

2008年5月12日

厚生労働大臣 舩添 要一殿

法務大臣 鳩山 邦夫殿

アステラス製薬株式会社 代表取締役社長 野木森 雅郁殿

明治製菓株式会社 代表取締役社長 佐藤 尚忠殿

グラクソ・スミスクライン株式会社 代表取締役社長 マーク・デュノワイエ殿

ファイザー株式会社 代表取締役社長 岩崎 博充殿

薬害オンブズパースン会議 代表 鈴木利廣

〒162-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル4 階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp URL <http://www.yakugai.gr.jp>

抗うつ薬SSRIに関する要望書

第1 要望の趣旨

1 実態把握のための調査実施

抗うつ剤SSRIによる衝動性亢進（自殺・自傷行為・他害行為）と犯罪との関連および本剤による性機能障害（性欲減退、勃起不全、射精障害等）の実態把握のための調査を行うことを要望する。

2 添付文書の改訂

抗うつ剤SSRIによる衝動性亢進および性機能障害について、医師（薬剤師）に対して十分な注意喚起を行うため、添付文書に、少なくとも、下記の項目を含むよう改訂することを要望する。

（1）衝動性亢進に関して、「警告」として記載すること

- 1）興奮、攻撃性、アカシジア（精神運動性不穏）、軽躁および躁状態、暴力などにより、殺人を含め、犯罪事件となる例が見られること。
- 2）上記の副作用は、大うつ病およびその他の精神疾患・非精神疾患に対するどの適応症に処方された場合にも生じうること。
- 3）全年齢の成人および小児患者に生じうること。

(2) 性機能障害に関して、「警告」欄に記載すること

- 1) 性欲減退、勃起不全、射精障害等があらわれることがあること。
- 2) その障害が持続(永続)することがあること。
- 3) 一般に性機能障害は、その特性により患者が症状の発現を訴えないことがあるため、算出されたものより高頻度で発現している可能性があること。
- 4) 随時問診などにより性機能に関する副作用の発現の有無を確認すること。
- 5) 本剤使用後に性機能障害が出現した場合には、原疾患及びこれら性機能障害の症状を観察し、必要に応じて、本剤の減量、中止および他の治療法への変更等を考慮すること。

第2 要望の理由

1 はじめに

(1) SSRIとは

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、抗不安障害作用を有するとされている医薬品である。日本では、うつ病・うつ状態に加え、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害等の不安障害領域への適応拡大が行われている。また、安全性が高く使いやすい薬としてのイメージが医療現場で形成され、精神科専門医以外の一般臨床医による処方が急拡大している。

(2) 販売状況

1) 海外

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:フルオキセチン、日本未発売)が代表的商品だが、現在ではグラクソ・スミスクライン社のパキシル(一般名:塩酸パロキセチン水和物、英国での商品名はセロキサート)、ファイザー社のジェイゾロフト(一般名:塩酸セルトラリン、英国での商品名はゾロフト)が広く各国で使用されている。英国では抗うつ薬の処方人数は1999年から2003年の間に2倍になったが、2004年から2005年の間に急速に減少、2005年には1999年のレベルに戻った。これは2002年10月、BBCの代表的な時事番組「パノラマ」にパキシルの問題が取り上げられ大反響を起こしたこと[1][2]や2003年6月、若者の自殺リスクのためパキシルが18歳以下に禁忌となったことなどが影響している。国際的にも同様の措置が広く行われ、SSRIの処方は大きく減少した[3]。

2) 日本

日本では、1999年5月から発売開始され、現在は 1) ルボックス(一般名:

マレイン酸フルボキサミン、アステラス製薬株式会社)、2)デプロメール(一般名:同左、明治製菓株式会社)、3)パキシル(一般名:パロキセチン塩酸塩水和物、グラクソ・スミスクライン株式会社)、4)ジェイゾロフト(一般名:塩酸セルトラリン、ファイザー株式会社)が発売されている。また、類似薬のSNRI(選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)であるトレドミン(一般名:塩酸ミルナシプラン、旭化成ファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社)が発売されている。

販売量(額)はSNRIを合わせると、2003年度は540億円(パキシル:310億円)、2005年度は730億円(パキシル:450億円)、2007年度には900億円(パキシル:600億円)と急増しており、使用が減少している欧米とは顕著な違いをみせている。

