＊2023年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存
有効期間：3年

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤

承認番号	販売開始
22400AMX01017000	2012 年 12 月

＊日本薬局方　アナストロゾール錠
アナストロゾール錠1mg「JG」

Anastrozole Tablets

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

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

3. 組成・性状

＊3.1 組成

販売名	有効成分（1 錠中）	添加剤
アナストロゾール錠 1mg「JG」	日局　アナストロゾール　1.0mg	乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 300

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量			識別コード
		表面	裏面	側面	
アナストロゾール錠 1mg「JG」	白色の円形のフィルムコーティング錠				JG G11
		直径	厚さ	重量	
		6.1mm	3.2mm	0.1g	

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。

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。
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。
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。
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]
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]
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。

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。
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。
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
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

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。

15. その他の注意

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回・反復投与

閉経後健康女性にアナストロゾール 1mg を空腹時に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、投与後 2 時間以内に最高血漿中濃度 17.8ng/mL に達し、血中半減期は約 56 時間であった。また、反復投与（1 日 1 回 1mg、14 日間）による血中濃度の推移は、投与後 7～10 日目まで上昇し、その後ほぼ一定であった。定常状態における蓄積率は 3～4 であった[1),2)]。

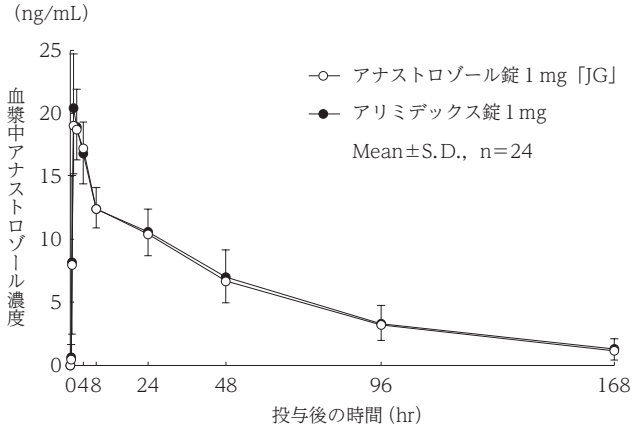
閉経後健康女性におけるアナストロゾール 1mg 経口投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差、n=6）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回	17.8±1.0	1.3±0.2	1.04±0.12[a)]	56.3±4.5[a)]
反復	47.6±3.8	3.4±0.3	4.13±0.63	55.9±4.3

a）n=5

16.1.2 生物学的同等性試験

アナストロゾール錠 1mg「JG」とアリミデックス錠 1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アナストロゾールとして 1mg）閉経後健康女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[3)]。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-168} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
アナストロゾール錠 1mg「JG」	876±189	20.2±2.7	1.4±0.7	45.1±11.7
アリミデックス錠 1mg	903±234	20.9±3.9	1.2±0.5	47.6±13.6

（Mean±S.D.，n=24）

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

16.3 分布

ヒトにおけるアナストロゾールの血漿蛋白結合率は約 40%であった[4)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

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、主要代謝物は、トリアゾール、グルクロン酸抱合体、アナストロゾール水酸化物のグルクロン酸抱合体であった[5)]（外国人のデータ）。

16.5 排泄

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、投与量の 70%以上が尿中に排泄された。また、アナストロゾールの約 75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた[5)]（外国人のデータ）。

16.7 薬物相互作用

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[6),7)]。

16.8 その他

16.8.1 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 或いは 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、定常状態におけるアナストロゾール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[8)]。

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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験では、0.5mg/日～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[9)-11)]。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[1)]。

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[12)]。

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。

17.1.2 ブリッジング試験

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[13)-15)]。

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、アナストロゾール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）。

後期第Ⅱ相試験[注1)] 実施国/地域 （試験番号）	抗腫瘍効果奏効率[注2)] （奏効例/評価例） アナストロゾール群	抗腫瘍効果奏効率[注2)] （奏効例/評価例） タモキシフェン群	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	病勢の進行までの期間（TTP）の中央値（評価例）[注3)] タモキシフェン群
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）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[16)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相術後補助療法大規模比較試験

