾール群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に 39%低下させた（ハザード比 0.61、95%信頼区間：0.38～0.98、 $p=0.04$ ）。更に、遠隔転移発生のリスクを相対的に 40%低下させ（ハザード比 0.60、95%信頼区間：0.43～0.84、 $p=0.002$ ）、4 年時点での無遠隔転移生存率は、レトロゾール群で 96.6%、プラセボ群で 93.7%であった（絶対差 2.9%）^{9)、10)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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¹¹⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 アロマターゼ阻害作用

18.2.1 レトロゾールは、ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマターゼの活性を、競合的に阻害した（ 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 $0.3 \mu\text{g/kg/日}$ 以上の用量でこの子宮肥大を抑制した¹²⁾。

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¹³⁾。

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^{3)、4)、14)}。

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 以上の連続経口投与（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 以上の経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した（投与終了時）¹⁵⁾。

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 $0.01 \mu\text{M}$ 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（*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¹²⁾。

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。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¹²⁾。

LH（Luteinizing hormone）：黄体化ホルモン

ACTH（Adrenocorticotrophic hormone）：副腎皮質刺激ホルモン

VI. 薬効薬理に関する項目

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった^{16)、17)}。

Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

(mean±SD)

2) 反復投与

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^{18)、19)}。

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^{3)、20)}。

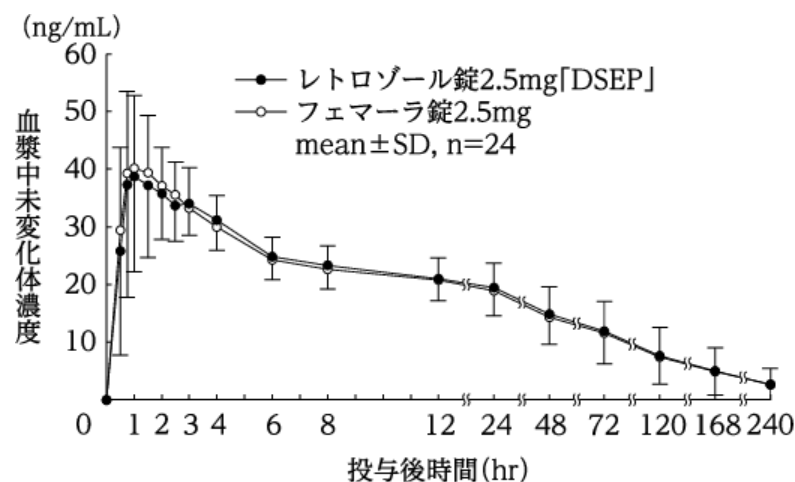
3) 生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて、フェマール錠 2.5mg を標準製剤とした生物学的同等性試験を実施した。

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」とフェマール錠 2.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（レトロゾールとして 2.5mg）閉経後健康女性に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された²¹⁾。

薬物動態パラメータ	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
AUC ₀₋₂₄₀	log(1.0104)～log(1.0485)
Cmax	log(0.9150)～log(1.0612)

血漿中未変化体濃度の推移



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₄₀ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」	2344.6±986.1	46.903±11.670	1.8±1.1	66.9±29.5
フェマール錠 2.5mg	2291.1±981.0	46.977± 8.386	1.3±0.8	69.0±35.3

(mean±SD, 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、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

閉経後健康女性単回投与（1錠）²¹⁾

Kel : 0.0124±0.0052 /hr (mean±SD, n=24)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

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²²⁾（外国人のデータ）。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物（ラット）＞「VIII.6.(6)授乳婦」の項を参照

(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

(6)血漿蛋白結合率

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²³⁾。

6. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

レトロゾールは薬理学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^{24)、25)}。

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 0.12μmol/L 及び 8.5μmol/L であった^{26)、27)}。

(2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

16.5 排泄

閉経後健康女性（6 例）に $[^{14}\text{C}]$ 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 5%が未変化体、約 63%がカルビノール体の β -0-グルクロン酸抱合体であった ²⁴⁾（外国人のデータ）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 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 ²⁸⁾（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 ²⁹⁾。

「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]

2.2 授乳婦 [9.6 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

〈閉経後乳癌〉

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

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

8.4 本剤はアロマ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。

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

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

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

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

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

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

(2) 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.1、9.5 参照]

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

(5)妊婦

9.5 妊婦

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

(6)授乳婦

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]

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

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。

7. 相互作用

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。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6 を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤は CYP2A6 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4 を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等) 等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤は CYP3A4 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4 を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤の AUC が約 40%低下したとの報告がある ³⁰⁾ 。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。

