

# パロキセチン（パキシル）の生殖毒性に関する調査研究

——胎児・新生児への毒性，とくに新生児離脱症候群および

新生児持続性肺高血圧症について——

Hama R. On Reproductive Toxicity of Paroxetine (Paxil): Toxicities to Fetus and Newborn—Focused on Neonatal Withdrawal toxicity and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn,

2009年10月20日

医薬ビジランス研究所

所長

浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17, 902  
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

## はじめに

パロキセチン(パキシル)の催奇形作用に関して、Healy の優れた報告がある<sup>1)</sup>。この報告で詳細には触れられなかった不妊や自然流産、未熟児(低出生体重児)、新生児の離脱症候群、新生児持続性肺高血圧症、男性の精子数減少・性欲減退などとの関連について補うべく、本報告では、動物実験のうち、とくに新生児死亡への影響を中心に考察を加え、ヒトの新生児離脱症候群、新生児持続性肺高血圧症について文献的考察を加える。

用いた資料は、パロキセチンの申請資料概要<sup>2)</sup>(以下、概要 p153~192) および PubMed で検索した症例報告(シリーズ)、対照群を設けたコホート研究、WHO 害反応モニタリングセンターからの報告、症例対照研究などである。

概要では、ラットの受胎能および一般生殖能試験の結果(概要 p153~157)、生殖機能および受胎能に及ぼす影響(概要 p158~158)、胎児の器官形成期投与試験(概要 p160~162)、周産期および授乳期投与試験(概要 p163~164)、出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(概要 p165~167)、雄性ラットの生殖器に及ぼす影響(概要 p191~192)について精査した。

Chi square for linear trend(トレンド分析カイ 2 乗値)の計算は Epi Info Version 3.3.2 使用を使用し、オッズ比(OR) および Peto オッズ比(Peto OR)、その併合オッズ比の計算には StatsDirect (Version 2.7.7:2009.8.21) を使用した。

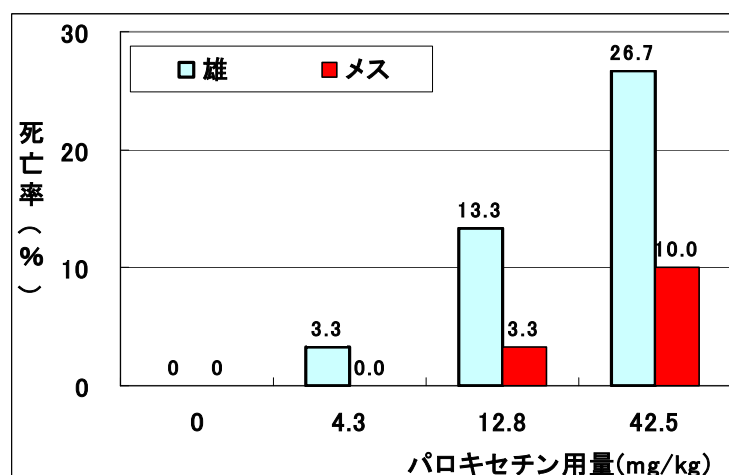
## 1. 動物実験より

### 1.1. パロキセチン使用による親動物の死亡率増加

まず目立つ変化は、親動物そのものの死亡数の用量依存性の増加である。ラットの受胎能および一般生殖能試験の結果(概要 p153~157)は、SD 系ラット(投与開始時の体重が雄 110~155g、メス 160~200g)を用い、雄には交配前 10 週間~交配期間まで投与、メスには交配前 2 週~妊娠 18 日まで(帝王切開群)、もしくは分娩後 23 日まで(自然分娩群)投与した(雄と雌の混同を避けるため、「雄」は漢字、「メス」はカナで表記する)。

蒸留水を投与した対照群では、雄もメスも死亡はなかったが、パロキセチン投与群では、どちらも有意な用量依存性の増加を示した(図 1, 表 1)。トレンド分析カイ 2 乗値(p 値)は、雄で 12.473 (p=0.00041)、メスでは 5.129 (p=0.02353)であった。

図 1 : パロキセチン使用後の親動物の死亡率(ラット)



0::対照 1mg/kg は体表面積で人に換算すると体重 50kg の人で 10mg/日、4.3mg/kg は 43mg/日、12.8mg/kg は 128 mg/日、42.5 mg/kg は、425 mg/日に相当する。

トレンド分析で、雄は p=0.0004、メスは p=0.023

概要 (p153,154) では、これらの死亡の原因は全て「投与過誤による」とされている。しかしながら、雄もメスも、どちらもトレンド分析で有意であり、対照群では死亡は全く生じていない。したがって、これらは、投与過誤ではなく、パロキセチンが死亡に関係したと見るべきである。

雄は、12.8 mg/kg で対照群に対して死亡のオッズ比 (Peto オッズ比) は 8.22 (95%信頼区間 1.10,61.49, p=0.0401), 42.5 mg/kg では 9.67 (2.21,42.33, p=0.0026) であった。

雄では低用量群の 4.3mg/kg でも 1 匹が死亡しており、有意ではないとはいえ、死亡に関してすら、安全量 (無毒性量) が決定されていない。

なお、対照群, 4.3 mg/kg, 12.8mg/kg, 42.5 mg/kg は、体表面積で人に換算するとほぼ、0.86 mg/kg, 2.56 mg/kg, 8.5 mg/kg に相当する。したがって、体重が 50kg の女性にとっては、それぞれ、43 mg, 128 mg, 425 mg に相当する。すなわち、低用量は、人常用量上限のレベルであった。

表 1 : パロキセチン使用による親動物の死亡率

|    | 開始数        | 死亡数*a | 死亡率 (%) | p 値 (Chi)*b | OR                 | Peto OR |      |       |       |        |
|----|------------|-------|---------|-------------|--------------------|---------|------|-------|-------|--------|
|    |            |       |         |             |                    | Peto-OR | 下限   | 上限    | p 値   |        |
| 雄  | 対照群        | 30    | 0       | 0           | 0.00041<br>(12.47) | 1       | 1    |       |       |        |
|    | 4.3 mg/kg  | 30    | 1       | 3.3         |                    | 3.10    | 7.39 | 0.15  | 372.4 | 0.3173 |
|    | 12.8 mg/kg | 30    | 4       | 13.3        |                    | 10.36   | 8.22 | 1.10  | 61.49 | 0.0401 |
|    | 42.5 mg/kg | 30    | 8       | 26.7        |                    | 23.04   | 9.67 | 2.21  | 42.33 | 0.0026 |
| メス | 対照群        | 30    | 0       | 0           | 0.02353<br>(5.129) | 1       | 1    |       |       |        |
|    | 4.3 mg/kg  | 30    | 0       | 0.0         |                    | 1       | 1    |       |       |        |
|    | 12.8 mg/kg | 30    | 1       | 3.3         |                    | 3.10    | 7.39 | 0.15  | 372.4 | 0.3173 |
|    | 42.5 mg/kg | 30    | 3       | 10.0        |                    | 7.76    | 7.93 | 0.79  | 79.26 | 0.078  |
| 合計 | 対照群        | 60    | 0       | 0           | 0.00003<br>(17.26) | 1       | 1    |       |       |        |
|    | 4.3 mg/kg  | 60    | 1       | 1.7         |                    | 3.05    | 7.39 | 0.147 | 372.4 | 0.3173 |
|    | 12.8 mg/kg | 60    | 5       | 8.3         |                    | 11.99   | 7.92 | 1.33  | 47.13 | 0.0229 |
|    | 42.5 mg/kg | 60    | 11      | 18.3        |                    | 28.11   | 8.88 | 2.58  | 30.52 | 0.0005 |

\*a: 概要では死因は全て投与過誤とされたが、雄メスとも傾向分析で有意につき投与過誤とは考えられない。

\*b : (Chi) : Chi square for linear trend (Epi Info Version 3.3.2 使用 : 以下同様)

血中濃度の比較では、雄ラットに 5mg/kg を 92~94 日間投与したときの最終投与 4 時間後の血中濃度が平均 102.5 ng/mL (範囲 31.6~315) であった (概要 p192)。一方、健康日本人男性 8 人に対するパロキセチン 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復使用した場合の平均 Cmax が 59.5ng/mL (範囲 29.1~100.7) であった。これは、単回使用時 12.5ng/mL (範囲 3.5~27.7) の約 5 倍であった (概要 p288)。なお、パロキセチンは、用量が 2 倍になると血中濃度は約 4 倍になることが分かっている<sup>2, 3)</sup> ため、40mg を 10 日間使用した場合、血中濃度は約 240mg 程度になりうると推定できる。また、日本人健康男性 19 人に単回使用した実験で、20mg 単回使用では最高血中濃度 (Cmax) が 6.48ng/mL (範囲 1.53~14.56)、40mg 単回使用で 26.89 ng/mL (範囲 9.34~53.75) とのデータ<sup>2)</sup> がある (概要 p285)。このデータを 5 倍すれば、10 日後には約 130 ng/mL と推測される。いずれにしても、ラットに 5mg/kg を 92~94 日間投与した際の 4 時間後の血中濃度を超えており、ラットの 5mg/kg は健康成人日本人に対する 40mg/日と同程度あるいはそれ以下といえる。したがって、血中濃度が比較できない試験については、体表面積で換算して差し支えないと考えられる。

## 1.2. 不交配率, 不交尾率, 不妊率 (不受胎率) が用量依存性に増加

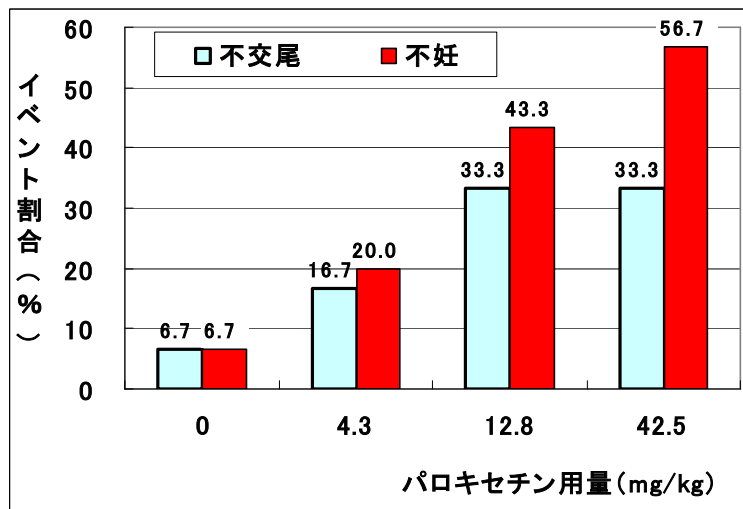
図2, 表2に, 交尾が不能であったラットの割合 (交尾不能率), 妊娠できなかったラットの割合 (妊娠不能率) を示した。

