

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2013に準拠して作成

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

剤 形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	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	タモキシフェン錠 10mg「DSEP」：1錠中タモキシフェン 10mg （タモキシフェンクエン酸塩（日局）として 15.2mg）を含有 タモキシフェン錠 20mg「DSEP」：1錠中タモキシフェン 20mg （タモキシフェンクエン酸塩（日局）として 30.4mg）を含有
一般名	和名：タモキシフェンクエン酸塩（JAN） 洋名：Tamoxifen 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：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2019年6月14日 発売年月日：2019年6月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2019年6月改訂（第2版）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

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

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

最新版の e-IF 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

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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 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、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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
(1) 和 名	2	14. その他	7
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	8
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	8
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	8
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	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)	9
(3) 吸湿性	3	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	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	11
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	11
2. 製剤の組成	5	(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	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	11
(2) 添加物	5	(1) 解析方法	11
(3) その他	5	(2) 吸収速度定数	11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(3) バイオアベイラビリティ	11
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(5) クリアランス	12
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		

(6) 分布容積.....	12	16. その他.....	19
(7) 血漿蛋白結合率.....	12		
3. 吸 収.....	12	IX. 非臨床試験に関する項目	20
4. 分 布.....	12	1. 薬理試験.....	20
(1) 血液－脳関門通過性.....	12	(1) 薬効薬理試験.....	20
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	12	(2) 副次的薬理試験.....	20
(3) 乳汁への移行性.....	12	(3) 安全性薬理試験.....	20
(4) 髄液への移行性.....	12	(4) その他の薬理試験.....	20
(5) その他の組織への移行性.....	12	2. 毒性試験.....	20
5. 代 謝.....	12	(1) 単回投与毒性試験.....	20
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	12	(2) 反復投与毒性試験.....	20
(2) 代謝に関する酵素（CYP450等）の分子種.....	13	(3) 生殖発生毒性試験.....	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	(4) その他の特殊毒性.....	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	13		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	13	X. 管理的事項に関する項目	22
6. 排 泄.....	13	1. 規制区分.....	22
(1) 排泄部位及び経路.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	22
(2) 排泄率.....	13	3. 貯法・保存条件.....	22
(3) 排泄速度.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
7. トランスポーターに関する情報.....	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	22
8. 透析等による除去率.....	13	(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）.....	22
		(3) 調剤時の留意点について.....	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	5. 承認条件等.....	22
1. 警告内容とその理由.....	14	6. 包 装.....	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	14	7. 容器の材質.....	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14	9. 国際誕生年月日.....	23
5. 慎重投与内容とその理由.....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	14	11. 薬価基準収載年月日.....	23
7. 相互作用.....	15	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.....	23
(1) 併用禁忌とその理由.....	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
(2) 併用注意とその理由.....	15	14. 再審査期間.....	23
8. 副作用.....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
(1) 副作用の概要.....	15	16. 各種コード.....	23
(2) 重大な副作用と初期症状.....	15	17. 保険給付上の注意.....	23
(3) その他の副作用.....	16		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	17	XI. 文 献	24
(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.....	18	1. 引用文献.....	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	18	2. その他の参考文献.....	25
9. 高齢者への投与.....	18		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18	XII. 参考資料	26
11. 小児等への投与.....	18	1. 主な外国での発売状況.....	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18	2. 海外における臨床支援情報.....	26
13. 過量投与.....	19		
14. 適用上の注意.....	19	XIII. 備 考	27
15. その他の注意.....	19	その他の関連資料.....	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タモキシフェンクエン酸塩は、非ステロイド性の抗エストロゲン剤であり、本邦では1981年に上市され、経口用抗乳癌剤として治療に使用されている。

