

図1 HRSDで50%以上の改善を示す患者の割合の経年的変化
 Proportion of patients who showed a 50% or greater improvement in Hamilton Rating Scale for Depression score by year of publication.
 Walsh et al., 2002.²⁰⁾

表1 向精神薬の種類別 治験の失敗率の比較

	# of Trials	# of Treatment Arms	# of Successful Treatment Arms	% Failure
Antidepressants	52	93	45	51.6
Anxiolytics	40	75	36	52.0
Antipsychotics	17	49	37	24.5

Khan et al., NCDEU, 2005.⁹⁾

二重盲検比較試験である。4～5年前までは抗うつ薬、抗躁薬（気分安定薬）、抗精神病薬については、わが国ではプラセボ対照試験は倫理的に許容されなかった⁹⁾。しかし、その後、海外の治験と歩調を合わせない限り、治験の遅れを取り戻せないという認識が関連する学会等においても共通認識となり、まず抗うつ薬の治験においてプラセボ対照試験が始まった¹⁴⁾。統合失調症を対象とした抗精神病薬のプラセボ対照比較試験についても、ここ数年の間に数件の治験が行われており、そのうちのひとつはアジア共同治験である。海外

では統合失調症を対象にプラセボを用いる治験がすでに長く行われているが、わが国ではまだ日が浅く、倫理的観点からの意見が統一されていない。今後、積極的に国際共同治験に参画する上ではプラセボ対照比較試験が必須であるだけに、議論を重ねることが必要である。

Ⅲ. 求められる治験の「質」と新たな試み

図1はLancetに掲載された有名な図²⁰⁾である。年を追ってプラセボ反応率が増加（実薬の反応率

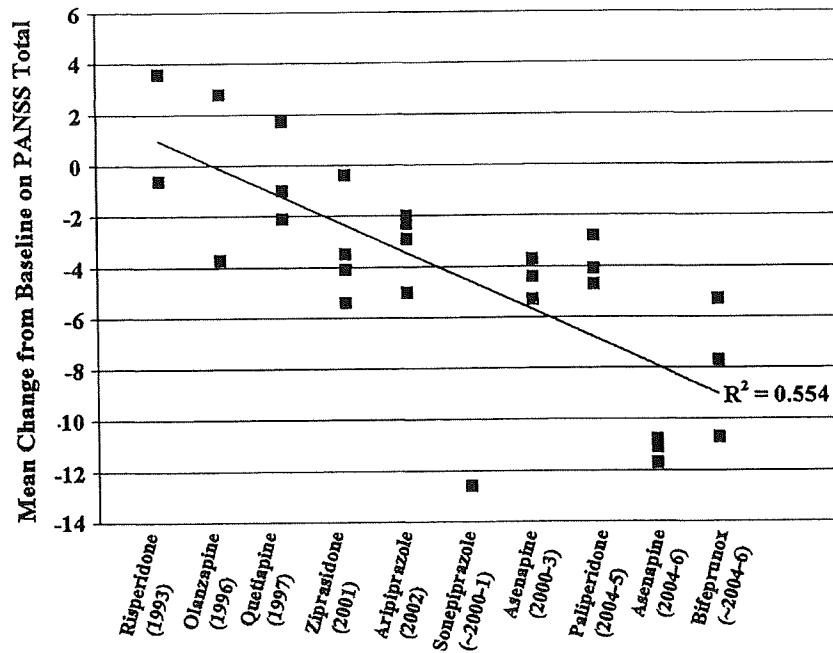


図2 急性期の統合失調症を対象にした治験におけるプラセボ反応率の経年的変化

Mean change from baseline in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores for subjects receiving placebo across randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials has increased in the direction of greater improvements, which is correlated with the year that the studies were conducted.

Kemp, A. S. et al. Schizophr. Bull., 2008.¹⁰⁾

も増加しているが) しており、実薬とプラセボの間で改善率に有意差がつきにくくなっている。表1⁹⁾は抗うつ薬のプラセボ対照治験で有意差がついた試験は45%であること、言い換えれば2本に1本の割合でしか「薬であること」を証明できないことを物語っている。同様のことは抗精神病薬についても見られる(図2)¹⁰⁾。本来、向精神薬(特に抗うつ薬や抗不安薬)の場合には、薬効と心理効果(プラセボ効果)の差が小さく、治験のデザインや治験の実施環境如何で薬効とプラセボ効果の間に統計的有意差がついたり、つかなくなったりすることは広く知られていた。いかにしてプラセボ反応率を下げるかが治験の成否を決定するとも言われた。そしてプラセボ反応率を下げる試みも様々取り組まれてきた。例えば、抗うつ薬の場合には、ハミルトンの総評価点を少し高めに設定することにより、プラセボ反応率の高い軽症うつ病を除外することや初回エピソードのうつ病の

比率を小さくする(初回エピソードの中には、後に診断変更になるものが含まれる)、年齢に制限を加える(若年のうつ病の方がプラセボ反応率が高い)など様々な工夫がなされて来た。しかし、それでもプラセボ反応率の上昇傾向はとまらない。

