2023年10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2013に準拠して作成

アロマターゼ阻害剤／閉経後乳癌治療剤

レトロゾール錠2.5mg「サンド」

Letrozole Tablets 2.5mg [SANDOZ]

＜レトロゾール錠＞

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レトロゾール錠2.5mg「サンド」： 1錠中にレトロゾールとして2.5mgを含有する。
一般名	和　名：レトロゾール 洋　名：Letrozole
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：2017年 8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月 8日 発売年月日：2018年 3月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社　カスタマーケアグループ TEL　0120-982-001　　FAX　03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.sandoz.jp/medical/index.html

本 IF は 2022 年 12 月改訂の添付文書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。

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.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。

2008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があり、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 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 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 3
4．分子式及び分子量 3
5．化学名（命名法） 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 3
7．CAS登録番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 4
1．物理化学的性質 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 .. 5
3．有効成分の確認試験法 5
4．有効成分の定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6
1．剤形 6
2．製剤の組成 6
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4．製剤の各種条件下における安定性 7
5．調製法及び溶解後の安定性 7
6．他剤との配合変化（物理化学的変化） .. 7
7．溶出性 7
8．生物学的試験法 8
9．製剤中の有効成分の確認試験法 8
10．製剤中の有効成分の定量法 8
11．力価 8
12．混入する可能性のある夾雑物 8
13．注意が必要な容器・外観が特殊な
容器に関する情報 8
14．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9
1．効能又は効果 9
2．用法及び用量 9
3．臨床成績 9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 14
1．薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群 14
2．薬理作用 14

Ⅶ．薬物動態に関する項目 16
1．血中濃度の推移・測定法 16
2．薬物速度論的パラメータ 21
3．吸収 23
4．分布 23
5．代謝 23
6．排泄 24
7．トランスポーターに関する情報 25
8．透析等による除去率 25

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 . 26
1．警告内容とその理由 26
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む . 26
3．効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 26
4．用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 26
5．慎重投与内容とその理由 26
6．重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 27
7．相互作用 28
8．副作用 29
9．高齢者への投与 32
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 32
11．小児等への投与 32
12．臨床検査結果に及ぼす影響 32
13．過量投与 33

14. 適用上の注意 33
15. その他の注意 33
16. その他 33

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 34
1. 薬理試験 34
2. 毒性試験 34

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 35
1. 規制区分 35
2. 有効期間又は使用期限 35
3. 貯法・保存条件 35
4. 薬剤取扱い上の注意点 35
5. 承認条件等 35
6. 包装 35
7. 容器の材質 36
8. 同一成分・同効薬 36
9. 国際誕生年月日 36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 36
11. 薬価基準収載年月日 36
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 36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 36
14. 再審査期間 36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 36
16. 各種コード 37
17. 保険給付上の注意 37

ⅩⅠ. 文献 38
1. 引用文献 38
2. その他の参考文献 39

ⅩⅡ. 参考資料 40
1. 主な外国での発売状況 40
2. 海外における臨床支援情報 40

ⅩⅢ. 備考 41
その他の関連資料 41

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

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／閉経後乳癌治療剤として開発された。レトロゾール錠 2.5mg「サンド」は、平成 29 年 8 月に製造販売承認を取得し、平成 30 年 3 月に上市した。

また、令和 4 年 12 月 28 日に「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」の効能又は効果，用法及び用量の追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

・強力かつ選択的なアロマターゼ阻害作用を有する（*in vitro*）。

・国内における閉経後進行・再発乳癌患者に対する第 2 次治療において、優れた腫瘍縮小効果が認められた。

・閉経後進行・再発乳癌に対する大規模臨床試験（第 1 次治療）において、良好な病勢進行までの期間（Time to Progression：TTP）、奏効率、2 年生存率を示した。（参考：海外データ）

・閉経後乳癌を対象とした術後補助療法に関する大規模臨床試験において、再発リスク及び遠隔転移のリスクを低下させ、5 年時点で良好な無病生存率(Disease Free Survival: DFS）を示した。（参考：海外データ）

・タモキシフェンによる標準的な術後補助療法を完了した閉経後乳癌に対するプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボと比べ有意に再発リスクを低下させた。(参考：海外データ）

・承認時における副作用発現率は 41.0%（119 例/290 例中）であった。国内臨床試験における安全性評価対象症例 290 例中 119 例（41.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。そのうち臨床症状が 25.9%（75 例）、臨床検査値異常が 25.2%（73 例）であった。主な臨床症状は、ほてり 6.6%（19 件）、頭痛 3.1%（9 件）、関節痛 2.8%（8 件）、悪心 2.4%（7 件）、発疹 2.1%（6 件）、そう痒症 2.1%（6 件）、浮動性めまい 1.7%（5 件）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加 8.7%（23 件/265 例中）、ALT（GPT）増加 7.9%（22 件/278 例中）、ALP 増加 7.3%（20 件/275 例中）、γ-GTP 増加 6.6%（17 件/258 例中）、AST（GOT）増加 6.4%（18 件/280 例中）等であった。（フェマーラ錠 2.5mg の承認時までの集計）なお、重大な副作用（いずれも頻度不明）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。

