

不眠症治療薬の臨床開発の現状と対処課題の検討

分担研究者 中林 哲夫

独立行政法人国立精神・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

研究要旨 近年、中枢領域の医薬品開発は活発であり、新たな疾患領域が開発の対象となるだけでなく、国際的には従来にない作用機序をもつ化合物が臨床開発に突入している。本研究は、今後の睡眠薬の開発において必要な臨床評価方法を検討するために、睡眠薬の開発動向を調査した。

A. 研究目的

中枢領域の医薬品開発の特徴は、全世界での臨床試験数は悪性疾患領域に次いで2位であり、当該領域の新薬開発は活発である¹⁾が、国内ではドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が本邦においては未承認であり、国民に提供されていない状態）の代表的領域²⁾でもある。このため、より効率的に医薬品開発を進めていく必要がある。その具体的方法として標準的な臨床評価法を確立することは、医療機関、製薬企業そして規制当局等の開発に関わる全てにおいて有用となりえる。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ようにするためには、最近の臨床開発の動向を把握する必要があることは言うまでもない。本研究は、今後の睡眠薬の有効性に関する臨床評価において留意すべき点が何であるかを検討するために、現在の睡眠薬の開発動向を調査した。

B. 研究対象と方法

中枢神経領域の各疾患ごとの臨床試験登録数（表1）及び原発性不眠を対象として臨床開発の段階にある化合物（表2及び表3）を調査した。調査方法は、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、企業主導でありかつ開発相が第II相及び第III相にある臨床試験の試験登録数及び登録されている化合物の内容を調査した。臨床試験の目的の類似性をある程度統一するために、安全性評価を主な目的とした臨床試験は除外した。また、各化合物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。いずれも、2005年から2010年7月1日までに登録された情報をもとに調査した。

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータの全ては、個人情報を含まない公開情報である。

C. 結果

i. 各疾患領域ごとの臨床試験登録数

表1に、中枢神経領域の各疾患ごとの第II相及び第III相試験の登録数の推移を示した。2005年から2010年7月1日までの登録試験数の合計は、大うつ病性障害（177試験）、統合失調症（162試験）、

表1 各疾患領域ごとの臨床試験（第II相及び第III相）登録数の推移（2010年7月1日現在）

	合計	臨床試験の開始年度					
		2005	2006	2007	2008	2009	2010
睡眠障害							
原発性不眠症	75	14	22	15	15	4	5
睡眠時無呼吸症候群	20	1	1	7	6	2	3
レストレスレッグ症候群	34	11	10	2	5	3	3
精神疾患							
統合失調症	162	35	28	32	35	17	15
大うつ病性障害	177	32	33	30	32	34	16
神経疾患							
アルツハイマー型認知症	146	15	23	27	30	41	10
てんかん	129	21	24	28	27	16	13
パーキンソン病	112	16	17	33	12	25	9

表2 開発最高ステージが phase III 以降の不眠症治療薬候補（2010年7月1日現在）

分類	化合物名	作用機序	開発会社	開発ステージ	開発国
モノアミン類関連	pimavanserin tartrate	serotonin 2A inverse agonist	ACADIA Pharmaceuticals Biovail Corporation	Phase II	米国
	tasimelteon	melatonin 1 agonist melatonin 2 agonist	Vanda Pharmaceuticals	Phase III	米国
アミノ酸関連	indiplon	GABA _A agonist	大日本住友製薬 Neurocrine Biosciences	申請中	米国
				phase III	欧州、カナダ
				前臨床	日本
神経ペプチド類関連	MK-4305	orexin receptor antagonist	万有製薬、Merck	Phase III	日本、米国

表3 開発最高ステージが phase II の不眠症治療薬候補（2010年7月1日現在）

分類	化合物名	作用機序	開発会社	開発ステージ	開発国
モノアミン類関連	NBI-75043	histamine H1 antagonist	Neurocrine Biosciences	Phase I	米国
	HY-10275	histamine H1 inverse agonist serotonin 2A modulator	Hypnion	Phase II	米国
	ITI-007	serotonin 2A antagonist dopamine modulator	Intra-Cellular Therapies	Phase II	米国
	pruvanserin hydrochloride	serotonin 2A antagonist	Eli Lilly	Phase II	米国
	PD-6735	melatonin 1 agonist melatonin 2 agonist	Eli Lilly Phase 2 Discovery	Phase II	米国
アミノ酸関連	EVT-201	GABA _A modulator	Evotec	Phase II	米国、独
神経ペプチド類関連	GSK-649868	orexin receptor antagonist	GlaxoSmithKline	Phase II	英国
不明	MK-6096	-	Merck	Phase II	米国
	MK-8998	-	Merck	Phase I	米国

