

再審査報告書

平成 27 年 3 月 17 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------|--|
| 販売名 | エビスタ錠60mg |
| 有効成分名 | ラロキシフェン塩酸塩 |
| 申請者名 | 日本イーライリリー株式会社 |
| 承認の 効能・効果 | 閉経後骨粗鬆症 |
| 承認の 用法・用量 | 通常、ラロキシフェン塩酸塩として、1日1回60mgを経口投与する。 |
| 承認年月日 | 平成16年1月29日 |
| 再審査期間 | 8年* |
| 備考 | * 平成19年4月1日付厚生労働省医薬食品局長通知(薬食発第0401002号)に基づき、再審査期間は8年間に延長された。 |

1. 製造販売後調査全般

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、エビスタ錠60mg（以下「本剤」という。）の長期使用時の安全性プロファイルの確認を目的に、目標症例数を3,000例とし、平成16年10月から平成20年9月までの4年間に中央登録方式にて実施され、国内920施設から7,362例の症例が収集された。また、特定使用成績調査（QOLに関する調査）は、本剤投与後24週間のQOL及び安全性に関する情報収集を目的に、目標症例数を500例とし、平成19年9月から平成21年8月までの2年間に中央登録方式にて実施され、国内59施設から533例の症例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 長期使用に関する調査

2-1-1. 安全性

安全性については、収集された7,362例から、合計395例（投与未確認16例、初回時以降来院せず378例、効能・効果外使用1例）を除外した6,967例が解析対象とされた。本調査における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は11.1%（776/6,967例）であった。患者背景、投与期間等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における発現症例率は承認時までの臨床試験の副作用発現率37.6%（117/311例）を上回ることはなかった。本調査において発現した副作用の器官別大分類における主な内訳は、「胃腸障害」3.5%（243/6,967例）、「全身障害および投与局所様態」1.5%（106/6,967例）、「皮膚および皮下組織障害」1.5%（102/6,967例）、「神経系障害」1.2%（82/6,967例）、「血管障害」1.2%（81/6,967例）であり、主な副作用は、末梢性浮腫45件、腹部不快感39件、上腹部痛33件、ほてり32件、悪心31件であった。

