

〔特集：抗うつ薬の治験の現状と未来「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」〕

「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の作成背景*

中 林 哲 夫*¹

*¹(独) 国立精神・神経センター医療研究センター
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

要約：「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」が、2010（平成22）年11月に厚生労働省より通知された。国際的には、精神神経疾患領域の医薬品開発は活発に行われ、抗うつ薬については、SSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors）やSNRI（Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor）等は欧米では開発は終了しており、新たな作用機序を有する化合物の開発が既に行われている。この現状を鑑みて、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）をきたすことなく、海外と協調しながら効率的に医薬品開発を進めていくためにも、本ガイドラインの開発が開始された。本ガイドラインは、抗うつ薬の開発を目的とした臨床試験（治験）の計画、実施、評価法等について標準的方法と手順を概説したものである。ガイドライン作成にあたり、科学的かつ倫理的に臨床試験を実施するためにも、その基本方針は、国際的な標準性の担保、日常診療に有益なエビデンスの構築が可能となるような計画立案のためのツールであること、そして、医療機関、製薬企業そして規制当局等の全ての関係者が共有可能なツールであることとした。本稿では、本ガイドラインの各設定の検討内容等を紹介し、その作成背景について説明する。

キーワード：抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン、抗うつ薬、治験、臨床試験、医薬品開発

医薬品開発を取り巻く環境は、絶えず大きく変化している。本邦では実施医療機関の体制が整備（McCurry, 2007; 文部科学省・厚生労働省, 2007）され、臨床試験の知識も普及しただけでなく、新薬の承認審査の体制も整備（Ichimaru et al, 2010; Ishibashi et al, 2010）されている。精神神経疾患領域については、臨床試験の登録件数は悪性疾患領域に次いで2位と多く（Karlborg, 2008）、当該領域の新薬開発は活発である。抗うつ薬の開発については、近年、特に大きな変化がみられており、SSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors）やSNRI（Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor）等の標準治療薬（Anderson et al, 2008; American Psychiatric Association, 2010; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009）は、全世界的には開発が終了しており、欧米では従来になかった新たな作用機序を有する化合物が臨床開発の段階に入っている（中林ら, 2009, 2010）。本邦では、これらのSSRIやSNRI等がようやく導入されたところではあるが、今後の医薬品の臨床開発は、新たな作用機序を有する化合物も対象となっていくものと思われる。これは、同時に有効性や安全性の情報が少ない化合物に対して、エビデンスを構築していく挑戦でもある。

科学的に薬効を評価するために、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）により、臨床試験ならびに非臨床試験における全般的事項について取りまとめられてきた。そして各疾患領域ごとの臨床評価の方法については、欧米の規制当局や厚生労働省により臨床評価ガイドラインとして取りまとめられてきたが、本邦では抗うつ薬の臨床評価ガイドラインはこれまでに存在しなかった。また、新薬の開発を目的とした臨床試験の成功確率は高いものではなく（Kola and Landis, 2004; Frank and Hargreaves, 2003）、抗うつ薬については容易でないことがこれまでも指摘（Laughren, 2001）されてきた。今後の抗うつ薬の開発は、本邦でも新たな化合物が対象となることが予測され、科学性や倫理性を担保しつつ、より効率的に臨床開発を進めていくためにも臨床評価ガイドラインの開発が必要と考えられた。このため、2009（平成21）年4月より「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」（以下、ガイドライン）の作成に着手（樋口, 2009）した。

本稿では、各設定の検討内容等を紹介しガイドラインの作成背景について説明する。

I. 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」 作成の基本方針について

抗うつ薬として開発される新医薬品の有効性および安全性を検討するため、以下をガイドライン作成の基本方針として、臨床試験の計画、実施、評価法等を概説することとした。

- ・国際的な標準性を担保すること
海外と同時開発を行う方法の1つとしての国際共同治験

* 本論文は第40回日本神経精神薬理学会（2010年9月、仙台）におけるシンポジウム講演の記録である。

*¹ 〒187-8551 小平市小川東町4-1-1
E-mail: nakabayashi-dmc@umin.ac.jp
（別刷請求先：中林哲夫）

が提唱（森・宇山，2008）され、既にその具体的方法についても規制当局により示されており（厚生労働省医薬食品局審査管理課長，2007），今後の抗うつ薬においても，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）をきたすことなく海外と協調した開発が望まれる。このためには，国際的に標準性を担保する必要があると考えた。

・日常診療に有益なエビデンスの構築が可能となるような計画立案のためのツールであること

治験により得られたエビデンスは，新薬が承認され製造販売された後には貴重な情報となるため，日常臨床で重要となり注目すべき事項について明確にすることとした。

・医療機関，製薬企業そして規制当局等，医薬品開発に関わる全ての関係者が共有できるツールであること

臨床試験の成否には，薬効自体だけでなく，試験デザインや実施上の問題等の方法論的問題も影響（中林，2010）する。このため，本ガイドラインは，医薬品開発を行う製薬企業のみならず，治験を行う医療機関，そして新薬の承認審査に関わる規制当局が共有できるツールとすることが必要と考えられた。

II. 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」のために行った調査

ガイドラインの作成過程は，ガイドライン（案）の作成と公表，ガイドライン（案）に対するパブリックコメントの募集，そしてパブリックコメントに対する回答とガイドラインの完成からなる。ガイドライン（案）の作成に先行して行った事前調査では，上記の基本方針をもとに，医薬品の臨床開発の基本的考え方，臨床試験デザインの設定状況，そして臨床的概念の確立度の観点から調査を行った（表1）。

医薬品の臨床開発に関連する事項は，抗うつ薬の臨床開

発における製造販売のための承認を得るのに必要なエビデンスについて検討した。さらに，国内外での整合性を保つために，ICH ガイドラインや欧米の臨床評価ガイドラインのみでなく，厚生労働省からの関連通知，独立医薬品医療機器総合機構の公表資料，そして国内の他疾患領域の臨床評価ガイドラインについても調査した。臨床試験の計画や成績の評価では，既に得られているエビデンスを参考にすることも多いため，臨床試験登録データベースにより，これまでに実施された臨床試験デザインの概要を調査し，設定状況を確認した。また，症候や疾患単位等に関する新たな臨床的概念の確立度については，国内外の診療ガイドラインおよび公表論文を調査し，コンセンサスの程度について検討した。

III. 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成

ガイドラインは，2009（平成21）年4月より開発に着手（樋口，2009）した。2010（平成22）年3月に，「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン（案）」を完成させ，4月9日の公表と同時に，パブリックコメントの募集が開始（厚生労働省医薬食品局審査管理課，2010a）された。寄せられた意見を踏まえて修正および検討が行われ，2010（平成22）年11月16日に，パブリックコメントに関する回答（厚生労働省医薬食品局審査管理課，2010c）とともに，最終的な内容として「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」（厚生労働省医薬食品局審査管理課長（2010b）が厚生労働省より通知された。

ガイドラインでは，臨床試験の計画や実施，そして開発戦略に関する説明が中心であるが，臨床試験の計画や実施に必要と考えられる非臨床試験に関連する内容についても説明した。ガイドラインでの臨床試験の分類については，各試験の目的と位置付けをより明確にするために，臨床薬理試験，探索的試験および検証的試験として分類し

表1 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」作成のために行った調査の対象

①	医薬品の臨床開発に関連する事項
	<ul style="list-style-type: none"> ・ICH ガイドライン ・抗うつ薬開発に関する欧米ガイドライン <ul style="list-style-type: none"> – EMA (European Medicines Agency) 臨床評価ガイドライン (Committee for Proprietary Medical Products (CPMP), 2002) – FDA (U.S. Food and Drug Administration) 臨床評価ガイドライン (U.S. Food and Drug Administration, 1977) ・厚生労働省からの関連通知 ・独立医薬品医療機器総合機構公表資料 ・国内の他疾患領域の臨床評価ガイドライン
②	臨床試験デザインの設定状況
	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床試験登録データベース等 <ul style="list-style-type: none"> – 米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) データベース ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/) – 世界保健機構 (WHO: World Health Organization) データベース International Clinical Trials Registry Platform (http://www.who.int/ictrp/en/)
③	臨床概念の確立度
	<ul style="list-style-type: none"> ・診療ガイドライン ・公表論文等

た。これは、ICH E8 ガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課長，1998a）では、臨床試験の分類の基礎として開発相による区分（第Ⅰ相，第Ⅱ相，そして第Ⅲ相等）は必ずしもふさわしくなく、目的による分類が望ましいとされていることが指摘され、ICH E9 ガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課長，1998b）では開発相による区分が使用されていないことを勘案したためである。探索的試験および検証的試験については、試験の計画や実施において共通する留意点が多いため、ガイドラインでは、臨床試験の全般的事項を総論として「Ⅲ 臨床評価方法」の項で、そして各試験個別の留意点を各論として「Ⅳ 臨床試験」の項で説明する構成とした（表2）。また、ガイドラインでの探索的試験は、用量反応関係を検討するための試験を主に想定し、有効性シグナルを検討するためのPOC（Proof of Concept）試験や早期探索的臨床試験（厚生労働省医薬食品局審査管理課長，2010d）等は目的が大きく異なるため、これら開発初期に行われる探索的試験は主要な対象としなかった。ガイドラインでの主要な設定背景を以下に説明する。

1. 抗うつ薬開発のための臨床試験における総論的留意点

抗うつ薬開発のための臨床試験（探索的試験および検証的試験）に共通する全般的事項を、ガイドラインの「Ⅲ 臨床評価方法」の項で総論として説明した（表2）。

1) プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験の必要性

近年、精神神経疾患領域の関連学会でも、治験におけるプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（以下、プラセボ対照試験）の是非については、これまでも議論されてきたところである。しかし、うつ病患者を対象とした臨床試験では、プラセボに対する反応性が高い（Khan et al, 2005）だけでなく、この反応性が一定しないことから、実薬対照