最近、これら治験の抱える問題を克服するための新たな検討が始まっている。本稿では今後の向精神薬治験をデザインする上で役立つと思われる事項を紹介する。

1. 評価者間信頼性はサンプルサイズに影響する
信頼性は検出力および必要なサンプルサイズに影響することが知られている¹⁷⁾。例えば、ICC(級内相関係数)が0.70から0.90に改善すると必要なサンプルサイズは22%減少する。ICCが0.90から0.70に低下すると試験の検出力は0.72から0.50に低下する。このことは信頼性を高めると対

象患者数をその分減らすことができることを意味するものであり、治験の費用を削減でき、かつ治験薬あるいはプラセボに暴露する患者を減らすことができることを意味する。

2. 評価者の臨床技能が実薬とプラセボの差に影響する

Kobak ら¹⁴⁾は抗うつ薬の第Ⅱ相試験の HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度) 評価の面接すべてを録音し、同時に評価者の面接の質を RAPS (評定者応用能力尺度) で盲検的に評価した。その結果、面接の質を考慮しない場合 (すべてのデータを用いて統計解析した場合)、実薬群とプラセボ群の間に有意差がつかなかったが、RAPS 尺度で「優良」「良」であった評価者が評価した被験者の HAMD データのみを分析すると、実薬群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた。ただし、「優良」「良」の評価者は全体の10%に過ぎなかった。同様の報告は Feiger ら¹⁵⁾も行っている。

3. 評価者バイアスの問題

評価者バイアスとは、臨床評価者が意識的か無意識的かは別にして、無作為割り付けの前には、被験者が試験の参加基準を満たすように評定を水増しすることを言う。

DeBrota ら¹⁶⁾は抗うつ薬の治験において、ベースラインの HAMD 得点を患者の自己評価と臨床医の評価の間で比べた。HAMD 総得点が20点以上であることを要件とする治験において、患者の自己評価では HAMD 総得点は正規分布に近かったのに対して、臨床医の評価ではゆがみのある分布であった。臨床医の評価では285例中4例のみが20点以下であったのに対して、患者自己評価では110例が20点以下であった。このことは臨床評価者は意識的か否かは別にして、無作為割り付け前には、被験者が治験の参加基準を確実に満たすよう評価を水増ししがちであることを示唆する。

投与前の HAMD が高いほど抗うつ薬に対する反応性が高いことが知られる。言い換えれば HAMD が低いほどプラセボに反応しやすい。したがって水増しされて組み入れられた被験者はプラセボに反応する可能性が大きい。

4. 問題を解決する方策

従来から提唱されている解決策については、誌面の余裕がないので項目を列挙するにとどめる。

- ①より良い評価者の選択, トレーニング, モニタリング
- ②試験デザインの工夫 (プラセボリードイン, スクリーニングで用いる評価尺度と組み入れ時の評価尺度を変えるなど)
- ③評価尺度の改良 {GRID-HAMD (明確なアンカーポイントを示した HAMD) など}
- ④自己評価の導入

これに加えて、最近いくつかの論文で提案されている新たな解決策¹⁸⁾について述べている。

⑤中央評価者システム¹⁸⁾: この方式は治験施設から独立した高度に熟練し厳密に統制された少数の評価者がテレビ回線で治験施設と結び、定期来院する各施設の患者の症状評価を行うものである。中央評価者の人数は6~8人に限定し、厳密な方法論的手法で統制するため、HAMD, HAMA (ハミルトン不安評価尺度), MADRS (Montgomery Åsberg うつ病評価尺度) のトレーニングで ICC は0.90と高い値が得られたと報告されている。中央評価者は治験施設に属していないので、組み入れのプレッシャーによる水増しの可能性が排除できる。また、治療者ではないので、治療的交絡作用も排除できるという利点がある。すでに中央評価と各施設での対面式の評価の同等性は検証されている。

この方式は評価のバラツキを少なくし、期待バイアスを除くことができる優れた方式であるが、第Ⅱ相試験では可能であっても第Ⅲ相試験に応用するのは困難であり、その点は弱点であろう。

IV. これからの新薬の開発動向

非定型抗精神病薬に代表される抗精神病薬と SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) に代表される抗うつ薬など「新規向精神薬」と呼ばれてきた薬は、この10年間でほぼ開発が終わろうとしている。それと共に、次の時代の新たな薬の開発に期待が寄せられている。精神疾患の場合、原因遺伝子の同定とゲノム創薬への期待は思うに

まかせないことが明らかになりつつあり、他の疾患領域と異なり、まだまだ根治療法に至る道程は見えてこないが、仮説検証的な創薬はそれなりの進歩を遂げている。それは統合失調症ではドパミン仮説を超えようとする仮説（グルタミン酸仮説¹⁰⁾など）であり、気分障害ではモノアミン仮説を超えようとする仮説（海馬神経新生仮説⁹⁾など）を検証しようとするものである。

1. 抗精神病薬開発の動向

これからの新規抗精神病薬開発は、これまでのドパミン仮説あるいはドパミン・セロトニン仮説から新たな作用機序に基づく薬の開発へと重心を移して行くことが予想される。ドパミン拮抗薬あるいはSDA（ドパミン・セロトニン拮抗薬）が数多く開発され、現在も進行中であるが、これらの持つ薬効と有害事象はほぼ出尽くした感がある。SDAの薬効で解決できない統合失調症の症状を解決するにはドパミン・セロトニン仮説と異なる機序、あるいはこの仮説を補填する新たな仮説に基づく新規抗精神病薬の開発の必要性を意味している。その主なターゲットは陰性症状と認知機能障害である。

