

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

乳癌治療剤

トレミフェン錠40mg「サワイ」 TOREMIFENE

トレミフェンクエン酸塩錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	1錠中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
一般名	和名：トレミフェンクエン酸塩 洋名：Toremifene Citrate
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：2006年3月10日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 発売年月日：2007年4月3日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元：メディサ新薬株式会社 販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ http://www.nihon-generic.co.jp/

本 I F は2009年6月改訂の添付文書に基づき改訂した。

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
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 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 I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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「I F 記載要領 2008」により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「I F 記載要領 2008」と略す)は、平成 21 年 4 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、「I F 記載要領 2008」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
1. 開発の経緯	1	4. 製剤の各種条件下における安定性	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	5. 調整法及び溶解後の安定性	6
II. 名称に関する項目	2	6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
1. 販売名	2	7. 溶出性	7
(1)和名	2	8. 生物学的試験法	8
(2)洋名	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
(3)名称の由来	2	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
2. 一般名	2	11. 力価	8
(1)和名(命名法)	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
(2)洋名(命名法)	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
(3)ステム	2	14. その他	9
3. 構造式又は示性式	2	V. 治療に関する項目	10
4. 分子式及び分子量	2	1. 効能又は効果	10
5. 化学名(命名法)	2	2. 用法及び用量	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	3. 臨床成績	10
7. CAS登録番号	3	(1)臨床データパッケージ	10
III. 有効成分に関する項目	4	(2)臨床効果	10
1. 物理化学的性質	4	(3)臨床薬理試験: 忍容性試験	10
(1)外観・性状	4	(4)探索的試験: 用量反応探索試験	10
(2)溶解性	4	(5)検証的試験	10
(3)吸湿性	4	1)無作為化並行用量反応試験	10
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2)比較試験	10
(5)酸塩基解離定数	4	3)安全性試験	10
(6)分配係数	4	4)患者・病態別試験	10
(7)その他の主な示性値	4	(6)治療的使用	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)	
3. 有効成分の確認試験法	4	・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	10
4. 有効成分の定量法	4	2)承認条件として実施予定の内容	
IV. 製剤に関する項目	5	又は実施した試験の概要	10
1. 剤形	5	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(1)剤形の区別、規格及び性状	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(2)製剤の物性	5	2. 薬理作用	11
(3)識別コード	5	(1)作用部位・作用機序	11
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	5	(2)薬効を裏付ける試験成績	11
2. 製剤の組成	5	(3)作用発現時間・持続時間	11
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	VII. 薬物動態に関する項目	12
(2)添加物	5	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(3)その他	5	(1)治療上有効な血中濃度	12
		(2)最高血中濃度到達時間	12

(3)臨床試験で確認された血中濃度	12	(2)重大な副作用と初期症状	18
(4)中毒域	13	(3)その他の副作用	18
(5)食事・併用薬の影響	13	(4)項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧	19
(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	13	(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	19
2. 薬物速度論的パラメータ	13	(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19
(1)コンパートメントモデル	13	9. 高齢者への投与	19
(2)吸収速度定数	13	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
(3)バイオアベイラビリティ	13	11. 小児等への投与	19
(4)消失速度定数	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
(5)クリアランス	13	13. 過量投与	19
(6)分布容積	13	14. 適用上の注意	20
(7)血漿蛋白結合率	13	15. その他の注意	20
3. 吸収	13	16. その他	20
4. 分布	14	IX. 非臨床試験に関する項目	21
(1)血液－脳関門通過性	14	1. 薬理試験	21
(2)血液－胎盤関門通過性	14	(1)薬効薬理試験	21
(3)乳汁への移行性	14	(2)副次的薬理試験	21
(4)髄液への移行性	14	(3)安全性薬理試験	21
(5)その他の組織への移行性	14	(4)その他の薬理試験	21
5. 代謝	14	2. 毒性試験	21
(1)代謝部位及び代謝経路	14	(1)単回投与毒性試験	21
(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	14	(2)反復投与毒性試験	21
(3)初回通過効果の有無及びその割合	14	(3)生殖発生毒性試験	21
(4)代謝物の活性の有無及び比率	14	(4)その他の特殊毒性	21
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	14	X. 管理的事項に関する項目	22
6. 排泄	14	1. 規制区分	22
(1)排泄部位及び経路	14	2. 有効期間又は使用期限	22
(2)排泄率	14	3. 貯法・保存条件	22
(3)排泄速度	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
7. 透析等による除去率	15	(1)薬局での取扱いについて	22
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16	(2)薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	22
1. 警告内容とその理由	16	5. 承認条件等	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16	6. 包装	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	16	7. 容器の材質	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	16	8. 同一成分・同効薬	22
5. 慎重投与内容とその理由	16	9. 国際誕生年月日	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
7. 相互作用	17	11. 薬価基準収載年月日	23
(1)併用禁忌とその理由	17	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
(2)併用注意とその理由	17		
8. 副作用	18		
(1)副作用の概要	18		

