

小児への新規抗うつ薬の効果について

今年の 3 月 19 日付で、(独)医薬品医療機器総合機構が、新規の抗うつ薬 (SSRI、SNRI、ミルタザピン) における 18 歳未満のうつ病性障害患者を対象とした海外試験の調査結果報告が出され、対象となる薬の添付文書が、3 月 29 日付で改訂されることになりました。

1) 改訂の内容について

概要としては、「プラセボとの比較試験で、6 または 7 歳から〇〇歳 (薬剤によって上限年齢が異なる) ではプラセボと有意な差を認めず、有効性が確認できなかった」というものです。

これまでは「効能効果に関する使用上の注意」に『抗うつ剤投与により、24 歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること』とされていましたが、今回の改訂で、この項目に、『〇〇歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること』の一文が追加されることになりました。

2) 結果のまとめ

今回、発表のあった薬剤を表にまとめると以下のようになります。

作用分類	一般名 (商品名)	有効性を確認できなかった年齢	適応を慎重にする年齢	反応率 実薬 vs プラセボ
SSRI	エスシタロプラム(レクサプロ)	6 ~ 11 歳	12 歳未満	45.7% - 37.9%
	セルトラリン(ジェゾプロト)	6 ~ 17 歳	18 歳未満	62.4% - 56.8% ! 75.0% - 60.4%
	フルボキサミン(ルボックス・デプロメール)	18 歳以下	18 歳未満	—
	パロキセチン(パキシル)	* 7 ~ 18 歳	* 18 歳未満	—
SNRI	デュロキセチン(サインバルタ)	7 ~ 17 歳	18 歳未満	67% - 62% 69% - 60%
	ミルナシプラン(トドミン)	18 歳以下	18 歳未満	—
NaSSA	ミルタザピン(リフレックス・レモソ)	7 ~ 17 歳	18 歳未満	59.8% - 56.8%

* : パロキセチンには既に添付文書の警告に年齢制限の記載があり、今回の改訂の対象外

反応率 : 日本うつ病学会および日本児童青年精神医学会の見解に掲載された数値

! : 有意差ありの印、他はプラセボとの有意差は無し。

SSRI : 選択的セロトニン再取込阻害薬

SNRI : セロトニン・ノルアドレナリン再取込阻害薬

NaSSA : ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬

3) 反応率からみるプラセボとの差

反応率を見ますと、実薬とプラセボとの差がほとんど無く、確かに有用性が無いという判断になります。しかしながら、プラセボの反応率の高さが有意な差を無くしているのも事実です。

日本うつ病学会の見解によると、このプラセボ効果の高さは、小児の大うつ病性障害に対する治療には、薬物療法のみならず、環境調整や心理的な支持を行いながらの注意深い観察や、より積極的な心理的な介入が有効であることを反映しているとしています。

以下、日本うつ病学会の見解からの抜粋になります。

4) 小児の大うつ病性障害に対して薬物を使用するにはどの薬剤が良いか

- ・小児に対する三環系抗うつ薬の有効性が確認できないことは一貫して報告されており、忍容性の問題も考慮すると新規抗うつ薬の方が望ましいとされています。
- ・イギリスの報告では、フルオキセチンを除くすべての新規抗うつ薬ではベネフィットがリスクを上回らないとしています
 - ☛フルオキセチンは日本では未発売
 - ☛フルボキサミンはデータがなく、リスク・ベネフィットのバランスの判断ができない。
- ・以上から、使用するのであれば、新規抗うつ薬ではあるが、すべての薬剤についてリスクとベネフィットのバランスを常に考慮しなければならないとしています。
 - ☛中でもエスタロプラム(レキサプロ®)は6～11歳では有効性が確認されていませんが、12～17歳では有効性を示すデータが報告されているので有用性が期待できます。
 - ☛但し、日本では小児における有効性と安全性を示す試験がまだ行われていないことや、心電図上のQT延長(重篤な心室細動への移行の可能性あり)の副作用もある薬剤であることなどから、本剤の使用が積極的に推奨される段階ではないとされています。

5) 現在、新規抗うつ薬を服用して効果を上げている小児への対応

- ・今回の添付文書の改訂によって、薬物療法の可能性が否定されるものではなく、現に抗うつ薬で有効性のある小児では、薬剤を中止することは、かえって症状悪化のリスクがでてきて良くありません。
- ・今回の添付文書改訂を目にした患者や患者家族が自己判断によって服薬中断しないように注意する必要があります。この系統の薬は、急な中止で退薬症状が出現がでる場合もあるため、緩徐な減量が求められているからです。
 - ☛特にパロキセチン(パキシル®)は非線形型薬剤で投与量増量以上に血中濃度が上昇するタイプなので、定常状態にある場合はかなり高い血中濃度を維持している場合もあり、急な中止で退薬症状を起こしやすく、数週間から数か月かけて徐々に減量するとなっています。

以上

【参考資料】

PMDA ナビ <<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei2012.html>> (2013/3/29)

今回の改訂に伴う日本うつ病学会および日本自動青年精神医学会の見解
各薬剤の添付文書