



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.23 (2019/11/14)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- C型肝炎治療薬glecaprevir/pibrentasvir [‘Mavyret’], elbasvir/grazoprevir [‘Zepatier’], sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir [‘Vosevi’]: 進行した肝疾患患者で重篤な肝障害がまれに発現することへの注意喚起.....2
- 乳癌治療薬palbociclib [‘Ibrance’], ribociclib [‘Kisqali’], abemaciclib [‘Verzenio’]: まれではあるが重度の肺の炎症への注意喚起.....5

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

- Drug Safety Update Vol.13, Issue 2, September 2019
  - ホルモン補充療法(HRT): 既に知られている乳癌のリスク上昇, および HRT 中止後における同リスクの持続に関する追加情報.....7

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.17(2019) No.23(11/14) R01

### 【米FDA】

- C型肝炎治療薬 glecaprevir/pibrentasvir[‘Mavyret’], elbasvir/grazoprevir[‘Zepatier’], sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir[‘Vosevi’]:進行した肝疾患患者で重篤な肝障害がまれに発現することへの注意喚起

**FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease**

### Drug Safety Communication

通知日:2019/08/28

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and>  
<https://www.fda.gov/media/130351/download>

### ◇概要

FDAには、中等度～重度の肝機能障害のある慢性C型肝炎患者でのglecaprevir/pibrentasvir[‘Mavyret’], elbasvir/grazoprevir[‘Zepatier’], または sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir[‘Vosevi’]の使用により、まれではあるが、肝機能悪化または肝不全に至った症例が報告されている。これらの医薬品はすべてC型肝炎ウイルス(HCV)<sup>A</sup>プロテアーゼ阻害薬を含有しており、中等度～重度の肝機能障害がある患者での治療は適応外である。ほとんどの患者では、医薬品の使用中止後に、症状が回復したか、または新規に生じた肝機能悪化が改善した。これらの医薬品は広く用いられてきており、肝機能障害がないかまたは軽度である患者に対しては安全かつ有効である。

### ◇背景

肝不全が生じていた報告症例の多くでは、患者は、中等度～重度の肝機能障害(Child-Pugh分類<sup>B</sup>でBまたはC)または他の重篤な肝障害の徴候・症状を有しており、これらの医薬品による治療を受けるべきではなかった。報告症例の中には、ベースライン時点の血小板減少、または消化器官から肝臓に血液を運ぶ肝門脈圧の上昇のエビデンスがあったにもかかわらず、患者は肝硬変ではなかったと報告されていた症例や、軽度の肝機能障害を伴う代償性肝硬変(Child-Pugh分類A)であったと報告されていた症例もあった。さらに、いくつかの症例では、他の重大なリスク因子(肝癌、アルコール乱用、重篤な肝臓の障害に関連する重篤な医学的疾患など)を患者が有していた。上記のC型肝炎治療薬の使用中に、これらのリスク因子が肝機能の臨床的悪化または肝不全の一

<sup>A</sup> hepatitis C virus

<sup>B</sup> Child-Pugh 分類とは肝機能障害度を示す指標であり、肝性脳炎、腹水、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、血清総ビリルビン値の5項目について、それぞれ1～3点で評価する。合計点の低い順に、A(軽度)、B(中等度)、C(重度)に分類される。(訳注)

因となった可能性がある。多くの症例で、肝不全または肝代償不全は主に治療開始後4週間以内に発症していた。FDAはこの安全性問題のモニタリングを継続し、新たな情報が得られれば公表する予定である。

['Mavyret'], ['Zepatier'], および ['Vosevi'] は、肝機能障害がない、または軽度 (Child-Pugh分類A) である慢性C型肝炎の治療を適応としてFDAの承認を受けている。代償性肝硬変または軽度肝機能障害のある (Child-Pugh分類A) 患者を対象とする臨床試験で、これらの医薬品は忍容性が良好で有効性が高いことが示されている。これらの医薬品は、HCVの複製の阻害により体内のウイルス量を減少させていくことで、最終的にウイルスを体内から排除し (HCVの陰性化)、HCVによる肝臓の損傷を予防または抑制する。C型肝炎は感染性疾患であり、治療をしなかった場合、肝硬変、肝臓などの重篤な肝臓の障害を引き起こし、さらには死に至る可能性がある。適応通りに処方された場合、これらの医薬品は安全かつ有効である。

