2026 年 3 月(改訂第 24 版)

日本標準商品分類番号　874291

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(1998 年 9 月)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

日本薬局方　アナストロゾール錠

劇薬、処方箋医薬品

アリミデックス®錠1mg

Arimidex® Tablets 1mg

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
規格・含量	1 錠中にアナストロゾール 1mg を含有する
一般名	和名：アナストロゾール(JAN)（日局） 洋名：Anastrozole(JAN)（日局）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日　：2005 年 11 月 16 日 薬価基準収載年月日　：2006 年 6 月 9 日 発売年月日　：2006 年 6 月 【医薬発第 935 号(平成 12 年 9 月 19 日付)に係る販売名変更前】 旧販売名：アリミデックス錠 輸入承認年月日　：2000 年 12 月 22 日 薬価基準収載年月日　：2001 年 2 月 2 日 発売年月日　：2001 年 2 月 2 日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元 アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX 番号	アストラゼネカ株式会社　担当 電話番号　：　FAX 番号　：

本 IF は 2026 年 3 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目　　次

Ⅰ．　概要に関する項目 1
1.　開発の経緯 1
2.　製品の特徴及び有用性 1
Ⅱ．　名称に関する項目 2
1.　販売名 2
2.　一般名 2
3.　構造式又は示性式 2
4.　分子式及び分子量 2
5.　化学名(命名法) 2
6.　慣用名、別名、略号、記号番号 2
7.　CAS 登録番号 2
Ⅲ．　有効成分に関する項目 3
1.　有効成分の規制区分 3
2.　物理化学的性質 3
3.　有効成分の各種条件下における安定性 4
4.　有効成分の確認試験法 4
5.　有効成分の定量法 4
Ⅳ．　製剤に関する項目 5
1.　剤形 5
2.　製剤の組成 5
3.　製剤の各種条件下における安定性 6
4.　混入する可能性のある夾雑物 6
5.　溶出試験 6
6.　製剤中の有効成分の確認試験法 6
7.　製剤中の有効成分の定量法 6
8.　容器の材質 7
Ⅴ．　治療に関する項目 8
1.　効能又は効果 8
2.　用法及び用量 8
3.　臨床成績 8
Ⅵ．　薬効薬理に関する項目 16
1.　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 16
2.　薬理作用 16
Ⅶ．　薬物動態に関する項目 18
1.　血中濃度の推移、測定法 18
2.　薬物速度論的パラメータ 20
3.　吸収 20
4.　分布 21
5.　代謝 21
6.　排泄 23
7.　透析等による除去率 23
Ⅷ．　安全性(使用上の注意等)に関する項目 24
1.　警告内容とその理由 24
2.　禁忌内容とその理由 24
3.　効能又は効果に関連する注意とその理由 24
4.　用法及び用量に関連する注意とその理由 24
5.　重要な基本的注意とその理由 25
6.　特定の背景を有する患者に関する注意 25
7.　相互作用 27
8.　副作用 28
9.　臨床検査結果に及ぼす影響 33
10.　過量投与 33
11.　適用上の注意 33
12.　その他の注意 33
Ⅸ．　非臨床試験に関する項目 35
1.　一般薬理 35
2.　毒性 35
Ⅹ．　取扱上の注意等に関する項目 40
1.　有効期間又は使用期限 40
2.　貯法・保存条件 40
3.　薬剤取扱上の注意点 40
4.　承認条件 40
5.　包装 40
6.　同一成分、同効薬 40
7.　国際誕生年月日 40
8.　製造・輸入承認年月日及び承認番号 40
9.　薬価基準収載年月日 41
10.　効能・効果追加、用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容 41
11.　再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 41
12.　再審査期間 41
13.　長期投与の可否 41
14.　厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 41
15.　保険給付上の注意 41
ⅩⅠ．　文献 42
1.　引用文献 42
2.　その他の参考文献 42
ⅩⅡ．　参考資料 43
主な外国での発売状況 43
ⅩⅢ．　備考 45
その他の関連資料 45

