



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.17 (2018/08/20)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

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

- 口腔用benzocaine含有製品 (OTC薬): 重篤で致死性となるおそれのある血液障害のリスク .....2

##### 【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.11, Issue 11, June 2018
  - Denosumab[‘Xgeva’]: 骨転移を伴う進行性悪性腫瘍患者での使用においてzoledronateに比べ原発性悪性腫瘍が新規に発生するリスクの高いことが臨床試験データで示された .....7
  - Denosumab[‘Xgeva’]: 骨巨細胞腫の治療での使用中止後に臨床的に重大な高カルシウム血症が発現するリスク .....9

「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・国際機関等から発信された医薬品に関す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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.17 (08/20) R01

【 米FDA 】

●口腔用benzocaine含有製品(OTC薬):重篤で致死性となるおそれのある血液障害のリスク

**Oral Over-the-Counter Benzocaine Products: Drug Safety Communication - Risk of Serious and Potentially Fatal Blood Disorder**

**MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日:2018/05/23

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm608612.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM608424.pdf>

FDAは2011年4月7日付で発行された2つのDrug Safety Communication<sup>A</sup>により、OTC薬のbenzocaine含有ゲル剤、液剤、およびスプレー剤の使用に伴い、まれではあるが重篤で致死性のおそれのある有害作用が報告されていることを通知した。本Drug Safety Communicationはその更新情報である。



(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要 約

FDAは、OTC薬のbenzocaine含有口腔用製品を、乳児および2歳未満の小児に使用すべきではないことに注意喚起する。また、成人および2歳以上の小児での使用に限るという警告が製品表示に記載されている場合、benzocaine含有口腔用製品は成人および2歳以上の小児のみが使用できることについても注意喚起する。これらの製品は、重篤なリスクをもたらす上に、口腔内痛(乳児の生歯痛など)の治療でのベネフィットは、あったとしてもほんのわずかである。局所麻酔薬であるbenzocaineは、血流中の酸素運搬量が著しく減少する症状を引き起こす可能性がある。この症状はメヘモグロビン血症と呼ばれ、生命を脅かし、さらに死に至ることもある。メヘモグロビン血症は安全性に関わる重大なリスクであることから、FDAは製造業者に対し、乳児および2歳未満の小児の生歯痛を治療するための口腔用OTC製品について、販売の中止を強く求めた。製造販売業者がこの要求に従わなかった場合、FDAはこれらの製品を市場から撤退させる措置をとる予定である。

FDAはまた、成人および2歳以上の小児用の口腔用benzocaine含有OTC薬の製造業者に対し、製品表示を以下のように改訂するよう要求した。

<sup>A</sup> <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250024.htm>

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250040.htm>

・NIHS医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.09 (2011/04/28)R02, R03参照。

- メヘモグロビン血症についての警告を追加する。
- これらの製品を生歯痛の治療に使用しないように、また乳児および2歳未満の小児に使用しないように親および養育者に指示するため、禁忌を追加する。
- これらの製品を乳児および2歳未満の小児に使用しないよう親および養育者に指示するため、使用上の注意を改訂する。

#### ◇背景

Benzocaineは局所麻酔薬であり、口腔や咽頭における刺激、ひりひり感、傷による痛みを一時的に緩和するためのOTC製品のいくつかに含まれている。Benzocaine製品にはゲル剤、スプレー剤、軟膏、液剤、トローチ剤があり、[‘Anbesol’], [‘Orabase’], [‘Orajel’], [‘Baby Orajel’], [‘Hurricane’], [‘Topex’]などの商品、ストアブランド製品、およびジェネリック製品が販売されている。局所麻酔薬の処方箋薬には、articaine, bupivacaine, chloroprocaine, lidocaine, mepivacaine, prilocaine, ropivacaine, tetracaineがある。

