

2004年10月27日

グラクソ・スミスクライン株式会社(日本法人)  
代表取締役社長 マーク・デュノワイエ殿  
藤沢薬品工業株式会社  
社長 青木初夫殿  
明治製菓株式会社  
代表取締役社長 佐藤尚忠殿

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0004東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

TEL 03-3350-0607 FAX 03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

## 抗うつ剤SSRIのデータ等の公開を求める要望書

### 要望の趣旨

抗うつ剤SSRIの成人での「自殺企図」リスクについて判断するに必要なプラセボ対照ランダム化比較臨床試験データ等を、米国でグラクソ・スミスクライン社が18歳未満患者に関し詳細なデータをインターネットで公開したのを見習い、すみやかに全面公開するよう求めます。

### 要望の理由

#### 1 SSRIの重篤な害作用

(1) SSRIは、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) の頭文字を取った略称で、抗うつ作用、抗不安障害作用をもつ医薬品です。

脳内のセロトニンの減少が一因となって引き起こされるうつ病を、セロトニンのある

程度増やすように調整することで改善する効果を持つ、新しいタイプの抗うつ剤として開発されました。

SSRIが臨床試験で国際的に有効性が確認された本来の適応は、「大うつ病性障害 (major depressive disorder, MDD)」の診断基準に合致する重度のうつ病であり、また「強迫性障害」「パニック障害」などの重度の不安障害です。

SSRIの代表的製品は1988年にイーライ・リリー社が米国で承認を受けたプロザック（一般名フルオキサセチン、日本未発売）でしたが、現在ではグラクソ・スミスクライン社のパキシル（一般名パロキサセチン、英国での商品名はセロキサット）が広く各国で使用されています。

日本でも、1999年からSSRIの発売が開始され、グラクソ・スミスクライン株式会社(日本法人)からパキシル（一般名パロキサセチン）、藤沢薬品工業株式会社からルボックス（一般名フルボキサミン）、明治製薬株式会社からデプロメール（一般名フルボキサミン）が発売されています。

(2) 従来之三環系や四環系の抗うつ薬と違って、セロトニン系のみを選択的に作用する「副作用が少なく一般臨床医でも手軽に使える新しいタイプの向精神薬」として一部専門医やマスコミ等を通じて宣伝され、SSRIの使用が適切でない患者のみならず、向精神薬そのものを必要としない患者・市民にまで使用されているのではないかとの懸念があります。

これには、販売されているSSRIが「うつ病」の効能とともに「うつ状態」の効能を標榜していることが、広範な使用を助長していると考えています。

(3) SSRIには、その薬理作用に直接関係する「セロトニン症候群」の重篤な害作用(有害副作用)をはじめ、高頻度に発症する「性機能障害」や、「離脱反応」など、綿密な注意の必要な害作用があります。

加えて最近、極めて重篤な害作用として認識されてきたのが、18歳未満の思春期・小児患者で明らかになった「自殺企図」です。

この害作用はSSRIの適応であるうつ病や不安障害等の病態の進展との区別が難しいことから、その認識が遅れましたが、プラセボを対照として用いるランダム化比較臨床試験成績からその存在が明確になったものです。

## 2 SSRIが引き起こす「自殺企図」をめぐる各国の状況

SSRIによる「自殺企図」の問題をめぐる各国の状況は以下のとおりで、欧米では社会問題ともなっています。

(1) 英国では、2002年10月に、公共放送BBCテレビのニュース特集番組「パノラマ」が、パロキセチンによる「自殺企図」などの害反応の問題を取り上げ、約450万人が視聴、BBCには6万本の電話と1500通のEメールが寄せられ、大きな反響をよびました [1]。BBCはEメールの内容を分析、取材するなどして続編を製作、この2004年10月3日の放映まで実に20回近くにわたり続編が放映されています [2] [3]。また、医薬品監視、患者安全を掲げる専門学術誌にも2回にわたり論文掲載されています [4][5]。そして、英国保健省は、2003年6月10日、パロキセチンは18歳未満の思春期・小児患者では有効性が示されず、危険性の方が大きくなるので使用すべきではないというCSM(医薬品安全性委員会)による勧告を受けて、パロキセチンを18歳未満の思春期・小児患者には禁忌にしました [6]。成人については、市民の関心の高まりを受けて、2003年5月保健省のMHRA(医薬品医療機器管理局)が、自殺傾向と離脱反応の問題を中心としてすべてのSSRIの安全性・有効性を厳格に再評価する専門家ワーキンググループを設置し、検討が進められています。このワーキンググループには患者(被害者)も参加しています [7][8]。

