

2009年10月21日

厚生労働大臣

長 妻 昭 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

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 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妊婦への使用に関する要望書

第1 要望の趣旨

1 添付文書の改訂・患者向説明文書等による十分な注意喚起

抗うつ剤パキシルの添付文書の「警告」欄を、少なくとも下記の項目を含むよう改訂するとともに、新生児の先天異常に関する患者向説明文書を作成して医療機関で患者に交付するなどし、妊娠中の同剤の服用による出生児の心奇形発生について、十分な注意喚起を行うことを要望する。

- (1) 妊娠中に本剤を投与された女性が出産した新生児は、先天異常、特に心血管系の異常（主に心室中隔欠損及び心房中隔欠損）のリスク、新生児薬物離脱症候群のリスク、遷延性肺高血圧症のリスクが高まること
- (2) 本剤を投与中に患者が妊娠した場合には、投与継続が治療上妥当であると明らかに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
- (3) 妊娠可能な患者または妊婦には、原則として投与すべきではなく、代替治療を用い得ない場合に限り投与を開始すべきこと
- (4) また、本剤を使用する場合には、本剤の依存性と新生児に対する先天異常のリスクについて十分な説明を行い、同意を得ること

2 実態把握のための研究班設置

抗うつ剤パキシルの妊婦に対する使用実態および妊婦に対する本剤投与例における出生児への心奇形発生等の実態を把握するための研究班設置を要望する。

第2 要望の理由

1 パキシル錠の概要

抗うつ剤パキシル錠（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）である。¹ 国内製剤には10mg錠と20mg錠があり、効能・効果は、「うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害」である。²

2 催奇形性等の客観的根拠

パキシル錠（以下「パキシル」という）については、デーヴィド・ヒーリー他の調査報告書、浜六郎論文（別添）及び、以下に述べるとおり、妊婦が服用した場合の胎児への「催奇形性」、すなわち胎児に先天異常をおこす危険性、及び新生児が遷延性肺高血圧症を発症する危険性があることが明らかとなっている。

（1）疫学調査の結果等

1) FDA は、2つの非公表の疫学調査を分析し、2005年12月、以下のとおり、パキシルの催奇形性に関する指摘を行った。³

スウェーデンの全国登録データを用いた研究では、妊娠初期にパキシルを服用した女性は、登録人口全体と比較して約2倍の割合で、心奇形を持つ児を出産していた（心奇形のリスクは、登録新生児全体では1%であるのに対し、パキシル服用群では約2%）。

米国保険請求データベースを用いた別の研究では、妊娠第1三半期（第14週まで）にパキシルを服用した女性の児は、他の抗うつ剤を服用した女性の児と比較して心奇形について約1.5倍及び先天奇形一般について約1.8倍のリスクを有していた。心奇形のリスクは、パキシル服用群では1.5%であるのに対し、他の抗うつ剤では1%であった。

心奇形の大半は心房中隔欠損ないし心室中隔欠損であった。

2) パキシルの製造販売企業であるグラクソ・スミスクライン社の臨床試験登録システムには、妊娠第1三半期にパキシルを使用した場合の先天奇形リスクに関する疫学研究データのメタアナリシスが公開されている。

その結果によると、12のコホート研究（うち2つは上記のとおり）、3つのケース・コントロール研究、計15研究を統合した場合の先天奇形発生のリスクは、パキシル使用によって1.3倍、心奇形では1.5倍に増加することが示されている。⁴

3) 持続性の新生児肺高血圧症の児の母親377人と対照群836人の母親の薬剤服用歴な

どを調査した症例対象群研究では、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女性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することが示されている。⁵

(2) 国内の審査報告書における指摘

日本におけるパキシルの審査報告書⁶に添付された資料⁷においても、パキシルの胎児への影響を示す結果が記載されている。

すなわち、生殖発生毒性試験のうち、ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験において、パキシルを使用した場合の親動物の死亡率の増加、交尾不能率・妊娠不能率・不受胎率の増加、着床後死亡率の増加、胎児の低体重、新生児の4日以内の死亡が用量依存的にみられ、また、追加実験において、雄へのパキシルの使用による不妊増加傾向や雄生殖機能の器質的傷害・障害がみられた。浜論文(別添)が示すように、承認審査段階において、パキシルには生殖発生毒性が確認されていた。

しかしながら、審査報告書においては、「本薬の生殖発生毒性プロファイル(二項参照)を踏まえ、使用上の注意には『治療上の有益性が危険性を上回ると判断されたときのみ投与すること(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)』と記載された。」と記されているのみで、上記の結果に基づき、パキシルの無毒性量について十分な検討がなされたとはいえないものであった。

