

FDA の医薬品安全性情報 2004 年 1 月 掲載分

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

1. MedWatch (通知日 2003.12 , web 掲載日 2004.1.2)

2003 Safety Alerts for Drugs: [Tamiflu] (oseltamivir phosphate) Capsules and for Oral Suspension

2003 年安全性警告: [Tamiflu] (oseltamivir phosphate) カプセルおよび経口懸濁液 (医療従事者向)

Roche Laboratories 社は、非常に年齢の低い子供への [Tamiflu] (oseltamivir phosphate) の使用に影響する新しい前臨床試験の安全性データについて通知する。 [Tamiflu] は、発症後 2 日までの 1 歳以上のインフルエンザ感染による合併症を伴わない急性疾患の治療に用いられる。また [Tamiflu] は、13 歳以上におけるインフルエンザの予防にも用いられる。 [Tamiflu] は、1 歳未満におけるインフルエンザの治療および予防には適応されない。

2003-2004 年のインフルエンザ・シーズンの早い始まりで、小児の入院と死亡増加に関する早い時期での報告が、今年インフルエンザに対する親や医師に不安をもたらしている。CDC は、肺炎等の重篤なインフルエンザの合併症で、特に流行がないシーズンでも、米国では入院患者が 114,000 人と推定している。ある医療専門家は、今年の流行による死亡者数は、年平均の 36,000 人を上回ると予測する。今シーズンこれまでに 18 歳未満の少なくとも 42 人の小児が、インフルエンザとその合併症により死亡しているという点が特に懸念される*。

[Tamiflu] は、1 歳児の治療において有効性と良好な忍容性を示しているが、幼若ラットでの前臨床試験の知見は、1 歳未満の乳児における [Tamiflu] の使用に関する懸念の可能性を提起している。Oseltamivir phosphate 1,000mg/kg (小児における推奨用量の約 250 倍) を 7 日齢のラットに単回投与したところ、oseltamivir および oseltamivir phosphate への異常に高い曝露に関連した死亡が見受けられた。その後の研究は、脳内の oseltamivir phosphate 濃度が成熟ラットの約 1,500 倍であることが示された。このような高いレベルの曝露は、未熟な血液脳関門に関連している可能性が高い。より年齢の進んだ幼若ラットでは、同量またはより高用量の [Tamiflu] を与えても、死亡も他の顕著な影響も見られなかったことが研究で示された。Oseltamivir phosphate の幼若ラットの脳内で副作用を起こさない曝露量は、1 歳児で予想される量の約 800 倍に相当した。ヒト乳児に対するこれらの前臨床データの臨床的な意義は、不明である。しかし、血液脳関門が未熟な乳児における曝露の予測が不可能なため、ヒトの血液脳関門が完全に発達したと通常認められる 1 歳に達しない乳児に、[Tamiflu] を投与することは推奨されない。

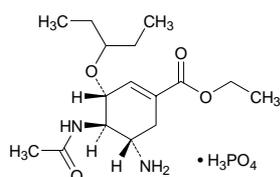
これらの前臨床試験で得られた知見の詳細について、FDA と検討しており、その情報を [Tamiflu] の添付文書に盛り込むよう準備中である。この活発なインフルエンザのシーズンに、[Tamiflu] で低年齢の子供を治療する望みの可能性を考えるならば、現時点では添付文書の適応で、1 歳以上の小児にのみ [Tamiflu] を用いる重要性を強調したい。

これらのデータは、より年齢の高い子供や成人での[Tamiflu]の使用には影響を与えない。臨床試験では、発症後2日以内に[Tamiflu]の治療を受けた1歳以上の患者で、インフルエンザの罹患期間が約1.5日短縮された。13歳以上の青年期および成人の密接な接触におけるインフルエンザの予防でも、[Tamiflu]は有効であった。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/tamiflu_deardoc.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#tamiflu>

* CDC MMWR Weekly (2004.1.9)によれば、CDCは、2003年10月18日以降、18歳未満の小児93人がインフルエンザで死亡と報告した。



リン酸オセルタミビル〔Osetamivir Phosphate、抗インフルエンザウイルス剤(ノイラミニダーゼ阻害剤)〕

国内：発売済 海外：発売済

2. MedWatch (web 掲載日 2004.1.6)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - October 2003

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年10月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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：C (CONTRAINDICATIONS) = 禁忌，BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告，
W (WARNINGS) = 警告，P (PRECAUTIONS) = 使用上の注意，
AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用]

