

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗乳癌剤

**タモキシフェン錠10mg「明治」**

**タモキシフェン錠20mg「明治」**

**TAMOXIFEN Tablets 10mg「MEIJI」・20mg「MEIJI」**

タモキシフェンクエン酸塩錠

剤形	錠10mg「明治」：素錠、錠20mg「明治」：フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品※（※注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	錠10mg「明治」：1錠中 日局タモキシフェンクエン酸塩 15.2 mg (タモキシフェンとして 10 mg)含有 錠20mg「明治」：1錠中 日局タモキシフェンクエン酸塩 30.4 mg (タモキシフェンとして 20 mg)含有		
一般名	和名：タモキシフェンクエン酸塩 (JAN) 洋名：Tamoxifen Citrate (JAN)、Tamoxifen (INN)		
製造販売承認年月日		錠10mg「明治」	錠20mg「明治」
薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日	2010年8月26日 (販売名変更による)	2011年1月14日
	薬価基準収載年月日	2011年6月24日 (販売名変更による)	2011年6月24日
	発売年月日	1990年7月13日	2011年6月24日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>メディサ新薬株式会社</b> 販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>		

本IFは2017年1月改訂(第20版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準準拠にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の利用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
  - (1) 和名 …………… 2
  - (2) 洋名 …………… 2
  - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
  - (1) 和名 (命名法) …………… 2
  - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
  - (3) ステム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 2
7. CAS 登録番号 …………… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 3
  - (1) 外観・性状 …………… 3
  - (2) 溶解性 …………… 3
  - (3) 吸湿性 …………… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 3
  - (5) 酸塩基解離定数 …………… 3
  - (6) 分配係数 …………… 3
  - (7) その他の主な示性値 …………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …………… 3
4. 有効成分の定量法 …………… 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 4
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 4
  - (2) 製剤の物性 …………… 4
  - (3) 識別コード …………… 4
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …………… 4
2. 製剤の組成 …………… 4
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 4
  - (2) 添加物 …………… 4
  - (3) その他 …………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 6
7. 溶出性 …………… 6
8. 生物学的試験法 …………… 9

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 9
11. 力価 …………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 9
14. その他 …………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 10
2. 用法及び用量 …………… 10
3. 臨床成績 …………… 10
  - (1) 臨床データパッケージ …………… 10
  - (2) 臨床効果 …………… 10
  - (3) 臨床薬理試験 …………… 10
  - (4) 探索的試験 …………… 10
  - (5) 検証的試験 …………… 10
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 10
    - 2) 比較試験 …………… 10
    - 3) 安全性試験 …………… 10
    - 4) 患者・病態別試験 …………… 10
  - (6) 治療的使用 …………… 10
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 10
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …… 11
2. 薬理作用 …………… 11
  - (1) 作用部位・作用機序 …………… 11
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 11
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 11

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 12
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 12
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 12
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 12
  - (4) 中毒域 …………… 13
  - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 13
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 13
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 13
  - (1) 解析方法 …………… 13
  - (2) 吸収速度定数 …………… 13
  - (3) バイオアベイラビリティ …………… 13
  - (4) 消失速度定数 …………… 13
  - (5) クリアランス …………… 13

(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	14
(1) 血液-脳関門通過性	14
(2) 血液-胎盤関門通過性	14
(3) 乳汁への移行性	14
(4) 髄液への移行性	14
(5) その他の組織への移行性	14
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排泄	15
(1) 排泄部位及び経路	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	16
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	17
(3) その他の副作用	18
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	18
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	18
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上の注意	20

15. その他の注意	20
16. その他	20

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	21
(1) 薬効薬理試験	21
(2) 副次的薬理試験	21
(3) 安全性薬理試験	21
(4) その他の薬理試験	21
2. 毒性試験	21
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	21

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	23
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者 等に留意すべき必須事項等)	23
(3) 調剤時の留意点について	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

## XI. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27

## XIII. 備考

その他の関連資料	28
----------	----

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

タモキシフェン錠 10mg「明治」・錠 20mg「明治」は日局タモキシフェンクエン酸塩を含有する抗乳癌剤である。

タモキシフェンは抗癌剤としてイギリスにおいて1960年代に開発された薬物で、エストロゲンレセプターにエストロゲンと競合的に結合し、その作用を減じるという抗エストロゲン薬で、特に乳癌治療に用いられる。<sup>1)</sup>