交尾不能率 (%) は, 開始動物数を分母とし, それに対する (死亡数) + (交配させなかった数) + (交配させたが交尾しなかった数) の合計を分子とした場合の割合 (%)。

また, 妊娠不能率 (%) は, 開始動物数 (分母) に対する (死亡数) + (交配させなかった数) + (交配させたが妊娠しなかった数) の合計 (分子) の割合 (%) である。

交尾不能率は対照群, 4.3, 12.8, 42.5mg/kg 群でそれぞれ, 6.7, 16.7, 33.3, 33.3% (トレンド分析カイ2乗値 7.971,  $p=0.00475$ ), 妊娠不能率はそれぞれ, 6.7, 20.0, 43.3, 56.7% (トレンド分析カイ2乗値 20.653,  $p=0.00001$ ) と有意な用量依存性増加を示した。

図2: パロキセチン投与と不交尾, 不妊の割合 (開始数に対する%)



0: 対照 1mg/kgは体重50kgの人で10mg/日に相当する. 4.3mg/kgは43mg/日に相当,  
トレンド分析 p 値: 不交尾では  $p=0.00475$ , 不妊では  $p=0.00001$

表2: パロキセチン使用と交尾不能率, 妊娠不能率 (開始数に対する割合)

|                     |            | A<br>開始数 | B.<br>死亡数 | C.<br>交配数 | D.<br>交配中の不交尾数 | E.<br>交尾不能数<br>A-C+D | F. 交尾不能率=<br>E/A*100 (%) | p 値<br>(Chi)<br>*c | OR    |
|---------------------|------------|----------|-----------|-----------|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------|-------|
| 交尾/<br>交尾不能<br>について | 対照群        | 30       | 0         | 30        | 2              | 2                    | 6.7                      | 0.00475<br>(7.971) | 1     |
|                     | 4.3 mg/kg  | 30       | 1         | 29        | 4              | 5                    | 16.7                     |                    | 2.80  |
|                     | 12.8 mg/kg | 30       | 4         | 25        | 5              | 10                   | 33.3                     |                    | 7.00  |
|                     | 42.5 mg/kg | 30       | 8         | 22        | 2              | 10                   | 33.3                     |                    | 7.00  |
|                     |            | A<br>開始数 | B.<br>死亡数 | C.<br>不妊数 | D.<br>交配中の不妊数  | E.<br>妊娠不能数<br>A-C+D | F.妊娠不能率=<br>E/A*100 (%)  | p 値<br>(Chi)<br>*c | OR    |
| 妊娠/<br>妊娠不能<br>について | 対照群        | 30       | 0         | 30        | 2              | 2                    | 6.7                      | 0.00001<br>(20.65) | 1     |
|                     | 4.3 mg/kg  | 30       | 0         | 29        | 5              | 6                    | 20.0                     |                    | 3.50  |
|                     | 12.8 mg/kg | 30       | 1         | 25        | 8              | 13                   | 43.3                     |                    | 10.71 |
|                     | 42.5 mg/kg | 30       | 3         | 22        | 9              | 17                   | 56.7                     |                    | 18.31 |

\*a: イベント=不交尾または不妊.

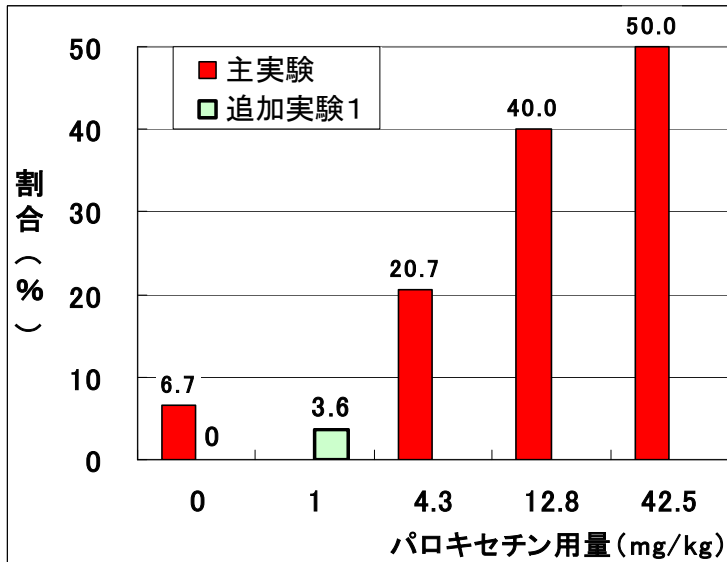
\*b: 不交配数=開始数-交配数 (死亡数+ 一部の不交配)

\*c: (Chi): Chi square for linear trend

### 1.3. 交配に対する不妊率・流産率（全吸収率）：用量依存性に増加

交配数に対する不妊の割合も顕著であり，用量依存性に有意な増加を認めた（図3，表3）。主実験では，対照群，4.3，12.8，42.5 mg/kgそれぞれで，交配数が30，29，25，22匹，妊娠数が28，24，17，13匹であった。したがって交配数中の非妊娠数（不妊数）は，2，5，8，9匹であった。このトレンド分析カイ2乗値は10.116（p=0.00147）であった。

図3：パロキセチン使用後の不妊+全吸収（流産）率



0:対照 1mg/kgは50kg人で10mg/日に相当。4.3mg/kgは43mg/日に相当，有意性については表3の PetoOR (OR)を参照のこと。

表3：パロキセチン使用による親動物（メス）の不妊率・流産率（全吸収率）

|           | A. 開始数                      | B. 交配数<br>*a | C. 妊娠数<br>*a | D. 非妊娠(不妊)<br>(B-C)<br>*a | E. 全吸収(流産)<br>*a | F. 不妊+流産<br>(D+E)<br>*a | G. F/B<br>x100<br>(%) | OR   | Peto OR |      |      |      |        |
|-----------|-----------------------------|--------------|--------------|---------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|------|---------|------|------|------|--------|
|           |                             |              |              |                           |                  |                         |                       |      | Peto OR | 下限   | 上限   | p 値  |        |
| 主実験       | 対照群 1                       | 30           | 30           | 28                        | 2                | 0                       | 2                     | 6.7  | 1       | 1    |      |      |        |
|           | 4.3 mg/kg                   | 30           | 29           | 24                        | 5                | 1                       | 6                     | 20.7 | 3.7     | 3.24 | 0.74 | 14.2 | 0.1189 |
|           | 12.8 mg/kg                  | 30           | 25           | 17                        | 8                | 2                       | 10                    | 40.0 | 9.3     | 6.81 | 1.91 | 24.3 | 0.0031 |
|           | 42.5 mg/kg                  | 30           | 22           | 13                        | 9                | 2                       | 11                    | 50.0 | 14.0    | 9.65 | 2.74 | 34.0 | 0.0004 |
|           | Chi square for linear trend |              |              |                           | 10.12            | 4.73 *c                 | 14.48                 |      |         |      |      |      |        |
|           | p 値                         |              |              |                           | 0.0015           | 0.03                    | 0.00014               |      |         |      |      |      |        |
| 追加1<br>*b | 対照群 2                       | 30           | 29           |                           | 0                | ?                       |                       | 0    | 1       | 1    |      |      |        |
|           | 1 mg/kg                     | 30           | 28           | 27                        | 1                | ?                       |                       | 3.6  | 3.2     | 7.66 | 0.15 | 386  | 0.3088 |

\*a: 受胎率=妊娠数/交配数 x100 非妊娠(不妊)数は，交配したが妊娠しなかった数。吸収は，動物では流産を意味する。全吸収は全て流産したことを意味する。

\*b: 追加1=追加実験1：主実験で胎児・出生児に対する無毒性量が4.3mg/kg未満のために実施されたもの。主実験はSD系，追加実験はWister系ラットで実験で実施された。追加実験は2用量のためトレンド分析せず。

\*c: 妊娠数（各用量群：28，24，17，13匹）に対する全吸収率の trend 分析の結果。

ラットにおいて全吸収は，全ての胎児の流産を意味するが，これが，各群0，1，2，2匹あった。妊娠数に対する全吸収（全流産）のトレンド分析カイ2乗値は4.733(p=0.0296)で，やはり有意であった。

交配数に対する不妊と全吸収（全流産）を合計した割合のトレンド分析カイ 2 乗値は 14.477 (p=0.00014) であった。この割合 (%) は、対照群の 6.7% (2/30) に対して 4.3mg/kg では 20.7% (6/29) であり、5%レベルでは有意とは言えないものの（オッズ比 3.7, p=0.1189）、トレンド分析で有意であり、高率（20%超）に不妊や流産を認めていることから、この低用量群の不妊や流産も意味があるとみるべきである。

#### 1.4. 着床後死亡率が用量依存性に増加：

着床前の死亡率は、高用量群以外それほど差はないが、着床後死亡率が用量依存性に増加していた。対照群, 4.3, 12.8, 42.5 mg/kg 群でそれぞれ, 7.3%, 13.0%, 30.7%, 35.3% であった。概要 (p154)<sup>2)</sup> では高用量群の 35.3%のみ有意であったとしているが、用量-反応関係があるように見える（再解析可能な元データは不明）。しかも、対照群の 7.3%に対して、低用量群は 13.0%であり増加傾向は明らかである。

概要 (p154)<sup>2)</sup> では、これらの結果、親動物に対する一般毒性の無毒性量は、雄が 4.3 mg/kg, メスが 4.3 mg/kg 未満とされ、生殖能に関する無毒性量は、雄メスともに 4.3 mg/kg とされた。