そしてアルツハイマー型認知症（146 試験）の順で多かった。各年度ごとの登録試験数より、アルツハイマー型認知症が試験数が増加する傾向が認められたが、原発性不眠を対象とした試験数は、2006 年度を機に減少する傾向が認められた。統合失調症及び大うつ病性障害は、各年度ごとの登録試験数には大きな差異は認められなかった。

ii. 臨床開発の段階にある化合物（対象：原発性不眠）

表2及び表3に、2010年7月1日現在で、第II相以降の開発段階にある睡眠薬候補の化合物を示した。当該化合物の特徴は、以下の通りであった。

- ・ベンゾジアゼピン系薬剤の開発は既に終了している
- ・現在、臨床開発の対象となっている化

化合物の作用機序は、モノアミン類関連や神経ペプチド類関連等と多様化している

- ・ 臨床開発は米国が先行している

D. 考察

本研究では、睡眠薬の臨床開発の動向を、登録試験数及び作用機序の観点から調査した。今回の調査により、登録試験数は減少傾向にあるものの、現在、不眠症治療の中心であるベンゾジアゼピン系薬剤の開発は既に終了しており、その作用機序は従来の概念にない化合物が既に臨床開発に突入していることが明らかになった。

従来、ベンゾジアゼピン系薬剤は半減期の違いにより分類され、これにより各薬剤は日常臨床のみならず研究においてもその位置づけが区別されてきた。本邦でも、メラトニン・アゴニストであるラメルテオンが承認されているが、表2及び表3にあげた化合物は、不眠症の標準治療薬となっているベンゾジアゼピン系薬剤とは有効性プロファイル(入眠作用及び睡眠維持作用等)が異なっていることが想定される。つまり、表2及び表3にあげた化合物は、今後、本邦においても導入される可能性はあり、各化合物の臨床的意義を検討するためにも、臨床試験により有効性及び安全性プロファイルを明確にする必要がある。このため、本邦では「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³⁾が既に存在するが、具体的な評価方法についても見直すことが必要であると考えられる。

E. 結語

本研究により、睡眠薬の開発動向を調査した。これにより、今日、標準治療薬となっているベンゾジアゼピン系薬剤とは概念が異なる化合物が開発対象となっていることが明らかになった。既に本邦では、

「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³⁾が存在するが、その評価方法について見直すことが必要となっている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. 中林哲夫: 向精神薬の臨床試験. in press
2. 中林哲夫: プラセボ効果. 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-. 樋口輝彦・不安・抑うつ臨床研究会編. 向精神薬開発の現状と課題. 東京. 41-52, 2010

G-2. 学会発表

1. 中林哲夫: 睡眠障害治療薬の臨床試験に関する現状と課題, 日本睡眠学会第35回定期学術集会, 愛知, 2010年7月

H. 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) 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ, 31, 2006
- 3) 厚生省薬務局審査第一課長: 睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 昭和63年7月18日付薬審1第18号

睡眠関連運動障害における睡眠薬の臨床評価方法に関する提言

分担研究者 平田幸一

獨協医科大学 内科学（神経）講座

研究要旨 不眠は日本人の約 20%に認められるきわめて頻度の高い症状であるが、それには原発性の不眠のほか、2 次性の不眠も存在する。2 次性不眠の原因としての睡眠関連運動障害、なかでもレストレス・レッグズ症候群（Restless legs syndrome : RLS）がある。本研究では RLS への睡眠薬の臨床評価方法に関する提言を行った

A. 研究目的

不眠は日本人の約 20%に認められるきわめて頻度の高い症状であるが、それには原発性の不眠のほか、2 次性の不眠も存在する。2 次性不眠の原因として、最近とりわけ注目されてきているものが、国際睡眠学会分類第 2 版（ICSD-II）の睡眠関連運動障害として分類される疾患であり、なかでもレストレス・レッグズ症候群（Restless legs syndrome : RLS）の有病率はわが国でも人口の 2-3%にのぼるとみられ、その半数に睡眠障害が認められるといわれている。RLS の随伴特徴として下肢がひきつったりびくついたりする周期性四肢運動（periodic limb movements: PLM）があり、これに対する作用も包含した治療薬が認められるべきである。さらに、RLS 症状が午後早くに生じたり、手足に広がってしまう強化現象（augmentation）が生じ難い薬剤であることも必要である。わが国でも 2010 年 1 月からドパミン受容体作動薬であるプラミペキソールの健康保険適応が認められており、その有用性が市販後も評価されているところであるが、今後、異なった作用機序をもった睡眠障害を改善する新規薬剤の登場も待ち望まれている。

