

2009年7月16日

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
厚生労働大臣 舩 添 要 一 殿

薬害オンブズパーソン会議
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 FAX 03(5363)7080
E-mail: yakugai@t3.rim.or.jp
URL: //www.yakugai.gr.jp

抗うつ剤パキシル錠の児童・青年を対象とした製造販売後臨床試験 に関する情報の公開を求める要望書

第1 要望の趣旨

「パキシル錠の児童・青年期大うつ病性障害に対する有効性及び安全性の臨床評価 - プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験-」に関し、以下の情報の公開を求めます。

- (1) 本臨床試験の実施が必要かつ妥当であると判断した根拠（表記臨床試験実施の必要性和妥当性についてどのような検討を行ったのか、その内容と判断理由）
- (2) 特に、臨床試験実施の前提として日本の小児における効果が期待されるとするならば、それはどのような情報をもとに判断されたのか、その根拠となる情報
- (3) 試験プロトコル最新版（過去における改定内容の記録を含む）
- (4) 被験者リクルートの現状（現時点までの試験参加施設名と各施設におけるリクルート人数、および各施設で用いられている被験者用説明文書）
- (5) 現在までに報告されている有害事象に関する情報（発現例数および個別症例の臨床経過等に関する情報）

第2 要望の理由

1 はじめに

(1) パキシル錠の概要

抗うつ薬パキシル錠（一般名：塩酸パロキセチン）はSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）の一種であり、日本では2000年11月から販売され、現在抗うつ薬として

広く使用されている。2007年における売上高は国内抗うつ剤市場の中でも最高額（500億円）となっている。¹⁾ 国内製剤には10mg錠と20mg錠がある。効能・効果は「うつ・うつ状態、パニック障害、強迫性障害」とされているが、小児に対する適応はなく、さらに現行の添付文書においては、警告として「海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照）」が明記され、小児における有効性の未確立と使用に伴う重篤な危険性が指摘されている。

²⁾

（2）小児のうつ病を対象とした臨床試験の実施について

さて、海外および日本の臨床試験登録 website に公開された情報によると、現在「パキシル錠の児童・青年期大うつ病性障害に対する有効性及び安全性の臨床評価 - プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験 -」が実施されている。^{3,4)} 公開された情報では、本試験の目的は「児童・青年期の大うつ病性障害（MDD）患者を対象にパロキセチン10～40mg/日（初期用量10mg/日）の1日1回夕食後、8週間経口投与時の有効性及び安全性を検討する。」こととされている。⁴⁾ 対象患者は7～17歳であり、前述のとおり本年齢層の患者においては、海外の臨床試験において有効性が確認されず自殺に関するリスクの増加が報告されている。なお本臨床試験は、日本国内のみで実施されていることも同情報に示されている。^{3,4)}

海外での臨床試験において有効性が確認されなかったうえに、自殺に関するリスクが増加する可能性が示唆されている薬剤について、日本の小児を対象にした新たな臨床試験を実施する必要性と妥当性は本当にあるのか、詳細な情報の開示とともに公開の場での再検討が強く求められる。

2 パキシル錠の危険性について

（1）攻撃性について

2009年5月8日、厚生労働省は薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会に、SSRI・SNRI服用と傷害などの他害行為との関係に関する調査結果を報告した。⁵⁾

この調査は、医薬品医療機器総合機構 安全部が行った調査で、1999年（パキシルは2000年）の販売開始から2009年3月末までに報告された副作用症例を検討したものである。調査結果では、まず“敵意・攻撃性”に該当する有害事象として塩酸パロキセチンで173件、マレイン酸フルボキサミンでは65件の報告があったとされている。そして、これら報告のうち“他害行為が実際にあった事例”は、塩酸パロキセチンでの26件、マレイン酸フルボキサミンでの7件であり、これら26件と7件について精査したとのことであ

る。その結果、26件と7件のうち各2件について、薬剤服用と他害行為の因果関係を否定できないと評価された。この結果を受け、2009年5月8日厚生労働省から添付文書改訂の指示が出され、使用上の注意に「興奮、易刺激性、敵意、攻撃性」を注意喚起する内容などが追加されたところである。

なお、“敵意・攻撃性”に該当する有害事象の中で、“他害行為につながる可能性があった事例”として、塩酸パロキセチンでは45件、マレイン酸フルボキサミンでは17件が報告されているが、これらについては精査されていない。また“他害行為がなかった事例”は、塩酸パロキセチン102件、マレイン酸フルボキサミン41件であった。他害行為が実際に発生したかどうかはあくまでも結果であって、少なくとも、“他害行為につながる可能性があった事例”については“他害行為が実際にあった事例”と同様、精査されるべきである。そのうえで講じるべき措置を再検討する必要がある。

