調査結果報告書

令和7年3月27日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	ドンペリドン
[販売名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[調査担当部]	医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

ドンペリドン（以下、「本薬」）については、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は禁忌とされている。これは、本薬開発時に実施されたラット胎児の器官形成期投与試験において、臨床用量の約65倍（200 mg/kg）でラット胎児に内臓・骨格異常等の催奇形性が認められたことから、本薬の先発医薬品の製造販売承認時（1982年6月）に、妊娠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とされたものである。

今般、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」¹における情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）により、別添1に示す品目について、添付文書の禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適切性が検討され、ドンペリドン添付文書改訂に係る評価報告書（以下、「WG報告書」）（別添2）が取りまとめられた。本薬は慢性胃炎、胃下垂症等の疾患及び薬剤投与時の悪心・嘔吐を含む消化器症状に適応を有しており、WG報告書によると、妊娠悪阻の症状は本薬の適応症の消化器症状に類似していることから、女性が妊娠に気づいていなかった場合に、結果的に妊婦に対して本薬を処方される事例が一定数存在している。そのような事例において、妊娠判明後に本薬が妊婦禁忌であることを知った女性が妊娠を継続するかどうか不安を抱え、人工妊娠中絶を選択する可能性があることがWG報告書で指摘されている。WG報告書を受けて、厚生労働省医薬局医薬安全対策課は、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（令和7年1月22日付医薬安発0122第1号）により独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に本薬の妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査を依頼した。機構は、当該依頼に基づく調査及び添付文書改訂の適切性の検討を行った。

¹ 厚生労働省ウェブページ（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/ninshin_00002.html）
（最終確認：2025年1月24日）

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

III. WG における検討

本薬の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」への注意事項の適切性について、表 1 に示す項目を含む WG 報告書（別添 2）が取りまとめられた。

表 1. WG 報告書の項目

1. 品目の概要	5. 臨床使用に関する報告
2. 背景	6. ガイドライン
3. 海外添付文書における記載状況	7. 禁忌解除の妥当性
4. 動物試験	8. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言

IV. 機構における調査

機構は、WG 報告書を踏まえ、以下の点について検討を行った。

1. 非臨床試験に基づく情報（WG 報告書「4. 動物試験」参照）

1-1. 公表文献

WG により、本薬開発時に実施された生殖発生毒性試験及び海外添付文書に記載された生殖発生毒性試験が評価されている。本薬の禁忌の根拠はラット胎児で認められた催奇形作用であり、200 mg/kg/日の用量（最大推奨臨床用量の 65 倍に相当）では催奇形性が認められたものの、70 mg/kg/日の用量（最大推奨臨床用量の 23 倍に相当）では母動物毒性と軽度の胎児毒性がみられたが、ラット胎児に催奇形作用は認められなかった。最新の「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」²では、最大推奨臨床用量における曝露量の 25 倍を超える曝露量でのみ生じる影響は臨床使用においてその懸念は小さいと記載されている（WG 報告書「4. 動物試験」参照）。

また、本薬の先発医薬品の製造販売承認後に公表された文献の検索も行われたが、本薬の生殖発生毒性に関する論文は抽出されなかった（WG 報告書「4. 動物試験」参照）。

2. 臨床使用に基づく情報（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）

2-1. 公表文献

WG により、本薬と妊娠に関する文献が検索され、疫学研究が 4 報抽出された（検索日：2024 年 10 月 8 日）（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）。

² 令和 3 年 1 月 29 日付薬生薬審発 0129 第 8 号「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」について

抽出された疫学研究 4 報は、いずれも妊娠第 1 三半期における本薬の曝露の影響を評価した研究であり、妊娠初期における本薬の使用による先天異常のリスク増加は認められなかったという報告であった (WG 報告書文献番号 1~4)。

2-2. 副作用報告

機構の副作用等報告データベースに登録された国内副作用症例の中で、本薬の妊娠と新生児に関する副作用症例の集積状況は、別添 3 のとおりであり、MedDRA 標準検索式 (SMQ (広域)) 「妊娠と新生児のトピック」に該当する症例は 27 例 36 件であった (データロック日: 2025 年 1 月 24 日)。

2 件以上報告があった事象 (PT) は、自然流産 7 件、乳汁分泌障害 4 件、低出生体重児、心室中隔欠損症、死産各 2 件であった。また、現行の添付文書において動物実験 (ラット) にてリスク増加の可能性が示唆されている「骨格、内臓異常等の催奇形作用」に関連する可能性があるものとして、心室中隔欠損症が 2 件、ファロー四徴、運動発達遅滞、十二指腸閉塞、心障害、髄膜瘤、先天性性器奇形、先天性大動脈異常、先天性難聴、先天性皮膚陥凹、先天性涙道狭窄、知的能力障害、脳室拡張、ファンコニー症候群各 1 件が報告されている。いずれの報告も母体の原疾患、本薬の投与量及び投与期間、併用薬の有無、臨床経過等の情報が不足しており、因果関係の評価は困難であった。

3. ガイドライン (WG 報告書「6. ガイドライン」参照)

3-1. ガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況

WG により、国内外のガイドラインにおける妊婦への本薬の使用に関する記載状況及び本薬の適応疾患に対する臨床的な位置づけが調査された (WG 報告書「6. ガイドライン」参照)。

「産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023」(日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修)において、「妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品」として本薬の記載がある。当該ガイドラインにて当該記載の根拠とされている成書³では、疫学研究⁴及び虎の門病院で集積した相談事例の妊娠転帰において、本薬服用による奇形のリスクは示唆されていないことから、本薬の服用により奇形発生の頻度や危険度が上昇するとは考えられない旨記載されている。

4. 海外添付文書における記載状況 (WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照)

WG により、海外添付文書 (英国、加国、豪州、仏国、独国) における記載状況が調査された。なお、本薬は米国では販売されていない。(WG 報告書「3. 海外添付文書にお

³ 林 昌洋, 佐藤 孝道, 北川 浩明: 実践 妊娠と薬 第 2 版, じほう(東京), 2010

⁴ Choi JS, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy (ABS). Birth Defects Research (part A).

る記載状況」参照)。いずれの国の添付文書においても本薬の妊婦への使用は禁忌とされておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされている。

V. WG 報告書及び「IV. 機構における調査」を踏まえた機構の判断

1. 妊婦への投与の可否について

WG 報告書及び上記の「IV. 機構における調査」の結果を踏まえ、機構は、以下の点から、本薬の添付文書の禁忌から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除することは可能と判断した。

- 妊娠初期に本薬を使用した妊婦を対象とした疫学研究において、本薬と先天異常の発生率上昇との関連を示唆する結果は得られていない（WG 報告書「5. 臨床使用に関する報告」参照）。妊婦への本薬の使用に関して、国内ガイドラインでは、妊娠初期のみ使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品の一覧に本薬が記載されている（WG 報告書「6. ガイドライン」参照）。
- 海外添付文書（英国、加国、豪州、仏国、独国）において、本薬の妊婦への使用は禁忌とされておらず、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされている（WG 報告書「3. 海外添付文書における記載状況」参照）。

2. 改訂案について

本薬の添付文書の「2. 禁忌」から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、海外添付文書の記載状況を踏まえて「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」を追記することは可能と判断した。なお、現行の添付文書において、ラットで催奇形作用が報告されている旨が記載されているが、当該非臨床試験における投与量と曝露量の相関性は明らかではないものの、体表面積換算で臨床用量の約 65 倍という高用量での結果であることから（WG 報告書「4. 動物試験」及び「8. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言」参照）、使用者がリスクを判断できる情報として臨床用量に対する動物試験での投与量比を添付文書において情報提供することが適切と考える。

VI. 専門協議

本薬の添付文書の「2. 禁忌」から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.5 妊婦」に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」を追記することは可能とする機構の判断及び改訂案は、全ての専門委員に支持された。また、本薬の自然流産及び先天奇形に関する副作用報告について（本報告書「2-2. 副作用報告」参照）、専門委員より以下の意見を得た。

- 本薬の副作用報告にて自然流産が 7 例報告されているが（本報告書「2-2. 副作用報告」参照）、「産婦人科診療ガイドラインー産科編 2023」において、臨床的に確認された妊娠の 15%は流産となる旨記載されていることも踏まえると、本剤特有の事象とは言えない。
- 本薬にて報告されている先天奇形についてはいずれも本薬使用との因果関係評価が困難であり、事象ごとの症例数も各 1~2 例と少なく、現時点で注目すべき事象はない。

VII. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ別添 4 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

別添 1

調査対象品目の概要（令和 7 年 1 月 24 日時点）

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
1	ナウゼリン錠 5、同錠 10 ナウゼリン OD 錠 5、同 OD 錠 10	協和キリン株式会社	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、あい気）
2	ドンペリドン錠 5mg「杏林」、同錠 10mg 「杏林」	キョーリンリメディオ株式会社	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
3	ドンペリドン錠 5mg「サワイ」、同錠 10mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	小児：周期性嘔吐症、上気道感染症 抗悪性腫瘍剤投与時
4	ドンペリドン錠 5mg「ツルハラ」、同錠 10mg「ツルハラ」	鶴原製薬株式会社	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。
5	ドンペリドン錠 5mg「トーワ」、同錠 10mg「トーワ」	東和薬品株式会社	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。
6	ドンペリドン錠 5mg「日医工」、同錠 10mg「日医工」	日医工株式会社	
7	ドンペリドン錠 5mg「日新」、同錠 10mg 「日新」	日新製薬株式会社	
8	ドンペリドン錠 5mg「JG」、同錠 10mg 「JG」	長生堂製薬株式会社	
9	ドンペリドン錠 5mg「NIG」、同錠 10mg 「NIG」	日医工岐阜工場株式会社	
10	ドンペリドン錠 5mg「YD」、同錠 10mg 「YD」	株式会社陽進堂	

