

治験薬年報

ai

アイ・レポート

Report 2011

Annual Investigational-Drug Report

10 抗うつ剤



株式会社 シーマ・サイエンスジャーナル

凡例

● 市場規模と売上高上位品目

5年間の薬効群別の市場規模と主な製品の売上高を収載しました。年商は表記（例えば薬価ベースなど）のない限り全て決算ベースとしました。出所は①各社の決算報告②当社の実施したアンケート調査③当社独自の調査です。また、年度は決算ベースとしており、例えば2008年の売上高は2008年4月～2009年3月（2009年3月期）となります。

● 患者数

①各領域の学協・学会の調査報告（例えば日本透析学会による透析患者数）や厚生労働省の研究班による大規模調査（例えば厚生労働省アレルギー総合研究事業研究報告による気管支喘息・アトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎患者数）を第1選択とし、それらが存在しない場合に、②「厚生労働省国民生活基礎調査」の「障害」「有訴者」「通院状況」を第2選択としました。③さらに、第3選択には厚生労働省が3年ごとに実施している「患者調査」としました。患者調査には「ある1日において継続的に医療を受けている患者の数」を疾病別に推計した「推計患者数」と、推計患者数に調査日以外の再来患者数を加えた「総患者数」の両者があるが、本書では主に総患者数を記載しました。継続性、統一性、網羅性から③の患者調査が最も信頼性が高いとされますが、実数より4～6割少ないとするのが一般的な見方とされております。

本書の使い方

本書（ai Report）は医薬品の市場と治験薬の動向を110以上の分野に分けて分析・展望したものです。各分野は「総合分析」「市場動向」「開発動向」の3つから構成されています。

全ての分野の現在の医薬品の市場と今後を展望するために、「総合分析」では、新薬の歴史、対象患者数の推移、対象疾患のガイドラインやエビデンスも含めた学術情報などを解説し、海外も含めた大規模試験の結果を調査してあります。「市場動向」では売上げの推移とともに製品の特徴と今後の見通しを考察してあります。また、できる限り欧米の市場も加えてあります。「開発動向」では、全世界の新薬候補品（パイプライン）について、①現市場へおよぼす影響②新薬候補品の市場における位置付けの2点に重点を置いて解説してあります。

10 SSRI・SNRI・NaSSA・双極性障害治療剤 抗うつ剤



総合分析

うつ病は、一般に長期にわたり重度のうつ状態が続く「大うつ病」、躁状態とうつ状態を繰り返す「双極性障害」、軽いうつ状態が長期間続く「気分変調症（気分変調性障害）」に分類される。現在広く用いられている米国精神医学会診断基準の最新改定版「DSM-IV TR」では、気分障害の下位項目に大うつ病性障害と気分変調性障害、双極性障害が分類されている（表10-1）。

従来の診断基準ではうつ病の成因を仮定し、それを基に分類していたが、診断者によって不一致率が高いのが欠点であった。

これに対しDSM分類はうつ症状の数と症状の期間を基に総合的に診断する「操作型診断」と呼ばれるもので、臨床経験のみに

頼ることなく合理的に診断し治療しようとするものである。DSM分類によるとうつ病の症状9つ（表10-2）のうち、「抑うつ気分」と「興味と喜びの喪失」を含む5つのエピソード（症状の発現している状態）が2週間以上あり、躁がなければ大うつ病性障害となる。

また、双極性障害のうち「双極Ⅰ型障害」は、躁もうつも重い躁うつ病であり、「双極Ⅱ型障害」は躁が比較的軽度の躁うつ病である。

さらに「気分変調性障害」は、少なくとも2年間は抑うつ気分がある日がない日よりも多く、大うつ病エピソードの基準を満たさない抑うつ症状を伴うのが特徴である（Prog Med 27(9)1979-1984(2007.9)）。

1990年代後半、企業のリストラなどによる社会的なストレスの増大でうつ病患者の増加が社会的問題になり始めた。2000年代になり、働き盛りの世代でのうつ病の増加が明らかになり、厚労省は「働く人のメンタルヘルス対策」、「10代、20代のメンタルサポート」などうつ病対策を打ち出した。現在、うつ病患者は650万人にまで増えたと推定されている。

うつ病潜在患者数	650万人(2005)
(受療者)	108万8000人(2008))
うつ病患者数	
(米)	910万人)
(欧)	2400万人(2002))
(全世界)	1億5400万人(2002))
双極性障害患者数(受療者)	約12万人(2008)
(米)	200万人)
(欧)	430万人(2002))
(全世界)	2830万人(2002))
社交不安障害患者数	300万人
(欧)	700万人)
パニック障害患者数	300万~400万人
(欧)	419万人(2002))
(全世界)	2940万人(2002))
強迫性障害患者数	
(全世界)	5000万人以上)
心的外傷後ストレス障害患者数	
(欧)	419万人(2002))
(全世界)	2300万人(2002))
抗うつ剤市場規模	1100億円(2010)
(全世界)	254億ドル(2010))

WHOプロジェクトの一環として行われた世界精神保健日本調査（WMH-J 2002-2006）によると、日本で過去1年間に大うつ病性障害のあった人は2.1%、生涯有病率は6.2%と、成人の16人に1人が生涯に1度、50人に1人、約300万人が過去1年にうつ病を経験していることがわかった（治療学 42(2)125-128(2008.2)）。1997年～1999年の調査（WHO-ICPE）では、過去1年間の有病率は1.2%、生涯有病率は3.0%であったことから、5年間でほぼ倍に増えたことになる（医学のあゆみ 219(13)925-929(2006.12.30)）。

実際に気分障害（うつ病・躁うつ病）のため医療機関を訪れた人は、1996年から1999年は年間約43万人から約44万人と横バイであったが、2003年は約71万人へと急増した。2005年はさらに約92万人、2008年はついに100万人を超え、1999年からの9年間に2.4倍に増加した（図10-1）。

男女別では女性のうつ病・躁うつ患者の方が男性より1.7倍多い。特に30歳代女性は9年間で3.3倍に増え、40歳代男性は2.7倍に増えており（表10-3）、子育て、仕事の負担が患者数の増加の要因となっている。

この9年間の入院患者はいずれの年度も2万8000人前後で変わらず、外来患者で急増している。

三木内科クリニック院長の三木治氏は、うつ病患者の増加は「一般社会への啓発が広がり、内科医を中心とする一般診療科医の理解が深まった結果、受診率と診断率が高まったため」と分析している（Prog Med 27(9)1989-1993(2007.9)）。

「うつ病は心の風邪」といわれるまでにうつ病の治療が大衆化し、気軽に病院を訪れた結果、外来患者が急増した。実際三木氏らの調査でも、うつ病症状を訴える人の初診科は精神科・診療内科10%に対して内科が64.7%と、7割以上が内科といわれる欧米並みになってきた。

日本では、欧米に遅れること10年、1999年に初めて選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）と呼ばれる新しいタイプの抗うつ剤が登場し、販売

表10-1 気分障害の分類（DSM-IV）

うつ病性障害	
大うつ病性障害	6.16(2.13)
気分変調性障害	0.72(0.32)
双極性障害	
双極Ⅰ型障害	0.18(0.03)
双極Ⅱ型障害	0.13(0.09)
他の気分障害	

数字は生涯有病率(12ヵ月有病率)

表10-2 大うつ病症状のエピソード

①	抑うつ気分
②	興味・喜びの減退
③	食欲の減退または増加
④	不眠または睡眠過多
⑤	精神運動の焦燥または抑止
⑥	易疲労感または気力の減退
⑦	無価値感または罪責感
⑧	思考力や集中力の減退
⑨	自殺念慮または自殺企図

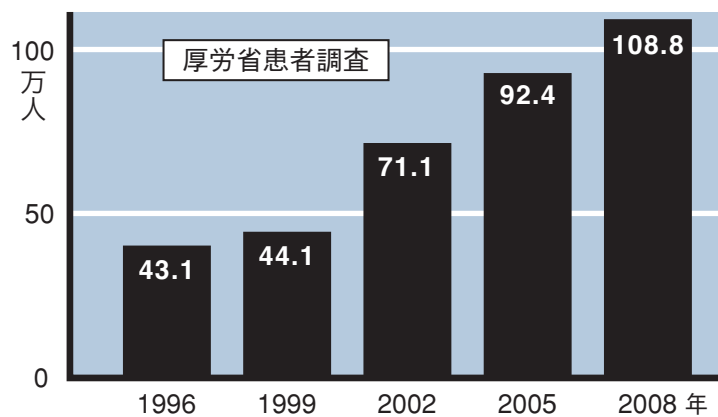


図10-1 気分障害総患者数

企業による潜在患者の掘り起こしもあって2～3年で2倍以上も新薬市場が拡大した。

ところが、「早期受診で早期治療したからと言って患者が増えた分だけ治せるようになったわけではないというのが現場の医師の声」と指摘するのは、防衛医科大学校精神学講座の野村総一郎氏。同氏は、抗うつ剤の伸びと自殺率の減少は相関するという北欧のデータ（臨床精神薬理 8(4)605-614(2005.4)）に対しても、「抗うつ剤で病気が改善し自殺が減るから早期に治療すべきとは素直に解釈できない」とする。

東京慈恵会医科大学精神医学講座の中山和彦氏は、「日本で自殺者が急カーブで上昇し3万人を超えたのはバブル崩壊後の1995年から1999年ごろだが、うつ病患者の急増期はむしろ2002年以降、自殺者数が横バイとなった時期」と指摘している（臨床精神薬理 8(4)585-591(2005.4)）。

うつ病の薬物療法の主役となる抗うつ剤は、現在計19種類が使用できるようになった。日本では1959年以降1998年までに13種類が発売された（表10-4）。このうち、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤の「サフラジン」は、肝障害などの副作用のため1997年に製造中止となった。これを除き、12種類の第一世代・第二世代の抗うつ剤が販売されてきた。

第一世代と呼ばれる三環構造のイミプラミンに抗うつ効果が発見されたのは1957年。同剤は1959年に日本で発売された。その後、イミプラミンの化学構造の一部を変えた三環系抗うつ剤（TCA）が開発され、日本にも1960年代から1980年代に導入された。

1980年代になり、TCAの副作用の原因となる抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用を改善した四環系抗うつ剤が開発され、順次日本でも発売された。

だが、TCAや四環系抗うつ剤と同様に「うつ病のモノアミン仮説」に基づく作用メカニズムを持ちつつ安全性、忍容性の面で従来の抗うつ剤よりすぐれることから、欧米で専門医に限らず一般診療科医にも広く用いられるようになったSSRIやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動剤（NaSSA）などの新世代では欧米より10年遅れることになった。

日本ではSSRI 4剤、SNRI 2剤、NaSSA 1剤が登場したが、海外ではすでにSSRIは6剤、SNRIは3剤が発売されている（図10-2）。

新世代の抗うつ剤が欧米の1/3以下しか発売されていない原因の1つに、日本の臨床試験実施基準（GCP）が国際化への移行期にあったことが挙げられる。もう1つは、日本の医師の約9割が精神科領域

表10-3 男女・年齢別の気分障害総患者数の増加数

	2008年		1999年		増加数	
	男	女	男	女	男	女
20歳未満	6	9	2	2	4	7
20歳代	25	60	12	18	13	42
30歳代	79	102	25	31	54	71
40歳代	84	105	31	40	53	65
50歳代	71	97	31	52	40	45
60歳代	59	120	36	64	23	56
70歳代	46	118	19	56	27	62
80歳以上	15	46	3	15	12	31

