

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「テバ」

Raloxifene Hydrochloride Tab. 60mg “TEVA”

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 |
| 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・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日 : 2016年2月15日 薬価基準収載年月日 : 2016年6月17日 発売年月日 : 2016年6月17日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 |
| 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 https://www.nichiiko.co.jp/ |

本IFは2023年11月改訂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、添付文書で赤字・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 | 13 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 13 |
| 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） | 13 |
| 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 | 13 |
| 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 | 13 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 13 |
| 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 | 13 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 14 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 8. 副作用 | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 9. 高齢者への投与 | 15 |
| 7. CAS登録番号 | 2 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 15 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 11. 小児等への投与 | 15 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 15 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | 13. 過量投与 | 15 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | 14. 適用上の注意 | 15 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | 15. その他の注意 | 15 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | 16. その他 | 16 |
| 1. 剤形 | 4 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 17 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | 1. 薬理試験 | 17 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 | 2. 毒性試験 | 17 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 18 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 5 | 1. 規制区分 | 18 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 | 2. 有効期間又は使用期限 | 18 |
| 7. 溶出性 | 6 | 3. 貯法・保存条件 | 18 |
| 8. 生物学的試験法 | 7 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 18 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 | 5. 承認条件等 | 18 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 7 | 6. 包装 | 18 |
| 11. 力価 | 7 | 7. 容器の材質 | 18 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 8. 同一成分・同効薬 | 18 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 7 | 9. 国際誕生年月日 | 18 |
| 14. その他 | 7 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 18 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | 11. 薬価基準収載年月日 | 18 |
| 1. 効能又は効果 | 8 | 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 | 18 |
| 2. 用法及び用量 | 8 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 19 |
| 3. 臨床成績 | 8 | 14. 再審査期間 | 19 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 9 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 19 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 9 | 16. 各種コード | 19 |
| 2. 薬理作用 | 9 | 17. 保険給付上の注意 | 19 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 10 | XI. 文献 | 20 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 10 | 1. 引用文献 | 20 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 11 | 2. その他の参考文献 | 20 |
| 3. 吸収 | 11 | XII. 参考資料 | 21 |
| 4. 分布 | 11 | 1. 主な外国での発売状況 | 21 |
| 5. 代謝 | 12 | 2. 海外における臨床支援情報 | 21 |
| 6. 排泄 | 12 | XIII. 備考 | 22 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 12 | その他の関連資料 | 22 |
| 8. 透析等による除去率 | 12 | | |

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は、組織特異的に骨に対してはエストロゲン様作用を発揮する選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）に属する骨粗鬆症治療薬である。

弊社は、後発医薬品としてラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「テバ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に承認を取得、2016 年 6 月発売に至った。

2023 年 11 月 1 日、「ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「テバ」」は武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、日医工株式会社が販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 閉経後骨粗鬆症に適応を有している。

（「V－1. 効能又は効果」の項参照）

2. 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のでいずれも頻度は不明であるが、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。

（「VIII－8. 副作用」の項参照）

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 「テバ」

(2) 洋名

Raloxifene Hydrochloride Tab. 60mg “TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「ラロキシフェン塩酸塩」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラロキシフェン塩酸塩（JAN）

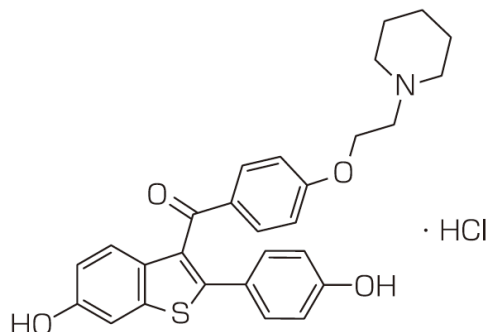
(2) 洋名（命名法）

Raloxifene Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

-ifene：抗エストロゲン剤、又はエストロゲン受容体モジュレーター、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：C₂₈H₂₇NO₄S · 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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに極めて溶けにくく、水、アセトニトリル、エタノール（99.5）及びテトラヒドロフランにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- 2) 塩化物の定性反応（2）


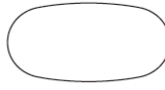
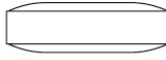
4. 有効成分の定量法

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

| 販売名 | 性状 | 外形 | | |
|------------------------------|--------------------|---|--|---|
| | | 表 | 裏 | 側面 |
| ラロキシフェン 塩酸塩錠 60mg 「テバ」 | 白色のフィルム コーティング錠 |  |  |  |
| | | 長径：12.2mm、短径：6.1mm、厚さ：3.7mm、重量：257.5mg | | |

