

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること  
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）

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22700AMX00573000 |
| 薬価収載 | 2015年6月          |
| 販売開始 | 2015年6月          |

アロマターゼ阻害剤／閉経後乳癌治療剤

# レトロゾール錠2.5mg 「日医工」

## Letrozole

### レトロゾール錠

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（ラット）において胎児死亡及び催奇形性（胎児のドーム状頭部及び椎体癒合）が観察されている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
2. 授乳婦〔動物実験（ラット）において乳汁移行が認められている。また、授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【組成・性状】

|         |   |   |
|---------|---|---|
| 販売名     | レトロゾール錠2.5mg 「日医工」  |   |
| 剤形・色調   | 帯赤黄色のフィルムコーティング錠  |   |
| 有効成分の名称 | レトロゾール  |   |
| 含量（1錠中） | 2.5mg   |   |
| 添加物     | 乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 |   |
| 外形      | 表面  | <br>質量：102mg |
|         | 裏面  | <br>直径：6.1mm |
|         | 側面  | <br>厚さ：3.3mm |
| 本体コード   | n 337<br>2.5  |   |
| 包装コード   | @337  |   |

#### 【効能・効果】

閉経後乳癌

#### 【用法・用量】

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師の下で、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。
- (2) 本剤はアロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、並び

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

- (3) 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (4) 本剤の投与によって、骨粗鬆症、骨折が起こりやすくなるので、骨密度等の骨状態を定期的に観察することが望ましい。

##### 3. 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。

##### 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<br>メトキサレン等              | 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。   | メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。    |
| CYP3A4を阻害する薬剤<br>アゾール系抗真菌剤等           | 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。   | アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。 |
| CYP3A4を誘導する薬剤<br>タモキシフェン、<br>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。<br>レトロゾール製剤とタモキシフェンの反復併用投与により、レトロゾールの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、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。         |

##### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **血栓症、塞栓症**  
肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **心不全、狭心症**  
心不全、狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害、黄疸**  
AST (GOT)、ALT (GPT) の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、

異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用があらわれやすいので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[適応外ではあるが、海外において、妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験 (ラット) においては、胎児死亡及び催奇形性 (ドーム状頭部及び椎体癒合) 並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験 (ラット) で胎児への移行が認められている。]
- 授乳中の婦人へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験 (ラット) で乳汁移行が認められている。また、動物実験 (ラット) で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。]

7. 過量投与

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

処置

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺

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

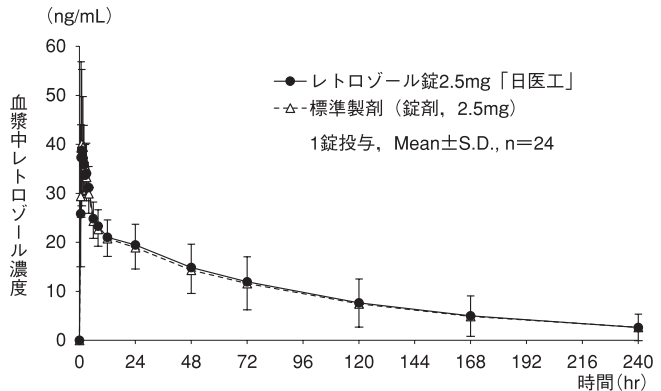
【薬物動態】

生物学的同等性試験

レトロゾール錠2.5mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (レトロゾールとして2.5mg) 閉経後健康女性に絶食単回経口投与して血漿中レトロゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>1)</sup>

|                       | 判定パラメータ                            |                   | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------|
|                       | AUC <sub>0→240</sub><br>(ng・hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL)   | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| レトロゾール錠<br>2.5mg「日医工」 | 2344.6±<br>986.1                   | 46.903±<br>11.670 | 1.8±1.1      | 66.9±29.5                |
| 標準製剤<br>(錠剤, 2.5mg)   | 2291.1±<br>981.0                   | 46.977±<br>8.386  | 1.3±0.8      | 69.0±35.3                |

(1錠投与, Mean±S.D., n=24)



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

【有効成分に関する理化学的知見】

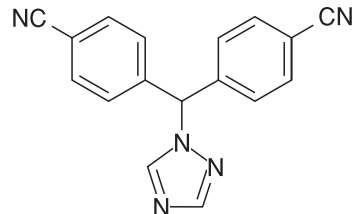
一般名：レトロゾール (Letrozole)

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

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>

分子量：285.30

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

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。

融点：約186℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

本品につき加速試験 (40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月) を行った結果、レトロゾール錠2.5mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推定された。<sup>2)</sup>

【包装】

レトロゾール錠2.5mg「日医工」

100錠 (10錠×10; PTP)

【主要文献】

- 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

**【文献請求先】**

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948