

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 薬価基準収載

ビビアント[®]錠20mg

Viviant[®] Tablets 20mg バゼドキシフェン酢酸塩錠

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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 バゼドキシフェン酢酸塩 22.6mg（バゼドキシフェンとして20mg）
一般名	和名：バゼドキシフェン酢酸塩（JAN） 洋名：Bazedoxifene Acetate（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：2010年 7月23日 薬価基準収載年月日：2010年 9月17日 発売年月日：2010年10月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2017年1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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。

平成 20 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、添付文書で赤枠・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]

- ① IF 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。
- ② IF 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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 薬物速度論的パラメータ	29
3. 吸収	30
4. 分布	30
5. 代謝	31
6. 排泄	32
7. トランスポーターに関する情報	32
8. 透析等による除去率	32

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
7. 相互作用	37
8. 副作用	37
9. 高齢者への投与	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
11. 小児等への投与	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	45
16. その他	48
IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	54
1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	54
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	55
9. 国際誕生年月日	55
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
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	55
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55
XI. 文献	56
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57
XII. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58
XIII. 備考	59
その他の関連資料	59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビビアント錠（一般名：バゼドキシフェン酢酸塩）は、米国ワイス・エアスト社（現ファイザー社）で開発された新規の選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen Receptor Modulator：SERM）である。

海外では1990年代に臨床試験が開始され、これまでに閉経後女性を対象に計25試験（日本で実施された試験を含む）が実施されている。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験では、ビビアント錠が閉経後骨粗鬆症の治療に有用であることが確認された。この結果を踏まえ、欧州では2009年4月17日に閉経後骨粗鬆症の治療を効能・効果として承認されている。

日本では、2000年代に日本ワイスレダリー社（現ファイザー社）により臨床試験が開始された。健康閉経後女性を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験の結果、ビビアント錠の薬物動態パラメータは海外第Ⅰ相臨床試験で得られた結果と類似していることが確認された。また、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相用量反応試験の結果を、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の結果と比較したところ、外国人臨床データを日本人へ外挿することが可能であると考えられた。

これらの結果より、国内では第Ⅲ相臨床試験を実施せず、海外臨床試験成績の外挿を含めて臨床データパッケージを構築し、「閉経後骨粗鬆症」を効能・効果として、2007年12月に承認申請し、2010年7月に承認を取得した。その後、患者の要望に応える形で錠剤が小型化され、2017年1月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 閉経後骨粗鬆症治療を目的に開発された新規の SERM (選択的エストロゲン受容体モジュレーター) である。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
2. 新規椎体骨折の発生率をプラセボ群に比べ有意に減少させた ($p=0.015$ 、ログランク検定)。
(「V-3. (2) 臨床効果」及び「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照)
3. 非椎体骨折の発生率をプラセボ群に比べ有意に減少させた (高リスク群^(注1)、 $p=0.020$ 、ログランク検定)。
(「V-3. (5) 2) 比較試験」の項参照)
4. 骨密度^(注2) 及び骨代謝マーカー^(注3) をプラセボ群に比べ有意に改善した ([腰椎骨密度 (L_1-L_4): $p<0.001$ 、共通分散を用いた t 検定]、[骨代謝マーカー: $p\leq 0.001$ 、共通分散を用いた t 検定])。
(「V-3. (5) 1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照)
5. 1日1回1錠 (20mg) で、食事の有無や時間にかかわらず服用できる。
(「V-2. 用法及び用量」及び「VII-1. (5) 1) 食事の影響」の項参照)
6. 国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^(注4) を服用した安全性評価対象 283 例中 125 例 (44.2%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、筋痙縮 (2.5%)、線維嚢胞性乳腺疾患^(注5) (2.5%) 等であった (承認時)。海外のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^(注4) を服用した安全性評価対象 3,758 例中 1,705 例 (45.4%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、血管拡張 (ほてり) (10.4%)、下肢痙攣 (6.4%) 等であった (承認時)。なお、重大な副作用として、静脈血栓塞栓症 (頻度不明^(注6)) があらわれることがある。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

(注 1) : 大腿骨頸部骨密度の T-スコアが -3 以下、又は投与前に 1 カ所以上の中等度又は高度の椎体骨折もしくは軽度の複数椎体骨折が認められた患者群

(注 2) : 腰椎 (L_1-L_4)、腰椎 (L_2-L_4) 及び大腿骨全体の骨密度

(注 3) : 血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド、血清オステオカルシン、尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド

(注 4) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

(注 5) : 乳腺症、乳腺嚢胞

(注 6) : 自発報告等のため頻度不明

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビビアント[®]錠 20mg

(2) 洋名

Viviant[®] Tablets 20mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

バゼドキシフェン酢酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

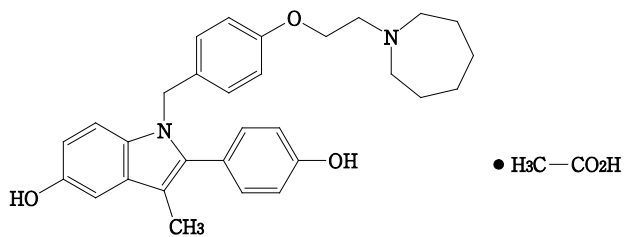
Bazedoxifene Acetate（JAN）

bazedoxifene（INN）

(3) ステム

抗エストロゲン薬、エストロゲン受容体モジュレーター、クロミフェン、タモキシフェン類縁体
：-ifene

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₀H₃₄N₂O₃・C₂H₄O₂

分子量：530.65

5. 化学名（命名法）

（和名）1-{4-[2-(ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-1-イル)エトキシ]ベンジル}-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-1*H*-インドール-5-オール 一酢酸塩 (IUPAC)

（洋名）1-{4-[2-(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethoxy]benzyl}-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1*H*-indol-5-ol monoacetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PF-05208749、TSE-424

7. CAS 登録番号

198481-33-3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

水に対する溶解性に pH 依存性があり、pH の低下に伴い溶解性が増加するが、pH5 未満においても極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

原薬は吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 176℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.2 付近

(6) 分配係数

分配比：>1,000 (pH6.56、1-オクタノール/水系)

Log D : >3 (pH6.56、1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	二重のポリエチレン袋とファイバー製容器	24カ月	著しい変化なし
加速試験		25℃ 60%RH	二重のポリエチレン袋とファイバー製容器	24カ月	著しい変化なし
苛酷試験	温度及び湿度	40℃ 75%RH	二重のポリエチレン袋とファイバー製容器	6カ月	著しい変化なし
	光	①白色蛍光ランプ + ②近紫外蛍光ランプ	ガラス又はプラスチック製の皿状容器	① (120万lx・hr) + ② (200Whr/m ²)	著しい変化なし

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー



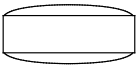
4. 有効成分の定量法

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

外 形				色調等
表面	裏面	側面		
				淡黄色 フィルムコーティング錠
長径 11.1mm	短径 6.1mm	厚さ 5.0mm	重量 310mg	

(2) 製剤の物性

フィルムコーティング錠

(3) 識別コード

WY20

(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錠中バゼドキシフェン酢酸塩を 22.6mg（バゼドキシフェンとして 20mg）含有

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アスコルビン酸、軽質無水ケイ酸、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、黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

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

(1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期 保存試験	25℃	60%RH	暗所	PTP+アルミピ ロー包装*1	24カ月*2	変化なし	
中間的 保存試験	30℃	65%RH	暗所	PTP+アルミピ ロー包装*1	18カ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP+アルミピ ロー包装*1	6カ月	変化なし	
苛酷 試験	光	25℃	-	①白色蛍光ランプ+ ②近紫外蛍光ランプ	ガラス シャーレ	①照度120万lx・hr以上+ ②総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上	変化なし

測定項目：性状、水分、溶出性、含量 等

*1：ポリ塩化ビニル/アルミニウム箔、アルミニウム袋（脱酸素剤入り）

*2：36カ月まで継続予定

(2) アルミピロー包装開封後の安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
ピロー開封後 の安定性試験	25℃	60%RH	-	PTP	3カ月	変化なし

測定項目：性状、水分、溶出性、含量 等

(3) 無包装状態の安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
無包装状態 の安定性試験	40℃	-	遮光	気密容器（瓶）	3カ月	変化なし
	25℃	75%RH	遮光	開放	3カ月	変化なし
	-	-	曝光量30万及び 60万lx・hr以上	開放	3カ月	変化なし

測定項目：性状、溶出性、含量、硬度 等

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験法（パドル法）

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

液体クロマトグラフィー、紫外吸収スペクトル

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

安定性において、製剤品質に影響を与える分解物は認められていない。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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. 用法及び用量

通常、バゼドキシフェンとして、1日1回20mgを経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

分類	国	試験区分	内容	試験番号	対象		
評価資料	国内	第Ⅰ相	単回投与試験	114-JA	健康閉経後女性		
			反復投与試験	124-JA	健康閉経後女性		
		第Ⅱ相	用量反応試験	207-JA	閉経後骨粗鬆症患者 ※		
		第Ⅰ相	単回投与試験	100-US	健康閉経後女性		
			反復投与試験	101-US	健康閉経後女性		
		第Ⅱ相	用量反応試験	200-BR	健康閉経後女性		
	海外	第Ⅲ相	骨粗鬆症治療試験	301-WW	閉経後骨粗鬆症患者 ※		
			骨粗鬆症予防試験	300-GL	健康閉経後女性		
		臨床薬理試験	食事（標準脂肪食）の影響	128-US	健康閉経後女性		
			肝機能障害の影響	112-EU	肝機能障害を有する閉経後女性及び健康閉経後女性		
			年齢/腎機能の影響	121-US	腎機能障害を有する閉経後女性及び健康閉経後女性		
			QTc間隔	131-US	健康閉経後女性		
		参考資料	海外	第Ⅰ相	用量相関試験	108-US	健康閉経後女性
					単回投与試験	123-CI	健康閉経後女性
第Ⅱ相	用量反応試験			204-US/CA	健康閉経後女性		
	用量反応試験			205-CN	健康閉経後女性		
臨床薬理試験	絶対的バイオアベイラビリティ			111-EU	健康閉経後女性		
	食事/制酸剤の影響			102-FR	健康閉経後女性		
	食事（高脂肪食）の影響		127-US	健康閉経後女性			
	生物学的同等性		129-US	健康閉経後女性			
	代謝及び排泄		103-US	健康閉経後女性			
	イブuproフェンとの相互作用		106-SP	健康閉経後女性			
アジスロマイシンとの相互作用	125-EU		健康閉経後女性				
アトルバスタチンとの相互作用	126-EU		健康閉経後女性				
併用試験（結合型エストロゲン）	203-EU		健康閉経後女性				

※：ブリッジング

(2) 臨床効果

1) 日本人における成績 (207-JA 試験) ¹⁾

日本人の閉経後骨粗鬆症患者 423 例に本剤 20mg、40mg (注) 又はプラセボを投与した二重盲検用量反応比較試験を実施した。この試験で、バゼドキシフェン 20mg/日の 2 年間投与により、有効性の主要評価項目である腰椎骨密度 (L₁-L₄) に関して、プラセボ投与群に比較し有意な増加が認められた。また、有効性の副次評価項目である腰椎骨密度 (L₂-L₄)、大腿骨骨密度、及び骨代謝マーカーに関して、プラセボ投与群に比較し骨密度の有意な増加と骨代謝マーカーの有意な減少が認められた (全ての患者がカルシウム 610mg/日、ビタミン D₃ 400IU/日及びマグネシウム 30mg/日 を摂取)。

表 バゼドキシフェン 20mg/日の 2 年間投与後の投与前値からの平均変化率 (%)

	20mg投与群	プラセボ投与群	p値 [※]
腰椎骨密度 (L ₁ -L ₄)	2.432 (n=132)	-0.648 (n=126)	<0.001
腰椎骨密度 (L ₂ -L ₄)	2.517 (n=132)	-0.547 (n=126)	<0.001
大腿骨骨密度 (大腿骨全体)	1.098 (n=132)	-0.965 (n=126)	<0.001
血清 I 型コラーゲン架橋C-テロペプチド	-24.576 (n=100)	-0.853 (n=86)	<0.001
血清 I 型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-11.454 (n=100)	1.410 (n=86)	0.001
血清オステオカルシン	-19.735 (n=100)	3.849 (n=86)	<0.001
尿 I 型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-16.083 (n=129)	14.456 (n=127)	<0.001

※ : 共通分散を用いた t 検定

(注) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

1) Itabashi, A. et al. : J Bone Miner Res 26 (3) : 519, 2011 [L20110217004]

2) 外国人における成績 (外国人) (301-WW 試験) ²⁾

外国人の閉経後骨粗鬆症患者 7,492 例に本剤 20mg、40mg (注)、実薬対照又はプラセボを投与した二重盲検比較試験を実施した。この試験で、バゼドキシフェン 20mg/日を 3 年間投与した (全ての患者がカルシウム 1,200mg/日及びビタミン D400IU/日を摂取)。有効性の主要評価項目である投与 3 年後の新規椎体骨折 (T₄-L₄) の発現頻度に関して、プラセボ投与群 (4.07%) に対して、バゼドキシフェン 20mg 投与群 (2.34%) で、有意な減少が認められた (相対リスク減少=42%、p=0.015、ログランク検定)。

腰椎骨密度 (L₁-L₄) の投与前値からの変化率は、6 カ月後に有意な増加が認められ (プラセボ投与群 : 0.51%、バゼドキシフェン 20mg 投与群 : 1.53%)、3 年後まで継続した (プラセボ投与群 : 0.88%、バゼドキシフェン 20mg 投与群 : 2.21%)。

(注) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

2) Silverman, S. L. et al. : J Bone Miner Res 23 (12) : 1923, 2008 [L20100406200]

(3) 臨床薬理試験

1) 単回経口投与（健康閉経後女性）（114-JA 試験）³⁾

日本人の健康閉経後女性 60 例を、1 投与群 10 例（本剤投与 8 例、プラセボ投与 2 例）として無作為割り付けし、本剤（2.5、5、10、20、40、80mg）^(注) 又はプラセボを単回経口投与した（無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間用量漸増比較試験）。その結果、全有害事象は本剤投与群 5 例に 8 件（2.5mg 投与群 1 例 1 件、10mg 投与群 1 例 3 件、20mg 投与群 1 例 1 件、80mg 投与群 2 例 3 件）、プラセボ投与群 3 例に 3 件発現したが、発現頻度はプラセボ投与群と差はなく、用量相関性も認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与群 2 例に 2 件（頭痛 2 例 2 件）、プラセボ投与群 3 例に 3 件（頭痛 2 例 2 件、蕁麻疹 1 例 1 件）に認められたが、いずれも一過性で軽度のものであった。

臨床検査では、本剤投与群及びプラセボ投与群ともに臨床問題となる変動は認められなかった。

（注）：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

3) 社内資料：日本人の健康閉経後女性に対する単回投与時の安全性、
忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験 [L20100506110]

2) 反復経口投与（健康閉経後女性）（124-JA 試験）⁴⁾

日本人の健康閉経後女性 36 例を、1 投与群 12 例（本剤投与 9 例、プラセボ投与 3 例）として無作為割り付けし、本剤（20、40、60mg）^(注) 又はプラセボを 14 日間反復経口投与した（無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間用量漸増比較試験）。その結果、安全性解析対象 34 例において、全有害事象は本剤 20mg 投与群 2 例に 2 件、40mg 投与群 1 例に 2 件、60mg 投与群 2 例に 3 件発現した。プラセボ投与群に有害事象は認められず、本剤投与群間で用量相関性も認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤 20mg 投与群の 1 例 1 件（膣分泌物）、60mg 投与群の 1 例 1 件（腹部不快感）で、いずれも軽度であった。

