

衛研発第 2686 号  
平成 14 年 5 月 9 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果  
を下記の通り報告する。

記

[販売名] アロマシン錠 25mg

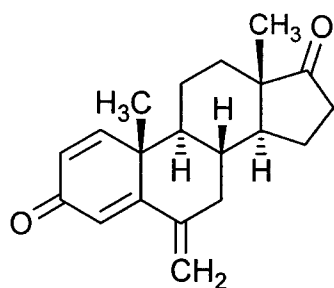
[一般名] エキセメスタン

[申請者名] ファルマシア株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 12 月 21 日 (輸入承認申請)

[申請区分] 1 - (1)新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

分子量：296.40

[化学名]

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

日本名：(+)-6-メチレンアンドロスタ-1,4-ジエン-3,17-ジオン

[特記事項] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 14 年 5 月 9 日作成

[販 売 名] アロマシン錠 25mg

[一 般 名] エキセメスタン

[申 請 者] ファルマシア株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 12 月 21 日（輸入承認申請）

### [審査結果]

閉経後乳癌の効能・効果に対して提出された資料から、有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

<効能・効果> 閉経後乳癌

効能・効果に関連する使用上の注意

初回ホルモン療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

<用法・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。

<承認条件> 閉経後乳癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

## 審査報告（1）

平成 14 年 3 月 8 日

### 1. 申請品目

[販売名]	アロマシン錠 25mg
[一般名]	エキセメスタン
[申請者]	ファルマシア株式会社
[申請年月日]	平成 12 年 12 月 21 日
[剤型・含量]	1 錠中にエキセメスタン 25mg を含有する
[申請時効能・効果]	閉経後乳癌（ホルモン療法既治療例）
[申請時用法・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。

### 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エキセメスタンは、イタリアのファルミタリア カルロエルバ社（現ファルマシア社）により発見され、開発されたアロマトラーゼ阻害剤である。アロマトラーゼ阻害剤は、閉経後女性におけるエストロゲン合成経路である末梢脂肪組織等での副腎由来アンドロゲンからエストロゲンへの変換を司るアロマトラーゼを阻害し、血漿中エストロゲン濃度を低下させることにより、エストロゲン依存性の増殖を示す乳癌に効果を示すとされている。

海外において本薬は、 年 月現在で米国及び英国をはじめ 49 ヶ国で、閉経後乳癌の二次治療薬（標準的一次治療薬であるタモキシフェン（TAM）（抗エストロゲン剤）で効果が認められない症例を対象）としての承認を受けている。

国内での本薬の開発においては、国内前期第Ⅱ相試験が終了した段階（ 年 月）で、既に海外で実施されていた TAM 耐性の閉経後乳癌患者に対する第Ⅱ相試験（ 試験 試験）及び第Ⅲ相試験（ 試験）等の海外試験成績を日本人に外挿することを目的としたブリッジング試験が検討され、国内後期第Ⅱ相試験（ 試験）がブリッジング試験として実施された。今般、同試験を含めた国内臨床試験と、海外臨床試験を併せた評価により、本薬の輸入承認に係る申請がなされたものである。

#### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるエキセメスタン（6-methyleneandrosta-1,4-diene-3,17-dione）は、  
を出発物質として

合成されるアロマトラーゼ阻害剤である。本薬は水及び各 pH の緩衝液にほとんど溶けないが、テトラヒドロフランや N,N-ジメチルホルムアミドには溶けやすい。また、再結晶溶媒として を用いた場合には 結晶が得られるが、 を再結晶溶媒として用いた場合には の結晶が得られる。なお、本薬は より結晶化していることから、常に が得られている。

本薬の化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ) 及び質量スペクトルにより支持されている。

原薬の規格及び試験方法としては、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (重金属、 (合成過程において ) として使用しているため)、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分及び定量法 (高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法) が設定されている。

製剤は、エキセメスタンが水及び胃内の pH でほとんど溶けないため (水に対する溶解性:  $\mu\text{g/mL}$ 、pH1.5~7.4 の緩衝液に対する溶解性:  $\mu\text{g/mL}$  以下)、溶出性を高めるために  $\mu\text{m}$  以下に微粒子化し、糖衣錠としたものである。製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (UV)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC 法) が設定されている。