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Fluticasone Propionate Inhalation Powder	Flovent Rotadisk					
Somatropin [rDNA origin] for Injection	Genotropin					
Pimozide	Orap Tablets					
Thalidomide	Thalomid Capsules					
Quinapril Hydrochloride	Accupril Tablets					
Quinapril Hydrochloride/Hydrochlorothiazide	Accuretic Tablets					
Perindopril Erbumine	Aceon Tablets					
200mg Ibuprofen and 30mg Pseudoephedrine Hydrochloride	Advil Cold and Sinus Caplets Tablets					
Naratriptan	Amerge Tablets					
Moxifloxacin Hydrochloride	Avelox Tablets and I.V.					
Cytarabine Liposome Injection	DepoCyt					
Etanercept	Enbrel					
Trastuzumab	Herceptin					
Benazepril Hydrochloride	Lotensin Tablets					
Benazepril Hydrochloride and Hydrochlorothiazide	Lotensin HCT Tablets					
Telmisartan	Micardis Tablets					
Fosinopril Sodium	Monopril Tablets					
Fosinopril Sodium/Hydrochloride	Monopril-HCT Tablets					
Pergolide Mesylate	Permax Tablets					
Sirolimus	Rapamune Oral Solution and Tablets					
Ribavirin	Rebetol Capsules and Oral Solution					
Fentanyl Citrate	Sublimaze Injection					
Atenolol and Chlorthalidone	Tenoretic Tablets					
Moexipril Hydrochloride/Hydrochlorothiazide	Uniretic Tablets					
Moexipril Hydrochloride	Univasc Tablets					
Zafirlukast	Accolate Tablets					
Penciclovir Cream	Denavir					
Estramustine Phosphate Sodium	Emcyt Capsules					
Fluticasone Propionate	Flovent Inhalation Aerosal					
Phentermine Resin	Ionamin Capsules					
Metoprolol Tartrate and Hydrochlorothiazide	Lopressor HCT Tablets					
Leuprolide Acetate/Depot Suspension/Injection	Lupron Depot-PED					
Nitrofurantoin Monohydrate/Macrocrystals	Macrobid Capsules					
Methylergonovine Maleate	Methergine Tablets and Injection					
Omeprazole	Prilosec Delayed-Release Capsules					
Zidovudine	Retrovir Capsules, Syrup, and Tablets					
Methotrexate Sodium	Rheumatrex Tablets					
Risperidone	Risperdal Tablets and Oral Solution Risperdal M-TAB Orally Disintegrating Tablets					
Bosentan	Tracleer Tablets					
Cholestesrelam Hydrochloride	Welchol Tablets					
Xenon X-133 Gas	Xenon X-133 Gas					
Ofloxacin Otic Solution	FloXin Otic					
Imatinib Mesylate	Gleevec Capsules					
Montelukast Sodium	Singulair Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules					
Eprosartan Mesylate	Teveten Tablets					
Eprosartan Mesylate/Hydrochlorothiazide	Teveten HCT Tablets					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/oct03_quickview.htm

3. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of January 7, 2004

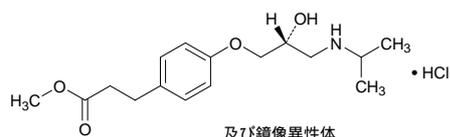
小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表(2004年1月7日)

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Alendronate	Fosamax	Merck		
Atovaquone and Proguanil	Malarone	GlaxoSmithKline		
Benazepril	Lotensin	Novartis		
Budesonide	Pulmicort	AstraZeneca		なし*
Ciprofloxacin	Ciloxan	Alcon		発行予定
Esmolol New!!	Brevibloc	Baxter		
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		発行予定
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		
Ofloxacin	Ocuflox	Allergan		発行予定
Orlistat	Xenical	Hoffmann-La Roche		
Oxybutynin	Ditropan	Johnson & Johnson		
Temozolomide	Temodar	Schering		
Topotecan	Hycamtin	GlaxoSmithKline		
Venlafaxine	Effexor	Wyeth Ayerst		

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

(注：上記は2004年1月7日にweb掲載された情報)



塩酸エスモロール〔Esmolol Hydrochloride, 短時間作用型β₁遮断剤(不整脈用剤)〕

国内：発売済 海外：発売済

4. MedWatch (通知日 2003.12.23 , web 掲載日 2004.1.9)

Important User Notification : Ortho Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 and Ortho Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 Confirmatory Test

重要な通知:ELIZA 法テストシステムでの抗体偽陽性率について

血液バンクおよび他の検査機関の関係者へ

Ortho-Clinical Diagnostics 社 およびFDA は ,Antibody to HBsAg ELISA Test System 3(B 型肝炎ウイルス抗原に対する抗体測定のためのELIZA法テストシステム 3) ドナースクリーニングの検定において ,初回の抗体陽性率および再検査での陽性率が上昇 ,また ,Antibody to HBsAg ELISA Test System 3 Confirmatory Test (B型肝炎ウイルス抗原に対する抗体測定のためのELIZA法テストシステム 3 確認試験) での抗体の偽陽性率が確認されたとする報告を関係者に通知した。Ortho社は ,現在 ,これらの事象の原因に関する入手可能な情報を検証中である。レター*で ,ドナースクリーニング検定を用いてこの問題を軽減することを推奨し ,また ,同試験キットの使用説明の変更を提示している。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#elisa>

* : レター掲載ウェブサイトは下記の通り。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/ortho-ELISA_deardoc.pdf

5. FDA Press Release (2004.1.22)

FDA Launches Consumer Campaign on Safe Use of OTC Pain Products

FDA が OTC 鎮痛剤の安全な使用に関する消費者キャンペーンを開始

FDA は本日 , OTC 鎮痛剤の安全な使用のアドバイスを提供する国民啓蒙キャンペーンを開始した。

「鎮痛剤と解熱剤は ,指示どおりに使用されたときには安全な薬剤である。しかし ,ある条件で ,あるいは特定の薬剤を服用している人々に使用された場合には ,重大な問題を引き起こすことがあり得る。」「我々は ,これらの製品を服用する消費者に ,現在の服薬と包装上の指示に注意深く従うことが重要であると注意を促したい」と FDA 長官 Mark B. McClellan, M.D., Ph.D.は述べている。

FDA の全国規模のキャンペーンは , acetoaminophen と ,非ステロイド性消炎剤 (NSAIDs) を含有する OTC 解熱鎮痛剤 (aspirin , ibuprofen , naproxen sodium , ketoprofen 等) を対象としている。

「製品表示を注意深く読み ,適切な用量を服用しているか確かめ ,これらの薬剤を安全に使用できることを確実にするため ,担当医または薬剤師に問い合わせること」と同氏は述べた。異なる用途で売られている OTC 薬の多くが ,同一の有効成分を含有している。例えば ,感冒・鎮咳薬が ,頭痛薬や処方鎮痛剤と同一の有効成分を含有している可能性もある。不慮の過量服用のリスクを最小限にするため ,消費者は同じ有効成分を含有する複数の薬剤を同時に服用することを避けなければならない。

Acetaminophen は、鎮痛剤、鎮咳剤、感冒薬等、600 種類以上の OTC 薬、および処方薬に含まれる有効成分である。正しく使用すれば安全で有効である。しかし、過剰に摂取すると肝障害を引き起こし、死に至ることもある。肝障害の危険性は、acetaminophen 含有製剤を服用する一方で、1 日に 3 本以上のアルコール飲料を消費する人において増加する可能性がある。

NSAIDs は、発熱や軽度な種々の痛みを抑える目的としても使用される一般的な鎮痛剤である。NSAIDs には、aspirin, ibuprofen, naproxen sodium, ketoprofen 等がある。これらの製品は、胃出血を引き起こすことがあるが、60 歳以上、血液凝固阻止剤の処方を受けている、ステロイド剤を服用している、または胃出血の既往がある人において、その危険性は高まる。NSAIDs は、腎疾患を有している、または利尿剤を服用している患者において、可逆性の腎障害のリスクを増加する可能性もある。

FDA の消費者啓蒙キャンペーンには、次の事項が含まれる。

- 1) 薬局または医療従事者が配布する OTC 鎮痛剤の小冊子
 - 2) 全国のコミュニティ・ペーパー 10,000 紙に配送する“matte release”新聞記事
 - 3) 国内のヘルスケアの会議で配布され、健康関連刊行物に転載可能な FDA Consumer 誌の記事“鎮痛剤使用上の注意”の増刷
 - 4) 約 100 種の主要雑誌に送付される 2 種類の印刷公共広告
- これらすべての資料は、以下のサイトで入手可能。

<http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/default.htm>

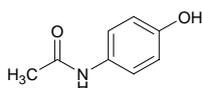
本キャンペーンは、これらの薬剤の推奨用量以上を不注意に服用することを避けるためのアドバイス、およびリスクを増加させる基本的な健康条件の概要を示すものである。

2002 年 9 月、FDA の Non-Prescription Drugs Advisory Committee は、acetaminophen と NSAIDs を含む特定の OTC 薬のラベリング変更を指示した。これらの製品の含有成分と、不適切な使用によって引き起こされる副作用について、より詳細に消費者に知らせるためにこのような変更が必要であると通知した。この新たな消費者へのアウトリーチの取り組みに加えて、安全使用をさらに確実なものにするために、FDA はこれら製品のラベリングの変更を引き続き検討予定である。OTC 経口鎮痛剤に関する最新の科学的知見をより反映させるように、これら成分のラベリングに対する種々の変更を FDA は検討中である。

FDA は消費者に対して、OTC 薬の使用についての疑問・質問がある場合、特に栄養補助食品または他の OTC 薬や処方薬と併用する前に、医療従事者や薬剤師に相談することを勧める。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01008.html>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/safety04.htm#otc>



アセトアミノフェン (Acetaminophen, 非ピリン系解熱鎮痛剤) 国内：発売済 海外：発売済

6. FDA CDER (2004.1.22)

Safety Concerns Associated with Over-the-Counter Drug Products Containing Analgesic /Antipyretic Active Ingredients for Internal Use

解熱・鎮痛の有効成分含有の内服用 OTC 薬に関する安全性の懸念

成人および小児患者における不慮の acetaminophen による肝毒性および NSAIDs 関連の消化管出血および腎毒性を予防するために果たす重要な教育的役割について、医療関係者に注意を喚起するために通知する。FDA の NDAC (Nonprescription Advisory Committee) は、2002 年 9 月 19 - 20 日にこれらの鎮痛剤の使用に関する安全性のデータをレビューし、まれではあるが重篤な有害事象となる可能性のあるリスクを減少するために、患者および消費者をより適切に指導する方法に関して勧告した。

経緯：Acetaminophen は、1960 年から OTC 薬の解熱・鎮痛剤として米国で販売されている。Acetaminophen は、単一成分として小児および成人に対してさまざまな用量および剤形で広く入手可能で、さまざまな組み合わせの OTC 薬や処方医薬品でも見受けられる。

化学的には acetaminophen は para-aminophenol の誘導体であり、鎮痛剤である phenacetin の活性代謝物でもある。鎮痛効果が痛覚の閾値を上昇させるのに対し、解熱効果は視床下部の体温調節中枢に対して作用することによる。

急激で意図的な過量の服用、またはアルコールと併用される時に、劇症肝炎を生じることがよく知られている。後者により、1998 年からすべての acetaminophen 含有の OTC 薬において、アルコールの警告を追加する結果となった。FDA の AERS (Adverse Event Reporting System) に集められた市販後の症例報告のレビューによると、1998 年 1 月から 2001 年の 7 月までに成人および小児の両方において肝毒性の 307 症例が特定され、それらの症例において、少なくとも 1 つの acetaminophen 含有製品が被疑薬であると考えられた。当局は肝毒性を引き起こした acetaminophen の不慮の過量投与(自殺企図に関連しないもの)の症例を重点的にレビューした。当局はまた、肝不全による移植リストからのデータおよび当局に提出されたその他の情報をレビューした。これらの症例の多くは、国際的に文献で発表された報告と矛盾がなく、2002 年 9 月の NDAC 会議で医薬品安全性プロファイルの公開討論のたたき台となった。

