

平成21年 1 1 月 6 日

三環系、四環系抗うつ薬等と攻撃性等について**1. はじめに**

抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor、以下「SSRI」という。）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor、以下「SNRI」という。）による攻撃性等に関しては、傷害等の他害行為があったもの等を含む副作用報告を整理・調査した結果を踏まえ、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等に十分注意を払っていただくべきことなどについて、注意喚起を図る必要があると判断されたことから、平成21年5月8日、関係企業に対し、使用上の注意の改訂指示を行ったところである（参考）。

わが国で承認されているSSRI及びSNRI以外の抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩（経口剤及び注射剤）、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ薬（セチプチリンマレイン酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩）、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドの13成分がある。

今般、これら13成分の抗うつ薬について、SSRI及びSNRIと同様の注意喚起の必要性を検討するため、傷害等の他害行為があったもの等を含めた攻撃性等に関する副作用報告を整理・調査した結果（別紙1、別紙2）、スルピリドを除く12成分について、その必要があると判断されたことから、関係企業に対し、平成21年7月3日に使用上の注意の改訂指示を行った（別紙3）。

2. 敵意／攻撃性等の副作用報告の状況等

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドについて、各医薬品の販売開始から平成21年5月15日までの副作用報告のうち、「敵意／攻撃性」（ICH国際医薬用語集（MedDRA）日本語版）等に該当するもの、そのうち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の各件数は、別紙1の表のとおりであった。

症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの合計13件について因果関係を精査した結果、クロミプラミン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩及びトラゾドン塩酸塩の副作用報告のうち、各1件の計3件について医薬品と他害行為との因果関係が否定できないと評価された。これら3件以外の副作用報告10件については、医薬品と他害行為との因果関係は不明又は併用されたSSRIによる影響が大きいと評価された。

また、因果関係が否定できないと評価されたものを含め、因果関係を精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状等の併存障害を有する状況において、抗うつ薬を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われ、SSRI及びSNRIと同様の傾向が認められた。

3. 安全対策の内容等について

このようなことから、専門家による検討を踏まえ、これまでに「敵意／攻撃性」等の副作用報告が認められない成分も含めて三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬及びトラゾドン塩酸塩については、類似の薬理作用により抗うつ作用が得られていると考えられることから、SSRI及びSNRIと同様に使用上の注意を改訂し、注意喚起を行う必要があると評価された。

一方、スルピリドについては、傷害等の他害行為のあったもの等を含め「敵意／攻撃性」等の副作用報告の集積が認められるものの、いずれも併用されたSSRIによる影響が大きいと考えられることから、現時点では新たな注意喚起を行わず、今後の副作用報告を注視することが妥当であると判断された。

4. 今後の対応について

今般の抗うつ薬による攻撃性等の副作用報告の整理・調査の結果を踏まえると、使用上の注意における攻撃性等に関する注意喚起に加え、抗うつ薬の処方に際しての診療、患者・家族等に対する適切な情報提供等が重要と考えられた。日本うつ病学会に設置された「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長樋口輝彦国立精神・神経センター総長）が、平成21年6月16日に「抗うつ薬の適切な使い方について—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—」

(<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/img/tsukaikata.pdf>) を発表しており、引き続き、同委員会の協力を得て、抗うつ薬の適正使用のための適切かつ効果的な情報提供の内容等を検討することとしている（別紙4）。

○症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の副作用報告状況（件数）

成分名	敵意／攻撃性等〈件〉	うち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの（うち、因果関係が否定できないと評価されたもの）〈件〉
アミトリプチリン塩酸	5	0（0）
アモキサピン	3	0（0）
イミプラミン塩酸塩	15	0（0）
クロミプラミン塩酸塩 （経口剤及び注射剤）	29	7*（1）
ドスレピン塩酸塩	6	1（0）
トリミプラミンマレイン酸塩	0	0（0）
ノルトリプチリン塩酸塩	0	0（0）
ロフェプラミン塩酸塩	0	0（0）
セチプチリンマレイン酸塩	5	2（1）
マプロチリン塩酸塩	10	1（0）
ミアンセリン塩酸塩	14	0（0）
トラゾドン塩酸塩	18	1（1）
スルピリド	9	1**（0）
合計	114	13（3）

