

その試験は必要だったか？： sertraline ランダム化治療中止試験の検討

齊尾 武郎¹⁾ 栗原千絵子²⁾

1) フジ虎ノ門健康増進センター

2) (独)放射線医学総合研究所

The randomized withdrawal study of sertraline in Japan Was the study truly indispensable?

Takeo Saio¹⁾ Chieko Kurihara²⁾

1) Fuji Toranomon Health Promotion Center

2) National Institute of Radiological Sciences

Abstract

Background : In July 2006, the antidepressant drug sertraline, which has a long history of use as a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) has finally been introduced in Japan. However, evidence with Japanese subjects did not support its curative effects on depressive patients regardless of the randomized withdrawal study performed to salvage two previous failed active-controlled non-inferiority trials.

Objective: To clarify the scientific validity and to review the ethical justification for the use of sertraline versus the placebo randomized withdrawal trial performed in Japan.

Design and Method: Narrative, non-systematic review of literature on the controversial randomized withdrawal trial performed in Japan.

Results: About one month after the completion of the withdrawal study, one man allocated to the placebo arm killed himself. This may be attributed to the failure to get appropriate treatment because of a flaw in the study design. In addition, three other fundamental problems are found in the trial. First, its primary endpoint (relapse/recurrence rate) can be manipulated at the discretion of either pro- or anti-sertraline patients or organizations because it adopts only doctors' subjective measurement as the indicator of the endpoint. Second, including the randomized subjects of insufficient recoverers from depression (HAM-D 13) is unethical because they can easily go into relapse/recurrence depression that could lead to suicide. Third, the placebo arm has longer current depressive episode patients than the sertraline arm, indicating the existence of selection bias to deviate the results in favor of sertraline. side.

Conclusion: The randomized withdrawal study of sertraline in Japan should not have been performed because it lacks scientific validity and ethical justification. After the failure of the active-controlled non-inferiority trials of sertraline, the only rational study option is the randomized placebo-controlled trial.

Key words

selective serotonin reuptake inhibitor, randomized withdrawal study, suicide, adverse drug reaction, drug lag

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 35 : 321 - 44.

1. はじめに

2006年4月、パキシル®(paroxetine), ルボックス®およびデプロメール®(いずれも fluvoxamine を成分としている)に続く第3のselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害剤)であるジェイゾロフト®(一般名: sertraline, 塩酸セルトラリン. 販売元: ファイザー社)が「うつ病, うつ状態およびパニック障害」の適応で承認を取得し, 同年7月市販された. ところが, 市販の直前に, 本剤はすでに欧米では15年を超える実績のある薬でありながら, 日本人に対する有効性が臨床試験により証明されたものかどうか問題となり, 日本精神神経科診療所協会(以下, 日精診)よりファイザー社に対し抗議活動が行われた. これは, 本剤の日本国内における2つの実薬対照非劣性試験で非劣性が証明できず, 「ICH E-10ガイドライン¹⁾に例示される「ランダム化治療中止試験²⁾」(一定期間実薬を投与した患者を実薬群とプラセボ群にランダム化する試験)で効果が証明されたとして承認されたことによる混乱であった.

そこで筆者らが本剤審査報告書をレビューしたところ, ランダム化治療中止試験におけるプラセボ群で, 試験終了後に1名の自殺者があったことが分かった. これはプラセボ群に置かれたことにより, 適切な治療を受けられずうつ病が悪化したことによる自殺である可能性がある(一方, 抗うつ薬のプラセボ対照試験のメタ・アナリシスではプラセボ群における自殺のリスクは実薬群よりも有意に高くはないことが示されており³⁻⁷⁾, このためプラセボ対照試験を一律に非倫理的とみなすことはできないが, これをもって, 当該ランダム化治療中止試験の際に実薬の投与を差し控えプラセボを投与したことと, 当該の被験者における自殺既遂との因果関係を否定しうるものでもない.)

さらに, 本剤についてはすでに当該ランダム化治療中止試験に先立つ1990年代にも本邦で寛解した患者だけを対象として同様の試験(試験番号

SLT-JP-94-604)が組まれたものの, 自殺への懸念から途中で中止されている. しかし, 2000年代に実施された本剤のランダム化治療中止試験では, 寛解状態に達していないが継続すれば改善の余地のある患者をプラセボ群に割り付けており, 容易に再発しうる状態にした点に問題がある. また, プラセボ群に大うつ病エピソードが長期の症例, すなわち難治症例が偏って多く, 本剤のランダム化治療中止試験では実薬群に有利な結果が出る可能性が高くなっており, ランダム化の妥当性にも疑問がある.

かように本ランダム化治療中止試験は, 科学的にも倫理的にもいくつかの大きな問題点を有している. 本稿では, ジェイゾロフト®の承認に至る過程を概観するとともに, 承認要件とされたランダム化治療中止試験の内容を吟味し, 「ICH-E5ガイドライン⁸⁾」に示される, 海外で使用実績のある医薬品を国内に導入する際に要求されるべき試験データセットについて再考を促したい.

2. ジェイゾロフト®の製品概要

sertraline は, 英国で1990年, 米国で1991年に承認された向精神薬で, 国際誕生年月は1990年3月で, 2005年末に特許切れとなっている. 2006年5月の時点で世界110か国で承認されており, 海外ではZoloft®, Lustral®, Gladem®, Serlain®などの商品名で販売され, うつ病, 強迫性障害, 外傷性ストレス障害, 月経前気分不快障害, パニック障害, 社会不安障害などの適応症で承認され, 臨床的には全般性不安障害にも用いられている.

日本では, ジェイゾロフト®として, うつ病・うつ状態, およびパニック障害を適応症として2006年4月承認され, 同7月7日市販開始された. 国内導入の際に行われた本剤のブリッジング試験のうち検証的な試験としては, 急性期にランダム化するプラセボ対照試験の実施が困難であったため, 2つの実薬対照の非劣性試験(対照薬: 塩酸トラドソン, 塩酸アミトリプチリン)が行われたが, このいずれにおいても非劣性を証明すること

ができなかった(ただし、添付文書等には、「同等、あるいはそれ以上の効果を有することは検証されなかった」とあり、非劣性試験の趣旨とは異なる記載となっている)。その後、ICH-E10ガイドラインが2000年にステップ4に達し合意された後に、ランダム化治療中止試験が行われ、これによりうつ病については再燃抑制効果があるとされたが、再発抑制効果や急性期での有効性は日本では未だ証明されていない。

ファイザー社が配布している製品情報概要に

は、うつ病・うつ状態、パニック障害それぞれを対象に国内で行われた臨床試験について資料1のように紹介している。総合的な試験成績は資料2のように示され、各項目についてグラフを掲載している。また、肝代謝酵素(チトクロームP450)に対する影響が少ないことも、副作用を軽減できる利点として紹介されている。しかし、個々の臨床試験についてのデータは添付文書には資料3のように記載されているものの、製品情報概要には記載されていない。

資料1 ジェイゾロフト®製品情報冊子における国内臨床試験の紹介

国内臨床試験成績(うつ病・うつ状態)

試験名		投与量	投与期間
前期第Ⅱ相試験	内科・心療内科領域	25～100mg/日	6週間
	精神科領域	25～100mg/日	6週間
後期第Ⅱ相試験		25～150mg/日	6週間
第Ⅲ相試験	内科・心療内科領域	25～75mg/日	6週間
	精神科領域	25～75mg/日	6週間
ランダム化治療中止試験		25～100mg/日	8週間
高齢者対象試験		25～75mg/日	6週間
長期投与試験		25～100mg/日	8週間以上

国内臨床試験成績(パニック障害)

試験名	投与量	投与期間
前期第Ⅱ相試験	25～100mg/日	12週間
後期第Ⅱ相試験	25～150mg/日	12週間
ランダム化治療中止試験	25～100mg/日	8週間

ファイザー社製品情報概要より

資料2 ジェイゾロフト®製品情報冊子における国内臨床試験の総合評価の記載*

総合臨床試験成績

- 1-1 最終全般改善度(「中等度改善」以上):55.7%(491/882例)
- 1-2 重症度別改善度(最終全般改善度による):軽症:53.1% 中等症:54.7% 重症:61.5%
- 1-3 抑うつエピソード数別改善度(最終全般改善度による):初回:53.3% 2回:63.5% 3回以上:51.5%
- 1-4 最終投与量別改善度(最終全般改善度による):
25mg/日:39.8% 50mg/日:53.7% 75mg/日:55.7% 100mg/日:69.1%
- 1-5 ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)の症状別改善度
すべての症状を改善

ファイザー社製品情報概要より

* 著者注:「総合臨床試験成績」は、研究デザインの異なる heterogeneous な複数の試験を統合した数値(統合して得られた統計量の意味づけの正当性は不明)である点に注意すべきである。

資料3 ジェイゾロフト®添付文書における臨床試験成績の記載

うつ病・うつ状態

・二重盲検比較試験 一般臨床試験

総合 改善率 55.7% (491/882例)

初期用量で効果が認められない患者にも増量により効果が認められた。

・第Ⅲ相試験(2つの二重盲検試験)

対照薬: 塩酸トラゾドン, 塩酸アミトリプチリン

いずれも, 同等, あるいはそれ以上の効果を証明できなかった*

・ランダム化治療中止試験

【二重盲検期が短い(18w)ため, 「再燃/再発」抑制でなく「再燃」抑制効果を認めたとされている。「再燃/再発」抑制効果については, 下の<参考: 外国人での成績>に記載あり】

主要評価項目: 再燃率 本剤 8.5% (10/117例) vs プラセボ 19.5% (23/118例)

統計的に有意に低い

Kaplan-Meier 法による再燃・時間の推定曲線からもプラセボに比べて優位に低く推移

副次的評価項目: ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)合計点

プラセボに比べ統計的に有意に少ない

Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) 有意な改善

「改善の得られたうつ状態の再燃を抑える点でプラセボより優れていることを検証したが, うつ状態の改善における有効性では, すでに発売されている抗うつ薬(塩酸トラゾドン及び塩酸アミトリプチリン)と同等あるいはそれ以上の効果があることを検証していない。」

