

---

**医薬品インタビューフォーム**

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

乳癌治療剤

**フェアストン<sup>®</sup>錠40・60****Fareston<sup>®</sup> Tab.40・60**

トレミフェンクエン酸塩製剤

剤形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	劇薬、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	1錠中トレミフェンクエン酸塩 59.0mg 及び 88.5mg （トレミフェンとしてそれぞれ 40.0mg, 60.0mg）を含有する。
一般名	和名：トレミフェンクエン酸塩（JAN） 洋名：Toremifene Citrate（JAN）
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：1995年3月31日 薬価基準収載年月日：1995年5月26日 発売年月日：1995年6月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社 提 携：Orion Corporation, Finland
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL 0120-505-282（フリーダイヤル）FAX 050-3730-9238 医療関係者向けホームページ <a href="http://mink.nipponkayaku.co.jp/">http://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本 I F は 2014 年 8 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、PMDA 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。

## I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

#### 【I F の様式】

- ①規格は A 4 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。
- ② I F 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「I F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。

#### 【I Fの作成】

- ①I F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。  
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。  
③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

#### 【I Fの発行】

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I F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
2. 一般名……………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
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……………4
4. 有効成分の定量法……………4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………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……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………6
7. 溶出性……………6
8. 生物学的試験法……………6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………7
10. 製剤中の有効成分の定量法……………7
11. 力価……………7
12. 混入する可能性のある夾雑物……………7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………7
14. その他……………7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………8

## 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……………14
2. 薬理作用……………14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………19
3. 吸収……………21
4. 分布……………21
5. 代謝……………24
6. 排泄……………25
7. トランスポーターに関する情報……………25
8. 透析等による除去率……………25

## 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……………26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………26
5. 慎重投与内容とその理由……………27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………27
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………28
9. 高齢者への投与……………33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………34
11. 小児等への投与……………34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………34
13. 過量投与……………34
14. 適用上の注意……………34

15. その他の注意	34
16. その他	34

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	39
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	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

#### XI. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	43

#### XIII. 備考

その他の関連資料	44
----------	----



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯<sup>1), 2)</sup>

フィンランドの Farnos Group 社（現 Orion Corporation）研究陣は、非ステロイド性抗エストロゲン剤の開発を目指して 1979 年に研究を開始した。

トリフェニルエチレンを基本骨格に持つ約 350 の新規化合物を合成しエストロゲンレセプターへの親和性、抗エストロゲン活性及び in vitro、in vivo の抗腫瘍効果を指標にスクリーニングした結果、エストロゲンレセプターに高い親和性を有し抗腫瘍活性の強いトレミフェンクエン酸塩を見いだした。

1982 年 2 月より臨床試験が開始され 1988 年 12 月に本剤はフィンランド政府により乳癌治療薬として認可された。

一方国内では日本化薬株式会社が 1986 年に Farnos Group 社と契約し本剤の開発コードを NK622 と定めて非臨床試験、臨床試験を開始した。その結果トレミフェンクエン酸塩は乳癌治療薬としての有用性が確認され、1995 年 3 月承認を受けた。

再審査申請を行った結果、2009 年 6 月、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) in vitro、in vivo において抗エストロゲン作用を示す。
- (2) in vitro、in vivo において本剤はヒト乳癌細胞に対しエストロゲンレセプター (ER) を介した抗腫瘍効果を示す。
- (3) in vitro において本剤はインシュリン様増殖因子-1 (IGF-1)により増殖促進されたヒト乳癌細胞の増殖を用量依存的に抑制した。
- (4) 第 II 相臨床試験、後期第 II 相比較臨床試験の奏効率は 40mg で、それぞれ 29.2%、28.3%であった。又 120mg ではそれぞれ 13.8%、11.4%であった。
- (5) 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]

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

フェアストーン<sup>®</sup>錠 40・60

(2) 洋名

Fareston<sup>®</sup> Tab. 40・60

(3) 名称の由来

FARESTON の FAR は FARMOS Group 社 (現 Orion Corporation) の名前からとった。  
ESTON はエストロゲンに関連する薬剤である意味と、フィンランド語で「抑制」の意味がある。

### 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)

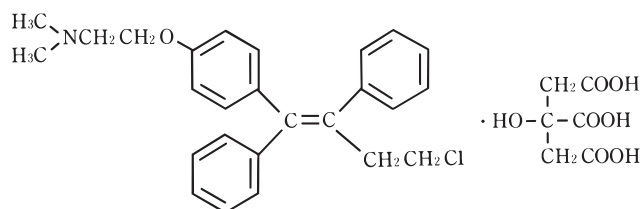
Toremifene Citrate (JAN)

Toremifene (INN)

(3) ステム

-ifene : クロミフェン、タモキシフェン誘導体の抗エストロゲン剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

### 5. 化学名 (命名法)

2-[4- [(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル] フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン-クエン酸塩

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

治験番号 : NK622

### 7. CAS登録番号

89778-27-8 (toremifene citrate)



# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質<sup>3)</sup>

### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

### (2) 溶解性

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。

トレミフェンクエン酸塩の各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品 1 g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
ピリジン	3.9~4.3	溶けやすい
氷 酢 酸	8.9~9.4	溶けやすい
メタノール	77~92	やや溶けにくい
エタノール	862~899	溶けにくい
水	3024~3367	極めて溶けにくい
エーテル	27900~30100	ほとんど溶けない

### (3) 吸湿性

室温、湿度 80%RH で 30 日間放置したとき、吸湿による重量増加は 0.4%であった。  
(吸湿性はないと判断した)

### (4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

約 160°C (分解)

### (5) 酸塩基解離定数

pKa8.0 (水に解かし、0.01N NaOH による滴定法で求めた)

### (6) 分配係数

1-オクタノールとリン酸緩衝液 (pH7.4) で約 2400 であった。

### (7) その他の主な示性値

赤外吸収スペクトル法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、1741cm<sup>-1</sup>、1703cm<sup>-1</sup>、1585cm<sup>-1</sup>、1241cm<sup>-1</sup>及び706cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。

## 2. 有効成分の各種 条件下における 安定性<sup>3)</sup>

### (1) 苛酷試験

#### ① 温度の影響

35°C (60 箇月)、37°C (4 箇月)、45°C (6 箇月) 及 55°C (6 箇月) における  
保存において、変化が認められず、安定であった。

#### ② 湿度の影響

25°C93%RH (30 日間) の保存において変化が認められず、安定であった。

#### ③ 光の影響

白色蛍光灯下 (120 万 lux.hr) の照射並びに近紫外線蛍光灯下 (30cm. 48h)  
の照射において変化が認められず、安定であった。

### (2) 長期保存試験

室温、60 箇月保存において変化が認められず、安定であった。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の確認 試験法

##### (1) 定性反応

##### ① 第三アミン部の呈色反応

メタノール溶液にライネッケ塩試液を加え、生じた沈澱をろ取するとき、沈澱の色は淡赤色である。

##### ② クエン酸水和物の呈色反応

ピリジン溶液にピリジン、無水酢酸混液を加え、2～3分間放置するとき、液は暗赤色を呈する（日局クエン酸水和物の定性反応）

##### (2) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：①234～238nm、②275～278nm）

#### 4. 有効成分の定量法

##### (1) 重金属試験（日局第2法に準じる）







##### (2) E-異性体（液体クロマトグラフ法にて試験）

# IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別、外観及び性状

- (1) 白色の錠剤  
 (2) 1錠当たりトレミフェンクエン酸塩 59.0mg 及び 88.5mg (トレミフェンとしてそれぞれ 40.0mg、60.0mg) を有する2規格の裸錠 (素錠)。

品名	識別コード	表直径(mm)	裏	断面厚さ(mm)	質量(g)
フェアストン錠40	NK 7104	 7.5		 約3.2	0.14
フェアストン錠60	NK 7106	 9.0		 約3.4	0.21

### (2) 製剤の物性

該当資料なし

### (3) 識別コード

フェアストン錠 40 NK 7104  
 フェアストン錠 60 NK 7106  
 表示部位：錠剤及び PTP シート

### (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

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) 添加物

上記「表」参照

### (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

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>3)</sup>

#### (1) 苛酷試験

##### ① 温度の影響

80℃ 3日間保存したとき、外観変化（白色→淡黄白色）が認められた。類縁物質の増加がわずかに認められたが規格の範囲内であった。その他の試験結果には変化が認められなかった。

##### ② 湿度の影響

40℃75%RH 6箇月間、開放状態で保存したとき、外観の変化（白→淡黄白色）が認められたが、その他の試験結果には変化は認められなかった。最終製品（包装形態：着色 PTP/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱）では同条件において外観変化は認めれず安定であった。

##### ③ 光の影響

白色蛍光灯下（90万 lux. hr）に保存したとき、外観変化（白色→淡黄白色）が認められた。TOR-22の生成が0.1%認められたが、規格の範囲内であった。近紫外線蛍光灯下（約30cmで48時間）に保存したとき、外観変化（白色→淡黄白色）が認められた。着色 PTP 包装品では両条件において変化が認められず安定であった。

#### (2) 長期保存試験

最終製品（包装形態：着色 PTP/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱）を42箇月間室温保存したとき変化が認められず安定であった。