これから開発が期待されるSDAと機序の異なる新規薬剤には次のような薬剤がある。

- ①ドパミン・パーシャルアゴニスト
- ②ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト
- ③グルタメート・モデュレーター

ドパミン・パーシャルアゴニストは、すでにaripiprazoleが市販されているので、機序の点では新規とは言いがたい。ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストは統合失調症の脳でニコチン性アセチルコリン受容体が減少しており、これが統合失調症の認知機能障害と関係するという報告³⁾があって、中でも $\alpha 7$ 受容体が統合失調症の病態に直接関係すること、統合失調症患者にしばしば見られるヘビースモーキングはこの受容体の欠損を補おうとするものであるとの解釈もなされているなど、新たな薬理機序として関心があつまっている^{4,13)}。グルタメート・モデュレーターとしてはNMDA (N-Methyl-D-Aspartate) 受容体の促進系であるグリシン受容体に関心が持た

れ、グリシン・アゴニストの治験は現在、わが国においても進行中である。

NIMH (National Institute of Mental Health) は統合失調症の認知機能障害改善に焦点を当てた新規薬剤開発を進めている。従来の抗精神病薬の開発はもっぱら、陽性症状の改善あるいは陰性症状の改善に焦点が当てられてきた。最近の神経科学、神経心理学の進歩は統合失調症の基本的障害である認知機能障害に目を向けることに貢献した。また、認知機能を改善することがQOL (Quality of Life) の改善や生活障害を克服する上で重要であることも明らかになりつつある。新規の薬剤の開発においても評価指標を陽性・陰性症状の次元と異なる認知機能に置くプログラムMATRICS (The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)¹⁹⁾をNIMHが開発している。わが国においてもMATRICSの日本語訳が曾良らによって間もなく完成し、その標準化が精神神経研究振興財団によって行われる予定である。

2. 抗うつ薬

世界的にはSSRI, SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) の開発はすでに終わっている。今後は、現在使用している抗うつ薬では達成できない治療効果 (例えば、作用発現時間の短縮、寛解をもたらす薬、消化器症状や性功能障害のない薬など) を有する薬の開発が期待される場所であるが、抗精神病薬と異なり、抗うつ薬の場合はSSRI, SNRIに次ぐ新規の薬剤の開発の方向性がなかなか見えてこないのが現状である。新たな薬理機序の抗うつ薬としては本年9月に市販されたmirtazapine¹⁹⁾があるのみである。

SSRI, SNRI以後、海外で開発されている、あるいは開発が検討されている薬剤について簡単に触れておきたい。この中で今後、わが国でどれが開発されるかについての情報はまだ十分には得ていない。

薬理機序をもとに海外で開発されている新規抗うつ薬を分類したものを表2に示す。

TRI (Triple Reuptake Inhibitors) はSNRIにドパミン再取り込み阻害作用が加わったものであ

表2 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

る。TRIのねらいは勿論、ドパミン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では得られない効果を付与することにある。それは例えば、アンヘドニアの改善やモチベーションの増強あるいは注意の改善などである。しかし、残念ながら海外での治験の結果はいずれも芳しくなく、わが国での開発も目途がたっていない。

NDRI(ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬)はbupropionが米国で市販されているが(現在、わが国でも治験中)、これまでNDRIにはあまり関心が持たれなかった。しかし、TRIにおけるドパミン神経伝達増強効果と同様、認知機能や気力の改善、アンヘドニアの改善などSSRIでは得られない効果が期待され、最近ではヨーロッパ中心にNDRIの開発が始められている。

セロトニン拮抗薬は抗うつ薬の効果発現を早める可能性があるということから関心が持たれている。今のところセロトニン受容体拮抗薬は、単独で抗うつ作用を発揮するのではなく増強療法に用いられて即効性が期待されるという位置づけのようである。これまでに5HT_{1B} antagonist, 5HT_{1B/1D} antagonist, 5HT_{2B/2C} antagonist/melatonin agonistなどが開発されている。Agomelatineはそのひとつでmelatoninのagonistと5HT_{2C}拮抗作用を持ち、睡眠薬として海外では市販されている。

NK receptor antagonist, CRF antagonist, glucocorticoid antagonistなどホルモン系、ペプチド

系の薬剤には関心が高いが、あまり良い治験結果が得られないものが多く、前進していない。

おわりに

わが国の製薬会社の研究所で合成された新規薬剤が海外で先に市販され、わが国では最も遅れて上市されるというなんとも皮肉な事態が生じている。わが国の治験の空洞化が指摘されて久しい。グローバル化の波に乗ることができるのか、それとも世界から取り残されて「薬の後進国」に甘んじ続けるのか。わが国の患者だけが新しい薬の恩恵に浴することができないという事態だけはなんとしても避けなければならない。そのために関係者すべてが知恵を結集する必要がある。