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」、タモキシフェン錠 20mg「DSEP」は、アストラゼネカ株式会社が製造販売しているノルバデックス®錠 10mg、ノルバデックス®錠 20mg と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき承認申請を行い、2019年2月に承認を取得し、2019年6月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はタモキシフェンクエン酸塩製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。
- (2) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はノルバデックス®錠 10mg、ノルバデックス®錠 20mg と同一である。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、「製品名」「有効成分の含量」「DSEP」「錠剤識別コード」の表示を識別しやすくしている。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に1錠ごとにGS1 データバーを表示している。
- (5) 重大な副作用として、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、視力異常、視覚障害、血栓塞栓症、静脈炎、劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全、高カルシウム血症、子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、間質性肺炎、アナフィラキシー、血管浮腫、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、水疱性類天疱瘡、腭炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

タモキシフェン錠 10mg 「DSEP」

タモキシフェン錠 20mg 「DSEP」

(2)洋名

TAMOXIFEN TABLETS 10mg 「DSEP」

TAMOXIFEN TABLETS 20mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

タモキシフェンクエン酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

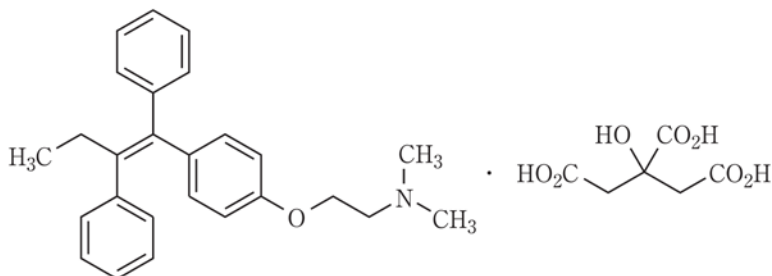
Tamoxifen Citrate (JAN)

Tamoxifen (INN)

(3)ステム

抗エストロゲン作用を有するタモキシフェン誘導体：-ifene

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₆H₂₉NO・C₆H₈O₇

分子量：563.64

5. 化学名(命名法)

2-{4-[(1*Z*)-1,2-Diphenylbut-1-en-1-yl]phenoxy}-*N,N*-dimethylethylamine monocitrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

10540-29-1

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

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。

溶媒	溶解度 (g/mL)	溶解性
酢酸（100）	0.105	溶けやすい
メタノール	0.033	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	6.7×10^{-3}	溶けにくい
アセトン	1.1×10^{-3}	溶けにくい
クロロホルム	2×10^{-4}	極めて溶けにくい
水	—	溶けにくい

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 142°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.27 ± 0.30

(6) 分配係数

pH1.0 : 0.02、pH7.0 : 15.30、pH9.0 : ∞

(7) その他の主な示性値

吸光度 λ max : 238nm、275nm
 λ min : 223nm、263nm

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	60 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度 湿度	40℃	82%RH	—	褐色ガラス瓶(開栓)	3 ヶ月	変化なし
	光	—	—	室内散光	無色透明ガラス製 ペトリ皿	3 ヶ月	変化なし
		—	—	蛍光灯 (1000Lux)	無色透明ガラス製 ペトリ皿	3 ヶ月	変化なし
		—	—	直射日光	無色透明ガラス製 ペトリ皿	30 日	外観は10日間で 淡黄色から淡黄 褐色に、20日間 で黄褐色に変化 し、類縁物質が ごく僅かに増加 するが、品質規 格に適合する。

測定項目：長期保存試験・加速試験：性状、確認試験、純度試験、類縁物質、定量

苛酷試験：性状、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、融点、溶状、ガスクロマトグラフィー、乾燥減量、定量、薄層クロマトグラフィー

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方タモキシフェンクエン酸塩の確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) クエン酸塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法







日本薬局方タモキシフェンクエン酸塩の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
タモキシフェン錠 10mg「DSEP」	1錠中 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)	フィルム コーティング錠	白色			
				8.1	3.3	184
タモキシフェン錠 20mg「DSEP」	1錠中 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)	フィルム コーティング錠	白色			
				10.1	4.4	368.1

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」 : EP T 10

タモキシフェン錠 20mg「DSEP」 : EP T 20

(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

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」 : 1錠中にタモキシフェン 10mg
(タモキシフェンクエン酸塩 (日局) として 15.2mg) を含有

