

要望された成分のスイッチ OTC 化の妥当性に係る検討会議結果について

1. 要望内容

要望番号	H29-10	要望者	個人以外
要望内容	成分名	ドンペリドン	
	効能・効果	はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、胃もたれ、胸やけ、胸つかえ、げっぷ	

2. 検討会議結果

スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
<ul style="list-style-type: none"> ○ 妊婦では禁忌とされている薬剤であり、妊娠を自覚する前の妊婦が内服するリスクがあること。 ○ 海外において、本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死の報告があり注意喚起されていること。 ○ 吐き気止めとして安易に服用がなされないように注意喚起が必要と思われること。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ ドンペリドンの妊娠中のリスクについては、添付文書で妊婦禁忌とされている一方、妊娠中に服用しても胎児へのリスクは高まらないとの国内での疫学研究結果が報告されている。妊娠に関するリスクの対応策については、当該報告等を踏まえた医療用医薬品における禁忌の取扱い等に関する今後の対応を踏まえて検討する必要がある（中期的課題）。 ○ 心臓障害に関連する副作用のリスクについて、販売サイドでの注意喚起等により対応可能であるとの意見がある一方、現時点でリスクを事前に確認・予測することは困難であるとの意見や、医療用においてもどの程度確認・予測できているかとの意見があり、これらについて、より知見が蓄積された上で、OTC 化における副作用のリスクへの対応が可能かどうか検討する必要がある（中長期的課題）（今後検討が必要との意見については、同旨意見複数あり）。 ○ 最大包装量の制限、購入時のセルフチェックシートによる自己症状の確認等によってリスクを最小化できるのではないか（短期的課題）。
スイッチ OTC 化のメリット等	
<ul style="list-style-type: none"> ○ 約 40 年間にわたる使用実績から短期間の有効性が示されているドンペリドンのスイッチ OTC 化は、生活者の QOL 向上が期待でき、国民のセルフメディケーションの選択肢拡大に重要である。 	

- ※ 短期的課題：短期的に対応が可能と考えられる課題
- 中期的課題：対応に時間を要すると考えられる課題
- 中長期的課題：長期的な議論を要すると考えられる課題

(参考)

別紙1 2回目検討会議での議論

別紙2 要望された成分のスイッチ OTC 化の妥当性に係る検討会議結果（案）について※
※ 初回の検討会議結果（案）の修正案

別紙3 初回検討会議での議論

【ドンペリドン】 2回目検討会議での議論
(令和3年6月7日)

吐き気止めとして安易に服用されるリスクについて	<ul style="list-style-type: none"> ○ 吐き気止めは第2類医薬品で、消費者は薬局で簡単に購入することに慣れており、効かなかったときに過剰服用してしまう可能性がある。過剰服用したときに心臓障害関連の副作用が出ているとなると、それを消費者に自己責任という形で任せるのは非常に心配である。 ○ 無条件ではなく、スイッチ化には最大包装量の制限、購入時にセルフチェックシートによる自己症状の確認といったリスクの最小化を図った上で「可」とすべきという見解を示した。これは課題抽出、その解決案の提示という今後の評価検討会議の方針に沿ったものである。
スイッチ OTC 化のメリットについて	<ul style="list-style-type: none"> ○ 本邦では医療用医薬品として約 40 年間にわたってこれまで使用してきたものである。一方、2014 年、欧州医薬品庁の判断で、高用量を投与または高齢の患者で、本品による重篤な心室性不整脈、突然死のリスクがあるとされ、本邦の医療用の添付文書にも記載されている。なお、諸外国の判断は各国それぞれで、英国でのスイッチバック後も OTC として販売が継続されている国も複数ある。 医療用医薬品として十分な使用実績を有し、かつ短期的な使用により優れた効果を発揮する本剤をスイッチ化することによって、消化機能の不全に基づく諸症状、吐き気、食欲不振等に対する効果、つまりは生活者の QOL 向上に資することが期待され、国民のセルフメディケーションの選択肢拡大に大変重要であると考ええる。
心臓障害に関連する副作用のリスクについて	<ul style="list-style-type: none"> ○ 心臓障害関連の副作用報告のあった症例の併用薬を見ると、恐らく、もともと様々な病気等がある中でこのドンペリドンが服用されていると考えられ、販売サイドでの注意喚起等により OTC として使用可能と考える。 ○ 高用量とはどのぐらいの量で心臓障害関連の副作用が発生しているのか。ドンペリドンはよく処方されている薬だと思うが、そのときに例えば心電図を取ったりはされているのか。どれくらい慎重に投与されているのか。 ○ ドンペリドンは年齢や併存症で、同じ用量でも副作用が出ることがあるため、用量だけで一概には判断できないと考える。 ○ QT 延長の副作用については、一つは代謝経路が原因で、併用薬等により血中濃度が高くなる。もう一つは、K チャネルの異常があった場合、少量でも発生する。いろいろな問題があるが、この QT 延長の心毒性は比較的最近注目されたものの。 ○ 併用薬は非常に重要な問題であり、最近の論文で、米国の高血圧の患者は、併用薬によって高血圧の治療の不十分な割合が4割ぐらいに上っていると報告されている。この研究は OTC が入っていないため、OTC が含まれると、かなりの頻度で高血圧のコントロールに障害を来すような方がさらに増えるの見込まれている。併用薬はやはり重要であり、かなり注意して販売しないといけない。 ○ 本当に QT 延長等を確認しなくてはいけないぐらいの薬かどうかの事実関係が

