パロキセチン

乙第24号証

出典: フリー百科事典『ウィキペディア（Wikipedia）』

パロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンえんさんえんすいわぶつ、英:Paroxetine Hydrochloride Hydrate）は、イギリスのグラクソ・スミスクライン（旧 スミスクライン・ビーチャム）で開発された選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）である。同社より商品名パキシル（Paxil）で発売されている。日本では2000年11月に薬価収載され、販売が開始された。

パロキセチンは、脳内セロトニン神経系でセロトニンの再取り込みを阻害することで、脳内シナプス間隙に存在するセロトニン濃度が高まり、神経伝達能力が上がる。その結果、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

また、ヒトP2X$_4$受容体の強力な阻害作用（IC$_{50}$=1.87μM）を有する[5]。抗アロディニア作用を示し、神経因性疼痛の患者へ使用することが可能とみられる[5]。

児童青年のうつ病への効果は確認できず、また安全性も確認できず有害事象が報告されており[6]、英国国立医療技術評価機構（NICE）は児童青年には処方してはならないとしている[7]。グラクソ・スミスクラインは児童青年に対し、有害事象の証拠がありながら安全で効果的だとして、違法な病気喧伝を行なったため、アメリカ合衆国司法省より30億ドルの訴訟を行われたという歴史がある[7]。

パロキセチンは他のSSRIと比較して有害事象発生率が高い（higher incidence）、かつ薬物相互作用の傾向が高い（higher propensity for drug interactions）とNICEは報告している[8]。パロキセチンの断薬は、危険性の高い中断症候群を引き起こすことがある[9][10]。

軽症のうつ病を説明する「心の風邪」というキャッチコピーは、1999年に明治製菓が同社のSSRIであるデプロメールのために最初に用い、特にパキシルを販売するため、グラクソスミスクラインによる強力な病気喧伝で使用された[11]。現在では、軽症のうつ病に対する抗うつ薬の効果には疑問が呈されており、安易な薬物療法は避けるよう推奨されている[12]。

目次

適応

用法

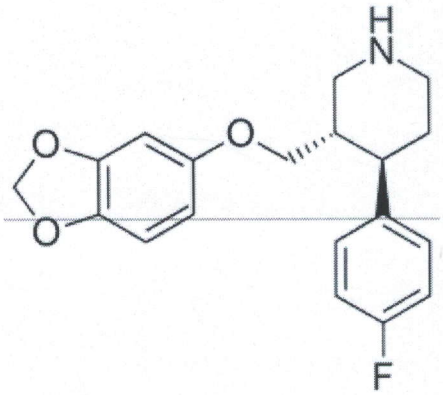
有効性

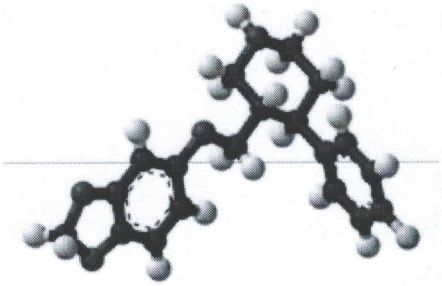
うつ病

副作用

自殺リスク

パロキセチン





IUPAC命名法による物質名	
IUPAC名	[表示]
臨床データ	
販売名	Paxil, Pexeva, Seroxat, Brisdelle, Rexetin
Drugs.com	monograph
MedlinePlus	a698032
ライセンス	US FDA:リンク
胎児危険度分類	AU: D US: D C。胎盤・胎児移行あり（ラット）
法的規制	AU: 処方箋薬(S4) CA: 処方箋医薬品 UK: 処方箋のみ (POM) US: 処方箋医薬品 処方箋医薬品
投与方法	Oral
薬物動態データ	
生物学的利用能	Extensively absorbed from the GI tract, but extensive first-pass