<参考: 外国人での成績>

海外における大うつ病患者に対するプラセボ対照7つの二重盲検比較試験において, 本剤(50~200mg/日)は全ての試験でプラセボに比べHAM-D合計点の減少幅が大きく, 5試験でプラセボに比べて統計的に有意な差が認められた。

プラセボ対照二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では, プラセボに比べ有意に低かった。

パニック障害

・二重盲検比較試験及び一般臨床試験 総合

本剤投与前のパニック発作の回数(平均)は5.2回/週(459例)

終了・中止時には1.5回/週(459例)まで減少

改善率: 72.2% (352/484例)

初期用量で効果が認められない患者においても, 増量により効果が認められた。

・後期第Ⅱ相試験ではプラセボ群, 本剤25-75mg群(低用量群), 50-150mg群(高用量群)の3群間で二重盲検比較試験が行われた結果, 全般改善度ではプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

パニック発作回数 高用量群: 有意な減少認められず 低用量: 有意な減少認められた

・ランダム化治療中止試験 主要評価項目: 再燃率

本剤 10.1% (12/119例) プラセボ 13.2% (16/121例) 低い有意差なし

Kaplan-Meier 再燃・時間の推定曲線 プラセボに比べ低く推移したが有意差なし

副次的評価項目: 全般改善度 パニック発作回数 パニック障害重症度評価尺度(PDSS)合計点においては, プラセボに比べ有意な差

低用量群と高用量群, プラセボ群との比較において, プラセボ群と低用量群との間には, パニック発作回数の減少に有意差あり 高用量群との間には有意差なし

改善の得られたパニック障害の再燃を抑える試験では再燃率においてプラセボ群との間に有意差を認めていない。

<参考: 外国人での成績>

海外におけるパニック障害に対するプラセボ対照4つの二重盲検比較試験で, 本剤(50~200mg/日)は全ての試験で有意差が認められた。発作回数では3試験, 全般改善度では2試験でプラセボに比べて有意な差が認められた。プラセボ対照の二重盲検比較試験による再燃/再発抑制試験では, 有意に低かった。

ファイザー社添付文書より要約

* 著者注: 実薬対照試験において, 「同等, あるいはそれ以上の効果を証明できなかった」とあるが, 非劣性試験の趣旨から, 本来は「非劣性を証明できなかった」と記すべきである。

3. 「ジェイゾロフト®事件」：事の発端

3-1 事件を知った経緯

筆者らが日精診の抗議活動について初めて知ったのは、2006年7月13日の医薬経済社RISFAXのメールニュースであり、ヘッドラインに“ファイザー 抗うつ剤の製品情報に“矛盾”精神科医団体治験方法にも疑念、訴訟リスクで「処方できない」と記してあったことによる。これは精神科診療に従事する者には看過できないニュースであり、即座にインターネットで情報収集し、日精診の抗議文書を発見した。さらに続けて、医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている「審査報告書」⁹⁾をダウンロードし、「プラセボ対照治療中止試験」のプラセボ群被験者で試験終了後に男性1名が自殺していること、その理由が原疾患の悪化と解釈されていることが分かった。治験責任医師をつとめた上島国利氏による国際誌掲載の英文論文¹⁰⁾(上島論文)もインターネットを通じて入手したが、試験終了後の自殺については審査報告書と同様の解釈であった。ニュース配信を受けてからわずか1時間ほどの間に、「日本人における効果が疑わしく訴訟リスクあり」「プラセボ群被験者の自殺」という2つの問題が明確に浮かび上がった。「効くという保証がない薬を処方して病気が悪化して患者が死んだら誰が責任を取るのか。被験者から効果のある可能性のある薬を突然取り上げるとは何と非倫理的な試験デザインだろうか。また、一般に向精神薬は急速に断薬することで原疾患の激しい悪化や当該医薬品の離脱症状を呈することが少なくなく、非常に危険な研究デ

ザインではないのか。」これがその時点での臨床家としての正直な感想であった。

3-2 ジェイゾロフト®事件のはじまり

事件の発端は、同剤承認取得後、販売開始前にファイザー社が作成し一部の精神科医に配布していた、市販後調査用の「新医薬品の「使用上の注意」の解説」と題する冊子の冒頭「はじめに」の部分で、資料4-aの記載が枠組で記載されていたことによる。これに対し日精診は2006年6月27日付で、「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」と題する文書をファイザー社へ提出した¹¹⁾。抗議の趣旨は、冊子の冒頭「はじめに」において、「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、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」と記される一方、同じページの囲みの中には「効果を保証するには不十分」としており、記載内容が相互に矛盾しており、後者の注記を考慮せずに医師が処方して不幸にも患者が自殺した場合、遺族等からの訴訟リスクに曝され、その一方で販売元企業はこの注記の存在により免責される、というものであった。

なお、資料4-aには「精神科専門医を中心にご処方をお願い致します」とあるが、精神科には専門医制度を巡る長い論争の歴史があり¹²⁾、資料4-aの書かれた当時、精神科には厚生労働省告示第158号第26号による広告が可能な学会は存在しなかった。(平成21年度によろやく日本精神神経学会認定の専門医が誕生し、精神科専門医として広告が可能となる予定である。)また、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律(精神保健福祉法)に定

資料4-a ジェイゾロフト®「新医薬品の「使用上の注意」の解説」より：問題となった注記

【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。

ファイザー社冊子「新医薬品の「使用上の注意」の解説」より抜粋

める精神保健指定医は精神科専門医とは別の資格である。さらに、精神科を標榜する医師（精神科標榜医）と精神科専門医は同じものではない。したがって、資料4-aに「精神科専門医を中心にご処方をお願い致します」とあるものの、事実上、対象とする医師の範囲が限定されていなかった¹³⁾。

4. 「ボイコット」から「決着」へ

2006年6月27日付申し入れ文書に対して、ファイザー社からは、問題の文言は日本医師会の疑義解釈委員会からの指導によるものであり、その他については精査中であるとする回答が6月30日付で文書にて行われた¹⁴⁾。日精診は7月5日付で、問題の文書の修正と、ネガティブな臨床試験結果の開示を求める文書を会長名（三野進氏）で、会員宛に送付した。さらに7月22日付で、会長（三野進氏）、新薬問題担当理事（佐藤順恒氏）の連名の声明文を会員宛に送付した。この文書では、会員に対し、「今後各地で開催されるファイザー社の講演会、製品情報説明会に対して積極的に関わり討論に参加することを呼びかけ」た¹⁵⁾。同日には朝日新聞でもこの経緯が報道された¹⁶⁾。また、業界紙 RISFAX の報道によると、ファイザー社は7月27日高松市での製品説明会では「再発・再

燃抑制効果」に関するスライドをプレゼンテーション資料から除外したが、29日岡山での説明会では「堂々と再発・再燃抑制効果のスライドを出してきた」ため、神戸での説明会では集まった医師が一斉に席を立ち、ファイザー社のプレゼンテーションをボイコットする一幕もあったようである¹⁷⁾。

その後、2006年8月7日付の日精診会長・新薬問題担当理事連名の会員宛文書では、ファイザー社の回答が十分に得られていないことを批判しつつも、ファイザー社の中間的な回答・対応を得て、会員に対し当面の対応についての考え方を示す文書を送付した¹⁸⁾。この後、8月10日付のファイザー社の回答書で、記述変更が行われることとなり、6月27日付文書の質問項目に対する回答が示されたことから、当面の決着をみた。変更された記載（資料4-b）は、「効果を保証するには不十分」と述べているのに等しいので、本剤投与後にうつ病・うつ状態の悪化した患者本人（うつ病・うつ状態の悪化により、失業した場合など）や本剤投与後に自殺した患者の遺族等からの「訴訟リスク」はいまだに残っていると考えるはずだが、結果の解釈について、8月10日付のファイザー社回答文書からさらに掘り下げる議論は現在に至るもどこからも喚起されていない。

資料4-b ジェイゾロフト®「新医薬品の「使用上の注意」の解説」より：問題となった注記の改訂

- ・「海外では多くの臨床試験においてその有効性及び安全性が検証されており」の文言を追加。
- ・2006年5月時点の承認状況につき、世界110か国で承認されているとの記載を追加。
- ・「本剤をご処方いただく専門の先生方へ」の囲みを削除、これに換えて、以下の臨床試験成績の記述を追加。

「国内でうつ病・うつ状態に対して実施した塩酸トラドゾン及び塩酸アミトリプチリンを対照とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験）において、有効性については両薬剤と同等、あるいは、それ以上の効果を有することは検証されていません。しかし、最高用量を増量して実施したランダム化治療中止試験においては、主要評価項目である本剤の再燃率は8.5%（10/117例）であり、プラセボの19.5%（23/118例）に比べ、統計的に有意に低いことが検証され、再燃抑制効果を含む本剤の抗うつ効果が認められました。」

（以下、パニック障害については省略）

ファイザー社冊子「新医薬品の「使用上の注意」の解説」より作成

以上に示したように、資料4-aの「訴訟リスク」となる記載が取り除かれ、資料4-bのような臨床試験結果の具体的記載に変更されることになった。

筆者は2006年9月2日(土)に東京都内では初めて開催された本剤の発売記念シンポジウム¹⁹⁾に参加したが、この時点では既に会場からは抗議的な発言はまったくなかった。会場前面に製品シンボルである向日葵の生花が6,000本(主催者言)飾られ(写真)、これが終了後に来場者に配布されるなど華やかな演出を凝らした立派なシンポジウムだった。米国から招聘されたシンポジストの南フロリダ大学精神科教授・David Vincent Sheehan氏は、ランダム化治療中止試験の意義、日常診療におけるSSRIの用法など、見事な教育講演を披露した。日本側シンポジスト・上島国利氏、野村総一郎氏らも、日本の精神医療の実情、実薬対照非劣性試験と治療中止試験のそれぞれの試験デザインの意義など、新しいタイプの試験デザインについての知識を深めるための解説に注力していた。

