

- Tatsumi Y, Hirose N, Kamei J: Antidepressant-like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80([(+)4-[(alphaR)-alpha-[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-3-methoxyphenyl)methyl]-N,N-diethylbenzamide]in an olfactory bulbectomized rat model., *Brain Res*, 1208, 160-169, 2008.
13. Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK: Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples., *Arch Gen Psychiatry*, 65(3), 345-355, 2008.
 14. Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: The Glycine Transporter 1 Gene (GLYT1) Is Associated With Methamphetamine-Use Disorder., *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 147B, 54-58, 2008.
 15. Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Dysbindin Gene (DTNBP1) Is Associated with Methamphetamine Psychosis., *BIOL PSYCHIATRY*, 63, 191-196, 2008.
 16. Otani K, Ujike H, Sakai A, Okahisa Y, Kotaka T, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Reduced CYP2D6 activity is a negative risk factor for methamphetamine dependence., *Neurosci Lett*, 434(1), 88-92, 2008.
 17. 三好出, 山田光彦: 精神疾患領域における国際共同治験ー実施施設の観点を交えてー, *PHARMSTAGE*, 7 (10), 25-28, 2008.
 18. 山田光彦, 高橋清久: 自殺対策のための戦略研究: J-MISP について, *精神神経学雑誌*, 110 (3), 210-215, 2008.
 19. 山田光彦, 山田美佐, 高橋弘, 丸山良亮, 尾崎紀夫, 岩井仲生: 新規うつ病治療的分子としての frizzled-3 protein の可能性, *臨床薬理の進歩*, 29, 221-225, 2008. 5
 20. 山田光彦, 大内幸恵, 稲垣正俊, 自殺対策におけるインターネットの活用, *精神科治療学*, 23(5), 525-530, 2008.
 21. 山田光彦: 海外における自殺対策の取り組みとエビデンス, *学術の動向 SCJ フォーラム* 2008-3, 20-25, 2008
 22. Ikeda M, Ozaki N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kishi T, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Iwata N: Possible association of beta-arrestin 2 gene with methamphetamine use disorder, but not schizophrenia., *Genes Brain Behav*, 6(1), 107-112, 2007.
 23. Saitoh A, Yamaguchi K, Tatsumi Y, Murasawa H, Nakatani A, Hirose N, Yamada M, Yamada M, Kamei J: Effects of milnacipran and fluvoxamine on hyperemotional behaviors and the loss of tryptophan hydroxylase-positive cells in olfactory bulbectomized rats.,

- Psychopharmacol, 191(4), 857-865, 2007.
24. Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M: Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis., *Am J Psychiatry*, 164 (7), 1105-1114, 2007.
 25. Kamei J, Hirose N, Oka T, Miyata S, Saitoh A, Yamada M: Effects of Methylphenidate on the Hyperemotional Behavior in Olfactory Bulbectomized Mice by Using the Hole-Board Test., *J Pharmacol Sci*, 103, 175-180, 2007.
 26. 山田光彦: 自殺の現状とその対策における精神科医療の役割, *日本社会精神医学会雑誌*, 16(1), 73-78, 2007.
 27. 山田光彦: 治療法の進歩 自殺予防対策, *日本臨床*, 65 (9), 1675-1678, 2007.
 28. 山田光彦, 高橋弘, 志田美子, 丸山良亮, 山田美佐, 樋口輝彦: うつ病治癒機転に重要な転写因子が制御するターゲット遺伝子群の探索と機能の検討, *精神薬療研究年報*, 39, 53-58, 2007.
 29. 山田光彦, 高橋清久: 自殺対策のための戦略研究 J-MISP, *医学のあゆみ*, 221(3), 233-236, 2007.
 30. 米本直裕, 中井亜弓, 山田光彦: 人を対象とした医学研究を行うときにまず考えるべきこと, *分子精神医学*, 7(2), 44-46, 2007.
 31. 山田光彦: 気分障害. 久野貞子, 樋口輝彦編, *こころの健康科学研究の現状と課題—今後の研究のあり方について*, 監修: 財団法人精神・神経科学振興財団, 112-120, 2007.

研究分担者: 伊藤弘人

1. Ito H: Quality and performance improvement for mental healthcare in Japan. *Curr Opin Psychiatry* 22: 619-622, 2009.
2. 奥村泰之, 三澤史斉, 中林哲夫, 伊藤弘人: 統合失調症患者への非定型抗精神病薬治療と糖尿病のリスク: メタ分析. *臨床精神薬理* 13: 317-325, 2010
3. 伊藤弘人: 身体疾患とうつ病: これからの取り組み. *精神科治療学* 24: 1529-1533, 2009.
4. 伊藤弘人: 身体疾患に伴ううつ病. *医療の広場* 49: 4-8, 2009.
5. Ito H, Kawano K, Kawashima D, Kawanishi C: Responses to patients with suicidal ideation among different specialties in general hospitals. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 578-580, 2008.
6. Koyama A, Ito H, Nakanishi M, Sawamura K, Higuchi T: Addition of

antipsychotics to medication regimens during schizophrenic inpatient care. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 56-64, 2008.

