エトカマ錠 75mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

版番号：■

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項及びその補遺に示した。

1.5.2　開発の経緯

本申請では「*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」を対象としている。効能・効果（案）は 1.8.2 項における添付文書（案）を参照されたい。また、カミゼストラントの開発の経緯図を図 1 に示す。

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、第 2 部 3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、第 2 部 3.P.8 項に示した。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 4.1 項に示した。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.1.3 項及びその補遺に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

申請者は、カミゼストラントと CDK4/6 阻害剤との併用療法他、乳癌における開発を進めている。

図 1　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目
原薬	3.2.S.7	安定性
製剤	3.2.P.8	安定性
薬理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安定性薬理試験



	CTD 項番号	試験項目									
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験									
薬物動態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書									
	4.2.2.2	吸収									
	4.2.2.3	分布									
	4.2.2.4	代謝									
	4.2.2.5	排泄									
	4.2.2.6	薬物動態的薬物相互作用（非臨床）									
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験									
毒性	4.2.3.1	単回投与毒性試験									
	4.2.3.2	反復投与毒性試験									
	4.2.3.3	遺伝毒性試験									
	4.2.3.4	がん原生試験									
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験									
	4.2.3.6	局所刺激性試験									
	4.2.3.7	その他の試験									
臨床	5.3.3.2.1	D8530C00006					◆----------◆ 9		6			
	5.3.3.2.2	D8530C00001 (SERENA-1)-core	該当なし									

	CTD 項番号	試験項目	[redacted]
	5.3.3.2.3	D8530C00001 (SERENA-1)-part-ab	◆- 10
	5.3.3.2.4	D8530C00001 (SERENA-1)-part-cd	
	5.3.3.2.5	D8530C00001 (SERENA-1)-part-gh	---◆ 9
	5.3.3.2.6	D8530C00001 (SERENA-1)-part-kl	---◆ 9
	5.3.3.2.7	D8530C00007	◆---◆ 11 9
	5.3.3.3.1	D8532C00002	◆---◆ 2 2
	5.3.5.1.1	D8534C00001 (SERENA-6)	◆---◆ 6 11

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみを対象とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.6.1　外国における使用状況

2026 年 3 月末日現在、本薬はアラブ首長国連邦（UAE）において承認を取得されている。米国及び欧州においては承認申請中である。

CDS	
Drug Substance	Camizestrant
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet
[redacted] *(camizestrant), tablets, 75 mg*

[redacted]

[redacted]

P2～P18は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.7.1　同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1 に示した。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	エトカマ錠 75mg	イムルリオ錠 200mg	アリミデックス錠 1mg	フェマーラ錠 2.5mg	フェソロデックス筋注 250mg	アロマシン錠 25mg	ノルバデックス錠 10mg ノルバデックス錠 20mg
一般名	カミゼストラント	イムルネストラントトシル酸塩	アナストロゾール	レトロゾール	フルベストラント	エキセメスタン	タモキシフェンクエン酸塩
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本イーライリリー株式会社	アストラゼネカ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ファイザー株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	内分泌療法後に増悪した *ESR1* 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	閉経後乳癌	○閉経後乳癌 ○生殖補助医療における調節卵巣刺激 ○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発 ○原因不明不妊における排卵誘発	乳癌	閉経後乳癌	乳癌
添付文書改訂日	－	2025 年 12 月作成（第 1 版）	2026 年 3 月改訂（第 3 版）	2022 年 9 月改訂（第 2 版）	2025 年 7 月改訂（第 4 版）	2022 年 2 月改訂（第 1 版）	2026 年 3 月改訂（第 2 版）

Lilly

2025年12月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87 4291

貯　　法:室温保存
有効期間:36ヵ月

抗エストロゲン剤/抗悪性腫瘍剤
イムルネストラントトシル酸塩錠

イムルリオ®錠 200mg

Inluriyo® 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

承認番号	30700AMX00259
販売開始	-

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

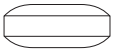
2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イムルリオ錠200mg
有効成分	1錠中イムルネストラントトシル酸塩 265.66mg (イムルネストラントとして200mg)
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		イムルリオ錠200mg
性状・剤形		白色のフィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
寸法・重量		長径:約14.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約5.7mm 重量:約551.2mg
識別コード		LILLY 1717

4. 効能又は効果

内分泌療法後に増悪した*ESR1*遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ESR1*遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはイムルネストラントとして1日1回400mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用の1時間前から服用後2時間は食事をしないこと。［16.2.2参照］
7.3 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で使用すること。
7.4 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）を有する患者に投与する場合は、本剤の1回用量を200mgに減量すること。［9.3.1、16.6.1参照］
7.5 強いCYP3A阻害剤と併用が避けられない場合には、本剤の1回用量を200mgに減量すること。［10.2、16.7.1参照］
7.6 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度注)	処置
肝機能障害	持続する又は再発のAST又はALTの増加が基準値上限の3倍超～5倍以下	ベースライン又は基準値上限の1倍超～3倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	以下のいずれかの条件を満たす場合 ・ベースラインのAST又はALTが正常範囲内の場合、AST又はALTの増加が基準値上限の5倍超～20倍以下 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限を超えていた場合、AST又はALTの増加が基準値上限の8倍超 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1.5倍以上の場合、AST又はALTの増加がベースラインの3倍以上又は基準値上限の8倍超のいずれかに該当するとき	ベースライン又は基準値上限の1倍超～3倍以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には1回200mgに減量する。

副作用	程度[注)]	処置
肝機能障害	以下のいずれかの条件を満たす場合 ・AST又はALTの増加が基準値上限の20倍超 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1.5倍未満の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST又はALTの増加が基準値上限の3倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の2倍以上 ・ベースラインのAST又はALTが基準値上限の1.5倍以上の場合、胆汁うっ滞がないにも関わらず、AST又はALTの増加がベースラインの2倍以上、かつ総ビリルビンの増加が基準値上限の2倍以上	投与を中止する。
その他の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1までに回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には同量で再開できる。
	グレード3又は4 (無症候性の臨床検査値の変化は除く)	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には1回200mgに減量する。

注）グレードはNCI-CTCAE ver. 5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者

本剤の1回用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.4、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

9.4.3 本剤の作用機序及び動物試験の結果から、イムルネストラントは生殖能力に有害な影響を及ぼす可能性がある。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で雌性生殖器への器質的影響（卵巣嚢胞、子宮及び膣萎縮）が、また、ラットを用いた反復投与毒性試験で性周期停止並びに雄性生殖器への器質的影響（精巣精子滞留、並びに精巣上体上皮空胞化及び細胞残屑）が認められている[1)]。[18.1参照]

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。本剤の作用機序及び動物試験の結果から、妊娠中の女性に本剤を投与すると、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した試験で、臨床曝露量（AUC）の約0.05倍に相当する用量で着床後胚損失率及び吸収胚数高値、AUCの約0.62倍に相当する用量で催奇形性（外表、内臓及び骨格異常）が認められた[1)]。[2.2、9.4.1、9.4.2、18.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4によって代謝され、CYP2D6、P-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害作用を示す。

10.2 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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール等 [7.5、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等 [16.7.2参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A誘導剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6の基質となる薬剤 デキストロメトルファン イミプラミン メトプロロール等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2D6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン ダビガトランエテキシラート エベロリムス等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン シンバスタチン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.2 その他の副作用

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、便秘、腹痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労			
代謝及び栄養障害		食欲減退		
筋骨格系及び結合組織障害		関節及び筋骨格痛	背部痛	
神経系障害		頭痛		

副作用分類	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			静脈血栓症に関連する事象(肺塞栓症)	咳嗽
血管障害		ほてり		
臨床検査値異常		ＡＬＴ増加、AST増加		トリグリセリド増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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 rasH2トランスジェニックマウスを用いた26週間経口投与がん原性試験において、AUCの約1.1倍に相当する用量で、卵巣良性及び悪性顆粒膜細胞腫、並びに良性及び悪性混合型性索間質性腫瘍が認められた[1)]。

15.2.2 ラットを用いた反復投与毒性試験において、膀胱移行上皮癌及び移行上皮過形成、並びに眼水晶体線維変性が認められた[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の乳癌又は子宮体癌[注1)]患者3例に本剤400mgを1日1回空腹時反復経口投与したときの初回投与後（投与開始1日目）及び定常状態（投与開始15日目）での血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

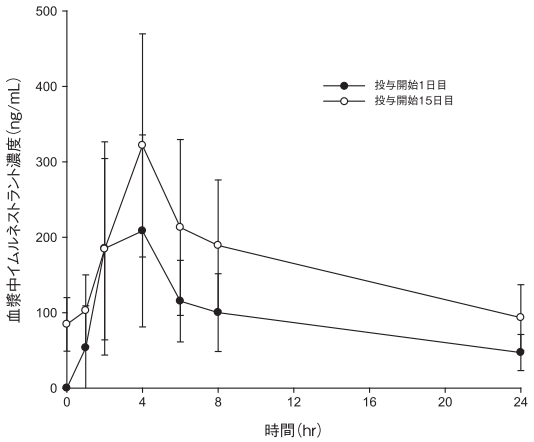


図1）本剤400mgを1日1回空腹時反復経口投与したときの初回投与後及び定常状態での血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）本剤400mgを1日1回空腹時反復経口投与したときの初回投与後及び定常状態での薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	初回投与(投与開始1日目)	定常状態(投与開始15日目)
例数	3	3
C_{max} (ng/mL)	186 (61)	300 (48)
t_{max}[a)] (hr)	4.08 (4.02-4.15)	4.13 (3.93-4.20)
$AUC_{(0\text{-}24hr)}$ (ng・hr/mL)	1980 (58)	3520 (53)

a）中央値（最小値-最大値）

本剤の投与量1日1回200mgから1200mg[注3)]までの用量範囲で、C_{max}及びAUCは用量に比例して増加した[3)]（外国人データ）。

注1）本剤の承認された効能又は効果は、内分泌療法後に増悪した*ESR1*遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌である。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人8例に本剤400mgを空腹時単回経口投与したときのイムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティ［平均値（変動係数%）］は10.5%（32%）であった[4)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例に低脂肪食摂取後に本剤400mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与におけるイムルネストラントのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は2.04及び3.55であった[5)]（外国人データ）。高脂肪食摂取後のイムルネストラントの曝露についてのデータはない。[7.2参照]

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤を乳癌患者に経口投与したときのイムルネストラントの見かけの分布容積［平均値（変動係数%）］は4310L（69%）であった[3)]。ヒト血漿蛋白結合率は99.93～99.96%であり、濃度依存性は認められなかった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

イムルネストラントは、硫酸化、CYP3A4による酸化、並びにUGT1A1、1A3、1A8、1A9及び1A10による直接グルクロン酸抱合によって代謝される[7)]（*in vitro*）。健康成人6例に^{14}C-イムルネストラント400mgを単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体及びグルクロン酸抱合体が検出された（血漿中総放射能のAUCに対する割合は、それぞれ19.8%及び19.9%であった）（外国人データ）。

16.5 排泄

乳癌患者の母集団薬物動態解析の結果、本剤を経口投与したときのイムルネストラントの消失半減期は約30時間で、見かけのクリアランス［平均値（変動係数%）］は166L/h（51%）であった[3)]。

健康成人5例に^{14}C-イムルネストラント400mgを単回経口投与したとき、投与量の97.3%（未変化体として61.8%）が糞便中に排泄され、0.278%が尿中に排泄された[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤400mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する軽度肝機能障害被験者（6例）のAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ1.23及び1.29であった。同様に中等度肝機能障害被験者（6例）では2.22及び1.51であった。重度肝機能障害被験者（6例）に本剤200mgを単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する投与量補正したAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ3.06及び1.62であった[8)]（外国人データ）。[7.4、9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果、腎機能[注2)]が正常（448例）、軽度（482例）及び中等度（108例）の腎機能障害患者においてイムルネストラントの薬物動態に大きな影響は見られなかった。

注2）eGFR（mL/min）が①90以上、②60以上90未満及び③30以上60未満の場合、それぞれ正常、軽度及び中等度とされた。

16.6.3 *UGT1A1* 遺伝子多型を有する患者

機能低下した*UGT1A1*遺伝子多型（*UGT1A1˚1/˚28*及び*UGT1A1˚28/˚28*）は、イムルネストラントの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[9)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人20例にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回反復経口投与し、本剤200mg[注3)]を併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のイムルネストラントのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ2.11及び1.87であった[5)]（外国人データ）。[7.5、10.2参照]

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人29例にカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）300mgを1日2回反復経口投与し、本剤400mgを併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のイムルネストラントのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.578及び0.710であった[5)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 デキストロメトルファン

健康成人27例に本剤800mg[注3)]及びデキストロメトルファン（CYP2D6の基質）30mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のデキストロメトルファンのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.33及び1.43であった[10)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 ジゴキシン

健康成人27例に本剤400mg及びジゴキシン（P-gpの基質）0.25mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のジゴキシンのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.39及び1.60であった[10)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ロスバスタチン

健康成人27例に本剤400mg及びロスバスタチン（BCRPの基質）10mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.49及び1.65であった[10)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 その他

(1) 健康成人20例に本剤400mgを1日1回7日間経口投与し、ミダゾラム（CYP3Aの基質）0.5mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.929及び1.07であった[11)]（外国人データ）。

(2) 健康成人27例に本剤800mg[注3)]及びレパグリニド（CYP2C8の基質）0.5mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のレパグリニドのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.02及び0.934であった[10)]（外国人データ）。

(3) 健康成人27例に本剤800mg[注3)]及びオメプラゾール（CYP2C19の基質）20mgを併用して単回経口投与したとき、本剤非併用時に対する本剤併用投与時のオメプラゾールのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.10及び1.28であった[10)]（外国人データ）。

(4) 健康成人32例にキニジン（P-gp阻害剤）200mgを1日2回反復経口投与し、本剤400mgを併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するキニジン併用投与時のイムルネストラントのAUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.869及び0.870であった[10)]（外国人データ）。

(5) 健康成人10例にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回5日間経口投与し、本剤400mgを併用して単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のイムルネストラントの$AUC_{0\text{-}tlast}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.05及び0.850であった[5)]（外国人データ）。

注3）本剤の承認された用法及び用量は、1日1回400mgを経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（EMBER-3試験）

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法歴のある、ER陽性かつHER2陰性の局所進行又は遠隔転移を有する乳癌患者874例を対象に、本剤単独投与（投与群A）、治験担当医師が選択した治療（フルベストラント又はエキセメスタン）（投与群B）、及び本剤とアベマシクリブの併用投与（投与群C）を比較する無作為化非盲検第III相国際共同試験を実施した[注)]。投与群Aでは本剤400mg（1日1回）、投与群Bではフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目、第2サイクル以降は1日目）又はエキセメスタン25mg（1日1回）を疾患進行等が認められるまで投与を継続した。なお、男性及び閉経前の女性に対しては、LH-RHアゴニストの使用下で投与した。主要評価項目である治験担当医師判定による無増悪生存期間（PFS）について、*ESR1*遺伝子変異陽性集団における解析結果は表1）及び図1）のとおりであった[12)]。[5.3参照]

注）*ESR1*遺伝子変異陽性集団において投与群Bに対する投与群Aの優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的に追加された。

表1）国際共同第III相試験（EMBER-3試験）における成績（*ESR1*遺伝子変異陽性集団、投与群A及びB）

全体集団		
	本剤 (投与群A)	フルベストラント又は エキセメスタン (投与群B)
症例数(日本人症例数)	138(11)	118(6)
イベント発現例数	109	102
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.49(3.91-7.39)	3.84(3.68-5.52)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.617(0.464-0.821)	
層別ログランク検定(両側)	p=0.0008	

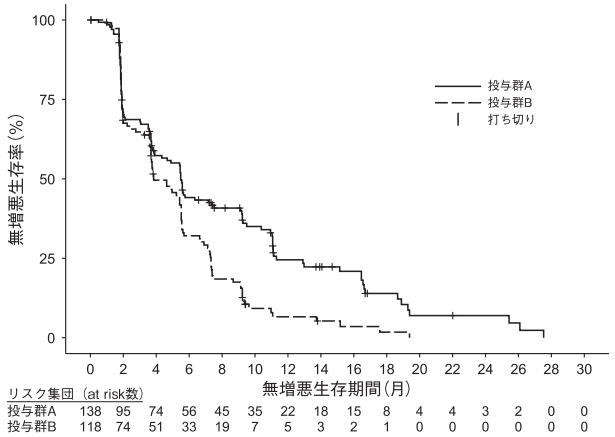


図1）無増悪生存期間Kaplan-Meier曲線（EMBER-3試験、*ESR1*遺伝子変異陽性集団、投与群A及びB）

安全性対象集団では、投与群Aの327例（日本人30例を含む）中160例（48.9%）、投与群Bの324例（日本人24例を含む）中104例（32.1%）に副作用が認められた。*ESR1*遺伝子変異陽性集団では、投与群Aの137例（日本人11例を含む）中78例（56.9%）、投与群Bの117例（日本人6例を含む）中32例（27.4%）に副作用が認められた。

安全性対象集団で認められた主な副作用は、投与群Aでは下痢（12.2%）、悪心（9.5%）、疲労（6.7%）、AST増加（5.8%）、無力症（5.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イムルネストラントは、野生型及び変異型エストロゲン受容体α（ERα）に結合する選択的エストロゲン受容体分解剤（SERD）であり、ERαを分解してER依存性の遺伝子の転写を阻害することにより、*ESR1*遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。なお、イムルネストラントは、未成熟ラットで子宮重量増加作用を示さなかったことから、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる[13)]。[9.4.3、9.5参照]

18.2 抗腫瘍作用

イムルネストラントは、野生型ヒトERαを発現するヒト乳癌由来MCF7及びT47D細胞株、変異型（Y537Nヘテロ接合型又はホモ接合型）ヒトERαを発現させたMCF7及びT47D細胞株、並びに変異型（Y537S）ヒトERαを発現する乳癌患者由来ST941/C腫瘍細胞に対して、増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。

イムルネストラントは、野生型ヒトERαを発現するヒト乳癌由来MCF7、T47D細胞株等をそれぞれ皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス及び変異型ERαを発現する乳癌患者由来ST941/HI、ST941/PBR（CDK4/6阻害剤に対する耐性を有する）腫瘍組織片等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[13)]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イムルネストラントトシル酸塩（Imlunestrant Tosilate）[JAN]

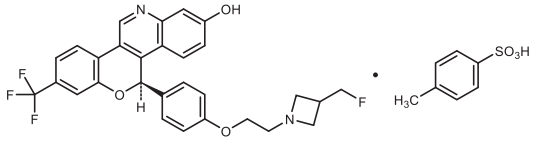
化　学　名:(5*R*)-5-(4-{2-[3-(Fluoromethyl)azetidin-1-yl]ethoxy}phenyl)-8-(trifluoromethyl)-5*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]quinolin-2-ol mono(4-methylbenzenesulfonate)

分　子　式:$C_{29}H_{24}F_4N_2O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分　子　量:696.71

性　　状:白色～黄色の粉末、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトニトリル及び0.1mol/L塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融　　点:約245℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］

23. 主要文献

1）社内資料: イムルネストラントの毒性試験
2）社内資料: 日本人の乳癌患者でのイムルネストラントの薬物動態
3）社内資料: イムルネストラントの薬物動態プロファイル
4）社内資料: イムルネストラントの絶対的バイオアベイラビリティ及びマスバランス試験(JZLE試験)
5）社内資料: イムルネストラントの薬物動態に及ぼす食事の影響及び各種併用薬との相互作用(JZLD試験)
6）社内資料: イムルネストラントの血漿蛋白結合試験
7）社内資料: イムルネストラントの*in vitro*代謝試験(LY3484356PrelimMetab試験)
8）社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるイムルネストラントの薬物動態(JZLG試験)
9）社内資料: イムルネストラントの薬物動態に及ぼす*UGT1A1*遺伝子多型の影響
10）社内資料: イムルネストラント及び各種基質薬剤との相互作用(JZLI試験)
11）社内資料: イムルネストラントがミダゾラムの薬物動態に及ぼす相互作用(JZLK試験)
12）社内資料: イムルネストラントの第III相試験(JZLC試験)
13）社内資料: イムルネストラントの薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
medical.lilly.com/jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