タモキシフェン錠 10mg「明治」は、後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号(1980 年 5 月 30 日)に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1989 年 12 月に承認を取得、1990 年 7 月に「フェノルルン錠」として発売した。その後、医療事故防止対策のため、2007 年 3 月「フェノルルン錠 10mg」に、さらに 2010 年 8 月タモキシフェン錠 10mg「明治」に販売名を変更した。

タモキシフェン錠 20mg「明治」は、後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(2005 年 3 月 31 日)に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 1 月に承認を取得、同年 6 月に発売した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)である。
- 2) 乳癌組織等のエストロゲンレセプターに対して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。<sup>1)</sup>
- 3) 閉経前、閉経後どちらでも使用される。
- 4) タモキシフェンの副作用で多く見られるのは、血管運動の症状(閉経期の体のほてり)、腔内側の萎縮、脱毛、悪心、嘔吐であるが、治療中止を余儀なくされるような重篤なものはまれである。月経不順、腔の出血と分泌、外陰掻痒症、皮膚炎などは患者の閉経の状態によるがしばしば起こる。<sup>2)</sup>

重大な副作用として、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、視力異常、視覚障害、血栓塞栓症、静脈炎、劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全、高カルシウム血症、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、間質性肺炎、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、水疱性類天疱瘡、腭炎が報告されている(頻度不明)。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

タモキシフェン錠 10mg「明治」

タモキシフェン錠 20mg「明治」

#### (2) 洋名

TAMOXIFEN Tablets 10mg「MEIJI」

TAMOXIFEN Tablets 20mg「MEIJI」

#### (3) 名称の由来

薬食審査発第 0922001 号(平成 17 年 9 月 22 日)に基づいて命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

タモキシフェンクエン酸塩(JAN)

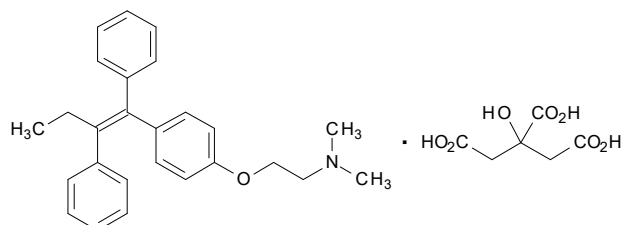
#### (2) 洋名(命名法)

Tamoxifen Citrate(JAN)、Tamoxifen(INN)

#### (3) ステム

antiestrogens or estrogen receptor modulators, clomifene and tamoxifen derivatives :  
-ifene<sup>3)</sup>

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$

分子量 : 563.64

### 5. 化学名(命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

54965-24-1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

各種 pH 緩衝液における溶解度<sup>4)</sup>

試験液	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	0.004
MacIlvaine 3.0	0.035
pH4.0	0.033
pH6.8	0.000
水	0.030

##### (3) 吸湿性

吸湿性なし<sup>5)</sup>

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 142°C(分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.27 ± 0.30<sup>4)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光により分解する。<sup>1)</sup>

#### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「タモキシフェンクエン酸塩」の確認試験に準ずる。

#### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「タモキシフェンクエン酸塩」の定量法に準ずる。



(電位差滴定法)



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
タモキシフェン錠 10mg「明治」	素錠	 7.0 約 120 3.0	白色
タモキシフェン錠 20mg「明治」	フィルムコーティング錠	 10.1 約 362 4.4	白色

#### (2) 製剤の物性

##### <タモキシフェン錠 10mg「明治」>

溶出試験：本品は日本薬局方外医薬品規格第3部 タモキシフェンクエン酸塩 10 mg 錠溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

##### <タモキシフェン錠 20mg「明治」>

溶出試験：本品は日本薬局方外医薬品規格第3部 タモキシフェンクエン酸塩 20 mg 錠溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

#### (3) 識別コード

品名	製剤本体	PTP
タモキシフェン錠 10mg「明治」	MS 009	<b>meiji</b> MS009
タモキシフェン錠 20mg「明治」	MS 010	<b>meiji</b> MS010

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

##### <タモキシフェン錠 10mg「明治」>

1錠中に日局タモキシフェンクエン酸塩 15.2 mg(タモキシフェンとして 10 mg)を含有する。

##### <タモキシフェン錠 20mg「明治」>

1錠中に日局タモキシフェンクエン酸塩 30.4 mg(タモキシフェンとして 20 mg)を含有する。

#### (2) 添加物

##### <タモキシフェン錠 10mg「明治」>

カルメロース Ca、結晶セルロース、ステアリン酸 Mg、乳糖、ポビドンを含有する。

##### <タモキシフェン錠 20mg「明治」>

カルナウバロウ、クロスカルメロース Na、コハク化ゼラチン、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール 6000 を含有する。

