チ．効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 1
1.1. 効能・効果（案） 1
1.2. 設定根拠 1
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 2
2.1. 用法・用量（案） 2
2.2. 設定根拠 2
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

チ．効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

閉経後骨粗鬆症

1.2. 設定根拠

本剤は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator：SERM）として、世界で初めて閉経後女性における骨粗鬆症の治療及び予防に用いられている薬剤である。本剤の薬理学的特徴及び国内外での臨床試験成績に基づき、我が国においては、上記の効能・効果が最も適切であると考えられた。以下に、非臨床試験成績及び臨床試験成績から上記効能・効果を設定した根拠を述べる。

① 非臨床試験成績から

塩酸ラロキシフェンは、エストロゲン受容体を介して各種生理活性を発現するが、その分子構造の特徴から骨、脂質代謝及び中枢神経系においてはエストロゲン様作用を示す一方、乳房や子宮においては抗エストロゲン作用を示すことが明らかとなっている。ラット及びサルの卵巣を切除した閉経後骨粗鬆症モデルにおいて、塩酸ラロキシフェンは強力な骨吸収抑制作用と軽微な骨形成抑制作用によって正常な骨リモデリングを再構築することにより、単に骨密度を増加させるだけでなく、骨微細構造の回復作用並びに骨強度の回復作用を発揮することが明らかとなった（ホ－1～10）。一方、乳房及び子宮に対しては、骨に対する効果を発揮する用量で影響を及ぼさないことが明らかとなり（ホ－8、10）、エストロゲンとの併用実験では、乳腺及び子宮に対するエストロゲンの刺激作用を完全に消失させ、完全なエストロゲンアンタゴニストとして作用した（ホ－16、17、参ホ－2）。したがって、本剤は閉経後の女性において、骨に対しては強力な骨吸収抑制作用が期待される一方で、エストロゲン療法において危惧される乳房及び子宮に対する悪影響がないという優れた特徴を有することが期待される。

塩酸ラロキシフェンのこのような薬理学的特徴から、閉経前の女性に投与した場合には内因性エストロゲンの生理作用に影響を及ぼす可能性があり、男性に投与した場合にも男性機能に対して影響を及ぼす可能性がある。そのため、本剤は閉経以後の女性を対象として使用すべきであると考えられる。

② 臨床試験成績から

31～80 歳の外国人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（ト－10）において、本剤を 3 年間経口投与した結果、塩酸ラロキシフェン 60mg 群での新規椎体骨折率はプラセボ群に対して、既椎体骨折のない患者群で 55%、既椎体骨折を有する患者群で 30%低下しており、いずれも統計学的に有意（有意水準 $p<0.05$）であった。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。投与初期の骨折抑制効果について、塩酸ラロキシフェン 60mg/日の投与により症状を伴った臨床椎体骨折はプラセボ群に対して、1 年目で 68%まで有意に低下していた。また、第 1－第 4 腰椎骨密度の投与前値からの変化率は塩酸ラロキシフェン 60mg 投与により、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（有意水準 $p<0.05$）であった。一方、本剤投与により認められた重大な副作用は静脈血栓塞栓症（VTE）であり、その発現率の上昇はホルモン補充療法やタモキシフェンによる上昇（プラセボ投与に対する相対危険：2～4）と同程度であった（本概要ト－5.6.の項参照）。その他に認められた有害事象のうち、本剤投与によると考えられるものは血管拡張及び下肢痙攣であったが、共に安全性上問題となるものではなかった。

我が国におけるブリッジング試験（ト－11）も同様に、47～79 歳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として実施され、本剤を 1 年間経口投与した結果、塩酸ラロキシフェン 60mg 群において有意な第 2－第 4 腰椎骨密度の増加作用と骨代謝マーカーの低下作用と

いった骨吸収抑制剤としての効果が認められた（表 1）。新規椎体骨折はプラセボ群で 2.2%、塩酸ラロキシフェン 60mg 群では認められず、また、新規椎体骨折或は非椎体骨折のいずれかが発生した症例はプラセボ群で 6.2%、塩酸ラロキシフェン 60mg 群で 1.1%であり、本剤投与が骨折発生を抑制する傾向が示された。また、臨床上問題となる有害事象及び臨床検査値変動は認められなかった。

表 1　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。

以上のように、閉経後の幅広い年齢の骨粗鬆症女性を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されている。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

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。

2.2. 設定根拠

国内における用量設定根拠について、日本人で実施された薬物動態試験及びブリッジング試験の成績を外国人で実施された試験の成績と比較し、薬物動態、有効性、及び安全性の観点から以下に述べる。

