

**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水和物錠**  
**ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」**  
**Raloxifene Hydrochloride Tablets**

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 <sup>注)</sup> 注) 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水和物 62.12mg（ラロキシフェン塩酸塩として60mg）含有
一般名	和名：ラロキシフェン塩酸塩水和物 洋名：Raloxifene Hydrochloride Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2017年2月15日 薬価基準収載：2017年6月16日 販売開始：2017年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2022年3月改訂（第1版）の添付文書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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ....	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用 .....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>12</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	13
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	4. 吸収.....	14
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	14
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	14
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	15
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. その他.....	15
1. 物理化学的性質.....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>16</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	16
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	16
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	16
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	16
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	16
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	17
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	18
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	10. 過量投与.....	18
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	11. 適用上の注意.....	19
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	19
10. 容器・包装.....	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>20</b>
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	20
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	20
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	21
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	21
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	21
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	21
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	21

## 略語表

6. 同一成分・同効薬.....	21
7. 国際誕生年月日 .....	21
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.....	21
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.....	21
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	21
11. 再審査期間 .....	21
12. 投薬期間制限に関する情報.....	21
13. 各種コード .....	21
14. 保険給付上の注意 .....	21
<b>X I. 文献.....</b>	<b>22</b>
1. 引用文献 .....	22
2. その他の参考文献.....	23
<b>X II. 参考資料.....</b>	<b>23</b>
1. 主な外国での発売状況.....	23
2. 海外における臨床支援情報 .....	23
<b>X III. 備考.....</b>	<b>24</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	24
2. その他の関連資料.....	25

略語	略語内容
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Css,ave	定常状態における平均血中濃度
Css,max	定常状態における最高血中濃度
Css,min	定常状態における最低血中濃度
CLp,ss	定常状態におけるみかけのクリアラ ンス
CV	変動係数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ラロキシフェン塩酸塩水和物を有効成分とする骨粗鬆症治療剤である。

「ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「日医工）」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2017年2月15日に承認を取得、2017年6月16日に販売を開始した。(薬食発 1121 第2号 (平成 26年 11月 21日) に基づき承認申請)

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ラロキシフェン塩酸塩水和物を有効成分とする骨粗鬆症治療剤である。
- (2) 重大な副作用 (頻度不明) として、静脈血栓塞栓症、肝機能障害が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名・含量・社名をインクジェット印字した。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量、薬効分類「骨粗鬆症治療剤」を表記している。

### 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Raloxifene Hydrochloride Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ラロキシフェン塩酸塩水和物 (JAN)

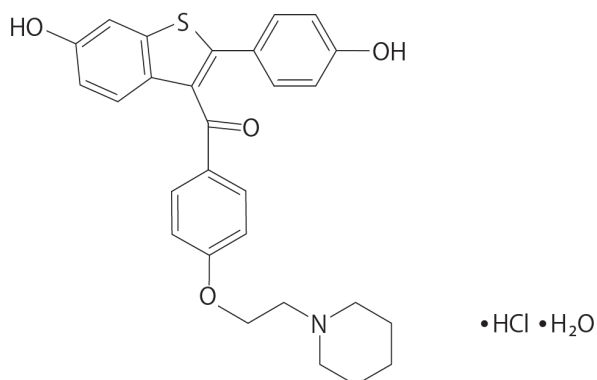
#### (2) 洋名 (命名法)

Raloxifene Hydrochloride Hydrate (JAN)

#### (3) ステム (stem)

-ifene : 抗エストロゲン作用を有するクロミフェン及びタモキシフェン誘導体

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S · HCl · H<sub>2</sub>O

分子量 : 528.06

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 263℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (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、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 2) 定性反応

本品のメタノール溶液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム、水、リン酸、アセトニトリル混液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径(mm)	12.2×6.6	
厚さ(mm)	4.5	
質量(mg)	250	
本体表示	ラロキシフェン 60 日医工	
包装コード	㊞ 020	

