

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

レトロゾール錠

レトロゾール錠2.5mg「明治」 LETROZOLE Tablets「MEIJI」

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) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	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、INN）
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： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2022 年 12 月改訂（第 2 版、効能変更、用法・用量変更）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 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	5
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	5
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	5
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(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	7
(1) 承認条件	1	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	8
6. RMP の概要	1	(4) 容器の材質	8
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類	8
1. 販売名	2	12. その他	8
(1) 和名	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 洋名	2	1. 効能又は効果	9
(3) 名称の由来	2	2. 効能又は効果に関連する注意	9
2. 一般名	2	3. 用法及び用量	9
(1) 和名（命名法）	2	(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(3) ステム（stem）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	9
3. 構造式又は示性式	2	5. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	2	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(2) 臨床薬理試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(3) 用量反応探索試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	(4) 検証的試験	10
1. 物理化学的性質	3	(5) 患者・病態別試験	10
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	10
(2) 溶解性	3	(7) その他	10
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	11
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	11
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移	14
1. 剤形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(1) 剤形の区別	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	14
(2) 製剤の外観及び性状	4	(3) 中毒域	14
(3) 識別コード	4	(4) 食事・併用薬の影響	14
(4) 製剤の物性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	15
(5) その他	4	(1) 解析方法	15
2. 製剤の組成	4	(2) 吸収速度定数	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	4	(3) 消失速度定数	15
(2) 電解質等の濃度	4	(4) クリアランス	15
(3) 熱量	4	(5) 分布容積	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	(6) その他	15
4. 力価	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 解析方法	15
		(2) パラメータ変動要因	15

4. 吸収	15
5. 分布	15
(1) 血液－脳関門通過性	15
(2) 血液－胎盤関門通過性	15
(3) 乳汁への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	16
(6) 血漿蛋白結合率	16
6. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分 子種、寄与率	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	16
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	16
9. 透析等による除去率	16
10. 特定の背景を有する患者	16
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	17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
(1) 合併症・既往歴等のある患者	18
(2) 腎機能障害患者	18
(3) 肝機能障害患者	18
(4) 生殖能を有する者	18
(5) 妊婦	18
(6) 授乳婦	18
(7) 小児等	19
(8) 高齢者	19
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	19
(1) 重大な副作用と初期症状	19
(2) その他の副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	21
12. その他の注意	21
(1) 臨床使用に基づく情報	21
(2) 非臨床試験に基づく情報	21
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
(1) 薬効薬理試験	22
(2) 安全性薬理試験	22
(3) その他の薬理試験	22

2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 遺伝毒性試験	22
(4) がん原性試験	22
(5) 生殖発生毒性試験	22
(6) 局所刺激性試験	22
(7) その他の特殊毒性	22
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間	23
3. 包装状態での貯法	23
4. 取扱い上の注意	23
5. 患者向け資材	23
6. 同一成分・同効薬	23
7. 国際誕生年月日	23
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	23
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	23
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	24
11. 再審査期間	24
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	24
14. 保険給付上の注意	24
XI. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
XIII. 備考	29
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	29
(1) 粉碎	29
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	29
2. その他の関連資料	29

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸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
Cmax	maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P-450 : チトクロム P-450
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
$T_{1/2}$	elimination half-life : 消失半減期
Tmax	time of the maximum observed concentration : 最高血漿中濃度到達時間
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レトロゾールはアロマターゼ阻害剤であり、本邦では、2006年に上市されている。

レトロゾール錠 2.5mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年（平成 27 年）2 月に「閉経後乳癌」を効能・効果として承認を取得、同年 6 月に発売に至った。

その後、本剤は 2022 年（令和 4 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」の効能・効果、用法・用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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アロマターゼ阻害剤であり¹⁾、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に適応が認められている。

(2) 副作用

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あらわれることがある。（「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) 錠剤表面に識別コードを刻印し、裏面には成分名「レトロゾール」を刻印している。（「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(2) PTP シートは、1 錠ごとに製品名が確認できるようピッチコントロールを採用している。（Ⅳ. 10. (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」の項参照）

