

平成 18 年 6 月 27 日

ファイザー株式会社
取締役 医薬営業・医薬学術担当

武 田 幸 男 様

社団法人 日本精神神経科診療所協会 理事会

新薬問題担当理事 佐藤 順恒



拝啓

貴社におかれましては、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は、当協会に対し深いご理解とご協力を賜り、厚くお礼申し上げます。このたびのジェイゾロフトの承認と市販の決定は、貴社の長年の開発・ご努力の賜として、まずはお喜び申し上げます。私たち日精診の会員も、今回のジェイゾロフトの臨床現場への登場は、うつ病等の薬物療法の選択肢を広げるものとして、以前より注目しておりました。

本年 6 月以降、貴社の医薬情報担当者（MR）の方々が当協会所属の診療所を訪問し、7 月 7 日発売予定のジェイゾロフトの薬品情報提供活動を行っておられます。MRの方々は、以下の 3 つの冊子を配布されています。

「新医薬品の使用上の注意の解説」（以下 白表紙冊子と呼ぶ）

「製品情報概要」（以下 黄表紙冊子と呼ぶ）

「いますぐの効果、その先の効果 うつ病・うつ状態編」（以下 緑表紙冊子と呼ぶ）

実はこの 3 冊の冊子の内容につきまして、今後私たち精神科診療所医師が、患者さんに対して説明責任を果たし、薬効に対し十分な理解をもって投与するには、疑問があるとの意見が数多く理事会に寄せられています。

ジェイゾロフトの薬理効果、治験手法とその判定、医薬審議会での議論、薬価の及ぼす影響など、多岐にわたり数多くの疑問と問題点が提出されましたが、新薬問題担当理事として、中立的立場から、それらの意見を整理・検証し、臨床現場で本剤を使用するために、最低限確認しなければならない点を集約しましたので、日精診会員を代表し、ここに質問と要望を申し入れいたします。

下記の質問・要望に対し、ご回答下さいますようお願い申し上げます。

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

【 質問・要望 】

1. 『「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
2. 「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
3. 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・食品衛生審議会では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

4. ランダム化治療中止試験に関する解説（黄冊子 p 18 一番下）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、承認を受けたものでしょうか
5. 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

【 質問・要望に関わる説明文 】

(1) 「日本の臨床試験の結果は効果を保証するには不十分」という記載について

白表紙冊子の最初のページには、「はじめに」として、下記の記載があります。

本剤は、中枢神経系において強力かつ選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を示し、抗うつ作用及び抗不安・パニック障害作用を発揮します。また *in vitro* 試験において、アドレナリン、ヒスタミン、アセチルコリン等の受容体に対する親和性は低いことが示されています。国内臨床試験においては、1日1回投与で、うつ病・うつ状態およびパニック障害に対して優れた効果を示し、うつ病・うつ状態については、再燃抑制効果が認められました。

しかし、その同じページの下部には、枠で囲んで、

【本剤をご処方いただく専門の先生方へ】

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であり、また同系統の薬剤で自殺念慮への注意が促されていることを勘案し、発売当初は精神科専門医を中心にご処方をお願い致します。

という記載があります。

上文の内容は、「はじめに」に書かれた、「うつ病・うつ状態及びパニック障害に対して優れた効果を示し」という記述と全く相反する内容で、大変困惑しております。

本剤を患者に十分説明し、同意を得てから処方する義務のある私たち精神科専門医の立場からすれば、日本語としても、論理としても意味不明で、当初は「効果を保証するに十分であり」の誤植ではないか、との声もあったほどです。

効果が十分保証できず、自殺念慮への注意が必要な薬剤ならば、精神科専門医ならずとも医師たるもの本剤を処方すべきではないという意見もできました。「日本にはうつ病の治療薬が一つもない」あるいは「ジェイゾロフトは、強力な効果があるが、毒性も強い」という前置きであれば、「精神科専門医を中心にご処方をお願い致します」は、患者さんにそのことを説明した上で、精神科専門医が注意深く観察しつつ、処方せよという文意で納得できます。しかし、上文はそれとは正反対のことを述べています。このままでは、患者さんへの十分な説明が果たせず、精神科医の最低限の倫理にも反することから、本剤を処方することができなくなります。

MRの方に真意を問うても、要領を得ません。上文の指示は、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示によるもので、貴社は関与しないということなのでしょうか。

(→質問1.)

