2026年3月改訂(第23版)

日本標準商品分類番号　874291

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[一部2018年版（2019年更新版）に準拠

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（日局）として15.2mg）を含量 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（日局）として30.4mg）を含量
一 般 名	和名：タモキシフェンクエン酸塩（JAN）（日局） 洋名：Tamoxifen Citrate（JAN）（日局）
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】 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） https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2026年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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(http://www.info.pmda.go.jp/)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。

②ＩＦ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］

①ＩＦ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。

②ＩＦ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があり、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
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的・製剤学的特性 1
Ⅱ．名称に関する項目 2
１．販売名 2
２．一般名 2
３．構造式又は示性式 2
４．分子式及び分子量 2
５．化学名（命名法） 2
６．慣用名、別名、略号、記号番号 2
７．ＣＡＳ登録番号 2
Ⅲ．有効成分に関する項目 3
１．物理化学的性質 3
２．有効成分の各種条件下における安定性 .. 4
３．有効成分の確認試験法 4
４．有効成分の定量法 4
Ⅳ．製剤に関する項目 5
１．剤形 5
２．製剤の組成 5
３．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
４．製剤の各種条件下における安定性 6
５．調製法及び溶解後の安定性 6
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 7
９．製剤中の有効成分の確認試験法 7
１０．製剤中の有効成分の定量法 7
１１．力価 7
１２．混入する可能性のある夾雑物 7
１３．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
１４．その他 7
Ⅴ．治療に関する項目 8
１．効能又は効果 8
２．用法及び用量 8
３．臨床成績 8
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 10
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 10
２．薬理作用 10
Ⅶ．薬物動態に関する項目 ..... …. 11
１．血中濃度の推移、測定法 11
２．薬物速度論的パラメータ 11
３．吸収 12
４．分布 12
５．代謝 13
６．排泄 14
７．トランスポーターに関する情報 14
８．透析等による除去率 14
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目．15
１．警告内容とその理由 15
２．禁忌内容とその理由 15
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 15
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 15
５．重要な基本的注意とその理由 15
６．特定の背景を有する患者に関する注意 . 16
７．相互作用 17
８.副作用 19
９．臨床検査結果に及ぼす影響 23
１０．過量投与時 23
１１．適用上の注意 23
１２．その他の注意 23
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 25
１．薬理試験 25
２．毒性試験 25
Ⅹ．取扱い上の注意，包装，承認等に関する項目 27
１．規制区分 27
２．有効期間又は使用期限 27
３．貯法・保存条件 27
４．薬剤取扱い上の注意点 27
５．承認条件等 27
６．包装 27
７．容器の材質 27
８．同一成分・同効薬 27
９．国際誕生年月日 27
１０．製造販売承認年月日及び承認番号 ... 27
１１．薬価基準収載年月日 28
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 28
１３．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 28
１４．再審査期間 28
１５．投薬期間制限医薬品に関する情報 ... 28
１６．各種コード 28
１７．保険給付上の注意 28
Ⅺ．文献 29
１．引用文献 29
２．その他の参考文献（基礎及び臨床） ... 30
Ⅻ．　参考資料 31
１．主な海外での販売状況 31
２．　海外における臨床支援情報 32
ⅩⅢ．備考 34

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、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、より簡便な用法及び用量が望まれていたが、本薬の腸肝循環の特徴によって半減期が長いため、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。これにより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。本邦ではノルバデックス(現ノルバデックス錠 10mg）が 1981 年 5 月に承認され、1981 年 6 月より発売されている。また、ノルバデックス D（現ノルバデックス錠 20mg）が 1989 年 12 月に承認され、1990 年 6 月より発売されている。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

（１）本剤は、乳癌細胞内に存在するエストロゲン受容体（ER）とエストロゲンとの結合を競合的に阻害し、エストロゲン依存性の遺伝子転写を阻害することにより、特に ER 陽性乳癌に対して抗腫瘍効果を発現する[1)]。

（２）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、血管性浮腫、皮膚粘膜眼症候群(Ｓｔｅｖｅｎｓ－Ｊｏｈｎｓｏｎ症候群)、水疱性類天疱瘡、膵炎が報告されている。

