医薬品安全性情報 Vol.12 No.07（2014/3/26）

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

目　次

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html　←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【米FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

- 抗菌薬 doripenem［‘Doribax’］：添付文書改訂を FDA が承認―人工呼吸器関連肺炎患者での死亡リスク上昇を記載.....2

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- 欧州 EMA と米国 FDA がファーマコビジランス領域での協力を強化 3
- Domperidone：使用制限を PRAC が勧告 5
- Zolpidem：服用翌朝の運転能力・注意力低下リスクを最小化するための新たな助言を盛り込んだ製品情報改訂を PRAC が勧告 8
- シグナルに関する PRAC の勧告―2014 年 2 月 3～6 日 PRAC 会議での採択分.....10

注1）［‘○○○’］の○○○は当該国における商品名を示す。

注2）医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

各国規制機関情報

Vol.12（2014） No.07（03/26）R01

【 米FDA 】

•抗菌薬 doripenem［‘Doribax’］:添付文書改訂をFDAが承認―人工呼吸器関連肺炎患者での死亡リスク上昇を記載

FDA approves label changes for antibacterial Doribax (doripenem) describing increased risk of death for ventilator patients with pneumonia

Drug Safety and Availability

通知日:2014/03/06

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm387971.htm

本情報は，FDAの2012年1月5日付通知[A]に対する更新版である。

◇ ◇ ◇

Doripenem［‘Doribax’］は，人工呼吸下で肺炎を発症した患者の治療に抗菌薬として用いた場合，imipenem/cilastatin配合注射剤（米国での商品名:［‘Primaxin’］）を使用した場合と比べ，死亡リスクが高く，臨床的治癒率が低いとFDAは結論した。FDAは，3年間にわたる臨床試験（上記の安全性懸念のため2011年に早期中止）のデータを解析した結果，［‘Doribax’］の添付文書を改訂してこれらのリスクを記載することを承認した。

［‘Doribax’］はいかなるタイプの肺炎についても治療薬として承認を受けておらず，改訂された添付文書にはこの適応外使用に対する新たな警告も記載されている。医療従事者は，人工呼吸下で肺炎を発症した患者について，［‘Doribax’］による治療のベネフィットが，起こり得るリスクを上回る可能性が高いかを検討すべきである。

FDAが承認した適応，すなわち複雑性腹腔内感染症，および複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）の成人患者での治療については，［‘Doribax’］は引き続き安全で有効とみなされている。

早期中止された上記の臨床試験では，人工呼吸器関連の細菌性肺炎の患者に対し，［‘Doribax’］（7日間），または別の抗菌薬であるimipenem/cilastatin配合剤（10日間）が投与された[1)]。ITT[B]集団での28日死亡率（原因を問わない）は，［‘Doribax’］群（23.0%；n=31/135）の方がimipenem/cilastatin配合剤群（16.7%；n=22/132）より高いことが示された。臨床的治癒率も［‘Doribax’］群の方が低かった。

改訂内容と詳細情報は，改訂された［‘Doribax’］の添付文書[C]を参照すること。

A FDA Statement on recently terminated clinical trial with Doribax (doripenem)
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm285883.htm

B intent-to-treat

C http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022106s012lbl.pdf

文 献

1）Kollef MH, Chastre J, Clavel M, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care* 2012, 16: R218.

関連情報

・FDAのdoripenem［‘Doribax’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm323690.htm

---

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.04（2012/02/16）

薬剤情報

◎Doripenem〔ドリペネム水和物，doripenem hydrate（JAN），カルバペネム系抗生物質製剤〕
国内:発売済　海外:発売済
※国内での適応症には，「肺炎」が含まれている。

Vol.12（2014） No.07（03/26）R02

【 EU EMA 】

•欧州 EMA と米国 FDA がファーマコビジランス領域での協力を強化

European Medicines Agency and US Food and Drug Administration strengthen collaboration in pharmacovigilance area

News

通知日:2014/02/19
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002028.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAおよび米国FDAは，ファーマコビジランス領域に関する「クラスター」を新たに設置した。EMAとFDAが，ファーマコビジランスに関して従来から定期的に行っていたテレビ会議の経験，およびEMA内にファーマコビジランスの専門委員会（PRAC）[A]を最近設置したことを足掛かりとし，このクラスターにより，医薬品安全性の情報をより系統的かつ集中的に交換する場が提供されることになる。