(2) 英国に続き米国でも、FDA(食品医薬品局)が2003年6月19日、パロキセチンを18歳未満の思春期・小児患者における大うつ病性障害の治療には使用しないよう勧告しました [9]。

次いで2003年10月27日、FDAは医師に対し、小児の大うつ病性障害患者での臨床試験でSSRI5種と非SSRI3種の抗うつ剤で、自殺念慮と自殺企図が報告されていることに注意をするよう警告しました [10]。2004年2月2日にFDAの精神神経薬・小児薬合同の諮問委員会が開催され、諮問委員会はFDAに対し、比較臨床試験の分析が終わるのを待たずに、検討対象となっている抗うつ剤で治療される成人・小児患者の両方に対する綿密なモニタリングを強めることを、添付文書に記載するのは有益だと勧告しました [11]。FDAは、2004年3月22日、SSRI、非SSRIそれぞれ5種の抗うつ剤の製造メーカーに、添付文書への記載を求めました [12]。8月20日までに7社が記載を完了、残りの3社も記載に同意しています [13]。

2004年9月13 - 14日には2回目のFDAの精神神経薬・小児薬合同の諮問委員会が開催され、諮問委員会はFDAに対し、15対8の議決で、SSRI5種、非SSRI4種の抗うつ剤すべてに思春期・小児患者での自殺企図・自殺行動について、添付文書に重大な危険性について警告する「黒枠警告」をするよう勧告しました。また、議決は行いませんでしたが、これらすべての抗うつ剤について、治療を開始した最初の1週間、介護者が綿密にモニターするよう助言する内容の薬物治療ガイドを薬剤師の手を通じて患者に配布すべきだと合意しました [14]。10月15日、FDAは全抗うつ剤に「黒枠警告」で小児および思春期患者での自殺傾向のリスクについて警告するよう製造企業に指示しました [15]。

一方、2004年6月2日に、ニューヨーク州当局(スピッツァー検事総長)が、パロキセチンを販売するグラクソ・スミスクライン社を、18歳未満の思春期・小児患者での有効性がみられず、「自殺企図」のリスクが増加する試験成績を隠匿し、処方する医師の正しい判断を妨げることで不当な利益を得たとして告訴しました [16]。告訴されたグラクソ・スミスクライン社は、膨大な当該データをホームページに掲載するとともに、今後臨床試験を登録しその結果をホームページに公開する制度を実施すると表明し、告訴から3か月足らずの8月26日には和解が成立しています [17]。

また、FDA内部の疫学チームが行った解析で、検討した抗うつ剤の「自殺企図」のリスクが増加する結果が得られていたのに、そのことを2004年2月2日に開催されたFDAの諮問委員会にチームリーダーの医師が発表するのをFDA当局が妨げたことが、マスコミに曝露され、米国議会がこの件できびしくFDAなどを追及しています [18]。

(3) カナダでは、保健省が2004年6月3日に、パロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミンを含む8成分の抗うつ剤について、これらの医薬品を服用する全年齢層の患者が、自己を傷害したり、他人を傷害したりするリスクを増加させるかもしれないと警告し、医師が注意深くモニターするよう求めています [19]。

(4) 日本でも、2003年6月の英国保健省、米国FDAの動きの後、2003年8月12日に厚生労働省により、パロキセチンを「18歳未満の患者(大うつ病性障害患者)」に禁忌とし、「重要な基本的注意」に「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」と記載する等、使用上の注意の改訂が指示されました [20]。