(2) 製剤の物性¹⁾

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

| 販売名 | 硬度 (kgf) |
|----------------------|----------|
| ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「テバ」 | 7.7 |

(3) 識別コード

| 販売名 | PTP 識別コード | 薬物本体識別コード |
|----------------------|-----------|-----------|
| ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「テバ」 | TV R60 | TV R60 |

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中：ラロキシフェン塩酸塩を 60mg 含有

(2) 添加物

クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、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 400

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<加速試験> ²⁾

通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

試験条件

| 保存条件 | 包装形態 |
|--------------|------------------|
| 40℃・75%RH・遮光 | PTP (PTP+紙箱) |
| | バラ (ポリエチレン容器+紙箱) |

試験結果 (上段: PTP、下段: バラ)

| 試験項目 | 規格 | 開始時 | 6ヵ月 |
|----------|----------------|----------|----------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 適合 | 適合 |
| | | | 適合 |
| 確認試験 | 赤外吸収スペクトル測定法 | 適合 | 適合 |
| | | | 適合 |
| 純度試験 | 類縁物質 | 適合 | 適合 |
| | | | 適合 |
| 製剤均一性 | 判定値が15.0%を超えない | 適合 | 適合 |
| | | | 適合 |
| 溶出性 (%) | (30分) 70以上 | 79~91 | 79~90 |
| | | | 85~92 |
| 定量*1 (%) | 95.0~105.0 | 99.9±0.6 | 99.5±0.4 |
| | | | 99.6±0.4 |

*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ¹⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

| 保存条件 | | 保存容器 |
|------|-----------|-------|
| 温度 | 40℃ | 遮光・気密 |
| 湿度 | 25℃・75%RH | 遮光・開放 |
| 光 | 60万lx・hr | 気密 |

試験結果

| 保存条件 | 外観*1 | 硬度(kgf) | 溶出性 (%) | 含量残存率*2 (%) | <参考> 純度 |
|---------------|------|---------|---------|-------------|------------|
| 開始時 | 白色 | 7.7 | 84~87 | 100 | 適合 |
| 40℃、3ヵ月 | 白色 | 7.8 | 87~93 | 101 | 適合 |
| 25℃・75%RH、3ヵ月 | 白色 | 5.9 | 82~87 | 101 | 適合 |
| 60万lx・hr | 白色 | 5.8 | 87~91 | 101 | 適合 |

*1 フィルムコーティング錠 *2 試験開始時を100とした。

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）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性³⁾

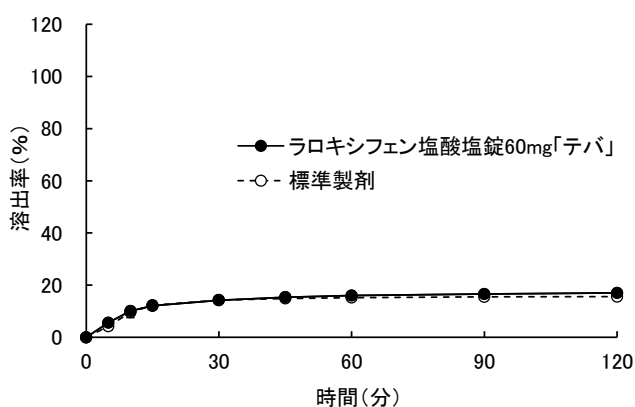
| | | | | | |
|------|---|------|-------|------|---------|
| 通知 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号) | | | | |
| 試験方法 | 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法 | | | | |
| 試験液 | pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液 | | | | |
| | pH5.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液 | | | | |
| | pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液 | | | | |
| | 水 : 日本薬局方精製水 | | | | |
| 試験液温 | 37±0.5℃ | 試験液量 | 900mL | 試験回数 | 12 ベッセル |

<試験結果>

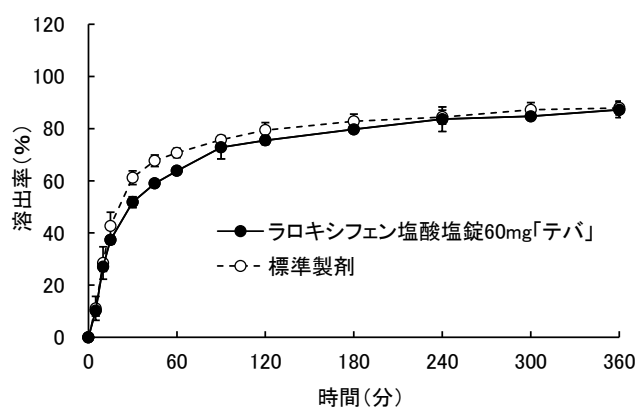
全ての試験条件において基準に適合した。従って、両製剤の溶出挙動は類似であると判断した。

