

# 2

## 非麦角系ドパミンアゴニストによる突発的睡眠等について（自動車の運転等をさせないことの患者説明の徹底）

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①塩酸プラミペキソール水和物 ②塩酸ロピニロール ③塩酸タリベキソール	①ビ・シフロール錠0.125mg, 同錠0.5mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） ②レキップ錠0.25mg, 同錠1mg, 同錠2mg（グラクソ・スミスクライン） ③ドミン錠0.4（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	抗パーキンソン剤	
効能効果	パーキンソン病	

### 1. 経緯

①塩酸プラミペキソール水和物、②塩酸ロピニロール及び③塩酸タリベキソールは、非麦角系ドパミンアゴニストと呼ばれる抗パーキンソン剤であり、「パーキンソン病」を効能・効果として、それぞれ、①平成16年1月、②平成18年12月及び③平成8年6月から販売が開始されている。

③塩酸タリベキソールについては、販売開始時より使用上の注意の「一般的注意」の項に「眠気等がみられることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事させないように注意する」旨を記載し、医療関係者に注意喚起を行っていた。その後、平成14年2月、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会（CPMP）が、ドパミンアゴニストによる突発的睡眠に関する調査報告（<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pos/057802.pdf>）をとりまとめたことを踏まえ、我が国においても平成15年3月に③塩酸タリベキソールの使用上の注意の「重大な副作用」の項に「突発的睡眠」を追記するとともに、「重要な基本的注意」の項に「突発的睡眠等がみられることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事させないように注意する」旨を追記し、注意喚起を行ってきた。また、①塩酸プラミペキソール水和物及び②塩酸ロピニロールについては、販売開始時より使用上の注意の「警告」の項に「本剤服用中には、自動車の運転等危険を伴う作業に従事させないように注意する」旨を記載するとともに、「重要な基本的注意」の項に「患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車

の運転等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること」及び「重大な副作用」の項に「突発的睡眠等」を記載し、医療関係者に注意喚起を行ってきたところである。

しかしながら、これらの非麦角系ドパミンアゴニスト服用中に自動車を運転し、突発的睡眠等により自動車事故を起こした症例が報告されていることから、これらの服用中に自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事しないよう患者への説明を更に徹底するため、関係企業に対し、平成20年2月12日に使用上の注意の改訂指示等を行ったので、その安全対策について紹介する。

## 2. 副作用の報告状況

平成16年以降の自動車事故に関する副作用報告を表1に示す。

①塩酸プラミペキソール水和物が合計で18人であり、②塩酸ロピニロールと③塩酸タリペキソールが各1人である。なお、③塩酸タリペキソールの1人は①塩酸プラミペキソール水和物との併用例である。

また、①塩酸プラミペキソール水和物における自動車事故に関する副作用報告18人の性別、年齢別及び発生までの服用期間の内訳を図1に示す。

参考として報告された症例の一部を表2に紹介する。

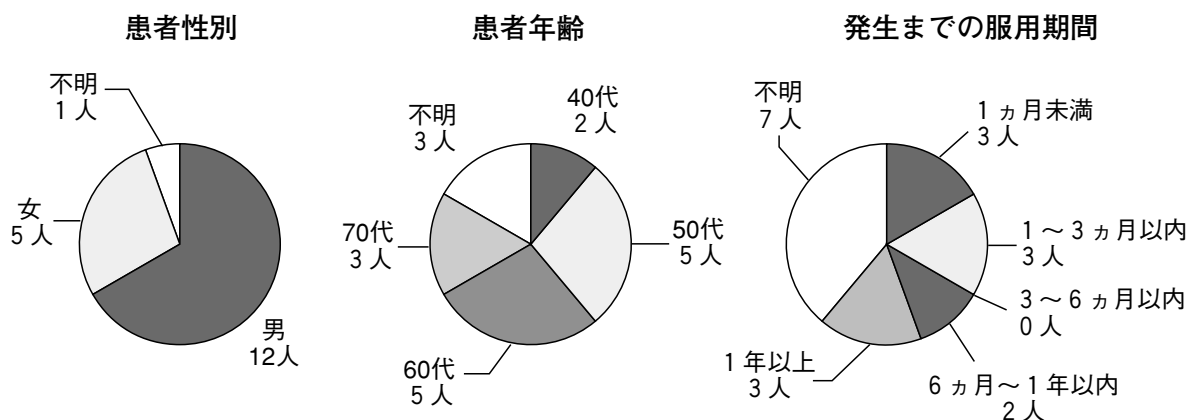
表1 平成16年以降の非麦角系ドパミンアゴニストにおける自動車事故に関する副作用報告の推移