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
11	ドンペリドン錠 5mg「EMEC」、同錠 10mg「EMEC」	アルフレッサ ファーマ株式会社	
12	ナウゼリンドライシロップ 1%	協和キリン株式会社	<p>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、腹痛）</p> <p>小児：周期性嘔吐症、乳幼児下痢症、上気道感染症 抗悪性腫瘍剤投与時</p> <p>小児：通常、ドンペリドンとして 1 日 1.0～2.0mg/kg を用時水で懸濁し、1 日 3 回食前に分けて経口投与する。なお、年齢、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。</p>
13	ドンペリドン DS 小児用 1% 「サワイ」	沢井製薬株式会社	
14	ナウゼリン坐剤 10、同坐剤 30、同坐剤 60	協和キリン株式会社	<p>○坐剤 60mg</p> <p>成人：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、胸やけ）</p> <p>胃・十二指腸手術後 抗悪性腫瘍剤投与時</p>

No	販売名	承認取得者	効能・効果／用法・用量
15	ドンペリドン坐剤 10mg「タカタ」、同坐剤 30mg「タカタ」	高田製薬株式会社	<p>成人：通常、ドンペリドンとして1回 60mg を1日2回直腸内に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>○坐剤 10mg、30mg</p>
16	ドンペリドン坐剤 10mg「JG」、同坐剤 30mg「JG」	長生堂製薬株式会社	<p>小児：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、腹痛）</p> <p>周期性嘔吐症、乳幼児下痢症、上気道感染症</p> <p>抗悪性腫瘍剤投与時</p>
17	ドンペリドン坐剤 10mg「日新」、同坐剤 30mg「日新」	日新製薬株式会社	<p>小児：3才未満の場合、通常ドンペリドンとして1回 10mg を1日2～3回直腸内に投与する。3才以上の場合、通常ドンペリドンとして1回 30mg を1日2～3回直腸内に投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>

ドンペリドン 添付文書改訂に係る評価報告書

2025年1月22日

内容

1. 品目の概要	1
2. 背景	3
3. 海外添付文書における記載状況	5
4. 動物試験	8
5. 臨床使用に関する報告	24
6. ガイドライン	25
7. 禁忌解除の妥当性	28
8. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言	29

1. 品目の概要

一般名	ドンペリドン
販売名	① ナウゼリン錠 5、同錠 10 ナウゼリン OD 錠 5、同 OD 錠 10 ② ナウゼリンドライシロップ 1% ③ ナウゼリン坐剤 10、同坐剤 30、同坐剤 60 他
承認取得者	① ①～③協和キリン株式会社 他
承認年月	① 錠 5・10：1982年6月 OD 錠 5・10：2011年7月 ② ドライシロップ：1982年6月 ③ 坐剤 10・30・60：1982年6月
効能・効果	①： 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、あい気） 成人の場合 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 小児の場合 周期性嘔吐症、上気道感染症 抗悪性腫瘍剤投与時

	<p>②・③：</p> <p>成人の場合〔坐剤 60〕</p> <p>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、胸やけ）</p> <p>胃・十二指腸手術後</p> <p>抗悪性腫瘍剤投与時</p> <p>小児の場合〔ドライシロップ、坐剤 10・30〕</p> <p>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、腹痛）</p> <p>周期性嘔吐症、乳幼児下痢症、上気道感染症</p> <p>抗悪性腫瘍剤投与時</p>
用法・用量	<p>①：</p> <p>成人の場合</p> <p>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、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児の場合</p> <p>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、年齢、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才以上の場合に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。</p> <p>②：</p> <p>小児の場合</p> <p>通常、ドンペリドンとして1日 1.0～2.0mg/kg を用時水で懸濁し、1日 3回食前に分けて経口投与する。なお、年齢、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才以上の場合に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。</p> <p>③：</p> <p>成人の場合〔坐剤 60〕</p> <p>通常、ドンペリドンとして1回 60mg を1日 2回直腸内に投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児の場合〔坐剤 10・30〕</p> <p>3才未満の場合、通常ドンペリドンとして1回 10mg を1日 2～3回直腸内に投与する。3才以上の場合、通常ドンペリドンとして1回 30mg を1日 2～3回直腸内に投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p>

妊婦への 投与	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. 背景

厚生労働省は、「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」において、医師、薬剤師、生殖毒性の専門家等で構成される情報提供ワーキンググループ（以下、「WG」）を設置し、国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターに集積された情報等を評価・整理し、妊婦・授乳婦への医薬品投与に際して有用な添付文書改訂を推進する取組を行っている。

WGは、本評価報告書において、開発時の動物実験結果で児に先天奇形がみられたことを根拠として妊婦禁忌とされ、日本産科婦人科学会、日本神経学会から、WGに対して妊婦禁忌の解除を希望する要望書が提出されたドンペリドン（以下、「本薬」）の添付文書について、妊婦に対する適切な情報提供のあり方について検討した。

本薬は、ドパミンD2受容体を介しておこる悪心、嘔吐に有効であり、慢性胃炎や胃下垂症等の疾患及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、あい気）等に対して使用される。

妊娠と薬情報センターは2005年から妊娠中の医薬品使用に不安を有する妊婦、妊娠を希望する女性の相談業務を行っており、これまでに20,000件以上の相談に対応してきた。2005年10月～2022年3月までに相談申し込みのあった妊娠例9,797例のうち、医薬品添付文書において妊婦への投与が禁忌の医薬品で最も多かったのは本薬で、その数は483件であった。

妊娠初期には悪阻などの消化器症状を認めることが多く、悪心、嘔吐症状に対して、妊娠と気づく前に本薬が処方されている。妊娠が判明した時点で、妊婦は処方医や産科医からの添付文書記載に基づいた説明をうけ、自身もインターネット検索などで本薬が妊婦への投与が禁忌であることを知り、妊娠を継続するかどうか不安を抱えることになる。妊娠中の本薬使用を主たる理由として妊娠と薬情報センターに相談のあった例では、医療者から添付文書記載を根拠に、「胎児への影響はわからない」、「先天異常のある児が生まれる可能性があるため中絶したほうがよい」といった説明をうけていた。妊娠に気づかずに本薬を服用し、3軒の産婦人科で人工妊娠中絶を促されたが、諦めきれずに受診した4軒目の産婦人科で妊娠と薬情報センターへの相談を勧められ、カウンセリングにより不安が解消されたことで、不要な人工妊娠中絶を回避することができたという症例も経験している。

本薬は海外（加国、豪州、仏国、英国、独国）の添付文書において、妊婦への投与は禁忌とされていない。本薬の妊娠時使用に関する疫学研究として、妊娠と薬情報センターへの相談例と虎の門病院への相談例のデータベースを用いて解析を行い、妊娠初期の本薬使用例で児の催奇形性リスクの増加はみられなかったとする研究報告がある¹⁾。海外からも同様の疫学研究が報告されている²⁾。また、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会 編集・監修 産婦人科診療ガイドライン産科編2023「CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」というクリニカルクエスションでは、「添付文書の情報をもとに妊娠初期の使用の事後対応を決定されることが多く、そのため

に添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性が否定できない。こうした人工妊娠中絶の可能性を減らして、母児を守るためにこのCQ&Answerは作成された、と記載されている。クリニカルクエスチョンに対するアンサーでは、該当医薬品の一覧表が作成されており、ドンペリドンはそのひとつに挙げられている。

以上のように、海外の添付文書（加国、豪州、仏国、英国、独国）では禁忌とされておらず、国内外の疫学研究報告において明らかな催奇形性は示されていないことを踏まえ、妊娠中に本薬を使用した母親が過剰に不安を感じ、不要な人工妊娠中絶を選択することがないように、WGは、本薬の添付文書における「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」の注意喚起の適正性について、検討するに至った。

- 1) K Hishinuma, R Yamane, I Yokoo, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone - an observational cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 25: 1704-1710.
- 2) Choi JS, Han JY, Ahn HK, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Nava-Ocampo AA, Koren G. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Feb;33(2):160-2. doi: 10.3109/01443615.2012.734871.