Aspirin は COX (シクロオキシゲナーゼ) を非可逆的にアセチル化するが、他のいくつかの有機酸であるプロピオン酸誘導体 (ibuprofen, naproxen 等)、酢酸誘導体 (indomethacin 等) およびエノール酸誘導体 (piroxicam 等) などはずべて、COX の活性部位でアラキドン酸と可逆的に競合する。2 つの型の COX があり、COX-1 は血管、胃および腎臓で見られ、COX-2 は炎症時にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導される。現在入手可能な OTC 薬に含まれる NSAIDs はすべて非選択的 COX 阻害剤である。NSAIDs の解熱・鎮痛および抗炎症作用は、COX-2 阻害作用に関連する。消化管 (GI) 出血および腎毒性のような副作用は、COX-1 阻害の結果であり、NSAIDs による治療の合併症としてよく知られている。

1998 - 2001 年までに FDA の副作用報告システム (AERS) により収集された市販後症例報告のレビューにより、NSAIDs の OTC 薬への使用に関連する消化管出血について、計 279 症例が

特定され、ibuprofen, ketoprofen および naproxen に対して 197 症例、aspirin に対して 82 症例であった。副作用報告に鎮痛剤の使用、もしくは OTC 薬の使用の記載があった症例を選別した。これらの報告は国際的な文献により報告された症例研究と矛盾しない。

OTC 薬の NSAIDs 使用に関する腎毒性のリスクを裏付けるデータは、FDA の AERS データベースおよび大規模な母集団の研究で報告された有害事象から集計された。OTC 薬の NSAIDs の使用による急性腎不全の症例はまれである。腎血流量が通常よりプロスタグランジンに依存する状態（うっ血性心不全、腹水のある肝硬変、慢性腎疾患もしくは体液減少を生じるような血液量減少症等）にある人は特に急性腎不全のリスクがある。

OTC 解熱・鎮痛剤の幅広い普及から考えて、FDA は重篤な有害事象の発現率は低いと認識している。しかし、重篤な有害事象の多くは予防可能であることは明らかである。

これらの症例に寄与するファクターは何か？

Acetaminophen 肝毒性：最新の acetaminophen の安全性レビューで、成人において致命的または生命に関わる可能性がある不慮の過量投与を引き起こす 4 つのファクターが示された。

- ・ OTC 薬に含まれている成分に対する消費者の認識不足および/または推奨用量を超えることによる悪影響の可能性に対する認識不足
- ・ Acetaminophen を含む OTC 薬および処方医薬品双方のさまざまな種類や利用法（単剤、配合剤、さまざまな剤形等）
- ・ Acetaminophen 含有の複数の製品を併用することによる重篤な有害事象の発生する可能性に対する消費者の認識の欠如
- ・ 処方医薬品容器の表示に、成分として acetaminophen を記載していないこと

小児において不慮の過量投与を引き起こす 4 つの状況が示された。

- ・ 間違った小児用の acetaminophen 製剤を投与〔すなわち、濃度の薄い小児用懸濁液（100mg/5mL）の代わりに濃縮乳児用液（80mg/0.8mL）を投与〕
- ・ 年齢に適した小児用製剤の代わりに成人用製剤を投与
- ・ 体重に基づいた acetaminophen 用量の計算間違い
- ・ 投与のための用具の誤用（ティースプーンの代わりにテーブルスプーン、ドロPPER に対してシリンジを使用した等）

NSAIDs の消化管出血と腎毒性：Acetaminophen 安全性データのレビューでは、OTC 薬と処方薬の NSAIDs による消化管出血の以下に述べるリスクファクターが特定された。

- ・ 血液凝固阻止剤および/もしくは副腎皮質ステロイド剤のような医薬品との併用
- ・ 低用量 aspirin とその他の NSAIDs の併用
- ・ 加齢（> 60 歳）
- ・ 投与量の増加
- ・ 消化管出血の既往
- ・ アルコールとの併用

NSAIDs による腎毒性に関して、以下のリスクを持つ母集団が特定された。

- ・体液が減少している患者
- ・基礎疾患に腎疾患
- ・うっ血性心不全
- ・高齢者 (> 65 歳)
- ・高血圧
- ・糖尿病

考 察：肝不全を引き起こす不慮の acetaminophen 過量投与，および OTC 薬の NSAIDs の使用に起因する消化管出血および腎毒性の症例により，acetaminophen や NSAIDs を含む製品および安全に製品を使用するための条件について，消費者により適切に指導する必要があることが明確に示された。有害事象の多くは予防可能である。消費者は，重篤な健康被害は OTC 鎮痛剤の危険な使用により起こりうることを認識する必要がある。

勧 告：医師は患者に対し適切な鎮痛剤を処方すべきであり，また同一の有効成分を含む複数の薬剤もしくは配合剤の使用についての適切な警告を含む，他の鎮痛剤の使用に関する注意を行うべきである。FDA は医療関係者が以下の事項を患者に指導することで，acetaminophen による肝毒性や NSAIDs に関連する消化管や腎への影響による疾病や死亡を防止する。

- ・いかなる OTC 鎮痛剤も医薬品であり，使用もしくは保管時には安全性のための適切な使用上の注意を守る必要があること
- ・OTC 薬および処方薬として提供される acetaminophen および NSAIDs 含有医薬品には含有量の異なるもの，剤形および配合剤等があること
- ・Acetaminophen もしくは NSAIDs のそれぞれの剤形による適切な使用頻度
- ・それぞれの小児の体重に基づいた適正な用量
- ・液体製剤に対する適正な計量用具の使用
- ・毎日 3 杯以上のアルコール飲料を飲む人は acetaminophen または NSAIDs の安全な使用に適さない
- ・他の処方薬もしくは OTC 薬とともに OTC 鎮痛剤を服用することのリスク
- ・自分で認識できる副作用の徴候と症状
- ・複数の鎮痛剤を同時に服用することによる問題の可能性

すべての有効成分 (acetaminophen または NSAIDs 等)，含有量，推奨された 1 回および 1 日用量，および警告が処方ラベルで表示されるように，acetaminophen および NSAIDs を含むすべての処方薬に対し，すべての U.S. Boards of Pharmacy は，容器の表示の変更を行うよう FDA は勧告した。

最も重要なのは医療関係者が，患者に対し常に OTC 薬および処方薬の表示を読み，それらの指示に注意深く従うよう指導すべきである。

文 献

1) Nonprescription Drug Advisory Committee Meeting, September 2002 transcripts located at www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3882T1.htm

- 2) Woodbury DM, Fingl E: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds): Goodman's & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1970: 325-58.
- 3) Insel P: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds): Goodman's & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996: 617-43.
- 4) Lanza FL, et al: A guideline for treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol 1998; 93 (11) :2037-46.
- 5) Altman RD, et al: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee; 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43 (9) : 1905-15.
<http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/SciencePaper.htm>

7. MedWatch (web 掲載日 2004.1.26)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - November 2003

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2003 年 11 月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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 : C (CONTRAINDICATIONS) = 禁忌 , BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告 , W(WARNINGS) = 警告 , P(PRECAUTIONS) = 使用上の注意 , AR(ADVERSE REACTIONS) = 副作用]

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Fluticasone Propionate and Salmeterol Inhalation Powder	Advair Diskus					
Estradiol Transdermal System	Alora					
Pyrimethamine	Daraprim Tablets					
Pioglitazone Hydrochloride	Actos Tablets					
Penicillamine Capsules	Cuprimine					
Desmopressin Acetate	DDAVP Injection					
Desmopressin Acetate	DDAVP Nasal Spray					
Desmopressin Acetate	DDAVP Rhinal Tube					
Desmopressin Acetate	DDAVP Tablets					
Abciximab	ReoPro					
Risperidone	Risperdal Tablets and Oral Solution					
	Risperdal M-TAB Orally Disintegrating Tablets					
Amantadine Hydrochloride	Symmetrel Syrup and Tablets					
Atenolol	Tenormin I.V. Injection					
Atenolol	Tenormin Tablets					
Oxymetholone	Anadrol-50 Tablets					
Neomycin Sulfate, Polymyxin B Sulfate, Bacitracin Zinc, and Hydrocortisone Ointment, USP	Cortisporin Ointment					
Pemoline	Cylert Tablets and Chewable Tablets					
Kit for Preparation of Tc99m Succimer for Injection	DMSA					
Ergocalciferol, USP	Drisdol Capsules					
Lamivudine	Epivir Tablets and Oral Solution					
Lamivudine	Epivir-HBV Tablets and Oral Solution					
Chlorambucil	Leukeran Tablets					
Leuprolide Acetate	Lupron Injection					
Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Tetrofosmin for Injection	Myoview					
Hydrocodone Polistirex/ Chlorpheniramine Polistirex	Tussionex Pennkinetic					
Stanozolol	Winstrol Tablets					
Oxycodone Hydrochloride	OxyContin Controlled-Release Tablets					
Pantoprazole Sodium	Protonix I.V. for Injection					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/nov03_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/nov03.htm>

8. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of January 28, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表(2004年1月28日)

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Alendronate	Fosamax	Merck		
Atovaquone and Proguanil	Malarone	GlaxoSmithKline		
Benazepril	Lotensin	Novartis		
Budesonide	Pulmicort	AstraZeneca		なし*
Ciprofloxacin	Ciloxan	Alcon		発行予定
Esmolol	Brevibloc	Baxter		

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		発行予定
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		
Glyburide and Metformin New!!	Glucovance	Bristol-Myers Squibb		
Ofloxacin	Ocuflox	Allergan		発行予定
Orlistat	Xenical	Hoffmann-La Roche		
Oxybutynin	Ditropan	Johnson & Johnson		
Temozolomide	Temodar	Schering		
Topotecan	Hycamtin	GlaxoSmithKline		
Venlafaxine	Effexor	Wyeth Ayerst		

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

(注：上記は 2004 年 1 月 28 日に web 掲載された情報)

9. CDER (2004/01/28)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of January 28, 2004 : ['Glucovance'] (glyburide and metformin)

2004 年 1 月 28 日発表の小児試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要より:

[Glucovance](glyburide/metformin)

Bristol-Myers Squibb 社は、2003 年 5 月 29 日付けの文書による小児臨床試験の要請基準を満たした[Glucovance] [glyburide (glibenclamide, INN・JP) /metformin] の報告を提出した。[Glucovance]の最初の NDA (N21-178) は、2000 年 7 月 31 日に、2 型糖尿病患者における血糖コントロールを適応として承認された。[Glucovance]は glyburide (インスリン分泌促進薬) と metformin (インスリン抵抗改善薬) の用量固定配合剤である。文書による要請には、薬物動態に関する OCPB (Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics) Study 1, および小児患者における同製品の安全性と有効性の特性に関する Study 2 が含まれる。Study 1 はに関してあり、そのため本レビューに含まれた。

文書により要請された試験は、[Glucovance]の最低投与量の投与後に、小児および成人の 2 型糖尿病患者における glyburide と metformin の単回投与時薬物動態の特性を明らかにするもの

である。患者数は、年齢 10～16 歳の男女を含む少なくとも 24 人が必要である。薬物動態評価項目（Cmax，Tmax，AUC，CL/F，Vss/F，t_{1/2}等）の記述的要旨の報告が求められた。

同社は、単回投与時薬物動態試験（プロトコール CV138-049）を実施し glyburide と metformin の薬物動態は小児および成人の患者で類似していると結論づけた。さらに、同社はこれまでの研究に基づいて小児と成人の薬物動態を比較し、2 群間における glyburide と metformin の薬物動態に有意な差はないと結論づけた。

本試験では小児患者数が少ないので、解析は制限されるが、[Glucovance]の glyburide と metformin の薬物動態は、小児 2 型糖尿病患者の年齢および体表面積とは関連がないようである。

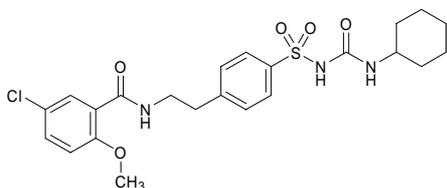
結論として、本試験報告は文書により小児試験が要請された [Glucovance]に対する勧告を満たしている。

Optional Intra-Division CPB（Customs and Border Protection）説明会が 2003 年 12 月 11 日に行われ、同社の結論は受諾可能であると合意した。

[Glucovance]は、glyburide と metformin の単剤に比してその有意な効果が示されないことから、現在、小児患者への使用は推奨されていない。したがって、審査臨床医によると、この件でラベリングの改訂はなされないということである。

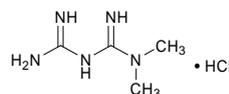
http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/21178N000.se5-007_Glucovance_Pharma_BPCA.pdf

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>



グリベンクラミド [Glibenclamide (INN, JP)
(Glyburide), 経口血糖降下剤]

国内：発売済 海外：発売済



塩酸メトホルミン (Metformin
Hydrochloride, 経口血糖降下剤)

国内：発売済 海外：発売済

* Glyburide と metformin の配合剤は海外で発売済だが、国内では発売されていない。