

2018年9月改訂（第10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2013に準拠して作成

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤

処方箋医薬品

アロマシン[®]錠25mg

Aromasin[®] Tablets 25mg

エキセメスタン錠

剤 形	糖衣錠
製 剤 の 規 制 区 分	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	1錠中にエキセメスタン25.000mgを含有する
一 般 名	和名：エキセメスタン（JAN） 洋名：exemestane（JAN、INN）
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：2002年7月 5日 薬価基準収載年月日：2002年8月30日 発 売 年 月 日：2002年8月30日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2015年7月改訂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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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。

平成20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。
- ②IF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】

- ①IF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。
- ②IF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の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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
7. CAS登録番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
VII. 薬物動態に関する項目	40
1. 血中濃度の推移・測定法	40
2. 薬物速度論的パラメータ	46
3. 吸収	46
4. 分布	47
5. 代謝	48
6. 排泄	49
7. トランスポーターに関する情報	50
8. 透析等による除去率	50

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	51
1. 警告内容とその理由	51
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	51
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	51
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	51
5. 慎重投与内容とその理由	51
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	52
7. 相互作用	53
8. 副作用	54
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
13. 過量投与	61
14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	61
16. その他	61
IX. 非臨床試験に関する項目	62
1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	64
X. 管理的事項に関する項目	68
1. 規制区分	68
2. 有効期間又は使用期限	68
3. 貯法・保存条件	68
4. 薬剤取扱い上の注意点	68
5. 承認条件等	68
6. 包装	68
7. 容器の材質	68
8. 同一成分・同効薬	68
9. 国際誕生年月日	69
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	69
11. 薬価基準収載年月日	69
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	69
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
14. 再審査期間	69
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	69
16. 各種コード	69
17. 保険給付上の注意	69
XI. 文献	70
1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	70
XII. 参考資料	71
1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	71
XIII. 備考	74
その他の関連資料	74

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アロマターゼはコレステロールからエストロゲンを生成する最終段階の律速酵素で、閉経前女性では主に卵巣に、閉経後女性では主に脂肪組織に存在している。閉経後の乳癌患者においては、乳癌組織もしくは腫瘍周辺組織内でアロマターゼ活性が高いことが知られており、アロマターゼに対する阻害作用は、乳癌のようなエストロゲン依存性疾患の治療に有用であると考えられた。

ファイザー社（旧ファルミタリア カルロエルバ社、イタリア）は1982年より、より選択性の高いアロマターゼ阻害剤の開発に着手し、新規の非可逆的アロマターゼ阻害剤であるアロマシン（一般名：エキセメスタン）を見出した。海外における臨床試験は1989年から行われ、承認申請は酢酸メゲストロール※（MA：黄体ホルモン製剤）を対照とした二重盲検比較試験成績をもとに行い、タモキシフェン（TAM）もしくはその他の抗エストロゲン剤に無効となった閉経後の進行乳癌を適応症として、欧米を中心とした世界49カ国において承認を取得し（2002年2月現在）、2005年12月現在に至っては世界80カ国以上にて承認・上市されている。また、海外大規模比較試験に基づき、欧米主要国（米、英、仏、独、伊等）ではタモキシフェン療法を実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法に対しても効能・効果が承認されている（2005年12月現在）。

本邦においては、国内で実施された第I相臨床試験、前期第II相臨床試験、後期第II相臨床試験（薬効に関するブリッジング試験）及び海外にて実施された臨床試験に基づき2000年12月に輸入承認申請を行い、「閉経後乳癌」を適応症として、2002年7月に承認された。

※酢酸メゲストロールは欧米で使われている黄体ホルモン製剤であるが、日本では未承認である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 非可逆的なアロマターゼ阻害剤である。

アロマターゼの基質結合部位に対して、本来の基質であるアンドロゲンと競合的かつ非可逆的に結合してアロマターゼを不活性化する。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

(2) 抗エストロゲン剤耐性の閉経後進行・再発乳癌患者に対し、経口投与で優れた抗腫瘍効果を示した。

国内の後期第Ⅱ相臨床試験における抗エストロゲン剤耐性の閉経後進行・再発乳癌患者に対するエキセメスタン 25mg 1日1回の経口投与で、奏効率 24.2% (8/33)、長期 NC (24 週以上の不変持続) を含む有効率 39.4% (13/33) を示した。

(「V-3. (5) 2) ① b) 後期第Ⅱ相臨床試験 (国内: No. 042)」の項参照)

(3) 黄体ホルモン製剤 (酢酸メゲストロール*) との比較試験において長期 NC を含む有効期間、病勢進行までの期間、治療変更までの期間、生存期間に有意な延長が認められた。

タモキシフェン耐性の閉経後進行乳癌患者を対象とした酢酸メゲストロール (MA: 黄体ホルモン製剤) との比較試験において、長期 NC を含む有効期間、病勢進行までの期間 (TTP*¹)、治療変更までの期間 (TTF*²)、ならびに生存期間を有意に延長した。(海外データ)

※酢酸メゲストロールは欧米で使われている黄体ホルモン製剤であるが、日本では未承認である。

*1 TTP: time to tumor progression

*2 TTF: time to treatment failure

(「V-3. (5) 2) ② 第Ⅲ相臨床試験 (海外: No. 018)」の項参照)

(4) 閉経後乳癌患者を対象とした術後補助療法において無病生存率および全生存率を改善した。

術後補助療法としてタモキシフェンを 2~3 年間投与した閉経後乳癌患者を対象とし、タモキシフェン継続群 (2, 372 例) と、本剤に切り替えた本剤投与群 (2, 352 例) (両群とも術後補助療法としての投与期間: 5 年間) の追跡期間中央値 55.7 ヶ月における、無病生存における未調整ハザード比は 0.76 (95%信頼区間 0.66-0.88, p=0.0001) で本剤投与群が良好であった。また、死亡の未調整ハザード比は 0.85 (95%信頼区間 0.71-1.02, p=0.08) であり、本試験の組み入れ除外基準に該当するエストロゲン受容体陰性例 122 例を除いた場合の未調整ハザード比は 0.83 (95%信頼区間 0.69-1.00, p=0.05) であり、本剤投与群が生存においても良好であった。(海外データ)

(「V-3. (5) 2) ③ 術後補助療法における大規模比較試験 (IES)」の項参照)

(5) 閉経後転移性乳癌患者を対象とした第一次ホルモン療法において有効性、忍容性が確認された。

本剤投与群 (190 例) とタモキシフェン投与群 (192 例) の無増悪生存期間中央値はそれぞれ 9.86 ヶ月 (95%信頼区間 8.74-11.47)、5.82 ヶ月 (95%信頼区間 5.32-8.08) であり、全生存期間の中央値は、本剤投与群、タモキシフェン投与群でそれぞれ 37.2 ヶ月 (95%信頼区間 29.80-45.47)、43.3 ヶ月 (95%信頼区間 34.00-51.55) であった。また、安全性プロファイルから本剤の忍容性が確認された。(海外データ)

(「V-3. (5) 2) ⑤ 非盲検無作為化比較試験 (転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法)」の項参照)

(6) 副作用発現率が 40.0% (42 例/105 例) (承認時までの調査の集計)

国内の臨床試験における主な副作用は、ほてり 17 例(16.2%)、多汗、悪心、高血圧各 8 例(7.6%)、疲労 7 例 (6.7%) であった。

また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは 105 例中 40 例 (38.1%) で、その主なものは、リンパ球減少 9/102 例 (8.8%)、Al-P 上昇 15/101 例 (14.9%)、血清 AST (GOT) 上昇及び血清 ALT (GPT) 上昇 10/103 例 (9.7%)、 γ -GTP 上昇 10/97 例 (10.3%) 等であった。

海外における臨床試験において副作用が報告されたのは、1,058 例中 503 例 (47.5%) で、その主なものは、ほてり 148 例 (14.0%)、悪心 126 例 (11.9%)、疲労 81 例 (7.7%)、多汗、めまい各 59 例 (5.6%) であった。

重大な副作用は肝炎(頻度不明^{注)})、肝機能障害(頻度不明^{注)})、黄疸(頻度不明^{注)})である。

注：自発報告のため頻度不明

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アロマシン錠 25mg

(2) 洋名

Aromasin Tablets 25mg

(3) 名称の由来

aromas : アロマターゼ aromatase

in : 不活性剤 inactivator

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エキセメスタン (JAN)

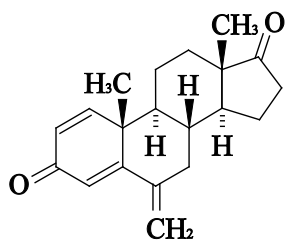
(2) 洋名 (命名法)

exemestane (JAN、INN)

(3) ステム

アロマターゼ阻害薬 : -mestane

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₄O₂

分子量 : 296.40

5. 化学名（命名法）

和名：(+)-6-メチレンアンドロスタ-1,4-ジエン-3,17-ジオン

洋名：(+)-6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：EXE

治験番号：FCE24304

7. CAS 登録番号

107868-30-4

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～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃で相対湿度 0～90%の範囲における重量変化を測定した結果、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：192℃（日局・融点測定法、第1法）

(5) 酸塩基解離定数

エキセメスタンは、その化学構造から解離する酸塩基をもたず、また、水にほとんど溶けないことから、解離定数を求めなかった。

(6) 分配係数

エキセメスタンは脂溶性であり、水にほとんど溶けないことから、有機相に分配されると考えられるので、分配係数は求めなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +282^\circ$ （エタノール（95））

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：外観、水分、類縁物質、含量

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	—	暗所	ポリエチレン袋＋クラフトドラム	36 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。
加速試験	25℃	60%RH			9 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。
苛酷試験	40℃	75%RH		褐色ガラス瓶・密栓	6 ヶ月	外観の着色、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。
	25℃	75%RH	ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	変化なし	
	28℃	—	250FC* シヤーレ・開放	20 日	変化なし	

RH：相対湿度

*1FC=10.7641 lux

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法




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	外 形			色 調 等
	上面	下面	側面	
アロマシン錠25mg				白色～微灰白色 糖衣錠
	直径：6.0mm	厚さ：4.0mm	重量：100mg	

(2) 製剤の物性

硬度：溶出試験を適用したため、該当資料なし。

崩壊試験：溶出試験を適用したため、該当資料なし。

(3) 識別コード

表示部位：上面

コード：7663

(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

1 錠中にエキセメスタン 25.000mg を含有する。

(2) 添加物

カルナウバロウ、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、合成ワックス、酸化チタン、シリコン消泡剤、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、タルク、炭酸マグネシウム、パラオキシ安息香酸メチル、ヒプロメロース、ポリソルベート 80、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、マクロゴール 6000、D-マンニトール

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：外観、類縁物質、溶出試験、含量

試験	条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C、60%RH、暗所	PTP 包装	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH、暗所		6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	55°C、暗所	PTP 包装	1 ヶ月	外観が灰白色に変化した。
	湿度	25°C、75%RH、暗所	ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	変化なし
	光	28°C、250FC*	シャーレ・開放	20 日	外観がわずかに灰白色に変化した。

RH：相対湿度

*1FC=10.7641 lux

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・溶出試験法第1法（回転バスケット法）

条件：回転数 毎分 100 回転

試験液 0.5%のラウリル硫酸ナトリウム液

（結果）

4 ロットについて調べた結果、45 分間の溶出率はいずれも 90%以上であった。

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

紫外吸収スペクトル測定法

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

エキセメスタンエポキサイド体

エキセメスタントリケトン体

エキセメスタン水酸化体

エキセメスタン脱メチレン体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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、成人にはエキセメスタンとして1日1回25mgを食後に経口投与する。

3. 臨床成績

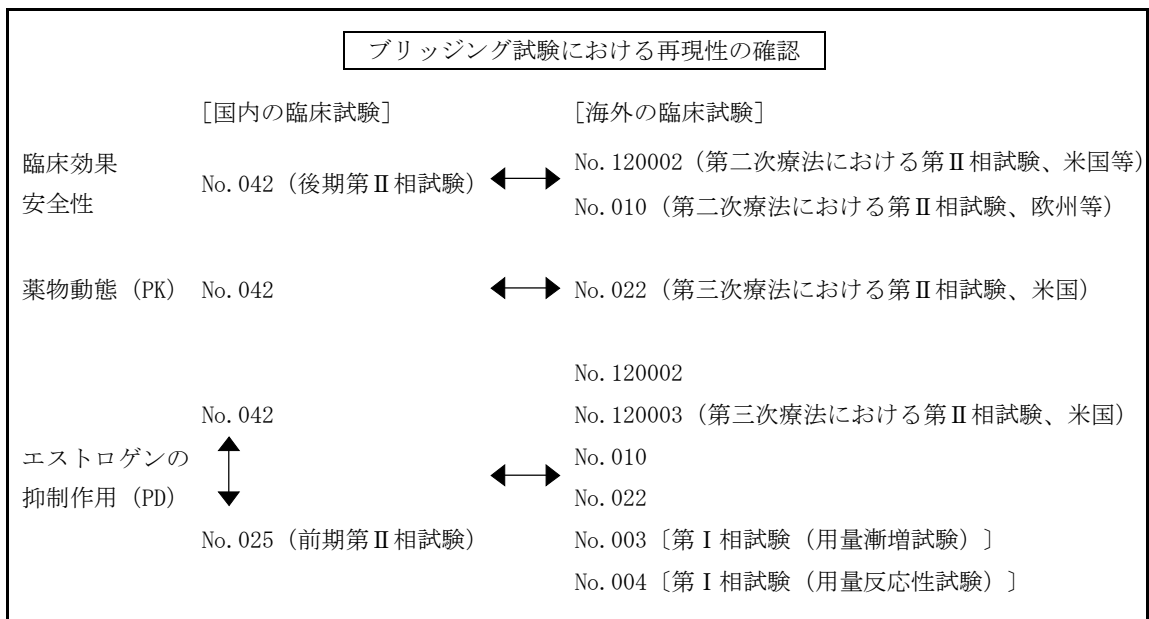
(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) ブリッジング試験（後期第Ⅱ相臨床試験）（外国人データ含む）^{1)～3)}

既に海外で臨床試験が行われていたため、海外データを日本人へ外挿することの妥当性を確認するために、後期第Ⅱ相臨床試験（No. 042）をブリッジング試験と位置付け、実施した。



後期第Ⅱ相臨床試験において、抗エストロゲン剤耐性の閉経後乳癌患者33例を対象として本剤の有効性及び安全性が検討された。なお、本試験は海外にて実施された同様の試験（No. 120002及びNo. 010）結果の再現性を確認することを目的として実施された。

抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	実施国 (試験番号)	日本 (No. 042)	米国等 (No. 120002)	欧州等 (No. 010)
	奏効率 (奏効例/評価例)		24.2% (8/33)	28.1% (36/128)
長期NC ⁱ⁾ を含む有効率 (奏効例+長期NC例/評価例)		39.4% (13/33)	46.9% (60/128)	47.4% (65/137)

i) 長期NC : 24 週以上のNC 持続

- 1) 渡辺 亨ほか : 癌と化学療法 29 (7) : 1211, 2002 [L20030527115]
- 2) 社内資料 : 第二次療法における第Ⅱ相試験 [L20070831011]
- 3) Kvinnaland, S. et al. : Eur J Cancer 36(8) : 976, 2000 [L20030526044]

2) 海外臨床試験 (第Ⅲ相臨床試験) (外国人データ)⁴⁾

欧米 19 ヶ国が参加した多施設共同試験において、タモキシフェンに無効となった閉経後の進行乳癌に対する本剤の抗腫瘍効果及び安全性を、酢酸メゲストロール (160mg/日 : 国内未承認) を対照薬として検討した。抗腫瘍効果において、奏効率では群間に有意差は認められなかったものの、本剤の奏効率は 15.0% (55/366) であり、酢酸メゲストロール群は 12.4% (50/403) であった。長期NC を含む有効率はエキセメスタンで 37.4%、酢酸メゲストロールで 34.6% であった。さらに本剤の病勢進行までの期間 (TTP)、治療変更までの期間 (TTF) 及び生存期間は、酢酸メゲストロール群と比較し有意に延長した。

- 4) Kaufmann, M. et al. : J Clin Oncol 18 (7) : 1399, 2000 [L20030526032]

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 健康成人を対象とした試験 (第Ⅰ相臨床試験)

① 単回投与試験 (試験 No. 023)⁵⁾

閉経後健康女性 12 例に対し、本剤の 25mg、50mg 又はプラセボを絶食下で単回投与した際、血清中エストロゲン濃度及び尿中エストロゲン排泄量において明らかな抑制作用が認められた。安全性については、本剤との因果関係が否定できない有害事象として 50mg 群にのみ、顔のほてり感 2 例、眠気 1 例、口内が甘い感じ 1 例が認められたが、いずれも軽度で処置なく消失した。臨床検査値、心電図所見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 25mg である。

CR (Complete response) : 著効、PR (Partial response) : 有効、NC (No change) : 不変、PD (Progressive disease) : 進行、NE (Not Evaluable) : 評価不能、長期 NC (No change) : 24 週以上 NC 持続

自他覚症状

投与量 (投与条件)	プラセボ (絶食下)	25mg (絶食下)	50mg (絶食下)	計
対象症例数	4	4	4	12
発現例数	3	2	2 (2)	7 (2)
発現率 (%)	75.0	50.0	50.0 (50.0)	58.3 (16.7)
症 状	顔のほてり感		2 (2)	2 (2)
	眠気		1 (1)	1 (1)
	口内が甘い感じ		1 (1)	1 (1)
	頭重感	1		1*2
	眩暈	1		1
	頭痛	1		1
	嘔気・嘔吐		1	1
	顔面紅潮		1	1
	腹痛			1*1
	咳嗽			1*2
	咽頭痛			1*2
発現件数	3	2	8 (4)	13 (4)

() 薬剤との因果関係が治験責任医師により否定されなかったもの

*1 投与2日前より便秘

*2 投与17日前からの感冒症状

5) 三浦 重人ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1179, 2002[L20030527284]

②連続投与試験 (試験 No. 024) ⁶⁾

閉経後健康女性 32 例を対象とした第 I 相臨床試験において、本剤の 0.5mg、2.5mg、10mg、25mg、50mg 及びプラセボを 1 日 1 回、7 日間食後に連続経口投与した結果、血清中エストロゲン抑制作用は用量依存的に認められ、25mg で最大に達した。また、血清中エストラジオールの抑制率は 10mg 以上でほぼ最大に達し、約 70%であった。安全性については、本剤との因果関係が否定できない自他覚症状として 0.5mg 群に頭痛及び眩暈が各 1 例、10mg 群で頭痛 2 例、25mg 群で頭痛 1 例、眩暈及び熱感が 1 例 (同一症例)、50mg 群で頭痛 4 例が認められたが、いずれも軽度であり無処置で消失した。臨床検査値の異常変動、バイタルサイン及び心電図所見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 25mg である。

自他覚症状

投与量 (投与条件)	プラセボ (食後)	0.5mg/日 (食後)	2.5mg/日 (食後)	10mg/日 (食後)	25mg/日 (食後)	50mg/日 (食後)	計
対象症例数	7	5	5	5	5	5	32
発現例数	3	3 (2)	0	2 (2)	2 (2)	4 (4)	14 (10)
発現率 (%)	42.9	60.0 (40.0)	0	40.0 (40.0)	40.0 (40.0)	80.0 (80.0)	43.8 (31.3)
症 状	頭痛	1	1 (1)		2 (2)	1 (1)	4 (4)
	眩暈		1 (1)			1 (1)	2 (2)
	熱感					1 (1)	1 (1)
	嘔気	1					1
	肩～後頸、 後頭部重圧感	1					1
	肩頸部重圧感		1				1
	下痢	1					1
	胃痛						1
	立ちくらみ	1					1
	鼻汁		1*				1
	咳嗽		1*				1
	咽頭痛		1*				1
発現件数	5	6 (2)	0	2 (2)	3 (3)	6 (4)	22 (11)

() 薬剤との因果関係が治験責任医師により否定されなかったもの

* 投与2日前 (入院前) からの感冒症状

6) 三浦 重人ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1189, 2002[L20030527049]

(4) 探索的試験

用量反応探索試験

1) 前期第II相臨床試験 (国内：試験 No. 025)⁷⁾

目的	閉経後の進行・再発乳癌患者に対するエキセメスタンの抗腫瘍効果及び安全性の検討、並びに臨床推奨用量の設定
試験デザイン	中間解析法、動的割付け法、非盲検、群間比較、多施設共同試験
対象	閉経後進行・再発乳癌患者 72 例 (10mg 群 36 例、25mg 群 36 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ER が陽性又は不明 閉経後 1 年を越えた患者 PS*0~3 の患者 原発巣が乳癌であることが組織学的に証明され、計測可能病変又は評価可能病変を有する患者 標準的治療法によって効果が得られなかった症例、又は現在確立された適切な治療法がない患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 脳転移のある症例、及び造骨性骨病変のみの骨転移の患者 アロマターゼ不活性化剤の治療歴のある患者 等
試験方法	本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。投与期間は 8 週以上とし、CR、PR、NC の場合は可能な限り投与を継続した。
評価項目	有効性： <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 抗腫瘍効果における奏効率 その他の有効性評価項目 長期 NC を含む有効率等 安全性：副作用 (グレード別を含む) の発生頻度、概括安全度等