#### ◇勸告

FDAは引き続きbenzocaine含有OTC薬の安全性と有効性をモニターし、今後、必要に応じて、追加措置をとる予定である。更新情報があれば一般に公表する予定である。FDAは、benzocaine含有OTC薬に関して先頃行った措置に加え、処方箋薬の局所麻酔薬すべての処方情報に、メヘモグロビン血症に関する標準化した警告文を記載するよう求めている。

#### ◇親および養育者向け勧告

米國小児科学会(American Academy of Pediatrics)の以下の推奨<sup>1)</sup>Bに従うこと。

- 1本の指でやさしく小児の歯肉をマッサージする。
- 硬いゴム製の輪型のおしゃぶりを使用する。

歯肉に塗布する外用鎮痛剤は、数分で乳児の口から流れ出てしまうため、有用ではない。FDAは以前、親および養育者に対し、小児にホメオパシー製品の生歯痛用錠剤を与えないよう注意喚起した<sup>C</sup>。成人での口腔内痛の代替治療には、希釈した食塩水の口内洗浄液や、OTCの鎮痛薬がある。成人の口腔内痛については、以下のようなアメリカ歯科医師会(American Dental Association)の推奨に従うこと<sup>D</sup>。

- 歯科の健診を定期的に受ける。
- 食事日記をつける。
- これまで使用してきた口腔衛生用品のリストを作る。

<sup>B</sup> <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>

<sup>C</sup> <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm538684.htm>

<sup>D</sup> [https://www.ada.org/~media/ADA/Publications/Files/ADA\\_PatientSmart\\_Mouth\\_Sores.pdf?la=en](https://www.ada.org/~media/ADA/Publications/Files/ADA_PatientSmart_Mouth_Sores.pdf?la=en)

- すべてのたばこ製品の使用を避ける。
- アルコールの摂取は適量にとどめる。
- 口腔内で何か変化に気付いた場合は歯科医を受診する。

#### ◇消費者向け勧告

口腔内痛の治療にbenzocaine製品を使用している消費者は、メトヘモグロビン血症の徴候・症状が発現した場合、直ちに医師の診察を受けること。徴候・症状には、皮膚、口唇、爪床が蒼白色、灰色、青色に変色する、息切れ、疲労、錯乱、頭痛、頭部ふらふら感、頻拍などがある。メトヘモグロビン血症の徴候・症状は、benzocaine使用后、数分～1, 2時間で現れることがある。初めての使用でも、2回目以降の使用でも、症状が発現する可能性がある。

#### ◇医療従事者向け勧告

患者にメトヘモグロビン血症が発現する可能性について注意を与え、局所麻酔薬の使用を推奨または処方する際には、メトヘモグロビン血症の徴候・症状について伝えること。喘息、気管支炎、肺気腫などの呼吸障害のある患者、心疾患患者、高齢者などは特に、メトヘモグロビン血症により、さらに重篤な疾患や症状に至るリスクが高い。治療に局所麻酔薬を使用している医療従事者は、メトヘモグロビン血症のリスクを最小化する対策を講じること。例えば、メトヘモグロビン血症が疑われる徴候・症状が発現していないか患者をモニターする、可能であればCO-オキシメトリを用いる、メチレンブルーなどの蘇生用の機器・医薬品がすぐ利用できるような用意しておくことなどである。