IML-I001(R0)

最新の添付文書を参照すること

ARI-16.0

**2026年3月改訂（第3版）
*2023年9月改訂（第2版）

アロマターゼ阻害剤/閉経後乳癌治療剤
*日本薬局方　アナストロゾール錠

アリミデックス®錠1mg

Arimidex® Tablets 1mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

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

承認番号	21700AMX00134
販売開始	2001年2月

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	アリミデックス錠1mg
有効成分	1錠中 アナストロゾール1mg
添加剤	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	アリミデックス錠1mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠
外形（表面）	
外形（裏面）	
外形（側面）	
大きさ（直径）	約6.0mm
大きさ（厚さ）	約3.2mm
質量	約0.1g
識別コード	Adx 1

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）、**血管性浮腫**（頻度不明）、**蕁麻疹**（1.0%）

アナフィラキシー、血管性浮腫、蕁麻疹等の過敏症状があらわれることがある。

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

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系			感覚異常(錯感覚、味覚異常を含む)、傾眠、手根管症候群、抑うつ
皮膚			脱毛、発疹、皮膚血管炎、IgA血管炎
** 筋・骨格系			関節痛、硬直、骨折、関節炎、骨粗鬆症、骨痛、弾発指、筋肉痛、腱炎
生殖器			性器出血、腟乾燥
血液	白血球減少	好中球減少	
その他		高コレステロール血症	高カルシウム血症

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

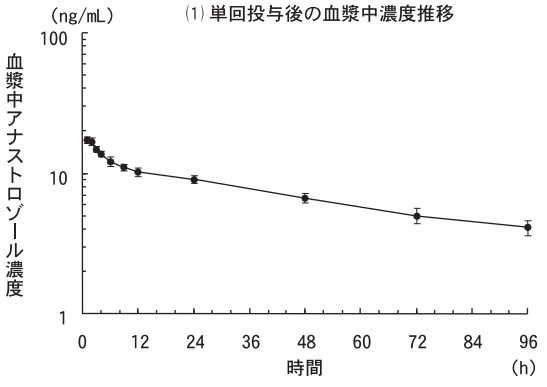
15.2.1 ラット2年間がん原性試験において高用量(25mg/kg/日)のみで雌の肝臓腫瘍及び雄の甲状腺腫瘍増加が認められた。この変化はヒトへの治療用量投与時の曝露の雄で約80倍以上、雌で約90倍以上の時にのみ増加することから、患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。マウス2年間がん原性試験では良性卵巣腫瘍の増加が認められた。この変化はアロマターゼ阻害によるマウスに特異的な変化であると考えられ患者への本剤投与時の臨床的な安全性との関連性は低いと考えられる。

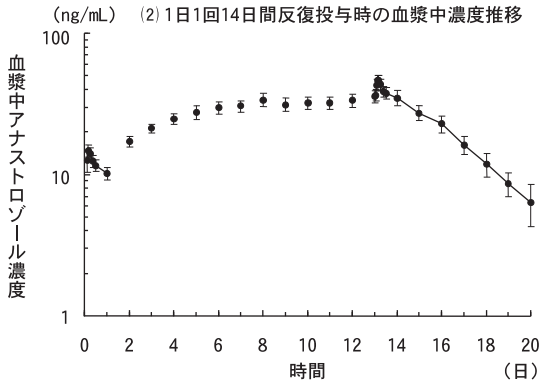
15.2.2 ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる着床数、妊娠率及び出生児数の低下、胎盤の肥大等が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

閉経後健康女性に本剤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[1)]。





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)

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)

	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

16.3 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(*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(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、本薬の約75%以上が肝代謝を受けて消失するものと考えられた(外国人のデータ)。

16.7 薬物相互作用

in vitro 試験において本薬はCYP1A2、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害したが、アンチピリン、ワルファリン及びタモキシフェンとの相互作用を検討する臨床試験において、その阻害能は本剤の臨床使用において問題となるものではないことが確認された[2),3)]。

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本剤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、定常状態における本剤の最小血漿中濃度を評価した結果、酵素誘導はみられなかった。

注)本剤の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、本剤の有効性及び安全性が検討されている[4),5)]。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[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。

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[6),7),8)]。

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

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

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

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

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

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[9),10)]、追跡期間の中央値約68ヵ月時点（2004年3月31日データカットオフ）での再発・死亡・対側乳癌の発生率は、アナストロゾール群（アナストロゾール1mg/日+プラセボ）18.4%（575/3,125例）、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。

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

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[11)]、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。

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（外国人のデータ）[12)]。

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、本薬の血漿中エストラジオール濃度低下作用は両用量でほぼ同程度であった[4)]。

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[13)]。

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[14)]。

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[15]。

*19. 有効成分に関する理化学的知見

*一般的名称

アナストロゾール(Anastrozole)(JAN)(日局)

*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

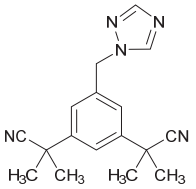
*性状

本品は白色の結晶性の粉末又は粉末である。

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

本品は結晶多形が認められる。

*化学構造式



22. 包装

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) Grimm SW, et al. Drug Metab Dispos. 1997;25(5):598-602
3) Dowsett M, et al. Eur J Cancer. 1998;34(S1),abs.100,S39-S40
4) 小山博記, 他. 乳癌の臨床. 2000;15(5):577-583
5) 小山博記, 他. 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) Bonneterre 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(9453):60-62
11) Cataliotti L, et al. Cancer. 2006;106(10):2095-2103
12) Geisler J, et al. Br J Cancer. 1996;74(8):1286-1291
13) Dukes M. Oncology. 1997;54(Suppl.2):6-10
14) Lu Q, et al. Breast Cancer Res Treat. 1999;57(2):183-192
15) 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

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2001

最新の添付文書を参照すること

＊＊2022年9月改訂（第2版、効能変更）
＊2022年2月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

貯法：室温保存

有効期間：3年

＊ 日本標準商品分類番号
874291, 872529

承認番号	21800AMY10006000
販売開始	2006年5月

アロマターゼ阻害剤
レトロゾール錠

フェマーラ®錠2.5mg
Femara® Tablets 2.5mg

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈効能共通〉
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.4、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
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者［症状が悪化するおそれがある。］［9.1.1、11.1.5参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	フェマーラ錠2.5mg
有効成分	1錠中レトロゾールとして2.5mg
添加剤	乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース、無水ケイ酸、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、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

＊＊**3.2 製剤の性状**

販売名	フェマーラ錠2.5mg		
性状	帯赤黄色のフィルムコーティング錠		
外形			
識別コード	CG FV		
大きさ（約）	直径：6.2mm　厚さ：3.2mm　質量：0.10g		

4．効能又は効果
○閉経後乳癌
＊**○生殖補助医療における調節卵巣刺激**
＊＊**○多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発**
＊＊**○原因不明不妊における排卵誘発**

＊5．効能又は効果に関連する注意
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

6．用法及び用量
〈閉経後乳癌〉
通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mgを経口投与する。
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
通常、レトロゾールとして1日1回2.5mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

＊＊**7．用法及び用量に関連する注意**
〈多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉
7.1 本剤を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本剤を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮すること。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 疲労、めまい、まれに傾眠が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
〈閉経後乳癌〉
8.2 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。
＊8.3 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と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。
＊8.4 本剤は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乳癌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、並びに閉経前乳癌の患者では使用経験がないことを考慮して、閉経前乳癌の患者に対し使用しないこと。
＊＊**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉**
＊8.5 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
＊＊8.6 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には適切な処置を行うこと。［8.7、9.1.1、11.1.5参照］
・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
・急激な体重増加
・超音波検査等による卵巣腫大
＊＊8.7 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。［8.6、9.1.1、11.1.5参照］
・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に本剤を用いた場合、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
＊＊**9.1 合併症・既往歴等のある患者**
9.1.1 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者
本剤を用いた不妊治療を行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。［2.4、8.6、8.7、11.1.5参照］
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎障害患者
重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

®登録商標

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

＊9.4 生殖能を有する者

＊＊〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.1、9.5参照]

・本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。

・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵の有無を観察すること。

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。海外において、適応外として妊娠前及び妊娠中に本剤を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。[2.1、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性へは投与しないこと。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を母動物に投与した場合、雄の出生児の生殖能の低下が観察されている。[2.2参照]

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2A6で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。CYP3A4及びCYP2A6活性を阻害する薬剤、又はCYP3A4及びCYP2A6によって代謝される薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤は、CYP2A6の阻害作用を有することから、本酵素で代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

10.2 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
CYP2A6を阻害する薬剤 メトキサレン等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4を阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等）等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することより、本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4を誘導する薬剤 タモキシフェン リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤のAUCが約40%低下したとの報告がある[1]。 ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進する。

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 血栓症、塞栓症（いずれも頻度不明）

肺塞栓症、脳梗塞、動脈血栓症、血栓性静脈炎、心筋梗塞があらわれることがある。

11.1.2 心不全、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

＊＊11.1.5 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。[2.4、8.6、8.7、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液系障害	—	白血球数減少、リンパ球数減少、好塩基球数増加、単球数減少	血小板増加、白血球分画異常
代謝及び栄養障害	血中コレステロール増加	食欲不振、体重増加	高カルシウム血症、アルブミン・グロブリン比減少、血中コレステロール減少、血中カリウム減少、低蛋白血症、血中クロール増加、食欲亢進、体重減少
精神障害	—	—	易興奮性、うつ病、不安、不眠症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚障害	注意力障害、傾眠、しびれ感、回転性めまい、記憶障害、異常感覚
眼障害	—	—	白内障、眼刺激、霧視
耳及び迷路障害	—	耳鳴	—
心臓障害	—	動悸	頻脈
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、潮紅
呼吸器系障害	—	—	喉頭痛、呼吸困難
胃腸障害	—	悪心、嘔吐、消化不良、歯痛、口内炎	上腹部痛、軟便、便秘、腹痛、腹部膨満、下痢
肝・胆道系障害	AST増加、ALT増加、ALP増加	γ-GTP増加、LDH増加	血中ビリルビン増加
皮膚障害	—	そう痒症、発疹、多汗、湿疹、脱毛症	冷汗、局所性表皮剥脱、皮膚乾燥、蕁麻疹
筋骨格系障害	関節痛	筋痛、関節硬直、背部痛、関節炎	骨痛、骨折、骨粗鬆症
腎及び尿路障害	—	尿蛋白陽性	頻尿、尿路感染、BUN増加
＊＊＊生殖系及び乳房障害	—	乳房痛、腟出血、腟分泌物	腟乾燥
全身障害	—	疲労、けん怠感、口渇、胸痛、上肢浮腫、全身浮腫	熱感、脱力、発熱、粘膜乾燥、腫瘍疼痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

16. 薬物動態

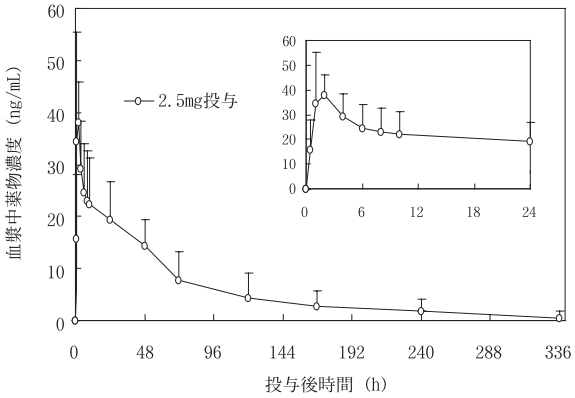
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経後健康女性（12例）にレトロゾール2.5mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中濃度は以下のように推移した[2]。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.5±0.6	43.2±16.1	2,066±1,147	68.6±36.7

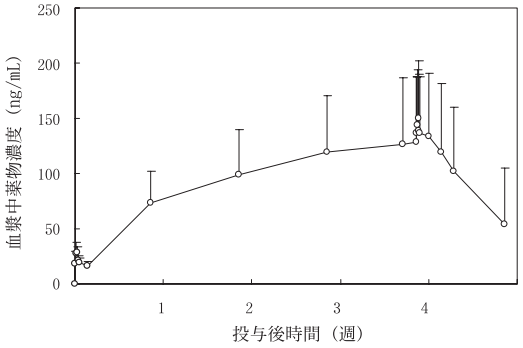
平均値±標準偏差



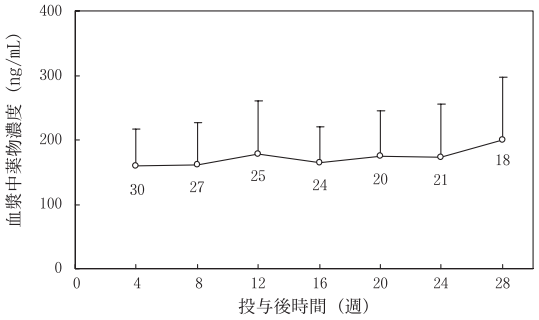
16.1.2 反復投与

閉経後健康女性（10例）に、レトロゾール2.5mgを1日1回、反復投与したときの血漿中薬物濃度は、投与回数が増えるにしたがって徐々に上昇し、投与4週間でほぼ一定値に近づいた。初回投与に対する4週後投与のAUC0-24比（累積係数）は7.2であった[3]。

また、閉経後乳癌女性患者（31例）にレトロゾール2.5mgを1日1回反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度は、投与4週目以降ほぼ一定値で推移し、定常状態であると考えられた[4]。



閉経後健康女性（10例）にレトロゾール2.5mgを4週間反復経口投与したときの血漿中薬物濃度の推移（平均値＋標準偏差）



閉経後乳癌患者（31例）にレトロゾール2.5mgを反復投与したときの血漿中トラフ濃度の推移（平均値＋標準偏差、例数は図中に表示）

16.2 吸収

閉経後健康女性（12例）にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティーは約100%であった[5]（外国人のデータ）。

16.3 分布

ヒトにおけるレトロゾールの血清蛋白結合率は約60%であり（*in vitro*）、主な結合蛋白はアルブミンである[6]。

16.4 代謝

レトロゾールは薬理学的に不活性のカルビノール体に代謝された後に、グルクロン酸抱合体として主に腎臓から排泄される。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、レトロゾールは薬物代謝酵素CYP3A4、CYP2A6によって代謝されることが示唆されている。また、各CYP分子種に対するレトロゾールの阻害効果を検討した結果、CYP2A6及びCYP2C19に対するKi値はそれぞれ0.12μmol/L及び8.5μmol/Lであった[7,8]。

16.5 排泄

閉経後健康女性（6例）に［^{14}C］レトロゾール2.5mgを単回経口投与したとき、投与後336時間までに投与量の88.2%が尿中に、3.8%が糞中に排泄された。また、尿中から回収された放射能のうち、約6%が未変化体、約75%がカルビノール体のβ-O-グルクロン酸抱合体であった[9]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度及び中等度の肝機能障害者（閉経後女性（7例）、Child-Pugh分類でグレードA及びB）にレトロゾール2.5mgを単回経口投与したときのAUCは、健康者（4例）と比較していずれも有意な増加はみられなかった。一方、重度の肝機能障害者（同（8例）グレードC）でのAUCは、健康者（8例）に比較して約2倍であった[10,11]（外国人のデータ）。[9.3.1参照]

16.6.2 CYP2A6遺伝多型

閉経後乳癌患者にレトロゾール2.5mgを1日1回反復経口投与したとき、薬物代謝酵素CYP2A6の欠損あるいは活性低下を引き起こす遺伝子型（*CYP2A6*4*、*CYP2A6*7*、*CYP2A6*9*、*CYP2A6*10*）同士の組み合わせを有する群（SM群）、野生型遺伝子である*CYP2A6*1A*あるいは*CYP2A6*1B*を有する群（EM群）ともに、血漿中トラフ濃度は投与開始4～8週で定常状態に達したものの、平均血漿中トラフ濃度はEM群に比較してSM群で約2倍高かった[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈閉経後乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

抗エストロゲン剤による治療歴のある閉経後乳癌（進行・再発）患者31例を対象に、本剤2.5mgを1日1回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は29.0%（9/31例）で、奏効例に24週間以上不変が継続した例を加えた割合は54.8%（17/31例）であった。（2004年7月までの集計；投与期間の中央値：240日、最長：1120日）

副作用発現頻度は、67.7%（21/31例）であった。主な副作用は、ほてり25.8%（8/31例）、血中コレステロール増加22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、関節痛、頭痛、AST増加各12.9%（4/31例）であった[4]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験（第2次治療）

抗エストロゲン剤に対して無効となった閉経後乳癌（進行・再発）患者57例を対象に、本剤2.5mgを1日1回経口投与した。「進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準」に基づき効果判定をした結果、奏効率は21.1%（12/57例）であった。（2005年4月までの集計；観察期間の中央値：168日、最長：364日）

副作用発現頻度は、57.9%（33/57例）であった。主な副作用は、ほてり15.8%（9/57例）、血中コレステロール増加10.5%（6/57例）であった[13]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：第1次治療）

閉経後の進行性乳癌患者907例を対象に、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はタモキシフェン群（1日1回20mg投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である病状が悪化するまでの期間（Time to progression：TTP）の中央値は本剤群で9.4ヵ月、タモキシフェン群で6.0ヵ月であった。TTPのハザード比は0.72（95%信頼区間：0.62～0.83、p<0.0001）であり、本剤群はタモキシフェン群と比較して病状が悪化するリスクを約30%低下させた。また、副次的評価項目である奏効率は本剤群で32%（145/453例）、タモキシフェン群で21%（95/454例）であった。奏効率のオッズ比は、タモキシフェン群に対して1.78倍（95%信頼区間：1.32～2.40、p=0.0002）でありレトロゾール群が有意に優れていた。なお、第1次治療が適さなくなった時点でクロスオーバーを可とし6ヵ月毎に生存率を検討したところ、24ヵ月までの生存率では本剤群はタモキシフェン群に比べ有意に高かった（p=0.0010～0.0246）[14]。

本剤投与群の副作用発現頻度は、40.9%（186/455例）であった。主な副作用は、ほてり16.7%（76/455例）、嘔気6.6%（30/455例）、脱毛症5.5%（25/455例）、疲労2.6%（12/455例）、便秘2.4%（11/455例）、嘔吐2.2%（10/455例）、頭痛2.2%（10/455例）、多汗2.0%（9/455例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（タモキシフェンとの比較試験：術後補助療法（初期治療））

ホルモン受容体陽性の閉経後早期乳癌女性における術後補助療法の初期治療として、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はタモキシフェン群（1日1回20mg投与）に無作為に割り付け、二重盲検群間比較

