医薬品安全性情報 Vol.8 No.22（2010/10/28）

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）】

- Pioglitazone［‘Actos’］:2 年以上の使用で膀胱癌リスク上昇の可能性.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 8 月）.....4

【カナダ Health Canada】

- Tocilizumab［‘Actemra’］:致死的なアナフィラキシーのリスク.....6

【NZ MEDSAFE（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Prescriber Update Vol. 31 No.3
  - Lithium:長期使用に伴う腎障害のリスク.....8
  - 抗うつ薬:妊娠中の使用に伴うリスク.....9

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Tamoxifen: CYP2D6 活性が弱い患者での治療効果低減のリスク.....11

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.22（10/28）R01

【 米 FDA 】

● Pioglitazone［‘Actos’］:2 年以上の使用で膀胱癌リスク上昇の可能性

Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure

FDA Drug Safety Communication

通知日 :2010/09/17

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm

FDA は，pioglitazone［‘Actos’］と膀胱癌のリスク上昇との関連性を評価するためにデザインされた進行中の疫学研究（期間 10 年）について，データのレビューを行っている。動物やヒトでの研究で得られた結果から，同薬の膀胱癌リスクについては，さらに研究する必要があることが示唆されている。

［‘Actos’］は，2 型糖尿病の成人における血糖管理改善のため，食事療法や運動療法と併用される。

米国では，膀胱癌は推定で 10 万人・年あたり 20 人に発生し，糖尿病患者では発生率が高くなると考えられている [1)]。

同薬の製造企業 Takeda 社は，事前に計画されていた 5 年時点での解析を実施し，その結果を FDA に提出した。全体として，［‘Actos’］への曝露と膀胱癌リスクの間に統計的に有意な関連は見られなかった。しかし，さらに患者の［‘Actos’］服用期間と総服用量に注目する解析も行われた。［‘Actos’］への曝露が最も長期にわたる患者と，同薬の累積服用量が最も多い患者では，膀胱癌リスクの上昇が観察された。

現時点では FDA は，［‘Actos’］が膀胱癌リスクを上昇させると結論していない。FDA は現在レビューを継続中であり，新たな情報が得られた場合には公表する予定である。

・医療従事者は，［‘Actos’］を処方する際に従来通り添付文書の推奨に従うべきである。
・患者は，担当の医療従事者から指示されない限りは［‘Actos’］の服用を継続すべきである。
・患者は［‘Actos’］の服用に関連するリスクについて懸念がある場合，担当の医療従事者に相談すべきである。

◇データの要約

［‘Actos’］は，2 型糖尿病の成人において，血糖管理改善のための食事療法と運動療法の補助療法薬として，1999 年 7 月 15 日に承認された。承認用量の［‘Actos’］の使用により，HbA1c 値がプラセボと比較して平均 1.5%低下することが示されている。

Pioglitazone の発癌性に関する前臨床試験では，血中濃度が臨床用量での血中濃度に相当するよう同薬を投与された雄ラットに，膀胱腫瘍の発生が観察された。

また，［‘Actos’］に関する 2 つの比較対照臨床試験（期間 3 年，PROactive 試験 [2]および肝臓の安全性についての試験）の結果から，［‘Actos’］服用患者では対照患者と比較して膀胱癌の症例が高い割合で見られることが示された。これらの結果は現在，［‘Actos’］添付文書の「使用上の注意―発癌性，変異原性，生殖障害」の項に記載されている。

［‘Actos’］の服用に関連する長期にわたる膀胱癌リスクについてさらに検討するため，同薬の製造企業である Takeda 社は，Kaiser Permanente Northern California（KPNC）健康保険加入者で糖尿病を有する患者について，コホート内症例対照研究の他に 10 年間の観察コホート研究 [3]を行っている。この観察コホート研究の対象は，研究登録時に 40 歳以上で糖尿病を有する患者であった。研究登録前，または KPNC 加入から 6 カ月以内に膀胱癌のあった患者は研究から除外された。この研究のコホートは糖尿病患者 193,099 人からなっていた。

このコホート研究の主要評価項目は，KPNC 癌登録から特定される膀胱癌の（新規の）診断である。対象とする主要な曝露は［‘Actos’］による治療である。この研究では用量，曝露期間，交絡因子に関するデータも得られている。