#### ◇医療従事者向け勧告

肝機能障害がない、または軽度 (Child-Pugh分類A) である患者に対しては引き続き、['Mavyret'], ['Zepatier'], および ['Vosevi'] を処方情報<sup>C</sup>の指示通りに処方すべきである。ベースライン時点の肝疾患の重症度を評価し、肝酵素上昇、黄疸、腹水、肝性脳症、静脈瘤出血など、肝機能悪化の徴候・症状が現れていないか注意深くモニターすること。重大な肝臓の障害またはリスク因子 (肝細胞癌、アルコール乱用など) を有する患者では、ベースライン時点の肝疾患の評価と注意深いモニタリングが特に重要である。そのような肝障害やリスク因子が、治療中に肝機能の臨床的悪化または肝不全の一因となることもある。患者に肝代償不全の徴候・症状が発現した場合、または临床上必要な場合は、これら医薬品の使用を中止すること。['Mavyret'] および ['Zepatier'] は、肝代償不全の既往がある患者には処方すべきではない。['Vosevi'] は、過去に他の特定のHCV治療が不成功であった患者を適応としており、ベネフィットが肝障害、肝不全または死亡のリスクを上回らない限り、肝代償不全の既往がある患者への処方推奨されない。

FDAは、['Mavyret'], ['Zepatier'], ['Vosevi'] によるC型肝炎治療レジメンに伴う肝機能悪化 (肝代償不全) の症例を63例特定した<sup>D</sup>。この中には、肝不全や死亡に至った症例もあった。これらの患者の多くは、中等度～重度の肝機能障害を有しており、上記の医薬品を処方すべきではなかった。この症例数に含まれているのは、FDAに提出された症例<sup>D</sup>、または医学文献に発表された症例のみであるため、これ以外にFDAが把握していない症例がさらにあると考えられる (「データの要約」を参照)。2018年には、推定72,000人の患者が、米国の院外の小売り薬局および通信販売薬局/専門薬局 (specialty pharmacy) で、['Mavyret'] (患者の89%)、['Zepatier'] (5%)、['Vosevi'] (6%) の調剤処方を受けた<sup>1)</sup>。

<sup>C</sup> FDA の製品表示検索サイト: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

<sup>D</sup> FDA 有害事象報告システム (FDA Adverse Event Reporting System: FAERS) に報告された症例。  
<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risks-new-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system>

## ◇データの要約

FDAは、2019年1月8日までのFAERS<sup>D</sup>データベースおよび医学文献から、C型肝炎治療薬の使用に伴う肝代償不全(肝不全, 死亡を含む)の報告を63例特定した([‘Mavyret’]46例, [‘Zepatier’]14例, および[‘Vosevi’]3例)。10例では、トランスアミナーゼ上昇や他の肝代償不全イベントのエビデンスを伴わない孤立性の高ビリルビン血症および黄疸が報告され、8例では死亡が報告されていた。

63例のうち、肝硬変のない患者が13例、代償性肝硬変の患者18例、非代償性肝硬変の患者21例、ベースライン時点の肝機能状態が不明の患者が11例であった。ベースライン時点で肝硬変なしと報告されていた症例、または代償性肝硬変あり(Child-Pugh分類A)と報告されていた症例の半数以上は肝硬変が誤分類されており、治療前に、進行した肝疾患のエビデンスがあったか、またはベースライン時点の血小板減少、門脈圧亢進症、アルコール乱用、または肝臓に影響を及ぼすその他の重篤な医学的疾患などの既存のリスク因子を有しており、それが肝代償不全または肝不全の発症に関わったか、または直接関与した可能性がある。

治療開始から肝関連イベントや肝代償不全が発現するまでの期間は2日～16週(中央値:22日)であった。報告頻度をもっとも高かった肝関連イベントは、高ビリルビン血症(n=42)、黄疸(n=32)、腹水(n=27)、および肝性脳症(n=12)であった。医薬品の使用中により、63例中39例で症状の回復または肝機能検査値の改善が見られた。また、治療再開後の症状再発は2例報告されていた。

## 関連資料

- 1) Symphony Health PHAST Patient Monthly. 2016-2018. Data extracted Jan 2019.