医薬品医療機器審査センター (以下 審査センター) は、「規格上限値の類縁物質を含む試料で試験をしていることから安全性に問題はないと判断している」ことに関して、各類縁物質の規格上限値における安全性について (副作用、有害事象も含めて) 考察するよう求めた。申請者は、副生成物及び分解物である ADD

については、毒性試験の無毒性量における ADD 量と臨床投与量における ADD 量に 2,000 倍以上の差があること、前期第 II 相試験に規格上限値を含む原薬が用いられているが、臨床上特に問題となる事象は認められていないことから安全性に問題はないと判断したと説明した。トリケトン体についても、第 I 相試験に規格上限値を含む原薬が用いられているが、臨床上特に問題となる事象は認められていないと説明した。これに対し、審査センターは、各試験に用いられた各ロットにおける類縁物質含量と有害事象の発現頻度の違いについて説明した上で、安全性についての考察をするよう求めたところ、原薬中の類縁物質含量の違いは臨床試験における有害事象の発現頻度に影響を及ぼさないと考えると回答され、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、分析法バリデーション (精度) について、室内再現精度あるいは 6 施設での室間再現精度の評価を行うよう求めたところ、申請者は、原薬の HPLC 法 (類縁物質及び定量法)、ガスクロマトグラフ法 (残留溶媒)、製剤の HPLC 法 (類縁物質、溶出試験及び定量法) における主な変動要因の影響について検討を行い、室内再現精度が良好であることを示したことから、審査センターはこれを了承した。

原薬に関して、審査センターは、合成の最終工程で から再結晶を行っているにもかかわらず、 が残留溶媒として規定されていることについて、

の除去工程でそれまで残留した も除去されと考えられることから、を規定することの必要性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、の除去過程後においても、の残留が確認されていることから、残留溶媒として規定したとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。さらに、審査センターは、本薬の水分量が低く、規定された試料採取量では容量滴定で測定することが困難であると考えられたことから、電気滴定法を適用すべきでないか尋ねた。これに対し、申請者は、容量滴定の直線性及び添加回収試験の検討を行い、容量滴

定での測定は可能であると説明したことから、審査センターはこれを了承した。原薬の定量法に関しては、流量で規定した保持時間には約 2 倍の時間範囲があり、類縁物質でも同じ試験条件（流量）を用いていることから、流量と類縁物質を含めた各成分の分離との関係について説明を求めた。これに対し、申請者は、各保持時間における結果を示した上で、分離が良好であることを説明したことから、審査センターはこれを了承した。その他、重金属及び の定量的実測値、残留溶媒の規格値について説明を求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

製剤に関しては、溶出試験について、設定された判断基準はすべての製剤がほぼ完全に溶出されるような条件に設定されていることから、判断基準が妥当であるか説明を求めた。申請者は、溶出プロフィールを見直し、規格値（溶出時間）を改めたことから、審査センターはこれを了承した。また、原薬と製剤の定量法（試験条件）が異なることについては、分析法バリデーションにおいて両試験方法の妥当性が確認されているとの回答がなされ、これを了承した。その他、標準品の実測値、及び 結晶と 結晶を判断するための試験方法について説明を求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（ポリエチレン袋＋クラフトドラム/5℃/36 カ月）、加速試験（ポリエチレン袋＋クラフトドラム/25℃/60%RH/9 カ月）及び苛酷試験（温度：褐色ガラス瓶（密栓）/40℃/75%/6 カ月、湿度：ガラス瓶（開栓）25℃/75%RH/3 カ月、光：シャーレ（開放）/28℃/250FC/20 日）が実施された。測定は外観、類縁物質、水分含量について行われた。苛酷試験（温度）において、着色、類縁物質の経時的な増加、含量の規格下限値以下への低下が認められたが、湿度や光の影響は受けなかった。長期保存試験において、類縁物質の増加及び含量の経時的な減少（最大約 %の低下）が認められ、18 ヶ月で 1 ロットは規格下限値以下であった。加速試験においても類縁物質の増加と含量の低下（1 ロットは規格下限値以下）が認められたが、外観及び水分に変化はなかった。以上の結果から、原薬は 5℃で 12 カ月間品質を保証できるものとされた。