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「サンド」

(2) 洋名

Letrozole Tablets 2.5mg [SANDOZ]

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

（一般名＋剤形＋含量＋「社名」）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レトロゾール（JAN）

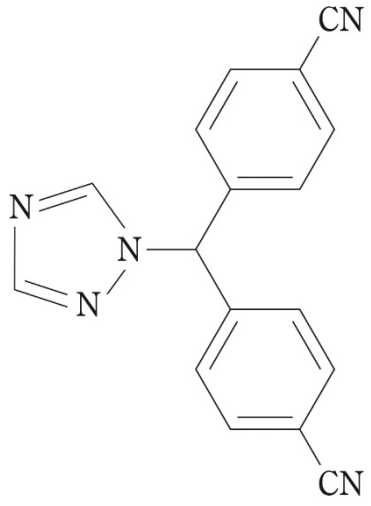
(2) 洋名（命名法）

Letrozole（JAN、INN）

(3) ステム

アロマターゼ阻害剤、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）

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」

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

白色の結晶性の粉末である。

（2）溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

（3）吸湿性

吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：186℃

（5）酸塩基解離定数

pKa：－0.2

（6）分配係数

1-オクタノール/水：34.36

（7）その他の主な示性値

吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$（240nm）：1140～1190

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期
保存
試験</td><td>25℃</td><td>36 ヵ月</td><td>ポリエチレン袋
スチール缶包装</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速
試験</td><td>40℃
75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>ポリエチレン袋
スチール缶包装</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷
試験</td><td>温
度</td><td>60℃</td><td>3 ヵ月</td><td>無色透明ガラス瓶
（密栓）</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿
度</td><td>25℃
75%RH</td><td rowspan="2">3 ヵ月</td><td rowspan="2">無包装
（シャーレ開放）</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>25℃
90%RH</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>光</td><td>白色蛍光灯
1000Lux</td><td>120 万
Lux･hr</td><td>無色透明ガラス瓶
（密栓）</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

試験項目：性状、確認試験、溶状、乾燥減量、水分、類縁物質及び定量等

3. 有効成分の確認試験法

（1）紫外可視吸収スペクトル

（2）赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法（0.1mol/L 過塩素酸による非水滴定）

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」：帯赤黄色のフィルムコーティング錠

	外形			直径 (約) (mm)	厚さ (約) (mm)	質量 (約) (g)
レトロゾール錠 2.5mg「サンド」				6.2	3.2	0.10

(2) 製剤の物性

「該当資料なし」

(3) 識別コード

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」 本体コード：CG FV PTP コード：LTZ Sz

(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

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」：1 錠中　レトロゾールとして 2.5mg

(2) 添加物

乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、無水ケイ酸、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、タルク、酸化チタン、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

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、本剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認されている。

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	36 ヵ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験		40℃ 75%RH	6 ヵ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	50℃	6 ヵ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
	湿度	25℃ 75%RH	6 ヵ月	PTP	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
	光	キセノンランプ	660～720 万 Lux・hr	PTP	変化なし

試験項目：性状、硬度、溶出試験、類縁物質及び定量等

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（物理化学的変化）

「該当資料なし」

7. 溶出性

方法：日局溶出試験法第 2 法（パドル法）

条件：液　量　900mL

回転数　50rpm

試験液　水

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

薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：酢酸エチル/メタノール混液（9：1）

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

検出：紫外線（254nm）を照射する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充填剤：5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：水/アセトニトリル混液（13：12）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：230nm）

11. 力価

「該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

4,4'-[(1*H*-1,3,4-Triazol-1-yl)methylene]-dibenzonitrile

4,4',4''-methylidenetrisbenzonitrile

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「該当資料なし」

14. 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

効能又は効果に関連する使用上の注意

＜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＞

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。

2．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。

用法及び用量に関連する使用上の注意

＜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＞

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。

3．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

「該当しない」

(2) 臨床効果

国内臨床試験

1) 一般臨床試験[1)]

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）患者を対象とした一般臨床試験において、「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、本剤 1 日 1 回 2.5mg 投与の奏効率は 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、試験継続中）

1) 社内資料：一般臨床試験

2) 後期第Ⅱ相試験：第 2 次治療[2)]

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）患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、「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、本剤 1 日 1 回 2.5mg 投与の奏効率は 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、試験継続中）