* 日本癌治療学会「固形がん化学療法の直接効果判定基準」によるパフォーマンス ステータス

<結果>

有効性：

全投与例に対する抗腫瘍効果の奏効率は10mg群で22.2% (8/36例)、25mg群で30.6% (11/36例)と両群間で有意差は認められないものの25mg群の方が10mg群より高かった。有効性評価可能例の解析の結果、ホルモン療法耐性患者（主に抗エストロゲン剤耐性患者）においても、奏効率は25mgの方が上回っていた。

抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	10mg		25mg		合計	
	全投与例	有効性 評価可能例	全投与例	有効性 評価可能例	全投与例	有効性 評価可能例
症例数	36	32	36	35	72	67
奏効率 (%)	22.2	25.0	30.6	31.4	26.4	28.4
(CR+PR)						
[90%信頼区間]	[11.6-36.5]	[13.1-40.6]	[18.2-45.5]	[18.7-46.6]	[18.0-36.3]	[19.4-38.8]
[95%信頼区間]	[10.1-39.2]	[11.5-43.4]	[16.3-48.1]	[16.9-49.3]	[16.7-38.1]	[18.0-40.7]
長期NCを含む有効率 (%)	52.8	53.1	55.6	54.3	54.2	53.7
(CR+PR+長期NC)						
[95%信頼区間]	[35.5-69.6]	[34.7-70.9]	[38.1-72.1]	[36.6-71.2]	[42.0-66.0]	[41.1-66.0]

評価基準：「乳癌取扱い規約（第13版）の進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」による。

安全性：

因果関係が否定できない有害事象は、16/72例 (22.2%) [10mg群 11/36例 (30.6%)、25mg群 5/36例 (13.9%)]に認められ、そのうち3例以上認められた事象は、ほてり6例 (8.3%) [10mg群 4例 (11.1%)、25mg群 2例 (5.6%)]、手足のしびれ(感)3例 (4.2%) [10mg群 3例 (8.3%)、25mg群 0例]であり、グレード3以上であったものは、10mg群で発現した体臭(グレード4)のみであった。特に問題となる有害事象もしくは臨床検査値異常変動は認められなかった。(評価基準：固形がん化学療法効果増強の判定基準)

本試験結果より、本剤はホルモン療法耐性例を含む閉経後の乳癌患者において有効な薬剤であることが期待され、臨床推奨用量として25mg/日を選択することとした。

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25mgである。

7) 田部井 敏夫ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1199, 2002[L20030527076]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①ブリッジング試験

抗エストロゲン剤耐性の閉経後乳癌患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験 (No. 120002 及び No. 010) 及び本剤の薬物動態を検討した海外臨床試験 (No. 022) が既に行われていたため、海外データを日本人へ外挿することの妥当性を確認するために、国内後期第Ⅱ相臨床試験 (No. 042) をブリッジング試験と位置付け、実施した。(「V-3. (2) 1) ブリッジング試験」の項参照)。

a) 後期第Ⅱ相臨床試験 (海外：試験 No. 120002、試験 No. 010) ^{2)、3)}

タモキシフェン耐性転移性乳癌を有する閉経後女性患者を対象に、第二次療法としてのエキセメスタンの抗腫瘍効果及び安全性を検討した。

試験デザイン	中央登録方式、多施設共同、非対照、二段階、オープン試験
対象	タモキシフェン耐性転移性乳癌を有する閉経後女性患者 265 例 (試験 No. 120002 128 例、試験 No. 010 137 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・乳癌であることが組織学的／細胞学的に確認され、計測可能又は評価可能な骨病変を 1 ヶ所以上有する閉経後女性患者 ・以下のいずれかに該当する転移性乳癌患者 <ul style="list-style-type: none"> －進行乳癌に対する治療としてタモキシフェンを投与中に進行した患者 －タモキシフェンを術後補助療法として投与中又は投与終了後 12 ヶ月以内に再発した患者 ・ER 及び／又は PgR が陽性 ・タモキシフェンの中止から 4 週間以上経過 ・ECOG PS 0～2 ・前治療として、補助化学療法の施行は可。転移性乳癌に対する全身療法は 2 治療以内でそのうち 1 つは化学療法でもよいが、いずれも終了から 4 週間以上経過していること。放射線療法の施行は認められるが、全ての急性毒性から回復していること。等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症性乳癌、急激な症状の進行、広範な内臓転移を有する患者 ・脳転移又は髄膜転移 (試験 No. 120002 のみ) を有する患者 ・登録前の 8 週間以内にビスフォスフォネートを投与された患者 ・登録の 3 ヶ月以内に LH-RH アナログを投与されていた患者
試験方法	本剤 25mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。 投与期間：少なくとも 8 週間投与し、病状進行、許容できない毒性の発現又は投与中止を必要とする状態が認められるまで投与を継続する。
主要評価項目	奏効率 (CR 及び PR の割合)
副次評価項目	有効性：長期 NC を含む有効率、奏効までの期間、奏効期間 等 安全性：有害事象、臨床検査値異常変動

<結果>

有効性：

全投与例に対する奏効率は、試験 No. 120002 で 28.1% (36/128 例)、試験 No. 010 では 23.4% (32/137 例) であった。長期 NC を含む有効率はそれぞれ 46.9% (60/128 例)、47.4% (65/137 例) と約半数の症例で病状の安定化が認められた。

抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	試験 No. 120002		試験 No. 010		合計	
投与期間の中央値 (週)	24.4		31.9		29.0	
追跡調査期間の中央値 (週)	78.0		31.9		61.7	
症例数	全投与例	有効性 評価可能例	全投与例	有効性 評価可能例	全投与例	有効性 評価可能例
	128	107	137	97	265	204
奏効率 (%) (CR+PR)	28.1	29.9	23.4	30.9	25.7	30.4
[95%信頼区間]	[20.5-36.8]	[21.4-39.5]	[16.6-31.3]	[21.9-41.1]	[20.5-31.4]	[24.2-37.2]
長期NCを含む有効率 (%) (CR+PR+長期NC)	46.9	47.7	47.4	58.8	47.2	52.9
[95%信頼区間]	[38-55.9]	[37.9-57.5]	[38.9-56.1]	[48.3-68.7]	[41-53.4]	[45.8-59.9]

評価基準：「WHO 基準一部修正版」による。

安全性：

本剤との因果関係が否定できない有害事象は、試験 No. 120002 では 128 例中 78 例 (60.9%)、試験 No. 010 では 137 例中 59 例 (43.1%) に認められた。発現率 5%以上の有害事象は、試験 No. 120002 では 128 例中ほてり 32 例 (25.0%)、疲労 14 例 (10.9%)、悪心及び多汗各 13 例 (10.2%)、疼痛 11 例 (8.6%)、頭痛 9 例 (7.0%)、めまい 8 例 (6.3%) であった。試験 No. 010 では 137 例中ほてり 19 例 (13.9%)、めまい 12 例 (8.8%)、悪心 11 例 (8.0%)、多汗 7 例 (5.1%) であり、両試験とも同様の発現傾向であった。また、グレード 3 以上の有害事象は、試験 No. 120002 では 3 例 (2.3%) にほてり、多汗、めまい及び失神が各 1 件ずつ、試験 No. 010 では 5 例 (3.6%) に痒疹 (症)、紅斑性発疹、頭痛、胆嚢炎、低血糖、高血圧が各 1 件ずつ発現したが、経時的に発現頻度が増加する事象は特に認められなかった (評価基準：NCI-CTC)。

因果関係の否定できないグレード 3 以上もしくは臨床的に意味のある臨床検査値異常変動は、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、血糖低下、無機リン上昇/低下、カリウム上昇、中性脂肪上昇、尿素上昇であった。

本試験結果より、本剤はタモキシフェンによる治療歴のある転移性乳癌患者に対し、有用な薬剤であることが示唆された。

NCI-CTC : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Version 1.0)

- 2) 社内資料：第二次療法における第Ⅱ相試験 [L20070831011]
- 3) Kvinnaland, S. et al. : Eur J Cancer 36(8) : 976, 2000 [L20030526044]

b) 薬効に関するブリッジング試験 [後期第Ⅱ相臨床試験 (国内：試験 No. 042) ¹⁾]

抗エストロゲン剤耐性の局所進行/局所再発乳癌、あるいは転移性乳癌と診断された閉経後女性患者に対するエキセメスタンの抗腫瘍効果（奏効率）及び安全性を検討した。また、本試験は海外にて実施された同様の試験（試験 No. 120002 及び No. 010）の結果の再現性を確認することを目的として実施した。

試験デザイン	中央登録方式、多施設共同、オープン試験
対象	抗エストロゲン剤耐性の局所進行/局所再発乳癌、あるいは転移性乳癌と診断された閉経後女性患者 33 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発巣もしくは再発巣が乳癌であることが組織学的／細胞学的に証明され、二方向計測可能病変又は評価可能な骨の溶骨性病変を 1 ヶ所以上有する患者 ・抗エストロゲン剤の使用経験のある症例で、以下のどちらかの条件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> －進行再発乳癌に対する治療として抗エストロゲン剤を投与中に病状増悪 －抗エストロゲン剤を原発（術後）補助療法として投与中、もしくは投与終了後 12 カ月（365 日）以内に再発 ・ER 及び／又は PgR が陽性 ・ECOG PS 0～2 ・前治療について、以下の条件を全て満たす症例 <ul style="list-style-type: none"> －ホルモン療法剤：投与終了後、4 週間以上経過 －化学療法剤（術前もしくは術後補助療法）：施行されていてもよい。化学療法剤（再発／転移性乳癌の治療）：1 治療（単剤のみ、もしくは多剤併用療法）以内であれば施行されていてもよい。 <p>ただし、投与終了から少なくとも 4 週間を経過していること。</p> <ul style="list-style-type: none"> －ビスフォスフォネート：投与終了後、8 週間以上経過
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症性乳癌、急激な病状の進行、広範な内臓転移を有する患者、脳転移のある患者、リンパ管炎型肺転移
試験方法	<p>本剤 25mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。</p> <p>投与期間：病状の進行もしくは許容できない有害事象が認められるまで、48 週間投与を継続する。</p>
主要評価項目	<p>有効性：32 週投与終了後の奏効率</p> <p>安全性：32 週及び 48 週投与終了後の安全性</p>
副次評価項目	<p>有効性：32 週投与終了後の長期 NC（24 週以上の NC 継続）を含む有効率 等</p> <p>血清中ホルモン濃度</p>

<結果>

有効性：

32 週投与終了時の全投与例における奏効率は 24.2%（8/33 例）であり、有効性が確認できる最少奏効例数であると規定した 6 例を上回る結果であった。

抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	全投与例		有効性評価可能例	
	乳癌取扱い規約 (第13版)	WHO 基準 一部修正版	乳癌取扱い規約 (第13版)	WHO 基準 一部修正版
症例数	33	33	29	29
奏効率 (%) (CR+PR) [95%信頼区間]	24.2 [11.9-40.9]	24.2 [11.9-40.9]	27.6 [13.7-45.8]	27.6 [13.7-45.8]
長期 NC を含む有効率 (%) (CR+PR+長期 NC) [95%信頼区間]	39.4 [24.0-56.6]	39.4 [24.0-56.6]	37.9 [21.8-56.4]	37.9 [21.8-56.4]

安全性：

本剤との因果関係が否定できない有害事象は33例中26例(78.8%)に認められた。そのうち、発現率5%以上の有害事象は、33例中ほてり11例(33.3%)、高血圧及び多汗各8例(24.2%)、悪心及び疲労各7例(21.2%)、不眠(症)4例(12.1%)、疼痛、抑うつ、不安、関節痛、食欲不振、体重減少、頭痛各2例(6.1%)であった。また、グレード3以上の有害事象は合計2例(6.1%)に認められ、高血圧1例(グレード3)及び腸管閉塞1例(グレード4)であった(評価基準=NCI-CTC)。腸管閉塞の発現症例については、血栓症を発現する危険因子であるS状結腸癌及び真性多血症の既往歴を有する不適格例であった。因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は、66.7%(22/33)に認められ、そのうち3例以上に認められたものは、リンパ球数減少、Al-P上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、中性脂肪上昇、無機リン上昇であった。グレード3以上の異常は、リンパ球数減少、総ビリルビン上昇のみであった。

本試験より得られた本剤の有効性及び安全性を海外試験成績(試験No.120002、試験No.010)と比較した結果、これらの再現性が確認された。

1) 渡辺 亨ほか：癌と化学療法 29(7)：1211, 2002[L20030527115]

c) 薬物動態に関するブリッジング試験〔後期第Ⅱ相臨床試験(国内：試験No.042、海外：試験No.022)〕(外国人データ含む)

抗エストロゲン剤耐性の閉経後女性患者、国内16例及び海外26例に対し、本剤の25mgを1日1回投与(国内：48週間まで、海外：15日以上8週間未満)した。薬物動態パラメータを比較したところ、日本人及び欧米人の C_{max} の平均値はそれぞれ27.4及び30.2ng/mL、 $C_{max}/dose$ はそれぞれ1.09及び1.21ng/mLであり、ほぼ類似した値を示した。 AUC_{0-24} においてはそれぞれ115及び76.3ng・h/mL、CL/Fにてそれぞれ269及び404L/hであった。CL/Fについては個々の値の分布を比較すると、欧米人のCL/Fについては比較的ばらつきが多かったが、日本人の範囲は1例(65.9L/h)を除き、概ね欧米人の範囲内にあり、分布も概ね重なった。

ブリッジング試験における薬物動態パラメータ比較

	国内 試験 No. 042 (16 例)		海外 試験 No. 022 (26 例)	
	平均値±SD	最小-最大	平均値±SD	最小-最大
t_{max} (h)	2.01±1.35	0.48-5.93	1.23±0.85	0.48-4.00
C_{max} (ng/mL)	27.4±16.6	9.6-71.7	30.2±18.7	3.48-79.3
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	115±76	50.6-379	76.3±30.5	19.3-151
$C_{max}/dose^{*1}$ (ng/mL)	1.09±0.67	0.384-2.87	1.21±0.75	0.139-3.17
CL/F ^{*2} (L/h)	269±108	65.9-494	404±239	165-1290

*1 $C_{max}/dose$ はエキセメスタン 1mg 投与時に換算した C_{max} 値を示す。

*2 CL/F (L/h) : 全身クリアランス/バイオアベイラビリティ

②第Ⅲ相臨床試験（海外：試験 No. 018）（外国人データ）⁴⁾

タモキシフェンに耐性となった閉経後の進行乳癌患者を対象に、第二次療法におけるエキセメスタンと酢酸メゲストロールの抗腫瘍効果及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	中央登録方式、多施設共同、無作為化比較、二重盲検、並行群間試験
対象	第一次療法としてタモキシフェン投与後又は投与中に進行した進行乳癌を有する閉経後女性患者 769 例（エキセメスタン群 366 例、酢酸メゲストロール群 403 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・乳癌であることが組織学的／細胞学的に確認された閉経後女性患者 ・局所進行又は局所再発で手術不能もしくは転移性乳癌患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －進行乳癌に対してタモキシフェンを 8 週間以上投与後に進行／再発し、病状進行が確認された患者 －補助療法としてタモキシフェンを 6 ヶ月以上（レセプター陽性）又は 12 ヶ月以上（レセプター不明）投与中に進行した患者 －タモキシフェンによる補助療法終了後 12 ヶ月以内に進行した患者 ・ER 又は PgR が陽性又は不明 ・二方向計測可能又は評価可能な骨病変が 1 ヶ所以上。 ・進行転移性乳癌に対する化学療法（単剤又は併用）の治療歴が 1 治療以下；術前及び／又は術後の補助化学療法は可；化学療法は試験登録前に病状が進行中であれば、直前の治療法として可；直前の化学療法の中止から 4 週間以上経過し、全ての急性毒性（脱毛を除く）から回復していること。 ・ECOG PS 0～2 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・タモキシフェン以外のホルモン療法剤の前治療歴 ・造血幹細胞（骨髄又は末梢血球）移植を必要とする大量化学療法の前治療歴 ・ストロンチウム 89 による前治療歴 ・ホルモン療法の適応ではない状態 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>エキセメスタン 25mg を 1 日 1 回朝食後又は酢酸メゲストロール^{*40mg} を 1 日 4 回（160mg/日）食後に経口投与した。</p> <p>投与期間：少なくとも 8 週間投与し、病状進行、許容できない毒性の発現又は投与中止を必要とする状態が認められるまで投与を継続する。</p>
主要評価項目	奏効率（CR 及び PR の割合）
副次評価項目	<p>有効性：長期 NC を含む有効率、長期 NC を含む有効期間、進行までの期間、治療変更等までの期間、生存期間 等</p> <p>安全性：有害事象、臨床検査値異常変動</p> <p>血清中 E_2、E_1 及び E_1S 濃度（一部の患者）</p>

※酢酸メゲストロールは欧米で使われている黄体ホルモン製剤であるが、日本では未承認である。

E_2 ：エストラジオール、 E_1 ：エストロン、 E_1S ：硫酸エストロン

<結果>

有効性：

全登録症例の抗腫瘍効果（表-1）において、有意差は認められなかったもののエキセメスタン群で15.0%（55/366例）、酢酸メゲストロール群で12.4%（50/403例）の奏効率であった。両群間の奏効率の差（95%信頼区間）が-2.6%（-7.5～2.3%）であることから、エキセメスタンの奏効率は酢酸メゲストロールと同等であることが証明された。また、長期NCを含む有効期間（図-1）、病勢進行までの期間（TTP、図-2）、治療変更までの期間（TTF、図-3）、生存期間（図-4）についても、エキセメスタン群の方が酢酸メゲストロール群より有意に長かった。「前治療におけるタモキシフェンの効果」、「化学療法歴」及び「転移部位」の3因子別の奏効率（表-2）に対する影響について検討した結果、これら3因子がエキセメスタンの奏効に及ぼす影響はないことが示唆された。

表-1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果	エキセメスタン群 (無作為化割付例数 366)	酢酸メゲストロール群 (無作為化割付例数 403)
	症例数 (%)	症例数 (%)
CR	8 (2.2)	5 (1.2)
PR	47 (12.8)	45 (11.2)
NC (長期NCを含む)	149 (40.7)	169 (41.9)
長期NC (24週以上持続)	78 (21.3)	85 (21.1)
PD	128 (35.0)	146 (36.2)
NE	29 (7.9)	37 (9.2)
未投与*1	5 (1.4)	1 (0.2)
奏効率 (%)	15.0	12.4
[95%信頼区間]	[11.5-19.1]	[9.4-16.0]
長期NCを含む有効率 (%)	37.4*2	34.6*3
[95%信頼区間]	[32.3-42.6]	[29.9-39.6]

*1 無作為化されたが、試験薬剤を未投与

*2 NC持続24週未満で投与継続中の10例を除いた356例を分母として算出

*3 NC持続24週未満で投与継続中の13例を除いた390例を分母として算出

評価基準：「WHO基準一部修正版」による。

図-1 長期NCを含む有効期間 (Kaplan-Meier法)

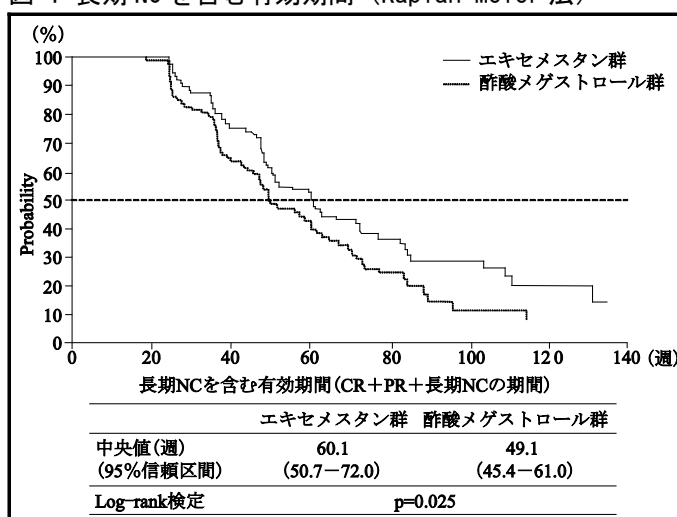


図-2 病勢進行までの期間 (TTP) (Kaplan-Meier 法)

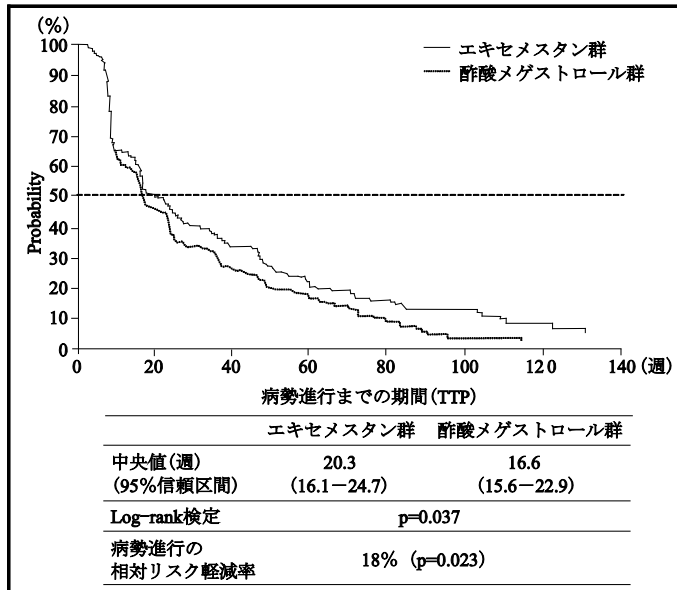


図-3 治療変更までの期間 (TTF) (Kaplan-Meier 法)

