

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<sup>18)</sup>でも、今回の対象とした PAR 対照 2 試験<sup>4,7)</sup>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りスク・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<sup>10,19)</sup>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)。

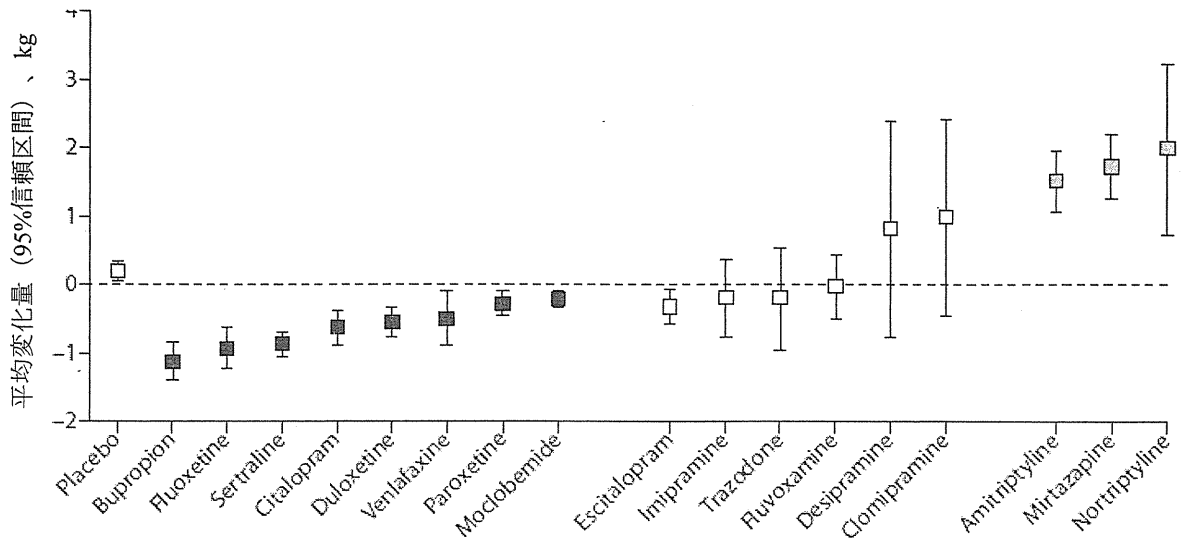
- ・ESC 投与後の体重増加は認められておらず(図2)、体重変化量はプラセボと同程度である。糖代謝への影響を検討した実証的データは限定的であるが、明らかに不利益となるデータは報告されていない。

- ・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<sup>35)</sup>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<sup>26)</sup>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。

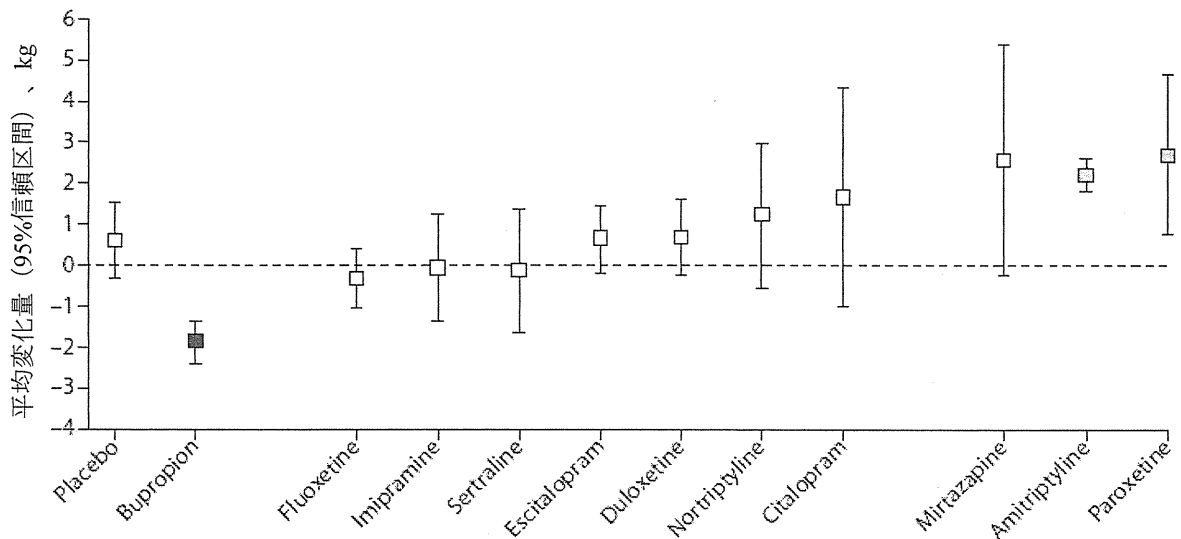
一般に、薬剤間の安全性の差異を直接比較した報告は少ないが、ESC については二重盲検比較法で実施された長期投与4試験(表1)<sup>4,7,14,40)</sup>が存在したことにより、短期投与のみでなく長期投与における安全性も検討を行うことができた。しかし、これらの長期投与4試験の対照は2剤(PAR および DUL)に限定されており、また臨床試験は有効性の観点から症例数設計を行うため安全性評価を行うのは容易ではない<sup>38)</sup>ことから、ESC の安全性を過度に主張するつもりはない。したがって、臨床試験成績で示されている忍容性についての臨床的意義については、製造販売後において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](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](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](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](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 聰 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<sup>1)</sup>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<sup>2,3)</sup>され、新薬の承認審査の体制の充実化<sup>4,5)</sup>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D<sub>2</sub>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.

