



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.20 No.13 (2022/06/23)

目 次

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.15, issue 9, April 2022
 - Pregabalin [‘Lyrica’]:妊娠中の使用のリスクに関する安全性研究の結果.....2
- Drug Safety Update Vol.15, issue 10, May 2022
 - Denosumab 60mg [‘Prolia’]:重篤な高カルシウム血症のリスクのため、18 歳未満の患者には使用すべきではない.....8

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.13(06/23) R01

【 英MHRA 】

●Pregabalin[‘Lyrica’]:妊娠中の使用のリスクに関する安全性研究の結果

Pregabalin (Lyrica): findings of safety study on risks during pregnancy

Drug Safety Update Volume 15, Issue 9, April 2022

通知日:2022/04/19

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pregabalin-lyrica-findings-of-safety-study-on-risks-during-pregnancy>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1069610/April-2022-DSU-PDF.pdf

(抜粋)

新たな研究から、妊娠中にpregabalinを使用した場合に、先天性大奇形のリスクがわずかに上昇する可能性があることが示唆された。患者は、pregabalinによる治療期間を通して効果的な避妊を継続すべきであり、明らかに必要な場合を除き妊娠中の使用を避けるべきである。



◆医療従事者向け助言

- Pregabalinに曝露された妊娠2,700例以上を対象とした観察研究で、妊娠第1三半期におけるpregabalinの使用は、抗てんかん薬非使用、lamotrigine使用、またはduloxetine使用と比較して先天性大奇形のわずかなリスク上昇と関連することが示された(下記の「研究および転帰データに関する詳細情報」を参照)。
- Pregabalinを使用中の患者に対し、カウンセリングを継続して行い、以下のことを伝えること。
 - 胎児への潜在的なリスク(患者向け安全性リーフレット^Aを参照)
 - 治療中の効果的な避妊の必要性
- Pregabalinの使用が明らかに必要で、かつ患者へのベネフィットが胎児への潜在的なリスクを明らかに上回る場合を除いては、引き続き妊娠中のpregabalinの使用を避けること。ベネフィット、リスク、および他の治療選択肢について患者が十分理解して意思決定プロセスに参加できるように努めること。
- 妊娠を計画している患者または治療中に妊娠した患者に対して、自身の健康状態および使用しているすべての医薬品について相談するため受診予約を取るよう助言すること。
- ベネフィットがリスクを上回り、かつ妊娠中のpregabalinの使用が明らかに必要な場合は、以下を推奨する。
 - 最小有効量での使用

^A <https://www.gov.uk/government/publications/pregabalin-and-risks-in-pregnancy>

- 乳児に関するものも含め、医薬品有害反応が疑われた場合は、すべてYellow Cardスキーム^Bを介して報告する。

◆すべての抗てんかん薬に関する処方者向け注意喚起

- てんかん患者の治療開始時、および推奨されている年毎の定期的な治療の見直しの一環として、妊娠中において、抗てんかん薬を使用した場合、使用しなかった場合それぞれのリスクについて患者と話し合い、病状や状況に応じて治療を見直すこと。妊娠中の抗てんかん薬に関する助言^Cを参照。
- 妊娠を計画している患者、または妊娠が疑われる患者を専門医に至急紹介し、抗てんかん薬治療に関する助言を受けられるようにすること。
- 患者が妊娠を計画している場合は、妊娠前から葉酸5 mg/日を摂取するように勧めること。



◇Pregabalinの適応および本助言の対象

Pregabalin(販売名[‘Alzain’], [‘Axalid’], [‘Lecaent’], [‘Lyrica’], およびジェネリック製品)は、末梢性および中枢性神経障害性疼痛の治療、(二次性全般化の有無にかかわらず)部分発作の補助療法、および全般性不安障害の治療について、成人患者への適応が承認されている^D。

この通知における助言は、妊娠中または妊娠する可能性のあるpregabalin使用患者を対象としている。

◇妊娠中のpregabalin使用に関するこれまでのレビュー

妊娠中の抗てんかん薬使用(pregabalinを含む)の安全性に関して実施された英国国内でのレビューを受けて、2021年1月にMHRAは、患者向け安全性リーフレット^Eとともに安全性に関する新たな助言を記載したDrug Safety Update^Cおよび公開審査報告書^Fを発表した。

