

# 医薬品安全性情報 Vol.3 No.15(2005/08/11)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### I. 各国規制機関情報

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の心血管系に対する安全性審査〔英 MHRA〕.....p.1
- 非ステロイド性抗炎症薬の心血管系に対する安全性:重要なデータの概要〔英 MHRA〕....p.2
- 非選択的 NSAID の心血管系への安全性評価に関するプレスリリース〔EU EMEA〕.....p.5
- 勃起不全治療薬 - 視力障害〔カナダ Health Canada〕.....p.5
- Paroxetine と pimozone の併用禁忌 - QT 間隔延長と重篤な不整脈〔カナダ Health Canada〕  
.....p.6
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24, No.4〔豪 TGA〕
  - SSRI による自殺傾向:成人および小児.....p.7
  - Ezetimibe と筋障害.....p.9
  - Cabergoline による病的賭博.....p.10

注:[ ] は当該国における商品名

### I. 各国規制機関情報(2005/08/03 現在)

Vol.3(2005) No.15(08/11)R8

【英 MHRA】

News

Review of the cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の心血管系に対する安全性審査

通知日:2005/08/02

<http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm>

欧州全域レベルでの NSAID の心血管系に対する安全性評価の一環として Committee on

Safety of Medicines (医薬品安全性委員会:CSM) が実施した既存のエビデンスを根拠とする審査の結果、現行処方の変更は勧告されない。

詳細に関しては、次項を参照。

Vol.3(2005) No.15(08/11)R1

【 英 MHRA 】

## 1. Cardiovascular Safety of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: Overview of key data

### ● 非ステロイド性抗炎症薬の心血管系に対する安全性:重要なデータの概要

通知日:2005/08/02

<http://www.mhra.gov.uk/news/nsaidsbriefingdoc020805.pdf>

#### 目的

この文書は、2005 年に EU 加盟国の関係当局により行われたレビューに基づき作成された NSAID の心血管系に対する安全性に関するエビデンスの概要を記す。エビデンスは発表された論文、企業や関係当局の安全性データベース、総合的な薬理、臨床試験、疫学および副作用自発報告から引用した。関連する NSAID は ibuprofen, diclofenac, naproxen, meloxicam, ketoprofen, nimesulide, etodolac, nabumetone, indometacin である。

#### NSAID の薬理学

選択的 COX-2 阻害剤は、血管内皮のプロスタサイクリンの生成を阻害し、血小板のトロンボキサン(TXA<sub>2</sub>)の生成を阻害しないことが、血栓性リスクを増大するメカニズムの一つと思われる。選択的 COX-2 阻害剤は、アテローム性プラークの安定化作用や心筋保護作用等も予想されていたが臨床的効果は示されていない。NSAID の COX-2/COX-1 選択性はさまざまであるため、選択性の度合いが生物学的な作用の差に関連するかを知ることは重要であろう。最も広く使用されている標準的な 3 つの NSAID は異なる COX-2/COX-1 選択性を持つ: diclofenac は COX-2 優先的であるが、逆に ibuprofen と特に naproxen は COX-1 を優先的に阻害する。

生体内で血小板機能に影響を与える場合、少なくとも 95% の COX-1 が阻害されている必要があることを示すエビデンスがある。したがって、naproxen のような COX-1 に強い選択性を持つ薬剤のみが心保護的であると思われる。COX-2 優先的 な薬剤が、高度に選択的な coxib 系薬剤と同様の血栓誘発性の作用も有するかは不明であるが、血小板凝集の観点から 優先的 薬剤と選択的薬剤の違いを示すエビデンスはほとんどないと思われる。

血小板の研究により、ibuprofen が aspirin の抗血小板作用を競合的に阻害することが示唆されている。Naproxen も同様の阻害作用を示す可能性があるというエビデンスもある。しかし、diclofenac とさらに選択性の強い COX-2 阻害剤が同様に作用することは示されていない。

腎臓でのプロスタグランジン生成に影響することから、すべての NSAID は心・腎への副作用(浮腫、高血圧、心不全)を生じる可能性がある。腎における COX-2 と COX-1 の分布は異なるが、選択性の違いが心・腎への作用の質的な違いとなることを示すエビデンスはない。化学構造や半減

