

※アロマターゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

レトロゾール錠2.5mg「ニプロ」

LETROZOLE TABLETS

貯 法：室温保存
使用期限：容器等に記載
注 意：「取扱い上の注意」参照

承認番号	22700AMX00358
薬価収載	2015年6月
販売開始	2015年6月
※ 効能追加	2022年12月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉


1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔動物試験（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。〕（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
 2. 授乳婦〔動物試験（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。〕（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ※ 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉
4. 活動性の血栓塞栓性疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意 8」）、「4.副作用 1）重大な副作用（5）」の項参照

【組成・性状】

1. 組成

販売名	レトロゾール錠2.5mg「ニプロ」
有効成分 （1錠中）	レトロゾール 2.5mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トモロコシデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

2. 製剤の性状

外形		
形状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠	
大きさ	直径（mm）	6.1
	厚さ（mm）	3.2
	重量（mg）	103
本体表示	NP 165/2.5	

※【効能・効果】

- 閉経後乳癌
- ※ ○生殖補助医療における調節卵巣刺激
- ※ ○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- ※ ○原因不明不妊における排卵誘発

※ 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適當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。

※【用法・用量】

〈閉経後乳癌〉

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。

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

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

※ 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

本剤を用いた周期を繰り返して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。

※【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

〈効能共通〉

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〉

- 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。
- 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。

4) 本剤はアロマトラ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トラ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)

- 5) 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 6) 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意 7)、8)」、「4.副作用 1) 重大な副作用 (5)」の項参照)
- ・患者の自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)
 - ・急激な体重増加
 - ・超音波検査等による卵巣腫大
- 7) 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。(「2.重要な基本的注意 6)、8)」、「4.副作用 1) 重大な副作用 (5)」の項参照)
- ・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
 - ・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。
- 8) 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者に対して本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。(「2.重要な基本的注意 6)、7)」、「4.副作用 1) 重大な副作用 (5)」の項参照)
- 9) 妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。(「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)」の項参照)
- ・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カ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。

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 ・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により、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により、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。

4. 副作用

本剤は、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。

※(5) 卵巣過剰刺激症候群

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣萎縮、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.重要な基本的注意 6)、7)、8)」の項参照)

2) その他の副作用

種類\頻度	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、 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、倦怠感、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

※ 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。動物試験（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、動物試験（ラット）で胎児への移行が認められている。（「2. 重要な基本的注意9」）の項参照）

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。〔動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、動物試験（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。〕

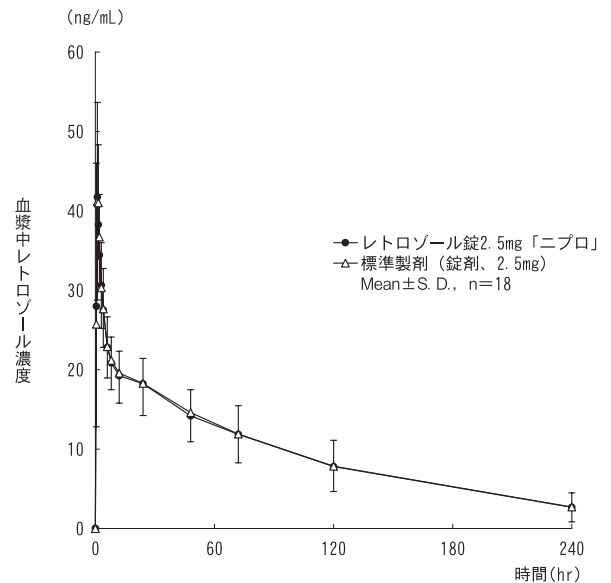
【薬物動態】

生物学的同等性試験

レトロゾール錠2.5mg「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1錠（レトロゾールとして2.5mg）を、クロスオーバー法により閉経後の健康成人女子に絶食時に経口投与して血漿中レトロゾール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→240hr}、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→240hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
レトロゾール錠 2.5mg「ニプロ」	2,326.8604 ± 658.3603	46.196 ± 9.393	1.44 ± 1.08	75.32 ± 26.78
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	2,350.0476 ± 679.2447	45.247 ± 8.530	1.19 ± 0.35	76.55 ± 29.02

(Mean ± S. D., n = 18)



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

【有効成分に関する理化学的知見】

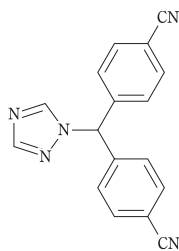
一般名：レトロゾール (Letrozole)

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

分子式：C₁₇H₁₁N₅

分子量：285.30

構造式：



性状：・白色から淡黄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。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）の結果、レトロゾール錠2.5mg「ニプロ」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⁾

【包装】

レトロゾール錠2.5mg「ニプロ」： 30錠（PTP）
100錠（PTP）

【主要文献】

- 1)ニプロ（株）：社内資料（生物学的同等性試験）
- 2)ニプロ（株）：社内資料（安定性試験）

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939



製造販売 ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号