2026 年 6 月改訂（第 12 版）

日本標準商品分類番号
87 3999

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

骨粗鬆症治療剤

ラロキシフェン塩酸塩錠

エビスタ®錠 60mg

Evista® tablets

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中にラロキシフェン塩酸塩として 60 mg 含有
一般名	和　名：ラロキシフェン塩酸塩（JAN） 洋　名：Raloxifene　Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2004 年 1 月 29 日 薬価基準収載年月日：2004 年 4 月 23 日 販売開始年月日：2004 年 5 月 12 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.clinigen.co.jp/medical/

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第3小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領 2008 以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 10

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 22
2. 薬理作用 22

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 32
1. 血中濃度の推移 32
2. 薬物速度論的パラメータ 34
3. 母集団（ポピュレーション）解析 35
4. 吸収 35
5. 分布 36
6. 代謝 38
7. 排泄 39
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 40

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 41
1. 警告内容とその理由 41
2. 禁忌内容とその理由 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 41
5. 重要な基本的注意とその理由 42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 42
7. 相互作用 44
8. 副作用 45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 53
10. 過量投与 53

11. 適用上の注意 53
12. その他の注意 53

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 55
1. 薬理試験 55
2. 毒性試験 57

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 59
1. 規制区分 59
2. 有効期間 59
3. 包装状態での貯法 59
4. 取扱い上の注意 59
5. 患者向け資材 59
6. 同一成分・同効薬 59
7. 国際誕生年月日 59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 59
9. 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 59
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 60
11. 再審査期間 60
12. 投薬期間制限に関する情報 60
13. 各種コード 60
14. 保険給付上の注意 60

ⅩⅠ. 文献 61
1. 引用文献 61
2. その他の参考文献 61

ⅩⅡ. 参考資料 62
1. 主な外国での発売状況 62
2. 海外における臨床支援情報 62

ⅩⅢ. 備考 65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 65
2. その他の関連資料 65

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC_{ss}	定常状態における血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BAP	骨型アルカリフォスファターゼ
BMD	骨密度
Ccr	Cockcroft-Gault法を用いて算出したクレアチニンクリアランスの推定値
CGLF	除脂肪体重で補正したCockcroft-Gault 法を用いたクレアチニンクレアランスの推定値
$CL_{p,ss}/F$	定常状態におけるみかけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{ss,ave}$	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	定常状態における最低血漿中濃度
CTX	Ⅰ型コラーゲンC末端テロペプチド
CV	変動係数
DPD	デオキシピリジノリン
DVT	深部静脈血栓症
FSH	卵胞刺激ホルモン
HDPE	高密度ポリエチレン
HPO	視床下部－下垂体－卵巣
IL	インターロイキン
LIF	白血病抑制因子
MCF	ヒト乳癌株
NEC	他に分類されない
NOS	他に特定されない
NTX	Ⅰ型コラーゲンN末端テロペプチド
OC	オステオカルシン
PE	肺塞栓症
RR	相対リスク
RVT	網膜静脈血栓症
SERM	選択的エストロゲン受容体モジュレーター
TGF	トランスフォーミング増殖因子
VTE	静脈血栓塞栓症
YAM	若年成人平均値

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラロキシフェン塩酸塩（エビスタ®）は、米国イーライリリー社によって発見、開発されたベンゾチオフェン骨格を有する選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator：SERM）である。

本剤は、閉経後骨粗鬆症の治療剤として開発された初めての SERM である。1982 年に乳癌治療剤として開発が開始され、その経過において卵巣摘出ラットを用いた試験系により、骨量に対してエストロゲンのアゴニストとしての作用を示すことが明らかになったため、1992 年に骨粗鬆症治療剤として臨床試験が開始された。今日では SERM に属する骨粗鬆症治療剤として、世界的に広く臨床応用されている。海外における大規模臨床試験により、骨密度の増加効果、椎体骨折の発生を抑制する効果が検証されており、すでに世界 90 ヵ国以上で承認されている（2019 年 5 月現在）。

日本におけるラロキシフェン塩酸塩の臨床開発は、海外データの外挿による承認申請を目的とし、日本イーライリリー株式会社と中外製薬株式会社との共同で実施した。日本人と外国人の薬物動態を比較した結果、両民族間に投与量の調整は必要ないと推察された。また、日本人と外国人とで骨粗鬆症の病態学的差異はないと推定できたことから、日本におけるブリッジング試験を実施し、有効性及び安全性を検証し、民族間の類似性を評価した。その結果、日本人における骨粗鬆症治療剤としての有用性が示された。さらに、海外で実施した大規模臨床試験の結果との類似性が認められた。以上の結果から、海外臨床試験データを外挿し、日本で得られたデータと併せて医薬品輸入承認申請を行い、2004 年 1 月に承認された。長期使用に関する（安全性解析対象症例：6,967 例、有効性解析対象症例：2,784 例）及び QOL に関する（安全性解析対象症例：506 例、有効性解析対象症例：506 例）特定使用成績調査を実施し、2012 年 4 月に再審査申請を行った結果、2015 年 6 月 25 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) SERM（サーム）*というカテゴリーに属する骨粗鬆症治療剤**である。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

SERMとは、Selective Estrogen Receptor Modulator（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）の略である。

＊：WHO（世界保健機関）ATC コード分類

**：〔効能・効果〕 閉経後骨粗鬆症

(2) 新規椎体骨折の発生頻度を低下させたとの報告がある。（閉経後骨粗鬆症女性）〔参考：海外データ〕（「Ⅴ. 5. (4) 1) ②外国人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相海外大規模臨床試験（MORE*試験）」の項参照）

エビスタは閉経後骨粗鬆症女性 7,705 例を対象とした海外大規模臨床試験（MORE*試験）において、既存椎体骨折の無い患者に対して、新規椎体骨折の発生率を 55%低下させ、既存椎体骨折を有する患者に対しては 30%低下させた（投与 3 年間の結果）。**

＊：Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

**：プラセボ群を含む全症例にカルシウムおよびビタミン D を補給した。

(3) 骨密度を増加させ、骨の質を維持*した。**（閉経後骨粗鬆症女性）（「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

＊：本記載は臨床試験結果に基づくものであり、効能効果ではない。

**：プラセボ群を含む全症例にカルシウムおよびビタミン D を補給した。

(4) 1日1回1錠(60 mg)、食事や時間に関係なく服用できる。(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「Ⅶ. 1. (4) 1) 単回経口投与 (食事の影響:外国人)」の項参照)

(5) 副作用(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

日本人の閉経後骨粗鬆症女性 284 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、副作用発現頻度は、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で 34.8%(32/92 例)であった。主な副作用は、ほてり、下肢痙攣、乳房緊満及び皮膚炎、そう痒症であった。

長期使用に関する特定使用成績調査(観察期間 3 年間)において、閉経後骨粗鬆症患者 6,967 例中 776 例(11.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主な副作用は、末梢性浮腫であった。

また、重大な副作用として、静脈血栓塞栓症、肝機能障害があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

白色楕円形のフィルムコート錠である。(「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1） 和　名

エビスタ®錠 60 mg

（2） 洋　名

Evista® tablets

（3） 名称の由来

特になし

2. 一般名

（1） 和　名（命名法）

ラロキシフェン塩酸塩（JAN）

（2） 洋　名（命名法）

Raloxifene　Hydrochloride（JAN）

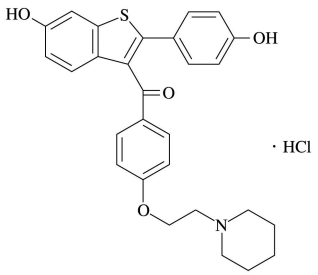
Raloxifene（INN）

（3） ス テ ム

抗エストロゲン剤、クロミフェン、タモキシフェン類縁体:-ifene

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{28}H_{27}NO_4S \cdot HCl$

分子量:510.04

5. 化学名（命名法）又は本質

和　名：[6-ヒドロキシ-2-（4-ヒドロキシフェニル）ベンゾ[*b*]チエン-3-イル][4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）フェニル]メタノン　一塩酸塩（IUPAC）

洋　名：[6-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]methanone monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験成分記号）：LY139481

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

（室温）

溶　媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量　(mL)	日局の表示
水	2550	極めて溶けにくい
メタノール	104	溶けにくい
エタノール(99.5)	732	溶けにくい
N,N-ジメチルホルムアミド	1＜＜10	溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性を認めなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 260℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa_1：8.44、pKa_2：9.12、pKa_3：10.00

(6) 分配係数

3.81（1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

旋光性を認めない。

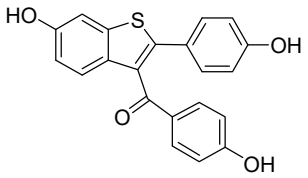
2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60% RH	暗所	HDPE ボトル	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃	75% RH	暗所	HDPE ボトル	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	―	暗所	HDPE ボトル	6 ヵ月	規格内
	温度及び湿度	40℃	90% RH	暗所	HDPE ボトル（開栓）	6 ヵ月	規格内
	光（曝光）	室温	―	D65 ランプ 2,000 lux	ガラスシャーレ	120 万 lux・hr	規格内

測定項目：性状（外観）、純度試験、含量等

(2) 強制分解による生成物

トリヒドロキシ体	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)赤外吸収スペクトル測定法による。

(2)塩化物の定性反応を呈する。

定量法：液体クロマトグラフィーによる。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)　剤形の区別

錠剤(フィルムコート錠)

(2)　製剤の外観及び性状

販　売　名		エビスタ錠 60 mg
性状・剤形		白色楕円形のフィルムコート錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
寸法・重量		長径:約 12.1 mm　短径:約 6.6 mm 厚さ:約 4.3 mm　重量:約 0.25 g

(3)　識別コード

表示部位:錠剤、PTP シート

表示内容:4165

(4)　製剤の物性

該当資料なし

(5)　その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)　有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販　売　名	エビスタ錠 60 mg
有 効 成 分	1 錠中ラロキシフェン塩酸塩として 60 mg
添　加　剤	無水乳糖、乳糖水和物、クロスポビドン、ポビドン、ポリソルベート 80、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、カルナウバロウ

(2)　電解質等の濃度

該当しない

(3)　熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

トリヒドロキシ体（「Ⅲ. 2. (2) 強制分解による生成物」の項参照）

6. 製剤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" rowspan="2">長期保存
試　　験</td><td rowspan="2">25℃</td><td rowspan="2">60%　RH</td><td rowspan="2">暗所</td><td>10 錠 PTP ブリスター包装</td><td rowspan="2">36 ヵ月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>14 錠 PTP ブリスター包装</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td rowspan="2">40℃</td><td rowspan="2">75%　RH</td><td rowspan="2">暗所</td><td>10 錠 PTP ブリスター包装</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>14 錠 PTP ブリスター包装</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60℃</td><td>－</td><td>暗所</td><td>褐色 HDPE ボトル（開栓）</td><td>6 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">湿度</td><td rowspan="3">40℃</td><td rowspan="3">90%　RH</td><td rowspan="3">暗所</td><td>褐色 HDPE ボトル（開栓）</td><td>6 ヵ月</td><td>水分の増加が認められたが、
その他は規格内であった</td></tr>
<tr><td>10 錠 PTP ブリスター包装</td><td>6 ヵ月</td><td>水分の増加が認められたが、
その他は規格内であった</td></tr>
<tr><td>14 錠 PTP ブリスター包装</td><td>6 ヵ月</td><td>水分の増加が認められたが、
その他は規格内であった</td></tr>
<tr><td>光</td><td>室温</td><td>－</td><td>D65 ランプ
（2,000 lux）</td><td>ガラスシャーレ、曝光</td><td>120 万
lux・時間</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状（外観）、純度試験、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）により試験を行うとき、規格（溶出率は、80%以上）に適合する。

10. 容器・包装

（1）　注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠［10 錠（PTP）×10］

140 錠［14 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリ三フッ化塩化エチレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

閉経後骨粗鬆症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、ラロキシフェン塩酸塩として、1 日 1 回 60 mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相無作為化並行用量反応試験(ブリッジング試験)と外国人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相海外大規模臨床試験(MORE 試験)において、本薬の有効性及び安全性の用量反応性は類似している。しかし、本剤の対象患者である骨粗鬆症患者において得られたクリアランス推定値の平均値の比より、日本人に対する本剤 60 mg 又は 120 mg の経口投与は外国人に対する約 72.5 mg または約 145 mg の経口投与に相当すると推定された。一方、外国人に対する本剤 60 mg 又は 120 mg の経口投与は日本人に対する約 50 mg 又は約 100 mg の経口投与に相当すると推定された。しかし、ブリッジング試験でも MORE 試験で示されたのと同様に、有効性に関しては 60 mg 以上でほぼプラトーになり、安全性に関しても 60 mg 以上の用量で用量相関性は認められていない。したがって、薬物動態試験で認められたような相対的な用量比がそのまま有効性の関係にも当てはまるとしても、日本人における 60 mg 投与により、外国人における臨床推奨用量である 60 mg と同等の有効性・安全性が得られることが示唆される。(「Ⅴ. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

以上の結果より、日本人の 60 mg は外国人の 60 mg よりもやや多い用量に相当する可能性はあるが、これまでに実施された臨床試験成績から安全域の広い薬物であることが確認されている本剤において、日本人における 60 mg は、有効性及び安全性の観点からは特に問題ない用量と考えられる。このことから、日本人における臨床推奨用量として 60 mg [注)]が許容されると結論した。

注) 本項に記載された 120 mg 及び 150 mg 投与は、本剤の承認された用法及び用量 (1 日 1 回 60 mg) を超える条件で実施された試験であり、承認範囲外情報を含む。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

日本人の健康な閉経後女性 52 例(年齢:48～73 歳)を対象に、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 注)を空腹時に単回経口投与した。本剤との因果関係が否定できない主な有害事象は、自他覚症状では血圧上昇 3 例、頭痛 2 例、臨床検査値異常ではトリグリセライド上昇 5 例、血清コレステロール増加 5 例、血清カリウム上昇 3 例、白血球減少(症)3 例、白血球増多(症)2 例、BUN 上昇 2 例等が認められた。頭痛の 1 例が中等度であることを除き、その他は全て軽度であった。本試験では、特に問題となる自他覚症状の発現及び臨床検査値の変動は認められず、忍容性は良好であった。

2) 反復投与試験

日本人の健康な閉経後女性 16 例(年齢:48～73 歳)を対象に、ラロキシフェン塩酸塩 30 mg 注)、60 mg、120 mg 注)及び 150 mg 注)を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。本試験では、特に問題となる自他覚症状の発現及び臨床検査値の変動は認められず、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

「Ⅴ.(4) 1) ①日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相無作為化並行用量反応試験(ブリッジング試験)」の項参照。

(4) 検証的試験

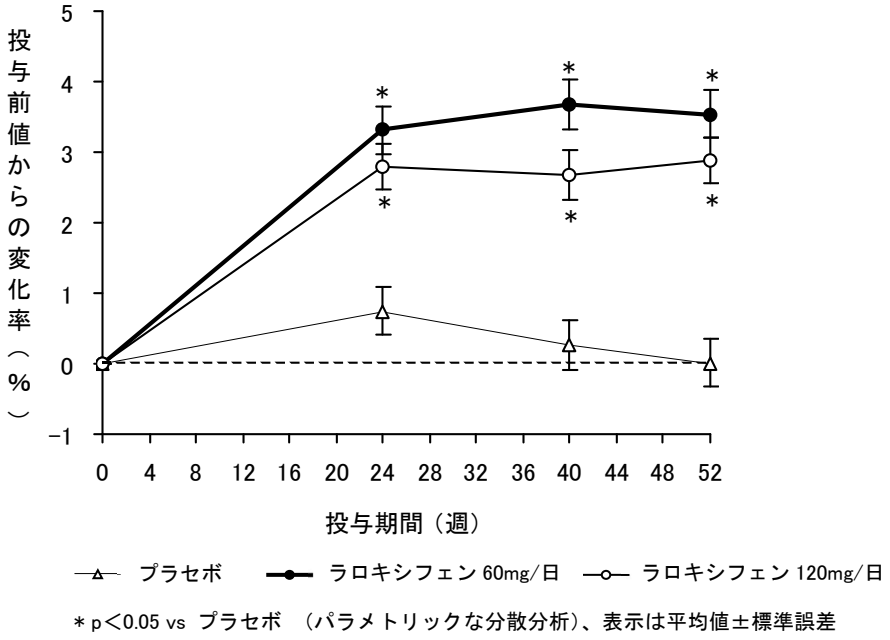
1) 有効性検証試験

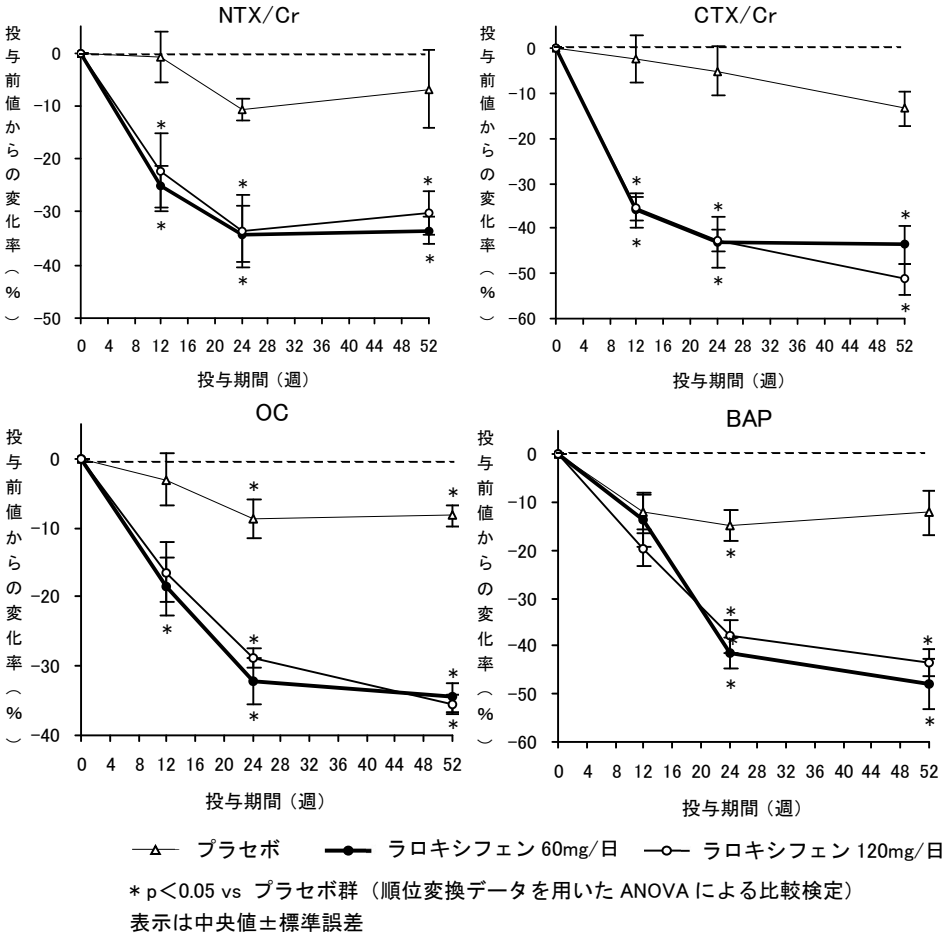
① 日本人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相無作為化並行用量反応試験(ブリッジング試験)[3)]