期, 分布容量, 代謝経路などの薬物動態学的パラメータの違いが, NSAID の血栓性作用および心・腎への作用に影響する可能性がある。

### 臨床試験

Naproxen, diclofenac および ibuprofen は, 最近の選択的 COX-2 阻害剤の臨床試験において比較薬として大規模に調査された(別添 1 の公表された大規模試験参照\*)。理想的には, 臨床試験データは治療的に適切で等価な用量を用いて比較し, 試験は十分に長期間で, 心血管系リスクの違いを調査する検出力を持つべきである。現時点でのデータはこれらの各々の基準に達していないため, 決定的な結論を導くには注意が必要である。

データによれば, naproxen は選択的 COX-2 阻害剤より血栓性リスクが低いことが示された。高用量では, naproxen は心保護的に作用する可能性があるが, これは臨床試験において未だ証明されていない。最終的な結果が得られるまで, 未発表の ADAPT 研究の予備データにより結論を出すべきではない。この研究ではプラセボに比較して naproxen 200mg 1 日 2 回投与で血栓性のリスクが上昇することが示されている。この研究で用いられた naproxen は比較的低用量であるため, 血小板機能を阻害するには不十分であり, 抗血栓性効果を示さなかった可能性がある。

臨床試験データでは, COX-2 阻害剤と diclofenac や ibuprofen との明らかな違いが示されておらず(表 1 参照\*), 一方, COX-2 阻害剤に対しては心血管系リスクの増加についてのエビデンスがあることから, 違いが示されないことは懸念される。しかし, coxib 系薬剤間でリスクが同程度であるのかは不明であり, またデータにも限界があるため, NSAID に関して結論を出す前に他の情報源によるエビデンスを検討することが妥当である。臨床試験のサブグループ解析では, ibuprofen と aspirin の相互作用の可能性を評価するには不十分である。

臨床試験による知見が, 他の NSAID や diclofenac, ibuprofen や naproxen の異なる用量についてどの程度まで該当するかは明らかでない。

NSAID の心・腎への作用はクラス効果で, また用量依存的である。この作用は長期の心血管系リスクに対する重要な要因である可能性がある。しかし, COX-2 選択性自身が心血管系リスクの重要な決定要因であるとは現時点のデータでは示されていない。高用量の ibuprofen (2,400mg/日) は, coxib 系薬剤との比較試験において, 相対的に心・腎に有害なプロフィールが示されている(表 2 参照\*)。

### 疫学的研究

NSAID や coxib 系薬剤投与と心筋梗塞のリスクとの関係は, 大規模な疫学的研究(別添 1\*)において調査されている。研究のデザインおよび交絡因子やバイアスの調整はさまざまである。交絡は特に, NSAID 使用と非使用 や 以前使用(一定期間 NSAID を使用していない)を比較する研究で問題となる可能性がある。一般に, 現在使用中の薬剤同士の比較の方が信頼性は高い傾向にある。疫学的研究からは治療効果期間や用量反応性に関してほとんど得られず, また OTC 使用に関するデータの欠如はほとんどの研究で最大の制約である。

これらの注意を念頭において, また因果関係についての仮説の証明における観察データの大きな制約も考慮して, 疫学的データのみから得られた暫定的な観察結果は以下の通りである。

NSAID の非使用もしくは 以前 の使用を比較対照として、

- ・Naproxen 使用は心筋梗塞に対しわずかに保護的もしくはまったく効果がない。
- ・Ibuprofen 使用は心筋梗塞をわずかに増加する。
- ・Diclofenac 使用は心筋梗塞に関連するリスクを上昇させる。

Aspirin と ibuprofen の臨床的に重要な相互作用に対する疫学的なエビデンスは、現段階ではあ  
いまいである。しかし多くの研究では、相互作用の可能性は示されていない。

#### **副作用(ADR)データの自発報告**

英国の自発報告データベース内の ADR データを検討したが、一般的に生じる心血管系事象の  
因果関係の評価に関する有用性には限界がある。血栓性の心血管系作用(心筋梗塞や卒中発作  
を含む)の報告は coxib 系薬剤に対して一般に上昇するが、従来の NSAID では上昇しない。見か  
け上のこれらの差異には報告バイアスが大きく寄与していると思われ、これらのデータから結論は  
導けない。