B. 研究対象と方法

臨床試験においてのみ検討したが、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明確に定義する必要がある。厳密には RLS を正確に診断し、また治療反応性などをみるには睡眠ポリグラフ検査（polysomnography, PSG）が必要である。しかし、RLS は common disease であり、外来の第一線臨床で診断がくだされなければならない。以上の点に鑑み睡眠ポリグラフ検査などの所見を背景にしながらも簡便かつ詳細な種々の角度からの検討が行われ、2003 年 NIH の International RLS study group (ILSG) は 4 項目で表わされるに診断基準を評価対象患者に選定する（表 1）。

表 1 RLS 診断基準

(NIH, International RLS study group, 2003)

1	脚を動かしたいという強い欲求が存在し、また多くの場合その欲求が不快な下肢の異常感覚に伴って生じる、あるいは異常感覚が原因となって起こること。
2	脚を動かしたいという強い欲求や異常感覚が、安静にして、静かに横に

	なったり座ったりしている状態で始まる、あるいは憎悪すること。
3	脚を動かしたいという強い欲求や異常感覚が、歩いたり脚を伸ばすなどの運動によって、少なくとも運動を続けている間は完全に、あるいは部分的に改善すること。
4	脚を動かしたいという強い欲求や異常感覚が、日中より夕方・夜間に増強する、もしくは夕方・夜間のみに起こること。

Walters AS らはその重症度を簡便に調査する重症度判定表（International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale: IRLS）を作成しており、このスケールは簡便なうえ軽度から重症まで4段階、40点満点で点数化できる。このスケールで15点以上を目処に薬物治療を開始することが多い。

[倫理面への配慮]

本研究で用いられたデータは各施設の倫理委員会の認定を得たものであり、被験者に不利益をもたらすことのないようになされている。

C. 結果

治験デザインの設定の推奨

(1) 対照薬をプラセボとする設定根拠

薬剤の RLS 患者に対する有効性を検証するために、プラセボに対する優越性を検証することが必要で、プラセボを対照薬として設定すべきである。

(2) 投与期間（用量漸増・維持期間）の設定

用量漸増期間については、治験薬の用法・用量を考慮したうえで標準 4-6 週間と設定するのが望ましい。

評価項目として有用と思われるものは以下のとおりである。

有効性

主要評価項目

- IRLS 合計スコアの投与前から用量漸増・維持期終了時への変化量

副次的評価項目

1. CGI 改善度
2. PGI 改善度
3. ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）
4. IRLS 各項目

その他の評価項目

1. RLS 症状の発現頻度及び RLS 症状の発現日における症状の平均持続時間
2. 夕方・夜間における RLS 症状の発現頻度及び RLS 症状の発現日における症状の平均持続時間
3. RLS 症状による夜間中途覚醒の頻度
4. 平均睡眠時間（夜間）

安全性

1. 有害事象
2. 臨床検査、血圧・脈拍数、12 誘導心電図
3. その他の安全性評価項目
 - ・ 日本語版エプワース眠気尺度（以下、JESS）
 - ・ 抑うつ状態自己評価尺度（以下、CES-D など）
 - ・ 身体的検査及び神経学的検査
 - ・ 強迫性障害・衝動制御障害調査

薬物動態

用量と血漿中薬物濃度（未変化体及びその代謝物）の関係

D. 考察

本研究結果は、IRLS 合計スコア、RLS 症状の発現頻度及び RLS 症状の発現日における症状の平均持続時間、夕方・夜間における発現頻度及び RLS 症状の発現日における症状の平均持続時間、それによる夜間中途覚醒の頻度が必要なことを提示した。また、RLS にしばしば合併する抑うつ状態評価尺度のほか、身体的検査及び神経学的検査や強迫性障害・衝動制御障害調査が、原発性不眠の薬効評価に加え特異的に必要な項目であることを示唆した。

しかし、これらは完全なものではなく、今後種々の薬効のものが出現することに対応できたものとはいえない。また、パーキンソン病やアルツハイマー病のような変性疾患などの不眠治療薬に応用できるもでもない欠点がある。今後そのような薬剤の開発にあたり、調査と修正が必要である。