【試験背景】

年齢 80 歳以下の原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性 284 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された。

試験デザイン	多施設共同プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群試験
対象	年齢 80 歳以下の原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性(284 例)
主な選択基準	(1) 閉経後(両側卵巣摘除例の場合は手術)2 年以上経過している女性。ただし、子宮摘除例では血清エストラジオールが 20 pg/mL、あるいは 73 pmol/L 未満で、かつ卵胞刺激ホルモン(FSH)が 30 mIU/mL(30 IU/L)を超える女性 (2) 歩行可能な外来患者 (3) DXA 法による第 2-第 4 腰椎骨密度(L2-L4 BMD)の評価が可能な女性で、登録時の L2-L4 BMD 値が若年成人平均値(YAM)の-2.5SD 以下の女性 等
主な除外基準	(1) 続発性骨粗鬆症、あるいは他の骨量減少を呈する疾患による骨粗鬆症を有する場合 (2) エストロゲン補充療法を必要とする更年期症状を有する場合 (3) 子宮上皮内癌で子宮摘除術を受けた患者を除き、乳癌、又はエストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば子宮内膜癌)の疑い、あるいは既往のある場合 (4) 皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌などの表在性病変を摘出した場合を除き、過去 5 年以内に癌の既往を有する場合 (5) 原因不明の不正性器出血を有する場合 (6) 事故による深部静脈血栓症の既往を有する患者を除き、深部静脈血栓症、血栓塞栓症、又は脳血管障害の既往を有する場合 (7) 薬物療法を必要とする内分泌疾患を有する場合 (8) 甲状腺の機能に異常がある場合、又は治験薬の投与開始前 2 ヵ月以内に甲状腺ホルモン補充療法の変更を行った場合 (9) 急性又は慢性肝疾患、腎機能障害、高度で無処置の吸収不良症候群を有する場合、又は過去 2 年以内に腎結石の既往を有する場合 (10) 腰椎 X 線撮影で、腰椎 DXA 所見の評価が困難と判断させた場合 等
試験方法	<u>投与量:</u> プラセボ、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg、120 mg [注)] のいずれかを 1 日 1 回経口投与した。なお、すべての患者にカルシウムとして 500 mg/日の沈降炭酸カルシウム、ビタミン D 200 IU/日を補給した。 <u>投与期間:</u> 52 週間(12 ヵ月)

評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目：腰椎 BMD（L2-L4）の変化率 副次的評価項目：骨代謝マーカーの変化率、骨折率 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、生理学的検査値
結果	【主要評価項目：腰椎骨密度（L2～L4）の変化率】 52 週時における投与前値からの腰椎骨密度の変化率は、プラセボ群で 0.0%であったのに対して、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で+3.5%、120 mg 群 注) で+2.9%といずれもプラセボ群に対して有意に増加した。また、ラロキシフェン塩酸塩投与後 24 週には有意な腰椎骨密度増加効果が認められ、その増加効果は 52 週までに最大に達することが確認された。なお、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群と 120 mg 群 注)とで効果に差は認められなかった。本試験は海外大規模臨床試験（MORE 試験）との類似性を検証するためのブリッジング試験として実施され、日本人と欧米人の閉経後骨粗鬆症女性とでは同様の効果が得られることが示された。  腰椎骨密度（L2～L4）の平均変化率の推移

結果（続き）	【副次的評価項目：骨代謝マーカーの変化率】 ラロキシフェン塩酸塩を 52 週間投与したところ、いずれの骨吸収マーカー（尿中Ⅰ型コラーゲン C 末端テロペプチド/Cr[CTX/Cr]、尿中Ⅰ型コラーゲン N 末端テロペプチド/Cr[NTX/Cr]）及び骨形成マーカー（血清オステオカルシン[OC]、骨型アルカリフォスファターゼ[BAP]）においても有意な低下が認められた。この低下は投与 24 週時には最大に達し、それ以降で抑制効果は維持された。なお、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群と 120 mg 群 注)とで効果に差は認められなかった。これらの結果から、ラロキシフェン塩酸塩の投与により、閉経後骨粗鬆症により亢進した骨代謝回転を是正することが示された。  ＊p＜0.05 vs プラセボ群（順位変換データを用いた ANOVA による比較検定） 表示は中央値±標準誤差 各骨代謝マーカーにおける変化率の中央値の推移

<table>
<tr><td>結果（続き）</td><td>

【副次的評価項目：骨折の発生率】

新規椎体骨折が発生した症例は、既存椎体骨折のない症例でのみ認められ、プラセボ群で 2 例（2.2%）であったのに対して、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で 0 例（0.0%）、120 mg 群 注) で 1 例（1.1%）であった。なお、複数の新規椎体骨折が発生した症例はなかった。また、有害事象として報告された非椎体骨折 5 例（明らかな外傷を伴わない脆弱性骨折）を含め、新規椎体骨折あるいは非椎体骨折が発生した症例はプラセボ群で 6 例（6.2%）であったのに対して、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で 1 例（1.1%）、120 mg 群 注) で 1 例（1.1%）であった。

<table>
<tr><td></td><td>プラセボ</td><td>ラロキシフェン塩酸塩
60 mg</td><td>ラロキシフェン塩酸塩
120 mg</td></tr>
<tr><td>新規椎体骨折
評価例数
発生した例数（%）</td><td>
92
2 (2.2)</td><td>
83
0 (0.0)</td><td>
88
1 (1.1)</td></tr>
<tr><td>新規椎体骨折あるいは非椎体骨折
評価例数
発生した例数（%）</td><td>
97
6 (6.2)</td><td>
92
1 (1.1)</td><td>
95
1 (1.1)</td></tr>
</table>

【有害事象】

因果関係が否定できない有害事象の発現例数（率）は、プラセボ群 33 例（34.0%）、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群 32 例（34.8%）、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 群 注) 40 例（42.1%）であり、3 群間で有意な差は認められなかった（p=0.444）。

ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群での主な因果関係が否定できない有害事象の発現例数（率）は、ほてりが 4 例（4.3%）、下肢痙攣、乳房緊満及び皮膚炎が各 3 例（3.3%）であった。

</td></tr>
</table>

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。
本試験における 120 mg 投与は、本剤の承認された用法及び用量を超える条件で実施されたものであり、承認範囲外の情報を含む。

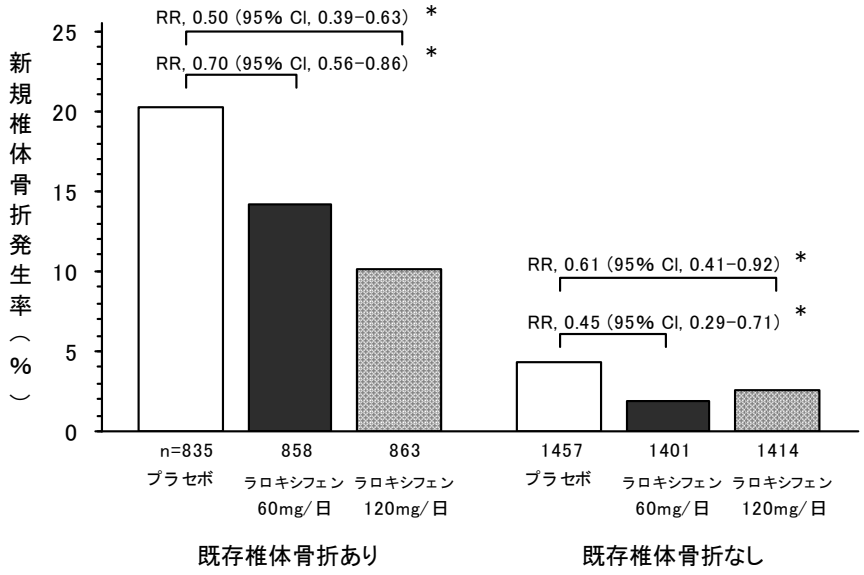
② 外国人原発性骨粗鬆症患者における第Ⅲ相海外大規模臨床試験（MORE 試験）[4)-7), 21)]

【試験背景】

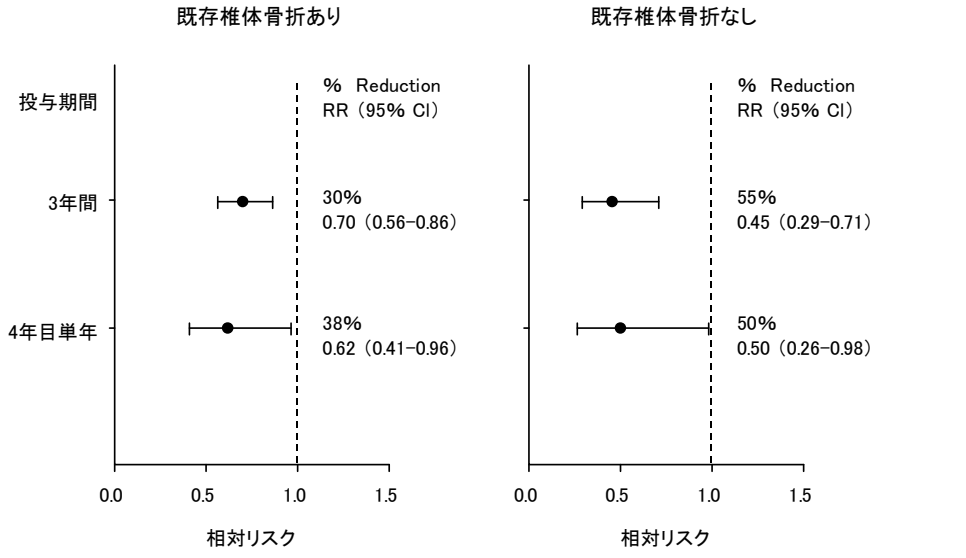
年齢 80 歳以下の原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性 7,705 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された。

試験デザイン	異なる集団を対象とした 2 つの独立したサブスタディから構成される第Ⅲ相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群試験
対象	年齢 80 歳以下の原発性骨粗鬆症を有する閉経後女性(7,705 例)
主な選択基準	サブスタディⅠ 大腿骨頸部、又は腰椎（L1 から L4 まで）の BMD の測定値が若年成人女性の平均 BMD 値の平均値（T-スコア）の-2.5SD（標準偏差）以下を適格とした。

	サブスタディⅡ BMD が低下(−2.5SD 以下)しており、かつ中等度の椎体骨折を 1 ヵ所以上、又は軽度の椎体骨折を 2 ヵ所以上有する女性、あるいは BMD 値に関係なく中等度の椎体骨折を 2 ヵ所以上有する女性を適格とした。 サブスタディⅠ及びサブスタディⅡ共通の基準 治験開始 2 年以上前に最終月経があった女性。閉経前に子宮摘出術を受けていた女性では閉経状態を確認した[血清エストラジオールが 73 pmol/L 未満又は 20 pg/mL 未満、かつ卵胞刺激ホルモン(FSH)が 30 IU/L を超えている]。 等
主な除外基準	(1) 原発性骨粗鬆症以外の骨疾患を有する、又は骨代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤を服用している場合 (2) 投与開始前にエストロゲン補充用法を要する閉経後症状を有している場合 (3) 子宮上皮内癌で子宮摘出術を受けた患者を除き、乳癌又はエストロゲン依存性腫瘍(例えば子宮内膜癌)を有する場合 (4) 皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌などの表在性病変を摘出した場合を除き、過去 5 年以内に癌の既往を有する場合 (5) 不正子宮出血を有する場合 (6) 事故による深部静脈血栓症の既往を有する患者を除き、過去 10 年以内に深部静脈血栓症、血栓閉塞症、又は脳血管障害の既往を有する場合 (7) 2 型糖尿病を除き、薬物療法を要する内分泌疾患を有する場合 (8) 急性又は慢性肝疾患、腎機能障害、活動性腎結石症、又は無処置の吸収不良症候群を有する場合 (9) 投与開始時に十分な胸部及び腰椎の X 線像が得られなかった場合、あるいは新規骨折が評価可能な腰椎が 2 ヵ所未満、胸椎が 4 ヵ所未満の場合 等
試験方法	投与量: プラセボ、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg、120 mg 注) のいずれかを 1 日 1 回経口投与した。なお、すべての患者にカルシウムとして約 500 mg/日の炭酸カルシウム、ビタミン D 400〜600 IU/日を補給した。 投与期間: 36 ヵ月(本試験は 48 ヵ月まで継続投与された)
評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目:新規椎体骨折、腰椎 BMD 及び大腿骨頸部 BMD 副次的評価項目:その他の解剖学的部位の BMD、骨代謝マーカー及び血清脂質 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、生理学的検査値、12 誘導心電図、心血管系有害事象とその治療、子宮内膜と乳癌の有害事象、骨生検等

結果	【主要評価項目:新規椎体骨折】 ー投与 3 年間の結果ー ラロキシフェン塩酸塩の 3 年間の投与により、新規椎体骨折の発生が有意に抑制された。プラセボ群に対して、新規椎体骨折の発生頻度はラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で、既存椎体骨折のない患者では 55%(相対リスク 0.45)、既存椎体骨折のある患者では 30%(相対リスク 0.70)低下し、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 群 注) で、既存椎体骨折のない患者では 39%(相対リスク 0.61)、既存椎体骨折のある患者では 50%(相対リスク 0.50)低下した [4)]。  ＊p≦0.05 vs プラセボ群(Pearson's x^2 検定)、RR: プラセボを対照とした相対リスク 投与 3 年間における新規椎体骨折抑制効果 ー投与 4 年間の結果ー 本試験における投与を 4 年まで継続し、新規椎体骨折抑制効果の維持について検討を行った結果、投与 3 年間の抑制効果は投与 4 年目においても維持されていた。プラセボ群に対して、新規椎体骨折の発生頻度はラロキシフェン塩酸塩 60 mg の投与により、既存椎体骨折のない患者において、4 年目単年で 50%(相対リスク 0.50)低下し、既存椎体骨折のある患者において、4 年目単年で 38%(相対リスク 0.62)低下しており、それぞれ投与 3 年間における抑制効果と同等であった。この維持効果はラロキシフェン塩酸塩 120 mg 注) 投与においても同様に認められた [5)]。

結果（続き）

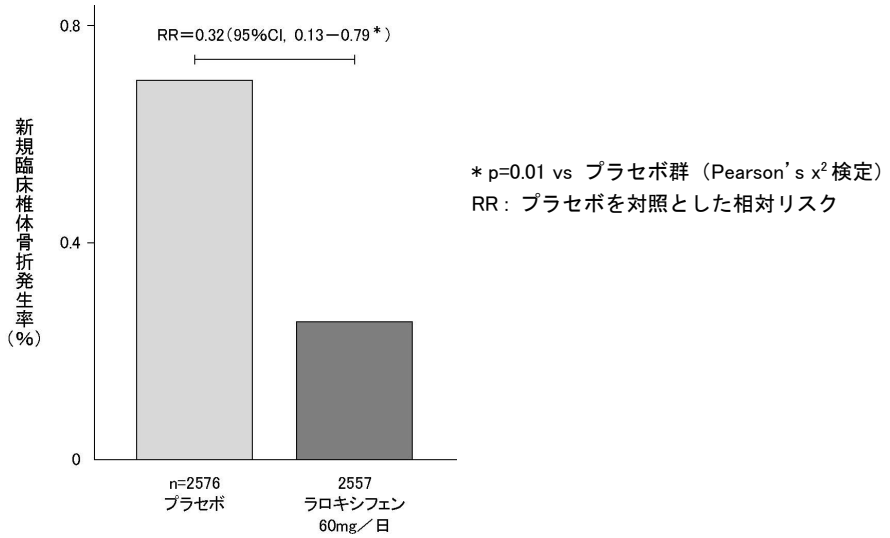


RR：プラセボを対照とした相対リスク

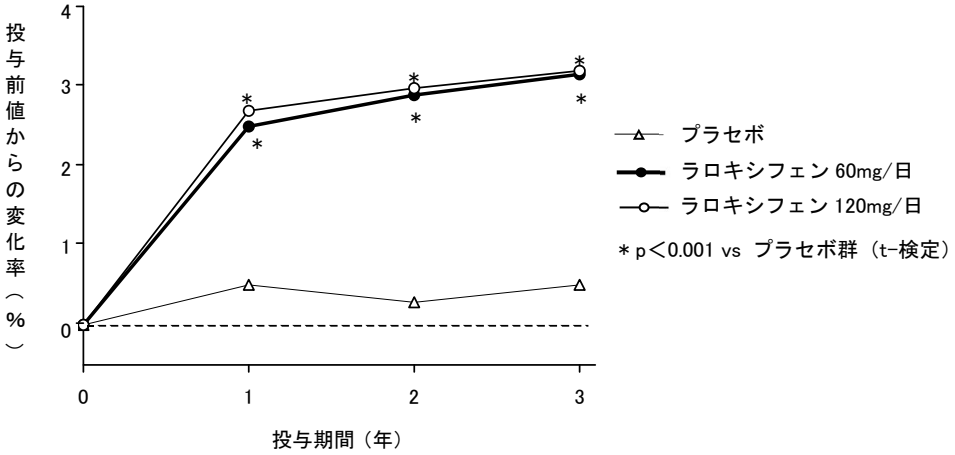
3 年間及び 4 年目単年における新規椎体骨折抑制効果

－投与 1 年間の結果－

ラロキシフェン塩酸塩投与初期の骨折抑制効果の検討を行った結果、投与 1 年目における自覚症状を伴った新規椎体骨折（新規臨床椎体骨折）の発生頻度はラロキシフェン塩酸塩 60 mg の投与により、既存椎体骨折の有無に関わらず、プラセボ群に対して 68%（相対リスク 0.32）の有意な低下を示した[6)]。



