

いて。平成10年11月30日付け医薬審第1047号。)を踏まえ、各施設が一定以上の被験者を確保し、極端に被験者数の少ない施設がないよう配慮する必要がある。

4. 有効性評価

有効性評価は、ベースライン及び治験薬投与開始後の抑うつ症状について、症状評価尺度を用いて経時的に行う必要がある。

主要な有効性評価は、信頼性及び適切性が検討され国際的に普及した症状評価尺度を用いることが必要であり、評点基準が明確に設定されているハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale)¹⁾ 又はMADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) の使用が推奨される。主要評価項目として、ベースラインから最終評価時におけるこれらの症状評価尺度の合計スコア変化量を検討する必要がある。

副次的な有効性評価としては、主要評価項目で得られた結果の妥当性を検討するだけでなく、得られた結果の臨床的意義を検討するために有用である。副次評価項目として、経時的なスコアの推移に加え、反応率、寛解率、CGI (Clinical Global Impression) 等を含めることが推奨される。通常、反応率は症状評価尺度の合計スコアがベースラインから50%以上減少した被験者の割合と定義される。また、寛解率はうつ病エピソードが軽度に至った被験者の割合であり、試験計画ごとに症状評価尺度の合計スコアのカットオフ値が設定される。

症状評価の訓練方法については、評価者間のばらつきを最小限とするために統一した方法により十分に検討する必要がある。特に、国際共同治験においては実施地域により評価方法が異なることがないよう配慮する必要がある。また、臨床試験の開始前には評価者の適切性についても評価することが必要である。

5. 安全性評価

臨床試験の実施中に観察されるすべての好ましくない徴候又は症状は、治験薬との因果関係の有無の如何にかかわらず「有害事象」として扱い、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用」として取り扱う。

有害事象の症例報告書での記録については、各事象と用量や被験者背景 (「III 7. 被験者背景の記録」の項参照) 等との関係を評価することが可能となるように、有害事象の内容、程度、発現時期及び消失時期、治験薬の服薬状況、処置の有無、経過、治験薬との因果関係の判定等を記録する必要がある。また、各被験者の中止及び脱落の理由、中止時期についても、重要な情報であるため記載する必要がある。死亡及びその他の重篤な有害事象については、詳細な経過を記載する必要がある。

安全性評価は、治験における一般的な評価に加えて、安全性プロファイルとして重要な

¹⁾ HAM-Dには、構造化面接用に作成された版として SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale) や GRID-HAMD (GRID-Hamilton Depression Rating Scale) があり、いずれも17項目もしくは21項目で構成される。同一薬剤の開発においては、各臨床試験の成績が比較可能となるように同一の版を使用する必要がある。

有害事象、うつ病治療において注目すべき有害事象にわけて評価する必要がある。

安全性プロファイルとして重要な有害事象は、治験薬の作用機序（例えば、セロトニン受容体、ドパミン受容体やノルアドレナリン受容体への作用、抗コリン作用や抗ヒスタミン作用）に関連した有害事象である。

うつ病治療において注目すべき有害事象としては、以下のようなものがある。また、これらの事象については、各情報を積極的に収集するためにも標準化された評価尺度がある場合には使用することが望ましい。

(1) 精神障害及び神経系障害に関連する有害事象

精神障害に関連する有害事象は、対象疾患との関連についても注意して評価する必要がある。特に、自殺に関連する有害事象²⁾、そして抗うつ薬の投与中に発現することもある不安、焦燥感や衝動性については、特別な配慮が必要である。

神経系障害に関連する有害事象（傾眠や鎮静等）については、製造販売後における実臨床で患者のQOLや社会的機能に影響する事象であるため、十分に評価する必要がある。

(2) 治験薬の中止に関連した有害事象及び依存性

治験薬の中止に関連した有害事象（離脱症候群等）と依存性については、評価自体の困難性を考慮して、盲検化された臨床試験において後観察期を設定した上で評価する必要がある。

同種同効の既承認薬等で既にこれらの有害事象や依存性の発現が明確になっている場合は、臨床試験の投薬期間の終了時に漸減期を設定した上で評価し、漸減方法の妥当性を評価することが必要である。また、新たな作用機序を有し中止に関連した有害事象の発現が不明確の場合にも、漸減期の必要性について臨床試験により評価する必要がある。

依存性が懸念される薬剤については、その発現時期の特定が困難であることも考慮して、長期投与試験においても評価する必要がある。

(3) 心血管系障害に関連する有害事象

心血管系障害に関連する有害事象（高血圧、頻脈、起立性低血圧等）に加えて、心電図検査の各パラメータ（QTc 間隔等）の評価も必要である。

(4) 耐糖能異常及び脂質代謝異常に関連する有害事象

対象疾患の症状として食欲不振が認められることもあり、治験薬の食欲や体重への影響のみでなく、生化学検査での糖代謝及び脂質代謝への影響も評価することが必要である。

(5) 血液障害に関連する有害事象

血液学的検査により、好中球減少症や無顆粒球症の発現の可能性について評価する必要がある。

(6) 性機能障害に関連する有害事象

性機能障害や性欲への影響について評価する。

²⁾: 自殺の危険性の評価尺度には C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) 等があり、日本語版も用意されている。

治験における一般的な評価に加え、以上の安全性プロファイルとして重要な有害事象及びうつ病治療において注目すべき有害事象、例えば過量服薬に関連する有害事象のように重要な情報については、既に得られている情報をもとに適切に評価を行い、必要に応じてその特徴や治療方法を臨床試験の実施前より情報提供する必要がある。

6. 併用薬及び併用療法の設定

一般にうつ病の治療では、抗うつ薬のほかに抗不安薬や催眠鎮静剤が併用されたり、精神療法等も行われたりすることがあるが、これらの併用薬及び併用療法は有効性評価のみでなく安全性評価にも影響を及ぼす可能性がある。このため、臨床試験の実施中に使用された全ての併用薬及び併用療法については、臨床試験の終了後に有効性評価や安全性評価に及ぼした影響を検討できるように、その内容と使用目的を記録する必要がある。