#### (3) 加速試験

40℃75%RH、6箇月間保存したとき、変化が認められず安定であった。

### 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）

該当しない

### 7. 溶出性

日局溶出試験法第1法（回転バスケット法）により試験を行う。

製剤の溶出率\*（%）

	40mg錠	60mg錠
平均	102.9	91.6
最大	106.8	93.4
最少	98.8	89.2

\*各製剤5ロットの10分後における溶出率を示す。

### 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	<p>(1) 定性反応          &lt;クエン酸水和物の呈色反応&gt;          本品にピリジン、無水酢酸混液を加え、2～3分間放置するとき、液は暗赤色を呈する。</p> <p>(2) 紫外吸収スペクトル          本品を粉末としメタノールを加え振り混ぜた後、ろ過し、メタノールを加えた液を吸光度測定法により吸収スペクトルを測定すると、波長 234～238nm 及び 275～278nm に吸収の極大を示す。</p>
10. 製剤中の有効成分 の定量法	<p>本品 20 個以上をとり粉末とする。その約 0.1 g を量り水及びメタノールを加えて振り混ぜた後、メタノールを加えてろ過する。ろ液に移動相を加え試料溶液とする。別にトレミフェンクエン酸塩標準品を高温で乾燥しその約 0.06 g を量り、メタノールに溶かし、この液に移動相を加えて標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液を液体クロマトグラフ法により試験を行い、トレミフェンクエン酸塩のピーク面積 <math>A_T</math> 及び <math>A_S</math> を求める。</p> <p>トレミフェンクエン酸塩 (<math>C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7</math>) の量 (mg)  <math display="block">= \text{トレミフェンクエン酸塩標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S}</math></p>
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある 夾雑物	<p>混入する可能性のある類縁物質</p> <p>① 2-[4-[ (E)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-<i>N,N</i>-ジメチルエチルアミン (TOR-22)</p> <p>② 2-[4-[ (Z)-4-ヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-<i>N,N</i>-ジメチルエチルアミン (TOR-23)</p> <p>③ 2-[9-(2-クロロエチル)-10-フェニル-3-フェナントリルオキシ]-<i>N,N</i>-ジメチルエチルアミン (TOR-25)</p>
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	該当しない

# 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<sup>4~6)</sup>

[承認時までの臨床試験]

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。

表. 臨床試験成績

試験の区分		第Ⅱ相臨床試験 (用量設定試験)			後期第Ⅱ相比較臨床試験 (二重盲検法比較試験)			合計		
施設数		37 施設			38 施設			40 mg		
用量		40 mg								
背景因子		評価対象症例	CR+PR奏効率		評価対象症例	CR+PR奏効率		評価対象症例	CR+PR奏効率	
		例数	(%)		例数	(%)		例数	(%)	
		24	7	29.2	53	15	28.3	77	22	28.6
年 齢	～39	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	40～49	1	0	0	6	1	16.7	7	1	14.3
	50～59	8	1	12.5	12	2	16.7	20	3	15.0
	60～69	12	4	33.3	20	4	20.0	32	8	25.0
	70～	3	2	66.7	14	8	57.1	17	10	58.8
診 断	進行乳癌	4	2	50.0	10	4	40.0	14	6	42.9
	再発乳癌	20	5	25.0	43	11	25.6	63	16	25.4
ER	+	8	4	50.0	20	6	30.0	28	10	35.7
	-	5	0	0	0	0	0	5	0	0
	不明	11	3	27.3	33	9	27.3	44	12	27.3
閉 経	閉経前									
	閉経後	24	7	29.2	53	15	28.3	77	22	28.6
前 治 療	なし	12	5	41.7	23	6	26.1	35	11	31.4
	あり	12	2	16.7	30	9	30.0	42	11	26.2
投 与 期 間	< 2ヶ月	4	0	0	2	0	0	6	0	0
	≥2ヶ月～<6ヶ月	12	4	33.3	24	3	12.5	36	7	19.4
	≥6ヶ月～<12ヶ月	7	2	28.6	14	5	35.7	21	7	33.3
	≥12ヶ月	1	1	100.0	13	7	53.8	14	8	57.1

## V. 治療に関する項目

試験の区分		第Ⅱ相臨床試験 (用量設定試験)			後期第Ⅱ相比較臨床試験 (TAM耐性乳癌に対する試験)			合 計		
施 設 数		37 施 設			38 施 設			120 mg		
用 量		120 mg								
背景因子	評価 対象 症例	CR+PR奏効率		評価 対象 症例	CR+PR奏効率		評価 対象 症例	CR+PR奏効率		
		例数	(%)		例数	(%)		例数	(%)	
	29	4	13.8	44	5	11.4	73	9	12.3	
年 齢	～39	0	0	0	0	0	0	0	0	
	40～49	3	0	0	13	1	7.7	16	1	6.3
	50～59	8	1	12.5	14	2	14.3	22	3	13.6
	60～69	16	3	18.8	11	1	9.1	27	4	14.8
	70～	2	0	0	6	1	16.7	8	1	12.5
診 断	進行乳癌	8	0	0	3	0	0	11	0	0
	再発乳癌	21	4	19.0	41	5	12.2	62	9	14.5
ER	+	13	2	15.4	21	3	14.3	34	5	14.7
	-	0	0	0	7	1	14.3	7	1	14.3
	不 明	16	2	12.5	16	1	6.3	32	3	9.4
閉 経	閉経前									
	閉経後	29	4	13.8	44	5	11.4	73	9	12.3
前 治 療	なし									
	あり	29	4	13.8	44	5	11.4	73	9	12.3
投 与 期 間	< 2ヶ月	3	0	0	10	0	0	13	0	0
	≥2ヶ月～<6ヶ月	16	1	6.3	21	1	4.8	37	2	5.4
	≥6ヶ月～<12ヶ月	9	3	33.3	8	1	12.5	17	4	23.5
	≥12ヶ月	1	0	0	5	3	60.0	6	3	50.0

### (3) 臨床薬理試験<sup>7)</sup>

悪性腫瘍患者の女性 6 例に本剤 40mg あるいは、60mg を単回投与した結果、副作用は認められなかった。また 20 例に本剤を連続 5 日投与（10、20、40、60、120、240、480mg/日）した。その結果、軽度な副作用が 4 例中 3 例にみられた 240mg/日の用量を上限として第Ⅱ相試験を実施すべきと結論された。

注) 本剤の閉経後乳癌の治療において承認されている用法・用量は、「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。」である。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

海外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験成績を参考として、女性癌患者に対し、40及び60mgの単回経口投与、及び10～480mg/日の連日経口投与を行い、安全性と薬物動態を検討した。

#### ・安全性

投与量制限因子は認められず、連日経口5日間投与において最大耐用量は480mg/日を超える量と推察された。

単回投与では副作用は認められず、連日5日間投与では、20mg/日群：1例(3例中)、240mg/日群：3例(4例中)に副作用\*が認められた。

\*骨髓抑制・消化器症状及びほてりなど。これらの程度は低く、大部分が投与終了後3日目までに回復。

#### ・薬物動態

遊離型トレミフェンクエン酸塩のAUCはフィンランドの健常人女性志願者より約1.5倍高く、ヨーロッパ人におけるAUCと同等の値を得るための日本人における投与量は、ヨーロッパ人の約2/3程度と推定された。

以上の結果より、長期連日投与を行う第Ⅱ相臨床試験においては、副作用の頻度と程度が増加する可能性を考慮し、本試験では軽度な副作用が4例中3例にみられた240mg/日の用量を上限として実施すべきと結論された。

注) 本剤の閉経後乳癌の治療において承認されている用法・用量は、「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。」である。



(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量  
反応試験<sup>4)</sup>

前期第Ⅱ相臨床試験

目的：本剤の2つの臨床用量（常用量及び高用量）の設定

試験デザイン：オープン

対象：（常用量）進行・再発乳がん症例で薬物療法及び放射線療法を受けていない症例（補助療法後再発例）

（高用量）術後補助療法中に再発をきたした例（補助療法中再発例）及び再発後に薬物療法、放射線療法を実施した例（既治療例）

試験方法：本剤を朝食後に1日1回、連続8週間以上投与。（常用量）40及び60mg/日、（高用量）120及び240mg/日

結果：前治療なし例に対する奏効率は、40mg/日群で35.7%（5/14）、補助療法後再発例に対する奏効率は120mg/日群で4例中1例であった。副作用発現症例数は、40、60、120及び240mg/日の用量において、それぞれ、8/42（19.0%）、4/36（11.1%）、14/46（30.4%）及び8/47（17.0%）例で、副作用の程度は投与中止例を含めて大部分がgrade2までのものであった。以上から、常用量としては40mg/日が、通常ホルモン療法の対象とし難い症例に対しては120mg/日が至適であると結論された。

2) 比較試験<sup>5)</sup>

後期第Ⅱ相臨床試験（二重盲検法比較試験）

目的：進行・再発乳癌に対する本剤の有効性、安全性及び有用性について、ノルバデックス（タモキシフェン）を対照薬として二重盲検法比較試験にて検討する。

試験デザイン：二重盲検法比較試験

対象：閉経後ER陽性または不明の進行・再発乳癌症例（主として前治療なし例及び補助療法後再発例）

試験方法：下記方法で12週間以上投与した。

（トレミフェン群）朝食後実薬（20mg×2錠）とプラセボ1錠、夕食後プラセボ1錠  
（タモキシフェン群）朝食後実薬（20mg）とプラセボ2錠、夕食後プラセボ1錠

