

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2008に準拠して作成

乳癌治療剤

トレミフェン錠

40mg/60mg「サワイ」

TOREMIFENE

トレミフェンクエン酸塩錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品※ ※注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	錠40mg：1錠中トレミフェンクエン酸塩59mg(トレミフェンとして40mg)含有 錠60mg：1錠中トレミフェンクエン酸塩88.5mg(トレミフェンとして60mg)含有
一般名	和名：トレミフェンクエン酸塩 洋名：Toremifene Citrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2006年 3月10日(錠40mg) 2012年 2月15日(錠60mg) 薬価基準収載年月日：2006年 7月 7日(錠40mg) 2012年 6月22日(錠60mg) 発売年月日：2006年 9月 1日(錠40mg) 2012年 6月22日(錠60mg)
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	発 売 元：沢井製薬株式会社 製造販売元：メディサ新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2012年6月改訂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<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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版、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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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の使用にあたっては、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、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
2. 一般名	2	7. 相互作用	20
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	20
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	22
5. 化学名(命名法)	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	22
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	22
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	15. その他の注意	22
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	22
4. 有効成分の定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	23
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	23
1. 剤形	6	2. 毒性試験	23
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	1. 規制区分	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 貯法・保存条件	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
7. 溶出性	8	5. 承認条件等	24
8. 生物学的試験法	10	6. 包装	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	7. 容器の材質	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	8. 同一成分・同効薬	24
11. 力価	11	9. 国際誕生年月日	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11	11. 薬価基準収載年月日	25
14. その他	11	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	25
V. 治療に関する項目	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
1. 効能又は効果	12	14. 再審査期間	25
2. 用法及び用量	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 臨床成績	12	16. 各種コード	25
VI. 薬効薬理に関する項目	14	17. 保険給付上の注意	25
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	XI. 文献	26
2. 薬理作用	14	1. 引用文献	26
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献	26
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XII. 参考資料	27
2. 薬物速度論的パラメータ	16	1. 主な外国での発売状況	27
3. 吸収	17	2. 海外における臨床支援情報	27
4. 分布	17	XIII. 備考	27
5. 代謝	17	その他の関連資料	27
6. 排泄	18		
7. 透析等による除去率	18		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19		
1. 警告内容とその理由	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トレミフェン錠40mg/錠60mg「サワイ」は、トレミフェンクエン酸塩を含有する乳癌治療剤である。

トレミフェンクエン酸塩は、非ステロイド性抗エストロゲン剤で、閉経後乳癌に用いられる。本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[錠60mgのみ]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	錠40mg	錠60mg
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号	平成17年3月31日 薬食発第0331015号 (平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2006年3月	2012年2月
上市	2006年9月	2012年6月

トレミフェン錠60mg「サワイ」は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 非ステロイド性抗エストロゲン剤である。
- 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り乳癌細胞の増殖を抑制する。
- 3) 既存のトレミフェンクエン酸塩製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 4) 重大な副作用として、血栓塞栓症、静脈炎、肝機能障害、黄疸、子宮筋腫が報告されている(頻度不明)。
また、その他の副作用として、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、白血球減少、トリグリセライド上昇、コレステロール上昇等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

トレミフェン錠40mg「サワイ」

トレミフェン錠60mg「サワイ」

2) 洋名

TOREMIFENE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

トレミフェンクエン酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

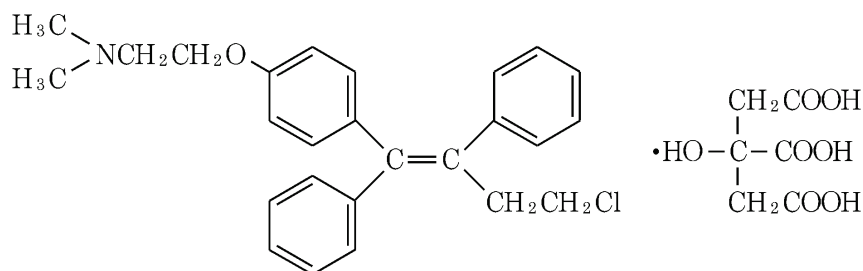
Toremifene Citrate(JAN)

