

# 医薬品安全性情報 Vol.8 No.26 (2010/12/22)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

### I. 各国規制機関情報

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

- Bevacizumab [‘Avastin’]: 癌患者でのビスホスホネート系薬の併用または以前の使用と顎骨壊死.....2
- Sunitinib [‘Sutent’]: 癌患者でのビスホスホネート系薬の併用または以前の使用と顎骨壊死.....4

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

- Propoxyphene [[‘Darvon’], [‘Darvocet’]]: Xanodyne社が米国市場からの撤退に同意 .....6

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

- Paracetamol: 喘息との関連のエビデンスは不明確 .....8

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

## I. 各国規制機関情報

Vol.8 (2010) No.26 (12/22) R01

### 【 英 MHRA 】

- Bevacizumab [‘Avastin’]: 癌患者でのビスホスホネート系薬の併用または以前の使用と顎骨壊死

**Osteonecrosis of the jaw in cancer patients in association with bevacizumab, Avastin and concomitant or previous use of bisphosphonates**

#### Safety Information

通知日: 2010/11/30

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON102776&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON102776&RevisionSelectionMethod=Latest)

(Web 掲載日: 2010/12/1)

#### ◇Roche Products Limited 社からの医療従事者向けドクターレター

Roche Products Limited 社は, bevacizumab [‘Avastin’] の使用に関して重要な最新の安全性情報を提供する。

- [‘Avastin’] 使用と関連して癌患者で顎骨壊死 (ONJ<sup>A</sup>) の症例が報告されている。その大部分は, ビスホスホネート系静注薬の治療を以前にまたは同時に受けていた。
- [‘Avastin’] 治療は, 顎骨壊死発症の新たなリスク因子の可能性がある。
- このリスクは, [‘Avastin’] とビスホスホネート系薬を同時にまたは連続して投与する場合に特に考慮すべきである。
- [‘Avastin’] 治療前に, 歯科検診および適切な予防歯科措置を検討すべきである。ビスホスホネート系静注薬の投与を以前に受けたかあるいは現在受けている患者は, 可能な限り侵襲的歯科処置を避けるべきである。

本情報の伝達は, EMA および MHRA との合意により行っている。

#### ◇安全性の懸念に関する追加情報

これまでに, [‘Avastin’] は 80 万人以上の癌患者に投与されていると推定される。

当社の安全性データベース (ADVENT) は臨床試験からのデータおよび医薬品有害反応の自発報告を含むが, その累積的な解析により, 顎骨壊死の症例が 55 例報告されている。

症例の大部分は化学療法の併用およびビスホスホネート系薬の併用または以前の治療による交絡が存在していた。多くの患者は, 骨壊死/顎骨壊死の既知のリスク因子である別の治療 (放射線療法, グルココルチコイドなど) も受けていた。

---

<sup>A</sup> Osteonecrosis of the jaw

顎骨壊死の発生は、ビスホスホネート系薬の治療と関連が認められている。ビスホスホネート系薬は半減期が非常に長く、治療を中止した後何カ月間も骨組織中に活性のある状態で残存する可能性がある。

['Avastin']は血管新生阻害活性を持つ。この機序が顎骨壊死の臨床経過に及ぼす潜在的影響について現在調査中である。

['Avastin']の製品概要(SPC<sup>B</sup>)は顎骨壊死に関する新たな安全性情報を含むよう下記のように改訂した:

#### 4.4 特別な警告および使用上の注意 (Special warnings and precautions for use)

['Avastin']治療を受けた癌患者で顎骨壊死の症例が報告されている。その大部分はビスホスホネート系静注薬の治療を以前にまたは同時に受けていた。ビスホスホネート系静注薬は顎骨壊死のリスク因子として特定されている。['Avastin']とビスホスホネート系静注薬を同時にまたは連続して投与する場合には注意が必要である。

侵襲的な歯科処置もまたリスク因子として特定されている。['Avastin']治療を開始する前に、歯科検診および適切な予防歯科措置を検討すべきである。ビスホスホネート系静注薬の投与を以前に受けたかあるいは現在受けている患者では、可能な限り侵襲的な歯科処置を避けるべきである。

#### 4.8 好ましくない作用 (Undesirable effects)

顎骨壊死の症例が['Avastin']治療を受けた患者で報告されている。その多くは、顎骨壊死について特定されているリスク因子を持つ患者、特に、ビスホスホネート系静注薬の使用および/または侵襲的な歯科処置を要する歯科疾患の既往のある患者で生じていた(4.4項も参照)。