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

欧米において、非選択的アロマターゼ阻害剤であるアミノグルテチミドの臨床経験から、アロマターゼを選択的に阻害し、副腎に対する影響や重篤な副作用のない薬剤が、閉経後乳癌における有用な内分泌療法剤となると考えられてきた。1985 年英国ゼネカ社(現アストラゼネカ社)はアミノグルテチミドよりも強力で選択的なアロマターゼ阻害作用を有し、1 日 1 回投与が可能な化合物の探索を開始し、3000 以上の化合物を合成、評価した。その結果、アナストロゾールが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ことが確認された。

1990 年から 1991 年にかけて 1 ヵ月の反復投与毒性試験をラット及びイヌにおいて終了した後、アナストロゾールの臨床試験を開始した。

国内臨床開発は、海外臨床試験成績を参考に、第Ⅰ相試験が 1993 年より開始され、前期Ⅱ相試験まで「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(1991 年 2 月 4 日付)」に従い実施した。開発初期に得られた臨床データが日本と欧米で類似していたことから、本邦における小規模な臨床試験(薬効に関するブリッジング試験)を実施し、欧米人データが日本人に外挿可能であることを確認した上で、本ブリッジング試験と海外比較試験データを併せて解析した結果を後期Ⅱ相試験として使用した。

以上の臨床試験結果より 2000 年 12 月に輸入承認を受けた。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 強力かつ選択的なアロマターゼ阻害作用を有する 1 日 1 回 1 錠投与のアロマターゼ阻害剤である。

(2) ホルモンレセプター陽性/不明の閉経後進行・再発乳癌患者を対象としたタモキシフェンとの海外比較試験において、同等以上の効果を認め、ホルモンレセプター陽性例の病勢進行までの期間を延長した。

(3) ホルモンレセプター陽性/不明の閉経後乳癌患者を対象としたタモキシフェンとの術後補助療法における海外大規模比較試験において、乳癌再発リスクを低下させた。

(4) 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、血管性浮腫、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　　アリミデックス®錠 1mg

(2) 洋名　　Arimidex® Tablets 1mg

(3) 名称の由来　　arimi：アロマターゼ阻害剤　　aromatase inhibitor

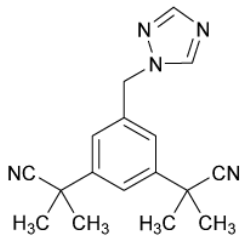
dex　：器用さ　　dexterity

2. 一般名

(1) 和名(命名法)　　アナストロゾール(JAN)（日局）

(2) 洋名(命名法)　　Anastrozole(JAN)（日局）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{17}H_{19}N_5$：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)(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ZD 1033

7. CAS 登録番号

120511-73-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末又は粉末である。

本品は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。

本品は結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

pK_a =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。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試　験		保存条件			保存形態	保存期間	結　果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	－	ファイバードラム中ポリエチレン製袋	60ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	－	ファイバードラム中ポリエチレン製袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	－	－	透明ガラス容器(開栓)	6ヵ月	規格内
	湿度	25℃	90%RH	－	透明ガラス容器(開栓)	6ヵ月	規格内
	光	25℃	－	曝光	透明ガラス容器(開栓)	400万lx・hr及び3830W・h/m^{2}以上	規格内

測定項目：性状、水分、類縁物質、分解物検索、含量、融点、溶状

4. 有効成分の確認試験法

日局「アナストロゾール」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日局「アナストロゾール」の定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

本剤は白色のフィルムコーティング錠で、1 錠中にアナストロゾール 1mg を含有する。

	外形			大きさ		質量(g)
	表面	裏面	側面	直径(mm)	厚さ(mm)	
アリミデックス錠 1mg				約 6.0	約 3.2	約 0.1

(2) 製剤の物性

硬　　度：該当資料なし

崩壊試験：該当資料なし

(3) 識別コード

Adx 1

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中アナストロゾールを 1mg 含有

(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、酸化チタンを含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

試　験		保存条件			保存形態	保存期間	結　果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	－	PTP	60ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	－	PTP	6ヵ月	規格内
		40℃	80%RH	－	PTP	6ヵ月	1ロットで保存開始3ヵ月後にわずかに着色した。（規格内）
苛酷試験	温度	60℃	－	－	無包装	6ヵ月	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（規格内）。
	温度及び湿度	40℃	80%RH	－	無包装	3ヵ月	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。（規格内）
	光	25℃	－	曝光	無包装	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	規格内

