

医薬品安全性情報 Vol.11 No.03 (2013/01/31)

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

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

- Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]:機械式人工心臓弁置換患者に使用すべきではない2
- Zolpidem 含有製品[‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]:翌朝の活動障害リスクのため FDA が推奨用量を減量するよう要求.....5

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

- Lenalidomide[‘Revlimid’]:肝障害のリスク9
- Lapatinib[‘Tyverb’]併用療法:特定の治療状況下で, trastuzumab 併用療法より有効性が劣ることに留意11

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2012
 - Fesoterodine:胃腸出血のシグナル14

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.11 (2013) No.03 (01/31) R01

【 米FDA 】

●Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]:機械式人工心臓弁置換患者に使用すべきではない

Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves

Drug Safety Communication

通知日:2012/12/19

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm>

FDAは、抗凝固薬のdabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]を、機械式人工心臓弁(機械弁)置換患者の脳卒中または血栓(重大な血栓塞栓事象)の予防に用いるべきではないことについて、医療従事者および広く一般に通知する。欧州での臨床試験(RE-ALIGN試験)¹⁾で、[‘Pradaxa’]の使用者では別の抗凝固薬であるwarfarinの使用者よりも脳卒中、心臓発作、機械弁での血栓形成の可能性が高かったため、同試験は最近中止された。また、[‘Pradaxa’]の使用者ではwarfarinの使用者よりも心臓弁手術後の出血が多くみられた。

[‘Pradaxa’]は、心臓弁の障害を原因とする心房細動の患者への使用は承認されていない。FDAは、機械式心臓弁(機械弁)置換患者への[‘Pradaxa’]の使用を禁忌とする(使用しないよう警告する)よう要求している。医療従事者は、機械弁置換患者が[‘Pradaxa’]を使用している場合、ただちに他の医薬品の使用に切り替えるべきである。生体人工弁^Aと呼ばれる別の種類の人工弁の置換術を受けた患者への[‘Pradaxa’]の使用については評価が行われておらず、このような患者への同薬の使用については推奨できない。人工心臓弁(種類を問わない)の置換術を受け、[‘Pradaxa’]を使用している患者は、早急に担当の医療従事者に相談し、最適な抗凝固治療を選択すべきである。患者は、担当の医療従事者からの指示なく抗凝固薬の使用を中止すべきではない。[‘Pradaxa’]または他の抗凝固薬の使用を急に中止すると、血栓や脳卒中のリスクが上昇する可能性がある。

…… Dabigatran etexilate mesylate[‘Pradaxa’]について ……

・非弁膜症性心房細動の患者において、脳卒中や血栓のリスク低減のために用いられる抗凝固薬である。

・心臓弁の障害を原因とする心房細動の患者は、適応としていない。

……

^A 生体組織から作られる。

FDAは先頃、非弁膜症性心房細動患者（[‘Pradaxa’]の適応患者）での[‘Pradaxa’]の使用に伴う重篤な出血のリスクについて、Drug Safety Communication^Bで通知した。[‘Pradaxa’]の使用が承認されている患者に関しては、FDAは推奨を変更していない。

◇医療従事者向けの追加情報

- [‘Pradaxa’]は、非弁膜症性心房細動患者の脳卒中や全身性塞栓症のリスクを低減させる適応で承認されている。心臓弁の障害を原因とする心房細動の治療については[‘Pradaxa’]の評価が行われておらず、このような患者での使用は推奨できない。
- [‘Pradaxa’]は、機械弁置換患者での血栓弁や血栓塞栓症（脳卒中、心筋梗塞、全身性塞栓症、機械弁での血栓弁、血管性の死亡など）の予防には使用すべきではない。RE-ALIGN試験で、[‘Pradaxa’]治療群ではwarfarin治療群よりも血栓塞栓事象および重大な出血が有意に多くみられたため、同試験は早期に中止された。
- 生体弁置換患者への[‘Pradaxa’]の使用については評価が行われておらず、使用は推奨できない。
- [‘Pradaxa’]に関連する有害事象は、FDAのMedWatchプログラムに報告すること^C。