### ◆Drug Safety Communication

#### ◇データの要約

FDAはこのリスクについて緊密なモニタリングを行っており、1971年以降、400例以上のbenzocaine関連のメトヘモグロビン血症の症例が、FDAの有害事象報告システム(FAERS)<sup>E</sup>データベースに報告されたか、または医学文献で発表されたと見積っている。FDAは、この安全性に関するリスクの継続的モニタリングの一環として、2009年2月26日～2017年10月6日にFAERSに報告されたかまたは医学文献から見出された119例のbenzocaine関連のメトヘモグロビン血症を評価した。このうち116例で年齢が報告されており、生後1日～85歳であった。22例は18歳未満の患者で、そのうち11例は2歳未満の患者であった。報告されていたbenzocaineの使用理由は、経食道心エコー検査が53例(45%)であり、その他の症例で多かったのは、内視鏡検査、挿管、口腔内痛、栄養チューブ挿入に伴う痛みであった。口腔内痛と記載された30例(25%)の中には、歯痛、生歯(teething)、咽喉痛、扁桃摘出術に伴う痛み、粘膜炎など、具体的な症状が記載されていたものもあった。119症例のうち約3分の2(75例)では、使用されていたbenzocaine製品は局所用スプレー剤であったと具体的に報告されていた。スプレー剤の次に多く使用されていた剤型は口腔用ゲル剤であった(20例)。

<sup>E</sup> FDA Adverse Event Reporting System

致死例は4例であった(乳児1例, 成人3例)。119例のうち36例(30%)では, 報告されたメヘモグロビン値<sup>F</sup>は30~55%であった(正常値は約1~2%)。17例(14%)では, メヘモグロビン値は55%以上で, これは生命を脅かす値とみなすことができる。大部分の症例(95例)では, メヘモグロビン血症はメチレンブルーにより治療されたと記載されていた。メチレンブルーによる治療にもかかわらず死亡した患者もいた。

FDAは, benzocaine関連のメヘモグロビン血症のリスクについてさらに明らかにするため, benzocaineとlidocaineのメヘモグロビン生成能を比較する*in vitro*実験を実施した<sup>2)</sup> \*<sup>1</sup>。Benzocaine 500 µMをヒト全血とヒト肝のミトコンドリア後分画(S9)とともに5時間インキュベートしたところ, 総ヘモグロビン中のメヘモグロビンは40%以上と検出された。同じ条件で500 µMのlidocaineを評価したところ, メヘモグロビンは生成されなかった。肝S9は, lidocaineから主要な代謝経路の第1段階であるキシリジンを生成する加水分解能が低いため, 500 µMのキシリジンを直接全血とS9とともにインキュベートした。この条件で, メヘモグロビン値は5時間で約5%となった。これらの結果にもとづき, *in vitro*ではbenzocaineはlidocaineよりかなり多くのメヘモグロビンを生成することから, *in vivo*でもbenzocaineの方がメヘモグロビンを生成しやすいであろうとFDAは結論した。

## 文献

- 1) American Academy of Pediatrics. Teething: 4 to 7 Months.  
<https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/teething-tooth-care/pages/Teething-4-to-7-Months.aspx>. Last Updated October 6, 2016. Accessed May 15, 2018.
- 2) Hartman NR, Mao JJ, Zhou H, Boyne MT, Wasserman AM, Taylor K, Racoosin JA, Patel V, Colatsky T. More methemoglobin is produced by benzocaine treatment than lidocaine treatment in human *in vitro* systems. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70:182-8.

## 関連情報

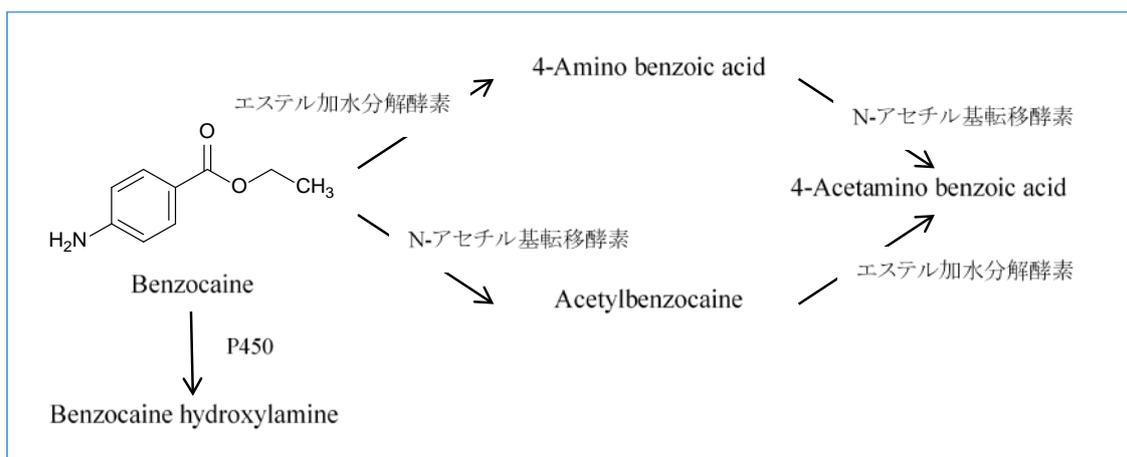
•FDAのbenzocaine関連情報サイト:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm273111.htm>