3. 海外添付文書における記載状況

本薬について、海外（加国、豪州、仏国、英国、独国）におけるそれぞれの添付文書の記載状況を確認した¹（米国では販売されていない）。

これら海外の添付文書すべてにおいて、本薬は妊婦禁忌とはなっていない。動物試験について、英国ではラットにおいて母体毒性が認められる用量にて催奇形性が認められたこと、加国、豪州、仏国、独国では、動物試験において催奇形性は認められていないことが記載されている。いずれにおいてもヒトでの使用に関する情報は限られていることが記載されており、妊娠中の使用においては治療上の有益性が上回ると考えられる場合にのみ使用することとされている。

●経口剤（英国）

(2) 製品名 Motilium 10 mg Film-coated Tablets/ Zentiva	
効能・効果	4.1. Therapeutic indications Motilium is indicated for the relief of the symptoms of nausea and vomiting.
用法・用量	4.2. Posology and method of administration Motilium should be used at the lowest effective dose for the shortest duration necessary to control nausea and vomiting. It is recommended to take oral Motilium 15-30 minutes before meals. If taken after meals, absorption of the drug is somewhat delayed. Patients should try to take each dose at the scheduled time. If a scheduled dose is missed, the missed dose should be omitted and the usual dosing schedule resumed. The dose should not be doubled to make up for a missed dose. Usually, the maximum treatment duration should not exceed one week. <u>Adults and adolescents (12 years of age and older and weighing 35 kg or more)</u> One 10mg tablet up to three times per day with a maximum dose of 30 mg per day.
妊婦への 投与	4.6. Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are limited post-marketing data on the use of domperidone in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at maternally toxic doses (see section 5.3). Motilium should only be used during pregnancy when justified by the anticipated therapeutic benefit.
	5.3. Preclinical safety data At a high, maternally toxic dose (more than 40 times the recommended human dose), teratogenic effects were seen in the rat. No teratogenicity was observed in mice and rabbits.

●経口剤（加国）

(3) 製品名 MOTILIMUM TAB 10MG/ JANSSEN INC	
効能・効果	INDICATIONS AND CLINICAL USE

	MOTILIUM (domperidone maleate) is indicated in the symptomatic management of upper gastrointestinal motility disorders associated with chronic and subacute gastritis and diabetic gastroparesis. MOTILIUM may also be used to prevent gastrointestinal symptoms associated with the use of dopamine agonist antiparkinsonian agents.
用法・用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p><u>Upper gastrointestinal motility disorders:</u></p> <p>The usual dosage in adults is 10 mg orally 3 to 4 times a days, 15 to 30 minutes before meals and at bedtime if required. In severe or resistant cases the dose may be increased to a maximum of 20 mg 3 to 4 times a day.</p> <p><u>Nausea and vomiting associated with dopamine agonist antiparkinsonian agents:</u></p> <p>The usual dosage in adults is 20 mg orally 3 to 4 times a day. Higher doses may be required to achieve symptom control while titration of the antiparkinsonian medication is occurring.</p>
妊婦への 投与	<p>WARNINGS</p> <p><u>Use in Pregnancy</u></p> <p>While animal studies have not shown drug related teratogenic or primary embryotoxic effects on animal fetuses (see section on Toxicology), comparable studies have not been performed in pregnant women. For this reason, MOTILIUM (domperidone maleate) should not be used in pregnant women unless the benefit outweighs the potential hazard.</p>

●経口剤（豪州）

(4) 製品名	MOTILIUM domperidone 10mg tablet / Johnson & Johnson Pacific Pty Ltd
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>MOTILIUM is indicated for the short-term treatment in adults of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms associated with idiopathic or diabetic gastroparesis (once control of diabetes has been established by diet and/or insulin, an attempt should be made to discontinue MOTILIUM). • Intractable nausea and vomiting from any cause.
用法・用量	<p>4.2 Dose and method administration</p> <p>10 mg three times daily. Domperidone should be initiated at the lowest effective dose for the individual situation, which may be adjusted upward with caution to achieve the desired effect. The expected benefit of an increased dose should outweigh the potential risks. Usually, the maximum treatment duration should not exceed one week for the treatment of acute nausea and vomiting. For other indications, the initial duration of treatment is limited to 4 weeks. Patients should undergo a benefit/risk re-analysis if treatment beyond 4 weeks is contemplated. The maximum daily dose is 30 mg.</p> <p>Safety and efficacy of MOTILIUM (domperidone) use beyond six months has not been established.</p> <p>MOTILIUM tablets are unsuitable for use in adults weighing less than 35 kg. MOTILIUM</p>

	should not be used in children.
妊婦への 投与	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Use in pregnancy - Category B2.</p> <p>Small amounts of MOTILIUM have been found in rat foetal tissues. Reproduction studies were performed in rats with daily doses of MOTILIUM up to 160 mg/kg orally and 40 mg/kg intravenously and in rabbits with daily doses up to 40 mg/kg orally and 1.25 mg/kg intravenously. There was no evidence of drug related dysmorphogenesis. There are however no adequate and well controlled studies in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Because animal studies are not always predictive of human response and there are limited post-marketing data on the use of domperidone in pregnant women, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p>

経口剤（仏国）

(5) 製品名	MOTILIUM domperidone 10mg tablet / Johnson & Johnson Pacific Pty Ltd
効能・効果	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>MOTILIUM est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements モチリウムは、吐き気と嘔吐の症状緩和に適応がある</p>
用法・用量	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Adultes et adolescents (à partir de 12 ans et de 35 kg)</p> <p>Un comprimé à 10 mg, jusqu'à 3 fois par jour, la dose maximale étant de 30 mg par jour.成人および青年（12歳以上、体重35kg以上）1回10mg錠を1日3回まで、最高用量は1日30mgまで</p>
妊婦への 投与	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Il existe peu de données après commercialisation sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré un effet toxique sur la reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque éventuel chez l'homme est inconnu.</p> <p>De ce fait, MOTILIUM ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie</p> <p>妊婦へのドンペリドンの使用に関する市販後のデータはほとんどない。ラットを用いた研究では、高用量で母体に生殖発生毒性が認められた。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。従って、モチリウムは、期待される治療上の有益性がある場合にのみ、妊娠中に使用されるべきである。</p>

経口剤（独国）

(6) 製品名	Domperidon AbZ 10 mg Filmtabletten/AbZ Pharma
---------	---

<p>効能・効果</p>	<p>4.1 Anwendungsgebiete</p> <p>Domperidon AbZ wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr zur Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen.</p> <p>ドンペリドン AbZ は、12 歳以上で体重 35kg 以上の成人および青少年の吐き気および嘔吐の症状の改善に使用される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Domperidon AbZ ist in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erforderlichen Zeitraum anzuwenden.</p> <p>ドンペリドン AbZ は、吐き気や嘔吐の症状を緩和するために、最も短い期間で最も効果的な最低用量で使用される。</p>
<p>妊婦への投与</p>	<p>4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Es existieren nur wenige Postmarketing-Daten über die Anwendung von Domperidon während der Schwangerschaft. Eine Studie an Ratten zeigte eine Reproduktionstoxizität bei einer hohen, für Mütter toxischen Dosis. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.</p> <p>Daher soll eine Anwendung von Domperidon während der Schwangerschaft nur dann erfolgen, wenn der erwartete therapeutische Nutzen dies Rechtfertigt.</p> <p>妊娠 妊娠中のドンペリドンの使用に関する市販後データは限られている。ラットを用いた研究では、高用量で母体に生殖発生毒性が認められた。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。したがって、ドンペリドンは、期待される治療上の有益性がある場合にのみ、妊娠中に使用されるべきである。</p>

4. 動物試験

① 承認申請時に実施された生殖発生毒性試験成績

本薬の先発医薬品の承認申請時には、ラット（経口投与、腹腔内投与）、マウス（経口投与）及びウサギ（経口投与、静脈内投与）を用いた生殖発生毒性試験の9試験（試験 No. 1～9）^{1),2)}が実施されており、これらの試験の概要を表1にまとめた。主要な生殖発生毒性所見は下記のとおりである。

ラットを用いた妊娠前および妊娠初期経口投与試験（試験 No. 1）では、1および10 mg/kg/日群において交尾率が低下したが、妊娠率を含むその他の生殖項目や胎児には薬物投与による影響は認められなかった。また同様に腹腔内投与試験（試験 No. 2）でも0.2および1.0 mg/kg/日群において交尾率の低下が認められた。なお、この交尾率の低下は本薬の prolactin 上昇作用により黄体機能が賦活化され、estrogen に対して抑制的に働いた結果、雌親の性周期が乱れたこと（発

情間期の延長に伴う発情期発現の遅延)に起因したものと、著者は考察している。さらに、著者はこの発情期発現の遅延による交尾率の低下は、ラットの生理的特性(4~5日の短い周期で他動物の黄体期に相当するものが欠損した不完全性周期)に起因したものであると考察している。

ラットを用いた胎児器官形成期経口投与試験(試験No. 3)では、200 mg/kg/日群において、母動物毒性(体重増加抑制)とともに、胎児死亡、胎児の内臓異常(鎖骨下動脈の位置異常)、骨格異常(肋骨癒合、胸椎骨癒合・欠損)および骨格変異(胸椎骨の変形、14肋骨の不对称)の増加がみられ、外表異常(小眼球、無眼球)の増加傾向も認められた。この他、胎児の低体重および骨化遅延が70および200 mg/kg/日群で認められた。出生児に対しては、200 mg/kg/日群で生存出生児数の減少、生後4日生存率の低下および体重増加抑制がみられたが、外表や骨格異常、機能検査および生殖器の発育には薬物投与による影響は認められなかった。同様に、ラットの腹腔内投与試験(試験No. 4)でも30 mg/kg/日群の胎児に死亡胚・胎児数、内臓異常(鎖骨下動脈の位置異常、臍帯動脈の位置異常、腕頭動脈の欠損、重複大動脈等)、骨格異常(肋骨癒合、胸椎骨の欠損等)の増加が認められ、15および30 mg/kg/日群で骨格変異(胸椎骨の変形、14肋骨の不对称等)が増加した。しかし、マウスを用いた胎児器官形成期経口投与試験(試験No. 5)では、120 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制、70および120 mg/kg/日群で胎児死亡率の増加とそれに伴う生存胎児数の減少等が認められたが、これらの群においても薬物投与に起因する胎児の形態異常は観察されなかった。また、ウサギを用いた胎児器官形成期経口投与試験(試験No. 6)では、120 mg/kg/日群で母動物の死亡(6/10例)、10、70および120 mg/kg/日群では母動物の体重増加抑制がみられたが、これらの群においても薬物投与に起因する胎児の形態異常は観察されなかった。これらのことから、ラット胎児に観察された眼球形成不全、血管系の異常、骨格異常等には動物種差があると、著者は考察している。