## IV. 製剤に関する項目

### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

<タモキシフェン錠 10mg「明治」> <sup>6)</sup>

PTP 包装 (PTP シートをアルミピロー包装) したものをを用いた加速試験 (40°C 75%RH、6 ヶ月) 及び長期保存試験 (室温、3 年間) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

一方、本品を無包装の状態、湿度条件下 (25°C 75%RH) に保存したところ、性状変化が観察された。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40°C 75%RH	PTP包装品 (PTPシートを アルミピロー包装)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験	*3	*3
				定量試験 (対表示量%)	99.7	100.1
長期保存試験	室温 なりゆき湿度		3年	性状	*1	*1
				溶出試験	*3	*3
				定量試験 (対表示量%)	100.6	98.6
苛酷試験	温度 (40°C)	無包装品	3ヵ月	性状	*1	*1
	定量試験 (残存率%)			100.0	99.8	
	湿度 (25°C 75%RH)		3ヵ月	性状	*1	表面が荒れた*4
				定量試験 (残存率%)	100.0	99.9
	光照射		60万 lx・hr	性状	*1	*1
				定量試験 (残存率%)	100.0	100.7

\*1：白色の素錠

\*2：「IV製剤に関する項目-9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した

\*3：局外規第3部に定められた規格に適合した

\*4：保存期間1ヵ月の時点で、表面が荒れた。

<タモキシフェン錠 20mg「明治」> <sup>7)</sup>

PTP 包装 (PTP シートをアルミピロー包装) したものをを用いた加速試験 (40°C 75%RH、6 ヶ月) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

一方、本品を無包装の状態、各種条件下 (温度、湿度、光) に保存したところ、何れの条件でも安定であることが確認された。

#### IV. 製剤に関する項目

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装品 (PTPシートを アルミ <sup>®</sup> ロー包装)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				溶出試験	*3	*3
				定量試験 (対表示量%)	101.4	100.4
苛酷試験	温度 (40℃)	無包装品	3ヵ月	性状	*1	*1
				定量試験 (残存率%)	100.0	102.6
	湿度 (25℃ 75%RH)		3ヵ月	性状	*1	*1
				定量試験 (残存率%)	100.0	102.1
	光照射		60万 lx・hr	性状	*1	*1
				定量試験 (残存率%)	100.0	100.6

\*1：白色のフィルムコーティング錠

\*2：「IV製剤に関する項目-9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した

\*3：局外規第3部に定められた規格に適合した

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

#### 7. 溶出性

タモキシフェン錠 10mg「明治」及びタモキシフェン錠 20mg「明治」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

#### <タモキシフェン錠 10mg「明治」>

溶出挙動における同等性<sup>8)</sup>

通知等：「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」

平成11年11月11日 医薬審第1654号

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件 試験液量：900 mL

温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

回転数：毎分50回転

試験製剤：タモキシフェン錠 10mg「明治」

標準製剤：錠剤、10 mg

結果：

<pH1.2及び水>

標準製剤が規定された試験時間(pH1.2：120分、水：360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された時間(pH1.2：120分、水：360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%及び±15%の範囲にあった。

#### IV. 製剤に関する項目

<pH3.0>

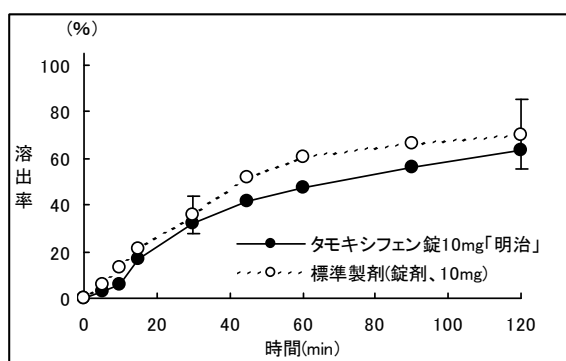
標準製剤の平均溶出率が40%付近(15分)及び85%付近(60分)の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%以内であった。

<pH6.8>

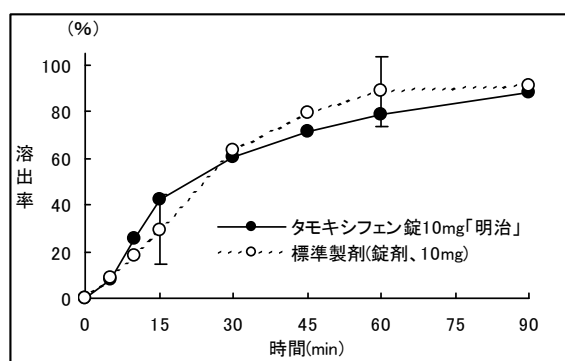
標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