白冊子の他、黄冊子、緑冊子の内容の全てに、本剤の国内臨床結果が示され、統計的にも明確

な形で、本剤の有用性が示されています。一方、上文の「効果を保証するには不十分」を示唆する記載は、添付文章P4の【臨床成績】で、「すでに発売されている抗うつ薬との二重盲検で、有効性について同等、それ以上の効果を有することが、検証されなかった」という記載があるのみです。本剤が承認された【薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成17年10月13日議事録】を見ますと、「統計的には余りクリアカットになっていない」という意見が複数の委員から出されています。しかし、神経精神薬理学の知識に乏しく、統計学的検討にも不慣れな私たち臨床精神科医には、一体どの治験成績が「効果を保証するのに不十分であった」のか、また逆に、「優れた効果を示した」のか見当もつきません。

私たち臨床精神科医、そして精神科診療所医師は、治験段階での有用性を否定する結果を目にしただけで、即座にその薬剤の有用性を否定するものではありません。安全性に関わる治験結果、その他の多くの角度から行われた治験の結果全てに目を通し、総合的に判断して有用性はやや劣るが、安全で経済性に優れ、患者にとって利益があると判断すれば、そのことを患者さんに説明した上で投与することもあり得ます。さらに、有害事象が報告されても、治療中の観察でそれを回避でき、そのリスクを上回る薬効上のベネフィットがあれば、投与することもあります。

どうか、私たち臨床精神科医の立場をご理解いただき、上記の疑問や困惑を解消できるだけの、全治験データの開示と貴社の解釈・判断を、早急に開示していただくようお願い申し上げます。

(→質問2.)

(2) 「プラセボを対照とした比較試験では、本邦で初めてうつ病・うつ状態の再燃抑制効果が認められた」という記載について

緑冊子p2および黄冊子p2において、「プラセボを対照とした比較試験では、本邦で初めてうつ病・うつ状態の再燃抑制効果が認められた」との記載があります。医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略）、あるいは薬事・食品衛生審議会での厳格な審査、審議の中で、本剤のうつ病再燃抑制効果が認められたのであれば、再燃に苦しむ難治性うつ病患者にとって大きな福音であり、私たち臨床精神科医もこの結果を尊重し、この薬剤の積極的投与を進めるべきであろうと考えています。

しかし、私たちが現在入手できる公開資料（【独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査報告書 平成17年12月17日】【薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成17年10月13日議事録】）の中では、本邦初の「再燃抑制効果を認めた」という記載はどこにも見あたりません。

これらの公開資料以外で、機構あるいは薬事・食品衛生審議会で「再燃抑制効果を認めた」との認定がなされたと思われまますので、本邦で行われた当該治験の資料を開示されること求めます。

(→質問3.)

現在販売されている抗うつ薬での「再燃抑制効果を認めた」治験結果は、全て海外でのもので、その治験デザインの殆どは「プラセボを対照とした二重盲検比較長期投与試験」であり、それを再燃/再発抑制試験としています。

貴社が機構に提出した【塩酸セルトラリンに関する資料】の添付資料ト参-8〔外国試験〕でも、フランス他海外で施行した320例を対照とした「プラセボを対照とした二重盲検比較長期投与試験」にて、試験目的は「再燃/再発抑制効果を、プラセボを対照として検討する」とあり、「再燃/再発率がプラセボ群と比較して有意に低かった」とまとめています。

本邦では、既存の抗うつ薬ではこのようなデザインでの治験例はないと聞いていますので、貴社がこの治験デザインで再燃/再発抑制効果を確認できたとなれば、画期的な成果です。機構審査報告書のp39-40にも【6】再燃抑制試験（添付資料ト13：試験番号SLT-JP-94-604<199■年■月～199■年■月>）という臨床治験がなされたとの記載があります（■は、原文のまま）。しかし、残念ながらこの試験は、

「本試験については二重盲検期でプラセボが投与された患者でうつ病が再燃し、自殺念慮が高まる可能性が否定できないと判断され、199■年■月をもって試験が中止された」と結論が出て、治験は中止となっています。本邦初の「再燃抑制効果を認められた」のであれば、この治験は再試験が行われて海外治験と同様の有意差が出たのではないかと思います。是非にも、この結果を公開していただきたいと希望します。

なお、黄冊子 p 3 には

③うつ病に対して、日本で初めて再燃抑制効果が示された抗うつ薬です（18 から 20 ページ）

という記載があり、18 から 20 ページには、ランダム化治療中止試験の試験デザインが示されています。このランダム化治療中止試験は、貴社が機構に提出された【塩酸セルトラリンに関する資料】の添付資料ト-10によりますと、

