

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

レトロゾール錠

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」

LETROZOLE TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（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（注意－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 を含有
一般名	和名：レトロゾール（JAN） 洋名：Letrozole（JAN、INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日
薬価基準収載・販売開始年月日	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）の添付文書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

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 容器・包装	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. 別途提供される資材類	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	12. その他	8
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
2. 一般名	3	5. 臨床成績	10
(1) 和名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 臨床薬理試験	10
(3) ステム	3	(3) 用量反応探索試験	10
3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	10
4. 分子式及び分子量	3	1) 有効性検証試験	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	2) 安全性試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	10
		(6) 治療の使用	11
		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	11
		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	11
		(7) その他	11
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	12
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	12
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	12
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
		(3) 中毒域	14
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 食事・併用薬の影響	14
1. 剤形	5	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1) 剤形の区別	5	(1) 解析方法	14
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	14
(3) 識別コード	5	(3) 消失速度定数	14
(4) 製剤の物性	5	(4) クリアランス	14
(5) その他	5	(5) 分布容積	14
2. 製剤の組成	5	(6) その他	14
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5		
(2) 電解質等の濃度	5		
(3) 熱量	5		
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		

3. 母集団（ポピュレーション）解析	14	(1) 臨床使用に基づく情報	24
(1) 解析方法	14	(2) 非臨床試験に基づく情報	24
(2) パラメータ変動要因	14		
4. 吸 収	14		
5. 分 布	14		
(1) 血液－脳関門通過性	14		
(2) 血液－胎盤関門通過性	14		
(3) 乳汁への移行性	14		
(4) 髄液への移行性	15		
(5) その他の組織への移行性	15		
(6) 血漿蛋白結合率	15		
6. 代 謝	15		
(1) 代謝部位及び代謝経路	15		
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、 寄与率	15		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15		
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	15		
7. 排 泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	15		
9. 透析等による除去率	15		
10. 特定の背景を有する患者	15		
11. その他	16		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17		
1. 警告内容とその理由	17		
2. 禁忌内容とその理由	17		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17		
5. 重要な基本的注意とその理由	18		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19		
(1) 合併症・既往歴等のある患者	19		
(2) 腎機能障害患者	19		
(3) 肝機能障害患者	19		
(4) 生殖能を有する者	20		
(5) 妊婦	20		
(6) 授乳婦	20		
(7) 小児等	20		
(8) 高齢者	20		
7. 相互作用	21		
(1) 併用禁忌とその理由	21		
(2) 併用注意とその理由	21		
8. 副作用	22		
(1) 重大な副作用と初期症状	22		
(2) その他の副作用	23		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24		
10. 過量投与	24		
11. 適用上の注意	24		
12. その他の注意	24		
		(1) 臨床使用に基づく情報	24
		(2) 非臨床試験に基づく情報	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25		
1. 薬理試験	25		
(1) 薬効薬理試験	25		
(2) 安全性薬理試験	25		
(3) その他の薬理試験	25		
2. 毒性試験	25		
(1) 単回投与毒性試験	25		
(2) 反復投与毒性試験	25		
(3) 遺伝毒性試験	25		
(4) がん原性試験	25		
(5) 生殖発生毒性試験	25		
(6) 局所刺激性試験	25		
(7) その他の特殊毒性	25		
X. 管理的事項に関する項目	26		
1. 規制区分	26		
2. 有効期間	26		
3. 包装状態での貯法	26		
4. 取扱い上の注意	26		
5. 患者向け資材	26		
6. 同一成分・同効薬	26		
7. 国際誕生年月日	26		
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	26		
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	27		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27		
11. 再審査期間	27		
12. 投薬期間制限に関する情報	27		
13. 各種コード	27		
14. 保険給付上の注意	27		
XI. 文 献	28		
1. 引用文献	28		
2. その他の参考文献	29		
XII. 参考資料	30		
1. 主な外国での発売状況	30		
2. 海外における臨床支援情報	30		
XIII. 備 考	31		
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	31		
2. その他の関連資料	32		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
C.V.	Coefficient of variation	変動係数
FSH	Folicle stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
Kel	—	消失速度係数
LDH	Lactase dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタラート
PTP	press through package	PTP 包装シート
RH	relative humidity	相対湿度
rpm	revolutions per minute	1分の間での回転数
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死症
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