■ 3倍以上増加

出典：厚労省「患者調査」

■ 2倍以上増加

表10-4 日本で販売された抗うつ剤

分類	発売年度	一般名	商品名	会社名	
第一世代抗うつ薬	MAO阻害剤	1964	サフラジン	サフラ*	小野薬品
	三環系抗うつ薬	1959	イミプラミン塩酸塩	トフラニール	アルフレッサファーマ
		1961	アミノトリプチリン塩酸塩	トリプタノール	日医工
		1967	トリミプラミンマレイン酸塩	スルモンチール	塩野義製薬
		1971	ノルトリプチリン塩酸塩	ノリトレン	大日本住友製薬
		1973	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール	アルフレッサファーマ
第二世代抗うつ薬	三環系抗うつ薬	1981	アモキサピン	アモキサン	ファイザー・武田薬品
		1981	ロフェプラミン塩酸塩	アンプリット	第一三共
		1991	ドスレピン塩酸塩	プロチアデン	科研製薬
	四環系抗うつ薬	1981	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール	ノバルティスファーマ
		1983	ミアンセリン塩酸塩	テトラミド	MSD
		1989	セチプチリンマレイン酸塩	テシプール	持田製薬
	トリアゾロピリジン系	1991	トラドゾン塩酸塩	レスリン	MSD
デジレル				ファイザー	
第三世代抗うつ薬	SSRI	1999	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール	Meiji Seika ファルマ
			ルボックス	アボットジャパン	
		2000	パロキセチン塩酸塩水和物	バキシル	GSK
		2006	セルトラリン塩酸塩	ジェイゾロフト	ファイザー
		2011	エスタロプラムシュウ酸塩	レクサプロ	持田製薬・田辺三菱製薬
第四世代抗うつ薬	SNRI	2001	ミルナシبران塩酸塩	トレドミン	旭化成・ヤンセンファーマ
		2010	デュロキセチン塩酸塩	サインバルタ	塩野義製薬・日本イーライリリー
	NaSSA	2009	ミルタザピン	レメロン	MSD
				リフレックス	Meiji Seika ファルマ

*販売中止

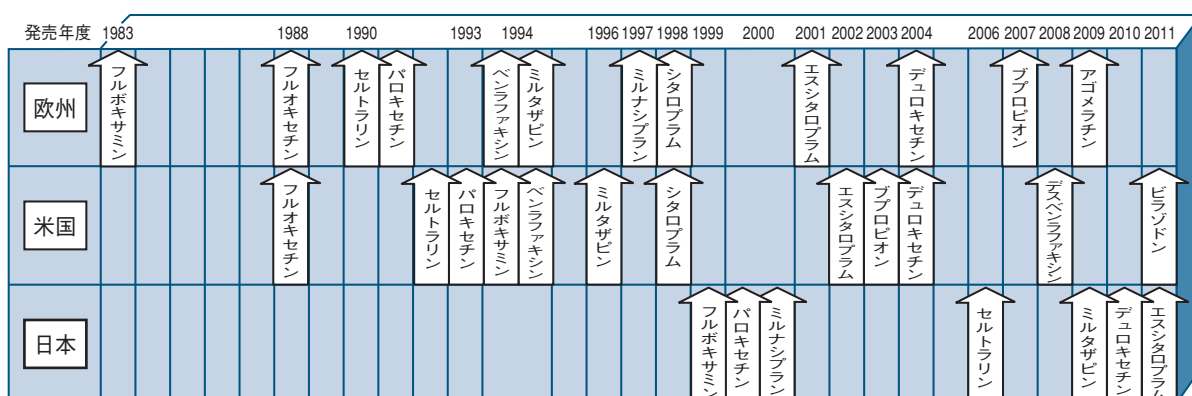


図10-2 日米欧における次世代抗うつ剤の発売年度

の臨床試験でプラセボを使った対照試験に強い抵抗感を持っていることが新しい抗うつ剤の開発を困難にしたとも指摘されている（医学のあゆみ 219(13)937-942(2006.12.30)）。

欧米で発売されている抗うつ剤が日本で未承認であり、国民に提供されていない「ドラッグラグ」は今後も続くことになる。日本の抗うつ剤の問題点である臨床開発着手の遅れ、国際共同治験への参加の少なさが未だ解消されていないからである。

2007年9月に、厚労省と医薬品医療機器総合機構（PMDA）などがまとめた「国際共同治験に関する基本的な考え方」の中では国際共同治験への積極的な早期からの参加などが盛り込まれ、その後国際共同治験の参加が2割近く増えた。しかし、その7割がフェーズⅢからの参加であり、早期からの参加はなお課題となっている。薬剤設計や用量設定の段階から参加しないと、日本人にあった薬剤開発は望めないからである。

また、臨床試験自体についても、国内の症例集積性が低く、臨床現場にも課題があることが指摘されている（臨床精神薬理 13(1)255-263(2010.1)）。

日本の気分障害治療ガイドラインの作成にも携った防衛医科大学校精神科学講座教授の野村総一郎氏は、「抗うつ剤は1剤では通常30%程度の有効性しか得られないが、ステップワイズに使うことで6割程度の有効性が確保できる。逆に言えば4割の患者には全く効かないことになる。そこで新たな薬剤の開発に期待がかかる」という（日経メディカルエクスプレス：1(2010.1)）。

では、どのような抗うつ剤がどのように使用されているのか。各国のうつ病に関するガイドラインをみると、第一選択の抗うつ剤はSSRI、SNRIなどの新世代薬を推奨するものが多い（表10-5）。ただし、安全性や忍容性から新

世代薬を推奨しつつも、総じて患者の意向、過去の治療歴などを個別に総合的に判断し薬剤を検討すべきという記載が多く見られる（臨床精神薬理 14(6)993-1000(2001.6)）。

野村氏は、現在の治療の組み合わせ方、すなわち治療アルゴリズムをより洗練されたものにする研究も欠かせないという。治療のアルゴリズムでは、スイッチング（切り替え）、オーグメンテーション（強化療法）、コンビネーション（併用）

表10-5 各ガイドラインにおける第一選択薬

ガイドライン(国名)	発行年	第一選択薬
精神医学講座担当者会議(日本)	2010	SSRI SNRI
精神科薬物療法研究会(日本)	2003	SSRI SNRI (軽症・中等症) TCA non-TCA SSRI / SNRI (重症)
米国精神医学会(APA)(米国)	2010	SSRI SNRI
TMAP(米国)	2008	ミルタザピン ブプロピオン
米国内科学会(ACP)(米国)	2009	SSRI SNRI ミルタザピン ブプロピオン ネファゾドントラゾドン
NICE(英国)	2009	SSRI (ジェネリック)
生物学的精神医学会世界連合(WFSBP)(60以上の国と地域)	2007	特定せず
CANMAT(カナダ)	2009	SSRI SNRI ミルタザピン など

出典：臨床精神薬理 14(6)993-1000(2001.6)

などを使い分ける。

ただし、「3剤以上の組み合わせでは副作用が増え、相互作用も複雑になるので避けるべき。SSRI同士の組み合わせは2剤でも望ましくない」と指摘する。最近では、非定型抗精神病薬と抗うつ剤の組み合わせも注目されている。うつ病は1年で65%程度が治るものの、5年間で50%が再発するといわれ「再発を防ぐ治療法の開発が特に重要」という。

2010年に発行された日本の精神医学講座担当会議による「気分障害治療ガイドライン」（第2版）では、薬物療法の第一選択については忍容性が高く、抗うつ効果がTCAに匹敵するSSRI、SNRIを挙げているが、「現段階では卓越した抗うつ剤は存在しない」としている。ただ、最近特にSSRIによりイライラ、焦燥などの賦活症候群（アクチベーションシンドローム）と呼ばれる副作用が4～5%の割合で生じることが指摘されるようになり、注目しておく必要がある。またSSRI、特にパロキセチンでは急激な減量・中止により、逆に不安・焦燥、反動的な抑うつ傾向が高まる場合があり、中止に際しても緩徐に行う必要があると記載している（総合臨床 59(増刊)233-235(2010)）。

抗うつ剤による副作用のうち、不眠・焦燥と眠気は対極にある。WFSBFのガイドラインは抗うつ剤は鎮静系（眠気の副作用のあるもの）と非鎮静系（不眠・焦燥の副作用のあるもの）に大きく分けている。すなわち四環系抗うつ剤（マプロチリン、ミアンセリン、トラゾドン）とNaSSA（ミルタザピン）は鎮静系（過鎮静）の副作用が多く、逆にSSRI、SNRIは非鎮静系（不眠・焦燥）の副作用が多い。

米FDAは2004年3月に他害行為や自殺関連につながる抗うつ剤による中枢刺激作用をアクチベーションシンドロームとして、「不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態」などを列挙した。

一方、新世代の抗うつ剤の効果はどれも一様と考えられてきたが、日英伊の研究者による「コクラ

ン共同計画抑うつ・不安・神経レビューグループ」のメタ解析（MANGAスタディ）は、これまでと異なった「MTM」と呼ばれる手法で、新世代の抗うつ剤12剤の有効性と忍容性をランク付けした。この手法ではたとえばA薬とB薬を比較する際、A薬とB薬を直接比較した試験だけでなく、A薬とC薬、B薬とC薬を比較した試

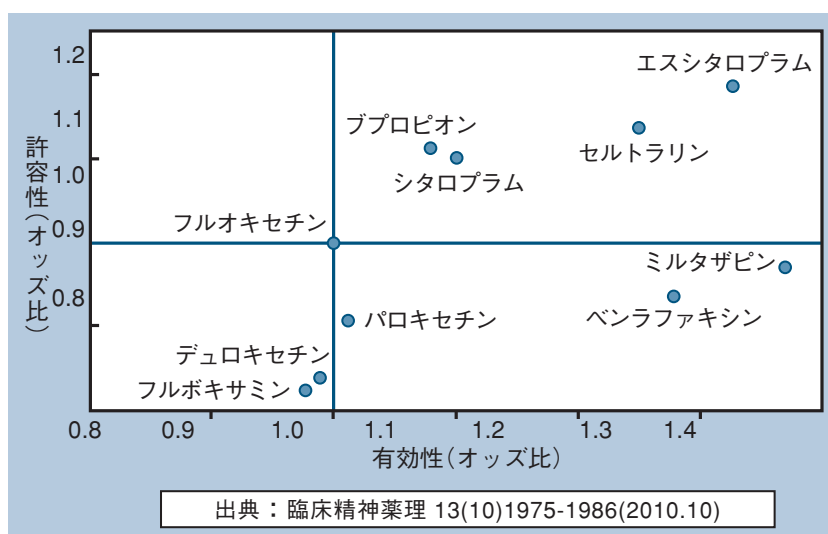


図10-3 MANGAスタディにおける2つの側面から見た新世代抗うつ剤

験のデータからもC薬を介して間接的にA薬とB薬を比較するなど、あらゆる間接的な比較も行った。また、効果の強弱だけでなく、副作用や効果不十分など種々の要因による中断ケースを見た「許容性」の面でも比較した。この有効性（オッズ比）と許容性（オッズ比）をフルオキセチンを基準薬として見ると、有効性のランキングが高いのは順にミルタザピン、エスシタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシンであり、許容性はエスシタロプラム、セルトラリン、プロピオン順で高かった。したがって、有効性と許容性が最もバランスよくすぐれていたのはエスシタロプラム、次いでセルトラリンであった（図10-3）（臨床精神薬理 13 (10)1975-1986(2010.10)）。

抗うつ剤の市場動向

日本の抗うつ剤の市場規模は、SSRIが登場する1999年までは150億円規模で推移していたが、SSRIとSNRIの発売後に20%以上の伸び率で急成長した。2002年に500億円を超えると、2005年は800億円、2007年までに1000億円規模に膨張し、SSRIとSNRIの登場により9年間で5倍に市場が拡大した（図10-4）。ただし、この急拡大は薬価の高いSSRIとSNRIの使用によるものであり、市場規模は5年間で1.8倍も拡大したが、この間の抗うつ剤の使用量（売上錠数）は1.4倍増にとどまっている。

