



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.15 (2022/07/21)

目次

各国規制機関情報

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol.43 No.2
 - ビタミン E は出血を引き起こすか?2
 - 小児の熱性けいれんはまれである.....4

【アイルランド HPR (Irish Health Products Regulatory Authority)】

- HPR Medicinal Products Newsletter - Issue Number 71 - June 2022
 - 遺伝毒性を有する医薬品と使用患者(男性および女性)の避妊期間8
- Dexmedetomidine: 集中治療室(ICU)入院患者(65歳以下)での死亡リスクの上昇10

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・ワクチン等に関する情報(文献/海外規制機関より)

<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.15(07/21) R01

【 NZ MEDSAFE 】

●ビタミン E は出血を引き起こすか？

Can Vitamin E cause bleeding?

Prescriber Update Vol.43 No.2

通知日:2022/06/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2022/Can-Vitamin-E-cause-bleeding.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf>

◇重要なメッセージ

- データは限られているものの、ビタミンEが出血を引き起こし得る妥当な機序が存在する：
 - α -tocopherol(経口摂取可能なビタミンEの1つ)の主な酸化生成物はtocopheryl quinoneであり、tocopheryl quinoneは抗凝固作用を有する。
 - ビタミンEは血小板凝集を抑制する可能性がある。
- ビタミンEの1日推奨摂取量は、男性10 mg、女性7 mgである。推奨量を超過したビタミンEの摂取は、理論的には臨床的に重大な出血を引き起こす可能性がある。



有害反応モニタリングセンター(CARM)^Aは、ビタミンEの毒性に関する1件の報告を受けた。患者は、高濃度のビタミンEを含有する栄養補助食品(サプリメント)を飲み終えた後、あざ(内出血)ができやすくなった^B。

◇ビタミンE

ビタミンEは脂溶性の抗酸化物質である¹⁾。多価不飽和脂肪酸の酸化を防ぐフリーラジカルスカベンジャーとして重要な役割を担っている^{2,3)}。ヒトはビタミンEを合成することができず、食品(主に油脂類)から摂取しなければならない^{2,4)}。オリーブ油およびひまわり油は、ビタミンEの主要な生理活性型である α -tocopherolを高濃度で含む^{2,4)}。

ニュージーランドの成人において、ビタミンEの1日推奨摂取量^C(α -tocopherol当量として)は、男性10 mg、女性7 mgである^{3,4)}。

◇出血

ビタミンEが出血を引き起こす可能性については生物学的に妥当な機序が存在する。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B easy bruising

^C ニュージーランドのウェブサイトHealth Navigatorを参照。

<https://www.healthnavigator.org.nz/healthy-living/r/role-of-vitamins/>

Tocopheryl quinoneは α -tocopherolの酸化体であり、抗凝固作用を有する^{4,5)}。Tocopheryl quinoneは、ビタミンK依存性の代謝経路を阻害し、理論的には出血を引き起こし得る⁵⁾。またビタミンEは、血小板凝集を抑制する可能性がある^{2,6)}。しかしながら、高濃度のビタミンEが出血を引き起こすことを裏付けるデータは限られており、高濃度のビタミンEの臨床的意義はまだ明らかではない。

上記の症例報告では、患者が摂取した製品に1日推奨摂取量の約30倍のビタミンEが含まれていた。また副作用は、妥当と考えられる期間内に発生していた。ビタミンEが出血の原因である理論的な可能性について考慮すべきである。

