

表2 Escitalopram と他の抗うつ薬 (SSRI および SNRI) の有害事象プロファイルの比較 (文献19) から引用, 改変, 発現頻度が5%以上の事象を掲載)

有害事象名	SNRI 対照試験		SSRI 対照試験	
	ESC 併合群	対照薬併合群	ESC 併合群	対照薬併合群
対象例数 (男性例数)	524 (162)	527 (188)	1483 (503)	1481 (478)
1つ以上の有害事象が発現した例数 (%)	384 (73.3%)	412 (78.2%)	1091 (73.6%)	1146 (77.4%) *
悪心	89 (17.0%)	148 (28.1%) ***	244 (16.5%)	236 (15.9%)
頭痛	89 (17.0%)	84 (15.9%)	227 (15.3%)	232 (15.7%)
不眠症	35 (6.7%)	67 (12.7%) ***	114 (7.7%)	112 (7.6%)
下痢	40 (7.6%)	45 (8.5%)	99 (6.7%)	137 (9.3%) **
口内乾燥	43 (8.2%)	65 (12.3%) *	90 (6.1%)	119 (8.0%) *
浮動性めまい	27 (5.2%)	53 (10.1%) **	71 (4.8%)	69 (4.7%)
多汗症	27 (5.2%)	48 (9.1%) *	57 (3.8%)	70 (4.7%)
疲労	27 (5.2%)	42 (8.0%)	68 (4.6%)	65 (4.4%)
傾眠	30 (5.7%)	22 (4.2%)	60 (4.0%)	57 (3.8%)
便秘	21 (4.0%)	38 (7.2%) *	45 (3.0%)	58 (3.9%)
嘔吐	13 (2.5%)	27 (5.1%) *	29 (2.0%)	29 (2.0%)
射精遅延 ^{a)}	7 (4.3%)	10 (5.3%)	37 (7.4%)	30 (6.3%)

a) 男性対象, * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001 vs escitalopram (χ^2 検定)

SNRIs : Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

SSRIs : Selective Serotonin Reuptake Inhibitors、選択的セロトニン再取り込み阻害薬

表3 消化器系障害 (悪心, 下痢, 消化障害, 胃食道逆流, 便秘および嘔吐) の発現頻度の比較 (併合成績)

有害事象	プラセボ対照 6 試験併合 ^{a)} (投与期間: 8 週間)		PAR 対照 2 試験併合成績 ^{b)} (投与期間: 24 または 27 週間)		DUL 対照 2 試験併合成績 ^{c)} (投与期間: 24 週間)	
	ESC 併合群 (996 例)	PLB 併合群 (877 例)	ESC 併合群 (394 例)	PAR 併合群 (383 例)	ESC 併合群 (280 例)	DUL 併合群 (284 例)
悪心	151 (15.2)	69 (7.9)	71 (18.0)	70 (18.3)	55 (19.6)	78 (27.5)
下痢	88 (8.8)	47 (5.4)	23 (5.8)	23 (6.0)	21 (7.5)	20 (7.0)
消化障害 (消化不良)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.0)	8 (2.1)	12 (4.3)	9 (3.2)
胃食道逆流 (逆流性食道炎)	4 (0.4)	5 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
便秘	37 (3.7)	14 (1.6)	13 (3.3)	19 (5.0)	16 (5.7)	19 (6.7)
嘔吐	18 (1.8)	18 (2.1)	7 (1.8)	7 (1.8)	8 (2.9)	19 (6.7)

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

発現例数 (%), 持田製薬社内資料より引用

a) Wade らが報告した試験 (文献 41)、Burke らが報告した試験 (文献 9)、Lepola らが報告した試験 (文献 25)、

SCT-MD-26 試験 (文献 15)、SCT-MD-02 試験 (文献 13) および SCT-MD-27 試験 (文献 12) の併合成績

b) Baldwin らが報告した試験 (文献 4) および Boulenger らの報告 (文献 7) の併合成績

c) Wade らが報告した試験 (文献 40) および SCT-MD-23A 試験 (文献 14) の併合成績

1) 中枢系障害について

中枢系障害としては、浮動性めまい、傾眠、嗜眠、そしてセロトニン症候群等があげられる。セロトニン症候群はその重篤性から注意を要する有害事象の1つであるが、頻度の低さから試験成績による薬剤間の比較は困難であるため、本稿での説明からは除外する。

表4に、浮動性めまい、傾眠および嗜眠の発現頻度を併合成績により示した。プラセボ対照試験

Ⅲ. うつ病診療において注目すべき有害事象

うつ病診療において注目すべき有害事象としては、中枢系障害 (浮動性めまい、傾眠、嗜眠等)、精神系障害 (自殺や他害等)、そして投与中止に関連した有害事象 (離脱症候群等) 等²²⁾があげられる。

表4 中枢系障害（浮動性めまい、傾眠および嗜眠）の発現頻度の比較（併合成績）

有害事象	プラセボ対照 6 試験併合成績 ^{a)} (投与期間: 8 週間)		PAR 対照 2 試験併合成績 ^{b)} (投与期間: 24 または 27 週間)		DUL 対照 2 試験併合成績 ^{c)} (投与期間: 24 週間)	
	ESC 併合群 (996 例)	PLB 併合群 (877 例)	ESC 併合群 (394 例)	PAR 併合群 (383 例)	ESC 併合群 (280 例)	DUL 併合群 (284 例)
浮動性めまい	58 (5.8)	32 (3.6)	21 (5.3)	21 (5.5)	15 (5.4)	31 (10.9)
傾眠	41 (4.1)	12 (1.4)	8 (2.0)	16 (4.2)	19 (6.8)	11 (3.9)
嗜眠	17 (1.7)	4 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.1)	1 (0.4)

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

発現例数 (%), 持田製薬社内資料より引用

- a) Wade らが報告した試験 (文献 41)、Burke らが報告した試験 (文献 9)、Lepola らが報告した試験 (文献 25)、SCT-MD-26 試験 (文献 15)、SCT-MD-02 試験 (文献 13) および SCT-MD-27 試験 (文献 12) の併合成績
- b) Baldwin らが報告した試験 (文献 4) および Boulenger らの報告 (文献 7) の併合成績
- c) Wade らが報告した試験 (文献 40) および SCT-MD-23A 試験 (文献 14) の併合成績

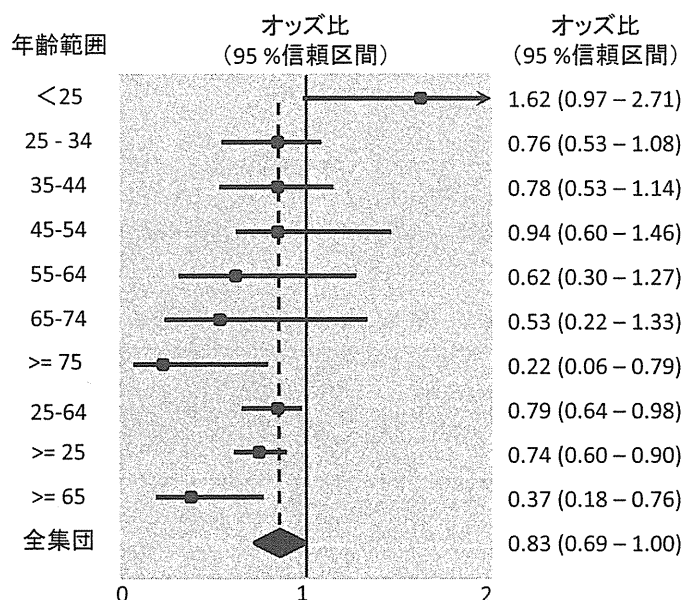


図1 抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向のオッズ比と年齢の関係 (文献36) から引用, 改変)

併合成績での各事象の発現頻度は、いずれも ESC およびプラセボ併合群の間には大きな差異はない。長期投与試験併合成績での発現頻度は、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 では浮動性めまいが低い傾向 (ESC 併合群: 5.4%, DUL 併合群: 10.9%) が認められている。

