



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.11 (2023/05/25)

目次

各国規制機関情報

【カナダHealth Canada】

- Diazoxide[‘Proglycem’]:心嚢液貯留の潜在的リスクに関する安全性評価の概要……………2

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Pyridoxine (ビタミン B6) 含有製品:末梢性ニューロパチー……………5

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.11 (05/25) R01

【カナダ Health Canada】

●Diazoxide[‘Proglycem’]:心嚢液貯留の潜在的リスクに関する安全性評価の概要

Summary safety review - Proglycem (diazoxide) - Assessing the Potential Risk of Pericardial Effusion

Safety Reviews

通知日:2023/03/24

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00294>

◇重要なメッセージ

- Diazoxide[‘Proglycem’]は、乳幼児、小児、および成人において、特定の腫瘍、外科手術、母体または胎児の病状、分娩関連の合併症、または遺伝性疾患に伴う高インスリン血性低血糖症の管理において、他の内科的・外科的治療が無効であったかあるいは実施不可能な場合の使用を適応としてカナダで販売承認を受けている。
- Health Canadaは、diazoxideの使用に伴う心嚢液貯留の潜在的リスクについてレビューした。本安全性レビューは、科学文献に発表された症例が契機となって行われた。
- 乳幼児および小児での症例を含め、ごく少数の症例がカナダ国外で観察されている。
- Health Canadaは、入手可能な情報をレビューした結果、diazoxideの使用は心嚢液貯留のリスクに関連する可能性がある(possible)ことを見出した。
- Health Canadaは、乳幼児および小児での症例を含め、心嚢液貯留の症例が観察されているとの警告を記載するため、製造業者と共同で、diazoxideのカナダ製品モノグラフ(CPM)^Aの製品安全性情報を改訂中である。またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatchのウェブサイト^Bを介して医療従事者に知らせる予定である。

◇概要

Health Canadaは、diazoxideの使用に伴う心嚢液貯留の潜在的リスクについてレビューした。本安全性レビューは、科学文献に発表された症例が契機となって行われた。

心嚢液貯留とは、心嚢^Cの中に液体が貯まることをいう。大量にまたは急速に貯留した場合、生命を脅かす状態である心タンポナーデが起こることがある。心タンポナーデが起こると、心嚢液が心臓を圧迫して心臓の正常な働きを妨げることがある。

^A Canadian product monograph

^B Health Product InfoWatch 2023年3月号

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2023.html> (訳注)

^C 心臓と心臓の周りを覆っている膜(心膜)の間の空間(訳注)

◇カナダでの使用状況

- Diazoxideは、乳幼児、小児、および成人において、特定の腫瘍、外科手術、母体または胎児の病状、分娩関連の合併症、または遺伝性疾患に伴う高インスリン血性低血糖症の管理において、他の内科的・外科的治療が無効であったかあるいは実施不可能である場合の使用を適応としてカナダで販売承認を受けた処方箋薬である。Diazoxideは膵臓からのインスリン分泌を抑制することによって作用する。
- Diazoxideはカナダで35年以上前から販売されている。現在、100 mgカプセル(製品名は[‘Proglycem’])として入手可能である。
- カナダにおいて、diazoxideの年間推定使用量(小売薬局での調剤および病院での使用)は、2017年の約75,000カプセルから、2021年の約130,000カプセルへと増加した。

◇安全性レビュー^Dの結果

- Health Canadaは、製造企業からの情報、ならびにCanada Vigilance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検討した。
- レビュー時点で、diazoxideの使用に関連した心嚢液貯留のカナダ国内での症例はHealth Canadaに報告されていなかった。
- Health Canadaは、Canada Vigilanceデータベースに収載されていた、diazoxide使用患者での心嚢液貯留の国外症例8例をレビューした。評価した8例のうち、6例は乳幼児および小児の症例であった。
- 8例のうち、2例(いずれも科学文献で報告されていた症例)^{1,2)}はdiazoxideの使用に関連していた可能性が高く(probable)、4例は関連していた可能性があり(possible)、2例は関連の可能性は低かった(unlikely)。

◇結論および措置

- Health Canadaは、入手可能な情報をレビューした結果、diazoxideの使用と心嚢液貯留のリスクは関連する可能性がある^{と結論した}。
- Health Canadaは、乳幼児および小児での症例を含め、心嚢液貯留の症例が観察されているとの警告を記載するため、製造業者と共同で、diazoxideのカナダ製品モノグラフの製品安全性情報を改訂中である。
- またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatchのウェブサイト^B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、diazoxideおよびその他の健康関連製品^Fの使用に関連した副作用を[Canada Vigilance Program](#)に報告するよう奨励する。

^D 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国外の情報、[‘Proglycem’]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 カナダ国内の報告は[Canada Vigilance Online Database](#)でアクセスできる。

^F health products

- 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、diazoxideに関連す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、適正かつ時宜を得た措置を講じる予定である。

文献

- 1) Avatapalle B, Banerjee I, Malaiya N, Padidela R. Echocardiography monitoring for diazoxide induced pericardial effusion. *BMJ Case Rep.* 2012
- 2) Maffre I, Vincenti M, Dalla Vale F, Amouroux C, Werner O, Meilhac A, de Barry G, Amedro P. Diazoxide Causality Assessment of a Pericardial Effusion in a Child with Kabuki Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019 May 28;11(2):218-219.