これらの発表時点では、相反するデータがあったため、pregabalinの潜在的な催奇形性について確定的な結論は出せないとMHRAは認識した。同レビューには、妊娠第1三半期にpregabalinに曝露された乳児477例を対象とした米国のコホート研究1報¹⁾が含まれていた。この研究では調整後にリスク上昇はみられなかったものの、先天奇形の発生率へのわずかな影響を否定できないことが示された。同レビューでは1つの研究の予備的データのみを検討したが、その後さらなる情報と解析が入手可能となり、評価が行われた(下記参照)。

^B Yellow Card 有害反応報告システム <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^C 2021年1月7日付Drug Safety Update “[Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review.](#)”

^D NHS Guidance <https://www.nhs.uk/medicines/pregabalin/>

日本での適応は、神経障害性疼痛および線維筋痛症に伴う疼痛のみであり、英国とは異なる。(訳注)

^E Guidance Epilepsy medicines and pregnancy

<https://www.gov.uk/government/publications/epilepsy-medicines-and-pregnancy>

^F MHRA Public Assessment Report: [Antiepileptic drugs: review of safety of use during pregnancy](#)

当時の製品情報には、妊婦における潜在的なリスクは不明であると記載されていた。そのため、患者は効果的な避妊法を使用し、必要な場合を除いて妊娠中のpregabalinの使用を避けるよう推奨されていた。

◇妊娠中のpregabalin使用に関する研究についての新たなレビュー

現在、妊娠第1三半期にpregabalinに曝露された妊娠2,700例以上を対象とした北欧の観察研究から、より詳細なデータが得られている(下記の詳細情報を参照)。

MHRAは、同様の結果が得られた最近の欧州のレビューと併せて、この研究結果を慎重に検討した結果、妊娠第1三半期におけるpregabalinの使用は、胎児の先天性大奇形のリスクをわずかに上昇させる可能性がある」と結論した。

MHRAは、欧州レビューで示された勧告を、妊娠中のpregabalin使用の安全性に関して得られたその他の限定的な安全性データと併せて検討し、この研究からの情報を盛り込むために製品情報を改訂すべきであるという見解で一致した。製品概要(SmPC)^Gおよび患者用情報リーフレット^Hは現在改訂中である。

製品情報では、治療期間を通して効果的な避妊法を使用し、明らかに必要な場合を除き妊娠中の使用は避けるよう引き続き助言している。

医療従事者に対し、避妊方法に関するMHRAのガイダンス^Iを検討し、避妊について助言する際には患者の個人的な状況を考慮するよう推奨する。

◇研究および転帰データに関する詳細情報

◇研究デザインおよび研究対象集団

Pregabalin曝露後の妊娠転帰研究^Jは住民ベースのコホート研究であり²⁾、北欧4カ国(デンマーク、フィンランド、ノルウェー、およびスウェーデン)の全国行政レジストリデータを用いて妊娠転帰の特徴について調査された。

本研究では、承認されているすべての適応におけるpregabalinの使用について検討された。Pregabalinの適応毎の処方件数は国によって異なっていたが、記録のあったものに関しては不安および神経障害性疼痛に対して最も多く処方されていた。これは、英国での臨床的状況に類似していると考えられる。

本研究の曝露に関するデータから、妊娠中にpregabalinを使用する女性の割合は2015/2016年までの10年間に増加していること、また妊娠中のpregabalinへの曝露は妊娠第1三半期に最も多いことが示された。

^G Summary of Product Characteristics

^H Patient Information Leaflet

^I [Medicines with teratogenic potential: what is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?](#)

^J Pregabalin pregnancy outcome study: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=36881>

◇研究方法および比較対照群

本研究の目的は、子宮内でpregabalinに曝露された乳児における先天性大奇形、その他の出生転帰、および出生後の特定の神経発達転帰のリスクを推定することであった。

またこの研究では、別のてんかん薬(lamotrigine)、または神経障害性疼痛および全般性不安障害の別の治療薬(duloxetine)に曝露された乳児についてもこのような情報を収集することを目的としていた。転帰に関して、pregabalinまたは他の抗てんかん薬に曝露されていない乳児(比較対照群)との比較も行った。

先天性大奇形の転帰については、妊娠第1三半期に上記3薬いずれかへの曝露があった(比較対照群では、この期間に抗てんかん薬への曝露がなかった)妊娠例のみを検討した。他のすべての出生転帰および出生後の転帰については、いずれかの妊娠三半期における曝露(または非曝露)による転帰を調査した。比較は、すべての使用例(併用療法を含む)および単剤のみの使用例について行われた。