（３）白色のフィルムコート錠である。

Ⅱ．名称に関する項目

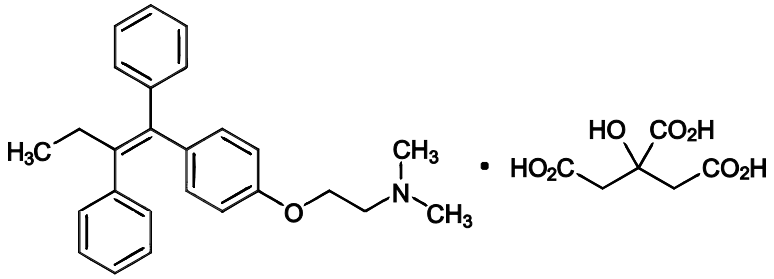
１．販売名

（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（命名法）タモキシフェンクエン酸塩（JAN、日局）
（２）洋名（命名法）Tamoxifen Citrate（JAN、日局）
　　Tamoxifen（INN）
（３）ステム（stem）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：$C_{26}H_{29}NO \cdot C_6H_8O_7$
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（JAN）

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．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

（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
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℃（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　　λmax　：238nm，275nm

　　λmin　：223nm，263nm

２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試　験</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">保存形態</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結　果</th></tr>
<tr><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td>－</td><td>ファイバードラム中
ポリエチレン製袋</td><td>60 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>－</td><td>ファイバードラム中
ポリエチレン製袋</td><td>6 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度
湿度</td><td>40℃</td><td>82%RH</td><td>－</td><td>褐色ガラス瓶（開栓）</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td>－</td><td>－</td><td>室内散光</td><td>無色透明ガラス製
ペトリ皿</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>－</td><td>－</td><td>蛍光灯
（1000lx）</td><td>無色透明ガラス製
ペトリ皿</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>－</td><td>－</td><td>直射日光</td><td>無色透明ガラス製
ペトリ皿</td><td>30 日</td><td>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。</td></tr>
</table>

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

日局「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の臭化カリウム錠剤法

（３）クエン酸塩の定性反応(1)

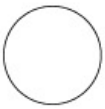
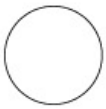
４．有効成分の定量法

日局「タモキシフェンクエン酸塩」の定量法（電位差滴定法）による

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別、外観及び性状

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

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）添加物

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）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

４．製剤の各種条件下における安定性

＜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 ヵ月	変化なし
加速試験		40℃	75%RH	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：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 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃	75%RH	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：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

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（物理化学的変化）

該当しない

７．溶出性

局外規「タモキシフェンクエン酸塩錠」の溶出試験による。

試験条件：パドル法

試験液:　pH3.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL

回転数:　50 rpm

溶出規格：

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

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澱反応
（２）紫外可視吸光度測定法
（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による

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

該当しない

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

〈ノルバデックス錠 10mg 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。

〈ノルバデックス錠 20mg 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

（１）臨床データパッケージ

該当資料なし

（２）臨床効果

第 III 相国内臨床試験

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[2),3)]、本剤の有用性が認められている。二重盲検比較試験（本剤 20mg/日投与）及び一般臨床試験（本剤 20～40mg/日投与）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。

第 III 相海外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[4)]、追跡期間の中央値約 47 カ月時点でのアナストロゾール・タモキシフェン併用群（アナストロゾール 1mg/日+本剤 20mg/日）（3,125 例）とタモキシフェン群（本剤 20mg/日+プラセボ）(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。

アナストロゾール・タモキシフェン併用群で安全性評価対象症例 3,097 例中 1,979 例（63.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張 1,171 例（37.8%）、白帯下 227 例（7.3%）及び体重増加 170 例（5.5%）であった。タモキシフェン群 3,094 例中 1,962 例（63.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、血管拡張 1,159 例（37.5%）、白帯下 209 例（6.8%）及び体重増加 168 例（5.4%）であった。

（３）臨床薬理試験

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

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

３）安全性試験

該当資料なし

４）患者・病態別試験

「Ⅷ-８．副作用（２）背景別副作用出現率」の項参照

（６）治療的使用

１）　使用成績調査

「Ⅷ-８．副作用　副作用頻度一覧表（１）項目別副作用頻度及び臨床検査値異常」の項参照

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること.

