

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

アロマターゼ阻害剤 / 閉経後乳癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 アナストロゾール錠

アナストロゾール錠1mg「DSEP」

ANASTROZOLE TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（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	アナストロゾール錠1mg「DSEP」：1錠中アナストロゾール(日局)1mg
一般名	和名：アナストロゾール（JAN） 洋名：Anastrozole（JAN）
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：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2019年6月14日 発売年月日：2019年6月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2023年8月改訂（第2版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページで確認してください。

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。この変更にあわせて、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

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 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もあり、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	1	4. 分 布	17
1. 開発の経緯	1	5. 代 謝	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6. 排 泄	19
II. 名称に関する項目	2	7. トランスポーターに関する情報	19
1. 販売名	2	8. 透析等による除去率	19
2. 一般名	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	20
4. 分子式及び分子量	2	2. 禁忌内容とその理由	20
5. 化学名（命名法）	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
7. CAS登録番号	2	5. 重要な基本的注意とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
1. 物理化学的性質	3	7. 相互作用	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 副作用	21
3. 有効成分の確認試験法	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 有効成分の定量法	4	10. 過量投与	26
IV. 製剤に関する項目	5	11. 適用上の注意	26
1. 剤 形	5	12. その他の注意	26
2. 製剤の組成	5	IX. 非臨床試験に関する項目	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	1. 薬理試験	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 毒性試験	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	32
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	1. 規制区分	32
7. 溶出性	6	2. 有効期間又は使用期限	32
8. 生物学的試験法	6	3. 貯法・保存条件	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	5. 承認条件等	32
11. 力 価	6	6. 包 装	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 容器の材質	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7	8. 同一成分・同効薬	32
14. その他	7	9. 国際誕生年月日	32
V. 治療に関する項目	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
1. 効能又は効果	8	11. 薬価基準収載年月日	33
2. 用法及び用量	8	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	33
3. 臨床成績	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	33
VI. 薬効薬理に関する項目	13	14. 再審査期間	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
2. 薬理作用	13	16. 各種コード	33
VII. 薬物動態に関する項目	15	17. 保険給付上の注意	33
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XI. 文 献	34
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 引用文献	34
3. 吸 収	17	2. その他の参考文献	34

XII. 参考資料.....	35
1. 主な外国での発売状況.....	35
2. 海外における臨床支援情報.....	35

XIII. 備 考.....	36
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.....	36
2. その他の関連資料.....	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アナストロゾールは、強力で選択的なアロマターゼ阻害作用を有し、本邦では2001年に上市され、閉経後乳癌の治療薬として使用されている。

アナストロゾール錠1mg「DSEP」は、アストラゼネカ株式会社が製造販売しているアリミデックス®錠1mgと原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき承認申請を行い、2019年2月に承認を取得し、2019年6月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アロマターゼに対する高い選択性と強力な阻害作用を併せ持つ、1日1回投与の閉経後乳癌治療剤である。
- (2) 本剤はアリミデックス®錠1mgのオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic）であり、原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一である。
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、「製品名」「有効成分の含量」「DSEP」「錠剤識別コード」の表示を識別し易くしている。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTPシート裏面に1スリット（2錠ごと）に2つのGS1データバーを表示している。
- (5) 重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、血栓塞栓症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アナストロゾール錠 1mg 「DSEP」

(2)洋名

ANASTROZOLE TABLETS 1mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アナストロゾール (JAN)

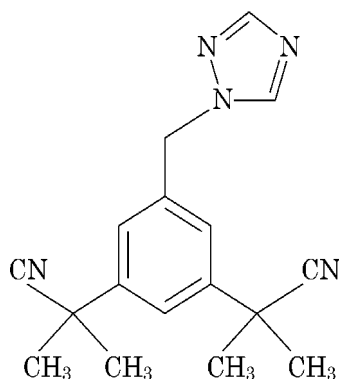
(2)洋名(命名法)

Anastrozole (JAN、INN)

(3)ステム

アロマトラーゼ阻害薬、トリアゾール誘導体：-rozole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₉N₅

分子量：293.37

5. 化学名(命名法)

2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzene-1,3-diyl]bis(2-methylpropanenitrile) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

120511-73-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末又は粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

溶媒	1g を溶かすのに要する量	日本薬局方の表現
アセトニトリル	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	10mL 未満	溶けやすい
アセトン	10mL 未満	溶けやすい
テトラヒドロフラン	10mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 未満	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

25℃、90%RH の保存条件下で、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 84℃（融点測定法第 1 法）

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 1.4

(6) 分配係数

分配係数 (logP) : 1.59 (濃度 : 0.0009mol/L、1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光性：本剤は分子中に不斉炭素を持たないので旋光性がなく光学異性体も存在しない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状、水分、類縁物質、分解物検索、含量、融点、溶状

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	60 ヶ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
苛酷試験	60℃	6 ヶ月	透明ガラス容器（開栓）	変化なし
	25℃ 90%RH	6 ヶ月	透明ガラス容器（開栓）	変化なし
	25℃、400 万 lx・hr 及び 3830W・hr/m ² 以上	—	透明ガラス容器（開栓）	変化なし

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		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
アナストロゾール錠 1mg「DSEP」	フィルム コーティング錠	白色			
			約 6.0	約 3.2	約 102.25

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

EP A 1

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アナストロゾール錠 1mg「DSEP」 : 1錠中にアナストロゾール（日局）1mg

(2) 添加物

乳糖水和物、ポビドン、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 300、酸化チタン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、5 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、アナストロゾール錠 1mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ¹⁾	25℃ 60%RH	60 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加速試験 I ²⁾	40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加速試験 II ¹⁾	40℃ 80%RH	6 ヶ月	PTP 包装	1ロットで保存開始3ヵ月後にわずかに着色した。 ^{※3}
苛酷試験	60℃	6 ヶ月	無包装	保存開始3ヵ月後に類縁物質がわずかに増加（0.05%→0.12%）した。
	40℃ 80%RH ⁴⁾	3 ヶ月	無包装	保存開始1ヵ月後にわずかな水分の増加（5.6%→6.3%）及び硬度の低下（12.4kP→5.0kP）が認められた。
	25 曝光 ³⁾	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	無包装	変化なし

※1：測定項目：性状、溶出試験、分解物検索、水分、硬度、平均重量、崩壊試験、含量

※2：測定項目：性状、溶出試験、分解物検索、水分、平均重量、含量

※3：測定項目：性状、確認試験、溶出試験、分解物検索、含量

※4：測定項目：性状、確認試験、溶出試験、分解物検索、水分、硬度、含量

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

【方法】日局溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 水

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

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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. 力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

アナストロゾールデスメチル体
アナストロゾール 1,1-ダイマー体
アナストロゾールモノブロモ体
アナストロゾールジブロモ体
アナストロゾール N₄アイソマー体
アナストロゾールペンタメチル体など

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、成人にはアナストロゾールとして 1mg を 1 日 1 回、経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験^{2),3),4)}

第 I 相試験及び前期第 II 相試験では、0.5mg/日^{注)}～10mg/日^{注)}までの用量で合計 90 例の閉経後乳癌患者において、アナストロゾールの有効性及び安全性が検討されている。また、閉経後健康女性（単回、反復各 12 例）を対象とした臨床薬理試験においてアナストロゾール 0.5mg/日^{注)}及び 1mg/日における薬力学的作用（血中エストロゲン濃度低下作用）について検討された。

第 I 相試験では、1mg 群の 6 例中 1 例に副作用が認められ、嘔気、頭痛及びめまいが各 1 件であった。前期第 II 相試験では、1mg 群の 34 例中 19 例(55.9%)に副作用が認められ、主な副作用は、LDH 上昇 5 例(14.7%)、白血球減少 4 例(11.8%)及び吐き気、AST 上昇、ALT 上昇、血清コレステロール上昇、アルブミン低下、好酸球増多、ほてりが各 2 例(5.9%)であった。

閉経後健康女性を対象とした臨床薬理試験では、単回投与 1mg 群の 6 例中 1 例に副作用が認められ、頭重感であった。反復投与 1mg 群の 6 例中 1 例(16.7%)に副作用が認められ、発汗、のぼせ感及び四肢のむくみ感が各 1 件であった。

注) 本剤の承認用量及び用法は「本剤 1mg を 1 日 1 回、経口投与する」である。

2) ブリッジング試験^{5),6),7)}

海外臨床データを国内へ外挿する妥当性を確認するために臨床薬理及び薬効に関するブリッジング試験が実施されている。

アナストロゾールの薬力学的作用及び薬物動態に人種間で差がないことを確認する目的で実施した臨床薬理に関するブリッジング試験においては、日本人と白人の閉経後健康女性（各 24 例）を比較し、アナストロゾールの薬力学的効果及び薬物動態は日本人と白人で同様であることが確認された。

