

2024 年 8 月改訂（第 9 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 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

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「VTRS」

LETROZOLE Tablets

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）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2022年6月 1日 発 売 年 月 日：2015年6月19日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販 売 元：ヴィアトリス製薬合同会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、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。
- ②IF 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】

- ①IF 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。
- ②IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる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。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	4
1. 開発の経緯	4
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
7. CAS 登録番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13
14. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	15

VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 吸収	22
4. 分布	22
5. 代謝	23
6. 排泄	23
7. トランスポーターに関する情報	24
8. 透析等による除去率	24
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	29
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33

X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
12. 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	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
XIII. 備考	39
その他の関連資料	39

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レトロゾールは、アロマターゼ活性を阻害する新規化合物として開発され、本邦においては 2006 年に輸入承認された。

レトロゾール錠 2.5mg「ファイザー」は、後発医薬品として開発を企画され、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 2 月に承認を得た製剤である。

2022 年 6 月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をレトロゾール錠 2.5mg「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 選択的なアロマターゼ阻害作用を有する閉経後乳癌治療剤

レトロゾールは、閉経後のエストロゲン生成に関与する酵素であるアロマターゼの活性を競合的に阻害することで、乳癌の増殖を抑制する。

（「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2.（1）作用部位・作用機序」の項を参照）

2. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{1)～3)}。

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「8. 副作用」の項を参照）

*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

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 「V T R S」

(2) 洋名

LETROZOLE Tablets

(3) 名称の由来

有効成分であるレトロゾールに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レトロゾール（JAN）

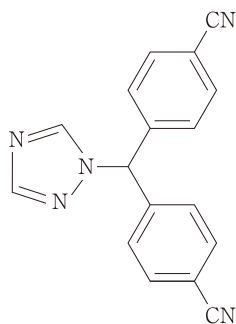
(2) 洋名（命名法）

Letrozole（JAN、INN）

(3) ステム

アロマトラーゼ阻害薬、イミダゾール-トリアゾール誘導体：-rozole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

5. 化学名（命名法）

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

7. CAS 登録番号

112809-51-5

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～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリル又は酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」				暗黄色 フィルムコーティング錠
	直径 6.2mm	厚さ 3.3mm	重量 104mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

LT 942

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 レトロゾール 2.5mg

(2) 添加物

無水乳糖、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、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、酸化チタン、マクロゴール 400、タルク、黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験⁴⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

包装形態：PTP包装（ポリクロロトリフルオロエチレン／ポリ塩化ビニルフィルム-アルミニウム箔）

項目及び規格		試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（暗黄色のフィルムコーティング錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	—	—	適合
	薄層クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*		適合	—	—	適合
溶出試験** 30 分間の溶出率は 80%以上（%） （溶出試験第 2 液、900mL、50rpm）		94.1～ 99.2	91.4～ 99.1	90.4～ 96.8	89.6～ 95.8
定量試験（95.0～105.0%）		97.80～ 100.22	100.90～ 101.26	99.68～ 100.65	99.01～ 100.19
水分（6.0%以下）		2.92～3.73	2.57～3.51	3.20～3.62	2.91～3.50
純度試験（類縁物質）		適合	適合	適合	適合

各ロット n=3

*：各ロット n=10×3

**：各ロット n=6×3

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「V T R S」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。

無包装状態の安定性⁵⁾

<レトロゾール錠 2.5mg「V T R S」>

試験条件：

- ①温度（1）：60℃（遮光瓶・密閉）
- ②温度（2）：40℃（遮光瓶・密閉）
- ③湿度：30℃/75%RH（遮光・ガラスカップ開放）
- ④光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr、ガラスカップ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4 週間後

②、③開始時、2、4、8、12 週間後

試験項目：性状、含量、溶出性、硬度

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）、硬度 5 回

①温度に対する安定性試験(1) [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	100.4 [99.8]	101.1 [100.5]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	90.9 [89.7-92.7]		94.8 [92.8-95.2]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	8.2 [7.9-8.6]		7.7 [7.4-7.9]