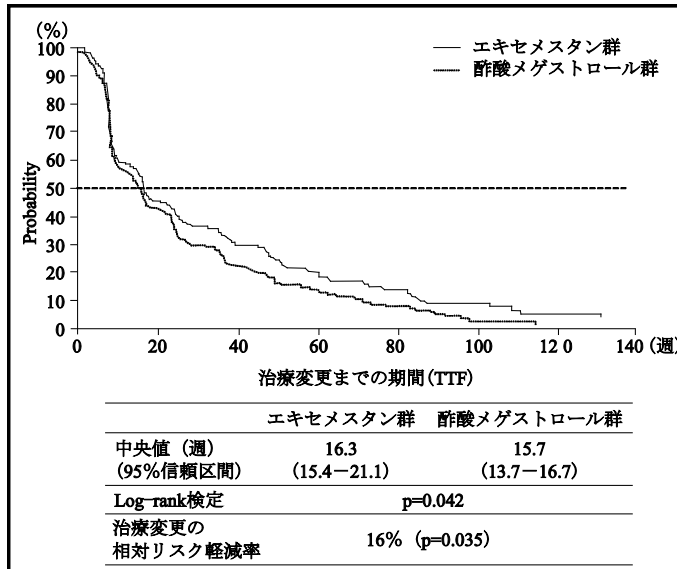


図-4 生存期間 (Kaplan-Meier 法)

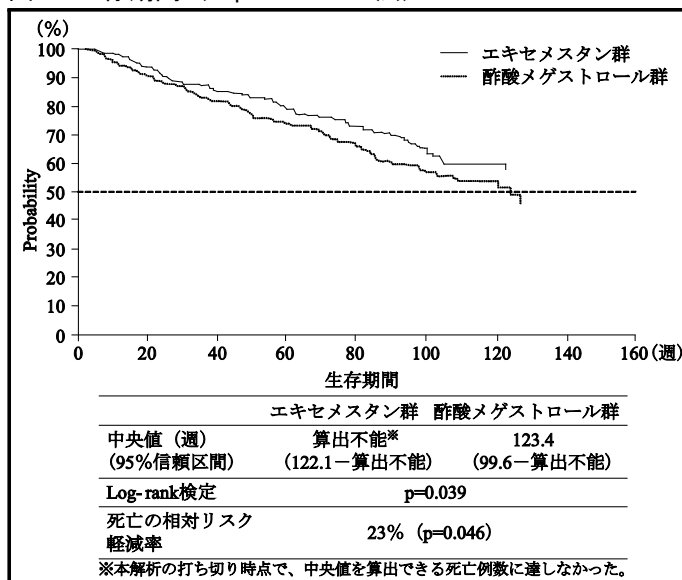


表-2 無作為化因子別の奏効率

項目	予後因子	エキセメスタン群 (366例)	酢酸メゲストロール群 (403例)
前治療における タモキシフェン の効果	奏効 (CR、PR) 、長期 NC (24 週間以上 NC 持続)	17.3%(31/179)	14.8%(31/210)
	無効 (NC、PD、NE)	11.9%(5/42)	17.1%(7/41)
	補助療法	13.1%(19/145)	7.9%(12/152)
化学療法歴	化学療法歴なし	16.3%(33/203)	14.2%(32/226)
	補助化学療法のみ	13.5%(14/104)	11.1%(12/108)
	進行乳癌に対する治療歴あり	13.8%(8/58)	9.0%(6/67)
転移部位	軟部組織のみ	35.2%(19/54)	29.4%(15/51)
	骨のみ	1.6%(1/61)	4.1%(3/73)
	骨+軟部組織	16.3%(7/43)	18.4%(7/38)
	内臓±その他	13.5%(28/207)	10.5%(25/239)

安全性：

薬剤との因果関係が否定できない有害事象は、エキセメスタン群で 39.1% (140/358 例)、酢酸メゲストロール群 45.8% (183/400 例) であり、主な有害事象は、エキセメスタン群でほてり 45 例 (12.6%)、悪心 33 例 (9.2%)、疲労 27 例 (7.5%) であり、酢酸メゲストロール群では疲労 41 例 (10.3%)、多汗 30 例 (7.5%)、食欲亢進 23 例 (5.8%)、ほてり及び悪心各 20 例 (5.0%) であった。エキセメスタン群において、薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 21 例に認められた。(評価基準：NCI-CTC)

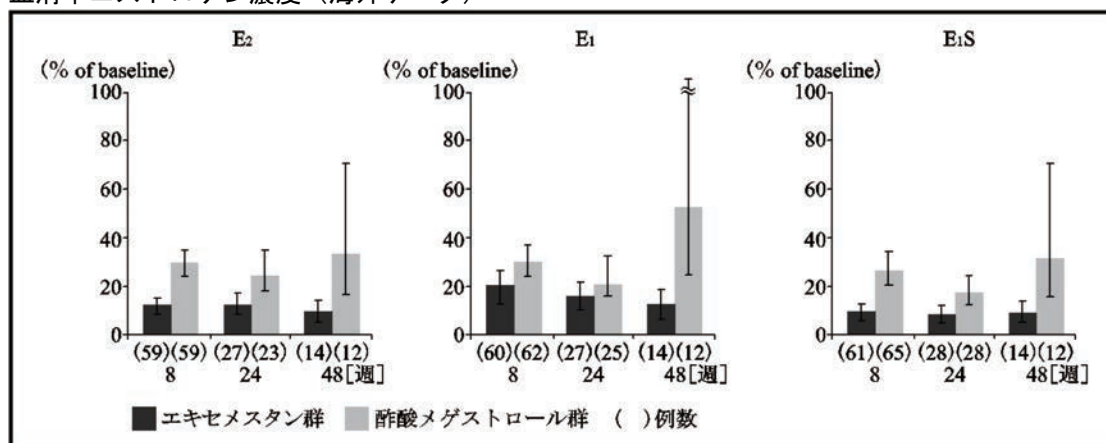
有害事象による投与中止例は、エキセメスタン群では 358 例中 6 例 (1.7%)、酢酸メゲストロール群では 400 例中 20 例 (5.0%) であった。薬剤との関連性に関わらず、エキセメスタン群で認められた主な臨床検査値異常変動は、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、血清 AST (GOT) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、カルシウム上昇/低下、血糖上昇/低下及び無機リン上昇/低下であった。

10%以上の体重変化を認めた症例は、エキセメスタン群では 315 例中 24 例 (7.6%)、酢酸メゲストロール群では 351 例中 60 例 (17.1%) であり、両群間に有意差が認められた (χ^2 検定：P=0.001)。10%以上の体重増加はエキセメスタン群では 12 例 (3.8%)、酢酸メゲストロール群では 50 例 (14.2%) にみられた。

血清中エストロゲン濃度：

サブグループ解析として、エストロゲン濃度の測定が可能であったエキセメスタン群 61 例と酢酸メゲストロール群 65 例について血清中エストロゲンに及ぼす影響を比較検討した。その結果エキセメスタン群では、エストラジオール (E_2) 値はベースラインの 8~12%まで、エストロン (E_1) 値は 11~20%まで、硫酸エストロン (E_1S) 値は 8~9%まで顕著に低下した。一方、酢酸メゲストロール群では、エストラジオール (E_2) 値はベースラインの 24~33%まで、エストロン (E_1) 値は 22~51%まで、硫酸エストロン (E_1S) 値は 17~31%まで低下した。

血清中エストロゲン濃度（海外データ）



4) Kaufmann, M. et al. : J Clin Oncol 18 (7) : 1399, 2000 [L20030526032]

③術後補助療法における大規模比較試験（IES）（外国人データ）^{8, 9)}

術後補助療法としてタモキシフェンを2～3年投与した閉経後乳癌患者を対象に、タモキシフェン継続群と本剤に切り替えた本剤投与群の無病生存率、有効性及び安全性を比較検討した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検比較、多施設国際共同（海外 37 カ国）
対象	タモキシフェンを2～3年投与した閉経後乳癌患者 4,724 例 （タモキシフェン継続群 2,372 例、本剤に切り替えた本剤投与群 2,352 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・閉経後女性患者 ・乳房腺癌が組織学的又は細胞学的に確認され、完全摘除している、適切な治療が施行されている患者 ・ER 陽性又は受容体が不明 ・原発巣の治療後に無病期間を維持している ・タモキシフェンを1日1回20mg 又は30mg の用量で2～3年間投与されている患者
試験方法	原発乳癌を発症した後、タモキシフェン術後補助療法にて無病期間を2～3年間経過した閉経後女性患者に、タモキシフェン継続群（20mg 又は30mg 1日1回）又は本剤に切り替えた本剤投与群（25mg 1日1回）に割り付け、2～3年間投与した。（両群とも術後補助療法としての投与期間：5年間）
主要評価項目	無病生存期間（無作為化実施から乳癌再発、新たな原発乳癌の診断、又は何らかの要因による死亡時までの期間として定義）
副次評価項目	有効性：全生存期、対側乳癌発症までの期間 等 安全性：全般的な長期忍容性

<結果>

有効性：

追跡期間中央値 55.7 ヶ月において、無病生存にかかわるイベントは本剤投与群及びタモキシフェン継続群それぞれ 354 件、455 件報告された。未調整ハザード比は 0.76（95%信頼区間 0.66-0.88, p=0.0001）であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群に比し乳癌再発リスクを 24%減少させた。また、死亡は本剤投与群及びタモキシフェン継続群それぞれ 222 例、261 例であり、未調整ハザード比は 0.85（95%信頼区間 0.71-1.02, p=0.08）であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群に比し死亡リスクを 15%減少させた。

なお、本試験の組み入れ除外基準に該当するエストロゲン受容体陰性例 122 例を除いた場合の無病生存の未調整ハザード比は 0.75（95%信頼区間 0.65-0.87, p=0.0001）であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群に比し乳癌再発リスクを 25%減少させ、生存の未調整ハザード比

は 0.83 (95%信頼区間 0.69-1.00、 $p=0.05$) であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群に比し死亡リスクを 17%減少させた。(検定法: log-rank 検定)

安全性:

有害事象は本剤投与群 2,146 例 (92.5%)、タモキシフェン継続群 2,165 例 (92.6%) であり、その内グレード 3 または 4 の有害事象は本剤投与群 426 例 (18.4%)、タモキシフェン継続群 411 例 (17.6%) であった。

試験薬に関連性があると判断された重篤な有害事象は本剤投与群 57 例 (2.5%)、タモキシフェン継続群 84 例 (3.6%) にみられた。(評価基準: NCI-CTC)

8) Coombes, R. C. et al.: Lancet 369 (9561) : 559, 2007 [L20070202052]

9) 社内資料: 術後補助療法に関する無作為化二重盲検試験 [L20041214003]

④術後補助療法における比較試験 (EXE027) (外国人データ)¹⁰⁾

閉経後早期乳癌患者を対象に、エキセメスタンが骨密度 (Bone Mineral Density: BMD) に与える影響及び有効性、安全性をプラセボと比較検討した。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検比較試験
対象	閉経後早期乳癌患者 147 例 (エキセメスタン群 73 例、プラセボ群 74 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・閉経後女性患者 ・組織学的に確認されている、ER 及び/又は PgR 陽性の乳癌 [ステージ pT1 (G1~G3-N0) 又は T2 (G1N0)] 又は乳房腺癌患者 ・ECOG PS 0~1 ・65 歳女性の平均レベルの 2SD (標準偏差) 以内の骨密度を有している患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・75 歳超の患者 ・過去又は現在、化学療法又は免疫療法の投与歴がある。 等
試験方法	エキセメスタン群 (25mg 1 日 1 回) とプラセボ群に割り付け、2 年間投与を継続する (追跡期間最長 1 年間)。
主要評価項目	骨密度 (Bone Mineral Density: BMD) に与える影響
副次評価項目	有効性: 骨バイオマーカー、血漿脂質 等 安全性: 有害事象 等

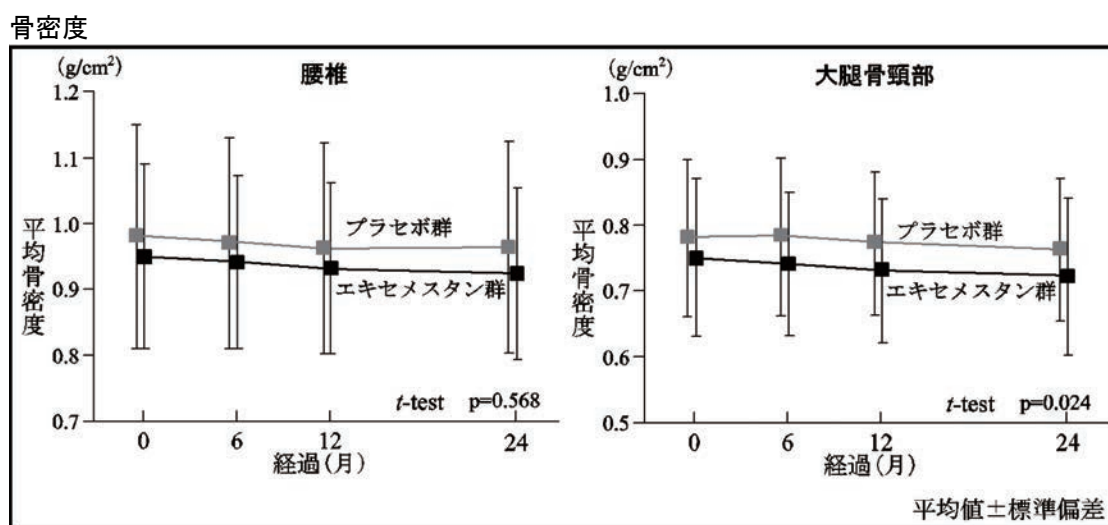
<結果>

患者背景

項目	エキセメスタン群	プラセボ群
患者数	73	74
年齢 (中央値) [範囲]	60 [46-73]	59 [51-74]
BMD		
BMD 測定患者数	62	66
腰椎		
絶対値 (平均±SD) (g/cm ²)	0.95±0.14	0.98±0.17
T-score (平均±SD) (g/cm ²)	-1.22±1.05	-0.97±1.24
大腿骨頸部		
絶対値 (平均±SD) (g/cm ²)	0.75±0.12	0.78±0.12
T-score (平均±SD) (g/cm ²)	-1.62±0.99	-1.27±1.01

骨密度に及ぼす影響

投与2年後の骨密度の年平均変化率は、腰椎、大腿骨頸部においてそれぞれ、エキセメスタン群で-2.17%、-2.72%、プラセボ群で-1.84%、-1.48%であった。



安全性：

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 55 例、エキセメスタン群 51 例に認められた。ほてりは、それぞれ 18 例 (24.7%) および 22 例 (30.1%) に認められた。

10) Lonning, P. E. et al. : J Clin Oncol 23 (22) : 5126, 2005[L20050228019]

⑤非盲検無作為化比較試験 (転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法)¹¹⁾

閉経後の転移性乳癌患者に対する第一次ホルモン療法としてのエキセメスタン及びタモキシフェンの無増悪生存期間、有効性及び安全性を比較検討した。

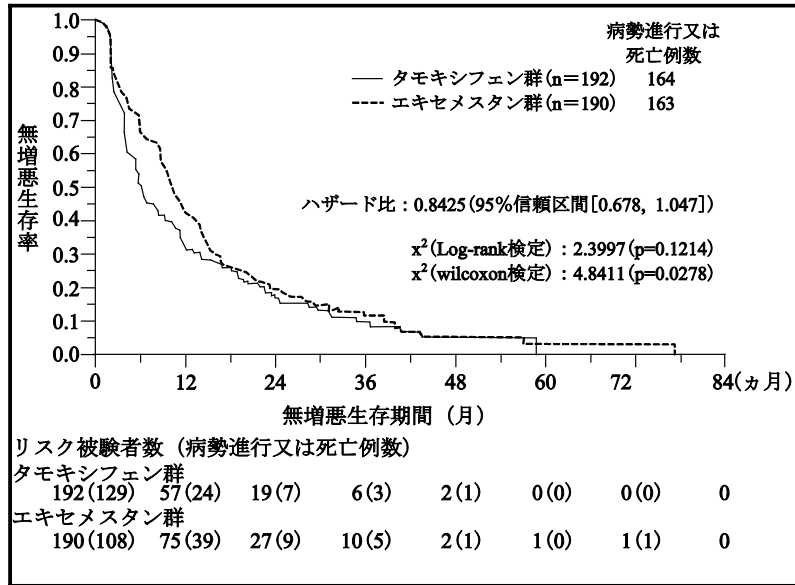
試験デザイン	非盲検、無作為化比較、多施設国際共同 (日本を含む 25 ヶ国)
対象	閉経後の転移性乳癌患者 382 例 (エキセメスタン投与群 190 例、タモキシフェン投与群 192 例)
主な登録基準	ホルモン受容体陽性の転移性かつ進行性の乳腺癌もしくは手術不能の局所再発乳腺癌が組織学的又は細胞学的に確認された閉経後女性
試験方法	エキセメスタン投与群 (25mg 1 日 1 回) とタモキシフェン投与群 (20mg 1 日 1 回) に割り付け、いずれかを投与した。疾患の進行、または許容できない毒性が発現するまで投与を継続し、疾患の進行が急速でない限り、最低 8 週間の投与が行われた。
主要評価項目	無増悪生存期間 (無作為化実施日から疾患の進行又は死亡のいずれか最初に発生した日までの期間と定義)
副次評価項目	有効性: 全生存期間 (無作為化実施日から死亡日または試験打ち切り日までの期間と定義) 安全性: 有害事象、臨床検査値

<結果>

有効性：

エキセメスタン投与群の無増悪生存期間（中央値 9.86 ヶ月、95%信頼区間 8.74-11.47）がタモキシフェン投与群（中央値 5.82 ヶ月、95%信頼区間 5.32-8.08）に比べて長かったが、統計的に有意な差は認められなかった（log-rank 検定 $p=0.1214$ ）。また、全生存期間の中央値は、タモキシフェン群が 43.3 ヶ月（95%信頼区間 34.00-51.55）、エキセメスタン群が 37.2 ヶ月（95%信頼区間 29.80-45.47）であったが、統計的に有意な差は認められなかった（log-rank 検定 $p=0.9198$ ）。

無増悪生存期間



安全性：

報告された有害事象及び臨床検査値の評価に基づく全体的な安全性プロファイルからエキセメスタンの忍容性が確認された。エキセメスタン投与群で認められたグレード3の薬剤に関連する事象は不整脈、血中アミラーゼ、体重減少、体重増加、食欲不振、糖尿病、発疹、ほてり各1件であった。（評価基準：NCI-CTC）

11) 社内資料：転移性乳癌患者における第一次ホルモン療法に関する無作為化第II-III相試験 [L20060111037]

3) 安全性試験

「V-3. (5) 2) ① b) 薬効に関するブリッジング試験、③術後補助療法における大規模比較試験 (IES) 及び④術後補助療法における比較試験 (EXE027)」の項参照

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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①特定使用成績調査

肝機能障害又は腎機能障害を有する進行・再発閉経後乳癌患者に対する本剤の安全性を検討することを主な目的として特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例 449 例において、副作用発現率は 12.9% (58/449 例) で、主な副作用は、関節痛 12 件、肝機能異常 10 件、 γ -GTP 増加 5 件、ほてり及び ALT 増加各 4 件であった。重篤な副作用は 2 例 2 件（狭心症、肝機能異常各 1 件）に認められた。肝機能障害患者における副作用発現率は 11.1% (6/54 例)、腎機能障害患者における副作用発現率は 12.0% (6/50 例) であった。また、肝機能障害患者及び腎機能障害患者のいずれにおいても、長期投与（24 週超～48 週間以内）により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例 369 例において、進行・再発乳癌患者に本剤が投与された症例 50 例の奏効率は 12.0% (CR : 1/50 例 + PR : 5/50 例) であった。また、術後補助療法として本剤が投与された症例 319 例のうち、観察期間中に再発した症例は 3 例であった。

②タモキシフェンを対照群とした製造販売後臨床試験（971-ONC-0028-084 試験）

ホルモン受容体陽性でホルモン療法未治療の進行・再発閉経後乳癌患者を対象に、本剤とタモキシフェンの有効性の比較を目的とした非盲検無作為化比較試験を実施した。本剤及びタモキシフェンの用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおり設定した。

安全性解析対象症例 47 例において、副作用発現率は本剤群 70.0% (14/20 例)、タモキシフェン群 63.0% (17/27 例) であった。本剤群で多く認められた副作用は、ほてり 4 件、嗜眠及び γ -GTP 増加各 3 件、うつ病、多汗及び ALT 増加各 2 件であった。一方、タモキシフェン群で多く認められた副作用は、ほてり 12 件、嗜眠 7 件、ALT 及び AST 増加各 5 件、悪心及び食欲不振各 4 件であった。

有効性解析対象症例 47 例（本剤群 : 20 例、タモキシフェン群 : 27 例）において、本剤群の無増悪生存期間（中央値 10.91 ヶ月、95%信頼区間 5.55-24.44）はタモキシフェン群の無増悪生存期間（中央値 3.81 ヶ月、95%信頼区間 3.29-11.14）と比較して長かったが、統計的に有意な差は認められなかった（log-rank 検定 $p=0.3696$ ）。

「V-3. (5) 2) ⑤非盲検無作為化比較試験（転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法）」の項参照

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

承認条件（閉経後乳癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。）に対する試験として、アナストロゾールを対照群とした製造販売後臨床試験を実施した。2015年6月25日に再審査結果が通知され、「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はなく、付された承認条件は解除された。

