



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.02 (2023/01/19)

目 次

各国規制機関情報

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

- 骨粗鬆症治療薬denosumab[‘Prolia’]:透析患者での使用に伴う重度の低カルシウム血症のリスクについてFDAが調査中 — より頻回の血中カルシウム濃度モニタリングが必要となる場合がある.....2

【カナダHealth Canada】

- 医薬品有害反応に関する年次報告書2021年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.02 (01/19) R01

【米FDA】

- 骨粗鬆症治療薬 denosumab[‘Prolia’]:透析患者での使用に伴う重度の低カルシウム血症のリスクについてFDAが調査中 — より頻回の血中カルシウム濃度モニタリングが必要となる場合がある

FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab) — May necessitate increased blood calcium monitoring

Drug Safety Communication

通知日:2022/11/22

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia>

<https://www.fda.gov/media/163378/download>

(抜粋)

◇要約

米国食品医薬品局(FDA)は、骨粗鬆症治療薬denosumab[‘Prolia’]を使用している進行腎疾患^Aの透析患者において、入院や死亡など重篤な転帰を伴う重度の低カルシウム血症が発現するリスクに関し調査中である。進行中の[‘Prolia’]の安全性試験^Bの中間結果をFDAがレビューしたところ、進行腎疾患患者では低カルシウム血症のリスク上昇が示唆されている。[‘Prolia’]治療中の透析患者での低カルシウム血症をさらに調査したFDA内部の別研究の予備的結果からは、入院および死亡を含む重篤な転帰を伴う重要なリスク^Cが示されている。

これらのリスクの発生頻度および重篤性にもとづき、FDAは医療従事者および患者にこのリスクに関し注意喚起するとともに、進行腎疾患患者、特に透析を受けている患者における[‘Prolia’]の使用に伴う潜在的な安全性問題(potential safety issue)の評価を継続している。レビューの完了時、あるいは周知すべき追加情報が得られた時点で、最終的な結論および推奨事項を通知する予定である。

◇患者向け助言

患者は、医療従事者に相談せず自己判断で[‘Prolia’]の使用を中止すべきではない。中止することで骨状態が悪化する可能性がある。他の可能な治療法を含め、懸念があれば医療従事者に相談すること。手、腕、脚、あるいは足の異常なピリピリ感またはしびれ感、痛みを伴う筋痙縮または筋痙攣、喉頭または肺の痙攣による呼吸困難、嘔吐、痙攣発作、または不整脈など、血中カル

^A advanced kidney disease

^B FDAは[‘Prolia’]の初回承認時に、同薬の製造販売企業Amgen社に対して、閉経後骨粗鬆症の女性および骨粗鬆症の男性を対象とした長期安全性試験を実施するよう要求した。

^C substantial risk

シウム濃度低下による症状が発現した場合は、担当の医療従事者に伝えること。

◇医療従事者向け助言

医療従事者は、透析患者での[‘Prolia’]の使用に伴う低カルシウム血症のリスクを考慮すべきである。これらの患者で[‘Prolia’]を使用する場合、カルシウムとビタミンDの適切な補給および血中カルシウムのモニタリングを頻回に(場合によって現行の実施回数より高頻度に)行うことで、これらのリスクの尤度や重症度を低減できる可能性がある。透析を受けている患者に対し、低カルシウム血症の症状が現れた場合は直ちに受診するよう予め助言しておくこと。

◇[‘Prolia’]について

[‘Prolia’]は、骨折のリスクが高い閉経後女性の骨粗鬆症の治療を適応として2010年6月に承認された処方箋薬である。その後、[‘Prolia’]は、男性の骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、前立腺癌治療のためアンドロゲン遮断療法を受けている男性での骨喪失、および乳癌治療のためアロマターゼ阻害薬療法を受けている女性での骨喪失の治療も適応として承認された。[‘Prolia’]はRANKと呼ばれるタンパク質を阻害し^D、生体内で破骨細胞による骨吸収を抑制する作用を有する。[‘Prolia’]は、6カ月に1回、医療従事者が皮下投与する。

関連情報

- [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases: Osteoporosis Overview](#)
- [低カルシウム血症](#)

参考情報

※FDAの[‘Prolia’]の現行の製品表示(ラベリング)(2023年1月3日改訂)には、「8. 特定の患者での使用に関する注意 8.6. 腎機能障害」の項に、以下のように記載されている。