2) 社内資料：後期第Ⅱ相試験：第 2 次治療

(3) 臨床薬理試験

「該当資料なし」

(4) 探索的試験

「該当資料なし」

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「該当資料なし」

2) 比較試験

海外大規模比較試験

①タモキシフェンとの比較試験：第 1 次治療[3)]

世界 29 ヵ国で実施した閉経後の進行性乳癌患者の大規模比較試験において、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（1 日 1 回 2.5mg 投与）で 9.4 ヵ月、タモキシフェン群（1 日 1 回 20mg 投与）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）。

3) Mouridsen H. et al.：J. Clin. Oncol. 21 (11) , 2101 (2003)

②タモキシフェンとの比較試験：術後補助療法（初期治療）[4)]

Breast International Group 主導により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実施した大規模比較試験において（観察期間の中央値；25.8 ヵ月、最大値；77 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（1 日 1 回 2.5mg 投与）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（1 日 1 回 20mg 投与）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）。

4) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group：
New Engl. J. Med. 353 (26), 2747 (2005)

③プラセボとの比較試験：術後補助療法（逐次治療）[5)、6)]

National Cancer Institute of Canada 主導によりホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性におけるタモキシフェンによる術後補助療法後の逐次治療として実施した大規模比較試験において（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（1 日 1 回 2.5mg 投与）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%）。

5) Goss P. E. et al. : New Engl. J. Med. 349 (19) , 1793 (2003)
6) Goss P. E. et al. : J. Natl. Cancer Instit. 97 (17) , 1262 (2005)

3) 安全性試験

「該当資料なし」

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

「該当しない」

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「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

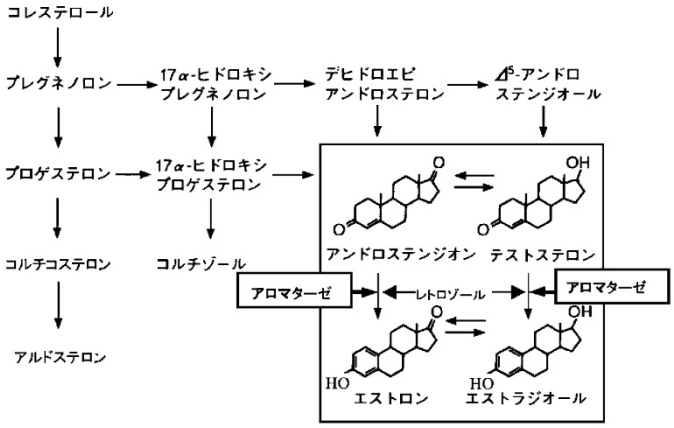
アナストロゾール、エキセメスタン等のアロマターゼ阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

乳癌は代表的なホルモン依存性腫瘍の一つであり、その発生・増殖にエストロゲンが深く関与している。閉経後の女性では、脂肪組織や乳癌細胞のアロマターゼが、エストロゲンの産生に関与すると考えられている。レトロゾールはアロマターゼの活性を競合的に阻害することにより、アンドロゲンからのエストロゲン生成を阻害し、乳癌の増殖を抑制する。[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]

エストロゲン産生経路とレトロゾールの作用点



1) アロマターゼ阻害作用[9]

(*in vitro*) (ラット)

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)。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。

2）その他

①（*in vitro*）

ハムスター卵巣切片（*in vitro*）を用いた試験において、レトロゾールはLH刺激によるエストラジオール産生を 0.01μM 以上の濃度で抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった。[10] 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。[11]

②（ラット）

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。[12] 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。[13]

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）アロマターゼ阻害作用[14]

（参考：海外データ）

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）血漿中エストロゲン濃度抑制作用[1]、[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 を連日経口投与することにより、血漿中エストラジオール濃度は投与前値（幾何平均 3.55pg/mL）に対し、投与 4 週時点で定量下限値（1.21pg/mL）付近まで、血漿中エストロン濃度も投与前値（幾何平均 13.16pg/mL）に対し、投与 4 週時点で定量下限値（9.90pg/mL）まで低下し、投与期間中いずれもその効果は持続した。

3）抗腫瘍効果[15]

（ラット）

ラットの NMU（N-ニトロソ-N-メチルウレア）誘発乳腺腫瘍及び DMBA（7、12-ジメチルベンツアントラセン）誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは 0.01mg/kg/日以上の連続経口投与（1 日 2 回、42 日間）により、投与開始 3 週間後から、投与終了の 2 週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、0.003mg/kg/日以上の経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した（投与終了時）。

