

# 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

## 骨粗鬆症治療剤

# ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」

## RALOXIFENE HYDROCHLORIDE

### ラロキシフェン塩酸塩錠

剤形	フィルムコーティング錠
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錠中ラロキシフェン塩酸塩60mg含有
一般名	和名：ラロキシフェン塩酸塩 洋名：Raloxifene Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 8月17日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日 発売年月日：2015年12月11日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： <a href="http://med.sawai.co.jp">http://med.sawai.co.jp</a>

本IFは2015年9月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 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もあり、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	18
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	19
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	20
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	20
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	20
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	20
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	20
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	21
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	22
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	22
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	22
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	23
11. 力価	8	7. 容器の材質	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	23
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	23
1. 効能又は効果	10	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	23
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	24
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	16. 各種コード	24
2. 薬理作用	12	17. 保険給付上の注意	24
VII. 薬物動態に関する項目	13	XI. 文献	25
1. 血中濃度の推移・測定法	13	1. 引用文献	25
2. 薬物速度論的パラメータ	14	2. その他の参考文献	25
3. 吸収	15	XII. 参考資料	26
4. 分布	15	1. 主な外国での発売状況	26
5. 代謝	15	2. 海外における臨床支援情報	26
6. 排泄	16	XIII. 備考	26
7. トランスポーターに関する情報	16	その他の関連資料	26
8. 透析等による除去率	16		

## 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錠60mg「サワイ」は、ラロキシフェン塩酸塩を含有する骨粗鬆症治療剤である。

ラロキシフェン塩酸塩は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)であり、閉経後骨粗鬆症に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2015年8月
上市	2015年12月

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に成分名及び含量を両面印字している。
- 2) PTPシートに1錠単位で「骨粗しょう症の薬」と記載している。
- 3) 個装箱の一部を切り離し、使用期限の管理及び調剤棚のラベルとして使用できる。
- 4) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)である。
- 5) 骨においてはエストロゲン様の作用を示し、骨密度を増加させる。<sup>1)</sup>
- 6) 骨量増加以外にも、骨微細構造の改善など骨強度を高める作用を有するとされている。<sup>2)</sup>
- 7) 既存のラロキシフェン塩酸塩製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 8) 重大な副作用として、静脈血栓塞栓症、肝機能障害が報告されている(頻度不明)。  
また、その他の副作用として、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、腹部膨満、嘔気、皮膚炎、そう痒症、乳房緊満、下肢痙攣、感覚減退等が報告されている(頻度不明)。

## II. 名称に関する項目

---

### II. 名称に関する項目

---

#### 1. 販売名 .....

##### 1) 和名

ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」

##### 2) 洋名

RALOXIFENE HYDROCHLORIDE

##### 3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

#### 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)

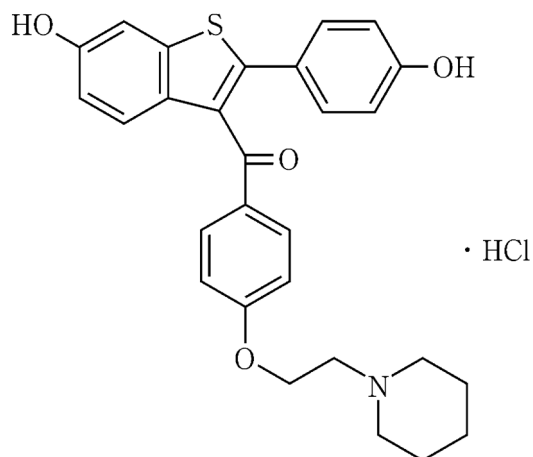
Raloxifene Hydrochloride(JAN)

Raloxifene(INN)

##### 3) ステム

-ifene : clomifene系の抗エストロゲン作用剤

#### 3. 構造式又は示性式 .....



#### 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) .....  
[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 .....  
特になし
7. CAS登録番号 .....  
82640-04-8[Raloxifene Hydrochloride]  
84449-90-1[Raloxifene]

