



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.24 (2019/11/28)

目 次

各国規制機関情報

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.13, Issue 2, September 2019
 - Fingolimod[‘Gilenya▼’]: 先天奇形のリスク上昇—妊婦および効果的な避妊法を用いていない妊娠可能な女性での新たな禁忌.....2

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2019
 - Methylphenidateと開口障害に関するシグナル.....6

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

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

各国規制機関情報

Vol.17(2019) No.24(11/28) R01

【 英MHRA 】

●Fingolimod [‘Gilenya▼’]: 先天奇形のリスク上昇—妊婦および効果的な避妊法を用いていない妊娠可能な女性での新たな禁忌

Fingolimod (Gilenya▼): increased risk of congenital malformations; new contraindication during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception

Drug Safety Update volume 13, issue 2, September 2019

通知日: 2019/09/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-increased-risk-of-congenital-malformations-new-contraindication-during-pregnancy-and-in-women-of-childbearing-potential-not-using-effective-contraception>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf

妊娠中のfingolimodの使用は、心臓、腎臓、および筋骨格の異常を含む先天性大奇形のリスク上昇に関連する。妊娠可能な女性は、fingolimodによる治療期間中および使用中止後2カ月間は、効果的な避妊法を使用しなければならない。



◇医療従事者向け助言

◇新たな禁忌

- Fingolimodは、妊娠中に使用した場合、先天性大奇形のリスクを上昇させる。
- 妊娠中のfingolimodへの曝露により、一般集団と比較して、先天性大奇形の症例が生産児100人あたり推定2～3例増加すると考えられている(2倍の増加)。
- 妊娠中の女性、および効果的な避妊法を使用していない妊娠可能な女性では、fingolimodの使用は禁忌である。

◇Fingolimod使用前/使用中の妊娠可能な女性の管理

- Fingolimodの使用により先天異常のリスクが上昇することを患者に伝え、新たに導入される妊娠に関するpatient reminder cardを渡すこと。
- Fingolimodの使用開始前に妊娠していないことを確認し、fingolimod使用中も適切な間隔で、妊娠検査を繰り返し行うこと(使用している避妊法と個々の患者の状況による—後述のガイドダンスを参照)。
- Fingolimodの使用期間中および使用中止後2カ月間は、効果的な避妊法を使用しているか確認すること。

- 妊娠を計画する2カ月前にfingolimodの使用を中止し、代替治療を検討すること。

◇妊娠中にfingolimodへの曝露があった場合の管理

- Fingolimodを使用している女性がもし妊娠した場合、直ちに使用を中止し、産婦人科医に紹介して、妊娠中に、超音波検査など、綿密なモニタリングを受けさせるべきである。
- 妊娠中にfingolimodへの曝露があった患者は、転帰について前向きにモニタリングするレジストリ (Gilenya Pregnancy Registry)^Aに登録すべきである。

◇背景

Fingolimod [‘Gilenya ▼ *1’] は、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P)^B 受容体調節薬である。Fingolimodは、少なくとも1種類の疾患修飾性治療薬による治療が奏効しなかったか、または病状が重度で急速に進行する、疾患活動性の高い再発寛解型多発性硬化症の患者 (10歳以上) の治療を適応とする。すべての適応については、fingolimodの製品概要 (SmPC)^C を参照^D。

2019年5月時点で、臨床試験および一般の臨床診療を合わせ、世界中で284,000人以上の多発性硬化症患者が[‘Gilenya ▼’]による治療を受けている (677,700人・年^E以上)。英国では、2011年の上市以来、9,025人の患者がfingolimodによる治療を受けている^I。

◇先天奇形のリスク

2011年の承認時点では、妊娠中の使用の安全性に関して入手可能なデータはほとんどなかった。動物試験のデータから胎仔に有害な影響を及ぼすリスクが示唆されたため、fingolimodを使用中の女性は妊娠しないようにとの助言が製品情報に記載されていた。Fingolimodへの曝露のあった妊娠の転帰に関するデータを前向きに収集するためのレジストリが新たに設けられた。