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

（2022年12月28日現在）

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 「明治」

(2) 洋名

LETROZOLE Tablets 2.5mg 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

2．一般名

(1) 和名（命名法）

レトロゾール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

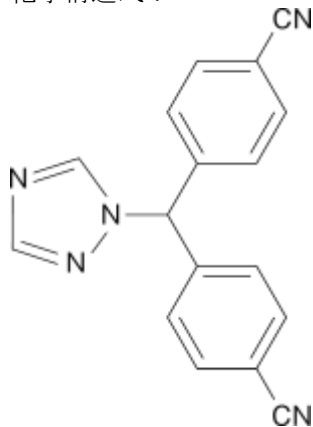
Letrozole（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

-rozole : aromatase inhibitors, imidazole-triazole derivatives²⁾

3．構造式又は示性式

化学構造式：



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

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

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

性 状：レトロゾールは白色から淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は酢酸（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

該当資料なし

(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：

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

電位差滴定法

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		
			表	裏	側面
レトロゾール錠 2.5mg「明治」	フィルムコーティング錠	帯赤黄色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			6.1	3.1	100.0

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート

表示内容：MS074

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(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（1錠中）	添加剤
レトロゾール錠 2.5mg「明治」	レトロゾール 2.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、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

該当資料なし

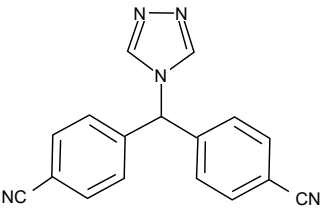
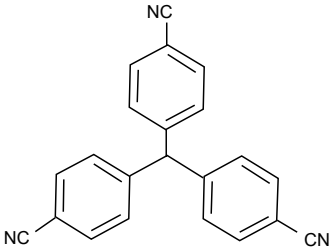
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

Letrozole Related Compound A	4,4'-(1 <i>H</i> -1,3,4-triazol-1-ylmethylene)dibenzonitrile	
MTB	4,4',4''-Methanetriyl-tribenzonitrile	

6. 製剤の各種条件下における安定性^{3、4)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装品	6 ヶ月	性状	*1	*1
				確認試験		
				製剤均一性 (含量均一性)	*2	*2
				溶出性 *3 (%)	97.8～105.4*2	94.2～99.3*2
苛酷試験	50℃	無包装	3 ヶ月	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	97.0～98.6*2	95.6～98.5*2
				定量試験 (対表示量%)	99.3～99.6*2	100.6～101.1*2
	25℃ 75%RH	無包装	3 ヶ月	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	97.0～98.6*2	96.9～98.2*2
				定量試験 (対表示量%)	99.3～99.6*2	100.4～100.9*2
	D65 ランプ 照射	無包装	総照度 120 万 lux・hr	性状	*1	*1
				溶出性 *3 (%)	97.0～98.6*2	95.3～98.1*2
				定量試験 (対表示量%)	99.3～99.6*2	100.3～100.6*2

*1: 帯赤黄色のフィルムコーティング錠

*2: 本剤の「規格及び試験方法」に適合した。

*3: 試験条件: 水、毎分 50 回転、30 分

包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、レトロゾール錠 2.5mg 「明治」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

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

< 溶出挙動における類似性 >⁵⁾

(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)

試験方法: 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第1液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第2液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液③）

判定基準

試験液①④（毎分 50 回転）及び試験液③（毎分 100 回転）：

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。

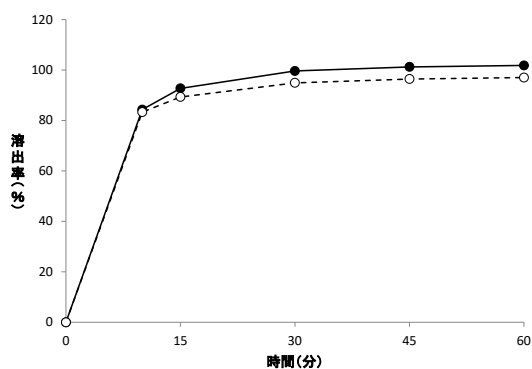
試験液②③（毎分 50 回転）：

標準製剤が 15～30 分以内に平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85% 付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