また、日本人におけるアナストロゾールの有効性の確認を目的として、閉経後進行・再発乳癌患者（日本人 31 例）を対象に下記海外試験と同様のデザインで実施した薬効に関するブリッジング試験では、日本人におけるアナストロゾールの有効性及び安全性が白人と同程度であることが確認された。

海外で実施された閉経後進行・再発乳癌患者を対象とした二重盲検比較試験（対照薬：タモキシフェンエン酸塩）を上記薬効に関するブリッジング試験と合わせて解析した結果、評価対象例 699 例（海外 668 例、日本 31 例）の UICC 判定基準にもとづく抗腫瘍効果は奏効率でタモキシフェン群 32.8%（114/348 例）に対し、アナストロゾール群で 33.3%（117/351 例）であった。また、病勢の進行までの期間（Time to progression : TTP）の中央値は 251 日間（約 8.3 ヶ月）に対し 252 日間（約 8.3 ヶ月）であり、本薬はタモキシフェンと少なくとも同等の有用性が認められた（追跡期間の中央値：約 18 ヶ月）。

後期第Ⅱ相試験 ^{注1)} 実施国 (試験番号)	抗腫瘍効果 奏効率 ^{注2)} (奏効例/評価例)		病勢の進行までの期間(TTP)の 中央値 (評価例) ^{注3)}	
	アナストロゾール群	タモキシフェン群	アナストロゾール群	タモキシフェン群
日本 (JP0027)	45.5% (5/11)	35.0% (7/20)	—	—
欧州 (IL0027)	32.9% (112/340)	32.6% (107/328)	251 日間 (340)	252 日間 (328)
日本+欧州 (JP0027) + (IL0027)	33.3% (117/351)	32.8% (114/348)	251 日間 (351)	252 日間 (348)

注1)ブリッジングにより、欧州で実施した試験データ (IL0027) を日本人データ (JP0027) と合わせて解析した。

注2) 奏効率 = (CR 例数 + PR 例数) / (評価例数) × 100

注3) 1999年3月データカットオフ時の評価

臨床薬理に関するブリッジング試験において、アナストロゾールが投与された48例のうち、日本人24例中8例(33%)、白人24例中17例(71%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛(日本人5例[21%]、白人8例[33%])、下痢(日本人3例[13%]、白人4例[17%])、不眠(日本人0例、白人3例[13%])及び腹痛(日本人3例[13%]、白人0例)であった。

薬効に関するブリッジング試験において、アナストロゾールが投与された347例(日本人11例、外国人336例)のうち、123例(35.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり(血管拡張)64例(18.4%)、嘔気26例(7.5%)及び脱毛症8例(2.3%)であった。日本では、アナストロゾールが投与された11例中4例(36.4%)に副作用が認められ、ほてり(血管拡張)、嘔気、間質性肺炎及び性器出血を伴った子宮内膜増殖症が各1例であった。

(3) 臨床薬理試験

1) 健康人を対象とした試験²⁾

閉経後健康女性12例に対し、アナストロゾール0.5mg^{注)}、1mgを単回投与した結果、1mg群1例に副作用(軽度の頭重感)が認められた。臨床検査値、心電図所見において、臨床上問題となるような異常所見は認められなかった。また、閉経後健康女性12例に対し、アナストロゾール0.5mg/日、1mg/日を14日間経口投与した結果、0.5mg群で1例に嘔気及び右下腹部痛、1mg群で1例にのぼせ感、四肢のむくみ感及び発汗の副作用が認められたがいずれも軽度であった。臨床検査値、心電図所見において、臨床上問題となるような異常所見は認められなかった

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回1mgである。

2) 臨床薬理に関するブリッジング試験⁵⁾

日本人と白人閉経後健康女性45例(日本人22例、白人23例)を対象に、アナストロゾール1mg/日を16日間投与した結果、血中エストラジオールへの影響及び定常状態でのアナストロゾールの血中濃度について、人種間で明らかな差は認められなかった。

アナストロゾールが投与された48例のうち、日本人24例中8例(33%)、白人24例中17例(71%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛(日本人5例[21%]、白人8例[33%])、下痢(日本人3例[13%]、白人4例[17%])、不眠(日本人0例、白人3例[13%])及び腹痛(日本人3例[13%]、白人0例)であった。

3) 閉経後乳癌患者を対象とした試験

第Ⅱ相試験³⁾

閉経後進行・再発乳癌患者20例にアナストロゾール1mg/日、5mg/日^{注)}、10mg/日^{注)}を8週間以上投与

し、1例に軽度の副作用（嘔吐、めまい、頭痛）が認められたものの安全性に問題なく、すべての用量で有意に血漿中エストラジオール濃度が低下し、臨床効果が認められた。臨床検査値においても、臨床上問題となるような異常所見は認められなかった。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回1mgである。

(4) 探索的試験

前期第 相試験^{2,4)}

閉経後進行・再発乳癌患者 70 例に対して、アナストロゾール 0.5mg/日^{注)} 又は 1mg/日に無作為に割り付け 12 週間以上投与した結果、奏効率は 1mg 群で高く、安全性についてもほぼ同程度であった。1mg 群の 34 例中 19 例(55.9%)に副作用が認められ、主な副作用は、LDH 上昇 5 例(14.7%)、白血球減少 4 例(11.8%)及び吐き気、AST 上昇、ALT 上昇、血清コレステロール上昇、アルブミン低下、好酸球増多、ほてりが各 2 例(5.9%)であった。本試験の結果より推奨用量は 1 日 1 回 1mg と判断された。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回1mgである。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

薬効に関するブリッジング試験、後期第 相試験^{6,7)}

閉経後進行・再発乳癌患者（日本人 31 例、IL0027 Trial に登録された白人 610 例）に対して、二重盲検比較試験にて、アナストロゾール 1 日 1 回 1mg とタモキシフェン 1 日 1 回 20mg を病勢進行まで投与した。その結果、奏効率において、日本人と白人の間で有効性が同程度であり、アナストロゾールはタモキシフェンと少なくとも同程度の有効性が認められた。

閉経後進行・再発乳癌における奏効率

	日本人 (n=31)		白人 (n=610)	
	アナストロゾール	タモキシフェン	アナストロゾール	タモキシフェン
奏効率*	5/11 (45%)	7/20 (35%)	105/313 (34%)	95/297 (32%)

※ 奏効率 = (CR例数 + PR例数) / (評価例数) × 100

また、閉経後進行・再発乳癌患者 699 例（日本人 31 例、IL0027 Trial に登録された 668 例）に対して、二重盲検比較試験にて、アナストロゾール 1 日 1 回 1mg とタモキシフェン 1 日 1 回 20mg を病勢進行まで投与した結果、奏効率、病勢の進行までの期間（Time to progression : TTP）においてアナストロゾールはタモキシフェンと少なくとも同程度の有効性が認められ、副作用発現率もタモキシフェンとほぼ同様であった。

閉経後進行・再発乳癌における奏効率・TTP

	アナストロゾール	タモキシフェン
奏効率	117/351 (33.3%)	114/348 (32.8%)
TTP	251日 (約8.3ヵ月)	252日 (約8.3ヵ月)

薬効に関するブリッジング試験において、アナストロゾールが投与された 347 例(日本人 11 例、外国人 336 例)のうち、123 例(35.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり(血管拡張)64 例(18.4%)、嘔気 26 例(7.5%)及び脱毛症 8 例(2.3%)であった。日本では、アナストロゾールが投与された 11 例中 4 例

(36.4%)に副作用が認められ、ほてり(血管拡張)、嘔気、間質性肺炎及び性器出血を伴った子宮内膜増殖症が各1例であった。

2) 比較試験

i) 海外第 相術後補助療法大規模比較試験^{8),9)}

世界 21 ヶ国で実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法大規模比較試験において、追跡期間の中央値約 68 ヶ月時点(2004 年 3 月 31 日データカットオフ)での再発・死亡・対側乳癌の発生率は、アナストロゾール群(アナストロゾール 1mg/日+プラセボ)18.4%(575/3,125 例)及びタモキシフェン群(タモキシフェン 20mg/日+プラセボ)20.9%(651/3,116 例)であった。無病期間のハザード比は 0.87(95%信頼区間 0.78-0.97、 $p=0.01$)であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して乳癌再発リスクを 13%低下させた。遠隔再発までの期間のハザード比は 0.86(95%信頼区間 0.74-0.99、 $p=0.04$)であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して遠隔転移の再発リスクを 14%低下させた。また、ホルモン受容体陽性患者における対側乳癌のハザード比は 0.47(95%信頼区間 0.29-0.75、 $p=0.001$)であり、アナストロゾール群はタモキシフェン群と比較して対側乳癌発生リスクを 53%低下させた⁷⁾。なお、追跡期間の中央値約 47 ヶ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群(アナストロゾール 1mg/日+タモキシフェン 20mg/日)とタモキシフェン群との比較においては、無病期間のハザード比 1.04(95%信頼区間 0.92-1.19、 $p=0.5$)であり、アナストロゾールの併用による追加効果は認められなかった。