以上の結果により、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に基づいて両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

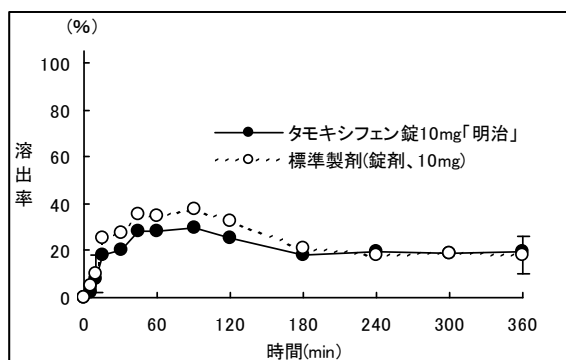
<毎分50回転：pH1.2>



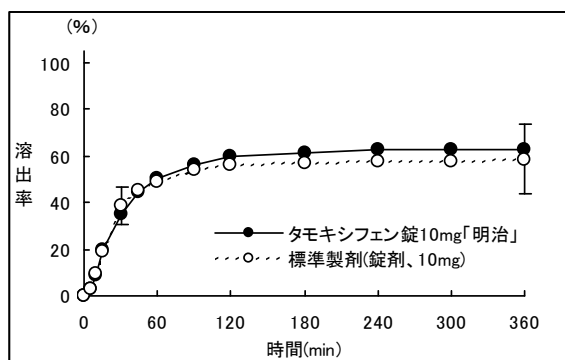
<毎分50回転：pH3.0>



<毎分50回転：pH6.8>



<毎分50回転：水>



<タモキシフェン錠 20mg「明治」>

溶出挙動における類似性<sup>9)</sup>

通知等：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験条件 試験液量：900 mL

温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回転数：毎分50回転(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、毎分100回転(pH4.0)

試験製剤：タモキシフェン錠 20mg「明治」

標準製剤：錠剤、20 mg

#### IV. 製剤に関する項目

結果：

<毎分 50 回転：pH1.2>

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点(溶出時間：45 分)、及び規定された試験時間(溶出時間：120 分)の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

<毎分 50 回転：pH4.0>

標準製剤の平均溶出率が 40%付近(溶出時間：45 分)及び 85%付近(溶出時間：360 分)の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<毎分 50 回転：pH6.8>

標準製剤の溶出にラグ時間があり、標準製剤と試験製剤のラグ時間の差は 10 分以内であったので、ラグ時間による補正を行った。

補正後の溶出曲線で、標準製剤の最終測定時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点(溶出時間：5 分)、及び標準製剤の最終測定時間(溶出時間：346 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

<毎分 50 回転：水>

標準製剤の溶出にラグ時間があり、標準製剤と試験製剤のラグ時間の差は 10 分以内であったので、ラグ時間による補正を行った。

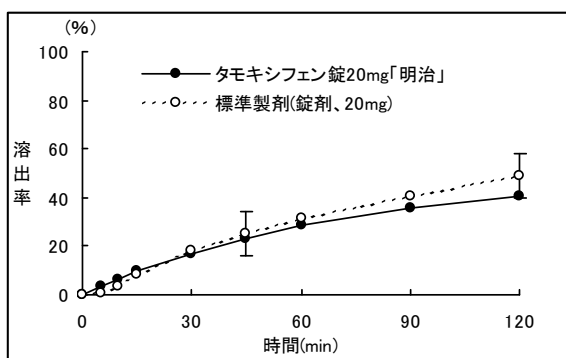
補正後の溶出曲線において、f2 関数の値は 53.1 であった(判定基準 46 以上)。

<毎分 100 回転：pH4.0>

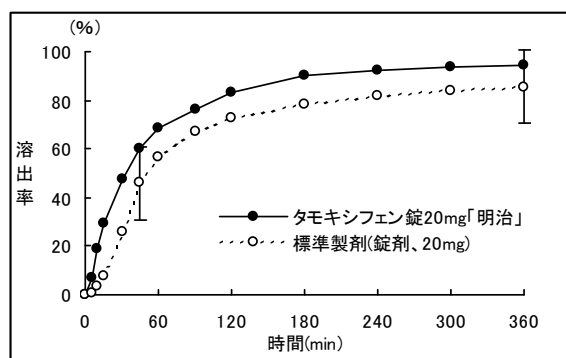
標準製剤の平均溶出率が 60%付近(溶出時間：10 分)及び 85%付近(溶出時間：30 分)の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