Toremifene(INN)

3) ステム

-ifene : clomifene系の抗エストロゲン作用剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₆H₂₈ClNO · C₆H₈O₇

分子量 : 598.08

5. 化学名(命名法)
2-[4-[(Z)-4-Chloro-1, 2-diphenyl-1-butenyl]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
89778-27-8[Toremifene Citrate]
89778-26-7[Toremifene]

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

ピリジン又は酢酸(100)に溶けやすく、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。

溶解度(37°C)¹⁾ : pH1.2 : 0.019mg/mL、pH4.0 : 0.657mg/mL以上、pH6.8 : 0.002mg/mL、
水 : 0.344mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、105°C、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約160°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

pKa=8.0(第三アミノ基、滴定法)¹⁾

6) 分配係数

オクタノール・水分配係数 : 2,400²⁾

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

水 : 37°C、6時間は安定である。¹⁾

液性(pH) : pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37°C、6時間は安定である。¹⁾

光 : 水 : 800lx・6時間、26°Cで約5%分解する。¹⁾

3. 有効成分の確認試験法

1) ピリジン/無水酢酸混液による呈色反応

2) ライネッケ塩試液による沈殿反応

3) 紫外可視吸光度測定法による確認







4) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

4. 有効成分の定量法
 滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、規格及び性状

	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
錠40mg	素錠	 7.5	 約140	 3.2	白色
錠60mg	素錠	 9.0	 約210	 3.5	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(pH4.0の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、30分：75%以上)

3) 識別コード

- トレミフェン錠40mg「サワイ」：SW-TMF(錠剤本体及びPTPシート上に記載)
- トレミフェン錠60mg「サワイ」：SW-TM60(錠剤本体及びPTPシート上に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- トレミフェン錠40mg「サワイ」
1錠中にトレミフェンクエン酸塩59mg(トレミフェンとして40mg)を含有
- トレミフェン錠60mg「サワイ」
1錠中にトレミフェンクエン酸塩88.5mg(トレミフェンとして60mg)を含有

2) 添加物

- トレミフェン錠40mg「サワイ」
添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸Na、トウモロコシデンプン、乳糖、ポビドンを含有する。
- トレミフェン錠60mg「サワイ」
添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、デンプングリコール酸Na、トウモロコシデンプン、乳糖、ポビドンを含有する。

3) その他

該当資料なし

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

●トレミフェン錠40mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

トレミフェン錠40mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。³⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.7	101.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

トレミフェン錠40mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状の変化が観察された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	なりゆき (室温散光下 3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	うすい黄色に変化	変化なし
硬度(kg)	8.0	9.1	7.8	8.3	7.3
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.6	99.3	99.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●トレミフェン錠60mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

トレミフェン錠60mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
質量偏差試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.4	102.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

トレミフェン錠60mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化が観察された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	光照射面が微 黄色に変化	変化なし
硬度(kg)	9.1	9.0	7.2	9.2	7.4
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.7	97.4	99.8	98.9

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

なお、トレミフェンクエン酸塩錠は、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2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。

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

本剤は、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。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●トレミフェン錠40mg「サワイ」⁷⁾

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18年8月31日 薬食審査発第0831003号	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)
試験回数	6ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

f 2 関数の値が42以上であった。

<50r. p. m. : pH4. 0>

15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±15%の範囲にあった。

<50r. p. m. : 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(5分)及び規定された試験時間(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±9%の範囲にあった。

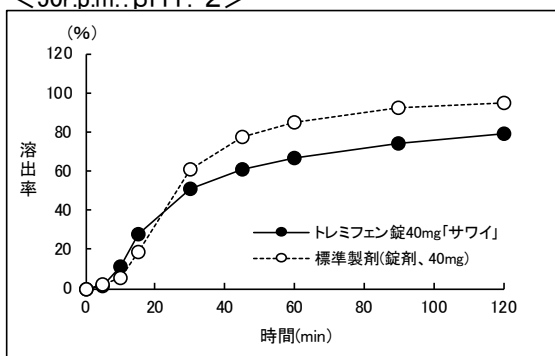
<50r. p. m. : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(5分)及び85%(30分)付近の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。

