**2025年4月改訂（第2版）
*2023年7月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

乳癌治療剤

トレミフェンクエン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注）

トレミフェン錠40mg「サワイ」
トレミフェン錠60mg「サワイ」

TOREMIFENE Tablets [SAWAI]

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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

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及び授乳婦［8.1、9.5、9.6参照］

2.2 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。］

2.3 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。］

2.4 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［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

品　名	トレミフェン錠40mg「サワイ」	トレミフェン錠60mg「サワイ」
有効成分［1錠中］	トレミフェンクエン酸塩（トレミフェンとして）	
	59mg（40mg）	88.5mg（60mg）
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

品　名	トレミフェン錠40mg「サワイ」	トレミフェン錠60mg「サワイ」
外　形		
剤　形	割線入り素錠	素錠
性　状	白色	
直径（mm）	7.5	9.0
厚さ（mm）	3.2	3.5
重量（mg）	約140	約210
識別コード	SW TMF	SW TM60

4. 効能又は効果

閉経後乳癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはトレミフェンとして40mgを1日1回経口投与する。また、既治療例（薬物療法及び放射線療法などに無効例）に対しては、通常成人にトレミフェンとして120mgを1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤には抗エストロゲン及びエストロゲン作用がある。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。［2.1、9.5、9.6参照］

・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。
・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。
・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。

8.2 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。［9.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。［8.2参照］

9.5 妊婦

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。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。［2.1、8.1参照］

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。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。［2.1、8.1参照］

9.8 高齢者

本剤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が、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。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。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスIA抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド（アミサリン）　等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール）　等 ［2.4参照］	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。

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
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		本剤の主要代謝酵素CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	本剤の主要代謝酵素CYP3A4を阻害する。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症、静脈炎(頻度不明)

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。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

11.1.3 子宮筋腫(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	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上昇、AST上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇		ビリルビン上昇
過敏症			発疹、かゆみ
血液		白血球減少、貧血	血小板減少
眼			視覚障害(角膜の変化等)
精神神経系	めまい		頭痛、うつ症状
生殖器		性器出血	膣分泌物、子宮内膜増殖
皮膚			脱毛
その他	顔面潮紅、倦怠感、発汗	コレステロール上昇、ほてり、高カルシウム血症	トリグリセライド上昇、BUN上昇、浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

トレミフェンを反復経口投与(1日1回、40mg及び120mg)したとき、AUC及びCmaxの値は用量依存的に増加した。反復投与時の血清中濃度は初回投与時に比べて増加し、投与開始後2週間以内にほぼ一定となった[1]。

16.1.2 生物学的同等性試験

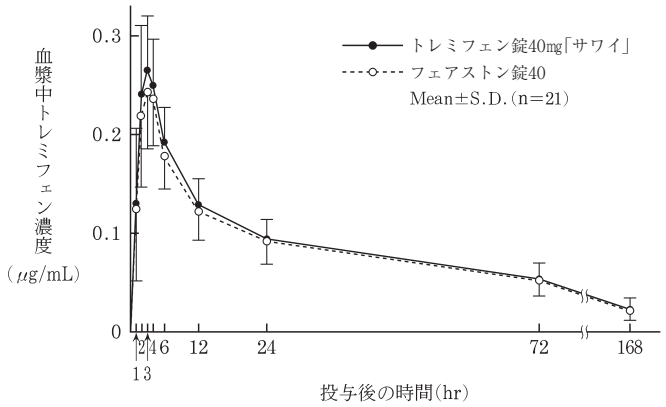
〈トレミフェン錠40mg「サワイ」〉

トレミフェン錠40mg「サワイ」とフェアストン錠40を健康成人男子にそれぞれ1錠(トレミフェンとして40mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中トレミフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、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[2]。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}168hr}$ (μg·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
フェアストン錠40	0.259±0.049	3.1±1.0	69.1±14.9	10.26±2.61

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

トレミフェン120mgを1日1回、5日間反復経口投与したときの最終投与後2及び4時間の血清を混合して蛋白結合率を測定した。トレミフェン及びN-デスメチルトレミフェンの蛋白結合率はそれぞれ98.7及び97.9%であった[1]。

16.4 代謝

女性乳癌患者における血中主代謝物はN-デスメチルトレミフェンであった。トレミフェンを反復経口投与したとき、この代謝物の血清中濃度は未変化体と同様に2週間以内にほぼ一定となった。このときの血清中濃度は未変化体の約2倍以上であった[1]。

16.5 排泄

女性乳癌患者にトレミフェンを経口投与したときの尿中排泄率は未変化体、N-デスメチルトレミフェンいずれも0.1%以下であり、ヒトにおける主排泄経路は糞中であると推察された[1]。

16.8 その他

〈トレミフェン錠60mg「サワイ」〉

トレミフェン錠60mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、トレミフェン錠40mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた[3]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験(用量設定試験)

原発進行・再発乳癌患者(薬物療法、放射線療法を受けていない症例及び術後補助療法に再発した症例)に対するトレミフェン40mg/日投与における奏効率は24.1%(7/29例)であった。