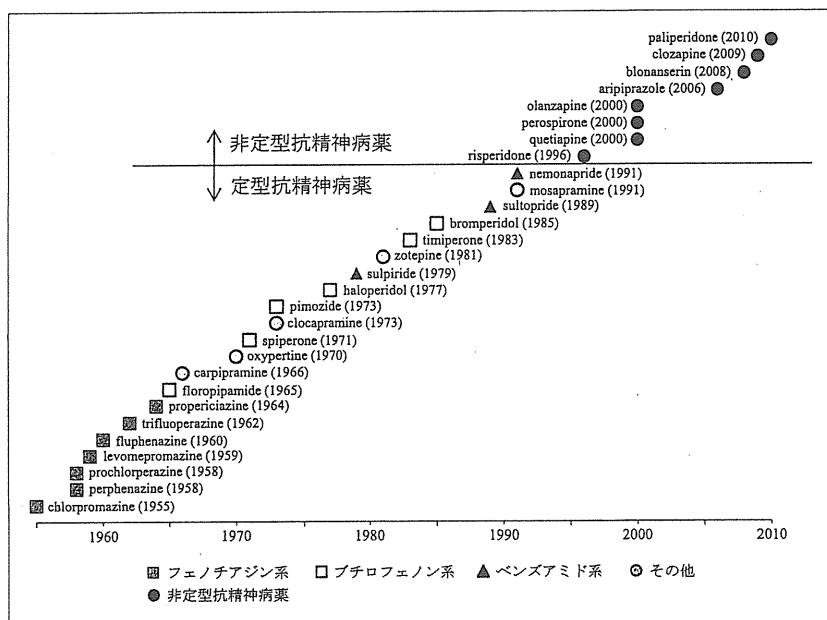


図1 我が国既承認の抗精神病薬の開発の変遷(日本での承認年)

作用が中心であるが, 非定型抗精神病薬では, D<sub>2</sub> 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 D<sub>4</sub> 受容体および D<sub>2</sub> 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<sup>6-9)</sup>に位置付けられている.

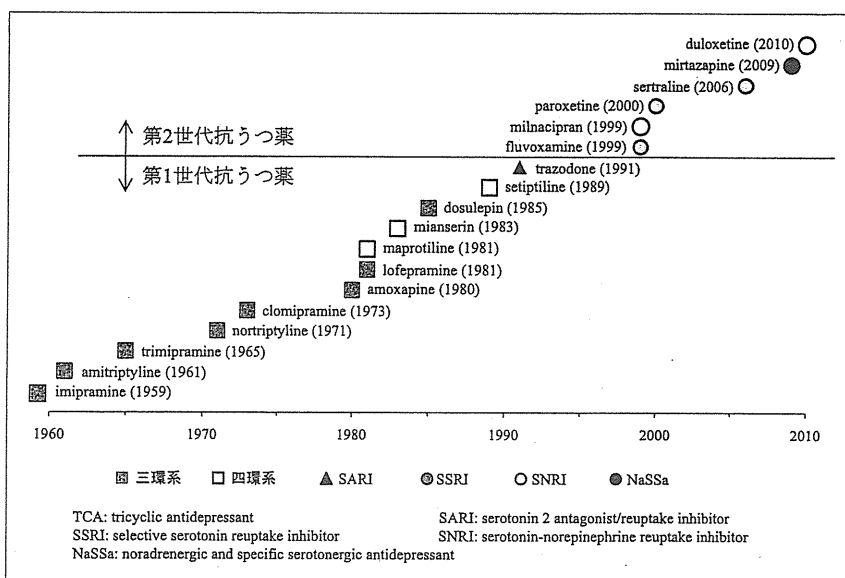


図2 我が国既承認の抗うつ薬の開発の変遷(日本での承認年)

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 <sup>a)</sup>	化合物(開発会社) <sup>b)</sup>
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	glycine transporter 1 inhibitor	SCH-900435 (Schering-Plough)
	metabotropic glutamate receptor 2 modulator	ADX-71149 (Addex Pharmaceuticals)
	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-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 <sup>a)</sup>	化合物(開発会社) <sup>b)</sup>
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 1 B antagonist, serotonin 1 A agonist, serotonin uptake inhibitor noradrenaline uptake inhibitor $\beta$ 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 $\alpha$ 4 $\beta$ 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		
モノアミン類関連	serotonin 1 A, 1 B and 1 D antagonist monoamine uptake inhibitor, serotonin 3 and 2 C 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 $\sigma$ 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・