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
X I . 文献	24
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
X II . 参考資料	25
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
X III . 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トレミフェン錠 40mg「サワイ」は、トレミフェンクエン酸塩を含有する乳癌治療剤である。トレミフェンクエン酸塩は、トリフェニルエチレン骨格をもつ非ステロイド性抗エストロゲン剤である。タモキシフェンクエン酸塩と同様、乳癌組織等のエストロゲンレセプターに結合してエストロゲンに対する拮抗作用を示すが、弱いエストロゲン作用も有している。¹⁾

トレミフェン錠 40mg「サワイ」は、後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 18 年 3 月に承認を取得、平成 19 年 4 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 1 日 1 回投与の抗エストロゲン剤である。
- 2) 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。¹⁾
- 3) 重大な副作用として、血栓塞栓症、静脈炎、肝機能障害、黄疸、子宮筋腫が報告されている（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トレミフェン錠 40mg「サワイ」

(2) 洋名

Toremifene Tablets 40mg「SAWAI」

(3) 名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

トレミフェンクエン酸塩(JAN)

(2) 洋名 (命名法)

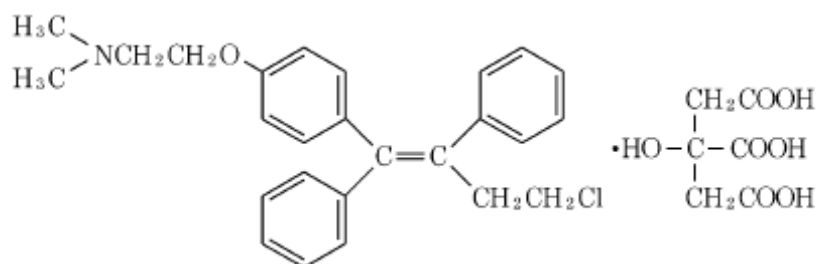
Toremifene Citrate(JAN)

Toremifene(INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₆H₂₈ClNO • C₆H₈O₇

分子量 : 598.08

5. 化学名 (命名法)

2-[4-[(Z)-4-Chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethylethylamine
monocitrate

II. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

89778-27-8

89778-26-7[Toremifene]

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

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。

水：0.344mg/mL (37°C) ²⁾

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 160°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa:8.0(アミノ基、滴定法) ²⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

1) 第三アミンの確認

2) クエン酸塩の確認

3) 紫外可視吸収スペクトルによる確認

4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)



4. 有効成分の定量法

過塩素酸による滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)			性状
	錠	 7.5	 約 140	

(2) 製剤の物性

製剤均一性試験：日局一般試験法 質量偏差試験法により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊試験：日局一般試験法 崩壊試験法の速放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

錠剤本体及びPTPシート上に記載：SW TMF

(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

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。

(2) 添加物

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、ポビドンを含有する。

(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) PTP包装品の安定性 (加速試験)

トレミフェン錠 40mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ箔)したものについて、40°C75%RHの保存条件下で6ヵ月保存し、安定性試験を行った。その結果、定量試験等全ての規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。³⁾