#### 1.5. 胎児が低体重：低用量群で有意、かつ用量依存性

胎児の平均体重（その範囲）は、対照群, 4.3, 12.8, 42.5 mg/kg 群でそれぞれ, 2.1g (1.9~2.4), 2.0g↓ (1.7~2.2), 1.9g↓ (1.6~2.1), 1.7g↓ (1.0~1.9) とパロキセチン各群で有意に、かつ明瞭に用量依存性に低体重となっていた（概要 p154）。

#### 1.6. 新生児が4日以内に死亡：最低用量から用量依存的

最大の毒性は、新生児の4日以内の死亡である（図4、表4）。4日死亡率は註aの方法で求めた。そのうえで、対照群に対する実験群のオッズ比をPeto法で求めた（Peto OR）。主実験と追加実験1とは、ラットの系など実験方法が異なり、対照群の頻度が異なるので、それぞれの対照群に対するPetoオッズ比を求めた（図4、表4）。その結果、申請資料概要<sup>2)</sup> (p154) でも、**胎児・出生児に対する無毒性量は4.3 mg/kg 未満**とされた。

胎児・出生児に対する無毒性量が4.3 mg/kg 未満であったことから、さらに低用量である1 mg/kg (体重50 kgのヒトでは約10 mgに相当)を用いた追加実験1が、ラットの系を変えて実施された（概要 p155~157：註b）

##### 註a:4日死亡率の計算方法:

まず、妊娠ラット数から全胚死亡母体数を減じた数、すなわち「妊娠継続数」を求めた。

一方、平均出生児数と出生率(%)が既知であるので、

$$\text{期待平均出生数} = \text{平均出生児数} / \text{出生率}(\%) \times 100$$

より期待平均出生数を求め、期待出生数 = 妊娠継続数 × 期待平均出生数

により期待出生数を求めた(平均出生児数は1腹10匹程度であるので、死亡や不妊がなければ、おおむね300匹前後である)。

さらに、4日生存率は、出生率を100%とした場合の生存率であるので、

$$\text{期待出生に対する4日生存率} = \text{出生率} \times 4 \text{日生存率} \quad \text{と計算した。}$$

また、生存していない新生児ラットは死亡したとみなし、

4日目までの死亡数 = 期待出生数 × (1 - (出生率 × 4日生存率)) により

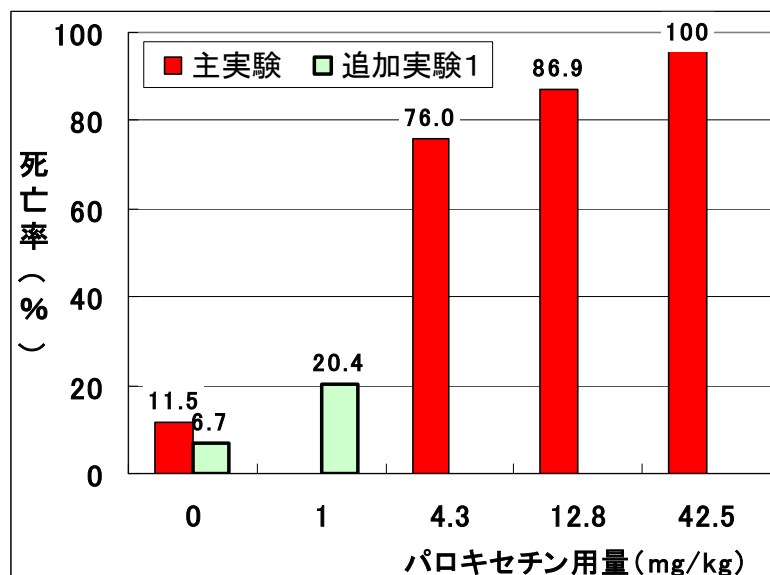
4日目死亡数(概数)を求め、改めて4日目死亡数 / 期待出生数で4日死亡率を求めた。

註b:主実験ではSD系ラットが用いられたが、追加実験ではWister FU(RORO)系ラットが用いられた。

また、投与スケジュールは、1mg/kg群では、雄が交配前9週~交配期間、対照群と50mg/kg群では23週間投与後3週間休止し、その後、未処置のメスと交配させた。メスは交配前2週間~妊娠19日(帝王切開群)、又は分娩後21日(自然分娩群)

その結果も合わせて図4, 表4に示した. 追加実験1の方が主実験の低用量群(4.3mg/kg)より低いので先に記載したが, 実際には後から追加で実施されたものである(対照群の出現率にやや違いが見られるので注意が必要).

図4 : パロキセチン使用後の新生児の4日目死亡率



1 mg/kg 群は, 追加実験1のデータ.  
1 mg/kg は体重50kgの人で10mg/日に相当し, 4.3mg/kg は43mg/日に相当.  
全ての群で, 対照群に対して有意であった(p<0.0001).

表4 : 新生児の4日目死亡率 (%) : パロキセチンを雄メスに使用した場合

|            |            | A.<br>出生率<br>(%) | B.<br>4日<br>生存率<br>(%) | C.<br>A×B<br>(%) | D.4日<br>死亡率<br>100-C<br>(%) *a | OR<br>*a | Peto OR *a |      |      |         |
|------------|------------|------------------|------------------------|------------------|--------------------------------|----------|------------|------|------|---------|
|            |            |                  |                        |                  |                                |          | p-OR       | 下限   | 上限   | p 値     |
| 追加<br>1 *b | 対照群 2      | 100              | 93.9                   | 93.9             | 6.1                            | 1        | 1          |      |      |         |
|            | 1 mg/kg    | 97.7             | 81.5                   | 79.6             | 20.4                           | 3.9      | 3.51       | 2.18 | 5.65 | <0.0001 |
| 主<br>実験    | 対照群 1      | 100              | 88.5                   | 88.5             | 11.5                           | 1        | 1          |      |      |         |
|            | 4.3 mg/kg  | 77.6             | 30.9                   | 24.0             | 76.0                           | 24.2     | 14.1       | 9.99 | 19.9 | <0.0001 |
|            | 12.8 mg/kg | 96.9             | 13.5                   | 13.1             | 86.9                           | 50.5     | 23.3       | 15.8 | 34.5 | <0.0001 |
|            | 42.5 mg/kg | 69.4             | 0.0                    | 0.0              | 100                            | 1824     | 42.9       | 27.6 | 66.5 | <0.0001 |

\*a : 4日死亡率:期待出生数に対する4日死亡の割合(%). 期待出生数は, 妊娠ラット数から全胚死亡母体数を減じた数と出生率から求め,  $1 - (\text{出生率} \times \text{4日生存率})$  を4日死亡率とし, 期待出生数×4日死亡率から4日死亡数の概数を求めた. OR: 実験群と対照群の4日死亡数/期待出生数のオッズ比.

\*b : 追加1 = 追加実験1 : 主実験で胎児・出生児に対する無毒性量が4.3mg/kg未満のため実施されたもの主実験の後で実施されたが, 主実験よりも低用量で実施されたために, 先に記述した.

追加実験1における新生児の4日死亡率は, 対照群の6.1%に比較して, 1 mg/kg では20.4%と有意に高く, Petoオッズ比は3.51 (2.18, 5.65, p<0.0001)であった.

しかし, この追加実験1の結果, 親動物も次世代(胎児・新生児)に対しても, 1 mg/kgが無毒性量とされた. これは完全なデータの誤読であり, 1 mg/kgは明瞭な中毒量である.

なお, 1989年に公表された文献<sup>3)</sup>では, これらの実験に関して, 当初の主実験を, 対照群, 4.3, 13, 43 mg/kgの用量で行なった実験として報告し, 「全ての用量で新生児の4日

目死亡率が増加した(p<0.01)が、1 mg/kg の用量で実施された追加毒性実験では、影響がなかった」と記載した。

### 1.7. 1 mg/kg 群3実験のmeta-analysisの結果

追加実験1に引き続き、1 mg/kg の用量を含む実験が、その後2件実施され、合計3件となった。

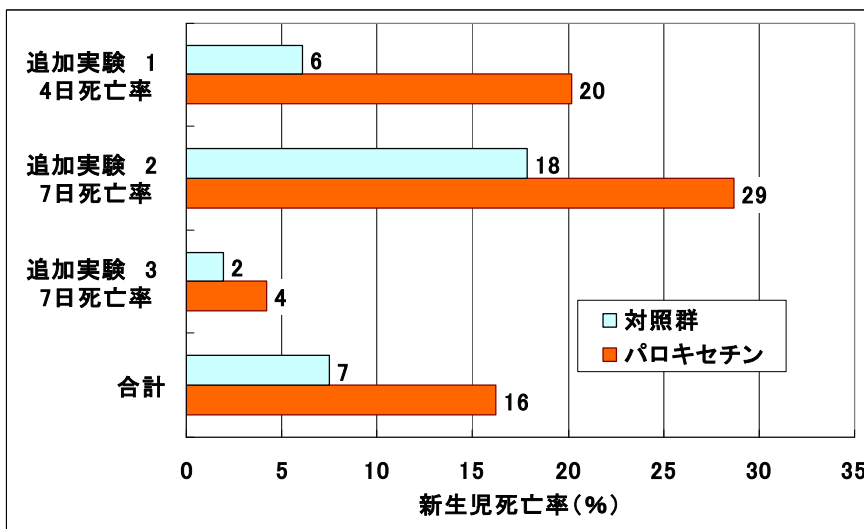
追加第2実験(概要 p164)は、周産期および授乳期投与実験である。SD系ラットが用いられた。対照群(溶媒)と1 mg/kg 群には、妊娠15目(妊娠後期)から分娩24日まで用いられた(なお、パロキセチンほどの群でも、メスにのみ用いられ、別に設けられた3.3, 10 mg/kg 群には、分娩後5~24日にのみ用いられた)。

追加第3実験は、次項で詳述するが、日本で承認を得るために新たに追加されたものである。SD系ラットが用いられ、対照群(溶媒使用)またはパロキセチン1 mg/kg が妊娠6日~分娩20日に投与された。

追加第2実験と追加第3実験では、4日生存率ではなく、7日生存率が記載されているので、主実験と同様の方法で7日死亡率を求め、新生児死亡率をmeta-analysisし、併合Peto ORを求めた。