◇データの要約

欧州でのRE-ALIGN試験¹⁾で、dabigatran[‘Pradaxa’]の安全性と有効性が評価された。この試験では、機械弁（二葉弁）置換患者（最近、または試験登録の3カ月以上前に置換術を受けた患者）が用量調節したwarfarinまたは[‘Pradaxa’]（150, 220, 300 mgを1日2回）に無作為に割り付けられた。[‘Pradaxa’]の初回投与量は腎機能にもとづいて決定された。Warfarin群では、INR^D（国際標準比）の目標値は、リスク因子の有無と機械弁の位置により2～3または2.5～3.5と設定された。

RE-ALIGN試験は、[‘Pradaxa’]治療群でwarfarin治療群よりも血栓塞栓事象（血栓弁、脳卒中、心筋梗塞）および重大な出血（主に、術後の心嚢液貯留により血行動態が悪化して治療介入を要した例）が有意に多くみられたため、早期に中止された。これらの出血事象や血栓塞栓事象は、機械弁（二葉弁）への置換後3日以内に[‘Pradaxa’]の投与を開始した患者、および試験登録の3カ月以上前に人工弁の置換術を受けた患者で報告されたものである（表1）。

^B 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.25 (2012/12/06)

^C MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^D International Normalized Ratio

表1: RE-ALIGN試験で血栓塞栓事象および/または出血事象を発現した患者
(2012年12月10日時点 †)

	['Pradaxa'] (n=160)*	['Warfarin'] (n=89)*
死亡	1 (0.6%)	2 (2.2%)
脳卒中	8 (5.0%)	0 (0%)
全身性塞栓症事象 (SEE)	0	0
一過性虚血性発作 (TIA)	2 (1.3%)	2 (2.2%)
血栓弁 (VT)	4 (2.5%)	0
心筋梗塞 (MI)	3 (1.9%)	0
複合事象: 死亡/脳卒中/SEE/TIA/VT/MI	16 (10.0%)	4 (4.5%)
重大な出血	6 (3.8%)	1 (1.1%)
心膜部位の重大な出血	5 (3.1%)	0
出血(種類を問わない)	36 (22.5%)	12 (13.5%)

*Dabigatranの用量漸増とdabigatranからwarfarinへの切り替えのため、同一患者が両列の事象に記載されている場合がある。

† 2012年12月10日現在。RE-ALIGN試験のデータは['Pradaxa']の製造業者(Boehringer Ingelheim社)から提供された。したがって、データはFDAによる品質保証手続きや検証を受けていない。

文 献

- 1) Van de Werf, F, Brueckman M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012; 163:931-937.e1.

関連情報

•FDAのdabigatran['Pradaxa']関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm248694.htm>

参考情報

※本件に関し、2012年12月13日付で欧州EMAから、人工心臓弁置換患者でのdabigatranの使用を禁忌とする通知が行われている。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/smops/Positive/human_smop_000464.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

※また、2012年12月21日付でHealth Canadaから、医療従事者向けに情報提供が行われている。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/2012/pradaxa_hpc-cps-eng.php
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_204-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.25 (2012/12/06), 【カナダ Health Canada】Vol.10 No.09 (2012/04/26)

薬剤情報

- ◎ Dabigatran [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate (JAN), 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Warfarin [ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP) クマリン系抗凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.03 (01/31) R02

【米FDA】

- Zolpidem 含有製品[‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]: 翌朝の活動障害リスクのため FDA が推奨用量を減量するよう要求

Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist)

Drug Safety Communication

通知日: 2013/01/10

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334033.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>

FDAは、広く処方されている不眠症治療薬のzolpidemに関し、新たな情報を一般に提供する。一部の患者ではzolpidemを服用した翌朝も血中濃度が高く、自動車の運転など注意力を要する活動に支障をきたすおそれがあるとの新たなデータが示されたため、FDAは、就寝時の用量を減量するよう推奨する。この通知は、就寝時服用が承認されているzolpidem製品([‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]およびジェネリック製品)を主に対象としている。

