

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.20 (2003. 8. 22)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### 各国規制機関情報

- ・ホルモン補充療法(HRT)と乳癌 - 英国 Million Women Study の結果(英 MHRA)..... p.1
- ・潜伏結核感染の pyrazinamide および rifampin の併用療法(米 FDA)..... p.4
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年4月)(米 FDA)..... p.4
- ・Salmeterol 含有医薬品の表示改訂(米 FDA)..... p.9
- ・ホルモン補充療法の使用に関する ADEC の声明(豪 TGA)..... p.10

### 各国規制機関情報(2003.8.15 現在)

#### [ 英 MHRA ] (2003.8.8)

#### Hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer– results of the UK Million Women Study

#### ホルモン補充療法(HRT)と乳癌 - 英国 Million Women Study の結果(医療従事者向)

この通達は、英国 Million Women Study の Lancet の発表を受けて、HRT を受けている女性および乳癌のリスクのある女性への助言である。CSM (the Committee on Safety of Medicines: 医薬品安全性委員会) と HRT に関する EWG (expert working group: 専門家ワーキンググループ) はこの研究について検証した。

・Estrogen (conjugated estrogens または estradiol) 単独での乳癌リスクがわずかに上昇するという以前の報告について、確認された。

・併用 HRT (estrogen+progestogen (medroxyprogesterone acetate, norethisterone, または norgestrel/levonorgestrel), 周期的と持続的投与方法いずれも) での乳癌のリスクは明らかに estrogen 単独より高い(次頁の表参照)。

・[‘Livial’] (tibolone) も、また、有意に乳癌のリスクを上昇させるが、併用 HRT より低い。

・HRT のタイプに関係なく、治療を開始して 1 - 2 年以内に、乳癌リスクの上昇が明らかに見られる。

・HRT を中止すると、5 年で HRT を全く受けなかった女性と同レベルに達し、乳癌リスクは減少し始める。

#### CSM と HRT の EWG のアドバイス

・短期の HRT は、多くの女性にとって、更年期症状の寛解に対しベネフィットがリスクを上回る。

・女性は長期の HRT は乳癌およびその他の副作用発現が増大することを認識すべきである。

・HRT 開始は個人レベルで決定され、少なくとも 1 年に 1 回は定期的に再評価される必要がある。

・併用 HRT では、子宮内膜癌、子宮内膜症のリスクが低いというベネフィットはあるが、乳癌のリスクの増大に関する新しい情報に対し検討する必要がある(表参照)。Tibolone での子宮内膜癌のリスクは

明らかではない。

- ・Million Women Studyの結果は、治療においていかなる緊急な変更も必要としない。
- ・HRTを中止または現在の製剤を変更する場合は、医師と治療法の選択肢について話し合うべきである。
- ・50歳以上の女性は全て、乳癌について自覚し、検診を行うことが重要である。

## 背景

CSMとHRTのEWGはHRTに関する新しいデータが出たので、慎重な評価を行いHRTの安全性を検討した。HRTの長期のリスクに関する重要な情報は、2002年7月WHI (Women's Health Initiative) 試験結果で明らかになった。この結果には、冠動脈心疾患、卒中発作、卵巣癌に関する新しい情報を含んでいる。

大規模な英国Million Women Studyの知見は、Lancetに発表された。この研究では、英国で百万人近い更年期の女性の乳癌に対し、HRTのあるタイプとtibolone (estrogen, progestogenおよびandrogen活性をもつ物質とのステロイド合剤で従来のHRT同様の適応をもつ) の効果を検証した。これは、WHI無作為プラセボ試験の最終結果のJAMAの発表に続くものである。

### Million Women Study で何が分かったか？

この研究は、HRTを中止して、5年でHRTを全く受けなかった女性と同レベルに達し、乳癌リスクは減少し始めるという「HRTが乳癌リスクにおいて期間依存的な増加を引き起こすこと」を立証した。Estrogen単独でのリスクの大きさも確認された。さらに、この研究は以下のことを明らかにした。

- ・併用HRT (RR = 2.00, 全くHRTを受けていない場合に比べ) による乳癌リスクの増加は、estrogen単独 (RR = 1.30) およびtibolone (RR = 1.45) より有意に高い。
- ・estrogen単独および併用HRTで、製剤や投与方法による乳癌リスクの差があるという証拠は示されなかった。
- ・併用HRTを5 - 10年受けた後に増加した乳癌推定発生数は、Million Women Study とWHI試験でほぼ同じであった。

