

処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋
 により使用すること)

エビスタ[®]錠 60mg

Evista[®]

ラロキシフェン塩酸塩錠

※※

承認番号	21600AMY00011
薬価収載	2004年4月
販売開始	2004年5月
再審査結果	2015年6月
国際誕生	1997年12月

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱等に表示

【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

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(「薬物動態」の項参照)。]

2. 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
- (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。

3. 相互作用

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。

【組成・性状】

販売名	エビスタ錠60mg	
成分・含量 (1錠中)	ラロキシフェン塩酸塩として60mg	
添加物	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	
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12.1mm 短径：約6.6mm 厚さ：約4.3mm 重量：約0.25g	
識別コード	4165	

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・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。

【使用上の注意】*

1. 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(「薬物動態」の項参照)。]
 - (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(>

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120mg/日を服用した安全性評価対象311例中117例(37.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、ほてり9例(2.9%)、乳房緊満9例(2.9%)、嘔気5例(1.6%)、多汗5例(1.6%)、そう痒症5例(1.6%)、下肢痙攣4例(1.3%)であった。なお、プラセボを服用した160例中49例(30.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(承認時)

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6967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。主な副作用は、末梢性浮腫56例(0.8%)、ほてり47例(0.7%)、皮膚炎45例(0.6%)、そう痒症35例(0.5%)、嘔気31例(0.4%)であった。(長期使用に関する特定使用成績調査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 静脈血栓性症(0.2%*)：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。

* 国内臨床試験(治験)311例及び長期使用に関する特定使用成績調査6967例における発現頻度。

2) 肝機能障害(頻度不明)：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。

(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。

副作用分類	0.1～1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
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	

注1) 国内臨床試験(治験)及び長期使用に関する特定使用成績調査における発現頻度。

注2) 国内及び海外の自発報告等において認められている。

5. 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。]

6. 過量投与

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。

処置：特異的解毒剤は知られていない。

7. 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、更には穿孔を起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。]

8. 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、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^{注1)}とした試験^{注1)}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。これらの所見は卵巣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²⁾。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。

【薬物動態】

1. 血漿中薬物濃度

(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)^{注1)}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_{max}のCV%は94.8%、AUC_{0-∞}のCV%は55.7%を示し、個体間変動が大きいたことが示された。なお、ラロキシフェン塩酸塩1.0mg静脈内投与時^{注1)}の分布容積は7.5L/kgであった。

《閉経後健康女性にラロキシフェン塩酸塩120mg(60mg錠2錠)^{注1)}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 _{max} (ng/mL)	t _{max} *(hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} ** (hr)
1.6(94.8)	9(1~24)	55.9(55.7)	24.3(15.8~103.9)

算術平均(CV%)：n=52

* 中央値(範囲) ** 調和平均(範囲)

(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。

《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 _{ss,max} (ng/mL)	C _{ss,ave} (ng/mL)	C _{ss,min} (ng/mL)	t _{max} *(hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL _{R,ss} (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

* 中央値(範囲)

(3) 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)^{注1)}を単回経口投与した結果、空腹時のC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ0.9ng/mL及び41.5ng·hr/mL、食事の摂取下のC_{max}及びAUC_{0-∞}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。

2. 吸収

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)^{注1)}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^{注1)}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、ラロキシフェンは肝腸循環することが示唆されている。

3. 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、³H-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、³H-ラロキシフェンはアルブミンと99.6%、 α_1 酸性糖蛋白質と88.9%の結合率であった。

4. 代謝

外国人の健康成人4例 (男性²²3例及び閉経後女性1例)に¹⁴C-ラロキシフェン塩酸塩199.7mg²¹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結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。

5. 排泄

外国人の健康成人4例 (男性²²3例及び閉経後女性1例)に¹⁴C-ラロキシフェン塩酸塩199.7mg²¹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。

6. 特殊な集団における薬物動態

外国人の健康成人8例 (閉経後女性5例、男性²²3例)及び肝硬変患者9例 (閉経後女性5例、男性²²4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_{0-∞}が約2.5倍、C_{max}が約2.1倍であった。外国人の腎機能正常男性²²10例及び腎機能障害男性²²10例にラロキシフェン塩酸塩120mg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_{0-∞}が約2.2倍、C_{max}が約1.4倍であった。

7. 薬物動態的薬物相互作用

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)²¹単回経口投与時のC_{max}は28%低下した。

外国人の閉経後健康女性14名において、コレステラミン (無水コレステラミンとして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)²¹単回経口投与時のAUC_{0-∞}は60%低下した。

