

医薬品インタビューフォーム

抗乳癌剤

処方箋医薬品

ノルバデックス®錠10mg

ノルバデックス®錠20mg

nolvadex® tablets 10mg・20mg

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)									
規格・含量	ノルバデックス錠 10mg : 1錠中にタモキシフェン 10mg (タモキシフェンクエン酸塩として 15.2mg) を含量する白色のフィルムコーティング錠 ノルバデックス錠 20mg : 1錠中にタモキシフェン 20mg (タモキシフェンクエン酸塩として 30.4mg) を含量する白色のフィルムコーティング錠									
一般名	和名 : タモキシフェンクエン酸塩 洋名 : Tamoxifen Citrate									
開発・製造・輸入・ 発売・販売会社名	製造販売元 : アストラゼネカ株式会社									
医薬情報担当者の連絡先										
薬価基準収載・ 発売年月日	ノルバデックス錠 10mg / ノルバデックス錠 20mg 製造販売承認年月日 : 2006年2月27日 薬価基準収載年月日 : 2006年6月9日 発売年月日 : 2006年6月 ----- 【医薬発第935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更前】 <table border="1"> <thead> <tr> <th>旧販売名</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>発売年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ノルバデックス</td> <td>1981年9月1日</td> <td>1981年9月1日</td> </tr> <tr> <td>ノルバデックスD</td> <td>1990年6月1日</td> <td>1990年6月1日</td> </tr> </tbody> </table>	旧販売名	薬価基準収載年月日	発売年月日	ノルバデックス	1981年9月1日	1981年9月1日	ノルバデックスD	1990年6月1日	1990年6月1日
旧販売名	薬価基準収載年月日	発売年月日								
ノルバデックス	1981年9月1日	1981年9月1日								
ノルバデックスD	1990年6月1日	1990年6月1日								
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL : 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) http://med.astrazeneca.co.jp/									

本 IF は 2017 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 原薬の性状に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	5
V. 治療に関する項目	8
VI. 使用上の注意に関する項目	10
VII. 薬効薬理に関する項目	17
VIII. 体内薬物動態に関する項目	18
IX. 非臨床試験に関する項目	22
X. 取扱い上の注意, 包装, 承認等に関する項目	25
XI. 文献	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノルバデックスの有効成分であるタモキシフェンクエン酸塩は、英国 ICI 社（現 ASTRAZENECA 社）によって 1963 年に開発された非ステロイド性の抗エストロゲン剤で、副作用の少ない経口用抗乳癌剤として有用性が認められている。1973 年には英国にてその 10mg 錠が発売された。ノルバデックスは長期臨床使用される薬剤であり、より簡便な用法・用量が望まれていたが、本薬の腸肝循環の特徴より半減期が長いこと、1 日 1 回投与でも、安定した血中濃度が維持されることが確認されたことにより、1 日 1 回 1 錠投与が可能な 20mg 錠が開発され、英国では 1982 年に承認された。

2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較

- (1) 本剤は特異な抗エストロゲン作用を発揮する非ステロイド性の化合物であり、乳癌組織のエストロゲンレセプターと結合することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。
- (2) フルオキシメステロンやスチルベストロールなどのようなホルモン作用をほとんど示さず、また癌化学療法剤にみられるような細胞毒作用による骨髄障害、脱毛などの重篤な副作用の少ないことも特徴とされている。
- (3) 同効薬のメピチオスタンとの文献比較において、有効率に大差はないが、副作用に関しては本剤は明らかに少なかった¹⁾。
このように本剤は忍容性に優れるところから、進行・再発乳癌の治療薬として世界的に急速に普及し、さらに術後補助療法剤としても長期投与が可能な薬剤として数多くの臨床試験が世界的に行われており、その有用性が認められている。
- (4) 使用成績調査症例 3762 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器系が 3.18% (120/3762)、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害が 1.51% (57/3762) であった。（再審査終了時）