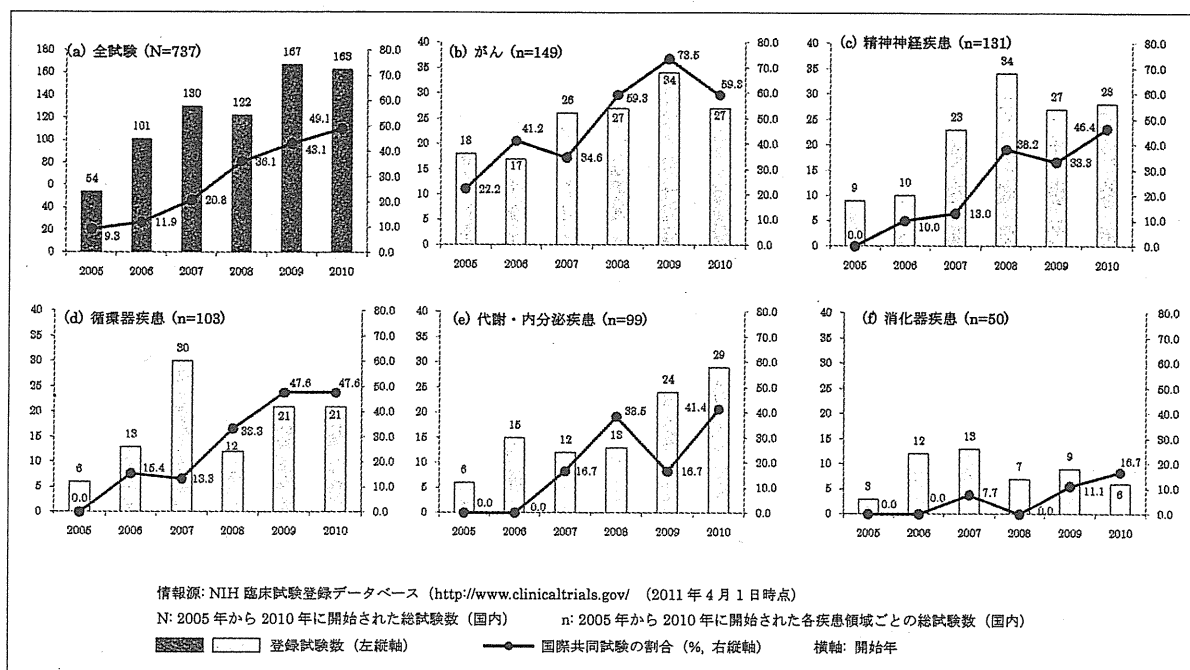


図3 企業主導の臨床試験数と国際共同治験が占める割合の推移(国内実施, 全試験および上位5疾患領域, 第II相試験および第III相試験)

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<sup>10)</sup>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<sup>6-9)</sup>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<sup>11,12)</sup>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<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>され, その具体的方法についても取りまとめられてきた.<sup>15)</sup> 一方で, 対象疾患や化合物の特性等に依りて, 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,<sup>16)</sup> 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に留意されたい。

精神神経疾患領域においても、従来になく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よってそ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。日頃から研究に直面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け参考書といえる。

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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>、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<sup>3-5)</sup>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。

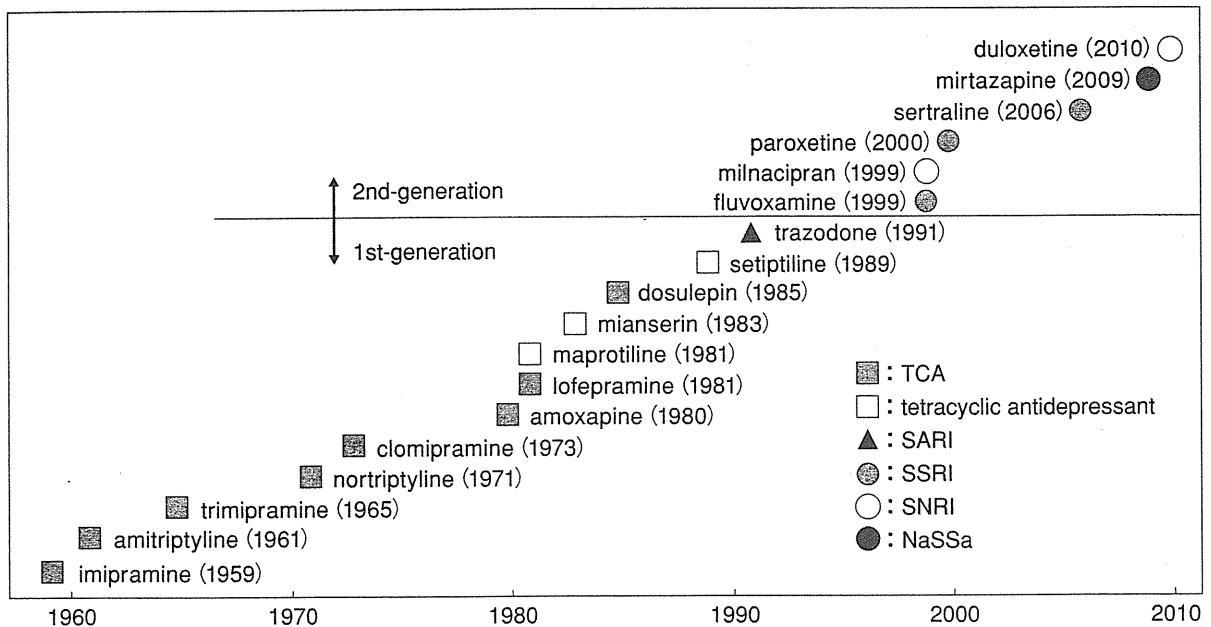


図 1 抗うつ薬の開発の推移(わが国での承認年)

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.