投与 1 年目における新規臨床椎体骨折抑制効果

結果（続き）	【主要評価項目：腰椎骨密度及び大腿骨頸部骨密度】 投与前値からの腰椎骨密度（L1～L4）の変化率は、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群において 1 年目で+2.5%、2 年目で+2.9%、3 年目で+3.2%といずれもプラセボ群と比較して有意な増加を示し、3 年時点においてプラセボ群に比較して 2.6%増加した。また、大腿骨頸部においてもプラセボ群に対して骨密度の有意な増加が認められ、投与前値からの変化率はラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群において 1 年目で+1.4%、2 年目で+1.5%、3 年目で+1.0%と増加し、3 年時点においてプラセボ群に比較して 2.1%増加していた。なお、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 群 注)においても同様の骨密度増加効果が認められ、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群との間に差は認められなかった [7)]。  腰椎骨密度（L1～L4）の平均変化率の推移 【副次的評価項目：骨の質】 投与前及び投与 24 カ月（2 年）後に骨生検標本を採取し、骨組織形態計測を行ったところ、ラロキシフェン塩酸塩は骨代謝回転抑制作用により、骨梁単位活性化率及び骨形成速度を低下させ、石灰化速度には影響を及ぼさなかった。また、骨軟化症、骨髄線維症、細胞毒性、線維骨などの異常所見はみられなかった。すなわち閉経後骨粗鬆症により亢進した骨代謝回転を是正し、組織学的に正常な骨の質を維持する効果が示唆された [21)]。 【有害事象】 有害事象の発現例数（率）は、プラセボ群で 2380 例（92.4%）、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で 2365 例（92.5%）であった。 7,705 例における重篤な有害事象の発現例数（率）は、プラセボ群 650 例（25.2%）、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群 610 例（23.9%）、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 群注)606 例（23.6%）であり、3 群間で有意な差は認められなかった（p=0.328）。

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。
本試験における 120 mg 投与は、本剤の承認された用法及び用量を超える条件で実施されたものであり、承認範囲外の情報を含む。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜特定使用成績調査(特別調査)＞

①長期使用に関する特定使用成績調査、及び②QOL に関する特定使用成績調査の 2 つの特定使用成績調査を実施した。

① 長期使用に関する特定使用成績調査(終了)[22)]

調査の目的	ラロキシフェン長期使用時の安全性プロファイルの確認
対象	閉経後骨粗鬆症患者 (安全性解析対象症例:6,967 例、有効性解析対象症例:2,784 例)
主な結果	安全性 ・副作用発現率は 776 例(11.14%)で、重篤な副作用は 76 例(1.09%)であった。 ・最も発現率の高かった副作用は、末梢性浮腫(45 例、0.65%)であった。 ・静脈血栓塞栓症の報告は 11 例(0.16%)であった。 有効性 ・腰椎骨密度は有意に上昇した(上昇率:6 ヵ月後 2.51%、12 ヵ月後 2.85%、24 ヵ月後 4.76%、36 ヵ月後 3.51%;p＜0.001)。 ・血清および尿中Ⅰ型コラーゲン架橋アミノ末端テロペプチド(NTX)、尿中デオキシピリジノリン(DPD)は 3 ヵ月後に有意に低下し、血清骨型アルカリホスファターゼ(ALP)は 6 ヵ月後に有意に低下した(血清 NTX は p＝0.011、その他はすべて p＜0.001)。 ・3 年以内の新規臨床骨折の発生率は 1.18% (82/6,967 例)であった。

② QOL に関する特定使用成績調査(終了)[23)]

調査の目的	ラロキシフェン使用時の QOL 及び安全性に関する情報収集
対象	閉経後骨粗鬆症患者 (安全性解析対象症例:506 例、有効性解析対象症例:506 例)
主な結果	安全性 ・副作用の報告は 34 例(6.7%)であった。 ・最も発現率の高かった副作用は、腹部不快感(6 例、1.19%)であった。 ・静脈血栓塞栓症関連の副作用の報告はなかった。 有効性 ・JOQOL スコアの変化量は総合計点のみならず、娯楽・社会的活動を除き全てのドメイン(痛み、日常生活動作、総合的健康度、姿勢・体形、転倒・心理的要素)において改善が認められた。 ・EQ-5D スコアの変化量及び SF-8 下位尺度の変化量は、投与 8 週時、24 週時ともに改善が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

ベンゾチオフェン系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

（1） 作用部位・作用機序

ラロキシフェンは核内のエストロゲン受容体に結合し [8]、組織選択的に標的遺伝子の転写を促進あるいは抑制することによって、組織選択的に作用を発現する。

ラロキシフェンが結合することによるエストロゲン受容体の構造変化によって、遺伝子の転写の促進/抑制に必須の転写共役因子（コアクチベーター/コリプレッサー）との相互作用に組織選択的な違いが生じる。

このような組織選択的な転写共役因子との相互作用が、ラロキシフェンの SERM としての性質を生み出す本質であると考えられる。

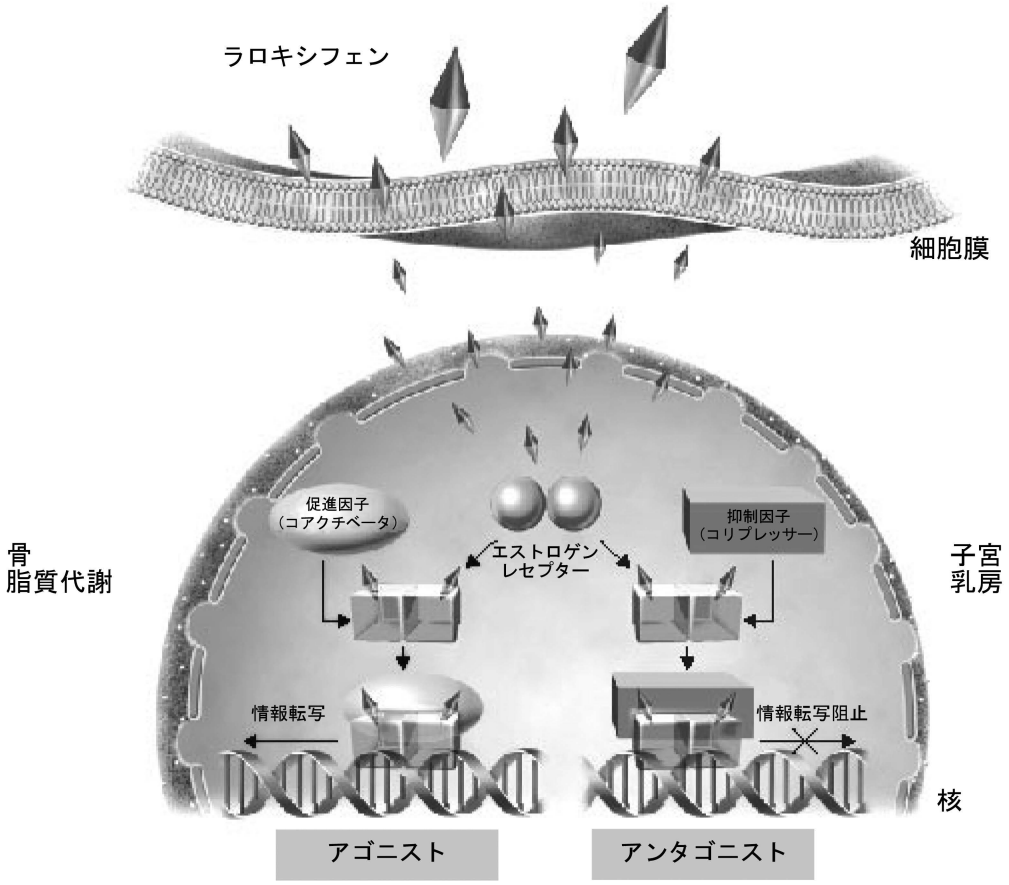


図　ラロキシフェンの組織選択的薬理作用発現の分子メカニズム

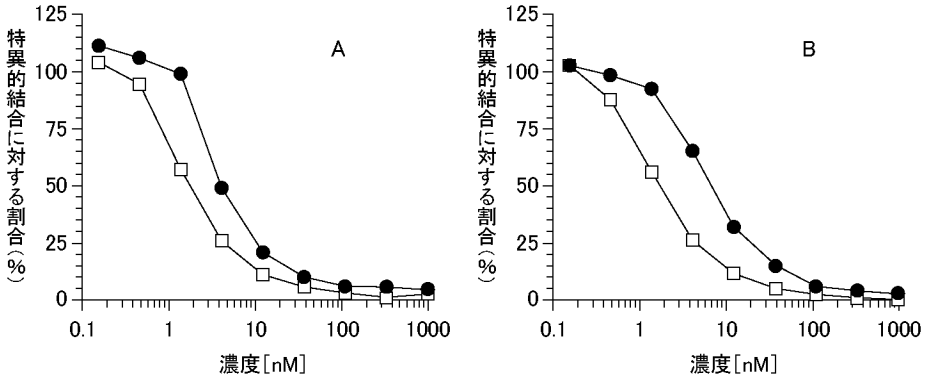
ラロキシフェンの特徴的な分子構造に起因するエストロゲン受容体の構造変化によって、組織選択的にコアクチベーター／コリプレッサーへの相互作用に違いが生じ、それがラロキシフェンの組織選択的エストロゲンアゴニスト／アンタゴニスト作用を生み出す本質であると考えられる。

小林裕幸著「閉経後骨粗鬆症治療薬、塩酸ラロキシフェン（エビスタ®錠60mg）の薬理作用と臨床成績」より引用

1） エストロゲン受容体への結合（*in vitro*）

ヒトエストロゲン受容体α及びラットエストロゲン受容体βを COS-1 細胞に発現させ、〔^{3}H〕-17β-エストラジオール（0.5nM）結合に対するラロキシフェンの競合阻害実験を行った。下図には〔^{3}H〕-17β-エストラジオールがエストロゲン受容体に結合する割合を示す。その結果、ラロキシフェンはエストロゲン受容体 α 及び β に対する〔^{3}H〕-17β-エストラジオール結合を競合的に阻害した。すなわち、ラロキシフェンはエストロゲン受容体 α 及び β の両方に高い親和性を示し作用を発現すると考えられる。

このことより、ラロキシフェンは生体内の標的組織で両方のエストロゲン受容体に結合すると考えられるため、エストロゲン受容体αとβの組織分布の違いだけではラロキシフェンの組織選択性的作用を説明することは難しい。

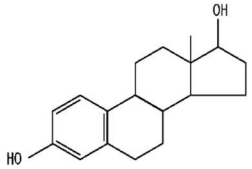


□：17β-エストラジオール、●：ラロキシフェン　特異的結合に対する割合の平均値

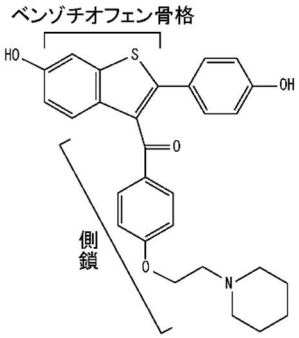
エストロゲン受容体α(A)及びβ(B)における競合阻害

2) ラロキシフェンの構造活性相関

ラロキシフェンは特異的にエストロゲン受容体に結合し、他のホルモン受容体及び主な神経伝達物質の受容体に対しては親和性を有さず、エストロゲンと同様にエストロゲン受容体中の結合ポケットに結合する。ラロキシフェンの構造式はエストロゲンとは異なり、長い側鎖がベンゾチオフェン骨格の有する平面に対して直交して伸びている（下図参照）。

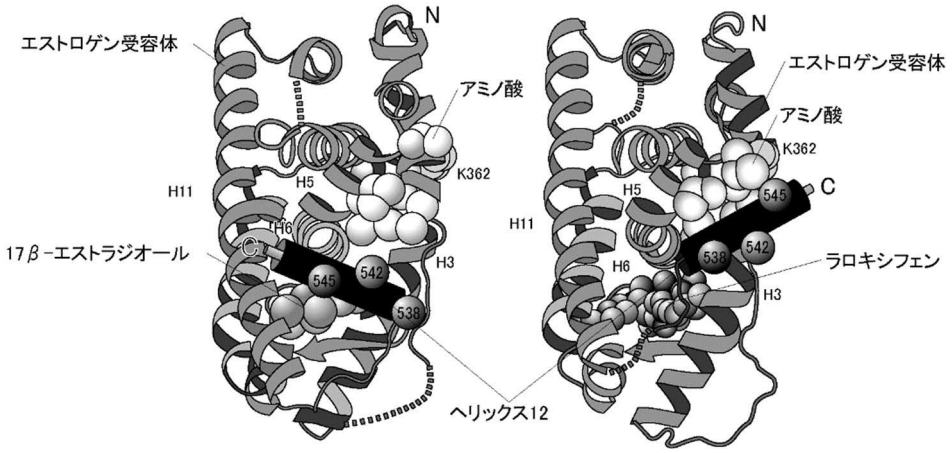


17β-エストラジオールの構造式



ラロキシフェンの構造式

ラロキシフェンの長く伸びた側鎖のために、エストロゲン受容体の一部であるヘリックス 12 が大きく移動し、エストロゲン受容体が構造変化する。このラロキシフェン特有のヘリックス 12 の移動及び受容体の構造変化によりコアクチベーターまたはコリプレッサーとの結合が可能になり、組織選択的な作用を示す [24]。



17β-エストラジオール (a)　　ラロキシフェン (b)

17β-エストラジオール（a）及びラロキシフェン（b）のエストロゲン受容体結合

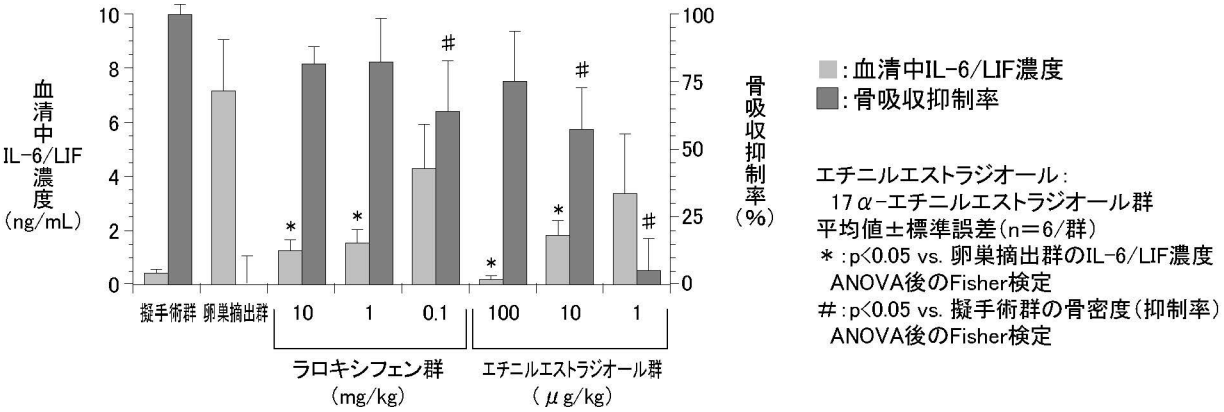
3) 組織選択的薬理作用

① 骨に対する作用

ラロキシフェンは骨に対してエストロゲンアゴニストとして作用し、骨粗鬆症で活性が低下している骨関連の様々な遺伝子を活性化し、骨吸収抑制作用を発現すると考えられる。ラロキシフェンの骨に対する作用の一部は、エストロゲンと同様に以下に示すサイトカインを介したものであることが確認されている。

a. インターロイキン-6(IL-6)に対する作用

エストロゲンが欠乏すると骨髄細胞からのIL-6の産生が増加し、破骨細胞の産生を誘導する。また、IL-6 の産生が増加すると成熟破骨細胞への分化が促進し、骨吸収活性が上昇する。雌性 SD ラット(6ヵ月齢)に卵巣摘出を施し、ラロキシフェン(0.1, 1, 10 mg/kg)又は 17 α-エチニルエストラジオール(1, 10, 100 μg/kg)を 1 日 1 回経口にて、それぞれ 5 週間投与し、血清中 IL-6/LIF 活性を測定した。さらに、大腿骨遠位部の骨密度をX線像解析法により測定後、骨吸収抑制率を算出した。その結果、ラロキシフェンは卵巣摘出により産生が増加する IL-6 の産生を抑制し、エストロゲンと同様の有意な骨吸収抑制作用を示した[9]。



注) LIF:白血病抑制因子

卵巣摘出ラットの血清中 IL-6/LIF 注)濃度及び骨密度に及ぼすラロキシフェンの作用

b. トランスフォーミング増殖因子(TGF-β3)に対する作用

TGF-β 3 は、破骨細胞による骨吸収の後に骨形成を誘導するサイトカインである。雌性 SD ラット(75 日齢)に卵巣摘出を施し、14 日目にラロキシフェン(1 mg/kg)を皮下投与した。投与 2, 6 及び 24 時間後に大腿骨中の RNA を抽出し、TGF-β3 の mRNA の発現レベルを測定したところ、TGF-β3 の mRNA 発現レベルは卵巣摘出により約半分に減少した。ラロキシフェンは、卵巣摘出により減少した大腿骨中の TGF-β3 の mRNA 発現レベルを回復させた[11]。

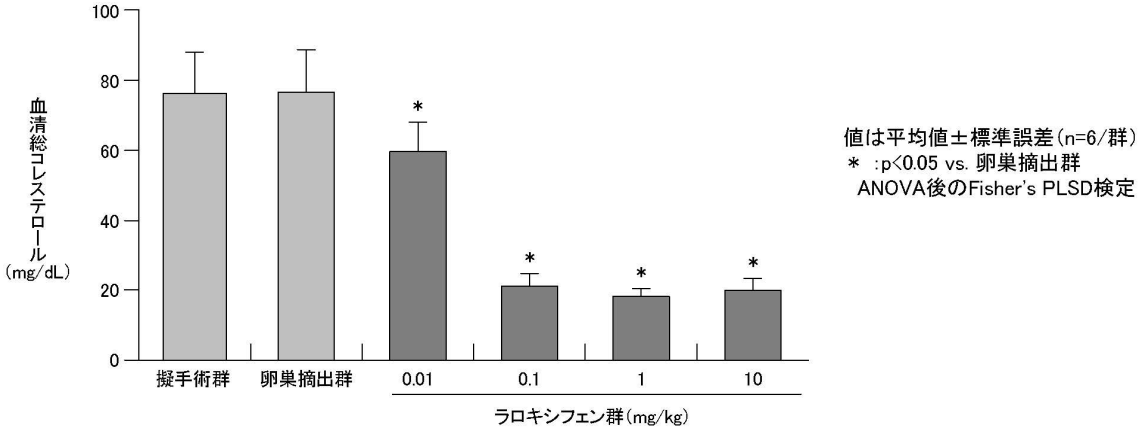
c. B リンパ球に対する作用

B リンパ球は骨代謝回転全般に関与しており、エストロゲン欠乏による IL-7 の増加に伴なって産生が増加する。雌性 ddy マウス(8 週齢)に卵巣摘出を施し、ラロキシフェン(100 μg/kg)を 1 日 1 回 2 週間皮下投与した。その結果、ラロキシフェンは、卵巣摘出により亢進した B リンパ球産生を抑制し、正常な骨質を有する骨が維持されていた[10]。