2) 精神系障害について

精神系障害のうち自殺に関連した有害事象は、近年、特に注意されている事象の1つである。これは、米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) が、2006年に抗うつ薬の無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験成績のメタ解析

により自殺のリスクについて公表²⁴⁾し、2007年5月に全ての抗うつ薬の添付文書で、18~24歳の若年成人において服用により自殺念慮および自殺行動のリスクが増加する可能性を注意喚起するよう要請を行ったことが発端となっている。その後も、抗うつ薬投与と自殺関連事象との関係が検討^{6, 8, 36)}され、年齢と自殺関連事象のリスクは指摘 (図1) されているが、各抗うつ薬ごとの自殺関連のリスクの差異は一定しない。自殺については慎重に評価すべきだが、ESC については、現在のところ自殺関連のリスクを特別に懸念する報告は認められていない^{30, 37)}。

表5に、他害に関連する有害事象の発現頻度を

表5 他害に関連する有害事象の発現頻度の比較（併合成績）

有害事象 ^{a)}	プラセボ対照6試験併合成績 ^{b)} (投与期間: 8週間)		PAR対照2試験併合成績 ^{c)} (投与期間: 24または27週間)		DUL対照2試験併合成績 ^{d)} (投与期間: 24週間)	
	ESC併合群 (996例)	PLB併合群 (877例)	ESC併合群 (394例)	PAR併合群 (383例)	ESC併合群 (280例)	DUL併合群 (284例)
他害行為に関連する有害事象全体	128 (12.9)	66 (7.5)	44 (11.2)	48 (12.5)	37 (13.2)	66 (23.2)
不眠症	89 (8.9)	37 (4.2)	29 (7.4)	24 (6.3)	22 (7.9)	49 (17.3)
不安	24 (2.4)	16 (1.8)	11 (2.8)	10 (2.6)	8 (2.9)	12 (4.2)
激越	8 (0.8)	3 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.0)	6 (2.1)	8 (2.8)
パニック発作	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.1)
易刺激性	5 (0.5)	8 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	7 (2.5)
感情不安定	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
躁病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
攻撃性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽躁	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神運動亢進	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
怒り	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚裂傷	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)

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

発現例数 (%), 持田製薬内資料より引用

- a) 「敵意/攻撃性」(ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)) などに該当する有害事象
- b) Wadeらが報告した試験 (文献41)、Burkeらが報告した試験 (文献9)、Lepolaらが報告した試験 (文献25)、SCT-MD-26試験 (文献15)、SCT-MD-02試験 (文献13) および SCT-MD-27試験 (文献12) の併合成績
- c) Baldwinらが報告した試験 (文献4) および Boulengerらの報告 (文献7) の併合成績
- d) Wadeらが報告した試験 (文献40) および SCT-MD-23A試験 (文献14) の併合成績

併合成績により示した。表5では、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) 国際医薬用語集 (MedDRA) で「敵意/攻撃性」に該当する有害事象を集計したものであり、不眠症のように他害に直接関係しない事象も含まれる。プラセボ対照試験併合成績では、事象全体ではプラセボ併合群と比較してESCでの発現頻度が高い (ESC併合群: 12.9%, プラセボ併合群7.5%) が、不眠症 (ESC併合群: 8.9%, プラセボ併合群4.2%) 以外の各事象の発現頻度には差異は認められない。長期投与試験併合成績では、事象全体の発現頻度は、ESCとPARでは同程度 (ESC併合群: 11.2%, PAR併合群: 12.5%) であった。ESCと比較してDULでの発現頻度が高い傾向 (ESC併合群: 13.2%, DUL併合群: 23.2%) であったが、不眠症 (ESC併合群: 7.9%, DUL併合群: 17.3%) 以外の各事象の発現頻度には差異は認められない。

3) 投与中止に関連した有害事象について

抗うつ薬の投与中止に伴う中止後症候群 (離脱症候群)^{11, 17, 33)} について、ESCと国内既承認の抗うつ薬の比較を定量的に評価した試験としては、Baldwinらが報告した試験⁴⁾がある。この検討では、盲検下でESCまたはPARを漸減中止し、これに続くプラセボ投与期に、DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms)³²⁾を用いた評価を行っている。プラセボ投与期でのDESS合計点の変化量は、ESCと比較してPARで大きく (ESC群: 1.63, PAR群: 3.42, $p < 0.01$)、PARで中止後症状が多く発現していた。

4) 体重および糖代謝への影響について

うつ病の症状には食欲低下が認められるため、抗うつ薬投与後の体重増加が症状改善に伴ったものであるのか、薬剤自体の影響であるのかの区別が困難なこともある。Serrettiら³⁴⁾は、抗うつ薬の体重変化への影響を検討するために、116試験の成績についてメタ解析を行い、第2世代抗うつ薬のうち統計学的に有意に体重増加 (平均変化量

表6 投与中止に至った有害事象の発現頻度（併合成績）

	プラセボ対照 6 試験 併合成績 ^{c)} (投与期間: 8 週間)	PAR 対照 2 試験 併合成績 ^{d)} (投与期間: 24 または 27 週間)	DUL 対照 2 試験 併合成績 ^{e)} (投与期間: 24 週間)
投与群 (評価対象例数)	ESC 併合群 (996 例) PLB 併合群 (877 例)	ESC 併合群 (394 例) PAR 併合群 (383 例)	ESC 併合群 (280 例) DUL 併合群 (284 例)
中止に至った 有害事象の 発現頻度	ESC 併合群	6.0%	8.4%
	プラセボ併合群	2.1%	-
	対照併合群 ^{a)}	-	13.8%
主な中止に至った有害事象 ^{b)}	ESC 併合群: 悪心 15 例 (1.5%) 不眠症 11 例 (1.1%) 射精不能 4 例 (1.1%) 頭痛 7 例 (0.7%) 不安 6 例 (0.6%) 浮動性めまい 6 例 (0.6%)	ESC 併合群: 頭痛 4 例 (1.0%) うつ病 4 例 (1.0%) 悪心 3 例 (0.8%) 不安 3 例 (0.8%) 錯感覚 3 例 (0.8%) 不眠症 3 例 (0.8%)	ESC 併合群: 悪心 6 例 (2.1%) 傾眠 2 例 (0.7%) 嘔吐 2 例 (0.7%)
	PLB 併合群: うつ病 4 例 (0.5%)	PAR 併合群: 悪心 9 例 (2.3%) 不安 4 例 (1.0%) うつ病 4 例 (1.0%) 頭痛 4 例 (1.0%) 不眠症 4 例 (1.0%)	DUL 併合群: 悪心 10 例 (3.5%) 激越 6 例 (2.1%) うつ病 6 例 (2.1%) 不眠症 5 例 (1.8%) 疲労 3 例 (1.1%) 嘔吐 3 例 (1.1%)

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

-: 該当なし

a) PAR 群または DUL 群

b) 主な中止に至った有害事象の内容は、ESC 群、プラセボ群、実薬群で複数例認められた事象で、上位 5 位までを表示。持田製薬社内資料より引用

c) Wade らが報告した試験 (文献 41)、Burke らが報告した試験 (文献 9)、Lepola らが報告した試験 (文献 25)、SCT-MD-26 試験 (文献 15)、SCT-MD-02 試験 (文献 13) および SCT-MD-27 試験 (文献 12) の併合成績

d) Baldwin らが報告した試験 (文献 4) および Boulenger らの報告 (文献 7) の併合成績

e) Wade らが報告した試験 (文献 40) および SCT-MD-23A 試験 (文献 14) の併合成績

[95% 信頼区間], kg) したのは、急性期投与 (4~12週間) では MIR (1.74 [1.28, 2.20]) で、維持投与 (4ヵ月以上) では PAR (2.73 [0.78, 4.68]) であったことを報告している。この検討では、ESC では体重増加は認められなかった (急性期投与: -0.33 [-0.58, -0.07], 維持投与: 0.65 [-0.16, 1.45]) ことも報告している。同様に、Kornstein ら²¹⁾ は、ESC での体重変化量はプラセボと同程度であったことを報告している。