アナストロゾール・タモキシフェン併用群 3,097 例中 1,979 例(63.9%)に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張 1,171 例(37.8%)、白帯下 227 例(7.3%)及び体重増加 170 例(5.5%)であった。アナストロゾール群 3,092 例中 1,734(56.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張 976 例(31.6%)及び体重増加 160 例(5.2%)であった(2001 年 6 月 29 日データカットオフ)。

ii) 国際共同第 相試験¹⁰⁾

ホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者への多施設共同無作為化二重盲検比較試験(日本人 97 例、日本人以外 354 例)において、術前療法としてアナストロゾール又はタモキシフェンを 3 ヶ月間投与した後の抗腫瘍効果(奏効率)は、アナストロゾール群 39.5%(90/228 例)、タモキシフェン群 35.4%(79/223 例)で群間に有意差は認めなかった。

アナストロゾール群 228 例に認められた主な有害事象は、悪心 47 例(20.6%)、脱毛症 35 例(15.4%)、ほてり 19 例(8.3%)、頭痛 15 例(6.6%)及び嘔吐 12 例(5.3%)であった。

「 . 治療に関する項目 3. 臨床成績 (6) 治療的使用)市販後臨床試験」の項参照。

3) 安全性試験

長期投与試験⁴⁾

閉経後進行・再発乳癌患者 54 例に対して、アナストロゾール 0.5mg/日^{注)}、1mg/日を 24 週以上投与し(投与期間の中央値; 0.5mg/日群 32.6 週、1mg/日群 34.4 週)、長期投与時の有効性及び安全性について検討した。

その結果、長期投与を行った場合においても、副作用の発現頻度が増す可能性は低く、血漿中エストラジオール濃度の低下した状態が維持されることが示された。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回1mgである。

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・特別調査・市販後臨床試験

i) 使用成績調査

2001年2月から2004年3月まで観察期間を6ヵ月以上とした使用成績調査を実施し、3509例の調査票を収集した。

有効性評価対象症例3,409例について有効性の検討を行った結果、アナストロゾール投与開始前に病巣がある症例（原発進行乳癌258例、再発乳癌724例、その他11例）のうち、判定不能とされた188例を除く805例の原発進行乳癌、再発乳癌、その他の効果判定結果は、CR39例、PR160例、NC339例、PD267例、奏効率（CR+PR）は24.7%（199例/805例）、無効率（PD）は33.2%（267例/805例）であった。また、有効性評価対象症例3,409例中、アナストロゾール投与開始前に病巣がない症例の内訳は、術後補助療法2,327例、その他89例であった。これら2,416例のうち再発不明33例を除く再発率は、2.18%（52例/2,383例）であった。

安全性評価対象症例3,435例中、副作用発現例数（件数）は322例（415件）であり副作用発現症例率は9.37%であった。副作用の詳細については、「 . 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

ii) 特定使用成績調査¹¹⁾

使用成績調査に登録された閉経後乳癌患者のうち、アナストロゾールが術後補助療法として投与された2,416例の患者を対象に、骨折発現の状況等をレトロスペクティブに調査した。調査期間は2008年1月から2008年11月までとし、2,205例の調査票が回収された。使用成績調査中、及び本調査でレトロスペクティブに収集された使用成績終了後の骨折情報（収集期間：2001年2月から2008年11月まで）をあわせて、2,193例中有害事象として80例で骨折が確認された（投与中止・終了・休薬後30日以内の骨折を含む）。年当たりの骨折率は、1.1%/年（95%信頼区間：0.9-1.4%/年）であり、投与期間別では、投与開始～1年で1.0%/年、1～2年で1.3%/年、2～3年で0.9%/年、3～4年で1.3%/年、4年以上で1.3%/年であった。また、Kaplan-Meier法による5年無再発率は、86.8%（95%信頼区間：85.0-88.5%）であった。

iii) 市販後臨床試験¹⁰⁾

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験

ホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者への多施設共同無作為化二重盲検比較試験（日本人97例、日本人以外354例）において、術前療法としてアナストロゾール1mg/日又はタモキシフェン20mg/日を3ヵ月間投与した後の抗腫瘍効果（奏効率）は、アナストロゾール群で90/228例（39.5%）、タモキシフェン群で79/223例（35.4%）であり、群間に有意差は認めなかったものの、アナストロゾール群で高かった〔超音波測定に基づく判定：オッズ比1.24（95%CI：0.84-1.83、p=0.29）〕。また、忍容性については良好であり、これまで知られている安全性プロファイルと同様であった。アナストロゾール群228例に認められた主な有害事象は、悪心47例（20.6%）、脱毛症35例（15.4%）、ほてり19例（8.3%）、頭痛15例（6.6%）及び嘔吐12例（5.3%）であった。

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

アロマトラーゼ阻害剤（エキセメスタン、レトロゾール）

2. 薬理作用

閉経後女性においては、エストロゲンは、主に、副腎から分泌されたアンドロゲンであるアンドロステンジオン及びテストステロンが末梢で芳香化されて産生される。このエストロゲン生合成の最終段階を触媒する酵素であるアロマトラーゼは、脂肪組織や筋肉などに広く分布している。アナストロゾールはアロマトラーゼの活性を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。

(1) 作用部位・作用機序

1) アロマトラーゼ阻害作用^{12),13)}

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール 1 日 1 回 1mg を反復投与したとき、アロマトラーゼ活性は約 96% 阻害された（ノルウェーでの成績）。

ヒト胎盤アロマトラーゼ阻害の IC₅₀ 値は 15nM で、アナストロゾールの活性はアミノグルテチミドの約 200 倍、ファドロゾールの約 1/3 であった。

2) 血漿中エストラジオール濃度低下作用³⁾

閉経後進行乳癌患者にアナストロゾール 1 日 1 回 1mg 及び 10mg^{注)} を反復投与したときの血漿中エストラジオール濃度は投与前値に対してそれぞれ約 90% 低下し、本薬の血漿中エストラジオール濃度低下作用は両用量でほぼ同程度であった。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は 1 日 1 回 1mg である。

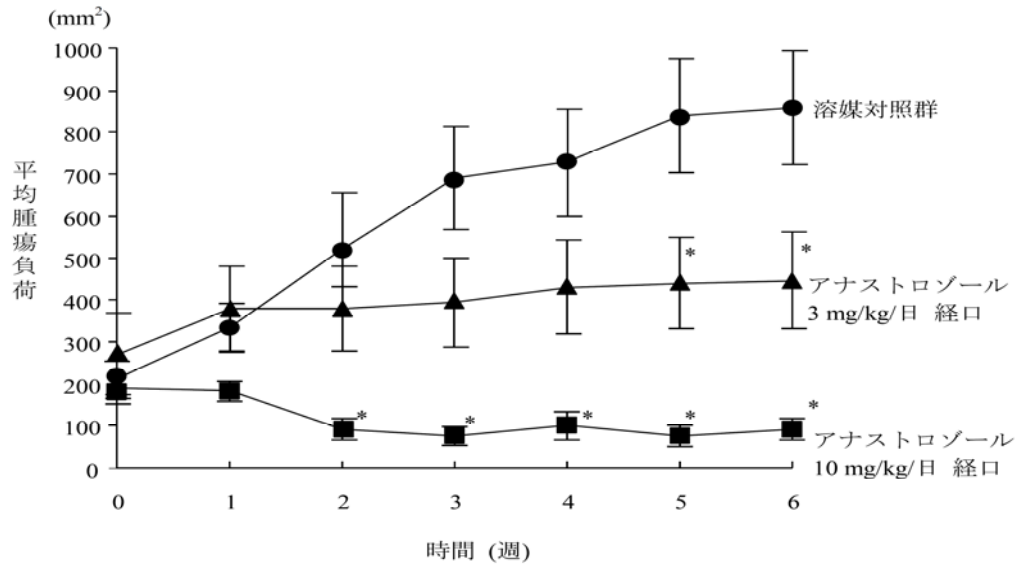
3) 作用の選択性¹³⁾

ラット、イヌ、サルを用いた試験で、アナストロゾールはアロマトラーゼを阻害する用量でステロイドホルモン生合成に関与する他のチトクローム P450 酵素に対し阻害作用を示さなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果（*in vivo*）

- 1) DMBA(7,12-Dimethylbenz [a] anthracene)により誘発したラット乳癌に対しアナストロゾールは 10mg/kg/日の反復経口投与により腫瘍の増殖を有意に抑制した。¹⁴⁾



* p<0.05: 溶媒対照群と比較して有意差あり (Student's t 検定)

- 2) 卵巣摘除ヌードマウスに移植したヒト乳癌細胞株 MCF-7_{CA} に対し、アナストロゾールは 5 μg/日の反復皮下投与により、エストロゲン依存性の増殖を有意に抑制した。¹⁵⁾