追加情報

2021年12月に開催された第188回医薬品有害反応委員会 (MARC)^Dでこの議題に関して討議された。詳細は、議事録^Eおよび会議報告^Fを参照のこと。

文献および関連資料

- 1) Loh HC, Lim R, Lee KW, et al. 2021. Effects of vitamin E on stroke: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Stroke and Vascular Neurology* 6(1): 109-120. DOI: 10.1136/svn-2020-000519 (accessed 11 April 2022).
- 2) Pazirandeh S, Burns DL. 2020. Overview of vitamin E. In: *UpToDate* 28 October 2020. URL: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-e> (accessed 13 November 2021).
- 3) Health Navigator New Zealand. 2021. *Role of vitamins* 3 July 2021. URL: <https://www.healthnavigator.org.nz/healthy-living/r/role-of-vitamins/> (accessed 19 April 2022).
- 4) Australian Government National Health and Medical Research Council and New Zealand Ministry of Health. 2014. *Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand*. URL: <https://www.nrv.gov.au/nutrients/vitamin-e> (accessed 19 April 2022).
- 5) Dowd P and Zheng ZB. 1995. On the mechanism of the anticlotting action of vitamin E quinone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(18): 8171-5. DOI: 10.1073/pnas.92.18.8171 (accessed 11 April 2022).
- 6) Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. 2010. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 341: c5702. DOI: 10.1136/bmj.c5702 (accessed 11 April 2022).

^D Medicines Adverse Reactions Committee

^E <https://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes188.htm#3.2.2>

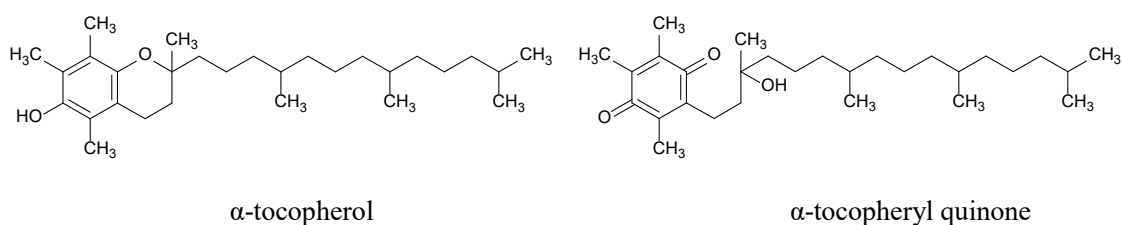
^F <https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/188-3.2.2Tocopherol.pdf>

薬剤情報

◎Tocopherol〔トコフェロール (JP), トコフェロール酢酸エステル, Tocopherol Acetate (JP), トコフェロールニコチン酸エステル, Tocopherol Nicotinate (JP), ビタミン E 欠乏の予防と治療〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Tocopherol は INN ではなく, WHO の ATC 分類による表記。

※天然のビタミンEには, それぞれ生物学的活性度が異なる 8 つの化学形態がある (α -, β -, γ -, δ -トコフェロール, および α -, β -, γ -, δ -トコトリエノール)。アルファ (α) トコフェロールのみが各組織に存在できる形として認識されている。



Vol.20 (2022) No.15 (07/21) R02

【 NZ MEDSAFE 】

●小児の熱性けいれんはまれである

Febrile seizures in children are rare

Prescriber Update Vol.43 No.2

通知日: 2022/06/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2022/Febrile-seizures-in-children-are-rare.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-43-No.2-June-2022.pdf>

◇ **重要なメッセージ**

- 熱性けいれんは, 乳児および幼児で, 体温上昇により引き起こされるけいれんである。ワクチン接種後にも熱性けいれんが報告されている。
- 熱性けいれんを起こしたほとんどすべての小児は速やかに回復する。単純型熱性けいれんが長期的な神経学的障害を引き起こすことを示唆するエビデンスはない。
- ワクチン接種後に熱性けいれんを起こしたことがある小児は, 通常の接種環境で安全にワクチン接種を継続できる。

◇ ◇ ◇

熱性けいれんは発熱した小児で起こるが、ワクチン接種後にも報告されている。有害反応モニタリングセンター(CARM)^Aでは、小児のワクチン接種に関連した熱性けいれんの報告を年間約8件受けている。