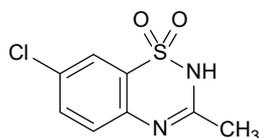
◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】[Vol.13 No.18\(2015/09/10\)](#)R01

「Diazoxide[‘Proglycem’]:乳児および新生児での肺高血圧症についてFDAが警告」

薬剤情報

©Diazoxide[ジアゾキシド, ベンゾチアジアジン誘導体, 高インスリン血性低血糖症治療薬]国内:
発売済 海外:発売済



Vol.21 (2023) No.11 (05/25) R02

【 TGA 】

●Pyridoxine(ビタミン B6)含有製品:末梢性ニューロパチー

Peripheral neuropathy with supplementary vitamin B6 (pyridoxine)

Safety updates

通知日:2022/10/04

<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/peripheral-neuropathy-supplementary-vitamin-b6-pyridoxine>

◇要約

TGAに提出された有害事象報告から、多くのマルチビタミンおよびミネラルサプリメントに含有されているビタミンB6(pyridoxine)が末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性について周知されていないことが示唆された。そのためTGAは、1日用量が10 mg超のビタミンB6を含有する製品のラベル記載事項に関する要件を強化し、末梢性ニューロパチーに関する警告の表示を義務付けた。

◇今回の新たな情報

最近まで、1日用量が50 mg超のビタミンB^Aを含有する製品に関してのみ、このリスクに関する警告の表示が義務付けられていた。しかしながら、TGAがレビューした結果、末梢性ニューロパチーは、用量が50 mg未満の場合、および複数のビタミンB6含有製品を使用している場合でも起こり得ることが見出された。このリスクは個人間で異なると考えられ、末梢性ニューロパチー発現に関わる最小用量、最短使用期間、または特異的な患者リスク因子は明らかにされていない。

このリスクに対する意識を高めるために、TGAは、1日用量が10 mg超のビタミンB6を含有する製品すべてに末梢性ニューロパチーに関する警告を義務付けるようラベル記載事項に関する要件を改訂した。また、過剰摂取を防ぐため、製品に含有されるビタミンB6の許容最大1日用量が、成人では200 mgから100 mgに引き下げられ、小児では、さらに低い最大1日用量が年齢に応じて設定された。

◇医療従事者への助言

医療従事者は、末梢性ニューロパチーの症状を呈している患者を診察する際、ビタミンB6による有害作用を検討すべきである。ビタミンB6を含有している可能性がある製品(マルチビタミン、マグネシウム製剤、亜鉛製剤など)について、それらを複数摂取している場合は特に細心の注意を払い、患者のビタミンB6摂取状況を評価することが推奨される。

◇ ◇ ◇

^A 原文通りであるが、「ビタミンB6」の誤りであると考えられる。(訳注)

◇背景

末梢性ニューロパチーは、ビタミンB6の既知の副作用であり、通常は手または足に生じる、ピリピリ感、灼熱感、またはしびれ感を特徴とする。診断が遅れてビタミンB6の曝露が続いた場合、ニューロパチーの進行につながる可能性がある。

このリスクのため、含有するビタミンB6の1日用量が50 mgまたはその相当量を超える医薬品には、以下の文言の記載がこれまで義務付けられていた：

「警告 — ピリピリ感、灼熱感、しびれ感が現れた場合は、本製品の使用を中止し、できるだけ早くかかりつけの医師の診断を受けること。(本製品はビタミンB6を含むため)」

ビタミンB6は、食物中に含まれる水溶性の必須栄養素であり、通常は食物摂取では末梢性ニューロパチーとの関連はみられていない。ビタミンB6は一般に、マルチビタミン・ミネラル製剤やビタミンB複合体サプリメントなどの市販薬^B(“[listed medicines](#)”に分類される医薬品)に含まれており、マグネシウムまたは亜鉛と共に配合されていることが多い。

現在、以下の3化合物が、ビタミンB6として製品に使用されている：

- pyridoxine hydrochloride
- pyridoxal 5-phosphate
- pyridoxal 5-phosphate monohydrate

有効成分として含有されている場合、製薬企業はこれらの名称をラベルに記載しなければならない。ビタミンB6という総称の使用は、末梢性ニューロパチーに関する警告に記載が義務付けられている場合を除き、任意である。