タモキシフェン錠 20mg「DSEP」 : 1錠中にタモキシフェン 20mg
(タモキシフェンクエン酸塩 (日局) として 30.4mg) を含有

(2) 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、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

(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¹⁾

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。

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃	60%	PTP包装*	60ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%	PTP包装*	6ヵ月	変化なし
苛酷試験（温度）	50℃	—	PTP包装*	3ヵ月	変化なし

※：両面アルミニウム箔（容器フィルムはアルミラミネートフィルム、蓋フィルムはアルミニウム箔）

測定項目：長期保存試験・加速試験：性状、平均質量、質量偏差、定量、類縁物質

苛酷試験（温度）：性状、紫外吸収スペクトル、崩壊試験、定量、薄層クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー

タモキシフェン錠 20mg「DSEP」

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25℃	60%	PTP包装*	60ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%	PTP包装*	6ヵ月	変化なし

※：両面アルミニウム箔（容器フィルムはアルミラミネートフィルム、蓋フィルムはアルミニウム箔）

測定項目：性状、平均質量、質量偏差、定量、類縁物質

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

【方法】日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

条件：回転数 50rpm

試験液 pH3.0 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

【結果】タモキシフェン錠 10mg「DSEP」：90分間の平均溶出率は、75%以上であった。

タモキシフェン錠 20mg「DSEP」：90分間の平均溶出率は、70%以上であった。

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

(1) ライネッケ塩試液による沈殿反応

(2) 紫外線可視吸光度測定法

(3) 薄層クロマトグラフィー

(4) ピリジン及び無水酢酸による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

シス異性体

デスメチル体 ((z)-2-[4-(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)

フェノール体 ((z)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ジフェニル-1-ブテン)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

乳癌

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」、タモキシフェン錠 20mg「DSEP」は臨床試験を実施していない。

臨床試験成績に関する記載はノルバデックス®錠 10mg・ノルバデックス®錠 20mg のインタビューフォーム等から引用した。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

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²⁾³⁾。

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 カ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 ヶ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⁴⁾。

(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

i) 二重盲検比較試験結果（タモキシフェン 10mg 錠とフルオキシメステロン[※]）²⁾

対象患者：原発進行・再発乳癌患者

方 法：タモキシフェン 10mg 錠 20mg/日、48 例（うち 2 例脱落）

フルオキシメステロン 20mg/日、51 例

判定基準：UICC 判定基準

結 果：

判 定	タモキシフェン 10mg 錠	フルオキシメステロン	検 定
有 効 率	30.4% (14/46)	21.6% (11/51)	有意差なし
副作用発生率	10.9% (5/46)	49.0% (25/51)	p<0.001

※：フルオキシメステロン：本邦販売中止

ii) 二重盲検比較試験結果（タモキシフェン 10mg 錠と 20mg 錠）³⁾

対象患者：原発進行・再発乳癌患者

方 法：タモキシフェン 10mg 錠 20mg/日（10mg 1 日 2 回）、32 例

タモキシフェン 20mg 錠/日（20mg 1 日 1 回）、36 例

判定基準：乳癌研究会判定基準

結 果：

判 定	タモキシフェン 10mg 錠	タモキシフェン 20mg 錠	検 定
有 効 率	28.1% (9/32)	30.6% (11/36)	有意差なし
副作用発生率	2.8% (1/36)	4.5% (2/44)	有意差なし

3) 安全性試験

該当なし

4) 患者・病態別試験

該当なし

(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）⁵⁾

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

ステロイド系抗エストロゲン剤（メピチオスタン）

非ステロイド系抗エストロゲン剤（クロミフェンクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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⁶⁾。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⁷⁾。

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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。

(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

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」、タモキシフェン錠 20mg「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章における記載はノルバデックス®錠 10mg・ノルバデックス®錠 20mg のインタビューフォーム等から引用した。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度（外国人データ）