[保存条件:40°C75%RH・遮光、保存期間:6ヵ月、保存形態:PTP包装+ピロー包装]

試験項目	結果	
	イニシャル	6ヵ月後
性状	白色の素錠であった。	同左
確認試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.7	101.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

トレミフェン錠 40mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、硬度、崩壊試験、定量試験)を行った。

その結果、光の条件下で性状変化が観察された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C、3ヵ月)	湿度 (25°C・75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万 lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	うすい黄色に変化	変化なし
硬度(kg)	8.0	9.1	7.8	8.3	7.3
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.6	99.3	99.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調整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)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

溶出挙動における同等性⁵⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付 医薬審第487号」
(平成13年5月31日付 医薬審発第786号により一部改正)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）

試験条件 試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 = 日局一般試験法 崩壊試験法の第1液

pH4.0 = 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 = 日局一般試験法 崩壊試験法の第2液

水 = 日局 精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

pH1.2及びpH4.0の50rpmの試験条件では、標準製剤の平均溶出率が40%付近（溶出時間：15分）及び85%付近（溶出時間：pH1.2は45分、pH4.0は300分）の2時点において、トレミフェン錠40mg「サワイ」の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

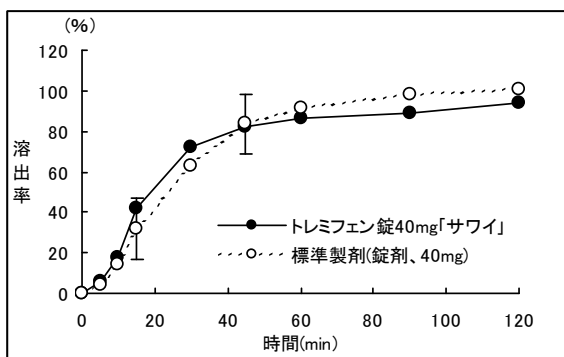
pH6.8の50rpmの試験条件では、標準製剤の規定された試験時間（360分）における平均溶出率が50%未満であり、測定したすべての時点において、トレミフェン錠40mg「サワイ」の平均溶出率は標準品の平均溶出率±8%の範囲にあった。

水の50rpmの試験条件では、標準製剤の平均溶出率が60%付近（溶出時間：10分）及び85%付近（溶出時間：30分）の2時点において、トレミフェン錠40mg「サワイ」の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

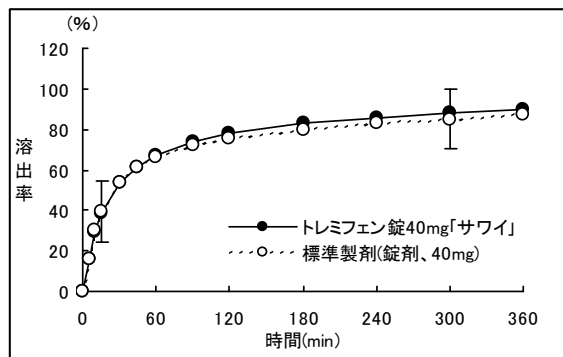
また、pH4.0の100rpmの試験条件では、標準製剤の平均溶出率が40%付近（溶出時間：10分）及び85%付近（溶出時間：240分）の2時点において、トレミフェン錠40mg「サワイ」の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、トレミフェン錠40mg「サワイ」及び標準製剤は溶出挙動が同等であると判断された。

