



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.17(2022/08/18)

目 次

各国規制機関情報

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

- がん治療薬duvelisib[‘Copiktra’]:死亡および重篤な副作用のリスク上昇の可能性について
FDAが注意喚起 — 治療継続のリスク/ベネフィットを他の治療法と比較考量すること.....2

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

- Drug Safety Update Vol.15, issue 11, 2022
 - Metformin:ビタミンB12減少のリスク — リスク因子のある患者のモニタリングに関する新たな助言.....5

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等に関する情報(文献/海外規制機関より)

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの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。

各国規制機関情報

Vol.20(2022) No.17(08/18) R01

【米FDA】

- がん治療薬 duvelisib[‘Copiktra’]:死亡および重篤な副作用のリスク上昇の可能性について
FDAが注意喚起 — 治療継続のリスク/ベネフィットを他の治療法と比較考量すること

**FDA warns about possible increased risk of death and serious side effects with cancer drug Copiktra (duvelisib)—Consider risks and benefits of continued use versus other treatments
Drug Safety Communication**

通知日:2022/06/30

https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-possible-increased-risk-death-and-serious-side-effects-cancer-drug-copiktra?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
<https://www.fda.gov/media/159559/download>

(抜粋・要約)

◇要約

臨床試験の結果から、慢性リンパ性白血病(CLL)^Aまたは小リンパ球性リンパ腫(SLL)^Bの治療にduvelisib[‘Copiktra’]を使用した場合、他の医薬品(ofatumumab)と比較して死亡リスクが上昇する可能性が示されたことに関し、FDAは注意喚起している。この試験では、[‘Copiktra’]の使用と、感染症、下痢、腸および肺の炎症、皮膚反応、および血中肝酵素値の上昇を含む重篤な副作用リスク上昇との関連も示された。

FDAは、これらのリスクについて国民一般に通知するとともに、[‘Copiktra’]の安全性評価を継続している。今後、臨床試験からの知見について協議し、患者に引き続き[‘Copiktra’]を処方すべきかについて検討するため、公開会議の開催を予定している。追加情報が得られれば更新情報を公表する予定である。

◇背景

Duvelisib[‘Copiktra’]は、少なくとも2ラインの前治療において効果が得られなかったか、または効果が消失した成人患者でのCLLまたはSLLの治療を適応として、2018年に承認された。CLLは白血球(Bリンパ球)に発生するがんの1種であり、SLLは主としてリンパ節に発生するがんの1種である。2018年の承認時には生存率または死亡リスクに関する情報は限られており、FDAはさらに多くの情報を得るため、臨床試験の追跡調査をより長期に行うよう要求した。[‘Copiktra’]は、がん細胞を増殖させる重要なシグナルを遮断することで作用し、特定の種類のがんの増殖を抑制または

^A chronic lymphocytic leukemia

^B small lymphocytic lymphoma

停止させると考えられる。[‘Copiktra’]は、PI3キナーゼ^C阻害薬と呼ばれる医薬品クラスに属し、経口カプセル剤として販売されている。

◇Duvelisib[‘Copiktra’]について

- [‘Copiktra’]は、少なくとも2ラインの前治療において効果が得られなかったか、または効果が消失した成人患者でのCLLおよびSLLの治療を適応として承認されている。
- [‘Copiktra’]は、PI3キナーゼ阻害薬と呼ばれる医薬品クラスに属する。この医薬品は、がん細胞を増殖させる重要なシグナルを遮断することで作用し、特定の種類のがんの増殖を抑制または停止させると考えられる。
- [‘Copiktra’]は、1日2回経口投与のカプセル剤として販売されている。
- [‘Copiktra’]のよくみられる副作用には、疲労、発熱、咳嗽、悪心、上気道感染、骨・筋肉痛、赤血球数低値などがある。