② その他の作用

a. コレステロール代謝に対する影響

雌性 SD ラット(80 日齢)に卵巣摘出を施し、ラロキシフェン(0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg)を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、最終投与の翌朝に、血清総コレステロールを測定した。その結果、ラロキシフェンは血清総コレステロールレベルを低下させた[15]。

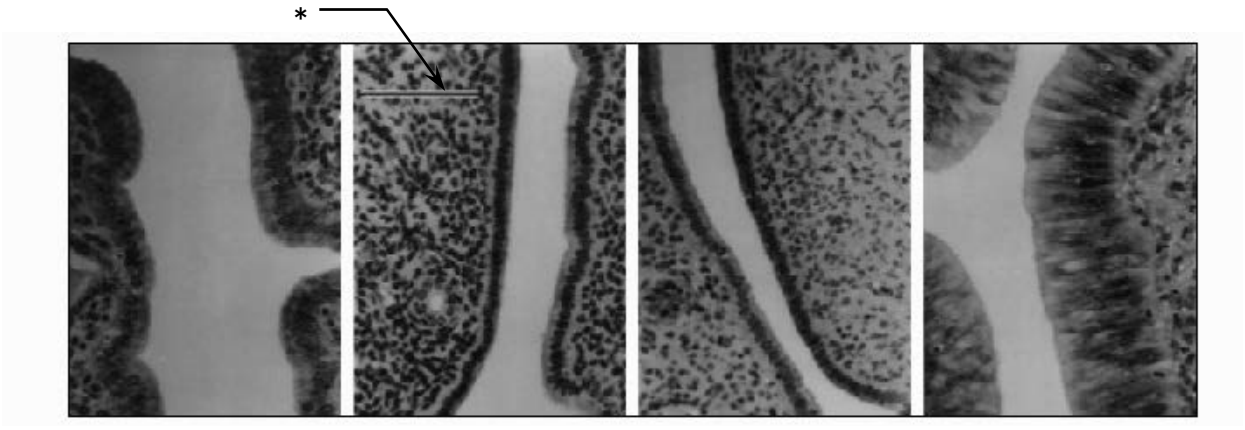


ラロキシフェンによる血清総コレステロール低下作用

b. 子宮に対する影響

雌性 SD ラット(10～11 週齢)に卵巣摘出を施し、ラロキシフェン(0.01, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg)、または 17α-エチニルエストラジオール(0.1 mg/kg)を 1 日 1 回 5 週間経口投与し、子宮内膜に対する影響を組織学的に評価した。その結果、ラロキシフェンは子宮内膜に対して刺激作用を示さなかった[16]。また、卵巣切除ラットの子宮重量に関する試験において、17α-エチニルエストラジオール 0.1 mg/kg/日投与群では子宮重量は 285%増加し、本剤 0.01 から 10 mg/kg/日投与群では 18%から 66%増加したが用量反応性は認められなかった[16]。なお、本剤投与により卵巣切除ウサギ(70 及び 210 mg/日)及びサル(1 及び 5 mg/kg/日)においては子宮重量の増加は認められなかった[13), 17]。

子宮内膜に対するラロキシフェンの影響



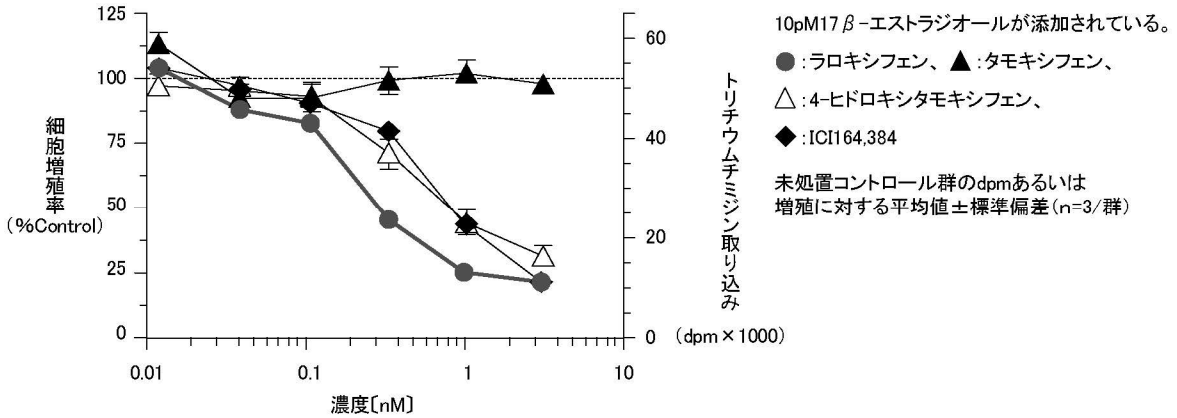
擬手術群　　卵巣摘出群　　ラロキシフェン群　　17α-エチニルエストラジオール群

代表例を示す。(n=6～12/群)

＊:バーは 100 μm を表す。

c. 乳腺に対する影響

10 pM の 17β-エストラジオールで刺激したヒト乳癌株 MCF-7 細胞の増殖に対するラロキシフェン、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン（タモキシフェンの活性体）および ICI164,384（エストロゲンアンタゴニスト）による抑制作用を調べた。その結果、ラロキシフェンは 17β-エストラジオールの刺激によるヒト乳癌株 MCF-7 細胞の増殖を抑制した（*in vitro*）。また、乳腺刺激作用の有無を確認する目的で、卵巣切除サルを用いて乳腺小葉組織量を計測した結果、本剤投与群と対照群との間に差は認められなかった[13)]。

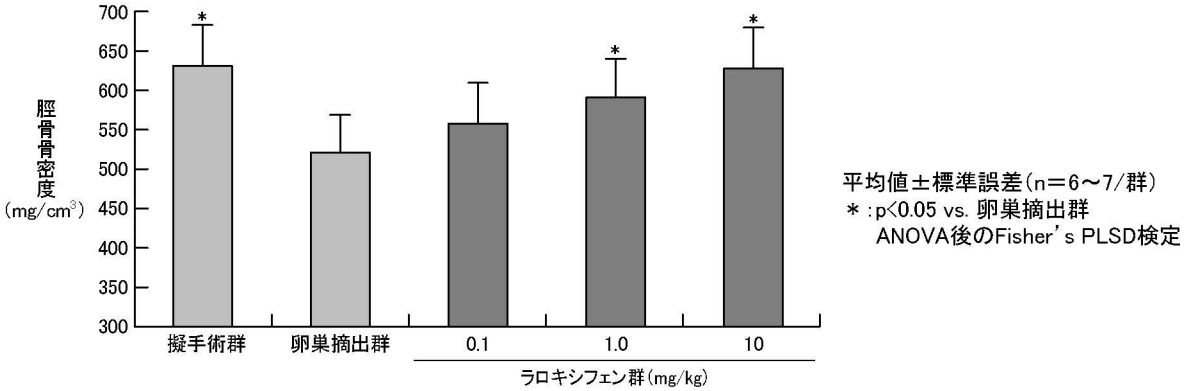


エストロゲン刺激 MCF-7 細胞増殖に対するラロキシフェンの抑制作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

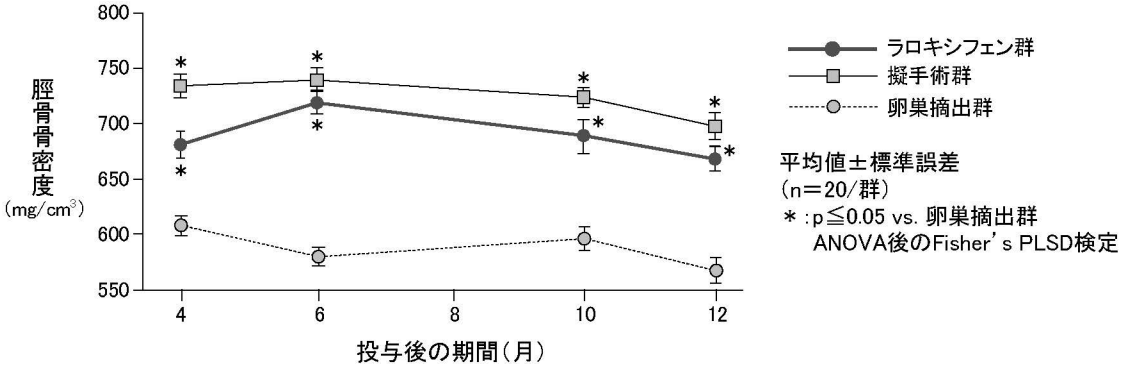
1) 骨密度及び骨強度に及ぼす影響

雌性 SD ラット（6 ヵ月齢）に卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、ラロキシフェン(0.1、1.0、10 mg/kg)を 1 日 1 回 35 日間経口投与した。投与終了後、脛骨近位部の骨密度を定量的 CT 法により測定した。その結果、ラロキシフェンは卵巣摘出による骨密度の減少を脛骨において有意に抑制した[12)]。



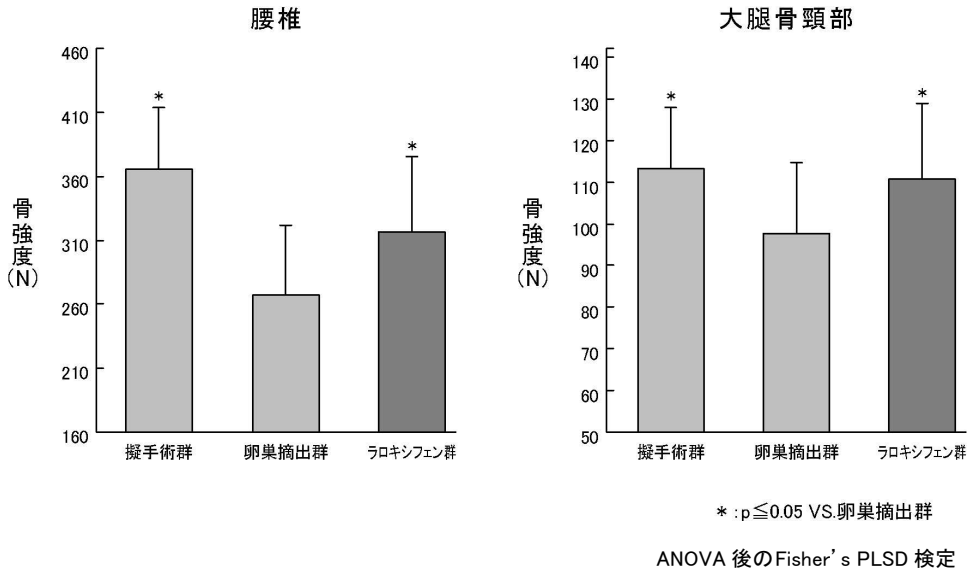
ラロキシフェン投与による加齢卵巣摘出ラットの頸骨近位部の骨密度の変化

雌性 SD ラット（75 日齢）に卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、ラロキシフェン 3 mg/kg を 1 日 1 回 12 ヵ月経口投与し、脛骨近位部の骨密度を定量的 CT 法にて検討したところ、ラロキシフェンは投与 4 ヵ月目において卵巣摘出でみられる脛骨近位部の骨密度の低下を有意に抑制しており、その作用は投与 12 ヵ月後も持続していた。



ラロキシフェン投与による成熟卵巣摘出ラットの頸骨近位部骨密度の変化

雌性 SD ラット（10～11 週齢）に卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、ラロキシフェン（3 mg/kg）を 1 日 1 回経口投与にて、6 ヵ月間投与した。投与終了後、腰椎、大腿骨頸部の骨強度を圧縮強度試験により測定した結果、ラロキシフェンは卵巣摘出でみられる骨強度の低下を有意に抑制した。腰椎、大腿骨頸部など臨床的に重要な部位において、ラロキシフェンの骨強度維持作用が確認された [18]。



卵巣摘出ラット腰椎及び大腿骨頸部におけるラロキシフェンの骨強度低下抑制作用

成熟雌性カニクイザルに卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、ラロキシフェン（1 及び 5 mg/kg）又は結合型エストロゲン（0.04 mg/kg）を 1 日 1 回 2 年間経口投与し、骨密度、骨強度について検討した。その結果、ラロキシフェンは卵巣摘出による骨密度減少を抑制し、その効果は 2 年間投与後も保持された。また、腰椎における骨密度増加作用と骨強度低下抑制作用との間には正の相関が認められた [13]。

2) 骨組織形態に及ぼす影響

雌性 SD ラット(75 日齢)に卵巣摘出(卵巣切除モデル)を施し、ラロキシフェン(3 mg/kg)を 1 日 1 回 10 ヵ月間経口投与し、腰椎ならびに脛骨近位部の海綿骨の骨形態計測を実施した。その結果、ラロキシフェンは卵巣摘出により低下した骨量を擬手術群レベルにまで回復させ、卵巣摘出による骨梁構造の劣化に対しても有意な改善作用が認められた。ラロキシフェンは骨微細構造の維持作用を有することが確認された[14)]。

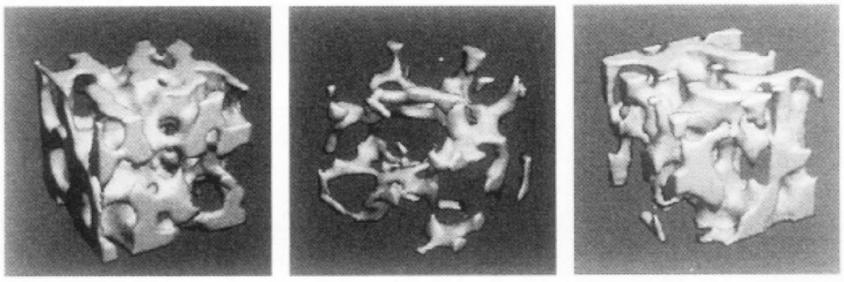
ラロキシフェン投与による卵巣摘出ラット腰椎の L5 部位の海綿骨領域の変化

投 与 群	骨 量 (%)	骨梁幅 (μm)	骨梁数 (No./mm)	骨梁間隙 (μm)	骨形成速度 (%/year)
擬手術群	32.97±7.24*	92.14±24.93*	3.68±0.70*	190.61±51.82*	66.55±28.79*
卵巣摘出群	16.28±4.21†	74.92±12.57†	2.19±0.50†	405.51±111.13†	143.84±67.77†
ラロキシフェン群	29.96±9.78*	92.39±23.76*	3.20±0.57*,†	233.84±95.62*	118.48±56.40†

平均値±標準偏差(n=6～20／群)
*p＜0.05 vs. 卵巣摘出群;Wilcoxon rank sum 検定
† p＜0.05 vs. 擬手術群;Wilcoxon rank sum 検定

雌性 ddy マウス(8 週齢)に卵巣摘出(卵巣切除モデル)を施し、ラロキシフェン(100 μg/kg)を 1 日 1 回 4 週間皮下投与した。最終投与後大腿骨を採取し、μ CT 画像解析により骨梁に対する作用について確認したところ、大腿骨では正常な骨質を有する骨が維持されていた[10)]。

ラロキシフェン投与による卵巣摘出マウス大腿骨骨梁のμCT 画像

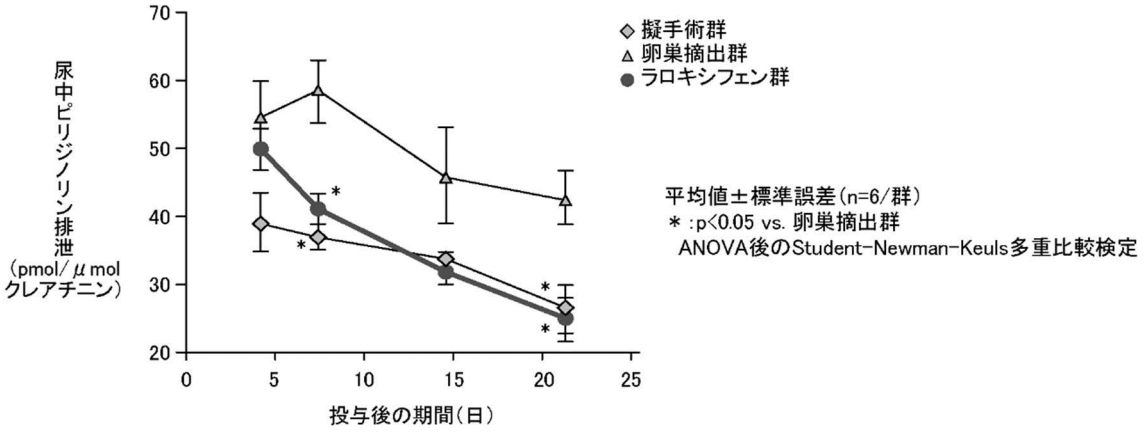


擬手術群　　卵巣摘出群　　ラロキシフェン群

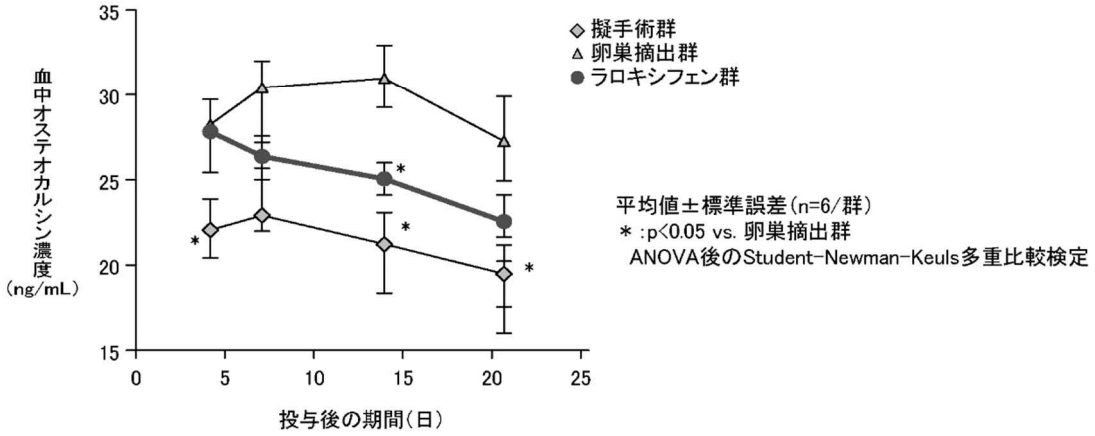
代表例を示す。(n=8/群)

