



## 医薬品安全性情報 Vol.14 No.09 (2016/05/06)

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> ←過去の情報はこちらへ

#### 各国規制機関情報

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

- Saxagliptinおよびalogliptin含有糖尿病治療薬:心不全のリスクに関する警告をFDAが製品表示に追加 .....2
- Idelalisib[‘Zydelig’]:他の抗癌薬と併用での臨床試験についてFDAから注意喚起 .....5

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Idelalisib[‘Zydelig’]:肺炎予防策を含む新たな安全対策をEMAが勧告 .....7

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わ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○○○は当該国における商品名を示し、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。

## 各国規制機関情報

Vol.14 (2016) No.09 (05/06) R01

### 【 米FDA 】

●Saxagliptin および alogliptin 含有糖尿病治療薬: 心不全のリスクに関する警告をFDAが製品表示に追加

**FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin**

**MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日: 2016/04/05

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm494252.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM493965.pdf>

(抜粋)

#### ◆MedWatch Safety Information

FDAの安全性レビューの結果, saxagliptinまたはalogliptinを含有する2型糖尿病治療薬は, 心疾患または腎疾患を有する患者で特に, 心不全のリスクを高める可能性があることが示された。そのため, FDAはこの安全性問題に関し, 新たな警告を製品表示に追加する。

本通知は, 2014年2月11日付FDA Drug Safety Communication<sup>A</sup>の更新情報である。



#### ◇背景

SaxagliptinおよびalogliptinはDPP-4<sup>B</sup>阻害薬クラスの医薬品であり, 2型糖尿病の成人患者において血糖値を下げるため, 食事・運動療法と組み合わせて用いられる。

FDAは, 心疾患患者を対象に実施された2つの大規模臨床試験を評価した。これらの臨床試験については, 2015年4月のFDA内分泌・代謝薬諮問委員会<sup>C</sup>の会議でも討議された。いずれの試験でも, 心不全で入院した人数は, saxagliptinまたはalogliptinを含有する糖尿病治療薬を投与された患者の方がプラセボを投与された患者に比べて多かった(詳細は下記「データの要約」を参照)。Saxagliptinの臨床試験では, saxagliptin投与群の3.5%が心不全で入院したのに対し, プラセボ群では2.8%であった。これはそれぞれ, 患者1000人あたり35人, 28人に相当する。リスク因子は, 心不全の既往または腎機能障害であった。Alogliptinの臨床試験では, alogliptin投与群の3.9%が心不全で入院したのに対し, プラセボ投与群では3.3%であった。これはそれぞれ, 患者1000人あたり39人, 33人に相当する。

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.06 (2014/03/13) 参照。

<sup>B</sup> dipeptidyl peptidase-4

<sup>C</sup> Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee

この会議の詳細は<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm436451.htm> を参照。

## ◇勸告

医療従事者は、患者が心不全を発症した場合、saxagliptinまたはalogliptinを含有する糖尿病治療薬の使用を中止して糖尿病のコントロール状態をモニタリングすることを検討すべきである。それによって患者の血糖値が十分コントロールできない場合、他の糖尿病治療薬が必要となることがある。

Saxagliptinまたはalogliptinを含有する糖尿病治療薬を使用中の患者は、下記のような心不全の徴候・症状が発現した場合、直ちに担当医に連絡すべきである。

- 日常的な活動の中での異常な息切れ
- 横臥時での呼吸困難
- 疲労または脱力
- 足首、足部、下肢、あるいは胃の腫脹を伴う体重増加

患者は自己判断で医薬品の使用を中止せず、まず担当医に相談すべきである。

## ◆Drug Safety Information

### ◇Saxagliptinおよびalogliptinについて

- SaxagliptinおよびalogliptinはDPP-4阻害薬クラスの医薬品であり、2型糖尿病の成人患者において血糖値を下げるため、食事・運動療法と組み合わせて用いられる。
- DPP-4阻害薬は、食後のインスリン分泌を促進し、血糖値を低下させる。インスリンは、血中から組織への糖の取り込みを促しエネルギー源として利用できるように働き、血糖値が一定に保たれるようにする。
- Saxagliptinおよびalogliptinの使用により起こり得る副作用には、心不全に加え、肺炎、重度関節痛、アレルギー反応、低血糖(他の糖尿病治療薬と組み合わせて用いられた場合)などがある。
- 2015年に米国の院外薬局では、約386,000人の患者がsaxagliptin含有医薬品(saxagliptin単剤、およびsaxagliptin/metformin合剤)の処方・調剤を受け、約56,000人の患者がalogliptin含有医薬品(alogliptin単剤、alogliptin/pioglitazone合剤、alogliptin/metformin合剤)の処方・調剤を受けた<sup>1)</sup>。

