

パロキセチン(パキシル)と敵意, 攻撃性, 暴力, 犯罪

浜 六郎*

はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)による暴力・犯罪の害については、「抗うつ剤とバイオレンス：医と法の接点に関わる問題」と題する D.Healy らの優れた論文¹⁾や著書²⁾があり論文を本誌³⁾で紹介した。

日本でも、せん妄状態において犯罪につながる事件が相次いでおり、ようやくマスメディアでも取り上げられるようになり、厚生労働省でも収集された症例を検討し症例の概要を報告した⁴⁾。

厚生省では、SSRI等の「敵意/攻撃性」に該当する合計268件の副作用報告のうち、実際に傷害等の他害行為があった合計35件の因果関係を精査し、パロキセチン2件、フルボキサミン2件で因果関係が否定できないと評価し、添付文書を改訂し注意を喚起した^{4,5)}。しかし、因果関係が否定できない例が、わずか4件だけとしてよいものであろうか。

パロキセチン(パキシル)を中心とする選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)による「せん妄」に伴う agitation (激越/焦燥)や攻撃性、衝動性が暴力事件につながったと考えられる例について、あらためて検討する。

国が抽出したSSRI等による「敵意/攻撃性」副作用報告

2009年5月8日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品安全対策部会に提出された資料⁴⁾によれば、2009年3月末までに報告され、副作用用語辞典(MedDRA)標準検索式で「敵意/攻撃性」に該当する副作用

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

報告等を抽出した結果、パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプランの副作用報告のうち、それぞれ173件、65件、15件、15件(合計268件)が検出されたという。

このうち傷害等の他害行為があった例としてそれぞれ26件、7件、2件、4件(ミルナシプランについては、傷害等の他害行為につながる可能性があった例)について因果関係を精査し、パロキセチンで2件、フルボキサミンで2件について因果関係が否定できないと評価され、他は医薬品と他害行為との因果関係は不明と評価したという³⁾。

また、精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症や

パーソナリティー障害といった併存障害を有する状況において、SSRI等を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われたと述べられている⁴⁾。

他のSSRIに比し、攻撃性報告約2.5倍、他害行為約4倍

「敵意/攻撃性」に該当する合計268件のうち65%(173件)、実際に傷害等の他害行為があった35件中74%(26件)でパロキセチンが用いられていた。

SSRIとSNRIの2007年までの年間推定市場規模を薬事ハンドブック⁶⁾(2000年版~2009年版)を元に計算し、2008年は2007年と同じであったと仮定して、2007年9月版日本医薬品集DB⁷⁾記載薬価(1日

表1: SSRIなどによる敵意/攻撃性の報告数と、推定使用患者数の製剤別割合の比較

| SSRI/SNRI 薬剤: 一般名 | 敵意/攻撃性 | | | | 薬価 万円/ 年*a | 販売額 00-08 億円*b | 推定使用者 *c | |
|----------------------|--------|------|------|------|------------------|----------------------|-------------|------|
| | 合計件数 | | 他害行為 | | | | 万人年 | % |
| | 件 | % | 件 | % | | | | |
| パロキセチン | 173 | 64.6 | 26 | 74.3 | 17.6 | 2930 | 167 | 41.6 |
| フルボキサミン | 65 | 24.3 | 7 | 20.0 | 9.6 | 1583 | 165 | 41.1 |
| セルトラリン | 15 | 5.6 | 2 | 5.7 | 17.6 | 210 | 12 | 3.0 |
| ミルナシプラン | 15 | 5.6 | 0 | 0.0 | 7.1 | 400 | 57 | 14.2 |
| 合計 | 268 | 100 | 35 | 100 | | 5123 | 401 | 100 |

*a: 高用量製剤を常用量上限使用した1日薬価(7) x 365

*b: 00-07は出荷ベース6) 総計(08年は07年と同じとみなし合計)。

*c: 常用量上限を1年間服用した場合の推定人数(人年)。薬価ベースならさらに多くなる。また、実使用人数はこの数倍に達する可能性があるが、相対危険計算の目的には支障はない。

図1a SSRI 使用者推定割合 (%)

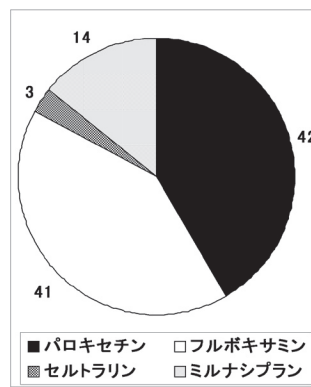
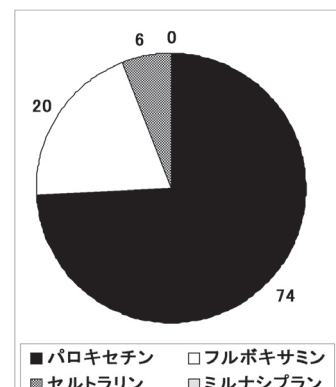