乳癌は代表的なホルモン依存性腫瘍の一つであり、エストロゲンが、その発生・増殖に深く関与している。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することで、乳癌細胞の増殖を抑制する。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、レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」を後発医薬品として企画・開発し、平成17年3月31日付 薬食発第0331015号に基づき、規格及び試験方法を設定し、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し、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並びに用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 閉経前の女性では、本剤によるエストロゲン生成阻害の結果、FSH 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報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤に、製品名の略号と有効成分の含量を両面印刷し、判別しやすくしている。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) C-ガードを採用し、患者さん以外の方の誤飲などを防止するための対策をとっている。
- (4) 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錠ごとにGS1 データバーを表示している。

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 2.5mg 「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)

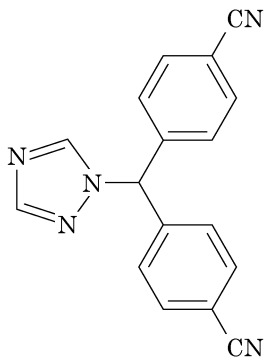
(2)洋名(命名法)

Letrozole (JAN、INN)

(3)ステム

アロマターゼ阻害剤、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

開発番号：LF4291

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

本剤は錠剤（フィルムコーティング錠）である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (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

販売名	識別コード	表示部位
レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」	LTZ EP	錠剤（両面）

(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

該当しない

(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

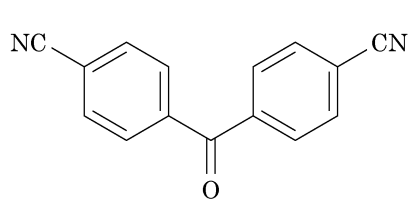
4. カ 価

該当しない

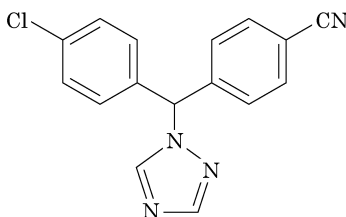
IV. 製剤に関する項目

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。



類縁物質 B



類縁物質 E

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 75%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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。

(1) 加速条件下での安定性試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	40℃、75%RH			
	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
純度試験（液体クロマトグラフィー）	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	/	/	適
溶出試験〔水、50rpm、15 分間、75%以上〕	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率(%)±C.V.）	100.76±0.47	99.13±1.53	99.34±0.27	100.01±1.09

※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：液体クロマトグラフィー：3Lot の平均値

(2) 長期保存試験

PTP 包装

試験項目〔規格値〕	25±2℃、75±5%RH					
	開始時	半年後	1 年後	1 年半後	2 年後	3 年後
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
純度試験（液体クロマトグラフィー）	適	適	適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	/	/	/	/	適
溶出試験〔水、50rpm、15 分間、75%以上〕	適	適	適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率(%)）	101.6	101.9	100.7	101.8	102.3	101.4

※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。

※2：3Lot の平均値

(3) 無包装状態での安定性

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、溶出試験、定量）を行った。

試験条件		結果
温度	40℃、75%RH、3 ヶ月、遮光、気密容器	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月、開放	変化なし
光	2500Lux、総照射量 120 万 Lux・hr、開放	変化なし

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⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

「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 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件

試験液量：900mL 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：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