併用薬及び併用療法が有効性評価及び安全性評価に及ぼす影響を最小限とするために、併用される向精神薬については用法及び用量を変更しないように規定し、催眠鎮静剤の併用については、超短時間型に限定することが望ましい。また同様に、併用療法についてもその実施方法を変更しないように設定し、電気けいれん療法等の身体療法は、有効性評価に強く影響するため併用を禁止すべきである。

7. 被験者背景の記録

被験者背景については、無作為化の適切性、併用薬及び併用療法等が有効性や安全性評価に及ぼした影響、被験者背景が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響、そして各臨床試験間の比較可能性等を検討するために重要な情報であるため、症例報告書に記録することが必要である。

被験者背景として、通常は性別、年齢、身長、体重、診療区分（外来もしくは入院）、診断基準に従った診断名及び重症度、既往歴、自殺関連行動の既往、併存障害及び合併症の有無、病相回数、今回病相の罹病期間、初発からの期間、治験薬投薬前の症状評価尺度の評点、前治療薬の有無とその内容、併用薬及び併用療法の内容と目的等について記録される。

8. その他の留意事項

(1) 小児集団を対象とした臨床試験の留意点

小児のうつ病を対象とした臨床試験についても、原則的にプラセボ対照試験が必要である。

選択基準で設定される診断基準は、一般的にはDSM-IV-TRが使用される。当該集団の疾患の特殊性を考慮して、選択基準及び除外基準については、発達障害や適応障害等のその他の精神疾患を適切に除外することが可能となるように十分に検討した上で設定す

る必要がある。同様の理由により、臨床試験は小児領域の診療に精通した医療機関で実施する必要がある。臨床試験の対象患者の年齢範囲を児童（2歳から11歳）から青少年（12歳から16又は18歳）³⁾とする場合は、同一の試験で児童及び青少年を対象とすることは許容されるが、各年齢層での評価が可能となるように、各年齢層の患者数が均等になるように計画すべきである。

主要な有効性評価は、信頼性及び適切性が検討され小児集団の評価に適した症状評価尺度を用いることが必要であり、評価尺度として CDRS-R (Children's Depression Rating Scale - Revised) 等がある。

安全性評価については、通常的安全性評価（「III 5. 安全性評価について」の項参照）のほかに、認知及び学習機能、成長、そして内分泌機能への影響についても評価する必要がある。

小児のうつ病を対象とした臨床試験実施における安全管理措置については、特別な配慮が必要である。これは、海外で実施されたプラセボ対照試験の結果から、抗うつ薬の投与時には、小児集団で自殺のリスクが高くなる可能性が報告されているためである。したがって、親権者（法的保護者）に対して、うつ病の特性と自殺のリスクについて十分に説明することが必要である。また、親権者が患児の自殺のリスクを早期に認識出来るような調査票を作成し、各観察時期に調査を実施することが推奨される。

治験参加の同意については、適切と考えられるならば、法的保護者の同意のほかに、被験者本人が理解できる言葉や用語を用いた説明文書を別に用意し、臨床試験について十分に説明し、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）も取得すべきである。詳細は、ICH E11 ガイドライン（「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」。平成12年12月15日付け医薬審第1334号。）を参照されたい。

(2) 治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験の留意点

うつ病の患者には様々な治療を行っても十分な効果が得られない患者集団が存在することは知られている。通常は、うつ病における薬物治療抵抗性とは、忍容性に問題ない限り、作用機序が異なる2種類以上の抗うつ薬を、十分量かつ十分な期間で投与しても一定の治療効果が得られない状態と考えられている。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。

IV. 臨床試験

本章では、抗うつ薬の開発を目的とした試験の各論として、開発の各段階で実施される

³⁾ : ICH E11 ガイドライン（「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」、平成12年12月15日医薬審第1334号）で示されている年齢区分である。

臨床試験の目的や試験計画の留意点等を説明する。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は、「III 臨床評価方法」の項を参照されたい。なお、臨床データパッケージの構成や各試験計画の詳細については、規制当局との相談を積極的に利用することが望ましい。

1. 臨床薬理試験

(1) 目的

適切な非臨床試験で得られた情報を元に、治験薬を初めてヒトに適用する臨床薬理試験が実施される。当該試験は、比較的限定された数の健康成人志願者等を対象とし、治験薬のヒトにおける安全な投与量の検討を主な目的とする。また、この段階で治験薬の薬物動態学的プロファイルの検討も行う。

(2) 対象集団

原則的に健康成人を対象とする。比較的少人数を対象とし、短期（単回投与及び反復投与）の治験薬の投与を行う。通常は、試験期間中、被験者は入院又はそれに準じた状態で実施する。

(3) 試験デザイン

安全性の確認に最も重点をおく。また、治験薬の単回及び反復投与時の薬物動態の結果を理論的に考察し、有効性についても予備的に検討することが望ましい。

① 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量の単回投与から開始し、安全性を確認しながら、将来予測される用量以上まで漸次増大させる。また、血中薬物濃度が定常状態に達するまでの期間、反復投与を行う。用法については、実臨床での使用方法を考慮し、食事の影響や投与時期についても検討する。

② 安全性評価

安全性については、自覚症状、他覚的所見及び検査所見についての観察を行う。観察項目として、体重、血圧、脈拍、呼吸数、体温、心電図、脳波検査、精神症状、神経症状、消化器症状等、治験薬に応じて必要な項目を設定する。一般臨床検査として、血液生化学的検査、一般血液検査、尿検査等を行う。治験中に発生した異常検査所見を発見するためには、すべての検査を試験の開始前後に行い、必要があれば試験中にも実施する。さらに、試験終了から一定期間、経過観察の時期を設定する必要がある。また、予想される作用機序を考慮し、必要とされる特殊検査を実施する。