ESC の糖代謝への影響について、Amsterdam ら²²⁾ は、糖尿病を合併する大うつ病性患者 14 例を対象にした非盲検試験 (投与期間: 16週間) により、糖代謝関連の各検査値の平均変化量は、空腹時血糖が -6.0%, フルクトサミンが -2.1%, ヘモグロビン A1c が -2.9% であり、いずれも低下がみられたが、統計学的には有意な変化ではなかったことを報告している。

IV. 臨床試験において投与中止に至った有害事象の比較について

薬剤の安全性評価は、各有害事象の発現頻度および重症度が評価される。また、各事象の重篤性は異なり、事象が発現すること自体の影響や臨床的な重要度を評価するために、投与中止率についても検討することが必要である。

表 6 には、投与中止に至った有害事象の発現頻度を併合成績 (表 1 参照) により示した。プラセボ対照試験併合成績での投与中止に至った有害事象の発現頻度は、ESC 併合群およびプラセボ併合群の間では大きな差異は認められない (ESC 併合群: 6.0%, プラセボ併合群: 2.1%)。長期投与試験併合成績における投与中止に至った有害事象の発現頻度は、PAR 併合群および DUL 併合群と比較して、ESC 併合群で低い傾向 (ESC 併合

群8.4% vs. PAR 併合群13.8%, ESC 併合群7.9% vs. DUL 併合群15.8%) が認められた。長期投与試験で最も多く認められた事象は、PAR 対照試験併合成績の ESC 併合群では頭痛およびうつ病(各々1.0%), PAR 併合群では悪心(2.3%)で、DUL 対照試験併合成績では、ESC 併合群および DUL 併合群とも悪心(各々、2.1%, 3.5%)であり、消化器系障害が中心であった。なお、表6では投与期だけでなく漸減期についても集計を行っている。Kasper らの報告¹⁸⁾でも、今回の対象とした PAR 対照 2 試験^{4,7)}の併合解析を行っているが、本報告では漸減期を含まず投与期のみで解析を行っているため、発現頻度(ESC 併合群6.6%, PAR 併合群: 11.7%, $p < 0.01$)は表6と異なる。

臨床において投与の継続は、安全性や忍容性のみでなく有効性も含めたリスク・ベネフィットバランスにより判断される。つまり、臨床での投与中止は薬効不足が原因となることもあるが、本稿は安全性の観点からの検討であるため、投与中止に至った有害事象の発現頻度について説明した。安全性のみでなく有効性も含めた全ての原因による中止についても最近^{10,19)}は検討されているため、詳細は各報告を参照されたい。

V. 考 察

本稿では、海外の臨床試験の成績とメタ解析の結果を紹介し、ESC と国内既承認である第 2 世代抗うつ薬との安全性の比較について検討した。今回の検討で得られた安全性に関する主な所見は以下の通りである。

- ・最も多くみられる ESC の有害事象は、消化器系障害や頭痛等(表2)であり、消化器系障害の発現頻度は、国内既承認の第 2 世代抗うつ薬(PAR および DUL)と比較して、ESC では同程度もしくは低い傾向が認められている(表3)。
- ・長期投与試験において有害事象により投与中止に至った頻度は、国内既承認の第 2 世代抗うつ薬(PAR および DUL)と比較して ESC で低い傾向が認められた。また、投与中止に至った主な有害事象は消化器系障害である(表6)。

- ・中枢系障害のうち傾眠や嗜眠等の鎮静に関連する事象は、QOL や社会機能に影響を及ぼすが、これらの事象の発現頻度は、国内既承認の第 2 世代抗うつ薬(PAR および DUL)と比較しても同程度(表4)であり、これらは投与中止に至った主な事象としては認められていない(表6)。

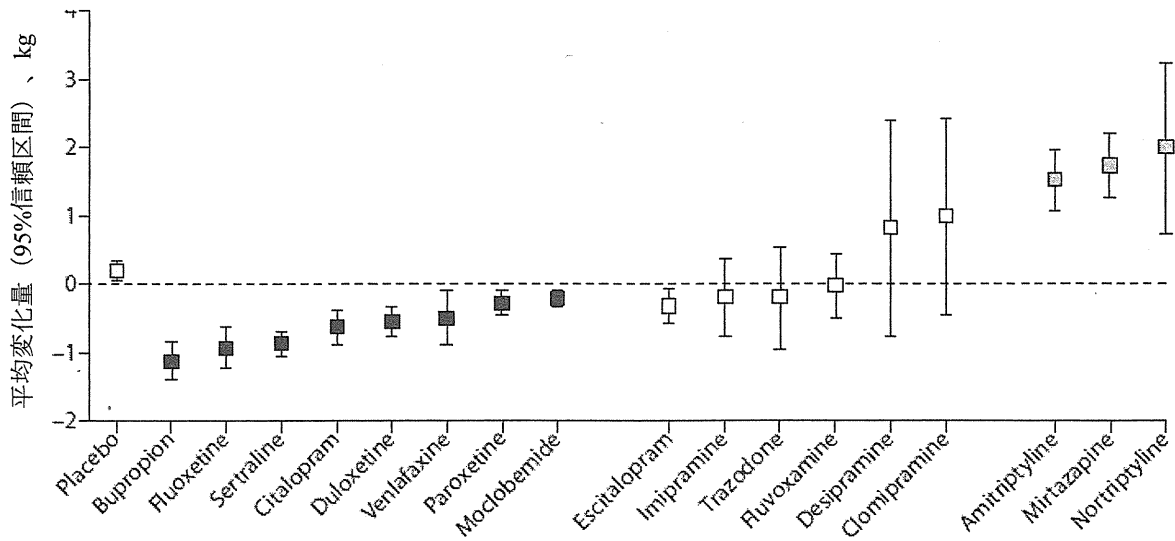
- ・ESC 投与後の体重増加は認められておらず(図2)、体重変化量はプラセボと同程度である。糖代謝への影響を検討した実証的データは限定的であるが、明らかに不利益となるデータは報告されていない。

- ・自殺および自殺関連の行動に関するリスクについては、他の第 2 世代抗うつ薬との差異に一定の所見は得られていない。他害に関するリスクについては、他の第 2 世代抗うつ薬との明らかな差異は認められていない。

以上より、ESC の有害事象は SSRI の作用機序から想定される代表的な事象(消化器系障害)が中心であるが、これまでも指摘³⁵⁾されてきたように、第 2 世代抗うつ薬の中でも忍容性については有利であるかもしれない。この点と他稿²⁶⁾での有効性に関する検討を踏まえると、ESC はうつ病治療での第 1 選択薬の 1 つと位置付けることができると考えられる。