[A] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（ファーマコビジランス・リスク評価委員会）

EMAとFDAは既に，バイオシミラー，抗癌薬，オーファンドラッグ，小児用医薬品および血液製剤などに関連した問題を討議するため，この種のクラスターを設置している。カナダのHealth Canada[B]と日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）[C]も，これらのクラスターの一部に関わっている。

新たなクラスターの一環として，これらの機関の間で，ファーマコビジランスに関連したあらゆる問題について討議するテレビ会議が月1回開催される予定である。交流が増すことにより，これらの機関では，医薬品安全性領域における速やかな対処や情報伝達活動の連携が可能となるであろう。

EMAとFDAの情報交換は，機密保持協定の下に行われる[D]。

カナダと日本の規制当局は，ファーマコビジランスに関するこのクラスター会議にオブザーバーとして参加する予定である。

参考情報

※FDAからも2014年2月19日付で，本記事と同内容のNews Releaseが公表されている。

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm386372.htm

[B] http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php

[C] Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency： http://www.pmda.go.jp/index.html

[D] EMA と FDA の機密保持協定について：
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/document_listing/document_listing_000228.jsp&mid=WC0b01ac058003176e

Vol.12（2014） No.07（03/26）R03

【 EU EMA 】

•Domperidone：使用制限を PRAC が勧告

PRAC recommends restricting use of domperidone

Press release

通知日：2014/03/07

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/03/WC500162558.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Domperidoneは，悪心または嘔吐の治療に低用量および短期間で使用した場合，引き続きベネフィットがリスクを上回ると考えられる。

◇ ◇ ◇

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）[A]は，domperidone含有医薬品のレビューを完了し，EU全域で使用方法を変更するよう勧告した。変更点は，domperidone含有医薬品の使用を悪心・嘔吐の症状緩和のみに限定すること，小児について承認された適応では用量を制限し，体重に応じて慎重に用量調整を行うこと，などである。推奨用量の減量と治療期間の短縮がリスク最小化の決め手であるとPRACは考えた。

◇背 景

Domperidone含有医薬品は，さまざまな原因による悪心・嘔吐の治療（一部の加盟国では小児への適応も承認されている）だけでなく，腹部膨満感，不快感，胸やけなどの症状管理も適応として，EU加盟国において各国レベルで承認を受けている。

Domperidoneのレビューは，心臓への有害作用に関する懸念から，ベルギーの医薬品庁の要請で実施された[B]。Domperidoneの注射剤は，この有害作用のため，1985年に販売が中止された。EMAの旧PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）[C]は以前，QT延長や不整脈など，心臓への重篤な有害作用について評価を行った。PhVWPは2011年に，これらの有害作用のリスクを反映させ，特定の心疾患のある患者では慎重に使用するよう警告するため，domperidone含有医薬品の製品情報を改訂するよう勧告した[D]。しかし，同薬の使用患者で心臓障害の症例がその後も報告されたため，承認された適応でベネフィットが引き続きリスクを上回っているか，EU全域での販売承認を継続または変更すべきかの検討をPRACは求められた。

[A] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

[B] レビュー開始の情報は，医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.08（2013/04/11）参照。

[C] Pharmacovigilance Working Party。現在は PRAC に改組された（訳注）。

[D] 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.25（2011/12/08）参照。

◇PRACの勧告

PRACは，EUでdomperidone含有医薬品の販売を継続し，悪心・嘔吐の症状管理に引き続き使用できるとするとともに，体重35 kg以上の成人および青少年での推奨用量を減量し，経口剤では10 mgを1日3回までとするよう勧告した。坐剤の場合，これらの患者では30 mgを1日2回使用できることとした。35 kg未満の小児および青少年での承認適応の用量は，経口剤で体重1 kgあたり0.25 mgを1日3回までとすべきであるとした。液剤には，体重別の正確な用量を測ることができるよう計量器具を同梱すべきであること，また通常，1週間を超えて継続使用しないことも勧告した。