製剤については、長期保存試験（PTP 包装/25℃/60%RH/36 カ月）、加速試験（PTP 包装/40℃/75%RH/6 カ月）及び苛酷試験（温度：PTP 包装/55℃/1 カ月、湿度：ガラス瓶（開放）/25℃/75%RH/3 カ月、光：シャーレ（開放）/28℃/250FC/20 日）が実施された。測定は外観、類縁物質、溶出試験、含量について行われた。苛酷試験（温度）において、外観が灰白色に変化した以外、すべての試験において試験項目に変化を認めなかった。

#### ニ. 急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与試験は、マウス、ラット及びイヌで検討されている。本薬の LD<sub>50</sub> 値は、マウスでは経口投与において雄で 3,530 mg/kg、雌で 3,049 mg/kg、腹腔内投与では雄で 419 mg/kg、雌で 396 mg/kg であった。ラット経口投与では雄雌共 5,000 mg/kg 超、腹腔内投与では雄で 488 mg/kg、雌で 404 mg/kg であった。また、イヌ経口投与試験では概略の致死量として、雄で 5,000 mg/kg 超、雌で 3,000 mg/kg であった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌで検討されている。

ラットでは、4週間（30、150、750、1,000、2,000、3,750 mg/kg/日）、26週間（30、180、1,080 mg/kg/日）及び52週間（20、50、125、315 mg/kg/日）の経口投与毒性試験が実施されている。その結果、4週間反復経口投与試験では、2,000 mg/kg/日以上で死亡例が認められ、また、尿細管上皮の壊死等が認められた。無毒性量は750 mg/kgと推定された。26週間反復経口投与試験では、1,080 mg/kg以上の群で死亡例が認められた。また、腎症等が180 mg/kg投与群でも観察された。無毒性量は30 mg/kg/日と推定された。52週間反復経口投与試験では、本薬に起因した死亡例は認められなかったが、慢性腎症等が観察された。無毒性量は50 mg/kg/日と推定された。

イヌでは、4週間（30、90、270、810 mg/kg/日）、26週間（30、150、750 mg/kg/日）及び52週（30、120、480 mg/kg/日）の経口投与試験が実施されている。その結果、4週間経口投与試験では毒性学的標的臓器は明らかでなく、無毒性量は810 mg/kg/日と推定された。26週間及び52週間経口投与試験では、ALTの上昇、肝臓重量の増加等が観察された。無毒性量はいずれも30 mg/kg/日と推定された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギで検討されている。

妊娠前及び妊娠初期投与試験はラットで検討され、母動物に対する無毒性量は4 mg/kg/日、次世代児に対する無毒性量は4 mg/kg/日であったが、100 mg/kg/日においても催奇形性は認められなかった。

胎児の器官形成期投与試験はラット及びウサギで検討され、ラットでは、母動物における無毒性量は10 mg/kg/日未満、胎児に対する無毒性量は10 mg/kg/日であったが、出生児についての無毒性量は810 mg/kg/日であった。また、ウサギでは、母動物に対する無毒性量は30 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は90 mg/kg/日であった。

依存性試験は、実施されていない。

抗原性試験は、モルモットで検討されている。

能動的全身性アナフィラキシー反応（ASA）及び受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）が実施され、いずれも陰性であった。

遺伝毒性試験は、6試験が実施されている。

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

がん原性試験は、本薬の申請時点でマウス、ラットを用いて24ヶ月間の試験が実施中であったが、中間解析においてマウスの高用量投与群で腎臓における良性の腺腫の発生率が有意に高いことが観察されている。詳細については、現在解析中である。

審査センターは、単回投与試験において、腹腔内投与した時に、マウス、ラット共に流涎が見られ、特にラットでは血様の流涎が見られているが、経口投与では見られていないことから、何に起因するのか尋ねた。

