



目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 禁煙補助薬varenicline[‘Chantix’]:アルコールとの相互作用, 痙攣発作のまれなリスク, 気分・行動・思考に関する副作用の研究について記載するため製品表示を改訂.....2
- ヒトの細胞, 組織, および細胞・組織由来製品の使用に関連した有害反応の調査・報告に関する企業向けガイダンス案を公開.....7

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 36 No.1
 - 抗うつ薬および抗精神病薬:性機能不全のリスク10
 - 医薬品の表示—有効成分の塩形態に注意14

「医薬品安全性情報」は, 安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し, 重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し, 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説, その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.08 (04/23) R01

【 米FDA 】

- 禁煙補助薬 varenicline[‘Chantix’]:アルコールとの相互作用, 痙攣発作のまれなリスク, 気分・行動・思考に関する副作用の研究について記載するため製品表示を改訂

FDA updates label for stop smoking drug (varenicline) to include potential alcohol interaction, rare risk of seizures, and studies of side effects on mood, behavior, or thinking

Drug Safety Communication

通知日:2015/03/09

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436960.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436494.htm>

FDAは、処方箋薬である禁煙補助薬varenicline[‘Chantix’]について、患者のアルコールへの反応の仕方を変化させることがあると警告している。さらに、vareniclineの治療患者でまれに痙攣発作が報告されている。これらのリスクについて警告するため、FDAはvareniclineの製品表示改訂を承認した。患者は、自身のアルコール耐性にvareniclineがどのような影響を及ぼすかを認識するまで、アルコールの摂取量を減らすべきである。Vareniclineの使用中に痙攣発作が起こった患者は、vareniclineの使用を中止し、直ちに医師の診察を受けるべきである。



何百万人もの米国人が喫煙を原因とする重大な健康問題を抱えているが、それは禁煙によって低減することができる。Varenicline[‘Chantix’]は、成人の禁煙を補助するFDA承認の処方箋薬である。臨床試験において、vareniclineはプラセボ治療と比べ、禁煙および禁煙状態の1年間持続の可能性を高めることが示されている。

FDAは、vareniclineの製造業者であるPfizer社から提出された症例集積をレビューするとともに、FDAの有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベース収載報告のうち、vareniclineで治療中の患者がアルコールを摂取して有害事象が発現した症例も検討した。一部の患者は、アルコール耐性が低下したり(酩酊状態の亢進, 異常行動, 攻撃的行動など), 起こった事を記憶していなかったりした(「データの要約」を参照)。

またFDAは、vareniclineの使用に伴う痙攣発作の症例についても、FAERSおよび医学文献¹⁾をレビューし、vareniclineの使用中に痙攣発作を起こした患者のうち、それまで痙攣発作の既往がなかった患者、もしくは発作障害の既往はあったが十分コントロールされていた患者での症例を特定した。これらの症例の多くで、痙攣発作はvareniclineの使用開始後1カ月以内に発現していた。これらのリスクに関する情報は、vareniclineの製品表示の「警告および使用上の注意」の項と Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)に追加された。

^A FDA Adverse Event Reporting System

またFDAは、vareniclineの使用に伴い、気分、行動、思考への精神神経系の副作用が発現するリスクについて調査・検討したいくつかの研究に関する情報を盛り込み、製品表示の「警告および使用上の注意」の項を改訂した。これらの研究とは、いくつかの観察研究²⁻⁵⁾や、Pfizer社が無作為化比較臨床試験データについて行った解析⁶⁾などである。これらの研究ではvareniclineの使用による精神神経系副作用のリスク上昇は示されていないが、すべての種類の精神神経系副作用を調べたわけではなく、また限界もあってFDAは信頼性ある結論を得るに至らなかった。

FDAは2009年^{B)}と2011年^{C)}に、vareniclineの使用に伴い重篤な精神神経系副作用が起こる可能性について通知し、また2014年10月のFDA諮問委員会の会議^{D)}で、前述した最近の研究について討議した。Pfizer社はこのリスクについて調査するため大規模な安全性臨床試験を実施中であり、その結果は2015年後半に得られる見込みである。この新たな情報を入手した場合、FDAは更新情報を国民一般に適宜提供する予定である。

FDAは、医療従事者および患者に対し、varenicline[‘Chantix’]に関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム^{E)}に報告するよう強く要請する。

.....Varenicline[‘Chantix’]について.....

