



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.25 (2023/12/07)

目 次

各国規制機関情報

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

- 経口OTC咳止め・かぜ薬に含有されているphenylephrineは有効成分として効果がないと諮問委員会がFDAに答申.....2

【カナダ Health Canada】

- Domperidone: 乳汁分泌促進のため使用した場合に離脱症状による精神医学的事象が生じる潜在的リスクー安全性評価の概要.....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.25 (12/07) R01

【 米FDA 】

- 経口 OTC 咳止め・かぜ薬に含有されている phenylephrine は有効成分として効果がないと諮問委員会が FDA に答申

FDA clarifies results of recent advisory committee meeting on oral phenylephrine

Drug Safety and Availability

通知日:2023/09/14

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-clarifies-results-recent-advisory-committee-meeting-oral-phenylephrine>

(抜粋)

FDA は 2023 年 9 月 11～12 日に非処方箋薬諮問委員会 (NDAC)^Aの会議を開き、その会議の場では経口 phenylephrine が鼻閉の一時的緩和を適応とする OTC^B咳止め・かぜ薬(単一成分製剤および他の成分との配合剤のいずれも)の有効成分として効果があるかについて討議された。

諮問委員会は経口 phenylephrineの有効性に関する新たなデータについて討議し、現時点の科学的データは、推奨用量で経口投与したphenylephrineの、鼻うっ血除去薬としての有効性を裏付けていないと結論した。しかしながら、FDAおよび諮問委員会のいずれから、推奨用量での経口 phenylephrineの使用に関し、安全性問題への懸念は提起されなかった。

諮問委員会は FDA に対し、独立した立場から助言および勧告を行うが、最終決定は FDA が行う。FDA は経口 phenylephrine について何らかの措置を講じる前に、同委員会の意見およびその根拠となったエビデンスを検討する予定である。

Phenylephrineを含め、多くのOTC医薬品は、製品表示の推奨に従って使用された場合にFDAが「一般に安全かつ有効と認める」(GRASE)^C成分が含まれているという理由の下で販売されている。GRASEと認められた成分は「OTCモノグラフ(OTC monograph)」に記載されている。もしFDAが経口phenylephrineに有効性がないと判断した場合、FDAはまずこのモノグラフからphenylephrineを削除する命令案を発行する。その後、この命令案についてパブリックコメントを募集する機会が設けられる。FDAがそれらのコメントを検討した後も引き続きphenylephrineは有効ではないと結論した場合は、FDAはphenylephrineをモノグラフから削除する最終命令を下し、phenylephrineはGRASEとして認められないこととなる。FDAはその後、製造販売業者と緊密に協力して、感冒やアレルギーの症状を改善する安全かつ有効な製品の利用可能性を確保できるようにするため、必要に応じて製品の製剤処方の変更を行うことになる。

^A Non-prescription Drug Advisory Committee

^B over-the-counter

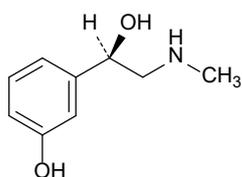
^C generally recognizes as safe and effective

消費者は、アレルギーまたは感冒による鼻閉症状の一時的緩和に使用できるさまざまな製品があることを知っておくべきである。Phenylephrine のみが含有されている製品もあれば、phenylephrine とともに、頭痛や筋肉痛などの鼻閉以外の症状を治療する他の有効成分(例えば、acetaminophen または ibuprofen)が含有されている製品があることも知っておくと良い。これらの製品に含有されている phenylephrine は、鼻閉以外の上記のような症状に対する他の有効成分の治療効果には影響しない。同じブランド名を使用してさまざまな異なる医薬品が販売されている場合があるため、消費者は常に医薬品の Drug Facts (薬剤情報)ラベルに目を通して、重要な警告および使用方法とともに、医薬品にどのような成分が含まれているか確認すべきである。