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。

3. 主な外国での発売状況

ノルバデックスは、世界の多くの国で販売されている。

II. 名称に関する項目

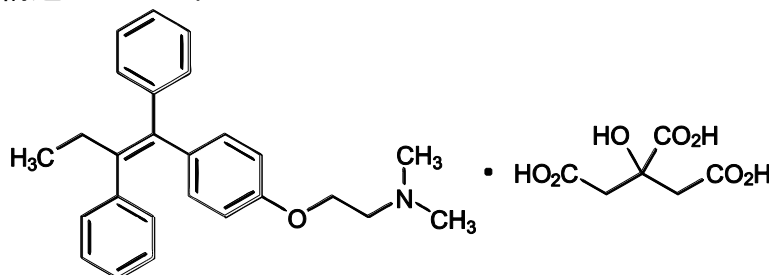
1. 商品名

- (1) 和名 ノルバデックス錠 10mg
ノルバデックス錠 20mg
- (2) 洋名 nolvadex tablets 10mg
nolvadex tablets 20mg
- (3) 名称の由来 nolva : 新しい newness, novel
dex : 器用さ dexterity

2. 一般名

- (1) 和名 タモキシフェンクエン酸塩 (JAN、日局)
- (2) 洋名 Tamoxifen Citrate (JAN、日局)
Tamoxifen (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7 : 563.64$

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

治験番号 : ICI 46,474

7. CAS登録番号

CAS 10540-29-1

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

1. 原薬の規制区分

劇薬

2. 起源

タモキシフェンクエン酸塩は英国 ICI 社（現 ASTRAZENECA 社）で ICI 46,474 として 1963 年に合成され、翌 1964 年、エストロゲン作用を有する異性体より分離され、抗エストロゲン作用を有する本剤の純薬が得られた。

3. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

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

4. 原薬の安定性

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 (1000lx)	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 縁物質が極僅かに 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

5. 原薬の確認試験法

- (1) 日局「紫外可視吸光度測定法」による吸収スペクトル
- (2) 日局「赤外吸収スペクトル測定法」
- (3) ピリジン及び無水酢酸による呈色反応

6. 原薬の純度試験法

電位差滴定法による

7. 構造上関連のある化合物又は化合物群

クロミフェンクエン酸塩




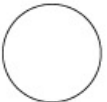


トレミフェンクエン酸塩

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

白色のフィルムコート錠

商品名	ノルバデックス錠 10mg	ノルバデックス錠 20mg
剤形	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
外形表面		
外形裏面		
外形側面		
直径	約 8.1mm	約 10.1mm
厚さ	約 3.3mm	約 4.4mm
重量	約 0.18g	約 0.37g

(2) 製剤の物性

硬 度：該当資料なし

崩壊試験：該当資料なし

(3) 識別コード

ノルバデックス錠 10mg：錠剤表面に NOLVADEX 10

ノルバデックス錠 20mg：錠剤表面に NOLVADEX 20

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の有無及び安定な pH 域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤上の特徴

錠剤充填時の破損、汚れを解消するためフィルムコーティング錠とした。

3. 製剤の組成

(1) 原薬（活性成分）の含量

ノルバデックス錠 10mg

1 錠中タモキシフェン 10mg（タモキシフェンクエン酸塩として 15.2mg）含有
ノルバデックス錠 20mg

1 錠中タモキシフェン 20mg（タモキシフェンクエン酸塩として 30.4mg）含有

(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等

添加物として乳糖水和物、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、酸化チタンを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の安定性

<ノルバデックス錠 10mg>

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%RH	PTP 包装*	60 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	PTP 包装*	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	PTP 包装*	3 ヶ月	変化なし

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

<ノルバデックス錠 20mg>

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%RH	PTP 包装*	60 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	PTP 包装*	6 ヶ月	変化なし

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

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 混入する可能性のある夾雑物

シス異性体

デスマチル体 ((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)

9. 溶出試験

本品は、pH3.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液を試験液とし、日本薬局方一般試験法・溶出試験法（パドル法）により毎分 50 回転で試験を行った場合、溶出率の規格を満たすときに適合とする。

溶出規格：

	規 定 時 間	溶 出 率
10mg	90 分	75%以上
20mg	90 分	70%以上

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の原薬確認試験

- (1) ライネッケ塩試液による沈澱反応
- (2) 日局「紫外可視吸光度測定法」による吸収スペクトル
- (3) 日局「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