#### **結論**

NSAID に関連する血栓性リスクの上昇についてのエビデンスは、coxib 系薬剤ほど明らかになっ  
てはいない。NSAID に関連する血栓性事象のリスク上昇の可能性に関して結論を出す、もしくは  
個々の薬剤のリスクを確実にするには、エビデンスが不十分である。現時点でのエビデンスによれ  
ば、いずれにしてもリスクの上昇はわずかで、継続的な長期治療や高用量投与に関連すると考え  
られる。

現時点でのデータのほとんどは naproxen, ibuprofen や diclofenac に関連する。これらのデー  
タに限っても、エビデンスは一貫しない。具体的には、naproxen が選択的 COX-2 阻害剤に比較して  
血栓性のリスクが低いことを示す試験もある。しかし、COX-2 阻害剤に比較した ibuprofen や  
diclofenac のリスクに関するデータは naproxen ほど明らかになっていない。NSAID に対する有用な  
データの欠如は、これらの薬剤のリスクは比較的低いことを示唆するわけではない。

全体的に、従来の NSAID の血栓性のリスクに関するデータは現行の処方を変更するには不十  
分である。処方の決定は常に NSAID の全体的な安全性プロファイル(特に消化管安全性プロフィ  
ール)や患者個人のリスクファクターに基づくべきである。すべての NSAID で、症状を管理するた  
めに必要な最短期間で最低有効量を使用すべきである。

血小板凝集に関する研究は aspirin と ibuprofen の相互作用を示したが、疫学的研究や臨床試  
験では臨床的に重大な作用は、はっきりとは示されていない。Naproxen と aspirin の血小板凝集に  
関する相互作用のエビデンスはさらに少ない。

NSAID の心・腎への作用はクラス効果でありまた用量依存的である。心・腎への作用は長期の  
心血管系リスクに対し重要なリスクの要因である可能性がある;しかし、COX-2 選択性自身が心・腎  
リスクの重大な決定要因であることは現有のデータからは示されていない。化学構造や半減期のよ  
うなその他のファクターが、薬剤間の定量的な差異の決定において重要である可能性がある。

## 今後の検討

NSAID の心血管系の安全性は、関係当局による検討が継続される予定である。NSAID の血栓性リスクを明らかにするため、大規模な比較臨床試験およびメカニズム研究を含むさらに詳しい調査が必要となる。詳細な臨床データは今後 12 ヶ月以内に出される予定である。

### 関連情報

[Letter to healthcare professionals and question and answers]

<http://www.mhra.gov.uk/news/nsaidsddlQA020805.pdf>

\* : 原文参照

## Vol.3(2005) No.15(08/11)R7

### 【 EU EMEA 】

#### 1. EMEA Press Release on the cardiovascular safety of non-selective NSAIDs

##### ● 非選択的 NSAID の心血管系への安全性評価に関するプレスリリース

通知日 : 2005/08/02

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/24732305en.pdf>

EMEA は本年 6 月に欧州委員会からの諮問を受けて担当の委員会 (CHMP) が実施した非選択的 NSAID の血栓性リスクに関する評価の結果、現時点では新たな勧告を出さないと発表した。

消化管安全性や重篤な皮膚反応を含む総合的な安全性評価に関する発表は本年 9 月に行われる見込みである。

### 【 米 FDA 】

該当情報なし

## Vol.3(2005) No.15(08/11)R2

### 【 カナダ Health Canada 】

#### 1. Health Canada advises about vision problems possibly associated with [ Viagra ], [ Cialis ] and [ Levitra ]

##### ● 勃起不全治療薬 - 視力障害

通知日 : 2005/07/26

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005\\_83\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_83_e.html)