②温度に対する安定性試験(2) [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	101.0 [100.4]	101.1 [100.5]	100.4 [99.8]	100.7 [100.1]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	90.9 [89.7-92.7]		92.9 [91.4-94.2]	90.6 [91.8-90.6]	90.5 [89.6-92.1]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	8.2 [7.9-8.6]		7.6 [7.0-8.1]	8.0 [7.7-8.4]	7.5 [7.1-8.2]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
性状	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	101.1 [100.5]	101.0 [100.4]	100.1 [99.5]	100.4 [99.8]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	90.9 [89.7-92.7]		94.3 [93.2-95.2]	90.9 [88.1-93.5]	90.7 [89.6-91.7]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	8.2 [7.9-8.6]		4.7 [4.1-5.0]	5.0 [4.7-5.3]	5.1 [4.9-5.4]

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
性状	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠	暗黄色の フィルムコーティング錠
含量(%) [残存率(%)]	100.6 [100.0]	101.2 [100.6]	100.9 [100.3]
溶出性(%) [最小-最大(%)]	90.9 [89.7-92.7]		92.6 [91.1-93.8]
硬度(kgf) [最小-最大(kgf)]	8.2 [7.9-8.6]		6.6 [6.0-7.1]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

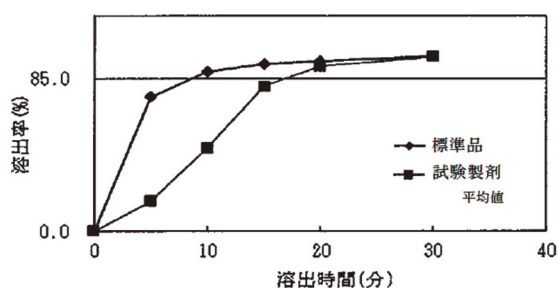
溶出挙動⁶⁾

レトロゾール錠 2.5mg「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、レトロゾール錠 2.5mg「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

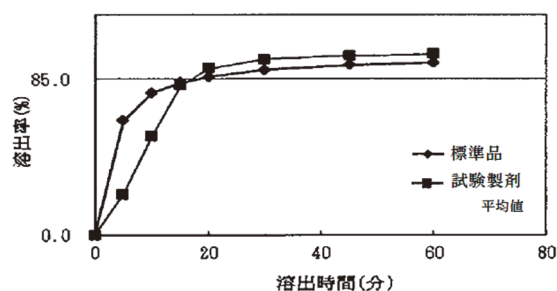
試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm
	pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)	900mL	100rpm

n=12

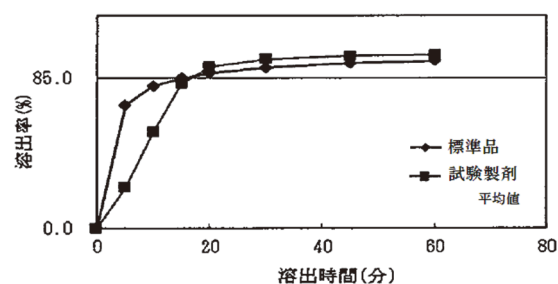
pH1.2 (50rpm)



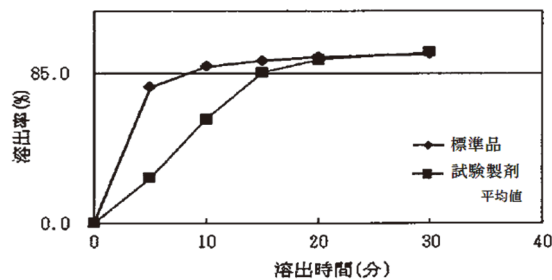
pH5.0 (50rpm)



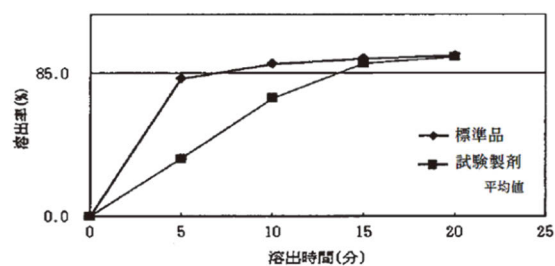
pH6.8 (50rpm)



