

(新聞発表用)

輸入

1	販売名	エビスタ錠 60mg
2	一般名	塩酸ラロキシフェン
3	申請者名	日本イーライリリー株式会社
4	成分・分量	1錠中、塩酸ラロキシフェンとして 60mg 含有。
5	用法・用量	通常、塩酸ラロキシフェンとして、1日1回 60mg を経口投与する。
6	効能・効果	閉経後骨粗鬆症
7	備考	取扱区分：(1) 新有効成分含有医薬品 添付文書(案)を別紙として添付 (輸入先国名：イギリス、製造業者名：Eli Lilly and Company Limited) 本薬は選択的エストロゲン受容体モジュレーターに分類される閉経後骨粗鬆症治療剤である。

エビスタ錠 60mg

添付文書（案）

平成 15 年 12 月

日本イーライリリー株式会社

添付文書（案）

作成年月： 年 月作成

日本標準商品分類番号等：

日本標準商品分類番号
87 3999

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1997年12月

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

薬効分類名：骨粗鬆症治療剤

規制区分：未定

名称（販売名）：エビスタ[®]錠60mg

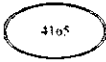

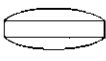
欧文商標名：Evista[®]

一般的名称：塩酸ラロキシフェン錠

【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

【組成・性状】

販売名	エビスタ錠 60mg	
成分・含量 (1錠中)	塩酸ラロキシフェンとして 60mg	
添加物	無水乳糖、乳糖、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、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 0.25 g	
識別コード	4165	

【効能・効果】

閉経後骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、塩酸ラロキシフェンとして、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 (>500 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（「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。

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）

(1) 重大な副作用

静脈血栓塞栓症（1.0%*）：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。 *外国での閉経後骨粗鬆症患者7705例を対象とした骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤60mgを3年間投与した際の発現頻度。

(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	1~3%	頻度不明 ^(注)
血液		血小板数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少
内分泌・代謝系	血中カルシウム減少	血清総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中 Al-P 減少、血清リン減少
消化器	腹部膨満、嘔気	おくび
肝臓	γ -GTP 増加	
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、体重増加、感覚減退、ほてり、多汗	表在性血栓性静脈炎、末梢性浮腫

注) 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. 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。]

7. 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) 本剤と全身ホルモン補充療法（エストロゲン単剤又はプロゲスチン併用）との併用について

検討した臨床試験は行われていない。

- (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) 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¹⁾。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。
- (5) 結合型エストロゲンと黄体ホルモン剤を長期間併用した閉経期以降の婦人では、冠動脈性心疾患、脳卒中、静脈血栓塞栓症、乳癌を発生する危険性が対照群の婦人に比較して、わずかながら統計的有意差をもって高くなるとの臨床試験の報告がある²⁾。

【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 例に塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 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ことが示された (表)。なお、塩酸ラロキシフェン 1.0 mg 静脈内投与時^{注1)} の分布容積は 7.5 L/kg であった。

《閉経後健康女性に塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 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、塩酸ラロキシフェン 60 mg 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、60 mg 以下において投与量比例性が示された。

《閉経後健康女性に塩酸ラロキシフェン 60 mg 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 _{ss} (ng·hr/mL)	CL _{p,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塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 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-t} はそれぞれ 0.9 ng/mL

及び41.5 ng·hr/mL、食事の摂取下のC_{max}及びAUC_{0-t}はそれぞれ 1.1 ng/mL及び49.1 ng·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塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 錠 2 錠)^{注1)}の経口投与及び塩酸ラロキシフェン 1.0 mg 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。塩酸ラロキシフェン 120 mg 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。

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タンパクの結合を *in vitro* 試験で評価した。血漿タンパク結合率の平均値は 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-酸性糖タンパクと 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^{注2)} 3 例及び閉経後女性 1 例) に ¹⁴C-塩酸ラロキシフェン 199.7mg^{注1)} 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。

5. 排泄

外国人の健康成人 4 例 (男性^{注2)} 3 例及び閉経後女性 1 例) に ¹⁴C-塩酸ラロキシフェン 199.7mg^{注1)} 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^{注2)} 3 例) 及び肝硬変患者 9 例 (閉経後女性 5 例、男性^{注2)} 4 例) に塩酸ラロキシフェン 60 mg 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^{注2)} 10 例及び腎機能障害男性^{注2)} 10 例に塩酸ラロキシフェン 120 mg 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. 薬物動態学的薬物相互作用

外国人の閉経後健康女性 14 名において、アンピシリン 500 mg (4 回/日) の反復経口投与により塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 錠 2 錠)^{注1)} 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・8 g を 1・2 回/日) の反復経口投与により塩酸ラロキシフェン 120 mg (60 mg 錠 2 錠)^{注1)} 単回経口投与時の AUC_{0-t} は 60%低下した。

^{注1)} 本剤の用法・用量は塩酸ラロキシフェンとして 1 日 1 回 60 mg 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、塩酸ラロキシフェン 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 D 200IU/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⁾。

《塩酸ラロキシフェン 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 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド/Cr	-35.8*	-43.0*	-	-43.6*
尿中 I 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、塩酸ラロキシフェン 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 D 400~600IU/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 から 10 mg/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 ヶ月間投与後でも保持された。サルにおいても本剤 1 及び 5 mg/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亢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 3 mg/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¹²⁾。

(3) 骨折治癒に及ぼす影響

卵巣切除ラットに本剤 1 mg/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の作用を示す^{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 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 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^{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：塩酸ラロキシフェン（JAN）

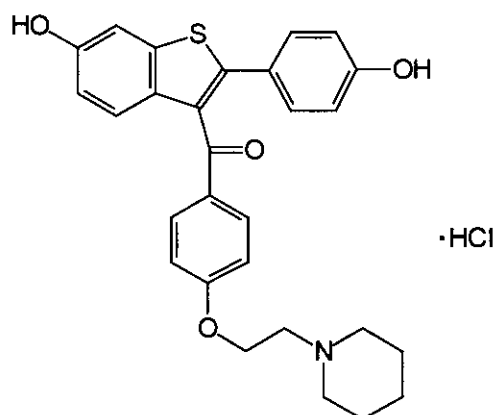
raloxifene hydrochloride

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

分子式：C₂₈H₂₇NO₄S · 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解やすく、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) Alison, R.H. et al.: Toxicol Pathol, 22, 179 (1994)
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: JAMA 288(3), 321 (2002)
- 3) Morii, H.: Osteoporosis International (掲載予定)
- 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.: JPET, 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.: JPET, 279, 298 (1996)
- 13) Cao, Y. et al.: JBMR, 17, 2237 (2002)
- 14) Grese, T.A. et al.: PNAS, 94, 14105 (1997)
- 15) Glasebrook, A.L. et al.: Bone, 16(Suppl. 1), 99S (1995)
- 16) Onoe, Y. et al.: JBMR, 15, 541 (2000)
- 17) Yang, N.N. et al.: Endocrinology, 137, 2075 (1996)
- 18) Kauffman, R.F. et al.: JPET, 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

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

 0120-360-605

受付時間：月～金 8:45～17:30

®：登録商標

輸入発売元
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