結果：適格例を母数とする奏効率は、トレミフェン群が26.3%（CR8例、PR7例、15/57）、タモキシフェン群が28.1%（CR3例、PR13例、16/57）であった。CR到達までの期間は中央値でトレミフェン群91日、タモキシフェン群169日と、タモキシフェン群に比して有意に短かった。安全性は、「ほぼ安全」以上の率がトレミフェン群で94.7%（54/57）、タモキシフェン群で91.2%（52/57）であり、有意差は認められなかった。

本剤の有効性、安全性及び有用性には、タモキシフェンと有意差は認めなかった。トレミフェン群ではCRの症例が多く、またCR到達までの日数がタモキシフェン群に比べて有意に短かった。これらより、進行・再発乳癌の治療薬として有用な薬剤になるものと推定された。

## V. 治療に関する項目

### 後期第Ⅱ相臨床試験（タモキシフェン耐性乳癌に対する試験）

目的：ノルバデックス（タモキシフェン）療法耐性例に対するトレミフェン高容量の有効性と安全性を検討する

試験デザイン：オープン

対象：タモキシフェン療法に耐性を示した乳癌症例。（但し、前治療にタモキシフェン以外のホルモン製剤を投与した症例は対象としない）

試験方法：1日1回、120mg（60mg錠×2）を朝食後服用、8週間以上投与する。

結果：奏効率は完全例51例のうちタモキシフェン療法無効例で6.3%(1/16)、タモキシフェン療法有効後増悪例で9例中1例、タモキシフェン補助療法無効例で15.4%(4/26)、全タモキシフェン療法耐性症例では11.8%(6/51)であり、長期NC症例の発現率は15.7%であった。副作用対象症例59例中、副作用症例の発現率は5.1%(3/59)であった。以上の結果からトレミフェン120mg/日の高用量は、タモキシフェン耐性症例に対する有用で安全な用法と考えられた。

### 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）

再審査期間における副作用の発現状況についてⅧ-8（4）参照

〔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%、タモキシフェンクエン酸塩投与群で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クエ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	タモキシフェンクエン酸塩
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）

使用成績調査のまとめ

乳癌既治療症例に対してフェアストン錠 1 日 120mg 投与は、第 3 世代 AI 治療後に使われる場合、またタキサン系薬剤、カペシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム等の新しい抗癌剤と併用される場合が増えている。

そこで、これらの薬剤の治療後に使用された場合や併用使用された場合の安全性データが十分でないため、日常診療下での安全性および有効性の情報を収集し、適正使用情報を作成するため、使用成績調査を実施した。また、参考のため、再審査期間（1995 年 3 月 31 日から 2001 年 3 月 30 日）中に実施した使用成績調査（FAR11）から 1 日 120mg 投与の症例（656 例）を抽出し、参考資料として考察を加えた。

本調査と再審査期間中に実施した FAR11 とを比較すると、フェアストン錠 1 日 120mg 投与症例に使用された前治療薬や併用治療薬が、変化していることが示された。本調査の安全性に関しては FAR11 の 120mg 投与症例に比べ、その副作用発現率が高くなることはなかった。

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

エストラジオール( $E_2$ )は乳癌細胞中のエストロゲンレセプター(ER)と複合体を形成し、DNA上に存在するエストロゲンレスポンスエレメント(ERE)と結合にすることにより細胞の増殖を刺激している。トレミフェン(TOR)及びその活性代謝物(TOR-1)は $E_2$ のERへの結合を阻害することにより $E_2$ による細胞増殖を阻害すると推定されている。

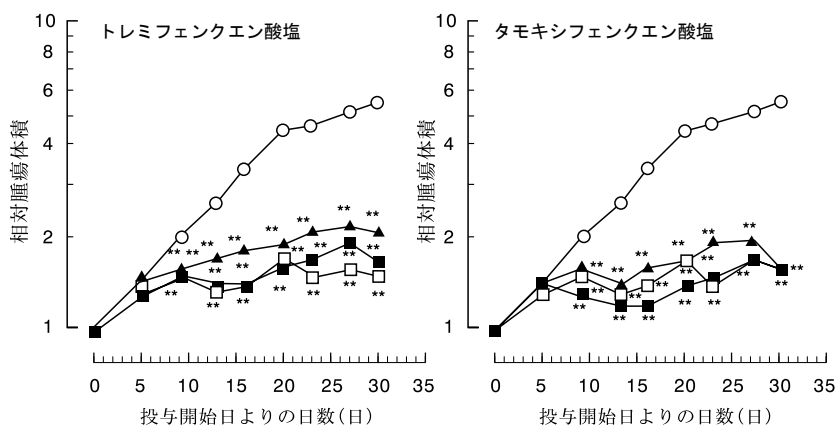
更にTOR及びTOR-1は、インシュリン様成長因子-1(IGF-1)のレセプター(IGF-1/R)を介した情報伝達の過程を阻害することにより、細胞増殖を阻害すると推定されている。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>8~10)</sup>

#### (1) 抗腫瘍効果

<in vivo>

- ① エストロゲン依存性ヒト乳癌 ZR-75-1 をヌードマウスに移植しトレミフェンクエン酸塩を1日2回30日間反復経口投与した結果、60mg/kg以上の投与量において増殖抑制を示したが用量依存性は示さなかった。(タモキシフェンクエン酸塩も同様の増殖抑制を示した。)

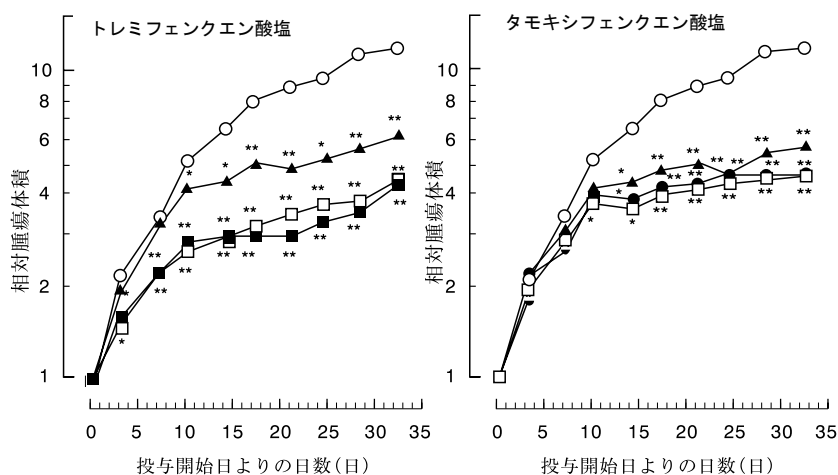


トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩のエストロゲン依存性ヒト乳癌 ZR-75-1 に対する抗腫瘍効果

対照群 (○)、60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、135mg/kg (■)、(n=7~9)

(\*\*p<0.01、対照群に対する t 検定)

- ② タモキシフェン耐性 ER(+)ヒト乳癌 R-27 をヌードマウスに移植しトレミフェンクエン酸塩を1日2回32日間反復経口投与した結果、明らかな用量依存性は示さなかったが、高用量群においてより強い増殖抑制効果を示した。(タモキシフェンクエン酸塩はいずれの用量群においても同等の効果を示した。)



トレミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンクエン酸塩のタモキシフェン耐性ヒト乳癌 R-27 に対する抗腫瘍効果

トレミフェンクエン酸塩 60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、135mg/kg (■)、  
 タモキシフェンクエン酸塩 30mg/kg (●)、60mg/kg (▲)、90mg/kg (□)、対象群 (○)  
 (n=5) (\*p<0.05、\*\*p<0.01、対象群に対する t 検定)

<in vitro>

各種ヒト乳癌細胞に対するトレミフェンの増殖抑制効果 (IC<sub>50</sub> 値) を検討した結果

トレミフェン、代謝物 TOR-1 及びタモキシフェンは ER(-)細胞よりも ER(+)細胞に対して強い増殖阻害作用を示した。このときのトレミフェン及び TOR-1 の IC<sub>50</sub> 値はヒトに 40mg/日を投与したときの血中濃度とほぼ一致した。また ER(+)タモキシフェン耐性細胞 (T-47D/T、R-27) 及び ER(-)IGF-1 依存性細胞 (MDA-MB-231) に対する TOR-1 の IC<sub>50</sub> 値はヒトに 120mg/日を投与したときの血中濃度とほぼ一致した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

トレミフェン、TOR-1 及びタモキシフェンの各種ヒト乳癌培養細胞に対する細胞増殖阻害作用

細胞名	ER	PgR	IGF-1 依存性	IC <sub>50</sub> (×10 <sup>-6</sup> M)		
				TOR	TOR-1	TAM
T-47D	+	+	—	2.26	2.16	1.72
T-47D/T*	+	+	—	10.38	5.82	6.17
MCF-7/K	+	+	±	2.64	3.38	2.65
R-27*	+	+	±	10.83	6.29	10.42
MCF-7/NCI	+	+	—	3.56	3.71	2.81
Adr <sup>R</sup>	—	—	—	9.37	8.61	9.25
ZR-75-1	—	—	±	9.56	7.19	7.87
BT-20	—	—	±	13.73	10.36	11.49
MDA-MB-231	—	—	+	8.47	5.83	7.43
Hs0578T	—	—	—	14.07	11.64	10.88