(MCF-7_{CA}: ヒト胎盤アロマターゼ遺伝子をトランスフェクトしたヒト乳癌細胞株)

(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²⁾

閉経後健康女性 12 例にアナストロゾールを 0.5^{注)} 及び 1mg の用量で空腹時単回経口投与したところ、アナストロゾールの吸収は速やかであり、投与後 2 時間以内に最高血漿中濃度 (C_{max}) が認められた。その後、血漿中アナストロゾール濃度推移は二相性の消失を示した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量にほぼ比例し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 2 用量間で同程度の値を示した。

表 1 : アナストロゾールを閉経後健康女性に単回経口投与時の薬物動態
パラメーター (平均 ± 標準誤差)

	年齢	体重	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5mg群(n=6)	59±2	59.0±1.6	1.2±0.2	8.3±0.5	0.47±0.11 ^{a)}	52.5±10.2 ^{a)}
1mg 群(n=6)	64±3	58.7±2.4	1.3±0.2	17.8±1.0	1.04±0.12 ^{b)}	56.3± 4.5 ^{b)}

a) n=4, b) n=5

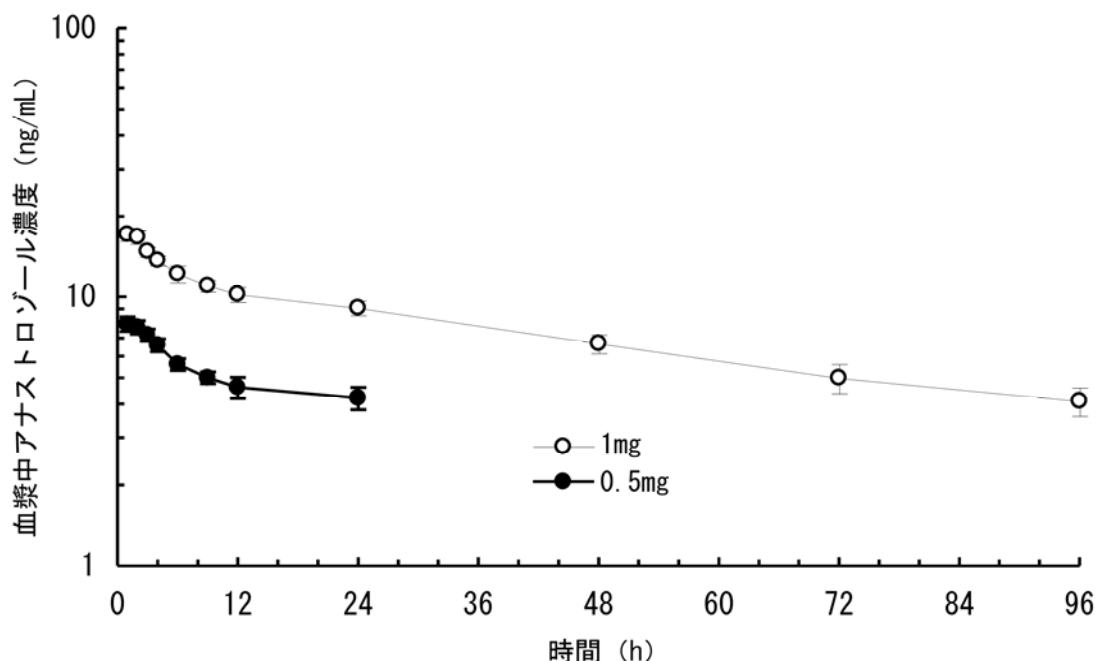


図 1 : 閉経後健康女性におけるアナストロゾール (0.5 及び 1mg) 単回経口投与後の血漿中アナストロゾール濃度推移 (平均値 ± 標準誤差、n=6)

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は 1 日 1 回 1mg である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

閉経後健康女性 12 例にアナストロゾールを 0.5^{注)} 及び 1 mg の用量で、食後 30 分以内に 1 日 1 回 14 日

間反復経口投与したとき、最小血漿中アナストロゾール濃度（Cmin）は徐々に増加し、7～10回の反復投与によって定常状態に到達した（蓄積率：3.7～3.9）。14回反復投与後の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が55.9～57.7時間であったことから、反復投与時にみられた血漿中におけるアナストロゾールの蓄積は、単回投与時の結果による予測とよく一致すると考えられた。

表2：閉経後健康女性におけるアナストロゾール反復投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

	年齢（歳）	体重	$t_{1/2}$ （h）	蓄積率
0.5mg群（n=6）	62±2	57.5±3.1	57.7±5.4	3.9±0.2
1mg群（n=6）	63±2	56.2±2.9	55.9±4.3	3.7±0.3

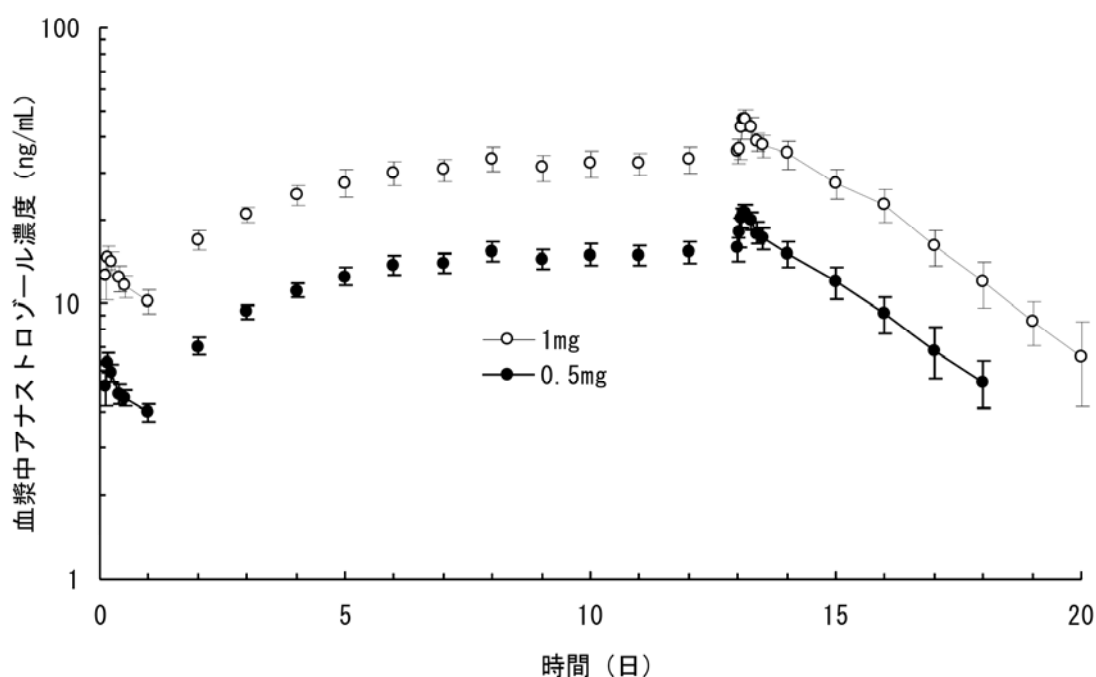


図2：閉経後健康女性におけるアナストロゾール(1 mg) 1日1回14日間反復投与時の血漿中アナストロゾール濃度推移（平均値±標準誤差、n=6）

注）本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回1mgである。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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の要因

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

<参考>

アナストロゾール生理食塩水溶液を、ラット腸管ループ内に注入したときの小腸における平均吸収速度定数は 4.10h^{-1} 、結腸では 1.54h^{-1} であった。

(3) バイオアベイラビリティ

<参考>

^{14}C -アナストロゾール (1mg/kg) を単回経口投与したときの薬物動態パラメータから算出した生物学的利用率は、イヌ (雄) : $85\pm 19\%$ 、イヌ (雌) : $82\pm 22\%$ であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

<参考>

外国人のデータで、閉経後健康女性 20 例に対しアナストロゾール 1mg を空腹時単回投与したところ、見かけの全身クリアランス CL/f (mL/min) は 18.8 ± 1.1 であった。

(6) 分布容積

<参考>

雌雄ラットに ^{14}C -アナストロゾール (1mg/kg) を静脈内単回投与したときの消失相における見かけの分布容積 V_z (L/kg) は、雄 : 1.14 、雌 : 0.77 であった。

雌雄イヌに ^{14}C -アナストロゾール (1mg/kg) を静脈内単回投与したときの消失相における見かけの分布容積 V_z (L/kg) は、雄 : 0.288 、雌 : 0.422 であった。

(7) 血漿蛋白結合率

約 40% (ヒト、*in vitro*)

3. 吸収

<参考>

吸収部位：小腸から結腸の範囲 (ラット)