表 乳癌と子宮内膜癌の累積発生でのestrogen単独と併用HRTの影響

HRTの期間 (50歳から)	65歳までの女性1,000人につき増加した癌の数	
	乳癌* <sup>1</sup>	子宮内膜癌* <sup>2</sup>
estrogen単剤		
5年	1.5	4
10年	5	10
estrogen-progestogen		
5年	6	データなし
10年	19	< 2* <sup>3</sup>

\* 1: HRTを受けていない場合、浸潤性乳癌の発生率は50 - 65歳で1,000人あたり約32人であった。

\* 2: HRTを受けていない場合、子宮内膜癌の発生率は50 - 64歳で1,000人あたり約5人であった。

\* 3: HRTの周期的または持続的投与方法では、子宮内膜癌のリスクでの差はなかった。

## HRTを行うかどうか

全女性にとって、治療のリスクとベネフィットのバランスは十分に検討する必要がある。

子宮摘出女性: estrogen単独療法が適切である。

子宮のある女性: 女性と医師にとって難しい選択であろう。HRTを行うかどうかは、個人レベルで決められるべきで、併用HRTでは、子宮内膜癌、子宮内膜症のリスクが低いというベネフィットがあるが、乳癌のリスクの増大に関する新しい情報に対し検討する必要がある

女性は、乳癌およびその他の副作用の発生が増大することを自覚すべきである。

## 文献

1) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.

JAMA 2002; 288:321-333. [www.jama.com](http://www.jama.com)

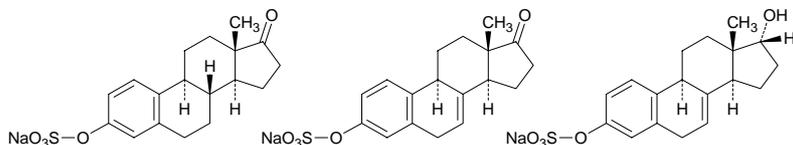
2) Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419.

<http://www.thelancet.com/>

[Pub Med, abstract]

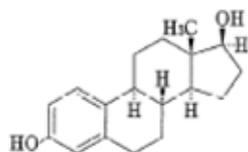
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12927427&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12927427&dopt=Abstract)

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/hrt803epinet.pdf>



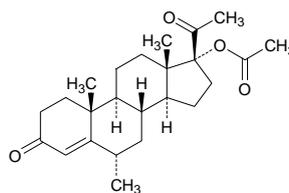
結合型エストロゲン (Conjugated Estrogens (Conjugated Oestrogens, BP), 卵胞ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済



エストラジオール (Estradiol, 卵胞ホルモン剤)

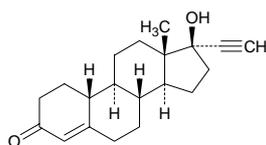
国内: 発売済 海外: 発売済



酢酸メドロキシプロゲステロン

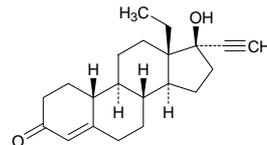
(Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済



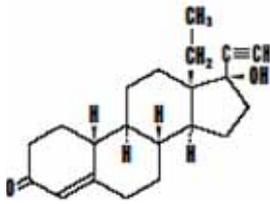
ノルエチステロン (Norethisterone,

黄体ホルモン剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

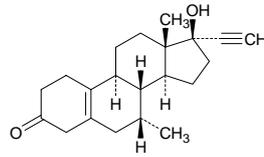


ノルゲストレル (Norgestrel, 黄体ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済



レボノルゲステレル(Levonorgestrel, 黄体ホルモン剤)国内:発売済 海外:発売済



チボロン(Tibolone, 骨粗鬆症治療剤, 抗癌剤(ホルモン療法剤))国内:申請中 海外:発売済

[ 米 FDA ] (2003.8.12)

### 1. Pyrazinamide plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection (LTBI)

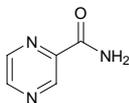
#### 潜伏結核感染の pyrazinamide および rifampin の併用療法(感染症およびその他の医療従事者向)