アナストロゾールを対照群とした製造販売後臨床試験（A5991048試験）¹²⁾

ホルモン受容体陽性でホルモン療法及び化学療法未治療の進行・再発閉経後乳癌患者を対象に、本剤とアナストロゾールの無増悪期間の非劣性の検証を目的とした二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤及びアナストロゾールの用法・用量は、いずれも承認用法・用量のとおりを設定した。

安全性解析対象症例 298 例において、副作用発現率は本剤群 71.1% (106/149 例)、アナストロゾール群 59.7% (89/149 例) であった。死亡が本剤群 3 例、アナストロゾール群 1 例に認められ、このうち本剤群の 1 例（急性心筋梗塞）は本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な副作用（死亡を含む）は、本剤群で 4.0% (6 例 6 件、急性心筋梗塞、プリンツメタル狭心症、虚血性大腸炎、蜂巣炎、帯状疱疹、食欲減退が各 1 件)、アナストロゾール群で 3.4% (5 例 8 件、悪心、嘔吐、肝機能異常、圧迫骨折、食欲減退、脳梗塞、急性腎不全、肺気腫が各 1 件) 認められた。有効性解析対象症例 292 例において、独立評価委員会の判定に基づく無増悪期間の結果からは、アナストロゾール群に対する本剤群の非劣性（アナストロゾール群に対する本剤群のハザード比の 95%信頼区間の上側限界が 1.25 を超えない）は検証されなかった。

無増悪期間の解析結果（独立評価委員会判定、FAS）

	本剤群：147 例	アナストロゾール群：145 例
イベント例数 (%)	103 (70.1)	114 (78.6)
打ち切り例数 (%)	44 (29.9)	31 (21.4)
中央値 [95%信頼区間] (ヵ月)	13.8 [10.8-16.5]	11.1 [10.8-16.6]
調整済みハザード比* [95%信頼区間]	1.007 [0.771-1.317]	

* 割付け時の病巣部位、タモキシフェン等の抗エストロゲン剤による術後補助療法、パミドロン酸二ナトリウム及びゾレドロン酸水和物の使用状況を共変量として調整した Cox 回帰モデル

VI. 薬効薬理に関する項目

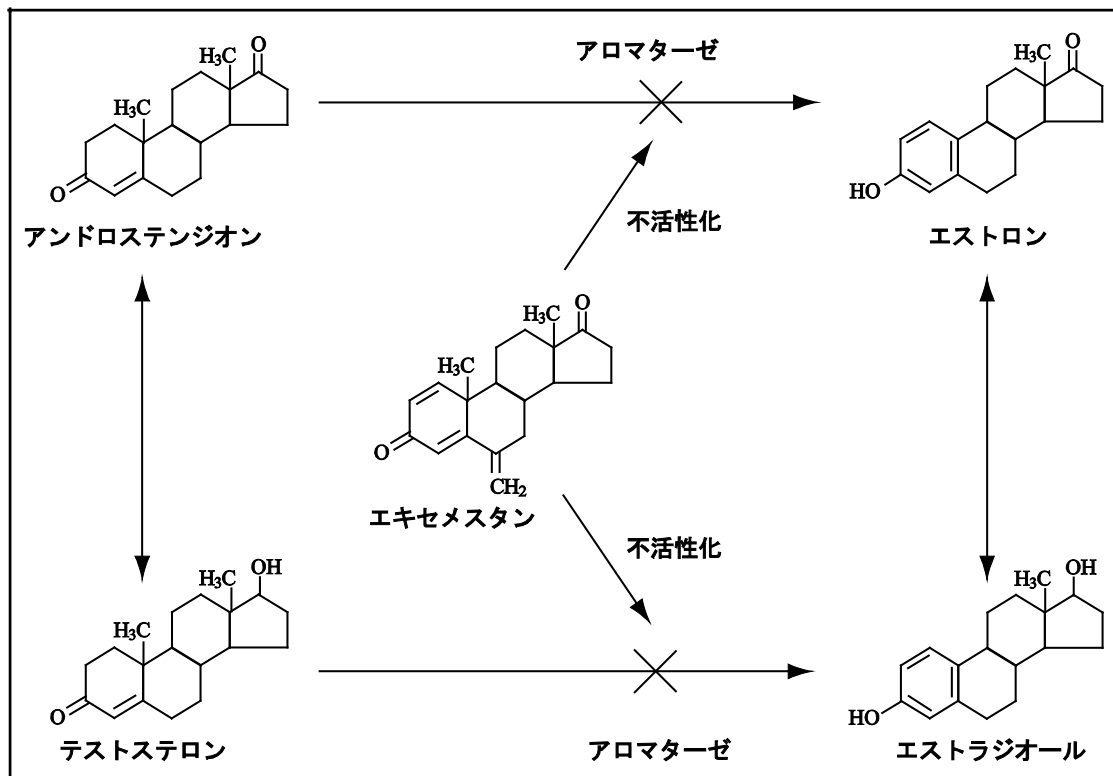
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レトロゾール、アナストロゾール
塩酸フィドロゾール水和物

2. 薬理作用

エキセメスタンによるアンドロゲン芳香化反応の阻害（不活性化）

乳癌細胞の増殖に関わるエストロゲン（エストロン、エストラジオール）は、閉経後女性においても、乳癌組織や末梢脂肪細胞において、アンドロゲン（アンドロステンジオン、テストステロン）からエストロゲンの律速酵素であるアロマターゼにより変換（ステロイド骨格のA環を芳香化）を受けて生成される。エキセメスタンはアロマターゼを非可逆的に不活性化することにより、血中エストロゲン濃度を抑制し、エストロゲン依存性の乳癌細胞の増殖を阻害する。



(1) 作用部位・作用機序

1) 卵巣アロマトラーゼ阻害作用 (*in vivo*)

妊馬血清ゴナドトロピン刺激ラットに対し、エキセメスタン¹は皮下及び経口投与で用量依存的に卵巣アロマトラーゼ活性を阻害した。その50%阻害用量 (ED₅₀) は皮下及び経口でそれぞれ1.8及び3.7mg/kgであり、特に経口投与におけるエキセメスタンのED₅₀は、同時に検討したいずれのアロマトラーゼ阻害剤よりも低値であった。

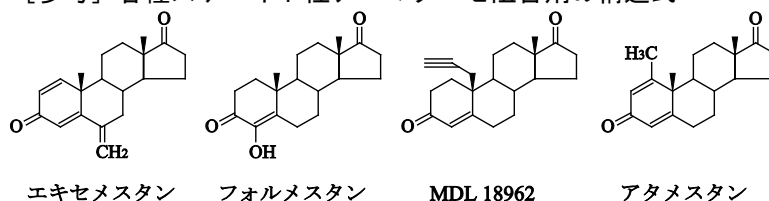
各種アロマトラーゼ阻害剤の卵巣アロマトラーゼ阻害作用

薬物名	ED ₅₀ (mg/kg)	
	皮下投与	経口投与
エキセメスタン	1.8	3.7
フォルメスタン ^{*2}	3.1	>100.0
MDL18962 ^{*2}	1.4	18.0
アタメスタン ^{*2}	≒100.0 ^{*1}	>100.0
アミノグルテチミド ^{*2}	—	>30.0

*1 100mg/kgにおける阻害率45%

*2 国内未承認

[参考] 各種ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤の構造式



2) 血中エストロゲン抑制作用 (*in vivo*)

妊馬血清ゴナドトロピン刺激ラットにおいて、エキセメスタンの単回経口投与により血漿中エストラジオール濃度は用量依存的に低下し、そのED₅₀値は3.8mg/kgであった。

3) ヒト胎盤アロマターゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

基質 ($[^3\text{H}]$ アンドロステジオン)・薬物共存下でのヒト胎盤アロマターゼに対するエキセメスタンの IC_{50} は 42.5nM であり、可逆的アロマターゼ阻害剤のアミノグルテチミド (AG) と比べて約 1/40 の低値であった。エキセメスタンの阻害作用は同時に検討した他のステロイド性アロマターゼ阻害剤 (フォルメスタン、MDL18962 及びアタメスタン) と同様に薬物濃度と前処理時間の双方に依存する結果であった。

ヒト胎盤アロマターゼ活性に対する阻害作用

薬物名	実験数	濃度 (nM)	アロマターゼ阻害*1 (%)	IC_{50} *1、*2 (nM)
エキセメスタン	4	10	14.1±2.8	42.5±4.3
		30	39.7±4.2	
		100	72.6±1.5	
フォルメスタン*3	4	10	9.7±2.0	43.7±1.6
		30	36.5±2.0	
		100	74.6±1.0	
MDL18962*3	3	10	28.6±8.2	31.3±8.7
		30	47.0±7.6	
		100	78.0±5.0	
アタメスタン*3	3	6.25	27.0±6.0	20.3±2.2
		12.5	40.3±0.7	
		25	54.3±4.3	
		50	68.3±1.4	
アミノグルテチミド*3	5	300	14.8±3.3	1754±81
		1000	34.8±1.7	
		3000	62.4±0.5	

*1 平均値±標準誤差で表示

*2 IC_{50} : 50%阻害濃度

*3 国内未承認

各種アロマターゼ阻害剤の時間依存的阻害作用

薬物名	実験数	K_i (nM) *1	$t_{1/2}$ (分) *2	K_{cat} (秒 ⁻¹) *3
エキセメスタン	3	26.0±1.4	13.9±0.73	0.8×10^{-3}
フォルメスタン*5	4	29.0±7.5	2.1±0.24	5.5×10^{-3}
MDL18962*5	3	0.7±0.03	13.1±0.33	0.9×10^{-3}
アタメスタン*5	2	2.0±0.9	45.3±4.35	0.3×10^{-3}
アミノグルテチミド*5	1	—	NTD*4	—

*1 K_i : 阻害定数

*2 $t_{1/2}$: 半減期

*3 K_{cat} : 阻害速度定数

*4 NTD : 時間依存的阻害作用なし

*5 国内未承認

4) ヒト各種組織に対するアロマトラーゼ阻害作用 (*in vitro*)

ヒト胎盤、ならびに乳癌患者より採取した腫瘍組織及び乳房脂肪組織由来の線維芽細胞を用い、エキセメスタン存在下で 100nM の $[1\beta\text{-}^3\text{H}]$ アンドロステンジオンを加え、アロマトラーゼ活性を測定した。エキセメスタンはいずれの組織においても濃度依存的なアロマトラーゼ阻害作用を示し、胎盤、腫瘍及び線維芽細胞に対する IC_{50} はそれぞれ、45.0、12.2 及び 5.3nM であった。

ヒト各種組織に対するアロマトラーゼ阻害作用

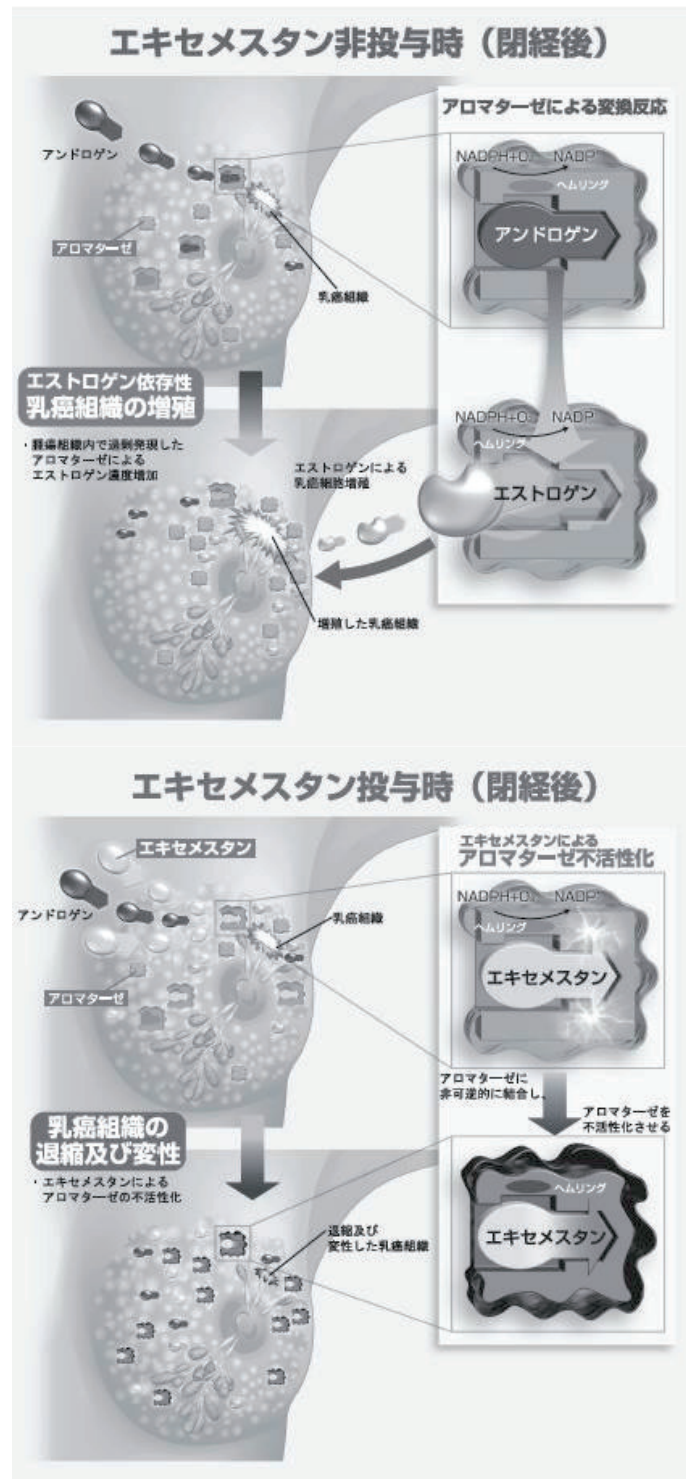
薬物名	アロマトラーゼ活性に対する IC_{50} [nM] *		
	胎盤ミクロゾーム	乳癌組織	線維芽細胞
エキセメスタン	45.0±14.2 (9)	12.2±3.0 (4)	5.3±0.2 (3)

* IC_{50} : 50%阻害濃度

平均値±標準偏差 (実験数)

5) エキセメスタンの作用機序（閉経後乳癌患者）

閉経後女性では、主に脂肪組織に存在するアロマトラーゼがアンドロゲン为原料にエストロゲン合成を行う。乳癌患者の場合には腫瘍組織内及び腫瘍周囲の脂肪組織でアロマトラーゼが過剰に発現し、エストロゲン依存性乳癌細胞の増殖に関わっている。エキセメスタンはアロマトラーゼの本来の基質であるアンドロゲンとよく似た構造をもち、アロマトラーゼの基質結合部位に非可逆的に強固な結合をしてアロマトラーゼを不活性化する。これにより、エストロゲン依存性乳癌細胞の増殖が抑制される。

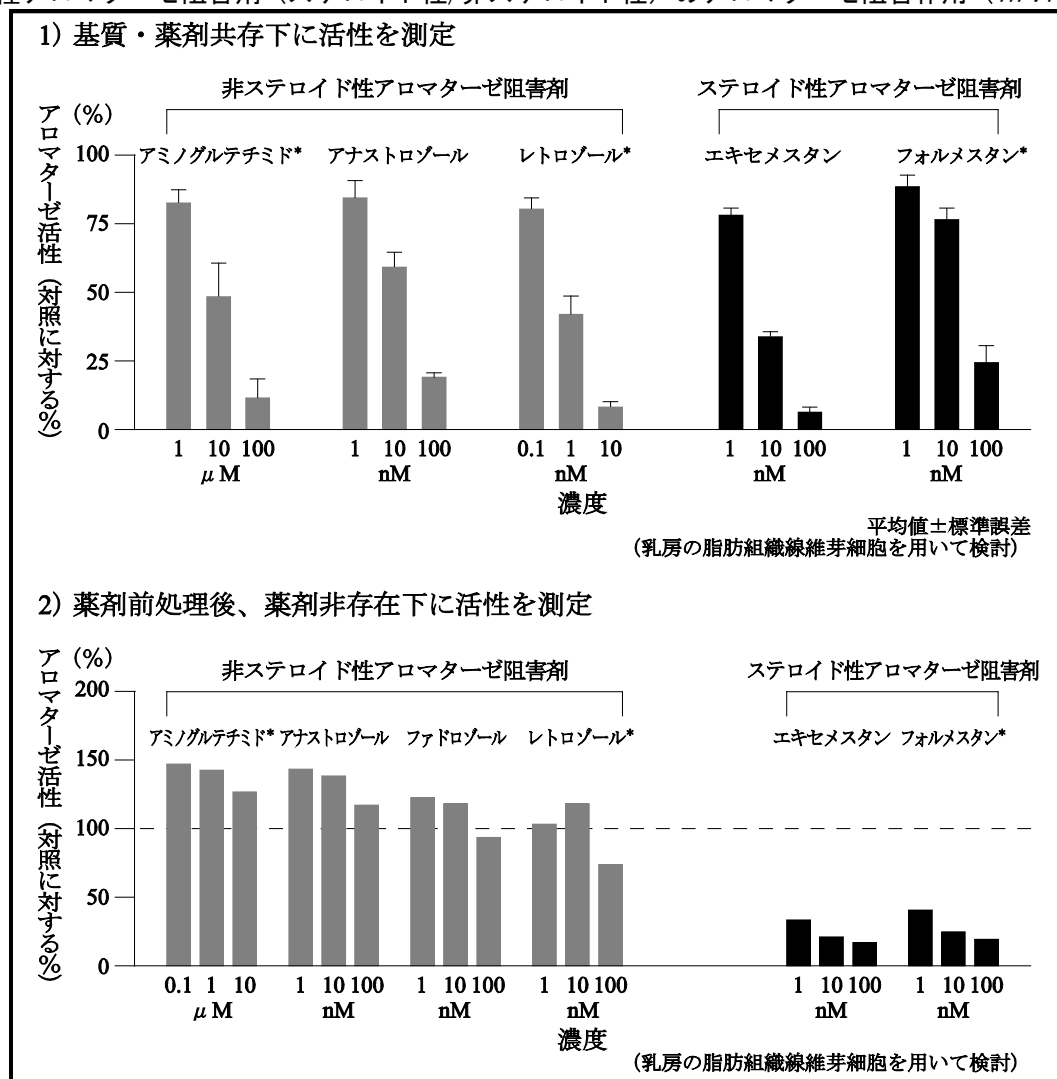


6) 阻害様式の検討 (*in vitro*)¹³⁾

乳癌患者より採取した乳房脂肪組織由来の線維芽細胞を用いて、エキセメスタン及び各種アロマターゼ阻害剤（ステロイド性/非ステロイド性）のアロマターゼ阻害活性を基質・薬剤共存下で測定したところ、いずれの薬剤も濃度依存的な阻害作用を示した。一方、薬剤で18時間前処理後、薬剤非存在下で活性を測定したところ、エキセメスタン及びフォルメスタンは1nM（共存下におけるIC₅₀[§]のそれぞれ1/5及び1/30）で、それぞれ約70%及び60%の阻害作用を示した。このようにエキセメスタン及びフォルメスタン前処理後に薬剤を除去しても、アロマターゼの活性を低下させたことから、アロマターゼ阻害様式が非可逆的であることが示された。

§ 基質・薬剤共存下におけるIC₅₀：アミノグルテチミド 10μM、アナストロゾール 15nM、レトロゾール 0.8nM、エキセメスタン 5nM、フォルメスタン 30nM

各種アロマターゼ阻害剤（ステロイド性/非ステロイド性）のアロマターゼ阻害作用 (*in vitro*)



* 国内未承認

7) ステロイド合成系酵素に対する作用 (*in vitro*)

エキセメスタンにはアロマトラーゼに高い選択性を示し、アロマトラーゼ以外のステロイド合成系酵素 (C_{20,22}-Lyase、3β-Hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase、17β-Hydroxysteroid dehydrogenase、5α-Reductase、21-Hydroxylase、11β-Hydroxylase 及び 18-Hydroxylase) に対する IC₅₀ は、ヒト胎盤アロマトラーゼに対する IC₅₀ の 600~4000 倍以上であった。

ステロイド合成系酵素に対する作用 (*in vitro*)

酵素	由来	IC ₅₀ [nM] * ¹
アロマトラーゼ	ヒト胎盤	25.4±4.4 (4)
	ラット卵巣	42.9±3.7 (4)
C _{20,22} -Lyase	ラット副腎	>100000 (2)
3β-HSD-I * ²	ヒト胎盤	16820±2628 (3)
17β-HSD * ³	ヒト胎盤	>30000 (2)
5α-Reductase	ラット前立腺	>30000 (2)
21-Hydroxylase	ラット副腎	>100000 (4)
11β-Hydroxylase	ラット副腎	72500±10600 (2)
18-Hydroxylase	ラット副腎	84500±28990 (2)

*¹ IC₅₀ : 50%阻害濃度 平均値±標準偏差 (実験数)

*² 3β-HSD-I : 3β-Hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase

*³ 17β-HSD : 17β-Hydroxysteroid dehydrogenase

8) ホルモン様及び抗ホルモン作用 (ラット、ウサギ、*in vitro*)

① エストロゲン様/抗エストロゲン作用 (ラット)

エキセメスタンは 30 及び 100mg/kg/日、3 日間連続の皮下及び経口投与でラットの子宮重量に影響を与えず、またエストラジオールによる子宮重量増加作用に対しても無影響であった。