非劣性試験（または同等性試験）では、無効同等の可能性が排除できず、有効用量を検討し有効性を検証することに限界があることは、ICH E10 ガイドライン等でも指摘（厚生労働省医薬局審査管理課長，2001）されてきた。ガイドラインでは、抗うつ薬の開発において治験薬の有効用量とその用量範囲を明確にするには、プラセボ対照試験が必要であることを説明した。

2) 探索的試験および検証的試験の投与期間の設定

探索的試験および検証的試験の投与期間については、有効性および安全性評価の観点のほかに、臨床試験の実施状況や臨床的観点から設定した。EMA（European Medicines Agency）は、投与期間を約6週間とすることを提唱（Committee for Proprietary Medical Products（CPMP），2002）しているが、投与期間が6週間未満となると安全性評価の点で十分に行えない可能性を考慮して、ガイドラインでは6週間以上と設定した。うつ病を対象とした企業主導のプラセボ対照試験における投与期間（表3）は、大半（87/110試験，79.1%）が6～8週間と設定されている。投与期間が8週間を超えてプラセボに対して優越性を示せる抗うつ剤が存在した場合、臨床的観点からはその薬剤の必要性については疑問があり、ガイドラインでの最長投与期間を8週間と設定し、これを超える場合には臨床的意義を説明する必要があることを説明した。

3) 対象集団の設定

選択基準は国際的な診断基準を用いて設定される。本邦の医療現場では、DSM-IV-TR（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision）やICD-10（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision）等の診断基準が汎用されている。表4に示したとおり、うつ病対象のプラセボ対照試験では、DSM-IV-TR もしくはDSM-IVが

表2 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」目次

I	緒言
II	非臨床試験
	1. 効力を裏付けるための試験
	2. 薬物動態試験
III	臨床評価方法
	1. 抗うつ薬の臨床試験のデザインに関する基本的考え方
	2. 対象集団
	3. 治験実施医療機関
	4. 有効性評価
	5. 安全性評価
	6. 併用薬及び併用療法の設定
	7. 被験者背景の記録
	8. その他の留意事項
IV	臨床試験
	1. 臨床薬理試験
	2. 探索的試験
	3. 検証的試験
	4. 長期投与試験
	5. 製造販売後調査
	6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験

表3 プラセボ対照試験（企業主導）における投与期間

投与期間	試験数
4週間	2
6週間	22
7週間	1
8週間	64
9週間	2
10～11週間	7
12～14週間	3
16週間	1
不明	8
合計	110

情報源：NIH 臨床試験登録データベース（ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov>），検索条件：試験デザイン：プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（ランダム化治療中止試験を除く），対象疾患：major depressive disorder，年齢層：adult（18～65歳）or senior（66歳以上），資金源：industry，開始年：2004～2010年，開発相：phase II or phase III.

一般的に使用 (66/110 試験, 60.0%) されており, 試験間の比較可能性を保つために, ガイドラインでは DSM-IV-TR の使用を推奨した。

臨床試験における被験者集団の重症度の分布は, 有効性評価に影響を及ぼすことは既に報告 (Kirsch et al, 2008; Fournier et al, 2010) されており, 軽度のうつ病患者を対象とした場合は, 有効性の証明は困難であることも指摘 (Committee for Proprietary Medical Products (CPMP), 2002) されている。ガイドラインでは, 薬効評価の観点で必ずしも軽度のうつ病患者を含める必要はないと設定した。

臨床試験での高齢者 (65 歳以上) の検討については, ICH ガイドラインでも, 最近は大きな変化がみられる。つまり, ICH E7 ガイドラインに関する Q&A (厚生労働省医薬食品局審査管理課, 2010e) により, 開発対象の患者集団と臨床試験の被験者集団の類似性を担保する重要性が説明されている。うつ病は高齢者にも多く, ガイドラインでは高齢者に関する検討の必要性についても説明した。具体的には, 高齢者と非高齢者間の薬物動態や薬効の差異を検討し, 差異がみられた場合には, 必要に応じて高齢者と非高齢者の試験を別の計画とするように設定した。

4) 有効性評価の方法

うつ病の症状評価尺度は複数存在するが, 臨床試験の主要評価項目では, 信頼性および妥当性が検討され, 国際的に普及した症状評価尺度を使用する必要がある。現状では, ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale) または MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) が主要評価項目と設定されることが大半 (HAM-D: 43/110 試験, 39.1%, MADRS: 48/110 試験, 43.6%) であり (表 5), ガイドラインではこれらの評価尺度を推奨した。また, 症状評価の評価者間のばらつきやバイアスについては, 臨床試験の成否に関わるため, 特に最近では問題視 (Mackin et al, 2006; Kobak et al, 2010) されており, ガイドラインでは, 統一した評価を行うことと評価者の適格性評価の必要性についても説明した。

表 4 プラセボ対照試験 (企業主導) で選択基準に使用されている診断基準

診断基準	試験数
DSM-IV-TR	45
DSM-IV	21
不明	44
合計	110

情報源: NIH 臨床試験登録データベース (ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov>), 検索条件: 試験デザイン: プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (ランダム化治療中止試験を除く), 対象疾患: major depressive disorder, 年齢層: adult (18~65 歳) or senior (66 歳以上), 資金源: industry, 開始年: 2004~2010 年, 開発相: phase II or phase III.

5) 安全性評価の方法

医薬品開発を目的とした臨床試験は, 有効性の検討のために症例数が計画されるが, 安全性については問題が十分に検出できない可能性も残る (藤原・山本, 2009)。このために, 被験者の安全性を可能な限り確保するだけでなく, 次の開発段階での計画や製造販売後の臨床現場への情報提供のために, 安全性評価の方法は以下のように多軸的に行うことをガイドラインでは必要とした。

- ・ 治験における一般的評価
- ・ 安全性プロファイルとして重要な有害事象
- ・ うつ病治療において注目すべき有害事象

安全性プロファイルとして重要な有害事象は, 治験薬の作用機序に関連した事象であり, 例えば, SSRI の消化器症状等もこれに該当する。うつ病治療において注目すべき有害事象は, 日常臨床でも問題となる事象であり, 近年, 種々の検討が行われている抗うつ薬に関連した自殺 (Laughren, 2006; Barbui et al, 2009; Bridge et al, 2007; Stone et al, 2009) や抗うつ薬投与の中止に関連した事象 (離脱症候群等) (Fava et al, 1997; Garner et al, 1993; Schatzberg et al, 1997) 等についてガイドラインでは具体的に提示した。

6) 小児集団を対象とした臨床試験について

小児集団を対象とした臨床試験の難しさは, 臨床現場においても経験されている。しかし, 小児集団では成人と比較して, 抗うつ薬の投与後の自殺のリスクが高いことが報告 (Laughren, 2006; Stone et al, 2009) されていることから, 小児のうつ病においてもリスク・ベネフィットバランスを十分に評価する必要がある。ガイドラインでは, プラセボ対照試験が原則的には必要であることを説明した。同時に, 臨床試験での安全管理の必要性についても説明した。また, 診断や評価が容易ではないことや, 安全性評価

表 5 プラセボ対照試験 (企業主導) で主要評価項目に使用されている症状評価尺度

主要評価項目	試験数
MADRS	48
HAM-D	43
IDS-C30	2
QIDS-SR	1
不明	16
合計	110

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, IDS-C30: 30-Item Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated, QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated, 情報源: NIH 臨床試験登録データベース (ClinicalTrials.gov: <http://clinicaltrials.gov>), 検索条件: 試験デザイン: プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (ランダム化治療中止試験を除く), 対象疾患: major depressive disorder, 年齢層: adult (18~65 歳) or senior (66 歳以上), 資金源: industry, 開始年: 2004~2010 年, 開発相: phase II or phase III.

として認知および学習機能、成長、内分泌機能への影響を検討することの必要性等、小児集団の特殊性についてもガイドラインで説明した。

2. 抗うつ薬開発のための臨床試験における各論的留意点

抗うつ薬開発のための臨床試験について、各開発段階ごとの個別の留意点を、ガイドラインの「IV 臨床試験」の項で各論として説明した(表2)。

1) 探索的試験のデザインについて

医薬品開発では、臨床試験により治験薬の有効用量とその用量範囲を明確にするために、用量反応関係を検討することが必要となる。用量反応関係は探索的試験で検討されることが通常であり、この場合は、複数用量群で設定した固定用量並行群間法によるプラセボ対照試験が必要となる。また、用量反応関係の検討を行う場合の治験薬の群数については、図に示した例のように、2用量群では限界があるため、ガイドラインでは3用量群を推奨するよう設定した。

2) 検証的試験のデザインについて

検証的試験の試験デザインについては、固定用量並行群間法を基本とするが、強制漸増法や任意漸増法についても設定が可能であるとしている点が、探索的試験と異なる点である。これは、強制漸増法や任意漸増法では、最終投与量間での有効性および安全性の比較が困難であるため、事前に用量反応関係が検討されていることが前提となる。また、臨床試験の成績については、統計学的検討のみならず、その臨床的意義についても検討することが重要((独)医薬品医療機器総合機構, 2008)となる。つまり、得られた

成績は臨床的に意味があるかということの検討になり、対照薬群(統計学的比較を目的としない参照薬群の場合も含む)を設定する等、事前にその方法を検討する必要がある。

うつ病では抑うつ症状の再燃(Kupfer, 1991)がみられることがあるため、抗うつ薬の薬効評価においては、プラセボ対照試験による急性効果を検討するだけでなく、本来は再燃に対する抑制効果の検討が必要と考えられる。再燃抑制効果の検討を目的にランダム化治療中止試験等を実施することは有益な情報が得られると考えられるが、急性期における治療効果とこれに続く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、ガイドラインではランダム化治療中止試験は必ずしも必要ではないと設定した。