*うち2件が症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

**症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

別紙2

No.	報告年	性別	年齢	代	商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
1	-	男	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	未回復	家族に暴力を振るう	アルプラゾラム	本剤使用理由: 強迫性障害 発現時期: 69日目
2	-	男	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	激越	回復	母親のささいなことばにも興奮して暴れる	なし	本剤使用理由: 強迫性障害 発現時期: 増量約1週間後
3	2006	男	16	歳	ドグマチール	スルピリド	TAB	攻撃性	回復	母親に暴力。	マレイン酸フルボキサミン	

2. 傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告

No.	報告年	性別	年齢	代	商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
4	-	女	10	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	不明	部屋の壁を蹴り飛ばす	なし	本剤使用理由: 強迫症状 発現時期: 不明
5	-	男	40	代	アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	易刺激性	不明	不機嫌になって周囲に当り散らす	バルプロ酸ナトリウム、オランザピン	本剤使用理由: 大うつ病性障害 発現時期: 不明

No.	報告年	性別	年齢	商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
6	1987	男	58	歳 プロチアデン	塩酸ドスレピン	CAP	躁転	回復	看護者に攻撃的となった り、混乱状態を呈する。	クロルジアゼポキシド、フルニトラゼパム、ニカルジピン	
7	1990	男	46	歳 テシプール	マレイン酸セチプチリン	TAB	精神運動興奮	回復	重篤な精神運動興奮(多弁、落ち着かない等)が目立つ。	塩酸プロメタジン、クロルプロマジン、レボメプロマジン、ハロペリドール、塩酸クロルフェニラミン・塩酸プロメタジン・フェノバルビタール配合剤、プラバスタチンナトリウム	
8	1994	男	不明	ルジオミール	塩酸マプロチリン	TAB	精神過多症候群、妄想	回復	机をバンバンたたいたり精神運動性興奮も出現。	なし	
9	1994	男	49	歳 テシプール	マレイン酸セチプチリン	TAB	興奮、衝動行為、焦燥感	回復	衝動行動発現(ガラス窓を割り、叫び声をあげる)。	ネモナプリド、塩酸スルトプリド、小柴胡湯	

No.	報告年	性別	年齢	商品名	一般名	剤形	副作用名(PT)	転帰	他害行為	併用薬	備考
10	1995	男	45	歳 レスリン	塩酸トラゾドン	TAB	躁転	回復	他患・看護スタッフ・家族に対し、興奮・攻撃的となり、観念奔逸も認めため躁転と判断。	スルピリド、ロフラゼプ酸エチル、ゾピクロン、フルニトラゼパム	
11	2003	女	27	歳 アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	躁病	軽快	小児病棟の看護師や両親と些細なことを契機に諍議する等易怒性が顕著となった。	マレイン酸フルボキサミン、アモキサピン、プロマゼパム、塩酸パロキセチン水和物	
12	2005	男	45	歳 アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	双極1型障害	回復	自傷行為や諍議などのトラブルが頻発した	塩酸パロキセチン水和物;ゾテピン;カルバマゼピン;アモキサピン;フマル酸クエチアピン;マレイン酸フルボキサミン;バルプロ酸ナトリウム;炭酸リチウム;塩酸ミルナシプラン	
13	2005	男	20	歳 アナフラニール	塩酸クロミプラミン	TAB	気分変化	回復	壁、机、ベッドを壊すなどの衝動性が見られ、他人に対し敵意を抱くようになった	ロフラゼプ酸エチル	

【改訂案】アモキサピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン（経口剤）、塩酸クロミプラミン（注射剤）、塩酸ドスレピン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸ロフェプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチプチリン、塩酸トラゾドン

現行	改訂案
<p>慎重投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕 ・ 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 <p>重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。 	<p>慎重投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状が増悪することがある。〕 ・ 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 ・ <u>衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</u> ・ <u>自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕</u> <p>重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 ・ <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察</u>

・ 家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

・ 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

6. (略)

抗うつ薬の適切な使い方について
—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—

2009年6月16日

日本うつ病学会
抗うつ薬の適正使用に関する委員会

新規抗うつ薬の使用によって攻撃性や衝動性や自傷行為が増す例があることから、2009年5月に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）といった新規抗うつ薬の使用上の注意に関する改訂が行われたこととはご存知のことと思います。