Domperidoneは，他の症状（腹部膨満感，胸やけなど）への使用は今後適応外とすべきである。中等度～重度の肝機能障害のある患者，心調律に異常のある患者，あるいは心臓への有害作用リスクの高い患者には投与してはならない。また，心臓に同様の有害作用を及ぼす他の医薬品や，体内でのdomperidoneの分解を阻害する（そのため副作用のリスクを高める）医薬品と併用すべきでない。これに対応して製品情報も改訂すべきである。20 mgの経口製剤と，10 mg，60 mgの坐剤は，今後使用を推奨せず，販売中止とすべきであり，cinnarizine（抗ヒスタミン薬）との合剤も，販売されている国では，同様の措置を取るべきである。

◇PRACが評価したデータなど

PRACの勧告は，domperidoneの有効性と安全性に関し入手可能なすべてのエビデンスを慎重に評価した上で行われた。これらのエビデンスには，公表された研究やレビュー，実験データ，副作用報告，市販後研究，その他外部からの情報やコメントなどが含まれている。Domperidoneは，生命を脅かす可能性のある心臓への有害作用のリスクのわずかな上昇と明らかに関連していた。この関連が特にみられたのは，60歳以上の患者，1日用量が30 mgを超えていた患者，心臓に同様の有害作用を及ぼすか体内でのdomperidoneの分解を阻害する他の医薬品を併用していた患者であった。PRACは，domperidoneの使用に伴うリスクを最小化する上で，推奨用量の減量と治療期間の短縮が特に決め手になると考えた。

PRACは，domperidoneの使用は長年にわたり確立されているものの，小児での有効性を裏付けるデータや，坐剤の有効性を裏付けるデータは限定的であることを指摘し，さらに研究を実施するよう求めた。

PRACの勧告は今後CMDh（相互認証方式および分散審査方式の調整グループ）[E]に提出され，2014年4月22～24日のCMDhの会議で審議される予定である[F]。

◇Domperidone含有医薬品について

Domperidone含有医薬品は，ほとんどのEU加盟国において1970年代以降に各国レベルで承認され，OTC薬または処方箋薬として広く入手可能である。錠剤，経口懸濁液，坐剤としてさまざまな

[E] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

[F] Domperidone の販売企業は，PRAC の勧告を受け取ってから 15 日以内にその勧告の再検討を請求する権利を有しており，再検討が請求された場合，レビューの最終的決定の予想時期が遅れることがある。

商品名で販売されており（[‘Motilium’]など），一部の加盟国では処方箋なしで入手することができる。Cinnarizine（抗ヒスタミン薬）との合剤が乗物酔いの治療薬として販売されている国もある。

Domperidoneは，消化管および嘔吐に関わる脳部位に存在するドパミン受容体を遮断する作用がある。この作用により，悪心や嘔吐の予防に役立つ。

関連情報

- 2014年3月3～6日実施のPRAC会議の要旨：
  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002036.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Domperidone含有医薬品のReferral：
  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

---

参考情報

※フランスの*Prescrire*誌によれば，同誌のeditorial teamが行った研究で，2012年にフランスで発生した25～120件の心突然死がdomperidoneの使用に関連していた可能性があることが示されている（フランス医療保険システムの償還データからのdomperidoneの使用，およびこれまでの疫学研究から推定された心突然死の発生率にもとづく）。同誌は，規制当局は本薬を市場から撤退すべきであると述べている。

http://english.prescrire.org/en/81/168/49205/0/NewsDetails.aspx

> *Prescrire*誌による研究 "Domperidone: an indication of how many sudden deaths in France could be prevented by avoiding this low-efficacy drug" *Prescrire Analysis*, 19 February 2014は下記のサイトを参照：
> http://english.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/domperidone_an_indication_of_how_many_sudden_deaths.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.08（2013/04/11），Vol.9 No.25（2011/12/08），【カナダHealth Canada】Vol.10 No.08（2012/04/12）ほか