12. 製剤中の原薬定量法

紫外可視吸光度測定法による

13. 力価

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

乳癌

2. 用法・用量

(1) (2) 用法・用量

ノルバデックス錠 10mg

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。

ノルバデックス錠 20mg

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) 最大使用投与量・投与期間

※ (4) 小児用量

該当資料なし

※ (5) 高齢者用量

該当資料なし

※ (6) 臓器障害時の投与量

該当資料なし

※ (7) 透析時の補正投与量

該当資料なし

※ (8) 特殊患者群に対する注意

該当資料なし

※ (9) 特別な投与方法

該当資料なし

3. 臨床適用

(1) 臨床効果

国内で原発進行ならびに再発乳癌患者に対して行われた二重盲検比較試験及び一般臨床試験における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。

※ (2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

①二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 (T 10) 20mg/日, 48 例 (うち 2 例脱落)
フルオキシメステロン (F) 20mg/日, 51 例

判定基準：UICC判定基準

結 果：

判 定	T 10	F	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

②二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 (T 10) 20mg/日 (10mg 1日 2回), 32 例
タモキシフェン 20mg 錠 (T 20) 20mg/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	T 10	T 20	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

※ 4. その他の薬理作用

5. 治療的特徴

本剤は特異な抗エストロゲン作用を発揮する非ステロイド性の化合物であり、乳癌組織のエストロゲンレセプターと結合することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。

フルオキシメステロンやスチルベストロールなどのようなホルモン作用をほとんど示さず、また癌化学療法剤にみられるような細胞毒作用による骨髄障害、脱毛などの重篤な副作用の少ないことも特徴とされている。

同効薬のメピチオスタンとの文献比較において、有効率に大差はないが、副作用に関しては本剤は明らかに少なかった¹⁾。

このように本剤は忍容性に優れるところから、進行・再発乳癌の治療薬として世界的に急速に普及し、さらに術後補助療法剤としても長期投与が可能な薬剤として数多くの臨床試験が世界的に行われており、その有用性が認められている。

VI. 使用上の注意に関する項目

1. 警告とその理由

該当しない

2. 一般的注意（重要な基本的注意）とその理由及び処置方法

(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。

(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^{4) 5) 6) 7) 8)}。

(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。

3. 禁忌とその理由

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]

(解説)

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。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤投与中にアナフィラキシー様症状、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。

4. 慎重投与とその理由

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。

5. 副作用

使用成績調査症例 3762 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器系が 3.18% (120/3762)、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害が 1.51% (57/3762) であった。(再審査終了時)

(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。

1 1) 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、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

承認時までの国内臨床試験及び使用成績調査で認められなかった副作用については0.1%未満に記載した。

(1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

ノルバデックス (10mg 錠) の承認時及び使用成績調査結果⁹⁾ : 次頁の表参照

(2) 背景別副作用出現率

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
その他	9.0
不明	9.6
総症例	8.3

(3) 副作用発生原因及び処置

発生原因：不明

処置方法：対症療法など

(4) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典

該当資料なし

副作用集計 (表)