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、男性ホルモン作用はない。

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[5)]。

（２）薬効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[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、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

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[11]。

女性乳癌患者にタモキシフェン 10mg/m^2 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（外国人データ）[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 を単回経口投与した場合、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[11]。

（３）臨床試験で確認された血中濃度

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、血中濃度の推移は、投与６週目まで上昇し、その後ほぼ一定であった[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（モリソンの多変量解析）[13]。

（４）中毒域

該当資料なし

（５）食事・併用薬の影響

「Ⅷ-７．相互作用（２）併用注意とその理由」の項参照

（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

(参考)

タモキシフェンの吸収速度定数（Ka）は、Ka=0.7～1.9h^{-1} であったとの報告がある（外国人データ）[14]。

（３）バイオアベイラビリティ

(参考)

男性健常人にタモキシフェン 20mg を単回経口投与した場合の AUC は 102.7±31.6（days･ng/mL）であった（外国人データ）[15]。

（４）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の血中半減期($t_{1/2}$)は 20.6～33.8 時間であった[11]。

(参考)

乳癌患者にタモキシフェン 20mg/m^2 を連続経口投与（１回 10mg/m^2、１日 2 回投与）した場合の $t_{1/2}$ は７日であった（外国人データ）[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

(参考)

タモキシフェンの血漿蛋白結合率は 99%以上であった（外国人データ）[16]。

３．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[12,16]。

(参考)

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[17]。

４．分布

（１）血液－脳関門通過性

(参考)

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。（外国人データ）[18]

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（３）乳汁への移行性

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[19]。

（５）その他の組織への移行性

（参考）マウス、ラット

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[20]。

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。

５．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

（参考）

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、未変化体と同様の薬理作用を示す（外国人データ）[21,22]。

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[11]。

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[23,24]。

（参考）

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ハイ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かった[17]。

（２）代謝に関与する酵素の分子種

CYP3A4、CYP2D6

（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

（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[22),23)]。 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[24]、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[25]。

（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

糞中及び尿中[26)]

（２）排泄率

（参考）

^{14}C-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（外国人データ）[26)]。

（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。

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[17)]。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［ 9.5 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。また、治療中はホルモン剤以外の避妊法を用いること（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(5)妊婦」の項参照）。

2.2 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、血管性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注意とその理由

該当しない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

該当しない

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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）

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。

8.2　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。［11.1.6 参照 ］

（解説）

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[27) 28) 29) 30) 31)]。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 **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。［11.1.1 参照］

9.1.2 **遺伝性血管性浮腫のある患者**

遺伝性血管性浮腫の症状を誘発又は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ことから設定した。

遺伝性血管性浮腫のある患者において、本剤投与中に遺伝性血管性浮腫の症状の発現又は悪化が報告されていることから設定した。

（２）腎機能障害患者

該当資料なし

（３）肝機能障害患者

該当資料なし

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 治療に際して妊娠していないことを確認すること。［9.5、15.2.2、15.2.3 参照］

9.4.2 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。［9.5、15.2.2、15.2.3 参照］

9.4.3 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。［15.2.3 参照］

（解説）

本剤投与後の避妊期間については「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」[32]に基づき、薬理活性のある本剤の代謝物である N-デスメチルタモキシフェンの半減期（14 日）を用いて算出した。

（５）妊婦

> **9.5 妊婦**
>
> 妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.1、9.4.1、9.4.2、15.2.2、15.2.3 参照]

（解説）

「Ⅸ-２．毒性試験（３）生殖発生毒性試験」の項参照

（６）授乳婦

> **9.6 授乳婦**
>
> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（７）小児等

> **9.7　小児**
>
> 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（８）高齢者

該当資料なし

７．相互作用

（１）併用禁忌とその理由

該当なし

（２）併用注意とその理由

> 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝される。
>
> [16.4 参照]

10.2 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
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

11. 副作用
次の副作用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。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少**（いずれも頻度不明）［9.1.1 参照］

11.1.2 **視力異常**（0.4%）、**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。

11.1.3 **血栓塞栓症、静脈炎**（いずれも頻度不明）
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。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。