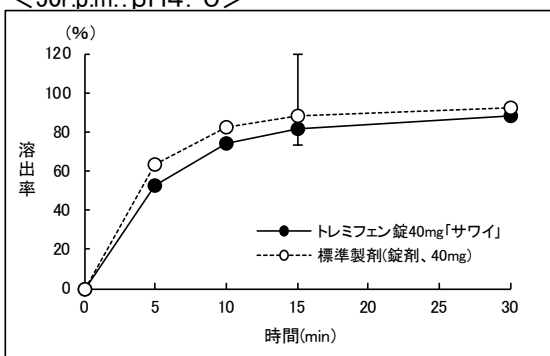
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

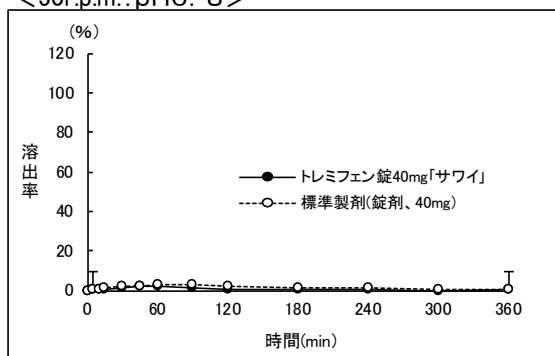
<50r.p.m.: pH1. 2>



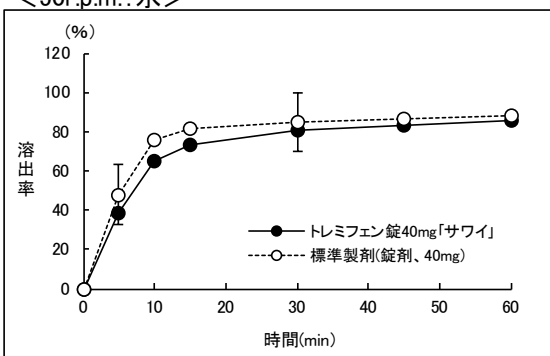
<50r.p.m.: pH4. 0>



<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●トレミフェン錠60mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成12年2月14日 医薬審第64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)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH4. 0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	トレミフェン錠60mg「サワイ」	
標準製剤	トレミフェン錠40mg「サワイ」	