CDC は潜伏結核感染の pyrazinamide および rifampin の併用療法において, この 2 剤の併用に関連した肝障害から入院加療や死に至る割合が高いため, 医療従事者に勧告の変更を通知した。

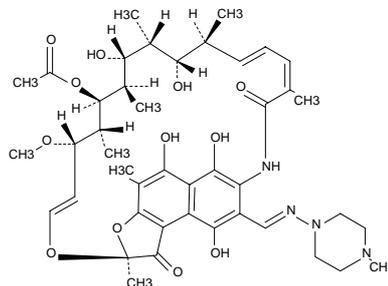
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/safety03.htm#Pyrazinamide> (FDA)

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5231a4.htm> (CDC)

(医薬安全性情報 Vol.1 No.19 を参照)



ピラジナミド(Pyrazinamide, 結核化学療法剤)  
国内:発売済 海外:発売済



リファンピシン(Rifampicin(JP), Rifampin(USP), 結核化学療法剤)国内:発売済 海外:発売済

### 2. Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - April 2003 (web 掲載日 2003.8.13)

#### FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年4月)

この概要は, 各医薬品製剤の禁忌, 枠組み警告, 警告, 使用上の注意, 副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(表 1)には医薬品名と改訂箇所のリスト, また詳細版には改訂になった項目とその小見出し, および禁忌または警告の, 新規または更新された安全性情報が掲載されている。

(表 1)

(略号: C(CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告,

W (WARNINGS) = 警告, P(PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用)

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Epirubicin Hydrochloride*	Ellece Injection					
Lepirudin (rDNA)	Refludan for Injection					
Acitretin	Soriatane Capsules					
Bexarotene	Targretin Capsules					
Flucytosine*	Ancobon Capsules					
Amiodarone Hydrochloride*	Cordarone Tablets					
Nalbuphine Hydrochloride	Nubain Injection					
Sirolimus	Rapamune Oral Solution and Tablets					
Metoclopramide*	Reglan Tablets					
3.3% Sorbitol Irrigation in Plastic Container	3.3% Sorbitol Irrigation in Plastic Container					
Lisinopril/Hydrochlorothiazide*	Zestoretic Tablets					
Simvastatin*	Zocor Tablets					
Alclometasone Dipropionate	Aclovate Cream and Ointment					
Melphalan Hydrochloride	Alkeran for Injection					
Branched Chain Amino Acid	4% BranchAmin Injection in Viaflex Plastic					
Prednisolone Acetate Ophthalmic Suspension	Econopred and Econopred Plus					
Sulfadoxine and Pyrimethamine	Fansidar Tablets					
Metronidazole	Flagyl 375 Capsules					
	Flagyl ER Extended Release Tablets					
	Flagyl Tablets					
Dexamethasone Ophthalmic Suspension	Maxidex					
Meloxicam	Mobic Tablets					
Nystatin Lozenges	Mycostatin Pastilles					
Tobramycin Sulfate Injection	Nebcin Vials and Hyporets					
Tobramycin Sulfate for Injection	Nebcin Vials					
Malathion	Ovide Lotion					
Oxandrolone	Oxandrin Tablets					
Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution	Patanol					
Potassium Chloride in 5% Dextrose and Sodium Chloride Injection, USP	Viaflex Plus container					
Amino Acid	20% Pro-Sol-sulfite-free Injection in Viaflex plastic container					
Amino Acid	RenAmin Injection					
Clobetasol Propionate Emollient Cream	Temovate E Emollient					
Clobetasol Propionate Cream	Temovate Cream and Ointment					
Clobetasol Propionate	Temovate Scalp Application					
Topiramate	Topamax Tablets and Sprinkle Capsules					
Brand of Iopromide	Ultravist Injection					
Rimexolone Ophthalmic Suspension	Vexol					
Piperacillin Sodium/Tazobactam Sodium	Zosyn					
Cetirizine HCl 5 mg and Pseudoephedrine HCl 120 mg	Zyrtec-D 12 Hour Extended Release Tablets					
Candesartan Cilexetil	Atacand Tablets					
Clarithromycin	Biaxin XL Filmtab Extended-Release Tablets					
Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Teboroxime	CardioTec					
Metronidazole	Noritrate Cream					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Milrinone Lactate	Primacor Injection					
	Primacor in 5% Dextrose Injection					
Sparfloxacin	Zagam Tablets					