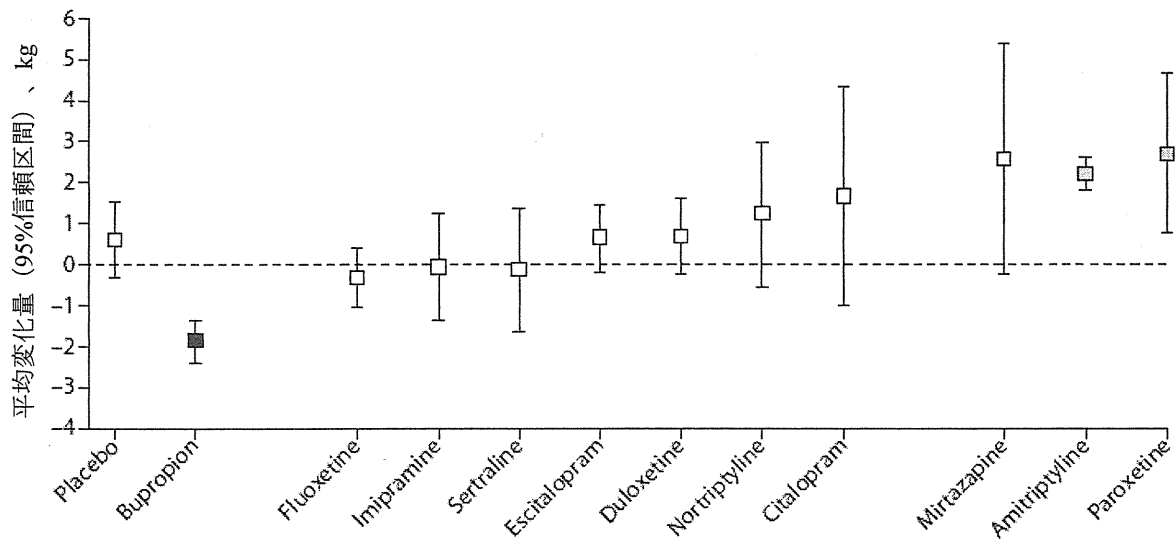
一般に、薬剤間の安全性の差異を直接比較した報告は少ないが、ESC については二重盲検比較法で実施された長期投与 4 試験(表1)^{4,7,14,40)}が存在したことにより、短期投与のみでなく長期投与における安全性も検討を行うことができた。しかし、これらの長期投与 4 試験の対照は 2 剤(PAR および DUL)に限定されており、また臨床試験は有効性の観点から症例数設計を行うため安全性評価を行うのは容易ではない³⁸⁾ことから、ESC の安全性を過度に主張するつもりはない。したがって、臨床試験成績で示されている忍容性についての臨床的意義については、製造販売後においても引き続き検討されることに期待したい。また、市販後には、承認申請前に実施された臨床試験で対象となった被験者集団の背景と異なる患者にも幅広く使われるため、今回説明した以外の有害事象を経験する可能性もある。本稿での検討

(A) 各抗うつ薬の急性期投与(4-12週間)における体重変化量



a : 網掛けは有意な変動を示す p<0.01

(B) 各抗うつ薬の維持投与(4ヵ月以上)における体重変化量



a : 網掛けは有意な変動を示す

図2 各抗うつ薬の体重への影響 (文献34) から引用, 改変)

は海外試験成績に限定されるため, 本邦の試験成績も吟味し, ESC が臨床現場に着実に定着することが望まれる。

文 献

1) American Psychiatric Association : Practice guideline for the Treatment of patients with Major Depressive Disorder, third edition. 2010.

2) Amsterdam, J. D., Shults, J., Rutherford, N. et al. : Safety and efficacy of s-citalopram in patients with co-morbid major depression and diabetes mellitus. Neuropsychobiology, 54 : 208-214, 2006.
 3) 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.
- 4) 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.
 - 5) Baldwin, D. S., Reines, E. H., Guiton, C. et al. : Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann. Pharmacother.*, 41(10) : 1583-1592, 2007.
 - 6) Barbui, C., Esposito, E., Cipriani, A. : Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide : a systematic review of observational studies. *CMAJ*, 180(3) : 291-297, 2009.
 - 7) 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.
 - 8) Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B. et al. : Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 297 (15) : 1683-1696, 2007.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) Fava, M., Mulroy, R., Alpert, J. et al. : Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am. J. Psychiatry*, 154(12) : 1760-1762, 1997.
 - 12) 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].
 - 13) 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].
 - 14) 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].
 - 15) 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].
 - 16) 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.
 - 17) Garner, E. M., Kelly, M. W., Thompson, D. F. : Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann. Pharmacother.*, 27(9) : 1068-1072, 1993.
 - 18) Kasper, S., Baldwin, D. S., Larsson Lönn, S. et al. : Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 19(4) : 229-237, 2009.
 - 19) 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(1) : 161-175, 2009.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
- 23) Lam, R. W., Andersen, H. F., Wade, A. G. : Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder : a pooled analysis of two trials. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 23(4) : 181-187, 2008.
 - 24) Laughren, T. P. : Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). 2006. available online at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>
 - 25) 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.
 - 26) 中林哲夫 : Escitalopram と他の抗うつ薬との有効性の比較. *臨床精神薬理*, 14 : 1303-1312, 2011.
 - 27) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression, The treatment and management of depression in adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90, 2009.
 - 28) 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.
 - 29) Papakostas, G. I. : Limitations of contemporary antidepressants : tolerability. *J. Clin. Psychiatry*, 68 (Suppl. 10) : 11-17, 2007.
 - 30) Pedersen, A. G. : Escitalopram and suicidality in adult depression and anxiety. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 20(3) : 139-143, 2005.
 - 31) 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.
 - 32) Rosenbaum, J. F., Fava, M., Hoog, S. L. et al. : Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized clinical trial. *Biol. Psychiatry*. 44(2) : 77-87, 1998.
 - 33) Schatzberg, A. F., Haddad, P., Kaplan, E. M. et al. : Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel. *J. Clin. Psychiatry*, 58 (Suppl. 7) : 5-10, 1997.
 - 34) Serretti, A., Mandelli, L. : Antidepressants and body weight : a comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 71(10) : 1259-1272, 2010.
 - 35) Stahl, S. M. : 精神科治療薬処方ガイド (仙波純一 訳). *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2006.
 - 36) Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L. et al. : Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults : analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339 : b2880, 2009.
 - 37) Stübner, S., Grohmann, R., von Stralendorff, I. et al. : Suicidality as rare adverse event of antidepressant medication : report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *J. Clin. Psychiatry*, 71(10) : 1293-1307, 2010.
 - 38) 内山 充, 豊島 聡 監修 : 医薬品評価概説. 東京化学同人, 東京, 2009.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) 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.

日本における医薬品開発の現状と展望

精神神経疾患領域の臨床開発を中心に

中林哲夫

Tetsuo NAKABAYASHI

(独)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
臨床研究支援室長

玉浦明美

Akemi TAMAURA

(独)国立精神・神経医療研究センター
病院治験管理室係長

近野健一

Kenichi KONNO

(独)国立精神・神経医療研究センター
病院治験管理室治験主任薬剤師

1 はじめに

薬物療法の環境を向上させるためには、既承認薬に関するエビデンスを蓄積し、各治療薬の位置付けや薬物療法自体の課題を明確にすることで治療戦略を確立するとともに、新薬の開発を行っていくことも重要である。医薬品開発を目的とした臨床試験数は、国際的には、がん、精神神経疾患、そして循環器疾患の順で多く実施され、これらの疾患領域の医薬品開発が活発であることがこれまでも指摘¹⁾されてきた。一方、日本ではドラッグ・ラグ(欧米で承認されている医薬品が日本においては未承認であり、国民に提供されていない状態)が社会問題の1つでもあった。これらを背景に、臨床試験の実施体制が整備^{2,3)}され、新薬の承認審査の体制の充実化^{4,5)}が図られる等、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。臨床開発の動向を把握することは、必要な薬効評価の方法を検討し、適切な臨床試験を実施することにより有用な新薬の導入を実現化するためにも重要である。

本稿では、国内外での臨床開発の動向について精神神経疾患領域を中心に調査し、医薬品開発の現状と展望について説明する。

2 調査方法

今回は、医薬品開発の現状を把握するために、精神神経疾患のうち臨床開発が活発な疾患(表1)、当該疾患の日本での既承認薬(図1および図2)の特徴、国内外で開発中の化合物(表2および表3)の特徴、そして国内の開発状況(図3)について調査した。

臨床試験数(表1および図3)および開発状況(表2および表3)は、米国国立衛生研究所(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、各化合物の作用機序(表2および表3)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、国内外で未承認ながら作用機序が特定できた化合物に限定した。いずれも、2011年4月1日時点の登録情報をもとに、2005年以降に開始された企業主導の第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験を対象として調査し、海外試験については実施国の限定を行わなかった。

3 精神神経疾患領域の臨床開発の現状

1. 精神神経疾患領域の臨床開発における主な対象疾患

精神神経疾患を対象とした企業主導の国内外の臨床試験数の推移を表1に示した。疾患ごとには、2005~2010年の間では試験数の大きな増減はないが、統合失調症およびうつ病を対象とした試験数が最多で、両疾患で同程度(2005~2010年までの合計; 統合失調症168試験, うつ病166試験)であった。代表的な臨床開発の対象である抗精神病薬(統合失調症治療薬)および抗うつ薬について、既承認薬と現在開発中の化合物の特徴を以下に説明する。