水 (50rpm)



pH5.0 (100rpm)



試験条件	薬剤	溶出率 (%)						
		5 分	10 分	15 分	20 分	30 分	45 分	60 分
pH1.2 50rpm	レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	16.6 ±1.7	46.1 ±3.7	80.8 ±4.9	92.2 ±1.7	97.2 ±1.2	—	—
	標準品	74.8 ±3.8	88.9 ±1.9	93.1 ±1.8	94.7 ±1.3	97.4 ±2.1	—	—
pH5.0 50rpm	レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	22.3 ±1.6	54.0 ±3.1	81.6 ±2.0	90.8 ±1.7	95.8 ±1.4	97.8 ±1.3	98.5 ±1.2
	標準品	62.4 ±5.3	77.6 ±2.5	83.1 ±2.0	86.3 ±1.9	90.0 ±1.8	92.8 ±2.0	94.0 ±2.1
pH6.8 50rpm	レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	22.9 ±2.6	54.4 ±2.7	81.7 ±3.3	91.0 ±1.0	95.4 ±0.7	97.3 ±0.7	97.9 ±0.8
	標準品	69.5 ±5.3	80.3 ±3.3	84.8 ±3.0	87.5 ±2.8	90.6 ±2.5	93.1 ±2.4	94.4 ±2.3
水 50rpm	レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	25.4 ±1.5	59.0 ±1.7	85.3 ±1.3	92.6 ±1.0	96.9 ±1.0	—	—
	標準品	77.0 ±5.2	88.6 ±1.9	92.1 ±1.4	94.0 ±1.3	95.9 ±1.2	—	—
pH5.0 100rpm	レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	34.1 ±1.9	70.3 ±2.7	90.9 ±1.1	94.9 ±0.8	—	—	—
	標準品	81.8 ±2.1	90.7 ±1.7	93.8 ±1.4	95.5 ±1.3	—	—	—

平均値±標準偏差 n=12

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

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

〈閉経後乳癌〉

①国内第Ⅱ相試験⁷⁾

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。

②国内後期第Ⅱ相試験（第 2 次治療）⁸⁾

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。

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）^{9)、10)}

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 のリスク比は 0.72（95%信頼区間：0.62～0.83、 $p<0.0001$ ）であり、レトロゾール群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約 30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率はレトロゾール群で 32%（145/453 例）、タモキシフェン群で 21%（95/454 例）であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して 1.78 倍（95%信頼区間：1.32～2.40、 $p=0.0002$ ）でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第 1 次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし 6 ヶ月毎に生存率を検討したところ、24 ヶ月までの生存率ではレトロゾール群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった（ $p=0.0010\sim0.0246$ ）。レトロゾール投与群の副作用発現頻度は、40.9%（186/455 例）であった。主な副作用は、ほてり 16.7%（76/455 例）、嘔気 6.6%（30/455 例）、脱毛症 5.5%（25/455 例）、疲労 2.6%（12/455 例）、便秘 2.4%（11/455 例）、嘔吐 2.2%（10/455 例）、頭痛 2.2%（10/455 例）、多汗 2.0%（9/455 例）であった。

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））¹¹⁾

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、 $p=0.16$ ）、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、 $p=0.001$ ）。

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）^{12)、13)}

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%）。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、エキセメスタン）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の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^{14)、15)}

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（卵巣刺激ホルモン）分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH 及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵巣発育が促進される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

アロマターゼ阻害作用^{16)、17)}

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/日以上以上の用量でこの子宮肥大を抑制した。

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。

血漿中エストロゲン濃度抑制作用^{7)、8)}

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 3.24pg/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 11.91pg/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。

抗腫瘍効果¹⁸⁾

ラットの NMU（N-ニトロソ-N-メチルウレア）誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは0.01mg/kg/日以上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、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0.03mg/kg/日以上以上の連続経口投与（42日間）により、投与開始1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）。