3) 長期投与試験について

長期投与試験については、ガイドライン作成においては投与期間および症例数の設定が主な検討対象であった。当該試験では、長期投与における有効性と安全性の検討が目的であるが、投与期間および症例数については、ICH E1ガイドライン(厚生省薬務局審査課長, 1995)を参照し、安全性評価の観点から投与期間および症例数を設定した。国際共同開発では、国内単独の開発と比較して、安全性評価の対象となる日本人症例数が少なくなる場合もあるため、長期投与を行った日本人症例の必要例数については検討を要した。ガイドライン(案)に対するパブリックコメント(厚生労働省医薬食品局審査管理課, 2010c)も踏まえて、最終的にはガイドラインでは治験薬の特性を考慮して日本人症例数を合理的に計画する必要があると設定した。

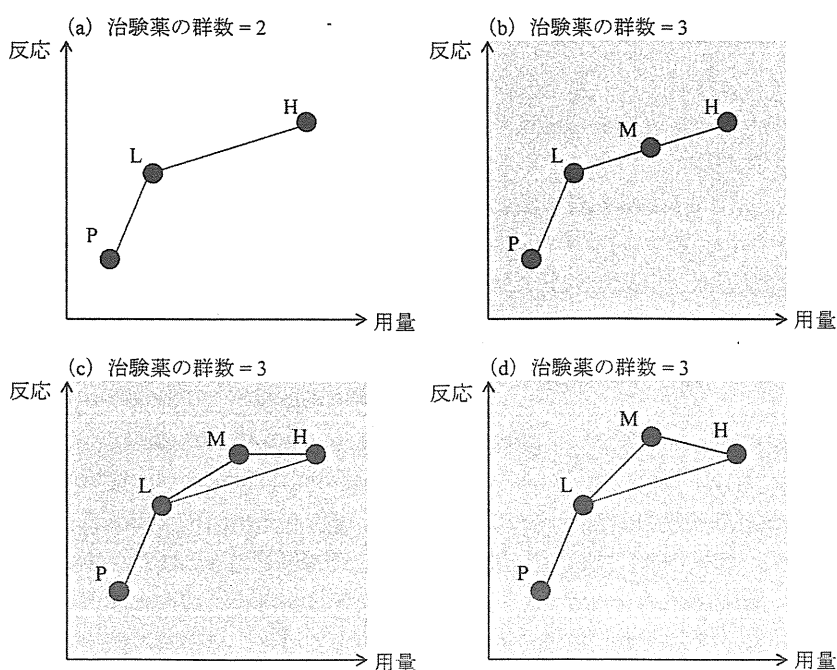


図 治験薬の群数と用量反応関係。P: プラセボ群, L: 低用量群, M: 中用量群, H: 高用量群。2用量群の検討で(a)の場合では、(b), (c), (d)のいずれかである可能性があり、2用量群により用量反応関係を検討することは難しい。

表6 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン(案)」に対するパブリックコメント数

内容(章および項)	意見数
I 緒言	1
II 非臨床試験	
1. 効力を裏付ける試験	1
2. 薬物動態試験	0
III 臨床評価方法	
1. 抗うつ薬の臨床試験のデザインに関する基本的考え方	9
2. 対象集団	10
3. 治験実施医療機関	4
4. 有効性評価	10
5. 安全性評価	11
6. 併用薬および併用療法の設定	3
7. 被験者背景の記録	4
8. (1) 小児集団を対象とした臨床試験の留意点	10
8. (2) 治療抵抗性うつ病を対象とした臨床試験の留意点	3
その他(全般的事項)	2
IV 臨床試験	
1. 臨床薬理試験	9
2. 探索的試験	3
3. 検証的試験	9
4. 長期投与試験	6
5. 製造販売後調査	15
6. 製造販売後に考慮すべき臨床試験	0
その他(全般的事項)	1
全般的事項	1
合計	112

3. 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン(案)」に対するパブリックコメント

「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン(案)」は、2010(平成22)年4月9日の公表と同時に、パブリックコメントの募集が開始(厚生労働省医薬食品局審査管理課, 2010a)された。ガイドラインの各項ごとの意見数は表6のとおりであるが、意見の詳細は回答(厚生労働省医薬食品局審査管理課, 2010c)を参照されたい。これらの意見を踏まえ、最終的な内容として「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」が、2010(平成22)年11月16日に厚生労働省より通知(厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 2010b)された。

IV. 考 察

医薬品の開発のための試験デザインの決定や成績の評価に関する基本的考え方は、ICHガイドラインにより臨床試験ならびに非臨床試験における全般的事項について、そして各疾患領域ごとには欧米の規制当局(FDAやEMA)、本邦では厚生労働省により、臨床評価ガイドラインとして取りまとめられてきた。近年は、精神神経疾患領域は全世界的にも医薬品開発が活発な領域(Karlberg, 2008)であるが、本邦での当該領域の臨床評価ガイドラインは、抗不安薬(厚生省薬務局審査第一課長, 1988a)、睡眠薬(厚生

省薬務局審査第一課長, 1988b)、そして脳循環・代謝改善薬(厚生省薬務局審査第一課長, 1987)に限定されていたため、抗うつ薬の開発のための臨床評価ガイドラインの作成が必要であった。

「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」(厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 2010b)の作成の基本方針は上述したとおりである。国際的標準性の担保は、国際共同治験の増加に対応するのみでなく、国際競争力を維持するためにも必要となる。このために、欧米の臨床評価ガイドライン(Committee for Proprietary Medical Products (CPMP), 2002; U.S. Food and Drug Administration, 1977)を参考にだけでなく、海外の臨床試験実施状況についても調査した。日常臨床に有益な情報を得るために、試験成績の臨床的意義に関する検討方法を提示しただけでなく、高齢者に対する検討の必要性や多軸的な安全性評価の方法についても言及した。また、治験に関わる全ての関係者が共有できるツールとするために、「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」(厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 2010b)では、欧米の臨床評価ガイドライン(Committee for Proprietary Medical Products (CPMP), 2002; U.S. Food and Drug Administration, 1977)と比較して、以下の点を新たに設定もしくは説明することとした。

- ・効率的な臨床開発を行うために、各臨床試験の基本的な目的とデザインの決定上の留意点についても説明した
- ・有効性評価の方法等、特に近年に議論されている内容を踏まえ、評価の訓練方法等の実施に関わる方法論的問題についても説明した

「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」(厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 2010b)の作成にあたり検討を要したのは、プラセボ対照試験の必要性和倫理性である。抗うつ薬の開発におけるプラセボ対照試験の必要性については先述のとおりである。臨床試験におけるプラセボ投与の倫理性については、精神神経疾患領域に限らず、様々な議論が行われているが、ガイドラインでのその倫理性については、薬効の科学的な証明を基本とし、被験者に対する安全管理と投与期間を限定することも必要とした。また、このほかに特に検討を要した点は、EMAが提示しているように、検証としてのランダム化治療中止試験の必要性和国際共同開発での長期投与を受けた日本人症例の必要例数であった。前者については、再燃抑制効果の検討を目的にランダム化治療中止試験等を実施することは有益な情報が得られると考えられるが、検証的試験を複数行うことの実施可能性も考慮しなければならない。うつ病に対する急性効果の程度と、その後の再燃の関連についても示されていること(Rush et al, 2006)を考慮して、急性期における治療効果と、これに続く再燃の抑制は臨床的には同一の病態下での変化とみなすことができることから、ガイドライン

ではランダム化治療中止試験は必ずしも必要ないと設定した。そして後者については、国際共同治験における日本人症例数設定の考え方は既に示されている（厚生労働省医薬食品局審査管理課長，2007）が、安全性評価の点で長期投与試験に必要な日本人症例数について検討が必要であった点である。これについては、開発対象が、新たな作用機序の化合物であり同種同効の既承認薬がない場合や、既承認薬に対する効能追加の場合等を一律に扱うことができず、最終的にはガイドラインでは治験薬の特性を考慮して日本人症例数を合理的に計画する必要があると設定した。

本稿では、「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」（厚生労働省医薬食品局審査管理課長，2010b）について、作成の経緯や各設定の検討内容を紹介し、その背景について説明した。本ガイドラインを作成し、臨床試験の計画、実施、評価法等について標準的方法と手順を概説したことにより、臨床試験が科学的かつ倫理的に実施され、効率的な抗うつ薬の開発が進むことにより、より有効でより安全な医薬品がより早く医療現場に届くことに寄与することを願う。

本研究は、「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（平成21年度厚生労働科学研究，医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業，H21-医薬-指定-037）の助成のもと行った。本研究班は、樋口輝彦先生（国立精神・神経医療研究センター）が研究代表者、神庭重信先生（九州大学）、平安良雄先生（横浜市立大学）、稲垣中先生（慶應義塾大学）および筆者が研究分担者、川崎弘昭先生（九州大学）、三浦智史先生（九州大学）および古野拓先生（横浜市立大学）が研究協力者となり行われた。また、本ガイドラインの完成にあたり、ガイドライン（案）に対して多くのご意見をいただき、ご協力いただいた全ての方に感謝の意を表す。