#### ◇有害事象報告のお願い

医療従事者は、['Avastin']使用との関連が疑われるいかなる重篤な有害事象も Roche 社に報告すべきである。

疑われる有害反応はすべてYellow Cardシステム<sup>C</sup>を用いてMHRAにも報告すべきである。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EM EA】Vol.7 No.22 (2009/10/29), 【英 MHRA】Vol.4 No.15 (2006/07/27), 【米 FDA】Vol.3 No.10 (2005/05/26)

©Bevacizumab〔ベバシズマブ, {bevacizumab (genetical recombination) (JAN)}, 抗VEGF<sup>D</sup>ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

<sup>B</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>C</sup> <http://www.yellowcard.gov.uk>

<sup>D</sup> Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

**Vol.8 (2010) No.26 (12/22) R02**

**【 英 MHRA 】**

**• Sunitinib [‘Sutent’]: 癌患者でのビスホスホネート系薬の併用または以前の使用と顎骨壊死  
Osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with sunitinib (Sutent) and concomitant or  
previous use of bisphosphonates**

**Safety Information**

通知日: 2010/11/30

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON102777&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON102777&RevisionSelectionMethod=Latest)

(Web 掲載日: 2010/12/1)

◇Pfizer 社からの医療従事者向けドクターレター

本レターは、sunitinib malate [‘Sutent’] の使用に関して重要な最新の安全性情報を提供するものである。

- Sunitinib [‘Sutent’] 治療に関連して、癌患者で顎骨壊死の症例が報告されている。その大部分は、ビスホスホネート系静注薬の治療を以前にまたは同時に受けていた。
- [‘Sutent’] 治療は、顎骨壊死発症の新たなリスク因子の可能性がある。
- このリスクは、[‘Sutent’] とビスホスホネート系薬を同時にまたは連続して投与する場合に特に考慮すべきである。

[‘Sutent’] 治療の前に、歯科検診および適切な予防歯科措置を検討すべきである。ビスホスホネート系静注薬の投与を以前に受けたかあるいは現在受けている患者は、可能な限り侵襲的歯科処置を避けるべきである。

本情報の伝達は、EMA および MHRA との合意により行っている。

◇安全性の懸念に関する追加情報

[‘Sutent’] は sunitinib malate を含む医薬品である。本薬は、imatinib mesylate の治療に抵抗性または不耐容のため使用できない成人での切除不能および/または転移性悪性消化管間質腫瘍 (GIST<sup>A</sup>) の治療、成人での進行性/転移性腎細胞癌 (MRCC<sup>B</sup>) の治療に適応がある。

2006 年 1 月 26 日 (国際初承認日) から 2010 年 1 月 31 日までの世界中での [‘Sutent’] の使用は市販後および臨床試験患者への使用を含めて 101,400 例と推定されている。

2010 年 1 月 31 日現在、臨床試験と市販後の症例の両方を含めて全体で、[‘Sutent’] と関連す

<sup>A</sup> gastrointestinal stromal tumor

<sup>B</sup> Metastatic renal cell carcinoma

顎骨壊死の症例が計 27 例報告されている。顎骨壊死の症例は[‘Sutent’]治療を受けた癌患者で報告され、その大部分はビスホスホネート系静注薬の治療を以前にまたは同時に受けていた。ビスホスホネート系薬は顎骨壊死のリスク因子として特定されている。

[‘Sutent’]の血管新生阻害活性は、骨壊死したミネラルマトリクスに取り込まれたアミノビスホスホネートによってもたらされる骨のリモデリングの抑制を増幅する可能性があり、また、粘膜治癒を妨げ、その結果 sunitinib 治療中に骨が病原体に曝露される可能性がある。このような軟組織への損傷が、顎骨壊死の発生に関与している可能性が考えられる。

そのため、[‘Sutent’]とビスホスホネート系薬を同時にまたは連続して投与する場合は、注意が必要である。[‘Sutent’]治療の前に、歯科検診または適切な予防歯科措置を検討すべきである。ビスホスホネート系静注薬投与を以前に受けたかまたは現在受けている患者では、可能な限り侵襲的な歯科処置を避けるべきである。