試験を実施した（観察期間の中央値：25.8ヵ月、最大値：77ヵ月）。主要評価項目である無病生存率（Disease Free Survival：DFS）に関して本剤群は4,003例中351例が再発したのに対して、タモキシフェン群では4,007例中428例が再発し、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に19%低下させ（ハザード比0.81、95%信頼区間：0.70～0.93、p=0.003）、5年時点でのDFSは本剤群で84.0%、タモキシフェン群で81.4%であった（絶対差2.6%）。また、乳癌の重要な予後因子である腋窩リンパ節転移陽性例において、本剤群はタモキシフェン群と比較して再発のリスクを相対的に29%低下させ（ハザード比0.71、95%信頼区間：0.59～0.85、p<0.001）、5年時点でのリンパ節転移陽性例におけるDFSは本剤群で77.9%、タモキシフェン群で71.4%であった（絶対差6.5%）。副次的評価項目である全生存率において両群間に統計学的有意差は認められなかったものの（ハザード比0.86、95%信頼区間：0.70～1.06、p=0.15）、遠隔転移の発生のリスクを相対的に27%低下させた（ハザード比0.73、95%信頼区間：0.60～0.88、p=0.001）[15]。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（プラセボとの比較試験：術後補助療法（逐次治療））

乳房切除術後にタモキシフェンによる術後補助療法を受けた原発性乳癌患者5,170例を対象に、本剤群（1日1回2.5mg投与）又はプラセボ群に無作為に割り付け、二重盲検群間比較試験を実施した（観察期間の中央値：30ヵ月、範囲：1.5～61.4ヵ月）。主要評価項目であるDFSに関して、本剤群は2,583例中92例が再発したのに対して、プラセボ群では2,587例中155例が再発し、本剤群はプラセボ群と比較して再発のリスクを相対的に42%低下させ（ハザード比0.58、95%信頼区間：0.45～0.76、p<0.001）、4年時点でのDFSは本剤群で94.4%、プラセボ群で89.8%であった（絶対差4.6%）。また、副次的評価項目である全生存率については、本剤群は2,583例中51例が死亡したのに対して、プラセボ群では2,587例中62例が死亡し、両群間に統計学的有意差は認められず（ハザード比0.82、95%信頼区間：0.57～1.19、p=0.3）、4年時点での全生存率は本剤群で95.4%、プラセボ群で95.0%であった（絶対差0.4%）。しかしながら、腋窩リンパ節転移陽性例において本剤群はプラセボ群と比較して死亡のリスクを相対的に39%低下させた（ハザード比0.61、95%信頼区間：0.38～0.98、p=0.04）。更に、遠隔転移発生のリスクを相対的に40%低下させ（ハザード比0.60、95%信頼区間：0.43～0.84、p=0.002）、4年時点での無遠隔転移生存率は、本剤群で96.6%、プラセボ群で93.7%であった（絶対差2.9%）[16,17]。

18．薬効薬理

＊18.1 作用機序

レトロゾールはアロマターゼの活性を競合的に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。閉経前の女性では、エストロゲン生成阻害の結果、FSH（卵胞刺激ホルモン）分泌が誘導され、卵巣内においてアンドロゲンが蓄積する。FSH及びアンドロゲンの作用により卵巣が刺激され卵胞発育が促進される[18]。

18.2 アロマターゼ阻害作用

18.2.1 レトロゾールは、ヒト胎盤ミクロソーム画分から調製したアロマターゼの活性を、競合的に阻害した（Ki値=2.1nM）（*in vitro*）。また、幼若ラットにおけるアンドロステンジオン誘発の子宮肥大は、卵巣アロマターゼを介して産生されるエストロゲンに依存するが、レトロゾールは0.3μg/kg/日以上の用量でこの子宮肥大を抑制した[19]。

18.2.2 閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを反復投与したとき、アロマターゼ活性は定量下限値（99.1%）まで阻害された[20]。

18.3 血漿中エストロゲン濃度抑制作用

閉経後進行・再発乳癌患者にレトロゾール1日1回2.5mgを連日経口投与することにより、血漿中エストラジオール濃度は投与前値（幾何平均 3.55pg/mL）に対し、投与4週時点で定量下限値（1.21pg/mL）付近まで、血漿中エストロン濃度も投与前値（幾何平均 13.16pg/mL）に対し、投与4週時点で定量下限値（9.90pg/mL）まで低下し、投与期間中いずれもその効果は持続した[4,13]。

18.4 抗腫瘍効果

ラットのNMU（N-ニトロソ-N-メチルウレア）誘発乳腺腫瘍及びDMBA（7、12-ジメチルベンツアントラセン）誘発乳腺腫瘍に対し、レトロゾールは0.01mg/kg/日以上の連続経口投与（1日2回、42日間）により、投与開始3週間後から、投与終了の2週間後まで、有意に腫瘍増殖を抑制した。また、0.003mg/kg/日以上の経口投与で、新たな腫瘍形成を抑制した（投与終了時）[21]。

18.5 その他

18.5.1 ハムスター卵巣切片（*in vitro*）を用いた試験において、レトロゾールはLH刺激によるエストラジオール産生を0.01μM以上の濃度で抑制したが、プロゲステロン産生については顕著な作用を示さなかった[22]。また、ラット副腎切片（*in vitro*）においてレトロゾールは、ACTH刺激によるアルドステロン及びコルチコステロン産生に対して顕著な作用を示さなかった[23]。

18.5.2 レトロゾール1.0mg/kgの14日間経口投与により、成熟ラットの子宮重量は卵巣摘出ラットの水準まで減少した[24]。また、レトロゾールは、ACTH刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン濃度及びアルドステロン濃度に対し影響を及ぼさなかった[25]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

レトロゾール（Letrozole）

化学名

4,4'-［(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl) methylene］-dibenzonitrile

分子式

$C_{17}H_{11}N_5$

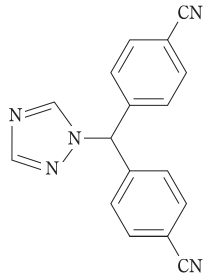
分子量

285.30

性状

白色の結晶性の粉末である。酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



分配係数

34.36（1-オクタノール/水）

22．包装

100錠［10錠（PTP）×10］

23．主要文献

1）Dowsett, M. et al.：Clin. Cancer Res. 1999; 5(9):2338-2343 ［20030867］

2）社内資料：閉経後健康女性を対象とした単回及び14日間反復投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）1））［20030873］

3）社内資料：閉経後健康女性を対象とした28日間反復投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）2））［20030874］

4）社内資料：一般臨床試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）3））［20030871］
5）Sioufi，A．et al.：Biopharm．Drug Dispos．1997; 18（9）:779-789［20060002］
6）社内資料：*In vitro*における［^{14}C］レトロゾールのヒト血清蛋白・血球への結合（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（2）4））［20030878］
7）社内資料：レトロゾール代謝に関与するヒトチトクロームP450分子種の同定（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（3）4））［20030875］
8）社内資料：レトロゾールの各CYP分子種に対する阻害活性（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.2.（3）5））［20030876］
9）社内資料：［^{14}C］レトロゾール単回経口投与時の薬物動態（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（1））［20030877］
10）社内資料：肝機能低下の程度の異なる閉経後女性に単回経口投与したときの薬物動態の検討（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（5））［20030879］
11）社内資料：重度肝機能障害（肝硬変）患者を対象とした単回投与試験（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（5））［20030880］
12）社内資料：CYP2A6遺伝多型の薬物動態に及ぼす影響（2006年1月23日承認、申請資料概要ヘ.3.（3））［20030881］
13）社内資料：後期第Ⅱ相試験：第2次治療（2006年1月23日承認、申請資料概要ト.1.（6）4））［20030872］
14）Mouridsen，H．et al.：J．Clin．Oncol．2003; 21（11）:2101-2109［20053009］
15）The Breast International Group（BIG）1-98 Collaborative Group：New Engl．J．Med．2005; 353（26）:2747-2757［20060001］
16）Goss，P．E．et al.：New Engl．J．Med．2003; 349（19）:1793-1802［20036733］
17）Goss，P．E．et al.：J．Natl．Cancer Instit．2005; 97（17）:1262-1271［20055909］
＊18）Kar S.：J．Hum．Reprod．Sci．2013; 6（2）:93-98［20210127］
19）社内資料：アロマターゼ活性阻害作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）1））［20057313］
20）Geisler，J．et al.：J．Clin．Oncol．2002; 20（3）:751-757［20056813］
21）社内資料：担癌ラットに対する抗腫瘍作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（1）1））［20030882］
22）社内資料：ハムスター卵巣のアロマターゼに対する選択的阻害作用（*in vitro*）（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030883］
23）社内資料：ラット副腎切片のステロイド産生に対する作用（*in vitro*）（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030884］
24）社内資料：成熟ラットの子宮重量に対する作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）1））［20030885］
25）社内資料：ACTHで刺激した雄性ラットの血漿コルチコステロン及びアルドステロン濃度に対する作用（2006年1月23日承認、申請資料概要ホ.1.（2）2））［20030886］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

（11）

最新の添付文書を参照すること

**2025年7月改訂（第4版）
*2024年3月改訂（第3版、用法変更）

抗エストロゲン剤/乳癌治療剤
フルベストラント注射剤

フェソロデックス®筋注250mg
FASLODEX® Intramuscular Injection 250mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃にて保存
有効期間：4年

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

承認番号	22300AMX01209
販売開始	2011年11月

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	フェソロデックス筋注250mg
有効成分	1筒(5mL)中 フルベストラント　250mg
添加剤	1筒(5mL)中 エタノール500mg、ベンジルアルコール500mg、安息香酸ベンジル750mg、 ヒマシ油　適量

3.2 製剤の性状

販売名	フェソロデックス筋注250mg
色・性状	無色～黄色澄明の粘性の液

4. 効能又は効果
乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。
*5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者のHER2の発現状況等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.3-17.1.5参照］

*6. 用法及び用量
通常、成人には本剤2筒（フルベストラントとして500mg含有）を、初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回、左右の臀部に1筒ずつ筋肉内投与する。なお、閉経前乳癌に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 1回の投与で本剤2筒を一側の臀部に投与しないこと。
7.2 硬結に至ることがあるので、注射部位を毎回変更するなど十分注意して投与すること。［11.2参照］
*7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.4、17.1.5参照］

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、LH-RHアゴニスト投与下での他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を除き、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。

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 重度の腎機能障害のある患者
重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.1参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］
*9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2年間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］
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。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎児における着床後死亡率の高値、胎児体重の低値及び骨格異常、母動物において妊娠維持及び分娩への障害等の生殖毒性が認められている。［2.1、9.4参照］
9.6 授乳婦
授乳婦には投与しないこと。動物実験（ラット）において乳汁移行が認められており、母体の乳汁中薬物濃度が血漿中濃度よりも高く検出されている。また、動物実験（ラット）で授乳期に本剤を投与した場合、出生児において生存率の低値等が認められている。［2.2参照］
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

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 肝機能障害（4.2%）
AST、ALT、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
11.1.2 血栓塞栓症（0.7%）
肺塞栓症（0.4%）、深部静脈血栓症（0.4%）、血栓性静脈炎（頻度不明）等があらわれることがある。
11.1.3 注射部位の壊死、潰瘍（頻度不明）
**11.1.4 アナフィラキシー（0.4%）
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
注射部位	注射部位反応（硬結注）、疼痛、出血、血腫、膿瘍等）			坐骨神経痛
消化器		悪心、下痢	おくび、便秘、消化不良、嘔吐	鼓腸放屁、腹部膨満、嚥下障害、流涎過多、腹痛

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、感覚異常、不眠症	適応障害、気分変調	
血管障害	ほてり			血腫
循環器			高血圧	狭心症
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、筋骨格痛、骨痛	筋骨格硬直、筋力低下、骨粗鬆症	骨折、重感
皮膚		発疹、そう痒症、脱毛症	多汗症	爪痛
過敏症		過敏反応（蕁麻疹等）		
全身		無力症、浮腫	発熱	
呼吸器			呼吸困難	咳嗽、鼻出血、間質性肺疾患
代謝及び栄養障害		食欲不振	高トリグリセリド血症、高コレステロール血症	高血糖
生殖器			卵巣腫大、乳房不快感、腟出血	乳房痛、外陰腟そう痒症
血液			貧血、血小板数減少	
その他			白内障、耳不快感	尿路感染、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ、腋窩痛、非心臓性胸痛、眼乾燥、腟感染、胆石症

国内第I/II相試験及び内分泌療法未治療の閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験の合算により算出した。
注）[7.2参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は構造的にエストラジオールと類似しており、抗体を用いたエストラジオールの測定に干渉するおそれがあり、見かけ上、エストラジオールの測定値が高値を示すことがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用方法

本剤はディスポーザブル注射針刺との接続を適切に実施するために、使用前に末尾掲載の「使用時の注意」を確認すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射にのみ使用すること。

14.2.2 1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。

14.2.3 注射は、1-2分かけて緩徐に行うことが望ましい。

14.2.4 坐骨神経等の重要な神経に近接する臀部背側にやむを得ず投与する場合は、神経の損傷に注意すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

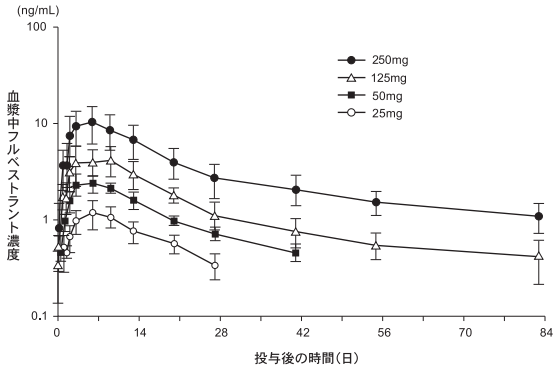
ラットの2年間筋肉内投与がん原性試験で、卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生増加が10mg/body/回（15日ごと）群において認められた。マウスの2年間経口投与がん原性試験では、卵巣の性索間質腫瘍（良性及び悪性）の発生増加が150及び500mg/kg/日投与群において認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

閉経後健康女性に本剤25～250mg[注]を単回筋肉内投与したときの血漿中フルベストラント濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。単回投与後2～9日にC_{max}が認められ、その後は二相性の消失を示して、半減期は35～38日であった。また、血漿中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。



血漿中フルベストラント濃度推移
（算術平均値±標準偏差、n=5）

フルベストラントの薬物動態パラメータ
（算術平均値±標準偏差、n=5）

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (日)	$t_{1/2}$[b] (日)	$AUC_{0\text{-}27d}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)
25	1.26±0.36	6（2～9）	NC[c]	0.48±0.11	NC[c]
50	2.58±0.42	6（3～9）	NC[c]	0.97±0.12	NC[c]
125	4.56±1.72	6（3～9）	35.4±12.5	1.75±0.48	3.00±0.61
250	10.6±4.32	6（3～6）	38.3±5.12	4.03±1.51	7.85±2.42

a) 中央値（範囲）
b) 投与後27～83日の血漿中濃度推移から算出した半減期
c) NC：算出できず（定量限界：0.25ng/mL）

16.1.2 反復投与

閉経後乳癌患者24例に本剤1回500mgを反復筋肉内投与（初回、2週後、4週後、その後4週ごとに1回）し、得られた140時点の血漿中フルベストラント濃度を基に一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施して薬物動態パラメータを推定した（下表）。投与1カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は投与3カ月目と比べて高いか同程度であり、投与1カ月目で定常状態に達していると考えられた[1]。

閉経後乳癌患者におけるフルベストラントの薬物動態パラメータ
（母集団薬物動態解析による推定値、幾何平均値（変動係数%））

試験	評価時期	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (日)	C_{min}[b] (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·h/mL)
第II相試験	1カ月目	24	28.7(27.0)	3.9 (3.6～4.4)	17.8(19.2)	13.0(25.9)
	3カ月目	20	29.4(23.8)	4.2 (3.9～4.5)	11.4(18.2)	13.3(20.6)

a) 中央値（範囲）
b) 投与後28日の血漿中濃度（投与1カ月目は初回投与後28日）

16.3 分布

閉経後健康女性6例にフルベストラント10mg[注]を静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）は4.1±1.6L/kgであった（外国人のデータ）。フルベストラント（10μg/mL）の*in vitro* 血漿蛋白結合率は98.8%であり、主な結合蛋白はリポ蛋白であった。

16.4 代謝

糞中代謝物の分析結果から、主な代謝経路はスルホン体への酸化、17-酸化、硫酸抱合化及びグルクロン酸抱合化であると考えられた（外国人のデータ）[2]。*In vitro* 代謝試験において、フルベストラン

トのスルホン体への代謝に関与する主なP450分子種はCYP3A4であった。

16.5 排泄

健康成人7例(男性4例、閉経後女性3例)に^{14}C-フルベストラント18mg[注)]を単回筋肉内投与(本剤とは異なる速放性製剤)したところ、投与後21日目までに、放射能の91.1%が糞中に、0.6%が尿中に排泄された(外国人のデータ)[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

閉経後乳癌患者において、フルベストラントの全身クリアランス(CL/F)とクレアチニンクリアランス(CL_{CR})との間に明らかな相関関係は認められず、CL_{CR}が30mL/min以上の範囲ではフルベストラントの体内動態は腎機能障害の影響を受けないと考えられた(外国人のデータ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人、並びにChild-Pugh分類クラスA及びBの肝機能障害患者各7例にフルベストラント100mg(本剤とは異なる速放性製剤)[注)]を単回筋肉内投与したとき、Child-Pugh A群及びB群の$AUC_{0\text{-}t}$は、それぞれ健康成人群の1.2倍及び1.8倍高値であり、肝機能障害の影響によってフルベストラントの全身クリアランス(CL/F)はそれぞれ健康成人群の83%及び60%に低下した。なお、Child-Pugh分類クラスCの肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない(外国人のデータ)。

母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの結果、肝機能障害のない患者への500mg投与との比較において、Child-Pugh分類クラスBの肝機能障害患者への本剤500mg反復筋肉内投与6カ月目のC_{max}、C_{min}及び$AUC_{0\text{-}\tau}$は1.3～1.7倍に上昇し、1回投与量を250mgに減量した場合は65～85%に低下した。[9.3参照]

注)本剤の承認用量及び用法は「本剤2筒(フルベストラントとして500mg)を2週ごとに1回、4週以降は4週ごとに1回筋肉内投与」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 国内第II相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第II相試験において[1)]、主要評価項目である奏効率は、SD投与[注1)]群11.1%(5/45例)、LD投与[注2)]群17.6%(9/51例)、HD投与[注3)]群10.6%(5/47例)であった。

注1) SD(Standard dose)投与：本剤250mgを4週ごとに筋肉内投与

注2) LD(Loading dose)投与：本剤500mgを初回、本剤250mgを2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与

注3) HD(High dose)投与：本剤500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに筋肉内投与(本邦における承認用法・用量)

HD投与群で安全性評価対象症例46例中29例(63.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛13例(28.3%)、注射部位硬結10例(21.7%)及びほてり7例(15.2%)であった。

17.1.2 海外第III相試験

内分泌療法既治療の、エストロゲン受容体陽性の閉経後転移性又は再発乳癌患者を対象とした第III相試験において[3)]、主要評価項目である、RECIST基準に基づく増悪又は増悪を伴わない死亡までの期間(Time to progression：TTP)の中央値は、HD投与群(362例)で6.5カ月、SD投与群(374例)で5.5カ月であり、SD投与群に対するHD投与群の優越性が検証された(ハザード比0.80(95%信頼区間：0.68～0.94)、p=0.006)。

HD投与群で安全性評価対象症例361例中96例(26.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位疼痛27例(7.5%)、ほてり23例(6.4%)及び悪心20例(5.5%)であった。

17.1.3 国際共同第III相試験(FALCON試験)

内分泌療法未治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の閉経後局所進行性又は転移性乳癌患者を対象に、本剤500mg(HD投与)をアナストロゾール1mg/日と比較する第III相試験を実施した(無作為化例数462例、日本人31例を含む)[4)]。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間(Progression-free survival：PFS)の中央値は、本剤投与群16.6カ月、アナストロゾール投与群13.8カ月であり、アナストロゾール投与群に対する本剤投与群の優越性が検証された(ハザード比0.797(95%信頼区間：0.637～0.999)、p=0.0486)。