3） 骨代謝マーカーに及ぼす影響

雌性 SD ラット（75 日齢）に卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、2 週間後よりラロキシフェン（3 mg/kg）を 1 日 1 回 3 週間経口投与した。投与開始後、骨吸収パラメーターである尿中ピリジノリン排泄量、骨形成パラメーターである血中オステオカルシン濃度を測定した。その結果、ラロキシフェンは卵巣摘出による骨吸収及び骨形成パラメーターの上昇を有意に抑制した [19]。サルでも同じような結果が認められた [13]。



ラロキシフェン投与による卵巣摘出ラットの尿中ピリジノリン排泄量の変化



ラロキシフェン投与による卵巣摘出ラットの血中オステオカルシン濃度の変化

4） 骨折治癒に及ぼす影響

雌性 SD ラット（3 ヵ月齢）に卵巣摘出（卵巣切除モデル）を施し、ラロキシフェン（1 mg/kg）を 1 日 1 回 4 週間皮下投与した後、大腿骨中央部に骨折を施し、さらに 16 週間の投与を行った。投与終了後、定量的 CT 法、三点曲げ試験により、骨折治癒に及ぼす影響を測定した。また、大腿骨を摂取し、CT 画像解析を行った。その結果、骨折 16 週間後において擬手術群、卵巣摘出群、ラロキシフェン群ともに骨折線は認められなかった。ラロキシフェンは骨折治癒過程に対し悪影響を及ぼさないことが示された。また、大腿骨骨折部分における力学的性質及び材質特性を検討した結果、卵巣切除による骨折部分における剛性低下、材質特性（ヤングの剛性率）の低下あるいは骨形成速度の上昇に対する抑制効果が認められた[20)]。

骨折部分の力学的性質と材質特性

投与群	力学的性質	材質特性	慣性モーメント（mm^4）
	剛性（N/mm）	ヤングの剛性率（GPa）	
擬手術群	376±36*	2.16±0.36	14.6±2.4
卵巣摘出群	257±27	1.39±0.17	14.1±1.7
ラロキシフェン群	420±47*	2.94±0.53*	13.0±1.7

平均値±標準誤差
*：p＜0.05 vs 卵巣摘出群
ANOVA 後の Fisher's PLSD 検定

(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

（1） 治療上有効な血中濃度

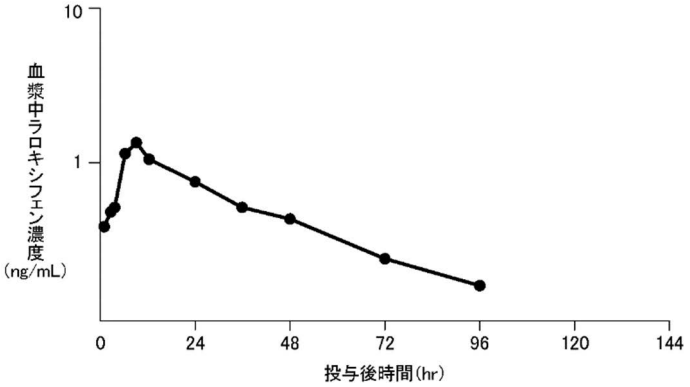
該当しない

（2） 臨床試験で確認された血中濃度

1） 単回経口投与（空腹時）

閉経後健康女性（48～73 歳）52 例において、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注)]を空腹時に単回経口投与したところ、個々の被験者において、血漿中ラロキシフェン濃度に複数のピークが認められた。

C_{max} の CV%(変動係数)は 94.8%、$AUC_{0-\infty}$の CV%は 55.7%を示し、血漿中ラロキシフェン濃度の個体間変動が大きいことが示された。なお、ラロキシフェン塩酸塩 1.0 mg 静脈内投与時[注)]の分布容積は 7.5 L/kg であった。



単回経口投与した時の血漿中ラロキシフェン濃度推移（算術平均）

単回経口投与した時のラロキシフェンの薬物動態パラメータ

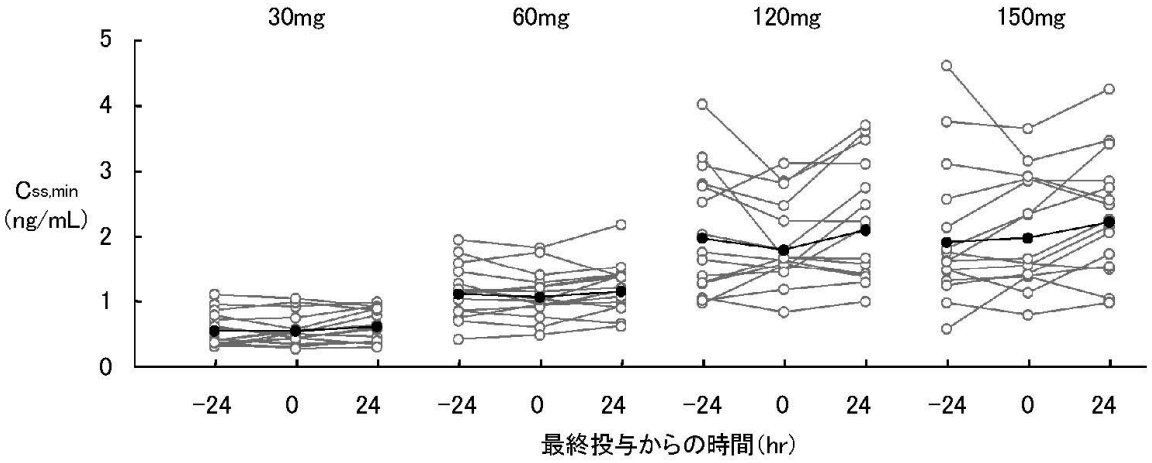
C_{max} (ng/mL)	t_{max} a) (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ b) (hr)
1.635 (94.8)	9 (1～24)	55.9 (55.7)	24.3 (15.8～103.9)

算術平均（CV%）; n=52　　a） 中央値（範囲） b） 調和平均（範囲）

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

2） 反復経口投与

閉経後健康女性（48～73 歳）16 例に、ラロキシフェン塩酸塩 30 mg（30 mg 錠）[注]、60 mg（60 mg 錠）、120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注]及び 150 mg（150 mg 錠）[注]を、1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。定常状態における血漿中ラロキシフェン濃度及びその薬物動態パラメータを示した。ラロキシフェン塩酸塩を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与することにより、いずれの投与量においても血漿中ラロキシフェン濃度は定常状態に到達した。また、定常状態における血漿中ラロキシフェン濃度は投与量の増大とともに増加した。ラロキシフェン塩酸塩の臨床用量である 60 mg/日以下において投与量比例性が認められた。



○：個々の被験者におけるCss,min ●：Css,minの平均値

反復経口投与した時の 13 回目投与の直前、14 回目の投与直前及び
14 回目の投与 24 時間後の定常状態における最低血漿中ラロキシフェン濃度（$C_{ss,min}$）

反復経口投与した時の定常状態におけるラロキシフェンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	平均値（CV%） n = 16			
	30mg	60mg	120mg	150mg
$C_{ss,ave}$（ng/mL）	0.726 (41.7)	1.384 (34.2)	2.368 (40.4)	2.626 (36.3)
$C_{ss,max}$（ng/mL）	0.938 (45.0)	1.750 (32.4)	2.924 (38.0)	3.299 (32.8)
$C_{ss,min}$（ng/mL）	0.560 (43.8)	1.099 (37.0)	1.947 (43.8)	2.029 (47.1)
t_{max} [a)]（hr）	7 (1～8)	8 (1～8)	8 (4～8)	8 (2～24)
AUC_{ss}（ng･hr/mL）	17.4 (41.7)	33.2 (34.2)	56.8 (40.4)	63.0 (36.3)
$CL_{p,ss}/F$（L/hr/kg）	36.3 (50.1)	36.5 (48.1)	46.2 (65.8)	49.2 (51.6)

a) t_{max} は中央値（範囲）

$C_{ss,ave}$（ng/mL）：定常状態における平均血漿中ラロキシフェン濃度

$C_{ss,max}$（ng/mL）：定常状態における最高血漿中ラロキシフェン濃度

$C_{ss,min}$ （ng/mL）：定常状態における最低血漿中ラロキシフェン濃度

AUC_{ss} （ng･hr/mL）：定常状態における血漿中薬物濃度時間曲線下面積

$CL_{p,ss}/F$ （L/hr/kg）：定常状態におけるみかけのクリアランス

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60mg 経口投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 単回経口投与（食事の影響：外国人）

外国人の閉経後健康女性（52～76 歳）14 例に、空腹時及び食事の摂取下においてラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注]を単回経口投与した。空腹時に単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 0.9 ng/mL 及び 41.5 ng･hr/mL であり、食事の摂取下に投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 1.1 ng/mL 及び 49.1 ng･hr/mL であった。食事の摂取により血漿中ラロキシフェンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は増大したが、これらの間に統計的に有意な差は認められなかった。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7.(2) 併用注意とその理由」の項を参照すること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

・閉経後健康女性および閉経後骨粗鬆症女性において、母集団薬物動態解析を実施した際には、1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを用いた NONMEM ソフトウェアにより解析した。

・閉経後健康女性において、ノンコンパートメント法による解析を実施した際には、WinNonlin ソフトウェアにより解析した。

(2) 吸収速度定数

k_a（hr^{-1}） 0.561

（外国人の閉経後健康女性において、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注] を単回経口投与した 4 種の臨床薬理試験データを統合［79 例］し、1-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析により推定した。）

(3) 消失速度定数

k_{el}（hr^{-1}） 0.029

（閉経後健康女性（52～76 歳）52 例において、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注] を空腹時に単回経口投与した時の血漿中ラロキシフェン濃度推移より算出した。）

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(4) クリアランス

CL_p(L/hr) 36.9

(閉経後骨粗鬆症女性(48～73 歳)178 例にラロキシフェン塩酸塩 60 mg 又は 120 mg(60 mg 錠 2 錠)[注)]を 12 ヵ月間にわたり 1 日 1 回反復経口投与した。投与開始後 12 週、24 週、40 週及び 52 週に血漿中ラロキシフェン濃度を測定し、母集団薬物動態解析よりクリアランスの母集団代表値を推定した。)

(5) 分布容積

V_d(L) 2300

(閉経後骨粗鬆症女性(48～73 歳)178 例にラロキシフェン塩酸塩 60 mg 又は 120 mg(60 mg 錠 2 錠)[注)]を 12 ヵ月間にわたり 1 日 1 回反復経口投与した。投与開始後 12 週、24 週、40 週及び 52 週に血漿中ラロキシフェン濃度を測定し、母集団薬物動態解析より分布容積の母集団代表値を推定した。)

(6) その他

該当なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

一次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

外国人の閉経後骨粗鬆症患者における海外大規模臨床試験(MORE 試験)の 36 ヵ月間適切に投薬と採血が実施された 1,721 例(塩酸ラロキシフェン 60 mg/日[n=861]、120 mg/日[n=851]:45 - 81 歳:34 - 131 kg: CGLF 17.1 - 68.4 mL/min)の測定値を用いて、ラロキシフェンの薬物動態に及ぼす可能性のある種々の因子の影響について NONMEM による母集団薬物動態解析法により検討した。その結果、年齢、除脂肪体重で補正した Cockcroft-Gault 法を用いたクレアチニンクレアランスの推定値(CGLF)及び喫煙がラロキシフェンのクリアランスに影響を及ぼす共変量として母集団薬物動態解析の最終モデルに含まれた。

しかし、これらの共変量がラロキシフェンのクリアランスに及ぼす影響は小さく、年齢、CGLF 及び喫煙を考慮したラロキシフェン塩酸塩の投与量の調整は不要と考えられた。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティ 2.0%

(外国人の閉経後健康女性(47～69 歳)8 例において、クロスオーバーデザインを用いてラロキシフェン塩酸塩 1.0mg [注)] を定速で静脈内投与し、その 13～16 日後にラロキシフェン塩酸塩 120 mg(60 mg 錠 2 錠)[注)]を空腹時に単回経口投与し、ラロキシフェンの吸収について評価した。静脈内投与時及び経口投与時の投与量と体重で標準化した$AUC_{0-\infty}$の比から絶対的バイオアベイラビリティを算出した。)

注) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(2) 吸収部位

消化管

(3) 吸収率

吸収率: 63%

(外国人の閉経後健康女性(47～69 歳)8 例において、クロスオーバーデザインを用いてラロキシフェン塩酸塩 1.0mg 注)を定速で静脈内投与し、その 13～16 日後にラロキシフェン塩酸塩 120 mg(60 mg 錠 2 錠)注)を空腹時に単回経口投与しラロキシフェンの吸収について評価した。静脈内投与時及び経口投与時の投与量と体重で標準化した $AUC_{0-\infty}$ [ラロキシフェンとその代謝物の総合計値] の比から吸収率を算出した。)

(4) 腸肝循環

腸肝循環する。

外国人の閉経後健康女性(47～68 歳)14 例において、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg(60 mg 錠 2 錠)注)を空腹時に単回経口投与し、投与の約 4 時間後に食事を摂取した。ラロキシフェン塩酸塩を経口投与した時、速やかな薬物吸収が認められ、血漿中ラロキシフェンの最初のピークが投与の約 1.0 時間後に、最高血漿中ラロキシフェン濃度(C_{max})が投与の約 6 時間後(食事摂取後 1～2 時間後)に認められた。この結果より、ラロキシフェンが腸肝循環する可能性が示唆された。

コレスチラミンはラロキシフェン及びラロキシフェンのグルクロン酸抱合体と結合することが *in vitro* 試験において確認されている。外国人の閉経後健康女性 14 例において、ラロキシフェン塩酸塩 120 mg 単回経口投与の投与 4 時間後と 10 時間後にコレスチラミンを経口投与した時、ラロキシフェン塩酸塩の投与 4～12 時間後の血漿中ラロキシフェン濃度が低下した。これは、コレスチラミンがラロキシフェン及びラロキシフェンのグルクロン酸抱合体と結合することにより、ラロキシフェンの腸肝循環を阻害したためと考察され、ラロキシフェンが腸肝循環することを支持する結果であった。

さらに、外国人の閉経後健康女性 14 例において、β-グルクロニダーゼを産生する腸内細菌に対して抗菌作用を有する抗生物質であるアンピシリンをラロキシフェン塩酸塩 120 mg 単回経口投与と併用した。アンピシリンの併用により、ラロキシフェン塩酸塩投与 4～24 時間後の血漿中ラロキシフェン濃度が低下した。これは、アンピシリンが β-グルクロニダーゼを産生する腸内細菌を抑制し、グルクロン酸抱合体からラロキシフェンへの加水分解を抑制したことにより、ラロキシフェンの腸肝循環を遮断したためと考察され、ラロキシフェンが腸肝循環することを支持する結果であった。

これらのことより、ラロキシフェンは腸肝循環することが示唆された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(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

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

＜参考：ラット＞

雌性ラットに ^{14}C−ラロキシフェンを 4 mg/kg の用量で単回経口投与したところ、投与後 1 時間では消化管及び排泄器官で高い放射活性が認められた。この他、肝臓、下顎腺、骨髄及び肺でも放射活性が認められた。投与後 48 時間では下顎腺に低濃度の放射性が検出されたのみであった。

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白との結合率（%）　97.7%（96.6～98.5%）（日本人、*in vitro*）

アルブミンとの結合率（%）　99.6%（外国人、*in vitro*）

α_1−酸性糖蛋白との結合率（%）　88.9%（外国人、*in vitro*）

（日本人の閉経後女性 15 例の血漿を用いて、^{3}H−ラロキシフェン 1.10 ng/mL [注)]と血漿蛋白の結合を *in vitro* 試験で評価した。また、外国人の閉経後女性 15 例の血漿サンプルを用いて、0.1～10 ng/mL の ^{3}H−ラロキシフェンとアルブミン又は α_1−酸性糖蛋白の結合を *in vitro* 試験で評価した。）

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

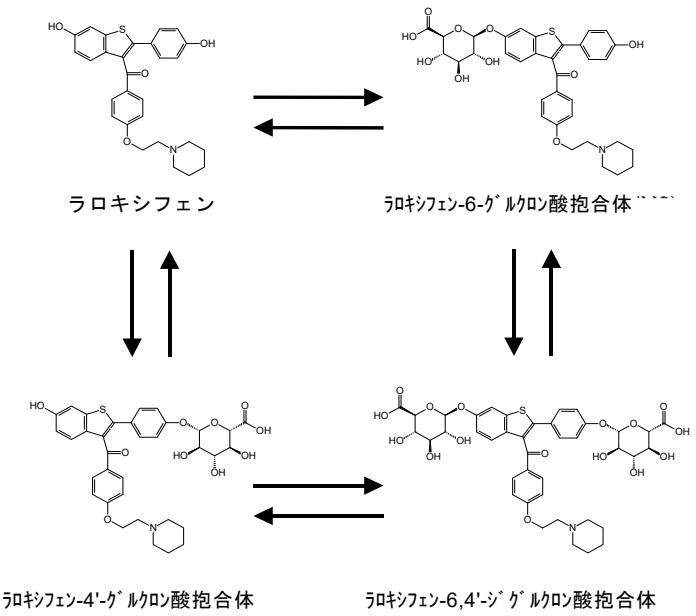
代謝部位: 主に肝臓で代謝される。

代謝物(外国人)

ラロキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体[主要代謝物]、ラロキシフェン-6, 4'-ジグルクロン酸抱合体、ラロキシフェン-6-グルクロン酸抱合体の 3 種のグルクロン酸抱合体が確認されている。なお、酸化代謝物は検出されていない。血漿中の未変化体は総放射性活性の約 1.0%であった。