閉経前婦人の排卵期のエストラジオールの正常値は 146～240pg/mL とされており、タモキシフェンのエストロゲンレセプターへの結合能より推察して、この約 10～500 倍の血中濃度が必要とされている¹¹⁾。

外国人データでは、女性乳癌患者にタモキシフェン 10mg/m² を 1 日 2 回連続経口投与した場合、有効例では定常状態の血中濃度は 150ng/mL 以上であった¹²⁾。

(2)最高血中濃度到達時間

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¹¹⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

通常用量での血中濃度

- 1) 乳癌患者にタモキシフェン 10mg 錠を 1 日 2 回、連続経口投与した場合、血中濃度は投与後 8 週目でほぼ一定となり、そのときの血中濃度は約 270ng/mL (未変化体：約 110ng/mL、代謝体：約 160ng/mL) であった¹¹⁾。
- 2) 乳癌患者にタモキシフェン 20mg 錠を 1 日 1 回、連続経口投与した場合、未変化体及び代謝体は各々 4 週、8 週で飽和に達し、その血中濃度は各々約 110ng/mL、約 260ng/mL であり、10mg 錠を 1 日 2 回投与したときとの比較で差を認めなかった¹³⁾。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照

(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)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数（外国人データ）

男性健常人にタモキシフェン 20mg を経口投与した場合、 $k=0.154$ (L/日) であった¹⁴⁾。

(3)バイオアベイラビリティ（外国人データ）

タモキシフェン 20mg を単回経口投与した場合、AUC は 102.7 (days・ng/mL) であった¹⁴⁾。

(4)消失速度定数（外国人データ）

乳癌患者にタモキシフェン 20mg を経口投与した場合、 $t_{1/2}$ は 20.6～33.8 時間であった¹¹⁾。

乳癌患者に 20mg/m² を連続経口投与（1 回 10mg/m²、1 日 2 回投与）した場合、 $t_{1/2}$ は 7 日であった¹²⁾。

(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（外国人データ）

タモキシフェンの血漿蛋白結合率は 99%以上であった¹⁵⁾。

3. 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¹¹⁾。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性（外国人データ）

乳癌患者にタモキシフェン 20～60mg/日を経口投与した場合、タモキシフェンと主要代謝物である N-デスマチルタモキシフェンの合計血清中濃度に比べ、脳内濃度は約 10～25 倍、脳転移巣内濃度は約 10～40 倍高かった¹⁷⁾。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

乳癌患者にタモキシフェン 20mg/日を経口投与した場合、投与 7 日目、14 日目の脳脊髄液中にタモキシフェン及び代謝物は検出されなかった¹⁹⁾。

(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

健常者、乳癌患者における主要代謝物は、N-デスマチルタモキシフェンである（英国での成績）²⁰⁾。なお、N-デスマ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）²¹⁾。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¹¹⁾。

未変化体から N-デスマ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（4-OH-N-デスマ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^{22),23)}。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤は、主として肝代謝酵素 3A4 及び CYP2D6 により代謝される。

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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その比率（外国人データ）

<参考>

主要代謝物である N-デスメチルタモキシフェンは、未変化体と同等の活性を示すと考えられている²¹⁾。また、それに続く代謝物エンドキシフェン（4-OH-N-デスメチルタモキシフェン）は 4-OH-タモキシフェンと同等の活性を示し²³⁾、4-OH-タモキシフェンはタモキシフェンの 100 倍以上の活性を示すと考えられている²⁴⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）

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）¹⁶⁾。

(2)排泄率

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

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

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

(3)直接血液灌流

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（「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

（解説）

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婦人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。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
2. 本剤投与中にアナフィラキシー、血管浮腫等の過敏反応の可能性を示唆する臨床症状を呈したとの報告があるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。]

（解説）

本剤投与中に白血球減少及び血小板減少がみられることが報告されているので、これらの症状をもつ患者への投与は慎重に行う必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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^{25)~29)}。
- (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。