臨床検査、体重、理学的検査、内分泌学的検査及び血液凝固検査では臨床的に問題となる変動は認められず、心電図及び婦人科検査において異常所見は認められなかった。

（注）：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

4) 社内資料：日本人の健康閉経後女性に対する反復投与時の安全性、
忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験 [L20100506111]

(4) 探索的試験

「V-3. (5) 1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

国内第Ⅱ相臨床試験（207-JA 試験）¹⁾

日本人閉経後骨粗鬆症患者 423 例（少なくとも 1 回の治験薬を投与された患者）に本剤 20mg 及び 40mg^(注) 又はプラセボを 1 日 1 回朝、2 年間経口投与した。本剤投与により腰椎及び大腿骨の骨密度の有意な増加が認められ、本剤はいずれの有効性評価項目でも同様に有効で、安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	閉経後骨粗鬆症女性 [解析対象症例数：387例（有効性）、423例（安全性）]
主な選択基準	以下の選択基準を全て満たす者 (1) 同意取得時の年齢が 85 歳以下の閉経女性 (2) スクリーニング開始時に閉経後（最終の自然月経、もしくは両側卵巣摘出後）2 年以上経過している、又は閉経時期が不明な場合は年齢が 60 歳を超えている (3) スクリーニング時の腰椎（L ₂ -L ₄ ）の骨密度が、非外傷性椎体骨折を認めない場合は若年成人平均値（YAM）の 70%未満、非外傷性椎体骨折を認める場合は YAM の 80%未満 (4) 歩行可能な外来患者 (5) 子宮を有する者 等
主な除外基準	以下の除外基準のいずれかに該当する者 (1) 続発性骨粗鬆症をきたすおそれのある疾患の合併又は既往歴を有する者、骨量減少を呈する疾患を合併する者、骨代謝に影響を及ぼす疾患（高カルシウム血症、低カルシウム血症、骨形成不全症等）を有する者 (2) 腰椎の骨密度の測定に影響を及ぼす疾患（変形性脊椎症等）を有する者 (3) スクリーニング時の胸椎・腰椎 X 線検査で、以下のいずれかに抵触する者 評価可能な X 線像が得られない、6 カ所以上の椎体骨折を有する、高度の椎体骨折を有する、腰椎（L ₁ -L ₄ ）に 2 カ所以上の骨折を有する、骨粗鬆症以外の何らかの骨疾患による椎体骨折を有する (4) スクリーニング評価時の経膈超音波検査で、子宮内膜厚が 5mm を超える者 (5) スクリーニング時に、以下のいずれかに該当する者 子宮頸部及び子宮内膜細胞診検査でクラスⅢa 又は疑陽性以上、異常性器出血が認められる、乳房検査で乳癌の疑いがある、BMI が 15.4kg/m ² 未満又は 28.6kg/m ² 以上、血圧が拡張期血圧 110mmHg 以上又は収縮期血圧 180mmHg 以上 (6) スクリーニング時に、以下のいずれかの疾患の合併又は既往歴を有する者 子宮内膜増殖症、子宮体癌又は乳癌、その他の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌及び過去 10 年以内に治療の必要がなかった既往は除外しない）、腎結石、静脈血栓塞栓症、脳梗塞又は心筋梗塞、胃又は広範囲な消化器の切除術 (7) スクリーニング時に、以下のいずれかの疾患又は症状を有する者 薬物療法によってもコントロール困難な肝疾患、腎疾患又は心疾患、治療を必要とする内分泌疾患、高度で未治療の吸収不良障害 等
試験方法	本剤 20mg 及び 40mg ^(注) 又はプラセボを 1 日 1 回朝、104 週（2 年間）経口投与した。また、全ての被験者に、カルシウム 610mg/日、ビタミン D ₃ 400IU/日、マグネシウム 30mg/日を、新カルシチュウ D ₃ [®] 2錠として摂取させた。
評価項目	有効性評価 主要評価項目：2 年間投与における腰椎骨密度（L ₁ -L ₄ ）の変化率 副次評価項目：骨代謝マーカーの変化率、骨折評価、腰椎（L ₂ -L ₄ ）及び大腿骨骨密度の変化率、脂質代謝プロファイルの変化、身長の変化 安全性評価 有害事象、臨床検査及び理学的検査、子宮及び乳房に対する影響、血漿中バゼドキシフェン濃度と有害事象発現率との関連性 等

<p>結果 1) 有効性</p>	<p>(1) 腰椎骨密度 (L₁-L₄) の変化率 投与 2 年後又は中止時の腰椎骨密度 (L₁-L₄) の投与前からの変化率は、本剤 20mg 投与群 2.432%、プラセボ投与群-0.648%で、プラセボ投与群と比較して本剤 20mg 投与群の腰椎骨密度 (L₁-L₄) は有意に増加した (p<0.001、共通分散を用いた t 検定)。</p> <p>(2) 腰椎骨密度 (L₂-L₄) の変化率 投与 2 年後又は中止時の腰椎骨密度 (L₂-L₄) の投与前からの変化率は、本剤 20mg 投与群で 2.517%であり、プラセボ投与群-0.547%と比較して有意に増加した (p<0.001、共通分散を用いた t 検定)。</p> <p>(3) 大腿骨骨密度の変化率 投与前からの大腿骨 (全体、頸部及び大転子) 骨密度の変化率は、プラセボ投与群と比較して有意差が認められた (p<0.001、共通分散を用いた t 検定)。</p> <p>(4) 骨代謝マーカーの変化率 骨形成マーカーである血清オステオカルシン、骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド、血清 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド及び尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドは投与前値と比較し、本剤投与後 12 週から有意な減少を示し、52 週後の時点で減少率は最大となり、その後 104 週後まで持続した (p<0.01、共通分散を用いた t 検定)。また、本剤投与群の投与前値からの減少率は、プラセボ投与群と比較し、いずれの骨代謝マーカーにおいても 12 週から有意に大きかった (p<0.05、p≤0.001、共通分散を用いた t 検定)。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>本剤 20mg/日及び 40mg/日^(注)を服用した安全性評価対象 283 例中 125 例 (44.2%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、筋痙縮 (2.5%)、線維嚢胞性乳腺疾患 (乳腺症、乳腺嚢胞) (2.5%) 等であった。重篤な副作用は、本剤 20mg/日を服用した 143 例中 2 例 (鉄欠乏性貧血及び乳癌各 1 例)、本剤 40mg/日を服用した 140 例中 2 例 (肝機能検査異常及び虚血性大腸炎各 1 例) に認められた。これらの症例の転帰は、20mg/日群における乳癌の 1 例は持続、残りの 3 例は回復が確認された。なお、プラセボを服用した 140 例中 64 例 (45.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、重篤な副作用は 1 例、乳癌であり、転帰は回復が確認された。また、本治験期間中又は治験終了後 2 週間以内に、被験者の死亡例はなかった。</p>

(注) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

1) Itabashi, A. et al. : J Bone Miner Res 26 (3) : 519, 2011 [L20110217004]

2) 比較試験

海外第Ⅲ相臨床試験（301-WW 試験）^{2, 5~7)}

外国人閉経後骨粗鬆症患者 7,492 例に本剤 20mg 及び 40mg^(注)、実薬対照（ラロキシフェン）又はプラセボを 1 日 1 回、3 年間経口投与したところ、本剤投与群はプラセボ投与群と比較して新規椎体骨折の有意な減少と、腰椎及び大腿骨の骨密度の有意な増加が認められた。

試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照、4群並行群間比較試験
対象	閉経後骨粗鬆症女性 [解析対象症例数：6,847例（有効性）、7,492例（安全性）]
主な選択基準	<p>(1) 年齢が 55～85 歳（米国以外）又は 55～80 歳（米国のみ）</p> <p>(2) 閉経後（最終の自然月経、もしくは両側卵巣摘出後）2 年以上経過している、又は 60 歳を超えている者</p> <p>(3) 大腿骨頸部又は腰椎の骨密度 T-スコアが -2.5 以下（米国以外）又は 2.5～-4.0（米国のみ）で椎体骨折がない者、1～5 つの軽度又は中等度の無症候性椎体骨折を有し、腰椎と大腿骨頸部の骨密度 T-スコアが -3.5 以上（米国以外）、もしくは 1 つ以上の軽度の無症候性椎体骨折を有し、腰椎と大腿骨頸部の骨密度 T-スコアが -4.0 以上（米国のみ）の者</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) 骨代謝に影響を及ぼす疾患（高カルシウム血症、低カルシウム血症、骨形成不全症等）を有する者</p> <p>(2) 腰椎の骨密度の測定に影響を及ぼす疾患（退行性脊椎疾患等）を有する者</p> <p>(3) スクリーニング時の胸椎・腰椎 X 線検査で、評価可能な X 線像が得られない、6 カ所以上の椎体骨折、高度の椎体骨折、腰椎（L₁-L₄）に 2 カ所以上の骨折、骨粗鬆症以外の何らかの骨疾患による椎体骨折を有する者</p> <p>(4) スクリーニング時、子宮内膜厚が 5mm を超える者、子宮頸部及び子宮内膜細胞診検査でクラスⅢa 又は疑陽性以上、異常性器出血が認められる者、乳房検査で乳癌の疑いのある者、BMI が 35kg/m² を超える者</p> <p>(5) 子宮内膜増殖症、子宮体癌又は乳癌、その他の悪性腫瘍（皮膚基底細胞癌及び過去 10 年以内に治療の必要がなかった既往は除外しない）、腎結石、静脈血栓塞栓症の合併又は既往歴を有する者</p> <p>(6) 治療を必要とする内分泌疾患を有する者</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	本剤 20mg、40mg ^(注) 、実薬対照（ラロキシフェン）又はプラセボ（1 日 1 回）を 36 カ月間経口投与した。また、全ての被験者に、カルシウム（最大 1,200mg/日まで）、ビタミン D（最大 800IU/日まで）を投与した。
評価項目	<p>有効性評価</p> <p>主要評価項目：ITT における 3 年間の X 線撮影で確認された胸腰椎（T₄-L₄）の新規椎体骨折の累積発生率（カプラン・マイヤー法）</p> <p>副次的評価項目：非椎体骨折の発生率、臨床椎体骨折及び椎体骨折の悪化発生率、腰椎及び大腿骨骨密度の変化率、脂質代謝プロファイルの変化等</p> <p>安全性評価</p> <p>有害事象、臨床検査及び理学的検査、子宮及び乳房に対する影響</p> <p style="text-align: right;">等</p>
結果	<p>(1) 新規椎体骨折の累積発生率：3 年間試験成績</p> <p>有効性の主要評価項目である新規椎体骨折（T₄-L₄）の発現頻度は、プラセボ投与群（4.07%）に対して、本剤 20mg 投与群（2.34%）で、有意な減少が認められた（p=0.015、ログランク検定）（相対リスク減少率=42%、Cox 比例ハザードモデル）。</p>

	<p>(2) 非椎体骨折の発生率：3年間試験成績 高リスク群（大腿骨頸部骨密度のT-スコアが-3以下、又は投与前に1カ所以上の中程度又は高度の椎体骨折もしくは軽度の複数椎体骨折が認められた1,772例）における非椎体骨折発現頻度に関して、プラセボ投与群（9.06%）に対して、本剤20mg投与群（4.89%）で、有意な減少が認められた（$p=0.020$、ログランク検定）（相対リスク減少率=50%、Cox比例ハザードモデル）。</p> <p>(3) FRAXモデルによる解析（追加解析）：3年間試験成績 FRAXモデルにより算出された「10年以内の骨折発生リスク」を要因とした追加解析において、骨折発生リスクのより高い患者であるほど、本剤の治療効果がより高い傾向が示唆された。FRAXモデルによる「10年以内の骨折発生リスク」が16%以上の患者では、全臨床骨折の発生リスクの有意な低下（Poisson回帰モデル）、「10年以内の骨折発生リスク」が6.9%以上の患者では、椎体骨折の発生リスクの有意な低下（Poisson回帰モデル）、「10年以内の骨折発生リスク」が20%以上の患者では、非椎体骨折の発生リスクの有意な低下が確認された（Poisson回帰モデル）。</p> <p>(4) 骨密度の変化率：3年間試験成績 腰椎骨密度（L_1-L_4）の投与前値からの変化率は、6カ月後に有意な増加が認められ（プラセボ投与群：0.51%、本剤20mg投与群：1.53%）、3年後まで継続した（プラセボ投与群：0.88%、本剤20mg投与群：2.21%）。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>本剤20mg/日及び40mg/日^(注)を服用した安全性評価対象3,758例中1,705例（45.4%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。その主な副作用は、血管拡張（ほてり）（10.4%）、下肢痙攣（6.4%）等であった。なお、プラセボを服用した1,885例中767例（40.7%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。重篤な有害事象は、本剤20mg/日を服用した1,886例中382例（20.3%）、40mg/日を服用した1,872例中368例（19.7%）、プラセボを服用した1,885例中354例（18.8%）に認められた。いずれかの投与群で0.5%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、事故による外傷、狭心症、関節痛、関節症、脳血管発作、胸痛、胆嚢炎、胆石症、冠動脈疾患、深部静脈血栓症、消化器癌、ヘルニア、高血圧、新生物、過量投与、肺炎、直腸障害及び皮膚癌であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤20mg/日投与群1,886例中28例（1.5%）、本剤40mg投与群1,872例中31例（1.7%）、プラセボ投与群1,885例中27例（1.4%）に認められた。また、本治験期間中又は治験終了後に報告された死亡例で因果関係が否定できない事象は3例に認められ、その内訳は本剤20mg/日を服用した2例（動脈硬化症及び敗血症性ショックに至った好中球減少症）及びプラセボを服用した1例（深部静脈血栓症）であった。</p>

(注)：本剤の1日承認用量は20mgである。

2) Silverman, S. L. et al. : J Bone Miner Res 23 (12) : 1923, 2008 [L20100406200]

5) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者における骨折リスク減少効果を検討した海外第Ⅲ相臨床試験 [L20100506122]

6) Kanis, J. A. et al. : Bone 44 (6) : 1049, 2009 [L20100406201]

7) 社内資料：臨床的有効性の概要（個々の試験結果の要約） [L20100506096]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

「Ⅶ-1. (3) 3) 高齢者・腎機能障害者（外国人）（121-US試験）及び 4) 肝機能障害者（外国人）（112-EU試験）」の項参照

(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）
再審査期間中であり該当しない

- 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

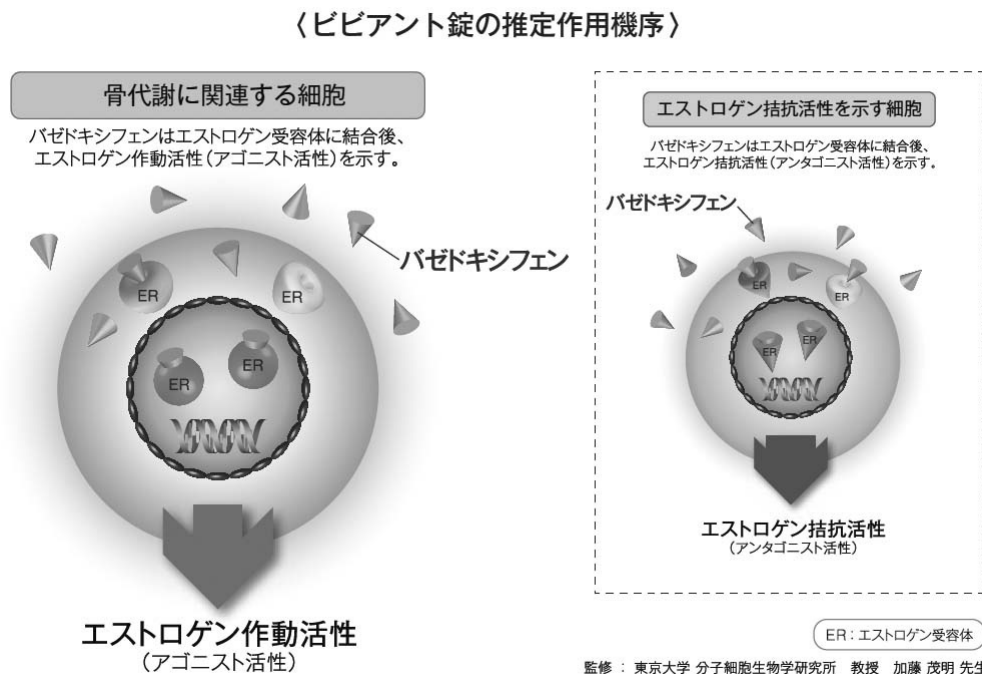
ラロキシフェン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁸⁾

バゼドキシフェンは、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) である。本剤は、エストロゲン受容体に結合後、組織に応じて受容体の活性を亢進又は抑制する。骨においては、破骨細胞の分化と機能を調節するサイトカインを介して、エストロゲンアゴニスト活性を示す。

図 バゼドキシフェンの推定作用機序



1) エストロゲン受容体への結合能 (*in vitro*)^{9, 10)}

ヒトエストロゲン受容体 (ER) を細胞に発現させ、 17β -エストラジオールの ER への結合に対するバゼドキシフェンの競合阻害実験を行い、50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。

その結果、バゼドキシフェンは ER に対する 17β -エストラジオールの結合を競合的に阻害し、その IC₅₀ 値は 32nM 又は 50nM であった。

一方、ER 以外のステロイド受容体に対する交差反応性は弱かった (IC₅₀ 値: 282~3, 162nM)。

2) エストロゲン受容体結合後の活性 (*in vitro*)⁹⁾

エストロゲン受容体 (ER) 結合後の活性を確認するため、エストロゲン応答配列 (ERE) 導入細胞に対する転写活性を測定した結果、バゼドキシフェンは 17β -エストラジオールに対して拮抗活性 (IC_{50} 値: 4.7nM 又は 10nM) を示したが、1,000nM でもエストロゲン作動活性を示さなかった。また、C3 (補体第3成分) プロモーターの転写誘導活性は ER を介する子宮刺激作用の指標となるが、バゼドキシフェンは C3 プロモーターの転写誘導作用を示さず、4-ヒドロキシタモキシフェンで誘発される C3 プロモーターの転写誘導化に拮抗した (IC_{50} 値: 11.2nM)。

さらに、バゼドキシフェンは骨吸収を抑制するトランスフォーミング増殖因子 $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) のプロモーターの転写を誘導し、肝性リパーゼプロモーターの転写を抑制してエストロゲン作動活性を示した。

3) 転写後の活性評価 (*in vitro*)⁹⁾

前項のように、エストロゲン受容体 (ER) 結合後のバゼドキシフェンの作用は細胞やプロモーターの違いによって異なり、エストロゲン作動活性を示す場合と拮抗活性を示す場合がみられた。そこで、転写後の活性をみる目的で細胞の受容体発現や増殖能を指標とした評価を行った。

ラット視床下部細胞に 17β -エストラジオールを作用させるとプロゲステロン受容体 (PR) の発現亢進がみられたが、バゼドキシフェンは PR の発現レベルに影響を及ぼさず、 17β -エストラジオールで誘発される PR 発現亢進に拮抗した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨密度及び骨強度に及ぼす影響

① 卵巣摘除ラットの骨減少に及ぼす影響 (ラット)¹⁰⁾

卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン (0.01~3mg/kg/日) を 6 週間経口投与し、近位脛骨骨密度、腰椎骨密度、骨強度を測定した。

その結果、バゼドキシフェンは 0.1mg/kg/日以上で脛骨の骨密度低下を抑制し、0.3mg/kg/日以上で腰椎の骨強度低下を抑制した。

② 卵巣摘除加齢ラットの骨減少及び骨強度に対する1年間投与の影響 (ラット) ¹⁰⁾

卵巣摘除加齢ラットにバゼドキシフェン (0.15、0.3、1.5mg/kg/日) を52週間 (約1年間) 経口投与した結果、バゼドキシフェンは0.3mg/kg/日以上で大腿骨、腰椎 (L₁-L₄) ならびに脛骨の海綿骨骨梁部の骨密度の低下を抑制した。

図 卵巣摘除加齢ラットの大腿骨骨密度 (DXA 法)

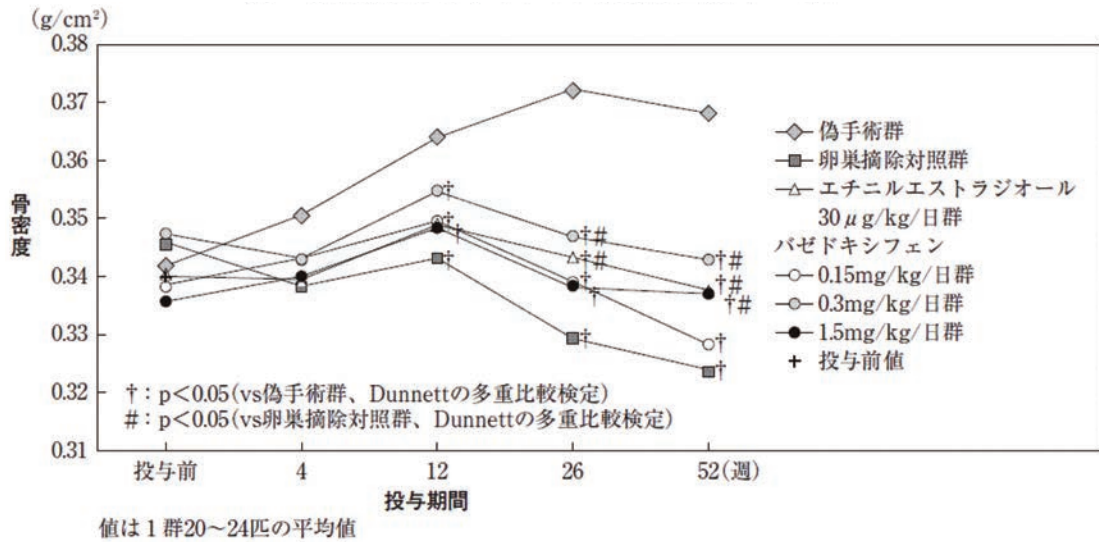
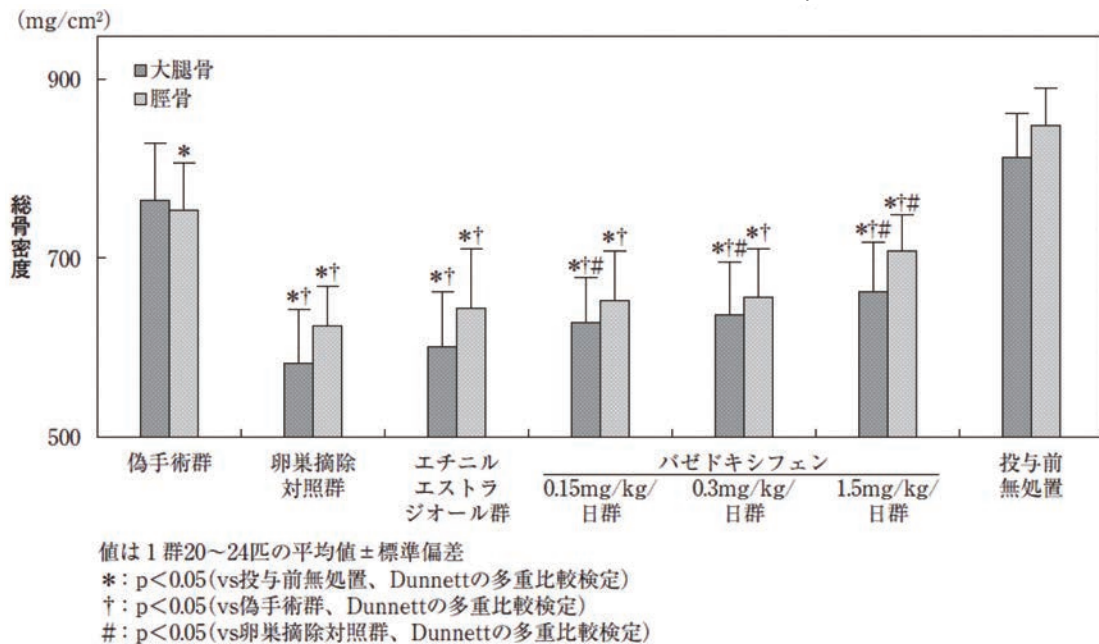


図 卵巣摘除加齢ラットの大腿骨及び脛骨骨密度 (pQCT 法)



方法: 約6カ月齢のSDラットに卵巣摘除術を施し、バゼドキシフェン (0.15、0.3、1.5mg/kg/日) 又はエチニルエストラジオール (30 µg/kg/日) を1日1回52週間 (約1年間) 経口投与した。卵巣摘除前、投与4、12、26及び52週後に大腿骨及び腰椎 (L₁-L₄) の骨密度をDXA法で測定した。また、投与終了後の解剖時に脛骨及び大腿骨の骨密度をpQCT法で測定した。

③ 卵巣摘除加齢サルでの骨減少に対する 18 カ月間投与の影響 (サル) ¹⁰⁾

閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘除加齢カニクイザルにバゼドキシフェン (0.2、0.5、1、5、25mg/kg/日) を 18 カ月間経口投与し、大腿骨、腰椎 (L₁-L₄)、橈骨及び脛骨の骨密度と血中骨代謝マーカーを測定し、骨の構造的、力学的又は材質特性についても評価した。

その結果、バゼドキシフェンは卵巣摘除による腰椎の骨密度低下を抑制した。大腿骨近位部でも低下抑制がみられたが、有意差は認められなかった。また、脛骨及び橈骨骨幹端の骨梁部の骨密度低下を抑制した。バゼドキシフェンの骨塩量増加作用と骨強度改善作用の間に正の相関が認められた。また、骨代謝マーカーや骨の構造的変化から、卵巣摘除による骨代謝回転の亢進抑制が確認された。

表 卵巣摘除加齢サルの骨密度に及ぼす影響 (DXA 法)

骨	卵巣摘除群と偽手術群の比較 ^{a)}	卵巣摘除溶媒対照群とバゼドキシフェン投与群の比較 ^{b)}				
		バゼドキシフェンの投与量 (mg/kg/日)				
		0.2	0.5	1.0	5.0	25
腰椎 (L ₁ -L ₄)	↓ 11.3***	↑ 4.7*	↑ 4.7*	↑ 4.5*	↑ 5.4**	↑ 5.9***
大腿骨近位部	↓ 7.6**	↑ 2.5	↑ 5.4	↑ 2.1	↑ 3.4	↑ 5.4

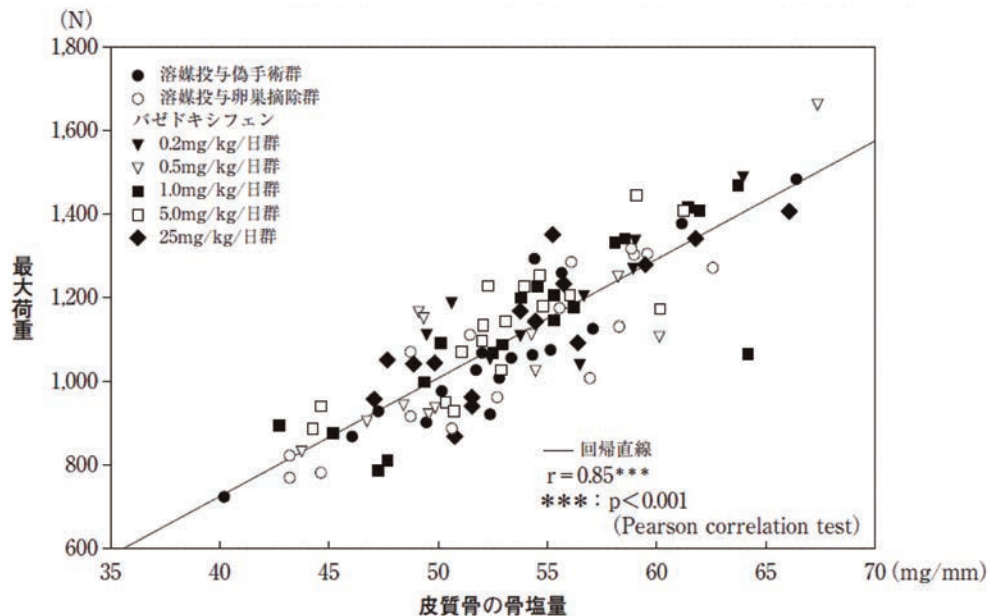
比較には投与 18 カ月後の測定値を用いた。

a) 偽手術群の値からの変化率

b) 卵巣摘除溶媒対照群の値からの変化率、↑は上昇、↓は低下を表す。

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs 卵巣摘除溶媒対照群、Dunnett の t 検定)

図 卵巣摘除加齢サルの大腿骨骨塩量と圧縮強度 (最大荷重値) の相関関係 (pQCT 法)

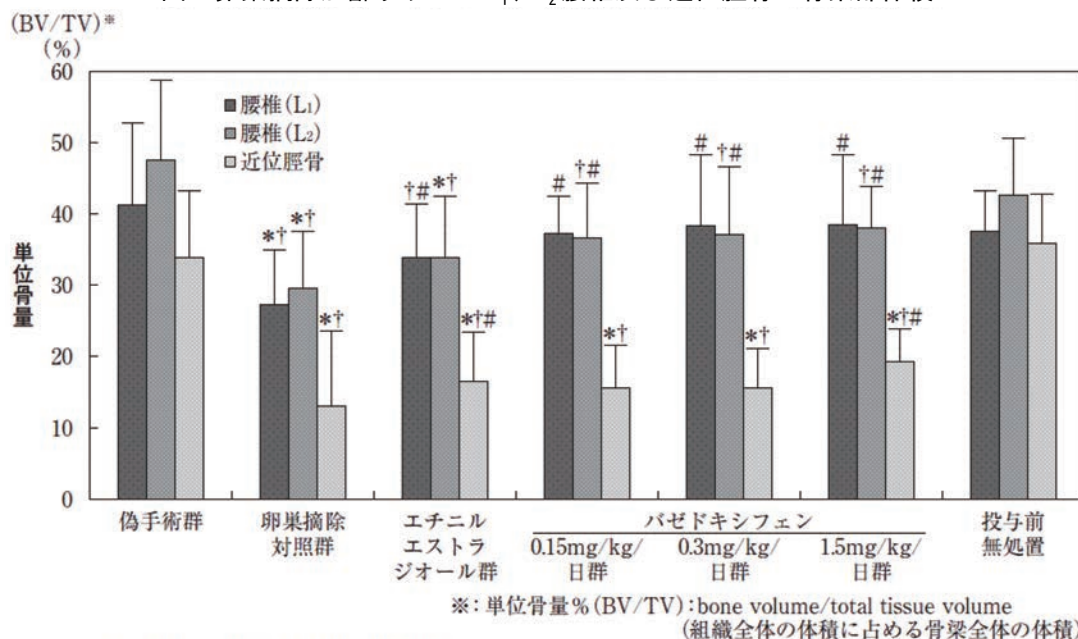


方法: 10~13 歳のカニクイザルに卵巣摘除術を施し、バゼドキシフェン (0.2、0.5、1、5、25mg/kg/日) を 1 日 1 回 18 カ月間経口投与した。卵巣摘除前、投与 6、12 及び 18 カ月後に大腿骨及び腰椎 (L₁-L₄) の骨密度を DXA 法で、橈骨及び脛骨の骨密度を pQCT 法で測定した。また、血中骨代謝マーカーを生化学的に測定した。解剖時には骨組織形態検査により骨の構造的特性を評価した。