5. 治験は何を証明したのか

では、2つの実薬対照非劣性試験で非劣性を証明できなかった後に行われたプラセボ対照ランダム化治療中止試験では、何が証明されたのだろうか。ここでさらに掘り下げて、本剤の承認に至るまでに、どのような試験が行われ、何が証明され



2006年9月2日(土) Jzoloft 新発売記念講演会にて

たのか(何が証明されたと厚生労働省・製薬企業はみなしているのか)について、再確認しておきたい。

本剤を日本に導入するにあたって、1990年代には急性期からのプラセボ対照ランダム化比較試験が検討されたが、抗うつ薬のプラセボ対照試験は自殺のリスクが懸念されることから実施が困難とみなされ、実薬対照の非劣性試験が計画された²⁰⁾。ところがその結果、非劣性が証明されなかったことから、企業と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)との間で承認要件として追加で行うべき試験デザインについて折衝が行われた。E10ガイドライン「臨床試験における対照群の選択」は2000年にICHでステップ4に達し三極合意されていたものの、まだ国内通知化されていなかったが、この中に新薬の承認のために行われる臨床試験のデザインの選択肢のひとつとして「治療中止試験」が記載されていた。この試験デザインが本剤の追加で行うべき試験の研究デザインとして選択された。これは一定期間非盲検期間で薬物治療を行い奏効している患者のみを選択して実薬群とプラセボ群にランダム化し、奏効していた患者に薬物投与を継続する場合と、薬物投与がプラセボ投与に切り替えられた場合とで、「再燃・再発」率の差を比較するという試験デザインである。

結局、本剤が実薬に対して「治療効果」が劣らないことを証明できなかったため、プラセボに対して「治療効果」の優越性があることを証明するための治験を行う必要があったが、これは叶わず、次善の策として「再燃・再発」の抑制効果を証明するためのプラセボ対照治療中止試験を組んだことになるのである。ただし、当該プラセボ対照治療中止試験は、非盲検期間が8週間、二重盲検期間が16週間と、これまで海外で行われてきた同様の試験デザインと比べるといずれも実施期間が短く、本プラセボ対照治療中止試験のユニークな点である。非盲検期間が短いことにもまつわる問題は後に詳述するが、本プラセボ対照治療中止試験では二重盲検期間が短いことにより、「再燃」

抑制効果は証明されたが、「再発」抑制効果は証明されなかったものと解釈されている。この解釈は、「再燃」抑制効果と「再発」抑制効果は別個に検証されるべきとして国際誌でも論じられてきた^{21,22)}試験デザイン上の問題点であり、正しい解釈であろう。

しかしながら、添付文書や製品情報概要冊子には「再燃を含む抗うつ効果が認められた」と記されている。すなわち、国内臨床試験で検証できたのは再燃抑制効果だけであるにも関わらず、再発

抑制効果、さらには急性期における治療効果をうかがわせるように記載され、臨床現場でも急性期における治療で盛んに使われている。

6. ランダム化治療中止試験のデザイン

ここで、今回本剤承認の「決め手」となった「ランダム化治療中止試験」の概要をみる。資料5、6は、同剤の製品情報冊子に記載された試験概要の説明である。

資料5 ランダム化治療中止試験の概要

対象患者：

< 休薬・観察期 >

- ・ DSM-IV分類における大うつ病性障害・反復性の患者(20～64歳)で、HAM-D(17項目)の合計点が18点以上、かつ今回のうつ病エピソードを4週間以上有する患者

< 非盲検期 >

- ・ 非盲検期開始時のHAM-D(17項目)合計点が18点以上で、非盲検期開始時の合計点が休薬・観察期間開始時より25%以上減少していない患者

< 二重盲検期 >

- ・ 非盲検期(8週間)の投与を問題なく終了し、非盲検期終了時の全般改善度が「軽度改善」以上の患者で、HAM-D(17項目)の合計点が13点以下の患者

投与方法：

< 非盲検期 >

- ・ ジェイゾロフト® 25mg/日(1日1回夕食後に経口投与)を1週間投与し、認容性に問題がなければ2～4週目は50mg/日、5～6週目は75mg/日に、7～8週目は100mg/日に知を投与する強制増量法とした。なお、認容性に問題があった場合は、減量または増量せずに同用量を維持することも可としたが、5週目から50mg/日まで増量できない場合には投与を中止した。

< 二重盲検期 >

- ・ 非盲検期の終了時に投与していた用量のジェイゾロフト®またはプラセボを固定用量で16週間投与した。

効果判定：

< 再燃 >

- (1)二重盲検期において、HAM-D(17項目)の合計点が18点以上となり、かつ全般改善度(休薬・観察期と比較)が「不変」以下になった状態が1週間以上続く場合
- (2)二重盲検期において、効果不十分のため継続が困難である場合

*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。国内で実施されたランダム化治療中止試験は、海外で実施された再燃/再発抑制試験よりも二重盲検期の投与期間が16週間と短かった事から、Kupler(Kupler DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52 Suppl 5: 28-34.)の概念に基づき、試験結果の解釈は、再燃/再発抑制効果とはせず、再燃抑制効果とした。

ファイザー社製品情報概要より

うつ病の評価尺度としては、ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D)が用いられている。これは1960年にMax Hamiltonが開発したもので、本試験では1967年版を使用している。診断基準ではなく、あくまでもうつ病と診断された人の重症度の推移をみるために使うものであるため、薬効評価に応用されている²³⁾。和訳には「慶大・長崎大・北里大翻訳版(1979年)」と「長崎大翻訳版(1992年)」があるが、どちらが使われたのかは不明である。17項目で重症度を判定、4項目でうつ病のタイプを判定する(計21項目からなる)。17項目(52点満点)の重症度判定は、以下のようである。

- ・7点以下：正常(寛解状態)
- ・8～15点：軽症
- ・16～25点：中等症
- ・26点以上：重症

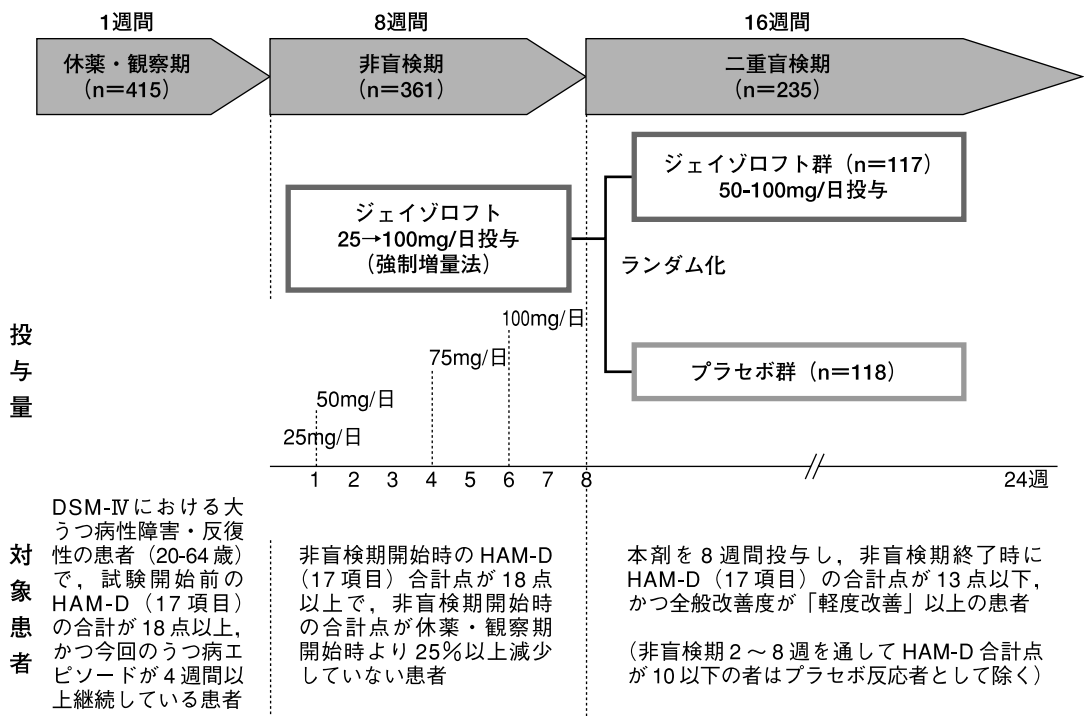
HAM-Dは、各項目の評価基準が示されておらず、評価者によってまちまちになるという欠点があるため、客観性を高めるため、構造化面接(SIGH-D)や評価者トレーニングが行われるべきであるが、本試験では上記の客観性保証は行われていない。また、HAM-Dは臨床的な症状把握を十分に反映していないという批判的論説もある²⁴⁾。

本試験では、主要評価項目は、以下のいずれかを「再燃」と定義し、この再燃したものの割合が主要評価項目とされた。

- (1)HAM-D(17項目)の合計点が18点以上、かつ全般改善度(Clinical Global Impression Improvement Scale: CGI-I)が4点(不変)となった状態が1週間以上続く場合
または
- (2)二重盲検期において効果不十分であるため、継続が困難な場合

資料6 ランダム化治療中止試験

Kamijima K, et al. A Placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *International Psychopharmacology*. 2006 ; 21 : 1-9. : 作図はファイザー社製品情報概要より