また、静脈血栓塞栓症（以下「VTE¹」という。）関連の副作用を発現した症例は11例（深部静脈血栓症7例、血栓性静脈炎3例、静脈血栓症1例）であり、このうちVTEリスクファクター²を有していたのは深部静脈血栓症の3例であった。事象発現直後の情報しか得られず未回復の1例を除いて、いずれも転帰は軽快又は回復であった。乳房及び生殖器系副作用を発現した症例は39例（乳房不快感6例、閉経期症状5例、乳癌4例、再発卵巣癌、乳房痛、萎縮性外陰膣炎、性器出血各3例等）であった。乳癌の発症症例は乳癌の家族歴等の明確なリスクファクターを有しない症例であり、これら症例の転帰は、2例が不明、残り2例が軽快であった。再発卵巣癌の発症症例の転帰は、1例が死亡、1例が未回復、1例が軽快であった。脳卒中関連の副作用を発現した症例は12例（脳梗塞10例、脳出血、血栓性脳卒中各1例）であった。12例中10例は70歳以上の高齢者であり、12例中6例は脳卒中の既往や肥満症、動脈硬化性疾患（狭心症）、高血圧、不整脈の合併などのリスクファクターを有していた。これら症例の転帰は、回復したが後遺症有りの4例及び転帰不明の1例を除いて、いずれも軽快又は回復であった。冠動脈性疾患の副作用を発現した症例は6例（狭心症3例、プリンツメタル狭心症、心筋梗塞、心筋虚血各1例）であった。6例中5例は高コレステロール血症の既往や、狭心症、動脈閉塞性疾患、高血圧、心筋虚血、高脂血症等のリスクファクターを有していた。これら症例の転帰は、不明又は未回復が3例、軽快又は回復が3例であった。乳房・生殖器以外の悪性腫瘍を発現した症例は11例（胃癌、大腸癌各3例等）であった。本剤投与開始から最初の事象発現日まで1年以上の症例は8例であり、これらの症例では本剤との因果関係が否定できないが、詳細情報が得られていない。これら症例の転帰は、死亡が4例、不明又は未回復が5例、回復が2例であった。既存骨折の有無別での新規臨床骨折の発現率は、既存骨折無で0.12%（7/5,717例）、既存骨折有で0.40%（5/1,250例）であり、既存骨折を有する症例での新規臨床骨折発生率が高かった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された結果、有意差が認められた要因は、「年齢」、「閉経理由」、「子宮の有無」、「卵巣の有無」、「家族歴」、「アレルギー歴」、「本剤投与開始時点の合併症」、「本剤投与開始時点の腎機能障害の有無」、「既往歴」、「手術歴の有無」、「骨代謝に影響を及ぼす前治療歴」、「VTEのリスクファクター」、「併用薬剤」、「骨代謝に影響を及ぼす薬剤の併用」、「併用注意薬」及び「総投与量」であった。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「年齢」及び「本剤投与開始時点の腎機能障害」については特別な背景を有する患者の項にて詳述する。「閉経理由」別の副作用発現率は、人工閉経（両側卵巣摘出術）（15.3%、36/235例）が自然閉経（10.9%、733/6,705例）より高かった。「子宮の有無」別及び「卵巣の有無」別の副作用発現率は、「無」が「有」より高かった。「人工閉経」層、「子宮無」層及び「卵巣無」層の方が比較的若年であり、年齢が影響した可能性があるとして申請者は考察した。「家族歴」、「アレルギー歴」、「本剤投与開始時点の合併症」、「既往歴」、「手術歴」、「骨代謝に影響を及ぼす前治療歴」、「VTEのリスクファクター」、「併用薬剤」、「骨代謝に影響を及ぼす薬剤の併用」、「併用注意薬」別の副作用発現率は「有」が「無」より高かった。また、「併用薬剤」別では、骨代謝に影響を及ぼす薬剤の併用例として、副腎皮質ステロイド製剤併用例における副作用発現率が特に高かった（22.8%、

¹ Venous Thrombo Embolism

² 1) VTEの合併・既往歴、2) 不動状態である、3) リン脂質抗体症候群、4) 4週間以内に大きな外科的手術や外傷、5) エストロゲン補充療法や選択的エストロゲン受容体モジュレーターを使用、6) 家族にVTE、7) 凝固経路の欠損（先天性、後天性）、8) 血流不全の要因、9) 癌の合併症又は既往歴

42/184例)。しかしながら、副腎皮質ステロイド製剤併用例において特徴的な副作用の発現傾向は認められなかった。併用注意薬であるクマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）を併用した10例では、プロトロンビン時間の減少は報告されなかった。「総投与量」別の副作用発現率は、総投与量が少ない層において副作用発現率が高くなる傾向が認められた。副作用を発現した症例では本剤の投与が中止されることが多いことが影響したと申請者は考察した。

安全性の解析から除外した症例中、投与未確認例の1例に非重篤の口内炎が発現し、転帰は回復であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から合計4,183例（登録違反47例、有効性評価不可能症例4136例）を除いた2,784例が解析対象症例とされた。有効性解析対象症例のうち、投与開始前と投与開始以降に少なくとも1回の骨所見データ（骨密度）の測定結果が、同一機種かつ同一部位において得られている症例が骨密度評価対象症例、投与開始前と投与開始以降に少なくとも1回の骨所見データ（骨代謝マーカー）の測定結果が、同一検査項目において得られている症例が骨代謝マーカー評価対象症例とされた。

