



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.08 (2023/04/13)

目 次

各国規制機関情報

【カナダHealth Canada】

- Nirmatrelvir/ritonavir[‘Paxlovid’]:COVID-19リバウンド..... 2

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.44 No.1
 - Metoclopramide:小児および若年成人においてジストニアの副作用が生じるリスク.....4

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「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、医学文献等からの医薬品に関わ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<https://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。

各国規制機関情報

Vol.21 (2023) No.08 (04/13) R01

【カナダ Health Canada】

●Nirmatrelvir/ritonavir[‘Paxlovid’]:COVID-19 リバウンド

Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir) and COVID-19 rebound

Health Product InfoWatch – January 2023

通知日:2023/01/26

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/january-2023.html>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/january-2023/health-product-infowatch-january-2023.pdf>

Nirmatrelvir/ritonavir[‘Paxlovid’]は経口抗ウイルス薬2製剤を組み合わせた医薬品であり、2022年1月17日にHealth Canadaの承認を受けた¹⁾。本薬は、SARS-CoV-2ウイルス直接検出検査で陽性と判定された軽症～中等症COVID-19患者で、かつ入院や死亡を含む重症COVID-19への進行リスクの高い患者の治療を適応としている。

Health Canadaは、[‘Paxlovid’]の使用後における「COVID-19リバウンド」の症例が世界各国で報告されていることを認識している²⁾。COVID-19リバウンドは、COVID-19症状の再発、あるいは陰性判定後の新たな陽性判定を特徴としている。COVID-19リバウンドは一般に軽症であり、一部の患者では、SARS-CoV-2感染の自然経過の結果としてリバウンドが起こった可能性がある。リバウンドは、SARS-CoV-2に対する他の抗ウイルス薬による治療後や、COVID-19治療の臨床試験におけるプラセボ投与群においても観察されている²⁻⁴⁾。

2023年1月4日時点で、Health Canadaは、Canada Vigilanceデータベースにおいて、[‘Paxlovid’]の使用との関連が疑われるCOVID-19リバウンドの症例報告(カナダ国内)を23件受けている。Health Canadaは、これらの症例報告、ならびに臨床試験および観察研究からの知見をレビューした。全体として、COVID-19のリバウンドが[‘Paxlovid’]によって引き起こされたことを示す明確なエビデンスは存在しない。また入手可能な情報から、COVID-19リバウンドにより[‘Paxlovid’]のベネフィット(入院または死亡の減少など)には変更がないことも示唆されている。[‘Paxlovid’]の使用は引き続き、重症化リスクの高い外来患者でのCOVID-19の安全かつ有効な治療である。[Canada Vigilance Program](#)によって収集された副作用疑い報告データの解釈に関する詳細な情報については以下のサイトを参照のこと。

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database/interpretation-suspected-adverse-reaction-data.html>

医療従事者に対し、COVID-19の治療との関連が疑われる副作用についてCanada Vigilance Programに報告するよう奨励する。Health Canadaは、[‘Paxlovid’]の安全性を継続的にモニターし、新たな健康リスクが特定された場合は適切な措置を講じる予定である。

文献

1. *Paxlovid (nirmatrelvir and ritonavir)* [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada ULC; 2022.
2. [COVID-19 Rebound After Paxlovid Treatment](#). Centers for Disease Control and Prevention; May 24, 2022. Accessed December 13, 2022.
3. Wang L, Berger NA, Davis PB, et al. [COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022](#). *medRxiv*. Preprint posted online June 22, 2022. Accessed December 22, 2022.
4. Deo R, Choudhary MC, Moser C., et al. [Viral and Symptom Rebound in Untreated COVID-19 Infection](#). *medRxiv*. Preprint posted online August 2, 2022. Accessed December 22, 2022.

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】[Vol.20 No.14 \(2022/07/07\)](#) R01

「SARS-CoV-2標的治療: 各種COVID-19治療薬の概要」

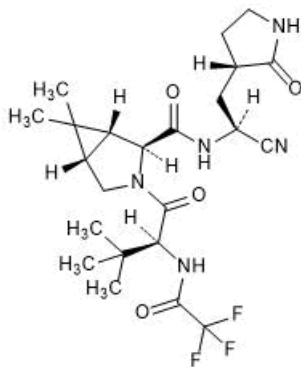
薬剤情報

©Nirmatrelvir+Ritonavir〔{ニルマトレルビル, メインプロテアーゼ (Mpro) 阻害薬, SARS-CoV-2感染症治療薬}+{リトナビル, HIV感染症治療薬}, 抗ウイルス薬] 国内: 特例承認済 (2022/2/10)
 海外: 承認済 {承認 (EU:2023/2/24), 条件付き承認 (英国:2021/12/31)}, 緊急使用許可 (EUA) (米国:2021/12/22)