またFDAは、不眠症治療薬全般で、服用の翌朝に運転や注意力を要する活動に支障をきたす可能性があることに留意するよう、一般に注意喚起する。すべての不眠症治療薬の添付文書には、よくみられる副作用として傾眠状態が既に挙げられており、服用の翌日も眠気を感じることもあるとの警告も記載されている。不眠症治療薬の服用患者は、服用の翌朝に十分に覚醒していると感じていても、注意力が低下している可能性がある。

FDAは、これらのzolpidem製品を服用した翌朝に、運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたすリスクについて、同製品を服用する全患者(男女とも)に注意喚起するよう、医療従事者に強く要求する。Zolpidem製品のうち、徐放性製剤([‘Ambien CR’]およびジェネリック製品)の服用

で翌朝の活動障害のリスクが最も高いことが、データから示されている。女性では、男性より zolpidem が体外に排泄される速度が遅いため、上記のリスクがより高いと考えられる(「データの要約」参照)。

Zolpidem を低用量で使用すると翌朝の血中濃度が抑えられるため、FDA は [‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’] の製造業者に、推奨用量を減量するよう要求している。FDA は、女性での推奨用量を zolpidem 速放性製剤 ([‘Ambien’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]) で 10 mg から 5 mg に、徐放性製剤 ([‘Ambien CR’]) で 12.5 mg から 6.25 mg に減量すべきであると、製造業者に通知した。また FDA は男性での推奨用量について、「医療従事者は可能であれば低用量で処方すること(速放性製剤で 5 mg, 徐放性製剤で 6.25 mg)」との内容を添付文書に記載すべきであると、製造業者に通知した(「成人での zolpidem の推奨用量」の表を参照)。

低用量 zolpidem 製品で夜間覚醒の治療用に承認されている [‘Intermezzo’] については、推奨用量の変更はない。2011 年 11 月の [‘Intermezzo’] 承認時には既に、女性は男性より低用量で使用するよう添付文書で推奨されていた。

FDA は、OTC 薬も含めた他の不眠症治療薬で注意力が低下するリスクに関する評価を継続している。

不眠症治療薬全般にみられる活動障害のリスクを低減するため、医療従事者/患者は不眠症治療のために必要な最低用量で処方/服用すべきである。不眠症治療薬を服用した翌朝に運転または十分な注意力を要する活動を行う患者は、使用薬が適切か否かについて担当の医療従事者と話し合うべきである。

…… Zolpidem について ……………

- 成人の不眠症治療に用いられる催眠鎮静薬である。
- [‘Ambien’], [‘Ambien CR’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’], [‘Intermezzo’] およびジェネリック製品が販売されている。
- 2011 年に、米国の院外薬局で zolpidem 製品の処方約 3,900 万件が調剤され、約 900 万人の患者が zolpidem 製品を受け取り、患者の 63% は女性であった。2011 年の市場で、zolpidem 製品全体のうち徐放性製剤 ([‘Ambien CR’] およびジェネリック製品) が 11% (処方 440 万件)、速放性製剤が 89% (処方 3,500 万件) を占めた¹⁾。

◇医療従事者向け追加情報

•速放性製剤:

FDA は zolpidem 速放性製剤 ([‘Ambien’], [‘Edluar’], [‘Zolpimist’]) の製造業者に、推奨用量を減量するよう要求している。FDA は製造業者に以下の事柄を通知した。

- 女性の就寝直前の服用については、推奨開始用量を 10 mg から 5 mg に減量すべきである。
- 男性の就寝直前の服用については、「医療従事者は可能であれば低用量 (5 mg) で処方すること」との内容を添付文書に記載すべきである。多くの男性は、5 mg で十分な有効性が得ら

