



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.04 (2024/02/15)

### 目次

#### 各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Volume 17, Issue 5, December 2023
  - Aripiprazole (['Abilify'] およびそのジェネリック医薬品) : 病的賭博のリスク) .....2

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

- Prescriber Update Vol.44 No.4
  - 経口抗凝固薬: 異常子宮出血の有害反応の可能性 .....6

#### 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.22 (2024) No.04 (02/15) R01

### 【 英MHRA 】

●Aripiprazole (['Abilify'] およびそのジェネリック医薬品): 病的賭博のリスク

**Aripiprazole (Abilify and generic brands): risk of pathological gambling**

**Drug Safety Update Volume 17, Issue 5, December 2023**

通知日: 2023/12/18

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/aripiprazole-abilify-and-generic-brands-risk-of-pathological-gambling>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65805bfc1c0c2a00d18cfc0/December\\_DSU.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65805bfc1c0c2a00d18cfc0/December_DSU.pdf)

### ◇要約

MHRAは、aripiprazoleを処方する医療従事者に対し、ギャンブル依存症および他の衝動制御障害<sup>A</sup>のリスクに十分注意するよう促す。医療従事者は患者、患者の家族および友人に対し、これらのリスクに十分注意するよう助言すべきである。



### ◆医療従事者向け助言

- Aripiprazoleの使用に関連したギャンブル障害および病的賭博<sup>B</sup>、\*<sup>1</sup>のYellow Card<sup>C</sup>報告が増加している。また、この問題への認識不足が懸念されている。
- 英国での報告には、ギャンブル障害の既往のある患者、ない患者いずれも含まれており、またその大半で、aripiprazoleの用量減量または使用中止により症状が消失したと報告されている。
- 患者及びその介護者に対し、ギャンブルへの強い欲求や他の衝動制御障害(暴食、過剰な購買、異常な性欲亢進など)の症状が新たに発現または悪化していないか十分注意するよう助言すること。
- これらの症状が患者に発現した場合、aripiprazoleの用量減量または使用中止を検討すること。
- このリスクへの患者および処方者の認識を高めなければならない。というのは、ギャンブルは自殺との関連がよくみられるリスク因子として認められており、「イングランドにおける自殺防止一分野横断的5カ年戦略」<sup>D</sup>の対象に含まれているためである。
- Aripiprazoleとの関連が疑われる医薬品有害反応はYellow Cardを介して報告すること。

<sup>A</sup> 「衝動制御の障害」(Impulse control disorders)はICH国際医薬用語集MedDRAのHLT(高位語)である。(訳注)

<sup>B</sup> 「病的賭博」(pathological gambling)はMedDRAのPT(基本語)である。(訳注)

<sup>C</sup> 英国の副作用報告システム。詳細は<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>を参照。

<sup>D</sup> Suicide prevention in England: 5-year cross-sector strategy 詳細は下記サイトを参照。

<https://www.gov.uk/government/publications/suicide-prevention-strategy-for-england-2023-to-2028/suicide-prevention-in-england-5-year-cross-sector-strategy>

## ◆医療従事者から患者、親、および介護者に伝えるべき助言

- Aripiprazoleは統合失調症および双極性障害の管理のために用いられる医薬品である。
- 担当医に相談せず、自己判断でaripiprazoleの使用を中止しないこと。
- 過剰なギャンブル行動や衝動制御障害の既往のある患者は、aripiprazoleの使用前に担当医に知らせること。
- 日頃の患者からはかけ離れた行動への強い欲求または渴望(ギャンブル依存, 暴食, 過剰な購買, 異常な性欲亢進など)が発現していることに、患者自身または患者の家族や友人が気づいた場合、担当医に知らせること。



## ◇Aripiprazoleに関連した病的賭博のレビュー

Aripiprazoleは、抗精神病薬と呼ばれるクラスに属する医薬品である。Aripiprazoleの適応は下記の3つである。

- 成人および15歳超の青少年での統合失調症の治療
- 成人および13歳以上の患者における双極 I 型障害における中等度～重度の躁病エピソードの短期治療
- 主に躁症状の既往があり、かつその躁病エピソードにaripiprazoleによる治療が奏効した成人での新たな躁病エピソードの予防

MHRAは関係諸団体から、aripiprazoleの使用と依存症的なギャンブル行動の発現または悪化との関連について十分認識されていないことを懸念する報告を受けている。2023年初頭以降、aripiprazoleに関わるギャンブル、ギャンブル障害、強迫性障害などのYellow Card報告が増加している。

