

乳癌治療剤

劇薬・処方せん医薬品※

トレミフェン錠40mg「サワイ」 トレミフェン錠60mg「サワイ」

TOREMIFENE

トレミフェンクエン酸塩錠

貯法：遮光室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号
874291

	錠40mg	**錠60mg
承認番号	21800AMZ10207000	22400AMX00184000
薬価収載	2006年7月	2012年6月
販売開始	2006年9月	2012年6月

※注意-医師等の処方せん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)

【組成・性状】

・組成

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)を含有する。

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、ポビドン含有する。

**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)を含有する。

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、ポビドン含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
トレミフェン錠 40mg「サワイ」	素錠	 7.5 約140 3.2 〔識別コード：SW TMF〕	白色
**トレミフェン錠 60mg「サワイ」	素錠	 9.0 約210 3.5 〔識別コード：SW TM60〕	白色

【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。

【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) 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。〕

2. 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。(「慎重投与」の項参照)

3. 相互作用

1) 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。

2) 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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(頻度不明)

- 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。
- 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。
- 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。

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)}	陰分泌、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。

5. 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ため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〕

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

- 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。
- 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。

**【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

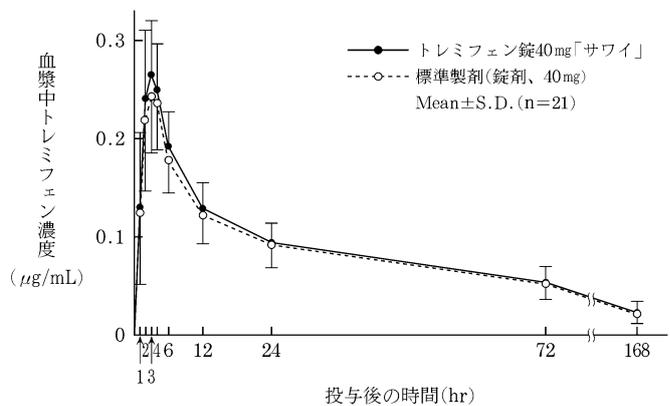
○トレミフェン錠40mg「サワイ」

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、 C_{max})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。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-168hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
トレミフェン錠40mg「サワイ」	0.273 \pm 0.055	2.9 \pm 0.7	70.9 \pm 18.3	10.73 \pm 2.72
標準製剤(錠剤、40mg)	0.259 \pm 0.049	3.1 \pm 1.0	69.1 \pm 14.9	10.26 \pm 2.61

(Mean \pm S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、 C_{max} 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」

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18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」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。²⁾

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トレミフェンクエン酸塩(Toremifene Citrate)

化学名：2-[4-[(Z)-4-Chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-

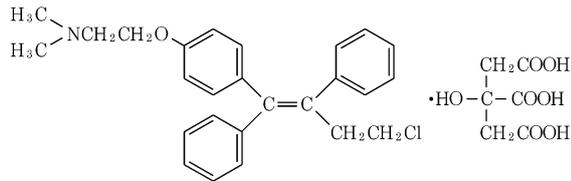
N,N-dimethylethylamine monocitrate

分子式： $C_{26}H_{28}ClNO \cdot C_6H_8O_7$

分子量：598.08

融点：約160℃(分解)

構造式：



性状：トレミフェンクエン酸塩は白色の結晶性の粉末である。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。

****【取扱い上の注意】**

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミビロー包装)したものを用いた加速試験(40℃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。^{3)、4)}

【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)

【主要文献及び文献請求先】

**・主要文献

- 1) 坪井實他, 医学と薬学, **55**(5), 745(2006).
- 2) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 3)、4) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
☎0120-381-999 FAX：06-6394-7355

発売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

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

K08 A111108