## 薬剤情報

- ◎Glecaprevir[グレカプレビル水和物, Glecaprevir Hydrate, HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pibrentasvir[ピブレンタスビル, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Elbasvir[エルバスビル, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Grazoprevir[グラゾプレビル水和物, Grazoprevir Hydrate, HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sofosbuvir[ソホスブビル, HCV NS5B RNAポリメラーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Velpatasvir[ベルパタスビル, HCV NS5A阻害薬, C型肝炎治療薬]国内:発売済 海外:発売済 ※国内での承認はSofosbuvirとの配合剤
- ◎Voxilaprevir[ボキシラプレビル, HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬, C型肝炎治療薬]海外:発売済

Vol.17 (2019) No.23 (11/14) R02

【 米FDA 】

●乳癌治療薬 palbociclib[‘Ibrance’], ribociclib[‘Kisqali’], abemaciclib[‘Verzenio’]:まれではあるが重度の肺の炎症への注意喚起

**FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer**

**Drug Safety Communication**

通知日:2019/09/13

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer>

<https://www.fda.gov/media/130787/download>

#### ◇概要

FDAは、進行乳癌患者の治療に使用されるpalbociclib[‘Ibrance’], ribociclib[‘Kisqali’], およびabemaciclib[‘Verzenio’]は、まれではあるが、重度の肺の炎症を引き起こす可能性があることに注意喚起する。FDAは、このサイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK 4/6)<sup>A</sup>阻害薬クラスの医薬品すべての処方情報および患者向け添付文書<sup>B</sup>に、このリスクに関する新たな警告を記載することを承認した。CDK 4/6阻害薬が処方通りに使用された場合、全体的なベネフィットは引き続きリスクを上回る。

#### ◇背景

CDK 4/6阻害薬は、ホルモン受容体<sup>C</sup>陽性であり、かつヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)<sup>D</sup>陰性の進行性または転移性の乳癌成人患者を治療するため、ホルモン療法との併用で使用される処方箋薬のクラスである。CDK 4/6阻害薬は、がん細胞の増殖促進に関わる特定の標的分子を阻害する。FDAは、2015年に[‘Ibrance’]を、2017年に[‘Kisqali’]および[‘Verzenio’]を承認した。CDK 4/6阻害薬は、無増悪生存期間<sup>E</sup>を改善する効果が示されている。

#### ◇医療従事者向け勧告

間質性肺疾患(ILD)<sup>F</sup>および/または肺臓炎を示唆する肺症状が現れていないか、患者を定期的にモニターすべきである。モニターすべき徴候・症状は、感染症、腫瘍およびその他の原因が除外された患者における低酸素症、咳嗽、呼吸困難、X線所見による間質性浸潤影などである。呼吸器症状が新規に発症したか増悪した患者では、CDK 4/6阻害薬による治療を中断すべきであり、

<sup>A</sup> cyclin-dependent kinase 4/6

<sup>B</sup> Patient Package Insert

<sup>C</sup> hormone receptor

<sup>D</sup> human epidermal growth factor receptor 2

<sup>E</sup> progression-free survival 治療開始後にがんが実質的に増悪することなく患者が生存する期間

<sup>F</sup> interstitial lung disease

重度のILDおよび/または肺臓炎の患者では、永続的に使用を中止すべきである。

FDAは、製造業者による臨床試験(完了または進行中)、および市販後安全性データベース<sup>G</sup>から、間質性肺疾患および肺臓炎が記載されたCDK 4/6阻害薬使用の症例をレビューした。このクラス  
の医薬品全体で、致死例を含め、重篤症例の報告が見出された。

#### ◇データの要約

FDAは、製造業者による臨床試験(完了および進行中)、および市販後安全性データベースから特定された、サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK 4/6)阻害薬使用に伴う間質性肺疾患(ILD)および肺臓炎の症例をレビューした。まれではあったが、palbociclib[‘Ibrance’], abemaciclib[‘Verzenio’], およびribociclib[‘Kisqali’]の使用に伴う重篤な症例および/または致死症例が見出された。これら3品目のCDK 4/6阻害薬を合わせると、臨床試験では、患者の1~3%にILD/肺臓炎(グレードを問わず)が見られ、1%未満の患者では致命的転帰に至った。致死例を含め、ILD/肺臓炎を発症した患者の中には、肺疾患のリスク因子を有していなかった患者もいたが、1つ以上のリスク因子を有していた患者もいた。