医薬品名	発生時期					
	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	不明	合計
塩酸プラミペキソール水和物	2人 (9,000人)	5人 (28,000人)	3人 (43,000人)	6人 (73,000人)	2人	18人
塩酸ロピニロール	—	—	0人 (不明)	1人 (9,000人)	0人	1人
塩酸タリペキソール	0人 (13,000人)	0人 (10,000人)	0人 (9,000人)	1人 (8,000人)	0人	1人(注)

上段：自動車事故に関する副作用報告数 下段（ ）：関係企業が推計したおおよその年間使用者数

(注)：平成8年の販売開始からの合計は4人となる。

図1 塩酸プラミペキソール水和物における自動車事故に関する副作用報告の内訳



### 3. 安全対策

非麦角系ドパミンアゴニストの使用に際しては、以下の事項に関する患者説明の徹底が重要である。

- (1) 本剤服用により、前兆のない突発的睡眠及び傾眠等が発現するおそれがあること
- (2) 本剤服用中に自動車を運転し、突発的睡眠等をきたした結果、自動車事故を起こした例が報告されていることから、本剤服用中には自動車の運転等危険を伴う作業に従事しないこと

厚生労働省は平成20年2月12日、これらの薬剤の関係企業に対して、「警告」又は「重要な基本的注意」の項を改訂し、突発的睡眠等による自動車事故を起こした例が報告されている旨及び患者に突発的睡眠等についてよく説明する旨を追記するよう指示したところである。また、①塩酸プラミペキソール水和物については、併せて、速やかに「安全性情報」を作成し、医療関係者に対する情報伝達の徹底を指示したところである。

医療関係者におかれては、突発的睡眠等に伴う自動車事故については、患者年齢、性別、発生までの服用期間、発生時の服用量について特定の傾向は認められなかったことから、これらの薬剤服用中の患者に対し、自動車の運転等に従事させないように、十分な説明をお願いします。

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

##### ①塩酸プラミペキソール水和物

[警告]

#### 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

[重要な基本的注意]

突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

##### ②塩酸ロピニロール

[警告]

#### 警告

前兆のない突発的睡眠及び傾眠等がみられることがあり、また突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されているので、患者に本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、本剤服用中には、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

[重要な基本的注意]

突発的睡眠により自動車事故を起こした例が報告されていることから、患者には突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。なお、海外において突発的睡眠を起

した症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例あるいは投与開始後1年以上経過した後に初めて発現した例も報告されている。

### ③塩酸タリベキソール

[重要な基本的注意]

前兆のない突発的睡眠、傾眠、注意力・集中力・反射機能等の低下、ふらつき、めまい及び起立性低血圧がみられることがあり、突発的睡眠等により自動車事故を起こした例が報告されている。突発的睡眠を起こした症例の中には、傾眠や過度の眠気のような前兆を認めなかった例が報告されている。患者には本剤の突発的睡眠及び傾眠等についてよく説明し、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないように注意すること。