骨密度評価対象症例は2,420例であった。骨密度検査では6割以上がDXA法³による測定を行っていた。DXA法のうち、最も多かった測定部位は橈骨遠位部であり、次に第2-4腰椎であった。本剤の承認時までの臨床試験では腰椎骨密度を主要評価項目としていたため、本調査の腰椎骨密度の経時推移を表1に示す。腰椎骨密度の平均変化率は、投与開始時と比較して36ヵ月時まで増加した（表1）。骨代謝マーカー評価対象症例は1,180例であった。骨代謝マーカー検査については、骨吸収マーカーの尿中NTX⁴が最も多く、次に骨形成マーカーの血清BAP⁵が多く実施された。血清NTXを除く3つの骨代謝マーカーで3ヵ月時、6ヵ月時及び12ヵ月時点において投与開始時と比較して低下した（表2）。DXA法による第2-4腰椎の骨密度測定値の変化率の要約統計量に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された。その結果、有意な差が認められた要因は、「年齢」及び「投与前骨密度」であった。年齢が高いほど骨密度変化率は増加する傾向を示し、非高齢者より高齢者での変化率が大きかった。「投与前骨密度」別では、骨密度が低い層ほど変化率が大きかった。投与前骨密度にかかわらず骨密度の変化量が一定であったことから、投与前骨密度の低い患者の方が高い患者よりも変化率が大きく見えるためであると申請者は考察した。

表1 骨密度の経時推移（DXA、第2-4腰椎）

| 項目 | 測定値 (g/cm ²) の要約統計量 | | | 変化率の要約統計量 | |
|---------|---------------------------------|--------|--------|-----------|------|
| | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 平均値 | 標準偏差 |
| 投与開始時 | 485 | 0.7227 | 0.1475 | | |
| 投与6ヵ月時 | 395 | 0.7401 | 0.1532 | 2.51 | 4.68 |
| 投与12ヵ月時 | 299 | 0.7256 | 0.1147 | 2.85 | 7.50 |
| 投与24ヵ月時 | 250 | 0.7412 | 0.1194 | 4.76 | 9.29 |
| 投与36ヵ月時 | 181 | 0.7429 | 0.1109 | 3.51 | 7.38 |

³ 二重エネルギーX線吸収測定法（Dual-energy X-ray Absorptiometry）

⁴ I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（type I collagen cross-linked N-telopeptide）

⁵ 骨型アルカリホスファターゼ（Bone Specific Alkaline Phosphatase）

表2 各種骨代謝マーカーの経時推移

| 測定項目 (単位) | 項目 | 測定値の要約統計量 | | | 変化率の要約統計量 | |
|------------------------|---------|-----------|-------|-------|----------------------|--------|
| | | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 平均値 | 標準偏差 |
| 血清BAP (U/L) | 投与開始時 | 298 | 38.10 | 30.21 | | |
| | 投与6ヵ月時 | 261 | 32.36 | 26.53 | -12.88 ¹⁾ | 23.35 |
| | 投与12ヵ月時 | 120 | 28.97 | 25.01 | -14.29 ¹⁾ | 60.22 |
| | 投与24ヵ月時 | 100 | 25.91 | 21.13 | -7.78 ¹⁾ | 104.14 |
| | 投与36ヵ月時 | 60 | 27.33 | 15.71 | -9.69 ²⁾ | 46.79 |
| 尿中DPD (nM/mM・Cr) | 投与開始時 | 235 | 7.43 | 5.39 | | |
| | 投与3ヵ月時 | 146 | 5.67 | 2.02 | -10.55 ¹⁾ | 33.28 |
| | 投与12ヵ月時 | 129 | 6.27 | 5.08 | -9.56 ¹⁾ | 61.82 |
| | 投与24ヵ月時 | 71 | 5.87 | 2.38 | -6.11 ³⁾ | 36.93 |
| | 投与36ヵ月時 | 43 | 5.76 | 2.28 | 0.80 | 41.17 |
| 尿中NTX (nMBCE/mM・Cr) | 投与開始時 | 692 | 59.47 | 33.50 | | |
| | 投与3ヵ月時 | 384 | 45.68 | 25.83 | -15.47 ¹⁾ | 41.56 |
| | 投与12ヵ月時 | 403 | 43.88 | 25.51 | -15.71 ¹⁾ | 45.99 |
| | 投与24ヵ月時 | 221 | 40.40 | 17.48 | -14.62 ¹⁾ | 68.80 |
| | 投与36ヵ月時 | 132 | 43.53 | 30.68 | -12.62 ¹⁾ | 61.80 |
| 血清NTX (nMBCE/L) | 投与開始時 | 158 | 17.97 | 9.53 | | |
| | 投与3ヵ月時 | 89 | 15.88 | 5.00 | -5.48 ⁴⁾ | 25.19 |
| | 投与12ヵ月時 | 88 | 17.13 | 8.70 | 2.89 | 29.74 |
| | 投与24ヵ月時 | 56 | 13.87 | 5.76 | -12.66 ⁵⁾ | 32.06 |
| | 投与36ヵ月時 | 26 | 14.63 | 4.96 | -8.61 | 41.74 |