吸収率：閉経後健康女性 (白人) に ^{14}C -アナストロゾールを 10mg ^{注)} 単回経口投与したときの総放射能回収率に対する尿中放射能排泄率の比から吸収率は、 84% 以上と考えられた。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法・用量は、1日1回 1mg である。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットの体内分布を検討した試験において、脳への放射能が認められているが、その放射能レベルは低い。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

本薬は動物実験 (ラット、ウサギ) において胎盤通過性が確認されている。

「安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6.(5) 妊婦」の項を参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「安全性（使用上の注意等）に関する項目 6.(6)授乳婦」の項を参照

(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¹⁷⁾

<参考>

¹⁴C-アナストロゾールをラットに投与すると、その放射活性は全身に広く分布した。包皮腺、肝臓、副腎は血漿中よりも強い放射活性を示し、いくつかの試験では、腎と胃壁も血漿より強い活性を示した。ほとんどの組織における放射活性のみかけの消失半減期は2日以内であったが、包皮腺と胃では6~8日であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁷⁾

アナストロゾールは緩徐ではあるが、かなりの量が肝で代謝される。海外で閉経後の健康女性志願者に¹⁴C-アナストロゾールを投与して14日後までに回収した尿及び糞便を調べた結果、アナストロゾールの3つの代謝経路が推定されている。

- 1) 投与量の約25%は酸化的なN-脱アルキル化によりTriazoleと3,5-Bis-(2-methylpropionitrile)-benzoic acidを生じる。
- 2) 約39%は、2-Methylpropionitrile部のメチル基の水酸化によりHydroxyanastrozoleを生じグルクロン酸抱合を受けた後、尿中に排泄される。
- 3) 約29%はアナストロゾールとしてグルクロン酸抱合を受ける。
- 4) その他、尿中に4つの代謝物が投与量の約2%に相当する量みられたが、同定されていない。

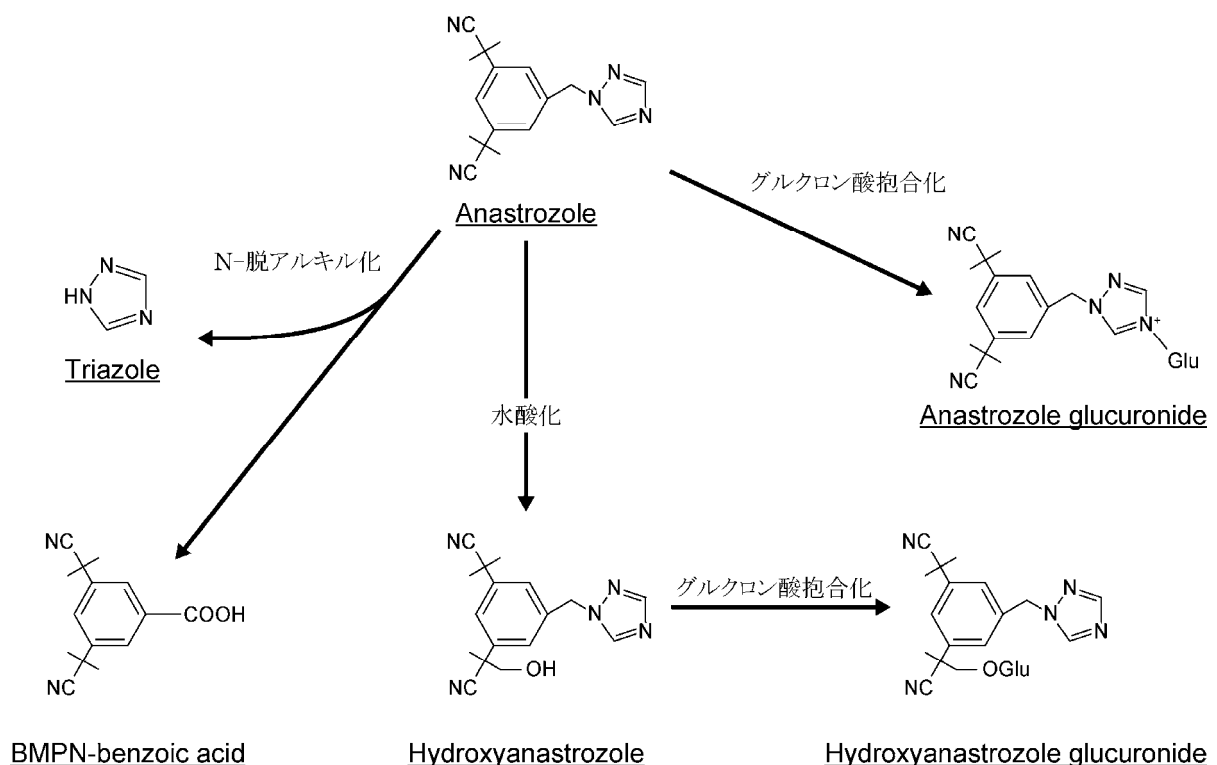


図3：アナストロゾールの推定代謝経路¹⁸⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

in vitro 試験においてアナストロゾールは CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 の活性を阻害したが、アンチピリン、ワルファリン及びタモキシフェンとの相互作用を検討する臨床試験において、その阻害能はアナストロゾールの臨床使用において問題となるものではないことが確認された。

<参考：自己酵素誘導>

ラット及びイヌでは 1mg/kg 以上の用量で酵素誘導作用が認められているが、外国人閉経後乳癌患者にアナストロゾール 1mg あるいは 10mg^{注)} (計 508 例) を 1 日 1 回長期投与(投与期間の中央値 142 日間、最長 534 日間)した臨床試験において、定常状態における本剤の最小血漿中濃度を評価した結果、酵素誘導はみられなかった。

注)本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回 1mg である。

(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その比率¹⁴⁾

<参考>

動物及び健康人の血漿中主要代謝物である Triazole は、アロマトラーゼ活性を阻害しなかった。

(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¹⁷⁾

主として尿中に排泄され、一部は糞便中に排泄される。

(2) 排泄率

<参考>

閉経後健康女性にアナストロゾールの放射能標識体 10mg^{注)} を単回経口投与したとき、336 時間後までに、70%以上が尿中に排泄された。さらに、尿中に排泄される未変化体の割合が低いことから、本薬約 75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた(英国での成績)。

注)本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回 1mg である。

(3) 排泄速度

「 . 薬物動態に関する項目 6.排泄. (2) 排泄率」の項参照

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

設定されていない

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）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [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

解説：

2.1 本剤の適応対象は閉経後女性であるため、本来、妊婦への投与は考えられないが、ラットにおいて胎児の発育遅延、また、ラット及びウサギにおいて本剤の胎児への移行が認められている。（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照）

2.2 本剤は、乳汁への移行については知見がなく、安全性が確立していない。（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項参照）

2.3 一般的留意事項として設定した。本剤の投与により異常が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行う。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の特性ならびに使用経験がないことを考慮して閉経前患者への使用は避けること。

8.2 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。

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

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
[11.1.3 参照]

8.5 本剤との関連性は明確ではないが、臨床試験において無力症や傾眠等が報告されているので、自動車の運転や機械の操作には注意すること。

解説：

8.1 閉経前女性において、エストロゲンは主に卵巣で合成され、視床下部－下垂体－卵巣系のネガティブフィードバックの影響を受け、本剤による高い臨床効果は期待できないと考えられる。

8.2 本剤は閉経後乳癌の治療に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。

8.3 本剤を含むアロマターゼ阻害剤の薬理作用より、投与後、骨粗鬆症、骨折が発現しやすいことが考えられることから、アロマターゼ阻害剤共通の注意喚起として設定した。

8.4 「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照

8.5 先発品の動物試験において、中枢神経系に対する抑制作用は認められていないことから、患者の運転あるい

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

は機械の操作能力に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、先発品の臨床試験において無力症や傾眠が報告されているので、注意喚起のため、本項目を設定した。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤の重度の腎障害患者での投与は臨床試験では除外されている。

解説：

アナストロゾールは主に肝臓で代謝され、代謝物は尿中に排泄される。腎障害のある患者では、一般に薬物の処理能力が低下しているため、血中濃度が維持されやすく、その結果、薬理作用が延長及び増強する可能性が考えられる。

先発品において 10mg^{注)} を重度の腎障害患者(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m²)に単回経口投与したとき、血漿中アナストロゾールに関する薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

本剤は重度の腎障害患者においても安全性の問題が生じる可能性は低いと考えられるものの、臨床経験が少なく、安全性が確立していないことから、注意喚起のために設定した。

なお、先発品において 1日1回 10mg を閉経後進行再発乳癌へ長期投与した場合においても 1日1回 1mg 投与と同様にアナストロゾールの忍容性が高いことが報告されている¹⁸⁾。