文 献

- American Psychiatric Association (2010) Practice Guideline for Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd ed.
- Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C., Cowen, P. J., Howard, L., Lewis, G., Matthews, K., McAllister-Williams, R. H., Peveler, R. C., Scott, J. and Tylee, A. (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 22: 343-396.
- Barbui, C., Esposito, E. and Cipriani, A. (2009) Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *CMAJ*, 180: 291-297.
- Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., Ren, L. and Brent, D. A. (2007) Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 297: 1683-1696.
- Committee for Proprietary Medical Products (CPMP) (2002) Note for Guidance Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. CPMP/EWP/518/97, Rev. 1. London, 25 April, 2002.
- Fava, M., Mulroy, R., Alpert, J., Nierenberg, A. A. and Rosenbaum, J. F. (1997) Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 154: 1760-1762.
- Frank, R. and Hargreaves, R. (2003) Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature Rev Drug Discov*, 2: 566-580.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C. and Fawcett, J. (2010) Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303: 47-53.
- 藤原康弘, 山本春子 (2009) 有効性と安全性の評価. 内山 充, 豊島 聰 (監), 小野俊介, 宇山佳明 (編) 医薬品評価概説. 東京化学同人, 東京, pp202-233.
- Garner, E. M., Kelly, M. W. and Thompson, D. F. (1993) Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother*, 27: 1068-1072.
- 樋口輝彦 (2009) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「抗うつ薬に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究 (H21-医薬-指定-037) 総括研究報告書.
- Ichimaru, K., Toyoshima, S. and Uyama, Y. (2010) PMDA's challenge to accelerate clinical development and review of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther*, 88: 454-457.
- Ishibashi, T., Yasuda, K., Kusama, M., Sugiyama, Y. and Ono, S. (2010) Clinical development and review times for new drugs in Japan: Associated factors. *Clin Pharmacol Ther*, 88: 487-491.
- (独) 医薬品医療機器総合機構 (2008) 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項. 平成20年4月17日. available online at <http://www.pmda.go.jp/topics/file/h200417/kojhyo.pdf>
- Karlberg, J. P. (2008) Trends in disease focus of drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 7: 639-640.
- Khan, A., Kolts, R. L., Rapaport, M. H., Krishnan, K. R., Brodhead, A. E. and Browns, W. A. (2005) Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med*, 35: 743-749.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J. and Johnson, B. T. (2008) Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5: e45.
- Kobak, K. A., Leuchter, A., DeBrota, D., Engelhardt, N., Williams, J. B., Cook, I. A., Leon, A. C. and Alpert, J. (2010) Site versus centralized raters in a clinical depression trial: Impact on patient selection and placebo response. *J Clin Psychopharmacol*, 193-197.
- Kola, I. and Landis, J. (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*, 3: 711-715.
- 厚生省薬務局審査第一課長 (1987) 「脳血管障害に対する脳循環・代謝改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬審1第22号. 昭和62年10月31日.
- 厚生省薬務局審査第一課長 (1988a) 「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬審1第7号. 昭和63年3月16日.
- 厚生省薬務局審査第一課長 (1988b) 「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬審1第18号. 昭和63年7月18日.
- 厚生省薬務局審査課長 (1995) 致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について. 薬審第592号, 平成7年5月24日.
- 厚生省医薬安全局審査管理課長 (1998a) 臨床試験の一般指針について. 医薬審第380号, 平成10年4月21日.
- 厚生省医薬安全局審査管理課長 (1998b) 「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.
- 厚生労働省医薬局審査管理課長 (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.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課 (2010a) 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン (案)」に関する意見の募集について. 平成 22 年 4 月 9 日.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (2010b) 「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.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課 (2010c) 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン (案)」に関する意見の募集の実施結果について. 平成 22 年 11 月 16 日.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (2010d) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 薬食審査発 0219 第 4 号, 平成 22 年 2 月 19 日.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課 (2010e) 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について. 平成 22 年 9 月 17 日付事務連絡.
- Kupfer, D. J. (1991) Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 [Suppl]: 28-34.
- Laughren, T. P. (2001) The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: An FDA perspective. *Eur Psychiatry*, 16: 418-423.
- Laughren, T. P. (2006) Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). available online at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>
- Mackin, P., Targum, S. D., Kalali, A., Rom, D. and Young, A. H. (2006) Culture and assessment of manic symptoms. *Br J Psychiatry*, 189: 379-380.
- McCurry, J. (2007) Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet*, 369 (9570): 1333-1336.
- 文部科学省・厚生労働省 (2007) 新たな治験活性化 5 カ年計画. 平成 19 年 3 月 30 日. available online at <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>
- 森 和彦, 宇山佳明 (2008) 国際共同治験の基本的考え方について. *医薬品研*, 39: 557-575.
- 中林哲夫 (2010) 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 (編), 不安・抑うつ臨床研究会 (CRA) (編). 向精神薬の現状と課題 CNS 領域の治験をめぐって. 日本評論社. 東京, pp41-52.
- 中林哲夫, 一丸勝彦, 宇山佳明 (2009) 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. *Depress Front*, 7: 82-89.
- 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. *臨精薬理*, 13: 255-263.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Depression, The treatment and management of depression in adults (update). National Clinical Practice Guideline 90.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J. and Fava, M. (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163: 1905-1917.
- Schatzberg, A. F., Haddad, P., Kaplan, E. M., Lejoyeux, M., Rosenbaum, J. F., Young, A. H. and Zajecka, J. (1997) Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J Clin Psychiatry*, 58 [Suppl] 7: 5-10.
- Stone, M., Laughren, T. and Jones, M. L. (2009) Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339: b2880 doi: 10.1136/bmj.b2880.
- U.S. Food and Drug Administration (1977) Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidepressant Drugs. 77-3042. September, 1977.

Abstract: Tetsuo NAKABAYASHI (National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo, 187-8551 Japan) *Development of a Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Product in the Treatment of Depression in Japan.* *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 31: 169-176 (2011).

Drug development is one of the methods for qualitative improvement of medical treatment. The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan (MHLW) published "A Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Product in the Treatment of Depression" in November 2010. The guideline was developed by a Japanese expert working group in psychiatry and regulatory science. The purpose of the guideline is to describe accepted principles and practices in the conduct of both individual clinical trials and development strategy for new medicinal products intended to be used for treating depression and to facilitate efficient drug development. This document describes the major issues discussed during the guideline development. This work was supported by Grants-in-Aid from the Research Committee of "A Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Product in the Treatment of Depression", MHLW.

Key words: Guideline on clinical investigation of medicinal product in the treatment of depression, Antidepressants, Major depressive disorder, Clinical trial, Drug development

(Reprint requests should be sent to T. Nakabayashi)

Escitalopram と他の抗うつ薬との有効性の比較

中 林 哲 夫*

抄録：2011年4月に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）である escitalopram が承認され、うつ病の新たな治療選択肢の1つとして加わった。Escitalopram は、欧米では標準治療薬に位置付けられている抗うつ薬である。Escitalopram の臨床的位置付けを検討するためには、他の抗うつ薬との有効性の差異を把握する必要がある。本稿では、これまでに海外で実施された臨床試験の成績と最近のメタアナリシスの結果を紹介し、有効性について escitalopram と国内既承認である第2世代抗うつ薬との比較を行ったので説明する。

臨床精神薬理 14 : 1303-1312, 2011

Key words : escitalopram, antidepressant, SSRI, clinical study results, comparison of efficacy

I. はじめに

本邦でも、近年は新たな抗うつ薬が数多く登場している。2006年に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）である sertraline（以下、SER）が、2009年に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（NaSSA：Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant）である mirtazapine（以下、MIR）が、そして2010年にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor）である duloxetine（以下、DUL）が承認

され、これに続き、2011年4月に escitalopram（以下、ESC）が承認された。

SSRI である ESC は、2010年12月現在、欧米を中心に96の国と地域で承認されており、欧米ではうつ病の標準治療薬の1つに位置付けられている^{1,2,26)}。本邦では、他の SSRI としては fluvoxamine, paroxetine（以下、PAR）、そして SER が既に承認されており、ESC は4剤目となる。SSRI の開発は世界的にも終了^{24,25)}しており、ESC は本邦最後の SSRI となると思われる。ESC の臨床的位置付けを検討するためには、他の抗うつ薬との有効性および安全性の差異を把握する必要がある。特に、臨床試験成績をもとに、有効性プロファイル（用量反応関係、急性期効果、再燃抑制効果、そして長期投与による効果等）を把握することは日常臨床において重要である。

本稿では、これまでに海外で実施された ESC の臨床試験の概要を有効性の観点から説明する。なお、安全性に関する他の抗うつ薬との比較については他稿²²⁾を参照されたい。

Comparison of efficacy of escitalopram and other antidepressants.

*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
〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Tetsuo Nakabayashi : Clinical Research Development Office, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

II. 海外で実施された escitalopram の臨床試験の概要

海外で実施された ESC の臨床試験のうち、プラセボ対照試験と本邦で既承認の抗うつ薬が対照群に設定された臨床試験の成績を概説する。また、citalopram (S-エナンチオマーである ESC と R-エナンチオマーのラセミ混合物、以下、CIT) は本邦未承認であるが、CIT を参照薬とした 3 試験を含む 4 試験 (試験番号 1, 3, 4 および 5 : 表 1)^{5, 9, 21, 34)} は、米国での新薬承認申請 (NDA : new drug application) で提出された試験³¹⁾ であるため、本稿で取り上げることとする。海外プラセボ対照試験は、実薬対照群が設定されていない 2 試験 (試験番号 1 および 2 : 表 1)^{10, 34)} の他に、国内既承認薬が対照群に設定された 2 試験 (試験番号 6 および 7 : 表 1)^{8, 27)} が報告されている。これ以外に、プラセボ群が設定されず国内既承認薬が対照群に設定された短期投与 2 試験 (表 2)^{16, 32)} および長期投与 5 試験 (表 3)^{3, 4, 11, 29, 33)} が報告されている。CIT 以外の国内未承認薬が対照群に設定された試験も報告されているが本稿では取り上げない。

1. 短期投与試験

1) プラセボ対照比較試験 (CIT 対照試験を含む)

臨床における増量効果を推測するためにも、有効性の用量反応関係は重要な情報となる。固定用量並行群間法で実施された海外試験のうち、複数用量が設定されたのは Burke らが報告した 1 試験 (試験番号 3 : 表 1)⁵⁾ である。本試験は、MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) が主要評価項目で、投与期間が 8 週間と設定されたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である (図 1)。最終評価時における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (以下、MADRS 変化量) については、主要評価であるプラセボとの比較では差が認められた (表 1) が、ESC 10mg/日と ESC 20mg/日の間では統計学的な差は認められなかった^{5, 31)}。なお、国内試験に

においても用量反応関係は検討されているため、別稿¹²⁾も参照されたい。

2) 実薬対照試験

① Sertraline 対照比較試験

SER が対照群に設定された試験として、2 つの無作為化二重盲検比較試験 (試験番号 6 : 表 1, 試験番号 8 : 表 2)^{8, 32)} が報告されている。