離脱症候群

禁忌

商品名・剤形

訴訟

研究事例

出典

参考文献

関連項目

外部リンク

	metabolism in the liver[1][2][3][4]
血漿タンパク結合	93–95%[1][2][3]
代謝	主に肝臓のCYP2D6[1][2][3]
半減期	21 時間[1][2][3]
排泄	腎臓 (64%; 2% はそのまま、62%は代謝される), 糞便 (36%; <1% はそのまま)[1][2][3]
識別	
CAS番号	61869-08-7 ✓
ATCコード	N06AB05 (WHO)
PubChem	CID: 43815
IUPHAR/BPS	4790
DrugBank	DB00715 ✓
ChemSpider	39888 ✓
UNII	41VRH5220H ✓
KEGG	D02362 ✓
ChEBI	CHEBI:7936 ✗
ChEMBL	CHEMBL490 ✓
化学的データ	
化学式	$C_{19}H_{20}FNO_3$
分子量	329.3 g/mol
SMILES	[表示]
InChI	[表示]

適応

日本でのパキシルの適応は、成人のうつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社交不安障害、心的外傷後ストレス障害[13]。

その他、適応外使用で月経前症候群、摂食障害にも用いられる。

社交不安障害に対しての処方は、NICEはセルトラリンまたはエスシタロプラムのSSRIが効果を示さない場合の、選択肢の一つとして提案している[14]。

用法

日本で承認されている用量用法は、通常は1日10～20mgから始まり、1週間から2週間ごとに10mgずつ増やす。減らす時はその逆である。減量・中止時には5mgずつ減らしていく場合もある。1日の服用量の上限は、パロキセチンとして、パニック障害では30mg、鬱病・鬱状態では40mg、強迫性障害では50mgであり、毎日夕食後に経口服用する。効果が実感できるようになるまでの期間に個人差が大きく、1週間から1ヶ月程度かかる。強迫神経症や抑うつ性の病気、社会不安障害の人が飲むと、理解や視覚される恐怖が弱まると言う患者もいる。

急に一気に服薬を止めると、気分や体調が悪くなったり、寝込んだり、何らかの拍子に不安や抑うつなどうつ病が再発したかのようなSSRI離脱症候群が生じる可能性がある[8]。また、不安障害やうつ病の重篤化が懸念されるため、医師の指示なく薬をやめることは危険である。

有効性

うつ病

1998年には、公開された文献をメタアナリシスした結果、パロキセチンを含む16種類の抗うつ薬や精神科の薬は、概してうつ病に対する薬の本来の効果は25%で、残りは偽薬効果や自然経過であることが示された[15]。

2004年のグラクソスミスクラインによる試験情報の隠蔽のための裁判の結果、パキシルに関する全臨床試験の情報をインターネットで開示するよう求められた[16]。未公表データが出てくることで、たくさんのデータを集めてデータを解析しても良い結果に傾いてしまうという出版バイアスを是正してデータを解析することが可能となる。

2008年には、世界保健機関とその関連機関が、制裁によって公開されたパロキセチンに関する未公表の試験を結合し40試験の計3704人からなる二重盲検試験を解析した結果、パロキセチンの本来の効果は効果全体の17%であり、残りは偽薬効果や自然経過であることが明らかになった[17]。これは、SSRIのパロキセチンとフルオキセチン、SNRIのベンラファキシン、ほかの機序の抗うつ薬のネファゾドンの未公表の文献を含めて解析し明らかになった、薬の本来の効果は18%であるとする研究とほぼ一致する[18]。

思春期（12～18歳）のうつ病患者に対して、偽薬又はパロキセチンを投与して比較した2001年の臨床試験が再解析された結果、投与8週後のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアの変化量は偽薬群9.1ポイントに対してパロキセチン群10.7ポイントであり、統計学的にも臨床的にも有効性は確認されないことが明らかとなった[6]。この試験で自殺・自傷行動は偽薬群で2.3%（2/87）、パロキセチン群で11.8%（11/93）に見られた。

副作用

概要（添付文書中に記載のある主なものを、承認時発生頻度順に列記。867例中15.0～1.3%）

- 嘔気（投与初期に出現、多くは2週間程度でおさまる）
- 傾眠（日中の倦怠感）
- 口渇
- めまい
- 便秘
- 頭痛
- 食欲不振

重大な副作用（発生頻度は1%未満または不詳）

- セロトニン症候群（錯乱・発熱・発汗・震え・痙攣・ミオクローヌス）
- 悪性症候群（体の強い硬直・じっとして動かない・震え・意識がはっきりしない・発汗・高熱）
- 錯乱、幻覚、譫妄、痙攣
- 肝機能障害（黄疸）