2 どのような副作用があるか

従来の三環系や四環系の抗うつ薬と異なり、セロトニン系に選択的に作用するかのようになり、メーカーや一部専門医・マスコミ等を通じて宣伝され、「副作用が少なく一般臨床医でも使える新しいタイプの薬」とのイメージが医療現場で形成された。

しかし、うつ病、うつ状態の原因として、いわゆるセロトニン仮説は証明されていない。

また、SSRIには、薬理作用に直接関係する「セロトニン症候群」の他、以下の副作用があることが指摘されている。

- 1) 衝動性亢進(自殺・自傷行為、事件となるような殺人を含む暴力・他害行為)
- 2) 性機能障害
- 3) 離脱反応(依存症、禁断症状)
- 4) 胎児毒性
- 5) 骨折、骨密度減少
- 6) 血液凝固障害

いずれも重大な副作用であるが、本要望書では特に衝動性亢進と性機能障害についてとりあげる。

3 衝動性亢進(自殺・自傷行為・犯罪事件となるような殺人を含む暴力・他害行為)

(1) 衝動性亢進

1) 衝動性亢進とは

SSRIによる衝動性亢進は、賦活化症候群(activation syndrome)とも呼ばれており、それらの症状は攻撃性を伴いやすく、その攻撃性が自己に向かえば自傷あるいは自殺という形で現れるが、他者に向かえば殺人、暴力等の他害行為に発展する。治療初期、用量変更時、および治療中止時に危険性が増大する(離脱反応とも関連)[4]。

2) 衝動性亢進の機序

衝動性亢進の機序については諸説あり解明はされていないが、衝動性亢進に伴う攻撃性に関しては、セロトニンを中心として、ドーパミン、ノルアドレナリン、GABAなどの神経伝達系への関与が注目されている。

(2) 犯罪等との関係に関する報告等

- 1) 衝動性亢進のうち、自傷行為、自殺企図をめぐる問題が社会問題化した英国、米国の状況については、2005年3月17日付当会議の要望書で詳しく紹介した[5]。
- 2) 他方で、他害行為、特に犯罪との関連が指摘されている海外の事件としては、以下のものがある。

ウェズベッカー事件(1989年)

休職中の男性が同僚8人を殺害した事件。男性は事件の1年前に Depression と診断され、様々な抗うつ薬を服用したが合わず、事件発生の1ヶ月前より、発売されたばかりのプロザックを服用開始した。服用直後より落ち着きの無さ(アカシジア)など不安定な状態となった。医師は服用中止を勧告したが、男性は「薬は自分の役にたっている」と拒否、三日後に凶行におよんだ[6]。

コロンバイン事件(1999年)

米国コロラド州デンバーにあるコロンバイン高校で、同校の学生2名が銃を乱射し、13人を殺害し23名に重傷を負わせ、犯人が自殺した事件。自殺した犯人の司法解剖の結果、一人の犯人の体内から大量のルボックスが検出されている。もう一人の犯人の医学的調査結果は未だ明らかにされていないが、犯人の二人は「怒りのマネージメント・クラス」の受講者であり、同「クラス」参加者のほぼ全員が「抗うつ薬」を服用していたことから、犯人の二人も何らかの「抗うつ薬」を服用していた疑いが濃厚とされている。重傷を負った被害者の一人は、事件後、ルボックス製造元であるソルベィ社を提訴し、同社は2002年より米国でのルボックスの販売を中止している[7]。

ヒーラーらによる研究報告[6]は以下のように指摘している。

臨床試験と市販後調査のデータのどちらもSSRIとバイオレンスの間に関連がありうることを示していた。訴訟事件を概観してみると様々な判決が下されており、その違いは異なる司法手続きから生じた可能性がある。多くの裁判では処方薬がバイオレンスを引き起こす可能性を考えていないように見受けられた。

- 3) 犯罪との関連が指摘されている日本の事件としては、全日空ハイジャック事件(1999年)がある。

乗員乗客517名を乗せたジャンボジェット機がハイジャックされ、機長が刺殺された事件。犯人はプロザック、パキシル、ルボックス(以上SSRI)、エフェクソール(SNRI)及びランドセン(抗てんかん剤)の服用歴があり、犯行当時は「躁うつ混合」

状態にあったと精神鑑定書は指摘している。そして東京地裁判決は、これらの薬剤がいずれも「攻撃性や興奮状態等を出現させる副作用を伴う可能性を有するものであった」として、犯人は「抗うつ剤などの影響で躁うつ混合状態による心神耗弱状態にあった」と認定している。[4][7][12]。

