

※※2014年8月改訂14  
 ※2011年6月改訂13

日本標準商品分類番号
874291

乳癌治療剤

# フェアストン<sup>®</sup>錠40 フェアストン<sup>®</sup>錠60

Fareston<sup>®</sup> Tab.40・60  
 トレミフェンクエン酸塩製剤

〈規制区分〉  
 劇薬、処方箋医薬品\*  
 〈貯法〉  
 遮光、室温保存  
 ※※〈使用期限〉  
 3年 (PTPシート及び外箱に表示)

承認番号	40	20700AMY00113
	60	20700AMY00114
薬価収載	1995年5月	
販売開始	1995年6月	
再審査結果	2009年6月	

\*注意-医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】** (次の患者には投与しないこと)

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦  
 [本剤の効能・効果は「閉経後乳癌」であり、また動物実験で生殖毒性が認められている。]
- QT延長又はその既往歴のある患者 (先天性QT延長症候群等)  
 [心室性頻拍 (Torsade de pointesを含む)、QT延長の増悪もしくは再発するおそれがある。]
- 低カリウム血症のある患者  
 [心室性頻拍 (Torsade de pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。]
- クラスIA (キニジン、プロカインアミド等) 又はクラスIII (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬を投与中の患者  
 [「3.相互作用」の項参照]

**【組成・性状】**

1. 組成

フェアストン錠40及びフェアストン錠60は、1錠中にそれぞれ次の成分を含有する。

有効成分	成分	含有量	
		40	60
	トレミフェンクエン酸塩 (トレミフェンとして)	59.0mg (40.0mg)	88.5mg (60.0mg)
添加物	トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポビドン、カルボキシメチルスターチNa、セルロース、ステアリン酸Mg、無水ケイ酸		

2. 製剤の性状

フェアストン錠40及びフェアストン錠60は、白色の裸錠である。

	識別コード	直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (g)
40	NK7104	7.5	約3.2	0.14
60	NK7106	9.0	約3.4	0.21

**【効能・効果】**

閉経後乳癌

**【用法・用量】**

通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。  
 また、既治療例 (薬物療法及び放射線療法などに無効例) に対しては、通常成人にトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。  
 なお、症状により適宜増減する。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 骨髄抑制のある患者  
 [軽度の白血球減少及びヘモグロビン減少が認められている。]
  - 高齢者  
 [「5.高齢者への投与」の項参照]
  - 重度の徐脈等の不整脈、心筋虚血等の不整脈を起こしやすい疾患のある患者  
 [心室性頻拍 (Torsade de pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。]
- 重要な基本的注意
  - 本剤には抗エストロゲン及びエストロゲン作用があり、動物実験で胎児毒性、妊娠維持及び分娩への障害等の生殖障害、並びに乳汁中への移行が認められている。本剤は、閉経初期の患者へ投与されることがあるので、以下の点に注意すること。
    - 本剤の投与開始時にあたっては、妊娠していないことを確認し、本剤の妊娠への影響について説明すること。
    - 治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊するよう指導すること。
    - 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。
  - 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。  
 [「1. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照]
- 相互作用
  - 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT延長を増強し、心室性頻拍 (Torsade de pointesを含む) 等を起こすおそれがある。	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ため。

(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
腎臓を介してカルシウムの排泄を減少させる薬物 チアジド系利尿剤	高カルシウム血症の危険性を増大させるおそれがある。	機序不明
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強するとの報告があるので、抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。	クマリン系薬剤の代謝が阻害される。
フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	本剤の主要代謝酵素CYP3A4を阻害する。

4. 副作用

〈概要〉

総症例4,382例 (承認時287例、市販後調査4,095例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は17.4%であり、主なものはALT (GPT) 上昇3.8%、AST (GOT) 上昇3.5%、トリグリセライド上昇2.4%、LDH 上昇1.7%、コレステロール 上昇1.5%、 $\gamma$ -GTP 上昇1.4%、白血球減少1.3%などであった。  
〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 血栓塞栓症、静脈炎 (0.1%未満)：脳梗塞、肺塞栓、血栓塞栓症、静脈炎、血栓性静脈炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (0.2%)：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 子宮筋腫 (頻度不明)：子宮筋腫があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

※ (2) その他の副作用

	1～5%未満又は頻度不明	1%未満
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	Al-P 上昇、ビリルビン 上昇
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、かゆみ
血液	白血球減少	血小板減少、貧血
眼 <sup>注2)</sup>		視覚障害(角膜の変化等)
精神神経系	うつ症状*	頭痛、めまい
生殖器 <sup>注3)</sup>		陰分泌、性器出血、子宮内膜増殖
皮膚		脱毛
その他	トリグリセライド 上昇、コレステロール 上昇、浮腫*	顔面潮紅、ほてり、倦怠感、BUN 上昇、発汗、高カルシウム血症

\* 頻度不明

- 注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。  
注2) このような症状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。  
注3) 不正出血が見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。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において副作用の発現率及びその程度に差がみられていない。しかし、本剤は主として肝臓で代謝されており、高齢者では肝機能が低下していることが多く高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
〔動物実験 (ラット、ウサギ) で胎児毒性 (死亡、発育遅延、内臓・骨格異常、出生児の生殖障害)、妊娠維持及び分娩への障害等の生殖障害が認められている。〕  
(2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。  
〔動物実験 (ラット) で乳汁に移行することが認められている。〕

7. 適用上の注意

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

8. その他の注意

- (1) 本剤による子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖及び子宮体癌が報告されている。  
(2) 類薬タモキシフェンクエン酸塩ではその使用と子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖、子宮体癌発生との因果関係を示唆する疫学的調査の結果が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収

