

1

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 等と攻撃性等について

	成分名	販売名 (会社名)
成分名 販売名 (会社名)	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠25, 同錠50, 同錠75 (明治製菓) ルボックス錠25, 同錠50, 同錠75 (ソルベイ製菓)
	パロキセチン塩酸塩水和物 塩酸セルトラリン ミルナシプララン塩酸塩	パキシル錠10mg, 同錠20mg (グラクソ・スミスクライン) ジェイゾロフト錠25mg, 同錠50mg (ファイザー) トレドミン錠12.5mg, 同錠15mg, 同錠25mg, 同錠50mg (旭化成ファーマ) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「JG」, 同錠25mg「JG」(日本ジェネリック) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「NP」, 同錠25mg「NP」(ニプロファーマ) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「NT」, 同錠25mg「NT」(ニプロジェネファ) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「TYK」, 同錠25mg「TYK」(大正薬品工業) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「アメル」, 同錠25mg「アメル」(共和薬品工業) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「サワイ」, 同錠25mg「サワイ」(沢井製薬) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「タイヨー」, 同錠25mg「タイヨー」(大洋薬品工業) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「トーワ」, 同錠25mg「トーワ」(東和薬品) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「日医工」, 同錠25mg「日医工」(日医工) ミルナシプララン塩酸塩錠15mg「AFP」, 同錠25mg「AFP」(アルフレッサファーマ)
薬効分類等	精神神経用剤	
効能・効果	フルボキサミンマレイン酸塩 うつ病・うつ状態, 強迫性障害, 社会不安障害 パロキセチン塩酸塩水和物 うつ病・うつ状態, パニック障害, 強迫性障害 塩酸セルトラリン うつ病・うつ状態, パニック障害 ミルナシプララン塩酸塩 うつ病・うつ状態	

1. はじめに

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。）は、セロトニンを放出するシナプスのセロトニントランスポーターに選択的に作用し、セロトニンの再取り込みを阻害することで、うつ症状等の改善を図る抗うつ薬である。わが国で承認されているSSRIは、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物及び塩酸セルトラリンの3成分であり、それぞれ、平成11年5月、平成12年11月及び平成18年7月に販売が開始され、年間約82万人（平成20年4月～平成21年3月）、年間約123万人（平成20年4月～平成21年3月）及び年間約58万人（平成20年4月～平成21年3月）（以上、いずれも関係企業の推計による）の患者に使用されている。

また、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。）は、シナプスにおけるセロトニンとノルアドレナリンの再吸収を阻害することで、うつ症状等の改善を図る抗うつ薬である。わが国で承認されているSNRIは、ミルナシプラン塩酸塩1成分であり、平成12年10月に販売が開始され、年間約38万人（平成20年4月～平成21年3月：関係企業の推計による）の患者に使用されている。

SSRI及びSNRIによる攻撃性等に関しては、これまで、使用上の注意の「副作用」の項に激越、焦燥（感）、易刺激性、易興奮性、興奮又は攻撃的反応等の精神神経系の副作用を記載し、注意喚起を図ってきたところである。

今般、SSRI及びSNRIについて、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、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、関係企業に対し、平成21年5月8日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

2. 敵意／攻撃性等の副作用報告の状況等及び安全対策の内容等について

SSRI及びSNRIについて、各医薬品の販売開始から平成21年3月末日までの副作用報告^(注)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、症例経過から傷害等の他害行為のあったもの等の各件数は、下表のとおりであった。

(注) これらの副作用報告の概要については、本件に係る措置についての報告が行われた薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会（平成21年5月8日開催）の資料（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0508-4j.pdf>；6～38頁）に掲載されている。

医薬品名（一般的名称）	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等 (うち、因果関係が否定できないと評価されたもの) 〈件〉
フルボキサミンマレイン酸塩	65	7 (2)
パロキセチン塩酸塩水和物	173	26 (2)
塩酸セルトラリン	15	2 (0)
ミルナシプラン塩酸塩	15	0* (0)

* 症例の経過から傷害等の他害行為につながる可能性があったものが4件ある。

これらの症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等合計39件（他害行為につながる可能性があったミルナシプラン塩酸塩に係るもの4件を含む。）について因果関係を精査した結果、フルボキサミンマレイン酸塩及びパロキセチン塩酸塩水和物の副作用報告のうち、各2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。これら計4件以外の副作用報告35件については、医薬品と他害行為との因果関係は不明と評価された。

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、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった併存障害を有する状況において、SSRI又はSNRI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。このようなことから、SSRI又はSNRI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、脳の器質的障害又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された。

また、これらの因果関係の精査の結果を踏まえ、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、患者及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された。

なお、ミルナシプラン塩酸塩については、傷害等の他害行為のあった副作用報告はなかったものの、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あり、これらを精査した結果、SSRIと同様の傾向が認められたことから、SSRIと同様の注意喚起が必要であると評価された。

このようなことから、専門家による検討を踏まえ、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に不安、焦燥、興奮、パニック発作、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性等があらわれることが報告されている旨、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、他害行為等が報告されている旨、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する旨及び家族等に興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化等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旨を追記し、更なる注意喚起を図る必要があるとされたものである。

また、併せて、脳の器質的障害又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等に対して慎重に投与するよう、「慎重投与」の項への追記がされたものである。

引き続き、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）の協力を得て、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等を検討することとしている。

