

まれた患者よりも軽症例が多いという点については、注意しておく必要がある。実際の臨床で外来を受診するうつ病患者の、実に71%がHAM-Dで22点以下であったことが報告されている[20]、一方、多くの臨床試験では、HAM-D 17項目で18点以上、21項目で20点以上が組み入れ基準のカットオフとして設定されている。そして、以前に議論したように、実薬—プラセボ間で有効性の差が明らかになるのは、さらに重症度が高い場合である

はたして、こうした軽症症例に対して、抗うつ薬が本当に有効であるのかについては、検討の余地がありそうである。

### 3. おわりに

抗うつ薬の現状から、我が国における抗うつ薬の臨床試験に関する諸問題について、いくつかのテーマを絞って述べてきた。我が国でも、プラセボ対照ランダム化二重盲検試験という、外国と同様の試験デザインが可能になってきており、諸外国並みに新規抗うつ薬が使用できるようになりつつある。

現在、国立精神神経センターを中心として、筆者らも参加して、「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」が進行している。この中で、抗うつ薬の新薬承認に係る臨床試験を計画する場合に考慮すべき事項が、具体的に示される予定となっている。

今後は、これまでとは異なる作用機序を持つ抗うつ薬の開発が期待されており、これまでのように我が国での承認が遅れ、患者に多大な不利益を引き起こさないように、臨床試験の体制整備を行っていく必要がある。

表1 うつ病に伴う経済的負担、1990年と2000年の比較

|           | 1990年 (億ドル)<br>(2000年の価値に換算) | 2000年(億ドル) |
|-----------|------------------------------|------------|
| 直接的費用     | 198.33                       | 260.87     |
| 入院        | 133.68                       | 88.83      |
| 外来        | 46.32                        | 68.03      |
| 薬剤        | 18.82                        | 104.00     |
| 自殺に関連した費用 | 55.84                        | 54.50      |
| 職場での費用    | 518.88                       | 515.43     |
| 欠勤        | 394.50                       | 362.48     |
| 病気を伴う出勤   | 124.39                       | 152.95     |
| 合計        | 773.55                       | 830.80     |

Greenberg et al. [5]より翻訳改変

## 参考文献

- 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/).
- Grunebaum M. F., et al., *Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999*. *J Clin Psychiatry*, 2004. **65**(11): p. 1456-62.
- 宮岡等, うつ病の混乱 —科学・社会・経済のはざままで—. *臨床精神病理*, 2008. **29**(2): p. 179-183.
- Nakagawa A., et al., *Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68**(6): p. 908-16.
- Greenberg P. E., et al., *The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000?* *J Clin Psychiatry*, 2003. **64**(12): p. 1465-75.
- 山口聡、山本裕, 三環系・四環系抗うつ薬の現状と役割. *臨床精神薬理*, 2007. **10**(10): p. 1843-1852.
- 医薬品医療機器総合機構. *新薬の承認申請に関する情報 -リフレックス錠 15mg-*. 2009 Available from: [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g090708/17005000\\_22100AMX01823\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g090708/17005000_22100AMX01823_A100_1.pdf).
- 樋口輝彦、村崎光彦、上島国利, *Duloxetine の大うつ病性障害に対する臨床評価*. *臨床精神薬理*, 2009. **12**(7): p. 1613-1634.
- ClinicalTrials.gov. *Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained Release (DVS SR) in the Treatment of Major Depressive Disorder*. 2009; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00798707>.

10. World Medical Association. ヘルシンキ宣言(日本医師会訳). 2008; Available from: [http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html).
11. Charney D. S., et al., *National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(3): p. 262-70.
12. Stone M., et al., *Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration*. BMJ, 2009. **339**: p. b2880.
13. Kirsch I., et al., *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Med, 2008. **5**(2): p. e45.
14. Trivedi M. H. and Rush H., *Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications?* Neuropsychopharmacology, 1994. **11**(1): p. 33-43.
15. Faries D. E., et al., *The double-blind variable placebo lead-in period: results from two antidepressant clinical trials*. J Clin Psychopharmacol, 2001. **21**(6): p. 561-8.
16. Jeglic E., et al., *A novel approach to rater training and certification in multinational trials*. Int Clin Psychopharmacol, 2007. **22**(4): p. 187-91.
17. Kobak K. A., et al., *A new approach to rater training and certification in a multicenter clinical trial*. J Clin Psychopharmacol, 2005. **25**(5): p. 407-12.
18. 神庭重信、黒木秀俊[編], *現代うつ病の臨床*. 2009: 創元社.
19. Zimmerman M., Mattia J. I., and Posternak M. A., *Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice?* Am J Psychiatry, 2002. **159**(3): p. 469-73.
20. Zimmerman M., Posternak M. A., and Chelminski I., *Symptom severity and exclusion from antidepressant efficacy trials*. J Clin Psychopharmacol, 2002. **22**(6): p. 610-4.