1997 年 1 月 1 日～2008 年 4 月 30 日に収集されたデータを用いて，事前に計画されていた 5 年時点での中間解析が実施された。［‘Actos’］服用患者の服用期間中央値は 2 年（範囲 0.2～8.5 年）であった。この解析では，［‘Actos’］への曝露と膀胱癌リスク上昇との統計的に有意な関連は観察されなかった〔ハザード比 1.2，95%信頼区間［0.9～1.5］〕。しかし，［‘Actos’］の用量増加と服用期間の長期化に伴い膀胱癌リスクは上昇し，24 カ月間以上の曝露では統計的に有意なレベルに達した。

FDA はこの観察コホート研究およびコホート内症例対照研究からのデータをレビューしており，数カ月後のレビュー終了時，もしくは新たなデータが得られた場合はそれより早期に公表する予定である。

文 献

1） Seer Stat Fact Sheets: Urinary Bladder.National Cancer Institute Web site. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Accessed September 16, 2010.

2） Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.

3）Lewis JD, Ferrara A, Strom BL, Selby JV, Bilker W, Peng T, et al. The risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: analysis through April 30, 2008.University of Pennsylvania and Kaiser Permanente Northern California Division of Research.Submitted to FDA, unpublished results.

関連情報

・FDA の pioglitazone 関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109136.htm

---

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン塩酸塩，Pioglitazone Hydrochloride（JAN）チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤，2 型糖尿病治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.8（2010） No.22（10/28）R02

【 米 FDA 】

● FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 8 月）

2010 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－August

FDA MedWatch

通知日：2010/09/15

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225299.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide），PI（Patient Information）：患者用情報
REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy）：リスク評価・軽減対策，PCI（Patient Counseling Information）

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Biltricide (praziquantel) tablets		○	○	○	○	
Meridia (sibutramine hydrochloride) capsules		○	○	○		
Advil Allergy Sinus (ibuprofen 200 mg, chlorpheniramine maleate 2 mg, and pseudoephedrine 30 mg tablets) caplets *Organ-Specific Warnings			○			
Aleve (naproxen sodium) capsules *Organ-Specific Warnings			○			
Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) tablets			○	○	○	PPI
Childrens Advil Cold (ibuprofen 100mg and pseudoephedrine 15 mg/5 mL) oral suspension *Organ-Specific Warnings			○			
Cubicin (daptomycin) for injection			○		○	
Exelon Patch (rivastigmine) transdermal system			○	○	○	
Flagyl (metronidazole) tablets, capsules, and Flagyl ER tablets			○		○	
Heparin Sodium in the 5% Dextrose injection and in the 0.9% Sodium Chloride injection			○			
Plavix (clopidogrel bisulfate) tablets			○	○		
Risperdal (risperidone) tablets, Risperdal (risperidone) oral solution, and Risperdal M-Tab (risperidone) oral disintegrating tablets			○	○	○	
Amerge (naratriptan) tablets *Serotonin Syndrome				○		PI
Augmentin XR (amoxicillin/clavulanate potassium) extended release tablets				○		
Imitrex (sumatriptan) tablets				○		PI
Maxalt (rizatriptan benzoate) tablets and rapidisk tablets *Serotonin Syndrome				○		PI
Taxol (paclitaxel) for injection				○	○	
Zomig (zolmitriptan) tablets and orally disintegrating tablets *Serotonin Syndrome				○		PI
Lupron Depot - Ped (leuprolide acetate for depot suspension) Injection, Powder for Suspension					○	
Risperdal Consta (risperidone) long-acting injection					○	
Tekturna (aliskiren) tablets and Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) tablets					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Valturna (aliskiren/valsartan) combination tablets					○	
Xalatan (latanoprost) ophthalmic solution					○	
Zithromax (azithromycin) tablet, single-dose packet, IV for injection, and oral suspension					○	

Vol.8（2010） No.22（10/28）R03

【 カナダ Health Canada 】

• Tocilizumab［‘Actemra’］:致死的なアナフィラキシーのリスク

ACTEMRA (tocilizumab) and the Risk of Fatal Anaphylaxis

For Health Professionals

通知日:2010/09/13

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

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

（Web 掲載日:2010/09/17）

◇Hoffman-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター

Hoffman-La Roche 社は Health Canada と協力の上，tocilizumab［‘Actemra’］とアナフィラキシーに関する新たな重要な情報を提供する。同社は，［‘Actemra’］を治療選択肢として検討する際に最新情報を考慮できるよう，このような情報提供を行っている。