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当記載事項なし

##### 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	ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」
有効成分	1錠中ラロキシフェン塩酸塩水和物 62.12mg (ラロキシフェン塩酸塩として 60mg)
添加剤	乳糖水和物、無水乳糖、ポリソルベート 80、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、カルナウバロウ

###### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

###### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

該当資料なし

### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

#### (1) 加速試験

◇ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」 40℃・75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜白色楕円形のフィルム コーティング錠＞	RXF601 RXF602 RXF603	適合	適合	適合	適合
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	RXF601 RXF602 RXF603	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (%) (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	RXF601 RXF602 RXF603	2.8～5.4 1.7～2.1 1.8～2.2	—	—	3.4～4.6 2.4～3.5 1.6～4.5
溶出性 (%) ＜30 分、75%以上＞	RXF601 RXF602 RXF603	87～91 90 89～90	90 89～92 89～92	88～89 87～90 88～89	86～87 85～86 85～86
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	RXF601 RXF602 RXF603	99.5 100.0 99.6	99.2 98.5 98.7	99.3 99.5 99.4	98.2 98.4 98.6

※：表示量に対する含有率 (%)

#### (2) 無包装状態の安定性

試験期間：2016/11/28～2017/3/14

◇ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3 ＜白色楕円形のフィルム コーティング錠＞	60021	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分、75%以上＞	60021	98～102	98～100	96～101	97～100
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	60021	100.0～100.8	101.3～101.5	100.9～101.1	100.1～100.9
(参考値) 硬度 (N) n=10	60021	92.5～110.5	96.5～110.5	95.5～119.0	93.5～118.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」 30°C・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=3 ＜白色楕円形のフィルム コーティング錠＞	60021	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 75%以上＞	60021	98～102	97～99	97～99	97～99
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	60021	100.0～100.8	100.8～101.9	100.0～100.9	100.0～101.5
(参考値) 硬度 (N) n=10	60021	92.5～110.5	72.0～86.5	76.5～84.0	82.5～91.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」 室温、曝光 [D65 光源 (約 1000Lx)・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=3 ＜白色楕円形のフィルム コーティング錠＞	60021	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠	白色楕円形の フィルム コーティング錠
溶出性 (%) n=6 ＜30 分, 75%以上＞	60021	98～102	98～101	96～98
含量 (%) ※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	60021	100.0～100.8	100.3～101.2	99.5～100.3
(参考値) 硬度 (N) n=10	60021	92.5～110.5	74.0～82.5	71.5～81.5

※：表示量に対する含有率 (%)

(3) PTP 包装の安定性試験

◇ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」 曝光 [D65 光源]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色楕円形のフィルム コーティング錠＞	60021	白色楕円形の フィルムコーティング錠	白色楕円形の フィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分, 75%以上＞	60021	98～102	97～99
含量 (%) ※ <sup>1</sup>	60021	100.4	100.3
(参考値) ※ <sup>2</sup> 硬度 (N)	60021	102.2	92.2

※<sup>1</sup>：表示量に対する含有率 (%)