SCT-MD-27 試験 (試験番号 6 : 表 1)⁸⁾ では、ESC および SER の MADRS 変化量 (平均値、ESC : -15.8, SER : -16.7) は同程度である。Ventura らが報告した試験 (試験番号 8 : 表 2)³²⁾ においても、ESC および SER の MADRS 変化量 (平均値、ESC : -19.1, SER : -18.4) には統計学的な差は認められていない。なお、本試験の用量設定は、ESC は固定用量 (10mg/日)、SER は可変用量 (50~200mg/日、8 週時平均投与量 : 143.8mg/日) と設定され、SER は本邦での承認用量範囲 (25~100mg/日)²⁸⁾ とは異なる。

② Duloxetine 対照比較試験

DUL が対照群に設定された試験として、2 つの無作為化二重盲検比較試験 (試験番号 7 : 表 1, 試験番号 9 : 表 2)^{16, 27)} が報告されている。

Nierenberg らが報告した試験 (試験番号 7 : 表 1)²⁷⁾ は、投与期間が 8 週間のプラセボ対照試験であるが、主要な目的は効果発現の早さについて ESC に対する DUL の非劣性を検証することとして計画された。主要評価項目に設定された投与 2 週時における効果発現率 [HAM-D₁₇ (Hamilton Depression Rating Scale, item 17) の Maier サブスケール (第 1 項目 : 抑うつ気分, 第 2 項目 : 罪業感, 第 7 項目 : 仕事と活動, 第 8 項目 : 精神運動抑制, 第 9 項目 : 精神運動興奮, 激越, 第 10 項目 : 精神的不安) 合計スコアが 20% 減少した患者の割合] は ESC で 35.2%, DUL で 42.6% であり、ESC に対する DUL の非劣性 (群間差 [95% 信頼区間] : 7.4% [-1.3%, 16.2%]) が示され、治療早期での効果発現の早さは同程度であった。また、最終評価 (投与 8 週) 時における HAM-D₁₇ 変化量は両群で同程度 (平均値 ± 標準誤差、ESC : -7.2 ± 0.4, DUL : -7.6 ± 0.4) であった。

Khan らが報告した試験 (試験番号 9 : 表 2)¹⁶⁾ は、ESC および DUL の有効性について比較され

表1 短期投与試験（プラセボ対照試験）

番号	報告	報告年	試験デザイン	投与期間	症例数 ^{a)}	年齢	重症度	主要評価項目	有効性(平均値±標準偏差または標準誤差)		p値 (PLB群の変化量との比較)
									ベースライン	最終評価時における ベースラインからの変化量	
実薬対照：なし											
1	Wade A et al. ³⁴⁾	2002	double-blind, fixed dose	8週	合計：377例 ESC 10mg 群：188例 PLB 群：189例	18-65	MADRS ≥22, ≤40	MADRS	ESC 10mg 群：29.2±4.2 ^{b)} PLB 群：28.7±3.7 ^{b)}	ESC 10mg 群：-16.3 PLB 群：-13.6	ESC 10mg 群： p=0.002
2	SCT-MD-26 ¹⁰⁾	2005	double-blind, flexible dose	8週	合計：294例 ESC 10-20mg 群：143例 PLB 群：151例	18-65	HAM-D ₂₁ ≥25	MADRS	ESC 10-20mg 群：30.4±0.3 ^{c)} PLB 群：30.5±0.3 ^{c)}	ESC 10-20mg 群：-13.3±0.9 ^{c)} PLB 群：-10.0±0.9 ^{c)}	ESC 10-20mg 群： p=0.005 ^{d)}
実薬対照：CIT											
3	Burke WJ et al. ⁵⁾	2002	double-blind, fixed dose	8週	合計：485例 ESC 10mg 群：118例 ESC 20mg 群：123例 CIT 40mg 群：125例 PLB 群：119例	18-65	MADRS ≥22	MADRS	ESC 10mg 群：28.0±4.9 ^{b)} ESC 20mg 群：28.9±4.6 ^{b)} CIT 40mg 群：29.2±4.5 ^{b)} PLB 群：29.5±5.0 ^{b)}	ESC 10mg 群：-12.8±0.8 ^{c)} ESC 20mg 群：-13.9±0.8 ^{c)} CIT 40mg 群：-12.0±0.9 ^{c)} PLB 群：-9.4±0.9 ^{c)}	ESC 10mg 群： p<0.01 ESC 20mg 群： p<0.01 CIT 40mg 群： p≤0.05
4	Lepola UM et al. ²¹⁾	2003	double-blind, flexible dose	8週	合計：468例 ESC 10-20mg 群：155例 CIT 20-40mg 群：159例 PLB 群：154例	18-65	MADRS ≥22, ≤40	MADRS	ESC 10-20mg 群：29.0 CIT 20-40mg 群：29.2 PLB 群：28.7	ESC 10-20mg 群：-15.0 CIT 20-40mg 群：-13.6 PLB 群：-12.1	ESC 10-20mg 群： p=0.002 CIT 20-40mg 群： p≥0.05
5	SCT-MD-02 ⁹⁾	2005	double-blind, flexible dose	8週	合計：368例 ESC 10-20mg 群：124例 CIT 20-40mg 群：119例 PLB 群：125例	18-80	MADRS ≥22	MADRS	ESC 10-20mg 群：28.7±0.4 ^{c)} CIT 20-40mg 群：28.3±0.5 ^{c)} PLB 群：28.8±0.4 ^{c)}	ESC 10-20mg 群：-12.9±0.9 ^{c)} CIT 20-40mg 群：-13.0±0.9 ^{c)} PLB 群：-11.2±0.9 ^{c)}	ESC 10-20mg 群： p=0.251 CIT 20-40mg 群： p=0.151 ^{d)}
実薬対照：SER											
6	SCT-MD-27 ⁸⁾	2005	double-blind, flexible dose	8週	合計：398例 ESC 10-20mg 群：131例 SER 50-200mg 群：135例 PLB 群：132例	18-65	MADRS ≥22	MADRS	ESC 10-20mg 群：30.4±0.4 ^{c)} SER 50-200mg 群：30.1±0.4 ^{c)} PLB 群：30.7±0.4 ^{c)}	ESC 10-20mg 群：-15.8±0.9 ^{c)} SER 50-200mg 群：-16.7±0.9 ^{c)} PLB 群：-12.4±0.9 ^{c)}	ESC 10-20mg 群： p=0.007 SER 50-200mg 群： p<0.001
実薬対照：DUL											
7	Nierenberg AA et al. ²⁷⁾	2007	double-blind, fixed dose	8週	合計：684例 ESC 10mg 群：274例 DUL 60mg 群：273例 PLB 群：137例	≥18	MADRS ≥22	HAM-D ₁₇	ESC 10mg 群：17.8±5.1 ^{b)} DUL 60mg 群：17.6±4.8 ^{b)} PLB 群：17.7±5.2 ^{b)}	ESC 10mg 群：-7.2±0.4 ^{c)} DUL 60mg 群：-7.6±0.4 ^{c)} PLB 群：-6.0±0.6 ^{c)}	ESC 10mg 群： p>0.05 DUL 60mg 群： p≤0.05

ESC：escitalopram, CIT：citalopram, SER：sertraline, DUL：duloxetine, PLB：placebo

a) 有効性解析対象, b) 標準偏差, c) 標準誤差, d) 持田製薬社内資料より引用

表2 短期投与試験 (実薬対照試験)

番号	報告	報告年	試験デザイン	投与期間	症例数 ^{a)}	年齢	重症度	主要評価項目	有効性(平均値±標準偏差または標準誤差)		p値 (両群間の比較)
									ベースライン	最終評価時における ベースラインからの変化量	
対照薬：SER											
8	Ventura D et al. ³²⁾	2007	double-blind, fixed dose	8週	合計：211例 ESC 10mg 群：104例 SER 50-200mg 群：107例	18-80	MADRS ≥22	MADRS	ESC 10mg 群：29.5±0.4 ^{a)} SER 50-200mg 群：29.0±0.4 ^{c)}	ESC 10mg 群：-19.1±0.9 ^{a)} SER 50-200mg 群：-18.4±0.9 ^{a)}	p=0.714 ^{d)}
対照薬：DUL											
9	Khan A et al. ¹⁶⁾	2007	double-blind, flexible dose	8週	合計：262例 ESC 10-20mg 群：136例 DUL 60mg 群：126例	18-80	MADRS ≥26	MADRS	ESC 10-20mg 群：31.0±3.7 ^{b)} DUL 60mg 群：31.6±3.8 ^{b)}	ESC 10-20mg 群：-18.0±9.4 ^{b)} DUL 60mg 群：-15.9±10.3 ^{b)}	p<0.05

ESC：escitalopram, SER：sertraline, DUL：duloxetine

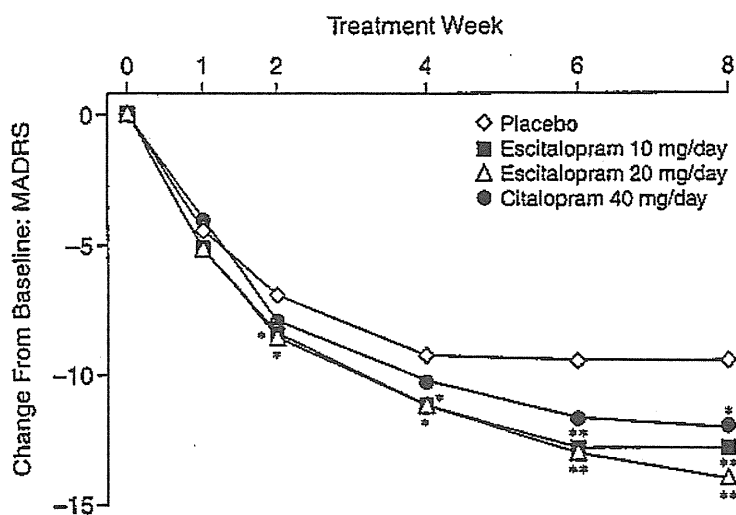
a) 有効性解析対象, b) 標準偏差, c) 標準誤差, d) 持田製薬社内資料より引用