［‘Actemra’］は，免疫グロブリン（Ig）IgG1 サブクラスの遺伝子組換えヒト化抗ヒトインターロイキン 6（IL-6）レセプターモノクローナル抗体である。［‘Actemra’］は，1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）および/または腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬では十分に奏効しない成人での中等度～重度の活動性関節リウマチについて，徴候・症状の緩和を適応として承認されている静注用の医薬品である。

Roche 社は以下の事項を通知する。

・［‘Actemra’］による治療を受けた関節リウマチ患者で，致死的なアナフィラキシーが 1 症例報告されている。カナダではアナフィラキシー反応の症例は報告されていない。

・［‘Actemra’］の投与に伴い過敏反応が生じる可能性があるため，静注中は終始，患者に過敏症の徴候・症状がないか注意深くモニタリングする必要がある。

・過敏反応が疑われる場合は，ただちに静注を中止し，適切な治療を行うこと。

・Tocilizumab または［‘Actemra’］の有効成分以外の成分への過敏症があると判明している患者に対し，［‘Actemra’］を投与しないこと。

長期にわたって関節リウマチに罹患しており，[‘Actemra’]による治療を受けていた高齢患者で，致死的なアナフィラキシーの市販後症例が報告されている。この患者がこれまで使用した薬剤は，methotrexate，sulfasalazine，azathioprine，etanercept，rituximab，abatacept などであった。併用薬は prednisone，leflunomide などであった。他の病歴には高血圧が含まれ，患者はβ遮断薬および ACE 阻害薬による治療を受けていた。

この患者は[‘Actemra’]4 mg/kg の 4 回目の静注で朦朧状態となり，静注が中止された。収縮期血圧が 90mm/Hg を下回り，点滴センターでの医療処置に続いて緊急治療室で診断が行われた。患者は 2 週間後，ステロイドと抗ヒスタミン薬の前投与の後に，5 回目の[‘Actemra’]静注を受けた。静注開始直後に患者に浮動性めまいと低血圧が発現した。速やかに医療処置を行ったが，患者は無呼吸，無反応となった。患者はアナフィラキシーのイベントから 24 時間以内に死亡した。

上記の例は，[‘Actemra’]による治療を受けた患者での致死的なアナフィラキシーに関する最初の報告例である。臨床試験では，tocilizumab の投与を受けた全患者の 0.3%に，同薬の投与中止を要する臨床上重大な過敏反応が報告されている。これらの反応は一般に，[‘Actemra’]の 2～5 回目の静注時に観察された。

[‘Actemra’]の投与時や投与後に infusion reaction（注入に伴う反応）が現れた患者の診断に際しては，過敏症またはアナフィラキシーを考慮すべきである。アナフィラキシーやその他の重篤な過敏反応が現れた場合は，ただちに[‘Actemra’]の投与を中止すべきである。適切な医療処置を行い，以後も[‘Actemra’]の投与を再開すべきではない。

医療従事者は，この新たな重要な情報を患者とともに注意深く読むことを奨励する。

◎Tocilizumab〔トシリズマブ（遺伝子組換え），Tocilizumab（genetical recombination）（JAN），ヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体，関節リウマチ薬〕国内：発売済　海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.22（10/28）R04

【NZ MEDSAFE】

• Lithium：長期使用に伴う腎障害のリスク

Renal dangers associated with long term lithium use

Prescriber Update Vol. 31 No.3

通知日：2010/09

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/RenalDanagersSept10.htm

長期の lithium 療法が甲状腺機能低下症，体重増加，副甲状腺機能亢進症等の代謝への有害作用のみならず，腎不全を引き起こすおそれがあることについて医師に注意を喚起する。治療開始から 10～15 年経過した後にも糸球体濾過率（GFR）等の腎機能測定を定期的に行う必要がある。Lithium 療法を全患者で中止することは不可能と考えられるため，腎機能障害が認められた場合には腎臓専門医や精神科医に相談すべきである。