橋クリニックの山口聡氏らは、抗うつ剤市場の売上げ実績は新規型と従来型でほぼ9対1だが、使用量は5.5対4.5とほぼ拮抗しているという全国規模の精神科医へのアンケート調査の分析から、「少なくとも各診療所の医師レベルでは新規型と従来型の使用に関して患者の症状により、柔軟に対応しているようだ」という（臨床精神薬理 10(10)1843-1852(2007.10)）。

2005年の売上高から見た抗うつ剤の市場規模はSSRIとSNRIが前年比17%の710億円（決算ベース）に対し、第二世代は12%増の75億円、第一世代は2%増の35億円であった。また、リーマスなどの気分安定剤は3%増の25億円であった（臨床精神薬理 10(2)295-305(2007.2)）。

2006年もSSRI「ジェイゾロフト」（セルトラリン）の発売でSSRIとSNRIは23%増の770億円と市場の89%を占めた。し

かし、ジェイゾロフトを含むSSRIの3成分は2008年3月の薬価改訂で全て約10%の薬価引き下げとなったため、SSRIとSNRIの売上げは約900億円、86%のシェアにとどまった（表10-6）。

抗うつ剤全体の市

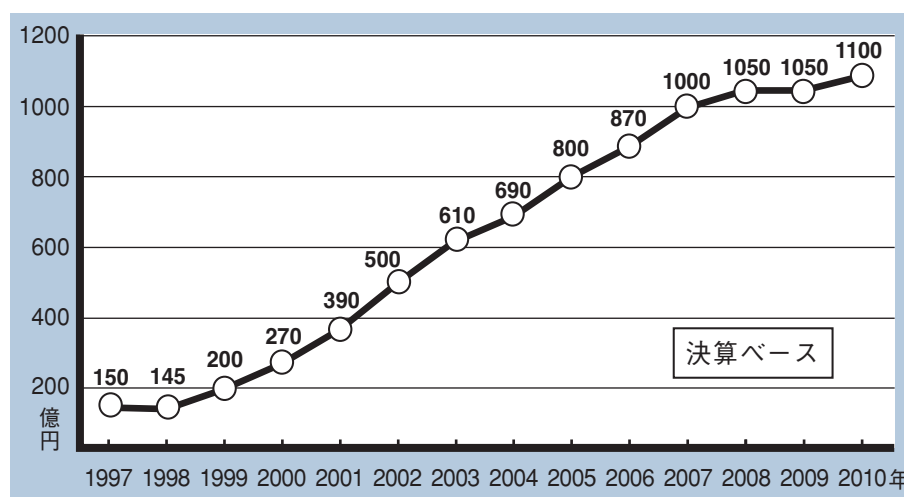


図10-4 抗うつ剤市場規模の推移

表10-6 抗うつ剤の売上高上位品目

億円(決算ベース)

商品名	薬品名	会社名	発売年月	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
パキシル	パロキセチン塩酸塩	GSK	2000.11	340	430	480	500	475	440	400
ジェイゾロフト	セルトラリン塩酸塩	ファイザー	2006.7	-	-	10	80	150	200	220
ルボックス	フルボキサミンマレイン酸塩	アステラス製薬	1999.5	87	103	111	110	100	94	82
デプロメール	フルボキサミンマレイン酸塩	Meiji Seika ファルマ	1999.5	77	91	90	100	90	85	75
リフレックス	ミルタザピン	Meiji Seika ファルマ	2009.9	-	-	-	-	-	15	65
トレドミン	ミルナシブラン塩酸塩	旭化成ファーマ	2000.10	57	62	60	63	57	50	35
サインバルタ	デュロキセチン塩酸塩	日本イーライリリー	2010.4	-	-	-	-	-	-	34
リーマス	炭酸リチウム	大正製薬	1980.2	23	24	22	20	20	25	25
レメロン	ミルタザピン	MSD	2009.9	-	-	-	-	-	5	25
テトラミド	ミアンセリン塩酸塩	MSD	1983.4	15	15	15	15	15	15	15
トレドミン	ミルナシブラン塩酸塩	ヤンセンファーマ	2000.10	25	30	30	30	30	25	15
サインバルタ	デュロキセチン塩酸塩	塩野義製薬	2010.4	-	-	-	-	-	-	15

場も2008年は1050億円と1000億円の大台を超えたものの前年比5%増にとどまり、2009年、2010年もそれぞれ1050億円、1100億円と成長にかげりが見え始めた。

抗うつ剤の世界市場

WHOによると2002年の全世界のうつ病罹患患者は1億5400万人であった。また、過去1年間に大うつ病を経験した人の割合は日本や中国は2~3%だが、欧は4%前後、米では7%を上回る（医学のあゆみ 219(13)925-929(2006.12.30)）。特に米では、うつ病患者は1700万人（うち大うつ病性障害が910万人、双極性障害200万人）に達し、うつ病による経済的負担は44億ドルにのぼり、冠動脈心疾患と同程度と算出されている（臨床精神薬理 6(7)879-884(2003.7)）。

一方、1983年にスイスで初めてSSRIのフルボキサミンが発売されたのをはじめ、欧米やアジアのほとんどの国で6種類のSSRIと3種類のSNRIが発売され、日本では発売されていないノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害剤（NDRI）などの次世代抗うつ剤も発売され選択肢も広がっている（医薬ジャーナル 43(S1)496-503(2007.1)）。

世界の抗うつ剤市場も、米で1988年に登場した「プロザック」（フルオキセチン）や1993年に登場した「パキシル」（パロキセチン）などのSSRIが牽引役となり、1999年の57億ドルから2009年までの10年間に4倍強の233億ドルまで拡大した。さらに、2010年も前年比9%増の254億ドルの巨大市場に成長した。

しかし、多くのSSRIやSNRIは特許満了の時期にきており、後発品の参入に直面している。1998年に

表10-7 主な抗うつ剤の世界売上高

商品名	薬品名	会社名	承認年	2007	2008	2009	2010
Cymbalta	duloxetine hydrochloride	米Eli-Lilly社	2004年	2103	2697	3075	3481 百万ドル
Lexapro	escitalopram	米Forest社	2001年	2292	2300	2270	2315 百万ドル
Effexor	venlafaxine hydrochloride	米Pfizer社	1993年	3794	3928	3000	1718 百万ドル
Cipralex	escitalopram	デンマーク Lundbeck社	2001年	4094	4829	5320	5808 百万クローネ
Paxil / Seroxat	paroxetine hydrochloride	英GSK社	1990年	553	514	523	482 百万ポンド
Zoloft	sertraline hydrochloride	米Pfizer社	1990年	531	539	516	532 百万ドル
Lexapro	escitalopram	デンマーク Lundbeck社	2001年	2594	2464	2451	2443 百万クローネ
Wellbutrin	bupropion hydrochloride	米GSK社	2003年	454	342	132	81 百万ポンド

全世界で28億ドル以上を売上げ、欧米だけでなくアジア諸国でも抗うつ剤市場の半分を占めたイーライリリー社のプロザックが2001年に特許が満了したのをはじめ、グラクソ・スミスクライン（GSK）社の「パキシル／セロザット」（パロキセチン）は2003年の特許切れ後、後発品の攻勢を受け急下降した。ファイザー社の「ゾロフト」（セルトラリン）も2006年7月に特許が切れると、年間売上げが35%も減少した。さらに2007年は75%減少の5億3100万ドルにまで売上げを落とした。GSK社は、パキシルの後継品「Wellbutrin」の売上げが2006年の大幅増から2007年は一転して43%の減少の45億4000万ポンドとなり、2010年までに8100万ポンドまで急下降した（表10-7）。これは1日1回投与の徐放錠（XL）をGSK社に供給しているカナダのバイオベイル社が2007年に米のジェネリックメーカーに150mgの販売を認めため。

世界トップのファイザー社は、米では1993年にSNRIの「エフェクサー錠」の承認を取得したが2008年には特許切れとなり、2009年は約34%減の30億ドルまで減少し、トップの座をルンドベック社の「シプラレクス」（シタロプラム）に明け渡した。

その後、ファイザー社は徐放カプセル「エフェクサーXR」を開発し、全般不安障害やパニック障害などへの適応追加を行い、2006年の売上高は37億2200万ドル（前年比7%増）となった。2007年も前年比2%増の37億9400万ドルと増加を続けたが、徐放カプセルも2010年に特許が消失し、17億1800万ドル（2010年）にまで急速に減少した。

ファイザー社はベンラファキシンのライフサイクル延長策としてベンラファキシンの主要代謝物である「デスベンラファキシン」の開発に着手し、米で2008年3月に成人の大うつ病障害の適応で承認を取得し「プリステイク」の商品名で発売した。デスベンラファキシンはベンラファキシンを含む既存抗うつ剤と異なり、治療用量（1日1回50mg）から投与を開始できる点が利点である。また、肝代謝に依存せず薬物相互作用が少ないのも長所である。

ファイザー社はエフェクサーXRからの切り替えを促進するためプリステークの価格をエフェクサーXRよりも20%安価に設定した。しかし、予想に反してプリステークの売上げは伸びず、2009年は前年比約22%増の8200万ドルにとどまった。

この低迷の要因の1つが、プリステークの添付文書に1日1回50mgを推奨し、「50~400mgでも効果はあるが500mg超では何のメリットもなく、服用中止も高用量が多い」と記載されていること。さらに、米FDAは承認条件として市販後監視で低用量について有効性を確認することや市販後監視で、性能への影響、長期投与で抗うつ効果が維持されるか検証することが義務付けられた。

プリステークは2010年によく4億6600万ドルにまで伸長してきた。しかし、「Mee Too Drug」の批判も一部に上がり、エフェクサーXRの減少分（約13億ドル）を補うまでには至っていない。予定していた欧での発売が延期となったからである。ファイザー社は欧でも「エレフォア」として申請したが、欧医薬品委員会（CHMP）より追加データを要求され、2008年10月に申請（MAA）を撤回した。日本でもワイス（当時）がよく1995年から臨床に着手し、フェーズⅡの結果を基に申請したものの却下された。

ベンラファキシンが特許消失によって売上げを減らしているのとは対照的に新しいSNRIであるイーライリリー社の「サインバルタ」（デュロキセチン）が急速に売上げを伸ばしている。欧米ではうつ病以外に糖尿病性末梢神経障害に関連した神経障害性疼痛で、また欧では腹圧性尿失禁の適応も認められ、2006年は94%増の13億1600万ドルを売上げ、2007年はさらに60%増の21億300万ドルまで拡大した。2009年は日本市場でも発売されたため30億ドルを突破した。2010年には34億8100万ドルでSNRIのトップに立った。2004年の米発売以来95ヵ国で承認され、2010年までに約1800万に処方された。米特許は2013年に切れるが、疼痛関連の適応追加で当面売上げ増は止まらない。

プロザック、パキシル、ゾロフトなどのSSRIが米の特許失効で軒並み売上げを落としている中で、急上昇しているSSRIがデンマーク・ルンドベック社のエスシタロプラムである。米などで提携しているフォレスト社が2007年に23億ドル近く売上げ、世界トップのSSRIの座についた。さらに2010年までに約30億ドルまで拡大した。米の特許失効は2012年までとなっており、数年間はトップの座を維持する。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

SSRIは、効力面では従来のTCAなどと大きな差はないが、うつ病治療の現場を大きく変えた。2005年に行われた第一線の専門医のアンケート調査では73%の医師が第一選択に望ましい抗うつ剤としてSSRIを挙げた（日本医事新報 No.4262：18-24(2005.1)）。