- 成人の禁煙を補助するために用いられる処方箋薬。
- 臨床試験において、プラセボに比べ、禁煙を1年間持続する可能性を高めることが示されている。
- 2013年に、米国の院外薬局で、約120万人の患者が[‘Chantix’]の処方調剤を受けた⁷⁾。

.....

◆医療従事者向け追加情報

- 痙攣発作の既往のある患者や、発作閾値を低下させることのある他の要因をもつ患者については、vareniclineを処方する前に、痙攣発作が発現するリスクと、得られる可能性のあるベネフィットを比較考量すること。
- 激越、敵意、攻撃的行動、抑うつ気分や、普段はみられないような行動・思考の変化が発現した場合、あるいは自殺念慮や自殺行為が発現した場合には、直ちにvareniclineの使用を中止するよう、患者に助言すること。
- Vareniclineの処方時に渡されるMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)に目を通すよう、患者に促すこと。

^{B)} 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.7 No.16(2009/08/06)を参照。

^{C)} 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.24(2011/11/24)を参照。

^{D)} 以下のサイトを参照：

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm418704.htm>

^{E)} MedWatch オンライン副作用報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

◆データの要約

◇アルコールとの相互作用

FDAは、FAERSデータベースを検索し、2006年のvarenicline [‘Chantix’]の承認以降に、vareniclineを使用中で、かつアルコールを摂取した患者において、アルコール耐性低下(11人)または攻撃的行動(37人)に関連した有害事象を計48例特定した。アルコール耐性低下の症例ではいずれの患者も、過量のアルコールは摂取していないと報告していた。また、vareniclineの使用開始前は、同量のアルコールを摂取しても、これらの有害作用は発現しなかったと報告していた。転帰には、アルコール耐性低下のため自動車事故を起こして警察に逮捕された患者1例、顔面に重傷を負った患者1例が含まれていた。攻撃的行動がみられた37例では、vareniclineの使用中に摂取したアルコールは、事象の理由となるほどの量ではなかった。これらの症例の半数以上で、患者は自らの行動がvarenicline治療の前と比べてかなり変化したと述べていた。22例では人または器物の損傷が報告されていた。

Varenicline使用患者で、アルコール摂取後に健忘が発現した症例も報告されている。FAERSのアルコール耐性低下の症例のほとんどすべてと、Pfizer社提出のいくつかの症例(FAERSの検索で見出せなかったもの)で、患者は自分に起こった事についてあまり記憶していないと述べていた。さらに、攻撃的行動の症例37例のうち16例(43%)で、患者は自分に起こった事についてまったく記憶がない、またはよく記憶していないと報告しており、この16例の多くは、人および/または器物に物理的損傷を与えたと報告している。

◇痙攣発作

FAERSと医学文献¹⁾を検索し、varenicline使用患者での痙攣発作の症例を64例特定した。Vareniclineの使用開始から痙攣発作発現までの期間(中央値)は2~3週間であった(症例の60%で、痙攣発作発現までの期間が報告されていた)。37例で、患者は痙攣発作の既往がなかった。この37例のうち10例では、varenicline以外に痙攣発作の要因がなかった。残りの27例では、抗精神病薬など、発作閾値を低下させ得る医薬品を併用していたなど、他の要因が痙攣発作に関与していた可能性がある。64例のうち27例で、患者は痙攣発作の薬剤による管理歴があった。

◇精神神経系有害事象

◇Pfizer社が無作為化比較試験データについて行った解析

自殺念慮と自殺行為^Fについて評価するため、5つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験(varenicline 1,130人、プラセボ 777人、計1,907人)のメタアナリシスが実施された。このメタアナリシスには、統合失調症または統合失調感情障害の既往のある患者を対象とした1試験(127人)と、うつ病の既往のある患者を対象とした1試験(525人)が含まれていた。その結果によれば、varenicline治療患者では、プラセボ治療患者に比べ、自殺念慮および/または自殺行為の発生率