2. 日本で既承認の抗精神病薬および抗うつ薬の特徴

図1に、日本で既承認の抗精神病薬について開発の変遷を承認年ごとに示した。定型抗精神病薬は1990年代前半までに登場し、1990年代後半からは非定型抗精神病薬が登場している。定形抗精神病薬および非定型抗精神病薬ともドパミンD₂受容体遮断

表1 企業主導の臨床試験数の推移(国内外全体, 第II相試験および第III相試験)

	開始年						合計
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
全試験	1,706 (54)	2,094 (101)	2,194 (130)	2,210 (122)	2,066 (167)	1,916 (163)	12,186 (737)
精神疾患領域							
統合失調症	32(0)	25(1)	30(0)	34(3)	16(2)	31(7)	168(13)
うつ病	25(2)	32(2)	24(7)	24(4)	28(5)	33(4)	166(24)
双極性障害	27(1)	14(0)	7(2)	13(5)	8(0)	9(1)	78(9)
不眠症	15(1)	20(3)	14(0)	13(2)	6(0)	6(1)	74(7)
神経疾患領域							
アルツハイマー型認知症	12(0)	22(1)	22(1)	27(7)	38(6)	15(2)	136(17)
てんかん	22(1)	22(2)	27(0)	25(2)	16(5)	19(5)	131(15)
特発性パーキンソン病	15(2)	14(0)	35(6)	10(1)	25(5)	21(2)	120(16)

NIH 臨床試験登録データベース (<http://www.clinicaltrials.gov/>) 登録試験数(2011年4月1日時点).
()は国内実施の試験数を表示.

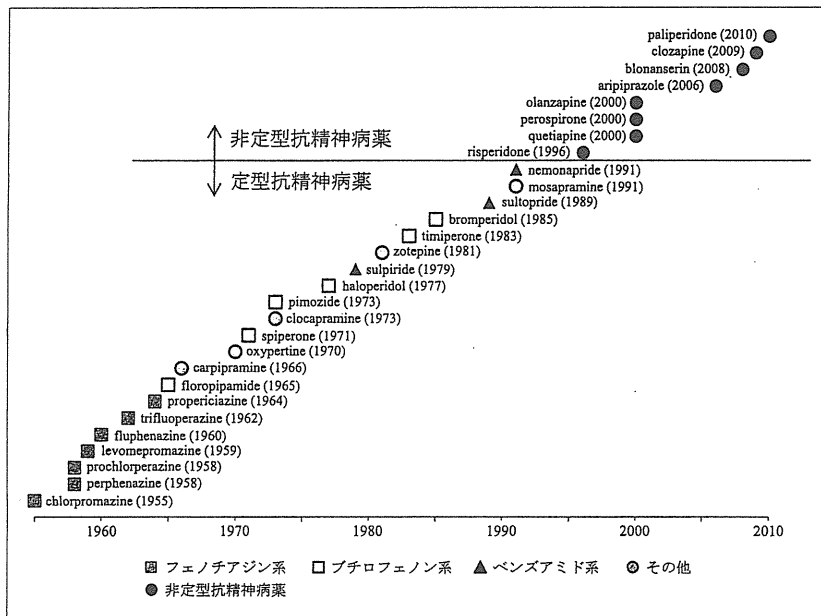


図1 我が国既承認の抗精神病薬の開発の変遷(日本での承認年)

作用が中心であるが, 非定型抗精神病薬では, D₂ 受容体遮断作用が緩和され, セロトニン受容体やドパミン D₄ 受容体および D₂ 受容体の解離速度に差があり, 錐体外路症状等の副作用が軽減されているのが特徴である. 定型および非定型にかかわらず, 今日の抗精神病薬はモノアミン類の受容体遮断作用が基本である.

図2に, 日本で既承認の抗うつ薬について開発の変遷を承認年ごとに示した. 1990年代までに三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant; TCA)および

四環系抗うつ薬が登場し, 1990年代終わりからSSRIやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SNRI)等の第2世代抗うつ薬が登場している. 第2世代抗うつ薬は, TCAと比較して口渇や排尿障害等の抗コリン作用に基づく副作用が軽減されているのが特徴である.

これら非定型抗精神病薬および第2世代抗うつ薬は, 欧米では第1選択薬⁶⁻⁹⁾に位置付けられている.

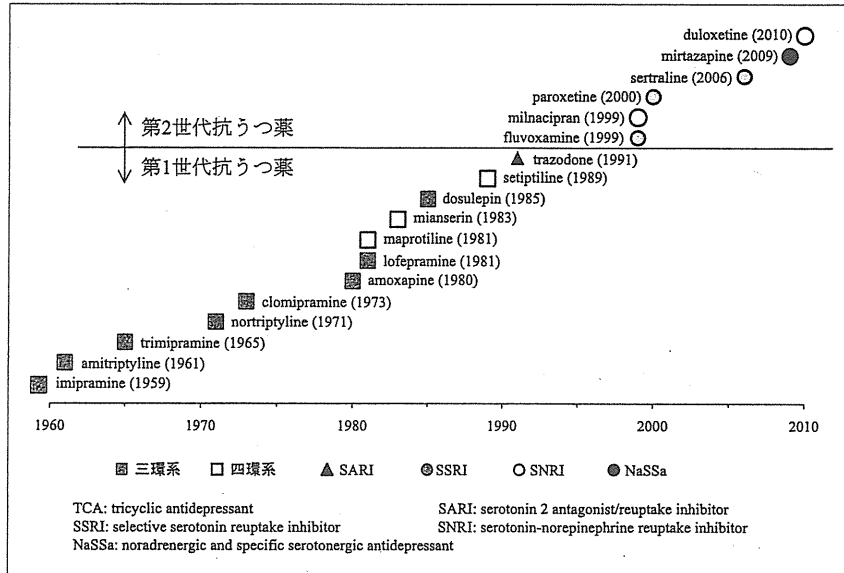


図2 我が国既承認の抗うつ薬の開発の変遷(日本での承認年)

表2 統合失調症を対象とした開発中の化合物(国内外全体, 2011年4月1日時点)

分類	作用機序 ^{a)}	化合物(開発会社) ^{b)}
phase IIIにある化合物		
モノアミン類関連	dopamine D 3 and D 2 antagonist	cariprazine hydrochloride(田辺三菱製薬, Forest Laboratories, Gedeon Richter)
アミノ酸関連	metabotropic glutamate receptor 2 and 3 agonist glycine transporter 1 inhibitor	LY-2140023(日本イーライリリー, Eli Lilly) RO-4917838(中外製薬, Roche)
phase IIにある化合物		
モノアミン類関連	dopamine D 2 antagonist	JNJ-37822681 (Johnson & Johnson)
	dopamine partial agonist	OPC-34712(大塚製薬)
	dopamine modulator	pridopidine hydrochloride (NeuroSearch)
	serotonin 2 A antagonist	ITI-007 (Intra-Cellular Therapies)
	dopamine modulator	MK-0249 (MSD, Merck)
アミノ酸関連	histamine H 3 inverse agonist	SCH-900435 (Schering-Plough)
	glycine transporter 1 inhibitor	ADX-71149 (Addex Pharmaceuticals)
	metabotropic glutamate receptor 2 modulator AMPA agonist	farampator (Cortex Pharmaceuticals)
コリン類関連	nicotinic receptor $\alpha 7$ partial agonist	RG-3487 (Roche)
その他	PDE X inhibitor	PF-02545920 (Pfizer)
	dopamine D 2 antagonist, GABA agonist	BL-1020 (BioLineRx, Cypress Bioscience)
	serotonin 2 A antagonist, $\sigma 2$ receptor antagonist	CYR-101 (Cyrenaic Pharmaceuticals)
	NMDA agonist, noradrenaline uptake inhibitor	neboglamine (Rottapharm, Xytis)

a) 「明日の新薬」(<https://asushin2.com/>)を使用した調査結果。

b) 開発会社名が変更されている場合は、NIH 臨床試験登録データベース (<http://www.clinicaltrials.gov/>) に従い実施当時の社名を記載。AMPA ; alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, PDE ; phosphodiesterase, NMDA ; N-methyl-D- α -aspartate, N-methyl-D-aspartic acid, N-methylaspartate. 作用機序が不明であった化合物については掲載していない。