Lithium は，腎性尿崩症（発症率は最高 40%），慢性腎疾患（CKD），腎不全等，多くの腎への有害作用と関連している [1)]。

CARM（ニュージーランド有害反応モニタリングセンター）は，lithium 使用に関連した腎不全の報告を計 9 件受けている。重要なことは，このうち 6 件が過去 2 年間に受けた報告であることである。患者の平均年齢は 53 歳（範囲 36～77 歳）で，lithium 療法開始から腎不全発症までの期間は平均 28 年（範囲 14～38 年）であった。少なくとも 1 例では，lithium 療法を中止したにもかかわらず，腎機能が低下し続けた。

CARM への報告は，全例で腎不全が数十年間かけて緩徐に発症して lithium を中止しても腎不全の進行速度が有意には低下しなかったとする文献 [1,2)] と一致する。リスク因子候補として特定されたものは，加齢，リチウム毒性のエピソード，その他の CKD リスク因子（糖尿病，高血圧，非ステロイド性抗炎症薬の長期併用等）である [1,3)]。

これらの症例は，腎不全への進行は避けられない可能性があるものの，腎機能障害の早期発見と管理を確実に行うには，継続的な腎機能モニタリングを実施する必要があることを明らかにしている。管理法の選択肢には代替薬剤の使用が含まれるが，そうした薬剤変更による精神医学的影響は慎重に検討する必要がある。詳細な情報と勧告が，Best Practice Advisory Centre New Zealand（BPAC，ニュージーランド）および National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE，英国）から公表されており，モニタリングすべき項目の一覧も提示されている [3,4)]。

重篤な副作用が認められた場合には，既知の副作用であってもすべて CARM へ報告されたい。こうした副作用の報告は，新規のリスク因子，または他の医薬品や食物との相互作用についての有用な情報となりうる。

文 献

1）Grunfeld J-P and Rossier BC (2009). Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat. Rev Nephrol* 5:

270-276 doi: 10.1038/ nrneph.2009.43
2）Presne C et al (2003). Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney International* 64: 585-592.
3）BPAC (Feb 2007). Lithium in General Practice. *Best Practice* Issue 3: 16-27. Accessed online 17 August 2010
4）National Institute for Health and Clinical Excellence (2006). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. (*Clinical guideline* 38, section 1.6.2.10) www.nice.org.uk/Guidance/CG38

◎Lithium〔炭酸リチウム, lithium carbonate (JAN), 躁病・躁状態治療薬〕 国内：発売済
海外：発売済

Vol.8（2010） No.22（10/28）R05

【NZ MEDSAFE】

• 抗うつ薬：妊娠中の使用に伴うリスク

The use of antidepressants in pregnancy

Prescriber Update Vol. 31 No.3

通知日：2010/09

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/TheUseofAntidepressantsSept10.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_Sept2010.pdf

Medsafe は 2008 年に，妊娠中の SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）の使用に関する推奨を行った[1)]。

その後，さらに疫学研究が公表された[2~5)]。MARC（医薬品有害反応委員会）は，SSRI または SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）による治療と先天異常の関連についてのこれらの研究をレビューした。MARC は，fluoxetine の使用に伴い，paroxetine の場合と同様に先天性心欠陥のリスクがわずかに上昇すると結論した[6)]。SSRI 全般のクラス効果や，SNRI で同様の効果がある可能性は除外できなかった。

SSRI および SNRI は先天異常リスクの他に，母親が出産までこれらの薬剤による治療を受けた場合に早産，新生児遷延性肺高血圧症（PPHN），新生児の退薬症状のリスク上昇との関連が示されている。

妊娠中の三環系抗うつ薬（TCA）の使用に関する情報は少ない。しかし，最近の疫学研究は，TCA も先天異常，早産，新生児の退薬症状のリスク上昇と関連する可能性を示している[7)]。

妊娠期間中にうつ病が未治療であると，母親，胎児の双方に悪影響を及ぼす可能性があることを認識しておくことは重要である。妊娠女性に抗うつ薬による治療を行うかの判断は，患者と協力の上で個々に行うしかない。抗うつ薬を使用しないことによるリスクと，先天異常，早産，新生児の退薬症状のわずかなリスク上昇とを比較考量する必要がある。

医療従事者は，妊娠中の抗うつ薬の使用に注意すべきであり，抗うつ薬に曝露された新生児については，退薬症状や PPHN の徴候がないか注意深く観察すべきである。

文 献

1） Medsafe. 2008. SSRI use in pregnancy - collaborative decision-making is key. Prescriber Update. Vol 29(1):78. http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/SSRIPreg.htm
※医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.16（2008/08/07）

2） A review of studies up to 2009 has been published: Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al 2009 'Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/ noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review' *Clin Therap 31*: 1426-1453.