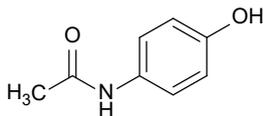
Phenylephrineは、鼻閉を治療する点鼻薬にも含有されている。諮問委員会での討議と勧告は経口phenylephrineのみに関するものであり、点鼻スプレー剤は対象外である。経口投与用のphenylephrine含有製品(phenylephrineを含有する錠剤やカプセルなど)に対して何らかの措置が取られた場合でも、その措置がphenylephrine含有点鼻スプレーに影響することはない。

薬剤情報

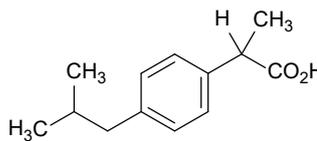
- ◎Phenylephrine [フェニレフリン塩酸塩, Phenylephrine Hydrochloride (JP), 選択的 α 1受容体刺激薬, 血管収縮・血圧上昇薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ibuprofen [イブプロフェン (JP), NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済



Phenylephrine



Paracetamol (Acetaminophen)



Ibuprofen

Vol.21 (2023) No.25 (12/07) R02

【 カナダ Health Canada 】

●Domperidone:乳汁分泌促進のため使用した場合に離脱症状による精神医学的事象が生じる潜在的リスク—安全性評価の概要

Summary Safety Review - Domperidone - Assessing the Potential Risk of Psychiatric Withdrawal Events when Used for Lactation Stimulation

Safety Reviews

通知日:2023/11/07 更新日2023/12/07

<https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SSR1691692252806#wb-auto-4>

◇重要なメッセージ

- Domperidoneは、特定の消化器症状で見られる胃内容物排出遅延の症状管理、および一部のパーキンソン病治療薬の使用に伴う症状(悪心・嘔吐など)の予防を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- カナダでは、domperidoneは乳汁分泌促進の適応では承認されていない。しかしながら、カナダ国内で得られたデータから、domperidoneがこの適応外使用のため処方されていることが示されている^{1,2)}。
- Health Canadaは、乳汁分泌促進のため使用しているdomperidoneを急に中止または減量した後で離脱症状による精神医学的事象^Aが起こる潜在的リスクについてレビューした。このリスクの安全性レビューは、domperidoneの適応外使用(乳汁分泌促進のための使用)に関して科学文献で発表された報告を契機として行われた。
- Health Canadaは、利用可能な情報をレビューした結果、乳汁分泌促進のため適応外使用しているdomperidoneの急な中止または減量と、離脱症状による精神医学的事象のリスクとの間に関連を見出した。この関連は、1日あたりの最大推奨用量である30 mgを上回る1日用量を使用していた患者で多くみられた。しかしながら、このレビューは、症例数が少ないことによる限界がある。
- Health Canadaは、離脱症状による精神医学的事象の症例が報告されていることを記載するため、製造業者と共同で、domperidone含有製品のカナダ製品モノグラフ(CPM)^Bに記載されている製品の安全性に関する情報を改訂する予定である。またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatch^Cを介して医療従事者に知らせる予定である。

^A 抑うつ、不安、不眠など。

^B Canadian product monograph

^C <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch.html> (訳注)

◇概要

Health Canadaは、乳汁分泌促進のため適応外使用しているdomperidoneを急に中止または減量した後で離脱症状による精神医学的事象が起こる潜在的リスクについてレビューした。このリスクの安全性レビューは、domperidoneの適応外使用(乳汁分泌促進のための使用)に関して科学文献で発表された報告を契機として行われた。

カナダでは、domperidoneは乳汁分泌促進の適応では承認されていない。しかしながら、カナダ国内で得られたデータから、domperidoneが適応外使用である乳汁分泌促進のため処方されていることが示されている^{1,2)}。この適応外使用に関しては、1日用量が30 mgを超えていたことが文献上で報告されている。

◇カナダでの使用状況

- Domperidoneは、特定の消化器症状でみられる胃内容排出遅延の症状管理、および一部のパーキンソン病治療薬の使用に伴う症状(悪心・嘔吐など)の予防を適応として、カナダで販売承認を受けている処方箋薬である。カナダでは、どの承認適応においても、1日あたりのdomperidoneの最大推奨用量は30 mgである。
- Domperidoneはカナダでは1985年から販売されている。現在、10 mg錠が利用可能である。カナダではdomperidoneのさまざまなジェネリック製品が販売されている。
- 2021年には、domperidoneについて、すべての適応(承認された適応、および適応外使用)を合わせ、約170万件の処方が調剤された。

