

2

SSRI/SNRIと他害行為について

1. 背景

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。）を服用後の敵意、攻撃性等、及びそれらに伴う他害行為に関する副作用については、平成21年5月8日に開催された厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会において、国内におけるSSRI/SNRIに関連する副作用報告を精査した結果、関連医薬品の添付文書の「使用上の注意」に、興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び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決定され、同日、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った^{1, 2)}。（「医薬品・医療機器等安全性情報No.258（平成21年6月）」参照）

今般、医薬品医療機器総合機構に集積された企業からの自発報告データのうち、上記のとおり、医薬品等安全対策部会において精査されたSSRI/SNRIによる他害行為等の副作用報告について、他害行為発生のリスク因子を探索的に検討することを目的とし、症例集積検討を実施した結果の概要を以下に報告する。

なお、本調査対象であるSSRI/SNRI服用者における他害行為については、研究論文等の情報が不十分であった。これに対し、自殺関連行為については、大規模データベースを用いたケースコントロール研究等の疫学研究論文が数多く公表され、様々な背景因子に関するリスクの定量化が行われている。また、平成16年3月に米国規制当局において、SSRI/SNRIを服用した若年層における自殺念慮・自殺企図発生リスクに関する措置が取られた際、他害行為等の症状が見られた場合には治療レジメンの変更の必要があるという見解を示していた^{3, 4)}。以上のことから、他害行為発生のリスク因子の抽出にあたっては、既に知られている自殺関連行為発生のリスク因子を中心に本検討を行った。

2. 方法

■対象薬剤

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

■対象副作用

MedDRA標準検索式 (SMQ)「敵意／攻撃性」カテゴリーに該当するもの、FDA Talk Paperで記載された他害行為関連の症状名に該当するもの、又は上記以外で企業にて他害行為に関する副作用であると判断されたもの。

■対象報告

薬事法第77条の4の2に基づき、製造販売業者より報告された国内副作用報告。なお、妊婦がSSRI又はSNRIを服用し、その見において認められた副作用に関する報告（易刺激性の2報告、いずれもパロキセチン塩酸塩水和物）については、対象から除外した。また、上記の対象副作用に該当するものの、報告された副作用が重篤でない場合についても、対象から除外した。

■集計

患者背景因子別の全体集計と、他害行為レベル*の集計を実施した。

* 各症例の経過情報に基づき、他害行為のレベルを以下のとおり定義し、集計に用いた。

レベル2：他害行為あり

殺人等の傷害の症例であり、例えば、刃物で切る、家族・他患者に対する暴力行為といった経過情報が記載された症例

レベル1：他害行為あり

殺意等の傷害につながる可能性のある症例であり、例えば、暴言を吐く、カッとしやすくなるといった経過情報が記載された症例

レベル0：他害行為なし

他害行為に関する具体的な情報は記載されていないものの、報告された副作用名が上記の対象副作用に合致した症例

3. 結果概要

・解析対象症例：222症例

・性別：女性111症例，男性110症例（不明1症例）。他害行為レベル別に見ると，女性ではレベル0の割合が男性より高く，男性ではレベル2の割合が女性より高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	28%	30	14%	221
性別							
女性	79	71%	25	23%	7	6%	111
男性	51	46%	36	33%	23	21%	110

(行%)

※ 性別不明：1症例

- ・年齢：中央値41歳（第一分位点28，第三分位点59），最小値12歳，最大値91歳。他害行為レベル別では，レベルが高いほど年齢の中央値が低かった。

	他害行為レベル			全体
	0	1	2	
	126	58	27	211
年齢要約				
最小値	12	14	13	12
25%点	28	30	28	28
中央値	45	40	31	41
75%点	59	57	53	59
最大値	91	85	70	91

※ 年齢不明：11症例

- ・主病名：「大うつ病又はうつ病」の診断が最も多く74症例，次いで「うつ状態」が36症例であった。他害行為レベル別に見ると，「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例では，それ以外の主病名に比べてレベル0の割合が比較的高く，レベル2の割合が比較的低かったのに対し，「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」「双極性障害」ではレベル0の割合が比較的低く，特に「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」でレベル2の割合が比較的高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
主病名*							
大うつ病	27	73%	7	19%	3	8%	37
大うつ病以外のうつ病	6	67%	2	22%	1	11%	9
大うつ病かどうか不明のうつ病	21	75%	7	25%	0	0%	28
うつ状態	19	53%	9	25%	8	22%	36
不安障害	6	43%	5	36%	3	21%	14
パニック障害	9	69%	2	15%	2	15%	13
PTSD	1	25%	3	75%	0	0%	4
強迫性障害	4	36%	5	45%	2	18%	11
発達障害	1	50%	0	0%	1	50%	2
アルコール症（乱用）	1	100%	0	0%	0	0%	1
双極性障害	14	54%	9	35%	3	12%	26
その他	15	54%	6	21%	7	25%	28
不明	23	51%	16	36%	6	13%	45

