

医薬品安全性情報 Vol.8 No.10 (2010/05/13)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

I. 各国規制機関情報

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Becaplermin[‘Regranex’]: 悪性腫瘍患者には禁忌2
- Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010
 - 混合型経口避妊薬[‘Yasmin’]: 静脈血栓塞栓症のリスクに関する最新情報4
 - Clopidogrelとプロトンポンプ阻害薬: 相互作用に関する最新の助言6

【カナダ Health Canada】

- Saquinavir mesylate[‘Invirase’]: 健康なボランティアで用量依存性のQT間隔およびPR間隔の延長10

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ホルモン補充療法製品の製品概要の主要共通部分12

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.8(2010) No.10(05/13) R01

【 英 MHRA 】

● Becaplermin[‘Regranex’]:悪性腫瘍患者には禁忌

[‘Regranex’](becaplermin) is contraindicated in patients with malignancies

Information sent to healthcare professionals in March 2010 about the safety of medicines

通知日:2010/03/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076454&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON076452>

(Web 掲載日:2010/04/01)

◆Janssen-Cilag 社からの医療従事者向けドクターレター

◇要約

- ・ 癌の発現および死亡に関する後ろ向き観察研究のデータは, becaplermin を3チューブ以上使用した患者で癌による死亡が増加することを示している。
- ・ 臨床試験と市販後使用の双方で, becaplermin 使用者において塗布部位から離れた部位の悪性腫瘍発現がみられた。
- ・ 悪性腫瘍(種類を問わない)が判明している患者には, becaplermin の使用を禁忌とした。

◇安全性に関する詳細情報

Becaplermin[‘Regranex’]は, 5 cm²以下の皮膚全層にわたる神経障害性, 慢性, 糖尿病性の潰瘍について, 他の効果的な創傷治療法との併用で肉芽形成および治癒の促進を適応としている。

[‘Regranex’]の有効成分である becaplermin は, 遺伝子組換えヒト血小板由来成長因子(PDGF-BB)であり, 体内で産生されるPDGFと同様に, 創傷修復に関与する細胞増殖や血管形成の促進などの生物活性を有する。

Becaplermin 使用患者 1,622 人およびマッチさせた対照患者 2,809 人について, 癌の発現率と死亡率を比較した後ろ向き研究結果は, becaplermin を3チューブ以上使用した患者群で癌のリスクが上昇することを示していた[相対リスク 5.2, 95%信頼区間[1.6~17.6]]。しかし, becaplermin 使用者で癌発現率の全体的な上昇はみられなかった。

臨床試験と市販後使用の双方で, becaplermin 使用者に塗布部位から離れた部位での悪性腫瘍の発現がみられた。これらのデータおよび生物学的妥当性から, この特定の患者群ではベネフィットとリスクのバランスが変化したといえる。悪性腫瘍(種類を問わない)が判明している患者には

becaplermin の使用を禁忌とする。

製品概要 (SPC) の改訂については、EU内の管轄機関との間で同意が得られた^A。Becaplerminの安全性については、他のすべての薬剤と同様に、EU内の管轄機関との協力により引き続き慎重にレビューを行う。

◇医療従事者向けの推奨に関する詳細情報

Becaplermin による治療は、糖尿病性創傷管理の経験が豊富な医師(専門家または非専門家)の下で開始し、モニタリングを行うべきである。

Becaplermin は、最初のデブリードマン(すべての壊死/感染組織の切除)、必要に応じ再度のデブリードマン、および潰瘍部への物理的圧力を軽減する免荷法からなる効果的な創傷治療を常に併用すべきである。

Becaplermin による治療を10週間継続した後でも有効な治癒の進行が明瞭に認められない場合は、同薬による治療について再評価すべきであり、治癒を妨げることが知られている因子(骨髄炎、虚血、感染)について再評価すべきである。定期的な評価で治癒の進行が認められる場合には、最長20週間まで治療を継続すべきである。

Becaplermin の使用に関する詳細情報は、製品概要 (SPC) を参照すること。

◇伝達情報

SPCの改訂に従い、患者用情報リーフレット(PIL)も改訂する^B。

参考情報

※ EMEA から2月18日付で同様の通知が行われている。次のURLを参照。

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Regranex/9232610en.pdf>

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Regranex/31245209en.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.14(2008/07/10)

©Becaplermin〔ベカプレルミン、糖尿病性足潰瘍治療薬〕海外:発売済

^A [‘Regranex’]のSPCは次のURLを参照。

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/7402/SPC/Regranex+0.01%25+gel/>

^B [‘Regranex’]のPILは次のURLを参照。

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/4449/PIL/Regranex+0.01%25+Gel/>

Vol.8(2010) No.10(05/13)R02

【 英 MHRA 】

● 混合型経口避妊薬[‘Yasmin’]: 静脈血栓塞栓症のリスクに関する最新情報

[‘Yasmin’]: update on risk of venous thromboembolism

Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010

通知日: 2010/04/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076503&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON076501>

最近公表された研究から、混合型経口避妊薬[‘Yasmin’]使用に伴う静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクは、以前の推定よりもわずかに高いと考えられ、levonorgestrel 含有の混合型ピル(いわゆる第2世代)に伴うリスクと、desogestrel または gestodene 含有の混合型ピル(いわゆる第3世代)に伴うリスクの間に位置することが示唆されている。しかし、[‘Yasmin’]に伴う VTE のリスクは、他の経口避妊薬の場合と同様に非常に低く、妊娠に伴う VTE のリスクよりも低い。処方者は、避妊薬の開始や変更を希望する女性に最適な避妊薬を検討する際は、今回の新たなエビデンスに注意を払うべきである。



[‘Yasmin’](drospirenone / ethinylestradiol)を含むすべての混合型ホルモン避妊薬が、非使用時と比べ深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクをわずかに増加させることは、かなり以前から認識されてきた。定用量^Aのエストロゲンを投与した場合のVTEの絶対発現率はプロゲステロゲンの種類により異なるが、混合型経口避妊薬(COC)についてはいずれもVTE発現率は極めて低い。いずれのCOCでも、このリスクは使用1年目で最も高い。

