

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.21 (2003. 8. 29)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### 各国規制機関情報

・[‘Zenapax’](daclizumab)の処方情報の重要な改訂(米 FDA).....	p.1
・消費者向け医薬品情報:[‘Iressa’](gefitinib)(米 FDA).....	p.2
・[ GlucoNorm ](repaglinide)と gemfibrozil の併用禁忌についての重要な安全性情報(カナダ Health Canada).....	p.4

### 各国規制機関情報(2003.8.22 現在)

#### [ 英 MHRA ]

該当情報なし

#### [ 米 FDA ]

### 1. [‘Zenapax’](daclizumab) Important Drug Warnings and Other Changes to the Prescribing Information (2003.8.20)

#### [ Zenapax ](daclizumab)の処方情報の重要な改訂

FDA は[ Zenapax ](daclizumab)の処方情報の重要な改訂を発表した。この改訂には心臓移植試験での死亡率の増加、および過敏性反応の更新情報に関する 2 つの新しい警告文を含む。心臓移植試験からの追加情報によって影響を受ける[ Zenapax ]のラベリングの他の箇所についても改訂された。

**警告:** Cyclosporine, mycophenolate mofetil および corticosteroids を含む免疫抑制療法の一部として [ Zenapax ]の使用は、死亡率の増加と関連性があるかもしれない。[ Zenapax ]による同種移植拒絶反応の予防に対する、cyclosporine, mycophenolate mofetil および corticosteroids を併用した 434 人の心臓移植者について行われた無作為化二重盲検プラセボコントロール試験では、6 ヶ月および 12 ヶ月後の死亡率はプラセボを服用した患者よりも[ Zenapax ]を服用した患者の方で増加した(6 ヶ月で 7% v 5%, 12 ヶ月で 10% v 6%)。全てではないがいくつかの症例については、死亡率の増加は重篤な感染症の高い発症率に関係するようである。抗リンパ球抗体療法との併用は致命的な感染症の要因の一つかもしれない。

**過敏症:** アナフィラキシーを含む重篤な(24 時間以内に発症)急性の過敏性反応は、[ Zenapax ]の初回投与および反復投与両方で見られる。これらの反応は、低血圧、気管支痙攣、喘鳴音、咽頭浮腫、肺水腫、チアノーゼ、低酸素症、呼吸停止、不整脈、心停止、末梢性浮腫、意識喪失、発熱、発疹、蕁麻疹、発汗、そう痒症、および/または注射部位での反応を含む。重篤な過敏性反応が起きた場合、[ Zenapax ]による治療は恒久的に中止しなければならない。アナフィラキシーを含む重篤な過敏性反

応に対する治療措置が直ちに取られることが必要である。[ Zenapax ]を再投与する場合、注意深く治療を継続すべきである。特に免疫抑制に関連して、このような再投与によるリスクは不明である。

臨床試験；使用上の注意；相互作用；副作用；感染症の感染率および市販後調査

成人：[‘Zenapax’]を加えた cyclosporine および corticosteroids による免疫抑制治療は、プラセボと比較して移植 3 年後の生存率が良好であった。しかしながら、cyclosporine、corticosteroids および azathioprine の 3 剤に[ Zenapax ]を追加投与された患者では、プラセボと比較して 3 年後の生存率で差は見られなかった。治療を受けたグループではどちらの研究においても、移植 3 年後、移植片の生着率に差は見られず、移植片機能遅延の頻度にもグループ間に差は見られなかった。

移植後 3 年間では、[ Zenapax ]の追加投与は移植後リンパ腫の数を増加させない。リンパ増殖症候群および日和見感染症の発症率は限られた臨床研究試験では高くなかったが、免疫抑制療法を受けている患者ではリンパ増殖症候群および日和見感染症のリスクは増加している。

小児：11 ヶ月から 17 歳までの小児の腎臓移植患者 60 人について行われたオープン・ラベルの薬物動態学的研究のデータを用い、有効性、免疫原性および安全性について解析した。この研究では、1mg/kg の[ Zenapax ]が移植手術を受ける前に合計 5 回 14 日ごとに標準の免疫抑制療法に追加された。移植 1 年後、生検で確認および臨床的に推定された急性拒絶反応の発症率の合計は 17%、患者および移植臓器の生存率はそれぞれ 100%および 96%であった。移植後 3 ヶ月における抗 daclizumab 抗体の発症率は 34%であった。

加えて、次のような副作用が成人の移植患者よりも小児の移植患者で発症率が高かった：下痢、術後痛、発熱、嘔吐、高血圧増悪、そう痒症、および上気道および尿路感染。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/zenapax.htm>

Daclizumab (IL-2 antagonist, 免疫抑制剤) 海外：発売済

Immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal clone 1H4 gamma-chain anti-human interleukin-2 receptor), disulfide with human-mouse monoclonal clone 1H4 light chain, dimmer

## 2. Consumer Drug Information: [‘Iressa’] (gefitinib) (2003.6.13, web 掲載日 2003.8.19)

### 消費者向け医薬品情報: [ Iressa ] (gefitinib)

何に使われるか？

・以下の NSCLC (非小細胞肺癌) に単剤で用いられる化学療法剤 (抗癌剤)

白金製剤および docetaxel 治療後に進行した NSCLC、または

白金製剤または docetaxel の治療に反応しない NSCLC

・現時点では、[ Iressa ] が NSCLC の症状を改善するか、または延命効果があるかどうかはわかっていない。

・[ Iressa ] は NSCLC の治療の第一選択薬とすべきでない。NSCLC の治療に白金製剤をベースにした化学療法で [ Iressa ] との併用において、いかなるベネフィットも示さなかった。

どのような人が服用すべきでないか？

[ Iressa ] および [ Iressa ] に含まれる成分に対するアレルギーがある場合も服用すべきでない。

特別な警告:

・ILD(間質性肺疾患)を起こすことがある。ILD は重篤で致命的な肺疾患である。ILD は、咳嗽や発熱の有無に関わらず、呼吸障害の症状がある。ILD は非常に短期間に重篤になることがある。

・[ Iressa ]は肝毒性といわれる肝臓の障害を起こすことがある。

・[ Iressa ]は角膜びらんといわれる眼の障害を起こすことがある。

下記の症状が現れたときは、直ちに医療機関に相談すること。

・重篤で頻繁な下痢、悪心、嘔吐、または食欲喪失。このような状態は脱水(体液不足)を起こす可能性がある。

・ 肺症状の悪化(息切れ、咳嗽、発熱)

・ 眼刺激

・その他の新しい症状

[ Iressa ]を使用する前に何を主治医または医療機関に伝えるべきか？

以下の場合は医療機関に伝えること:

・肝臓に障害があるか、またはあった。

・妊娠を試みているか、妊娠中または授乳中である。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系(サプリメント)など、服用中の薬全てを医療機関に伝えること。

[ Iressa ]は特に以下の薬剤を服用中の場合、その作用に影響を与えるかもしれない。

・rifampicin , phenytoin

・warfarin

・ketoconazole , itraconazole

・ranitidine , cimetidine

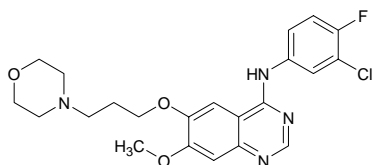
起こりうる副作用は何か？

(これは[ Iressa ]で報告されている副作用の完全なリストではない。さらに詳しい副作用については、医療機関または薬剤師が相談に応じることができる。)

代表的な副作用の例:下痢、発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、悪心、嘔吐、そう痒、食欲喪失、脱力、体重減少。

[ Iressa ]に関するさらに詳しい情報は、医療機関または薬剤師に尋ねてください。

<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/druginfo/iressa.HTM>



ゲフィチニブ(Gefitinib, EGFR(受容体型チロシンキナーゼ)阻害剤)国内:発売済 海外:発売済

【カナダ Health Canada】(2003.7.17, web 掲載日 2003.8.8)

