

2006年8月7日

日精診 会員 各位

社団法人 日本精神神経科診療所協会 理事会
会 長 三野 進
新薬問題担当理事 佐藤 順恒

6月27日、日精診はファイザー株式会社（以下ファイザー社と略）に対し「ジェイゾロフトの製品情報冊子記載内容に関わる申し入れ」を行いました。この申し入れは、精神科医療関係団体はじめ多くの関係者から大きな反響があり、全国紙社会面でも報じられました。

すでにジェイゾロフトは7月7日に発売されていますが、ファイザー社は、全ての質問には回答していません。本剤販売開始前に臨床現場で生じる混乱を避けるべく、「販売前宣伝冊子の記載内容」にのみ限定して早急に申し入れを行ったにも関わらず、発売1ヶ月を経過してもファイザー社から残りの回答がないのは残念なことです。ファイザー社が沈黙したまま事態が推移すれば、本剤処方を目指す患者さん、精神科医はもとより、臨床現場に困惑を与え、ひいては本剤の有効性や副作用などについて懸念が生じる可能性があります。このことは日精診の本意ではありません。

日精診理事会は、行政関係者、関係団体からの好意ある助言もあり、混乱を回避するためには、現段階で明らかになっているファイザー社の中間回答・対応を会員に報告することが不可欠であると判断しました。以下に報告し、さらに、本問題に関する日精診理事会の見解をまとめて記します。

〔日精診の質問・要望と、それに関するファイザー社の回答・対応〕

Q1. 「使用上の注意」の解説 p1 の【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】は、貴社の独自の判断に基づくものなのでしょうか。それともこの指示は、関係行政機関からの指導によるのでしょうか

7月3日日精診に手渡されたファイザー株式会社取締役 武田幸男様からの書簡で、『本剤は厚生労働省による審査を経て製造販売承認を取得致しました。その後、薬価収載手続きの過程で疑義解釈委員会においてさまざまな議論があり、その結果【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】の文章を記載するようご指導頂きました』との、明確な回答を頂戴しました。

Q2. 「日本での臨床試験の結果はうつ病、パニック障害いずれにおいても効果を保証するには不十分」という記載をふまえ、全治験データを開示し、貴社の解釈・判断を、早急にお示し下さい

全治験データの開示については、ファイザー社ホームページの「医療従事者のための情報サイト」<http://physician.pfizer.co.jp/main.html>上に、7月25日付けで「ジェイゾロフトのうつ病・うつ状態、パニック障害に対して実施した全ての国内臨床試験は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 情報提供ホームページに掲載されており、すべて公開されています」との記載があり、機構の当該ホームページへのリンクが張られています。

私達が最も重要と考えている「臨床試験の結果は、いずれにおいても効果を保証するには不十分」という記載へのファイザー社の解釈・判断は、現段階に至っても提示されておられません。

Q3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）あるいは薬事・食品衛生審議会がジェイゾロフトにおいて、本邦初の「再燃抑制効果を認めた」との審査・認定がなされたと思われます。審査対象となった本邦での治験の資料を開示して下さい

Q4. ランダム化治療中止試験に関する解説（製品情報概要 p18）は、この治験が再燃/再発抑制試験と同等であるかのような誤解を与えますが、この記載内容は機構もしくは薬事・食品衛生審議会において審査、承認を受けたのでしょうか

「本邦初の再燃抑制効果が認められた」という宣伝内容、ランダム化治療中止試験の記述についてファイザー社は、『現在精査中である』とした後1ヶ月以上経ても回答されていません。しかし、販売後の宣伝活動では再燃抑制効果をうたった問題の冊子等は配布されており、各地で開催されている発売記念講演会でも、薬剤の添付文書のみが配布されています。また、8月3日神戸市で開催された講演会での兵庫県協会 谷本健士会長の質問に対して、ファイザー社医薬マーケティング部門レルパックス/ジェイゾロフト部長 前島直明様は、『こ

の問題については現在精査中であり、時間を頂きたい』としながらも、機構あるいは薬事審議会の公的文章には、「ランダム化治療中止試験が本邦初の再燃抑制効果を認められた治験である」といった『記載はありません』と回答されています。