## 参考情報

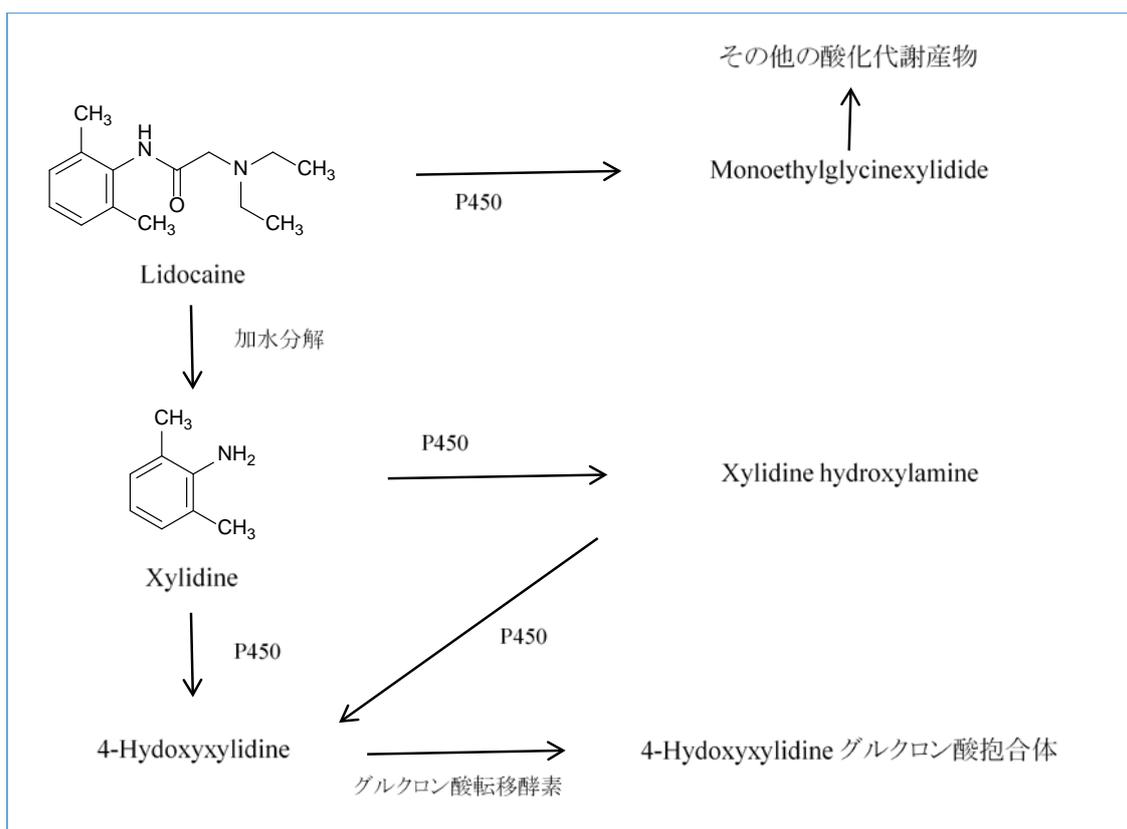
\*1: 文献2で著者ら(FDAのスタッフ)が提示しているbenzocaineおよびlidocaineの代謝スキームは以下のとおりである。