SSRIは、TCAの副作用の問題、治療抵抗性の問題を改善する抗うつ剤として開発された。

TCAもSSRI、SNRIも、うつ病では神経シナプス間の情報伝達物質であるモノアミン（セロトニン、ドパミン、ノルアドレナリンなど）量が減少しているという「モノアミン仮説」に基づく。TCAは、

うつ状態でシナプス間隙で減少している脳内神経系の神経伝達物質セロトニンとノルアドレナリンの量を増加させて効果を発揮する。神経終末からシナプス間隙に放出されたセロトニンとノルアドレナリンは再利用のため神経終末に再び取り込まれるが、TCAはこの経路をブロックし、その結果、シナプス間隙でこれらの量が増える。しかし、TCAはヒスタミン (H_1)、アドレナリン作動性 (α_1)、抗コリン作動性 (ACh) などの受容体にも親和性を示すため、抗コリン系、抗ヒスタミン系の副作用(過鎮静、自律神経症、起立性低血圧症など)が大きな問題となっている。

これに対し、SSRIは選択的にセロトニンの再取り込みだけを阻害する。TCAにもセロトニン再取り込み阻害作用はあるが、TCAがノルアドレナリンの取り込みも阻害するのに対し、SSRIはセロトニン以外はほとんど阻害作用がない点が大きな特徴である(図10-5)。

SSRIはうつ病・うつ状態だけでなく、フルボキサミンが強迫性障害(OCD)、社交不安障害(SAD)に対し、パロキセチンがパニック障害、OCD、SADに対し、セルトラリンがパニック障害に対しても適応を取得している。特に不安障害に対してはSSRIが主要な治療薬となっている。かつて主流であったベンゾジアゼピン系抗不安剤は離脱症状、乱用などの問題から補助的な治療剤と位置付けられている。しかし、野村氏は「日本は欧米に比べて抗不安剤の処方が6~20倍という数字もある。SSRIの普及でベンゾジアゼピン系の処方が見直されるようになった欧米の水準になることを期待する」という(臨床精神薬理 13(10)1875-1882(2010.10))。

社交不安障害(2008年の日本精神神経学会で「社会不安障害」から変更された)は人前で注目されるような状況に対して強い不安や恐怖を感じる疾患。自分が恥をかくのではないかとという心配や、手足の震え、動悸、吐き気、赤面、尿意などの自律神経症状が現れる。多くは10~20代に発症するが、自然治癒が少ないといわれる。社交不安障害の国内患者数は推定100万人以上とうつ病に匹敵する。

世界で初めてのSSRIは1983年の「フルボキサミン」である。

フルボキサミンは1971年にオランダのデュファァー社(後のスイス・ソルベイ社)が開発した単環系構造の化合物で、TCAの抗コリン性副作用を改善した。

日本でも明治製菓(現Meiji Seika)が導入し、ソルベイ製菓(現アボットジャパン)と共同開発、うつ病と強迫障害適応で1999年5月にMeiji Seika(デプロメール)とアステラス製菓(ルボックス)が発売し、日本のSSRI第一号となった。

しかし、フルボキサミンが世界で初めて登場してからすでに16年が経っていた。SSRIは欧米だけでなく、アジア諸国でも抗うつ剤の50%を占めていたが日本では何故か導入が遅れた。

日本では1992年頃にはすでにSSRIという言葉

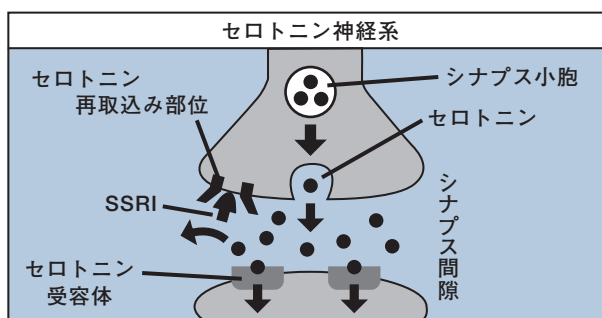


図5 SSRIの作用機序

SSRIは、セロトニンの神経内への再取り込みを選択的に阻害して、シナプス間隙でのセロトニンの量を増加させる。

が用いられ、研究論文や紹介記事の多さではSSRIは古くから使用されてい抗うつ剤に引けをとらない。マスコミがSSRIを「脳内薬品」、「ミラクルドラッグ」などと取り上げたり、欧米で爆発的な売上げを記録したことから、日本でも業者による代行輸入が行われたほどである。

発売前にこれだけ話題となり、かつ研究されたにもかかわらず、日本でSSRIの導入が遅れた原因の1つは、日本初のSSRIともいえる「ジメリジン」（当時藤沢アストラ）が申請されていた1980年当時、開発元の英で「ギラン・バレー症候群」の副作用が報告され、申請が取り下げられたことがあって、行政側が慎重になったことも影響している。フルボキサミンは、「トラゾドン」以来6年ぶりの抗うつ剤であり、その間日本では新しい抗うつ剤は皆無であった。というより1990年代の新薬はこの2品目だけで、6新薬が登場した1980年代と比べても、いかに行政側が慎重になっていたかがわかる。

SSRI旋風のきっかけとなったのが、イーライリリー社が開発した「プロザック」だが、国際誕生までには時間がかかった。

プロザックが合成されたのは1972年であるが、その構造はプロザックの30年も前に誕生した抗うつ剤第1号の「イミプラミン」と同じ抗ヒスタミン剤から生まれた。5年後の1977年に米FDAに治験届けを提出し、臨床を終えたのは欧で世界第1号ともいえるフルボキサミン登場の前年にあたる1982年末である。しかし、プロザックがFDAから認可されるのは1987年末。実に5年間にわたってFDAとリリー社が攻防を繰り返した（臨床精神薬理 1(4)437-441(98.4)）。

プロザックは、1988年に欧米で発売されて以来、2001年8月に特許が切れるまで全世界で220億ドル（約2.7兆円）を稼ぎ出し、約3800万人が使用したと推定される。

米ではうつ病、強迫性障害、過食症に加えて1999年11月には高齢者のうつ病でもFDA承認を得た。また、2000年7月6日には月経前不機嫌性障害（PMDD）の適応でもFDAから承認を取得、8月から「サラフェム」の商品名で発売した。PMDDは、月経2週間前に起こる抑うつ、気分不安定、不安、興奮、怒り、その他の症状を特徴とし、一般によく起こる月経前症候群（PMS）とは、症状のパターン、重症度、障害の程度により区別される。PMDDは症状が重症で、仕事や社会生活に支障をきたすほどと規定され、適齢女性の約3～5%が、米では520万人の女性がPMDDにより引き起こされる症状により生活に影響を受けるとされる（Drug Ther Bull 40(9)70-71(2002.9)）。

さらに、プロザックは欧米でパニック障害や外傷後ストレス障害（PTSD）でも適応追加された。

プロザックは、日本では日本イーライリリーが2000年4月にフェーズⅠに入った。海外データを活用して2002年～2003年に申請予定であった。しかし、当局からブリッジングの条件を満たしていないとされたためフェーズⅢを行ったが、さらに追加試験を求められた。日本イーライリリーは追加試験実施にかかる時間などを考慮し2006年に開発中止を決定し、結果世界で最も有名なSSRIとなったプロザックは日本で発売されることはなかった。

日本第1号のSSRIフルボキサミンは発売2年目で年間100億円を超える大型商品となった。

同剤が発売されるまで10年間も抗うつ剤の新薬が発売されず、「臨床医は渴望状態にあった」（Meiji

Seika)。また、SSRIは三環系に比べ副作用が弱く慢性期の維持療法に適していることが医師に浸透し売上げに繋がったとみている。

フルボキサミンは強迫性障害や社交不安障害への適応拡大もあり、2007年までに2社で210億円を売上げた。その後、ライバルのSSRIの登場、薬価算定見直しの影響を受け、2010年までに157億円まで減少した。アステラス製薬とアボットジャパンが共同販促を展開していたルボックスについては両社の契約満了に伴い、2012年4月からアステラス製薬からアボットジャパンに販売移管することが決まっている。

一般臨床の間でも抗うつ剤が処方されるようになり、多くの潜在患者を受診へと向かわせた原動力となった抗うつ剤がGSKが2000年11月に発売した「パキシル」(パロキセチン)である。国内2番目のSSRIとして登場した。1985年にサンスターが導入しフェーズⅠを開始したが、SSRIに対する認識が十分でなかったために、その後の臨床は行われなかった。プロザックでSSRIが浮上したことから、1992年にGSKが引き継いでフェーズⅠ以降を行い、フェーズⅢからは現・田辺三菱製薬も参画したが、結局、GSKが単独で1998年に申請した。

海外では、1990年に抗うつ剤として英で初めて承認され、2003年5月までにうつ病で106ヵ国、パニック障害で100ヵ国、強迫性障害で98ヵ国、社会恐怖、社交不安障害で62ヵ国、全般性不安障害で62ヵ国、外傷後ストレス障害では46ヵ国で承認された。

日本でパロキセチンは発売1年目の2001年に売上げが100億円に達した。フルボキサミンがうつ病、うつ状態のみの適応症であったのに対して、国内で初めてパニック障害の適応が認められたのが大きい。海外では1990年英で発売されて以来10年間で世界100ヵ国以上、推定1億人以上に使用され、安全性と有効性が確立されているほか、1日1回投与で効果を発揮する特徴も医療現場の支持を得た。

厚労省研究班が2008年に作成した「パニック障害治療ガイドライン」でも抗うつ剤とベンゾジアゼピン系で治療を開始し、抗うつ剤はSSRIが第一選択薬となっており、パロキセチンを10mg1日1回から開始し、徐々に最大20~30mgまで増量することが推奨されている(臨床精神薬理 14(6)1007-1014 (2011.6))。日本ではパニック発作を起こした人も含めパニック障害の患者は300万~400万人と推定される。2009年10月には社交不安障害へも適応が追加された。

日本で、GSKが精神科領域の薬剤を手掛けるのはパロキセチンが初めてとなる。そのため、パロキセチンの専任MRを組織し、当時マーケットの大部分を占めていた精神科領域の医師約1万人のほとんどへ浸透させることに成功した。

2003年に入り、GSKの営業体制は全国15支店(5支店増)に改編し地域密着度を強めたが、パロキセチンの専門MR数は100~110人に達した。

GSKは、2001年からこれまで通院していなかった患者にも疾患の知識や治療の重要性を伝え、受診を促す疾患啓発活動を、片頭痛、呼吸器疾患とうつ病の3領域に絞り込んで行ってきた。なかでもうつ病に対しては2003年5月から全国キャンペーンを展開している。

職場でうつ病の早期受診を促す教材を一般企業に無料配布するなど、啓発活動にも力を入れた。2002年からWebサイトを開設したが3年間で消費者からの問い合わせは20万件におよんだ。

2002年7月からはCNSを得意とする吉富薬品がコ・プロモーションを開始し、2003年は280億円(51%)でシェアトップとなり、2005年までに年間400億円、累計100万人以上の患者に処方された。吉富薬品との協力関係は2010年7月まで続いた。

2010年9月にはGSKが日本独自の低用量製剤として開発した「パキシル5mg錠」を発売した。従来は10、20mg錠で、減量または中止時に10mg錠を半分に割るなどとしており、漸減しやすい低用量の開発が要望されていた。

その結果、2007年の売上げは500億円にまで拡大し、発売時の最大売上見込みを上回る大ヒット商品となった。薬価再算定、ライバルのSNRIなどの登場もあったが、発売から10年が経過した2010年も400億円を維持した。

ファイザーが2006年7月に発売した「ジェイゾロフト」(セルトラリン)は、海外では1980年からフェーズIがはじまり、英米でそれぞれ1990年と1991年に承認されて以来10年以上にわたり100ヵ国以上で使用され、専門医の間では知名度は高かった。