<50rpm : pH1.2>

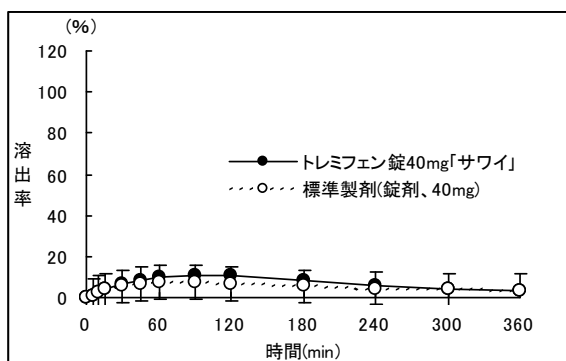


<50rpm : pH4.0>

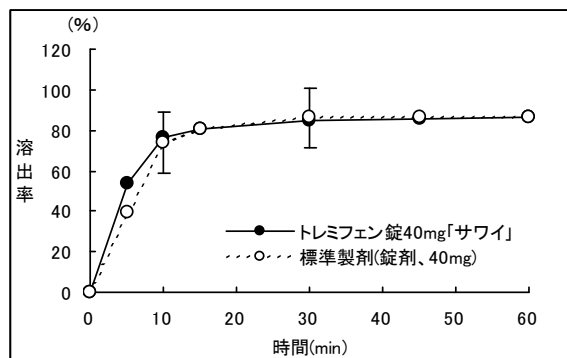


IV. 製剤に関する項目

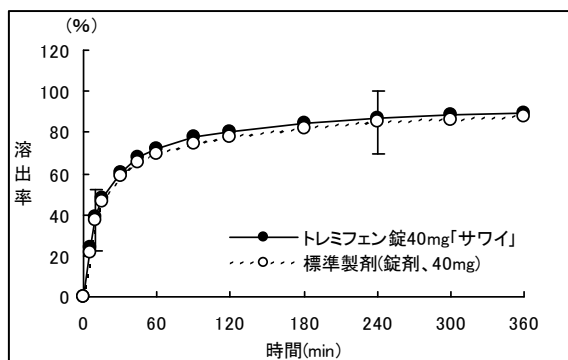
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水 >



<100rpm : pH4.0>



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) 第三アミンの確認
- 2) クエン酸塩の確認
- 3) 紫外可視吸収スペクトルの確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

閉経後乳癌

2. 用法及び用量

通常、成人にはトレミフェンとして40mg(本剤1錠)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(本剤3錠)を1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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)

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

抗エストロゲン剤：タモキシフェンクエン酸塩

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

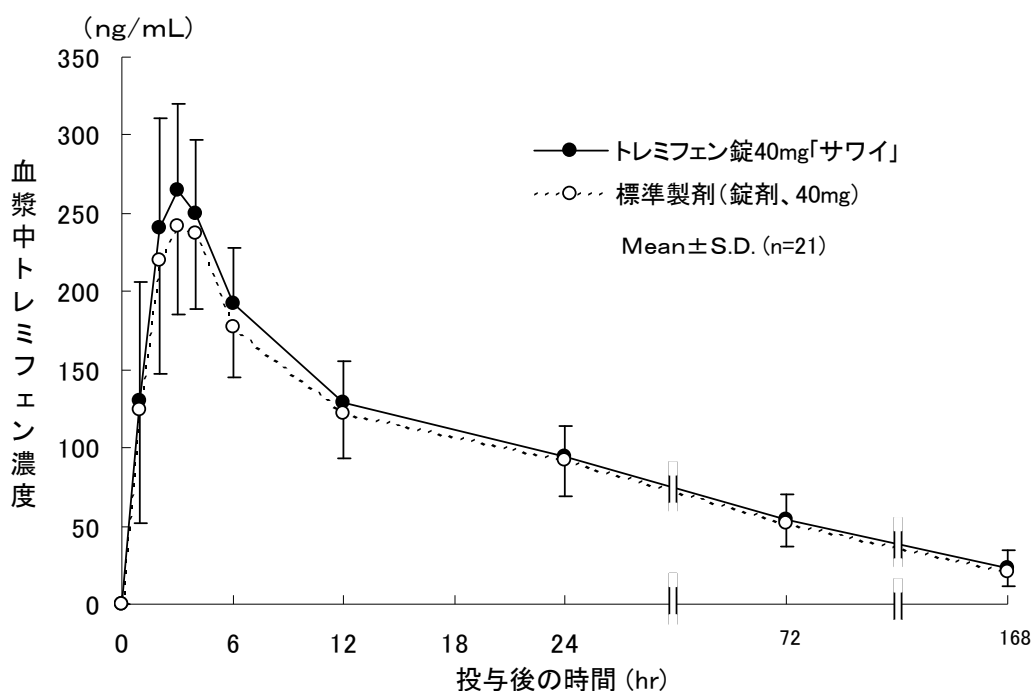
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付 医薬審第487号」
(平成13年5月31日付 医薬審発第786号により一部改正)