英国のヒト用医薬品委員会 (CHM)<sup>E</sup>の神経科・疼痛管理科・精神科専門家諮問グループ (NPPEAG)<sup>F</sup>により、入手可能なエビデンスのレビューが検討された。NPPEAGは、aripiprazoleの製品概要 (SmPC)<sup>G</sup>および患者用情報リーフレット (PIL)<sup>H</sup>には、病的賭博および他の衝動制御障害に関する情報が記載されていることを指摘した。SmPCでは、衝動制御障害は、その認識がなかった場合、患者自身や他の人々に有害な影響をもたらす可能性があるとして記載されており、aripiprazoleの使用中の患者に欲求の増大が発現した場合、aripiprazoleの用量減量または使用中止を検討するよう助言している。この問題を検討する中で、NPPEAGはMHRAに対し、医療従事者および患者にこれらのリスクへの注意を促すよう勧告した。

<sup>E</sup> Commission on Human Medicines 詳細は下記サイトを参照。

<https://www.gov.uk/government/organisations/commission-on-human-medicines/about/membership>

<sup>F</sup> Neurology, Pain and Psychiatry expert advisory group

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

<sup>H</sup> Patient Information Leaflet

#### ◇Aripiprazoleの使用に伴う病的賭博およびギャンブル障害の英国での報告

MHRAは2009年6月30日～2023年8月28日に、ギャンブルまたはギャンブル障害の副作用の被疑薬としてaripiprazoleが記載されていたYellow Card報告を69件受けた。そのうち32件は2023年に受けた報告であった。Aripiprazoleの使用に伴う強迫性障害またはその関連症状が記載された報告も14件受けていた。Aripiprazoleは処方件数の多い精神病薬であり、この4年間で使用量は増加の一途をたどっている。現時点で入手可能なデータからは、これらの副作用の頻度を決定することはできない。

69件のギャンブルおよびギャンブル障害の報告には、最高60歳の患者も含まれていたものの、全体として、報告の多くは20～40歳の患者であった。患者にギャンブル行動の既往のない症例が多かった。8例では、患者は多額の金銭を失い、相当額の借金を負っていた。症例の大半で、aripiprazoleの中止によりギャンブルへの衝動が顕著に低下したか、完全に消失した。いくつかの症例では、患者はこの副作用について認識していなかったと報告されていた。このリスクへの患者および処方者の認識を高めなければならない。というのは、ギャンブルは自殺との関連がよくみられるリスク因子として認められており、「イングランドにおける自殺防止一分野横断的5カ年戦略」<sup>D</sup>の対象に含まれているためである。

#### 関連資料

- 1) OpenPrescribing: 4.2.1: Antipsychotic drugs – High-level prescribing trends for Aripiprazole:  
<https://openprescribing.net/chemical/0402010AD/>

参考情報

\*1: 日本国内での「病的賭博」(Pathological Gambling)の公式病名の変遷

・米国精神医学会 (APA; American Psychiatric Association) 診断・統計マニュアル

	病名	分類
DSM-IV-TR	病的賭博 (Pathological Gambling)	他のどこにも分類されない衝動制御の障害 (Impulse-Control Disorders Not Elsewhere Classified)
↓		
DSM-5 (2013年)	ギャンブル症/ギャンブル障害 (Gambling Disorder)	物質関連障害および嗜癖性障害群 (Substance-Related and Addictive Disorders)

・世界保健機関 (WHO) による国際疾病分類

	病名	分類
ICD-10	病的賭博 (Pathological gambling)	習慣および衝動の障害 (Habit and impulse disorders)
↓		
ICD-11 (2022年)	ギャンブル行動症† (Gambling disorder)	物質使用症又は嗜癖行動症群 (Disorders due to substance use or addictive behaviours)

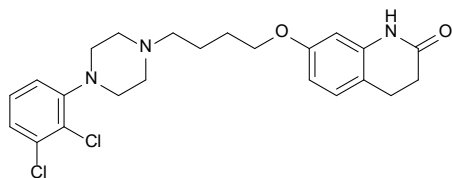
†: 日本語の病名は暫定的

薬剤情報

©Aripiprazole [アリピプラゾール, アリピプラゾール水和物, Aripiprazole Hydrate, DSS (Dopamine System Stabilizer), 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は以下の通り