その他 ^{19) ~22)}

- ①ハムスター卵巢切片 (*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 (IC_{50} 値 $0.015 \mu M$) 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。
- ②レトロゾール $1.0 mg/kg$ の 14 日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巢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。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間²³⁾

1.36±0.75 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与²⁴⁾

閉経後健康女性（12 例）にレトロゾール 2.5mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表に示す。

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-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

反復投与^{7)、25)}

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トラフ濃度は、投与回数が増えるにしたがって徐々に上昇し、投与 4 週間では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。

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。

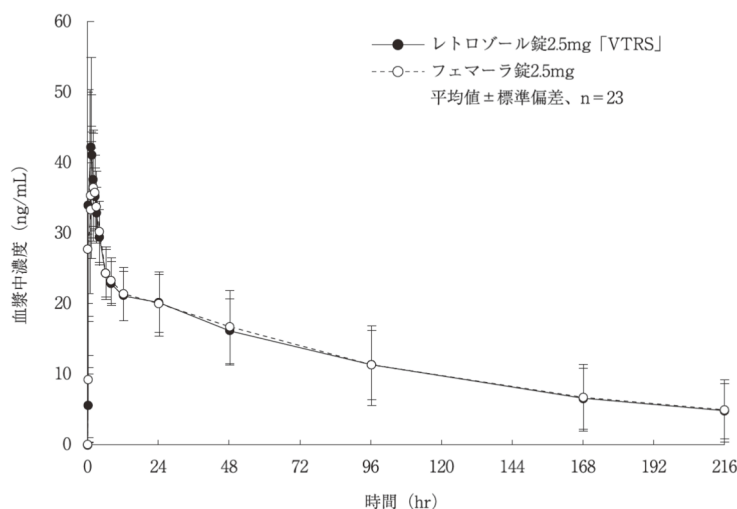
生物学的同等性試験²³⁾

レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」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レトロゾール濃度を測定し、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）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ					
		AUC ₀₋₂₁₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₂₁₆ (hr)	MRT _∞ (hr)	kel (/hr)
レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」	1 錠 (2.5mg)	2575.81 ±899.90	47.36 ±6.81	3537.30 ±2099.78	1.36 ±0.75	96.02 ±59.99	71.88 ±15.11	135.96 ±86.40	0.00971 ±0.00536
フェマーラ錠 2.5mg	1 錠 (2.5mg)	2600.79 ±1012.34	43.72 ±6.49	3580.52 ±2374.71	1.79 ±0.79	93.61 ±56.78	71.39 ±16.21	132.46 ±83.04	0.00985 ±0.00533

(平均値±標準偏差、n=23)

血漿中レトロゾールの濃度推移



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、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。

肝機能障害^{26)、27)} (外国人データ)

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。〔「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. (3) 肝機能障害患者」の項参照〕

CYP2A6 遺伝多型²⁸⁾

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数²³⁾

0.00971±0.00536 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

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。

3. 吸収 (外国人データ)

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³⁰⁾。

4. 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

＜参考＞

適応外ではあるが、海外において、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。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞

動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。

(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

5. 代謝

(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^{31)、32)}

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。

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。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の「6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率³³⁾ (外国人データ)

閉経後健康女性 (6 例) に [¹⁴C] 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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 ³⁴⁾ 。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがある。