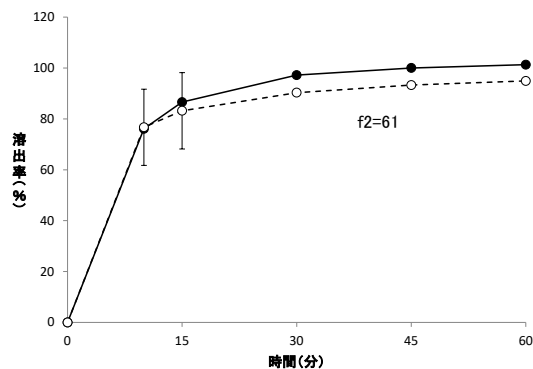
試験結果

各試験条件における試験製剤（レトロゾール錠 2.5mg「明治」）の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された（図IV-1、表IV-1）。

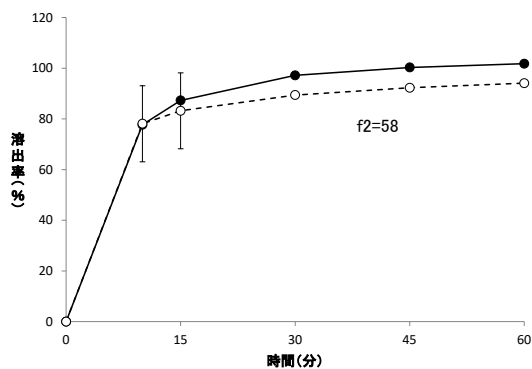
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



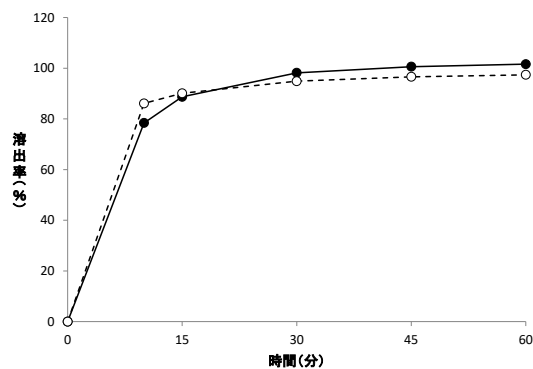
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



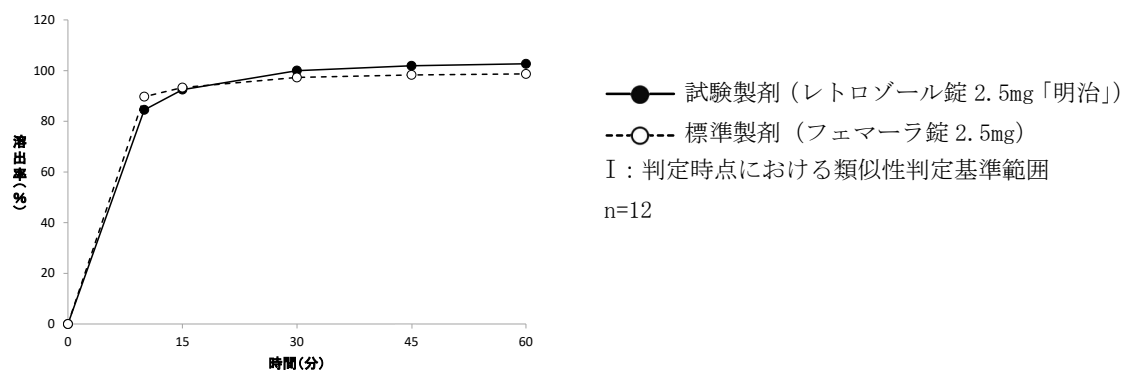
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液③pH6.8、毎分 100 回転