対象	時期	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
	承認時迄の調査		
調査施設数①	16	404	409
調査症例数②	268	3,762	4,030
副作用発現症例数③	30	312	342
副作用発現件数④	40	387	427
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	11.19	8.29	8.48
副作用の種類		副作用発現件数(%)	
皮膚付属器官障害	7(2.61)	24(0.63)	31(0.76)
ざ瘡	1(0.37)	-	1(0.02)
そう痒	-	1(0.02)	1(0.02)
脱毛(症)	2(0.74)	5(0.13)	7(0.17)
多毛(症)	-	1(0.02)	1(0.02)
多汗	1(0.37)	5(0.13)	6(0.14)
発疹	1(0.37)	10(0.26)	11(0.27)
皮膚炎	-	1(0.02)	1(0.02)
乾皮性湿疹	-	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼異和感	1(0.37)	-	1(0.02)
眼瞼そう痒感	1(0.37)	-	1(0.02)
中枢末梢神経系障害	1(0.37)	12(0.31)	13(0.32)
音声障害	1(0.37)	3(0.07)	4(0.09)
頭痛	-	4(0.10)	4(0.09)
知覚減退	-	1(0.02)	1(0.02)
めまい	-	5(0.13)	5(0.12)
自律神経系障害	-	5(0.13)	5(0.12)
心悸亢進	-	1(0.02)	1(0.02)
潮紅(フラッシング)	-	4(0.10)	4(0.09)
視覚障害	1(0.37)	8(0.21)	9(0.22)
視力異常	1(0.37)	6(0.15)	7(0.17)
眼精疲労	-	1(0.02)	1(0.02)
眼の乾燥感	-	1(0.02)	1(0.02)
聴覚前庭障害	-	2(0.05)	2(0.04)
耳鳴	-	2(0.05)	2(0.04)
精神障害	-	3(0.07)	3(0.07)
神経過敏(症)	-	1(0.02)	1(0.02)
不眠(症)	-	2(0.05)	2(0.04)
胃腸系障害	13(4.85)	57(1.51)	70(1.73)
嘔気	11(4.10)	30(0.79)	41(1.01)
嘔吐	3(1.11)	11(0.29)	14(0.34)
下痢	2(0.74)	3(0.07)	5(0.12)
口内炎	-	1(0.02)	1(0.02)
口内乾燥	1(0.37)	1(0.02)	2(0.04)
消化不良	-	4(0.10)	4(0.09)
食欲不振	1(0.37)	22(0.58)	23(0.57)
腹痛	-	7(0.18)	7(0.17)
口唇乾燥	-	1(0.02)	1(0.02)
卵巣部の疼痛	-	1(0.02)	1(0.02)
胃腸症状	-	3(0.07)	3(0.07)
心窩部痛	1(0.37)	-	1(0.02)

副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
肝臓胆管系障害	-	42(1.11)	42(1.04)
黄疸	-	1(0.02)	1(0.02)
肝炎	-	3(0.07)	3(0.07)
肝機能異常	-	17(0.45)	17(0.42)
肝障害	-	17(0.45)	17(0.42)
血清AST(GOT)上昇	-	4(0.10)	4(0.09)
血清ALT(GPT)上昇	-	3(0.07)	3(0.07)
体謝栄養障害	-	2(0.05)	2(0.04)
高カルシウム血症	-	2(0.05)	2(0.04)
呼吸系障害	1(0.37)	3(0.07)	4(0.09)
咽頭炎	1(0.37)	-	1(0.02)
鼻出血	-	1(0.02)	1(0.02)
喉頭不快感	-	1(0.02)	1(0.02)
喀痰着色	-	1(0.02)	1(0.02)
赤血球障害	-	1(0.02)	1(0.02)
貧血	-	1(0.02)	1(0.02)
白血球網内系障害	-	23(0.61)	23(0.57)
白血球減少(症)	-	23(0.61)	23(0.57)
血小板出血凝血障害	-	9(0.23)	9(0.22)
血小板減少(症)	-	2(0.05)	2(0.04)
血栓性静脈炎	-	2(0.05)	2(0.04)
骨髄抑制	-	2(0.05)	2(0.04)
静脈炎	-	2(0.05)	2(0.04)
下腿深在性血栓性静脈炎	-	1(0.02)	1(0.02)
泌尿系障害	-	3(0.07)	3(0.07)
排尿障害	-	1(0.02)	1(0.02)
排尿頻度	-	2(0.05)	2(0.04)
女性生殖系障害	6(2.23)	120(3.18)	126(3.12)
月経過多	-	2(0.05)	2(0.04)
月経異常	-	20(0.53)	20(0.49)
非産褥性乳汁分泌	-	1(0.02)	1(0.02)
乳房腫大	-	1(0.02)	1(0.02)
白帯下	-	9(0.23)	9(0.22)
無月経	4(1.49)	65(1.72)	69(1.71)
卵巣腫大	-	1(0.02)	1(0.02)
性器分泌	-	1(0.02)	1(0.02)
性器出血	2(0.74)	22(0.58)	24(0.59)
一般的全身障害	4(1.49)	36(0.95)	40(0.99)
顔面浮腫	-	3(0.07)	3(0.07)
胸痛	1(0.37)	-	1(0.02)
体重増加	-	4(0.10)	4(0.09)
背(部)痛	-	1(0.02)	1(0.02)
発熱	-	2(0.05)	2(0.04)
肥満(症)	-	4(0.10)	4(0.09)
倦怠(感)	-	3(0.07)	3(0.07)
浮腫	-	2(0.05)	2(0.04)
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)