11.1.4 **劇症肝炎、肝炎、胆汁うっ滞、肝不全**（いずれも頻度不明）
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。

11.1.5 **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。

11.1.6 **子宮筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症**（いずれも頻度不明）
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。［8.2 参照］

11.1.7 **間質性肺炎**（頻度不明）

11.1.8 **アナフィラキシー、血管性浮腫**（いずれも頻度不明）
アナフィラキシー、血管性浮腫等の過敏症状があらわれることがある。

11.1.9 **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）

11.1.10 **水疱性類天疱瘡**（頻度不明）

11.1.11 **膵炎**（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膵炎があらわれることがある。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	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、性器出血	月経異常、腟分泌物、卵巣嚢腫、卵巣嚢胞、陰部そう痒、子宮頸管ポリープ、腟ポリープ
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、下痢	腹痛
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
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

副作用頻度一覧表

（１）項目別副作用頻度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[33] を表に示した。

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）。

副作用集計（表）

時期 / 対象	承認時迄の調査	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
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)

（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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

１０．過量投与時

過量投与（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。

１１．適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

１２．その他の注意

15.1 臨床試験に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 閉経前の女性において、本剤投与により骨密度が低下する可能性があるとの報告がある。

（解説）

15.1.3　本剤と骨密度低下との因果関係は現時点では確立していないものの、閉経前の女性において、本剤投与により骨密度が低下する可能性があるとの報告[34]があることから、CCDS[注)]を参考に設定した。

注：CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットで肝腫瘍の発生が認められたとの報告がある。

15.2.2 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。[9.4.1-9.4.3、9.5 参照]

15.2.3 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腟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。[9.4.1、9.4.2、9.5 参照]

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

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[35]。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[36),37)]。

(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

LD_{50}値（mg/kg）[38]

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

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[38]。

（３）生殖発生毒性試験

ラット、ウサギ[39]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）がん原性

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[40]。

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）遺伝毒性試験

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[41]。

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[40]。

５）局所刺激性試験

該当資料なし

６）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[42]。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．取扱い上の注意，包装，承認等に関する項目

１．規制区分

本剤は、処方箋医薬品[注]である。

注意―医師等の処方箋により使用すること。

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

しゃ光して室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

＜規制区分＞

本剤は、処方箋医薬品[注]である。

注意―医師等の処方箋により使用すること。

５．承認条件等

該当しない

６．包装

ノルバデックス錠 10mg：[PTP]　100 錠(10 錠×10)

ノルバデックス錠 20mg：[PTP]　100 錠(10 錠×10)

７．容器の材質

PTP：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）

８．同一成分・同効薬

同一成分：タモキシフェン錠 10mg「DSEP」タモキシフェン錠 20mg「DSEP」　他

同効薬：トレミフェンクエン酸塩（閉経後乳癌）他

９．国際誕生年月日

1973 年（英国）

１０．製造販売承認年月日及び承認番号

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

１１．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）

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

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
再評価結果通知年月日：ノルバデックス（10mg 錠）、ノルバデックス D（20mg 錠）：平成 10 年 7 月 15 日

１４．再審査期間

1981 年 5 月 1 日～1989 年 1 月 4 日

１５．投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

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	レセプト電算処理システム用コード
ノルバデックス錠 10mg	109213403	4291003F1163	620003593
ノルバデックス錠 20mg	109218903	4291003F2054	620003594