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[17),18)]、追跡期間の中央値約 68 ヵ月時点での再発・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）、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。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。

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た。また、アナストロゾール群 3,092 例中 1,734 例（56.1%）に副作用が認められた（2001 年 6 月 29 日データカットオフ）[19)]。

17.1.4 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[20)]、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。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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[8)]。

18.2 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[21)]（外国人のデータ）。

18.3 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 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、アナストロゾール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[9)]。

18.4 抗腫瘍効果

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 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[22),23)]。

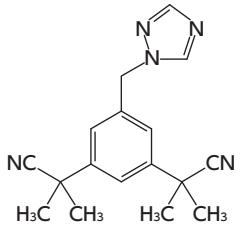
卵巣摘除ヌードマウスに移植したヒト乳癌細胞株 MCF-7$_{CA}$ に対し、アナストロゾールは 5μg/日の反復皮下投与により、エストロゲン依存性の増殖を有意に抑制した[24)]。

18.5 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[25)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アナストロゾール（Anastrozole）
化学名：2,2'-[5-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzene-1,3-diyl]bis(2-methylpropanenitrile)
分子式：$C_{17}H_{19}N_5$
分子量：293.37
性　状：白色の結晶性の粉末又は粉末である。
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。
結晶多形が認められる。
構造式：



22．包装

30 錠［10 錠（PTP）×3］
100 錠［10 錠（PTP）×10］

23．主要文献

1) Nomura, Y. et al.：Clin. Drug Invest. 2000；20（5）：357-369
2) 閉経後健康女性における血中濃度（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 へ.3.（1）、（2））
3) 社内資料：生物学的同等性試験
4) 血漿蛋白結合率（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 へ.2.（2）4））
5) 高杉益充：化学療法の領域 2001；17（3）：516-522
6) Grimm, S.W. et al.：Drug Metab. Dispos. 1997；25（5）：598-602
7) Dowsett, M. et al.：Eur. J. Cancer. 1998；34（S1）：abs. 100, S39-S40
8) 第十八改正 日本薬局方第一追補解説書 廣川書店 2022；C23-C28
9) 小山博記　他：乳癌の臨床 2000；15（5）：577-583
10) 小山博記　他：乳癌の臨床 2000；15（5）：567-576
11) 前期第Ⅱ相試験（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 ト.1.（3））
12) 閉経後健康女性における血中濃度（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 ト.1.（2））
13) Dowsett, M. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol. 2000；46（1）：35-39
14) Watanabe, T. et al.：Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000；19：abs. 396, 103a
15) Bonneterre, J. et al.：J. Clin. Oncol. 2000；18（22）：3748-3757
16) ブリッジング試験（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 ト.1.（5）、（7））
17) The ATAC（Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination）Trialists' Group：Cancer. 2003；98（9）：1802-1810
18) The ATAC（Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination）Trialists' Group：Lancet. 2005；365：60-62
19) The ATAC（Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination）Trialists' Group：Lancet. 2002；22：2131-2139
20) Cataliotti, L. et al.：Cancer. 2006；106（10）：2095-2103
21) Geisler, J. et al.：Br. J. Cancer. 1996；74（8）：1286-1291
22) Dukes, M.：Oncology. 1997；54（Suppl.2）：6-10
23) ラット DMBA 誘発乳癌の増殖に対する作用（アリミデックス錠：2000 年 12 月 12 日承認、申請資料概要 ホ.1.（1）2）①）
24) Lu, Q. et al.：Breast Cancer Res. Treat. 1999；57（2）：183-192
25) Dukes, M. et al.：J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1996；58（4）：439-445

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室
〒100-6739　東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 1 号
TEL 0120-893-170　FAX 0120-893-172

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目 9 番 1 号

000689000-006