図5-aに、個々の実験および3実験合計した対照群とパロキセチン1mg/kg 群の新生児死亡率、図5-bにmeta-analysisの結果を示す。

図5-a : パロキセチン1mg/kgによる新生児死亡率(4日or7日)

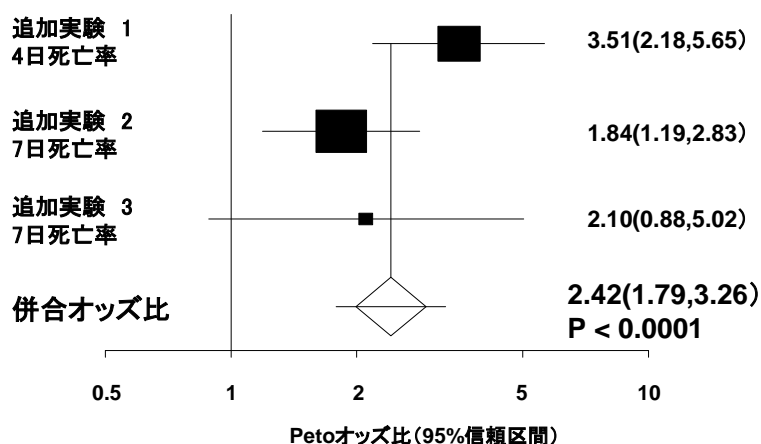


Peto ORは、第1追加実験3.51(2.18, 5.65)、第2追加実験1.84(1.19, 2.83)、第3追加実験2.10(0.86, 5.02)、といずれの実験でも1を超え、有意でない第3追加実験でもオッズ比は2を超え、併合オッズ比2.42(1.79, 3.26, P<0.0001, I<sup>2</sup>(inconsistency)=50.4%(95% CI=0% to 84.6%))であった。

つまり、3件の追加実験を併合した結果、1 mg/kg 群で新生児死亡が高まることは疑問の余地がないと言えよう。



図5-b: パロキシセチン1mg/kgによる新生児死亡  
オッズ比(Petoオッズ比)のメタ解析



### 1.8. 不可解なデータ；次々世代 (F2) の新生児死亡が有意に低率

概要 (p165) には、「4-4 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」の項目の冒頭に、「周産期および授乳期投与試験で、出生児の行動・機能発達、学習能および生殖能、ならびに群構成等が日本のガイドラインを満たしていなかったため、ICH ガイドラインに従った試験を実施した。」と記載されている。これらは、日本での承認を得るために新たに実施された実験である。

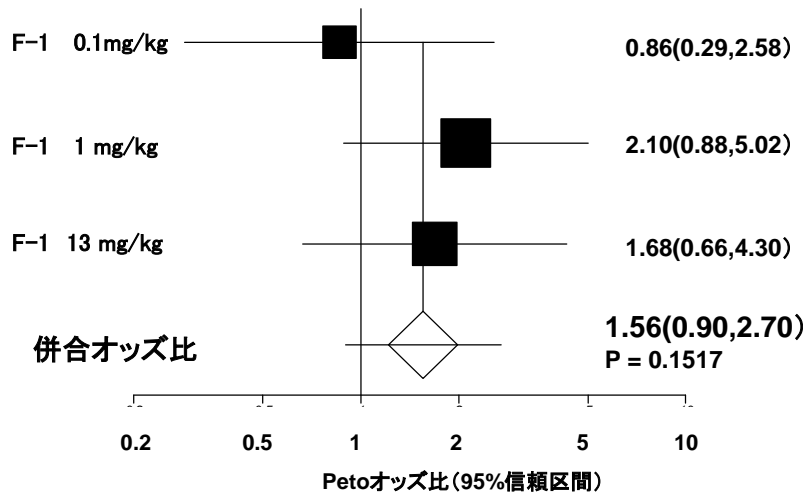
溶媒 (対照群), パロキシセチン 0.1mg/kg, 1 mg/kg, 13mg/kg が妊娠 6 日より分娩後 20 日までメスのラットに経口投与され (13mg/kg 群は妊娠 19 日から分娩後 6 日まで 1mg/kg/日に減量), 妊娠および授乳期のメス動物, 受胎産物及び出生児 (出生第 1 世代: F1 および第 2 世代 F2) の発生に及ぼす影響が検討された。

その結果, F1 児については, 出生率 98.9%, 99.7%, 97.6%, 100%, 出生児に対する 7 日生存率は, 99.2%, 98.7%, 98.2%, 96.9%と報告されていた。これらの数字と平均出生児数から, 主実験で行なったのと同様の方法で, 期待出生数およびそれに対する 7 日死亡率, および死亡数の概数を求めた。7 日死亡率はそれぞれ, 1.9%, 1.6%, 4.2%, 3.2%であった。対照群に対する 7 日死亡率のオッズ比 (Peto オッズ比) を求めて, 図 6-a に示した (F1 出生児) (図 6-a には各群が独立した実験と仮定した場合の併合オッズ比が示されているが, これはあくまで仮に示したものである)。

1 mg/kg 群だけでなく, 途中で減量されたとはいえ 13mg/kg まで対照群に対して有意な増加が認められなかった。

この実験では, **第 2 世代に対する影響**も検討している。F2 出生児の出生率 98.4%, 98.4%, 98.9%, 98.1%, 出生児に対する 7 日生存率は, 89.8%, 97.1%, 92.7%, 98.5%と報告されていた。期待出生数に対する 7 日死亡率 (F2) はそれぞれ, 11.5%, 4.5%, 8.4%, 3.5%と推計された。

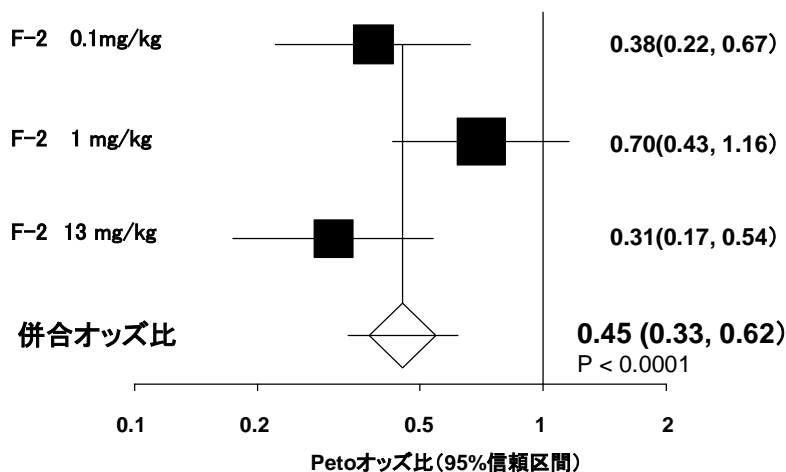
図6-a: 出生児の7日死亡率:日本で承認のため  
実施された追加実験3よりF1児の死亡率



対照群に対する各群の7日死亡率 (F2) のオッズ比 (Peto OR) を求めて図 6-b に示した (F2 出生児) (図 6-b にも、各群が独立した実験と仮定した場合の併合オッズ比が示されているがこれもあくまで仮にである)。

F2 の場合は、対照群の7日死亡率が高いのが目立つ。1mg/kg 群は有意ではなかったが (p=0.168), 0.1mg/kg 群が Peto OR 0.38 (0.22, 0.67, p=0.0007), 13mg/kg 群が 0.31 (0.17, 0.54, p<0.0001) であり、いずれも対照群に比して有意に死亡率が低かった。

図6-b: 出生児の7日死亡率:日本で承認のため  
実施された追加実験3よりF-2児の死亡率



F1 では3つの追加実験を併合して 1 mg/kg 群で有意に新生児死亡が増加しているのに、F2 では 13 mg/kg でさえ、単独で有意に新生児死亡が減少するという奇妙な結果が得られた。何らかの操作を加えなければ、F2 で対照群の死亡率が実験群より高く、実験群の方が低いというような不可解な結果は得られないであろう。

第3追加実験が実施されることになった理由は、単に日本のガイドラインに従ったからだとされている<sup>2)</sup>。しかし、実際はそれだけでなく、第1追加実験で1 mg/kgにおける新生児死亡の増加を考慮した可能性はありうるのではないか。国の審査報告書<sup>4)</sup>には、この実験をなぜメーカーに課したのか、その結果をどう解釈したのかについて、何も記載がない。このことも不可解な現象である。

### 1.9. 雄が使用して不妊などが増加する

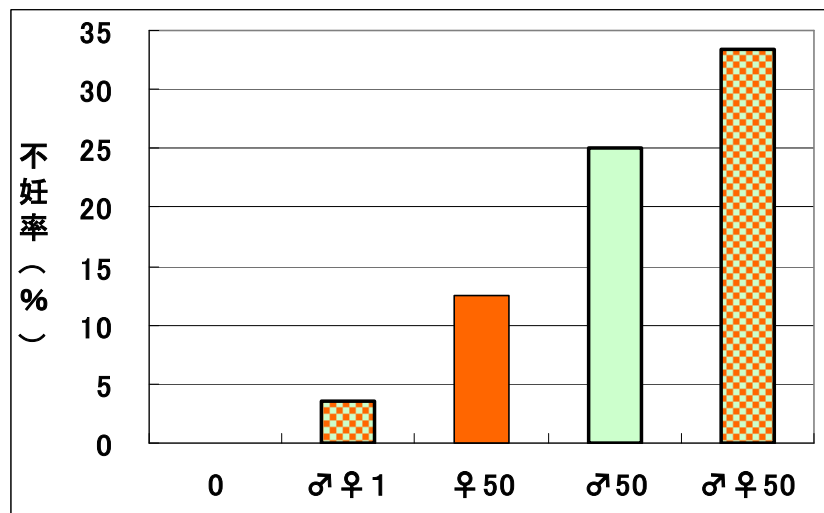
追加実験1では、上記の目的（雄メスに1 mg/kg という低用量を用いた場合の生殖能や胎児・新生児への影響）のほか、不妊の原因として雄とメスのいずれに使用したパロキセチンが原因かを確認する目的もあった。