(3) 国内の副作用症例報告

日本国内では(1)に記載したような疫学調査はなされていないが、厚生労働省に対し、2000年度から2008年度までに、パキシルの副作用症例として心房中隔欠損症が4例、心室中隔欠損症3例が報告されている。⁸

パキシル錠の添付文書においては、海外の疫学調査の結果、新生児への先天異常、とりわけ心血管系異常のリスクが増加した旨記載されているが、上記の副作用報告にみられるように、実際には国内でも新生児への心血管系異常が発生していることが明らかになっている(ちなみに、他のSSRIであるフルボキサミン(販売名:ルボックス、デプロメール)やSNRIであるミルナシبران(販売名:トレドミン)等においては、同様の副作用症例報告はない。)。

3 離脱症状の客観的根拠

また、パキシル錠を含むSSRIについては、依存性があり、中止時の離脱症状が指摘されており、このことは、妊婦だけでなく、妊娠可能な患者に対するパキシルの使用のあり方を検討するに当たり重要な点である。

(1) 審査報告書における記載

離脱症状について、まず、承認審査の結果を記載した審査報告書⁶では、「審査センターにおける審査の概要」「2) 安全性について」において、「投与中止の影響: 投与中止の影響に関するデータは本邦では得られていないが、本薬を含む SSRI の急激な中止が、めまい、頭痛、不眠、倦怠感、不安増強、激越、嘔気及び感覚障害等の退薬症候群を引き起こすことが稀にあることが知られている(海外文献)。これらを受け、使用上の注意には投与中止時の症状及び処置が記載された。」と記載されている。

また、審査報告(2)には、「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」において「(4) 本薬の依存性及び離脱症状に関する情報の収集を求めたところ、前臨床及び臨床における安全性データベースの解析から、主たる症状はめまいで、投与期間に関わらず離脱症状の種類に差はなく、程度は軽度から中等度であったこと、また徐々に減量することで防止できること等が回答された。」と記載されている。

審査報告書には、上記以外に、特に離脱症状が問題となる点の指摘はなされていない。

(2) 国内添付文書の記載

一方、パキシルの国内添付文書の「重要な基本的注意」の項8には、「投与中止(特に突然の中止)又は減量により、めまい、知覚障害(錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等)、睡眠障害(悪夢を含む)、不安、焦燥、興奮、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヶ月以上かかる場合もある。」と記載されている。

添付文書では、「これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。」と記載されているが、これらの症状は依存性のある薬物を中止した場合に生じる離脱症状の典型的な症状に他ならない。

また、対応としては、「本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

(1) 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。(2) 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。(3) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。」と記されている。

この記載は、他の SSRI (塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン) の添付文書における離脱症状に関する記載(マレイン酸フルボキサミン添付文書の場合: 「投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力低下等があらわれることが報告されているので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。」)に比較して、パキシルでは特に離脱症状が問題となることを示唆している。

(3) 医学論文での報告

本橋による SSRI に関するレビュー論文⁹では、SSRI の副作用の項に「SSRI は安全性の高い薬物であるが、副作用がないわけではない。（中略）paroxetine に多いものとして鎮静、振戦、発汗、性機能障害と離脱症状がある。」と指摘されている。

また、審査報告書⁶やデーヴィド・ヒーラーらによる調査報告書（別添）でも言及されているように、パキシルの離脱症状を報告する複数の海外文献が公表されている。

フランスの自発報告データを用いた研究では、SSRI には離脱症状の報告が多く、特にベンラファキシン（venlafaxine、国内未承認）とパロキセチン（paroxetine、パキシル）で高いリスクが認められたとされている。¹⁰

さらに、デーヴィド・ヒーラーらによる調査報告書（別添）、浜論文（別添）においては、妊婦のパキシル服用により、新生児薬物離脱症候群が発生する可能性があることも指摘されている。

（４）国内の副作用報告

実際、2000 年度から 2008 年度の厚生労働省に対する新生児薬物離脱症候群の副作用症例報告は 21 例存在する。⁸

4 新生児の先天異常を防ぐために必要な対応

（１）妊婦への使用の原則禁止

上記 2 で述べたとおり、妊婦がパキシルを服用した場合、新生児の先天異常、特に心血管系の異常（主に心室中隔欠損及び心房中隔欠損）のリスクが高まることは明らかであるから、妊婦に対する使用は原則として禁止すべきであり、その使用は代替治療を用い得ない場合に限られるべきである。