11.1.2 心不全、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.5 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[2.4、8.6、8.7、9.1.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害	—	白血球数減少、リンパ球数減少、好塩基球数増加、単球数減少	血小板増加、白血球分画異常
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振、体重増加	高カルシウム血症、アルブミン・グロブリン比減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、血中クロール増加、食欲亢進、体重減少
精神障害	—	—	易興奮性、うつ病、不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚障害	注意力障害、傾眠、しびれ感、回転性めまい、記憶障害、異常感覚
眼障害	—	—	白内障、眼刺激、霧視
耳及び迷路障害	—	耳鳴	—
心臓障害	—	動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	—	—	喉頭痛、呼吸困難
胃腸障害	—	悪心、嘔吐、消化不良、歯痛、口内炎	上腹部痛、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満、下痢
肝・胆道系障害	AST 増加、ALT 増加、ALP 増加	γ-GTP 増加、LDH 増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害	—	そう痒症、発疹、多汗、湿疹、脱毛症	冷汗、局所性表皮剥脱、皮膚乾燥、蕁麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋痛、関節硬直、背部痛、関節炎	骨痛、骨折、骨粗鬆症
腎及び尿路障害	—	尿蛋白陽性	頻尿、尿路感染、BUN 増加
生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、膣出血、膣分泌物	膣乾燥
全身障害	—	疲労、けん怠感、口渇、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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 2.5mg「V T R S」 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. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

(「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項を参照

くすりのしおり：有り 患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

7. 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニル／アクリルフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

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

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015 年 2 月 16 日
承認番号：22700AMX00410

11. 薬価基準収載年月日

2022 年 6 月 1 日

12. 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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レトロゾール錠 2.5mg「V T R S」	124174703	統一名：4291015F1018 個 別：4291015F1212	統一名：622475600 個 別：622417403

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）
—明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25，2009
- 2) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）
—低視力状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29，2009
- 3) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）
—低コントラスト状態での可視性の比較—」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33，2009
- 4) 社内資料：安定性試験（加速試験）（レトロゾール錠 2.5mg「VTR S」）
- 5) 社内資料：無包装状態の安定性（レトロゾール錠 2.5mg「VTR S」）
- 6) 社内資料：溶出試験（レトロゾール錠 2.5mg「VTR S」）
- 7) 一般臨床試験（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、申請資料概要ト.1.（6）3）
- 8) 後期第Ⅱ相試験：第2次治療（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、申請資料概要ト.1.（6）4）
- 9) Mouridsen H, et al. : J Clin Oncol. 2003 ; 21 (11) : 2101-2109
- 10) タモキシフェンとの比較試験：第1次治療（2006.1.23 承認、申請資料概要ト.1.（8）6）
- 11) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : New Engl J Med. 2005 ; 353 (26) : 2747-2757
- 12) Goss PE, et al. : New Engl J Med. 2003 ; 349 (19) : 1793-1802
- 13) Goss PE, et al. : J Natl Cancer Instit. 2005 ; 97 (17) : 1262-1271
- 14) 小山博記ほか：癌と化学療法. 1994 ; 21 (16) : 2728-2734
- 15) Kar S. : J Hum Reprod Sci. 2013 ; 6 (2) : 93-98
- 16) アロマターゼ活性阻害作用（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 17) Geisler J, et al. : J Clin Oncol. 2002 ; 20 (3) : 751-757
- 18) 担癌ラットに対する抗腫瘍作用（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 19) ハムスター卵巣のアロマターゼに対する選択的阻害作用（*in vitro*）（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 20) ラット副腎切片のステロイド産生に対する作用（*in vitro*）（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 21) 成熟ラットの子宮重量に対する作用（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 22) ACTH で刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン及びアルドステロン濃度に対する作用（フェマーラ錠：2006.1.23 承認、審査報告書）
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（レトロゾール錠 2.5mg「VTR S」）
- 24) 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：2006.1.23 承認、申請資料概要ト.1.（6）1）
- 25) 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：2006.1.23 承認、申請資料概要ト.1.（6）2）
- 26) 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：2006.1.23 承認、申請資料概要へ.3.（5））
- 27) 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：2006.1.23 承認、申請資料概要へ.3.（5））

- 28) CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響 (フェマール錠 : 2006. 1. 23 承認、申請資料概要へ. 3. (3))
- 29) *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 (フェマール錠 : 2006. 1. 23 承認、申請資料概要へ. 2. (2) 4))
- 30) Sioufi A, et al. : Biopharm Drug Dispos. 1997 ; 18 (9) : 779-789
- 31) 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 (フェマール錠 : 2006. 1. 23 承認、申請資料概要へ. 2. (3) 4))
- 32) レトロゾールの各 CYP 分子種に対する阻害活性 (フェマール錠 : 2006. 1. 23 承認、申請資料概要へ. 2. (3) 5))
- 33) [^{14}C] レトロゾール単回経口投与時の薬物動態 (フェマール錠 : 2006. 1. 23 承認、申請資料概要へ. 3. (1))
- 34) Dowsett M, et al. : Clin Cancer Res. 1999 ; 5 (9) : 2338-2343