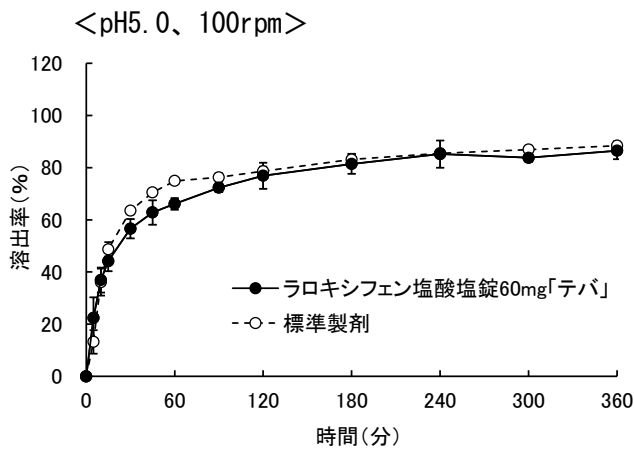
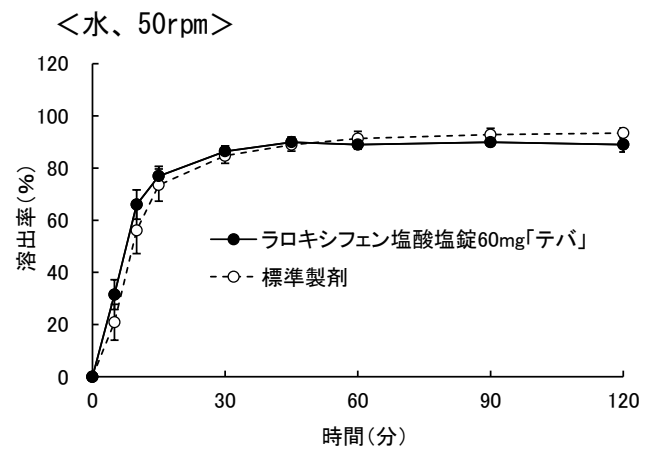
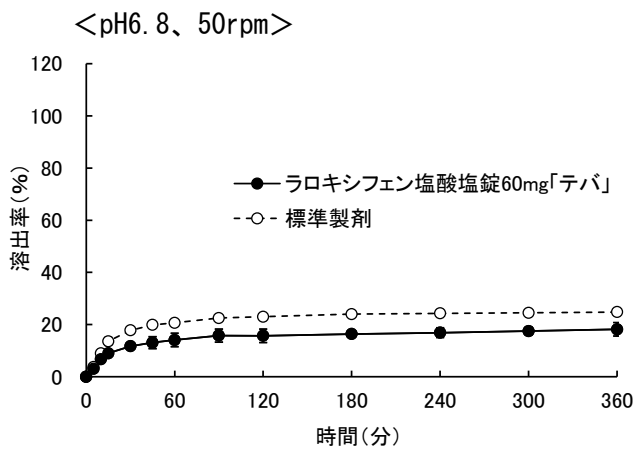
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 溶出挙動 | 判定 |
|--------------|-------|---|----|
| 50 | pH1.2 | 標準製剤が120分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示した10分、及び120分の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 | 適合 |
| | pH5.0 | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点（15分及び240分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 | 適合 |
| | pH6.8 | 標準製剤が360分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示した15分、及び360分の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±9%の範囲にあった。 | 適合 |
| | 水 | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点（10分及び30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±15%の範囲にあった。 | 適合 |
| 100 | pH5.0 | 標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる2時点（10分及び240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±15%の範囲にあった。 | 適合 |

<pH1.2、50rpm>



<pH5.0、50rpm>





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 (塩化カリウム錠剤法)

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

特になし

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

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) : バゼドキシフェン酢酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾⁵⁾

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: Selective Estrogen Receptor Modulator) に属する骨粗鬆症治療薬である。

エストロゲンとほぼ同等の親和性でエストロゲン受容体 (ER) と結合し、ER の C 端側ヘリックス 12 に特有の構造変化を起こすことで、組織特異的な薬理作用を発現すると考えられている。