② アンドロゲン様/抗アンドロゲン作用 (ラット)

エキセメスタンはラットへの 7 日間連続皮下投与において、3mg/kg/日で前立腺重量を、また 10mg/kg/日以上ではそれに加えて精囊及び肛門挙筋の重量を有意に増加させた。7 日間連続経口投与でも 100mg/kg/日の用量で前立腺重量を有意に増加させた。しかし、皮下、経口とも 7 日間連続、100mg/kg/日までの用量で、テストステロンによる前立腺、精囊及び肛門挙筋の重量増加を抑制しなかった。

③ プロゲステロン様/抗プロゲステロン作用 (ウサギ)

エキセメスタンは 100mg/kg/日、4 日間連続の皮下及び経口投与でウサギの子宮重量及び子宮内膜に影響を与えず、またプロゲステロンによる子宮重量増加及び子宮内膜肥厚に対しても無影響であった。

④ 糖質コルチコイド様/抗糖質コルチコイド作用 (ラット)

エキセメスタンは 30 及び 100mg/kg の単回経口投与でラットの肝臓中グリコーゲン量に対して影響を与えず、またデキサメタゾンによる肝臓中グリコーゲン量の増加に対しても無影響であった。

⑤ステロイドホルモン受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの各受容体に対してエキセメスタンはほとんど結合親和性を示さず、最も親和性の高いアンドロゲン受容体においても標準物質である5 α -ジヒドロテストステロンの0.22%であった。

ステロイドホルモン受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

受容体	標準物質	結合親和性*[%]
アンドロゲン	5 α -ジヒドロテストステロン	0.22 \pm 0.03 (4)
エストロゲン	エストラジオール	\leq 0.005 (3)
プロゲステロン	プロゲステロン	0.10 (2)
糖質コルチコイド	デキサメタゾン	0.075 (2)
鉱質コルチコイド	アルドステロン	0.12 \pm 0.009 (3)

*標準物質のIC₅₀を100%として計算した。

平均値 \pm 標準誤差 (実験数)

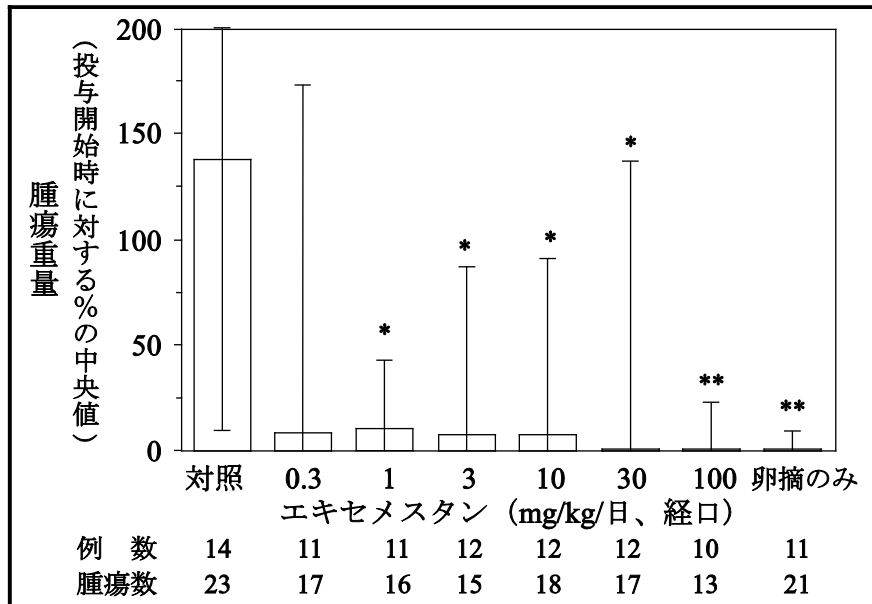
(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗腫瘍効果 (*in vivo*)

1) 閉経後乳癌モデル (ラット)

DMBA (7,12-dimethylbenzanthracene) で腫瘍を誘発した後、卵巣を摘出し、テストステロンで腫瘍を維持したホルモン依存性のラット閉経後乳癌モデルを用いて、エキセメスタンを週6日、4週間経口投与し、薬剤投与前後における腫瘍重量*を比較した。その結果、エキセメスタンは1mg/kg/日以上での経口投与で腫瘍の増殖を有意に阻害した。

エキセメスタン投与終了時の腫瘍重量 (ラット閉経後モデル)



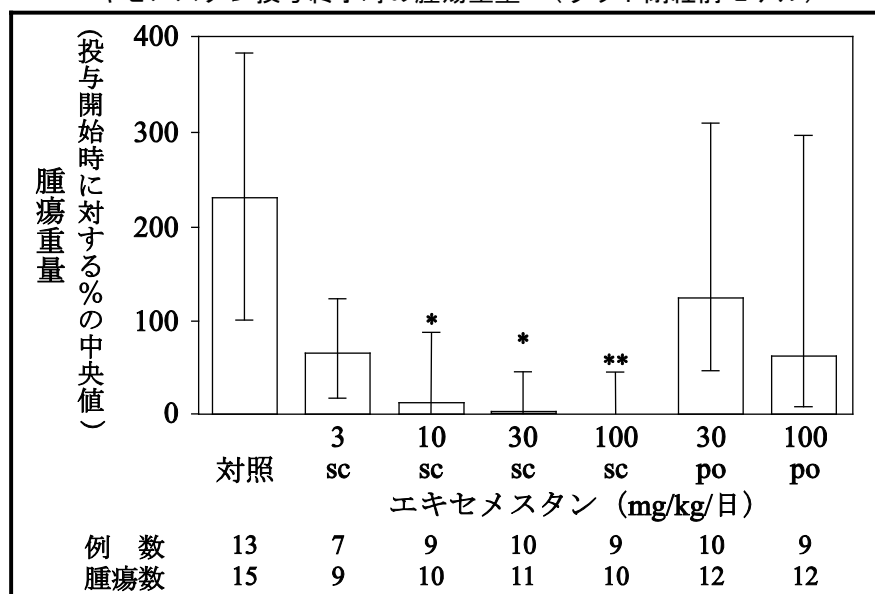
*p<0.05, **p<0.01 (対照群との比較: Dunn's test)

※腫瘍重量は、(腫瘍重量) = (短径)² × (長径) / 2 の式を用いて計算した。

2) 閉経前乳癌モデル (ラット)

閉経前乳癌モデル (ラット) の検討において、エキセメスタン[®]は 30 及び 100mg/kg/日の経口投与では有意な抗腫瘍効果を示さなかったが、皮下投与では 10mg/kg/日以上用量で有意な抗腫瘍効果を示した。この用量は卵巣アロマターゼ活性を有意に阻害する量と一致しており、エキセメスタンの抗腫瘍効果がアロマターゼ不活性化を介したものであることが示唆された。

エキセメスタン投与終了時の腫瘍重量^{*} (ラット閉経前モデル)



*p<0.05、**p<0.01 (対照群との比較: Dunn's test)

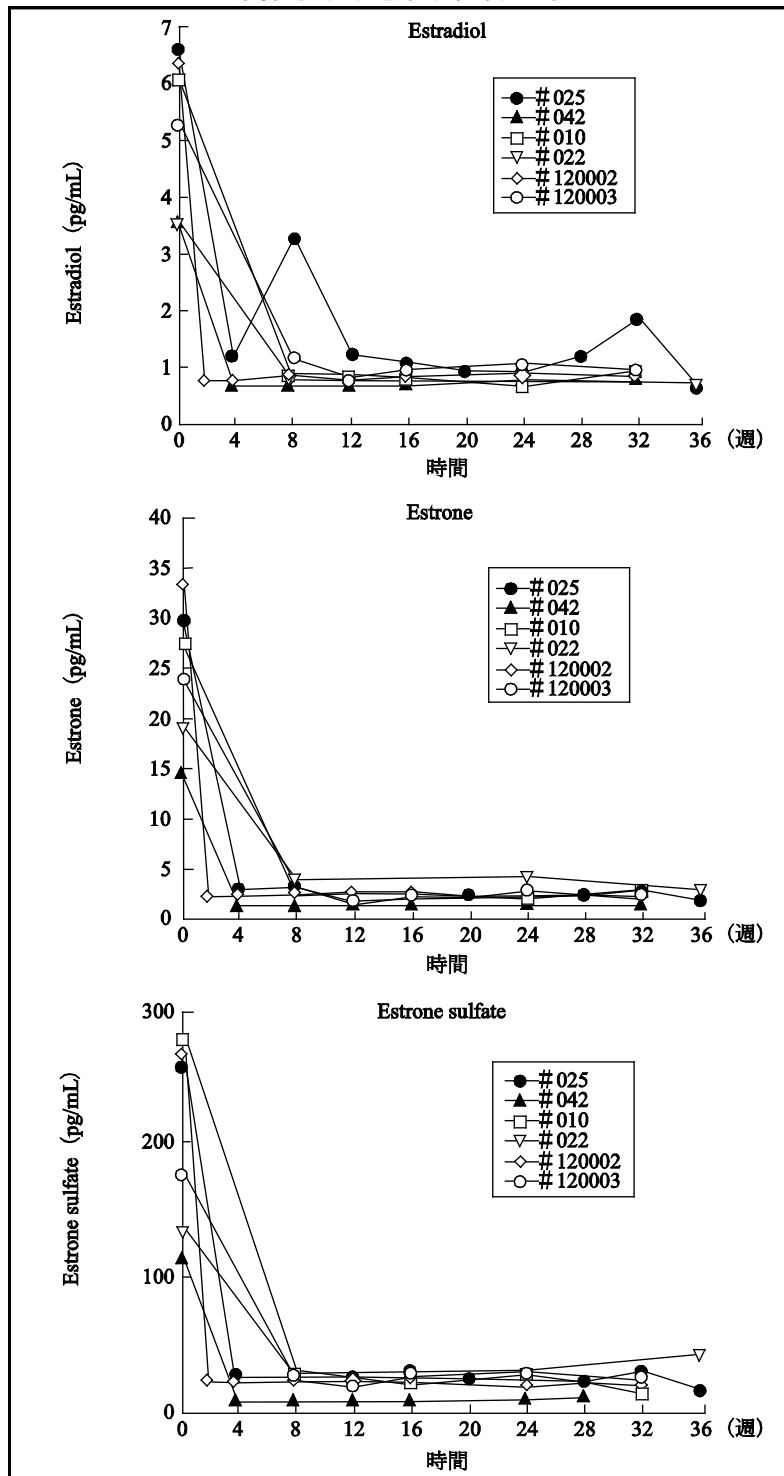
※腫瘍重量は、(腫瘍重量) = (短径)² × (長径) / 2 の式を用いて計算した。

sc : 皮下投与、po : 経口投与

3) 血中エストロゲン濃度及び抑制効果 (閉経後乳癌患者、国内・海外データ)

日本人を対象とした国内の試験 No. 025、No. 042 及び欧米人を対象とした試験 No. 120002、No. 120003、No. 010、No. 022 のエストロゲン (E₁: エストロン、E₂: エストラジオール、E₁S: 硫酸エストロン) 濃度を幾何平均の経時変化で比較した。その結果、日本人における血中エストロゲン濃度は投与前及び投与中ともに、欧米人とほぼ類似した値を示し、投与 8 週目までには 80% 以上の抑制が認められた。

ブリッジング試験における血中エストロゲン濃度の比較
(閉経後乳癌患者、幾何平均)



(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

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

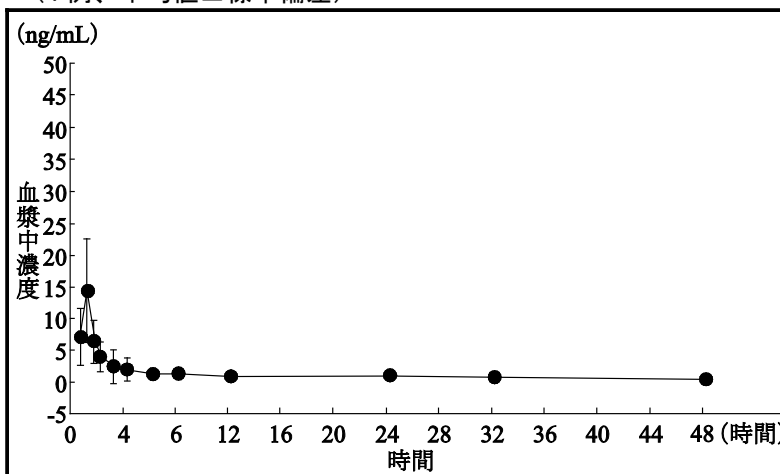
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与試験（閉経後健康女性、試験 No. 023）⁵⁾

閉経後健康女性 4 例にエキセメスタン 25mg を空腹時に単回経口投与したところ、最高血漿中濃度 (C_{max}) は 14.76ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は 59.67ng・h/mL であり、終末相の消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 22.5 時間であった。投与後 48 時間の未変化体の尿中累積排泄率 (fe) は投与量の 0.13% と僅かであった。

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 25mg を食後に経口投与である。

閉経後健康女性にエキセメスタン 25mg を単回経口投与後のエキセメスタン血漿中濃度
(4 例、平均値±標準偏差)



閉経後健康女性にエキセメスタンを単回経口投与後のエキセメスタンの薬物動態パラメータ

投与量	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-tz} (ng・h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	fe (%) *
25mg	例数	4	4	4	3	3	4
	平均値	14.76	0.9	49.10	59.67	22.5	0.13
	標準偏差	8.15	0.3	5.26	4.60	9.4	0.09

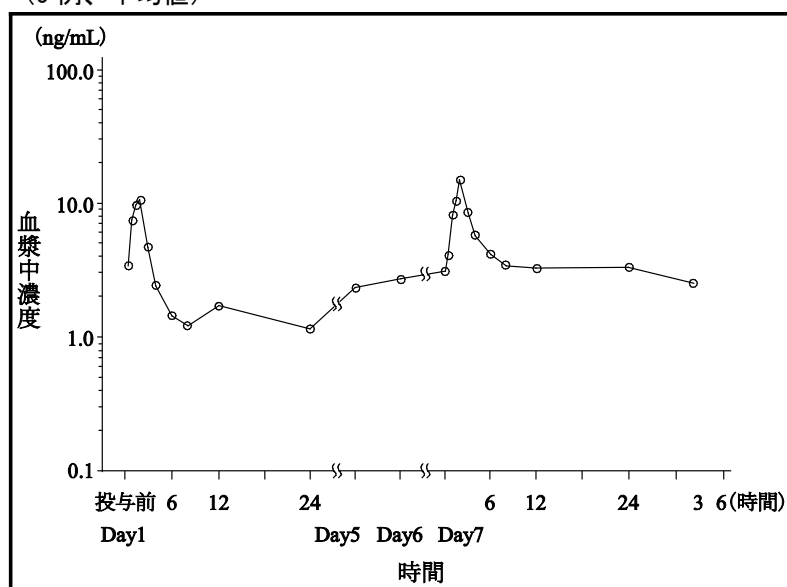
* fe : 未変化体の尿中累積排泄率

2) 反復経口投与試験（閉経後健康女性、試験 No. 024）⁶⁾

閉経後健康女性（1群5例）にエキセメスタン（0.5～50mg）を1日1回朝食後に7日間反復経口投与したところ、エキセメスタンの C_{max} 及びAUCは用量比例的であった。エキセメスタン25mgを反復投与した際の C_{max} は、初回投与時には1.6時間後に13.14±4.33ng/mL（平均値±標準偏差）、投与7日目においては、2.0時間後に14.89±3.93ng/mLであった。投与後24時間までの AUC_{0-24h} は、初回投与時53.24±14.22ng・h/mL（平均値±標準偏差）、投与7日目104.88±30.29ng・h/mLであった。また、投与5、6、7、8日目の投与後24時間の血漿中濃度（ C_{24} 、トラフ値）について直線回帰分析を行ったところ、投与後の時間に対して C_{24} 値の有意な上昇又は下降は認められず、 C_{24} は少なくとも投与5日目には定常状態に達するものと考えられた。

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25mgである。

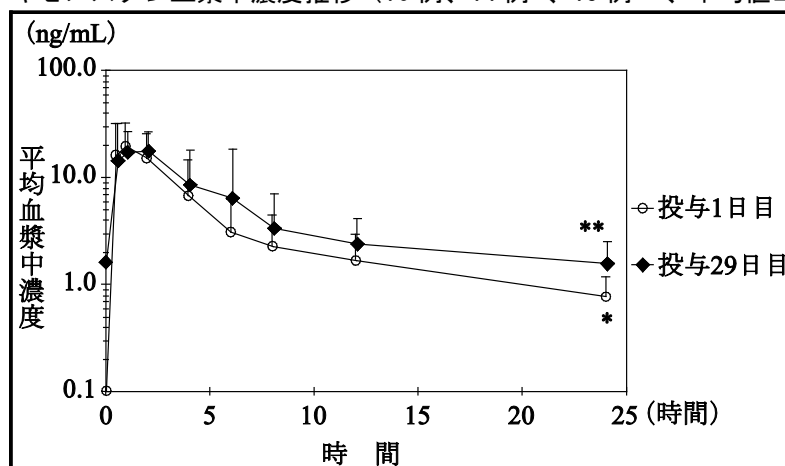
閉経後健康女性にエキセメスタンを反復経口投与時のエキセメスタンの血漿中濃度推移
（5例、平均値）



3) 反復経口投与（閉経後乳癌患者、試験 No. 042）¹⁴⁾

閉経後乳癌患者 16 例に、エキセメスタン 25mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 29 日目の薬物動態について比較した。C_{max} は、投与 1 日目では 1.38 時間後に 25.9ng/mL（平均値）、投与 29 日目では 2.01 時間後に 27.4ng/mL であった。投与後 24 時間までの AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目では 105ng・h/mL（平均値）、投与 29 日目では 115.1ng・h/mL であった。t_{1/2,z} は投与 1 日目では 13.1 時間、投与 29 日目では 20.2 時間であった。

閉経後乳癌患者にエキセメスタン 25mg を反復経口投与時の 1 日目及び 29 日目のエキセメスタン血漿中濃度推移（16 例、14 例*、15 例**、平均値±標準偏差）



閉経後乳癌患者にエキセメスタン 25mg を反復経口投与時の 1 日目の薬物動態パラメータ（16 例）

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F* ¹ (L/h)
平均値	1.38	25.9	105	13.1	290
標準偏差	0.92	13.5	64	6.6	118
95%信頼区間	0.89	18.8	71	9.6	227
	1.87	33.1	139	16.6	353

*1 CL/F：全身クリアランス/バイオアベイラビリティ

閉経後乳癌患者にエキセメスタン 25mg を反復経口投与時の 29 日目の薬物動態パラメータ（16 例）

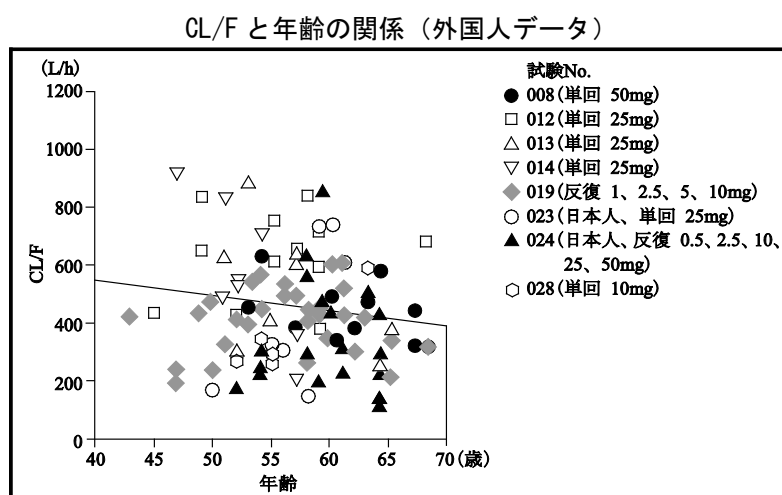
	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2,z} (h)	CL/F* ¹ (L/h)	$\frac{(29 \text{ 日目 } AUC_{0-24})}{(1 \text{ 日目 } AUC_{0-\infty})}$
平均値	2.01	27.4	115.1	20.2	269	1.14
標準偏差	1.35	16.6	75.8	11.7	108	0.36
95%信頼区間	1.29	18.5	74.7	13.9	211	0.95
	2.73	36.2	155.5	26.5	326	1.33

*1 CL/F：全身クリアランス/バイオアベイラビリティ

4) 薬物動態に及ぼす年齢の影響 (参考：外国人データ)

高齢者における薬物動態のデータはないが、エキセメスタンを開経後健康女性に単回又は反復経口投与した試験で得られた45～65歳の個々の被験者の全身クリアランス/バイオアベイラビリティ (CL/F) を、年齢に対して直線回帰分析を行った結果、年齢に対するCL/Fの傾きは勾配ゼロに対して有意な差は認められず ($p > 0.05$)、45～65歳の範囲では年齢はエキセメスタンの薬物動態に対して有意な影響を与えないことが推察された。

注) 本剤の開経後乳癌に対して承認されている用法・用量は1日1回25mgである。



5) 肝機能障害被験者における薬物動態 (海外：試験 No. 015) (外国人データ) ¹⁵⁾

中等度又は重度の肝機能障害を有する閉経後被験者17例 (中等度：9例、重度：8例) 及び閉経後健康女性9例にエキセメスタン25mgを単回経口投与した。肝機能障害被験者では、健康女性と比較して C_{max} が約2倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約2～3倍高値を示した。 $t_{1/2,z}$ は健康成人との間で差はみられなかった。