研究分担者：米本直裕

1. Nagai S, Andrianarimanana D, Rabesandratana N, ○Yonemoto N, Nakayama T, Mori R. Earlier versus later continuous Kangaroo Mother Care (KMC) for stable low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]
2. Mori R, ○Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr.* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
3. ○米本直裕 山田光彦 老年医学研究の進め方と発表の仕方(2) 研究デザインの妥当性 老年精神医学雑誌 20 (11) p1297-1304
4. Matsuoka Y, Nishi D, ○Yonemoto N, Nakajima S, Kim Y: Towards an Explanation of Inconsistent Rates of Posttraumatic Stress Disorder across Different Countries: Infant Mortality Rate as a Marker of Social Circumstances and Basic Population Health., *Psychotherapy and Psychosomatics*, 18;79(1), 56-57, 2009
5. Hirayasu Y, Kawanishi C, ○Yonemoto N, Ishizuka N, Okubo Y, Sakai A, Kishimoto T, Miyaoka H, Otsuka K, Kamijo Y, Matsuoka Y, Aruga T: A randomized controlled multicenter trial of post-suicide attempt case management for the prevention of further attempts in Japan (ACTION-J)., *BMC Public Health*, 26; 9: 364, 2009
6. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, Kajino K, ○Yonemoto N, Fukuda R, Yuasa H, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training program with or without preparatory self-learning video: a randomized controlled trial., *Resuscitation*, 80(10), 1164-8, 2009
7. Matsuoka Y, Nishi D, Nakajima S, ○Yonemoto N, Noguchi H, Otomo Y, Kim Y: Impact of psychiatric morbidity on quality of life after motor vehicle accident at 1-month follow up., *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(2), 235-7, 2009
8. Uetani K, Nakayama T, Ikai H, ○Yonemoto N, Moher D: Quality of reports on randomized controlled trials conducted in Japan: evaluation of adherence to the CONSORT statement., *Internal Medicine*, 48(5), 307-13, 2009
9. Nishi D, Matsuoka Y, Noguchi H, Sakuma K, ○Yonemoto N, Yanagita T, Homma M, Kanba S, Kim Y: Reliability and validity of the Japanese version of the Peritraumatic Distress Inventory., *General Hospital Psychiatry*, 31(1), 75-9, 2009
10. Matsuoka Y, Nishi D, Nakajima S, ○Yonemoto N, Hashimoto K, Noguchi H, Homma M, Otomo Y, Kim Y: The Tachikawa cohort of motor vehicle accident study investigating psychological distress: design, methods and cohort profiles., *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 44(4), 333-40, 2009
11. Ono Y, Awata S, Iida H, Ishida Y, Ishizuka N, Iwasa H, Kamei Y, Motohashi Y, Nakagawa A, Nakamura J, Nishi N, Otsuka K, Oyama H, Sakai A, Sakai H, Suzuki Y, Tajima M, Tanaka E, Uda H, ○Yonemoto N, Yotsumoto T, Watanabe N: A community intervention trial of multimodal suicide prevention program in Japan: a novel multimodal community intervention program to prevent suicide and suicide attempt in Japan., *NOC OMIT-J. BMC Public Health*, 15; 8: 315, 2008
12. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T, Ando M, ○Yonemoto N, Hiraide A, Nonogi H: Effectiveness of simplified chest compression-only CPR training for the general public: a randomized controlled trial., *Resuscitation*, 79(1), 90-6, 2008

13. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, Yonemoto N, Yukioka H, Sugimoto H, Kakuchi H, Sase K, Yokoyama H, Nonogi H: Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest., *Circulation*, 116(25), 2900-7, 2007
14. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, Yamao K, Funakoshi A, Ohkawa S, Boku N, Tanaka K, Nagase M, Saisho H, Sato T: A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer., *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 37(11), 843-51, 2007

研究分担者：中村治雅

1. 中村治雅：臨床研究をめぐる国内と海外の現状，*臨床薬理*，40(4)，137-140，2009
2. 中村治雅，筋ジストロフィー患者登録データベース特にDuchene型筋ジストロフィーに関連して．*小児筋疾患診療ハンドブック 診断と治療社*，2009，99-100
3. 中村治雅，宇山佳明：最近の医薬品開発の現状と治験デザイン バイオマーカーと臨床的エンドポイント，*神経治療学*，23(6)，607-13，2006

200916005B (2/2)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

精神・神経分野における臨床研究の推進を
目指した基盤整備に関する研究

平成 19-21 年度 総合研究報告書

(2/2 冊)

研究代表者 中林 哲夫

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

精神・神経分野における臨床研究の推進を
目指した基盤整備に関する研究

平成 19-21 年度 総合研究報告書

(2/2 冊)

研究代表者 中林 哲夫

平成 22 (2010) 年 3 月

本邦における国際共同治験の現状と課題

——抗うつ薬開発の最近の動向——

中林 哲夫* 中村 治雅*** 岡本 長久***

抄録：治療環境の向上のためには、臨床での治療戦略の確立と並び、新規治療薬の開発も重要である。近年の精神神経疾患領域における欧米での新薬開発は活発である。本邦ではドラッグ・ラグは社会問題となっているが、海外と同時開発を行う方法の1つとして国際共同治験が提唱され、その実施数も増加しており、医薬品開発の方法として定着しつつある。本稿では、欧米では標準治療薬とは異なり新たな作用機序を有する化合物の臨床開発に突入しているうつ病領域に焦点を当て、新規治療薬の開発状況、臨床試験の実施状況、そして症例集積性について調査することで、本邦における国際共同治験の現状と課題について検討したので報告する。

臨床精神薬理 13 : 255-263, 2010

Key words : multi-regional clinical trial, major depressive disorder, antidepressant, drug development delay, sample size

はじめに

世界保健機関（WHO：World Health Organization）による世界疾病負荷調査（GBD：The Global Burden of Disease Study）¹⁷⁾では、精神神経疾患の調整障害生存年数（DALYs：disability-adjusted life years）は疾患領域別で最も高く、重要な疾患領域と位置付けられている。また海外における精神神経疾患を対象とした臨床試験の登録件数は悪性疾患領域に次いで2位であり、なかでも大うつ病性障害（major depressive disorder、以

下、うつ病）と統合失調症の登録件数が多く⁷⁾、当該領域の新薬開発は活発である。

ドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が本邦においては未承認であり、国民に提供されていない状態）は社会問題となっているが、海外と同時開発を行う方法の1つとして国際共同治験が提唱¹⁸⁾され、既にその具体的方法についても規制当局により取りまとめられている⁹⁾。本邦における国際共同治験の実施数は増加⁶⁾しており、医薬品開発の方法として定着しつつある。

治療環境の向上のためには、臨床での治療戦略の確立と並び、新規治療薬の開発も重要である。本稿では、精神神経疾患の中でもうつ病に焦点を当て、新規治療薬の開発状況、臨床試験の実施状況、そして症例集積性（1施設当たりの平均実施症例数）について調査することで、本邦における国際共同治験の現状と課題について検討した。

I. 方 法

うつ病を対象とした未承認化合物（以下、うつ

Trends in drug development for major depressive disorder; multi-regional clinical trial.

*国立精神・神経センター病院 治験管理室

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Tetsuo Nakabayashi, Harumasa Nakamura: Clinical Trial Division, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8551, Japan.

**国立精神・神経センター病院 神経内科

Harumasa Nakamura: Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry.

***国立精神・神経センター病院 精神科

Nagahisa Okamoto: Department of Psychiatry, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry.

