

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

フェマラー[®]錠2.5mg
Femara[®] Tablets 2.5mg

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	フェマラー [®] 錠2.5mg：1錠中レトロゾールとして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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年1月23日 薬価基準収載年月日：2006年4月28日 販売開始年月日：2006年5月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.dr-net.novartis.co.jp/

本IFは2022年9月改訂の電子化された添付文書（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。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読みとることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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。

目次

I. 概要に関する項目	1	(4) 容器の材質	7
I-1. 開発の経緯	1	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-2. 製品の治療学的特性	2	IV-12. その他	7
I-3. 製品の製剤学的特性	3	V. 治療に関する項目	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	V-1. 効能又は効果	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	10
(1) 承認条件	3	V-3. 用法及び用量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(1) 用法及び用量の解説	10
I-6. RMPの概要	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
II. 名称に関する項目	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	12
II-1. 販売名	4	V-5. 臨床成績	12
(1) 和名	4	(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 洋名	4	(2) 臨床薬理試験	13
(3) 名称の由来	4	(3) 用量反応探索試験	13
II-2. 一般名	4	(4) 検証的試験	15
(1) 和名 (命名法)	4	1) 有効性検証試験	15
(2) 洋名 (命名法)	4	2) 安全性試験	23
(3) ステム	4	(5) 患者・病態別試験	24
II-3. 構造式又は示性式	4	(6) 治療的使用	25
II-4. 分子式及び分子量	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、	
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	4	特定使用成績調査、使用成績比較調査)、	
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	製造販売後データベース調査、	
III. 有効成分に関する項目	5	製造販売後臨床試験の内容	25
III-1. 物理化学的性質	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した	
(1) 外観・性状	5	調査・試験の概要	29
(2) 溶解性	5	(7) その他	29
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	30
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
(5) 酸塩基解離定数	5	VI-2. 薬理作用	30
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	30
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	31
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	35
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	6	VII-1. 血中濃度の推移	36
IV-1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	36
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	36
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	38
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	38
(4) 製剤の物性	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	39
(5) その他	6	(1) 解析方法	39
IV-2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	39
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	(3) 消失速度定数	39
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	39
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	39
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	39
IV-4. 力価	6	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	40
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	40
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) パラメータ変動要因	40
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7	VII-4. 吸収	40
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	VII-5. 分布	41
IV-9. 溶出性	7	(1) 血液—脳関門通過性	41
IV-10. 容器・包装	7	(2) 血液—胎盤関門通過性	41
(1) 注意が必要な容器・包装、		(3) 乳汁への移行性	42
外観が特殊な容器・包装に関する情報	7	(4) 髄液への移行性	42
(2) 包装	7	(5) その他の組織への移行性	43
(3) 予備容量	7	(6) 血漿蛋白結合率	43

VII-6. 代謝	44	X. 管理的事項に関する項目	63
(1) 代謝部位及び代謝経路	44	X-1. 規制区分	63
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	44	X-2. 有効期間	63
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44	X-3. 包装状態での貯法	63
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	44	X-4. 取扱い上の注意	63
VII-7. 排泄	45	X-5. 患者向け資材	63
VII-8. トランスポーターに関する情報	45	X-6. 同一成分・同効薬	63
VII-9. 透析等による除去率	45	X-7. 国際誕生年月日	63
VII-10. 特定の背景を有する患者	46	X-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	63
VII-11. その他	49	X-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	63
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	50	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	63
VIII-1. 警告内容とその理由	50	X-11. 再審査期間	63
VIII-2. 禁忌内容とその理由	50	X-12. 投薬期間制限に関する情報	63
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50	X-13. 各種コード	63
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51	X-14. 保険給付上の注意	63
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	51	XI. 文献	64
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52	XI-1. 引用文献	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	52	XI-2. その他の参考文献	66
(2) 腎機能障害患者	53	XII. 参考資料	67
(3) 肝機能障害患者	53	XII-1. 主な外国での発売状況	67
(4) 生殖能を有する者	53	XII-2. 海外における臨床支援情報	69
(5) 妊婦	54	XIII. 備考	73
(6) 授乳婦	54	XIII-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	73
(7) 小児等	54	(1) 粉碎	73
(8) 高齢者	54	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	73
VIII-7. 相互作用	55	XIII-2. その他の関連資料	73
(1) 併用禁忌とその理由	55	<別紙>	
(2) 併用注意とその理由	56	1) 閉経乳癌患者を対象とした 国内臨床試験におけるグレード別副作用、 臨床検査値異常発現状況一覧	74
VIII-8. 副作用	57	2) 閉経乳癌患者を対象とした 国内臨床試験における用量別副作用、 臨床検査値異常発現状況一覧	77
(1) 重大な副作用と初期症状	57	3) 閉経後乳癌患者を対象とした特定使用成績調査 (長期投与時の調査：DJP01) の 主な副作用発現状況	80
(2) その他の副作用	58	4) 閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後 臨床試験 I (比較試験：D2411) の 主な副作用発現状況	81
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58	5) 本剤のARTにおけるCOSに関する 臨床試験成績の海外公表文献の概要	82
VIII-10. 過量投与	59	6) 本剤のARTにおけるCOSに関する 臨床研究等に係る国内公表文献の概要	86
VIII-11. 適用上の注意	59	7) 一般不妊治療に本剤を使用したときの 安全性に関する公表文献の概要	88
VIII-12. その他の注意	59	8) 本剤による児の先天異常に関する 国内外の観察研究	89
(1) 臨床使用に基づく情報	59		
(2) 非臨床試験に基づく情報	59		
IX. 非臨床試験に関する項目	60		
IX-1. 薬理試験	60		
(1) 薬効薬理試験	60		
(2) 安全性薬理試験	60		
(3) その他の薬理試験	61		
IX-2. 毒性試験	61		
(1) 単回投与毒性試験	61		
(2) 反復投与毒性試験	62		
(3) 遺伝毒性試験	62		
(4) がん原性試験	62		
(5) 生殖発生毒性試験	62		
(6) 局所刺激性試験	62		
(7) その他の特殊毒性	62		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ACTH	Adrenocorticotrophic 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
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
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 ₀₋₂₄	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 ₀₋₃₃₆	Area under the drug concentration time curve time 0 to 336hr	薬物濃度 時間曲線下面積（0～336時間）
AUC _{0-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）
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BRM	Biological response modifier	生物学的反応修飾物質
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL	Clearance	クリアランス
CL/f	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _{NR}	Non-renal clearance	腎外クリアランス
CL _{NR} /f	Apparent non-renal clearance	見かけの腎外クリアランス
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
C _{min}	Minimum drug concentration	最低薬物濃度
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
CR	Complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DFS	Disease free survival	無病生存率
DDFS	Distant disease free survival	無遠隔転移生存率
DMBA	7,12-Dimethylbenz(a)anthracene	7,12-ジメチルベンズアントラセン
E ₁	Estrone	エストロン
E ₁ S	Estrone sulfate	硫酸エストロン
E ₂	Estradiol	エストラジオール
ECOG	Eastern cooperative oncology group	-
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
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
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト閉経後尿性ゴナドトロピン
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IUI	Intrauterine insemination	子宮内人工授精
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
NC	No change	不変
NE	Not evaluated	-
NMU	N-nitroso-N-methylurea	N-ニトロソ-N-メチルウレア

NOS	Not otherwise specified	他に特定されない
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
OS	Overall survival	全生存率
PCOS	Polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PD	Progressive disease	進行
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PgR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	一般状態
PSUR	Periodic Safety Update Reports	定期的安全性最新報告
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
rFSH	Recombinant FSH	遺伝子組み換え型ヒトFSH
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	Stable disease	安定
SDFS	Systemic disease free survival	局所再発を除いた場合の無病生存率
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TCBC	Time to contralateral breast cancer	対側乳癌発症までの期間
TDM	Time to distant metastasis	遠隔転移発現までの期間
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
TTF	Time to treatment failure	治療成功期間
TTP	Time to progression	疾病進行までの期間
TTR	Time to response	奏効までの期間
UICC	Union for international cancer control	国際対がん連合
ULN	Upper limit of normal	正常基準値の上限

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

閉経後乳癌のホルモン療法としては、従来ERを阻害する抗エストロゲン剤の他に、エストロゲン合成経路における律速酵素であるアロマターゼを選択的に阻害するアロマターゼ阻害剤によって血漿中及び腫瘍内エストロゲン濃度を抑制し、腫瘍を退縮させることが知られていた。スイス・ノバルティス ファーマ社（旧チバガイギー社）では、アロマターゼ阻害剤に関する研究の中から、塩酸ファドロゾール（販売名：アフェマ[®]）を開発し、本邦において1995年から2009年まで閉経後乳癌治療剤として使用されてきた。

ノバルティス ファーマ社は、その後もアロマターゼ阻害剤に関する研究開発を進め、塩酸ファドロゾールよりもアロマターゼ活性を阻害する新規化合物として、レトロゾール（フェマール[®]）を見出した。

<海外における開発の経緯>

- 1989年 スイス・ノバルティス ファーマ社がレトロゾールの臨床試験を開始
- 1996年 「閉経後乳癌に対する第2次治療薬」としてフランスで初めて承認取得
- 2001年 「閉経後乳癌に対する第1次治療薬」として米国で初めて追加適応取得
「閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法薬」として英国で初めて追加適応取得
- 2004年 「閉経後乳癌術後療法（エクステンディド アジュバント）薬」としてスイスで初めて追加適応取得
- 2005年 「閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌に対する術後補助療法（イニシャルアジュバント）薬」として英国、米国で追加適応取得

本邦においては、1992年5月より臨床試験を開始し、本剤1mgの1日1回投与にて臨床的有用性が確認され、2000年7月に効能又は効果を閉経後乳癌、用法及び用量を1日1回1mgの経口投与として承認申請を行った^{註1)}。しかしその後、海外で実施された標準的乳癌ホルモン療法剤を対照とした大規模臨床試験において、本剤2.5mg投与の臨床的有用性及び安全性が確認されたことから、これらを踏まえ、本邦においても世界的な標準用量である2.5mg投与の検討を行った。その結果、本剤2.5mgは日本人において有効性・安全性が評価され、また海外データと有効性・安全性の類似性が確認され、本邦における本剤の効能又は効果を閉経後乳癌、用法及び用量を1日1回2.5mgとして設定し、2006年1月に製造販売承認を取得した。

また、日本生殖医学会より要望を受け、生殖補助医療におけるレトロゾールの有効性及び安全性を評価した多くの文献報告及び学会からの要望書、日本生殖医学会が実施した生殖医療に係る医薬品の使用実態調査から、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022年2月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する効能又は効果並びに用法及び用量として追加承認された。さらに、日本生殖医学会より要望を受け、未承認薬・適応外薬検討会議において取りまとめられた公知申請への該当性報告書に基づき事前評価が行われ、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月2日付け薬生薬審発0202第11号）及び「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月25日付け薬生薬審発0225第1号）に基づく承認申請に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請（公知申請^{註2)}）を行い、2022年9月に「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」に対する効能又は効果並びに用法及び用量として追加承認された。

なお、「閉経後乳癌」については2021年6月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が通知された。

※公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発＞

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

I-2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、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た (*in vitro*)。
(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 閉経前の女性では、本剤によるエストロゲン生成阻害の結果、FSH分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 3) 抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後進行・再発乳癌患者に対する第2次治療である国内後期第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、奏効率は21.1% (12/57例)であった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 4) 閉経後進行・再発乳癌を対象とした第1次治療に関する海外第III相試験 (025試験)において、TTPの中央値は本剤群で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、本剤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。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 5) ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性を対象とした術後補助療法 (初期治療)に関する海外第III相試験 (BIG1-98試験)において、DFSに関して本剤群は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、本剤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は本剤群で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、本剤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は本剤群で77.9%、タモキシフェン群で71.4%であった (絶対差6.5%)。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

6) 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を対象とした術後補助療法（逐次治療）に関する海外第Ⅲ相試験（MA-17試験）において、DFSに関して、本剤群は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、本剤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は本剤群で94.4%、プラセボ群で89.8%であった（絶対差4.6%）。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

7) 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、TEN、多形紅斑、OHSSが報告されている（いずれも頻度不明）。

（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-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
医薬品リスク管理計画（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

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の適応追加については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）に基づき申請し、「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）に基づき迅速審査され、2022年2月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する適応が承認された。

また、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月2日付け薬生薬審発0202第11号）及び「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月25日付け薬生薬審発0225第1号）に基づく承認申請に基づき審査され、2022年9月に「多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発」に対する適応が承認された。

I-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

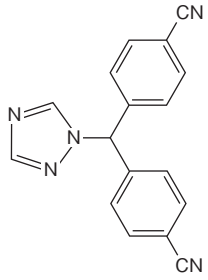
(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない（RMP策定対象外の事例）

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	フェマール®錠2.5mg
(2) 洋名	Femara® Tablets2.5mg
(3) 名称の由来	FE : <u>f</u> emale MA: <u>m</u> ammary tumor RA : 語調を整える語尾
II-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	アロマトラーゼ阻害剤、イミダゾール-トリアゾール誘導体 : -rozole
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₁₇ H ₁₁ N ₅ 分子量 : 285.30
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	4,4'-[(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)methylene]-dibenzonitrile (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号	記号番号 (開発コード) : CGS20267、FEM345

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 白色の結晶性の粉末
- (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 34.36（1-オクタノール/水）
- (7) その他の主な示性値 吸光度：E_{1%^{1cm}}(240nm)：1140～1190

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃	36ヵ月	ポリエチレン袋 スチール缶包装	36ヵ月まで 規格内であった
加速試験		40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン袋 スチール缶包装	6ヵ月まで 規格内であった
苛酷試験	温度	60℃	3ヵ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月まで 規格内であった
	湿度	25℃ 75%RH	3ヵ月	無包装 (シャーレ開放)	3ヵ月まで 規格内であった
		25℃ 90%RH			3ヵ月まで 規格内であった
	光	白色蛍光灯 1000Lux	120万 Lux・hr	無色透明ガラス瓶 (密栓)	規格内であった

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

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 紫外可視吸収スペクトル
(2) 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

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

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

有効成分	1錠中レトロゾールとして 2.5mg		
性状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠		
外形			
大きさ（約）	直径：6.2mm 厚さ：3.2mm 質量：0.10g		

(3) 識別コード

錠剤：CG FV

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

特になし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 （活性成分）の 含量及び添加剤

販売名	フェマーラ錠 2.5mg
有効成分	1錠中レトロゾールとして 2.5mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

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

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

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	36ヵ月まで 規格内であった
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	PTP	6ヵ月まで 規格内であった
苛酷試験	温度 50℃	6ヵ月	PTP	6ヵ月まで 規格内であった
	湿度 25℃ 75%RH	6ヵ月	PTP	6ヵ月まで 規格内であった
	光 キセノン ランプ	660～ 720万 Lux・hr	PTP	規格内であった

測定項目：性状、硬度、溶出試験、類縁物質及び定量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当資料なし
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
IV-9. 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
IV-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	フェマール錠2.5mg：100錠 [10錠（PTP）×10]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
IV-11. 別途提供される 資材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-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

(解説)

<閉経後乳癌>

国内後期第Ⅱ相試験（第2次治療：F1203試験）において、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、本剤2.5mgを1日1回経口投与した結果、奏効率は21.1%（12/57例）であった（2005年4月カットオフ）（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

国内第Ⅱ相試験（F1201試験）において、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、本剤2.5mgを1日1回経口投与した奏効率は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月カットオフ）（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。これらは、海外で実施された臨床試験AR/BC2試験やAR/BC3試験の成績と同程度の有効性であると判断された。

また、閉経後早期乳癌患者を対象としたタモキシフェンとの比較試験であるBIG1-98試験においては、本剤群は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、本剤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%低下させた（ハザード比0.81、95%信頼区間：0.70～0.93、 $p=0.003$ ）（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

また、タモキシフェンによる術後補助療法完了後の早期乳癌女性を対象としたMA-17試験において、本剤群は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、本剤群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に42%低下させた（ハザード比0.58、95%信頼区間：0.45～0.76、 $p<0.001$ ）（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

安全性については、国内臨床試験における安全性評価対象例290例中、副作用が発現したのは119例（41.0%）で、Grade1は36.9%、Grade2は8.6%であり、海外第Ⅲ相試験（025試験）での副作用発現頻度は40.9%（186/455例）、海外第Ⅲ相試験（BIG1-98試験）で発現した事象に関しても国内と海外の間で大きな差は認められなかった（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激>

生殖医療に係る医薬品の使用実態調査、ARTにおけるCOSの目的で使用した臨床試験についての公表文献、及び一般不妊治療に使用した臨床試験（主にPCOS患者及び原因不明不妊の患者）についての公表文献や国内外のガイドラインに基づき、有効性及び安全性が評価された。

生殖医療に係る医薬品の使用実態調査において、本剤単独でARTにおけるCOSを実施した868例に関する情報が28施設から収集され、採卵が実施された患者は全体で854/868例（本剤2.5mgで756/767例、本剤5mg 86/89例、情報なしで12/12例）（以下同順）であり、平均採卵数は2.6個（2.4個、3.8個、5.7個）、妊娠率は19.6%（167/854例）（19.3%、20.9%、25.0%）、流産又は死産の割合は4.1%（35/854例）（3.8%、7.0%、0%）であった。OHSSは本剤5mgが投与された1例（重症度は軽度で外来管理にて回復）に認められた¹⁾。

ARTにおけるCOSとして本剤を使用した海外公表文献では、ゴナドトロピンと本剤（2.5又は5mg/日）を併用することにより、ゴナドトロピン単独投与と比較して臨床妊娠率又は継続妊娠率が高い傾向が示されていることや、本剤と低用量ゴナドトロピンを併用投与することにより、従来のゴナドトロピン療法と同程度の採卵数、妊娠率及び生産率が得られることが示された（「別紙5」参照）。

さらに、本邦では適応外使用であったものの、実臨床下で広く使用されており、日本産科婦人科学会のART登録データを用いた新鮮胚移植を受けた患者を対象とした後方視的研究からも、レトロゾール単独療法は排卵誘発剤なしと比較して、採卵数〔本剤投与：1.7±1.0個、排卵誘発剤なし：1.2±0.83個〕、生産率〔本剤投与：87.1%（690/792例）、排卵誘発剤なし：72.2%（2264/3136例）〕は高く、また流産率は低かった〔本剤：12.2%（97/792例）、排卵誘発剤なし：26.4%（827/3136例）〕²⁾。凍結胚移植を受けた患者を対象とした日本産科婦人科学会のART登録データを用いた後方視的研究でも、レトロゾール単独療法は自然排卵及びHRTと比較して、妊娠率〔本剤：61.3%（1476/2409例）、自然排卵：36.4%（15099/41470例）、HRT：33.0%（22058/66843例）〕及び生産率〔本剤：51.3%（1236/2409例）、自然排卵：26.4%（10973/41470例）、HRT：23.3%（15581/66843例）〕が高く、流産率が低かった〔本剤：16.1%（238/1476例）、自然排卵：27.0%（4084/15097例）、HRT：29.0%（6400/22064例）〕³⁾（「別紙6」参照）。

安全性については、国内公表文献においては本剤をARTにおけるCOSとして使用した時の催奇形性以外の有害事象に関する詳細な報告はなく、ARTを対象とした無作為比較試験に関する海外公表文献のうち、本剤投与後の安全性について記載されていた3報^{4,6)}において、本剤とゴナドトロピンを併用したとき、安全性上問題となる副作用は認められなかった（「別紙5」参照）。また、PCOSや原因不明不妊症（一般不妊治療）を対象に本剤を投与した海外公表文献^{7,8)}も含めて検討され、10%以上発現した有害事象は頭痛、腹部痛又は骨盤痛、腹部膨満、ほてり、悪心、月経困難症、疲労、胸痛、消化不良、背部痛、浮動性めまい、激越、上気道感染であり、概ね乳癌に対して本剤を使用した際でも認められている事象であった（「別紙7」参照）。

なお、海外の主要ガイドラインでは、体外受精時の本剤の使用は、十分なエビデンスがないことから推奨されていないが^{9,11)}、日本生殖医学会発行の生殖医療ガイドライン（2021）では不妊症に対するARTにおける卵巢刺激法として、本剤とゴナドトロピンの併用療法は、クロミフェン塩酸塩とゴナドトロピンの併用療法と比較して有効性は同等であるとされている。

以上から、本剤のARTにおけるCOSの有効性及び安全性は医学薬理学上公知と判断できるとされ、「生殖補助医療における調節卵巢刺激」を効能又は効果とした。

なお、それぞれの公表文献の投与対象患者、用法及び用量及び結果の概要については、以下の別紙5)～7)を参照。

5) 本剤のARTにおけるCOSに関する臨床試験成績の海外公表文献の概要

6) 本剤のARTにおけるCOSに関する臨床研究等に係る国内公表文献の概要

7) 一般不妊治療に本剤を使用したときの安全性に関する公表文献の概要

<多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発>

海外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容を踏まえて、本剤は、日本人のPCOS患者において排卵誘発の効果を示すと判断された。また、安全性については、本剤投与時に発現する主な副作用は既知の事象であり、投与に際して临床上大きな問題とならないこと、並びに本剤の投与時期と投与期間が妊娠成立前の5日間であること、及び海外臨床試験や国内外の観察研究において児の先天異常の発現割合は自然妊娠や他の薬剤と同程度であったことから、有効性を踏まえると潜在的な催奇形成のリスクも含めた安全性は許容されるものと判断された¹²⁾。

<原因不明不妊における排卵誘発>

海外の臨床試験成績、国内外のガイドラインの記載内容、国内における使用実態を踏まえて、本剤は、原因不明不妊の患者において排卵誘発作用を示し、安全性については、本剤投与時に発現する主な副作用は既知の事象であり、投与に際して臨床で大いなる問題とはならないと判断された。また、本剤の投与時期と投与期間が妊娠成立前の5日間であること、及び海外臨床試験や国内外の観察研究において児の先天異常の発現割合は自然妊娠や他の薬剤と同程度であったことから、有効性を踏まえると潜在的な催奇形性のリスクは臨床的に許容されるものと判断された¹³⁾。

V-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。

(解説)

本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの不妊検査を十分に行い、不妊要因を精査した上で本剤以外の治療選択肢も考慮の上判断する必要があること、また、妊娠に不適切な疾患を有する患者は本剤の投与対象とならないことから、注意喚起を設定した。また、不妊の原因となる可能性のある疾患として、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められる場合、それらの疾患の治療を優先すべきであることを踏まえて設定した。

V-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

<閉経後乳癌>

本剤のエストロゲン抑制効果の観点からは、国内臨床試験2.5mg投与により投与開始後速やかに定量下限付近まで低下し、その効果が投与期間中持続していることから、日本人に1日1回2.5mgの投与は薬力学的に十分な効果を発揮し得る用量であると考えられた。また、本剤1日1回2.5mgの用量による国内第Ⅱ相試験及び国内後期第Ⅱ相試験により、本剤の有効性と安全性が確認され、海外で実施した臨床試験と同様の選択/除外基準で実施した1日1回2.5mg投与の国内臨床試験成績から、奏効率において同等の結果が得られ、かつ副次的評価項目であるTTP及びTTF曲線が類似していたことから、日本人に対して1日1回2.5mgの投与は、欧米人に対する1日1回2.5mg投与と同程度の治療効果を示すものと考えられた（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

また、副作用の程度は国内及び海外ともGrade2以下がほとんどであり、副作用の種類に関しても国内と海外の間で大きな差は認められなかった（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）。

国内臨床試験において本剤1日1回2.5mgを反復投与時の平均血漿中薬物濃度は、CYP2A6欠損あるいは活性低下型の遺伝子変異のみの組み合わせを有する群（CYP2A6*4、CYP2A6*7、CYP2A6*9、CYP2A6*10）では、それ以外の組み合わせを有する群と比較して約2倍高かったものの、定常状態に達した。また、安全性に関するプロファイルは、CYP2A6*4の遺伝子型（CYP2A6欠損の遺伝子変異）及び血漿中薬物濃度による差異は認められず、かつ忍容性も良好であることから、臨床用量として妥当と考えられた（「VII-10. 4）CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響」の項参照）。

上記を含む臨床試験の結果より、国内における閉経後乳癌に対する本剤の用法は1日1回経口投与とし、用量は2.5mgと設定した。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激>

ARTにおける本剤の有効性及び安全性を用量別に検討した臨床試験はないが、多くの臨床試験では、本剤2.5～10mg/日を月経周期2又は3日目から5日間投与するレジメンが使用されていた。

開始用量・用法

ARTを対象とした海外試験で、本剤2.5mg/日投与時の有効性が確認されており^{4,14)}、生殖医療に係る医薬品の使用実態調査¹⁾、国内の臨床報告でも2.5mg/日は広く用いられていた¹⁵⁻¹⁸⁾。日本生殖医学会発行の生殖医療ガイドライン（2021）でも2.5mg/日を開始用量として記載していることから、2.5mg/日で一定の有効性は確保できると考えられた。また、国内外で閉経後乳癌を適応症として、1日1回2.5mg経口投与の用法及び用量が承認されており、2.5mg/日の安全性が広く確認されている。以上より、本剤の開始用量は2.5mg/日を設定した。

用法は、月経周期3日目から5日間投与する方法が、PCOS及び原因不明不妊症に対する一般不妊治療で広く使われており、国内外のARTの公表文献のレジメンとも概ね一致していた。日本生殖医学会発行の生殖医療ガイドライン（2021）でも月経周期3日目から5日間投与する用法が推奨されている。生殖医療に係る医薬品の使用実態調査でも、大多数が服用開始時期は月経3日目で、投与期間は5日間であった¹⁾。以上より開始用量2.5mgとして1日1回、月経周期の3日目より5日間投与する方法を設定した。