測定項目
長期保存試験・加速試験：性状、溶出試験、分解生成物、水分、硬度、平均重量、崩壊試験、含量
苛酷試験(温度及び湿度)：性状、確認試験、溶出試験、分解生成物、水分、硬度、含量
苛酷試験(温度・光)：性状、確認試験、溶出試験、分解生成物、含量

4. 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 N_4 アイソマー体

アナストロゾールペンタメチル体など

5. 溶出試験

日局「アナストロゾール錠」の溶出性による。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アナストロゾール錠」の確認試験法による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「アナストロゾール錠」の定量法による。

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

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) 臨床効果

1) 国内臨床試験 [1)2)3)]

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、本剤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本剤 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。

2) ブリッジング試験 [4)5)6)]

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。

本剤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、本剤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、日本人における本剤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、日本人における本剤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：タモキシフェンクエン酸塩)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 ヵ月)に対し 252 日間(約 8.3 ヵ月)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 ヵ月)。

実施国/地域 (試験番号)		抗腫瘍効果 奏効率注1)(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2)	
		ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ群	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ群	ｱﾅｽﾄﾛｿﾞｰﾙ群	ﾀﾓｷｼﾌｪﾝ群
後期第Ⅱ相試験注3)	日本(JP0027)	45.5%(5/11)	35.0%(7/20)	－	－
	海外(IL0027)	32.9% (112/340)	32.6% (107/328)	251 日間(340)	252 日間(328)
	日本＋海外 (JP0027+IL0027)	33.3% (117/351)	32.8% (114/348)	251 日間(351)	252 日間(348)

注1） 奏効率＝(CR 例数＋PR 例数)/(評価例数)×100
注2） 1999 年 3 月データカットオフ時の評価
注3） 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。

臨床薬理に関するブリッジング試験において、本剤が投与された 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、本剤が投与された 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、本剤が投与された 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) 海外第Ⅲ相術後補助療法大規模比較試験 [7)8)]

世界 21 ヵ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 ヵ月時点(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 ヵ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 [8)]。

本剤が投与され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。本剤が投与され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)。

「Ⅴ. 治療に関する項目 3 臨床成績 (3) 閉経後乳癌患者を対象とした試験 5) 海外第Ⅲ相術後補助療法大規模比較試験」の項参照。」

4) 国際共同第Ⅲ相試験 [9)]

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 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 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。

「Ⅴ. 治療に関する項目 3 臨床成績 (4) 治療的使用 市販後臨床試験」の項参照。」

(2) 健康人を対象とした試験

1) 臨床薬理試験 [1)]

閉経後健康女性 12 例に対し、本薬 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、本薬 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。

Nomura Y, et al. Clin Drug Invest. 2000;20(5):357-369

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。

2) 臨床薬理に関するブリッジング試験 [4)]

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、本薬 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。

本剤が投与された 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。

Dowsett M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(1):35-39

(3) 閉経後乳癌患者を対象とした試験

1) 第Ⅰ相試験 [2)]

閉経後進行・再発乳癌患者 20 例に本薬 1mg/日、5mg/日[注)]、10mg/日[注)]を 8 週間以上投与し、1mg 群の 1 例に軽度の副作用(嘔気、めまい、頭痛)が認められたものの安全性に問題なく、全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。

小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):577-583

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。

2) 前期第Ⅱ相試験 [1)3)]

閉経後進行・再発乳癌患者 70 例に対して、本薬 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。

Nomura,Y., et al.:Clin. Drug Invest., 2000;20(5):357-369

小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):567-576

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) 薬効に関するブリッジング試験、後期第Ⅱ相試験 [5)6)]

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、本薬 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、本薬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、本薬 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、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 日間(約 8.3 ヵ月)	252 日間(約 8.3 ヵ月)

薬効に関するブリッジング試験において、本剤が投与された 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、本剤が投与された 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。

Watanabe T, et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:abs.396,103a

Bonneterre J, et al. J Clin Oncol. 2000;18(22):3748-3757

4) 長期投与試験 [3)]

閉経後進行・再発乳癌患者 54 例に対して、本薬 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。

小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):567-576

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。

5) 海外第Ⅲ相術後補助療法大規模比較試験 [7)8)10)]