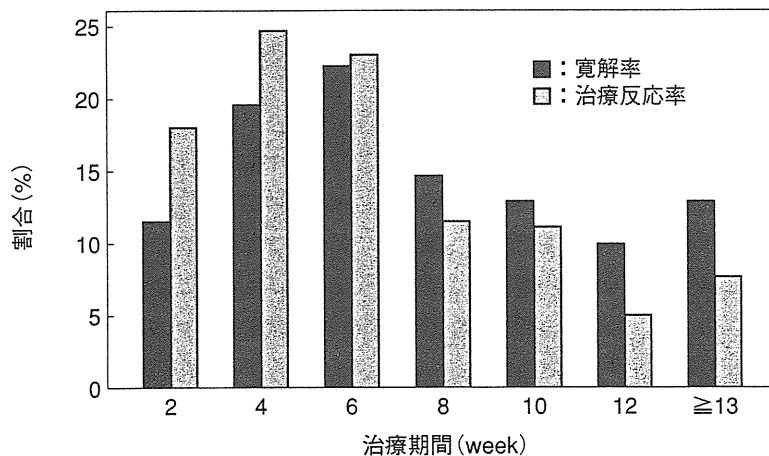


図 2 治療期間ごとの寛解率と治療反応率の推移<sup>6)</sup>

### 1. 有効性に関する課題

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

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

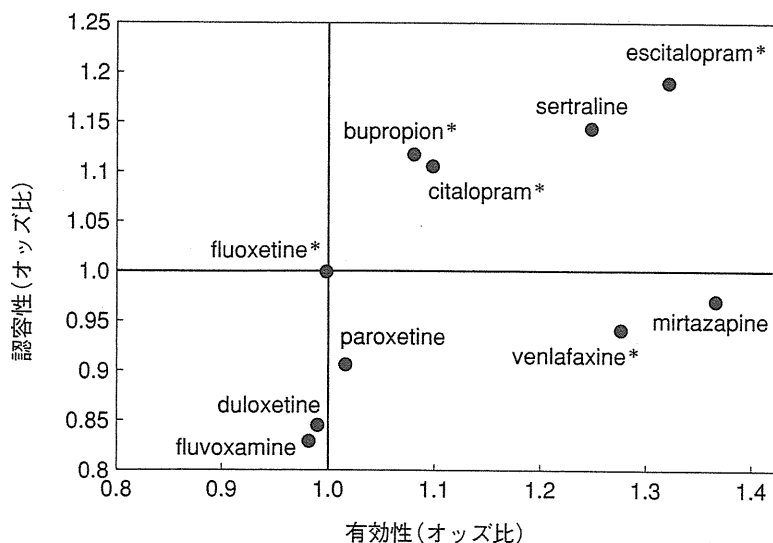


図3 第二世代抗うつ薬の比較<sup>10)</sup>

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

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

## 2. 安全性に関する課題

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

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

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

### サイドメモ 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<sup>19,22,23)</sup>である。

### 現在の抗うつ薬の開発状況

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

方法は、2010 年 12 月 1 日時点の登録情報をもとに、アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)の臨床試験登録データベース(<http://www.clinicaltrials.gov/>)を使用し、企業の主導により大うつ病性障害を対象とした第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験が実施されている化合物について調査した。各化合物(表 2, 3)の作用機序と開発状況については新薬の研究開発データベース“明日の新薬”(<https://asushin2.com/>)を使用し調

表 1 抗うつ薬のおもな副作用

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

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

査した。調査の対象国は限定しなかったが、調査結果の提示については試験計画と新薬承認審査の質的類似性のある程度担保するために、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH)の主要 3 極である日本、アメリカ、ヨーロッパ連合(European Union : EU)の開発状況を提示した。ただし、今回の調査は公開情報をもとに調査したが、方法論的限界として、すべての臨床試験が登録されていない可能性と、最新の情報に更