また、今後とも、SSRI及びSNRIの副作用報告の精査を行っていくとともに、これら以外の抗うつ薬についても、同様の副作用報告の精査等を行うこととしていることを申し添える。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

フルボキサミンマレイン酸塩

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

[重要な基本的注意] 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。

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。

パロキセチン塩酸塩水和物

[慎重投与] 躁うつ病患者

脳の器質的障害又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

[重要な基本的注意]

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。

なお，うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり，さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので，このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。

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。

塩酸セルトラリン

[慎重投与] 躁うつ病患者

脳の器質的障害又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

[重要な基本的注意]

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。

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。

ミルナシبران塩酸塩

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

[重要な基本的注意] 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。

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。

症例の概要

〈フルボキサミンマレイン酸塩〉

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 20代	抑うつ状態 (なし)	50mg 7日間 ↓ 75mg 64日間 ↓ 100mg 21日間 ↓ 150mg 25日間	攻撃性 既往症：高校生時代にノイローゼ 投与約8ヵ月前 広場恐怖を伴うパニック障害で抑うつ症状も伴った。発病当初はパニック障害のみで、後にうつ病が加わり難治となった。当初、アモキサピン、ロフラゼブ酸エチル、ロフェプラミン塩酸塩などを使用したが、十分改善しなかった。 投与開始日 本剤50mg投与開始。なお投与直前の症状は、抑うつ気分、入眠障害、不安、恐怖、突然の動悸であった。 投与8日目 本剤75mgに増量。 投与72日目 本剤100mgに増量。パニック障害及びうつ状態は落ち着いてきていたが、イライラすることが多く、母親と口論するようになり、スルピリドを追加。パチンコ依存症や過食傾向もみられた。 投与116日目 焦燥感の増悪によるものと考えられるが、夫に暴力をふるい、救急車で救急病院に運ばれ一日入院。 投与117日目 (投与中止日) 更に原疾患のため精神科へ入院。本剤のみ中止。アモキサピン、ロフラゼブ酸エチル、スルピリドはそのまま服薬。 中止約1週間後 改善した。
併用薬：ロフラゼブ酸エチル、アモキサピン、スルピリド				

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	女 20代	抑うつ状態 (なし)	75mg 10日間 ↓ 100mg 21日間 ↓ 150mg 8日間	攻撃性 投与約2年前 投与約6ヵ月前 投与開始日 投与11日目 投与32日目 投与39日目 (投与中止日) 中止1日後 中止7日後	強迫性障害、パニック障害、恐怖症、抑うつ状態に対してアモキサピンとスルピリド、ドスレピン塩酸塩を投与開始。イライラして夫や母親にあたったり、物を投げたりしたことがあった。 ロフラゼブ酸エチル投与開始。 本剤75mg投与開始。なお投与直前の症状は、抑うつ気分、入眠障害、激越、不安、緊張、恐怖、動悸、嘔気、めまいであった。 本剤100mgに増量。 本剤150mgに増量。 母親に暴力をふるう。焦燥感の増悪によるものと考えられる。本剤投与中止。 スルピリド、アモキサピンの投与により症状は改善した。軽快。強迫性障害は比較的落ち着いたが、抑うつ症状は繰り返し発現していた。
併用薬：ロフラゼブ酸エチル、アモキサピン、スルピリド、ドスレピン塩酸塩					

<パロキセチン塩酸塩水和物>

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	
3	女 60代	うつ病 (高血圧症、 慢性気管支喘 息、高尿酸血 症、胃炎)	20mg 28日間 ↓ 40mg 43日間	錯乱状態 投与87日前 投与開始日 投与29日目 投与68日目 投与70日目 投与71日目 (投与中止日) 中止1日後 中止3日後 中止12日後	うつ病の治療のため、フルボキサミンマレイン酸塩100mg、フルニトラゼパム1mgの投与開始。 スルピリドの投与期間は不明。 本剤20mg投与開始。本剤投与直前の症状として、抑うつ気分、不安が見られた。 本剤40mgに増量。 不眠、食欲不振、集中力がなく家事ができない。 不眠、多弁、多動、幻聴、幻視(錯覚に近い)、次に気が散る、反抗的態度、興奮、かみつく、物をつかみ離さない等、多彩な症状が発現。 本剤及びフルボキサミンマレイン酸塩投与中止。 上記症状があり、家族ではとても手に負えないため入院。エチゾラム、カリジノゲナーゼ、フルニトラゼパムのみ服薬させ、ハロペリドール2.5mg、ビペリデン乳酸塩2.5mgを筋注し、輸液の点滴(3日間投与)にて自然経過観察を行う。数日間個室収容抑制が必要であった。 数時間の睡眠、少しずつ摂食するようになり、精神症状も次第に改善した。 ほぼ元どおり正常な状態となったため退院となる。
併用薬：フルボキサミンマレイン酸塩、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、ラニチジン塩酸塩、アロプリノール、喘息吸入薬					

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 20代	うつ状態 (統合失調症)	10mg 71日間	躁病 投与開始日 投与51日目 投与52日目 投与71日目 (投与中止日)	抑うつ状態のため本剤10mg投与開始。本剤投与直前の症状として、抑うつ気分、仕事への意欲の影響が見られた。 躁転発現。 夜中に町中にてけんかし、他人の首を刀で刺す。 本剤投与中止。落ち着く。
併用薬：リスペリドン					