（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

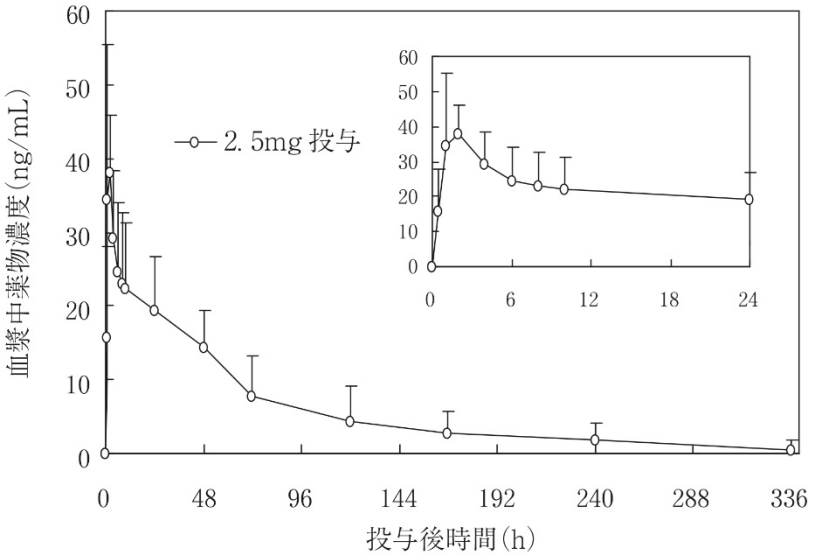
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験[16)]

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、血漿中濃度は以下のように推移した。

閉経後健康女性（12 例）にレトロゾール 2.5mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移（平均値＋標準偏差）



レトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

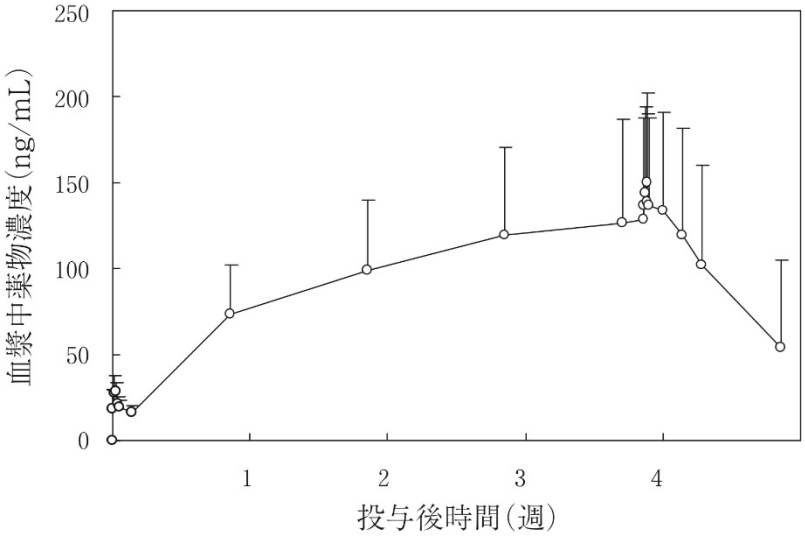
T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

平均値±標準偏差

2）反復投与試験（閉経後健康女性）[17)]

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_{0-24} 比（累積係数）は 7.2 であった。

閉経後健康女性（10 例）にレトロゾール 2.5mg を 4 週間反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移（平均値＋標準偏差）



レトロゾール 2.5mg を 4 週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

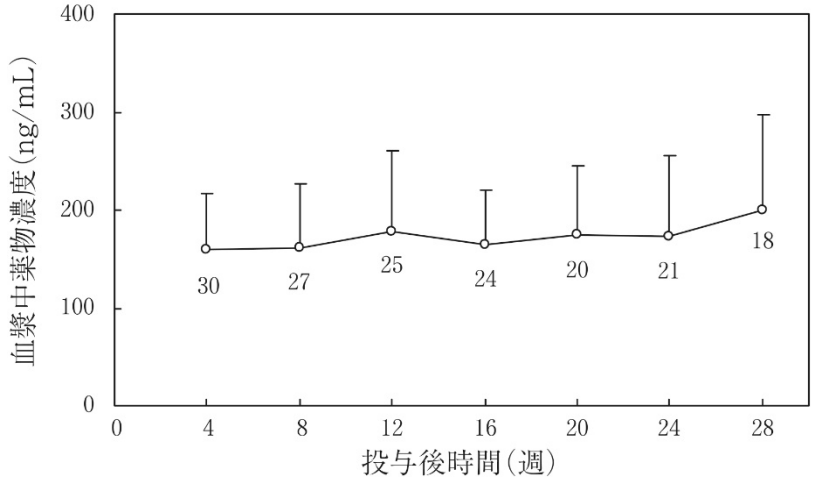
パラメータ	初回投与時	最終投与時	初回投与時と最終投与時の比
T_{max}（h）	2.7±1.2 (1.0～4.0)	5.5±6.6 (1.0～24.0)	
C_{max}（ng/mL）	32.4±5.5 (25.9～41.7)	151.9±52.8 (84.5～234.5)	4.7±1.4 (2.7～6.9)
C_{min}（ng/mL）[1)]	16.5±3.9 (8.7～23.7)	134.2±56.8 (64.8～232.8)	8.8±5.6 (3.9～23.7)
AUC_{0-24}（ng･h/mL）	465±88 (358～659)	3,297±1,268 (1,697～5,467)	7.2±2.9 (3.4～13.9)