最大投与量

ARTを対象に用量別に有効性を比較した臨床試験はないものの、日本生殖医学会発行の生殖医療ガイドライン（2021）で最大投与量として5mg/日が推奨されており、生殖医療に係る医薬品の使用実態調査でも、大多数が5mg/日までの投与であった¹⁾。日本人の臨床試験では5mg/日投与時の安全性は検討されていないものの、本邦での実臨床下での使用経験や本剤5mg/日を投与した海外文献で安全性の懸念は報告されていない（「別紙5）本剤のARTにおけるCOSに関する臨床試験成績の海外公表文献の概要」、「別紙6）本剤のARTにおけるCOSに関する臨床研究等に係る国内公表文献の概要」参照）。また、日本人閉経後女性の健康被験者に本剤2.5mg/日を4週間反復投与した際の血漿中濃度推移をモデル解析して、本剤5mg/日を5日間投与した際の血漿中濃度をシミュレーションした結果、5日間投与した場合のC_{max}は、2.5mg/日を4週間投与した場合の定常状態のC_{max}と同様であったことを踏まえ、最大投与量は5mg/日と設定した（「VII-11. その他」の項参照）。

なお、本剤の閉経後乳癌における承認された用法及び用量は1日1回2.5mgであり、2.5mg/日の投与時の安全性は確認されているものの、日本人に本剤5mg/日以上投与した際の安全性情報は承認時点では以下のとおり限定的である。

- ・日本人閉経後健康女性において本剤4mg単回投与時の安全性¹⁹⁾、及び本剤4mg単回投与に比べて血漿中濃度が高くなる2.5mg/日投与を日本人閉経後女性の健康被験者及び乳癌患者に行った場合の安全性が確認されている^{20,21)}が、日本人に本剤5mg/日以上を投与した際の安全性情報を有していない。
- ・体外受精を受けるPCOS患者67名に本剤2.5～7.5mgを5～12日投与したときの結果が報告されているものの、本剤5mg/日以上を投与した症例数は不明で、有害事象に関する記載もなかった¹⁵⁾。
- ・生殖医療に係る医薬品の使用実態調査では、ART時の使用経験として、本剤5mg/日の使用経験が90名で報告されており、うち有害事象は1件、OHSS（重症度は軽度で外来管理にて回復）のみであった¹⁾。

<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>

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書「8. (2) 用法・用量について」を参照し、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本剤を投与する対象を踏まえ設定した。

V-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。

(解説)

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書「8. (2) 用法・用量について」を参照。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

<閉経後乳癌>

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

<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>

生殖補助医療における調節卵巣刺激については、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号）^{*}に基づく申請による承認であるため該当しない。

また、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発については、公知申請による承認のため該当しない。

また、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発については、公知申請による承認のため該当しない。

^{*}：当該ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果についても104号通知の記2 (3) に記載の「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績」と同様に取り扱うことができるものとする。

(2) 臨床薬理試験

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²²⁾

閉経後健康女性12名に対し、本剤2.5mgを単回及び14日間反復経口投与した。E₁、E₁S、及びE₂の血漿中濃度は本剤投与後直ちに低下し、反復経口投与時にはこれらの低下が持続することが示された。

また、本剤単回及び反復経口投与による、その他の内分泌学的検査値（テストステロン、アンドロステンジオン、黄体形成ホルモン、FSH、アルドステロン、コルチゾール）への影響は認められなかった。本剤との因果関係の否定できない有害事象、臨床検査値異常も認められず、忍容性は良好であった。

血漿中 E₂、E₁ 及び E₁S 濃度の経時的推移

時点	n	E ₂ (pg/mL)	E ₁ (pg/mL)	E ₁ S (pg/mL)	
単回投与	投与開始前	13	2.37 (2.48 ± 0.75)	11.06 (11.35 ± 3.17)	99.13 (106.56 ± 45.86)
	第2日目	13	1.55 (1.63 ± 0.57)	9.90 (9.90 ± 0.00)	68.77 (69.61 ± 12.48)
	第4日目	12	1.51 (1.56 ± 0.45)	9.90 (9.90 ± 0.00)	63.90 (63.90 ± 0.00)
	第8日目	12	1.32 (1.34 ± 0.25)	9.90 (9.90 ± 0.00)	63.90 (63.90 ± 0.00)
	第15日目	12	1.38 (1.41 ± 0.32)	9.90 (9.90 ± 0.00)	66.55 (67.24 ± 11.58)
反復投与	投与開始前	12	1.80 (1.98 ± 0.96)	10.24 (10.28 ± 0.92)	88.34 (100.78 ± 67.56)
	第2日目	12	1.32 (1.37 ± 0.47)	9.90 (9.90 ± 0.00)	68.53 (69.90 ± 17.13)
	第7日目	12	1.66 (2.51 ± 3.83)	9.90 (9.90 ± 0.00)	63.90 (63.90 ± 0.00)
	第15日目	12	1.89 (10.43 ± 30.37) ※	10.29 (10.38 ± 1.67)	73.06 (85.16 ± 73.64)
	第21日目	12	1.92 (20.73 ± 67.48)	11.10 (12.33 ± 8.43)	79.72 (134.24 ± 243.67)
	第28日目	12	2.42 (12.43 ± 32.52)	10.32 (10.43 ± 1.85)	73.54 (87.33 ± 81.15)
	第35日目	12	1.72 (3.20 ± 6.22)	9.90 (9.90 ± 0.00)	69.96 (72.86 ± 27.56)
	第43日目	12	1.86 (2.70 ± 3.92)	9.90 (9.90 ± 0.01)	74.73 (80.25 ± 40.80)

幾何平均値（平均値±標準偏差）、※ n=11

定量下限値：E₂ (1.21pg/mL)、E₁ (9.90pg/mL)、E₁S (63.9pg/mL)

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

(3) 用量反応探索試験

以下の外国人データより、閉経後乳癌に対して本剤1日1回2.5mg投与は、1日1回0.5mg投与に比べ有効性に優れ安全性はほぼ同様であった。したがって、1日1回2.5mgを臨床推奨用量とした。

1) 抗エストロゲン既治療の閉経後進行・再発乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験：AR/BC2試験（外国人データ）²³⁾

抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者に対する第2次治療として、本剤0.5mg (n=188) 又は、2.5mg (n=174) を1日1回投与した。その結果、主要評価項目である奏効率、TTPともに2.5mg群が有意に高かった。

有害事象発現頻度は、0.5mg群76.1% (144/188例)、2.5mg群82.2% (143/174例)であった。主な有害事象は筋骨格痛、嘔気、呼吸困難、頭痛、疲労、末梢浮腫、便秘及び咳であった。本剤群でみられた主なGrade3以上の有害事象は、骨格痛、関節痛、背部痛、骨折、胸痛、疼痛、嘔気・嘔吐、高カルシウム血症及び呼吸困難であった。

重篤な副作用は、0.5mg群で3例（斑状丘疹性紅皮症1例、皮膚の薬剤性反応1例、悪心・嘔吐・腹痛・基礎疾患の悪化・骨及び肝への転移・病的骨折1例）、2.5mg群で1例（深部静脈血栓症）であった。

死亡例は、0.5mg群2.7%（5/188例）、2.5mg群3.4%（6/174例）に認められ、これら11例中10例は原疾患の進行による死亡とされたが、残り1例は呼吸不全で死亡した。

本剤2.5mg群及び0.5mg群の比較

	2.5mg群	0.5mg群	p値
奏効率	24.1%（42/174）	12.2%（23/188）	0.001 ^{a)}
TTP（中央値）	169日	104日	p<0.02 ^{b)}

a) Logistic 回帰分析 b) Cox の proportional 回帰分析

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

2) 抗エストロゲン既治療の閉経後進行・再発乳癌患者を対象としたオープン試験：AR/BC3試験（外国人データ）²⁴⁾

抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後進行性乳癌患者に対する第2次治療として、本剤0.5mg（n=192）又は、2.5mg（n=185）を1日1回投与した。主要評価項目である奏効率、TTPについては、両群に有意な差はみられなかったが、生存期間（中央値）の予後因子により調整した死亡リスクは、2.5mg群が0.5mg群に比べ有意に低かった（ハザード比0.74、p=0.04）。

有害事象発現頻度は、0.5mg群71.9%（138/192例）、2.5mg群71.9%（133/185例）であった。本剤群でみられた主なGrade3以上の有害事象は、疼痛、無力症、末梢浮腫、高血圧、嘔気・嘔吐、腹痛、高カルシウム血症、高血糖、骨格痛、関節痛、骨折、呼吸困難であった。

重篤な副作用は、0.5mg群で1例（深在性静脈血栓症）であり、2.5mg群では認められなかった。

死亡例は、0.5mg群1例、2.5mg群4例であり、いずれも原疾患の進行による死亡とされた。

本剤2.5mg群及び0.5mg群の比較

	2.5mg群	0.5mg群	p値
奏効率	19.5%（36/185）	16.7%（32/192）	0.6254 ^{a)}
TTP（中央値）	3.4ヵ月	3.3ヵ月	0.3 ^{b)}

a) Logistic 回帰分析 b) Cox の proportional 回帰分析

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 国内第Ⅱ相試験 (F1201試験)²⁰⁾

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、本剤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。Grade3の倦怠感を訴え投与を中止した症例が1例あったが、その他の副作用はすべてGrade2以下であり、投与の継続は可能であった。なお、Grade3の倦怠感の本剤の投与終了49日後に消失した。臨床検査値異常変動の発現による投与中止例はなかった。

本試験は、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行した（「V-5. (6) 治療的使用」の項参照）。

2) 国内後期第Ⅱ相試験：第2次治療 (F1203試験)²⁵⁾

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、本剤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。Grade3が認められた症例はリンパ球数減少、発疹及び浮動性めまいが各1件の3例（5.3%）で、Grade4の症例はなく、ほとんどの副作用はGrade1 26例（45.6%）又はGrade2 4例（7.0%）の軽度なものであった。本試験では、有害事象による投与中止例は認められなかった。

本試験は、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行した（「V-5. (6) 治療的使用」の項参照）。

| 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、025試験）²⁶⁾

試験デザイン	二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
実施国	米国等29ヵ国
対象	閉経後進行・再発乳癌患者939例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的もしくは細胞学的に乳癌であることが確認された症例 ・閉経状況については以下の基準を満たす症例 <ul style="list-style-type: none"> 自然月経のない状態が5年以上継続している 自然月経のない状態が5年未満であるが、12ヵ月以上無月経の状態が継続し、かつLH及びFSHが閉経後の基準値を満たしている 両側卵巣摘出している 放射線により閉経化させ、無月経が3ヵ月以上継続している ・ERとPgRの両方陽性もしくは一方が陽性であるかともに不明の症例 ・手術又は放射線療法不能なステージⅢBの進行性乳癌を有する症例もしくは転移性/局所性再発症例 ・測定可能もしくは評価可能な病変を有する症例。ただし、造骨性病変のみを有する症例は悪化のみ確認し、有効性の評価を実施しない ・本試験開始の3ヵ月以内に前治療（1レジメンの化学療法）で客観的に悪化が認められた症例 ・PSが0～2の症例
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・中枢神経系への転移を有する症例 ・癌性リンパ管炎型肺転移を有する症例 ・肝の3分の1以上を占める肝転移を有する症例 ・炎症性乳癌症例 ・重複癌もしくは他の癌の既往を有する症例（ただし、対側乳癌、<i>in situ</i>の子宮頸癌、十分治療された基底細胞もしくは扁平上皮の皮膚癌は除く） ・コントロール不能な心疾患、不安定狭心症もしくは糖尿病を合併している症例 ・血清カルシウム値が11.6mg/dLを超える症例 ・副腎もしくは下垂体を摘出した症例 ・HIV陽性の症例
試験方法	<p>閉経後の進行性乳癌患者907例を対象に、本剤群（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。病巣悪化が認められた場合、もしくは有害事象などの理由により中止が妥当と判断された場合、被験者が適切なホルモン療法による二次治療を希望した場合は、盲検を保持したまま、Crossover Phase（本剤→タモキシフェンもしくはタモキシフェン→本剤）に移行できることとした。</p> <p>なお、本試験中に、本剤とタモキシフェン間で薬物動態に相互作用が認められたため、途中から併用療法群（本剤群+タモキシフェン群）を除いた本剤群とタモキシフェン群の2群間の二重盲検群間比較試験に変更した。</p>
主要評価項目	TTP
副次評価項目	<p>奏効率</p> <p>クリニカルベネフィット率</p> <p>投与開始後24ヵ月までの生存率など</p>

<p>結果</p> <p>有効性 (2001 年 9 月 データ カット オフ)</p>	<p>・主要評価項目</p> <p><u>TTP</u></p> <p>TTPの中央値は本剤群で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、ログランク検定：p<0.0001) であり、本剤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。</p> <p>・副次評価項目</p> <p><u>奏効率</u></p> <p>UICC基準に従い判定を行ったところ、本剤群で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、χ^2検定：p=0.0002) であった。</p> <p><u>クリニカルベネフィット率</u></p> <p>クリニカルベネフィット率 (CR+PR+24週以上のNC) は本剤群50%、タモキシフェン群38%であった (χ^2検定：p=0.0004)。</p> <p><u>投与開始後24ヵ月までの生存率</u></p> <p>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本剤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)。</p>
<p>安全性 (2000 年 3 月 データ カット オフ)</p>	<p>・副作用発現頻度は、本剤群40.9% (186/455例)、タモキシフェン群38.5% (175/455例) であった。本剤群の主な副作用は、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。</p> <p>・重篤な副作用は、本剤群11例22件 (貧血1件、めまい1件、下痢1件、胃腸疾患1件、嘔気2件、嘔吐3件、脱水1件、高カルシウム血症1件、骨痛1件、関節痛1件、背部痛1件、関節腫脹1件、不眠1件、胸膜炎1件、一過性脳虚血発作1件、血栓症3件、骨折1件)、タモキシフェン群15例20件 (嘔吐1件、高カルシウム血症1件、骨痛1件、子宮内膜癌1件、子宮線維症1件、構音障害1件、頭痛1件、不正子宮出血1件、子宮ポリープ1件、皮下結節1件、肺塞栓症1件、脳出血2件、血栓症7件) であった。</p> <p>・死亡例は72例 (本剤群29例、タモキシフェン群41例、本剤+タモキシフェン群2例) であり、これらのうち51例は、原疾患によるものとされた。その他の死因は、本剤群10例 (冠動脈閉塞1例、自殺1例、肝硬変1例、心筋虚血及び肺塞栓症疑い1例、突然死 (原因不明) 1例、心筋梗塞1例、敗血症性ショック1例、心停止1例、原因不明 (肺塞栓疑い) 1例、肺塞栓症疑い1例、タモキシフェン群11例 (肺炎1例、脳卒中1例、苦悶感1例、昏睡 (原因不明) 1例、原因不明1例、気管支喘息1例、脳循環障害1例、心肺不全1例、原疾患によらない死亡3例) であった。</p>

4) タモキシフェンとの二重盲検比較試験：術前ホルモン療法（024試験、外国人データ）²⁷⁾

試験デザイン	二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
実施国	米国等16カ国
対象	乳房温存術施行不能な閉経後原発性乳癌患者337例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・プロトコール実行可能な初発浸潤性乳癌の閉経後女性（ただし、針生検により組織学的に確認されており、ERとPgRの両方陽性もしくは一方が陽性である。（生検免疫組織化学的手法で10%以上悪性上皮細胞）） ・ステージT2（治験医師が乳房温存術の適応なしと判断したもの）、T3、T4a、b、c、N0、1 or 2、M0 ・閉経基準は以下のとおり 55歳以上の女性で、1年以上自然月経なし 過去1年以内に自然月経があるが、無月経の55歳以下の女性であり、閉経後のゴナドトロピン値（LHとFSHが>40IU/L）又は閉経後のE₂が<5ng/dL 又は検査室で定めた閉経後の範囲。 両側卵巣摘出術（乳癌と診断される以前） ・触診、マンモグラフィ、超音波にて計測可能な病変を有する症例
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・レトロゾールもしくはタモキシフェン既治療例 ・コントロール不能な内分泌障害を有する症例 糖尿病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、クッシング症候群、アジソン病（治療未治療問わず） ・不安定狭心症、コントロール不能な心疾患（例えば、New York heart Association's Functional Classificationでclass III又はIV） ・両側乳癌患者 ・乳房温存術の適応患者 ・炎症性乳癌又は遠隔転移の症例
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・重複癌を有する症例（ただし、錐体生検された<i>in situ</i>の子宮頸癌、十分に治療された基底細胞、扁平上皮の皮膚癌、その他治療可能な癌（例えば、治療終了5年経過後再発なしのホジキン病、非ホジキンリンパ腫）を除く） ・化学療法、免疫療法/BRM、ステロイドを含むホルモン療法、ビスフォスフォネート療法、放射線療法などの併用療法（ただし、骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート療法は除外されず、併用を継続してよい。登録前2週間までにHRTを止めた患者は除外されない。） ・ステロイド併用療法（例えば、癌治療目的以外の糖質コルチコイド、ただし、閉塞性気道疾患に対するエアロゾール、炎症治療のための関節へのステロイド注入を除く）
試験方法	乳房温存術施行不能な閉経後原発性乳癌患者337例を対象として、本剤2.5mg/日投与群（n=162）及びタモキシフェン20mg/日投与群（n=175）に無作為に割り付け、4ヵ月間投与した。
主要評価項目	奏効率（触診）
副次評価項目	奏効率（超音波診断） 奏効率（マンモグラフィ） 乳房温存術施行率など

結果	有効性	<p>・主要評価項目 奏効率（触診）</p> <p>・副次評価項目 奏効率（超音波診断） 奏効率（マンモグラフィ）</p> <p>奏効率は、触診、超音波診断及びマンモグラフィのいずれにおいても、両群間で有意差が認められた。</p> <p style="text-align: center;">奏効率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>評価方法</th> <th>本剤</th> <th>タモキシフェン</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>触診</td> <td>55% (85/154例)</td> <td>36% (61/170例)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>超音波診断</td> <td>35% (54/154例)</td> <td>25% (43/170例)</td> <td>0.042</td> </tr> <tr> <td>マンモグラフィ</td> <td>34% (53/154例)</td> <td>16% (28/170例)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>層別Mantel-Haenszel χ^2検定</p> <p><u>乳房温存術施行率</u> 乳房温存術施行率は、本剤群45% (69/154例)、タモキシフェン群35% (59/170例) であり、本剤群で有意に温存術施行率が高かった (p=0.022 ; 層別Mantel-Haenszel χ^2検定)。</p>	評価方法	本剤	タモキシフェン	p値	触診	55% (85/154例)	36% (61/170例)	<0.001	超音波診断	35% (54/154例)	25% (43/170例)	0.042	マンモグラフィ	34% (53/154例)	16% (28/170例)	<0.001
	評価方法	本剤	タモキシフェン	p値														
触診	55% (85/154例)	36% (61/170例)	<0.001															
超音波診断	35% (54/154例)	25% (43/170例)	0.042															
マンモグラフィ	34% (53/154例)	16% (28/170例)	<0.001															
安全性	<p>・副作用発現割合は本剤群37.6% (59/157例)、タモキシフェン群34.1% (58/170例) であった。また、主な副作用は、ほてりが本剤群20.4% (32/157例)、タモキシフェン群23.5% (40/170例)、嘔気がそれぞれ4.5% (7/157例)、5.3% (9/170例)、無力症がそれぞれ1.9% (3/157例)、2.9% (5/170例)、疲労がそれぞれ2.5% (4/157例)、2.4% (4/170例)、多汗がそれぞれ1.9% (3/157例)、2.9% (5/170例)、頭痛がそれぞれ2.5% (4/157例)、0.6% (1/170例) であった。</p> <p>・両群において術前療法中及び最終投与後6週間以内の死亡例は認められなかった。</p> <p>・重篤な副作用の発現頻度は、本剤群1例（肺塞栓）、タモキシフェン群1例（多形紅斑）であり、これらの副作用により投与を中止した。</p>																	

5) 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：術後補助療法（初期治療）BIG1-98試験）²⁸⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較第Ⅲ相試験
対象	ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌患者8028例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発乳癌に対して乳房切除術、部分切除術もしくは乳房扇状部分切除術施行例 ・ER及び/又はPgRが10fmol/cytosol protein、又は免疫組織化学検査で10%以上の腫瘍細胞が陽性であること ・閉経基準は以下のとおり 自然閉経：50歳未満の場合1年以上、50歳以上の場合は6ヵ月以上の無月経 両側卵巣摘出施行例は年齢を問わない 放射線照射による閉経の場合は3ヵ月以上の無月経期間 術後化学療法前では閉経しておらず、6サイクルのCMF（シクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル）療法又は4サイクルのAC（ドキソルビシン/シクロホスファミド）療法が完了した症例については、45歳以上かつFSH/LH/E₂が閉経基準を満たすこと 子宮摘出術施行例については55歳以上であること。55歳未満の場合は、術後化学療法施行前にFSH/LH/E₂が閉経基準を満たすこと ホルモン置換療法施行例については、終了後1ヵ月以上のWash-out期間があり年齢が55歳以上であること。55歳未満の場合は術後化学療法施行前にFSH/LH/E₂が閉経基準を満たすこと ・骨髄、腎臓及び肝臓の機能が臨床検査値より適切であること ・4ヵ月以内の術前内分泌療法（例えば、抗エストロゲン剤、黄体ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤など）。但し、術前治療中に悪化を認めた症例は除く ・ホルモン置換療法に関しては試験開始前少なくとも4週以上のWash-outが必要 ・手術、放射線治療及び/又は化学療法後の術後抗エストロゲン療法は1ヵ月未満であれば許容する ・抗エストロゲン剤を用いた乳癌予防については、乳癌予防と臨床的又は画像診断上乳癌と確認されるまでの期間が18ヵ月以上必要
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・遠隔転移を有する症例 ・同時性もしくは異時性両側乳癌を有する症例 ・本試験開始の5年以内に重複癌の既往又は合併がある症例。但し十分に治療された皮膚の基底細胞癌及び<i>in situ</i>の子宮頸癌を除く。なお、他癌腫の既往がある症例については5年以上の無病生存期間があれば許容する ・無作為化の時点で術後化学療法を実施中の症例。本試験と同時期に術後化学療法を実施する予定の症例もしくは術後化学療法が開始時点までに完了する予定の症例については許容する ・長期間の観察を妨げる可能性がある癌以外の全身性の合併症を有する症例（心血管系、腎臓、肝臓、肺塞栓症など） ・本試験開始時にHRT、アロマターゼ阻害剤あるいは化学療法を受けている症例
試験方法	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、本剤群（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、最大値；77ヵ月）。
主要評価項目	DFS

副次評価項目	OSへの影響の検討 SDFSなど
結果（2004年9月データカットオフ）	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目 <p>DFS</p> <p>DFSに関して本剤群は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、本剤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、ログランク検定：p=0.003）、5年時点でのDFSは本剤群で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、本剤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は本剤群で77.9%、タモキシフェン群で71.4%であった（絶対差6.5%）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副次評価項目 <p>OS</p> <p>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（ハザード比0.86、95%信頼区間：0.70～1.06、ログランク検定：p=0.15）。</p> <p>SDFS</p> <p>SDFSについては本剤群はタモキシフェン群と比較して全身性の再発のリスクが17%低下した（ハザード比0.83、95%信頼区間：0.72～0.97、p=0.02）。遠隔転移の発生リスクも27%低下した（ハザード比0.73、95%信頼区間：0.60～0.88、p=0.001）。対側乳癌の新規発生については両群間で有意差は認められなかった（ハザード比0.61、95%信頼区間：0.35～1.08、p=0.09）。</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象の発現頻度は、本剤群91.0%（3623/3975例）、タモキシフェン群で85.7%（3420/3988例）であり、主な有害事象は、ほてり/紅潮は本剤群33.7%（1338/3975例）、タモキシフェン群38.0%（1515/3988例）、寝汗はそれぞれ13.9%（554/3975例）、16.2%（647/3988例）、関節痛はそれぞれ17.2%（682/3975例）、10.7%（425/3988例）、体重増加はそれぞれ10.7%（425/3975例）、12.9%（515/3988例）、悪心はそれぞれ8.8%（350/3975例）、9.6%（381/3988例）、骨折NOSはそれぞれ5.7%（226/3975例）、4.0%（161/3988例）、疲労はそれぞれ5.3%（211/3975例）、5.5%（218/3988例）、膣出血はそれぞれ3.3%（132/3975例）、6.6%（265/3988例）であった。 ・ Grade3又はGrade4の有害事象は、関節痛は本剤群1.6%（65/3975例）、タモキシフェン群0.8%（30/3988例）、体重増加はそれぞれ0.5%（21/3975例）、1.1%（44/3988例）、悪心はそれぞれ0.2%（6/3975例）、0.2%（9/3988例）、骨折NOSはそれぞれ1.9%（76/3975例）、1.1%（45/3988例）、疲労はそれぞれ0.2%（6/3975例）、0.1%（5/3988例）、膣出血はそれぞれ<0.1%（2/3975例）、0.1%（4/3988例）であった。 ・ 全死亡は本剤群で4.1%（166/4003例）、タモキシフェン群では4.8%（192/4007例）であった。いずれの投与群とも乳癌死又は2次癌による死亡が最も多く、本剤群で2.5%（100/4003例）、タモキシフェン群3.4%（135/4007例）であった。その他、心臓関連の死亡は本剤群、タモキシフェン群それぞれ0.6%（26例）、0.3%（12例）であり、脳血管系疾患についてはそれぞれ0.2%（8例）と<0.1%（3例）であった。

6) 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）MA-17試験）^{29, 30)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較第Ⅲ相試験
対象	タモキシフェンによる標準的術後補助療法を完了した閉経後早期乳癌患者5,170例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的あるいは細胞学的に確認された乳癌を有しており、切除時の診断で転移の証拠がなく、試験参加前3ヵ月以内に4.5年以上6年未満のタモキシフェンによる術後補助療法が完了し、試験参加の同意が得られた閉経後の女性患者 ・腫瘍がERとPgRの両方陽性もしくは一方が陽性であったか、もしくはレセプターの状態が不明である症例 ・本試験開始時に再発の証拠がない症例 ・ECOG PSが2以下で、5年以上の生存が期待される症例 ・白血球数$>3 \times 10^9$、血小板数$>100 \times 10^9$、AST、ALTとALP$<2 \times \text{ULN}$
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発部位のホルモン受容体が陰性の症例 ・重複癌を有する症例 ・本試験の進行を妨げる医学的あるいは精神的な症状を有する患者 ・本試験開始時にHRT、アロマターゼ阻害剤、あるいは化学療法を受けている症例
試験方法	<p>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、本剤群（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）。</p> <p>本試験は、初回の間中解析時（フォローアップ期間の中央値2.4年）に、再発イベントに関するハザード比が0.57（95%信頼区間：0.43～0.75、$p=0.00008$）という結果となり、本剤の有効性が当初設定された基準を上回ったため、効果安全性評価委員会により試験の中止が勧告され、有効による早期中止とされた。</p>
主要評価項目	DFS
副次評価項目	OSへの影響の検討 対側乳癌の発生率など