---

#### 薬剤情報

- ◎Palbociclib[パルボシクリブ, CDK(Cyclin Dependent Kinase)4/6阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:  
発売済 海外:発売済
- ◎Ribociclib[CDK4/6阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:開発中止(2017/10/06) 海外:発売済
- ◎Abemaciclib[アベマシクリブ, CDK4/6阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>G</sup> Pfizer 社, Novartis 社(Argus), および Lilly 社の安全性データベースから特定された症例

Vol.17(2019) No.23(11/14) R03

【 英MHRA 】

●ホルモン補充療法(HRT):既に知られている乳癌のリスク上昇, および HRT 中止後における同リスクの持続に関する追加情報

**Hormone replacement therapy (HRT): further information on the known increased risk of breast cancer with HRT and its persistence after stopping**

**Drug Safety Update Volume 13, Issue 2, September 2019**

通知日:2019/08/30

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/hormone-replacement-therapy-hrt-further-information-on-the-known-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt-and-its-persistence-after-stopping>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf)

新たなデータにより, エストロゲンの膾剤を除き, どの種類のホルモン補充療法(HRT)<sup>A</sup>についても使用期間中に乳癌リスクが上昇することが確認されたとともに, HRT中止後の乳癌リスクの上昇が従来考えられていたよりも長期間持続することが示された。HRTの処方者は, HRTを使用中の女性と, 次回の定期診察時に, 全般的なリスクに関する最新情報について話し合うべきである。



#### ◇医療従事者向け助言

- 乳癌の女性患者10万人以上を対象とした新たなメタアナリシスで, 全身用HRTに伴う乳癌リスクのわずかな上昇がHRT中止後10年以上持続することが示された。したがって, HRTに伴う全般的な乳癌リスク上昇は従来の推定より高いことが見出された(「重要な結果」を参照)。
- HRTの処方者は, HRTを使用中か使用を検討している女性に対し, 次回の定期診察時に乳癌リスクに関する新たな情報を伝えるべきである(情報シート<sup>B</sup>参照)。
- 生活の質(QOL)に悪影響を及ぼしている閉経後症状を緩和する目的でのみHRTを処方すべきであり, HRTが最小用量かつ最短期間で使用されているかを確認するため, HRT使用患者について定期的に再評価すること。
- HRTを現在使用中の患者および使用歴のある患者に対し, 乳癌の徴候が現れていないか常に注意するよう促し, 勧められた場合には乳癌スクリーニングを受けるよう助言すること。

#### ◇HRTに伴う乳癌のリスク上昇に関する新たな研究

全身用HRTは, 血管運動症状や閉経関連症状の緩和のため, 経口剤, または経皮剤(ゲル剤

<sup>A</sup> hormone replacement therapy

<sup>B</sup> <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d68d0e340f0b607c6dcb697/HRT-patient-sheet-3008.pdf>

大きな文字サイズのバージョン:

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d68d0f1e5274a170e5e4e10/HRT-patient-sheet-large-print-3008.pdf>

または貼付剤)として用いられている。子宮のある女性については、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌など、子宮内膜への有害作用を防ぐため、通常、エストロゲンにプロゲステロゲンが追加される。

2019年8月29日付で*Lancet*誌に、Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancerの参加者データを用いた新たなメタアナリシスが発表された<sup>1)</sup>。このメタアナリシスには、前向き研究での乳癌の症例108,647例が含まれていた。また、主に2000年代初めにおいてHRTを使用しなかった女性とHRTを中止した女性の長期追跡調査が含まれていた。情報の記載が完全であった女性については、HRTの使用期間の平均は、HRTを使用中の女性で10年、過去にHRTを使用した女性で7年であった。

メタアナリシスの主な結果を下記に示す。HRTを現在使用中か使用を検討している女性に対し、次の定期診察時に乳癌リスクに関するこの新たな情報を伝えるよう、HRTの処方者に要請する。またMHRAは、Central Alerting System<sup>c</sup>を介して、この助言を医療従事者に通知した。