◇安全性レビュー^{D)}の結果

- Health Canadaは、カナダの医薬品安全性監視データベース^{E)}および公表文献の検索から得られた情報をレビューした。
- Health Canadaは、乳汁分泌促進のために使用していたdomperidoneの急な中止または減量後の離脱症状による精神医学的事象の症例9例(4例はカナダ国内、5例は国外)をレビューした。この9例のうち、7例(4例はカナダ国内)はdomperidoneの使用に関連する可能性が高い(probable)、2例は関連する可能性がある(possible)と判断された。9例のうち8例では、domperidoneの1日用量が30 mgを超えていたと報告されていた。全症例で、domperidoneの使用開始から最初に使用中止または減量を試みるまでの期間が4週間を超えていた。
- またHealth Canadaは科学文献で発表された論文もレビューしたが、その論文では、乳汁分泌促進のため使用しているdomperidoneの急な中止または減量が、どのように離脱症状による精神医学的事象を引き起こし得るかを説明できる生物学的機序が示されていた。

^{D)} 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、domperidoneの使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

^{E)} Canada Vigilance adverse reaction online database <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html>

◇結論および措置

- Health Canadaは、利用可能な情報をレビューした結果、乳汁分泌促進のため適応外使用しているdomperidoneの急な中止または減量と、離脱症状による精神医学的事象のリスクとの間に関連を見出した。この関連は、最大推奨用量である30 mg/日を上回る1日用量を使用していた患者で多くみられた。しかしながら、このレビューは、症例数が少ないことによる限界がある。
- Health Canadaは、離脱症状による精神医学的事象の症例が報告されていることを記載するため、製造業者と共同でdomperidone含有製品のCPMを改訂する予定である。
- またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatchを介して医療従事者に知らせる予定である。
- Health Canadaは、消費者および医療従事者に対し、domperidoneおよびその他の健康関連製品^Fの使用に関係したすべての副作用をCanada Vigilance Program^Gに報告するよう奨励する。
- Health Canadaは、潜在的な有害反応を特定・評価するため、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、domperidoneに関わる安全性情報を引き続きモニターし、新たな健康リスクが特定された場合は、適切な措置をタイムリーに講じる。

文 献

- 1) Moriello, C., Paterson, J. M., Reynier, P., Dahl, M., Aibibula, W., Fisher, A., Gamble, J. M., Kuo, I. F., Ronksley, P. E., Winquist, B., Filion, K. B., & Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators (2021). Off-label postpartum use of domperidone in Canada: a multidatabase cohort study. *CMAJ open*, 9(2), E500–E509. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200084>
- 2) Smolina, K., Morgan, S. G., Hanley, G. E., Oberlander, T. F., & Mintzes, B. (2016). Postpartum domperidone use in British Columbia: a retrospective cohort study. *CMAJ open*, 4(1), E13–E19. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20150067>

参考情報

※本件について、2023年8月31日付で発行されたHealth Product InfoWatchのReview articlesでも取り上げられている。

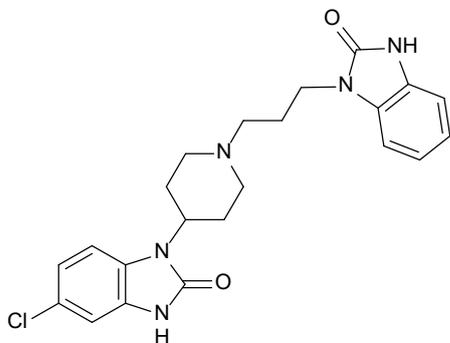
"Domperidone and psychiatric withdrawal events when used off-label for lactation stimulation"
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/august-2023.html#a3-1-1>

^F health products

^G <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

薬剤情報

©Domperidone〔ドンペリドン(JP), 消化管運動改善薬〕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