<p>結果 (2003年 10月データ カットオフ)</p>	<p>有効性</p>	<p>・主要評価項目</p> <p><u>DFS</u></p> <p>DFSに関して、本剤群は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、本剤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、層別化ログランク検定：p<0.001）、4年時点でのDFSは本剤群で94.4%、プラセボ群で89.8%であった（絶対差4.6%）。</p> <p>また、腋窩リンパ節転移陽性例において本剤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、本剤群で96.6%、プラセボ群で93.7%であった（絶対差2.9%）。</p> <p>・副次評価項目</p> <p><u>OS</u></p> <p>全生存率については、本剤群は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、層別化ログランク検定：p=0.3）、4年時点での全生存率は本剤群で95.4%、プラセボ群で95.0%であった（絶対差0.4%）。</p> <p><u>対側乳癌発生</u></p> <p>対側乳癌については両群間で有意差は認められなかった（オッズ比0.63、95%信頼区間：0.18～2.21、p=0.120）</p>
	<p>安全性</p>	<p>・主な有害事象は、ほてり/紅潮は本剤群49.7%、プラセボ群43.3%、疲労（嗜眠、倦怠感、無力症）はそれぞれ33.8%、32.3%、関節痛/関節炎はそれぞれ27.7%、22.2%、発汗はそれぞれ24.3%、22.5%、頭痛はそれぞれ20.5%、19.9%、浮腫はそれぞれ20.9%、18.9%、高コレステロール血症はそれぞれ15.6%、15.5%であった。</p> <p>・治療中又は治療終了後30日以内の心血管系のイベントによる死亡については本剤群では5例であったのに対して、プラセボ群では9例であった。</p> <p>・重篤な有害事象に関しては、投与開始初期には両群ともほとんど発現せず、投与開始1ヵ月以降に発現していた（本剤群13例0.5%、プラセボ群17例0.7%）。</p> <p>・有害事象による投与中止例は、本剤群で4.9%、プラセボ群で3.7%であり、投与中止例全体では本剤群で24.3%、プラセボ群で26.2%であった。</p>

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別
試験

CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響 (F1202試験)³¹⁾

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例を対象とし、本剤2.5mgを1日1回反復経口投与した。本剤の薬物代謝酵素の一つである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）は、野生型遺伝子であるCYP2A6*1AあるいはCYP2A6*1Bを有する群（EM群）と比較して、副作用の発現において特徴的な差異は認められず、また、程度についても差異は認められなかった。このことから、CYP2A6の欠損及び活性低下型変異は本剤の安全性プロファイルに影響しないことが示唆された（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

CYP2A6の遺伝子型別副作用発現割合

	対象例数	副作用発現	
		例数	(%)
対象全例	31	21	(67.7)
SM群	6	4	(66.7)
EM群	14	9	(64.3)
未検査群	11	8	(72.7)

CYP2A6の遺伝子型別程度別副作用発現割合

	対象例数	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
SM群	6	4	66.7	0	0	0	0	0	0
EM群	14	9	64.3	4	28.6	0	0	0	0
未検査群	11	7	63.6	2	18.2	1	9.1	0	0

(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

① 閉経後乳癌患者を対象とした特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）：終了

目的	閉経後乳癌患者を対象に本剤の長期投与時の安全性・有効性の確認、並びに製造販売後の使用実態下における新たな問題点の把握を目的とした。 また、高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する症例が組み込まれた場合、これら特別な背景を有する症例での安全性・有効性についても検討した。																																																																							
調査方法	中央登録方式																																																																							
対象患者	閉経後乳癌患者																																																																							
実施期間	平成18年5月～平成22年5月																																																																							
観察期間	2年間																																																																							
収集症例数 （目標症例数）	1,626例（1,000例）																																																																							
主な調査結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例1,602例中、286例に副作用を認め、副作用発現割合は17.9%であった。主な副作用（発現件数（PT）が全体症例で5件以上あるいは重篤症例で3件以上発現した副作用）は別紙3）のとおりであった。</p> <p>有効性</p> <p>本調査の有効性について、進行・再発乳癌の有効割合（RECISTに準拠した治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第15版）に準じる）は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">進行・再発乳癌の有効割合</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>評価症例数</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>SD</th> <th>Long SD</th> <th>PD</th> <th>不明</th> <th>奏効率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>416</td> <td>22 (5.3%)</td> <td>51 (12.3%)</td> <td>63 (15.1%)</td> <td>60 (14.4%)</td> <td>220 (52.9%)</td> <td>0</td> <td>73 (17.5%)</td> </tr> <tr> <td>病態別</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 進行乳癌</td> <td>93</td> <td>2 (2.2%)</td> <td>22 (23.7%)</td> <td>16 (17.2%)</td> <td>18 (19.4%)</td> <td>35 (37.6%)</td> <td>0</td> <td>24 (25.8%)</td> </tr> <tr> <td> 再発乳癌</td> <td>323</td> <td>20 (6.2%)</td> <td>29 (9.0%)</td> <td>47 (14.6%)</td> <td>42 (13.0%)</td> <td>185 (57.3%)</td> <td>0</td> <td>49 (15.2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>術後補助療法の奏効率及び非再発率（Kaplan-Meier推定法）は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">術後補助療法の奏効率及び非再発率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>評価症例数</th> <th>再発なしの症例数</th> <th>奏効率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>1,088</td> <td>1,038</td> <td>95.4%</td> </tr> <tr> <td>累積時</td> <td>評価症例数</td> <td>非再発率（%）</td> <td>95%信頼区間（%）</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月累積非再発率</td> <td rowspan="2">1,087</td> <td>97.96</td> <td>96.85, 98.68</td> </tr> <tr> <td>24ヵ月累積非再発率</td> <td>96.15</td> <td>94.70, 97.21</td> </tr> </tbody> </table>								項目	評価症例数	CR	PR	SD	Long SD	PD	不明	奏効率	全体	416	22 (5.3%)	51 (12.3%)	63 (15.1%)	60 (14.4%)	220 (52.9%)	0	73 (17.5%)	病態別									進行乳癌	93	2 (2.2%)	22 (23.7%)	16 (17.2%)	18 (19.4%)	35 (37.6%)	0	24 (25.8%)	再発乳癌	323	20 (6.2%)	29 (9.0%)	47 (14.6%)	42 (13.0%)	185 (57.3%)	0	49 (15.2%)	項目	評価症例数	再発なしの症例数	奏効率	全体	1,088	1,038	95.4%	累積時	評価症例数	非再発率（%）	95%信頼区間（%）	12ヵ月累積非再発率	1,087	97.96	96.85, 98.68	24ヵ月累積非再発率	96.15	94.70, 97.21
項目	評価症例数	CR	PR	SD	Long SD	PD	不明	奏効率																																																																
全体	416	22 (5.3%)	51 (12.3%)	63 (15.1%)	60 (14.4%)	220 (52.9%)	0	73 (17.5%)																																																																
病態別																																																																								
進行乳癌	93	2 (2.2%)	22 (23.7%)	16 (17.2%)	18 (19.4%)	35 (37.6%)	0	24 (25.8%)																																																																
再発乳癌	323	20 (6.2%)	29 (9.0%)	47 (14.6%)	42 (13.0%)	185 (57.3%)	0	49 (15.2%)																																																																
項目	評価症例数	再発なしの症例数	奏効率																																																																					
全体	1,088	1,038	95.4%																																																																					
累積時	評価症例数	非再発率（%）	95%信頼区間（%）																																																																					
12ヵ月累積非再発率	1,087	97.96	96.85, 98.68																																																																					
24ヵ月累積非再発率		96.15	94.70, 97.21																																																																					

② 閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験Ⅰ（比較試験：D2411試験）：終了

目的	ホルモン受容体陽性及びリンパ節転移陽性乳癌を有する閉経後女性を対象に術後補助療法として本剤がアナストロゾールよりも優れた有効性を示すか否かを検討すること。																																																																																	
試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同試験																																																																																	
対象患者	ホルモン受容体陽性かつリンパ節転移陽性の閉経後乳癌女性																																																																																	
実施期間	平成17年12月～平成26年9月 ^{※1}																																																																																	
用法・用量	本剤2.5mg1日1回 アナストロゾール1mg1日1回																																																																																	
観察期間	投与期間は患者が疾患を再発するまで、若しくは最大で5年間																																																																																	
評価項目	有効性：DFS、OS、TDM、DDFS、TCBC 安全性：有害事象																																																																																	
投与症例数	本剤群：2,076例、アナストロゾール群：2,094例 ^{※2}																																																																																	
主な試験結果	<p>安全性</p> <p>本試験における主な副作用（発現件数（PT）が本剤群の全体症例で15件以上、あるいは日本人症例で5件以上発現した副作用）の発現状況は別紙4）のとおりであった。</p> <p>Grade3又はGrade4の有害事象発現割合は、本剤群30.6%、アナストロゾール群28.7%であった。日本人集団（295例）のGrade3又はGrade4の有害事象発現割合は、本剤群28.2%、アナストロゾール群23.3%であった。</p> <p>有効性</p> <p>本試験の各群における有効性評価項目のDFS、OS、TDM、DDFSの解析結果（Kaplan-Meier推定法）は下表のとおりであった。</p> <p>なお、解析に必要な事象の確保が困難だったため、すべての項目の中央値はいずれの投与群でも未到達であった。</p> <p style="text-align: center;">DFS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">アナストロゾール群</th> </tr> <tr> <th>推定DFS (%)</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> <th>推定DFS (%)</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無病生存が認められた症例割合</td> <td>16.5%</td> <td>(341/2,061例)</td> <td>17.7%</td> <td>(368/2,075例)</td> </tr> <tr> <td>推定時期</td> <td>推定DFS (%)</td> <td>95%信頼区間 (%)</td> <td>推定DFS (%)</td> <td>95%信頼区間 (%)</td> </tr> <tr> <td>1年後</td> <td>98.0</td> <td>97.3, 98.6</td> <td>97.9</td> <td>97.1, 98.4</td> </tr> <tr> <td>3年後</td> <td>90.7</td> <td>89.4, 91.9</td> <td>89.7</td> <td>88.3, 90.9</td> </tr> <tr> <td>5年後</td> <td>84.9</td> <td>83.2, 86.4</td> <td>82.9</td> <td>81.2, 84.5</td> </tr> <tr> <td>7年後</td> <td>75.0</td> <td>70.2, 79.2</td> <td>72.0</td> <td>57.2, 82.4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">OS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">本剤群</th> <th colspan="2">アナストロゾール群</th> </tr> <tr> <th>推定全生存率 (%)</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> <th>推定全生存率 (%)</th> <th>95%信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生存が認められた症例割合</td> <td>11.4%</td> <td>(235/2,061例)</td> <td>11.7%</td> <td>(242/2,075例)</td> </tr> <tr> <td>推定時期</td> <td>推定全生存率 (%)</td> <td>95%信頼区間 (%)</td> <td>推定全生存率 (%)</td> <td>95%信頼区間 (%)</td> </tr> <tr> <td>1年後</td> <td>99.3</td> <td>98.8, 99.6</td> <td>99.5</td> <td>99.1, 99.7</td> </tr> <tr> <td>3年後</td> <td>95.3</td> <td>94.3, 96.2</td> <td>94.8</td> <td>93.7, 95.7</td> </tr> <tr> <td>5年後</td> <td>89.9</td> <td>88.5, 91.1</td> <td>89.2</td> <td>87.8, 90.5</td> </tr> <tr> <td>7年後</td> <td>78.4</td> <td>67.3, 86.1</td> <td>84.1</td> <td>80.4, 87.2</td> </tr> </tbody> </table>				項目	本剤群		アナストロゾール群		推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	無病生存が認められた症例割合	16.5%	(341/2,061例)	17.7%	(368/2,075例)	推定時期	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	1年後	98.0	97.3, 98.6	97.9	97.1, 98.4	3年後	90.7	89.4, 91.9	89.7	88.3, 90.9	5年後	84.9	83.2, 86.4	82.9	81.2, 84.5	7年後	75.0	70.2, 79.2	72.0	57.2, 82.4	項目	本剤群		アナストロゾール群		推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	生存が認められた症例割合	11.4%	(235/2,061例)	11.7%	(242/2,075例)	推定時期	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	1年後	99.3	98.8, 99.6	99.5	99.1, 99.7	3年後	95.3	94.3, 96.2	94.8	93.7, 95.7	5年後	89.9	88.5, 91.1	89.2	87.8, 90.5	7年後	78.4	67.3, 86.1	84.1	80.4, 87.2
項目	本剤群		アナストロゾール群																																																																															
	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)																																																																														
無病生存が認められた症例割合	16.5%	(341/2,061例)	17.7%	(368/2,075例)																																																																														
推定時期	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)	推定DFS (%)	95%信頼区間 (%)																																																																														
1年後	98.0	97.3, 98.6	97.9	97.1, 98.4																																																																														
3年後	90.7	89.4, 91.9	89.7	88.3, 90.9																																																																														
5年後	84.9	83.2, 86.4	82.9	81.2, 84.5																																																																														
7年後	75.0	70.2, 79.2	72.0	57.2, 82.4																																																																														
項目	本剤群		アナストロゾール群																																																																															
	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)																																																																														
生存が認められた症例割合	11.4%	(235/2,061例)	11.7%	(242/2,075例)																																																																														
推定時期	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定全生存率 (%)	95%信頼区間 (%)																																																																														
1年後	99.3	98.8, 99.6	99.5	99.1, 99.7																																																																														
3年後	95.3	94.3, 96.2	94.8	93.7, 95.7																																																																														
5年後	89.9	88.5, 91.1	89.2	87.8, 90.5																																																																														
7年後	78.4	67.3, 86.1	84.1	80.4, 87.2																																																																														

主な試験結果

TDM				
項目	本剤群		アナストロゾール群	
遠隔転移が認められた症例の生存割合	10.8% (223/2,061例)		10.8% (225/2,075例)	
推定時期	推定遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1年後	98.7	98.1, 99.1	98.4	97.8, 98.9
3年後	93.4	92.3, 94.4	93.0	91.7, 94.0
5年後	89.8	88.3, 91.1	89.3	87.8, 90.6
7年後	85.7	83.3, 87.7	79.1	61.3, 89.4
DDFS				
項目	本剤群		アナストロゾール群	
遠隔転移が認められなかった症例の生存割合	15.7% (323/2,061例)		16.2% (337/2,075例)	
推定時期	推定無遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)	推定無遠隔転移生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1年後	98.3	97.7, 98.8	98.0	97.3, 98.5
3年後	91.4	90.1, 92.6	90.5	89.1, 91.7
5年後	85.7	84.1, 87.2	84.4	82.7, 85.9
7年後	77.1	72.8, 80.8	73.4	58.2, 83.8

※1：本剤5年間投与終了後、本試験では長期追跡調査を行う予定であったが、試験開始時に設定した主要評価項目であるDFSの評価に必要な事象数である959事象は下回ったため（両群併せて709事象）、実施期間の延長を計画した。しかしながら、必要な事象数の確保には、更に8年の延長が必要と見込まれたことから、試験を中止し、入手できた情報で解析することとした（平成26年9月）。

※2：日本人症例数：297例（本剤群149例、アナストロゾール群148例）

③ 閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験Ⅱ（高用量投与試験：F1201試験）：終了

目的	閉経後乳癌患者を対象として、本剤2.5mgを単独投与した時の安全性及び有効性を検討した。また、併せて血中薬物動態及び血中ホルモン動態に関する検討を行った。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験、中央登録方式
対象患者	閉経後乳癌患者（進行・再発）
実施期間	平成13年6月～平成18年10月
用法・用量	2.5mg/日
観察期間	製造販売するまで*
評価項目	安全性：PS、臨床検査、有害事象など 有効性：抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）、他覚的効果の期間（奏効期間等）、TTPなど
投与症例数	31例
主な試験結果 （平成18年10月データカットオフ）	安全性 試験期間中の副作用発現割合は71.0%（22/31例）であった。主な副作用（副作用の発現件数（PT）が3件以上発現した副作用）は、ほてり8例（25.8%）、血中コレステロール増加7例（22.6%）、関節痛及びALT増加各5例（16.1%）、頭痛及びAST増加各4例（12.9%）、嘔吐、倦怠感及びγ-GTP増加各3例（9.7%）であった。Grade3の副作用が1例（倦怠感）に認められ、投与が中止された。

主な試験結果 (平成18年10月データカットオフ)	有効性 本試験の結果は下表のとおりであった。（「日本乳癌学会 進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に準じる）								
	有効性の評価								
	評価症例数	効果	CR	PR	NC	長期NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR)
31	構成数 構成割合%	3 9.7%	6 19.4%	8 25.8%	8 25.8%	4 12.9%	2 6.5%	9 29.0%	17 54.8%

※：本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した（製造販売後臨床試験実施期間平成18年1月～平成18年10月）。

④ 閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験Ⅲ（F1203試験）：終了

目的	抗エストロゲン剤の投与歴がある閉経後（進行・再発）乳癌患者に対する第二次内分泌治療薬として、本剤2.5mgを単独投与したときの有効性及び安全性を検討した。また、国外にて実施された同様の試験（AR/BC3試験）の結果との類似性を検討した。さらに、血中薬物濃度及び血中ホルモン動態に関する検討を行うとともに、可能な施設並びに可能な症例において、本剤の代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子多型についても同定し、遺伝多型の影響を検討した。																				
試験デザイン	多施設共同、オープン試験、中央登録方式																				
対象患者	閉経後乳癌患者（進行・再発）																				
実施期間	平成16年3月～平成18年7月																				
用法・用量	2.5mg/日																				
観察期間	製造販売するまで*																				
評価項目	安全性：有害事象、副作用、臨床検査値、バイタルサイン 有効性：奏効率、Clinical Benefit率、他覚的効果の期間として奏効期間、TTP、TTF、TTR等																				
投与症例数	57例																				
主な試験結果 (平成18年7月データカットオフ)	<p>安全性 試験期間中の副作用発現割合は66.7%（38/57例）であった。主な副作用（副作用の発現件数（PT）が3件以上発現した副作用）は、血中ALP増加11例（19.3%）、ほてり及び血中コレステロール増加各9例（15.8%）、関節痛8例（14.0%）、ALT増加4例（7.0%）、高血圧、そう痒症、悪心、疲労、性器出血及びAST増加各3例（5.3%）であった。Grade 3の副作用は、リンパ球数減少、発疹、浮動性めまい、卵巣良性腫瘍が各1例であった。</p> <p>有効性 本試験の結果は下表のとおりであった。（「日本乳癌学会 進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に準じる）</p> <p style="text-align: center;">有効性の評価</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価症例数</th> <th>効果</th> <th>CR</th> <th>PR</th> <th>NC</th> <th>長期NC</th> <th>PD</th> <th>NE</th> <th>奏効率 (CR+PR)</th> <th>Clinical Benefit率 (CR+PR+長期NC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>57</td> <td>構成数 構成割合%</td> <td>4 7.0%</td> <td>12 21.1%</td> <td>15 26.3%</td> <td>13 22.8%</td> <td>13 22.8%</td> <td>0</td> <td>16 28.1%</td> <td>29 50.9%</td> </tr> </tbody> </table>	評価症例数	効果	CR	PR	NC	長期NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR)	Clinical Benefit率 (CR+PR+長期NC)	57	構成数 構成割合%	4 7.0%	12 21.1%	15 26.3%	13 22.8%	13 22.8%	0	16 28.1%	29 50.9%
評価症例数	効果	CR	PR	NC	長期NC	PD	NE	奏効率 (CR+PR)	Clinical Benefit率 (CR+PR+長期NC)												
57	構成数 構成割合%	4 7.0%	12 21.1%	15 26.3%	13 22.8%	13 22.8%	0	16 28.1%	29 50.9%												

※：本試験は治験として開始したが、製造販売承認取得と同時に製造販売後臨床試験に移行し、実施医療機関での本剤の使用が可能となる時期まで継続した（製造販売後臨床試験実施期間平成18年1月～平成18年7月）。

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	特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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

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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用
(1) 作用部位・
作用機序

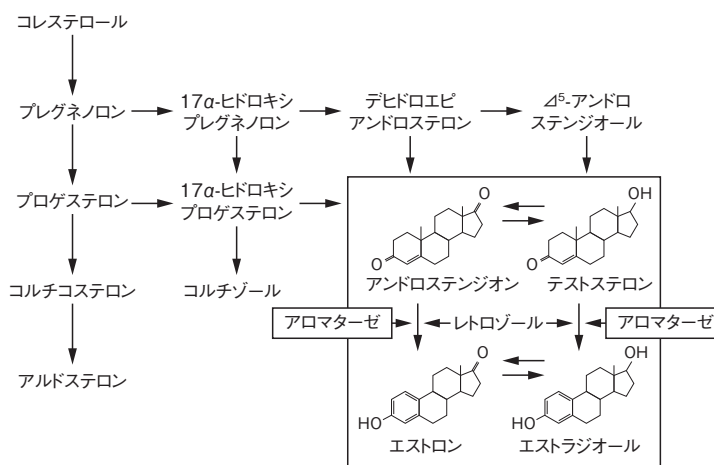
<閉経後乳癌>

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³²⁾。

<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、レトロゾールのアロマターゼ阻害作用によりエストロゲン生成阻害されると、卵巣においてエストロゲン前駆体であるアンドロゲン蓄積が生じるとともに、血中及び卵巣におけるエストロゲン濃度が減少する。エストロゲン濃度の減少に反応して、視床下部-下垂体系への負のフィードバックが解除され、FSHの分泌が促進される（中枢作用）。また、卵巣に蓄積したアンドロゲンは卵胞に作用して卵胞発育を促進する（末梢作用）。これらの作用によって卵巣刺激がもたらされ卵胞発育が促進される³³⁾。

エストロゲン産生経路とレトロゾールの作用点

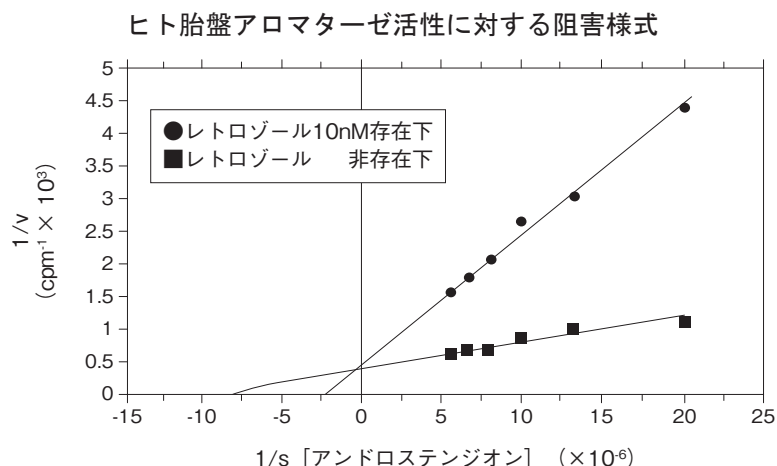


(2) 薬効を
裏付ける
試験成績

1) アロマトラーゼ阻害作用

① ヒト胎盤マイクロソーム画分のアロマトラーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)³⁴⁾

レトロゾールは、ヒト胎盤マイクロソーム画分から調製したアロマトラーゼの活性を、競合的に阻害した (Lineweaver-Burk plot. K_i 値=2.1nM)。

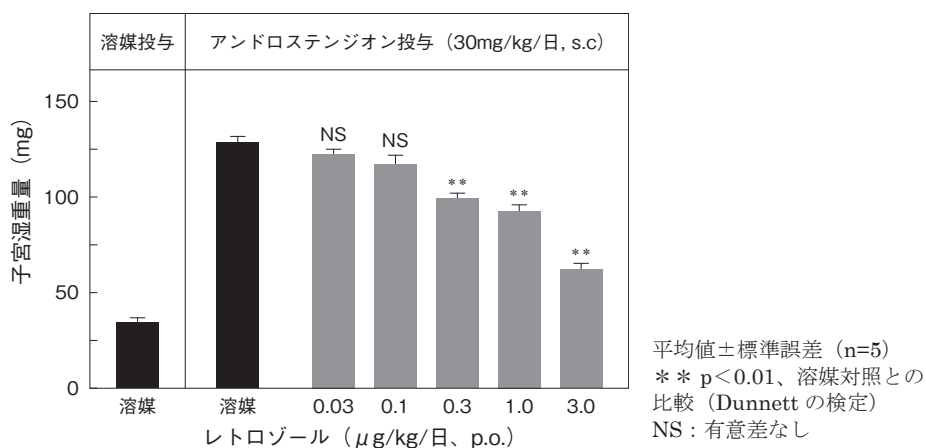


(試験方法) [4-¹⁴C] アンドロステンジオンを基質とし、ヒト胎盤マイクロソーム画分とともに37°Cで20分間インキュベートした。生成するE₁及びE₂を測定し、アロマトラーゼ活性の指標とした。

② 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に対する作用 (ラット)³⁴⁾

幼若ラットにおけるアンドロゲンの子宮肥大作用は、卵巣アロマトラーゼを介して産生されるエストロゲンに依存する。レトロゾールは0.3 μg/kg/日以上用量でアンドロステンジオンにより誘発された子宮肥大を抑制した。

幼若雌性ラットにおけるアンドロステンジオン誘発子宮肥大に対する
レトロゾールの作用



(試験方法) SD系 (Tif: RAIf) 幼若雌性ラットに、レトロゾールを1日1回0.03~3.0 μg/kg/日、4日間経口投与し、4時間後に子宮を摘出し子宮湿重量を測定した。

③血漿中エストロゲン濃度低下作用（海外データ）³⁵⁾

閉経後進行・再発乳癌患者6例を対象として、本剤2.5mgを1日1回6週間経口投与した。投与前及び投与期間終了時に血液を採取し、ラジオイムノアッセイ法により血漿中エストロゲン（E₁、E₂、E₁S）量を測定した。また [³H] アンドロステンジオン500 μ Ci及び [¹⁴C] エストロン5 μ Ciをボーラス投与し、静脈内賦形剤及び尿中エストロゲン分画からアロマタイゼーション率を算出した。