^F これらの試験では、自殺関連イベントはColumbia-Suicide Severity Rating Scale(C-SSRS:コロンビア自殺評価スケール)を用いて評価、報告されている。

上昇は示されなかった[リスク比(RR)0.79, 95%信頼区間(CI)[0.46~1.36]]。患者55人が自殺念慮または自殺行為を報告し、そのうち48人(varenicline 24人, プラセボ 24人)は, 統合失調症, 統合失調感情障害, またはうつ病の既往のある患者が組み入れられた2つの試験で見出された。他の3つの試験では, 事象数はわずかであった(varenicline 4例, プラセボ 3例)。

Vareniclineの精神系の安全性を評価するため, 18の無作為化二重盲検プラセボ対照試験(上記の5試験を含む)を用いた統合解析が行われた。この統合解析には患者8,521人が含まれており(varenicline 5,072人, プラセボ 3,449人), 患者の一部はベースライン時に精神疾患を有していた。その結果から, よくみられる精神系の事象について, varenicline治療群とプラセボ治療群とで発生率は同程度であることが示された。

◇観察研究

4つの観察研究[各研究とも解析対象者数は, 1万~3万人(調整後)]を用いて, 特定の精神神経系重篤事象(精神神経系疾患による入院, 致死性および非致死性の自傷行為)のリスクを, varenicline使用者と, ニコチン置換療法またはbupropion使用者とで比較した²⁻⁵⁾。いずれの研究も後ろ向きコホート研究で, 精神疾患の既往のある患者, ない患者の両方が組み入れられていた。

このうち2研究では, 精神神経系事象による入院リスクに関し, varenicline使用者とニコチンパッチ使用者との間に差はみられなかった[1つ目の研究:ハザード比(HR)=1.14, 95%CI[0.56~2.34]; 2つ目の研究:HR=0.76, 95%CI[0.40~1.46]]。しかし, 両研究とも, 転帰の特定に用いた診断コードを医療記録と照合して検証してはいなかった。3つ目の研究では, 救急外来の受診中や入院中に精神系有害事象と診断されるリスクに関し, varenicline使用者とbupropion使用者との間に差は示されなかった(HR=0.85, 95%CI[0.55~1.30])。Bupropionも精神神経系有害事象との関連がみられているため, この結果を用いて, vareniclineは他の禁煙療法(ニコチン療法, 非薬物療法など)に比べてリスクが高くない, と言うことはできない。

4つ目の研究では, 致死性および非致死性の自傷行為のリスクに関し, varenicline使用者とニコチン置換療法の使用者とが比較された。いずれの薬物治療についても, 治療開始後3カ月間に特定された自殺はまれであったが(varenicline使用者31,260人中2例, ニコチン置換療法の使用者81,545人中6例), この研究には重大な限界がある。最も重要な点は, これらのデータがvarenicline使用者における精神神経系有害事象の報告が一般に周知された後で得られたことである。医師が, 精神神経疾患のリスク因子のない患者にvareniclineを処方するようになったため, vareniclineが精神神経系有害事象と関連していないようにみえた可能性がある。Varenicline使用者には精神神経系有害事象のリスクを伴う併存疾患がより少なかったことから, 精神神経系疾患の既往のある患者には優先的にニコチン置換療法が処方され, より健康な患者には優先的にvareniclineが処方されていたことが示唆された。この種のバイアスは, 他の潜在的な残差交絡とともに, 比較結果に影響した可能性がある。観察研究の別の重要な限界は, vareniclineに関連した有害事象の市販後自発報告に記載された精神神経系有害事象すべてを網羅していなかった点である。