なお、肝機能障害の程度はChild and Pughの分類に従った。

- 中等度肝機能障害被験者 Grade B
- 重度肝機能障害被験者 Grade C

6) 腎機能障害被験者における薬物動態 (海外：試験 No. 016) (外国人データ) ¹⁵⁾

中等度又は重度の腎機能障害を有する閉経後被験者13例 (中等度：6例、重度：7例) 及び閉経後健康女性6例にエキセメスタン25mgを単回経口投与した。腎機能障害被験者では、健康女性と比較して C_{max} に有意差はなかったが $AUC_{0-\infty}$ が約2～3倍に増加し、経口投与時のCL/Fが低下した。 $t_{1/2,z}$ は健康成人との間で差はみられなかった。

なお、腎機能障害の程度はクレアチンクリアランス (Ccr) で判定した。

- 中等度腎機能障害被験者 Ccr : 30～60mL/min/1.73m²
- 重度腎機能障害被験者 Ccr : 10～29mL/min/1.73m²

(4) 中毒域

該当資料なし

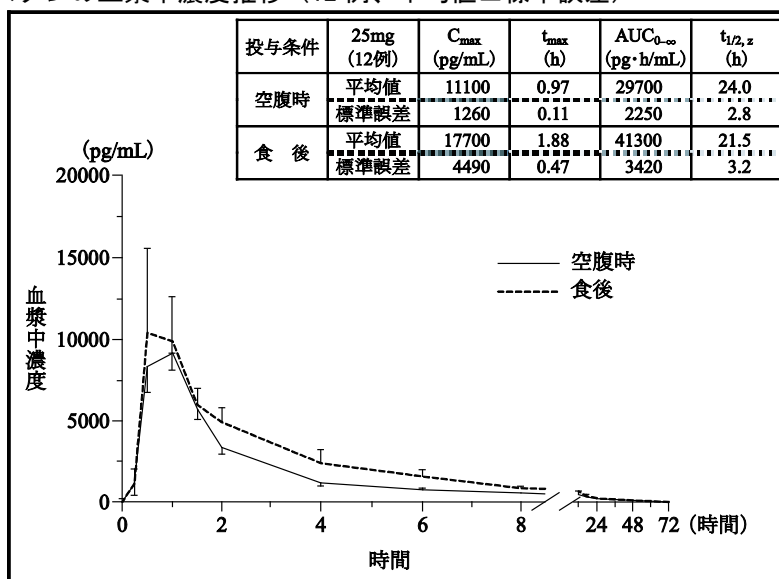
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（閉経後健康女性、海外：試験 No. 012）（外国人データ）

閉経後健康女性 12 例に、エキセメスタン 25mg を空腹時又は高脂肪食摂取直後にクロスオーバー法にて単回経口投与した。食後投与は空腹時投与と比べて C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の対数変換後の平均値においてそれぞれ 25% 及び 39% 上昇した。

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 25mg を食後に経口投与である。

閉経後健康女性にエキセメスタン 25mg を錠剤にて空腹時及び食後に単回経口投与後のエキセメスタンの血漿中濃度推移（12 例、平均値±標準誤差）



投与条件	25mg (12例)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
空腹時	平均値	11100	0.97	29700	24.0
	標準誤差	1260	0.11	2250	2.8
食後	平均値	17700	1.88	41300	21.5
	標準誤差	4490	0.47	3420	3.2

2) 併用薬の影響

①CYP3A4 阻害剤の影響

＜参考＞海外におけるデータ（外国人データ）

閉経後健康女性 5 例を対象に 1 日目にエキセメスタン 10mg を単回経口投与し、休薬後、26 日目から 31 日目まで CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール*200mg を 6 日間経口投与した。29 日目にエキセメスタン 10mg を単回経口投与して、エキセメスタンの血漿中濃度を測定した。その結果、ケトコナゾール投与前と 4 日間反復投与後で、エキセメスタンの薬物動態パラメータに有意な差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 25mg である。

*経口剤は国内未承認

エキセメスタン単独又はケトコナゾール併用投与時の
エキセメスタンの薬物動態パラメータ

パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2, z}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	CL/F* ¹ (L/h)
エキセメスタン 単独投与時	1.60	15300	26.85	31300	351
ケトコナゾールと 併用投与時	1.70	9160	42.48	28400	360

*1 CL/F : 全身クリアランス/バイオアベイラビリティ

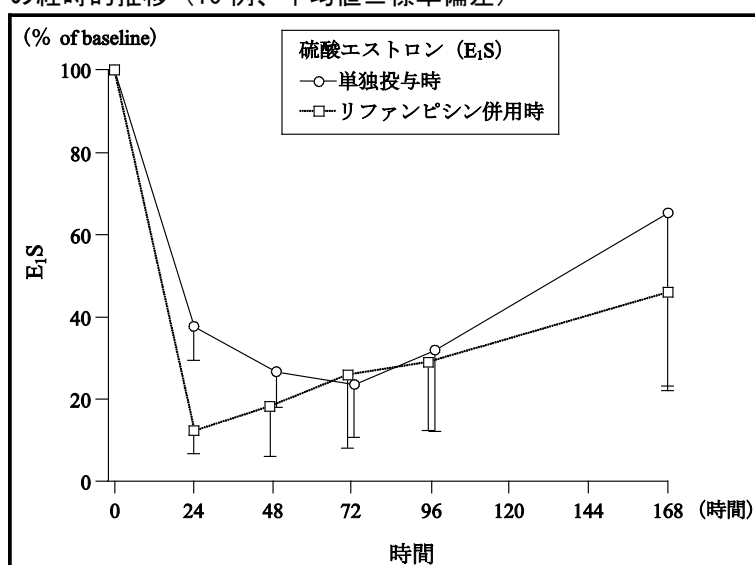
平均値

②CYP3A 誘導剤の影響（外国人データ）

＜参考＞海外におけるデータ

閉経後健康女性 10 例を対象に 1 日目にエキセメスタン 25mg を単回経口投与、1 週間の休薬期間後、8 日目より CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 13 日間空腹時経口投与した。21 日目にリファンピシンの空腹時単回経口投与後、朝食摂取後にエキセメスタンを単回経口投与して、エキセメスタンの血漿中濃度及び血漿中硫酸エストロン (E_1S) 濃度を測定した。その結果、エキセメスタンの C_{max} 及び AUC は有意に低下したが、血漿中 E_1S 濃度の低下率には変動は認められなかった。

エキセメスタン単独又はリファンピシン併用投与時の血漿中 E_1S 濃度のベースラインからの変化率の経時的推移 (10 例、平均値±標準偏差)



- (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
該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ
＜参考＞ラットにおけるデータ
エキセメスタン[®]を雌性ラットに 3 及び 30mg/kg、又は雌性イヌに 1 及び 30mg/kg にて単回経口投与、又は 1mg/kg にて静脈内投与したときの生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）は、1.9～5.0%であった。

- (4) 消失速度定数
 $t_{1/2, z}$ ：閉経後健康女性にエキセメスタン 25 及び 50mg を空腹時に単回経口投与したときの $t_{1/2, z}$ は、それぞれ 22.5 時間及び 20.8 時間とほぼ同様であった。

- (5) クリアランス
(外国人データ)
欧米人の閉経後健康女性 20 例及び閉経後乳癌患者 24 例にエキセメスタン 25mg を単回経口投与したときの CL/F の範囲は、それぞれ 243～909L/h 及び 128～694L/h であった。

- (6) 分布容積
(外国人データ)
欧米人の閉経後健康女性 9 例を対象に、エキセメスタン 25、100 及び 200mg をクロスオーバー法により 3 週間間隔で単回経口投与したときの分布容積 (V_z/F) は、17000～24000L であった。

- (7) 血漿蛋白結合率¹⁶⁾
欧米人の健康成人女性の血漿を用いた *in vitro* におけるエキセメスタンの蛋白結合率は約 96%であった。結合蛋白質はヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白質と考えられた。

3. 吸収¹⁷⁾

- (外国人データ)
欧米人の閉経後健康女性 4 例に ¹⁴C-エキセメスタン 100mg を朝食後に単回経口投与したとき、エキセメスタンの吸収は迅速であり、投与後約 3.5 時間で C_{max} に到達し、その後血漿中濃度は多様性の減少推移を示し、 $t_{1/2, z}$ は約 26.2 時間であった。投与後 168 時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の $42.2 \pm 3.3\%$ （平均値 \pm 標準偏差）であり、少なくとも 40%以上の吸収率であった。

4. 分布¹⁸⁾

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞ラットにおけるデータ

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-エキセメスタン を 1mg/kg にて単回経口投与した後の放射能は、胎盤を通過して胎児に分布し、肝臓及び副腎にやや高い放射能濃度が認められたものの、他の組織ではいずれも母胎血漿中濃度と同程度か、それ以下の濃度で推移した。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞ラットにおけるデータ

¹⁴C-エキセメスタン を哺育中ラットに 1mg/kg にて単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、6 時間後に最高濃度を示し、48 時間後には検出限界以下となった。投与後 6 時間及び 24 時間では血漿中放射能濃度の 1.5 倍を示したが、乳汁中からの減衰は 6 時間以降では血漿中放射能濃度推移と同様であった。

(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＞ラットにおけるデータ

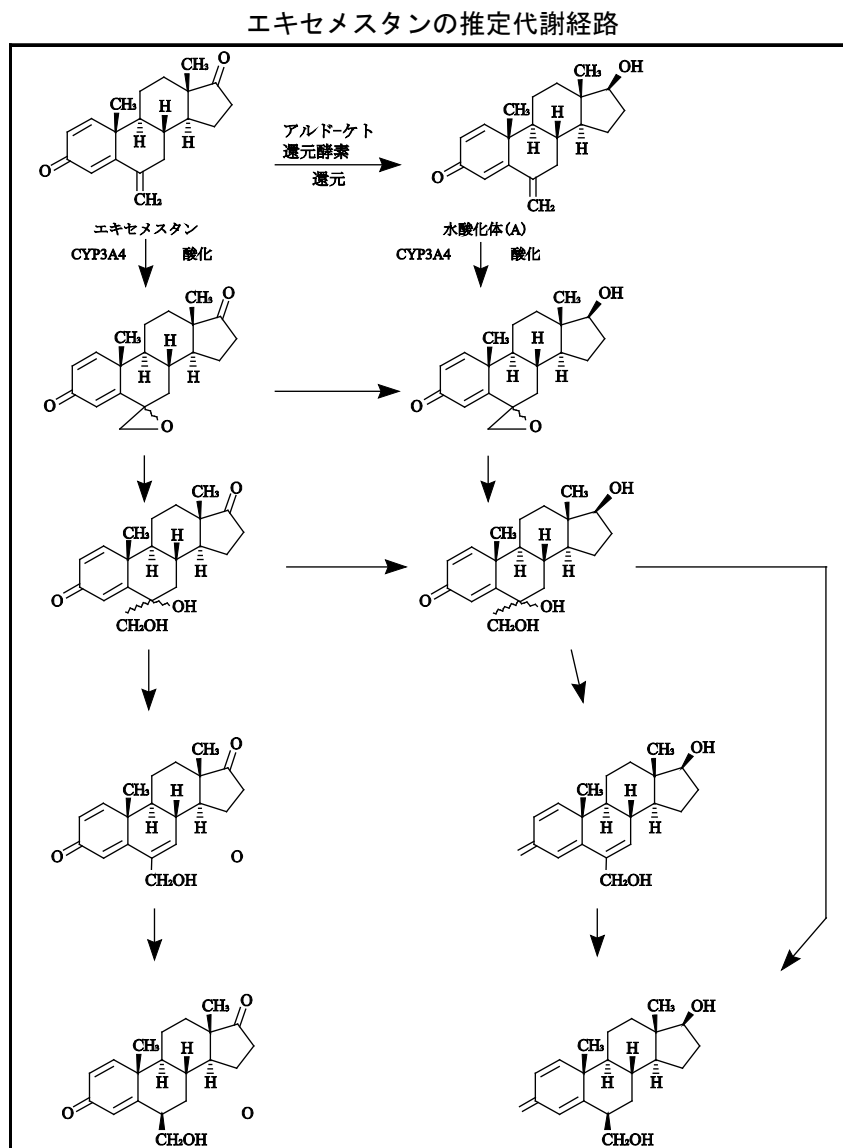
¹⁴C-エキセメスタン を雌性ラットに 1mg/kg にて単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した後の組織内放射能濃度について検討した。単回投与後 15 分においては、肝臓、胃及び小腸で最高濃度を示し、他の組織では 1 時間あるいは 6 時間に最高濃度を示した。肝臓、腎臓及び皮膚を除いて他の組織からの消失は速やかであり、多くの組織において投与後 24 時間以降検出限界以下となった。1 日 1 回 1mg/kg を 1、7、14 及び 21 日間反復投与後 24 時間の組織内放射能濃度は、腎臓、白色脂肪、胃、盲腸及び大腸を除き、投与回数に伴い上昇する傾向を示した。特に濃度上昇の大きな組織は血液及び肝臓であった。大部分の組織において、各組織内濃度に対する血漿中放射能濃度比は、14 回反復投与した後と 21 回反復投与した後でほぼ同様な値を示した。

¹⁴C-エキセメスタン を妊娠 18 日目のラットに 1mg/kg にて単回投与したところ、投与後 6 時間に卵巣及び包皮腺に高い放射能が認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

エキセメスタンの代謝は、CYP3A4 による 6 位のメチレン基の酸化もしくはアルドール還元酵素による 17 位のオキシンの還元であり、その後加水分解や抱合反応により代謝される¹⁹⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4 又はアルドール還元酵素

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)

欧米人の閉経後健康女性に¹⁴C-エキセメスタン 100mg を朝食後に単回経口投与した後の血漿中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータは、 C_{max} が $409 \pm 272 \text{ ng eq/mL}$ 、 t_{max} が 34 ± 26 時間、 $t_{1/2, z}$ が 38 ± 7 時間、 $AUC_{0-\infty}$ が $40700 \pm 34400 \text{ ng eq} \cdot \text{h/mL}$ であり、エキセメスタンの $AUC_{0-\infty}$ は放射能から算出した $AUC_{0-\infty}$ の 1% 以下であったことから、エキセメスタンの初回通過効果が大きいことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考>

雌性ラット、雌性イヌ及び欧米人の閉経後健康女性（以下、ヒト）に対し、¹⁴C-エキセメスタン投与後の生体内試料中（尿及び糞）の代謝物について検討した。その結果、代謝物中で最も強い阻害活性を示したのはエキセメスタン 17 位水酸化体（A）であったが、IC₅₀は 69nM であり、エキセメスタンの 1/2.6 の阻害活性であった。

(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) 排泄部位及び経路

ヒトにおいては、糞中及び尿中とも、同程度の割合で排泄される¹⁷⁾。

<参考>

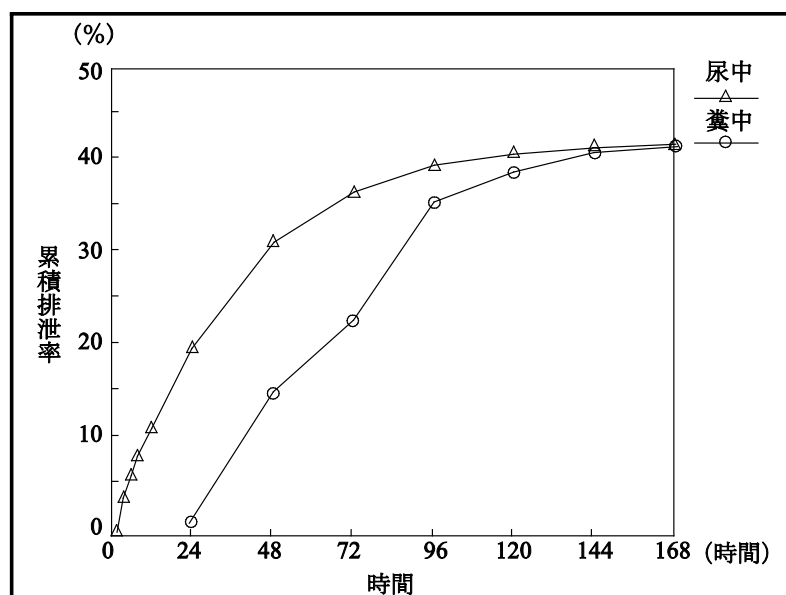
ラット及びイヌにおいては、主として糞中に排泄され、一部は尿中に排泄される。

(2) 排泄率

(外国人データ)

欧米人の閉経後健康女性 4 例に ¹⁴C-エキセメスタン 100mg を食後に単回経口投与後、168 時間までの尿中及び糞中の放射能累積排泄量はそれぞれ 42±3%及び 42±6%（平均値±標準誤差）であった。尿中に未変化体として排泄された量は、投与量の 1%未満であった。

¹⁴C-エキセメスタン 100mg を閉経後健康女性に単回経口投与後の尿及び糞中の放射能累積排泄率
(4 例、平均値)



(3) 排泄速度

「VII-6. (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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
2. 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

1. 及び2. については、「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照。
3. については、海外における添付文書を参考に一般的留意事項として設定した。

国内・海外の臨床試験において発疹等の過敏症が発現しており、過敏症の既往歴のある患者では、さらに重篤な過敏症が発現するおそれがある。また、本剤には医療用医薬品添加物として、パラオキシ安息香酸メチルが含まれており、問診等により過敏症の既往歴について確認し、投与を避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重度の肝障害のある患者〔本剤の重度の肝障害患者における長期安全性は確立していない。〕
- (2) 重度の腎障害のある患者〔本剤の重度の腎障害患者における長期安全性は確立していない。〕

〈解説〉

本剤の重度の肝障害患者及び腎障害患者における長期安全性は確立していないことから、注意喚起のため設定した。

肝機能障害（中等度、重度）のある患者17例を対象とした臨床試験（単回投与）において、因果関係の否定できない有害事象として悪心1例（グレード1）が認められた。薬物動態では、健康成人と比較して C_{max} が約2倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約2~3倍高値を示した。また、腎機能障害（中等度、重度）のある患者13例を対象とした臨床試験（単回投与）において、因果関係の否定できない有害事象として頭痛1例（グレード1）が認められた。薬物動態では、健康成人と比較して C_{max} に有意差はなかったが、 $AUC_{0-\infty}$ が約2~3倍に増加し、 CL/F が低下した¹⁵⁾。（「VII-1. (3) 3) 肝機能障害被験者における薬物動態」及び「VII-1. (3) 4) 腎機能障害被験者における薬物動態」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤はホルモン療法剤であり、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。
- (2) 本剤は末梢アロマターゼを阻害することにより治療効果を発揮するものであり、活発な卵巣機能を有する閉経前の患者ではアロマターゼを阻害する効果は不十分であると予想されること、ならびに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前患者に対し使用しないこと。
- (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。
- (4) 本剤の使用による嗜眠、傾眠、無力（症）及びめまいが報告されており、このような症状がある場合、機械操作や自動車の運転はさせないよう十分注意すること。

〈解説〉

- (1) については、本剤は、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、適切な患者に対して使用されるべきことから設定した。
- (2) については、本剤は、副腎由来のアンドロゲンを経肪組織等でエストロゲンに変換する酵素であるアロマターゼを不活性化させることにより、治療効果を発揮する。活発な卵巣機能を有する閉経前の患者では、アロマターゼ阻害剤の効果が不十分になることが予想されること、ならびに閉経前の患者では使用経験がないことを考慮して設定した。
- (3) については、海外で実施した多施設共同二重盲検比較試験において、術後補助療法としてタモキシフェンを2～3年投与した閉経後乳癌患者を対象とし、本剤に切り替えた群とタモキシフェン継続群について、骨に関するサブスタディを実施した結果、本剤に切り替えた群でより骨密度が低下したとの報告があることから設定した²⁰⁾。
- (4) については、本剤との関連性は明確ではないが、上記のような症状が報告されていること、ならびに海外の添付文書を参考にして、安全性を考慮して設定した。
国内における臨床試験において、105例中めまい2例が認められた。また、海外における臨床試験において、1,058例中 傾眠2例、無力（症）8例、めまい59例が認められた。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストロゲン含有製剤	本剤の効果を減弱させる可能性がある。	本剤の薬理作用はエストロゲン合成阻害によるものであるため。

〈解説〉

本剤の海外における添付文書を参考に設定した。

本剤の薬理作用がエストロゲン合成阻害によるものであるため、エストロゲン含有製剤との併用は、本剤の効果を減弱させる可能性があることから併用注意とした。

[「VII-1. (5) 2) 併用薬の影響」の項を参照]

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本邦で実施された全臨床試験において、安全性評価対象となった閉経後乳癌患者 105 例中 42 例 (40.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 17 例 (16.2%)、多汗、悪心、高血圧各 8 例 (7.6%)、疲労 7 例 (6.7%) であった。

海外で実施された臨床試験において、固定 1 日用量としてエキセメスタン 25mg が投与された患者 1,058 例中 503 例 (47.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 148 例 (14.0%)、悪心 126 例 (11.9%)、疲労 81 例 (7.7%)、多汗、めまい各 59 例 (5.6%) であった。(承認時までの調査の集計)