	<p>実態としてあまりないように見受けられる。高用量のものでスイッチバックされた背景と日本では低用量でしかも小児まで使っていること、それらと短期間使うことについてきちんと分けて事実関係を把握したほうがいいと思う。</p> <p>○ 現場の薬剤師にとっては、添付文書に基づいてどうやって販売の安全性を担保するかが大きな一つの柱と理解している。現状、医療用医薬品の添付文書に心毒性が原因ではないかと疑われる記載がある以上、報告されている心臓障害関連の副作用については、併用薬の問題等があるかもしれないことは情報として理解するが、添付文書に基づいて仕事をするという観点からすると、それらの情報から心毒性のリスクに関する知見を得た上で添付文書が改訂されるべきであり、それを踏まえて検討すべきだろうと理解する。</p>
<p>妊婦が服用する リスク等について</p>	<p>○ 妊婦への使用については、2021年3月10日に、国立成育医療研究センターが胎児リスクは認められないと報告している。現状医療用医薬品の添付文書の変更には至っていないが、一つの知見として検討結果に少しは残しておくべきではないか。</p> <p>○ 妊娠の問題と心臓障害について、細かい点については色々あるが、これらのリスクに関して事前に予測すること、確認することは困難であるという事実は変わらないと考える。</p>

< 2回目検討会議の資料 >

要望された成分のスイッチ OTC 化の妥当性に係る検討会議結果（案）について

1. 要望内容

要望番号	H29-10	要望者	個人以外
要望内容	成分名	ドンペリドン	
	効能・効果	はきけ（むかつき、嘔気、悪心）、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、胃もたれ、胸やけ、胸つかえ、げっぷ	

2. 検討会議結果（案）

スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対して考えられる対応策等
<p>○妊婦では禁忌となる薬剤であり、妊娠を自覚する前の妊婦が内服する可能性がある薬剤であること。</p> <p>○海外において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死の報告があり注意喚起されていること。</p>	<p>○妊娠を自覚する前の妊婦が妊娠していることを確認することは困難であること、本剤による心臓障害に関連する副作用については突然死等のリスクがあり、それらを事前に予測すること、確認することは困難であることから、現時点で、OTC 化する際にこれらのリスクの対応策を講じることが困難である。</p>



初回検討会議結果（案）

OTC とすることの可否	否
OTC とする際の留意事項・その他検討会議における議論	○妊婦では禁忌となる薬剤であり、妊娠を自覚する前の妊婦が内服する可能性がある薬剤であること、海外において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死の報告があり注意喚起されていることから、本成分を OTC とすることは認められない。

【ドンペリドン】初回検討会議での議論
(令和元年 12 月 18 日)

<p>妊婦が服用する リスク等について</p>	<p>○ 日本消化器病学会と日本臨床内科医会の見解と同様で、ドンペリドンの OTC 化を不可と考える。理由は 2 点あり、いずれも副作用に関する事で、妊娠を自覚していない妊婦が内服する可能性があること、もう 1 点は、本薬剤によって、恐らく QT 延長によるものと考えられるが、心室性不整脈、それに続く突然死が報告されているということ。日本 OTC 医薬品協会がチェックリストで確認できないかと提案しているが、QT 延長に関しては服薬後に心電図で確認するしか方法はないことから、チェックシートでの確認は難しいと考える。加えて、英国でスイッチバックが行われているということも考え合わせると、本薬剤の OTC 化は、現在のところ不可と考える。</p>
<p>心臓障害に関連する副作用のリスクについて</p>	<p>○ QT 延長と心室細動、トルセード・ド・ポアンツによる突然死については、予測・予知は非常に難しいということが、ICH の E14 においても議論されていた。非臨床試験だけでは予測が難しく、臨床試験をやらなくてはいけないということになったが、本品目の承認は 1980 年代と古く、それ以前に承認されたもの。世界で、欧米でも OTC 化されていたが、突然死という報告がなされて英国ではスイッチバックされている。</p> <p>こういった副作用が英国できちんと評価され、それが世界中で共有され、その結果としてスイッチバックされた。OTC 化した場合の後の副作用の報告について、非常に頻度が少ないものであっても、世界の情報を共有した中でスイッチバックもあり得るというセーフティネットがあることを確認できたということは、非常に貴重な経験をもたらした成分だと思う。</p> <p>○ 仮にドンペリドンを服薬するすべての患者の心電図を撮っても QT 延長などの心電図上の異常を 100% 確認できるかどうかという点と難しい。</p> <p>特に心電図には自動判定機能が付いていて自動的に QT 延長などの異常値が提示されるが、これを鵜呑みにすると心電図の診断を間違えることがある。実臨床のなかでも、こういった異常を正確に診断することは難しい。ただ、一度でも心電図を撮るということは、必要なことだと思う。</p>