\* :表2に掲載されている医薬品(警告欄に改訂があった医薬品の中で、国内でも発売中のもの)

表2には、各医薬品の米国での表示改訂箇所と国内添付文書(医薬品機構の医薬品情報提供ホームページから)の該当箇所を示した。

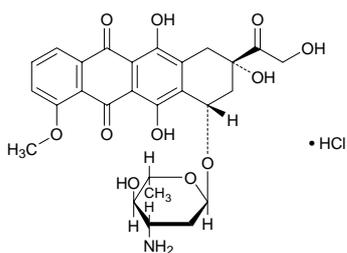
(表2)

一般名・薬効	米国(警告欄)	日本(該当箇所の抜粋)
Epirubicin Hydrochloride (塩酸エピルビシン) 抗腫瘍性抗生物質製剤	次の患者には[‘Ellence 注’]を投与しないこと：好中球数のベースラインが1,500cells/mm <sup>3</sup> 以下、重篤な心筋の機能不全、心筋梗塞の既往歴のある患者、重篤な不整脈、anthracycline による前治療が最大累積値に至っている患者、epirubicin、他の anthracycline または anthracenedione に対し過敏症の患者、重い肝不全の患者。 Epirubicin 投与開始前に、患者は細胞毒性のある前処置による急性毒性(口内炎、好中球減少症、血小板減少症、全身感染など)から回復していなくてはならない。	<u>禁忌</u> (次の患者には投与しないこと) 1. 心機能異常又はその既往歴のある患者[心筋障害があらわれるおそれがある。] 3.他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量(塩酸ドキソルビシンでは総投与量が体表面積当り500mg/m <sup>2</sup> 、塩酸ダウノルビシンでは総投与量が体重当り25mg/kg 等)に達している患者[うっ血性心不全があらわれるおそれがある。]
Flucytosine (フルシトシン) 深在性真菌症治療剤	骨髄毒性は不可逆的であり、免疫不全患者においては死に至ることもある。	該当箇所なし
Amiodarone Hydrochloride (塩酸アミオダロン) 不整脈治療剤	最初に静注治療の有無にかかわらず、[‘Cordarone’]の経口投与で肺損傷の急性発症(数日から数週間)の市販後報告があった。X線での肺浸潤、気管支痙攣、喘鳴音、発熱、呼吸困難、咳、喀血、および低酸素症が見られた。呼吸不全や死にまで至った例もあった。 肺疾患の既往歴のある患者は、肺毒性が進行した場合予後が悪い。	該当箇所なし

一般名・薬効	米国(警告欄)	日本(該当箇所の抜粋)
Metoclopramide (メトクロプラミド) ベンザミド系消化器機能異常治療剤	Metoclopramide による、まれではあるが致命的可能性のある複雑な症状で、時に向精神薬悪性症候群(NMS)と呼ばれる報告がある。NMS の臨床症状は、高熱、筋固縮、意識レベルの変化、自律神経不安定(脈と血圧の異常、頻脈、発汗、不整脈)である。	<u>重大な副作用</u> 2.悪性症候群(Syndrome malin) 悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
Lisinopril/ Hydrochlorothiazide(リシノプリル/ ヒドロクロロチアジド) ACE 阻害剤/ チアジド系降圧利尿剤	腸の血管浮腫:ACE 阻害剤投与患者で、腸の血管浮腫が報告された。これらの患者には腹痛(吐き気や嘔吐を伴う場合も伴わない場合もある)を呈した。いくつかの例では顔面血管浮腫の既往歴はなく、C-1 エステラーゼ値も正常であった。この血管浮腫は、腹部 CT スキャン、または超音波検査および外科的処置によって診断された。この症状は ACE 阻害剤の中止後、解消した。腸の血管浮腫は、腹痛を伴う ACE 阻害剤投与患者の特異的診断に含まれるべきである。	Lisinopril <u>重大な副作用</u> 1.血管浮腫:腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等を伴う腸管の血管浮腫(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。  注)リシノプリルとヒドロクロロチアジドの合剤は国内販売されていない。
Simvastatin (シンバスタチン) HMG-CoA 還元酵素阻害剤	治療開始前に肝機能検査を行うことを推奨する。その後は臨床上、指示された場合に行う。80mg に増量するときは、増量の前にもう一度検査を行うべきである。80mg に増量時より3ヶ月後、またその後最初の1年間は定期的に(例:半年毎)検査を行うべきである。	該当箇所なし ただし、肝機能検査について以下の記載あり。 <u>重大な副作用</u> 2. 肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明 <sup>注)</sup> ) 肝炎、黄疸等の肝機能障害があらわ