最近実施されたEUのレビューで、レジストリデータを含めた市販後データが解析され、EUROCAT^Fの報告による一般集団での先天奇形の発生率2～3%と比較した場合、妊娠中のfingolimodへの曝露は先天奇形の2倍のリスク上昇に関連すると結論された。レジストリには妊娠中にfingolimodへの曝露のあった女性1,465人の前向きデータが含まれていた。

報告された奇形には、ファロー四徴、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症などの先天性心疾患、ならびに腎臓および筋骨格の異常が含まれていた。

^A Gilenya Pregnancy Registry のサイト: <https://www.gilenyapregnancyregistry.com/welcome-nonUS.html>

^B sphingosine-1-phosphate

^C summary of product characteristics

^D [‘Gilenya ▼’] の SmPC:

<https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24443/SPC/Gilenya+0.5mg+hard+capsules>

^E patient-years

^F Epidemiological surveillance of congenital anomalies in Europe (先天異常の疫学的サーベイランスを目的とした集団ベースレジストリの欧州ネットワーク) <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat>

◇避妊法に関する助言と妊娠前カウンセリングの必要性

多発性硬化症患者の妊娠に関するAssociation of British Neurologists(英国神経内科学会)のガイドライン(2019年)²⁾は、妊娠可能な女性はすべて、多発性硬化症の診断時点または診断直後から、妊娠前カウンセリングを定期的に受けるべきであると勧告している。妊娠を計画している女性に対しては、妊娠を試みる前に、担当医と妊娠計画について話し合うよう助言すべきである。

Fingolimodの使用開始前に、妊娠可能な女性は催奇形性リスクの情報を知らされなければならない。Fingolimodによる治療中および治療中止後2カ月間は、効果的な避妊法を使用しなければならない。Fingolimodは半減期が長いため、最終月経前8週間以内に使用した場合、その後の妊娠でfingolimodに曝露される可能性がある。女性は、妊娠した可能性があると思った場合には、直ちに担当医に伝えるべきである。

催奇形性を有する医薬品を使用する場合、そのリスクについて女性に伝えるべきであり、個々の事情を考慮した上、最も効果の高い避妊法を使用するよう勧めるべきである。催奇形性を有する医薬品を使用している女性での意図せざる曝露を低減することを目的とした、避妊法および妊娠検査の頻度に関するガイドラインについては、2019年3月発行のDrug Safety Update^Gを参照。Fingolimodは、ethinylestradiol/levonorgestrel含有経口避妊薬と相互作用しないことが示されており、他のプロゲステロゲンへも影響しないと見込まれる。

◇妊娠可能な女性患者向けの新たなpatient reminder card

教育用資料(医師のチェックリストおよび患者向けガイド)は、先天異常のリスクに関する新たな情報と要求されたリスク軽減策を盛り込むため、現在改訂中である。妊娠可能な女性にこのリスクに関する詳細な情報を提供するため、またfingolimodの使用中止後に疾患が増悪した場合は直ちに担当医師に連絡すべきであると伝えるため、妊娠に関するpatient reminder cardが新たに導入される予定である。妊娠中にfingolimodへの曝露のあった女性に対して、pregnancy exposure registryに登録するよう促すこと。

◇Fingolimodの使用中止による疾患活動性のリバウンドのリスク

Fingolimodの使用中止後、高い疾患活動性が最大6カ月間持続したことが、少数の患者で報告されている。医師は、fingolimodの使用を中止した患者で疾患活動性のリバウンドが現れていないかモニターすべきである(2017年発行のDrug Safety Update^H, およびSmPCの第4.4項^Iを参照)。

^G <https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-with-teratogenic-potential-what-is-effective-contraception-and-how-often-is-pregnancy-testing-needed>

^H “Multiple sclerosis therapies: signal of rebound effect after stopping or switching therapy”
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/multiple-sclerosis-therapies-signal-of-rebound-effect-after-stopping-or-switching-therapy>

^I https://www.medicines.org.uk/emc/product/4545/smpc#CLINICAL_PRECAUTIONS

文献および関連資料

- 1) 2019年8月8日に製造販売承認取得者 (marketing authorisation holder) からMHRAに提供されたデータ
- 2) Dobson R, et al. [UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: ‘Association of British Neurologists’ guidelines](#). *Pract Neurol* 2019; 19: 106–114.