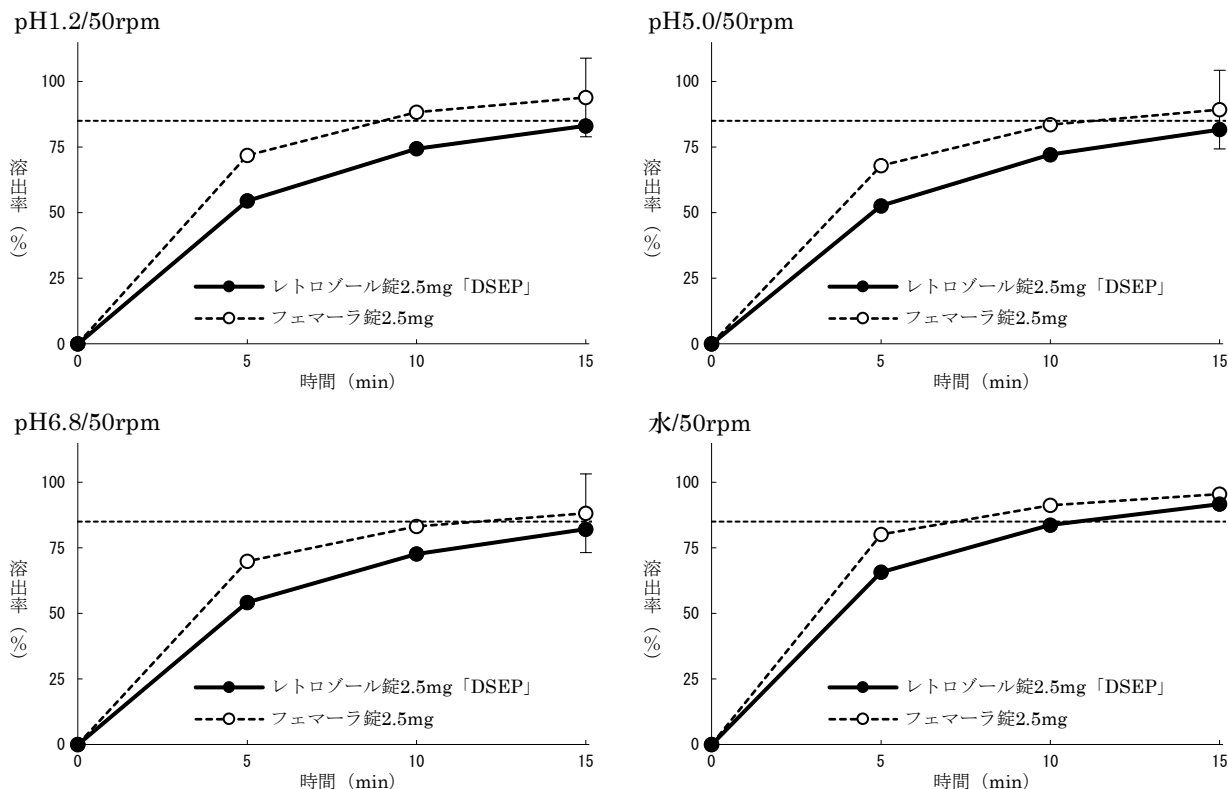
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」の溶出条件)
		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	適 ≥85%又は±15%
	pH5.0	15	81.7	89.3	7.6	
	pH6.8	15	82.1	88.2	6.1	
	水	15	91.7	95.5	3.8	

(溶出曲線)



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

レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」 : (PTP) 100 錠 (10 錠×10) (小児誤飲対策用「C-ガード」付)

(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

C - ガード : ポリエチレンテレフタレート (PET)

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

4. 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切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。

解説：

本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの不妊検査を十分に行い、不妊要因を精査した上で本剤以外の治療選択肢も考慮の上判断する必要があること、また、妊娠に不適切な疾患を有する患者は本剤の投与対象とならないことから、注意喚起を設定した。また、不妊の原因となる可能性のある疾患として、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る場合、それらの疾患の治療を優先すべきであることを踏まえて設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

＜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

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

<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（ $p = 0.0010 \sim 0.0246$ ）。

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）

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 ヶ月、範囲; 1.5~61.4 ヶ月)。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)}。

(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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1 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 μ 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^{3,4,14)}。

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）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 刺激によるエストロジオール産生を 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。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⁾。

(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

16.1.1 単回投与^{16,17)}

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。

16.1.2 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^{10,21)}。

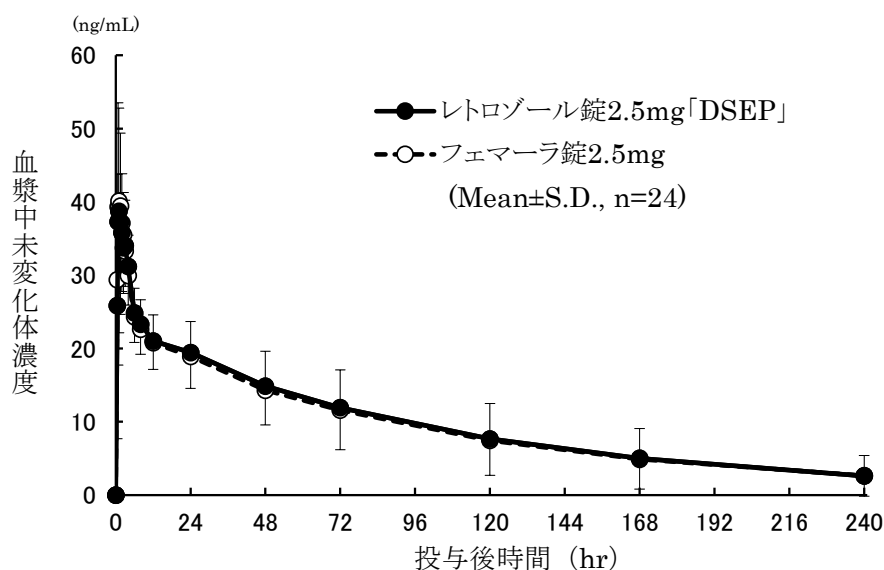
16.1.3 生物学的同等性試験²²⁾

「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日付 薬食審査発0229第10号）」に基づき、レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」とフェマーラ錠 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、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)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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
フェマーラ錠 2.5mg	2291.1±981.0	46.977± 8.386	1.3±0.8	69.0±35.3

