



福岡医発第3129号(地)
令和2年2月29日

各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 松田 峻一良
(公 印 省 略)

ナウゼリン細粒1%の自主回収について（情報提供）

協和キリン株式会社より、標記製品を自主回収することとなった旨、情報提供がありましたのでご連絡いたします。

今般、製造所に保管されている製品を分析した結果、一部の製品で承認規格の一つである粒度が規格外となったことから、規格外となった製品を自主回収するとのことです。

有効成分の含量は規格に適合していることから、有効性または安全性への影響は極めて低く、本件により重篤な健康被害のおそれはないと判断されております。

本製品を県内で購入されている約16の施設に対し、取引販売店より直接訪問し、本件に関し説明されます。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

小郡三井医師会より

医療安全管理担当理事 吉武靖博
会長 島田昇二郎

2020 年 2 月

医療関係者 各位

消化管運動改善剤
ナウゼリン細粒 1% の自主回収について

謹啓

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、ナウゼリン細粒 1%の一部の製品において、承認規格の一つである粒度が規格外となったことが判明したため、本製品を下記のとおり自主回収させていただくことにいたしました。つきましては、下記の回収対象品がございました場合には、ご使用を中止し、お取引特約店にご返品いただきたくお願い申し上げます。

回収に際しましては多大なるご迷惑をおかけし、深くお詫び申し上げますと共に、今後、製品の品質管理には一層万全を期し、かかる事態の再発防止に努めてまいり所存でございますので、何卒、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

記

1. 回収理由:

製造所に保管されている製品を分析した結果、一部の製品で承認規格の一つである粒度が規格外となりましたので、規格外となった製品を自主回収させていただくことにいたしました。

2. 健康被害の可能性:

粒度試験において、粒子径 $75\mu\text{m}$ 以下の含有率が規格(10%以下)を上回る結果(11%)となりました。しかしながら、有効成分の含量は規格(表示量の 95.0~105.0%)に適合していることから、有効性または安全性への影響は極めて低く、それに伴う重篤な健康被害が発生するおそれはないと考えております。なお、これまでに本件に起因すると考えられる健康被害の報告はございません。

3. 回収対象製品の GS1 コードおよび製造番号:

製品名	包装形態	GS1 コード (販売包装単位コード)	製造番号	使用期限
ナウゼリン細粒 1%	バラ 500g	(01)14987057175291	336AHF *344AIB *345AIB	2021 年 6 月 2022 年 2 月 2022 年 2 月

*製造番号「344AIB」「345AIB」は弊社物流センターに保管されており、医療機関及び調剤薬局への納品はございません。

4. 回収のクラス:クラスⅡ

※クラスⅡの定義:その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性がある状況

又はその製品の使用等による重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ参照:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/recall-info/0002.html>)

5. 回収着手日:2020 年 2 月 28 日**6. 原因と今後の対策**

原因は、現在のところ不明であり、調査中です。調査結果を踏まえて、対策を講じて参ります。

7. お問い合わせ先

担当部署 : くすり相談窓口

電話番号 : 0120-850-150

受付時間 : 月曜日～金曜日 9:00～17:30(土、日、祝日および弊社休日を除く)

※今回の自主回収に関する詳細情報は、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されております。

消化管運動改善剤

ドンペリドン細粒

ナウゼリン®細粒 1%
Nauzelin® Fine Granules 1%

承認番号	16200AMZ00111
販売開始	1987年10月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
2.3 消化管出血、機械的イレウス、消化管穿孔の患者[症状が悪化するおそれがある。]
2.4 プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍(プロラクチノーマ)の患者[抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌を促す。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ナウゼリン細粒1%
有効成分	1g中日月ドンペリドン10mg
添加剤	ソルビタン脂肪酸エステル、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリビニルアルコール(部分けん化物)

3.2 製剤の性状

販売名	ナウゼリン細粒1%
外観	白色・細粒
におい	無臭
味	無味

4. 効能又は効果

下記疾患および薬剤投与時の消化器症状(悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、あじ気)成人：

- 慢性胃炎、胃下垂症、胃切除後症候群
○ 抗悪性腫瘍剤またはレボドパ製剤投与時

小児：

- 周期性嘔吐症、上気道感染症
○ 抗悪性腫瘍剤投与時

6. 用法及び用量

成人：

通常、ドンペリドンとして1回10mgを1日3回食前に経口投与する。ただし、レボドパ製剤投与時にはドンペリドンとして1回5～10mgを1日3回食前に経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