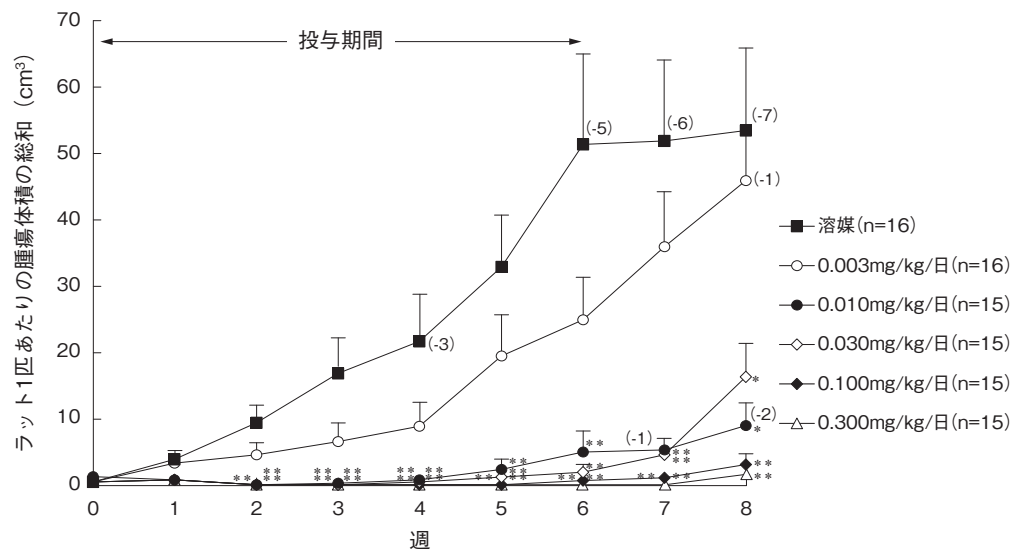
その結果、本剤は、全身アロマタイゼーションを強力に阻害し、全例が検出限界（99.1%以上抑制）以下となった。また血漿中のE₁を84.3%、E₂を87.8%、E₁Sを98.0%低下させた。

2) 抗腫瘍効果

①エストロゲン依存性NMU誘発乳腺腫瘍ラットにおける抗腫瘍効果（ラット）³⁶⁾

0.01mg/kg/日以上用量のレトロゾールにより、腫瘍の増殖は有意に抑制されていた。さらに、投与終了時点においてレトロゾールは、0.003mg/kg/日以上用量で新たな腫瘍の形成を抑制した。

エストロゲン依存性NMU誘発乳腺腫瘍ラットの腫瘍体積に対するレトロゾールの作用



平均値+標準誤差、カッコ内はその時点までの死亡動物累積数
*p<0.05、**p<0.01、溶媒対照との比較（Steel 検定）

エストロゲン依存性NMU 誘発乳腺腫瘍ラットの新たな腫瘍形成に対するレトロゾールの作用

薬物	用量 (mg/kg/日)	n	新規形成腫瘍総数	新規形成腫瘍個数中央値 (範囲)
溶媒	—	11	60	6 (2 ~ 10)
レトロゾール	0.003	16	51	3 (0 ~ 9) *
レトロゾール	0.01	15	13	0 (0 ~ 2) **
レトロゾール	0.03	15	3	0 (0 ~ 1) **
レトロゾール	0.1	15	1	0 (0 ~ 1) **
レトロゾール	0.3	15	2	0 (0 ~ 1) **

*p<0.05、**p<0.01、溶媒対照との比較（Wilcoxon の2標本順位和検定）

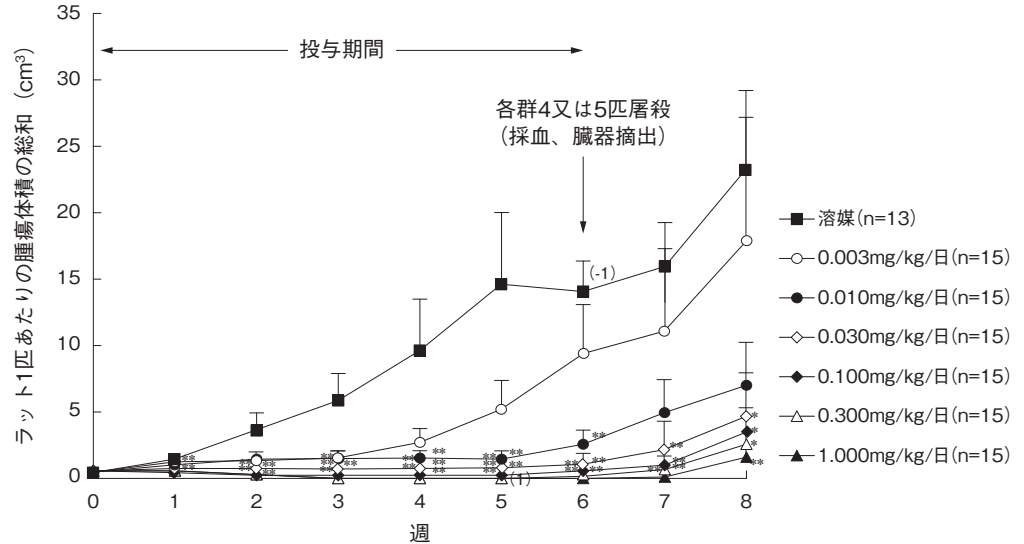
（試験方法）SD系（Mol : SPRD）雌性ラットに発癌イニシエーターのNMUを静脈内投与（50mg/kg、2回）してエストロゲン依存性NMU 誘発乳腺腫瘍ラットを作製した。腫瘍の形成を確認した後に、レトロゾールを1日2回0.003~0.3mg/kg/日の用量で、42日間経口投与した。ラットごとに腫瘍体積の総和を算出しレトロゾールの抗腫瘍効果の指標とした。また、投与期間中に新たに形成される腫瘍を計数した。

②エストロゲン依存性DMBA誘発乳腺腫瘍ラットにおける抗腫瘍効果（ラット）³⁶⁾

0.01mg/kg/日以上のリトゾールにより、腫瘍の増殖は有意に抑制された。

さらに、投与終了時点において、リトゾールは0.003mg/kg/日以上用量で新たな腫瘍の形成を抑制した。

エストロゲン依存性DMBA誘発乳腺腫瘍ラットの腫瘍体積に対する
リトゾールの作用



平均値±標準誤差、カッコ内はその時点までの死亡動物累積数
*p<0.05、**p<0.01、溶媒対照との比較（Steel検定）

エストロゲン依存性DMBA 誘発乳腺腫瘍ラットの新たな腫瘍形成に対する
リトゾールの作用

薬物	用量 (mg/kg/日)	n	新規形成 腫瘍総数	新規形成腫瘍個数 中央値（範囲）
溶媒	—	12	41	3（1～7）
リトゾール	0.003	15	21	1（0～5）**
リトゾール	0.01	15	21	1（0～5）*
リトゾール	0.03	15	2	0（0～2）**
リトゾール	0.1	15	3	0（0～1）**
リトゾール	0.3	14	0	0（0～0）N.A.
リトゾール	1	15	1	0（0～1）**

*p<0.05、**p<0.01、溶媒対照との比較（Wilcoxon の2標本順位和検定）
N.A.：偏差なしのため統計適用外

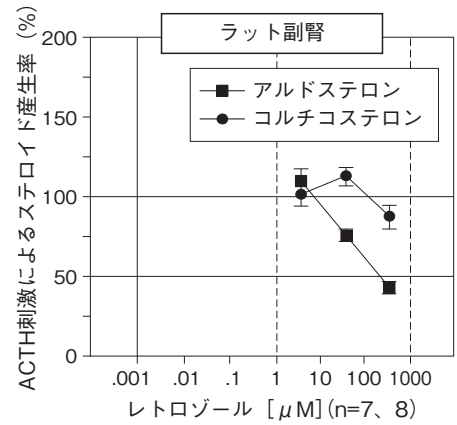
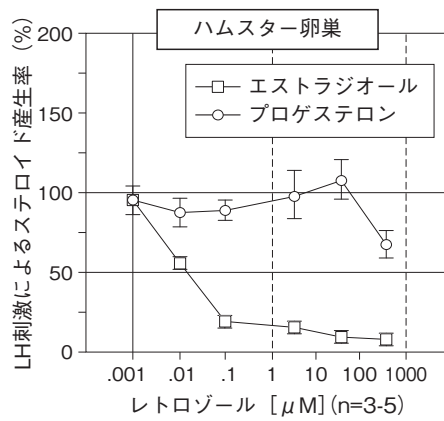
（試験方法）SD系雌性ラットに発癌イニシエーターのDMBAを経口投与（15mg、1回）してエストロゲン依存性乳腺腫瘍ラットを作製した。腫瘍の形成を確認した後に、リトゾールを1日2回0.003mg～1.0mg/kg/日42日間経口投与した。ラットごとに腫瘍体積の総和を算出しリトゾールの抗腫瘍効果の指標とした。また、投与期間中に新たに形成される腫瘍を計数した。

3) その他

①卵巣切片及び副腎切片のステロイド産生に対する作用（*in vitro*）^{37, 38)}

ハムスター卵巣切片において、リトゾールはLH刺激によるエストラジオール産生を0.01 μM以上の濃度で抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった。また、ラット副腎切片においてリトゾールは、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。

LHで刺激したハムスター卵巢切片のエストラジオール、プロゲステロン産生、
ACTHで刺激したラット副腎切片のコルチコステロン、
アルドステロン産生に対するレトロゾールの作用 (in vitro)



平均値±標準誤差

(試験方法) 雌性ゴールデンハムスターの卵巢より切片標本を作製した。レトロゾールの存在下で、LH とともに切片を37°Cで4時間インキュベートした。切片から遊離したエストラジオール及びプロゲステロンをラジオイムノアッセイ法により測定した。

(試験方法) SD系 (Tif : RAIf) 雄性ラットの副腎より切片標本を作製した。レトロゾールの存在下で、ACTHとともに切片を37°Cで2時間インキュベートした。切片から遊離したコルチコステロン及びアルドステロンをラジオイムノアッセイ法により測定した。

*レトロゾールの非存在下で、LH (0.1 μg/mL) 又はACTH (0.1 μg/mL) 刺激により産生したステロイド量を100%とした。

②成熟ラットにおける子宮重量に対する作用 (ラット) ³⁹⁾

レトロゾールの0.003mg/kg/日以上用量で、子宮重量は有意に減少した。1mg/kg/日の用量では、卵巢摘出対照群と同程度の水準まで減少した。

成熟ラットにおける子宮重量に及ぼすレトロゾールの作用

薬物 / 処置	用量 (mg/kg/ 日)	n	子宮湿重量 (mg/100g B.W.)
溶媒	—	8	140.1 ± 9.6
レトロゾール	0.03	8	94.8 ± 9.8**
レトロゾール	0.1	8	80.0 ± 5.6**
レトロゾール	1.0	8	42.9 ± 2.2**
卵巢摘出	—	8	50.7 ± 7.2**

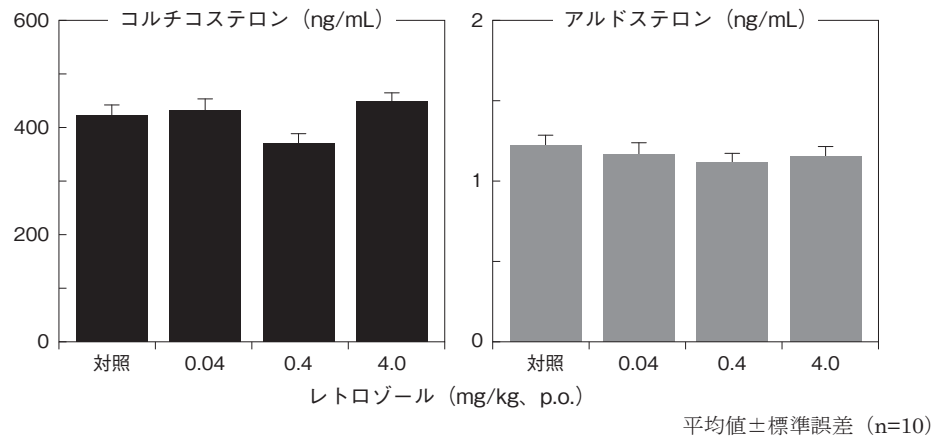
平均値±標準誤差 (n=8) 、**p<0.01、溶媒対照との比較 (Dunnett の検定)

(試験方法) SD系 (Tif : RAIf) 成熟ラットにレトロゾール0.03、0.1又は1.0mg/kg/日を1日1回14日間経口投与し、子宮重量を測定した。陽性対照として卵巢摘出ラットの子宮重量を手術14日後測定した。

③ACTHで刺激した雄性ラットの血漿ステロイド濃度に対する作用（ラット）⁴⁰⁾

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。

ACTHで刺激した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影響



(試験方法) SD系 (Tif : RAIf) 雄性ラットにACTH (1mg/kg) の皮下投与16時間後に、レトロゾールを経口投与し、その2時間後に採血した。血漿分離後ステロイドホルモン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

(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

VII-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

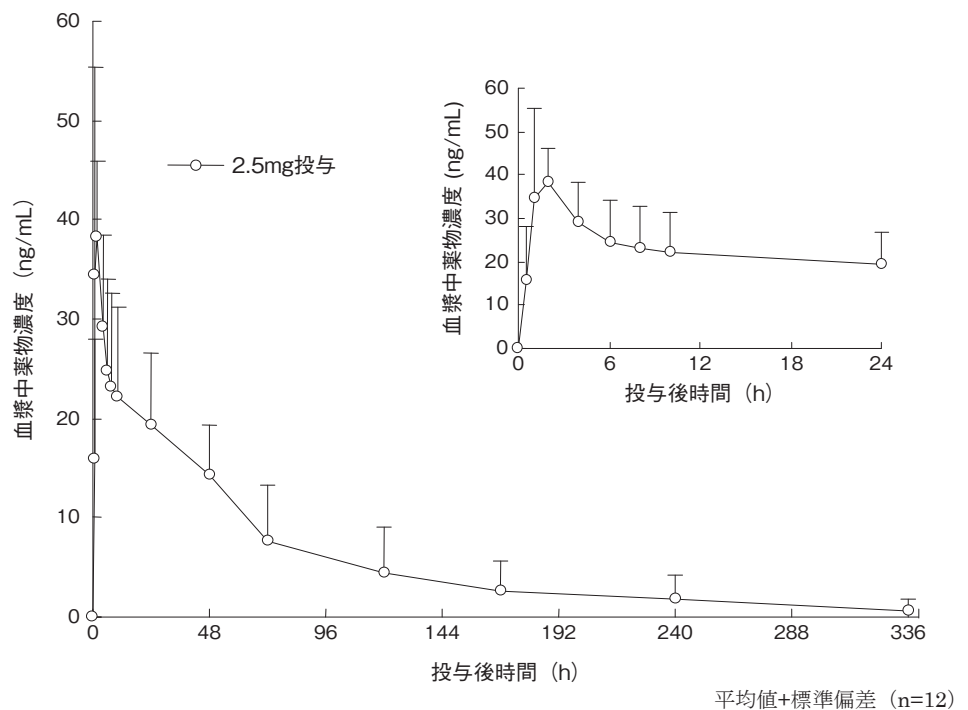
1) 単回投与（閉経後健康女性）²²⁾

日本人閉経後健康女性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濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

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)	消失速度定数 (1/h)	みかけの 分布容積 (L)
1.5 ± 0.6	43.2 ± 16.1	2,066 ± 1,147	68.6 ± 36.7	0.01338 ± 0.00840	144.2 ± 102.1

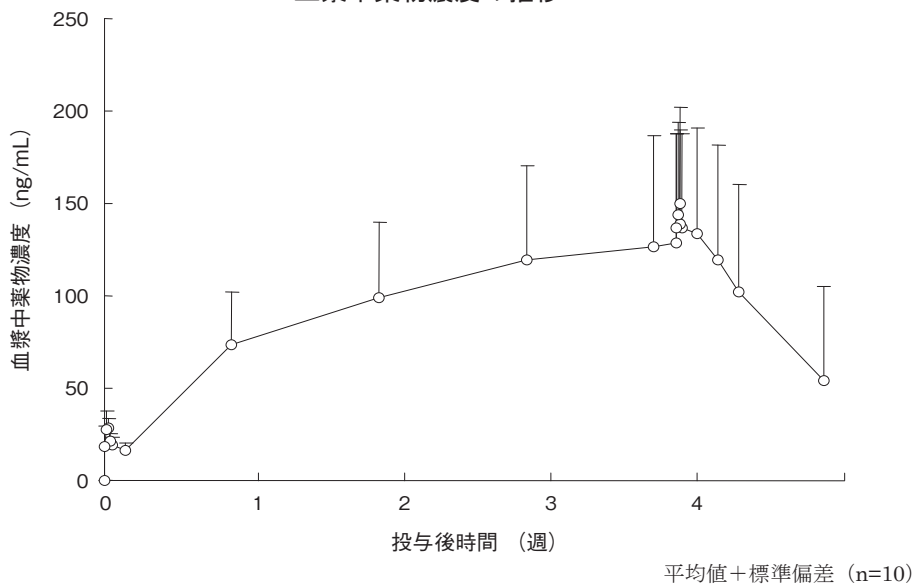
平均値±標準偏差



2) 反復投与（閉経後健康女性）²¹⁾

日本人閉経後健康女性10例に、レトロゾール2.5mgを1日1回反復経口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±2.9であった。

閉経後健康女性にレトロゾール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



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

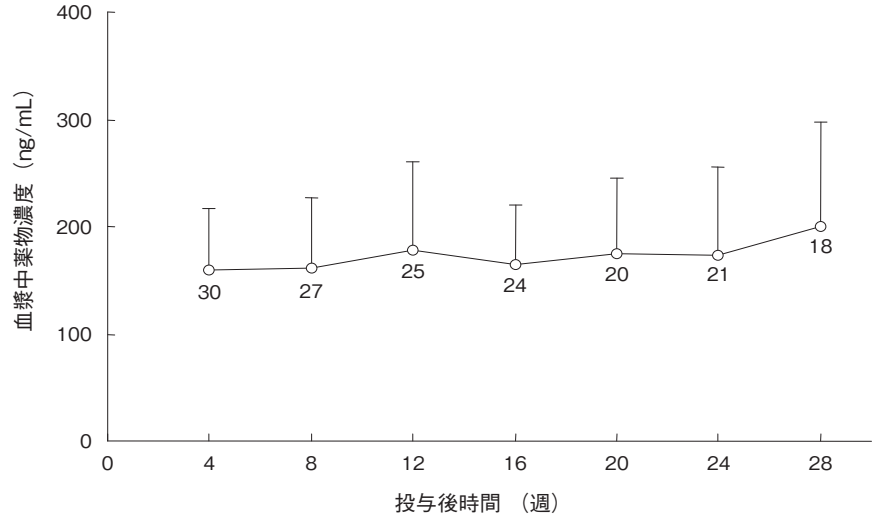
パラメータ	初回投与時	最終投与時	初回投与時と最終投与時の比
T _{max} (h)	2.7±1.2 (1.0~4.0)	5.5±6.6 (1.0~24.0)	
C _{max} (ng/mL)	32.4±5.5 (25.9~41.7)	151.9±52.8 (84.5~234.5)	4.7±1.4 (2.7~6.9)
C _{min} (ng/mL) ※	16.5±3.9 (8.7~23.7)	134.2±56.8 (64.8~232.8)	8.8±5.6 (3.9~23.7)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	465±88 (358~659)	3,297±1,268 (1,697~5,467)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

n=10、平均値±標準偏差（範囲）、※ 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（閉経後乳癌患者）²⁰⁾

日本人閉経後乳癌患者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、定常状態にあると考えられた。

閉経後乳癌患者にレトロゾール2.5mgを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、図中の数値は例数

(3) 中毒域

該当資料なし

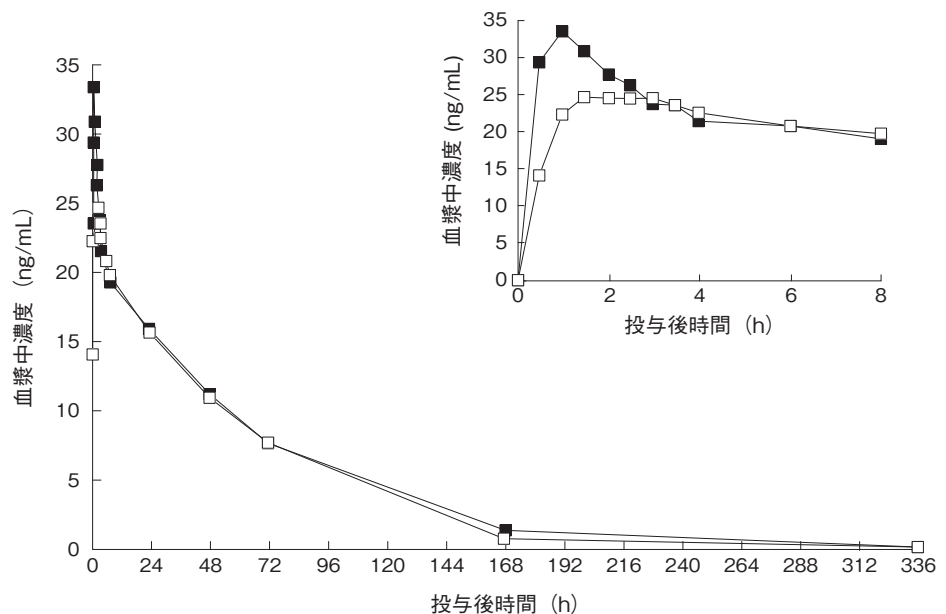
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁴¹⁾

外国人データ（健康成人男性）

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*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
※比：食後投与/空腹時投与、解析方法：モデルによらない解析

2) 併用薬の影響

併用により影響を及ぼす薬剤については「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

①ワルファリンとの併用の検討（外国人データ）⁴²⁾

健康男性13例を対象とし、ワルファリン2.5mg単回単独投与及びレトロゾール2.5mgの1日1回反復投与後にワルファリン2.5mg単回併用投与した。ワルファリン単独とレトロゾール併用時のワルファリンのC_{max}、AUC_{0-inf}において、同等性の範囲内であり、併用によりレトロゾールはワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

②シメチジンとの併用の検討（外国人データ）⁴³⁾

健康男性10例、閉経後健康女性6例を対象とし、レトロゾール2.5mg単回単独投与及びシメチジン400mgの12時間毎反復投与後にレトロゾール2.5mg単回併用投与した。レトロゾール単独とシメチジン併用時のレトロゾールのC_{max}、AUC₀₋₃₃₆、AUC_{0-inf}は、同等性の範囲内であり、シメチジンの併用はレトロゾールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

Ⅶ-2. 薬物速度論的
パラメータ

(1) 解析方法

モデルによらない解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) 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²²⁾。

	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=CL/f-CL_R

[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。

(5) 分布容積

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

特になし

VII-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

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴⁴⁾

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。

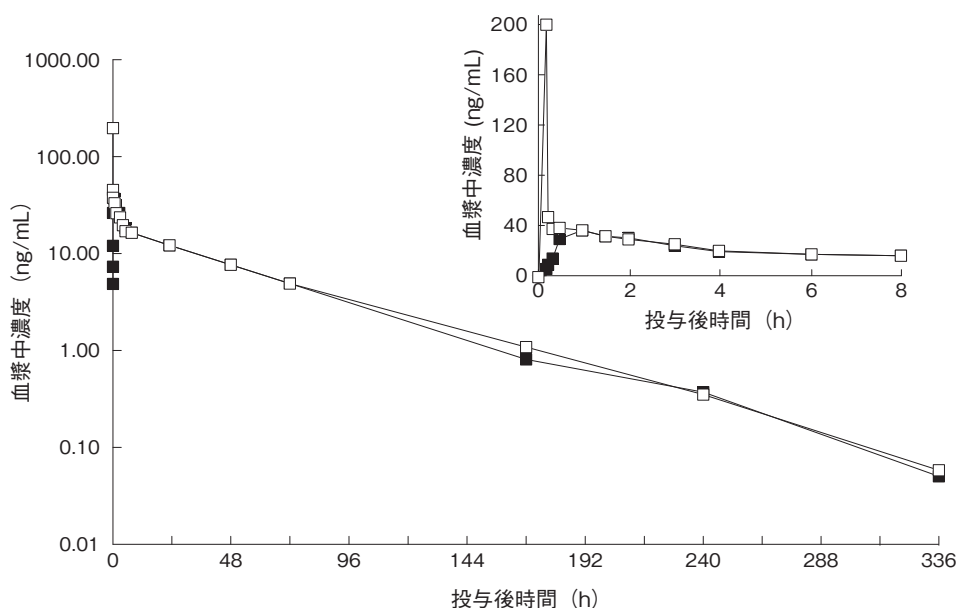
閉経後健康女性にレトロゾール2.5mgを単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与条件	AUC ₀₋₃₃₆ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA* (%)
経口投与	1,210±396	1,220±420	42.0±15.3	99.9±16.3
静脈内投与	1,210±393	1,230±415	45.4±15.9	

n=12、平均値±標準偏差、※ 経口投与AUC_{0-inf}/静脈内投与AUC_{0-inf}

解析方法：モデルによらない解析

閉経後健康女性にレトロゾール2.5mgを単回経口又は静脈内投与したときの血漿中濃度推移



n=12、平均値 ■：経口投与 □：静脈内投与

2) 吸収部位

該当資料なし

<参考>動物データ（ラット）

胃噴門部及び幽門部を結紮、又は腸に結紮ループを作製したSD系雌雄ラットに [¹⁴C] レトロゾールを0.167mg/匹（胃部結紮群）あるいは0.042mg/匹（腸管結紮群）の用量で胃又はループ内へ投与した。

投与後0.5時間での各消化管部位の吸収率は、雌雄ラットいずれも空腸が最も高く（雌：85.5%、雄：91.3%）、次いで十二指腸、回腸の順であった。投与後3時間では、胃以外の各部位では投与量の78%以上が吸収された。本剤は主として小腸上部より吸収されるものの、それ以外の消化管の広範な部位においても吸収されるものと考えられた。

