

図1 抗うつ薬の開発の推移(わが国での承認年)

TCA : tricyclic antidepressant, SARI : serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI : serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, NaSSa : noradrenergic and specific serotonergic antidepressant.

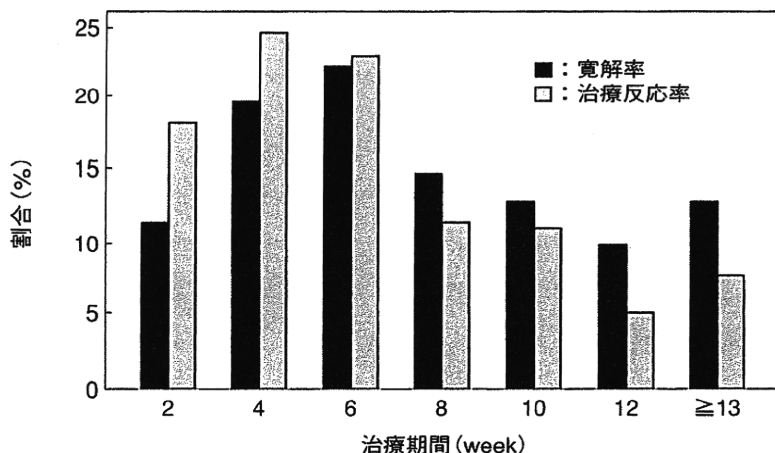


図2 治療期間ごとの寛解率と治療反応率の推移<sup>6)</sup>

### 1. 有効性に関する課題

急性期治療における有効性関連の課題として、効果の発現に一定の期間を要し、そして十分な効果が得られない患者が少なくないことがあげられる。図2はこの課題の一例であり、うつ病患者2,876例を対象に実施されたSTAR\*D(Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study)の結果<sup>6)</sup>である。STAR\*Dでは、SSRIであるcitalopram(わが国未承認)による寛解率(HAM-Dで7点以下、QIDS-SRで5点以下に減少した

患者の割合)と、治療反応率(QIDS-SRがベースラインから50%以上に減少した患者の割合)の推移が検討された(「サイドメモ1」参照)。この検討により、寛解率が最大になるのは投与後6週であり、またcitalopramで十分な効果が得られず他の治療が必要となったのは全体の41.8%(1,201/2,876例)<sup>6-8)</sup>であったことが報告されている。図3にはCiprianiらのメタ解析結果<sup>9)</sup>をもとにしたPatrickらの検討結果<sup>10)</sup>を示したが、この結果からもcitalopramが有効性の点でとくに劣っているもので

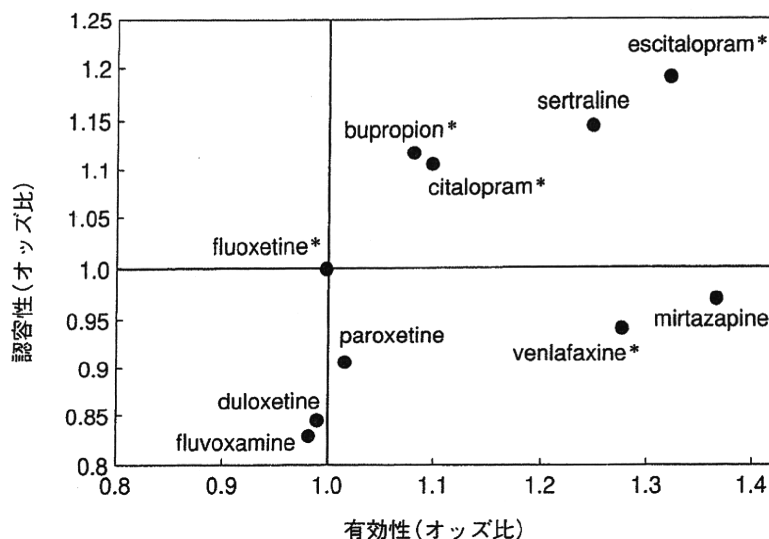


図 3 第二世代抗うつ薬の比較<sup>10)</sup>

\* : escitalopram は 2010 年 12 月 1 日現在, 承認申請中, citalopram, venlafaxine, bupropion および fluoxetine はわが国未承認.

はないと考えられる。日常臨床では, citalopram 以外の国内既承認薬でも十分な効果が得られないことは少なくないことは経験される。

## 2. 安全性に関する課題

抗うつ薬のおもな副作用は表 1 に示したとおりであり, 作用機序に応じた安全性プロファイルが認められている。各薬剤の安全性に関する詳細は成書や各薬剤の添付文書を参照されたい。日常臨床では鎮静などの患者の QOL に影響を及ぼす副作用や, 投薬を中止した際の離脱症候群が問題になることがある<sup>4,5)</sup>が, 近年にとくに注目されてい

るのは小児に対する安全性である。抗うつ薬投与後の自殺のリスクは年齢に依存(図 4)し, とくに若年者ではこのリスクが高くなることが報告<sup>11)</sup>されている。一方で, 小児に対する抗うつ薬の有効性は確立していないことから, 海外診療ガイドライン<sup>12)</sup>では SSRI や SNRI については小児への投与を推奨しておらず, わが国や欧米の添付文書でも同様の注意喚起がなされている。

以上はうつ病治療の課題の一部であるが, これらを考慮しても, 既存治療薬による治療ストラテジーを開発するだけでなく, 治療の選択肢を増やしていくことが必要と考えられる。

### サイドメモ

#### うつ病を対象とした臨床試験の評価項目

国際的に普及したうつ病の症状評価尺度にはハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D), MADRS(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), そして QIDS-SR(16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report)などがある。HAM-D や MADRS は医師などによる客観的評価であるのに対し, QIDS-SR は患者自身による自記式評価であり, これらは臨床試験だけでなく日常臨床でも使用されている。抗うつ薬の開発を目的とした臨床試験では, 主要な有効性評価として HAM-D や MADRS が用いられるのが一般的<sup>19,22,23)</sup>である。