文 献

- 1) DeBrotta, D., Demitrack, M., Landin, R. et al. : A comparison between interactive voice response system-administered HAM-D and clinician-administered HAM-D in patients with major depressive episode. In : 39th Annual Meeting, National Institute of Mental Health, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, 1999.
- 2) Feiger, A., Engelhardt, N., DeBrotta, D. et al. : Rating the raters : an evaluation of audio taped Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) interviews. In : 43rd Annual Meeting, National Institute of Mental Health, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, FL, 2003.
- 3) Freedman, R., Hall, M., Adler, L. E. et al. : Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 38 : 22-33, 1995.
- 4) Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F. : Brain nicotinic acetylcholine receptors : native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol. Sci.*, 27 : 482-491, 2006.
- 5) 樋口輝彦 : 精神科領域におけるプラセボ対照試験の現状と課題. *臨床精神薬理*, 8 : 1355-1360, 2005.
- 6) International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use : ICH harmonized tripartite guideline, guideline for good clinical practice (ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン). Recommended for

- Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996 by the ICH Steering Committee <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8n.pdf>
- 7) 医薬品医療機器総合機構：国際共同治験に関する基本的考え方について。平成19年3月29日 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0329-13h.pdf>
 - 8) Jacobs, B. L., Praag, H., Gage, F. H. : Adult brain neurogenesis and psychiatry : a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*, 5 : 262-269, 2000.
 - 9) Khan, A., Schwartz, K. A. : Clinical Trials : 20-year trends and predictors of success. *New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU)*, 2005.
 - 10) Kemp, A. S., Schooler, N. R., Kalali, A. H. et al. : What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr. Bull.*, 2008 Aug 22. [Epub ahead of print]
 - 11) Kobak, K. A., Feiger, A. D., Lipsitz, J. D. : Interview quality and signal detection in clinical trials. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 628, 2005.
 - 12) 厚生労働省：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成九年三月二七日厚生省令第二八号 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8j.pdf>, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-8s.pdf>
 - 13) Martin, L. F., Kem, W. R., Freedman, R. : Alpha-7 nicotinic receptor agonists : potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 174 : 54-64, 2004.
 - 14) 三好 出, 飛田英祐, 宇山佳明 : 抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験のもつ意味。 *医学のあゆみ*, 219 : 943-948, 2006.
 - 15) NIMH : MATRICS <http://www.matrics.ucla.edu/index.html>
 - 16) 西川 徹 : 統合失調症(精神分裂病)の分子メカニズム. *Pharma Medica*, 20 : 25-33, 2002.
 - 17) Perkins, D. O., Wyatt, R. J., Bartko, J. J. : Penny-wise and pound-foolish : the impact of measurement error on sample size requirements in clinical trials. *Biol. Psychiatry*, 47 : 762-766, 2000.
 - 18) Shen, J., Kobak, K. A., Zhao, Y. et al. : Use of remote centralized raters via live 2-way video in a multicenter clinical trial for schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 28 : 691-693, 2008.
 - 19) 特集 新規抗うつ薬 mirtazapine とは。 *臨床精神薬理*, 12 : 1709-1786, 2009.
 - 20) Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R. et al. : Placebo response in studies of major depression : variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287 : 1840-1847, 2002.

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)¹⁾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²⁾、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³⁾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⁴⁾。本邦における国際共同治験の実施数は増加⁵⁾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 1 A 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)

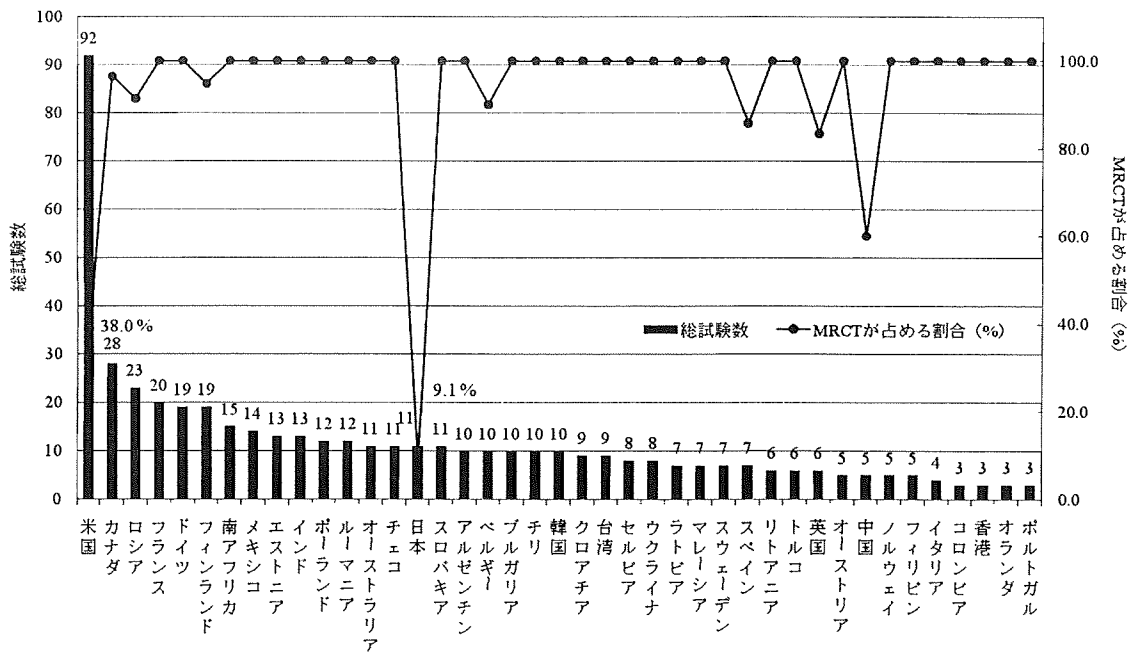


図1 2004年以降に企業主導で実施されたうつ病対象の臨床試験の国別試験数と国際共同試験 (MRCT) が占める割合 (phase II および phase III、総試験数が3以上の国を表示)

