

医薬品安全性情報 Vol.1 No.14 (2003. 7. 11)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

I. 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 (Fexofenadine, Fosinopril, Fentanyl, Venlafaxine) (米 FDA) p.1
- ・[‘Prilosec OTC’] (omeprazole)を頻発する胸やけの治療にOTC薬としてFDAが承認(米 FDA)・・・ p.5
- ・小児に使用される医薬品の表示変更(2003年5月)(米 FDA)..... p.6
- ・CPMP 6月会合について EMEA の記者発表 (EU EMEA)..... p.6

I. 各国規制機関情報(2003.6.30 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

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

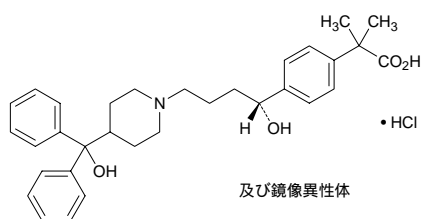
Fexofenadine

安全性: 小児安全性試験, 12歳未満の小児における世界各国からの有害事象の自発報告の評価/および小児の安全性に関連した文献の評価をあわせた安全性のデータから, 治験依頼者は小児におけるfexofenadineの安全性を裏付けた。

小児試験M106455T/3001, M106455T/3002, およびM106455I/3112において, 6ヶ月以上6歳未満のアレルギー性鼻炎の小児415人にfexofenadineを投与した。有害事象はかなり一般的で, プラセボ (49.3%, 212/430), fexofenadine 15 mg (40.0%, 34/85), fexofenadine 30mg (45.2%, 149/330)の頻度は似通ったものだった。どのグループにおいても3.0%以上起こり, プラセボより頻度の多かった有害事象は嘔吐, 中耳炎, 咳の増加, 鼻炎, 咽頭痛/咽頭炎, 偶発的事故による負傷, 下痢, 発疹, そして胃腸炎であった。Fexofenadineとプラセボにおける有害事象の頻度の差は偶然によるものと思われる。この試験から脱落するような副作用事例について, 治療群間で有意な差はなかった。バイタルサイン, 身体所見, 臨床検査値, 心電図(ECG)は安全性の指標を示すものではないことが明らかになった。治験依頼者による国際的な医薬品安全性監視データベースの調査や臨床の文献の評価は新しい安全性の指標のエビデンスを示すものではなかった。要約すれば, 今回の申請において安全性の指標となるエビデンスはない。治験依頼者の臨床安全性データは6ヶ月以上6歳未満の小児におけるfexofenadineの使用を支持している。

特定の集団: 今回の申請は臨床データを含めた小児用ラベル表示の追加である。高齢者における使用は記載されておらず、今回の申請には関連がない。小児安全性調査M106455T/3001, M106455T/3002とM106455I/3112において、有害事象を経験した男女比は治療群間で類似していた。男女間において頻度の差がある有害事象は特定されていない。小児安全性調査M106455T/3001, M106455T/3002とM106455I/3112における患者の大部分は白色人種である。特定の人種に際立って多く見られた特定な有害事象はなかった。

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



塩酸フェキソフェナジン (Fexofenadine Hydrochloride, 抗アレルギー剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Fosinopril

治験依頼者の報告における安全性に関するアウトカムは、既に報告された有害事象、バイタルサインの変化、身体所見および臨床検査での異常値を含んだものであった。今回、提出された安全性のデータは研究プロトコール CV118-027 および CV118-028 による。CV118-028 による安全性データ、つまり小児グループ(6 - 16 歳)の被験者における fosinopril sodium の安全性のプロファイルを検討する上で参考にした主なデータは、二重盲検法(4 週間, n=253), 二重盲検プラセボ対照比較試験法(2 週間, n=235), および長期オープンラベル試験の継続期間(52 週間)によるものである。