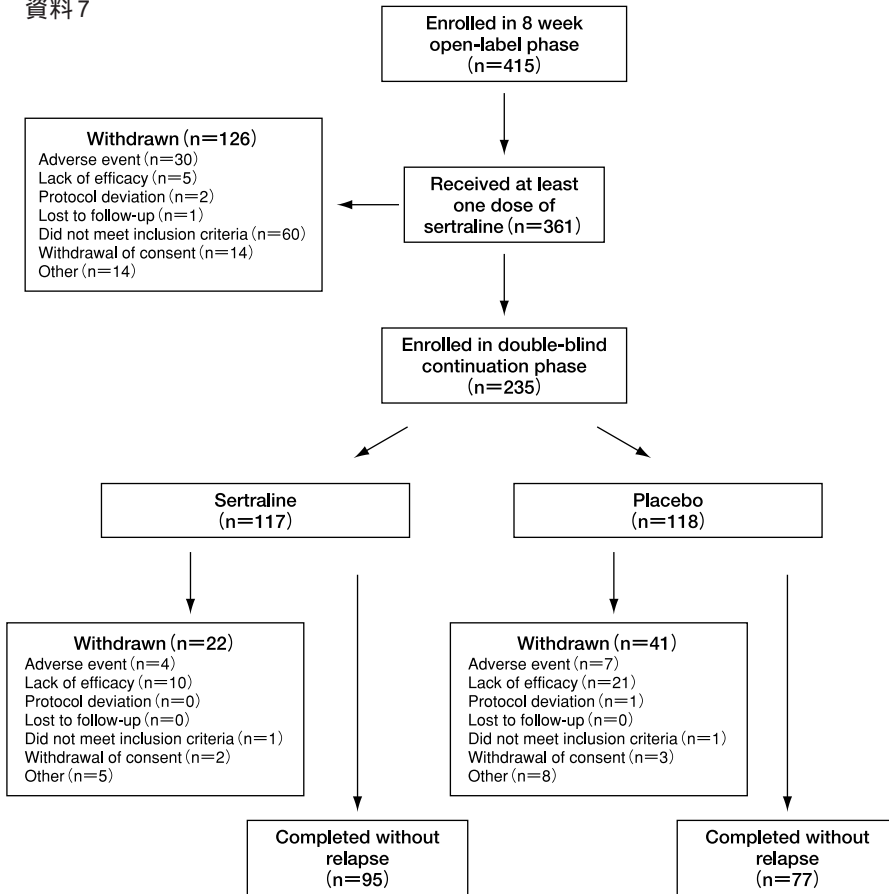


7. ランダム化治療中止試験の結果

付け状況, 主要評価項目についての両群の状況などの流れ図は資料7のようになり, 結果のリスク比は資料8のようになる¹⁰⁾.

試験の結果として, 患者組み入れ, 脱落, 割り

資料7



Patient disposition.

文献10)より

資料8 Result

Relapse rate (primary endpoint)

	Sertraline	Placebo
Relapse rate	8.5% (10/117)	19.5% (23/118)
Comparison	P = 0.016	

Secondary endpoint :

HAM-D ; CGI-I, Q-LES-Q score : significantly improved in sertraline
1 patient in placebo committed suicide after completion of the study

文献10)より作成

8. ランダム化治療中止試の問題点

8-1 抗うつ薬ランダム化治療中止試験の

問題点(1): 選択バイアス

以下に、ジェイゾロフト®の事例をケース・スタディとして、抗うつ薬のランダム化治療中止試験の研究デザインについて問題点をいくつか考察する。これらのうちいくつかはランダム化治療中止試験全般に共通するものであり、いくつかは本ジェイゾロフト®試験に特有の問題である。

① 反応の良い患者に偏って対象とされるため実際よりも大きく効果が見積もられる

第一に、日精診の文書でも指摘されていた点であり、ICH-E10ガイドラインにも問題点として記載されているのは、ランダム化治療中止試験では試験薬への反応の良い患者だけを集めてランダム化するので、途中で薬を取り上げられたプラセボ群に再発が多くなるのは当然である。すなわち選択バイアスの問題がある。これによって、薬が効く一群の患者が存在し、そうした患者たちでは再燃抑制効果があることは明らかになるわけだが、母集団全体の中で、試験薬の継続投与によって再

燃を抑制できる患者の割合が、薬を中止しても再燃を防げる患者の割合よりも大きいことを証明できたわけではない。実際、資料7の流れ図に示されるように、415例が組み入れられたうち、計126例がランダム化以前に脱落しており、その内訳の詳細は資料9の如くである⁹⁾。これによると60例が組み入れ基準を満たさないことによる脱落であり、うち59例は8週目に脱落しているので、本剤の急性期の治療効果が十分ではないことを示すデータ(および本剤の効果によらない改善例を示すデータ)ともなるが、これらの試験薬への反応不良群(すなわち、試験薬が効きにくい群)と試験薬によらずに改善した群(プラセボ反応群)は治療中止試験では除外されてしまう。本剤の再燃抑制効果をみるために、「プラセボ反応者」(資料9では初期改善例と表現されているもの)を除外してからランダム化治療中止試験を行うことによって、プラセボ反応者にプラセボが割り付けられても悪化しないことを想定し、試験薬の効果をより大きくみせようとしたデザインであると考えられる。すなわち、純粋に本剤に反応した人だけを集めて治療中止試験を行ったことになる。(なお、1990年代に行われた本剤の再燃抑制試験

資料9 中止・脱落理由とその時期

表ト-104 中止・脱落理由とその時期

中止・脱落理由	非盲検期(週)				
	計	~2	~4	~6	~8
副作用発現	22	15	2	2	3
有害事象発現 (因果関係が否定された)	8	6	1		1
効果不十分	5	2	2		1
治験計画書逸脱・不遵守	2	1		1	
追跡不能	1		1		
組み入れ基準を満たさなかった ^{a)}	60	1			59
同意の撤回	14	8	2	1	3
その他 ^{b)}	14	2	2	6	4
合計	126 (34.8)	35 (9.7)	10 (2.8)	10 (2.8)	71 (19.6)

a) 初期改善例, HAM-D 合計点が14点以上など

b) 患者の都合, 合併症など

文献9)より抜粋。印は著者による。

SLT-JP-94-604 では、二重盲検期に、「プラセボ反応者」を除外してはいない。）

従って、本剤が効いた人の再燃・再発の防止に役立つことの証明はできているが、未治療のうつ病に効くという直接的な証明にはならない。すなわち、これを以って、うつ病に治療効果があるとするには無理がある。本来は、実薬対照で有効性が確認されてから行うべき試験デザインであるはずである。

②罹患期間の長い患者がプラセボ群に偏って割り付けられた

資料10に示すように、プラセボ群に割り付けられた患者のほうが実薬群よりも大うつ病エピソード

の罹患期間が長くなっている。罹患期間が長ければ難治性の患者が多く含まれていることになり²⁵⁾、プラセボ群のほうが悪化しやすい(試験薬である sertraline に有利な結果となる)ことになる。また、資料11に示すように、プラセボ群で12か月以上の遷延症例が多くなっている。ここでも患者背景が均一でないことがわかる。こじれたうつ病は治りにくいので、これではプラセボに不利な結果が出るのは当然である。

上島論文にも申請資料にも、ランダム化の方法についての記載がなく、また、上述した実薬群とプラセボ群の背景に偏りが存在することより、割付や介入の blindness が正しく保たれていたのか

資料10 人口統計学的・臨床的特性

特 性	非盲検期 n = 361	二重盲検期	
		Sertraline (n = 117)	Placebo (n = 118)
性別, n (%)			
男性	143 (36.9)	43 (36.8)	44 (37.3)
女性	218 (60.4)	74 (63.2)	74 (62.7)
年齢	40.4 ± 10.8	40.8 ± 11.5	38.4 ± 10.1
過去のエピソードの回数	3.4 ± 3.7	3.5 ± 4.4	3.5 ± 3.9
現在エピソードの持続期間 (月)	7.3 ±	6.2 ± 7.1	8.4 ± 11.6

文献10)より。印は著者による。

資料11 患者背景

表ト - 105 患者背景

薬剤群	非盲検期	二重盲検期		
		STL 群	PLA 群	
解析対象例数	361	117	118	
今回病相の 罹病期間	1～3ヵ月未満	117 (32.4)	33 (28.2)	39 (33.1)
	3～12ヵ月未満	177 (49.0)	68 (58.1)	52 (44.1)
	12ヵ月以上	67 (18.6)	16 (13.7)	27 (22.9)
	平均 ± 標準偏差	7.3 ± 9.6	6.2 ± 7.1	8.4 ± 11.6

文献9)より抜粋。印は著者による。

どうかについて疑問が残る。

③患者の意思・都合等による脱落が多い

多少穿ったものの見方かもしれないが、「新薬を試してみたいけれども、プラセボはゴメン」という患者・医師がいたらどうであろうか。海外で標準的に使用され、国内導入への期待が高い新薬については特に、こうした懸念もある。この場合に、非盲検期だけを利用して実薬を入手し、その後は臨床試験を拒否すればいいことになる。市販後に行えば、こうしたリスクは少ないが、市販前では治験の精度が落ちる原因になりかねない。そうすると、脱落者が多くなるので、安全性が低い薬という評価になってしまう。

資料7の流れ図(415例が組み入れられたうち計126例がランダム化以前に脱落していることを示す)の内訳を示す資料9によれば、同意撤回・その他(患者の都合、合併症など)による脱落の詳細は28例である。そのうち約半数が、6~8週服薬したところで参加を中止している。これらの被験者が、最初からランダム化前に中止することを予定して参加したのではないとしても、当初は新薬に対する期待から参加し、ランダム化の時期が近づいたところで実薬が入手できない可能性が高まる二重盲検期に至って参加継続に積極的ではなくなることは十分考えられる。

8-2 抗うつ薬ランダム化治療中止試験の

問題点(2): 測定バイアス

①結果が治療者の意図に左右される可能性がある
抗うつ薬にこのランダム化治療中止試験という試験デザインを用いることの根本的な問題は、評価に用いる尺度が医師の主観的評価尺度であり、評価が治療者の主観で左右される可能性があることである。そして抗うつ薬のランダム化治療中止試験では下記に示すトリッキーな方法により、試験結果を試験薬に有利にも不利にも人為的に左右できるのである。