[ Viagra ](sildenafil) , [ Cialis ](tadalafil) , [ Levitra ](vardenafil) の使用者に対して、非動脈炎性虚血性視神経症 (NAION) による急性視力障害に関する注意を勧告。主な内容は米国 FDA からの安全性警告 (医薬品安全性情報 Vol.3 No.14) と同様であるが、ラベリング改訂等の措置に関しては、今後の実施が予想される。リスクファクターとして、50 歳以上の年齢、心臓病、高血

圧, 高コレステロール, 糖尿病, 喫煙等が挙げられている。

シルденаフィル (sildenafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

タダラフィル (tadalafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤) 国内: 申請準備中 (2005/07/27 現在) 海外: 発売済

バルデナフィル (vardenafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.15(08/11)R3

【カナダ Health Canada】

Health Canada Endorsed Important Safety Information on Concomitant Use of [ Paxil ] or [ Paxil CR ] and [ Orap ] (pimozide)

● Paroxetine と pimozide の併用禁忌 - QT 間隔延長と重篤な不整脈

通知日: 2005/07/22

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/paxil\\_2\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/paxil_2_hpc-cps_e.html)

GlaxoSmithKline (GSK) 社は, Health Canada との協議を受けて, [ Paxil ] (paroxetine hydrochloride) と [ Paxil CR ] (paroxetine hydrochloride 徐放製剤) に関する新規の重要な安全性情報を通知する。

第 I 相試験として実施した健常人志願者における経口 paroxetine 60mg 1 日 1 回繰り返し投与と併用時の, 経口 pimozide の安全性と薬物動態を検証するためのオープンラベル, 単回投与試験の結果に基づき, [ Paxil ] および [ Paxil CR ] の製品モノグラフの禁忌および相互作用の項目に, 下記の新規情報を含むよう改訂する予定である。

#### 禁忌

Paroxetine が pimozide の血漿濃度を上昇させることが示されたため, [ Paxil ] と pimozide の併用は禁忌である。Pimozide の血中濃度上昇は, QT 間隔延長やトルサード ド ポアンを含む重篤な不整脈を生じる可能性がある。

#### 薬物相互作用

健常志願者のオープンラベル試験において, [ Paxil ] の定常状態下 (1 日 60mg まで漸増) pimozide 2mg を単回投与した場合, pimozide 単独投与に比較して, 平均で pimozide の AUC が 151%, Cmax が 62% 増加した。Pimozide の治療係数が小さいこと, また QT 間隔延長やトルサード ド ポアンを含む重篤な心不整脈を生じることがわかっているため, pimozide と [ Paxil ] の併用は禁忌である (禁忌の項参照)。

GSK 社は, 副作用報告をモニターし, [ Paxil ] や [ Paxil CR ] の使用に関する最新の情報が確実に利用できるよう, Health Canada と綿密に作業を継続する。

パロキセチン (paroxetine, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

ピモジド (pimozide, 抗精神病薬) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.15(08/11)R4

【 豪 TGA 】

1. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24, No.4

Suicidality with SSRIs: adults and children

SSRI による自殺傾向: 成人および小児

通知日: 2005/08/03

<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

2004 年, ADRAC は, 小児および青年での SSRI 抗うつ剤の使用に関連して自殺念慮, 自殺企図および自傷行為をはじめとする自殺傾向のリスクが増大するとのエビデンスを考慮し, 小児および青年での SSRI 抗うつ剤\*の使用に関する声明を発表した<sup>1)</sup>。SSRI も他の抗うつ剤も 18 歳未満のうつ病の治療薬としては承認されていない。

ADRAC は最近, 成人での SSRI の使用に関連する自殺念慮および自殺行為のエビデンスについて検討した。ADRAC は, ほとんどの成人患者において, うつ病の治療に SSRI は有益であり, 有害ではないという結論を下した。しかし, 投与中止および再投与に関する報告数件を含む個々の症例報告において, SSRI の使用と新たな自殺傾向の発現との関連性が支持されていることがわかった<sup>2,3)</sup>。このような症候群は, SSRI の投与後または増量後まもなく現れ, アカシジア, 激越, 神経過敏および不安を伴う傾向があった。この副作用は多くの場合, 治療を中止しない限り持続した。同様の症状が SSRI の中止後に現れる場合もある。