#### ◇医療従事者への推奨に関する追加情報：

上記の特定されたリスクを最小にするため、以下の文を[‘Sutent’]の製品概要(SPC<sup>C</sup>)に追加した。

### 製品概要(SPC)

#### 4.4 警告および使用上の注意(Warnings and precautions)

[‘Sutent’]治療を受けた癌患者で顎骨壊死の症例が報告されている。その大部分はビスホスホネート系静注薬の治療を以前にまたは同時に受けていた患者で発生した。ビスホスホネート系静注薬は顎骨壊死のリスク因子として特定されている。[‘Sutent’]とビスホスホネート系静注薬を同時にまたは連続して使用する場合には注意が必要である。

侵襲的な歯科処置もまたリスク因子として特定されている。

[‘Sutent’]治療の前に、歯科検診および適切な予防歯科措置を検討すべきである。

ビスホスホネート系静注薬の投与を以前に受けたかあるいは現在受けている患者では、可能な限り侵襲的な歯科処置を避けるべきである。

#### 4.8 好ましくない作用(Undesirable effects)

顎骨壊死の症例が[‘Sutent’]治療を受けた患者で報告されている。その多くは、顎骨壊死について特定されているリスク因子を持つ患者、特に、ビスホスホネート系静注薬の使用および/または侵襲的な歯科処置を要する歯科疾患の既往のある患者で生じていた(4.4 項も参照)。

#### ◇安全性の報告

[‘Sutent’]との関連が疑われる有害反応(ADR)は、Yellow cardシステム<sup>D</sup>を用いてMHRAに報

<sup>C</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>D</sup> <http://www.yellowcard.gov.uk>

告すべきである。または、Pfizer社の医薬情報部に報告してもよい。

---

---

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EM EA】Vol.7 No.22(2009/10/29), 【英 MHRA】Vol.4 No.15(2006/07/27), 【米 FDA】Vol.3 No.10(2005/05/26)

◎Sunitinib [スニチニブ, スニチニブリノゴ酸塩, sunitinib malate (JAN), チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内:発売済 海外:発売済

**Vol.8(2010) No.26(12/22) R03**

**【米 FDA】**

● Propoxyphene [ [‘Darvon’], [‘Darvocet’] ] : Xanodyne社が米国市場からの撤退に同意

**Xanodyne agrees to withdraw propoxyphene from the U.S. market**

**FDA News**

通知日:2010/11/19

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm234350.htm>

処方箋薬の鎮痛薬 propoxyphene [‘Darvon’], [‘Darvocet’] (先発医薬品) の製造企業である Xanodyne Pharmaceuticals 社は、FDA の依頼によりこれらの医薬品を米国市場から撤退することに同意した。FDA は、propoxyphene 含有のジェネリック医薬品の製造企業にも Xanodyne 社の決定を通知し、同様に市場からの自主撤退を依頼した。

FDA は、propoxyphene に重篤または死亡に至る可能性のある心調律異常のリスクがあることを示す新たな臨床データを受け取った後、同薬の市場撤退を求めた。FDA は、これらのデータを新たな疫学的データなど他の情報とあわせて検討した結果、同薬のリスクはベネフィットを上回ると結論した。

「FDA は米国から自主撤退するとの Xanodyne 社の決定に満足している。心臓に関するこれらの新たなデータは、propoxyphene のリスク/ベネフィットのプロファイルを大幅に変えるものである。同薬の鎮痛作用の有効性はもはや、心臓への重篤な潜在的リスクを上回るほど十分とはいえない」と CDER の新薬審査部 (Office of New Drugs) の John Jenkins 部長は述べた。

Propoxyphene は、軽度～中等度の疼痛の治療に用いられるオピオイドである。同薬は 1957 年に FDA に初めて承認され、様々な販売名で単剤 ([‘Darvon’] など) および acetaminophen との合剤 ([‘Darvocet’ など]) で処方薬として販売されてきた。

FDA は 1978 年以降、propoxyphene の市場撤退の要求を 2 件受けてきた。FDA はこれまで、推奨用量での propoxyphene の鎮痛作用のベネフィットは安全性のリスクを上回ると結論していた。

2009年1月、FDAはpropoxypheneの有効性と安全性に関する諮問委員会を開催した。同委員会は、最初の承認時に提出されたデータと、それ以降の医学文献や市販後安全性データベースからのデータを検討し、14対12の投票結果でpropoxyphene製品の販売継続に反対した。同委員会はこの勧告を行うにあたり、propoxypheneの心臓への影響に関する新たな情報がリスクとベネフィットの比較において重要性を持つであろうと指摘した。