(Mean±S.D., n=24)



VII. 薬物動態に関する項目

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

「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²²⁾

閉経後健康女性単回投与（1錠）

Kel : 0.0124±0.0052 hr⁻¹ (Mean±S.D., 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（外国人データ）²³⁾

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。

5. 分 布²⁴⁾

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。

(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>

「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

該当資料なし

6. 代謝²⁵⁻²⁸⁾

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。

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。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2A6 で代謝される。

(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 (外国人データ)²⁵⁾

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 - O -グルクロン酸抱合体であった。

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 (外国人データ)²⁹⁾

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。

[9.3.1 参照]

16.6.2 CYP2A6 遺伝多型³⁰⁾

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。

11. その他

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]

解説：

2.1 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。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³⁾がある。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（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項を参照）。また、妊娠ラットに^[14C]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。

2.2 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。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ている（「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照）。

2.3 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、過敏症状の既往のある患者に対する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。

2.4 本剤における OHSS に伴う血栓塞栓症については、国内外の副作用報告及び最新の定期的安全性最新報告（PSUR 2021）での安全性レビューにおいても、新たな情報は認められなかった。不妊治療患者、閉経後乳癌患者どちらにおいても本剤と OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症との関連性が明確ではないが、排卵誘発作用が OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症のリスクを高める可能性及び多嚢胞性卵巣症候群が事象発現のリスク因子となり得ることを考慮し、不妊治療に際して、活動性の血栓塞栓性疾患の患者へ注意喚起を設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「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。

解説：

- 8.1 閉経後乳癌を対象とした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*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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 不妊治療に十分な知識と経験のある医師により、本剤投与による催奇形性を含むリスク及び OHSS など

の注意すべき症状を評価のうえ、あらかじめ患者に説明を行い投与する必要があることから設定した（「VIII.2.禁忌内容とその理由」、「VIII.6.(5)妊婦」の項を参照）。

8.6 本剤における OHSS の国内外副作用報告からは、本剤と OHSS の関連性を明確にする十分な情報はなかった。また、OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症については、最新の定期的安全性最新報告 (PSUR 2021) での安全性レビューにおいても、新たな情報は認められなかった。以上より、本剤と OHSS との関連は明確ではないが、排卵誘発作用が OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症のリスクを高める可能性及び多嚢胞性卵巣症候群が事象発現のリスク因子となり得ることを考慮し、設定した。また、本剤による排卵誘発によって、多胎妊娠となる可能性を考慮する必要があることから設定した。

※CCDS

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。

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]

解説：

OHSS に伴う血栓塞栓症については、不妊治療患者、閉経後乳癌患者どちらにおいても事象と本剤との関連性が明確ではないが、排卵誘発作用が OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症のリスクを高める可能性及び多嚢胞性卵巣症候群が事象発現のリスク因子となり得ることを考慮し、不妊治療における注意喚起とした。

(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。

解説：

Ccr 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（「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照）。

(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]

解説：

海外で実施された先発品の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 CL_{NR} 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 CL_f 及び CL_{NR} 、長い $t_{1/2}$ 及び高い AUC が示され

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（「VII.10.特定の背景を有する患者」の項参照）。

(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。

解説：

先発品を用いた動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められており（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書「5.(1)無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」を参照）、妊娠初期の意図しない本剤の投与を避けるために設定した。

(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]

解説：

海外にて適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を服用した母親の児に先天異常が認められたとの報告³¹⁾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（「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照）。

(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。

解説：

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、先発品の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。また、70歳以上の閉経後進行乳癌患者と70歳未満の閉経後進行乳癌患者において、血漿中薬物動態に有意な差は認められていない（「VII.10.特定の背景を有する患者」の項を参照）。