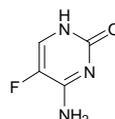
一般名・薬効	米国(警告欄)	日本(該当箇所の抜粋)
		れることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/apr03\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/apr03_quickview.htm)

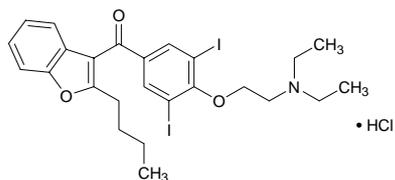


塩酸エピルピシン (Epirubicin Hydrochloride ,  
抗腫瘍性抗生物質製剤)

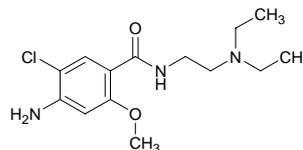
国内:発売済 海外:発売済



フルシトシン (Flucytosine , 深在性真菌症治療  
剤) 国内:発売済 海外:発売済

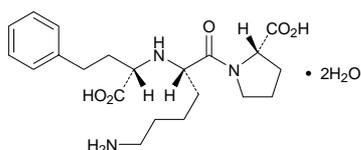


塩酸アミオダロン (Amiodarone Hydrochloride ,  
不整脈治療剤) 国内:発売済 海外:発売済



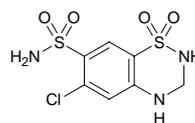
メトクロプラミド (Metoclopramide , ベンザミ  
ド系消化器機能異常治療剤)

国内:発売済 海外:発売済



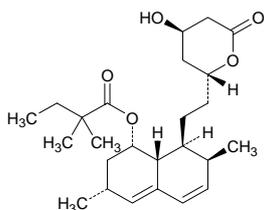
リシノプリル (Lisinopril , ACE 阻害剤)

国内:発売済 海外:発売済



ヒドロクロロチアジド (Hydrochlorothiazide , チ  
アジド系降圧利尿剤)

国内:発売済 海外:発売済



シンバスタチン (Simvastatin , HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内:発売済 海外:発売済

### 3. Labeling Changes for Drug Products that Contain Salmeterol (2003.8.14)

#### Salmeterol 含有医薬品の表示改訂

FDA は喘息および COPD (慢性閉塞性肺疾患) の治療に用いる持続型の気管支拡張剤である salmeterol 含有医薬品の表示に新しい安全性情報と警告の追加を発表した。今回の改訂に関する製品は [ Serevent Inhalation Aerosol ], [ Serevent Diskus ], [ Advair Diskus ] である。これらの製品の新しい表示は、最近終了した米国の大規模な安全性試験において salmeterol を服用した患者の生命にかかわる喘息の症例、もしくは喘息関連の死亡のリスクがわずかであるが有意に上昇したことについて枠組み警告で記されている。

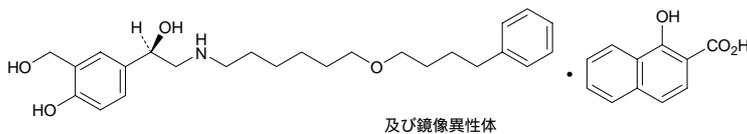
2003 年 1 月 23 日、FDA は Salmeterol ([ Serevent Inhalation Aerosol ], 42 µg 1 日 2 回) とプラセボを喘息患者に 28 週間投与し、効果を比較する SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) の中間解析の予備的な結果を発表した。それ以来 FDA は、注意深く治験を再検討し、この治験により得られた新しい情報を的確に反映する表示を作成するため、治験依頼者であり [ Serevent ], [ Advair ] の製造元である GlaxoSmithKline 社と綿密な作業を続けた。