薬剤情報

◎Domperidone〔ドンペリドン（JP），ドパミンD2受容体遮断薬，制吐薬，消化管運動改善薬〕国内：発売済　海外：発売済

※国内でも小児への適応がある。

Vol.12（2014） No.07（03/26）R04

【 EU EMA 】

•Zolpidem：服用翌朝の運転能力・注意力低下リスクを最小化するための新たな助言を盛り込んだ製品情報改訂を PRAC が勧告

PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness

Press release

通知日：2014/03/07

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/03/WC500162556.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002037.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）[A]は，zolpidem含有医薬品のレビューを完了した。Zolpidemは不眠症の短期治療に用いられる。Zolpidem含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好であるが，服用した翌朝に運転能力や注意力が低下する（夢遊症を含む）という既知のリスクをさらに最小化するため，製品情報を改訂するようPRACは勧告した。

◇ ◇ ◇

Zolpidemのレビューは，服用した翌朝に運転能力が低下したり，交通事故を起こしたという報告が契機となって開始された。Zolpidemのような薬剤は，服用した翌日に傾眠状態や反応の遅れを引き起こすことがあるため，車の運転など注意力を要する活動で事故を起こすリスクが高まる可能性があることはよく知られており，zolpidemの製品情報には既にこのリスクへの警告が記載されている。しかし，EU全域でのzolpidemの販売承認に何らかの変更を加えるべきか決定するためには，低用量での有効性とリスクなど，zolpidemのベネフィット/リスクに関する追加情報を詳細にレビューし，解析する必要があるとEMAは考えた。

PRACはこのほど，運転能力や集中力が低下するリスクを一層強調し，警告や使用上の注意を強化してこのリスクを最小化するため，zolpidemの製品情報の改訂を勧告した。PRACは，zolpidemの推奨用量は1日あたり10 mgのままとし，この用量を超えてはならないとした。患者は最小有効量を就寝直前に1回のみ服用すべきであり，一晩に2回服用すべきではない。高齢患者や肝機能が低下している患者については，zolpidemの推奨用量は引き続き1日5 mgである。さらに，zolpidemの服用後8時間は，車の運転など注意力を要する活動を行わないよう勧告する。Zolpidemと，中枢神経系に作用する他の薬剤を併用すべきではない。同様に，zolpidemの使用時は，アルコールなど，精神機能に作用する物質も摂取すべきではない。

[A] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRACの勧告は今後CMDh（相互認証方式および分散審査方式の調整グループ）[B]に提出され，2014年4月22～24日の会議で審議される予定である[C]。

◇Zolpidemについて

Zolpidemは不眠症の短期治療に用いられる。Zolpidemは，ベンゾジアゼピン受容体のサブタイプω$_1$（α$_1$-GABA-A受容体に相当）に選択的に結合し，刺激することで作用する。この受容体は，通常は，神経伝達物質であるγアミノ酪酸（GABA）に応答して脳の活動を抑制する（それにより弛緩や眠気が生じる）脳神経系の一部である。Zolpidemは，その受容体を刺激することで，この作用を増強し，睡眠を促す。

Zolpidemは，EU全加盟国において，各国レベルで承認されている。

関連情報

- Zolpidem含有医薬品のreferral：
  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
- 2014年3月3～6日実施のPRAC会議の要旨：
  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002036.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.12 No.03（2014/01/30），【EU EMA】Vol.11 No.18（2013/08/29），【米FDA】Vol.11 No.13（2013/06/20），【豪TGA】Vol.10 No.14（2012/07/05）ほか

薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩，Zolpidem Tartrate（JP），ω$_1$（BZD$_1$）受容体作用薬，不眠症治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

[B] Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

[C] Zolpidem の販売企業は，PRAC の勧告を受け取ってから 15 日以内にその勧告の再検討を請求する権利を有しており，再検討が請求された場合，レビューの最終的決定の予想時期が遅れることがある。

Vol.12（2014） No.07（03/26）R05

【 EU EMA 】

•シグナルに関する PRAC の勧告―2014 年 2 月 3～6 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals―Adopted at the PRAC meeting of 3-6 February 2014

通知日：2014/02/25

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf

（抜粋）

本記事は，2014年2月3～6日のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）[A]の会議で，シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している[B]。

中央審査方式での承認医薬品については，この概要の公表時には，PRAC からの製品情報改訂の勧告に関し CHMP（医薬品委員会）[C]の会議（2014 年 2 月 17～20 日）で合意が得られており，それに伴う変更（variation）については CHMP による評価が行われる予定である。