3） Pederson LH, Henriksen TB, Vestergaard M et al 2009 'Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformation: population based cohort study' *BMJ* 339: b3569

4） Merlob P, Birk E, Sirota L et al 2009 'Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur' *Birth Defects Res (A)* 85: 837-841.

5） Wisner KY, Sit DKY, Hanusa BH et al 2009 'Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes' *Am J Psychiatry* 166 557-566.

6） MARC minute item for serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital abnormalities. Available at: http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes141.htm#3.1

7） Reis M and Kallen B 2010 'Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data' *Psychological Med* doi: 10.1017/S0033291709992194
※スウェーデン出生登録（Swedish medical birth register）の 1995～2007 年のデータにもとづき，妊娠中に抗うつ薬を使用した妊婦 14,821 人と新生児 15,017 人について調査した論文で，妊婦での TCA の使用に関連した先天奇形発生率の上昇などが報告されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.8 No.13（2010/06/24），Vol.8 No.08（2010/04/15），
【豪 TGA】Vol.6 No.16（2008/08/07）

◎Fluoxetine〔フルオキセチン，fluoxetine hydrochloride（USAN），SSRI〕 海外：発売済
◎Paroxetine〔パロキセチン塩酸塩水和物，Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN），SSRI〕
国内：発売済 海外：発売済

Vol.8（2010） No.22（10/28）R06

【 EU EMA 】

● Tamoxifen: CYP2D6 活性が弱い患者での治療効果低減のリスク

Tamoxifen-Risk of reduced therapeutic response in patients who are poor CYP2D6 metabolisers or use medicines inhibiting CYP2D6

PhVWP Monthly Report September 2010 Plenary Meeting

通知日：2010/09/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097444.pdf

Tamoxifen治療では，CYP2D6に対して強い阻害作用を持つ薬剤の併用を可能な限り避けるとともに，CYP2D6がpoor metaboliserである患者はtamoxifen治療への応答性が良好ではない可能性があることに留意すること。

ファーマコビジランス作業部会（PhVWP）は，医学雑誌に関連研究の成果が複数発表されたことを受け，CYP2D6がpoor metaboliserであるか，もしくはCYP2D6のチトクロームP450活性を阻害する薬剤を併用する乳癌患者で，tamoxifen治療に対する低応答性のリスクのレビューを行った。その結果，PhVWPは，tamoxifenを含有する薬剤の製品概要（SmPC）や患者用リーフレット（PL）に，CYP2D6がpoor metaboliserの患者はtamoxifenに対して低応答である可能性があることを強調する記載，および，tamoxifen治療の際はCYP2D6に対し強い阻害作用を持つ他薬剤を可能な限り併用すべきでないと警告する記載を含めることを勧告した。

◇評価報告の要約

◇ 安全性の懸念および安全性レビュー実施の理由

Tamoxifenは体内での代謝により広範な分解を受け，同程度か，より強い薬理活性を持ついくつかの代謝中間産物を生じる。活性代謝物であるendoxifenの生成は，主にチトクロームP450のCYP2D6アイソザイム（以下CYP2D6とする）に依っている。

最近，医学雑誌に乳癌へのtamoxifenの治療効果について，各種CYP2D6遺伝的変異体の影響を検討した数多くの論文が発表された。これらの論文により，CYP2D6遺伝子の機能欠損アレルを持つ患者，もしくはCYP2D6の酵素活性を阻害する薬剤を併用する患者は，tamoxifen術後療法に適していない可能性があるという懸念が生じた。これらの患者では，乳癌細胞が発現するエスト

ロゲン受容体に最も強く結合するtamoxifen代謝産物の血中濃度が低下する可能性がある。

◇臨床的背景

Tamoxifenはエストロゲン受容体に対する選択的モジュレーターで，閉経前後の女性でのエストロゲン受容体陽性乳癌の緩和療法および術後療法を適応とする。エストロゲン受容体陽性乳癌細胞はエストロゲン依存的に増殖する。Tamoxifenは，癌細胞の表面のエストロゲン受容体に結合して作用し，結果として，癌細胞はエストロゲン刺激による増殖を起こさなくなり，癌の成長が抑えられる。