1) p<0.001, 2) p=0.005, 3) p=0.027, 4) p=0.011, 5) p=0.004

DPD: デオキシピリジノリン

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については本調査から該当する症例を抽出し、安全性及び有効性の検討が行われ、申請者は以下のように説明した。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）は安全性解析対象症例の73.9%（5,150例）であった。高齢者における副作用発現率は10.7%（549/5,150例）であり、非高齢者における副作用発現率12.5%（227/1,810例）より低かった。なお、年齢不明の7例に副作用の発現はなかった。副作用の器官別大分類別で発現傾向を検討したところ、「生殖系および乳房障害」及び「精神障害」で非高齢者の方が高齢者よりも有意に高かった。「生殖系および乳房障害」では閉経期症状など閉経直後で発現することが多い事象が含まれていたため、非高齢者の方が高齢者よりも発現率が高くなった可能性があるとして申請者は考察した。また、有効性について、DXA法による第2-4腰椎の骨密度変化率は、高齢者で4.17±11.00%、非高齢者で2.30±5.10%であり、高齢者の方が変化率は大きかった。投与前骨密度の違いが影響したものと申請者は考察した。

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は21.4%（15/70例）であり、「無」症例の副作用発現率11.0%（758/6,871例）より高かった。「有」症例では、浮腫や腎不全など腎機能障害に関連する事象が多く認められた。また、有効性について、DXA法による第2-4腰椎の骨密度変化率は、「有」症例で5.60±1.19%、「無」症例で3.25±8.90%であり、有意な差はなかった。

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は14.2%（21/148例）であり、「無」症例の副作用発現率11.1%（752/6,796例）との間に差はなかった。また、有効性について、DXA法による第2-4腰椎の骨密度変化率は、「有」症例で1.61±3.99%、「無」症例で3.31±8.99%であり、有意な差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-2. QOLに関する調査

2-2-1. 安全性

安全性については、収集された533例から、合計27例（初回時以降来院せず26例、調査票回収後に登録除外基準に該当していることが判明1例）を除外した506例が解析対象症例とされた。本調査における副作用発現率は6.7%（34/506例）であった。長期使用に関する特定使用成績調査と比較して本調査における副作用発現率が低い理由として、調査目的の違い、観察期間の違いや調査実施時期の違い等の要因があると申請者は考察した。本調査において発現した副作用の器官別大分類における主な内訳は、「胃腸障害」2.0%（10例）、「全身障害および投与局所様態」1.6%（8例）、「皮膚および皮下組織障害」1.4%（7例）であり、0.5%以上に発現した副作用は、腹部不快感6例、末梢性浮腫3例であった。また、VTE、脳梗塞、乳房・生殖器関連の副作用は報告されなかった。悪性腫瘍（乳房・生殖器以外）関連の副作用は悪性新生物（詳細不明、転帰不明）が1例であり、重篤な副作用はこの1例のみであった。なお、安全性の解析から除外された症例に発現した副作用はなかった。安全性解析対象症例における要因別の副作用発現状況について検討された結果、変形性脊椎症「無」が8.2%（16/196例）であり、「有」の3.8%（9/240例）に対し有意に高い結果が得られたが、副作用の発現に影響を与えると考えられる要因は特に認められなかった。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例からの除外症例はなく、506例が有効性解析対象症例とされた。これらの症例のうちQOL調査票が1回以上において回収された症例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価には、疾患特異的な評価尺度としてJOQOL2000（日本骨代謝学会 骨粗鬆症患者QOL評価質問表:Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire）、疾患非特異的な評価尺度としてEQ-5D（Euro-QOL 5 single-item Dimensions）及びSF-8が使用された。JOQOLスコアの変化量は総合計点のみならず、娯楽・社会的活動を除き全てのドメイン（痛み、日常生活動作、総合的健康度、姿勢・体形、転倒・心理的要素）において改善が認められた。EQ-5D効用値の変化量及びSF-8下位尺度の変化量は、投与8週時、24週時ともに改善が認められた。