図1b SSRI による他害行為報告数の割合 (%)



常用量上限)の価格で除して使用人年をそれぞれの薬剤について計算し、敵意/攻撃性の報告数と、他害行為の報告数および割合を対比させて表1に示した。

全SSRI/SNRI使用患者推定数に対するパロキセチン使用患者数の割合(41.6%)は、フルボキサミン(ルボックス/デプロメール)の使用患者数の割合(41.3%)とほぼ同じであったが、敵意/攻撃性をはじめ他害行為の報告数はパロキセチンのほうが著しく多かった(図1)。これらの数から、他のSSRI/SNRIに対する、パロキセチンによる敵意/攻撃性や他害行為のオッズ比(95%信頼区間)を求めて示したのが表2である。

敵意/攻撃性全体で、2.55(95%信頼区間1.97-3.31)、フルボキサミンに対しては2.63(1.97-3.56)であった。ミルナシプランについては、3.91(2.31-7.14)と大きなオッズ比となった。セルトラリンについては、オッズ比はパロキセチンと変わりなかったが、発売が最近であるため、販売当初から敵意/攻撃性に関する認知度が他のSSRI/SNRIよりも高いことが予想されるため、販売量の割には多く報告されている可能性がある。また、販売数量のデータも2007年の分しかない。したがって、あくまで参考程度でしかない。

厚労省報告に見るパロキセチンによる敵意/攻撃性、他害行為の例

パロキセチンを使用して傷害な

どの他害行為があった副作用報告例26件、傷害等他害行為につながる可能性のあった副作用報告に分類された45件、他害行為のない副作用報告に分類された例102件が報告されていた。他害行為がないと分類された102件の中にも、衝動性、衝動行為、激越、錯乱、妄想性障害、昏迷、アカシジア、精神病性障害、自傷行為、自殺念慮、自殺企図、自殺既遂、攻撃性、躁病、せん妄など、かなり激しい例が少くない。これらの中から典型的と思われる例を示す。

(a)「傷害などの他害行為があった副作用報告」に分類された26件より抜粋：

1-3 30代男性。「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ、交通違反にて検挙された際、急に怒り出し拳銃を奪い取ろうとする。父親とけんかし、窓ガラスを割る、などの行為があり、「被害妄想、錯乱状態」との副作用名で報告された。

1-4 30代女性。「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ、電話で主治医を罵り自殺すると言う。母親に対して皆殺しにしてやると言い、刃物で自分や母親を切る。灯油を撒いて火を点ける。襖を破って物を投げるなどした。「激越」との副作用名で報告された。

1-5 20代男性。「うつ状態」との病名でパロキセチンが用いられ、けん

かをし、他人の首を刀で刺し、警察に逮捕された。「躁病」との副作用名で報告された。

1-13 40代男性。「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ、妻に対して金属類(鉄製のボール)でもって頭部を殴打。全治1か月の重症を負わせ、傷害罪で逮捕された。「攻撃性」との副作用名で報告された。

1-20 70代男性。フェール病、前頭側頭葉型認知症を合併症として有する。「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ、妻を刺殺した。「アクティベーション症候」との副作用名で報告された。

1-26 50代男性。「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ、車の運転が乱暴になり、1日に2度の接触事故。その後入院するが、入院直後は多弁、易怒性、興奮し暴力を振るうため保護室隔離となった。「精神運動亢進」との副作用名で報告された。

(b)「傷害等の他害行為につながる可能性があった副作用報告」に分類された45件より抜粋：

1-39 30代男性。「うつ状態」との病名でパロキセチンが用いられ、すぐにカッとしやすく、けんかしやすくなった。「衝動行為」「攻撃性」「おちつきなさ」などの副作用名で報告された。

1-40 60代男性。「パニック障害」との病名でパロキセチンが用いられ、易怒性、易怒的で興奮激しく、他害のおそれ強く措置入院となった。「躁病」との副作用名で報告された。

1-46 20代男性。「強迫性障害」との病名でパロキセチンが用いられ、家族に「殺してやる」と包丁をかざし窓ガラスを割るなどの行為があった。「敵意」との副作用名で報告された。