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125320s211lbl.pdf

臨床試験において、重度の腎機能障害の患者(クレアチニンクリアランス<30 mL/min)または透析を受けている患者は、低カルシウム血症を発現するリスクが高いことが示されている。重度の腎機能障害の患者または透析を受けている患者に[‘Prolia’]を投与する際は、ベネフィット・リスク・プロファイルを検討すること。カルシウム値とミネラル値(リン、マグネシウム)の臨床モニタリングが強く推奨される。重度の腎機能障害の患者または透析を受けている患者では、カルシウムとビタミンDの十分な摂取が重要である[警告および使用上の注意(5.3), 有害反応(6.1), 臨床薬理(12.3)の各項を参照]。

^D DenosumabがRANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) に結合すると、RANKの活性化が阻害され、破骨細胞の形成、活性化、及び生存が抑制される。(訳注)

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.12 No.21 \(2014/10/09\)](#) R02

「Denosumab: 顎骨壊死のリスク最小化, および低カルシウム血症のモニタリング—最新の推奨」

【カナダHealth Canada】

[Vol.10 No.14 \(2012/07/05\)](#) R04

「Denosumab[‘Xgeva’]: 致死例を含む重度の症候性低カルシウム血症のリスク」

【NZ MEDSAFE】

[Vol.20 No.03 \(2022/02/03\)](#) R02

「Denosumabとcinacalcetの併用に伴う低カルシウム血症のリスク上昇」

薬剤情報

◎Denosumab〔デノスマブ(遺伝子組換え), Denosumab (Genetical Recombination), 抗RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) ヒト型IgG2モノクローナル抗体, 骨吸収抑制薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

※国内には, denosumabを有効成分とする用量が60 mgのプラリア{([‘Prolia’]に相当); 適応は, 骨粗鬆症, 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制}と, 用量120 mgのランマーク{([‘Xgeva’]に相当); 適応は, 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変, 骨巨細胞腫}がある。

※厚生労働省からのdenosumabによる「重篤な低カルシウム血症」に関する通知(ランマークのみ)

・安全性速報(ブルーレター)「ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症について」(2012年9月11日付)の配布の指示が製造販売業者に出された。

<https://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20120911frepno1.pdf>

・医薬品・医療機器等安全性情報No.295「デノスマブ(遺伝子組換え)による重篤な低カルシウム血症について」(2012年10月31日)が医療関係者に対して発出された。

https://www.mhlw.go.jp/www1/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/295-1.pdf

※製造販売業者の医療関係者向けサイトのQ&Aに透析患者に投与する場合の注意点, 用法, 用量について記載されている。(プラリアおよびランマーク)

https://www.medicalcommunity.jp/products/faq/pralia_1147

https://www.medicalcommunity.jp/products/faq/ranmark_1143

Vol.21 (2023) No.02 (01/19) R02

【 カナダ Health Canada 】

●医薬品有害反応に関する年次報告書 2021 年

Adverse reactions to health products – annual report 2021

Health Product InfoWatch – November 2022

通知日:2022/11/24

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/november-2022.html#a5.2>

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/november-2022/pub-eng.pdf>

(抜粋)

市販後報告システムは健康関連製品^Aの新たな安全性情報の特定と解析に役立ち、その結果、それらの製品による健康リスクの最小化のため適切な措置を取ることができる。カナダでは、健康関連製品の使用との関連が疑われる有害反応 (AR)^Bおよび医療機器インシデント (MDI)^Cは Canada Vigilance Program (CVP)^Dに報告することができる。本稿は、医薬品、自然健康製品^E、バイオ医薬品^F、放射性医薬品、殺菌剤、および殺菌効果をうたった除菌剤に関し、2021年にCVPを介して報告を受けたカナダ国内のAR症例に関する情報を要約したものである。国外のAR症例もCVPの内部用データベースには収載されているが、本稿には含めていない。

◆カナダ国内の有害反応報告および症例

2021年にHealth Canadaは、国内での市販後AR報告を194,560件受けた。AR症例数としては81,211例となる(表1)。1つの症例(a case)には、1人の患者に1つの時点で発現し、1つまたはそれ以上の健康関連製品の使用との関連が疑われるARに関するすべての情報が含まれる。1つの症例には初回のAR報告とそのARの追加情報となる数件のフォローアップ報告が含まれることがある。同一の事象に関するAR報告を異なる報告者(医療従事者、消費者、病院、および/または製造販売業者など)から受けた場合、重複症例が存在する可能性がある。

A health product

B adverse reaction

C medical device incident

D Canada Vigilance Program (CVP: カナダの安全性監視プログラム) に関しては下記サイトを参照:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/canada-vigilance-program.html>