6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

7. 高齢者への使用に関する注意

該当資料なし

8. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

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。

9. 授乳婦への使用に関する注意

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。

10. 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意

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。

11. 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) 併用療法時の注意

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。

(2) 食物、嗜好品等による影響

該当資料なし

12. 臨床検査値への影響

該当資料なし

13. 適用上の注意（その他本剤投与に際しての注意）

「14. 薬剤交付時の注意事項」を参照

14. 薬剤交付時の注意事項

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]。

15. 過量投与時

(参考)

[英国 DATASHEET からの引用]

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、極めて高用量（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。

ノルバデックス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、対症療法を行うこと。

16. その他

(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。

Ⅶ. 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、トレミフェン）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

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、男性ホルモン作用はない。

（2）効力を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌組織（Br-10）の増殖を本薬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¹⁰⁾。また、DMBA（4,7-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¹¹⁾。

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¹²⁾。また、未成熟ラット子宮組織を用いた試験において、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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

3. 薬理学的特徴

同効薬のメピチオスタンと同様に、乳癌組織の細胞質に存在するエストロゲンレセプター（ER）と結合することにより抗腫瘍効果を発揮する抗エストロゲン剤である。両薬剤の ER 結合能はほぼ同等で、エストロゲンに対する相対力価は本剤が約 1/250、メピチオスタンは約 1/300 と算出されている。また、両剤の用量反応曲線はエストロゲンによるそれとほぼ平行し、これらの作用は競合阻害的であることが示されている¹⁵⁾。

VIII. 体内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

(参考)

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¹⁶⁾。

外国のデータでは、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¹⁷⁾。

(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 (10mg 錠、1 日 2 回投与) 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に達した。なお、代謝体 (N-デスメチル体) は未変化体と同じ薬理作用を示すため、その時の最高血中濃度の総和は 22.2~26.3ng/mL であった¹⁶⁾。

(3) 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 週目ではほぼ一定になり、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¹⁶⁾。

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¹⁸⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメーター

(1) 吸収速度定数

(参考)

外国人のデータで、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¹⁹⁾。

(2) 消失速度定数

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¹⁶⁾。

(参考)

外国人のデータで、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¹⁷⁾。

(3) 分布容積

該当資料なし

(4) 血漿蛋白結合率

(参考)

外国人のデータで、タモキシフェンの血漿蛋白結合率は99%以上であった²⁰⁾。

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) バイオアベイラビリティ

(参考)

外国人のデータで、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¹⁹⁾。

3. 作用発現時間

該当資料なし

4. 作用持続時間

該当資料なし

5. 吸収

経口投与で速やかに吸収され、腸肝循環を行うと考えられている²¹⁾。

6. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考)

外国人のデータで、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-デスメ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²²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 母乳中への移行性

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体は検出されなかった²³⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

7. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤を乳癌患者に連日経口投与した場合、この代謝物の血中濃度は8週目で未変化体の約1.4倍であった¹⁶⁾。

(参考)

外国人のデータで、健常者、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²⁴⁾。

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(4-OH-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^{25) 26)}。

(2) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(3) 代謝物の活性の有無

(参考)

外国人のデータで、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²⁷⁾。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²⁶⁾、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²⁸⁾。

(4) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

8. 排泄

(1) 排泄部位

糞中及び尿中

(2) 排泄率

(参考)

外国人のデータで、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²¹⁾。

(3) 排泄速度

(参考)

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る。

9. 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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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、注目すべき薬理作用は認められなかった²⁹⁾。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^{30) 31)}。