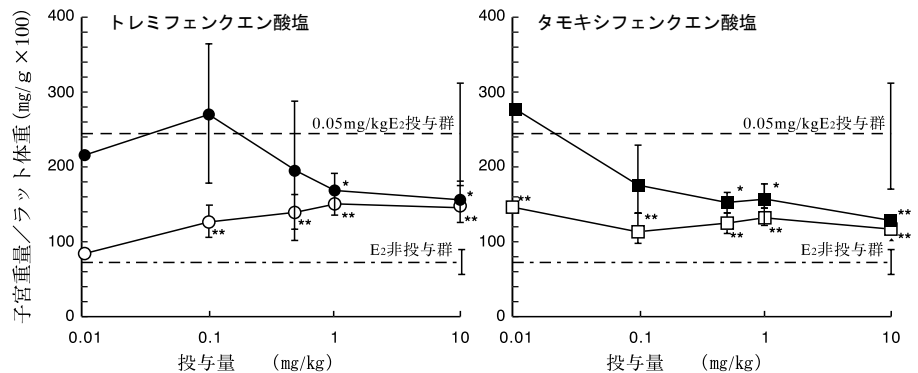
\*TAM 耐性

各細胞の IC<sub>50</sub> 値は n=3 の、レセプター量は n=2 の平均値で示した。

### (2) 抗エストロゲン作用

<in vivo>

- ① 未成熟ラット子宮を用いてトレミフェン酸塩のエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用を検討した結果、エストラジオールは強いエストロゲン作用を示したが、一方トレミフェン酸塩は弱いエストロゲン作用しか示さなかった。またトレミフェン酸塩はエストラジオールによる子宮重量の増加を抑制する抗エストロゲン作用を示した。



トレミフェン酸塩及びタモキシフェン酸塩の未成熟ラット子宮に及ぼす作用

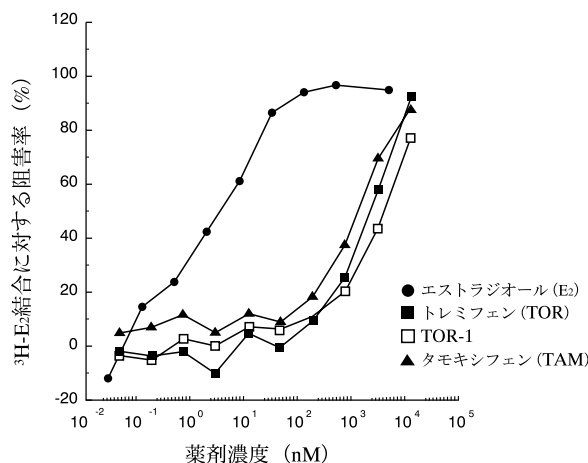
E<sub>2</sub> 投与群：トレミフェン酸塩 (●)、タモキシフェン酸塩 (■)、  
E<sub>2</sub> 非投与群：トレミフェン酸塩 (○)、タモキシフェン酸塩 (□)  
各点は平均値±標準偏差で示した (n=6)

(\*p<0.05、\*\*p<0.01、E<sub>2</sub> 投与群又は非投与群に対する t 検定)

<in vitro>

ER(+)ヒト乳癌細胞 T-47D を用いて TOR 及びその代謝物 TOR-1、並びに TAM の ER への<sup>3</sup>H]E<sub>2</sub>の結合に対する阻害作用を Whole cell up take 法を用いて求めた。

T-47D 細胞の ER に対する親和性はリガンドの E<sub>2</sub>が最も強く、次いで TAM ≧ TOR ≧ TOR-1 であった。TAM、TOR 及び TOR-1 の親和性は E<sub>2</sub>に対してそれぞれ 1/1542、1/2338、及び 1/5381 であった。



TOR、TOR-1 及び TAM の T-47D 細胞の ER に対する E<sub>2</sub>の結合阻害作用

T-47D 細胞の ER に対する TOR、TOR-1、及び TAM の結合阻害作用

薬剤名	IC <sub>50</sub> (×10 <sup>-9</sup> M)	Index (薬剤のIC <sub>50</sub> /E <sub>2</sub> のIC <sub>50</sub> )
E <sub>2</sub>	0.63	1.0
TOR	1447	2338
TOR-1	3401	5381
TAM	975	1542

(3) その他の作用

<in vitro>

IGF-1 で増殖促進された ER(+)乳癌細胞 MCF-7/NC1 を用いた実験でトレミフェンクエン酸塩、TOR-1 及び TAM はいずれも IGF-1 による細胞増殖を抑制する抗 IGF-1 作用を示した。

又、各薬剤は IGF-1 で増殖促進された ER(-)乳癌細胞 Adr<sup>R</sup>に対しても同様の抗 IGF-1 作用を示した。これらの結果によりこの抗 IGF-1 作用は ER を介さない作用であることが推察された。

(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

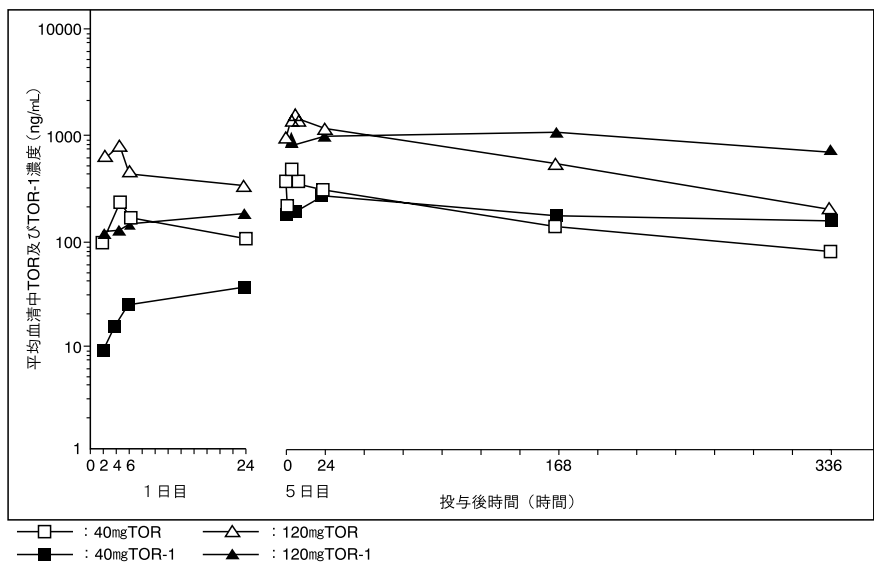
(2) 最高血中濃度到達時間<sup>7)</sup>

40mg : TOR 3.5 ± 1.0 時間 (TOR-1 17.3 ± 11.5 時間)  
 120mg : TOR 3.3 ± 1.2 時間 (TOR-1 18.0 ± 10.4 時間)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7), 11), 12)</sup>

<反復投与>  
 乳癌患者にトレミフェンを 40mg (n=4) 及び 120mg (n=3) それぞれ連続5日間反復経口投与したときの血中動態の検討を行い、TOR (トレミフェン遊離塩基) と TOR-1 (代謝物) の血清中濃度推移を図に示した。

(HPLC-UV 法で測定)





【トレミフェン】 TOR

1日目

投与量 (mg)	n	[AUC] <sub>0-24</sub> (mg・時間/L)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)
40	4	3.4 <sup>1)</sup>	233.3 ± 95.7	3.5 ± 1.0
120	3	10.5 ± 3.9	855.1 ± 281.4	3.3 ± 1.2

5日目

投与量 (mg)	n	[AUC] <sub>0-24</sub> (mg・時間/L)	[AUC] <sub>0-336</sub> (mg・時間/L)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)	t <sub>1/2β</sub> (時間)
40	4	7.4 ± 2.7	57.4 ± 35.6 <sup>2)</sup>	421.3 ± 126.5	4.0	143.3 ± 60.9 <sup>2)</sup>
120	3	28.4 ± 19.1	190.6 ± 120.8	1554.2 ± 797.8	3.3 ± 2.3	125.3 ± 19.7

【N-デスマチルトレミフェン】 TOR-1

1日目

投与量 (mg)	n	[AUC] <sub>0-24</sub> (mg・時間/L)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)
40	4	0.7 <sup>1)</sup>	40.6 ± 13.2 <sup>2)</sup>	17.3 ± 11.5
120	3	3.7 ± 0.9	196.1 ± 55.0	18.0 ± 10.4

5日目

投与量 (mg)	n	[AUC] <sub>0-24</sub> (mg・時間/L)	[AUC] <sub>0-336</sub> (mg・時間/L)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)	t <sub>1/2β</sub> (時間)
40	4	5.4 ± 3.1	77.1 ± 26.6 <sup>2)</sup>	295.8 ± 137.1	97.0 ± 159.6	172.6 <sup>1)</sup>
120	3	21.3 ± 5.9	342.9 ± 184.9	1350.0 ± 501.9	113.3 ± 94.7	463.9 ± 363.0