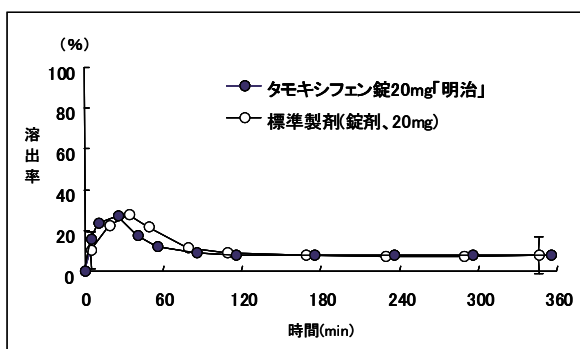
<毎分 50 回転：pH1.2>



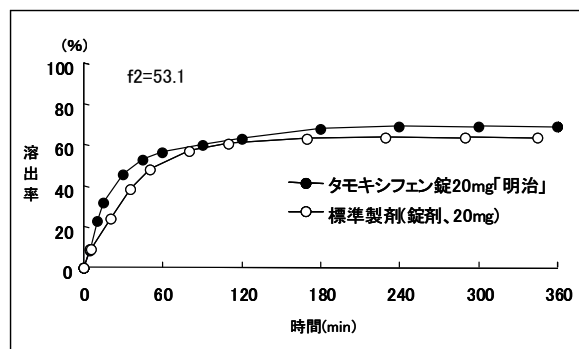
<毎分 50 回転：pH4.0>



<毎分 50 回転：pH6.8> (ラグ時間補正後)

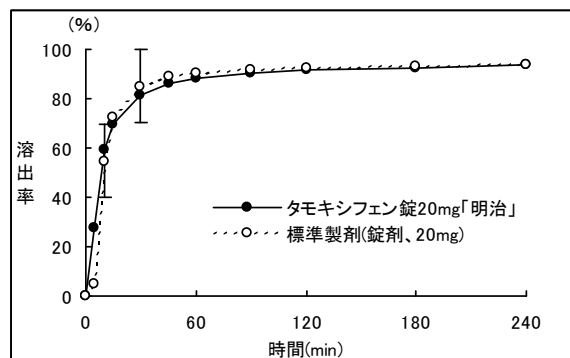


<毎分 50 回転：水> (ラグ時間補正後)



#### IV. 製剤に関する項目

<毎分 100 回転 : pH4.0>



#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

<タモキシフェン錠 10mg「明治」>

- 1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 薄層クロマトグラフィー
- 4) 日局一般試験法 クエン酸塩の定性反応(1)による確認

<タモキシフェン錠 20mg「明治」>

局外規「タモキシフェンクエン酸塩錠」の確認試験に準ずる(紫外可視吸光度測定法)。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

<タモキシフェン錠 10mg「明治」>

液体クロマトグラフィー(内標準法)による。

<タモキシフェン錠 20mg「明治」>

局外規「タモキシフェンクエン酸塩錠」の定量法に準ずる(紫外可視吸光度測定法)。

#### 11. 力価

該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

#### 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

乳癌

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはタモキシフェンとして1日20 mg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40 mgまでとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>10)</sup>

乳癌患者全体の60～75%はエストロゲン受容体（ER）陽性であり、65%がプロゲステロン受容体（PgR）も陽性である。補助療法としての内分泌療法は、ER陽性またはPgR陽性のほぼすべてに適応があり、高い効果が期待できる。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トレミフェンクエン酸塩、フルベストラント、クロミフェンクエン酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

タモキシフェンは乳癌組織に対し、抗エストロゲン作用を示すことにより乳癌細胞の増殖を抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩錠に関して以下の報告がある。<sup>11)</sup>

閉経前婦人の排卵期のエストラジオールの正常値は 146~240 pg/mL とされており、タモキシフェンのエストロゲン受容体への結合能より推察して、この約 10~500 倍の血中濃度が必要とされている。外国のデータでは、女性乳癌患者にタモキシフェン 10 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回連続経口投与した場合、有効例では定常状態の血中濃度は 150 ng/mL 以上であった。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### <タモキシフェン錠 20mg「明治」>