E. 結語

一試案として、2次性不眠の原因として睡眠関連運動障害。とりわけRLSへの睡眠薬の臨床評価方法に関する提言を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K : Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep Med 11: 100-101, 2010
- 2) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K, Kobayashi M, Nakamura M, Inoue Y : Olfactory dysfunction in idiopathic REM behavior disorder. Sleep Med 11: 458-461, 2010
- 3) Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K, Takada E : Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor in idiopathic REM sleep behavior disorder. Sleep Med 11: 316-365, 2010
- 4) Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T: Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. J Neurol Sci 294: 66-62, 2010
- 5) Inoue Y, Hirata K, Kuroda K, Fujita M, Shimizu T, Emura N, Uchimura N, Kagimura T, Sha K, Nozawa T : Efficacy and safety pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: A polysomnographic randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sleep Med 11: 11-16, 2010
- 6) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Hirata K : Olfactory dysfunction in Japanese patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: comparison of data using the University of Pennsylvania Smell Identification Test and Odor Stick Identification Test for Japanese. Mov Dis 25: 1524-1526, 2010
- 7) 村田桃代, 田中秀隆, 奈良浩之, 村田光延, 河原慎一, 田谷敏恵, 宮本雅之, 平田幸一 : 当院におけるRLSスクリーニング調査結果について. 睡眠医療 4: 525-532, 2010
- 8) 宮本智之, 宮本雅之, 岩波正興, 鈴木圭輔, 平田幸一 : 無拘束簡易検査装置 (スリープレコーダーSD-101) の有用性と脳血管障害患者における今後の展望. 睡眠医療 4: 432-433, 2010

G-2 学会発表

- 1) Hirata K (Symposium) : Sleep disorders overview. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, Oct 30, 2010
- 2) 宮本雅之, 宮本智之, 岩波正興, 平田幸一 : RBDSQ-Jを用いた医療安全対策におけるレム睡眠行動異常症の検出の有用性. 第51回日本神経学会, 東京, 2010.5.20
- 3) 岩波正興, 宮本智之, 宮本雅之, 平田幸一 : 特発性レム睡眠行動異常症と神

- 経変性疾患における経頭蓋黒質超音波の変化. 第 35 回日本睡眠学会, 名古屋, 2010. 7. 2
- なし
- 4) 宮本智之, 宮本雅之, 平田幸一: レム睡眠行動異常症の自律神経障害. 第 63 回日本自律神経学会, 横浜, 2010. 10. 22

H. 知的財産権の出願・登録状況

過眠症における治療薬開発試験のあり方に関する検討

分担研究者 本多 真

東京都精神医学総合研究所

研究要旨 過眠症の治療薬の開発試験のあり方について検討を行った。非臨床試験、臨床評価方法、臨床試験の各項について、基本的に今回作成された睡眠薬ガイドラインが援用できると考えられた。過眠症の治療薬における臨床試験の特異的な内容として、病態の異なるナルコレプシーと特発性過眠症が中枢性過眠症に含まれ、疾患特異的な評価項目がありうること、確立された客観的な有効性評価法に乏しいが、ポリソムノグラフィ検査と平行して眠気の異なる側面を評価しうる検査の工夫が望ましいこと、安全性評価においては、交感神経刺激症状に加え、精神症状、逆説的な眠気、耐性形成と依存性、その他を注意深く観察すべきことを記載した。

A. 研究目的

過眠症における治療薬の開発試験のあり方について検討した。今回作成された睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドラインの非臨床試験、臨床評価方法、臨床試験の各項を基本的には援用する。但し過眠症の治療薬における臨床試験として追加して記述が必要と思われる点を以下に記述した。

I. 非臨床試験

効力を裏付ける実験には、睡眠科学の進歩により睡眠覚醒の制御に関わることが明らかにされた分子や各種神経系を、非臨床試験の対象として含めることが望ましい。安全性試験の内容として、中枢神経刺激作用をもつ薬剤で特に留意すべき点として、行動異常や依存性についての検討を含める。

II. 臨床評価方法

1 臨床試験のデザイン

過眠症の治療薬開発では、臨床的意義を明確にするために、過眠症の症状(日中の眠気または居眠り)に対する有効性プロファイルが明確になるように臨床試験を計画すべきである。さらに対象となる中枢性過眠症ごとに特異的な標的症候を設定することができる。ナルコレプシーを対象とする場合のレム関連症候、特発性過眠症を対象とする場合の睡眠時間の延長と覚醒困難などがその例である。

2 対象集団

過眠症はその病態機序が十分解明されておらず、疾患特異的な生物学的指標が必ずしも十分ではないことから、ICSD-2 や DSM-IV-TR の診断基準に従い、二次的に過眠症候を呈する病態、すなわち身体疾患や薬物などに伴う二次性過眠症や、夜間睡眠の量的不足や質的障害に伴う病態を除外して確定診断された中枢性過眠症を対象とすることが薬効評価に適切である。但し稀な疾患については、中枢性過眠症と合併する睡眠障害が適切に治療されている場