れる。

- 男女いずれについても必要な場合は5 mgから10 mgに増量できるが、高用量では服用の翌朝に運転や十分な注意力を要する活動に支障をきたす可能性が高くなるとの記載を、添付文書に追加すべきである。

・徐放性製剤:

FDAはzolpidem徐放性製剤(['Ambien CR'])の製造業者にも、推奨用量を減量するよう要求している。FDAは製造業者に以下の事柄を通知した。

- 女性の就寝直前の服用については、推奨開始用量を12.5mgから6.25 mgに減量すべきである。
 - 男性の就寝直前の服用については、「医療従事者は可能であれば低用量(6.25 mg)で処方すること」との内容を添付文書に記載すべきである。多くの男性は、6.25 mgで十分な有効性が得られる。
 - 男女いずれについても必要な場合は6.25 mgから12.5 mgに増量できるが、高用量では服用の翌朝に運転や十分な注意力を要する活動に支障をきたす可能性が高くなるとの記載を、添付文書に追加すべきである。
- ・FDAはzolpidemの製造業者に、女性では男性よりzolpidemが体外に排泄される速度が遅いため、女性と男性で推奨用量を変えるよう通知した。
 - ・Zolpidemおよびその他の不眠症治療薬は、患者の症状治療に必要な最低用量を処方すること。
 - ・FDAは、zolpidem製品を服用した翌朝に運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたすリスクについて、同製品を服用する全患者(男女とも)に注意喚起するよう、医療従事者に要求する。
 - ・患者に、完全に覚醒していると感じていても、不眠症治療薬の影響で活動に支障をきたす可能性があることを知らせること。
 - ・患者に、zolpidemの処方時に渡されるMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)を読むよう促すこと。
 - ・Zolpidemまたはその他の不眠症治療薬に関する有害事象は、FDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

◇データの要約

FDAに最近提出された自動車運転のシミュレーションと臨床検査の結果は、zolpidemの血中濃度が約50 ng/mLを超えると、運転に支障をきたすことがあり、自動車事故のリスクが上昇する可能性があることを示している。男女それぞれ約250人を対象とした['Ambien'] (または生物学的に同等なzolpidem製品) 10 mgの薬物動態試験では、女性の約15%と男性の約3%で、zolpidemの血中濃度が服用約8時間後でも約50 ng/mLを超えていた。女性3人、男性1人では、服用約8時間後でも90 ng/mL以上の測定値がみられた。

男女ともに高い割合で、zolpidem徐放性製剤(['Ambien CR'])またはジェネリック製品の服用

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

の翌朝に、活動障害の可能性のある高い血中濃度がみられている。Zolpidem徐放性製剤12.5 mgの薬物動態試験では、女性の約33%と男性の約25%で、zolpidemの血中濃度が服用約8時間後でも約50 ng/mLを超えていた。患者の約5%では、血中濃度が100 ng/mL以上であった。

Zolpidem徐放性製剤6.25 mgの試験では、服用8時間後でも成人女性の約15%と成人男性の約5%で血中濃度が50 ng/mL以上であったが、高齢患者では、男女とも約10%で血中濃度が50 ng/mL以上であった。

表1:成人でのzolpidem推奨用量(高齢者を除く)

	現行のzolpidem添付文書での推奨用量	FDAの提案によるzolpidemの新たな推奨用量
['Ambien'], ['Edluar'], ['Zolpimist']	男性および女性: 1日1回10 mg, 就寝直前	女性: 1日1回5 mg, 就寝直前 男性: 1日1回5 mgまたは10 mg, 就寝直前
['Ambien CR']	男性および女性: 1日1回12.5 mg, 就寝直前	女性: 1日1回6.25 mg, 就寝直前 男性: 1日1回6.25 mgまたは12.5 mg, 就寝直前