(3) 添付文書改訂の必要性

海外の添付文書には、衝動性亢進についての記載がある。例えば、米国の抗うつ剤の添付文書すべてに「大うつ病およびその他の精神疾患・非精神疾患に対する適応で抗うつ剤を処方されたすべての成人および小児患者において、不安、興奮、攻撃性、アカシジア（精神運動性不穏）、軽躁および躁状態などがみられることがある」と記されている。カナダでは、自殺のリスクに加えてバイオレンスのリスクを増大させることも警告欄にきちんと書かれている[6]。

我国では、自殺企図に対して注意喚起する記載は多いが、攻撃性等の他害行為に関する記載は少ない。パキシルの添付文書では、「その他の副作用（精神神経系1%未満）」の表に「激越、アカシジア」の記載、「小児等への投与」の項で、「敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）、激越、情動不安定」の記載がある程度である。SSRIは、使用量の増大や適応拡大が予測されることから、衝動性亢進に対して十分な注意喚起を行うため「警告」および「重大な副作用」の欄に独立した項目として記載するなどの「添付文書の改訂」が必要である。

(4) 実態把握の必要性

SSRIによる衝動性亢進は、精神科専門医の間では賦活化症候群（activation syndrome）として認知されているが、一般臨床医が十分認識しているという保障はなく、SSRIに起因した衝動性亢進による殺人や暴力の実態は十分に把握されていない可能性がある。

刑事事件においても、弁護人にSSRIによる衝動性亢進についての基礎知識がないために薬剤と犯罪行為との関連性が見過ごされているケースがありうる。さらに「殺人に続く自死」は、被疑者死亡のため事件と薬剤との関連にまで充分注意が払われていない可能性が高い。依存性、離脱（禁断）症状との関連も含め、SSRIに起因した衝動性亢進による犯罪行為に関する実態調査が必要である。

4 性機能障害（性欲減退、勃起不全、射精障害等）

(1) 性機能障害

パキシルによる性機能障害としては、射精遅延などの射精障害のほか、性欲減退、勃起不全、オルガズム障害などが報告されている。性機能障害は子孫が残せなくなるなど患者の人生に与え得る影響は大きく、特に子供をもうけたいと考える若い世代にとって深刻な問題である。パキシルの適応疾患であるうつ病、パニック障害、強迫性障害はい

ずれも若い世代に多く出現していることから、SSRIによる性機能障害が若い世代にしばしば発現している可能性がある。

(2) 添付文書の記載(パキシル)とその問題性

Montejoらの報告ではSSRIによる性機能障害発現率は、日本で発売されているジェイゾロフトで62.9%、ルボックスで62.3%、パキシルは70.7%である[8]。また、この性機能障害は一過性ではなく、数か月から2年にわたって持続する例も報告されている[9]。欧米の性機能障害発現に関する「添付文書」表記は、英国が「Very common」、米国が「Commonly observed adverse events」、スペインでは「Very frequent(10%以上の発現頻度をさす)だが、日本の添付文書では、ルボックスの「頻度不明」をのぞき1%未満の発現と「異常」に低い数値となっている。パキシルについていえば、2006年1月の改定添付文書において、本文ではなく副作用の欄外の注意書きに「強迫性障害では6.3%に射精遅延等の性機能異常が認められた」と追加表記したが、(法的拘束力のない)医療機関向け任意配布文書「パキシル錠適正使用情報」では、発現率を0.03~1.38%とし、上記の6.3%には全く触れていない。

(3) 添付文書改訂の必要性

特にパキシルはSSRIの中でも一酸化窒素合成酵素阻害作用をあわせて持つ[10]ため、性機能障害の発生頻度はとりわけ高いと考えられる。SSRIは、使用量の増大や適応拡大が予測されることから、性機能障害に対して十分な注意喚起を行うため「警告」および「重大な副作用」の欄に独立した項目として記載するなどの「添付文書の改訂」が必要である。

(4) 実態把握の必要性

SSRIの副作用として指摘されている性機能障害は、患者が余り「語らず」、治療者側も「踏み込んだ」問診を余りしない“有害作用”の1つであり、薬剤起因性の障害としては見過ごされやすい。欧米では「専属」のカウンセラーを医療機関に配置するなどして対応しているが、診療報酬上の制約などでカウンセラーの配置が困難な本邦においては、相談機能を含めた情報公開システムとともに能動的な情報収集による実態調査が必要である。