ラットを用いた周産期および授乳期経口投与試験(試験No. 8)では、70および120 mg/kg/日群で母動物の平均体重の低値および妊娠期間の短縮がみられ、出生児に対しては、120 mg/kg/日群で新生児死亡の増加、生後4日生存率の低下および体重増加抑制が認められた。しかし、出生児の繁殖成績には薬物投与による影響は認められなかった。一方、腹腔内投与試験(試験No. 9)では、15 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制がみられたが、妊娠期間を含む分娩および哺育については、薬物投与による影響は認められなかった。出生児に対しては15 mg/kg/日群で軽度の体重増加抑制がみられたが、感覚機能検査、行動機能等の検査項目については薬物投与による影響は認められなかった。また、交換乳母哺育させた結果から、15 mg/kg/日群での出生児の軽度な発育抑制は、母動物に対する妊娠末期の大量投与負荷による一般状態の悪化に起因したものと、著者は考察している。

② 海外添付文書に記載された生殖発生毒性試験成績

本薬の加国の添付文書³⁾に記載されたラット(経口投与、混餌投与、静脈内投与)及びウサギ(経口投与、静脈内投与)を用いた生殖発生毒性試験の11試験(試験No. 10~20)の概要を表2にまとめた。主要な生殖発生毒性所見は下記のとおりである。

ラットを用いた経口投与による胎児毒性及び催奇形試験(Oral embryotoxicity and teratogenicity study)の3試験(試験No. 10~12)の成績を要約すると、母動物では摂餌量の減少に相関した著明な体重増加抑制が160 mg/kg/日以上群でみられ、母動物の死亡例(死因不

明) が 640 mg/kg/日群(2/20 例)及び 320 mg/kg/日群(1/20 例)で認められた。また、320 mg/kg/日以上群では妊娠率の低下とともに着床後吸収胚率も著明に増加したため、評価に必要な生存胎児が十分に得られなかった。160 mg/kg/日群でも妊娠率の低下、児動物数の減少、児動物の低体重がみられたが、催奇形作用は認められなかった。しかし、80 mg/kg/日以下の用量では胎児毒性、催奇形作用とも認められなかった。

ラットを用いた混餌投与による 3 世代繁殖試験 (Oral three generation reproduction study) (試験 No. 13) では、高用量の 160 mg/100g food 群の親動物で摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられたが、その他には親動物、出生児に薬物投与による影響は認められなかった。

ラットを用いた静脈内投与による胎児毒性及び催奇形試験 (Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study) (試験 No. 14) では、40 mg/kg/日までの用量においても母動物に死亡例はなく、体重増加にも薬物投与による影響は認められなかったが、吸収胚数の軽度な増加が用量相関的に認められた。胎児異常の発現頻度には投与群と対照群で有意な差は認められなかった。

ウサギを用いた経口投与による胎児毒性及び催奇形試験 (Oral embryotoxicity and teratogenicity study) の 2 試験 (試験 No. 15~16) の結果を要約すると、母動物では死亡例が 40 mg/kg/日群 (9/20 例) 及び 20 mg/kg/日群 (12/20 例) で増加し、体重増加抑制は 5 mg/kg/日以上群でみられ、胎児では 24 時間生存率が 20 mg/kg/日群で著明に低下したが、催奇形作用は 40 mg/kg/日群においても認められなかった。

ウサギを用いた静脈内投与による胎児毒性及び催奇形試験 (Oral embryotoxicity and teratogenicity study) の 2 試験 (試験 No. 17~18) の結果を要約すると、母動物の死亡例が高用量の 2.5 mg/kg/日群 (8/15 例) で多発したが、胎児毒性、催奇形作用は認められなかった。

ラットを用いた経口投与による受胎能試験 (Oral male and female fertility study) (試験 No. 19) では、高用量の 160 mg/kg/日群で雌動物に摂餌量低下による体重増加抑制がみられたが、雌雄の受胎能に薬物投与による影響はみられず、胎児毒性、催奇形作用も認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後経口投与による胎児毒性及び催奇形試験 (Oral embryotoxicity and teratogenicity study during the peri- and post-natal period) (試験 No. 20) では、160 mg/kg/日群の母動物に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられ、死亡児率の著明な増加が認められた。生後 3 週までの出生児の体重推移には薬物投与による影響はなかったが、160 mg/kg/日群で母動物毒性に起因するとみられる離乳率の低下が認められた。

英国の添付文書⁴⁾には、母動物毒性が認められた高用量(推奨臨床用量の 40 倍を超える用量)においてラットでは催奇形作用が認められたが、マウス及びウサギには認められなかったと記載されている。

豪州の添付文書⁵⁾には、ラットを用いた試験では経口投与及び静脈内投与で、それぞれ 160 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日までの用量において、同様にウサギを用いた試験ではそれぞれ 40 mg/kg/日及び 1.25 mg/kg/日までの用量において、薬物投与に関連した形態異常は認められなかったと記載されている。

③ 毒性用量の最大推奨臨床用量 (MRHD) に対するマージン

上記①及び②の試験のうち、ラット、ウサギ及びマウスの胎児器官形成期経口投与により発現した毒性所見(母動物毒性、胎児毒性、催奇形作用)を用量ごとに整理するとともに、それぞれ

の用量のMRHDに対するマージン（体表面積に基づくヒト相当量換算値⁶⁾とMRHDの比）を算出して下表にまとめた。なお、マージンは国内の臨床使用状況からMRHDを30mg（0.5mg/kg/日）として算出した。

	用 量 (mg/kg/日)		毒性所見	
	国内 ¹⁾	加国 ³⁾	母動物毒性	胎児毒性／催奇形作用
ラ ット		640 [206]	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡 (2/20 例) ◆ 体重増加抑制 ◆ 低妊娠率 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 全胚死亡
		320 [103]	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡 (1/20 例) ◆ 体重増加抑制 ◆ 低妊娠率 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児数減少 ◆ 胎児低体重
	200 [65]		<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児死亡率の増加 ◆ 内臓異常・骨格異常・骨格変異の増加 ◆ 外表異常の増加傾向 ◆ 胎児低体重 ◆ 骨化遅延 ◆ 生存出生児数の減少、生後4日生存率の低下、出生児体重増加抑制
		160 [52]	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 低妊娠率 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児数減少 ◆ 胎児低体重 ◆ 催奇形作用なし
		80 [26]	—	—
	70 [23]		<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児低体重 ◆ 骨化遅延 ◆ 催奇形作用なし
		40 [13]	—	—
		20 [6]	—	—
	10 [3]	10 [3]	—	—
	5 [2]	—	—	
ウ サ ギ	120 [77]		<ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡 (6/10 例) ◆ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児数減少傾向 ◆ 催奇形作用なし
	70 [45]		<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制 	—
		40 [26]	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡 (9/20 例) ◆ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 吸収胚数の軽度増加

		20 [13]	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (12/20 例) 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 生後 24 時間生存率の低下
		10 [6]	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (1/20 例) 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 吸収胚数の軽度増加
	10 [6]		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	—
		5 [3]	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (3/20 例) 体重増加抑制 	—
	4 [3]		—	—
マウス		120 [20]	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 胎児死亡率の増加 生存胎児数の減少 低体重 催奇形作用なし 生存出生児なし
		70 [11]	—	<ul style="list-style-type: none"> 胎児死亡率の増加 生存胎児数の減少 低体重 骨化遅延 生存出生児数の減少
	10 [2]		—	—
	4 [1]		—	—

[] : MRHD (最大臨床推奨用量) に対するマージン (体表面積に基づくヒト相当量換算値と MRHD の比) :
国内の臨床使用状況から MRHD を 30 mg (0.5 mg/kg/日) とした場合の算出値。

— : 毒性所見なし

国内の試験でラット胎児に内臓・骨格異常等の催奇形作用が 200 mg/kg/日の用量で認められたが、この用量は体表面積に基づくヒト相当量に換算すると、国内の臨床使用状況から MRHD を 30 mg (0.5 mg/kg/日) とした場合、MRHD の 65 倍に相当する高用量であった。また、70 mg/kg/日の用量では母動物毒性 (体重増加抑制) と軽度の胎児毒性 (低体重、骨化遅延) はみられたものの、催奇形作用は認められず、同様に換算すると、この用量は MRHD の 23 倍に相当する用量であった。一方、加国の添付文書に記載されているラットの試験成績によれば、160 mg/kg/日の用量では胎児毒性 (胎児数減少、低体重) がみられたが、催奇形作用は認められず、80 mg/kg/日の用量では母動物毒性、胎児毒性、催奇形作用のいずれも認められなかった。これらの用量は MRHD を 30 mg (0.5 mg/kg/日) とした場合、MRHD のそれぞれ 52 倍、26 倍に相当する用量であった。

