

目次

各国規制機関情報

- ・ホルモン補充療法: 乳癌のリスクと長期安全性に関する情報更新 [英 MHRA] p.1
- ・SSRIとvenlafaxineの小児における使用 [英MHRA] p.4
- ・SSRIsの治療を受けている患者のための重要情報 [英MHRA] p.5

各国規制機関情報 (2003.9.19 現在)

[英 MHRA]

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.29, September 2003 (2003.9.17)

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpsept2003.pdf>

1. HRT: Update on the risk of breast cancer and long-term safety

ホルモン補充療法: 乳癌のリスクと長期安全性に関する情報更新

これは2002年10月のHRTに関する安全性情報¹⁾の更新である。最近の英国 Million Women Studyの結果報告²⁾とWHIの最終の詳細な報告³⁾は、乳癌のリスクの増加に関する重要な新規の知見を提供した。これに基づき、CSM(the Committee on Safety of Medicines: 英国医薬品安全性委員会)はHRTの安全性について再検討した。

両報告はestrogen単独療法で乳癌のリスクのわずかな増加(相対リスク relative risk [RR]=1.30)があることを確認したが、estrogen + progestogen 併用療法(周期的と持続的投与法いずれも)では乳癌のリスクがはるかに高いことを示した(RR=2.00)。さらに、estrogen, progestogen, androgen 様の作用を有するsteroidでHRTへの適応の認可を受けているtiboloneも併用療法ほどではないが、乳癌のリスクを増加させることがわかった(RR=1.45)。

このような結果を検討し、CSMはHRTの開始の決定は個別に行われるべきであり、治療について定期的に(少なくとも1年に一度)再考するべきであることを勧告した。

新研究: Million Women Studyは大規模な観察研究で、100万人近い閉経後の英国女性を対象に、tiboloneを含むさまざまな種類のHRTについて乳癌への影響を5年間にわたって検討した。英国では乳癌のスクリーニングプログラム(the National Health Service Breast Screening Programme)が実施されており、50 - 64歳の女性が3年に1度乳癌のスクリーニングを受診するのだが、この制度が参加者の募集に利用された。

WHIは米国の無作為化プラセボ比較試験で16,500人を対象に平均5.2年間、HRT併用療法(0.625 mg conjugated estrogens + 2.5 mg medroxyprogesterone acetate)の長期使用に関する乳癌の増加につ

いて検討した。

主要な結果:すべての HRT は、使用期間の長さに依存して乳癌のリスクを増加させるが、リスクは HRT の使用を中止すると低下し始め、5 年後には使用経験のない女性と同じレベルに到達する。併用療法は estrogen 単独療法よりリスクが高い。リスクの増加は HRT 療法の種類に関係なく、使用後 1 - 2 年で明らかである。Estrogen 単独療法、併用療法それぞれの中では薬剤の種類、投与ルートによる乳癌増加のリスクに差がない。WHI の結果は、HRT を受けた患者において診断された乳癌の方が、HRT を受けていない患者よりも、乳房からの拡がりが少ないようであるという所見に疑問を投じた。

これらの結果に基づき、HRT または tibolone の使用者を含むすべての女性は、乳癌の危険性に注意し('breast aware')、50 歳からは乳癌のスクリーニングを受診することが望ましい。

処方への影響:Million Women Study の結果は緊急な処方の中断を必要とするものではない。更年期の諸症状の緩和のために、短期の HRT の使用に関しては多くの女性にとってベネフィットがリスクを上回ると考えられる。長期の HRT 使用に関しては、乳癌の発生の増加やその他の副作用があることを、使用女性がよく理解していることが必要である。

どの HRT を選ぶべきかについて:Estrogen 単独療法は癌を含む子宮内膜の異常のリスクを増加させる。併用療法は癌を含む子宮内膜の異常のリスクを減少させるベネフィットがあるが、今回の新規の知見である乳癌のリスクの増加も合わせて考慮しなければならない。Tibolone の子宮内膜癌のリスクについては不明である。

HRT の長期安全性:表(次頁)は、HRT の長期使用に関するリスクとベネフィットに関して、新規の知見を取り入れた要約である。Million Women Study の結果と WHI の結果は 5 年と 10 年に関して算出されているが、乳癌の増加のリスクは HRT 開始後 1 - 2 年ですでに明らかであることに注意が必要である。

文 献

- 1)MHRA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance, 2002;28: 1-2
- 2)Lancet 2003; 362; 419-427
- 3)Chlebowski RT et al. JAMA 2003; 289(24):3243-3253
- 4)S Evans. Manuscript in preparation
- 5)Beral V et al. Lancet 2002; 360: 942-922 (based on Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288(3): 321-333)

Million Women Study 関連情報:医薬品安全性情報 Vol.1 No.19, 20, 25

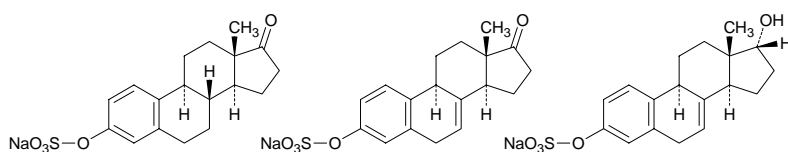
WHI 関連情報:医薬品安全性情報 Vol.1 No.9, 11

表 HRT使用に伴うリスクとベネフィットの要約

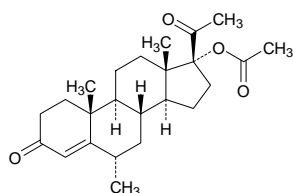
状態	女性の年齢(歳)	HRT未使用者1,000人あたりの例数	HRT使用者1,000人あたりに同じ期間に追加で発生する例数	
15 - 20年間における累積的な癌のリスク			5年間の使用	10年間の使用
乳癌	50 - 65	32	1.5(±1.5) (estrogen単独) 6(±1) (HRT併用)	5(±2) (estrogen単独) 19(±1) (HRT併用)
子宮内膜癌	50 - 64	5	4 (estrogen単独) (HRT併用に関してはデータなし)	10 (estrogen単独) 2* (HRT併用)
卵巣癌	50 - 69	9	1(±1) (estrogen単独)	3(±2) (estrogen単独)
5年間における心血管系のリスク				
脳卒中	50 - 59	3	1(±1)	データなし
	60 - 69	11	4(±3)	
静脈血栓塞栓症	50 - 59	3	4(±2)	データなし
	60 - 69	8	9(±5)	
5年間におけるベネフィット			HRT使用者1,000人あたりに同じ期間に発生が減少する例数	
大腸癌	50 - 59	3	1(±1)	2(±2)
	60 - 69	8	3(±2)	5 - 6(±4)
大腿骨頸の骨折	50 - 59	1 - 2	0 - 1(±1)	1(±1)
	60 - 69	7 - 8	2 - 3(±2)	5(±3)

最良推定値(±95%信頼区間に基づく概算範囲)

* 周期的投与法と持続的投与法で子宮内膜癌のリスクに差がある可能性がある。データのソース: 乳癌²⁾, 卵巣癌⁴⁾, 脳卒中と静脈血栓塞栓症⁵⁾



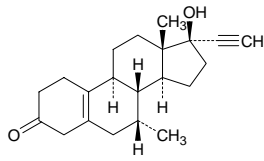
結合型エストロゲン (Conjugated Estrogens, 卵胞ホルモン剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

但し, 国内で結合型エストロゲン/酢酸メドロキシプロゲステロンの合剤は発売されていない。



チボロン〔Tibolone, 骨粗鬆症治療剤, 抗癌剤(ホルモン療法剤)〕

国内: Phase II 海外: 発売済

2. SSRI and venlafaxine use in children

SSRI及びvenlafaxineの小児への使用

SSRIs(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)とSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)であるvenlafaxineの小児および青年への適応の概要

[Seroxat](paroxetine): 小児および青年での安全性

18歳未満のうつ病治療に禁忌

Paroxetineは18歳未満への適応はなく, この年齢層には適応外使用であった。

新しい臨床試験のデータでは, paroxetineはこの年齢層のうつ病に有効性を示さず, プラセボと比較して自傷行為や自殺などの危険性を1.5 - 3.2倍高めた。

このデータに基づき, CSMはこの年齢層のうつ病治療に用いる場合, paroxetineのリスクとベネフィットのバランスは望ましくないと判断した。

処方勧告

- ・18歳未満のうつ病患者の治療にparoxetineを新たに処方すべきでない。
- ・Paroxetineの治療が現在有効である患者に対しては, 予定していた治療コースの完了をうつ病管理の選択肢の一つとして考慮すべきである。
- ・Paroxetineで効果を示さないまたは副作用を起こしている患者には, 治療変更を推奨する。

他のSSRIsとvenlafaxineの小児での使用

小児での安全性と有効性を成人における経験から推定することはできない。

うつ病性障害

英国では, 18歳未満のうつ病の治療に適応のSSRI/SNRIはない。

[Efexor](venlafaxine)は18歳未満には禁忌である。

臨床試験では, [Lustral](sertraline)は小児のうつ病やパニック障害に効果を示していない。

[Cipramil](citalopram), [Cipralex](escitalopram), [Faverin](fluvoxamine), [Prozac](fluoxetine)は, 小児のうつ病に対して適応はない。しかし米国では, fluoxetine は8歳以上のうつ病の治療に適応がある。

OCD(強迫性障害)等の不安障害

Sertralineは6歳以上のOCDの治療に適応があり, 治療は専門医に限られる。Fluvoxamineは8歳以上のOCDの治療に用いることができる。

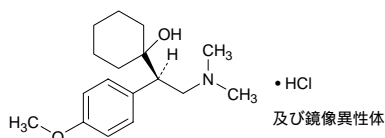
他のSSRI/SNRIは, 小児のOCD等の不安障害に対して英国では適応はない。しかし米国では,

fluoxetineが7歳以上のOCDに対して適応がある。

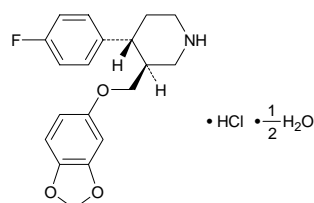
SSRIsと自殺傾向に対するこれまでのCSMの勧告

CSMは2000年に、自殺念慮および行為がうつ病治療の初期に増加する傾向があるという勧告を発表した。2001年12月にCSMはこの問題を再検討し、高リスクの小集団への影響は排除できないが、SSRIsと自殺行為間の因果関係を確定するには、エビデンスが不十分であると判断した。CSMの専門家ワーキング・グループが、SSRIsの安全性に関する幅広い問題を検討するために召集されており、小児での新しい知見が成人でのparoxetineの使用および他のSSRIsにどのように関わるのか早急に検討する。うつ病および不安障害の治療での成人におけるparoxetineの有用性は十分確立され、リスクを上回るとみなされている。

関連情報：医薬品安全性情報 Vol.1 No.11, 14



塩酸ベンラファキシン [Venlafaxine Hydrochloride, SNRI (抗うつ剤)] 国内：Phase II
海外：発売済



塩酸パロキセチン [Paroxetine Hydrochloride, SSRI (抗うつ剤)] 国内：発売済 海外：発売済

3. SSRI Factsheet

Key information for patients receiving treatment with medicines known as 'SSRIs'

SSRIsの治療を受けている患者のための重要情報

1) 「SSRIs」とは何ですか？

「SSRIs」、選択的セロトニン再取り込み阻害剤は、うつ病や不安に関連した障害の治療に用いられる重要な医薬品群です。多くの医薬品がこの群に属し、例えば [Cipramil] (citalopram), [Faverin] (fluvoxamine), [Lustral] (sertraline), [Prozac] (fluoxetine), [Seroxat] (paroxetine) 等があります。類似した医薬品には、「SNRI」、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤として知られている [Efexor] (venlafaxine) があります。[Efexor] はSSRIsと同じ適応症と類似した安全性のプロフィールを持つものです。

2) どのようにしてSSRIsが効果を現しますか？

セロトニンと呼ばれる物質の脳での濃度の低下が、うつ病や関連する障害の一因と考えられています。SSRIsはセロトニンの濃度を正常に戻すことで効果を示します。

3) 治療開始について特別な助言はありますか？

SSRIsは全ての人に適しているわけではありません。医師に他の全ての病状(特にてんかん、糖尿病、緑内障、肝障害、腎障害)、妊娠の可能性、母乳を授乳中であるかを話すことが重要です。薬局で購入

したものや薬草も含めて、服用中のどのような薬についても、医師に相談してください。

4) 起こるかもしれない副作用は何ですか？

どの医薬品でも、人によっては副作用を起こすことがあります。ほとんどの人では副作用は重篤でなく、時間が経てば良くなります。SSRIsの最も一般的な副作用は、吐き気、不眠、眠気、頭痛、緊張感、神経過敏です。

副作用で困った時には、医師や薬剤師と話し合うべきです。用量を減らしたり、薬剤の変更を勧められるかもしれません。起きる可能性のある副作用のさらに詳しい情報は、製品に添付されたPatient Information Leafletにあります。

5) SSRIsは自殺のリスクに関連がありますか？

SSRIsを含むどの抗うつ剤でも、少数の人に治療の初期に自殺の考えや行為を増加させる可能性があります。恥ずかしいと思うことは全くないので、自殺や自傷行為をしたいと感じたり、考えた時は、できるだけ早く医師に相談してください。

【 米 FDA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本