観察研究の結果は安心感を持ってそうではあるが、vareniclineと精神神経系有害事象との関連を完全に評価しているわけではないため、vareniclineの使用に伴う精神神経系有害事象のリスクはなると解釈することはできない。これらの研究には限界があったため、精神神経系有害事象の実際の発生率が過小評価されている可能性があり、vareniclineの使用に伴う相対リスクが予測し難くなっている。Pfizer社が実施中の市販後臨床試験 (FDAが要求) は、精神神経系リスクをより完全に検証するようデザインされているため、これらのリスクに関してより詳細な知見が得られる可能性がある。この試験の結果は2015年後半に得られる見込みである。

精神神経系関連の研究はすべて、2014年10月16日に開催されたFDAの精神薬理学諮問委員会^Gと医薬品安全性・リスク管理諮問委員会^Hとの合同会議で検討された^I。

文献および関連資料

- 1) Serafini A, Crespel A, Velizara R, Gelisse P. Varenicline-induced grand mal seizure. *Epileptic Disord* 2010;12:338.
- 2) Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of neuropsychiatric adverse events. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>. Published October 24, 2011. Accessed January 14, 2015.
・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.24 (2011/11/24)
- 3) Meyer TE, Taylor LG, Xie S, Graham DJ, Mosholder AD, Williams JR, et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013;108:203-10.
- 4) Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013;108:1336-43.
- 5) Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
- 6) Food and Drug Administration. Briefing Information for the October 16, 2014 Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRM). <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm418704.htm>. Published October 14, 2014. Accessed February 6, 2015.
- 7) IMS Health, Total Patient Tracker (TPT). Year 2013. Data extracted May 2014.

^G Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee

^H Drug Safety and Risk Management Advisory Committee

^I この会議の安全性レビュー、背景情報、議事録の詳細は下記サイトを参照。

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm394880.htm>

関連情報

- FDAのvarenicline[‘Chantix’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

- アルコールとの相互作用については,【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.02 (2015/01/29)
- 精神神経系有害事象については,【米FDA】Vol.9 No.24 (2011/11/24),【英MHRA】Vol.7 No.24 (2009/11/26),【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.19 (2009/09/17)ほか。

薬剤情報

- ◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate, $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.08 (04/23) R02

【米FDA】

- ヒトの細胞, 組織, および細胞・組織由来製品の使用に関連した有害反応の調査・報告に関する企業向けガイダンス案を公開

Investigating and Reporting Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Draft Guidance for Industry; Availability

Vaccines, Blood & Biologics

通知日: 2015/02/12

<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2015-02-20/pdf/2015-03490.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM434834.pdf>

(Web掲載日: 2015/02/20)

◆Federal Register (連邦官報) Vol.80 No.34より抜粋

FDAは2015年2月付で,「公衆衛生法第361条および連邦行政命令集第21編1271条(21 CFR part 1271)^Aのみに規制されるヒトの細胞, 組織, および細胞・組織由来製品(361 HCT/P)の使用

^A ヒトの細胞, 組織, および細胞・組織由来製品 (Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: HCT/P)に関する規則 (訳注)

に関連した有害反応の調査および報告」^Bと題した草案文書が公開されたことを発表した。このガイダンス草案の目的は、医薬品、医療機器、および/または生物製剤として規制されていないため製造販売届が義務付けられていないHCT/P(ヒトの細胞、組織、および細胞・組織由来製品)の製造業者に対し、HCT/Pレシピエントでの感染性疾患に関わる有害反応の調査・報告義務の遵守に関して勧告することである。このガイダンス草案は最終化された後、FDAの「企業向けガイダンス:ヒトの細胞、組織、および細胞・組織由来製品(HCT/P)の製造業者に対するCGTP*¹および追加の義務規定」(2011年12月)^C付則XXIIとなる予定であり、「企業向けガイダンス:MedWatch書式FDA 3500A:ヒトの細胞、組織、および細胞・組織由来製品(HCT/P)の使用に関連した有害反応の報告義務」(2005年11月)^Dに置き換わる予定である。