閉経後乳癌の術後補助療法薬として、タモキシフェン 20mg/日群(3,116 例)とアナストロゾール 1mg/日群(3,125 例)、及びタモキシフェン 20mg/日群とタモキシフェン 20mg/日＋アナストロゾール 1mg/日併用群(3,125 例)について、有効性及び安全性を比較したところ、追跡期間の中央値約 68 ヵ月時点(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 18.4%(575/3,125 例)及びタモキシフェン群 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)]。さらに、追跡期間中央値 100 ヵ月時点の解析においても、アナストロゾールにより同様の再発リスクの低下が確認された[10)]。なお、追跡期間の中央値約 47 ヵ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群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[8)]。

本剤が投与され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。本剤が投与され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)。

重点調査対象に指定された有害事象の発現率を比較した結果、静脈血栓塞栓症(p<0.0004)、深部静脈血栓症(p=0.02)、虚血性脳血管障害(p=0.03)、子宮体癌(p=0.02)、性器出血(p<0.0001)、腟分泌物(p<0.0001)、ほてり(p<0.0001)はタモキシフェン群と

比較してアナストロゾール群が有意に低かった。一方、タモキシフェン群と比較してアナストロゾール群で有意に発現率が高かったのは、筋骨格障害（関節痛等）（p<0.0001）、骨折（p<0.0001）であった[8)]。

The ATAC Trialists' Group. Lancet. 2005;365(9453):60-62
The ATAC Trialists' Group. Cancer. 2003;98(9):1802-1810
The ATAC Trialists' Group. Lancet Oncol. 2008;9(1):45-53
*ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)

6）患者・病態別試験

該当資料なし

(4) 治療的使用

1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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、3,509 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、本剤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、本剤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、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

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、本剤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。

辛栄成, 他. 乳癌の臨床. 2009;24(4):459-468

市販後臨床試験 [9)]

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%信頼区間：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。

Cataliotti L, et al. Cancer. 2006;106(10):2095-2103

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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ターゼは、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タ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) アロマターゼ阻害作用

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、アロマターゼ活性は約 96%阻害された(ノルウェーでの成績) [12)]。

ヒト胎盤アロマターゼ阻害の IC_{50} 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 [13)]。

2) 血漿中エストラジオール濃度低下作用

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 [2)]。

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。

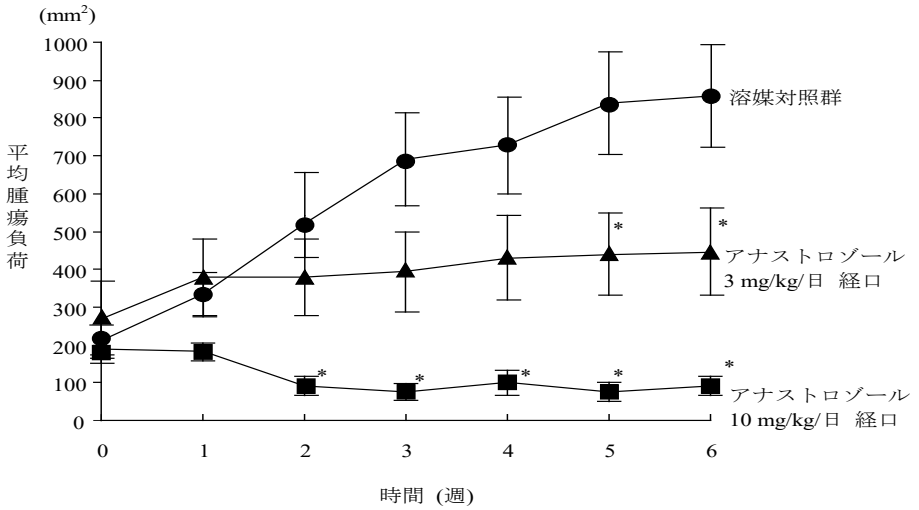
3) 作用の選択性

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タ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 [13)]。

(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の乳癌に対し、アナストロゾールは 10 mg/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 5μg/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)

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

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(Cmax)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。Cmax 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 [1)]。

表. 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
(平均±標準誤差)

	年齢(歳)	体重(kg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
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