メスのみにパロキセチン 50mg/kg を投与した場合、雄のみにパロキセチン 50mg/kg を投与し、メスには蒸留水のみを与えた場合、雄メスとも蒸留水の対照群（30 匹中 1 匹死亡）との間で、交尾率や受胎率が比較された。交尾率も受胎率も交配数に対する、交尾および妊娠の割合（%）で示されている。

交尾率は、対照群 100%（29/29）に対して、雄のみ 50mg/kg 群では、90%（18/20）と、有意ではないが低下傾向を示し、妊娠率は対照群 100%（29/29）に対して、雄のみ 50mg/kg では受胎率（妊娠率）75%（15/20）、すなわち、不妊率が 25%であった。Peto オッズ比 14.48（2.25, 93.26, p=0.0049）であった。

また、メスのみが 50mg/kg 使用した場合の不妊率 12.5%（2/16）よりも、雄のみ 50mg/kg の方が、不妊率が高かったことも注目される（図7、表5）。

図7：パロキセチン使用時の非受胎率（不妊率）



0：対照群，♂♀1：雄メスに1mg/kg，♀50：メスに50mg/kg，♂♀50：雄メス両方に50mg/kgを使用

交尾率の低下傾向も考慮すると、以上の結果は、雄のみの使用で不妊が増加することを示している。

表5 パロキセチンを雄のみに使用しても、受胎（妊娠）しない割合が高まる

| 実験        | 群                  | A. 開始数    | B. 死亡数<br>*a | C. 交配数    | D. 非受胎数  | E. 受胎数    | F. 不妊率<br>D/C<br>x100<br>(%) | OR          | Peto OR     |             |             |               |
|-----------|--------------------|-----------|--------------|-----------|----------|-----------|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
|           |                    |           |              |           |          |           |                              |             | OR          | 下限          | 上限          | p 値           |
| 追加<br>1   | 対照 1               | 30        | 1            | 29        | 0        | 29        | 0                            | 1           | 1           |             |             |               |
|           | 雄メス 1mg/kg         | 30        | 2            | 28        | 1        | 27        | 3.6                          | 3.2         | 7.66        | 0.15        | 386.2       | 0.3088        |
|           | メスのみ 50mg/kg       | 20        | 4            | 16        | 2        | 14        | 12.5                         | 10.2        | 17.8        | 0.95        | 332.5       | 0.0541        |
|           | <b>雄のみ 50mg/kg</b> | <b>20</b> | <b>0</b>     | <b>20</b> | <b>5</b> | <b>15</b> | <b>25.0</b>                  | <b>20.9</b> | <b>14.5</b> | <b>2.25</b> | <b>93.3</b> | <b>0.0049</b> |
|           | 雄メス 50mg/kg        | 20        | 2            | 18        | 6        | 12        | 33.3                         | 30.7        | 18.7        | 3.27        | 107.0       | 0.001         |
| 追加<br>4*b | 対照 2               | 30        | 0            | 30        | 0        | 30        | 0.0                          | 1           |             |             |             |               |
|           | 雄のみ 50mg/kg        | 30        | 合計           | 30        | 14       | 16        | 46.7                         | 53.6        | 13.0        | 3.97        | 42.6        | <0.0001       |
|           | 雄メス 50mg/kg        | 30        | 4 *c         | 30        | 14       | 16        | 46.7                         | 53.6        | 13.0        | 3.97        | 42.6        | <0.0001       |

\*a：死亡数は区別した記載がなされていなかったため、受胎率との整合性から、筆者が推定した。

\*b：交尾の成立しないメスには他の雄を交配。雄が原因となった交尾不能や不妊は表示より低いはず。

\*c：雄のみ使用群と、雄メスに使用群で合計4匹が死亡したと記載されている。どちらも受胎率が53.3%であり、30匹中14匹でなければこの受胎率にはならないので、交配数はどちらも30とした（死亡数を追加したのかも）。

### 1.10. 雄で休止10週後も不妊が持続

パロキセチン休止後も不妊が持続するかどうか、精子の数や運動性などについて解析した「生殖機能および受胎能に関する実験」（追加実験4：概要 p158：註b）においては、受胎率は対照群100%（30/30）に対して、雄のみ50mg/kgでは53.3%とさらに低下した。交尾の成立しないメスには、他の雄を最長2週間にわたり交配したため（註b）、雄が原因となった交尾不能、不妊を正確には反映しておらず、実際にはこれよりも交尾率、受胎率は低いはずである。

また、休止3週目、10週目でなお受胎率50%が持続した。すなわち、パロキセチンを雄のみに使用して、約半数が不妊になり、しかも中止しても回復しないということを示している。

註b：投与方法：雄には107日間（交配期間を含め投与）、メスには交配前2週～妊娠3日または12日まで投与。

交配：雄、メスを1:2で2週間交配し、交尾の成立しないメスには他の雄と最長2週間交配。雄の対照群10匹、投与群20匹には休止期間を設け、休止3～10週目に新たに入荷した無処置メスと1:1で交配し、交尾成立を妊娠0日とした。

### 1.11. 精子の数減少・運動低下・精巣/精細管異常なども

さらに、別の追加実験（概要 p158）では、精巣重量、精子数、精子の運動性、精巣および精巣上体、精細管などについて検査している。精巣重量は対照群3.85gに対してパロキセチン群では3.04gと有意に軽く、精子数の減少および精子の運動性低下が認められた。また、精巣上体尾部の腫脹が半数近くに（5/11）認められ、この変化は休止後も同程度以上であった（13/24）（対照群の精巣上体尾部腫脹は0/5、休止後0/10）。パロキセチン群では、精巣上体に精液瘤ができ（7/10）、上皮の空胞化が全例に見られ（10/10）、精細管萎縮（3/10）や精巣の変性（2/10）も認められた。休止後にもこれらの変化は回復せず、精液瘤膿瘍化（14/24）、精細管萎縮は高頻度となった（22/24）。

以上の結果は、単に交尾能の減退（性欲の減退）といったことにとどまらず、雄としての生殖機能そのものが、器質的に傷害・障害されることを意味している。

## 1.2. 骨格変異もあり

外形奇形や、内臓奇形、骨格奇形の有無が主実験等でも報告されている。骨格の奇形はなかったが、骨格の変異が、対照群 6.2% (4/82) に対して、パロキセチン 4.3, 12.8, 42.5mg/kg 群それぞれで、16.4% (13/86), 13.5% (7/52), 12.4% (4/32) であった。対照群に対して 4.3mg/kg 群の骨格変異の割合は有意に多く (p=0.032), 不妊率, 全胚死亡, 着床後死亡率の用量依存性の増加を合計すれば、胎児への異常は用量依存性に増加しており、影響は確実と考えられる。

ラットに対する器官形成期投与試験（概要 p161~162）では、SD 系メスラットのみが用いられ、対照群（蒸留水）（17 匹）、パロキセチン 4.3 mg/kg（20 匹）、12.8 mg/kg（19 匹）、42.5 mg/kg（25 匹）の各群で実施された。妊娠 6~15 日に投与された。外形奇形、内臓奇形、骨格奇形に相当する特記すべき変化は認められなかったが、後頭骨・胸骨などの骨化遅延や第 13 肋骨の短小などの骨格変異が、有意の用量依存性の増加を示した。異常数/検査数（[]内は腹単位の頻度）はそれぞれ、8/114[6.9%], 12/114[15.3%], 21/96[20.1%], 24/131[128.0%]（トレンド分析カイ 2 乗値は 9.234, p=0.00238）であった。

## 2. ヒトにおける新生児毒性について

### 2.1. 離脱症状が生じるのはよく知られた事実

パロキセチンに限らず、SSRI を服用後中断した場合に離脱症状が生じることは広く認められている<sup>5-7)</sup>。また、ベンゾジアゼピンについては妊娠女性が服用した場合に、その新生児に離脱症状が認められることは、よく知られている<sup>8)</sup>。パロキセチンについては、動物実験で新生児の 4 日死亡が多くなることが 1989 年にはすでに報告されており<sup>3)</sup>、その死因として離脱症状が関係していることは、当然推察されることであった。

### 2.2. 1993 年から症例報告

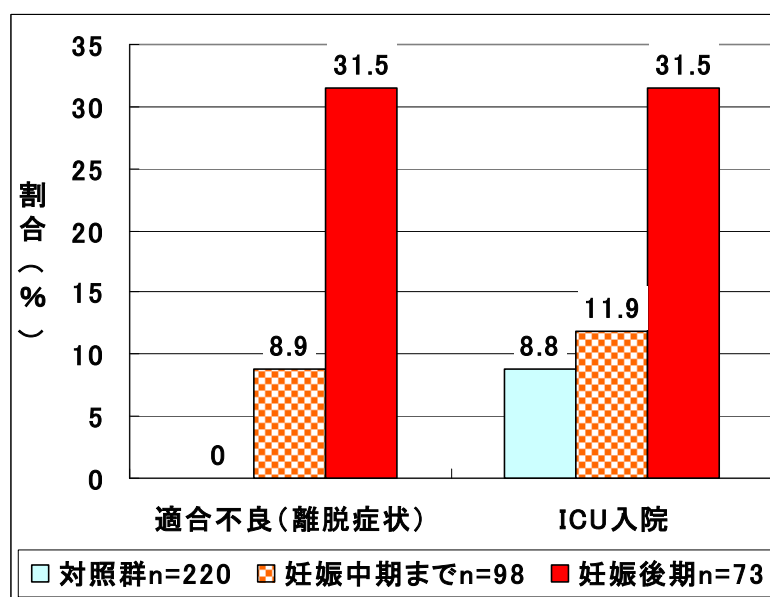
実際、1993 年には Fluoxetine hydrochloride (Prozac) を服用していた母親から生まれた新生児に対する毒性として、離脱症状が出現しうるとの症例報告があり<sup>9)</sup>、その後も、1995 年に「先天セルトラリン依存症疑い例」としての報告<sup>10)</sup>があり、1996 年には妊娠中や授乳中の SSRI の影響に関するレビュー<sup>11)</sup>の中でも新生児の離脱症状報告例が取り上げられている。また、SSRI の離脱症状に関するレビュー<sup>6)</sup>の中でも新生児の離脱症状がすでに 3 例報告されていると紹介されている。PubMed で検索する限りでは、パロキセチンによる新生児の離脱症状報告例は 1997 年が初めて<sup>12)</sup>である。