IV. 製剤に関する項目

【結果及び考察】

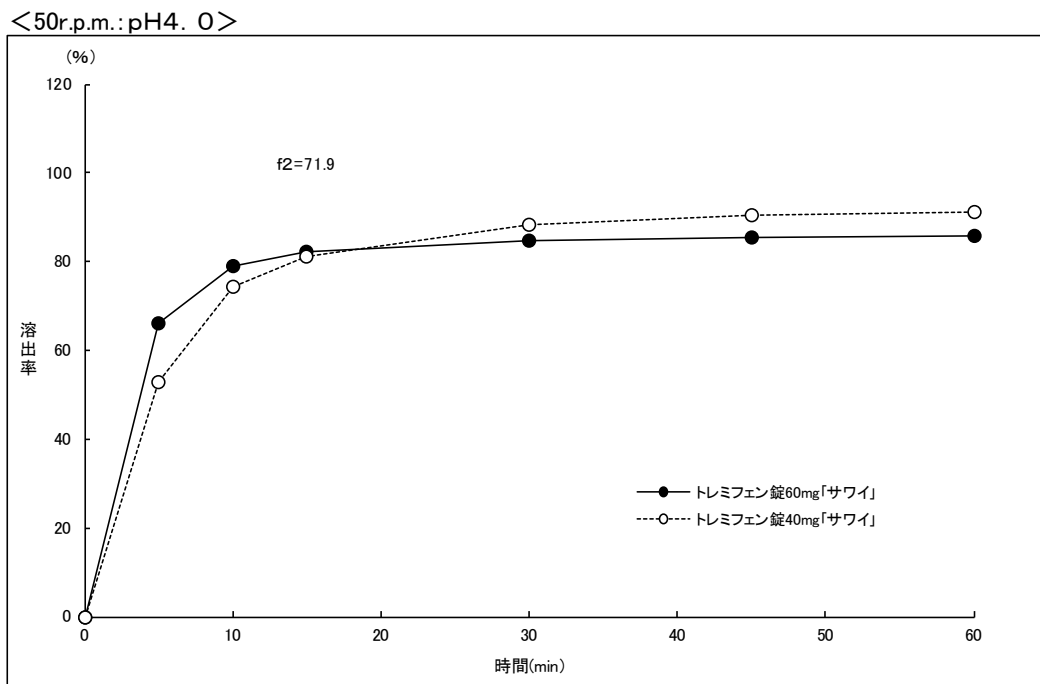
f₂ 関数の値が50以上であった。

最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)



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

●トレミフェン錠40mg「サワイ」

- 1)ライネッケ塩試液による沈殿反応
- 2)ピリジン/無水酢酸混液による呈色反応
- 3)紫外可視吸光度測定法による確認

●トレミフェン錠60mg「サワイ」

- 1)ピリジン/無水酢酸混液による呈色反応
- 2)紫外可視吸光度測定法による確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当資料なし
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
閉経後乳癌

2. 用法及び用量
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。

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

 - 3) 臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし

 - 4) 探索的試験：用量反応探索試験
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……………
タモキシフェンクエン酸塩

2. 薬理作用……………
 - 1) 作用部位・作用機序
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

トレミフェンクエン酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●トレミフェン錠40mg「サワイ」^{9, 10)}

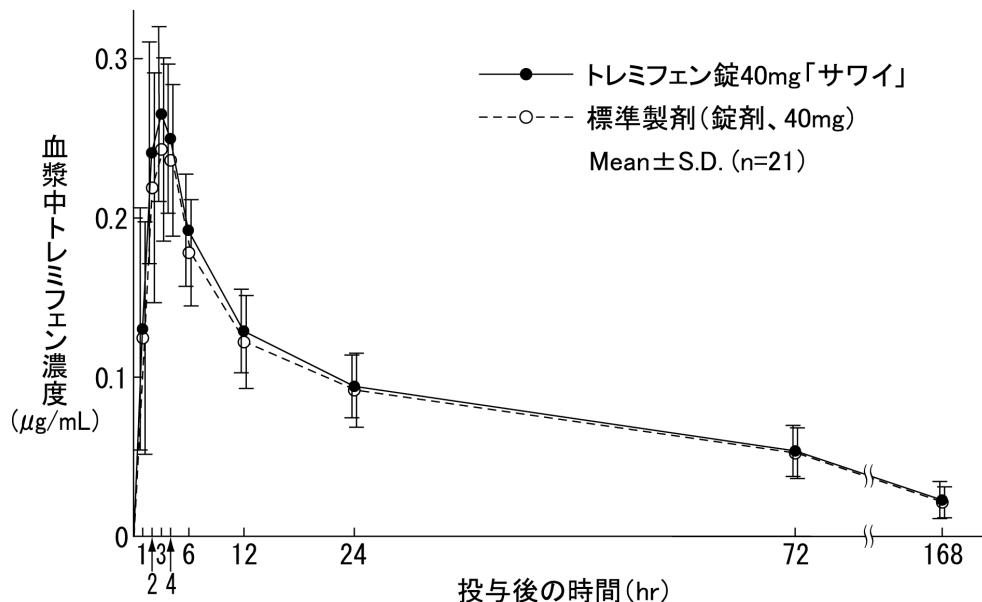
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号により一部改正)
採血時点	0、1、2、3、4、6、12、24、72、168hr
休薬期間	42日間
測定方法	LC/MS法

トレミフェン錠40mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(トレミフェンとして40mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中トレミフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (μ g·hr/mL)
トレミフェン錠40mg「サワイ」	0.273±0.055	2.9±0.7	70.9±18.3	10.73±2.72
標準製剤(錠剤、40mg)	0.259±0.049	3.1±1.0	69.1±14.9	10.26±2.61