この点、FDA は、2005 年 12 月、上記 2（１）記載の疫学調査を分析した結果、パロキセチンを妊娠初期に服用した場合、先天性奇形とりわけ心奇形のリスクが増加すると指摘し、パキシルの妊婦への使用について、医薬品の胎児に対する危険度を示す分類において、カテゴリー C から D に変更した¹¹（カテゴリー D は、市販後の調査あるいは人における研究によって胎児へのリスクを示す明らかなエビデンスがあるが、治療上の利益によっては妊婦への使用が正当化されることがありうる場合を指す。これに対し、カテゴリー C は、動物実験では胎児への有害作用が示されているが、適切で対照のある妊婦への研究が存在しない場合で、治療上の利益によっては妊婦への使用が正当化されることがありうるものを言う）。

また、添付文書の警告欄への記載を求めた。

（２）妊娠可能な患者への使用制限

このように、パキシルの催奇形性リスクは高いものであるが、他方で、女性が妊娠に気付くまでには時間がかかり、妊娠前からパキシルを服用している場合には、妊娠を知

ったときには、既に催奇形性のリスクの高い妊娠初期をある程度経過していることになる。

しかも、胎児への影響を可能な限り小さくするため使用を中止しようとしても、上記3で述べたとおり、パキシルの離脱症状を考慮すると直ちに中止することができないという困難な状況におかれる。

したがって、新生児の先天異常を回避するには、単に妊婦への使用を制限するだけでは足りず、妊娠可能な患者に対する投与も同様に制限することが必要となる。

(3) 患者への説明と同意

前述のとおり、パキシルの妊婦及び妊娠可能な患者への使用は原則として禁止すべきであり、その使用は代替治療を用い得ない場合に限るべきであるが、やむを得ずパキシルを用いる場合であっても、パキシルの依存性と新生児に対する先天異常のリスクや新生児薬物離脱症候群・新生児遷延性肺高血圧症に関する正確な情報を提供し、使用に際しては、これらについての患者の同意を得るべきである（東京高裁平成17年1月27日判決¹²も、子をもうける際に子に生じうる疾病についての両親に対するインフォームドコンセントの重要性を指摘している）。

(4) 上記(1)ないし(3)の対応を実効的なものとするため、以下の措置が必要である。

5 添付文書改訂の必要性

(1) 米国添付文書の記載等

4(1)で述べたとおり、FDAからの指摘を受け、パキシルの米国版添付文書の記載は、現在では以下のとおり変更されている。

すなわち、「警告」欄に、妊娠第1三半期にパロキセチンを服用した女性から生まれた新生児は、心血管系の異常、主に心室中隔欠損及び心房中隔欠損のリスクが高まること、パロキセチンを投与中に患者が妊娠した場合には、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検討すべきこと、妊娠を希望する場合または妊娠第1三半期の場合は、代替治療を検討した後に限り投与を開始すべきこと等が記載されており、妊婦への使用はカテゴリーDに分類されている。¹³

(2) 国内添付文書の記載

他方で、日本では、「重要な基本的注意」欄に、「本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦また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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」欄参照）」と記載し、「妊

婦、産婦、授乳婦への投与」欄では、[]内に「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」旨とその調査内容が紹介されているが、「警告」欄には何ら記載がない。

また、新生児薬物離脱症候群及び新生児遷延性肺高血圧症については、添付文書の後半4頁の「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与・妊婦等」の欄に、「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¹⁾」と記載があるのみで、「警告」欄はもとより、「重要な基本的注意」事項欄にさえ記載がない。

(3) 記載内容の改訂

4(1)ないし(3)で述べたとおり、新生児の先天異常、新生児離脱症候群、新生児遷延性肺高血圧症を防ぐためには、新生児への先天異常等の重大性に鑑み、パキシルの妊婦に対する使用は原則として禁止すべきであり、代替治療を行い得ない場合に限り使用すべきであること、パキシルの催奇形性のみならず、依存性と中止した場合の離脱症状を考慮すれば、妊婦や妊娠している可能性のある婦人に限らず、妊娠可能な患者への使用を制限すべきであること、やむを得ず使用する場合であっても、十分なインフォームドコンセントがなされることが必要であり、これを、明確に添付文書に記載すべきである。

(4) 記載欄の変更

ソリブジン事件¹⁴を契機として、「医薬品添付文書の見直し等に関する研究班」が設置され、その検討結果¹⁵を踏まえて改訂された添付文書の記載要領（平成9年4月、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」薬発第607号通知¹⁶）においては、「致死的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合」には、添付文書冒頭の「警告」欄に、赤字で目立つように記載して注意喚起をすることが求められている。

催奇形性等の重大性、とりわけ、本剤による心奇形の中には、新生児期に心臓手術を要する例も見られることに照らせば、パキシルの催奇形性等の危険性とこれを回避するための措置が、上記記載要領の警告欄に記載すべき場合に該当することは明らかである。