トレミフェン錠 40mg「サワイ」と標準製剤（錠剤、40mg）を健常成人男子 21 例にそれぞれ 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；休薬期間 42 日間）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、Cmax）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。血中濃度は、両製剤とも経口投与後約 3 時間で最高血漿中濃度に達し、その後半減期約 70 時間で投与 168 時間後まで漸次減少した。⁶⁾

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (μ g·hr/mL)
トレミフェン錠40mg 「サワイ」	0.273±0.055	2.9±0.7	70.9±18.3	10.73±2.72
標準製剤(錠剤、40mg)	0.259±0.049	3.1±1.0	69.1±14.9	10.26±2.61
両製剤の対数値の平均値 の差の90%信頼区間	AUC _{0-168hr} : log(1.00)~log(1.09) Cmax : log(0.99)~log(1.11)			

(Mean±S.D., n=21)



VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

$0.011 \pm 0.003 \text{ hr}^{-1}$

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

<参考>

「VIII. -10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(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

主として肝臓で代謝される（「VIII. -9. 高齢者への投与」の項参照）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

主要代謝酵素：CYP3A4（「VIII. -7. 相互作用」の項参照）

(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比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

腹 膜 透 析：該当資料なし

血 液 透 析：該当資料なし

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）

（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（「VIII. -7. 相互作用」の項参照）

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

（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（「VIII. -9. 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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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はらうこと。（「VIII. - 5. 慎重投与」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(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	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。
クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン ソタロール 等		

(2) 併用注意とその理由

(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。
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CYP 3A4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CYP 3A4を阻害する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

(頻度不明)

- (1) **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。
- (2) **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。
- (3) **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。

(3) 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	頭痛、めまい
生殖器 ^{注3)}	膣分泌物、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、顔面潮紅、ほてり、倦怠感、BUN上昇、発汗、顔面浮腫、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

9. 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ので、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。〕
- 2) 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。〕

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 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）

15. その他の注意

- 1) 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。
- 2) 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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. -10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方せん医薬品※（※注意－医師等の処方せんにより使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

承認条件：品質再評価結果の通知後、規格及び試験方法として公的溶出試験を設定するための承認事項一部変更承認申請を行うこと。

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：フェアストン錠40/錠60(日本化薬株式会社)

同効薬：タモキシフェンクエン酸塩

9. 国際誕生年月日

1988年12月21日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年3月10日

承認番号：21800AMZ10207000

11. 薬価基準収載年月日

2006年7月7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

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による「投与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番号(9桁)	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
トレミフェン錠 40mg「サワイ」	117468702	4291007F1030	620004006

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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) JAPAN DRUGS編集委員会編, “日本医薬品総覧 2004-2005 年版,” メディカルレビュー社, 大阪, 2004, pp. 1171-1172.
- 2) 日本公定書協会編, “医療用医薬品品質情報集 No. 29,” 薬事日報社, 東京, 2008, p. 191.
- 3)～4) メディサ新薬(株)社内資料[安定性試験]
- 5) メディサ新薬(株)社内資料[溶出試験]
- 6) メディサ新薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	剤形	規格・容量
アメリカ	Fareston	Shire	錠剤	60mg/錠
フランス	Fareston	Laboratoire HRA- Pharma	錠剤	60mg/錠
ドイツ	Fareston	Baxter Oncology	錠剤	60mg/錠
イタリア	Fareston	Orion Corporation-SF	錠剤	60mg/錠
その他				

2. 海外における臨床支援情報

X III. 備考

その他の関連資料