図IV-1 各試験液におけるレトロゾールの平均溶出曲線

表IV-1 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

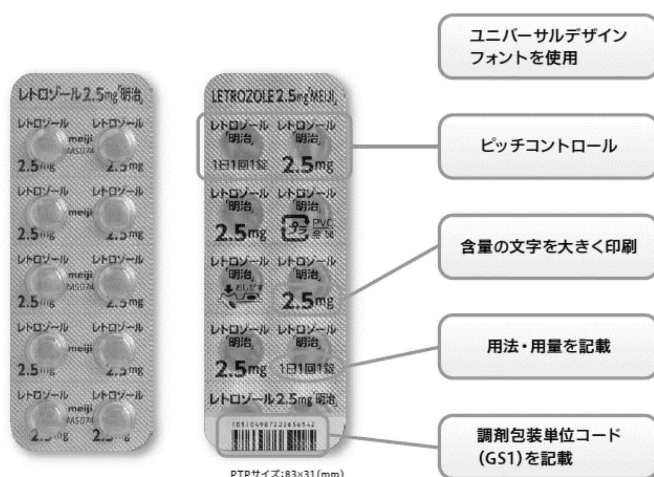
試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤 (レトロゾール錠 2.5mg「明治」)	標準製剤 (フェマール錠 2.5mg)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	92.7	89.3	適合
		pH5.0	10 分	76.1	76.7	適合
			15 分	86.6	83.2	
		pH6.8	10 分	77.7	78.1	適合
			15 分	87.3	83.2	
		水	15 分	88.7	90.1	適合
	毎分 100 回転	pH6.8	15 分	92.5	93.3	適合

(n=12)

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

PTP シート裏面には用法・用量（1 日 1 回 1 錠）※を記載している。



※ 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

〈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) 包装

PTP 包装 30 錠 (10 錠×3) 100 錠 (10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド : ポリエチレン

外箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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・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・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

該当しない

(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

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

該当しない

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⁶⁾

アンドロゲンからのエストロゲン生成抑制作用（アロマターゼ阻害作用）：

アナストロゾール、エキセメスタン

抗エストロゲン作用：タモキシフェンクエン酸塩、クエン酸トレミフェン等

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

閉経後女性の原発性乳癌患者に対して、レトロゾールは全身の芳香族化を阻害し、腫瘍内の芳香族化を減少させる本剤は副腎ステロイドや甲状腺ホルモンの合成には影響がなく、他のホルモンのレベルも変化させない。レトロゾールはまた、ヒト上皮成長因子レセプターHER1 および/またはHER2/neu を高発現しているエストロゲン依存性腫瘍の増殖の細胞マーカーをタモキシフェンよりも大きく減少させる⁷⁾。

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⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アロマターゼ阻害作用⁹⁾