しかし、我が国では、SSRIの引き起こす自殺企図の問題が十分に患者に行き届いていないのが現状であると思われます。

(5) 米国ニューヨーク州当局(スピッツァー検事総長)による告訴・和解に関連して、臨床試験情報公開の動きが世界で高まっています。

米国医師会が臨床試験の事前登録制度を要求 [21]、イーライ・リリー社が不都合な臨床試験成績もすべて公開することを表明 [22]、米国製薬協が加盟各社販売品の比較臨床試験成績を不都合なものでも公開するウェブサイトを開始 [23]、JAMA、ランセットなど11の有力医学誌編集者たちが、臨床試験の公的ウェブサイトへの集中した事前登録を求め、登録のない臨床試験の成績については各誌に掲載しないという共同声明を出す [24]、欧州(EU)でも臨床試験の事前登録と成績公開のウェブサイトを統一して設ける方向が検討されている [25]、米国では臨床試験

の事前登録と成績公開を義務づける法案が来年はじめに議会で実質審議に入る見込み[26]などです。

### 3 臨床試験データ等の公開の必要性

ここで、当然生じる懸念があります。SSRI服用による「自殺企図」のリスク増加が、18歳未満の思春期・小児患者だけではなく、成人でも起こるのではないかとの懸念です。

SSRIを販売する各社は、そうした懸念に答えなければなりません。

そこで、貴社らに対し、最近グラクソ・スミスクライン社がインターネットに18歳未満での詳細な臨床試験成績を全面公開したことを見習い、成人でのプラセボ対照ランダム化比較臨床試験成績をはじめ、その他ケースコントロールスタディなどSSRIの成人での「自殺企図」リスクに係るデータ等を、すみやかに、全面公開するよう求めるものです。

ご多用中恐縮ですが、本書面受領後2週間を目処に、公開の意思・予定の有無とその具体的な時期、公開しない場合にはその理由等を、書面にてご回答いただきますようお願い致します。なお、ご回答の有無と内容に関しましては、当会議ホームページ等にて公表させていただきます。ご了承ください。

以上

文献など（ウェブサイトについては2004.10.9-10.18時点のアクセスです）

- 1) <http://news.bbc.co.uk/1/hi/programmes/panorama/3705158.stm>
- 2) <http://news.bbc.co.uk/1/hi/programmes/panorama/3707094.stm>
- 3) <http://news.bbc.co.uk/1/hi/programmes/panorama/3677792.stm>
- 4) Medawar C et al: Int J Risk & Safety in Medicine 15,161-169,2002
- 5) Medawar C et al: Int J Risk & Safety in Medicine 16,5-19,2003/2004
- 6) <http://www.mhra.gov.uk/news/2003.htm> >10 June 2003
- 7) [http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT\\_ID=4024632&chk=I4xJx1](http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT_ID=4024632&chk=I4xJx1)
- 8) <http://www.mhra.gov.uk/> >Latest news >4 October 2004
- 9) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html>
- 10) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01256.html>
- 11) [http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/Q&A\\_antidepressants.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/Q&A_antidepressants.htm)
- 12) <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/AntidepressantPHA.htm>
- 13) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01306.html>
- 14) スクリップ 2004年9月17日号
- 15) <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01124.html>
- 16) <http://www.usatoday.com/usatoday/20040603/6255280s.htm>
- 17) FDC レポート・ピンクシート 2004年8月30日号
- 18) スクリップ 2004年9月29日号
- 19) [http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_31.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_31.htm)
- 20) <http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20030812.html#14>
- 21) FDC レポート・ピンクシート誌 2004年6月21日号
- 22) [http://newsroom.lilly.com/news/Corporate/2004\\_08-03\\_clinical\\_trials\\_registry.html](http://newsroom.lilly.com/news/Corporate/2004_08-03_clinical_trials_registry.html)
- 23) <http://www.phrma.org/mediaroom/press/releases/07.09.2004.1063.cfm>
- 24) JAMA 92,1363-1364,2004
- 25) スクリップ 2004年9月22日号
- 26) FDC レポート・ピンクシート誌 2004年10月11日号