

抗乳癌剤

タモキシフェン錠 10mg「MYL」

タモキシフェン錠 20mg「MYL」

(タモキシフェンクエン酸塩錠)

日本標準商品分類番号 874291

| | | |
|------|------|---------------|
| 承認番号 | 10mg | 22700AMX00184 |
| | 20mg | 22700AMX00185 |
| 薬価 | 10mg | 2016年11月 |
| | 20mg | 2016年11月 |
| 販売開始 | 10mg | 1990年 7 月 |
| | 20mg | 1994年 7 月 |



注)注意－医師等の処方箋により使用すること

Tamoxifen

■ 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

| 販売名 | タモキシフェン錠10mg「MYL」 | タモキシフェン錠20mg「MYL」 |
|-----------|---|---|
| 成分・含量 | 1錠中、タモキシフェン10mg(日局タモキシフェンクエン酸塩として15.2mg)含有 | 1錠中、タモキシフェン20mg(日局タモキシフェンクエン酸塩として30.4mg)含有 |
| 添加物 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム | 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、D-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸マグネシウム |
| 色・剤形 | 白色の素錠(片面割線入り) | 白色の素錠 |
| 外形(識別コード) |  |  |
| 直径(mm) | 7.1 | 8.1 |
| 厚さ(mm) | 2.8 | 4.2 |
| 重さ(mg) | 120 | 220 |

■ 効能・効果

乳癌

■ 用法・用量

タモキシフェン錠10mg「MYL」

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「MYL」

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^{1)～5)}。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。

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。

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 ⁶⁾ | 本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 | リファンピシンにより、CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) パロキセチン等 | 本剤の作用が減弱するおそれがある。併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。 | CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。 |

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用

- 1)無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少(頻度不明)：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(頻度不明)：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(頻度不明)：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(頻度不明)：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(頻度不明)：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(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(頻度不明)：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(頻度不明)：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)(頻度不明)：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(頻度不明)：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) 腭炎(頻度不明)：血清トリグリセライド上昇によると考えられる腭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

| | 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 |

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

8. その他の注意**

- (1)海外において、QT間隔の延長、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)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胞ホルモン(ジエチルスチルベストロール等)と同様の胎仔毒性が認められている。なお、これまでに妊婦への投与症例が少数例報告されているが、それらの症例では本剤が膣や子宮頸部での癌発生の要因となるとの報告はなく、臨床的意義は不明とされている。

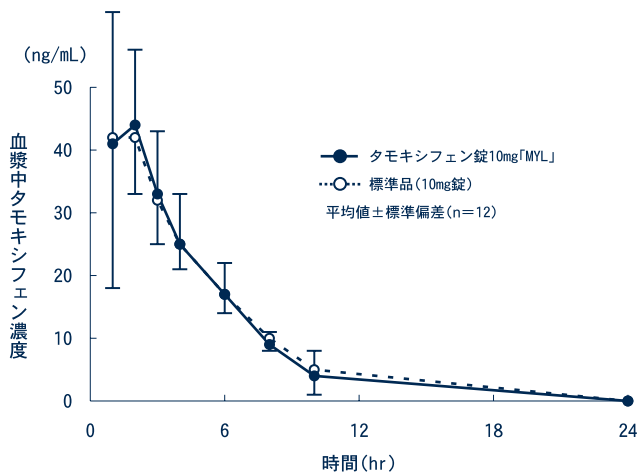
■ 薬物動態

1. 生物学的同等性試験(参考、雄ビーグル犬を用いたクロスオーバー法) タモキシフェン錠10mg「MYL」

雄ビーグル犬(8.4~10.5kg, 平均9.5kg)にタモキシフェン錠10mg「MYL」と標準製剤(10mg錠)をそれぞれ2錠(タモキシフェン酸塩として30.4mg)、絶食単回経口投与し、血漿中タモキシフェン濃度を測定した(n=12)。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、標準製剤のAUC及びCmaxと有意差は認められなかった⁷⁾。また、血漿中タモキシフェン濃度は投与24時間後では、本剤及び標準製剤ともに検出限界以下に低下した。

| | Tmax(hr) | Cmax(ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
|-------------------------|----------|-------------|--------------------------------|
| タモキシフェン錠10mg「MYL」(2錠投与) | 1.5±0.7 | 52±15 | 241±78 |
| 標準製剤(10mg錠)(2錠投与) | 1.4±0.7 | 54±11 | 249±55 |