◆ガイダンス草案の中の「III.有害反応の調査・報告に関する規制上の要件」より抜粋

◇21 CFR 1271.350(a)^Eにもとづく有害反応報告要件の対象となるHCT/Pは何か。

生殖組織に関連しない361 HCT/Pはすべて、§1271.350(a)にもとづく有害反応報告要件の対象となる。現時点でFDAは、生殖組織に関連する361 HCT/P(卵母細胞、精液、胚など)や、21 CFR Part 1270^Fの規制下でかつ2005年5月25日以前に回収された361 HCT/Pについては、有害反応報告を要求していない。

以下は、§1271.350(a)にもとづき有害反応報告が義務付けられているHCT/Pで、§1271.10(a)に記載された基準すべてを満たした場合、本ガイダンスの対象となるHCT/Pの例である。

- 羊膜
- 骨
- 軟骨
- 角膜
- 筋膜
- 靭帯
- 心膜

^B Investigating and Reporting Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P) Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR part 1271 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm434760.htm>

^C Guidance for Industry: Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM285223.pdf>

^D Guidance for Industry: MedWatch Form FDA 3500A: Mandatory Reporting of Adverse Reactions Related to Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/ucm074000.htm>

^E 連邦行政命令集第21編1271.350条a項;HCT/Pの有害反応報告に関する規則,(1)にFDAに報告すべき有害反応が規定されている(訳注)

^F ヒトの移植用組織に関する規則(訳注)

- 末梢血および臍帯血由来の造血幹細胞/前駆細胞
- 強膜
- 皮膚
- 腱
- 代用血管
- 心臓弁
- 硬膜

◇361 HCT/P関連の有害反応で、21 CFR 1271.350(a)にもとづき調査・報告しなければならないのは何か。

§1271.350(a)(1)により、供給したHCT/Pに関連して発生した感染性疾患関連の有害反応をすべて、製造業者は調査しなければならない。調査は可能な限り早く開始すべきである。さらに、以下の有害反応の場合、§1271.350(a)(1)にもとづき、製造業者は感染性疾患に関わる有害反応をFDAに報告しなければならない。

- 致死性の有害反応
- 生命を脅かす有害反応
- 身体機能の永続的障害を引き起こすか、身体構造に永続的損傷を引き起こす有害反応
- 入院を含め、内科的または外科的インターベンションが必要となる有害反応

参考情報

*1:CGTP (Current Good Tissue Practice:21CFR 1271)について

米国FDA生物製剤評価センター(CBER)が策定したヒト由来細胞・組織製品の品質および安全性確保に関する取扱いおよび使用の指針であり、2005年5月に連邦規則として施行された。感染の伝搬を危惧し、その防止策などが記載されており、HCT/Pとの関連が疑われる意図しない有害反応をFDAに報告するよう求めている。§1271.350(a)(1)では特に、HCT/Pに伴う感染性疾患関連の有害反応の調査・報告について規定している。

Vol.13 (2015) No.08 (04/23) R03

【NZ MEDSAFE】

●抗うつ薬および抗精神病薬：性機能不全のリスク

Sexual Dysfunction Associated with Antidepressants and Antipsychotics

Prescriber Update Vol.36 No.1

通知日：2015/03/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20March%202015.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2015SexualDysfunctionAntidepressantsAndAntipsychotics.htm>

◇ **重要なメッセージ**

- 性機能不全は、抗うつ薬や抗精神病薬の使用に伴いよく発現する副作用であるが、副作用と認識されていない場合が多い。
- 性機能不全は、患者が抗うつ薬や抗精神病薬の使用を中止する（多くの場合、担当医に相談しないで中止する）理由として最も多い。
- 処方者は、性機能不全について患者と積極的に話し合うことで、服薬アドヒアランスを維持することができる。
- 管理策としては、用量の減量、薬剤の変更、治療薬の追加、または拮抗薬の追加などがあるが、これらの対策の奏効度は患者によってまちまちであり、どの場合でも、治療不成功およびまたは新たな副作用のリスクが伴う。
- 性機能不全は、通常は管理可能であることを患者に伝えて、安心させるべきである。