それに対し、申請者より、本薬の中樞作用に関連した変化であると考えられる、との

回答を得た。審査センターでは、この回答を了承した。

審査センターは、ラット反復投与試験において観察された、腎臓への影響について、考察を求めた。

それに対し、申請者より、腎毒性は高用量においてのみ認められた所見であり、特に、慢性腎症は自然発生病変の範囲内で、無毒性量から勘案して、臨床投与量でのヒト腎臓に影響を及ぼす可能性は低いと推察される、との回答を得た。審査センターでは、この回答を了承した。

審査センターは、生殖発生毒性試験の考察において、「分娩障害が回避できなかったのは、本薬のアロマターゼ阻害作用が不可逆的であるため」、「分娩障害は本薬の薬理作用が低用量から起きるため」としていることから、「妊娠及び妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」とする根拠、及び、添付文書の妊婦及び授乳婦に関する記載を見直すように求めた。

それに対し、申請者より、高用量であるがラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験の予備試験で性周期の異常が認められたことから、妊娠及び妊娠している可能性のある婦人には用いないことが望ましいと考えた。また、本薬はもともと閉経後の乳癌に対し適用を目指しているため、本来は妊娠及び妊娠している可能性のある女性に対して用いられることはない。閉経後に妊娠する例は極めて稀であると考えられるので、添付文書の使用上の注意にこれらの記載を行う必要性は低いと考えられる、との回答を得た。これに対し、審査センターは、参考情報ではあるが記載は正確とすべきであり、「妊娠及び妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」とし、授乳婦についても同様の記載を行うべきであると、主張した。申請者は、これを了承し、添付文書を改めた。

以上、審査センターでは、本薬の臨床適用にあたり、毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

## ホ. 薬理作用に関する資料

### 1. 効力を裏付ける試験

#### (1) in vivo における抗腫瘍効果

本薬の閉経後乳癌に対する抗腫瘍効果は、雌ラットに 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) を経口投与し直径 1cm 以上の腫瘍形成が認められた時点（投与後 40 日～150 日）で卵巣を摘出し、更に腫瘍維持のため卵巣摘出後 2 日目よりプロピオン酸テストステロンを皮下投与（週 3 回 4 週間）した閉経後乳癌モデルを用いて検討された。プロピオン酸テストステロン投与を行わなかった場合は腫瘍が顕著に退縮したことから、本試験系で誘発された乳癌はホルモン依存性であることを確認したとしている。本薬を 1 日 2 回週 6 日、4 週間、皮下(10 及び 50mg/kg/日)又は経口(0.3、1、3、10、50 及び 100mg/kg/日)投与したところ、皮下投与ではいずれの用量においても、経口投与では 1mg/kg 投与以上で対照群(溶媒)に比べ有意な抗腫瘍効果（腫瘍重量の減少を指標）を示した。

#### (2) in vivo における作用機序の検討

本薬のアロマターゼ活性に対する作用は、発情間期の雌ラットに妊馬血清ゴナドトロピ



ン (PMSG、100IU) を 96 時間間隔で 2 回投与し、その 3 日後に本薬又は溶媒を皮下又は経口投与し、24 時間後に摘出した卵巣から調製したマイクロゾーム分画を用いて検討され、PMSG 刺激により数倍に増加した活性を本薬は用量依存的に阻害し、ED<sub>50</sub> 値は皮下投与で 1.8mg/kg、経口投与で 3.7mg/kg であるとされた。本薬と同じステロイド性アロマターゼ阻害剤であるフォルメスタン(formestane)、MDL18962、アタメスタン(atamestane)、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬であるアミノグルテチミド(aminoglutethimide,AG)の皮下及び経口投与の ED<sub>50</sub> 値(mg/kg)は、それぞれ、3.1 及び 100 以上、1.4 及び 18.0、約 100(阻害率 45%)及び 100 以上、検討せず及び 30 以上であった。