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。

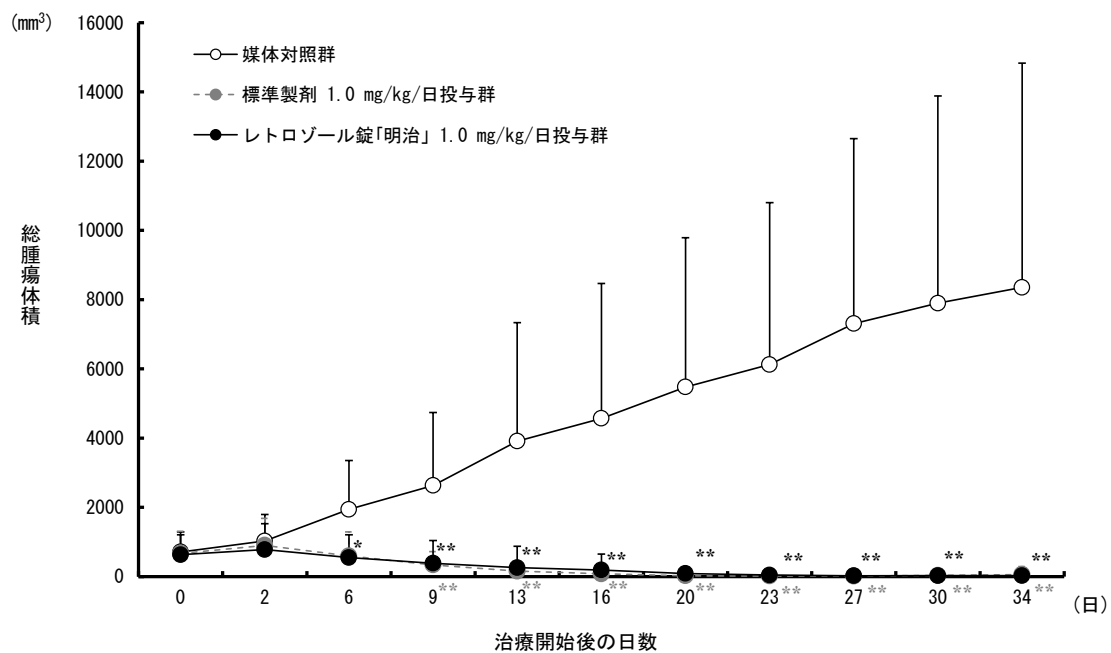
2) 抗腫瘍効果（ラット、*in vivo*）¹⁰⁾

本剤の乳腺腫瘍に対する抗腫瘍作用について、7, 12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 誘発のラット乳腺腫瘍モデル系を用いて検討した。

DMBA を 75mg/kg の用量で 1 回経口投与し乳腺腫瘍を確認した Cr1:CD (SD) ラット（7 週齢、雌）に、レトロゾール錠「明治」及び標準製剤（錠剤、1 錠中レトロゾール 2.5mg）とともに各々レトロゾールとして 1.0mg/kg/日の用量を 1 日 2 回に分けて 5 週間反復経口投与し、乳腺に発生した腫瘍の個数と各々の体積を測定した。

その結果、薬剤投与群では、総腫瘍体積及び腫瘍個数の推移において、媒体対照群と比較して総腫瘍体積及び腫瘍個数の減少がみられ、有意差が認められた（図VI-1、図VI-2 及び表VI-1； $p < 0.05$ 及び 0.01、Dunnett's two-sided test）。

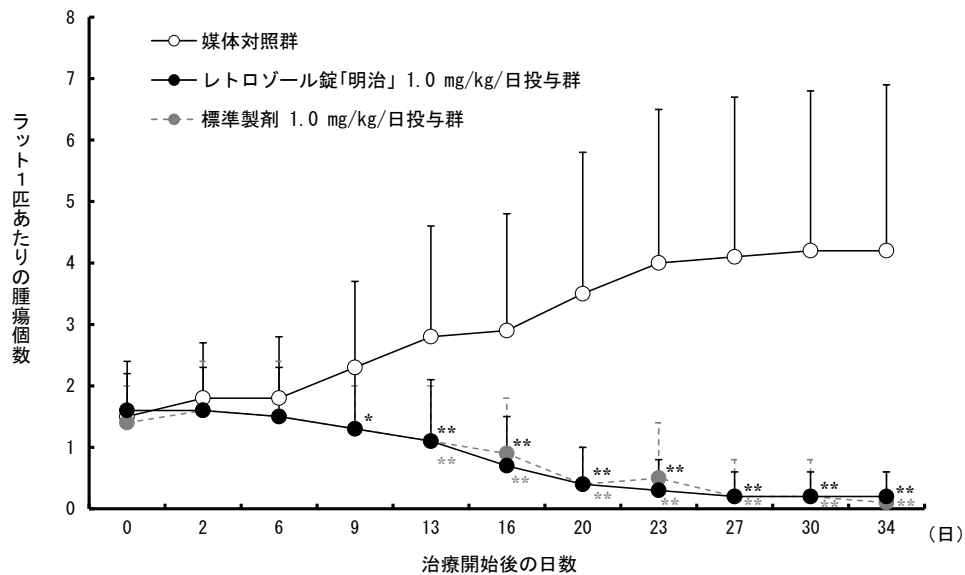
また、薬剤投与群では、媒体対照群と比較して腫瘍重量の減少、さらに抗腫瘍効果に伴う子宮重量の減少がみられ、有意差が認められた（表VI-2； $p < 0.01$ 、Dunnett's two-sided test）。



図VI-1 総腫瘍体積の推移

Mean±S. D.、n=13~14

* p<0.05、** p<0.01 (vs. 媒体対照群 Dunnett's two-sided test)



図VI-2 腫瘍個数の推移

Mean±S. D.、n=13~14

* p<0.05、** p<0.01 (vs. 媒体対照群 Dunnett's two-sided test)