日本うつ病学会は、この問題を検討するために「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」を立ち上げ、詳細な検討を加え、今後正式な「適正使用のための提言」を作成すべく準備を進めておりますが、多少時間を要することから、現段階で分かる情報をもとに学会としての見解を皆様にお伝えしようと思っております。

まず、これらの攻撃性や衝動性、自傷行為の出現の多くはアクティベーション・シンドローム（賦活症候群）といわれる症状の一部である可能性が高いと思われまます。アクティベーション・シンドロームとは、抗うつ薬の服用開始（多くは2週間以内）や増量に伴って、不安、焦燥（イライラ、ソワソワ）、パニック発作、不眠、易刺激性（ちょっとしたことで怒りっぽくなったり敏感に反応すること）、敵意、衝動性、アカシジア（身体がソワソワ・ムズムズしてじっとしてられない状態）、軽躁・躁状態（普段より動き過ぎたり、しゃべり過ぎる、怒りっぽくなる）といった症状が出現することがあり、これらの症状の集まりのことを表す言葉です。

新規抗うつ薬によりこれらの症状が出現したと言われていますが、アクティベーション・シンドロームは新規抗うつ薬だけでなく、従来から使用されているその他の抗うつ薬でも起こりうるということが報告されています。東京女子医科大学病院の原田医師らの外来カルテ調査によると、神経精神科で新たに抗うつ薬が処方された方のうち、4.3%の方にこの状態の出現が疑われた（これらの症状のひとつ、またはそれ以上が出現した）と報告されています。ただし、この状態は一過性のものであり、ご本人やご家族、周囲の方がこの症状を疑った際にはすぐに担当医に相談されることで対応が可能です。一般的な対応としては、担当医と相談の上、抗うつ薬を初めて服用された方は中止すること、増量された方はその前の用量に戻すことが勧められます。また、必要であれば、抗不安薬の頓服、気分安定薬や抗精神病薬を追加投与することで改善することが一般的です。

ただし、アクティベーション・シンドロームで見られる症状は病気そのものの症状と類似していることが多いのも事実です。うつ病及び、うつ状態ではイライラ感、焦燥感、衝動性の亢進や死にたい気持ちといった症状がみられることがありますし、双極性障害（躁うつ病）の躁状態では不眠、易刺激性、イライラ、といった症状がみられることがしばしばあります。また、治療中にうつ状態から躁状態に変化すると、躁状態の症状として、不眠、イライラ、刺激により興奮しやすくなる（易刺激性）、あるいは衝動性の亢進などが現れます。

うつ病及び、うつ状態の治療には薬物療法の他にも心理療法などさまざまな治療方法がありますが、抗うつ薬を中心とした薬物療法が最も早く効果を発現させ、確実に効果を表すとされています。

ここで、ごく簡単に抗うつ薬の歴史を振り返っておきましょう。抗うつ薬が登場したのは1950年代ですが、それ以前は治療法と呼べるものは「持続睡眠療法」と「電気ショック療法」しかありませんでした。抗うつ薬の登場がうつ病の治療を大きく進歩させたことは明らかです。しかし、初期の抗うつ薬は副作用が多く、安全性にも問題があり、服用しづらいものでした。この半世紀の間に、できるだけ副作用が少なく安全性の高い薬（最近で言えばSSRI, SNRIをはじめとする新規抗うつ薬）が開発されてきて、今日に至っています。しかし、まだまったく副作用のない薬を得るには至っていません。もともと薬にはプラス面（ベネフィット＝効果）とマイナス面（リスク＝副作用）があり、これらを秤にかけてプラス面がマイナス面を上回るときに薬として使うわけです。新規抗うつ薬についても同じことが言えますので、細心の注意を払いながら、その効果を最大限得られるように使用することが大切です。

このたびの改訂は、新規抗うつ薬の使用とこれらの症状の因果関係が否定できない事例が存在したという理由で厚生労働省から製薬企業への指示を受けて行われました。皆様方も今回の報道に過剰に不安になることなく、治療にあたっての主治医からの説明をお聞きになった上で十分に意見を交換し、必要に応じて対策を講じていただくことにより、こうした問題は軽減できるものと考えられますので、ご理解のほどよろしくお願いいたします。