1) : 2例の平均値を示す。

2) : 3例の平均値±標準偏差を示す。

(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<sup>11、12)</sup>

(1) 解析方法

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数	Ka : 算出できない
(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	Ke1 : 40mg TOR : 0.00584 (4例の平均値) TOR-1 : 0.00298 (3例の平均値) 120mg TOR : 0.00561 (3例の平均値) TOR-1 : 0.00217 (3例の平均値)
(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	<in vivo> トレミフェン 120mg 1日1回5日間反復経口投与したときの最終投与後2及び4時間の血清を混合してたん白結合率を測定した。 結合率 TOR (トレミフェン遊離塩基) : 98.7±0.3% TOR-1 (代謝物) : 97.9±1.0% 〔血清たん白への結合率は高かった。しかし血清に添加した TOR、TOR-1 は有機溶媒により容易に抽出されることからその結合は可逆的で弱いものと推定された。〕

## 3. 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  $C_{max}$  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。

## 〈参考〉

ラットにトレミフェンクエン酸塩を単回経口投与 (10、20、40mg/kg) したとき、未変化体 TOR 及び代謝物 TOR-1 が認められた。TOR は投与後 2～4 時間に、TOR-1 は 6～24 時間に最高濃度に達し、その後いずれも一相性を示して血漿中より消失した。

雌ラットにトレミフェンクエン酸塩を投与したときの TOR (トレミフェン遊離塩基) 及び TOR-1 の薬動学的パラメーター (n=3)

	投与量 (mg/kg)	投与経路	$C_{max}$ * (ng/mL)	$T_{max}$ (時間)	[AUC] <sub>0-24</sub> (mg・時間/L)	$t_{1/2}$ (時間)
TOR	10	p. o.	107.9±27.3	2	0.9	6.9
	20	p. o.	170.5±45.4	2	1.9	7.2
	40	p. o.	283.3±49.7	4	2.4	11.1
TOR-1	10	p. o.	92.5±22.6	6	1.4	33.9
	20	p. o.	158.5±45.0	6	2.3	15.5
	40	p. o.	185.8±94.9	24	3.5	— <sup>1)</sup>

1) : 投与後 24 時間まで血漿中濃度が減衰傾向を示さず、計算できなかった。

\* : 平均値±標準偏差。

21 日間反復経口投与後の全血及び血漿中放射能濃度を単回経口投与群と比較したとき、 $C_{max}$  はそれぞれ 3.8 倍、2.4 倍と高かったが、 $T_{max}$  および半減期に顕著な差異は認められなかった。

再吸収率は 44.3% であり、腸肝循環が認められた。

4. 分布<sup>12)</sup>

## (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

該当資料なし

## 〈参考〉

妊娠ラットに [<sup>3</sup>H]トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、胎盤中に放射能が認められ、その放射能の通過が胎盤にて阻止されるものの、胎児移行性がわずかに認められた。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後8～9日目のラットに $^3\text{H}$ トレミフェンクエン酸塩を10mg/kg単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は全測定時点において、同時に測定した全血及び血漿中よりも高い値を示したことから、乳汁移行性の高いことが確認された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに<sup>3</sup>H]トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、放射能はすべての臓器に分布し、特に肺、肝臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた。また、眼、骨及び脳の放射能は低く、組織からの排泄は遅かった。

雌ラットに<sup>3</sup>H]トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度 (n=5)

組織	放射能濃度 (µg TOR 換算/g組織)							
	1時間	3時間	6時間	16時間	1日	3日	6日	13日
全血	0.33 ±0.071	0.35 ±0.21	0.53 ±0.065	0.35 ±0.059	0.27 ±0.048	0.43 ±0.13	0.046 ±0.071	0
血漿	0.30 ±0.082	0.25 ±0.078	0.47 ±0.087	0.21 ±0.043	0.31 ±0.30	0.38 ±0.082	0.048 ±0.045	0.017 ±0.038
赤血球	0.27 ±0.074	0.23 ±0.048	0.48 ±0.095	0.36 ±0.035	0.29 ±0.066	0.42 ±0.16	0.13 ±0.25	0
心臓	2.72 ±0.55	3.07 ±1.39	3.83 ±0.50	2.62 ±1.06	1.69 ±0.58	0.46 ±0.077	0.090 ±0.11	0
肺	9.21 ±1.04	15.92 ±6.84	26.28 ±4.32	10.37 ±3.90	11.77 ±3.95	1.81 ±0.83	0.22 ±0.37	0
肝臓	33.69 ±7.34	25.34 ±19.09	19.03 ±2.94	11.08 ±5.77	6.80 ±4.24	2.44 ±1.39	0.56 ±0.37	0.17 ±0.08
腎臓	3.85 ±0.78	5.86 ±2.95	8.14 ±0.99	5.54 ±1.15	3.19 ±0.52	1.16 ±0.26	0.22 ±0.092	0.030 ±0.019
副腎	6.78 ±1.87	8.95 ±5.05	12.14 ±2.32	7.61 ±1.68	6.05 ±2.09	1.66 ±0.70	0.29 ±0.43	0.011 ±0.025
胸腺	0.96 ±0.29	2.07 ±0.96	5.00 ±0.81	3.74 ±0.67	2.66 ±0.50	0.91 ±0.45	0.016 ±0.027	0.005 ±0.012
脾臓	3.26 ±0.74	6.60 ±2.53	10.17 ±2.11	5.26 ±1.01	3.91 ±0.43	1.61 ±0.39	0.066 ±0.15	0
脾臓	5.11 ±0.96	7.45 ±3.38	11.74 ±1.41	6.50 ±1.28	3.73 ±0.47	0.94 ±0.40	0.079 ±0.049	0.003 ±0.005
子宮	1.18 ±0.69	2.60 ±1.56	3.50 ±0.83	3.61 ±1.91	2.92 ±0.80	2.59 ±2.04	1.68 ±1.71	0
卵巣	3.02 ±0.73	4.70 ±2.73	7.87 ±1.52	4.71 ±1.58	3.29 ±0.71	1.03 ±0.36	0.098 ±0.036	0.008 ±0.014
胃	15.02 ±9.71	5.99 ±2.09	4.57 ±1.10	1.66 ±0.72	1.24 ±0.36	1.05 ±0.79	0.48 ±0.47	0
十二指腸	50.81 ±34.70	24.35 ±6.01	12.42 ±3.82	2.53 ±0.46	1.81 ±1.18	0.62 ±0.25	0.051 ±0.070	0
大腸	1.92 ±0.63	7.86 ±8.13	24.82 ±29.91	7.20 ±3.46	6.76 ±3.97	2.31 ±2.11	0.16 ±0.28	0
筋肉	0.63 ±0.16	1.24 ±0.66	1.60 ±0.22	1.21 ±0.48	1.68 ±2.14	0.67 ±0.43	0.084 ±0.11	0
脂肪	1.55 ±0.86	3.93 ±3.25	5.06 ±1.42	2.35 ±0.85	2.68 ±0.41	1.45 ±0.47	0.19 ±0.24	0
眼	0.92 ±1.32	0.33 ±0.16	0.53 ±0.05	0.41 ±0.15	0.60 ±0.20	0.39 ±0.33	0.051 ±0.058	0
脳下垂体	2.97 ±1.86	4.72 ±2.48	6.62 ±1.10	4.31 ±0.46	2.94 ±2.50	9.44 ±11.30	1.91 ±4.07	0
視床下部	0.58 ±0.25	2.66 ±3.43	1.38 ±0.24	0.97 ±0.21	0.68 ±0.26	0.64 ±0.32	0.031 ±0.044	0
大脳皮質	1.21 ±1.12	1.23 ±0.60	1.75 ±0.25	0.99 ±0.12	0.86 ±0.40	0.58 ±0.56	0.10 ±0.12	0
骨	0.73 ±0.37	0.80 ±0.33	1.18 ±0.13	1.19 ±0.39	0.64 ±0.19	1.55 ±1.42	0.004 ±0.009	0

上段：5匹のラットの平均値，下段：±標準偏差



6. 排泄<sup>12, 13)</sup>

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

〈単回投与時の尿中排泄〉

女性乳癌患者にトレミフェン 40mg 及び 60mg 単回投与したときの投与後 24 時間の尿を HPLC-UV 法を用いて TOR、TOR-1 及び TOR-2 の濃度を測定した。ヒト尿中には TOR、TOR-1 及び TOR-2 は認められず尿中排泄率はいずれも 0.1% 以下であった。これよりヒトの主排泄経路は糞中であると推定された。

〈参考〉

- (1) ラットに [<sup>3</sup>H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 9 日までに尿へ 4.3%、糞へ 87.8% の放射能が排泄され、主排泄経路は糞中であった。
- (2) ラットに [<sup>3</sup>H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 単回経口投与後、48 時間までに胆汁へ 43.4% の放射能が排泄され、主排泄経路は胆汁を経由することが確認された。
- (3) ラットに [<sup>3</sup>H] トレミフェンクエン酸塩を 10mg/kg 21 日間反復経口投与後、120 時間までに尿へ 4.5%、糞へ 86.5% の放射能が排泄された。

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  
[7. 「相互作用」の項参照]

(解説)

(2) ~ (4) 外国他社の前立腺癌領域での臨床試験において QT 延長がみられたため記載した。(下記参照)

