



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.11 (2022/05/26)

目 次

各国規制機関情報

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

- ヨード造影剤:乳幼児での使用後に甲状腺機能モニタリングを推奨 — 基礎疾患のある小児および高リスク新生児が対象.....2

【カナダHealth Canada】

- Health Product InfoWatch – March 2022
 - Diphenhydramine 含有経口 OTC 製品:小児および青少年における重篤有害事象のリスク.....7

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

<http://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ことによる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.20(2022) No.11(05/26) R01

【米FDA】

- ヨード造影剤:乳幼児での使用後に甲状腺機能モニタリングを推奨 — 基礎疾患のある小児および高リスク新生児が対象

FDA Recommends Thyroid Monitoring in Babies and Young Children Who Receive Injections of Iodine-Containing Contrast Media for Medical Imaging – Children with underlying conditions and newborns at higher risk

Drug Safety Communication

通知日:2022/03/30

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-thyroid-monitoring-babies-and-young-children-who-receive-injections-iodine-containing>

<https://www.fda.gov/media/157241/download>

(抜粋)

FDAは、2015年11月17日付のFDA Drug Safety Communication^Aで、乳児でのヨード造影剤使用後にまれに甲状腺機能低下が報告されていることに関して注意喚起したが、本Drug Safety Communicationはその更新情報である。

◇要約

FDAは、公表研究について先頃行ったレビューの結果、新生児および3歳以下の小児に対してX線およびその他の画像診断のためヨード含有造影剤を使用した場合は、その後3週間までの甲状腺モニタリングを追跡調査として実施するよう推奨する。FDAのレビューでは、甲状腺機能低下や甲状腺ホルモン値の一時的低下の発現は低頻度(uncommon)であった。しかしながら、合併症を未然に防ぐ必要性から、これらの症状を早期に特定して治療すべきである。新生児、とりわけ早産新生児、および心臓の障害など基礎疾患を有する3歳以下の小児では、体内のさまざまな代謝機能を調節するホルモンを分泌する甲状腺に問題が生じるリスクが高いと考えられる。

FDAは、ヨード造影剤(ICM)^Bクラスの全注射液について、処方情報に新たな警告を追加し、3歳以下の小児へのモニタリング推奨を盛り込むことを承認した。この警告には、甲状腺機能低下または甲状腺ホルモン値の一時的低下のリスクが記載される。これらのリスクおよび推奨は、動注または静注投与されるICMを対象としている。

^A NIHS 医薬品安全性情報 [Vol.14 No.02\(2016/01/28\)R01](#)「ヨード造影剤:乳児での使用に伴うまれな甲状腺機能低下症例についてFDAが注意喚起」

^B iodinated contrast media

◇ヨード造影剤(ICM)注射液について

- ICM 注射液は、「造影剤」、「X 線造影剤」と呼ばれることもあり、画像診断の際に血管、臓器、および組織の描出能を高めるために用いられるヨード含有液剤である。
- ICM は、血管、関節、および臓器の X 線検査や一部の CT スキャンで用いられる。
- ICM は動注、静注、またはその他の体腔内投与で用いられるが、本 Drug Safety Communication の情報は、ICM の動注または静注を対象としている。
- ICM の使用に関連してよくみられる副作用は、顔面潮紅、悪心・嘔吐、軽度のそう痒、皮疹などである。

表1:FDA承認のヨード造影剤

一般名	販売名
iodixanol	Visipaque 270, 320
iohexol	Omnipaque 140, 180, 240, 300, 350
iopamidol	Isovue-200, 250, 300, 370 Isovue-M 200, 300
iopromide	Ultravist 300, 370
iothalamate meglumine	Conray, Conray 43
ioversol	Optiray 300, 320, 350

◇医療従事者向け追加情報

- FDA は、ICM 曝露後に甲状腺機能低下または甲状腺ホルモン値の一時的低下が起こる可能性があることから、出生～3 歳の小児患者のモニタリングを推奨する。特に正期産または早産の新生児では、3 週間以内に甲状腺機能を評価することを検討すること。甲状腺機能障害が検出された場合、臨床上の必要性に応じて治療および甲状腺機能のモニタリングを行うこと。
- ICM の単回曝露および複数回曝露後に、甲状腺機能低下や甲状腺ホルモン値の一時的低下を特徴とする甲状腺機能障害が報告されている。
- 出生～3 歳の小児患者に対しては、甲状腺機能低下を防ぐためにより綿密なモニタリングを行う必要がある。幼少期の甲状腺機能低下は、運動、聴覚、および認知の発達に悪影響を及ぼす可能性があり、一時的にサイロキシン(T₄)補充療法を要することがあるためである。
- 新生児、および超低出生体重児、早産児、新生児/小児集中治療室での治療が必要な心臓疾患やその他の疾患を有する児など、特定の小児患者ではリスクが高い。心臓疾患のある患者は、カテーテル検査や CT 検査など、侵襲的心臓手術の際に高用量の造影剤を要することが多いため、リスクが最も高いと考えられる。

