

◎ノルバデックス錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】タモキシフェン クエン酸塩 (U) Tamoxifen Citrate 【分類】抗悪性腫瘍剤 [抗エストロゲン薬]

【単位】▼10mg・◎20mg/錠

【常用量】20mg/日 [最大 40mg]

【用法】分1～分2

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (3,6,10, Langenegger T, et al: Breast Cancer Res Treat 100: 177-81, 2006)

【保存期 CKD 患者への投与方法】減量の必要なし (3,10,12)

【特徴】細胞質の中でエストロゲン受容体 (細胞核の中で DNA 転写をコントロールする) にエストラジオールと競合して作用する。エストロゲン依存性の乳癌細胞はタモキシフェンによって増殖を阻止され破壊される。エストロゲン受容体以外の機序でも癌細胞に殺細胞的に働いているとも考えられている。単剤でも 20～50%と有効率が高い。男性ホルモン作用はない。CYP3A4, 次いで 2D6 で生成する活性代謝物エンドキシフェン。

【主な副作用・毒性】アナフィラキシー, 血管浮腫, SJS, 水痘性天然痘, 膝炎, 血球減少, 視覚障害, 血栓塞栓症, 静脈炎, 肝障害, 高 Ca 血症など

【安全性に関する情報】投与中および投与後 9 カ月間 (女性), 6 カ月間 (男性) は避妊 (1)

【モニターすべき項目】血清 Ca 濃度、血清コレステロール濃度、血清トリグリセライド濃度、CBC、婦人科検査、肝機能検査、眼科検査 (U)

【tmax】6～7.5hr, 定常状態に達するのは 4 週間 (11) 5hr (13)

【代謝】肝で CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝 (1) 腸肝循環のために血中濃度が持続し、糞便中排泄が遅延する (U) CYP3A4 で代謝。ほとんどが肝代謝を受け活性代謝物になる (4) 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 (抗エストロゲン作用が強い) 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 (1)

【排泄】ほとんどが代謝物として主に胆汁、糞便中排泄され、尿中に少量が回収 (U) 尿中排泄はほとんどない (4) 尿中未変化体排泄率 10% (10) 1%以下 (13)

【CL】1.4mL/min/kg (13)

【t_{1/2}】20～30hr (1) 分布相: 7～14hr (U) 4 日もしくはそれ以上での二次的なピークは腸肝循環による。排泄相: 7 日以上 (U) 91hr (10) 4～11 日 (13) 18hr (12)

【蛋白結合率】99%以上 (1,10) 98%以上 (12,13)

【Vd】50～60L/kg (13) 20L/kg (12) 資料なし (1)

【MW】563.64

【透析性】蛋白結合率が高く Vd も非常に大きいため透析で除去されにくいと思われる (5) 資料なし (1)

【TDM のポイント】一般的に TDM は実施されていない。高齢者では代謝物を含めた血中濃度測定が有用である可能性 (Lien EA, et al: Breast Cancer Res Treat 141: 243-8, 2013) 10mg を 1 日 2 回投与したときの C_{ss} 120ng/mL (13)

【O/W 係数】4300000 (11) 15.30 [pH7] (1) 【pKa】8.27 (1)

【相互作用】CYP2C9 の活性を阻害し、ワルファリンの作用増強 (Tirkkonen T, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 639-47, 2004)

リファンピシム併用により AUC が 86%低下し、C_{max} が 55%低下し、半減期が 44%短縮する (Kivisto KT, et al: Clin Pharmacol Ther 64: 648-54, 1998)

併用 SSRI をパロキセチンからエシタロプラムに変更するとエンドキシフェン濃度が上昇 (Binkhorst L, et al: Clin Pharmacokinetics 2015 PMID: 26446141)

CYP2D6 阻害剤により活性体エンドキシフェンの生成が低下 [特に PM] (Stearns V, et al: J Natl Cancer Inst 2003 PMID: 14652237)

CYP2D6 の PM 患者、もしくは EM で CYP2D6 の阻害剤使用者では活性代謝物のエンドキシフェン濃度が低下し、抗エストロゲン作用が減弱する可能性 (Borges S, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 61-74, 2006)

【主な臨床報告】エストロゲン受容体陽性早期乳がん患者に対して 10 年間治療継続すると、特に 10 年目以降の再発や乳癌死亡を抑制できる (Davies C, et al: Lancet 381: 805-16, 2013) CYP2D6 多型による臨床効果への影響はなさそう (Tamura K, et al: J Clin Oncol 2019 PMID: 31821071)

CYP2D6 多型とタモキシフェン治療女性乳がんの生存率に関する関連は見いだせない (Ahern TP, et al: Am J Epidemiol 2017 PMID: 27988492)

CYP2D6 阻害剤併用で MMK 患者の死亡リスク上昇 (Kelly CM, et al: BMJ 2010 PMID: 20142325)

エンドキシフェンの血中濃度には効果と関連する閾値が存在し、タモキシフェン服用者の 8 割がそれを達成している (Madlensky L, et al: Clin Pharmacol Ther 2011 PMID: 21430657)

【効果発現時間】他覚的な反応は通常治療の 4～10 週間以内に現れる。骨転移のある患者では数か月かかることもある (U)

【効果持続時間】抗エストロゲン作用は単回投与で数週間持続する (U)

【更新日】20240423

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。