◇先天性大奇形に関する研究結果

研究結果の全文はオンライン上で公開されている^K。

本研究では、妊娠第1三半期にpregabalinに曝露された出生児(生産児または死産児)の先天性大奇形の発生率(未調整;5.9%)がpregabalinまたは他の抗てんかん薬に曝露されていない群(未調整;4.1%)と比較して高いことが示された。第1三半期にpregabalinを単独で使用した場合には、調整後の先天性大奇形のリスクは比較対照群に対してわずかに高かったものの、統計的に有意ではなかった[調整済み発生率比1.14;95%信頼区間(CI)[0.96~1.35]]。

データからは、pregabalin曝露群ではlamotrigine曝露群またはduloxetine曝露群と比較して、先天性大奇形のリスクがわずかではあるが有意に上昇(2倍未満)することが示唆された。第1三半期でのpregabalin単剤療法に伴う先天性奇形の調整済み発生率比は、lamotrigineとの比較で1.29(95%CI[1.01~1.65])、duloxetineとの比較で1.39[1.07~1.82]であった。

Pregabalinに曝露された新生児では、神経系、眼、顔(口唇口蓋裂)、泌尿器系、および生殖器の特異的な奇形のリスクが、他の医薬品に曝露された新生児や比較対照群と比較してわずかに高いことが観察された。しかしながら症例数が少ないため、推定値は不正確な可能性がある。また、前臨床試験の動物実験においても中枢神経系への影響や眼の異常がみとめられている。

◇先天性大奇形に関する研究結果の限界

この研究は観察研究であり、またレジストリにもとづいている。Pregabalinの使用患者と他の医薬品の使用患者、あるいは抗てんかん薬非使用の患者との転帰の比較は、先天奇形のリスクに影響する他の要因(交絡因子)の影響を受けた可能性がある。

他の要因としては、本研究ではlamotrigineやduloxetineの使用目的が考慮されなかったことから基礎疾患による差異が生じた可能性が考えられる。

^K NON-INTERVENTIONAL STUDY REPORT ABSTRACT (2020/06/01)

[A Population-based Cohort Study of Pregabalin to Characterize Pregnancy Outcomes](#)

以上をまとめると、本研究におけるリスク推定値はそれほど大きいものではなく、一部の値は統計的に有意ではなかったが、現時点で利用可能な最大規模の住民ベース研究であり、妊娠第1三半期のpregabalin使用に伴い先天性大奇形のリスクがわずかに上昇することが示唆されている。患者がこの情報を入力し、処方者とともに慎重に検討することは重要である。

比較対照群(第1三半期に抗てんかん薬非使用)における先天性大奇形の発生率は、英国の一般集団における推定発生率(2~3%)よりも高いことが注目される。これは、先天奇形の測定法および分類法が北欧のレジストリと英国の研究とで異なっていることに起因する可能性がある。また、調査期間中に先天奇形の診断法が改善されたことを反映している可能性もある。

◇他の出生転帰および出生後の神経発達転帰に関する研究結果

本研究ではその他の出生転帰(死産、在胎期間に比して小さい児、低出生体重、早産、出生5分後のアプガースコア低値、小頭症)および神経発達転帰(注意欠如・多動症、自閉スペクトラム症、学習症^L)のリスクについても検討を行った。

曝露された生産児の症例数は少なく、追跡期間も限られていたため、これらの他の出生転帰および神経発達転帰について確実な結論を導き出すには至らない。これらのリスクは依然として不明確であり、MHRAは引き続き綿密なレビューを行っていく。

文 献

- 1) Paterno E and others. [Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations](#). *Neurology* 2017: volume 88, pages 2020 to 2025.
- 2) Toft G, and others. [Pregabalin A0081359 Non-Interventional Final Study Report Abstract](#). Last accessed March 2022.

関連情報

Antiepileptic medicines in pregnancy: new registry

- [Antiepileptic medicines in pregnancy review \(Drug Safety Update Volume 14 Issue 6 January 2021\)](#)
- [Medicines and Pregnancy Registry](#)
- [Report from the registry](#)

Further resources for prescribers

- [UK Teratology Information Service](#)

^L learning disabilities

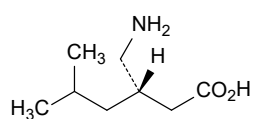
薬剤情報

◎Pregabalin〔プレガバリン, γ -アミノ酪酸(GABA)誘導体, 神経障害性疼痛治療薬, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

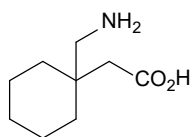
※国内ではてんかんの適応はない。プレガバリンと作用機序が同様のガバペンチンは抗てんかん薬。