③ 薬物動態の検討

薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）については、単回投与時及び反復投与時に薬物の血中濃度を測定し、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）、クリアランス、最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、分布容積、半減期等を求め、後の試験の投与量及び投与方法の決定のための参考にする。また、線形性の有無や、定常状態に達するまでの投与回数と

その血中濃度、蓄積性の有無等、薬物動態学的プロファイルを明らかにする。

以上の試験の結果、自覚症状、他覚的所見の項目及び一般臨床検査値の異常変動の項目と程度等、安全性について確認する。

健康成人を対象とするほかに、高齢者（65歳以上）を対象とした検討、また、治験薬の薬物動態上の特徴により、肝機能障害又は腎機能障害患者等を対象とした検討が必要な場合がある。また、薬物相互作用が予測される場合は、特定の薬物との併用療法による検討が必要な場合がある。このような場合においては、適宜検討を行う。詳細は、「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成13年6月1日付け医薬審発第796号）及び「薬物相互作用の検討方法について」（平成13年6月4日付け医薬審発第813号）を参照されたい。

2. 探索的試験

(1) 目的

探索的試験の目的は、臨床薬理試験で安全が確認された上で、うつ病患者を対象として用量反応関係を明らかにし、検証的試験における用法・用量を決定することにある。

(2) 試験計画に関する留意点

探索的試験の試験デザインは、通常は、無作為に割り付けた複数用量での固定用量並行群間比較法により二重盲検試験が行われ、プラセボに加え、少なくとも治験薬を3用量群で行うことが推奨される。探索的試験は、最小有効用量について、統計学的な検討が可能となるように計画することが適切である。

3. 検証的試験

(1) 目的

検証的試験の目的は、探索的試験によって有効性と安全性が確認され、臨床用量が推定された薬物について、有効性を検証し、安全性を検討することにある。

(2) 試験計画に関する留意点

検証的試験の試験デザインとしては、固定用量並行群間比較法によるプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が基本である。固定用量並行群間比較法ではなく任意漸増法により実施される場合もあるが、当該方法を選択する場合は適切な根拠が必要となる。

任意漸増法により実施する場合には、以下の点に注意すべきである。用量調整の方法は、症状評価尺度や有害事象の発現状況等により具体的に規定すべきである。特定の用量の評価を行う場合には一定期間以上の投与が必要となるが、最終投与量間での有効性及び安全性の比較は困難であることに留意すべきである。

得られた結果の臨床的意義を検討するために、プラセボ及び治験薬のほかに、現在の臨床で標準治療薬と位置付けられる抗うつ薬を対照薬群として設定する場合もある。この場合の対照薬群については、治験薬との非劣性（同等性）を検証する目的で設定する

場合もあるが、治験薬との統計的な比較を目的としない参照薬として設定することが可能な場合もある。

うつ病の治療では抑うつ症状の再燃⁴⁾がみられることがあるため、本来は抗うつ薬の有効性を評価するためには、急性期での治療効果のみでなく再燃の抑制効果の検討が必要と考えられる。プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験のほかに、再燃の抑制効果を検討するランダム化治療中止試験を実施することにより有益な情報が得られると考えられるが、うつ病の急性期における治療効果とこれに続く短期間での再燃の抑制は同一の病態下での変化とみなすことができるため、短期間でのランダム化治療中止試験の実施は必ずしも必要ではない。

4. 長期投与試験

(1) 目的

うつ病は長期治療が一般的であるため、長期の有効性や安全性を検討するために長期投与試験を実施することが目的である。

(2) 試験計画に関する留意点

探索的試験及び検証的試験の投与期間は比較的短期であり、長期における有効性及び安全性を十分に検討することができないため、原則として、1年間以上の長期投与試験を実施すべきである。対象被験者数は、治験薬の特性、一定の発現率の有害事象を発見する確率及び試験の実施可能性を考慮して設定されるべきであるが、原則として、1年間以上観察できた症例が100例以上は必要である。国際共同治験として実施する場合においても、原則として、日本人症例において、1年間以上観察できた症例が100例以上は必要である。

長期投与試験の安全性評価は、各有害事象の発現時期、重症度そして持続期間等について、試験終了後に解析が可能となるように実施する必要がある。また、有効性は、探索的試験及び検証的試験での主要評価項目で使用された指標（HAM-D 又は MADRS 等）を用いて評価することが適切である。

5. 製造販売後調査

(1) 目的

抗うつ薬の評価は、検証的試験までの比較的短期かつ小規模の臨床試験のみでは限界があり、特に、安全性を評価するためには、多数例を長期に観察することが必要である。したがって、承認後の製造販売後調査では、同種同効の既承認薬で認められているリスクを同定することも含め、有効性と安全性の情報を継続して収集することが求められる。

(2) 調査計画に関する留意点

⁴⁾：再燃とは症状の改善途中もしくは寛解後にうつ病症状が発現することであり、うつ病の回復後に再度うつ病症状が発現する再発とは区別される。

国際共同治験若しくは海外で開発が先行した薬剤をブリッジング戦略により導入し承認を受けたような場合には、日本人での安全性データが比較的少なくなるため、より徹底した製造販売後調査の実施が求められる。承認前に実施された臨床試験では検出できなかった低頻度の有害事象についても検討可能となるように、十分な症例数を確保するとともに、少なくとも24週以上、可能な限り52週間の調査を実施すべきである。

使用されている用量、そして併用薬及び併用療法についての臨床実態の調査を行う必要がある。

被験者背景の調査、そして有効性及び安全性評価を可能な範囲で行うが、その内容、実施時期・頻度等の設定においては、有害事象の要因解析が可能となるよう留意する。

有効性評価については、探索的試験や検証的試験で一般に使用される症状評価尺度（HAM-D 又は MADRS 等）を用いて評価することが望ましい。少なくとも長期の有効性を評価する際には、探索的試験又は検証的試験の主要評価で用いられた有効性評価項目を設定した製造販売後調査を実施する必要がある。また、他の有効性評価として、薬剤の臨床的意義を検討するためにも、QOL や社会的機能の改善等についても検討することが推奨される。