※<sup>2</sup>：硬度は参考値として 2.0kg 重 (19.6N) 以上を規格内とした。

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

### 溶出試験<sup>2)</sup>

<ラロキシフェン錠 60mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

#### 試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

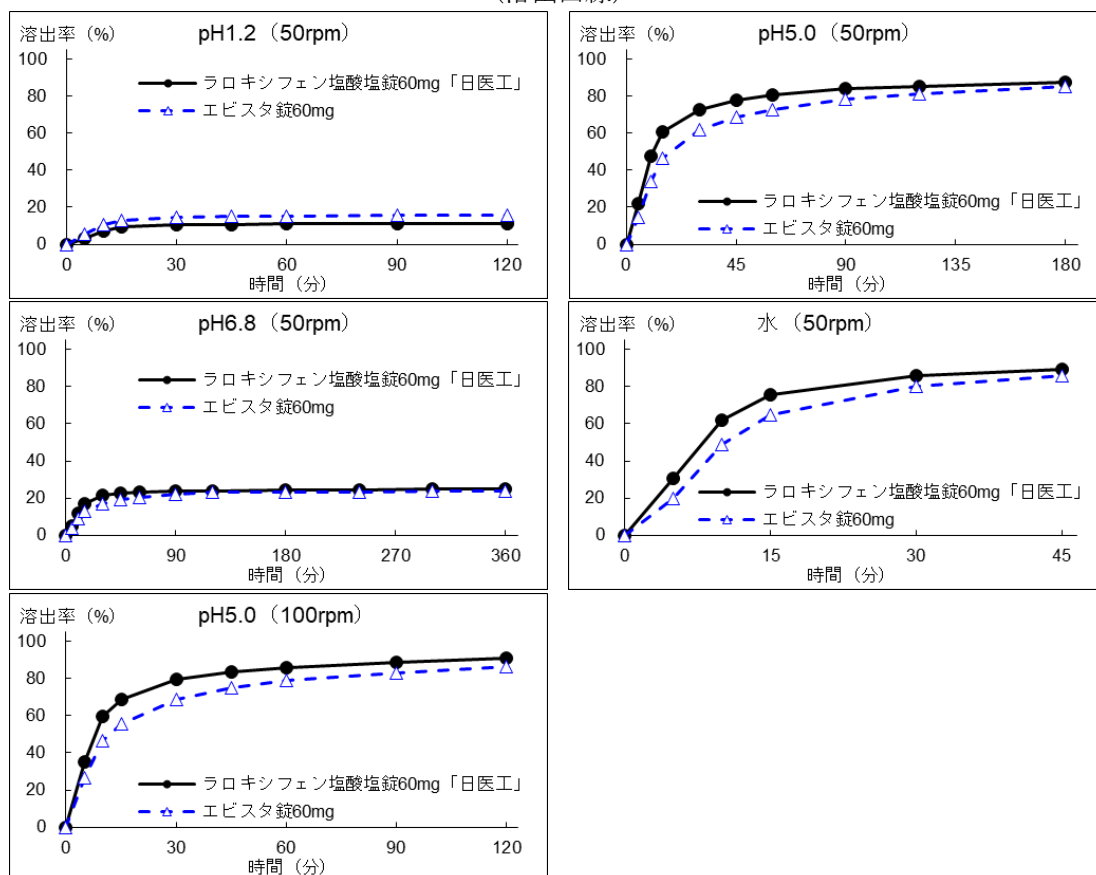
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

#### [判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあった。
- ・ pH5.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点において、本品の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 360 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点において、本品の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH5.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点において、本品の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(エビスタ錠 60mg)と比較した結果、上記全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



**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×10 ; PTP]

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔  
箱 : 紙箱

**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60mgを経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 17.1.1 国内第III相試験

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、ラロキシフェン塩酸塩60mg/日、120mg/日<sup>註1)</sup>又はプラセボを1年間経口投与した(すべての患者にカルシウムとして500mg/日、ビタミンD200IU/日を補給)。そのうちラロキシフェン塩酸塩60mg群(92例)における結果を下表に示す。ラロキシフェン塩酸塩投与により、腰椎骨密度の有意な増加と、各種骨代謝マーカーの有意な低下が認められた<sup>3)~5)</sup>。

表1) ラロキシフェン塩酸塩60mg群における投与前値からの変化率(%)

	24週	40週	52週
腰椎骨密度(第2~第4)	+3.3 <sup>a)</sup>	+3.7 <sup>a)</sup>	+3.5 <sup>a)</sup>
血清オステオカルシン	-32.2 <sup>a)</sup>	-	-34.5 <sup>a)</sup>
骨型アルカリホスファターゼ	-41.3 <sup>a)</sup>	-	-47.9 <sup>a)</sup>
尿中I型コラーゲンC末端テロペプチド/Cr	-43.0 <sup>a)</sup>	-	-43.6 <sup>a)</sup>
尿中I型コラーゲンN末端テロペプチド/Cr	-	-	-33.5 <sup>a)</sup>

a) プラセボ群との比較で統計学的に有意(p<0.05)であった。

腰椎骨密度は平均値で、各種骨代謝マーカーは中央値で示した。

副作用発現頻度は、ラロキシフェン塩酸塩60mg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)、筋痙攣、乳房うっ滞及び皮膚炎が各3.3%(3/92例)であった。