2009年6月、EMA(欧州医薬品庁)はEU全域でのpropoxyphene販売承認取り消しを勧告した。EUでは同薬の段階的な回収が進行中である。

2009年7月、FDAは販売継続の許可を決定したが、患者と医療従事者に致死的な過量投与のリスクについて注意を喚起するため、添付文書に新たな枠組み警告を追加するよう要求した。またFDAはXanodyne社に対し、propoxypheneが心臓に及ぼす影響に関する不明点を評価する新たな安全性研究を実施するよう要求した。

FDAは上記の研究のレビューを終えたが、この研究は、推奨用量のpropoxypheneでも心臓の電氣的活動に重大な変化をもたらすことを示していた。これらの変化は心電図上で観察され、重篤な心調律異常のリスクが上昇する可能性がある。心調律異常は、突然死などの重篤な有害事象との関連が示されている。また入手したデータは、個々の患者の有害事象リスクが(同薬を長年服用した患者でも)、脱水、服薬の変更、腎機能低下など患者の健康状態のわずかな変化により変化しやすいことを示している。

「我々は新たな研究結果から、標準的な治療用量のpropoxypheneでも心臓に害を及ぼす可能性があることを示すデータを初めて入手した。しかし、同薬の長期服用者は、同薬による心臓の電氣的活動への影響は服用期間に依存しないことを認識する必要がある。いったん服用を中止すれば、リスクはなくなる」とFDA調査・疫学部(Office of Surveillance and Epidemiology)のGerald Dal Pan部長は述べた。

---

---

## 参考情報

※本件について、FDAから同日付でDrug Safety Communicationなどが通知され、今回レビューされた新たな研究の内容および結果が記載されている。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm234389.htm>

※Health Canadaから、2010年12月1日付でdextropropoxypheneの自主撤退が通知されている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2010/darvon-n\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/darvon-n_hpc-cps-eng.php)

## ◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.5 No.03 (2007/02/08)

©Dextropropoxyphene〔propoxyphene(USP)オピオイド性鎮痛薬〕海外:発売済



【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.26 (12/22) R04

【 NZ MEDSAFE 】

- Paracetamol: 喘息との関連のエビデンスは不明確

**No conclusive evidence of paracetamol's link to asthma**

**Media Releases**

通知日: 2010/11/30

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2010/ParacetamolAsthma.asp>

注: 下記の声明は, New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study (ニュージーランド喘息・アレルギー コホート研究) の結果<sup>\*1</sup> についてのメディアからの質問に対する回答として通知された。

MARC (医薬品有害反応委員会) は, 2010 年 6 月に paracetamol と喘息に関する既公表のエビデンスをレビューし, 「ニュージーランドの paracetamol 含有医薬品の添付文書 (データシート) やラベリングの改訂の根拠となるデータは十分でない」と結論した。Medsafe, MARC および New Zealand Pharmacovigilance Centre (ニュージーランド医薬品安全性監視センター) は, ニュージーランドで使用される paracetamol および全医薬品のモニタリングを継続する。

最新の研究では, paracetamol の使用と喘息やアレルギーの発症との関連性を検討している<sup>\*1</sup>。しかし, paracetamol と喘息の関連について決定的なエビデンスはまだないと考えられる。Crane 教授と Beasley 教授が言及しているように, 新たな研究を実施して初めて paracetamol と喘息の因果関係を確認でき, 実施する研究は無作為化比較試験が望ましい。したがって, 添付文書の改訂や製品の使用方法に関する推奨の変更は行わない。

ニュージーランドで小児に paracetamol が広く使用されていることを考慮すると, 小児の paracetamol 使用におけるリスク/ベネフィット・バランスは依然として良好であり, これらの医薬品に対する変更予定はない。

ニュージーランドで入手可能な小児用 paracetamol の力価には, 生後 3~12 カ月向け, 12 カ月以上向けの 2 種類がある。親は, 小児に使用する前に常に製品の添付文書を確認し, 用量の指示に従うべきである。製品の使用方法に疑問がある場合は, 薬剤師または医師に相談すべきである。

Medsafe は, 小児用のあらゆる医薬品と同様に, paracetamol を必要最低限の用量で可能な限り



短期間使用するよう推奨する。小児(および成人)は、paracetamol を 24 時間以内に 4 回以上使用してはならない。

---

---

**参考情報**

\*1: 本文には引用されていないが次の文献が公表されている。The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2010 Sep 29. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03610.x. [Epub ahead of print]

**◆関連する医薬品安全性情報**

【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.23 (2008/11/13)

◎Paracetamol [パラセタモール, acetaminophen, アセトアミノフェン, (USP, JP), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

---

**連絡先**

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子