平成21年5月8日

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等について

1. 国内におけるこれまでの経緯

抗うつ剤による興奮、攻撃性、易刺激性等については、例えばパロキセチン塩酸塩水和物の使用上の注意では、「敵意」、「攻撃性」、「敵対的行為」、「激越」を記載し注意喚起を行っているところである。今回、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等を服用した後、興奮、攻撃性、易刺激性等の副作用を来した副作用報告の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が含まれていることから、医薬品医療機器総合機構安全部 (以下「機構安全部」) は、SSRI 等の服用とこれらの他害行為の因果関係および必要な安全対策について、調査を行った。

2. 欧米における状況

米国、欧州、カナダにおいても、現在の添付文書において興奮、攻撃性、易刺激性等の注意喚起が記載されている。なお、カナダにおいては、他害行為についての注意喚起が記載されている (別添1)。

3. 機構安全部における調査

(1) 調査内容および評価結果

医薬品医療機器総合機構において、平成21年3月以降、うつ病の専門家等の意見も聴取しながら、副作用症例の評価及び添付文書の改訂のための調査検討を行った。調査対象医薬品は、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩とした。調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成21年3月末日までに報告され、副作用用語辞典 (MedDRA) 標準検索式 (SMQ) の「敵意/攻撃性」に該当する副作用報告等を抽出した。

その結果、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩の副作用報告のうち、それぞれ173件、65件、15件、15件を調査対象とした (別添2)。

別添2の通り抽出した副作用報告のうち、症例経過から傷害等の他害行為があった塩酸パロキセチン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリンの副作用報告として、それぞれ26件、7件、2件について因果関係を精査した。なおミルナシプラン塩酸塩については、症例経過から傷害等の他害行為があった副作用報告が集積されていないことから、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告 (4件) について因果関係を精査した。

因果関係を精査した結果、塩酸パロキセチンの副作用報告のうち2件、マレイン酸フルボキサミンの副作用報告のうち2件において、医薬品と他害行為との因果関係が否定できないものと評価した。これらの副作用報告以外は、医薬品と他害行為との因果関係は不明と評価した。なお、因果関係が否定できないと評価された副作用報告を含め、精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティー障害といった併存障害を有する状況において、SSRI等を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われた。したがって、SSRI等を処方する際には、患者の背景等を十分に踏まえ、躁うつ病の患者、脳の器質的障害または統合失調症の素因のある患者、衝動性が高い併存障害を有する患者においては、慎重に投与する必要があると評価した。

また、因果関係を精査した結果を踏まえ、他害行為が医薬品の副作用によるものなのか、病気や併存障害の進展によるものなのか等について明らかでない症例が多いことから、副作用、病気又は併存障害の進展のいずれの原因であっても、自殺に関するリスクと同様に、患者およびその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起することが必要であると評価した。

なお、ミルナシプラン塩酸塩については、傷害等の他害行為があった副作用報告は集積されていないものの、傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告が集積されており、副作用報告を精査した結果、他のSSRIと同様の傾向が認められることから、SSRIと同様の注意喚起を行う必要があると評価した。なお、SSRIおよびミルナシプラン塩酸塩以外の抗うつ剤については、引き続き、服作用報告の精査等の調査を行うこととした。

(2) 評価結果を踏まえた安全対策措置案

以上の結果を踏まえ、別添3の通り、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩について、使用上の注意を改訂し、「重要な基本的注意」の項に興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び「慎重投与」の項に他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追記することが妥当であると評価した。

4. 今後の対応について

日本うつ病学会において「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長 樋口輝彦・国立精神神経センター総長）が設置されたことを受け、当該委員会と協力し、添付文書改訂や症例評価に基づき、診療や患者・家族等に対する適切かつ効果的な情報提供の内容・手段等について検討する（参考）。

SSRI以外の抗うつ剤については、現時点までの情報収集が十分でなかったことから、引き続き、情報収集と調査を行うこととする。

各国の添付文書における「攻撃性」に関する記述の比較
 (パロキセチン塩酸塩水和物の事例) (仮訳)

別添1

(外国の添付文書の各項目は日本の添付文書に相当する項目に対応させている。)