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

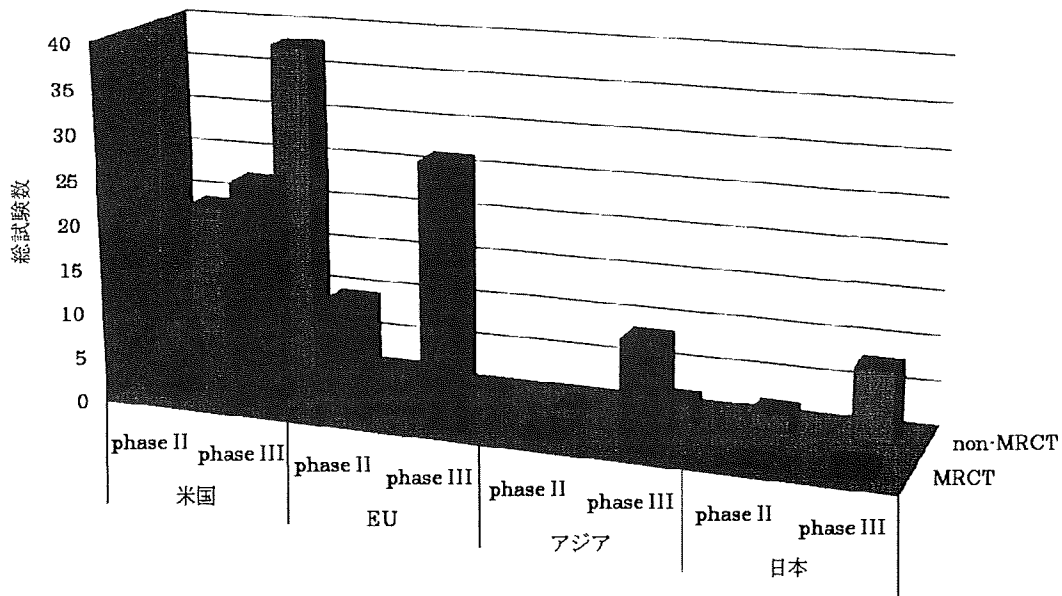
Sertraline および mirtazapine について、本邦での承認申請で提出された臨床試験における症例集積性を表4に示した。海外試験については、プラセボ群が設定された無作為化二重盲検並行群間比較法で実施された試験のうち、第IV相試験を除外したものを表示した。各薬剤の承認時期は、sertraline は本邦が2006年4月、米国が1991年12月

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¹⁵⁾であるが，成功確率が低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¹⁶⁾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^{11,12)}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. 本調査の方法論的限界

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、方法論的限界として、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

特集 不況下の精神科医療—うつ病のコスト—

労働生産性とうつ病*

● 稲垣 中**

Key Words : depression, productivity cost, morbidity cost, mortality cost

はじめに

これまでに実施されたさまざまな疫学調査の結果によると、わが国における大うつ病性障害の12カ月有病率は1.2~2.9%、生涯有病率は3~16%とされている¹⁾。うつ病に罹患すると、患者の日常生活にさまざまな影響もたらされる。たとえば、うつ病はさまざまな精神症状/身体症状を伴うが、その結果として患者の生活の質 (quality of life ; QOL) が大きく損われるし、自殺してしまううつ病患者も少なくない。近年は疾患・外傷などによってもたらされた寿命の量的な減少と健康関連QOLの低下に関連した寿命の質的な減少を足しあわせた「障害調整生命年数 (disability adjusted life year ; DALY)²⁾」という概念を指標とした疾患や外傷などの影響に関する量的な評価・検討が行われることが多くなってきているが、2002年の時点でわが国の総人口である約1億2,700万人より失われた約1,330万障害調整生命年のうち、単極性うつ病による喪失分は約74万障害調整生命年、同じく2004年の時点で失われていた約801万障害調整生命年のうち、単極性うつ病による喪失分は約51万障害調整生

命年であり、それぞれ全体の5.6%、6.6%を占め、その影響は糖尿病や内分泌系疾患、消化管疾患などよりはるかに大きく、慢性呼吸器疾患とおおむね等しく、がん全体の2~3分の1程度に相当する大きなものとされている³⁾⁴⁾。また、うつ病患者の自殺リスクは一般人口の20.4倍で⁵⁾、自殺以外の死亡も含めた全体の死亡リスクも高く⁶⁾、一般人口と比較したうつ病患者の平均寿命の減少分は心筋梗塞や脳卒中患者の減少分の半分程度であるとする報告もある⁷⁾。

このよううつ病は患者の寿命や生活の質に大きな負担をもたらすわけであるが、そのみならず経済的にも大きな負担もたらされる。というのはうつ病の治療そのものに費用がかかる上に、うつ病による易疲労性、精神運動抑制、集中力低下などといった諸症状によって、休職を余儀なくされたり、仕事の効率が低下することが多く、患者の介護のために、家族の仕事をする能力も損われることが多いためである。

本稿では、うつ病によってもたらされるさまざまな損失のうち、生産性低下の問題、すなわち仕事の効率の低下や休業に関する問題について概説する。

生産性費用について

医療経済学の世界では疾患により発生する費用

* Productivity loss in patients with depression.