表VI-1 最終投与日における総腫瘍個数、ラット1匹あたりの腫瘍個数及び総腫瘍体積

	投与量 (mg/kg/日)	n	総腫瘍個数	腫瘍個数/ラット	総腫瘍体積 (mm ³)
媒体対照群	0	13	55	4.2±2.7	8351.6±6477.3
レトロゾール錠「明治」 1.0mg/kg/日投与群	1.0	13	3	0.2±0.4**	25.7±57.3**
標準製剤 1.0mg/kg/日投与群	1.0	14	2	0.1±0.5**	60.4±226**

Mean±S.D.、n=13～14 ** p<0.01 (vs. 媒体対照群 Dunnett's two-sided test)

表VI-2 体重、子宮重量及び腫瘍重量に及ぼす影響

	投与量 (mg/kg/日)	体重 (g)		子宮重量 (g)	腫瘍重量 (g)
		試験開始時	試験終了時		
媒体対照群	0	289.5±24.9	294.8±30.6	0.564±0.274	9.978±7.763
レトロゾール錠「明治」 1.0mg/kg/日投与群	1.0	293.7±24.7	374.2±23.6**	0.187±0.021**	0.104±0.113**
標準製剤 1.0mg/kg/日投与群	1.0	290.7±36.5	365.9±42.5**	0.184±0.025**	0.232±0.573**

Mean±S.D.、n=13～14 ** p<0.01 (vs. 媒体対照群 Dunnett's two-sided test)

(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

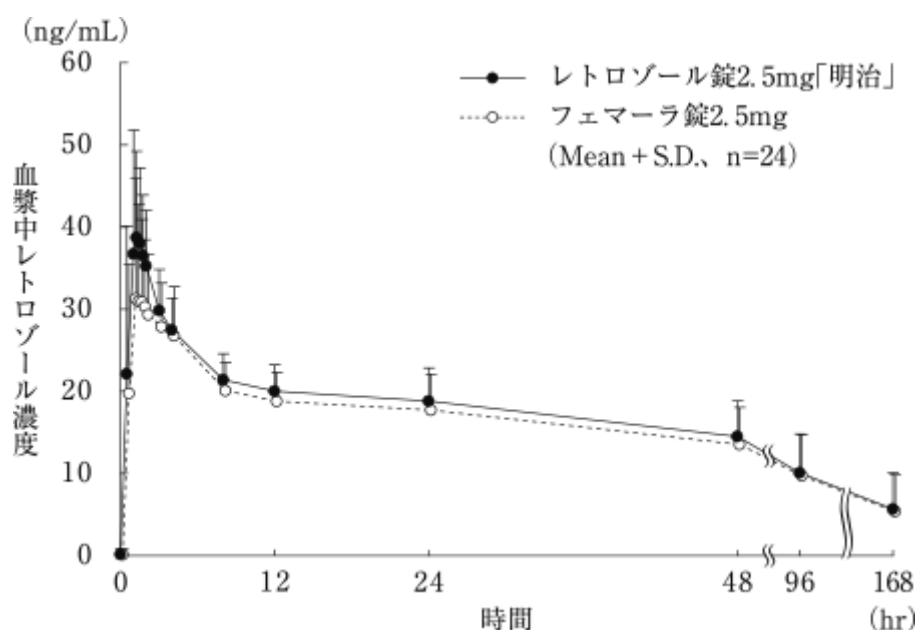
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験¹¹⁾

レトロゾール錠 2.5mg「明治」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）閉経後健康成人女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 2.5mg 錠投与時の血漿中レトロゾール濃度推移

表VII-1 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
レトロゾール錠 2.5mg「明治」	24	2090.20 ±695.36	43.79±9.27	1.32±0.79	102.11 ±96.73
フェマーラ錠 2.5mg	24	1971.98 ±696.42	39.55±7.63	1.72±1.04	92.84 ±56.59

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当資料なし

併用薬の影響：「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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¹¹⁾

レトロゾール錠 2.5mg 「明治」を1錠（レトロゾールとして 2.5mg）閉経後健康成人女性 24 名に絶食単回経口投与した時の消失速度定数： $0.01054 \pm 0.00624 \text{hr}^{-1}$