◇熱性けいれん

熱性けいれんは、小児が発熱したときに起こるけいれん発作である¹⁾。これらは年齢依存性の現象であり、幼児の2～4%に発現する。また、熱性けいれんを経験した幼児の1/3は、将来的に再び熱性けいれんを起こす可能性がある。広く知られているリスク因子としては、高熱、ウイルス感染、直近の予防接種、および熱性けいれんの家族歴がある²⁾。

熱性けいれんは、発熱を伴ういかなる症状にも付随して起こり得る。小児の発熱の原因として多くみられるのは、感冒、インフルエンザ、およびさまざまな感染症(耳部感染など)である。不活化ワクチンまたは弱毒化生ワクチン接種後には、熱性けいれんのリスクがわずかに上昇する。全体として、ワクチン接種後の熱性けいれんは、依然としてまれな有害事象である³⁻⁵⁾。

◇診断と管理

熱性けいれんとは、以下の特徴により定義される臨床診断である²⁾：

- 38°C超の体温上昇に関連したけいれん
- 生後6カ月超～6歳未満の小児
- 中枢神経系の感染または炎症がない
- けいれんを引き起こすような急性の全身性の代謝異常がない
- 無熱性けいれんの既往歴がない

熱性けいれんの大部分は自然に治まり、小児は速やかに回復する。このような場合、熱性けいれんには医薬品による治療は要しない。複雑型の症例では、ベンゾジアゼピン系薬による治療を要する場合がある⁶⁾。

熱性けいれんと診断された小児は、以下のような懸念される特徴が1つ以上ない限り、一般にフォローアップの診察を要しない：

- 3回超の発作
- 生後6カ月未満または6歳超
- 発作が30分以上継続する
- 焦点発作の徴候
- 強直間代性ではない発作

上記の場合には、患児を小児科医に紹介し、追加の検査を受けさせるべきである^{1,6)}。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇親および養育者向け情報

熱性けいれんは一般的に自己限定的^Bであり、長期的な脳損傷およびてんかんを引き起こすことはないことを、処方者は親や養育者に伝えるべきである。しかし、患児は将来的に再度、熱性けいれんを起こす可能性がある。親や養育者に対し、子どもが再度、発熱や熱性けいれんを起こした場合どうすべきかについて、情報を提供すること^{7,8)}。

- 熱性けいれんを予防する方法はない。発熱時に小児の身体を冷やせば気分が少しは良くなるが、発作を防ぐものではない。
 - 解熱薬(paracetamol)は、熱を下げるのに役立つ可能性がある。必ずラベルに表示された用法・用量に従うこと。
 - 体温を下げるために簡便な冷却方法をとる(例:衣服を脱がせて薄着一枚にする, 部屋が暑すぎたり, 寒すぎたりしないようにする)。
- 発作が再度起きた場合は、小児を横向きに寝かせ、口の中に何も無い状態にし、発作が収まるまで数分待ち、指示に従って医療機関を受診する。5分以内に発作が治まらない場合は、救急車を呼ぶこと。

KidsHealth^CおよびHealth Navigator^Dの両ウェブサイトにて、熱性けいれんに関する親や養育者向けの情報が掲載されている。

◇ニュージーランドの症例報告

1989年3月～2022年3月31日に、CARMは、ワクチン関連の熱性けいれんの報告を184件受けた。最も報告が多かったのは、MMRワクチン^E、髄膜炎菌B型ワクチン、DTaP-IPVワクチン^F、およびDTaP-IPV-HepB/Hibワクチン^Gであった。留意すべき重要な点は、1人の小児に複数のワクチンを同時に接種できることである。したがって、熱性けいれんの原因をいずれか1つのワクチンに帰することはできない。

◇結論

熱性けいれんは発熱した小児で起こることがあり、ウイルスまたは細菌による全身感染を原因とすることが多いが、まれに直近のワクチン接種によって生じることがある。ワクチンは、小児および地域社会におけるさまざまな疾病の予防および負担軽減において重要な対策である。熱性けいれんを起こした小児の予後は良好であることから、それ以降のワクチン接種も奨励すべきであり、通常の接種環境で安全な実施が可能である⁵⁾。