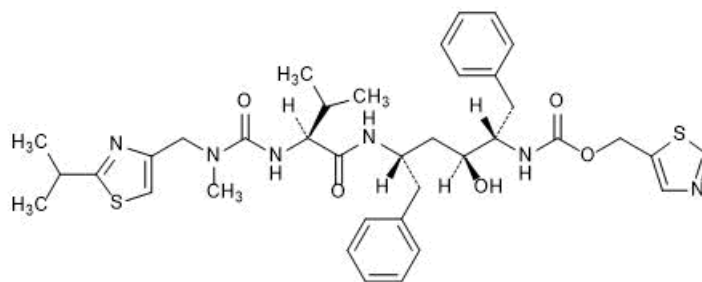
※EUでは, 条件付き承認 (EU:2022/1/28) から承認に変更された (2023/2/24)。

※販売名: パキロビッドパック

※Nirmatrelvirはritonavirとの併用のみ。Ritonavirはnirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。



Nirmatrelvir



Ritonavir

Vol.21 (2023) No.08 (04/13) R02

【NZ MEDSAFE】

●**Metoclopramide**: 小児および若年成人においてジストニアの副作用が生じるリスク

Metoclopramide: risk of dystonic side effects in children and young adults

Prescriber Update Vol.44 No.1

通知日: 2023/03/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Metoclopramide-risk-dystonic-side-effects-children-and-young-adults.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf>

◇**重要なメッセージ**

- Metoclopramideは、悪心および嘔吐の治療を適応としている。
- ジストニアの副作用が生じるリスクがあることから、小児および若年成人(1~19歳)におけるmetoclopramideの使用は特定の症状に対する二次治療(second-line therapy)に限定されている。
- ジストニアはmetoclopramideの単回使用後にも発生することがあり、小児および若年成人で、また女性で、より頻回に起こる。
- 絶対に必要な場合を除き、20歳未満の人にはmetoclopramideを使用しないこと。またジストニアの副作用リスクを軽減するために、metoclopramideのデータシートに記載されている推奨用量を厳守すること。



ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター(CARM)^Aは最近、metoclopramideを処方された小児におけるジストニア反応の報告を数例受けている。本稿は、metoclopramideにはジストニアの副作用が生じるリスクがあることから、小児および若年成人における同薬の使用は特定の症状に対する二次治療に限定されていることについて注意喚起するものである。

◇**Metoclopramide**について

Metoclopramideは、悪心および嘔吐、ならびに消化器系障害の治療を適応とする制吐薬¹⁻³⁾で、ドパミン受容体拮抗薬である⁴⁾。ムスカリン受容体におけるアセチルコリン刺激の伝達を亢進することから、コリン様作動薬に分類される⁵⁾。

ニュージーランドでは、metoclopramideは錠剤および注射液として販売されている^{1,6)}。

Metoclopramideはジストニアの副作用を引き起こすことがあり、この副作用は患者の約1%に発生する¹⁾。ジストニアはmetoclopramideの単回使用後にも発生することがあり、小児および若年成人において、より頻回に起こる¹⁾。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇使用条件

ジストニアの副作用が生じるリスクがあるため、小児および若年成人(1～19歳)における metoclopramide の使用は、表1に示すように特定の症状に対する二次治療に限定されている^{1,6)}。なお錠剤は、15～19歳の若年成人のみを適応とする。

表1: Metoclopramide — 小児および若年成人における使用条件(剤型別)

剤型	年齢	使用条件
注射液 ^{a,b}	1～19歳	下記の使用目的での二次治療： <ul style="list-style-type: none"> ● 原因が判明している重度の難治性嘔吐 ● 放射線療法または細胞障害性薬剤^Bへの不耐に伴う嘔吐 ● 小腸挿管時の補助
錠剤 ^c	15～19歳	下記の使用目的での二次治療： <ul style="list-style-type: none"> ● 原因が判明している重度の難治性嘔吐 ● 放射線療法および細胞障害性薬剤^Bへの不耐に伴う嘔吐 ● 消化管挿管時の補助 ● 外科手術前の前投薬

註:

- Pfizer New Zealand Limited. 2021. *Metoclopramide Injection New Zealand Data Sheet* 9 July 2021. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/Metoclopramidepfizerinj.pdf (accessed 17 January 2023).
- Baxter Healthcare Ltd. 2019. *Metoclopramide-Baxter New Zealand Data Sheet* 7 November 2019. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/MetoclopramideClarisinj.pdf (accessed 17 January 2023).
- Teva Pharma (New Zealand) Limited. 2017. *Metoclopramide Actavis New Zealand Data Sheet* 22 May 2017. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/MetoclopramideActavistab.pdf (accessed 17 January 2023).