(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

該当しない

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

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¹²⁾（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

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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

ヒトにおける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との報告がある¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝

代謝経路：該当資料なし

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との報告がある¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 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。一方、本剤は、CYP2A6 の阻害作用を有する。

また、各 CYP 分子種に対する本剤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 $8.5 \mu\text{mol/L}$ であったとの報告がある¹⁾。

(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

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

該当資料なし

以下の報告がある¹⁾。

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（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

該当資料なし

11. その他

該当しない

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が、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 ヶ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 ¹⁾ 。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

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			
種類\頻度	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

「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(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：レトロゾール錠 2.5mg 「明治」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レトロゾール 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：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

私の治療ダイアリー ～レトロゾール錠 2.5mg 「明治」を服用される患者様へ（閉経後乳癌）～

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェマーラ®錠 2.5mg

同 効 薬：アナストロゾール、エキセメスタン（「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」を除く）

7. 国際誕生年月日

1996 年 7 月

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 「明治」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00415000	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

効能追加及び用法用量の追加：2022 年 12 月 28 日

追加された効能・効果

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

追加された用法・用量

〈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。

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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 (9 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 「明治」	4291015 F 1182	4291015 F 1182	124200301	622420001

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) JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧 2008～2009 年版 (株メディカルレビュー社)
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018)
- 3) レトロゾール錠 2.5mg「明治」の安定性に関する資料 (社内資料) 【D001215】
- 4) レトロゾール錠 2.5mg「明治」の苛酷試験に関する資料 (社内資料) 【D001216】
- 5) レトロゾール錠 2.5mg「明治」の溶出性 (生物学的同等性試験) に関する資料 (社内資料) 【D001219】
- 6) 薬剤分類情報閲覧システム < <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> > (2022/11/17 アクセス)
- 7) グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版 (下巻) (廣川書店)
- 8) Kar S.: J. Hum. Reprod. Sci. 2013; 6(2): 93-98 (PMID: 24082649)
- 9) Geisler, J. et al.: J. Clin. Oncol. 2002; 20(3): 751-757 (PMID: 11821457)
- 10) 倉田靖ほか、診療と新薬 52(1):14-18、2015
- 11) レトロゾール錠 2.5mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000173】
- 12) Sioufi, A. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 1997; 18(9): 779-789 (PMID: 9429742)
- 13) Dowsett, M. et al.: Clin. Cancer Res. 1999; 5(9): 2338-2343 (PMID: 10499602)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外における発売状況は以下の通りである。(2022年11月時点)

国名	販売名
米国	FEMARA 他
欧州	Femara 2.5 mg Tablets 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認条件とは異なる。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報

本邦における電子添文「2. 禁忌」、「9.4 授乳婦」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書の記載、オーストラリア分類とは異なる。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年4月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on postmarketing reports, findings from animal studies and the mechanism of action, Femara can cause fetal harm and is contraindicated for use in pregnant women. In post-marketing reports, use of letrozole during pregnancy resulted in cases of spontaneous abortions and congenital birth defects; however, the