本剤投与群228例中(日本人12例を含む)91例(39.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、ほてり26例(11.4%)、関節痛20例(8.8%)、悪心12例(5.3%)及び疲労12例(5.3%)であった。(2016年4月11日カットオフ時点の集計)[5.3参照]

17.1.4 国際共同第III相試験(PALOMA-3試験)

内分泌療法既治療の、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とパルボシクリブ125mgとの併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する第III相試験が実施された(無作為化例数521例、日本人35例を含む)[5)]。閉経前乳癌患者にはゴセレリン酢酸塩が併用投与された。中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目であるPFSの顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。PFSの中央値は、本剤とパルボシクリブとの併用群9.2カ月、本剤とプラセボとの併用群3.8カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とパルボシクリブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.422(95%信頼区間：0.318～0.560)、p<0.000001(片側))。

本剤とパルボシクリブが併用投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)及び発疹40例(11.6%)等であった。(2016年2月26日カットオフ時点の集計)[5.3、7.3参照]

*17.1.5 国際共同第III相試験(CAPItello-291試験)

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の局所進行性(手術不能)又は転移性乳癌患者(閉経状態を問わない)を対象に、本剤500mg(HD投与)とカピバセルチブ1回400mg(1日2回、4日間投与3日間休薬)との併用を本剤500mg(HD投与)とプラセボとの併用と比較する無作為化二重盲検国際共同第III相試験が実施された(無作為化例数708例、日本人78例を含む)[6)]。閉経前乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つである*PIK3CA/AKT1/PTEN*遺伝子変異陽性集団(289例、日本人38例を含む)における治験責任(分担)医師評価によるPFSの中央値は、本剤とカピバセルチブとの併用群7.3カ月、本剤とプラセボとの併用群3.1カ月であり、本剤とプラセボとの併用群に対する本剤とカピバセルチブとの併用群の優越性が検証された(ハザード比0.50(95%信頼区間：0.38～0.65)、p<0.001)。

本剤とカピバセルチブが併用投与された355例(日本人37例を含む)中320例(90.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢240例(67.6%)、悪心100例(28.2%)、発疹63例(17.7%)、嘔吐57例(16.1%)及び疲労55例(15.5%)等であった。[5.3、7.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルベストラントは、主にエストロゲン受容体(ER)の分解を促進すること[7)]により、エストロゲンのERへの結合を阻害するステロイド性抗エストロゲン剤であると考えられる。なお、フルベストラントは、ラットで子宮重量増加作用及び骨密度に対する影響を示さなかった[8),9)]等から、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる。

18.2 抗エストロゲン作用

フルベストラントは、ERへのエストラジオールの結合を競合的に阻害した[10]。また、フルベストラントはエストロゲン又はタモキシフェンによる子宮重量増加作用をマウス、ラット及びサルで抑制した[8),10),11)]。

18.3 細胞増殖阻害作用

閉経後原発性乳癌患者を対象とした臨床試験で、フルベストラント投与により、乳癌組織中のKi67、ER及びプロゲステロン受容体の発現が低下した[12)]。

18.4 抗腫瘍効果

フルベストラントは、エストロゲン感受性ヒト乳癌細胞株(MCF-7)の*in vitro*での増殖、及びヌードマウスに移植したヒト乳癌由来腫瘍(MCF-7及びBr10)の増殖を抑制した[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

フルベストラント(fulvestrant)(JAN)

化学名

7α-[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol

分子式

$C_{32}H_{47}F_5O_3S$

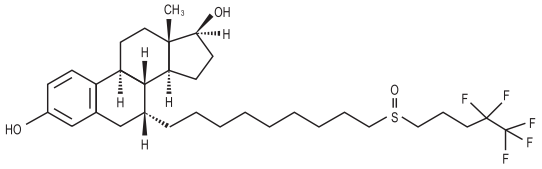
分子量

606.77

性状

本品は白色の粉末である。本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 本剤は無菌製剤であるため、使用時まで開封しないこと。

20.4 シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.5 シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

20.6 開封後は直ちに使用し、残液は廃棄すること。また、シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

20.7 火気に近づけないこと。

22. 包装

5mL[2プレフィルドシリンジ]

*23. 主要文献

1) Ohno S, et al. Ann Oncol. 2010;21(12):2342-2347
2) Robertson JFR, et al. Br J Cancer. 2004;90(Suppl.1):S7-S10
3) Di Leo A, et al. J Clin Oncol. 2010;28(30):4594-4600
4) Robertson JFR, et al. Lancet. 2016;388:2997-3005
5) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2015;373(3):209-219
6) Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070
7) Pink JJ, et al. Cancer Res. 1996;56(10):2321-2330
8) Wakeling AE, et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43(1-3):173-177
9) Wakeling AE. Breast Cancer Res Treat. 1993;25(1):1-9
10) Wakeling AE, et al. Cancer Res. 1991;51(15):3867-3873
11) Dukes M, et al. J Endocrinol. 1992;135(2):239-248
12) Kuter I, et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;133(1):237

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

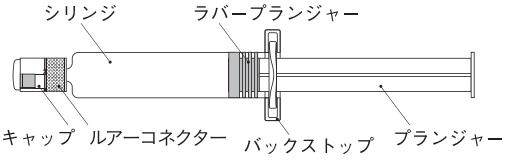
26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

使用時の注意

製品仕様（構成と各部の名称）



1. ケースからシリンジ本体を取り出す。
注意：プランジャーを持って引き出さないこと。[ラバープランジャーが変形し、プランジャーが外れたり、薬液が漏出するおそれがある。]

2. シリンジを立てた状態にしてルアーコネクター部分を持ち、もう一方の手で、ルアーコネクターについた白色のキャップを折るようにして前後に動かし(図1参照)、取り外せる状態にした後、ゴム製チップキャップとともに外す(図2参照)。[薬液が飛び散るおそれがある。]
注意：キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

図1

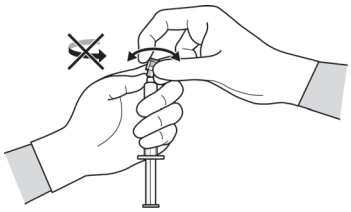
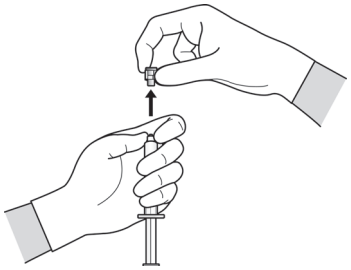


図2



3. シリンジを立てた状態のまま、注射針に接続し、シリンジ内の空気を除去後、薬液を注入する。
注意：プランジャーは回さないこと。[外れるおそれがある。]

最新の添付文書を参照すること

＊2022年2月改訂（第1版）

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
エキセメスタン錠

処方箋医薬品注）

アロマシン®錠25mg
Aromasin® Tablets 25mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	21400AMY00186
販売開始	2002年8月

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	アロマシン錠 25mg
有効成分	1錠中 エキセメスタン　25.000mg
添加剤	カルナウバロウ、デンプングリコール酸ナトリウム、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（部分けん化物）、ポリエチレングリコール6000NF、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
7663			7663	白色～微灰白色 糖衣錠
直径 6.0mm	厚さ 4.0mm	重量 100mg		

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。

8．重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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、並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。
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 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。

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を指標とした臨床試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 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を指標とした臨床試験は実施していない。
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、閉経後の患者を対象とするため、妊婦に対する投与は想定されていないが、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、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女性における臨床使用経験はない。［2.1参照］
9.6 授乳婦
投与しないこと。本剤は、閉経後の患者を対象とするため、授乳婦に対する投与は想定されていないが、授乳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）で乳汁中への移行が認められている。本剤の授乳中の女性における臨床使用経験はない。［2.2参照］

10．相互作用
10.2 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。

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 肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）
肝炎、AST、ALT、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。
＊11.2 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
＊	筋骨格系		関節痛、筋骨格痛	骨折、骨粗鬆症、弾発指、狭窄性腱鞘炎
	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、帯下	
＊	その他	ほてり、疲労	疼痛、体重減少、倦怠(感)、体臭、浮腫、味覚異常、嗅覚障害	過敏症

14．適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
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

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[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の閉経後進行乳癌患者にエキセメスタン25mgを1日1回反復投与したとき、t_{max}は2.01±1.35時間、C_{max}は27.4±16.6ng/mL、AUCは115±76ng･h/mL、終末相の$t_{1/2}$は20.2±11.7時間であった。血漿中エキセメスタン濃度推移を下図に示す。

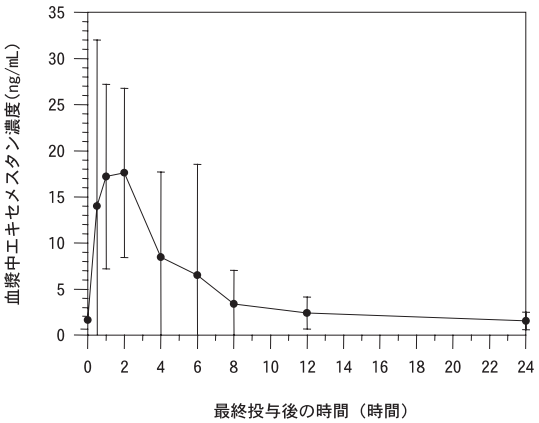


図 日本人閉経後進行乳癌患者にエキセメスタン25mgを1日1回29日間反復投与した後の血漿中エキセメスタン濃度推移（n=15～16、平均値±標準偏差）

日本人の閉経後健康成人女性に単回及び反復経口投与（0.5～50mg）後のエキセメスタンのC_{max}及びAUCは用量比例的であった[2～4)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

エキセメスタン25mgを閉経後健康女性（欧米人）に高脂肪食摂取直後に投与した時、C_{max}及びAUCの平均値は空腹投与時に比べそれぞれ25%及び39%上昇した[2)]。

16.3 分布

16.3.1 組織内濃度

雌性ラットに^{14}C-エキセメスタン1mg/kgを単回経口投与した後、放射能は組織中に広範囲に分布し、大部分の組織で投与後1あるいは6時間に最高放射能濃度を示した。肝臓、腎臓及び皮膚を除いた他の組織からの放射能の消失は速やかであった[5)]。

16.3.2 胎児・胎盤移行性

妊娠ラットに^{14}C-エキセメスタンを経口投与した後の放射能は、胎盤を通過し胎児に分布した[5)]。

16.3.3 蛋白結合率

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[6)]。

16.4 代謝

本剤の主要代謝経路はCYP3A4による6位のメチレン基の酸化もしくはアルド-ケト還元酵素による17位のオキソの還元であり、その後加水分解又は抱合反応により代謝される。

CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤は国内未承認）との併用投与（欧米人閉経後健康女性対象）において、エキセメスタンの薬物動態に影響は認められず、CYP3A誘導剤であるリファンピシンとの併用投与（欧米人閉経後健康女性対象）において、エキセメスタンのC_{max}及びAUCは有意に低下したが、血漿中エストロゲン（エストロンスルフェート）濃度の低下率には変動は認められなかった[7)]。

16.5 排泄

16.5.1 ^{14}C標識したエキセメスタンを閉経後の外国人健康女性に投与後、168時間までの放射能の尿中及び糞中の累積排泄量はそれぞれ42±3%及び42±6%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[8)]。

16.5.2 分娩後の哺育中ラットに^{14}C-エキセメスタン1mg/kgを経口投与した後の乳汁中放射能濃度は投与後6時間で最高濃度を示した。同時に測定した血漿中濃度と比較すると、6時間以降では乳汁中濃度の方が高濃度を示すものの、同様な推移で減少した[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における体内動態

中等度又は重度の腎機能障害患者（欧米人の閉経後女性、クレアチニンクリアランス＜60mL/min/1.73m^2）にエキセメスタン25mgを単回経口投与した後のAUCは、欧米人の閉経後健康女性におけるAUCの約2～3倍であった[9)]。

16.6.2 肝機能障害患者における体内動態

中等度又は重度の肝機能障害患者（欧米人の閉経後女性、Child-Pugh分類でB又はC）にエキセメスタン25mgを単回経口投与した後のAUCは、欧米人の閉経後健康女性におけるAUCの約2～3倍であった[9)]。

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相試験において、閉経後健康女性（単回14例、反復25例）を対象として、本剤の0.5～50mg/日までの用量における安全性及び薬力学的作用（血清中エストロゲン濃度抑制作用）を検討した結果、用量依存的な血清中エストロゲン濃度の低下が認められた。前期第Ⅱ相試験において、閉経後乳癌患者（10mg、25mg各36例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討の上、臨床推奨用量の設定を試みた。奏効率において有意差はないものの25mgの方が10mgより優っていたことなどから、本剤の臨床推奨用量として25mg/日を選択した。ホルモン療法耐性例に対する25mg群の奏効率は26.1%（6/23）であった[3,4,10)]。

17.1.2 ブリッジング試験

後期第Ⅱ相試験において、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[11～13)]。

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）	23.4%（32/137）
長期NC[注1)]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）

注1）長期NC：24週以上のNC持続

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相試験）

欧米19ヵ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、治療変更等までの期間及び生存期間は、酢酸メゲストロール群と比較し有意に延長した[14)]。

17.1.4 海外大規模比較試験（第Ⅲ相試験　術後補助療法）

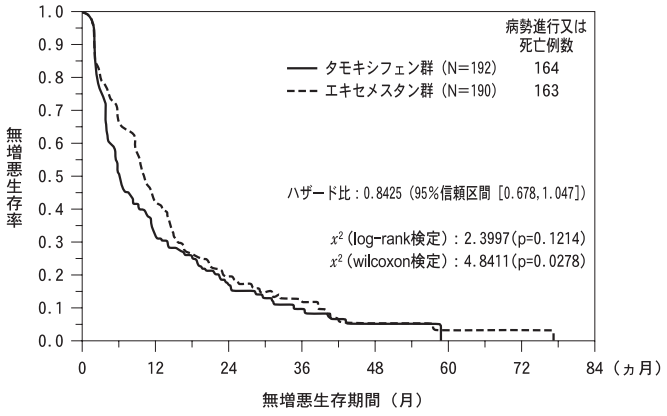
海外37ヵ国が参加した多施設共同二重盲検比較試験において、術後補助療法としてタモキシフェンを2～3年投与した閉経後乳癌患者（4,724例）を対象とし、タモキシフェン継続群（2,372例）と、本剤に切り替えた本剤投与群（2,352例）に割り付け、無病生存率及び安全性を検討した（両群とも術後補助療法としての投与期間：5年間）。その結果、追跡期間（中央値34.5ヵ月）における再発・対側乳癌・死亡発生数は本剤投与群213例、タモキシフェン継続群306例であり、無病生存率は本剤投与群90%（95%信頼区間89-92%）、タモキシフェン継続群86%（95%信頼区間85-88%）であった。また、無病生存期間のハザード比は0.69（95%信頼区間0.58-0.82、p=0.00003）であり、本剤投与群はタモキシフェン継続群と比較して乳癌再発リスクを31%低下させた。対側乳癌の発生リスクのハザード比は0.32（本剤投与群8例、タモキシフェン継続群25例、95%信頼区間0.15-0.72、p=0.0034）であり、本剤投与群は対側乳癌のリスクを68%低下させた[15)]。

17.1.5 海外比較試験（術後補助療法）

海外で実施した多施設共同二重盲検比較試験において、再発リスクの低い乳癌又は腺管上皮内癌（147例）を、本剤投与群（73例）とプラセボ群（74例）に割り付け、骨密度（Bone Mineral Density）に与える影響及び有効性、安全性を検討した（投与期間：2年間、追跡期間最長：1年間）。投与2年後の本剤投与群の腰椎・大腿骨頸部における骨密度の年平均変化率はそれぞれ-2.17%、-2.72%であり、プラセボ群は-1.84%、-1.48%（p=0.568、p=0.024）であった。試験中に6例が再発し、1例は本剤投与群、5例がプラセボ群であった。また、HDL-コレステロールは本剤投与群（6-9%低下）は、プラセボ群（1-2%増加）に比較し、有意（p＜0.01）に低下したが、他の脂質パラメータ及び凝固系パラメータでは両群間に差は認められなかった[16)]。

17.1.6 非盲検無作為化比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験　転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法）

日本を含む25ヵ国が参加した多施設共同非盲検無作為化比較試験において、閉経後の転移性乳癌患者382例を対象とし、本剤投与群（190例）とタモキシフェン投与群（192例）に割り付け、無増悪生存期間を比較検討した。その結果、本剤投与群の無増悪生存期間が（中央値9.86ヵ月、95%信頼区間8.74-11.47）タモキシフェン投与群（中央値5.82ヵ月、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ヵ月（95%信頼区間34.00-51.55）、本剤投与群が37.2ヵ月（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）。さらに副次的評価項目である安全性プロファイルから本剤の忍容性が確認された[17]。



リスク被験者数（病勢進行又は死亡例数）

タモキシフェン群							
192(129)	57(24)	19(7)	6(3)	2(1)	0(0)	0(0)	0
エキセメスタン群							
190(108)	75(39)	27(9)	10(5)	2(1)	1(0)	1(1)	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 アロマターゼ阻害作用

エキセメスタンはアンドロゲンをエストロゲンに変換する酵素であるアロマターゼを非可逆的に阻害することにより、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の増殖を阻害する。

(1) *in vivo*試験

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は卵巣アロマターゼ活性を用量依存的に減少させ、そのED$_{50}$値は3.7mg/kgであった。

(2) *in vitro*試験

エキセメスタンは、他のステロイド合成系酵素にはほとんど影響を与えることなく、アロマターゼを選択的に不活性化した。

18.2 抗腫瘍効果

DMBA誘発ラット乳癌（閉経後モデル）に対しエキセメスタンを週6日、4週間経口投与した結果、1mg/kg/日以上の用量で腫瘍の増殖を有意に阻害した。

18.3 エストロゲン抑制作用

18.3.1 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ED$_{50}$値は3.8mg/kgであった。

18.3.2 閉経後乳癌患者にエキセメスタン25mgを連日経口投与することにより、血漿又は血清中エストロゲン（エストラジオール、エストロン及びエストロンスルフェート）濃度は81～95%低下した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エキセメスタン（Exemestane）

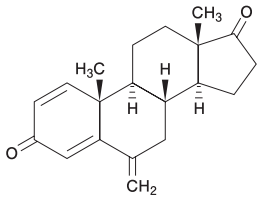
化学名：(+)-6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione

分子式：$C_{20}H_{24}O_2$

分子量：296.40

性状：白色～黄白色の粉末である。*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。

化学構造式：



22. 包装

28錠［14錠（PTP）×2］
140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) 社内資料：マウスにおける発癌性試験 ［L20050107111］
2) 社内資料：閉経後乳癌患者における薬物動態（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.1.2、へ.3.2.1.ⅳ） ［L20070831006］
3) 三浦 重人ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1179-1187
4) 三浦 重人ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1189-1197
5) 社内資料：臓器・組織内濃度（単回投与）（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.2.1.ⅰ、へ.2.2.3.ⅰ、へ.2.4.4） ［L20070831010］
6) 社内資料：蛋白結合率（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.2.4） ［L20070831009］
7) 社内資料：代謝（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.2.3、へ.3.2.1.ⅵ、へ.4） ［L20070831007］
8) 社内資料：健康人における薬物動態（海外データ）（2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.2.1.ⅰ） ［L20070831008］
9) Jannuzzo Maria Gabriella et al.：Cancer Chemother Pharmacol.2004；53（6）：475-481
10) 田部井 敏夫ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1199-1209
11) 渡辺 亨ほか：癌と化学療法.2002；29（7）：1211-1221
12) 社内資料：第二次療法における第Ⅱ相試験（海外データ）（2002年7月5日承認、申請資料概要ト.1.3） ［L20070831011］
13) Kvinnaland，S. et al.：Eur J Cancer.2000；36（8）：976-982
14) Kaufmann，M. et al.：J Clin Oncol.2000；18（7）：1399-1411
15) 社内資料：術後補助療法としてタモキシフェンを2から3年間投与された閉経後原発乳癌患者を対象にエキセメスタン療法への切り替えとタモキシフェン療法継続とを比較する無作為化二重盲検試験 ［L20041214003］
16) Lonning，P. E. et al.：J Clin Oncol.2005；23（22）：5126-5137
17) 社内資料：閉経後患者における転移性乳癌に対する第一次ホルモン療法としてのエキセメスタンおよびタモキシフェンを比較する無作為化第Ⅱ-Ⅲ相試験 ［L20060111037］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Pfizer

