

再審査報告書

令和元年 7 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ビビアント錠 20 mg
有 効 成 分 名	バゼドキシフェン酢酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	閉経後骨粗鬆症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、バゼドキシフェンとして、1 日 1 回 20mg を経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 7 月 23 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、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。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビビアント錠 20 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	閉経後骨粗鬆症患者を対象とし、日常診療における本剤の長期使用に対する安全性及び有効性について検討する。また、調査期間中の未知の副作用、使用実態下における副作用発現状況の把握に努めると共に、新たな特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。
重点調査項目	静脈血栓塞栓症及び虚血性脳卒中の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	閉経後骨粗鬆症の患者
実施期間	平成 23 年 11 月から平成 28 年 4 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 3 年間
実施施設数	343 施設
収集症例数	3,187 例
安全性解析対象症例数	3,034 例
有効性解析対象症例数	3,034 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は4.5%（137/3,034例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合44.2%（125/283例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で認められた主な副作用（MedDRA基本語別で10例以上の発現）の事象は表2のとおりであった。

表 2 使用成績調査における主な副作用発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）
血管障害	17 (0.6)
ほてり	12 (0.4)
胃腸障害	38 (1.3)
悪心	11 (0.4)

MedDRA/J version 18.1

なお、承認審査時に情報収集が必要とされた項目（肝機能障害、生殖障害、高トリグリセリド血症、肝機能又は腎機能障害を有する患者における安全性、高齢者における安全性）について検討した。本調査において、肝胆道系障害に該当する副作用として肝機能異常 4 例及び肝障害 1 例が認められ、重篤例は肝機能異常の 1 例であった。生殖系及び乳房障害に該当する副作用として性器出血、乳房障害（医師記載語：線維嚢胞性乳腺疾患）各 1 例及び「悪性および詳細不明の乳房新生物」に該当する乳癌 1 例が認められ、重篤例は乳癌の 1 例であった。高トリグリセリド血症の合併例が 224 例含まれ、うち 12 例に 14 件の副作用（5.4%、12/224 例）が認められたが、2 件以上発現したものはなく、重篤例は脳梗塞の 1 例であった。腎機能障害を有する症例（腎機能障害あり）が 116 例含まれ、うち 4 例に 4 件の副作用（3.5%、4/116 例）が認められたが、重篤例は認められなかった。高齢者（65 歳以上）は 2,520 例であり、うち 112 例に 121 件の副作用（4.4%、112/2,520 例）が認められ、重篤例は死亡 2 例、乳癌、脳梗塞及び肝機能異常、各 1 例であった。以上、申請時に安全性に懸念があった項目について、各副作用の発現状況等及び特別な背景を有する患者集団における副作用発現状況等から、本剤の安全性についての新たな懸念は認められなかった。

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目とした静脈血栓塞栓症に該当する副作用として深部静脈血栓 1 例 1 件（0.03%）が、虚血性脳卒中に該当する副作用として脳梗塞 1 例 1 件（0.03%）が認められた。これらの発現割合は疫学調査の報告¹⁾における発現割合と大きな乖離はなく、新たな安全性の懸念は認められなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 524 例 687 件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる及び予測できない重篤な副作用はそれぞれ 110 例 132 件及び 433 例 555 件、予測できない非重篤な副作用は 1,419 例 1,870 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で、重篤 15 件以上又は総数で 30 件以上の発現）は表 3 のとおりであった。重篤な副作用のうち、霧視、視力低下等の視力障害は再審査期間中に「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行っている。なお、乳癌については、本剤以外の要因（年齢・病歴等の患者背景や併用薬）の関与が疑われる症例等が多いこと、脳梗塞については、本剤投与中の患者は脳梗塞リスクの高い高齢者が多いこと、高血圧等の病歴や併用薬の影響を除外できない症例が多いこと、適切な評価のための情報（年齢、病歴、併用薬等）が不足している症例が多いこと、子宮出血関連副作用については、本剤以外の要因（年齢・病歴等の患者背景や併用薬）の関与が疑われる症例等が多いこと、及びこれらの副作用と本剤との因果関係が強く示唆される症例の集積が不十分であることから、これらの副作用について現時点で特別な対応は不要と判断した。その他の「使用上の注意」から予測できない副作用について、いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