---

### 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～微黄色の結晶性の粉末である。
  - 2) 溶解性  
メタノールに溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
  - 3) 吸湿性  
乾燥減量：0.5%以下(1g、105℃、3時間)
  - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点  
融点：約259℃(分解)
  - 5) 酸塩基解離定数  
該当資料なし
  - 6) 分配係数  
3.81<sup>3)</sup>
  - 7) その他の主な示性値  
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………  
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法……………
  - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
  - 2) 塩化物の定性反応
4. 有効成分の定量法……………  
液体クロマトグラフィー



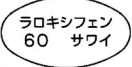
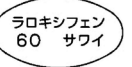
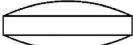
---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### 1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
フィルム コーティング錠	 12.2×6.6	 約250	 4.5	白色

#### 2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

#### 3) 識別コード

ラロキシフェン 60 サワイ

#### 4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### 1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中にラロキシフェン塩酸塩60mgを含有

#### 2) 添加物

添加物として、カルナウバロウ、クロスポビドン、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒプロメロース、ポビドン、ポリソルベート80、マクロゴール6000を含有する。

#### 3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」をPTP包装(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>4)</sup>

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色楕円形のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.4	99.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)

ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>4)</sup>

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色楕円形のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.4	99.2

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。<sup>5)</sup>

保存条件	イニシャル	温度 (40°C3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	白色楕円形のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	17.7	15.9	16.8	15.3	15.5
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	97.2	98.5	97.7	98.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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(物理化学的变化) .....  
 該当資料なし

7. 溶出性 .....

<溶出挙動における同等性及び類似性><sup>6,7)</sup>

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成24年2月29日 薬食 審査発0229第10号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH5.0)
試験回数	12ベッセル	

**【結果及び考察】**

<50rpm : pH1.2>

比較時点(15分)及び規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

<50rpm : pH5.0>

比較時点(15分)及び標準製剤の平均溶出率が85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

比較時点(15分)及び標準製剤の平均溶出率が85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

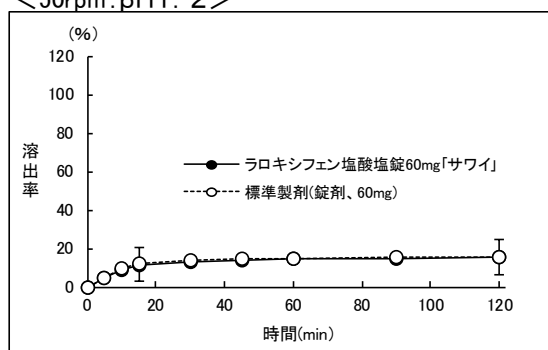
<100rpm : pH5.0>

比較時点(15分)及び標準製剤の平均溶出率が85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

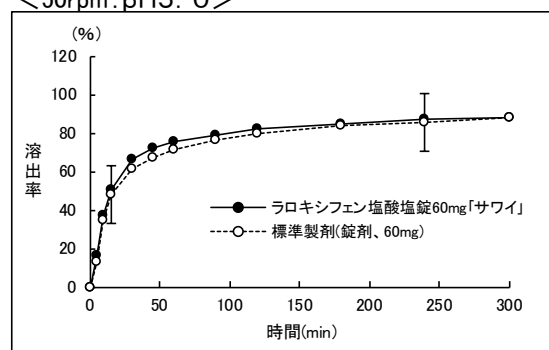
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