有害反応モニタリングセンター (CARM)^Aには、抗うつ薬や抗精神病薬の使用に関連した性機能不全の症例が継続的に報告されている。1965年以降、報告件数が多かった医薬品は、fluoxetine (17例)、citalopram (12例)、paroxetine (7例)、venlafaxine (5例)、risperidone (12例)、およびclozapine (7例)であった。

性機能障害は以下の4カテゴリーに分類することができる。

- 性欲障害 (sexual desire disorder)：性欲の部分的な欠如、完全な欠如など。
- 性衝動障害 (sexual arousal disorder)：勃起不全、陰潤滑の不足など。
- オルガズム障害：早すぎるオルガズム、オルガズム遅延、無オルガズム症など。射精機能不全も含む。
- 性交時疼痛障害：性交困難、膣瘻など¹⁾。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇うつ病での性機能不全

最近のレビューで、大うつ病患者の最大70%に性機能不全が発現する可能性が示されている。性機能不全で最も多いタイプは性欲欠如 (lack of libido) である。性欲はうつ病の治療により改善する傾向がある。しかし、抗うつ薬による治療が奏効した場合でも、その治療により性機能に他の悪影響が生じることが多い¹⁾。

臨床研究で報告された、抗うつ薬の使用に伴う性機能不全の発症率は、評価法によってばらつきがある。性機能不全の評価に特化した質問票を用いた研究では、自発報告 (臨床試験での報告と、CARMなどの医薬品安全性監視機関への報告を含む) を用いた研究より、多くの症例が特定されている²⁾。多くの患者は、性機能の問題を担当医に自発的に相談することなしに服薬を中止してしまっている。

抗うつ薬関連の性機能不全はまた、うつ病の治療が不十分であることや、うつ病とともにアルコール乱用、身体的疾患、人間関係の問題も抱えていることが原因であったり、これらの要因が複合的に関与していることもある¹⁾。

メタアナリシスの結果によれば、患者の最大80%が、抗うつ薬による治療に伴い性機能不全が生じたと報告している²⁾。メタアナリシスで最もリスクが高い医薬品とされたのは、sertraline, venlafaxine, citalopram, および paroxetine であった。プラセボとの差が示されなかったのは bupropion, moclobemide, および mirtazapine であった。Escitalopram や imipramine など、他の抗うつ薬が及ぼす影響の度合はその中間であった。

抗うつ薬を服用している男性は、性欲 (sexual desire) やオルガズムの障害の発生率が高い傾向にあったが、女性では性衝動 (sexual arousal) 障害が起こるリスクが高い傾向があった²⁾。抗うつ薬使用に伴う性機能不全は、用量依存性である場合もある¹⁾。

前述のように、抗うつ薬による治療中での性機能不全は、さまざまな要因が原因となっていることが多いため、管理が困難な場合がある。したがって、治療の開始前に、その時点での性機能不全とその原因と考えられるものを確認することが重要である。抗うつ薬を選択する際に、治療に伴って性機能不全が生じる可能性があることについて話し合い、患者にとっての性機能の重要性を考慮に入れるべきである³⁾。

患者は性機能不全について担当医に相談することをためらう場合が多い。抗うつ薬を使用している患者に性機能不全について質問する場合は、気遣いをもって行うべきである。話を向けてみると、患者は医師が驚くほど熱心に (ときには安堵して) 性機能について相談してくることがある。緊密なモニタリングを行うことで、患者の生活の質 (QOL) を最適化し、治療アドヒアランスを維持するのに役立つ。また、性機能障害の問題はよくあることで、通常は管理可能であると伝えて安心させることも重要である。

性機能不全が生じた患者にはいくつかの選択肢がある (表1)。

表1: 抗うつ薬の使用に伴い性機能不全が発現した患者への対処法

対処法	注意事項
用量の減量	うつ病の再発のリスクが高まる可能性がある ^{1,4)} 。
休薬期間を設ける	うつ病治療のコンプライアンスに悪影響を及ぼす可能性がある。 性行動における自発性が損なわれる ¹⁾ 。 半減期の短い抗うつ薬を使用している患者では離脱症状が現れる可能性がある ⁴⁾ 。
他の抗うつ薬に変更	うつ病の再発リスクが高まる可能性がある。 別の副作用が生じる可能性がある。
治療の継続(様子を見る)	性機能不全の症状が消失する患者は相対的に少ない。症状消失に数カ月要することがある。
拮抗薬の追加(ホスホジエス テラーゼ阻害薬など)	新たな副作用が起こる可能性がある。