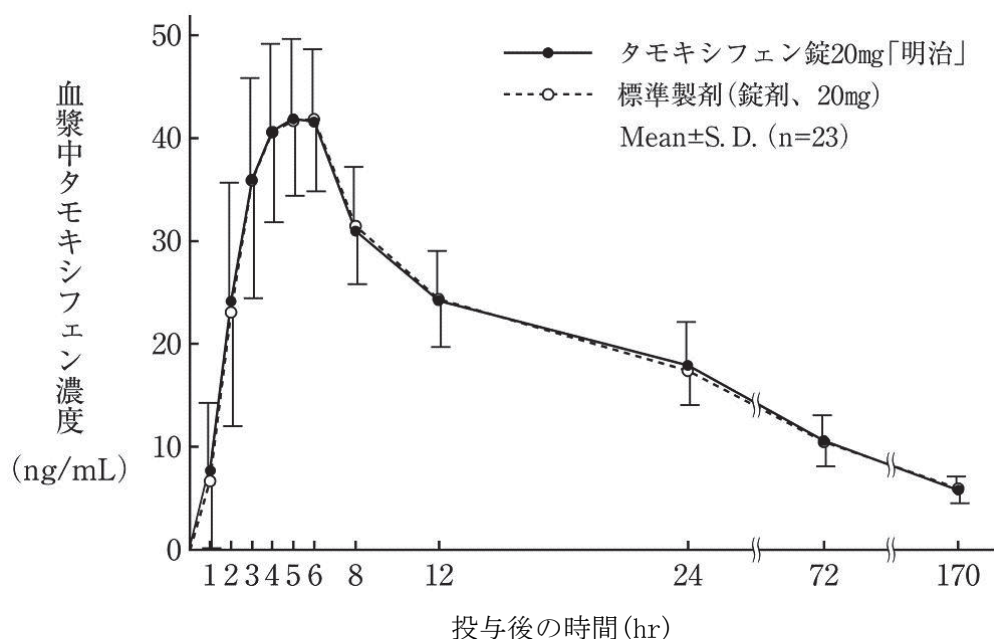
生物学的同等性試験

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号及び平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号により一部改正）

タモキシフェン錠 20mg「明治」と標準製剤を健康成人男子 23 名にそれぞれ 1 錠（タモキシフェンとして 20 mg）空腹時単回経口投与（クロスオーバー法：休薬期間 70 日間以上）し、血漿中タモキシフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>12)</sup>

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ (Mean±S. D., n=23)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0~170hr</sub> (ng・hr/mL)
タモキシフェン錠 20mg「明治」	43.8±7.0	4.9±1.1	95.8±18.2	2097±417
標準製剤（錠剤、20 mg）	44.2±7.5	4.9±1.1	100.9±25.7	2079±369
両製剤の対数値の平均値の差の 90%信頼区間	AUC <sub>t</sub> : log(0.97)~log(1.04) C <sub>max</sub> : log(0.96)~log(1.02)			



## VII. 薬物動態に関する項目

---

血漿中濃度ならびに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して、99%以上との報告がある (外国人のデータ)。<sup>5)</sup>

## 3. 吸収

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

経口投与で速やかに吸収され、腸肝循環を行うと考えられている。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

乳癌患者にタモキシフェン 20～60 mg/日を経口投与した場合、タモキシフェンと主要代謝物である *N*-デスメチルタモキシフェンの合計血清中濃度に比べ、脳内濃度は約 10～25 倍、脳転移巣内濃度は約 10～40 倍高かった(外国人のデータ)。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

本剤は、動物実験で妊娠及び分娩への影響並びに胎児への移行が認められている。

(「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

乳癌患者にタモキシフェン 20 mg/日を経口投与した場合、投与 7、14 日目の脳脊髄液中にタモキシフェン及び代謝体は検出されなかった。

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

主要代謝物：*N*-デスメチルタモキシフェン(健常者、乳癌患者)。

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(外国人のデータ)。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

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

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

*N*-デスメチルタモキシフェンは、未変化体と同等の活性を示すと考えられている。また、それに続く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)は 4-*OH*-タモキシフェンと同等の活性を示し、4-*OH*-タモキシフェンはタモキシフェンの 100 倍以上の活性を示すと考えられている。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

タモキシフェンに関して以下の報告がある。<sup>2)</sup>

タモキシフェンの半減期は 7 日であるが、*N*-デスメチルタモキシフェン及び 4-*OH*-タモキシフェンの半減期は約 14 日とそれより有意に長い(外国人のデータ)。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照)