合も対象に含めることが許される。なおICSD-2で採用された診断方式、すなわち典型的な中枢性過眠症である「情動脱力発作を伴うナルコレプシー」と「長時間睡眠を伴う特発性過眠症」を独立させて扱い、典型例以外の過眠症を別途分類する形(ICSD-2ではMSLTの検査所見によってさらに2分類する)で対象集団を選択することにより、より均質な群についての薬効評価が可能となることが期待される。また典型例については情動脱力発作の存在や、9-10時間以上の睡眠時間延長という特異的症状によって積極的診断が可能である。

3 必要な被験者数

特発性過眠症の典型例や反復性過眠症といった中枢性過眠症は、非常に稀ではあるが重篤である。しかし保険適応をもつ治療法はなく、(個別症例に有効な場合があっても)疾患全般に有効な治療法も存在しない。こうした稀で重篤な過眠症については、治療薬開発が現実的に可能となるように被験者数を設定する。

4 有効性評価

中枢性過眠症の症状として、日中の過剰な眠気や居眠り、睡眠時間の延長、覚醒困難、それに疾患特異的な症状(情動脱力発作など)があり、検証すべき臨床効果を同定して適切な評価指標を選択する必要がある。

有効性の評価は主観的評価と客観的評価を組み合わせで行う。過眠症状および過眠症に起因する日中の機能障害(QOL低下)に関する主観的改善の評価は、睡眠日誌の記入、睡眠アンケート調査、および眠気の自己評価尺度を用いて行う。

日中の眠気や居眠りの客観的評価としては、覚醒維持検査(MWT)や疾患の特徴にあわせた長時間のポリソムノグラフィ検査を適宜行う。また眠気の異なる側面を客

観的に評価するための工夫、例えばアクチグラフィ検査、注意力持続の検査(精神運動覚醒検査(PVT)やドライビングシミュレーター)、自律神経の状態評価などを併用することができる。客観的な覚醒プロセスを評価法は存在しないが、自律神経の状態評価等を併用して覚醒困難改善の評価の参考とすることができる。

5 安全性評価

過眠症の治療薬の中心となる中枢神経刺激薬については、臨床試験における一般的な安全性評価項目の他に、特に注目すべき有害事象として、以下のようなものがある。

(1) 交感神経刺激症状

既存の中枢神経刺激薬は共通してドパミン神経系賦活作用をもつため、交感神経刺激作用に伴う循環器系や消化器系の副作用が特に服薬開始時点で多く見られる可能性がある。動悸、胸部圧迫感、口渇、胃部不快、悪心・嘔吐、便秘・下痢、羞明等に留意する。特に血圧測定や心電図検査により、高血圧や狭心症のモニターを行う。

(2) 精神症状

覚醒増強という主な作用に関連して、気分の高揚、易刺激性、興奮、活動性亢進、不安・焦燥、緊張感、関係念慮などの神経過敏症状が生じうる。特に治験薬の作用が遷延して不眠など夜間睡眠が障害されると、経過とともに幻覚妄想状態への発展もありうるため、注意深い観察が必要である。

(3) 逆説的な傾眠傾向と薬効消退に伴う過眠症状

中枢神経刺激薬服薬後、30分程度の間は一過性に眠気が増強する場合が見られる。また過眠症の治療薬の薬効消退後に、覚醒維持の反動として強い過眠症状が生じる場合がある。

