

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

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*

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

承認番号	23100AMX00190
薬価収載	2019年6月
販売開始	2019年6月

アナストロゾール錠1mg「DSEP」

ANASTROZOLE TABLETS「DSEP」

アナストロゾール錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験(ラット)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。〕(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 授乳婦〔本剤の授乳中婦人における使用経験はない。〕(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1錠中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
アナストロゾール錠1mg「DSEP」	アナストロゾール 1mg	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

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード	
			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	EP A1

【効能・効果】

閉経後乳癌

【用法・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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
重度の肝・腎障害のある患者〔本剤の重度の肝・腎障害患者における安全性は確立していない。〕
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
 - 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。
- 副作用
本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
(頻度は先発品の添付文書による)

(1) 重大な副作用

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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し、適切な処置を行うこと。
- アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等(0.1%未満)：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ので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸(0.1%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 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ので、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。
- 間質性肺炎(0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。
- 血栓塞栓症(0.1%未満)：深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満
全身		ほてり、頭痛、倦怠感	無力症、疲労
肝臓	肝機能検査値異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇)		
消化器		嘔気、食欲不振、嘔吐	下痢
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
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 ^{注1)}	陰乾燥
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

注1)性器出血が認められた場合には直ちに検査を行うなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

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ので慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、閉経後患者を対象とするものであることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定していないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。[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) 授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。[本剤の授乳中婦人における使用経験はない。]

6. 過量投与

本剤60mgを単回投与した臨床試験においても、忍容性は良好であった。過量投与には以下の処置を考慮すること。

処置：本剤の過量投与に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。本剤の蛋白結合率は高くないので、透析も有用と考えられる。バイタルサインの頻繁なモニタリングや患者を注意深く観察すること。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

8. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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暴露の雄で約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。
- (3) ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本剤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。

【薬物動態】

1. 吸収¹⁾

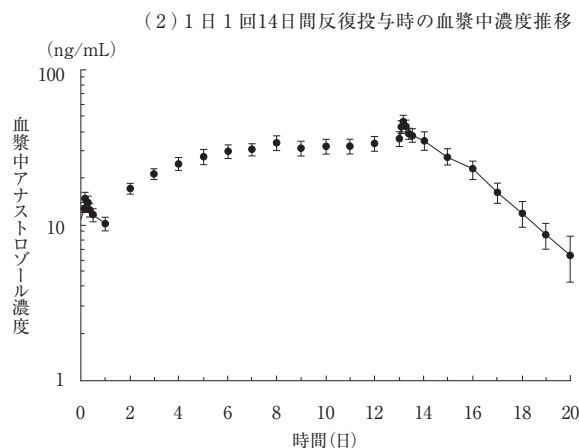
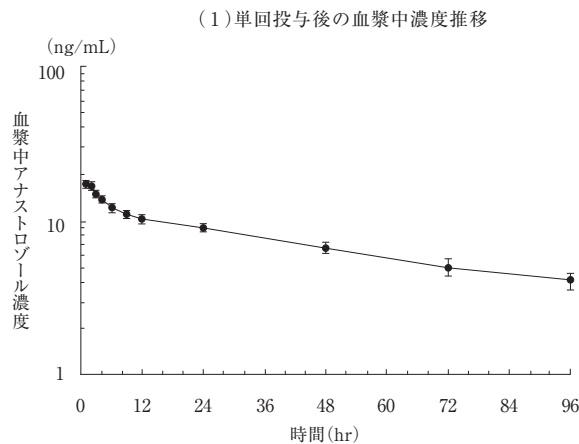
閉経後健康女性にアナストロゾール1mgを空腹時に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、投与後2時間以内に最高血漿中濃度17.8ng/mLに達し、血中半減期は約56時間であった。また、反復投与(1日1回1mg)による血中濃度の推移は、投与後7~10日目まで上昇し、その後ほぼ一定であった。定常状態における蓄積率は3~4であった。

表 閉経後健康女性における本剤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)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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

図 閉経後健康女性における本剤1mg経口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)



2. 代謝・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。また、336時間後までに、70%以上が尿中に排泄された。さらに、本剤の約75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた(英国での成績)。

3. 蛋白結合

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(*in vitro*)。

4. 薬物相互作用²⁾³⁾

*in vitro*試験において本剤は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。

5. 自己酵素誘導

(参考)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1日1回1mg或いは10mg(計508例)を長期投与(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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾⁴⁾⁵⁾

第I相試験及び前期第II相試験では、0.5mg/日~10mg/日までの用量で合計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。

2.ブリッジング試験^{6)~8)}

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)を対象に下記欧州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。

欧州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(欧州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カ月)に対し252日間(約8.3カ月)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カ月)。

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) 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)	-	-
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

3. 外国術後補助療法大規模比較試験⁹⁾¹⁰⁾

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カ月時点での再発・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。なお、追跡期間の中央値約47カ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。

4. 日本を含む国際共同試験¹¹⁾

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カ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90/228例(39.5%)、タモキシフェン群79/223例(35.4%)で群間に有意差は認めなかった。

【薬効薬理】

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. アロマトラーゼ阻害作用¹²⁾

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)。

2. 血漿中エストロジオール濃度低下作用⁴⁾

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ロ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ロジオール濃度低下作用は両用量でほぼ同程度であった。

3. 抗腫瘍効果¹³⁾¹⁴⁾

(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。

(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 μ g/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。

4. 作用の選択性¹⁵⁾

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

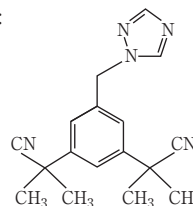
一般名：アナストロゾール(Anastrozole)

化学名：2-[3-(1-Cyano-1-methylethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl]-2-methylpropanenitrile

分子式：C₁₇H₁₉N₅

分子量：293.37

構造式：



性状：白色の粉末。アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)、アセトン及びテトラヒドロフランに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点：約84℃

【取扱い上の注意】

安定性試験¹⁶⁾

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。

【包装】

アナストロゾール錠1mg[DSEP] (PTP)30錠 100錠

【主要文献】

- 1)Nomura Y, et al. : Clin Drug Invest. 2000;20(5):357-369
- 2)Grimm SW and Dyroff MC, : Drug Metab Dispos. 1997;25:598-602
- 3)Dowsett M, et al. : Eur J Cancer. 1998;34(S1):abs. 100, S39
- 4)小山博記ほか：乳癌の臨床. 2000;15(5):577-583
- 5)小山博記ほか：乳癌の臨床. 2000;15(5):567-576
- 6)Dowsett M, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(1):35-39
- 7)Watanabe T, et al. : Proc Am Soc Clin Oncol. 2000;19:abs. 396, 103a
- 8)Bonnetterre J, et al. : J Clin Oncol. 2000;18(22):3748-3757
- 9)The ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group : Cancer. 2003;98(9):1802-1810
- 10)The ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group : Lancet. 2005;365:60-62
- 11)Cataliotti L, et al. : Cancer. 2006;106:2095-2103
- 12)Geisler J, et al. : Br J Cancer. 1996;74:1286-1291
- 13)Dukes M, : Oncology. 1997;54:6-10
- 14)Lu Q, et al. : Breast Cancer Res Treat. 1999;57:183-192
- 15)Dukes M, et al. : J Steroid Biochem Molec Biol. 1996;58:439-445
- 16)社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

ATV97B