調査のうち二重盲検群では 105 の被験者が fosinopril sodium を, 127 被験者がプラセボをそれぞれ投与された。合計 209 人の被験者が長期オープンラベル試験に登録され, fosinopril sodium を投与された平均期間は 166.9 日であった(1 - 365 日の範囲)。調査期間内では死亡例は報告されず, 血管浮腫の例もなかった。全般的に見て, 警告を要する患者は殆どないと判断された。短期間の投与では, 有害事象のプロファイルは高血圧の成人患者に観察されるものと類似しており, fosinopril は安全で 6 歳から 16 歳までの小児患者グループにおける高血圧患者の使用に十分耐えうるように思われる。

しかし, 調査された 4 つの小児群(6 - 12 歳の男, 同年齢範囲の女, 13 - 16 歳の男, 同年齢範囲の女)の患者に fosinopril の長期投与が成長および性成熟を含む発達に影響するかどうかは, 利用できる臨床データからは判断できない。さらに, 0 ヶ月から 16 歳の小児における高血圧患者における fosinopril の安全性プロファイルについて, 治験依頼者による試験はまだ行われていない。

結論として, 臨床試験 CV118-028 は用量 - 反応関連を示すことには失敗した*。しかし, fosinopril 群とプラセボ群(P = 0.0132)の累積結果から, 再割付後の withdrawal phase(4 週後に再割り付けされてから終了まで(4 - 6 週))は SeSBP(座位での収縮期血圧)の変化で統計的に有意な差がみられ, これはこの薬の好ましい作用であるということを立てた。Fosinopril の治療用量範囲は設定不可能なままで

ある。長期の fosinopril の安全性は十分には明らかになってはいない。

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

* : 臨床試験 CV118-028 についての解説

デザイン

最初の 1 週間で、割り付けられた投与量まで上げていき全体で 4 週間治験薬投与を行う(3 群) :

0.1mg/kg 群, 0.3mg/kg 群, 0.6mg/kg 群

4 週終わった段階で、各群に対してもう一度ランダム割付を行い、今までの投与量群とプラセボ群に割り付け、さらに 2 週間の投与を行う。

この時は下記の 4 群が形成される(例数は記載されていない) :

0.1mg/kg 群, 0.3mg/kg 群, 0.6mg/kg 群, プラセボ群

結果、最初の 4 週が終了した時点で血圧(SBP)はベースラインから下記のように低下している。

0.1mg/kg 群 10.9mmHg, 0.3mg/kg 群 11.3mmHg, 0.6mg/kg 群 11.9mmHg

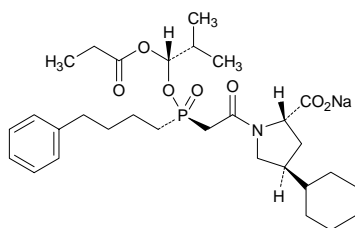
つまり、本文中の下線箇所「臨床試験 CV118-028 は用量 - 反応関連を示すことには失敗した」の意味は、「本治験薬は血圧を低下させるが、用量反応は得られなかった」ということになる。

この後、再割付を行ってプラセボ群を追加させたがプラセボ自身に降圧効果はないので、プラセボ群は治験薬投与群と比較して、2 週間には平均で 3.7mmHg 上昇している。このことは上記に示した「本治験薬は血圧を低下させるが、用量反応は得られなかった」というを確認したことになる。

このデザインは、初めからプラセボグループを入れた並行群間比較試験を組むのではなく、初めは全て実薬投与群にして、後からプラセボ群に割り付ける被験者を選定し、出ていた効果が消えていくのを見るというデザインである。欠点は、効果が得られた人がプラセボ群に再割り付けされた場合は、治験薬の効果を判定できるが、治験薬の効果が得られなかった人が多い場合には、結論は出せない。

今回は、各群とも降圧効果が得られたが(withdrawal phase で再確認)、用量間の相違が見られなかった、ということで小児に対する用量設定には至らなかった、ということになる。

(昭和大学医学部 第二薬理学 内田英二教授)