以上、2件の調査において、安全性又は有効性に影響を及ぼす要因等が一部検出されたが、新たな対応が必要な問題点は認められないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については次項において詳述する。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は599件であった。報告された副作用のうち、再審査期間終了時点での「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は259件であった。再審査期間中に申請者が報告したVTE関連の重篤な副作用は190件であり、その主な内訳は、深部静脈血栓症101件、肺塞栓症40件、網膜静脈閉塞16件、四肢静脈血栓症7件であった。VTE関連事

象の報告件数の推移では、発現傾向に明らかな変化はなかった。肺塞栓症により1例が死亡した。当該症例は本剤投与開始2年3ヵ月後に事象を発現し、病院搬送2時間後に死亡した。本剤服用中の事象発現であることから、本剤との因果関係はあるかもしれないと評価された。当該症例は高齢であり、大動脈弁狭窄、本態性高血圧の合併、高脂血症の既往を有し、事象発現前に活動性が低下していたことも肺動脈塞栓の発現に関与した可能性があるとして申請者は考察した。現行の添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にVTE関連副作用が記載され、注意喚起が行われており、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。再審査期間中に肝機能異常として15例報告されたが、再審査期間中に劇症肝炎や肝硬変、重篤な黄疸を伴う肝機能障害等の副作用は報告されていない。平成17年3月に添付文書の「重大な副作用」の項に「肝機能障害」が追記され注意喚起が行われた。なお、再審査期間中に血小板減少症、血小板数減少及び汎血球減少症として19例報告された。これらの症例について、WHO Causality Categories（因果関係アルゴリズム：Drug Saf. 1997; 17: 374-89）に従って因果関係を申請者が評価した結果、本剤と血小板減少症、血小板数減少、及び汎血球減少症の因果関係が強く疑われる症例（Certain、Probableに該当する症例）は報告されていなかった。添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載済みであることから、新たな対応は不要と申請者は考察した。

報告された副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は340件であった。脳卒中関連の副作用は45例であり、多くの症例で脳卒中の既往や高血圧、糖尿病などのリスクファクターを有していた。年齢別の発現件数は70～79歳で最も多く、次いで80～89歳であった。長期使用に関する特定使用成績調査の中間解析及び最終解析から得られた脳卒中の有害事象発現率について、日本の3地域（沖縄県、滋賀県の高島町、秋田県）での循環器疫学研究から得られる脳卒中の発現率を標準とした、標準化罹患率比を算出したところ、特に本剤と脳卒中との有意な関連性は見出されなかった。器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に関する事象は25件であった。このうち、乳癌、卵巣癌、子宮癌及び子宮内膜癌について申請者は検討した。長期使用に関する特定使用成績調査で発現した有害事象のうち乳癌は7例であり、その発生率は59.3/10万人年であった。日本での癌発生率のモニタリングプロジェクトにおける12の母集団からのデータに基づく疫学的な乳癌の発生率（Jpn. J. Clin. Oncol. 2011; 41: 139-47）データで、50～84歳の日本人女性での乳癌の発生率は10万人年あたり106.7人から151.9人であり、当該データに比べて特定使用成績調査における発生率は低かった。長期使用に関する特定使用成績調査において再発卵巣癌が3例報告されたが、新規に発現した卵巣癌の報告は得られなかった。子宮癌は自発報告として1例の報告があった。卵巣癌及び子宮癌は臨床試験の結果及び自発報告のデータから特に本剤と関連性を示唆するデータは得られておらず、新たな対応は不要と申請者は考察した。また、脳卒中及び乳癌に関しては、添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項にて注意喚起しており、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察した。顎骨壊死は自発報告として5例報告された。5例中4例は抜歯等のリスクファクターを有しており、顎骨壊死と本剤との因果関係を示唆する文献は報告されておらず、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用のうち、乳房及び生殖器系に対する影響を申請者は検討した。自発報告より得られた乳房及び生殖器系に関する副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用で5件以上報告がある事象は、性器出血、乳房痛、外陰腫乾燥、外陰腫そう痒症、閉経期症状、子宮内膜肥厚、乳房変色