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

「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

研究分担者 中林哲夫 国立精神・神経センター 治験管理室医長

研究要旨：臨床評価ガイドラインの作成にあたり、米国医薬食品局（US Food and Drug Administration: FDA）及び欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMEA）により臨床評価ガイドラインについて調査した。また、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（<http://www.clinicaltrials.gov/>）に登録されている試験のデザインについても調査し、臨床試験の現状について把握した。

#### A. 研究目的

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位であり、なかでもうつ病と統合失調症を対象とした試験の登録件数が多く<sup>1)</sup>、当該領域の新薬開発は活発である。しかし、これまでは、本邦での抗うつ薬の治験は、ICH E10 ガイドライン<sup>2)</sup>で問題が指摘されてきた試験デザインである実薬対照の非劣性試験もしくは同等性試験が主流であった。本研究の目的は、本邦と海外が同調して医薬品開発が行える基盤を作るためにも、世界的視点で一定の評価を受けられるよう、治験に必要な臨床評価ガイドラインを作成することである。

#### B. 研究方法

FDA及びEMEAにより臨床評価ガイドラインについて調査した。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、選択・除外基準、対

象年齢層、有効性評価項目、症例数、対照群の設定、試験デザイン及び実施国について調査した。

#### C. 研究結果

海外規制当局の臨床評価ガイドラインは、EMEAからは2002年に公表<sup>3)</sup>されている。FDAからは1977年に公表<sup>4)</sup>されているが、その内容は最近の医薬品開発の現状と合わないため、海外規制当局の臨床評価ガイドラインについては、主にはEMEAによるガイドライン<sup>3)</sup>を中心に調査した。

NIHの臨床試験登録データベース

（<http://www.clinicaltrials.gov/>）には、企業主導によるうつ病を対象としたプラセボ対照の無作為化二重盲検比較試験（2004年から2010年1月までに開始された第II相もしくは第III相試験）のうち、安全性評価を主目的とした試験及びランダム化治療中止試験を除外すると、101試験が登録されていた。

これら101試験で、有効性の主要評価項

目として設定されていた症状評価尺度は表1のとおりであり、HAM-D（Hamilton Depression Rating Scale）又は MADRS（Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale）が多く使用されていた。

表1 主要評価項目に設定されている症状評価尺度

| 評価尺度    | 試験数 |
|---------|-----|
| HAM-D   | 44  |
| MADRS   | 36  |
| QIDS-SR | 1   |
| その他     | 1   |
| 不明      | 19  |
| 合計      | 101 |

また、被験薬投与の設定期間は表2の通りであり、多くが6週週間もしくは8週週間で設定されていた。

表2 各試験の投与期間

| 投与期間    | 試験数 |
|---------|-----|
| 4週週     | 2   |
| 6週週     | 18  |
| 8週週     | 53  |
| 9-10週週  | 6   |
| 11-12週週 | 3   |
| 不明      | 19  |
| 合計      | 101 |

#### D. 考察

臨床試験のデザインとして非劣性試験または同等性試験は、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。このため、被験薬の有効性を検討するためには、プラセボ対照試験が必要になる。しかし、うつ病を対象とした臨床試験の問題は、プラセボに対する反応性が高いことはこれまでも知られている<sup>3)</sup>。プラセボ反応性が高い患者を除外する方策については現段階では明確になっていないが、当該領域自体でプラセボ反応性が高いことは周知する必要がある。

有効性評価に影響を及ぼす要因として、その他には症状評価者の熟練度等がある。うつ病を対象とした試験においては、HAM-D もしくは MADRS の使用が国際的にも標準であるため、これらの評価尺度に対する評価者の十分なトレーニングが必要であることは言うまでもない。