- ・統合失調症
- ・双極性障害における躁症状の改善
- ・うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
- ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 (原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。)



**Vol.22 (2024) No.04 (02/15) R02**

**【NZ MEDSAFE】**

**●経口抗凝固薬:異常子宮出血の有害反応の可能性**

**Discuss possible effects on uterine bleeding in people taking oral anticoagulant therapy**

**Prescriber Update Vol.44 No.4**

通知日:2023/12/07

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December%202023/Discuss-possible-effects-on-uterine%20bleeding-in-people-taking-oral-anticoagulant-therapy.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-44-No.4-December-2023.pdf>

(抜粋)

◇**重要なメッセージ**

- 経口抗凝固薬による治療開始時および治療期間中に、異常子宮出血(AUB)が新たに発現または悪化する可能性があることを患者に知らせること。
- 閉経前の患者および異常子宮出血の既往を有する患者では、経口抗凝固薬の使用に伴う異常子宮出血のリスクがより高い可能性がある。



Medsafeは、2022年8月～2023年2月に経口抗凝固薬の使用に伴う異常子宮出血の情報をさらに多く収集するため、モニタリング通知 (monitoring communication) <sup>A</sup>を発行した。

本稿は、抗凝固薬の使用に伴うこの特定の種類の出血に対し周知を促すことを目的としている。

◇**経口抗凝固薬について**

Apixaban, dabigatran, rivaroxaban, およびwarfarinは、ニュージーランドで承認されている経口抗凝固薬である。これらの医薬品は、血栓の予防および/または治療に使用される。

出血は経口抗凝固薬の既知の副作用であり、同医薬品が血液凝固カスケードに抑制的に作用することから生じる。これらのリスクは、各製品のデータシートおよび消費者向け医薬品情報 (CMI) <sup>B</sup>に記載されている<sup>1-4)</sup>。

◇**異常子宮出血とは<sup>5)</sup>**

異常子宮出血(AUB)は、正常な月経周期から逸脱した出血として定義される。これには、不規則な月経周期、あるいは月経の間隔、持続期間、経血量の変化が含まれることがある。

AUBは、子宮の器質的な病因(子宮類線維症、がんなど)または子宮以外の原因(多嚢胞性卵巣症候群、あるいは抗凝固薬など血栓を防ぐ医薬品)によって引き起こされることがある。

<sup>A</sup> 医薬品の安全性懸念が特定された際にMedsafeが発行するシグナル通知。 [NIHS医薬品安全性情報Vol.13 No.25 \(2015/12/17\) R05](#)を参照。(訳注)

<sup>B</sup> Consumer Medicine Information

多量の、または長引く子宮出血は日常生活に支障を来すこともあり、場合によっては鉄欠乏症（貧血を伴う/伴わない）を引き起こすことがある。

◇患者により抗凝固薬使用時のAUBの発現リスクが高い場合がある<sup>6,7)</sup>

閉経前の患者およびAUBの既往を有する患者では、経口抗凝固薬の使用に伴うAUBの発現リスクがより高い可能性がある。

無作為化臨床試験および観察研究から得られた限定的なデータから、経口抗凝固薬の種類によって子宮出血プロファイルが異なる可能性が示唆されている。

Rivaroxabanの使用に伴うAUBのリスクは、apixabanおよびwarfarinと比較して高いと考えられる。Dabigatranについては情報が限定的である。

◇経口抗凝固薬の使用期間中はAUBを評価すること<sup>6,7)</sup>

経口抗凝固薬の開始時に、現在および過去の月経出血パターンについて患者に尋ねること。

経口抗凝固薬の使用に伴い、閉経前の患者に対してはAUBが新たに発現または悪化する可能性があること、また閉経後の患者に対しては予期せぬ子宮出血が生じる可能性があることを知らせること。これらの症状が発現した場合は、医療機関を受診するよう患者に予め助言すること。

AUBは治療期間中のどの時点でも生じる可能性がある。経過観察期間中の診察時には、子宮出血パターンに変化はないか患者に尋ねること。

抗凝固薬による治療中にAUBが生じた場合は、原因となる可能性のある疾患(子宮類線維症, 子宮内膜症, がんなど)を検討すること。

◇ニュージーランド国内の症例報告

モニタリング通知の期間中、有害反応モニタリングセンター(CARM)<sup>c)</sup>はrivaroxabanに関連するAUBの報告を4件受けている。Apixaban, dabigatran, およびwarfarinに関する報告はなかった。