8. 副作用

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。
--

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 血栓症、塞栓症 （いずれも頻度不明） 肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがある。 11.1.2 心不全、狭心症 （いずれも頻度不明） 11.1.3 肝機能障害、黄疸 （いずれも頻度不明） AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。 11.1.4 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、多形紅斑 （いずれも頻度不明） 11.1.5 卵巣過剰刺激症候群 （頻度不明） 本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[2.4、8.6、8.7、9.1.1 参照]
--

(2)その他の副作用

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
全身障害	—	疲労、けん怠感、口渇、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考＞「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェマール錠 2.5mg（ノバルティスファーマ株式会社）
同 効 薬：アナストロゾール、エキセメスタン

7. 国際誕生年月日

1996 年 7 月（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00418	2015 年 6 月 19 日	2015 年 6 月 19 日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2022 年 12 月 28 日

追加・変更内容

効能又は効果	用法及び用量
○閉経後乳癌	〈閉経後乳癌〉
○生殖補助医療における調節卵巣刺激	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。
○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉
○原因不明不妊における排卵誘発	通常、レトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を月経周期 3 日目から 5 日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の 1 回投与量を 5mg に増量できる。

() : 追加部分

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レトロゾール 錠 2.5mg「DSEP」	4291015F1018	4291015F1034	1242744010101 (PTP)100 錠(10 錠×10)	622427401

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
レトロゾール 錠 2.5mg「DSEP」	(PTP)100 錠	04987081786459	14987081182098	24987081182095

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 社内資料：溶出性に関する資料
- 3) 高用量投与試験（1201 試験）（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.6.3）
- 4) 後期第Ⅱ相試験：第 2 次治療（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.6.4）
- 5) Mouridsen H, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 (11) : 2101-2109
- 6) 第 1 次治療としてのタモキシフェンとの二重盲検群間比較試験（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.8.6）
- 7) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : New Engl J Med. 2005 ; 353 (26) : 2747-2757
- 8) 閉経後早期乳癌患者の術後補助療法におけるレトロゾールとタモキシフェンの第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.8.8）
- 9) Goss P E, et al. : New Engl J Med. 2003 ; 349 (19) : 1793-1802
- 10) Goss P E, et al. : J Natl Cancer Instit. 2005 ; 97 (17) : 1262-1271
- 11) Kar S. : J Hum Reprod Sci. 2013 ; 6 (2) : 93-98
- 12) 作用機序（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日 審査報告書）
- 13) Geisler J, et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 (3) : 751-757
- 14) 薬力学的効果（エストロゲン低下作用）（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.2.7.4）
- 15) *in vivo*における抗腫瘍効果（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日 審査報告書）
- 16) 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（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.6.1）
- 17) 2 週間反復投与（国内 1101 試験、追加臨床薬理試験）（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.3.2.2）
- 18) 閉経後健康女性を対象とした 28 日間反復投与試験（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.6.2）
- 19) 4 週間反復投与（国内 1102 試験、追加臨床薬理試験）（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.3.2.3）
- 20) 国内の 2.5mg 用量での追加臨床第Ⅱ相試験における薬物動態（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.3.2.8）
- 21) 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 22) Sioufi A, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1997 ; 18 (9) : 779-789
- 23) *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（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.2.2.4）
- 24) [¹⁴C]レトロゾール単回投与時の薬物動態（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.3.1.3）
- 25) 代謝物の作用（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日 審査報告書）
- 26) 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（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.2.3.4）
- 27) レトロゾールの各 CYP 分子種に対する阻害活性（フェマラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.2.3.5）

- 28) 肝機能低下例における薬物動態（国外データ）（フェマラ錠：2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.5.2)
- 29) CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響(フェマラ錠:2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.3)
- 30) Dowsett M, et al. : Clin Cancer Res. 1999 ; 5 (9) : 2338-2343

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

1. 試験目的

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」の粉砕した錠剤について、①温湿度条件下（40℃、75%RH、遮光、気密容器）、②湿度条件下（25℃、75%RH、開放）で 30 日間、③曝光条件下（2500lx、25℃、45%RH、開放）で総照度 120 万 lx・hr になるまで保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量法

3. 試験結果

上記条件下において、試験期間中いずれの試験項目についても変化は認められなかった。

注)

- ・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験目的

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディス펜サーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じ、5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験結果

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験において、5 分以内に崩壊・懸濁した。
また、通過性試験において、8Fr.経管栄養チューブを通過した。

(1) 崩壊懸濁試験		(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		通過サイズ
5 分	10 分	経管栄養チューブ (8Fr.)
○		

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

- ・懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。
- ・本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・ レトロゾール錠「DSEP」を服用される方へ 冊子
- ・ レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」 ご使用方法 (両面印刷)

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601