Ⓡ登録商標

014

最新の添付文書を参照すること

NOL-17.0

**2026年3月改訂（第2版）
*2023年5月改訂（第1版）

抗乳癌剤
タモキシフェンクエン酸塩錠

ノルバデックス®錠10mg
ノルバデックス®錠20mg

nolvadex® tablets 10mg・20mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

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

	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
承認番号	21800AMX10347	21800AMX10348
販売開始	1981年9月	1990年6月

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 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	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
有効成分	1錠中 タモキシフェン10mg （タモキシフェンクエン酸塩として15.2mg）	1錠中 タモキシフェン20mg （タモキシフェンクエン酸塩として30.4mg）
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
剤形	白色の フィルムコーティング錠	白色の フィルムコーティング錠
外形（表面）		
外形（裏面）		
外形（側面）		
大きさ（直径）	約8.1mm	約10.1mm
大きさ（厚さ）	約3.3mm	約4.4mm
質量	約0.18g	約0.37g
識別コード	NOLVADEX 10	NOLVADEX 20

4. 効能又は効果

乳癌

6. 用法及び用量

〈ノルバデックス錠10mgの場合〉

通常、成人にはタモキシフェンとして1日20mgを1～2回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量はタモキシフェンとして40mgまでとする。

〈ノルバデックス錠20mgの場合〉

通常、成人には1錠（タモキシフェンとして20mg）を1日1回経口投与する。
なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量は2錠（タモキシフェンとして40mg）までとする。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 本剤の投与により子宮体癌、子宮肉腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症がみられることがあるので、本剤投与中及び投与終了後の患者は定期的に検査を行うことが望ましい[1),2),3),4),5)]。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 白血球減少あるいは血小板減少のある患者

白血球減少、血小板減少を悪化させるおそれがある。[11.1.1参照]

*9.1.2 遺伝性血管性浮腫のある患者

遺伝性血管性浮腫の症状を誘発又は悪化させるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 治療に際して妊娠していないことを確認すること。[9.5、15.2.2、15.2.3参照]

*9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、ホルモン剤以外の避妊法を用いること。[9.5、15.2.2、15.2.3参照]

*9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、本剤を投与された患者で自然流産、先天性欠損、胎児死亡が報告されており、また、本剤は、動物実験で妊娠及び分娩への影響並びに胎仔への移行が認められている。[2.1、9.4.1、9.4.2、15.2.2、15.2.3参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6により代謝される。[16.4参照]

10.2 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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用が増強することがあるので、抗凝血剤を減量するなど、慎重に投与すること。	タモキシフェンがワルファリンの肝臓での代謝を阻害する可能性が考えられている。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	リトナビルのチトクロームP-450に対する競合的阻害作用により、本剤のAUCが上昇することが予想される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	リファンピシンにより、CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。

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 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）[9.1.1参照]

11.1.2 視力異常（0.4%）、**視覚障害**（頻度不明）

視力異常、また、角膜の変化、白内障、網膜症、網膜萎縮、視神経症、視神経炎、視神経萎縮等の視覚障害があらわれることがあるので、視力低下、かすみ目等があらわれた場合には眼科的検査を行い、異常があれば投与を中止すること。

11.1.3 血栓塞栓症、静脈炎（いずれも頻度不明）

本剤の投与により、肺塞栓症、下肢静脈血栓症、脳血栓症、下肢血栓性静脈炎等の血栓塞栓症、静脈炎があらわれることがある。なお、細胞毒性を有する抗癌剤との併用で血栓塞栓症の危険性を増大させるおそれがあるので、投与にあたっては十分に観察すること。

11.1.4 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞等の重篤な肝障害があらわれることがある。また、肝不全に至ることがある。

11.1.5 高カルシウム血症（頻度不明）

骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。

11.1.6 子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症（いずれも頻度不明）

不正出血等の異常な婦人科学的症状がみ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。[8.2参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.8 アナフィラキシー、血管性浮腫（いずれも頻度不明）

アナフィラキシー、血管性浮腫等の過敏症状があらわれることがある。

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

11.1.10 水疱性類天疱瘡（頻度不明）

11.1.11 膵炎（頻度不明）

血清トリグリセライド上昇によると考えられる膵炎があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓			肝機能異常、脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）
生殖器		無月経、性器出血	月経異常、腟分泌物、卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部そう痒、子宮頸管ポリープ、腟ポリープ
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、下痢	腹痛
精神神経系			頭痛、眩暈・めまい、不眠、抑うつ状態、感覚異常（錯感覚、味覚異常を含む）
皮膚		発疹、発汗、脱毛	皮膚血管炎、皮膚エリテマトーデス、晩発性皮膚ポルフィリン症、放射線照射リコール反応
筋・骨格系			筋肉痛
その他		ほてり・潮紅	体重増加、浮腫、骨痛、腫瘍部の疼痛・発赤、倦怠感、疲労、頻尿、高トリグリセライド血症、下肢痙攣

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

15.1 臨床使用に基づく情報

***15.1.1** 海外において、QT間隔の延長、Torsade de pointesの発現が報告されている。

15.1.2 海外の臨床試験で、本剤の投与により対側乳癌以外の二次発癌がみられたとの報告があるが、本剤との関連性は十分明らかにされておらず、評価も確立されていない。

****15.1.3** 閉経前の女性において、本剤投与により骨密度が低下する可能性があるとの報告がある[6]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで肝腫瘍の発生が認められたとの報告がある。

***15.2.2** ラットで遺伝子突然変異誘発性が認められたとの報告がある。[9.4.1-9.4.3、9.5参照]

15.2.3 げっ歯類での生殖試験で卵胞ホルモン（ジエチルスチルベストロール等）と同様の胎仔毒性が認められている。なお、これまでに妊婦への投与症例が少数例報告されているが、それらの症例では本剤が腟や子宮頸部での癌発生の要因となるとの報告はなく、臨床的意義は不明とされている。[9.4.1、9.4.2、9.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

乳癌患者に本剤20mgを単回経口投与した場合、速やかに吸収され、6～7.5時間後に最高血中濃度（22.2～26.3ng/mL）に達し、血中半減期は20.6～33.8時間であった。また、連続経口投与（1回10mg 1日2回投与）による血中濃度の推移は、投与後6週間目まで上昇し、その後ほぼ一定であった[7]。

16.4 代謝

健常者、乳癌患者における主要代謝物はN-デスメチルタモキシフェンであり、未変化体と同様の薬理作用を示す（外国人のデータ）[8),9)]。本剤を乳癌患者に連日投与した場合、この代謝物の血中濃度は、8週間目で未変化体の約1.4倍であった[7]。

未変化体からN-デスメチルタモキシフェンへの脱メチル化には主にCYP3A4が関与し、それに続く活性代謝物エンドキシフェン（4-OH-N-デスメチルタモキシフェン）への水酸化には主にCYP2D6が関与すると考えられている[10),11)]。[10.参照]

16.5 排泄

^{14}C-タモキシフェン20mgを患者に単回経口投与した場合、13日間で投与量の約65%が糞尿中に排泄され、このうち約1/5は尿中より、約4/5は糞中より回収された。なお、本剤の極めて緩徐な排泄は、腸肝循環によるものと推測された（外国人のデータ）[12]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全に関する試験

17.1.1 第III相国内臨床試験

原発進行並びに再発乳癌患者に対して行った二重盲検比較試験において[13),14)]、本剤の有用性が認められている。二重盲検比較試験（本剤20mg/日投与）及び一般臨床試験（本剤20～40mg/日投与）における調査例数268例のUICC判定基準による有効率は、完全効果9.0%（24/268）、部分効果21.3%（57/268）、計30.2%（81/268）であった。また軟部組織、骨、内臓等の各転移病巣部位に有効であり、閉経後症例のみならず閉経前症例にも有効である。

17.1.2 第III相海外術後補助療法大規模比較試験

世界21カ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[15]、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（アナストロゾール1mg/日+本剤20mg/日）（3,125例）とタモキシフェン群（本剤20mg/日+プラセボ）（3,116例）との比較では、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で安全性評価対象症例3,097例中1,979例（63.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張1,171例（37.8%）、白帯下227例（7.3%）及び体重増加170例（5.5%）であった。タモキシフェン群3,094例中1,962例（63.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張1,159例

(37.5%)、白帯下209例(6.8%)及び体重増加168例(5.4%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タモキシフェンは乳癌組織等のエストロゲンレセプターに対しエストロゲンと競合的に結合し、抗エストロゲン作用を示すことによって抗乳癌作用を発揮するものと考えられる。なお、タモキシフェンには男性ホルモン作用はない。

18.2 抗腫瘍効果

タモキシフェンはヌードマウス可移植性ヒト乳癌組織(Br-10)の増殖を本剤投与開始と同時に停止させ、対照群と比較し腫瘍重量を有意に低下させる[16]。また、DMBA(7,12-Dimethylbenz[a]anthracene)によるラット乳癌の発生を抑制し、更に確立したDMBA誘発ラット乳癌を退縮させる[17]。

18.3 エストロゲンレセプターとの結合能

摘出ヒト乳癌組織における本剤のエストロゲンレセプターとの結合能は、エストラジオールの約0.7%である[18]。また、未成熟ラット子宮組織を用いた試験において、本剤はエストラジオールの約300倍の濃度でエストラジオールのエストロゲンレセプターに対する結合を50%阻止する[19]。

なお、エストロゲンレセプター陰性の腫瘍に対しても臨床的効果が認められている[20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

タモキシフェンクエン酸塩(Tamoxifen Citrate)(JAN)(日局)

化学名

2-{4-[(1*Z*)-1,2-Diphenylbut-1-en-1-yl]phenoxy}-*N*,*N*-dimethylethylamine monocitrate

分子式

$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$

分子量

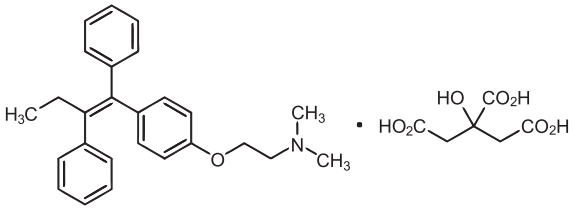
563.64

性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

本品は遮光保存する必要があるため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

22. 包装

〈ノルバデックス錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈ノルバデックス錠20mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

**23. 主要文献

1)Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst. 1994;86(7):527-537
2)Wickerham DL, et al. J Clin Oncol. 2002;20(11):2758-2760
3)Lahti E, et al. Obestet Gynecol. 1993;81(5):660-664
4)Neven P, et al. Lancet. 1989;1:375-376
5)Ismail SM, et al. Histopathology. 1997;30(2):187-191
6)Lee SJ, et al. Breast Cancer. 2024;31(4):717-725
7)和田富雄, 他. 薬理と治療. 1980;8(2):415-422
8)Adam HK, et al. Biochem Pharmacol. 1979;27:145-147
9)Wilkinson P, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1980;5(2):109-111
10)Jacolot F, et al. Biochem Pharmacol. 1991;41(12):1911-1919
11)Stearns V, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1758-1764
12)Fromson JM, et al. Xenobiotica. 1973;3(11):711-714
13)永井良治, 他. 臨床評価. 1980;8(2):321-352
14)妹尾亘明, 他. 薬理と治療. 1989;17(7):3605-3616
15)The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Cancer. 2003;98(9):1802-1810
16)久保田哲朗, 他. 癌と化学療法. 1980;7(2):257-264
17)Jordan VC. Eur J Cancer. 1976;12(6):419-424
18)Tanaka M, et al. Jpn J Clin Oncol. 1978;8(2):141-148
19)斉藤一史, 他. 薬理と治療. 1979;7(8):2305-2310
20)Patterson J, et al. Breast Cancer Res Treat. 1982;2:363-374

24. 文献請求先及び問い合わせ

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者 等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

版番号：■

1.8　添付文書（案）
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1　効能又は効果（案） 3
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 6
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1　用法及び用量（案） 7
1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 9
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 10
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 11
1.8.4　添付文書（案） 20

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

ESR1 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の使用開始にあたっては、原則としてホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陰性と判断された場合には本剤を使用しないこと。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の HER2 の発現状況、患者背景等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における定期的な検査により、内分泌療法の治療中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本申請は、SERENA-6 試験から得た有効性及び安全性のデータに基づいている。SERENA-6 試験は、AI（アナストロゾール又はレトロゾール）+CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib［本邦未承認］）による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異（*ESR1*m）陽性が確認され、かつ臨床的な病勢進行又は画像診断に基づく病勢進行が認められないホルモン受容体陽性（HR+）かつヒト上皮成長因子受容体 2 陰性（HER2-）進行乳癌患者を対象として、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤への切替えの有効性及び安全性を AI+CDK4/6 阻害剤の継続投与と比較し評価する、第 III 相、ランダム化、並行 2 群間、二重盲検、国際多施設共同試験である。

有効性に関する評価

SERENA-6 試験の結果から、*ESR1*m が検出された HR+/HER2-進行乳癌患者において、一次治療中に CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）の併用投与を継続し、内分泌療法を AI からカミゼストラントに切り替えることで、臨床的増悪が遅延することが示された。これにより、一次治療によるベネフィットが得られる期間が長期化し、病勢進行とそれに伴う QoL の低下を遅延させ、患者転帰の改善につながることが示唆された。重要な評価項目は PFS（無増悪生存期間）、PFS2（2 回目の進行又は死亡までの期間）、OS（全生存期間）、及び PRO（患者報告アウトカム）であった。

SERENA-6 試験は主要目的を達成した。カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS において、AI+CDK4/6 阻害剤と比較して病勢進行又は死亡のリスクを 56%低下させた（ハザード比：0.44、95% CI：0.31～0.60、

p<0.00001）。PFS の中央値は、AI+CDK4/6 阻害剤群（9.23 カ月）と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群（15.97 カ月）で統計学的に有意な延長が認められた。この PFS の延長は、CDK4/6 阻害剤の種類を含む、事前に規定した全ての部分集団解析の結果と一貫していた（ハザード比が 1.0 を大幅に下回った）。また治療効果は、単一の *ESR1*m 又は複数の *ESR1*m を有する患者、及び最も頻度の高い 3 種類の *ESR1*m のいずれかを有する患者においても一貫して認められた。

BICR 評価による PFS（ハザード比：0.43、95% CI：0.29～0.63、p=0.00001）は、治験責任（分担）医師評価による PFS と一貫していた。また追加の補足的解析及び感度分析の結果は PFS の主要解析と一貫しており、主要解析の頑健性が示された。

初回治療後、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤は PFS2 イベント発現のリスクを 48%低下させ（ハザード比：0.52、95% CI：0.33～0.81、p=0.00376［事前に規定した統計学的有意水準 =0.0001］）、後治療期間を通じた持続的なベネフィットが示された。RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師評価による PFS2（画像診断に基づく客観的な病勢進行のみを考慮）は一貫しており、PFS2 の結果の頑健性を裏付けるものであった。

PFS の中間解析（DCO1）の時点で、OS イベント発現割合は 12.4%（OS イベント 39 件）であり、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で数値的に良好であることが認められた（ハザード比：0.91、95% CI：0.48～1.73）。OS の追跡調査は、OS イベント発現割合 55%（OS イベント 165 件）まで継続する予定である。

また、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤の投与は、最初の後治療及び 2 回目の後治療までの期間を延長させたことから、PFS のベネフィットは後治療期間を通じて概ね維持され、長期的なベネフィットを支持するものであった。

PRO は上述の結果を補完するものであり、GHS（全般的健康状態）/QoL（生活の質）の悪化リスクの 47%低下（ハザード比：0.53、95% CI：0.33～0.82、TTD 中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群 23 カ月　vs AI+CDK4/6 阻害剤群 6.37 カ月）、疼痛の悪化リスクの 43%低下（ハザード比：0.57、95% CI：0.37～0.86、TTD 中央値：カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群 16.6 カ月　vs AI+CDK4/6 阻害剤群 6.47 カ月）を示した。これらの所見は、カミゼストラントによる治療の全体的な臨床的ベネフィットを支持し、患者の観点でベネフィット・リスクプロファイルのエビデンスを提供するものであった。

安全性に関する評価

SERENA-6 試験では、カミゼストラントと CDK4/6 阻害剤の併用投与による忍容性は良好であった。この安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び各国で承認された各 CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）の添付文書に記載されている個々の安全性プロファイルと一貫していた。新たな安全性シグナルは報告されなかった。

- **有害事象：**カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で 93.5%、AI+CDK4/6 阻害剤群で 87.1%に認められた。最もよく見られた有害事象（発現割合　20%以上）は、好中球減少症並びに好中球数減少等の血液毒性、及び光視症であった。
- **CTCAE グレード 3 以上の有害事象：**AI+CDK4/6 阻害剤群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で発現割合が高かったが（60.0% vs 45.8%）、EAIR（曝露期間で調整した発現率）は同程度であった（117.3 vs 110.9）。主な CTCAE グレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（発現割合：23.2% vs 16.8%、EAIR：31.3 vs 30.0）及び好中球

数減少（発現割合：22.6% vs 17.4%、EAIR：28.6 vs 32.4）であり、CDK4/6 阻害剤でよく見られる有害事象であった。

- **重篤な有害事象：**いずれの投与群でも発現割合は低く，同程度であり（10.3% vs 12.3%）、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。
- **投与変更に至った有害事象：**AI+CDK4/6 阻害剤群と比較して、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で多く見られ、この結果は主にカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群でカミゼストラント及び CDK4/6 阻害剤の曝露期間が長かったことによるものであり、減量よりも投与中断に至った有害事象の方が多かった。
- **治験薬の投与中止に至った有害事象：**いずれの投与群でもカミゼストラント／AI の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、同程度であった（1.3% vs 1.9%）。

全体として、SERENA-6 試験で確認されたカミゼストラントと CDK4/6 阻害剤群の併用投与時の安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験、及び各 CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。カミゼストラントと併用される CDK4/6 阻害剤との間で、臨床的に重要な重複毒性又は相加的な毒性の徴候や傾向は認められなかった。

ベネフィットとリスクに関する結論

現在のところ、病勢進行前に *ESR1*m 発現が確認された HR+/HER2-進行乳癌患者に対する一次治療として承認されている治療法はない。*ESR1*m に対する効果的な治療法はなく、*ESR1*m の存在は PFS 及び OS に関する治療転帰不良と関連している。

SERENA-6 試験の結果は、CDK4/6 阻害剤併用の一次治療を実施中の患者において、*ESR1*m 発現時に疾患進行前に、ctDNA 検査に基づき内分泌療法を AI からカミゼストラントに早期に切り替えることのベネフィットを実証するものであり、最終的に臨床的な病勢進行及び QoL 低下につながる治療に対する耐性化を抑制及び遅延し、一次治療の内分泌療法によるベネフィットを長期化するものである。