表1は、2023年9月27日までの経口抗凝固薬の使用に伴うAUBの報告件数(モニタリング通知に応じて提出された報告を含む)をまとめたものである。

<sup>c)</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

表1:経口抗凝固薬の使用に伴う異常子宮出血のニュージーランド国内の報告数  
(報告された副作用用語別) (2023年9月27日時点)

報告された副作用用語	経口抗凝固薬			
	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Warfarin
月経中間期出血	0	0	0	1
月経過多	0	0	3	2
不正子宮出血	0	0	1	0
膣出血	0	3	2	1
子宮出血	0	0	1	0
合計	0	3	7	4

出典: ニュージーランド有害反応モニタリングセンター (2023年9月27日にデータ抽出)

#### 関連情報

- 経口抗凝固薬の詳細な情報については、[データシートおよび消費者向け医薬品情報 \(CMI\)<sup>D</sup>](#)を参照。
- [Healthifyウェブサイト](#)でも[抗凝固薬の情報](#)を調べることができる。

#### 文献および関連資料

- 1) Pfizer New Zealand Limited. 2019. *Eliquis New Zealand Data Sheet* 30 August 2019. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/eliquistab.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/eliquistab.pdf) (accessed 30 October 2023).
- 2) Boehringer Ingelheim (N.Z.) Limited. 2020. *Pradaxa New Zealand Data Sheet* 11 March 2020. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Pradaxacap.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Pradaxacap.pdf) (accessed 30 October 2023).
- 3) Bayer New Zealand Limited. 2023. *Xarelto New Zealand Data Sheet* 29 May 2023. URL: [medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/x/Xareltotab.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/x/Xareltotab.pdf) (accessed 30 October 2023).
- 4) GlaxoSmithKline NZ Limited. 2023. *Marevan New Zealand Data Sheet* 14 March 2023. URL: [medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/Marevantab.pdf](https://medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/Marevantab.pdf) (accessed 30 October 2023).
- 5) Kaunitz A. 2023. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Terminology, evaluation and approach to diagnosis. In: *UpToDate* 24 July 2023. URL: [uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-terminology-evaluation-and-approach-to-diagnosis](https://uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-terminology-evaluation-and-approach-to-diagnosis) (accessed 19 October 2023).
- 6) Godin R, Marcoux V and Tagalakis V. 2017. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Vascular Pharmacology* 93–5: 1–5. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.001 (accessed 27 June 2023).
- 7) Samuelson Bannow B. 2020. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation.

<sup>D</sup> Consumer Medicine Information



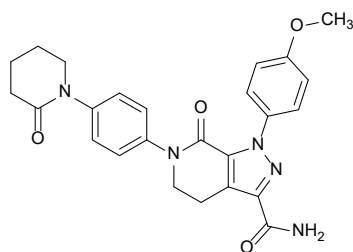
*Hematology: American Society of Hematology. Education Program* 2020(1): 533-7. DOI: 10.1182/hematology.2020000138 (accessed 27 June 2023).

---

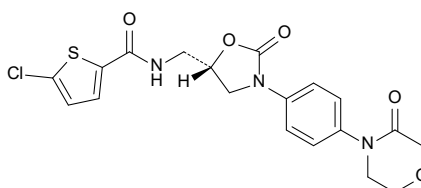
### 薬剤情報

- ◎Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Apixaban〔アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dabigatran Etxilate〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Warfarin〔ワルファリンカリウム, Warfarin Potassium (JP), クマリン系薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済

- 直接作用型第Xa因子阻害薬

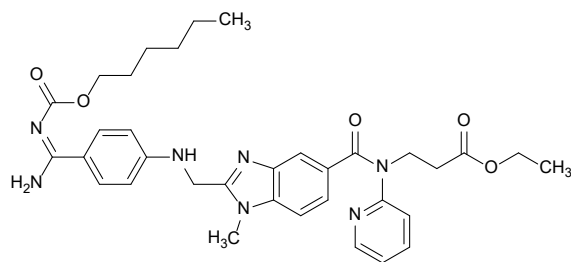


Apixaban



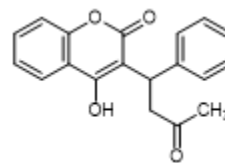
Rivaroxaban

- 直接トロンビン阻害薬



Dabigatran Etxilate

- クマリン系薬(ビタミン K 拮抗薬)



Warfarin

以上

---

### 連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子