注)本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法及び用量は 1日1回 1mg である。

(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

本剤の重度の肝障害患者での投与は臨床試験では除外されている。

解説：

アナストロゾールは主に肝臓で代謝され、代謝物は尿中に排泄される。肝障害のある患者では、一般に薬物の処理能力が低下しているため、血中濃度が維持されやすく、その結果、薬理作用が延長及び増強する可能性が考えられる。

先発品の海外の臨床試験で、アナストロゾール 10mg^{注)} を軽度から中等度の肝障害患者に単回投与したとき、血漿中のアナストロゾール濃度は肝障害のない患者よりも高くなる傾向が認められたが、AUC_{0-∞}有意差が認められず、反復投与時の定常状態における血漿中アナストロゾール濃度は肝障害の影響を受けないと考えられた。

この結果から、本剤は軽度から中等度の肝障害患者への投与に関しては特別な配慮の必要はないと考えられたが、重度の肝障害患者の臨床経験がなく、安全性が確立していないことから、注意喚起のために設定した。

なお、先発品において 1日1回 10mg を閉経後進行再発乳癌へ長期投与した場合においても 1日1回 1mg 投与と同様にアナストロゾールの忍容性が高いことが報告されている¹⁸⁾。

注)本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法及び用量は 1日1回 1mg である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(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。本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦に対する投与は想定していないが、妊婦への投与の安全性については次の知見がある。動物実験（ラット）で胎児の発育遅延が認められている。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が認められている。[2.1 参照]

解説：

「2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、授乳婦に対する投与は想定しておらず、本剤の授乳中女性における使用経験はない。[2.2 参照]

解説：

「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

慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現率並びにその程度に差は見られていない。しかし、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。

7. 相互作用

(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

設定されていない

8. 副作用

先発品の承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査における総症例3,536 例中、360 例(10.2%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が490 件報告された。主な副作用は、関節痛1.1%(38件)、肝機能異常1.0%(35 件)、ほてり0.9%(31 件)、発疹0.5%(16 件)であった。(再審査終了時)

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。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)

11.1.2 アナフィラキシー (頻度不明)、血管浮腫 (頻度不明)、蕁麻疹 (1.0%)

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがある。

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。 [8.4 参照]

11.1.4 間質性肺炎 (1.0%)

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 血栓塞栓症 (頻度不明)

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

解説：

11.1.1 本剤との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が報告されている。

初期症状：悪心、高熱を伴って全身の皮膚、眼、口腔および陰部に諸種病変が現れる。

(皮膚) 紅斑性・斑点状丘疹、水泡、潰瘍形成

(眼) 結膜炎、角膜炎、虹彩毛様体炎

(口腔症状) 水泡、潰瘍を伴う滲出性紅斑を主訴とする口内炎

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹が報告されている。

初期症状：口内異常感、そう痒感、紅潮・熱感、くしゃみ、呼吸困難、血圧低下、口唇・舌・口内・顔面(眼瞼、頬)・首・咽頭等の腫れ

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 本剤との因果関係が否定できない重症の肝機能障害、黄疸が報告されている。

初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、そう痒、発疹、黄疸等

本剤投与後は、定期的な肝機能検査を行うなど、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. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.4 本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されている

初期症状：呼吸困難、息切れ、乾性咳嗽、発熱等

異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 本剤との因果関係が否定できない血栓塞栓症が報告されている。

初期症状：閉塞部位により下肢の急激な痛み・腫れ、胸痛、呼吸困難等

本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。

(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
全身		頭痛、ほてり、倦怠感	無力感、疲労
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇	
消化器		嘔気、嘔吐	下痢、食欲不振
精神神経系			感覚異常（錯感覚、味覚異常を含む）、傾眠、手根管症候群、抑うつ
皮膚			脱毛、発疹、皮膚血管炎、IgA血管炎
筋・骨格系			関節痛、硬直、骨折、関節炎、骨粗鬆症、骨痛、弾発指、筋肉痛
生殖器			性器出血、膣乾燥
血液	白血球減少	好中球減少	
その他		高コレステロール血症	高カルシウム血症

解説：

発現頻度は先発品の承認時までの国内臨床試験（国内第 相試験、前期第 相試験、臨床薬理試験、臨床薬理に関するブリッジング試験、薬効に関するブリッジング試験）の合計より算出した。なお、先発品の承認時までの国内臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。副作用発現状況は「副作用頻度一覧」参照。」

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用頻度一覧

時期	承認時迄の状況 (国内臨床試験結果)	使用成績 調査の累計	合計
調査施設数 ^{注)}	37	391	414
調査症例数	101	3435	3536
副作用等の発現症例数	38	322	360
副作用等の発現件数	75	415	490
副作用等の発現症例率	37.62%	9.37%	10.18%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症及び寄生虫症	0(0.00)	7(0.20)	7(0.20)
急性気管支炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
膀胱炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃腸炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
帯状疱疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
乳腺炎	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
鼻咽頭炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肺炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血液及びリンパ系障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
貧血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
顆粒球減少症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
代謝及び栄養障害	0(0.00)	34(0.99)	34(0.96)
食欲不振	0(0.00)	6(0.17)	6(0.17)
糖尿病	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
高コレステロール血症	0(0.00)	5(0.15)	5(0.14)
高トリグリセリド血症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
高尿酸血症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
低カリウム血症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肥満	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
脂質代謝障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
食欲減退	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
高脂血症	0(0.00)	14(0.41)	14(0.40)
精神障害	0(0.00)	11(0.32)	11(0.31)
うつ病	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
不快気分	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
錯覚	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
不眠症	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
神経症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
感情不安定	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
神経系障害	4(3.96)	29(0.84)	33(0.93)
灼熱感	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
脳梗塞	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
認知症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
浮動性めまい	2(1.98)	10(0.29)	12(0.34)
味覚異常	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
ジストニー	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
頭痛	1(0.99)	6(0.17)	7(0.20)
感覚鈍麻	1(0.99)	5(0.15)	6(0.17)
意識消失	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
末梢性ニューロパシー	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
一過性脳虚血発作	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
眼障害	3(2.97)	4(0.12)	7(0.20)
結膜炎	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
眼瞼紅斑	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
眼痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
眼瞼浮腫	1(0.99)	1(0.03)	2(0.06)
眼瞼下垂	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
霧視	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
硝子体浮遊物	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
耳及び迷路障害	0(0.00)	7(0.20)	7(0.20)
耳鳴	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
回転性めまい	0(0.00)	6(0.17)	6(0.17)
心臓障害	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
狭心症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
動悸	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
血管障害	4(3.96)	28(0.82)	32(0.90)
血栓症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
深部静脈血栓症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ほてり	4(3.96)	25(0.73)	29(0.82)
四肢静脈血栓症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2(1.98)	4(0.12)	6(0.17)
咳嗽	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
間質性肺疾患	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
肺障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胸水	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
湿性咳嗽	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
呼吸不全	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
上気道の炎症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃腸障害	5(4.95)	40(1.16)	45(1.27)
腹部不快感	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腹部膨満	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
上腹部痛	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
腹水	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
便秘	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
下痢	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
口内乾燥	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
消化不良	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
腸炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃潰瘍	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
胃炎	0(0.00)	6(0.17)	6(0.17)
胃腸障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃酸過多	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
悪心	4(3.96)	8(0.23)	12(0.34)
胃不快感	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
口内炎	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
嘔吐	1(0.99)	4(0.12)	5(0.14)
肝胆道系障害	0(0.00)	39(1.14)	39(1.10)
肝機能異常	0(0.00)	35(1.02)	35(0.99)
脂肪肝	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肝炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肝細胞障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肝障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
皮膚及び皮下組織障害	4(3.96)	37(1.08)	41(1.16)
肢端皮膚炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
脱毛症	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
薬疹	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
湿疹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
紅斑	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
皮下出血	1(0.99)	1(0.03)	2(0.06)
多汗症	1(0.99)	4(0.12)	5(0.14)
そう痒症	1(0.99)	5(0.15)	6(0.17)
発疹	0(0.00)	6(0.17)	6(0.17)
汗腺障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
蕁麻疹	1(0.99)	3(0.09)	4(0.11)
全身紅斑	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
全身性そう痒症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
色素沈着障害	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時迄の状況 (国内臨床試験結果)	使用成績 調査の累計	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
筋骨格系及び結合組織障害	0(0.00)	59(1.72)	59(1.67)
関節痛	0(0.00)	38(1.11)	38(1.07)
関節炎	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
背部痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
骨痛	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
筋痛	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
骨関節炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
骨粗鬆症	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
関節リウマチ	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
変形性脊椎炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腱鞘炎	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
筋骨格硬直	0(0.00)	6(0.17)	6(0.17)
項部硬直	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腎及び尿路障害	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
蛋白尿	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腎機能障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
生殖系及び乳房障害	2(1.98)	22(0.64)	24(0.68)
乳房壊死	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
乳房痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
子宮内膜増殖症	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
子宮内膜症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
閉経期症状	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
不正子宮出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
子宮出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
子宮ポリープ	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
膣分泌物	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
外陰膣不快感	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
外陰膣乾燥	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
性器分泌物	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
性器出血	0(0.00)	12(0.35)	12(0.34)
全身障害及び投与局所様態	1(0.99)	24(0.70)	25(0.71)
無力症	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
悪寒	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
顔面浮腫	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
疲労	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
冷感	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
熱感	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
倦怠感	1(0.99)	6(0.17)	7(0.20)
末梢性浮腫	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
疼痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
発熱	0(0.00)	4(0.12)	4(0.11)
腫脹	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
口渴	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
臨床検査	27(26.73)	25(0.73)	52(1.47)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.96)	6(0.17)	10(0.28)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.96)	3(0.09)	7(0.20)
血中アルブミン減少	2(1.98)	0(0.00)	2(0.06)
血中アマラーゼ増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中ビリルビン増加	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
血中コレステロール増加	2(1.98)	5(0.15)	7(0.20)
血中乳酸脱水素酵素増加	5(4.95)	2(0.06)	7(0.20)
血中カリウム増加	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
血中トリグリセリド増加	0(0.00)	3(0.09)	3(0.08)
血中尿素増加	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
血中尿酸増加	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
好酸球数増加	2(1.98)	0(0.00)	2(0.06)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.97)	1(0.03)	4(0.11)
グリコヘモグロビン増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ヘマトクリット減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
ヘマトクリット増加	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
ヘモグロビン減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
高比重リポ蛋白増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
脂質増加	2(1.98)	0(0.00)	2(0.06)
肝機能検査異常	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
リンパ球数減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
単球数増加	2(1.98)	0(0.00)	2(0.06)
好中球数減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
好中球数増加	2(1.98)	0(0.00)	2(0.06)
血小板数減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
赤血球数減少	1(0.99)	0(0.00)	1(0.03)
体重増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
白血球数減少	6(5.94)	4(0.12)	10(0.28)
心機能検査異常	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.98)	5(0.15)	7(0.20)
傷害、中毒及び処置合併症	0(0.00)	10(0.29)	10(0.28)
吻合部潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
足関節部骨折	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
大腿骨骨折	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
足骨折	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肋骨骨折	0(0.00)	2(0.06)	2(0.06)
硬膜下血腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胸椎骨折	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
下肢骨折	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)