EMA のガイドライン<sup>3)</sup>では、有効性及び安全性を探索もしくは検証する臨床試験では、その投与期間として6週週と設定することが推奨されている。今回の調査対象の試験の大半は、投与期間は6週週もしくは8週週と設定されていた。8週週を超えて投与期間を設定することは、臨床的にも疑問がある。

#### E. 結論

医薬品開発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については、以上の他の点についても抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）に具体的に示すこととした。

#### F. 研究発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

【引用文献】

- 1) Karlberg JP: Trends in disease focus of drug development. Nat Rev Drug Discov. 7: 639-640, 2008
- 2) 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
- 3) 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>
- 4) 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>

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

「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

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日本製薬工業協会寄附講座「医薬経済学教育研究プログラム」特別研究准教授

研究要旨：抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン（案）作成にあたって、米国医薬食品局（US Food and Drug Administration: FDA）および欧州医薬品審査庁（European Medicines Agency: EMA）の臨床評価ガイドラインとこれまでに公表されている国内と国外の抗うつ薬の臨床試験に関する報告を参照して、対象患者の精神症状の重症度、併用薬／併用治療、評価者の訓練に関する問題などについて調査、検討を行った。

#### A. 研究目的

これまでに実施されたさまざまな調査によると、わが国における大うつ病性障害の12ヶ月有病率は1.2～2.9%、生涯有病率は3～16%であり、わが国でさまざまな疾患によって失われた寿命の量的な減少や健康状態の悪化によって失われた障害調整生命年数（DALY）の6%前後をうつ病による喪失分が占めているとされる<sup>1)</sup>。以上に挙げた有病率やDALYの喪失分は精神科領域以外のさまざまな疾患と比較しても決して小さなものではないので、うつ病の新しい治療法が患者・家族や医療従事者のみならず、社会からも望まれている。

しかしながら、これまでのわが国におけるうつ病治療の状況を見ると、抗うつ薬の臨床開発は海外と比較して大幅に遅れる傾向が強く、海外では有効性を検証する上で方法論的にやや問題がある<sup>2)</sup>と言われる実

薬対照の非劣性試験や同等性試験が主流となっていた。

本研究はこのような状況を踏まえて、わが国で今後実施される抗うつ薬の臨床試験の質を担保すると同時に、海外からも一定の評価のもと、その結果が受け入れられることを可能とする臨床評価ガイドラインを作成することを目的として実施された。

#### B. 研究方法

FDA<sup>3)</sup>およびEMA<sup>4)</sup>の臨床評価ガイドラインを調査した上で、わが国のうつ病を対象疾患とした臨床試験の概要を参照して、対象患者の背景因子や併用が禁止あるいは制限されている治療法、あるいは有効性評価に関する評価者の訓練に関する問題について検討した。

## C. 研究結果と考察

## 1) 対象患者の背景因子に関する問題

うつ病を対象とした抗うつ薬の二重盲検試験では精神症状の有効性を評価するために HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), または MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)を使用するのが普通である。臨床試験では新規治療の治療効果がプラセボ,あるいは従来の治療のそれより統計学的,かつ臨床的に有意に優れていることを示さなければならず,加えて,うつ病患者はプラセボ投与に比較的反応しやすいのであまりに軽症の患者が試験に編入されると新規治療の治療効果の検証が困難になる。

そのために,臨床試験では編入時点の精神症状に cut-off point を設けて,一定のレベルより軽症の患者を排除するのが普通である。いくつか例を挙げると,木下によるミルタザピンのプラセボ対照二重盲検試験<sup>5)</sup>,および樋口らによるデュロキセチンのプラセボ対照二重盲検試験<sup>6)</sup>では試験編入時の17項目版HAM-D評点についてそれぞれ18点以上,19点以上という cut-off point が設けられているし,海外の臨床試験でもこれらと類似した cut-off point が設定されている。

しかしながら,さまざまな臨床試験の論文を調査すると,類似した cut-off point を設定したにもかかわらず,試験によって被験者の重症度に大きな差がみられることがある。例えば,1990年代以降のわが国で実施された各臨床試験における対象患者の編入時17項目版HAM-Dの平均点は22~25点であり,同じ時期の海外の試験でもほぼ等しい重症度の患者が試験に編入されてい