**(溶出曲線)**

<50rpm : pH1.2>

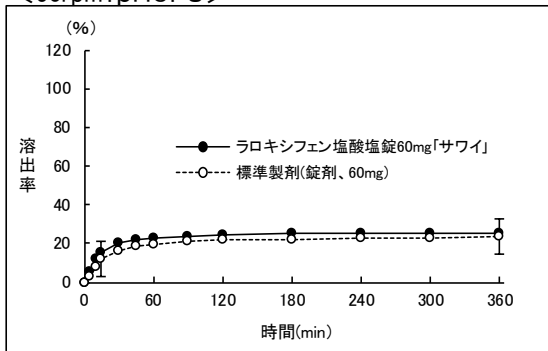


<50rpm : pH5.0>

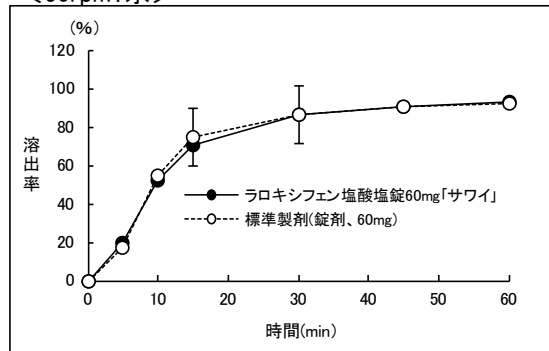


IV. 製剤に関する項目

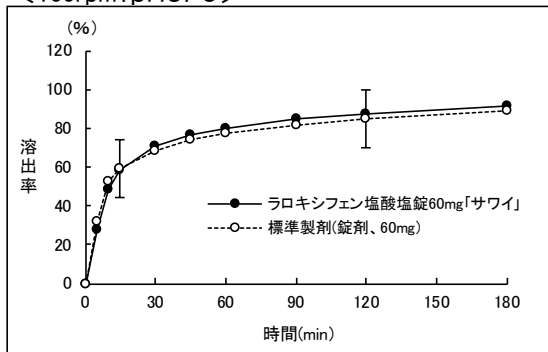
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH5.0>



( I : 判定基準の適合範囲)

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 .....

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法 .....

液体クロマトグラフィー

11. 力価 .....

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 .....

該当資料なし

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.....  
    該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

1. 効能又は効果……………  
閉経後骨粗鬆症
  
2. 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60mgを経口投与する。
  
3. 臨床成績……………  
ラロキシフェン塩酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。
  - 1) 臨床データパッケージ  
該当しない
  
  - 2) 臨床効果  
大規模臨床試験において、ラロキシフェンは脊椎の骨密度を2%以上増加させ、椎骨の骨折頻度を30~50%程度低下させたが、椎骨以外の骨折は減少させなかった。<sup>8)</sup>
  
  - 3) 臨床薬理試験  
該当資料なし
  
  - 4) 探索的試験  
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  
該当資料なし
  
    - (3) 安全性試験  
該当資料なし
  
    - (4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)  
該当資料なし

(2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....

バゼドキシフェン酢酸塩等

2. 薬理作用.....

ラロキシフェン塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ラロキシフェンは、骨と肝臓においてエストロゲン作動薬として作用するが、子宮に対しては作用せず、乳腺においては抗エストロゲン作用を持つ。<sup>8)</sup>

SERMの選択性の作用機序はエストロゲンと同様にエストロゲン受容体に結合するが、リガンドによってリガンド-受容体複合体の立体構造が異なり、エストロゲンと異なる転写調節因子 cofactor (costimulatorやcorepressor) に作用することによる。<sup>2)</sup>