安全性評価については、すべての有害事象とその因果関係、経過、処置、転帰等を調査し、各有害事象の発現時期、重症度そして持続期間等が、試験終了後に解析が可能となるように調査する必要がある。生理学的検査、一般身体的所見、一般血液検査、血液生化学的検査、そして尿検査等の情報についてもあらかじめ設定された実施時期に合わせて収集する。

6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験

(1) 目的

薬剤の有効性及び安全性は、申請までに実施する臨床試験において十分に検討する必要があるが、新たな臨床的な問題点がある場合には、積極的に製造販売後の臨床試験を計画すべきである。

(2) 試験計画に関する留意点

製造販売後の臨床試験のデザインは、承認用法・用量により、試験目的に応じた投与期間や対象集団を設定する必要があるが、有効性及び安全性評価の方法については探索的試験及び検証的試験に準じる（「III 臨床評価方法」の項参照）。

本ガイドラインは、厚生労働省からの委託により、「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班において原案の検討及び作成が行われ、同案につき各方面から寄せられた意見を踏まえて検討及び修正を加え、最終的な内容とした。

本ガイドラインで引用した ICH ガイドライン (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use。日米 EU 医薬品規制調和国際会議。)

- E7 : 「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」について (平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号)
「ICH E7: 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」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)
- E8 : 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)
- E9 : 「臨床試験のための統計的原則」について (平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号)
- E11 : 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて (平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号)

臨床試験の実施にあたり参考とすべき通知

- ・ 医薬品の臨床薬物動態試験について (平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審発第 796 号)
- ・ 薬物相互作用の検討方法について (平成 13 年 6 月 4 日付け医薬審発第 813 号)
- ・ 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)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

樋口輝彦（研究代表者）

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

神庭重信（研究分担者）、三浦智史（研究協力者）

1. 三浦智史, 神庭重信: 抗うつ薬の現状と新薬開発の課題, in press

中林哲夫（研究分担者）

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. 中林哲夫, 山田光彦: Star*D の意味するもの, in press
3. 中林哲夫: 向精神薬の治験の進め方 -抗うつ薬の臨床試験を中心に-, in press

稲垣中（研究分担者）

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, イメージブレーション, 2009.

V. 研究成果の刊行に関する別刷り

新規抗うつ薬に求められるもの：現状と期待

樋口輝彦*

抄録：SSRI が世界に登場して約30年になるが、従来薬に比べて安全性、耐受性の点では明らかな進歩を遂げた。しかし、抗うつ薬に関する問題がすべて解決されたわけではなく、なお改良・進化が必要と思われる。今後、解決すべき課題としては、1) 更なる副作用の軽減、2) 難治性うつ病に有効な薬、3) 寛解率の高い薬、4) 効果発現までの時間の短縮、5) 認知機能障害の是正などが考えられる。現在、わが国で開発中の新規抗うつ薬の動向を整理した。近々、承認が得られる可能性のある薬剤としては、NaSSA に分類される mirtazapine と SNRI のひとつである duloxetine がある。また、現在、治験が進行中の薬剤には、SSRI である escitalopram, SNRI である desvenlafaxine, NDRI である bupropion がある。この他、海外では開発が開始あるいは検討されており、近い将来、わが国でも開発の可能性のある新規の抗うつ薬の情報についても整理した。

臨床精神薬理 12 : 1703-1708, 2009

Key words : limitation of SSRI, refractory depression, faster onset, decreased side effect

I. はじめに

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) が海外を含めうつ病の新規薬剤として登場してから、やがて30年になろうとしている。SSRI がそれまでの抗うつ薬と大きく異なった点は、その安全性と耐受性であった。それまでの抗うつ薬（三環系中心）は抗コリン性副作用が強いものが多く、十分量、十分な期間服用するという原則が実行されない状況にあった。このことが「見かけの治療抵抗性」を生むことにつながったという指摘もある。SSRI が導入されたことで、少なくとも副作用故に増量できないという状況はかなり減っ

たと思われる。また、アドヒアランスの観点からも評価されるに至っている²⁾。しかし、SSRI の登場でうつ病の薬物療法は患者にとって、あるいは治療者にとって満足できるものになったかという点、残念ながら否である。副作用がなくなったわけではなく、消化器系副作用や性機能障害など QOL 上重要な問題は依然として解決されていないのである²⁾。一方、有効性の点では、SSRI は TCA (三環系抗うつ薬) に劣らない効果を持つとされてきた。一部の研究では、入院症例を対象とした比較試験では SSRI は TCA に効果の面で劣るという報告があり³⁾、重症例において SSRI は確かに効果が弱いという多くの臨床医の経験と一致する。また、SSRI 間あるいは SNRI (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor) も含めた新規抗うつ薬間で効果に大きな相違はないというのが、これまでのメタ解析から得られた結論であった⁵⁾。しかし、最近 Lancet 誌に発表された日英伊の共同研究の結果 (メタ解析) は、SSRI のみに

New direction in the development of antidepressants.

*国立精神・神経センター

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1〕

Teruhiko Higuchi : National Center of Neurology and Psychiatry, Japan. 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

限ってみても、escitalopramとsertralineはfluvoxamine, paroxetineの効果を上回るというものであり、はじめて有効性において違いが示されたことになる⁹⁾。

本稿では、SSRIによっても解決の得られていない抗うつ薬の問題点を整理すると共に、現在わが国で開発中の薬剤、および将来開発が予想される新規の作用機序を持つ化合物について概説する。

II. 解決されていない抗うつ薬の問題点

SSRIの登場で、先に述べた治療の進歩が得られたのは確かであるが、なお解決すべき抗うつ薬の問題点が存在するのも確かである。以下、これらの問題点を簡潔に整理する。

1) 更なる副作用の軽減

SSRIには消化器系の副作用と性機能障害が存在することはよく知られており、これらの副作用のない薬の開発が期待される。また、activationや中止後症状の出現しない抗うつ薬も期待される。