#### ◇メタアナリシスの重要な結果

- すべての種類の全身用HRTは、エストロゲンおよびプロゲステロゲンの種類や投与経路(経口剤、経皮剤)の如何にかかわらず、乳癌の発生数の有意な増加に関連する。
- HRTの使用期間(現在または過去)が1年未満の場合は、リスクは上昇しないか、またはほとんど上昇しないが、1年を超えるHRTの使用はリスク上昇を伴う。
- HRTの使用期間が長期になれば、乳癌のリスクはさらに上昇する。
- HRTの中止後は、HRTの使用期間中に比べ、乳癌のリスクは低減するが、HRTの使用歴のある女性は、HRTの使用歴のない女性に比べ、リスクの高い状態が10年以上持続する。
- エストロゲン/プロゲステロゲン併用HRTは、エストロゲン単独HRTに比べ、乳癌のリスクが高い。
- HRTの使用期間がほぼ同じ女性についてみると、69歳までに発生するHRT関連乳癌の症例数は、HRTの開始時期が40代か50代かにかかわらず、ほぼ同じである。
- メタアナリシスでは、局所症状の治療のため低用量エストロゲンを直接膈内投与する場合の乳癌リスクに及ぼす影響については、エビデンスが見出されなかった。

#### ◇閉経時前後からHRTを5年間使用した場合に乳癌発生数がどのくらい増加するかの推定

英国では、HRTの使用歴のない女性16人のうち1人(1000人あたり約63人)は、50代～60代の間に乳癌と診断される。

メタアナリシスによれば、40代～50代の閉経時から全身用HRTの使用を開始し、5年間継続した平均体重の女性について、69歳までの乳癌の発生数がどのくらい増加するかを以下のように推定している。

- エストロゲン単独HRTを使用している女性では、200人につき約1人増加(女性1000人あたり約5人の増加に相当)

<sup>c</sup> <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=102887> (訳注)



- エストロゲンに加え毎月一定の期間プロゲステルゲンを併用するHRT(周期的併用法)を使用している女性では、70人につき約1人増加(女性1000人あたり約14人の増加に相当)
- エストロゲンに加え毎日プロゲステルゲンを併用するHRT(持続的併用法)を使用している女性では、50人につき約1人増加(女性1000人あたり約20人の増加に相当)

69歳までの乳癌発生数における増加分は、全身用HRTを10年間使用する女性では、5年間使用する女性に比べ、約2倍である。

メタアナリシス<sup>1)</sup>から推定されるHRT関連乳癌の発生数と、HRTに伴う他のリスク/ベネフィットは表1<sup>D</sup>を参照。

#### ◇HRTの種類によるリスクへの影響

すべての種類のHRT(経口剤、経皮剤)は、乳癌発生数の有意な増加に関連する。

HRTを使用している女性での乳癌の相対リスクは、エストロゲン/プロゲステルゲン併用療法の方が、エストロゲン単独療法に比べて高い。

エストロゲンに加え、毎月一定の期間プロゲステルゲンを併用する(周期的併用法)女性での乳癌のリスクは、エストロゲンに加え毎日プロゲステルゲンを併用する(持続的併用法)女性に比べ、やや低い。ただし、これらのリスクは、エストロゲンやプロゲステルゲンの種類(プロゲステロン<sup>E</sup>自体を含む)やHRTの投与経路(経口剤または経皮剤)には影響されない。

メタアナリシスでは、局所治療のためエストロゲンを直接腔内投与(クリーム、錠剤、リング)する場合の乳癌リスクに及ぼす影響については、エビデンスが見出されなかった<sup>1)</sup>。

#### ◇HRT開始年齢によるリスクへの影響

乳癌リスクは、さまざまな要因に依存しており、閉経年齢もその1つである。HRTを使用していない女性のうち、40代～50代で閉経した女性は、閉経年齢がそれより遅い女性に比べ、乳癌のリスクは低い。しかしながら、HRTを40代で開始した女性が69歳までにHRT関連乳癌と診断された症例数は、50代でHRTを開始してほぼ同期間HRTを使用した女性の場合とほぼ同じである。これは、40代で閉経した女性は、69歳に達するまでに、HRTの使用としての期間+使用中止後の期間が長くなるためである。

早期閉経(40歳未満での閉経)後にHRTを使用する女性でも、HRT使用に伴う乳癌リスクは同程度であるのか、またそのような女性での乳癌リスクは何らかの基礎疾患により左右されることがあるのかについては、まだ不明である。

<sup>D</sup> MHRA からの別資料。

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d680409e5274a1711fbc65a/Table1.pdf>

<sup>E</sup> 天然のプロゲステルゲン(訳注)