関連情報

- 2019年9月2日付で製造業者 (Novartis社) からDirect Healthcare Professional Communication (医療従事者向けレター) が発行されている。
<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5d8241fd40f0b61ccea1fb7/Gilenya-DHPC.pdf>
- 欧州医薬品庁 (EMA) は2019年7月26日付で, “Updated restrictions for Gilenya: multiple sclerosis medicine not to be used in pregnancy” と題した通知を発行した。
https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy_en.pdf
- 英MHRAは2019年3月発行の*Drug Safety Update*で, “Medicines with teratogenic potential: what is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?” と題した記事を発表した。
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-with-teratogenic-potential-what-is-effective-contraception-and-how-often-is-pregnancy-testing-needed>

参考情報

* 1: ▼ (Black triangle) マークのついた医薬品は, 強化モニタリングの対象となっている。▼マークについては, 下記サイト, およびNIHS 医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21) R03を参照:

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/the-black-triangle-scheme-or>
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly14/08160421.pdf>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.16 No.26 (2018/12/27) R01

「Fingolimod [‘Gilenya’]: 使用中止後の多発性硬化症の重度増悪についてFDAが注意喚起」

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly16/26181227.pdf>

薬剤情報

◎ Fingolimod [フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride, 多発性硬化症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.17(2019) No.24(11/28) R02

【WHO】

●Methylphenidate と開口障害に関するシグナル

Signal—Methylphenidate and lockjaw

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2019

通知日:2019/08/30

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326784/WPN-2019-04-eng.pdf?ua=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったか、または根拠が不十分であった)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOの副作用データベースであるVigiBase^Bに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が2,000万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇要約

患者からの報告に焦点を当ててVigiBase内でスクリーニングを行っていたところ、methylphenidateと開口障害の関連が潜在的シグナルとして特定された。VigiBaseには2018年5月2日のレビュー時点で、methylphenidateと開口障害の組み合わせが27例収録されており、これは期待値(8.3例)に比べ、不均衡に多い報告数であった。

今回の評価では、計38例を解析した。開口障害^E、顎部のこわばり^F、顎関節硬直状態^G、

^A WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report:ICSR)を収録したWHOのグローバルデータベース。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.26)を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325793/WPN-2019-03-eng.pdf?ua=1>

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

^E trismus

^F jaw stiffness

^G jaw joint rigid state of

顎部緊張^H、顎筋緊張^Iのいずれかの語を含む報告症例すべてを対象とした。

これらの症例は全体としてmethylphenidateと開口障害との関連を裏付けており、症例の大半でmethylphenidateが唯一の被疑薬として報告されていた。また、8例ではpositive dechallenge^Jが報告されており、さらにそのうち1例ではpositive rechallenge^Kも報告されていた。

また、methylphenidateが神経伝達物質のドーパミン量を変化させる作用を有することは、開口障害を引き起こす機序として妥当性があり、これらの症例は、ドーパミンの作用によるジストニア反応と考えられた。

製品概要(SmPC)^L、患者向け添付文書(PIL)^Mのいずれも開口障害の記載はないが、筋緊張^N、筋痙縮^O、筋攣縮^P、筋痙攣^Qなど、類似した語は記載されている。とはいえ、これらの用語では、顎関連の有害反応が起こる恐れがあることが患者に十分明確に伝わらない可能性がある。したがって、記載をより明確にして、治療の開始や継続の決定に役立つようにすれば、患者にとってベネフィットになると考えられる。