抗うつ薬関連の性機能不全は通常、治療中止により回復可能である。

◇統合失調症での性機能不全

統合失調症の患者では、一般集団や他の精神障害の患者に比べ、性機能不全の発生率が高い^{5,6)}。精神症状の重症度と、報告された性機能不全の重症度には相関関係がある。

性機能不全は抗精神病薬の最もつらい副作用の1つであり、またQOL低下の大きな原因とみなされている。性機能不全により、精神病の治療への姿勢が消極的となり、抗うつ薬と同様、治療アドヒアランスが低下することが多い⁵⁾。

Risperidone, haloperidol, およびolanzapineは、性機能不全を引き起こすリスクが最も高いと報告されている。これらの薬剤との関連が最も多くみられるのは、男性での勃起不全や射精機能不全、女性での生理不順、無月経、膣潤滑の不足であり、また、性欲やオルガズムの障害をもたらすような、より全般的な影響もみられる^{5,6)}。

Clozapineは、勃起不全や射精機能不全を除き、一般に性機能不全の発現率が低い。Quetiapineは、副作用が発現した患者の数や機能不全の重症度の点で、性機能への影響は低いと報告されている⁷⁾。Aripiprazoleは、現時点でのエビデンスによれば、性機能不全のリスクが最も低いと考えられる。この分野はさらに研究が必要である⁶⁾。

性機能不全に関与する他の要因には、精神病自体や、心理社会的要因〔パフォーマンス不安(performance anxiety)など〕、併存疾患(特に心血管疾患)、併用薬などがある⁷⁾。

抗精神病薬の使用患者における性機能不全の管理に関しては、情報が限られている。患者の治療アドヒアランスを維持するには、治療前、および治療中に、性機能不全のリスクに関して積極的に話し合うことが推奨される。性機能不全の管理を支援するための対策案を表2に示す。

表2:抗精神病薬の使用に伴い性機能不全が発現した患者への対処法⁷⁾

対処法	注意事項
用量の減量	統合失調症の再発リスクが高まる可能性がある。
別の抗精神病薬に変更	統合失調症の再発リスクが高まる可能性がある。 別の副作用が生じる可能性がある。
治療薬の追加	Aripiprazoleが推奨されている。
拮抗薬の追加(ドパミン作動薬など)	精神症状が増悪する可能性がある。 新たな副作用が起こる可能性がある。

文 献

- 1) Schweitzer I, Maguire K, Ng Chee 2009 'Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review' *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43: 795-808.
- 2) Serretti A, Chiesa A 2009 'Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants a meta-analysis' *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29: 259-266.
- 3) Kennedy SH, Rizvi S 2009 'Sexual dysfunction, depression and the impact of antidepressants' *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29: 157-164.
- 4) Clayton AH, Croft HA, Handiwala L 2014 'Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications' *Postgraduate Medicine* 126:91-99.
- 5) Bella AJ, Shamloul R 2013 'Psychotropics and sexual dysfunction' *Central European Journal of Urology* 66: 466-471.
- 6) Serretti A, Chiesa A 2011 'Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases' *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 89: 142-147.
- 7) De Hert M, Detraux J, Peuskens J 2014 'Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review' *Expert Opinion in Drug Safety* 13: 605-624.