#### ◇HRT使用期間によるリスクへの影響

乳癌のリスクは、HRTの使用期間に伴い上昇する。すべての種類のHRTについて、HRTを5年以上使用する女性では、1～4年使用する女性に比べ、乳癌の相対リスクが高い。HRTの使用期間が10年の場合には、5年の場合に比べ、69歳までのHRT関連乳癌発生数の増加分が約2倍となる（エストロゲン/プロゲステロン併用療法、エストロゲン単独療法のいずれも）。

HRTの使用期間が1年未満の場合には、HRTを現在使用中の女性、過去に使用した女性のいずれにおいても、乳癌のリスクは上昇しないか、またはほとんど上昇しないように思われる。

#### ◇HRTの既承認適応に関する処方者への注意喚起

HRTは、QOLに悪影響を及ぼすような閉経後症状の緩和を目的としてのみ使用するべきであり、閉経後症状緩和におけるベネフィットがHRT使用に伴うリスクを上回る限りにおいてのみ、継続すべきである。

いずれの場合も、HRTの使用前には、すべてのリスクとベネフィットを慎重に評価すべきである。また、女性における治療の必要性和有害作用のリスクは次第に変化するため、HRTの使用期間中、リスクとベネフィットを定期的に再評価すべきである。

メタアナリシスで推定されたHRT関連乳癌の発生数に関する概要<sup>1)</sup>、およびHRT使用に伴う他の重要なリスク/ベネフィットの概要は表1<sup>D</sup>を参照。

HRTを50歳から開始して5年間または10年間使用した女性1000人あたりの乳癌リスクの相対リスクおよび絶対リスクの推定値について、メタアナリシスから得られた新たなデータは表2<sup>F</sup>を参照。表2では、注意喚起として、骨折リスク低減の観点から、乳癌以外の重要なリスク/ベネフィットに関する女性1000人あたりの相対リスクおよび絶対リスクを示している。

#### ◇HRTに伴う乳癌リスクの最新情報に関する患者への助言

HRTの処方者は、HRTを使用している女性と、次回の定期診察時に、乳癌リスクに関する最新情報について話し合うべきである

#### ◇個々の女性がリスク低減のためにできること

- HRTの使用をできるだけ短期間にとどめることは、全般的リスクの低減に役立つ。
- HRTの使用中止により医学的リスクが生じることはない。しかし、特にHRTを急に中止した場合に、閉経後症状が再発する可能性がある。HRTの使用を徐々に中止することで、再発の可能性が低減できると考えられる。
- 低用量エストロゲンの膣剤が治療選択肢に含まれている女性では、同剤は乳癌リスクを上昇させないように思われる。

MHRAは、HRTに伴う乳癌リスクに関するこの新たな情報について、医療従事者が患者に助言

<sup>F</sup> MHRA からの別資料。 <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d680384ed915d53b8ebdba7/table2.pdf>

する際に役立つ患者向け情報シート<sup>B</sup>を作成した。この情報シートは、HRTのリスクについて女性と話し合う際に使用することができる。MHRAは、このシートを医療従事者が表1<sup>D</sup>とともに利用するよう期待する(表1は、HRTを5年間使用した女性および10年間使用した女性についてのベネフィット/リスク推定値を示している)。

HRTの治療薬と共に渡される患者向け添付文書(patient information leaflet:PIL)には他の副作用、および用法・用量が記載されているため、PILに目を通すよう患者に促すべきである。

## 文 献

- 1) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. [Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence](#). *The Lancet*. Published August 29, 2019.

## 関連情報

- Drug Safety Update. September 2007. Hormone-replacement therapy: updated advice. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/hormone-replacement-therapy-updated-advice>
- NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.5 No.21 (2007/10/18) 参照  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/21071018.pdf>

---

## 参考情報

※本件に関し、MHRAから2019年8月30日付でPress releaseが発表されている。

<https://www.gov.uk/government/news/hrt-users-to-discuss-its-risks-and-benefits-at-their-next-routine-appointment-as-new-study-highlights-persistent-risk-of-breast-cancer>

## ◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.5 No.21 (2007/10/18)R01, 【EU EMA】Vol.8 No.10 (2010/05/13)R05, ほか[いずれも、HRTの中止後数年(長くて5年)以内に乳癌のリスクはベースライン値に戻る, という内容の記事]

以上

---

## 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子