E natural health product

F バイオテクノロジー製品、ワクチン、血液分画製剤、ヒト血液製剤およびヒト血液成分製剤、ヒトの細胞・組織・臓器、精子および卵子関連製品

表1: 2021年の製品種別の国内AR報告症例数

製品の種類	報告症例数(%)
医薬品	42,520 (52.4)
バイオ医薬品 ^F	36,821 (45.3)
放射性医薬品	502 (0.6)
自然健康製品	468 (0.6)
その他 [†]	900 (1.1)
合計	81,211 (100)

[†] 医療用・非医療用の大麻, およびATC^Gコードのない製品

カナダでは、製造販売承認取得者(MAH)^Hおよび病院は、Food and Drugs ActおよびそれにもとづくRegulationsの規定に従い、AR報告をCVPに報告することが義務付けられている。カナダ国内で発生した重篤ARについては、MAHは当該インシデント認識後15日以内に報告書を提出するよう義務付けられている。また、Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act (Vanessa's Law)^Iに従い、病院は院内で記録された医療製品^J関連の重篤AR報告すべてを記録後30日以内に提出するよう義務付けられている。一般市民(消費者, 患者, および病院以外の医療従事者)はいつでもAR報告を自主的に提出することができる。

2021年には、国内の全AR症例報告の87.2%はMAHから提出され、残りは主として一般市民からの報告(6.3%), および病院からの報告(6.2%)であった。Health Canadaに直接またはMAHを介して提出された国内AR報告の多くは、医療従事者が報告者であった(図1)。

^G Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (解剖治療化学分類)

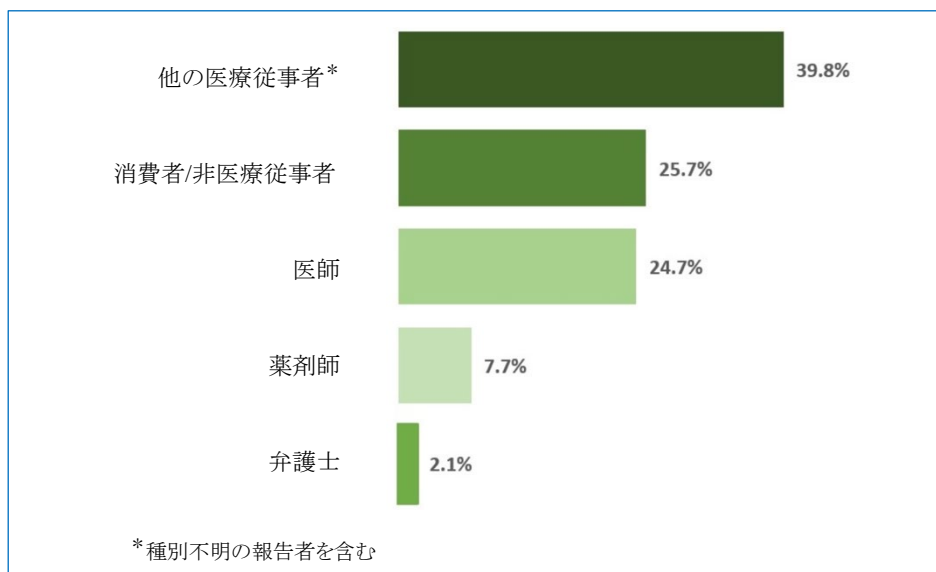
^H Market Authorization Holder

^I 詳細は下記サイトを参照

<https://www.parl.ca/DocumentViewer/en/41-2/bill/C-17/royal-assent/page-ToC>

^J therapeutic product

図1: 2021年の報告者別の国内AR報告症例数



◆性別および年齢層別分布

81,211例の男女別内訳は、女性が56.9%、男性が38.9%、性別不明または性別未報告が4.2%であり、これは世界全体での分布とほぼ同じである¹⁾。年齢層別分布では、小児(19歳未満)が3.4%、成人(19~64歳)が52.3%、高齢者(65歳以上)が26.6%、年齢不明または年齢未報告が17.6%であった。

◆被疑薬と有害反応

国内AR報告で最も多く特定された被疑薬のグループ(WHOのATC分類^Gの区分による)を10位まで表2に示す。

表2: 2021年にカナダ国内のAR報告で最も多く特定された被疑薬10位まで*† (ATC分類の区分による)

被疑薬(ATC分類の区分)	報告症例数(%)‡
免疫抑制薬(L04)	33,586 (41.4)
抗悪性腫瘍薬(L01)	12,148 (15.0)
ワクチン(J07)	6,384 (7.9)
鎮痛薬(N02)	5,948 (7.3)
精神安定薬(N05)§	3,551 (4.4)
閉塞性気道疾患用薬(R03)	2,942 (3.6)
全身用副腎皮質ステロイド(H02)	2,515 (3.1)
抗てんかん薬(N03)	2,408 (3.0)
全身用抗菌薬(J01)	2,126 (2.6)
止痢薬, 腸内抗炎症薬・抗感染症薬(A07)	1,831 (2.3)