SMART 試験の 1 次エンドポイントは呼吸器関連の死亡もしくは呼吸器関連の生命を脅かす症状 (例、人工呼吸器装着の必要) とした。2 次エンドポイントは全ての原因による死亡、喘息関連の死亡、および喘息関連の死亡もしくは生命を脅かす症状を含むものである。治験は 60,000 人の患者を登録する予定であったが、その約半数の患者が参加した。その中間解析の結果を検討した後、治験依頼者は治験を中止した。解析は、[ Serevent ] を投与された 13,174 人の患者およびプラセボを投与された 13,179 人の患者を含む。

解析によると、1 次エンドポイントについて処置群間に有意な差は見られなかったが、喘息関連の死亡 (13 対 4)、喘息関連の死亡もしくは生命を脅かす症状 (36 対 23) は、プラセボと比較し [ Serevent ] 群に高い数字が見られた。SMART 試験は、人口統計的特性に基づいた結果について違いを分析するデザインを事前に行っていないが、人種および民族性に基づいた事後比較のサブグループ分析が実施された。これらの解析によると、白人患者において呼吸器もしくは喘息関連の症状の増加は見られなかったが、黒人の患者について [ Serevent ] 群に 1 次エンドポイントの症例 (呼吸器関連の死亡もしくは生命を脅かす症状) の有意な増加があった (20 対 7)。加えて、喘息関連の死亡 (8 対 1) および喘息関連の死亡もしくは生命を脅かす症状 (19 対 4) の発生がプラセボに比較し、[ Serevent ] を投与した黒人患者について有意に増加していた。

FDA は得られたデータに基づいて、製品添付文書の中の使用上の注意に則って使用することにより、喘息および COPD 患者における salmeterol 治療のベネフィットが潜在的なリスクを上回ることを強調した。FDA は患者に対し、salmeterol もしくは他の喘息もしくは COPD 治療薬を医師との相談なしに服用を中止するべきではないことを強く勧告した。喘息や COPD の治療薬を突然中止することは、結果として生命を脅かすこれらの疾病を重篤に悪化させることになる可能性がある。FDA はさらに、salmeterol を含む全ての喘息治療薬は患者の喘息の重篤度を考慮し総合的な計画の一部として処方されるべきであり、疾病およびその適切な治療について患者に十分な説明をするべきであることを強調した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01248.html>



キシナホ酸サルメテロール (Salmeterol Xinafoate,  $\beta_2$  刺激剤 (気管支拡張剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

### 【カナダ Health Canada】

該当情報なし

### 【豪 TGA】(2003.8.15)

ADEC statement on use of hormone replacement therapy

#### ホルモン補充療法の使用に関する ADEC の声明

ADEC (オーストラリア医薬品評価委員会) は, HRT (ホルモン補充療法) の使用に関する最近の論文数報について検討した。

これらの研究結果は, どの女性の補充療法に対しても早急な変更を支持していない。しかしながら HRT を受けている女性は, もう一度医師と自分の状況について相談するべきである。

Million Women Study [Lancet 2003; 362: 419-427]

英国で HRT を受けている女性を対象に行われた大規模で適切に実施されたコホート研究の結果が, 発表された<sup>1)</sup>。この研究は, 100 万人以上の 50 - 64 歳の女性を調査し, 乳癌発生のリスクに関する情報を提供した。

結局, この研究は 2002 年 6 月に発表された WHI (Women's Health Initiative) 試験の結果<sup>2)</sup>を確認し, 拡充したものである。これらの結果は estrogen と progestogen を含む併用 HRT にのみ関するものであった。英国の研究では, 併用 HRT での乳癌のリスクが WHI 試験と同様であることがわかった。

また Million Women Study は, estrogen 単独, estrogen と progestogen の併用, もしくは [Livial] (tibolone) においても, HRT が閉経後の女性の乳癌リスクを上昇させることを示した。

Million Women Study の重要な知見: 併用療法で最大の上昇

- ・使用期間に応じてリスクが上昇した。
- ・併用療法では 1 年以内にリスク上昇が明らかになった。
- ・HRT 中止で自然にリスクが改善した。
- ・リスクは経口 HRT の使用に限定されない。
- ・HRT を受けた女性では乳癌による死亡が増加した。