3. 現在開発中の抗精神病薬および抗うつ薬の特徴
表2に、統合失調症が対象であり、開発相が第II

相もしくは第III相の段階にある国内外で未承認の化合物を示した。開発中の統合失調症対象の化合物

表3 うつ病を対象とした開発中の化合物(国内外全体, 2011年4月1日時点)

分類	作用機序 ^{a)}	化合物(開発会社) ^{b)}
phase IIIにある化合物	TRI serotonin and noradrenaline uptake inhibitor	DOV-21947 (Euthymics Bioscience) levomilnacipran hydrochloride (Forest Laboratories, Pierre Fabre)
モノアミン類関連	serotonin 3, 7 and 1B antagonist, serotonin 1A agonist, serotonin uptake inhibitor noradrenaline uptake inhibitor β 3 agonist	LU-AA 21004 (武田薬品工業, Lundbeck) LY-2216684 (日本イーライリリー, Eli Lilly) amibegron hydrochloride (Sanofi-Aventis)
コリン類関連	nicotinic receptor α 4 β 2 antagonist	TC-5214 (アストラゼネカ, Targacept, AstraZeneca)
その他	glucocorticoid receptor antagonist	SCH-900636 (Schering-Plough)
phase IIにある化合物	serotonin 1A, 1B and 1D antagonist monoamine uptake inhibitor, serotonin 3 and 2C antagonist dopamine partial agonist MAO A inhibitor	GSK-163090 (GlaxoSmithKline) LU-AA 24530 (武田薬品工業, Lundbeck) OPC-34712 (大塚製薬) CX-157 (CeNeRx BioPharma)
アミノ酸関連	metabotropic glutamate receptor 5 antagonist NMDA antagonist AMPA agonist glycine partial agonist	RG-7090 (Roche) AZD-6765 (アストラゼネカ, AstraZeneca), EVT-101 (Evotec) ORG-26576 (Schering-Plough), farampator (Cortex Pharmaceuticals) GLYX-13 (Naurex)
ポリペプチド類関連	neurokinin NK 1 antagonist corticotropin releasing factor 1 antagonist vasopressin V 1 b antagonist σ 1 receptor agonist	CP-122721 (Pfizer), orvepitant maleate (GlaxoSmithKline), vestipitant mesilate (GlaxoSmithKline) verucerfont (GlaxoSmithKline) SSR-125543 (Sanofi-Aventis) nelivaptan (Sanofi-Aventis) cutamesine dihydrochloride (M's Science)
その他	p 38 kinase inhibitor	losmapimod (GlaxoSmithKline)

a) 「明日の新薬」(<https://asushin2.com/>)を使用した調査結果

b) 開発会社名が変更されている場合は, NIH 臨床試験登録データベース (<http://www.clinicaltrials.gov/>) に従い実施当時の社名を記載。TRI; triple reuptake inhibitor (serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor), MAO; monoamine oxidase, NMDA; N-methyl-D-aspartate, N-methyl-D-aspartic acid, N-methylaspartate, AMPA; alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid. 作用機序が不明であった化合物については掲載していない。

は, モノアミン類関連作用の化合物でも既承認薬と異なるプロファイルを有し, これ以外にもアミノ酸に関連した機序の化合物も登場している。

表3に, うつ病が対象であり, 開発相が第II相もしくは第III相の段階にある国内外で未承認の化合物を示した。開発中のうつ病対象の化合物は, モノアミン類の受容体に直接作用する化合物やアミノ酸関連に加え, ポリペプチド類に関連した機序の化合物が登場している。

4 国際共同治験の実施状況

図3に, 2005年以降に国内で実施された企業主導の臨床試験数登録数と国際共同治験が占める割合の推移を示した。合計試験数は737試験であり, 試験全体では試験数および国際共同治験が占める割合とも増加し, 2010年開始の試験のうち国際共同治験が占める割合は, 約半数(49.1%)に至っている(図3(a))。疾患領域別ではがん(149試験), 精神神経疾患(131試験), 循環器疾患(103試験), 代謝・

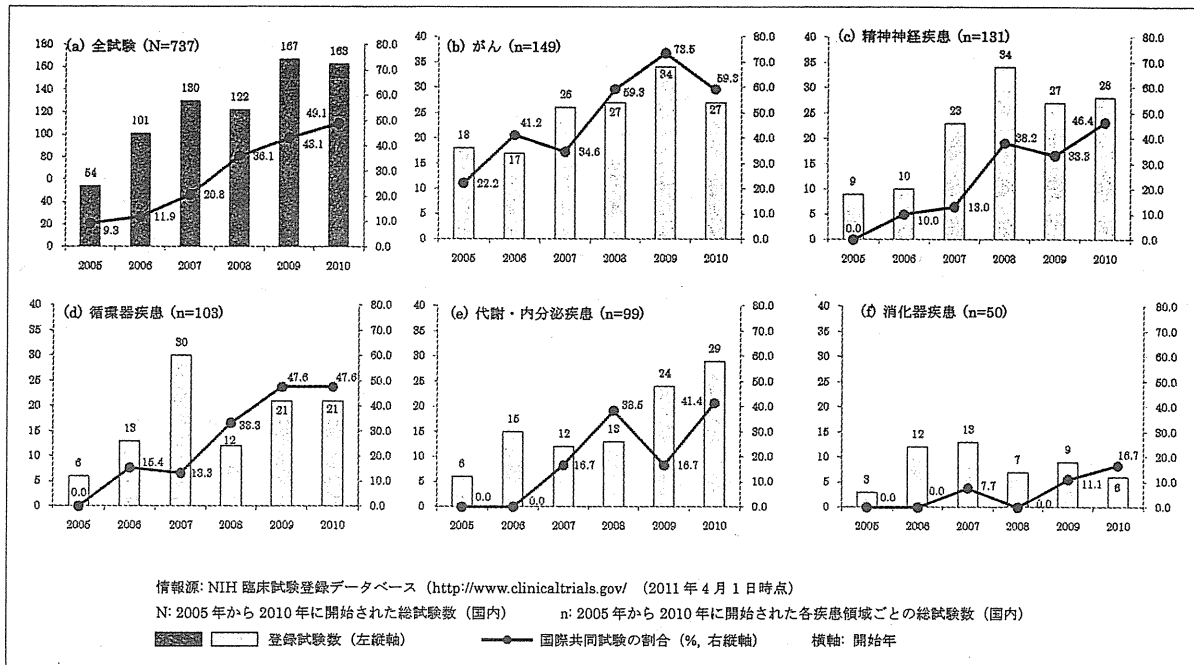


図3 企業主導の臨床試験数と国際共同治験が占める割合の推移(国内実施, 全試験および上位5疾患領域, Ⅱ相試験およびⅢ相試験)

内分泌疾患(99試験), および消化器疾患(50試験)の順で多く, これら上位5疾患領域は全試験の約3/4(532/737試験, 72.2%)を占めていた(図3(b)~(e)). 精神神経疾患領域は, がんおよび循環器疾患と同様に, 国際共同治験が増加する傾向が認められた(図3(c)).