平均値±標準偏差(n=12)

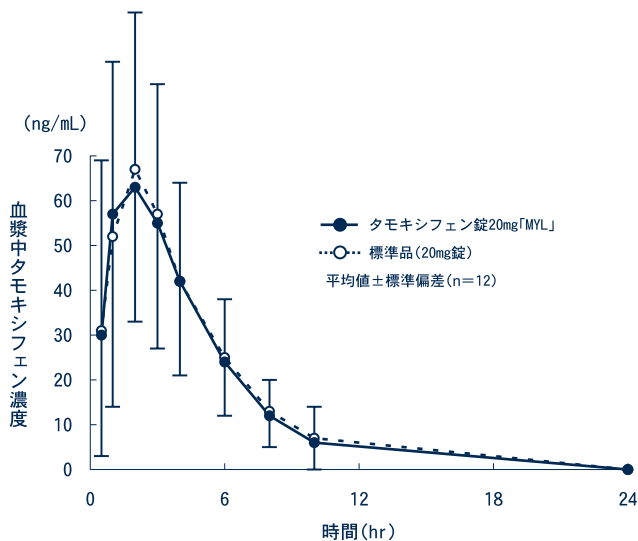


タモキシフェン錠20mg「MYL」

雄ビーグル犬(8.4~10.5kg, 平均9.7kg)にタモキシフェン錠20mg「MYL」と標準製剤(20mg錠)をそれぞれ1錠(タモキシフェンクエン酸塩として30.4mg), 絶食単回経口投与し, 血漿中タモキシフェン濃度を測定した(n=12). 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, 標準製剤のAUC及びCmaxと有意差は認められなかった⁹⁾. また, 血漿中タモキシフェン濃度は投与24時間後では, 本剤及び標準製剤ともに検出限界以下に低下した.

| | Tmax(hr) | Cmax(ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) |
|-------------------|----------|-------------|--------------------------------|
| タモキシフェン錠20mg「MYL」 | 1.7±0.8 | 76±35 | 357±179 |
| 標準製剤(20mg錠) | 1.9±0.9 | 79±36 | 372±187 |

平均値±標準偏差(n=12)

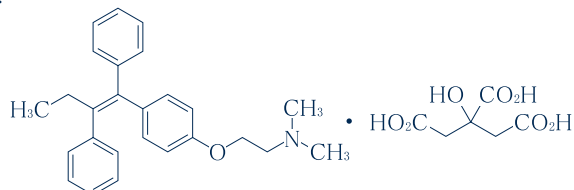


2. 溶出挙動

本製剤は, 日本薬局方外医薬品規格第3部に定められている規格に適合していることが確認されている⁹⁾.

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



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

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく, メタノールにやや溶けにくく, 水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

■ 取扱い上の注意

(1)安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温, 6年間)の結果, タモキシフェン錠10mg「MYL」及びタモキシフェン錠20mg「MYL」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¹⁰⁾.

(2)小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

■ 包装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)

20mg PTP包装 100錠(10錠×10), 300錠(10錠×30)

■ 主要文献

- 1) Fisher, B. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 86 : 527(1994)
- 2) Wickerham, D. L. et al. : J. Clin. Oncol. 20 : 2758(2002)
- 3) Lahti, E. et al. : Obstet. Gynecol. 81 : 660(1993)
- 4) Neven, P. et al. : Lancet I : 375(1989)
- 5) Ismail, S. M. et al. : Histopathology 30 : 187(1997)
- 6) Kivistö, K. T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 64 : 648(1998)
- 7) マイランEPD社内資料[イヌにおける生物学的同等性試験] (1987)
- 8) マイランEPD社内資料[イヌにおける生物学的同等性試験] (1992)
- 9) マイランEPD社内資料[溶出挙動] (1999)
- 10) マイランEPD社内資料[安定性試験] (2000)

■ 文献請求先

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下さい。

マイランEPD合同会社 くすり相談室

〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

フリーダイヤル 0120-938-837

* 製造販売元
マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号