表3 長期投与試験

番号	報告	報告年	試験デザイン	投与期間	症例数 ^{a)}	年齢	重症度	主要評価項目	有効性(平均値±標準偏差または標準誤差)		p値 (両群間の比較)
									ベースライン	最終評価時における ベースラインからの変化量	
対照薬：PAR											
10	Baldwin DS et al. ³¹⁾	2006	double-blind, flexible dose	27週	合計：321例 ESC 10-20mg 群：165例 PAR 20-40mg 群：156例	≥18	MADRS ≥22, ≤40	MADRS	ESC 10-20mg 群：29.6±4.2 ^{b)} PAR 20-40mg 群：29.7±4.1 ^{b)}	ESC 10-20mg 群：-21.7±0.7 ^{c,d)} PAR 20-40mg 群：-20.3±0.7 ^{c,d)}	p=0.152 ^{d)}
11	Boulenger JP et al. ⁴¹⁾	2006	double-blind, fixed dose	24週	合計：451例 ESC 20mg 群：228例 PAR 40mg 群：223例	18-75	MADRS ≥30	MADRS	ESC 20mg 群：35.2±3.7 ^{b)} PAR 40mg 群：34.8±3.8 ^{b)}	ESC 20mg 群：-25.2 PAR 40mg 群：-23.1	p=0.021
対照薬：DUL											
12	Wade A et al. ³³⁾	2007	double-blind, fixed dose	24週	合計：287例 ESC 20mg 群：141例 DUL 60mg 群：146例	18-65	MADRS ≥26	MADRS	ESC 20mg 群：32.5±4.3 ^{b)} DUL 60mg 群：32.1±4.4 ^{b)}	ESC 20mg 群：-23.4 DUL 60mg 群：-21.7	p=0.110
13	SCT-MD-23A ¹¹⁾	2007	double-blind, flexible dose	24週	合計：262例 ESC 10-20mg 群：136例 DUL 60mg 群：126例	18-80	MADRS ≥26	MADRS	ESC 10-20mg 群：31.0±3.7 ^{b,d)} DUL 60mg 群：31.6±3.8 ^{b,d)}	ESC 10-20mg 群：-17.4±0.9 ^{c,d)} DUL 60mg 群：-16.8±1.0 ^{c,d)}	p=0.530 ^{d)}
14	Pigott TA et al. ²⁹⁾	2007	double-blind, flexible dose	32週	合計：684例 ESC 10-20mg 群：274例 DUL 60-120mg 群：273例 PLB 群：137例	≥18	MADRS ≥22	HAM-D ₁₇	ESC 10-20mg 群：17.8±5.1 ^{b)} DUL 60-120mg 群：17.6±4.8 ^{b)} PLB 群：17.7±5.2 ^{b)}	ESC 10-20mg 群：-10.9±0.5 ^{a)} DUL 60-120mg 群：-10.6±0.5 ^{a)} PLB 群：-8.1±1.1 ^{a)}	p≥0.05 ^{a)}

ESC：escitalopram, PAR：paroxetine, DUL：duloxetine, PLB：placebo

a) 有効性解析対象, b) 標準偏差, c) 標準誤差, d) 持田製薬社内資料より引用, e) ESC 群 vs. DUL 群の比較。プラセボ群は最終評価時(32週)の例数が少ないため、統計学的解析は行っていない。



* $p \leq .05$, compared with placebo.
 ** $p < .01$, compared with placebo.

図1 固定用量並行群間法で実施された escitalopram のプラセボ対照試験の結果 (文献5) から引用, LOCF)

た試験である。最終評価 (投与8週) 時における MADRS 変化量は, LOCF (last observation carried forward) 集団では, 両群間で統計学的有意差 (平均値 ± 標準偏差, ESC: -18.0 ± 9.4 , DUL: -15.9 ± 10.3 , $p < 0.05$) が認められているが, 副次的な解析である OC (observed cases) 集団では統計学的差異が認められていない。つまり, 解析対象集団により異なる結果が得られたのは, 両群間での脱落率の差異 (ESC: 13.1%, DUL: 30.8%) が影響していると思われるが, この差異の原因自体についても精査を要する。

2. 長期投与試験

① Paroxetine 対照比較試験

PAR が対照群に設定された試験として, 2つの無作為化二重盲検比較試験 (試験番号10, 11: 表3)^{3,4)}が報告されている。いずれも, 長期投与 (各々27週, 24週) による比較が行われた試験である。

Baldwin らが報告した試験 (試験番号10: 表3)³⁾では, 最終投与時における ESC および PAR の MADRS 変化量は同程度 (平均値 ± 標準誤差, ESC: -21.7 ± 0.7 , PAR: -20.3 ± 0.7) であり, 両群間に統計学的な差は認められなかった

($p = 0.152$)。Boulenger らが報告した試験 (試験番号11: 表3)⁴⁾では, 最終投与時における MADRS 変化量は, PAR と比較して ESC が上回り (平均値, ESC 群: -25.2 , PAR 群: -23.1), 両群間で統計学的差 ($p = 0.021$) が認められている (図2)。このように2つの PAR 対照試験^{3,4)}で異なる結果が得られているが, 両試験は目的だけでなく患者背景も異なる。Baldwin らが報告した試験³⁾では有効性の主要評価時期を8週時としており, 8週以降は ESC もしくは PAR で治療反応が得られた患者 [Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) が1もしくは2] に対して継続投与した結果である。Boulenger らが報告した試験⁴⁾は, 24週時における ESC の PAR に対する優越性を検討するために計画された試験であり, 対象となった患者の重症度 (MADRS ≥ 30) も Baldwin らの試験³⁾ (MADRS ≥ 22) より高い (表3)。

② Duloxetine 対照比較試験

DUL が対照群に設定された試験として, 3つの無作為化二重盲検比較試験 (試験番号12, 13および14: 表3)^{11, 29, 33)}が報告されている。

SCT-MD-23A (試験番号13: 表3)¹¹⁾は, Khan らが報告した試験 (試験番号9: 表2)¹⁶⁾の継続

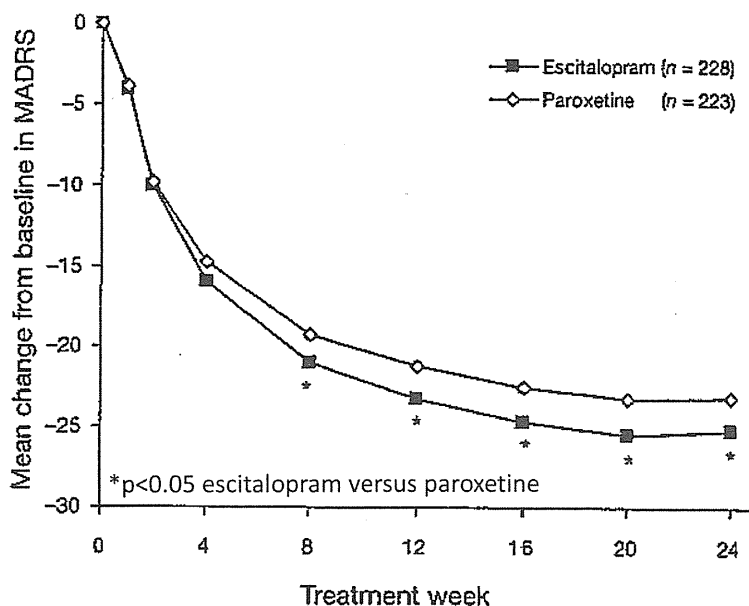


図2 Escitalopram の paroxetine 対照二重盲検比較試験 (24週間投与) の結果 (文献4) から引用, LOCF)

投与試験である。また, SCT-MD-23A (試験番号13:表3)¹¹⁾の主要な目的は, 忍容性と医療経済的差異の検討であるが, 最終評価 (投与24週) 時における MADRS 変化量は各群とも同程度 (平均値±標準誤差, ESC: -17.4 ± 0.9 , DUL: -16.8 ± 1.0) であった。

Wade らが報告した試験 (試験番号12:表3)³³⁾ は, 長期投与 (投与24週) 時の ESC の DUL に対する非劣性を検討することを目的に計画された。最終評価 (投与24週) 時の MADRS 変化量は同程度 (平均値, ESC: -23.4 , DUL: -21.7) で DUL に対する ESC の非劣性も示され, 両群間で統計学的な差は認められなかった (片側 $p=0.055$)。また, 本試験で予め定められた解析計画により, 急性期 (投与8週時) での有効性についても比較され, MADRS 変化量は DUL と比較して統計学的に有意に ESC が大きかった (平均値, ESC: -19.5 , DUL: -17.4 , $p=0.046$)。

Pigott らが報告した試験 (試験番号14:表3)²⁹⁾ は, Nierenberg らが報告した試験 (試験番号7:表1)²⁷⁾ の継続投与試験である。有効性の主要評価は, Nierenberg らの先行試験中に実施されており, 継続投与試験での有効性評価は副次的なものであるが, 最終評価 (投与32週) 時にお

ける HAM-D₁₇ 変化量は各群とも同程度 (平均値±標準誤差, ESC: -10.9 ± 0.5 , DUL: -10.6 ± 0.5) であった。

Ⅲ. 代表的なメタ解析の概要

抗うつ薬に限らず, 複数の薬剤の有効性や安全性の差異を検討するためには, 直接比較する臨床試験から得られる情報は大きい, これらを総当たりで head-to-head で検討していくことには限界がある。また, プラセボを対照としない実薬のみを対照とした試験は, 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) E10ガイドライン¹⁸⁾でも説明されるように内部妥当性を示す指標が存在しないため, 試験成績自体の解釈にも注意を要するが, 有効性が証明され承認された薬剤に対して市販後にプラセボを対照とした臨床試験を実施することは制限される。このため, 各薬剤間の有効性の差異を検討する場合には, メタ解析の結果も有用となる。本稿では最近の代表的な4つのメタ解析の概要 (表4) を説明する。