n＝10、平均値±標準偏差（範囲）、1）投与後 24 時間の血漿中薬物濃度値
解析方法：モデルによらない解析

3）反復投与試験（閉経後乳癌女性患者）[1)]

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時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。

閉経後乳癌患者（31 例）にレトロゾール 2.5mg を反復投与したときの
血漿中トラフ濃度の推移（平均値＋標準偏差、例数は図中に表示）



4）高齢者

「該当資料なし」

5）肝機能障害者における体内動態

（参考：外国人のデータ）

①軽度及び中等度の肝機能障害者 [18)]

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時の 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。

②重度の肝機能障害患者[19)]

Child-Pugh 分類により重度肝機能障害（グレード C）である患者 8 例と、対照として年齢、体重、性別が同様であった健康者 8 例にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与した。重度肝機能障害患者では、健康者に比較して AUC は約 2 倍高く、消失半減期は 2 倍以上長かった。また、重度肝機能障害患者におけるレトロゾールの全身クリアランス（CL/f）及び腎外クリアランス（CL_{NR}）は、健康者のそれぞれ 52.8%及び 47%であった。一方、C_{max} と T_{max} に有意な差は認められなかった。

健康者及び重度肝機能障害患者にレトロゾール 2.5mg を
単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	健康者	重度肝機能障害患者	p 値
T_{max}（h）	1.51±1.13	1.25±0.53	p＝0.8292[2)]
C_{max}（ng/mL）	27.24±8.59	20.97±7.31	p＝0.1381[3)]
$t_{1/2}$（h）	40.66±10.46	116.72±75.30	p＝0.0016[2)]
AUC_{0-inf}（ng･h/mL）	1,042±381	2,096±950	p＝0.0113[3)]
AUC_{0-t}（ng･h/mL）	1,017±379	1,712±473	p＝0.0059[3)]
CL/f（mL/min）	43.74±12.43	23.09±8.38	p＝0.0016[3)]
CL_R（mL/min）	1.12±0.36[1)]	1.75±0.91	―
CL_{NR}（mL/min）	45.73±9.35[1)]	21.34±8.00	―

n＝8、平均値±標準偏差

CL_{NR}（腎外クリアランス）＝CL/f（全身クリアランス）－CL_R（腎クリアランス）

［CL/f＝投与量/AUC_{0-inf}］、1）n＝7、2）Wilcoxon 順位和検定、3）t-検定

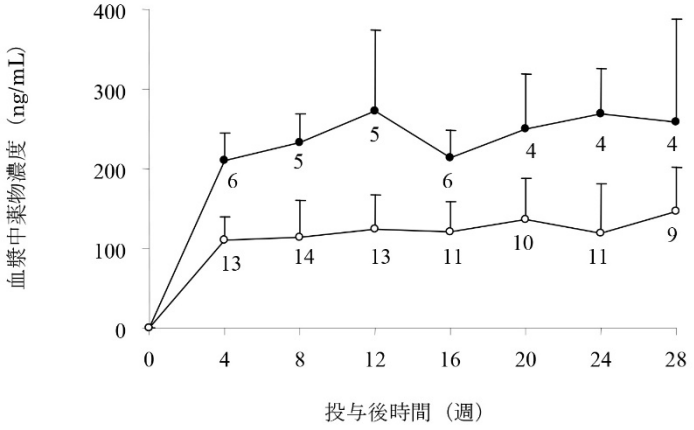
6）腎機能障害患者

「該当資料なし」

7）CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響[20)]

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。

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の
血漿中トラフ濃度の推移（平均値＋標準偏差、例数は図中に表示）