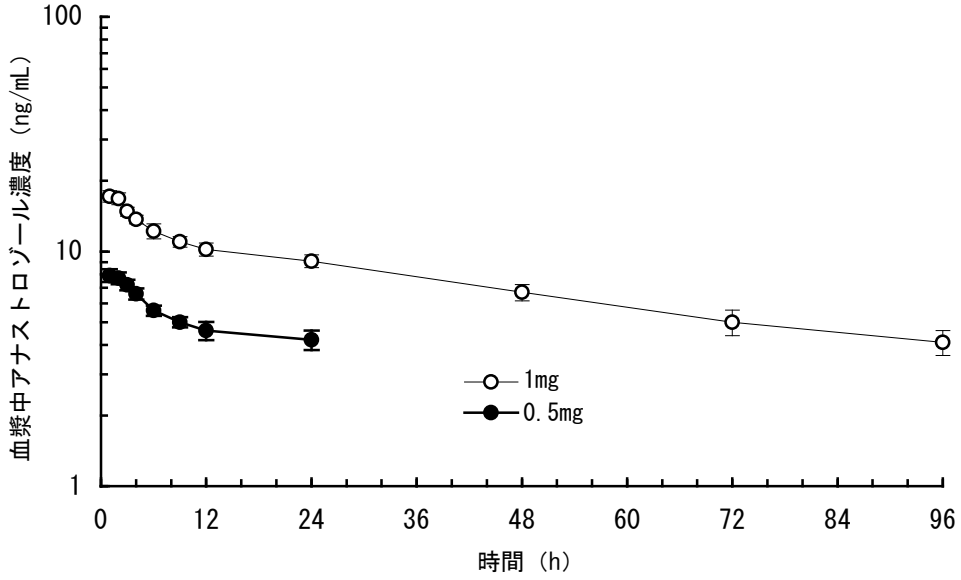


図. 閉経後健康女性におけるアナストロゾール(0.5 及び 1 mg)単回経口投与後の血漿中アナストロゾール濃度推移(平均値±標準誤差、n=6)

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

(3) 通常用量での血中濃度

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、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 [1)]。

表. 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

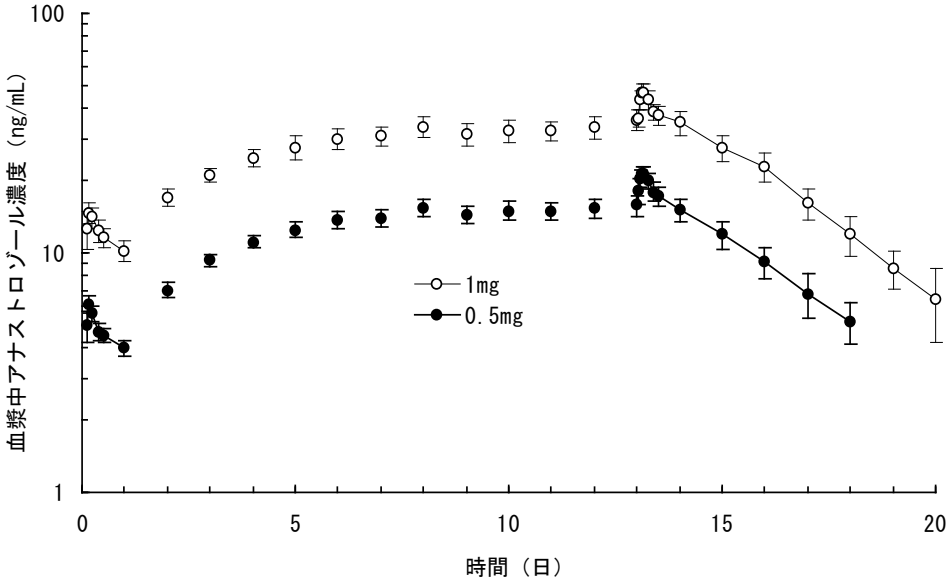


図. 閉経後健康女性におけるアナストロゾール(1mg)1 日 1 回 14 日間反復投与時の血漿中アナストロゾール濃度推移(平均値±標準誤差、n=6)

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

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 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。

(2) 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±19%、イヌ(雌)：82±22%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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。