◇医療従事者向け情報

- [‘Copiktra’]を使用中の患者に対し、死亡および重篤な有害事象のリスク上昇の可能性のあることを伝えること。
- 臨床試験の結果から、CLLまたはSLLの治療にduvelisib[‘Copiktra’]を使用した場合、モノクローナル抗体医薬品のofatumumabと比較して死亡リスクが上昇する可能性が示されたことに関し、FDAは注意喚起している。
- 臨床試験から、[‘Copiktra’]の使用が、感染症、下痢、腸および/または肺の炎症、皮膚反応、および血中肝酵素値の上昇などの重篤な副作用のリスク上昇と関連することが見出された。
- [‘Copiktra’]による治療状況について患者レビューを行い、[‘Copiktra’]を継続するリスク/ベネフィットについて、他の治療選択肢と比較して話し合うこと。
- 毎処方時に渡されるMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)^Dに目を通すよう患者に促すこと。Medication Guideには安全性のリスクやその他の重要な情報が記載されており、情報が更新されることがあるためである。
- FDAが医薬品の使用に伴う安全性問題を追跡できるように、duvelisib[‘Copiktra’]に関わる有害事象を、他の医薬品と同様に、MedWatchプログラム^Eに報告すること。

◇データの要約

[‘Copiktra’]は、2018年、DUO試験^F時に得られたデータのベネフィット・リスク評価にもとづき、少なくとも2ラインの前治療歴を有する再発・難治性のCLLまたはSLLの成人患者の治療を適応と

^C phosphatidylinositol 3-kinase(ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ) (訳注)

^D <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>

^E MedWatch プログラムについて詳しくはサイト参照：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

^F “A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL” (DUO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004522>

して承認された。DUO試験は、少なくとも1ラインの前治療を受けた再発・難治性のCLLまたはSLL患者319人を組み入れ、[‘Copiktra’]とモノクローナル抗体医薬品のofatumumabを比較した無作為化非盲検第III相試験であった。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)^Gであった。初回承認時には全生存期間(OS)^Hの情報が限られていたことから、FDAは、[‘Copiktra’]の長期安全性を評価するために、製造業者Secura Bio社に対して同試験における5年後の全生存期間の最終解析結果を提出するよう要求した

追跡調査(中央値63カ月)にもとづく全生存期間の最終結果から、[‘Copiktra’]使用による死亡リスク上昇の可能性[ハザード比1.09;95%信頼区間(CI)[0.79~1.51]]が示された(表1)。少なくとも2ラインの前治療歴を有する患者のサブグループ(FDAが承認した適応)では、ハザード比は1.06(95%CI[0.71~1.58])であった。死亡リスクに加えて、有害事象による死亡、重篤な有害事象^I、グレード3以上の有害事象、および有害事象による治療変更の発生率は、[‘Copiktra’]使用群で高かった。

表1:DUO試験における全生存期間(OS)の最終データ概要(ITT^J集団)

	Duvelisib[‘Copiktra’](N=160)	Ofatumumab(N=159)
死亡数 n(%)	80(50)	70(44)
OSの中央値(月)[95%CI]	52.3[41.8~68]	63.3[41.2~NE*]
OSのハザード比[95%CI]	1.09[0.79~1.51]	

*NE=not estimable(推定不能)

関連情報

- [National Cancer Institute: Leukemia](#)
- [National Cancer Institute: Lymphoma](#)
- [The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#)

薬剤情報

©Duvelisib[デュベリシブ水和物, Duvelisib Hydrate, PI3キナーゼ阻害薬, 悪性腫瘍治療薬]国内:承認申請中(2022/03/24) 海外:発売済

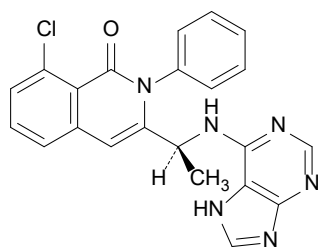
^G progression-free survival

^H overall survival

^I 重篤な有害事象は、感染症、下痢、腸や肺の炎症、皮膚反応、血中肝酵素値の上昇であった。安全性に関するこれらの結果はPI3キナーゼ阻害薬クラスに属する他の医薬品と同様であり、これについては2022年4月にFDAの外部専門家による諮問委員会で討議された。