この他、国内のウサギを用いた試験では、120 mg/kg/日の用量 (MRHD の 77 倍に相当) で母動物毒性 (死亡例、著明な体重増加抑制) 及び胎児毒性 (生存胎児数減少傾向) は認められたが、異常胎児の増加等の催奇形作用は認められなかった。また、マウスを用いた試験では、120 mg/kg/日 (MRHD の 20 倍に相当) で母動物毒性 (体重増加抑制)、70 および 120 mg/kg/日 (MRHD のそれぞれ 11 倍および 20 倍に相当) で胎児毒性 (胎児死亡率の増加とそれに伴う生存胎児数の減少等)

がみられたが、これらの用量においても催奇形作用は認められなかった。

以上より、本薬の禁忌の根拠となったラット胎児に催奇形作用が認められた 200mg/kg/日の用量は MRHD の 65 倍に相当する高用量であり、最新の「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」⁷⁾ では、MRHD の 25 倍を超える用量でのみ生じる影響は臨床使用においてその懸念は小さいと考えられていること、MRHD の 23 倍に相当する 70 mg/kg/日の用量では母動物毒性と軽度の胎児毒性がみられたが、ラット胎児に催奇形作用は認められなかったこと、またウサギ及びマウス胎児において、それぞれ MRHD の 77 倍及び 20 倍に相当する用量で催奇形作用はみられなかったこと、さらに加国の添付文書によれば MRHD の 52 倍に相当する用量でもラット胎児に催奇形作用は認められなかったことを勘案すると、本薬の臨床使用における催奇形作用に対する懸念は極めて小さいと考えられる。

この他、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期経口投与試験でみられた交尾率の低下は、ラットの生理的特性に関連するとの著者の考察を勘案するとヒトでの発生の懸念はないと考える。またラットの周産期及び授乳期経口投与試験において母動物毒性（平均体重の低値）が認められた 120mg/kg/日で新生児死亡の増加と生後 4 日生存率の低下等の影響がみられたが、この用量は MRHD の 39 倍に相当する高用量であったこと、さらに MRHD の 23 倍に相当する 70 mg/kg/日の用量ではみられていないことを勘案すると、臨床使用における懸念は極めて小さいと考える。

④ 動物試験におけるドンペリドンに関する文献検索

PubMed に記載されている論文を対象としてキーワード検索を行い、ドンペリドンに関する 86 報の論文を抽出したが、生殖発生毒性に関する論文は含まれていなかった。

PubMed による検索結果（検索日：2024 年 7 月 6 日）

[domperidone AND reproductive toxicity]	6 報
[domperidone AND developmental toxicity]	0 報
[domperidone AND teratogenicity]	3 報
[domperidone AND pregnancy AND rat]	27 報
[domperidone AND malformation AND rat]	5 報
[domperidone AND toxicity AND rat]	44 報
[domperidone AND embryotoxicity AND rat]	1 報

計 86 報

表1 承認申請時に実施された生殖発生毒性試験の概要

(1) ラット妊娠前および妊娠初期投与試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 20 匹/群)
投与期間	雄：交配前 60 日間および交配期間中 雌：交配前 14 日間から妊娠 7 日まで (22~30 日間)
投与量・投与経路	0、0.3、1、10 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 交尾率 (交配率) の低下：1 および 10 mg/kg/日群 妊娠率：薬物投与による影響なし 一般状態、体重、摂餌量、開腹母体の黄体数、着床数：薬物投与による影響なし <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 死胚率、生存率、性比、胎児体重：薬物投与による影響なし 外形異常、骨格異常、化骨化および内臓異常：薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 親動物：0.3 mg/kg/日 胎児：10 mg/kg/日 <p>【考察】</p> <ul style="list-style-type: none"> 交尾率の低下は、本剤の prolactin 上昇作用により黄体機能が賦活化され、etrogen に対して抑制的に働いた結果、雌親の性周期が乱れたこと (発情間期が長くなり発情期へのもどりの遅延) に起因したものと、著者は推察している。 発情期の発現の遅れに基づく交尾率の低下は、ラットの生理的特性 (4~5 日の短い周期で他動物の黄体期に相当するものが欠損した不完全性周期) に起因したものと、著者は考察している。

(2) ラット妊娠前および妊娠初期投与試験 ²⁾	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 20 匹/群)
投与期間	雄：交配前 60 日間および交配期間中 雌：交配前 14 日間から妊娠 7 日まで (22~30 日間)
投与量・投与経路	0、0.04、0.2、1.0 mg/kg/日 (腹腔内投与)
結果の概要	<p>【親動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 交尾率 (交配率) の低下：0.2 および 1.0 mg/kg/日群

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 妊娠率：薬物投与による影響なし ◆ 一般状態、体重、摂餌量、開腹母体の黄体数、着床数：薬物投与による影響なし <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 死胚率、生存率、性比、胎児体重：薬物投与による影響なし ◆ 外形異常、骨格異常、化骨化および内臓異常：薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 親動物：0.04 mg/kg/日 ◆ 胎児：1.0 mg/kg/日
--	--

(3) ラット胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種（動物数）	ラット（30匹/群：帝王切開群；20匹/群、自然分娩群；10匹/群）
投与期間	妊娠7日から妊娠17日まで（11日間）
投与量・投与経路	0、10、70、200 mg/kg/日（強制経口投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制：70 および 200 mg/kg/日群 ◆ 妊娠の維持、分娩および哺育：薬物投与による影響なし <p>【胎児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児死亡率の増加：200 mg/kg/日群 ◆ 内臓異常（鎖骨下動脈の位置異常）の増加：200 mg/kg/日群 ◆ 骨格異常（肋骨癒合、胸椎骨癒合・欠損）の増加：200 mg/kg/日群 ◆ 骨格変異（胸椎骨の変形、14肋骨の不对称）の増加：200 mg/kg/日群 ◆ 外表異常（小眼球、無眼球）の増加傾向：200 mg/kg/日群 ◆ 低体重および骨化遅延（胸骨、尾椎骨）：70 および 200 mg/kg/日群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生存出生児数の減少、生後4日生存率の低下、体重増加抑制：200 mg/kg/日群 ◆ 外表異常および骨格異常：薬物投与による影響なし ◆ 出生児の機能検査（視覚、聴覚、触覚、運動機能）および性器の発育：薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：10 mg/kg/日 ◆ 胎児：10 mg/kg/日 ◆ 出生児：70 mg/kg/日 <p>【考 察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 眼球形成不全、血管系、骨格の異常は、マウス、ウサギでは認められないことより種差があるものと、著者は考察している。 ◆ 胎児の異常は 10, 70 mg/kg/日の用量では認められていないことから、大量投与（推定臨床的用量の 200 倍）した場合に胎児器官形成期に何らかの作用を及ぼすものと、著者は考察している。
--	---

(4) ラット胎児の器官形成期投与試験²⁾	
動物種（動物数）	ラット（30 匹/群：帝王切開群；20 匹/群、自然分娩群；10 匹/群）
投与期間	妊娠 7 日から妊娠 17 日まで（11 日間）
投与量・投与経路	0、2、8、15、30 mg/kg/日（腹腔内投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制：30 mg/kg/日群 ◆ 妊娠の維持、分娩および哺育：薬物投与による影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 死胚の増加に伴う生存胎児数の減少：30 mg/kg/日群 ◆ 胎児体重の減少：15 および 30 mg/kg/日群 ◆ 内臓異常（鎖骨下動脈の位置異常、臍帯動脈の位置異常、腕頭動脈の欠損、重複大動脈等）の増加：30 mg/kg/日群 ◆ 骨格異常（肋骨癒合、胸椎骨欠損等）の増加：30 mg/kg/日群 ◆ 骨格変異（胸椎骨の変形、14 肋骨の不对称等）の増加：15 および 30 mg/kg/日群 ◆ 骨化遅延（胸骨、尾椎骨）：8、15 および 30 mg/kg/日群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生存出生児数の減少、生存率の低下、出生時低体重および生後の体重増加抑制：30 mg/kg/日群 ◆ 骨格異常の増加：30 mg/kg/日群 <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：15 mg/kg/日 ◆ 胎 児：2 mg/kg/日

	◆ 出生児：15 mg/kg/日
--	------------------

(5) マウス胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	マウス (30 匹/群：帝王切開群；20 匹/群、自然分娩群；10 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで (10 日間)
投与量・投与経路	0、4、10、70、120 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制：120 mg/kg/日群 ◆ 妊娠の維持、分娩および哺育：薬物投与による影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 胎児死亡率の増加および生存胎児数の減少：70 および 120 mg/kg/日群 ◆ 低体重：70 および 120 mg/kg/日群 ◆ 胎児の外表面、骨格および内臓異常：薬物投与による影響なし (但し 120 mg/kg/日群は 17 例による外表面及び内臓検査のみ) ◆ 骨化遅延 (後頭骨)：70 mg/kg/日群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 生存出生児なし：120 mg/kg/日群 ◆ 生存出生児数の減少：70 mg/kg/日群 ◆ 生後 4 日生存率、体重増加、外表面異常、骨格異常、機能検査 (視覚、聴覚、触覚、運動機能) および性器の発育：薬物投与による影響なし (4、10、70 mg/kg/日群) <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：70 mg/kg/日 ◆ 胎 児：10 mg/kg/日 ◆ 出生児：10 mg/kg/日

(6) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 ¹⁾	
動物種 (動物数)	ウサギ (10 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで (13 日間)
投与量・投与経路	0、4、10、70、120 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 死亡 (6 例) および著明な体重増加抑制：120 mg/kg/日群 ◆ 体重増加抑制：10 および 70 mg/kg/日群

	<p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 生存胎児数の減少傾向および胎児体重の増加：120 mg/kg/日群 外表異常、骨格異常、内臓異常、変異および骨化遅延：薬物投与による影響なし（但し 120 mg/kg/日群は 22 例による評価） <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 母動物：4 mg/kg/日 胎 児：70 mg/kg/日
--	--

(7) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 ²⁾	
動物種（動物数）	ウサギ（10 匹/群）
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで（13 日間）
投与量・投与経路	0、5、10、20、25 mg/kg/日（静脈内投与）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 死亡例：なし 体重増加：薬物投与による影響なし <p>【胎 児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 死胚数、生存胎児数、胎児体重：薬物投与による影響なし 外表異常、骨格異常、内臓異常、変異および骨化遅延：薬物投与による影響なし <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 母動物：25 mg/kg/日 胎 児：25 mg/kg/日

(8) ラット周産期および授乳期投与試験 ¹⁾	
動物種（動物数）	ラット（20 匹/群）
投与期間	妊娠 17 日から分娩後 21 日まで（26 日間）
投与量・投与経路	0、10、70、120 mg/kg/日（強制経口投与） 0、120 mg/kg/日（交換乳母哺育）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均体重の低値（投与期間中）：70 および 120 mg/kg/日群 妊娠期間の短縮：70 および 120 mg/kg/日群 <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> 新生児死亡の増加および生後 4 日生存率の低下：120 mg/kg/日群

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制：120 mg/kg/日群 ◆ 膣開口時期の遅延傾向、精巣・卵巣・子宮重量の減少傾向：70 および 120 mg/kg/日群 ◆ 交尾率、妊娠率：薬物投与による影響なし <p>【交換乳母哺育】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 対照群の母動物から生まれた新生児を 120 mg/kg/日群の母動物に哺育させた群：特記すべき変化なし ◆ 120 mg/kg/日群の母動物から生まれた新生児を対照群の母動物に哺育させた群：出生児の体重増加抑制 <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：10 mg/kg/日 ◆ 出生児：10 mg/kg/日
--	--

(9) ラット周産期および授乳期投与試験²⁾	
動物種（動物数）	ラット（20 匹/群）
投与期間	妊娠 17 日から分娩後 21 日まで（26 日間）
投与量・投与経路	0、2、8、15 mg/kg/日（腹腔内投与） 0、15 mg/kg/日（交換乳母哺育）
結果の概要	<p>【母動物】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 体重増加抑制（投与期間中）：15 mg/kg/日群 ◆ 分娩および哺育：薬物投与による影響なし <p>【出生児】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 軽度の体重増加抑制（生後から離乳までの期間）：15 mg/kg/日群 ◆ 感覚機能検査（視覚、聴覚、触覚）、行動機能、水迷路試験、性器の発達検査、臓器重量検査：薬物投与による影響なし <p>【交換乳母哺育】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 対照群の母動物から生まれた新生児を 15 mg/kg/日群の母動物に哺育させた群：出生児の体重推移に異常なし ◆ 15 mg/kg/日群の母動物から生まれた新生児を対照群の母動物に哺育させた群：出生児の体重増加回復傾向（分娩後 7 日目頃より） <p>【無毒性量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物：8 mg/kg/日

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 出生児：8 mg/kg/日 <p>【考 察】</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ 乳母哺育の結果から、15 mg/kg/日群での出生児の軽度な発育抑制は、母動物の妊娠末期の体重増加抑制等に認められる大量投与負荷による母動物の一般状態の悪化に起因したものと、著者は考察している。
--	--

表2 加国の添付文書³⁾に記載された生殖発生毒性試験の概要

(10) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats (Segment II)	
動物種 (動物数)	ラット (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで
投与量 (投与経路)	0、10、40、160 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 妊娠率：90% (対照群), 100% (10 mg/kg/日群), 100% (40 mg/kg/日群), 65% (160 mg/kg/日群) ◆ 胎児毒性、催奇形作用ともになし

(11) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats (Segment II)	
動物種 (動物数)	ラット (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで
投与量 (投与経路)	0、5、20、80 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 妊娠率：95% (対照群), 80% (5 mg/kg/日群), 100% (20 mg/kg/日群), 95% (80 mg/kg/日群) ◆ 胎児毒性、催奇形作用ともになし

(12) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats (Segment II)	
動物種 (動物数)	ラット (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで
投与量 (投与経路)	0、160、320、640 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 摂餌量の減少に伴う著明な体重増加抑制：投与群 ◆ 死亡例：320 mg/kg/日群 1 例、640 mg/kg/日群 2 例 (いずれも不妊、死因は不明) ◆ 妊娠率：95% (対照群), 85% (160 mg/kg/日群), 20% (320 mg/kg/日群), 25% (640 mg/kg/日群) ◆ 着床後吸収胚率の用量相関的な増加：640 mg/kg/日群 100% ◆ 一腹当たりの児動物数の低下および出生時の児動物の低体重：160 および 320 mg/kg/日群

	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 催奇形作用なし（注：640 mg/kg/日群は生存胎児なし、320 mg/kg/日群は低妊娠率のため評価に必要な十分な数を得られず） ◆ 母動物毒性なし
--	---

(13) Oral three generation reproduction study in Wistar rats Exp. No. 913	
動物種（動物数）	ラット（F0 世代：雄 40 匹、雌 20 匹）
投与期間	F0, F1, F2 世代
投与量（投与経路）	0、10、40、160 mg/100g food（混餌投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 摂餌量の減少を伴う体重増加抑制：高用量群（3 世代とも、但し、F0 世代のみ有意差あり） ◆ その他、薬物投与による影響はなし

(14) Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats	
動物種（動物数）	ラット（20 匹/群）
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 15 日まで
投与量（投与経路）	0、2.5、10、40 mg/kg/日（静脈内投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の体重増加、死亡例：いずれの群においても影響なし ◆ 妊娠率：95%（対照群）、100%（2.5 mg/kg/日群）、95%（10 mg/kg/日群）、85%（40 mg/kg/日群） ◆ 用量相関的に吸収胚の軽度な増加 ◆ 吸収胚率：2.8%（対照群）、5.2%（2.5 mg/kg/日群）、7.9%（10 mg/kg/日群）、9.5%（40 mg/kg/日群） ◆ 異常については投与群と対照群で有意差なし

(15) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand white rabbits	
動物種（動物数）	ウサギ（20 匹/群）
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで
投与量・投与経路	0、10、40 mg/kg/日（強制経口投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の死亡：0 例（対照群）、1 例（10 mg/kg/日群）、9 例（40 mg/kg/日群） ◆ 死因：肺炎 2 例、腸炎 1 例、腸炎と肺炎の合併例 1 例 ◆ 投与動物での体重増加抑制 ◆ 妊娠率：85%（対照群）、85%（10 mg/kg/日群）、70%（40 mg/kg/日群） ◆ 催奇形作用なし ◆ 母動物毒性のみられた投与動物での吸収胚数の軽度な増加

(16) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand white rabbits	
動物種 (動物数)	ウサギ (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで
投与量 (投与経路)	0、5、20 mg/kg/日 (強制経口投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の死亡 : 0 例(対照群), 3 例 (5 mg/kg/日群), 12 例 (20 mg/kg/日群) ◆ 投与動物の体重増加抑制 ◆ 妊娠率 : 60% (対照群), 70% (5 mg/kg/日群), 40% (20 mg/kg/日群) ◆ 死亡胎児率 : 0% (対照群), 0% (5 mg/kg/日群), 5.9% (20 mg/kg/日群) ◆ 児平均体重 : 42.5g (対照群), 39.0g (5 mg/kg/日群), 34.7g (20 mg/kg/日群) ◆ 生後 24 時間生存率 : 54.3% (対照群), 52.4% (5 mg/kg/日群), 14.3% (20 mg/kg/日群) ◆ 生存率の著明な低下 : 20 mg/kg/日群 ◆ 催奇形作用なし ◆ 母動物毒性 : 妊娠率の低下(20 mg/kg/日群)、死亡率の増加および体重増加抑制(5 および 20 mg/kg/日群)

(17) Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand white rabbits	
動物種 (動物数)	ウサギ (20 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで
投与量 (投与経路)	0、0.63、1.25 mg/kg/日 (静脈内投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物、胎児 : 薬物投与による影響なし ◆ 胎児毒性、催奇形作用ともになし

(18) Intravenous embryotoxicity and teratogenicity study in New Zealand white rabbits	
動物種 (動物数)	ウサギ (15 匹/群)
投与期間	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで
投与量 (投与経路)	0、0.63、1.25、2.5 mg/kg/日 (静脈内投与)
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 母動物の死亡例の増加 : 2.5 mg/kg/日群 ◆ 母動物の死亡 : 3 例 (対照群), 1 例 (0.63 mg/kg/日群), 2 例 (1.25 mg/kg/日群), 8 例 (2.5 mg/kg/日群) ◆ 妊娠率 : 薬物投与による影響なし ◆ 胎児毒性、催奇形作用ともになし

(19) Oral male and female fertility study in Wistar rats (Segment I)	
動物種 (動物数)	ラット (雌雄各 20 匹/群)

投与期間	雄：交配前 60 日間および交配期間中 雌：交配前 14 日間および妊娠期間中
投与量（投与経路）	0、10、40、160 mg/kg/日（強制経口投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 摂餌量減少による体重増加抑制：160 mg/kg/日群（雌動物） ◆ 雌雄の受胎能：薬物投与による影響なし ◆ 胎児毒性、催奇形作用ともになし

(20) Oral embryotoxicity and teratogenicity study in Wistar rats during the peri- and post-natal period (Segment III)	
動物種（動物数）	ラット（20 匹/群）
投与期間	妊娠 16 日から分娩後 3 週間まで
投与量（投与経路）	0、10、14、160 mg/kg/日（強制経口投与）
結果の概要	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 摂餌量減少を伴う体重増加抑制：160 mg/kg/日群 ◆ 死亡例：10mg/kg/日群 1 例 ◆ 死亡児率：2.9% (対照群), 1.6% (10 mg/kg/日群), 7.3% (14 mg/kg/日群), 13.9% (160 mg/kg/日群) ◆ 出生児の体重増加（生後 3 週間）：薬物投与による影響なし ◆ 離乳率：85.5% (対照群), 77.2% (10 mg/kg/日群), 72.1% (14 mg/kg/日群), 32.3% (160 mg/kg/日群) ◆ 離乳率の低下：160 mg/kg/日群（母動物毒性に起因）

文献等

- 1) 原 卓司 ほか KW-5338 の安全性に関する研究（第 3 報）－生殖に及ぼす影響に関する試験－経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験および周産期および授乳期投与試験、薬理と治療、1980; 8 (11): 119-134.
- 2) 原 卓司 ほか KW-5338 の安全性に関する研究（第 6 報）－生殖に及ぼす影響に関する試験－腹腔内および静脈内投与による妊娠前および妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験および周産期および授乳期投与試験、薬理と治療、1980; 8 (11): 199-210.
- 3) 加国添付文書． PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION. ^{Pr}APO-DOMPERIDONE, Domperidone Maleate Tablets, Tablets, 10 mg, Oral use, Apotex Standard, Modifier of Upper Gastrointestinal Motility, April 18, 2023, APOTEX INC., 150 Signet Drive Tronto, Ontario M9L 1T9, Submission Control Number: 269174. Available at <http://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=10691>
- 4) 英国添付文書. Aurobindo Pharma-Milpharm Ltd. Domperidone 10mg Tablets. Summary of Product Characteristics Updated 15-Apr-2021. Available at <http://www.medicines.org.uk/emc/product/4177/smpe>
- 5) 豪州添付文書. Janssen. 13 May 1992. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION MOTILIUM

(Domperidone) Tablets. Available at <http://www.tga.gov.au/resources/artg/39510>

6) Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016; 7: 27-31.

7) 「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」薬生薬審発 0129 第 8 号 令和 3 年 1 月 29 日, 別添

5. 臨床使用に関する報告

本薬と妊娠に関する公表された文献について、システマティックレビューを行った。検索用データベースとして EMBASE、MEDLINE を用い、専門家の意見、文献レビュー、MeSH (Medical Subject Headings) 等の統制語を考慮し、キーワードとして「domperidone」、「Pregnancy」等を用いた (検索年月日 EMBASE 2022 年 1 月 25 日、MEDLINE 2022 年 1 月 27 日、再検索年月日 EMBASE 2024 年 10 月 8 日、MEDLINE 2024 年 10 月 8 日)。検索式は別添 1,2 に示す。論文の選択基準は、妊娠中にドンペリドンの曝露を受けた妊婦における妊娠、胎児への影響に関する論文とし、英語以外の言語で書かれた論文、動物実験に関する論文、原著論文ではないものを除外基準とした。検索された公表文献 601 件のうち、重複文献を削除した 511 件について、上記基準に基づき 4 件の文献を選定した。下記に 4 件を記載した。本薬使用と先天奇形の発生率上昇とは関連がみられなかったとの研究報告が複数ある (1、2)。実際の使用状況は不明だが処方データベースを利用した研究でも先天奇形の発生率上昇とは関連がみられなかったと報告されている (3、4)。

1) Choi JS, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2013 Feb;33(2):160-162.	
評価対象、評価項目	ドンペリドン、先天異常
評価例数	ドンペリドン 120 例
概要	韓国の Teratology Information Service (TIS による前向きコホート研究。妊娠第 1 三半期にドンペリドンに曝露した女性 120 例と、年齢をマッチングした催奇形物質 (特定の医薬品名は記載されていない) に曝露していない女性 212 例を比較した。先天異常は両群ともに 3 例に認められ有意差はみられなかった (オッズ比 0.6 (95%信頼区間 0.1-2.8, p 値 0.38))。ドンペリドン曝露例でみられた先天異常は両側内反尖足 (bilateral equinovarus of the feet) および右踵骨変形、くも膜のう胞 および巨大大槽 (mega cisterna magna)、右鼠径ヘルニアであった。
2) Hishinuma K, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone-An observational cohort study. J Obstet Gynaecol Res. 2021 May;47(5):1704-1710.	
評価対象、評価項目	ドンペリドン、メトクロプラミド、先天異常
評価例数	ドンペリドン 485 例、メトクロプラミド 224 例
概要	日本の TIS 2 施設による観察研究。妊娠第 1 三半期にドンペリドン、メトクロプラミドのいずれかに曝露した女性における生産児の先天大奇形発生率を、非催奇形性薬剤に曝露した対照群と比較した。先天

	大奇形はドンペリドン 485 児中 14 児 (2.9%)、メトクロプラミド 224 児中 8 児 (3.6%)、対照群 1554 児中 27 児 (1.7%) にみられ、それぞれの調整後オッズ比はドンペリドン 1.86 (95% 信頼区間 0.73-4.70, p 値 0.191)、メトクロプラミド 2.20 (95% 信頼区間 0.69-6.98, p 値 0.183) と発生率上昇との関連はみられなかった。
3) Araujo M, et al. Risk of Pregnancy Termination and Congenital Anomalies After Domperidone Exposure: A Study in the EFEMERIS Database. Drug Saf. 2021 Jul;44(7):787-796.	
評価対象、評価項目	ドンペリドン、先天異常
評価例数	ドンペリドン 9,204 例
概要	フランスの妊娠中の医薬品の処方と胎児への影響を評価するための EFEMERIS データベースを用いた後向きコホート研究。妊娠第 1 三半期に少なくとも 1 回ドンペリドンが処方された 9,204 例のうち、先天大奇形は 205 例 (2.2%) にみられた。ドンペリドン非処方例との比較では、先天大奇形発生リスクの上昇と関連はみられなかった (調整オッズ比 0.89 (95%CI 0.77-1.03))。
4) Ishikawa T, et al. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester exposure to propulsives: A health administrative database study in Japan. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022 Feb;31(2):196-205.	
評価対象、評価項目	ドンペリドン、先天異常
評価例数	ドンペリドン 371 例
概要	日本の JMDC 健康保険請求データベースを用いて行った研究。妊娠第 1 三半期にドンペリドンを処方された 371 例のうち先天大奇形は 14 例 (3.8%) にみられた。制吐薬非処方例との比較では先天大奇形発生について有意差は認められなかった (調整オッズ比 0.652、95% 信頼区間 0.380-1.120)。ドンペリドン第 1 三半期単剤処方 253 例と他の制吐剤 (メトクロプラミド、イトプリド、モサプリド) 処方例との比較でも大奇形発生について有意差はみとめられなかった (調整オッズ比 0.724、95%信頼区間 0.363-1.447)。

6. ガイドライン

国内診療ガイドライン

- 「機能的消化管疾患診療ガイドライン 2021-機能的ディスペプシア (改訂第 2 版)」(日本消化器病学会 編集) では、これまでに、機能的ディスペプシアの消化管運動機能改善薬として有用な薬剤の一つにドパミン拮抗薬としてドンペリドンがあげられている。妊娠中使用に関する情報は記載されていない。

日本消化器病学会（編集） 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2021-機能性ディスぺプシア（改訂第2版）

CQ 4-3 機能性ディスぺプシア（FD）の治療薬として消化管運動改善薬は有効か？

推奨

ドパミン受容体拮抗薬は有用であり、使用することを提案する。【推奨の強さ：弱、エビデンスレベル：B】

解説（抜粋）

これまでに、消化管運動機能改善薬として開発されFDあるいはFD相当の病態に対して用いられてきた薬剤には、（中略）、ドパミン D2 受容体拮抗作用を有するメトクロプラミド、ドンペリドン、スルピリド、イトプリド（中略）などがあり、その作用機序は多種多様である。治療効果を評価したメタアナリシスの結果から、推奨するだけのエビデンスはないと考えられるが、副作用が少ない観点からすると、使用することを提案する。

- 「産婦人科ガイドライン産科編 2023」（日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修）では、妊娠初期のみ使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品の一覧にドンペリドンが記載されている。

日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会（編集） 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023

CQ 104-3 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断する

解説（抜粋）

表1の各医薬品は、そのエビデンスレベルに差異があるものの、いずれもヒトにおいては妊娠初期に投与された場合の胎児への影響（催奇形性や胎児毒性）は証明されていない。（中略）したがって、これらの表1の医薬品については妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい。ただし、ヒトには出生時2~3%程度の形態的に確認できる先天異常のベースラインリスクがあり、これと比較した判断であることを患者に説明することが重要である（CQ-104-1 参照）。

（表1）添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期**のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品

医薬品<一般名>	分類
ハロペリドール、フロムペリドール (ただしこれらは、妊娠28週以降では新生児薬物離脱症候群のリスクとなる)	ブチロフェノン系抗精神病薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) (ただしこれらは、妊娠14週以降では胎児毒性を示す)	降圧薬
カルベシロール、ビンプロロール (ただしこれらは、他のβ遮断薬同様、妊娠14週以降では胎児発育不全の可能性や新生児β遮断症状のリスクとなりうる)	β遮断薬
ニカルジピン塩酸塩 (経口錠)	カルシウム拮抗薬
ドンペリドン	制吐薬
卵胞ホルモン、黄体ホルモン、低用量ピル	女性ホルモン薬
クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル	排卵誘発薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム (ただしこれらは、妊娠28週以降では胎児毒性を示す)	非ステロイド性抗炎症薬
メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド	経口血糖降下薬
エチドロン酸ナトリウム、ミノドロン酸、リセドロン酸ナトリウム、ゾレドロン酸	ビスフォスフォネート製剤
オキサトミド、トラニラスト、ベミロラスタカリウム	抗アレルギー薬
センナ、センノシド	緩下薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、環酸ロメフロキサシン	ニューキノロン系抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
ニコチン置換療法薬	禁煙補助薬

妊娠初期のみ使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品の一覧にドンペリドンが記載されている。

海外診療ガイドライン（米国では販売なし）

- 英国 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)のガイドラインの Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease in adults において、ドンペリドンの臨床的有用性および妊娠中に関する記載なし (<https://www.nice.org.uk/guidance/qs96>)。
- 加国 Canadian Association of Gastroenterology (CAG)による機能性ディスペプシアのガイドラインでは、消化管運動促進薬療法として提案される薬剤のひとつにドンペリドンがあげられている。妊娠中に関する記載なし(<https://www.cag-acg.org/guideline-library.html>)。
- 欧州の United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM)による機能性ディスペプシアのガイドラインではドンペリドンの臨床的有用性および妊娠中に関する記載なし(<https://www.esnm.eu/guidelines.html>)。
- 豪国の GESA (Gastroenterological Society of Australia) では該当する診療ガイドラインなし

(<https://www.gesa.org.au/>)。

7. 禁忌解除の妥当性

WG において、非臨床試験に関する情報を、本薬の妊娠に係るリスク情報として添付文書で注意喚起をすることを前提に、以下の理由から、本薬を「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「妊婦」の項において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨の注意喚起を記載することが適切であると判断した。

- ① 本薬は悪阻と知らずに嘔気などの消化器症状に対して処方され、妊娠判明後に妊婦禁忌であることを知った女性が妊娠を継続するかどうか不安を抱えて相談を希望する症例が多い。実際に、2005年10月～2022年3月までに妊娠と薬情報センターに相談申し込みのあった妊娠症例 9,797 例のうち、相談薬剤に本薬が含まれていたのは 483 件であり、これは妊婦禁忌の薬剤の中で最も多い相談件数であった。また、日本産科婦人科学会、日本神経学会から、本薬の妊婦禁忌の解除を希望する要望書が提出されている。
- ② 動物試験成績から、本薬の禁忌の根拠となったラット胎児異常が認められた 200mg/kg/日の用量は MRHD の 65 倍に相当する高用量であったこと、MRHD の 23 倍に相当する 70 mg/kg/日の用量では催奇形作用は認められなかったこと、またウサギ及びマウス胎児において、それぞれ MRHD の 77 倍及び 20 倍に相当する用量で催奇形作用はみられなかったこと、さらに海外の添付文書によれば MRHD の 40 倍を超える用量でもラット胎児に催奇形作用は認められなかったことを勘案すると、本薬の臨床使用における催奇形作用に対する懸念は極めて小さいと考える。この他、ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では、発情周期の延長に基づく交尾率の低下がみられたが、この現象はラットの生理的特性が関与している可能性が考えられる。具体的には、ラットの交配適期（雌ラットが雄を受け入れて交尾し妊娠することが可能な時期）が 4～5 日周期内での発情前期の数時間のみであるため、試験の交配期間中に交尾率が減少した可能性がある。これを考慮すると、ヒトで同様の事象が起こる懸念はないと考える。また、ラットの周産期及び授乳期経口投与試験において母動物毒性が認められた 120mg/kg/日で新生児死亡の増加と生後 4 日生存率の低下等の影響がみられたが、この用量は MRHD の 39 倍に相当する高用量であったこと、さらに MRHD の 23 倍に相当する 70 mg/kg/日の用量ではみられていないことを勘案すると、臨床使用における懸念は極めて小さいと考える。
- ③ 本薬の妊娠中利用症例を対象とした疫学研究は、前向きコホート研究と処方データベース研究がそれぞれ 2 つずつある。前向きコホート研究のひとつは韓国の Teratology Information Service (TIS) からのもので、妊娠初期に本薬を使用した女性 120 例と催奇形物質に曝露されなかった女性 212 例から出生した児における先天異常はそれぞれ 3 例であり、その出現率に有意差を認めなかったとしている。もう一つは日本の TIS である妊娠と薬情報センターへの相談例と虎の門病院への相談例を用いた研究である。本剤を妊娠初期に使用した女性 485 例から出生した児における先天異常の発生率は、対照群（メトクロプラミドを使用した 224

例、催奇形物質を使用しなかった 1554 例) に比較して有意な上昇を認めなかった。また、処方データベース研究においても妊娠初期の本剤処方と先天異常の発生率上昇とは関連がみられなかったと報告されている。

今回調査した海外（加国、豪州、仏国、英国、独国）の添付文書すべてにおいて、本薬は妊婦禁忌とはなっていない。動物試験についての記載は、英国、ではラットにおいて母体毒性が認められる用量にて催奇形性が認められたこと、加国、豪州、仏国及び独国では、動物試験において催奇形性は認められていないことが記載されている。いずれにおいてもヒトでの使用に関する情報は限られており、妊娠中の使用においては治療上の有益性が上回ると考えられる場合にのみ使用することと記載されている。海外での添付文書情報や上記のような疫学研究を根拠として、日本産婦人科学会と日本産婦人科医会 編集・監修 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023 の中で、「CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」というクリニカルクエストに対するアンサーとして、本剤が該当薬剤の一覧表に掲載されている。以上のように、妊娠に気づかずに本剤を使用した女性が添付文書の記載内容を知って不安を持ち、人工妊娠中絶を選択しかねない臨床現場の状況を鑑みるに、禁忌であることの不利益は大きい。本薬の先発医薬品の承認申請時に生殖発生毒性試験結果をもとに妊婦禁忌とされたが、海外の添付文書では禁忌とされていないことや、複数報告された国内外の疫学研究において明らかな催奇形性は示されていないことを踏まえ、医薬品添付文書情報の妊婦の項の記載内容の変更が必要と考えられる。

8. 添付文書の改訂に係る情報提供ワーキンググループの提言

前述の 1～7 までの検討の結果、WG は、本薬の添付文書における「禁忌」の項における「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、「9.5 妊婦」の項には「ラットを用いた非臨床試験では、臨床曝露量の約 66 倍の曝露に相当する用量で催奇形性が報告されている」ことを記載し、妊娠患者への投与の必要性を慎重に判断する必要があることから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と注意喚起することが適切と判断した。

別添 3

妊娠と新生児関連事象^{注1)}の集積状況

事象名 (PT)	件数
新生児障害 (SMQ)	
易刺激性	1
新生児呼吸抑制	1
低出生体重児	2
先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ)	
ファロー四徴	1
運動発達遅滞	1
十二指腸閉塞	1
心室中隔欠損症	2
心障害	1
髄膜瘤	1
先天性性器奇形	1
先天性大動脈異常 ^{注2)}	1
先天性難聴	1
先天性皮膚陥凹	1
先天性涙道狭窄	1
知的能力障害	1
脳室拡張	1
ファンコニー症候群	1
乳汁分泌関連トピック (新生児の母乳を介した曝露を含む) (SMQ)	
高プロラクチン血症	1
乳汁分泌障害	4
乳房腫脹	1
妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ)	
分娩開始切迫	1
妊娠中絶および流産のリスク (SMQ)	
死産	2
自然流産	7
流産	1

注1) MedDRA 標準検索式 (SMQ (広域)) 「妊娠と新生児のトピック」を用いて抽出。「妊娠と新生児のトピック (SMQ (広域))」は次の SMQ を包含する。: 「先天性、家族性および遺伝性障害 (SMQ (広域))」、「妊娠、分娩合併症と危険因子 (流産および死産を除く) (SMQ (広域))」、「胎児障害 (SMQ (広域))」、「乳汁分泌関連トピック (新生児の母乳を介した曝露を含む) (SMQ (広域))」、「新生児障害 (SMQ (広域))」、「妊娠中絶および流産のリスク (SMQ (広域))」、「正常妊娠の状態および転帰 (SMQ (広域))」 (MedDRA バージョン 27.1)