### 2.3. コホート研究では 22~32%に離脱症候群

1996 年、フルオキセチンに関する対照群を設けた妊娠時服用に関するコホート研究が実施された<sup>13)</sup>。妊娠後期（the third trimester, 以下同様）に服用した女性から生まれた新生児 73 人中、23 人（31.5%）が新生児適合不良（poor neonatal adaptation）であったと判断され、23 人（31.5%）が新生児特別監視室（special care nursery）への入院が必要となった。アセトアミノフェンやわずかなアルコール飲用などだけの女性から生まれた新生児 220 人中、新生児適合不良は 0 人、新生児特別監視室入院は 20 人（8.8%）であった。

また、妊娠初期 (the first trimester) や妊娠中期 (the second trimester) までの服用であった女性から生まれた新生児 98 人中新生児適合不良は 9 人 (8.9%)、新生児特別監視室入院は 12 人 (11.9%) であった (図 8)。

図 8 : 妊娠中の SSRI 服用と新生児不適合・ICU 入院 \*a



\*a : SSRI はフルオキセチン, 新生児不適合は主に離脱症状

妊娠中の使用による新生児適合不良などの危険度は、妊娠中期までの使用に対する妊娠後期の使用の危険度 (相対危険) が記載されているだけであるが、単変量解析による相対危険は 5.7 (2.5-13.1)、ロジスティック回帰分析による調整相対危険は 8.7 (2.9-26.6) であった。対照群に対するそれぞれの危険度が示されていなかったため、上記のデータを用いて筆者が解析した結果、妊娠後期使用時の対照群に対する相対危険は 144.2 (18.8-∞, p<0.0001)、妊娠中期までの使用の場合の対照群に対する相対危険は 42.3 (5.31-∞, p<0.0001) であった。いずれの場合も極めて高い危険度であった。

表 6 : 妊娠中に SSRI\*a を使用した場合の新生児適合不良の危険度

| 比較群      | 対照            | 相対危険 (95%信頼区間) |                |
|----------|---------------|----------------|----------------|
|          |               | 単変量解析          | 調整相対危険         |
| 妊娠中期まで使用 | vs 他剤使用対照群 *b | 42.3 (5.31-∞)  |                |
| 妊娠後期使用   | vs 他剤使用対照群 *b | 144.2 (18.8-∞) |                |
|          | vs 中期まで服用群 *c | 5.7 (2.5-13.1) | 8.7 (2.9-26.6) |

\*a : SSRI はフルオキセチン, \*b : 単変量解析相対危険は、文献データより筆者が解析

\*c : 文献記載のまま。調整相対危険度は、ロジスティック回帰分析による

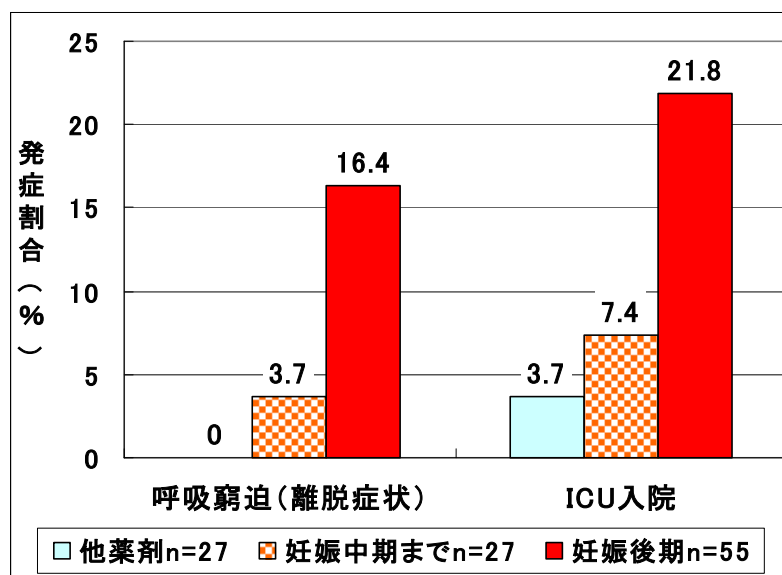
なお、37 週未満の早産例は、妊娠後期 14.3%、対照群 5.9%であり、妊娠後期使用群に有意に高率であった。

2002 年には、対照群を設けたパロキセチン使用例に関するコホート研究が実施されている<sup>14)</sup>。妊娠後期 (third trimester) にパロキセチンを服用していた 55 人の妊婦 (パロキセチン群) と、54 人の対照群とを比較した。対照群は、パロキセチンを妊娠初期もしくは中期に中止した 27 人と、催奇形性を有していないことが知られている薬剤を服用してい

た 27 人の妊婦であった。年齢や妊娠回数，出産回数，アルコールや依存性薬物の使用状況がマッチされた対照群である。

その結果，パロキセチン群の 55 人のうち 12 人 (22%) から生まれた子が，集中治療と長期入院を要した。最も多かった症状は，呼吸窮迫で 9 人 (16.4%，うち 1 人は低血糖も合併)，徐脈，低血糖，飲乳障害各 1 人であった，対照群では 3 人 (5.6%) が合併症を生じた ( $p=0.03$ )。妊娠中期まで服用者では呼吸窮迫，体便吸引各 1 人であり，他剤服用者には呼吸窮迫はなく，黄疸が 1 人であった (図 9)。早産も有意にパロキセチン群に多かった (20% vs 3.7%， $p=0.02$ )。

図 9：妊娠中パロキセチンと新生児離脱毒性（呼吸窮迫）など



文献 14) のデータより筆者作図。

呼吸窮迫 (離脱症状) の，対照群 (他薬剤+妊娠中期まで服用) に対する粗オッズ比 10.35 (1.27-84.67)，調整オッズ比 9.53 (1.14-79.3)

呼吸窮迫に関するリスク因子の解析では，妊娠後期におけるパロキセチンの使用のみが有意であった。単変量解析ではオッズ比 10.35 (1.27-84.67)，backward logistic stepwise regression model による多変量解析ではオッズ比 9.53 (1.14-79.3) であった。

#### 2.4. WHO のモニタリング報告中約 7 割がパロキセチン関連

WHO の害反応モニタリングセンターに登録されたデータベースの解析<sup>15)</sup> では，2003 年 11 月までに，SSRI の離脱症候群疑いで，かつ因果関係の評価可能な新生児例が 93 件報告されていた。そのうちパロキセチンが関係したもの 64 件 (69%)，fluoxetine 14 件，セルトラリンが 9 件，citalopram 7 件であった (このうちパロキセチンと fluoxetine 併用が 1 人)。

確実例 (certain) 74 件，疑わしい (doubtful) 10 件，否定的 (probably not) 10 件であった。確実例の 74 件中でもパロキセチンが 51 例 (69%) と最も多かった。報告害反応名 (件数，記載がない場合は 1 件) は，離脱症候群 65，神経質 27，けいれん 11，緊張亢進 (hypertonia) 11，振戦 6，筋肉の不随意収縮 5，agitation neonatal (新生児激越) 4 などを中心とした神経症状 158 件が最も多く，生存困難，無呼吸，呼吸抑制 2，呼吸困難な

ど、呼吸器症状が9件あった。低体温6，脳症，循環虚脱，昏睡，心房中隔欠損も報告されていた。

2001年と2002年を合計した世界のSSRIもしくはSNRIの市場規模2652億ドルのうち、パロキセチンは21.7%を占めているに過ぎない(文献<sup>16)</sup>のデータを元に筆者推計)。しかしながら、離脱症候群の報告約7割を占め、極めて多い。仮に日本におけるパロキセチンの年間薬価17.6万円、1ドル100円で換算すると、パロキセチン以外では01年と02年合計で1200万人年が用い、確実例で23件(1.9/100万人年)に対して、パロキセチンは約330万人年で、51件(16/100万人年)、オッズ比8.0(4.8-13.7)であった。

**表7：市場規模とWHOへの離脱症候群報告数からみたパロキセチンの危険度**

|        | 世界の市場規模(01+02)<br>億ドル *a | 推定使用数<br>(2年間)*b |      | 離脱症候群<br>(確実例) |      | オッズ比<br>(95%CI)<br>p値         |
|--------|--------------------------|------------------|------|----------------|------|-------------------------------|
|        |                          | 万人年              | %    | 報告例数           | %    |                               |
| パロキセチン | 57.6                     | 327              | 21.7 | 51             | 69.9 | 8.0<br>(4.8-13.7)<br>p<0.0001 |
| その他    | 207.9                    | 1181             | 78.3 | 22             | 30.1 |                               |
| 合計     | 265.5                    | 1508             | 100  | 73             | 100  |                               |

\*a：文献16)データより筆者推計

\*b：全薬剤の薬価を日本のパロキセチンと同じと仮定(1ドル100で換算)し推定。

## 2.5. 日本の害反応報告でもパロキセチンがフルボキサミンの8倍

医薬品医療機器総合機構に報告された新生児離脱症候群の報告は、販売以来2008年までで、パロキセチン21件、フルボキサミン6件、セルトラリン2件、ミルナシプラン0件であった。しかしながら、内容的には新生児離脱症候群と考えるべき、新生児仮死14件、新生児呼吸抑制6件、新生児一過性頻呼吸5件、新生児哺乳障害5件、新生児低体温、新生児振戦、新生児傾眠各3件、新生児無呼吸発作、新生児呼吸障害、新生児呼吸不全、各2件、新生児筋緊張低下および亢進各1件を加えると、パロキセチン使用例では合計68件となる。フルボキサミンでは先天性てんかん、新生児不穏各1件を加えて合計8件が新生児離脱症候群と考えられた。セルトラリンでは新生児仮死1件を加えて合計3件、ミルナシプランでは、新生児痙攣、新生児哺乳障害各1件を加えて合計2件であった。先天性心疾患を中心とする先天異常はパロキセチンでは19件、フルボキサミン、セルトラリン、では全くなかった。