- ICM 投与後に小児に甲状腺機能低下や甲状腺ホルモン値の一時的低下が発現するリスクについて親や養育者に説明し、追跡調査としてモニタリングが行われる可能性について伝えること。

◇データの要約

FDA が ICM 投与を受けた小児での甲状腺機能低下の症例について初めて注意喚起した 2015 年以降、このリスクを評価した調査研究がいくつか公表されている¹⁻⁶⁾。FDA は、ICM に曝露された出生～3 歳の乳幼児計 3,481 人の甲状腺機能を評価した医学論文(2015 年以降の 6 研究と 2015 年以前の 5 研究⁷⁻¹¹⁾)をレビューした。6 研究は前向き研究、5 研究は後ろ向き研究であった。11 研究のうち、7 研究は EU、3 研究は米国、1 研究はイスラエルで実施された。米国の 1 研究とイスラエルの 1 研究は、それぞれ 2,320 人および 843 人の小児を対象とした大規模研究であった。両研究ともに、ICM に曝露された小児について、曝露後 1 年以内に甲状腺機能障害が発現するかどうかをモニターした。残りの 9 研究では、超低出生体重児、心臓病歴のある小児、または集中治療室に入院していた小児を対象としていた。

報告症例の多くは、一過性の無症候性甲状腺機能低下症で、治療を必要としなかった。報告割合は 1～15%で、新生児、特に早産新生児で高い傾向がみられた。心臓疾患を有する患者は、カテーテル検査や CT 検査など侵襲的心臓手術の際に高用量の造影剤を必要とすることが多いため、最もリスクが高かった。ICM 曝露から甲状腺機能障害と診断されるまでの日数は 8.5～138 日であり、いくつかの論文では多くの症例が 3 週間以内に発現していた。

文 献

- 1) Kubicki R, Grohmann J, Kunz KG, et al. Frequency of thyroid dysfunction in pediatric patients with congenital heart disease exposed to iodinated contrast media - a long-term observational study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020 Nov 26;33(11):1409-1415.
- 2) Jick SS, Hedderson M, Xu F, et al. Iodinated contrast agents and risk of hypothyroidism in young children in the United States. *Invest Radiol* 2019 May;54(5):296-301.
- 3) Rosenberg V, Michel A, Chodick G, et al. Hypothyroidism in young children following exposure to iodinated contrast media: an observational study and a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018 Dec;16(2):256-265.
- 4) Belloni E, Tentoni S, Puci MV, et al. Effect of iodinated contrast medium on thyroid function: a study in children undergoing cardiac computed tomography. *Pediatr Radiol* 2018 Sep;48(10):1417-1422.
- 5) Thaker VV, Galler MF, Marshall AC, et al. Hypothyroidism in infants with congenital heart disease exposed to excess iodine. *J Endocr Soc* 2017 Jul 11;1(8):1067-1078.

- 6) Dechant MJ, van der Werf-Grohmann N, Neumann E, et al. Thyroidal response following iodine excess for cardiac catheterisation and intervention in early infancy. *Int J Cardiol* 2016 Nov 15;223:1014-1018.
- 7) Dembinski J, Arpe V, Kroll M, et al. Thyroid function in very low birthweight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium iopromide. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F215-7.
- 8) Parravicini E, Fontana C, Paterlini GL, et al. Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996 Oct;98(4 Pt 1):730-4.
- 9) Ares S, Pastor I, Quero J, et al. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediatr* 1995 May;84(5):579-81.
- 10) Bona G, Zaffaroni M, Defilippi C, et al. Effects of iopamidol on neonatal thyroid function. *Eur J Radiol* Jan-Feb 1992;14(1):22-5.1
- 11) l'Allemand D, Grüters A, Beyer P, et al. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987;28(1):42-9.

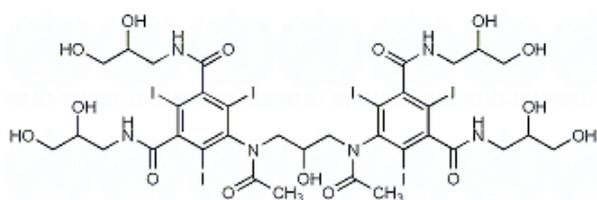
◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】

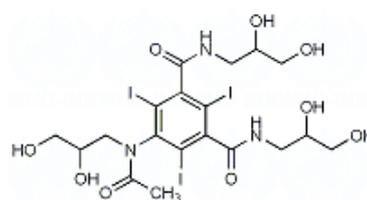
- ・[Vol.14 No.02 \(2016/01/28\) R01](#)「ヨード造影剤：乳児での使用に伴うまれな甲状腺機能低下症例についてFDAが注意喚起」

薬剤情報

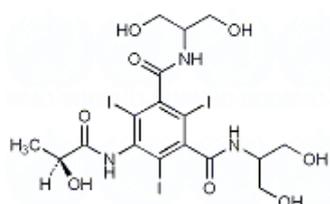
- ◎Iodixanol〔イオジキサノール, 非イオン性ヨード造影剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Iohexol〔イオヘキソール(JP), 非イオン性ヨード造影剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Iopamidol〔イオパミドール(JP), 非イオン性ヨード造影剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Iopromide〔イオプロミド, 非イオン性ヨード造影剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Iotalamic acid〔イオタラム酸(JP), イオタラム酸ナトリウム, Sodium Iotalamate, イオン性ヨード造影剤〕海外:発売済
- ※Iotalamic acid はINNではなくATC分類による表記, iotalamic acid, iotalamate meglumineはUSPによる表記
- ※国内でも2015年10月までコンレイが販売されていた。
- ◎Ioversol〔イオベルソール, 非イオン性ヨード造影剤〕国内:発売済 海外:発売済



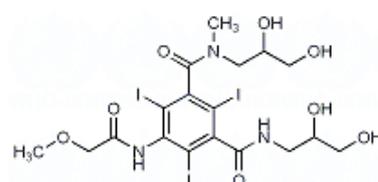
Iodixanol



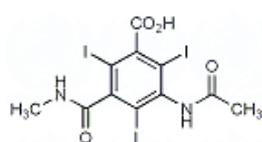
Iohexol



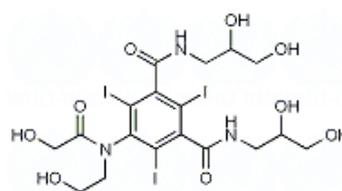
Iopamidol



Iopromide



Iotalamic acid



Ioversol

Vol.20(2022) No.11(05/26) R02

【カナダ Health Canada】

●Diphenhydramine 含有経口 OTC 製品:小児および青少年における重篤有害事象のリスク

Oral, over-the-counter diphenhydramine-containing products and the risk of serious adverse events in children and adolescents

Health Product InfoWatch – March 2022

通知日:2022/03/31

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2022.html#a10>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- カナダ国内外で、小児および青少年での diphenhydramine 含有経口 OTC^A製品の使用に伴う重篤有害事象が報告されている。
- Health Canada は、2歳未満の小児(すべての使用)および18歳未満の青少年(乱用、誤用、または過量服薬)の2つの小児集団における、diphenhydramine 含有経口製品(推奨用量および高用量の両方)の使用に伴う既知および起こり得る重篤有害事象についてレビューした。
- 小児および青少年における diphenhydramine 含有経口 OTC 製品の使用に伴う新たな安全性懸念や、重篤有害事象の種類や頻度における変化は見出されなかった。
- Health Canada は、diphenhydramine 使用に伴う既知のリスクを、一部の養育者が認識していない可能性のあることを医療従事者に注意喚起している。安全な保管および適切な監督について養育者に教えることは、非監督下での偶発的誤飲や誤用を防ぐために重要である。
- この安全性問題について現在モニタリングを実施中であるため、小児および青少年における diphenhydramine 含有製品の使用(推奨用量および高用量)との関連が疑われる重篤有害反応を Health Canada に報告するよう医療従事者に奨励する。

◇背景

Diphenhydramineは、第1世代の抗ヒスタミン薬である¹⁾。カナダでは経口OTC薬として、単一成分製剤または他の有効成分との配合剤が販売承認されており、季節性および通年性アレルギーの症状緩和、感冒による乾性咳嗽(空咳)の一時的緩和、および睡眠補助薬としてよく用いられている²⁾。

小児向けの適応は、患者の年齢や製品力価によって異なる。2008年にHealth Canadaは、diphenhydramineを含有するものを含め、咳止め・かぜ薬は、安全性の観点から6歳未満の小児には使用しないよう通知した^B。Diphenhydramine含有製剤は、6歳未満の小児²⁾でのアレルギーを適応とし

^A over-the-counter

^B NIHS 医薬品安全性情報 [Vol.07 No.03 \(2009/02/05\)](#) R03「小児への咳止め・かぜ薬の使用に関する勧告」

た使用では引き続き承認されている。また、diphenhydramineを含有する睡眠補助薬は、12歳以上の小児への使用が承認されている。

近年、diphenhydramineの安全性についてさらなる懸念が指摘されている。2019年にカナダアレルギー臨床免疫学会 (CSACI)^Cは提言書(position statement)を発表し、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹の治療には、第1世代抗ヒスタミン薬のリスク/ベネフィット・プロファイルが良好ではないことから、第1世代よりも新しい世代の抗ヒスタミン薬の使用を推奨している³⁾。

2020年9月に米国FDAは、diphenhydramineを推奨用量より多く使用した場合、重篤な心臓の障害、痙攣発作、昏睡、あるいは死亡に至る可能性があるとして警告した。FDAは、diphenhydramineを大量摂取して幻覚を見ようと勧める動画^DがSNSの「TikTok」に投稿されたことを受けて、Drug Safety Communicationを通知した⁴⁾。

◇安全性レビューの結果

Health Canadaは、小児および青少年におけるdiphenhydramine含有製品の使用に関連した有害事象の種類および/または頻度に変化がないか確認するため、予防措置として安全性レビューを実施した。このレビューでは、2歳未満の小児(すべての使用)および18歳未満の青少年(乱用、誤用、または過量服薬)における既知および起こり得る重篤有害事象に焦点を当てた。

Health Canadaは、Canada Vigilanceデータベース^Eのカナダ国内の症例報告、公表文献、および製薬企業から提出された情報などから入手可能な情報をレビューした。

カナダ国内の症例報告は少数ながら、評価を行うのに十分な情報が含まれていた。これらの報告は、diphenhydramine使用に関連する可能性がある(possibly associated)、または関連する可能性が高い(probably associated)と判断され、ジスキネジア、妄想、幻覚、失見当識、浮動性めまい、運動亢進、散大瞳孔、頻脈、嘔吐、痙攣発作などの有害反応が記載されていた。致死性的転帰が報告されていたカナダ国内の症例はなかった。

またHealth Canadaは、科学文献のレビューも行った。小児および青少年において報告された重篤有害事象の多くは、非監督下での偶発的誤飲や、養育者のミス、および企図的誤用・過量服薬によるものであった⁵⁻¹¹⁾。これらの事象は、diphenhydramine単一成分製剤およびdiphenhydramine含有咳止め・かぜ薬に関連するものであった。1日最大用量の2～3倍程度の用量で、抗コリン作動性トキシドローーム、痙攣発作、横紋筋融解症、および不整脈による死亡などに至る重度の毒性が小児で報告されている¹²⁾。

カナダ国内で報告された症例および文献で報告のあった有害事象は、diphenhydramineの既知の安全性プロファイルと一貫性がみられた。

^C Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology

^D “Benadryl Challenge”(ベナドリル・チャレンジ)と呼ばれた。(訳注)

^E Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database カナダでの有害事象報告は下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-database.html> (訳注)

◇結 論

Health Canadaが入手可能な情報をレビューした結果、小児および青少年におけるdiphenhydramine含有製品の使用に関連する重篤有害事象の種類や頻度に変化はないことが示された。現時点では、規制措置を要する新たな安全性懸念はない。

養育者のミス、非監督下での偶発的誤飲、および企図的誤用・過量服薬によって、diphenhydramineは小児および青少年での重篤有害事象につながる可能性がある。養育者は、diphenhydramineの使用に伴う既知のリスクを認識していない可能性がある。したがって、非監督下での服用・誤用を防止するためには安全な保管や適切な監督が重要であることから、それらについて親や養育者と話し合うことを医療従事者に推奨する⁸⁾。また、親や養育者に対し小児が開封しづらい容器^Fを選択し、使用の都度キャップが適切に閉められているか確認するよう注意を促すべきである。小児の誤飲や10代の若者による誤用を防ぐため、医薬品の保管時は施錠すべきである。

本安全性問題について継続中のモニタリングを支援するため、医療関係者に対し、小児および青少年でのdiphenhydramine含有経口OTC製品の使用との関連が疑われる重篤有害事象をHealth Canadaに報告するよう奨励する。Diphenhydramineの用量、使用期間、併用薬、病歴、および有害反応発現までの時間などの情報を報告に記載することは重要であり、Health Canadaが安全性問題をよりの確に評価するのに役立つ。

文 献

- 1) Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol* 2013;58(3):219-24.
- 2) Guidance Document: Drug Facts Table for Non-prescription Drugs. Ottawa (ON): *Health Canada*; 2017 June 6. (accessed 2021 June 28).
- 3) Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, et al. CSACI position statement: Newer generation H₁-antihistamines are safer than first-generation H₁-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:61.
- 4) Drug Safety Communication - [FDA warns about serious problems with high doses of the allergy medicine diphenhydramine \(Benadryl\)](#). *Teen misuse sparked by dangerous "Benadryl Challenge" promoted on social media* Silver Spring (MD): *U.S. Food and Drug Administration*; 2020 Sept 24. (accessed 2021 June 28).
- 5) Baker AM, Johnson DG, Levisky JA et al. Fatal diphenhydramine intoxication in infants. *J Forensic Sci* 2003;48(2):425-8.
- 6) Cole JB, Stellpflug SJ, Gross EA, et al. Wide complex tachycardia in a pediatric

^F child-resistant packaging チャイルドレジスタント包装:小児の誤飲・誤用の防止を目的とし、誤って開封や開栓できないようになっており、成人が適正に管理することができる包装形態(訳注)

- diphenhydramine overdose treated with sodium bicarbonate. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(12):1175-7.
- 7) Fitzgerald DP, Bennett E, Mitchell MM, et al. Successful physostigmine reversal of severe anticholinergic toxidrome in a child with diphenhydramine intoxication [abstract 311]. *J Invest Med* 2020;68(2):558.
 - 8) Green JL, Wang GS, Reynolds KM et al. Safety profile of cough and cold medication use in pediatrics. *Pediatrics* 2017;139(6):e20163070.
 - 9) Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):91-8.
 - 10) McKeown NJ, West PL, Hendrickson RG, et al. Survival after diphenhydramine ingestion with hemodialysis in a toddler. *J Med Toxicol* 2011;7(2):147-50.
 - 11) Wang GS, Reynolds KM, Banner W et al. Adverse events related to accidental unintentional ingestions from cough and cold medications in children. *Pediatr Emerg Care* 2020. doi: 10.1097/PEC.0000000000002166.
 - 12) Keshary M, Manga A, Kolovos N. Successful use of ecmo and endoscopic gastric lavage for massive diphenhydramine ingestion. *Critical Care Medicine* 2019;47(1):465.

参考情報

※2022年3月1日付で、Health Canadaは本件に関し、Summary Safety Reviewを発行している。

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00282>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【Health Canada】

- ・[Vol.14 No.12 \(2016/06/16\) R05](#)「咳止め・かぜ薬：6歳未満の小児で使用しないようHealth Canadaが親に注意喚起」
- ・[Vol.7 No.03 \(2009/02/05\) R03](#)「小児への咳止め・かぜ薬の使用に関する勧告」
- ・[Vol.5 No.22 \(2007/11/01\) R08](#)「咳止め・かぜ薬：小児におけるOTC薬の適正使用を勧告」

【英MHRA】

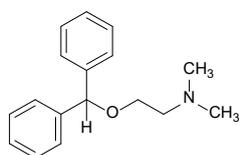
- ・[Vol.8 No.23 \(2010/11/11\) R01](#)「Codeine含有咳止め経口液剤：18歳未満の小児や青少年には使用しないこと」、[R02](#)「Codeine含有咳止め経口液剤に関する公開評価報告書：18歳未満の小児や青少年には使用しないこと」
- ・[Vol.6 No.11 \(2008/05/29\) R01](#)「OTCの小児用咳止め・かぜ薬に関する最新の勧告」

【FDA】

- ・[Vol.9 No.21 \(2011/10/13\) R01](#)「咳止め・かぜ薬：年長児用OTC薬を2歳未満の乳幼児に使用しないよう保護者に注意喚起」

薬剤情報

- ◎Diphenhydramine〔ジフェンヒドラミン(JP), Diphenhydramine Hydrochloride, ジフェンヒドラミン塩酸塩(JP), Diphenhydramine Salicylate, ジフェンヒドラミンサリチル酸塩, Diphenhydramine Laurylsulfate, ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩, Diphenhydramine Tannate, タンニン酸ジフェンヒドラミン(JP), ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, 抗ヒスタミン薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内においてもジフェンヒドラミン含有の小児用経口OTC製品(咳止め・かぜ薬:生後3カ月以上, 乗り物酔い止め:5歳以上, アレルギー用薬:5歳以上)が販売されている。



Diphenhydramine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子