小児：

通常、ドンペリドンとして1日1.0～2.0mg/kgを1日3回食前に分けて経口投与する。

なお、年令、体重、症状により適宜増減する。

ただし、1日投与量はドンペリドンとして30mgを超えないこと。

また、6才以上の場合はドンペリドンとして1日最高用量は1.0mg/kgを限度とすること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間脳の内分泌機能調節異常、錐体外路症状等があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、有効性と安

全性を十分考慮のうえ使用すること。[9.7、11.1.2 参照]

- 8.2 眠気、めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患のある患者

QT延長があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット)で骨格、内臓異常等の催奇形作用が報告されている。[2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。投与する場合は大量投与を避けること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。[16.3.4 参照]

9.7 小児等

特に1才以下の乳児には用量に注意し、3才以下の乳幼児には7日以上連用を避けること。また、脱水状態、発熱時等では特に投与後の患者の状態に注意すること。小児において錐体外路症状、意識障害、痙攣が発現することがある。[8.1、11.1.2、11.1.3 参照]

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。[15.1 参照]

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4.1 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系精神神経用剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン チエチルペラジン等 ブチロフェノン系製剤 ハロペリドール等 ラウオルフィアルカロイド製剤 レセルピン等	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる。	フェノチアジン系精神神経用剤、ブチロフェノン系製剤は中枢性の抗ドパミン作用を有し、ラウオルフィアルカロイド製剤は中枢でカテコールアミンを枯渇させる。一方、本剤は血液-脳関門を通過しにくい強い抗ドパミン作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	ジギタリス製剤飽和時の指標となる悪心、嘔吐、食欲不振症状を不顕化することがある。ジギタリス製剤の血中濃度のモニターを行う。	本剤は制吐作用を有する。
抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 チキジウム臭化物 チメビジウム臭化物水和物等	本剤の胃排出作用が減弱することがある。症状により一方を減量、中止する。又は必要に応じて間隔をあけて投与する。	抗コリン剤の消化管運動抑制作用が本剤の消化管運動亢進作用と拮抗する。
制酸剤 H ₂ 受容体拮抗剤 シメチジン ラニチジン等 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、両剤の投与時間を考慮する。	胃内pHの上昇により、本剤の消化管吸収が阻害される。
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇する。また、エリスロマイシンとの併用においては、QT延長が報告されている。	強力又は中程度のCYP3A4阻害作用により本剤の代謝が阻害される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(発疹、発赤、呼吸困難、顔面浮腫、口唇浮腫等)を起こすことがある。

11.1.2 錐体外路症状(0.1%未満)

後屈頸、眼球側方発作、上肢の伸展、振戦、筋硬直等の錐体外路症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。なお、これらの症状が強い場合には、抗パーキンソン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[8.1、9.7 参照]

11.1.3 意識障害、痙攣(いずれも頻度不明)

[9.7 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常(AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDH上昇等)	
内分泌		女性化乳房、プロラクチン上昇、乳汁分泌、乳房膨満感、月経異常	
消化器	下痢	便秘、腹痛、腹部圧迫感、口渇、胸やけ、悪心、嘔吐、腹部膨満感	腹部不快感、腹部鳴、腸痙攣
循環器		心悸亢進	QT延長
皮膚		じん麻疹、発疹、そう痒	
その他		口内のあれ、発汗、眠気、動揺感、めまい・ふらつき	

注)発現頻度はナウゼリン錠、細粒及びドライシロップの使用成績調査を含む。

15. その他の注意

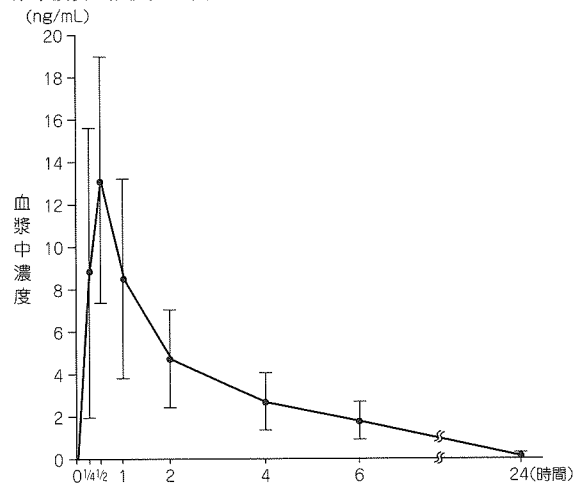
15.1 臨床使用に基づく情報

外国において本剤による重篤な心室性不整脈及び突然死が報告されている。特に高用量を投与している患者又は高齢の患者で、これらのリスクが増加したとの報告がある。[9.8 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人14例に本剤10mgを絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差, n=14)