<sup>F</sup> 総ヘモグロビン中に占めるメヘモグロビンの比率(%) (訳注)



参考図1: Benzocaineの代謝

この中で、*in vitro*実験でbenzocaineと同等のメトヘモグロビン生成能を示した代謝産物はbenzocaine hydroxylamineだけであった。(文献2より)



参考図2: Lidocaineの代謝

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.16(2014/07/31), Vol.09 No.09(2011/04/28), Vol.04 No.04(2006/02/23)

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.10(2012/05/10), Vol.04 No.25(2006/12/14)

## 薬剤情報

- ◎Benzocaine〔アミノ安息香酸エチル, Ethyl Aminobenzoate (JP), ピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル, Ethyl Piperidinoacetylaminobenzoate, 局所麻酔薬〕国内:発売済 海外:発売済  
※国内にアミノ安息香酸エチルを含む口腔用薬がある。
- ◎Lidocaine〔リドカイン (JP), 塩酸リドカイン, Lidocaine Hydrochloride, アミド型局所麻酔薬〕  
国内:発売済 海外:発売済  
※国内にはリドカインを含む口腔用薬はない。

## Vol.16 (2018) No.17 (08/20) R02

### 【 英MHRA 】

- Denosumab〔‘Xgeva’〕:骨転移を伴う進行性悪性腫瘍患者での使用においてzoledronateに比べ原発性悪性腫瘍が新規に発生するリスクの高いことが臨床試験データで示された

**Denosumab (Xgeva▼) for advanced malignancies involving bone: study data show new primary malignancies reported more frequently compared to zoledronate**

**Drug Safety Update Volume 11, Issue 11, June 2018**

通知日:2018/06/22

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-xgeva-for-advanced-malignancies-involving-bone-study-data-show-new-primary-malignancies-reported-more-frequently-compared-to-zoledronate>  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/718691/DSU-June-PDF.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/718691/DSU-June-PDF.pdf)

骨転移を伴う進行性悪性腫瘍または多発性骨髄腫での骨関連事象<sup>A</sup>の予防療法として、denosumab〔‘Xgeva’〕を投与された患者では、zoledronic acidを投与された患者に比べ、原発性悪性腫瘍が新規に発生するリスクの高いことが統合解析により示された(1年間の累積発生率はそれぞれ、1.1%, 0.6%)。Denosumabあるいはzoledronic acidの投与後に新規に発生した悪性腫瘍の種類や分類に、治療薬による特別なパターンはみられなかった。



### ◇原発性悪性腫瘍の新規発現リスク

先頃EUにより実施された〔‘Xgeva’〕のレビューの結果、製品情報が改訂され、骨転移を伴う進行性悪性腫瘍または多発性骨髄腫の成人患者において、骨関連事象の予防療法として使用した場合に原発性悪性腫瘍が新規に発生するリスクについての記載が追加された。また、このリスクに

---

<sup>A</sup> skeletal-related event

関する医療従事者向け通知<sup>B</sup>が配布された。

骨転移を伴う進行性悪性腫瘍または多発性骨髄腫を対象とした4つの第III相試験について統合解析を行った結果、この4試験の二重盲検法による一次治療の期間中に、[‘Xgeva’] (denosumab 120 mgを月1回)を投与された患者では、zoledronic acid (4 mgを月1回)を投与された患者に比べ、原発性悪性腫瘍の新規発生の報告が多かったことが明らかになった。

原発性悪性腫瘍の新規発生は、[‘Xgeva’]の治療患者3,691人中54人(1.5%) (曝露期間の中央値:13.8カ月;範囲:1.0~51.7カ月)、zoledronic acidの治療患者3,688人中33人(0.9%) (曝露期間の中央値:12.9カ月;範囲:1.0~50.8カ月)にみられた。1年間の累積発生率は、denosumabでは1.1%、zoledronic acidでは0.6%であった。Denosumabあるいはzoledronic acidの投与後に新規に発生した悪性腫瘍の種類や分類に、治療薬による特別なパターンはみられなかった。