1-59 30代女性。PTSDとの病名でパロキセチンが用いられ、詳細は不明だが、「殺人念慮」との副作用名

表2: パロキセチンの敵意/攻撃性危度:他に対するオッズ比*a

| パロキセチン vs | 比較SSRI/SNRI 薬剤:一般名 | 合計件数 | | | 他害行為あり | | |
|-----------|-----------------------|------|------------|---------|--------|------------|---------|
| | | OR | 95%CI | p値 | OR | 95%CI | p値 |
| | その他合計 | 2.55 | 1.97, 3.31 | <0.0001 | 4.04 | 1.83, 9.81 | <0.0001 |
| | フルボキサミン | 2.63 | 1.97, 3.56 | <0.0001 | 3.67 | 1.55, 10.0 | 0.0011 |
| | セルトラリン* ^b | 0.83 | 0.49, 1.51 | 0.4786 | 0.93 | 0.23, 8.10 | 0.9232 |
| | ミルナシプラン | 3.91 | 2.31, 7.14 | <0.0001 | 18.0 | 2.23, ∞ | 0.003 |

*a: 表1のデータを元にしたオッズ比(OR)とその95%信頼区間(95%CI)

*b: セルトラリンは、発売後経過が短期間なので、データは不確実。

で報告された。

1-66 40代男性. 躁うつ病との病名でパロキセチンが用いられ, 人を殺したくなるという症状が現れ, 「殺人念慮」との副作用名で報告された。

1-68 70代女性. THA手術後の痛みに対して, 心理的な要因を加味して, パロキセチンが用いられたところ, 攻撃的な言動や態度が現れた. 「激越」との副作用名で報告された。

1-70 40代男性. 「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ, 100m先を曲がる車に対しクラクションを鳴らす. 「激越」「攻撃性」「衝動行為」などの副作用名で報告された。

(c) 「他害行為のない副作用報告」として分類された102件より抜粋:

1-96 40代男性. 「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ, 詳細は不明であるが, 「躁病」「自殺既遂(による死亡)」「解離」などの副作用名で報告された。

1-104 70代男性. 脳血管性認知症があり, 「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられた. 詳細は不明であるが, 「激越」「せん妄」「情動障害」「錯乱状態」などの副作用名で報告された。

1-166 30代女性. 「大うつ病以外のうつ病」との病名でパロキセチンが用いられ, 詳細不明であるが, 「感情不安定」「自殺念慮」「錯乱状態」「悪夢」などの副作用名で報告された。

1-171 50代男性. 詳細不明の状態パロキセチンが用いられ, 「アカシジア」と「自殺既遂(による死亡)」の例として報告された。

ヒト健康ボランティアにおいて敵意・攻撃性

グラクソ・スミスクラインのホームページにアクセスして入手しうるパロキセチンの臨床試験報告書^{8a,8b)}の中に, 健康成人男性を対象とした第I相試験データをまとめたもの^{9a,9b)}がある。

表3: 第I相試験における敵意/攻撃性/agitationの頻度比較

| | | パロキセチン | プラセボ | Peto OR (95%CI) | |
|-------|----------------|--------|------|--------------------|---------------|
| グループ1 | 対象者数 n | 110 | 65 | 5.83 | |
| | agitation (激越) | 人 | 18 | 0 | (2.13, 15.95) |
| | | % | 16.4 | 0.0 | 0.00057 |
| グループ2 | 対象者数 n | 271 | 138 | 4.56 | |
| | 敵意/攻撃性 | 人 | 3 | 0 | (0.41, 50.19) |
| | | % | 1.1 | 0.0 | 0.2153 |

Peto OR: Peto odds ratio, 95%CI:95%信頼区間

健康成人男性を対象とした第I相試験は合計90件あり^{9a,9b)}, 有害事象は, うつ病に対する英国での承認前(1980~1989年まで)に実施されたグループ1(64件), うつ病に承認後(1989年以降)に実施されたグループ2(16件, 合計409人が参加), それに, 腸溶剤など徐放剤の薬物動態を調べたグループ3(10件)についてまとめて報告されている(グループ1とグループ2には, 単回使用, 反復使用した試験がある)^{9b)}。

Hostilityが基本語であるか, あるいは, 記載された症状名に "aggress", "anger", "hostil", "murder", "violen"のいずれかが含まれている場合には, "Hostility"として扱われ, 集計された. "aggress"には, "aggressiveness"や"aggression"などが含まれる. "agitation" (激越)は"Hostility"には含まれていない。

