

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

アロマターゼ阻害剤／閉経後乳癌治療剤

レトロゾール錠2.5mg「アメル」

LETROZOLE Tab.2.5mg 「AMEL」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中、レトロゾール 2.5mg を含有する。
一般名	和名：レトロゾール 洋名：Letrozole
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 発売年月日：2015年6月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社 プロモーション提携：共和クリティケア株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2018年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 一般名	2	2. 薬理作用	12
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	2	1. 血中濃度の推移・測定法	13
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	14
7. CAS 登録番号	3	3. 吸収	15
		4. 分布	15
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	16
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. トランスポーターに関する情報	16
3. 有効成分の確認試験法	4	8. 透析等による除去率	16
4. 有効成分の定量法	4		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	17
1. 剤形	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
2. 製剤の組成	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 慎重投与内容とその理由	17
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	7. 相互作用	18
7. 溶出性	8	8. 副作用	19
8. 生物学的試験法	9	9. 高齢者への投与	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	11. 小児等への投与	21
11. 力価	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	13. 過量投与	21
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	14. 適用上の注意	21
14. その他	10		

15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	24
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24

X I. 文献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26

X III. 備考

その他の関連資料	27
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レトロゾール錠 2.5mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 27 年 2 月に承認を取得して、同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 重大な副作用として、血栓症、塞栓症、心不全、狭心症、肝機能障害、黄疸、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

レトロゾール錠 2.5mg 「アメル」

(2) 洋名：

LETROZOLE Tab.2.5mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「レトロゾール」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

レトロゾール(JAN)

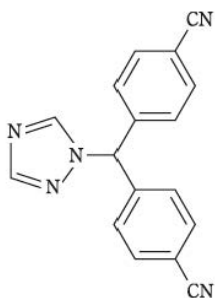
(2) 洋名(命名法)：

Letrozole(JAN)

(3) ステム：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

112809-51-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～帯黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
ジクロロメタン	溶けやすい
アセトニトリル	やや溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード (表/裏)
レトロゾール錠2.5mg 「アメル」	フィルムコーティング錠	帯赤黄色	 直径：約6.0mm 厚さ：約3.8mm 質量：約103mg	KW /117

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1 錠中、レトロゾール 2.5mg を含有する。

(2) 添加物 :

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、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(3) その他 :

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性：

試験実施中

(2) 加速試験での安定性¹⁾：

レトゾール錠 2.5mg 「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装

PTP 包装品*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性 状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	91.8%	88.1%	90.2%	92.0%
定量試験	95.0 ～ 105.0%	98.3%	98.1%	98.6%	98.0%

*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔で PTP 包装したものを。

(3) 無包装下の安定性²⁾：

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
試験期間	90 日間(光安定性試験は 25 日間)
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光：25℃、(曝光量) 60 万 lx・hr
包装形態	温度：遮光、気密容器 湿度：①遮光、開放 ②遮光、グラシンラミネート紙 光：①グラシンラミネート紙 ②気密容器

1)温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	100.2%	100.3%	99.9%
硬 度	—	5.7 kgf	5.7 kgf	6.0 kgf	6.1 kgf
定量試験	95.0 ～ 105.0%	101.4%	101.5%	101.0%	101.4%

2)湿度

①遮光・開放

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	99.5%	100.9%	99.3%
硬 度	—	5.7 kgf	3.5 kgf	3.5 kgf	3.5 kgf
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.4%	101.0%	101.3%	101.3%

②遮光・グラシンラミネート紙

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	99.9%	99.5%	99.3%
硬 度	—	5.7 kgf	3.9 kgf	3.5 kgf	3.4 kgf
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.4%	100.8%	101.0%	101.6%

3)光

①グラシンラミネート紙

試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr
性 状	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	100.0%
硬 度	—	5.7 kgf	4.6 kgf
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.4%	100.0%

②気密容器

試験項目	規 格	開始時	60 万 lx・hr
性 状	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	帯赤黄色の フィルムコーティング錠	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	99.7%
硬 度	—	5.7 kgf	5.2 kgf
定量試験	95.0 ~ 105.0%	101.4%	100.8%

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、レトロゾール製剤であるレトロゾール錠 2.5mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	75 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