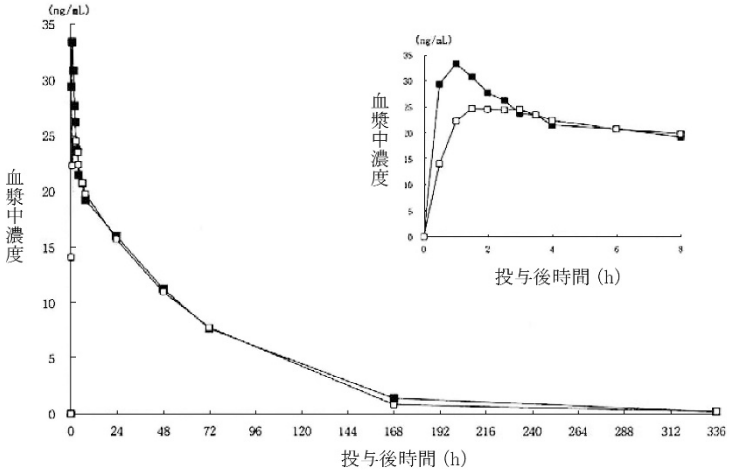
平均値＋標準偏差、図中の数値は例数
○：CYP2A6 の野生型遺伝子である *CYP2A6*1A* あるいは *CYP2A6*1B* を有する群（EM 群）
●：CYP2A6 の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型（*CYP2A6*4*、*CYP2A6*7*、*CYP2A6*9*、*CYP2A6*10*）同士の組み合わせを有する群（SM 群）

8）食事の影響（健康成人男性）

（参考：外国人のデータ）

健康男性 12 例を対象にレトロゾール 2.5mg を 2×2 クロスオーバー法により、食後及び空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移の比較検討を行ったところ、空腹時に比べ食後投与では C_{max} が若干低く、T_{max} がやや遅延したが、AUC_{0-inf} は両投与条件下で同等であり、レトロゾールの吸収量は食事の影響を受けないと推察された。

健康男性にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移



n=12、■：空腹時投与、□：食後投与

健康男性にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ

投与条件	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	1（0.5～1.5）	36.9±5.80	1,690±705	50.2±21.8
食後	2（1.0～3.5）	28.2±5.32	1,630±640	49.7±18.3
比[1)]の90%信頼区間	－	－	0.92～1.05	－

n＝12、T_{max}は中央値（範囲）、それ以外は平均値±標準偏差

1）比：食後投与/空腹時投与、解析方法：モデルによらない解析

(4) 中毒域

「該当資料なし」

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用（2）併用注意とその理由」を参照すること

(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[21)]

（参考：外国人のデータ）

閉経後健康女性 12 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 2×2 クロスオーバー法に従い、経口及び静脈内に単回投与した。

絶対バイオアベイラビリティは 99.9±16.3%であった。

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ．治療に関する項目　2．用法及び用量」を参照すること

(4) 消失速度定数[16)]

閉経後健康女性 12 例にレトロゾール 2.5mg を空腹時に単回経口投与したときの消失速度定数は 0.01338±0.00840（hr^{-1}：平均値±標準偏差）であった。

(5) クリアランス

1) 閉経後健康女性にレトロゾール 2.5mg を単回及び 14 日間反復経口投与したときの腎クリアランスと腎外クリアランスは以下のとおりであった。[16)]

	単回投与時	反復投与時
n	12	11
CL_R（L/h）	0.067±0.033 (0.037～0.137)	0.065±0.016 (0.041～0.084)
CL_{NR}/f（L/h）	1.428±0.677 (0.444～3.123)	0.691±0.237 (0.387～1.096)

平均値±標準偏差（範囲）

CL_{NR}/f（腎外クリアランス）＝CL/f（全身クリアランス）－CL_R（腎クリアランス）

［CL/f＝投与量/AUC_{0-inf}、CL_R＝尿中累積未変化体排泄量/AUC］

2) 健康男性 3 例にレトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときのクリアランスは 28.9±2.7（mL/min：平均値±標準偏差）であった。

(6) 分布容積[16)]

閉経後健康女性 12 例にレトロゾール 2.5mg を空腹時に単回経口投与したときのみかけの分布容積は 144.2±102.1（L：平均値±標準偏差）であった。

(7) 血漿蛋白結合率[22)]

ヒトにおけるレトロゾールの血清蛋白結合率は、55.4～60.2%であり（*in vitro*）、主な結合蛋白はアルブミンである。

3. 吸収[21)]

（参考：外国人のデータ）

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。

「Ⅶ.薬物動態に関する項目　2.薬物速度論的パラメータ(3)バイオアベイラビリティ」を参照すること

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

(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[23)、24)]

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 Ki 値はそれぞれ 0.12μmol/L 及び 8.5μmol/L であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　5. 代謝（1）代謝部位及び代謝経路」を参照すること

(3) 初回通過効果の有無及びその割合[21)]

初回通過効果を殆ど受けない。

（参考：外国人のデータ）

閉経後健康女性 12 例を対象に、レトロゾール 2.5mg を 2×2 クロスオーバー法に従い、経口及び静脈内に単回投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 99.9±16.3%で、初回通過効果の影響を殆ど受けないことが示された。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」を参照すること

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ. 治療に関する項目　2. 用法及び用量」を参照すること

(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[25)]

