

添付文書改訂のお知らせ

2022年2月

アロマターゼ阻害剤
レトロゾール錠

フェマラ[®]錠2.5mg
Femara[®] Tablets 2.5mg

製造販売
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

このたび、標記製品の効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴い「添付文書」の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。また、医療用医薬品添付文書新記載要領に基づく改訂を行いました。

今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

◇改訂内容「4. 効能又は効果」(全文)

改訂後 (2022年2月改訂)	改訂前
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	【効能又は効果】 閉経後乳癌

[下線部 () 改訂]

◇改訂内容「6. 用法及び用量」(全文)

改訂後 (2022年2月改訂)	改訂前
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〉 通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。	【用法及び用量】 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。

[下線部 () 改訂]

◇改訂理由 及び 解説（効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂）

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に基づき、「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、薬生薬審発0730第4号）及び厚生省通知「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号医薬審第104号）を踏まえて、製造販売承認事項一部変更承認申請を行いました。2022年2月に「生殖補助医療（assisted reproductive technology、以下、ART）における調節卵巣刺激（controlled ovarian stimulation、以下、COS）」に対する効能又は効果、用法及び用量が承認されましたので、それに伴い改訂いたしました。なお、本「効能又は効果」については、2022年4月に保険適応が開始される予定であり、それまでは保険適応外となります。

◇改訂内容(改訂部分抜粋)

改訂後（2022年2月改訂）	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>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]</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>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。〕（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>
<p>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〉</p> <p>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切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。</p>	<p>←追記</p>

改訂後（2022年2月改訂）	改訂前
<p>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。</p> <p>〈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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉 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。</p> <p>8.6 本剤を含む生殖補助医療における調節卵巣刺激薬において卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性があることから、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。[11.2参照]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>←追記</p>
<p>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〉 妊娠初期の投与を避けるため、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。[2.1、9.5参照]</p>	<p>←追記</p>

改訂後（2022年2月改訂）	改訂前								
<p>9.5 妊婦</p> <p>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]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。</p> <p>(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。]</p>								
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="137 853 764 943"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td>—</td> <td>乳房痛、膣出血、膣分泌物</td> <td>膣乾燥、卵巣過剰刺激症候群^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)[8.6参照]</p>		5%以上	5%未満	頻度不明	生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、膣出血、膣分泌物	膣乾燥、卵巣過剰刺激症候群 ^{注)}	<p>←追記</p>
	5%以上	5%未満	頻度不明						
生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、膣出血、膣分泌物	膣乾燥、卵巣過剰刺激症候群 ^{注)}						
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈閉経後乳癌〉</p>	<p>←追記</p>								
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>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。閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH（卵胞刺激ホルモン）分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される¹⁸⁾。</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>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。</p> <p>←追記</p>								
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~17)(略)</p> <p>18) Kar S. : J. Hum. Reprod. Sci. 2013; 6(2):93-8 [20210127]</p> <p>19) ~25)(略)</p>	<p>←追記</p>								

◇改訂理由 及び 解説（効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂）

「2. 禁忌」の項

「生殖能を有する者」との相互参照を追記しました。

「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

ARTのCOSにおける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うえでART以外の治療選択肢も考慮のうえ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ました。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には、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注意喚起を設定しました。

「8. 重要な基本的注意」の項

- 8.3 ARTにおけるCOSの効能追加承認に伴い、記載整備を行いました。
- 8.4 対象患者が「閉経後乳癌」であることを明示するために記載整備を行いました。
- 8.5 本剤のARTにおけるCOSとしての投与は臨床成績が限られており、不妊治療に十分な知識と経験のある医師により、本剤投与によるリスクと症状を患者に説明のうえ投与する必要があることから設定しました。
- 8.6 本剤を含むARTに使用する調節卵巣刺激作用を持つ薬剤での卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome、以下、OHSS）の発現状況を考慮し注意喚起を設定しました。

「9.4 生殖能を有する者」の項

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、妊娠初期の投与を避けるために設定しました。

「9.5 妊婦」の項

新記載要領改訂により既存記載の一部を削除しました。また、「生殖能を有する者」との相互参照を追記しました。

「11.2 その他の副作用」の項

生殖医療に係る医薬品の使用実態調査で、本剤投与例において報告医師により本剤との因果関係が否定されていないOHSSが1例報告されています。本剤におけるOHSSの発現は限られており、また本剤とOHSSとの関連性を明確にする十分な情報はないものの、本剤を含む生殖医療に使用する調節卵巣刺激作用を持つ薬剤でのOHSSの発現状況を考慮し追記しました。

「17. 臨床成績」の項

ARTにおけるCOSの効能追加承認に伴い、記載整備を行いました。

「18. 薬効薬理」の項

ARTにおけるCOSの効能又は効果を裏付ける本剤の作用機序を追記しました。

「23. 主要文献」の項

ARTにおけるCOSの効能追加承認に伴い、文献を追加しました。

☆改訂添付文書も併せてご参照下さい。

最新の添付文書情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.307(2022年4月)に掲載される予定です。》

【新記載要領に基づく添付文書改訂について】

平成29年6月8日付け薬生発0608第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び薬生安発0608 第1号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に基づき、本剤の添付文書を改訂し、新記載要領に対応した初版としました。詳細は改訂添付文書をご参照下さい。

<p style="text-align: center;">【資料請求先】 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 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1</p> <p style="text-align: center;">NOVARTIS DIRECT </p> <p style="text-align: center;">0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30 (祝日及び当社休日を除く) www.novartis.co.jp</p>

XXX0XXXZA0XXXDAXX