(外国人の健康成人(46～54 歳)4 例 [閉経後女性 1 例、男性 3 例[注 1)]] において、^{14}C-ラロキシフェン塩酸塩 199.7 mg(107.6 μ Ci)[注 2)] のアルコール性水溶液を単回経口投与し、血漿、尿、糞便中の総放射活性、ラロキシフェン、ラロキシフェンのグルクロン酸抱合体、ラロキシフェンとその代謝物の総合計値を評価した。)

代謝経路(外国人)



(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

グルクロン酸抱合酵素により代謝される。(外国人)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果をうける。ラロキシフェン塩酸塩 120 mg[注 2)] を空腹時に単回経口投与した時の吸収率は約 63%(CV%:37%)、絶対的バイオアベイラビリティは 2.0%(CV%:32%)である。

(外国人の閉経後健康女性 8 例において、ラロキシフェン塩酸塩 1.0 mg[注 2)]を静脈内投与し、その 13～16 日後にラロキシフェン塩酸塩 120 mg(60 mg 錠 2 錠)を空腹時に単回経口投与した。静脈内投与時及び経口投与時の投与量と体重で標準化した $AUC_{0-\infty}$ [ラロキシフェンとその代謝物の総合計値] の比から吸収率を算出した。また、静脈内投与時及び経口投与時の投与量と体重で標準化した $AUC_{0-\infty}$の比から絶対的バイオアベイラビリティを算出した。)

注 1) 本剤の承認された効能又は効果は「閉経後骨粗鬆症」である。
注 2) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

前臨床試験においてラロキシフェンの代謝物は、エストロゲン受容体に対して親和性を示さなかったことから、エストロゲン受容体を介したラロキシフェン様の薬理作用を示さないことが推察される。

7. 排泄

尿中及び糞中排泄(外国人)

^{14}C-ラロキシフェン塩酸塩を単回経口投与した時、投与 5 日以内に糞便中に 50～79%、尿中に 3.3～5.5%の放射活性が排泄された。

(外国人の健康成人(46～54 歳)4 例[閉経後女性 1 例、男性[注1)] 3 例]に ^{14}C-ラロキシフェン塩酸塩 199.7 mg [注2)]のアルコール性水溶液を単回経口投与した。)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

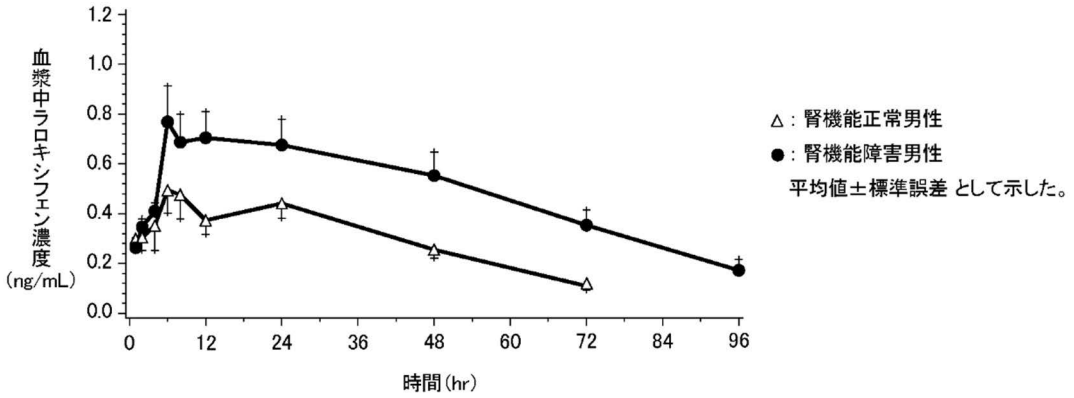
腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者への投与(外国人)

外国人の腎機能正常男性[注1)](30～51 歳)10 例[Ccr 80 mL/min 以上]、及び腎機能障害男性[注1)](34～69 歳)10 例(中等度[Ccr:31～50 mL/min] 7 例、重度[Ccr 30 mL/min 以下] 3 例)にラロキシフェン塩酸塩 120 mg (60 mg 錠 2 錠)[注2)]を単回経口投与した。腎機能障害男性の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常男性に比較してそれぞれ約 1.4 倍及び 2.2 倍であった。(Ccr:Cockcroft-Gault 法を用いて算出したクレアチニンクリアランス)

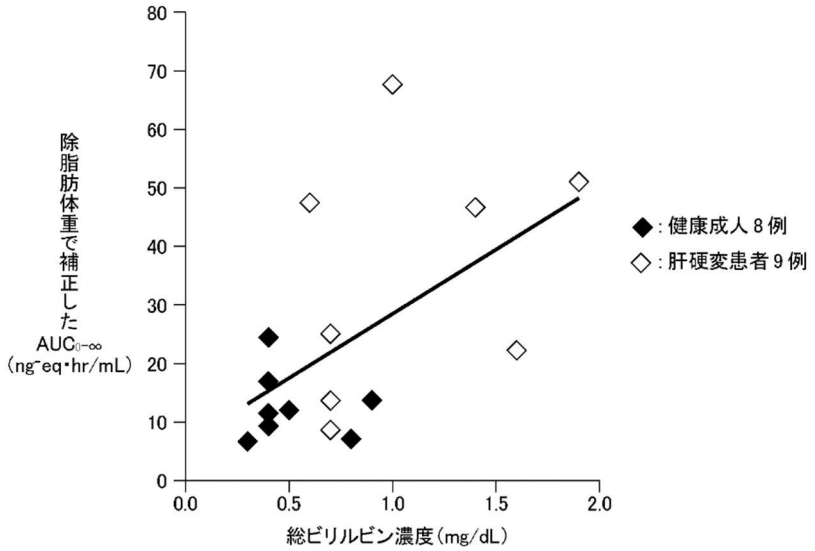


腎機能正常男性及び腎機能障害男性に単回経口投与した時の血漿中ラロキシフェン濃度推移

注 1) 本剤の承認された効能又は効果は「閉経後骨粗鬆症」である。
注 2) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

(2) 肝機能障害患者への投与(外国人)

外国人の健康成人(40～61 歳)8 例(閉経後女性 5 例、男性[注 1)] 3 例)及び肝硬変患者(40～65 歳)9 例(閉経後女性 5 例、男性[注 1)] 4 例)にラロキシフェン塩酸塩 60 mg を単回経口投与した。肝硬変患者の血漿中ラロキシフェン濃度は健康成人に比較して高値を推移し、肝硬変患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は健康成人に比較してそれぞれ約 2.1 倍及び約 2.5 倍であった。また、総ビリルビン濃度の上昇に伴い、除脂肪体重で補正した血漿中ラロキシフェンの $AUC_{0-\infty}$が増大する傾向が認められた。



血清中総ビリルビン濃度と血漿中ラロキシフェン濃度時間曲線下面積の関係

注 1) 本剤の承認された効能又は効果は「閉経後骨粗鬆症」である。
注 2) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

11. その他

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

設定されていない

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 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者［これらの症状が増悪することがある。］［8.1、11.1.1 参照］

2.2 長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）にある患者［8.2 参照］

2.3 抗リン脂質抗体症候群の患者［静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。］

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦［9.5、9.6 参照］

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 外国でのプラセボを対象とした臨床試験において、本剤投与における静脈血栓塞栓症（VTE）（深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む）の発症リスクの上昇が示されたことから、禁忌に設定した。海外臨床試験により本剤投与開始 4 ヵ月後までに VTE 発現の相対リスクのピークがあり、以後は漸減することが示された。

2.2 本剤の服用によって静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇することが知られている。不動状態が持続すると静脈血流のうっ滞が起こり、治療の有無に関わらず静脈血栓塞栓症のリスクを高める。したがって、重篤な副作用の発生を防ぐために術後回復期や長期安静期等の患者への投与は避けること。

2.3 本剤の服用によって静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇することが知られている。抗リン脂質抗体症候群は、慢性の肺塞栓症、肺梗塞をきたす疾患の一つで、リン脂質に関する自己抗体により血液凝固異常と各種血栓症をきたす疾患群として知られている。したがって、重篤な静脈血栓塞栓症の発生を防ぐために抗リン脂質症候群患者には本剤の投与を避けること。

2.4 動物試験で胎児に悪影響が認められており、ヒトでも影響を及ぼすおそれがあることから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は避けること。

2.5 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 本剤の服用により、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）があらわれることがあるので、患者に対しては、次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

症状：下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等

［2.1、11.1.1 参照］

8.2 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇するため、長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る 3 日前には本剤の服用を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。［2.2 参照］

8.3 患者のカルシウム及び/又はビタミン D の摂取量が十分でない場合は、カルシウム及び/又はビタミン D をそれぞれ補給すること。

（解説）

8.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項の解説を参照。

8.2 本剤の血中濃度と静脈血栓塞栓症発現の間に薬力学的な関連は認められていないが、血栓症のリスクが上昇する期間の前に血中濃度が低下していることが望ましいため、本剤の半減期が 24.3 時間であること及び米国添付文書の記載（少なくとも不動状態の期間及び不動状態に入る 72 時間前には投与を中止すること）に基づき、長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る 3 日前の本剤の投与中止を設定した。また、航空機などによる旅行に関連した静脈血栓塞栓症は「旅行者血栓症」（ロングフライト血栓症）として知られているので、本剤投与中の女性が長時間の航空機等での旅行をする際には、適度な水分摂取や運動等を勧めること。

8.3 骨粗鬆症や骨折の予防、治療において、カルシウム及びビタミン D 等の栄養素を摂取することは重要である。したがって、一般的に推奨されているが、本剤を投与するにあたりこれらの栄養素が十分でない場合には補給すること。

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 経口エストロゲン療法にて顕著な高トリグリセリド血症（＞500 mg/dL）の既往歴のある患者

血清トリグリセリド値のモニターを行うこと。本剤の服用により血清トリグリセリド上昇があらわれることがある。

（解説）

9.1.1 経口エストロゲン服用により、トリグリセリド上昇（＞500 mg/dL）の既往歴をもつ患者が本剤を服用する場合、血清トリグリセリド上昇がみられることがあるので、定期的に臨床検査を行い、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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者 国内臨床試験では除外されている。[16.6.1 参照]

（解説）

腎機能障害のある患者を対象とした十分な安全性データはない。(「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者への投与（外国人）」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 国内臨床試験では除外されている。[16.6.2 参照]

（解説）

肝機能障害のある患者を対象とした十分な安全性データはない。（「Ⅶ. 10.(2) 肝機能障害患者への投与（外国人）」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、流産及び低頻度で胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラットでは、胎児の発達遅延及び発育異常（波状肋骨、腎盂拡張）あるいは分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、また、高用量では、分娩困難による母動物及び産児の死亡の報告がある。[2.4 参照]

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項の解説及び「Ⅸ. 2.(5)生殖発生毒性試験」の項を参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 授乳中の女性には投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.4 参照]

（解説）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.4」の項の解説及び「Ⅶ. 5.(3)乳汁への移行性」の項を参照。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
陰イオン交換樹脂 コレスチラミン [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下する。	本剤がコレスチラミンに吸着され、消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際、プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。	機序は不明である。
アンピシリン [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下するためと考えられる。

（解説）

【陰イオン交換樹脂　コレスチラミン】

外国人の閉経後健康女性 14 名において、コレスチラミン（無水コレスチラミンとして 4～8 g を 1～2 回/日）の反復経口投与によりラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注)]単回経口投与時の AUC_{0-t} は 60%低下した。また、*in vitro* 試験において、コレスチラミンが本剤及び本剤のグルクロン酸抱合体と結合することが確認されている。したがって、本剤とコレスチラミンを併用した場合、コレスチラミンが本剤及び本剤のグルクロン酸抱合体の腸肝循環を阻害し、本剤の血漿中濃度が低下することがあるので、本剤とコレスチラミンを併用する際には投与間隔をできるだけあける等の注意が必要である。

【クマリン系抗凝血剤　ワルファリン】

外国人の閉経後健康女性 15 名において、本剤とワルファリンとの併用により、ワルファリンの単独投与時に比較して、最大プロトロンビン時間は 10%短縮し、プロトロンビン時間反応曲線下面積は 8%減少したという報告がある[25)]。本剤とワルファリンを併用する際には、プロトロンビン時間を定期的に測定するなど注意が必要である。

【アンピシリン】

外国人の閉経後健康女性 14 名において、アンピシリン 500 mg（4 回/日）の反復経口投与によりラロキシフェン塩酸塩 120 mg（60 mg 錠 2 錠）[注)]単回経口投与時の C_{max} は 28%低下した。アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下すると考えられるので、併用する場合は注意が必要である。

注） 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

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 静脈血栓塞栓症(頻度不明)

深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。[2.1、8.1 参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

(解説)

11.1.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.1」の項の解説を参照。

11.1.2 国内市販後において、本剤と因果関係が否定できない重篤な肝機能異常症例が報告されたが、発現機序については明らかではない。本剤の服用中に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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	2～5%未満	2%未満	頻度不明
血液			ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少
内分泌・代謝系		血中AI-P減少	血清総蛋白減少、血中アルブミン減少、血清リン減少、血中カルシウム減少
消化器		嘔気	腹部膨満、おくび
肝臓			γ-GTP上昇
皮膚	皮膚炎、そう痒症		
生殖器		膣分泌物	良性の子宮内腔液増加
乳房	乳房緊満		
その他	下肢痙攣、ほてり	多汗	感覚減退、末梢性浮腫、表在性血栓性静脈炎、体重増加

(解説)

日本人の閉経後骨粗鬆症女性 284 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、副作用発現頻度は、ラロキシフェン塩酸塩 60 mg 群で 34.8%(32/92 例)であった。主な副作用は、ほてりが 4.3%(4/92 例)、下肢痙攣、乳房緊満及び皮膚炎が各 3.3%(3/92 例)、そう痒症が 2.2%(2/92 例)であった。

◆副作用頻度一覧表等

表.　国内臨床試験副作用・臨床検査値異常発現頻度一覧表（承認時）

（第Ⅱ相閉経後骨密度減少例及び骨粗鬆症患者を対象とした 24 週間投与試験、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 12 週間二重盲検比較試験及びブリッジング試験の併合）

	対照群	ラロキシフェン群			
器官分類 Preferred Term	Placebo N=160	30 mg 注) N=34	60 mg N=120	90+120 mg 注) N=157	合計 N=311
全般発現率	49 (30.6%)	11 (32.4%)	43 (35.8%)	63 (40.1%)	117 (37.6%)
血液およびリンパ系障害	4 (2.5%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
貧血NOS	4 (2.5%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
心臓障害	4 (2.5%)		4 (3.3%)	3 (1.9%)	7 (2.3%)
狭心症				1 (0.6%)	1 (0.3%)
徐脈NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
下肢浮腫	2 (1.3%)		1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
浮腫NOS			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
動悸	2 (1.3%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
耳および迷路障害	3 (1.9%)		2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)
耳の障害NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
耳鳴	1 (0.6%)		1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
回転性眩暈NEC	2 (1.3%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
内分泌障害				2 (1.3%)	2 (0.6%)
男性型多毛症				1 (0.6%)	1 (0.3%)
亜急性甲状腺炎				1 (0.6%)	1 (0.3%)
眼障害	2 (1.3%)				
眼瞼痙攣	1 (0.6%)				
眼脂	1 (0.6%)				
胃腸障害	12 (7.5%)	3 (8.8%)	7 (5.8%)	14 (8.9%)	24 (7.7%)
腹部膨満				3 (1.9%)	3 (1.0%)
下腹部痛				1 (0.6%)	1 (0.3%)
上腹部痛	6 (3.8%)	1 (2.9%)	2 (1.7%)	5 (3.2%)	8 (2.6%)
腹痛NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
虚血性大腸炎			1 (0.8%)		1 (0.3%)
便秘	4 (2.5%)		2 (1.7%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
口内乾燥		1 (2.9%)			1 (0.3%)
十二指腸潰瘍				1 (0.6%)	1 (0.3%)
消化不良	1 (0.6%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
鼓腸	1 (0.6%)				
胃炎NOS	1 (0.6%)			2 (1.3%)	2 (0.6%)
嘔気	2 (1.3%)	1 (2.9%)	1 (0.8%)	3 (1.9%)	5 (1.6%)
歯周障害NOS	1 (0.6%)				
咽喉痛NOS		1 (2.9%)			1 (0.3%)
嘔吐NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
全身障害および投与局所様態	4 (2.5%)	1 (2.9%)	4 (3.3%)	3 (1.9%)	8 (2.6%)
疲労			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
異常感				1 (0.6%)	1 (0.3%)
熱感	1 (0.6%)				
倦怠感	2 (1.3%)	1 (2.9%)	2 (1.7%)		3 (1.0%)
発熱	1 (0.6%)				
悪寒				1 (0.6%)	1 (0.3%)
口渇			1 (0.8%)		1 (0.3%)
肝・胆道系障害				1 (0.6%)	1 (0.3%)
肝機能異常NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	3 (1.9%)		1 (0.8%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
膀胱炎NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
帯状疱疹	1 (0.6%)				
鼻咽頭炎	1 (0.6%)		1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
歯周炎				1 (0.6%)	1 (0.3%)
尿路感染NOS	1 (0.6%)				
傷害および中毒				1 (0.6%)	1 (0.3%)
水疱				1 (0.6%)	1 (0.3%)
臨床検査	8 (5.0%)	1 (2.9%)	9 (7.5%)	18 (11.5%)	28 (9.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.8%)		1 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼNOS減少			1 (0.8%)		1 (0.3%)
血中アルカリホスファターゼNOS増加	1 (0.6%)				