各国レベルでの承認の場合，シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて，各加盟国の関係当局が監督する責務がある。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル（医薬品―有害事象）

医薬品名（INN）	有害事象	MAHへの勧告内容[D]
Amiodarone	発癌性（前臨床データ）	MAH[E]が提出したデータからは，amiodaroneと悪性疾患との因果関係は確立されなかったが，げっ歯類での発癌性や過形成を示す前臨床データがあること，および，ヒトではこのような知見との関連性が低いことについて，製品概要（SmPC）に記載すべきである。
Basiliximab	心臓移植での適応外使用に伴う心血管不安定による致死的転帰	心臓移植での適応外使用に関する臨床試験において有効性・安全性が良好であることを示すデータがないことを外科医に伝達するため，SmPCを改訂し，これに伴い，リスク管理計画（RMP）[F]も改訂すべきである。また心停止・心不全の個別症例報告のフォローアップおよび分析を行うべきである。

[A] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
[B] ワクチンに関するシグナルがある場合，訳文では省略している。（訳注）
[C] Committee on Medicinal Products for Human Use
[D] 勧告内容は抜粋，要約している。（訳注）
[E] 医薬品製造販売承認取得者（marketing-authorisation holder）
[F] Risk Management Plan

インターフェロン β-1a，β-1b	血栓性微小血管症（TMA）	PRACは，インターフェロンβ-1a［‘Rebif’］製品情報に既に記載されている情報や，文献を含む症例報告の情報を検討し，TMAとインターフェロンβ製品との因果関係の可能性は除外できないと結論した。TMAを「重要な特定されたリスク」に区分してRMPに記載するよう勧告する。インターフェロンβ-1b［‘Betaferon’］等のMAHは，製品情報を改訂すべきである。
Mefloquine	永続する可能性のある神経学的な（前庭の）副作用	MAHは，製品情報（SmPC「警告および使用上の注意」等）を改訂すべきである。
Paracetamol	薬剤性のスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS），中毒性表皮壊死症（TEN），急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）	RegiSCARレジストリ等の安全性データにもとづき，SmPC等に「極めてまれな重篤皮膚反応症例が報告されている」との情報を追加するよう勧告する。
Ustekinumab	剥脱性皮膚炎	最初のシグナル検出の解析および臨床データ・市販後データ（MAHが提出），およびこの有害事象の重篤性に鑑み，SmPC等を改訂すべきである。これに伴い，RMPも改訂し，剥脱性皮膚炎リスクを「重要な特定されたリスク」に区分すべきである。

2. 追加データ提出が勧告されたシグナル（医薬品―有害事象）

安全性シグナルが特定されたとしても，そのことがすなわち，ある医薬品が，報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は，患者が有する別の疾患の症状である可能性や，患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため，安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名（INN）	有害事象	MAH[E]に求められる対応
Cetuximab	進行固形腫瘍の患者での致死性有害事象の増加―臨床試験データの発表論文	左記のシグナルに関連した科学文献について，現在作成中のPSURの中で言及し，本製品の使用に関する追加のデータを提出すること
Enzalutamide	筋肉痛	追加データを要請（2014年4月12日までに提出）
Lansoprazole	溶血性貧血	追加データを要請（2014年4月12日までに提出）

Mycophenolate mofetil	気管支拡張症と低γ-グロブリン血症 （Boddana P et al. *Clinical Transplantation,* 2011での発表論文）	追加データを要請（2014年4月12日までに提出）
Panitumumab	進行固形腫瘍の患者での致死性有害事象の増加―臨床試験データの発表論文	左記のシグナルに関連した科学文献について，現在作成中のPSURの中で言及し，本製品の使用に関する追加のデータを提出すること
Vildagliptin, Vildagliptin/metformin	間質性肺疾患	追加データを要請（2014年4月12日までに提出）

3. その他の勧告が行われたシグナル（医薬品―有害事象）

医薬品名（INN）	有害事象	MAHに求められる対応
Etanercept	神経膠芽細胞腫とその他の脳新生物	入手したエビデンスは因果関係を支持していない。PRACは，PSURによる通常のレビューを勧告した。
Paracetamol	妊娠中の曝露―Brandlistuen et al. *Int. J. Epidemiol.*, 2013での発表論文	なし

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，青木　良子