病対象化合物)の臨床開発の状況、臨床試験の実施状況、そして症例集積性について調査した。

うつ病対象化合物(表1,表2)の調査対象は、国内外で未承認であり phase II 以降の臨床試験が実施されている化合物とした。そして臨床試験の実施状況(表3,図1,図2)の調査対象は、2004年以降に企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験であり、国内外で既承認の抗うつ薬も含まれる。また、これらのうつ病対象化合物の開発状況および臨床試験の実施状況の調査では、双極性障害のみを対象とした化合物や臨床試験は含まない。症例集積性(表4)の調査対象は、2004年以降に本邦で承認された抗うつ薬である sertraline hydrochloride (以下, sertraline) および mirtazapine とした。

調査方法は、うつ病対象化合物および臨床試験の実施状況については、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health, 以下, NIH)の臨床試験登録データベース(<http://www.clinicaltrials.gov/>)を使用して、各化合物(表1,表2)の作用機序と開発状況については、新薬の研究開発データベース「明日の新薬」(<https://asushin2.com/>)を使用して調査した。調査の対象国は限定しなかったが、地域別の実施状況の比較(図2)では、試験計画と新薬承認審査の質的類似性のある程度担保するために、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)の主要3極である日本、米国そして欧州連合(European Union, 以下, EU)と、この他に近隣のアジア諸国の状況も比較するために、2004年以降に臨床試験を実施している韓国、台湾、中国、フィリピン、香港およびシンガポールの6カ国も対象とした。症例集積性については、医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)のホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)で公開されている申請資料概要をもとに調査した。米国での承認年月(表4)については、FDA(U.S. Food and Drug Administration)のホームページ(<http://www.fda.gov/>)により調査を行った。いずれの調査も

2009年9月30日時点の登録情報をもとに調査した。

II. 結 果

1. うつ病対象化合物の開発状況について

開発最高フェーズが phase II および phase III のうつ病対象化合物の開発状況は、既承認抗うつ薬の作用機序の類似性を考慮して、phase III そして phase II の順で調査結果を提示する。

開発最高フェーズが phase III にあるうつ病対象化合物の開発状況を表1に示した。phase III の開発段階にある化合物は5品目存在した。そのうち4品目(LY-2216684, LU-AA21004, vilazodone hydrochloride, amibegron hydrochloride)がモノアミン関連の化合物であり、そして3品目(LU-AA21004, vilazodone hydrochloride, amibegron hydrochloride)の機序は, SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)や SNRI(Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors)にあるような再取り込み阻害ではなく、受容体に直接作用する化合物であった。また、モノアミン関連以外の化合物として glucocorticoid receptor antagonist である ORG-34517 が存在した。phase III にある化合物5品目の臨床試験には、米国は全品目(100.0%)に、EUは4品目(80.0%)に参加していたが、本邦で臨床開発段階にあるものは1品目(20.0%)のみであった。

開発最高フェーズが phase II にあるうつ病対象化合物の開発状況を表2に示した。phase II の開発段階にある化合物は24品目存在した。phase III にはなく phase II にある作用機序の化合物として、TRI(triple reuptake inhibitor, serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor)があるが、これは SSRI および SNRI と異なり dopamine に対しても再取り込み阻害作用を有する化合物であった。またこの他に新たな作用機序を有する化合物として、神経ペプチド関連の NK(neurokinin) 1 antagonist, CRF(corticotropin-releasing factor) 1 antagonist, vasopressin V1b antagonist が存在し、グルタミン酸関連の NMDA(N-methyl-D-aspartic acid) antagonist や AMPA

表1 Phase IIIにあるうつ病対象化合物の開発状況 (2009年9月30日時点)

分類	化合物名	作用機序 ^{a)}	開発会社	臨床試験実施状況		
				米国	EU	日本
臨床試験参加率 (%) ^{b)}				100.0(5/5)	80.0(4/5)	20.0(1/5)
モノアミン類関連	LY-2216684	NRI	Eli Lilly	Phase III	Phase III	—
	LU-AA21004	serotonin 3 antagonist, serotonin 1A partial agonist	武田薬品工業, Lundbeck	Phase III	Phase III	Phase I
	vilazodone hydrochloride	serotonin uptake inhibitor, serotonin 1A partial agonist	Clinical Data, Merck KGaA	Phase III	Phase II (中止)	—
	amibegron hydrochloride	β3 agonist	sanofi-aventis	Phase III	Phase III	—
その他	ORG-34517	glucocorticoid receptor antagonist	Schering-Plough	Phase III	—	—

a) 「明日の新薬」 (<https://asushin2.com/>) を使用した調査結果。

NRI: selective noradrenaline reuptake inhibitor

b) 臨床試験参加率 (%) = 各国で臨床試験が実施されている品目数/最高フェーズが phase III の全うつ病対象化合物数 (5品目)

(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid) agonist が存在した。phase II にある化合物の作用機序の種類は、phase III にある化合物と比較して多様であった。phase II にある化合物24品目の臨床試験のうち、米国は20品目 (83.3%) に、EU は11品目 (45.8%) に参加し、米国と比較してEUの参加率は低く、本邦からの参加は2品目 (8.3%) のみであった。

2. 臨床試験の実施状況について

2004年以降に企業主導で phase II および phase III として実施されたうつ病対象の臨床試験の国別試験数と国際共同による試験 (multi-regional clinical trial, 以下, MRCT) が占める割合を図1に示した。図1では、国内外で既承認の抗うつ薬も含み、総試験数が3以上の国について表示した。総試験数では、米国 (92試験)、カナダ (28試験)、ロシア (23試験)、フランス (20試験) そしてドイツおよびフィンランド (各19試験) が上位6カ国であった。本邦の試験数 (11試験) は、近隣アジア6カ国 (韓国: 10試験, 台湾: 9試験, 中国およびフィリピン: 各5試験, 香港: 3

試験, シンガポール: 1試験) と比較して多かったが、その差は大きなものではなかった。各国のMRCTが占める割合は、EU各国と比較して米国 (35/92試験, 38.0%) で低かったが、本邦 (1/11試験, 9.1%) ではさらに低かった。

2004年以降に企業主導で phase II および phase III として実施されたうつ病対象の臨床試験の地域別および開発 phase 別の試験数を図2に示した。図2でも国内外で既承認の抗うつ薬も含み、phase I/II は phase II として、phase II/III は phase III として扱い、MRCTと各国内のみで実施している試験 (non-MRCT) 別に図示した。また、EUについても単独の国のみで行われている臨床試験を non-MRCTとして扱った。総試験数は、米国で92試験 (phase II: 29試験, phase III: 63試験)、EUで45試験 (phase II: 15試験, phase III: 30試験) であり、米国の方が多かった。EUとアジア諸国 (韓国, 台湾, 中国, フィリピン, 香港およびシンガポール) は大部分がMRCT (EU: 93.3%, アジア諸国: 86.7%) であった。アジア諸国では、臨床試験の大部分が phase III (93.3%) であり、phase II として参加してい

表2 Phase IIにあるうつ病対象化合物の開発状況 (2009年9月30日時点)