5 医薬品開発の現状と展望

これまで, 精神神経疾患領域はドラッグ・ラグの代表的な領域であることが指摘¹⁰⁾されてきたが, 抗精神病薬および抗うつ薬については, 非定形抗精神病薬, そしてSSRIやSNRI等の第2世代抗うつ薬等, 欧米で第1選択薬⁶⁻⁹⁾に位置付けられる薬剤が, ようやく日本に導入されるに至った. 今回の調査でも示されたように, 現在は抗精神病薬および抗うつ薬とも, 従来にない新たな作用機序を有する化合物が臨床開発に移行しているが, これらの臨床試験は欧米を中心に実施され, 日本からの参加は限定的^{11,12)}である. 精神神経疾患領域に限らず臨床開発は容易なものではなく, 初回の臨床試験からの成功

確率は10%程度¹³⁾であることを考慮すると, 臨床現場に導入されるのは今回提示した化合物のうち一部に留まる可能性がある. しかし, ドラッグ・ラグを来すことなく新薬を導入していくためには, 海外との同時開発が必要であることは言うまでもない.

海外との同時開発の方法として国際共同治験が提唱¹⁴⁾され, その具体的方法についても取りまとめられてきた.¹⁵⁾ 一方で, 対象疾患や化合物の特性等に応じて, 開発戦略として国際共同もしくは国内単独の試験を選択する必要がある¹⁶⁾ すべてにおいて国際共同治験が優先されるわけではない. しかし日本では, 国際共同治験はその増加に見られるように既に定着し, 国際的な医薬品開発の中に積極的に参加するようになってきている. これにより, より有用な新薬が早く医療現場に届くことが期待される.

6 おわりに

本稿では, 国内外の医薬品の臨床開発の動向について精神神経疾患領域を中心に調査し, 医薬品開発

の現状について検討した。今回は、臨床試験登録データベースを主体に調査したが、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が残ることは留意されたい。

精神神経疾患領域においても、従来にない新たな世代の治療薬の開発が進められている。治療環境の更なる向上のために、ドラッグ・ラグを来すことなく、今後も実施医療機関、開発企業、そして規制当局等、すべての関係者が協力し、国際的な医薬品評価の中に積極的に関与していくことが重要ではないかと考える。

引用文献

- 1) Karlberg J. P., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7, 639-640 (2008).
- 2) McCurry J., *Lancet*, 369, 1333-1336 (2007).
- 3) 文部科学省, 厚生労働省, 新たな治験活性化5カ年計画, 平成19年3月30日. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>

- 4) Ichimaru K. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88, 454-457 (2010).
- 5) Ishibashi T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 88, 487-491 (2010).
- 6) National Institute for Health and Clinical Excellence: Schizophrenia, The NICE guideline on Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care, updated edition. Clinical Guideline 82, 2010.
- 7) Dixon L. *et al.*, Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the treatment of Patients with Schizophrenia, American Psychiatric Association Practice Guideline, 2009.
- 8) National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression, The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in adults (updated edition). Clinical Guideline 90, 2009.
- 9) 石橋慶太, 政策研ニュース, 25, 30-33 (2008).
- 10) American Psychiatric Association: Practice guideline for Treatment of patients with Major Depressive Disorder, third edition, 2010.
- 11) 中林哲夫ほか, *Depression Frontier*, 7, 82-89 (2009).
- 12) 中林哲夫ほか, 臨床精神神経薬理, 13, 255-263 (2010).
- 13) Kola I, Landis J., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 3, 711-715 (2004).
- 14) 森 和彦, 宇山佳明, 医薬品研究, 39, 557-575 (2008).
- 15) 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.
- 16) Ichimaru K. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 87, 362-366 (2010).

Book Review

新刊紹介

創薬研究のストラテジー (上・下)

日本薬理学会 編

金芳堂/B5・上巻 312頁, 下巻 248頁・
上巻 5,670円, 下巻 5,460円

久しぶりに手応えのある“創薬”を標榜した本に出会った。序文にある医薬品は「天才的発想で無から生み出しているわけではない、技術を組み合わせることで実用化することに格段の能力を発揮した研究者が創り出しているのである」は、大きく頷ける。正に創薬は多くの技術の組み合わせであり、それらをどのように使うか・組み合わせるか・応用するか

が、創造性の勝負である。

本書では“創薬”を薬物評価の視点で、想像の源の各種技術をコンパクトに解説している。本書の親切な所は、細かく詳細に書かれていない点である。一見十分でない気がするが、必要な内容は盛り込まれており、想像性を発揮するには十分といえる。安全性評価部分(下巻)は、日本薬理学雑誌の連載部分を改訂・補強したものであり、この種の書籍がまれななか、貴重なものといえる。

本書の特徴は何と云っても、創薬研究現場で活躍する製薬企業の研究者が執筆に大勢参加していることである。日頃から研究に直向した研究者が評価方法、結果の理解・解釈を解説している。単発の薬理試験のみで語られ

ることなく、広い視点で説明されており、引用文献も整備され、更に知識を深めたい場合にも十分対応できる。

まさにタイトル通り、創薬に従事する研究者のストラテジーを練り上げるのに必要な質・量になっている。また6年制に移行し医療色が強まる薬学部でも、製薬企業・創薬産業を志す学生や指導教員には、座学を超えた知識に結び付く参考書といえる。

企画・執筆・編集に苦勞された方々に敬意を表したい。

小尾紀行 Kikoh OBI

※本書は、日本薬学会「薬学情報コーナー」で閲覧できます。

抗うつ薬の課題と未来

Perspective on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression



中林 哲夫

Tetsuo NAKABAYASHI

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

◎近年のうつ病領域における新薬開発は活発であり、わが国でもあらたな抗うつ薬が続いて承認され、海外で標準治療薬に位置づけられている抗うつ薬の多くが使用可能となった。現在の薬物療法の主体は選択的セロトニン再取込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: SNRI)などであるが、世界的には SSRI の開発はすでに終了している。欧米では、神経ペプチド類やグルタミン酸関連などの既存治療薬にない作用機序を有する化合物が臨床開発の段階に突入している。治療環境のさらなる向上のためには、現在の治療自体の課題を十分に評価し、既存治療薬による治療ストラテジーを開発するとともに、新薬の導入も必要である。本稿では、既存の抗うつ薬の課題を概説し、将来のわが国への導入を予測するために、臨床開発が行われている抗うつ薬の候補化合物について説明する。

Key word : うつ病, 抗うつ薬, 医薬品開発, 日米EU医薬品規制調和国際会議, 抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン

世界保健機構(World Health Organization: WHO)による世界疾病負荷調査(The Global Burden of Disease Study: GBD)では、うつ病の調整障害生存年数(disability-adjusted life years: DALYs)は全疾病のうち3位であり、2030年には1位となることが予測¹⁾されている。つまり、うつ病は一般的な疾患であり、疾病全体のなかでもっとも重要な疾患のひとつと位置づけられている。

うつ病治療の中心のひとつは薬物療法である。薬物療法の環境をさらに向上させるためには、エビデンスを蓄積し、各既存治療薬の有効性および安全性プロファイルの差異を検討することで位置づけを明確にしていくとともに、新規治療薬の開発を行っていくことが重要である。中枢領域の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、なかでもうつ病領域は統合失調症と並び登録件数が多く²⁾、当該領域の新薬開発は活発に行われてきた。わが国ではドラッグラグ(欧米で承認されている医薬品がわが国においては未承認であり、国民に提供されていない状態)は社会問題のひ

とつであるが、抗うつ薬の開発は積極的に行われ、2006年に sertraline, 2009年に mirtazapine, 2010年に duloxetine が承認され、欧米での標準治療薬³⁻⁵⁾の多くが使用できるようになった。

本稿では既存の抗うつ薬の課題を概説するとともに、将来に抗うつ薬として導入される可能性を予測するために、現在、臨床開発の段階にある抗うつ薬の候補化合物について説明する。

既存の抗うつ薬とその課題

わが国で承認されている抗うつ薬を図1に示した。本稿では、SSRI以降の抗うつ薬を第二世代抗うつ薬として扱う。三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant: TCA)は、抗コリン作用をはじめとする多種の副作用がありながらも、その有効性から現在でも使われているが、1999年に SSRI である fluvoxamine が承認された後は第二世代抗うつ薬による治療が主体となっている。うつ病の急性期治療における第二世代抗うつ薬の課題を説明する。