SERENA-6 試験では、カミゼストラントと CDK4/6 阻害剤の併用投与により、AI+CDK4/6 阻害剤の投与と比較して病勢進行又は死亡のリスクを有意に 56%低下させ、PFS の中央値はカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群 15.97 カ月 vs AI+CDK4/6 阻害剤群 9.23 ヵ月であった。この治療効果は、全ての部分集団及び CDK4/6 阻害剤の種類で一貫して認められた。PFS2 イベント発現に対する 48%のリスク低下は、事前に規定した統計学的有意水準を満たさなかったが、後治療期間中を通じた持続的なベネフィットが示された。更に、カミゼストラントの投与により、後治療までの期間が延長した。OS の中間解析データはカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群で良好な傾向を示しており、更なる追跡調査が計画されている。PRO の結果もこれらの所見を補完するものであり、カミゼストラント投与による全体的な臨床的ベネフィットとして、GHS/QoL 及び疼痛の悪化リスクがそれぞれ 47%及び 43%低下したことから、患者の観点で良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

SERENA-6 試験で確認されたカミゼストラントと CDK4/6 阻害剤の併用投与時の安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験、及び各 CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）の既知の安全性プロファイルと一貫していた。カミゼストラントと併用される CDK4/6 阻害剤との間で、臨床的に重要な重複毒性又は相加的な毒性の徴候や傾向は認められなかった。

以上より、アストラゼネカ社は、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が発現した HR+/HER2-局所進行又は転移乳癌を有する成人患者の治療における、カミゼストラントと CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、パルボシクリブ、又は ribociclib）の併用投与でのカミゼストラントの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが確認されたと考える。

日本人集団における評価

SERENA-6 試験における日本人集団の患者数は限られているものの、AI+CDK4/6 阻害剤群と比較してカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤群において PFS 及び PFS2 の延長が認められた。これらの結果は、全体集団の結果と概ね一貫していたことが示された。カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤による治療は、全体集団で示された結果と同様に日本人集団においても有効であると考えられた。

全体集団と一貫して、日本人集団におけるカミゼストラント+CDK4/6 阻害剤の全般的な安全性プロファイルは、これまでのカミゼストラントの臨床経験及び各 CDK4/6 阻害剤（パルボシクリブ及びアベマシクリブ）の既知の安全性プロファイルと同様であった。SERENA-6 試験の結果から、日本人集団特有の新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

以上より、SERENA-6 試験の有効性及び安全性データは、全体集団と同様に、内分泌療法による一次治療中に *ESR1*m が検出され、病勢進行が認められていないホルモン受容体陽性／ヒト上皮成長因子受容体 HER2 陰性の局所進行又は転移乳癌を有する日本人患者において、カミゼストラント+CDK4/6 阻害剤への切替えに関する良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持するものであった。

これらの臨床試験成績に基づき、*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に対するカミゼストラントと CDK4/6 阻害剤（アベマシクリブ、及びパルボシクリブ、又は ribociclib）の併用投与の有効性及び安全性が確認され、全般的に良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していることが示された。また、SERENA-6 試験の有効性及び安全性の結果について、日本人集団と全体集団で大きく異なることを示す根拠は認められず、SERENA-6 試験において *ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に対して認められたカミゼストラントの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人の同患者においても同様に期待できると考える。

以上より、効能又は効果（案）を「*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

なお、本申請に関する効能又は効果は、承認審査の過程において「内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」となった。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 本剤は内分泌療法剤であり、投与開始にあたっては、ホルモン受容体の発現の有無を確認し、ホルモン受容体が陽性と判断された患者が投与対象となることから、設定した。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

5.3 HER2 の発現状況、本剤投与開始前の治療等の患者背景等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが重要であることから設定した。

5.4 本剤の投与開始にあたっては、十分な経験を有する病理医又は検査施設における定期的な検査により、内分泌療法の治療中に *ESR1* 遺伝子変異を確認すべきこと、また、検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる必要があることから設定した。

なお、本申請に関する効能又は効果に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
［17.1.1 参照］

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に *ESR1* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.1 参照］

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、閉経前乳癌及び男性乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注]	処置
徐脈	Grade2 以上 （症候性）	・徐脈を起こすことが知られている併用薬による影響を評価し、評価している間は本剤の休薬を検討する。影響を与える併用薬が特定されない場合は、徐脈の症状が回復するまで本剤を休薬する。影響を与える併用薬が特定された場合は、該当薬剤を中止または用量変更を検討し、徐脈が回復してから本剤の投与を再開する。 ・本剤の投与再開後は、心拍数の再評価を検討する。 ・症候性の徐脈が持続する場合は、本剤の投与を中止する。
視覚への影響	Grade2 以上／身の回り以外の日常生活動作の制限	・視覚の症状が進行、持続、または身の回り以外の日常生活動作の制限がある場合は、眼科専門医への相談を検討する。 ・本剤の休薬は臨床評価に基づいて行う。
その他の副作用	Grade3 以上	・Grade2 以下に回復するまで本剤を休薬し、Grade2 以下に回復後に本剤の投与を再開する。 ・Grade3 以上の副作用が再発した場合は、本剤の投与の中止を検討する。

注：Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

7.2 本剤は食事の有無にかかわらず、毎日同じ時間帯に服用すること。本剤の服用を忘れた場合は、あらかじめ定めた服用時間から 6 時間を超えないよう直ちに服用すること。6 時間を超えて経過している場合には、その日は服用せず翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。

服用後嘔吐した場合は、追加で服用せず、翌日のあらかじめ定めた服用時間に 1 回分を服用すること。

1.8.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

HR+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。

推奨用量であるカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回とパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib との併用投与は、HR+/HER2-の局所進行又は転移乳癌を有する成人患者において、内分泌療法による一次治療中に *ESR1* 遺伝子変異の発現が認められた場合に、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことが SERENA-6 試験の結果から確認されている：

- HR+/HER2-進行乳癌患者集団において、カミゼストラント 75 mg の 1 日 1 回投与は忍容性が良好であり、有害事象による患者への全体的な負担を最小限に抑えつつ、有効性を最大化できる可能性がある。
- 非臨床薬物動態／薬力学から、75 mg 1 日 1 回を超えるカミゼストラント単剤投与では、標的 ER 分解を達成する確率の上昇はわずかであることが示されたが、75 mg 未満の投与では標的 ER 分解を達成する確率が大幅に低下した。
- SERENA-3 試験の原発乳癌において、75～300 mg の用量で ER、PgR、及び Ki-67 の阻害は同程度であった。
- 第 II 相ランダム化試験である SERENA-2 試験では、75 及び 150 mg 投与時に認められた曝露量範囲において、カミゼストラントの薬物動態と PFS との間に関連性は認められなかった。
- CDK4/6 阻害剤を併用下のカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回投与は、対象となる患者集団において受け入れ可能なベネフィットとリスクのバランスを示している。
- 母集団薬物動態解析では、年齢、体重、閉経状態、肥満、アルブミン、CrCL、軽度の肝機能障害、又は胃内 pH を変化させる薬物に基づく、カミゼストラントの用量調節は不要であることが示された。
- 曝露量の実測値と母集団薬物動態モデル及び PBPK モデルでの予測値を総合的に評価した結果、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類）に基づく用量調節は不要である。カミゼストラントはパルボシクリブ、アベマシクリブ、又は ribociclib の薬物動態に影響を及ぼさず、パルボシクリブ及びアベマシクリブはカミゼストラントの薬物動態に影響を及ぼさない。
- カミゼストラント 75 mg 用量において、AUC_{ss} と PFS の間に曝露－有効性関係は認められず、（カミゼストラントと ribociclib を併用した患者における）高い曝露量においても、有効性の増加とは関連性が認められなかった。用量調節が不要であることが示唆される。
- SERENA-6 試験の治験薬投与群において、カミゼストラントの曝露量とあらかじめ定められた有害事象との間に曝露－安全性関係は認められなかった。新たな安全性シグナルは特定されていない。
- 前項に記載のとおり、SERENA-6 試験の日本人集団における有効性の結果は、全体集団における有効性の結果と概ね一致しており、同集団における安全性プロファイルは、全体集団における安全性プロファイルと概ね一致していた。SERENA-6 試験において、日本人集団特有の新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

以上の非臨床薬物動態／薬力学、臨床薬物動態、薬力学、並びに有効性及び安全性に関して蓄積されたデータによって、*ESR1* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌に対する CDK4/6 阻害剤とカミゼストラント 75 mg 1 日 1 回の併用投与が裏付けられており、日本人患者においても同様の用法及び用量を設定することが適切であると考える。また、治療ガイドラインの推奨及び SERENA-6 試験における投与方法に沿って、閉経前乳癌及び男性乳癌患者においては、LH-RH アゴニストとの併用下で、本剤と CDK4/6 阻害剤を投与することとした。

以上より、用法及び用量（案）を「CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、閉経前乳癌及び男性乳癌に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で CDK4/6 阻害剤と併用すること」と設定した。

なお、本申請に関する用法及び用量は、承認審査の過程において「CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。」となった。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

本申請における用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠は以下のとおりである。

7.1 副作用発現時に、症状や重症度に応じて適切に本剤に対する処置等を実施する必要があることから、企業中核データシート（CCDS）を参考に、本剤の休薬・中止の基準や対応等の処置の基準を設定した。

7.2 本剤を飲み忘れた場合等、通常の服薬ができなかった場合について適切な対応が必要であることから、CCDS を参考に設定した。

なお、本申請に関する用法及び用量に関連する注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

7.1 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RH アゴニスト投与下で使用すること。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。

副作用に対する休薬及び中止基準

副作用	程度[注]	処置
徐脈	Grade2 以上	・症状が回復するまで本剤を休薬する。 ・3 週間以内に症状が回復しない場合は、本剤の投与の中止を検討する。
眼障害（光視症、霧視等）	Grade2 以上	・症状が回復するまで本剤を休薬する。 ・3 週間以内に症状が回復しない場合は、眼科医による診察を実施し、本剤の投与の中止を検討する。
上記以外の副作用	Grade3 以上	・Grade1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・3 週間以内に Grade1 以下に回復しない場合又は Grade3 以上の副作用が再発した場合は、本剤の投与の中止を検討する。

注：Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。また、設定根拠を合わせて記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。	1. 警告 本剤の使用に際し、がん化学療法に対する十分な知識と経験が必要であるため、他の抗癌剤の使用上の注意の記載に準じて記載した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の使用により視覚への影響が報告されており、症状がある場合、自動車の運転や機械の操作には注意するよう指導すること。［11.2 参照］	8. 重要な基本的注意 8.1 視覚への影響が報告されていることから、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意する必要があり、また、患者に対しても十分に説明する必要があるため、CCDS を参考に設定した。
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 重度の腎機能障害のある患者 本剤の投与は推奨されない。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 患者の状態を慎重に観察すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］ 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 4 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］ 9.4.2 生殖可能な男性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間はバリア法（コンドーム）を用いて避妊を行うよう指導すること。 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が望ましい。動物実験（ラット）において、	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 重度の腎機能障害のある患者 重度腎機能障害患者への投与は限られており、透析を受けている患者及びクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満の患者を対象としたデータが得られていないことから CCDS を参考に設定した。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 肝機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められており、重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する際には、患者の状態を注意深く観察する必要があることから CCDS を参考に設定した。 9.4 生殖能を有する者 動物実験の結果より、生殖発生毒性が認められたため、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領及び「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を参考とした。 9.5 妊婦

<table>
<tr>
<td>着床から妊娠、分娩及び授乳期まで投与したところ、臨床推奨用量でのヒトの AUC を下回る母動物の曝露量で、妊娠期間の延長及び難産がみられ、出生児の生存及び成長の阻害が認められた。［9.4.1 参照］
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、妊娠から分娩及び授乳期まで投与したところ、臨床推奨用量でのヒトの AUC を下回る母動物の曝露量で出生児の生存及び成長の阻害が認められた。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>動物実験の結果より、胚・胎児毒性が認められたことから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。

9.6 授乳婦
ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、ラットを用いた動物実験において出生児の発育に影響が認められており、授乳による児へのリスクが否定できないため CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。

9.7 小児等
15 歳未満の患者における使用経験がないことから設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。本剤は、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を阻害する。［16.4、16.7.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A4/5 誘導剤
カルバマゼピン
リファンピシン
等

セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
［16.7.3 参照］</td><td>本剤と強い CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けること。CYP3A4/5 誘導作用のない又は弱い薬剤への変更を考慮すること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤等が CYP3A4/5 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>中程度の CYP3A4/5 誘導剤
フェノバルビタール等</td><td>中程度の CYP3A4/5 誘導剤の使用は避け、代替薬への変更を考慮すること。</td></tr>
<tr><td>CYP2C9 及び／又は CYP2C19 の感</td><td>これらの薬剤の副作用が増</td><td>本剤が CYP2C9 及び</td></tr>
</table>
</td>
<td>10. 相互作用
本剤の薬物相互作用試験結果等に基づき、CCDS を参考に設定した。なお、それぞれの代表的な薬剤は、臨床試験において試験成績が得られている薬剤及び CCDS に記載のある薬剤を参考に選択した。</td>
</tr>
</table>

受性基質又は治療域が狭い基質となる薬剤 オメプラゾール ワルファリン フェニトイン等 ［16.7.3、16.7.4 参照］	強されるおそれがある。本剤投与の少なくとも 2 週間前にこれらの薬剤の使用を中止し、本剤の最終投与後、少なくとも 2 週間は使用しないこと。	CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP2C9 及び／又は CYP2C19 の中程度の感受性基質の薬剤 ランソプラゾール等 ［16.7.4 参照］	本剤と併用する場合は慎重に行い、可能な限り他の薬剤への変更を考慮すること。		
CYP3A4/5 の感受性基質の薬剤 ミダゾラム シンバスタチン等 ［16.7.2 参照］	本剤と併用する場合は、慎重に行うこと。	本剤が、CYP3A4/5 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A4/5 の治療域の狭い基質の薬剤 フェンタニル等	これらの薬剤の用量調整が必要な場合がある。患者の状態を慎重に観察すること。		
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤及び／又は Torsades de pointes のリスクがある薬剤 シプロフロキサシン オンダンセトロン等	併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、臨床上の必要に応じて心電図の観察を行うこと。	非臨床試験の結果より QT 間隔延長は本剤の潜在的なリスクと考えられた。なお、臨床試験において本剤が臨床的に意味のある QT 間隔延長を起こす根拠は得られていない。	

アトロピン	本剤と併用する場合は、慎重に行うこと。	イヌを用いた安全性薬理試験において、本剤とアトロピンを併用投与したところ、アトロピンの代謝が阻害されることにより、アトロピンの血漿及び脳における曝露量の有意な増加が認められた。これはイヌに特異的なものであると考えられる。	

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。 11.2 その他の副作用 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%～10%未満</th></tr><tr><td>眼障害</td><td>視覚への影響注（27.7%）（光視症（19.4%）、霧視（5.2%）等）</td><td></td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>徐脈</td></tr></table>注：［8.1 参照］	11. 副作用 本剤投与後に発現する可能性のある事象を CCDS に基づき設定した。 なお、各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）の本剤+CDK4/6 阻害剤併用群において、本剤との因果関係が否定できない事象から算出した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。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。	14. 適用上の注意 「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

なお、本申請に関する使用上の注意は、承認審査の過程において以下の記載となった。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
8. 重要な基本的注意 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。	本剤の使用に際し、がん化学療法に対する十分な知識と経験が必要であるため、他の抗癌剤の使用上の注意の記載に準じて記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］ 9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］ 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が望ましい。動物実験（ラット）に妊娠期から授乳期まで投与した際、臨床曝露量（AUC）の約 0.003 倍に相当する用量で、妊娠期間の延長、難産、出生児数の減少、死産児数の増加、出生児生存率及び体重の低下等が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.6 参照］ 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］ 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 肝機能障害の重症度に伴い本薬の曝露量の増加が認められており、重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する際には、患者の状態を注意深く観察する必要があることから CCDS を参考に設定した。 9.4 生殖能を有する者 動物実験の結果より、生殖発生毒性が認められたため、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領及び「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を参考とした。 9.5 妊婦 動物実験の結果より、胚・胎児毒性が認められたことから、CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。 9.6 授乳婦 ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、ラットを用いた動物実験において出生児の発育に影響が認められており、授乳による児へのリスクが否定できないため CCDS を参考に設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。 9.7 小児等

<table>
<tr><td></td><td>15 歳未満の患者における使用経験がないことから設定した。なお、記載は医療用医薬品の添付文書等の記載要領を参考とした。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP 及び OATP1B1 を阻害する。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤
カルバマゼピン
リファンピシン
フェノバルビタール等
［16.7.1、16.7.3 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
［16.7.3 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td>CYP2C9 の基質となる薬剤
フェニトイン
セレコキシブ等
［16.7.3 参照］</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td rowspan="2">本剤が CYP2C9 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>ワルファリン
［16.7.3 参照］</td><td>ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。</td></tr>
<tr><td>CYP2B6 の基質となる薬剤</td><td>これらの薬剤の副作用が増強さ</td><td>本剤が CYP2B6 を阻害すること</td></tr>
</table></td><td>本剤の薬物相互作用試験結果等に基づき、CCDS を参考に設定した。
上記以外で、本申請の審査において事象の発現に注意する必要があると考えられた薬物について設定した。
なお、それぞれの代表的な薬剤は、臨床試験において試験成績が得られている薬剤、CCDS 及び FDA’s Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems に記載のある薬剤を参考に選択した。</td></tr>
</table>

ケタミン ネビラピン メサドン等 ［16.7.3 参照］	れるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
シクロホスファミド ［16.7.3 参照］	シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP2B6 を阻害することにより、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害され、シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下する可能性がある。	
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール ランソプラゾール ジアゼパム等 ［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP2C19 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム シンバスタチン フェンタニル等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン シンバスタチン等 ［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
OATP1B1 の基質となる薬剤 アトルバスタチン プラバスタチン	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の	本剤が OATP1B1 を阻害することにより、これら	

ロスバスタチン等［16.7.3 参照］	状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	の薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 シプロフロキサシン オンダンセトロン イミプラミン メサドン等	QT 間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。	

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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
眼障害	光視症（19.4%）	霧視、硝子体浮遊物、ドライアイ、視力障害	
心臓障害		徐脈	
血管障害			深部静脈血栓症
臨床検査		ALT 増加、AST 増加、心電図 QT 延長	

以下に該当する事象を記載した。

・CCDS に記載のある事象。

・上記以外で、本申請の審査において事象の発現に注意する必要があると考えられた肝機能障害、QT 間隔延長及び静脈血栓塞栓症に関連する副作用

なお、各事象の発現頻度は、国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）の本剤+CDK4/6 阻害剤併用群において、本剤との因果関係が否定できない事象から算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。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。

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験において、ラット及びイヌに子宮萎縮、卵巣嚢胞（臨床曝露量未満に相当する用量）、精細管変性・萎縮（臨床曝露量の約 2 倍）等が認められ、ラットでは卵巣顆粒膜細胞過形成（臨床曝露量未満に相当する用量）、イヌでは卵巣顆粒膜細胞腫、精巣間質細胞（ライディッヒ細胞）過形成（臨床

本剤を用いた毒性試験において認められた重要な情報を提供する必要があると考え設定した。

曝露量の約 3 倍）が認められた。また、ラットでは卵巣顆粒膜細胞腫（臨床曝露量の約 58 倍）、イヌでは精巣間質細胞（ライディッヒ細胞）腺腫（臨床曝露量の約 13 倍）及び卵巣性索間質過形成（臨床曝露量の約 50 倍）が認められた。 15.2.2 受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌ラットでは、臨床曝露量未満に相当する用量で性周期の乱れ、交尾徴候増加、妊娠率低下及び初期胚生存率の低下が認められたが、1 カ月間の休薬により回復性が認められた。反復投与毒性試験において、雄ラットでは、精子細胞・精子数の減少（臨床曝露量の約 2 倍）、交尾率低下、異常精子率の増加（臨床曝露量の約 7 倍）、精子運動性及び妊娠率の低下（臨床曝露量の約 26 倍）が認められた。	