	カナダ (2008年9月12日改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告				
重要な基本的注意	<<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> 大人及び小児：追加データ SSRIや他の新規抗うつ剤における臨床試験及び市販後報告において、自傷や他害を含む重篤な激越型有害事象がある。激越型事象には、アカシジア、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>～</u> がある。これらの事象は治療開始から数週間以内に発生する場合がある。	<<WARNINGS>> 抗うつ剤を投与された患者は、特に治療開始の最初の数ヶ月あるいは投与量を変更した場合は、症状の悪化、自殺、行動の異常な変化などについて医師の適切な観察が必要。例えば、不安、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、 <u>～</u> が主なうつ症状の大人と小児において報告されているが、症状の発現とうつの悪化や自殺衝動との相関関係は確立されていない。	<<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○18歳以下の小児及び青年 18歳以下の小児及び青年にはパロキセチンで治療すべきでない。自殺～、 <u>敵意</u> (主に攻撃性、反抗的行動や怒り)～。 ○セロトニン症候群／神経弛緩薬性悪性症候群 (NMS) ～セロトニン症候群やNMSは生命を脅かすおそれがあることから、以下の症状が発現した場合には、対症療法があることを条件にパロキセチンによる治療を中止すべき：～精神錯乱や昏睡を増悪させる極端な激越	
副作用	○治療の停止による有害事象：～1%以上で～ <u>激越</u> ～を含む。 ○市販後調査：治療停止の場合に加え、～ <u>激越</u> ～が報告されている。	○症状の悪化及び自殺のリスク：患者、その家族や介護者は不安、 <u>激越</u> 、パニック発作、不眠症、興奮性、 <u>敵意</u> 、 <u>攻撃性</u> 、衝動性、アカシジア (精神運動性不安) が現れる可能性があることに留意すべき。	○精神障害：よくみられる：～ <u>激越</u> ～ ○神経系障害：～非常に希：セロトニン症候群 (症状は～ <u>激越</u> ～を含む) ○治療停止に伴い見られる症状：あまりない： <u>激越</u> ～	○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～ <u>激越</u> ～ 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐／起立困難等の精神運動系 <u>激越</u> であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。
過量投与	本剤のみの過量投与に係る有害事象で最もよく報告されているものは、眠気、悪心、ふるえ、めまい、嘔吐、下痢、 <u>激越</u> 、 <u>攻撃性</u> ～	有害事象として、眠気、昏睡～があり、他によくみられる症状として、散瞳、けいれん、 <u>～</u> 、 <u>攻撃性反応</u> 、 <u>～</u> 等がある。		
小児への投与	7歳から18歳でプラセボを対象とする臨床試験で、～少なくとも2%以上でプラセボに比べて少なくとも2倍以上の頻度の有害事象は、～情動不安定、 <u>敵意</u> ～、 <u>激越</u> である。	プラセボを対象薬とした小児臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、情動不安定、 <u>敵意</u> 、 <u>激越</u> 、 <u>～</u> が報告されている。	小児への臨床試験で生じた有害事象：10-12週間の短期間の小児及び青年を対象とした臨床試験で、少なくとも2%かつプラセボよりも少なくとも2倍の頻度で、自殺関連行動 (～)、自傷行動及び増大する敵意がある。増大する敵意は強迫性障害及び12歳未満の小児に特に生じる。その他の事象として～ <u>激越</u> ～がある。	本剤投与中：食欲減退、 <u>～</u> 、 <u>敵意</u> 、 <u>激越</u> 、情動不安定 <u>～</u> 。また、 <u>敵意</u> (<u>攻撃性</u> 、 <u>敵対的行為</u> 、 <u>怒り</u> 等) は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