3) 吸収率

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット、マウス、イヌ)

[¹⁴C] レトロゾールを雌性ラットに1mg/kg、雄性イヌに3mg/kg及び雄性マウスに1mg/kgで経口投与したときの放射能のAUC_{0-inf}と静脈内投与 (イヌは0.1mg/kgで静脈内投与) 後のAUC_{0-inf}より算出した吸収率は、ラットで101%、イヌで74.4%及びマウスで72.5%であった。

4) 腸肝循環

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

[¹⁴C] レトロゾール1mg/kgをラットに経口投与後44時間まで採取した胆汁を、胆管カニューレを施した別のラットの十二指腸内に投与したとき、投与後96時間までに放射能の23.4%が胆汁中に、36.1%が尿中に排泄された。したがって、胆汁中に排泄された放射能の59.5% (投与量の19.8%に相当) は再吸収されると考えられた。

[¹⁴C] レトロゾール又は [¹⁴C] レトロゾール経口投与後採取した胆汁を雌雄ラットに単回投与したときの胆汁、尿、糞中への放射能の排泄

投与量	投与経路	時間 (h)	累積排泄率 (投与量又は投与放射能に対する%)			残存率 (投与量に対する%)		総回収率 (投与量に対する%)
			胆汁	尿	糞	腸内容物	ケージ洗浄液	
1mg/kg ^{*1}	経口	24	12.5±3.1	9.9±4.1	2.0±1.3	—	—	24.5±4.5
		44	20.9±4.4	16.2±6.9	5.0±4.0	—	—	42.1±9.4
		68	28.1±5.0	19.6±9.7	7.4±6.3	—	—	55.1±13.5
		92	29.4 ^{**2}	33.4 ^{**2}	17.9 ^{**2}	—	—	80.0 ^{**2}
		116	31.7 ^{**2}	35.4 ^{**2}	19.3 ^{**2}	—	—	86.3 ^{**2}
		140	32.7 ^{**2}	36.6 ^{**2}	20.4 ^{**2}	—	—	89.6 ^{**2}
		164	33.3 ^{**2}	37.2 ^{**2}	20.9 ^{**2}	0.9 ^{**2}	0.4 ^{**2}	92.6 ^{**2}
胆汁 ^{*3}	十二指腸内	24	21.4±16.6	26.5±15.0	9.2±5.3	—	—	57.1±8.1
		48	22.6±17.7	32.0±17.2	12.2±3.3	—	—	66.7±6.0
		72	23.1±18.3	34.8±18.4	13.1±3.1	—	—	71.0±5.3
		96	23.4±18.6	36.1±18.9	13.3±3.1	—	—	72.8±4.7

n=5 (胆汁排泄試験)、n=4 (腸肝循環の検討)、平均±標準偏差、—:測定せず

※1 PEG 400/水、2:1 (v/v) に溶解、※2 平均値 (n=2)

※3 1mg/kg 経口投与後、投与後 44 時間まで採取した胆汁を別のラットに投与

VII-5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

妊娠13日又は18日目のラットに [¹⁴C] レトロゾール1mg/kgを非絶食下で単回経口投与した。妊娠13日目では、胎盤・胎児への放射能の移行は、母動物の血液の0.9~1.5倍の濃度で推移した。

妊娠18日目では、胎児の各臓器への放射能濃度は、母動物の血液の0.8~2.1倍で推移した。

(3) 乳汁への
移行性

該当資料なし

＜参考＞動物データ（ラット）

分娩後13日目の授乳期のラットに [¹⁴C] レトロゾール1mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は血漿とほぼ平行して推移し、投与後8時間で最高濃度（0.991 μg eq./mL）に達し、最高血漿中濃度の2.5倍であった。

(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

<参考>動物データ (ラット)

[¹⁴C] レトロゾール1mg/kgを雌性ラットに絶食下で単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度を測定した。投与後4時間 (T_{max}付近) においては、全身に広範な放射能の分布が認められ、いずれの臓器・組織も血液中濃度と同程度又はそれ以上の濃度を示したが、最も高い放射能が副腎に認められ、血中濃度の14倍であった。次いで肝臓、白色脂肪、ハーダー腺に血液の4.1~4.3倍の放射能が認められた。脳、子宮、卵巣の放射能の移行は血液の1.5~2.4倍であった。

その後消化器を除く各臓器・組織内の放射能濃度は血液とほぼ同様に低下し、10日後ではほとんどの臓器・組織中で投与後4時間の1%以下になった。投与後40日では腺胃に放射能の残存が認められたが、腺胃以外では検出限界付近又はそれ以下であった。

[¹⁴C] レトロゾールを雌性ラットに絶食下で単回経口投与したときの
臓器・組織内放射能濃度

組織	臓器・組織内放射能濃度 (μg eq./g)				
	4時間*	24時間*	10日*	20日*	40日*
血液	0.445±0.040	0.303±0.027	0.004±0.000	0.001±0.001	0.000±0.000
血漿	0.487±0.043	0.329±0.025	0.002±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
下顎リンパ節	0.944±0.053	0.659±0.086	0.005±0.001	0.005±0.004	0.002±0.002
唾液腺	1.398±0.303	0.869±0.126	0.005±0.001	0.000±0.001	0.001±0.000
甲状腺	1.028±0.079	0.727±0.039	0.008±0.007	0.000±0.000	0.000±0.000
腋下リンパ節	0.911±0.022	0.659±0.035	0.006±0.001	0.001±0.002	0.001±0.001
乳腺	1.056±0.006	0.913±0.132	0.005±0.002	0.003±0.003	0.001±0.000
胸腺	0.635±0.055	0.394±0.044	0.002±0.001	0.000±0.000	0.001±0.002
肺	0.839±0.125	0.567±0.054	0.005±0.001	0.000±0.001	0.001±0.001
心臓	1.028±0.091	0.666±0.047	0.005±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
大静脈	1.073±0.126	0.775±0.124	0.000±0.000	0.007±0.006	0.003±0.005
大動脈	1.455±0.382	0.818±0.089	0.013±0.002	0.003±0.005	0.007±0.001
肝臓	1.913±0.202	1.455±0.077	0.009±0.001	0.000±0.001	0.001±0.001
脾臓	1.338±0.103	0.847±0.032	0.005±0.001	0.000±0.001	0.000±0.000
膵臓	0.681±0.052	0.440±0.004	0.003±0.000	0.000±0.001	0.001±0.001
副腎	6.378±2.080	5.533±1.479	0.045±0.005	0.005±0.001	0.002±0.000
白色脂肪	1.844±0.158	1.299±0.029	0.006±0.001	0.000±0.000	0.000±0.001
腸間膜リンパ節	0.982±0.123	0.858±0.037	0.003±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
卵巣	1.050±0.022	0.790±0.075	0.009±0.001	0.007±0.004	0.003±0.002
子宮	0.656±0.040	0.464±0.046	0.003±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
膀胱	0.676±0.125	0.655±0.110	0.004±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
腎臓	1.256±0.114	0.917±0.065	0.010±0.002	0.002±0.000	0.002±0.001
筋肉	0.796±0.174	0.546±0.043	0.005±0.002	0.001±0.001	0.001±0.001
坐骨神経	1.198±0.246	0.908±0.033	0.010±0.003	0.000±0.000	0.003±0.005
骨髄	0.630±0.073	0.457±0.013	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
皮膚	0.750±0.102	0.583±0.138	0.008±0.003	0.005±0.006	0.002±0.000
褐色脂肪	1.457±0.024	0.922±0.077	0.007±0.001	0.002±0.003	0.000±0.001
ハーダー腺	1.820±0.160	1.148±0.075	0.007±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
眼	0.395±0.045	0.323±0.011	0.008±0.001	0.004±0.002	0.004±0.001
小脳	0.702±0.100	0.482±0.027	0.004±0.000	0.000±0.001	0.000±0.000
大脳	0.729±0.084	0.494±0.024	0.004±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000
下垂体	1.000±0.110	0.730±0.049	0.004±0.006	0.000±0.000	0.000±0.000
脊髄	0.827±0.106	0.584±0.040	0.004±0.001	0.002±0.002	0.002±0.001
前胃	1.006±0.289	0.428±0.047	0.004±0.002	0.001±0.002	0.001±0.001
腺胃	1.461±0.094	0.969±0.159	0.149±0.049	0.152±0.035	0.144±0.085
十二指腸	0.776±0.175	0.586±0.112	0.003±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
空腸	1.139±0.418	1.224±0.708	0.006±0.002	0.000±0.001	0.000±0.001
回腸	0.802±0.018	1.888±2.086	0.010±0.007	0.000±0.000	0.001±0.0001
盲腸	0.928±0.199	0.859±0.252	0.006±0.001	0.000±0.000	0.001±0.001
結腸	0.738±0.082	0.489±0.064	0.003±0.000	0.000±0.000	0.000±0.001

投与量：1mg/kg [PEG400/水、2：1 (w/w) に溶解]、n=3、平均±標準偏差 ※ 投与後の時間

(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、55.4~60.2%であり (*in vitro*)、主な結合蛋白はアルブミンである⁴⁵⁾。

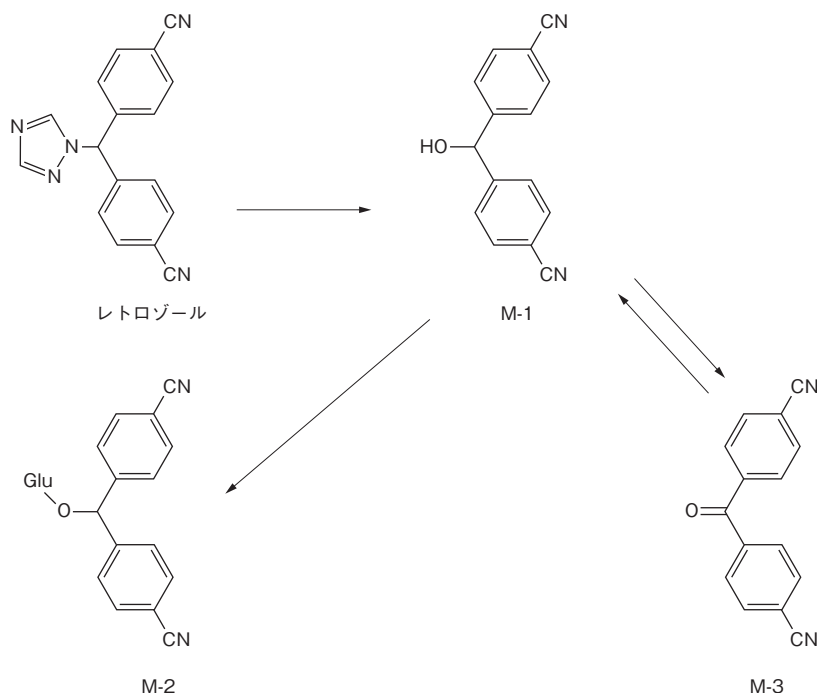
VII-6. 代謝

(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的に不活性のカルビノール体に代謝される。

レトロゾール及びその代謝物の化学構造及び推定代謝経路



代謝物 M-1：カルビノール体

代謝物 M-2：カルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体

代謝物 M-3：オキソ体

(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、一方、CYP2A6を阻害し、また弱いながらもCYP2C19を阻害することが示唆された。

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0.12 μmol/L及び8.5 μmol/Lであった^{46,47)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

閉経健康女性（外国人データ）⁴⁴⁾

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-4. 1) バイオアベイラビリティ」の項参照）。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

*in vitro*のデータ

ヒト血漿中には代謝物としてカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体（M-2）のみが認められており、カルビノール体（M-1）、オキソ体（M-3）に関しては検出限度以下である。

M-1は、ヒト胎盤ミクロソーム画分のアロマトラーゼに対してIC₅₀値は1,000nM以上であり、M-1のアロマトラーゼ活性阻害作用はレトロゾール（IC₅₀値：11.5nM）に比較して1/80以下である。M-2はM-1のグルクロン酸抱合体であり、M-1と比較して脂溶性や阻害活性は低いと考えられる。以上よりヒトにおける代謝物の薬効への寄与は少ないものと考えられる。

VII-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⁴⁸⁾。

2) 排泄率及び排泄速度

閉経後健康女性（外国人データ）⁴⁸⁾

閉経後健康女性6例を対象に [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 [¹⁴C] 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。

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者（外国人データ）⁴⁹⁾

腎機能の程度が異なる閉経後女性19例〔Ccr：9～113mL/min；腎機能正常3例、軽度腎機能障害2例、中等度腎機能障害11例、重度腎機能障害3例〕にレトロゾール2.5mgを単回経口投与した。CcrとレトロゾールのAUC_{0-inf}の間には有意な相関関係は認められなかった。また、CcrとレトロゾールのCL_Rとの間にも有意な相関は認められなかった。レトロゾールのAUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL_R及びカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体（M-2）の尿中累積排泄率に健康者及び重度腎機能障害患者の間で大きな差はなく、腎機能（Ccr）の影響は認められなかった。レトロゾールの主たる消失経路は肝代謝であり、全身クリアランスに対するCL_Rの寄与率は低いことから、腎機能障害患者において用量調節は必要ないと考えられた。

健康者及び腎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

腎機能程度	n	Ccr (mL/min)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _R (mL/min)	尿中M-2排泄率 (%) ^{※4}
正常	3	111.0±6.2	1,303±803	64.0±42.9	3.2±2.1 ^{※1}	55.2±39.6 ^{※1}
軽度障害	2	72.0±1.4	1,320±13	43.1±5.6	2.9±0.2	74.2±13.6
中等度障害	11	49.7±8.4	1,779±464	65.9±28.3	2.0±1.0 ^{※2}	63.7±31.5 ^{※2}
重度障害	3	11.0±2.0	950±380	43.9±18.1	2.1±0.6 ^{※1}	67.6±10.1 ^{※1}
全例	19		1,525±561	59.7±28.1	2.3±1.0 ^{※3}	64.5±28.4 ^{※3}

平均値±標準偏差、※1 n=2、※2 n=10、※3 n=16、※4 投与後0～168時間の累積排泄率

2) 肝機能障害患者（外国人データ）

①軽度～中等度の肝機能障害例⁵⁰⁾

Child-Pugh分類により肝機能正常（n=4）、軽度肝機能障害（グレードA：n=4）及び中等度肝機能障害（グレードB：n=3）に分類された閉経後女性11例にレトロゾール2.5mgを単回経口投与した。

肝機能障害群は肝機能正常群と比較してレトロゾールのt_{1/2}が長く、CL_{NR}が低い傾向が認められた。また、肝機能正常群と軽度肝機能障害群のAUCの平均値はほぼ同じであったが、中等度肝機能障害群は若干高い値を示した。ただし、いずれのパラメータも群間に有意な差は認められなかった（一元配置分散分析、AUC₀₋₃₃₆；p=0.112、AUC_{0-inf}；p=0.159、t_{1/2}；p=0.429、CL_{NR}；p=0.286）。

②重度の肝機能障害例⁵¹⁾

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、t_{1/2}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CL/f及び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

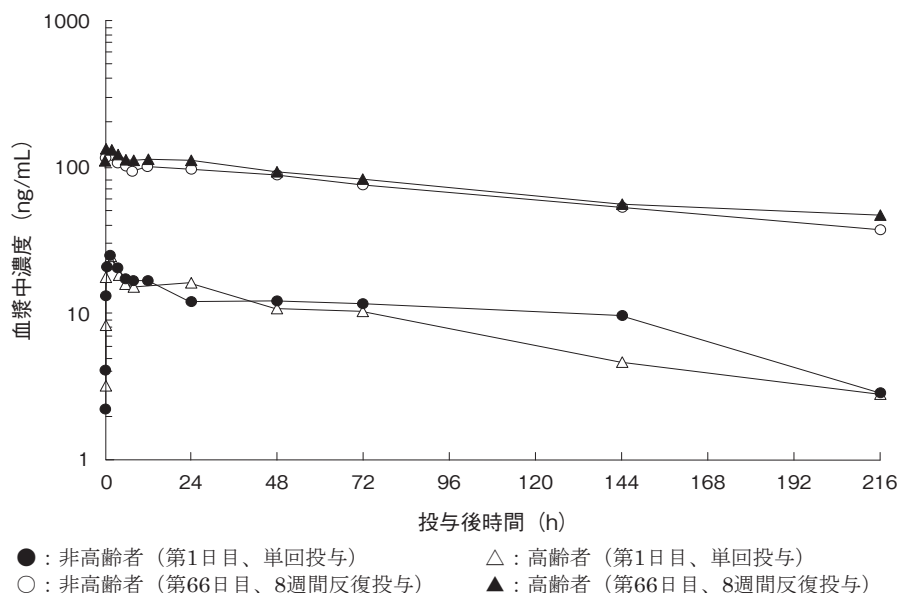
CL_{NR} (腎外クリアランス) = CL/f (全身クリアランス) - CL_R (腎クリアランス)

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

3) 高齢者（外国人データ）⁵²⁾

70歳以上の閉経後進行乳癌患者12例にレトロゾール2.5mgを空腹時単回経口投与し、その10日後より同一被験者に対してレトロゾール2.5mgを1日1回、8週間、毎朝食後経口投与した。血漿中薬物動態を70歳未満の閉経後進行乳癌患者（平均61歳、52～66歳）と比較したとき、単回及び反復経口投与時のレトロゾールの平均血漿中薬物濃度推移は同様であり、AUC、t_{1/2}についても有意な差はみられなかった（【AUC：二元配置の分散分析、単回投与時；p=0.63、反復投与時；p=0.97】、【t_{1/2}：二元配置の分散分析、単回投与時；p=0.93、反復投与時；p=0.66】）。

閉経後進行乳癌患者にレトロゾール2.5mgを
単回及び反復経口投与したときの高齢者及び非高齢者における血漿中濃度推移



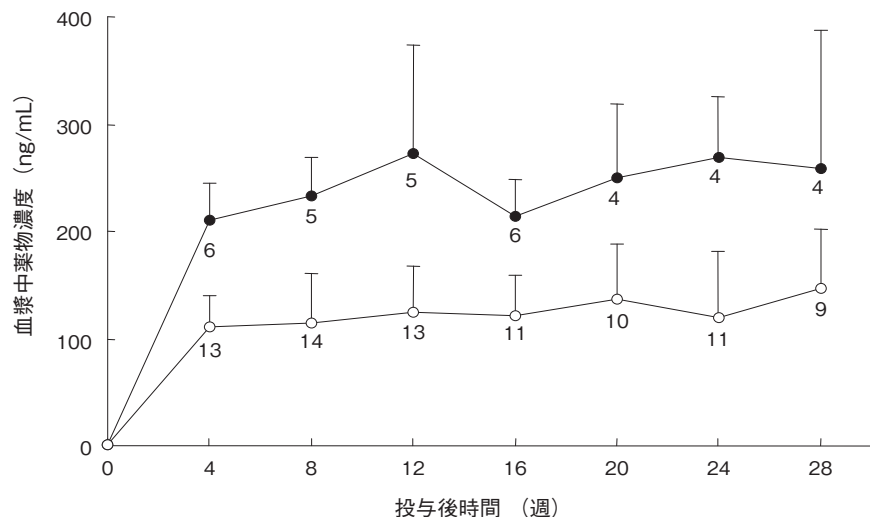
4) CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響³¹⁾

レトロゾールの代謝酵素の一つであるCYP2A6の遺伝子型は全欠損型変異を含めて現在10数種類存在することが確認されており、また、全欠損型変異であるCYP2A6*4の頻度は日本人では約20%と白人（約1%）に比べて高いことなどCYP2A6遺伝多型の人種差が報告されている。そこで、CYP2A6遺伝多型がレトロゾールの薬物動態に及ぼす影響について検討した。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、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。

一方、副作用発現割合は、SM群66.7%（4/6例）、EM群64.3%（9/14例）であり、両群間で差異は認められなかった。

（「V-5.（5）患者・病態別試験」の項参照）

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）

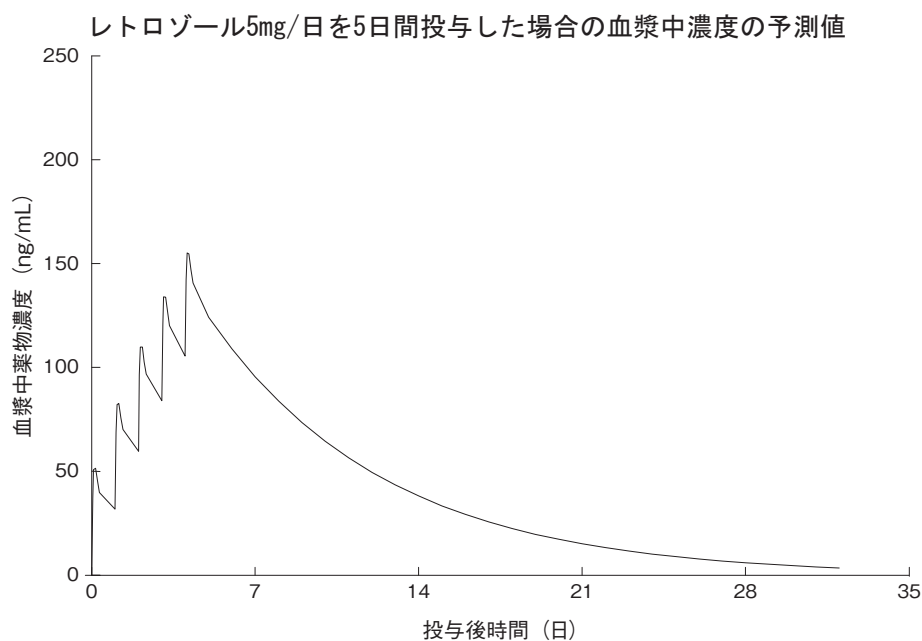
●：CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型（CYP2A6*4、CYP2A6*7、CYP2A6*9、CYP2A6*10）同士の組み合わせを有する群（SM群）

VII-11. その他

レトロゾール5mgを1日1回5日間反復投与した時の血漿中濃度推移のシミュレーション⁵³⁾

日本人閉経後女性の健康被験者にレトロゾール2.5mg/日の4週間投与を行った場合の血漿中濃度データを用い、本剤5mgを5日間反復投与した時の血漿中濃度推移シミュレーションを行い血中濃度を予測した（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。

レトロゾール2.5mg/日の4週間投与を行った場合の血漿中濃度の実測値を一次吸収を伴う線形の2-compartment modelに当てはめ、得られたパラメータ値を用いてレトロゾール5mgを5日間投与した場合の濃度を予測した結果、反復投与で血漿中濃度は上昇し5日目のC_{max}は155ng/mL、AUC₀₋₂₄が3293ng・h/mLと予測され、2.5mg/日での定常状態のC_{max}及びAUC₀₋₂₄（平均値）と同様と考えられた。また、このことから5mgの5日間投与でも血漿中濃度はほぼ線形領域（2.5mg/日投与時の血漿中濃度と同様の範囲）にあると考えられ、2.5mgの5日間投与に比べて5mgの5日間投与で血漿中濃度は約2倍増加すると考えられた。



Phoenix WinNonlin ver 8.0を用い実測値の平均値を重み1/yでコンパートメントモデルに当てはめ、得られたパラメータ値を使いシミュレーションした。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>
通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>
通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

設定されていない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]

2.2 授乳婦 [9.6 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.1、11.1.5 参照]

（解説）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告⁵⁴⁾がある。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、0.03mg/kg/日より胎児にドーム状頭部及び椎体癒合が低頻度ながら観察され、本剤における催奇形性が示唆された。

ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、本剤によるエストロゲン合成抑制のため、低用量の0.003mg/kg/日でも生存児を分娩できない状態であった（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

また、妊娠ラットに [¹⁴C] レトロゾールを単回経口投与した場合、胎盤、胎児への放射能は、母動物の血液の0.8～2.1 倍の濃度で移行した。

2.2 授乳中の女性へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

ラットにおいて乳汁への移行が認められており、また、出生後の発生に関する試験では、雄の出生児において低用量の0.003mg/kg/日より交尾率及び受胎率の低下が認められている（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

2.3 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、過敏症状の既往のある患者に対する一般的な注意として記載した。なお国内臨床試験において発疹、そう痒症等の過敏症状が認められた。

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

VIII-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」の項を参照すること。

VIII-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」の項を参照すること。

VIII-5. 重要な
基本的注意と
その理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<閉経後乳癌>

8.2 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。

8.3 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.4 本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前乳癌の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前乳癌の患者に対し使用しないこと。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.6 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.7、9.1.1、11.1.5 参照]

- ・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
- ・急激な体重増加
- ・超音波検査等による卵巣腫大

8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[8.6、9.1.1、11.1.5 参照]

- ・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

(解説)

- 8.1 閉経後乳癌を対象とした臨床試験成績において疲労、めまい、傾眠が認められ、また、CCDS^{*}に疲労の記載があることより、機器の操作及び自動車の運転に必要な身体的、精神的能力が低下する可能性があるために注意喚起した。
- 8.2 本剤が投与される閉経後の女性患者は、血中エストロゲン濃度が低く、骨粗鬆症、骨折のリスクが高いとされており、また、本剤のアロマターゼ阻害作用により、血中エストロゲン濃度がさらに低下する可能性がある。そのため、本剤の投与により骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなることが考えられるため、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい旨を注意喚起した。

- 8.3 本剤は内分泌療法剤として閉経後乳癌患者に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。
- 8.4 臨床的には本剤を閉経前患者に投与した経験はないが、閉経前患者では閉経後に比べて、ホルモン分泌の制御過程が異なるため、本剤のアロマターゼ阻害作用によりエストロゲンの生成が抑制された際に、生体内のフィードバック機構が過剰に発現する可能性がある。
- 8.5 不妊治療に十分な知識と経験のある医師により、本剤投与による催奇形性を含むリスク及びOHSSなどの注意すべき症状を評価のうえ、あらかじめ患者に説明を行い投与する必要があることから設定した（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ-6. (5) 妊婦」、「別紙8）本剤による児の先天異常に関する国内外の観察研究」の項参照）。
- 8.6 本剤におけるOHSSの国内外副作用報告からは、本剤とOHSSの関連性を明確にする十分な情報はなかった。また、OHSS及びOHSSに伴う血栓塞栓症については、最新の定期的安全性最新報告（PSUR 2021）での安全性レビューにおいても、新たな情報は認められなかった。以上より、本剤とOHSSとの関連は明確ではないが、排卵誘発作用がOHSS及びOHSSに伴う血栓塞栓症のリスクを高める可能性及び多嚢胞性卵巣症候群が事象発現のリスク因子となり得ることを考慮し、設定した。また、本剤による排卵誘発によって、多胎妊娠となる可能性を考慮する必要があることから設定した。