◇TGAが受けた有害事象報告およびオーストラリア国外の症例

TGAに提出された有害事象報告から、ビタミンB6が末梢性ニューロパチーを引き起こす可能性について周知されていないことが示唆された。特にそれが当てはまるのは、ビタミンB6の含量が50 mg未満のため警告が記載されていない製品を1種または複数使用している患者で症状が発現した場合である。

2022年8月5日までに、TGAは、末梢性ニューロパチーとビタミンB6含有製品について、因果関係の可能性があると判断するに足る情報が含まれた有害事象報告を32件受けた。

多くの症例で、使用していた製品がマグネシウムサプリメントであったために、ビタミンB6を摂取していたことに気付いていなかったと報告されていた。

32件の報告のうち：

- 22件(69%)で末梢性ニューロパチーの症状を伴う血中ビタミンB6濃度の上昇が報告された。
- 21件(66%)では、ビタミンB6の1日用量が50 mg以下であった。
- 9件(28%)では複数のビタミンB6含有医薬品が使用されており、それらの中にはビタミンB6の

^B スーパーマーケットや薬局などで消費者が自ら選んで購入できる製品。具体的にどのような製品を指すかは [listed medicines](#) のサイトを参照。(訳注)

1日用量が50 mg未満であるためラベルに警告が記載されていないものがあった。

TGAは、オーストラリア国外でも同様の報告があることを認識している。国外の報告からは、ビタミンB6の1日用量が50 mg未満の場合、あるいは複数のビタミンB6含有製品を摂取している患者にも、末梢性ニューロパチーが発生し得ることが示されている。

◇ビタミンB6製品のラベルの警告表示を改訂

パブリック・コンサルテーション^Cでは、末梢性ニューロパチーについて関連が確定された最小用量、最短使用期間、ビタミンB6の化学構造、または特異的な患者リスク因子は存在しないことが強調された。このリスクは個人間で異なると考えられる。また、ビタミンB6関連の末梢性ニューロパチーの症例の中には、ビタミンB6含有医薬品の過剰摂取、または複数製品の同時摂取から生じたとみられるものもあった。

これを受けて、TGAは以下のようなラベル記載事項に関する要件の改訂^Dを行った：

- 1日用量が10 mg超のビタミンB6を含有する製品^Eでは、今後、末梢性ニューロパチーのリスクに関する警告をラベルに記載するよう求められる。
- 製品に含まれるビタミンB6の1日用量は、成人については100 mg(従来は200 mg)を超えてはならない。また小児については、さらに低い1日最大用量を年齢層に応じて設定しなければならない。

2023年3月1日までは移行期間が適用される。すなわち、3月1日以降は、ビタミンB6を含有する listed medicines^Bはすべて、これらの新たな要件に従わなければならない。

TGAは、この新たな要件が末梢性ニューロパチーのリスク軽減策として十分であるかを含め、この問題と関連する新たなエビデンスおよび有害事象報告のモニタリングを継続する。

関連情報

2020年5月に、末梢性ニューロパチーとビタミンB6に関する安全性通知^Eが発表された。

参考情報

※2023年5月16日付で、シンガポールHASが本件に関連した情報を発行した。

“High-dose vitamin B6 and risk of peripheral neuropathy”

ADR News Bulletin 2023 May (Volume 25 Number 1), p.6

https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/announcements/adverse-drug-reaction-news-bulletin/adr_news_may2023_vol25_no1.pdf?sfvrsn=1accb45e_2

^C [Proposed changes to requirements for listed medicine ingredients: Annual low-negligible risk changes 2021-2022 Consultation paper](#)

^D [Proposed changes to requirements for listed medicine ingredients: Annual low-negligible risk changes 2021-2022 Final Decisions](#)

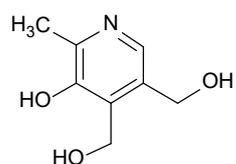
^E <https://www.tga.gov.au/news/safety-alerts/vitamin-b6-pyridoxine>

薬剤情報

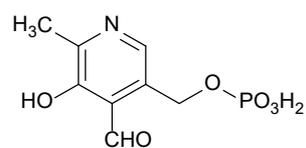
◎Pyridoxine〔ピリドキシン塩酸塩, Pyridoxine Hydrochloride (JP), ビタミンB₆製剤, ビタミンB₆欠乏症の予防及び治療〕国内:発売済 海外:発売済

◎Pyridoxal phosphate〔リン酸ピリドキサールカルシウム, Pyridoxal Calcium Phosphate, ピリドキサールリン酸エステル水和物, Pyridoxal Phosphate Hydrate (JP), ビタミンB₆製剤, ビタミンB₆欠乏症の予防及び治療〕国内:発売済 海外:発売済

※Pyridoxal phosphateはINNではなくATC分類による表記



Pyridoxine



Pyridoxal phosphate

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子