(4) 耐性形成と依存性

既存の中枢神経刺激薬には耐性や依存性形成の報告があり、特に長期投与試験にお

ける依存性を評価する必要がある。この際、本人の服薬継続希望や増薬希望が、耐性・依存性形成によるものか、薬効十分あるいは不足によるものか区別して判定する。

(5) その他

頭痛、体温調節異常(体温上昇、発汗など)にも留意する。

III. 臨床試験

臨床評価方法と同様に、睡眠薬を過眠症の治療薬として置き換えることで、睡眠薬のガイドラインを援用できる。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Tanaka S, Kodama T, Nonaka T, Toyoda H, Arai M, Fukazawa M, Honda Y, Honda M, Mignot E. Transcriptional regulation of the hypocretin/orexin gene by NR6A1. *BBRC* 403:178-183, 2010.
2. Shimada M, Miyagawa T, Kawashima M, Tanaka S, Honda Y, Honda M, Tokunaga K. An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Hum Genet* 128:433-441, 2010.
3. Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M. Anti-tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep* 33:875-878, 2010.
4. Tanaka S, Honda M. IgG abnormality in narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *PLoS ONE* 5:e955, 2010.
5. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K. Polymorphism located in TCRA locus confers susceptibility to essential hypersomnia with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype. *J Hum Genet* 55:63-65, 2010.
6. Honda M, Arai T, Fukazawa M, Honda Y, Tsuchiya K, Salehi A, Akiyama H, Mignot E. Absence of ubiquitinated inclusions in hypocretin neurons of narcolepsy patients. *Neurology* 73:511-517, 2009.
7. Tanaka S, Kawashima M, Honda M. Absence of anti-aquaporin-4 antibody in narcolepsy. *Sleep Biol Rhythms* 7:66-70, 2009.
8. Miyagawa T, Honda M, Kawashima M, Shimada M, Tanaka S, Honda Y, Tokunaga K. Polymorphism located between CPT1B and CHKB, and HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype independently confer susceptibility to CNS hypersomnias (Essential Hypersomnia). *PLoS ONE* 4:e5394, 2009.
9. Honda M, Eriksson K, Zhang S, et al. IGFBP3 colocalizes with and regulates hypocretin(orexin). *PLoS ONE* 4:e4254, 2009.
10. 本多真. 睡眠・睡眠障害のバイオマーカー—今後の展望. *臨床精神医学* 39, 729-735, 2010.
11. 本多真. 視床下部外側野の機能的多様性. In神庭重信、加藤忠史編 *脳科学エッセンシャル* pp29-31、中山書店、東京、2010.
12. 本多真. 睡眠薬 In風祭元監修 *精神科薬物ハンドブック* pp56-67、照林社、東京、2009.
13. 本多真. 精神刺激薬 In風祭元監修 *精神科薬物ハンドブック* pp68-74、照林社、東京、2009.
14. 本多真. 過眠症と睡眠検査 In松浦雅人編 *睡眠検査学の基礎と臨床* pp226-231、新興医学出版社、東京、2009.
15. 本多真. 睡眠障害 In金生由紀子、下山晴彦編 *精神医学を知る* pp264-267、東京大学出版会、東京、2009.
16. 本多真. 過眠症の鑑別診断と治療 In内山真編 *精神疾患における睡眠障害の対応と治療* pp16-30 中山書店、東京、2009.
17. 本多真. ナルコレプシーの分子生物学 Inに本睡眠学会編 *睡眠学* pp120-125 朝倉書店、東京、2009.

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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-	樋口 輝彦 ・不安・抑うつ臨床研究会編	向精神薬開発の現状と課題	日本評論社	東京	2010	41-52

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E	Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life.	Sleep Med	11(5)	452-457	2010
Abe Y, Mishima K, Kaneita Y, Li L, Ohida T, Nishikawa T, Uchiyama M	Stress coping behaviors and sleep hygiene practices in a sample of Japanese adults with insomnia.	Sleep and Biological Rhythms	9	35-45	2011
宮崎総一郎、加根村隆、大川匡子	第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> ~新薬の広場~ 新しいタイプの睡眠薬	医薬ジャーナル増刊号 新薬展望	46	523-528	2010
清水徹男	臨床現場における不眠治療の実際	睡眠医療	4	143-148	2010
三島和夫, 中林哲夫	睡眠薬の臨床評価方法のあり方について	臨床精神薬理	14	445-452	2011
三島和夫	日本における向精神薬の処方実態 -ベンゾジアゼピン系薬物を中心に-	医学のあゆみ	236	968-974	2011

V. 研究成果の刊行物・別刷

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 update 2008））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く（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