<旧販売名>
ノルバデックス　：4291003F1104
ノルバデックスＤ：4291003F2020

１７．保険給付上の注意

該当しない

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-0113　The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group：Cancer,98(9),1802 (2003)
5) 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, p.32-43 (1981)
6) ML-2005-JP-0015　久保田哲郎 他：癌と化学療法, 7(2), 257 (1980)
7) ML-2005-JP-0003　Jordan,V.C.： European Journal of Cancer, 12, 419 (1976)
8) ML-2005-JP-0011　Tanaka,M.,et al.： Japanese Journal of Clinical Oncology, 8(2), 141 (1978)
9) ML-2005-JP-0022　斎藤一史 他：薬理と治療, 7(8), 2305 (1979)
10) ML-2005-JP-0019　Patterson,J., et al.： Breast Cancer Research and Treatment, 2,363 (1982)
11) ML-2005-JP-0014　和田富雄 他：薬理と治療, 8(2), 415 (1980)
12) ML-2005-JP-0841　Fabian,C., et al. ：Cancer, 48(4), 876 (1981)
13) ML-2005-JP-0096　小林俊三 他：乳癌の臨床, 5(1), 135 (1990)
14) ML-2005-JP-0854　Dilli Batcha, J.S.et al.：Biology (Basel), 12(1):51 (2022)
15) ML-2005-JP-0072　Nieder,M.& Jaeger,H.：Journal of Chromatography,413, 207 (1987)
16) ML-2005-JP-0049　Adam,H.K. ：Non-steroidal Antioestrogens, Acad. Press, ： p.59(1981)
17) ML-2005-JP-0007　Fromson, J.M., et al.：Xenobiotica,3(11),693 (1973)
18) ML-2005-JP-0843　Lien,E.A., et al.：Cancer Research, 51, 4837 (1991)
19) ML-2005-JP-0083　Noguchi,S., et al.：Breast Cancer Research and Treatment, 12,317 (1988)
20) ML-2005-JP-0038　Wilking,N., et al.：Acta Pharmacologica et Toxicologica, 50, 161 (1982)
21) ML-2005-JP-0006　Adam,H.K., et al.：Biochemical Pharmacology, 27, 145 (1979)
22) ML-2005-JP-0851　Wilkinson,P. et al.： Cancer Chemother Pharmacol.,5(2),109 (1980)
23) ML-2005-JP-0741　Jacolot,F.,et al.：Biochemical Pharmacology,41(12),1911 (1991)
24) ML-2005-JP-0345　Stearns,V., et al. ：Journal of the National Cancer Institute, 95(23), 1758 (2003)
25) ML-2005-JP-0004　Jordan,V.C., et al.：Journal of Endocrinology,75,305 (1977)
26) ML-2005-JP-0008　Fromson,J.M., et al.：Xenobiotica, 3(11), 711 (1973)
27) ML-2001-JP-0005　Fisher,B.：Journal of the National Cancer Institute, 86(7), 527 (1994)
28) ML-2005-JP-0245　Wickerham,D.L.：Journal of Clinical Oncology, 20(11), 2758 (2002)
29) ML-2005-JP-0751　Lahti,E.：Obstetrics and Gynecology, 81(5), 660 (1993)
30) ML-2005-JP-0081　Neven,P.：Lancet, 1, 375 (1989)

31) ML-2005-JP-0797　Ismail,S.M. : Histopathology, 30(2), 187 (1997)
32) ML-2005-JP-0852　医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて 令和5年2月16日 薬生薬審発0216第1号・薬生安発0216第1号
33) ML-2005-JP-0711　厚生省薬務局：日本医事新報,3381,126(1989)
34) ML-2005-JP-0853　Lee,S.J.et al. : Breast Cancer. 31(4):717 (2024)
35) ML-2005-JP-0020　飯塚宏美 他：実中研・前臨床研究報, 5(1), 63 (1979)
36) ML-2005-JP-0001　Harper,M.J.K. & Walpole,A.L. : Journal of Reproduction and Fertility, 13, 101 (1967)
37) ML-2005-JP-0002　Harper,M.J.K. & Walpole,A.L. : Nature, 212(5057), 87 (1966)
38) ML-2005-JP-0026　渡辺満利 他：実中研・前臨床研究報, 6(1), 1 (1980)
39) 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)
40) ML-2005-JP-0133　Greaves,P., et al. : Cancer Research, 53, 3919 (1993)
41) ML-2005-JP-0728　Han,X.,et al. : Cancer Research,52,1360 (1992)
42) ML-2005-JP-0842　Furr, B.J.A. & Jordan,V.C. : Pharmacology & Therapeutics, 25, 127 (1984)

２．その他の参考文献（基礎及び臨床）

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

１．主な海外での販売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国（オーストラリア、カナダ）での承認状況とは異なる。