同剤は海外の試験では、口渇、便秘の副作用発現率は、TCA(イミプラミン)の半分以下であることが確認され、パロキセチンと比べて全般に少なく、無力感・疲労感、下痢、発汗、嘔吐などは、むしろ少ない方という報告もある(神経精神薬理 17(4)239-255(95.4)、臨床精神薬理 2(7)691-700(99.7))。

セルトラリンは、薬物代謝酵素のうち5種類のCYPで代謝されるのが大きな特徴。多剤併用時に副作用が少ないのは大きなメリットとなる。セロトニン取り込み阻害活性はフルボキサミンの9倍、パロキセチンの5倍。ノルエピネフリンと比較したセロトニン阻害活性もこれらの5~7倍と選択性もきわめて高い(精神薬理 9(9)1821-1822(2006.9))。血中半減期(24.1時間)は、パロキセチン(14.4時間)、フルボキサミン(11.8時間)より長いことから、離脱症状がより出にくくなると期待されている。また、食後でなくても投与できる利点をもつ。

セルトラリンは、欧米で発売されはじめた1991年から日本でもフェーズIが始まり、抗うつ効果を確認する3本のフェーズIIIを行った。1990年代後半にかけて行ったトラゾドンとアミトリプチリンそれぞれを対照薬とした2本の試験では有意差は認められなかった。その後、2000年代にうつ病とパニック障害の双方でプラセボ対照の臨床試験で日本で初めてプラセボに対する優越性と、再燃抑制効果を調べる「ランダム化治療中止試験」を行い、2004年4月にうつ病とパニック障害の適応で承認を取得し、2006年7月に発売した。

このランダム化治療中止試験は、倫理上日本では実施が難しかったプラセボ対照試験であり、うつ病に対しては非盲検期8週間、二重盲検期16週間、最高1日100mgまで強制増量法でセルトラリンを投与した。その結果、主要評価項目の再燃率は、セルトラリン群(8.5%)の方がプラセボ群(19.5%)より有意に低かった。また、パニック障害に対しても非盲検期の8週間と二重盲検期の8週間、最高1日

で100mgまでを強制増量法で投与し、再燃率はセルトラリン群（10.1%）とプラセボ群（13.2%）で有意差はなかったが、副次評価項目の改善率でセルトラリンの方が有意に高く、パニック発作の回数を有意に減少させた（日本薬理学会誌 128(6)417-424(2006.12)）。

ファイザーは、ピーク時の6年後に482億2000万円を見込み、CNSのMR 550人でマーケティングを開始した。同社は抗うつ剤市場のうち6~7割は専門医による処方と推定し、発売当初は精神科、心療内科を中心に情報提供を行い、それ以外は問い合わせがあった場合に限定してきた。疾患啓発活動も患者向けの小冊子を医療機関に配布しているだけであった。しかし、うつ病患者の6割以上の患者が初診の段階で内科を受診しており、精神科、心療内科は10%にすぎないのが実情（MMJ 4(4)338-339(2008.4)）。そのため、2007年4月から専門医以外の一般医まで拡大した情報提供を開始した。

拡大に際しては、プライマリーうつ病（軽いうつ病）治療の注意点などをまとめた冊子を作成。患者本人や家族向け冊子も用意した。同剤の使いやすさをアピールして競合品との差別化を担う戦略で、中断症候群が少ない上、薬物相互作用が起こりにくい、1日1回時間にかかわらず服用可能、副作用の体重増加が少ないことなどを情報提供した。

日本で3番目のSSRIとなったのが、持田製薬が2011年8月に発売した「レキサプロ錠10mg」（エスシタロプラム）である。日本で初めてSSRIが登場し、ブームを巻き起こしていた2002年にデンマーク・ルンドベック社から導入し、10年近くかけて開発してきた。その間、すぐれた効果と高い忍容性を示すとされたSSRIなど第二世代抗うつ剤の「神話」は大きく揺らいだ。

米で2006年9月までに実施された大うつ病患者約2800例を対象とした「STAD*D試験」では、SSRIのシタロプラムから開始し、治療効果がない場合異なる治療を4段階まで行ったところ、累積の寛解率は67%にすぎず、残る3割近くは4つ以上の治療でも寛解しなかった（臨床精神薬理 10(10)1937-1945(2007.10)）。

意欲向上や社会復帰を早め、うつ病治療を「鎮静」から「活性化」へと変化させるなどインパクトを与えたが「効果への期待が大きかった分、失望も大きかった」との声も上がった（臨床精神薬理 11(1)53-60(2008.1)）。

その一方で、SSRIやNRIのメリットといわれていた「副作用の少ない安全で使いやすい薬剤」とする神話もすでに崩れている。

英GSK社は、大うつ病性障害患者への適応拡大を狙い、7~18歳の小児を対象とした複数の二重盲検プラセボ比較試験を実施していたが、パキシル（パロキセチン）を投与すると自殺に関連する有害事象が2%以上の発現頻度で発生し、実際に死に至った自殺事例はなかったが、プラセボと比べると自殺リスクが2倍に増えることがわかった。このため、GSK社の報告を受けた英規制当局は1993年6月に、該当患者への投与を禁止した。

英では2004年までにプロザック（フルオキセチン）以外の全てのSSRI系抗うつ剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に使用禁止することが告知された。英ではファイザー社のルストラル（セルトラリン）、

アボット社のファベリン（フルボキサミン）、ルンドベック社のセレクサ（シタロプラム）、同社のシプラレックス（エスシタロプラム）のSSRIが対象となった。

米FDAは2004年3月になり、SSRIを製造しているイーライリリー社（プロザック）、ファイザー社（ゾロフト）、GSK社（パキシル）、フォレスト社／ルンドベック社（レキサプロ／シプラレックス）に加えて、他の抗うつ剤（ブプロピオン、ベンラファキシン、ネファゾドン、ミルタザピン）を発売している企業合計10社に、うつ状態の悪化あるいは自殺念慮と自殺行動の発生について十分な観察を行うよう添付文書に黒枠付の警告文を加えることを求めた。

日本では2003年8月から2年半にわたりパロキセチンが18歳未満の大うつ病性障害患者に禁忌とされ、自殺企図のリスクに関する使用上の注意の改訂を行った（臨床精神薬理 8(11)1663-1673(2005.11)）。

日本うつ病学会が2009年にまとめた「SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言」では、24歳以下の自殺関連行動増加や、アクチベーション、中止後症状、他害行為のリスクなどが列挙された。

しかし、効果の高い新薬に対する医師の関心は高い。同じSSRIの間でも効果や副作用スペクトラムの違いがある。欧米と比較して日本で使用できる抗うつ剤のラインアップはまだまだ少ないのが現状であり、欧米並みの選択肢を求める声は根強い。

特にエスシタロプラムは世界90ヵ国以上で販売され、欧米で全抗うつ剤市場で20%以上のシェアを持つSSRIとして日本での発売が待たれていた。

エスシタロプラムは、ルンドベック社が1990年代半ばに開発に着手した。同社が1989年にデンマークで承認を取得後、大うつ病、パニック障害、強迫性障害など世界で延べ1億3500万人以上に使用されたシタロプラムのS-エナンチオマーとして発見したのは1980年代後半だが、光学分割できるようになったためエスシタロプラムの開発が可能になった。

エスシタロプラムは、アロステリック効果を有するSSRI「ARSI」とも呼ばれる作用機序を持ち、ほぼ「純粹」なSSRIといわれる。

SSRIやSNRIはセロトニントランスポーターの主要部位に結合し、結果としてセロトニン再取り込みを阻害する。エスシタロプラムはセロトニントランスポーターの主要部位だけでなく、アロステリック部位にも結合する。この結合によってエスシタロプラムの主要部位への結合が延長され、セロトニン再取り込み阻害作用が増強される。このアロステリック効果によってエスシタロプラムは等量のエスシタロプラムよりも高い有効性を示す。

実際の臨床試験でも国内の試験でプラセボに対し優越性が認められた。また、12種類の抗うつ剤を比較したメタアナリシス「MANGAスタディ」では、有効性が第2位、許容性では第1位とバランスの良い薬剤であることが言える。薬物相互作用が弱く、離脱症状、中断時出現症状が少ないことも明らかになった。

国内臨床試験を実施した横浜市立大学の平安良雄氏は「長期試験で92例の非高齢者で7割が脱落せず

に残り、その中の約7割が寛解した」という（臨床精神薬理 14(8)1333-1347(2011.8)）。

国内でエスシタロプラムを開発した持田製薬は2010年1月に田辺三菱製薬と共同販売で契約し、田辺三菱製薬の子会社で精神科領域のプロモーションに特化した吉富薬品と共同販促を開始した。初年度に両社で約30億円、ピーク時の2017年に約338億円を見込む。持田製薬は全MR 750人が担当する。欧米と同様、日本でも抗うつ剤市場の20%をシェアを狙う。

SNRI（5-HT・NA再取り込み阻害剤）

SNRIとして日本で初めて臨床に入ったのが、仏ピエール・ファブレ社から1987年に旭化成ファーマ（当時・東洋醸造）が導入し、1999年に承認された「トレドミン」（ミルナシプラン）である。ミルナシプランは、1987年にピエール・ファブレ社が合成し、欧を中心の開発が行われ、1996年に仏で承認され翌1997年に発売されるなど、世界25ヵ国以上で承認・発売された。米で1993年に当時のワイス社（現ファイザー社）のSNRIベンラファキシンが承認されており、ミルナシプランは世界では2番目のSNRIとなる。

同剤は、日本初のSSRIであるフルボキサミンとほぼ同時の1989年に臨床に入り、承認も同時期で本来なら評判が高まりつつあるSNRIと同じ新世代薬としてもっと注目されていたはずだが、社会現象にまでなったSSRIの影に隠れてしまった。

SNRIは、SSRIが「シングルアクション」であるのに対し、「デュアルアクション」型とも呼ばれるようになった（臨床精神薬理 5(6)679-684(2002.6)）。

すなわち、SNRIは脳内の神経伝達物質であるセロトニンとノルアドレナリンの再取り込み部位の両方に選択的に結合し、これらの量を調節する（図10-6）。

脳内のセロトニン低下は不安、緊張、焦燥などに、ノルアドレナリン低下は興味の消失、活動性の低下などに関与するといわれる。

ミルナシプランは、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みをほぼ同程度に阻害する。TCAのイミプラミ

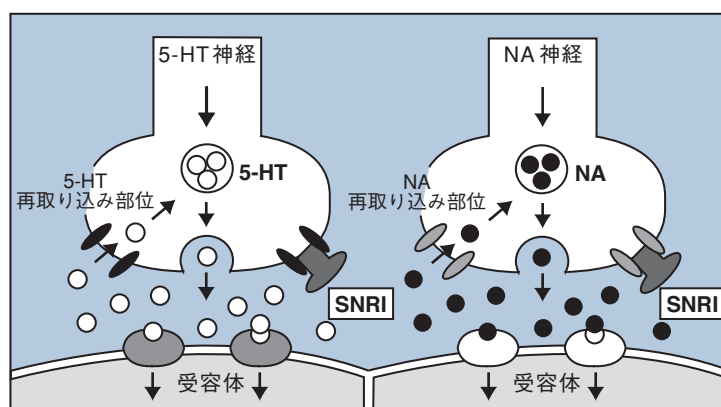


図10-6 SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）の作用機序

5-HT（セロトニン）とNA（ノルアドレナリン）はそれぞれの神経終末から放出され、後シナプス膜上の受容体に結合し、情報を伝える。放出された5-HTおよびNAは、再取り込み部位から神経終末内へ取りこまれる。SNRIは5-HTとNA両方の再取り込み部位に結合し、これらモノアミンの再取り込みを阻害することによりシナプス間隙の5-HTとNA量をバランス良く増加させ、情報伝達を正常化させる。