注1)ラロキシフェン塩酸塩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。

### 17.1.2 外国第Ⅲ相試験

外国人の閉経後骨粗鬆症女性 7705 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、ラロキシフェン塩酸塩 60mg/日、120mg/日<sup>注1)</sup>又はプラセボを3年間経口投与した(すべての患者にカルシウムとして 500mg/日、ビタミン D400~600IU/日を補給)。ラロキシフェン塩酸塩 60mg 群 (2557 例)において、新規椎体骨折が発生した患者の割合はプラセボ群に対して、既椎体骨折のない患者群で 55%、既椎体骨折のある患者群で 30%低下しており、いずれも統計学的に有意 ( $p<0.05$ )であった<sup>6)</sup>。この骨折抑制効果は4年まで投与を継続して検討した結果においても維持されていた<sup>7)</sup>。また、投与1年目までに自覚症状を伴った新規椎体骨折(新規臨床椎体骨折)が発生した患者の割合はプラセボ群に比し68%低下し、統計学的に有意 ( $p<0.05$ )であった<sup>8)</sup>。一方、腰椎骨密度(第1~第4)の投与前値からの変化率は、1年目で+2.5%、2年目で+2.9%、3年目で+3.2%と増加し、いずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意 ( $p<0.05$ )であった<sup>5)、9)</sup>。

有害事象発現頻度は、ラロキシフェン塩酸塩 60mg 群で 92.5% (2365/2557 例)、プラセボ群で 92.4% (2380/2576 例)であった。このうち、重篤な有害事象は、ラロキシフェン塩酸塩 60mg 群で 23.9% (610/2557 例)、プラセボ群で 25.2% (650/2576 例)であった<sup>10)</sup>。

注1)ラロキシフェン塩酸塩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。

#### 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

該当資料なし

#### 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

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

ラロキシフェンはエストロゲン受容体を介して作用を発現する<sup>11)</sup>。骨においてはエストロゲン受容体に結合後、骨代謝回転に関与するサイトカインを介して、エストロゲンと同様な骨吸収抑制作用を示す<sup>12)~15)</sup>。また、脂質代謝に対してもエストロゲンと同様の作用を示す<sup>16)~19)</sup>。卵巣切除ラットの子宮重量に関する試験において、エストロゲン 0.1mg/kg/日投与群では子宮重量は 285%増加し、ラロキシフェン 0.01~10mg/kg/日投与群では 18%から 65%増加したが用量反応性は認められなかった<sup>20)</sup>。なお、ラロキシフェン投与により卵巣切除ウサギ (210mg/日) 及びサル (1 及び 5mg/kg/日) においては子宮重量の増加は認められなかった<sup>17)、21)、22)</sup>。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、ラロキシフェン投与群と対照群との間に差は認められなかった<sup>17)、23)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 骨密度及び骨強度に及ぼす影響

ラットの卵巣切除モデルにおいてラロキシフェン 1~10mg/kg/日を卵巣切除 3 又は 4 日後より投与した結果、腰椎、脛骨等における骨密度減少及び骨強度低下を抑制し<sup>16)、24)</sup>、これらの効果は 12 ヶ月間投与後でも保持された<sup>25)</sup>。サルにおいてもラロキシフェン 1 及び 5mg/kg/日を卵巣切除翌日より投与した結果、卵巣切除による骨密度減少を抑制し、これらの効果は 2 年間投与後でも保持され、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<sup>17)、26)</sup>。また、卵巣切除したラット及びサルでの生化学的マーカー値の変動から亢進した骨代謝回転に対する抑制効果が示された<sup>17)、25)、27)</sup>。

##### 18.3 骨組織形態に及ぼす影響

ラットの卵巣切除モデルにおいて、ラロキシフェン 3mg/kg/日の投与は海綿骨における骨梁数の減少や骨梁間隙の増大を改善し、正常な微細構造を有する骨を形成した。ラットにおけるこれらの効果は 10 ヶ月間投与後でも保持された<sup>18)、28)</sup>。