及び膣出血であった。長期使用に関する特定使用成績調査では、性器出血3例（0.04%）、乳房痛3例（0.04%）、膣出血1例（0.01%）、外陰膣乾燥及び乳房変色各0例といずれの発現率も0.1%未満であった。添付文書の「使用上の注意」の「その他の注意」の項にて注意喚起しており、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察した。なお、再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に集積された情報より相互作用によると疑われた副作用は11例報告されたが、相互作用に関する新たな知見はなく、現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1997年12月に米国で承認され、平成27年2月末日現在、欧州連合（EU）等102カ国で承認され、51カ国で発売されている。

再審査期間中に国内における重大な措置について該当事項はなかった。海外からの情報として措置報告が行われたものは6報であった。そのうち5報はRUTH（Raloxifene Use for The Heart）試験の結果に由来するものであった。RUTH試験は、冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性において、本剤が冠動脈疾患及び浸潤性乳癌のリスクを低下させるか否かを検討した試験である（N. Engl. J. Med. 2006; 355: 125-37）。脳卒中の発症に関して、本剤投与群とプラセボ群で有意差はなかったが、脳卒中による死亡に関して発症頻度は少ないながらも、プラセボ群よりも本剤群で高い結果となった。その後、脳卒中の既往がある又は一過性脳虚血発作や心房細動などの顕著な脳卒中リスクがある閉経後女性に本剤を投与する際にはリスクとベネフィットを考慮するよう企業中核データシートに追記された。本邦においても2006年に医療機関に対して当該情報の提供が行われ、2007年3月に添付文書が改訂された。他の1報は、米国で乳癌のリスク低減の効能・効果が追加されたことに伴う米国添付文書の改訂に関するものである。本邦の添付文書に既に記載済みの内容の範囲であることから、更なる対応は不要と申請者は考察した。なお、有効性に関する措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する研究報告2報が厚生労働省又は機構に報告された。このうち1報は本剤と経口エストロゲン併用療法の血管運動症状に対する効果を検討した外国の臨床試験の報告である（社内資料）。本剤とエストロゲンの併用により血管運動症状（ほてり、寝汗）の件数は有意に減少したが、併用療法が子宮内膜を刺激する可能性が示唆されており、本試験結果に基づき企業中核データシートが改訂され、本邦においても2007年3月に添付文書が改訂された。他の1報は、骨粗鬆症治療薬の使用による食道・胃関連事象のリスク上昇の検討を目的としたコホート研究の結果である（Calcif. Tissue Int. 2010; 86: 110-5）。ラロキシフェンでは使用後において、コントロール群と比較して食道炎・食道潰瘍・食道穿孔の発現リスクが高かった。一方、MORE（Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation）試験（JAMA 2002; 287:847-57）においては、消化器

系の事象のうちプラセボと比較し有意に高いものはなかったため、新たな対応は不要と申請者は考察した。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、ラロキシフェンと食道炎・食道潰瘍・食道穿孔の発現リスクに関連する文献の検索を行ったところ、前述の文献以外に、ラロキシフェンでは使用後において、コントロール群と比較して食道炎・食道潰瘍・食道穿孔の発現リスクが高いとされている報告はなかったことを確認した。以上より、機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）であると判断した。

以上