るにもかかわらず,先述の樋口らによるデュロキセチンのプラセボ対照二重盲検試験<sup>6)</sup>における編入時17項目版HAM-Dの平均点は20.4~20.5点と2~5点も軽症となっている。最近のわが国の臨床試験を取り巻く環境は急速に変化しているので,短絡的に結論を出すことは避けるべきであるが,同じ条件に従って患者をリクルートしたにもかかわらず,臨床試験によって対象患者の重症度が大きく異なる場合があることに注意を払う必要がある。今後はわが国でも国際共同臨床試験が行われる可能性があるが,その場合,わが国と海外の間で対象患者の背景因子に大きな差が見られる可能性に留意すべきであろう。

## 2) 併用可能な治療法に関する問題

うつ病患者は高い頻度で不安,不眠や自律神経症状が出現するために,ベンゾジアゼピンを併用せざるをえないことが多い。うつ病患者に対するベンゾジアゼピン投与の有効性については議論の余地があるが,少なくとも短期治療における有効性については近年実施されたメタ解析により検証済みである<sup>7)</sup>。抗うつ薬の臨床試験の投与期間は一般に6~8週程度なので,抗うつ薬の有効性評価に短期治療におけるベンゾジアゼピンの効果が混入する可能性がある。

加えて,通常臨床では抗うつ薬に十分に反応しないうつ病患者に他の抗うつ薬や気分安定薬,甲状腺ホルモン製剤の付加投与が試みられたり,あるいは電気けいれん療法やさまざまな心理治療が併用されることもあるが<sup>8)</sup>,これらの治療効果を抗うつ薬の治療効果と区別することも容易ではない。抗うつ薬の臨床試験を行う際には,併用薬,あるいは併用療法によってもたらされる影



響について注意を払うべきであり、有効性や安全性の評価に大きな影響がもたらされる治療を禁止したり、可能な限り影響の小さい薬剤に使用を制限するなど配慮すべきであり、併せて全ての併用薬及び併用療法の内容を試験終了後にそれらの影響を検討できるようにその内容と使用目的を記録すべきである。

### 3) 評価訓練の問題

うつ病治療の臨床試験では HAM-D や MADRS などといった精神病理学的評価尺度を用いて治療効果が評価される。したがって、必然的に評定者が HAM-D や MADRSなどを適切に評価できなければ新しい抗うつ薬の薬効を正しく評価することはできないことになる。しかしながら、評価尺度を適切に使用することは必ずしも容易ではなく、評価尺度の使用に関する十分な訓練を行わないと評定者によって評点がまちまちになってしまう可能性があることが指摘されている。例えば、藤井ら<sup>9)</sup>は37名の精神科医を対象に、統合失調症の精神症状評価尺度である PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) の評価者間信頼性について検討しているが、臨床経験や臨床試験の実施経験があるからといって必ずしも信頼性が高くはなっていない。

質の高い抗うつ薬の臨床試験を行うためには、HAM-D や MADRS などといった評価尺度に関する評定者の訓練を行うとともに、構造化面接法やアンカーポイントを洗練することによって評価尺度の質も上げてゆく必要が重要である。

## D. 結論

本稿では臨床試験のデザインに関する諸

問題のうち、対象患者の試験編入時の精神症状の重症度の問題と、併用薬・併用療法の問題、および精神症状の評価尺度の信頼性確保に関連した問題について考察した。以上の問題について研究班内で議論された内容については抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドラインの記載に反映されている。

## E. 研究発表

1. 稲垣 中: 労働生産性とうつ病. 精神科 15: 339-343, 2009.
2. 稲田俊也, 山本暢朋, 稲垣 中, 佐藤康一: SIGMA を用いた日本語版 MADRS 面接トレーニング DVD. 日本精神科評価尺度研究会, イメージブレーン, 2009.

## F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## 【引用文献】

- 1) 稲垣 中: 労働生産性とうつ病. 精神科 15: 339-343, 2009.
- 2) 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
- 3) 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>
- 4) 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>

- 5) 木下利彦: 新規抗うつ薬 mirtazapine のうつ病及びうつ状態の患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 1. 臨床精神薬理 12: 289-306, 2009.
- 6) 樋口輝彦, 村崎光邦, 上島国利: Duloxetine の大うつ病性障害に対して臨床評価—Placebo 及び paroxetine を対照薬とした二重盲検比較試験—. 臨床精神薬理 12:1613-1634, 2009.
- 7) Furukawa TA, Streiner DL, Young LT.: Antidepressant and benzodiazepine for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001026.
- 8) Suehs B, Argo TR, Bendele SD, Crismon ML, Trivedi MH, Kurian B; Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Major Depressive Disorder Algorithms, 2008. available online at [http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/TIMA\\_MDD\\_Manual\\_0806\\_08.pdf](http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/TIMA_MDD_Manual_0806_08.pdf)
- 9) 藤井康男, 宮田量治, 上島国利, 八木剛平, 村崎光邦, 三浦貞則: 症例ビデオを用いた PANSS Rater's Meeting に参加した評価者の信頼性検討. 臨床精神医学 24: 471-481, 1995.

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

研究分担者 平安良雄 横浜市立大学医学部精神医学教室

研究協力者 古野 拓 横浜市立大学医学部精神医学教室

研究要旨：本研究では、欧米における抗うつ薬の臨床評価ガイドライン、抗うつ薬の有害事象に関する臨床研究、欧米における抗うつ薬の安全性に関する関係機関からの勧告などの比較検討を通じて、臨床評価ガイドラインに取り入れるべき安全性に関する評価項目や評価方法、被験者の除外基準について検討した。近年では、抗うつ薬の有害事象として、離脱症候群、賦活症候群、自殺関連事象といったものが注目されており、特に、自殺関連事象については、関係機関からも注意喚起が行われている。それをふまえて、臨床ガイドラインには、それらの有害事象の評価を取り入れるだけでなく、特に自殺関連事象については、評価尺度の使用など具体的な評価法の検討も含まれるべきであると考えられた。

#### A. 研究目的

抗うつ薬の臨床試験における臨床評価ガイドラインを作成するにあたっては、薬効の評価だけでなく、薬剤の安全性評価や被験者の安全性確保をどのような方法で行うべきか、といった点に関する検討も不可欠である。本研究では、欧米における抗うつ薬の臨床評価ガイドライン、抗うつ薬の有害事象に関する臨床研究、欧米における抗うつ薬の安全性に関する関係機関からの勧告などについて調査することで、臨床評価ガイドラインに取り入れるべき安全性に関する評価項目や評価方法などについて検討した。

#### B. 研究方法

アメリカおよび欧州において使用されている抗うつ薬の臨床評価ガイドラインについては、それぞれFDA（食品医薬品局；U.S. Food and Drug Administration）のホームページ（<http://www.fda.gov/>）およびEMA（ヨーロッパ医薬品審査庁；European Medicines Agency）のホームページ（<http://www.ema.europa.eu/>）を用いて調査し、そのなかで安全性に関わる箇所の内容について検討した。また、欧米における抗うつ薬の安全性への警告などについても、FDAおよびEMAのホームページにあるwarning letter、product safety announcementを参照した。抗うつ薬の安全性に関する最近の臨床研究に関しては適宜MEDLINEおよびCochrane Libraryを用いて調査した。

## C. 研究結果

## (1) 抗うつ薬の臨床評価ガイドラインの比較

アメリカにおいてはFDAが、欧州においてはEMAが、それぞれ、抗うつ薬の臨床評価ガイドラインを作成している。

FDAによるガイドライン（Guidelines for the clinical evaluation of Antidepressant Drugs）は1977年作成のものである（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071299.pdf>）。そのなかで安全性に関わる記載としては、安全性あるいは有害事象の評価の必要性が述べられており、身体的な診察、ヴァイタル・サインの測定、血液学的検査、肝機能、腎機能、循環器系の評価のための検査を複数回行うべきであることは指摘されている。しかし、具体的にどのような症状に関する評価が必要であるかまでは明記されていない。

他方、EMAによるガイドライン（Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression）は2002年に改定されている（<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>）。安全性評価に関しては、注意を払うべき副作用として以下のようなものが挙げられており、また、自殺やセロトニン症候群には特に注意を払うことが強調されている。

- ①離脱症候群、依存性
- ②精神神経系...認知機能への影響、過鎮静
- ③血液...好中球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血
- ④循環器...高血圧、起立性定血圧、QT延長

⑤性機能・リビドーへの影響

⑥長期投与における安全性

## (2) 抗うつ薬の安全性に関する関連機関の対応について

抗うつ薬に関してこの約10年間の間にアメリカおよびヨーロッパにおいて出された勧告は、いずれも自殺関連事象に関わるものであった。FDAは2004年に全ての抗うつ薬で、小児の大うつ病における自殺関連事象が出現するリスクが高まることを勧告したが、さらに2006年には、小児のみならず若年成人においても、抗うつ薬使用時の自殺関連事象のリスク増加がみられること発表した。EMAからもまた2004年に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）に関して、小児・青年期の患者に使用する場合は自殺関連事象、自傷行為、敵意の出現に対して注意深く観察するよう、勧告がなされた。

## D. 考察

抗うつ薬の副作用としては、他の薬剤と同様に、血液、循環器、肝機能などにおける種々の副作用が考えられるが、それ以外に、近年特に注目されているのは、離脱症候群（discontinuation syndrome）、自殺関連事象、そして、それに一部関連している可能性のある、いわゆる賦活症候群（activation syndrome）といったものである。そして、30年以上前のFDAのガイドラインと2002年のEMAのガイドラインを比較すると、そのような抗うつ薬の副作用に関する最近の知見が臨床評価ガイドラインに取り込まれてきた経過をみてとることができる。

ただし、EMAのガイドラインにおいて

も、いまだ、それらの有害事象の評価法にまで踏み込んだ記載はみられない。しかし、抗うつ薬による自殺関連事象のリスクの増大の可能性が、すでに各関連機関から勧告として出されている現状を考えると、臨床試験においても、特に自殺の危険性の評価には、より客観的な手法を用いることが求められるであろう。今日では、自殺の危険性の評価尺度には C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) などがあり、このような標準化された評価法を抗うつ薬の臨床評価に取り入れることが望ましいと考えられる。

また、このような自殺関連事象のリスクは、被験者の安全性確保という観点からも考慮されるべきものでもある。抗うつ薬投与開始後の評価だけでなく、臨床試験の除外基準としても、評価尺度などを用いた自殺の危険性の客観的な評価が必要であろう。

#### E. 結論

抗うつ薬の臨床評価ガイドラインに取り入れるべき評価項目や評価方法などについ

て検討するために、欧米における臨床評価ガイドライン、有害事象に関する臨床研究、欧米における抗うつ薬の安全性に関する関係機関からの勧告などを比較検討した。抗うつ薬の有害事象としては、近年では、離脱症候群、賦活症候群、自殺関連事象といったものが注目され、特に、自殺関連事象については、関連機関からも注意喚起が行われている。このような知見から、臨床ガイドラインにはそれらの有害事象の評価を取り入れる必要があること、特に自殺関連事象については評価尺度など具体的な評価法の検討もすべきであることなどが確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 資料

## 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）

## 目次

|     |                                   |    |
|-----|-----------------------------------|----|
| I   | 緒言 .....                          | 1  |
| II  | 非臨床試験 .....                       | 3  |
|     | 1. 効力を裏付ける試験 .....                | 3  |
|     | 2. 薬物動態試験 .....                   | 3  |
| III | 臨床評価方法 .....                      | 3  |
|     | 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 ..... | 4  |
|     | 2. 対象集団 .....                     | 4  |
|     | 3. 治験実施医療機関 .....                 | 5  |
|     | 4. 有効性評価 .....                    | 6  |
|     | 5. 安全性評価 .....                    | 6  |
|     | 6. 併用薬及び併用療法の設定 .....             | 8  |
|     | 7. 被験者背景の記録 .....                 | 8  |
|     | 8. その他の留意事項 .....                 | 8  |
| IV  | 臨床試験 .....                        | 9  |
|     | 1. 臨床薬理試験 .....                   | 10 |
|     | 2. 探索的試験 .....                    | 11 |
|     | 3. 検証的試験 .....                    | 11 |
|     | 4. 長期投与試験 .....                   | 12 |
|     | 5. 製造販売後調査 .....                  | 12 |
|     | 6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験 .....          | 13 |

## I 緒言

うつ病は、抑うつ気分や不安・焦燥感等の気分・感情の障害を主症状として、意欲・行動の障害、さらには睡眠障害や食欲不振、疲労感等の身体症状を伴うことが多い精神疾患である。基礎的及び臨床的研究の進歩により、うつ病の病因、病態は明らかにされつつあるが、未だに十分には解明されていない。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ている。また、すべての患者の半数は20～50歳の間に発病しているとも推定されるが、小児や高齢者でもみられる。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、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。

うつ病の治療目標は、抑うつ症状の改善により精神的、社会的な生活の質の向上を図ることである。うつ病の治療の中心は薬物療法と精神療法であり、重症度や病態に応じて使い分けられる。現状では、抗うつ薬には三環系ならびに四環系抗うつ薬、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）等が含まれる。

本ガイドラインは、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概説したものである。本ガイドラインに準拠することにより、臨床試験を科学的かつ倫理的に行い、質的向上が図られ、国際的にも一定の評価が得られることを望むものである。しかし、うつ病の臨床的及び基礎的研究は、今後も急速に進歩することが予想され、新しい検査法、治療法が導入される時点において、本ガイドラインも適宜改訂されるべきである。また、本ガイドラインの運用に当たっては、合理的な根拠がある場合、必ずしも本ガイドラインに拘ることなく柔軟な対応が望まれる。

うつ病は、国際的な診断基準である DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) では「大うつ病性障害」、ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision) では「うつ病エピソード」及び「反復性うつ病性障害」等で定義されているが、添付文書の効能・効果における「うつ病・うつ状態」を取得することが目的であり、本ガイドラインでは「うつ病」という用語で統一する。

薬剤開発を目的とした臨床試験は、一般的に開発相の概念により臨床試験が分類され、第I相、第II相、そして第III相等で区分される。しかし、ICH E8 ガイドライン（「臨床試験の一般指針」。平成10年4月21日付け医薬審第380号。）では、臨床試験の分類の基礎として開発相による区分は必ずしもふさわしくなく、目的による分類が望ましいとされて



いること、ICH E9 ガイドライン（「臨床試験のための統計的原則」。平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号。）ではこの分類が使用されていないことも勘案し、本ガイドラインでは各試験の目的と位置付けをより明確にするために、各相試験については臨床薬理試験、探索的試験及び検証的試験として分類する。

## II 非臨床試験

非臨床試験は、①対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング、②医薬品の特性の明確化、③ヒトに投与するに際しての安全性の検討、④薬物相互作用の検討及び⑤適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集等のために求められるものである。非臨床試験は、ICH ガイドライン等の適切なガイドラインに従って実施されるべきである。

本ガイドラインは、抗うつ薬の開発のための臨床評価ガイドラインであることから、一般的に必要な非臨床試験のうち、抗うつ薬の開発において留意すべき事項として、効力を裏付けるための試験及び薬物動態試験について記載する。

### 1. 効力を裏付ける試験

#### (1) *in vitro* 試験

各種神経伝達物質（ノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニン、ドパミン、ヒスタミン等）の受容体等に対する作用を検討する。また、各種神経伝達物質のトランスポーターへの結合阻害作用や取り込み阻害作用等についても検討する。さらに、治験薬の特性に応じた薬理作用についても検討する必要がある。

#### (2) 動物モデルを用いた試験

薬効を裏付ける動物モデルを用いた試験には、強制水泳試験、尾懸垂試験、学習性無力試験、嗅覚摘出モデルによる試験、慢性緩和ストレスモデルによる試験、Novelty-suppressed feeding 試験、依存性薬物退薬モデルによる試験等がある。

(3) 代謝物の薬理作用についても検討し、それを加えた臨床用量の推定等を行う。

### 2. 薬物動態試験

(1) 動物を用いて吸収、分布、代謝、排泄を検討し、治験薬の薬物動態学的プロファイルを明らかにする。動物での毒性及び薬理試験の条件設定に役立つだけでなく、ヒトでの有効性及び毒性発現の可能性を知るために有用である。

(2) *in vitro* 試験により、ヒトにおける代謝酵素の解明、薬物相互作用等の検討を行う。さらに必要に応じて代謝酵素等の人種差、個人差を検討する。

## III. 臨床評価方法

本章では、抗うつ薬の開発を目的とした臨床試験に関する総論として、探索的試験及び検証的試験のデザイン決定における留意点について説明する。

## 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

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。プラセボを含まない又は治験薬の複数用量が用いられない実薬対照非劣性試験（又は同等性試験）に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できないことから、結果の解釈が困難となることがある。このため、抗うつ薬の開発において、実薬対照非劣性試験（又は同等性試験）により治験薬の有効用量を検討し有効性を検証することには限界があり、抗うつ薬の有効性及び安全性の検討には、プラセボ対照二重盲検比較試験が必要である。