（解説）

- (1) 本剤を投与された患者で子宮体癌、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報告されているので、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く、また、不正出血等の異常な産婦人科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) 本剤は乳癌の治療に使用されるものであり、適正使用の観点から設定した。

7. 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）

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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)

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用
(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ため、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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(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、膣分泌物	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

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」、タモキシフェン錠 20mg「DSEP」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。

以下の記載はノルバデックス®錠 10mg・ノルバデックス®錠 20mg のインタビューフォームから引用した。

ノルバデックス（10mg 錠）の使用成績調査症例 3,762 例中 312 例（8.29%）に副作用が報告された。

主な副作用は、無月経、月経異常等の女性生殖系が 3.18%（120/3,762）、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害が 1.51%（57/3,762）であった。（再審査終了時）

ノルバデックス（10mg 錠）の承認時及び使用成績調査結果⁵⁾

対象	時期 承認時までの 調査	使用成績 調査の累計 (昭和 56 年 5 月 1 日から 62 年 4 月 30 日まで)		計	副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
調査施設数①	16	404	409	409	肝臓胆管系障害	-	42(1.11)	42(1.04)
調査症例数②	268	3,762	4,030	4,030	黄疸	-	1(0.02)	1(0.02)
副作用発現症例数③	30	312	342	342	肝炎	-	3(0.07)	3(0.07)
副作用発現件数④	40	387	427	427	肝機能異常	-	17(0.45)	17(0.42)
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	11.19	8.29	8.48	8.48	肝障害	-	17(0.45)	17(0.42)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				血清 AST(GOT)上昇	-	4(0.10)	4(0.09)
皮膚付属器官障害	7(2.61)	24(0.63)	31(0.76)		血清 ALT(GPT)上昇	-	3(0.07)	3(0.07)
ざ瘡	1(0.37)	-	1(0.02)		体謝栄養障害	-	2(0.05)	2(0.04)
そう痒	-	1(0.02)	1(0.02)		高カルシウム血症	-	2(0.05)	2(0.04)
脱毛(症)	2(0.74)	5(0.13)	7(0.17)		呼吸系障害	1(0.37)	3(0.07)	4(0.09)
多毛(症)	-	1(0.02)	1(0.02)		咽頭炎	1(0.37)	-	1(0.02)
多汗	1(0.37)	5(0.13)	6(0.04)		鼻出血	-	1(0.02)	1(0.02)