表4 代表的なメタ解析の概要一覧

	Turner らの報告 ³⁰⁾	Gartlehner らの報告 ¹³⁾	Kennedy らの報告 ¹⁵⁾	Cipriani らの報告 ⁶⁾
解析対象				
試験数	74	203	16	117
対象薬剤	BUP, CIT, DUL, ESC, FLO, MIR, NEF, PAR, SER, VEN	BUP, CIT, DUL, ESC, FLO, FLV, MIR, NEF, PAR, SER, TRA, VEN	CIT, DUL, ESC, FLO, PAR, SER, VEN	BUP, CIT, DUL, ESC, FLO, FLV, MIL, MIR, PAR, REB, SER, VEN
評価指標	effect size ^{b)}	relative benefit ratio (95% CI) ^{a)}	estimated treatment difference in MADRS total score (95% CI) ^{a)}	efficacy (response rate) OR (95% CI) ^{c)}
結果概要 ^{d)}	ESC 0.31 DUL 0.30 PAR 0.42 SER 0.26 MIR 0.35	ESC vs. DUL 1.01 (0.83-1.22) FLV 0.61 (0.11-3.29) PAR 0.99 (0.84-1.17) SER 1.13 (0.95-1.35) TRA 1.06 (0.77-1.46) MIR 1.01 (0.74-1.37)	ESC vs. SSRIs ^{e)} 0.9 (0.3-1.5) SNRIs ^{f)} 1.7 (0.5-2.8)	ESC 0.76 (0.65-0.89) DUL 1.01 (0.81-1.27) FLV 1.02 (0.81-1.30) PAR 0.98 (0.86-1.12) SER 0.80 (0.69-0.93) MIL 0.99 (0.74-1.31) MIR 0.73 (0.60-0.88)

ESC : escitalopram, BUP : bupropion, CIT : citalopram, DUL : duloxetine, FLO : fluoxetine, FLV : fluvoxamine, MIL : milnacipran, MIR : mirtazapine, NEF : nefazodone, PAR : paroxetine, REB : reboxetine, SER : sertraline, TRA : trazodone, VEN : venlafaxine

a) : relative benefit ratio (95% CI) < 1であれば, escitalopramの方がbenefitは上回る

b) : Hedges's gによるeffect size, 0.2 : small, 0.5 : medium

c) : fluoxetineに対するオッズ比, OR > 1であればFLOの方がefficacyは上回る

d) : 国内既承認薬の結果を抜粋

e) : CIT, FLO, PARおよびSERの併合群

f) : DULおよびVENの併合群

Turnerらは、出版バイアスの影響を検討するために、米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) に登録された10種類12製剤の抗うつ薬のプラセボ対照74試験と、このうち論文として公表された51試験のメタ解析の結果を比較し報告³⁰⁾している。各抗うつ薬間の有効性を比較する目的での解析ではないが、全試験から算出した国内既承認薬のエフェクトサイズ (プラセボとの差) は、PAR (0.42), MIR (0.35), ESC (0.31), DUL (0.30) そしてSER (0.26) の順で高かったことが説明されている。

Gartlehnerらは、12種類の抗うつ薬のベネフィットとリスクを比較するために、プラセボ対照試験および実薬対照試験の203試験について検討し報告¹³⁾している。本報告では、急性期、再燃または再発予防、そして背景因子 (年齢や性別)

別の治療反応性について検討されたが、12種類の抗うつ薬の間には差異が見いだされなかったと結論付けている。

Kennedyらは、ESCと他の抗うつ薬の有効性を比較するために、ESCの実薬対照試験16試験のメタ解析の結果を報告¹⁵⁾している。本報告では、ESCは他のSSRI併合群 (CIT, fluoxetine, PARおよびSER) およびSNRI併合群 (venlafaxineおよびDUL) よりも、8週時のMADRS変化量 (estimated mean treatment difference) は統計学的に有意に大きかった (SSRI併合群との差 [95%信頼区間] : 0.9 [0.3, 1.5], SNRI併合群との差 [95%信頼区間] : 1.7 [0.5, 2.8]) ことが説明されている。

Ciprianiらは、12種類の抗うつ薬の有効性と投薬の継続性 (acceptability) の順位付けを検討す

るために、117試験の成績をもとに急性期（投与8週間）における治療反応性について比較し報告⁶⁾している。有効性のオッズ比の検討によると、MIR、ESCそしてSERの順であり、これら3剤は国内既承認薬に限るとDUL、FLVおよびPARと比較して有意に有効性が高かったことが説明されている。

IV. 考 察

本稿では、海外で実施されたプラセボ対照試験と国内既承認薬が対照群に設定された試験の概要と、最近の代表的なメタ解析の結果を有効性の観点から説明した。日常臨床では、リスク・ベネフィットバランスを考慮して治療薬を選択するが、有効性の観点からは各薬剤の効果発現までの時間、増量効果、そして再燃の抑制効果等を考慮して治療薬を選択するため、有効性プロファイル（急性期効果、用量反応関係、再燃抑制効果、そして長期投与時の効果等）を把握することが重要となる。今回説明した実薬対照が設定された臨床試験では、その目的（優越性試験、非劣性試験等）や症例数設計の根拠が明確ではない公表論文が複数（試験番号8および9：表2、試験番号10：表3）^{3, 16, 32)}存在し、有効性プロファイルを解釈する際には一定の制限となるが、可能な範囲で急性期効果および長期投与時の効果について考察する。

抗うつ薬の薬効評価においては、急性期効果は、一般に投与期間が6～8週間の臨床試験において検討される^{7, 19, 23)}。今回得られている試験成績からも、投与8週間の有効性を急性期効果として扱う。急性期効果の用量反応関係については既に上述〔1.（1）プラセボ対照比較試験（CIT対照試験を含む）項参照〕した通りであり、統計学的な用量反応関係は示されていない。ただし、一般的にSSRIやSNRIの臨床試験では明確な用量反応関係が示されない場合も少なくないことに留意する必要がある。各試験の公表論文中に記載された解析計画で確認できる範囲では、ESCと他の国内既承認薬との急性期効果（8週時の評価）について直接比較を行ったのは4試験（試験

番号7：表1、試験番号8および9：表2、試験番号10：表3）^{3, 16, 27, 32)}であり、副次的に検討されたのは1試験（試験番号12：表3）³³⁾である。Khanらが報告した試験（試験番号9：表2）¹⁶⁾の解析対象集団（LOCFまたはOC）による統計学的結果の違いも考慮すると、保守的には、ESCと第2世代抗うつ薬のうち国内既承認であるPAR、SERおよびDULの急性期効果は、同程度と考えることができる。複数のメタ解析についても紹介したが、対象とする臨床試験の選択方法や解析方法により得られる結果は異なる。また、臨床では、効果発現までの時間がより短いことは有利と思われるが、今回の試験成績で言及することには限界があり、臨床的に意味のある改善がどの位の期間で得られるかについては今後の検討にも期待したい。

うつ病の再燃抑制効果を検討するための試験デザインとしてランダム化治療中止試験が採用されることが一般的^{7, 18, 19)}であり、ESCのプラセボを対照としたランダム化治療中止試験についても報告¹⁷⁾されているが、当該デザインで他の抗うつ薬との比較結果は得られていない。しかし、Baldwinらが報告した試験（試験番号10：表3）³⁾では、治療反応が得られた患者に対する長期投与の効果を検討されており、再燃抑制の効果を反映しているものと考えられる。並行群間比較法による長期投与試験の場合は、再燃抑制効果も含めた長期投与による効果を評価することになる。Boulengerらが報告した試験（試験番号11：表3）⁴⁾1試験のみの成績ではあるが、重症度の高いうつ病患者の治療においてESCは有利であるかもしれない¹⁴⁾。しかし、国内の重度の患者においても同様な傾向が認められるかどうかについては、市販後においても引き続き検討が必要であると考えられる。

本稿では、海外で実施されたプラセボ対照試験と国内既承認薬が対照群に設定された試験の成績の概要を説明したが、以上のように急性期効果については国内既承認の第2世代抗うつ薬との明確な差異を示すエビデンスが得られているとまでは言えない。しかし、抗うつ薬の有効性の検討は容易ではないこと²⁰⁾を考慮すると、有効性に関して

は安定した試験成績は得られていると言えるだろう。いずれにしても今回説明したのは海外試験の成績であり、本邦で示されたエビデンスを把握することは重要であるため、詳細は、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）から今後公開される審査報告書やCTD（common technical document）も参照頂きたい。その上で、日常臨床においては、各患者の病態に合わせて有効性と安全性の両面から合理的に治療薬を選択していくことが重要であると考える。

文 献

- 1) 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.
- 2) American Psychiatric Association : Practice guideline for the Treatment of patients with Major Depressive Disorder, third edition. 2010.
- 3) Baldwin, D. S., Cooper, J. A., Huusom, A. K. et al. : A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21 : 159-169, 2006.
- 4) Boulenger, J. P., Huusom, A. K., Florea, I. et al. : A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22 : 1331-1341, 2006.
- 5) Burke, W. J., Gergel, I., Bose, A. : Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry*, 63 : 331-336, 2002.
- 6) 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.
- 7) Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. CPMP/EWP/518/97, Rev. 1, London, 25 April 2002.
- 8) Forest Laboratories Inc. : A Double-blind, flexible-dose comparison of escitalopram, sertraline and placebo in the treatment of major depressive disorder. available online at http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-27_final.pdf [Accessed 2011 Jan. 18].
- 9) Forest Laboratories Inc. : Flexible-dose comparison of the safety and efficacy of Lu 26-054 (escitalopram), citalopram, and placebo in the treatment of major depressive disorder. available online at http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-02_final.pdf [Accessed 2011 Jan. 18].
- 10) Forest Laboratories Inc. : Two-week double-blind placebo-controlled study of escitalopram in the treatment of severe major depression. available online at http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-26_final.pdf [Accessed 2011 Jan. 18].
- 11) Forest Laboratories Inc. : SCT-MD-23 : Double-blind study of escitalopram in adult patients with major depressive disorder SCT-MD-23A : Tolerability and cost effectiveness of escitalopram in adult patients with major depressive disorder. available online at http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-23-23A_final.pdf [Accessed 2011 Jan. 18].
- 12) 古野 拓 : Escitalopram の基礎データと臨床試験成績. *臨床精神薬理*, 14 : 1291-1302, 2011.
- 13) Gartlehner, G., Gaynes, B. N., Hansen, R. A. et al. : Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants : background paper for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.*, 149 : 734-750, 2008.
- 14) Kasper, S., Baldwin, D. S., Larsson Lönn, S. et al. : Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 19 : 229-237, 2009.
- 15) Kennedy, S. H., Andersen, H. F., Thase, M. E. : Escitalopram in the treatment of major depressive disorder : a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 25 : 161-175, 2009.
- 16) Khan, A., Bose, A., Alexopoulos, G. S. et al. :

- Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin. Drug Investig.*, 27 : 481-492, 2007.
- 17) Kornstein, S. G., Bose, A., Li, D. et al. : Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression : a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 67 (11) : 1767-1775, 2006.
 - 18) 厚生労働省医薬局審査管理課長：「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について。医薬審発第136号，平成13年2月27日。
 - 19) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長：「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) Laughren, T. P. : The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia : an FDA perspective. *Eur. Psychiatry*, 16 : 418-423, 2001.
 - 21) Lepola, U. M., Loft, H., Reines, E. H. : Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 18 : 211-217, 2003.
 - 22) 中林哲夫：Escitalopramと他の抗うつ薬との安全性の比較。臨床精神薬理，14 : 1313-1322, 2011.
 - 23) 中林哲夫：向精神薬開発の現状と課題—CNS領域の治験をめぐる（樋口輝彦，不安抑うつ臨床研究会 編），pp. 41-52, 日本評論社，東京，2010.
 - 24) 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.
 - 25) 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。臨床精神薬理，13 : 255-263, 2010.
 - 26) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression, The treatment and management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90, 2009.
 - 27) Nierenberg, A. A., Greist, J. H., Mallinckrodt, C. H. et al. : Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder : onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 : 401-416, 2007.
 - 28) ファイザー株式会社：ジェイゾロフト錠25mg, 50mg 医薬品添付文書 第6版，2010年8月。
 - 29) Pigott, T. A., Prakash, A., Arnold, L. M. et al. : Duloxetine versus escitalopram and placebo : an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 : 1303-1318, 2007.
 - 30) Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E. et al. : Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N. Engl. J. Med.*, 358 : 252-260, 2008.
 - 31) U. S. Food and Drug Administration : Medical Review (s) , Center for Drug Evaluation and Research, Application Number 21-323. available online at http://www.accessdata.fda.gov/drugatfda_docs/nda/2002/21-323_Lexapro.cfm
 - 32) Ventura, D., Armstrong, E. P., Skrepnek, G. H. et al. : Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder : a randomized clinical trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 : 245-250, 2007.
 - 33) Wade, A., Gembert, K., Florea, I. : A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 : 1605-1614, 2007.
 - 34) Wade, A., Michael Lemming, O., Bang Hede-gaard, K. : Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17 : 95-102, 2002.

Escitalopram と他の抗うつ薬との安全性の比較

中林 哲夫*

抄録：2011年4月に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）である escitalopram が承認され、うつ病の新たな治療選択肢の1つとして加わった。Escitalopram は、欧米では標準治療薬に位置付けられている抗うつ薬である。日常臨床においては、各薬剤のリスク・ベネフィットバランスを考慮して治療薬を選択することから、有効性のみならず他の抗うつ薬との安全性の差異を把握し、escitalopram の臨床的位置付けを検討する必要がある。本稿では、これまでに海外で実施された臨床試験成績およびメタ解析の結果を紹介し、escitalopram と国内既承認である第2世代抗うつ薬との安全性に関する比較を行ったので説明する。

臨床精神薬理 14 : 1313-1322, 2011

Key words : escitalopram, antidepressant, SSRI, clinical study results, comparison of safety and tolerability

I. はじめに

Escitalopram（以下、ESC）は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）であり、本邦では2011年4月に承認された。SSRIは、既に fluvoxamine（以下、FLV）、paroxetine（以下、PAR）そして sertraline（以下、SER）が承認されており、ESCは4剤目のSSRIとなる。また、近年の本邦における抗うつ薬の開発は活発であり、2006年にSSRIであるSERが、2009年にノルアドレナリン

作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA：Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant）である mirtazapine（以下、MIR）が、そして2010年にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI：Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor）である duloxetine（以下、DUL）が承認されている。SSRI、SNRI および NaSSA は、三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬と作用機序も異なり第2世代抗うつ薬として扱われ、今日のうつ病治療における標準治療薬^{1,3,27)}となっている。

ESCの臨床的位置付けを検討するためには、他の抗うつ薬との有効性および安全性の差異を把握する必要がある。ESCと国内既承認薬である第2世代抗うつ薬との有効性の比較は他稿²⁶⁾で行っており、本稿では安全性の比較を行う。

安全性の評価方法として、有害事象のプロファイル、作用機序に関連した有害事象、そして臨床注目すべき有害事象に分けて評価することが提唱²²⁾されており、多軸の評価が安全性を理解する

Comparison of safety and tolerability of escitalopram and other antidepressants.

*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

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Tetsuo Nakabayashi : Clinical Research Development Office, Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

表1 併合解析 (表3, 4, 5および6) で参照した試験

報告	報告年	投与期間
短期投与試験 (プラセボ対照)		
Wade A et al. ⁴¹⁾	2002	8 週
SCT-MD-26 ¹⁵⁾	2005	
Burke WJ et al. ⁹⁾	2002	
Lepola UM et al. ²⁵⁾	2003	
SCT-MD-02 ¹³⁾	2005	
SCT-MD-27 ¹²⁾	2005	
長期投与試験 (PAR 対照)		
Baldwin DS et al. ⁴⁾	2006	27 週
Boulenger JP et al. ⁷⁾	2006	24 週
長期投与試験 (DUL 対照)		
Wade A et al. ⁴⁰⁾	2007	24 週
SCT-MD-23A ¹⁴⁾	2007	

上で有用であるため、これに従い説明する。国内で実施された ESC の実薬対照試験は PAR を対照とした 1 試験¹⁶⁾のみである。そこで、ESC と国内既承認の第 2 世代抗うつ薬の比較を行うため、大うつ病性障害を対象とした海外試験成績をもとに説明する。国内既承認の第 2 世代抗うつ薬と比較した海外試験には、SER を対照とした短期投与 (投与期間が 8 週間まで) の 2 試験^{12, 39)}、PAR を対照とした長期投与 (投与期間が 24 週間以上) の 2 試験^{4, 7)}、DUL を対照とした短期投与 2 試験^{20, 28)} および長期投与 3 試験^{14, 31, 40)} が存在する。抗うつ薬の有害事象は、投与初期、そして長期投与により出現する事象があり、発現時期が異なることは知られている²⁹⁾。このため、各事象 (消化器系障害、中枢系障害、精神系障害、そして臨床試験において投与中止に至った有害事象) については、併合試験成績が入手可能であった短期投与試験そして長期投与試験に分けて提示する。長期投与試験については、上記の PAR もしくは DUL を対象とした長期投与 4 試験^{4, 7, 14, 40)}、そして情報の重複を避けるために、短期投与試験についてはプラセボ対照の 6 試験^{9, 12, 13, 15, 25, 41)} の併合成績を提示する (表 1)。なお、併合成績で参照した各試験の有効性の概要は、他稿²⁶⁾で説明しているため参照されたい。

II. 他の抗うつ薬 (SSRI および SNRI) との有害事象プロファイルの比較

ESC の有害事象のプロファイルについて、他の SSRI および SNRI との差異について説明する。Kennedy ら¹⁹⁾は、ESC と SSRI (citalopram, fluoxetine, PAR, SER) または SNRI (venlafaxine, DUL) を対照として無作為化二重盲検比較法で実施された 16 試験 (ESC : 2272 例, SSRI : 1750 例, SNRI : 527 例) のメタ解析結果を報告しており、有害事象の発現頻度の比較も行っている (表 2)。表 2 は、有害事象の集計が十分であった 14 試験 (短期投与 11 試験および長期投与 3 試験) について併合解析が行われ、発現頻度が 5 % 以上の事象を示している。この検討により、ESC の有害事象は、消化器系障害 (悪心等) および頭痛の発現が最も多く、悪心については他の SSRI の発現頻度との差異は認められず (ESC 併合群 : 16.5%, SSRI 併合群 : 15.9%), SNRI より頻度が低い結果 (ESC 併合群 : 17.0%, SNRI 併合群 : 28.1%) であったことが示されている。また、消化器系障害以外の主な有害事象 (発現頻度が 5 % 以上) についても、各有害事象とも他の SSRI および SNRI と比較して ESC で多く発現している事象は認められていない。つまり、ESC の有害事象プロファイルは、消化器系障害や頭痛等の SSRI としての作用機序に関連した事象が中心であり、他の報告でも同様な結果であった^{5, 23)}。

表 3 には、各消化器系障害ごとの発現頻度を併合成績 (表 1 参照) により示した。短期投与試験 (プラセボ対照 6 試験) と長期投与試験 (PAR 対照 2 試験または DUL 対照 2 試験) の併合成績間では、参照している試験 (表 1) が異なるため、発現頻度の直接比較はできない。プラセボ対照試験併合成績からも、悪心 (ESC 併合群 : 15.2%, プラセボ併合群 7.9%) が消化器系障害の主な事象であることが示されている。長期投与における当該障害の発現頻度は、ESC および PAR については各事象とも同程度、DUL と比較して ESC では悪心が低い傾向 (ESC 併合群 : 19.6%, DUL 併合群 : 27.5%) が示されている。