注）本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

器官分類 Preferred Term	対照群 Placebo N=160	ラロキシフェン群 30 mg 注) N=34	60 mg N=120	90+120 mg 注) N=157	合計 N=311
臨床検査(続き)	8 (5.0%)	1 (2.9%)	9 (7.5%)	18 (11.5%)	28 (9.0%)
血中カルシウム減少			2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)
血中コレステロール増加	1 (0.6%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	3 (1.9%)				
血中ブドウ糖増加				2 (1.3%)	2 (0.6%)
血中上皮小体ホルモン増加				1 (0.6%)	1 (0.3%)
血圧上昇	1 (0.6%)				
血中甲状腺刺激ホルモン増加			1 (0.8%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
血中トリグリセリド増加				1 (0.6%)	1 (0.3%)
血中尿酸増加				1 (0.6%)	1 (0.3%)
凝固因子増加			1 (0.8%)		1 (0.3%)
白血球百分率数異常	1 (0.6%)				
好酸球数増加	1 (0.6%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)			4 (2.5%)	4 (1.3%)
糖尿陽性				1 (0.6%)	1 (0.3%)
ヘマトクリット減少				1 (0.6%)	1 (0.3%)
低比重リポ蛋白増加				1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ球数減少				1 (0.6%)	1 (0.3%)
リンパ球数増加			1 (0.8%)		1 (0.3%)
好中球数減少			1 (0.8%)		1 (0.3%)
血清総蛋白減少				1 (0.6%)	1 (0.3%)
体重増加		1 (2.9%)		2 (1.3%)	3 (1.0%)
白血球減少			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
尿中白血球陽性			1 (0.8%)		1 (0.3%)
代謝および栄養障害	2 (1.3%)		2 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.0%)
食欲不振			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
食欲減退NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
高カルシウム尿症	2 (1.3%)				
筋骨格、結合組織および骨障害	10 (6.3%)	1 (2.9%)	8 (6.7%)	5 (3.2%)	14 (4.5%)
関節痛	1 (0.6%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
背部痛	4 (2.5%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
骨痛	1 (0.6%)				
朝のこわばり			1 (0.8%)		1 (0.3%)
筋膜炎NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
関節硬直	3 (1.9%)	1 (2.9%)	3 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
筋痙攣(下肢痙攣)			3 (2.5%)	1 (0.6%)	4 (1.3%)
筋骨格障害NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
筋肉痛増悪	1 (0.6%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
頚部痛				1 (0.6%)	1 (0.3%)
四肢痛	1 (0.6%)			2 (1.3%)	2 (0.6%)
坐骨神経痛	1 (0.6%)				
良性および悪性新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				1 (0.6%)	1 (0.3%)
乳房腫瘤NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経系障害	15 (9.4%)	2 (5.9%)	6 (5.0%)	11 (7.0%)	19 (6.1%)
痙攣NOS	1 (0.6%)				
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	2 (1.3%)		1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
頭痛NOS	8 (5.0%)	2 (5.9%)	4 (3.3%)	7 (4.5%)	13 (4.2%)
知覚過敏				1 (0.6%)	1 (0.3%)
感覚減退	1 (0.6%)		1 (0.8%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
不眠増悪	1 (0.6%)				
舌の錯感覚	1 (0.6%)				
傾眠			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
昏迷			1 (0.8%)		1 (0.3%)
三叉神経痛	1 (0.6%)				
精神障害		1 (2.9%)		1 (0.6%)	2 (0.6%)
うつ病NEC				1 (0.6%)	1 (0.3%)
感情不安定		1 (2.9%)			1 (0.3%)
腎および尿路障害	2 (1.3%)		1 (0.8%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
腎結石NOS	1 (0.6%)				
腰部痛			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
神経因性膀胱				1 (0.6%)	1 (0.3%)
頻尿	1 (0.6%)				

注) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

器官分類 Preferred Term	対照群 Placebo N=160	ラロキシフェン群 30 mg 注) N=34	60 mg N=120	90+120 mg 注) N=157	合計 N=311
生殖系および乳房障害	6 (3.8%)	1 (2.9%)	8 (6.7%)	10 (6.4%)	19 (6.1%)
乳房うっ滞(乳房緊満)	2 (1.3%)		6 (5.0%)	3 (1.9%)	9 (2.9%)
乳房痛				1 (0.6%)	1 (0.3%)
子宮内膜増殖症			1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
性器出血NOS	2 (1.3%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)
乳房肥大				1 (0.6%)	1 (0.3%)
乳管拡張症	1 (0.6%)				
機能性子宮出血	1 (0.6%)				
閉経期症状				1 (0.6%)	1 (0.3%)
膣分泌物		1 (2.9%)	2 (1.7%)	1 (0.6%)	4 (1.3%)
外陰膣不快感				1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3%)		1 (0.8%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
喘息NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
呼吸困難NOS	1 (0.6%)				
鼻出血	1 (0.6%)				
アレルギー性鼻炎NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
声帯障害NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.5%)	2 (5.9%)	11 (9.2%)	6 (3.8%)	19 (6.1%)
脱毛	1 (0.6%)				
皮膚炎NOS	1 (0.6%)	1 (2.9%)	3 (2.5%)		4 (1.3%)
湿疹NOS	1 (0.6%)		1 (0.8%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
紅斑NEC	1 (0.6%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
そう痒症NOS	2 (1.3%)		3 (2.5%)	2 (1.3%)	5 (1.6%)
紫斑NOS			1 (0.8%)		1 (0.3%)
丘疹				1 (0.6%)	1 (0.3%)
ひび・あかぎれ	1 (0.6%)		1 (0.8%)		1 (0.3%)
多汗		1 (2.9%)	3 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.6%)
蕁麻疹NOS				1 (0.6%)	1 (0.3%)
血管障害	5 (3.1%)	3 (8.8%)	6 (5.0%)	4 (2.5%)	13 (4.2%)
解離性大動脈瘤			1 (0.8%)		1 (0.3%)
潮紅		1 (2.9%)	1 (0.8%)		2 (0.6%)
ほてりNOS	3 (1.9%)	2 (5.9%)	4 (3.3%)	3 (1.9%)	9 (2.9%)
高血圧増悪	2 (1.3%)			1 (0.6%)	1 (0.3%)

注) 本剤の承認された用法及び用量はラロキシフェン塩酸塩として 1 日 1 回 60 mg 経口投与である。

副作用用語はMedDRA/J バージョン3.0を使用して集計した。

NOS:Not otherwise specified (他に特定されない)

NEC:Not elsewhere classified (他に分類されない)

＜エビスタ錠 60 mg 長期使用に関する特定使用成績調査＞

表　特定使用成績調査副作用発現頻度及び臨床検査値異常発現頻度一覧表

調査施設数		917	
調査症例数		6967	
副作用等の発現症例数		776	
副作用等の発現件数		962	
副作用等の発現症例率		11.14%	
副作用等の種類			
感染症および寄生虫症		11	(0.16)
	蜂巣炎	1	(0.01)
	ブドウ球菌性肺炎	1	(0.01)
	外陰部膣カンジダ症	1	(0.01)
	気管支炎	1	(0.01)
	子宮傍組織炎	1	(0.01)
	鼻咽頭炎	2	(0.03)
	膀胱炎	2	(0.03)
	リンパ管炎	1	(0.01)
	非定型マイコバクテリア感染	1	(0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		20	(0.29)
	乳癌	4	(0.06)
	胃癌	3	(0.04)
	大腸癌	3	(0.04)
	腹膜の悪性新生物	1	(0.01)
	白血病	1	(0.01)
	骨髄転移	1	(0.01)
	多発性骨髄腫	1	(0.01)
	腎癌	1	(0.01)
	再発卵巣癌	3	(0.04)
	卵巣腺腫	1	(0.01)
	脂肪腫	1	(0.01)
血液およびリンパ系障害		7	(0.10)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.01)
	貧血	5	(0.07)
	播種性血管内凝固	1	(0.01)
代謝および栄養障害		26	(0.37)
	食欲不振	5	(0.07)
	食欲減退	4	(0.06)
	肥満	1	(0.01)
	低カルシウム血症	3	(0.04)
	高リン酸塩血症	1	(0.01)
	高コレステロール血症	2	(0.03)
	高トリグリセリド血症	2	(0.03)
	高脂血症	3	(0.04)
	糖尿病	3	(0.04)
	コントロール不良の糖尿病	1	(0.01)
	高血糖	1	(0.01)
精神障害		17	(0.24)
	不安	2	(0.03)
	抑うつ症状	2	(0.03)
	感情不安定	1	(0.01)
	不快気分	2	(0.03)
	不眠症	12	(0.17)
神経系障害		82	(1.18)
	脳出血	1	(0.01)
	脳梗塞	10	(0.14)
	血栓性脳卒中	1	(0.01)
	頭痛	10	(0.14)
	緊張性頭痛	1	(0.01)
	片頭痛	1	(0.01)
	不全単麻痺	1	(0.01)
	意識変容状態	1	(0.01)
	傾眠	2	(0.03)
	浮動性めまい	27	(0.39)
	灼熱感	1	(0.01)
	蟻走感	1	(0.01)
	味覚異常	4	(0.06)
	感覚鈍麻	15	(0.22)
	感覚障害	1	(0.01)
	痙攣	1	(0.01)
	坐骨神経痛	1	(0.01)
	認知症	4	(0.06)
	記憶障害	1	(0.01)

副作用等の種類		
眼障害	22	(0.32)
白内障	1	(0.01)
流涙増加	1	(0.01)
眼瞼浮腫	3	(0.04)
眼脂	1	(0.01)
眼瞼痙攣	1	(0.01)
眼瞼下垂	1	(0.01)
眼の異常感	1	(0.01)
飛蚊症	1	(0.01)
視力低下	3	(0.04)
複視	2	(0.03)
光視症	2	(0.03)
閃輝暗点	1	(0.01)
霧視	4	(0.06)
視力障害	1	(0.01)
耳および迷路障害	7	(0.10)
耳鳴	3	(0.04)
回転性めまい	3	(0.04)
耳不快感	1	(0.01)
心臓障害	20	(0.29)
洞不全症候群	1	(0.01)
動悸	9	(0.13)
狭心症	3	(0.04)
心筋梗塞	1	(0.01)
心筋虚血	1	(0.01)
プリンツメタル狭心症	1	(0.01)
心不全	3	(0.04)
心嚢液貯留	1	(0.01)
血管障害	81	(1.16)
血行不全	1	(0.01)
間欠性跛行	1	(0.01)
末梢冷感	4	(0.06)
レイノー現象	1	(0.01)
大動脈血栓症	1	(0.01)
静脈血栓症	1	(0.01)
血栓性静脈炎	3	(0.04)
表在性血栓性静脈炎	1	(0.01)
深部静脈血栓症	7	(0.10)
リンパ浮腫	1	(0.01)
潮紅	9	(0.13)
ほてり	32	(0.46)
静脈瘤	2	(0.03)
高血圧	18	(0.26)

副作用等の種類		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(0.16)
喘息	2	(0.03)
閉塞性気道障害	1	(0.01)
無気肺	1	(0.01)
肺水腫	1	(0.01)
呼吸困難	5	(0.07)
口腔咽頭痛	1	(0.01)
鼻出血	1	(0.01)
胃腸障害	243	(3.49)
結腸ポリープ	2	(0.03)
胃ポリープ	1	(0.01)
胃腸障害	10	(0.14)
メレナ	1	(0.01)
胃炎	25	(0.36)
出血性胃炎	1	(0.01)
腸炎	1	(0.01)
逆流性食道炎	11	(0.16)
下痢	16	(0.23)
便秘	29	(0.42)
イレウス	1	(0.01)
消化不良	6	(0.09)
腹部膨満	13	(0.19)
腹痛	5	(0.07)
上腹部痛	33	(0.47)
腹部不快感	39	(0.56)
悪心	31	(0.44)
嘔吐	1	(0.01)
十二指腸潰瘍	2	(0.03)
十二指腸瘢痕	2	(0.03)
胃潰瘍	2	(0.03)
痔核	1	(0.01)
口唇炎	1	(0.01)
口唇腫脹	1	(0.01)
口の錯感覚	2	(0.03)
口腔内不快感	1	(0.01)
口の感覚鈍麻	3	(0.04)
口内炎	14	(0.20)
舌炎	3	(0.04)
舌痛	2	(0.03)

副作用等の種類			
肝胆道系障害		16	(0.23)
	胆石症	1	(0.01)
	肝機能異常	11	(0.16)
	脂肪肝	1	(0.01)
	肝障害	3	(0.04)
皮膚および皮下組織障害		102	(1.46)
	蕁麻疹	5	(0.07)
	丘疹状蕁麻疹	1	(0.01)
	慢性蕁麻疹	1	(0.01)
	顔面腫脹	1	(0.01)
	皮膚炎	3	(0.04)
	アレルギー性皮膚炎	3	(0.04)
	湿疹	7	(0.10)
	痒疹	1	(0.01)
	薬疹	4	(0.06)
	紅斑	1	(0.01)
	そう痒症	23	(0.33)
	そう痒性皮疹	2	(0.03)
	全身性そう痒症	8	(0.11)
	発疹	19	(0.27)
	全身性皮疹	2	(0.03)
	結節性紅斑	1	(0.01)
	脱毛症	2	(0.03)
	多汗症	17	(0.24)
	寝汗	1	(0.01)
	汗腺障害	2	(0.03)
	紫斑	1	(0.01)
	皮下出血	2	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害		62	(0.89)
	骨壊死	1	(0.01)
	関節炎	2	(0.03)
	関節痛	3	(0.04)
	関節周囲炎	2	(0.03)
	関節リウマチ	2	(0.03)
	骨関節炎	6	(0.09)
	変形性脊椎炎	2	(0.03)
	筋肉痛	3	(0.04)
	筋痙縮	20	(0.29)
	筋力低下	1	(0.01)
	腰部脊柱管狭窄症	1	(0.01)
	脊椎すべり症	1	(0.01)
	重感	1	(0.01)
	筋骨格硬直	4	(0.06)
	背部痛	3	(0.04)
	四肢痛	9	(0.13)
	四肢不快感	1	(0.01)
	腱炎	1	(0.01)

副作用等の種類			
腎および尿路障害		9	(0.13)
	神経因性膀胱	1	(0.01)
	腎不全	1	(0.01)
	急性腎不全	1	(0.01)
	慢性腎不全	1	(0.01)
	腎機能障害	1	(0.01)
	着色尿	1	(0.01)
	排尿困難	1	(0.01)
	頻尿	2	(0.03)
生殖系および乳房障害		30	(0.43)
	乳房腫大	1	(0.01)
	乳房腫瘤	1	(0.01)
	乳房石灰化	1	(0.01)
	乳房痛	3	(0.04)
	乳房不快感	6	(0.09)
	閉経期症状	5	(0.07)
	萎縮性外陰膣炎	3	(0.04)
	性器出血	3	(0.04)
	子宮内膜肥厚	1	(0.01)
	膣出血	1	(0.01)
	膣分泌物	2	(0.03)
	外陰浮腫	1	(0.01)
	外陰膣そう痒症	1	(0.01)
	外陰膣痛	2	(0.03)
全身障害および投与局所様態		106	(1.52)
	発熱	3	(0.04)
	無力症	1	(0.01)
	疲労	2	(0.03)
	倦怠感	8	(0.11)
	易刺激性	2	(0.03)
	顔面浮腫	4	(0.06)
	全身性浮腫	2	(0.03)
	浮腫	4	(0.06)
	末梢性浮腫	45	(0.65)
	胸部不快感	8	(0.11)
	胸痛	8	(0.11)
	異常感	7	(0.10)
	熱感	1	(0.01)
	口渇	9	(0.13)
	死亡	3	(0.04)
	医薬品副作用	1	(0.01)
	製品品質の問題	1	(0.01)

副作用等の種類			
臨床検査		31	(0.44)
	血圧上昇	7	(0.10)
	血小板数減少	1	(0.01)
	ヘモグロビン減少	1	(0.01)
	赤血球数減少	1	(0.01)
	好塩基球数増加	1	(0.01)
	好酸球数増加	1	(0.01)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.03)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.03)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.03)
	細胞診異常	1	(0.01)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.01)
	骨密度減少	2	(0.03)
	骨密度増加	2	(0.03)
	尿中N-テロペプチド増加	1	(0.01)
	血中アルブミン減少	1	(0.01)
	総蛋白減少	2	(0.03)
	血中クレアチニン増加	1	(0.01)
	子宮頚部スミア異常	3	(0.04)
	乳房撮影異常	2	(0.03)
	血中カルシウム減少	1	(0.01)
	血中クロール増加	1	(0.01)
	血中リン減少	1	(0.01)
	体重増加	1	(0.01)
傷害、中毒および処置合併症		12	(0.17)
	大腿骨頚部骨折	3	(0.04)
	腓骨骨折	1	(0.01)
	下肢骨折	2	(0.03)
	脊椎圧迫骨折	4	(0.06)
	脊椎骨折	1	(0.01)
	肋骨骨折	2	(0.03)
	鎖骨骨折	1	(0.01)
	前腕骨折	1	(0.01)
	橈骨骨折	1	(0.01)
外科および内科処置		2	(0.03)
	入院	2	(0.03)

副作用用語は MedDRA/J バージョン 12.0 を使用して集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

1 回 120 mg 以上を服用した成人で下肢痙攣、浮動性めまいが報告されている。2 歳未満の小児において 180 mg まで誤って服用したとの報告がある。失調、浮動性めまい、嘔吐、発疹、下痢、振戦、潮紅、Al-P 上昇が報告されている。

13.2 処置

特異的解毒剤はない。

（解説）

＜参考：FDA(米国添付文書)＞

閉経後女性 63 名を対象とした 8 週間の臨床試験において、ラロキシフェン塩酸塩を 600 mg/日で投与した際の忍容性は良好であった。ラットもしくはマウスにおいて、5,000 mg/kg（体表面積（mg/m^2）で換算すると、ラットではヒトでの用量の 810 倍、マウスでは 405 倍に相当）、サルにおいて 1,000 mg/kg（ヒトにおける AUC の 80 倍）単回投与後の死亡は認められなかった。特に有効な解毒剤はない。

11. 適用上の注意

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。

（解説）

14.1 平成 8 年 3 月 27 日付　日薬連発第 240 号、平成 8 年 4 月 18 日付　日薬連発第 304 号による業界申し合わせの統一文面より記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤投与群はプラセボ群に比べ子宮内膜厚のわずかな増加を示したとの報告がある。臨床的に意味のある子宮内膜増殖であるとはされていないが、本剤治療中に子宮内膜の異常（原因不明の子宮・性器出血、子宮内膜増殖等）が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。

15.1.2 外国において、本剤と経口エストロゲン製剤を併用した閉経後女性で子宮内膜厚が増加したとの報告がある。

15.1.3 本剤投与により、対照群に比べ乳癌のリスクの上昇は認められていないが、本剤治療中に乳房に原因不明の異常が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。

15.1.4 外国で実施された冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象[注)]とした試験において、本剤投与群において脳卒中による死亡率が高かったとの報告がある。脳卒中による死亡率はプラセボ投与群で 1.5/1000 人/年に対して本剤投与群で 2.2/1000 人/年であった。

注)本剤の承認された効能又は効果は閉経後骨粗鬆症である。

(解説)

15.1.1 外国のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤投与群はプラセボ群に比し子宮内膜厚のわずかな増加を示した [26)]。臨床的に意味のある子宮内膜増殖は認められていないが、本剤の治療中の患者に子宮内膜の異常がみられた場合には、症状に応じて適宜詳細な検査を行う必要がある。