① 薬物動態

日本人及び外国人の閉経後健康女性における単回投与試験の結果、日本人の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は外国人に比較して同程度を示したが、日本人の C_{max} は外国人に比較して高値を示した（本概要ト－6.3.2.の項参照）。また、日本人及び外国人の閉経後健康女性における反復投与試験の結果、日本人と外国人における AUC_{ss} 及び $C_{ss,min}$ の平均値は、30～150 mg のいずれの投与量においても日本人がやや高値を示した（本概要ト－6.3.3.の項参照）。更に、骨粗鬆症患者における有効性の検証を目的とした臨床試験で実施した母集団薬物動態解析において、塩酸ラロキシフェン投与後の血漿中ラロキシフェン濃度の平均値は、外国人に比較して日本人がやや高値を示した。クリアランス推定値の平均値は外国人（47.6 L/hr）に比較して日本人（39.4 L/hr）はその 83%と低値であった。またクリアランスの 95%許容区間は日本人において 17.6－72.4 L/hr、外国人において 21.4－94.3 L/hr であり、日本人がやや低値であった。以上の結果、閉経後健康女性における単回投与試験及び反復投与試験、骨粗鬆症患者における母集団薬物動態解析のいずれにおいても、日本人の血漿中ラロキシフェン濃度は外国人に比較して高値を示す傾向が認められた。

塩酸ラロキシフェンの薬物動態を比較した結果より、塩酸ラロキシフェンの対象患者である骨粗鬆症患者において得られたクリアランス推定値の平均値を用いて、日本人と外国人におけるラロキシフェンの推奨用量を薬物動態の観点から考察した。その結果、日本人に対する塩酸ラロキシフェン 60 mg 又は 120 mg の経口投与は外国人に対する約 72.5 mg 又は約 145 mg の経口投与に相当すると推定された（本概要ト－6.4.4.の項参照）。

② 有効性

閉経後骨粗鬆症患者を対象として実施したブリッジング試験（ト－11）と外国骨折試験（ト－10）における塩酸ラロキシフェン投与時の腰椎 BMD の用量反応性を検討した結果、両試験で用量反応性

は類似していると結論した。すなわち、同用量間における腰椎 BMD の 1 年目までの変化率は、ブリッジング試験の方が外国骨折試験よりも若干高いことが示されたが、これはベースライン BMD の分布が両試験で異なることによるものであり、ベースライン BMD の分布を調整して比較した腰椎 BMD 変化率の用量反応性、及び腰椎 BMD の変化量の用量反応性は、ともにブリッジング試験と外国骨折試験の間で類似していると結論できた。また、骨代謝マーカーに関する類似性の検討からも、両試験は用量反応性において類似していると考えられた（本概要ト－6.4.2.の項参照）。

③ 安全性

安全性について、ブリッジング試験及び外国骨折試験を比較した結果、類似性の判断に影響を与える問題はなく、60 mg 以上の用量では塩酸ラロキシフェンの用量依存性はなく、安全性に関しては、60 mg と 120 mg ではほとんど変わらないと考えられた（本概要ト－6.4.3.の項参照）。

なお、塩酸ラロキシフェンの重大な副作用である静脈血栓塞栓症は、日本において実施された臨床試験では 1 例も認められていない。これは、日本人での静脈血栓塞栓症の発現率は欧米人に比較して 1/10 程度であることが原因と考えられる（本概要ト－8.3.の項参照）。

④ 臨床推奨用量に関する考察及び結論

ブリッジング試験と外国骨折試験において、塩酸ラロキシフェンの有効性及び安全性の用量反応性は類似していると結論した。一方、ブリッジング試験と外国骨折試験における母集団薬物動態解析において得られたクリアランス推定値の平均値の比より、日本人に対する塩酸ラロキシフェン 60 mg 又は 120 mg の経口投与は外国人に対する約 72.5 mg 又は約 145 mg の経口投与に相当すると推定された（本概要ト－6.4.4.の項参照）。しかし、ブリッジング試験でも外国骨折試験で示されたのと同様に、有効性に関しては 60 mg 以上でほぼプラトーとなり、安全性に関しても 60 mg 以上の用量で用量相関性は認められていない。したがって、薬物動態試験で認められたような相対的な用量比がそのまま有効性及び安全性の関係にも当てはまるとしても、日本人における 60 mg 投与により、外国人における臨床推奨用量である 60 mg と同等の有効性・安全性が得られることが示唆される。

以上の結果より、日本人の 60 mg は外国人の 60 mg よりもやや多い用量に相当する可能性はあるが、これまでに実施された臨床試験成績から安全域の広い薬剤であることが確認されている本剤において、日本人における 60 mg は、有効性及び安全性の観点からは特に問題ない用量と考えられる。このことから、日本人における臨床推奨用量として 60 mg が許容されると結論した。