MedDRA/J Version (9.1)

注) 調査施設数は、契約単位（診療科別）ごとに集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考：米国添付文書>

健康男性を対象としたアリミデックス 60mg^{注)} の単回投与の臨床試験および閉経後進行乳癌患者を対象とした 10mg/日^{注)} 投与の臨床試験が行われた。これらの用量において忍容性は良好であった。

生命にかかわる症状をきたすアリミデックスの単回投与量は明確になっていない。過量投与に対する特異的な解毒薬はないため、対症療法を行うこと。過量投与時の処置においては、複数の薬剤を服用していた可能性を考慮すること。患者の意識がある場合は、嘔吐を誘発してもよい。

蛋白結合率が高くないため、透析が有用な場合がある。バイタルサインを頻繁に監視し、患者を十分に観察するなど一般的な支持療法が必要である。

注) 本剤の閉経後乳癌に対して承認されている用法及び用量は 1 日 1 回 1mg である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット 2 年間がん原性試験において高用量 (25mg/kg/日) のみで雌の肝臓腫瘍及び雄の甲状腺腫瘍増加が認められた。この変化はヒトへの治療用量投与時の曝露の雄で約 80 倍以上、雌で約 90 倍以上の時にのみ増加することから、患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。マウス 2 年間がん原性試験では良性卵巣腫瘍の増加が認められた。この変化はアロマトラーゼ阻害によるマウスに特異的な変化であると考えられ患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。

15.2.2 ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる着床数、妊娠率及び出生児数の低下、胎盤の肥大等が認められている。

解説：

15.2.1 「 . 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (4) その他の特殊毒性 3) がん原性」の項参照

15.2.2 「 . 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹⁹⁾

(1)薬効薬理試験

10mg/kg の用量で自発運動量の増加（マウス）、循環器系への軽度の影響（イヌ）がみられたが、1mg/kg の用量ではこれらの作用は認められなかった。また、10mg/kg/日の経口投与により遅延型過敏反応の軽度の抑制（マウス）がみられたが、1mg/kg/日の用量では認められなかった。その他、一般症状及び行動、体性神経系、呼吸器系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液凝固・線溶系並びに生殖系に対する作用（アロマターゼ阻害作用以外の）、抗炎症作用は認められなかった。

試験項目	動物	実験方法	実験結果
中枢神経系	マウス	<i>in vivo</i>	10mg/kgを経口投与したとき、自発運動量は溶媒対照群に比して有意に増加した。
自律神経系 及び平滑筋	モルモット (気管鎖)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ M以上でアドレナリンβ ₂ 受容体に対し弱い作動作用を示した。
	ラット (胃底条片)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ Mで5-HT ₁ 受容体に対し弱い作動作用を示した。
	ラット (妊娠子宮)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ Mでアドレナリンβ ₂ 受容体に対し弱い作動作用を示した。
循環器系 血圧・心拍 数・心電図	イヌ	<i>in vivo</i>	10mg/kgを単回経口投与したとき軽度の血圧低下、PR間隔及びQT間隔の短縮が認められた。 8mg/kg/日、5日間経口投与したとき軽度の心拍数増加、PR間隔及びQT間隔の短縮が認められたが、QTc間隔の短縮は認められなかった。
免疫系	マウス	<i>in vivo</i>	10mg/kg/日、8日間の経口投与では、オキサゾロン誘発耳浮腫に対し有意な抑制作用が認められたが軽度であった。

(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²⁰⁾

(1)単回投与毒性試験

動物	性別	投与経路	概略致死量 (mg/kg)
マウス	雌雄	経口	>250
		腹腔内	>50
ラット	雌雄	経口	100~250
		腹腔内	50~250
イヌ	雌	経口	>45

認められた主たる毒性所見は、鎮静、呼吸数減少、円背位並びに半眼あるいは閉眼、立毛等で、ラットにおいては腺胃部の炎症並びに壊死も認められた。

(2)反復投与毒性試験

雌雄ラットにアナストロゾール 0、1、5 及び 25mg/kg/日を 4 週間経口投与した。体重は 5mg/kg/日以上用量において雄で有意に増加が抑制され、雌で有意に増加し、25mg/kg/日群では摂餌量の増加を伴っていた。これらの体重並びに摂餌量の変化は回復性を示した。全アナストロゾール投与群の雌で生殖器官にアナストロゾールの薬理作用に起因する変化（卵巣肥大、グラーフ卵胞及び嚢胞卵胞増加、黄体数減少等）が、両性で血液学的検査並びに血液化学検査項目値の変動が認められた。雄の 25mg/kg/日で酵素誘導に関連する肝細胞の肥大がみられた。無毒性量は 1mg/kg/日であった。

雌雄イヌにアナストロゾール 0、1、3 及び 12mg/kg/日を 4 週間経口投与した。酵素誘導に起因すると考えられる小葉中心性の肝細胞肥大を伴う肝臓の肥大がみられた。12mg/kg/日投与群の心電図検査で R 波振幅の低下が認められた。その他に薬理作用に起因すると考えられる生殖器の変化（卵巣肥大、グラーフ卵胞増加、黄体数増加、ライディヒ細胞過形成等）、血液学的検査並びに血液化学検査項目値の変動等が認められた。無毒性量は 3mg/kg/日であった。

雌雄ラットにアナストロゾール 0、1、5 及び 50mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した。全アナストロゾール投与群の雌で体重及び摂餌量の増加が、5mg/kg/日以上雄で体重及び摂餌量の低下がみられたが、これらの体重並びに摂餌量の変化は回復性を示した。全アナストロゾール投与群の雌で生殖器官にアナストロゾールの薬理作用に起因する変化（卵巣肥大、グラーフ卵胞及び嚢胞卵胞増加、黄体数増加等）が、両性で血液学的検査並びに血液化学検査項目値の変動が認められた。両性で酵素誘導に関連する肝細胞の肥大がみられた。50mg/kg/日群の両性で慢性進行性糸球体腎炎発生頻度の増加が認められた。無毒性量は 1mg/kg/日であった。

雌雄イヌにアナストロゾール 0、1、3 及び 8mg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与、又は 0、1、3、6mg/kg/日（雄）、8mg/kg/日（雌）を 12 ヶ月間経口投与した。すべての試験において酵素誘導に起因すると考えられる小葉中心性の肝細胞肥大を伴う肝臓の肥大がみられた。6 ヶ月試験の 8mg/kg/日において肝細胞変性壊死を特徴とする可逆性の肝毒性が認められた。6 ヶ月試験（8mg/kg/日）の心電図検査で R 波振幅の低下が認められた。その他に薬理作用に起因すると考えられる生殖器の変化（卵巣肥大、グラーフ卵胞増加、黄体数増加、ライディヒ細胞過形成等）、血液学的検査並びに血液化学検査項目値の変動等が認められた。6 ヶ月試験、12 ヶ月試験とも無毒性量は 3mg/kg/日であった。