④ランダム化治療中止試験の（表ト-100）試験方法の要約

試験の主要目的：

塩酸セルトラリンの 8 週間投与によって抗うつ効果が認められた大うつ病の患者に対する本剤の有効性を、プラセボを対照としたランダム化治療中止試験により検討する。

有効性の評価：

1：主要評価項目 再燃率

とありますので、目的は本剤の有効性を検討することであり、再燃率はその一評価項目に過ぎず、（2）で触れました海外での再燃/再発抑制試験とは異なるのは明らかです。機構報告書においても、やはりこのランダム化治療中止試験の結果から再燃/再発抑制効果を示唆する検討や評価は行われておりません。しかし、評価項目が「再燃率」であることから、治験の知識の乏しい者にとっては、これこそ再燃抑制試験であるとの誤解を生む可能性があるのではと危惧しております。

(3) 「ランダム化治療中止試験」に関する記載内容について

黄冊子 p 6、緑冊子 p 18 のいずれにおいても、この試験デザインの説明文の欄外に

*ランダム化治療中止試験

一定期間、被験薬による治療を受け、一定の効果が認められた患者を、被験薬の継続またはプラセボ（被験薬の中止）のいずれかにランダムに割り付けし、その後の変化を基に被験薬の効果を検討する方法。この試験を抗うつ剤の効果判定に適用した場合、再燃や再発の抑制効果を検証できる。

この試験は、プラセボ対照試験をしながら、プラセボの投与期間を最小限にすることができるところに利点がある。

という記載があります。小文字ながら

「この試験を抗うつ剤の効果判定に適用した場合、再燃や再発の抑制効果を検証できる」

とも、明記してありますので、ますますこの治験デザインが再燃/再発抑制試験であるとの印象を与えます。この文章の内容は、機構もしくは薬事・食品衛生審議会で検討、審査を受けたものでしょうか。 (→質問 4.)

貴社が機構に提出した【塩酸セルトラリンに関する資料】のト-118 では、

i) 試験デザインの設定根拠

自殺の危険性など倫理的な問題を配慮しながら、プラセボに対する本薬の優越性を検証するために、ICH の 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」に記載されている、ランダム化治療中止試験を選定した。この試験デザインの利点は、本薬の投与によって効果が得られた患者のみを対象としたプラセボ対照試験であり、再燃した時点で試験を中止することから、うつ病におけるプラセボの投与期間を短くすることが可

能となる点である。また、ガイドライン中には「再発性の疾患の症状を軽減する薬剤（例えば抗うつ薬）に適用できる」、「一定期間被験治療を受けた被験者が、被験治療の継続またはプラセボ（実薬治療の中止）のいずれかにランダムに割付けられる。継続治療を受ける群とプラセボにランダム化された群の間に生じる如何なる群間の差も、実薬の効果を示すものとなる」との記載があり、本薬の有効性を検証する試験デザインとして適切であると判断した。とあり、「再発性の疾患の症状を軽減する薬剤（例えば抗うつ薬）に適用できる」と書かれています。貴社が冊子で説明された「再燃や再発の抑制効果を検証できる」とは、2文字の違いですが、意味が大きく異なります。この試験と同じデザインのランダム化治療中止試験で、抗うつ薬の「再発や再燃の抑制効果を検証できた」とした論文や海外治験結果があれば、お示し下さい。

上記試験デザインの設定根拠で引用されている ICH E10「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」【医薬審発第 136 号 平成 13 年 2 月 27 日 厚生労働省医薬局審査管理課長「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」について】を読み返しましたところ、さらに新たな疑問を持ちました。確かに上記同様の記載もありましたが、その後

ランダム化治療中止デザインを用いる際には、離脱反応が起こる可能性を認識しておくことが重要である。場合によっては比較的ゆっくりと減量すべきとの結論が得られることもあろう。患者に耐性が生じ、薬剤が患者に利益を与えていないにもかかわらず、薬剤の中止が疾患の悪化を招き、それを薬剤の有効性が維持されていたことの根拠と誤解される場合もある。ランダム化治療中止試験は、反応者のみに「強化 (enriched)」されており、また、耐薬性のない対象が除外されている。それゆえ、このような試験では、なんら選択されていない集団から得られる治療効果より大きな治療効果が見られる可能性があることを認識することも重要である。このような状況が生じるのは、過去に薬剤に反応したと思われる被験者だけを明示的に対象にしたり、試験の前相を完了した（このこと自体しばしば良好な反応の指標となり、また常に耐薬性の指標となる）人だけを対象にした場合である。ある治療をどのくらいの期間継続すべきかを決定するための試験の場合には、そのような組み入れ基準により試験集団が規定され、目的とする比較が行われる。