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常成人男子 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1)</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 1) QTcI : 個人ごとに補正し、プラセボ値を引いた QT 間隔

## 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  
[「9. 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。]

(解説)

- (3) 禁忌の解説参照

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。
- (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払うこと。  
[「5. 慎重投与」、「薬物動態」の項参照]

(解説)

- (2) 禁忌の解説参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由」の解説参照

## 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
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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 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]

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### (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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

(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>		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

\* 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計	
調査症例数	287	4,095	4,382	
副作用等の発現件数	98	1,205	1,303	
副作用等の発現症例数(率)	44 (15.33%)	718 (17.53%)	762 (17.39%)	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)			
皮膚・皮膚 付属器障害	*紅斑	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	湿疹	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	*蕁麻疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	陰部そう痒症	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	かゆみ	2 (0.70)	10 (0.24)	12 (0.27)
	脱毛(症)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	発疹	2 (0.70)	14 (0.34)	16 (0.37)
	顔面皮疹	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	皮疹	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	薬疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*皮膚肥厚	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*色素沈着	—	1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系 障害	*筋(肉)痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*骨痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢 神経系障害	*重症筋無力症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	頭痛	7 (2.44)	6 (0.15)	13 (0.30)
	頭重(感)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	*手指しびれ(感)	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	めまい	1 (0.35)	9 (0.22)	10 (0.23)
自律神経系障害	ふらつき(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	潮紅(フラッシング)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	視野欠損	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	視力障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
その他の特 殊感覚障害	*味覚低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	*眠気	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*自殺傾向	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*不眠(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*抑うつ状態	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	*浮遊感	—	3 (0.07)	3 (0.07)

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)			
消化管障害	*胃炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	嘔気	—	6 (0.15)	6 (0.14)
	悪心	—	7 (0.17)	7 (0.16)
	吐き気	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	嘔吐	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	下痢	1 (0.35)	4 (0.10)	5 (0.11)
	*口内炎	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	食欲不振	13 (4.53)	16 (0.39)	29 (0.66)
	食思不振	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	食欲減退	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	*舌炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*舌荒れ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	胃不快感	—	7 (0.17)	7 (0.16)
	*下腹部痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*腹部不快感	1 (0.35)	—	1 (0.02)
	*便秘	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*吻合部潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
悪心・嘔吐	18 (6.27)	6 (0.15)	24 (0.55)	
肝臓・胆管系障害	*肝炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*急性肝炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	肝機能異常	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	肝機能障害	—	68 (1.66)	68 (1.55)
	肝機能低下	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	肝機能障害の増悪	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	肝障害	—	7 (0.17)	7 (0.16)
	血清GOT上昇	7 (2.44)	147 (3.59)	154 (3.51)
	血清GPT上昇	7 (2.44)	161 (3.93)	168 (3.83)
	*脂肪肝	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高ビリルビン血症	—	4 (0.10)	4 (0.09)
	ビリルビン値上昇	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	血清トランスアミンアーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-GTP上昇	4 (1.39)	57 (1.39)	61 (1.39)	
代謝・栄養障害	Al-P上昇	2 (0.70)	29 (0.71)	31 (0.71)
	LDH上昇	4 (1.39)	72 (1.76)	76 (1.73)
	*高カリウム血症	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*血清カリウム上昇	—	6 (0.15)	6 (0.14)
	*高カルシウム血症	1 (0.35)	3 (0.07)	4 (0.09)
	血清カルシウム上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高コレステロール血症	—	12 (0.29)	12 (0.27)
	血清コレステロール上昇	—	48 (1.17)	48 (1.10)
	高脂血症	—	4 (0.10)	4 (0.09)
	*低カリウム血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清カリウム低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清カルシウム低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清クロール低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血中コレステロール減少	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*血中コレステロール低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*低蛋白血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血清総蛋白減少	—	9 (0.22)	9 (0.21)
	*血清総蛋白上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*高クロール血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	高トリグリセライド血症	—	8 (0.20)	8 (0.18)
トリグリセライド上昇	1 (0.35)	94 (2.30)	95 (2.17)	
*Al-P減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)	
内分泌障害	*胸腺腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	*狭心症候群	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	*動悸	—	3 (0.07)	3 (0.07)

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査累計	合 計	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)			
血管(心臓外)障害	血栓性静脈炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*紫斑(病)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*発赤	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	脳梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	*喘息発作	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	骨髓抑制	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	貧血	1 (0.35)	15 (0.37)	16 (0.37)
	赤血球減少	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	ヘモグロビン減少	—	10 (0.24)	10 (0.23)
白血球・網内系障害	好中球減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	白血球減少(症)	1 (0.35)	56 (1.37)	57 (1.30)
	*白血球増多(症)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
血小板・出血凝血障害	血小板異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*血小板増加	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	血小板減少(症)	—	37 (0.90)	37 (0.84)
	下肢静脈血栓	—	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	*血中クレアチニン上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	BUN上昇	—	16 (0.39)	16 (0.37)
	*血中クレアチニン低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*頻尿	—	2 (0.05)	2 (0.05)
女性生殖(器)障害	*乳汁漏出	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*子宮筋層肥大	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	子宮内膜増殖(症)	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	子宮内膜肥厚	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*乳房緊満(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	膣出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	白帯下	—	2 (0.05)	2 (0.05)
	帯下	—	7 (0.17)	7 (0.16)
	帯下増加	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	膣分泌物	1 (0.35)	9 (0.22)	10 (0.23)
	*卵巣腫大	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	性器出血	1 (0.35)	13 (0.32)	14 (0.32)
	子宮内膜ポリープ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*更年期症状	—	1 (0.02)	1 (0.02)
新生物(腫瘍)	*癌胎児性抗原(CEA)上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一般的全身障害	顔面浮腫	1 (0.35)	4 (0.10)	5 (0.11)
	*体重増加	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	*疼痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*大腿痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*背(部)痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*腰痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	異常発汗	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	発汗	2 (0.70)	3 (0.07)	5 (0.11)
	*微熱	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*易疲労感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	けん怠(感)	7 (2.44)	3 (0.07)	10 (0.23)
	気分不良	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	全身けん怠(感)	—	9 (0.22)	9 (0.21)
	*腹水	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	*浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	ほてり	1 (0.35)	23 (0.56)	24 (0.55)
	顔のほてり	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	顔面潮紅	12 (4.18)	4 (0.10)	16 (0.37)
	のぼせ(感)	—	3 (0.07)	3 (0.07)
	熱感	—	2 (0.05)	2 (0.05)

\*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

副作用（自他覚症状）の背景因子別類別発現頻度一覧表（承認時 287 例）

要 因 背景因子		副作用発現		副作用の種類															
		例数(%)	件数(%)	精神神経系		消化器症状				皮膚症状			その他						
				めまい	頭痛	食欲不振	悪心嘔吐	胃部不快感	下痢	発疹	かゆみ	発汗	顔面潮紅	ほてり	顔面浮腫	けん怠感	膝帯下	腔出血	
年 齢	32~39歳	1/ 18( 5.6)	1/ 18( 5.6)											1					
	40~49	10/ 67(14.9)	19/ 67(28.4)	3		5	4					1	1	1		1	2	1	
	50~59	13/ 76(17.1)	22/ 76(28.9)	1	1	3	6	1			1			7			2		
	60~69	8/ 86( 9.3)	18/ 86(20.9)	2		3	5		1	1	1	1	1	2			2		
	70~86	5/ 40(12.5)	10/ 40(25.0)	1		2	3							1	1		1		1
診断名	進行乳癌	7/ 42(16.7)	13/ 42(31.0)	1		3	5						1				2		1
	再発乳癌	30/245(12.2)	57/245(23.3)	6	1	10	13	1	1	2	2	2	11	1	1	5	1		
ER	+	5/103( 4.9)	6/103(5.8)	1		1	1					1		2					
	-	3/ 44( 6.8)	5/ 44(11.4)	1		1	1				1	1							
	不明	29/140(20.7)	59/140(42.1)	5	1	11	16	1	1	1		2	10	1	1	7	1	1	
閉経状況	閉経前	9/ 51(17.6)	19/ 51(37.2)	2	1	5	5				1	1		1		1	2		
	閉経後	28/236(11.9)	51/236(21.6)	5		8	13	1	1	1	1	2	11	1		5	1	1	
前治療	なし	5/ 55( 9.1)	8/ 55(14.5)			1	1				1	2		2			1		
	あり	32/232(13.8)	62/232(26.7)	7	1	12	17	1	1	1		2	10	1	1	6	1	1	
用法・用量	承認用量40mg	10/ 99(10.1)	14/ 99(14.1)			2	3	1						6			2		
	承認用量外60mg	4/ 36(11.1)	10/ 36(27.8)	1	1	1	1				2	2		1		1			
	承認用量120mg	16/105(15.2)	32/105(30.5)	4		7	8		1			2	5	1		3		1	
	承認用量外240mg	7/ 47(14.9)	14/ 47(29.8)	2		3	6									2	1		
投与期間	< 2箇月	13/ 64(20.3)	32/ 64(50.0)	2	1	9	9				2	2	1	2			4		
	≥2箇月~< 6箇月	17/142(12.0)	29/142(20.1)	3		3	8	1	1			1	6	1	1	2	1	1	
	≥6箇月~< 12箇月	5/ 55( 9.1)	7/ 55(12.7)	2		1	1						3						
	≥12箇月	2/ 26( 7.7)	2/ 26( 7.7)										1						