2) 難治性うつ病に有効な薬

現状ではSSRI、従来薬に反応するうつ病はおよそ6~7割程度¹⁷⁾であり、残りの3割は薬物治療抵抗性である。これまでの抗うつ薬はほとんどすべて、モノアミン仮説に基づいて開発されてきたものである。しかし、うつ病の病因・病態はモノアミン系の異常のみで説明できるものではなく、モノアミン仮説が検証されたわけではない。他の神経伝達系や免疫系、内分泌系等が関与している可能性は十分あるものと思われる。今後はモノアミン系以外に作用する抗うつ薬の開発が期待される。

3) 寛解率の高い薬

抗うつ薬の有効性はしばしば50%改善率と寛解率で表されるが、実際に社会生活あるいは家庭生活を行うには寛解状態が得られることが必要である。残念ながら、従来薬の寛解率は35~45%（プラセボは20~30%）と低く、症状の一部は改善していても、実際に生活できる状態にはほど遠い場合が少なくない。したがって、寛解率を高める抗

うつ薬の開発が待たれる。

4) 効果が出るまでの時間の短縮

SSRIは効果が発現するまでに2, 3週間程度の時間を要する。この期間を短縮することは治療上、極めて重要である。中にはこの2, 3週間の間に薬への期待を失って治療から脱落したり、最悪の場合、自殺に至る者も出るなどリスクが極めて高い時期である。これが抗うつ薬に即効性を期待する所以である。

5) 認知機能障害の是正

従来、うつ病の認知機能障害はうつ病の症状として理解され、うつ病の気分障害の治療によって解決されると考えられてきた。しかし、認知機能障害をターゲットにした抗うつ薬の開発が最近の課題となってきた。また、従来の抗うつ薬の中には認知機能を低下させるものがあることも報告されており²¹⁾、今後は、少なくとも認知機能を低下させない薬の開発が課題となる。

III. 現在わが国で開発中の新規抗うつ薬の情報

1. 近々、承認が得られる可能性のあるもの

1) Mirtazapine

治験が終了し、プラセボに対する優位性が検証され、現在審査中である。すでに海外では広く用いられており、新規抗うつ薬として新たな地位を得つつある薬である。SSRIやSNRIと異なる薬理作用は、 α_2 アドレナリン受容体阻害作用とセロトニン(5HT) 2A, 2C, 3受容体阻害作用を有する点であり、NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: 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)として分類される。薬理的には四環系抗うつ薬であるmianserinに類似した化合物である²²⁾。

臨床治験の成績からは、急性期治療では有意にプラセボに勝る効果を有し、他の抗うつ薬(amitriptyline, trazodone, clomipramine, doxepine, fluoxetine, paroxetine, citalopram, venlafaxine, sertralineなど)とは少なくとも同等の効果を持つことが示されてきた¹⁾。先にも述べた最近のLancet誌に発表されたメタ解析の結果⁹⁾では、

急性期治療において mirtazapine は escitalopram, venlafaxine, sertraline と共に、他の 8 種類の抗うつ薬よりも有効性において勝ることが報告されている。Mirtazapine の主な副作用は眠気、過食、体重増加（抗ヒスタミン作用による）である。不眠に効果がある点は臨床上有利な点である。また、SSRI で問題となる性機能障害が見られないことや制吐作用を有する（5-HT₃ 受容体遮断作用）点は、本剤の長所である⁹⁾。

2) Duloxetine

Venlafaxine, milnacipran と共に SNRI に分類される薬剤であり、治験は終了し、現在承認申請中である。

Duloxetine は 5-HT, NA 両再取り込み能のバランスが SNRI の中で最も良いとされる。他の受容体に対する親和性は極めて弱く、これと関連する副作用は出現しにくい。

2. 現在治験中の薬

1) Escitalopram

Escitalopram は citalopram の異性体 (S 体) である。動物実験において抗うつ作用は S 体のみが有することが明らかにされているので、citalopram よりも力価が高いと推察される。5-HT の再取り込み阻害能を citalopram と比較すると約 5 倍 (9.6 nmol/l vs. 2.5 nmol/l) であり、SSRI の中で最も 5-HT 選択性の高い薬剤である。臨床効果に関しては、海外で行われたプラセボ対照比較試験の結果、投与後 1, 2 週目で有意な改善を示し、良好な耐受性が示された²⁰⁾。Escitalopram は citalopram よりも効果が強い（等価の用量で比較して）こと、この違いは重症うつ病で明確に示されること¹⁰⁾、また、citalopram, プラセボと比べて効果発現までの時間が短い¹⁰⁾ことが報告されている。

2) Desvenlafaxine

Desvenlafaxine は venlafaxine の活性代謝物であり、venlafaxine と同様の力価を持っており、現在、米国との二国間共同開発治験が実施されている。Venlafaxine は 5-HT 再取り込み阻害作用が比較的強く、75~150mg/日の用量では SSRI の色合いが強いとされる。

表 1 海外で開発されている新規抗うつ薬の薬理機序による分類

- | |
|--|
| 1) Triple reuptake inhibitors (TRIs) |
| 2) Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitors |
| 3) Serotonin receptor agonists |
| 4) Serotonin receptor antagonists |
| 5) Adrenergic receptor agonists |
| 6) NK receptor antagonists |
| 7) Monoamine oxidase inhibitors |
| 8) Glucocorticoid antagonists |
| 9) CRF antagonists |

3) Bupropion

Bupropion は米国を中心に古くから臨床で用いられてきた、DA, NA 再取り込み阻害作用を持つ抗うつ薬である。TCA や SNRI も前頭葉皮質のドパミン濃度を増加させることが知られる¹²⁾が、bupropion がこれと異なる点は前頭葉皮質のみならず側坐核、線条体でも細胞外のドパミン濃度を増加させることである。

Bupropion のうつ病治療における位置づけとしては、米国においては SSRI や TCA が効果を示さないうつ病に対して bupropion に置き換えることが推奨されている。