** Ataru INAGAKI, M.D., Ph.D.: 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付講座「医薬経済学教育研究プログラム」[〒252-8530 神奈川県藤沢市遠藤4411]; Division of Pharmacoeconomics, JPMA Research and Education Project, Keio University Graduate School of Health Management, Fujisawa, Kanagawa 252-8530, Japan.

を、直接費用(direct cost)と生産性費用(productivity cost)に大別する⁸⁾⁹⁾。

直接費用とは疾患に対する介入そのものや、介入によってもたらされた副作用、あるいはアウトカムに関連して消費される資源やサービスに対して実際に支払いが発生する費用のことであり、直接費用はさらに直接医療費(direct medical cost)と直接非医療費(direct non-medical cost)に分けられる。直接医療費とは外来診察費や検査費用、薬剤費などのように、医療を行うことそのものによって医療機関などで必要となる費用のことであり、直接非医療費とは直接医療費に含まれない直接費用のことで、医療機関に通院するための交通費や介助者の費用などが含まれる。

一方、生産性費用とは現実に金銭のやりとりは発生しないものの、資源の損失があったと見なされる費用のことで、罹患費用(morbidity cost)と死亡費用(mortality cost)の2つからなる。罹患費用とは疾患によって損われた仕事や余暇活動を行う能力に相当する費用のことで、「absenteeism」、すなわち、うつ病により仕事を休んだり、早退・遅刻したことによってもたらされる損失と「presenteeism」、すなわち、集中力の低下や易疲労感などのために仕事の効率が低下したことによってもたらされる損失などが含まれる¹⁰⁾¹¹⁾。なお、うつ病領域の医療経済学に関するさまざまな論文を参照したかぎりでは、余暇活動を行う能力に関する費用を罹患費用の考慮対象に含めたものは見あたらなかったため、本稿では罹患費用に余暇活動を行う能力の喪失分は含まないこととした。死亡費用とは早期の死亡によって失われた時間に相当する費用のことである。精神科疾患の場合には、他の疾患と比較して、自殺に関連した死亡費用の占める部分が大きく、それ以外の原因による死亡費用の占める部分はきわめて小さいものと考えられるが、うつ病領域の医療経済学に関する論文を参照したかぎりでは自殺以外の原因による死亡費用を罹患費用の考慮対象に含めたものは見あたらなかった。そこで、本稿ではこれ以降、死亡費用とは自殺に関連した費用のみを指すこととした。

「うつ病による労働生産性の低下」とは生産性費用とおおむね等しい概念であるが、本稿ではこれがどの程度巨額なものであり、直接医療費と比較してどの程度大きいかについて検討することとする。

米国における生産性費用

これまでに米国では数多くのグループによってうつ病がもたらす経済的損失について検討されているが、本稿では2000年以降の損失額について検証したGreenbergら¹⁰⁾、Stewartら¹¹⁾、Birnbaumら¹²⁾の調査結果に基づいて概説する。

GreenbergらはNational Comorbidity SurveyのReplication Survey(NSC-R)をはじめとするさまざまな疫学データを利用して、2000年の米国でうつ病によってもたらされた経済的損失について検討した¹⁰⁾。ただし、この研究で検討対象となったのは直接医療費と生産性費用のみで、直接非医療費は対象となっていない。この調査の結果(表1)を簡単に述べると、①2000年の米国におけるうつ病による経済的損失は直接医療費が261億ドル(1ドル≒95円と換算して、約2.5兆円)、生産性費用が569.8億ドル(約5.4兆円)の合計830.8億ドル(約7.9兆円)であり、②直接医療費の内訳は入院医療費が88.8億ドル(約0.8兆円)、外来医療費が68億ドル(約0.6兆円)、薬剤費が104億ドル(約1兆円)、③また、生産性費用の内訳は自殺に関連した死亡費用が54.5億ドル(約0.5兆円)、absenteeismによる損失が362.5億ドル(約3.4兆円)、presenteeismによる損失が153億ドル(約1.5兆円)であることの3点であった。つまり、米国のうつ病による経済的損失のうち、生産性費用の占める割合は68.6%で、直接費用の占める割合より断然大きいことが理解できるであろう。

なお、Greenbergらはこれとほぼ等しい方法論に基づいて1990年の時点におけるうつ病による経済的損失についても検討していたが¹³⁾、1990年から2000年に至る10年間にみられたインフレーションの影響を補正した上で1990年と2000年の相互比較も行っている(表1)。それによると、補正後の1990年時点における経済的損失は直接医療費が198.8億ドル(約1.9兆円)、生産性費用が574.7億ドル(約5.5兆円)であり、生産性費用の内訳は死

表1 うつ病による各国の経済的損失の内訳

費用項目	米国		英国	中国
	1990 ^{*10)}	2000 ¹⁰⁾	2000 ¹⁵⁾	2000 ¹⁶⁾
・直接費用	1.9(25.7%)	2.5(31.4%)	0.06(4.1%)	0.11(15.7%)
入院費用	1.2(17.3%)	0.8(10.7%)	0.004(0.3%)	0.0006(<0.1%)
外来費用	0.4(6.0%)	0.6(8.2%)	0.005(0.3%)	0.01(1.5%)
薬剤費	0.2(2.4%)	1.0(12.5%)	0.05(3.4%)	0.5(6.4%)
その他	—	—	—	0.6(7.7%)
・死亡費用	0.5(7.2%)	0.5(6.6%)	0.08(6.2%)	0.07(10.0%)
・罹患費用	4.9(67.1%)	4.9(62.0%)	1.2(89.7%)	0.61(84.0%)
欠勤による損失	3.7(51.0%)	3.4(43.6%)	—	—
労働効率の低下による損失	1.2(16.1%)	1.5(18.4%)	—	0.26(35.7%)
その他	—	—	—	0.35(48.3%)**
・合計金額	7.3(100.0%)	7.9(100.0%)	1.4(100.0%)	0.72(100.0%)

1 ドル≒95円, 1 ポンド≒150円, 1 人民元≒14円として日本円に換算して表示(単位: 兆円).

* 2000年の物価水準に換算した金額.

** 患者自身の失業, 転職, 求職に要する費用と, 介護者の費用, 財産の毀損, 自傷他害に関する費用の合計.
(文献¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾における図表を日本円に換算するなどといった改変を一部加えて作成した)

亡費用が全体の7.2%に相当する55.8億ドル(約0.5兆円), absenteeismによる損失が394.5億ドル(約3.7兆円, 全体の51.0%), presenteeismによる損失が124.4億ドル(約1.2兆円, 16.1%)であったことが示されている. 1990年から2000年までの10年間に米国では入院治療をうけるうつ病患者が減少する一方で, うつ病患者が未治療のまま経過する率が大幅に減少し, 使用される抗うつ薬の薬剤費も高くなり, さらに, 1980年代と一変して好景氣を迎え, 失業率が低下したために自殺率が低下したなどといった変化を経ているが, 直接医療費の占める割合が25.7%から31.4%に増大し, 生産性費用の占める割合がその分だけ減少しているものの, いずれにしても生産性費用の方が断然多かったことは注目に値する.

Stewartら¹¹⁾は2001~2年に米国で実施されたAmerican Productivity Auditと呼ばれる調査とDepressive Disorders Studyと呼ばれる調査に基づいて, 米国における罹患費用を推定した. 結果としては, うつ病を有さない米国人労働者ではabsenteeismによって週あたり0.4時間, presenteeismによって週あたり1.1時間に相当する労働時間が失われたのに対して, うつ病患者では週あたりそれぞれ1.0時間, 4.6時間が失われ, 米国全体ではうつ病によるabsenteeismで83億ドル(約0.8兆円), presenteeismで357億ドル(約3.4兆円)の合計440億ドル(約4.2兆円)が失われていると結論された.

なお, この440億ドルのうち, 大うつ病性障害による喪失分が214億ドル(約2兆円)を占め, 残りは気分変調性障害によって128億ドル(約1.2兆円), うつ病の部分寛解および再発によって98億ドル(約0.9兆円)が失われたものと推計された.

2008年にBirnbaumら¹²⁾はNCS-Rのデータベースに基づいて, うつ病による経済的損失について検討を行った. Birnbaumらの報告の特徴は調査前1年間でうつ状態が最重症であった時期の「Quick Inventory of Depressive Symptomatology」の評点によって患者を軽症うつ病, 中等症うつ病, 重症うつ病に分類して, それぞれのabsenteeismとpresenteeismによる損失を推計したことにある. Birnbaumらの推計では米国の労働人口の7.6%がうつ病であり, そのうち軽症うつ病患者が13.8%, 中等度うつ病が38.5%, 重症うつ病が47.7%を占め, 軽症うつ病患者の失業率は15.7%, 中等症うつ病患者は23.3%, 重症うつ病患者は31.3%であり, 1カ月あたり軽症うつ病患者1名につき44ドル, 中等症うつ病患者では188ドル, 重症うつ病患者では199ドルの損失をもたらしているため, 米国全体の罹患費用は年あたり240億ドル(約2.3兆円)であると結論した.

英国における生産性費用

英国ではThomasら¹⁴⁾が2000年の時点におけるイングランドの15歳以上のうつ病患者のもたら

す経済的損失について検討を行っている。この検討では、2000年の時点でイングランドにうつ病患者が260万人存在し、2000年にイングランドで発生した3,583件の自殺と1,058件の中毒死のうちのそれぞれ2,507件と108件がうつ病に起因するものとして、直接医療費と生産性費用を推計した。結果(表1)としては、①うつ病による経済的損失は直接医療費が約3.7億ポンド(1ポンド≒150円で換算して、約600億円)、生産性費用が約86.9億ポンド(約1.3兆円)の合計90.6億ポンド(約1.4兆円)であり、②直接医療費の内訳は入院治療が約2,900万ポンド、外来治療が約2,200万ポンド、general practitioner(GP)による診療が約800万ポンド、デイケアが約48万ポンド、抗うつ薬の薬剤費が3.1億ポンド、③また生産性費用の内訳はabsenteeismとpresenteeismによる労働生産性の喪失分が労働実日数に換算して約1.1億日、金額にして約81.2億ポンド(約1.2兆円)に相当し、死亡費用は約5.6億ポンド(約840億円)であると推定された。