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、かゆみの過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>
11. 小児等への投与	該当しない
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与 <sup>14)</sup>	<p>&lt;フィンランドの添付文書&gt;</p> <p>過量の症例は知られていない、めまい及び頭痛が、健康な志願者を対象とした試験において1日用量680mgで観察された。</p> <p>理論的には、過量は抗エストロゲン作用(例えば顔面潮紅)又はエストロゲン作用(例えば膣からの出血)の増加として認められるだろう。特異的な解毒剤はなく、処置は対症療法となる。</p>
14. 適用上の注意	<p>適用上の注意</p> <p>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)</p>
15. その他の注意	<p>その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
16. その他	該当資料なし



# 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

一般薬理作用としては内分泌系を除いてはいずれも著しいものは認められなかった。内分泌に対する作用は抗エストロゲン又はエストロゲン作用に起因するものであると考えられた。

#### (1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットへの 30mg/kg 以上の経口投与で摂餌量の弱い抑制が認められた。

#### (2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

①  $6.8 \times 10^{-6}M$  でモルモット摘出回腸のヒスタミン、アセチルコリン及び塩化バリウム誘発収縮に対し非競合的拮抗作用が認められた。

②  $10^{-5}M$  以上でラット摘出子宮のオキシトシン及びプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  誘発収縮の抑制、並びにラット摘出妊娠子宮の収縮力の減弱が、また  $10^{-4}M$  で摘出妊娠子宮の収縮頻度の減弱が認められた。

#### (3) 内分泌系に及ぼす影響

① ラットへの 3mg/kg 以上の経口投与で排卵抑制が認められた。この作用はトレミフェンの抗エストロゲン作用に起因すると考えられた。

② ラットへの 3mg/kg の経口投与で血中 ACTH 濃度の増加が認められた。また、未成熟ラットへの 0.3mg/kg の静脈内投与で子宮重量の増加傾向が認められ、トレミフェンは抗エストロゲン作用の他にエストロゲン作用を有することが示された。

#### (4) 体性神経系に及ぼす影響

① モルモットへの 0.1%溶液の皮内投与で可逆的な浸潤麻酔作用が認められた。

② ラットの横隔神経筋標本において、 $10^{-4}M$  で神経刺激による横隔膜収縮の抑制が認められた。

(5) 一般症状及び行動 (マウス)、呼吸 (イヌ)、循環器系 (イヌ)、消化器系 (ラット) 並びに血液 (ウサギ in vitro) に及ぼす影響作用は認められなかった。

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>15)</sup>

トレミフェンの LD<sub>50</sub> 値はラットの経口投与で雌雄とも約 3000mg/kg、腹腔内投与の雄で 620mg/kg、雌で 520mg/kg、サルの経口投与の雌で 2000mg/kg 以上であった。

単回投与毒性試験 (LD<sub>50</sub>mg/kg)

動物	投与経路		性別	経口	腹腔内
	経口	腹腔内			
ラット (SD系、5週齢)	経口	腹腔内	♂	約3000	620 (536~718)*
	経口	腹腔内	♀	〃	520 (432~626)*
サル (カニクイザル)	経口	腹腔内	♀	>2000	—

\*95%信頼限界

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>16、17)</sup>

トレミフェンの雌ラット及び雌ザルにおける毒性標的器官はともに雌性生殖器で、ラットでは萎縮性変化、サルでは腫大性変化が認められ、抗エストロゲン作用又はエストロゲン作用によるものであった。また、ラット、サルとも肝臓の機能異常が見られ、ラットでは形態的变化はなかったが、サルでは肝重量の増加及び肝細胞の肥大が軽度に認められた。そのほかラットでは腎臓、赤血球数、下垂体に、また、サルでは副腎、赤血球系の検査値に異常が認められた。以上の毒性変化は休薬により回復性が確認された。

##### <無影響量>

トレミフェンの無影響量はラット及びサルの反復投与毒性試験①でそれぞれ 0.007mg/kg、0.07mg/kg、ラット及びサルの反復投与毒性試験②でそれぞれ 0.01mg/kg 未満、1 mg/kg 未満であった。これらは臨床用量である 1.2 又は 3.5mg/kg (遊離塩基として 0.8 又は 2.4mg/kg) に比べて低値であった。

反復投与毒性試験における無影響量 (mg/kg)

動物	性別	投与経路	
		経口	腹腔内
ラット (SD系、6週齢)	♀	反復投与毒性試験① (経口) 無影響量：0.007	反復投与毒性試験② (経口) 無影響量：0.01未満
サル (カニクイザル)	♀	反復投与毒性試験① (経口) 無影響量：0.07	反復投与毒性試験② (経口) 無影響量：1未満

#### (3) 生殖発生毒性試験

親世代では性周期、排卵、着床、妊娠維持及び分娩に障害が認められた。次世代では胎児の死亡、発生障害及び発育遅延が見られ、出生児には発育遅延、膈開口促進及び生殖能力障害が認められたが、催奇形性はないものと判断された。

親世代の生殖及び次世代に対する無影響量は 0.02mg/kg 未満～2.5mg/kg で臨床用量に比べ低値であった。

以上のことから妊娠する可能性のある婦人へのトレミフェンの投与は避けるべきである。

(4) その他の特殊毒性<sup>18)</sup>

## (1) 抗原性

モルモットを用いた試験の結果から陰性と判断された。

## (2) 局所刺激性

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験の結果「極度に刺激性あり」と判断された。本剤は錠剤で臨床使用上問題になるとは思われないが、原末の取り扱いには十分注意が必要である。

## (3) 変異原性

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験のいずれにおいても陰性であった。

## (4) がん原性

マウス及びラットを用いた 104 週間混餌投与試験で検討した結果、マウスではエストロゲン作用に基づくと考えられる骨、精巣及び卵巣の腫瘍が発生したが、ラットでは腫瘍の発生は認められなかった。

## (5) 代謝物・分解物の毒性

ラットを用いた急性毒性試験で、代謝物 (TOR-1) 及び分解物 (TOR-22) のクエン酸塩について LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ雌雄とも 2000mg/kg 以上及び 1333～2000mg/kg であった。

分解物の LD<sub>50</sub> 値はトレミフェンクエン酸塩に比べやや低値であったが、トレミフェンクエン酸塩及び代謝物と同様その毒性は弱かった。

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：フェアストン®錠 40・60 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 有効成分：トレミフェンクエン酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	3年 (PTP シート及び外箱に表示)
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) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当資料なし
(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)	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 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)
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	フェアストン錠 40：40錠、100錠、300錠、56錠、140錠 フェアストン錠 60：40錠、100錠
7. 容器の材質	PTP：PVC、アルミシート：アルミ
8. 同一成分・同効薬	同効薬 タモキシフェンクエン酸塩
9. 国際誕生年月日	1988年12月21日 (フィンランド)
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	1995年3月31日 フェアストン錠 40 20700AMY00113 フェアストン錠 60 20700AMY00114

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日 1995年5月26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 再審査結果公表年月日 2009年6月19日  
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
14. 再審査期間 1995年3月31日～2001年3月30日（終了）
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
- | 販売名        | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|------------|-----------|-----------------------|---------------|
| フェアストーン錠40 | 109224001 | 4291007F1021          | 610407022     |
| フェアストーン錠60 | 109225701 | 4291007F2028          | 610407023     |
17. 保険給付上の注意 該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Kivinen, S. et al.: EFFECT OF TOREMIFENE ON CLINICAL CHEMISTRY, HEMATOLOGY AND HORMONE LEVELS AT DIFFERENT DOSES IN HEALTHY POSTMEN-OPAUSAL VOLUNTEERS. PHASE I STUDY. J. Steroid Biochem. Vol. 36, No. 3, pp. 217-220, 1990.
- 2) Pyrhönen, S. et al.: TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER WITH 20mg TOREMIFENE, A PHASE II STUDY. PRELIMINARY COMMUNICATION. J. Steroid Biochem. Vol. 36, No. 3, pp. 227-228, 1990.
- 3) 田尾恵代他: フェアストンの物理的・化学的性質および製剤の安定性 化学療法の領域 11 (10): 1955-1960, 1995.
- 4) 富永健他: 進行・再発乳癌に対する NK622(クエン酸トレミフェン)の治療効果, 癌と化学療法 20 (1): 79-90, 1993
- 5) 野村雍夫他: 進行・再発乳癌に対する NK622(クエン酸トレミフェン)の臨床評価, 癌と化学療法 20 (2): 247-258, 1993
- 6) 浅石和昭他: タモキシフェン療法耐性の乳癌症例に対する高用量 NK622(クエン酸トレミフェン)の有効性と安全性, 癌と化学療法 20 (1): 91-99, 1993
- 7) 富永 健他: NK622 (クエン酸トレミフェン) の第 I 相臨床試験, 癌と化学療法 19 (14): 2363-2372, 1992.
- 8) 黒岩俊介他: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) の各種ヒト乳癌腫瘍に対する *in vivo* 抗腫瘍効果, J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 28 (5): 819-825, 1993.
- 9) 丸山佐起子他: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) およびその代謝物のホルモン作用と *in vitro* 抗腫瘍効果, J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 28 (5): 811-818, 1993.
- 10) 丸山佐起子他: 新規抗エストロゲン剤トレミフェン (NK622) およびその代謝物の増殖因子存在下でのヒト乳癌細胞に対する増殖抑制効果, J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 28 (5): 826-834, 1993.
- 11) 渡辺紀子他: 乳癌治療薬トレミフェンの体内動態, 化学療法の領域 12 (2): 83-92, 1996.
- 12) 渡辺紀子他: NK622 の体内動態 (第 2 報) ラットにおける単回経口投与時の消化管吸収, 胆汁排泄, 腸肝循環, 乳汁移行性, たん白結合及び肝薬物代謝酵素への影響, 基礎と臨床 29 (6): 1407-1415, 1995.
- 13) 渡辺紀子他: NK622 の体内動態 (第 1 報) ラットにおける単回及び反復経口投与時の吸収, 代謝及び排泄, 基礎と臨床 29 (6): 1397-1406, 1995.
- 14) Pharmacia Fennica 499-500, 1991.
- 15) 坂本 貢他: Toremifene citrate (NK622) のラットおよびサルにおける単回投与毒性試験, 応用薬理 44 (4): 351-356, 1992.
- 16) 澤田隆博他: Toremifene citrate (NK622) の雌ラットにおける 52 週間経口投与毒性試験および回復性試験, 応用薬理 44 (4): 357-373, 1992.
- 17) Wood John D., 他: Toremifene citrate (NK622) の雌ザルにおける 52 週間経口投与毒性試験, 応用薬理 44 (4): 375-387, 1992.