2) 骨組織形態に及ぼす影響 (ラット) ¹⁰⁾

卵巣摘除加齢ラットにバゼドキシフェン (0.15、0.3、1.5mg/kg/日) を52週間 (約1年間) 経口投与し、骨組織形態検査により骨の構造的特性を評価した結果、バゼドキシフェンは腰椎 (L₁ 及び L₂) の骨梁部体積の低下を抑制し、正常な骨微細構造を有する骨を形成した。

図 卵巣摘除加齢ラットの L₁、L₂ 腰椎及び近位脛骨の骨梁部体積



値は1群19~24匹の平均値±標準偏差

*: p<0.01 (vs投与前無処置、Dunnettの多重比較検定)

†: p<0.05 (vs偽手術群、Dunnettの多重比較検定)

#: p<0.05 (vs卵巣摘除対照群、Dunnettの多重比較検定)

方法: 約6カ月齢のSDラットに卵巣摘除術を施し、バゼドキシフェン (0.15、0.3、1.5mg/kg/日) 又はエチニルエストラジオール (30µg/kg/日) を1日1回52週間 (約1年間) 経口投与した。投与終了後の解剖時に骨組織形態検査により骨の構造的特性を評価した。

3) 骨折治癒に及ぼす影響（ラット）¹⁰⁾

卵巣摘除加齢ラットにバゼドキシフェン（1mg/kg/日）を4週間経口投与した後、右大腿骨中央部に骨折術を施してさらに16週間の投与を行い、骨折部位の骨密度測定、力学的評価、病理組織学的検討により骨折治癒に及ぼす影響を評価した結果、正常な仮骨形成、骨強度の維持等で支持される骨折治癒過程に有害な影響はみられなかった。

表 骨折16週間後における大腿骨骨折部位の仮骨形成及び組織反応スコア

評価項目	偽手術 溶媒対照群	卵巣摘除 溶媒対照群	卵巣摘除 エチニルエストラ ジオール投与群	卵巣摘除 バゼドキシフェン 投与群
仮骨形成	2.2±1.3	2.1±1.4	2.4±1.2	2.5±1.2
炎症	1.4±0.6	1.4±0.6	1.2±0.7	1.1±0.6
線維化	1.9±1.0	2.4±1.1	2.0±0.9	1.9±0.8
壊死	1.2±0.5	1.3±0.5	1.1±0.5	1.5±0.6

骨折部位の病理組織標本を盲検下で観察し、仮骨形成、炎症、線維化及び壊死の程度をスコア化（著明：4、中等度：3、軽度：2、ごく軽度：1、なし：0点）した。

値は1群15～19匹の平均値±標準偏差

方法：6カ月齢のSDラットに卵巣摘除術を施し、バゼドキシフェン（1mg/kg/日）又はエチニルエストラジオール（0.1mg/kg/日）を1日1回経口投与した。4週間の投与後、右大腿骨中央部に骨折術を施し、さらに16週間の投与を行った。投与終了後、DXA法、三点曲げ試験、病理組織学的検討により骨折治癒に及ぼす影響を評価した。

(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

(外国人) (101-US 試験)¹¹⁾

外国人健康閉経後女性 86 例にバゼドキシフェン 1、2.5、5、10、20、40、80mg^(注) を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与したときの血漿中バゼドキシフェン濃度と骨代謝マーカーとの関連性を検討した結果、尿 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) との間に相関が認められた。最大効果の 50% の効果を発現するための濃度 (IC₅₀) は約 500pg/mL であり、この濃度はバゼドキシフェン 5mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度に相当する。また最大効果の 90% を発現するための濃度は 1,000pg/mL 前後と考えられ、この濃度はバゼドキシフェン 10mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態でのトラフ濃度に相当する。

(注) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

(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

1) 単回経口投与 (健康閉経後女性) (114-JA 試験)³⁾

日本人健康閉経後女性 48 例にバゼドキシフェン 2.5、5、10、20、40、80mg^(注) を空腹時に単回経口投与したとき、バゼドキシフェンは投与後約 2~3 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は 23~35 時間であった。

(注) : 本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

図 血漿中バゼドキシフェン濃度推移 (単回経口投与)

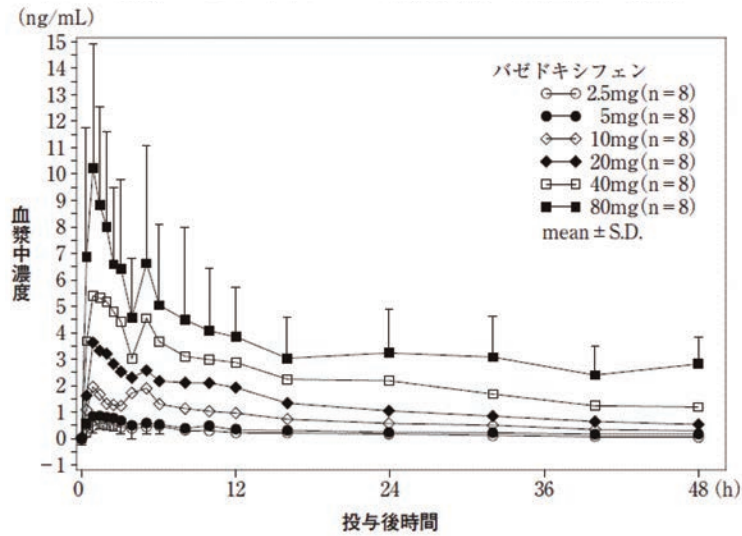


表 薬物動態パラメータ

バゼドキシフェン 投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	CL/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)
2.5mg (n=8)	0.9±0.4	2.1±1.1	35±19	14±5	4.4±3.5	205±143
5mg (n=8)	1.2±0.2	2.1±1.4	30±10	23±8	4.9±1.7	219±95
10mg (n=8)	3.1±1.5	2.4±1.9	24±8	46±16	4.2±0.9	145±54
20mg (n=8)	4.0±1.3	3.0±3.1	23±6	79±23	5.6±1.9	182±46
40mg (n=8)	8.2±2.7	1.7±1.5	25±6	155±62	5.9±2.9	209±84
80mg (n=8)	12.4±3.7	2.4±2.7	25±5	282±127	7.5±4.8	256±154

mean±S. D.

CL/F：経口クリアランス

V_z/F ：みかけの分布容積

対象：日本人健康閉経後女性 48 例

方法：バゼドキシフェン 2.5、5、10、20、40、80mg^(注) を空腹時に単回経口投与し、血漿中バゼドキシフェン濃度を測定した。

(注)：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

2) 反復経口投与（健康閉経後女性、閉経後骨粗鬆症患者）（124-JA 試験、207-JA 試験）^{4, 12)}

日本人健康閉経後女性 25 例にバゼドキシフェン 20、40、60mg^(注) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 14 日目のバゼドキシフェン 20mg の C_{max} は 3.6ng/mL 及び 6.3ng/mL、 AUC_{0-24} は 40ng・h/mL 及び 91ng・h/mL であった。反復投与後の累積係数は約 2 で単回投与後の結果から予測可能であった。血漿中バゼドキシフェン濃度推移で投与 4~6 時間後に第 2 のピークがみられることから、腸肝循環が形成されている可能性が考えられた。

また、日本人閉経後骨粗鬆症患者にバゼドキシフェン 20mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 24 週後のバゼドキシフェンの血漿中トラフ濃度 (mean±S. D.) は 2.5 ± 1.5 ng/mL (n=125) であった。

(注)：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

図 血漿中バゼドキシフェン濃度推移（反復経口投与：14 日目）

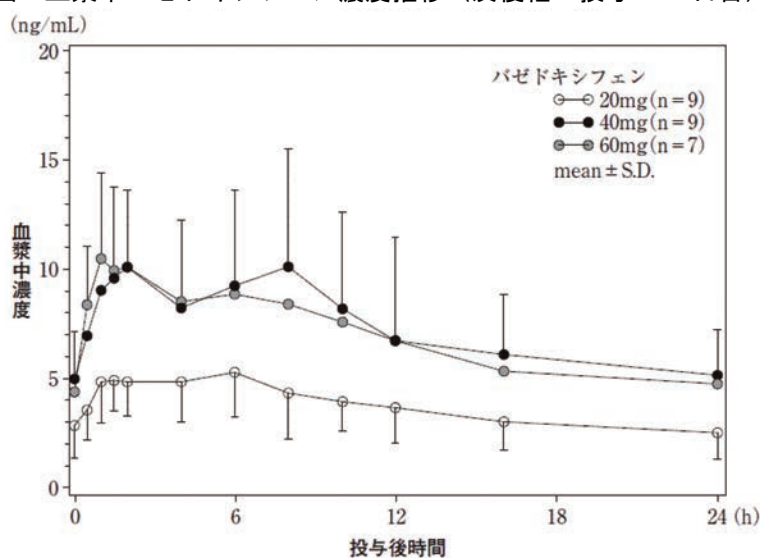


表 薬物動態パラメータ

バゼドキシフェン 投与量	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (ng・h/mL)	
	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目	1 日目	14 日目
20mg (n=9)	3.6 ± 1.0	6.3 ± 1.7	2.6 ± 1.7	2.9 ± 2.3	40 ± 13	91 ± 33
40mg (n=9)	8.4 ± 4.1	11.8 ± 3.8	3.1 ± 2.2	5.1 ± 2.7	85 ± 38	177 ± 71
60mg (n=7)	9.6 ± 4.0	13.6 ± 5.3	3.8 ± 3.4	3.4 ± 2.8	108 ± 59	173 ± 97

mean±S. D.

対象：日本人健康閉経後女性 25 例

方法：バゼドキシフェン 20、40、60mg^(注) を 14 日間、反復経口投与し、血漿中バゼドキシフェン濃度を測定した。

(注)：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

3) 高齢者・腎機能障害者（外国人）（121-US 試験）¹³⁾

外国人健康閉経後女性 24 例にバゼドキシフェン 20mg を単回経口投与したときのバゼドキシフェンの AUC は、51～64 歳の女性 8 例では 59.2ng・h/mL、65～74 歳の女性 8 例では 87.4ng・h/mL、75 歳以上の女性 8 例では 157ng・h/mL であった。

中等度の腎機能障害のある患者 5 例（クレアチニンクリアランス<50mL/min）にバゼドキシフェン 20mg を単回経口投与したときのバゼドキシフェンの AUC は 49.9～192.4ng・h/mL であった。

また、尿中へのバゼドキシフェンの排泄はほとんどなかった。

慎重投与（抜粋）

(2) 腎機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]

4) 肝機能障害者（外国人）（112-EU 試験）¹⁴⁾

肝機能障害のある外国人閉経後女性 18 例（Child-Pugh 分類*でグレード A、B、C、各 6 例）と年齢等をマッチングした外国人健康閉経後女性 18 例にバゼドキシフェン 20mg を単回経口投与したとき、高度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類でグレード C に相当）の AUC は、健康閉経後女性と比較して平均 4.3 倍増加した。

表 肝機能障害のある患者にバゼドキシフェン 20mg を単回投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)	CL/F (L/h/kg)
Child-Pugh A (n=6)	6.2±2.9	1.1±0.2	38±25	205±221	2.9±2.1
Child-Pugh B (n=6)	4.8±1.7	2.6±2.7	35±2	118±40	3.2±2.0
Child-Pugh C (n=6)	5.4±5.5	2.8±1.8	50±6	241±202	1.7±1.0
健康閉経後女性 (n=18)	3.8±1.6	1.9±1.4	32±9	56±19	5.9±2.0

mean±S. D.

対象：肝機能障害のある外国人閉経後女性 18 例（Child-Pugh 分類でグレード A、B、C、各 6 例）及び外国人健康閉経後女性 18 例

方法：バゼドキシフェン 20mg を単回経口投与し、血漿中バゼドキシフェン濃度を測定した。

*Child-Pugh 分類：国際的に用いられている肝機能障害の分類方法。脳症（肝性脳症）、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間をそれぞれ 1～3 点でスコア化し、その総和で Child-Pugh A（5～6 点）、Child-Pugh B（7～9 点）、Child-Pugh C（10～15 点）に分類される。

慎重投与（抜粋）

(3) 肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。]

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人）

①高脂肪食（127-US 試験）¹⁵⁾

外国人健康閉経後女性 28 例にバゼドキシフェン 20mg を高脂肪食摂食下で単回経口投与したとき、絶食下投与と比較して C_{max} は 28%、AUC は 22%増加した。

②標準脂肪食（128-US 試験）¹⁶⁾

外国人健康閉経後女性 20 例にバゼドキシフェン 20mg を標準脂肪食摂食下で 7 日間反復経口投与したとき、絶食下投与と比較して定常状態の C_{max} は 42%、AUC は 35%増加した。

これらの試験結果から、摂食下でバゼドキシフェンを投与した場合、曝露量に増加が認められるものの、その増加が本剤の臨床的な有効性及び安全性に寄与する可能性は低いと考えられた。

2) 併用薬の影響（外国人）

①イブプロフェン（106-SP 試験）¹⁷⁾

外国人健康閉経後女性 11 例にバゼドキシフェン 20mg とイブプロフェン 600mg を単回併用経口投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータは、バゼドキシフェン 20mg のみを単回経口投与したときと比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。また、イブプロフェン 600mg のみを単回経口投与したときと、イブプロフェン 600mg とバゼドキシフェン 20mg を単回併用経口投与したときのイブプロフェンの薬物動態パラメータの同等性が示された。

②アトルバスタチン（126-EU 試験）¹⁸⁾

外国人健康閉経後女性 30 例にバゼドキシフェン 40mg^(注) を反復経口投与下（4～12 日目）で、アトルバスタチン 20mg を単回経口投与（1 日目及び 12 日目）したときの、バゼドキシフェン、アトルバスタチン、アトルバスタチンの活性代謝物であるオルトヒドロキシアトルバスタチン、及び総活性アトルバスタチンの薬物動態パラメータを、バゼドキシフェン又はアトルバスタチンを単回で経口投与したときと比較した結果、バゼドキシフェンとアトルバスタチンの併用経口投与はバゼドキシフェンの薬物動態、ならびにアトルバスタチンの薬物動態及び有効性に臨床的な影響を及ぼさないと考えられた。

（注）：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

③アジスロマイシン（125-EU 試験）¹⁹⁾

外国人健康閉経後女性 30 例にアジスロマイシン 250mg を反復経口投与下で、バゼドキシフェン 40mg^(注) を単回経口投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータは、バゼドキシフェン 40mg のみを単回経口投与したときと比較して臨床的に重要な変化は認められなかった。

（注）：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

④制酸剤（102-FR 試験）²⁰⁾

外国人健康閉経後女性 29 例にバゼドキシフェン 40mg^(注) と制酸剤（水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムの経口懸濁液）を併用経口投与したときのバゼドキシフェンの薬物動態パラメータは、バゼドキシフェン 40mg のみを単回経口投与したときと比較してほぼ同様であった。

（注）：本剤の 1 日承認用量は 20mg である。

これらの試験結果から、バゼドキシフェンとこれらの薬剤は投与量調整を必要とせずに併用投与可能であると考えられた。

(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
（外国人）²¹⁾

外国人健康閉経後女性を対象とした3試験（108-US、203-EU、300-GL）に参加した被験者計1,063例から計3,910点の血漿中薬物濃度データを収集し、母集団薬物動態モデルを構築した。

