

貯法	室温保存、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

	錠10mg	錠20mg
承認番号	23100AMX00176	23100AMX00177
薬価収載	2019年6月	2019年6月
販売開始	2019年6月	2019年6月

抗乳癌剤

処方箋医薬品*

タモキシフェン錠10mg「DSEP」
タモキシフェン錠20mg「DSEP」

TAMOXIFEN TABLETS「DSEP」
タモキシフェンクエン酸塩錠

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
タモキシフェン錠10mg「DSEP」	タモキシフェン10mg (タモキシフェンクエン酸塩(日局)として15.2mg)	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン
タモキシフェン錠20mg「DSEP」	タモキシフェン20mg (タモキシフェンクエン酸塩(日局)として30.4mg)	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード	
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)		
タモキシフェン錠10mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	白色		約8.1	約3.3	約184	EP T10
				約10.1	約4.4	約368.1	
タモキシフェン錠20mg「DSEP」						EP T20	

【効能・効果】

乳癌

【用法・用量】

タモキシフェン錠10mg「DSEP」の場合：

通常、成人にはタモキシフェンとして1日20mgを1～2回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量はタモキシフェンとして40mgまでとする。

タモキシフェン錠20mg「DSEP」の場合：

通常、成人には1錠(タモキシフェンとして20mg)を1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増量できるが、1日最高量は2錠(タモキシフェンとして40mg)までとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 白血球減少あるいは血小板減少のある患者[白血球減少、血小板減少を悪化させるおそれがある。]

** (2) 遺伝性血管浮腫のある患者[遺伝性血管浮腫の症状を誘発又は悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により子宮体癌、子宮肉腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜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^{1)～5)}。

(2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6により代謝される。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用が増強することがあるので、抗凝血剤を減量するなど、慎重に投与すること。	タモキシフェンがワルファリンの肝臓での代謝を阻害する可能性が考えられている。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	リトナビルのチトクロームP-450に対する競合的阻害作用により、本剤のAUCが上昇することが予想される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	リファンピシンにより、CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。併用に乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。

4. 副作用

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。

(頻度は先発品の添付文書による)

(1) 重大な副作用

- 1) 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1～5%未満)、好中球減少、貧血、血小板減少(0.1%未満)：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、また、貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 視力異常(0.1～5%未満)、視覚障害(0.1%未満)：視力異常、また、角膜の変化、白内障、網膜症、網膜萎縮、視神経症、視神経炎、視神経萎縮等の視覚障害があらわれることがあるので、視力低下、かすみ目等があらわれた場合には眼科的検査を行い、異常があれば投与を中止すること。
- 3) 血栓塞栓症、静脈炎(0.1～5%未満)：本剤の投与により、肺塞栓症、下肢静脈血栓症、脳血栓症、下肢血栓性静脈炎等の血栓塞栓症、静脈炎があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、細胞毒性を有する抗癌剤との併用で血栓塞栓症の危険性を増大させるおそれがあるので、投与にあたっては十分に観察すること。
- 4) 劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全(0.1%未満)：劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞等の重篤な肝障害があらわれることがある。また、肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 高カルシウム血症(0.1%未満)：骨転移のある患者で投与開始初期に、高カルシウム血症があらわれることがある。
- 6) 子宮筋腫(0.1%未満)、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症(頻度不明)：子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜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(0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) アナフィラキシー、血管浮腫(0.1%未満)：アナフィラキシー、血管浮腫等の過敏症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 水疱性類天疱瘡(0.1%未満)：水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 膵炎(0.1%未満)：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。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓	肝機能異常	脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)
生殖器	無月経、月経異常、性器出血、陰分泌	卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部そう痒、子宮頸管ポリープ、膣ポリープ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛等	
精神神経系	頭痛、眩暈・めまい	不眠、抑うつ状態、感覚異常(錯感覚、味覚異常を含む)
皮 膚	発疹、発汗、脱毛等	皮膚血管炎、皮膚エリテマトーデス、晩発性皮膚ポルフィリン症、放射線照射リコール反応
筋・骨格系		筋肉痛
その他	ほてり・潮紅、体重増加、浮腫	骨痛、腫瘍部の疼痛・発赤、倦怠感、疲労、頻尿、高トリグリセライド血症、下肢痙攣

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- ** (1) 外国において、本剤を投与された患者で自然流産、先天性欠損、胎児死亡が報告されており、また、本剤は、動物実験で妊娠及び分娩への影響並びに胎仔への移行が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後9カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。また、ホルモン剤以外の避妊法を用いること。
- ** (2) 男性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。
- ** (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7.適用上の注意

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

8.その他の注意

- ** (1) 海外において、QT間隔の延長、Torsade 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とされておらず、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) ラットで遺伝子突然変異誘発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巣ホルモン(ジエチルstilbestrol等)と同様の胎仔毒性が認められている。なお、これまでに妊婦への投与症例が少数報告されているが、それらの症例では本剤が陰や子宮頸部での癌発生の要因となるとの報告はなく、臨床的意義は不明とされている。

【薬 物 動 態】

1.吸収

乳癌患者にタモキシフェン20mgを経口投与した場合、速やかに吸収され、6～7.5時間後に最高血中濃度(22.2～26.3ng/mL)に達し、血中半減期は20.6～33.8時間であった。また、連続経口投与(1回10mg 1日2回投与)による血中濃度の推移は、投与後6週間目まで上昇し、その後ほぼ一定であった⁶⁾。