敵意・攻撃性の有害事象は, プラセボ群の138人中0人に対して, パロキセチン群では271人中3人であった(表3). Healyら^{1,2)}の指摘は, グループ2の16件に関するまとめの記述^{9a)}に基づいている。

これは, 単独では統計学的に有意でないものの, 健康男性が試験期間中に敵意・攻撃性を示すことはまれなこと, 1.1%という高頻度で攻撃性を示したことは, Healyらも指摘するように^{1,2)}重大なことである。

一方, グループ1の64件中には, hostilityは全く報告がなかったとされていた. しかし, グループ1では,

「前回と比べて何か変わったことがありますか?」という問いがなされただけで, 症状のチェックリストは使用されなかった^{9a)}。

そこで, 元のデータ^{9b)}に当たった. グループ1は, 健康ボランティアを対象として1週間~4週間超の期間用いた第I相試験結果の集計データである. hostilityに属する症状は報告されていなかったが, hostilityと極めて近縁の症状である「agitation(激越)」が, パロキセチン群に顕著に多かった。

プラセボ群65人中「agitation(激越)」の報告は全くなかったが, パロキセチン群では110人中18人(16.4%)と高率に認められた(Petoオッズ比5.83:95%信頼区間:2.13-15.95, p=0.00057)(表3)。

Agitation (激越): agitationはaggression(攻撃性)に進展しうる神経症状

agitationは日本語では通常「激越」と訳されている. 米国のNational Center for Biotechnology Information (NCBI)が提供する世界中の多くの医学生物学文献情報検索データベースPubMedで採用しているMeSH用語集(Medical Subject Headings terminology)に基づけばagitationは基本的には, 身体疾患のカテゴリー属する運動異常(dyskinesia:ジスキネジア)あるいは, 精神運動障害(Psychomotor Disorders)を上位語とする神経系の疾患に分類されている。

精神運動障害のさらに上位語には、神経行動症状(Neurobehavioral Manifestations)があり、これに属する症状としては、昏迷 Confusion, 記憶障害 Memory Disorders 知覚障害 Perceptual Disorders などがある。昏迷 Confusion の下位語にはせん妄 Delirium などがあり、記憶障害 Memory Disorders の下位語には健忘 Amnesia など、また、知覚障害 Perceptual Disorders の下位語には幻覚(幻視)や幻聴, 幻痛 Phantom limb などがある。幻覚(幻視)や幻聴, 幻痛などは、精神・心理カテゴリーにも属する用語である。

一方, aggression や hostility は、完全に「精神・心理症状」のカテゴリーに属する用語である。

agitation は、単に「落ち着かない」といった軽度の症状にも用いられるが、症状が強い場合は、敵意や攻撃性、暴力などの精神症状を伴う(あるいは進展する)ことがある¹⁰⁾(註 a)。

また、基本は、急性の認知障害である「せん妄」で激しい身体活動を伴う場合は agitated delirium(激越型せん妄)と呼ばれる状態となり、臨床的には、自傷(患者自身の外傷、高熱、横紋筋融解症)、スタッフが傷害を受ける、医療者が患者に外傷を与えてしまうことなどが問題となる¹¹⁾。

つまり、agitation は、「落ち着かない」という症状に始まり敵意や攻撃性などの純粋の精神症状、身体症状と精神症状の両面を有する「せん妄」を伴うことがあるが、基本的には身体的疾患カテゴリーに属する「神経系の障害」である。また、敵意 hostility や攻撃性 aggression などの精神症状が出現する基盤としての身体的神経学的障害が激越 agitation であると解釈することができる。つまり、一人のある症状をみた場合、神経疾患の面からみると agitation であり、精神症状の面からみると

aggression であつたり、hostility であつたりしうる。

このため、hostility や aggression を伴う神経疾患としての agitation の症例は、現実にはどちらか一方の病名だけで報告されたり、併記して報告されたりする。