新されていない可能性は残る。

### 1. 現在開発中のうつ病対象化合物とその特徴

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

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

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

### 2. 新規抗うつ薬の導入

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

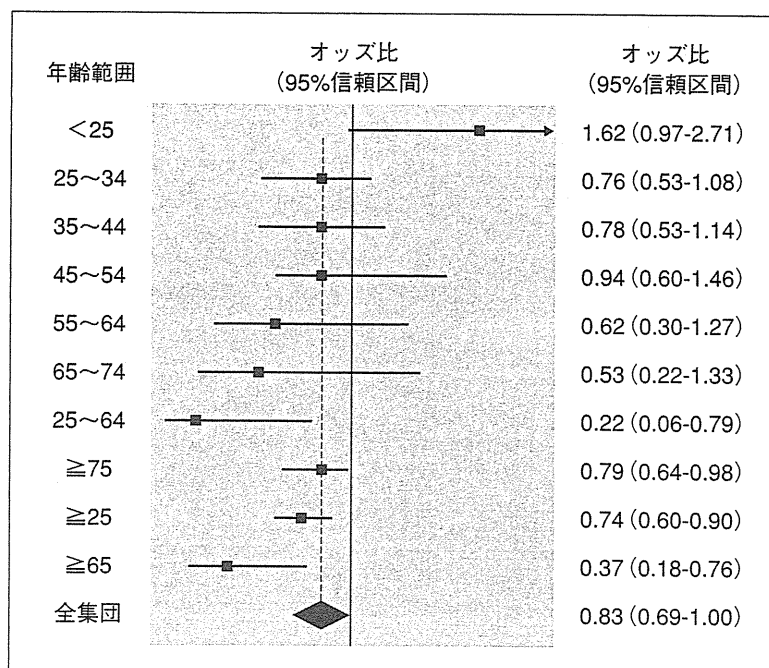


図 4 抗うつ薬のプラセボに対する自殺傾向のオッズ比と年齢の関係<sup>11)</sup>

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

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

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

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

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

\*<sup>b</sup>: 臨床試験参加率(%) = 各国で臨床試験が実施されている品目数/最高フェーズが phase II の全うつ病対象化合物数 (27 品目).



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

## おわりに

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

### サイド メモ 2

#### 医薬品開発の基本的考え方

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

## 文献/URL

- 1) World Health Organization : The global burden of disease 2004 update, 2008.
- 2) Karlberg, J. P. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7** : 639-640, 2008.
- 3) Anderson, I. M. et al. : *J. Psychopharmacol.*, **22** : 343-396, 2008.
- 4) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression, The treatment and management of depression in adults(update). National Clinical Practice Guideline. 2009, p.90.
- 5) American Psychiatric Association : Practice guideline for Treatment of patients with Major Depressive Disorder, 3rd ed. 2010.
- 6) Trivedi, M. H. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **163** : 28-40, 2006.
- 7) Rush, A. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **354** : 1231-1242, 2006.
- 8) Trivedi, M. H. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **354** : 1243-1252, 2006.
- 9) Cipriani, A. et al. : *Lancet*, **28** : 746-758, 2009.
- 10) Patrick, G. et al. : *J. Fam. Pract.*, **58** : 365-369, 2009.
- 11) Stone, M. et al. : *BMJ*, **339** : b2880, 2009.
- 12) National Institute for Clinical Excellence : Depression in Children and Young People : Identification and management in primary, community and secondary care. Clinical guidelines CG28, 2005.
- 13) Kola, I. and Landis, J. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3** : 711-715, 2004.
- 14) European Medicines Agency : European Public Assessment Report(EPAR), THYMANAX, EPAR summary for the public. EMEA/H/C/916, 2009. (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thymanax/H-916-en1.pdf>)
- 15) Thiers, F. A. et al. : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7** : 13-14, 2008.
- 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書, 平成19年7月27日.
- 17) 文部科学省, 厚生労働省 : 新たな治験活性化5カ年計画. 平成19年3月30日.
- 18) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 国際共同治験に関する基本的考え方について, 薬食審査発第0928010号, 平成19年9月28日.
- 19) 厚生労働省医薬食品局審査管理課 : 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発1116第1号, 平成22年11月16日.
- 20) 中林哲夫・他 : *Depression Frontier*, **7** : 82-89, 2009.
- 21) 中林哲夫・他 : *臨床精神神経薬理*, **13** : 255-263, 2010.
- 22) Committee for Proprietary Medical Products, The European Agency for the Evaluation of Medical Products : Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. CPMP/EWP/518/97. Rev. 1, London, 2002, Apr. 25.
- 23) 中林哲夫 : 向精神薬開発の現状と課題(樋口輝彦, 不安抑うつ臨床研究会編). 日本評論社, 2010, pp.41-52.

## SynArfGEF is a guanine nucleotide exchange factor for Arf6 and localizes preferentially at post-synaptic specializations of inhibitory synapses

Masahiro Fukaya,\* Akifumi Kamata,\* Yoshinobu Hara,\* Hideaki Tamaki,\* Osamu Katsumata,\* Naoki Ito,†‡ Shin'ichi Takeda,† Yutaka Hata,§ Tatsuo Suzuki,¶ Masahiko Watanabe,\*\* Robert J. Harvey†† and Hiroyuki Sakagami\*

\*Department of Anatomy, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

†Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan

‡Department of Biological Information, Tokyo Institute of Technology, Nagatsuta, Yokohama, Japan

§Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

¶Department of Neuroplasticity, Institute on Aging and Adaptation, Shinshu University Graduate School of Medicine, Matsumoto, Japan

\*\*Department of Anatomy, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

††Department of Pharmacology, The School of Pharmacy, London, UK

### Abstract

SynArfGEF, also known as BRAG3 or IQSEC3, is a member of the brefeldin A-resistant Arf-GEF/IQSEC family and was originally identified by screening for mRNA species associated with the post-synaptic density fraction. In this study, we demonstrate that synArfGEF activates Arf6, using Arf pull down and transferrin incorporation assays. Immunohistochemical analysis reveals that synArfGEF is present in somata and dendrites as puncta in close association with inhibitory synapses, whereas immunoelectron microscopic analysis reveals that synArfGEF localizes preferentially at post-synaptic specializations of symmetric synapses. Using yeast two-hybrid and pull down assays, we show that syn-

ArfGEF is able to bind utrophin/dystrophin and S-SCAM/MAGI-2 scaffolding proteins that localize at inhibitory synapses. Double immunostaining reveals that synArfGEF co-localizes with dystrophin and S-SCAM in cultured hippocampal neurons and cerebellar cortex, respectively. Both  $\beta$ -dystroglycan and S-SCAM were immunoprecipitated from brain lysates using anti-synArfGEF IgG. Taken together, these findings suggest that synArfGEF functions as a novel regulator of Arf6 at inhibitory synapses and associates with the dystrophin-associated glycoprotein complex and S-SCAM. **Keywords:** ADP-ribosylation factor 6, dystrophin, gephyrin, PDZ domain, post-synaptic density.