#### 現在の抗うつ薬の開発状況

現在, 臨床開発の段階にある抗うつ薬の候補化合物(うつ病対象化合物)についても調査したので説明する。

方法は, 2010 年 12 月 1 日時点の登録情報をもとに, アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)の臨床試験登録データベース(<http://www.clinicaltrials.gov/>)を使用し, 企業的主导により大うつ病性障害を対象とした第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験が実施されている化合物について調査した。各化合物(表 2, 3)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/>)を使用し調

表 1 抗うつ薬のおもな副作用

副作用	代表的な抗うつ薬
心血管関連 不整脈 高血圧 起立性低血圧	TCA SNRI TCA, trazodone
抗コリン作用関連 便秘 せん妄 口渇 尿閉 視覚障害	TCA TCA TCA, SNRI TCA TCA
消化器関連 悪心、嘔吐 消化管出血	SSRI, SNRI SSRI
精神神経関連 頭痛 ミオクローヌス 痙攣 鎮静 過活動 アカシジア 不眠	SSRI, SNRI TCA TCA, amoxapine TCA, trazodone, mirtazapine SSRI, SNRI SSRI, SNRI SSRI, SNRI
内分泌代謝関連 体重増加 骨密度低下 総コレステロール値 上昇	SSRI, mirtazapine, TCA SSRI mirtazapine
性機能関連 勃起障害 オーガズム異常 持続勃起症	TCA, SSRI, SNRI TCA, SSRI, SNRI trazodone
その他 歯ぎしり 発汗 転倒	SSRI TCA, 一部の SSRI, SNRI TCA, SSRI

TCA : tricyclic antidepressant, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI : serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

査した。調査の対象国は限定しなかったが、調査結果の提示について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、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) の主要 3 極である日本、アメリカ、ヨーロッパ連合 (European Union : EU) の開発状況を提示した。ただし、今回の調査は公開情報をもとに調査したが、方法論的限界として、すべ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は残る。

### 1. 現在開発中のうつ病対象化合物とその特徴

臨床開発の段階にあるうつ病対象化合物を表 2 および表 3 に示した。既承認抗うつ薬の作用機序との類似性を考慮して、開発最高フェーズが phase III 以降の化合物、そして phase II にある化合物の順に調査結果を提示した。現在の抗うつ薬の開発状況の特徴は以下のようにまとめることができる。

- ① 現在、うつ病治療の主体である SSRI については全世界的にも開発が終了していること。
- ② SSRI や SNRI の機序はモノアミンの再取り込み阻害作用であるが、現在、開発対象にはモノアミン類関連の受容体に直接作用する化合物 (serotonin antagonist や serotonin agonist など) が存在していること。
- ③ 神経ペプチド類関連の化合物 (NK1 antagonist, CRF1 antagonist, vasopressin V1b antagonist) やグルタミン酸関連 (NMDA antagonist, AMPA agonist, metabotropic glutamate receptor 5 antagonist) などのあらたな機序をもつ化合物が phase II の段階に突入しており、今後はさらにあらたな作用機序をもつ抗うつ薬が登場する可能性があること。

一般に薬剤開発の成功確率はいずれの疾患領域においても高いものではなく、抗うつ薬についても例外ではない。中枢神経領域の化合物の場合は初回の臨床試験からの成功確率は 10% 未満<sup>13)</sup> であるため、現在開発中の化合物 (表 2, 3) のすべてが新薬として承認されるわけではない。しかし、EU では 2009 年 2 月に melatonin 1/2 アゴニスト、セロトニン 2C antagonist である agomelatine が承認<sup>14)</sup> されており、従来にない作用機序を有する抗うつ薬の導入がすでに具体化しており、今後のうつ病治療の環境も大きく変化していくと予測される。

### 2. 新規抗うつ薬の導入

これまで医薬品の開発は欧米を中心に行われてきた<sup>15)</sup> が、抗うつ薬についても同様であり、新規の抗うつ薬の開発は欧米が先行している (表 2, 3)。医薬品開発には産官学の協力が必要<sup>16)</sup> であり、

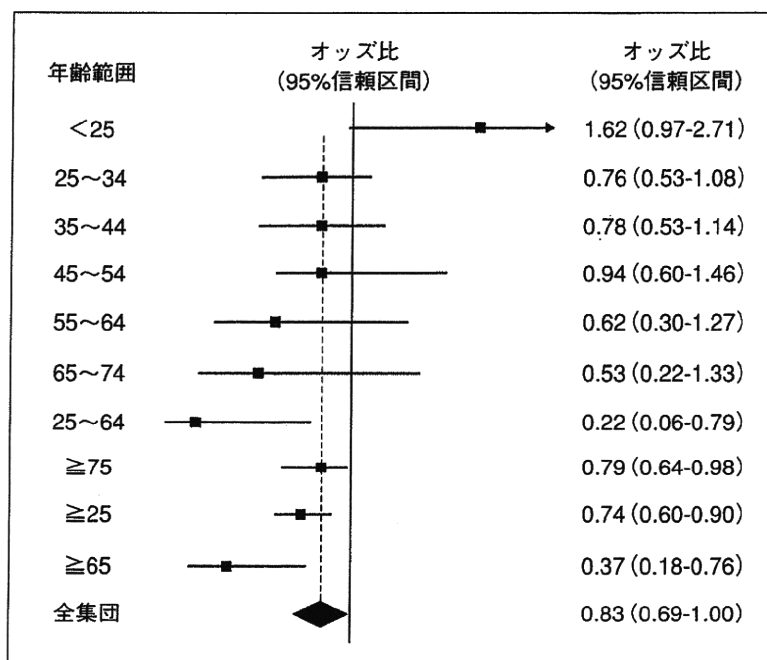


図 4 抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向のオッズ比と年齢の関係<sup>11)</sup>

表 2 Phase IIIあるいは承認申請中にあるうつ病対象化合物の開発状況(2010年12月1日現在)