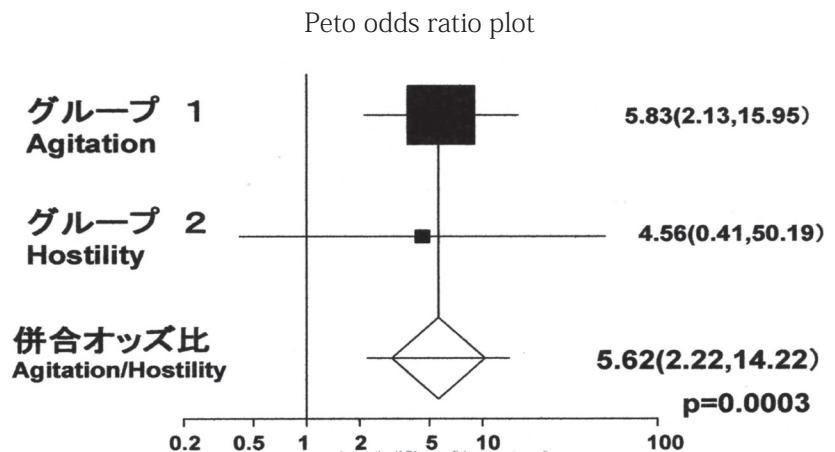
「hostility もしくは agitation が記載されている症例」をひとまとめにして、その割合やオッズ比が比較されているのは、そのよい証拠であろう(後述)。また、厚生労働省が公表した資料中の医師からの副作用報告⁴⁾(症例 1-4, 1-68, 1-70, 1-104 など)にも、hostility に似た意味で「激越(agitation)」が用いられていることも、この点を裏付けている。

先述の第 I 相試験(グループ 1)で報告された 18 件の agitation はすべて、英国において大うつ病に対する承認を受けるために 1980 年代に実施された第 I 相試験で報告されたものである。agitation は 18 件もあつたのに hostility の記載は全くなく、不自然である。そこで、その理由を考察する。

(a) チェックリストの不使用

グループ 1 では、「前回と比べて何かかわったことがありますか?」という問いがなされただけで、グループ 2 でなされたような、症状のチェックリストが用いられなかった

図 2: パキシルによる Hostility/Agitation(敵意 / 激越) 発症の危険度 (対プラセボ群: 第 I 相健康成人データより)



ことは、重要な理由の一つであろう^{9a)}。

(b) 用語変換方法の違いの可能性

医師が記載した個々の症状名を集計するためには、PubMed の MeSH 用語のように、同じ概念の異なる用語を変換する(読み替える)適切な用語システム(註 b)が必要であり、種々工夫され、時代とともに変化してきている。

1980 年代に実施されたパロキセチンの第 I 相試験で実際にどのような読み替えがなされたかは、その当時のシステムをみてみなければ分からない。

仮に、「aggression」や「aggressiveness」が「agitation」にまとめられ、hostility とは別に分類されていたり、「hostility」そのものが、集計用語として別に変換されていたりすれば、このような現象は起こりうるかもしれない。

健康成人に対する Hostility もしくは Agitation の発症危険

Agitation が、hostility と近縁の用語であることから、パロキセチンの第 I 相試験における agitation の発症危険(グループ 1)と、Hostility の発症危険(グループ 2)を meta-analysis し、健康成人に対する Hostility/Agitation(敵意 / 激越)

表 4: パロキセチンの RCT における攻撃性 (Hostility) の頻度 (成人および小児: 文献 9 より再構成)

| | | 成人 | | | | 小児 | | | | 合計 | | | |
|----------|---|------|------|------|-------|-------|------|------|---------|-------|-------|------|--------|
| | | Pa | PL | OR | p値 | Pa | PL | OR | p値 | Pa | PL | OR | p値 |
| 対象者数 | 人 | 8481 | 5808 | 下限 | 上限 | 738 | 647 | 下限 | 上限 | 9219 | 6455 | 下限 | 上限 |
| 使用中 | 人 | 24 | 16 | 1.03 | 0.934 | 27 | 4 | 6.10 | 0.0001 | 51 | 20 | 1.79 | 0.0255 |
| | % | 0.28 | 0.28 | 0.52 | 2.07 | 3.66 | 0.62 | 2.11 | 24.11 | 0.55 | 0.31 | 1.05 | 3.17 |
| 終了30日以内 | 人 | 8 | 0 | 11.7 | 0.019 | 1 | 0 | 2.63 | 0.349 | 9 | 0 | 13.3 | 0.0120 |
| | % | 0.09 | 0.00 | 1.17 | ∞ | 0.14 | 0.00 | 0.02 | ∞ | 0.10 | 0.00 | 1.38 | ∞ |
| 合計 | 人 | 32 | 16 | 1.37 | 0.302 | 28 | 4 | 6.34 | <0.0001 | 60 | 20 | 2.11 | 0.0032 |
| | % | 0.38 | 0.28 | 0.73 | 2.68 | 3.79 | 0.62 | 2.20 | 24.98 | 0.65 | 0.31 | 1.25 | 3.70 |
| 開始4w以内発症 | 人 | 8/24 | 9/16 | | | 12/27 | 2/4 | | | 20/51 | 11/20 | | |
| | % | 33.3 | 56.3 | | | 44.4 | 50.0 | | | 39.2 | 55.0 | | |
| 中止1w以内発症 | 人 | 5/8 | 0/0 | | | ? | 0/0 | | | ? | 0/0 | | |
| | % | 62.5 | | | | | | | | | | | |