*J. Neurochem.* (2011) **116**, 1122–1137.

Chemical synapses are specialized sites of the communication between neurons where information is processed and integrated. Electron microscopy has allowed morphological

Received November 24, 2010; revised manuscript received December 8, 2010; accepted December 9, 2010.

Address correspondence and reprint requests to Hiroyuki Sakagami, MD, PhD, Department of Anatomy, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa 252-0374, Japan.  
E-mail: sakagami@med.kitasato-u.ac.jp

*Abbreviations used:* Arf, ADP ribosylation factor; BRAG, brefeldin A-resistant Arf-GEF; DGC, dystrophin-associated glycoprotein complex; GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>A</sub> receptor; GAP, GTPase-activating protein; GEF, guanine nucleotide exchange factor; GGA1, Golgi-localizing,  $\gamma$ -adaptin ear homology domain, Arf-binding protein 1; GST, glutathione S-transferase; HA, hemagglutinin; IRSP, insulin receptor tyrosine kinase substrate of 53 kDa; MAGI, membrane-associated guanylate kinase with inverted orientation; PDZ, PSD-95/Discs large/Zona occludens 1; PSD, post-synaptic density; SDS, sodium dodecyl sulfate; SDS-PAGE, SDS-polyacrylamide gel electrophoresis; S-SCAM, synaptic scaffolding molecule; synArfGEF(Po), potential synaptic Arf-GEF; VGAT, vesicular  $\gamma$ -aminobutyric acid transporter.

classification of synapses into asymmetric and symmetric types (Gray 1959). Asymmetric synapses, also called Gray's type I synapses, are usually excitatory, use glutamate as a neurotransmitter and are formed on dendritic spines. They feature a prominent electron-dense thickening at the cytoplasmic surface of the post-synaptic membrane called a post-synaptic density (PSD). Intensive proteomic and molecular cloning analyses have identified the molecular components of excitatory PSDs, which consist of glutamate receptors, cell adhesion molecules, scaffolding and adaptor proteins, cytoskeletal proteins, and signaling molecules including regulators of small GTPases, protein kinases and phosphatases (Scannevin and Huganir 2000).

By contrast, symmetric synapses, also called Gray's type II synapses, are usually inhibitory, use either GABA or glycine as neurotransmitters and are mainly formed on dendritic shafts and cell bodies. The PSD at inhibitory synapses is less electron-dense, having a similar size to the active zone on the pre-synaptic membrane. Our understanding of the molecular organization of inhibitory synapses lags behind that of excitatory PSDs, in part because of the difficulty of purification of inhibitory PSDs. Several components such as gephyrin and dystrophin-associated glycoprotein complex (DGC) are found to localize selectively at post-synaptic specializations of inhibitory synapses and are proposed to be essential for the formation and maintenance of inhibitory synapses. Gephyrin is a 93-kDa peripheral membrane protein that was originally co-purified with glycine receptors (Pfeiffer *et al.* 1982). Several lines of evidence indicate that gephyrin is essential for the post-synaptic clustering of glycine receptors (Kirsch *et al.* 1993; Feng *et al.* 1998) and  $\alpha$ 2- and  $\gamma$ 2-subunit containing GABA<sub>A</sub> receptors (GABA<sub>A</sub>Rs) (Essrich *et al.* 1998). Gephyrin functions as synaptic scaffold and regulator of receptor trafficking by interacting with various membrane, signaling, cytoskeletal, and trafficking proteins (Kneussel and Betz 2000; Fritschy *et al.* 2008). Among gephyrin-interacting proteins, collybistin, a guanine nucleotide exchange factor (GEF), was originally considered to govern synaptic gephyrin localization, because collybistin splice variants lacking a *src* homology 3 domain can recruit gephyrin from intracellular aggregates to submembrane clusters in heterologous transfection systems (Kins *et al.* 2000; Harvey *et al.* 2004). However, most isoforms *in vivo* harbor an Src homology 3 domain, which mediates activation of collybistin-mediated gephyrin clustering by neuroligin 2 (Poulopoulos *et al.* 2009). Curiously, studies with collybistin-deficient mice have revealed that collybistin is only essential for gephyrin-dependent clustering of specific subsets of GABA<sub>A</sub>Rs in the hippocampus and amygdala (Papadopoulos *et al.* 2007), suggesting that other clustering mechanisms must operate at inhibitory synapses. On the other hand, the DGC is a large multiprotein complex that links the extracellular matrix to the cytoskeleton. Several components of the DGC, including

$\alpha$ - and  $\beta$ -dystroglycan, dystrophin, and  $\beta$ -dystrobrevin were shown to selectively localize to inhibitory synapses on neuronal somata and dendrites (Knuesel *et al.* 1999; Brunig *et al.* 2002; Levi *et al.* 2002; Grady *et al.* 2006). A study with dystrophin mutant *mdx* mice also demonstrated that a lack of dystrophin reduced the clustering of GABA<sub>A</sub>R  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2 subunits in the hippocampus and cerebellum (Knuesel *et al.* 1999), suggesting that gephyrin-independent mechanisms also regulate the clustering of GABA<sub>A</sub>R  $\alpha$ 1 and  $\alpha$ 2 subunits.