〈解説〉

本邦で実施された前期第Ⅱ相臨床試験(閉経後進行・再発乳癌患者を対象に 1 日用量として 10 もしくは 25mg を投与)及び後期第Ⅱ相臨床試験(抗エストロゲン剤耐性局所進行/局所再発乳癌、あるいは転移性乳癌と診断された閉経後女性患者を対象に 1 日用量として 25mg を投与)において収集された症例のうち、安全性評価対象症例は 105 例であり、そのうち 42 例 (40.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 17 例 (16.2%)、多汗、悪心、高血圧各 8 例 (7.6%)、疲労 7 例 (6.7%) であった。

また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは 105 例中 40 例 (38.1%) で、その主なものは、リンパ球減少 9/102 例 (8.8%)、Al-P 上昇 15/101 例 (14.9%)、血清 AST (GOT) 上昇及び血清 ALT (GPT) 上昇 10/103 例 (9.7%)、 γ -GTP 上昇 10/97 例 (10.3%) 等であった。

海外で実施された第Ⅰ相臨床試験(閉経後健康女性、閉経後の肝機能障害及び腎機能障害被験者を対象)、第Ⅱ相臨床試験(閉経後タモキシフェン耐性転移性乳癌患者を対象)及び第Ⅲ相臨床試験(補助療法又は進行乳癌に対する第一次療法としてタモキシフェン投与後、又は投与中に進行した進行乳癌を有する閉経後女性患者を対象)において、固定 1 日用量としてエキセメスタン 25mg が投与された安全性評価対象症例は 1,058 例であり、そのうちの 503 例 (47.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり 148 例 (14.0%)、悪心 126 例 (11.9%)、疲労 81 例 (7.7%)、多汗、めまい各 59 例 (5.6%) であった。

市販直後調査(平成 14 年 8 月～平成 15 年 3 月)に国内で報告された副作用 42 例 52 件で、本剤との関連性が否定できない「肝機能異常」が 6 例 (Al-P が単独で上昇している症例も含む)、「傾眠」が 2 例集積された。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

肝炎（頻度不明^注）、肝機能障害（頻度不明^注）、黄疸（頻度不明^注）：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 γ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。

注：自発報告のため頻度不明

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神神経系	多汗、めまい	しびれ（感）、頭痛、知覚障害、ふらつき（感）、不眠（症）、抑うつ、不安、手根管症候群	傾眠
消化器	悪心	食欲不振、腹痛、嘔吐、腸管閉塞、のどの通過障害感、胃もたれ感、心窩部痛（心窩部の疼痛）、下痢	
肝臓			肝機能異常、Al-P 上昇
皮膚		発疹、脱毛（症）、爪の変化	蕁麻疹、そう痒症
循環器	高血圧	動悸、低血圧	
呼吸器		鼻出血、かぜ症候群、肺炎	
泌尿器		膀胱炎、尿検査異常	
生殖器		不正（子宮）出血 ^注 、帯下	
その他	ほてり、疲労	疼痛、体重減少、倦怠（感）、体臭、浮腫、関節痛、味覚異常、嗅覚障害、筋骨格痛	骨折、骨粗鬆症、過敏症

注：異常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。

その他の副作用については、次項「VIII-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用 [承認時集計]

	国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計		
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
症例数 (全投与例)	105		1058		
発現例数 (%)	42 (40.0%)		503 (47.5%)		
判定基準	日本癌治療学会+NCI-CTC*1		NCI-CTC*2		
副作用の種類	すべてのグレード	グレード3以上	すべてのグレード	グレード3以上	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	30 (2.8)	0 (0.0)
	脱毛 (症)	1 (1.0)	0 (0.0)	21 (2.0)	0 (0.0)
	癢痒			16 (1.5)	2 (0.2)
	多毛 (症)			9 (0.9)	0 (0.0)
	皮膚乾燥			5 (0.5)	0 (0.0)
	痤瘡			4 (0.4)	0 (0.0)
	湿疹			3 (0.3)	0 (0.0)
	毛髪疾患			2 (0.2)	0 (0.0)
	皮膚疾患			2 (0.2)	0 (0.0)
	紅斑性発疹			2 (0.2)	1 (0.1)
	血管浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)
	多形紅斑			1 (0.1)	1 (0.1)
	爪疾患			1 (0.1)	0 (0.0)
	毛孔一致性皮疹			1 (0.1)	0 (0.0)
	斑状丘疹性皮疹			1 (0.1)	0 (0.0)
	皮膚変色			1 (0.1)	0 (0.0)
	蕁麻疹			1 (0.1)	0 (0.0)
	爪の変化	1 (1.0)	0 (0.0)		
筋・骨格系障害	背 (部) 痛			10 (0.9)	0 (0.0)
	骨痛			8 (0.8)	0 (0.0)
	筋 (肉) 痛			4 (0.4)	0 (0.0)
	関節痛	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)
	関節症			2 (0.2)	0 (0.0)
	アルトロパシー			1 (0.1)	0 (0.0)
	骨疾患			1 (0.1)	0 (0.0)
	筋脱力			1 (0.1)	0 (0.0)
	腱障害			1 (0.1)	0 (0.0)
斜頸			1 (0.1)	0 (0.0)	
中枢・末梢神経系障害	めまい	2 (1.9)	0 (0.0)	59 (5.6)	2 (0.2)
	頭痛	4 (3.8)	0 (0.0)	49 (4.6)	4 (0.4)
	異常感覚			12 (1.1)	0 (0.0)
	知覚減退			8 (0.8)	0 (0.0)

*1 国内において、前期第II相臨床試験は、日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」により、後期第II相臨床試験はNCI-CTCにより判定した。

*2 NCI-CTC: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Version 1.0)

	判定基準	国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計	
		すべてのグレード 例数 (%)	グレード3以上 例数 (%)	すべてのグレード 例数 (%)	グレード3以上 例数 (%)
中枢・末梢神経系障害	振戦			3 (0.3)	0 (0.0)
	音声障害			2 (0.2)	0 (0.0)
	錯乱			2 (0.2)	0 (0.0)
	両下腿痙直			2 (0.2)	0 (0.0)
	眩暈			2 (0.2)	0 (0.0)
	知覚障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	運動失調			1 (0.1)	0 (0.0)
	痙攣			1 (0.1)	0 (0.0)
	知覚不全			1 (0.1)	0 (0.0)
	歩行異常			1 (0.1)	0 (0.0)
	偏頭痛			1 (0.1)	0 (0.0)
	神経痛			1 (0.1)	0 (0.0)
	ニューロパシー			1 (0.1)	0 (0.0)
	ふらつき (感)	1 (1.0)	0 (0.0)		
しびれ (感)	4 (3.8)	0 (0.0)			
自律神経系障害	多汗	8 (7.6)	0 (0.0)	59 (5.6)	5 (0.5)
視覚障害	結膜炎			3 (0.3)	0 (0.0)
	眼の異常			2 (0.2)	0 (0.0)
	複視			2 (0.2)	0 (0.0)
	眼球乾燥			2 (0.2)	0 (0.0)
	視力異常			2 (0.2)	0 (0.0)
	流涙異常			1 (0.1)	0 (0.0)
	白内障			1 (0.1)	0 (0.0)
ぶどう膜炎			1 (0.1)	0 (0.0)	
前庭障害	聴覚・平衡障害			1 (0.1)	0 (0.0)
	耳鳴			1 (0.1)	0 (0.0)
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯			9 (0.9)	0 (0.0)
	嗅覚錯誤			2 (0.2)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)		
	嗅覚障害	1 (1.0)	0 (0.0)		
精神障害	不眠 (症)	4 (3.8)	0 (0.0)	37 (3.5)	1 (0.1)
	抑うつ	2 (1.9)	0 (0.0)	25 (2.4)	1 (0.1)
	不安	2 (1.9)	0 (0.0)	17 (1.6)	1 (0.1)
	神経過敏症			7 (0.7)	0 (0.0)
	傾眠			2 (0.2)	0 (0.0)
	攻撃的反応			1 (0.1)	0 (0.0)
	健忘 (症)			1 (0.1)	0 (0.0)
	異夢			1 (0.1)	0 (0.0)
	感情不安定			1 (0.1)	0 (0.0)

判定基準	国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計		
	日本癌治療学会+NCI-CTC*1		NCI-CTC*2		
	すべてのグレード	グレード3以上	すべてのグレード	グレード3以上	
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
消化管障害	悪心	8 (7.6)	0 (0.0)	126 (11.9)	9 (0.9)
	腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	29 (2.7)	0 (0.0)
	嘔吐	1 (1.0)	0 (0.0)	28 (2.6)	4 (0.4)
	食欲不振	3 (2.9)	0 (0.0)	27 (2.6)	0 (0.0)
	下痢			17 (1.6)	0 (0.0)
	便秘			17 (1.6)	0 (0.0)
	消化不良			15 (1.4)	0 (0.0)
	食欲亢進			12 (1.1)	0 (0.0)
	口内乾燥			6 (0.6)	0 (0.0)
	鼓腸放屁			6 (0.6)	0 (0.0)
	腹部腫脹			3 (0.3)	0 (0.0)
	食道炎			2 (0.2)	1 (0.1)
	口内炎			2 (0.2)	0 (0.0)
	胃食道逆流			1 (0.1)	0 (0.0)
	メレナ			1 (0.1)	0 (0.0)
	舌変色			1 (0.1)	0 (0.0)
	舌疾患			1 (0.1)	0 (0.0)
	おくび			1 (0.1)	0 (0.0)
	嚥下障害			1 (0.1)	0 (0.0)
	便失禁			1 (0.1)	0 (0.0)
	胃炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉(齦)出血			1 (0.1)	0 (0.0)
	歯肉炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	痔核			1 (0.1)	0 (0.0)
	粘膜炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	唾液増加			1 (0.1)	0 (0.0)
	舌浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)
	歯痛			1 (0.1)	0 (0.0)
	歯牙障害			1 (0.1)	0 (0.0)
	腸管閉塞	1 (1.0)	1 (1.0)		
のどの腫脹障害感	1 (1.0)	0 (0.0)			
胃もたれ感	1 (1.0)	0 (0.0)			
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1 (1.0)	0 (0.0)			
肝臓・胆管系障害	肝酵素上昇			2 (0.2)	0 (0.0)
	肝機能異常			1 (0.1)	0 (0.0)
	γ-GTP 上昇			1 (0.1)	0 (0.0)
	胆嚢炎			1 (0.1)	1 (0.1)
代謝・栄養障害	低カリウム血症			2 (0.2)	0 (0.0)
	ケトosis			1 (0.1)	0 (0.0)
	高カルシウム血症			1 (0.1)	1 (0.1)
	口渇			1 (0.1)	0 (0.0)
低血糖			1 (0.1)	1 (0.1)	
内分泌	グルココルチコイド上昇			1 (0.1)	0 (0.0)

判定基準	国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計			
	日本癌治療学会+NCI-CTC*1		NCI-CTC*2			
	すべてのグレード	グレード3以上	すべてのグレード	グレード3以上		
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)		
心・血管障害(一般)	下腿浮腫			14 (1.3)	0 (0.0)	
	末梢性浮腫			10 (0.9)	0 (0.0)	
	高血圧	8 (7.6)	1 (1.0)	10 (0.9)	3 (0.3)	
	心肥大			1 (0.1)	0 (0.0)	
	眼窩周囲浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)	
	心不全			1 (0.1)	1 (0.1)	
	労作時の呼吸困難			1 (0.1)	0 (0.0)	
	心雑音			1 (0.1)	0 (0.0)	
	二次性浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)	
	脈拍微弱			1 (0.1)	0 (0.0)	
	低血圧	1 (1.0)	0 (0.0)			
	心筋・心内膜・弁膜障害	心膜炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	心拍数・心リズム障害	心悸亢進			3 (0.3)	0 (0.0)
心房細動				2 (0.2)	2 (0.2)	
不整脈				1 (0.1)	0 (0.0)	
動悸		1 (1.0)	0 (0.0)			
血管(心臓外)障害	紫斑(病)			3 (0.3)	0 (0.0)	
	末梢血管拡張症			2 (0.2)	0 (0.0)	
	動脈炎			1 (0.1)	0 (0.0)	
	脳血管障害			1 (0.1)	1 (0.1)	
	間欠性跛行			1 (0.1)	0 (0.0)	
	血管障害			1 (0.1)	0 (0.0)	
	静脈瘤			1 (0.1)	0 (0.0)	
呼吸器系障害	呼吸困難			11 (1.0)	2 (0.2)	
	咳			10 (0.9)	0 (0.0)	
	咽頭炎			3 (0.3)	0 (0.0)	
	呼吸障害			3 (0.3)	0 (0.0)	
	鼻出血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	
	喉頭炎			1 (0.1)	0 (0.0)	
	気管支炎			1 (0.1)	0 (0.0)	
	気管支痙攣			1 (0.1)	0 (0.0)	
	過換気			1 (0.1)	0 (0.0)	
	肺浸潤			1 (0.1)	0 (0.0)	
	呼吸不全			1 (0.1)	0 (0.0)	
障害	貧血			2 (0.2)	0 (0.0)	
	赤血球増加症			1 (0.1)	0 (0.0)	
内系障害	リンパ節症			3 (0.3)	0 (0.0)	
	リンパ(性)浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)	
白血球異常			1 (0.1)	0 (0.0)		

臨床検査値異常 [承認時集計]

		国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計	
判定基準		日本癌治療学会+NCI-CTC*1		NCI-CTC*2	
副作用の種類	すべてのグレード	グレード3以上	すべてのグレード	グレード3以上	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
泌尿器系障害	尿失禁			3 (0.3)	0 (0.0)
	血尿			2 (0.2)	0 (0.0)
	排尿困難			1 (0.1)	0 (0.0)
	排尿頻回			1 (0.1)	0 (0.0)
	尿閉			1 (0.1)	1 (0.1)
	尿路感染			1 (0.1)	0 (0.0)
	膿尿			1 (0.1)	0 (0.0)
	膀胱炎 尿検査異常	1 (1.0) 1 (1.0)	0 (0.0) 0 (0.0)		
女性生殖(器)系障害	膣出血			12 (1.1)	0 (0.0)
	白帯下			5 (0.5)	0 (0.0)
	膣部不快感			2 (0.2)	0 (0.0)
	子宮の障害			1 (0.1)	0 (0.0)
	女性乳房痛			1 (0.1)	0 (0.0)
	性器浮腫			1 (0.1)	0 (0.0)
	萎縮性膣炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	膣炎			1 (0.1)	0 (0.0)
	不正(子宮)出血 帯下	2 (1.9) 1 (1.0)	0 (0.0) 0 (0.0)		
新生物(腫瘍)	基底細胞癌			1 (0.1)	0 (0.0)
	乳腺線維腺腫症			1 (0.1)	0 (0.0)
	子宮腫瘍			1 (0.1)	0 (0.0)
一般的全身障害	ほてり	17 (16.2)	0 (0.0)	148 (14.0)	3 (0.3)
	疲労	7 (6.7)	0 (0.0)	81 (7.7)	2 (0.2)
	疼痛	2 (1.9)	0 (0.0)	36 (3.4)	0 (0.0)
	発熱			13 (1.2)	0 (0.0)
	浮腫	1 (1.0)	0 (0.0)	11 (1.0)	0 (0.0)
	胸痛			10 (0.9)	0 (0.0)
	無力症			8 (0.8)	0 (0.0)
	下肢痛			6 (0.6)	0 (0.0)
	全身浮腫			3 (0.3)	0 (0.0)
	インフルエンザ 様症候群			3 (0.3)	0 (0.0)
	体重減少	3 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
	失神			2 (0.2)	2 (0.2)
	腫瘍部位の疼痛			1 (0.1)	1 (0.1)
	手根管症候群			1 (0.1)	1 (0.1)
	窒息			1 (0.1)	0 (0.0)
	状態悪化			1 (0.1)	0 (0.0)
	倦怠(感)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	悪寒			1 (0.1)	0 (0.0)
	胸骨下痛			1 (0.1)	0 (0.0)
	体臭	1 (1.0)	1 (1.0)		
	位適障害用害部			2 (0.2)	0 (0.0)
抵抗機構障害	真菌感染(症)			2 (0.2)	0 (0.0)
	治癒不全			1 (0.1)	0 (0.0)
	感染 中耳炎			1 (0.1) 1 (0.1)	0 (0.0) 0 (0.0)
二次用語	嚢胞			2 (0.2)	0 (0.0)
	転倒			1 (0.1)	0 (0.0)

		国内の合計		海外の第I、II、III相試験の合計		
症例数(全投与例)		105		1058		
発現例数(%)		40 (38.1%)		-		
判定基準※		日本癌治療学会+NCI-CTC*1		NCI-CTC*2		
検査項目	評価対象例数	すべてのグレード	グレード3以上	評価対象例数	グレード3以上	
		例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	
血液学的検査	ヘモグロビン減少	103	3 (2.9)	0 (0.0)	998	0 (0.0)
	血小板増加	103	1 (1.0)	0 (0.0)		
	血小板減少	103	0 (0.0)	0 (0.0)	992	0 (0.0)
	白血球減少	103	3 (2.9)	0 (0.0)	999	0 (0.0)
	分画					
	好中球(数)減少	102	2 (2.0)	0 (0.0)	964	0 (0.0)
	リン球(数)減少	102	9 (8.8)	6 (5.9)	961	0 (0.0)
血液生化学的検査	Al-P 上昇	101	15 (14.9)	0 (0.0)	973	0 (0.0)
	AST (GOT) 上昇	103	10 (9.7)	0 (0.0)	952	0 (0.0)
	ALT (GPT) 上昇	103	10 (9.7)	0 (0.0)	967	3 (0.3)
	γ-GTP 上昇	97	10 (10.3)	0 (0.0)	942	3 (0.3)
	総ビリルビン上昇	103	2 (1.9)	1 (1.0)	961	1 (0.1)
	LDH 上昇				18	0 (0.0)
	総蛋白増加				915	0 (0.0)
	総蛋白減少				915	0 (0.0)
	アルブミン上昇				217	0 (0.0)
	アルブミン減少				217	0 (0.0)
	BUN 上昇				66	1 (1.5)
	尿素上昇				905	1 (0.1)
	尿酸上昇				16	0 (0.0)
	尿酸低下				16	0 (0.0)
	クレアチニン上昇	103	1 (1.0)	0 (0.0)	974	0 (0.0)
	総コレステロール上昇				800	0 (0.0)
	中性脂肪上昇				741	2 (0.3)
	血糖上昇	81	2 (2.5)	0 (0.0)	913	0 (0.0)
	血糖低下	81	0 (0.0)	0 (0.0)	913	1 (0.1)
	Na 上昇				949	0 (0.0)
	Na 低下				949	1 (0.1)
	K 上昇				952	1 (0.1)
	K 低下				952	0 (0.0)
Ca 上昇	99	2 (2.0)	0 (0.0)	945	0 (0.0)	
Ca 低下	99	2 (2.0)	0 (0.0)	945	0 (0.0)	
無機リン上昇				873	4 (0.5)	
無機リン低下				873	2 (0.2)	

※ 日本癌治療学会で定められていない項目については、判定委員会で定めた基準に従い判定した。
NCI-CTC で定められていない項目については、試験において定めた異常基準に該当したものを「グレード3以上」欄に表示した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

国内及び海外で実施した臨床試験の背景因子別の副作用発現頻度を検討した結果、全グレードの副作用及びグレード3以上の副作用ともに、高齢者及び非高齢者の発現頻度に差はなく、高齢者においてもグレード3以上の副作用発現率は、日本人で2.6%、欧米人で4.6%と低かった。

合併症の有無、PS (Performance Status)、前治療の種類別に全グレード及びグレード3以上の副作用発現頻度を検討したが、日本人及び欧米人ともに特記すべき事項は認められなかった。併用薬の有無別に副作用発現頻度を検討したところ、日本人及び欧米人ともに、全グレードの副作用発現頻度は併用薬ありの症例においてやや高かったが、グレード3以上の副作用発現頻度では併用薬の有無による顕著な差は認められなかった。観測時点毎の副作用発現頻度の検討では、日本人及び欧米人ともに、投与期間が長期になるに従って発現率が増加するという傾向は、全グレードの副作用及びグレード3以上の副作用はいずれも認められなかった。

国内及び海外の臨床試験における背景因子別の副作用発現頻度

試験の区分		合計 (国内)					海外の第 I、II、III 相試験の合計				
投与量		10mg/日+25mg/日					25mg/日				
投与期間 中央値 (範囲)		31.9 (0.7-121.7) 週					17.14 (0.00-182.00) 週				
症例数 (全投与例)		105					1058				
発現例数 (%)		42 (40.0%)					503 (47.5%)				
判定基準		日本癌治療学会+NCI-CTC					NCI-CTC				
背景因子		評価対象例数	すべてのグレード		グレード3以上		評価対象例数	すべてのグレード		グレード3以上	
			例数	%	例数	%		例数	%	例数	%
投与量	10mg/日	36	11	30.6	1	2.8					
	25mg/日	69	31	44.9	2	2.9	1058	503	47.5	43	4.1
年齢	65歳未満	67	29	43.3	2	3.0	518	243	46.9	18	3.5
	65歳以上	38	13	34.2	1	2.6	540	260	48.1	25	4.6
合併症	なし	56	24	42.9	2	3.6	198	67	33.8	7	3.5
	あり	49	18	36.7	1	2.0	860	436	50.7	36	4.2
Performance Status (PS)	不明	0	0	0.0	0	0.0	4	2	50.0	1	25.0
	0	81	32	39.5	3	3.7	461	221	47.9	17	3.7
	1	17	9	52.9	0	0.0	490	234	47.8	19	3.9
	2以上	7	1	14.3	0	0.0	103	46	44.7	6	5.8
前治療 (全身療法)	なし	3	0	0.0	0	0.0	0	0	0.0	0	0.0
	ホルモン療法剤のみ	20	10	50.0	0	0.0	554	258	46.6	26	4.7
	化学療法剤±ホルモン療法剤	82	32	39.0	3	3.7	504	245	48.6	17	3.4
併用薬	なし	44	15	34.1	1	2.3	198	70	35.3	8	4.0
	あり	61	27	44.3	2	3.3	860	433	50.3	35	4.1
観察時期 (週)	8週	105	29	27.6	2	1.9	1053	401	38.1	31	2.9
	16週	91	21	23.1	0	0.0	709	269	37.9	10	1.4
	24週	77	9	11.7	1	1.3	497	163	32.8	3	0.6
	32週	66	4	6.1	0	0.0	400	142	35.5	5	1.3
	48週	50	5	10.0	0	0.0	277	95	34.3	4	1.4
	60週	22	1	0.0	0	0.0	202	65	32.2	2	1.0
	72週	14	0	0.0	0	0.0	136	44	32.4	2	1.5
	84週	12	0	0.0	0	0.0	96	30	31.3	1	1.0
	96週	9	0	0.0	0	0.0	62	18	29.0	1	1.6
	108週	6	0	0.0	0	0.0	48	13	27.1	1	2.1