	data are insufficient to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of letrozole to pregnant animals during organogenesis resulted in increased post-implantation pregnancy loss and resorption, fewer live fetuses, and fetal malformation affecting the renal and skeletal systems in rats and rabbits at doses approximately 0.1 times the daily maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m² basis. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a fertility and early embryonic development toxicity study in female rats, oral administration of letrozole starting 2 weeks before mating until pregnancy day 6 resulted in an increase in pre-implantation loss at doses ≥ 0.003 mg/kg/day (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis). In an embryo-fetal developmental toxicity study in rats, daily administration of oral letrozole during the period of organogenesis at doses ≥ 0.003 mg/kg (approximately 0.01 time the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) resulted in embryo-fetal toxicity including intrauterine mortality, increased resorptions and postimplantation loss, decreased numbers of live fetuses and fetal anomalies including absence and shortening of renal papilla, dilation of ureter, edema and incomplete ossification of frontal skull and metatarsals. Letrozole was teratogenic to rats at a dose of 0.03 mg/kg (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) and caused fetal domed head and cervical/centrum vertebral fusion. In the embryo-fetal development toxicity study in rabbits, daily administration of oral letrozole during the period of organogenesis at doses ≥ 0.002 mg/kg (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) resulted in embryo-fetal toxicity including intrauterine mortality, increased resorption, increased postimplantation loss and decreased numbers of live fetuses. Fetal anomalies included incomplete ossification of the skull, sternebrae, and fore- and hind legs. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known if letrozole is present in human milk. There are no data on the effects of letrozole on the breastfed infant or milk production. Exposure of lactating rats to letrozole was associated with impaired reproductive performance of the male offspring. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from Femara, advise lactating women not to breastfeed while taking Femara and for at least 3 weeks after the last dose. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> In a postnatal developmental toxicity study in lactating rats, letrozole was administered orally at doses of 1, 0.003, 0.03 or 0.3 mg/kg/day on day 0 through day 20 of lactation. The reproductive performance of the male offspring was impaired at letrozole dose as low as 0.003 mg/kg/day (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis), as reflected by decreased mating and pregnancy ratios. There were no effects on the reproductive performance of female offspring.
--	--

米国の添付文書：FEMARA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2022年11月16日アクセス)

	記載内容
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D(2022年5月)

参考：分類の概要

オーストラリア分類：

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2022年11月16日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項は設定されておらず、米国添付文書及び英国の SmPC の記載とは異なる。

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年4月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Letrozole administration to young (postnatal day 7) rats for 12 weeks duration at 0.003, 0.03, 0.3 mg/kg/day by oral gavage resulted in adverse skeletal/growth effects (bone maturation, bone mineral density) and neuroendocrine and reproductive developmental perturbations of the hypothalamic-pituitary axis. Administration of 0.3 mg/kg/day resulted in AUC values that were similar to the AUC in adult patients receiving the recommended dose of 2.5 mg/day. Decreased fertility was accompanied by hypertrophy of the hypophysis and testicular changes that included degeneration of the seminiferous tubular epithelium and atrophy of the female reproductive tract. Young rats in this study were allowed to recover following discontinuation of letrozole treatment for 42 days. Histopathological changes were not reversible at clinically relevant exposures.
英国のSmPC (2021年6月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Paediatric population Femara is not recommended for use in children and adolescents. The safety and efficacy of Femara in children and adolescents aged up to 17 years have not been established. Limited data are available and no recommendation on posology can be made.

米国の添付文書：FEMARA <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (2022年11月16日アクセス)

英国の添付文書：Femara 2.5 mg Tablets <https://www.medicines.org.uk/emc/> (2022年11月16日アクセス)

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

＜患者向け資料＞

私の治療ダイアリー ～レトロゾール錠 2.5mg「明治」を服用される患者様へ（閉経後乳癌）～（一部抜粋）



レトロゾール錠2.5mg「明治」の服用について

お薬を飲むことができない方
お薬の成分に過敏症のある方は、お薬を飲むことができません。

注意が必要な方
肝臓や腎臓の病気にかかっている方は、お薬を飲む際に注意が必要です。

お薬の服用方法

1日1回1錠を服用します

- 服用の際は、お薬をPTPシートから押し出し、多め（コップ1杯、200cc程度）の水またはぬるま湯と一緒に服用してください。
- 朝・昼・夜、また食前・食後のいつ服用しても効果は同じです。飲み忘れを防ぐために、1日1回時間を決めて服用するようにしましょう。

お薬を飲む期間は患者さんによって異なりますので、主治医の先生の指示に従ってください。また、ご自分の判断で服用をやめないでください。

お薬に関するその他の注意

- 疲れ、めまい、眠気があらわれることがあります。自動車の運転や、危険を伴う機械を使う際には注意してください。
- 骨粗しょう症や骨折が起こりやすくなるので、骨密度などを定期的に測定するようにしましょう。
- 他の医療機関を受診する際には、レトロゾール錠2.5mg「明治」を服用していることを医師や薬剤師に伝えてください。
- お薬は直射日光を避け、子どもの手の届かないところに保管してください。

7

製造販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLE016805