^J intention-to-treat

◎Ofatumumab〔オフアツムマブ(遺伝子組換え), Ofatumumab (Genetical Recombination), ヒト型抗CD20モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



Duvelisib

Vol.20(2022) No.17(08/18)R02

【英MHRA】

●Metformin: ビタミン B12 減少のリスク — リスク因子のある患者のモニタリングに関する新たな助言

Metformin and reduced vitamin B12 levels: new advice for monitoring patients at risk

Drug Safety Update Volume 15, Issue 11, June 2022

通知日: 2022/06/20

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1084085/June-2022-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

現在、ビタミンB12減少、すなわちビタミンB12欠乏は、metformin使用患者、特に高用量または長期間使用している患者、および既にビタミンB12欠乏のリスク因子を有する患者によくみられる副作用と考えられている。そのため、MHRAは、metforminを使用中の患者がビタミンB12欠乏を示唆する症状を呈した場合、血清ビタミンB12値の検査を実施するよう助言する。また、ビタミンB12欠乏のリスク因子を持つmetformin使用患者に対する定期的なモニタリングも検討するよう助言する。



◆医療従事者向け助言

- Metformin使用患者でのビタミンB12減少はよくみられることがあり、ビタミンB12欠乏に至る可能性がある。

- Metforminの高用量または長期の使用患者、およびビタミンB12欠乏のリスク因子を有する患者では、ビタミンB12減少のリスクが上昇する。
- Metformin使用患者においてビタミンB12欠乏が疑われた場合(例えば、巨赤芽球性貧血の発現、ニューロパチーの新規発現など)、血清ビタミンB12値を測定し、ビタミンB12欠乏の検査・管理に関する現行の臨床ガイドラインに従うこと。
- ビタミンB12欠乏のリスク因子を有する患者については、ビタミンB12値の定期的なモニタリングの実施を検討すること(本稿中の「◇ビタミンB12欠乏のリスク因子」の項を参照)。
- 現行の臨床ガイドラインに従って、ビタミンB12の補充療法を行うこと。Metformin治療は、患者に忍容性があり、かつ禁忌でない場合には継続すること。
- Metforminとの関連が疑われる医薬品有害反応はYellow Card^Aを介して報告すること。

◆医療従事者から患者または介護者に伝えるべき助言

- Metforminの使用期間中に以下の症状が新たに発現または増悪した場合、ビタミンB12減少の徴候の可能性があるため、医師の診察を受けること:極度の疲労、舌の痛みと赤み、チクチクする感じ、蒼白または黄色の皮膚。
- 症状の原因を調べるため血液検査が必要となる可能性がある。これらの症状は、糖尿病が原因の場合、あるいは関係のない他の健康問題が原因となっている場合があるためである。ビタミンB12値が補正されて正常値である間は、metforminの使用継続が可能である。
- 自己判断でmetforminの使用を中止せず、まず担当医に相談すること。



◇MetforminとビタミンB12欠乏

Metforminは、2型糖尿病の治療、および発症リスクが高い患者での2型糖尿病の予防を適応として承認された医薬品である。Metforminは、速放錠、徐放錠、および経口服液剤が入手可能である。

ビタミンB12(cobalamin)は、神経や血液細胞を健康に保つために役立つ栄養素であり、牛乳、チーズ、ヨーグルト、および卵などの動物性食品に含まれる。また、朝食用シリアルなど、一部の栄養強化食品にも添加されている。ビタミンB12欠乏の原因として多いものは、感染症、吸収不良、医学的状态(クローン病、悪性貧血)、胃切除、および食事での摂取不足である。