(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。

(2) 排泄率

（参考：外国人のデータ）

閉経後健康女性 6 例を対象に［^{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、尿中放射能のうち、投与量の約 5%が未変化体、約 63%がカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体であった。

閉経後健康女性に［^{14}C］レトロゾール 2.5mg を単回経口投与したときの
尿中及び糞中の放射能排泄率

採取時間（h）	放射能排泄率（投与量に対する％）		
	尿	糞	計
0～96	67.3±14.7	2.4±0.6	69.6±15.2
0～168	80.4±11.4	3.2±0.5	83.6±11.6
0～336	88.2±7.6	3.8±0.9	91.9±7.9
0～inf（外挿）	90.0±7.4[1)]	3.8±0.9[2)]	93.7±7.9

n＝6、平均値±標準偏差

1）投与後 0～336 時間の排泄率＋（投与後 312～336 時間の排泄率）×$t_{1/2}$/ln2
〔$t_{1/2}$：投与後 73～336 時間の排泄率の半減期〕

2）大きな日間変動と低排泄率のため半減期が算出できなかったことから、投与後 0～336 時間値を採用した。

（3）排泄速度

「Ⅶ．薬物動態に関する項目　6．排泄（2）排泄率」を参照すること

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

「該当しない」

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

＜効能共通＞

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（ラット）において胎児死亡及び催奇形性（胎児のドーム状頭部及び椎体癒合）が観察されている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（2）授乳婦〔動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、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認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（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＞

（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。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の「1.効能又は効果」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」の「2.用法及び用量」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）重度の肝機能障害を有する患者〔本剤の重度の肝機能障害患者における安全性は確立していない。〕（【薬物動態】の「肝機能障害者における体内動態」の項参照）

（2）重度の腎障害を有する患者〔本剤の重度の腎障害患者における安全性は確立していない。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

＜効能共通＞

(1) 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・経験を持つ医師の下で、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。

＜閉経後乳癌＞

(2) 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、並びに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前患者に対し使用しないこと。

(3) 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。

(4) 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。

＜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) 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。

(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。〔「重要な基本的注意」の項（7）、（8）、「副作用」の項 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

(7) 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。〔「重要な基本的注意」の項（6）、（8）、「副作用」の項 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。

(8) 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に対して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。〔「重要な基本的

注意」の項（6）、（7）、「副作用」の項 5）参照〕

（9）妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（1）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。

7. 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

「該当しない」

(2) 併用注意とその理由

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、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤等	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、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
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。[26)] 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、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

8. 副作用[1)、2)、27)～30)]

(1) 副作用の概要

国内臨床試験における安全性評価対象症例290例中119例（41.0%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。そのうち臨床症状が25.9%（75例）、臨床検査値異常が25.2%（73例）であった。主な臨床症状は、ほてり6.6%（19件）、頭痛3.1%（9件）、関節痛2.8%（8件）、悪心2.4%（7件）、発疹2.1%（6件）、そう痒症2.1%（6件）、浮動性めまい1.7%（5件）等であった。また、臨床検査値異常の主なものは、血中コレステロール増加8.7%（23件/265例中）、ALT（GPT）増加7.9%（22件/278例中）、ALP増加7.3%（20件/275例中）、γ-GTP増加6.6%（17件/258例中）、AST（GOT）増加6.4%（18件/280例中）等であった。 （フェマーラ錠2.5mgの承認時までの集計）

（2）重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

1）**血栓症、塞栓症**：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。

2）**心不全、狭心症**：心不全、狭心症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。

3）**肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）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。

4）**中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑**：中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑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。

5）**卵巣過剰刺激症候群**：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。〔「重要な基本的注意」の項（6）、（7）、（8）参照〕

（3）その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液系障害	－	－	白血球数減少	血小板増加、白血球分画異常、単球数減少、好塩基球数増加、リンパ球数減少
代謝及び栄養障害	食欲亢進、体重減少	血中コレステロール増加	高カルシウム血症、食欲不振、体重増加	血中クロール増加、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、アルブミン・グロブリン比減少
精神障害	うつ病、不安、不眠症	－	－	易興奮性

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
神経系障害	記憶障害、異常感覚	－	頭痛、浮動性めまい	注意力障害、傾眠、しびれ感、味覚障害、回転性めまい
眼障害	白内障、眼刺激、霧視	－	－	－
耳及び迷路障害	－	－	－	耳鳴
心臓障害	頻脈	－	－	動悸
血管障害	－	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	呼吸困難	－	－	喉頭痛
胃腸障害	下痢	－	悪心、嘔吐	消化不良、腹痛、便秘、腹部膨満、上腹部痛、軟便、歯痛、口内炎
肝・胆道系障害	－	AST（GOT）増加、ALT（GPT）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	皮膚乾燥、蕁麻疹	－	そう痒症、発疹、多汗	冷汗、局所性表皮剥脱、湿疹、脱毛症
筋骨格系障害	骨痛、骨折、骨粗鬆症	－	関節痛、筋痛	関節硬直、背部痛、関節炎
腎及び尿路障害	頻尿、尿路感染	－	尿蛋白陽性	BUN 増加
生殖系及び乳房障害	膣乾燥	－	－	乳房痛、膣出血、膣分泌物
全身障害	発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛	－	疲労、けん怠感、口渇	熱感、脱力、上肢浮腫、全身浮腫、胸痛