〈本邦における効能又は効果、用法及び用量〉

4. 効能又は効果

乳癌

6. 用法及び用量

〈ノルバデックス錠 10mg 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。
〈ノルバデックス錠 20mg 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。

AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION　　© AstraZeneca 2021　Doc ID-002078899 v14

会社名	AstraZeneca Pty Ltd
国名	Australia
販売名	NOLVADEX®（tamoxifen）film-coated tablet
剤形	白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠 ノルバデックス錠： 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 ノルバデックス-D 錠： 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）を含有する
承認年月日	11 July 1991
効能又は効果	●乳がんの治療 ●乳がんリスクの一次予防
用法及び用量	成人の場合 乳癌の治療 初期用量は 1 日 1 回 20mg から開始する。進行乳癌の場合、効果が認められない場合は、1 日 1 回 40mg まで増量することができる。 乳癌のリスク低減 推奨される最大用量は、1 日 20mg を 5 年間投与すること。これ以上の投与量や使用期間を支持するデータは不十分。

PRODUCT MONOGRAPH　　Date of Revision :DEC 08,2021

会社名	AstraZeneca Canada Inc
国名	Canada
販売名	NOLVADEX®-D
剤形	ノルバデックス-D（タモキシフェンクエン酸）錠 20mg は白色～オフホワイトのフィルムコーティング錠 　タモキシフェン 20mg に相当するタモキシフェンクエン酸 30.4mg を含有する。
承認年月日	MAY 17, 1985
効能又は効果	●エストロゲン受容体陽性の女性における早期乳癌のアジュバント（補助療法） ●ホルモン反応性の局所進行性・転移性乳癌の治療
用法及び用量	ノルバデックス-D の 1 日の推奨用量は、20～40mg で、単回投与または 2 回に分けて投与する。なお、最小有効量を使用すること。疾患初期の場合、推奨される治療期間は 5 年。最適な治療期間はまだ決定されていない。

２． 海外における臨床支援情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア、カナダの添付文書の記載とは異なる。

〈本邦における特定の背景を有する患者に関する注意〉

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 治療に際して妊娠していないことを確認すること。[9.5、15.2.2、15.2.3 参照]
9.4.2 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。[9.5、15.2.2、15.2.3 参照]
9.4.3 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。[15.2.2 参照]

出典	記載内容
AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION	Women should be advised not to become pregnant whilst taking NOLVADEX and for nine months following the cessation of therapy and should use barrier or other non-hormonal contraceptive methods if sexually active. Premen-opausal patients must be carefully examined before treatment to exclude pregnancy. Women should be informed of the potential risks to the foetus, should they become pregnant whilst taking NOLVADEX or within nine months of cessation of therapy.
Canada PRODUCT MONOGRAPH	Women should be advised not to become pregnant while taking NOLVADEX-D and for nine months following the cessation of therapy and should use a barrier or other non-hormonal contraceptive methods if sexually active. Pre-menopausal patients must be carefully examined before treatment to exclude the possibility of pregnancy. Women should be informed of the potential risks to the fetus, should they become pregnant while taking NOLVADEX-D or within nine months of cessation of therapy.

9.5 妊婦

妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.1、9.4.1、15.2.2、15.2.3 参照]

出典	記載内容
AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION	Use in pregnancy - Category B3 NOLVADEX must not be administered during pregnancy. There have been a small number of reports of spontaneous abortions, birth defects and foetal deaths after women have taken NOLVADEX, although no causal relationship has been established.
Canada PRODUCT MONOGRAPH	7.1.1 Pregnant Women NOLVADEX-D must not be given during pregnancy. There have been a small number of reports of spontaneous abortions, birth defects and fetal deaths after women have taken NOLVADEX-D, although no causal relationship has been established (see 2 CONTRAINDICATIONS).

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION	Use in lactation It is not known if NOLVADEX is excreted in human milk and therefore the drug is not recommended during lactation.
Canada PRODUCT MONOGRAPH	7.1.2 Breast-feeding It is not known if tamoxifen citrate is excreted in human milk and, therefore, the drug is not recommended during lactation. The decision either to discontinue nursing or discontinue NOLVADEX-D should take into account the importance of the drug to the mother.

ⅩⅢ．備考

その他の関連資料

該当資料なし