2. 毒性

(1) 急性毒性

LD₅₀値 (mg/kg)³²⁾

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

(2) 亜急性毒性

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⁾。

(3) 慢性毒性

IX-2-(2)を参照

(4) 生殖試験

ラット、ウサギ³³⁾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。

(5) 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³⁴⁾。

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の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³⁵⁾。

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³⁴⁾。

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る³⁶⁾。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。

3. 動物での体内薬物動態

(1) 吸収

ラット、マウス、アカゲザル、イヌにおいて、経口投与後よく吸収された。

(2) 分布

卵巣摘出マウスに標識化合物を静脈内投与した場合、胆汁、肝、肺、副腎に多く移行し、血液、脳、子宮への移行は少なかった³⁷⁾。

有色ラット(Hooded ラット)を用いた実験で、眼のブドウ膜への移行がみられたが、経時的に減少し、色素含有組織への親和性はクロロキンやクロルプロマジンで示されたような強固なものではないと考えられた。

(3) 代謝

ラット、マウス、アカゲザル、イヌにおいて、芳香環系の水酸化が主代謝経路であると考えられた。イヌの胆汁ではモノヒドロキシ体が主代謝物であると考えられた。

代謝物は主としてグルクロン酸抱合体または他の抱合体として排泄され、未変化体として排泄されることはほとんどない。

(4) 排泄

ラット、マウス、アカゲザル、イヌにおいて、大部分が糞便中に、また少量が尿中に排泄された。

イヌでは投与量の 20~27%が、ラットでは 22~53%が胆汁中で回収された。

(5) その他

X. 取扱い上の注意，包装，承認等に関する項目

1. 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）
組箱に表示の使用期限内に使用すること。

2. 貯法・保存条件

しゃ光して室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

<規制区分>

本剤は、処方箋医薬品^註である。
注意—医師等の処方箋により使用すること。

4. 包装

ノルバデックス錠 10mg：[PTP] 30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

ノルバデックス錠 20mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、300錠(10錠×30)

5. 同一成分，同効薬

同一成分：タスオミン錠 10mg・20mg 他
同効薬：トレミフェンクエン酸塩（閉経後乳癌）他

6. 製造・輸入承認年月日，承認番号

ノルバデックス錠 10mg：平成 18 年 2 月 27 日 21800AMX10347

ノルバデックス錠 20mg：平成 18 年 2 月 27 日 21800AMX10348

<旧販売名>

ノルバデックス：昭和 56 年 5 月 1 日（56AM 輸）93

ノルバデックスD：平成元年 12 月 18 日（01AM 輸）0226

7. 薬価基準収載年月日

ノルバデックス錠 10mg：平成 18 年 6 月 9 日

ノルバデックス錠 20mg：平成 18 年 6 月 9 日

<旧販売名>

ノルバデックス：昭和 56 年 9 月 1 日

ノルバデックスD：平成 2 年 6 月 1 日

（経過措置終了：2007 年 3 月 31 日）

8. 再審査結果通知年月日

ノルバデックス（10mg 錠）：昭和 64 年 1 月 4 日

9. 長期投与の可否

該当しない。

10. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ノルバデックス錠 10mg : 4291003F1163