◇背景

Methylphenidateは、ADHD^Rの治療を適応とする中枢神経刺激薬である¹⁾。米国FDAは、まず1955年にmethylphenidateをさまざまな精神障害を適応として承認し、1970年代にADHDの治療薬としても承認した²⁾。Methylphenidateは上市されてから長いとはいえ、その薬効機序はまだ十分明らかにされていないが、3つの機序によりドーパミンおよびノルエピネフリンの作用を促進すると考えられている。すなわち、1)ドーパミンおよびノルエピネフリンの再取り込み阻害、2)それらのシナプス間隙への放出促進、3)MAO(モノアミンオキシダーゼ)による酵素的分解の阻害である³⁾。

開口障害は、通常は顎の筋肉が痙縮することで口が開かない症状をいう。原因として、身体的外傷、口腔/歯科手術、感染症、顎関節疾患(関節リウマチなど)がある。また、開口障害は薬剤性のジストニア反応の1つでもある。抗精神病薬(risperidone, aripiprazoleなど)や制吐薬(metoclopramideなど)はジストニアを引き起こすことが知られており、ジストニアは大脳基底核に関わるドーパミン作動性活動の異常によって引き起こされるようである⁴⁾。

Methylphenidateの製品表示には、開口障害や他の顎関連イベントは記載されていないが、筋緊張、筋痙縮、筋攣縮、筋痙攣は記載されている^{1,7)}。製品表示に記載されているイベントは広義の用語であるため、患者がそれらのイベントを開口障害に具体的に結び付けられない可能性がある。し

^H tightness in jaw

^I tightness of jaw muscles

^J 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること(訳注)

^K 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

^L summary of product characteristics

^M patient information leaflet

^N muscle tightness

^O muscle spasms

^P muscle twitching

^Q muscle cramps

^R Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder(注意欠如・多動性障害)

たがって、methylphenidateと開口障害とが関連する可能性について詳細に調査・検討することとした。

◇VigiBaseでの報告症例

VigiBaseの報告全体からみて、methylphenidateと開口障害との組み合わせは、期待値8.3例に対し、不均衡に多く報告されており(IC₀₂₅: 1.04)^S、症例数は27例であった(2018年5月2日時点)。開口障害に加え、顎部のこわばり、顎関節硬直状態、顎部緊張、顎筋緊張の語を含む報告症例計44例から、重複が疑われる6例を除き、38例を解析の対象とした。そのうち29例でMedDRAコードとして開口障害(trismus)が記載されていた。この症例集積の特徴を表1に示す。

表1: Methylphenidateの使用に伴う開口障害(PT^T)、顎関節硬直状態、顎部のこわばり、顎部緊張、および顎筋緊張(以上LLT^U)の症例集積の特徴

報告数	38例
報告国	米国(14)、オランダ(14)、カナダ(3)、デンマーク(1)、フランス(2)、アイスランド(1)、ニュージーランド(1)、ノルウェー(1)、南アフリカ(1)
性別	女性 17人、男性 20人、不明 1人
年齢	範囲:5~60歳 中央値:21歳 平均値:25歳 1例で年齢不明。
薬剤使用開始から有害反応発現までの期間(TTO) ^V	範囲:30分~1年 22例でTTOの報告があった。このうち10例ではTTOが1日以内であった。 4例では、開口障害がmethylphenidateの急な使用中後(3例)、またはmethylphenidateの減量後(1例)に発現した。

27例で、methylphenidateが唯一の被疑薬として報告されていた(このうち3例は併用薬として他の医薬品も報告)。14例ではmethylphenidateの使用が中止され、1例では用量が減量され、1例では増量され、5例では用量の変更はなく、13例では中止や減量等について不明であった。残りの4例では、methylphenidateの使用中止または用量減量後に開口障害が起こった(これらの症例については後述)。

Dechallenge^Wまたは用量減量が行われた症例については、8例で有害反応が軽減し、4例では何も影響がなく、3例では転帰が不明であった(表2)。Positive dechallengeのあった8例のうち7例で

^S IC: Information Component シグナル検出指標として用いられる。(訳注)

^T MedDRA の基本語(Preferred Term)

^U MedDRA の下層語(Lowest Level Term)

^V time-to-onset

^W 薬剤の使用を中止すること(訳注)

