2023年3月改訂（第5版）　　日本標準商品分類番号：874291、872529

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「トーワ」

LETROZOLE TABLETS 2.5mg “TOWA”

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含有
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： 東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部DIセンター フリーコール 0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本IFは2022年12月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
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－

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。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……2
3．構造式又は示性式 ……2
4．分子式及び分子量 ……2
5．化学名（命名法）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……4
3．添付溶解液の組成及び容量 ……4
4．力価 ……4
5．混入する可能性のある夾雑物 ……4
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……5
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……6
9．溶出性 ……7
10. 容器・包装 ……8
11. 別途提供される資材類 ……8
12. その他 ……8

Ⅴ. 治療に関する項目 ……9
1．効能又は効果 ……9
2．効能又は効果に関連する注意 ……9
3．用法及び用量 ……9
4．用法及び用量に関連する注意 ……9
5．臨床成績 ……9

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……12
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……12
2．薬理作用 ……12

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……13
1．血中濃度の推移 ……13
2．薬物速度論的パラメータ ……14
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……15
4．吸収 ……15
5．分布 ……15
6．代謝 ……15
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
7．相互作用 ……19
8．副作用 ……19
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……21
10. 過量投与 ……21
11. 適用上の注意 ……21
12. その他の注意 ……21

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……22
1．薬理試験 ……22
2．毒性試験 ……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 ……24
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 ……26

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 ……27
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 ……27
2．その他の関連資料 ……28

略 語 表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug concentration time curve	薬物濃度 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the drug concentration time curve time 0 to 24hr	薬物濃度 時間曲線下面積（0～24 時間）
$AUC_{0\text{-}168}$	Area under the drug concentration time curve time 0 to 168hr	薬物濃度 時間曲線下面積（0～168 時間）
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the drug concentration time curve time 0 to infinity	薬物濃度 時間曲線下面積（0～無限大）
C_{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DFS	Disease free survival	無病生存率
DMBA	7,12-Dimethylbenz(a)anthracene	7,12-ジメチルベンズアントラセン
FSH	Folicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
NMU	N-nitroso-N-methylurea	N-ニトロソ-N-メチルウレア
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
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死症
T_{max}	Time to reach the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
TTP	Time to progression	疾病進行までの期間

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ターゼ阻害剤であり、本邦では 2006 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」の開発を企画し、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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月に承認を取得、2015 年 6 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

1) 本剤は、レトロゾールを有効成分とするアロマターゼ阻害剤であり「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」の効能又は効果を有する。（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

2) 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

該当しない

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「トーワ」

(2) 洋　　名

LETROZOLE TABLETS 2.5mg　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

レトロゾール（JAN）

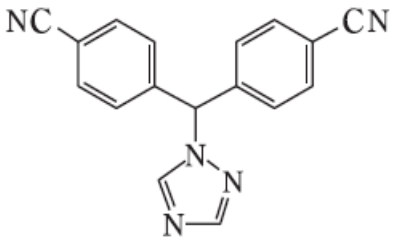
(2) 洋　　名（命名法）

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：$C_{17}H_{11}N_5$
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（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

溶　　媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶　解　性
アセトニトリル	10mL 以上　30mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	30mL 以上　100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	100mL 以上　1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	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

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

性状・剤形		帯黄白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	本体	Tw055		
	包装			
外形		表 	裏 	側面 
直径(mm)		6.1		
厚さ(mm)		3.0		
質量(mg)		100		

(3) 識別コード

識別コード	Tw055
記載場所	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

硬度	94N(9.6kg 重)

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1 錠中の有効成分	レトロゾール…2.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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

該当しない

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

該当資料なし

6．製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 [1)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	帯黄白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	87.2～95.2	83.0～96.2
含量(%)	99.19～100.84	99.31～100.22

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性 [2)]

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

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（物理化学的変化）

服薬補助ゼリーとの配合変化 [3)]

■方法

(1) 試験概要

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下
保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
2) におい：においを確認
3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」：1 錠
服薬補助ゼリー：大さじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー（メーカー名）	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3 時間後
レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」	らくらく服薬ゼリー（龍角散）	外観	試験製剤：微黄白色のフィルムコーティング錠	微黄白色のゼリーに錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨潤した錠剤が包まれていた
		におい		レモン様のにおい	同左
		含量（%）	試験製剤：99.2	99.5	99.4
		残存率（%）		100.0	99.9

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法 [4]

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」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。