(2) 小児での自殺関連事象増加の危険性について

英国では2002年10月にBBCテレビのニュース特集番組「パノラマ」が塩酸パロキセチンによる「自殺企図」などの有害事象の問題を取り上げ大きな反響をよんだ。その後英国保健省は2003年6月10日、「塩酸パロキセチンは18歳未満の思春期・小児期の患者には有効性が認められず危険性のほうが大きいため使用すべきでない」というCSM(医薬品安全性委員会)からの勧告を受け、18歳未満の思春期・小児期の患者には使用禁忌とした。また、英国につづき米国でも、FDAは2003年6月19日塩酸パロキセチンを18歳未満の思春期・小児期の患者における大うつ病性障害の治療に使用しないよう勧告した。

これら欧米規制当局の対応に歩調を合わせる形で、日本でも塩酸パロキセチンは18歳未満の大うつ病性障害患者には使用禁忌とされた。

その後欧米規制当局は、塩酸パロキセチン以外の抗うつ薬全般についても臨床試験結果を検討したところ「すべての抗うつ薬において自殺念慮、自殺企図」のリスクが高まることが明らかになり、その一方で抗うつ薬の恩恵を受けている患者も少なくない」として、米国では小児患者を抗うつ薬の投与禁忌対象としないことを決定し、英国でも2005年4月、使用禁忌措置を解除した。このような動きを受け、日本でも2006年1月に塩酸パロキセチンの「禁忌」項目を削除する添付文書改訂を行った。このときは以下の4点が改訂理由として挙げられていた。⁶⁾

市販後に18歳未満の患者で自殺関連の国内副作用報告がない

18歳未満の大うつ病性障害患者に対する薬剤の有用性を示唆する症例報告がある

日本児童青年精神医学会から治療の選択肢として必要であるとの要望がある

現時点で、米国、欧州では禁忌事項に該当していない

なお、2009年5月現在、医薬品医療機器総合機構が公表している「副作用が疑われる症例報告に関する情報」によれば、塩酸パロキセチンの有害事象としての自殺既遂・自殺企図・自殺念慮は、10歳代の事例として少なくとも5件が報告されている。すなわち上記はすでに該当しなくなっている。

また、コクラン・システマティック・レビュー「思春期と小児期患者のうつ病に対する SSRI」（2007 年 3 月改訂）では、欧米で行われた 3 つのランダム化比較試験を統合した結果、塩酸パロキセチンはプラセボに比べ、自殺関連事象が 2.43 倍に増加する（ただし大うつ病性障害に使用した場合の値。95%信頼区間は 1.00-5.87 で、統計学的にもほぼ有意）との結果を報告している。⁷⁾ さらに同様の結果が 2007 年 4 月発表の Bridge らのメタアナリシス論文でも確認されている。⁸⁾

（3）日本人での安全性に関する問題（代謝酵素欠損による血中濃度上昇の可能性）について

塩酸パロキセチンは主に、CYP2D6 という肝臓にある代謝酵素の働きで代謝される。塩酸パロキセチンの代謝については、投与量を 2 倍にした場合に血中濃度は 2 倍以上（例：20 mg での血中濃度を 1 とした場合 40 mg での血中濃度は 2.48）になるという薬物動態の非線形性が指摘されている。²⁾ これは CYP2D6 代謝酵素の働きが、ある一定の投与量以上で飽和状態になるためと考えられている。また、このような代謝酵素の働きには個人差も存在することから、塩酸パロキセチンは、投与量によってまた個人によって、急激に血中濃度が上昇することが危惧される薬剤である。

さらに CYP2D6 には遺伝子多型が存在し、遺伝子変異型の場合、この代謝酵素活性が低下するために、薬物（たとえば塩酸パロキセチン）が代謝されずに血中濃度が上昇するという危険性も指摘されている。これまでは、このような遺伝子変異型の CYP2D6 は日本人には非常に少ない（1%未満）とされてきたが、近年になり CYP2D6*10 というある特殊な変異型は日本人の約 38%に存在することがわかってきており、このような変異型の人の場合は、やはり塩酸パロキセチンが代謝されずに血中濃度増加の危険性が危惧されている。

3 パキシル錠の有効性について

- 海外の臨床試験とメタアナリシスの結果において、小児の大うつ病性障害に対する有効性は確認されていない -

GlaxoSmithKline website の “ Paroxetine and pediatric and adolescent patients ” には児童・青年対象での臨床試験結果が公開されている。そのうち、大うつ病性障害患者を対象とした Study 329、377、701 のいずれにおいても、プラセボと比較した場合の塩酸パロキセチンの有効性は確認されていない。⁹⁾⁻¹¹⁾

