

貯法：室温保存
有効期間：3年

骨粗鬆症治療剤

バゼドキシフェン酢酸塩錠

処方箋医薬品^(注)

バゼドキシフェン錠20mg「サワイ」

BAZEDOXIFENE Tablets [SAWAI]

承認番号 30200AMX00062000

販売開始 2020年9月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

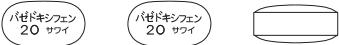
- 2.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓症のある患者又はその既往歴のある患者[これらの症状が増悪することがある。][8.1、8.2、11.1.1参照]
- 2.2 長期不動状態(術後回復期、長期安静期等)にある患者[8.2参照]
- 2.3 抗リン脂質抗体症候群の患者[本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[9.5、9.6参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [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)
添加剤	アスコルビン酸、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、デンプングリコール酸Na、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、マクロゴール6000、ラウリル硫酸Na

3.2 製剤の性状

外形	
剤形	フィルムコーティング錠
性状	淡黄色
直径(mm)	11.2×6.2
厚さ(mm)	5.0
重量(mg)	約310
本体表示	バゼドキシフェン 20 サワイ

4. 効能又は効果

閉経後骨粗鬆症

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者に対し、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直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。[2.1、8.2、11.1.1参照]
- 8.2 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。[2.1、8.1、11.1.1参照]
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。[2.2参照]
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害患者を対象とした国内臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。[2.4参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。本剤がヒト母乳中へ移行するかどうかは不明である。[2.4参照]

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 静脈血栓塞栓症(頻度不明)

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。[2.1、8.1、8.2参照]

11.2 その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼			霧視・視力低下等の視力障害
皮膚	発疹		じん麻疹、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上昇	AST上昇	
精神神経系			傾眠
乳房	線維囊胞性乳腺疾患		
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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ヵ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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験

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1)を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¹⁾。

表1 日本人健康閉経後女性8例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)	V _d /F (L/kg)
20mg	4.0±1.3	3.0±3.1	23±6	79±23	5.6±1.9	182±46

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与試験

(1)日本人健康閉経後女性9例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1日目及び14日目のバゼドキシフェンのC_{max}は3.6ng/mL及び6.3ng/mL、AUC₀₋₂₄は40ng·h/mL及び91ng·h/mLであった¹⁾。

(2)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(平均値±標準偏差)は2.5±1.5ng/mL(n=129)であった^{2)、3)}。

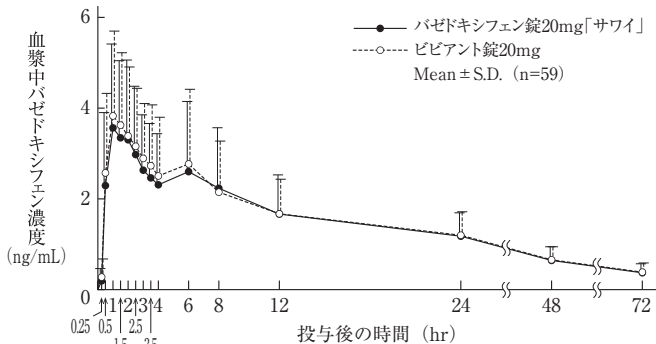
16.1.3 生物学的同等性試験

バゼドキシフェン錠20mg「サワイ」とビビアント錠20mgを閉経後健康女性にそれぞれ1錠(バゼドキシフェンとして20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中バゼドキシフェン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

表2 各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} [*] (hr)	AUC _{0-72hr} (ng·hr/mL)
バゼドキシフェン錠 20mg「サワイ」	4.93±1.69	2.2±1.9	31.0±12.1	79.23±33.01
ビビアント錠20mg	4.92±1.58	2.2±1.8	32.4±14.8	81.31±31.43

(Mean±S.D., n=59)(※ n=58)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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。また、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、C_{max}は42%、AUCは35%増加した⁵⁾(外国人データ)。

16.2.2 吸収

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2)及び10mg^(注1)を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⁵⁾(外国人データ)。

16.3 分布

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2)したときの分布容積は14.7±3.9L/kgであった。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^{5)、6)}(外国人データ)。

16.4 代謝

16.4.1 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^{1)、7)}(外国人データ)。

16.4.2 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^{1)、7)}(外国人データ)。

16.4.3 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血漿中主代謝物はバゼドキシフェン-5-グルクロニドであった^{1)、7)}(外国人データ)。

16.5 排泄

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¹⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

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¹⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者18例と健康閉経後女性18例にバゼドキシフェン20mgを単回経口投与したとき、肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類でグレードCに相当する)のAUCは健康閉経後女性と比較して平均4.3倍であった¹⁾(外国人データ)。^[9.3参照]

表3 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

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

健康閉経後女性を対象にバゼドキシフェンと制酸剤、イブプロフェン、アジスロマイシン又はアトルバスタチンを併用したときの薬物間相互作用について評価したところ、バゼドキシフェンや併用薬の薬物動態に臨床的意義のある変動は認められなかった⁸⁾(外国人データ)。

注1)本剤の1日承認用量は20mgである。

注2)本剤の承認用法は経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

日本人の閉経後骨粗鬆症患者423例にバゼドキシフェン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/日を2年間投与した(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)。有効性の主要評価項目である腰椎骨密度(L₁~L₄)に関して、プラセボ投与群と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、プラセボ投与群と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^{9)、10)}。