SSRI によって自殺念慮および自殺行為が現れる頻度は低いという証拠は得られているが, Jick らが最近実施した大規模症例対照研究では, SSRI の fluoxetine または paroxetine を処方した場合, 三環系抗うつ剤の dothiepin 処方時よりも自殺行為の頻度が高くないことが明らかになった<sup>4)</sup>。被験者はいずれも抗うつ剤の使用歴がなく, 自殺傾向のリスクが高い者は対象から除外されていた。

Jick の研究では 17 件の自殺が見られ, 抗うつ剤使用開始後の最初の 9 日間における自殺の頻度は, 投与期間後半に比べて大幅に高かった。治療初期に自殺リスクが高かった原因として, 抗うつ剤の効果がまだ現れていなかったこと, うつ病が最も重いときに抗うつ剤の投与が開始されていたこと, 抗うつ剤の活性化作用が考えられる。

無作為化比較試験 702 件のメタアナリシスでは, プラセボと比較した場合に SSRI 療法と自殺企図との間に関連性が認められたが, Jick の研究と同じく, 三環系抗うつ剤と比較した場合には頻度に差はみられなかった<sup>5)</sup>。致命的な自殺企図について, SSRI およびプラセボ間に差は見られなかった。

オーストラリアでは 1991 ~ 2000 年において, 抗うつ剤の処方が増加し, これに伴って自殺率が低下したが, この傾向は年齢の高い患者群において最も顕著であった<sup>6)</sup>。これらの結果から因果関係は明らかにされていない。しかし, 著者らは, この傾向がプライマリケアレベルでの治療, 心理

社会的介入および SSRI (1990 年代初頭に利用可能となった) の処方を含め、うつ病の総合的な管理が向上したことを示している可能性を示唆している。1 日 1 回の投与方法、重要な副作用の発生率が低いこと、過量投与における安全性等、SSRI は多くの利点をもたらしている。

TGA は最近、大うつ病をはじめとする精神障害の治療を受けている成人および小児における自殺念慮および自殺行為のリスクを理由に、SSRI を含む抗うつ剤のスポンサーに対し、オーストラリアにおける製品情報を更新し、しかるべき警告を盛り込むよう求めた。この警告には以下の勧告が含まれている。

- ・治療の有無にかかわらず、うつ病に伴って抑うつ症状が悪化し、自殺傾向がみられることがある。
- ・治療開始後数週間および用量を変更(増量または減量)した場合には、自殺傾向について慎重にモニタリングする。
- ・治療により症状の悪化が持続するか自殺傾向が現れた場合には、治療の変更または中止を考慮する。
- ・患者および介護者には、うつ病の悪化、自殺または自傷関連の念慮および行動について監視し、このようなことが起こった場合には医学的支援を受けるよう助言する。

\* : この SSRI 抗うつ剤には citalopram , escitalopram , fluoxetine , fluvoxamine , paroxetine および sertraline と関連薬の venlafaxine が含まれる。

## 文 献

- 1) ADRAC. Use of SSRI antidepressants in children and adolescents. Aust Adv Drug Reactions Bull 2004;23:22.
- 2) Healy D, Whitaker C. Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. J Psychiatry Neurosci 2003;28:331-7.
- 3) Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): a review and analysis. Intern J Risk & Safety in Medicine 2003/2004;16:31-49.
- 4) Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. J Amer Med Assoc 2004;292:338-43.
- 5) Fergusson D, Doucette S, Cranley Glass K, Shapiro S, Healy D et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2005;330:396-99.
- 6) Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. BMJ 2003;326:1008-11.

Vol.3(2005) No.15(08/11)R5

【 豪 TGA 】

1. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24 , No.4

Ezetimibe and muscle disorders

Ezetimibe と筋障害

通知日 : 2005/08/03

<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

['Ezetrol'] (ezetimibe) は、コレステロールの腸管吸収の阻害により脂質を低下させ、高コレステロール血症の治療を適応としている。オーストラリアでは、2003 年 6 月の承認以降 ezetimibe に関する症例報告が 144 件寄せられているが、うち 44 件は筋痛、筋痙攣、脱力および疼痛を含む筋障害に関するもので、5 件は血清クレアチンキナーゼ増加、3 件はアレルギー反応を示唆する可能性のある症状に関するものであった。