分類	化合物名	作用機序 ^{a)}	開発会社	臨床試験実施状況		
				米国	EU	日本
臨床試験参加率 (%) ^{b)}				83.3(20/24)	45.8(11/24)	8.3(2/24)
モノアミン類関連	SEP-225289	TRI	Sepracor	Phase II	—	—
	DOV-216303	TRI	Dov Pharmaceutical	Phase II	Phase II	—
	LU-AA24530	Mixed serotonin modulator	武田薬品工業, Lundbeck	—	Phase II	Phase I
	GSK-163090	serotonin 1 antagonist	GlaxoSmithKline	Phase I	Phase I	—
	levomilnacipran hydrochloride	SNRI	Pierre Fabre, Forest Laboratories	—	Phase II	—
	CX-157	MAO A inhibitor	CeNeRx BioPharma	Phase II	—	—
タキキニン類関連	orvepitant maleate	NK 1 antagonist	GlaxoSmithKline	Phase II	Phase I	—
	vestipitant mesilate	NK 1 antagonist	GlaxoSmithKline	Phase II	Phase II	—
	CP-122721	NK 1 antagonist	Pfizer	Phase II	—	—
CRF 関連	verucerfont	CRF 1 antagonist	GlaxoSmithKline	Phase II	Phase I	—
	emicerfont	CRF 1 antagonist	GlaxoSmithKline	Phase I	—	—
vasopressin 関連	nelivaptan	vasopressin V 1 b antagonist	sanofi-aventis	Phase II	Phase II	—
グルタミン酸関連	AZD-6765	NMDA antagonist	AstraZeneca	Phase II	—	Phase I
	farampator	AMPA agonist	Cortex Pharmaceuticals, Schering-Plough	Phase II	—	—
	ORG-26576	AMPA agonist	Schering-Plough	Phase II	—	—
コリン類関連	coluracetam	choline uptake enhancer	BrainCells	Phase II	—	—
その他	SSR-411298	FAAH inhibitor	sanofi-aventis	—	Phase II	—
	SA-4503	opioid σ 1 receptor agonist	M's Science	Phase II	Phase II	—
	losmapimod	p38 kinase inhibitor	GlaxoSmithKline	Phase II	—	—
	AZD-2327	enkephalin receptor modulator	AstraZeneca	Phase II	—	—
不明	ADX-N05	—	Addrenex Pharmaceuticals	Phase II	—	—
	ORG-34167	—	Schering-Plough	—	Phase II	—
	RO-4917523	—	Roche	Phase II	—	—
	R-228060	—	Janssen Pharmaceutica	Phase II	—	—

a) 「明日の新薬」 (<https://asushin2.com>) を使用した調査結果。

SNRI : serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, TRI : triple reuptake inhibitor (serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor), NK 1 : neurokinin 1, CRF : corticotrophin-releasing factor, FAAH : fatty acid amide hydrolase, NMDA : N-methyl-D-aspartic acid, AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate

b) 臨床試験参加率 (%) = 各国で臨床試験が実施されている品目数 / 最高フェーズが phase II の全うつ病対象化合物数 (24品目)

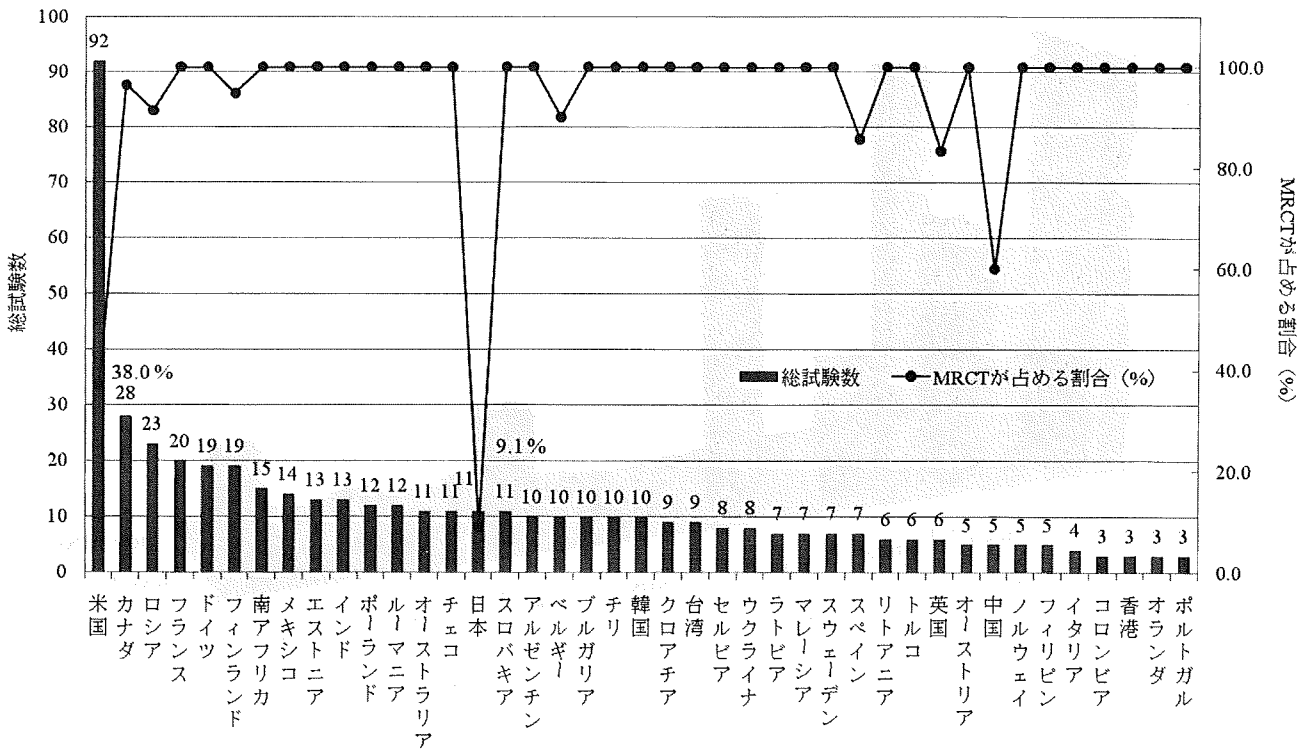


図1 2004年以降に企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験の国別試験数と国際共同試験 (MRCT) が占める割合 (phase II および phase III, 総試験数が3以上の国を表示)

るのは、MRCTの1試験のみであった。本邦でうつ病を対象に実施されているMRCTは1試験のみで、Desvenlafaxine Succinateのphase III試験であり、当該化合物のphase II試験は本邦では行われていない。

2004年以降に本邦およびアジア各国において企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験数を開始年別に表3に示し、2009年については9月30日時点の調査であるため、2008年と2009年を併合して表示した。韓国、台湾およびマレーシアの3国では、2007年以降に開始された臨床試験数が増加する傾向が認められた。