女性乳癌患者にトレミフェンとして40mgを単回経口投与したとき、3時間後に最高血清中濃度 (392.5ng/mL) に達し、その後、半減期は $\alpha$ 相 3.0時間、 $\beta$ 相 68.7時間で2相性を示して消失した。また、反復経口投与 (1日1回、40mg及び120mg) することにより、AUC及びC<sub>max</sub>の値は用量依存的に増加した。反復投与時の血清中濃度は初回投与時に比べて増加し、投与開始後2週間以内にほぼ一定となった。

2. 代謝

女性乳癌患者における血中主代謝物はN-デスメチルトレミフェンであった。トレミフェンを反復経口投与したとき、この代謝物の血清中濃度は未変化体と同様に2週間以内にほぼ一定となった。このときの血清中濃度は未変化体の約2倍以上であった。なお、N-デスメチルトレミフェンもトレミフェンと同様の抗腫瘍効果を示した。

3. 排泄

女性乳癌患者にトレミフェンを経口投与したときの尿中排泄率は未変化体、N-デスメチルトレミフェンいずれも0.1%以下であり、ヒトにおける主排泄経路は糞中であると推察された。

4. QT間隔に対する影響 (外国人における試験成績)

QT間隔に及ぼす影響について検討することを目的として健康成人男子250例を対象にトレミフェンクエン酸塩錠、モキシフロキサシン錠及びプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施した。血漿中濃度が投与開始5日以内に定常状態に到達するようトレミフェンクエン酸塩錠を投与し、5日目投与後に心電図を測定したところ、トレミフェンとして20mg投与群、80mg投与群、300mg投与群におけるQTcI<sup>(注4)</sup>の平均 (95%片側信頼区間の上限) は、それぞれ6.2msec (9.4msec)、23.9msec (27.0msec)、56.9msec (60.0msec)であった。また、モキシフロキサシンとして400mg投与群は7.3msec (10.4msec)であった。

注4) QTcI：個人ごとに補正し、プラセボ値を引いたQT間隔

**【臨床成績】**

[承認時までの臨床試験]<sup>1~3)</sup>

原発進行・再発乳癌に対する本剤の臨床試験成績の概要は次のとおりである。

- 1.薬物療法、放射線療法を受けていない症例又は術後補助療法終了後に再発した症例に対するトレミフェンとして40mg/日投与の奏効率は28.6% (22/77例)であった。
- 2.術後補助療法中に再発した症例又は薬物療法、放射線療法を受けていた症例に対するトレミフェンとして120mg/日投与の奏効率は12.3% (9/73例)であった。

[市販後の第Ⅲ相臨床試験]

閉経後乳癌に対する術後補助療法における第Ⅲ相無作為化比較試験(トレミフェンとして40mg/日投与、タモキシフェンとして20mg/日投与)において、5年生存率は本剤投与群で97.2%、タモキシフェン酸塩投与群で97.1%であった。両群間の差0.1%の90%信頼区間は-3.7%~3.8%であり、信頼区間の下限が-10%を超えていないことから、本剤の有効性のタモキシフェン酸塩に対する非劣性が検証された。

評価項目	薬剤投与群	本剤	タモキシフェン酸塩
有効性			
解析例数		123例	120例
5年生存率		97.2% (103/106例)	97.1% (101/104例)
安全性(副作用発現症例率)			
自覚症状・他覚所見		31.7% (40/126例)	33.3% (42/126例)
臨床検査値異常		31.7% (40/126例)	39.7% (50/126例)

**【薬効薬理】**

1. 抗腫瘍効果<sup>4,5)</sup>

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌を用いin vivoで検討した結果、トレミフェンは、エストロゲンレセプター(ER)(+)ヒト乳癌BR-10及びZR-75-1に対して増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序<sup>6,7)</sup>

(1) 抗エストロゲン作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、in vitroにおいてエストラジオールにより増殖促進されたヒト乳癌細胞(T-47D)の増殖を阻害した。さらにトレミフェンは、in vivoにおいて未成熟ラットのエストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した。

(2) 抗IGF-1作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、インシュリン様成長因子-1(IGF-1)により増殖促進されたエストロゲンレセプター(+)及び(-)乳癌細胞の増殖を阻害した。従って、この抗IGF-1作用は、エストロゲンレセプターを介さない作用と考えられる。

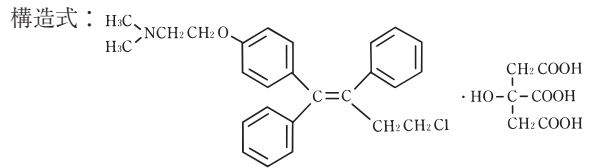
**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：トレミフェン酸塩 (Toremifene Citrate)

化学名：2-[4-[(Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethylethylamine monocitrate

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClNO・C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

分子量：598.08



性状：トレミフェン酸塩は、白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)又はピリジンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

**【包装】**

フェアストーン錠40：40錠、100錠、300錠、56錠、140錠  
フェアストーン錠60：40錠、100錠

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 富永健他：癌と化学療法 20,79,1993
- 2) 野村雍夫他：癌と化学療法 20,247,1993
- 3) 浅石和昭他：癌と化学療法 20,91,1993
- 4) 黒岩俊介他：癌と化学療法 20,617,1993
- 5) 黒岩俊介他：日本癌治療学会誌 28,819,1993
- 6) 丸山佐起子他：日本癌治療学会誌 28,811,1993
- 7) 丸山佐起子他：日本癌治療学会誌 28,826,1993

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬事業本部  
営業本部 医薬品情報センター  
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号  
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

® Orion Corporation, Finland の登録商標



※製造販売元 **日本化薬株式会社**  
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

提携 **Orion Corporation, Finland**