副作用発現頻度は19.0%(8/42例)であった。主な副作用は顔面潮紅9.5%(4/42例)、悪心・嘔吐7.1%(3/42例)、食欲不振4.8%(2/42例)等であった。

原発進行・再発乳癌患者(補助療法中再発例及び既治療例)に対するトレミフェン120mg/日投与における奏効率は13.5%(5/37例)であった。

副作用発現頻度は30.4%(14/46例)であった。主な副作用は悪心・嘔吐、食欲不振 各15.2%(7/46例)、顔面潮紅10.9%(5/46例)等であった[4]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相比較臨床試験(二重盲検比較試験)

進行・再発乳癌患者に対してトレミフェン40mg/日及びタモキシフェン20mg/日の有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率はトレミフェン投与群26.3%(15/57例)、タモキシフェン投与群28.1%(16/57例)であり両薬剤群間で有意差は認められなかった。

副作用発現頻度は12.3%(7/57例)であった。副作用は顔面潮紅3.5%(2/57例)、倦怠感1.8%(1/57例)であった[5]。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験(タモキシフェン耐性乳癌に対する試験)

タモキシフェン療法に耐性の乳癌患者を対象としてトレミフェン120mg/日投与の有効性及び安全性を検討した。その結果、奏効率は11.8%(6/51例)であった。

副作用発現頻度は5.1%(3/59例)であった。副作用は悪心、ふらふら感各1.7%(1/59例)であった[6]。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内市販後第Ⅲ相臨床試験

閉経後乳癌に対する術後補助療法における無作為化比較試験を実施した。その結果、トレミフェン40mg/日投与、タモキシフェン20mg/日投与において、5年生存率はトレミフェン投与群で97.0%、タモキシフェン投与群で96.9%であった。両群間の差0.1%の90%信頼区間は-3.9%～4.1%であり、信頼区間の下限が-10%を超えていないことから、トレミフェンの有効性のタモキシフェンに対する非劣性が検証された[7]。

評価項目＼薬剤投与群	トレミフェン	タモキシフェン
有効性		
解析例数	123例	120例
5年生存率	97.0%(98/101例)	96.9%(95/98例)
安全性(副作用発現症例率)		
自覚症状・他覚所見	31.7%(40/126例)	33.3%(42/126例)
臨床検査値異常	31.7%(40/126例)	39.7%(50/126例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 抗エストロゲン作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、*in vitro*においてエストラジオールにより増殖促進されたヒト乳癌細胞(T-47D)の増殖を阻害した。さらにトレミフェンは、*in vivo*において未成熟ラットのエストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した[8)]。

18.1.2 抗IGF-1作用

トレミフェン及び主代謝物であるN-デスメチルトレミフェンは、インシュリン様成長因子-1(IGF-1)により増殖促進されたエストロゲンレセプター(+)及び(-)乳癌細胞の増殖を阻害した。従って、この抗IGF-1作用は、エストロゲンレセプターを介さない作用と考えられる[9)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌を用い*in vivo*で検討した結果、トレミフェンは、エストロゲンレセプター(ER)(+)ヒト乳癌BR-10及びZR-75-1に対して増殖抑制作用を示した[10)、11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トレミフェンクエン酸塩(Toremifene Citrate)

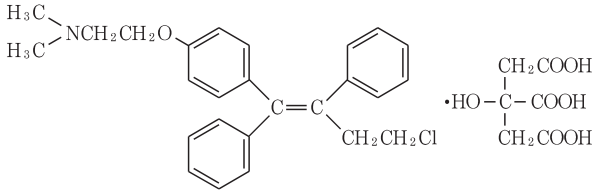
化学名：2-[4-[(Z)-4-Chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-*N*,*N*-dimethylethylamine monocitrate

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

分子量：598.08

融　点：約160℃(分解)

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。ピリジン又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、遮光して保存すること。

**22. 包装

〈トレミフェン錠40mg「サワイ」〉

PTP：40錠(10錠×4)、100錠(10錠×10)

〈トレミフェン錠60mg「サワイ」〉

販売中止

23. 主要文献

1) 渡辺紀子他：化学療法の領域, 1996；12(2)：83-92
2) 坪井實他：医学と薬学, 2006；55(5)：745-752
3) 社内資料：生物学的同等性試験(錠60mg)
4) 冨永健他：癌と化学療法, 1993；20：79-90
5) 野村雍夫他：癌と化学療法, 1993；20：247-258
6) 浅石和昭他：癌と化学療法, 1993；20：91-99
7) Kimura, M. et al.：Breast Cancer, 2014；21(3)：275-283
8) 丸山佐起子他：日本癌治療学会誌, 1993；28：811-818
9) 丸山佐起子他：日本癌治療学会誌, 1993；28：826-834
10) 黒岩俊介他：癌と化学療法, 1993；20：617-623
11) 黒岩俊介他：日本癌治療学会誌, 1993；28：819-825

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社　医薬品情報センター
〒532-0003　大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999　FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メディサ新薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-27

26.2 発売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

KA2 A250210