バゼドキシフェンの薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量の候補として、人口統計学的データ（年齢、体重、身長及び人種）、肝機能の指標（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン値）、腎機能の指標（血清クレアチニンから算出したクレアチニンクリアランス）について評価した。その結果、評価したいずれの共変量も、バゼドキシフェンの経口クリアランス及びみかけの分布容積に対して有意な影響は認められなかったことから、これらの因子によるバゼドキシフェンの用量調整は必要ないと考えられた。ただし、体格が極めて大きい者や腎機能障害又は肝機能障害が著しい者はこれらの試験にはほとんど含まれなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

臨床薬理試験で実施したバゼドキシフェンの薬物動態解析にはノンコンパートメントモデル法を用いた。

(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

（外国人）（111-EU 試験）²²⁾

外国人健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン3mgを静脈内投与^(注1)及び10mg^(注2)を単回経口投与したときの血漿中濃度を比較したところ、バゼドキシフェンの絶対的バイオアベイラビリティは約6%であった。

（注1）：本剤の承認用法は経口投与である。

（注2）：本剤の1日承認用量は20mgである。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

（外国人）（103-US 試験）²³⁾

外国人健康閉経後女性6例に¹⁴C-標識バゼドキシフェン20mgを単回経口投与したときのバゼドキシフェンの経口クリアランス（CL/F）は約4～5L/h/kgであった。

(6) 分布容積

（外国人）（111-EU 試験）²²⁾

外国人健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン3mgを静脈内投与^(注)したときの分布容積（mean±S.D.）は14.7±3.9L/kgであった。

（注）：本剤の承認用法は経口投与である。

(7) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)²⁴⁾

in vitro 試験でバゼドキシフェンの血漿タンパク質との結合を検討したところ、タンパク結合率は高く、約 98~99%であった。

3. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率

「VII-2. (3) バイオアベイラビリティ (外国人) (111-EU 試験)」の項参照

(3) 腸肝循環

「VII-1. (3) 2) 反復経口投与 (健康閉経後女性、閉経後骨粗鬆症患者) (124-JA 試験、207-JA 試験)」の項参照

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

該当資料なし

<参考: ラット>²⁴⁾

妊娠 SD ラットに ¹⁴C-標識バゼドキシフェン 1mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの組織分布を検討した。母獣血漿、母獣血液、胎盤、羊水及び胎児の C_{max} はそれぞれ 16.0、9.39、19.4、1.43nEq/g 及び 3.54nEq/g であった。また、放射能濃度の持続時間は血漿 (24 時間)、羊水 (24 時間) 又は胎児 (4 時間) よりも胎盤 (72 時間) の方が長かった。この結果より、妊娠ラットに ¹⁴C-標識バゼドキシフェンを経口投与したとき、放射能の一部は胎盤に移行するが、羊水及び胎児への移行性は低いと考えられた。

(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

<参考：ラット>²⁴⁾

雌のSDラットに¹⁴C-標識バゼドキシフェン2mg/kgを単回経口投与したときの投与後168時間までの組織分布を検討した。

放射能は全身の組織に分布し、いずれも投与後8時間までに最高濃度に達した。消化管以外では、肝臓、脾臓、肺、腎臓、下垂体及び唾液腺で高い放射能濃度が認められた。組織中放射能濃度は時間経過とともに低下し、投与168時間後には全ての組織で20ngeo/g以下に低下した。また、投与後72時間までの血液/血漿の放射能濃度比は0.7~1.1であった。

5. 代謝

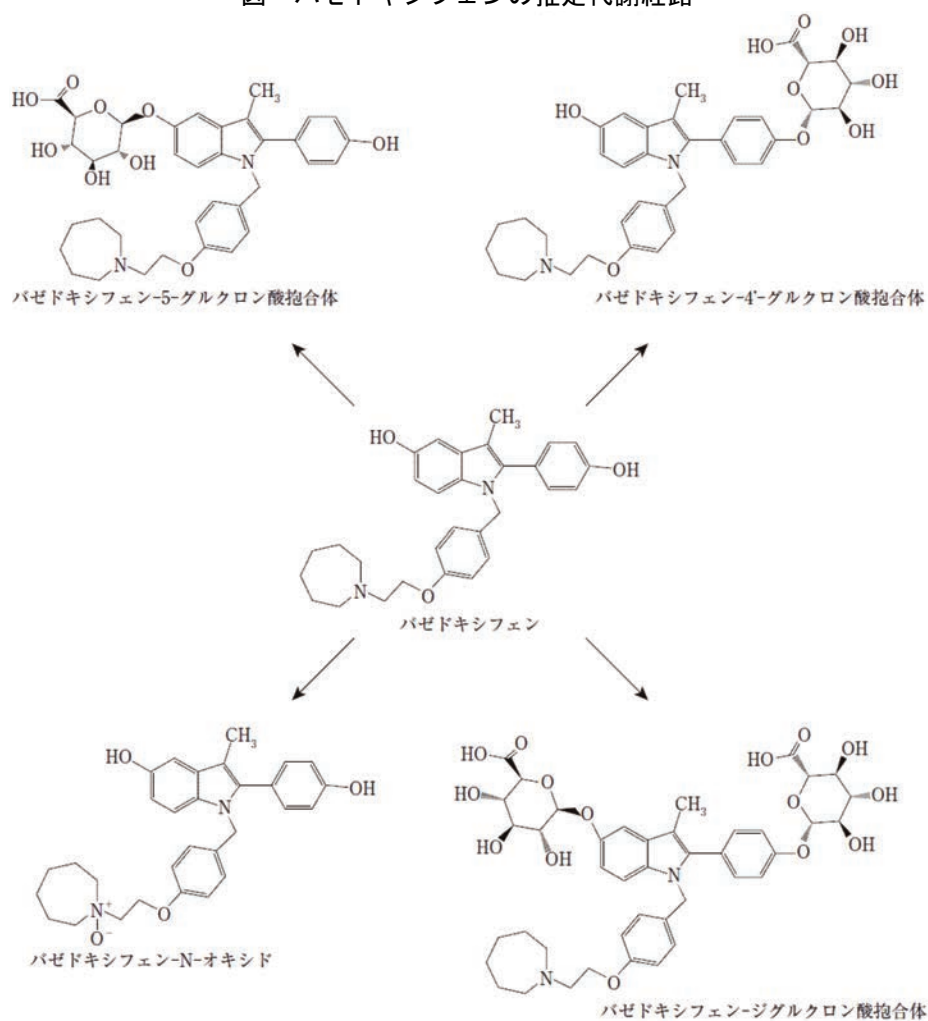
(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人) (103-US試験)^{23, 25)}

代謝部位：主に肝臓で代謝される。

代謝経路：外国人健康閉経後女性6例に¹⁴C-標識バゼドキシフェン20mgを単回経口投与したときの代謝プロファイルを検討した結果、血漿中主要代謝物はバゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体であり、バゼドキシフェンの主要代謝経路はグルクロン酸抱合だと考えられた。

図 バゼドキシフェンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
(*in vitro*)²⁶⁾

UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、バゼドキシフェンのグルクロン酸抱合に関与する主な UGT 分子種は UGT1A1 及び UGT1A10 であると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果、バゼドキシフェン及びその代謝物は CYP に対して臨床的に影響のある阻害作用を示さなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
(外国人) (111-EU 試験)²²⁾

初回通過効果を受ける。バゼドキシフェンの絶対的バイオアベイラビリティは約 6% である。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
(*in vitro*, *in vivo*)¹⁰⁾

バゼドキシフェンは主に 2 つのグルクロン酸抱合体 (バゼドキシフェン-5-グルクロン酸抱合体及びバゼドキシフェン-4'-グルクロン酸抱合体) に速やかに代謝されるが、いずれも *in vitro* 試験でエストロゲン作動活性を示さず、拮抗活性も弱かった (MCF-7 細胞での 17 β -エストラジオール阻害作用の IC₅₀ 値は 210nM 又は 1, 100nM)。また、未成熟ラットの子宮重量を指標とした *in vivo* 試験においても、弱い拮抗活性しか示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
(外国人) (103-US 試験)²³⁾

主として糞中

(2) 排泄率
(外国人) (103-US 試験)²³⁾

外国人健康閉経後女性 6 例に ¹⁴C-標識バゼドキシフェン 20mg を単回経口投与したとき、投与 10 日後までに投与した放射能の約 85% が糞中に排泄され、尿中への排泄は 1% 未満であった。糞中の主な放射性成分はバゼドキシフェンであった。

(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

（解説）

- (1) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与により静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発症が認められたことから、禁忌に設定した。DVT、PE、RVT等のVTEのある患者又はその既往歴のある患者は、これらの疾患の悪化や発現リスクが高まるおそれがあることから、本剤投与を避けること。
- (2) 海外第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤投与により静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発現リスクが上昇することが報告されている。不動状態が持続すると静脈血流のうっ滞が起これ、VTEのリスクが高くなる。したがって、VTEの発現を防ぐために術後回復期や長期安静期等、長期不動状態にある患者への本剤の投与を避けること。
- (3) 海外第Ⅲ相臨床試験の結果から、本剤投与により静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発現リスクが上昇することが報告されている。抗リン脂質抗体症候群は、慢性のPE、肺梗塞をきたす基礎疾患の1つで、リン脂質に対する自己抗体により血液凝固異常と各種血栓症をきたす疾患群である²⁷⁾。したがって、VTEの発現を防ぐために、抗リン脂質抗体症候群の患者への本剤の投与を避けること。
- (4) ウサギ及びラットにおける生殖発生毒性試験において、催奇形性作用等胎児への影響が報告されたことから、禁忌に設定した。ウサギでは母体毒性が認められる用量0.5mg/kg/日以上（AUCに基づく用量比較で臨床用量の1.4倍）で、流産及び胎児の心奇形（心室中隔欠損）及び骨格異常（脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形）の発生増加が認められた。また、ラットでは1mg/kg/日以上（AUCに基づく用量比較で臨床用量の0.25倍）で、生存児数の減少及び胎児体重の減少が認められた²⁸⁾。
これらのように本薬は動物試験で胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与を避けること。
なお、本剤は閉経後骨粗鬆症の治療を目的に開発された薬剤であり、妊娠中又は妊娠の可能性のある女性ならびに授乳期の女性は、本剤の投与対象とはならない。

- (5) 一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられることから、本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

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) 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。なお、本剤の臨床試験において、トリグリセリド>300mg/dLの患者には投与されていない。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕

（解説）

- (1) 国内外の第Ⅱ相臨床試験（4試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（2試験）において、トリグリセリドへの影響について一定の傾向は認められなかった。
一方、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）の既往のある患者では、SERMの投与により血清トリグリセリド上昇がみられることが知られている²⁹⁾。本剤では、臨床試験においてトリグリセリド>300mg/dLの患者は除外されていたことを勘案し、高トリグリセリド血症のある患者では本剤投与によりトリグリセリド上昇のおそれがあることから設定した。このような患者には慎重に投与すること。
- (2) 腎機能障害のある患者における本剤の安全性と有効性は確立していないことから、一般的注意として設定した。このような患者には慎重に投与すること。
- (3) 本剤は肝代謝型薬物で、グルクロン酸抱合が本剤の主要代謝経路であることから、本剤のクリアランスは肝機能障害の影響を受ける可能性がある。
欧州5施設で実施した本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した臨床薬理試験において、肝機能障害を有する閉経後女性（Child-Pugh A、B及びC、各6例）ならびにこれらの被験者と年齢、体重及び喫煙習慣についてマッチングした健康被験者（18例）との間で本剤20mg単回経口投与後の薬物動態を比較したところ、Child-Pugh C被験者では健康閉経後女性に比べて、AUCは約4.3倍増加することが示された²¹⁾。以上のことから、肝機能障害のある患者には慎重に投与すること（「Ⅶ-1. (3) 4) 肝機能障害者（外国人）（112-EU試験）」の項参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、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) 静脈血栓塞栓症のリスクの高い患者では、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ、本剤の投与を考慮すること。

静脈血栓塞栓症のリスク要因：外科手術、重大な外傷、加齢、肥満、悪性腫瘍等

長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る前に本剤の投与を中止し、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。

(解説)

- (1) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与中に静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発現症例が認められており、また本剤投与によるVTEの発現リスクが上昇することが報告されている（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意（2）」及び「Ⅷ-15. その他の注意（1）」の項参照）。そのため、下肢の疼痛・浮腫（DVTの臨床症状の一例）、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛（PEの臨床症状の一例）、急性視力障害（RVTの臨床症状の一例）等の症状があらわれた場合には、ただちに本剤の投与を中止すること。また、DVT/PEは早期診断・早期治療が非常に重要であることから、本剤を投与する際には、あらかじめVTEの初期症状について十分説明するとともに、異常が認められた場合はただちに医師等に相談するように指導すること。

- (2) 本剤投与により静脈血栓塞栓症 (VTE) [深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓症 (PE)、網膜静脈血栓症 (RVT) を含む] の発現リスクが上昇することが報告されている。一方、下記に【参考】として示したように外科手術、重大な外傷、加齢、肥満、悪性腫瘍等、多くの因子がVTEのリスク要因として知られている。したがって、VTEのリスクが高い患者への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ考慮するよう、設定した。

また、不動状態が持続すると、静脈血流のうっ滞が起これ、本剤投与の有無にかかわらずVTEのリスクが高まる。そのため、本剤投与中の患者は長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る前に本剤の投与を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないよう、設定した。

以下に海外第Ⅲ相臨床試験において報告されたVTEの発現症例のうち、危険因子が特定された症例を紹介する³⁰⁾。

表 海外第Ⅲ相臨床試験において危険因子が特定されたVTEの発現症例一覧

対象	投与群	事象	投与開始からの発現日	年齢	経過（主な危険因子）	転帰
閉経後 骨粗鬆症 患者	バゼドキシ シフェン 20mg	DVT	120日（試験中）	75	シアトルからメキシコまでの 長距離移動で不動状態	回復
		PE	456日（試験中）	78	膝関節鏡視下手術	回復
		DVT	46日（投与終了後4日）	79	全人工股関節置換術	回復
	バゼドキシ シフェン 40mg	DVT	458日（試験中）	74	頸動脈造影により大腿静脈が 外傷/圧迫された	回復
		DVT	964日（投与終了後9日）	60	虫垂切除	回復
		PE	842日（投与終了後134日）	65	長期入院（脳神経膠腫）による 不動状態のため神経症状の悪化	持続
		DVT	407日（試験中）	80	ペースメーカー埋め込み時の 合併症（右上腕部のDVT）	回復
		DVT	195日（試験中）	77	長距離旅行で不動状態、下肢静 脈不全の既往	回復

【参考】

VTEの危険因子³¹⁾

- ・手術
- ・外傷（重度外傷又は下肢外傷）
- ・臥床、下肢麻痺
- ・癌（活動性又は潜在性）
- ・癌治療（ホルモン療法、化学療法、血管新生阻害薬、放射線療法）
- ・静脈圧迫（腫瘍、血腫、動脈異常）
- ・VTEの既往
- ・高齢
- ・妊娠及び分娩後
- ・エストロゲン含有経口避妊薬又はホルモン補充療法
- ・選択的エストロゲン受容体モジュレーター
- ・赤血球造血刺激薬
- ・急性内科疾患
- ・炎症性腸疾患
- ・ネフローゼ症候群
- ・骨髄増殖性疾患
- ・発作性夜間血色素尿症
- ・肥満
- ・中心静脈カテーテル
- ・遺伝性又は後天性血栓性素因