### ◇データの要約

SAVOR<sup>D</sup>試験は大規模な前向き多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、心血管疾患の確定診断を受けたことがあるか、または心血管疾患リスクの高い2型糖尿病患者(16,492人)を対象とした。患者の追跡期間は中央値2年、最長で約2.8年であった。心不全で入院した患者数は、saxagliptin投与群に無作為割り付けされた患者では289/8280人(3.5%)、プラセボ投与群に無作為割り付けされた患者では228/8212人(2.8%)であり、saxagliptin投与群の方が多

<sup>D</sup> Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus

かった。最初の副作用発現までの時間に関する解析では、心不全による入院のリスクはsaxagliptin群で有意に高くなっていた(推定ハザード比1.27;95%信頼区間[1.07~1.51])。心不全で入院した患者について特定されたリスク因子は、心不全の既往または腎機能障害であった。

EXAMINE<sup>E</sup>試験は、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。心血管疾患の確定診断を受けたことのある2型糖尿病患者で、かつ急性冠動脈症候群(急性心筋梗塞、または入院を要する不安定狭心症)に最近罹患した患者5,380人が組み入れられた。患者の追跡期間は平均1.5年、最長で3.4年であった。心不全により少なくとも1回入院した患者数は、alogliptin群に無作為割り付けされた患者(106/2701, 3.9%)の方がプラセボ群(89/2679, 3.3%)に比べ多かった。

## 関連資料

- 1) IMS Health, Total Patient Tracker. Year 2015. Extracted January 2016.

## 関連情報

・FDAのDPP-4阻害薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm459577.htm>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.06(2014/03/13)

※インクレチン関連薬と心不全のリスクについては、最近、下記の論文が発表されている。

- Li L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ*. 2016 Feb 17;352:i610.
- Bolen SD, Maruthur NM. The safety of incretin based drug treatments for type 2 diabetes. *BMJ*. 2016 Feb 17;352:i801. 上記の原著論文に関する論説
- Filion KB, et al. ; CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1145-54.

## 薬剤情報

- ◎Saxagliptin〔サキサグリプチン水和物, Saxagliptin Hydrate, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕  
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Alogliptin〔アログリプチン安息香酸塩, Alogliptin Benzoate, DPP-4阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕  
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン塩酸塩, Pioglitazone Hydrochloride (JP), チアゾリジン系血糖降下薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>E</sup> Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome

◎Metformin〔メホルミン塩酸塩, Metformin Hydrochloride (JP), ビグアナイド系血糖降下薬, 2型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内にはalogliptin/pioglitazone合剤はあるが, saxagliptin/metformin合剤, alogliptin/metformin合剤はない{alogliptin/metformin合剤は申請中(2016/2/3現在)}。

## Vol.14(2016) No.09(05/06) R02

### 【米FDA】

●Idelalisib[‘Zydelig’]:他の抗癌薬と併用での臨床試験についてFDAから注意喚起

#### FDA Alerts Healthcare Professionals About Clinical Trials with Zydelig (idelalisib) in Combination with other Cancer Medicines

#### Drug Safety and Availability

通知日:2016/03/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm490618.htm>

FDAは医療従事者に対し、抗癌薬のidelalisib[‘Zydelig’]と他の抗癌薬との併用に関する臨床試験で、死亡を含め、有害事象の発現率が高いと報告されていることに注意を喚起する<sup>A</sup>。

Gilead Sciences社は、慢性リンパ性白血病(CLL)<sup>B</sup>、小リンパ球性リンパ腫(SLL)<sup>C</sup>、および低悪性度の非ホジキンリンパ腫(NHL)<sup>D</sup>の患者を対象とした6つの臨床試験を中止していることを認めている。FDAはそれらの臨床試験の結果をレビュー中であり、必要に応じて新たな情報を通知する予定である。