薬剤情報

- ◎Fluoxetine〔塩酸フルオキシセチン, Fluoxetine Hydrochloride, SSRI〕海外:発売済
- ◎Citalopram〔シタロプラム, SSRI〕海外:発売済
- ◎Escitalopram〔エスシタロプラムシュウ酸塩, Escitalopram Oxalate, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Paroxetine〔パロキシセチン塩酸塩水和物, Paroxetine Hydrochloride Hydrate (JP), SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Venlafaxine〔ベンラファキシン塩酸塩, Venlafaxine Hydrochloride〕, SNRI〕国内:申請中 (2015/02/01現在) 海外:発売済
- ◎Risperidone〔リスペリドン (JP), 統合失調症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

- ◎Clozapine〔クロザピン, 統合失調症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sertraline〔セルトラリン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Bupropion〔ブプロピオン, 非定型抗うつ薬, 禁煙補助薬〕海外:発売済
- ◎Moclobemide〔MAO阻害薬, 抗うつ薬〕海外:発売済
- ◎Mirtazapine〔ミルタザピン, NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Imipramine〔{イミプラミン塩酸塩, Imipramine Hydrochloride} (JP), 三環系抗うつ薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Haloperidol〔ハロペリドール (JP), ハロペリドールデカン酸エステル, Haloperidol Decanoate, 定型抗精神病薬 (ブチロフェノン系抗精神病薬)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Olanzapine〔オランザピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA; 多元受容体作用抗精神病薬)〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.13 (2015) No.08 (04/23) R04

【NZ MEDSAFE】

- 医薬品の表示—有効成分の塩形態に注意

Medicine Labels - Rubbing Salt into the Wound

Prescriber Update Vol.36 No.1

通知日:2015/03/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20March%202015.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2015MedicineLabels.htm>

◇重要なメッセージ

- 有効成分の塩形態は、医薬品の薬剤学的特性に大きく影響する可能性がある。
- 一部の医薬品には、同一の有効成分について複数の塩形態がある。
- 医薬品の表示に明記された有効成分の力価 (strength) は、通常は活性部分にもとづいているが (力価=活性部分)、有効成分の塩形態で表わされることもある (力価=活性部分+塩)。



処方者は、塩形態が異なると用量が変わることに留意すべきである。

有効成分の力価 (strength) は医薬品の安全・有効な使用にとって極めて重要であるため、製品表示に明確に記載されるようMedsafeは努めている。ほぼ同じ適応の製品で同じ有効成分が含有されており、異なる塩形態がある場合、混乱が生じる可能性がある。

有効成分に対して適切な塩形態を選択することは、医薬品開発で非常に重要なステップである。医薬品の物理・化学的特性(溶解性, pH, 安定性, 有効期間, バイオアベイラビリティなど)を変えらるために、有効成分の塩形態が用いられる。言い換えれば、これらが医薬品の剤型に影響することがある。

異なる塩形態をもつ有効成分の1例として、高血圧, アンギナ, 甲状腺機能亢進症の治療を適応とする選択的 β 1受容体遮断薬のmetoprololがある。ニュージーランドでは現在、2種類の塩形態のmetoprololが販売されている。酒石酸塩のmetoprolol tartrate(['Lopresor']錠など), およびコハク酸塩のmetoprolol succinate(['Betaloc CR']錠など)である。Metoprolol tartrateは速放錠であり, metoprolol succinateは徐放錠である。両剤型は適応がやや異なり, 必要用量も異なっている。Metoprololのフマル酸塩も承認されているが, 現在ニュージーランドでは販売されていない。

医薬品の表示に明示された有効成分の力価は、通常は活性部分にもとづいているが、有効成分の塩形態で表わされることもある。これが特に重要となるのは、患者の処方が同一の有効成分で塩形態が異なる別の製品に変更される場合である。というのは、塩形態が異なると投与量が変わる場合があるからである。例えば、95 mgのmetoprolol succinateは、100 mgのmetoprolol tartrateと等価である。

処方者は、疑義が生じた場合には、Medsafeのウェブサイトで製品のデータシートにアクセスし、服用指示書の全文を参照すべきである。

薬剤情報

©Metoprolol[{メトプロロール酒石酸塩, Metoprolol Tartrate}(JP), β 遮断薬(β 1選択性), 降圧薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内で承認されているのは、Metoprolol Tartrateのみ。

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子