ところで、1990~91年のイングランドとウェールズにおけるうつ病による経済的損失に関する検討をKindら¹⁵⁾が行っているが、それによると経済的損失全体である約33.9億ポンドのうち直接医療費は約4.2億ポンドにすぎず、残る29.7億ポンドは罹患費用であるとされていた。Kindらの検討は生産性費用に死亡費用を含めていなかったなど、Thomasらの検討とさまざまな点で方法論上の相違がみられていたので、結果を単純に比較することは避けるべきであるが、米国と同様に英国でもうつ病による生産性費用が一貫して直接医療費よりも断然大きいと考えられることは明らかである。

中国における生産性費用

中国におけるうつ病による経済的損失については、Huら¹⁶⁾によって2007年に報告されている。この調査ではさまざまな疫学的情報とうつ病患者と家族に対するインタビュー調査によって得られた情報に基づいて推定が行われているが、他の調査とは異なって直接医療費や生産性費用のみならず、直接非医療費や家族による介護負担も考慮に含まれている点特徴的である。Hu

らの推計は中国全土に18歳以上のうつ病患者が1,900万人存在し、このうち190万人が外来治療を、9,200人が入院治療を受けているとの仮定のもとで行われた。

結果としては、中国におけるうつ病治療に関連した費用は513.7億人民元(1人民元≒14円で換算して、約7,200億円)であり、このうち84%に相当する432.8億人民元(約6,100億円)が生産性費用であるとされた。その内訳は、失業したことによる費用が159.9億人民元、転職による費用が1.1億人民元、作業効率の低下による費用が183.5億元、求職活動で失われた費用が6.4億人民元、また、介護者の介護時間に相当する費用が8.7億人民元、介護者の失業に関する費用が15.1億人民元、また財産の毀損や自傷他害に関する費用が6.8億人民元、さらに死亡費用が51.1億人民元であった。一方、直接費用に関しては全体で約80.9億人民元にとどまり、このうち患者本人によるものが約56.2億人民元、介護者によるものが約24.7億人民元であり、論文中の記載から計算したかぎりでは、薬剤費は入院/外来を合計しても33億人民元程度にとどまっていた(表1)。

2008年の中国の総人口がすでに13億人を超過していることを考慮すると、上記のうつ病に関する金額ベースの経済的損失は米国や英国より極端に安い。これは、いまなお中国における物価水準や1人あたりの国内総生産が低いためであると考えられるが、いずれにしてもうつ病に関連した経済的損失のうちの84.3%を生産性費用が占めており、直接費用の占める部分が小さいことは注目に値するであろう。

おわりに

以上、米国と英国と中国におけるうつ病による経済的損失に関する論文について紹介してきたが、うつ病による経済的損失はきわめて大きなものの、このうち直接医療費の占める割合は比較的小さい一方で、生産性費用の占める割合の方が断然大きいことは明らかである。

これまでのわが国では、うつ病による経済的損失に関する検討は十分に行われてはこなかったが、わが国でも米英中3国と同様に生産性費用の占める割合はきわめて大きく、生産性費用

の額は米国や英国と同様に兆の単位に及ぶものと推測できる。

文 献

- 1) 川上憲人. うつ病性障害の疫学. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, ほか・編. 気分障害. 東京: 医学書院; 2008. p. 27-32.
- 2) Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, et al. Health care cost, quality, and outcomes. International society for pharmacoconomics and outcomes research, 2003, NJ, USA.
- 3) World Health Organization. Previous estimates : 2000-2002. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_2000_2002/en/index.html.
- 4) World Health Organization. Disease and injury country estimates. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.
- 5) Meltzer HY, Baldessarini RJ. Reducing the risk for suicide in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 1122-9.
- 6) Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 : 844-50.
- 7) Hannerz H, Borga P, Borritz M. Life expectancies for individuals with psychiatric diagnoses. *Public Health* 2001 ; 115 : 328-37.
- 8) 小林 慎. 臨床経済学のためのモデル分析. 池上直己, 西村周三・編. 講座 医療経済・政策学 第4巻 医療技術・医薬品. 東京: 勁草書房; 2005. p. 101-40.
- 9) 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済学. 東京: じほう; 2003.
- 10) Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States : How did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 1465-75.
- 11) Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003 ; 289 : 3135-44.
- 12) Birnbaum H, Kessler R, Seal B, et al. Workplace burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder in the United States. *ISPOR 11th Annual European Congress* ; 2008 Nov 8-11 ; Athens, Greece.
- 13) Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, et al. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 1993 ; 54 : 405-18.
- 14) Thomas CM, Morris S. Costs of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry* 2003 ; 183 : 514-9.
- 15) Kind P, Sorensen J. The costs of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993 ; 7 : 191-5.
- 16) Hu TW, He Y, Zhang M, et al. Economic costs of depression in China. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007 ; 42 : 110-6.

* * *