分類	化合物名	開発会社	作用機序 <sup>*a</sup>	臨床試験実施状況		
				US	EU	日本
臨床試験参加率(%)* <sup>b</sup>				100.0(8/8)	75.0(6/8)	12.5(1/8)
モノアミン類関連	vilazodone hydrochloride	Clinical Data Merck KGaA	serotonin uptake inhibitor, serotonin 1A partial agonist	申請中	phase II 中止	—
	LU-AA21004	武田薬品工業 Lundbeck	serotonin 3 antagonist, serotonin 7 antagonist, serotonin 1B antagonist, serotonin 1A agonist, serotonin uptake inhibitor	phase III	phase III	phase III
	levomilnacipran hydrochloride	Forest Laboratories Pierre Fabre	noradrenaline uptake inhibitor, serotonin uptake inhibitor	phase III	phase II	—
	edivoxetine hydrochloride	Eli Lilly	noradrenaline uptake inhibitor	phase III	phase III	—
	amibegron hydrochloride	sanofi-aventis	$\beta$ 3 agonist	phase III	phase III	—
コリン類関連	TC-5214	Targacept AstraZeneca	nicotinic receptor $\alpha$ 4 $\beta$ 2 antagonist	phase III	phase III	—
その他	ORG-34517	Schering-Plough	glucocorticoid receptor antagonist	phase III	—	—
不明	nemifitide ditriflutate	Tetragenex Pharmaceuticals	—	phase III	—	—

\*<sup>a</sup>: “明日の新薬”(https://asushin2.com/)を使用した調査結果。

\*<sup>b</sup>: 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 以上の全うつ病対象化合物数(8品目)。



表 3 Phase II にあるうつ病対象化合物の開発状況(2010年12月1日現在)

分類	化合物名	開発会社	作用機序 <sup>*a</sup>	臨床試験実施状況		
				US	EU	日本
臨床試験参加率(%) <sup>*b</sup>				81.5 (22/27)	44.4 (12/27)	11.1 (3/27)
モノアミン類 関連	DOV-21947	Euthymics Bioscience	TRI	phase II	phase II	—
	LU-AA24530	武田薬品工業, Lundbeck	monoamine uptake inhibitor, serotonin 3 antagonist, serotonin 2C antagonist	—	phase II	phase I
	GSK-163090	GlaxoSmithKline	serotonin 1A antagonist, seroto- nin 1B antagonist, serotonin 1D antagonist	phase I	phase II	—
	OPC-34712	大塚製薬	dopamine partial agonist	phase II	—	—
	CX-157	CeNeRx BioPharma	MAO A inhibitor	phase II	—	—
タキキニン類 関連	vestipitant mesilate	GlaxoSmithKline	neurokinin NK1 antagonist	phase II	phase II	—
	orvepitant maleate	GlaxoSmithKline	neurokinin NK1 antagonist	phase II	phase I	—
	CP-122721	Pfizer	neurokinin NK1 antagonist	phase II	—	—
CRF 関連	verucerfont	GlaxoSmithKline	corticotropin releasing factor 1 antagonist	phase II	phase I	—
	SSR-125543	Sanofi-aventis	corticotropin releasing factor 1 antagonist	—	phase I	—
vasopressin 関連	nelivaptan	Sanofi-aventis	vasopressin V1b antagonist	—	phase II	—
グルタミン酸 関連	AZD-6765	AstraZeneca	NMDA antagonist	phase II	—	phase I
	EVT-101	Evotec	NMDA antagonist	phase II	—	—
	farampator	Cortex Pharmaceuticals	AMPA agonist	phase II	—	—
	ORG-26576	Cortex Pharmaceuticals	AMPA agonist	phase II	—	—
	AZD-2066	AstraZeneca	metabotropic glutamate receptor 5 antagonist	phase II	—	—
	RG-7090	Roche	metabotropic glutamate receptor 5 antagonist	—	phase II	—
コリン類関連	coluracetam	BrainCells	choline uptake enhancer	phase II	—	—
その他	AZD-2327	AstraZeneca	enkephalin receptor modulator	phase II	—	—
	AZD-7268	AstraZeneca	enkephalin receptor modulator	phase II	phase II	phase I
	cutamesine dihy- drochloride	M's Science	opioid $\sigma$ 1 receptor agonist	phase II	phase II	—
	losmapimod	GlaxoSmithKline	p38 kinase inhibitor	phase II	—	—
不明	ADX-N05	Addrenex Pharmaceuti- cals	—	phase II	—	—
	CP-601927	Pfizer	—	phase II	—	—
	ORG-34167	Schering-Plough	—	—	phase II	—
	ethyl eicosapentae- noate	Amarin	—	phase II	—	—
	JNJ-18038683	Alza	—	phase II	—	—

TRI : triple reuptake inhibitor, serotonin-noradrenalin-dopamine reuptake inhibitor.

\*a : “明日の新薬”(https://asushin2.com/)を使用した調査結果.

\*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 (27 品目).

海外との同時開発の方法も含め具体的な体制整備<sup>17,18)</sup>も進行している。従来にはないあらたな作用機序を有する化合物の有効性と安全性のプロファイルは既存の抗うつ薬から予測できないこともあり、開発自体の難易度は高いかもしれないが、最近厚生労働省より“抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン”(「サイドメモ2」参照)が示されており<sup>19)</sup>、今後は臨床開発自体の課題<sup>20,21)</sup>も踏まえ、効率的な開発が進められることが期待される。

## おわりに

本稿では、うつ病治療の現状の課題を紹介することであらたな抗うつ薬の必要性を説明し、抗うつ薬の候補化合物の開発状況について説明した。既存の抗うつ薬にはないあらたな作用機序を有する化合物がすでに臨床開発の対象となっているが、これらは欧米での開発が先行している。しかし、わが国でも臨床開発の方法が検討され、実施体制の整備も進められている。本稿で説明したような日常臨床での課題を克服するためにも、あらたな治療の選択肢が増えることで今後の治療環境のさらなる発展に期待する。

### サイド メモ 2

#### 医薬品開発の基本的考え方

各地域の規制当局(日本では厚生労働省)による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験や臨床試験の実施方法などを標準化し、開発の効率化を図ることでよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的に、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議、[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html))が組織されている。ICHのガイドラインでは非臨床試験や臨床試験全般にわたる基本的考え方が示されているのに対し、各疾患領域ごとの臨床開発の進め方については臨床評価ガイドラインとして各国で取りまとめられている<sup>19,22)</sup>。“抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン”<sup>19)</sup>もこの臨床評価ガイドラインのひとつであり、本ガイドラインでは臨床開発や試験計画だけでなく、臨床試験の実施上の留意点なども示されている。