## Important Safety Information on the concomitant use of ['GlucNorm'] repaglinide and gemfibrozil.

### [ GlucoNorm ](repaglinide)と gemfibrozil の併用禁忌についての重要な安全性情報

医療従事者向 (Novo Nordisk Canada Inc.より)

- 両剤は併用禁忌である。
- [ GlucoNorm ](repaglinide)の血糖降下作用は, gemfibrozil と同時に投与した場合, 明らかに増大し作用時間も長くなった。
- 両剤を服用している患者は重篤で持続性の低血糖のリスクを負うことがある。

最近, Niemi らの論文<sup>1)</sup>が発表された。この研究は, Novo Nordisk 社の速効型インシュリン分泌促進薬 [ GlucoNorm ](repaglinide)と高脂血症治療薬 gemfibrozil 間の薬物動態学的相互作用を明らかにするために計画された。

両剤の併用により健康ボランティアにおいて血糖降下作用を顕著に増大させ作用時間を延長させた。両剤を同時に服用する場合, 重篤で持続性の低血糖症のリスクがあるので, 両剤は現在併用禁忌である。

Niemi らは, 健康ボランティアにおいて gemfibrozil と同時に投与された repaglinide の薬物動態学的特性が著しく変化すると報告した。Gemfibrozil は repaglinide の AUC(area under the curve: 血中濃度曲線下面積)を 8.1 倍 (5.5 - 15.0 倍;  $P < 0.001$ )に増大させ, 半減期を 1.3 時間から 3.7 時間 ( $P < 0.001$ )に延長した。Gemfibrozil の用量依存的な血糖値降下作用は, gemfibrozil による CYP2C8 の阻害作用によるものと思われる。

Novo Nordisk 社の国際安全性データベースにおいて, 両剤併用による重篤な低血糖の事例を 5 件確認した。この 5 件はすべて, 自発報告(米国 3 件, フランス 2 件)で, 1999 年 4 月から 2003 年 2 月までに受け取ったものである。カナダからの自発報告はない。

両剤併用の患者は, 重篤または持続性の低血糖のリスクがある。従って, 医師は両剤併用患者について再評価し, 血糖値の綿密なモニター下で他の治療法を検討すべきである。

[ GlucoNorm ](repaglinide)を服用している患者は gemfibrozil を服用すべきでないし, すでに gemfibrozil を服用している患者は, repaglinide が処方される前に gemfibrozil を止めるべきである。

Novo Nordisk 社は, この新しい情報を製品情報に加える予定である。

市販後の副作用自発報告に基づく報告の割合は, 薬物治療におけるリスクを, 一般的に過小評価されているということを留意すべきである。

医薬品による副作用事象の同定, 特徴付けおよび管理は, 副作用報告プログラムにおける医療従事者の積極的な参加に負うところが大きい。この件に関して専門家による貢献は副作用の早期発見に重要である。

文 献(医薬品安全性情報 Vol.1 No.8 再掲)

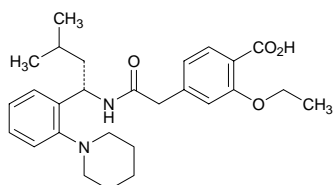
1) Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide.

Diabetologia 2003 46(3): 347-51

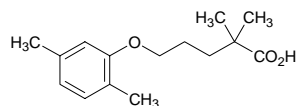
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/repaglinide\\_prof\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/repaglinide_prof_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/repaglinide\\_pub\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/repaglinide_pub_e.html) (一般向)

関連情報 医薬品安全性情報 Vol.1 No.12(2003. 6. 27)



レパグリニド (Repaglinide ,  
速効型インスリン分泌促進剤)  
国内:申請中 海外:発売済



ゲムフィブロジル (Gemfibrozil ,  
フィブラート系高脂血症用剤)  
国内:申請後中止 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

---

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本