本薬の血中エストロゲンに対する作用は、幼若雌(22~23 日齢)ラットに PMSG を 3 時間間隔で 2 回皮下投与し、投与 54 時間後の血漿中エストラジオール濃度を測定して検討され、同時に摘出した卵巣の卵巣アロマターゼ活性も測定された。経時変化の検討のために屠殺の 1、3、6、9 又は 24 時間前に本薬(30mg/kg)又は溶媒の投与を行い、また、用量反応性の検討のために屠殺の 6 時間前に本薬 (1、3、10 又は 30mg/kg) 又は溶媒の投与を行った。卵巣アロマターゼ活性は本薬(30mg/kg)投与 3~6 時間後に最低値を示し、血漿中エストラジオール濃度は投与後 6~9 時間後に最低値を示した。本薬は用量依存性にアロマターゼ活性及び血漿中エストラジオール濃度を抑制し、ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 3.7 及び 3.8mg/kg であるとされた。

上記 (1) 及び (2) から、申請者は、アロマターゼはエストロゲン合成系の律速酵素であり、卵巣アロマターゼ活性阻害と血中エストロゲン濃度抑制に対する本薬の ED<sub>50</sub> 値がほぼ一致したことから、エストロゲン抑制作用はアロマターゼ阻害作用に起因しており、さらに、同用量域において、本薬がホルモン依存性閉経後乳癌モデルに抗腫瘍効果を示したことから、アロマターゼ阻害作用に伴う血中エストロゲン濃度抑制が本薬の抗腫瘍効果に寄与していると考察している。

### (3) in vitro における本薬の作用機序の検討

ヒト胎盤アロマターゼに対する本薬、各種ステロイド性アロマターゼ阻害剤 (フォルメスタン、MDL18962、アタメスタン) 及び非ステロイド性アロマターゼ阻害剤(AG)の基質・薬物共存下での作用は、ヒト胎盤から調製したマイクロゾームに[1β, 2β-<sup>3</sup>H]アンドロステジオン、NADPH を加えた系にこれら薬剤を添加して検討された。それぞれの IC<sub>50</sub> 値 (平均値、nM) は、42.5、43.7、31.3、20.3 及び 1750 であった。

薬物前処理による不活性化及び時間依存性を検討するため、ヒト胎盤マイクロゾームに NADPH 存在又は非存在下で、本薬をさまざまな濃度で加えて前処理 (0、8、16 分放置) を行った後に、[1β, 2β-<sup>3</sup>H]又は[1β-<sup>3</sup>H]アンドロステジオンを加えた系でアロマターゼ活性に対する薬物の作用が検討された。本薬のヒト胎盤アロマターゼに対する阻害は前処理時間の延長により増強し、薬物濃度を増加させることにより酵素活性を 50%低下させるのに要する前処理時間 (半減期) は短縮された。本薬の K<sub>i</sub> 値は 26.0nM、濃度を無限大まで外挿した場合の半減期 (t<sub>1/2</sub>) は 13.9 分、不活性化速度 (K<sub>cat</sub>) は 0.8×10<sup>-3</sup>/秒であった。一方 NADPH 非存在下では本薬は時間依存的な不活性化を示さなかった。フォルメスタン、MDL18962 及びアタメスタンの K<sub>i</sub> 値(nM)はそれぞれ 29.0、0.7 及び 2.0 であり (天然のアンドロステジオンの解離定数は 69nM)、t<sub>1/2</sub> (分) はそれぞれ 2.1、