(5) 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 Vz (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 Vz (L/kg)は、雄：0.288、雌：0.422 であった。

(6) 血漿蛋白結合率

約 40%(ヒト、*in vitro*)[16)]

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及び用量は 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) 胎児への移行性

＜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。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

＜参考＞

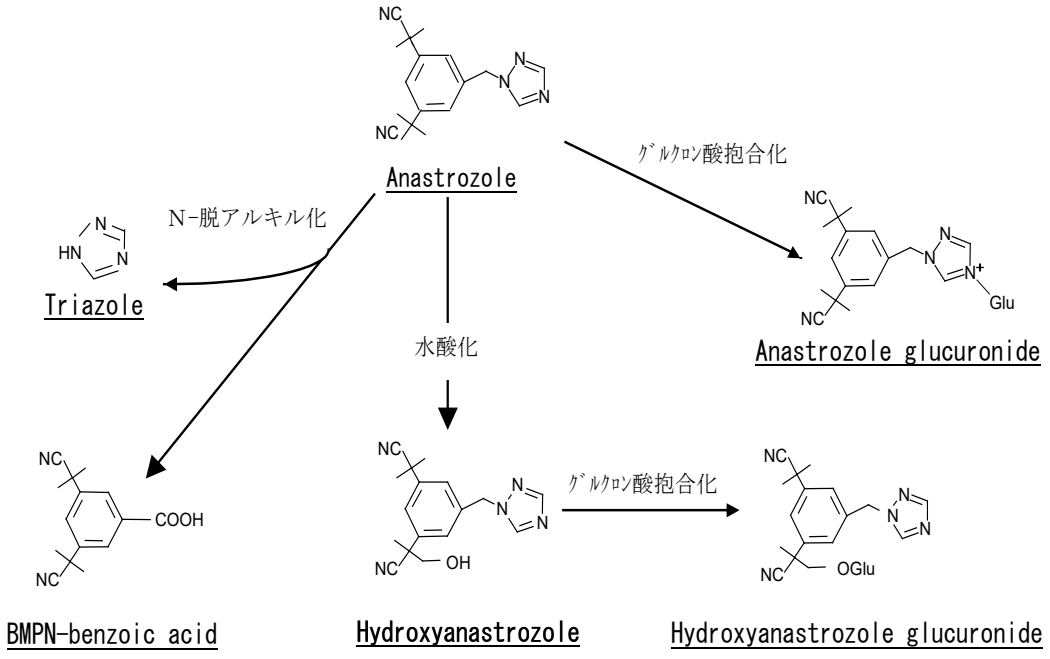
^{14}C-アナストロゾールをラットに投与すると、その放射活性は全身に広く分布した。包皮腺、肝臓、副腎は血漿中よりも強い放射活性を示し、いくつかの試験では、腎と胃壁も血漿より強い活性を示した。ほとんどの組織における放射活性のみかけの消失半減期は 2 日以内であったが、包皮腺と胃では 6～8 日であった [17)]。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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 ^{14}C-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 [17)]。

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-methylpropiononitrile)-benzoic acid を生じる。
2. 約 39％は、2-Methylpropiononitrile 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．アナストロゾールの推定代謝経路 [17)]

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

In vitro 試験において本薬は 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、その阻害能は本剤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 [18)19)]。

＜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本剤 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

＜参考＞

動物及び健康人の血漿中主要代謝物である Triazole は、アロマターゼ活性を阻害しなかった[14)]。

(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

主として尿中に排泄され、一部は糞便中に排泄される[17)]。

(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

「(2) 排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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］

(解説)

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 授乳婦［9.6 参照］

(解説)

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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。

(解説)

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。

(解説)

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。

(解説)

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 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］

(解説)

「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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)

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、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。

アナストロゾール 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/1.73m^2)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[20)]。

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、本薬 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 投与と同様に本薬の忍容性が高いことが報告されている[21)]。

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。

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、$AUC_{0\to\infty}$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[22)]。

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、本薬 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 投与と同様に本薬の忍容性が高いことが報告されている[21)]。

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

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）

(解説)

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、口腔及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 アナフィラキシー（頻度不明）、血管性浮腫（頻度不明）、蕁麻疹（1.0%） アナフィラキシー、血管性浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがある。

(解説)