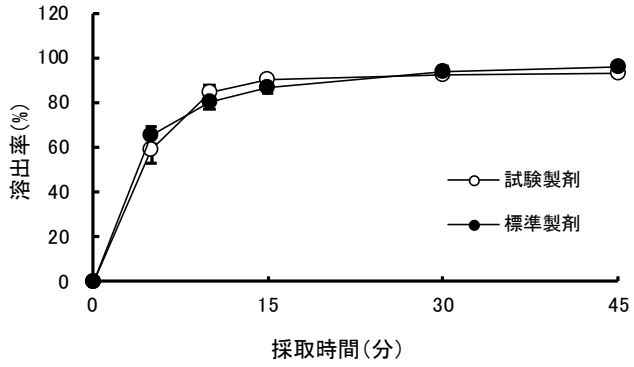
方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：水　900mL
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験 [5]

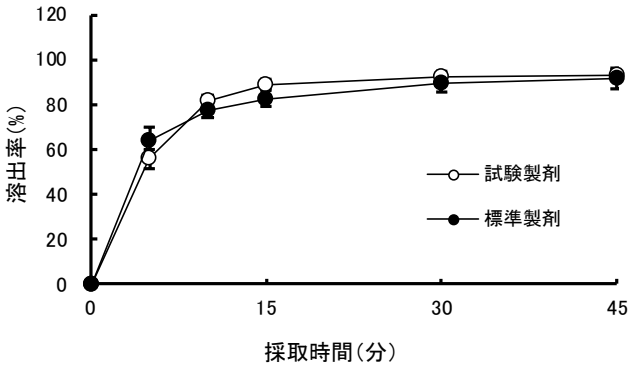
レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）（以下、ガイドライン）に従い溶出試験を行った。

＜測定条件＞
試験液： pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
回転数： 50rpm
試験製剤：レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：フェマーラ錠 2.5mg

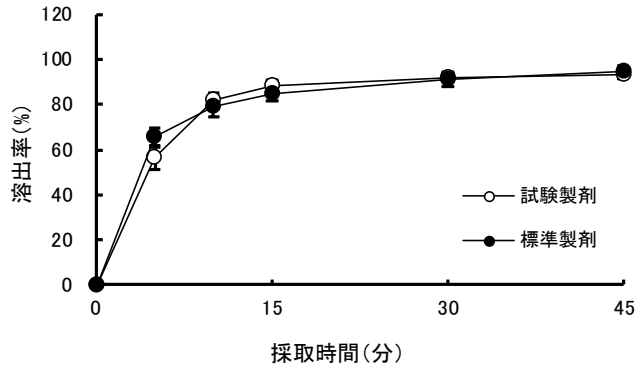
pH1.2，50rpm，パドル法



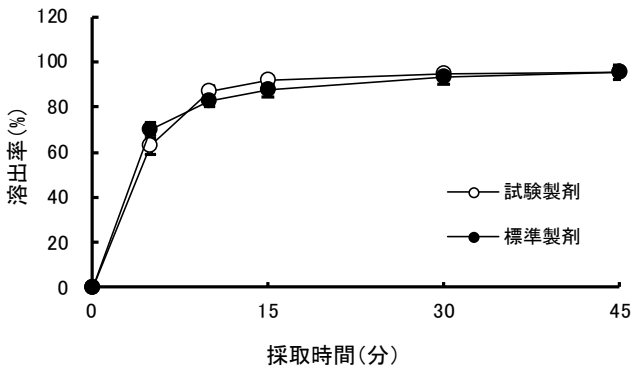
pH3.0，50rpm，パドル法



pH6.8，50rpm，パドル法



水，50rpm，パドル法



試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較（パドル法）

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	90.2	87.0	3.2	15 分以内に平均 85%以上溶出又は標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	pH3.0		89.1	82.8	6.3	標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	pH6.8		88.6	84.9	3.7	15 分以内に平均 85%以上溶出又は標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	水		92.1	87.5	4.6		適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」とフェマーラ錠 2.5mg の溶出挙動は類似していると判断した。

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

該当しない

(2) 包装

包装形態	内容量（重量、用量又は個数等）
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

包装形態	材質
PTP 包装	PTP　：ポリプロピレン、アルミ箔

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

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 3.52pg/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 13.20pg/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。[6),7)]

(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〉
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。[6)]

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。[7)]

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 ヵ月、タモキシフェン群で 6.0 ヵ月であった。TTP のハザード比は 0.72（95%信頼区間：0.62～0.83、p<0.0001）であり、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約 30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率はレトロゾール群で 32%（145/453 例）、タモキシフェン群で 21%（95/454 例）であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して 1.78 倍（95%信頼区間：1.32～2.40、p＝0.0002）でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第 1 次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし 6 ヵ月毎に生存率を検討したところ、24 ヵ月までの生存率ではレトロゾール群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった（p＝0.0010～0.0246）。[8),9)]
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。

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 ヵ月）。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)。[10),11)]

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 ヵ月、範囲；1.5～61.4 ヵ月）。主要評価項目である DFS に関して、レトロゾール群は 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%）。[12),13)]