ラロキシフェンには骨量増加以外にも、骨微細構造の改善など骨強度を高める作用を有するとされている。<sup>2)</sup>

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

ラロキシフェン塩酸塩錠剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 2) 最高血中濃度到達時間

VII. - 1. -3) 参照

#### 3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### <生物学的同等性試験><sup>6, 9)</sup>

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、96hr
休薬期間	14日間
測定方法	LC/MS法

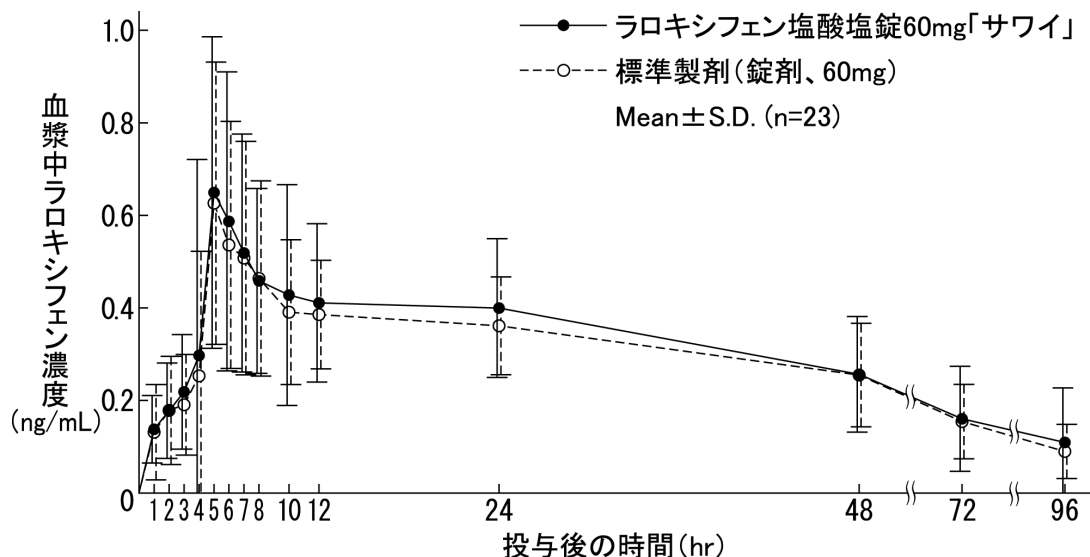
ラロキシフェン塩酸塩錠60mg「サワイ」と標準製剤を閉経後健康女性にそれぞれ1錠(ラロキシフェン塩酸塩として60mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ラロキシフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、AUCは対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、また、Cmaxは対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

##### 各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「サワイ」	0.80±0.42	10.9±12.9	64.5±133.2	25.51±9.08
標準製剤 (錠剤、60mg)	0.73±0.31	8.3±6.3	39.1±30.0	24.00±6.85

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC <sub>t</sub>	log (1.04)	log (0.95) ~ log (1.15)
Cmax	log (1.08)	log (0.92) ~ log (1.28)

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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

有意差は認められないが、高脂肪食摂取下ではCmaxが28%、AUCが16%上昇した。<sup>1)</sup>

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

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

2%<sup>1)</sup>

4) 消失速度定数

- ラロキシフェン塩酸塩60mg「サワイ」を閉経後健康女性に1錠(ラロキシフェン塩酸塩として60mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>6, 9)</sup>

0.023±0.011hr<sup>-1</sup>

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

97.7%、アルブミンとの結合率99.6%、α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白との結合率は88.9%<sup>3)</sup>

3. 吸収 .....

経口投与時、約60%が吸収され、腸管循環する。<sup>1)</sup>

4. 分布 .....

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。

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

該当資料なし

5. 代謝 .....

1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝され、3種類のグルクロン酸抱合体になる。血漿中の未変化体は約1%である。<sup>3)</sup>

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。<sup>3)</sup>

4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物に活性はない。<sup>3)</sup>

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

投与5日以内に糞便中に50~79%、尿中に3.5~5.5%排泄されるが、血漿中の未変化体は約1%と低いため、尿中未変化体排泄率は1%以下と考えられる。<sup>3)</sup>

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

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 .....

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(原則禁忌を含む)……………

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

- 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〔副作用として静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む)が報告されており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある(「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)。〕
- 2) 長期不動状態(術後回復期、長期安静期等)にある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 抗リン脂質抗体症候群の患者〔本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。〕
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………  
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………  
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由……………

**慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 1) 肝障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- 2) 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(>500mg/dL)の既往のある患者〔本剤服用により血清トリグリセリド上昇がみられることがあるため、血清トリグリセリド値のモニターを行うこと。〕
- 3) 腎障害のある患者〔安全性は確立していない。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

**重要な基本的注意**

- 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、次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。  
また、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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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。
- 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。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

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 コレステラミン	本剤の血中濃度が低下する。	本剤がコレステラミンに吸着され、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。	機序不明
アンピシリン	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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 重大な副作用(頻度不明)
- (1) 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) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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。