なお、食事の影響に関して検討した結果は以下のとおりである。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）を単回経口投与した。空腹時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ 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 $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 1.1 ng/mL 及び 49.1 ng･hr/mL であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は食事の摂取により増大したが、これらの間に統計的に有意な差は認められなかった。また、食事の摂取による C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の変動は、空腹時に塩酸ラロキシフェン 120 mg（60 mg 錠 2 錠）を単回経口投与した時の血漿中ラロキシフェン濃度に認められた個体内変動より小さかった。したがって、食事の摂取はラロキシフェンの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えた。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を下表に示した。なお、設定根拠は本剤の非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、平成 9 年 4 月 25 日）及び「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日）並びに「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日）に準拠し、本剤のコアデータシート（CDS）及び米国添付文書を参考にした。

使用上の注意	設定根拠
【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（「重大な副作用」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	1.：CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。 2.:長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）にある患者は、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。 3.：抗リン脂質抗体症候群の患者は、静脈血栓塞栓症を発症しやすいとの報告があるため。 4.、5.:CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。
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（＞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見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）。]	(1)、(2)：CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。 (3)：腎障害患者を用いた薬物動態試験の成績を基に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td>(1)は、本剤の重大な副作用である静脈血栓塞栓症に対する十分な注意を喚起するとともに、症状が現れた場合に速やかに対処できるよう、医師から患者への指導を行なうよう記載した。
(2)は、CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。
(3)は、同種同効品における記載を参考に、骨粗鬆症治療における一般的な注意事項として記載した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>陰ｲｵﾝ交換樹脂
ｺﾚｽﾁﾗﾐﾝ</td><td>本剤の血中濃度が低下する。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ｸﾏﾘﾝ系抗凝血剤　ﾜﾙﾌｧﾘﾝ</td><td>ﾌﾟﾛﾄﾛﾝﾋﾞ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。</td><td>機序不明。</td></tr><tr><td>ｱﾝﾋﾟｼﾘﾝ</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>ｱﾝﾋﾟ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。</td></tr></table></td><td>CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
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 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現れた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。	国内の副作用情報に関しては表ト－203、海外の副作用情報に関しては表ト－194 及び CDS、米国添付文書を参考にして設定した。基本的に国内及び海外の区別なく記載した。 なお、副作用の発現状況の記載は、情報の不足から招く誤解・混乱等を防ぐため、本剤で認められた副作用頻度と共に、プラセボでのそれについても記載した。 (1)：CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。なお、静脈血栓塞栓症の症状を記載し、投与中止の目安とすることの注意喚起を行なうこととした。また、頻度は外国での骨粗鬆症治療（骨折）試験での成績に基づいて記載した。 (2)：本剤の副作用として必要かつ有用な情報を提供する目的で、以下に設定したアルゴリズムに従って収載するべき副作用を確定した。副作用用語は基本的に MedDRA ver.3.0 の preferred term（PT）にて記載した。記載に際して「NOS(Not Otherwise Specified)」及び「NEC(Not Elsewhere Classified)」は省略した。 【国内臨床試験から】 臨床試験において発現率が 1.0%以上（例数にして 3 例以上に相当）、かつプラセボ群に比べラロキシフェン併合群の方が高い副作用を選出し（表ト－203 参照）、これらについて医学的・科学的見地から必要な検討を加えて項目及び用語を確定した。 以上より確定した副作用をラロキシフェン併合群の発現率に基づいて記載した。 【外国臨床試験及び市販後の自発報告から】 ① 外国臨床試験から選出された有害事象（表ト－194 参照）のうち、発現率がプラセボ群よりラロキシフェン 60mg 群の方が高いものを選出した。 ② CDS に記載の副作用、及び米国添付文書記載の外国骨折試験（ト－10）においてプラセボ群よりラロキシフェン 60mg 群で有意に発現率が高かった有害事象は副作用候補とした。 ③ ②の候補を除き、ラロキシフェン 60mg 群での発現率が低く（1.0%未満）、かつ用量反応性が認められない（発現率がラロキシフェン 60mg 群より 120mg 群の方が低い）ものを除外した。