(3)生殖発生毒性試験

ラットにおいて着床数 (0.02mg/kg/日以上) 、妊娠率 (1mg/kg/日以上) 並びに出生児数 (0.02mg/kg/日以上) の低下、分娩困難 (0.1mg/kg/日以上) 、胎盤の肥大 (0.1mg/kg/日以上) 、ウサギにおいて妊娠率の低下 (1mg/kg/日以上) が認められ、これらの変化は薬理作用に起因するものと考えられた。催奇形性作用、出生児の発育への影響は認められなかった。

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌ラットにアナストロゾール0、0.002、0.02及び1.0mg/kg/日を交配14日前から妊娠7日まで経口投与した。1.0 mg/kg/日群で性周期回帰の延長を主とする性周期の異常が認められたが、休薬により早期回復した。交尾に要した日数及び交尾率には投与の影響はなかったが、妊娠率の低下が1 mg/kg/日群で、着床数並びに生存胎児数の減少が0.02 及び1 mg/kg/日群において認められた。これらの変化は休薬により対照群と同等となった。アナストロゾールの薬理作用により着床前のエストロゲンレベルが低下し、着床を阻害した可能性が考えられた。

2) 器官形成期投与試験 (妊娠末期胎児観察試験)

妊娠ラットにアナストロゾール0、0.02、0.1及び1.0mg/kg/日を妊娠7日から16日まで経口投与した。0.1、1.0mg/kg/日群で胎盤重量の増加が認められ、アナストロゾールによるエストロゲン合成阻害により胎盤を腫大させたと考えられた。1.0 mg/kg/日を投与した母動物において、胎児重量の有意な低値及び骨化遅延 (恥骨、頸椎体、胸骨分節) としてみられる胎児発育の遅延が認められたが、いずれの用量においてもアナストロゾールの催奇形性作用は認められなかった。

妊娠ウサギにアナストロゾール0、0.02、0.2、1.0及び5.0 mg/kg/日を妊娠7日から19日まで経口投与した。1.0及び5.0mg/kg群での最終剖検時における妊娠動物数の減少は、用量依存性を示す傾向がみられ、アナストロゾールの薬理作用に基づくと考えられた。生存胎児の得られた1.0 mg/kg/日以下の用量では胎児に関する測定パラメータ、胎児の外表、内臓、骨格においてアナストロゾール投与に関連していると考えられる異常の増加はみられなかった。

3) 器官形成期投与試験 (出生児観察試験)

妊娠ラットにアナストロゾールの0、0.02、0.1及び1.0 mg/kg/日を妊娠7日から16日まで経口投与し、全ての母動物を自然分娩させ、出産後22日目まで授乳させた。

1.0 mg/kg/日群の母動物22匹中5匹で分娩困難に伴った一般状態の悪化が認められ、それらのうち4匹は分娩前に切迫屠殺した。また同群の3匹は分娩に至らず屠殺した。さらに0.1及び1.0 mg/kg/日において分娩困難が原因であると考えられる死亡が1例ずつ認められた。これらはアナストロゾール投与に起因するエストロゲン低下によるものであると考えられた。0.1及び1.0 mg/kg/日群では投与量に依存した出産動物数の減少がみられ、また1.0 mg/kg/日群において生後5日生存率及び離乳率の減少がみられた。

F0母動物へのアナストロゾール投与に起因すると思われる出生児F1世代の一般状態、生殖能へのいかなる影響もみられなかった。F1母動物の子宮検査では測定したどのパラメータにも影響はみられなかった。

4) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットにアナストロゾールの0、0.02、0.1及び0.5 mg/kg/日を妊娠17日から分娩後授乳22日目まで経口投与した。すべての動物を自然分娩させ、出生児の生後発育、行動機能及び生殖能を観察した。0.5 mg/kg/日の経口投与により妊娠中の体重増加抑制、摂餌量低下がみられ、妊娠期間への影響がみられ0.1及び0.5 mg/kg/日群の数例では分娩時並びに分娩直後に一般状態の変化がみられた。

0.1 mg/kg/日以上で出生率の低下、全投与群で出産直後に全出生児が死亡した母動物数の増加、あるいは生後3日生存率の減少が認められた。0.5mg/kg/日群においては生後3日目までに全出生児が死亡した。出生児が得られた0.1mg/kg/日以下の用量においては出生児の行動機能検査あるいは生殖能にはアナストロゾール投与によると考えられる影響は認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットにおける能動全身アナフィラキシー試験、同種受動皮膚アナフィラキシー試験及び接触皮膚感作性試験並びにマウス/ラットにおける異種受動皮膚アナフィラキシー試験において、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた骨髄小核試験を行い、変異原性は認められなかった。

3) がん原性

雌雄ラットを用いた2年間のがん原性試験（0、1、5、25mg/kg/日）において、25mg/kg/日の雄で塩基性コロイド増加を伴う濾胞上皮細胞の肥大、甲状腺濾胞細胞腺腫が、同群の雌で肝細胞癌並びに腺腫が増加した。雄の甲状腺腫瘍増加は、アナストロゾールの肝薬物代謝酵素誘導作用により甲状腺ホルモンの代謝が促進され、その結果、下垂体からのTSH分泌が亢進し、甲状腺濾胞上皮が刺激されたものと考えられた。雌肝腫瘍増加はアナストロゾールの抗アロマターゼ作用によるエストロゲン・アンドロゲンバランスの乱れ、あるいは肝薬物代謝酵素誘導作用が肝細胞の増殖変化をもたらした可能性が考えられた。

雌雄マウスを用いた2年間のがん原性試験（0、5、15、50mg/kg/日）において、生殖索間葉性及び上皮性の良性卵巣腫瘍の増加が全アナストロゾール投与群で認められた。これは、血中エストロゲンレベルの低下が下垂体へのネガティブフィードバックによるFSH及びLHの分泌増加をもたらし、これらのゴナドトロピンが卵巣組織の増殖を引き起こしたと考えられた。

4) 局所刺激性

ウサギにおける皮膚及び眼刺激性試験において、局所刺激性は認められなかった。

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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：5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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

「 .安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意」の項及び「 .安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

アナストロゾール錠 1mg 「DSEP」：（PTP） 30錠（10錠×3）
100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

P T P包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔
個 装 箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アリミデックス®錠 1mg（アストラゼネカ株式会社）
同 効 薬：エキセメスタン、レトロゾール

9. 国際誕生年月日

1995年8月

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
アナストロゾール錠 1mg「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00190000

11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
アナストロゾール錠 1mg「DSEP」	126711201	4291010F1228	622671101

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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) Nomura,Y,et al. : Clin.Drug Invest,20(5),357-369(2000)
- 3) 小山博記 他 : 乳癌の臨床,15(5),577-583(2000)
- 4) 小山博記 他 : 乳癌の臨床,15(12),567-576(2000)
- 5) Dowsett M, et al. : Cancer Chemothe.Pharmacol,46,35-39(2000)
- 6) Watanabe T,et al. : Proc Am Soc Clin Oncol,19,103a(2000)
- 7) Bonnetterre J,et al. : J. Clin. Oncol,18(22),3748-3757(2000)
- 8) The ATAC Trialists' Group. : Lancet,365,60-62(2005)
- 9) The ATAC Trialists' Group. : Cancer,98(9),1802-1810(2003)
- 10) Cataliotti L, et al. : Cancer,106,2095-2103(2006)
- 11) 辛栄成 他 : 乳癌の臨床,24(4),459-468(2009)
- 12) Geisler J, et al. : Br J Cancer,74(8),1286-1291(1996)
- 13) Dukes M, et al. : J Steroid Biochem Molec Biol,58(4),439-445(1996)
- 14) Dukes M, : Oncology,54,6-10(1997)
- 15) Lu Q, et al. : Breast Cancer Res Treat,57,183-192(1999)
- 17) Therapeutic Drugs(Ed by Dolley C) : Churchill Livingstone(London) ,A179-182(1999)
- 18) Buzdar,A.U., et al.: Cancer,83(6),1142-1152(1998)
- 19) Plourde P V, et al. : Breast Cancer Res Treat,30,103-111(1994)
- 20) 塚越茂. : 癌と化学療法 : 28(4),549-560(2001)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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

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) 粉碎後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存知ですか？
- ・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」冊子
- ・アナストロゾール錠「DSEP」を服用される患者さんご家族の方へ
- ・アナストロゾール錠「DSEP」を服用される方へ 冊子
- ・アナストロゾール錠「DSEP」用 C-ガードの使用方法

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601