はmethylphenidateが唯一の被疑薬であり、他の併用薬は報告されていなかった。そのうち1例(症例番号20)ではpositive rechallengeも報告されていた。この症例は40歳の女性で、methylphenidateを使用して30分後に、舌の不随意運動と開口障害を呈する錐体外路症状を発現した。Methylphenidateの使用中止後にこの患者は回復した。同患者はその後、methylphenidateの徐放製剤による治療を受け、前回ほど重度ではなかったものの症状が再発したと報告されていた。この症例は、オランダのLareb(医薬品安全性監視センター)^x発行のシグナル情報で最初に報告された⁸⁾。

3例では、methylphenidateの使用を変更することなく、開口障害が自然に解消した。1例(症例番号3, 29歳の女性)では、methylphenidateを30 mgから40 mgに増量後、開口障害のエピソードが1回発現した。それは自然に解消し、その後同じ事象は発現しなかった。他の併用薬は報告されていなかった。別の1例(症例番号22, 21歳の女性)では、methylphenidateを使用して2日後に開口障害を発現したが、治療薬の使用を変更することなく軽快したと報告されている。同患者はoestrogen/levonorgestrel併用療法も使用していた(propranololによる治療も開口障害の発現後に開始したと報告)。もう1つの症例(症例番号38, 35歳の女性)では、methylphenidateの使用開始後1カ月以内に顎筋緊張が発現したが、methylphenidateの使用を変更することなく回復した。

5例では併用薬として抗精神病薬(aripiprazole, risperidone, および/またはziprasidone)が報告されており、そのうち4例ではそれらが被疑薬として報告されている。抗精神病薬はジストニアを引き起こすことが知られている。ただ、ziprasidoneを除き、製品表示に有害反応として具体的に開口障害は記載されていない⁹⁾。これらの症例のうち3例(症例番号2, 12, 23)では、抗精神病薬との併用中に、methylphenidateの使用を急に中止したところ開口障害が発現した。症例番号12では、diphenhydramineの使用も中止していた。

別の症例(症例番号24)では、患者は抗精神病薬を使用していなかったが、methylphenidateを急に減量したところ、開口障害が発現した。この患者はmethylphenidateをそれまで1年間使用しており、通常は80~120 mg/日であった。患者が20 mgのみを使用した当日に開口障害と顎痛を発現した。患者は片頭痛のためmetoprolol^yとsumatriptanも使用しており、両薬とも被疑薬として報告されていた。

◇文献および製品情報

Methylphenidateについて、英国の製品概要(SmPC)および米国FDAの製品表示のいずれも、開口障害(あるいは他の顎関連の有害反応)の記載はないが^{1,7)}、具体的に顎または口腔への言及はないものの、筋緊張、筋痙縮、筋攣縮、および筋痙攣はすべて記載されている。

2012年にオランダのLarebは、開口障害とmethylphenidateおよびdexamphetamineの使用との関連を示すシグナル情報を公表した⁸⁾。評価の時点で、Larebのデータベースにはmethylphenidateの

^x Netherlands Pharmacovigilance Centre

^y 日本での適応は本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈であるが(日本のメプロロール酒石酸塩錠の添付文書より)、SmPCの適応には”Prophylaxis of migraine”(片頭痛の予防)が含まれている。(訳注)

使用に伴う下顎痙攣/開口障害の症例が7例(7例とも今回のWHOの評価に含まれている), dexamphetamineの使用に伴う開口障害が2例収載されていた。開口障害とmethylphenidateの組み合わせは, Larebのデータベース, WHOのグローバルデータベース, EudraVigilanceのデータベースのいずれにおいても, 報告数が不均衡に多かった。

論文では, 抗精神病薬との併用に伴うmethylphenidate関連のジストニア反応の症例が, methylphenidateの急な使用中止後のジストニアの症例を含め, 数例報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

◇結論

結論として, methylphenidateと開口障害との関連を示すシグナルがある。今回のVigiBaseの症例は全体的にこの仮説を裏付けている。その理由として以下が挙げられる。