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

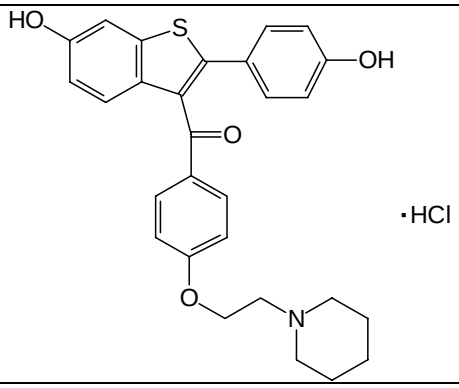
[注)] 海外の自発報告等において認められている。

使用上の注意	設定根拠
	④ 長期投与試験における安全性評価（本概要ト－5.6.の項参照）に基づき、ラロキシフェン投与によると考えられる臨床検査値変動を副作用候補として追加した。 ⑤ 市販後の自発報告からの情報を反映させた。 ⑥ 上記により選定された候補について医学的・科学的見地から必要な検討を加えて項目及び用語を確定した。 以上より確定した副作用を頻度不明として記載した。なお、国内情報と重複する場合には省略した。
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。］	(1)、(2)：CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。
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。］	PTP 包装の薬剤についての共通の記載。
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。	CDS 及び米国添付文書を参考に設定した。 (1)：本剤投与により臨床的に意味のある子宮内膜増殖は起こさないとされているが、子宮内膜の異常が認められた場合には、本剤によらない他の原因による可能性も考えられるため、原因究明を喚起すべく設定した。
(2)本剤と全身ホルモン補充療法（エストロゲン単剤もしく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。	(2)：臨床において全身ホルモン補充療法との併用が指向される可能性があるため、その有効性・安全性に関しては、臨床試験にて検討した成績が得られていないことを明記した。

使用上の注意	設定根拠
(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。	(3)：本剤は非臨床試験及び臨床試験の成績より、乳癌のリスクを増加させる事はないことが示されている。また、本剤は乳腺刺激作用を持たないことが示されているが、本剤による治療中に乳房に異常が認められた場合には、本剤によらない他の原因による可能性が考えられるため、原因究明を喚起すべく設定した。
(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。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。	(4)：げっ歯類における本剤のがん原性プロファイルに関する情報を示すことを目的として設定した。

別 添

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thien-3-yl][4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl] methanone monohydrochloride
構造式	
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
劇薬等の指定	指定医薬品、要指示医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：塩酸ラロキシフェン 製剤：エビスタ錠 60mg（1 錠中塩酸ラロキシフェン 60mg 含有）
毒性	急性毒性 LD_{50}（mg/kg）　経口 マウス♂♀　概略の致死量>5000 ラット♂♀　概略の致死量>2000 ｶﾆｸｲｻﾞﾙ♂♀　概略の致死量>2000 亜急性及び慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	主な所見
ラット	3 ヵ月間	経口（混餌）	0.6～748	体重↓、摂餌量↓、ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ↓、ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ↑、子宮重量↓、下垂体重量↓、子宮低形成、膣上皮細胞の粘液細胞化、腎尿細管鉱質沈着 ほとんどの所見は最低用量から認められた。
ラット	6 ヶ月間 3 ヶ月間回復	経口（混餌）	3.3～378	白血球系↑、ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ↓、ｱﾙﾌﾞﾐﾝ↓、血清蛋白↓、無機ﾘﾝ↑、卵巣重量↓、子宮重量↓、黄体消失、卵胞の大型化、卵巣顆粒膜細胞過形成、卵巣嚢胞、子宮低形成、膣上皮細胞の粘液細胞化、性周期消失、乳腺の腺房小葉組織の胞状腺化、下垂体重量↓、血中黄体形成ﾎﾙﾓﾝ↑、血中ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ↑、ﾌﾟﾛｹﾞｽﾃﾛﾝ↓ ほとんどの所見は最低用量から認められた。
ｶﾆｸｲｻﾞﾙ	1 ヶ月間	経口（経鼻腔胃内）	100～1000	摂餌量↓、子宮重量↓、卵巣嚢胞 ほとんどの所見は最低用量から認められた。

<table>
<tr><td></td><td>ｶﾆｸｲｻﾞﾙ　1年間　経口　15～450
（経鼻腔胃内）
［非 OVX 群］ｱﾗﾆﾝﾄﾗﾝｽｱﾐﾗｰｾﾞ↑、子宮重量↓、萎縮、卵巣重量↑
［OVX 群］ｱﾗﾆﾝﾄﾗﾝｽｱﾐﾗｰｾﾞ↑
ほとんどの所見は最低用量から認められた。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　117／311＝37.6%
副作用の種類　件数
頭痛　13
乳房うっ滞　9
ほてり　9
上腹部痛　8
嘔気　5
関節硬直　5
そう痒症　5
多汗　5
等
臨床検査異常発現率　41／311＝13.2%
臨床検査異常の種類　件数
γ-GTP（GGT）増加　6
LDH 増加　5
CK（CPK）増加　5
ALT（GPT）増加　3
血中カルシウム減少　3
血中甲状腺刺激ホルモン増加　3
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>