日本におけるパロキセチンとフルボキサミンの販売量と年間薬価から求めた推定使用者数(万人年)<sup>17)</sup>あたりの新生児離脱症候群全体の頻度を比較すると、パロキセチンがフルボキサミンに対してオッズ比8.41(4.03-20.26, p<0.0001)、セルトラリンはパロキセチンと有意の差がなかった。また、先天性心疾患を中心とする先天異常では他のSSRI等に対してオッズ比54.6(6.53-∞, p<0.0001)であった。これらの点からもSSRIのなかでパロキセチンの危険度が著しく高いといえる。

## 2.6. 新生児の血中濃度は非常に高値

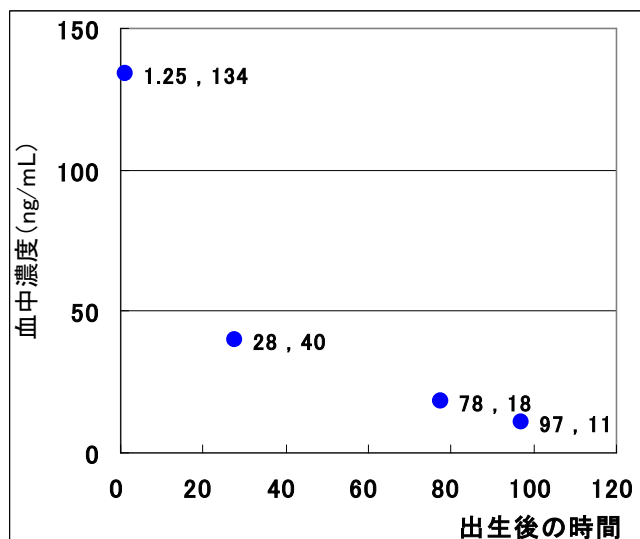
症例シリーズも多数報告されている<sup>18-21)</sup>。また、症状の経過と対比可能な血中濃度が確認された例も報告されている<sup>22)</sup>。血中濃度が確認された例では、妊娠28週からパロキセチン1日15mgが用いられた。Apgarスコアが1分、5分ともいずれも9で出生したが、医師が診察した時には、あえぎ呼吸で蒼白(Pale)、筋緊張が低下し(hypotonic)、不整脈があり、急性呼吸窮迫の状態であった。出生後1.25時間のパロキセチンの血中濃度は



134ng/mLであった。ICUに入院したが生後5時間後、緊張が亢進し、後弓反張をきたした。52時間で哺乳可となり、4日で軽快退院した。

論文中のデータをもとにした血中濃度の推移を図示する（図10：文献ではnmol/L単位で表示されているので、これをng/mL単位の数字でグラフ化した）。

図10：新生児のパロキセチン血中濃度(ng/mL)



- ・図10は、Knoppert DCら 文献21)のデータより筆者が作図した。
- ・図中のデータはそれぞれ、出生後時間、血中濃度 (ng/mL) を示している。
- ・出生後28時間までの2時点データから、消失半減期は約15時間、出生直後の血中濃度は142ng/mLと推定。
- ・出生後52時間後の血中濃度は、次の2点から36.6 ng/mLと推定。

出生後1.25時間(134ng/mL)と27.6時間後の血中濃度(40ng/mL)から半減期は約15時間、出生直後、出生後5時間の血中濃度はそれぞれ、142、113 ng/mLと推定できる。また、出生27.6時間後と77.6時間後のデータからは半減期は27.1時間と推定できるため、出生後52時間後の血中濃度は36.6 ng/mLと推定できた。

出生児のパロキセチンの血中濃度は100ng/mLを超えており、その後急速に低下している。出生直後はApgarスコアが9であり中毒症状はなく血中濃度の低下とともに激しい症状が出現している。

また、出生児の出生1.25時間後の血中濃度は、40mgを健康成人に1回使用した際に得られる血中濃度(19人調べて9.34~53.75 ng/mL)の最高値を超えており、40mgを10日間服用した際の血中濃度の推定値(130~240ng/mL)に匹敵する。

胎内において高濃度のパロキセチンに暴露され、出生によって血中濃度が低下するに従い症状が急激に強くなっている。しかも、パロキセチンは離脱症状を生じうる薬剤である。したがって、一連の症状は離脱症状によるものと考えられる。

しかしながら、出生後1時間程度で呼吸窮迫の症状が現れていることや、けいれんが生じた5時間後の血中濃度が113 ng/mLであったこと、パロキセチンの血中濃度が40 ng/mL未滿となったところから授乳が可能となったことから、中毒という見方<sup>22)</sup>もありうる。単純に離脱症状とするには問題があるかも知れない。

この報告では、5日で退院できたとされているが、妊娠中期および後期にフルオキサセチン1日20mgを服用した母親から生まれた子が、生後1日目から、易刺激性や筋緊張亢進、神経質、摂食障害(eating difficulties)などの症状が現れ、6週間にわたって持続した例が報告されている<sup>23)</sup>ので、相当の期間持続しうることも考慮しておく必要がある。

## 2.7. パロキセチンの最少致死血中濃度は治療域に近い

SSRI が用いられていた死亡例 168 件の法医学的検討を報告した論文<sup>24)</sup> では、60 件にフルオキセチン、5 件にフルボキサミン、75 件にセルトラリン、28 件にパロキセチンが関係していた。他に危険因子のない場合、死亡に至りうる最低濃度はフルオキセチンで 630 ng/mL、パロキセチンで 400 ng/mL、セルトラリンで 1500 ng/mL とされている。

上記例では、最少致死血中濃度の 3 分の 1 にも達しており、胎内暴露による中毒死の危険性もあり得たかも知れない。

## 2.8. 新生児の持続性肺高血圧の危険 25 倍

1996 年のコホート調査<sup>13)</sup> で、持続性肺高血圧の患者が 73 人中 2 人 (2.7%) に認められた。一般人口では 0.07~0.1% と推定されている<sup>13)</sup> ので、著しく高率である (1000 人中 1 人としても  $p=0.013$  であり有意)。

また、この予備的事実が重視され実施された症例対照群研究<sup>25)</sup> では、持続性の新生児肺高血圧症 (PPHN) の児の母親 377 人 (PPHN 群) とマッチさせた対照群 836 人の母親の薬剤服用歴などが調査された。

**表 8** にその結果のまとめの一部を文献<sup>25)</sup> から引用した。妊娠全期間では、SSRI 以外の抗うつ剤の服用割合は、PPHN 群と対照群でまったく違いがなかったが、SSRI は有意ではないが PPHN 群多い傾向があった (**表 8**)。

妊娠期間を前半と後半に分けると、PPHN 群では 14 人 (3.7%) の新生児が妊娠 20 週終了より後 (妊娠後半) に SSRI の曝露を受けていたが、対照群では 6 人 (0.7%) だけであった。調整オッズ比は、6.1 (95%信頼区間 2.2-16.8) と報告されている (**表 8**)。

薬剤別にみた場合、セルトラリンは PPHN 群 7 人、対照群 2 人で Peto OR 8.98 (2.18-37.00,  $p=0.0024$ )、パロキセチンは PPHN 群 4 人、対照群 0 人で Peto OR 25.2 (3.02-209.7,  $p=0.0029$ ) であった (**表 8**)。パロキセチンの危険度が著しく高い。

**表 8 : 妊娠中抗うつ剤使用と新生児の持続性肺高血圧症 (PPHN)**

| 母親の<br>薬剤使用歴 |            | PPHN<br>n=377 | 対照群<br>n=836 | オッズ比(95%CI)        |                |
|--------------|------------|---------------|--------------|--------------------|----------------|
|              |            |               |              | 単変量 OR *a          | 調整 OR *a       |
|              |            | 数(%)          |              |                    |                |
| 抗うつ剤         | 妊娠中なし      | 357(94.7)     | 799(95.6)    | 1                  | 1              |
|              | SSRI       | 16 (4.2)      | 24 (2.9)     | 1.5 (0.8-2.9)      | 1.6 (0.8-3.2)  |
|              | SSRI 以外    | 4 (1.1)       | 13 (1.6)     | 0.8 (0.3-2.4)      | 0.8 (0.2-2.7)  |
| SSRI         | 妊娠中なし      | 361(95.8)     | 812(97.1)    | 1                  | 1              |
|              | 20 週まで     | 2 (0.5)       | 18 (2.2)     | 0.3 (0.1-1.1)      | 0.3 (0.1-1.2)  |
|              | 20 週以降     | 14 (3.7)      | 6 (0.7)      | 5.1 (1.9-13.3)     | 6.1 (2.2-16.8) |
|              | fluoxetine | 3 (0.8)       | 4 (0.5)      | 1.74 (0.35-8.65)   |                |
|              | セルトラリン     | 7 (1.9)       | 2 (0.2)      | 8.98 (2.18-37.00)  |                |
|              | パロキセチン     | 4 (1.1)       | 0            | 25.17 (3.02-209.7) |                |

\*a : 個別薬剤以外は論文<sup>24)</sup> 記載のまま。個別薬剤については、上記データを用い、Peto オッズ比とその 95%信頼区間を StatsDirect で求めた。

PPHN の作用機序について、この論文<sup>25)</sup> では考察されていない。しかしながら、睡眠時無呼吸症候群による低酸素血症では非心原性可逆性肺水腫<sup>26)</sup> となり、肺高血圧を生じう

る。また高山病で持続性に低酸素血症となれば代償性の肺高血圧症が生じることは広く認められている<sup>27)</sup>。また、低酸素血症ではセロトニンの誘導に関連して肺動脈平滑筋の増殖が生じること<sup>28)</sup>、パロキセチンなど SSRI の離脱症状として呼吸窮迫により低酸素血症になるため、その持続時間が長ければこれらの機序によっても肺高血圧症が生じうる。

また、パロキセチンなど SSRI は、血小板内へのセロトニンの取り込みを阻害し<sup>29)</sup>、その結果、止血に必要な ADP の活性化を減弱させ血小板の凝集を阻害し、出血傾向を高めうる<sup>30)</sup>。このため、急速に SSRI の血中濃度が低下すれば、その離脱症状として凝固能を高め、肺動脈に微小な血栓を生じて肺動脈圧を高める可能性もある。このように、SSRI の薬理学的は性質から、発症機序についても考察が可能である。