(行%)

* 複数回答有（のべ数）

- ・併存障害：「有」が110症例，「無」が47症例，「不明」が65症例であった。「有」の症例の中では，パーソナリティ障害が13例と最も多かった（データ非掲載）。他害行為レベル別に見ると，「有」の症例では「無」よりもレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
併存障害の有無							
有	63	57%	29	26%	18	16%	110
無	32	68%	11	23%	4	9%	47
不明	35	54%	21	32%	9	14%	65

(行%)

- ・過去の衝動的行為：「有」が34症例，「無」が101症例，「不明」が87症例であった。「有」の症例では「無」に比べてレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
過去の衝動的行為の有無							
有	12	35%	10	29%	12	35%	34
無	65	64%	26	26%	10	10%	101
不明	53	61%	25	29%	9	10%	87

(行%)

4. 考察

- ・薬剤の種類：本調査では，自発報告をもとにしたデータであるため，レポーティングバイアスによる影響を大きく受けることから，薬剤の種類の違いによる検討は行っていない。
- ・性別：SSRIによる自殺の副作用については，女性は，男性に比べて自殺念慮・自殺企図の発生リスクが高く，男性は，女性に比べて自殺行為に至るリスクが高いとされている⁵⁾。本調査においても，女性の症例でレベル0の割合が高いことから，他害行為企図・念慮にとどまっている傾向が見られたのに対して，男性の症例ではレベル1，2の割合が高く，他害行為に至るものが多い傾向が見られた。
- ・年齢：SSRIによる自殺関連行為の副作用については既に，添付文書上で24歳以下での自殺念慮・自殺企図のリスク増大が注意喚起されているなどして，若年層がリスク因子であることは知られている⁶⁾。本調査においても，他害行為レベルが高いほど年齢が下がる傾向が見られた。
- ・主病名，併存障害：「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例に比べて「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。また，併存障害「有」の症例で

は他害行為レベルが高かった。

- ・過去の衝動的行為：SSRIによる自殺の副作用については、過去歴はリスクファクターであると言われている^{7, 8)}。本調査においても、「有」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。
- ・処方状況（投与期間・併用状況等）については、情報不足により、今回の検討から評価に必要な情報を得ることが難しかった。

本調査は自発報告による比較対照群のない症例集積検討であり、データの欠測や、過少報告といった限界はあるが、探索的な解析をすることで、いくつかのリスク候補因子を挙げることができた。また、今回検討した項目の範囲では、自殺関連行為発生と似たリスク因子プロファイルを持つ可能性も確認された。今後、更に情報を強化するためには、これらの因子に注目してデザインされた比較対照群をおいた観察研究を実施するなど、より妥当性の高い手法を用いてリスクを定量化する必要がある。

なお、今回の検討によって明らかとなった主なりスク候補因子については、既に添付文書にて注意喚起しているところであり、今後もSSRI/SNRIの使用にあたっては、治療の経過における患者の状態の変化等に注意する必要がある。

〈参考文献〉

- 1) 平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 配布資料 (No.2-4 抗うつ薬の副作用と他害行動について)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0508-4j.pdf>
- 2) 使用上の注意改訂情報 (平成21年5月8日指示分)
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20090508.html>
- 3) FDA Public Health Advisory ; March 22, 2004. Subject : WORSENING DEPRESSION AND SUICIDALITY IN PATIENTS BEING TREATED WITH ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS
<http://www.antidepressantsfacts.com/2004-03-22-FDA-SSRI-warning.htm>
- 4) FDA Talk Paper T04-08 March 22, 2004
<http://wrongfullyinjured.com/links/FDA3-23-04.pdf>
- 5) Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors ; JAMA. 2004 Jul 21 ; 292 (3) : 338-43
- 6) 使用上の注意改訂情報 (平成16年5月12日指示分)
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20040512.html>
- 7) Jick H, Ulcickas M, Dean A. Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin, or trazodone. Pharmacotherapy. 1992 ; 12 : 451-454
- 8) Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ. 1995 ; 310 : 215-218