出典：ペインクリニック 24(4)557-559(2003.4)

ンも同時にセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを同じ強さで阻害するが、イミプラミンの代謝物であるデシプラミンは選択的にノルアドレナリンの再取り込みを阻害する。一方、ミルナシプランは活性代謝物がないことが臨床での作用発現の早さにつながる。

また、イミプラミンやアミトリプチリンなどのTCAは、うつ病で減少している脳内モノアミン、ノルアドレナリンとセロトニン両方の再取り込み阻害によって両モノアミンを強化し抗うつ効果を発現するが、各種神経伝達物質受容体と親和性を有するため、ムスカリン性アセチルコリン受容体に関連する「口渇」、「便秘」、「視調節障害」などの抗コリン作用、 $\alpha 1$ 受容体に関連する「起立性低血圧」などの副作用が問題となった。さらに、キニジン様作用といわれる心毒性があり、大量服薬時の危険性を抱えていた。

ミルナシプランはSSRIと同様これら抗コリン作用や心毒性の問題が解消されている。また、SSRIと異なりミルナシプランの代謝はCYP450によらずグルクロン酸抱合で腎排泄されるため、併用薬との相互作用がなく使いやすいこともわかった。内科をはじめ各科領域では多剤併用となる場合も多く薬物相互作用がないのは利点となる（ファインケミカル 32(2)31-39(2003.7.15)）。

ミルナシプランの抗うつ効果は1週間程度と立ち上がりが良いことも臨床試験で認められているが、これについてはSSRIは3~4週間で縫線核5-HT_{1A}受容体の脱感作を起こすが、ミルナシプランは7日間で縫線核5-HT_{1A}受容体を機能的に脱感作させるという基礎実験で裏付けられている（臨床精神薬理 4(8)1177-1189(2001.8)）。

ミルナシプラんとSSRI（フルオキセチン、フルボキサミン）とを比較したメタ解析では、有効率でも50%対64%でミルナシプラんに軍配が上がっている。一方、ミルナシプラン、TCA、SSRI、プラセボの副作用の比較では、口渇、便秘の抗コリン性副作用はTCAが最も高く、ミルナシプランはSSRIとの中間。これに対し、悪心、嘔吐の消化器症状は、SSRIが最も高く、ミルナシプランはTCAとの中間、という教科書通りの結果が出た。さらに、国内で行われたミルナシプラんとTCA（イミプラミン）の二重盲検試験の結果は、改善率では58%対56%で互角だが、1週目の改善率はミルナシプランが有意に高く、効果発現が早い点でTCAにも勝るといふ、これも予想通りの結果であった（脳の科学 20(4)447-452(98.4)）。

一方、ミルナシプランはメタ解析でSSRIと安全性は同等であるが、SSRIより有意に排尿障害が多いとされた。これはミルナシプランが $\alpha 1$ 受容体を阻害せずにノルアドレナリンの再取り込みだけを阻害する結果、間接的に $\alpha 1$ 刺激作用が起き排尿が障害されるためと解釈されている（臨床精神薬理 5(12)1703-1707(2002.12)）。

しかし、日本における承認時の排尿困難などの泌尿器系副作用は1.28%で、パロキセチン（1.43%）、フルオキセチン（3.79%）などのSSRIと同等かむしろ低くなっている。2001年6月5日までの市販後臨床試験の中間解析でも2.09%で、フルボキサミン（2001年1月末までの1年半で0.37%）よりやや高いが、承認時とあまり差はない（臨床精神薬理 5(6)693-700(2002.6)）。

さらに、SSRIはTCAに比べて性機能障害が深刻な問題となっているが、ミルナシプランの場合、日本より4年早く導入された仏をはじめ、他の欧諸国でも、また、日本で発売された1年後の報告でも性機能障害はほとんどみられていない（臨床精神薬理 5(8)1159-1171(2002.8)）。

旭化成ファーマは2000年10月よりミルナシプランを「トレドミン」としてヤンセンファーマと1ブランド2チャンネルで併売を開始した。ヤンセンファーマは、統合失調症治療剤「リスパダール」などで中枢神経系（CNS）領域の売上げが約3割と強みを持ち、CNS専任MRは60人、さらに2倍程度の増員を計画した。

トレドミンは、SSRIとの競争激化で発売当初は苦戦した。トレドミンは専門医が好んで使う薬剤とされ、当初、旭化成ファーマ、ヤンセンファーマ両社とも心療内科や精神科など専門医へのプロモーションを重点に行った。しかし、内科でうつ病と診断されるケースが増え、SSRIは内科で処方が増えつつあった。そのため、旭化成ファーマとヤンセンファーマは内科への取り組みを強化、内科医向けの勉強会を開き、MRが内科を重点に訪問するように戦略を切り替えた。もともとトレドミンはSSRIと比べ効果発現が速く、安全性は同等で一般医でも第一選択に使用できる点を訴求してきたが「中等症や重症例ではSSRIよりミルナシプランの方が優位で脱落率も低い」とするエビデンスや、「離脱症状がより少なく寛解率ではSSRIよりもすぐれ、SSRI単剤で不十分な例への切り替えの2番目の併用薬としても有効」とするデータを示し、ミルナシプランのメリットを強調した（臨床精神薬理 8(4)574-582, 592-598(2005.4), 10(10)1835-1841(2007.10)）。

これらが奏功し、当初予想のピーク時20～40億円を倍増し、ヤンセンファーマと合わせて110億円に目標を切り替えた。ミルナシプランは発売5年目の2005年に90億円を超えた。

2008年には従来の15mg錠と25mg錠に加え、12.5mg錠と50mg錠の新規格品を発売した。これは、市販後臨床試験で低用量（12.5mg）からの投与開始により、治療がより安全に行え、抗うつ効果を発揮しやすいことが判明したため。用法用量も1日50mgとしていた成人の初期用量を1日25mgに改めたことを受け12.5mgを開発した。一方、50mg錠はうつ病の治療では十分な量の薬剤を十分な期間投与することが重要とされるため、患者の服用利便性を高める目的で開発した。現在の用法用量は成人で1日25mgを初期用量として1日100mgまで漸増し、1日2～3回に分けて食後経口投与となっている。

トレドミンは国内唯一のSNRIとして2007年まで90億円以上を維持した。しかし、2008年7月に初めて後発品が参入し、2009年までに75億円に後退、さらに2010年に新たなSNRI「デュロキセチン」が登場したため30%近く減少し、2社で50億円まで急落した。

国内2番目のSNRI「サインバルタ」（デュロキセチン）は、ミルナシプランの国内販売が始まった翌年の1991年に塩野義製薬の導入が決定、初の日米同時開発の薬として注目され、1993年にフェーズⅡ着手と順調に進んだ。ところが承認までに7年を要した。

デュロキセチンはイーライリリー社がフルオキセチンに続いて1980年代後半に合成に成功したSNRI。同時期にピエール・ファブレ社もミルナシプランの合成に成功していた。しかし、ミルナシ

ランと比べてもデュロキセチンの発売は日米ともに大きく遅れた。

デュロキセチンは日米ともに低用量を用いたフェーズⅡ、Ⅲで有効性を見いだせず一時開発を断念したが、イーライリリー社は大うつ病性障害の適応で2004年に米FDAより承認を取得し、8月に発売した。日本でも2001年に申請したが、一旦これを取り下げ、用量を上げてフェーズⅠから再開し、パロキセチンとの比較試験に成功し2008年に申請した。

デュロキセチンはセロトニン、ノルエピネフリンのトランスポーターに結合して再取り込みを阻害し、細胞外濃度を増加させる。増加したセロトニン、ノルエピネフリンが中枢神経系を機能的に変化させることで幅広いスペクトルの抗うつ作用を発揮する。

フェーズⅠからデュロキセチンの臨床に関わってきた北里大学名誉教授の村崎光邦氏（CNS薬理研究所）は同剤の抗うつ剤としての手応えを感じ「医師生命を賭けても上市させたいと思ったほどだ」と回顧する（臨床精神薬理 13(3)435-462(2010.3)）。

うつ病・うつ状態の患者を対象にしたフェーズⅢは、プラセボ、パロキセチンを対照に実施した。有効性解析対象440例で6週間治療期終了時のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）の合計点は、デュロキセチンが割り付け時から平均10.2点減少したのに対し、プラセボ群は8.3点減少で有意にデュロキセチンの方がすぐれていた。パロキセチン群は9.4点減で、数値上デュロキセチン群が優った。観察週ごとの評価では、デュロキセチンは2週目でプラセボ群より有意にすぐれ、その後6週まで全観察時点で有意差がみられた。

副作用発現率は、デュロキセチン群81.1%、パロキセチン群79.3%、プラセボ群69.2%であった。

症状別有効性でデュロキセチン群は抑うつ気分、仕事と活動、精神的不安、罪業感、入眠障害といった精神症状のみならず頭痛、目が覚めている間に痛みを有した時間についてもプラセボ群より有意に改善した（臨床精神薬理 13(3)483-500(2010.3)）。1日1回40mgの用法用量。1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日20mgずつ増量、効果不十分な場合1日60mgまで増量できる。

塩野義製薬は2010年4月に「サインバルタカプセル20mg、30mg」として発売、日本イーライリリーと共同販売活動をスタートさせた。

1日1回投与で、精神症状のみならず、身体症状も含めた多様なうつ症状に対する効果と良好な寛解率が期待できる抗うつ剤として初年度34億8000万円、2014年度に250億円の売上げを目指す。初年度は2社で50億円近くと、計画を上回るペースで売上げを伸ばしている。2011年4月には2週間の処方制限が解除され処方機会が広がった。さらに2012年には糖尿病性神経因性疼痛の適応でも承認を取得できる見込み。

塩野義製薬は、2010年からの5ヵ年の中期経営計画で「脱抗生物質」を掲げ、サインバルタは高脂血症治療剤「クレストール」、降圧剤「イルベタン」と並んで最重要戦略品となり、3製品で1000億円を目指す計画。現状の全MR 1350人の増員計画はないが、CNS分野のMRを増強し営業活動を強化している。

日本イーライリリーも全MR 1000人のうちCNS分野のMRがサインバルタを担当する。

NaSSA（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動剤）

NaSSAと呼ばれる新メカニズムの抗うつ剤「ミルタザピン」が、欧米より15年も遅れてようやく日本でも発売された。新クラスの抗うつ剤としては10年ぶりとなる。

ミルタザピンは、オランダ・オルガノン社（現MSD社）が開発、1994年にオランダで初めて発売されて以来世界90ヵ国以上で販売されてきた。

日本では1991年から当時の日本オルガノンが開発し、欧のフルボキサミンを対照薬としたブリッジング試験を行ったが、成功せず宙に浮いていた。2004年になりMeiji Seikaが開発を引き継ぐことになり、プラセボ対照の用量反応試験を行い、海外データも活用して2007年7月に両社が共同で申請した。

ミルタザピンは、SSRIやSNRIのようなトランスポーター阻害作用は持たない。その作用の特徴は、うつ病に関連する3種類のモノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン）の放出を促進するもの。すなわち、① α_2 アドレナリン受容体阻害作用と間接的な α_1 アドレナリン受容体刺激作用によるノルアドレナリン・セロトニン放出促進による不安・抑うつ気分の改善、② α_2 アドレナリン受容体および5-HT_{2A}、5-HT_{2C}受容体阻害作用と間接的な5-HT_{1A}受容体刺激作用による前頭前野のドパミン放出促進による意欲の

改善、③5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、ヒスタミンH₁受容体阻害作用による消化器症状の軽減や鎮静効果が挙げられる（図10-7）。