薬剤開発では、よく計画され適切に実施された臨床試験により、有効性を検証し安全性が示される必要がある。しかし、急性期のうつ病患者にプラセボを長期間投与することは倫理的に問題であるため、臨床試験は投与期間を限定して行う。また、試験期間中に病状が悪化した場合の方策については、計画段階で検討しておくことが必要である。

一般的に、抗うつ薬の探索的試験及び検証的試験の投与期間は6～8週間と設定される。これを超える投与期間を設定する場合には、臨床的意義を考慮して試験成績を踏まえた根拠が必要である。また、投与期間を6週未満に設定することは、安全性評価が十分に行えない可能性があるため適切ではない。

臨床試験の実施中に病状の悪化等が認められた被験者に対して、当該試験の継続を中止することもあるが、その後に長期投与試験に移行可能と設定することは、安易な移行により当該試験の分析感度に影響を及ぼす可能性があるため推奨されない。

うつ病患者を対象とした臨床試験では、プラセボの反応性が高いことにも留意すべきであり、臨床試験の計画段階において、プラセボ反応性が高い患者集団を除外する方策について検討することも1つの方法である。

## 2. 対象集団

### (1) 選択基準及び除外基準の設定

臨床試験においては、有効性及び安全性評価に適した均質な集団を選択できるように、国際的に普及した診断基準を用いて選択基準を設定する必要があり、症状評価尺度のみで規定することは避けるべきである。現時点での診断基準としてはDSM-IV-TRの使用が推奨される。

臨床試験における対象の重症度は、選択基準において適切な症状評価尺度のカットオフ値により設定される。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。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。国内外で類似した試験を計画する場合であっても、実際の被験者集団の重症度分布に差異が認められる可能性がある。したがって、海外の臨床試験成績と比較するための試験計画を立案する場合（ブリッジング試験等）には、症状評価尺度のカットオフ値を単純に海外試験と同様に設定するの

ではなく、実際に組み入れられる被験者集団の重症度分布を推定し、参照する試験の分布と大きな差異が生じないようにすることが重要である。

双極性障害のうつ病エピソードは、単極性のうつ病と疾患特性が異なるために、うつ病を対象とした臨床試験においては除外すべきである。また、抗うつ薬の開発を目的とした臨床試験においては、その他の精神疾患（統合失調症、パーソナリティ障害、精神遅滞等）の併存は有効性評価に大きく影響を及ぼすため、具体的に規定し除外すべきである。同様に、有効性評価に影響を及ぼすと考えられるその他の要因（例えば、臨床試験中の診療区分（外来又は入院）の変更等）がないか試験実施前に検討し、配慮する必要がある。

臨床試験中の自殺の危険性については特別な配慮が必要である（「III 5. (1) 精神障害及び神経系障害に関連する有害事象」及び「III 8. (1) 小児集団を対象とした臨床試験の留意点」の項参照）。臨床試験の除外基準では、症状評価尺度等により具体的に規定し自殺の危険性のある患者の組入れを避けるべきである。

#### (2) 必要な被験者数

治験実施医療機関数及び被験者数は、統計学的な考察に基づき、試験目的、検証すべき仮説及び試験デザインに応じて設定される。複数の国又は地域において実施される国際共同治験を実施する場合には、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計画すべきである。詳細は、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）Q&Aの質問6を参照されたい。

#### (3) 高齢者について

うつ病は、高齢者（65歳以上）でも多く認められるため、ICH E7 ガイドライン（「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」。平成5年12月2日付け薬新薬第104号。）及びICH E7 ガイドラインに関するQ&A（平成21年12月16日付けのパブリックコメントによりガイドライン案を公表）を踏まえた有効性及び安全性の検討が必要となる。

高齢者と非高齢者の薬物動態プロファイル等で明らかな差異があると考えられる場合には、非高齢者（65歳未満）とは別に高齢者を対象とした臨床試験が必要となることがある。一般的には、探索的試験では必ずしも高齢者を含める必要はない。また、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。

### 3. 治験実施医療機関

治験の実施環境（医療従事者の充足度等も含む。）が有効性評価等に影響を及ぼすことがあるため、各実施医療機関の特性が大きく異ならないように考慮することが必要である。また、実施医療機関の選定は、ICH E9 ガイドライン（「臨床試験のための統計的原則」につ