表2:不眠症治療薬—処方箋薬

一般名	商品名
zolpidem tartrate	['Ambien'], ['Ambien CR'], ['Edluar'], ['Zolpimist'], ['Intermezzo']
butobarbital sodium	['Butisol sodium']
pentobarbital and carbromal	['Carbrital']
flurazepam hydrochloride	['Dalmane']
quazepam	['Doral']
triazolam	['Halcion']
eszopiclone	['Lunesta']
ethchlorvynol	['Placidyl']
estazolam	['Prosom']
temazepam	['Restoril']
ramelteon	['Rozerem']
secobarbital sodium	['Seconal']
doxepin hydrochloride	['Silenor']
zaleplon	['Sonata']

表3:不眠症治療薬—OTC薬

一般名	商品名
diphenhydramine	['Benadryl'] 多くのかぜ・頭痛薬合剤製品にも含有されている*
doxylamine	['Unisom'] 多くのかぜ・頭痛薬合剤製品にも含有されている*

*OTC薬の表示 (Drug Facts) を必ず読むこと。

関連情報

・本件に関するQuestions and Answers

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm334041.htm>

参考資料

1) IMS, Vector One: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT). Year 2011. Extracted June 2012.

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.5 No.07 (2007/04/05) (zolpidemなど催眠鎮静薬での睡眠時異常行動について)

薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP), 短時間型不眠症治療薬〕国内: 発売
済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.03 (01/31) R03

【 英MHRA 】

●Lenalidomide[‘Revlimid’]: 肝障害のリスク

Direct Healthcare Professional Communication on the risk of hepatic disorders associated with Revlimid (lenalidomide) use, in the context of other risk factors.

Information sent to healthcare professionals in December about the safety of medicines

通知日: 2012/12/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con218766.pdf>

(Web掲載日: 2012/12/31)

◆Celgene社からの医療従事者向け情報

Celgene社は、先頃行われたlenalidomide[‘Revlimid’]のレビューを受け、EMAおよびMHRAの合意の下、重要な安全性情報を提供する。

◇要約

● Lenalidomideとdexamethasoneの併用療法を受けている多発性骨髄腫患者で、重度の肝障害（致死例を含む）が数例報告されている。報告されたのは、急性肝不全、中毒性肝炎、肝細胞融解性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、および肝細胞融解性肝炎と胆汁うっ滞性肝炎の混合型である。

- Lenalidomideは腎臓を通して排出される。腎障害のある患者では、lenalidomideの血漿中濃度が上昇しないよう、用量を調節することが重要である。血漿中濃度が上昇した場合、より重度の血液学的副作用や肝毒性のリスクが高まるおそれがある。
- 重度の薬剤性肝毒性の機序はまだ不明であり、リスク因子の可能性として、ウイルス性肝疾患を有すること、ベースライン時の肝酵素値が高いことが考えられる。抗生物質による治療歴との関連も考えられる。
- 肝機能のモニタリングを推奨する。過去または現在肝炎ウイルスに感染している患者や、肝機能障害との関連が知られている薬剤 (paracetamolなど) とlenalidomideを併用している患者には、特に推奨する。

◇肝障害事象に関する追加情報

2011年12月26日時点でCelgene社のファーマコビジランス・データベースに収載されていた肝障害について安全性レビューを行った結果、lenalidomide使用患者集団での肝障害の全報告率は0.67%であった。大部分は、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」^Aに分類された報告であった。肝不全、肝線維症および肝硬変、胆汁うっ滞および黄疸の報告率は低く、非感染性肝炎も同様であった。致命的転帰は少数あり、ほとんどは、進行性悪性疾患、肝疾患の既往または活動性肝疾患、あるいは複数の併存疾患を合併していた。病態生理学的機序はまだ不明であるが、lenalidomideと肝障害との因果関係は否定できない。

報告された肝障害に関与した可能性のある併存疾患やその他のリスク因子として、肝障害または腎障害の既往、肝感染症の併存、重度の肝機能障害を引き起こすことが知られている薬剤 (paracetamolなど) との併用などがある。