##### 18.4 骨折治癒に及ぼす影響

卵巣切除ラットにラロキシフェン 1mg/kg/日を投与し、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<sup>29)、30)</sup>。

#### (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

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与試験

閉経後健康女性 52 例にラロキシフェン塩酸塩 120mg (60mg 錠 2 錠)<sup>注1)</sup> 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は複数のピークを示した。C<sub>max</sub> の CV%は 94.8%、AUC<sub>0-∞</sub> の CV%は 55.7%を示し、個体間変動が大きいことが示された<sup>31)、32)</sup>。

表 1) 閉経後健康女性にラロキシフェン塩酸塩 120mg (60mg 錠 2 錠)<sup>注1)</sup> 単回経口投与時の血漿中ラロキシフェン濃度より算出した薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (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 1) ラロキシフェン塩酸塩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。

##### 16.1.2 反復投与試験

閉経後健康女性 16 例に、ラロキシフェン塩酸塩 60mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。14 日間の反復経口投与により血漿中ラロキシフェン濃度は定常状態に達することが示された。また、60mg 以下において投与量比例性が示された<sup>31)、33)</sup>。

表 2) 閉経後健康女性にラロキシフェン塩酸塩 60mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中ラロキシフェン濃度より算出した薬物動態パラメータ

C <sub>ss,max</sub> (ng/mL)	C <sub>ss,ave</sub> (ng/mL)	C <sub>ss,min</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>ss</sub> (ng・hr/mL)	CL <sub>p,ss</sub> (L/hr/kg)
1.750(32.4)	1.384(34.2)	1.099(37.0)	8(1~8)	33.2(34.2)	36.5(48.1)

算術平均(CV%) : n=16

a) 中央値(範囲)

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

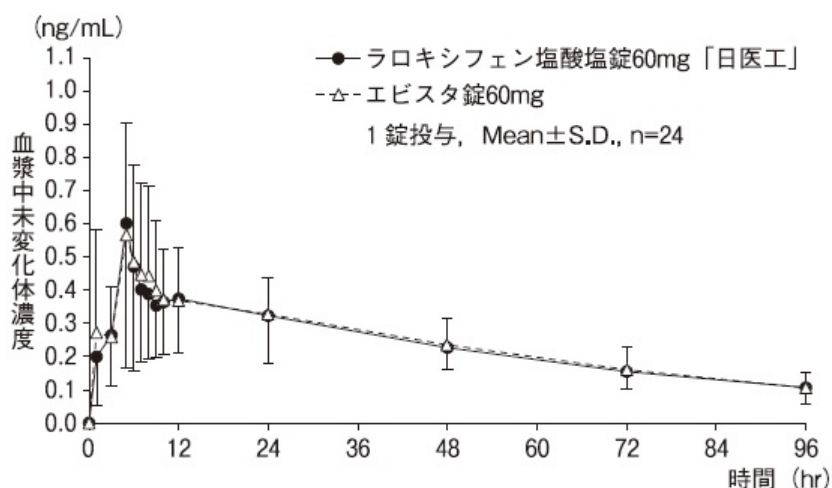
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」及びエビスタ錠 60mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ラロキシフェン塩酸塩として 60mg) 閉経後健康女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>34)</sup>。

表 3) 閉経後健康女性におけるラロキシフェン塩酸塩の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-96</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」	22.67±7.27	0.67±0.42	9.0±9.3	54.8±38.1
エビスタ錠 60mg	23.37±7.46	0.68±0.38	7.0±5.6	47.5±24.0

(1 錠投与, Mean±S.D., n=24)



血漿中濃度並びに 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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 16.7.1 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 4～8g 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 120mg（60mg 錠 2 錠）<sup>注1)</sup> 単回経口投与時の AUC<sub>0-t</sub> は 60% 低下した<sup>35)</sup>。[10.2 参照]