たとえば、これら 3 試験における青年期での塩酸パロキセチンの有効性に関する結果をまとめると表 1 のようになっている。どの試験結果でも、効果ありになった人の割合は塩酸パロキセチン群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められていない。

塩酸パロキセチンを含めた SSRI の臨床試験については、2004 年 10 月、当会議はデータ等の公開を求める要望書を提出している（<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/041027ssriyoubousho.pdf>）。

表 1 塩酸パロキセチンの有効性（ランダム化試験より）

試験 ID	効果ありの割合（％）		統計学的検定 （ <i>P</i> 値）
	塩酸パロキセチン群	プラセボ群	
Study 329 ⁹⁾	67(60/90)	55(48/87)	0.1
Study 377 ¹⁰⁾	60(107/177)	58(53/91)	0.7
Study 701 ¹¹⁾	52(27/52)	45(24/53)	0.5

なお前述のコクラン・システマティック・レビュー「思春期と小児期患者のうつ病に対する SSRI」（2007 年 3 月改訂）は表 1 の 3 試験の結果をメタナリシスという統計学的手法を用いて統合したものである。その統合結果においても、自殺関連事象の増加だけでなく、そもそも塩酸パロキセチンとプラセボでは効果にほとんど差がない（大うつ病性障害に対する治療効果は、プラセボでの治療反応率を 1 とした場合、塩酸パロキセチンは 1.09。95%信頼区間は 0.95-1.26）ことが確認されている。⁷⁾ このように、個々の比較臨床試験においてプラセボに勝る有効性は確認されなかったうえに、それらを統合してより検出力を高めた方法であるメタアナリシスにおいても有効性が見出されなかったことは、臨床における使用経験に基づいて効果があったとする症例報告よりも、はるかに確実なエビデンスといえる。

以上のように海外での臨床試験結果による知見が蓄積されている現状において、日本の小児におけるデータを得ることを目的に、新たな臨床試験を実施する必要性と妥当性は担保され得るのか？ 担保され得るのであれば、臨床試験実施主体である企業および規制当局がその根拠を提示する必要がある。

4 本臨床試験実施の妥当性について

(1) 小児におけるうつ病診断の問題点

臨床試験が適切に実施されるためには、試験対象とする疾患の患者が適切な診断基準に基づいて適切に選択されることが前提となるが、小児期のうつ病という疾患概念がそもそも確立しているのかについては疑問視する声もある。¹²⁾ 臨床試験登録 website の情報によれば、標題の臨床試験においては試験対象を「児童・青年期の大うつ病性障害（MDD: Major Depressive Disorder）」、その診断基準は DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-Text Revision、米国精神医学会作成) によるとされているが、このような操作的診断基準（病因の特定ではなく、症状の組み合わせにより疾患の有無を決定する方法）そのものが持つ限界とともに小児期における精神疾患の診断の難しさもあり、また薬物療法を行うべきか精神療法を優先させるべきかなど、児童・青年期のうつ病治療については精神科医の間でも一定の見解が確立しているわけではない。¹²⁾

このような現状を踏まえると、小児期のうつ病はいまだ適切な診断方法が確立していない疾患であり、そのため対象疾患患者を適切な診断基準に基づいて選択することは担

保されず、正しい臨床試験は実施不可能ということになる。すなわち臨床試験の実施自体が妥当ではないことを意味している。

(2) 小児での臨床試験実施における倫理上の問題点

現行の臨床研究に関する倫理指針によれば、「被験者が未成年者（20歳未満で婚姻をしたことがないもの）の場合、代諾者からインフォームド・コンセントを受けることができる。」とされている。そして「ただしこの場合においても、研究者等は被験者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなければならない。また、被験者が16歳以上の未成年者である場合には、代諾者等とともに、被験者からのインフォームド・コンセントも受けなければならない。」となっている。¹³⁾ また、GCPの“小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス”では、「原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームド・コンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである。」とされている¹⁴⁾

本試験は、既に指摘したように、海外臨床試験では有効性の証明がなされていない薬の臨床試験であり、また試験参加者では、自殺企図や攻撃性による他害行為が発現する危険性が危惧される試験である。日本では、児童・青年期の精神医療において保険適応可能な向精神薬がほとんどなく大半が適応外使用であるという現状に対して、新規医薬品開発や小児の適応症追加のために国内での臨床試験が必要であるという議論は成り立つが、本試験が海外臨床試験で有効性が否定されかつ危険性が指摘されている医薬品の臨床試験であることから、実施の妥当性は強く否定されるものと考えられる。