英国の研究から得られた重要な新しい情報は, HRT 用の製品, またはその投与経路 (錠剤, パッチ, 埋め込み) が違っていてもいずれもリスクを上昇させる。同様に周期的および持続的 estrogen/progestogen 療法もリスクを上昇させるということである。

英国の研究では, HRT を中止すれば, 上昇したリスクが速やかに改善し, 治療を中止して 5 年後にはほぼ完全に消失することが明らかになった。

子宮内膜癌予防のベネフィットと比較検討しなければならないが、progestogen が estrogen 単独療法より乳癌の発生を増加させることも、この研究より明らかになった(表)。併用療法は子宮内膜癌を低減させたが、乳癌を増加させた。ADEC はこの問題をさらに検討し、近いうちに追加勧告する予定である。

表 HRT を受けた場合と受けない場合の女性 1,000 人あたりの乳癌推定増加数

	5 年後	10 年後
estrogen 単剤での HRT	1.5*/1,000	5/1,000
estrogen + progestogen での HRT	6/1,000	19/1,000

\*本文では 1.2 となっているが、Lancet の文献では 1.5 となっており、1.5 の誤りと思われる。

### WHI の結果の最新情報

最近報告された別の WHI 試験の結果は、併用 HRT は以前考えられていたような痴呆<sup>3)</sup>または心疾患<sup>4)</sup>の進行に対してリスクを減少しないことを示した。実際、この研究は、併用 HRT が痴呆、卒中発作、血栓症、乳癌、心臓発作でのリスクがわずかではあるが重大な上昇に関連することを示した。さらに、WHI 試験では、血管運動神経の更年期障害をもたないか、わずかに有する併用 HRT 患者は、対照群に比べ、活力、睡眠、気分を含む 12 項目から評価すると、生活の質においても何ら利益を得ていないと報告された<sup>5)</sup>。

WHI データに基づいた他の発表論文<sup>4)</sup>によれば、平均 5.2 年間の WHI 試験の追跡で見られた冠動脈心疾患(急性心臓発作を含む)のリスクの差は、女性 1,000 人あたり 6 例(プラセボを服用した女性 1,000 人あたり年に 33 例に対して、併用 HRT を受けた女性 1,000 人あたり年に 39 例)であった。リスクの増加は、治療 1 年目に見られた。

### 他のデータ

2003 年 8 月 8 日 Scarabin ら<sup>6)</sup>は、フランスで 1999 - 2002 年に行われた患者対照研究の結果を報告した。研究者らは原因不明の静脈血栓塞栓症(VTE)の既往歴のある 155 症例(92 例が肺塞栓症、63 例が深部静脈血栓症)と比較群(他の理由で入院した女性)381 例を集めた。この研究は、WHI 試験で示されたように VTE でリスクが高まること、および経口 estrogen 単剤または併用が VTE のリスク上昇と関連していることを示唆した。

### 要 旨

HRT は更年期症状のコントロールに効果的な短期療法として選択肢の一つである。HRT の使用を考えている女性一人ひとりに対して、治療開始 1 年以内の冠動脈心疾患や 1 年以降の乳癌等のリスクとベネフィットを考慮する必要がある。HRT は疾患の長期予防に用いるべきではない。

現在、骨粗鬆症の治療に長期 HRT を受けている女性は、個々の状況を見直す際に、代替療法のベネフィットとリスクも考慮すると同様に、明らかとなったリスクを検討すべきである。

早発閉経または性腺機能低下症の比較的若い女性に対しては、WHI 試験や Million Women Study で最近報告されたより、HRT によるベネフィットは高く、リスクは多分に低いのではないかと期待される。

## 文 献

- 1) Million Women Study Collaborators. Lancet 2003 362: 419-427
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative JAMA 2002 288: 321-333
- 3) Shumaker, S A, Legault, C et al. JAMA 2003 289:2651-2662
- 4) Manson, J E, Hsia, P H J et al. NEJM 2003 349: 523-534
- 5) Hays, J, Ockene, J K et al. NEJM 2003 348: 1839-1854
- 6) Scarabin, P-Y, Oger, E et al. Lancet 2003 362: 428-432

<http://www.health.gov.au/tga/docs/html/hrtadec.htm>

【 EU EMEA 】

該当情報なし

---

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本