IV. 今後開発される可能性のある抗うつ薬の動向

本稿では、わが国ではまだ開発されるかどうか分からないが、新しい作用機序を有し、将来、開発の可能性がある化合物を概観する。なお、その一部は海外では開発が始まっていることを付け加えておく。海外で開発されている新規抗うつ薬の薬理機序による分類を表 1¹³⁾に示した。

1) Triple reuptake inhibitors (TRI)

TRI は SNRI に DA 再取り込み阻害作用が加わったものである。現在、海外では開発が始まっている^{18,19)}。TRI のねらいは DA 再取り込み阻害によりドパミン神経伝達を増強することで、SSRI や SNRI では得られないアンヘドニアの改善やモチベーションの増強などをはかることにある。

2) Noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors (NDRI)

NDRIとしては bupropion が米国で市販されているのみで、あまり関心を集めてこなかった。恐らくその理由は、5-HT 神経への作用がない分、不安に対する効果が期待できないと考えられたからであろう。今のところ具体的な開発計画の情報はないが、DA 再取り込み阻害作用を持つ薬剤が今後開発される可能性は十分あると思われる。

3) 5-HT 受容体をターゲットとする抗うつ薬

うつ病の病態に 5-HT が深く関与していることが明らかにされ、SSRI が抗うつ薬としての地位を確かなものにした。5-HT の受容体には 7 種類 (5-HT₁ ~ 5-HT₇) あり、いずれの受容体がうつ病の病態に関与しているかは必ずしも結論づけられていないが、5-HT₁ 受容体、5-HT₂ 受容体を中心に新規抗うつ薬の開発が行われている。

① 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト: SSRI が効果を現すまでには 2, 3 週間かかることはよく知られている。効果発現を早める方法として pindolol の併用が有効とする報告¹⁵⁾が注目されたが、その作用機序としては、SSRI の投与によって生じる細胞体の 5-HT 受容体 (5-HT_{1A}) の感作 (5-HT 合成, 放出を遅らせ、効果発現までに時間を要する) を pindolol の 5-HT_{1A} 阻害作用が脱感作することが考えられる。Pindolol は非選択的 5-HT_{1A} アンタゴニストであるが、選択的 5-HT_{1A} アンタゴニストである WAY100635 を用いて pindolol と同様の効果が検証された¹⁶⁾。これを基に、5-HT 再取り込み阻害作用と 5-HT_{1A} 阻害作用を併せ持つ新規抗うつ薬の開発が考えられている。

② 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト: SSRI に 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト作用を加えることで、SSRI の性機能障害や睡眠障害を軽減できる可能性が報告され⁹⁾、事実、5-HT_{2A} のアンタゴニストであり、5-HT やノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つ nefazodone (わが国では開発予定がない) は性機能障害が少ないことが知られている⁴⁾。現在承認申請中の mirtazapine は、性機能障害や嘔気が少ないとされる⁷⁾が、これは 5-HT_{2A} と 5-HT₃ 受容体阻害作用によると

考えられている。Nefazodone よりもより 5-HT 再取り込み阻害作用が強く、5-HT_{2A} 受容体阻害能を有する抗うつ薬 (YM35992 など) も海外では開発されつつある。

その他、5-HT_{2C} 受容体阻害作用の抗うつ薬効果についても関心が持たれているが、その中でも 5-HT_{2C} 受容体阻害作用とメラトニンのアゴニスト作用を持つ agomelatine の開発が海外で進められている¹⁴⁾。

4) その他の新たな機序の抗うつ薬の可能性

Adrenergic agonist に関してはあまり関心が持たれていないが、β₃ 受容体の agonist である SR-58611¹³⁾ は間接的にノルアドレナリンの再取り込みを阻害する作用があり、Sanofi-Aventis は抗うつ薬として開発している。β₃ 受容体は脳には分布していないので、他の機序を想定する必要がある。すでに Phase II b, III が行われており、paroxetine と同等の効果が認められている。ただ、米国での治験ではプラセボ効果が高く、有意差が得られなかったとされる。

NK (Neurokinin) receptor antagonist⁸⁾ は、Merck 社が NK₁ antagonist である aprepitan の開発を手がけた当時はかなり期待されたが、Phase III で良い結果が得られず、開発中止に至った。同様に武田製薬も substance P の antagonist である TAK-637 を開発していたが、開発中止に至っている。GlaxoSmithKline は NK antagonist である vestipitant と paroxetine の合剤を開発している (社会不安障害対象)。Substance P がうつ病の病態にどのように関係しているのか、基礎的な研究は進んでおらず、その進展が待たれる。

うつ病では glucocorticoid 受容体の感受性低下が見られるが、これは長期にわたるストレスがコルチゾールの過剰分泌を引き起こし、その結果感受性を低下させると考えられる。これに対して glucocorticoid 受容体の antagonist を開発する動きがある。今のところ開発を手がけているのは Organon 社 {ORG-34517 (精神病性うつ病対象)} と Corcept 社 (mifepristone) の 2 社のみである。

CRF (corticotropin-releasing factor) antagonist に対する関心は高く、現在 8 社が手がけており、

総計13の化合物が開発途上にあるが、いずれも前臨床から Phase II と初期段階である。

5) 受容体以後の細胞内情報伝達系に作用する抗うつ薬の可能性

抗うつ薬の作用機序研究の進展により、初期の受容体への作用からセカンドメッセンジャーレベル (cAMP など)、さらには核内メッセンジャー (CREB など) に対する作用が明らかにされてきた。これに伴って、新たな仮説に基づく新規抗うつ薬の開発研究が始まっている。

①cAMP 増強をねらった抗うつ薬の可能性：cAMP の分解にかかわる酵素である PDE 4 (cAMP-specific phosphodiesterase) を阻害することにより、cAMP を増強するという発想であり、事実、rolipram の臨床試験が行われたが、副作用のために臨床応用はなされていない²³⁾。その後の基礎研究の結果からは、PDE 4 A, PDE 4 B の阻害薬開発が今後進められると思われる。