（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「該当資料なし」

（5）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「該当資料なし」

（6）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

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ので慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定していないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔重要な基本的注意」の項（9）参照〕

(2) 授乳中の婦人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。〕

11. 小児等への投与

「該当しない」

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「該当資料なし」

13. 過量投与

海外において最高 62.5mg を単回服用した症例の報告があるが、本症例では重篤な有害事象の発現はみられていない。

処置

患者に意識がある場合はまず嘔吐させることが適切であるが、通常は支持療法を行い、頻繁にバイタルサインをモニターすること。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

「該当資料なし」

16. その他

「該当資料なし」

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

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照すること

（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：レトロゾール錠 2.5mg「サンド」　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
有効成分：レトロゾール　劇薬

2．有効期間又は使用期限

使用期限：包装に表示（3 年）
包装に表示の使用期限内に使用すること。
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

3．貯法・保存条件

貯　　法：室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

「特になし」

（2）薬剤交付時の取り扱いについて（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　6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法、14．適用上の注意」を参照すること
「患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：有り」

（3）調剤時の留意点について

「特になし」

5．承認条件等

「該当しない」

6．包装

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」　：100 錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル（PVC）－アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェマーラ錠 2.5mg（ノバルティス ファーマ株式会社）

同　効　薬：アロマターゼ阻害剤

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

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」

製造販売承認年月日：2017 年 8 月 15 日

承　認　番　号：22900AMX00689000

11. 薬価基準収載年月日

レトロゾール錠 2.5mg「サンド」

2017 年 12 月 8 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

項目	追加変更等の年月日	変更追加の内容
効能又は効果追加	2022 年 12 月○日	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

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、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）による「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

販売名	包装単位	HOT 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「サンド」	100 錠 (PTP)	1241846020101	4291015F1018 (4291015F1204)	622475600 (622418402)

※コードで二段記載の場合は、上段が統一銘柄コード、下段が個別銘柄コードを示す

17. 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：一般臨床試験
2) 社内資料：後期第Ⅱ相試験：第 2 次治療
3) Mouridsen H. et al.：J. Clin. Oncol. 21 (11), 2101 (2003)
4) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group：New Engl. J. Med. 353 (26), 2747 (2005)
5) Goss P. E. et al.：New Engl. J. Med. 349 (19), 1793 (2003)
6) Goss P. E. et al.：J. Natl. Cancer Instit. 97 (17), 1262 (2005)
7) 小山博記他：癌と化学療法 21 (16), 2728 (1994)
8) Kar S.：J. Hum. Reprod. Sci. 6 (2), 93 (2013)
9) 社内資料：アロマターゼ活性阻害作用
10) 社内資料：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*）
11) 社内資料：ラット副腎切片のステロイド産生に対する作用（*in vitro*）
12) 社内資料：成熟ラットの子宮重量に対する作用
13) 社内資料：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
14) Geisler J. et al.：J. Clin. Oncol. 20 (3), 751 (2002)
15) 社内資料：担癌ラットに対する抗腫瘍作用
16) 社内資料：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
17) 社内資料：閉経後健康女性を対象とした単回及び 28 日間反復投与試験
18) 社内資料：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
19) 社内資料：重度肝機能障害（肝硬変）患者を対象とした単回投与試験
20) 社内資料：CYP2A6 遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響
21) Sioufi A. et al.：Biopharm. Drug Dispos. 18 (9), 779 (1997)
22) 社内資料：*In vitro* におけるレトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合
23) 社内資料：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
24) 社内資料：レトロゾールの各 CYP 分子種に対する阻害活性
25) 社内資料：［^{14}C］レトロゾール単回経口投与時の薬物動態
26) Dowsett M. et al.：Clin. Cancer Res. 5 (9), 2338 (1999)
27) Tominaga T. et al.：Ann. Oncol. 14 (1), 62 (2003)
28) 野村雍夫他：癌と化学療法 29 (4), 551 (2002)
29) 阿部力哉他：癌と化学療法 29 (5), 729 (2002)
30) 君島伊造他：癌と化学療法 29 (5), 741 (2002)

2. その他の参考文献

「特になし」

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

その他の関連資料

製造販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1−23−1