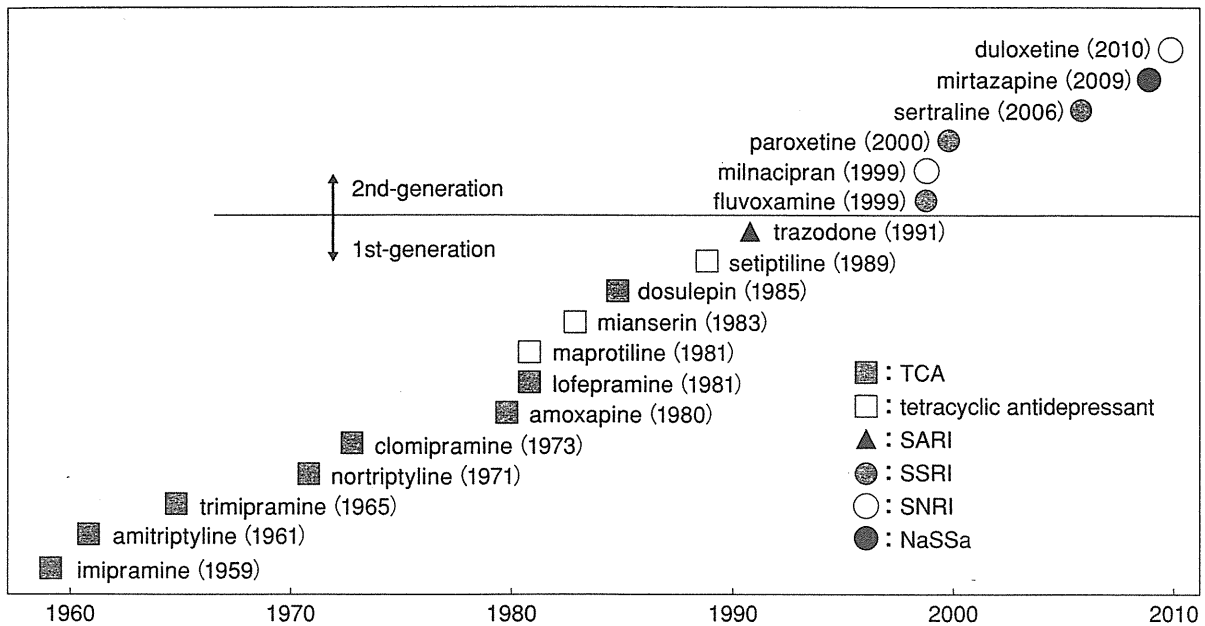


図 1 抗うつ薬の開発の推移(わが国での承認年)

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.

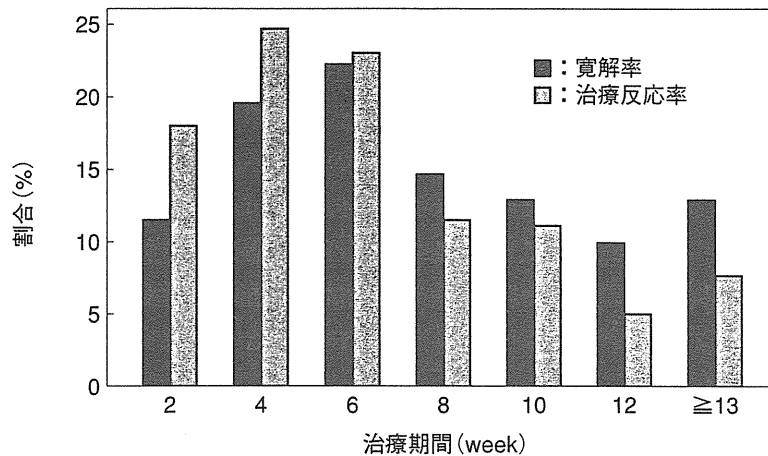


図 2 治療期間ごとの寛解率と治療反応率の推移⁶⁾

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⁶⁾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)⁶⁻⁸⁾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⁹⁾をもとにした Patrick らの検討結果¹⁰⁾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

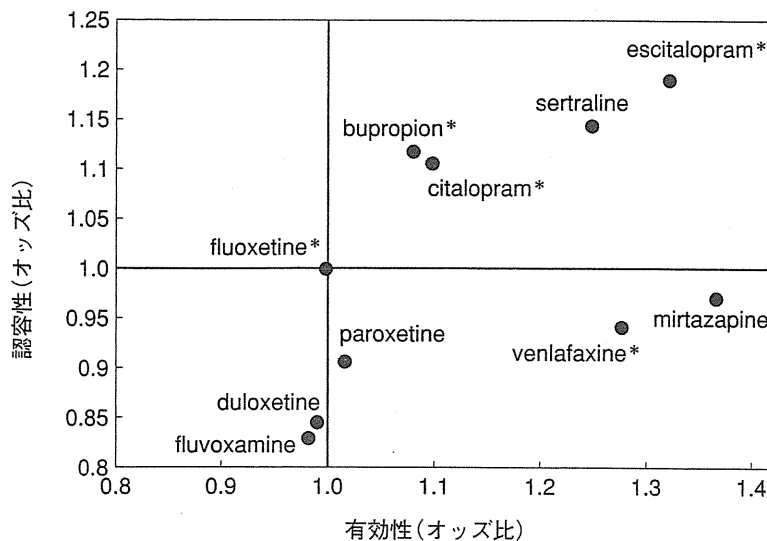


図 3 第二世代抗うつ薬の比較¹⁰⁾

* : 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^{4,5)}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¹¹⁾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¹²⁾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 1

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^{19,22,23)}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
性功能関連 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¹³⁾ 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¹⁴⁾ 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

これまででも医薬品の開発は欧米を中心に行われてきた¹⁵⁾ 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¹⁶⁾ であり、

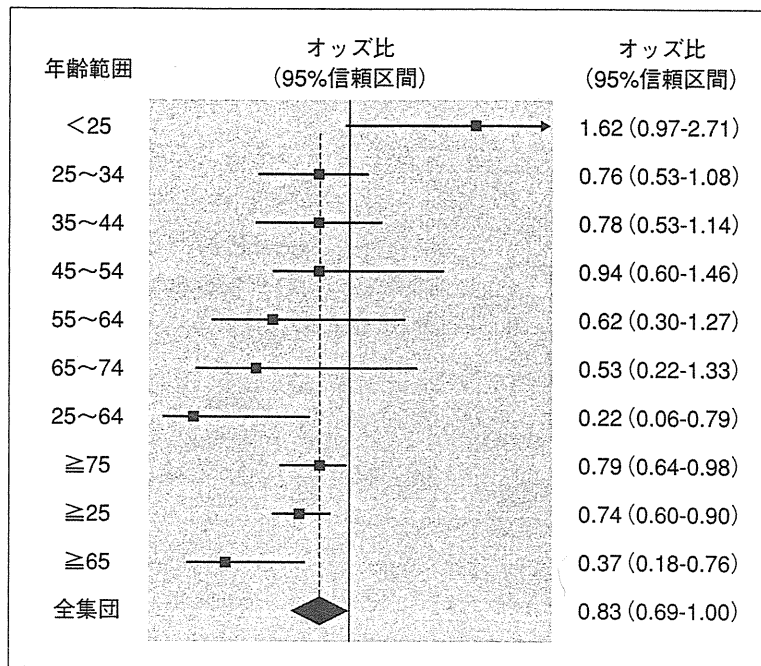


図 4 抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向のオッズ比と年齢の関係¹¹⁾

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 ^{*a}	臨床試験実施状況		
				US	EU	日本
臨床試験参加率(%) ^{*b}				100.0(8/8)	75.0(6/8)	12.5(1/8)
モノアミン関連	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	β 3 agonist	phase III	phase III	—
コリン関連	TC-5214	Targacept AstraZeneca	nicotinic receptor α 4 β 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	—	—

*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 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 ^{*a}	臨床試験実施状況		
				US	EU	日本
臨床試験参加率(%) ^{*b}				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 σ 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).