患者281例が参加して行われた国内でのプラセボ対照比較試験では、投与1週目から有意な改善効果が示され、国内で初めてプラセボに対する抗うつ効果の優越性が検証された。また、109例が参加した長期

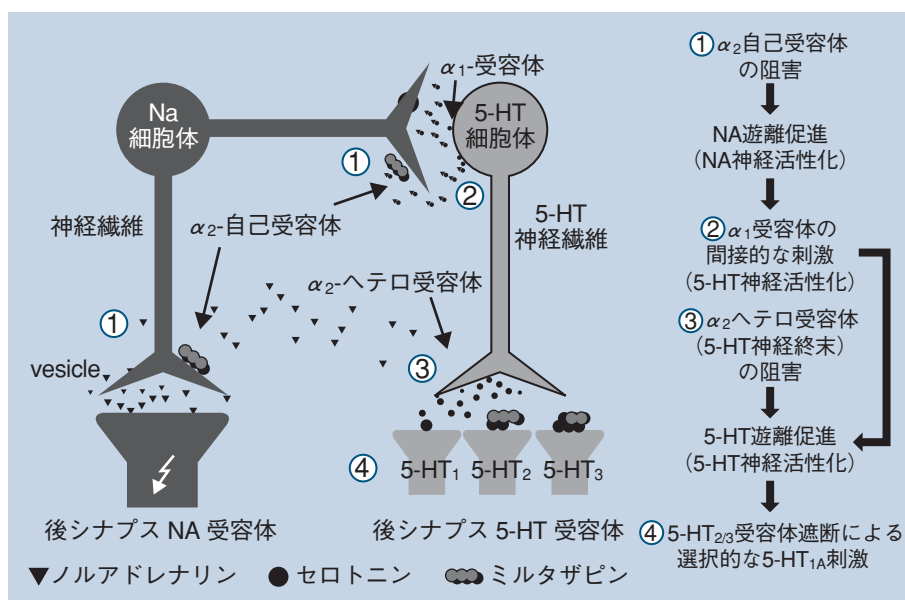


図10-7 NaSSA（ミルタザピン）の作用機序

ミルタザピンは中枢神経のシナプス前 α_2 -自己受容体、ヘテロ受容体に対して阻害作用を示し、中枢神経のノルアドレナリン (NA)、セロトニン (5-HT) の神経伝達を増強する。セロトニン受容体に対して、ミルタザピンは5-HT₂、5-HT₃受容体を阻害するため、抗うつ作用に関連する5-HT_{1A}受容体を選択的に活性化させる。

出典：臨床精神薬理 13(5)1066-1081(2010.5)

試験で52週まで抗うつ効果が維持されることも示された。一方、副作用では短期投与試験と比べて体重増加の発現率が高かった。

ミルタザピンはSSRIよりも1週間程度早くHAM-Dの改善効果が発現する。この効果発現の早さには単なる睡眠障害の改善の早さだけでなく、うつの中核症状自体の早期改善が寄与していると考えられる。その要因として、睡眠障害、不安改善については、SSRIにはないヒスタミン受容体の強力な阻害作用によると考えられている。また、中核症状の早期改善効果は、セロトニン神経細胞体の5-HT₁自己受容体の脱分極後に効果が発現するが、これは投与初期はセロトニン神経伝達は十分賦活されないSSRIに対し、ミルタザピンではセロトニン／ノルアドレナリン神経系のプレシナプスにある α_2 アドレナリン受容体の強力な阻害と、間接的なセロトニン細胞体にある α_1 アドレナリン受容体刺激作用による速やかなセロトニン／ノルアドレナリン神経の賦活作用によるものと考えられる。

副作用については、SSRIで見られる消化器障害、性機能障害、不安・焦燥などの発現はミルタザピンで有意に低い。一方、ミルタザピンではSSRIでは見られない過眠、食欲亢進、体重増加がみられる。しかし、これは効果と表裏一体。うつ病では睡眠障害や食欲不振の患者が多く、特に睡眠障害はうつ病の7～8割に発現する。

ミルタザピンのような眠気や鎮静作用を有する抗うつ剤を「鎮静系抗うつ剤」と分類し、不眠や不安・焦燥の強いうつ病の第一選択とする治療戦略の提案もある。食欲亢進や体重増加などの副作用は、食欲低下や体重減少を認める患者にはむしろ有益とする考えからである（日経メディカル No.522：127-128(2011.5)）。

ミルタザピンは1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に投与する。「SSRIはその副作用から、これまで若年者には古い薬を使わざるを得なかったが、ミルタザピンは若年者で焦燥感が強く、不眠のある患者に向いている」といわれる（Prog Med 30(8)2191-2198(2010.8)）。

ミルタザピンは、Meiji Seikaが「リフレックス錠」、MSDが「レメロン錠」として2009年9月に発売した。両社合計で初年度約33億円、ピーク時に約259億円の売上げを予測していた。しかし、Meiji Seikaによると発売後半年で異例のスピードで採用された。

2009年の売上高はMeiji Seikaのリフレックスが15億円、MSDのレメロンが5億円、実質1年目の2010年はそれぞれ65億円、25億円と早くも2社で90億円の大品へと成長した。

2010年10月には2週間以上の長期処方解禁され、医師が患者の病態に応じて投薬期間を延ばせるほか、患者の通院の負担が減った。

うつ病は長期にわたって治療することが多く、長期処方解禁でMeiji Seikaの売上高は3倍増となった。同社はCNS領域の専門MRを200人に増やし、専門医の処方動向や患者の症状に応じた処方提案を行っている。

新世代抗うつ剤の先駆けとして10年以上前から販売しているデプロメールと合わせ、抗うつ剤の売上シェアを現在の4位から2位まで引き上げる計画。

抗うつ剤の新薬候補

SSNR、SNRI、そしてNaSSAの成功から、現在も開発の主流はモノアミン系に作用する薬剤となっている（表10-8）。

特に複数の作用機序による「モノアミン系増強剤」が先行している。

ルンドベック社が創薬し、武田薬品と日米で展開している「Lu AA21004」と「Lu AA24530」は、セロトニン再取り込み阻害と受容体作動という2つの薬理作用を有する「多重作用メカニズム型抗うつ剤」である。Lu AA21004はセロトニン5-HT₃、5-HT₇受容体に対して拮抗作用を、5-HT_{1A}受容体に対して作動作用を、5-HT_{1B}受容体に対して部分作動作用を有し、さらにセロトニン輸送体（トランスポーター）阻害作用を有する。前臨床試験では脳の特定部分のセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミンのレベルを増加させた。

両社が2007年9月に締結した気分障害・不安障害治療剤の日米での共同事業化契約に基づいて共同で開発している。

製薬業界をリードしてきた武田薬品にとってCNS領域は弱点分野である。2010年のCNS薬の売上高は約60億円と全医薬品の0.4%。自社創薬品も不眠障害治療剤「ロゼロム」のみで、アンメットニーズの高い同領域でエーザイなど国内大手に大きく遅れている。そのため、2010年から3年間の中期計画ではCNS領域を研究開発の重点分野に据え、海外企業や国内外の研究機関と提携し、ベンチャー企業を買収しCNS薬の探索研究を強化した。新薬の空白期を埋めるため他社からの導入も積極的に進め、2011年にはアルツハイマー病治療剤「レミニール」をヤンセンファーマと共同販売することになった。

ルンドベック社との共同事業でトップを担うLu AA21004は日米で承認にこぎ着け、日米でコ・プロモーションを行う予定であったが、2010年に予定していた米での承認は1年半から2年遅れることになった。欧米の大うつ病を対象としたフェーズⅢで用量検討のため追加試験が必要となった。

両社は大うつ病と全般不安障害を対象に3本のフェーズⅢを行ったが、2.5mg、5mgを用いたプラセボ対照試験の2本で有意差が得られなかった。もう1本の試験は2.5mg、5mg、10mgの3用量でプラセボ対照試験では、2.5mgでは有意差が認められなかったものの5mg、10mgでは一部の解析で有意差が認められなかった。高用量でより有効性が得られる可能性があるとし、追加試験を行うことになった。

日本でも共同で大うつ病患者約360例を対象にしたフェーズⅢ無作為化二重盲検比較試験を2011年に開始した。2013年頃に終了する予定である。

ルンドベック社と武田薬品の「Lu AA21004」の申請が2012年度にずれ込んだため、目下次期抗うつ剤のトップ候補となっているのが米フォレスト社が米クリニカルデータ社の買収に伴い獲得したセロトニン5-HT_{1A}受容体部分作動・セロトニン再取り込み阻害剤「ビラゾドン」である。

ビラゾドンは、独メルクKGaA社が創薬、2004年に米Genaisance社が導入し米で臨床を進めていたが、ファーマコゲノミクス（薬理遺伝学）による薬剤開発を手掛けるクリニカルデータ社が同社を買収し、フェーズⅢを行い、第一次エンドポイントを達成するとともに遺伝学的バイオマーカーを特定

表10-8 抗うつ剤の新薬候補

分類	作用機序分類	薬品名	会社名	日本	米国	欧州	
モノアミン系	選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)	パキシル(パロキセチン塩酸塩水和物徐放錠)	グラクソ・スミスクライン/英GSK社	申請中	93発売	91発売	
	セロトニン再取り込み・5-HT _{1A} 部分作動剤	Vibryd (vilazodone hydrochloride)	米Forest社/独Merck KGaA社	-	11.6発売	申請中	
	選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害 + ドパミン再取り込み阻害剤 (NDRI)	LY-2216684 (edivoxetine) Wellbutrin SR/XL (bupropion hydrochloride徐放錠)	日本イーライリリー/英Eli-Lilly社 グラクソ・スミスクライン/英GSK社	フェーズⅢ	フェーズⅢ	フェーズⅢ	
	選択的セロトニン・ノルアドレナリン再折り込み阻害剤(SNRI)	Pristiq (desvenlafaxine succinate hydrate) F2695R (levomilnacipran)	ファイザー/米Pfizer社 仏Pierre Fabre社/米Forest社	PⅡ/Ⅲ	08.5発売	中止	
	5-HT ₃ ・5-HT ₇ 受容体拮抗 + 5-HT _{1A} 受容体作動 + 5-HT _{1B} 受容体部分作動 + セロトニン輸送阻害剤	LU AA21004	武田薬品/ デンマークLundbeck社	フェーズⅢ	フェーズⅢ	フェーズⅢ	
	5-HT ₃ ・5-HT _{2C} 受容体拮抗 + モノアミン再取り込み阻害剤	LU AA24530	武田薬品/ デンマークLundbeck社	フェーズⅠ	フェーズⅠ	-	
	セロトニン再取り込み + モノアミン受容体作用剤	DSP-1053	大日本住友製薬	-	フェーズⅠ	-	
	セロトニン・ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI)	EB-1010 (amitifadine)	米Euthymics Bioscience社	-	フェーズⅡ	-	
	5-HT ₁ 拮抗剤	GSK163090	グラクソ・スミスクライン/英GSK社	-	フェーズⅠ	フェーズⅠ	
	セロトニン・ドパミン増強剤	serdaxin	米Rexahn Pharmaceuticals社	-	フェーズⅡ	-	
	5-HT _{2C} 受容体作動 + MT ₁ ・MT ₂ 受容体作動剤	Valdoxan / Thymanax (agomelatine)	仏Servier社/スイスNovartis社	-	フェーズⅢ	09.6発売	
	ドパミン部分作動剤	OPC-34712	大塚製薬	-	フェーズⅡ	-	
	β ₃ 受容体作動剤	SR58611 (amibegron)	仏Sanofi-Aventis社	-	フェーズⅢ	フェーズⅢ	
	神経ペプチド関連	NK ₁ 拮抗剤	GSK823296 (orvepitant maleate) GW597599 (vesipitant mesilate)	英GSK社 英GSK社	-	フェーズⅡ	フェーズⅠ フェーズⅡ
		バソプレシンV _{1b} 受容体拮抗剤	SSR149415 (nelivaptan)	仏Sanofi-Aventis社	-	フェーズⅡ	-
メラトニンMT ₁ ・MT ₂ 受容体作動剤		VEC-162 / BMS-214778 (tasimelteon)	米Vanda社/米BMS社	-	フェーズⅢ	フェーズⅢ	
コルチコトロピン放出因子CRF ₁ 拮抗剤		GSK561679 (verucerfont) E2508	英GSK社/ 米Neurocrine Biosciences社 イーザイ	-	フェーズⅡ	フェーズⅠ 臨床準備	
グルタミン酸関連		NMDA受容体拮抗剤	AZD6765	英AstraZeneca社	フェーズⅠ	フェーズⅡ	-
	mGluR5作動剤	RG7090	中外製薬/スイスRoche社	フェーズⅠ	-	フェーズⅡ	
その他	ニコチン酸受容体拮抗剤	TC5214	アストラゼネカ/ 英Astra Zeneca社/ 米Targacept社	フェーズⅡ	フェーズⅢ	フェーズⅢ	
	FAAH阻害剤	SSR411298	仏Sanofi-Aventis社	-	-	フェーズⅡ	
	p38キナーゼ阻害剤	GW856553 (losmapimod)	英GSK社	-	フェーズⅡ	フェーズⅡ	
	エンケファリン受容体調節剤	AZD2327	英AstraZeneca社	-	フェーズⅡ	-	
	不明	BMS-820836	プリストル・マイヤーズ/ 米BMS社	フェーズⅠ	フェーズⅡ	フェーズⅡ	