SynArfGEF(Po), named as a *potential* synaptic guanine nucleotide exchange factor (GEF) for the ADP ribosylation factor (Arf) family of small GTPases, was originally identified by screening for mRNA species associated with the PSD fraction (Inaba *et al.* 2004). SynArfGEF(Po) contains an N-terminal coiled-coil motif, a calmodulin-binding IQ-like motif, central Sec7 domain and pleckstrin homology domain and a C-terminal type I PSD-95/Disc large/Zonula occludens 1 (PDZ)-binding motif (Inaba *et al.* 2004). All Arf-GEFs contain a Sec7 domain, an approximately 200-amino acid protein module that is critical for the catalysis of GDP-GTP exchange on Arf GTPases. SynArfGEF(Po) belongs to the brefeldin A-resistant Arf-GEF (BRAG)/IQSEC subfamily of Arf-GEFs based on the phylogenetic classification of Sec7 domains (Cox *et al.* 2004). The Arf family comprises six structurally related members (Arf1-6) that play an essential role in membrane trafficking and cytoskeletal rearrangements (D'Souza-Schorey and Chavrier 2006). Among six Arf members, Arf6 is the most divergent in terms of structure, localizes at plasma membrane and endosomes, and regulates recycling of the plasma membrane and peripheral actin cytoskeleton. In neurons, Arf6 is implicated in the formation and maintenance of dendritic spines (Choi *et al.* 2006), the branching of axons and dendrites (Hernandez-Deviez *et al.* 2002, 2004), exocytosis and endocytosis of synaptic vesicles (Vitale *et al.* 2002; Krauss *et al.* 2003) and receptor internalization (Delaney *et al.* 2002; Krauss *et al.* 2003; Claing 2004; Houndolo *et al.* 2005). SynArfGEF(Po) mRNA is expressed widely in the rat brain and localized at dendrites as well as cell bodies, suggesting activity-dependent local translation (Inaba *et al.* 2004). Although synArfGEF(Po) protein shows a punctate appearance in cell bodies and dendrites of cultured neurons, its subcellular localization has not been characterized in detail to date.

To obtain a better understanding of the functional significance of synArfGEF(Po), we first demonstrated its ability to activate Arf6 and therefore renamed it synArfGEF. Next, we examined the immunohistochemical localization of synArfGEF in the mouse brain. Intriguingly, synArfGEF exhibited somatodendritic localization with a high selectivity for post-synaptic specializations of inhibitory synapses. We further demonstrated the ability of synArfGEF to interact with utrophin/dystrophin and synaptic scaffolding molecule

(S-SCAM) by yeast two-hybrid and pull down assays. These findings indicate that synArfGEF is a novel signaling component at inhibitory post-synaptic sites.

## Materials and methods

All animal protocols were approved by the Animal Experimentation and Ethics Committee of the Kitasato University School of Medicine and followed the guidelines of the National Institutes of Health.

### Vectors

Mammalian expression vectors for synArfGEF (pCAGGS-FLAG-synArfGEF) and GEP100/BRAG2 (pCAGGS-FLAG-GEP100) were made by amplifying the coding regions of rat synArfGEF and mouse GEP100 using PCR with primers containing *EcoRI* restriction sites (underlined) as follows: sense, 5'-GAATTCATGGAGAGCCTGCTGGAGAACCCGG-3' and antisense, 5'-GAATTCTACACCAGGCTCCTGGAGCCACTG-3' for synArfGEF; sense, 5'-GAATTCATGCTAGAACGCAAGTATGGGGGAC-3' and antisense, 5'-GAATTCTCTTAGGAGCACAGCACTGGAGGCTG-3' for GEP100. After subcloning into pGEM-T Easy (Promega, Madison, WI, USA), the cDNA fragments were digested with *EcoRI* and ligated into the same restriction site of pCAGGS-FLAG (Niwa *et al.* 1991; Sakagami *et al.* 2005). A mammalian expression vector for IQ-ArfGEF/BRAG1, pCAGGS-FLAG-IQ-ArfGEF/BRAG1, was described previously (Sakagami *et al.* 2008). The expression vectors for S-SCAM [pCneoMyc S-SCAM (1–1277), (1–301), (295–578), (423–578)] were described previously (Sumita *et al.* 2007). The expression vectors for C-terminally hemagglutinin (HA) epitope-tagged Arf1 and Arf6 in pcDNA3 (Hosaka *et al.* 1996) were kindly provided by Dr Kazuhisa Nakayama (Kyoto University). The expression vector for C-terminally FLAG-tagged Arf6(Q67L) mutant in pCAGGS-neo (Tanabe *et al.* 2005) was kindly provided by Dr Masanobu Satake (Tohoku University).