②MAP (mitogen-activated protein) kinase の活性化：MAP kinase の活性化は CREB のリン酸化を促進し、その結果、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) の増強へと導く。うつ病の BDNF 仮説に対応する新たな治療薬の開発につながることを期待されるが、今のところ薬剤としての可能性は未知数である。

③神経新生 (neurogenesis) の促進による抗うつ薬の可能性：既成の抗うつ薬や lithium, 電気けいれん療法が神経新生を促進することが知られるようになり、BDNF, IGF-1, fibroblast growth factor-2 などのニューロトロフィックファクターが神経新生を促進することが明らかになるにつれ、これらを活性化する薬が新規抗うつ薬となる可能性が考えられ、今後研究が進展する可能性がある。

V. おわりに

Imipramine の発見や MAOI (monoamine oxidase inhibitor) の抗うつ作用の発見は今日のうつ病のモノアミン仮説の土台となったが、その後の研究からはモノアミンが関与することは間違いないものの、これのみでうつ病の病態が説明できる

ものではないこともおそらく間違いないものと思われる。最近ではモノアミン仮説以外の新たな仮説、例えば BDNF 仮説や神経新生仮説などが提唱されているが、これらを基にした新規薬剤の開発までにはまだまだ距離があるようである。難治の患者や寛解に至らず社会復帰が困難な患者を診るにつれ、新たな機序の抗うつ薬の登場が待たれる。

文 献

- 1) Anttila, S. A., Leinonen, E. V.: A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.*, 7(3): 249-264, 2001.
- 2) Baghai, T. C., Volz, H. P., Moller, H. J.: Drug treatment of depression in the 2000s: an overview of achievements in the last 10 years and future possibilities. *World J. Biol. Psychiatry*, 7(4): 198-222, 2006.
- 3) Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G. et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373: 746-758, 2009.
- 4) Davis, R., Whittington, R., Bryson, H. M.: Nefazodone. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression. *Drugs*, 53(4): 608-636, 1997.
- 5) Edwards, J. G., Anderson, I.: Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57(4): 507-533, 1999.
- 6) Fawcett, J., Barkin, R. L.: Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.*, 51(3): 267-285, 1998.
- 7) Gelenberg, A. J., McGahuey, C., Laukes, C. et al.: Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry*, 61(5): 356-360, 2000.
- 8) Giardina, G. A., Gagliardi, S., Martinelli, M.: Antagonists at the neurokinin receptors—recent patent literature. *Drugs*, 6(8): 758-772, 2003.
- 9) Goodnick, P. J., Goldstein, B. J.: Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders—I. Basic pharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 12(3 Suppl. B): S5-20, 1998.
- 10) Gorman, J. M., Korotzer, A., Su, G.: Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in

- the treatment of major depressive disorder : pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr.*, (4 Suppl. 1) : 40-44, 2002.
- 11) 樋口輝彦 : これからの向精神薬の開発—グローバル開発時代を迎えて. *精神経誌*, 110(8) : 689-697, 2008.
 - 12) 井上 猛, 北市雄士, 小山 司 : 難治性うつ病の治療戦略とその前シナプス性作用機序. *日本神経精神薬理学雑誌*, 23(1) : 11-20, 2003.
 - 13) Nisoli, E., Tonello, C., Benarese, M. et al. : Rat frontal cortex beta 1-adrenoceptors are activated by the beta 3-adrenoceptor agonists SR 58611A and SR 58878A but not by BRL 37344 or ICI 215, 001. *J. Neurochem.*, 65(4) : 1580-1587, 1995.
 - 14) Papp, M., Gruca, P., Boyer, P. A. et al. : Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28(4) : 694-703, 2003.
 - 15) Pérez, V., Gilaberte, I., Faries, D. et al. : Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 349(9065) : 1594-1597, 1997.
 - 16) Romero, L., Hervás, I., Artigas, F. : The 5-HT_{1A} antagonist WAY-100635 selectively potentiates the presynaptic effects of serotonergic antidepressants in rat brain. *Neurosci. Lett.*, 219(2) : 123-126, 1996.
 - 17) Rush, A. J., Trivedi, M., Fava, M. : Depression, IV : STAR*D treatment trial for depression. *Am. J. Psychiatry*, 160(2) : 237, 2003.
 - 18) Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A. et al. : "Broad spectrum" antidepressants : is more better for the treatment of depression? *Life Sci.*, 73(25) : 3175-3179, 2003.
 - 19) Skolnick, P., Basile, A. S. : Triple reuptake inhibitors ("broad spectrum" antidepressants). *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 6(2) : 141-149, 2007.
 - 20) Wade, A., Michael Lemming, O., Bang Hede-gaard, K. : Escitalopram 10mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17(3) : 95-102, 2002.
 - 21) Wadsworth, E. J., Moss, S. C., Simpson, S. A. et al. : SSRIs and cognitive performance in a working sample. *Hum. Psychopharmacol.*, 20(8) : 561-572, 2005.
 - 22) Wood, M. D., Thomas, D. R., Watkins, C. J. et al. : Stereoselective interaction of mianserin with 5-HT₃ receptors. *J. Pharm. Pharmacol.*, 45(8) : 711-714, 1993.
 - 23) Zeller, E., Stief, H. J., Pflug, B. et al. : Results of a phase II study of the antidepressant effect of rolipram. *Pharmacopsychiatry*, 17(6) : 188-190, 1984.