¹⁾ ①肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009 年改訂版）、②血液フロンティア 2016; 26: 21-5、③脳卒中治療ガイドライン 2009、脳卒中合同ガイドライン委員会 2009、④Stroke 2003; 34: 2349-54 等

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,787	2,425	433	555	1,419	1,870
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）	40	41	36	37	4	4
乳癌	19	19	19	19	0	0
神経系障害	241	257	55	59	189	198
感覚鈍麻	44	44	1	1	43	43
頭痛	36	36	3	3	33	33
脳梗塞	22	22	22	22	0	0
浮動性めまい	61	61	0	0	61	61
眼障害	199	239	139	157	70	82
視力障害	18	18	18	18	0	0
視力低下	57	57	57	57	0	0
霧視	45	45	45	45	0	0
心臓障害	62	66	14	16	49	50
動悸	48	48	2	2	46	46
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77	82	19	22	58	60
呼吸困難	33	34	7	7	26	27
胃腸障害	380	416	11	13	369	403
悪心	72	72	0	0	72	72
下痢	31	31	0	0	31	31
便秘	40	40	0	0	40	40
嚥下障害	88	88	1	1	87	87
皮膚および皮下組織障害	163	179	17	19	146	160
多汗症	31	31	1	1	30	30
脱毛症	30	30	0	0	30	30
筋骨格系および結合組織障害	145	165	10	13	135	152
四肢痛	54	55	2	2	52	53
生殖系および乳房障害	168	190	39	40	132	150
子宮出血	15	15	15	15	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	243	267	43	46	204	221
胸部不快感	30	30	0	0	30	30
浮腫	38	38	2	2	36	36
臨床検査	174	191	14	16	160	175
体重増加	52	52	0	0	52	52

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例のうち、二重エネルギーX線吸収法（DXA法）による第2から第4腰椎及び大腿骨頸部の骨密度の変化率、並びに単一エネルギーX線吸収測定法（SXA法）による橈骨の骨密度の変化率は表4に示すとおりであった。評価指標が少し異なるため直接比較はできないものの、本調査の結果は、承認時までの臨床試験（国内用量反応ブリッジング試験）における本剤20 mg投与群の2年後のDXA法による第1から第4腰椎の骨密度の平均変化率（ $2.43 \pm 3.70\%$ ）と大きな差はないものと考えた。

なお、承認時に、特定の患者集団における本剤の有効性を確認する必要があった項目について、本調査にて検討した。その結果、高トリグリセリド血症、肝機能障害及び腎機能障害の有無は有

効性（第2から第4腰椎及び大腿骨の骨密度の変化率）に影響を与える因子ではなかった。

表4 骨密度に及ぼす影響（変化率）

	第2から第4腰椎（DXA法）		大腿骨頸部（DXA法）		橈骨（SXA法）	
	症例数※1	平均変化率※2 ±標準偏差（%）	症例数※1	平均変化率※2 ±標準偏差（%）	症例数※1	平均変化率※2 ±標準偏差（%）
投与開始前	569	-	389	-	395	-
6カ月後	257	1.34±5.07	161	1.14±6.54	193	0.61±6.08
12カ月後	229	2.87±10.5	143	3.10±24.5	143	1.09±6.69
18カ月後	162	2.74±6.84	91	1.20±7.14	114	1.71±11.8
24カ月後	131	3.40±13.5	78	1.24±8.81	74	0.86±8.86
30カ月後	118	3.03±9.79	65	0.69±7.30	53	0.40±7.79
36カ月後	70	2.49±6.52	32	0.05±6.04	32	0.11±6.03

※1 6カ月後以降の症例数は投与開始前及び当該評価時期の両方の測定値があるもの

※2 投与開始前の測定値からの変化率（%）の平均

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告はなかった。措置報告は表5に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告の概要

措置報告	① 台湾の Bureau of Health が75歳以上の女性及び腎障害患者に対しての使用制限を求めた（平成23年12月）。 ② 企業中核データシート（CCDS）に眼障害発現とそれに関連する自動車運転時等の注意が追記された（平成24年2月）。 ③ スイスにて、添付文書の発癌性試験における曝露量の記載方法が変更された（平成24年3月）。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上