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

t_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}^a$ (h)	
			α	β
0.5±0.2	13.79±5.92	44.88±20.52	0.58±0.13	3.69±1.40

平均値±標準偏差(n=14)

a) t_{max} 、 $t_{1/2}$ は実測値より別途算出($t_{1/2}(\alpha)$:n=6、 $t_{1/2}(\beta)$:n=12)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人7例にドンペリドン60mgを絶食下单回経口投与したときのバイオアベイラビリティは12.7%であった²⁾。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに¹⁴C-ドンペリドン2.5mg/kgを経口及び静脈内投与したとき、いずれも腸管組織、肝臓、脾臓等に高濃度に分布したが、脳への分布は極めて低かった。また、蓄積性も認められなかった³⁾。

16.3.2 血液-脳関門通過性

ラットに¹⁴C-ドンペリドン2.5mg/kgを経口投与したとき、脳内放射能濃度は投与後0.25～1時間で最高となり、その後定常状態に達した時点では血漿中放射能濃度の約1/5であった³⁾。

16.3.3 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに¹⁴C-ドンペリドン2.5mg/kgを静脈内又は経口投与したとき、胎盤内放射能濃度は投与1時間後に最高となり、母体血漿中放射能濃度に比べ静脈内投与では2.7倍、経口投与では2倍であった³⁾。

16.3.4 母乳中への移行性

授乳ラットに¹⁴C-ドンペリドン2.5mg/kgを静脈内又は経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は静脈内投与後30分、経口投与後1～2時間で最高に達した³⁾。[9.6 参照]

16.3.5 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった²⁾(*in vitro*、外国人データ)。

添加濃度(ng/mL)	10	100
血漿蛋白結合率(%)	91.8	93.0

16.4 代謝

16.4.1 *in vitro*試験において、本剤の代謝には、肝チトクロームP450(CYP3A4)が約50%関与することが示された⁴⁾。[10. 参照]

16.4.2 外国人健康成人3例に¹⁴C-ドンペリドン40mgを経口投与したとき、尿中の主代謝物はN-脱アルキル体とその抱合体、糞中の主代謝物は水酸化体であった⁵⁾。

16.5 排泄

外国人健康成人3例に¹⁴C-ドンペリドン40mgを経口投与したとき、4日以内に総放射能の約95%が排泄された。なお、尿中と糞中への排泄の割合は約3:7であった。尿中には投与後24時間以内に大部分が排泄され、24時間後の尿中排泄率は投与量の29.5%であった。一方、糞中には投与量の約66%が投与後4日以内に排泄された。未変化体の尿中排泄率及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の0.39%及び約10%であった²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

外国人健康成人15例に本剤(経口剤、20mg^{注)}、単回投与)とイトラコナゾール(200mg/日、5日間反復投与)を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ2.7倍及び3.2倍増加した⁶⁾。[10.2 参照]

16.7.2 エリスロマイシン

外国人健康成人32例に本剤(経口剤、10mg/回、1日4回^{注)}、5日間反復投与)とエリスロマイシン(500mg/日、1日3回、5日間反復投与)を併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUC(AUC_τ及びAUC_{12h,ss})はそれぞれ約142%及び約167%増加した。同試験において、QT延長が認められ、その最大値(95%信頼区間)は本剤単独投与では7.52ms(0.602-14.435)、エリスロマイシン単独投与では9.19ms(1.678-16.706)、併用投与では14.26ms(8.014-20.505)であった。[10.2 参照]

注)本剤の成人における承認された用法・用量は1回10mg、1日3回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験(成人)

〈慢性胃炎、胃下垂症、胃切除後症候群〉

消化器系疾患に伴う不定愁訴をもつ患者121例を対象に、本剤1日30mgを3~43日間経口投与したとき、有効率は69.4%(84/121例)であった⁷⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

〈抗悪性腫瘍剤投与時〉

抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器系不定愁訴をもつ患者80例を対象に、本剤1日30~40mgを3~62日間経口投与したとき、有効率は58.8%(47/80例)であった⁸⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

〈レボドパ製剤投与時〉

レボドパ製剤投与に伴う消化器系不定愁訴をもつ患者47例を対象に、本剤1日15~30mgを14~35日間経口投与したとき、有効率は87.2%(41/47例)であった⁹⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

17.1.2 国内臨床試験(小児)

各種疾患及び抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器系不定愁訴をもつ患児236例を対象に、経口剤(錠剤、ドライシロップ)を投与した国内臨床試験の結果は以下の通りであった^{10,11)}。