[‘Yasmin’]には、比較的新しいプロゲステロゲンである drospirenone が含まれている。[‘Yasmin’]は2000年に初めて承認され、2002年4月から英国で利用可能となっている。2008/09年にイングランドで処方・調剤されたすべての混合型経口避妊薬のうち、[‘Yasmin’]が約11%を占めていると推定された¹⁾。[‘Yasmin’]の処方の約19%は初回使用であると推定された²⁾。

Levonorgestrel や desogestrel, gestodene を含有するピルの使用に伴うVTEの発現については、これまでに広く研究されている。そうした研究では、全般に、desogestrel または gestodene 含有ピルを使用する女性のほうが levonorgestrel 含有ピルを使用する女性よりも VTE の発現リスクがわずかに高いことが示されている。[‘Yasmin’]は比較的最近承認されたため、関連するリスクについての研究はまだ少ない。

^A 30 μ g (European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) monthly report より。
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>)

2006年に、2つの大規模前向きコホート研究(EURAS および Ingenix)^{3,4)}の結果から、[‘Yasmin’]使用者のVTEリスクは、同程度の濃度のエストロゲンを含む他の避妊薬(levonorgestrel 含有避妊薬など)使用者のリスクと同等であることが示唆された。さらに最近、デンマークのコホート研究⁵⁾とオランダの症例対照研究⁶⁾の結果から、[‘Yasmin’]に伴うVTEのリスクは以前に推定された値よりわずかに高く、levonorgestrel 含有ピルに伴うリスクと、desogestrel または gestodene 含有ピルに伴うリスクの間に位置することが示唆された[[‘Yasmin’]を levonorgestrel 含有ピルと比較したときの相対リスク:1.64, 95% CI[1.27~2.10]⁵⁾, または 1.7[0.7~3.9]⁶⁾]

これら最近の研究の方法論にはいくつかの限界があるため、確固たる結論を導くにはさらに解析を行う必要がある。当面の間、処方者は、避妊薬の選択について患者と個別に話し合う場合、新しいエビデンスに注意を払い、患者の病歴と禁忌を考慮に入れて対応するべきである。

ホルモン避妊薬はいずれも有効性および安全性が高く、計画外妊娠の回避など重要な健康上のベネフィットを有している。[‘Yasmin’]を使用する女性のVTEのリスクは、他のすべての混合型経口避妊薬の場合と同様に、妊娠に伴うVTEのリスクより低い。

また、他のすべてのCOCと同様、[‘Yasmin’]の製品情報にも既にVTEのリスクに関する詳細な警告が記載されており、改訂により最新のデータが反映される予定である^{B)}。

◇処方者などへの助言(抜粋)

- [‘Yasmin’]を含め、いずれの混合型経口避妊薬も、肥満女性(BMI>30)や他の理由でベースライン時のVTEリスクが高い女性に対しては慎重に処方するべきである。
- 他のすべての経口避妊薬と同様、[‘Yasmin’]の患者用情報リーフレットにも既にVTEのリスクに関する詳細な警告が記載されている。これらの警告には、[‘Yasmin’]などの経口避妊薬を使用する健康な女性で予測されるVTE発現率は、プロゲステロゲンの種類にもよるが年間100,000人あたり約20~40例であるという情報が記載されている。経口避妊薬を使用しない女性では、この数字は年間100,000人あたり約5~10例である。これに対し、妊娠100,000例あたりでは約60例のVTE発現が予測されている。

文献

- 1) The NHS Information Centre for Health and Social Care. Prescription Cost Analysis 2008. Published April 21, 2009. <http://www.ic.nhs.uk/>
- 2) IMS Health Disease Analyzer – Mediplus からのデータ, 2008年10月~2009年9月(MHRAによる解析)
- 3) Dinger JC, et al. *Contraception* 2007; 75: 344–54.
- 4) Seeger JD, et al. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587–93.

^{B)} European Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) monthly report を参照。
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>

- 5) Lidegaard Ø, et al. *BMJ* 2009; 339: b2890.
6) van Hylckama Vlieg A, et al. *BMJ* 2009; 339: b2921.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.12(2008/06/12)

- ◎Drospirenone/Ethinylestradiol [黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 申請中
(2010/04/02 現在) 海外: 発売済
※国内申請における適応症は月経困難症
- ◎Levonorgestrel [レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Desogestrel [デソゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※Levonorgestrel, desogestrel はそれぞれ卵胞ホルモン剤との合剤で, 経口避妊薬として使用されている。
- ◎Gestodene [ゲストデン, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 海外: 発売済
※Gestodene は卵胞ホルモン剤との合剤で, 経口避妊薬として海外で使用されている。

Vol.8(2010) No.10(05/13) R03

【英 MHRA】

- Clopidogrel とプロトンポンプ阻害薬: 相互作用に関する最新の助言

Clopidogrel and proton pump inhibitors: interaction—updated advice

Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010

通知日: 2010/04/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076503&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON076501>

最近のエビデンスにもとづき, clopidogrel とプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用に関する前回の助言を変更した。Omeprazole または esomeprazole と, clopidogrel の併用は推奨しない。現時点では, この助言を他の PPI に対して適用することを支持するエビデンスはない。



Clopidogrel は, 心筋梗塞または虚血性脳卒中の既往を有する患者や, 末梢動脈疾患のある患者でのアテローム血栓性イベントの予防を適応とする。Clopidogrel [‘Plavix’] は, aspirin との併用で急性冠動脈疾患患者のアテローム血栓性イベントの予防に用いられることもある。一方, PPI は