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

●トレミフェン錠60mg「サワイ」⁸⁾

トレミフェン錠60mg「サワイ」はトレミフェン錠40mg「サワイ」と成分組成比が等しく、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成12年2月14日 医薬審第64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)に基づく溶出挙動の比較により、60mg錠は40mg錠と生物学的に同等とみなされた。(IV. -7. 参照)

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

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) コンパートメントモデル

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

トレミフェン錠40mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(トレミフェンとして40mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{9,10)}

$0.011 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$

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

血清蛋白結合率：99.5%以上¹¹⁾

3. 吸収
腸肝循環を受ける。¹¹⁾
4. 分布
1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- 2) 血液－胎盤関門通過性
＜参考＞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。
- 3) 乳汁への移行性
＜参考＞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。
- 4) 髄液への移行性
該当資料なし
- 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
主として肝臓で代謝される。
- 2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種
主要代謝酵素はCYP3A4
- 3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- 4) 代謝物の活性の有無及び比率
＜参考＞代謝物N-デメチルトレミフェンは抗エストロゲン性で、弱い抗腫瘍効果を示す(*in vivo*)。¹¹⁾
- 5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主要排泄経路：糞中、尿中排泄率は未変化体、活性体N-デメチルトレミフェンともに0.1%以下。尿中未変化体排泄率は無視できるくらい低い。²⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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
該当項目なし

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。〕
- 2) 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。〕
- 3) 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。〕
- 4) 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(「相互作用」の項参照)

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)

- 1) 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。〕
- 2) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 3) 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心疾患のある患者〔心室性頻拍(Torsade de pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。〕

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。
 - (1) 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。
 - (2) 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。
 - (3) 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2)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はらうこと。(「慎重投与」の項参照)

7. 相互作用

1)併用禁忌とその理由

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	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。
クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン ソタロール 等		

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
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 フェントイン 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。

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

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **血栓塞栓症、静脈炎**：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**：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**：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。

3) その他の副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
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、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇
過敏症 ^{注1)}	発疹、かゆみ
血液	白血球減少、血小板減少、貧血
眼 ^{注2)}	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 ^{注3)}	膣分泌物、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

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。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

トレミフェンクエン酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は17.4%であり、主な副作用はALT(GPT)上昇3.8%、AST(GOT)上昇3.5%、TG上昇2.4%、LDH上昇1.7%、コレステロール上昇1.5%等であった。¹²⁾

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

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、かゆみ

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

他社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。

10. 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。〕

11. 小児等への投与

該当項目なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

該当項目なし

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) 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。

16. その他

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

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
VIII. -10. 参照

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

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) 薬局での取り扱いについて

IV. -4. 参照

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●トレミフェン錠40mg「サワイ」

PTP：40錠(10錠×4)、100錠(10錠×10)

●トレミフェン錠60mg「サワイ」

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：フェアストン錠40/錠60

同効薬：タモキシフェンクエン酸塩

9. 国際誕生年月日
 該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号
 ●トレミフェン錠40mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2006年3月10日、承認番号：21800AMZ10207000
 ●トレミフェン錠60mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2012年2月15日、承認番号：22400AMX00184000

11. 薬価基準収載年月日
 ●トレミフェン錠40mg「サワイ」：2006年7月7日
 ●トレミフェン錠60mg「サワイ」：2012年6月22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。

16. 各種コード

	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
錠40mg	117468701	4291007F1030	620004006
錠60mg	121690501	4291007F2036	622169001

17. 保険給付上の注意
 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1 . 引用文献

- 1)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 29, 薬事日報社, 2008, p. 191.
- 2)平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 605.
- 3)~6)沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 7)~8)沢井製薬 社内資料[溶出試験]
- 9)坪井實他, 医学と薬学, 55(5), 745(2006).
- 10)沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
- 11)American Society of Health-System Pharmacists, AHFS Drug Information, 2007, p. 1204-1207.
- 12)JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1264-1265.

2 . その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