3. 抗うつ薬の臨床試験の症例集積性について

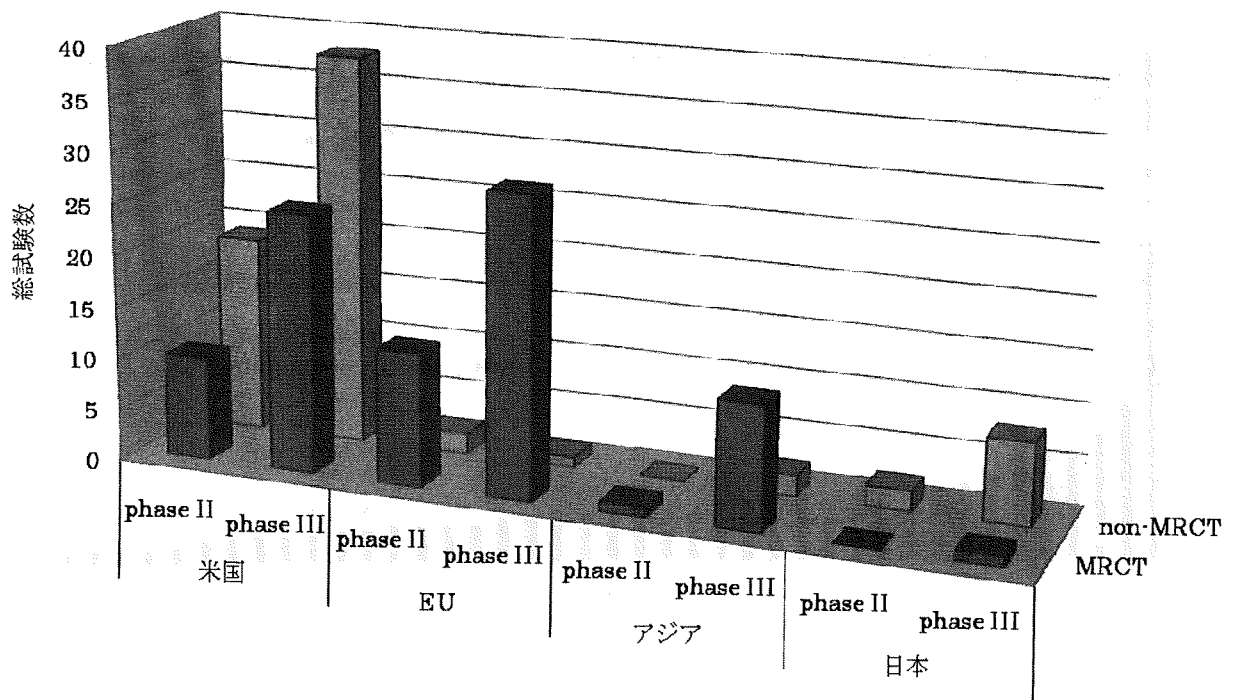
Sertraline および mirtazapine について、本邦での承認申請で提出された臨床試験における症例集積性を表4に示した。海外試験については、プラセボ群が設定された無作為化二重盲検並行群間比較法で実施された試験のうち、第IV相試験を除外したものを表示した。各薬剤の承認時期は、sertraline は本邦が2006年4月、米国が1991年12月

で、mirtazapine は本邦が2009年7月、米国が1996年6月であり、いずれも承認時期が大きく異なるが、表4にあげた全ての臨床試験の実施時期は公開されていない。Sertraline の臨床試験における症例集積性は、国内で3.3~6.6例/施設、海外で7.6~315.0例/施設であった。Mirtazapine の臨床試験における症例集積性は、国内で6.0~6.2例/施設、海外で14.6~150.0例/施設であった。Sertraline および mirtazapine の臨床試験とも、症例集積性は国内と比較して海外で高かった。

III. 考 察

1. 現在開発中のうつ病対象化合物の作用機序における特徴について

本邦でのSSRI導入から10年が経過しようとしており、SSRI (paroxetine, fluvoxamine, sertraline), そしてSNRI (milnacipran) の使用経験は十分に蓄積できている。欧米で標準治療薬^{1,2,5,15)}として位置付けられている抗うつ薬のうち fluoxetine, citalopram, escitalopram, venlafaxine,



	米国		EU		アジア		日本	
	phase II	phase III	phase II	phase III	phase II	phase III	phase II	phase III
MRCT	10	25	13	29	1	12	0	1
non-MRCT	19	38	2	1	0	2	2	8

MRCT：国際共同の臨床試験， non-MRCT：各国単独による臨床試験
 アジア：近隣6カ国（韓国，台湾，中国，フィリピン，香港，シンガポール）

図2 2004年以降に企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験数（地域別，開発相別）

duloxetine および bupropion は本邦で未承認であるが， mirtazapine も承認され，既に主要な抗うつ剤が本邦の臨床現場には届いている。現在の開発相が phase II および phase III にあるうつ病対象の化合物（表1，表2）からも，欧米での SSRI の開発は終了していることがわかる。

現在開発中のうつ病対象化合物（表1，表2）の特徴は既に報告しているが¹⁴⁾，欧米では神経ペプチド類やグルタミン酸関連等のモノアミン仮説を超える化合物が既に臨床開発の段階にあり，開発は新しい世代に突入している。

一般に薬剤開発の成功確率は高いものではなく，中枢神経領域の化合物での臨床試験の成功確率は， phase II および phase III とともに 40~50% であり，初回の臨床試験からでは 10% 未満⁹⁾ であるが，成功確率が高くないことは抗うつ薬においても例外ではない。つまり，現在開発中の化合物

（表1，表2）の全てが新薬として承認されるわけではないが，EUでは，2009年2月に melatonin 1/2 agonist, serotonin 2C antagonist である agomelatine が承認⁹⁾ されており，従来の抗うつ薬とは異なる作用機序を有する新薬の導入が既に具体化した。

2. 本邦の抗うつ薬の開発における問題と課題について

今回の調査より，本邦における抗うつ薬の開発上の問題として以下の点があげられる。

- ・臨床開発の着手が欧米と比較して遅れていること
- ・国際共同治験への参加が海外と比較して極端に少ないこと
- ・ phase II の国際共同治験に参加できていないこと

表3 2004年以降に本邦とアジア各国において企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験数（開始年別）

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008～2009年	合計
日本	3	0	2	0	6	11
韓国	0	0	1	4	5	10
台湾	0	1	0	3	5	9
マレーシア	0	0	1	2	4	7
中国	1	0	2	1	1	5
フィリピン	0	0	1	1	3	5
香港	0	1	0	0	2	3
シンガポール	0	1	0	0	0	1