胃食道逆流疾患, 消化不良, 胃潰瘍の治療を適応とし, clopidogrel とともに処方されることが多い。

◇相互作用に関する前回の助言

2009年5月, EUのCHMP(医薬品委員会)は, 必須と考えられる場合を除いてPPIとclopidogrelとの併用を避けるべきであると結論した。

Clopidogrelの製品情報は, 薬物動態学的, 薬力学的データおよび一部の臨床アウトカムデータにもとづいて最近改訂された。これらのデータでは, omeprazole が CYP2C19 アイソエンザイム(clopidogrelを活性代謝物に変換)を競合的に阻害し¹⁾, clopidogrelの血小板凝集阻害能を減弱し^{2,3)}, 患者へのclopidogrel使用のベネフィットを低下させる^{4,5)}ことが明らかにされた。他のPPIについては, clopidogrelの代謝への同様の影響に関するエビデンスは比較的少ないが, omeprazole以外のPPIによりclopidogrelの心保護作用が減弱することを示唆する一部の臨床アウトカム試験結果⁶⁾から, PPIクラス全体について警告がなされた。

◇新たなエビデンス

上記の助言の後に新たなエビデンスが得られたが, このエビデンスは, 方法に限界はあるもののclopidogrelとPPIの相互作用の臨床的関連性に疑問を呈している。しかし, このエビデンスはclopidogrelと, omeprazoleやesomeprazoleの相互作用を支持しており, 懸念は残されている。

健康なボランティアを対象とした最近の作用機序に関する研究(未公表)で, clopidogrel治療にomeprazoleを追加すると, これらの2剤の同時投与と12時間空けた投与のいずれの場合でも血小板凝集阻害作用が減弱することが示された。

しかし, PRINCIPLE-TIMI試験およびTRITON-TIMI試験の事後解析⁷⁾では, clopidogrel投与に無作為に割り付けた患者でのPPI(種類を問わない)の使用は, 血小板機能を減弱させるが, 臨床アウトカムには影響がないことが見出された。

さらに, 患者をclopidogrel単剤投与またはclopidogrelとomeprazole併用のいずれかに無作為に割り付けたCOGENT試験⁸⁾では, omeprazole併用が心血管アウトカムに及ぼす影響は見出されなかった(本試験は開始から133日後に早期終了した)。

Clopidogrelおよびaspirinの投与患者に胃保護薬を併用した場合としない場合について, 心血管および消化管のアウトカムを検討した後ろ向き研究⁹⁾では, PPIの使用は心血管系有害事象の増加と関連しているが, 上部消化管出血発現率の有意な低下とも関連していることが見出された。

◇入手可能なエビデンスの要約

ClopidogrelとPPIの相互作用に関する入手可能なエビデンスは, 上述の通り完全には一貫していない。しかし薬物動態学的, 薬力学的データおよび一部の臨床アウトカムデータから, omeprazoleについて有意な相互作用があることが示唆されており, esomeprazoleについても同様のエビデンスがある。

PPI の種類により clopidogrel との相互作用の程度が実際に様々であるため、異なる種類の PPI での臨床研究結果が一貫していない可能性がある。この結果の不一致には、薬理遺伝学的な個体差、服薬遵守状況、共存症や、clopidogrel と PPI の投与量、研究デザインなどの因子が関係していることも考えられる。

最近のエビデンスから、前回の助言(clopidogrel 使用患者に対しては必須の場合を除いていかなる PPI の併用も避けること)は、もはや必要とは考えられない。しかし安全策として、clopidogrel と omeprazole または esomeprazole の併用は推奨しない。今回の助言により、処方者および患者向けの情報を更新する。

現時点では、この助言を他の PPI に対して適用することを支持するエビデンスはない。しかし、入手可能なデータによればこれらの PPI との相互作用の可能性を完全に除外することはできないため、clopidogrel の有効性がわずかに減弱するリスクと、PPI による消化管へのベネフィットとを比較考量すべきである。

◇医療従事者向けの助言

- Clopidogrel と、omeprazole または esomeprazole の併用は、必須と考えられる場合を除いて推奨しない。
- 医師は、clopidogrel 使用患者が OTC 薬の omeprazole を購入していないか確認するとともに、他の消化管治療薬がより適切か否かを検討すること。
- 薬剤師は、omeprazole を購入する患者が clopidogrel を使用していないかを確認すること。
- Clopidogrel 使用患者に対しては、omeprazole, esomeprazole 以外の PPI の使用を検討すること。患者により、H₂ 受容体拮抗薬(cimetidine を除く)や制酸薬など他の消化管治療薬の使用が適切な場合がある。
- CYP2C19 活性阻害が判明している他の薬剤を clopidogrel と併用した場合、omeprazole や esomeprazole を併用した場合と同様の影響が予想されるため、これらの薬剤の併用は推奨しない(CYP2C19 活性を阻害する薬剤には fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine, chloramphenicol などがある)。

文献

- 1) Li X-Q, et al. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821.
- 2) Gilard M, et al. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508.
- 3) Gilard M, et al. *J Amer Coll Cardiol* 2008; 51: 256.
- 4) Ho M, et al. *JAMA* 2009; 301: 937.
- 5) Juurlink D, et al. *CMAJ* 2009; 180: 713–718.
- 6) SCAI statement on “A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The

Clopidogrel Medco Outcomes Study”

<http://www.scai.org/Press/detail.aspx?cid=d5661afe-976d-46fa-aed0-101ab694a9c6>

(アクセス:2010年3月30日).

- 7) O’Donaghue, et al. *Lancet* 2009; 374: 989.
- 8) Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics conference Sept 21–26, 2009; San Francisco, CA, USA.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>
(アクセス:2010年2月2日).
- 9) Yasuda H, et al. *Intern Medicine* 2009; 48: 1725–1730.