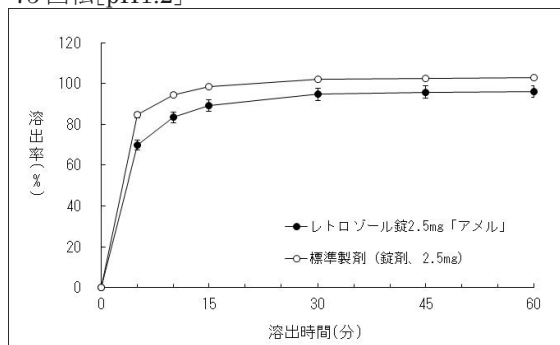
判定基準：

回転数	試験液	判定
75	pH1.2 pH4.0 pH6.8 水	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

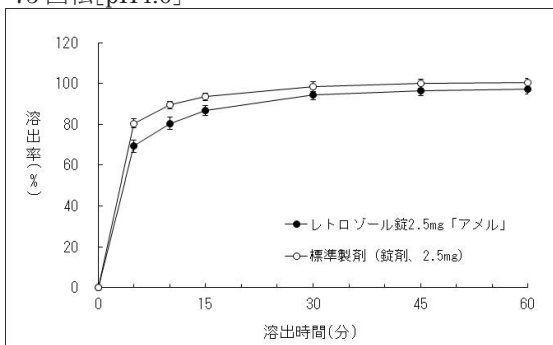
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

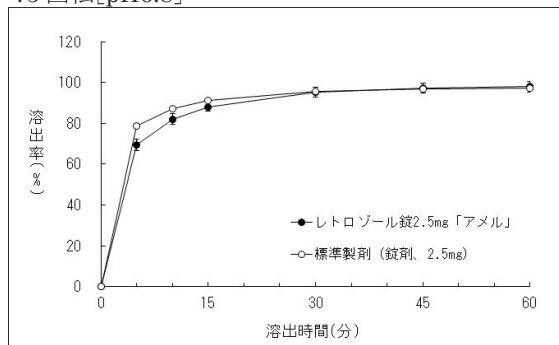
75 回転 [pH1.2]



75 回転 [pH4.0]



75回転[pH6.8]



75回転[水]

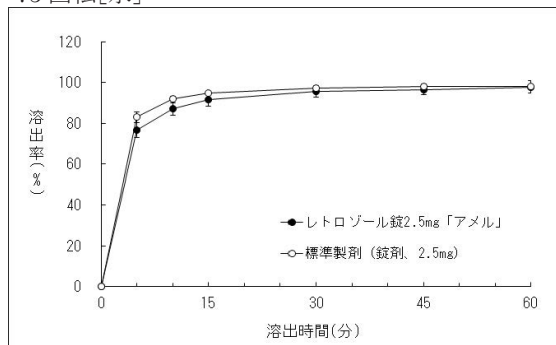


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	75	pH1.2	85%以上	15分	98.4	89.2	適合
		pH4.0	85%以上	15分	93.4	86.6	適合
		pH6.8	85%以上	15分	91.0	88.0	適合
		水	85%以上	15分	94.6	91.5	適合

(2) 溶出規格

日本薬局方一般試験法 溶出試験法パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
2.5 mg	75 rpm	水	30分	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

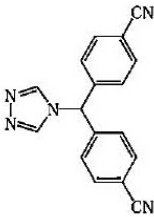
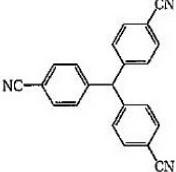
液体クロマトグラフィー

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある類縁物質は以下のとおり。

類縁物質名	構造式	由来
4,4'-(1H-1,3,4-triazol-1-yl)methylene)dibenzonitrile (類縁物質 A)		合成不純物
4,4',4''-methylidenetrisebenzonitrile (類縁物質 B)		合成不純物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

閉経後乳癌

2. 用法及び用量

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アロマターゼ阻害剤：エキセメスタン、アナストロゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁾：