本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー、血管性浮腫、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　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］

(解説)

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　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。

(解説)

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　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)

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	疲労、無力症
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 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、腱炎
生殖器			性器出血、腟乾燥
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)

発現頻度は承認時までの国内臨床試験(国内第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ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、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。」

◆副作用頻度一覧表

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(%)		
感染症および寄生虫症	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)
血液およびリンパ系障害	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)
代謝および栄養障害	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(%)		
耳および迷路障害	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、胸郭および縦隔障害	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)
皮膚および皮下組織障害	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)

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(%)		
筋骨格系および結合組織障害	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)
腎および尿路障害	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)
生殖系および乳房障害	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)
腟分泌物	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)
外陰腟不快感	1 (0.99)	0 (0.00)	1 (0.03)
外陰腟乾燥	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)
全身障害および投与局所様態	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)
口渇	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)
血中アミラーゼ増加	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、中毒および処置合併症	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。この変化はアロマタ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。

(解説)

「IX. 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 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)

「IX. 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. 一般薬理

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[23)]。 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	*in vivo*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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)	*in vitro*	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	*in vivo*	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	*in vivo*	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. 毒性[24)25)]

(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/日以上の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。全本薬投与群の雌で生殖器官に本薬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 ヵ月間経口投与した。全本薬投与群の雌で体重及び摂餌量の増加が、5mg/kg/日以上の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。全本薬投与群の雌で生殖器官に本薬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 ヵ月間経口投与、又は 0、1、3、6mg/kg/日(雄)、8mg/kg/日(雌)を 12 ヵ月間経口投与した。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 ヵ月試験の 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 ヵ月試験(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 ヵ月試験、12 ヵ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。1.0mg/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 1mg/kg/日群で、着床数並びに生存胎児数の減少が 0.02 及び 1mg/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。本薬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。1.0mg/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 5.0mg/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、本薬の薬理作用に基づくと考えられた。生存胎児の得られた 1.0mg/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 1.0mg/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。1.0mg/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 1.0mg/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。これらは本薬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 1.0mg/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 1.0mg/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 0.5mg/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。全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。0.5mg/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 0.5mg/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。

0.1mg/kg/日以上の群で出生率の低下、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、本薬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本薬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. 取扱上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

5 年

(「Ⅳ. 製剤に関する項目 3. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱上の注意点

＜規制区分＞

劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

6. 同一成分、同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：エキセメスタン、レトロゾール

7. 国際誕生年月日

1995 年 8 月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2005 年 11 月 16 日

承認番号：21700AMX00134

＜旧販売名：アリミデックス錠＞

輸入承認年月日：2000 年 12 月 22 日

承認番号：21200AMY00253

9. 薬価基準収載年月日

2006 年 6 月 9 日

＜旧販売名：アリミデックス錠＞

2001 年 2 月 2 日

（経過措置終了：2007 年 3 月 31 日）

10. 効能・効果追加、用法・用量変更・追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009 年 6 月 19 日

再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ

12. 再審査期間

2000 年 12 月 22 日～2006 年 12 月 21 日(満了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4291010F1031