国内外で未承認であり開発相が phase II もしくは phase III の段階にあるうつ病対象化合物の臨床試験に本邦の参加が不十分（表1，表2）であるということは、今後もドラッグ・ラグが持続する可能性がある。また、国際共同治験においては、phase II の用量反応性を探索的に検討する段階の試験に本邦は参加できていない（図2）。新薬開発においては、海外の臨床試験成績のみでなく日本人での用量反応性を検討することは、有効性と安全性を評価する上で重要な過程^{9,10,12})であり、これらの医薬品をより適切な形で速やかに本邦に導入するためには、欧米と並び早期の段階から参加することが重要である。このためには、本邦の臨床試験の質においても欧米と並び一定の評価が得られるような実施体制についても検討していくことが必要である。

本邦における臨床試験の実施上の課題を検討するために、今回は症例集積性について検討した。近年承認された抗うつ薬2剤（sertraline および mirtazapine）とも、国内試験と海外試験の実施時期は大きく異なり、単純に国内外の比較はできないことに留意する必要がある。最近の海外試験の症例集積性は変化している可能性もあるが、いずれにしても ICH E9 ガイドライン¹¹)で、臨床試験の質的担保のためにも症例集積性を高める必要があることが説明されている通り、さらに高める方策を検討する必要がある。

国際共同治験における日本人症例数は、全集団

での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるように計画⁹)される。各国の計画症例数は設定されているが、組入れは一般に競合的に行われ、計画症例数を大きく下回った場合には日本人集団の成績を評価することが困難となる可能性がある。近年は試験デザインの工夫もあり、アダプティブ・デザイン^{11,16})も中枢神経領域の臨床試験に導入されているが、当該デザインが用いられた国際共同治験に参加し日本人集団の用量探索を行う場合には、組入れ速度は特に問題となる。組入れ速度は症例集積性とも交絡する可能性もあるため、今後は同時に検討することが必要である。

3. 本調査の方法論的境界

本調査は、臨床試験の現在の実施状況を調査することができ、一般にアクセス可能なデータベースである NIH の臨床試験登録データベースを主体に調査したが、方法論的境界として、全ての臨床試験が登録されていない可能性と最新の情報に更新されていない可能性が残る。また、当該データベースでは実施症例数が特定できないため、症例集積性については既承認薬剤の申請資料概要を使用した。国内外の臨床試験の実施時期は大きく異なるため、最近の海外の症例集積性についてはさらに検討が必要である。

表4 Sertraline および mirtazapine の臨床試験における症例集積性

一般名	実施国 ^{a)}		開発相 ^{b)}	試験名(試験番号) ^{c)}	実施症例数	試験施設数	症例集積性 ^{d)}	
sertraline hydrochloride 米国承認：1991年12月 本邦承認：2006年4月	国内		II	STL-JP-92-001	60	15	4.0	
			II	STL-JP-92-002	92	27	3.4	
			II	STL-JP-93-602	142	41	3.5	
			III	STL-JP-94-607	174	53	3.3	
			III	STL-JP-94-608	196	45	4.4	
			-	A0501048	361	55	6.6	
	海外		米国	-	050-013	369	8	46.1
			米国	-	86CE21-0238	199	5	39.8
			フランス	-	050-334	258	34	7.6
			米国	-	050-104	448	8	56.0
			米国	-	050-109	315	1	315.0
			米国	-	R-0617	392	15	26.1
			英国	-	050-315	242	15	16.1
			フランス	-	050-320	467	39	12.0
mirtazapine 米国承認：1996年6月 本邦承認：2009年7月	国内		II	001	281	45	6.2	
			III	9902	203	34	6.0	
	海外		II	米国	003-002	45	1	45.0
				米国	003-003	45	1	45.0
				英国	050	51	1	51.0
				米国	003-020	130	1	130.0
				米国	003-021	150	1	150.0
				米国	003-022	150	1	150.0
			III	米国	003-008	150	2	75.0
				米国	003-042	281	5	56.2
				フィンランド	023	117	8	14.6
				英国	027	132	3	44.0
				米国	003-041	421	12	35.1
				米国	003-023	150	1	150.0
				米国	003-024	150	1	150.0

- a) 海外試験は、プラセボ群が設定された無作為化二重盲検並行群間比較法で実施された試験のうち第IV相試験を除外した
- b) 開発相が公開されていないものは「-」で表示した
- c) 公開されている試験名を表示
- d) 症例集積性：1施設当たりの実施症例数（=実施症例数/試験施設数）

IV. 結 語

本邦における国際共同治験の現状と課題を検討するために、うつ病を対象とした化合物の開発状況、臨床試験の実施状況、そして症例集積性について検討した。今回の調査では、開発については、臨床開発の着手が欧米と比較して遅れていること、国際共同治験の参加がまだ少なく phase II への参加が行えていないことが確認された。また、臨床試験自体については、国内の症例集積性が低く臨床現場にも課題があることが確認された。アジア諸国において急激に開発が活発化する中、リーダーシップを保ち続けられるよう、本邦における臨床試験の基盤については今後も更なる整備が必要であると考えられる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am. J. Psychiatry*, 157 : 1-45, 2000.
- 2) Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C. et al. : Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants : a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol.*, 22 : 343-396, 2008.
- 3) Coffey, C. S., Kairalla, J. A. : Adaptive clinical trials : progress and challenges. *Drugs R. D.* 9 : 229-242, 2008.
- 4) European Medicines Agency : EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT (EPAR), THYMANAX, EPAR summary for the public. EMEA/H/C/916, 2009. Available online at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thymanax/H-916-en1.pdf>
- 5) Fochtmann, L. J., Gelenberg, A. J. : Guideline watch : practice guideline for the treatment of patients with depressive disorder, 2nd edition, 2005. available online at http://www.psychiatry-online.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx
- 6) 石橋慶太 : 日本を含む国際共同治験の現状と課題. 政策研ニュース, 26 : 7-11, 2008.
- 7) Karlberg, J. P. : Trends in disease focus of drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7 : 639-640, 2008.
- 8) Kola, I., Landis, J. : Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3 : 711-715, 2004.
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 : 国際共同治験に関する基本的考え方について. 薬食審査発第0928010号, 平成19年9月28日.
- 10) 厚生省医薬安全局長 : 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. 医薬発第739号, 平成10年8月11日.
- 11) 厚生省医薬安全局審査管理課長 : 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審第1047号, 平成10年11月30日.
- 12) 厚生省薬務局審査課長 : 「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」について. 薬審第494号, 平成6年7月25日.
- 13) 森 和彦, 宇山佳明 : 国際共同治験の基本的考え方について. *医薬品研究*, 39 : 557-575, 2008.
- 14) 中林哲夫, 一丸勝彦, 宇山佳明 : うつ病研究における海外の動向—抗うつ薬開発の国内外の動向. *Depression Frontier*, 7 : 82-89, 2009.
- 15) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression (amended) : Management of depression in primary and secondary care. NICE clinical guideline 23 (amended), 2007.
- 16) Orloff, J., Douglas, F., Pinheiro, J. et al. : The future of drug development : advancing clinical trial design. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009 Oct 9. [Epub ahead of print]
- 17) World Health Organization : The global burden of disease 2004 update, 2008. Available online at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html