なお、パロキセチンもセルトラリンも、代謝される薬物代謝酵素は CYP2D6 のみであり同じであるため、両者とも個人差が極めて大きい点も共通している。

また、肺高血圧が高まれば、卵円孔（胎生期に右心房から左心房へ通じている孔）や、欠損した心室中隔が自然に閉鎖するのを困難とし、それが永続的な心房中隔欠損や心室中隔欠損につながる可能性が高くなることは容易に推察される。

妊娠初期の SSRI とくにパロキセチンへの曝露による比較的軽度の異常が、離脱の影響で増強しうる可能性を考慮する必要があると思われる。

## 2.9. 精神神経発達への影響の懸念

胎内で SSRI に依存状態となり、出生後には、離脱症候群として、けいれんや無呼吸、脳症、循環虚脱、昏睡などの重篤な害反応を受けた子は、その後のセロトニン系の正常な発達が障害され、ひいては、精神や神経の発達が傷害・障害される可能性が懸念される。

次の動物実験<sup>31)</sup>の結果は、その懸念をより強くする根拠となろう。シタロプラムを新生児期（出生後 8～21 日）に使用したところ、成長後に多動（もしくは運動亢進：increased locomotor activity）や性行動の低下（decreased sexual behavior）が認められた。この論文の報告者は、これらの結果は、出生間もない時期における SSRI への曝露により、セロトニン系の正常な発達が中断され、セロトニン依存性の神経系の変化となって現れる可能性を示唆していると考察している。

## 3. 日本の添付文書の記載は不備である

日本の添付文書では、妊娠に関連して、以下のように記載されている。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。

〔海外の疫学調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち 1 つの調査では一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約 1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約 2%と報告されている。〕

また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。海外の疫学調査におい

て、妊娠 20 週以降に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。]

これらは、警告や禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用などには全く含まれず、添付文書の後半になってようやく、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で記載されているのみである。

パロキセチンは、妊娠中はもちろん、妊娠可能な女性には禁忌とすべきである。ただし、現在使用している場合には、減量のうえ中止すべきと考える。添付文書の警告欄には、先天異常の危険が高まること、重篤な離脱症状が 22~32%にもなること、持続性肺高血圧の危険が 25 倍にも高まることなどについて記載すべきである。

## まとめ

パロキセチンの催奇形作用以外の生殖毒性、とくに、承認申請概要に記載された動物の新生児毒性の結果を分析し、ヒト新生児の離脱症候群および持続性肺高血圧症との関連について論じた。

動物実験で最も顕著であった毒性は、新生児の死亡率の増加であった。ヒトでの常用量上限 (1 日 40mg) に相当する 4.3mg/kg では、新生児の 4 分の 3 が 4 日までに死亡し (対照群 11.5%)、ヒトで常用量下限 (10mg) に相当する 1 mg/kg でも 5 分の 1 (対照群 6.7%) が 4 日までに死亡した。4 日死亡は対照群に比してオッズ比 3.51 (95%信頼区間 2.18-5.65,  $p < 0.0001$ ) であった。対照群の死亡が多い追加実験 2 つ (7 日死亡) を併合した場合でも、オッズ比は 2.42 (95%信頼区間 1.79, 3.26,  $P < 0.0001$ ) であり、ヒト常用量相当レベルでラットの新生児死亡が増加することは疑いないといえる。

親動物 (雄メスとも) に用量依存性の有意な死亡、不交配、不交尾、不妊 (不受胎)、流産 (全吸収)、着床後胎児の死亡、胎児の低体重、新生児の死亡 (4 日または 7 日以内) を認めた。雄のみが使用した場合でも不妊が増加した。雄では、精子数の減少や精子の運動性の低下、精巣上体の腫大や膿瘍、精液瘤、精細管萎縮なども認められた。器官形成期に使用した場合に骨格の変異が用量依存性に有意に増加した。

SSRI を使用した母親から生まれたヒト新生児離脱症候群の最初の症例報告は 1993 年であり、この例ではフルオキセチンが使用されていた、パロキセチンが関係した新生児離脱症候群は 1997 年に第 1 例が報告された。対照群を設けたコホート研究で、妊娠後期にパロキセチンを使用した場合 22%の新生児に、けいれんを主とした離脱症候群が出現した (対照群 5.6%)。パロキセチンを妊娠後期に使用した場合、呼吸窮迫のオッズ比は 10.35 (1.27-84.67)、調整オッズ比は 9.53 (1.14-79.3) であった。

また、症例対照研究の結果で、持続性の肺動脈高血圧の危険度が、SSRI を用いない場合に比して SSRI 全体で 6.1 倍 (調整オッズ比)、パロキセチンで 25 倍 (オッズ比) となりうることが示された。

日本における使用患者数に対する自発報告例数の頻度のフルボキサミンに対するパロキセチンのオッズ比は、新生児離脱症候群関連でオッズ比が 8.41 ( $p < 0.0001$ )、先天性心疾患を中心とする先天異常で 54.6 ( $p < 0.0001$ ) であった。この点からも SSRI の危険度が高いといえる。

妊娠後期の SSRI への曝露は出生後の新生児に、易刺激性やけいれんを中心とする離脱症状を高頻度に引き起こすことは確実である。パロキセチン離脱の影響は、持続性の肺高血圧の危険を招き、ひいては心房中隔欠損や心室中隔欠損の自然閉鎖が阻害され永続的に

なる危険性がある。また、精神神経の行動発達に悪影響を及ぼす可能性が動物実験の結果からも具体的に懸念される。

パロキセチンは、妊娠中はもちろん、妊娠可能な女性には禁忌とすべきである。ただし、現在使用している場合には、減量のうへ中止すべきと考える。添付文書には、警告欄に、先天異常の危険が高まること、重篤な離脱症状が22～32%にもなること、持続性肺高血圧の危険が25倍にも高まることなどについて記載すべきである。

## 参考文献

- 1) Healy D, 妊娠中における抗うつ剤の安全性：とくにパロキセチンについて： Safety of antidepressants in pregnancy—with particular reference to Paroxetine—T I P 「正しい治療と薬の情報」2009, 24(8/9) :
- 2) パロキセチン申請資料概要：<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>  
生殖発生毒性資料：<http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>
- 3) Baldwin JA, Davidson EJ, Pritchard AL, Ridings JE. [The reproductive toxicology of paroxetine.](#) Acta Psychiatr Scand Suppl. 1989;350:37-9
- 4) 国立医薬品食品研究所, 審査報告書(塩酸パロキセチン水和物) <http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>
- 5) Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, et al. [Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system.](#) Eur J Clin Pharmacol. 1997;53(3-4):163-9.
- 6) Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. [Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review.](#) J Clin Psychiatry. 1997;58(7):291-7.
- 7) Haddad PM. [Antidepressant discontinuation syndromes.](#) Drug Saf. 2001;24(3):183-97.
- 8) Goodman LS & Gilman A, The Pharmacological Basis of Therapeutics 5<sup>th</sup> ed Mcmillan, 1975
- 9) Spencer MJ. [Fluoxetine hydrochloride \(Prozac\) toxicity in a neonate.](#) Pediatrics. 1993;92(5):721-2.
- 10) Kent LS, Laidlaw JD. [Suspected congenital sertraline dependence.](#) Br J Psychiatry. 1995;167(3):412-3.
- 11) Baum AL, Misri S. [Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation.](#) Harv Rev Psychiatry. 1996;4(3):117-25.
- 12) Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. [Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate.](#) Br J Psychiatry. 1997;171:391-2.
- 13) Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. [Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine.](#) N Engl J Med 1996;335:1010-1015.
- 14) Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. [Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine.](#) Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(11):1129-32.
- 15) Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. [Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis.](#) Lancet. 2005; 365(9458):482-7.
- 16) ユートプレーン, 世界の大型医薬品売上ランキング2002,  
<http://www.utobrain.co.jp/news-release/2003/080800/UBRelease0308.pdf>
- 17) 浜六郎, パロキセチン(パキシル)と敵意, 攻撃性, 暴力, 犯罪. T I P 「正しい治療と薬の情報」2009(8/9) ; 113-119.
- 18) Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. [Neonatal paroxetine withdrawal syndrome.](#) Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;84(2):F134-5.

- 18) Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. [Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors.](#) Acta Paediatr. 2001;90(3): 288-91.
- 19) Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. [Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome?](#) Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001;85(2):F147-8
- 20) Pakalapati RK, Bolisetty S, Austin MP, Oei J. [Neonatal seizures from in utero venlafaxine exposure.](#) J Paediatr Child Health. 2006;42(11):737-8.
- 21)Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, Yuen D. Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure: clinical symptoms correlate with serum levels. Ther Drug Monit. 2006;28(1):5-7.
- 22) Alehan F, Saygi S, Tarcan A, Gürakan B. [Prolonged neonatal complications after in utero exposure to fluoxetine.](#) J Matern Fetal Neonatal Med. 2008;21(12):921-3.
- 23) Goeringer KE, Raymon L, Christian GD, Logan BK. [Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases.](#) J Forensic Sci. 2000;45(3):633-48.
- 24) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. [Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.](#) N Engl J Med. 2006;354(6):579-87.
- 25) [Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr.](#) Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. Chest. 1982;82(1):122-4.
- 26) [West JB; American College of Physicians; American Physiological Society.](#) The physiologic basis of high-altitude diseases. Ann Intern Med. 2004;141(10): 789-800.
- 27) Eddahibi S, Fabre V, Boni C, Martres MP, Raffestin B, Hamon M, Adnot S. [Induction of serotonin transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle cells. Relationship with the mitogenic action of serotonin.](#) Circ Res. 1999;84(3):329-36.
- 28) Ceylan ME, Alpsan-Omay MH. [Bleeding induced by SSRIs.](#) Eur Psychiatry. 2005;20(8):570-1.
- 29) Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. [The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin.](#) Thromb. Haemost.2004; **91** : 119–128
- 30) Maciag D, Simpson KL, Coppinger D, Lu Y, Wang Y, Lin RC, Paul IA. [Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry.](#) Neuropsychopharmacology. 2006;31(1):47-57.