

平成18年1月
独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部

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

1. 国内におけるこれまでの経緯

塩酸パロキセチン水和物（以下「パロキセチン」）は、平成12年9月に「うつ病、うつ状態」を効能効果として承認され、平成12年11月より販売名「パキシル錠」として販売が開始された。

グラクソ・スミスクライン株式会社が米国、欧州を中心に実施したパロキセチンの小児・青年期（children and adolescents、以下「小児等」）を対象にしたプラセボ対照比較臨床試験において、18歳未満の大うつ病性障害患者では有効性が証明されず、自殺念慮／自殺企図のリスクがプラセボ群に比べ高いという結果が得られたことから、平成15年6月、英国では、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与を禁忌とした。また、米国食品医薬品局（FDA）では、データの精査は必要であるものの、18歳未満の大うつ病性障害患者へは投与すべきでない旨を勧告した。

国内では、同年7月、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会副作用検討会において、上記海外の状況も踏まえ、「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」を投与禁忌とすべきとされ、厚生労働省は「使用上の注意」の改訂の指示をした。

2. 欧米における取扱い

(1) 米国の動向

米国FDAは、平成15年6月、上記のとおり勧告した後、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析・検討した。その結果を踏まえ、諮問委員会（Advisory Committee）での議論を経て、平成16年10月15日、「抗うつ薬の投与は、大うつ病性障害及び他の精神疾患を有する小児等の患者において、自殺念慮及び自殺企図のリスクを高める。」旨を公表した。

(2) EUの動向

欧州共同体（EU）では、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与についての対応は共通ではなく、英国では上記のとおり禁忌とされたが、その他の国では禁忌とされなかった。英国規制当局である英国医薬品庁（MHRA）の依頼に基づき、欧州医薬品庁（EMA）で検討が行われ、平成17年3月29日、18歳未満の患者については、添付文書の「禁忌（contraindications）」

の項ではなく、「特別な使用上の注意 (Special Warnings and Special Precautions for use)」の項に「パロキセチンを小児等に使用しないこと (Paroxetine should not be used in children and adolescents)」とされた。それに従い、平成17年4月8日、英国の添付文書は改訂された。

3. 日本児童青年精神医学会の要望

平成17年4月、日本児童青年精神医学会から「塩酸パロキセチン水和物 18歳未満うつ病患者への使用禁忌の見直しに関する要望書」が提出された。本要望書は、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与禁忌について早急な検討を求めており、その理由として、次の事項を挙げている。

- ・SSRI、SNRIは、有効性・安全性の面で患者の反応性が異なるため臨床現場では幅広い選択肢が必要であること。
- ・多数の児童精神科医や小児科医から、現場で非常に困っている声が多く、当学会でも問題になっていること。
- ・パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への使用禁忌は、本邦のみとなったこと。

4. 総合機構での検討

(1) 評価事項

① 米国FDAによる抗うつ薬に係るプラセボ対照比較臨床試験結果の検討結果について

米国FDAは、SSRI、SNRI等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析を行った。すなわち、9つの抗うつ薬^(注)について実施された24のプラセボ対照比較臨床試験の結果を包括的に検討・評価した。

(注) SSRIとして Prozac*、Zoloft*、パキシル、Celexa*、ルボックス、SNRIとして EffexorXR*、その他として Remeron*、Wellbutrin*、Serzone* (*は、国内未承認)

その結果、全試験・すべての適応についてみた場合、「自殺行動/自殺念慮」発現のプラセボに対する相対リスクは、1.95 (95%信頼区間、1.28-2.98) であることが統計学的な有意差をもって示された。

大うつ病性障害患者を対象にSSRIを投与した試験に限ると、相対リスクは1.66 (1.02-2.68) であった。薬剤ごとに検討した結果、パロキセチンでは、相対リスクは2.15 (0.71-6.52) であり、統計学的な有意差を認めなかった。

以上の米国FDAによる検討の結果から、小児等の大うつ病性障害患者に対するパロキセチン投与による自殺念慮/自殺企図のリスクは、他の抗うつ薬とほぼ同程度であると考えられる。

② パロキセチンにおける18歳未満の患者での自殺関連事象報告

使用成績調査では、本剤の承認から、平成16年12月10日までの間、自

殺関連事象の報告はない。

また、自殺関連事象の副作用の報告もない。

③ パロキセチンにおける18歳未満の患者での有効性

- ・平成16年12月10日の使用成績調査集計結果では、「うつ病・うつ状態」の有効性に関しては14歳までは85.7%（6例／7例）、15～17歳までは69.0%（20例／29例）の有効率であった。
- ・18歳未満の大うつ病性障害患者に対する有効性に関して、我が国で、上記1の副作用検討会以降に公表された国内外でのプラセボ対照比較臨床試験の報告はない。国内において、比較臨床試験ではないが、有効性を示唆する報告が3報ある。

(2) 検討結果

総合機構が委嘱した有識者からなる副作用検討会等での検討を踏まえ、以下の理由から、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与については、禁忌の項に記載する必要はないが、国内での使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは厳重な注意喚起は必要であることなどから、警告の項に記載することが適当であると考え。なお、入念的に、18歳未満の大うつ病患者における安全性及び有効性に関するプロスペクティブ調査を実施することが望ましい。

- ・国内では、本剤の承認以降、18歳未満の患者において自殺関連事象の報告はないこと
- ・エビデンスレベルは低いものの、パロキセチンを18歳未満の大うつ病性障害患者に投与した時、有効性を示唆する症例が国内で報告されていること
- ・日本児童青年精神医学会から、治療の選択肢としてパロキセチンが必要である旨、要望書が提出されていること
- ・米国、EUにおいても、現段階で禁忌とはされていないこと

5. その他

パロキセチンを含む抗うつ薬全般について、自殺念慮・自殺企図等に係る使用上の注意を整備するため、平成18年1月13日、その改訂が指示されたところである。