#### ◇背景

Denosumab 120 mg[‘Xgeva’]<sup>C</sup>は、骨転移を伴う進行性悪性腫瘍または多発性骨髄腫の成人患者での骨関連事象(病的骨折、骨病変に対する放射線治療、脊髄圧迫、骨病変に対する外科手術)の発現抑制を適応とする。

Denosumab 120 mgはまた、成人および骨格が成熟した未成年患者における、切除不能か、または外科的切除をした場合に重度の後遺症が残る可能性の高い骨巨細胞腫の治療も適応とする(Drug Safety Update 2018年6月号を参照<sup>D</sup>)。

Denosumab 60 mg([‘Prolia’])は、骨粗鬆症および骨喪失の治療を適応とする。適応についての詳細は製品概要(SmPC)<sup>E</sup>を参照。

---

#### 参考情報

※原文タイトルの医薬品名の▼(black triangle)マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照:

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.13 No.05 (2015/03/12) (Denosumab 60 mg([‘Prolia’])による悪性腫瘍のリスク)

---

<sup>B</sup> 2018年5月16日付で[‘Xgeva’]の販売業者から配布された。

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b2ccd01ed915d587f69eec5/Xgeva-DHPC-1605\\_signed.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5b2ccd01ed915d587f69eec5/Xgeva-DHPC-1605_signed.pdf)

<sup>C</sup> [‘Xgeva’]のSmPC(Summary of Product Characteristics)のサイト:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4675>

<sup>D</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-xgeva-for-giant-cell-tumour-of-bone-risk-of-clinically-significant-hypercalcaemia-following-discontinuation>

・NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.16 No.17 (2018/08/20) (本号)p.10参照。

<sup>E</sup> [‘Prolia’]のSmPCのサイト: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/568/smpc>

## 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- $\kappa$ B ligand)ヒトIgG2モノクローナル抗体製剤, 骨粗鬆症治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Zoledronic acid〔ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate, ビスホスホネート製剤, 骨粗鬆症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

## Vol.16(2018) No.17(08/20) R03

### 【 英MHRA 】

- Denosumab〔‘Xgeva’〕:骨巨細胞腫の治療での使用中止後に臨床的に重大な高カルシウム血症が発現するリスク

#### **Denosumab (Xgeva ▼) for giant cell tumour of bone: risk of clinically significant hypercalcaemia following discontinuation**

#### **Drug Safety Update Volume 11, Issue 11, June 2018**

通知日:2018/06/22

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-xgeva-for-giant-cell-tumour-of-bone-risk-of-clinically-significant-hypercalcaemia-following-discontinuation>

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/718691/DSU-June-PDF.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/718691/DSU-June-PDF.pdf)

骨巨細胞腫の治療において、denosumabの使用中止後に高カルシウム血症の徴候・症状が現れていないか患者をモニターすること。使用中止から最大9カ月後に高カルシウム血症のリバウンド現象が発現した症例が報告されている。



#### ◇医療従事者向け助言

- 骨巨細胞腫の治療において、denosumabの使用中止から最大9カ月後に、臨床的に重大な高カルシウム血症(高カルシウム血症のリバウンド現象)が発現した症例が報告されている。
- Denosumabの使用中止後に、高カルシウム血症の徴候・症状が現れていないか患者をモニターし、血清カルシウムの定期的評価の実施を検討し、患者にカルシウムおよびビタミンDを補充する必要性について見直しを行うこと。
- 患者に対し、高カルシウム血症の症状を報告するよう助言すること(症状については次項を参照)。

