

**2017年1月改訂(第21版)
*2015年1月改訂

処方箋医薬品：
注意-医師等の処方箋により使用すること

抗乳癌剤
ノルバデックス®錠10mg
ノルバデックス®錠20mg
タモキシフェン酸塩錠
nolvadex® tablets 10mg・20mg

	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
承認番号	21800AMX10347	21800AMX10348
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1981年9月	1990年6月
再審査結果	1989年1月	—

貯法：しゃ光して室温保存すること
使用期限：組箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ノルバデックス錠10mg	ノルバデックス錠20mg
成分・含量(1錠中)	タモキシフェン10mg (タモキシフェン酸塩として15.2mg)	タモキシフェン20mg (タモキシフェン酸塩として30.4mg)
添加物	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	

2. 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		
直径	約8.1mm	約10.1mm
厚さ	約3.3mm	約4.4mm
重量	約0.18g	約0.37g
識別コード	NOLVADEX 10	NOLVADEX 20

【効能・効果】

乳癌

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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、子宮内膜癌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。また、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^{1),2),3),4),5)}。
- (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。

3. 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。(「薬物動態」の項参照)

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。	リトナビルのチクロロム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。

4. 副作用

使用成績調査症例3,762例中312例(8.29%)に副作用が報告された。主な副作用は、無月経、月経異常等の女性生殖系が3.18%(120/3,762)、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害が1.51%(57/3,762)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1～5%未満)、好中球減少、貧血、血小板減少(0.1%未満)：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、また、貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 視力異常(0.1～5%未満)、視覚障害(0.1%未満)：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。
- 3) 血栓塞栓症、静脈炎(0.1～5%未満)：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ので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 4) 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全(0.1%未満)：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。
- 5) 高カルシウム血症(0.1%未満)：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。
- 6) 子宮筋腫(0.1%未満)、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌(頻度不明)：子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌がみら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。

- 7) 間質性肺炎(0.1%未満):間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) アナフィラキシー、血管浮腫(0.1%未満):アナフィラキシー、血管浮腫等の過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 水疱性類天疱瘡(0.1%未満):水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 睇炎(0.1%未満):血清トリグリセリド上昇によると考えられる睇炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
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、月経異常、性器出血、膣分泌物	卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部そう痒、子宮頸管ポリープ、膣ポリープ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛等	
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、脱毛等	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、高トリグリセリド血症、下肢痙攣

承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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ので、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。治療に際して妊娠していないことを確認すること。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

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) 海外において、QT間隔の延長、Torsades de pointesの発現が報告されている。
- (2) 海外の臨床試験で、本剤の投与により対側乳房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。(子宮体癌については「重要な基本的注意」の項参照)
- (3) ラットで肝腫瘍の発生が認められたとの報告がある。
- (4) げっ歯類で遺伝子毒性が認められたとの報告がある。

- (5) 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膣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。

【薬物動態】

1. 吸収

乳癌患者にタモキシフェン20mgを経口投与した場合、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10mg1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⁶⁾。

2. 代謝

健康者、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る(英国での成績)⁷⁾。なお、N-デスメチルタモキシフェンは未変化体と同様の薬理作用を示す(英国での成績)⁸⁾。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⁶⁾。

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^{9)、10)}。

3. 排泄

¹⁴C-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(英国での成績)¹¹⁾。

【臨床成績】

1. 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本剤の有用性が認められている^{12)、13)}。

二重盲検比較試験及び一般臨床試験における調査例数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。

2. 外国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、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(3,125例)とタモキシフェン群(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¹⁴⁾。

【薬効薬理】

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。

1. 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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

2. エストロゲンレセプターとの結合力

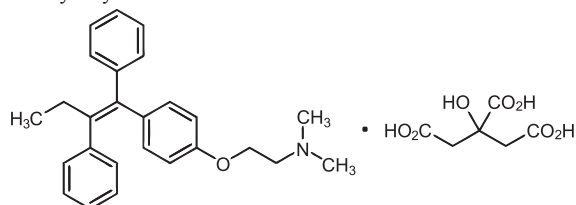
摘出ヒト乳癌組織における本剤のエストロゲンレセプターとの結合力は、エストラジオールの約0.7%である¹⁷⁾。また、未成熟ラット子宮組織を用いた試験において、本剤はエストラジオールの約300倍の濃度でエストラジオールのエストロゲンレセプターに対する結合を50%阻止する¹⁸⁾。なお、エストロゲンレセプター陰性の腫瘍に対しても臨床的効果が認められている¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タモキシフェンシエン酸塩 (Tamoxifen Citrate) (JAN) (日局)

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

構造式：



分子式：C₂₆H₂₉NO·C₆H₈O₇

分子量：563.64

融点：約142℃(分解)

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。

【包装】

ノルバデックス錠10mg：[PTP]30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

ノルバデックス錠20mg：[PTP]100錠(10錠×10)、300錠(10錠×30)

【主要文献】

- 1) Fisher, B., et al.:J. Natl. Cancer Inst., 86(7), 527, 1994
- 2) Wickerham, D.L., et al.:J. Clin. Oncol., 20(11), 2758, 2002
- 3) Lahti, E., et al.:Obstet. Gynecol., 81(5), 660, 1993
- 4) Neven, P., et al.:Lancet, 1, 375, 1989
- 5) Ismail, S.M., et al.:Histopathology, 30(2), 187, 1997
- 6) 和田富雄 他:薬理と治療, 8(2), 415, 1980
- 7) Adam, H.K., et al.:Biochem. Pharmacol., 27, 145, 1979
- 8) Adam, H.K., et al.:Proc. Am. Assoc. Cancer Res., abstr. 190, 1979
- 9) Jacolot, F., et al.:Biochem. Pharmacol., 41(12), 1911, 1991
- 10) Stearns, V., et al.:J. Natl. Cancer Inst., 95(23), 1758, 2003
- 11) Fromson, J.M., et al.:Xenobiotica, 3(11), 711, 1973
- 12) 永井良治 他:臨床評価, 8(2), 321, 1980
- 13) 妹尾亘明 他:薬理と治療, 17(7), 3605, 1989
- 14) The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group:Cancer, 98(9), 1802, 2003
- 15) 久保田哲朗 他:癌と化学療法, 7(2), 257, 1980
- 16) Jordan, V.C.:Eur. J. Cancer, 12, 419, 1976
- 17) Tanaka, M., et al.:Jpn. J. Clin. Oncol., 8(2), 141, 1978
- 18) 斉藤一史 他:薬理と治療, 7(8), 2305, 1979
- 19) Patterson, J., et al.:Breast Cancer Res. Treat., 2, 363, 1982

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

® : アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1981

AstraZeneca 

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