Q5. ランダム化治療中止試験は、ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」の中で、「離脱症状」、「反応者のみに強化されて、大きな治療効果が見られる」の2点を認識することが重要と記されていますが、本剤の治験においては、これらの影響は治験デザイン、統計的解析にて、どのように排除されているのでしょうか

上記のランダム化治療中止試験の評価に関わる問題について、ファイザー社からは回答・コメントを頂いておりません。

しかし、本治験に深く関わられた国際医療福祉大学教授 上島国利先生より、7月27日うつ病学会ファイザー社共催ランチョンセミナー、8月3日兵庫県でのファイザー社主催講演会において、貴重なコメント・ご助言を頂戴しております。ご講演の中で、先生は上記 ICH E10 ガイドラインを供覧され、離脱症状等の問題について、『当時は SSRI の離脱症状については広く知られていないなど、時代的限界があった』と評価されています。また、臨床精神神経薬理学の立場から再発/再燃の定義について触れ、海外での再発/再燃抑制試験のデザインと結果について詳しい解説をしていただきました。

上記のファイザー社の対応をふまえ、本問題につき理事会の見解をまとめましたので以下に記します。

- (1) ジェイゾロフトの発売前宣伝冊子の内容は、患者さんに対して説明責任を果たし、薬効・副作用に対し十分な理解をもって投与するには不十分であるとの素朴な疑問から、私達はファイザー社に対して申し入れを行いました。臨床現場で本剤を使用するために、発売までに最低限確認しなければならない点を集約したのが Q 1 ~ Q 5 です。
- (2) 既にジェイゾロフトは臨床現場に導入されており、多くの精神科医は、広く伝達されている日精診申し入れの趣旨を理解し、添付文書等で十分な検討を行った上で処方されています。問題とした冊子は配布されておらず、各地で開催される講演会でも添付文書のみが配布され、再燃抑制効果云々については全く触れられず、添付文書に基づいた宣伝活動が精神科医に対して行われています。
- (3) Q 1 - Q 5 に対する明解な回答がなかったのは残念ですが、私達の申し入れによって、臨床現場で疑念を抱かれるような宣伝活動に警鐘を鳴らし、精神科医の間での活発な議論を産み、基本は添付文書であることが再確認されたことは大きな成果です。ファイザー社の抑制された宣伝活動を見ても、既に申し入れの趣旨は十分伝わっていると判断できます。ファイザー社は『データを精査検討中』と言われますが、私達が求めたのは、精査しなければ結論の出せない治験デザインや治験結果の学問的評価ではなく、医師 - 患者関係の中で処方するのに最低限必要な臨床的有用性、注意事項、留意点であることをご理解いただけなかったのだと思われまます。
- (4) 以上の事から、申し入れの趣旨は関係者に十分に伝わっており、臨床的側面での目的を果たしたことから、今後の対応は会員個々の判断に任せ、地区協会での討論、学術的・臨床精神神経薬理学の対象として精神神経学会をはじめとする学術団体での論議に委ねるべきと考えます。
- (5) 唯一残されたのは、Q 1 で指摘している【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】の一文が、リスク&リスクの文脈の中で、訴訟リスクを回避できないという課題です。これは日精診の指摘以前から存在し、ファイザー社と疑義解釈委員会・行政官庁との協議の中でしか解決できない問題点であり、関係者の善処をお願いするものです。
- (6) 日精診は、今後も向精神薬の副作用情報や新薬の登場については強い関心を持ち続けます。今回ご助言を頂いた精神科七者懇談会の構成団体とも連携を密にし、保険医療の中での新薬問題について日本医師会の指導も仰ぎながら発言を続けます。
- (7) 日精診理事会は、申し入れの当初より本剤の承認、薬理学的効果について言及したことはありません。向精神薬をはじめ薬剤投与の原則として、添付文書を熟読し、リスクとベネフィットを勘案した上で適宜投与を決定すべきであることを、再度会員諸氏に明らかにしておきます。