改訂された製品概要 (summary of product characteristics : SPC)^BはEUの規制当局の合意を得ている。

参考情報

※本件に関し、2013年1月29日付で英国MHRAからも情報提供が行われている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON228748>

薬剤情報

◎Lenalidomide [レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 抗悪性腫瘍薬, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A MedDRA の肝障害 Standardised MedDRA Queries (SMQ) による分類の 1 つ (訳注)

^B <http://www.medicines.org.uk/emc/history/19841/SPC/Revlimid>

Vol.11 (2013) No.03 (01/31) R04

【 英MHRA 】

●Lapatinib[‘Tyverb’]併用療法:特定の治療状況下で, trastuzumab 併用療法より有効性が劣ることに留意

Lapatinib(Tyverb)—Comparative data have shown that Lapatinib-based regimens are less effective than Herceptin(trastuzumab)-based regimens in certain settings

Information sent to healthcare professionals in December about the safety of medicines

通知日:2012/12/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con218765.pdf>

(Web掲載日:2012/12/31)

◆GlaxoSmithKline社からの医療従事者向け情報

◇要約

- ・最近実施された2つの試験で, lapatinibと比較してtrastuzumabの有効性が統計上有意に優れていることが示された。この効果は, trastuzumab治療歴のない患者で特に顕著であった。
- ・処方者に対し, 既承認の用法(trastuzumabによる治療後に増悪がみられた患者以外には, lapatinib[‘Tyverb’]とcapecitabineの併用を処方すべきではない)に従うよう注意喚起する。

この医療従事者向け通知の情報は, 欧州EMAおよび英国MHRAからの同意を得ている。

◇有効性への懸念に関する詳細情報

最近, HER2陽性転移性乳癌患者を対象に, [‘Tyverb’]と他の化学療法薬との併用と, trastuzumab[‘Herceptin’]と他の化学療法薬との併用を比較した2つの試験について, 事前に計画されていた中間解析の結果が報告された。

・EGF111438(CEREBEL)試験

この試験は, HER2陽性転移性乳癌の女性患者における中枢神経系(CNS)への転移(最初の再発部位として)の発生率について, lapatinib+capecitabine併用と, trastuzumab+capecitabine併用の効果を比較する第III相無作為化試験である。患者は, trastuzumab治療歴(有/無), 転移癌の治療回数(0回/1回以上)で層別された。この試験は, 中間解析から以下の結果が示されたため, 早期中止された。

- CNS 事象の発生率が低かった
- Trastuzumab+capecitabine 群の方が, 無増悪生存期間と全生存期間における有効性が優れていた

EGF111438/CEREBEL 試験の最終解析結果を下表に示す(trastuzumab 治療歴で層別したサブグループに関する解析を含む)。

表:EGF111438/CEREBEL 試験での試験担当医の評価による無増悪生存と全生存の
 カプラン・マイヤー解析 (ITT 集団, 最終解析)

	試験担当医の評価による 無増悪生存 ^b		全生存	
	Lapatinib+ Capecitabine 2000 mg/m ² /日	Trastuzumab+ Capecitabine 2500 mg/m ² /日	Lapatinib+ Capecitabine 2000 mg/m ² /日	Trastuzumab+ Capecitabine 2500 mg/m ² /日
ITT 集団(全患者)				
患者数	271	269	271	269
事象が生じた患者数 (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)
試験中止に伴う打ち切り	25 (9)	40 (15)	16 (6)	20 (7)
試験進行中の打ち切り	86 (32)	95 (35)	185 (68)	191 (71)
中央値, 月 [95%CI]	6.60[5.72~8.11]	8.05[6.14~8.9]	22.7[19.5~-]	27.3[23.7~-]
ハザード比[95%CI] ^a	1.30[1.04~1.64]		1.34[0.95~1.90]	
Trastuzumab 治療歴のある患者				
患者数	167	159	167	159
事象が生じた患者数 (%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
試験中止に伴う打ち切り	15 (9)	25 (16)	8 (5)	11 (7)
試験進行中の打ち切り	49 (29)	48 (30)	116 (69)	110 (69)
中央値, 月 [95%CI]	6.6[5.7~8.3]	6.1[5.7~8.0]	22.7[20.1~-]	27.3[22.5~33.6]
ハザード比[95%CI] ^a	1.13[0.85~1.50]		1.18[0.76~1.83]	
Trastuzumab 治療歴のない患者				
患者数	104	110	104	110
事象が生じた患者数 (%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
試験中止に伴う打ち切り	10 (10)	15 (14)	8 (8)	9 (8)
試験進行中の打ち切り	37 (36)	47 (43)	69 (66)	81 (74)
中央値, 月 [95%CI]	6.3[5.6~8.1]	10.9[8.3~15.0]	-[14.6~-]	-[21.6~-]
ハザード比[95%CI] ^a	1.70[1.15~2.50]		1.67[0.94~2.96]	