フォシノプリルナトリウム (Fosinopril Sodium, ACE 阻害薬) 国内: 前臨床中止 海外: 発売済

Fentanyl

安全性: 安全性データベースは292人の小児患者を含み、その年齢は2 - 6歳(n=66), 6 - 12歳(n=100),

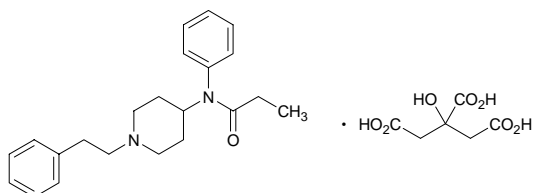
12 - 16歳(n=117), そして16 - 18歳(n=9)からなる。

183人の患者が[‘Duragesic’]を16日以上61日未満投与された。小児患者の多くは基礎疾患に悪性腫瘍があるかもしくはその治療に関連した痛みを持つ。

94人の死亡のうち明らかにこの対象薬に起因しているものはなかった。被験者の半数以上(57%)が少なくとも1つ重篤な有害事象(SAE)を経験した。対象薬に起因する可能性があるSAEはすべて、強力なオピオイドを含む製品として予期できるものであった。

最も一般的な有害事象は発熱(35%), 嘔吐(33%), 嘔気(23%)であった。3人の患者が[‘Duragesic’]による治療を開始後96時間以内に呼吸抑制を起こした。そのうち2人の患者が死亡したが、これらの死亡とfentanylの使用との間に因果関係を示す証拠はない。残りの1人は, fentanylを一時的に中止した後呼吸抑制が消失した。

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



クエン酸フェンタニル (Fentanyl Citrate, 癌疼痛治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Venlafaxine

安全性: Venlafaxineの小児安全性は, 4つのプラセボ対照試験8週間(2つは大うつ病MDD, 2つは全般性不安障害GAD)とMDDのオープンラベル延長試験によって検討された。別の行為障害での6週間のI - II相試験(試験126)も治験依頼者の安全性評価の中に含まれた。従って339人の患者が4つの8週間プラセボ対照試験において[‘Effexor XR’]を投与され, 86人のMDD患者が最大6ヶ月[‘Effexor XR’]を投与された。これはMDDとGADの患者において, 投与が52.2人・年を示すものである。

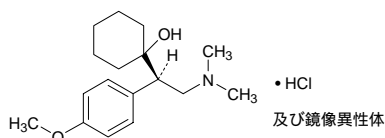
小児および青年における徐放性venlafaxineの安全性の概要は成人の安全性の概要と通常いくつかの相違点がある。GAD集団においては総血清コレステロールの投与開始時からの平均上昇は成人より大きい, MDD集団の試験ではそれは観察されなかった。脈拍数および心電図における心拍数の平均において, 小児と青年は大人よりわずかに上昇した。小児における血圧の上昇は成人と同程度であった。

小児の母集団において, GAD試験群とプラセボ群で, 身長がわずかに上昇した。これは, MDD群以外, 他の8週間の試験全てに観察されたのは驚くべきことである。身長は徐放性venlafaxine治療群とプラセボ治療群の両群において8週間後には初期値より有意に上昇したが, 調整した平均値は治療2ヶ月目において, プラセボ群(1.3 cm)が徐放性venlafaxine群(0.4 cm)より著しく増加した。長期オープンラベルでの投与患者における平均身長は6ヶ月を超えた時点で1.2cmしか増加しなかった。

Venlafaxine を投与したMDDとGAD患者は両者とも体重の平均値が減少した。プラセボを投与したMDDとGADの患者が平均体重を増加したのに対し, 8週間で0.5 kg (MDD) および0.6 kg (GAD)の

平均体重減少が見られた。MDDとGAD患者における体重変化は統計的に有意であった。

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



塩酸ベンラファキシン〔Venlafaxine Hydrochloride, SNRI(抗うつ剤)〕 国内:Phase II 海外:発売済

2. FDA Approves [‘Prilosec OTC’]to Treat Frequent Heartburn (2003.6.20)

[Prilosec OTC](omeprazole)を頻発する胸やけの治療に OTC 薬として FDA が承認

「OTC 薬 [‘Prilosec’](omeprazole)の本日の承認は、セルフメディケーションのために安全で効果的な治療法を利用しやすくする FDA の重要な役割の一例である。他の多くのスイッチ OTC 薬のように、[‘Prilosec OTC’]が購入可能となったことで、コストが削減され何百万人の米国人に治療の選択肢を広げることになるだろう」と、Mark B. McClellan 長官は述べた。