2.代謝

健康者、乳癌患者における主要代謝物は、N-デスメチルタモキシフェンである(英国での成績⁷⁾)。なお、N-デスメチルタモキシフェンは未変化体と同様の薬理作用を示す(英国での成績⁸⁾)。本剤を乳癌患者に連日投与した場合、この代謝物の血中濃度は、8週間目で未変化体の約1.4倍であった⁶⁾。未変化体からN-デスメチルタモキシフェンへの脱メチル化には主にCYP3A4が関与し、それに続く活性代謝物エンドキシフェン(4OH-N-デスメチルタモキシフェン)への水酸化には主にCYP2D6が関与すると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。

3.排泄

¹⁴C-タモキシフェン20mgを患者に単回経口投与した場合、13日間で投与量の約65%が糞尿中に排泄され、このうち約1/5は尿中より、約4/5は糞中より回収された。なお、本剤の極めて緩徐な排泄は、腸肝循環によるものと推測された(英国での成績¹¹⁾)。

【臨 床 成 績】

1.国内臨床試験

原発進行並びに再発乳癌患者に対して行った二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている¹²⁾¹³⁾。二重盲検比較試験及び一般臨床試験における調査例数268例のUICC判定基準による有効率は、完全効果9.0%(24/268)、部分効果21.3%(57/268)、計30.2%(81/268)であった。また軟部組織、

骨、内臓等の各転移病巣部位に有効であり、閉経後症例のみならず閉経前症例にも有効である。

2. 外国術後補助療法大規模比較試験

世界21ヵ国で実施した閉経後早期乳癌患者の術後補助療法大規模比較試験において、追跡期間の中央値約47カ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群(3,125例)とタモキシフェン群(3,116例)との比較では、無病期間のハザード比1.04(95%信頼区間0.92-1.19、 $p=0.5$)であり、アナストロゾールの併用による追加効果は認められなかった¹⁴⁾。

【薬効薬理】

タモキシフェンは乳癌組織等のエストロゲンレセプターに対しエストロゲンと競合的に結合し、抗エストロゲン作用を示すことによって抗乳癌作用を発揮するものと考えられる。なお、タモキシフェンには男性ホルモン作用はない。

1. 抗腫瘍効果

タモキシフェンはヌードマウス可移植性ヒト乳癌組織(Br-10)の増殖を本剤投与開始と同時に停止させ、対照群と比較し腫瘍重量を有意に低下させる¹⁵⁾。また、DMBA(7,12-Dimethylbenz[a]anthracene)によるラット乳癌の発生を抑制し、更に確立したDMBA誘発ラット乳癌を退縮させる¹⁶⁾。

2. エストロゲンレセプターとの結合能

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

【有効成分に関する理化学的知見】

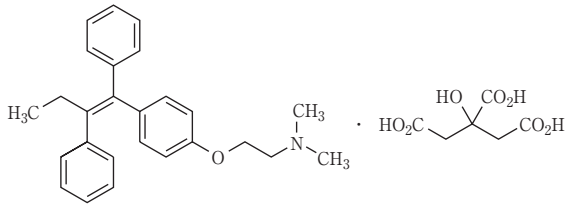
一般名：タモキシフェンクエン酸塩(Tamoxifen Citrate)

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

分子式：C₂₆H₂₉NO · C₆H₈O₇

分子量：563.64

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。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。

【取り扱い上の注意】

安定性試験²⁰⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、タモキシフェン錠10mg「DSEP」及びタモキシフェン錠20mg「DSEP」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

【包装】

タモキシフェン錠10mg「DSEP」 (PTP) 30錠 100錠 500錠
タモキシフェン錠20mg「DSEP」 (PTP) 100錠 300錠

【主要文献】

- 1) Fisher B, et al. : J Natl Cancer Inst. 1994;86(7) :527-537
- 2) Wickerham DL, et al. : J Clin Oncol. 2002;20(11) :2758-2760
- 3) Lahti E, et al. : Obstet Gynecol. 1993;81(5) :660-664
- 4) Neven P, et al. : Lancet. 1989;1 :375-376
- 5) Ismail SM, et al. : Histopathology. 1997;30(2) :187-191
- 6) 和田富雄ほか：薬理と治療. 1980;8(2) :415-422
- 7) Adam HK, et al. : Biochem Pharmacol. 1979;27:145-147
- 8) Adam HK, et al. : Proc Am Assoc Cancer Res. 1979;20:abstr. 190
- 9) Jacolot F, et al. : Biochem Pharmacol. 1991;41(12) :1911-1919
- 10) Stearns V, et al. : J Natl Cancer Inst. 2003;95(23) :1758-1764
- 11) Fromson JM, et al. : Xenobiotica. 1973;3(11) :711-714
- 12) 永井良治ほか：臨床評価. 1980;8(2) :321-352

- 13) 妹尾巨明ほか：薬理と治療. 1989;17(7) :3605-3616
- 14) The ATAC(Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group : Cancer. 2003;98(9) :1802-1810
- 15) 久保田哲朗ほか：癌と化学療法. 1980;7(2) :257-264
- 16) Jordan VC : Eur J Cancer. 1976;12:419-424
- 17) Tanaka M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 1978;8(2) :141-148
- 18) 齊藤一史ほか：薬理と治療. 1979;7(8) :2305-2310
- 19) Patterson J, et al. : Breast Cancer Res Treat. 1982;2:363-374
- 20) 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-100-601

製造販売元

第一三共エスファ株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