骨と肝臓においては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。

(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

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

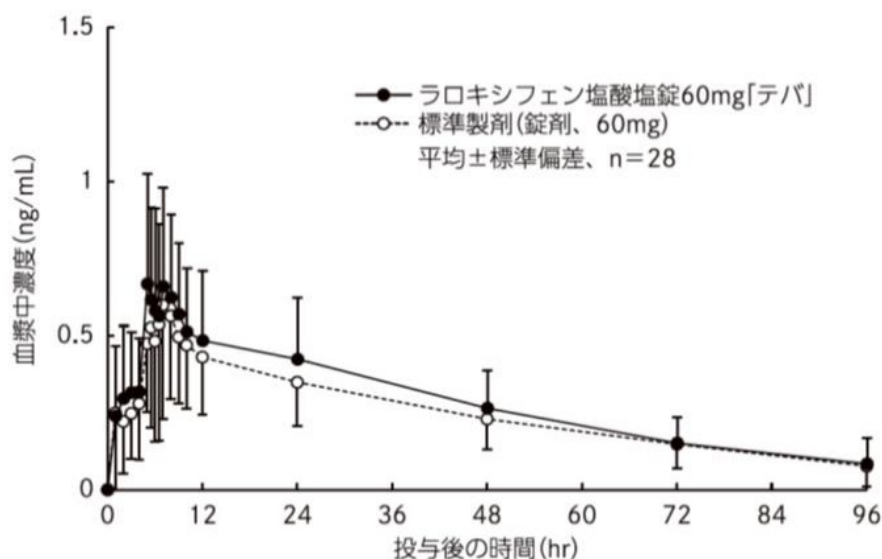
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg「テバ」と標準製剤を、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、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | | | |
|------|---|---------------------|-----------------------|
| 通知 | 「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) | | |
| 被験者数 | 28 名 | | |
| 投与方法 | 2 剤 2 期のクロスオーバー法 | 水 150mL と共に絶食単回経口投与 | |
| 投与量 | 製剤 1 錠（ラロキシフェン塩酸塩として 60mg） | | |
| 採血時間 | 18 時点（投与前、投与後 1、2、3、4、5、5.5、6、6.5、7、8、9、10、12、24、48、72、96 時間） | | |
| 休薬期間 | 21 日間 | 分析法 | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 |



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=28)

| | 投与量 (mg) | AUC ₀₋₉₆ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|--------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ラロキシフェン塩酸 塩錠 60mg「テバ」 | 60 | 27.0007±11.3678 | 0.8800±0.3660 | 6.29±2.56 | 38.40±20.21 |
| 標準製剤（錠剤、60mg） | 60 | 23.5941±9.5726 | 0.7947±0.3919 | 6.75±3.92 | 39.16±20.34 |

<判定結果>

| | AUC ₀₋₉₆ | Cmax |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| 平均値の差 | $\log(1.14)$ | $\log(1.12)$ |
| 90%信頼区間 | $\log(1.07) \sim \log(1.21)$ | $\log(1.02) \sim \log(1.23)$ |

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ－7. 相互作用」の項参照
食事による明らかな影響はなし⁵⁾。

(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⁵⁾

絶対生体内利用率：約 2%

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス⁵⁾

735±338 mL/min/kg

(6) 分布容積⁵⁾

2348±1220 L/kg

(7) 血漿蛋白結合率⁵⁾

血漿内結合率：>95%

3. 吸収⁵⁾

胃腸管から約 60%吸収される。

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

「Ⅷ－10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁵⁾

肝臓でのグルクロン酸抱合後に主として糞便中に排泄される。CYP による生体内変換はあまり受けないようである。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(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⁵⁾

肝臓でのグルクロン酸抱合後に主として糞便中に排泄される。

(2) 排泄率⁵⁾

尿中排泄率：<0.2%

(3) 排泄速度

該当資料なし

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。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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（ $>500\text{mg/dL}$ ）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

- (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
- (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 | 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

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)、 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

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 | 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、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

該当資料なし

(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

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(5)

VIII-8. (3) その他の副作用：皮膚

9. 高齢者への投与

該当資料なし

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。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

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、ラロキシフェン塩酸塩製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。

- (2) 外国において、ラロキシフェン塩酸塩製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) ラロキシフェン塩酸塩製剤投与により、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^{注)}とした試験において、ラロキシフェン塩酸塩製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/年に対してラロキシフェン塩酸塩製剤投与群で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。ラロキシフェン塩酸塩製剤の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ラロキシフェン塩酸塩製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

該当しない

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」参照）

該当資料なし

- (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

該当資料なし

- (4) 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：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：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り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）

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：無
- ・くすりのしおり：無

(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包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリ三フッ化塩化エチレン複合フィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|-----------------------|------------|------------------|
| ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「テバ」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00322000 |

11. 薬価基準収載年月日

2016年6月17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

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

| 製品名 | HOT(9桁)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 |
|-----------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| ラロキシフェン塩酸塩錠 60mg 「テバ」 | 124953802 | 3999021F1066 | 622495301 |

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) 社内資料（無包装状態での安定性試験）
- 2) 社内資料（加速試験）
- 3) 社内資料（溶出試験）
- 4) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版，ライフサイエンス出版（2015）
- 5) 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，廣川書店（2013）
- 6) 社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

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