うつ病研究における海外の動向

抗うつ薬開発の国内外の動向

中林 哲夫*¹⁾, 一丸 勝彦*¹⁾, 宇山 佳明*²⁾

近年のうつ病領域における新薬開発は活発であり、欧米では神経ペプチド類やグルタミン酸関連等のモノアミン仮説を超える化合物の開発段階も既に phase II や phase III に突入している。治療環境の更なる向上のためには、標準治療薬を含めた現行治療の再評価が必要であると同時に新薬の積極的な導入も必要である。一方でドラッグ・ラグ(欧米で承認されている医薬品が本邦においては未承認であり、国民に提供されていない状態)は社会問題の1つとなっていることから、国内外でのうつ病を対象とした新規の化合物の開発状況を調査し、本邦への導入の可能性について考察したので報告する。

I. はじめに

世界保健機構(WHO: World Health Organization)による世界疾病負荷調査(GBD: The Global Burden of Disease Study)¹⁾では、うつ病の調整障害生存年数(DALYs: disability-adjusted life years)は全疾病のうち3位であり、2030年には1位となることが予測されている。このことから、うつ病は疾患全体の中でも最も重要な疾患の1つとして位置づけられると同時に、今後もより有効な治療方法を確立していく必要がある。また海外における中枢領域の臨床試験の登録件数は悪性疾患領域に次いで2位と多く、なかでもうつ病領域は統合失調症と並び登録件数が多く²⁾、当該領域の新薬開発は活発である。今後、新規の抗うつ薬が登場することにより治療環境も向上していくことが期待されるが、これらの医薬品が本邦においても速やかに導入可能であるのかを予測するため、本稿では、

国内外の抗うつ薬の開発状況を調査し、現状の明確化を試みた。

尚、本稿での調査は医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)内の資料及び情報には基づいておらず、また本稿は個人的な考えに基づくものでありPMDAの見解を示すものではない。

II. 方法

今回は、うつ病性障害(major depressive disorder, 以下、うつ病)を対象とした臨床試験が実施中である未承認化合物(以下、うつ病対象化合物)を調査対象とした。また調査対象には、海外では既承認だが本邦では未承認である抗うつ薬も含めたが、双極性障害を対象とした化合物は含まれない。調査方法は、臨床試験登録データベースである“ClinicalTrials.gov”(http://www.clinicaltrials.gov/)を使用し、製薬企業

* Tetsuo Nakabayashi, * Katsuhiko Ichimaru, * Yoshiaki Uyama
独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部 ¹⁾ 主任専門員 ²⁾ 審査役

表1 海外既承認である新世代抗うつ薬の本邦での開発状況

作用機序 ^{a)}	薬剤名	開発会社	米国承認年月	本邦での開発状況 ^{b)}
SSRI	fluoxetine hydrochloride	Eli Lilly	1987年12月	開発中止
	citalopram hydrobromide	Lundbeck	1998年7月	—
	escitalopram oxalate	Lundbeck/持田製薬	2002年8月	phase III
SNRI	venlafaxine hydrochloride	Wyeth	1993年12月	新薬承認申請中
	duloxetine hydrochloride	Eli Lilly/塩野義製薬	2004年8月	新薬承認申請中
	desvenlafaxine succinate	Wyeth	2008年2月	phase III
NaSSA	mirtazapine	シェリング・プラウ/明治製菓	1996年6月	新薬承認申請中
NDRI	bupropion hydrochloride	GlaxoSmithKline	2003年8月	phase III
NRI	reboxetine mesilate	Pfizer	—	—
SARI	nefazodone hydrochloride	Bristol-Myers Squibb	1994年12月	開発中断

欧米では既に NaSSA, NDRI, SARI も標準治療薬であるが、本邦では未承認である。

a) 「明日の新薬」(<http://www.technomics.co.jp/asusin/index.html>) を使用した調査結果

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI: serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, NDRI: noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor, NRI: selective noradrenaline reuptake inhibitor, SARI: serotonin antagonist/reuptake inhibitor

b) 「明日の新薬」(<http://www.technomics.co.jp/asusin/index.html>) を使用した調査結果

主導の臨床試験について調査した。各化合物の作用機序(表1~4)と海外既承認薬の本邦での開発状況(表1)については、新薬の研究開発データベース「明日の新薬」(<http://www.technomics.co.jp/asusin/index.html>)を使用して調査した。調査の対象国は限定しなかったが、国内外の臨床試験の実施状況の比較は、試験計画と新薬承認審査の質的類似性のある程度担保するために、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) の主要3極である日本、米国、欧州連合 (EU: European Union) で行った。うつ病対象化合物と他領域で開発中の化合物の品目数についても比較(図1)を行い、比較対照は統合失調症を対象とする化合物(以下、統合失調症対象

化合物)とした。米国での承認年月(表1)については、FDA (U.S. Food and Drug Administration) のホームページ (<http://www.fda.gov/>) により調査を行った。“ClinicalTrials.gov” (<http://www.clinicaltrials.gov/>)、 「明日の新薬」 (<http://www.technomics.co.jp/asusin/index.html>) 及び FDA のホームページ (<http://www.fda.gov/>) を使用した各調査とも2009年1月15日時点の登録情報をもとに調査した。

III. 結果

1. 海外既承認の抗うつ薬の本邦での開発状況

海外既承認である抗うつ薬の本邦での開発状況を表1に示した。表1にある「開発中断」と「開発中止」に

WHO (World Health Organization; 世界保健機構)

GBD (The Global Burden of Disease Study; 世界疾病負荷調査)

DALYs (disability-adjusted life years; 調整障害生存年数)

PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 医薬品医療機器総合機構)

ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

EU (European Union; 欧州連合)

FDA (U.S. Food and Drug Administration)