ノルバデックス錠 20mg : 4291003F2054

〈旧販売名〉

ノルバデックス : 4291003F1104

ノルバデックスD : 4291003F2020

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) ML-2005-JP-0012 野村雍夫：臨床と研究, 58(11), 3489 (1981)
- 2) ML-2005-JP-0027 永井良治 他：臨床評価, 8(2), 321 (1980)
- 3) ML-2005-JP-0091 妹尾亘明 他：薬理と治療, 17(7), 3605 (1989)
- 4) ML-2001-JP-0005 Fisher, B. : Journal of the National Cancer Institute, 86(7), 527 (1994)
- 5) ML-2005-JP-0245 Wickerham, D. L. : Journal of Clinical Oncology, 20(11), 2,758 (2002)
- 6) ML-2005-JP-0751 Lahti, E. : Obstetrics and Gynecology, 81(5), 660 (1993)
- 7) ML-2005-JP-0081 Neven, P. : Lancet, 1, 375 (1989)
- 8) ML-2005-JP-0797 Ismail, S. M. : Histopathology, 30(2), 187 (1997)
- 9) ML-2005-JP-0711 医薬品副作用情報, No.94 (1989)
- 10) ML-2005-JP-0015 久保田哲郎 他：癌と化学療法, 7(2), 257 (1980)
- 11) ML-2005-JP-0003 Jordan, V. C. : European Journal of Cancer, 12, 419 (1976)
- 12) ML-2005-JP-0011 Tanaka, M., et al. : Japanese Journal of Clinical Oncology, 8(2), 141 (1978)
- 13) ML-2005-JP-0022 斎藤一史 他：薬理と治療, 7(8), 2305 (1979)
- 14) ML-2005-JP-0019 Patterson, J., et al. : Breast Cancer Research and Treatment, 2, 363 (1982)
- 15) ML-2005-JP-0693 小林俊三 他：癌の臨床 別集「乳癌・内分泌療法」篠原出版, 1981, p. 32-43
- 16) ML-2005-JP-0014 和田富雄 他：薬理と治療, 8(2), 415 (1980)
- 17) ML-2005-JP-0841 Fabian, C., et al. : Cancer, 48(4), 876 (1981)
- 18) ML-2005-JP-0096 小林俊三 他：乳癌の臨床, 5(1), 135 (1990)
- 19) ML-2005-JP-0072 Nieder, M. & Jaeger, H. : Journal of Chromatography, , 413, 207 (1987)
- 20) ML-2005-JP-0049 Adam, H. K. : Non-steroidal Antioestrogens, Acad. Press, 1981, p. 59
- 21) ML-2005-JP-0008 Fromson, J. M., et al. : Xenobiotica, 3(11), 711 (1973)
- 22) ML-2005-JP-0843 Lien, E. A., et al. : Cancer Research, 51, 4837 (1991)
- 23) ML-2005-JP-0083 Noguchi, S., et al. : Breast Cancer Research and Treatment, 12, 317 (1988)
- 24) ML-2005-JP-0006 Adam, H. K., et al. : Biochemical Pharmacology, 27, 145 (1979)
- 25) ML-2005-JP-0741 Jacolot, F., et al. : Biochemical Pharmacology., 41(12), 1911 (1991)
- 26) ML-2005-JP-0345 Stearns, V., et al. : Journal of the National Cancer Institute, 95(23), 1758 (2003)
- 27) ML-2005-JP-0037 Adam, H. K., et al. : Proceedings of the American Association for Cancer Research, abstr. 190 (1979)
- 28) ML-2005-JP-0004 Jordan, V. C., et al. : Journal of Endocrinology, 75, 305 (1977)
- 29) ML-2005-JP-0020 飯塚宏美 他：実中研・前臨床研究報, 5(1), 63 (1979)
- 30) ML-2005-JP-0001 Harper, M. J. K. & Walpole, A. L. : Journal of Reproduction and Fertility, 13, 101 (1967)
- 31) ML-2005-JP-0002 Harper, M. J. K. & Walpole, A. L. : Nature, 212(5057), 87 (1966)
- 32) ML-2005-JP-0026 渡辺満利 他：実中研・前臨床研究報, 6(1), 1 (1980)

- 33) ML-2005-JP-0013 江崎孝三郎・酒井志夫：実中研・前臨床研究報, 6(3), 217 (1980)
- 34) ML-2005-JP-0133 Greaves, P., et al. : Cancer Research, 53, 3919 (1993)
- 35) ML-2005-JP-0728 Han, X., et al : Cancer Research, 52, 1360 (1992)
- 36) ML-2005-JP-0842 Furr, B. J. A. & Jordan, V. C. : Pharmacology & Therapeutics, 25, 127 (1984)
- 37) ML-2005-JP-0038 Wilking, N., et al. : Acta Pharmacologica et Toxicologica, 50, 161 (1982)

2. その他の参考文献（基礎及び臨床）

「日本病院薬剤師会 I F 様式に基づいて作成」