2. その他の参考文献

参考文献 1) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第 2 版 : 37-43, 東京、じほう、2006

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

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における 2. 禁忌及び 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦、9.6 授乳婦の項の記載は以下の通りであり、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2024 年 8 月現在)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

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.

XIII. 備考

その他の関連資料

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)

本剤の粉碎後の安定性並びに簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験および通過性試験）の報告を以下に示す。なお、本剤を粉碎あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉碎あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉碎

レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」の粉碎時の安定性

【試験方法】

試料の調整方法：乳鉢（メノウ製）により粉碎・均一とする

保存条件：

- ①温度：60℃ 遮光瓶・密閉容器
- ②温度：40℃ 遮光瓶・密閉容器
- ③湿度：30℃/75%RH（遮光・ガラスカップ開放）
- ④光：2000lx（総照射量 134 万 lx・hr、ガラスカップ開放）

測定時期：①、④開始時、2、4 週間後

②、③開始時、2、4、8、12 週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：外観 3 回、含量 3 回

【試験結果】

製品名：レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [60℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
含量(%) [残存率(%)]	98.9 [100.0]	99.2 [100.3]	99.6 [100.7]

②温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
含量(%) [残存率(%)]	98.9 [100.0]	99.6 [100.7]	100.3 [101.4]	99.1 [100.2]	99.7 [100.8]

③湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期				
	開始時	2週間	4週間	8週間	12週間
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の塊*	微黄白色の塊*	微黄白色の塊*	微黄白色の塊*
含量(%) [残存率(%)]	98.9 [100.0]	99.6 [100.7]	100.0 [101.1]	99.4 [100.5]	99.5 [100.6]

* : 塊は軽く押すことで容易に粉末となった。

④光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	2週間	4週間
外観	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
含量(%) [残存率(%)]	98.9 [100.0]	99.7 [100.8]	100.0 [101.1]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

レトロゾール錠 2.5mg 「V T R S」の簡易懸濁法での投与

【崩壊懸濁試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施。

1錠又は1カプセルをカテーテル用ディスペンサーに入れ、これに55℃の温湯20mLを吸い取り、ディスペンサーの先端に蓋をし、横向きに5分間放置する。5分後、ディスペンサーを手で90度の角度で15回往復横転し、「崩壊・懸濁」を観察する。

5分後に崩壊・懸濁しないものは更に5分間放置し、同様の操作を行う。それでも「崩壊・懸濁」しないものは、この方法による試料調製を中止する。

中止した薬剤は、粉碎可能な錠剤は、シート（PTP、SP）の上から乳棒で数回叩いてコーティング破壊をするか、開封可能なカプセル剤は開封してカテーテル用ディスペンサーに入れ、以下、上記と同様に操作を行う。

【通過性試験】

試験方法：「内服薬経管投与ハンドブック第2版」^{参考文献1)}に準じて実施。

ディスペンサー内で崩壊懸濁試験で得られた試料溶液を、経管栄養カテーテルの注入先端より約2～3mL/秒の速度で注入する。カテーテルはベッド上の患者を想定して、体内挿入端から2/3を水平にする。他端（ディスペンサー注入先）は30cmの高さにセットする。経管栄養カテーテルのサイズは「5Fr、8Fr」を用いる。

薬剤注入後、適量の水（約10mL）で洗浄するとき、薬剤の残存を確認する。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水(約55℃)		破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
レトロゾール錠2.5mg「VTRS」	×	○※			5, 8Fr.

※洗浄を多めにすること。

×：崩壊又は懸濁しない　○：崩壊又は懸濁した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