RCT: ランダム化比較試験, Pa: パロキセチン, PL: プラセボ, OR: オッズ比, 95% 信頼区間の下限, 上限

の発症危険(Peto オッズ比)を求め、図 2 に示した。併合 Peto オッズ比は 5.62 (95% 信頼区間 2.22,14.22, p=0.0003)であった。

agitation (激越)と hostility(敵意・攻撃性)を組み合わせた場合には、統計学的にも有意となり、オッズ比が 5 倍を超えており、極めて重大である。

すなわち、健康人にパロキセチンを使用した場合には 5 倍以上の頻度で、agitation (激越)や hostility(敵意・攻撃性)が発症することを意味しているからである。

うつ病などのランダム化比較試験において敵意・攻撃性が有意に増加

公開された資料には、パロキセチンのうつ病、強迫性障害、パニック障害などに関するランダム化比較試験における有害事象、特に、自殺関連、自傷行為、敵意/攻撃性の発症頻度が、小児と、成人に分けて、また疾患別にもリストアップされている^{9a)}。さらには、パロキセチンを使用していた期間と、中止後 30 日間のフォローアップ期間における発症数、開始後、あるいは中止後に最初のイベントが発症した週についても報告されている。

そこで、成人と小児、合計、パロキセチン使用中と、中止後に分けた発症頻度をリストアップし、それぞ

れ、プラセボ群に対する危険度をオッズ比(95% 信頼区間)で求めた。

成人では、使用中のオッズ比はプラセボ群と差はなかったが(どちらも 0.28%)、終了後はプラセボ群が 0 人に対して、パロキセチンでは 8 人と多く、p=0.0192 で有意であった。特に 8 人中 5 人が終了後 1 週間以内に発症していた点が注目される。健康成人に対する agitation/hostility がオッズ比 5 超であったことを考慮すると、成人についても激越/敵意/攻撃性の害はあると考えるべきであり、厚労省に報告された全 SSRI/SNRI 中に占めるパロキセチンの多さを考慮すると、明瞭に他害行為を増加させると考えるべきである(表 4)。

一方、小児の全期間では、プラセボ群が 647 人中 4 人(0.62%)に対して、パロキセチン群では、738 人中 28 人(3.8%)という高率であり、全体のオッズ比は 6.34 (95% 信頼区間の下限 2.20, p<0.0001)と極めて高かった(表 4)。また、全発症者 28 人中、大部分(27 人)が使用中に発症し、終了後は 1 人だけであった点も注目される。

小児と成人を合計すると、全体では、オッズ比 2.11 (95% 信頼区間 1.25,3.70, p0.0032)であった(表 4)。

小児のランダム化比較試験においてはパロキセチンの敵意・攻撃性が特に顕著

小児・思春期のうつ病患者に対して、SSRI を用いた臨床試験において、敵意 hostility もしくは激越 agitation の出現リスクが比較されている¹⁷⁾が、パロキセチンの相対危険が 7.69 と突出して大きかった(表 5)。相対危険が 3.0 を超える薬剤はパロキセチンのみであり、しかも表 5 の中で、セロトニン(5-HT)再取り込み阻害作用がもっとも強いのがパロキセチンである¹⁸⁾。

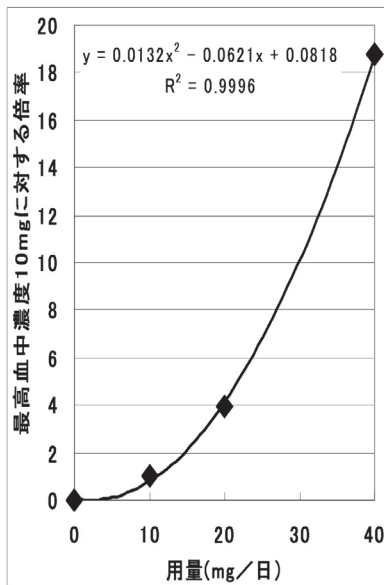
動物(サル)に臨床用量を使用し、攻撃性が出現

メーカーによるサルを用いた実験では¹⁹⁾、ヒトに用いるのと同程度の用量(サルの 4mg/kg は血中濃度の比較でヒト常用量と同程度)を用いたところ、はじめに実験した雄雌各 1 匹が、24 日目に突如死亡した。

通常このような場合は、死亡がどのような経過で生じたのか、死亡前の症状はどうであったのかが記載されなければならない。しかし、そのときの状態に関する記述がないので、なぜ死亡したのか、また、2 匹とも 24 日目に死亡した理由についても不明である^{19,20)}。

メーカーは再現性を確認するためとして、2 匹を追加して再度実験し

図3 パロキセチン用量と血中濃度



た¹⁹⁾。再度の実験では死亡はなかったが、開始2～3日から4週間にかけてサルは興奮し、神経質となり、攻撃性が現れ、後肢振戦が認められた^{19,20)}。そのため、メーカーでも無毒性量は4mg/kg未満としている^{19,20)}。

したがって、この用量における死亡率は、低く見積もって4匹中2匹で50%である。ところが、後の実験で2匹が死亡しなかったことをもってメーカーは4mg/kg群の死亡は0とし、最初の実験で2匹とも死亡したことを無視した。

したがって、このサルのわずか4週間の毒性実験は、サルにおける無毒性量はもちろん、死亡しない量に関しても決定できていない。人に用いるのは極めて危険な状態で承認されたということの意味する。

その倍量の8mg/kgでも、神経質、興奮、後肢振戦、過敏が雌雄とも、攻撃性は雄に認められた。20mg/kgでは3日目投与2～7時間後にけいれんなどを生じて死亡(もしくは切迫屠殺した)^{19,20)}。

パロキセチンは用量が4倍になると血中濃度は19倍に上昇

パロキセチンは、血中濃度に個人

差が大きく、さらに同一人物でも用量の変化の程度以上に血中濃度が変化する^{19,20)}。用量が2倍で血中濃度は4倍、用量が4倍で血中濃度は19倍になる(図3)。

2分の1への減量で血中濃度は4分の1、4分の1への減量で血中濃度は19分の1となる。したがって、増減に際して濃度の増減が特に激しく、中毒症状だけでなく、離脱症状も出やすくなる。

パロキセチンの暴力行為・攻撃性は開始時を含め用量変更時に起きやすい

パロキセチンは、開始時、増量時、減量時や中断時などに自殺関連(自殺、自殺企図、自殺念慮)の害や暴力関連(敵意、攻撃性、殺意、殺人)の害反応などが報告されている^{1,2,17)}。

FDA 諮問委員会資料¹⁷⁾は、一部の子に抗うつ剤の害を生じうることを、FDAとして、患者・家族、医師に対してきちんと伝えるべきであるとしたうえで、次のように記載している。

「特に委員会が強調したいことは、抗うつ剤が用いられたら、有害な影響が子供に現れないかよく監視する必要があること、しかも、最初の1週間が特に重要であることである」「両親など子供に責任をもつ者には、"activation syndrome アクティベーション症候群"の症状・特徴に関して話しをしておくこと、さらには、そのような(異常な)行動は治療開始早期に現れるので、緊急に主治医を受診する必要がある。」

米国では、その後パロキセチンだけでなく多くの抗うつ剤の添付文書にこの点が書かれるようになった。

たとえばパロキセチンの製品情報¹⁸⁾では、「開始後最初の2～3か月の間、用量変更時は増量する場合も減量する場合も、病状が悪化したり、自殺関連行動や、いつもとちがった

行動をすることがあるので、十分に監視が必要である」と、太文字で記載されている。

厚労省は過小評価

厚労省では、実際に傷害等の他害行為があった合計35件の因果関係を精査し、パロキセチン2件、フルボキサミン2件で因果関係が否定できないと評価し、添付文書を改訂し注意を喚起した。しかし、「因果関係は不明だが」という語句が使われており、上記で確認してきた関連の強さと比較して、対応はあいまいであり、「因果関係が否定できない」とした例がわずか4件というのは明らかに過小評価である。

注意を喚起した患者背景との関係

実際、因果関係不明とした例についても、「SSRI等を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われた」³⁾と述べられており、実際上はこれらの例でも、十分その可能性が疑われているのである。なお、併存障害とは、躁うつ病や統合失調症のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティ障害などを意味している。

小児へのパロキセチンの臨床試験は非倫理的

諸外国では小児への大うつ病、不安障害、強迫性障害に用いた6件のランダム化比較試験が実施されていて、いずれも効果は証明されず「無効」、かついくつかの試験で単独でも自殺および攻撃性が増大する害があり、meta-analysisでも効果は証明されず「無効」、確実に自殺および攻撃性の害があった。自殺は約2.5倍、激越/もしくは攻撃性の害は約7.7倍増加した。