小児を臨床試験の対象とする場合には、成人の場合以上に、試験対象者に対する倫理的配慮と安全性確保が保証されなければならない。そのためには、まずは試験薬剤の有効性と安全性が少なくとも成人で確認されていることが前提となるはずである。塩酸パロキセチンにおいては、成人でのうつ病に対する一定の効果は認められているものの、前述のとおり攻撃性や他害行為の危険性が指摘されているうえに、小児での有効性は証明されておらず自殺の危険性も伴うことを考慮すれば、本試験の妥当性は極めて低いといわざるを得ない。

本試験から得られる塩酸パロキセチンの大うつ病性障害に対する有効性・安全性のデータが結果として児童・青年期のうつ病患者に利益をもたらし、その利益は、試験参加者が被る可能性のある不利益を上回るとして、試験実施の妥当性が主張される場合には、そのことが被験者に十分説明され、理解が得られなければならない。しかしながら、本臨床試験での対象者は7～17歳の児童・青年である。GlaxoSmithKlineのClinical Study Registerに公開されているProtocol Summary for 112487（臨床試験登録情報）による

と、本臨床試験では、法定代理人（主として親が該当する）からのインフォームド・コンセント取得で参加可能とされており、12歳以上の被験者の場合は本人からもインフォームド・コンセントを取得することが望ましく、12歳未満の場合でも本人からのインフォームド・アセントを取得する努力が求められる、としている。¹⁵⁾ 既に述べたとおり、本試験には有効性と危険性の問題点が存在しており、それらについて親および患者である児童・青年に十分な説明がなされたとしても、特に児童・青年の場合には、十分理解したうえで試験参加の決断が適切にできるかどうかは甚だ疑問である。不十分な理解のまま試験参加に同意してしまう可能性も否定できず、試験参加した児童・青年に、害が及ぶリスクを負わせる結果になることが強く危惧される。

5 まとめ

以上のことより、本試験実施の必要性和妥当性については詳細情報の公開のもとに、再検討されるべきである。また、既に実施した内容と得られたデータについては、今後の臨床および研究への情報提供として、全て公開することが求められる。また、本試験の実施に関しては、2006年8月24日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会においてとりあげられており、厚生労働省は、要望の趣旨に示した（1）本臨床試験の実施の必要性・妥当性の判断根拠、および（2）臨床試験実施の前提として日本の小児における効果が期待されると判断した根拠、について見解を明示するべきである。¹⁶⁾

以上

文献

- 1 医療用医薬品市場の動向 4. 中枢神経用薬-抗うつ薬. P374. 薬事ハンドブック 2009.
- 2 パキシル錠 10 mg、パキシル錠 20 mg 添付文書 2009年5月改訂（第16版）.
- 3 Clinical Trials.gov
[<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00812812?term=paroxetine&rank=2>] (accessed 18 Jun 2009).
- 4 JAPIC Clinical Trials Information [<http://www.clinicaltrials.jp/user/cteDetail.jsp>] (accessed 18 Jun 2009).
- 5 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 資料2-4 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）等について.
- 6 平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料3 塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について.
- 7 Hetrick SE, Merry SN, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004851. DOI: 10.1002/14651858.CD004851.pub2.

- 8 Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2007 Apr 18; 297(15): 1683-96.
- 9 A Multi-center, Double-blind, Placebo Controlled Study of Paroxetine and Imipramine in Adolescents with Unipolar Major Depression – Acute Phase (29060/329) [http://www.gsk.com/media/paroxetine/depression_329.pdf] (accessed 21 May 2009).
- 10 A Double-blind, Multicentre Placebo Controlled Study of Paroxetine in Adolescents with Unipolar Major Depression [http://www.gsk.com/media/paroxetine/depression_377.pdf] (accessed 21 May 2009).
- 11 A Randomized Multicenter, 8-week, Double-blind, Placebo-Controlled Flexible-Dose Study to evaluate the Efficacy and Safety of Paroxetine in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder (29060/701) [http://www.gsk.com/media/paroxetine/depression_701.pdf] (accessed 21 May 2009).
- 12 齋尾武郎. 小児・青年期うつ病性障害に対する SSRI 禁忌措置: 臨床試験は必要だったか?. 臨床評価 2005; 32: 37-44.
- 13 臨床研究に関する倫理指針. 平成 20 年 7 月 31 日全部改正. 平成 21 年 4 月 1 日施行.
- 14 平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知“小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて” (http://www.pmda.go.jp/ich/e/e11_00_12_15.pdf) (accessed 7 July 2009).
- 15 Protocol Summary for 11248 (A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group , flexible dose study to evaluate the efficacy and safety of Paxil® Tablets in children and adolescents with Major Depressive Disorder) [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/protocol_detail.jsp?protocolId=112487&studyId=24207&compound=Paroxetine&type=Compound&letterrange=L-P](accessed 21 May 2009).
- 16 平成 18 年 8 月 24 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/08/txt/s0824-3.txt>) (accessed 7 July 2009).