◇ジストニアについて

ジストニアは運動障害であり、不随意性筋収縮を伴い、反復した運動や身体の一部が通常と異なる姿勢にねじれるなど、異常な運動を引き起こすことがある^{7,8)}。通常、ジストニア運動にはパターンもみとめられ、また、持続的あるいは間欠的に起こることがある⁷⁾。ジストニアは、全身性および局所性のものがある⁸⁾。

ジストニアは、metoclopramideの使用に伴い最も多くみられるタイプの錐体外路系の副作用である。Metoclopramideの使用に伴うジストニアの副作用は、小児および若年成人においてより頻回に起こり、男性よりも女性で、また高用量で、より頻回にみられることが報告されている⁴⁾。

ジストニアの副作用のリスクを低減するために、データシートの推奨用量を厳守すること^{1,6)}。

^B cytotoxic drugs

◇ニュージーランド国内の症例について

2022年12月1日時点で、CARMはmetoclopramide関連の報告を372件受けていた。このうち、23% (86件)は19歳以下の患者の症例であった。

Metoclopramideに関する報告372件の多くが女性(77%)での症例であった。また、19歳以下の患者での報告86件のうち、83%は女性の症例であった。

ジストニアは、metoclopramideに関連して最も多く報告された有害反応であった。表2は、小児および若年成人(19歳以下)においてmetoclopramide関連で報告された上位5種類の有害反応を示している。

表2:小児および若年成人(19歳以下)においてmetoclopramide関連で報告された上位5種類の有害反応(2022年12月1日時点)

医薬品有害反応	報告件数
ジストニア	44
眼球回転発作	14
錐体外路障害	8
不安	5
トリスムス(開口障害)	4

出典: Centre for Adverse Reactions Monitoring

関連情報

[Medsafeのウェブサイト](#)から製造販売企業のデータシートおよび消費者向け医薬品情報(CMI)^cを見ることができる。

文献

- 1) Teva Pharma (New Zealand) Limited. 2017. *Metoclopramide Actavis New Zealand Data Sheet* 22 May 2017.
URL:medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/MetoclopramideActavistab.pdf (accessed 16 January 2023).
- 2) New Zealand Formulary (NZF). *NZF v.127: Metoclopramide hydrochloride* 1 January 2023. URL: nzf.org.nz/nzf_2384 (accessed 16 January 2023).
- 3) New Zealand Formulary for Children (NZFC). *NZFC v.127: Metoclopramide hydrochloride* 1 January 2023. URL: nzfchildren.org.nz/nzf_2384 (accessed 24 January 2023).
- 4) Tianyi F-L, Agbor VN and Njim T. 2017. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: A case report. *BMC Research Notes* 10(1): 32. DOI: 10.1186/s13104-016-2342-6 (accessed 16 January 2023).

^c Consumer Medicine Information

- 5) Chaudhary R, Malla G and Kadayat M. 2021. Metoclopramide-induced acute dystonic reactions: A case report. *Journal of Medical Case Reports* 15(1): 520. DOI: 10.1186/s13256-021-03110-y (accessed 16 January 2023).
- 6) Pfizer New Zealand Limited. 2021. *Metoclopramide Injection New Zealand Data Sheet* 9 July 2021. URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/Metoclopramidepfizerinj.pdf (accessed 17 January 2023).
- 7) Deik A, Comella, C. 2022. Etiology, clinical features, and diagnostic evaluation of dystonia. In: *UpToDate* 13 December 2022. URL: uptodate.com/contents/etiology-clinical-features-and-diagnostic-evaluation-of-dystonia (accessed 16 January 2023).
- 8) NHS. 2021. *Dystonia* 1 March 2021. URL: nhs.uk/conditions/dystonia/ (accessed 16 January 2023).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】[Vol.7 No.09 \(2009/04/30\)](#) R05

「Metoclopramide含有医薬品：FDAが遅発性ジスキネジーに関する枠組み警告追加とREMS実施を要求」

【カナダHealth Canada】[Vol.9 No.17 \(2011/08/18\)](#) R06

「Metoclopramide：異常な筋運動のリスクに関する警告の強化」

【EU EMA】[Vol.11 No.18 \(2013/08/29\)](#) R05

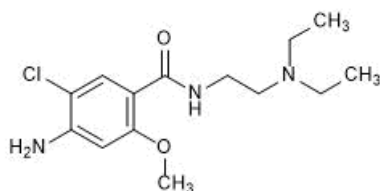
「Metoclopramide：EMAが用法の変更を勧告」

【WHO】[Vol.5 No.12 \(2007/06/14\)](#) R09

「Metoclopramide：錐体外路症状の報告増加のため小児投与の規制強化(オランダ)」

薬剤情報

©Metoclopramide〔メクロプラミド(JP), Metoclopramide Hydrochloride, 塩酸メクロプラミド, ドパミン D₂ 受容体拮抗薬, 制吐薬, 消化器運動改善薬〕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