* 特定の製品/製品タイプに関しては、報告されるAR総数が非自発報告(solicited report)または組織的なデータ収集システム^Kの影響を受ける可能性がある。

† 1つの症例には1つ以上の被疑薬が関わっている場合がある。

‡ 当該被疑薬(ATC分類の区分)についてARが1回またはそれ以上発現した症例(case)の数を示す。

§ N05の精神安定薬には抗精神病薬, 抗不安薬, 催眠薬, 鎮静薬が含まれる。

CVPに報告された国内ARをMedDRAの器官別大分類(SOC)^L別に10位まで表3に示す。最も多く報告されたARのSOCは、「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、このSOCにはいくつかの組織や器官に関わる疾患(薬効欠如, 疲労, 発熱, 浮腫, 疼痛, 投与部位反応など)が含まれている。次に多かったARのSOCは「傷害, 中毒および処置合併症」であった。

表3: 2021年のカナダ国内でのAR報告数10位まで(SOCによる)*†

器官別大分類(SOC)	報告症例数(%)‡
一般・全身障害および投与部位の状態	44,767 (55.2)
傷害, 中毒および処置合併症	21,666 (26.7)
胃腸障害	18,116 (22.4)
神経系障害	15,196 (18.8)
臨床検査	14,626 (18.0)
感染症および寄生虫症	14,620 (18.0)
筋骨格系および結合組織障害	13,381 (16.5)
皮膚および皮下組織障害	10,270 (12.7)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	9,992 (12.3)
精神障害	9,552 (11.8)

* MedDRAバージョン25.0。有害反応は基本語(preferred term, PT)レベル。

† 1つの症例には1つ以上の有害反応が含まれる場合がある。

‡ 当該ARが1回またはそれ以上発現した症例(case)の数を示す。

^K 患者レジストリ, サーベイ, 患者サポートプログラム, 疾患管理プログラムなど

^L System Organ Class

◆重篤ARおよび判断理由

81,211のAR症例のうち、74.3%が重篤と判断された^M。1つのAR症例に重篤と判断される理由が複数報告されている場合がある。2021年には、全AR症例の22.6%は入院を要する症状、2.7%は生命を脅かす症状、7.6%は死亡例であった。

◆有害反応報告の調査

提出された報告のみにもとづいて医薬品のリスクを比較することは困難である。ARの報告パターンには、医薬品の既知のリスク、上市されてからの期間、使用量、ARの周知度、リスクを最小化するために講じられた規制措置、および/またはデータ収集方法など、いくつかの要因が影響し得る。例えば、まれに生じる重篤なARは、自発報告に比べ、組織的なデータ収集システム^Kで多く報告される可能性があり、それが報告パターンに影響する場合がある。一般に、CVPのような自発報告プログラムでは有害事象は過小報告される。

2021年には、Health Canadaが報告を受けて評価した医薬品関連情報にもとづき、1,180件以上の措置が講じられた。内訳は、安全性シグナル26件、規制措置22件、健康関連製品リスクコミュニケーション33件、および虚偽・誇大広告1,100件以上への対処である。医療従事者およびカナダ国民向けの新たな重要安全性情報はHealthy CanadiansウェブサイトのRecalls and Safety Alertsデータベース^Nを介して通知されている。

文 献

- 1) Watson, S., Caster, O., Rochon, P.A. & den Ruijter, H. (2019). Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine*, 17, 100188, ISSN 2589-5370.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】

[Vol.19 No.23 \(2021/11/11\)](#) R01

「医薬品有害反応に関するカナダの年次報告書2020年」

[Vol.17 No.01 \(2019/01/10\)](#) R02

「Health Canadaが受けた医薬品有害反応報告の年度別動向(2008～2017年)」

^M Food and Drugs ActおよびそれにもとづくRegulationsでは、重篤ARを「医薬品(投与量を問わない)により生じた有害で意図せざる反応であり、入院または入院期間延長を要する、先天奇形を引き起こす、持続的または重大な障害・機能不全をきたす、生命を脅かす、または死に至るもの」と定義している。またそれ以外に、「直ちに生命を脅かしたり、死亡もしくは入院に至るとは限らないが、患者を危険に曝すか上記Regulationsで定義された他のアウトカムの一つを回避するために介入を要するような医学的に重要なイベントなど」も重篤とみなすべき場合がある。

^N <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-eng.php>

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子