※CCDS

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイスノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

Ⅷ-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者

本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[2.4、8.6、8.7、11.1.5 参照]

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害患者

重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

Ccrが9mL/分未満の患者に対する本剤の投与経験はないことから注意喚起した（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [16.6.1 参照]

(解説)

海外で実施された肝機能低下例における薬物動態試験において、軽度肝障害群（Child-Pugh A）のAUC、 $t_{1/2}$ 及び CL_{NR} は正常群とほぼ同等であった。中等度肝障害群（Child-Pugh B）のAUC及び $t_{1/2}$ は正常群に比し大きかったものの、統計上有意な差は認められなかった。一方、重度肝障害群（Child-Pugh C）における薬物動態試験では本剤の代謝能は低下し、健康者に比較して低い CL/f 及び CL_{NR} 、長い $t_{1/2}$ 及び高いAUCが示された。国内外の臨床試験成績では、肝機能障害を有する患者において安全性に問題があったという知見は得られていないが、定常状態での血漿中濃度はクリアランスにより変動することを考慮し、重度の肝機能障害を有する患者には慎重に投与するよう注意喚起した（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。 [2.1、9.5 参照]

- ・本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。

(解説)

動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められており（医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」を参照）、妊娠初期の意図しない本剤の投与を避けるために設定した（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。 [2.1、9.4 参照]

（解説）

海外にて適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を服用した母親の児に先天異常が認められたとの報告⁵⁴⁾があること、またノバルティス社に海外で先天異常の報告がなされていることから記載した（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

(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]

（解説）

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすい。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすい。なお、国内の臨床試験成績では、65歳以上の高齢者と65歳未満の非高齢者において本剤の効果及び安全性に差は認められていない。また、70歳以上の閉経後進行乳癌患者と70歳未満の閉経後進行乳癌患者において、血漿中薬物動態に有意な差は認められていない（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤、又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

(解説)

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、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。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

（解説）

CYP2A6を阻害する薬剤

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

CYP3A4を阻害する薬剤

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

CYP3A4を誘導する薬剤

・タモキシフェンとの相互作用

海外臨床試験において、タモキシフェン20mgと本剤2.5mgを閉経後進行乳癌患者12例に6週間併用投与したところ、本剤単独投与時に比し、本剤のAUCが約40%低下した⁵⁵⁾。

なお、本剤はタモキシフェンの薬物動態には影響を与えなかった⁵⁶⁾。

・リファンピシン等の相互作用

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

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

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

11.1.2 心不全、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

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

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

11.1.5 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

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

(解説)

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

海外第Ⅲ相試験 [タモキシフェンとの比較試験：術後補助療法（初期治療）BIG1-98試験] の中間解析結果では、因果関係に関わらず有害事象として血栓塞栓症56例、脳血管イベント54例、心筋梗塞31例の報告が認められた。またすべての心血管イベント（心筋梗塞、脳血管系イベント、血栓塞栓イベントなど）については413例が発現した。（2005年1月時点）

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

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

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

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

※CCDS

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイスノバルティス ファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

(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

1) 閉経乳癌患者を対象とした国内臨床試験におけるグレード別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧
別紙参照

2) 閉経乳癌患者を対象とした国内臨床試験における用量別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

<参考>

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

Isolated cases of Femara overdose have been reported. In these instances, the highest single dose ingested was 62.5 mg or 25 tablets. While no serious adverse reactions were reported in these cases, because of the limited data available, no firm recommendations for treatment can be made. However, emesis could be induced if the patient is alert. In general, supportive care and frequent monitoring of vital signs are also appropriate. In single-dose studies, the highest dose used was 30 mg, which was well tolerated; in multiple-dose trials, the largest dose of 10 mg was well tolerated.

Lethality was observed in mice and rats following single oral doses that were equal to or greater than 2,000 mg/kg (about 4,000 to 8,000 times the daily maximum recommended human dose on a mg/m² basis); death was associated with reduced motor activity, ataxia and dyspnea. Lethality was observed in cats following single IV doses that were equal to or greater than 10 mg/kg (about 50 times the daily maximum recommended human dose on a mg/m² basis); death was preceded by depressed blood pressure and arrhythmias.

米国添付文書 (FEMARA (letrozole) tablets, for oral use, 2020年5月版)

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

VIII-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。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

VIII-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

IX-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

レトロゾールの一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット及びネコを用いて一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、水・電解質代謝及び糖代謝に及ぼす影響を検討した。麻酔下ネコへの静脈内投与で心電図変化がみられたものの高用量であり、レトロゾールの臨床応用にあって特に重篤な副作用を予想させる作用は認められなかった。

1) 一般症状に及ぼす作用（マウス）

レトロゾールは、マウスへの0.3～3mg/kgの経口投与で極くわずかな自発運動量の亢進がみられた以外には、一般症状に作用を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす作用（ラット、マウス）

レトロゾールは、0.3～10mg/kgの経口投与でラットの体温がわずか、かつ一過性に低下したが、ラットの自発運動量、マウスのエタノール誘発睡眠に対して作用を及ぼさず、1～10mg/kgの経口投与でマウスの電撃刺激誘発痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び痛覚に対して作用を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす作用（ネコ、イヌ、*in vitro*）

レトロゾールの呼吸及び循環器に対する影響について麻酔ネコを用いて検討した。10及び30mg/kgの静脈内累積投与で血圧の一過性の低下、心拍数及び呼吸数の減少が認められた。さらに30mg/kgの静脈内累積投与では1回換気量の一過性の減少及びその後の増加傾向が認められ、また毎分換気量の顕著な減少がみられた。心電図において、1例で10mg/kgの静脈内累積投与から心室性期外収縮がみられ、30mg/kgではさらに心室粗動がみられた。さらに30mg/kgの静脈内累積投与では他の5例についても心室性期外収縮がみられ、この内4例では心室粗動がみられ1例が死亡した。また、1例で3mg/kgの静脈内累積投与により不整脈がみられ、10mg/kgの静脈内累積投与後に死亡したが、この動物は投与前から異常な心電図を示していた。

モルモット摘出心房を用いた*in vitro*の検討では、レトロゾールの35 μ mol/Lで心房収縮力の軽度増加、350 μ mol/Lで心房の拍動数の増加及び収縮力の増大が認められた。プロプラノロール1 μ mol/Lの前処理により、レトロゾールの陽性変時及び陽性変力作用が抑制された。

麻酔下ネコでは、静脈内投与3mg/kg以上で心電図等の変化がみられたものの、薬効量からみて高用量である。また、経口投与で実施したイヌでの毒性試験では変化がみられていない。

4) 自律神経系に及ぼす作用（*in vitro*）

モルモット摘出回腸において、レトロゾールの0.035～350 μ mol/Lの*in vitro*では、単独適用で作用を示さなかった。

また、モルモットを用いたアセチルコリン及びヒスタミンによる収縮に対して、レトロゾールは*in vitro*でいずれに対しても 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-5} mol/Lで作用を示さず、 1×10^{-4} mol/Lで最大収縮を有意に抑制した。

5) 消化器系に及ぼす作用（マウス）

レトロゾールは、1～10mg/kgの経口投与でマウスの腸管輸送能に対し作用を示さなかった。

6) 水・電解質代謝に及ぼす作用（ラット）

レトロゾールは、0.3～3mg/kgの経口投与でラットの尿量及び尿中への電解質排泄に対して作用は示さなかった。

7) 血糖値に対する作用（ラット）

レトロゾール0.1～3mg/kg経口投与のいずれの用量においても、血糖値に対する作用はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

区-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与により検討した。その結果、マウス及びイヌの概略の致死量はそれぞれ、2,000mg/kg及び200mg/kgであった。ラットにおいては、2,000mg/kgで死亡はみられなかった。また、ラットを用いて腹腔内投与した結果、500mg/kgで死亡が確認された。

動物種	投与経路	投与量 ^{※1} (mg/kg)	性	例数	死亡数	一般状態 (観察期間；14日間)	剖検	概略の致死量 (mg/kg)
マウス Tif : MAGf ^{※2} 33～46 日齢	経口	200	♂	1	なし	異常なし	異常なし	2,000
		2,000	♂ ♀	5 5	♀1 (投与翌日)	自発運動低下、運動失調、不規則呼吸、筋緊張低下、立毛、体温低下、痛覚反応低下、可視粘膜及び皮膚の充血、円背位、体重増加抑制（雄）又は体重減少（雌）（観察1日）	異常なし	
ラット SD (Tif : RAIf) 33～46 日齢	経口	2,000	♂ ♀	5 5	なし	自発運動低下、運動失調、呼吸困難、筋緊張低下、腹臥、痛覚反応低下、粗毛、体温低下、紅涙、流涎、可視粘膜及び皮膚の充血、排便亢進 体重の軽度減少（観察1～2日）	異常なし	>2,000
ラット SD (Tif : RAIf) 33～46 日齢	腹腔内	50	♂	1	なし	自発運動低下、不規則呼吸	異常なし	500
		500	♂ ♀	5 5	♂1 ♀3	自発運動低下、運動失調、可視粘膜及び皮膚の充血、体温低下、眼瞼下垂、粗毛、不規則呼吸、努力性呼吸、腹臥、頭部下垂、筋緊張、四肢伸展、下痢、紅涙、円背位、常同行動、体重の軽度減少（観察1～2日）	異常なし	
イヌ ビーグル 7～16 ヵ月齢	経口	100	♂	1	なし	23 時間後：驚愕、活動亢進、運動失調、強直性間代性痙攣、努力性呼吸、側臥位で四肢の漕ぎ運動、筋緊張 2日まで：自発運動低下、振戦、流涎、嚙む動作、排尿亢進	実施せず	200
		200	♂	1	♂1	1～48 時間後：驚愕、活動亢進、運動失調、強直性間代性痙攣、努力性呼吸、側臥位で四肢の漕ぎ運動、筋緊張、自発運動低下、振戦、流涎、嚙む動作、排尿亢進 死亡時：頻脈、体温上昇、呼吸不全	脾臓表面の散在性暗赤色斑、胃粘膜充血、腸管出血及び鬱血	

※1 ラット及びマウスは0.5%Klucel HF 液に懸濁、イヌはゼラチンカプセルに充填

※2 NIHとNMRIを起源としたクローズドコロニー

(2) 反復投与 毒性試験	<p>ラットにレトロゾール0.3、3及び30mg/kgを3ヵ月間、12ヵ月間経口投与した結果、3mg/kg/日以上で小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化が認められた。12ヵ月投与試験では甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が0.3mg/kg/日以上で認められ、30mg/kg/日で大腿骨もしくは上腕骨の骨折がみられた。その他、レトロゾールの薬理作用であるエストロゲン産生抑制作用に起因した変化が、主に内分泌系及び生殖器系に認められた。</p> <p>イヌにレトロゾール0.03、0.3及び3mg/kgを3ヵ月間、12ヵ月間経口投与した結果、3ヵ月投与試験では、3mg/kg/日で赤血球系パラメータの軽度の低下が、12ヵ月投与試験の3mg/kg/日で小葉中心性肝細胞肥大及び表皮肥厚がみられた。その他、ラットの試験と同様、レトロゾールの薬理作用に関連した変化が主に内分泌系及び生殖器系に認められた。</p> <p>無毒性量はラット及びイヌとも0.3mg/kg/日と結論された。</p>
(3) 遺伝毒性試験	<p>遺伝子突然変異誘発性、あるいは染色体異常誘発性を指標とする4種類の遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験）において、レトロゾールの遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。</p>
(4) がん原性試験	<p>ラットでは、レトロゾール0.1mg/kg/日以上の上において乳腺腫瘍並びに子宮ポリープの発現頻度が低下した。0.1mg/kg/日以上の上で膀胱の乳頭腫、10mg/kg/日で良性の卵巣間質腫瘍の発現頻度が軽度増加した。また、マウスでは、0.6mg/kg/日以上の上で用量依存的に良性の卵巣顆粒膜夾膜細胞腫の発現頻度が増加した。これらの所見は、レトロゾールの薬理作用であるエストロゲン産生抑制作用に起因した変化であると考えられた。</p>
(5) 生殖発生 毒性試験	<p>1) 受胎能に関する試験</p> <p>ラットにレトロゾール0.03、0.3及び3mg/kgを71日間及び交配期間中に経口投与した結果、受胎率の低下が雄では0.03mg/kg/日、雌では0.003mg/kg/日から認められたため、受胎能に対する無毒性量は得られなかった。</p> <p>2) 胚・胎児発生に関する試験</p> <p>ラットにレトロゾール0.003、0.01及び0.03mg/kgを妊娠6日から17日まで経口投与した結果、0.03mg/kg/日で胎児に浮腫、ドーム状頭部及び椎体癒合が低頻度ながら観察され、レトロゾールにおける催奇形性が示唆された。</p> <p>ウサギにレトロゾール0.002、0.006及び0.02mg/kgを妊娠7～19日まで経口投与した結果、催奇形性は認められなかったが、母動物で0.006mg/kg/日以上で摂餌量が減少し、ゲージトレイ上に血液が観察される頻度の増加が認められ、胎児では0.006mg/kg/日以上で着床後死亡率の増加が認められたことから、無毒性量は母動物、胎児ともに0.002mg/kg/日と結論された。</p> <p>3) 出生前及び出生後の発生に関する試験</p> <p>ラットにレトロゾール0.003、0.01及び0.03mg/kgを妊娠6日から分娩後2日まで経口投与した結果、低用量の0.003mg/kg/日でも生存児を分娩できない状態であった。このため出生後の発生に関する試験を別に実施した。</p> <p>授乳期の母動物に対する無毒性量は0.3mg/kg/日、出生児における無毒性量は雌では0.3mg/kg/日と結論されたが、雄では生殖機能に対する影響が低用量の0.003mg/kg/日からみられたため、無毒性量は得られなかった。</p>
(6) 局所刺激性試験	<p>該当資料なし</p>
(7) その他の 特殊毒性	<p>抗原性試験</p> <p>モルモットを用いた抗原性試験では、レトロゾールの抗原性を示唆する結果は得られなかった。</p>

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：フェマール錠2.5mg 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										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：アナストロゾール、エキセメスタン										
X-7. 国際誕生年月日	1996年7月（フランス）										
X-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	フェマール錠2.5mg 製造販売承認年月日：2006年1月23日 承認番号：21800AMY10006000 薬価基準収載年月日：2006年4月28日 販売開始年月日：2006年5月11日										
X-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	効能又は効果追加：2022年2月25日（生殖補助医療における調節卵巣刺激） 2022年9月16日（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）										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	閉経後乳癌 再審査結果通知年月日：2021年6月9日（厚生労働省発薬生0609第1号） 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。										
X-11. 再審査期間	閉経後乳癌：2006年1月23日～2014年1月22日（終了）										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>個別医薬品コード (YJコード)</th> <th>HOT (9桁) 番号</th> <th>レセプト電算処理 システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェマール錠 2.5mg</td> <td>4291015F1026</td> <td>4291015F1026</td> <td>117114302</td> <td>620003467</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	フェマール錠 2.5mg	4291015F1026	4291015F1026	117114302	620003467
販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード							
フェマール錠 2.5mg	4291015F1026	4291015F1026	117114302	620003467							
X-14. 保険給付上の注意	該当資料なし										

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査（2022年2月25日承認、CTD2.5-4.1.2） | [20210150] |
| 2) Tatsumi, T. et al. : Hum. Reprod. 2017; 32(1): 125-132 (PMID : 27821708) | [20210139] |
| 3) Tatsumi, T. et al. : Hum. Reprod. 2017; 32(6): 1244-1248 (PMID : 28398491) | [20210140] |
| 4) Goswami, S.K. et al. : Hum. Reprod. 2004; 19(9): 2031-2035 (PMID : 15217999) | [20210138] |
| 5) Mukherjee, S. et al. : J. Hum. Reprod. Sci. 2012; 5(2): 170-174 (PMID : 23162355) | [20210136] |
| 6) Lee, V.C. et al. : Reprod. Biomed. Online 2011; 23(3): 380-388 (PMID : 21782514) | [20210137] |
| 7) Diamond, M.P. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 373(13): 1230-1240 (PMID : 26398071) | [20210141] |
| 8) Legro, R.S. et al. : N. Engl. J. Med. 2014; 371(2): 119-129 (PMID : 25006718) | [20210142] |
| 9) Bosch, E. et al. : Hum. Reprod. Open 2020; 2020(2): hoaa009 (PMID : 32395637) | [20210119] |
| 10) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. : Fertil. Steril. 2018; 109(6): 993-999 (PMID : 29935660) | [20210120] |
| 11) Farquhar, C. et al. : Reprod. Biomed. Online 2017; 35(1): 3-16 (PMID : 28501428) | [20210121] |
| 12) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レトロゾール（多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発） | [20220497] |
| 13) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レトロゾール（原因不明不妊における排卵誘発） | [20220498] |
| 14) Rose, B.I. et al. : Facts Views Vis. Obgyn. 2015; 7(2): 119-126 (PMID : 26175889) | [20210133] |
| 15) 篠原一朝ほか：日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66(2) | [20210125] |
| 16) 木村文則ほか：日本産科婦人科学会雑誌 2016; 68(2) | [20210124] |
| 17) 桑波田暁子ほか：日本受精着床学会雑誌 2012; 29(2): 312-315 | [20210149] |
| 18) 松永利恵ほか：日本受精着床学会雑誌 2013; 30(2): 277-280 | [20210148] |
| 19) 単回経口投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(1)1） | [20220014] |
| 20) 社内資料：一般臨床試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)3） | [20030871] |
| 21) 社内資料：閉経後健康女性を対象とした28日間反復投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)2） | [20030874] |
| 22) 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（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)1） | [20030873] |
| 23) Dombernowsky, P. et al. : J. Clin. Oncol. 1998; 16(2): 453-461 (PMID : 9469328) | [20053010] |
| 24) Gershanovich, M. et al. : Ann. Oncol. 1998; 9(6): 639-645 (PMID : 9681078) | [20055764] |
| 25) 社内資料：後期第Ⅱ相試験：第2次治療（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.(6)4） | [20030872] |

- 26) Mouridsen, H. et al. : J. Clin. Oncol. 2003; 21(11): 2101-2109 (PMID : 12775735) [20053009]
- 27) Eiermann, W. et al. : Ann. Oncol. 2001; 12(11): 1527-1532 (PMID : 11822750) [20030869]
- 28) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : N. Engl. J. Med. 2005; 353(26): 2747-2757 (PMID : 16382061) [20060001]
- 29) Goss, P.E. et al. : N. Engl. J. Med. 2003; 349(19): 1793-1802 (PMID : 14551341) [20036733]
- 30) Goss, P.E. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97(17): 1262-1271 (PMID : 16145047) [20055909]
- 31) 社内資料：CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(3)） [20030881]
- 32) 小山博記ほか：癌と化学療法 1994; 21(16): 2728-2733 [19950147]
- 33) Kar, S. : J. Hum. Reprod. Sci. 2013; 6(2): 93-98 (PMID : 24082649) [20210127]
- 34) 社内資料：アロマターゼ活性阻害作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(2)1)） [20057313]
- 35) Geisler, J. et al. : J. Clin. Oncol. 2002; 20(3): 751-757 (PMID : 11821457) [20056813]
- 36) 社内資料：担癌ラットに対する抗腫瘍作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(1)1)） [20030882]
- 37) 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*)（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(2)2)） [20030883]
- 38) 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*)（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(2)2)） [20030884]
- 39) 社内資料：成熟ラットの子宮重量に対する作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(2)1)） [20030885]
- 40) 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（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.(2)2)） [20030886]
- 41) 食事の影響（2006年1月23日承認、申請資料概要 へ.3.(1).5)） [20220015]
- 42) 社内資料：ワルファリンとの併用（海外データ）（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(6)2)） [20060267]
- 43) 社内資料：シメチジンとの併用（海外データ）（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(6)1)） [20060266]
- 44) Sioufi, A. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 1997; 18(9): 779-789 (PMID : 9429742) [20060002]
- 45) 社内資料：*In vitro*における¹⁴C]レトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(2)4)） [20030878]
- 46) 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（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(3)4)） [20030875]
- 47) 社内資料：レトロゾールの各CYP分子種に対する阻害活性（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.2.(3)5)） [20030876]
- 48) 社内資料：¹⁴C]レトロゾール単回経口投与時の薬物動態（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(1)） [20030877]
- 49) 社内資料：腎機能低下例における薬物動態（海外データ）（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)3)） [20060265]
- 50) 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（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)） [20030879]
- 51) 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（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)） [20030880]

- 52) 社内資料：高齢者における薬物動態（国外AR/PK1試験）（2006年1月23日承認、申請資料概要へ.3.(5)1） [20060264]
- 53) 社内資料：レトロゾール5mgを1日1回5日間反復投与した時の血漿中濃度推移のシミュレーション（2022年2月25日承認、CTD2.5-3） [20210117]
- 54) Biljan, M.M. et al. : Fertil. Steril. 2005; 84(S1): S95 [20070508]
- 55) Dowsett, M. et al. : Clin. Cancer Res. 1999; 5(9): 2338-2343 (PMID : 10499602) [20030867]
- 56) Nuwaysir, E.F. et al. : Cancer Res. 1995; 55(8): 1780-1786 (PMID : 7712488) [20210118]
- 57) 野村雍夫ほか：癌と化学療法 2002; 29(4): 551-562 [20022574]
- 58) 阿部力哉ほか：癌と化学療法 2002; 29(5): 729-740 [20030865]
- 59) 君島伊造ほか：癌と化学療法 2002; 29(5): 741-749 [20030866]
- 60) Tominaga, T. et al. : Ann. Oncol. 2003; 14(1): 62-70 (PMID : 12488294) [20056958]
- 61) 長期投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要 ト.1.(5)） [20220016]
- 62) Liu, X. et al. : Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 301(5): 1331-1339 (PMID : 32211953) [20210128]
- 63) Moini, A. et al. : Int. J. Reprod. Biomed. 2019; 17(9): 653-660 (PMID : 31646260) [20210129]
- 64) Yu, R. et al. : J. Int. Med. Res. 2018; 46(6): 2327-2337 (PMID : 29695208) [20210130]
- 65) Bastu, E. et al. : Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 203: 30-34 (PMID : 27236602) [20210131]
- 66) Elnashar, I. et al. : Fertil. Steril. 2016; 106(3): E194-E195 [20210132]
- 67) Nabati, A. et al. : Glob. J. Health Sci. 2015; 8(4): 166-171 (PMID : 26573041) [20210134]
- 68) Mohsen, I.A. et al. : Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(2): 105-108 (PMID : 23134528) [20210135]
- 69) Akbari, Sene, A. et al. : J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018; 44(6): 1036-1041 (PMID : 29924470) [20210143]
- 70) Yun, J. et al. : Reprod. Toxicol. 2018; 82: 88-93 (PMID : 30339890) [20210144]
- 71) Sharma, S. et al. : PLoS One 2014; 9(10): e108219 (PMID : 25272289) [20210145]
- 72) Forman, R. et al. : J. Obstet. Gynaecol. Can. 2007; 29(8): 668-671 (PMID : 17714621) [20210146]
- 73) Tulandi, T. et al. : Fertil. Steril. 2006; 85(6): 1761-1765 (PMID : 16650422) [20210147]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

X II-1. 主な外国での 発売状況

2022年8月現在、フェマール錠は123カ国で閉経後乳癌に対する治療薬として承認されている。なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認条件とは異なる。

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

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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2022年9月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	FEMARA (letrozole) tablets, for oral use
剤形・規格	錠剤（フィルムコーティング錠）：2.5mg
承認年	1997年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 早期乳癌の術後補助療法 Femaraはホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌の術後補助療法を適応とする。 ・ 早期乳癌に対する長期術後補助療法 Femaraは、タモキシフェンによる術後補助療法を5年間受けた閉経後早期乳癌の長期術後補助療法を適応とする。 早期乳癌の長期術後補助療法におけるレトロゾールの有効性は、60ヵ月間（中央値）治療した患者のDFSの分析に基づく [Clinical Studies (14.2、14.3) 参照]。 ・ 進行性乳癌の1次及び2次治療 Femaraは、ホルモン受容体陽性又は不明の局所進行又は転移性閉経後乳癌の1次治療を適応とする。Femaraは、抗エストロゲン療法後に疾患進行が認められた閉経後進行乳癌の治療にも適応となる [Clinical Studies (14.4、14.5) 参照]。

<p>用法及び 用量（抜粋）</p>	<p>推奨用量 推奨用量は1日1回2.5mgであり、食事に関わらず投与してよい。</p> <p>早期乳癌の術後補助療法での使用 術後補助療法における最適な投与期間は不明である。術後補助療法における臨床試験及び承認後の術後補助療法の臨床試験のいずれにおいても、治療期間の中央値は5年であった。再発時には治療を中止すること〔Clinical Pharmacology（14.1）参照〕。</p> <p>早期乳癌の長期術後補助療法での使用 長期術後補助療法において、最適な治療期間は不明である。本試験で予定されていた治療期間は5年であった。追跡調査期間の中央値が62ヵ月の時点で実施された最終更新分析では、本剤の治療期間の中央値は60ヵ月であった。71%の患者が少なくとも3年間の治療を受け、58%の患者が少なくとも4.5年間の長期術後補助療法を完了した。腫瘍の再発時には治療を中止すること〔Clinical Studies（14.2）参照〕。</p> <p>進行性乳癌の1次及び2次治療での使用 進行性乳癌の患者では、腫瘍の進行が明らかになるまで本剤による治療を継続すること〔Clinical Studies（14.4、14.5）参照〕。</p> <p>肝機能障害時 軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では用量調整は推奨しない。一方、肝硬変による中等度の肝機能障害を有する患者ではレトロゾールの血中濃度がわずかに上昇した。肝硬変及び重度の肝機能障害を有する患者における本剤の投与量は50%減量すべきである〔Warnings and Precautions（5.3）参照〕。このような患者には本剤2.5mgを隔日投与することが推奨される。ビリルビン値が上昇している非肝硬変の癌患者における本剤の曝露に対する肝機能障害の影響は明らかになっていない。</p> <p>腎機能障害時 クレアチニンクリアランスが10mL/min以上の場合、腎障害患者においても用量調整は不要である〔Clinical Pharmacology（12.3）参照〕。</p>
------------------------	--

(2020年5月改訂)

ⅩⅡ-2. 海外における 臨床支援情報

1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。本邦における本剤の「2. 禁忌」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]

2.2 授乳婦 [9.6 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.1、11.1.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。 [2.1、9.5 参照]

- ・本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。
- ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。 [2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。 [2.2 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年5月改訂)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on postmarketing reports, findings from animal studies and the mechanism of action, Femara can cause fetal harm and is contraindicated for use in pregnant women. In post-marketing reports, use of letrozole during pregnancy resulted in cases of spontaneous abortions and congenital birth defects; however, the data are insufficient to inform a drug-associated risk [see <i>Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.6), Adverse Reactions (6.2), and Clinical Pharmacology (12.1)</i>].</p> <p>In animal reproduction studies, administration of letrozole to pregnant animals during organogenesis resulted in increased post-implantation pregnancy loss and resorption, fewer live fetuses, and fetal malformation affecting the renal and skeletal systems in rats and rabbits at doses approximately 0.1 times the daily maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/m² basis (see <i>Data</i>).</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> Animal Data</p> <p>In a fertility and early embryonic development toxicity study in female rats, oral administration of letrozole starting 2 weeks before mating until pregnancy day 6 resulted in an increase in pre-implantation loss at doses ≥ 0.003 mg/kg/day (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis).</p> <p>In an embryo-fetal developmental toxicity study in rats, daily administration of oral letrozole during the period of organogenesis at doses ≥ 0.003 mg/kg (approximately 0.01 time the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) resulted in embryo-fetal toxicity including intrauterine mortality, increased resorptions and postimplantation loss, decreased numbers of live fetuses and fetal anomalies, including absence and shortening of renal papilla, dilation of ureter, edema, and incomplete ossification of frontal skull and metatarsals. Letrozole was teratogenic to rats at a dose of 0.03 mg/kg (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) and caused fetal domed head and cervical/centrum vertebral fusion.</p> <p>In the embryo-fetal development toxicity study in rabbits, daily administration of oral letrozole during the period of organogenesis at doses ≥ 0.002 mg/kg (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis) resulted in embryo-fetal toxicity, including intrauterine mortality, increased resorption, increased postimplantation loss and decreased numbers of live fetuses. Fetal anomalies included incomplete ossification of the skull, sternbrae, and fore- and hind legs.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known if letrozole is present in human milk. There are no data on the effects of letrozole on the breastfed infant or milk production. Exposure of lactating rats to letrozole was associated with impaired reproductive performance of the male offspring (see <i>Data</i>). Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from Femara, advise lactating women not to breastfeed while taking Femara and for at least 3 weeks after the last dose.</p>

Data

Animal Data

In a postnatal developmental toxicity study in lactating rats, letrozole was administered orally at doses of 1, 0.003, 0.03, or 0.3 mg/kg/day on Day 0 through Day 20 of lactation. The reproductive performance of the male offspring was impaired at letrozole dose as low as 0.003 mg/kg/day (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis), as reflected by decreased mating and pregnancy ratios. There were no effects on the reproductive performance of female offspring.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Based on animal studies, Femara can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with Femara.