発疹	1(0.37)	10(0.26)	11(0.27)		喉頭不快感	-	1(0.02)	1(0.02)
皮膚炎	-	1(0.02)	1(0.02)		喀痰着色	-	1(0.02)	1(0.02)
乾皮性湿疹	-	1(0.02)	1(0.02)		赤血球障害	-	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼異和感	1(0.37)	-	1(0.02)		貧血	-	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼そう痒感	1(0.37)	-	1(0.02)		白血球網内系障害	-	23(0.61)	23(0.57)
中枢末梢神経系障害	1(0.37)	12(0.31)	13(0.32)		白血球減少(症)	-	23(0.61)	23(0.57)
音声障害	1(0.37)	3(0.07)	4(0.09)		血小板出血凝血障害	-	9(0.23)	9(0.22)
頭痛	-	4(0.10)	4(0.09)		血小板減少(症)	-	2(0.05)	2(0.04)
知覚減退	-	1(0.02)	1(0.02)		血栓性静脈炎	-	2(0.05)	2(0.04)
めまい	-	5(0.13)	5(0.12)		骨髄抑制	-	2(0.05)	2(0.04)
自律神経系障害	-	5(0.13)	5(0.12)		静脈炎	-	2(0.05)	2(0.04)
心悸亢進	-	1(0.02)	1(0.02)		下腿深在性血栓性静脈炎	-	1(0.02)	1(0.02)
潮紅(フラッシング)	-	4(0.10)	4(0.09)		泌尿系障害	-	3(0.07)	3(0.07)
視覚障害	1(0.37)	8(0.21)	9(0.22)		排尿障害	-	1(0.02)	1(0.02)
視力異常	1(0.37)	6(0.15)	7(0.17)		排尿頻度	-	2(0.05)	2(0.04)
眼精疲労	-	1(0.02)	1(0.02)		女性生殖障害	6(2.23)	120(3.18)	126(3.12)
眼の乾燥感	-	1(0.02)	1(0.02)		月経過多	-	2(0.05)	2(0.04)
聴覚前庭障害	-	2(0.05)	2(0.04)		月経異常	-	20(0.53)	20(0.49)
耳鳴	-	2(0.05)	2(0.04)		非産褥性乳汁分泌	-	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	-	3(0.07)	3(0.07)		乳房腫大	-	1(0.02)	1(0.02)
神経過敏(症)	-	1(0.02)	1(0.02)		白帯下	-	9(0.23)	9(0.22)
不眠(症)	-	2(0.05)	2(0.04)		無月経	4(1.49)	65(1.72)	69(1.71)
胃腸系障害	13(4.85)	57(1.51)	70(1.73)		卵巣腫大	-	1(0.02)	1(0.02)
嘔気	11(4.10)	30(0.79)	41(1.01)		性器分泌	-	1(0.02)	1(0.02)
嘔吐	3(1.11)	11(0.29)	14(0.34)		性器出血	2(0.74)	22(0.58)	24(0.59)
下痢	2(0.74)	3(0.07)	5(0.12)		一般的全身障害	4(1.49)	36(0.95)	40(0.99)
口内炎	-	1(0.02)	1(0.02)		顔面浮腫	-	3(0.07)	3(0.07)
口内乾燥	1(0.37)	1(0.02)	2(0.04)		胸痛	1(0.37)	-	1(0.02)
消化不良	-	4(0.10)	4(0.09)		体重増加	-	4(0.10)	4(0.09)
食欲不振	1(0.37)	22(0.58)	23(0.57)		背(部)痛	-	1(0.02)	1(0.02)
腹痛	-	7(0.18)	7(0.17)		発熱	-	2(0.05)	2(0.04)
口唇乾燥	-	1(0.02)	1(0.02)		肥満(症)	-	4(0.10)	4(0.09)
卵巣部の疼痛	-	1(0.02)	1(0.02)		倦怠(感)	-	3(0.07)	3(0.07)
胃腸症状	-	3(0.07)	3(0.07)		浮腫	-	2(0.05)	2(0.04)
心窩部痛	1(0.37)	-	1(0.02)		ほてり	4(1.49)	17(0.45)	21(0.52)
					下肢・下腹部のだるさ	-	1(0.02)	1(0.02)
					腫瘍部の疼痛	-	1(0.02)	1(0.02)
					不明		2(0.05)	2(0.04)