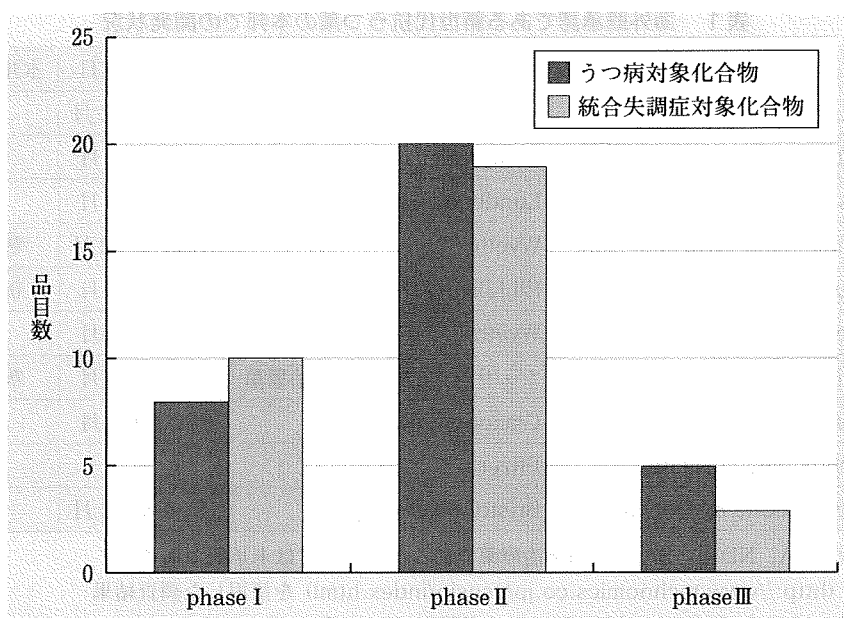


図1 うつ病対象化合物と統合失調症対象化合物の開発最高フェーズごとの品目数
臨床試験が実施されているうつ病対象化合物 (33 品目) と統合失調症対象化合物 (32 品目) の品目数は同程度であった。

については、開発中断は現在の開発は進行していないが今後開発の可能性が残るものであり、開発中止は今後の開発の可能性がないものとして区別した。SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) 及び SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) は本邦においてもうつ病の標準治療薬であるが、欧米では既にこれら以外の抗うつ薬として、NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) である mirtazapine, NDRI (noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor) である bupropion, SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor) である nefazodone が数年以上前に承認されている。本邦においては SSRI 及び SNRI 以外の新規抗うつ薬のうち、mirtazapine は臨床試験が終了し新薬承認申請中である。venlafaxine は欧米で 10 年以上前に承認された SNRI であるが、本邦での導入は依然として達成されておらず、活性代謝産物である desvenlafaxine が既に米国で承認されている。

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)

NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant)

NDRI (noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor)

2. 未承認のうつ病対象化合物の開発状況

開発途上にあるうつ病対象化合物と統合失調症対象化合物について、開発最高フェーズごとの品目数を図 1 に示した。臨床試験が実施されている未承認化合物の品目数は、うつ病対象化合物で 33 品目 (phase I : 8 品目, phase II : 20 品目, phase III : 5 品目), 統合失調症対象化合物が 32 品目 (phase I : 10 品目, phase II : 19 品目, phase III : 3 品目) であり、各化合物の品目数は同程度であった。

以下に、うつ病対象化合物の開発状況を提示するが、既承認抗うつ薬の作用機序の類似性を考慮して、phase III, phase II, phase I の順で調査結果を提示する。

開発最高フェーズが phase III にあるうつ病対象化合物の開発状況を表 2 に示した。phase III の開発段階にある化合物は 5 品目存在した。phase III にある化合物 5 品目のうち 4 品目 (LY-2216684, LU-AA21004,

SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor)

SARI (serotonin antagonist/reuptake inhibitor)

表2 phase IIIにあるうつ病対象化合物の開発状況

分類	化合物名	開発会社	作用機序 ^{a)}	開発状況		
				米国	EU	日本
臨床試験参加率 (%) ^{b)}				100.0 (5/5)	80.0 (4/5)	0.0 (0/5)
モノアミン類関連	LY-2216684	Eli Lilly	NRI	phase III	phase III	—
	LU-AA21004	Lundbeck	5HT3 antagonist, 5HT1A partial agonist	phase III	phase III	—
	vilazodone hydrochloride	Genaisance Pharmaceuticals	serotonin uptake inhibitor, serotonin 1A partial agonist	phase III	—	—
	amibegron hydrochloride	sanofi-aventis	β3 agonist	phase III	phase III	—
タキキニン類関連	saredutant	sanofi-aventis	NK2 antagonist	phase III	phase III	—

受容体に直接作用するモノアミン類関連の化合物と神経ペプチド類 (タキキニン類) 関連の化合物が phase III の開発段階にある。phase III にあるうつ病対象化合物の臨床試験には本邦は参加していない。

a) 「明日の新薬」 (<http://www.technomics.co.jp/asusin/index.html>) を使用した調査結果。

NRI : selective noradrenaline reuptake inhibitor, NK2 : neurokinin 2

b) 臨床試験参加率 (%) = 各国で臨床試験が実施されている品目数 / 最高フェーズが phase III の全うつ病対象化合物数 (5 品目)

vilazodone, amibegron) がモノアミン類関連の化合物であり、そのうち3品目 (LU-AA21004, vilazodone, amibegron) の機序は、SSRI や SNRI にあるような再取り込み阻害ではなく、受容体に直接作用する化合物であった。また、モノアミン類関連以外の化合物として neurokinin (NK) 2 antagonist である saredutant が存在した。phase III にある化合物5品目の臨床試験には、米国は全品目 (100.0%) に、EU は4品目 (80.0%) に参加し、欧米での臨床試験への参加率には大きな差異はみられなかったが、本邦からの参加はなかった (0.0%)。

開発最高フェーズが phase II にあるうつ病対象化合物の開発状況を表3に示した。phase II の開発段階にある化合物は20品目存在した。phase III にはなく phase II にある作用機序の化合物として、TRI (triple reuptake inhibitor, serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor) である SEP-225289 及び GSK-372475 が存在し、SSRI 及び SNRI と異なり dopamine に対しても再取り込み阻害作用を有する化

合物が存在した。またこの他に新たな作用機序を有する化合物には、神経ペプチド類関連の化合物として NK1 antagonist である GW597599B 及び GW679769, CRF (corticotrophin-releasing factor) 1 antagonist である GSK-561679 及び BMS-562086, vasopressin V1b antagonist である SSR149415 が存在し、グルタミン酸関連の化合物として NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) antagonist である AZD-6765, AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate) agonist である ORG26576 が存在した。phase II にある化合物の作用機序の種類は、phase III にある化合物と比較して多様であった。phase II にある化合物20品目の臨床試験には、米国は14品目 (70.0%) に、EU は6品目 (30.0%) に参加し、米国と比較して EU の参加は劣っていたが、本邦からの参加はなかった (0.0%)。

開発最高フェーズが phase I にあるうつ病対象化合物の内訳を表4に示した。phase I の開発段階にある化合物は8品目存在した。モノアミン類関連の化合物は

NK (neurokinin)

TRI (triple reuptake inhibitor, serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor)

CRF (corticotrophin-releasing factor)

NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)

AMPA (α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate)