

200940084A

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

# 「抗うつ薬に関する 臨床評価ガイドライン」 の作成に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

主任研究者 樋口 輝彦

平成22（2010）年3月

## 目次

I. 総括研究報告		
「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究 ……	1	
研究代表者 樋口輝彦 国立精神・神経センター 総長		
II. 分担研究報告書		
1. 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究 ……	7	
研究分担者 神庭重信 九州大学病院精神科神経科 教授		
研究協力者 三浦智史 九州大学大学院医学研究院精神病態医学		
2. 「国際共同治験を踏まえた臨床試験デザイン」に関する研究 ① ……	20	
研究分担者 中林哲夫 国立精神・神経センター 治験管理室		
3. 「国際共同治験を踏まえた臨床試験デザイン」に関する研究 ② ……	23	
研究分担者 稲垣 中 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科		
4. 「抗うつ薬の臨床評価における安全性評価および被験者の安全性確保」に関する研究 ……	27	
研究分担者 平安良雄 横浜市立大学医学部精神医学教室 教授		
研究協力者 古野 拓 横浜市立大学医学部精神医学教室		
III. 資料		
「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」(案) ……	31	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……	47	
V. 研究成果の刊行に関する別刷り ……	49	

# I. 総括報告書

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究

（H21-医薬-指定-037）

総括研究報告書

研究代表者 樋口輝彦 国立精神・神経センター 総長

研究要旨： 海外規制当局の臨床評価ガイドライン、ICH ガイドライン、臨床試験登録データベース、そして公表論文等の調査を行い、「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成を行った。試験デザインの各設定や実施上の問題等についてはより具体的に示すことに留意した。また、近年は、精神疾患領域においても、国際共同治験の件数が増加し、海外と同調して開始が着手されることも増えているため、国際的な水準を担保することにも配慮し作成した。

#### 研究分担者

・ 神庭重信

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野

・ 平安良雄

横浜市立大学大学院 医学研究科 精神医学教室

・ 稲垣 中

慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

・ 中林哲夫

国立精神・神経センター病院 治験管理室

患者のみでなく家族に対しても、精神的ならびに社会的な負担、そして経済的損失は大きく、その対処は重要である。

うつ病治療の中心の1つは薬物療法であるが、抗うつ薬の開発もドラッグ・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）の例外ではない<sup>1)</sup>。効率的な医薬品開発を行っていくためにも、臨床試験の計画、実施、評価法等について標準的方法と手順を取りまとめる必要があることから、「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の策定に着手した。

#### (2) 研究方法

ICH（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）の主要3極のうち、米国そして欧州連合における医薬品開発の考え方を把握するために、米国医薬食品局（US Food and Drug

#### (1) 研究目的

うつ病は全世界で普遍的にみられ、生涯有病率は10%を超えると推定されその発現頻度は高い。また、うつ病の経過は、うつ病相が一生のうち一度だけ出現するものから反復性のものまで様々であり、治療により十分な改善が得られず長期にわたり抑うつ症状が持続することもある。このため、

Administration: FDA) 及び欧州医薬品審査庁 (European Medicines Agency: EMEA) から公表されている臨床評価ガイドラインについて調査した。米国国立衛生研究所

(National Institutes of Health: NIH) の臨床試験登録データベースに登録されているうつ病を対象とした企業主導の臨床試験 (2004年以降に実施) についても調査し、近年に実施されている臨床試験の計画内容についても検討した。また、ガイドライン (案) の各項目の設定には、根拠となる公表論文について調査した。

### (3) 研究結果

海外規制当局が公表している臨床評価ガイドラインは、FDA は 1977 年<sup>1)</sup> に、EMEA

からは 2002 年<sup>2)</sup> に作成され、その内容は表 1 の通りであった。これらの参考に、ガイドライン (案) の内容構成を検討し、目次は前記のように設定した。

### (4) 考察

ガイドライン (案) 作成にあたり、基本方針は以下のようにした。1 つ目には、精神疾患領域においても、国際共同治験の件数が増加し、海外と同調して開始が着手されることも増えている実状があるため、国際的な水準を担保するために、ICH や海外規定当局のガイドライン等の改定状況についても調査した。そして、2 つ目には、試験計画を効率的に行うことができるように、臨床試験のデザインや実施上の留意点に関してより具体的に記載したことである。

臨床試験のデザインに関する基本的な考え方としては、プラセボ対照試験の必要性を明確にすることとした。これまでも、精神科領域の臨床試験においてプラセボ対照試験を実施することの問題点や困難性については議論<sup>4)</sup> されている。しかし、薬剤開発においては、臨床試験により薬剤の有効用量とその用量範囲を明確にする必要がある。ICH E10 ガイドライン<sup>5)</sup> でも指摘されている通り、非劣性試験又は同等性試験は、内部妥当性を示す指標が存在せず無効同等の可能性が排除出来ないことより、有効性に関する結果解釈が困難となる問題があることから、抗うつ薬の開発においてもプラセボ対照試験が必要であると考えられる。

うつ病を対象としたプラセボ対照試験においては、プラセボに対する反応性が高いことが度々問題<sup>2) 6)</sup> となる。このため、試験デザインのみでなく、有効性評価の方法、併用薬の及ぼす影響、そして参加する治験

I	緒言
II	非臨床試験
	1. 効力を裏付ける試験
	2. 薬物動態試験
III	臨床評価方法
	1. 抗うつ薬の臨床試験のデザインに関する基本的考え方
	2. 対象集団
	3. 治験実施医療機関
	4. 有効性評価
	5. 安全性評価
	6. 併用薬及び併用療法の設定
	7. 被験者背景の記録
	8. その他の留意事項
IV	臨床試験
	1. 臨床薬理試験
	2. 探索的試験
	3. 検証的試験
	4. 長期投与試験
	5. 製造販売後調査
	6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験

実施医療機関等についても配慮すべき点が多い。

安全性評価においては、作用機序に関連する有害事象だけでなく、うつ病診療における特有の問題についても評価することが必要である。つまり、自殺や離脱症候群等の中止に関連した有害事象等の発現状況についても積極的に検討することにより、臨床的にも有益な情報が得られると考えられる。以上より、ガイドライン（案）作成にあたっては、作用機序に関連した有害事象と、うつ病診療で注目すべき有害事象の側面でも評価する必要性を提示した。

近年は精神疾患領域においても国際共同治験が増加<sup>1)</sup>していることから、絶えず国際的な水準について把握することは必要である。本ガイドラインの利用により、臨床試験の更なる質的向上が図られることに期待する。

#### (5) 結論

うつ病を対象とした臨床試験での有効性及び安全性評価において留意すべき点をより具体的に示したガイドラインの作成を行った。

#### (6) 研究発表

1. 樋口輝彦:新規抗うつ薬に求められるもの 現状と期待. 臨床精神薬理 12: 1703-1708, 2009
2. 樋口輝彦:精神科臨床試験の動向. 臨床精神薬理 13: 247-254, 2010

#### (7) 知的財産権の出願・登録状況 なし

#### 【引用文献】

- 1) 中林哲夫, 中村治雅, 岡本長久: 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-, 臨床精神神経薬理, 13: 255-263, 2010
- 2) European Medicines Agency: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Depression. Doc.Ref. CPMP/EWP/518/97, Rev. 1: 2002. available online at <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>
- 3) US Food and Drug Administration: Guidance for Industry, guidelines for the clinical evaluation of Antidepressant Drugs. 1977. available online at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071299.pdf>
- 4) 都甲崇, 小田原俊成, 野本宗孝, 平安良雄: プラセボ対照試験の問題点と今後の取組みについて-試験参加医師および患者に対するアンケート調査から-, 臨床精神神経薬理, 12, 2017-2025, 2009
- 5) 厚生省医薬局審査課長: 「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. 医薬審発第 136 号, 平成 13 年 2 月 27 日
- 6) Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, Krishnan KR et al.: Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. Psychol Med. 35: 743-749, 2005

表1 FDA及びEMAにより臨床評価ガイドライン内容の一覧

		EMA2002		FDA1977	
guideline	http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071299.pdf	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm	項	内容
HP	http://www.emea.europa.eu/hums/human/humanguidelines/efficacy.htm	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm	項	項タイトル	内容
clinical data package	2.1	placebo-controlled trial (short-time trial)	see also 6.4	-	-
	2.2	randomized withdrawal trial (long-term trial)	Placebo-controlled extension study is less advisable, as there is risk, that the results will be ambiguous, due, for example, to a differential drop-out in the first few weeks, the fact that placebo responders may continue to be responders, the patients groups are not comparable anymore or the possibility that after certain time the time-effect curves may become parallel. (see also 6.5)	4.8	maintenance studies and long-term trial A major problem is the identification of patients likely to suffer from multiple recurrences.
subject	2.3	moderately ill		-	-
	2.4	therapy resistant patients		-	-
	2.5	elderly	The first approach may be accepted as pivotal information for agents of known pharmacological classes, provided that sufficient elderly patients are included to allow a prospective analysis./ For new product with a new mechanism of action specific trials are needed.	-	-
	2.6	children	Trial of a product in this area should differentiate between children and adolescents and specific trial for both age categories are needed, as presentations of symptoms and natural course may be different. Rating scale should be specific for and validated in the age groups.	-	-
	2.3	psychotic depression	Additional studies would be required to support a claim in psychotic depression or other type of depression	-	-
	2.3	bipolar depression	In general the development of a product in this group (bipolar disorder) will be same as for unipolar depression.	-	-

diagnosis	5.1	DSM-IV (additionally, ICD-10)	The same classification system should be used for the whole development of the medical product.	-
	2.1	use of placebo	From a scientific point of view, randomised double blind comparisons versus placebo are needed, to permit adequate evaluation of efficacy, though showing superiority over an active comparator could be an acceptable alternative.	-
Arms	2.1	ethics for placebo use	It would be detrimental to public health and ethically unacceptable to grant a license to a medicinal product to be used in depression without unambiguous evidence of its activity.	
	2.1	active control	Three-arms including both placebo and active control are recommended.	4.5 There is wide agreement that a number (preferably three to five) of studies in phase III should compare new compound with a placebo and with an established drug of demonstrated efficacy in similar pharmacological class.
	5.2		In principle, to assess the effect of medical products, parallel, double blind, randomised placebo controlled trials are necessary. In addition, comparison with a standard product in an adequate dose is generally needed.	-
placebo wash-out period	6.4		Controlled, parallel fixed dose studies, using at least 3 dosage to establish <u>are</u> needed to establish as far as possible the lower end of the clinical effective dose range as well as the optimal dose. Generally it is useful to add placebo arm as well as an active comparator.	-
	5.2		Generally placebo wash-out period to exclude placebo responders is not useful and may impair generalization of the results.	3.5.1 When safe and feasible, each study subject should have a drug free period for several days prior to receiving the study medication.... There are two reasons for this procedure. One, rapid remitters and placebo responders can be detected and eliminated from the study,.....
duration	2.1	short-term trial	6 weeks	4 weeks
	2.2	randomised withdrawal study	open phase; 8-12 weeks, randomised phase; 6months	3.7 phase II

trial design	sample size	5.2	see 5.2			-	
	need to document	5.1	severity, detailed history.			-	
		5.2	prior or concomitant medication			-	
		5.2	drop-out and reasons			-	
		5.2	psychotherapy etc			-	
			-	-	4.5.1	Data regarding long-term safety may also be obtained from a number of studies rather than from a single trial formally structured one.	
efficacy assessment	short-term trial	3.1	secondary responder rate			-	
	long-term trial	3.2	a number of patients relapsing/ time to event		HAM-D-17 or MADRS is acceptable	-	
		7		Specific attention should be paid to the possibility of suicide and where relevant Serotonergic syndrome.			-
safety assessment		7				-	
	safety assessment	7.1	Rebound/ Withdrawal phenomena/ Dependence		In some short-term and long-term trial, treatment should be stopped abruptly and patients should be followed for a suitable duration.		-
		7.2	psychiatric adverse reactions				-
		7.3	hematological adverse reactions				-
		7.4	cardiovascular adverse reactions				-
		7.5	sexual dysfunction				-
		7.6	long-term safety				-

## II. 分担研究報告書

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究

(H21-医薬-指定-037)

分担研究報告書

「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究

研究分担者 神庭重信 九州大学病院精神科神経科 教授

研究協力者 三浦智史 九州大学大学院医学研究院精神病態医学

研究要旨：うつ病は、精神疾患の中で最も頻度が高い疾患のひとつであり、その社会経済的な影響は非常に大きくなってきている。1957年にイミプラミンに抗うつ作用が発見されて以降、うつ病に対する精神科薬物療法はめざましい発展を続けてきたが、同時に問題点も明らかとなってきた。本研究では、新規抗うつ薬候補薬剤の臨床試験について標準的な方法および手順を示すガイドラインを作成することを目的とした。特に、我々は、対象集団に関する問題に焦点を絞り、文献的に考察を行い、研究班会議において他の研究者とも議論を重ねたうえで、ガイドラインへの取り込み作業を行った。結果、国内の関連するその他のガイドラインや、他国における同様のガイドラインとの整合性を維持しつつ、実現可能性も考慮された、実践的なガイドラインが作成することができたと考えられる。

## 1. 研究目的

うつ病は生涯有病率が10%を超えるとされており、精神疾患の中では最も頻度の高い疾患の一つである。また、多くの患者は、20～50歳の間で発症し、その一部は、反復性の経過をたどり、本人のみではなく家族に対しても、精神的ならびに社会・経済的に大きな負担となる疾患でもある。WHOは、社会的負担の大きさを障害調整生存年数（Disability adjusted life-years: DALYs）で評価し、うつ病が2000年の時点ですでに全疾患中4位であり、2020年には2位に到達すると推測している<sup>1)</sup>。

うつ病の治療方法には、おもに、薬物療法と精神療法があり、重症度や病態に応じてさまざまな組み合わせで使用されている。ことに、

1957年にイミプラミンに抗うつ作用が発見されて以降、うつ病に対する精神科薬物療法の発展・進歩は目覚ましいものがあり、その内容も洗練されてきている。さらに、1980年代後半より、従来型の三環系ならびに四環系抗うつ薬に加えて、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors）等の新規抗うつ薬の開発、発売が世界各国で相次ぎ、うつ病の啓蒙活動とも連動して、巨大な市場を形成するに至った。

一方で、抗うつ薬の新薬承認にかかわる臨床試験においては、年々プラセボ反応率が上昇してきていることなどの要因により、新薬の有

効性を証明することが困難な場面が認められるようになってきた。さらに、今後、臨床試験が国際化する方向性が示されており、質の高い臨床試験を科学的かつ倫理的に行うための標準的な方法を示したガイドラインの策定が要請されている。

このような背景のなか、本研究は、抗うつ薬として開発される新医薬品の有効性及び安全性を検討するため、臨床試験の計画、実施、評価法等について標準的方法と手順を示すガイドラインを策定することを目的としている。特に、我々は以下の項目について検討を行った。

#### ①対象集団

- 1) 試験成績の一般化可能性を担保するための選択基準と除外基準
- 2) 一般集団における高齢者の占める割合と治験への組み入れの必要性
- 3) 治療抵抗性の定義と当該患者集団を除外するための除外基準の設定

#### 2. 研究方法

主に上記分担項目に関して文献的な考察を行い、研究班会議において、他の分担研究者と議論の上、ガイドライン（案）に盛り込んでいく作業を行った。

#### 3. 研究結果

- 1) III 臨床評価方法、2. 対象集団、(1)選択基準及び除外基準の設定、の項目では、「被験者集団の重症度の分布は有効性評価に影響を及ぼす」ことを明記し、「薬効評価の観点からは、中等度以上の被験者集団を対象として臨床試験を行うことが一般的であり、必ずしも軽度のうつ病患者を含める必要はない。」と表現した。
- 2) III 臨床評価方法、2.対象集団、(3)高齢者

について、という項目を立て、ICH E7 ガイドラインを踏まえた有効性および安全性の検討が必要であることを記載した。また、「探索的試験では非高齢者のみを対象とすることが許容される」こと、「検証的試験及び長期投与試験については、実臨床の年齢分布に応じた高齢者を含む被験者集団を対象とし、非高齢者及び高齢者間で有効性及び安全性に差異がないか検討することが必要である。」こと、を記載した。

- 3) III 臨床評価方法、8. その他の留意事項、(2) 治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験の留意点、という項目を立て、Rush&Thase らの一般的な定義<sup>4)</sup>を記載するとともに、「治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験では、その選択基準及び除外基準において、治療抵抗性の定義を明確に設定すべきである」と記載した。

#### 4. 考察

- (1) 試験成績の一般化可能性を担保するための選択基準と除外基準

プラセボ対照二重盲検試験の結果と実際の臨床現場との乖離については、精神科領域に限らず、問題とされてきた。Zimmerman らは、実際に外来を初診したうつ病患者を対象として、標準的な臨床試験の適格基準を満たしていた症例の割合を調査報告している。その結果、全 346 症例のうち、およそ 1/6 が精神病性の特徴を伴うもの、もしくは双極性障害として除外され、残りの 293 症例のうち、実に 86%に当たる 252 症例が、並存疾患や自殺念慮の存在のために、適格基準を満たさなかった<sup>2)</sup>。

また、重症度については、実際に外来を初診したうつ病患者の 71%がハミルトンうつ病評価尺度で 22 点以下であったのに対して、多

くの臨床試験では、適格基準として同評価尺度17項目で18点以上、21項目で20点以上と設定されていることが指摘されている<sup>3)</sup>。

さらに、これまでに行われた臨床試験の結果を解析した報告では、実薬—プラセボ間の有効性の差は、試験組み入れ時の重症度に相関しており、開始時の重症度が高いほど、その差も大きくなることが示されている。

以上の知見をふまえ、ガイドライン、III 臨床評価方法、2. 対象集団、(1)選択基準及び除外基準の設定、の項目では、「被験者集団の重症度の分布は有効性評価に影響を及ぼす」ことを明記し、「薬効評価の観点からは、中等度以上の被験者集団を対象として臨床試験を行うことが一般的であり、必ずしも軽度のうつ病患者を含める必要はない。」と表現した。

## (2) 一般集団における高齢者の占める割合と 試験への組み入れの必要性

うつ病は、高齢者（65歳以上）でも多く認められる疾患である。若年者に認められるうつ病との病態の差異について議論のある部分ではあるが、現時点では明らかになっていない。一般に、高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関しては、ICH E7 ガイドラインが作成されており、これらを踏まえた有効性及び安全性の検討が必要となる。

本ガイドラインでは、III 臨床評価方法、2. 対象集団、(3)高齢者について、という項目を立ててその中に上記が明記されることになった。また、医薬品医療機器統合機構の見解も取り込み、「探索的試験では非高齢者のみを対象とすることが許容される」こと、「検証的試験及び長期投与試験については、実臨床の年齢分布に応じた高齢者を含む被験者集団を対象とし、非高齢者及び高齢者間で有効性及び安全性

に差異がないか検討することが必要である。」こと、を記載した。

## (3) 治療抵抗性の定義と当該患者集団を除外するための除外基準の設定

治療抵抗性うつ病に関する臨床研究はさまざまな報告があるが、その定義は研究によって多少の差異が存在し、必ずしもコンセンサスが得られたものがあるわけではない。

以上を鑑み、本ガイドラインでは、III 臨床評価方法、8. その他の留意事項、(2) 治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験の留意点、という項目を立て、Rush&Thase らの一般的な定義<sup>4)</sup>を記載するとともに、「治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験では、その選択基準及び除外基準において、治療抵抗性の定義を明確に設定すべきである」と記載するにとどめた。

## 5. 結論

本研究により、抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン案が作成された。我が国におけるその他の関連するガイドラインや、今後の国際共同試験を視野に入れて、関係各国のガイドラインとの整合性を維持しつつ、科学的かつ倫理的に、新規抗うつ薬の安全性と有効性を検証するための臨床試験を行う際の、標準的な方法と手順が示されたと考えられる。

## 6. 健康危険情報

特記事項なし

## 7. 研究発表

### ① 論文発表及び学会発表

なし

### ② 書籍

- 1) 樋口輝彦、不安抑うつ臨床研究会[編], 「向精神薬の過去・現在・将来—CNS

領域の知見をめぐって」(仮題), *in press*:

日本評論社

(草稿を末尾に添付)

8. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

<引用文献>

- 1) World Health Organization. *Depression*.  
2010; Available  
from: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/).
- 2) Zimmerman M., *Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice?* Am J Psychiatry, 2002. **159**(3): p. 469-73.
- 3) Zimmerman M., *Symptom severity and exclusion from antidepressant efficacy trials.* J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(6): p. 610-4.
- 4) Rush AJ, Thase ME, Dubé S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry. 2003 Apr 15;53(8):743-53.

## 「抗うつ薬の現状と新薬開発の課題」

三浦 智史、神庭 重信

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

## 1. 抗うつ薬の現状

うつ病は、国や地域によって多少の違いが認められるものの、生涯有病率が15%前後であり、精神疾患の中では最も頻度の高い疾患の一つである。WHO(World Health Organization)の推計によると、全世界のうつ病罹患者数は、1億2100万人以上に達していると言われている。しかし、これら多くのうつ病罹患者が適切な治療を受けているわけではなく、その25%以下、国によっては10%以下、しか適切な治療を受けることができていないことも報告されている[1]。

また、うつ病は、疾患そのものによる直接的な影響以外にも、自殺や休職などにより、間接的に社会経済に大きな影響を与えている。WHOは、社会的負担の大きさを障害調整生存年数(Disability adjusted life-years: DALYs)で評価し、うつ病が2000年の時点ですでに全疾患中4位であり、2020年には2位に到達すると推測している[1]。

このように保健衛生上のうつ病対策の重要性が認識されるに従い、全世界的にうつ病に関する啓発活動が盛んとなり、うつ病は治療可能な疾患であるという知識が広められていった。

## 1.1. 抗うつ薬処方量の推移

ちょうど、時期を前後して、従来型の三環系抗うつ薬に代わる、より副作用の少ない抗うつ薬として、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(Selective Serotonin reuptake inhibitor, SSRI)をはじめとする新規抗うつ薬が相次いで発売された。米国では、1988年に最初のSSRIとなるフルオキサチンが発売された。そして、抗うつ薬の総投与量は、1999年には、1985年のおよそ4倍にまで増加し、その増加分の実に69%はSSRIによるものであった。一方、1985年には全抗うつ薬処方の59%を占めていた三環系抗うつ薬は、1999年には21%にまで減少していた[2]。

我が国では、米国から遅れること10年、1999年に我が国最初のSSRIとなったフルボキサミンが発売された。その後、うつ病を含む気分障害で病院を受診した患者数は、1996年の43.3万人から、2008年には104.1万人へと急激に増加した。それに伴い、抗うつ薬の市場規模も、1998年までは150億円規模で推移していたものから、近年では1000億円と見積られるまで急成長してきた。その内訳を見てみると、売上錠数において、従来型の

抗うつ薬は、ほぼ横ばいもしくは微増しているのに対して、SSRIを含む新規抗うつ薬が大きな増加を見せている[3]。間接的なデータではあるが、1000人当たりの抗うつ薬の種類別処方量の年次推移を米国と比較してみても、三環系抗うつ薬をはじめとする従来型抗うつ薬の処方量は、ほぼ横ばい、もしくは微増しているのに対して、SSRIおよびその他の新規抗うつ薬の処方量は米国のほぼ10年遅れの経過で、まったく同様の顕著な増加傾向を示している[2, 4]。

Greenbergらは、米国におけるうつ病に伴う社会的費用を詳細に分析し、1990年と2000年でその内訳がどのように変化したのかについて報告している(表1)[5]。米国におけるうつ病患者数は、推計で1750万人(1990年)と1810万人(2000年)であり、大きな変化は認められなかった。しかし、そのうち実際に治療を受けている患者数は、490万人(1990年)から790万人(2000年)へと急激に増加していた。社会的費用総額では、1990年には、773.55億ドル(2000年の価値に換算した値)から、2000年には830.80億ドルへと増加していたが、自殺に関連した費用、および仕事と関連した費用に関しては、わずかながら減少していたのに対して、診断や治療に用いられた直接的費用は増加していた。そして、その内訳では、入院患者にかかる費用が減少し、外来患者にかかる費用が増加しており、さらに、特徴的だったのは、薬剤の費用が5倍にも増加していたことであった。

我が国で同様の研究結果が報告されているか筆者らは把握していない。しかし、うつ病患者の増加、入院治療から外来治療へのシフト、うつ病薬物療法における新規抗うつ薬の占める割合の増加など、この10年間に経験してきた我が国の状況とよく一致しており、うつ病薬物療法においてはまさに米国の10年あとを歩んでいるように感じられる。

## 1.2. 抗うつ薬開発の現状

このように、我が国においても、新規抗うつ薬を中心とした処方量の増加が認められている。しかし、一方で、すでに海外では有効性、安全性ともに確立され、標準的に使用されている薬剤についても、我が国では製造、販売承認が得られていないものが多数存在している。

新規抗うつ薬についてみると、海外では、フルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン、フルボキサミン、シタロプラム、エスシタロプラム、ミルナシプラン、ベンラファキシン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルタザピン、ブプロピオンなどが発売されているが、我が国で発売されているものは、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ミルナシプラン、加えて最近発売されたミルタザピンを含む、5種類のみである。海外で臨床データが最も豊富なフルオキセチンや、米国心臓協会(American Heart Association, AHA)が出したアドバイサリーのなかで冠動脈疾患患者のうつ病に対して、セルトラリンとともに推奨されていたシタロプラムについては、我が国での臨床開発が見送られている。一方、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(Serotonin and

Noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI)であるデスベンラファキシンやデュロキセチン、ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害剤(Noradrenaline and Dopamine reuptake inhibitor)であるブプロピオンは、現在臨床開発中である。

## 2. 新薬開発の課題

### 2.1. 臨床試験の問題点

このように優れた抗うつ薬が我が国で承認・販売にまで至らない、もしくは販売に至るまでに時間がかかっている理由には、我が国の新薬開発にかかわる臨床試験の問題が大きく影響を与えていると考えられる。そもそも、我が国の臨床医は多忙を極め、臨床試験に積極的に参加することが困難である、などの理由は置いておいても、抗うつ薬の臨床試験で特に問題となる、1)プラセボ対照の問題、2)臨床試験組み込み基準の問題、3)症状評価方法の問題、に注目し話を進めていく。

#### 2.1.1. プラセボ対照の問題

そもそも、我が国では抗うつ薬の臨床試験として、すでに市販されている実薬を対照とした非劣性試験が行われてきた。新規抗うつ薬でも、フルボキサミンはアミトリプチリン、パロキセチンはトラゾドン、ミルナシプランはイミプラミンとミアンセリン、とそれぞれ比較された[6]。その理由としては、プラセボ対照を臨床試験で用いることの倫理性について、専門家間でコンセンサスが得られなかったことが大きい。

しかし、新薬の有効性を証明する科学的妥当性を確保するには、非劣性試験では不十分でありプラセボ対照が必須であること、また、臨床試験の国際化の流れの中で、我が国のみ異なるデザインを採用することが非現実的となってきたこと、などの理由で、我が国においてもプラセボ対照試験が行われるようになってきている。