5 まとめ

政府の「自殺対策基本法」の施行(2006年10月)や「自殺総合対策大綱」の策定(2007年6月)など、国を挙げた自殺予防対策が本格化する中、うつ病を早期に発見し治療する取り組みが行われている。一般医向けのうつ病診療研修が2008年度から始まり、他方で精神科専門医の体制が十分ではないため、軽症のうつ病は一般医が治療するという流れが強まっている。その結果、一般医による軽症うつ病治療の第一選

択として、安易にSSRIによる薬物療法が行われる可能性が高く、そのことにより使用量が飛躍的に増大する可能性がある。

うつ病は、ある特定の神経伝達物質あるいは受容体に起こる障害ではなく、数多くの生理的系統が長期的にわたる社会心理的な侵襲を受けた結果、損傷し、機能停止している病態であり、基本的には心理・社会的環境調整をしっかりとすることで自然緩解する疾患である。しかし、簡易問診票などによる操作的診断の表面だけ取り入れた診断と「SSRIを使っておけばとりあえず間違いない」という安易な治療論がSSRIの使用量を増大させている。一般医によるうつ病診療の拡大による混乱を問題視する専門医も少なくない[11]。

SSRIを含めた抗うつ病薬の有害作用である衝動性亢進や性機能障害はうつ病に伴う症状との鑑別が困難である。自殺についてはうつ病による行動抑制治療を受けたことで軽快しそのために自殺が起こりやすくなるという説明がされる場合もある。しかし、健常ボランティアがSSRIを服用した場合でも自殺増加や敵意関連事象が観察されること[6]や、性機能障害とは関連しない強迫性障害に対する臨床試験で性機能障害が発生することから、衝動性亢進や性機能障害がSSRIによる有害反応であることは明白である。また、SSRIの衝動性亢進は離脱反応として現れる場合もあり、有害反応のみが強調され、患者が自己判断で服用を中止することも非常に危険である。

SSRIは「一般臨床医が安心して使える医薬品」では決して無く、「非常にやっかいな医薬品」であり、販売が継続されとしても専門医による限定した使用が求められる医薬品である。

欧米では使用量が減少しているのに対し、今後も使用量が増加することが予測される我が国では、これらの見過ごされやすいSSRIの有害反応についての添付文書改訂および実態調査が緊急に必要である。

以上

文献

- [1] E-Mail による患者からの副作用報告 : TIP 「正しい治療と薬の情報」2004、19 : 116-120.
- [2] チャールズ・メダワー . 暴走するクスリ ? 抗うつ剤と善意の陰謀 : 140-157 , 医薬ビジランスセンター . 2005 年 .
- [3] Benedict W Wheeler , The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. BMJ 2008, 14 February : 542-545 .
- [4] 辻敬一郎、田島 治 , 抗うつ薬による攻撃性・暴力 . 臨床精神薬理 11 : 245-251、2008 .
- [5] 薬害オンブズパースン会議 , 臨床試験登録制度の創設と、医薬品の承認審査に関わる非臨床及び臨床試験データの公表を求める要望書 (2005 年 3 月 17 日)
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/050317ryinshoushikentourokuyoubousho.pdf>
- [6] Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e372.
医薬品・治療研究会誌、抗うつ剤とバイオレンス : 医と法の接点に関わる問題 : TIP
「正しい治療と薬の情報」2007、22 : 73-77、同 86-90.
- [7] 生田 哲 , 「うつ」を克服する最善の方法 : 37-43 . 講談社プラスアルファ新書 . 2005 年 .
- [8] Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 3:10-21.
- [9] Csoka A, Bahrnick A and Mehtomen O-P. Persistent sexual dysfunction of selective serotonin reuptake inhibitors. J Sex Med 2008; 5: 227-233.
- [10] Stephen M Stahl , 「精神薬理学エッセンシャルズ ~ 神経科学的基礎と応用」 : 226 .
メディカル・サイエンス・インターナショナル社
- [11] 宮岡等・北里大学医学部精神科教授 , 「うつ病診療の混乱」 . 『日本医事新報』
2007 ; (No.4362 : 12 月 1 日) : 105.

[1 2] 東京地方裁判所平成 17 年 3 月 23 日判決，判例タイムズ 1182 号 129 頁