- (3) カルシウム摂取不足やビタミンD不足は骨量低下の危険因子であることが知られており、骨粗鬆症の骨折予防と治療において適切な量のカルシウム及びビタミンDの摂取は重要である。食事等からのこれら栄養素の摂取が不足している、あるいは不足しがちと考えられる食生活をおくっている患者には、カルシウムやビタミンDの補給を考慮すること。
- なお、閉経後骨粗鬆症患者 423 例を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及び閉経後骨粗鬆症患者 7,492 例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験では、いずれも全例にカルシウム及びビタミンDが投与された。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤の承認時までの副作用等の発現状況は、以下のとおりである。

国内臨床試験

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^{注1)}を服用した安全性評価対象 283 例中 125 例 (44.2%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、筋痙縮 (2.5%)、線維嚢胞性乳腺疾患^{注2)} (2.5%) 等であった。なお、プラセボを服用した 140 例中 64 例 (45.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。

海外臨床試験

海外のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 20mg/日及び 40mg/日^{注1)}を服用した安全性評価対象 3,758 例中 1,705 例 (45.4%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は、血管拡張 (ほてり) (10.4%)、下肢痙攣 (6.4%) 等であった。なお、プラセボを服用した 1,885 例中 767 例 (40.7%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。

注1：本剤の1日承認用量は20mgである。

注2：乳腺症、乳腺嚢胞

(解説)

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において本剤 20mg/日及び 40mg/日^(注)が投与された 283 例、ならびに閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において本剤 20mg/日及び 40mg/日^(注)が投与された 3,758 例における安全性情報に基づき記載した。

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現状況については「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(注)：安全性評価対象 (副作用集計) は本剤 20mg 及び 40mg を含めているが、本剤の承認用法・用量は「通常、バゼドキシフェンとして、1日1回20mgを経口投与する。」である。

(2) 重大な副作用と初期症状

静脈血栓塞栓症（頻度不明^注）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎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。

注：自発報告等のため頻度不明

(解説)

本剤投与により静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発現リスクが上昇することが報告されている。

海外第Ⅲ相臨床試験では、3,758例中深部静脈血栓症が12例（0.32%）、肺塞栓症が3例（0.08%）、網膜静脈血栓症が1例（0.03%）、表在性血栓性静脈炎が18例（0.48%）に認められた。

本剤投与中は、必要に応じて血液検査によるスクリーニングや画像診断を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、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。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^注
眼			霧視・視力低下等の視力障害
皮膚	発疹		蕁麻疹、そう痒症
循環器	血管拡張（ほてり）		
消化器	腹痛、口渇		口内乾燥
血液	貧血		
肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇	
精神神経系			傾眠
乳房	線維嚢胞性乳腺疾患		
筋・骨格系	筋痙縮（下肢痙攣を含む）、 関節痛		
その他	耳鳴	末梢性浮腫	過敏症、トリグリセリド上昇

注：自発報告等のため頻度不明

(解説)

本剤の投与により、上記のような副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国内臨床試験における副作用発現状況

安全性評価対象症例数	283
副作用発現症例数 (%)	125 (44.17%)
発現件数	232
副作用の種類	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	3 (1.06)
胃腸炎	2 (0.71)
腹壁膿瘍	1 (0.35)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4 (1.41)
乳房の良性新生物	1 (0.35)
乳癌	1 (0.35)
乳管内乳頭腫	1 (0.35)
乳腺腺腫	1 (0.35)
血液及びリンパ系障害	8 (2.83)
貧血	5 (1.77)
鉄欠乏性貧血	3 (1.06)
内分泌障害	2 (0.71)
甲状腺機能低下症	1 (0.35)
甲状腺腫瘍	1 (0.35)
代謝及び栄養障害	2 (0.71)
食欲不振	1 (0.35)
糖尿病	1 (0.35)
高脂血症	1 (0.35)
精神障害	1 (0.35)
不眠症	1 (0.35)
神経系障害	15 (5.30)
浮動性めまい	6 (2.12)
頭痛	4 (1.41)
感覚鈍麻	3 (1.06)
健忘	1 (0.35)
頸動脈血栓症	1 (0.35)
末梢性ニューロパシー	1 (0.35)
眼障害	9 (3.18)
眼の異常感	1 (0.35)
眼精疲労	1 (0.35)
眼瞼炎	1 (0.35)
複視	1 (0.35)
眼痛	1 (0.35)
眼瞼下垂	1 (0.35)
網膜出血	1 (0.35)
硝子体浮遊物	1 (0.35)
眼そう痒症	1 (0.35)
耳及び迷路障害	6 (2.12)
耳鳴	5 (1.77)
耳不快感	1 (0.35)
心臓障害	4 (1.41)
動悸	3 (1.06)
不整脈	1 (0.35)
上室性期外収縮	1 (0.35)
血管障害	6 (2.12)
ほてり	4 (1.41)

副作用の種類	発現例数 (%)
本態性高血圧症	1 (0.35)
潮紅	1 (0.35)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6 (2.12)
咽喉頭疼痛	3 (1.06)
咳嗽	1 (0.35)
呼吸困難	1 (0.35)
アレルギー性鼻炎	1 (0.35)
胃腸障害	36 (12.72)
便秘	8 (2.83)
上腹部痛	5 (1.77)
腹痛	3 (1.06)
下腹部痛	3 (1.06)
胃炎	3 (1.06)
嘔吐	2 (0.71)
硬便	2 (0.71)
鼓腸	2 (0.71)
下痢	2 (0.71)
胃不快感	2 (0.71)
腹部膨満	1 (0.35)
腸憩室	1 (0.35)
食道炎	1 (0.35)
消化不良	1 (0.35)
口唇腫脹	1 (0.35)
結腸ポリープ	1 (0.35)
虚血性大腸炎	1 (0.35)
アフタ性口内炎	1 (0.35)
肝胆道系障害	2 (0.71)
肝機能異常	1 (0.35)
脂肪肝	1 (0.35)
皮膚及び皮下組織障害	19 (6.71)
湿疹	6 (2.12)
発疹	6 (2.12)
紅斑	2 (0.71)
多汗症	2 (0.71)
接触性皮膚炎	1 (0.35)
皮膚乾燥	1 (0.35)
多形紅斑	1 (0.35)
爪変色	1 (0.35)
光線過敏性反応	1 (0.35)
膿疱性乾癬	1 (0.35)
掌蹠角化症	1 (0.35)
筋骨格系及び結合組織障害	19 (6.71)
筋痙縮	7 (2.47)
関節痛	6 (2.12)
背部痛	2 (0.71)
側腹部痛	1 (0.35)
関節腫脹	1 (0.35)
筋痛	1 (0.35)
頸部痛	1 (0.35)
関節周囲炎	1 (0.35)

国内臨床試験における副作用発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
滑液嚢腫	1 (0.35)
筋骨格硬直	1 (0.35)
椎間板障害	1 (0.35)
腎及び尿路障害	2 (0.71)
蛋白尿	1 (0.35)
腎嚢胞	1 (0.35)
生殖系及び乳房障害	22 (7.77)
線維嚢胞性乳腺疾患	7 (2.47)
膣分泌物	5 (1.77)
乳房腫瘍	2 (0.71)
乳房腫脹	2 (0.71)
乳房嚢胞	1 (0.35)
乳房痛	1 (0.35)
子宮内膜肥厚	1 (0.35)
乳頭痛	1 (0.35)
卵巣嚢胞	1 (0.35)
陰部そう痒症	1 (0.35)
子宮ポリープ	1 (0.35)
乳房不快感	1 (0.35)
性器出血	1 (0.35)
全身障害及び投与局所様態	14 (4.95)
胸痛	3 (1.06)
口渇	3 (1.06)
顔面浮腫	2 (0.71)
末梢性浮腫	2 (0.71)

副作用の種類	発現例数 (%)
胸部不快感	1 (0.35)
悪寒	1 (0.35)
顔面痛	1 (0.35)
疲労	1 (0.35)
異常感	1 (0.35)
熱感	1 (0.35)
局所腫脹	1 (0.35)
発熱	1 (0.35)
臨床検査	15 (5.30)
ALT (GPT) 増加	3 (1.06)
骨密度減少	3 (1.06)
血圧上昇	2 (0.71)
PAI 増加	2 (0.71)
AST (GOT) 増加	1 (0.35)
血中上皮小体ホルモン増加	1 (0.35)
肝機能検査異常	1 (0.35)
子宮頸部スミア異常	1 (0.35)
体重減少	1 (0.35)
尿中蛋白陽性	1 (0.35)
血中 ALP 増加	1 (0.35)
傷害、中毒及び処置合併症	3 (1.06)
腰椎骨折	2 (0.71)
上顎炎	1 (0.35)

(2010年7月 承認時社内集計)

2) 海外臨床試験における副作用発現状況

安全性評価対象症例数	3,758
副作用発現症例数 (%)	1,705 (45.37%)
発現件数	3,443
副作用の種類	発現例数 (%)
分類不明	4 (0.11)
分類不明	4 (0.11)
全身系	573 (15.25)
腹痛	229 (6.09)
頭痛	138 (3.67)
疼痛	107 (2.85)
背部痛	83 (2.21)
無力症	48 (1.28)
胸痛	20 (0.53)
インフルエンザ症候群	14 (0.37)
事故による外傷	14 (0.37)
倦怠感	11 (0.29)
胸骨下痛	10 (0.27)
頸部痛	10 (0.27)
腹部腫脹	5 (0.13)
偶発的過量投与	4 (0.11)
新生物	4 (0.11)
アレルギー反応	3 (0.08)
顔面浮腫	3 (0.08)

副作用の種類	発現例数 (%)
ヘルニア	2 (0.05)
感染	2 (0.05)
骨盤痛	2 (0.05)
全身性浮腫	2 (0.05)
嚢胞	2 (0.05)
発熱	2 (0.05)
蜂巣炎	2 (0.05)
ホルモン値変動	1 (0.03)
悪寒	1 (0.03)
過量投与	1 (0.03)
粘膜障害	1 (0.03)
臨床検査異常	1 (0.03)
心・血管系	531 (14.13)
血管拡張	390 (10.38)
高血圧	42 (1.12)
動悸	32 (0.85)
静脈瘤	21 (0.56)
表在性血栓性静脈炎	18 (0.48)
深部静脈血栓症	12 (0.32)
血管障害	8 (0.21)
頻脈	8 (0.21)
不整脈	7 (0.19)

海外臨床試験における副作用発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
狭心症	5 (0.13)
失神	5 (0.13)
片頭痛	5 (0.13)
脳虚血	4 (0.11)
脳血管発作	4 (0.11)
肺塞栓症	3 (0.08)
末梢血管障害	3 (0.08)
QT 間隔延長	2 (0.05)
冠動脈疾患	2 (0.05)
出血	2 (0.05)
心室性期外収縮	2 (0.05)
心臓弁膜症	2 (0.05)
期外収縮	1 (0.03)
心筋虚血	1 (0.03)
心血管学的所見	1 (0.03)
心嚢液貯留	1 (0.03)
動脈炎	1 (0.03)
動脈硬化症	1 (0.03)
網膜静脈血栓症	1 (0.03)
網膜動脈閉塞	1 (0.03)
消化器系	533 (14.18)
便秘	254 (6.76)
消化不良	84 (2.24)
悪心	72 (1.92)
下痢	42 (1.12)
腹部膨満	34 (0.90)
胃炎	30 (0.80)
食欲不振	26 (0.69)
口内乾燥	22 (0.59)
嘔吐	22 (0.59)
鼓腸	15 (0.40)
肝機能検査異常	9 (0.24)
胃腸障害	7 (0.19)
おくび	6 (0.16)
胃食道逆流性疾患	6 (0.16)
食道炎	6 (0.16)
食欲亢進	6 (0.16)
直腸障害	6 (0.16)
胃潰瘍	5 (0.13)
出血性胃炎	3 (0.08)
大腸炎	3 (0.08)
裂孔ヘルニア	3 (0.08)
嚥下障害	3 (0.08)
アフタ性口内炎	2 (0.05)
悪心・嘔吐	2 (0.05)
胃腸炎	2 (0.05)
肝脂肪沈着	2 (0.05)
十二指腸炎	2 (0.05)
腸炎	2 (0.05)
潰瘍性口内炎	2 (0.05)
便異常	2 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)
しぶり	1 (0.03)
γGTP 増加	1 (0.03)
胃腸出血	1 (0.03)
肝の新生物	1 (0.03)
口内炎	1 (0.03)
歯肉炎	1 (0.03)
舌炎	1 (0.03)
齲歯	1 (0.03)
内分泌系	29 (0.77)
副甲状腺障害	21 (0.56)
糖尿病	4 (0.11)
甲状腺障害	2 (0.05)
甲状腺の新生物	1 (0.03)
甲状腺機能低下症	1 (0.03)
甲状腺機能亢進症	1 (0.03)
血液及びリンパ系	38 (1.01)
白血球減少症	9 (0.24)
血小板減少症	8 (0.21)
貧血	8 (0.21)
好中球減少症	5 (0.13)
リンパ節症	4 (0.11)
血小板血症	2 (0.05)
白血球増加症	2 (0.05)
斑状出血	2 (0.05)
INR 減少	1 (0.03)
リンパ浮腫	1 (0.03)
好酸球増加症	1 (0.03)
赤血球異常	1 (0.03)
赤血球増加症	1 (0.03)
顆粒球増加症	1 (0.03)
代謝・栄養系	184 (4.90)
AST (GOT) 増加	42 (1.12)
末梢性浮腫	37 (0.98)
ALT (GPT) 増加	35 (0.93)
体重増加	23 (0.61)
高コレステロール血症	20 (0.53)
高脂血症	19 (0.51)
高カルシウム血症	15 (0.40)
BUN 増加	12 (0.32)
ALP 増加	9 (0.24)
高血糖	6 (0.16)
高尿酸血症	5 (0.13)
クレアチニン増加	4 (0.11)
ビリルビン血症	3 (0.08)
体重減少	3 (0.08)
高カリウム血症	2 (0.05)
浮腫	2 (0.05)
ビタミン中毒	1 (0.03)
口渇	1 (0.03)
治癒異常	1 (0.03)
耐糖能低下	1 (0.03)

海外臨床試験における副作用発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
低リン酸血症	1 (0.03)
肥満	1 (0.03)
筋・骨格系	389 (10.35)
下肢痙攣	239 (6.36)
関節痛	96 (2.55)
筋痙攣	55 (1.46)
筋痛	21 (0.56)
骨痛	9 (0.24)
関節症	8 (0.21)
関節炎	3 (0.08)
筋痙縮	3 (0.08)
滑液包炎	2 (0.05)
筋無力症	2 (0.05)
骨障害	2 (0.05)
尾骨痛	2 (0.05)
腱鞘炎	2 (0.05)
筋骨格異常	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.03)
骨新生物	1 (0.03)
骨粗鬆症	1 (0.03)
神経系	160 (4.26)
浮動性めまい	45 (1.20)
不眠症	31 (0.82)
錯感覚	22 (0.59)
回転性めまい	17 (0.45)
記憶障害	10 (0.27)
うつ病	9 (0.24)
感覚鈍麻	8 (0.21)
傾眠	5 (0.13)
下肢静止不能症候群	4 (0.11)
不安	4 (0.11)
異常な夢	3 (0.08)
運動過多	3 (0.08)
振戦	3 (0.08)
神経過敏	3 (0.08)
敵意	3 (0.08)
会話障害	2 (0.05)
激越	2 (0.05)
手根管症候群	2 (0.05)
情動不安定	2 (0.05)
無感情	2 (0.05)
リビドー減退	1 (0.03)
顔面麻痺	1 (0.03)
協調運動障害	1 (0.03)
思考異常	1 (0.03)
失行症	1 (0.03)
神経痛	1 (0.03)
睡眠障害	1 (0.03)
認知症	1 (0.03)
呼吸器系	30 (0.80)
咽頭炎	7 (0.19)