◎Lamotrigine〔ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

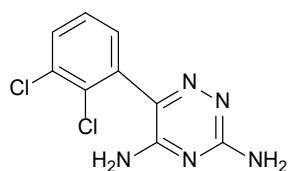
◎Duloxetine〔デュロキセチン塩酸塩, Duloxetine Hydrochloride, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI), 抗うつ薬, 疼痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済



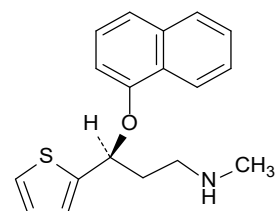
Pregabalin



Gabapentin



Lamotrigine



Duloxetine

Vol.20(2022) No.13(06/23) R02

【 英MHRA 】

●Denosumab 60mg[‘Prolia’]:重篤な高カルシウム血症のリスクのため、18歳未満の患者には使用すべきではない

Denosumab 60 mg (Prolia): should not be used in patients under 18 years due to the risk of serious hypercalcaemia

Drug Safety Update Volume 15 Issue 10 May 2022

通知日:2022/05/17

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-60mg-prolia-should-not-be-used-in-patients-under-18-years-due-to-the-risk-of-serious-hypercalcaemia>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1076917/May-2022-DSU-PDF_V2.pdf

(抜粋)

骨形成不全症に関するdenosumab 60 mg[‘Prolia’]の臨床試験、および同薬の適応外使用において、重篤かつ生命を脅かす高カルシウム血症が小児および青少年で報告されている。Denosumab[‘Prolia’] 60 mgは、骨粗鬆症およびその他の骨減少症状のある成人での使用が承認されているが、小児および18歳未満の青少年には使用すべきではない。



◆医療従事者向け助言

- Denosumab 60 mg[‘Prolia’]は、骨粗鬆症およびその他の骨減少症状の治療薬として、成人(18歳以上)での使用のみが承認されている。
- 骨形成不全症に関するdenosumab 60 mg[‘Prolia’]の臨床試験、および同薬の適応外使用において、重篤かつ生命を脅かす高カルシウム血症が小児および青少年で報告されている。高カルシウム血症は、治療期間中、または最終投与後数週間以内～数カ月までの間に発現していた。
- Denosumab 60 mg[‘Prolia’]は小児および18歳未満の青少年に使用すべきではない。
- Denosumab 120 mg[‘Xgeva’]については、骨格が成熟した青少年の骨巨細胞腫患者での治療は従来通り承認されており、変更はない(他の適応についても変更なし。下記参照)。
- Denosumabや他の医薬品との関連が疑われる有害反応がある場合は、Yellow Card^Aを介して報告すること。

◆医療従事者から患者または親および養育者に伝えるべき助言

- Denosumab 60 mg(販売名[‘Prolia’])は、骨粗鬆症および骨が脆くなり骨折のリスクが上

^A Yellow Card Scheme: 英国の有害反応報告システム。詳しくは <https://yellowcard.mhra.gov.uk/> を参照。

昇する他の症状を治療するため、成人に使用される医薬品である。

- 現行の承認の適応外でdenosumabによる治療を受けた小児および10代の青少年で、重篤な高カルシウム血症を発現した症例がみられている。
- [‘Prolia’]の投与を受けている18歳未満の患者、およびその親または養育者は、この治療の意味について担当の専門医に相談すべきである。
- Denosumab 120 mg(販売名[‘Xgeva’])については、骨格が成熟した青少年での特定の骨腫瘍の治療は従来通り承認されており、変更はない(他の適応についても変更なし。下記参照)。
- Denosumabにより治療中のすべての患者は、患者用情報リーフレット^Bおよび患者用リマインダーカードを注意深く読むこと。副作用に関する懸念がある場合は、医療従事者に相談すること。



◇Denosumab, および血中カルシウム濃度への影響について

Denosumab 60 mg[‘Prolia’]^Cは、閉経後の成人女性および骨折リスクが高い成人男性における骨粗鬆症の治療を適応とする。また、長期の全身性グルココルチコイド治療を受けている成人患者、あるいは前立腺癌のためホルモン遮断療法を受けている成人の前立腺癌患者(いずれも骨折リスクが高い)での骨減少症の治療も適応としている。

Denosumab 120 mg[‘Xgeva’]^Dは、成人患者、および骨格が成熟した青少年患者における、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を適応とする。また、denosumab 120 mgは、成人での骨転移のある進行性悪性腫瘍に伴う骨関連事象^E(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)の予防も適応とする。