という注意点が記載されています。

「離脱反応が起こる可能性を認識しておくことが重要」

「なんら選択されていない集団から得られる治療効果より大きな治療効果が見られる可能性があることを認識することも重要」

というここで指摘された 2 つの問題点は、本剤の治験結果を検討する際に極めて重要であると思われます。なぜなら、「離脱症状」については、Drug Information（白冊子 p 16）に

2. 重要な基本的注意

- (5)投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること

という「離脱症状」に関する基本的注意が記載されているからです。本治験において、非盲検期から二重盲検期に移行する際、プラセボ群はまさに、上記注意の「突然の中止」にあたりますので、ここに記載された症状によって脱落した対象がいるかどうか、検証を要すると考えます。

さらに、SSRIs の離脱症状については、本薬の承認が決定された【薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 18 年 1 月 26 日議事録】で、参考人がセルトラリンの承認を求めた際の発言の中で、

パロキセチンはある程度世界的にもよく使われているお薬ですが、フルボキサミンとミルナシプランは必ずしもそうではないわけです。しかもこのパロキセチンは、先生方も御存じかと思うのですが、ここ 1、2 年に離脱症状やもともと知られていた薬物相互作用の多さ、そ

れからごく最近になって催奇形性等、幾つかの問題が指摘されていまして、大変使いにくい状況となっております。そのため、現実にたくさんの患者さんがいらっしゃるうつ病、不安障害に対して、SSRI、SNRI系統のお薬の選択肢が増えるということは、臨床現場でも極めて重要なことと考えております。実際、セルトラリンは世界でも2005年度には一番よく使われるSSRIとなっているようですので、臨床データは今機構から御紹介があったとおりではあると思いますが、臨床の立場からは日本でも是非使えるようにと期待しているところでもあります。以上です。

と述べられており、パロキセチンには離脱作用があり大変使いにくい状況にあると指摘され、セルトラリンと対比されていることから、本剤に離脱作用があるか否かは、承認の際に極めて重要な判断要因となったと推測されます。

「反応者のみに強化されていて、より大きな治療効果が見られる可能性」という点についても、

本治験では、休薬・観察期 対象 415 例

非盲検期 対象 361 例

二重盲検期 対象 236 例

415→236 例と、実に 57%の反応者のみに強化（選択）されており、影響は無視できないと思われます。

このような条件を勘案すると、この治験の結果から、本薬剤が有用性を持っていると結論されたとすれば、「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」という 2 つの重大な影響因子について、対象の取り扱いとしてどのように考慮したか、統計的解析においてこの影響を排除できるだけの検討を行ったが問題になるであろうと考えます。このことについて、原著が手元になく検討することができません。この疑問について、お答えいただければ幸甚です。

(→質問 5.)

(4) おわりに

当協会は、機構の審査、薬事・食品衛生審議会での審議が厳正に行われ、十分な検討が行われたことを評価しており、本薬の承認と市販について異議を唱えるものではありません。

しかし、貴社が配布された 3 冊子の内容について、数多くの会員が疑義を表明したことはお伝えしたいと思います。代表的な意見として

「第 III 相試験で、既存薬との二重盲検を行った結果、非劣性が検証できなかった薬剤について、ランダム化治療中止試験といった多くの要因を排除できない治験を行い有意差が出たからといって、承認されるものなのか」

「配布された冊子に記されている最終改善度の対象には、ランダム化治療中止試験の対象例が多数含まれている。治験デザインが違うのに、混合している。これらのデータ開示や特徴の解説は、牽強付会の説の類ではないのか」

等がありました。むろんこれらは、神経薬理学的には一笑に付される意見とも考えますが、臨床の最前線にいて常に患者さんのそばにいる私たちの素朴な疑問として、お伝えしておきます。

冒頭に記した「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」という記載は、これらの疑問に呼応するものであり、だからこそ、貴社に対しては、治験に参加された患者さんの心情、治験検証に当たられた多くの研究者の先生方の努力に報いるためにも、全てのデータの開示と積極的な解釈、説明をお願いするものです。

貴社と私たち精神科診療所医師との間で、真剣で緊張した治験結果を巡る議論と検討があつてはじめて、この抗うつ薬は臨床的有用性を担保されて処方されるであろうし、患者さんの利益にかなう薬物療法が可能になると考えています。上記の疑問が解消された暁には、当協会会員は積極的に市販後調査にも協力する準備があることを、最後に申し上げておきます。(以上)