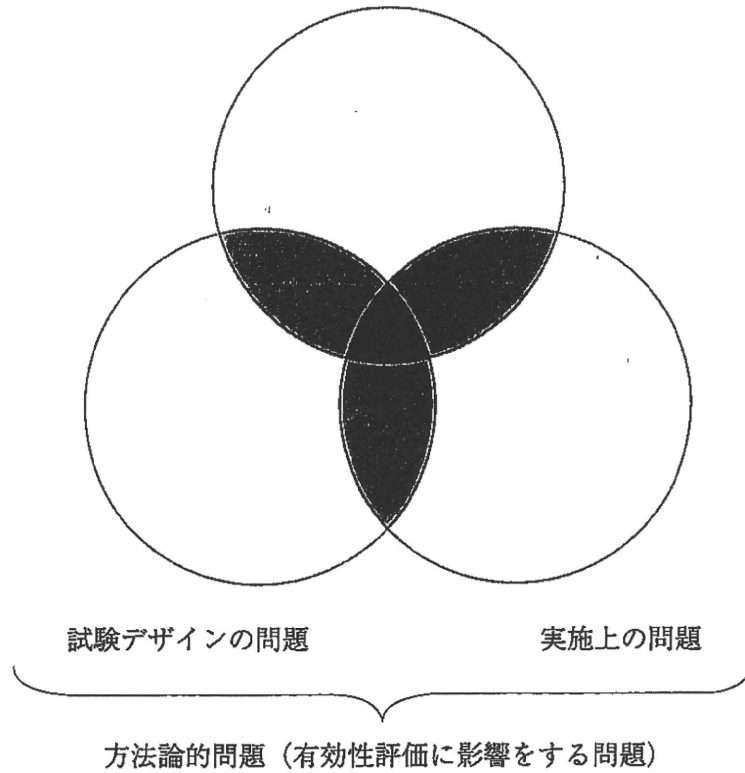
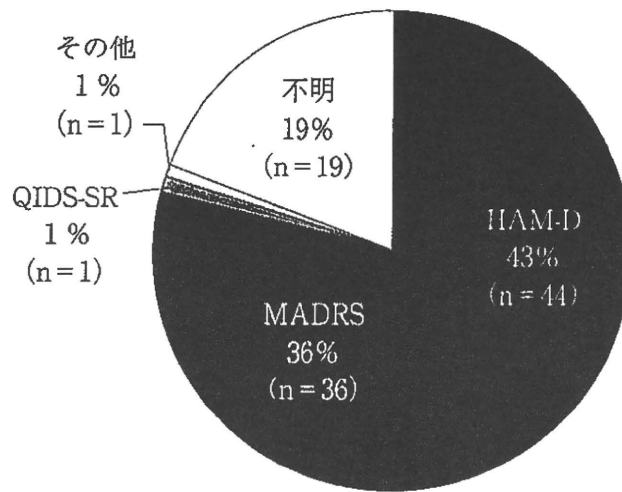


図1 臨床試験の成否に影響を及ぼす要因

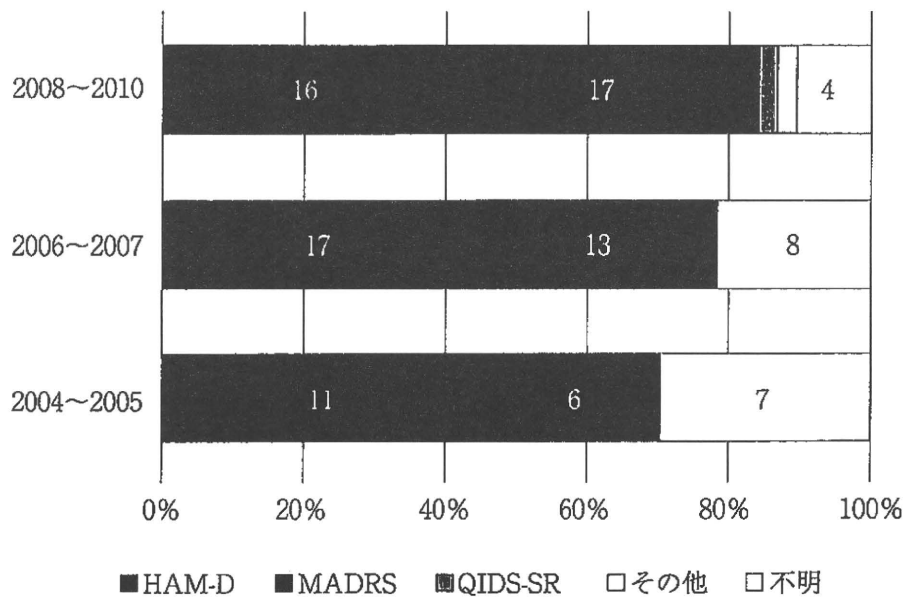
くはなく (Kola, et al (2004))、多くの場合は被験薬の有効性を示すことができない (Frank, et al (2003)) ことが原因する。臨床試験の成否には、薬効自体の問題もあるが、試験デザインや試験実施上の問題等の方法論的問題も影響 (図1) する。適切に臨床試験を実施していくためには、よく計画された試験計画が必要なだけでなく、治験を行うわれわれ臨床医が実施上の問題についても十分理解する必要がある。このため、本稿では、抗うつ薬の治験を例にその有効性評価に影響を及ぼす実施上の問題を取り上げ説明する。