### (2) 排泄率

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>1)</sup>

乳癌患者にタモキシフェン 20 mg 単回経口投与した時、13 日間で 65%排泄され、このうち約 1/5 が尿中に、約 4/5 が糞中に排泄された。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

本剤のきわめて緩徐な排泄は、腸肝循環によるものと推測される。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

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。〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

- 1) 本剤の投与により**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。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。
- 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。

### 7. 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。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 P450 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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少：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、視覚障害：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：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：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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 高カルシウム血症：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、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症：子宮筋腫、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、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：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：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)：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：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) 膵炎：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) その他の副作用

		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、月経異常、性器出血、膣分泌物、卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部掻痒、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、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等
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

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 重大な副作用（頻度不明）

- (8) **アナフィラキシー、血管浮腫**：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. 高齢者への投与

該当しない

### 10. 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児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。

### 11. 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩錠に関して以下の報告がある。<sup>11)</sup>

#### 【過量服用・多量投与例】

長期（最長 27 ヶ月）または大量使用（常用量の最大 16 倍）により視覚障害、角膜の変化、網膜症が現れたとの報告がある。一方、常用量による長期投与例で、投与前と投与後の最長 4 年での眼検査結果を比較し、まったく異常が認められなかったとの報告がある。理論的には過量投与すると抗エストロゲン作用による副作用（例えば顔面紅潮、性器出血等）の増大を招くものと考えられるが、ラットを用いた実験では、過量投与（臨床用量の 100～200 倍）で、エストロゲン作用がみられる結果が得られている。



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

タモキシフェン 1 日 2 回 400 mg/m<sup>2</sup> を超す量で負荷し、150 mg/m<sup>2</sup> で維持する大量投与を行った患者では投与後 3～5 日以内に、振戦、反射亢進、歩行障害、めまい等の神経症状が現れ、投与中止後 2～5 日で消失したと報告されている。また、タモキシフェン 1 日 2 回 250 mg/m<sup>2</sup> で負荷し、80 mg/m<sup>2</sup> で維持した患者で QT 時間の延長が報告されている。体表面積 1.5 m<sup>2</sup> の女性が神経症状や QT 時間延長を起こした時のタモキシフェンの負荷量、維持量は至適最大投与量の少なくとも 6 倍以上と考えられている。

### 〔処置〕

過量投与に対する特別な治療法はない。症状に応じ、一般的な対症療法を行う。

### 14. 適用上の注意

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

### 15. 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(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(ジェチルスチルベストロール等)と同様の胎児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。

### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

急性毒性 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	6,500	>5,000	218
	♀	6,700	>5,000	231
ラット	♂	1,550	>5,000	660
	♀	1,190	>5,000	575

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

ラットでの亜急性毒性試験(5週間経口投与)及び慢性毒性試験(26週間経口投与)で、卵巣及び精巣の重量低下等の主に本剤の抗エストロゲン作用等の薬理作用によると思われる生殖器への影響が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

ラット、ウサギによる生殖試験で、着床障害や胎仔死亡等妊娠の成立障害や分娩の遅延等が認められているが、催奇形性は認められていない。なお、本剤の抗エストロゲン作用により子宮の正常な発育が阻害された結果生じる物理的な圧迫によると思われる胎仔の肋骨異常が認められている。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

タモキシフェンクエン酸塩に関して以下の報告がある。<sup>5)</sup>

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### がん原性

ラットを用いた2年間のがん原性試験(5、20、35 mg/kg/日)において、肝腫瘍及び水晶体異常(白内障等)の増加が認められた。マウスでは本剤がエストロゲン作用のみを示すので、他のエストロゲン剤と同様に生殖器の腫瘍の発生が認められている。

### 変異原性

細菌及び哺乳動物の培養細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 優性致死試験法において遺伝毒性は認められなかった。ラット(20 mg/kg/日、1、3、6日間投与)及び、ハムスター(2、5、10 mg/kg、単回投与)を用いた試験において、ラットでは肝臓及び腎臓で、ハムスターでは肝臓でDNA付加体の形成が認められている。

### 抗原性

モルモットを用いて全身性アナフィラキシー試験、受身赤血球凝集試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験を行った結果、異常は認められず、本剤はモルモットを用いた実験では抗原性はないものと考えられた。