注) グレード分類：国内において、前期第II相臨床試験は、日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」により、後期第II相臨床試験はNCI-CTCにより判定した。

NCI-CTC: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (Version 1.0)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

<参考>

過敏症については、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項を参照。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、閉経後の患者を対象とするため、妊婦、授乳婦に対する投与は想定されていないが、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) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していない。〔動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められている。また動物実験（ウサギ）で、流産、吸収胚数の増加及び胎児体重の低下が認められている。しかし兩種による動物実験で、催奇形性は認められてはいない。本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における臨床使用経験はない。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に対する安全性は確立していない。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。本剤の授乳中の婦人における臨床使用経験はない。〕

<解説>

閉経後の患者を対象とする薬剤であることから、妊婦、授乳婦に対する投与は想定されておらず、これらを対象とした臨床使用経験がない。しかし、動物実験において、上記の知見が報告されていることから設定した。

生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項を参照。

乳汁への移行性

乳汁への移行性については、「VII-4. (3) 乳汁への移行性」の項を参照。

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

本剤の25mgを超える用量の使用経験については、欧米人の閉経後乳癌患者を対象として、本剤の5～600mgを反復投与した第Ⅰ相臨床試験が実施されているが、25mgを超える投与例においてグレード2以上の有害事象は18例中5例に認められ、ほてり2件、発熱、発汗、感情不安定、嘔吐が各1件ずつであった²¹⁾。本剤の過量投与による臨床問題となる有害事象は特に認められていないが、誤って過量摂取した場合には、患者を注意深く観察し、必要に応じて対症療法を行う。

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25mgである。

14. 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、更には穿孔をお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。〕

<解説>

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第340号（平成8年4月18日付）「PTPの誤飲対策について」に基づき設定した。PTPシートの誤飲により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。

15. その他の注意²²⁾

24ヵ月間のマウスがん原性試験において、中用量（150mg/kg/日）、高用量（450mg/kg/日）で雌雄において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率の上昇が認められた。また、雄の高用量群で腎腺腫の発生の上昇がみられた。これらの腫瘍はマウス特有なものである可能性が高くヒトにおける臨床的な安全性との関連は低いと考えられる。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

腫瘍細胞に対する直接的増殖阻害作用 (*in vitro*)

エキセメスタンはLoVo ヒト結腸癌細胞、SK-BR-3 ヒト乳癌細胞、MCF7 ヒト乳癌細胞及びそのドキソルビシン耐性株(MCF7/DX)、ならびに P388 マウス白血病細胞及びそのドキソルビシン耐性株(P388/DX) に対しほとんど増殖抑制作用を示さなかった。

エキセメスタンの腫瘍細胞に対する直接作用 (*in vitro*)

細胞株 (コード名)	IC ₅₀ [ng/mL]
LoVo	83500±21341 (4)
SK-BR-3	≒10000 (3) *
MCF7	>10000 (2)
MCF7/DX	>10000 (2)
P388	3034±170 (3)
P388/DX	4490±551 (3)

* 10000ng/mLにおける増殖率 53±3%

平均値±標準誤差 (実験数)

(3) 安全性薬理試験

本剤の一般薬理作用をラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて検討し、その成績を下表にまとめた。

一般薬理試験で発現した種々の作用は、いずれも臨床用量における C_{max} 及び AUC と比較して高用量もしくは高濃度でのみ認められており、特に臨床上問題となるような作用ではなかった。

試験項目	動物種*	投与経路	用量 (mg/kg)	試験成績
一般症状・中枢神経系				
一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin's test)	マウス、♂ (6)	po	10、30、100	作用なし
	マウス、♂ (6)	po、ip	po : 12.5-50	作用なし
			po : 100、200	興奮性、痛覚反応 (tail-pinch) 上昇
			po : 400	興奮性、振戦、間代性痙攣、筋緊張増加、自発運動低下、正向反射低下、縮瞳、体温低下
			po : 800、1600	振戦、Straub挙尾反応、間代性痙攣、筋緊張増加、自発運動低下、縮瞳、体温低下、後脚麻痺、死亡 (800mg/kgで1/6、1600mg/kgで6/6)
	ラット、♂ (6)	po、ip	ip : 100	振戦、Straub挙尾反応、間代性痙攣、筋緊張増加、自発運動低下、縮瞳、体温低下、後脚麻痺、死亡 (3/6)
			po : 12.5、25	自発運動増加、興奮性、反応亢進、屈筋反射増加
			po : 50	興奮性、反応亢進、屈筋反射増加
			po : 100、200	反応亢進、屈筋反射増加
	po : 400、800	筋緊張低下、後肢紅潮		
po : 1600 ip : 100	自発運動低下、筋緊張低下、後肢紅潮			
自発運動量に及ぼす影響 (Automex)	マウス、♂ (5)	po	10、30、100	作用なし
ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
ペントバルビタール睡眠に及ぼす影響	ラット、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
痙攣誘発作用	マウス、♂ (20)	po	100-1200	800mg/kg以上で間代性痙攣を誘発
痙攣増強作用 (ベンチレンテトラゾル)	マウス、♂ (20)	po	100-1200	400mg/kg以上で強直性痙攣の発現及び死亡を増加
抗痙攣作用 (ベンチレンテトラゾル)	マウス、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
電撃痙攣に及ぼす影響	マウス、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
痛覚に及ぼす影響 (酢酸 writhing 法)	マウス、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
体温に及ぼす影響	ラット、♂ (6)	po	10、30、100	作用なし
	マウス、♂ (6)	po、ip	po:12.5-1600 ip : 100	po : 400mg/kg 以上及び ip : 100mg/kg で直腸温を低下
神経・筋協調運動 (回転棒)	ラット、♂ (8)	po	10、30、100	作用なし

* 括弧内の数字は1群当たりの例数を示す。

po : 経口投与、ip : 腹腔内投与

試験項目	動物種*1	投与経路	用量*2 (mg/kg)	試験成績
自律神経系				
摘出回腸（自動運動）	モルモット、 ♂ (3)	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁸ 1×10 ⁻⁷ 1×10 ⁻⁶ 1×10 ⁻⁵	作用なし 筋緊張低下 筋緊張低下・自動運動抑制 筋緊張低下・自動運動消失
	ウサギ、♂ (3)	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁷ 1×10 ^{-6、-5}	作用なし 収縮高の低下
摘出回腸 （アゴニスト収縮に及ぼす影響）	モルモット、 ♂ (3)	<i>in vitro</i>	1×10 ⁻⁷ 1×10 ⁻⁶ 1×10 ⁻⁵	作用なし 抑制傾向（ACh、Nic 収縮） 抑制（ACh、Nic、His、BaCl ₂ 収縮）
摘出子宮	ラット、♀ (3)	<i>in vitro</i>	1×10 ^{-7、-6、-5}	作用なし
呼吸・循環器系				
呼吸・血圧・心拍数・血流量・心電図	イヌ、♂ (3)	id	10、30、100	著変なし
血圧・dP/dt・C. I.・心拍数	イヌ、♂♀ (3)	id	10、30、100	著変なし
血圧反応（NE、ACh、Iso、His、頸動脈反射）	イヌ、♂♀ (3)	id	10、30、100	著変なし
消化器系				
胃腸管輸送能（炭末輸送）	マウス、♂ (18)	po	10、30、100	著変なし
胃液分泌に対する作用	ラット、♂ (10)	id	10、30、100	作用なし
胆汁分泌に対する作用	ラット、♂ (10)	po	10、30、100	作用なし
胃粘膜に対する作用	ラット、♂ (20)	po	10、30、100	作用なし
水・電解質代謝				
尿量・尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ （5時間蓄尿）	ラット、♂ (6)	po	10、30、100	作用なし
摂水量・尿量・比重・尿中Na ⁺ 、K ⁺ ・pH	ラット、♂ (8)	po	10、30、100、 300、1000	著変なし
抗炎症作用（カラゲニン足蹠浮腫法）	ラット、♂ (6)	po	10、30、100	100mg/kg で足蹠浮腫抑制

NE：ノルエピネフリン、ACh：アセチルコリン、Iso：イソプロテレノール、Nic：ニコチン、His：ヒスタミン

id：十二指腸内投与、po：経口投与

*1 括弧内の数字は1群当たりの例数を示す。

*2 *in vitro* 試験での単位は g/mL

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌにおける最小致死量は下記の通りである。

動物種		投与経路		
		経口	腹腔内	
マウス	LD ₅₀ (mg/kg)	♂	3530.1	419.4
		♀	3049.0	396.0
ラット	LD ₅₀ (mg/kg)	♂	>5000	488.0
		♀		403.5
イヌ	概略の致死量 (mg/kg)	♂	>5000	—
		♀	3000	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおいて検討した結果、毒性所見がラットでは肝臓及び腎臓に、イヌでは肝臓に認められた。さらに、本剤の作用に関連したと考えられる機能的及び形態学的な変化が両種の生殖器系に観察されたが、その毒性作用は軽度であり、すべて可逆性であった。これらの毒性変化は、ヒトに比較し血中濃度の高いところで発現が認められた。

動物種	投与経路 及び投与期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果	
			無毒性量 (mg/kg/日)	所見・症状
ラット	♂ ♀ 経口 4 週間	30 150 750 3750	750	3750mg/kg/日の投与群では、肝細胞壊死、腺胃粘膜の壊死あり。
	♂ ♀ 経口 4 週間*	1000 2000	—	1000mg/kg/日以上で ALT (GPT) の上昇、肝臓で門脈周囲肝細胞の腫大あり。 2000mg/kg/日以上で死亡例、尿細管上皮の壊死、リンパ系臓器のリンパ球の減少あり。
	♂ ♀ 経口 26 週間 (4 週間回復)	30 180 1080	30	1080mg/kg/日投与群で死亡例あり。 180mg/kg/日以上で副腎重量の減少、ALP の増加 (180mg/kg 群では雌のみ) と総コレステロールの減少あり。 1080mg/kg/日群では死亡例に著しい腎症や、肝臓では肝細胞壊死や出血あり。
	♂ ♀ 経口 52 週間 (6 週間回復)	20 50 125 315	50	本剤に起因した死亡例なし。125mg/kg/日以上で雌雄の群でプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長あり。 315mg/kg/日投与群の雌で慢性腎症あり。
イヌ	♂ ♀ 経口 4 週間	30 90 270 810	810	顕著な毒性所見なし。
	♂ ♀ 経口 26 週間 (4 週間回復)	30 150 750	30	150mg/kg/日以上で雌雄で肝臓重量増加あり。雌では 150mg/kg/日以上で ALT (GPT) の増加あり。
	♀ 経口 52 週間 (6 週間回復)	30 120 480	30	120mg/kg/日以上で胆嚢上皮の過形成あり。480mg/kg/日投与群の肝臓で胆管増生、ALT (GPT) の上昇、肝臓重量増加あり。

※追加実施試験

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

母動物に対して20mg/kg/日以上で摂餌量の減少が認められ、胎児・出生児に対しては20mg/kg/日以上で胎児死亡吸収数の増加、生存胎児数の減少及び骨化形成の遅延が認められた。また、本剤の薬理作用によると推察される妊娠期間の延長及び胎盤重量の増加が認められた。以上のことから、母動物に対する無毒性量は4mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は4mg/kg/日と判断された。

器官形成期投与試験（ラット）

50mg/kg/日以上で用量依存的に後期胎児死亡吸収数増加、生存胎児数減少等、胚致死的作用が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、全用量で本剤の薬理作用によると推測される難産、妊娠期間の延長及び胎盤重量の増加が認められた。したがって母動物における無毒性量は10mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量は10mg/kg/日、次世代児についての無毒性量は810mg/kg/日と判断された。

催奇形性試験（ウサギ）

90mg/kg/日以上で母動物に体重増加量の減少が認められ、270mg/kg/日で胚致死作用が認められたが、催奇形性は認められなかった。したがって母動物に対する無毒性量は30mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は90mg/kg/日と判断された。なお、妊娠判明後に本剤を投与することは想定されていないため、周産期・授乳期投与試験については実施していない。

生殖発生毒性試験のまとめ

試験項目	動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
妊娠前及び 妊娠初期	ラット	経口	帝王切開群： 交配14日前～ 妊娠20日目 自然分娩群： 交配14日前～ 妊娠15日目 出産後1日～20日	4、20、100	母動物	4
					生殖能	4
					胚・胎児発育	4
					出生児	4
器官形成期	ラット	経口	妊娠6日～17日	10、50、 250、810	母動物	<10
					胎児発育	10
					催奇形性なし	
					次世代児	810
催奇形性	ウサギ	経口	妊娠6日～18日	30、90、270	母動物	30
					胚・胎児発育	90
					催奇形性なし	

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

反復投与毒性試験での一般状態で痙攣が認められたが、これらの変化は高用量投与群のみの変化であった。また、反復投与試験の回復試験において体重減少、下痢、眼瞼下垂等の退薬症候が認められなかったことから依存性はないものと判断し、依存性試験は実施していない。

2) 抗原性

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応 (ASA) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA) を検討したところ、いずれも陰性であった。

3) 遺伝毒性

エキセメスタンはヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、直接法では 12.5 µg/mL 以上で染色体異常を誘発したが、代謝活性化法では陰性であった。また、*in vivo* であるマウス骨髄細胞染色体異常試験及び小核試験においても陰性であった。その他の試験 (Ames 試験、UDS 試験、哺乳類培養細胞を用いる突然変異試験) では遺伝毒性は認められなかった。

4) がん原性²²⁾

24 ヶ月間のマウスがん原性試験において、中用量 (150mg/kg/日)、高用量 (450mg/kg/日) で雌雄において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率の上昇が認められた。また、雄の高用量群で腎腺腫の発生の上昇がみられた。これらの腫瘍はマウス特有なものである可能性が高くヒトにおける臨床的安全性との関連は低いと考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アロマシン錠 25mg 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：エキセメスタン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年（最終年月を外箱等に記載）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(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

アロマシン錠 25mg：28、140錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：レトロゾール、アナストロゾール

9. 国際誕生年月日

1998年12月16日（英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2002年7月5日

承認番号：21400AMY00186

11. 薬価基準収載年月日

2002年8月30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

再審査結果通知日：2015年6月25日

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、薬食審査発0625第1号（平成27年6月25日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

14. 再審査期間

8年：2002年7月5日～2010年7月4日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
アロマシン錠 25mg	114945602	4291012F1022	610462026

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 渡辺 亨ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1211, 2002 [L20030527115]
- 2) 社内資料：第二次療法における第Ⅱ相試験 [L20070831011]
- 3) Kvinnaland, S. et al. : Eur J Cancer 36(8) : 976, 2000 [L20030526044]
- 4) Kaufmann, M. et al. : J Clin Oncol 18 (7) : 1399, 2000 [L20030526032]
- 5) 三浦 重人ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1179, 2002 [L20030527284]
- 6) 三浦 重人ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1189, 2002 [L20030527049]
- 7) 田部井 敏夫ほか：癌と化学療法 29 (7) : 1199, 2002 [L20030527076]
- 8) Coombes, R. C. et al. : Lancet 369 (9561) : 559, 2007 [L20070202052]
- 9) 社内資料：術後補助療法に関する無作為化二重盲検試験 [L20041214003]
- 10) Lonning, P. E. et al. : J Clin Oncol 23 (22) : 5126, 2005 [L20050228019]
- 11) 社内資料：転移性乳癌患者における第一次ホルモン療法に関する無作為化第Ⅱ-Ⅲ相試験 [L20060111037]
- 12) Iwata, H. et al. : Breast Cancer Res Treat 139 (2) : 441, 2013 [L20130618002]
- 13) Miller, W. R. et al. : Aromatase Inhibition and Breast Cancer : 213, 2001 [L20030527175]
- 14) 社内資料：閉経後乳癌患者における薬物動態 [L20070831006]
- 15) Jannuzzo, M. G. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 53 (6) : 475, 2004 [L20040518010]
- 16) 社内資料：ラット、イヌ、ヒトにおける蛋白結合率 [L20070831009]
- 17) 社内資料：健康人における薬物動態 [L20070831008]
- 18) 社内資料：ラットにおける各臓器・組織内濃度 [L20070831010]
- 19) 社内資料：ラット、イヌ、ヒトにおける代謝 [L20070831007]
- 20) Coleman, R. E. et al. : Lancet Oncol 8 (2) : 119, 2007 [L20070205018]
- 21) Paridaens, R. et al. : Anticancer Drugs 9 (8) : 675, 1998 [L49990126622]
- 22) 社内資料：マウスにおける発癌性試験 [L20050107111]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

世界 110 カ国（2014 年 8 月現在）以上にて既に承認・上市されている。効能・効果は下表のとおりである。また、用法・用量は本邦の 1 日 1 回、25mg 錠を 1 錠服用と同じである。

外国における許可取得状況（2014 年 8 月現在）

国名	商品名	許可年月日	剤型	含量	効能・効果
米国	AROMASIN	1999. 10. 21	錠剤	25mg	タモキシフェン投与後に病状が進行した閉経後進行乳癌。 タモキシフェンを 2～3 年投与したエストロゲン受容体陽性の閉経後早期乳癌における術後補助療法（術後ホルモン療法として計 5 年間投与）。
英国	AROMASIN	1998. 12. 16	錠剤	25mg	抗エストロゲン剤の投与により病状が進行した、自然閉経あるいは閉経を誘発された女性の進行乳癌（エストロゲン受容体陰性での有効性は実証されていない）。 タモキシフェン療法を 2～3 年実施したエストロゲン受容体陽性の閉経後浸潤性早期乳癌における術後補助療法。
オーストラリア	AROMASIN	2000. 11. 30	錠剤	25mg	抗エストロゲン剤の投与により病状が進行した、自然閉経あるいは閉経を誘発された女性の進行乳癌。 タモキシフェン療法を実施したエストロゲン受容体陽性の閉経後早期乳癌における術後補助療法。

本邦における効能・効果は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【効能・効果】閉経後乳癌

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

本剤は、閉経後の患者を対象とするため、妊婦、授乳婦に対する投与は想定されていないが、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) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する安全性は確立していない。[動物実験(ラット)で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められている。また動物実験(ウサギ)で、流産、吸収胚数の増加及び胎児体重の低下が認められている。しかし両種による動物実験で、催奇形性は認められてはいない。本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における臨床使用経験はない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人に対する安全性は確立していない。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。本剤の授乳中の婦人における臨床使用経験はない。]

出典	記載内容
米国の 添付文書 (2018年5月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings in animal studies and its mechanism of action, AROMASIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Limited human data from case reports are insufficient to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of exemestane to pregnant rats and rabbits caused increased incidence of abortions, embryo-fetal toxicity, and prolonged gestation with abnormal or difficult labor [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In animal reproduction studies in rats and rabbits, exemestane caused embryo-fetal toxicity, and was abortifacient. Radioactivity related to ¹⁴C-exemestane crossed the placenta of rats following oral administration of 1 mg/kg exemestane. The concentration of exemestane and its metabolites was approximately equivalent in maternal and fetal blood. When rats were administered exemestane from 14 days prior to mating until either days 15 or 20 of gestation, and resuming for the 21 days of lactation, an increase in placental weight was seen at 4 mg/kg/day (approximately 1.5 times the recommended human daily dose on a mg/m² basis). Increased resorptions, reduced number of live fetuses, decreased fetal weight, retarded ossification, prolonged gestation and abnormal or difficult labor was observed at doses equal to or greater than 20 mg/kg/day (approximately 7.5 times the recommended human daily dose on a mg/m² basis). Daily doses of exemestane, given to rabbits during organogenesis, caused a decrease in placental weight at 90 mg/kg/day (approximately 70 times the recommended human daily dose on a mg/m² basis) and in the presence of maternal toxicity, abortions, an increase in resorptions, and a reduction in fetal body weight were seen at 270 mg/kg/day. No malformations were noted when exemestane was administered to pregnant rats or rabbits during the organogenesis period at doses up to 810 and 270 mg/kg/day, respectively (approximately 320 and 210 times the recommended human dose on a mg/m² basis, respectively).</p>
オーストラ リアの分類：	<p>C (2018年3月)</p> <p>オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載はない。米国及び英国の添付文書とは異なる。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年5月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2017年11月)	Paediatric population Not recommended for use in children.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