## 3) その他の副作用

## 2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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	血清総蛋白減少、血中アルブミン減少、血清リン減少、血中Al-P減少、血中カルシウム減少
消化器	腹部膨満、嘔気、おくび
肝臓	$\gamma$ -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、感覚減退、末梢性浮腫、ほてり、多汗、表在性血栓性静脈炎、体重増加

## 4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ラロキシフェン塩酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は37.6%(117/311)であり、主な副作用はほてり、乳房緊満各2.9%、嘔気、多汗、そう痒症各1.6%等であった。<sup>10)</sup>

## 5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## 6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。[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) 授乳中の婦人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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与 .....  
該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....  
該当資料なし

13. 過量投与 .....  
1) 徴候、症状：1回120mg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180mg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。  
2) 処置：特異的解毒剤は知られていない。

14. 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)

15. その他の注意 .....  
1) 外国における骨粗鬆症治療(骨折)試験において、ラロキシフェン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まではされていないが、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。  
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。  
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。  
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<sup>註)</sup>とした試験において、ラロキシフェン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/年に対してラロキシフェン投与群で2.2/1000人/年であった。  
注)本邦における本剤の効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」である。  
5) 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。

16. その他.....



---

## 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」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  
該当資料なし
  
  - 2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
  
  - 3) 生殖発生毒性試験  
VIII. -10. 参照
  
  - 4) その他の特殊毒性  
VIII. -15. 参照

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分	該当しない

注) 注意一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：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

### ラロキシフェン塩酸塩錠「サワイ」を服用される患者さんへ

ラロキシフェン塩酸塩錠「サワイ」は女性(閉経後)の骨粗鬆症の治療に使われるお薬です。このお薬は、継続して服用することによって効果が得られますので、必ず主治医の指示どおりに飲み続けるようにしてください。

**服用時の注意**

- 1日1回、1錠を服用してください。
- お薬はシートから取り出し、水またはぬるま湯で飲んでください。
- 飲み忘れた場合は、気がついたときにできるだけ早く飲んでください。1日に2回飲んだり、2回分をまとめて飲むではいけません。次回からは、指示されたとおりに服用しましょう。
- 誤って多く飲んでしまった場合は、主治医または薬剤師にご相談ください。
- 主治医の指示なしに、ご自身の判断で服用をやめないでください。

～裏面もご覧ください～

\*  
お薬を服用後に、次のような症状に気づいたら、  
主治医にご相談ください。 \*  
\* \* \*

- 片方のふくらはぎが赤くはれたり、ふくらはぎを押すと痛む
- 急に息苦しく感じたり、胸苦しさを感じた
- 急に視力が低下した
- 全身のけん怠感、食欲不振、吐き気などがあらわれた

**!** 手術の後など、長期間、体を動かせない状態になる場合は、3日前までに服用を休止する必要があります。このような場合は、事前に主治医にご相談ください。

その他、いつもとちがう症状があらわれたときは、  
主治医や薬剤師にご相談ください。

医療機関名

GURAL001PV01
沢井製薬株式会社
2015年12月⑥6

注) 当説明書は変更・改訂される場合があります。

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：100錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリクロトリフルオロエチレンフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：エビスタ錠60mg

同効薬：バゼドキシフェン酢酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015年8月17日、承認番号：22700AMX00761000

11. 薬価基準収載年月日

2015年12月11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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間 .....  
該当しない

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 .....

HOT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 コード
124583701	3999021F1031	622458301

17. 保険給付上の注意 .....  
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## XI . 文 献

---

### 1. 引用文献 .....

- 1) USP DI : Vol. 1 , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed., 2007, p. 2485-2488.
- 2) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第5版, 南江堂, 2007, p. 509.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 431.
- 4)～5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 6) 遠藤真弘他, 診療と新薬, 52(10), 979(2015).
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 8) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン 薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 第12版, 下巻, 廣川書店, 2013, p. 1509-1514, p. 1668-1672.
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
- 10) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008～2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 2049-2050.

### 2. その他の参考文献 .....

---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況 .....

2. 海外における臨床支援情報 .....

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料 .....