治療歴のないCLLへのidelalisibの使用は承認されていないことに、医療従事者は留意すべきである。

Idelalisib[‘Zydelig’]の使用は現時点で、以下の適応でFDAの承認を受けている。

- 他の併存疾患のためrituximabによる単独治療が適切と考えられている再発性CLL患者での、rituximabとの併用治療。
- 少なくとも2つの全身療法を受けた患者での、再発性の濾胞性B細胞性NHLの治療。
- 少なくとも2つの全身療法を受けた患者での、再発性SLLの治療。

患者はidelalisib[‘Zydelig’]に関して質問や懸念がある場合、担当医に相談すべきである。FDAは医療従事者および患者に対し、idelalisib[‘Zydelig’]に関わる有害事象をFDAの

<sup>A</sup> EMAは2016年3月18日付で、本件に関するレビューを実施中であることを通知し、肺炎予防策を含む暫定的勧告を行っている。中止された臨床試験の内容にも言及している。・医薬品安全性情報本号【EU EMA】参照。

<sup>B</sup> chronic lymphocytic leukemia

<sup>C</sup> small lymphocytic lymphoma

<sup>D</sup> non-Hodgkin lymphoma

MedWatchプログラム<sup>E</sup>に報告するよう強く要請する。

---

#### 参考情報

※豪TGAから2016年3月16日付で、またHealth Canadaから2016年3月17日付で、同様の通知が発行されている。

<https://www.tga.gov.au/monitoring-communication/idelalisib-zydelig-100-mg-and-150-mg-tablets>

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/57590a-eng.php>

#### 薬剤情報

◎Idelalisib〔イデラリシブ, PI3K $\delta$ (ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの $\delta$ アイソフォーム)阻害剤, 抗悪性腫瘍薬〕国内:Phase III, 現在治験は中止されている(2016/04/22) 海外:発売済

---

<sup>E</sup> FDAのMedWatchオンライン副作用報告システムのサイト:  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/ucm2005699.htm>

Vol.14 (2016) No.09 (05/06) R03

【 EU EMA 】

●Idelalisib[‘Zydelig’]:肺炎予防策を含む新たな安全対策を EMA が勧告

EMA recommends new safety measures for Zydelig

Referral

通知日:2016/03/18

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>は、抗癌薬のidelalisib[‘Zydelig’]を今後もできる限り安全に使用するため、idelalisib[‘Zydelig’]を使用している医師および患者に対し、暫定的勧告を行う。[‘Zydelig’]は現在EUで、慢性リンパ性白血病 (CLL)<sup>B</sup>、および濾胞性リンパ腫[非ホジキンリンパ腫 (NHL)<sup>C</sup>の1種]の治療薬として承認されている。

PRACの勧告は下記のとおりである。[‘Zydelig’]による治療を受けているすべての患者は、特定の種類の肺感染 (ニューモシチス・イロベチイ肺炎)を予防するため抗菌薬を使用すべきである。また、白血球数が減少すると感染リスクが高まるため、感染に関して患者をモニターし、定期的に白血球数を検査すべきである。[‘Zydelig’]は全身感染症のある患者では使用開始すべきではない。また、治療歴がなく、がん細胞に特定の遺伝子変異 (17p欠失またはTP53変異)のあるCLL患者でも、使用開始すべきではない。

これらは、[‘Zydelig’]のレビューの間、患者を保護するための予防策としてPRACが発した暫定的な勧告である。

3つの臨床試験において、プラセボ投与患者に比べ、[‘Zydelig’]投与患者に重篤な有害事象が高い割合でみられたことから、[‘Zydelig’]のレビューが実施された<sup>D</sup>。その有害事象には、肺炎などの感染症に関連した死亡が含まれていた。これらの臨床試験 (現在は中止されている)は、CLL患者および低悪性度NHL患者を対象としていたが、[‘Zydelig’]は現在承認されている適応では使用されていなかった。

医療従事者には、実施すべき予防策を書面で連絡する予定である。レビューの完了後、EMAは詳細な情報を通知し、患者および医療従事者に指針を示す予定である。

◇医療従事者向け情報

- 3つの臨床試験で、治療歴のないCLL、および再発性の低悪性度NHLにおいて、標準治療に

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

<sup>B</sup> chronic lymphocytic leukaemia

<sup>C</sup> non-Hodgkin lymphoma

<sup>D</sup> 3つの臨床試験とはGS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125である。(訳注) レビューについての詳細は下記URLを参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002487.jsp&id=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002487.jsp&id=WC0b01ac058004d5c1)