(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

ノルバデックス（10mg 錠）の使用成績調査結果：合併症の有無別副作用発現率（%）

な	し	7.7
あ	り	9.4
	肝 臓	8.6
	腎 臓	20.0
	血 液	30.0
	精神神経系	0.0
	そ の 他	9.0
不	明	9.6
総	症 例	8.3

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

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. 高齢者への投与

該当資料なし

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与

- (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婦人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。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳中の婦人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。

11.小児等への投与

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。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考：英国 DATASHEET から引用>

理論的には、過量投与によって、薬理作用による副作用の増大が予想される。

動物実験からは、きわめて高用量（臨床用量の 100～200 倍）ではエストロゲン作用があらわれる可能性が示されている。

タモキシフェン通常量の数回服用と心電図の QT 延長との関連性を示唆する報告がある。

過量投与に対する特別な解毒剤はなく、対症療法で行うこと。

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

8. その他の注意

- (1) 海外において、QT 間隔の延長、Torsades 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) げっ歯類で遺伝子毒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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

タモキシフェン錠 10mg「DSEP」、タモキシフェン錠 20mg「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章における記載はノルバデックス®錠 10mg、ノルバデックス®錠 20mg のインタビューフォームから転載した。

1. 薬理試験

ラット、マウス、モルモット、イヌを用いて中枢神経系、末梢神経系、呼吸・循環器系、*in vitro*での摘出平滑筋、尿量及び尿中電解質等に対する作用を調べた結果、内分泌作用以外には、比較的少量で尿排泄の減少及び一過性の血管拡張作用がみられたほかに、注目すべき薬理作用は認められなかった³⁰⁾。本剤の主作用である抗エストロゲン作用以外の内分泌系に対する作用は、ラットで弱くマウスで強く現れるエストロゲン作用以外には特記すべきものはなく、ラットでアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用も認められなかった³¹⁾³²⁾。

(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

LD₅₀ 値 (mg/kg)³³⁾

動物	投与経路			
		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	6500	>5000	218
	雌	6700	>5000	231
ラット	雄	1550	>5000	660
	雌	1190	>5000	575

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットでの亜急性毒性試験（5週間経口投与）及び慢性毒性試験（26週間経口投与）で、卵巣及び精巣の重量低下等の主に本剤の抗エストロゲン作用等の薬理作用によると思われる生殖器への影響が認められた³²⁾。

2) 慢性毒性試験

「IX. 2.(2).1) 亜急性毒性試験」の項を参照

(3)生殖発生毒性試験

ラット、ウサギ³⁴⁾による生殖試験で、着床障害や胎仔死亡など妊娠の成立障害や分娩の遅延などが認められているが、催奇形性は認められていない。なお、本剤の抗エストロゲン作用により子宮の正常な発育が阻害された結果生じる物理的な圧迫によると思われる胎仔の肋骨異常が認められている。

(4)その他の特殊毒性**1) 癌原性**

ラットを用いた2年間の癌原性試験（5、20、35mg/kg/日）において、肝腫瘍及び水晶体異常（白内障等）の増加が認められた³⁵⁾。

マウスでは本剤がエストロゲン作用のみを示すので、他のエストロゲン剤と同様に生殖器の腫瘍発生が認められている。

2) 変異原性

細菌及び哺乳動物の培養細胞を用いた *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 優性致死試験法において遺伝毒性は認められなかった。

ラット（20mg/kg/日、1、3、6日間投与）及び、ハムスター（2、5、10mg/kg、単回投与）を用いた試験において、ラットでは肝臓及び腎臓で、ハムスターでは肝臓でDNA付加体の形成が認められている³⁶⁾。

3) 抗原性

モルモットを用いて全身性アナフィラキシー試験、受身赤血球凝集試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験を行った結果、異常は認められず、本剤はモルモットを用いた実験では抗原性はないものと考えられた。

4) 眼に対する毒性

ラット胎仔の眼に及ぼす影響についてクロミフェンクエン酸塩との比較試験を行った結果、クロミフェンクエン酸塩 50mg/kg/日ではラット胎仔に重篤な白内障が認められたが、本剤は 304mg/kg/日投与した場合にも胎仔に眼の障害は認められなかった。

ラットを用いた2年間の癌原性試験において、水晶体異常（白内障等）の増加が認められている³⁵⁾。

5) その他（動物差）

毒性試験結果には動物間の種差が認められている³⁷⁾。ラットでは主として抗エストロゲン作用が認められたが、イヌ及びマウスではエストロゲン作用によると思われる変化が認められた。

なお、ヒト（常用量）では抗エストロゲン作用を示す。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬（1錠中タモキシフェンとして 20mg（タモキシフェンクエン酸塩として 30.4mg）以下を含有するものを除く。）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取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：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

タモキシ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3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. 承認条件等

該当しない

6. 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

7. 容器の材質

P T P包装：アルミラミネートフィルム、アルミニウム箔
化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ノルバデックス錠 10mg、ノルバデックス錠 20mg（アストラゼネカ株式会社）

同 効 薬：抗エストロゲン薬（トレミフェンクエン酸塩、フルベストラント）

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
タモキシフェン錠 10mg 「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00176000
タモキシフェン錠 20mg 「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00177000