- 18) Kallio, S. et al : A new triphenylethylene compound, Fc-1157 a I. Hormonal effects, Cancer Chemother. Pharmacol., vol.17, 103-108, 1986.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

®Orion Corporation (フィンランド) の登録商標

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。

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、通常成人には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。

国名	販売名	会社名	承認年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
フィンランド	Fareston	Orion Corporation	1988	錠剤	20mg/錠	閉経後乳癌	通常 1 日 60mg 投与。内分泌または化学療法が無効例に対しては 1 日 240mg 投与(例 120mg 2 回)。
EU 加盟国	Fareston	Orion Corporation	1996	錠剤	60mg/錠	閉経後患者におけるホルモン依存性転移性乳癌の一次ホルモン療法。フェアストンはエストロゲン受容体陰性腫瘍には推奨されない。	推奨投与量は 1 日 60mg 錠を 1 錠投与。
オーストラリア	Fareston	Schering-Plough Pty Ltd	1997	錠剤	60mg/錠	閉経後患者におけるホルモン依存性転移性乳癌の一次ホルモン療法。フェアストンはエストロゲン受容体陰性腫瘍には推奨されない。	推奨投与量は 1 日 60mg 錠を 1 錠投与。
米国	Fareston	GTx, Inc	1997	錠剤	60mg/錠	エストロゲン受容体が陽性または不明の腫瘍を有する閉経後転移性乳癌患者の治療	フェアストンは 60mg を 1 日 1 回経口投与する。疾患の進行が認められた場合には、投与を中止する。

2007 年 2 月時点で、上記を含み世界 68 カ国で承認されている。



2. 海外における臨床  
支援情報

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通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2011年8月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2012年4月)

参考：分類の概要

FDA : 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 categorization 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 略語一覧表

略語	用	語
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
Adr	Adriamycin	アドリアマイシン
DMBA	7,12-Dimethylbenzanthracene	7,12-ジメチルベンズアントラセン
ER	estrogen receptor	エストロゲンレセプター
ER (+)	estrogen receptor positive	エストロゲンレセプター陽性
ER (-)	estrogen receptor negative	エストロゲンレセプター陰性
E <sub>2</sub>	17β-estradiol	エストラジオール
[ <sup>3</sup> H] E <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H] labeled 17β-estradiol	[ <sup>3</sup> H] 標識エストラジオール
IGF-1	Insulin like growth factor-1	インシュリン様成長因子-1
MPA	medroxyprogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
PgR	progesterone receptor	プロゲステロンレセプター
PgR (+)	progesterone receptor positive	プロゲステロンレセプター陽性
PgR (-)	progesterone receptor negative	プロゲステロンレセプター陰性
TAM	Tamoxifen	タモキシフェン
TGF-β	Transforming growth factor-β	トランスフォーミング成長因子-β

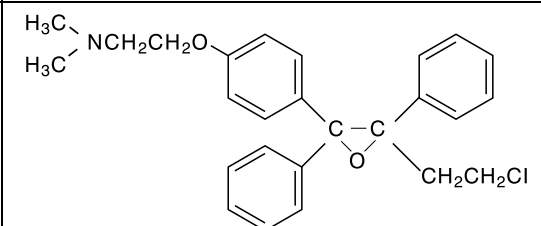
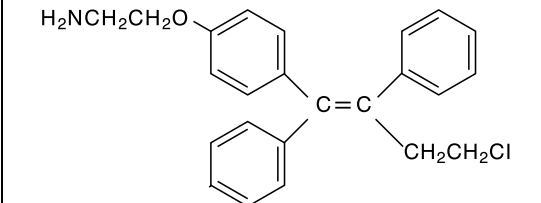
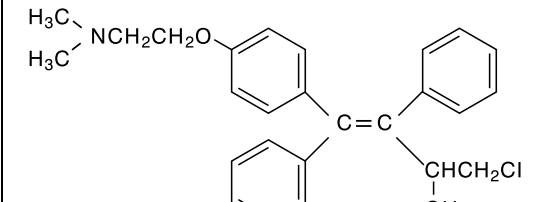
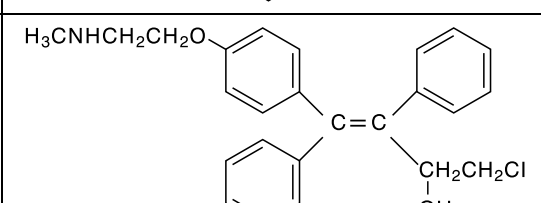
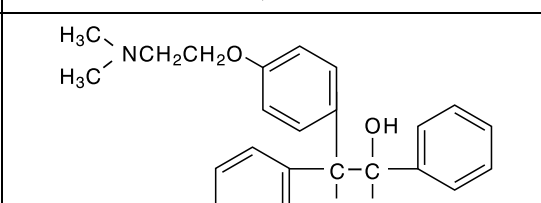
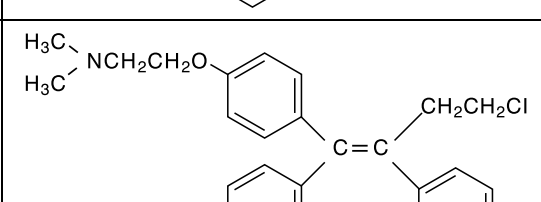
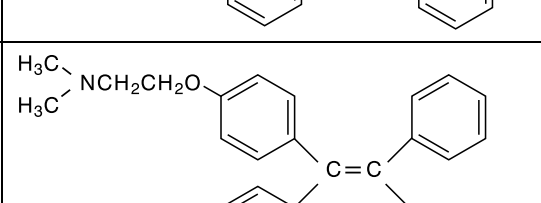
## トレミフェン及び類縁 物質の略号一覧表

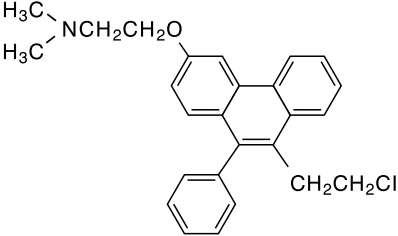
トレミフェン及び類縁物質の略号一覧表

略号	構造式	化学名
トレミフェン クエン酸塩 (原薬)		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン クエン酸塩 一般名：トレミフェンクエン酸塩 (NK622)
TOR トレミフェン (遊離塩基)		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-1 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N-メチルエチルアミン

略号	構造式	化学名
TOR-2 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-3 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]エタノール
TOR-4 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N-メチルエチルアミン
TOR-5 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-6 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェノキシ]エタノール
TOR-7 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブテニル]フェノキシ]エタノール
TOR-8 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブテニル]フェノキシ]酢酸

XIII. 備考

略号	構造式	化学名
TOR-9 代謝物		2-[4-(4-クロロ-1,2-エポキシ-1,2-ジフェニル-1-ブチル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-10 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]エチルアミン
TOR-11 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-3-ヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-12 代謝物		2-[4-[(Z)-4-クロロ-3-ヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N-メチルエチルアミン
TOR-13 代謝物		2-[4-[4-クロロ-1,2-ジヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブチル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-22 混在物 分解物 E-異性体		2-[4-[(E)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン
TOR-23 混在物 分解物		2-[4-[(Z)-4-ヒドロキシ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]フェノキシ]-N,N-ジメチルエチルアミン

略号	構造式	化学名
TOR-25 分解物		2-[9-(2-クロロエチル)- 10-フェニル-3-フェナント リルオキシ]-N,N-ジメチル エチルアミン



文献請求 No.	FAR-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報  
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2015年7月作成  
FAR-10-DAI-201507-10-1-00