(5) 小括

よって、

妊娠中に本剤を投与された女性が出産した新生児は、先天異常、特に心臓血管の奇形（主に心室中隔欠損及び心房中隔欠損）のリスク、新生児薬物離脱症候群のリスク、遷延性肺高血圧症のリスクが高まること

本剤を投与中に患者が妊娠した場合には、投与継続が明らかに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、

妊娠可能な患者または妊婦には、原則として本剤を投与せず、代替治療を検討した後に限り投与を開始すべきこと、

やむをえず、本剤を使用する場合には、本剤の依存性と新生児の先天異常のリスクについて十分な説明を行い同意を得ることを添付文書の警告欄に記載するべきである。

6 患者への注意喚起

現在、重大な副作用の記載がある医療用医薬品については、患者向医薬品ガイドの作成が推奨されており（薬食発第 0630001 号「『患者向医薬品ガイド』の作成要領について」、薬食安発第 0228001 号・薬食監麻発第 0228002 号「患者向医薬品ガイドの運用について」）、パキシルについても、衝動性亢進に関しては、患者向医薬品ガイドが作成されている。しかしながら、パキシルによる新生児の先天異常等については、同ガイドには何ら記載されていない。少なくとも、患者向医薬品ガイドを作成すべきである。

また、現在の患者向医薬品ガイドは、真に患者の疑問に応えるような分かりやすい記載内容となっていない（パキシルによる新生児の先天異常についても F D A や E M E A と比較するとその違いは明白である）。また、情報提供手段もインターネットに限られており限界がある。

については、妊婦および妊娠可能な患者に向けた分かり安い Q & A 形式の情報提供や、薬局での患者向の説明文書の交付など、内容と方法を工夫して、患者への注意喚起を充分に行うべきである。

7 実態調査の必要性

前記のとおりパキシルについては、海外における疫学調査の結果、妊娠初期の投与が胎児に及ぼす危険性が明らかとなっており、厚生労働省に対し、パキシルによる新生児の先天異常、とりわけ心房中隔欠損及び心室中隔欠損が報告されている。

しかし、添付文書による危険性の警告が不十分で、危険性が周知徹底していないために、パキシルによって生じた新生児の先天異常等との関連性が見過ごされ、報告されていない可能性や、妊婦や妊娠可能な女性に安易に使用されている可能性もある。

したがって、適切な安全対策を実施するためにも、妊婦に対するパキシルの使用実態調査及び疫学調査をすみやかに行うべきであり、そのための研究班設置は不可欠である。

8 まとめ

以上により、要望の趣旨記載のとおり添付文書の改訂、患者向説明文書等による注意喚起と実態調査を求める。

(添付書類)

David Healy, Derelie Mangin; Safety of Antidepressants in Pregnancy With Particular Reference to Paroxetine (Paxil) (July 21, 2009)

浜六郎；「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」，NPO 法人医薬ビジネスセンター（薬のチェック）インターネット速報 No135（2009.10.21）、および「正しい治療と薬の情報」誌（2009年10月号掲載予定）

(参考文献等)

- 1 薬事ハンドブック 2009
- 2 パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg 添付文書 2009年5月改訂（第16版）
- 3 <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>
- 4 GSK Clinical Study Register Study No. WEUSRTP2280; Paroxetine Use in First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital, Specifically Cardiac, Malformations: Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Data.
<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24089.pdf> (accessed 22 July 2009).
- 5 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 Feb 9;354\(6\):579-87.](#)
- 6 国立医薬品食品衛生研究所長「審査報告書」（衛研発第2706号）（平成12年7月19日）
- 7 スミスクライン・ビーチャム製薬株式会社「塩酸パロキセチン水和物及びパキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg に関する資料」
- 8 http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html
- 9 本橋伸高「治療 抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果 選択的セロトニン再取り込み阻害薬」（日本臨床 59巻8号 1519頁）（2001（平成13）年8月）
- 10 Trenque T, Piednoir D, Frances C, Millart H, Germain ML. Reports of withdrawal syndrome with the use of SSRIs: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11(4): 281-3.

-
- ¹¹ <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108527.htm>
- ¹² 東京高等裁判所平成 17 年 1 月 21 日判決（判例時報 1953 号 132 頁）
- ¹³ PAXIL PRESCRIBING INFORMATION (©2009, GlaxoSmithKline.)
- ¹⁴ 厚生省薬務局「ソリブジンによる副作用に関する調査結果」（1994（平成 6）年 9 月）
- ¹⁵ 平成 7 年度厚生科学研究「医薬品添付文書の見直し等に関する研究」報告書（1996（平成 8）年 3 月 22 日）
- ¹⁶ 薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（1997（平成 9）年 4 月 25 日）