

# 添付文書改訂のお知らせ

《2006年2月改訂》

抗乳癌剤

ノルバデックス®  
ノルバデックス®D  
クエン酸タモキシフェン錠  
nolvadex®, NOLVADEX®D

製造販売元  
アストラゼネカ株式会社  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

この度、ノルバデックス及びノルバデックスDの添付文書を自主的に改訂致しましたので、ご連絡申し上げます。  
なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書(2006年2月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

## 記

### 1. 主な改訂箇所

- (1) 「重要な基本的注意」の「子宮体癌、子宮肉腫」に関する文言を変更致しました。
- (2) 「相互作用」の項に肝代謝酵素に関する情報を追記致しました。
- (3) 併用注意として「選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)」を追記致しました。
- (4) 【薬物動態】の「代謝」の項に本剤の代謝についての情報を追記致しました。

### 2. 改訂内容と改訂理由

#### (1) 重要な基本的注意

改訂後(下線部は追加・変更箇所)	改訂前(点線下線部は削除箇所)
<b>2. 重要な基本的注意</b> 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。	<b>2. 重要な基本的注意</b> 本剤の投与により子宮体癌、子宮肉腫の発生増加がみられたとの報告がある。また、本剤の投与により子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症がみられることがあるので、本剤投与中あるいは本剤の服用歴のある患者で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。

該当項目のみ記載

#### <改訂理由>

これまで「子宮体癌、子宮肉腫」については、「発生増加がみられたとの報告がある。」と記載しておりましたが、本剤投与後の「子宮体癌、子宮肉腫」の発現を報告した文献が公表されており、医療現場においても周知されていることを踏まえ、「子宮内膜ポリープ、子宮内膜増殖症、子宮内膜症」に関する文章と合わせて分かりやすく一文に変更致しました。また、本剤投与終了後の発現も報告されていることから、処方医に適切にフォローアップしていただくため、一部表現を変更致しました。

#### (2) 相互作用

改訂後(下線部は追加箇所)	改訂前
<b>3. 相互作用</b> 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)	<b>3. 相互作用</b> 該当項目なし

該当項目のみ記載

#### <改訂理由>

平成12年12月25日付の厚生省医薬安全局(現厚生労働省医薬食品局)安全対策課事務連に基づき、「代謝酵素の分子種等」の情報(CYP3A4及びCYP2D6)を相互作用の冒頭に記載致しました。

3頁に改訂後の使用上の注意事項全文を記載していますので、併せてご参照下さい。

(3) 併用注意

改訂後(下線部は追加箇所)			改訂前		
<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意(併用に注意すること)</b>			<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意(併用に注意すること)</b>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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	略	略	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	略	略
リトナビル	略	略	リトナビル	略	略
リファンピシン	略	略	リファンピシン	略	略
<u>選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)</u> <u>パロキセチン等</u>	本剤の作用が減弱するおそれがある。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	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。			

該当項目のみ記載

<改訂理由>

文献報告において、CYP2D6 阻害剤である選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)と本剤を併用した場合、CYP2D6 による本剤の活性代謝物エンドキシフェンへの代謝が阻害され、エンドキシフェンの血漿中濃度が低下することが示されました。この報告に基づき、CCDS (Company Core Data Sheet: 企業中核データシート)に CYP2D6 阻害剤との相互作用が追記されましたので、国内におきましても相互作用の項の「併用注意」として記載し、注意喚起することに致しました。

参考文献:

Jin, Y., et al.: J. Natl. Cancer Inst., 97(1), 30, 2005

【文献概要】:乳癌患者 80 例を対象に、タモキシフェン(20mg/日)と SSRI 併用の影響、及び CYP2D6 の遺伝子型がタモキシフェンとその代謝物の血漿中濃度に与える影響について検討を行った。その結果、SSRI 併用 4 ヶ月後の活性代謝物エンドキシフェン濃度は、SSRI 併用患者(Wt/Wt 型<sup>#1)</sup>)において非併用患者と比較し 58%低かった(CI=-86.1~-19.5nM, P=0.0025)。使用された SSRI (パロキセチン、fluoxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine<sup>#2)</sup>)のうち、パロキセチン併用患者でより大きくエンドキシフェン濃度が減少した。今回の結果が、タモキシフェン治療の臨床転帰にどのような影響を与えるかについては今後の臨床試験の結果を待つ必要がある。

注 1) CYP2D6 の遺伝子型。Wt (Wild type)は野生型遺伝子を表す。野生型遺伝子とは、一群の対立遺伝子のうち、自然下で最も高い頻度で見出されるものをいう。

注 2) fluoxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine は本邦未発売。

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

グローバル企業で作成される各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能または効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれます。

(4) 【薬物動態】の代謝の項

改訂後(下線部は追加箇所)	改訂前
<b>【薬物動態】</b> <b>2. 代謝</b> 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(英国での成績)。なお、N-デスメ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)。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。 <u>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<sup>1)2)</sup>。</u>	<b>【薬物動態】</b> <b>2. 代謝</b> 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(英国での成績)。なお、N-デスメ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)。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。

該当項目のみ記載

<改訂理由>

相互作用の項の冒頭に本剤の主な肝代謝酵素を記載したことに伴い、本剤の代謝についてより詳細な情報を追記致しました。

参考文献:

- 1) Jacolot, F., et al.: Biochem. Pharmacol., 41(12), 1911, 1991
- 2) Stearns, V., et al.: J. Natl. Cancer Inst., 95(23), 1758, 2003

## 改訂後の「使用上の注意」

### 【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

### 【使用上の注意】

#### 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。]

#### 2. 重要な基本的注意

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。

#### 3. 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）

#### 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。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	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。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	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。

#### 4. 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) **白血球減少**(0.1～5%未満)、**貧血**、**血小板減少**(0.1%未満)：白血球減少、また、貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には慎重に投与すること。
- 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) **重篤な肝障害**(0.1%未満)：胆汁うっ滞、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

- 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) **アナフィラキシー様症状**、**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)**、**水疱性類天疱瘡**(0.1%未満)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、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。
- 10) **肺炎**(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
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
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
皮膚	発疹、発汗、脱毛等	
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、頻尿、高トリグリセライド血症

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。

#### 6. 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。]

#### 7. 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房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) ギョウ菌類で遺伝子毒性が認められたとの報告がある。
- (5) ギョウ菌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。

下線部変更箇所

DI520 へ

問合せ先

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

〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

☎ 0120-189-115