副作用の種類	発現例数 (%)
呼吸困難	7 (0.19)
咳嗽増加	5 (0.13)
鼻出血	3 (0.08)
喘息	3 (0.08)
喀痰増加	2 (0.05)
しゃっくり	1 (0.03)
気管支炎	1 (0.03)
肺炎	1 (0.03)
肺障害	1 (0.03)
咯血	1 (0.03)
皮膚・皮膚付属器	128 (3.41)
そう痒症	29 (0.77)
発汗	28 (0.75)
寝汗	15 (0.40)
脱毛症	13 (0.35)
発疹	10 (0.27)
蕁麻疹	7 (0.19)
ざ瘡	4 (0.11)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.08)
紅斑	3 (0.08)
湿疹	3 (0.08)
斑状丘疹状皮膚疹	3 (0.08)
皮膚乾燥	3 (0.08)
そう痒性皮膚疹	2 (0.05)
苔癬様皮膚炎	2 (0.05)
爪の障害	2 (0.05)
皮膚障害	2 (0.05)
乾癬	1 (0.03)
脂漏性角化症	1 (0.03)
単純ヘルペス	1 (0.03)
男性型多毛症	1 (0.03)
皮膚小結節	1 (0.03)
皮膚潰瘍	1 (0.03)
皮膚肥厚	1 (0.03)
皮膚変色	1 (0.03)
毛髪障害	1 (0.03)
毛包炎	1 (0.03)
特殊感覚器系	33 (0.88)
味覚倒錯	7 (0.19)
前庭障害	6 (0.16)
視覚異常	3 (0.08)
耳痛	3 (0.08)
難聴	3 (0.08)
眼の障害	2 (0.05)
眼痛	2 (0.05)
耳鳴	2 (0.05)
一過性失明	1 (0.03)
眼出血	1 (0.03)
結膜充血	1 (0.03)
耳の障害	1 (0.03)
失明	1 (0.03)

海外臨床試験における副作用発現状況（続き）

副作用の種類	発現例数 (%)
特異的白内障	1 (0.03)
片側失明	1 (0.03)
味覚消失	1 (0.03)
流涙障害	1 (0.03)
泌尿生殖器系	240 (6.39)
乳房障害	90 (2.39)
乳房痛	22 (0.59)
子宮内膜障害	18 (0.48)
膣出血	18 (0.48)
膣乾燥	10 (0.27)
白帯下	9 (0.24)
卵巣嚢胞	8 (0.21)
子宮頸部障害	7 (0.19)
子宮内膜の新生物	7 (0.19)
アルブミン尿	6 (0.16)
腎結石	6 (0.16)
尿路障害	6 (0.16)
外陰膣障害	5 (0.13)
子宮頸部新生物	5 (0.13)
子宮出血	5 (0.13)
腎臓痛	5 (0.13)
肥大性子宮頸類線維症	5 (0.13)
膣炎	5 (0.13)
乳房新生物	3 (0.08)
乳房嚢胞	3 (0.08)
外陰部膣炎	2 (0.05)
血尿	2 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)
子宮内膜増殖症	2 (0.05)
線維嚢胞性乳腺症	2 (0.05)
乳房腫大	2 (0.05)
尿意切迫	2 (0.05)
排尿困難	2 (0.05)
頻尿	2 (0.05)
不正子宮出血	2 (0.05)
卵巣障害	2 (0.05)
膣モニリア症	2 (0.05)
子宮頸管炎	1 (0.03)
腎機能異常	1 (0.03)
腎不全	1 (0.03)
性器白斑症	1 (0.03)
性交困難	1 (0.03)
多尿	1 (0.03)
乳癌	1 (0.03)
乳房うっ滞	1 (0.03)
尿異常	1 (0.03)
尿路感染	1 (0.03)
閉経	1 (0.03)
卵巣癌	1 (0.03)
膀胱炎	1 (0.03)
膀胱新生物	1 (0.03)
種々の要因が関連する有害事象	2 (0.05)
非薬剤性アレルギー反応	1 (0.03)
陽性事象	1 (0.03)

(2010年7月 承認時社内集計)

(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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

「VII-1. (3) 3 高齢者・腎機能障害者（外国人）（121-US 試験）」の項参照

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。本剤投与中に、妊娠した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを、あらかじめ説明しておくこと。本剤投与中に妊娠した場合は、直ちに本剤を中止すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。非臨床試験の結果から、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、 $\geq 0.5\text{mg/kg/日}$ (AUCに基づく用量比較で臨床用量の1.4倍)で、流産及び胎児の心奇形(心室中隔欠損)及び骨格異常(脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形)の発生増加が認められた。また、ラットでは、 $\geq 1\text{mg/kg/日}$ (AUCに基づく用量比較で臨床用量の0.25倍)で、生存児数の減少及び胎児の体重減少が認められた。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。]

(解説)

- (1) 非臨床試験結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には「禁忌」となっているため、本剤を投与しないこと。ウサギ及びラットにおける生殖発生毒性試験において催奇形性作用等胎児への影響が認められていることから、本剤服用中に妊娠した場合は胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを、あらかじめ説明すること。

なお、本剤は閉経後骨粗鬆症の治療を目的とした薬剤であり、妊娠中又は妊娠の可能性のある女性、ならびに授乳期の女性は本剤の投与対象とはならない(「VIII-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)4.」の項参照)。

○生殖発生毒性試験

ウサギにおいて、母体毒性が認められる用量 0.5mg/kg/日 以上(AUCに基づく用量比較で臨床用量の1.4倍)で、流産及び胎児の心奇形(心室中隔欠損)及び骨格異常(脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形)の発生増加が認められた。また、ラットにおいて、 1mg/kg/日 以上(AUCに基づく用量比較で臨床用量の0.25倍)で、生存児数の減少及び胎児体重の減少が認められた²⁸⁾。

- (2) 非臨床試験結果に基づき、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には「禁忌」となっているため、本剤を投与しないこと。ヒト乳汁中への本剤の排泄の有無は不明である(「VIII-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)4.」の項参照)。

11. 小児等への投与

本剤は小児における適応はない。

(解説)

本剤の承認効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」であり、小児における適応はない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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。]

(解説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

15. その他の注意

- (1) 海外臨床試験において、静脈血栓塞栓症の発現率（1,000 女性人年）は、最初の 1 年間において最も高くなるとの報告がある。1 年間では、本剤 20mg 投与群 4.64：プラセボ投与群 1.73（相対リスク 2.69）、3 年間では、2.86：1.75（相対リスク 1.63）、5 年間では、2.35：1.57（相対リスク 1.50）、7 年間では、2.06：1.36（相対リスク 1.51）であった。
- (2) 本剤投与による子宮内膜増殖は、確認されていない。本剤投与中に子宮出血が発現した場合には、他の要因を含め、症状に応じて詳しい検査を行うこと。
- (3) 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、若齢の性周期を有する動物における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る。長期臨床試験において、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) 雄ラットにおけるがん原性試験及び卵巣摘除サルを用いた 18 カ月間投与薬効薬理試験において、腎腫瘍又は腎細胞癌の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は、動物に特異的又は自然発症的な変化である可能性が高いと考えられる。

(解説)

- (1) 閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、静脈血栓塞栓症（VTE）〔深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、網膜静脈血栓症（RVT）を含む〕の発現リスクが上昇することが報告されている。しかし、投与期間に伴い発現リスクは低下し長期投与による VTE の発現リスクの増大はないことが示唆されていることから、その他の注意として設定した。

○発現率

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、VTEは3年間で本剤20mg投与群1,886例中13例(0.7%)に発現した⁵⁾。本試験におけるVTEの発現率は下表のとおりである。なお、国内外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験では、VTEの報告はなかった。

表 海外第Ⅲ相臨床試験におけるVTE発現率※

	20mg 投与群 (n=1,886)	プラセボ投与群 (n=1,885)
全VTE	13 (0.7)	8 (0.4)
DVT	8 (0.4)	1 (0.1)
PE	3 (0.2)	4 (0.2)
RVT	2 (0.1)	3 (0.2)

※：因果関係がないとされた例を含む。

○発現時期

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験におけるデータをもとに投与期間別のVTE発現率(1,000女性人年)を解析した結果、本剤20mg投与群のプラセボ投与群に対する相対リスクは1年間で2.69(95%CI:0.77-9.33)、3年間で1.63(95%CI:0.69-3.83)、5年間で1.50(95%CI:0.69-3.27)、7年間で1.51(95%CI:0.69-3.29)と、最初の1年間で最も高くなると報告されている。

表 海外第Ⅲ相臨床試験における投与期間別のVTE発現率※

	20mg 投与群		プラセボ投与群		プラセボ投与群に対する相対リスク(95%CI)
	発現例数	発現率(1,000女性人年)	発現例数	発現率(1,000女性人年)	
1年間	8	4.64	3	1.73	2.69 (0.77-9.33)
3年間	13	2.86	8	1.75	1.63 (0.69-3.83)
5年間	15	2.35	10	1.57	1.50 (0.69-3.27)
7年間	15	2.06	10	1.36	1.51 (0.69-3.29)

※：因果関係がないとされた例を含む。

- (2) 閉経後骨粗鬆症患者7,492例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、経腔超音波検査(TVU)により腹壁子宮内膜厚を測定した被験者の12カ月及び24カ月での腹壁子宮内膜厚のベースラインからの変化量(調整した平均値)を下表に示す³²⁾。本剤20mg投与前後の変化量はわずかであり、いずれの時期においても投与群間で有意差は認められなかった。また、子宮内膜厚が5mmを超えた症例の割合も投与群間で差は認められなかった。さらに、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌及び子宮内膜ポリープの発現率も各投与群で類似していた。
- なお、健康閉経後女性1,583例を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験においてもTVUによる腹壁子宮内膜厚の測定が行われ、本剤投与による腹壁子宮内膜厚の増加はみられないことが報告されている³³⁾。このように、本剤投与による子宮内膜増殖は確認されていないが、本剤投与中に子宮出血が発現した場合には他の要因を含め、症状に応じて詳しい検査を実施すること。

表 腹壁子宮内膜厚(mm)のベースラインからの変化量

	バゼドキシフェン20mg投与群		プラセボ投与群	
	n	mean±S.E.	n	mean±S.E.
12カ月	151	0.11±0.12	148	-0.11±0.12
24カ月	129	-0.07±0.11	131	-0.08±0.11

- (3) Tg. rasH2 マウス*における6カ月間がん原性試験において、雌マウスでは本薬150mg/kg/日以上用量で良性の卵巣顆粒膜細胞腫の発生率増加が認められた。発生率は溶媒対照群が0%に対し、150mg/kg/日群で8%、500mg/kg/日群で12~27%であった。また、ラットにおける2年間がん原性試験において、雌ラットでは本薬0.03%及び0.1%の濃度での混餌投与により良性の卵巣顆粒膜細胞腫の発生率が増加(それぞれ10%及び44%)した³⁴⁾。本薬の曝露量(AUC₀₋₂₄に基づく)は、150mg/kg/日及び500mg/kg/日を投与された雌マウスで、20mg/日を14日間反復投与された女性における血漿中AUC₀₋₂₄値のそれぞれ約32倍及び62倍、0.03%及び0.1%濃度を混餌投与された雌ラットで同様にそれぞれ約2.4倍及び5.9倍であった。

げっ歯類における卵巣腫瘍の発生機序については、視床下部及び/又は下垂体レベルでのエストロゲンのフィードバック機序が本薬の薬理作用によって妨げられたために、排卵前の黄体化ホルモン(Luteinizing Hormone : LH) サージが消失し、循環血中の高LH濃度が持続することによって、卵胞の成熟停止と嚢胞形成を伴う持続性増殖性の変化、ゴナドトロピンに対する刺激の延長及び顆粒球細胞の過形成が誘発され、良性腫瘍の形成が起きたものと推察される³⁵⁾。しかし、自然休止による閉経後又は卵巣がない女性ではこのような機序は発生しない。

本剤の承認効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」であり、卵巣機能が低下した閉経後女性においては卵巣腫瘍発生の危険性を示唆するものではないと考えられる。

本剤を2年以上投与した2つの海外第Ⅲ相臨床試験(本剤20mg投与群2,208例、40mg^(注)投与群2,191例、プラセボ投与群2,195例)の併合解析では、卵巣癌はそれぞれ2例、1例及び1例に発現し、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった³⁰⁾。

* Tg. rasH2 マウス : ヒト由来のがん遺伝子(H-ras 遺伝子)を導入したマウス

- (4) ラットにおける2年間がん原性試験において、尿細管の過形成、腺腫及び癌腫の発生率増加が、本薬投与群の雄ラットのみで用量非依存性に認められた。

この試験では、腎腫瘍と慢性進行性腎症(Chronic Progressive Nephropathy : CPN)との間に統計学的に有意な相関性が認められ(p<0.001, Cochran-Mantel-Haenszel検定)、CPNの発生率は対照群(97%)及び本薬投与群(94~100%)ともに高値であったが、CPNの重篤度は本薬投与群でより高度であった。また、対照群の雄ではみられなかった腎皮髄境界部の鉍質沈着が雄の本薬投与群で高率(78~98%)に観察され、重篤度は用量に依存していたが、腎皮髄境界部の鉍質沈着と腎臓の腫瘍性変化との間に統計学的な相関性は認められなかった。本薬投与に関連した腎皮髄境界部の鉍質沈着は腎の損傷を示唆するものであり、加齢に伴う自然発生性のCPNを悪化させるとともに、これらの変化が腎臓の増殖性変化の原因となったものと考えられる。腎におけるこのような変化は、雌ラットならびに雌雄マウス及びサルではみられず、雄ラットでのみ観察されたことから、動物種及び性に特異的な変化であると判断された。

一方、卵巣摘除加齢サルの骨減少に対する18カ月間投与の影響を検討した薬理試験において、本薬投与群でのみ腎腫瘍が2.4%(3/126)に発生した。しかしながら、霊長類における腎腫瘍の自然発症率は7%という報告がある(Scott, G. B. D. : Comparative Primate Pathology, Oxford University Press : 84, 1992)。実際、この試験における腎腫瘍の発生率は用量依存性はみられず、試験終了時のサルは自然発症的に腎腫瘍がみられる年齢(14~15歳)に達していた。また、他の化学物質(サイカシンやメチルアゾキシメタノール酢酸)では、曝露されてから腎腫瘍発生までに7~24年の潜伏期間を要することが知られているが³⁶⁾、この試験における本薬の曝露期間は18カ月であった。したがって、卵巣摘除加齢サルでみられた腎腫瘍は自然発症的な変化である可能性が高いと考えられる。

本剤を2年以上投与した2つの海外第Ⅲ相臨床試験(本剤20mg投与群2,208例、40mg^(注)投与群2,191例、プラセボ群2,195例)の併合解析では、いずれの投与群においても腎腫瘍は認められなかった³⁰⁾。

(注) : 本剤の1日承認用量は20mgである。

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）

(2) 副次的薬理試験

1) 卵巣摘除ラットの血中総コレステロール値に及ぼす影響（ラット）⁹⁾

閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン（0.01～3mg/kg/日）を4日間経口投与し、血漿総コレステロール濃度を測定した結果、バゼドキシフェンは血中総コレステロール低下作用を示し、その最小有効量は0.3mg/kg/日であった。