さて、資料12に示すように、ランダム化治療中止試験では試験薬とプラセボとの再発・再燃率の差が大きければ大きいほど、試験薬に効果が“あ

る”ということになり、医薬品規制当局から承認される可能性が高まる。本試験デザインでは、この試験薬とプラセボとの再発・再燃率の差が人為的に左右できるのである。

すなわち、本剤に「効果あり」という結果を出したい場合には、治療者ができるだけ再発・再燃を拾い上げる方向に働く(あるいはそのように意図する)。「効果なし」としたい場合は、拾い上げない方向に働く(あるいはそのように意図する)。

通常の治験では、最後まで治験薬を飲みきるように指導する。なるべく多くの被験者が最後まで治験薬を飲みきらないと、効果判定ができないからである。したがって、通常の治験に慣れた治療者が抗うつ薬のランダム化治療中止試験を行うならば、二重盲検期における再発・再燃は、試験薬群・プラセボ群とも少なくなるようなベクトルが働き、両群の差は出にくくなるので、試験薬に効果が“ない”と判定される可能性が高くなる。この場合、再発・再燃している被験者が見逃され、うつ病・うつ状態の悪化のリスクが高まる(ひいては自殺既遂者が出る可能性が高まる)という危険性がある。

一方、抗うつ薬のランダム化治療中止試験で試験薬の効果が“ある”という結果を出したいと治療者が考えた場合には、治療者は二重盲検期における再発・再燃をできる限り拾い上げようとする。つまり、できるだけ早期に再発・再燃と判定すればよい。

逆に抗うつ薬のランダム化治療中止試験で試験薬の効果が“ない”という結果を出したいと治療者が考えた場合には、治療者は二重盲検期における再発・再燃をできる限り拾い上げないようにする。つまり、なるべく再発・再燃と判定しないようにすればよい。この場合、再発・再燃している被験者が見逃され、うつ病・うつ状態の悪化のリスクが高まる(ひいては自殺既遂者が出る可能性が高まる)という危険性がある。

すなわち、理論的には、抗うつ薬のランダム化治療中止試験では、①通常の治験に慣れた治療者では、再発・再燃している被験者が見逃される方

向にベクトルが働いてしまう(倫理的に大きな問題である), ②なんらかの意図を持った者が試験を担当する複数の治療者に系統的に働きかければ, 試験薬の効果が“ある”ようにも“ない”ようにも, 結果を歪めることができる(科学的な妥当性に問題がある), のである.

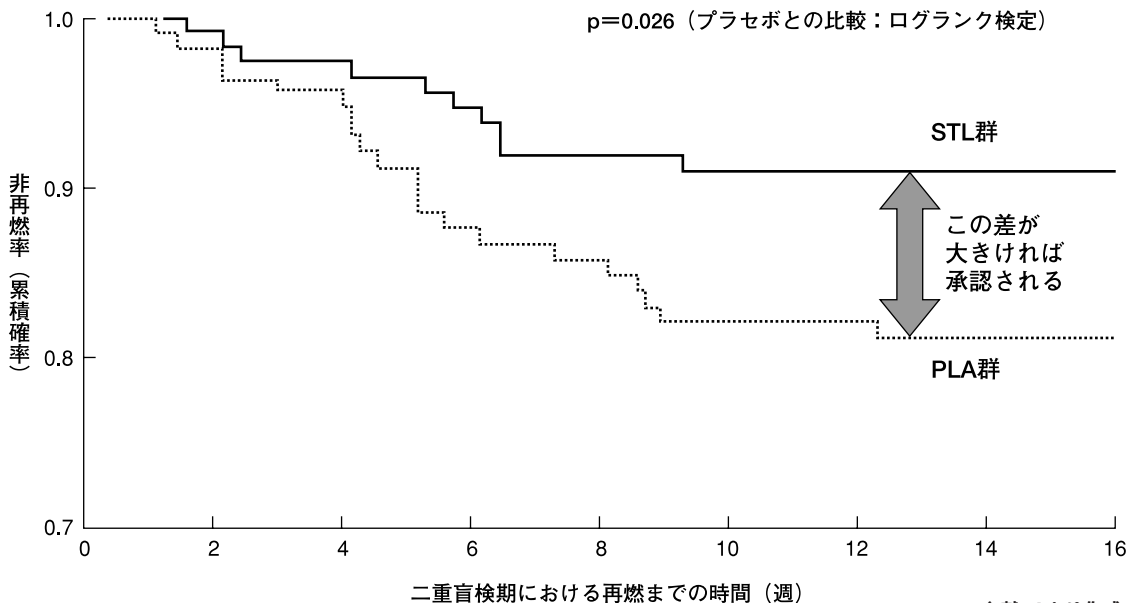
さらに, これは抗うつ薬のランダム化比較試験でプラセボ対照を用いることの欠点として語られるところであるが, プラセボ対照を用いると, 抗うつ薬の多くは被験者に感知しうる副作用もしくは服用感(最近ではわが国では, 向精神薬の官能的評価を行う者もいる^{26, 27})を有するため, 対照薬の被験者における服用感がプラセボと実薬とは異なることから(むしろ, 一般にプラセボ試験では, プラセボの官能試験は行われるものではあるが), 試験薬とプラセボのいずれを投与されているかが評価者に推測しやすくなり²⁸), 被験者に対しても評価者に対してもblindingが崩れてしまう. これはランダム化治療中止試験でも同様の問題を有している. 本ランダム化治療中止試験では, 試験薬への反応の良い患者だけを集めてラン

ダム化しているため, なおのこと, 試験薬とプラセボのいずれを投与されているかが評価者に推測しやすくなっている. blindingが崩れることにより, 種々のバイアスが入り込むことはもちろん, 試験結果を意図的に操作することすら可能になるのである.

②採用した評価尺度とその精度についての問題

そもそも, 本試験では向精神薬の薬効評価の客観性を担保する方法が採られていたのかどうか, という疑問もある. 主観的評価尺度であるHAM-Dを採用するにあたって, 複数のよくトレーニングされた評価者が, 同じ患者を評価して判定したか, というと, 公開されている資料からはそうではないようである. また, 複数の評価者での評価者間一致率も不明である. そもそも, 主治医が試験期間中, 一定していたのかどうか. 大学病院などでは, 月替わりで外来担当医が変わることもあるので, そのような場合, HAM-Dで評価することはふさわしくない. こうした問題を選けるためには, 治験のサイトの認証(品質保証)が必要である.

資料 12 うつ病におけるセルトラリンのランダム化治療中止試験



文献9)より作成

③多施設試験であることによる評価者尺度の不安定性

本試験は50施設もの多施設による共同研究であり(資料13)²⁹⁾、評価の信頼性保証が困難(そもそも診療環境の異なる施設 すなわち集積される患者背景が異なる施設 を層別化せずに薬効評価してよいものだろうか。診療環境が違えば、集まる症例の重症度も異なる。).

④他の評価尺度との比較考量

抗うつ薬の薬効評価尺度には、客観性を高める工夫のある Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) を使う場合も多く、その他、Grid-HAM-D、Yale-New Haven Hospital Depression Symptom Inventory、Inventory for Depressive Symptomatology、Clinician Rated(IDS-C)なども使われている。また、治療者による他者評価の他に、患者本人の自己評価尺度を併用してもよいだろう³⁰⁾(ただし、治療者用の評価尺度と患者の自己評価尺度は、うつ病の別個の側面を観ているという批判³¹⁾もあることを念頭に置いてデータを評価・判断せねばならない。)そうしたもののうち Beck Depression Inventory 2 (BDI-2)、Inventory to Diagnose Depression (IDD)、Zung Self-rating Depression Scale (SDS)には、いずれも和訳がある³²⁾ので、それらを利用できるだろう。

⑤SSRI 中断症候群とうつ病・うつ状態の再発・再燃との区別は臨床的に困難

SSRI 中断症候群(後述するが、SSRI を急激に中断・減薬することによる種々の身体症状・精神症状であり、精神症状の中には自殺念慮やうつ状態が含まれる)とうつ病・うつ状態の再発・再燃との区別は臨床的に困難であるため、中断症候群が再燃として評価された場合に試験薬に有利な結果となる。

8-3 抗うつ薬ランダム化治療中止試験の問題点(3): 自殺リスク

①プラセボにおいて自殺リスクが高いことは一般化できない

一般的には、抗うつ薬臨床試験におけるプラセボ群の自殺リスクは実薬群より有意に高くはないとされている³⁻⁷⁾。このことは、実薬が自殺を防止できないということを示唆するものでもある。また、ジェイソロフト[®]治療においても、資料14に示すように、ランダム化治療中止試験以外の実薬対照比較試験を含む複数の治療において、実薬群で自殺既遂例がある。

②プラセボの自殺リスクを一般化できないことは当該自殺既遂例を免責するものではない

ただし、これをもってランダム化治療中止試験の終了後の自殺既遂について、規制当局、製薬企

資料13 実施施設ごとの患者組み入れ

Patient enrollment by sites

		SMO Site	Non SMO Site	Total
University Hospital	Sites	-	23	23
	Patients	-	150	150
Hospital	Sites	3	10	13
	Patients	17	59	76
Clinic	Sites	18	-	18
	Patients	189	-	189
Total	Sites	21	33	54
	Patients	209	206	415

文献29)より。印は著者による。

業、医師、IRB等が法的・倫理的に免責されることの根拠とはならない。

まず、GCP法制からみた責任について述べる。本試験による自殺既遂例は、上島論文、審査報告書では試験薬の副作用ではなく原疾患の悪化による自殺とされているが、うつ病の悪化による自殺を適切な医薬品の継続的な投与によって防止できなかったのだとすれば、これは治験と関連した健康被害である以上、GCP省令第1条の運用通知に「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならない。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにしなければならない。」とあるように、無過失責任補償の対象となる。医法研補償のガイドライン³³⁾ではプラセボに割り付けられたことにより適切な治療の機会を逃したことは補償の対象外であるとされるが、これはあ

くまで業界の自主ルールであって、当局の行政指導ではない。

次に医師の倫理的責務の観点から述べる。本ランダム化治療中止試験後のプラセボ群での1名の53歳男性の自殺既遂例(被験者ID:S01003)は、治験終了後29日目に縊首したものである。本例はプラセボを110日間投与された後の治験薬投与終了後1日目に、塩酸パロキセチン20mgの投与を開始され、その後、治験薬投与終了後15日目に塩酸パロキセチンの投与量は30mgに増量され、治験薬投与終了後29日目に自殺した³⁴⁾。本例には治験終了後、塩酸パロキセチンが投与されたものの、うつ病の悪化による食欲不振が強く、塩酸パロキセチンはほとんど服用できていなかった。これは翻って考えれば、プラセボ投与により、うつ病が悪化し、治験終了後に抗うつ薬を投与したものの、服薬できず、うつ病にて外来通院を継続していたにも関わらず、プラセボ投与期間の110日

資料14 国内臨床試験における自殺既遂例

対象疾患	試験名	性別	発現時投与量	重篤な有害事象	投与期間(日)	発現日(日)	因果関係	転帰	経過の詳細
うつ病・うつ状態	前期第Ⅱ相試験(内科・診療内科)	男	STL25	自殺既遂	3	3	なし	死亡	ト・39
	第Ⅲ相試験(内科・診療内科)	女	STL75	自殺既遂	23	23	どちらともいえない	死亡	ト・89
	再燃抑制試験	男	STL25	自殺既遂	5	6	多分なし	死亡	ト・197
	後期第Ⅱ相試験	女	IMI50	自殺既遂	5	5	どちらともいえない	死亡	ト・69
		女	IMI50	自殺既遂	3	4	どちらともいえない	死亡	ト・70
	第Ⅲ相試験(精神科)	男	AM150	自殺既遂	4	4	多分なし	死亡	ト・110
	ランダム化治療中止試験	男		自殺既遂	165(110)	終了後29日 ^{b)}	なし*	死亡	ト・138

STL: 塩酸セルトラリン, IMI: 塩酸イミプラミン, AMI: 塩酸アミトリプチリン, 塩酸PXT: パロキセチン
b) 二重盲検期はプラセボを服用。

*ただし、治験薬投与終了後にPXTが処方されていた(食欲不振が強く、服薬遵守できていなかったもよう。Activation syndrome?)

文献9)より、印は著者による。

間と、その後の自殺完遂までの29日間の、計139日間もの長きにわたって、うつ病患者に対し抗うつ薬療法が行われなかったことになるわけである。

つまり、確かに試験薬の直接の副作用で自殺したわけではないが、治験でプラセボを使ったがために、原疾患であるうつ病の悪化を招き、自殺したとも考えられるのである。

標準的な薬物療法を受けられないように故意に研究デザインを設定した上で、病状の悪化が生じるかどうかを観るというデザインは明らかに倫理的に問題がある。そもそも、うつ病という病気の性質上、病状が悪化した場合に、当然のことながら自殺という転帰の可能性があることは容易に予測できることである。また、うつ病は再発すればするほど、再発しやすくなり³⁵⁾、そして治しにくくなるというのは精神科の常識³⁶⁾であり、病状が悪化してくるかどうかを観る試験は、うつ病患者に将来にわたって再発のリスクを高めてしまうという問題を抱えているのである。

いわば、この治験では海外で長年実績のある実薬(つまり、わが国での実績はないが、世界中で広く利用されている以上、「日本人」だけに効かないとは考えにくい薬)を投与しない以上、うつ病が悪化して自殺する可能性が実薬で治療した者よりも高くなる可能性があることは、事前に予測できたはずなのであり、以降の同種の治験にあたっては、本試験での悲劇を十分に念頭に置いたリスクマネジメントを行わなければならない。

③自殺リスク評価の問題

本試験で自殺のリスク評価をどのように行ったのかについても明確ではない。上島論文では、「病歴および精神的現症(MSE)から自殺のリスクが有意に高いものは除外した」とあるがその基準は明記されていない。HAM-Dの項目3が自殺の評価だが、この評点の何点以上を自殺の高リスク者としたのだろうか。一般に、うつ病患者の自殺リスク評価に用いられる他者評価尺度はないか?結局、自殺のリスク評価は、治療者の直感によるものだったのだろうか。

SSRIをたった1回投与しただけでパニックを起こすものがあり、また、服用開始後3日~1週間で自傷他害の念慮・観念が出現する³⁷⁾、(SSRI投与開始によるactivation syndrome)ので、自殺企図時にSSRIが投与されていれば、すなわち、SSRIによる自殺企図であるとする考え方もある。activation syndromeについては後に詳述するが、易刺激性・攻撃性(敵意)がその精神症状としてみられる以上、自殺のリスク評価だけでは不十分で、他害のリスクについても評価せねばならない。この点 他害のリスク も、今後、抗うつ薬の臨床試験を組むにあたっては、考慮すべき点である。

8-4 抗うつ薬ランダム化治療中止試験の

問題点(4): 悪化リスク

①治療中止時期(非盲検期間の長さ)

欧米のガイドラインは、急性期治療後に4~9か月は維持療法を継続すべきことを推奨している³⁸⁻⁴¹⁾。2003年に発表された、31の適格な抗うつ薬治療中止試験のシステマティック・レビュー⁴²⁾では、急性期治療終了後の維持療法は12か月を超えてもある程度の効果がみられるとしている。急性期の治療開始時期から数えて8週間で治療を中止することは、診療ガイドラインでは推奨されないが、臨床試験においては、8週間よりも短期間で治療中止・ランダム割付しているものもある。前述の新発売記念講演会でSheehan氏に尋ねたところでは、8週間は短い、臨床試験において管理された体制であれば許容範囲内であるという。しかし日本で行われた治験では、独立モニタリング委員会が設置されて両群のデータは中間解析されるということはあるが、脱落した患者や終了後の患者に対するケアを明確にしたマネジメントプログラムは採用されていない。この点は、Sheehan氏によれば欧米の臨床試験でも特に採用されていないため、今後の検討課題となろう。

②治療中止時(ランダム化時)の改善度

再燃・再発抑制をみるということであれば、寛解状態(HAM-Dで7点以下)になった症例に対して、ランダム化すべきではないだろうか。十分に

改善していない状態で行ったのでは、試験中に症状が悪化した場合に回復が困難である。本ランダム化治療中止試験では、不完全寛解に対する再燃抑制効果を検証することにしかないのではないか。本来、十分な治療をして寛解状態にするのが先決であるので、まだまだ治る余地がある患者をプラセボに割り付けることは、不完全寛解の状態における治療継続効果を検証しなければならない科学的必然的な設問が提示されているのでなければ倫理的に正当化しえない。

審査報告書を見ると、本剤については以下の2つのプラセボ対照試験が行われており、前者の再燃抑制試験は「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」とある(資料15)。

●再燃抑制試験(試験番号SLT-JP-94-604: 199* - 199*年実施)

非盲検4~10週, 盲検12週

●ランダム化治療中止試験(試験番号A0501048: 2001-2003)

非盲検8週, 盲検16週

これらはいずれもプラセボ対照ランダム化治療中止試験であり、寛解状態の患者の再燃を予防できるかどうかみる試験である。前者の再燃抑制試験では自殺念慮の懸念から試験が中止されたにも関わらず、後者では、寛解状態に達していない、軽症の患者(HAM-Dで13点以下)をランダム化している。本来は、まさしくこの「再燃抑制試験」でこそ、再燃の抑制は検証されうる。それにもかかわらず、この試験を途中で中止して、より強く懸念されるランダム化治療中止試験を開始したのだろうか。再燃抑制試験が倫理面や自殺可能性の点

資料15 試験方法の要約

表ト-165 試験方法の要約

項目	内容
試験実施計画書番号	SLT-JP-94-604
試験の目的	1. 塩酸セルトラリンをうつ病患者に長期投与した場合の安全性, 有効性, 有用性及び至適用量範囲を検討する。 2. うつ病患者の再燃予防(防止)として必要な投与期間を検討する。
試験の種類	二重盲検比較試験
対象疾患	うつ病及びうつ状態

選択基準	<p>非盲検期(維持量期):</p> <ol style="list-style-type: none"> 全般改善度が「中等度改善」以上の患者。 HAM-D(17項目)の合計が7点以下の患者。 安全性に問題のない患者。 <p>二重盲検期:</p> <ol style="list-style-type: none"> HAM-D(17項目)の合計が7点以下の患者。 増量期終了時とほぼ同等の抗うつ効果が認められ、症状が安定している患者。 DSM-IV分類の大うつ病の基準に該当しない患者。 安全性に問題のない患者。
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

寛解状態!

文献9)より作成

で問題があるのなら、ランダム化治療中止試験はなお危険なはずである。

8-5 抗うつ薬ランダム化治療中止試験の

問題点(5): 服薬中断のリスク

① SSRI による activation syndrome

SSRI による activation syndrome は、小児・思春期における自傷行為・自殺リスクの点から1990年代に認識されるようになったものであり^{43, 44)}、当初、SSRIを中心とした抗うつ薬による中枢刺激症状(覚せい剤様作用)・行動毒性は、米国では stimulant-like effect, stimulant syndrome などと呼ばれていた⁴⁵⁾。これを裏付ける研究の例として、Jick Hらによれば、SSRI投与開始後9日以内の自殺のオッズ比は38、89日まででもオッズ比は2ということである⁴⁶⁾。しかし一方で、Martinez Cらによると、成人ではSSRI投与群と、三環系抗うつ薬投与群との間で、自殺や非致死性自傷行為の発生率に有意差はなかったとしている⁴⁷⁾。また、Gunnell Dらが英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)に製薬企業から提出されたデータをメタ解析したが、SSRIが自殺のリスクを高めるというエビデンスははっきりしなかった⁴⁸⁾。

activation syndromeの症状をまとめると以下のようなになる⁴⁹⁾。

- ・中枢刺激症状：不眠、不安、焦燥感などの jitteriness 症状、パニック発作、アカシジア
- ・軽躁状態・躁状態：衝動行為、易刺激性・攻撃性(敵意)、脱抑制/多動
- ・自殺関連事象：自傷行為、自殺企図
- ・激越うつ病症状：躁うつ病混合状態
- ・暴力的な強迫症状：自傷・他害に対する強迫観念・強迫行動

これは原疾患であるうつ病・うつ状態の悪化なのか、抗うつ薬の副作用なのか、躁状態・躁うつ病混合状態への移行なのか、判別しがたく activation syndrome という疾患概念の確立にはなおも詳細な検討・データの蓄積を要するという意見もある⁵⁰⁾。

activation syndromeへの対処方法としては、原

因薬剤の減量・中止が基本である。しかし、activation syndromeは原疾患(うつ病)の悪化や強迫性障害の合併と区別しにくいので、誤ってむしろ原因薬剤を増量してしまう可能性もある。さらに原因薬剤を中止しても、改善までに長ければ数ヶ月かかってしまう。病状によっては原因薬剤以外の抗うつ薬をスタートする必要もあり、これにより病態がさらに複雑化する可能性もある。また、中枢刺激症状に対するベンゾジアゼピンの投与、軽躁状態に対する気分安定薬の投与が activation syndromeに有効な可能性もある。躁状態があれば、抗精神病薬も使う。1ヶ月以上SSRIを服用していた場合は、activation syndromeに対応するために原因薬剤を中止した際に、SSRI中断症候群のリスクも出てくる。activation syndromeの衝動行為に備えて、密なフォローアップ、患者からの連絡体制・入院応需体制が必要だが、日本ではこの体制が整っていない。本試験における危機管理体制はどうだったのだろうか。

② SSRI中断症候群: SSRI discontinuation syndrome

SSRI中断症候群は、SSRIの服薬が6~8週以上行われた後、その急激な中止もしくは極端な減薬が行われた1~3日後に起き、1~3週間続く種々の身体症状・精神症状を伴う退薬徴候である^{51~53)}。半減期の長い fluoxetine などでは症状の出現に2週間以上かかることもある。SSRIの服用の急激な中止もしくは極端な減薬により、1割弱から6割強とさまざまな報告があるが、程度の差はあれ、中断症候群を起こすという⁵⁴⁾(ただし、著者の自験例では数例であり、臨床的に問題となるほどの重篤なSSRI中断症候群は稀であると考える。)

SSRI中断症候群の身体症状は、手足のチリチリ感(電撃感)、嘔気、頭痛、不眠、発汗過多、急激な眠気、下痢、関節痛、筋肉痛、振戦、歩行困難、ふらつき、眩暈、耳鳴などである。

SSRI中断症候群の精神症状は、衝動性の亢進、易興奮性、軽躁状態、うつ状態、自殺念慮などである。

稀に症状が重篤だったり、遷延したりするケー

ス(2年以上)がある。

③感作・逆耐性

SSRIの投与を受けたことのある患者に、再度同じSSRIを投与した場合、投与量が少量・短期間であっても、より重篤なactivation syndromeやSSRI中断症候群が起きることがあるという(SSRIに対する感作もしくは逆耐性)⁵⁵⁾。SSRIのランダム化治療中止試験の除外基準に、「過去にSSRIの投与を受けたことのある者」という項目が入っていない場合、過去にSSRIの投与を受けたことのある者に対して、過去に投与されたことのある試験薬以外のSSRIを試験中・試験後のうつ病・うつ状態の増悪の治療のために再投与する可能性がある。

したがって、SSRIのランダム化治療中止試験により、過去に試験薬たるSSRI以外のSSRIの投与を受けたことのある者では、過去に投与されたことのあるSSRIを試験中・試験後のうつ病・うつ状態の増悪に対して再投与すると、当該SSRIに対する感作・脱抑制により、より重篤なactivation syndromeやSSRI中断症候群が生じる可能性があることになる。

感作・脱抑制に関する以上の考察は、SSRIのランダム化治療中止試験全般に成り立つことだが、2000年代に行われた本ランダム化治療中止試験については、これに参加したものの、何らかの理由により、本剤の投与が中止された患者に、本剤の再投与が行われた場合も、本剤に対する感作・脱抑制のリスクが増すことになるため、それらの患者にとって、本ランダム化治療中止試験に参加したことによるメリットが減ってしまうという倫理的な問題がある。

9. 考察：その試験は必要だったか

以上、ジェイゾロフト®の承認要件とされた治療中止試験の問題点を述べてきたが、著者らは、本剤の急性期からの有効性について疑義を唱えるものでもなく、またプラセボ対照治療中止試験という試験デザイン自体について一般論として非倫

理的であると主張するものでもない。発売後1年を経過した時点での自身の臨床的な経験からは、むしろ海外で当たり前に使われている sertraline が本邦で未承認だったこと(いわゆるドラッグラグ)のほうが不思議である。しかし、それならばなぜ、上述したような問題点を多々含む治療中止試験を実施しなければならなかったのか。

海外で行われた臨床試験のデータを承認申請に利用する場合の三極合意を示すICH-E5ガイドラインでは、承認要件として比較臨床試験が必要とされる場合について、資料16のように記している。

一方、筆者は既に、既承認薬の効能追加等申請に関する「二課長通知」⁵⁶⁾についての論文⁵⁷⁾で、FDAでは公表文献報告のみで承認しうる要件を1998年のガイダンス⁵⁸⁾で明らかにしていることを紹介した。

上記論文の中では下記の資料18のように提言を行ったが、その後、未承認薬使用問題検討会議が設置され、既承認薬の効能追加に限らず、海外で承認された国内未承認薬についても、稀少疾患などでは海外データのみで承認申請すべきことを推奨されたケースも出てきている。

ジェイゾロフト®については、もし、国内での臨床試験が必要不可欠なのであれば、非劣性が証明できなかった時点で、急性期からのプラセボ対照試験を実施すべきであった。(そうしなかったのは、いわゆる“placebo drift”^{59), 60)}を案じてのことかもしれない。)あるいは最初から海外の成績と、国内における用量反応試験等に基づき承認してもよかったのではないかと考える。用量反応試験においてプラセボ群を設けることが必須であるならば、そのようなプラセボの使用は、急性期の効果の証明の代用として行われる治療中止試験よりは科学的正当性がある。

「民族差」を理由に、倫理的・科学的正当性の疑わしい治験が承認要件とされているのだとすれば、この「民族差」という概念を再考すべきである。人種や民族という概念が社会的に構築されたものであることは生物学・社会学・人類学では常

資料 16 ICH-E5 ガイドラインに示される比較臨床試験が必要となる場合

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf

● 比較臨床試験

以下の場合には、通常、新地域において比較臨床試験（多くの場合、固定用量による無作為化用量反応試験）を実施することが必要である。

- ① 用法・用量の設定のための十分な根拠がない場合。
- ② 当該外国で実施された比較臨床データの受入れについて十分な経験の蓄積がない場合。
- ③ 併用薬の使用等の医療習慣や、臨床試験の計画及び実施方法等が異なる場合。
- ④ 新地域では当該薬物の類似薬に関する経験が乏しい場合。

状況に応じて、外国で実施した臨床試験をそのまま新地域において繰り返す、標準的な臨床的エンドポイントを用いたより短期の臨床試験を実施する、又は血圧やコレステロール値のような既に確立された代用エンドポイントを用いた臨床試験を実施する（外国の第3相試験において、より長期の試験や他のエンドポイントを用いた試験が行われている場合もある）こと等がブリッジング試験として想定され得る。

薬学データにより薬物反応に地域間で差があることが示されている場合には、原則として臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験を新地域において実施することが必要である。薬物動態が地域間で異なる場合でも、新たな臨床試験を実施することなく用量調整を行うことができれば、臨床的エンドポイントを用いた比較臨床試験は必ずしも必要とされない場合もある。ただし、代謝パターンに大きな相違がある場合には、多くの場合比較臨床試験が必要となる。

併用薬の使用に関する医療習慣が大きく異なる場合や、補助療法が薬物の有効性や安全性に影響を与える懸念がある場合には、ブリッジング試験は比較臨床試験とすべきである。

資料 17 FDA ガイダンス中の公表文献報告のみによる承認条件

- a. 異なる研究者による複数の試験の結果の整合性
- b. 事前に決定された統計解析方法およびエンドポイント、全対象者のデータ
- c. ハードなエンドポイント
- d. robust な解析結果（事後解析やサブセット解析、対象者を選択した解析は不要）
- e. 文書化された手順による経時報告

注：1998年のガイダンスであるが、その文書中に、これによる承認は過去3件、とある。

資料 18 既承認薬の効能追加の承認要件拡大についての提言

【提言】

1. 二課長通知による承認過程のアルゴリズムを整理すべきである。
2. 海外の情報に加え、国内での臨床経験や研究の蓄積を承認資料として生かせるようにすべきである。
3. 審査報告書や公表論文の中に、文献検索に用いたデータベースとその検索ストラテジーを示すべきである。
4. 「二課長通知」を適用できる範囲を拡大すべきである。

識となっている⁶¹⁾。臨床試験の理論においても、民族差は、薬剤に対する反応性の確率的な差異と診療環境などの外因的要因による複合的な差異であり、民族差よりも個人差のほうが大きいとされる領域もある。複合的な差異について、ただ1つの比較対照臨床試験によって証明することは不可能であり、多くの比較対照臨床試験の結果が市販後の研究で覆されていることから、承認要件として儀式的にプラセボ対照ランダム化比較試験を求める慣習は排除すべきである。

謝 辞

本稿執筆にあたり、資料・情報の収集にご協力をいただいたファイザー株式会社社員の方々に深謝します。

付 記

本稿は、第6回アジアパシフィック医療改革フォーラム講演会(2006年11月8日(木)品川イーストワンタワー)における齊尾の発表「抗うつ薬の未承認薬問題 サートラリン事件とは何か」および、第4回治験のあり方研究会「ヘルシンキ宣言第29・30条問題を考える：NIHバイオエシジストReidar Lie博士を招いて」(2007年12月16日(土) 共立薬科大学)における齊尾の発表「Clinical Trial Meaningless : the case of withdrawal study of sertraline in Japan」(英語による発表)の内容を発展させ、論文として構成したものである。

参考文献・注

- 1)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。平成13年2月27日医薬審第136号。
- 2)Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry*. 1992 ; 160 : 217-22.
- 3)Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo:Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 790-2.
- 4)Storosum JG, Zwieten van BJ, Brink van den W, Gersons BPR, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 ; 158 : 1271-5.