11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タモキシフェン錠 10mg 「DSEP」	126712901	4291003F1015	622671201
タモキシフェン錠 20mg 「DSEP」	126713601	4291003F2011	622671301

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) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) 永井良治ほか：臨床評価. 1980 ; 8 (2) : 321-352
- 3) 妹尾亘明ほか：薬理と治療. 1989 ; 17 (7) : 3605-3616
- 4) The ATAC (Arimidex, Tamoxifene Alone or in Combination) Trialists' Group : *Cancer*. 2003 ; 98 (9) : 1802-1810
- 5) 医薬品副作用情報. 1989 ; No.94
- 6) 久保田哲朗ほか：癌と化学療法. 1980 ; 7 (2) : 257-264
- 7) Jordan VC : *Eur J Cancer*. 1976 ; 12 : 419-424
- 8) Tanaka M, et al. : *Jpn J Clin Oncol*. 1978 ; 8 (2) : 141-148
- 9) 斉藤一史ほか：薬理と治療. 1979 ; 7 (8) : 2305-2310
- 10) Patterson J, et al. : *Breast Cancer Res Treat*. 1982 ; 2 : 363-374
- 11) 和田富雄ほか：薬理と治療. 1980 ; 8 (2) : 415-422
- 12) Fabian, C, et al. : *Cancer*. 1981 ; 48 (4) : 876
- 13) 小林俊三ほか：乳癌の臨床. 1990 ; 5 (1) : 135
- 14) Nieder M. & Jaeger H. : *Journal. of Chromatography*. 1987 ; 413 : 207
- 15) Adam HK. : *Non-steroidal Antioestrogens*, Acad. Press. 1981 ; p59
- 16) Fromson JM, et al. : *Xenobiotica*. 1973 ; 3 (11) : 711-714
- 17) Lien EA, et al. : *Cancer Research*. 1991 ; 51 : 4837
- 18) Wilking N, et al. : *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 1982 ; 50 : 161
- 19) Noguchi S, et al. : *Breast Cancer Research and Treatment*. 1988 ; 12 : 317
- 20) Adam HK, et al. : *Biochem Pharmacol*. 1979 ; 27 : 145-147
- 21) Adam HK, et al. : *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1979 ; 20 : abstr. 190
- 22) Jacolot F, et al. : *Biochem Pharmacol*. 1991 ; 41 (12) : 1911-1919
- 23) Stearns V, et al. : *J Natl Cancer Inst*. 2003 ; 95 (23) : 1758-1764
- 24) Jordan VC : *Journal. of Endocrinology*. 1977 ; 75 : 305
- 25) Fisher B, et al. : *J Natl Cancer Inst*. 1994 ; 86 (7) : 527-537
- 26) Wickerham DL, et al. : *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 (11) : 2758-2760
- 27) Lahti E, et al. : *Obestet Gynecol*. 1993 ; 81 (5) : 660-664
- 28) Neven P, et al. : *Lancet*. 1989 ; 1 : 375-376
- 29) Ismail SM, et al. : *Histopathology*. 1997 ; 30 (2) : 187-191
- 30) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報. 1979 ; 5 (1) : 63
- 31) Harper MJK. & Walpole AL. : *Journal of Reproduction and Fertility*. 1967 ; 13 : 101
- 32) Harper MJK. & Walpole AL. : *Nature* : 1966 ; 212 (5057) : 87
- 33) 渡辺満利ほか：実中研・前臨床研究報. 1980 ; 6 (1) : 1
- 34) 江崎孝三郎, 酒井志夫：実中研・前臨床研究報. 1980 ; 6 (3) : 217
- 35) Graeves P, et al. : *Cancer Reseach*. 1993 ; 53 : 3919
- 36) Han X, et al. : *Cancer Research*. 1992 ; 52 : 1360
- 37) Furr BJA & Jourdan VC. : *Pharmacology & Therapeutics*. 1984 ; 25 : 127

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
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