参考情報

※EMEAからも、2010年3月17日付で本記事と同様の通知が行われた。次のURLを参照。

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.17(2009/08/20), 【米 FDA】Vol.7 No.25(2009/12/10), 【NZ MEDSAFE】
Vol.8 No.08(2010/04/15)

◎Clopidogrel〔クロピドグレル, チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では処方箋薬としてのみ発売

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内: 申請中(2010/04/06 現在)
海外: 発売済

【米 FDA】

該当情報なし

Vol.8(2010) No.10(05/13)R04

【カナダ Health Canada】

- Saquinavir mesylate[‘Invirase’]:健康なボランティアで用量依存性のQT間隔およびPR間隔の延長

Association of [‘INVIRASE’] (saquinavir mesylate) with significant dose-dependent prolongations of QT and PR intervals in healthy volunteers

For Health Professionals

通知日:2010/04/14

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/invirase_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/invirase_hpc-cps-eng.php

(Web 掲載日:2010/04/20)

◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受け、健康なボランティアでの saquinavir mesylate[‘Invirase’]の投与で用量依存性のQT間隔およびPR間隔の有意な延長がみられたことについて、安全性に関する重要な新情報を医療従事者に伝達する。

[‘Invirase’]は、HIV-1 型感染の成人患者の治療を適応として承認されている。[‘Invirase’]は、ritonavir やその他の抗レトロウイルス薬と必ず併用すべきである。

健康なボランティアでの[‘Invirase’](ritonavir 併用)の投与に関し、心電図を測定した試験の結果から下記の事柄が示された。

- ・ Ritonavir の併用で作用を増強した[‘Invirase’]を投与した健康なボランティアで、用量依存性のQT間隔およびPR間隔の延長がみられた。
- ・ QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤の投与患者や、QT 間隔延長の既往のある患者には、[‘Invirase’](ritonavir 併用)を投与しないこと。
- ・ 刺激伝導系疾患がある患者に対し、[‘Invirase’](ritonavir 併用)を投与する際は、慎重に行うこと。

上記の試験結果を受け、カナダの製品モノグラフを改訂した^A。

改訂した製品モノグラフには、以下の情報が含まれている。

18～55歳の健康な男性・女性ボランティア(59人)を対象とした4期クロスオーバーの二重盲検プラセボ・陽性対照^B(moxifloxacin 400 mg)試験で、3日目に200 msecを超えるPR間隔(第1度房室ブロック)が、[‘Invirase’](ritonavir併用)治療用量(1,000/100 mg 1日2回)を投与された被

^A 製品モノグラフは、次の Health Canada の Drug Product Database のサイトで検索できる。

<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

^B active control

験者の 40%、および[‘Invirase’](ritonavir併用)治療用量以上(1,500/100 mg 1 日 2 回)を投与された被験者の 47%で観察され、これに対して陽性対照(moxifloxacin)群では 3%、プラセボ群では 5%で観察された。ベースラインと比較した平均PR間隔変化の最大値は、[‘Invirase’](ritonavir併用)を投与した 1,000/100 mg群, 1,500/100 mg群でそれぞれ 25 msec, 34 msecであり、プラセボ群およびmoxifloxacin群では、相対的にPR間隔の変化はみられなかった。

平均 QT 間隔延長(QTcS:試験に伴う補正を行った QT 間隔)の最大値はそれぞれ, 1,000/100 mg 群で 18.9 msec, 1,500/100 mg 群で 30.2 msec, moxifloxacin(陽性対照)群で 12.2 msec であった。被験者の大半(治療用量投与群で 89%, 治療用量以上の投与群で 80%)では QTcS が 450 msec 未満であり, QTc(補正 QT 間隔)が 500 msec を超える被験者はいなかった。

クラス IA(quinidine, procainamide など)やクラス III(amiodarone, sotalol など)の抗不整脈薬など, QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤の投与患者や, QT 間隔延長の既往のある患者には, ritonavir の併用で作用を増強した[‘Invirase’]を投与すべきではない。[‘Invirase’](ritonavir 併用)を, QT 間隔または PR 間隔を著しく延長させる可能性のある薬剤と併用する場合は, 慎重に行うべきである。また, [‘Invirase’](ritonavir 併用)を, QT 間隔延長の既往があるか引き起こしやすい病態(電解質異常など)のある患者や, 刺激伝導系疾患(第1度房室ブロックまたは第2~3度房室ブロックなど)のある患者に投与する場合は, 慎重に行うべきである。



◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.08(2010/04/15)ほか

◎Saquinavir[サキナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV 治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Ritonavir[リトナビル, プロテアーゼ阻害薬, HIV 治療薬]国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8(2010) No.10(05/13) R05

【 EU EMA 】

- ホルモン補充療法製品の製品概要の主要共通部分

Core SPC for hormone replacement therapy products

CMDh Product Information

通知日:2009/12

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPCs/CMDh_131_2003_Rev3_Clean_2010_01_Core_SmPC_for_HRT.pdf