我が国で最初にプラセボ対照で行われた臨床試験は、セルトラリンの再燃抑制試験であり、プラセボ使用に伴うリスクを最小に抑えるために採用されたデザインであった。その後には計画された、ミルタザピン[7]やデュロキセチン[8]、デスベンラファキシン[9]の臨床試験では、標準的なプラセボ対照ランダム化二重盲検試験のデザインが採用されている。

人を対象とする医学研究の倫理的原則を定めたヘルシンキ宣言が2008年に改定され、臨床試験においてプラセボを使用することの倫理的問題についてあらたに項目が付け加えられた。そこには、原則として「新しい治療法の有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない」と記載されている。ただし、プラセボの使用が認められる場合として、1)現在証明された有効な治療行為が存在しない研究の場合、2)科学的に健全な方法論的理由によりプラセボの使用が必須であって、かつ患者に重篤または

回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合、と付け加えられている[10]。

うつ病は、自然経過のうちに軽快・寛解に至る可能性のある疾患であり、プラセボ反応率が非常に高い疾患である。さらに、SSRIをはじめとして、新規抗うつ薬の中には、用量—反応関係が認められない薬剤もあり、真に新薬の有効性を検証するためにはプラセボの使用が必要であることから、「科学的な方法論的理由」は十分に存在していると考えられる。

残るは、患者に重篤で回復できない損害のリスクがあるかという問題になるが、うつ病患者を対象とした臨床試験では、自殺リスクの問題と言い換えることができるであろう。実際の臨床試験では、自殺のリスクが高いと評価される症例は、除外基準として設定されていることが多く、これまでに海外で行われたプラセボ対照試験において、プラセボ投与群で自殺者が多いというデータは示されていない[11]。逆に、25歳未満の症例では、自殺や自殺関連行動のリスクが、抗うつ薬投与群でプラセボ投与群よりも高いということも明らかになってきており[12]、この問題に関しては、組み込み基準、除外基準の設定を含む適切な試験デザインと、注意深い臨床的観察により回避すべきであると考えられる。

2002年に米国 National Depressive and Manic-Depressive Association が、気分障害の臨床試験においてプラセボを使用することに関するコンセンサス・ステートメントを発表している[11]。その中で、同様の問題にふれ、「残念ながら現時点においては、気分障害に関しては十分な差を持って、プラセボよりも有効性が高い標準的な治療法が確立されておらず、既存の治療法に対する非劣性試験のみでは、新しい治療法の真の有効性を科学的に証明できない」とし、現時点ではプラセボを対照として比較する必要性を強調している。

同時に、倫理的な問題への懸念も記載されており、インフォームド・コンセントの重要性が強調されている。患者はプラセボ投与の可能性のある臨床試験に自らの自由意思で参加することを十分に理解しておく必要があり、さらに、その臨床試験は具体的な医療を提供するものではなく、もし症状の改善を期待するのであれば臨床試験に参加するのではなく、標準的な治療を受けるべきであることについて十分な情報を提供されている必要がある。そして、試験実施者は、十分な医学的セーフガードを提供する必要があり、こうして、はじめてプラセボの投与が倫理的となりうると記載されている。

プラセボ対照をめぐるもう一つの問題点として、うつ病を対象とする臨床試験でのプラセボ反応率が高いことがあげられる。うつ病を対象とする臨床試験におけるプラセボ反応率は、30%から40%と見積もられており[11]、年々高くなってきているため、実薬との差が付きにくいという状況が生じている。プラセボ反応率には、のちに述べる試験組み込み基準や症状評価方法など、さまざまな要因が関連しているが、試験開始時の症状の重症度との関連が明らかとなってきている。

Kirschらは、フロキセチン、ベンラファキシン、ネファゾドン、パロキセチンの4種類の新規抗うつ薬に関して、米国FDAに提出されたすべてのデータを集めてメタ解析し、症状の改善度は、試験開始時の症状の重症度の関数であらわされ、プラセボ—実薬間の改善度の差が、イギリスNICEの有効性の基準を満たすのは、試験開始時のハミルトンうつ病

評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)で 28 点以上の場合であることを報告している。そして、その差は、重症度が高くなることによって実薬投与群の改善度が大きくなるのではなく、プラセボ投与群の改善度が小さくなることによると結論づけた[13]。

試験デザインとしてプラセボ反応群を除外し、実薬—プラセボ間の改善度の差を際立たせる工夫として、プラセボ・リードインデザインが採用された試験もある。実際に、我が国で行われたデュロキセチンの有効性試験では、ランダム化割り付け前に、1 週間のプラセボ投与期間が取られていた[8]。

Trivedi らは、101 のプラセボ・リードインデザインが採用された臨床試験を解析し、1)プラセボへの反応率を下げない、2)実薬—プラセボ間の有効性の差を広げない、3)ランダム化後の実薬への有効性にも影響を与えない、ことを見出し、うつ病に対する有効性試験において、同試験デザインを採用するメリットが存在しない可能性を指摘している[14]。