Contraception

Females

Based on animal studies, Femara can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Femara and for at least 3 weeks after the last dose.

Infertility

Females

Based on studies in female animals, Femara may impair fertility in females of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Males

Based on studies in male animals, Femara may impair fertility in males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年9月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorization 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. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項は設定されておらず米国添付文書とは異なる。

出典	記載内容
米国添付文書 (2020年5月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p> <p>Letrozole administration to young (postnatal day 7) rats for 12 weeks duration at 0.003, 0.03, 0.3 mg/kg/day by oral gavage resulted in adverse skeletal/growth effects (bone maturation, bone mineral density) and neuroendocrine and reproductive developmental perturbations of the hypothalamic-pituitary axis. Administration of 0.3 mg/kg/day resulted in AUC values that were similar to the AUC in adult patients receiving the recommended dose of 2.5 mg/day. Decreased fertility was accompanied by hypertrophy of the hypophysis and testicular changes that included degeneration of the seminiferous tubular epithelium and atrophy of the female reproductive tract. Young rats in this study were allowed to recover following discontinuation of letrozole treatment for 42 days. Histopathological changes were not reversible at clinically relevant exposures.</p>

XⅢ. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援
に際して臨床判
断を行うにあ
たっての参考情
報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性
及び経管投与
チューブの
通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XⅢ-2. その他の関連資
料

該当資料なし

1) 閉経乳癌患者を対象とした国内臨床試験におけるグレード別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

安全性評価対象例数290例		Grade				計
		1	2	3	4	
副作用発現例数		107	25	6	1	119
副作用発現割合		36.9%	8.6%	2.1%	0.3%	41.0%
副作用発現件数		241	36	7	1	285
副作用の種類						
心臓障害	心停止	0	0	0	1	1 (0.3%)
	動悸	1	0	0	0	1 (0.3%)
耳及び迷路障害	耳鳴	2	0	0	0	2 (0.7%)
	頭位性めまい	1	0	0	0	1 (0.3%)
眼障害	眼の異常感	1	0	0	0	1 (0.3%)
	結膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)
	角膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)
	乾性角結膜炎	1	0	0	0	1 (0.3%)
胃腸障害	悪心	7	0	0	0	7 (2.4%)
	嘔吐	2	2	0	0	4 (1.4%)
	上腹部痛	1	1	0	0	2 (0.7%)
	軟便	2	0	0	0	2 (0.7%)
	下腹部痛	1	0	0	0	1 (0.3%)
	便秘	1	0	0	0	1 (0.3%)
	消化不良	1	0	0	0	1 (0.3%)
	耳下腺腫大	1	0	0	0	1 (0.3%)
	胃不快感	1	0	0	0	1 (0.3%)
	口内炎	0	1	0	0	1 (0.3%)
	歯痛	1	0	0	0	1 (0.3%)
	全身障害及び投与局所様態	疲労	3	0	0	0
けん怠感		2	0	1	0	3 (1.0%)
口渇		3	0	0	0	3 (1.0%)
無力症		2	0	0	0	2 (0.7%)
熱感		2	0	0	0	2 (0.7%)
胸痛		1	0	0	0	1 (0.3%)
冷感		1	0	0	0	1 (0.3%)
浮腫		1	0	0	0	1 (0.3%)
末梢性浮腫		1	0	0	0	1 (0.3%)
疼痛		1	0	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒及び処置合併症	凍瘡	1	0	0	0	1 (0.3%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	2	1	0	0	3 (1.0%)
	高コレステロール血症	0	1	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	8	0	0	0	8 (2.8%)
	筋痛	3	0	0	0	3 (1.0%)
	筋骨格硬直	2	0	0	0	2 (0.7%)
	関節炎	1	0	0	0	1 (0.3%)
	背部痛	1	0	0	0	1 (0.3%)

安全性評価対象例数290例		Grade				計
		1	2	3	4	
副作用発現例数		107	25	6	1	119
副作用発現割合		36.9%	8.6%	2.1%	0.3%	41.0%
副作用発現件数		241	36	7	1	285
副作用の種類						
神経系障害	頭痛	7	2	0	0	9 (3.1%)
	浮動性めまい	4	0	1	0	5 (1.7%)
	感覚減退	4	0	0	0	4 (1.4%)
	注意力障害	1	0	0	0	1 (0.3%)
	味覚異常	1	0	0	0	1 (0.3%)
	錯感覚	1	0	0	0	1 (0.3%)
	傾眠	1	0	0	0	1 (0.3%)
精神障害	易興奮性	1	0	0	0	1 (0.3%)
生殖系及び乳房障害	性器出血	3	0	0	0	3 (1.0%)
	膣分泌物	2	0	0	0	2 (0.7%)
	乳房痛	1	0	0	0	1 (0.3%)
	膣出血	1	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	嗝声	1	0	0	0	1 (0.3%)
	喉頭痛	1	0	0	0	1 (0.3%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	4	1	1	0	6 (2.1%)
	発疹	3	2	1	0	6 (2.1%)
	多汗症	4	0	0	0	4 (1.4%)
	脱毛症	1	1	0	0	2 (0.7%)
	湿疹	1	1	0	0	2 (0.7%)
	冷汗	1	0	0	0	1 (0.3%)
	剥脱性皮膚炎	1	0	0	0	1 (0.3%)
	そう痒性皮膚疹	0	0	1	0	1 (0.3%)
	全身性そう痒症	0	1	0	0	1 (0.3%)
血管障害	ほてり	18	1	0	0	19 (6.6%)
	高血圧	1	2	0	0	3 (1.0%)
	潮紅	1	0	0	0	1 (0.3%)
	低血圧	1	0	0	0	1 (0.3%)

(承認時までの集計)

副作用の種類		Grade				計 (件数/ 評価対象症例数)
		1	2	3	4	
臨床検査値異常※	血中コレステロール増加	20	3	0	0	23/265 (8.7%)
	ALT 増加	18	4	0	0	22/278 (7.9%)
	ALP 増加	18	2	0	0	20/275 (7.3%)
	AST 増加	15	3	0	0	18/280 (6.4%)
	γ -GTP 増加	15	2	0	0	17/258 (6.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	8	1	0	0	9/278 (3.2%)
	白血球数減少	2	1	0	0	3/280 (1.1%)
	尿中蛋白陽性	3	0	0	0	3/136 (2.2%)
	アルブミン・グロブリン比減少	2	0	0	0	2/218 (0.9%)
	血中カルシウム増加	2	0	0	0	2/265 (0.8%)
	血中尿素増加	1	1	0	0	2/277 (0.7%)
	リンパ球数減少	1	0	1	0	2/268 (0.7%)
	体重増加	2	0	0	0	2/57 (3.5%)
	好塩基球数増加	1	0	0	0	1/267 (0.4%)
	血中ビリルビン増加	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	血中塩化物増加	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	血中コレステロール減少	1	0	0	0	1/265 (0.4%)
	血中カリウム減少	0	0	1	0	1/273 (0.4%)
	白血球百分率数異常	1	0	0	0	1/270 (0.4%)
	単球数減少	1	0	0	0	1/267 (0.4%)
	好中球数減少	0	1	0	0	1/270 (0.4%)
	血小板数増加	0	1	0	0	1/279 (0.4%)
	高カルシウム血症	1	0	0	0	1/265 (0.4%)
低蛋白血症	1	0	0	0	1/274 (0.4%)	

(承認時までの集計)

承認時までの前期第Ⅱ相試験⁵⁷⁾、後期第Ⅱ相試験^{58,59)}、二重盲検群間比較試験⁶⁰⁾、長期投与試験⁶¹⁾、国内第Ⅱ相試験²⁰⁾、国内後期第Ⅱ相試験²⁵⁾を併合して解析した。

※臨床検査値異常は、項目によって評価対象症例数が異なるため、発現割合を「件数/評価対象症例数」で算出

2) 閉経乳癌患者を対象とした国内臨床試験における用量別副作用、臨床検査値異常発現状況一覧

安全性評価対象例数		290			
副作用発現例数（発現割合）		119（41.0%）			
副作用発現件数		285			
副作用の種類		0.5mg	1mg	2.5mg	計
心臓障害	心停止	0	1	0	1（0.3%）
	動悸	0	0	1	1（0.3%）
耳及び迷路障害	耳鳴	0	1	1	2（0.7%）
	頭位性めまい	0	0	1	1（0.3%）
眼障害	眼の異常感	0	0	1	1（0.3%）
	結膜炎	0	0	1	1（0.3%）
	角膜炎	0	0	1	1（0.3%）
	乾性角結膜炎	0	0	1	1（0.3%）
胃腸障害	悪心	1	2	4	7（2.4%）
	嘔吐	0	1	3	4（1.4%）
	上腹部痛	0	2	0	2（0.7%）
	軟便	1	1	0	2（0.7%）
	下腹部痛	0	0	1	1（0.3%）
	便秘	0	1	0	1（0.3%）
	消化不良	0	0	1	1（0.3%）
	耳下腺腫大	0	0	1	1（0.3%）
	胃不快感	0	1	0	1（0.3%）
	口内炎	0	0	1	1（0.3%）
	歯痛	0	0	1	1（0.3%）
全身障害及び投与局所様態	疲労	0	0	3	3（1.0%）
	けん怠感	0	0	3	3（1.0%）
	口渇	1	0	2	3（1.0%）
	無力症	0	0	2	2（0.7%）
	熱感	0	2	0	2（0.7%）
	胸痛	0	0	1	1（0.3%）
	冷感	0	0	1	1（0.3%）
	浮腫	0	0	1	1（0.3%）
	末梢性浮腫	0	0	1	1（0.3%）
疼痛	0	0	1	1（0.3%）	
傷害、中毒及び処置合併症	凍瘡	0	0	1	1（0.3%）
代謝及び栄養障害	食欲不振	0	2	1	3（1.0%）
	高コレステロール血症	0	0	1	1（0.3%）
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	0	0	8	8（2.8%）
	筋痛	2	0	1	3（1.0%）
	筋骨格硬直	1	0	1	2（0.7%）
	関節炎	0	0	1	1（0.3%）
	背部痛	0	0	1	1（0.3%）
神経系障害	頭痛	2	2	5	9（3.1%）
	浮動性めまい	0	2	3	5（1.7%）
	感覚減退	0	2	2	4（1.4%）
	注意力障害	0	1	0	1（0.3%）
	味覚異常	0	0	1	1（0.3%）
	錯感覚	0	0	1	1（0.3%）
	傾眠	1	0	0	1（0.3%）

安全性評価対象例数		290			
副作用発現例数（発現割合）		119（41.0%）			
副作用発現件数		285			
副作用の種類		0.5mg	1mg	2.5mg	計
精神障害	易興奮性	1	0	0	1（0.3%）
	生殖系及び乳房障害				
	性器出血	0	0	3	3（1.0%）
	膣分泌物	0	0	2	2（0.7%）
	乳房痛	0	0	1	1（0.3%）
	膣出血	0	0	1	1（0.3%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	嗝声	0	0	1	1（0.3%）
	喉頭痛	0	1	0	1（0.3%）
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1	2	3	6（2.1%）
	発疹	2	2	2	6（2.1%）
	多汗症	0	1	3	4（1.4%）
	脱毛症	0	0	2	2（0.7%）
	湿疹	0	0	2	2（0.7%）
	冷汗	1	0	0	1（0.3%）
	剥脱性皮膚炎	0	1	0	1（0.3%）
	そう痒性皮疹	0	1	0	1（0.3%）
	全身性そう痒症	0	1	0	1（0.3%）
血管障害	ほてり	0	2	17	19（6.6%）
	高血圧	0	0	3	3（1.0%）
	潮紅	0	1	0	1（0.3%）
	低血圧	1	0	0	1（0.3%）

評価対象症例内訳：0.5mg（48例）、1mg（154例）、2.5mg（88例）
（承認時までの集計）

副作用の種類		0.5mg	1mg	2.5mg	計 (件数/ 評価対象症例数)
臨床検査値異常※	血中コレステロール増加	1	8	14	23/265 (8.7%)
	ALT 増加	3	11	8	22/278 (7.9%)
	ALP 増加	2	13	5	20/275 (7.3%)
	AST 増加	3	8	7	18/280 (6.4%)
	γ-GTP 増加	3	10	4	17/258 (6.6%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3	3	9/278 (3.2%)
	白血球数減少	1	1	1	3/280 (1.1%)
	尿中蛋白陽性	0	2	1	3/136 (2.2%)
	アルブミン・グロブリン比減少	1	1	0	2/218 (0.9%)
	血中カルシウム増加	1	1	0	2/265 (0.8%)
	血中尿素増加	0	2	0	2/277 (0.7%)
	リンパ球数減少	0	0	2	2/268 (0.7%)
	体重増加	0	0	2	2/57 (3.5%)
	好塩基球数増加	0	0	1	1/267 (0.4%)
	血中ビリルビン増加	0	1	0	1/270 (0.4%)
	血中塩化物増加	0	1	0	1/270 (0.4%)
	血中コレステロール減少	0	1	0	1/265 (0.4%)
	血中カリウム減少	0	1	0	1/273 (0.4%)
	白血球百分率数異常	0	1	0	1/270 (0.4%)
	単球数減少	0	0	1	1/267 (0.4%)
	好中球数減少	0	0	1	1/270 (0.4%)
	血小板数増加	0	1	0	1/279 (0.4%)
高カルシウム血症	0	1	0	1/265 (0.4%)	
低蛋白血症	0	1	0	1/274 (0.4%)	

(承認時までの集計)

承認時までの前期第Ⅱ相試験⁵⁷⁾、後期第Ⅱ相試験^{58,59)}、二重盲検群間比較試験⁶⁰⁾、長期投与試験⁶¹⁾、国内第Ⅱ相試験²⁰⁾、国内後期第Ⅱ相試験²⁵⁾を併合して解析した。

※臨床検査値異常は、項目によって評価対象症例数が異なるため、発現割合を「件数/評価対象症例数」で算出

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発＞

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

3) 閉経後乳癌患者を対象とした特定使用成績調査（長期投与時の調査：DJP01）の主な副作用発現状況

項目	全体症例	重篤症例	病態別		
			閉経後乳癌		術後 補助療法
			進行乳癌	再発乳癌	
症例数	1,602		111	372	1,095
副作用発現症例数	286	22	12	35	236
副作用発現件数	413	26	20	52	338
副作用発現割合 (%)	17.9	1.4	10.8	9.4	21.6
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.9)	1 (0.3)	0
悪性新生物	2	2	1	1	0
代謝及び栄養障害	19 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.9)	1 (0.3)	17 (1.6)
高脂血症	6	1	0	0	6
神経系障害	27 (1.7)	4 (0.3)	2 (1.8)	3 (0.8)	22 (2.0)
浮動性めまい	10	0	0	1	9
脳出血	1	1	1	0	0
脳梗塞	1	1	0	0	1
脳血栓症	1	1	1	0	0
頭蓋内動脈瘤	1	1	0	0	1
心臓障害	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.9)	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	1	1	1	0	0
血管障害	23 (1.4)	1 (0.1)	0	5 (1.3)	17 (1.6)
ほてり	19	0	0	4	14
四肢静脈血栓症	1	1	0	0	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.5)	1 (0.1)
呼吸困難	2	1	0	2	0
胃腸障害	21 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.3)	18 (1.6)
悪心	11	0	1	1	9
肝胆道系障害	9 (0.6)	2 (0.1)	1 (0.9)	2 (0.5)	6 (0.6)
肝機能異常	8	1	1	2	5
肝障害	1	1	0	0	1
皮膚及び皮下組織障害	25 (1.6)	1 (0.1)	0	5 (1.3)	20 (1.8)
皮膚筋炎	1	1	0	1	0
筋骨格系及び結合組織障害	159 (9.9)	2 (0.1)	4 (3.6)	12 (3.2)	142 (13.0)
関節痛	89	1	3	9	76
筋骨格硬直	37	0	1	1	35
骨粗鬆症	24	1	0	0	24
一般・全身障害及び投与部位の状態	16 (1.0)	2 (0.1)	1 (0.9)	4 (1.1)	11 (1.0)
死亡	2	2	0	2	0
臨床検査	40 (2.5)	2 (0.1)	3 (2.7)	3 (0.8)	33 (3.0)
骨密度減少	15	0	0	0	14
ALT増加	9	1	0	1	8
AST増加	8	1	0	1	7
γ-GTP増加	6	1	0	0	6
血中尿素増加	1	1	0	1	0
傷害、中毒及び処置合併症	9 (0.6)	5 (0.3)	0	5 (1.3)	4 (0.4)
骨折	2	2	0	0	2
転倒	1	1	0	1	0
大腿骨骨折	1	1	0	1	0
手首関節骨折	1	1	0	0	1

MedDRA/J version 16.1

SOCは発現症例数、PTは発現件数

4) 閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 I (比較試験 : D2411) の主な副作用発現状況

項目	本剤群		アナストロゾール群	
	全体症例	日本人症例	全体症例	日本人症例
症例数	2,049	149	2,062	146
副作用発現症例数	1,558	138	1,570	133
副作用発現件数	4,527	594	4,613	543
副作用発現割合 (%)	76.0	92.6	76.1	91.1
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
胃腸障害	142 (6.9)	31 (20.8)	187 (9.1)	27 (18.5)
悪心	47	3	68	5
便秘	22	5	25	6
口内乾燥	19	0	23	1
口内炎	7	5	8	5
一般・全身障害及び投与部位の状態	240 (11.7)	15 (10.1)	242 (11.7)	21 (14.4)
疲労	159	7	162	10
無力症	26	1	29	1
末梢性浮腫	24	4	22	2
肝胆道系障害	16 (0.8)	15 (10.1)	10 (0.5)	7 (4.8)
肝機能異常	7	7	3	3
脂肪肝	5	5	2	2
傷害・中毒及び処置合併症	42 (2.0)	15 (10.1)	37 (1.8)	8 (5.5)
脊椎圧迫骨折	8	5	0	0
臨床検査	117 (5.7)	22 (14.8)	116 (5.6)	11 (7.5)
体重増加	64	2	59	2
血中コレステロール増加	16	1	17	0
骨密度減少	13	7	15	5
代謝及び栄養障害	131 (6.4)	17 (11.4)	135 (6.5)	22 (15.1)
高コレステロール血症	87	4	86	5
高脂血症	20	11	16	10
筋骨格系及び結合組織障害	1,195 (58.3)	109 (73.2)	1,214 (58.9)	114 (78.1)
関節痛	817	60	836	60
筋肉痛	177	4	164	4
骨粗鬆症	150	28	141	26
骨減少症	110	1	105	1
骨痛	85	1	80	0
筋骨格硬直	80	45	65	40
関節硬直	68	7	74	12
筋骨格痛	51	5	60	7
四肢痛	55	10	57	3
背部痛	60	18	47	14
筋痙縮	28	3	26	2
関節炎	16	0	14	3
変形関節症	13	5	14	1
弾発指	11	10	8	6
神経系障害	154 (7.5)	33 (22.1)	152 (7.4)	21 (14.4)
頭痛	38	8	55	7
浮動性めまい	35	9	26	4
感覚鈍麻	20	13	14	10
錯感覚	15	1	17	1
精神障害	120 (5.9)	9 (6.0)	118 (5.7)	7 (4.8)
不眠症	44	7	42	4
うつ病	30	0	31	2
精神障害	1	9	2	7
生殖系及び乳房障害	104 (5.1)	8 (5.4)	95 (4.6)	10 (6.8)
外陰腔乾燥	61	0	55	0
皮膚及び皮下組織障害	261 (12.7)	40 (26.8)	262 (12.7)	42 (28.8)
脱毛症	102	9	95	9
多汗症	37	6	42	6
寝汗	45	0	35	0
発疹	26	9	23	7
そう痒症	15	10	22	7
血管障害	668 (32.6)	41 (27.5)	651 (31.6)	35 (24.0)
ほてり	621	27	612	27
高血圧	26	12	20	6
潮紅	17	0	22	0