### 眼に対する毒性

ラット胎仔の眼に及ぼす影響についてクロミフェンクエン酸塩との比較試験を行った結果、クロミフェンクエン酸塩 50 mg/kg/日ではラット胎仔に重篤な白内障が認められたが、本剤は 304 mg/kg/日投与した場合にも胎仔に眼の障害は認められなかった。ラットを用いた2年間のがん原性試験において、水晶体異常(白内障等)の増加が認められている。

### その他(動物差)

毒性試験結果には動物間の種差が認められる。ラットでは主として抗エストロゲン作用が認められたが、イヌ及びマウスではエストロゲン作用によると思われる変化が認められた。なお、ヒト(常用量)では抗エストロゲン作用を示す。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品※（※注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）

### 3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

同一成分薬のノルバデックス錠については、以下の記載がある。<sup>13)</sup>

タモキシフェン塩酸塩「ノルバデックス錠（アストラゼネカ）」は、日本病院薬剤師会監修「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル 第3版」の抗がん薬の取扱い基準により、危険度Ⅰに分類されている。

危険度	判定基準
Ⅰ	①毒薬指定となっているもの ②ヒトで催奇形性または発がん性が報告されているもの ③ヒトで催奇形性または発がん性が疑われるもの 上記のいずれかに該当するもの

（危険度分類表より抜粋）

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14 適用上の注意」の項参照

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

患者向け資材：ホルモン療法を知っていただくために

「ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

タモキシフェン錠 10mg「明治」：PTP 100錠（10錠×10）

タモキシフェン錠 20mg「明治」：PTP 100錠（10錠×10）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、アルミ箔

箱：紙

## X. 管理的事項に関する項目

---

8. 同一成分・同効薬

同一成分: ノルバデックス錠 10mg/錠 20mg

同効薬: トレミフェンクエン酸塩、フルベストラント

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

<タモキシフェン錠10mg「明治」>

製造販売承認年月日: 2010年8月26日

承認番号: 22200AMX00915000

(旧販売名: フェノルルン錠 承認年月日: 1989年12月25日)

(旧販売名: フェノルルン錠 10mg 承認年月日: 2007年3月22日)

<タモキシフェン錠20mg「明治」>

製造販売承認年月日: 2011年1月14日

承認番号: 22300AMX00108000

11. 薬価基準収載年月日

<タモキシフェン錠10mg「明治」>

2011年6月24日

(旧販売名: フェノルルン錠 薬価基準収載年月日: 1990年7月13日)

(旧販売名: フェノルルン錠 10mg 薬価基準収載年月日: 2007年6月15日)

<タモキシフェン錠20mg「明治」>

2011年6月24日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
タモキシフェン錠 10mg「明治」	109215801	4291003F1201	620921501
タモキシフェン錠 20mg「明治」	120417901	4291003F2089	622041701

### 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, “第十七改正 日本薬局方 解説書”, 廣川書店, 東京, 2016, C-2962-C-2966.
- 2) 高折修二他監訳, “グッドマン・ギルマン 薬理書—薬物治療の基礎と臨床—”, 第11版, 下巻, 廣川書店, 東京, 2007, pp.1768-1772, 及び pp.1987-1991.
- 3) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2013(Wold Health Organizaton)
- 4) 日本公定書協会編, “医療用医薬品 品質情報集”, No.5, 薬事日報社, 東京, 2000, p.92.
- 5) 日本薬剤師研修センター編, “日本薬局方 医薬品情報 2011 JPDI 2011”, じほう, 東京, 2011, pp.1047-1050.
- 5) 厚生省医薬安全局安全対策課監修, “STANDARD 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集 [薬効別]”, 下巻, じほう, 東京, 2000, pp.727-737.
- 6-7) メディサ新薬(株)社内資料[安定性試験]
- 8-9) メディサ新薬(株)社内資料[溶出試験]
- 10) 園尾博司監修, “これからの乳癌診療 2015-2016”, 金原出版, 東京, 2015, pp.113.
- 11) 厚生省医薬安全局安全対策課監修, “STANDARD 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集 [薬効別]”, 下巻, じほう, 東京, 2000, pp.727-737.
- 12) メディサ新薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]
- 13) 日本病院薬剤師会監修 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 抗がん薬調製マニュアル第3版, じほう, 東京, 2014, pp.255.

### 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

#### 【使用上の注意】「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児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。

	分類
FDA: Pregnancy Category	D (2008年10月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2016年7月)

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

D：There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.



## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

患者向け資料：患者指導箋

- ・ホルモン療法を知っていただくために（表紙）



# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

販売元（資料請求先）

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

製造販売元

**メディサ新薬株式会社**

大阪市淀川区宮原5丁目2-27