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。

解説：

レトゾールは肝において薬理的に不活性なカルビノール体に代謝される。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、レトゾールは薬物代謝酵素 CYP3A4、CYP2A6 によって代謝され、一方 CYP2A6 活性を阻害することから、注意喚起した（「VII.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項を参照）。

(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、ポリコナゾール等）	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 ³²⁾ 。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。

解説：

CYP2A6 を阻害する薬剤

臨床的に CYP2A6 を阻害する薬剤（メトキサレン等）との相互作用に関する検討は行っていないが、CYP2A6 を阻害する薬剤によって本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性を否定することはできないため注意喚起のため設定した。

CYP3A4 を阻害する薬剤

臨床的に CYP3A4 を阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤等）との相互作用に関する検討は行っていないが、CYP3A4 を阻害する薬剤によって本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性を否定することはできないため注意喚起のため設定した。

CYP3A4 を誘導する薬剤

- ・ タモキシフェンとの相互作用

海外臨床試験において、タモキシフェン 20mg と本剤 2.5mg を閉経後進行乳癌患者 12 例に 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³²⁾。

なお、本剤はタモキシフェンの薬物動態には影響を与えなかった³³⁾。

・ リファンピシン等の相互作用

臨床的にタモキシフェン以外の CYP3A4 を誘導する薬剤（リファンピシン等）との相互作用に関する検討は行っていないが、同様に CYP3A4 を誘導する薬剤によって、本剤の代謝が促進されることより、本剤の血中濃度を低下させる可能性を否定することはできないため注意喚起のため設定した。

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の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]

解説：

11.1.1 国内臨床試験での報告はないが、海外にて「肺塞栓症、動脈血栓症、脳梗塞、静脈血栓症、心筋梗塞」の症例が報告されており、CCDS※にも記載があることから設定した。これらの副作用は重篤な転帰をたどる恐れがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止して、適切な処置を行うこと。

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）BIG1-98 試験〕の中間解析結果では、因果関係に関わらず有害事象として血栓塞栓症 56 例、脳血管イベント 54 例、心筋梗塞 31 例の報告が認められた。またすべての心血管イベント（心筋梗塞、脳血管系イベント、血栓塞栓イベントなど）については 413 例が発現した。（2005 年 1 月時点）（「V.5.(4)検証的試験」の項を参照）

11.1.2～11.1.4 国内外において報告があり、また CCDS※に記載があることから設定した。

観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止して、適切な処置を行うこと。

11.1.5 本剤と OHSS との関連は明確ではないが、発現した場合の OHSS 及び OHSS に伴う血栓塞栓症の重篤性を考慮し設定した。

※：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

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：・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）

・C-ガード使用方法

「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：フェマラ錠 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

該当資料なし

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

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・効果	用法・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	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	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」	1242744010101 PTP100 錠	4291015F1018	622427401

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療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)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 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 日承認、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 日承認、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、申請資料概要へ.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、申請資料概要へ.3.2.3)
- 20) 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)
- 21) 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、申請資料概要へ.3.2.8)
- 22) 社内資料 (生物学的同等性)
- 23) Sioufi A, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1997 ; 18 (9) : 779-789
- 24) *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、申請資料概要へ.2.2.4)
- 25) [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、申請資料概要へ.3.1.3)
- 26) 代謝物の作用 (フェマラ錠 : 2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書)
- 27) 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、申請資料概要へ.2.3.4)
- 28) 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、申請資料概要へ.2.3.5)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) Biljan, M.M. et al. : Fertil. Steril. 2005; 84(S1): S95
- 32) Dowsett, M. et al. : Clin. Cancer Res. 1999; 5(9): 2338-2343
- 33) Nuwaysir, E.F. et al. : Cancer Res. 1995; 55(8): 1780-1786

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) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

レトロゾール錠 2.5mg「DSEP」の粉碎した錠剤について、加温及び加湿条件下、加湿条件下及び曝光条件下に保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、類縁物質、定量

3. 試験結果

加温及び加湿条件（ $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ 、遮光、気密容器）下、加湿条件（ $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$ 、開放）下、曝光条件（ 2500Lux 、 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $45\pm 5\%\text{RH}$ 、開放）下において、30日あるいは120万Lux・hrの期間、いずれの試験項目についても、規格内であることを確認した。

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) 経管通過性試験

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… ディスペン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°C 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20mL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. 試験材料

製 剤 名：レトロゾール錠 2.5mg 「DSEP」 使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）
--

4. 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は、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	15 分	20 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）
- ・ C-ガード使用方法

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