#### 16.7.2 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 500mg（4 回/日）の反復経口投与によりラロキシフェン塩酸塩 120mg（60mg 錠 2 錠）<sup>注1)</sup> 単回経口投与時の Cmax は 28% 低下した<sup>36)</sup>。[10.2 参照]

注1) ラロキシフェン塩酸塩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。

注2) ラロキシフェン塩酸塩の承認された効能又は効果は閉経後骨粗鬆症である。

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

### 16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人の閉経後健康女性 8 例に、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 120mg (60mg 錠 2 錠)<sup>注1)</sup> の経口投与及びラロキシフェン塩酸塩 1.0mg の静脈内投与<sup>注1)</sup> を実施し、ラロキシフェンの吸収について評価した。ラロキシフェン塩酸塩 120mg 経口投与時のラロキシフェンの絶対的バイオアベイラビリティは 2.0%、吸収率は 63%であった。なお、ラロキシフェンは腸肝循環することが示唆されている<sup>37)</sup>。

### 16.2.2 食事の影響

外国人の閉経後健康女性 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 120mg (60mg 錠 2 錠)<sup>注1)</sup> を単回経口投与した結果、空腹時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はそれぞれ 0.9ng/mL 及び 41.5ng・hr/mL、食事の摂取下の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> はそれぞれ 1.1ng/mL 及び 49.1ng・hr/mL を示し、これらの間に統計的に有意な差は認められなかった<sup>38)</sup>。

注1) ラロキシフェン塩酸塩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。

## 5. 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

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

### (3) 乳汁への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (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

### (6) 血漿蛋白結合率

#### 16.3.1 蛋白結合

日本人の閉経後女性 15 例の血漿サンプルを用いて、<sup>3</sup>H-ラロキシフェンと血漿中蛋白の結合を *in vitro* 試験で評価した。

血漿蛋白結合率の平均値は 97.7% (範囲: 96.6~98.5%) であった。また、外国人の閉経後女性の血漿サンプルを用いて評価した結果、<sup>3</sup>H-ラロキシフェンはアルブミンと 99.6%、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白質と 88.9%の結合率であった<sup>39)</sup>。

## 6. 代謝

外国人の健康成人 4 例 (男性<sup>注2)</sup> 3 例及び閉経後女性 1 例) に <sup>14</sup>C-ラロキシフェン塩酸塩 199.7mg<sup>注1)</sup> のアルコール性水溶液を単回経口投与した。3 種類のグルクロン酸抱合体のみが血漿中及び尿中に検出され、酸化代謝物は認められなかった。血漿中の未変化体は総放射活性の約 1.0%であった<sup>40)</sup>。

注1) ラロキシフェン塩酸塩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。

注2) ラロキシフェン塩酸塩の承認された効能又は効果は閉経後骨粗鬆症である。

**(1) 代謝部位及び代謝経路**

該当資料なし

**(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率**

該当資料なし

**(3) 初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

**(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

該当資料なし

**7. 排泄**

外国人の健康成人 4 例 (男性<sup>注2)</sup> 3 例及び閉経後女性 1 例) に <sup>14</sup>C-ラロキシフェン塩酸塩 199.7mg<sup>注1)</sup> のアルコール性水溶液を単回経口投与した。糞便中に 50~79%、尿中に 3.3~5.5%の放射活性が排泄された<sup>41)</sup>。

注1) ラロキシフェン塩酸塩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。

注2) ラロキシフェン塩酸塩の承認された効能又は効果は閉経後骨粗鬆症である。

**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**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

**16.6.1 腎機能障害**

外国人の腎機能正常男性<sup>注2)</sup> 10 例及び腎機能障害男性<sup>注2)</sup> 10 例にラロキシフェン塩酸塩 120mg (60mg錠 2 錠)<sup>注1)</sup> を単回経口投与した。腎機能障害男性は腎機能正常男性に比較して AUC<sub>0-∞</sub>が約 2.2 倍、C<sub>max</sub> が約 1.4 倍であった<sup>42)</sup>。[9.2 参照]