一方、Faries らは、単盲検プラセボ・リードインが有効でない原因の一つに試験組み込み時に重症度を重く評価してしまう傾向(インフレーション・バイアス)の可能性を考慮し、二重盲検プラセボ・リードインデザインを採用することによって、実薬—プラセボ間の改善度の差を際立たせることに成功したと報告している[15]。

#### 2.1.2. 症状の評価方法の問題

これまでの多くのうつ病に対する臨床試験で、症状評価尺度として HAM-D が用いられてきた。しかし、HAM-D は、身体症状や睡眠、不安に関する項目が多く含まれており、総得点の変化で評価する場合には、それらの随伴症状の影響が、うつ病の中核症状である抑うつ気分や、興味または喜びの喪失などの影響よりも、大きくなる可能性が懸念されている。そこで、より情動や認知機能に関して鋭敏な MADRS(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) [11]が用いられる機会も多くなっている。さらに、インフレーション・バイアスを避けるために、試験組み込み基準を決める評価尺度と、有効性評価に用いる評価尺度を異なったものにするなどの工夫もされている。また、今後は QOL(Quality of Life)を評価する尺度の併用が、とくに長期投与試験においては推奨されるようになるかもしれない。

新薬の有効性を評価する臨床試験は、多施設共同で行われることがほとんどであり、さらに今後は国際共同治験として行われる機会が多くなると考えられる。その際に、たとえばどのような評価尺度を用いたとしても、評価者間で評価にばらつきが大きければ、その臨床試験結果の妥当性は著しく損なわれることになる。そこで、評価者へのトレーニング方法や、評価者を評価する方法などが研究されその有効性が報告されている[16-17]。また、インターネットや電話などを利用して、遠隔地より症状評価を行った際の妥当性の研究なども行われており、よくトレーニングされた少数の評価者による集中評価により、評価の信頼性を上げる工夫も模索されている。

### 2.1.3. 臨床試験組み込み基準について

ほとんどの臨床試験では、操作的診断基準である DSM 診断で大うつ病性障害と診断され、特定の評価尺度を用いて、ある一定の重症度以上の患者が試験に組み込まれることになる。今日のように操作的診断基準が広く用いられるようになる以前は、うつ病の診断は、はっきりとは区別できないながらも、病前性格や病歴などの情報を参考にしながら、内因性うつ病、メランコリー型うつ病であるとか、反応性うつ病、神経症性うつ病などと、抑うつの質の違いを意識したものであり、前者を、薬物療法をはじめとする身体的治療が特に有効な一群であると認識していた。

その後、DSM に代表される操作的診断基準が出てきて、うつ病は、患者の主観的体験に基づく症状により診断されるようになり、質的な違いは軽視され、重症度によってのみ分類されるようになった。それに伴い、うつ病の概念は広がりを見せ、結果的に質の異なる雑多な病態を含むものになり、現在のうつ病をめぐる臨床現場の混乱の原因ともなっている[3]。

これに対して、我が国では、うつ病の中核群とは何かを見直し、その辺縁に位置する病態について様々な新しい概念が提唱され議論されると同時に、概念的な整理も進んできているように感じられる[18]。新薬の有効性を正確に評価するためには、うつ病の中核群とされるような比較的均質な患者集団を抽出するような工夫が必要となる可能性が考えられる。そのような中核群の科学的な妥当性の検証は今後の課題の一つである。

### 2.2. 臨床試験と臨床現場との乖離

本来、新薬の承認に係る臨床試験は、その薬剤の有効性と安全性を確認する目的で行われるものである。しかし、経済的理由その他で、医師主導型臨床試験が広く行われていない現状においては、それらの情報を実臨床に応用せざる得ないことが多い。そして、多くの場合、臨床試験と実際の臨床現場には、大きな溝が横たわっている。

Zimmerman らは、外来を初診したうつ病患者 346 症例のうち、臨床試験の標準的な適格基準を満たす患者の頻度について調査報告している。その結果、およそ 1/6 が、双極性障害もしくは精神病性の特徴を伴うために除外され、残りの 293 症例のうち、86%にあたる 252 症例が、不安障害もしくは物質使用性障害の並存、軽症例、現在の自殺念慮を理由に除外されたとしている[19]。ここで示された臨床試験と実臨床との差は、1)並存疾患、および 2)重症度である。臨床試験において、自殺念慮の存在や他の並存疾患を有する症例を除外することは、参加者の安全を確保し、有効性を評価するという科学的要請上、ある程度已む得ない部分があると考えられる。

しかし、実臨床で遭遇する多くのうつ病患者は、有効性評価のための臨床試験に組み込