<http://www.hma.eu/104.html>

ホルモン補充療法(HRT)のCore SPC(製品概要主要共通部分の雛型)は2001年以降, 欧州連合(EU)レベルで定期的に改訂されている。EMAは最新のエビデンスにもとづく正確な情報を提供するため, Core SPCの第3回改訂を行った^A。本稿では, その全文の翻訳を2回に分けて^B掲載する。【安全情報部】

~~~~~

**4.1 効能・効果**

- 閉経後の女性におけるエストロゲン欠乏症状のためのホルモン補充療法(HRT)。一 周期的(Sequential)HRT:エストロゲンの欠乏症状のための HRT[最終月経から6カ月間以上経過した女性に用いる\*<sup>1</sup>];
  - \*<sup>1</sup>この補足は, 閉経周辺期の女性において有効性と安全性を実証する十分なデータがある場合を除き, すべての周期的 HRT 製品に要求される。
- 一 連続的併用(Continuous combined)HRT:最終月経から[x]カ月(年)経過した女性におけるエストロゲン欠乏症状のための HRT([x]は, 適応症支持のため提出された試験の対象基準に依存する)。
- 将来骨折するリスクが高い閉経後の女性で, 骨粗鬆症予防のために承認された他の医薬品に対し忍容性がないかまたは禁忌である場合の骨粗鬆症予防。(第4.4項を参照)

適用対象集団が主な有効性試験集団よりも広いときは, ここに記載する。例えば, 「65歳以上の女性の治療経験は限られている」など。

<sup>A</sup> 下記のリンクを参照。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/3313810en.pdf>

<sup>B</sup> 4.5 相互作用, 4.6 妊娠中および授乳期, 5.1 薬力学的特性以降は次号に掲載予定。

- ・製品の適応症が閉経周辺期の女性を含むように拡大される場合、まだ閉経に至っていないが閉経周辺期への移行期間にあり、月経周期の不規則性とエストロゲン欠乏の症状を特徴とする女性を試験に含めなければならない。閉経周辺期の女性ではまだ自己のエストロゲン産生が止まっていないので、ベネフィット/リスクの個別分析を推奨する。

十分な臨床データにもとづいていれば、効能追加が承認される場合がある。

#### 4.2 用法・用量

用法はできるだけ簡潔に記載すること。

##### エストロゲン+プロゲステロン療法:

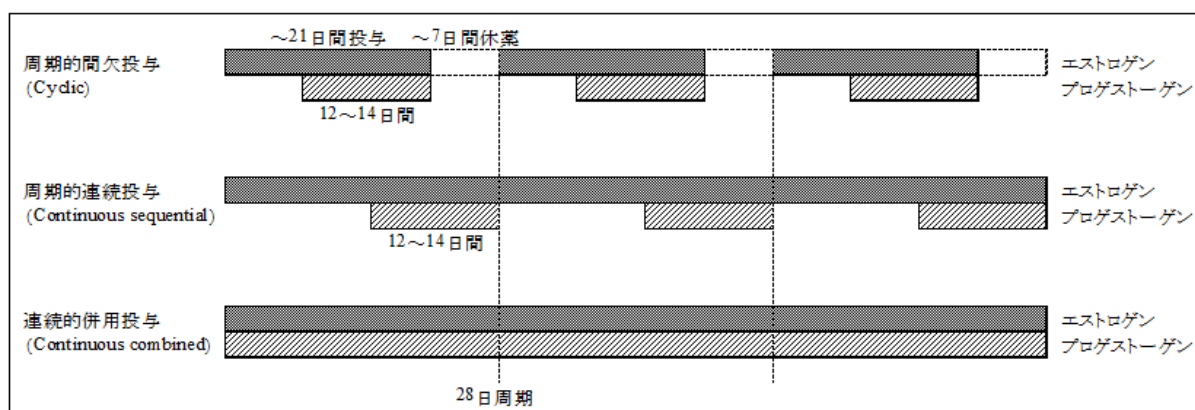
- ・HRT 製品の投薬についての用語は以下の通りとする:

「**周期的間欠投与 (Cyclic)**」:エストロゲンを休薬期間を置いて循環的に投与する。通常 21 日間投与して7日間休薬する。プロゲステロンは、周期の中で通常 12~14 日間追加する。

「**周期的連続投与 (Continuous sequential)**」:エストロゲンを連続投与する。プロゲステロンは、28 日周期ごとに通常 12~14 日間(あるいはそれ以上)周期的に追加する。

「**連続的併用投与 (Continuous combined)**」:エストロゲンとプロゲステロンを毎日中断せずに投与する。

- ・どのように治療を開始するかについて、未治療の患者および他の HRT から変更した患者に助言すること(周期的間欠投与, 周期的連続投与, あるいは連続的併用投与のいずれについても)。
- ・プロゲステロンとエストロゲンの 1 つ以上の併用が同一製品で可能な場合は、適切な開始用量の組み合わせや他の用量の組み合わせを選択するための基準について、助言すべきである。



※ 参考図:HRT 製品の投与方法[安全情報部]

・この項には下記の記述を含むべきである:

「閉経後症状の治療を開始または継続する場合には、最低有効用量を最短期間用いること(第 4.4 項を参照)」

#### **エストロゲン単独療法:**

- ・エストロゲン単剤製品の効能・効果には、当該製品が子宮摘出女性のみを適応とするか否かを明確に記載すること。子宮を有する女性のために認可されたエストロゲン単剤製品には、第 4.2 項でプロゲステロン追加に関して助言すべきである。エストロゲン治療への追加は承認されたプロゲステロンだけが推奨される。一般にプロゲステロンは毎月(28 日間)の周期で少なくとも 12~14 日間追加すべきである。CMS<sup>C</sup>で認可されたプロゲステロン追加投与量の範囲により、適切な製品と投与量の例について助言を加えてもよい。
- ・以前に子宮内膜症と診断された場合を除き、子宮摘出女性におけるプロゲステロン追加は推奨されない。
- ・服薬を忘れた場合、どうしたらよいかに関して助言すべきである。服薬を忘れると破綻出血や点状出血が起こる可能性が高まるという記述を含めること。

#### **4.3 禁忌**

- 乳癌を有するか既往、またはその疑い
- エストロゲン依存性の悪性腫瘍(子宮内膜癌など)の罹患またはその疑い
- 原因不明の性器出血
- 未治療の子宮内膜増殖症
- 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症, 肺塞栓症)またはその既往
- 血栓形成傾向の疾患(thrombophilic disorder)(プロテイン C, プロテイン S, またはアンチトロンビン欠損症など, 第 4.4 項を参照)
- 現在罹っているかまたは最近の動脈血栓塞栓症(狭心症, 心筋梗塞など)
- 急性肝疾患, または肝機能検査値が正常域にまで回復していない肝疾患の既往
- 活性成分や添加剤に対する過敏症
- ポルフィリン症

#### **4.4 警告および使用上の注意**

- ・閉経後の症状治療を目的として、生活の質(QOL)に悪影響を与える症状に対してのみ HRT を開始すべきである。すべての症例において、リスクとベネフィットの慎重な評価を少なくとも年 1 回行うべきであり、また、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り、HRT を継続すべきである。
- ・早期閉経の治療では、HRT に関連するリスクのエビデンスは限られている。しかしながら、若い女性では絶対リスクのレベルが低いため、ベネフィットとリスクのバランスは、年配の女性に比べて有

<sup>C</sup> Concerned Member States: 欧州関係加盟国

利な場合がある。

### **医学的検査/追跡調査**

・HRT を開始または再開する前に、個人あるいは家族の病歴を完全に把握すべきである。このデータを参考にして、また、禁忌や使用上の警告に従って、骨盤や乳房を含む健康診断を実施すべきである。治療中は、各女性に適した頻度と内容の定期的な健康診断の実施を推奨する。女性が乳房のどのような変化を医師や看護師に報告すべきか助言を受けるべきである（下記「乳癌」の項を参照）。現在認められているスクリーニング方法に従って、適切な画像手段（マンモグラフィなど）を含む検査を、個人の臨床的必要性に合わせて修正して行うべきである。

### **監視が必要な条件**

・下記いずれかの条件が存在する場合、以前に起こった場合、そして/または、妊娠中か以前のホルモン療法中に増悪したことがある場合、患者を注意深く監視する必要がある。これらの状態の再発、あるいは[‘X’]による治療中の増悪を特に考慮に入れるべきである：

- 平滑筋腫(子宮筋腫)や子宮内膜症
- 血栓塞栓性疾患のリスク因子(下記参照)
- エストロゲン依存性腫瘍のリスク因子, 例えば一親等血縁者での乳癌の家族歴
- 高血圧
- 肝障害(肝臓腺腫など)
- 糖尿病(血管障害のありなしにかかわらず)
- 胆石症
- 片頭痛または(重度の)頭痛
- 全身性エリテマトーデス
- 子宮内膜過形成の既往(下記参照)
- てんかん
- 喘息
- 耳硬化症

### **治療の即時中止の理由となるもの**

禁忌が発見された場合、および以下の状況にあるときは、治療を中止しなければならない：

- 黄疸や肝機能低下
- 大幅な血圧上昇
- 片頭痛タイプの頭痛の出現
- 妊娠

### 子宮内膜症と癌

- エストロゲンを長期間単独投与すると、子宮を有する女性では、子宮内膜増殖症と癌のリスクが増加する。エストロゲン単独使用者の子宮内膜癌のリスク増加は、治療期間やエストロゲン投与量に依存するが(第 4.8 項参照)、未使用者に比べ、2~12 倍大きいと報告されている。治療中止後少なくとも 10 年間はリスクの高い状態が持続する可能性がある。
- 子宮非摘出女性において、月/28 日周期のうち少なくとも 12 日間周期的にプロゲステロゲンを加えるか、あるいは連続的併用エストロゲン-プロゲステロゲン治療を行うと、エストロゲン単独 HRT に関連するリスク上昇を防ぐことができる。

#### •エストロゲン単剤製品への追加警告:

エストラジオール>2 mg, 結合型ウマエストロゲン>0.625 mg の経口投与, およびパッチ>50 µg/日については、追加プロゲステロゲンの子宮内膜への安全性は実証されていない(このことを当該製品には明記すべきである。)

- 破綻出血と点状出血が治療の最初の 1 カ月目に発生する可能性がある。もし破綻出血もしくは点状出血が治療中しばらくして、あるいは治療を中断した後も継続してみられた場合、原因を調査すべきであり、その調査には子宮内膜癌の可能性を排除するために子宮内膜の生検も含まれる。

#### •エストロゲン単剤製品の SPC にのみ含まれる追加警告:

「プロゲステロゲンによる拮抗のないエストロゲン刺激(unopposed oestrogen stimulation)は残存する子宮内膜症の病巣において前癌状態、あるいは癌化につながる可能性がある。したがって、子宮内膜症のために子宮を摘出した女性において子宮内膜症が残っていることがわかっている場合、エストロゲン補充療法へのプロゲステロゲンの追加を考慮すべきである。」

### 乳癌

総合的なエビデンスにより、エストロゲン-プロゲステロゲン併用 HRT, またおそらくはエストロゲン単独 HRT において乳癌のリスク上昇が示されており、そのリスク上昇は HRT の投与期間に依存している。

#### エストロゲン-プロゲステロゲン併用療法

- 無作為化プラセボ比較試験(Women's Health Initiative(WHI))および疫学研究は、HRT としてエストロゲン-プロゲステロゲン併用療法において、乳癌のリスク増加が約 3 年後に明らかになるという知見で一致している(第 4.8 項参照)。

#### エストロゲン単独療法

- WHI 試験では、エストロゲン単独 HRT を使用した子宮摘出女性において、乳癌のリスク増加は全く認められなかった。観察研究ではほとんどの場合に、乳癌と診断されるリスクのわずかな上昇が



報告されたが、そのリスクはエストロゲン-プロゲステロン併用者よりもかなり低かった(第 4.8 項参照)。

リスク上昇は、数年の使用の内に明らかになるが、治療を中止した後の何年か(多くて 5 年)の内にベースラインに戻る。

HRT, 特にエストロゲン-プロゲステロン併用療法は、マンモグラフィー画像の密度を増加させるので、乳癌の放射線による検出に悪影響を与える可能性がある。

### **卵巣癌**

卵巣癌は乳癌よりはるかにまれである。エストロゲン単独 HRT 製品の長期(少なくとも 5~10 年)の使用は卵巣癌のわずかなリスク増加に関連している(第 4.8 項参照)。WHI 試験を含むいくつかの試験は、併用 HRT の長期使用がエストロゲン単独と比べ、同様あるいはわずかに低いリスクに関連することを示している(第 4.8 項参照)。

### **静脈血栓塞栓症**

- HRT は、静脈血栓塞栓症(VTE)、すなわち、深部静脈血栓症や肺塞栓症の 1.3~3 倍の発症リスクに関連している。このようなイベントの発生は、HRT 開始 1 年目のほうがそれ以降より起こりやすい(第 4.8 項参照)。
- 血栓性素因のある患者では、VTE のリスクが増加しており、HRT はこのリスクをさらに増加させる可能性がある。したがって、HRT はこれらの患者では禁忌である(第 4.3 項参照)。
- 一般的にVTEのリスク因子として認められているのは、エストロゲンの使用、高齢、大手術、長期臥床、肥満(BMI>30 kg/m<sup>2</sup>)、妊娠/分娩後、全身性エリテマトーデス(SLE)、および癌である。VTEにおける静脈瘤の関与の可能性についてのコンセンサスはない。  
すべての術後患者について、手術後のVTEを防ぐために予防的措置の必要性を考慮すべきである。待機的手術<sup>D</sup>後に長期臥床する場合には、手術の 4~6 週間前に一時的にHRTを中止することを推奨する。女性が完全に動けるようになるまで、治療を再開すべきでない。
- 本人に VTE の既往はないが、一親等の血縁者に若年性の血栓症発症歴を持つ女性に対しては、スクリーニングは血栓性素因の一部しか特定できないという限界について慎重にカウンセリングした後にスクリーニングを提示すべきである。家族メンバーの中で血栓症と挙動をともにする血栓性素因が特定された場合、または異常が重度である場合(例えばアンチトロンビン、プロテイン S、プロテイン C 欠損症またはそれらの欠陥の組み合わせなど)、HRT は禁忌である。
- 既に長期の抗凝血薬治療を受けている女性は、HRT のベネフィットとリスクを慎重に検討する必要がある。

<sup>D</sup> elective surgery; 緊急性が低く生命に関わらない手術

- ・治療開始後に VTE が発症した場合には、薬剤投与を中止すべきである。血栓塞栓性の徴候(疼痛を伴う脚の腫脹, 胸の突然の痛み, 呼吸困難など)に気づいた場合, すぐに医師に連絡するよう患者に指示すべきである。

### 冠動脈疾患(CAD)

- ・既存の CAD のあるなしにかかわらず, エストロゲン-プロゲステルゲン併用あるいはエストロゲン単独 HRT における心筋梗塞の予防に関する無作為化比較試験からのエビデンスは存在していない。

#### エストロゲン-プロゲステルゲン併用療法

- ・エストロゲン+プロゲステルゲン併用中に, CADの相対リスクはわずかに増加する。CADのベースラインの絶対リスクが年齢に強く依存しているため, エストロゲン+プロゲステルゲン使用によるCADの増加症例数は, 閉経周辺期の健康な女性では非常に低いが, 年齢が進むにつれて増加する。

#### エストロゲン単独療法

- ・無作為化比較試験データでは, エストロゲン単独療法の子宮摘出女性においてCADのリスク増加は全く認められなかった。

### 虚血性脳卒中

- ・エストロゲン-プロゲステルゲン併用およびエストロゲン単独療法は虚血性脳卒中の最大 1.5 倍のリスク増加に関連している。相対リスクは年齢や閉経からの時間で変化しない。しかしながら, 脳卒中のベースラインのリスクは年齢に強く依存しており, HRT 使用女性の脳卒中の全体的なリスクは年齢とともに増加する(第 4.8 項参照)。

### その他の症状

- ・エストロゲンは体液鬱滞を引き起こす可能性があり, したがって, 心臓または腎臓の機能不全を有する患者では注意深く観察すべきである。
- ・既存の高トリグリセリド血症を有する女性は, エストロゲン療法による膵炎に至る血漿トリグリセリドの著しい増加症例がまれに報告されていることから, エストロゲン補充療法あるいはホルモン補充療法の間, 注意深く追跡調査されるべきである。
- ・エストロゲンは甲状腺ホルモン結合グロブリン(TBG)を増加させ, 循環血中の総甲状腺ホルモンを増加させる[血漿タンパク結合ヨード(PBI), T4 レベル(カラムあるいはラジオイムノアッセイ)または T3 レベル(ラジオイムノアッセイ)で測定]。TBG が高いと, T3 レジンの取り込みは減少する。遊離 T4 と遊離 T3 の濃度は変わらない。他の結合タンパク質も血清中で上昇する可能性がある。すなわち, コルチコステロイド結合グロブリン(CBG), 性ホルモン結合グロブリン(SHBP)は, それ

ぞれ循環血中のコルチコステロイドや性ステロイドの上昇をもたらす。遊離あるいは生物学的活性のあるホルモンの濃度は変わらない。他の血漿タンパク質(アンギオテンシノーゲン/レニン基質,  $\alpha$ 1 アンチトリプシン, セルロプラスミン)が増加することもある。

- HRT 使用は認知機能を改善しない。65 歳以降に連続的併用あるいはエストロゲン単独 HRT を始めた女性において、認知症リスク増加のエビデンスがいくつか知られている。

#### 4.8 好ましくない作用

この項では、CPMPの製品概要ガイダンス<sup>E</sup>に従うべきである。具体的には、以下を含める必要がある：

- 有害反応を経験すると予想される治療患者全体の割合の見積りと、臨床試験中に 10%以上の患者に現れたすべての有害反応について言及した導入部分。
- 導入部分に続いて、表を入れること。その中に当該製品の臨床試験で見出されたすべての医薬品有害反応(ADR)を記載すべきである。この表は、以下の形式であること：

|                                                |                                             |                                                       |                                            |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 器官別大分類<br>(MedDRA, System Organ Class, SOC など) | よく発現する有害反応<br>(Common ADR)<br>>1/100, <1/10 | あまり発現しない<br>有害反応<br>(Uncommon ADR)<br>>1/1000, <1/100 | まれな有害反応<br>(Rare ADR)<br>>1/10000, <1/1000 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

\*MedDRA 高位語 (High Level Term: HLT)と特定の ADR 基本語 (Preferred Term: PT)をこの表で用いること。

#### 乳癌のリスク

- 5 年以上エストロゲン-プロゲステロン併用療法を受けた女性で、乳癌と診断されるリスクが最大 2 倍まで増加することが報告されている。
- エストロゲン単独療法の使用者でのリスク増加は、エストロゲン-プロゲステロン併用療法の使用者でみられるリスクよりかなり低い。
- リスクの程度は使用期間に依存している(第 4.4 項参照)。
- 最大の無作為化プラセボ比較試験(WHI 試験)および最大の疫学研究(MWS)の結果を以下に示す。

<sup>E</sup> CPMP Note for Guidance on the SPC ; なお、CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products : 欧州医薬品委員会) は、2004 年 5 月に CHMP (Committee for Medical Products for Human Use : ヒト用医薬品委員会) に改称。

**Million Women study (MWS) – 5年使用後の乳癌の推定増加リスク**

| 年齢幅(歳)               | 5年間のHRT未使用者<br>1000人あたりの増加症例数* <sup>2</sup> | リスク比と<br>95%CI* <sup>3</sup> | 5年間のHRT使用者1000人あたり<br>の増加症例数[95%CI] |
|----------------------|---------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| エストロゲン単独 HRT         |                                             |                              |                                     |
| 50～65                | 9～12                                        | 1.2                          | 1～2[0～3]                            |
| エストロゲン-プロゲステロン併用 HRT |                                             |                              |                                     |
| 50～65                | 9～12                                        | 1.7                          | 6[5～7]                              |

\*<sup>2</sup> 先進国における背景罹患率から得た値

\*<sup>3</sup> 総リスク比。リスク比は一定でなく、使用期間の増加に伴い、増加すると考えられる。

注意:乳癌の背景発生数はEU各国で異なるため、乳癌の増加症例数はそれに比例して変化する。

**米国 WHI 試験 – 5年使用後の乳癌のリスク増加**

| 年齢幅(歳)                               | 5年間のプラセボ群1000人<br>の女性あたりの罹患率 | リスク比と95%CI   | 5年間のHRT使用者1000人<br>あたりの増加症例数[95%CI]* <sup>4</sup> |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| CEE* <sup>5</sup> エストロゲン単独           |                              |              |                                                   |
| 50～79                                | 21                           | 0.8[0.7～1.0] | -4[-6～0]* <sup>6</sup>                            |
| CEE+MPA* <sup>7</sup> エストロゲン&プロゲステロン |                              |              |                                                   |
| 50～79                                | 14                           | 1.2[1.0～1.5] | +4[0～9]                                           |

\*<sup>4</sup> この試験以前にHRTを使用していなかった女性に解析を制限したとき、治療開始後5年間は明らか  
なリスク増加はみられなかった:5年以降、リスクは未使用者と比較し上昇した。

\*<sup>5</sup> CEE; conjugated equine estrogen (結合型ウマエストロゲン)

\*<sup>6</sup> 子宮摘出女性におけるWHI試験であり、本研究では乳癌リスクの増加はみられなかった

\*<sup>7</sup> MPA; Medroxy Progesterone Acetate (酢酸メドロキシプロゲステロン)

**子宮内膜癌のリスク**

子宮のある閉経後の女性

子宮内膜癌のリスクはHRTを使用していない子宮を有する女性1000人あたり約5人である。

子宮を有する女性では、エストロゲン単独HRTは子宮内膜癌のリスクを増加させるので(第4.4項参照)推奨されない。

エストロゲン単独使用期間とエストロゲン投与量に依存して、疫学研究における子宮内膜癌リスクの増加は50～65歳の女性1000人あたり5～55人の範囲の診断症例数の増加であった。

エストロゲン単独療法に1周期あたり少なくとも12日間プロゲステロンを追加すると、このリスク増加を防ぐことができる。MWS研究では、5年間の周期的あるいは連続的な併用HRTの使用は子宮内膜癌のリスクを増加させなかった(RR 1.0[0.8～1.2])。

**卵巣癌**

エストロゲン単独およびエストロゲン-プロゲステロン併用 HRT の長期使用は卵巣癌のわずかなりスク増加に関連している。MWS 試験では、5 年間の HRT は 2500 人の使用者あたり 1 人の症例増加をもたらした。

### 静脈血栓塞栓症のリスク

HRT は、静脈血栓塞栓症 (VTE)、すなわち、深部静脈血栓症や肺塞栓症を発症する 1.3～3 倍の相対リスク増加に関連している。このようなイベントの発生は、ホルモン療法使用開始 1 年目に起こりやすい(第 4.4 項参照)。WHI 試験の結果を以下に示す

#### WHI 試験—5 年使用時の VTE の増加リスク

| 年齢幅(歳)                   | 5 年間のプラセボ群 1000 人の女性あたりの罹患率 | リスク比と 95% CI | 5 年間の HRT 使用者 1000 人あたりの増加症例数[95% CI] |
|--------------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------------------|
| 経口エストロゲン単独* <sup>8</sup> |                             |              |                                       |
| 50～79                    | 7                           | 1.2[0.6～2.4] | 1[-3～10]                              |
| 経口エストロゲン-プロゲステロン併用       |                             |              |                                       |
| 50～79                    | 4                           | 2.3[1.2～4.3] | 5[1～13]                               |

\*<sup>8</sup> 子宮摘出女性を対象にした研究

### 冠動脈疾患のリスク

・冠動脈疾患のリスクは 60 歳以上のエストロゲン-プロゲステロン併用 HRT 使用者でわずかに増加する(第 4.4 項参照)。

### 虚血性脳卒中のリスク

・エストロゲン単独およびエストロゲン+プロゲステロン併用療法は虚血性脳卒中の最大 1.5 倍の相対リスク増加に関連している。出血性脳卒中リスクは HRT 使用期間中に増加しない。  
 ・この相対リスクは年齢や使用期間に依存しないが、ベースラインのリスクは年齢に強く依存するため、HRT 使用女性における脳卒中の全リスクは年齢とともに増加する(第 4.4 項参照)。

#### WHI 試験—5 年使用時の虚血性脳卒中\*<sup>9</sup> の増加リスク

| 年齢幅(歳) | 5 年にわたるプラセボ群 1000 人の女性あたりの罹患率 | リスク比と 95% CI | 5 年にわたる HRT 使用者 1000 人あたりの増加症例数[95% CI] |
|--------|-------------------------------|--------------|-----------------------------------------|
| 50～59  | 8                             | 1.3[1.1～1.6] | 3[1～5]                                  |

\*<sup>9</sup> 虚血性脳卒中と出血性脳卒中の間に差はみられなかった。

・有害事象の表を、すべての HRT 製品に共通の医薬品有害反応(通常はクラス効果)の後に記載する。

表の脚注の例

エストロゲン/プロゲステロン治療に関連して他に以下の有害事象が報告されている:

- 胆嚢疾患
- 皮膚および皮下の疾患:肝斑, 多形紅斑, 結節性紅斑, 血管性紫斑病
- 65 歳以上の認知症の可能性(第 4.4 項参照)

---

---

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.8 No.06(2010/03/18), 【英 MHRA】Vol.5 No.21(2007/10/18)ほか。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子, 青木 良子