- 症例の大多数(70%)で, methylphenidateが唯一の被疑薬として報告されている。
- 8例でpositive dechallengeが報告されており, そのうち1例ではpositive rechallengeも報告されている。
- ドパミン量の変化を説明できる薬理学的作用機序がある。
- Methylphenidateに関して, 筋緊張, 筋痙縮, 筋痙攣など, 他のより広義の有害反応が製品表示に記載されていることから, 開口障害の発現には妥当性がある。
- VigiBaseの報告全体からみて, methylphenidateの使用に伴う開口障害の報告数が不均衡に多い。

開口障害は, SmPC, PILのいずれにも記載されていない。類似した有害反応の記載はあるが, 顎部への具体的な言及はない。そのため患者は, 開口障害や他の顎関連有害反応を医薬品有害反応として認識しない可能性があることから, 製品表示をより明確にすれば患者にとって役立つと考えられる。治療の開始または継続の決定を左右し得る必要情報を患者がすべて入手していることは重要である。

開口障害はジストニア反応である可能性が高く, またmethylphenidateの製品表示には具体的にジストニアの記載はないため, methylphenidateの使用に関連する可能性のある有害反応として, ジストニアについて詳細な症例評価を行うべきである。

表 2: Methylphenidate の使用に伴う開口障害の症例報告の特徴 (VigiBase より)

症例番号	年齢/性別	被疑薬(S) ^Z , 相互作用薬(I) ^{AA} , 併用薬(C) ^{BB}	有害反応〔MedDRA の基本語 (PT) ^T 〕	薬剤使用開始から有害反応発現までの期間 (TTOV)	薬剤の使用中止, 再開等 (dechallenge, rechallenge) / その影響	転帰
1	5 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	眼の障害, 開口障害, 霧視	治療開始後 1 カ月以内であるが, 用量増加 (18 mg から 27 mg に増量) から 1 日以内	用量増加/影響はみられず。 用量増加が, 有害反応発現前の 18 mg から 27 mg への増量を指すのかは不明。	回復せず
2	11 歳/ 男性	Aripiprazole (S) Methylphenidate (S) Propofol (S) Clonidine(C) Fentanyl(C) Rocuronium(C) Sevoflurane(C)	顎障害, 口下顎ジストニア, 開口障害	-	- 注: 抗精神病薬との併用治療中に methylphenidate の急な使用中止で有害反応が発現。この論文の著者は, aripiprazole と methylphenidate の慢性的使用中に methylphenidate を短期的に中止し, その時に propofol を使用したためジストニア反応が起こりやすくなったのではないかと報告している。	回復
3	29 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	食欲減退, 口内乾燥, 開口障害	-	用量変更せず/有害反応軽減。 注: methylphenidate の用量を 30 mg から 40 mg に増量後に開口障害が発現。その後, 用量の変更なしで開口障害は自然に解消。	回復
4	-/女性	Methylphenidate (S)	うつ病, 薬効不十分, 易刺激性, 関節硬直 (LLT ^U : 顎部のこわばり), 筋骨格硬直, 緊張性頭痛	-	-	不明

^Z suspected drug^{AA} interacting drug^{BB} concomitant drug

5	48 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	関節硬直 (LLT:顎部のこ わばり), 気分変 化	11.7 カ月	使用中止/有害反応軽減	回復
6	42 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	脱毛症, 感覚鈍 麻, 口の感覚鈍 麻, 筋痙縮, 開 口障害	2~3 日	使用中止/影響はみられ ず	回復せず
7	14 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	胸部不快感, 感 覚鈍麻, 筋緊張 (LLT:顎部緊 張), 頻脈	-	-	-
8	40 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	指変形, 筋緊張 (LLT:顎筋緊 張)	-	使用中止/-	不明
9	6 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	歯ぎしり, 摂食 障害, 咬舌, 開 口障害	0 日。 朝, 患者の登校 前に投与し, 午 後に有害反応 が発現。	用量減量/-	不明
10	60 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	びくびく感, 口 腔腫脹, 筋緊張 (LLT:顎部緊 張), 動悸, 舌 腫脹, 開口障害	30 分	使用中止/有害反応軽減	回復
11	8 歳/ 女性	Diphenhydramine (S) Methylphenidate (S)	呼吸困難, 不眠 症, 開口障害	4 時間	-/影響はみられず	回復せず
12	15 歳/ 男性	Diphenhydramine (S) Methylphenidate (S) Bupropion (C) Ziprasidone (C)	疼痛, 舌腫脹, 舌痙攣, 開口障 害	-	- 注:Methylphenidate と diphenhydramine の両方 の使用中止後, 有害反 応が発現。使用中止前 に methylphenidate を 1.5 年間使用していた。	回復