For Arf pull down assays, the bacterial expression vector containing the GAT domain of Golgi-localizing,  $\gamma$ -adaptin ear homology domain, Arf-binding protein 1 (GGA1) (Shinotsuka *et al.* 2002) was kindly provided by Dr Kazuhisa Nakayama (Kyoto University).

For pMAL-SXN, a bacterial expression vector that has the same reading frame for the *SaII* cloning site as that of pGEX4T-2 (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA), oligonucleotides containing *SaII*, *XhoI* and *NotI* sites (5'-AATTGTCGACTCGAGCGGCCGCTGCA-3' and 5'-GCGGCCGCTCGAGTCGAC-3') were annealed and ligated into the *EcoRI* and *PstI* sites of pMAL-c2 (New England Biolabs, Beverly, MA, USA). To prepare antigens for immunization and affinity purification, the N-terminal region (amino acids 1–293) of rat synArfGEF, the entire coding region of mouse gephyrin, the region between PDZ1 and PDZ2 domain of rat S-SCAM (amino acids 510–570), the region containing 13th and 14th spectrin repeats of mouse utrophin (amino acids 1761–2101) were amplified by PCR with the following primers containing a *SaII* site (underlined) in sense primers and a stop codon (small letters) in antisense primers: 5'-GTCGACCCATGGAGAGCCTGCTGGAGAACCCGG-3' and 5'-ctaTAGGTCAAGGGAGAGTTCGTACTC-3' for synArfGEF; GTCGACCATGGCGACCGAGGGAATGATCCTCAC-3' and tcaTAG

CCGTCCAATGACCATGACATC-3' for gephyrin; 5'-GTCGACCTGTCGTGGCTACCCTTTGCCCTTTG and 5'-ctaGTGCAAAGAATGAGGTGGCCGGTCTG-3' for S-SCAM; 5'-GTCGACGACCCTGCTGGAAGTGTCAAGCTGC-3' and 5'-ttaCGTTAACAGCAGGTGACCTCATCTAGCC-3' for utrophin. After subcloning into pGEM-T Easy, the cDNA fragments were digested with *SaII* and *NotI* and ligated into the same restriction sites of pGEX4T-2 and pMAL-SXN.

For *in vitro* binding assays, the C-terminal region of rat synArfGEF (amino acids 1122–1194) was amplified by PCR with primers containing a *SaII* site (underlined) (5'-GTCGACCCATGGAGCCCTGCTGAGCCAGGCTC-3' and 5'-CTACACCAGGCTCCTGGAGCCACTG-3'). After subcloning into pGEM-T Easy, the cDNA fragment digested with *SaII* and *NotI* was ligated into the same restriction sites of pGEX4T-2. The C-terminal regions of utrophin corresponding to amino acids 2961–3429, 2691–3058, and 2691–2843 and dystrophin corresponding to amino acids 2937–3685 were amplified by PCR using the primer combinations listed in Table S1 and ligated into pGEM-T Easy. The inserts were digested with *SaII* and *NotI* and ligated into the same sites of pGEX4T-2.

To construct bait vectors for yeast two-hybrid assays, the C-terminal regions of synArfGEF shown in Fig. 7b were amplified by PCR with primer combinations listed in Table S1 and rat synArfGEF cDNA as a template. After ligation into pGEM-T Easy, the inserts were ligated into *SaII* and *NotI* sites of pDBLeu (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA) downstream and in frame with the GAL4 DNA binding domain. For pDBLeu-synArfGEF(PPPPY → PPAPA), mutations were introduced in a PY motif at the C-terminus of synArfGEF using the PrimeSTAR mutation basal kit (Takara, Tokyo, Japan) with pDBLeu-synArfGEF(1122–1194) and mutagenesis oligonucleotides (sense, 5'-CCCCAGCCCCAGCCAACCACCTCACCAGTT-3'; antisense, 5'-GTGGTTGGCTGGGGCTGGGGGTGGGGGCAGTGG-3'). To construct prey vectors encoding truncated mutants of utrophin and dystrophin as shown in Fig 6a, PCR was carried out with the primer combinations listed in Table S1. After ligation into pGEM-T Easy, the inserts digested with *SaII* and *NotI* were ligated into the same sites of pPC86. All inserts created in this study were confirmed by Sanger DNA sequencing.

### Arf Pull down assay

The GEF activity of synArfGEF was examined by Arf pull down assays with GGA1 as described previously (Takatsu *et al.* 2002; Sakagami *et al.* 2006). COS-7 cells were transfected with pcDNA3-Arf1-HA or pcDNA3-Arf6-HA in the presence or absence of pCAGGS-FLAG-synArfGEF using Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Cells were lysed in a buffer containing 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1% sodium dodecyl sulfate (SDS), 0.5% sodium deoxycholate, 1% Triton X-100, 10% glycerol and a cocktail of protease inhibitors (Complete Mini<sup>TM</sup>, Roche, Mannheim, Germany). After centrifugation, the supernatants were incubated with 40  $\mu$ g of glutathione S-transferase (GST)-GGA1 fusion protein immobilized on glutathione-Sepharose 4B (GE Healthcare) for 1 h at 4°C. The precipitates and lysates were separated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and subjected to Western blot analysis with anti-HA (Clontech Laboratories, Palo Alto, CA, USA) or anti-FLAG antibodies (M2, Sigma-Aldrich, Inc., St Louis, MO, USA). Immunoreactive bands