**16.6.2 肝機能障害**

外国人の健康成人 8 例 (閉経後女性 5 例、男性<sup>注2)</sup> 3 例) 及び肝硬変患者 9 例 (閉経後女性 5 例、男性<sup>注2)</sup> 4 例) にラロキシフェン塩酸塩 60mg を単回経口投与した。肝硬変患者は健康成人に比較して AUC<sub>0-∞</sub>が約 2.5 倍、C<sub>max</sub> が約 2.1 倍であった<sup>43)</sup>。[9.3 参照]

注1) ラロキシフェン塩酸塩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。

注2) ラロキシフェン塩酸塩の承認された効能又は効果は閉経後骨粗鬆症である。

**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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当記載事項なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

該当記載事項なし

### 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。

### 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 (>500mg/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。

#### (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]

(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]

(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]

(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]

(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。

## 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、 $\gamma$ -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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

副作用分類	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			$\gamma$ -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、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

## 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 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、AI-P 上昇が報告されている。

#### 13.2 処置

特異的解毒剤はない。

## 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。

## 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と<sup>注1)</sup>した試験<sup>44)</sup>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。

### (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<sup>45)</sup>。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。



## 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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 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水和物	なし

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無 くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 備考」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：エビスタ錠 60mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「日医工」	2017年2月15日	22900AMX00193000	2017年6月16日	2017年6月16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

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「日医工」	3999021F1104	3999021F1104	125687101	622568701

### 14. 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。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料；安定性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料；溶出試験
- 3) Morii H., et al. : Osteoporosis International. 2003 ; 14 (10) : 793-800 (PMID : 12955333)
- 4) 日本の骨粗鬆症患者におけるブリッジング試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト.4.2)
- 5) 有効性のまとめ (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト.7.1)
- 6) Lufkin E. G., et al. : Rheum. Dis. Clin. North Am. 2001 ; 27 (1) : 163-185 (PMID : 11285993)
- 7) Delmas P. D., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002 ; 87 (8) : 3609-3617 (PMID : 12161484)
- 8) Maricic M., et al. : Arch. Intern. Med. 2002 ; 162 (10) : 1140-1143 (PMID : 12020184)
- 9) Ettinger B., et al. : JAMA. 1999 ; 282 (7) : 637-645 (PMID : 10517716)
- 10) 海外試験成績、第Ⅲ相試験試験成績、骨粗鬆症治療 (骨折) 試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、審査報告書)
- 11) Grese T. A., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997 ; 94 (25) : 14105-14110 (PMID : 9391160)
- 12) Glasebrook A. L., et al. : Bone. 1995 ; 16 (Suppl. 1) : 99S
- 13) Onoe Y., et al. : J. Bone Miner. Res. 2000 ; 15 (3) : 541-549 (PMID : 10750569)
- 14) Yang N. N., et al. : Endocrinology. 1996 ; 137 (5) : 2075-2084 (PMID : 8612550)
- 15) サイトカインを介した骨吸収抑制作用 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.2.1)
- 16) Sato M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995 ; 272 (3) : 1252-1259 (PMID : 8859007)
- 17) Lees C. J., et al. : Menopause. 2002 ; 9 (5) : 320-328 (PMID : 12218720)
- 18) Sato M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 279 (1) : 298-305 (PMID : 8859007)
- 19) Kauffman R. F., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 ; 280 (1) : 146-153 (PMID : 8996192)
- 20) Black L. J., et al. : J. Clin. Invest. 1994 ; 93 (1) : 63-69 (PMID : 8282823)
- 21) Bjarnason N. H., et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 154 (1) : 97-102 (PMID : 11137087)
- 22) SERM の薬理作用プロファイル、子宮 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.2.2.3)
- 23) SERM の薬理作用プロファイル、乳房 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.2.2.4)
- 24) Turner C. H., et al. : Endocrinology. 1994 ; 135 (5) : 2001-2005 (PMID : 7956922)
- 25) モデリング動物を用いた試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.1.1)
- 26) リモデリング動物を用いた試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.1.2)
- 27) Frolik C. A., et al. : Bone. 1996 ; 18 (6) : 621-627 (PMID : 8806005)
- 28) 骨組織形態 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.1.1.2)
- 29) Cao Y., et al. : J. Bone Miner. Res. 2002 ; 17 (12) : 2237-2246 (PMID : 12469918)
- 30) 骨折治癒に及ぼす影響 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ホ.1.1.1.5)
- 31) ヒトにおける薬物動態 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、審査報告書へ.1. (5))
- 32) 単回投与試験における薬物動態の比較 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト.6.3.2)
- 33) 反復投与試験における薬物動態の比較 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト.6.3.3)
- 34) 日医工株式会社 社内資料；生物学的同等性試験
- 35) コレスチラミン又は制酸剤との相互作用試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.8.2)