表2 症例の概要

#### ①塩酸プラミペキソール水和物

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 40代	パーキンソン病 (便秘)	1.5mg 427日間 ↓ 2mg 28日間 ↓ 2.5mg 510日間 ↓ 3mg 57日間 ↓ 3.5mg 195日間 ↓ 4mg 28日間 ↓ 1.5mg 27日間	<b>突発的睡眠 (自動車事故, 下顎裂傷)</b> 投与開始日 ↓ 投与427日目 ↓ 投与455日目 ↓ 投与965日目 ↓ 投与1022日目 ↓ 投与1217日目 ↓ 投与1243日目	本剤開始 (プロモクリプチン7.5mg/日→本剤1.5mg/日へ変更)。 本剤2mg/日に増量。 本剤2.5mg/日に増量。 本剤3mg/日に増量。 本剤3.5mg/日に増量。 本剤4mg/日に増量。 外出先から約1時間30分かけて、自家用車を運転。自宅まであと2～3分のところ(市街地の道路)で、緩やかな右曲がりカーブ前に睡眠(眠気なし)。覚醒時にガードレールにぶつかり自家用車は大破した。下顎裂傷(事故時の速度:約50km/時)。 事故数時間前のアルコール等の服用なし。 インシュリンの併用なし。 事故前の患者の睡眠状態について ・睡眠の質:中途覚醒あり(有痛性ジストニアにて) ・昼寝:なし 事故発現前について ・パソコン操作中、携帯電話使用中に眠気や意図しないときの眠り込みあり。 投与1245日目 ↓ 投与1272日目 (投与中止日)
併用薬:レボドパ・カルビドパ, アマンタジン塩酸塩, ジアゼパム, 塩酸セレギリン, エンタカポン					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 70代	パーキンソン病（高血圧，高脂血症，便秘，逆流性食道炎，胃潰瘍）	0.125mg 7日間 ↓ 0.5mg 7日間 ↓ 1mg 7日間 ↓ 1.5mg 7日間 ↓ 2mg 17日間 ↓ 2.5mg 7日間 ↓ 3mg 210日間 ↓ 1.5mg 56日間 ↓ 2mg 55日間	<b>突発的睡眠（自動車事故）</b> 投与開始日 眠気の訴えなし。 投与約1年目 久しぶりに車を運転したところ，病院からの帰宅中，突如眠り込み，ガードレールに接触。反対車線側（右側）のガードレールに車がこすれる音で気づいた。 事故発現前（前日から1週間）患者の睡眠状態について ・夜間平均睡眠時間：10時間 ・睡眠の質：トイレに1～2回起きてもよく眠れていた。 ・昼寝：昼食後，よく昼寝をしていた（30～60分）。
併用薬：フマル酸ビソプロロール，ニフェジピン，バルサルタン，アトルバスタチンカルシウム水和物，イコサペント酸エチル，重質酸化マグネシウム，ラベプラゾールナトリウム				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	男 60代	パーキンソン病（便秘）	0.25mg 投与継続	<b>傾眠（自動車事故）</b> 本剤投与開始前に眠気の訴えはなかった。 投与開始日 本剤の投与（0.25mg/日）開始。 投与約60日目 車で自宅を出て約15分後に，傾眠による自動車事故（約40km/時で電柱にぶつめた）を起こした。
併用薬：カベルゴリン，トリヘキシフェニジル塩酸塩，酸化マグネシウム，レボドパ・カルビドパ				

② 塩酸ロピニロール

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	男 50代	パーキンソン病 (高コレステロール血症)	1.5mg 43日間	<b>突発的睡眠 (自動車事故)</b> 投与開始日 本剤1.5mgをパーキンソン病に対して投与開始。 投与37日目 本剤投与30分後、運転していたところ突然記憶がなくなり、止まっている車に追突して気がついた。患者の身体は問題なし。 投与43日目 (投与中止日) 本剤を投与中止。	
併用薬：レボドパ・カルビドパ，塩酸セレギリン，トリヘキシフェニジル塩酸塩，アトルバスタチンカルシウム水和物					

③ 塩酸タリペキソール

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
5	男 40代	パーキンソン病 (なし)	0.8mg 50日間 ↓ 0.4mg 7日間	<b>突発的睡眠 (自動車事故)</b> 投与開始日 本剤 (塩酸タリペキソール) 0.8mgをパーキンソン病に対して投与開始。なお、本剤投与203日前より塩酸プラミベキソール水和物3mgを投与。 不明 自宅近くの電柱と自宅ガレージで、自家用車運転中車をぶつけている。いずれも低速で、外傷などなく、車が少しへこんだり、傷ついた程度であった。「後から考えると、一瞬意識が飛んだような感じで、ぶつけてから気がついた」とのこと。受診時に主治医への報告はなかった。 投与48日目 約2週間睡眠不足が続き、前日も睡眠不足で、睡眠時間は4時間程度であった。なお、本剤0.8mgの処方があるが「本剤は飲んだり、飲まなかったりしているので、前日は服用しなかった」とのことであった。 起床時レボドパ・カルビドパ100mg，朝食後レボドパ・カルビドパ50mg，エンタカポン200mg，ペルゴリド250μg，塩酸プラミベキソール水和物0.5mgを内服し，車で出勤。 制限速度内で運転中 (約40km/時) 前を走っていた車が信号で減速したのまでは覚えているが、「一瞬眠ったように思う」。気がついてブレーキをかけたが間に合わず追突事故を起こした。自分には外傷などなかった。相手は「軽症のムチウチ症」であったとのこと。 投与50日目 午前，当院受診。投与48日目の交通事故の報告が主治医にあった。同日より塩酸プラミベキソール水和物3mg/日→1.5mg/日，本剤0.8mg/日→0.4mg/日に減量。 投与57日目 (投与中止日) 塩酸プラミベキソール水和物及び本剤を中止。 中止後，現在まで突発的睡眠，眠気は起こっていない。	
併用薬：塩酸プラミベキソール水和物，エンタカポン，ゾニサミド，クロナゼパム，ペルゴリド，アマリジン塩酸塩，レボドパ・カルビドパ					