^B self-limiting: 時間の経過とともに自然治癒する(訳注)

^C <https://www.kidshealth.org.nz/febrile-seizures>

^D <https://www.healthnavigator.org.nz/health-a-z/f/febrile-seizures/>

^E はしか・おたふくかぜ・風しんの三種混合ワクチン

^F ジフテリア・破傷風・百日咳・ポリオの四種混合ワクチン

^G ジフテリア・破傷風・百日咳・ポリオ・ヘモフィルスインフルエンザb型菌(Hib)感染症・B型肝炎の六種混合ワクチン

文献および関連資料

- 1) Williams G, Jamison S and Davis S. 2018. Seizures - febrile. In: *Starship Clinical Guidelines* 20 September 2018. URL: <https://starship.org.nz/guidelines/seizures-febrile/> (accessed 1 April 2022).
- 2) Millichap J. 2021. Clinical features and evaluation of febrile seizures. In: *UpToDate* 6 May 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-evaluation-of-febrile-seizures> (accessed 31 March 2022).
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. 2020. *Febrile seizures and childhood vaccines* 14 August 2020. URL: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/febrile-seizures.html> (accessed 1 April 2022).
- 4) Centers for Disease Control and Prevention. 2015. *Febrile seizures following childhood vaccinations, including influenza vaccination* 4 November 2015. URL: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/febrile.htm> (accessed 12 April 2022).
- 5) Deng L, Wood N and Danchin M. 2020. Seizures following vaccination in children: Risks, outcomes and management of subsequent revaccination. *Australian Journal of General Practice* 49(10): 644-9. URL: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/october/seizures-following-vaccination-in-children> (accessed 1 April 2022).
- 6) Millichap J. 2021. Treatment and prognosis of febrile seizures. In: *UpToDate* 10 August 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures> (accessed 1 April 2022).
- 7) KidsHealth. 2015. *Febrile Seizures* 15 March 2021. URL: <https://kidshealth.org.nz/febrile-seizures> (accessed 1 April 2022).
- 8) Health Navigator. 2022. *Febrile seizures* 11 April 2022. URL: <https://www.healthnavigator.org.nz/health-a-z/f/febrile-seizures/> (accessed 26 May 2022).

Vol.20(2022) No.15(07/21) R03

【 アイルランドHPRA 】

●遺伝毒性を有する医薬品と使用患者(男性および女性)の避妊期間

Genotoxic medicinal products and duration of contraceptive use for male and female patients

HPRA Medicinal Products Newsletter - Issue Number 71 - June 2022

通知日:2022/06/15

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/hpra-medicinal-products-newsletter-issue-number-71-june-2022.pdf?sfvrsn=12>

(抜粋)

◇安全性作業部会(SWP)の勧告を実装—MAHは要対応

遺伝毒性を有する医薬品の使用中止後における患者(男性および女性)の避妊期間に関するSWP^Aの勧告(2022年3月更新)を受け、製造販売承認取得者(MAH)^Bに対し、必要に応じて、医薬品の製品情報をレビュー・改訂する必要性を確認するよう求めている。このSWPの勧告は、承認された医薬品のみならず、臨床試験申請下で使用される医薬品にも適用される。

SWPの勧告(遺伝毒性を有する医薬品と避妊期間)の対象は、治療の適応にかかわらず、遺伝毒性を有する有効成分すべてに及ぶことが明確に示されている。しかしながら、患者において遺伝毒性の閾値には達しないと予想されることが機序から判明している有効成分に対しては、この勧告は適用されない。