最近市販された 2 種類の胸やけ治療用の OTC 薬である制酸剤と胃酸抑制剤とは異なり、

[‘Prilosec OTC’]は週に 2 日以上起こる胸やけの治療に適応を持ち、胃での酸産生を阻止する。処方用[‘Prilosec’]は、頻発する胸やけや他のもっと重篤で医師の治療が必要な関連疾患に、最近広く処方されている。長い間 OTC 薬として市販されている制酸剤や胃酸抑制剤は、急性の胸やけ症状の緩和に用いられる。また胃酸抑制剤は、食事による胸やけの予防にも用いられる。

American College of Gastroenterology によると 6,000 万人以上の米国人が少なくとも月に 1 度胸やけを起こし、また幾つかの研究は毎日 1,500 万人の米国人が胸やけを起こしていると示唆している。胸やけは、酸を含む胃の内容物が胃から食道に逆流するとき、胸部や咽喉に灼熱感を起こして発生する。

[‘Prilosec OTC’]は delayed-release 20mg 錠で、14 日間続けて、1 日 1 回食前に服用しなければならない。同剤は完全な効果を得るのに 1 - 4 日要するが、中には 24 時間以内に症状が完全に消失する場合もある。

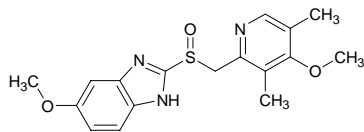
[‘Prilosec OTC’]は、週に 1 度かそれ以下の低い頻度で起きる胸やけや、緊急の措置を必要とする胸やけを対象としていない。同薬で 14 日間の服用後すぐに胸やけが頻発するようであれば、消費者は医療サービス提供者に相談するべきである。消費者は医師に相談なく、頻発する胸やけのために 4 ヶ月の間隔を置かずに 14 日間服用を繰り返すべきでない。

FDA は、2 つの臨床試験を含むさまざまな研究結果に基づいて[‘Prilosec OTC’]を承認した。この 2 つの臨床試験は、[‘Prilosec OTC’]で 24 時間以上胸やけが発現しない患者の割合が増加し、1 - 14 日の間に同薬の効果が上がっていくことを示した。

[‘Prilosec OTC’]の副作用は多くはないが、頭痛、下痢、便秘、胃不調、嘔吐、胃痛、咳嗽、感冒症状、浮動性めまい、発疹の症状が発生する可能性がある。

1989 年に FDA に承認された処方用[‘Prilosec’](omeprazole)は、胃食道逆流性疾患(GERD)、食道炎、潰瘍のような医師による診断および監視を必要とする疾患の治療用に販売されている。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/NEW00916.html>



オメプラゾール (Omeprazole, プロトンポンプ阻害剤) 国内:発売済 海外:発売済

3. Pediatric Exclusivity Labeling Changes as of June 30, 2003

小児に使用される医薬品の表示変更(2003.6.30)

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

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

該当情報なし

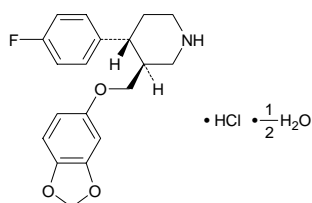
【EU EMEA】

Press Release: Meeting of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (2003.6.27)

CPMP 6 月会合について EMEA の記者発表

CPMP は EU での paroxetine を含む医薬品の有益性とリスクの評価を開始した。Paroxetine に関連した感情の変化(号泣, 動揺, 敵対行為, 自傷行為, 自殺念慮および自殺企図)および離脱反応のリスクに関わる安全性の懸案事項について, 英国より委託された。

<http://www.emea.eu.int/hums/hotpress/h1683203.htm>



塩酸パロキセチン水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate, SSRI(抗うつ剤))

国内:発売済 海外:発売済

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本