13	5 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	ジスキネジア, 眼の障害, 歩行 障害, 筋攣縮, 舌障害, 開口障 害	1 日以内	使用中止/有害反応軽減	回復
14	16 歳/ 男性	Methylphenidate (S) Oxybate sodium (S) 他のすべての治療薬 ^{CC} (C)	食欲減退, 浮動 性めまい, ジスト ニア, 開口障 害, 体重減少	-	-	-
15	42 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	不安, 群発頭 痛, 浮動性めま い, 多汗症, 高 血圧, 動悸, 予 想外の治療反 応, 振戦, 開口 障害	1 日以内	用量変更せず/有害反応 軽減 注: 報告書のナラティブ に, methylphenidate は 1 年間使用後に 108 mg から 90 mg に減量し, 4 年 後に完全に中止したと記 載されているが, 患者が 下顎痙攣から回復したの が用量減量/使用中止の 前か後かは不明確。	回復
16	30 歳/ 女性	Methylphenidate (I) Omeprazole (I) Paroxetine (I) Ethinylestradiol/ Levonorgestrel 合剤(C)	薬物相互作用, 筋緊張亢進, 開 口障害	1 時間	使用中止/有害反応軽減	回復
17	14 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	関節硬直 (LLT: 顎部のこ わばり), 末梢冷 感	“days”(数日)	使用中止/有害反応軽減	回復

^{CC} 報告の記載通り。正確な内容は不明。

18	5 歳/ 男性	Amfetamine (S) Aripiprazole (S) Atomoxetine (S) Carbamazepine (S) Chlorpromazine (S) Clonidine (S) Dexamfetamine (S) Iloperidone (S) Lisdexamfetamine (S) Lithium (S) Methylphenidate (S) Quetiapine (S) Valproic acid (S) Ziprasidone (S)	攻撃性, 不安, 歯ぎしり, 協調 運動異常, 泣 き, アイコンタク ト減少, 抑うつ 気分, 薬効欠 如, ジスキネジ ア, 疲労, 殺人 念慮, 不眠症, 易刺激性, 気分 変化, 反抗挑戦 性障害, 睡眠の 質低下, 精神運 動亢進, 睡眠障 害, 会話障害, レンサ球菌感 染, 自殺念慮, シデナム舞踏 病, 開口障害	-	-	-
19	24 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	ジスキネジア, 開口障害	4 カ月	使用中止/ 影響はみられず	回復せず
20	40 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	錐体外路障害, 開口障害	30 分	使用中止/有害反応軽 減。使用再開後に再発。	回復
21	59 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	歯ぎしり, 開口 障害	-	-	不明
22	21 歳/ 女性	Methylphenidate (S) Ethinylestradiol/ Levonorgestrel 合剤(C) Propranolol (C)	開口障害	2 日	用量変更せず/有害反応 軽減	軽快
23	11 歳/-	Aripiprazole (S) Methylphenidate (S) Clonidine (C) Lithium (C)	感情不安定, 攻 撃性, ジストニ ア, 故意の自傷 行為, 関節硬直 (LLT: 関節硬 直), 筋拘縮, 開口障害	-	- 注: 抗精神病薬との併用 治療中に methylphenidate の急な 使用中止で有害反応が 発現。Methylphenidate は 4 年間使用していた が, 有害反応は最後に 使用して 33 時間後に発 現した。	回復