精神科臨床試験の動向

樋口輝彦*

抄録：新規向精神薬の開発には膨大な時間と費用がかかることはよく知られている。その要因としては、ドラッグ・ラグの問題、治験環境の整備の遅れ、被験者を募ることの困難さ、治験に関わる医師のインセンティブの問題など、多くの課題が存在することが明らかにされている。これに加えて、特に向精神薬の治験の成功率が低いことも関係する。1回の治験の成績が思わしくない場合には、さらに数年がかりの治験を組まなければならない、それだけで膨大な時間と費用を要するのである。それが、薬としての有効性を持っていないければそれまでであるが、すでに海外で市販され、臨床に用いられている薬が治験の失敗のために導入できないのは問題である。最近、「治験の質」を高めるための工夫が論じられるようになり、これが効率の良い薬の開発につながることを期待される。本稿では、治験の質を高める方法を中心に向精神薬開発環境の整備について論じた。

臨床精神薬理 13 : 247-254, 2010

Key words : *drug lag, global study, interrater reliability, interview quality, rater bias*

はじめに

向精神薬が登場して約半世紀になる。薬の開発は、その初期には今から考えると非科学的、非倫理的な内容を含むものであった。わが国においては1989年によくGCP (Good Clinical Practice) が制定され、1996年に法制化されICH-GCP (International Conference on Harmonisation-GCP) に対応する内容になった。今や薬の開発は一国で行う時代ではなくなりつつある。「世界同時開発」「グローバル化」の時代に突入している。これまで、わが国の新薬開発は世界から相当遅れをとってきた。このままでは、世界からおいてきぼりになりかねない。そこで、本稿では世界

にキャッチアップする(追いつく)ための方策を考えてみたい。

I. 向精神薬開発環境の変化

「ドラッグ・ラグ」という言葉が広く一般にも知られるようになって久しい。すでに海外では日常の治療に用いられている薬、特に薬物選択の指針で上位に位置づけられている薬がわが国で使用できないことは、国民の健康を守り、増進させる使命を持つ国にとっても重大な関心事であり、国は様々な方策を打ち出してきた。ICH-GCPの制定(1996)⁹⁾、これに対応するわが国のGCPの改定(1997)¹⁰⁾あるいは最近では治験中核病院の設置や治験拠点病院の指定などがその例である。わが国の新薬開発は長きに渡り欧米の後追いであった。すでに海外で承認され、市販された薬を改めてI相試験から始めてすべてのステップを踏んで(I~III相)承認申請に持って行く。それだけで

Future direction of clinical trials of new psychotropic drugs.

*国立精神・神経センター

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Teruhiko Higuchi : National Center of Neurology and Psychiatry, Japan. 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

3, 4年の遅れが生じる。これに加えて治験環境整備の遅れ〔治験管理室の未整備, CRC (治験コーディネーター)を含む治験チーム体制の未発達, 治験参加によるインセンティブの乏しさ等〕がさらに遅れに輪をかけた。この後追いの解消をはかろうと上記の方策をはじめ様々な施策が行われているが, その効果が出るには相当の時間を要することが予想される。

一方, 海外に目を転じると, すでに10年以上前から治験のグローバル化が始まっている。当初は米国, カナダ, ヨーロッパ中心の国際共同治験であったが, 最近ではこれに加えて, 中国, 台湾, 韓国, シンガポールなど東アジア諸国の参入が目立つようになってきた。さらに将来は中国, インドなど人口の多い国を巻き込んだグローバル治験のシステムを構築し, 短期間で費用のかからない治験を推進することが検討されている。このようなグローバル化が進むと, これに乗ることのできない国での新規の薬の開発は極めて厳しい状況になり, ドラッグ・ラグが縮むどころかよいよ拡大の一途をたどることになりかねない。

II. グローバル化にどう対応するか?

PMDA (医薬品医療機器総合機構)あるいは厚生労働省はドラッグ・ラグの解消には国際共同治験が必要であることを強調し, その実現のための基本的考え方を示している (H19年厚生労働省医薬品食品審査管理課長 引用「国際共同治験に関する基本的考え方について」⁹⁾。これによると, 国際共同治験の場合の前提は国内臨床治験と異なり, 様々な地域および民族にまたがって実施されるので, 治験計画を立てるに際しては, 民族的要因を考慮して計画することを指摘している。その上で本通知において, 国際共同治験を実施する上での基本的要件として下記の4点を挙げている。

- (1) 参加するすべての国, 医療機関等でICH-GCPに準拠した臨床試験が実施可能であること。
- (2) 参加するすべての国, 医療機関等で日本からのGCP実施調査を受入れ可能であること。
- (3) 治験薬の有効性および安全性に影響を及ぼし

うる要因 (人種, 地域, 患者背景等) を予め検討すると共に, 当該要因に関する部分集団解析が実施可能であり, 適切な考察が可能であること。

- (4) 慣習などの社会的相違や試験の管理・運営等各施設における治験実施状況を適切に把握でき, 認められた差異が試験結果に影響を及ぼしうるものであるかどうかについて, 適切に考察可能な状況であること。

以上の基本的考え方に基づいて, 計画段階の留意点として次の4点を指摘している。

- ①それぞれの地域における民族的要因が有効性, 安全性に及ぼす影響を評価し, また, 日本人における治験薬の有効性および安全性について評価できるよう計画すること。
- ②実施する国際共同治験のデザインおよび解析方法がわが国にとって受入れ可能なものであること。
- ③主要評価項目は, 各地域に許容されているものであること (以下, 一部略)。
- ④安全性評価を適切に実施するため, 全地域での有害事象の収集方法および評価方法をできるだけ統一すること。

向精神薬の国際共同治験を考えると, 以上の留意点のうち, ①についてはPMDAのアドバイスにより, 2~3割の日本人を国際共同治験に組み込み, それらから得られたデータを独自に解析し, 全体の解析結果と同様の傾向であることを確認することで対応できる (現に行っている)。また, 民族的要因が関係する最大の問題は用量である。これまでも日本人の用量は欧米人のそれを下回ることが多く, 承認用量も海外に比べて低いものが多かった。この点を解決するためには, グローバルの用量反応試験に日本人を組み入れ, 用量に違いがなければ, 以後同じ用量で治験を進める, もし用量が異なる場合には他の地域とは異なる用量で以後のグローバル治験を行うという方法が考えられる。③の主要評価項目あるいは④の安全性評価については, 特に困難は伴わないものと思われる。最大の問題はおそらく②のデザインの問題であろう。すでに海外で行われている向精神薬開発の国際共同治験のデザインはプラセボ対照