自社の医薬品の遺伝毒性の評価・決定はMAHの責務の1つであり、MAHは製品情報を改訂する必要性についてレビューする際、これまでの臨床経験を総合的に検討するとともに、この勧告を考慮すべきである。医薬品の遺伝毒性の評価・決定には、最新のデータを使用すべきである。

これらの勧告を受けて行われる製品情報の改訂は、承認済みのSmPC^Cの5.3項(有効成分が遺伝毒性を有するか否かに関する項)に記載された情報と一致させるべきである。すでにCMDh^Dからも通知されたように、MAHに対し、有効成分の遺伝毒性を評価する際に、ICHガイドラインS2(R1)^E「医薬品の遺伝毒性試験および解釈に関するガイダンスについて」^Fの重要性を考慮するよう求めている。

MAHは、公表論文およびその他非臨床試験からの関連データなど、他の情報源を考慮することも可能である。

^A Safety Working Party

^B marketing authorisation holder(製造販売承認取得者)

^C Summary of Product Characteristics(製品概要)(訳注)

^D Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)(訳注) <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh.html>

^E <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use>

^F Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use

◇SmPC 4.6項(受胎能, 妊娠, および授乳)の文言

◇妊娠可能な女性について, および男女での避妊について

本医薬品は有効成分が遺伝毒性を有するため(5.3項参照), 妊娠可能な女性は, 本医薬品による治療中, および治療完了後Xカ月間^G, 効果的な避妊法を用いるべきである。

男性には, 本医薬品による治療中および治療完了後Yカ月間^Gは, 父親になることを避けるために効果的な避妊法を用いることが推奨される。

患者向け添付文書^Hもそれに従い改訂すべきである。

関連資料

- 1) [SWP recommendations on the duration of contraception following the end of treatment with a genotoxic drug](#)
- 2) [Report from the CMDh meeting 22-23 February 2022](#)
- 3) [CMDh press release July 2021](#)

^G X, Yにはそれぞれ該当期間が入る

^H package leaflet

Vol.20(2022) No.15(07/21) R04

【 アイルランドHPRA 】

●Dexmedetomidine:集中治療室(ICU)入院患者(65歳以下)での死亡リスクの上昇

Dexmedetomidine: Increased risk of mortality in intensive care unit (ICU) patients ≤65 years

Safety Notices

通知日:2022/06/16

<https://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information-products-containing-dexmedetomidine.pdf?sfvrsn=0>

(抜粋)

◆Orion Pharma社からの医療従事者向け情報(DHPC)^A

Dexmedetomidine含有医薬品の製造販売承認取得者(MAH)^Bは、欧州医薬品庁(EMA)およびアイルランド医療製品規制庁(HPRA)の同意のもと、以下の通知を行う。

◇概要

- SPICE III試験は、集中治療室(ICU)^Cで人工呼吸を受ける重症成人患者3,904人を対象として、dexmedetomidineによる鎮静の全死因死亡に及ぼす影響を「通常の標準治療」^Dによる影響と比較した無作為化臨床試験として実施された。
- Dexmedetomidineは、他の鎮静薬と比較して、65歳以下の年齢層において死亡率リスクの上昇と関連していた[オッズ比1.26;95%信用区間(CrI)^E[1.02~1.56]]。
- 本試験で、死亡率への影響における年齢間の不均一性が最も顕著であったのは術後ケア以外の理由で入院した患者であり、APACHE IIスコア^Fが上昇するほど、また年齢が低下するほど不均一性は増大した。そのメカニズムはまだ明らかにされていない。
- これらの知見については、より年齢の低い患者集団において、dexmedetomidineの期待される臨床的ベネフィットと他の鎮静薬とを比較考量すべきである。
- Dexmedetomidine含有医薬品の製品情報は、ICU入院患者(65歳以下)における死亡率上昇に関するエビデンスおよびリスク因子についての警告文を記載するために改訂作業が進められている。

◇安全性懸念の背景

Dexmedetomidine含有医薬品の適応は下記のとおりである:

^A Direct Healthcare Professional Communication

^B marketing authorisation holder

^C intensive care unit

^D usual standard of care

^E credibility interval

^F 疾患の重症度を全般的に評価する指標。最小スコアは0, 最大スコアは71。(訳注)

- 成人のICU入院患者において、鎮静評価スケールRASS^Gでスコア0～-3のレベルを要する鎮静。
- 鎮静を要する診断検査または外科的手術の施行前および/または施行中の成人患者（非挿管）の鎮静（処置時/覚醒下での鎮静など）。

アカデミア主導のSPICE III試験には、人工呼吸を要するICU入院患者4,000人が組み入れられ、鎮静の第一選択薬としてdexmedetomidineを使用する群、または通常治療群（propofol, midazolam）に無作為に割り付けられた。目標鎮静レベルは軽度の鎮静（RASSスコア-2～+1）であったが、より深い鎮静レベル（RASSスコア-4および-5）も許容された。Dexmedetomidineの投与は、臨床的な必要性に応じ、最長で無作為化後28日目まで継続された¹⁾。

全体で、患者3,904人がITT^H解析に含められた。結果を表1に示す。本試験では、dexmedetomidine群と通常治療（propofol, midazolam）群の間で全体として90日死亡率に差はみられなかった。解析対象患者の年齢中央値は63.7歳であった¹⁾。

その後の解析で、dexmedetomidineの影響には不均一性があることが確認された²⁾。65歳以下の患者において、90日死亡率のリスクの上昇（オッズ比1.26; 95%CrI[1.02～1.56]）がみられた。死亡率への影響において年齢間で不均一性がみられるメカニズムはまだ明らかではないが、この不均一性は術後ケア以外の理由で入院した患者で最も顕著であり、APACHE IIスコアの上昇および年齢の低下とともに増大した。

表1:90日死亡率

	Dexmedetomidine群 人数/全体 (%)	通常治療群 人数/全体 (%)
合計	566/1,948 (29.1)	569/1,956 (29.1)
年齢別サブグループ		
≤年齢中央値 (63.7歳)	219/976 (22.4)	176/975 (18.1)
>年齢中央値 (63.7歳)	347/972 (35.7)	393/981 (40.1)

Dexmedetomidine含有医薬品の製品情報は、65歳以下のICU入院患者における死亡リスクの上昇に関する警告文を記載するため、改訂作業が進められている。

文 献

- 1) SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380.26: 2506-2517.
- 2) SHEHABI, Yahya, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill

^G Richmond Agitation-Sedation Scale: 鎮静薬使用中の患者の鎮静状態の評価に使用する。スコア+4: 好戦的な +3: 非常に興奮した +2: 興奮した +1: 落ち着きのない 0: 意識清明, 落ち着いている -1: 傾眠状態 -2: 軽い鎮静状態 -3: 中等度鎮静状態 -4: 深い鎮静状態 -5: 昏睡 (訳注)

^H intention-to-treat

patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial.
Intensive care medicine, 2021, 47.4: 455-466.

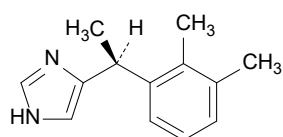
参考情報

※EU各加盟国の規制機関から同様のDHPCが発出されている。2022年6月16日付の本件に関するEMAの通知を参照。

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/dexmedetomidine-increased-risk-mortality-intensive-care-unit-icu-patients-65-years>

薬剤情報

- ◎Dexmedetomidine〔デクスメデトミジン塩酸塩, Dexmedetomidine Hydrochloride, 中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬, α_2 作動性鎮静薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Propofol〔プロポフォール, 全身麻酔・鎮静薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Midazolam〔ミダゾラム, イミダゾベンゾジアゼピン誘導体, ベンゾジアゼピン系薬, 催眠鎮静薬〕国内:発売済 海外:発売済



Dexmedetomidine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子