5) 本剤のARTにおけるCOSに関する臨床試験成績の海外公表文献の概要^{4-6,14,62-68)}

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Liu, X. et al. : Arch. Gynecol. Obstet. 2020; 301(5): 1331-1339 ⁶²⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤を用いたGnRHアンタゴニスト法又はGnRHアゴニスト法の有効性を検討した、無作為化非盲検並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤5mg/日を5日間投与し、月経周期4及び6日目にrFSH150IU/日をそれぞれ投与した。月経周期8日目からrFSH150IU/日を連日投与した。 血清E₂濃度が200pg/mL以上の場合、hCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><対照群> 前周期の黄体期中期からGnRHアゴニスト製剤を14日間投与し、下垂体のGnRH受容体を脱感作させた後、rFSH300IU/日を投与した。 いずれの群においても、直径18mmに達した卵胞が1個以上、又は直径17mmに達した卵胞が3個以上認められた場合にhCGを投与し、36~37時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：97例（新鮮胚移植を行ったのは56例） 対照群：94例（新鮮胚移植を行ったのは61例）</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本剤群：2.77±1.89個 対照群：4.01±2.81個 <新鮮胚移植例における臨床妊娠率> 本剤群：37.50%（21/56例） 対照群：32.79%（20/61例） <新鮮胚移植例における生産率> 本剤群：23.21%（13/56例） 対照群：22.95%（14/61例） <新鮮胚移植例における流産率> 本剤群：38.10%（8/21例） 対照群：30.00%（6/20例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
2	Moini, A. et al. : Int. J. Reprod. Biomed. 2019; 17(9): 653-660 ⁶³⁾	低卵巣反応患者を対象に、GnRHアンタゴニスト法における本剤又はプラセボの有効性を検討した、無作為化二重盲検並行群間比較試験	<p>月経周期2又は3日目から5日間、本剤5mg/日又はプラセボを投与し、rFSH150IU/日及びhMG150IU/日を併用した。 いずれの群においても、直径13mmに達した卵胞が認められた場合、hCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。直径18mmに達した卵胞が2個以上認められ、かつ血清E₂濃度が500pg/mL以上の場合にhCGを投与し、34~36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：80例 プラセボ群：80例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本剤群：3.6±2.5個 プラセボ群：2.7±1.4個 <臨床妊娠率> 本剤群：25%（16/64例） プラセボ群：18.3%（11/60例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
3	Yu, R. et al. : J. Int. Med. Res. 2018; 46(6): 2327-2337 ⁶⁴⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤と低用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法、高用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法、及びGnRHアゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤5mg/日を5日間投与し、月経周期4日目からhMG75IU/日を投与した。hMGは、適宜卵胞発育を観察しながら75IU/日ずつ増減させた。直径14mmに達した卵胞が認められた場合、hCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><GnRHアンタゴニスト法群> 月経周期3日目にhMG150IU/日を投与し、適宜卵胞発育を観察しながら75IU/日ずつ増減させた。直径14mmに達した卵胞が認められた場合、hCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><GnRHアゴニスト法群> 月経周期3日目にGnRHアゴニスト製剤を投与し、下垂体のGnRH受容体を脱感作させた。GnRHアゴニスト製剤の投与28日後にhMGを体重が60kg以下の患者には225IU/日、体重が60kg超の患者には300IU/日投与し、適宜卵胞発育を観察しながら75IU/日ずつ増減させた。 いずれの群においても、直径18mmに達した卵胞が1個以上認められた場合にhCGを投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：52例 GnRHアンタゴニスト法群：60例 GnRHアゴニスト法群：54例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本剤群：2.65±2.37個 GnRHアンタゴニスト法群：4.90±3.55個 GnRHアゴニスト法群：5.25±2.64個 <臨床妊娠率> 本剤群：34.29%（12/35例） GnRHアンタゴニスト法群：36.00%（18/50例） GnRHアゴニスト法群：33.33%（16/48例） <生産率> 本剤群：15.38%（8/52例） GnRHアンタゴニスト法群：13.33%（8/60例） GnRHアゴニスト法群：20.37%（11/54例） <流産率> 本剤群：16.67%（2/12例） GnRHアンタゴニスト法群：44.44%（8/18例） GnRHアゴニスト法群：12.50%（2/16例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
4	Bastu, E. et al. : Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 203: 30-34 ⁶⁵⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤と低用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法の有効性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期2又は3日目からhMG75IU及びrFSH75IUを投与してCOSを開始し、COS開始日から本剤5mg/日を5日間投与した。 <hMG/rFSH150/150IU群> 月経周期2又は3日目からhMG150IU及びrFSH150IUを投与した。 <hMG/rFSH225/225IU群> 月経周期2又は3日目からhMG225IU及びrFSH225IUを投与した。 いずれの群においても、COS開始6日目に降、GnRHアンタゴニスト製剤を投与した。直径17mmに達した卵胞が3個以上認められた場合にhCGを投与し、34~36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：33例 hMG/rFSH150/150IU群：31例 hMG/rFSH225/225IU群：31例 【有効性】 <採卵数> 本剤群：3.45±1.92個 hMG/rFSH150/150IU群：3.65±1.50個 hMG/rFSH225/225IU群：3.35±1.58個 <臨床妊娠率> 本剤群：20% (5/25例) hMG/rFSH150/150IU群：22% (5/23例) hMG/rFSH225/225IU群：18% (4/22例) <化学的妊娠率> 本剤群：28% (7/25例) hMG/rFSH150/150IU群：22% (5/23例) hMG/rFSH225/225IU群：23% (5/22例) 【安全性】 記載なし。</p>
5	Elnashar, I. et al. : Fertil. Steril. 2016; 106(3): E194-E195 ⁶⁶⁾	卵巣反応正常患者を対象に、本剤と低用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤10mg/日を5日間投与し、月経周期5日目からFSH75IU/日を投与した。 直径14mmに達した卵胞が認められてからhCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。 <対照群> 前周期21日目からGnRHアゴニスト製剤を投与し、月経周期2日目からhCGを投与するまでFSH150~225IU/日を投与した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：40例 対照群：40例 【有効性】 <成熟卵母細胞の割合> 本剤群：80% (181/226個) 対照群：79.4% (517/651個) <妊娠率> 本剤群：12.5% 対照群：42.5% 【安全性】 記載なし。</p>
6	Rose, B.I. et al. : Facts Views Vis. Obgyn. 2015; 8(2): 119-126 ¹⁴⁾	不妊症患者を対象に、本剤又はクロミフェンの有効性を検討した、非無作為化比較試験	<p>月経周期3日目から本剤2.5mg/日又はクロミフェン25mg/日を5日間投与し、月経周期5日目からhCGを投与するまでhMG75~150IU/日を投与した。 いずれの投与においても、直径17mmに達した卵胞が1個以上認められた場合にhCGを投与し、34時間後に採卵した。</p>	<p>【投与周期】 本剤：82周期 クロミフェン：46周期 【有効性】 <16mm以上の卵胞数(平均値±標準偏差)> 本剤：1.9±1.1個 クロミフェン：1.7±1.1個 <12mm以上の卵胞数(平均値±標準偏差)> 本剤：3.1±1.7個 クロミフェン：3.5±1.8個 <臨床妊娠率> 本剤：25.8% (16/62周期) クロミフェン：23.8% (10/42周期) <生産率> 本剤：17.7% (11/62周期) クロミフェン：21.4% (9/42周期) 【安全性】 記載なし。</p>
7	Nabati, A. et al. : Glob. J. Health Sci. 2015; 8(4): 166-171 ⁶⁷⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤を用いたGnRHアンタゴニスト法又はGnRHアゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤5mg/日を5日間投与し、月経周期3日目からrFSH450IU/日を投与した。 <対照群> GnRHアゴニスト製剤の投与開始2日後からrFSH6アンプル/日を投与した。 いずれの群においても、直径17mmに達した卵胞が3個以上認められた場合にhCGを投与し、本剤群では34~38時間後に、対照群では36~38時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：62例 対照群：61例 【有効性】 <採卵数(平均値)> 本剤群：3.00個 対照群：5.83個 <臨床妊娠率> 本剤群：4.8% (3/62例) 対照群：16.4% (10/61例) 【安全性】 記載なし。</p>

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

<生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発>

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
8	Mohsen, I.A. et al. : Gynecol. Endocrinol. 2013; 29(2): 105-108 ⁶⁸⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤を用いたGnRHアンタゴニスト法又はGnRHアゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期2日目から本剤5mg/日を5日間投与し、月経周期7日目からhMG150IU/日を投与した。直径14mmに達した卵胞が認められてからhCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期2日目からGnRHアゴニスト製剤を投与し、月経周期3日目からhMG300IU/日を投与した。いずれの群においても、直径18mmに達した卵胞が1又は2個認められた場合にhCGを投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：30例 対照群：30例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本剤群：5.14±2.45個 対照群：5.11±1.29個</p> <p><臨床妊娠率> 本剤群：13.3%（4/30例） 対照群：16.6%（5/30例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
9	Mukherjee, S. et al. : J. Hum. Reprod. Sci. 2012; 5(2): 170-174 ⁵⁾	男性因子による不妊症患者を対象に、本剤と低用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアンタゴニスト法の有効性及び安全性を検討した、無作為化単盲検並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤5mg/日を5日間投与し、月経周期5日目からhCGを投与するまでrFSH75IU/日を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期2日目からhCGを投与するまでrFSH150～225IU/日を投与した。いずれの群においても、直径14mmに達した卵胞が認められてからhCGを投与するまでGnRHアンタゴニスト製剤を投与し、直径18mmに達した卵胞が1個以上認められた場合にhCGを投与し、34～36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：42例 対照群：52例</p> <p>【有効性】 <成熟卵胞数（平均値±標準偏差）> 本剤群：4.6±2.5個 対照群：4.9±2.3個</p> <p><臨床妊娠率> 本剤群：36%（15/42例） 対照群：33%（17/52例）</p> <p><多胎妊娠率> 本剤群：7%（1/14例） 対照群：17%（3/17例）</p> <p><流産率> 本剤群：19%（8/42例） 対照群：25%（13/52例）</p> <p>【安全性】 本剤群では副作用は認められなかったが、対照群ではOHSSが7例（中等度2例、軽度5例）に認められた。</p>
10	Lee, V.C. et al. : Reprod. Biomed. Online 2011; 23(3): 380-388 ⁶⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤とゴナドトロピンの併用投与又はゴナドトロピンの単独投与の有効性及び安全性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期2日目から本剤2.5mg/日を5日間投与した後、hCGを投与するまでhMG225IU/日を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期3日目からhCGを投与するまでhMG225IU/日を投与した。いずれの群においても、直径12mmに達した卵胞が認められてからhCGの投与までGnRHアンタゴニスト製剤を投与し、直径18mmに達した卵胞が1個以上認められた場合にhCGを投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：26例 対照群：27例</p> <p>【有効性】 <採卵数（中央値 [範囲]）> 本剤群：2 [0,4] 個 対照群：4 [0,19] 個</p> <p><継続妊娠率> 本剤群：19.2%（5/26例） 対照群：7.4%（2/27例）</p> <p><生産率> 本剤群：19.2%（5/26例） 対照群：7.4%（2/27例）</p> <p><胚移植を実施した患者での流産率> 本剤群：0/5例 対照群：3/5例</p> <p>【安全性】 いずれの群においても治療中止に至る有害事象は認められなかった。</p>

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトゾールとして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。

	出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
11	Goswami, S.K. et al. : Hum. Reprod. 2004; 19(9): 2031-2035 ⁴⁾	低卵巣反応患者を対象に、本剤と低用量ゴナドトロピンの併用投与又は高用量ゴナドトロピンを用いたGnRHアゴニスト法の有効性及び安全性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	<p><本剤群> 月経周期3日目から本剤2.5mg/日を5日間投与し、月経周期3及び8日目にrFSH75IU/日をそれぞれ投与した。</p> <p><対照群> 前周期の黄体期中期からGnRHアゴニスト製剤を投与し、下垂体のGnRH受容体を脱感作させた後に、rFSH300～450IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径18mmに達した卵胞が1個以上認められた場合にhCGを投与し、34～36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本剤群：13例 対照群：25例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本剤群：1.6±0.8個 対照群：2.1±0.7個 <妊娠率> 本剤群：23%（3/13例） 対照群：24%（6/25例）</p> <p>【安全性】 本剤群において副作用は認められなかった。</p>

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトゾールとして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。

6) 本剤のARTにおけるCOSに関する臨床研究等に係る国内公表文献の概要^{2,3,17,18)}

	出典	解析又は投与対象	臨床研究の目的	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Tatsumi, T. et al. : Hum. Reprod. 2017; 32(1): 125-132 ²⁾	新鮮胚移植において本剤を使用して妊娠した女性、又は排卵誘発剤を使用せず妊娠した女性	日本産科婦人科学会のART登録データ（登録期間：2011～2013年）を用いた、妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクに関する後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。 なお、本剤とhMG又はrFSHを併用した症例、及び本剤とGnRHアンタゴニストを併用した症例は解析対象から除外した。	【解析例数】 本剤：792例 排卵誘発剤なし：3136例 【有効性】 ＜採卵数（平均値±標準偏差）＞ 本剤：1.7±1.0個 排卵誘発剤なし：1.2±0.83個 ＜生産率＞ 本剤：87.1%（690/792例） 排卵誘発剤なし：72.2%（2264/3136例） ＜流産率＞ 本剤：12.2%（97/792例） 排卵誘発剤なし：26.4%（827/3136例） 【安全性】 ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本剤：1.9%（13/694例） 排卵誘発剤なし：1.5%（34/2287例） ＜先天異常の発現割合＞ 本剤：2.2%（15/694例） 排卵誘発剤なし：1.9%（44/2287例）
2	Tatsumi, T. et al. : Hum. Reprod. 2017; 32(6): 1244-1248 ³⁾	凍結融解胚移植において本剤を使用した女性、自然排卵周期の女性、又はHRT周期の女性	日本産科婦人科学会のART登録データ（登録期間：2012～2013年）を用いた、妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクに関する後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。 なお、本剤とhMG又はrFSHを併用した症例は解析対象から除外した。	【解析例数】 本剤：2409例 自然排卵：41470例 HRT：66843例 【有効性】 ＜臨床妊娠率＞ 本剤：61.3%（1476/2409例） 自然排卵：36.4%（15099/41470例） HRT：33.0%（22058/66843例） ＜生産率＞ 本剤：51.3%（1236/2409例） 自然排卵：26.4%（10973/41470例） HRT：23.3%（15581/66843例） ＜流産率＞ 本剤：16.1%（238/1476例） 自然排卵：27.0%（4084/15097例） HRT：29.0%（6400/22064例） 【安全性】 ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本剤：1.4%（17/1238例） 自然排卵：1.4%（154/11015例） HRT：1.0%（154/15658例）
3	松永利恵ほか：日本受精着床学会雑誌 2013; 30(2): 277-280 ¹⁸⁾	不妊症患者	レトロゾール周期で得られた胚の培養成績の検討 卵胞径に基づく比較	月経周期3日目から本剤2.5mg/日を3日間投与した。 月経周期8日目に複数の卵胞発育が確認された場合、必要に応じてrFSH37.5～75IU/日を投与し、GnRHアゴニストにより排卵を誘起した。	【投与例数】 567例（927周期） 【有効性】 ＜臨床妊娠率＞ 小卵胞：37.8%（17/45例） 中卵胞：30.4%（17/56例） 大卵胞：29.5%（13/44例） 【安全性】 記載なし。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発＞

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

	出典	解析又は 投与対象	臨床研究の目的	本剤の用法・用量等	COSの有効性及び 安全性に関する記載の概要
4	桑波田暁子ほか： 日本受精着床学会 雑誌 2012; 29(2): 312-315 ¹⁷⁾	低卵巢反応患者	Low responderに対する アロマターゼ阻害剤の使 用	月経周期3日目から本剤 2.5mg/日を3日間投与した。 複数採卵が期待できる場 合は、月経周期6日目から FSH37.5～150IU/日を連日又 は隔日投与した。	【投与例数】 686例（686周期） 【有効性】 <採卵数（平均値）> 2.04個 <初期胚移植周期あたりの妊娠率> 23.8%（10/42周期） <胚盤胞移植周期あたりの妊娠率> 38.9%（46/118周期） 【安全性】 記載なし。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

<閉経後乳癌>

通常、成人にはレトゾールとして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巢刺激、多嚢胞性卵巢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。

7) 一般不妊治療に本剤を使用したときの安全性に関する公表文献の概要^{7B)}

出典	試験デザイン	本剤の用法・用量等	安全性に関する記載の概要																																										
1 Diamond, M.P. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 373(13): 1230-1240 ⁷⁾	原因不明不妊 [*] の患者を対象に、本剤、クロミフェン又はゴナドトロピンの有効性及び安全性を検討した、無作為化並行群間比較試験	いずれの群も最大で4周期投与した。 ＜本剤群＞ 月経周期3～5日目から5日間、本剤5.0mg/日を投与した。次周期以降の本剤の用量は2.5～7.5mg/日の範囲で調節可能とした。 ＜クロミフェン群＞ 月経周期3～5日目から5日間、クロミフェン100mg/日を投与した。次周期以降のクロミフェンの用量は50～150mg/日の範囲で調節可能とした。 ＜ゴナドトロピン群＞ 月経周期3～5日目からhCGを投与するまで、ゴナドトロピン150IU/日を投与した。初回投与の周期の7日目に37.5～75IU/日の範囲で用量を増減可能とした。また、次周期以降、ゴナドトロピンの用量は75～225IU/日の範囲で調節可能とした。 いずれの群においても、直径20mm以上の主席卵胞が認められた場合、18mm以上の卵胞が2つ認められた場合、又は排卵が予想される場合にhCGを投与し、IUIを実施した。	【投与例数】 本剤群：299例 クロミフェン群：300例 ゴナドトロピン群：301例 【安全性】 ＜有害事象の発現割合（試験期間全体）＞ 本剤群：73.5%（214/291例） クロミフェン群：71.1%（212/298例） ゴナドトロピン群：70.0%（208/297例） ＜重篤な有害事象の発現割合（試験期間全体）＞ 本剤群：2.7%（8/291例） クロミフェン群：2.7%（8/298例） ゴナドトロピン群：7.1%（21/297例） ＜本剤群において妊娠前に10%以上発現した有害事象の発現割合＞ <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (291例)</th> <th>CC群 (298例)</th> <th>ゴナドトロピン群 (297例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>41.9 (122)</td> <td>34.9 (104)</td> <td>30.0 (89)</td> </tr> <tr> <td>腹部痛又は骨盤痛</td> <td>36.1 (105)</td> <td>30.5 (91)</td> <td>38.4 (114)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>18.6 (54)</td> <td>16.8 (50)</td> <td>27.3 (81)</td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>16.8 (49)</td> <td>30.9 (92)</td> <td>8.4 (25)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>16.8 (49)</td> <td>14.1 (42)</td> <td>16.8 (50)</td> </tr> <tr> <td>月経困難症</td> <td>16.5 (48)</td> <td>10.4 (31)</td> <td>13.1 (39)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>15.8 (46)</td> <td>14.1 (42)</td> <td>18.9 (56)</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>11.0 (32)</td> <td>8.4 (25)</td> <td>9.8 (29)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>10 (29)</td> <td>10.7 (32)</td> <td>9.4 (28)</td> </tr> </tbody> </table> %（例数）、CC群：クロミフェン群 本剤群において妊娠前に重篤な有害事象は認められなかった。		本剤群 (291例)	CC群 (298例)	ゴナドトロピン群 (297例)	頭痛	41.9 (122)	34.9 (104)	30.0 (89)	腹部痛又は骨盤痛	36.1 (105)	30.5 (91)	38.4 (114)	腹部膨満	18.6 (54)	16.8 (50)	27.3 (81)	ほてり	16.8 (49)	30.9 (92)	8.4 (25)	悪心	16.8 (49)	14.1 (42)	16.8 (50)	月経困難症	16.5 (48)	10.4 (31)	13.1 (39)	疲労	15.8 (46)	14.1 (42)	18.9 (56)	消化不良	11.0 (32)	8.4 (25)	9.8 (29)	背部痛	10 (29)	10.7 (32)	9.4 (28)		
	本剤群 (291例)	CC群 (298例)	ゴナドトロピン群 (297例)																																										
頭痛	41.9 (122)	34.9 (104)	30.0 (89)																																										
腹部痛又は骨盤痛	36.1 (105)	30.5 (91)	38.4 (114)																																										
腹部膨満	18.6 (54)	16.8 (50)	27.3 (81)																																										
ほてり	16.8 (49)	30.9 (92)	8.4 (25)																																										
悪心	16.8 (49)	14.1 (42)	16.8 (50)																																										
月経困難症	16.5 (48)	10.4 (31)	13.1 (39)																																										
疲労	15.8 (46)	14.1 (42)	18.9 (56)																																										
消化不良	11.0 (32)	8.4 (25)	9.8 (29)																																										
背部痛	10 (29)	10.7 (32)	9.4 (28)																																										
2 Legro, R.S. et al. : N. Engl. J. Med. 2014; 371(2): 119-129 ⁸⁾	PCOS患者を対象に、本剤又はクロミフェンの有効性及び安全性を検討した、二重盲検無作為化並行群間比較試験	月経周期3日目から本剤2.5mg/日又はクロミフェン50mg/日を5日間投与した。黄体期に血清プロゲステロン濃度が3ng/mL未満又は排卵が認められない患者については、次周期以降、本剤及びクロミフェンともに1日用量として最大3倍（本剤7.5mg/日、クロミフェン150mg/日）まで増量することが可能とした。 いずれの群においてもタイミング療法を実施し、最大5回目の月経周期まで治療を可能とした。	【投与例数】 本剤群：374例 クロミフェン群：376例 【安全性】 ＜本剤群において妊娠前に10%以上発現した有害事象の発現割合＞ <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (359例)</th> <th>クロミフェン群 (355例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>46.5 (167)</td> <td>47.9 (170)</td> </tr> <tr> <td>腹部痛又は骨盤痛</td> <td>40.7 (146)</td> <td>38.9 (138)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>30.6 (110)</td> <td>25.6 (91)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>21.7 (78)</td> <td>14.9 (53)</td> </tr> <tr> <td>胸痛</td> <td>21.2 (76)</td> <td>21.4 (76)</td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>20.3 (73)</td> <td>33 (117)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>17.8 (64)</td> <td>15.5 (55)</td> </tr> <tr> <td>月経困難症</td> <td>16.7 (60)</td> <td>18 (64)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>13.6 (49)</td> <td>11.8 (42)</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>12.5 (45)</td> <td>17.5 (62)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>12.3 (44)</td> <td>7.6 (27)</td> </tr> <tr> <td>激越</td> <td>12 (43)</td> <td>10.4 (37)</td> </tr> <tr> <td>上気道感染</td> <td>10.6 (38)</td> <td>8.7 (31)</td> </tr> </tbody> </table> %（例数） 妊娠前において重篤な有害事象として、本剤群では黄体嚢胞破裂（0.3%（1/359例））、クロミフェン群では胆嚢摘出術、卵巣茎捻転及び皮膚癌（各0.3%（1/355例））が認められた。 本剤群及びクロミフェン群において児の先天異常が3.9%（4/102例）及び1.5%（1/66例）に認められた。		本剤群 (359例)	クロミフェン群 (355例)	頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)	腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)	悪心	30.6 (110)	25.6 (91)	疲労	21.7 (78)	14.9 (53)	胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)	ほてり	20.3 (73)	33 (117)	背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)	月経困難症	16.7 (60)	18 (64)	腹部膨満	13.6 (49)	11.8 (42)	消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)	浮動性めまい	12.3 (44)	7.6 (27)	激越	12 (43)	10.4 (37)	上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)
	本剤群 (359例)	クロミフェン群 (355例)																																											
頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)																																											
腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)																																											
悪心	30.6 (110)	25.6 (91)																																											
疲労	21.7 (78)	14.9 (53)																																											
胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)																																											
ほてり	20.3 (73)	33 (117)																																											
背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)																																											
月経困難症	16.7 (60)	18 (64)																																											
腹部膨満	13.6 (49)	11.8 (42)																																											
消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)																																											
浮動性めまい	12.3 (44)	7.6 (27)																																											
激越	12 (43)	10.4 (37)																																											
上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)																																											

*種々の診断・検査を行っても不妊の原因が不明の場合

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトゾールとして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。

8) 本剤による児の先天異常に関する国内外の観察研究^{2,69-73)}

	出典	対象患者	臨床研究の目的	本剤の用法・用量等	児の先天異常に関する結果の概要
1	Akbari, Sene, A. et al. : J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018; 44(6): 1036-1041 ⁶⁹⁾	本剤又はクロミフェンを投与し、タイミング療法又はIUIが実施された不妊症（排卵障害又は原因不明不妊 [*] ）患者（組入れ対象の年齢18歳～40歳）	妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本剤投与例：105例 クロミフェン投与例：141例 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本剤投与例：4.761%（5/105例） クロミフェン投与例：2.127%（3/141例） ＜先天異常発現例の内訳＞ ・心血管系異常 本剤投与例：1.904%（2/105例） クロミフェン投与例：0.7094%（1/141例） ・筋骨格系異常 本剤投与例：1.904%（2/105例） クロミフェン投与例：0.7094%（1/141例） ・染色体異常 本剤投与例：0%（0/105例） クロミフェン投与例：0.7094%（1/141例） ・泌尿生殖器系異常 本剤投与例：0.952%（1/105例） クロミフェン投与例：0%（0/141例）
2	Yun, J. et al. : Reprod. Toxicol. 2018; 82: 88-93 ⁷⁰⁾	本剤又はクロミフェンを投与し、タイミング療法又はIUIが実施されたWHO group IIの排卵障害患者（組入れ対象の年齢26歳～41歳）から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	月経周期2～5日目から本剤2.5～5mg又はクロミフェン100～150mgを5日間投与した。 本剤又はクロミフェンの単独投与により排卵の誘発が確認されなかった場合には、hMG製剤又はrFSH製剤を併用した。	【解析例数】 本剤投与例：83例 クロミフェン投与例：61例 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本剤投与例：2.4%（2/83例） クロミフェン投与例：3.3%（2/61例） ＜先天異常（小奇形）の発現割合＞ 本剤投与例：4.8%（4/83例） クロミフェン投与例：14.8%（9/61例）
3	Tatsumi, T. et al. : Hum. Reprod. 2017; 32(1): 125-132 ²⁾	ARTにおいて本剤を使用し妊娠した女性、又は自然周期法により妊娠した女性（日本産科婦人科学会のART登録データ）	妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本剤投与例：792例 自然妊娠例：3136例 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本剤投与例：2.2%（15/694例） 自然妊娠例：1.9%（44/2287例） ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本剤投与例：1.9%（13/694例） 自然妊娠例：1.5%（34/2287例）

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

＜生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発＞

通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

	出典	対象患者	臨床研究の目的	本剤の用法・用量等	児の先天異常に関する結果の概要
4	Sharma, S. et al. : PLoS One 2014; 9(10): e108219 ⁷¹⁾	本剤若しくはクロミフェンを用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性（組入れ対象の年齢21～35歳）から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	月経周期3日目から本剤5mg又はクロミフェン100mgを5日間投与した。	【解析例数】 本剤投与例：201例 クロミフェン投与例：251例 自然妊娠例：171例 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本剤投与例：2.5% (5/201例) クロミフェン投与例：3.9% (10/251例) 自然妊娠例：2.9% (5/171例) ＜発現例数の内訳（本剤投与例、クロミフェン投与例、自然妊娠例）＞ 先天性心疾患（1例、1例、1例）、筋骨格系異常（1例、0例、2例）、泌尿生殖器系異常（0例、4例、0例）、消化器異常（1例、1例、1例）、神経系異常（0例、1例、0例）、口唇裂／口蓋裂（0例、1例、1例）、先天性難聴（1例、0例、0例）、染色体異常（0例、2例、0例）、色素欠乏症（1例、0例、0例）
5	Forman, R. et al. : J. Obstet. Gynaecol. Can. 2007; 29(8): 668-671 ⁷²⁾	本剤若しくはクロミフェンを用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本剤投与例：94例（児112例） クロミフェン投与例：242例（児271例） 自然妊娠例：94例（児94例） 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本剤投与例：0% (0/112例) クロミフェン投与例：2.6% (7/271例) 自然妊娠例：3.2% (3/94例)
6	Tulandi, T. et al. : Fertil. Steril. 2006; 85(6): 1761-1765 ⁷³⁾	本剤又はクロミフェンを用いて排卵誘発を行いタイミング療法又はIUIが実施され妊娠した女性から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本剤の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本剤単独投与例：252例 本剤/FSH併用例：262例 クロミフェン単独投与例：293例 クロミフェン/FSH併用例：104例 【児の先天異常に関する結果】 ＜すべての先天異常の発現割合＞ 本剤投与例：2.4% (14/514例) クロミフェン投与例：4.8% (19/397例) ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本剤投与例：1.2% (6/514例) クロミフェン投与例：3.0% (12/397例)

※種々の診断・検査を行っても不妊の原因が不明の場合

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

＜閉経後乳癌＞

通常、成人にはレトゾールとして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。

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1