表4 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 ^{a)}
腰椎骨密度(L ₁ ~L ₄)	2.432	-0.648	<0.001
腰椎骨密度(L ₂ ~L ₄)	2.517	-0.547	<0.001
大腿骨骨密度(大腿骨全体)	1.098	-0.965	<0.001
血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	-24.576	-0.853	<0.001
血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-11.454	1.410	0.001
血清オステオカルシン	-19.735	3.849	<0.001
尿I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	-16.083	14.456	<0.001

a) : 共通分散を用いたt検定

副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現率は44.2%(125/283例)であった。バゼドキシフェン20mg/日の副作用は46.2%(66/143例)、40mg/日¹³⁾の副作用は42.1%(59/140例)であった。主な副作用は、筋痙攣2.5%(7/283例)、線維嚢胞性乳腺疾患(乳腺症、乳腺嚢胞)2.5%(7/283例)等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

外国人の閉経後骨粗鬆症患者7,492例にバゼドキシフェン20mg、40mg¹³⁾、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最大1,200mg/日まで及びビタミンD 最大800IU/日までを摂取)。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)^{11)、12)}。

腰椎骨密度(L₁~L₄)の投与前値からの変化率は、6ヵ月後に有意な増加が認められ(プラセボ投与群:0.50%、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%)。

副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現率は45.4%(1705/3758例)であった。バゼドキシフェン20mg/日の副作用は45.1%(850/1886例)、40mg/日¹³⁾の副作用は45.7%(855/1872例)であった。主な副作用は、血管拡張(ほてり)10.4%(390/3758例)、便秘6.8%(254/3758例)、下肢痙攣6.4%(239/3758例)等であった。

注)本剤の1日承認用量は20mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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¹³⁾。バゼドキシフェンは、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。また、脂質代謝に対してもエストロゲン様作用を示す。卵巣摘除ラットにバゼドキシフェン(0.15~1.5mg/kg/日)を1年間投与すると、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倍に増加したが、卵巣摘除サルにバゼドキシフェン(0.2~25mg/kg/日)を18ヵ月間投与しても、バゼドキシフェン投与に関連した子宮重量の増加や乳腺小葉組織重量への影響は認められなかった¹⁴⁾。

18.2 骨密度及び骨強度に及ぼす影響

ラットの卵巣摘除モデルにおいて、バゼドキシフェンを6週間経口投与した結果、0.1mg/kg/日以上で脛骨の骨密度低下が、0.3mg/kg/日以上で腰椎の骨強度低下が抑制された。これらの効果は1年間投与でもみられた。サルにおいて、バゼドキシフェン0.2~25mg/kg/日を18ヵ月間投与した結果、卵巣摘除による腰椎及び脛骨の骨密度低下が抑制され、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、バゼドキシフェンは、骨代謝マーカーや骨微細構造の変動で示される卵巣摘除サルの骨代謝回転の亢進を抑制した¹⁴⁾。

18.3 骨組織形態に及ぼす影響

ラットの卵巣摘除モデルにおいて、バゼドキシフェン1.5mg/kg/日の1年間投与は、海綿骨における骨梁部体積の低下を抑制し、正常な微細構造を有する骨を形成した。また、卵巣摘除サルにバゼドキシフェン25mg/kg/日を18ヵ月間投与しても、骨微細構造に有害な影響はみられなかった¹⁴⁾。

18.4 骨折治癒に及ぼす影響

ラットの卵巣摘除モデルにバゼドキシフェン1mg/kg/日を投与し、大腿骨骨折部位の仮骨形成及び力学的特性を検討したところ、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¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

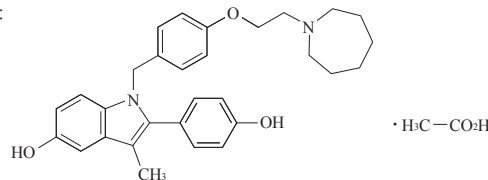
一般名: バゼドキシフェン酢酸塩(Bazedoxifene Acetate)

化学名: 1-[4-[2-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)ethoxy]benzyl]-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-5-ol monoacetate

分子式: C₃₀H₃₄N₂O₃ · C₂H₄O₂

分子量: 530.65

構造式:



性状: 白色~黄褐色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

PTP: 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

23. 主要文献

- 1) 臨床薬理試験(個々の試験結果の要約)(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 2) 閉経後骨粗鬆症患者における薬物動態(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.3.2.1.2)
- 3) 反復投与試験(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、審査報告書)
- 4) 田中孝典他: 新薬と臨床, 2020; 69(6): 735-745
- 5) 生物薬剤学及び関連する分析法(個々の試験結果の要約)(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 6) 分布(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 7) 代謝(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 8) 臨床薬理試験(試験を通した結果の比較及び分析)(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 9) Itabashi, A. et al.: J. Bone Miner. Res., 2011; 26(3): 519-529
- 10) 国内第Ⅱ相試験(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.3.6、2.7.6.19)
- 11) Silverman, S. L. et al.: J. Bone Miner. Res., 2008; 23(12): 1923-1934
- 12) 海外第Ⅲ相試験(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.7.6.18)
- 13) 作用機序(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.1)
- 14) 薬理試験(効力を裏付ける試験)(ビビアント錠: 2010年7月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30