1.8.4　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

2026年5月作成(第1版、部会時)

抗エストロゲン剤/抗悪性腫瘍剤
カミゼストラント錠

エトカマ™ 錠 75mg
ETCAMAH® tablets 75mg

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：36カ月

承認番号	
販売開始	－

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
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	エトカマ錠75mg
有効成分	1錠中カミゼストラント75mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		エトカマ錠75mg
剤形		明るい灰みの黄赤色の円形のフィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	約9mm
	厚さ	約4mm
重量		約0.29g
識別コード		CM 75

4. 効能又は効果
内分泌療法中に*ESR1*遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、内分泌療法中に*ESR1*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることとし、検査の実施時期について「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、国内外の診療ガイドライン等の最新の情報を参考にすること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.1参照]

6. 用法及び用量
CDK4/6阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして75mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 閉経前乳癌及び男性に対しては、LH-RHアゴニスト投与下で使用すること。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・中止すること。

副作用に対する休薬及び中止基準

副作用	程度注)	処置
徐脈	Grade2以上	・症状が回復するまで本剤を休薬する。 ・3週間以内に症状が回復しない場合は、本剤の投与の中止を検討する。
眼障害(光視症、霧視等)	Grade2以上	・症状が回復するまで本剤を休薬する。 ・3週間以内に症状が回復しない場合は、眼科医による診察を実施し、本剤の投与の中止を検討する。
上記以外の副作用	Grade3以上	・Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・3週間以内にGrade1以下に回復しない場合又はGrade3以上の副作用が再発した場合は、本剤の投与の中止を検討する。

注：GradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[9.5参照]

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が望ましい。動物実験(ラット)に妊娠期から授乳期まで投与した際、臨床曝露量(AUC)の約0.003倍に相当する用量で、妊娠期間の延長、難産、出生児数の減少、死産児数の増加、出生児生存率及び体重の低下等が認められた。[9.4.1、9.4.2、9.6参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はCYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A、BCRP及びOATP1B1を阻害する。[16.4参照]

10.2 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
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 [16.7.1、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
CYP2C9の基質となる薬剤 フェニトイン セレコキシブ等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C9を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
ワルファリン [16.7.3参照]	ワルファリンの作用が増強されるおそれがあるので、プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の変動に十分注意すること。	
CYP2B6の基質となる薬剤 ケタミン ネビラピン メサドン等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2B6を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロホスファミド [16.7.3参照]	シクロホスファミドの有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2B6を阻害することにより、シクロホスファミドの代謝活性化が阻害され、シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール ランソプラゾール ジアゼパム等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム シンバスタチン フェンタニル等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン サラゾスルファピリジン シンバスタチン等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1の基質となる薬剤 アトルバスタチン プラバスタチン ロスバスタチン等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がOATP1B1を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 シプロフロキサシン オンダンセトロン イミプラミン メサドン等	QT間隔延長作用を増強するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがある。

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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
眼障害	光視症(19.4%)	霧視、硝子体浮遊物、ドライアイ、視力障害	
心臓障害		徐脈	
血管障害			深部静脈血栓症
臨床検査		ALT増加、AST増加、心電図QT延長	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。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 反復投与毒性試験において、ラット及びイヌに子宮萎縮、卵巣嚢胞(臨床曝露量未満に相当する用量)、精細管変性・萎縮(臨床曝露量の約2倍)等が認められ、ラットでは卵巣顆粒膜細胞過形成(臨床曝露量未満に相当する用量)、イヌでは卵巣顆粒膜細胞腫、精巣間質細胞(ライディッヒ細胞)過形成(臨床曝露量の約3倍)が認められた。また、ラットでは卵巣顆粒膜細胞腫(臨床曝露量の約58倍)、イヌでは精巣間質細胞(ライディッヒ細胞)腺腫(臨床曝露量の約13倍)及び卵巣性索間質過形成(臨床曝露量の約50倍)が認められた。

15.2.2 受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌ラットでは、臨床曝露量未満に相当する用量で性周期の乱れ、交尾徴候増加、妊娠率低下及び初期胚生存率の低下が認められたが、1カ月間の休薬により回復性が認められた。反復投与毒性試験において、雄

ラットでは、精子細胞・精子数の減少（臨床曝露量の約2倍）、交尾率低下、異常精子率の増加（臨床曝露量の約7倍）、精子運動性及び妊娠率の低下（臨床曝露量の約26倍）が認められた。

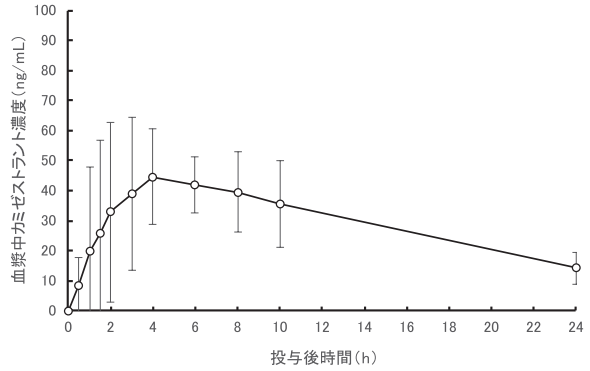
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人女性乳癌患者（7例）に本剤75mgを1日1回反復経口投与したときの1日目及び15日目におけるカミゼストラントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

＜1日目＞



＜15日目＞

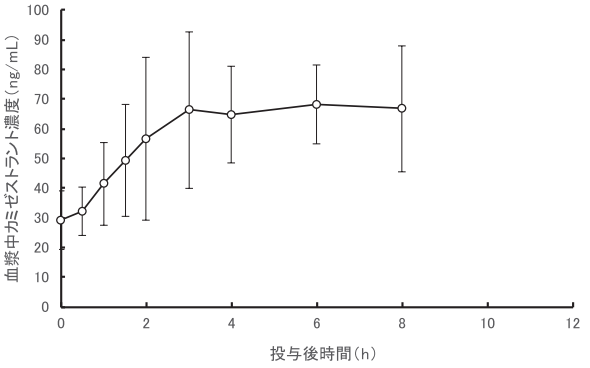


図　日本人女性乳癌患者（7例）に本剤75mgを1日1回反復経口投与したときの1日目及び15日目における血漿中カミゼストラント濃度推移（平均値±標準偏差）

表　日本人女性乳癌患者（7例）に本剤75mgを1日1回反復経口投与したときの1日目及び15日目におけるカミゼストラントの薬物動態パラメータ（幾何平均値[幾何変動係数]）

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) [a]	$AUC_{(0\text{-}8h)}$ (ng×h/mL)	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (ng×h/mL)	$t_{1/2}$ (h) [b]
1日目	56.5 (26.2)	3.62 (1.42, 10.2)	264.7 (36.1)	655.0 (17.6) [c]	11.9±3.8 [c]
15日目	86.8 (22.4)	5.72 (1.92, 7.47)	459.6 (20.9) [d]	−	−

a：中央値（範囲）、b：平均値±標準偏差、c：4例、d：6例、−：算出せず

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

閉経後女性健康成人（6例）に本剤75mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは43%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

閉経後女性健康成人（15例）に本剤75mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪・高カロリー食後投与におけるカミゼストラントのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比は、それぞれ1.062及び1.098であった[2]（外国人データ）。

16.3 分布

カミゼストラントのヒト血漿蛋白結合率は75.3%であった。カミゼストラントの血液／血漿中濃度比は0.99であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

カミゼストラントは主にCYP3A及びUGT1A4により代謝され、複数の酸化反応に加えて、直接的なN-グルクロン酸抱合を受ける[4]（*in vitro*）。閉経後女性健康成人（6例）に[^{14}C]-カミゼストラント75mgを単回経口投与したとき、血漿中には主にN-グルクロン酸抱合体、酸化代謝物のN-グルクロン酸抱合体、カミゼストラントが検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ20.1%、11.2%及び13.6%）[5]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

閉経後女性健康成人（6例）に[^{14}C]-カミゼストラント75mgを単回経口投与したとき、投与216時間後までの放射能の尿中排泄率及び432時間後までの放射能の糞中排泄率はそれぞれ16.8%及び65.1%であった。投与216時間後までの未変化体の尿中排泄率は4.8%であった[6]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

本剤75mgを単回経口投与したとき、肝機能正常者（8例）に対する、中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類B、8例）及び重度肝機能障害者（Child-Pugh分類C、6例）のカミゼストラントの$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比は、それぞれ2.4及び3.8であった[7]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カルバマゼピン

閉経後女性健康成人（20例）にカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）100mgを1～3日目に、200mgを4～6日目に、300mgを7～12日目に1日2回経口投与し、10日目に本剤75mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のカミゼストラントのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比は、それぞれ0.41及び0.30であった[8]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 ミダゾラム

閉経後女性健康成人（23例）に本剤75mgを1日1回6日間反復経口投与し、6日目にミダゾラム（CYP3A基質）1mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比は、それぞれ1.50及び1.99であった[8]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション[9]

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにより、フェノバルビタール100mgを1日1回15日間反復経口投与した後に本剤75mgを単回経口投与したとき並びに本剤75mgを1日1回8日間反復経口投与した後に*S*-ワルファリン10mg、オメプラゾール20mg、bupropion（本邦未承認）150mg、ロスバスタチン20mg又はプラバスタチン20mgを単回投与したときの薬物相互作用を推定した。

(1) 本剤単独投与時に対するフェノバルビタール（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時のカミゼストラントのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の比はそれぞれ0.58及び0.43と推定された。[10.2参照]

(2) *S*-ワルファリン（CYP2C9基質）、オメプラゾール（CYP2C19基質）、bupropion（CYP2B6基質）、ロスバスタチン（BCRP基質）又はプラバスタチン（OATP1B1基質）単独投与時と比較して本剤併用投与時に*S*-ワルファリン、オメプラゾール、bupropion、ロスバスタチン又はプラバスタチンの曝露量が上昇する可能性が示唆された。[10.2参照]

16.7.4 その他

(1) 閉経後女性健康成人（14例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日目は1日2回、2～6日目は1日1回で反復経口投与し、4日目に本剤75mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のカミゼストラントのC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値の比

は、それぞれ1.37及び1.90であった[10]（外国人データ）。

(2) イヌにアトロピン100μg/kgを1及び9日目に静脈内投与し、カミゼストラント10mg/kgを4～9日目に反復経口投与したとき、カミゼストラントとの併用によりアトロピンの曝露量が増加した[11]。

(3) カミゼストラントはP-gpの基質である[12]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（SERENA-6試験）（jRCT2011210033）[13]

アロマターゼ阻害剤（AI）とCDK4/6阻害剤との併用投与による一次治療を6カ月以上受けており、ctDNA検査[注1]で*ESR1*遺伝子変異が確認された、疾患進行が認められていないエストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者315例（本剤＋CDK4/6阻害剤群[注2] 157例［日本人11例］、AI＋CDK4/6阻害剤群[注3] 158例［日本人9例］）を対象として、本剤及びCDK4/6阻害剤の併用投与と、AI及びCDK4/6阻害剤の継続投与の有効性及び安全性を比較する無作為化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。

注1）AIとCDK4/6阻害剤との併用投与開始6カ月以降、2～3カ月ごとに実施した。

注2）本剤（75mgを1日1回経口投与）、CDK4/6阻害剤（パルボシクリブ、アベマシクリブ又はribociclib［本邦未承認］を、*ESR1*遺伝子変異の確認時と同用量で継続した）及びAIのプラセボ（1日1回経口投与）を投与し、疾患進行等が認められるまで投与を継続した。閉経前又は閉経期の女性及び男性には、LH-RHアゴニストを併用投与した。

注3）本剤のプラセボ（1日1回経口投与）、CDK4/6阻害剤（パルボシクリブ、アベマシクリブ又はribociclib［本邦未承認］を、*ESR1*遺伝子変異の確認時と同用量で継続した）及びAI（アナストロゾール1mg又はレトロゾール2.5mgを1日1回経口投与）を投与し、疾患進行等が認められるまで投与を継続した。閉経前又は閉経期の女性及び男性には、LH-RHアゴニストを併用投与した。

主要評価項目である治験担当医師の評価による無増悪生存期間について、中間解析結果は以下のとおりであった（2024年11月28日データカットオフ）。本剤＋CDK4/6阻害剤群でAI＋CDK4/6阻害剤群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表　国際共同第III相試験（SERENA-6試験）における成績

	本剤＋ CDK4/6阻害剤群	AI＋ CDK4/6阻害剤群
症例数	157	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	16.0（12.7, 18.2）	9.2（7.2, 9.5）
ハザード比[注4]（95%信頼区間）	0.44（0.31, 0.60）[注6]	
p値[注5]	<0.00001	

注4）層別Cox比例ハザードモデルによるAI+CDK4/6阻害剤群との比較

注5）層別ログランク検定、有意水準（両側）0.0001

注6）有意水準に対応した99.99%信頼区間は（0.23, 0.82）

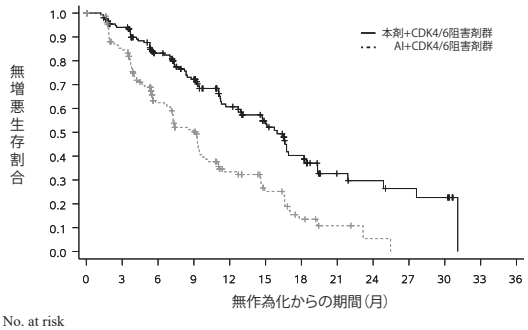


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（治験担当医師評価）

安全性解析対象集団では、本剤＋CDK4/6阻害剤群の155例（日本人11例を含む）中145例（93.5%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、好中球減少症45例（29.0%）、好中球数減少42例（27.1%）、光視症31例（20.0%）、貧血27例（17.4%）、関節痛25例（16.1%）、疲労24例（15.5%）、ドライアイ18例（11.6%）、白血球数減少17例（11.0%）等であった。［5.2、5.3参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カミゼストラントは、野生型及び変異型エストロゲン受容体α（ERα）に結合する選択的エストロゲン受容体分解剤（SERD）であり、ERαを分解してER依存性の遺伝子発現を調節することにより、*ESR1*遺伝子変異陽性の乳癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[14]。なお、カミゼストラントは、未成熟ラットで子宮重量増加作用を示さなかったことから、アゴニスト様作用を示さずに乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられる[15]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro* 試験

カミゼストラントは、野生型ヒトERαを発現するヒト乳癌由来細胞株（MCF7、CAMA1等）及び変異型（Y537S、D538G等）ヒトERαを発現させたMCF7細胞株に対して、増殖抑制作用を示した[14]。

18.2.2 *in vivo* 試験

カミゼストラントは、野生型ヒトERαを発現する乳癌患者由来腫瘍組織片（HBXF079_LTED）を皮下移植したNSG[注]マウス、変異型（Y537S又はD538G）ヒトERαを発現する乳癌患者由来腫瘍組織片（ST941又はCTG1211）を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[14]。

注）非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスを背景系統とし、インターロイキン2受容体γ鎖が欠損したマウス

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カミゼストラント（Camizestrant）（JAN）

化学名

N-[1-(3-Fluoropropyl)azetidin-3-yl]-6-[(6*S*,8*R*)-8-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrazolo[4,3-*f*]isoquinolin-6-yl]pyridin-3-amine

分子式

$C_{24}H_{28}F_4N_6$

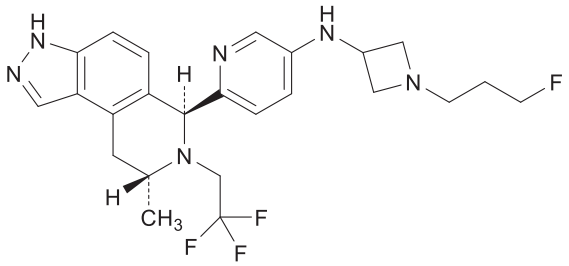
分子量

476.51

性状

白色～褐色の粉末

化学構造式



21. 承認条件

22. 包装

14錠[7錠(PTP)×2]

23. 主要文献

1)社内資料：国内第I相試験（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.2）
2)Sykes A et al. Clin Transl Sci. 2026 Feb;19(2):e70475.
3)社内資料：蛋白結合及び血球移行（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.4.1）
4)社内資料：代謝に関与する酵素（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.5.2.2）
5)社内資料：*In vivo* 代謝（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.5.8）
6)社内資料：ヒトADME試験（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.10）
7)社内資料：肝機能障害者を対象とした試験（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.8）
8)社内資料：カルバマゼピン及びミダゾラムとの相互作用試験（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.11）
9)社内資料：生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（202X年X月X日承認、CTD2.7.2.3.4.3）
10)社内資料：イトラコナゾールとの相互作用試験（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2.9）
11)社内資料：アトロピンとの相互作用（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.8.5）
12)社内資料：P-gp基質評価（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.7.3）
13)Bidard FC et al. N Engl J Med. 2025;393(6):569-580.
14)Lawson M et al. Cancer Res. 2023;83(23):3989-4004.
15)社内資料：幼若ラットにおける子宮重量への影響（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.2.5）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

AstraZeneca

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2026

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

一般的名称（JAN）は、令和 5 年 3 月 29 日付薬生薬審発 0329 第 1 号により登録番号 304-3-B1 として通知された。

（日本名）カミゼストラント

（英名）Camizestrant

1.9.2　化学名

（日本名）*N*-[1-(3-フルオロプロピル)アゼチジン-3-イル]-6-[(6*S*,8*R*)-8-メチル-7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-3*H*-ピラゾロ[4,3-*f*]イソキノリン-6-イル]ピリジン-3-アミン

（英名）*N*-[1-(3-Fluoropropyl)azetidin-3-yl]-6-[(6*S*,8*R*)-8-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3*H*-pyrazolo[4,3-*f*]isoquinolin-6-yl]pyridin-3-amine

1.9.3　INN

国際一般名（INN）は、camizestrant として「WHO Drug Information, Vol. 35, No. 2, 2021」に収載された。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：カミゼストラント

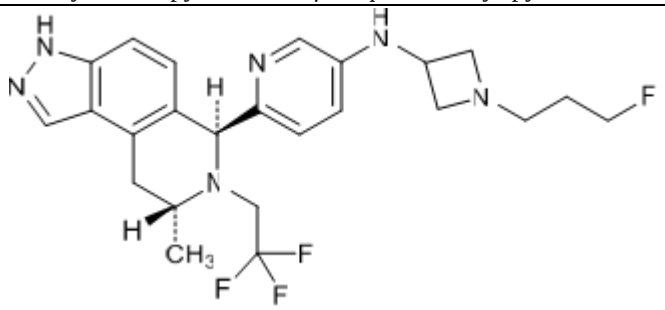
版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
カミゼストラント

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>N-[1-(3-Fluoropropyl)azetidin-3-yl]-6-[(6S,8R)-8-methyl-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrazolo[4,3-f]isoquinolin-6-yl]pyridin-3-amine</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>内分泌療法中に ESR1 遺伝子変異が確認され疾患進行が認められないホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>CDK4/6 阻害剤との併用において、通常、成人にはカミゼストラントとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>1 錠中、カミゼストラントとして 75 mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>最小致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口（14 日間投与）</td><td>50, 100, 300 [a]</td><td>300</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット</td><td>経口（14 日間投与）</td><td>15, 75, 150 [b]</td><td>150</td></tr>
<tr><td>経口（7 日間投与）</td><td>50, 200, 400 [c]</td><td>400</td></tr>
<tr><td rowspan="3">イヌ</td><td>経口（単回投与）</td><td>50</td><td>50</td></tr>
<tr><td>経口（3 日間投与）</td><td>15, 30, 40</td><td>>40</td></tr>
<tr><td>経口（14 日間投与）</td><td>10, 20, 40 [d]</td><td>40</td></tr>
</table>
[a]：300 mg/kg のみ 5 日間投与、[b]：150 mg/kg のみ 7 日間投与
[c]：400 mg/kg のみ 4 日間投与、[d]：40 mg/kg のみ 4 日間投与