外国のデータですでにこれだけの

結果が出ているので、日本の小児によい結果が出ることはまず期待できない。このような状況で臨床試験を実施することは極めて非倫理的であり中止すべきと考える。

おわりに

うつ病に悩む人が少なくない状況で、治療に困難を覚え、薬物療法に頼らざるを得ないという状況は理解できる。しかし、欧米では10年以上かけてSSRIの使用が増加してきたが、日本では、パロキセチンを例にとると、発売後数年以内に市場規模が500億円(出荷ベースで)を突破するなど爆発的な使用増加を示しており、無反省ともいえる使用がなされている可能性が高い。この点大いに自戒が必要ではないかと考える。

註 a:「激越 agitation」は、言語や身体行動が過剰になった状態、と定義することができる。激越 agitation から攻撃性 aggression にしばしば進展しうる。この場合、攻撃性 aggression とは、言葉(暴言や悪態、脅し)による場合も、身体的である(物体や人物に対する)場合も、どちらもありうる。安全確保の鍵は、激越 agitation が攻撃性 aggression や暴力 violence に進展するのを防止するために早期に介入することである。

註 b: adverse reaction (害反応/副作用)の用語には、たとえば、WHOのadverse reaction Terminology (WHO ART)、米国FDAによるCOSTARTはCoding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART)^{12,13)}があったが、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)による用語集: MedDRA¹⁴⁾に統一された。

MedDRA (Medical Dictionary for

Regulatory Activities Terminology)は、「医薬品に関連する国際間の情報交換を迅速かつ的確に行うため、国際的に共通する用語集としてICH¹⁶⁾において作成されたもので、SOC (器官別大分類)、HLGT (高位グループ用語)、HLT (高位語)、PT (基本語)及びLLT (下層語)の5階層構造を有する医学用語集¹⁴⁾とされている。このほか、製薬企業が独自に構築している用語辞書¹⁵⁾などもある。

参考文献

1. D. Healy, A. Herxheimer, D. B. Menkes: Antidepressant and violence: Problems at the interface of medicine and law. PLoS Medicine 2006; 3(9): 1478-87.
2. Healy D (2004) Let them eat Prozac. New York: New York University Press. pp 124-148. 田島 訳, 抗うつ剤の時代
3. 上記2)の翻訳: 医薬品・治療研究会訳, 抗うつ剤とバイオレンス: 医と法の接点に関わる問題, 本誌(2007) 22 (7): 73-77 および, 22 (8/9): 86-90
4. 厚生労働省, 医薬食品局安全対策課, 平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品安全対策部会(2009.5.8)資料2-4
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0508-4j.pdf>
5. パキシル添付文書
6. 薬事ハンドブック, 00~09年版
7. 日本医薬品集DB2007年9月版
8. グラクソ・スミスクライン(GSK)
9. グラクソ・スミスクライン(GSK)成人へのパキシル使用のデータ中の Article 31 analysis :
a) September 2003 Question 2 :
b) Question 2 Appendix 2A :
10. Citrome L. Current Treatments of Agitation and Aggression. Medscape 05/28/2002 <http://cme.medscape.com/viewarticle/433701>
Acute Management of Agitation
11. Nelson SL Unmet Needs of Agitated Delirium in the Emergency Department スライド: http://www.uic.edu/com/ferne/slides/acep_promo_1003/nelson.pps

12. National Technical Information Service (1992) Coding symbols for a thesaurus of adverse reaction terms (COSTART), 4th edn. National technical Information Service, Springfield, VA (文献13より引用)
13. Kubota K, Inman WH. Terminology in prescription-event monitoring. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(6):497-500.
14. 久保田潔, MedDRAについて: http://www.dsruj.org/MedDRA_ForCRC.pdf
15. エレトリブタン申請資料概要,
16. 医薬品医療機器総合機構, ICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)とは, http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
17. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/2004-4065S1_08_FDA-Hammad.ppt
18. 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
19. 日本薬剤師研修センター, 新薬承認に関する情報: パキシル承認申請概要: <http://www.jpec.or.jp/contents/c01/link.html>
20. 浜六郎, TIP「正しい治療と薬の情報」(2004) 19 (12): 123-127.



インターフェロンα(スミフェロン)による間質性肺炎

特発性間質性肺炎の既往を有する62才男性が、腎細胞癌の転移に対する治療のため来院した。呼吸器科の評価で間質性肺炎が非活動性と判断されて、IMインターフェロンα 3MU/dayの治療を開始したところ、4日経って、3回のインターフェロンα投与の後、酸素飽和度が81%に下がった。両肺にクラッ