

医薬品安全性情報 Vol.1 No.8 (2003. 5. 30)

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

・ [‘NovoNorm/Prandin’] (repaglinide) と gemfibrozil の併用禁忌に関する公式声明 (EU EMEA) p.1

参考資料

・ 英国 MHRA CSM より重点的調査対象薬 (Black Triangle list) の紹介 p.3

各国規制機関情報 (2003.5.23 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】 (2003.05.23)

Emea Public Statement on Repaglinide [‘NovoNorm/Prandin’] Contra- Indication of Concomitant Use of Repaglinide and Gemfibrozil

【 NovoNorm/Prandin 】 (repaglinide) と gemfibrozil の併用禁忌に関する公式声明

最近の文献*で、2 型糖尿病薬の repaglinide と抗高脂血症薬 gemfibrozil を併用した場合、 repaglinide の血糖降下作用が顕著に増大し、作用時間も長くなる可能性があることが示された。さらに、両剤を同時に服用した患者で、5 件の重篤な低血糖例が報告された。従って、CPMP は両剤の併用を禁忌とした。

Repaglinide は、現在 EU、ノルウェーおよびアイスランドで使われている。

Repaglinide 処方情報の改訂箇所抜粋

Gemfibrozil、clarithromycin、itraconazole、ketoconazole との併用で血糖降下作用が増大および

/または延長。

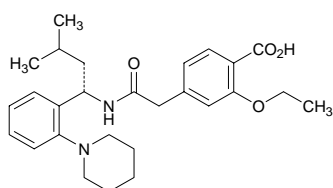
CYP2C8 の阻害剤である gemfibrozil が, repaglinide の血中濃度曲線下面積(AUC)を 8.1 倍, Cmax を 2.4 倍に増加(健康人ボランティア)。半減期が 1.3 時間から 3.7 時間に延長し, repaglinide の血中濃度(投与後 7 時間)が gemfibrozil により 28.6 倍に増大した(健康人ボランティア)。

Itraconazole 100mg との併用では, AUC が 40% 増大したが, 血糖値に明らかな変化は見られなかった。

患者用リーフレット

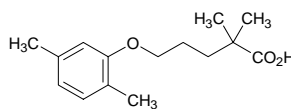
Itraconazole, ketoconazole, Gemfibrozil との併用に注意喚起。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/1170003en.pdf>



レパグリニド(Repaglinide)

国内: Phase III 海外: 発売済



ゲムフィブロジル(Gemfibrozil)

国内: 申請後中止(2002/12/16 現在) 海外: 発売済

* [Diabetologia, 2003 Mar ; 46(3):347-51]

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

Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ.

12 人の健康ボランティア(男性 4 人, 女性 8 人, 年齢 20 - 24 歳, 体重 46 - 84kg)を対象とし, ランダム化プラセボ比較化クロスオーバー試験を行った。ウォッシュアウト期間は 4 週間であった。Gemfibrozil 600-mg, itraconazole 100-mg (初回量 200 mg)のどちらか, gemfibrozil および itraconazole, またはプラセボを 3 日間 1 日 2 回投与し, 1 日 3 回, repaglinide 0.25 mg を投与した。

Gemfibrozil は repaglinide の AUC 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。Itraconazole は repaglinide の AUC を 1.4 倍 (1.1 - 1.9 倍; $P < 0.001$)に, gemfibrozil-itraconazole では repaglinide の AUC を 19.4 倍 (12.9 - 24.7 倍)に増加させ, 半減期を 6.1 時間($P < 0.001$)に延長した。

投与後 7 時間で repaglinide は gemfibrozil により AUC が 28.6 倍に増大し, gemfibrozil および itraconazole により 70.4 倍($P < 0.001$)に増大した。Gemfibrozil または gemfibrozil および itraconazole では, repaglinide の血糖降下作用をかなり増大し延長させる。Repaglinide は短時間作用型の強力な糖尿病薬である。

医師は, gemfibrozil と repaglinide の相互作用は大変危険であると認識する必要があり, これを避けるべきである。もし, この組み合わせが避けられないならば, 用量を大幅に減らし, 血糖値を注

意深くモニターする必要がある。

[PubMed, abstract]

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12687332&opt=Abstract

参考資料 英国 MHRA CSM より重点的調査対象薬(Black Triangle list)の紹介

Monitoring the safety and quality of medicines : New drugs under intensive surveillance (Black Triangle list*)

医薬品の安全性と品質のモニタリング:重点的調査対象の新薬(Black Triangle list)

Black Triangle drug とは？

医薬品安全性委員会 CSM/MHRA は、黒色の逆三角形の印(Black Triangle ▼)のついた新しい医薬品およびワクチンについて、疑わしい反応を全て報告するよう推奨している。

BNF (British National Formulary, 英国医学会・薬学会共同編集処方集), NPF (Nurse Prescribers' Formulary, 看護師処方集), MIMS (製薬会社から提供された情報をまとめた月間の新薬集), ABPI Compendium of Datasheets(英国製薬工業協会編集医薬品集), Summaries of Product Characteristics (製品概要)とその関連の宣伝資料に収載されている製品で、Black Triangle がついているものは、CSM/MHRA が重点的にモニタリングを行っている。

医薬品が新しい有効成分であれば、Black Triangle がつけられるが、承認済みの有効成分を含む製剤も、以下の基準に 1 つ以上該当する場合はモニターの対象となる可能性がある。

- ・ 有効成分の新しい組み合わせ
- ・ 新しい投与経路またはドラッグ・デリバリー・システム
- ・ 当該製品の従来のリスク/ベネフィットを変える可能性のある重要な新しい適応

最後の基準は CSM の要望で最近追加された。

CSM/MHRA は、市販前のリスク/ベネフィットを確認するため、上記製品の疑わしい副作用は全例入手したいと考えた。Black Triangle drug は少なくとも 2 年間は厳密に調査され、安全性が確立されるまで Black Triangle は付いたままである。

なぜ Black Triangle drug をモニターするのか？

CSM/MHRA は、安全性プロファイルの理解を向上させ、できるだけ迅速にいかなる未知の副作用を確実に見出すため、Black Triangle drug に関係した全ての疑わしい副作用の報告を必要としている。

新薬が市場に出ても、安全性については限られた情報のみである。新薬が臨床試験され、安全性が示されなければ当然承認されない。しかしながら、臨床試験は比較的短期間で、少数の患者で行われ、厳格な条件が患者に課せられる。従って、臨床試験を受けた患者は、この薬が市場に出て使われる患者の最大公約数になっていない。市販後、多くの人々に使われるようになり、そのモニターが綿密に行われてはじめて、稀な副作用や長期間服用後に現れる副作用を確定でき、適切な対策を取ることが可能である。

CSM/MHRA は、医薬品およびワクチンで、例えその副作用が既知のものであっても、重篤で疑わしい作用は全て報告するよう推奨している。

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/newdrugs/newdrugs.htm>

* : Black Triangle list

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/newdrugs/tradenames.pdf>

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本