- 患児59例を対象に、錠剤1日1~4回(ドンペリドンとして0.1~0.9mg/kg)^{注)}を1~35日間経口投与したとき、有効率は周期性嘔吐症91.7%(11/12例)、上気道感染症81.8%(9/11例)及び抗悪性腫瘍剤投与時60.0%(3/5例)であった。副作用発現頻度は1.7%(1/59例)であった。認められた副作用は、眠気1.7%(1/59例)であった。
- 患児177例を対象に、ドライシロップ剤1日1~7回(ドンペリドンとして0.1~1.1mg/kg)^{注)}を1~33日間経口投与したとき、有効率は周期性嘔吐症80.9%(38/47例)、上気道感染症91.5%(43/47例)及び抗悪性腫瘍剤投与時62.5%(5/8例)であった。副作用発現頻度は1.1%(2/177例)であった。認められた副作用は、下痢、眠気 各0.6%(1/177例)であった。

注)本剤の小児における承認用量は1日1.0~2.0mg/kg(3回/日)である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

上部消化管並びにCTZ(化学受容器引き金帯)に作用し、抗ドパミン作用により薬効を発現する。

18.2 消化管運動に及ぼす作用

18.2.1 胃運動促進作用

収縮頻度やトーンに影響を及ぼさず、胃の律動的な収縮力を長時間(約2時間)増大した(イヌ)¹²⁾。

18.2.2 胃・十二指腸協調運動促進作用

胃の自動運動を増大させると同時に、胃前庭部-十二指腸協調運動を著明に促進した(モルモット摘出胃)¹³⁾。

18.2.3 胃排出能の正常化作用

各種上部消化管疾患患者を対象とした試験で、胃排出能遅延例(胃潰瘍症例を含む)に対しては促進的に、逆に亢進例に対しては抑制的に作用し、障害されている胃排出能を正常化した^{14,15)}。

18.2.4 下部食道括約部圧(LESP)の上昇作用

本剤のLESP上昇作用はガストリンやコリン作動性薬剤に比べて長時間持続した(イヌ、ヒト)^{16,17)}。

18.3 選択的な制吐作用

第4脳室底に位置するCTZの刺激を介して誘発される各種薬物(アポモルヒネ、レボドパ、モルヒネ等)による嘔吐を低用量で抑制した(イヌ)。なお、条件回避反応等の中枢神経系に対する作用のED₅₀と制吐作用のED₅₀との間には極めて大きな分離が認められ、選択的な制吐作用を示した¹⁸⁻²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ドンペリドン(Domperidone)

化学名

5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

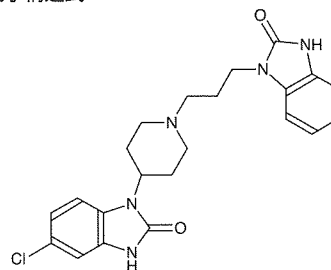
分子式

C₂₂H₂₄ClN₅O₂

分子量

425.91

化学構造式



性状

白色~微黄色の結晶性の粉末又は粉末である(においはなく、わずかに苦味を呈する)。

溶解性

酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点

約243℃(分解)

分配係数

logP_{oct}=3.20

(測定法: フラスコシェイキング法、n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

22. 包装

[バラ]500g

23. 主要文献

- 社内資料: 細粒剤と錠剤のヒトにおける生物学的同等性について(1987年2月4日承認、申請資料概要へ.V.)
- Heykants J, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981; 6: 61-70
- Michiels M, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981; 6: 37-48
- 社内資料: ドンペリドンの代謝について
- Meuldermans W, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1981; 6: 49-60
- Yoshizato T, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68: 1287-1294
- 森口寿徳ほか: 新薬と臨床. 1986; 35: 809-813
- 中島洋ほか: 新薬と臨床. 1986; 35: 835-838
- 福西勇夫ほか: 新薬と臨床. 1986; 35: 814-823
- 岩波文門ほか: 小児科臨床. 1981; 34: 931-938
- 前田和一ほか: 新薬と臨床. 1980; 29: 1845-1849
- 藤井一元ほか: 日平滑筋誌. 1980; 16: 37-46
- Schuurkes JAJ, et al.: Scand J Gastroenterol. 1981; 16: 33-36
- Harasawa S, et al.: 内科宝函. 1981; 28: 67-75
- 原沢茂ほか: 臨床成人病. 1983; 13: 2313-2317
- 本郷道夫ほか: 医学と薬学. 1980; 4: 665-668
- 白羽誠ほか: 医学と薬学. 1980; 4: 533-537

- 18) 周藤勝一ほか: 応用薬理. 1981; 21: 179-189
19) Shuto K, et al.: J Pharm Dyn. 1980; 3: 709-714
20) Niemegeers CJE, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;
244: 130-140

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2