['Zydelig']を上乗せした効果を評価していた治療群で、死亡を含む重篤な有害事象が高い割合でみられた。死亡例の多くは、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、サイトメガロウイルス感染など、感染症に関連していた。他の超過死亡(excess death)は主に呼吸器系イベントに関連していた。

- NHLの試験では、現在承認されている適応とは異なる疾病特性の患者が含まれており、現在承認されていない併用治療について試験が行われていた。CLLの臨床試験では、治療歴のないCLL患者が対象となっており、その中に17p欠失またはTP53変異のある患者が含まれていたが、この試験においても、現在未承認の併用治療について調査・検討されていた。
- 予防策として、また徹底的なレビューが実施されている間の対策として、17p欠失またはTP53変異のあるCLL患者では、['Zydelig']を一次治療薬として使用開始すべきではない。医師はCLLの一次治療薬として['Zydelig']を使用している患者一人一人について見直しを行い、ベネフィットがリスクを上回っている場合のみ、治療を継続すべきである。
- ['Zydelig']を引き続き使用することができるのは、併用療法ではrituximabとの組み合わせのみ(1つ以上の治療歴のあるCLL患者において)、および2種類の治療に抵抗性を示した濾胞性リンパ腫患者での単独治療としてのみである。
- ['Zydelig']の使用に伴う重篤な感染症のリスクについて、患者に伝えるべきである。['Zydelig']は、全身感染症が持続していることを示すエビデンスのある患者には、使用開始してはならない。
- すべての患者で、['Zydelig']による治療中に、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎の予防薬を使用すべきであり、呼吸器系の徴候・症状についてモニターすべきである。サイトメガロウイルス感染に関する定期的な臨床モニタリングと検査値によるモニタリングも勧告する。
- 好中球減少症を検知するため、患者の血球数も定期的に検査すべきである。改訂された製品概要(SmPC)<sup>E</sup>に従えば、患者が中等度～重度の好中球減少症を有する場合、['Zydelig']による治療を中断しなければならない場合がある。
- これらの暫定的勧告についての詳細は、医療従事者に書面で通知される予定であり、製品情報も対応して改訂される予定である。
- レビュー完了後、必要に応じて、['Zydelig']のレビューに関し、追加情報を通知する予定である。

#### ◇Idelalisib['Zydelig']について

EUでは、以下の適応が承認されている。

- 治療歴のある慢性リンパ性白血病(CLL)患者の治療、およびがん細胞に特定の遺伝子変異(17p欠失またはTP53変異)のある、治療歴のないCLL患者の治療。Rituximabと併用する。
- NHLの1種である濾胞性リンパ腫での単独療法。

<sup>E</sup> summary of product characteristics



['Zydelig']の承認された適応に関する詳細は、SmPCを参照<sup>F</sup>。

---

#### 参考情報

※FDAから2016年3月14日付で、本件に関して注意喚起が行われている。

・医薬品安全性情報本号【米FDA】

※豪TGAから2016年3月16日付で、またHealth Canadaから2016年3月17日付で、本件に関して注意喚起が行われている。

<https://www.tga.gov.au/monitoring-communication/idelalisib-zydelig-100-mg-and-150-mg-tablets>

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/57590a-eng.php>

※Gilead Sciences社は2016年3月23日付で、本件に関して医療従事者向けレター(DHPC)を発行し、その中で具体的なリスク最小化策を記載している。

[https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5707baba40f0b60385000056/Zydelig\\_idelalisib\\_-\\_DHPC\\_sent\\_23\\_03\\_2016.pdf](https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5707baba40f0b60385000056/Zydelig_idelalisib_-_DHPC_sent_23_03_2016.pdf)

#### 薬剤情報

◎Idelalisib〔イデラリシブ, PI3K $\delta$ (ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの $\delta$ アイソフォーム)阻害剤, 抗悪性腫瘍薬〕国内:Phase III, 現在治験は中止されている(2016/04/22) 海外:発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

---

<sup>F</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500175377](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500175377)