2) 子宮重量に対する作用（ラット、サル）¹⁰⁾

未成熟な雌性ラットにバゼドキシフェン（1～100 μ g/body/日）、エチニルエストラジオール（0.5 μ g/body/日）、又はラロキシフェン（10 μ g/body/日又は100 μ g/body/日）を3日間皮下投与し、子宮重量測定後、病理組織学的検査を行った。その結果、エチニルエストラジオール投与群では溶媒対照と比較して子宮重量は約4倍に増加し、ラロキシフェンの10 μ g/body/日及び100 μ g/body/日群でも約1.8倍に増加したが、同用量のバゼドキシフェン投与群の子宮重量は最大で溶媒対照群の1.4倍で、子宮内膜に増殖性の変化もみられなかった。

また、卵巣摘除加齢ラットにバゼドキシフェン（0.15～1.5mg/kg/日）を1年間投与した結果、子宮重量はいずれの用量においても溶媒対照群の約1.6倍に増加した。しかし、卵巣摘除加齢サルにバゼドキシフェン（0.2～25mg/kg/日）を18カ月間投与しても、バゼドキシフェン投与に関連した子宮重量の増加は認められなかった。

3) 乳腺に対する作用（ラット、サル）⁹⁾

卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン（0.15～1.5mg/kg/日）を1年間投与しても、バゼドキシフェン投与に関連した乳腺の増殖性病変はみられなかった。また、卵巣摘除加齢サルにバゼドキシフェン（0.2～25mg/kg/日）を18カ月間投与した場合も、バゼドキシフェン投与に関連した乳腺小葉組織重量への影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験³⁷⁾

試験項目	動物種 (性、匹/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果
I. 中枢神経系 (FOB)	SDラット (雌、8)	経口	10、100、1,000	毒性学的に意義のある 影響なし
II. 呼吸器系 (呼吸数、換気量)	SDラット (雌、8)	経口	10、100、1,000	毒性学的に意義のある 影響なし
III. 心血管系				
1. hERGチャネル阻害 作用	HEK-293細胞 (n=3)	<i>in vitro</i>	0.3、1、3 μ M	IC ₅₀ : 1.2 μ M
2. 活動電位持続時間 (APD)	雌ウサギの プルキンエ線維 (n=4)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、1、 10 μ M	APDに影響なし 10 μ MでV _{max} の低下 (33~55%)
3. 血圧、心拍数 (テレメトリー)	SDラット (雌、5)	経口	0.5、5	影響なし
4. 血圧、心拍数、心 電図 (テレメトリー)	カニクイザル (雌雄、各3)	経口	10、50	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (性別、動物数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	最高非致死量 (mg/kg)
マウス (雌雄各 3)	強制経口	2,000、4,000	>4,000
	腹腔内	0、2,000	<2,000
ラット (雌雄各 3)	強制経口	2,000、4,000	>4,000
	腹腔内	0、500、2,000	<500
ラット (雌 10)	静脈内	0、3	3
サル (雌 4)	静脈内	0、3	3

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性別、動物数)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果 (特記所見)
ラット (雌雄 各10又は15)	強制経口 1カ月間 (0、5、100mg/ kg/日群の一 部は1カ月間 休薬し回復性 も検討)	0 1 5 25 100	100	<p>一般状態では、全投与群の雄で低頻度の脱毛、5mg/kg/日群の雄及び100mg/kg/日群の雌雄で限局性の皮膚病変、100mg/kg/日群の雌雄で鼻口周囲の赤色付着物、25mg/kg/日以上群の雌雄で流涎及び呼吸困難。</p> <p>全投与群で体重のわずかな低下、摂餌量減少。雄で用量依存性の体重増加量減少。体重に対する影響は1カ月間の回復期間終了時には回復傾向。血液生化学的検査では、全投与群で用量非依存性のコレステロール、アルブミン及びアルブミン/グロブリン (A/G) 比減少。100mg/kg/日群の雄でのアルブミン減少及び雌でのA/G比減少を除き、大部分の変化は回復期間終了時には回復。</p> <p>尿検査では、全投与群の雄で血尿の発生率増加(休薬で回復)。</p> <p>器官重量では、雌で用量依存性の子宮重量減少、100mg/kg/日群の雌で卵巣重量増加、全投与群で下垂体重量減少。回復期間終了時にも100mg/kg/日群の雌で卵巣重量増加及び下垂体重量減少あり。</p> <p>病理組織学的検査では、全投与群の雄で腎皮髄境界部の鉍質沈着、100mg/kg/日群の雄及び全投与群の雌で下垂体の好酸性顆粒減少、全投与群の雌で腔萎縮と粘液分泌増加、子宮及び子宮頸部萎縮、5mg/kg/日群以上で嚢胞状卵胞及び嚢胞状卵胞の出血。</p> <p>回復期間終了時には、100mg/kg/日群の雌で出血を伴う嚢胞状卵胞及び下垂体の好酸性顆粒減少、5mg/kg/日及び100mg/kg/日群の雄で尿細管の皮髄境界部の鉍質沈着が観察された以外は、大部分の変化は回復。</p>
ラット (雌雄各20)	強制経口 6カ月	0 2 10 30	30	<p>6カ月間反復投与したときの忍容性は良好。</p> <p>一般状態では脱毛、血尿及び限局性の皮膚病変、体重、体重増加量及び摂餌量低値、血液学的検査での雌雄ラットにおける赤血球パラメータの変化及び白血球減少、血液生化学的検査での肝臓パラメータ変化(コレステロール、HDL、LDL、トリグリセリド)。</p> <p>剖検及び病理組織学的検査では、雌での子宮、卵巣、子宮頸部、膣及び乳腺の変化ならびに雄での腎皮髄境界部の鉍質沈着等の腎臓の変化。</p>
サル (雌4又は6)	強制経口 1カ月間 (各投与群の 一部は3カ月 間休薬し回復 性も検討)	0 10 200	200	<p>器官重量では、全投与群で用量依存性の卵巣重量増加及び子宮重量減少。</p> <p>剖検所見では、全投与群で卵巣嚢胞及び子宮の小型化。</p> <p>病理組織学的検査では、全投与群で卵巣に嚢胞状卵胞、子宮、膣及び子宮頸部萎縮。</p> <p>3カ月間の回復期間終了時に、卵巣、子宮、子宮頸部及び膣の器官重量、剖検及び病理組織学的検査に変化なし。</p>

動物種 (性別、動物数)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験結果 (特記所見)
サル (雌雄各 4)	強制経口 6 カ月	0 1 5 15	15	6 カ月間反復投与したときの忍容性は良好。 15mg/kg/日群の雌で極軽度な体重増加量減少。 全投与群の雌で卵巣の絶対重量増加、5mg/kg/日 群以上の雌で卵巣嚢胞。 全投与群の雌で子宮の絶対重量減少、子宮小型 化、用量相関的な嚢胞状卵胞、用量非依存性の子 宮萎縮、用量依存性の膣及び子宮頸部萎縮
サル (雌 5)	強制経口 9 カ月	0 10 50 300	300	9 カ月間反復投与したときの忍容性は良好。 全投与群で卵巣重量増加及び子宮重量減少がみ られ、これらの重量変化に付随して、嚢胞状卵胞、 子宮、膣及び子宮頸部萎縮がみられた。 新たな有害作用は観察されず。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能試験 (ラット)

雄ラットにバゼドキシフェンを各群 0、30、100、300mg/kg/日の用量で約 2 カ月間強制経口投与した結果、交尾又は受胎能に対する影響はみられなかった。

雌ラットに 0、0.3、1、10、30mg/kg/日を強制経口投与した結果、全投与群で性周期の停止及び着床数の減少が認められ、雌ラットの生殖パラメータに対する無毒性量は決定できなかった。バゼドキシフェンの性周期に対する影響は、投与中止 1 カ月間後には部分的に回復した。

2) 胚・胎児発生毒性試験 (ラット)

雌ラットの妊娠 6 日から妊娠 15 日までの 10 日間、バゼドキシフェンを各群 0、0.3、1、10mg/kg/日の用量で強制経口投与した結果、全投与群で母動物の毒性 (体重増加量及び摂餌量の減少) がみられ、この変化に付随して、1mg/kg/日以上群で胚・胎児毒性 [子宮内生存胚・胎児数の減少 (1mg/kg/日以上)、胎児体重の減少 (10mg/kg/日)] が認められた。催奇形性は観察されなかった。胚・胎児に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日、母動物に対する無毒性量は 0.3mg/kg/日未満であった。

3) 胚・胎児発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギにおいて、母体毒性が認められる用量 0.5mg/kg/日以上 (AUC に基づく用量比較で臨床用量の 1.4 倍) で、流産及び胎児の心奇形 (心室中隔欠損) 及び骨格異常 (脊柱又は頭蓋骨における骨化遅延あるいは奇形) の発生増加が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (*in vitro*, *in vivo*)

バゼドキシフェンの遺伝毒性を *in vitro* (細菌を用いた復帰突然変異、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異及びハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常) 試験及び *in vivo* (マウス小核) 試験によって評価した結果、バゼドキシフェンの遺伝毒性はいずれの試験においても陰性であった。

2) がん原性 (マウス、ラット)

マウスにバゼドキシフェンを各群 0、50、150、500mg/kg/日の用量で 6 カ月間強制経口投与した結果、早期の死亡はみられなかったが、卵巣に変化が認められた。主な所見として、良性の卵巣顆粒膜細胞腫の増加が 150mg/kg/日以上群でみられた。病理組織学的検査では、全ての投与群の卵巣で出血を伴う卵胞性嚢胞、ヘモジデリン沈着及び間質細胞の過形成がみられた。

また、その他の腫瘍として、多臓器性の血管肉腫及び前胃の扁平上皮細胞で乳頭腫又は癌腫がみられたが、薬剤投与とは無関係と推察された。

ラットにバゼドキシフェンを各群 0、0.003、0.01、0.03、0.1%の濃度になるよう飼料に混合し、約 2 年間経口混餌投与した結果、最高用量群では、一般状態の変化、体重増加量の減少など軽微な毒性作用が認められたが、用量制限性ではなく、また試験の解釈を妨げるような変化ではなかった。全ての投与群で生存率の上昇に伴い、下垂体 (雌雄) 及び乳腺 (雌) の腫瘍発生率の著しい減少が認められた。卵巣における良性の顆粒膜細胞腫発生率の有意な増加が 0.03%及び 0.1% 投与群で認められた。尿細管の過形成、腺腫、癌腫、腎間質細胞腫及びこれらの混在した腎腫瘍の発生率の増加が、雄ラットのみで用量非依存性に認められた。腎腫瘍と慢性進行性腎症 (Chronic Progressive Nephropathy : CPN) との間に統計学的に有意な相関性が認められた ($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。腎皮髄境界部の鉍質沈着の発生率は雄の投与群で高く、重篤度は用量に依存していた。

3) 抗原性 (マウス、ラット、モルモット)

マウス及びラットにおける受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び PCA 試験によってバゼドキシフェンの抗原性を評価した結果、バゼドキシフェンの抗原性はいずれの試験においても認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビビアント錠 20mg 処方箋医薬品^(注)

(注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：バゼドキシフェン酢酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 カ月（最終年月を外箱等に記載）

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

該当しない

(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：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

[PTP] 100 錠（10 錠×10）、140 錠（14 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、700 錠（14 錠×50）

7. 容器の材質

[PTP] 表：ポリ塩化ビニル/三フッ化塩化エチレン樹脂ラミネートフィルム

裏：アルミ箔

[箱] 紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ラロキシフェン塩酸塩、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、カルシトリオール、L-アスパラギン酸カルシウム等

9. 国際誕生年月日

2009年4月17日（欧州）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2010年7月23日

承認番号：22200AMX00862

11. 薬価基準収載年月日

2010年9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

8年：2010年7月23日～2018年7月22日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ビビアント錠 20mg	120032401	3999027F1020	622003201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Itabashi, A. et al. : J Bone Miner Res 26 (3) : 519, 2011 [L20110217004]
- 2) Silverman, S. L. et al. : J Bone Miner Res 23 (12) : 1923, 2008 [L20100406200]
- 3) 社内資料：日本人の健康閉経後女性に対する単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験 [L20100506110]
- 4) 社内資料：日本人の健康閉経後女性に対する反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相臨床試験 [L20100506111]
- 5) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者における骨折リスク減少効果を検討した海外第 III 相臨床試験 [L20100506122]
- 6) Kanis, J. A. et al. : Bone 44 (6) : 1049, 2009 [L20100406201]
- 7) 社内資料：臨床的有効性の概要（個々の試験結果の要約） [L20100506096]
- 8) Komm, B. S. et al. : Endocrinology 146 (9) : 3999, 2005 [L20100405015]
- 9) 社内資料：薬効薬理の概括評価 [L20100506063]
- 10) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験） [L20100506073]
- 11) 社内資料：健康閉経後女性に対する反復投与時の安全性及び忍容性を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506113]
- 12) 社内資料：閉経後骨粗鬆症患者における薬物動態 [L20100630065]
- 13) 社内資料：閉経後女性に対する単回投与時の年齢及び腎機能が薬物動態に与える影響を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506118]
- 14) 社内資料：肝機能障害の閉経後女性及び健康閉経後女性に対する単回投与時の薬物動態及び安全性を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506117]
- 15) 社内資料：健康閉経後女性に対する単回投与時のバイオアベイラビリティに高脂肪食が与える影響を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506107]
- 16) 社内資料：健康閉経後女性に対する反復投与時のバイオアベイラビリティに標準脂肪食が与える影響を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506108]
- 17) 社内資料：健康閉経後女性におけるイブプロフェンとの薬物動態学的相互作用を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506119]
- 18) 社内資料：健康閉経後女性におけるアトルバスタチンとの薬物相互作用を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506121]
- 19) 社内資料：健康閉経後女性におけるアジスロマイシンとの薬物動態学的相互作用を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506120]
- 20) 社内資料：健康閉経後女性に対する単回投与時のバイオアベイラビリティに高脂肪食及び制酸剤が与える影響を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506106]
- 21) 社内資料：臨床薬理試験（試験を通した結果の比較及び分析） [L20100506094]
- 22) 社内資料：健康閉経後女性に対する単回投与時のバイオアベイラビリティを検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506105]
- 23) 社内資料：健康閉経後女性に対する単回投与時の代謝特性を検討する海外第 I 相臨床試験 [L20100506115]
- 24) 社内資料：分布 [L20100506078]
- 25) 社内資料：薬物動態試験の概括評価 [L20100506064]
- 26) 社内資料：薬物動態試験のまとめ [L20100506076]
- 27) 奥西 勝秀ほか：治療学 36 (11) : 1127, 2002 [L20100629200]
- 28) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20100506088]
- 29) Carr, M. C. et al. : Diabetes Care 28 (7) : 1555, 2005 [L20100419167]
- 30) 社内資料：有害事象 [L20100506101]

- 31) Geerts, W. H. et al. : Chest 133 (6 Suppl.) : 381S, 2008 より引用改変 [L20100702006]
32) Archer, D. F. et al. : Menopause 16 (6) : 1109, 2009 [L20100405017]
33) Pinkerton, J. V. et al. : Menopause 16 (6) : 1102, 2009 [L20100405018]
34) 社内資料 : がん原性試験 [L20100506087]
35) 社内資料 : 毒性試験のまとめ [L20100506083]
36) Thorgeirsson, U. P. et al. : Regul Toxicol Pharmacol 19 (2) : 130, 1994 [L20100405022]
37) 社内資料 : 薬理試験 (安全性薬理) [L20100506075]
38) 社内資料 : 毒性試験の概括評価 [L20100506065]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

韓国、キプロス、ドイツ、ギリシア、アイルランド、イタリア、リヒテンシュタイン、スイス、
スペイン、ブルガリア、セルビア、ベルギー、台湾

※ 韓国の製品名は「Viviant」、その他の国の製品名は「Conbriza」

(2016年8月現在)

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

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