## 文献/URL

- 1) World Health Organization : The global burden of disease 2004 update, 2008.
- 2) Karlberg, J. P. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7** : 639-640, 2008.
- 3) Anderson, I. M. et al. : *J. Psychopharmacol.*, **22** : 343-396, 2008.
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression, The treatment and management of depression in adults(update). National Clinical Practice Guideline. 2009, p.90.
- 5) American Psychiatric Association : Practice guideline for Treatment of patients with Major Depressive Disorder, 3rd ed. 2010.
- 6) Trivedi, M. H. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **163** : 28-40, 2006.
- 7) Rush, A. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **354** : 1231-1242, 2006.
- 8) Trivedi, M. H. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **354** : 1243-1252, 2006.
- 9) Cipriani, A. et al. : *Lancet*, **28** : 746-758, 2009.
- 10) Patrick, G. et al. : *J. Fam. Pract.*, **58** : 365-369, 2009.
- 11) Stone, M. et al. : *BMJ*, **339** : b2880, 2009.
- 12) National Institute for Clinical Excellence : Depression in Children and Young People : Identification and management in primary, community and secondary care. Clinical guidelines CG28, 2005.
- 13) Kola, I. and Landis, J. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3** : 711-715, 2004.
- 14) European Medicines Agency : European Public Assessment Report(EPAR), THYMANAX, EPAR summary for the public. EMEA/H/C/916, 2009. (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thymanax/H-916-en1.pdf>)
- 15) Thiers, F. A. et al. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7** : 13-14, 2008.
- 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書, 平成19年7月27日.
- 17) 文部科学省, 厚生労働省 : 新たな治験活性化5年計画, 平成19年3月30日.
- 18) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 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.
- 19) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発1116第1号, 平成22年11月16日.
- 20) 中林哲夫・他 : *Depression Frontier*, **7** : 82-89, 2009.
- 21) 中林哲夫・他 : 臨床精神神経薬理, **13** : 255-263, 2010.
- 22) Committee for Proprietary Medical Products, The European Agency for the Evaluation of Medical Products : Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. CPMP/EWP/518/97. Rev. 1, London, 2002, Apr. 25.
- 23) 中林哲夫 : 向精神薬開発の現状と課題(樋口輝彦, 不安抑うつ臨床研究会編). 日本評論社, 2010, pp.41-52.

# 向精神薬の治験の進め方

—抗うつ薬の臨床試験を中心に—



中林哲夫

Tetsuo Nakabayashi / 国立精神・神経医療研究センター治験管理室医長

## はじめに

世界保健機構（WHO: World Health Organization）による世界疾病負荷調査（GBD: The Global Burden of Disease Study）では、精神疾患は、主な機能障害の原因の1つであることが指摘（WHO（2009）；WHO（2004 update2008））され、疾病全体の中でも最も重要な疾患として位置づけられている。また海外における中枢領域の臨床試験の登録件数は悪性疾患領域について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い（Karlberg（2008））、当該領域の新薬開発は活発である。

臨床試験においては、科学的に有効性と安全性を示す必要があることは言うまでもない。本邦における向精神薬の治験は、これまでは実薬対照非劣性試験または同等性治験が中心であった。しかし、ICH（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）のE10ガイドライン（厚生省医薬局審査課長（2001）でも指摘されているとおり、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できないことより、有効性に関する結果解釈が困難となる問題がある。近年は、塩酸セルトラリンやミルタザピンのようにプラセボ対照試験により承認された向精神薬が登場しており、明確なエビデンスが蓄積されるようになったと言える。

しかし、既承認の統合失調症治療薬の約4分の1が、そして抗うつ薬の約半数がプラセボ対照試験に失敗しており（Laughren（2001））、プラセボに対する優越性を示すことも容易なことではない。また、初回の臨床試験から医薬品として承認に至るまで割合は10%未満と高

### 被験薬の薬効自体の問題

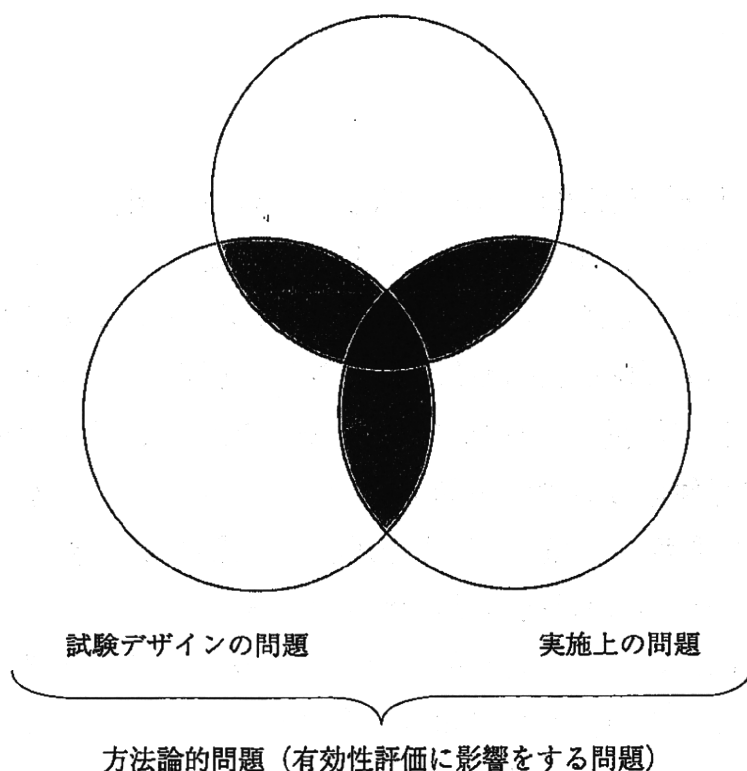
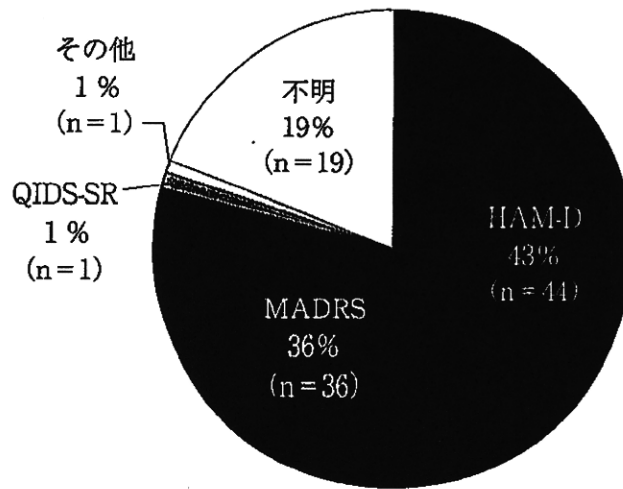


図1 臨床試験の成否に影響を及ぼす要因

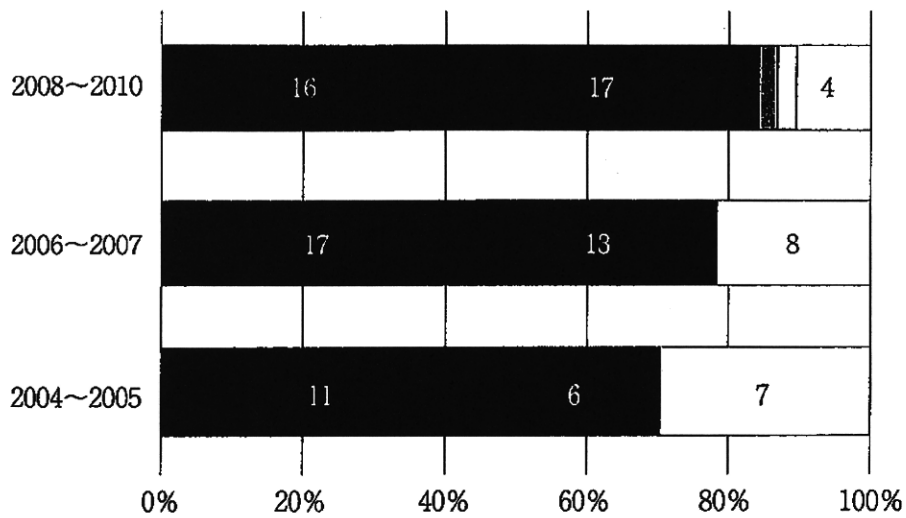
くはなく (Kola, et al (2004))、多くの場合は被験薬の有効性を示すことができない (Frank, et al (2003)) ことが原因する。臨床試験の成否には、薬効自体の問題もあるが、試験デザインや試験実施上の問題等の方法論的問題も影響 (図1) する。適切に臨床試験を実施していくためには、よく計画された試験計画が必要なだけでなく、治験を行うわれわれ臨床医が実施上の問題についても十分理解する必要がある。このため、本稿では、抗うつ薬の治験を例にその有効性評価に影響を及ぼす実施上の問題を取り上げ説明する。

## 抗うつ薬の臨床試験の特徴

米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) 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およ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る。これらの臨床試験の有効性の主要評価項目は、HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) または MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) が多く使用されている (図 2a)。また最近では、HAM-D と比較して MADRS の主要評価項目としての使用が増加する傾向もある (図 2b)。対象となる被験者の重症度は、選択基準において症状評価尺度のカットオフポイントとして設定されるが、各カットオフポイントは HAM-D (17 項目) では 20 点以上、MADRS では 22 点以上と設定されることが多い (図 3)。登録されている 101 試験のうち、選択基準および主要評価項目で設定されている症状評価尺度がいずれも公開されているのは 37 試験のみであるが、このうち 12 試験は選択基準および主要評価項目では同一の症状評価尺度が使用され、残り 25 試験は選択基準と主要評価項目とで異なる評価尺度 (例えば、選択基準は HAM-D、主要評価項目は MADRS) が用いられている。以上の試験の投薬期間は、多くが 6 週週間もしくは 8 週間と設定されている (表 1)。



(a) 2004年～2010年1月



■HAM-D ■MADRS ■QIDS-SR □その他 □不明

(b) 開始年別 (数値は試験数を表示)

図2 主要評価項目に使用された症状評価尺度

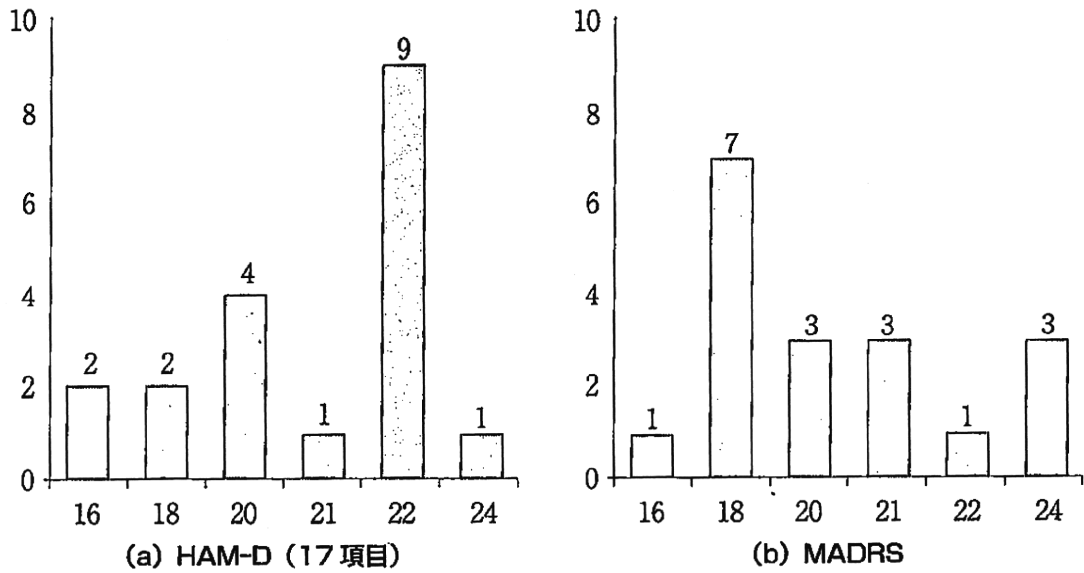


図3 選択基準における症状評価尺度のカットオフ・ポイント  
(2004年-2010年1月)