Denosumabは、破骨細胞前駆細胞および破骨細胞の表面にあるRANK受容体を阻害するモノクローナル抗体(IgG2)であり、骨減少を抑制する作用を有する。これによって、骨強度が増大し、骨折しにくくなる。

骨強度を増大させることから、denosumabは血中カルシウム濃度の低下(低カルシウム血症)との関連がみられている(Drug Safety Updateの2012年10月付^Fおよび2014年9月付^Gの記事を参照)。

Denosumab 120 mgは、骨巨細胞腫患者において、治療中止後の血中カルシウム濃度の高値(高カルシウム血症)との関連もみられている(高カルシウム血症のリバウンド現象)(下記参照)。

^B Patient Information Leaflet

^C [‘Prolia’]の SmPC(Summary of Product Characteristics)のサイト:

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/568/smpe> を参照。

^D [‘Xgeva’]の SmPC のサイト: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4675/smpe> を参照。

^E skeletal-related event

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

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

NIHS 医薬品安全性情報 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」を参照。

◇Denosumab 60 mgの使用に伴う小児および青少年での高カルシウム血症の症例

臨床試験でdenosumab 60 mgを投与された小児および18歳未満の青少年において、入院を要し、急性腎障害の合併症を伴う、重篤かつ生命を脅かす高カルシウム血症の症例が報告されている。

これらの臨床試験は、18歳未満の骨形成不全症患者を対象にdenosumabによる治療を検討するものであった。骨形成不全症は、骨が非常に脆くなる、まれな遺伝性疾患である。

世界全体では、小児および18歳未満の青少年において、[‘Prolia’]の適応外治療を受けている期間中に高カルシウム血症が生じたという有害事象疑い症例が2021年8月26日までに20例報告されていることをMHRAは認識している。報告には、骨形成不全症の小児患者の症例とともに、他のさまざまな疾患の小児患者の症例が含まれていた。また、18歳未満の患者で、治療中止後に高カルシウム血症を発症したとの報告も少数含まれていた(高カルシウム血症のリバウンド現象)。

高カルシウム血症の症状には、過度の口渇、多尿、傾眠状態、錯乱、集中力欠如、不調感、便秘、筋力低下などがある。重症の高カルシウム血症は、重篤な腎障害(急性腎障害)、昏睡、不整脈、心停止を引き起こすことがある。

◇レビューおよび助言の改訂

最近の欧州のレビューでこれらの重度高カルシウム血症の症例について評価が行われ、小児および18歳未満の青少年には[‘Prolia’]を使用すべきではないという現行の警告をさらに強化するよう勧告された。MHRAでは、このレビューを安全性データとともに検討し、製品情報(PI^H)を改訂すべきであるとする見解に同意した。

[‘Prolia’]のSmPC^Iに、重篤な高カルシウム血症に関する安全性の懸念から、小児および18歳未満の青少年にdenosumab 60 mgを使用すべきではないという勧告が記載される予定である。また、動物実験において、RANK/RANKリガンド(RANKL)^Jの阻害が骨成長および歯の萌出の抑制に関連する可能性が示されたとの警告が、既に記載されている。

◇Denosumab 120mg:臨床的に重大な高カルシウム血症のリスク

[‘Xgeva’]のSmPC^Dには、骨格成長期の患者において、denosumab 120 mgによる治療中止後の臨床的に重大な高カルシウム血症が既知のリスクとして記載されている。このリスクのため、denosumab 120 mgの使用は骨格成長期の患者には推奨されない。

臨床的に重大な高カルシウム血症は、骨格が成熟した青少年および成人の骨巨細胞腫患者においても報告されており、治療中止後数週間～数カ月で発現することもある(高カルシウム血症のリバウンド現象)。Drug Safety Updateの[‘Xgeva’]と高カルシウム血症のリバウンド現象のリスクに

^H Product Information

^I [Summary of Product Characteristics](#) (製品概要)

^J receptor activator for nuclear factor-κB ligand

関する記事を参照^K。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.16 No.17 \(2018/08/20\)R03](#)「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」

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

※国内では, denosumabの用量が60 mgのプラリア([‘Prolia’]に相当)の適応は, 骨粗鬆症, 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制である。用量120 mgのランマーク([‘Xgeva’]に相当)の適応は, 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, 骨巨細胞腫であり, ランマークの添付文書には「重大な副作用」の項に「治療中止後の高カルシウム血症」が追記されている(2019/03/19)。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子

^K <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 [Vol.16 No.17 \(2018/08/20\)R03](#) 参照。(訳注)