(参考) 原文

	カナダ (2008年9月改訂)	米国 (2009年1月30日改訂)	英国 (2009年2月23日改訂)	日本 (2008年5月改訂)
	Paxil	PAXIL CR	Seroxat Tablets	パキシル錠
警告	/			
重要な基本的注意	<p><<WARNINGS AND PRECAUTIONS>> Adult and Pediatrics: Additional data There are clinical trial and post-marketing reports with SSRIs and other newer antidepressants, in both pediatrics and adults, of severe agitation-type adverse events coupled with self-harm or harm to others. The agitation-type events include: akathisia, agitation, --- hostility, aggression, ---. In some cases, the events occurred within several weeks of starting treatment.</p>	<p><<WARNINGS>> All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases. The following symptoms, anxiety, agitation, --, hostility, aggressiveness, --</p>	<p><<4.4 Special warnings and precautions for use>> ○Use in children and adolescents under 18 years of age Paroxetine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide --, and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger), ---. ○Serotonin Syndrome/Neuroleptic Malignant Syndrome --- As these syndromes may result in potentially life-threatening conditions, treatment with paroxetine should be discontinued if such events (---, extreme agitation progressing to delirium and coma) occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.</p>	/
副作用	<p>○Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment: --- The most common events leading to discontinuation (reported by 1% or more of subjects) included: ---, agitation, ----. ○Post-Marketing: -- There have been spontaneous reports of adverse events upon the discontinuation ---, including but not limited to the following: --- agitation ----.</p>	<p>○Clinical worsening and Suicide Risk: Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), ---</p>	<p>○Psychiatric disorders Common: ---, agitation ○Nervous system disorders Very rare: serotonin syndrome (symptoms may include agitation, ---) ○Withdrawal symptoms seen on discontinuation of paroxetine treatment Uncommon: agitation, ----</p>	<p>○その他の副作用： 精神神経系：1%未満～激越～ 注2) 内的な落ち着きのなさ、静坐／起立困難等の精神運動系激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。</p>
過量投与	<p>The most commonly reported adverse events subsequent to paroxetine-only overdose include: somnolence, nausea, tremor, dizziness, vomiting, diarrhea, agitation, aggression, anxiety, --</p>	<p>Commonly reported adverse events associated with paroxetine overdose include somnolence, coma, --- include mydriasis, convulsions, --, aggressive reactions, ---</p>	/	

小児への 投与	In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients aged 7 to 18 years with depression, --- at least 2% of pediatric patients -- at a rate at least twice that for pediatric patients receiving placebo: emotional lability --- hostility --- and agitation.	In placebo-controlled clinical trials conducted with pediatric patients, the following adverse events were reported in at least 2% of pediatric patients -- and occurred at a rate at least twice --- : emotional lability --, hostility, --- and agitation.	○Adverse events from paediatric clinical trials In short-term (up to 10-12 weeks) clinical trials in children and adolescents, -- at a frequency of at least 2% --- at a rate of at least twice that of placebo were: increased suicidal related behaviours (--), self harm behaviours and increased hostility. -- Increased hostility occurred particularly in children with obsessive compulsive disorder, and especially in younger children less than 12 years of age. --- Additional events -- agitation, ---	本剤投与中：食欲減退、～～敵意、激越、情動不安定～～。また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。
------------	--	--	---	--

1. 塩酸パロキセチン水和物

※ 平成21年5月8日の医薬品等安全対策部会以降に修正を行ったもの

1-1. 傷害等の他害行為があった副作用報告

症例No.	年齢	性別	副作用名 (PT)	転帰	他害行為	併用薬	診療科	主病名	併存障害
1-1	20代	女	幻聴 錯乱状態 幻視	回復 回復 回復	ナイフを振りかざす、スタッフにたいする暴言、暴行	-	不明	うつ病 (大うつ病以外)	過食症
1-2	60代	女	錯乱状態	回復	反抗的態度、興奮、嘔み付く	マレイン酸フルボキサミン、スルピリド、フルニトラゼパム、カリジノゲナーゼ、エチゾラム、テオフィリン、塩酸ラニチジン、アロプリノール、喘息吸入薬	精神科単科	うつ病 (大うつ病以外)	
1-3	30代	男	被害妄想 錯乱状態	不明 軽快	交通違反にて検挙された際、急に怒り出し拳銃を奪い取ろうとする。父親とけんかし、窓側ラスを割る	ロルメタゼパム、ロフラゼブ酸エチル、フルトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	
1-4	30代	女	激越	回復	電話で主治医を罵り自殺すると言う。母親に対して皆殺しにしてやると言い、刃物で自分や母親を切る。灯油を撒いて火を点ける。襖を破って物を投げる。	マレイン酸レボメプロマジン、バルプロ酸ナトリウム、フルニトラゼパム	クリニック (精神科)	うつ病 (大うつ病以外)	パーソナリティ障害
1-5	20代	男	躁病	回復	けんか、他人の首を刀で刺し、警察に逮捕された。	リスペリドン	クリニック (精神科)	うつ状態	