24	37 歳/ 女性	Methylphenidate (S) Metoprolol (S) Sumatriptan (S)	顎痛, 開口障害	Methylphenidate による治療開始 後 1 年である が, 用量減量し た当日	- 注: methylphenidate の用 量の急激な減量 (80~ 120 mg から 20 mg へ) 後 に有害反応が発現。患 者は methylphenidate を 1 年間使用しており, 用 量減量した当日, 有害 反応が発現した。	回復
25	41 歳/ 女性	Methylphenidate (S) Simvastatin (C)	開口障害	10 カ月	-/有害反応軽減	軽快
26	11 歳/ 男性	Cetirizine (S) Clonidine (S) Methylphenidate (S) Montelukast (S) Salbutamol (S)	過敏症, 開口障 害	-	-	回復せず
27	55 歳/ 女性	Methylphenidate (S) Duloxetine (C) Metformin (C)	関節硬直 (LLT: 顎部のこ わばり), 睡眠障 害, トウレット病	-	-	回復せず
28	8 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	嚥下障害, 言葉 もれ, 落ち着き のなさ, 開口障 害	8 時間	使用中止/有害反応軽減	回復
29	38 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	開口障害	35 日	用量変更せず/影響はみ られず	回復せず
30	8 歳/ 男性	Methylphenidate (S) Risperidone (S)	顔面痙攣, 顎 痛, 傾眠, チッ ク, 開口障害	-	使用中止/影響はみられ ず	-
31	41 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	注意力障害, 関節硬直 (LLT: 顎部のこ わばり), 睡眠障 害	-	-	不明
32	7 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	開口障害	-	使用中止/影響はみられ ず	回復せず
33	18 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	血圧上昇, 浮動 性めまい, 開口 障害	7 日	使用中止/-	不明

34	30 歳/ 女性	Amphetamine/ Dexamfetamine 合剤(S) Methylphenidate (S)	耳痛, 顔面痛, 歯肉障害, 聴覚 過敏, 感覚鈍 麻, 咀嚼障害, 運動性低下, 筋 痙縮, 筋肉痛, 顎痛, 錯感覚, 開口障害	-	-	-
35	15 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	開口障害	“years”(数年)	-	不明
36	8 歳/ 男性	Methylphenidate (S)	泣き, 神経学的 症状, 斜頸, 開 口障害, 霧視	1 日	使用中止/有害反応軽減	-
37	22 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	関節硬直 (LLT: 顎部のこ わばり), 多汗 症, 舌障害	31 分	-	回復せず
38	35 歳/ 女性	Methylphenidate (S)	食欲減退, 口内 乾燥, 頭痛, 筋 緊張(LLT: 顎 筋緊張), 鎮 静, 回転性めま い	治療を開始した 月(正確な時期 は不明)	用量変更せず/有害反応 軽減	回復

[執筆者: Marian Attalla and Magnus Ekelo, Uppsala Monitoring Centre]

文献および関連資料(抜粋)

- 1) electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for methylphenidate (Concerta). Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6872/smpc> Accessed: 10 July 2018.
- 2) Gilman V. Ritalin. *Chem Eng News*. 2005;83(25).
- 3) Solanto, MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*. 1998;94(1):127-152.
- 4) Scully C. Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment. 3rd ed. New York;Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2013.
- 5) Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. Bethesda: American Society of Health- System Pharmacists; 2010.
- 6) Merrill RM, Lyon JL, Maticco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. *BMC Psychiatry*. 2013;13:152.
- 7) US Food and Drug Administration: Product label for methylphenidate (Concerta). Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1a88218c-5b18-4220-8f56-526de1a>

[276c-d&audience=consumer](#) Accessed: 10 July 2018.

- 8) Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Methylphenidate, dexamphetamine and trismus. 2012. Available from: https://databankws.lareb.nl/Downloads/KWB_2012_4_methyl1.pdf
Accessed: 3 July 2018.

すべての文献・関連資料(1～17)は、本記事の原文のp.21を参照。

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326784/WPN-2019-04-eng.pdf?ua=1>

薬剤情報

©Methylphenidate〔メチルフェニデート塩酸塩, Methylphenidate Hydrochloride, 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬, ナルコレプシー治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子