◇評価結果

CYP2D6がpoor metaboliserである患者でのtamoxifenの有効性

原発性のホルモン受容体陽性乳癌と診断され，その後，化学療法は受けずにtamoxifenによる治療を受けた，米国およびドイツの1325人の患者（95.4%は閉経後の女性）を対象とした研究が行われた[1)]。その結果，CYP2D6がextensive metaboliserである患者に比べ，CYP2D6*3，*4，もしくは*5のアレルを持つpoor metaboliser（ハザード比（HR）1.90，95%信頼区間（CI）［1.10～3.28］）や，heterozygous metaboliser（HR 1.40，95% CI ［1.04～1.90］）の患者では，乳癌再発のリスクが有意に上昇したことがわかった。

最近，SEARCH研究（Studies of Epidemiology and Risk Factors in Cancer Heredity）に登録された浸潤性の乳癌患者を対象とした大規模な研究の結果が報告された[2)]。この研究では，3155人の患者がtamoxifen治療を受けており，3485人の患者はtamoxifenの投与を受けていなかった。この研究では，CYP2D6*6変異体〔かなりまれな変異体であり，平均アレル頻度（MAF）は0.01〕によるpoor metaboliserと乳癌による死亡の増加との関連についてある程度のエビデンスが得られた。しかし，以前の報告[1)]と異なり，CYP2D6*4変異体（poor metaboliser関連として最も出現頻度が高い変異体で，MAFは0.20）によるpoor metaboliserとtamoxifen治療の臨床アウトカムとの間に関連は見出されなかった。

CYP2D6に対し強い阻害作用を持つ薬剤を併用する患者でのtamoxifenの有効性

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と，tamoxifenを服用する女性の乳癌による死亡との関連に関して，地域住民を対象とするコホート研究が行われた[3)]。この研究では，カナダ，オンタリオ州の健康保険のデータベースを用いて，tamoxifenとSSRIの両者を服用する乳癌の女性における臨床転帰を評価した。その結果，CYP2D6に対し強い阻害作用を持つSSRIであるparoxetineは，併用の期間に依存して，乳癌による死亡のリスクの上昇をもたらすことがわかった。その他のSSRIでは，このようなリスクの上昇は見られなかった。具体的には，仮にtamoxifenの服用期間の41%にわたりparoxetineを併用した場合，tamoxifen治療終了後5年以内に，19.7人（95% CI［12.5～46.3］）に1人の割合で乳癌による追加の死亡者が生じるという結果であった。Tamoxifen服用期間に対するparoxetine併用期間の割合が25，50，および75%であった場合，これらは乳癌による死亡のリスクの24，54，および91%の上昇と関連していた。

この研究より後に発表された別の研究[4]では，CYP2D6を阻害する薬剤との併用でtamoxifenの有効性が低下するというエビデンスは得られなかったが，著者らは，関連研究の結果や強力な作用機序モデルから結果の解釈には注意が必要であると述べている。

まとめ

CYP2D6がpoor metaboliserである患者はtamoxifen治療への応答性が良好ではない可能性がある。しかし，tamoxifen治療を開始する前に患者のCYP2D6遺伝子型を決定することを推奨するには，現時点では支持するエビデンスが不十分である。

薬物動態学のデータ[5]および作用機序モデルの妥当性を考慮すると，CYP2D6阻害薬によるtamoxifenの有効性低下の可能性は排除できない。従って，tamoxifen治療の際は可能な限り，CYP2D6に対し強力な阻害作用を有する薬剤（例えばparoxetine，fluoxetine，quinidine，cincalet，buproprion）の併用は避けるべきである[6]。

文 献

1) Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. J Am Med Assoc. 2009; 302: 1429-1436.

2) Abraham JE, Maranian MJ, Driver KE, et al. CYP2D6 gene variants: association with breast cancer specific survival in a cohort of breast cancer patients from the United Kingdom treated with adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Research*. 2010; 12: R64.

3) Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *Br Med J*. 2010; 340: c693.

4) Dezentje VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom H, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2423-2429.

5) Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors of tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80: 61-74.

6) Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3784-3796.

◎Tamoxifen〔タモキシフェンクエン酸塩，Tamoxifen Citrate (JAN)，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済
海外：発売済

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 青木　良子