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

該当しない

(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

一般名：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

＜閉経後乳癌＞

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。[14)]

＜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＞

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。[14)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)アロマターゼ阻害作用

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（Ki 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 0.3μg/kg/日以上の用量でこの子宮肥大を抑制した。[15)]

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。[16)]

2)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（42 日間）により、投与開始 2 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)。[17)]

3)その他

①ハムスター卵巣切片（*in vitro*）を用いた試験において、レトロゾールは LH 刺激によるエストラジオール産生を抑制したが、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。[18)]

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。[15),18)]

(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

閉経後健康女性（12 例）にレトロゾール 2.5mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[19)]

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

平均値±標準偏差

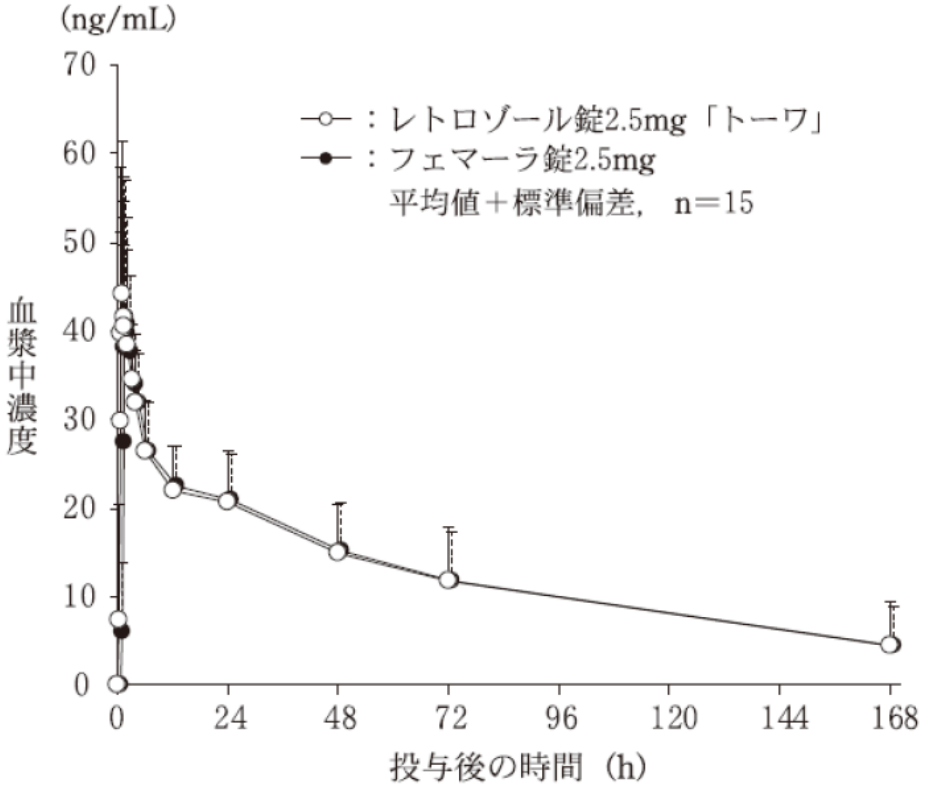
2) 反復投与

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 $AUC_{0\text{-}24}$ 比（累積係数）は 7.2 であった。[20)]

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。[21)]

3）生物学的同等性試験

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」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)～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。[22)]



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}168}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)
レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」	2129±896	50.45±14.20	1.37±0.79	66.2±38.4
フェマーラ錠 2.5mg	2134±811	47.87±12.22	1.42±0.98	65.6±33.8

（平均値±標準偏差，n＝15）

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

「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[22)]

kel：0.01263 ± 0.00458hr^{-1}(閉経後健康女性、絶食単回経口投与)

(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

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ーは約 100%であった（外国人のデータ）。[23)]

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

「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「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

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。[24)]

6．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

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る。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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。[25),26)]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ. 4 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

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。[27),28)]

2) 排泄率及び排泄速度

閉経後健康女性（6 例）に［^{14}C］レトロゾール 2.5mg を単回経口投与したとき、投与後 336 時間までに投与量の 88.2%が尿中に、3.8%が糞中に排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、約 6%が未変化体、約 75%がカルビノール体のβ-0-グルクロン酸抱合体であった（外国人のデータ）。[29)]

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

(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(外国人のデータ)。[30),31)]

(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。[32)]

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 [33]。 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、腟出血、腟分泌物	腟乾燥
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

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」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「トーワ」　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：劇薬

２．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

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（東和薬品医療関係者向けサイトに掲載

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/patients_doc.php）

６．同一成分・同効薬

同一成分：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

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

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
2015 年 2 月 16 日	22700AMX00353000	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