15.1.2 外国において、閉経後女性を対象に、本剤と経口エストロゲン製剤の併用療法における子宮内膜への影響について検討した試験の結果、併用投与群では 52 週後にベースライン、および本剤単独投与群と比べて子宮内膜厚が有意に増加した [27)]。

15.1.3 外国のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤投与群はプラセボ群に比し乳癌のリスクの上昇は認められていない [26)]。しかしながら、本剤の治療中に乳房に異常が認められた場合には、症状に応じて詳細な検査を行う必要がある。

15.1.4 外国において、冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象として、冠動脈疾患および浸潤性乳癌の発生を主要評価項目とした大規模プラセボ対照比較試験(RUTH 試験)が行われた [1)]。その結果、副次的評価項目である脳卒中の発症について、本剤投与群とプラセボ群とで差は認められなかった。しかしながら、脳卒中による死亡率は、プラセボ群で 1.5/1000 人/年に対して本剤投与群で 2.2/1000 人/年と、プラセボ群より本剤投与群が高かった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられ、げっ歯類に特異的な変化であることが知られている。長期臨床試験において、卵巣機能が低下した閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。

(解説)

本薬の投与により、雌ラット及びマウスにおいて卵巣腫瘍の発生頻度が増加するという報告がある。このげっ歯類における卵巣腫瘍の発生頻度の増加に関して、視床下部－下垂体－卵巣(HPO)系の不均衡による黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモンの上昇で、卵巣腫瘍が誘発されることが知られている。また、マウスにおいて HPO 系の不均衡によって卵巣腫瘍が増加しても、ヒトにおける安全性の危惧には直結しないとの報告がある [2)]。本剤の適応である閉経後の女性はエストロゲン濃度がきわめて低く、黄体形成ホルモン濃度が高いことや、性ホルモンの刺激に対する感受性が低下していること等から、この機序に基づく卵巣腫瘍発症は、げっ歯類特異的であり、閉経後女性における卵巣腫瘍の危険性を示唆するものではないと考えられている。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、下表の結果が得られた。

<table>
<tr><th>試験項目</th><th>試験方法･実験条件</th><th>動物種
（例数／群）
投与経路</th><th>用量</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="5">中枢神経系</td></tr>
<tr><td>一般症状</td><td>6 時間観察</td><td rowspan="8">雄性 CD-1 系マウス
（n=10）
経口</td><td rowspan="8">60, 180, 600
mg/kg</td><td rowspan="8">影響なし</td></tr>
<tr><td>自発運動</td><td>Varimex 法</td></tr>
<tr><td>正常体温</td><td>直腸温</td></tr>
<tr><td>麻酔作用</td><td>ヘキソバルビタール誘発睡眠</td></tr>
<tr><td>抗痙攣作用</td><td>電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣</td></tr>
<tr><td>鎮痛作用</td><td>酢酸ライジング法</td></tr>
<tr><td>握力</td><td>直接測定</td></tr>
<tr><td>聴覚</td><td>驚愕反応</td></tr>
<tr><td colspan="5">循環器系</td></tr>
<tr><td>血圧（平均血圧、収縮期圧、拡張期圧）</td><td rowspan="3">無麻酔</td><td rowspan="3">雄性 SD ラット
（n=4）
経口</td><td rowspan="3">60, 180, 600
mg/kg</td><td rowspan="3">影響なし</td></tr>
<tr><td>脈圧</td></tr>
<tr><td>心拍数</td></tr>
<tr><td>血圧（平均血圧、収縮期圧、拡張期圧）</td><td rowspan="11">麻酔</td><td rowspan="11">雌雄性イヌ
（n=4）
毎分 0.4 mL/kg を
50 分かけて静注</td><td rowspan="11">4～20 mg/kg</td><td>12～20 mg/kg で
拡張期圧が低下</td></tr>
<tr><td>末梢血管抵抗</td><td>12～20 mg/kg で
血管抵抗減少</td></tr>
<tr><td>心拍数</td><td rowspan="9">影響なし</td></tr>
<tr><td>心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QTc）</td></tr>
<tr><td>心拍出量</td></tr>
<tr><td>心仕事量</td></tr>
<tr><td>肺動脈圧</td></tr>
<tr><td>肺血管抵抗</td></tr>
<tr><td>肺毛細血管楔入圧</td></tr>
</table>

試験項目	試験方法･実験条件	動物種 （例数／群） 投与経路	用量	試験結果
呼吸器系				
呼吸数	麻酔	雌雄性イヌ （n=4） 毎分 0.4 mL/kg を 50 分かけて静注	4～20 mg/kg	8,12 mg/kg で増加
吸気量				4,8,12 mg/kg で増加
動脈血（二酸化炭素ガス分圧、酸素ガス分圧、pH）				影響なし
消化器系				
小腸輸送能	炭末法	雄性 CD-1 系マウス （n=10） 経口	60, 180, 600 mg/kg	影響なし
自律神経系及び平滑筋				
受容体結合	ヒスタミン H_1 受容体	ラット脳 *in vitro*	0.0001～10μM 又は 0.001～100μM	Ki 値＞100μM
	アドレナリン α_1、α_2、β 受容体			Ki 値＞1μM
	$GABA_A$ 受容体 ベンゾジアゼピン受容体			Ki 値＞100μM Ki 値＞10μM
	ムスカリン受容体			Ki 値＞1μM
	セロトニン 5-HT_2 受容体			
	ドーパミン D_1, D_2 受容体			
回腸標本	ラロキシフェン単独作用	雄性モルモット （n=4） *in vitro*	0.001～10μM	影響なし
	アセチルコリン収縮		0.1, 1μM	1μM で収縮抑制
	電気刺激		0.001～10μM	影響なし
	電気刺激+アンジオテンシン I		0.1, 1μM	1μM で収縮抑制
心房標本	心拍数	雄性モルモット （n=4～6） *in vitro*	0.001～10μM	影響なし
	収縮力			
	イソプロテレノール		0.1, 1, 10μM	0.1μM で心拍数低下 10μM で影響なし
子宮標本	エストロゲン処置動物 ラロキシフェン単独作用	雌性 SD ラット （n=4） *in vitro*	0.001～10μM	影響なし
	エストロゲン処置動物 オキシトシン収縮		0.01, 0.1, 1μM	0.1μM で収縮抑制
輸精管標本	ラロキシフェン単独作用	雄性 SD ラット （n=4～8） *in vitro*	0.001～10μM	影響なし
	ノルエピネフリン収縮		1, 10μM	10μM で収縮増強
	電気刺激		0.001～10μM	影響なし
血管標本	ノルエピネフリン収縮	雄性 Wistar ラット （n=3～6） *in vitro*	1, 10μM	10μM で収縮抑制
	セロトニン収縮			
	Ca アゴニスト （BayK8644）収縮		0.1, 1, 10μM	1,10μM で収縮抑制

(3) 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

動物種(動物数)	投与経路	用量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)
ICR マウス、雌 10	強制経口	5000	＞5000
F344 ラット、雌 10	強制経口	1000、5000	＞5000
ビーグル犬、雌 2	強制経口 (カプセル)	300	＞300
カニクイザル、雌 2	強制経口 (経鼻腔胃内)	2000	＞2000

いずれの動物種においても死亡及び重篤な毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種(動物数)	投与経路、 投与期間	用量又は濃度 (mg/kg/日)	試験結果(特記所見)
F344 ラット、雌 10	混餌、 3 ヵ月間	0.8～748	体重↓、摂餌量↓、アルカリフォスファターゼ↑、コレステロール↓、子宮重量↓、下垂体重量↓、子宮萎縮性変化、腟上皮細胞の粘液細胞化、卵胞の大型化、卵胞嚢胞、尿細管鉱質沈着
F344 ラット、雌 65	混餌、 6 ヵ月間投与 及び 3 ヵ月間回復	14.6～378	体重↓(低用量)、体重↑(中、高用量)、白血球系細胞数↑、コレステロール↓、血清蛋白↓、黄体刺激ホルモン↑、エストラジオール↑、卵巣重量↓、子宮重量↓、下垂体重量↓、黄体消失、卵胞の大型化、卵胞顆粒膜細胞過形成、卵胞嚢胞、子宮萎縮性変化、乳腺胞状腺化、尿細管鉱質沈着
F344 ラット、雌 20	混餌、1 年間	6～23	アルカリフォスファターゼ↑、子宮重量↓、排卵周期の変化、尿細管の鉱質沈着
カニクイザル、雌 3	経口 (経鼻腔胃内)、 1 ヵ月間	100～1000	異常便、下痢、嘔吐、摂餌量↓、子宮重量↓、卵巣嚢胞
カニクイザル、雌 4	経口 (経鼻腔胃内)、 1 年間	15～450	正常:嘔吐、異常便、体重↓、アラニンアミノトランスフェラーゼ↑、肝臓重量↑、子宮重量↓、卵巣重量↑、子宮萎縮 卵巣切除:嘔吐、異常便、アラニンアミノトランスフェラーゼ↑、肝臓重量↑

いずれの変化もラロキシフェン塩酸塩の薬理作用から予期されるものであった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌(ネズミチフス菌、大腸菌)を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)、ほ乳類培養細胞(チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株)を用いた染色体異常試験(*in vitro*)、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験(*in vitro*)、ラット卵巣における ^{32}P −ポストラベル法による DNA 付加体の解析、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験(*in vitro*)、チャイニーズハムスター骨髄細胞における姉妹染色体分体交換試験を行った結果、ラロキシフェンに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

雌マウス及び雌ラットにラロキシフェンをそれぞれ 8.7～225 mg/kg、10.4～259 mg/kg の濃度で 21 ヵ月間及び 24 ヵ月間にわたり長期投与したところ、顆粒膜/卵胞膜細胞起源又は上皮細胞起源の卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられ、げっ歯類ではよく知られているが、ヒトにおける安全性の危惧には直結しないと報告されている [2)]。

(5) 生殖発生毒性試験

ウサギ胎児の器官形成期投与試験において、ラロキシフェン 0.1 mg/kg 以上の用量で流産及び低頻度の胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラット胎児の器官形成期投与試験においても、ラロキシフェン 1 mg/kg 以上の用量で胎児の発育遅延や発生異常（波状肋骨、腎盂拡張）が認められた。

また、一世代試験においてラットに 0.1～10 mg/kg の用量を妊娠中から授乳中にかけて投与したところ、分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、10 mg/kg の用量では分娩困難による母動物及び産児の死亡が認められた。さらに、同試験の出生児は、成熟時（140 日齢）において卵巣及び膣に病理組織学的変化は認められなかったものの、子宮低形成及び受胎能低下が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験（モルモット）

雄性モルモットにラロキシフェンを 1 及び 10 mg/kg の用量で経口投与（5 回/週×3 週）、又は 1 mg/kg の用量で Freund の完全アジュバントに乳濁させて皮下投与（1 回/週×3 週）し感作した結果、能動的全身アナフィラキシー反応及び受動的皮膚アナフィラキシー反応はともに陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　剤：エビスタ錠 60 mg

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ラロキシフェン塩酸塩

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

（クリニジェン株式会社　医療関係者向けウェブサイト：https://clinigen.co.jp/medical/product/ へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1997 年 12 月 9 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	2004年1月29日
承認番号	21600AMY00011
薬価基準収載年月日	2004年4月23日
販売開始年月日	2004年5月12日
製造販売承認承継	2025年12月25日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査通知年月日:2015 年 6 月 25 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年:2004 年 1 月 29 日から 2012 年 1 月 28 日 (終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	包装形態	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エビスタ錠60 mg	100錠 [10錠(PTP)×10]	3999021F1023	3999021F1023	1160079030101	620001904
	140錠 [14錠(PTP)×10]	3999021F1023	3999021F1023	1160079030201	620001904

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Barrett, CE., et al.:N. Engl. J. Med., 2006, 355(2)125-137 (PMID:16837676)
2) Alison, RH., et al.:Toxicol. Patho., 1994, 22(2)179-186 (PMID:7973365)
3) Morii, H., et al.:Osteoporosis International, 2003, 14(10)793-800 (PMID:12955333)
4) Lufkin, EG., et al.:Rheum. Dis. Clin. North Am., 2001, 27(1)163-185 (PMID:11285993)
5) Delmas, PD., et al.:J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87(8)3609-3617 (PMID:12161484)
6) Maricic, M., et al.:Arch. Intern. Med., 2002, 162(10)1140-1143 (PMID:12020184)
7) Ettinger, B., et al.:JAMA., 1999, 282(7)637-645 (PMID:10517716)
8) Grese, TA., et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1997, 94(25)14105-14110 (PMID:9391160)
9) Glasebrook, AL., et al.:Bone, 1995, 16(Suppl. 1)99S
10) Onoe, Y., et al.:J. Bone Miner. Res., 2000, 15(3)541-549 (PMID:10750569)
11) Yang, NN., et al.:Endocrinology, 1996, 137(5)2075-2084 (PMID:8612550)
12) Sato, M., et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 272(3)1252-1259 (PMID:7891341)
13) Lees, CJ., et al.:Menopause, 2002, 9(5)320-328 (PMID:12218720)
14) Sato, M., et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 279(1)298-305 (PMID:8859007)
15) Kauffman, RF., et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 280(1)146-153 (PMID:8996192)
16) Black, LJ., et al.:J. Clin. Invest., 1994, 93(1)63-69 (PMID:8282823)
17) Bjarnason, NH., et al.:Atherosclerosis, 2001, 154(1)97-102 (PMID:11137087)
18) Turner, CH., et al.:Endocrinology, 1994, 135(5)2001-2005 (PMID:7956922)
19) Frolik, CA., et al.:Bone, 1996, 18(6)621-627 (PMID:8806005)
20) Cao, Y., et al.:J. Bone Miner. Res., 2002, 17(12)2237-2246 (PMID:12469918)
21) Ott, SM., et al.:J. Bone Miner. Res., 2002, 17(2)341-348 (PMID:11811565)
22) Iikuni, N., et al.:J Bone Miner Metab., 2012, 30(6)674-682 (PMID:22752125)
23) Yoh, K., et al.:Curr Med Res Opin., 2012, 28(11)1757-1766 (PMID:23035693)
24) Brzozowski, AM., et al.:Nature, 1997, 389(6652)753-758 (PMID:9338790)
25) Miller, JW., et al.:Pharmaceutical Research, 2001, 18(7)1024-1028 (PMID:11496940)
26) Cummings, SR., et al.:JAMA., 1999, 281(23)2189-2197 (PMID:10376571)
27) Stovall, DW., et al.:Menopause, 2007, 14(3)510-517 (PMID:17314736)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法及び用量】

通常、ラロキシフェン塩酸塩として、1 日 1 回 60 mg を経口投与する。

主な海外での承認・発売状況（2024 年 9 月現在）は以下のとおりである。

	米　国	オーストラリア
商品名	Evista	Evista
発売会社	Eli Lilly	Eli Lilly
販売 開始日	1998 年 1 月 6 日	1999 年 1 月 22 日
剤形・規格	錠剤（60 mg）	錠剤（60 mg）
効能・効果	閉経後骨粗鬆症の予防 閉経後骨粗鬆症の治療 閉経後骨粗鬆症女性患者の浸潤性乳癌のリスク低下 浸潤性乳癌のリスクの高い閉経後女性の浸潤性乳癌のリスク低下	閉経後骨粗鬆症の予防 閉経後骨粗鬆症の治療 閉経後骨粗鬆症女性患者の浸潤性乳癌のリスク低下 浸潤性乳癌のリスクの高い閉経後女性の浸潤性乳癌のリスク低下
用法・用量	60 mg 錠を 1 日 1 錠 経口投与	60 mg 錠を 1 日 1 錠 経口投与

〰〰：本邦未承認

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、流産及び低頻度で胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラットでは、胎児の発達遅延及び発育異常（波状肋骨、腎盂拡張）あるいは分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低

下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、また、高用量では、分娩困難による母動物及び産児の死亡の報告がある。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.4 参照]

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	X(2023 年 9 月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類:(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

X: Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should NOT be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database

FDA(米国添付文書)における妊娠・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 3 月)	**8.1 Pregnancy** Risk Summary EVISTA is contraindicated for use in pregnant women, and is not indicated for use in females of reproductive potential. Based on mechanism of action, EVISTA may block the important functions that estrogen has during all stages of pregnancy. Limited data with EVISTA use in pregnant women are insufficient to inform any drug associated risks for births defects or miscarriage. In rabbits and rats dosed during organogenesis or during gestation and lactation, EVISTA produced multiple adverse reproductive and developmental effects, including abortion; fetal anomalies; and delayed or disrupted parturition leading to maternal and neonatal mortality, at doses less than or similar to the maximum recommended human dose (based on human body surface area comparison). Data Animal Data In the developmental and reproductive toxicity studies conducted with EVISTA, numerous adverse effects were observed in multiple animal species. In rabbits dosed during organogenesis, abortion and a low rate of fetal heart anomalies (ventricular septal defects) occurred at doses ≥0.1 mg/kg (≥0.04 times the human dose based on surface area, mg/m^2). In rats dosed during organogenesis, retardation of fetal growth and developmental abnormalities (wavy ribs, kidney cavitation) occurred at doses ≥1 mg/kg (≥0.2 times the human dose based on surface area, mg/m^2). Treatment of rats during gestation and lactation with doses of 0.1 to 10 mg/kg (0.02 to 1.6 times the human dose based on surface area, mg/m^2) produced effects that included delayed and disrupted parturition, decreased neonatal survival and altered physical development, sex- and age-specific reductions in growth and changes in pituitary hormone content, and decreased lymphoid compartment size in offspring. At 10 mg/kg, the disruption of parturition resulted in maternal and progeny morbidity and death. Effects in adult offspring (4 months of age) included uterine hypoplasia and reduced fertility; however, no ovarian or vaginal pathology was observed.

	8.2 Lactation Risk Summary EVISTA is not indicated for use in females of reproductive potential. There is no information on the presence of raloxifene in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, based on mechanism of action, EVISTA may block the important functions that estrogen has in mammary tissue during lactation.

＜小児等への投与に関する情報＞

小児等に関する記載

本邦の添付文書では「9.7　小児等」の項の記載なし。

以下に FDA（米国添付文書）の記載を示す（欧州 SPC は「小児等への投与」に関する記載なし）。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023 年 3 月）	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1） 粉砕

該当資料なし

（2） 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

EVI260615
2026年6月作成