ビタミンB12欠乏の患者は、無症状の場合もあるが、巨赤芽球性貧血またはニューロパチーの症状(一方または両方)を呈することがある。ビタミンB12減少によるその他の症状^Bとして、精神障害(うつ病、いらいら感、認知障害)、舌炎(舌の腫脹および炎症)、口腔内潰瘍、視覚障害や運動障害が起こり得る。ビタミンB12欠乏による貧血やニューロパチーの患者においては、症状が永続的にならないよう可能なかぎり早く診断し治療することが重要である。

^A Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^B <https://www.nhs.uk/conditions/vitamin-b12-or-folate-deficiency-anaemia/symptoms/>

ビタミンB12減少は、metforminの長期投与によって引き起こされることが知られている。その機序は現時点で、消化管運動の異常、細菌の過剰繁殖、および小腸内でのビタミンB12の吸収不良（あるいはこれらの要因の複合）など多くの要因によるものと考えられている。

◇製品情報改訂

欧州におけるmetforminのトップブランド[‘Glucophage’]に関し、MHRAから提供された情報にもとづき、既知の医薬品有害反応(ADR)であるビタミンB12欠乏について先頃レビューが実施された。このレビューの後、MHRAはmetformin含有医薬品の製品情報を改訂すべきであるとの見解で一致した。

最近の文献から、このADRの頻度はこれまで考えられていたよりも高いことが示唆されている¹⁾。[‘Glucophage’]の医療従事者および患者向け製品情報は、ビタミンB12欠乏はよくみられるADRであること、また使用者10人中最大1人に起こる可能性があることを盛り込んで改訂された。

改訂された製品情報には、このADRの発現リスクはmetforminの用量の増加および使用期間の長期化に伴い上昇すること、またビタミンB12欠乏を引き起こすことが知られているリスク因子を有する患者で上昇することも記載されている^{1,4)}。

改訂された製品情報には、医療従事者向けの新たな助言として、貧血やニューロパチーを呈する患者では血中ビタミンB12値を検査すること、ビタミンB12欠乏のリスク因子を有する患者では定期的に血中ビタミンB12値のモニタリングを検討すべきであると記載されている。Metforminを含有する固定用量配合剤^cを含め、他のmetformin含有医薬品の製品情報も改訂される予定である。

◇ビタミンB12欠乏のリスク因子

ビタミンB12欠乏のリスク因子は以下のようにさまざまである：

- ベースライン時のビタミンB12値が正常範囲の下限值である
- ビタミンB12の吸収不良に関連のある医学的状態(高齢、胃全摘または部分切除などの胃腸障害、クローン病および他の炎症性腸疾患、自己免疫状態など)
- ビタミンB12の供給量が低い食事(厳格なヴィーガン食、または一部のベジタリアン食など)
- ビタミンB12の吸収を阻害することが知られている医薬品(プロトンポンプ阻害薬、またはcolchicineなど)との併用
- 内因子受容体の欠損(イマーズルンド・グレスベック症候群)、トランスコバラミンII欠損など、ビタミンB12欠乏の遺伝的素因

文献および関連資料

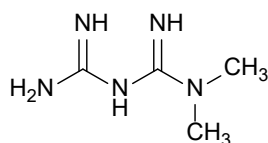
- 1) Aroda VR and others. [Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study](#). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016; volume 101: pages 1754 to 61 (viewed on 24 April 2022).

^c fixed dose combination

- 2) Beulens JW and others. [Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin.](#) *Acta Diabetologica* 2015; volume 52: pages 47 to 53 (viewed on 24 April 2022).
- 3) de Jager J and others. [Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial.](#) *British Medical Journal* 2010; volume 340: c2181 (viewed on 24 April 2022).
- 4) Miller JW. [Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications.](#) *Advances in Nutrition* 2018; volume 9: pages 511S to 518S (viewed on 24 April 2022).

薬剤情報

- ©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
※国内では錠剤のみ販売されている。



以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子