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

表1 各試験ごとの投与期間の分布  
(2004年~2010年1月)

## 有効性評価に関わる問題

### ●プラセボに対する反応性

向精神薬の臨床試験においては、主要な有効性評価は、症状評価尺



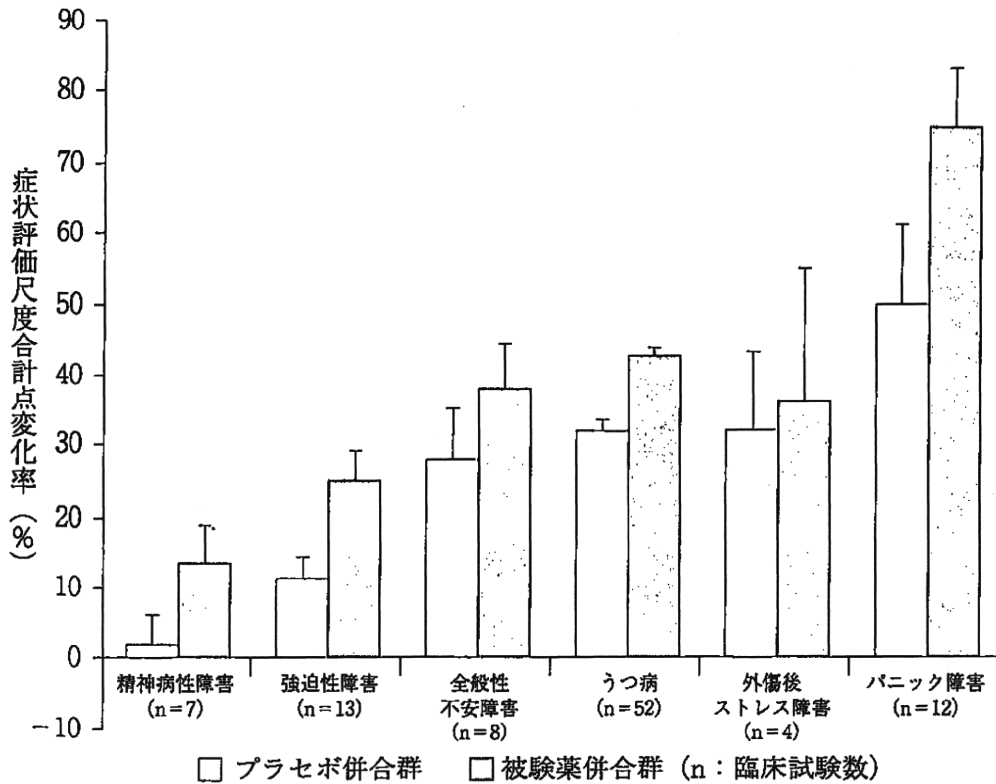


図4 疾患領域ごとのエフェクトサイズ

Knan, et al (2005) 改編。

度の合計点のベースラインから最終観察時までの変化量が検討される。薬効はエフェクトサイズ（被験薬群とプラセボ群の差）が検討されるため、当然のことながらプラセボに対する反応性が影響する。精神疾患領域のなかでは、うつ病や全般性不安障害においてプラセボ反応性が高いことが知られている（図4）。プラセボ反応性に影響する要因についてもさまざまな検討（Walsh, et al (2002) ; Fava, et al (2003)）が行われているが、明確にはなっていない。治験薬に対しても、被験者のみならず担当医師も新たな治療としての効果を期待したバイアスが発生（Marks (2009)）するため、このような事実を把握したうえで、より客観的に症状評価を行うことが重要である。症状評価は臨床試験の質に大きく影響するが、詳細は別章（樋口「日本の治験の現状と課題」）で解説する。

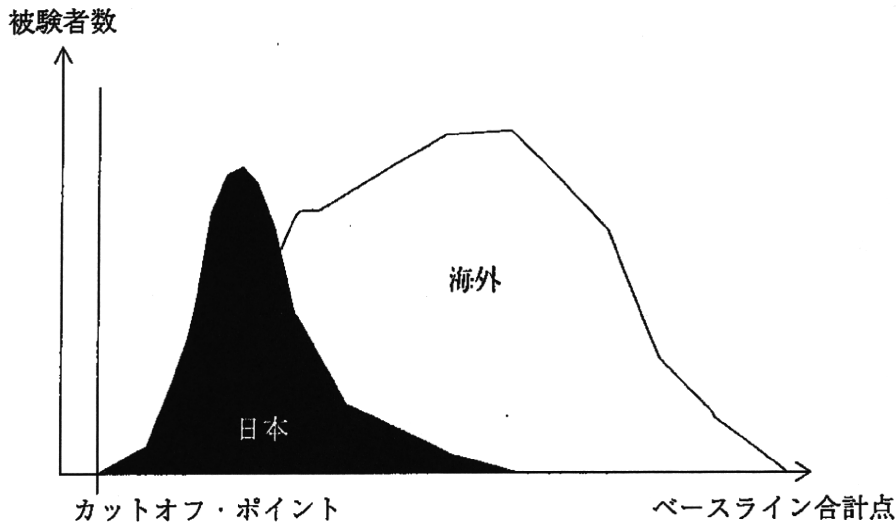


図5 国内外で同一の試験計画で実施した場合の被験者の重症度分布の差異

### ●被験者のベースライン重症度

前述のとおり、有効性評価は症状評価尺度合計点のベースラインから最終観察時までの変化量が検討されるため、ベースラインでの重症度は有効性評価に影響する（Kirsch, et al (2008) ; Fournier, et al (2010)）。つまり、被験者集団のベースライン重症度が低い場合、得られたエフェクトサイズが小さくなり、統計学的な検出力が担保された試験計画でも検証が困難になることがある。現に、欧州医薬品委員会（CPMP: Committee for Proprietary Medical Products）も、抗うつ薬の臨床試験においては、軽度の患者では有効性を検討することが困難であることを指摘（European Medicines Agency (2002)）している。また、国内と海外で同一の計画により臨床試験が実施された場合に、被験者の重症度の分布が国内外で異なることが経験される（図5）。これにより、海外試験で有効性が示されても、国内試験でより軽度の患者の組み入れが多くなると、成功確率が低下し有効性が示されないことが起こりうる。前述の通り選択基準と主要評価項目とで異なる評価尺度を使用することは組み入れの際のバイアスを軽減するため