最終解析。2012年6月11日のカットオフ日のデータにもとづく。

CI = 信頼区間

a. Pike 推定量にもとづく治療のハザード比。

ハザード比が1未満の場合, lapatinib+capecitabine のリスクが, trastuzumab+capecitabine と比較して低いことを示す。

b. 無増悪生存期間は, 無作為化時点から疾患進行または死亡(原因を問わない), または打ち切り日のうち, 先に到来した日までの時間と定義した。

•EGF108919 (COMPLETE) 試験

この試験は, HER2 陽性転移性乳癌の女性患者への一次 (first-line) 治療として, lapatinib+タキサン系薬併用後の lapatinib 単剤使用と, trastuzumab+タキサン系薬併用後の trastuzumab 単剤使用の効果を比較した第 III 相無作為化試験である。Lapatinib[‘Tyverb’]は, タキサン系薬との併用は承認されていない。

この試験は, trastuzumab+タキサン系薬群の方が無増悪生存期間 (PFS) における有効性が優れていたため, やはり早期中止された (lapatinib+タキサン系薬群で PFS の中央値 8.8 カ月, trastuzumab+タキサン系薬群で 11.4 カ月, HR 1.33, 95%CI[1.06~1.67], p=0.01)。

全生存期間のハザード比は 1.1 (95%CI[0.75~1.61], p=0.62) であり, 18% (115 人) が死亡した。

これらの試験から入手したデータを検討し、EMA および MHRA の同意のもとで次のように注意喚起する。[‘Tyverb’]と capecitabine の併用は、進行性または転移性の乳癌で、アントラサイクリン系薬、タキサン系薬および trastuzumab による化学治療後に増悪がみられた患者を適応として承認されていることに、医療従事者は留意すべきである。

[‘Tyverb’]の製品情報を改訂し、特定の治療状況下で lapatinib ベースのレジメンは trastuzumab ベースのレジメンよりも有効性が劣ることが示されたとの情報を追加した。

文 献

- Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC TG MA.31/GSK EGF 108919. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl; abstr LBA671)
- X. Pivot, V. Semiglazov, B. Zurawski, R. Allerton, A. Fabi, E. Ciruelos, R. Parikh, M. DeSilvio, S. Santillana, R. Swaby. CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC), treated with lapatinib plus capecitabine (LC) versus trastuzumab plus capecitabine (TC). *Ann Oncol* (2012) 23 (suppl 9): ix5 abstract LBA11 doi:10.1093/announc/mds499.

薬剤情報

- ◎Lapatinib〔ラパチニブトシル酸塩水和物, Lapatinib Tosilate Hydrate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trastuzumab〔トラスツズマブ(遺伝子組換え), Trastuzumab (Genetical Recombination) (JAN)〕, HER2 ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Capecitabine〔カペシタビン, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
※フルオロウラシル (5FU) のプロドラッグ

Vol.11 (2013) No.03 (01/31) R05

【WHO】

●Fesoterodine: 胃腸出血のシグナル

Fesoterodine – GI haemorrhage

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 6, 2012

通知日: 2012/12/22

<http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo62012.pdf>

◆WHOのシグナルについて

WHOの定義では、シグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか記録が完全でないもの^A)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、性質上不明確であるばかりでなく予備的なものであることに留意することが重要である。