13.1 及び 45.3、Kcat (秒<sup>-1</sup>) はそれぞれ  $5.5 \times 10^{-3}$ 、 $0.9 \times 10^{-3}$  及び  $0.3 \times 10^{-3}$  であり、AG は最高濃度(30 $\mu$ M)で 32 分処理しても時間依存的な不活性化は示さなかった (以上の薬剤については、NADPH 非存在下での検討はされていない)。さらに、乳癌患者より採取した乳房脂肪組織由来の線維芽細胞をデキサメサゾン 18 時間処理中に本薬又はフォルメスタンを追加し (前処理)、その後これらの薬剤を除いて基質と反応させた場合においても (薬剤非共存下)、本薬及びフォルメスタンは 1nM (薬物共存下の場合の IC<sub>50</sub> 値のそれぞれ 1/5 及び 1/30) でそれぞれ 70%及び 60%の阻害作用を示したが、非ステロイド性阻害剤である AG、アナストロゾール(anastrozole)、ファドロゾール(fadrozole)又はレトロゾール(letrozol)では前処理後薬剤非共存下で反応させた場合は、薬剤共存下における IC<sub>50</sub> 又はその約 7~125 倍の高濃度で処理した場合でも最大 20%程度の阻害作用であった (Aromatase inhibition and breast cancer, Marcel Dekker, New York, 213-225, 2000) ことから、本薬は非可逆的阻害剤であるフォルメスタンと同様に非可逆的阻害剤と考えられるとしている。

本薬のアロマターゼ不活性化作用の分子内作用点を明らかにするため、本薬の 1 位と 2 位の間の二重結合を飽和させた化合物である 6-methylenandrost-4-ene-3,17-dione (6-MAD) のアロマターゼに対する阻害作用及び時間依存性がヒト胎盤ミクロゾームを用い本薬の場合と同様に検討された。その結果、基質と同時に 6-MAD を加えた場合の IC<sub>50</sub> 値は 110.5nM (本薬の約 1/3 の阻害作用) であったが、6-MAD 前処理を行った場合は 1  $\mu$  M の高濃度で 32 分処理しても時間依存的な阻害作用は示さなかった。本薬を前処理した場合は時間依存的な不活性化作用を示すことから(前出)、本薬のアロマターゼ不活性化の詳細な機序は不明であるが、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>間の二重結合が関与していると考察されている。

ヒト胎盤、乳癌患者から採取した乳癌組織及び乳房脂肪由来の線維芽細胞のアロマターゼ活性に対する本薬の効果が、胎盤より調製されたミクロゾーム画分、腫瘍組織より調製された顆粒画分及び培養線維芽細胞を用いて、前述のように薬物存在下又は非存在下で検討された。その結果、本薬はいずれの組織由来アロマターゼ活性も濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値(nM)はそれぞれ 45、12.2 及び 5.3 であった。また、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤であるアナストロゾールではそれぞれ 15.5、7.7 及び 14.0、レトロゾールではそれぞれ 3.8、2.3 及び 0.72、ファドロゾールでは 5.3 (胎盤由来酵素) であった。

ステロイド生合成に関与する酵素 11 種類のうち、アロマターゼ (ヒト胎盤及びラット卵巣)、C<sub>20,22</sub>-lyase (ラット副腎)、3  $\beta$  -hydroxysteroid hydrogenase/isomerase(3  $\beta$  -HSD- I、ヒト胎盤)、17  $\beta$  -hydroxysteroid dehydrogenase (17  $\beta$  -HSD、ヒト胎盤)、5  $\alpha$  -reductase (ラット前立腺)、21-hydroxylase (ラット副腎)、11  $\beta$  -hydroxylase (ラット副腎) 及び 18-hydroxylase (ラット副腎) の 8 種類に対する作用は、それぞれ ( ) 内に示した臓器から酵素画分を調製し、種々の濃度のアロマターゼ阻害剤を加えて酵素活性を測定し検討された。本薬はアロマターゼに高い選択性を示し(IC<sub>50</sub> 値はヒト胎盤由来で 25.4nM、ラット卵巣由来で 42.9nM)、その他の酵素に対しては数百倍以上高い IC<sub>50</sub> 値 (16.8  $\mu$  M 以上) であった。フォルメスタン、アナスタゾール及びレトロゾールもアロマターゼに高い選択性を示した (アロマターゼに対しては IC<sub>50</sub> 値は 2.3~72.8nM 程度、それ以外の酵素については 3.4  $\mu$  M 以上) が、AG ではヒト胎盤アロマターゼに対する IC<sub>50</sub> 値はヒト胎盤由来で 2.02  $\mu$  M、ラット卵巣由来で 162nM であり、11  $\beta$  -hydroxylase、