の方策であるが、安全確保策を十分に検討するとともに、薬効評価に適した重症度の被験者を選択していく必要がある。

### ●併用薬・併用療法の影響

うつ病の臨床においては、抗うつ薬の他にベンゾジアゼピン系薬剤等が併用されることもある。うつ病に対するベンゾジアゼピン系薬剤の長期投与の有効性は明確になっていないが、短期の使用ではその有効性が示されている (Furukawa (2000))。一般に、抗うつ薬の臨床試験の投与期間は6週間もしくは8週間と設定されることが多い (表1) ことから、ベンゾジアゼピン系薬剤をはじめとする併用薬や併用療法は、有効性評価に影響する可能性があることにも留意する必要がある。

### ●症例の集積性

臨床試験における症例の集積性については2つの問題があり、1つは施設当たりの被験者数であり、2つ目は被験者の組み入れ速度に関するものである。

これまでも筆者は、本邦の臨床試験は海外と比較して、1施設当たりの被験者数が極端に少なく、参加施設数が多いことを報告 (中林ほか (2010)) している。これにより、被験者集団や症状評価の方法にもばらつきが大きくなり、有効性評価に影響する可能性がある。ICH E9 ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長 (1998)) で指摘されている通り、参加施設の特性や施設ごとの被験者数に大きく差異がないように配慮するなど、実施体制についても検討していく必要がある。

本邦での治験における被験者の組み入れ速度については、初期の組み入れが少なく試験終了に近くなると急激に組み入れが多くなることが経験される (図6)。国際共同治験では、参加国ごとの目標症例数

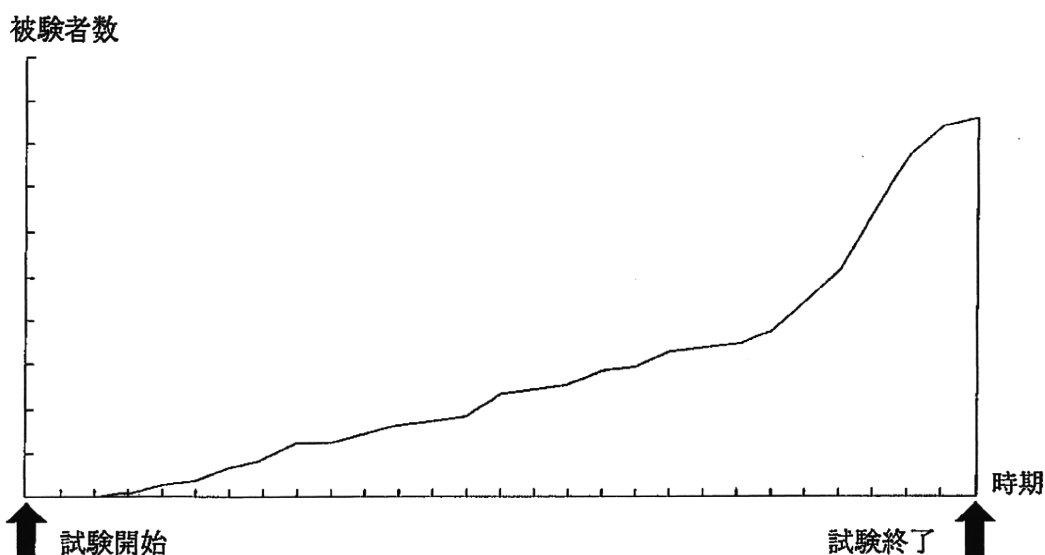


図6 試験開始から累積被験者数の一般的な推移

が設定（厚生労働省医薬食品局審査管理課長（2007））されていても、一般的に競争的に組み入れが行われるため、日本人症例の試験成績を検討するためには計画的な組み入れを行う必要がある。

## おわりに

抗うつ薬の臨床試験の特徴を説明するとともに、有効性評価に影響を及ぼす可能性がある問題について説明した。これらは個々が独立した問題ではなく相互に関係することもあるため、試験の実施にあたっては種々の検討が必要となる。治験を行う医師や医療環境に関わる問題も多いため、より適切に試験を実施していくためには、今後も具体的な問題を理解し共有することが重要であると考えます。また、欧米のみならずアジア諸国での臨床試験の実施も活発化（中林ほか（2010））しており、リーダーシップを保ち続けていくために、臨床試験のための基盤の整備についても継続的に行っていく必要があると考えます。

## 文献

- ・ European Medicines Agency (2002). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Depression. Doc.Ref. CPMP/EWP/518/97, Rev. 1. available online at <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/051897en.pdf>
- ・ Fava M, Evins AE, Dorer DJ et al (2003). The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom.* 72: 115-127.
- ・ Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 303: 47-53.
- ・ Frank R, Hargreaves R (2003). Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature Rev Drug Discov.* 2: 566-580.
- ・ Furukawa TA, Streiner DL, Young LT (2000). Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* (4) : CD001026.
- ・ Karlberg JP (2008). Trends in disease focus of drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 7: 639-640.
- ・ Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, Krishnan KR, et al (2005). Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med.* 35: 743-749.
- ・ Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 5: e45.
- ・ Kola I, Landis J (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 3: 711-715.
- ・ 厚生省医薬安全局審査管理課長 (1998). 「『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.
- ・ 厚生省医薬局審査課長 (2001). 「『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.
- ・ 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (2007) 「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.
- ・ Laughren TP (2001). The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective. *Eur Psychiatry.* 16: 418-423.
- ・ Marks DM, Thanaseelan J, Pae CU (2009). Innovations in clinical research design and conduct in psychiatry: shifting to pragmatic approaches. *Psychiatry Investig.* 6: 1-6.
- ・ 中林哲夫, 中村治雅, 岡本長久 (2010). 「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.
- ・ Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, et al (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA.* 287: 1840-1847.
- ・ World Health Organization (WHO) (2004). The global burden of disease, update 2008.