＜旧販売名：アリミデックス錠＞

4291010F1023

15. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) ML-2001-JP-0929 Nomura Y, et al. Clin Drug Invest. 2000;20(5):357-369
2) ML-2001-JP-0031 小山博記，他．乳癌の臨床. 2000;15(5):577-583
3) ML-2001-JP-0928 小山博記，他．乳癌の臨床. 2000;15(5):567-576
4) ML-2001-JP-0030 Dowsett M, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(1):35-39
5) ML-2001-JP-0029 Watanabe T, et al. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:abs.396,103a
6) ML-2001-JP-0033 Bonneterre J, et al. J Clin Oncol. 2000;18(22):3748-3757
7) ML-2001-JP-0201 The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Lancet. 2005;365(9453):60-62
8) ML-2001-JP-0113 The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Cancer. 2003;98(9):1802-1810
9) ML-2001-JP-0294 Cataliotti L, et al. Cancer. 2006;106(10):2095-2103
10) ML-2001-JP-0380 The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Lancet Oncol. 2008;9(1):45-53
11) ML-2001-JP-0507 辛栄成，他．乳癌の臨床. 2009;24(4):459-468
12) ML-2001-JP-0925 Geisler J, et al. Br J Cancer. 1996;74(8):1286-1291
13) ML-2001-JP-0023 Dukes M, et al. J Steroid Biochem Molec Biol. 1996;58(4):439-445
14) ML-2001-JP-0024 Dukes M. Oncology. 1997;54(Suppl.2):6-10
15) ML-2001-JP-0022 Lu Q, et al. Breast Cancer Res Treat. 1999;57(2):183-192
16) ML-2001-JP-0711 社内資料（蛋白結合に関する資料、2004）
17) ML-2001-JP-0025 Therapeutic Drugs (Ed by Dolley C),A179-182, 1999, Churchill Livingstone (London)
18) ML-2001-JP-0028 Grimm SW, et al. Drug Metab Dispos. 1997;25(5):598-602
19) ML-2001-JP-0019 Dowsett M, et al. Br J Cancer. 1999;79(2):311-315
20) ML-2001-JP-0320 社内資料（薬物動態に及ぼす腎障害の影響、2006）
21) ML-2001-JP-0924 Buzdar AU, et al. Cancer. 1998;83(6):1142-1152
22) ML-2001-JP-0167 社内資料（薬物動態に及ぼす肝障害の影響、2000）
23) ML-2001-JP-0927 Plourde PV, et al. Breast Cancer Res Treat. 1994;30:103-111
24) ML-2001-JP-0930 塚越茂．癌と化学療法. 2001;28(4):549-560
25) ML-2001-JP-0173 社内資料（毒性、2000）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

閉経後乳癌

6. 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。

国名	英国
会社名	ASTRAZENECA
販売名	Arimidex 1mg Film-Coated Tablet
剤形・規格	白色フィルムコーティング錠　1 錠あたりアナストロゾールを 1mg 含有する。
発売年	1995 年
効能・効果	●ホルモン受容体陽性閉経後進行乳癌の治療。 ●ホルモン受容体陽性閉経後早期浸潤性乳癌の術後補助療法。 ●術後タモキシフェンを 2～3 年投与したホルモン受容体陽性閉経後早期浸潤性乳癌の術後補助療法。
用法・用量	成人・高齢者：1 日 1 回、1mg1 錠を経口投与する。 小児：小児への使用は勧められない。 腎障害患者：軽度又は中等度の腎障害患者では用量調節の必要はない。重度の腎障害患者への投与は慎重に行うべきである。 肝障害患者：軽度の肝障害患者では用量調節の必要はない。中等度～重度の肝障害患者への投与は注意が必要である。 ホルモン受容体陽性閉経後早期浸潤性乳癌に対しては 5 年投与が勧められる。

国名	米国
会社名	ANI PHARMS
販売名	Arimidex
剤形・規格	白色フィルムコーティング錠　1 錠あたりアナストロゾールを 1mg 含有する。
発売年	1996 年
効能・効果	●ホルモン受容体陽性閉経後早期乳癌の術後補助療法。 ●ホルモン受容体陽性又は不明の閉経後局所進行又は転移乳癌に対する first-line 治療。

	●タモキシフェン治療後進行した閉経後進行再発乳癌の治療。前治療のタモキシフェンで、効果が認められていないエストロゲン受容体陰性患者が、アリミデックス投与で奏効するのはまれである。
用法・用量	1日1回、1mg1錠を経口投与する。進行乳癌患者においては、アリミデックスは病態進行までの投与がすすめられる。 閉経後早期乳癌への術後補助療法においては、最適投与期間は不明である。ATACトライアルにおいてアリミデックスは5年間投与されている。 肝障害患者：アナストロゾール排泄の約 85%が肝代謝によるものである。アナストロゾールのクリアランスは、アルコール中毒による肝硬変の患者で減少するが、血漿アナストロゾール濃度は、肝障害のない患者で通常みられる範囲内であった。そのため、軽度、中等度の肝障害患者に対して投与量の調整は必要ないが、投与中は副作用についてモニタリングすべきである。アリミデックスは重度の肝障害患者に対する投与については検討されていない。 腎障害患者：腎障害患者では用量調節の必要はない。 高齢者での使用：高齢者では用量調節の必要はない。

ＸⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし