

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.13 (2003. 7. 04)

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

- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要より(Budesonide) [米 FDA] ..... p.1
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年1月) [米 FDA] ..... p.2
- ・Miconazole と warfarin の相互作用に対する注意を喚起[NZ MEDSAFE] ..... p.4

### 各国規制機関情報(2003.6.27現在)

#### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

#### 【 米 FDA 】

### 1. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of June 18, 2003(2003.6.18)

#### 6月18日に発表された小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要より

#### Budesonide

**安全性:** 主な安全性の指標に副腎機能を用いた。これはACTH(副腎皮質刺激ホルモン)による刺激前後の血漿中のコルチゾールレベル, もしくは夜間の尿中の遊離コルチゾールレベルにより決定される。副次的な安全性評価に研究訪問において計測された身長(頭頂部一踵長), 有害事象の発生, 血液および化学検査, 口腔咽頭および鼻腔の真菌培養などを含む。全年齢層に対する全般的な安全性は月齢が12ヶ月より上の小児に対するそれと概ね似通っていたが, ラベルに表記される必要のある注意点もいくつか見つかった。

無作為に選ばれた141人の被験者のうち76人が投与開始時と12週後に基本のコルチゾール値とACTH刺激後のコルチゾールを測定していた。3つの処置群, BIS(Budesonide Inhalation Suspension, Budesonide吸入用懸濁液)0.5mg群, BIS 1 mg群, プラセボ群は副腎の反応性において差異を示さなかったが, BIS群の6例とプラセボ群の1例についてACTH刺激後の血漿コルチゾールレベルが通常のカットオフ値である500 nmol/Lを下回った。それら7例のうち4例はBIS群で, 500 nmol/L未満とされているカットオフ値付近の血漿コルチゾール値を示した。また, 2例のうち1例はプラセボ群で, もう1例はBIS0.5 mg群で, 血漿コルチゾール値はそれぞれ109 nmol/L, 155 nmol/Lと, 非常に低い値を示した。

尿中コルチゾールの評価は6例のみにおいてなされたが, 他のデータは非常に様々な値を示したため, 副腎機能についての評価には適していなかった。

また, この研究で用量依存的に成長速度が減少することが観察され, プラセボ群, BIS0.5 mg群, BIS

1.0 mg群において成長速度の平均値はそれぞれ3.7 cm, 3.5 cm, 3.1 cmであった。潜在的な“脱落例の偏り”を調整した“評価可能な母集団”の分析の場合も、似たような結果が得られた。この調査は、第一に成長の調査ではなく、また測定値(頭頂部—踵長)が成長に対して(stadiometryのように)最も基準となる値ではないが、これらの欠点を考慮してもなおこの観察結果は注目すべきものである。その知見は驚くべきものではないが、ステロイドの吸入が成長を抑制する可能性があるということを立証する重要な部分となる。治験依頼者は吸入ステロイドの分類表示の一環として、成長における吸入ステロイドの影響を表示しているが、12歳以下の子供に対してこの特別な知見がラベルに反映されるべきである。

プラセボ群に比べBIS群の頻度が高いという副作用の報告(歯の障害、咽頭炎、神経過敏、肺炎、蕁麻疹)がいくつかある。これらの事例の中で、咽頭炎は現在ラベル表示があり、またその他の副作用の項目にも記されている。肺炎(BIS群で3例)はプラセボ群では0であり、ステロイドの吸入により呼吸器感染の危険がわずかに高まった可能性があるとして、ラベル表示される必要がある。その他の副作用はプラセボ群とはほぼ同じ頻度であるか、もしくは現在既にラベル表示がされているものである。