効能又は効果、用法及び用量追加の年月日：2022 年 12 月 28 日
内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	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 ○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
用法及び用量	通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を経口投与する。	〈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。

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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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
4291015F1140	4291015F1140	124128001	622412801

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：加速試験
2) 社内資料：無包装状態における安定性試験
3) 社内資料：配合変化試験（服薬補助ゼリーとの配合変化）
4) 社内資料：製品試験；溶出試験
5) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
6) 一般臨床試験（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(6).3)）
7) 後期第Ⅱ相試験：第 2 次治療（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(6).4)）
8) Mouridsen,H.et al.：J.Clin.Oncol. 2003；21(11)：2101-2109
9) 海外第Ⅲ相試験：第 1 次治療（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(8).6)）
10) The Breast International Group(BIG)1-98 Collaborative Group：New Engl.J.Med. 2005；353(26)：2747-2757
11) 海外第Ⅲ相試験：術後補助療法(初期治療)（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(8).8)）
12) Goss,P.E.et al.：New Engl.J.Med. 2003；349(19)：1793-1802
13) Goss,P.E.et al.：J.Natl.Cancer Instit. 2005；97(17)：1262-1271
14) Kar S.：J.Hum.Reprod.Sci. 2013；6(2)：93-98
15) アロマターゼ阻害作用（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書）
16) Geisler,J.et al.：J.Clin.Oncol. 2002；20(3)：751-757
17) In vivo における抗腫瘍効果（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書）
18) ステロイド産生に対する作用（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書）
19) 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（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(6).1)、ヘ.3.(2).2)）
20) 閉経後健康女性を対象とした 28 日間反復投与試験（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(6).2)、ヘ.3.(2).3)）
21) 一般臨床試験（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ト.1.(6).3)、ヘ.3.(2).8)）
22) 信岡　史将ほか：医学と薬学. 2015；72(4)：695-703
23) Sioufi,A.et al.：Biopharm.Drug Dispos. 1997；18(9)：779-789
24) *In vitro* における［^{14}C］レトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.2.(2).4)）
25) 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（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.2.(3).4)）
26) レトロゾールの各 CYP 分子種に対する阻害活性（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.2.(3).5)）
27) ［^{14}C］レトロゾール単回経口投与時の薬物動態（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.3.(2).3)）
28) 代謝物の作用（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、審査報告書）
29) ［^{14}C］レトロゾール単回経口投与時の薬物動態（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.3.(1)）
30) 肝機能低下の程度の異なる閉経後女性に単回経口投与したときの薬物動態の検討（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.3.(5)）
31) 重度肝機能障害(肝硬変)患者を対象とした単回投与試験（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.3.(5)）
32) CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響（フェマーラ錠：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要ヘ.3.(3)）
33) Dowsett,M.et al.：Clin.Cancer Res. 1999；5(9)：2338-2343
34) 社内資料：粉砕後の安定性試験
35) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3)」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [34)]

■ 試験製剤

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

試験製剤 231 錠をとり，乳鉢で粉砕する．(n=1)

（予備試験において，錠剤粉砕機では乳鉢より含量の低下（−3.2%）がみられたため，乳鉢で粉砕した検体を使用.）

◇ 保存条件

・散光

条件：25℃・60%RH，1000 lx 散光下（3 箇月後の時点で累計約 120 万 lx・hr)，検体の層の厚さは 3 mm 以下とする．

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う．

◇ 試験項目及び試験方法

・試験項目：外観、含量（残存率［粉砕直後の含量を 100%として算出］）

・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる．(n=3)

■ 結果

保存条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
散光	外観	白色の粉末*	白色の粉末*	白色の粉末*
	含量(%) (残存率(%))	100.6 (100)	100.3 (99.7)	98.9 (98.3)

＊粉末中に淡黄色の破片が混在

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [35)]

■　試験製剤

レトロゾール錠 2.5mg「トーワ」

■　方法

①ディスペンサー（Exacta-Med オーラルディスペンサー）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戻す。

②水浴を用いて 55± 1 ℃に設定したお湯をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ（Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封）で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。

③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。

④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。

⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。

⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2／3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を押しこむ。

⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。

⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。

⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。

⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■　試験器具・機器

日本コヴィディエン(株)　ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 フレンチ長さ:120cm)
Baxa 社製　Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ
Baxa 社製　経口用ストップコック付三方活栓
テルモ製　サフィードコネクター100
堀場製作所製　pH メーター　LAQUA F72

■　結果

試験項目	結果
	水(約 55℃)
崩壊性	5 分で崩壊した
通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する （全量を押し出せる）
残存	ほとんどなし
崩壊後 pH	pH 7.2

2．その他の関連資料

東和薬品株式会社　製品情報ホームページ
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

5版－1