1

三環系，四環系抗うつ薬等と 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）	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠10，同錠25（萬有製薬），アミプリン錠（10mg）（小林化工），ノーマルン錠10mg，同錠25mg（沢井製薬）
	アモキサピン	アモキサン細粒10%，同カプセル10mg，同カプセル25mg，同カプセル50mg（ワイス）
	イミプラミン塩酸塩	イミドール糖衣錠（10），同糖衣錠（25）（田辺三菱製薬），トフラニール錠10mg，同錠25mg（ノバルティスファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（経口剤）	アナフラニール錠10mg，同錠25mg（アルフレッサファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（注射剤）	アナフラニール点滴静注液25mg（アルフレッサファーマ）
	セチプチリンマレイン酸塩	テシプール錠1mg（持田製薬），ビスプール錠1mg（メデイサ新薬）
	ドスレピン塩酸塩	プロチアデン錠25（科研製薬）
	トラゾドン塩酸塩	デジレル錠25，同錠50（ファイザー），レスリン錠25，同錠50（シェリング・プラウ），アンデプレ錠25mg，同錠50mg（共和薬品工業）
	トリミプラミンマレイン酸塩	スルモンチール散10%，同錠10mg，同錠25mg（塩野義製薬）
	ノリトリプチリン塩酸塩	ノリトレン錠10mg，同錠25mg（大日本住友製薬）
	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（ノバルティスファーマ），クロンモリン錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（高田製薬），ノイオミール錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（共和薬品工業），マプロミール錠10mg（小林化工）
	ミアンセリン塩酸塩	テトラミド錠10mg，同錠30mg（シェリング・プラウ）
	ロフェプラミン塩酸塩	アンプリット錠10mg，同錠25mg（第一三共）
	薬効分類等	精神神経用剤
	アミトリプチリン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態，夜尿症 アモキサピン，セチプチリンマレイン酸塩，トラゾドン塩酸塩，マプロチリン塩酸塩，ミアンセリン塩酸塩，ロフェプラミン塩酸塩 うつ病・うつ状態 イミプラミン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症（昼・夜）	

効 能・効 果	クロミプラミン塩酸塩（経口剤） 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症
	クロミプラミン塩酸塩（注射剤），トリミプラミンマレイン酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態
	ドスレピン塩酸塩 うつ病及びうつ状態
	ノルトリプチリン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病およびうつ状態（内因性うつ病，反応性うつ病，退行期うつ病，神経症性うつ状態，脳器質性精神障害のうつ状態）

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。（「医薬品・医療機器等安全性情報No.258（平成21年6月）」参照）

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，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

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，下表のとおりであった。

	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塩	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)

*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

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。

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。

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、抗うつ薬の処方の際の診療、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>）を公表したところであり、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。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

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）

セチプチリンマレイン酸塩

ドスレピン塩酸塩

トラゾドン塩酸塩

トリミプラミンマレイン酸塩

ノルトリプチリン塩酸塩

マプロチリン塩酸塩

ミアンセリン塩酸塩

ロフェプラミン塩酸塩

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

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

[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。

クロミプラミン塩酸塩（注射剤）

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

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

[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，投与量を増量せず，

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

〈クロミプラミン塩酸塩（経口剤）〉 [三環系抗うつ薬]

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
1	男 20代	強迫性障害 (感情障害)	20mg 13日間 ↓ 40mg 12日間	敵意，いらいら，衝動性，不眠 投与8年前 この頃から徐々に強迫症状が出現し，電気を消す順番を守る，服のタグが出ていないかを3回，7回と数字を決めて確認するなどの行為がみられるようになり，不潔恐怖も出現した。 投与開始日 強迫性障害に対して，本剤20mg投与開始。 投与14日目 本剤40mgに増量し，ロフラゼブ酸エチル2mgの投与開始。 投与16日目 苛々感が出現し，壁，机，ベッドを壊すなど衝動性がみられ，他人に対して敵意を抱くようになった。 睡眠は短縮し，1時間程度となった。 投与25日目 本剤の投与中止。 (投与中止日) 中止3日後 入院。情動の不安定さに対して，バルプロ酸ナトリウム400mgの投与開始。 中止4日後 回復。
併用薬：ロフラゼブ酸エチル				

〈セチプチリンマレイン酸塩〉 [四環系抗うつ薬]

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
2	男 40代	意欲低下 (統合失調症，慢性肝炎)	3mg 14日間 ↓ 6mg 42日間 ↓ 3mg 投与継続	興奮，衝動行為，焦燥感 投与14年前 統合失調症発病。 投与開始日 意欲低下のため，本剤3mg投与開始。 投与15日目 本剤6mgに増量。 投与53日目 興奮，衝動行為（ガラス窓を割り，叫び声を上げる），焦燥感が発現。 投与57日目 本剤3mgに減量し，経過観察とした。 投与84日目 易怒性，焦燥感，興奮等消失。
併用薬：ネモナプリド，スルトプリド塩酸塩，小柴胡湯				

〈トラゾドン塩酸塩〉

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
3	男 40代	双極性うつ病 (不眠)	75mg 13日間	<p>躁転</p> <p>投与開始日 本剤75mg投与開始。</p> <p>投与13日目 気分高揚を認め、他患・看護スタッフ・家族に対し、興奮・攻撃的となり、観念奔逸も認めたため躁転と判断。本剤及び併用薬剤の投与を中止。ゾテピン，炭酸リチウムによる治療を開始。</p> <p>中止150日後 回復。</p>
併用薬：スルピリド，ロフラゼブ酸エチル，ゾピクロン，フルニトラゼパム				