このNewsletterに記載されるシグナルは、WHO国際ICSR^B(個別症例安全性報告)^CデータベースであるVigiBaseに収録されたICSRにもとづいている。このデータベースには、WHO国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が700万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre(UMC)^Dが維持管理し、VigiBaseのデータは、UMCが通常行う現行のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。



(抜粋)

◆WHOによる検討

VigiBaseには、ムスカリン受容体拮抗薬のfesoterodineの使用に伴う胃腸出血の報告7件^Eが収録されている。うち4件では有害反応発現までの時間が短く、5件ではpositive dechallenge(使用中止に伴い回復)が記載されていた。併用薬として2件ではNSAIDが、他の3件ではoxycodone, bendroflumethiazide, tramadol(各1件)が挙げられており、英国の製品概要(SPC)にはこれらの薬剤が「胃刺激症状」に関連することが記載されている。

Fesoterodineは、過活動膀胱に伴う症状の治療に用いられるムスカリン受容体拮抗薬である。通常用量は1日4～8 mgである。Fesoterodineは速やかに加水分解されて活性代謝物の5-HMTとなり、CYP3A4とCYP2D6を介して代謝される¹⁾。CYP3A4やCYP2D6の強力な阻害因子がある場合、血

^A incompletely documented

^B Individual Case Safety Report

^C 個別症例安全性報告に関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMCの“Caveat document”[本記事が掲載されているWHO Pharmaceuticals Newsletter No.5(2012), p.14]を参照。

^D <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

^E 5カ国(ドイツ, 米国, オランダ, スイス, 英国)からの報告。

漿中の5-HMT濃度が上昇する可能性がある²⁾。

胃腸出血は、米国のfesoterodine製品添付文書⁴⁾、英国のSPC²⁾のいずれにも記載されていない。記載されている胃腸系有害事象には、腹痛、消化不良、便秘、下痢などがある。

結論として、VigiBaseの報告は、fesoterodineと胃腸出血との関連を支持している。これらの報告の主な特徴は、有害反応発現まで短時間であったこと、fesoterodineの使用中止で回復がみられたこと、胃刺激症状を引き起こすことが知られている薬剤を併用していたことなどであり、これらの特徴から胃腸出血の作用機序^Fが示唆される。

[執筆者: Dr Richard Hill, Australia]

◆Pfizer社の回答

医学文献およびPfizer社の臨床データベースと安全性データベースを用いて胃腸出血関連語の検索と解析/レビューを行ったが、fesoterodineの使用に伴う胃腸出血リスクは示されず、同薬のベネフィット/リスクのプロファイルに影響するような新たな問題は特定されなかった。

参考資料(抜粋)

- 1) Review of fesoterodine. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. 10(5): 805-808.
- 2) SPC for fesoterodine (TOVIAZ). URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20928/SPC/TOVIAZ+4+mg+prolonged-release+tablets+%26+TOVIAZ+8+mg+prolonged-release+tablets/>
Accessed: 2013-01-30
- 3) Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 7-18.
- 4) US product label for fesoterodine (TOVIAZ).
URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>
Accessed: 2012-02-09

薬剤情報

◎Fesoterodine [フェソテロジンフマル酸塩, Fesoterodine Fumarate (JAN), ムスカリン受容体拮抗薬, 過活動膀胱治療薬] 国内: 承認取得済 (2012/12/25) 海外: 発売済

※Tolterodine (国内: 発売済) の活性代謝物のプロドラッグ

^F Fesoterodine のような抗ムスカリン作用のある薬剤は胃運動を低下させることがあり、併用薬の吸収を低下させる可能性もある。胃刺激作用のある薬剤を併用した場合、吸収が低下することにより胃刺激症状が増加して胃腸出血が生じる可能性がある。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子