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



(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

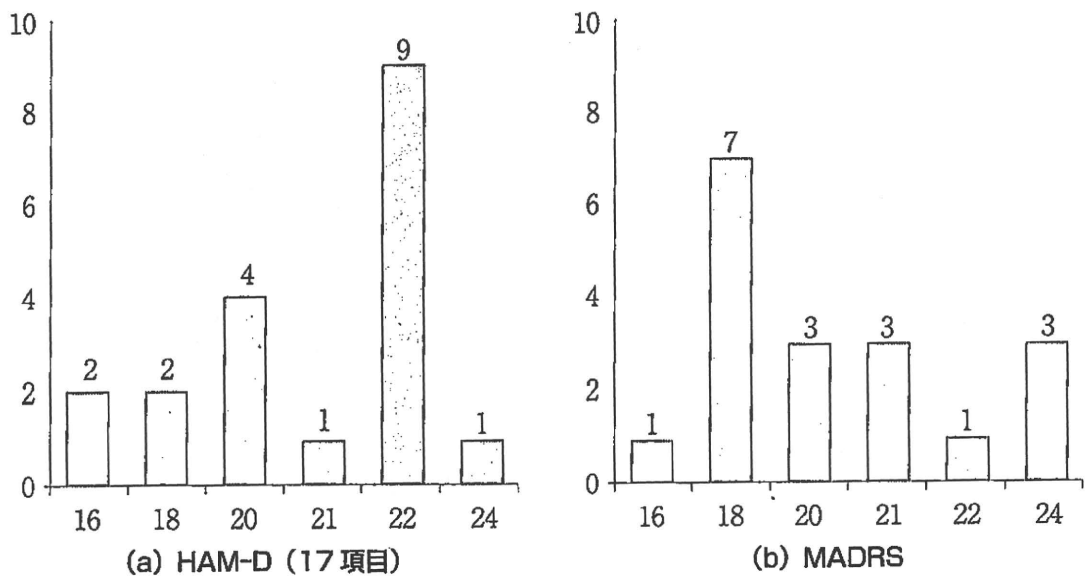


図3 選択基準における症状評価尺度のカットオフ・ポイント
(2004年-2010年1月)

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

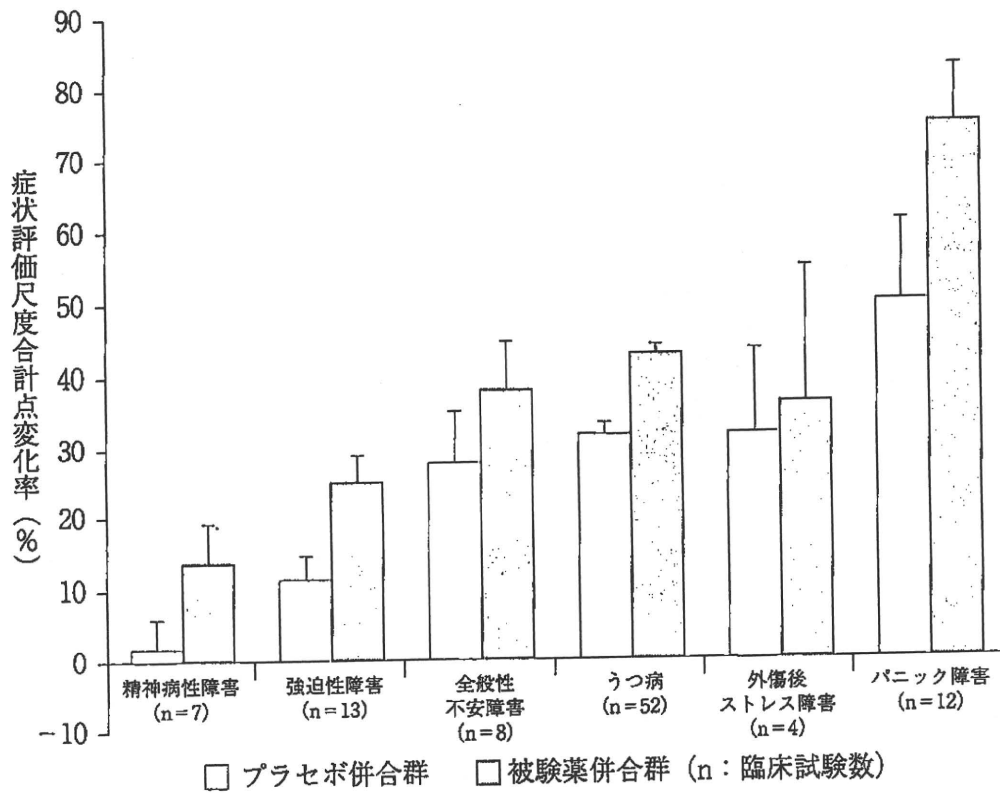


図4 疾患領域ごとのエフェクトサイズ

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。