1.35±0.79 時間

(閉経後健康女性にレトロゾール錠 2.5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾：

レトロゾール製剤であるレトロゾール錠 2.5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、レトロゾール錠 2.5mg 「アメル」又は標準製剤を閉経後健康女性 23 例(1 群 12 例、11 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(医薬審第 487 号 平成 9 年 12 月 22 日、薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 22 日以上とする。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にレトロゾール 2.5mg を含有するレトロゾール錠 2.5mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。飲水については、投与後より投与 4 時間後までは絶飲水とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、3、4、8、24、48、72、96 及び 144 時間後の 14 時点とした。 採血量は 1 回につき 5mL とした。
分析法	LC/MS/MS 法

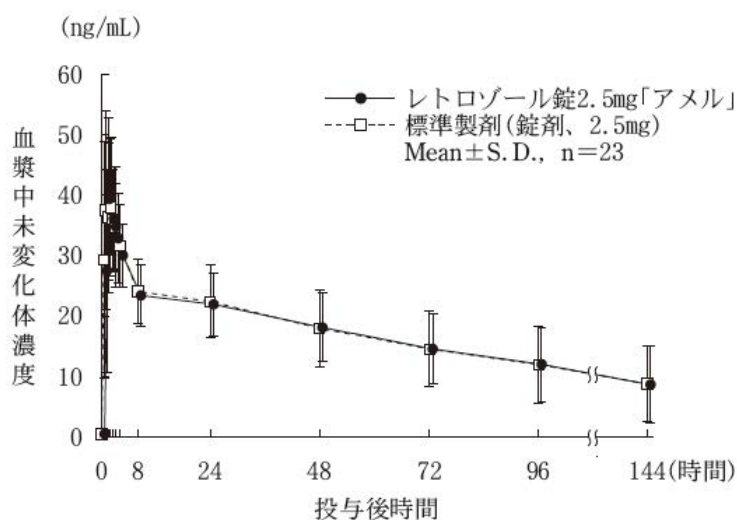
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→144) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
レトロゾール錠 2.5mg 「アメル」	2288.37±783.07	48.09±9.08	1.35±0.79	116.24±113.11
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	2308.32±851.06	47.73±11.81	1.57±0.84	107.41±80.48

(Mean±S.D.,n=23)

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。

	AUC _(0→144)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.00)	log(1.02)
90%信頼区間	log(0.97)～log(1.03)	log(0.94)～log(1.11)



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

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁴⁾ :
0.0095±0.0049(hr⁻¹)

(5) クリアランス :
該当資料なし

(6) 分布容積 :
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 :
該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性 :
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性 :
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。
〈参考：動物〉
動物実験(ラット)においては、胎児死亡及び催奇形性(ドーム状頭部及び椎体癒合)並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。

(3) 乳汁への移行性 :
該当資料なし
〈参考：動物〉
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。

(4) 髄液への移行性 :
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :
該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2A6 で代謝される

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない

(2) 併用注意とその理由：

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6 を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤は CYP2A6 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤は CYP3A4 活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4 を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤の AUC が約 40%低下したとの報告がある。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

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

(3) その他の副作用：

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、歯痛、口内炎

肝・胆道系障害	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、血中ビリルビン増加
皮膚障害	皮膚乾燥、蕁麻疹、そう痒症、発疹、多汗、冷汗、局所性表皮剥脱、湿疹、脱毛症
筋骨格系障害	骨痛、骨折、骨粗鬆症、関節痛、筋痛、関節硬直、背部痛、関節炎
腎及び尿路障害	頻尿、尿路感染、尿蛋白陽性、BUN 増加
生殖系及び乳房障害	膣乾燥、乳房痛、膣出血、膣分泌物
全身障害	発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛、疲労、けん怠感、口渇、熱感、脱力、上肢浮腫、全身浮腫、胸痛

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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。〕
- (2) 授乳中の婦人へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、動物実験(ラット)で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。〕

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

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

処置：

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

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：レトロゾール 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1°C、相対湿度 75±5%、6ヵ月)の結果、レトロゾール錠 2.5mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

PTP100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

PTPサイズ：10錠シート 31×83 (mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：フェマーラ錠 2.5mg（ノバルティス ファーマ株式会社）

同効薬：エキセメスタン、アナストロゾール

9. 国際誕生年月日

1995年8月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015年2月16日

承認番号：22700AMX00503

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レトロゾール錠 2.5mg 「アメル」	124184601	4291015F1018	622418401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(柗)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr. 120 cm) (日本シャープウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

レトロゾール錠2.5mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。