- 5)Gunnell D, Seperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults : meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005 ; 330 (7488) : 385-93.
- 6)Seperia J, Ashby D, Gunnell D. Suicidal behavior and SSRIs : updated meta-analysis. *BMJ*. 2006 ; 332 (7555) : 1453.
- 7)Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo:Analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 790-2.
- 8)外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて。平成10年8月11日 医薬審発第739号。
- 9)ジェイソロフト[®]錠 承認申請書および審査報告書。 Available from : <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g060404/index.html>
- 10)Kamijima K, Kuboki T, Kumano H, Burt T, Cohen G, Arano I, Hamasaki T. A Placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan. *International Clinical Psychopharmacology*. 2006 ; 21 : 1-9.
- 11)日本精神神経科診療所協会理事会。ジェイソロフト[®]の製品情報冊子記載内容に関わる申し入れ。2006年6月27日付。 Available from : <http://www.japc.or.jp/pdf/pfizer/siryoun1.pdf>
- 12)浜垣誠司。指定医制度の行方。精神医療。2003 ; 32 (11) : 62-73.
- 13)その他、第一世代の抗うつ薬の能書には佐藤倚男らの主張によって、「精神科領域におけるうつ病およびうつ状態」を対象とするよう、必ず注記されていた。これは非専門家が抗うつ薬を安易に投与することによって、種々の有害事象が多発することを防ぐという安全性の確保を企図する目的があった。
- 14)ファイザー株式会社。回答文書。2006年6月30日付。 Available from : <http://www.japc.or.jp/pdf/pfizer/syokan.pdf>
- 15)日本精神神経科診療所協会理事会。理事会声明。2006年7月22日付。 Available from : <http://www.japc.or.jp/pdf/pfizer/7.22rijikaiseimei.pdf>
- 16)抗うつ薬,説明に「矛盾」 医師団体が質問状。朝日新聞2006年07月22日。
- 17)ファイザー,批判に応えず 精神科医「あまりにい

- い加減」と憤慨。RISFAX 8月8日号。
- 18)日本精神神経科診療所協会理事会。理事会声明。2006年8月7日付。Available from: <http://www.japc.or.jp/pdf/2006.8.7/2006.8.7seimei-ver1.08.pdf>
- 19)JZOLOFT 新発売記念講演会。2006年9月2日(土) 東京プリンスホテルパークタワー コンベンションホール。主催:ファイザー株式会社。
- 20)樋口輝彦。Optimal trial designs in depression。臨床評価。2005; 32 Suppl XXII: 133-40。
- 21)Kupfer DJ. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52(suppl 5): 28-34.
- 22)Storosum JG, Zwieten van BJ, Vermeulen HDB, Wohlfarth T, Bring van den W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry*. 2001; 16: 327-35.
- 23)古川壽亮。臨床評価, 評価尺度。In: 樋口輝彦, 小山司, 神庭重信, 編。臨床精神薬理ハンドブック。東京: 医学書院; 2003。p.314-23。
- 24)栗原雅直, 鈴木征男。病気の重さをはかるとき: 精神科領域を中心に。臨床評価。2003; 30(2・3): 337-51。
- 25)藤田晶子, 江口まり子, 中野有美, 安楽一隆, 古川壽亮。うつ病の長期経過。臨床精神医学。2005; 34(5): 669-75。
- 26)熊木徹夫。精神科のくすりを語ろう: 患者からみた官能的評価ハンドブック。東京: 日本評論社; 2007。
- 27)神田橋條治, 兼本浩祐, 熊木徹夫編。精神科薬物治療を語ろう: 精神科医からみた官能的評価。東京: 日本評論社; 2007。
- 28)Moncrieff J, Cohen D. Do antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLoS Medicine*. 2006; 3(7): e240. Available from: http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/3/7/pdf/10.1371_journal.pmed.0030240-L.pdf
- 29)樋口輝彦。Optimal trial designs in depression. 臨床評価。2005; 32 Suppl XXII: 133-40。
- 30)Petkova E, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Klein DF. A method to quantify rater bias in antidepressant trials. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22: 559-65. Available from: <http://www.nature.com/npp/journal/v22/n6/pdf/1395478a.pdf>
- 31)Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 327-37. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/157/3/327.pdf>
- 32)坂元 薫, 福永貴子。抗うつ薬の薬効評価。精神科診断学。1999; 10(2): 147-58.
- 33)J&T研究会編著。治験に係る補償・賠償の実務Q&A 110。じほう; 2000。
- 34)ジェイゾロフト®承認申請資料。Available from: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g060404/40007900_21800AMY10092_X106_2.pdf
- 35)Lin EHB, Katon WJ, VonKorff M, Russo JE, Simon GE, Bush TM, Rutter CM, Walker EA, Ludman E. Relapse of depression in primary care: rate and clinical predictors. *Arch Fam Med*. 1998; 7: 443-9. Available from: <http://archfami.ama-assn.org/cgi/reprint/7/5/443>
- 36)Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J. Recovery from major depression. a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(11): 1001-6.
- 37)Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int J Risk & Safety in Med*. 2002; 15: 161-9.
- 38)Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ*. 1992; 305: 1198-202.
- 39)Depression Guideline Panel. *Depression in primary care: volume 2 treatment of major depression*. Maryland, Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, Rockville, 1993.
- 40)Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2000; 14: 3-20.
- 41)American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2000; 157(suppl 4): 1-45.

- 42) Goddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa T, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653-61.
- 43) 斉尾武郎. 小児・青年期うつ病性障害に対するSSRI 禁忌措置: 臨床試験は必要だったか? *臨床評価*. 2005; 32(1): 37-44. Available from: <http://homepage3.nifty.com/saio/trial-unnecessary.pdf>
- 44) Breggin P. *Toxic Psychiatry: why therapy, empathy, and love must replace the drugs, electroshock, and biochemical theories of the "new psychiatry."* St. Martin's Press, NY; 1991.
- 45) 辻敬一郎, 田島 治. 抗うつ薬による activation syndrome. *臨床精神薬理*. 2005; 8: 1697-704.
- 46) Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004; 292(3): 338-43.
- 47) Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ*. 2005; 330(7488): 389.
- 48) Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005; 330(7488): 385.
- 49) Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): a review and analysis. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2003/2004; 16: 31-49. Simultaneously published in *Ethical Human Sciences and Services*. 5: 225-46. Available from: <http://www.breggin.com/suicidalityviolence.pbreggin.2003.pdf>
- 50) 傳田健三. SSRI の児童・青年期患者への投与と安全性. In: 小山司編, *SSRI のすべて*. 東京: 先端医学社; 2007. p.259-65.
- 51) Ditto KE. SSRI discontinuation syndrome: awareness as an approach to prevention. *Postgrad Med*. 2003; 114(2): 79-84. Available from: http://www.postgradmed.com/issues/2003/08_03/ditto.htm
- 52) 伊豫雅臣. 中止後発現症状の観点からみたSSRIの使用
い方. In: 小山司編, *SSRI のすべて*. 東京: 先端医学社; 2007. p.222-5.
- 53) 中込和幸. SSRI の退薬症候と投与中止の原則. In: 小山司編, *SSRI のすべて*. 東京: 先端医学社; 2007. p.252-8.
- 54) Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician*. 2006; 74: 449-57. Available from: <http://www.aafp.org/afp/20060801/449.html>
- 55) 吉田篤夫, 浜六郎, 別府宏樹訳. 暴走するクスリ? 抗うつ剤と善意の陰謀. 大阪: 医薬ビジランスセンター; 2005. [原本: Medawar C, Hardon A. Medicines out of control?. Netherlands: Akant Academic Publishers; 2004.]
- 56) 厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 平成11年2月1日(研第4号・医薬審第104四号).
- 57) 斉尾武郎, 栗原雅直. 治験によらない適応拡大: 「二課長通知」のインパクト パルプロ酸ナトリウムのケースを中心に. *臨床評価*. 2004; 31(3): 587-601. Available from: <http://homepage3.nifty.com/saio/2-kacho.pdf>
- 58) 米国 FDA 医薬品評価研究センター・生物製剤評価研究センター. 津谷喜一郎, 臼杵浩志, 訳. FDA による企業のためのガイダンス: ヒト用医薬品と生物学的製剤の有効性に関する臨床的エビデンスの提出. *臨床評価*. 2000; 28(1): 153-68. [原本: FDA, CDER & FDA, CBER. Guidance for industry: Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. 1998 May; Clinical 6.]
- 59) Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002; 287(14): 1840-7.
- 60) Stolck P, Ten Berg MJ, Hemels ME, Einarson TR. Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *Ann Pharmacother*. 2003; 37(12): 1891-9.
- 61) 竹沢泰子編. 人種概念の普遍性を問う: 西洋的パラダイムを超えて. 京都: 人文書院; 2005.