注1) 本剤の用法・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) 本剤の効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」である。

【臨床成績】**1. 日本人での成績**

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)結果を下表に示す。本剤投与により、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³⁾。

《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(%)》

	12週	24週	40週	52週
腰椎骨密度(第2~第4)	-	+3.3*	+3.7*	+3.5*
血清オステオカルシン	-18.4*	-32.2*	-	-34.5*
骨型アルカリホスファターゼ	-13.7	-41.3*	-	-47.9*
尿中型コラーゲンC末端テロペプチド/Cr	-35.8*	-43.0*	-	-43.6*
尿中型コラーゲンN末端テロペプチド/Cr	-25.2*	-34.2*	-	-33.5*

*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。

2. 外国人での成績

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)結果、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⁴⁾。この骨折抑制効果は投与を4年まで継続して検討した結果においても維持されていた⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。

【薬効薬理】**1. 薬理作用****(1) 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本剤1~10mg/kg/日を卵巣切除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^{8),9)}、これらの効果は12ヵ月間投与後でも保持された。サルにおいても本剤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¹⁰⁾。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充進した骨代謝回転に対する抑制効果が示された^{10),11)}。

(2) 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、本剤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ヵ月間投与後でも保持された¹²⁾。

(3) 骨折治癒に及ぼす影響

卵巣切除ラットに本剤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¹³⁾。

2. 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¹⁴⁾。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^{15)~17)}。また、脂質代謝に対してもエストロゲンと同様な作用を示す^{9),10),12),18)}。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、本剤0.01から10mg/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¹⁹⁾。なお、本剤投与により卵巣切除ウサギ (70及び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^{10),20)}。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¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ラロキシフェン塩酸塩 (JAN)

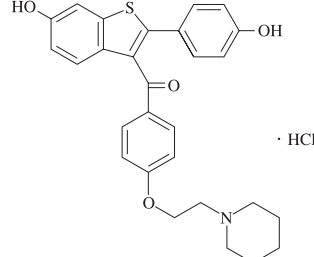
学名: Raloxifene Hydrochloride

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

分子式: C₂₈H₂₈NO₅·HCl

分子量: 510.04

構造式:



性状: 微黄色の結晶性の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール及びエタノール (99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点: 約259℃ (分解)

分配係数: 3.81 (水-1-オクタノール)

【包装】

錠剤 60mg : 100錠PTP (10錠×10)、500錠PTP (10錠×50)、
140錠PTP (14錠×10)、700錠PTP (14錠×50)、
500錠

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Barrett-Connor, E. et al.: N. Engl. J. Med., **355**, 125 (2006)
- 2) Alison, R. H. et al.: Toxicol. Pathol., **22**, 179 (1994)
- 3) Morii, H. et al.: Osteoporosis International, **14**, 793 (2003)
- 4) Lufkin, E. G. et al.: Rheum. Dis. Clin. North Am., **27**, 163 (2001)
- 5) Delmas, P. D. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **87** (8), 3609 (2002)
- 6) Maricic, M. et al.: Arch. Intern. Med., **162**, 1140 (2002)
- 7) Ettinger, B. et al.: JAMA., **282**, 637 (1999)
- 8) Turner, C. H. et al.: Endocrinology, **135**, 2001 (1994)
- 9) Sato, M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **272**, 1252 (1995)
- 10) Lees, C. J. et al.: Menopause, **9**, 320 (2002)
- 11) Frolik, C. A. et al.: Bone, **18**, 621 (1996)
- 12) Sato, M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **279**, 298 (1996)
- 13) Cao, Y. et al.: J. Bone Miner. Res., **17**, 2237 (2002)
- 14) Grese, T. A. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **94**, 14105 (1997)
- 15) Glasebrook, A. L. et al.: Bone, **16** (Suppl. 1), 99S (1995)
- 16) Onoe, Y. et al.: J. Bone Miner. Res., **15**, 541 (2000)
- 17) Yang, N. N. et al.: Endocrinology, **137**, 2075 (1996)
- 18) Kauffman, R. F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **280**, 146 (1997)
- 19) Black, L. J. et al.: J. Clin. Invest., **93**, 63 (1994)
- 20) Bjarnason, N. H. et al.: Atherosclerosis, **154**, 97 (2001)

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605 (医療関係者向け)

受付時間: 月~金 8:45~17:30

www.lillyanswers.jp

®: 登録商標

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

PV0970JAP