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路/投与期間</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口/6 週間</td><td>0, 25, 75, 150</td><td>25 未満</td><td>標的器官は内分泌系、肝臓、雌雄生殖器、外分泌腺、腎臓、胸腺及び肺であり、全用量で卵巣（出血卵胞、黄体数の減少及び卵胞嚢胞）及び子宮（子宮内膜萎縮）、雄の胸腺（リンパ系細</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

					胞充実性低下）に病理組織学的変化が認められた。
	ラット	経口/28 日間	0, 10, 25, 75	雄：75 雌：10 未満	75 mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量に影響があった。 全用量で生殖器系（卵巣、子宮、子宮頸部及び膣）、肺（リン脂質症を伴うマクロファージ集簇）及び肝臓（雌のみに胆管上皮の空胞化）に病理組織学的所見が認められた。
	ラット	経口/12 週間	0, 0.1, 0.25, 1, 5	雄：5 雌：0.1 未満	雄では 5 mg/kg/日まで、雌では 1 mg/kg/日までで体重増加量の減少、それに伴う摂餌量及び摂水量の変化が認められた。 全用量で雌の生殖器（卵巣、子宮、子宮頸部、膣及び卵管）に有害な影響が認められた。雌における病理組織学的所見として、副腎皮質（束状帯）萎縮、乳腺肥大／過形成、卵巣嚢胞、黄体数増加、顆粒膜細胞過形成、子宮／子宮頸部及び膣上皮の萎縮並びに膣上皮の粘液分泌の増加が認められた。
	ラット	経口/26 週間	0, 10, 25, 75	雌雄：10 未満	全用量で雄の体重増加量の減少と雌の体重増加量の増加とそれに伴う摂餌量の変化が認められた。 全用量で雌雄の生殖器に有害な影響が認められた。 その他に 25 mg/kg/日以上で心筋症、75 mg/kg/日で胆管上皮の空胞化、肺のマクロファージ集簇及び混合性細胞浸潤、腸間膜リンパ節及び脾臓のマクロファージ集簇等が認められた。
	イヌ	経口/28 日間	0, 5, 10, 20	雄：20 雌：5 未満	10 mg/kg/日以上で投与 1 日目に一過性の瞳孔径の増加が認められた。 全用量で拡張期血圧の低下、平均動脈圧の低下、QA 間隔の短

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>縮、心拍数の減少及び PR 間隔の短縮並びに脈圧の上昇、QT 間隔及び QTca 間隔の延長の心血管系への影響が認められた。
全用量で器官重量の増加（精巣、卵巣及び子宮）を伴う雌雄生殖器系の病理組織学的変化が認められた。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口/39 週間</td><td>0, 5, 10, 20</td><td>雌雄：5 未満</td><td>非腫瘍性の卵巣肥大に関連する腹部違和感のため、5 mg/kg/日の雌 1 例を早期屠殺し、この動物では高カルシウム血症がみられた。
全用量で、心拍数が減少し、QTca が延長した。5 及び 10 mg/kg/日では PR 間隔の短縮も認められた。
全用量で雌雄の生殖器（精巣、精巣上体、子宮頸部、膣、子宮又は卵巣）に有害な影響と考えられる病理組織学的所見が認められた。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第 III 相試験（SERENA-6 試験）で、本剤と CDK4/6 阻害剤が併用投与された 155 例（日本人 11 例含む）中 96 例（61.9%）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>光視症</td><td>30 例（19.4%）</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>13 例（8.4%）</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>13 例（8.4%）</td></tr>
<tr><td>ほてり</td><td>11 例（7.1%）</td></tr>
<tr><td>硝子体浮遊物</td><td>10 例（6.5%）</td></tr>
<tr><td>ドライアイ</td><td>9 例（5.8%）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第3部（モジュール3） 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 確認試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）- 定量法／純度試験（1）	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法 (分析方法) - 純度試験(2)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法 (分析方法) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法 (分析方法) - 残留溶媒	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法 (分析方法) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 確認試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 定量法／純度試験(1)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 純度試験(2)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 残留溶媒	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(まとめ)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(結論)	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20[redacted].[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ - 苛酷試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ - 補足的安定性試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2	AstraZeneca	参考資料(溶出試験法及び崩壊試験法開発の経緯)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2	AstraZeneca	参考資料(相対バイオアベイラビリティ試験に用いたロット分析)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理-定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理- 分析方法のバリデーション-定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法 compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法 non-compendial	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 分解生成物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 崩壊性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)- 製剤均一性(RTR)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 確認試験([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 定量法([redacted])	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 分解生成物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション - 崩壊性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 (ブリスター包装)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系 (バルク包装)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(まとめ)	―	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論(結論)	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ-バルク包装	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ -苛酷試験	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ-ブリスター包装	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ-補足的安定性試験	20[redacted].[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - 溶出性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]不純物	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - [redacted]	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ(試験方法(分析方法)のバリデーション) - 溶出性	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	AstraZeneca	Binding potency against nuclear hormone receptors	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	AstraZeneca	In vitro cellular pharmacology and mechanism of action	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	AstraZeneca	In vivo anti-tumour and PD dose response	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.4	AstraZeneca	In vivo efficacy in ER+ BC patient derived xenografts	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.5	AstraZeneca	Efficacy of AZD9833 plus palbociclib in ER+ BC patient derived xenografts	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.6	AstraZeneca	Effect on juvenile rat uterine weight	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	AstraZeneca	Efficacy of AZD9833 plus abemaciclib in ER+ BC patient derived xenografts	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.8	AstraZeneca	In vitro cellular potency of AZ14191353 a glucuronide metabolite	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	AstraZeneca	Efficacy and PD/PK in HBXF079-LTED PDX model	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.10	AstraZeneca	Monotherapy anti-tumour efficacy in a panel of ER+ BC PDX models	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	AstraZeneca	Anti-tumour efficacy of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitors in a panel of ER+ BC PDX models	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.12	AstraZeneca	In vitro cellular potency of AZ14484678 (M14) a glucuronide metabolite	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.13	AstraZeneca	Anti-proliferative activity of AZD9833 plus CDK4/6i in ER+ BC cell lines	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	AstraZeneca	Exploring the effect of AZD9833 plus CDK4/6i on the expression of pathway biomarkers downstream of ER and CDK4/6	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.15	AstraZeneca	Characterisation against a panel of nuclear receptors using the commercial reporter assays	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.1.1.16	AstraZeneca	Profiling the activity against MCF-7 cells expressing a panel of clinically relevant ESR1 mutations	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.17	AstraZeneca	PD/PK in CTC174 and MCF7	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.18	AstraZeneca	Anti-tumour efficacy and PD of AZD9833 plus ribociclib in the MCF7 xenograft model	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.1.19	AstraZeneca	Translational PK/PD	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	[redacted]	Radioligand binding, functional and enzyme assays	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2.2	AstraZeneca	Electrophysiological assays	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	[redacted]	Nervous System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2	[redacted], [redacted] [redacted]	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	[redacted], [redacted] [redacted], [redacted]	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.4	AstraZeneca	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.5	AstraZeneca	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6	[redacted] (Bioanalysis) [redacted] (Pharmacokinetics)	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.7	[redacted], [redacted] [redacted]	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.8	[redacted]	Cardiovascular System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.9	[redacted]	Respiratory System	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	[redacted]	Validation in Rat plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.2	[redacted]	Validation in Dog plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.3	[redacted]	Qualification in Rat plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.4	[redacted]	Qualification in Dog plasma	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.5	[redacted]	Qualification in Dog heart homogenate	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.1.6	[redacted]	Qualification in Dog brain homogenate	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	[redacted]	Rat PK (IV/PO)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2.2	[redacted]	Dog PK (PO)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.2.3	[redacted] ([redacted]) [redacted]	Monkey PK (IV/PO)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	[redacted]	in vitro Plasma protein binding	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	[redacted]	in vitro Human B/P ratio	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.3.3	[redacted]	Rat QWBA (PO, 14C)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	[redacted]	in vitro Rat brain distribution	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.3.5	[redacted]	in vitro fu in human liver microsome	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	[redacted]	Metabolite identification in hepatocytes	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.2	[redacted]	CYP responsible enzyme	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.2.4.3	[redacted]	UGT responsible enzyme	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.4	[redacted]	UGT responsible enzyme (M46/AZ14458713)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.5	[redacted]	Characterization of M14 (AZ14484678)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.6	[redacted]	Metabolite profiling in rats	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.7	[redacted]	Metabolite profiling in dogs	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.8	[redacted]	Metabolite profiling in human plasma (D8530C00001)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.9	[redacted]	Metabolite profiling in human (D8532C00005)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.10	[redacted]	Stability of M4 in faeces slurry	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.4.11	[redacted]	Stability and reactivity of metabolite M14	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	[redacted]	PK in BDC rats (IV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.5.2	[redacted]	Rat PK (IV/PO, 14C) and B/P ratio	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.5.3	[redacted]	Dog PK (IV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)							
4.2.2.6.1	[redacted]	CYP inhibition-1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.2	[redacted]	CYP inhibition-2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.3	[redacted]	CYP inhibition (M4/AZ14191353)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.4	[redacted]	CYP inhibition (M14/AZ14484678)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.5	[redacted]	CYP TDI	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
4.2.2.6.6	[redacted]	CYP2C9/19 TDI	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.7	[redacted]	CYP2B6/2C8 TDI (Camizestrant, M4, M14)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.8	[redacted]	CYP TDI (M4/AZ14191353)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.9	[redacted]	CYP TDI (M14/AZ14484678)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.10	[redacted]	CYP induction in HepaRG cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.11	[redacted]	CYP induction in human hepatocytes	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.12	[redacted]	UGT1A1/2B7 inhibition	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.13	[redacted]	UGT1A4/1A9 inhibition	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.14	[redacted]	UGT2B15 inhibition	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.15	[redacted]	P-gp inhibition in MDCK cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.16	[redacted]	BCRP inhibition in Caco-2 cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.17	[redacted]	OATP1B1 inhibition in HEK293 cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.18	[redacted]	SLC transporter inhibition in HEK293 cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.19	[redacted]	Substrate for P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.20	[redacted]	Uptake study in human hepatocytes	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.21	[redacted]	Inhibition of atropine metabolism in dog and human liver microsomes	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.22	[redacted]	CES1 inhibition	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.6.23	[redacted]	CES2 inhibition	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.2.6.24	[redacted]	Permeability in Caco-2 cells	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7.1	[redacted]	Atropine PK in dogs	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.2	[redacted]	Human PK prediction using PBPK	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.2.7.3	[redacted]	Preclinical PK/PD modelling	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
該当なし							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	[redacted]	Mouse 14 day DRF (20377186)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	[redacted]	Mouse 6 week (20377187)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3.1	[redacted]	Rat 14 day DRF (505104) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3.2	[redacted]	Rat 14 day DRF (505104) amendment 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3.3	[redacted]	Rat 14 day DRF (505104) amendment 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4.1	[redacted]	Rat 1 month (506480) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4.2	[redacted]	Rat 1 month (506480) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	[redacted]	Rat 13 week (521854)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6.1	[redacted]	Rat 26 week (509329) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.2.6.2	[redacted]	Rat 26 week (509329) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7.1	[redacted]	Dog 14 day MTD (505120) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.7.2	[redacted]	Dog 14 day MTD (505120) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2.8	[redacted]	Dog 1 month (506464)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9.1	[redacted]	Dog 9 month (509313) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9.2	[redacted]	Dog 9 month (509313) amendment 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9.3	[redacted]	Dog 9 month (509313) amendmenrt 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation (8379660)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	[redacted]	Mouse Lymphoma MN (8379661)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
4.2.3.3.2.1	[redacted]	Rat MN (8379662)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原生試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	[redacted]	Female Rat FEED (490021)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	[redacted]	Rat EFD/PPND DRF (490005)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3.1	AstraZeneca	Rat 7 Day Investigation (BE001738-15)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.2.1	AstraZeneca	Rat CV Effects Mechanism (BE001764-30) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.2.2	AstraZeneca	Rat CV Effects Mechanism (BE001764-30) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.3.1	AstraZeneca	hHCN4 Effects Investigation-1 (BE003624-95) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.3.2	AstraZeneca	hHCN4 Effects Investigation-1 (BE003624-95) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.4	AstraZeneca	hHCN4 Effects Investigation-2 (BE003624-96)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.5	AstraZeneca	Sinoatrial Node Effects Investigation-1 (BE002385-25)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.6	AstraZeneca	Sinoatrial Node Effects Investigation-2 (BE003624-97)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.7	AstraZeneca	Pacemaker Current Effects Investigation-1 (BE003624-98)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出有無
4.2.3.7.3.8.1	[redacted]	Pacemaker Ion Channels Effects Investigation (211108.BAQ_01, 211108.BAQ_02, 220908.BAQ) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.8.2	[redacted]	Pacemaker Ion Channels Effects Investigation (211108.BAQ_01, 211108.BAQ_02, 220908.BAQ) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.9	[redacted]	Pacemaker Current Effects Investigation-2 (4577SR)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.10.1	AstraZeneca	Rat Retina Investigation (BE003082-27) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.10.2	AstraZeneca	Rat Retina Investigation (BE003082-27) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.11.1	[redacted]	Rat ERG-1 (8498695) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.11.2	[redacted]	Rat ERG-1 (8498695) amendment 1	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.11.3	[redacted]	Rat ERG-1 (8498695) amendment 2	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.12.1	[redacted]	Rat ERG-2 (8518228) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.12.2	[redacted]	Rat ERG-2 (8518228) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.13	AstraZeneca	Rat ERG Histopathology-1 App (6977DV)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.14.1	AstraZeneca	Rat ERG Histopathology-2 App (7181DV) original	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.3.14.2	AstraZeneca	Rat ERG Histopathology-2 App (7181DV) amendment	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6.1	[redacted]	Rat 4 Week Impurity (20500689)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	[redacted]	3T3 NRU Phototox (20136267)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	[redacted]	PTH in Dog Serum (3801030)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	―	―	社内資料	―	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	AstraZeneca	D8530C00004試験 治験総括報告書	2020.09- 2021.01	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	[redacted]	Method Validation to determine AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8388242)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	[redacted]	Method Validation to determine AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8445-246)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	Method Validation to determine AZD9833 in Human Urine by HPLC-MS/MS (8388243)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	[redacted]	Method Validation to determine Midazolam in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8453622)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	[redacted]	Method Validation to determine Abemaciclib in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8454444)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[redacted]	Method Validation to determine Ribociclib in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8484639)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[redacted]	Analysis of [14C]-AZD9833 in human plasma using UPLC+AMS (P9759_01)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8530C00004 (8447062)	2020.09- 2021.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	[redacted]	Determination of [14C]-AZD9833 in human plasma by UPLC+AMS for D8530C00004 (P9759_02)	2020.[redacted]- 2021.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8530C00006 (8446349)	2020.[redacted]- 2022.06	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.1.4.11	[redacted]	Determination of AZD9833 and Everolimus by HPLC-MS/MS for D8530C00007 (8461-357)	2021.[redacted]- 2023.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8532C00003 (8507846)	2022.[redacted]- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma and Urine by HPLC-MS/MS for D8532C00005 (8497124)	2022.[redacted]- 2022.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8530C00002 (8420875)	2020.[redacted]- 2022.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	[redacted]	Determination of AZD9833, Abemaciclib and Everolimus by HPLC-MS/MS for D8530C00001 (Groups E-J) (8395364)	2018.10- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	[redacted]	Determination of AZD9833, 4-beta hydroxycholesterol by HPLC-MS/MS for D8530C00001 (Groups A-D) (8395364)	2018.10- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.17	[redacted]	Determination of AZD9833, 4-beta hydroxycholesterol, Abemaciclib, Ribociclib and Everolimus by HPLC-MS/MS for D8530C00001 (8395364)	2018.10- 2024.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	[redacted]	Determination of Palbocicilib in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8530C00001 (RMGP)	2018.[redacted]- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8530C00003 (8442579)	2020.[redacted]- 2023.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma for D8534C00001 (SERENA-6) (8472131)	20[redacted].[redacted]- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	[redacted]	Bioanalysis for D8532C00006 (Part A) using Methods AZ33HPP and AZMMHPP (8541539)	2024.[redacted]- 2025.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	[redacted]	Determination of AZD9833 in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8532C00002 (8510724)	20[redacted].[redacted]- 2024.[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.23	[redacted]	Method Validation of PD-0332991 and PF-05089326 in Human Plasma by HPLC-MS/MS (A5489006)	20[redacted].[redacted]- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.24	[redacted]	Method Validation to determine Carbamazepine in Human Plasma by HPLC-MS/MS (8537341)	20[redacted].[redacted]- 20[redacted].[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.25	[redacted]	Determination of AZD9833, Carbamazepine, and 4-beta hydroxycholesterol in Human Plasma by HPLC-MS/MS for D8532C00006 (Part B) (8541540)	2024.[redacted]- 2025.[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データの提出 有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	AstraZeneca	D8532C00005試験 治験総括報告書	2022.05- 2022.06	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	AstraZeneca	D8530C00006試験 治験総括報告書	2020.09- 2022.06	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.2.2	AstraZeneca	D8530C00001(SERENA-1)試験 治験総括報告書 - core	–	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2.3	AstraZeneca	D8530C00001(SERENA-1)試験 治験総括報告書 - part-ab	2018.10- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2.4	AstraZeneca	D8530C00001(SERENA-1)試験 治験総括報告書 - part-cd	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2.5	AstraZeneca	D8530C00001(SERENA-1)試験 治験総括報告書 - part-gh	20[redacted]- 2024.09	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2.6	AstraZeneca	D8530C00001(SERENA-1)試験 治験総括報告書 - part-kl	20[redacted]- 2024.09	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2.7	AstraZeneca	D8530C00007試験 治験総括報告書	2021.11- 2023.09	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	AstraZeneca	D8532C00002試験 治験総括報告書	2023.02- 2024.02	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4.1	AstraZeneca	D8532C00003試験 治験総括報告書	2022.10- 2022.12	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2	AstraZeneca	D8532C00006試験 治験総括報告書 -part-a	2024.08- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3	AstraZeneca	PBPK Report	20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.4	AstraZeneca	D8532C00006試験 治験総括報告書 -part-b	2024.[redacted]- 2025.8	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	PopPK Report (monotherapy)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
5.3.3.5.2	AstraZeneca	PopPK Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	AstraZeneca	D8530C00003(SERENA-3)試験 治験総括報告書	2020.11- 2023.06	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2	AstraZeneca	ERES Report (monotherapy)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2.3	AstraZeneca	ERES Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D8534C00001(SERENA-6)試験 治験総括報告書	2021.06- 2024.11	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	Dose Justification Report	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Summary of Clinical Safety Outputs	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.3	AstraZeneca	IEMT 000063	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4.1	AstraZeneca	D8530C00002(SERENA-2)試験 治験総括報告書	2020.04- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.2	[redacted]	Cardiodynamic ECG Analysis Report for Part B of Study D8530C00001	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.4.3	AstraZeneca	SERENA-6 Japan Subset Outputs	―	―	社内資料	―	無

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子データ の提出 有無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	ー	ー	社内資料	ー	無
5.4 参考文献							
モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							