- 骨格が未成熟な患者でのdenosumabの使用は推奨されていない。
- Denosumab, あるいは他の医薬品の使用との関連が疑われる有害反応は, Yellow Card<sup>A</sup>を介して報告すること。

#### ◇高カルシウム血症のリバウンド現象の症例

骨巨細胞腫の成人患者, および骨格が成熟した思春期以降の青年患者<sup>B</sup>を対象とした臨床試験で, 入院を要する, 急性腎障害を合併した臨床的に重大な高カルシウム血症の症例が報告されている<sup>I</sup>。Denosumabの使用中止から最大9カ月後に高カルシウム血症のリバウンド現象が発現したと報告されている(主な症例の説明は文献<sup>I</sup>を参照)。また, 英国外の医薬品有害反応報告システムを介した症例報告もあった。英国のYellow Cardシステムには, このdenosumab関連の医薬品有害反応疑い症例は報告されていないが, 継続的に警戒することが望ましい。

Denosumab[‘Xgeva’]のSmPC<sup>C</sup>が改訂され, 骨巨細胞腫の治療での使用中止後に高カルシウム血症が発現するリスクについて記載された。この有害事象の発現頻度は‘uncommon’ (denosumabの使用患者100人あたり1人未満に発現すると推定)とみなされている。

高カルシウム血症の症状には, 過度の口渇, 疲労, 傾眠状態, 錯乱, 集中力欠如, うつ病, 悪心, 嘔吐, 便秘, 筋肉痛, 骨痛などがある。

骨格が未成熟な患者において, denosumabの使用中止後に臨床的に重大な高カルシウム血症が発現するリスクは既に知られており, このような患者集団でのdenosumabの使用は推奨されていない。

#### ◇Denosumabについて

Denosumab 120 mg[‘Xgeva’]は, 成人患者, および骨格が成熟した思春期以降の青年患者における, 切除不能かまたは外科的切除により重度の後遺症が残る可能性が高い骨巨細胞腫の治療を適応とする。詳細はSmPCを参照<sup>D</sup>。

Denosumab 120 mgは, 骨転移を伴う進行性悪性腫瘍および多発性骨髄腫での骨関連事象<sup>E</sup>の予防も適応とする(2018年6月付Drug Safety Updateの原発性悪性腫瘍の新規発症に関する記事を参照<sup>F</sup>)。

Denosumabの使用は低カルシウム血症のリスクも伴う。低カルシウム血症は, 使用開始後数週間で発現することが多いが, それ以降に発現することもある(Drug Safety Updateの2014年9月付<sup>G</sup>お

<sup>A</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。詳しくは, <https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

<sup>B</sup> skeletally mature adolescent

<sup>C</sup> Summary of Product Characteristics (製品概要)

<sup>D</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4675/smpc>

<sup>E</sup> skeletal-related event

<sup>F</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-xgeva-for-advanced-malignancies-involving-bone-study-data-show-new-primary-malignancies-reported-more-frequently-compared-to-zoledronate>

•NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.16 No.17 (2018/08/20) (本号)p.8参照。

<sup>G</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-updated-recommendations>

•NIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.12 No.21 (2014/10/09)参照。

よび2012年10月付<sup>H</sup>の記事を参照)。

Denosumab 60 mg[‘Prolia’]は、骨粗鬆症および骨喪失の治療を適応とする。適応についての詳細はSmPC<sup>I</sup>を参照。

## 文 献

- 1) Uday S, et al. [Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone](#). *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 596–603.

---

## 参考情報

※ 原文タイトルの医薬品名の▼(black triangle)マークについては、下記サイト、およびNIHS医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照：

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

## ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.13 No.05 (2015/03/12)

## 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- $\kappa$ B ligand)ヒトIgG2モノクローナル抗体製剤, 骨粗鬆症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

以上

---

## 連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子

---

<sup>H</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-monitoring-recommended>

<sup>I</sup> <https://www.medicines.org.uk/emc/product/568/smpc>