市販前臨床試験では、ezetimibe による筋痛の報告率は 2% 未満であったが、スタチン系薬剤では 2.4%、ezetimibe とスタチン系薬剤の併用では 3.2% であった<sup>1)</sup>。脂質を低下させるスタチン系薬剤 (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin) と横紋筋融解を含む筋障害との関連性はよく知られている<sup>2)</sup>。Ezetimibe は筋障害と関連性があるとされてきたが、現時点では ezetimibe が横紋筋融解を引き起こしうるか否か、また、どのような要因がそのリスクを増大させるかは明らかにされていない<sup>3)</sup>。

筋障害について ADRAC に報告された 44 例において、発現までの期間は数時間から約 4 ヶ月間とさまざまであったが、そのほぼ半数の症例では 2 週間以内に発現した。患者 21 例には筋障害またはスタチン系薬剤による血清クレアチンキナーゼ増加の既往歴があった。

44 例中 5 例および文献において報告された 2 例<sup>4)</sup>では、ezetimibe とスタチン系薬剤が併用投与されていた。これらの症例の詳細情報をみると、スタチン系薬剤と ezetimibe との相互作用に一致する所見が認められる。多くの症例では、患者がスタチン系薬剤を長期間使用しており、ezetimibe 追加後 3 ヶ月以内に筋痛またはクレアチンキナーゼ増加の症状が現れている。4 例は ezetimibe のみの中止に伴い回復し、残る 1 例は ezetimibe を併用しない atorvastatin 80 mg/日の再投与に忍容性を示した。

ADRAC は、ezetimibe による筋障害の症例、特に重篤例またはクレアチンキナーゼ増加を伴う症例について報告するよう求めている。

## 文 献

- 1) Ezetrol, Australian Product Information, Merck Sharp & Dohme (Aust.) Pty Ltd. 2 Jun 2004.
- 2) ADRAC. Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. Aust Adv Drug Reactions Bull 2004;23:2.
- 3) Association of Ezetrol (ezetimibe) with myalgia, rhabdomyolysis, hepatitis, pancreatitis, and

thrombocytopenia. Public Advisory Health Canada and Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals, 1 Feb 2005. Internet: [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol_hpc_e.html) (accessed 23 Jun 2005).

- 4) Fux R, Morike K, Gundel U-F, Hartmann R, Gleiter CH. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;140:671-2.

エゼチミブ (ezetimibe, 高コレステロール血症治療薬)

国内: 申請中 (2005/06/29 現在) 海外: 発売済

**Vol.3(2005) No.15(08/11)R6**

**【 豪 TGA 】**

**1. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24 , No.4**

**Pathological gambling with cabergoline**

**Cabergoline による病的賭博**

通知日: 2005/08/03

<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

ADRAC は過去 2 年間に於いて, ['Cabaser'](cabergoline) に関連する病的賭博の報告を 4 件受けている。ADRAC のデータベースでは, この問題に関する報告は 4 件のみであった。患者 4 例はいずれも長期間 levodopa を使用しており, cabergoline を追加してから数ヶ月後に過度のギャンブルが始まった。オーストラリアの症例 4 例中 3 例では強迫行動, 不適切な行動または異常行動もみられた。ギャンブルをはじめとする行動上の問題は, 全例とも cabergoline を中止すると消失した。

病的賭博は, 以前, パーキンソン病に対するドパミン作動薬療法との関連で報告されていた<sup>1)</sup>。これらの患者はほぼ全例が長期間 levodopa を使用しており, 一部の患者は pergolide および pramipexole 等のドパミン受容体作動薬も使用していた。病的賭博は多数の症例において, levodopa およびドパミン受容体作動薬またはそのいずれかの増量後に現れた。

病的賭博をはじめとする嗜癖性および強迫性行動の発現には, ドパミン報酬系の刺激亢進が重要であることが提唱されてきている。

これはきわめて稀な副作用であると思われるが, 処方者は, levodopa とドパミン受容体作動薬の併用患者においてその発現を見逃さないよう注意する必要がある。

## 文 献

- 1) Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 42

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子