**結論:**この医薬品承認事項変更申請(sNDA)で提出された表示案は以下の知見を反映して改定される必要がある。

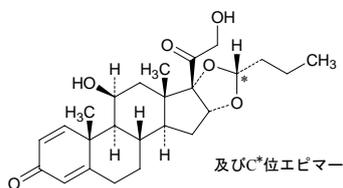
1) 血漿コルチゾールの測定結果が正常値であるにもかかわらず、7例においてACTH刺激後の血漿コルチゾール反応が異常値を示した。これは、集団の中には外因性のステロイド投与に対しより感受性が高いと思われる被験者がいたことを示している。

2) [‘Pulmicort Respules’]がこの用量において、全身への作用があるので、用量依存的に成長速度が減少したことが表示されるべきである。これはこの薬剤に対する批判ではないが、ステロイドの吸入が全身への作用を及ぼす可能性を示す更なる証拠であり、従って処方医は常に効果が十分な最少用量を用いるべきである。

3) 肺炎に関しては現在表示がないため、プラセボ群が0であるのに対し[‘Pulmicort Respules’]群では3例の肺炎が報告されたと表示されるべきである。

この改定によって、ラベル表示は、現在治験依頼者より提案されているものより、この試験での月齢が6ヶ月から12ヶ月の患者においてみられた安全性に関する新しい知見を的確に反映することになる。

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



ブデソニド(Budesonide) 国内:発売済 海外:発売済

## 2.Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2003(2003.6.24)

### FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年1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改訂

を含む。簡易版(下表)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, および禁忌または警告の, 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
Conjugated Estrogen Tablets, USP	Premarin	○	○	○	○	○
Thalidomide	Thalomid Capsules	○	○		○	○
Metoprolol Succinate	Toprol-XL Extended Release Tablets	○		○	○	○
Mitoxantrone	Novantrone for Injection Concentrate		○	○	○	
Conjugated Estrogens/ Medroxyprogesterone Acetate Tablets	Prempro/Premphase		○	○		
Sirolimus	Rapamune Oral Solution and Tablets		○	○	○	○
Candesartan Cilexetil	Atacand Tablets			○	○	
Gemcitabine Hydrochloride	Gemzar for Injection			○	○	○
Gemfibrozil Tablets, USP	Lopid			○		
5% Dextrose and Potassium Chloride Injection	5% Dextrose and Potassium Chloride Injection				○	
Pioglitazone Hydrochloride	Actos Tablets				○	
Busulfan	Busulfex Injection				○	
Verapamil Hydrochloride	Covera-HS Extended Release Tablets				○	○
Dobutamine Hydrochloride in 5% Dextrose Injection	Dobutamine Hydrochloride in 5% Dextrose Injection				○	
Venlafaxine Hydrochloride	Effexor Tablets				○	○
Venlafaxine Hydrochloride	Effexor XR Extended Release Capsules				○	○
Lidocaine 2.5% and Prilocaine 2.5% Lidocaine 2.5% and Prilocaine 2.5% Cream	Emla Cream Emla Anesthetic Disc				○	○
Piroxicam	Feldene Capsules				○	
Letrozole Tablets	Femara				○	
Isosorbide Mononitrate	Imdur Extended Release Tablets				○	
Mefloquine Hydrochloride	Larium Tablets				○	
Lithium Carbonate Capsules & Tablets USP, Lithium Citrate Syrup USP	Lithium Carbonate Capsules & Tablets USP, Lithium Citrate Syrup USP				○	
Megestrol Acetate Tablets, USP	Megace				○	
Methotrexate Sodium for Injection & Methotrexate for Injection	Methotrexate Sodium for Injection & Methotrexate for Injection				○	○
Tamoxifen Citrate	Nolvadex				○	○
Potassium Chloride in 5% Dextrose and	Potassium Chloride in 5% Dextrose and				○	

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Lactated Ringer's injection	Lactated Ringer's injection					
Budesonide Inhalation Suspension	Pulmicort Respules				○	
Ivermectin	Stromectol Tablets				○	
Efavirenz	Sustiva				○	
Atenolol	Tenormin Tablets and IV Injection				○	
Timolol Maleate-Hydrochlorothiazide	Timolide Tablets				○	
Travoprost Ophthalmic Solution	Travatan Sterile				○	
Streptozocin Sterile Powder	Zanosar				○	
Bisoprolol Fumarate and Hydrochlorothiazide	Ziac Tablets				○	○
Mesna	Mesnex Tablets and Injection					○
Ioxilan Injection	Oxilan					○
Docetaxel	Taxotere for Injection Concentrate					○
Mercaptopurine	Purinethol Tablets					○
Bisoprolol Fumarate	Zebeta Tablets					○

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jan2003\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jan2003_quickview.htm)

**【 カナダ Health Canada 】**

該当情報なし

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**【 NZ MEDSAFE 】(2003.5)**

**Miconazole - Warfarin Interaction Reminder**

**Miconazole と warfarin の相互作用に対する注意を喚起**

処方医は、[‘Daktarin’](miconazole)ゲル経口用剤と warfarin の重篤な相互作用について注意する必要がある。Warfarin で安定している患者のプロトロンビン時間の INR (国際標準比)が、miconazole ゲル経口用剤の併用後有意に上昇した。

Miconazole ゲル経口用剤は、主に口腔粘膜に炎症がある場合またはゲル剤を嚥下した後腸を介して全身へ吸入される。Miconazole を皮膚または腔内に投与した場合、warfarin との相互作用が起こりにくいと考えられるが、オーストラリアでは局所用 miconazole クリームでの相互作用が報告されている<sup>1)</sup>。

オーストラリアの別の報告では、miconazole ゲル経口用剤の投与開始後、ほとんどの場合 1, 2 週間で INR が上昇した。この報告で、INR 値が分かっている患者 17 人では、INR が 7.5-18 以上に上昇した。うち 8 人が、挫傷、血尿、粘膜皮膚出血を呈した。ほとんどの患者で一方または両剤の投与中止が

必要となった<sup>1)</sup>。

ニュージーランドでは、INR が上昇する warfarin と miconazole ゲル経口用剤の相互作用が 6 件報告されている。4 人に出血性関節症、血尿、喀血、鼻出血が発現した。INR 値は 7.5-18 で、出血症状を呈した患者は全て 10 以上であった。

Miconazole ゲル経口用剤は処方箋がなくても薬局で購入できるので、warfarin を服用している患者には miconazole ゲル経口用剤と warfarin の相互作用の可能性について周知させるよう薬剤師および処方医に注意を喚起した。両剤を服用している患者は抗凝固作用をモニターし、必要ならば warfarin の投与量を調整するよう指導している。[‘Daktarin’]ゲル経口用剤のデータ・シート<sup>2)</sup>および消費者向け医薬品情報(CMI)に、この相互作用の警告が掲載している。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/miconwarf.htm>

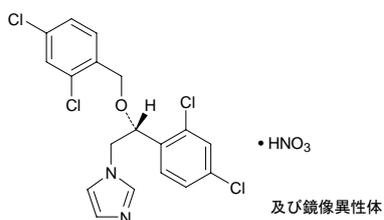
## 文 献

1) Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Miconazole oral gel elevates INR - a reminder. Aust Adv Drug React Bull 2002;21(4):14.

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0212.htm#2> (豪 TGA)

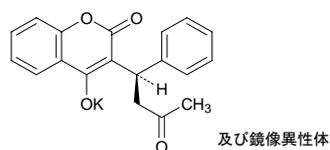
2) Janssen-Cilag Pty Ltd. Daktarin oral gel data sheet 23 October 2000.

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/d/daktarinoralgel.htm> (Data Sheet [‘Daktarin’])



硝酸ミコナゾール (Miconazole Nitrate)

国内: 発売済 海外: 発売済



ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium)

国内: 発売済 海外: 発売済

## 【 EU EMEA 】

該当情報なし

---

## 連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本