- 36) アンピシリンとの相互作用試験 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.8.1)
- 37) 絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収率の評価 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 38) 食事の影響 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.1.7)
- 39) 日本人と外国人における血漿蛋白結合の評価 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.4.1)
- 40) <sup>14</sup>C-塩酸ラロキシフェンを用いた代謝の検討 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.5.1)
- 41) <sup>14</sup>C-塩酸ラロキシフェンを用いた排泄の検討 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.6.1)
- 42) 腎機能障害患者における薬物動態 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.7.2)
- 43) 肝硬変患者における薬物動態 (エビスタ錠 60mg : 2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.7.1)
- 44) Barrett C. E., et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 (2) : 125-137 (PMID : 16837676)
- 45) Alison R. H., et al. : Toxicol. Patho. 1994 ; 22 (2) : 179-186 (PMID : 7973365)

**2. その他の参考文献**

該当資料なし

**X II. 参考資料**

**1. 主な外国での発売状況**

なし

**2. 海外における臨床支援情報**

**妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)**

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

(「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	raloxifene	X

(2021 年 4 月検索)

参考：分類の概要

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

Category X :

Drugs which 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.

By accessing the database, you acknowledge that you have read, understood and accept the introductory information above and the basis on which this information is provided.

### 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

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉砕

###### ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 30℃・75%RH 及び 60 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、30℃・75%RH の保存条件で性状は白色のフィルムが混在する微黄色の粉末であり、含量は規格内であった。

60 万 Lx・hr の保存条件で性状は開始時白色のフィルムが混在する微黄色の粉末で 30 万 Lx・hr 後黄色味が増した。含量は規格内であった。

##### ● 粉砕物 30℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	60021	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末
含量 (%) ※ <95.0~105.0%>	60021	101.1	96.9	99.2	98.1	97.8

※：表示量に対する含有率 (%)

##### ● 粉砕物 室温・曝光量 60 万 Lx・hr [D65 光源・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr
性状	60021	白色のフィルムが混在する微黄色の粉末	黄色味が増す	黄色味が増す
含量 (%) ※ <95.0~105.0%>	60021	101.1	100.0	101.0

※：表示量に対する含有率 (%)

##### 【注意】

本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」

### 1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2016/12/27~2017/1/24

ロット番号：60021

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「日医工」	5分で崩壊せず10分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

#### 【注意】

本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉碎を行う場合は、手袋やガウンといった个人防护具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

## 2. その他の関連資料

日医工のラロキシフェン塩酸塩錠を服用される方へ

**日医工の  
ラロキシフェン塩酸塩錠  
を服用される方へ**

このお薬は、女性（閉経後）の骨粗しょう症の治療に使われるお薬です。

**飲み方について**

- 主治医または薬剤師の指示通りに服用してください。
- 飲み忘れに気づいたときには、すぐに1錠を服用してください。ただし、1日に2回服用したり、一度に2回分を服用したりしないでください。

**服用中の注意点**

- 手術の後など、長期間体を動かさない状態になる場合は、3日前までにこのお薬の服用を中止する必要があります。このような場合は、事前に主治医に相談してください。

● このお薬には一箱に服用する時に注意が必要なお薬があります。他の病状を改善する場合や、薬品などで他のお薬を購入する場合には、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。