- World Health Organization (WHO) (2009). Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.

## 特集に寄せて

山田光彦<sup>\*§</sup>

\* 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神薬理研究部  
§ 同トランスレーショナル・メディカルセンター情報管理・解析部

米国では、精神科領域において複数の大規模臨床研究、特に大型のプラグマティック試験が国立精神保健研究所 (national institute of mental health : NIMH) などの公的研究費により実施されている。このような大型研究プロジェクトでは、主要解析結果に関する論文の後も複数の副次解析の論文や長期追跡結果を報告した論文、収集された遺伝子や他の生体サンプルなどを利用した論文などが、多数報告されている。一方、米国では大規模画像データベースの構築も進行している (Alzheimer's disease neuroimaging initiative : ADNI)。また、ヨーロッパでは、欧州委員会 (European commission : EC) の資金により、抗うつ薬の治療反応性に注目した大規模な薬理遺伝学的研究プロジェクトが The GENDEP (genome-based therapeutic drugs for depression) consortium により実施されている。

大規模臨床研究のメリットは、効果量とサンプルサイズに関連する制約を克服できる可能性にあるといえるかも知れない。サンプルサイズが大きいと少しの差であっても統計学的に有意な差が得られやすくなる。しかし、その差が臨床的に本当に意味があるかどうかはそれぞれの評価項目ごとに異なる。このことは、つねに意識しておく必要がある。一方、大規模臨床研究では解析対象集団の異質性に起因する限界を自ずと抱えることとなる。プラグマティック試験は、症例登録の際の取り込み基準が広くサンプル集団の異質性は大きい。また、多施設による大規模なサンプリングは、臨床的にも環境的にも高い異質性を引き起こす可能性があることがすでに指摘されている。このように、多施設共同研究は多数のサンプルを収集できるメリットがある一方で、異質性の観点において大きな制約を生じさせる可能性があるのである。さらに、実践的臨床研究デザインに起因する制約として、プラセボ群が設置されないことにより生じる制約、併用療法と関連する制約などに注意が必要であろう。特に、大型臨床研究で収集された遺伝子や他の生体サンプル、脳画像などを二次利用する生物学的精神医学研究では、研究同意サンプルの特徴 (想定する母集団との乖離) に起因するバイアスも成果の一般化を考えるうえでの大きな制約となる。

大規模臨床研究は莫大な資金や労力を必要とする。そして、サンプルのサイズや測定技術のイノベーションだけが先行し、研究デザインがあいまいなまま臨床研究を開始しても良い結果は得られない。そのため、研究の手順をよく考え、科学的で効率のよい臨床研究デザインをあらかじめよく吟味しておくことが重要であろう。このようにして計画されたプロジェクトを適切にマネジメントすることによって、はじめて日常臨床にインパクトを与えることのできる研究成果が得られる。

本特集は、大規模臨床研究の意義と限界について、特にバイオロジーへの展開の視点で振り返る試みとして編集部により企画された。今後の精神医学研究の一助になれば幸いである。

### うつ病治療における大規模臨床研究の意義と課題

中川敦夫\* 山田光彦\*<sup>§</sup>

#### KEY WORDS

・うつ病  
・ランダム化比較試験  
・プラグマティック試験

#### SUMMARY

エビデンス・レベルのヒエラルキーでは、ランダム化比較試験 (RCT) が上位に位置するものの、その結果から誤った結論が導かれる場合がある。その要因としてサンプル・サイズに起因するものは少なくなく、検出力が不十分のため誤った結果が導かれることがあるためである。一方、うつ病に対する治療法の多くは一般的に効果量が比較的小さく、見落されることも多い。しかし、比較的小さな効果量でも、臨床においては患者にとって意味のある効果を見つけることは大切である。それらを明らかにする研究手法の1つとして、系統的レビューとメタアナリシスがある。メタアナリシスでは各試験の規模はそれほど大きくなくても、緻密に定義された質の高い臨床試験を多数集積し、それを解析することで1つの研究では結論がでなかったものでも、ある一定の結論をつけられる。もう1つの研究手法は、STAR\*D にみられるように、日常診療にて接する患者に対してより説得力をもたせることを主眼においた、より広範な患者が参加しやすいように研究の対象や治療プロトコールを単純化させた大規模なプラグマティック試験がある。

#### はじめに

うつ病は、身体疾患と比較しても非常に有病率の高い common mental disease の1つである。うつ病の一般人口における生涯有病率は、15~17%<sup>1)</sup>といわれ、12ヵ月間有病率は6~7%<sup>2)</sup>、プライマリ・ケア患者での有病率は5~13%<sup>3)</sup>と報告されている。WHOによれば、すべての疾患の中で、2002年時点における負担が大きい疾患の首位は下部呼吸器感染症、次にHIV/AIDS、うつ病が第3番目となっている<sup>4)</sup>。女性は、男性より2倍程度うつ病に罹患しており、2020年には世界で2番目に障害を生じる疾患になると予測されている<sup>5)6)</sup>。このよ

うなことから、うつ病の治療のさらなる向上を目的とした、うつ病治療に関する臨床研究、またそのエビデンスの集積は、公衆衛生学的にもたいへん意義がある。

治療に関するエビデンスのレベルは、実験室での基礎研究から患者の症例報告のようなもの、そして良くデザインされた大規模臨床試験までさまざまな段階がある。米国医学会が出版する“JAMA Users' Guide to the Medical Literature”<sup>7)</sup>では、エビデンスの質に関するヒエラルキーは、研究デザインにもとづき、高いものから次のような段階で示される：N-of-1 RCT>RCTの系統的レビューとそのメタ解析>1つのRCT>患者の重要アウトカムに関するコホート研究の系統的レビュー>患

NAKAGAWA Atsuo, YAMADA Mitsuhiko/\* 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援室, § 同精神保健研究所精神薬理研究部, † 同トランスレーショナル・メディカルセンター情報管理・解析部