投薬中止時（特に突然の中断時）に以下の報告がある。

- めまい
- 知覚障害
- 睡眠障害
- 激越
- 不安
- 嘔気
- 体の震え
- 発汗等（頭がシャンシャンする、耳鳴りなど）
- うつの再来（揺り戻し）

これらの副作用は以前から報告が有ったが2003年に取り扱い注意項目として追加された。

頭痛や眠気、吐き気などは、アルコールと一緒に飲むと起きやすくなる。服用中は、飲酒を避けることが望ましい。また妊娠中、服用中に妊娠が判明した女性は、必ず医師に伝える。

自殺リスク

ガイドライン

長時間作用型のベンゾジアゼピンは高齢者に使用すべきではない[2]。

研究事例

現在、パキシルとともに、耳鳴りの治療薬としての効果が注目されている[3]。耳鳴りは、現在は、ステロイド、アデホス、メコバラミンしか対処薬がなく、その効果もさほどではない。治療効果があれば、耳鳴りの患者への福音となりうる。

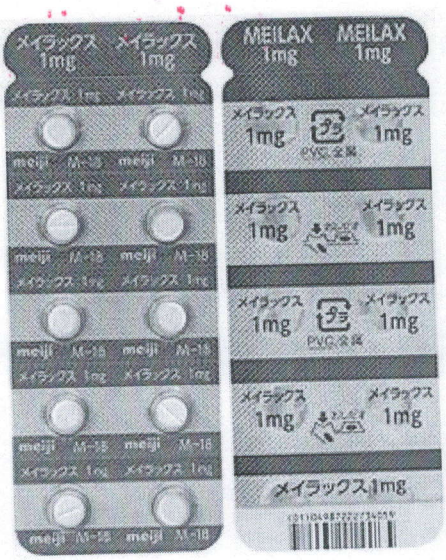
注意

日本では2017年3月に「重大な副作用」の項に、連用により依存症を生じることがあるので用量と使用期間に注意し慎重に投与し、急激な量の減少によって離脱症状が生じるため徐々に減量する旨が追加され、厚生労働省よりこのことの周知徹底のため関係機関に通達がなされた[1]。奇異反応に関して[4]、錯乱や興奮が生じる旨が記載されている[1]。医薬品医療機器総合機構からは、必要性を考え漫然とした長期使用を避ける、用量順守と類似薬の重複の確認、また慎重に少しずつ減量する旨の医薬品適正使用のお願いが出されている[5]。調査結果には、日本の診療ガイドライン5つ、日本の学術雑誌8誌による要旨が記載されている[4]。

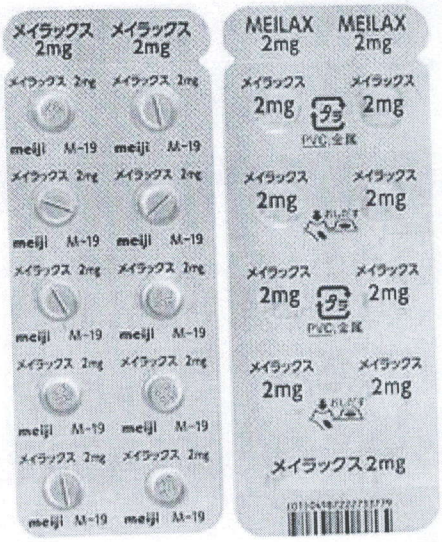
以下は添付文書の記載であり、頻度は臨床期間のものであり、より長期の使用では異なる。

一般的注意

眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車や機器の操作運転は従事しない。自分の判断で勝手に服用を中止したりしない。アルコールとの併用は、神経抑制作用とアルコールの酩酊作用を増強するため危険。



メイラックス錠1mg(Meiji Seika ファルマ株式会社)



メイラックス錠2mg(Meiji Seika ファルマ株式会社)

禁忌事項

(以下の場合は投与しない)

- 同種薬に対して過敏症の既往症がある場合。
- 急性狭隅角緑内障のある患者。
- 重症筋無力症患者。

副作用

まれに幻覚、呼吸抑制が現れることがある。(0.1%未満)