した。

クリニカルデータ社の行った大うつ性障害患者410例を対象とした無作為化試験でHAM-D17合計点、包括的精神病理学評点ともにベースラインから有意に改善し、2010年3月に米FDAに申請、2011年1月

に承認を取得した。

もう1つの臨床試験と合わせて合計861例の臨床試験の結果を基に申請した。単一の有害事象で中止となった症例は1%以下で、副作用による中止は約7%、プラセボの約2倍程度であった。

フォレスト社は2011年6月に「ビブリッド錠」として発売した。同社は「セレкса」(シタロプラム)やレキサプロ(エスシタロプラム)などの新世代の抗うつ剤の販売で実績がある。

ビラゾドンの米特許消失は2022年6月、欧でも同年5月となっており、フォレスト社は少なくとも今後10年間抗うつ剤の市場で優位なポジションを保持していく。

ピエールファーブル社とフォレスト社は、それぞれミルナシプラムとエスシタロプラムで構築した抗うつ剤の地位継続をラセミ型ミルナシプラムの光学異性体(1S,2R体)「レボミルナシプラム」に託す。フォレスト社は2008年に米とカナダでのレボミルナシプラムの販売権をピエールファーブル社から取得した。

大うつ病性障害患者を対象にした1つ目の同定用量によるフェーズⅢでは、主要評価項目に据えたうつ病評価尺度の医師評価(MADRS-CR)の有意改善は得られなかった。しかし、大うつ病性障害患者724例を対象としたプラセボ対照無作為化試験の中間解析ではMADRS-D評点の有意な改善が得られた。ベースラインから8週時点のMADRS-D評点の平均変化量は、レボミルナシプラム40、80、120mg群でそれぞれ-3.2、-4.0、-4.9であった。忍容性は良好であり、同剤による主な副作用は嘔気、便秘、心拍増加、多汗症であった。このフェーズⅢは2011年末に完了する予定で、他にもプラセボ対照フェーズⅢを行っており、2012年春に完了する。レボミルナシプラムの特許は2023年6月まで保護される。

モノアミン系の増強を狙った抗うつ剤としては「選択的ノルアドレナリン・ドパミン阻害剤」(NDRI)と呼ばれる「ブプロピオン」が実用化されており、季節性情動障害(SAD)患者の大うつ病発症予防剤としてGSK社が米で2006年6月に徐放錠(1日1回投与)の承認を取得した。欧では2001年に成人の大うつ病の治療剤として発売するなど世界75ヵ国以上で販売している。日本ではSSRIの投与で効果不十分な大うつ病の適応でフェーズⅢを行っている。

選択的セロトニン+ノルアドレナリン+ドパミン再取り込み阻害剤、SNDRI(triple reuptake inhibitor)は、モノアミン仮説からうつ病の「最も合理的かつ最強の抗うつ剤」とされるが実用化されていない。現在、米ユースミクス社が「DOV-21947(EB-1010)」の臨床試験を進めているが、もう1つの「DOV-216303」と、スウェーデン・ニューロサーチ社が創薬し、GSK社と共同で進めていた「NS 2359/GSK372475」はフェーズⅡで中止した。

TCAの時代からの抗うつ剤の基本コンセプトであるモノアミン再取り込み阻害による増強という開発戦略は、標的をセロトニンからノルアドレナリン、さらにドパミンまで拡大していくことである程度の成果は達成された。

しかし、「モノアミン系の増強とは直接関連しない非モノアミン系の作用機序(NK₁、NK₂、CRF1、グルココルチコイド受容体、バソプレシンV1b、MCH1、GABAB、NMDA、AMPA、ニコチン酸な

ど)の中にも抗うつ効果が期待されている機序も多数あり、未知数の部分に踏み込んだ開発戦略も重要」と指摘するのは東京女子医科大学の石郷岡純氏。

確かに抗うつ剤の開発には多大な日数と費用がかかり、リスクを嫌う製薬企業の開発戦略は過去に成功したモノアミン仮説に偏りがちである。そこで石郷岡氏は、「モノアミン取り込み阻害という古典的で確実な手法な中でもデュアルアクション薬という手法でも有用」と提案する（臨床精神薬理 13(10)1901-1909(2010.10)）。

そのデュアルアクション薬のヒントになるのがメラトニン $M_{1/2}$ 受容体アゴニスト作用とセロトニン 5-HT_{2C} 受容体拮抗作用を合わせもつ「アゴメラチン」である。アゴメラチンの標的となるメラトニンはそのリズム障害、催眠作用だけでなく、うつ病の精神免疫障害仮説にも関連してうつ病に効果をもたらし、 5-HT_{2C} 拮抗作用はSSRIによるセロトニン増加作用、ドパミン、アドレナリン神経系を脱抑制するなど、抗うつ効果や抗不安効果が示されているという。

アゴメラチンは、仏セルヴィエ社が創薬し、ノバルティス社と共同で開発した。セルヴィエ社の開発コンセプトは睡眠の促進（鎮静作用はない）と、性機能障害や体重増加などの副作用がないというものであった。

中等度から重度の大うつ病に対する無作為化比較試験では、プラセボに対して有意な抗うつ効果（HAM-D評価）を示した。外来の大うつ病性障害患者492例に対する多国籍無作為化比較試験では8～10週間のアゴメラチンの治療はプラセボに比べて有意にうつ病の再発を抑制した（21st ECNP（欧精神神経学会）：P.2.c.025(2008.8.9)）。また、メラトニンは睡眠覚醒のリズム関連する物質であることから、「うつ病の日内変動という面から、病態の本質に切り込む可能性がある」（野村氏）といわれ、実際に外来の大うつ病患者332例を対象とする無作為化比較試験で、アゴメラチンはSNRIのベンラファキシンと同等の抗うつ効果を示すとともに、うつ病患者の睡眠障害を有意に改善した（18th ECNP（欧精神神経学会）：P.2.064(2005.10)）。他にもSSRIであるセルトラリンとの二重盲検試験でも投与1週目から有意に高い睡眠障害改善作用を示した。

アゴメラチンは欧医薬品委員会（CHMP）により長期治療による有効性を要求され、1回目の承認は拒否されたが、副作用プロファイルなど従来の抗うつ剤にはないメリットがあるとして2009年に欧で大うつ病の適応で承認された。セルヴィエ社は「バルドキサニ錠」として英を皮切りに欧各国で発売した。25～50mgを1日1回投与する。

米ではノバルティス社が4本の大規模試験フェーズⅢを完了させ、2012年までに申請する予定である。

また、従来の抗うつ剤に上乘せする抗うつ剤も開発されており、大塚製薬のドパミンパーシャルアゴニスト「OPC-34712」が米でフェーズⅢ準備段階にある。

アストラゼネカも2009年に米ターゲセプト社から一時金2億ドルと最大10億4000万ドルのマイルストーンで導入した中枢性 $\alpha 4/\beta 2$ ニコチン受容体モジュレーター「TC5214」をSSRI、SNRIによる一時治療が得られていない大うつ病性障害の増強剤として欧米でフェーズⅢ、日本でもフェーズⅡに入った。

また、イーライリリー社もノルアドレナリン再取り込み阻害剤「LY2216684」をSSRIの治療で部分反応が得られている大うつ性障害の増強剤として日米欧でフェーズⅢに進めた。

ただ、これらの併用療法剤は単独療法としては相対的に抗うつ効果は低いことを示している。サノフィ・アベンティス社もニューロキニンNK2受容体阻害剤「saredutant」をエスシタロプラムやパロキセチンに上乘せする2つの長期フェーズⅢを実施し、安全性は得られたものの解析の結果、申請の決断には至らず開発を中止した。

双極性障害治療剤

双極性障害は従来躁うつ病と呼ばれ、躁状態とうつ状態という2種類の病期を繰り返す病気である。

青年期に発症するケースが多く、10代後半に発症のピークがある。躁うつ病をやや広くとると生涯有病率は3~8%とされる（医薬ジャーナル 47(S1)564-568(2011.1)）。主に躁状態を呈する双極Ⅰ型障害と、人間関係や社会生活に著しい問題は呈さない軽躁状態とうつ状態を呈する双極Ⅱ型障害とに分けられる。

2008年の双極性障害の受診者は約12万人で3年間で約33%増加した。

近年、臨床現場では治療抵抗性うつ病への双極Ⅱ型障害の混入や、逆にうつ状態における双極Ⅱ型障害の過剰診断が問題とされることが多くなっており、双極性障害に対する関心が高まっている。双極性障害うつ病相の治療は、海外ではクエチアピンやオランザピンとフルオキサセチンの合剤などの非定型抗精神病薬が用いられている。日本ではラモトリギンなどを使用することが推奨されている。一方で、日本ではそれらの適応が認められておらず、炭酸リチウムをはじめとする気分安定薬に、状況に応じて抗うつ剤を一時的に併用して治療することも多い。しかし、抗うつ剤の投与は躁転・軽躁転のリスク、自殺リスクの増加が示唆され賛否両論がある。

また、双極性障害躁病相では、誇大妄想などの精神病症状を認めるだけでなく、遺伝学的にも統合失調症との相同性を認めることから、抗精神病薬が用いられてきた。

日本うつ病学会が2011年に発行した「双極性障害の治療ガイドライン」では、躁病エピソードの治療、大うつ病エピソードの治療、維持療法のそれぞれにエビデンスをもとに治療薬を推奨しているが、ほとんどの薬剤は双極性障害へ

表10-9 双極性障害におけるガイドライン推奨薬の保険適応状況

	躁病・躁状態	双極性うつ病	維持療法
炭酸リチウム	○	×	×
バルプロ酸	○	×	×
カルバマゼピン	○	×	×
オランザピン	○	×	×
アリピプラゾール	×	×	×
クエチアピン	×	×	×
リスペリドン	×	×	×
クロルプロマジン	○	×	×
スルトブリド	○	×	×
ハロペリドール	○	×	×
レボメプロマジン	○	×	×
チミペロン	○*	×	×
ゾテピン	×	×	×
ラモトリギン	×	×	×

*注射薬のみ

出典：臨床精神医学 40(4)507-522(2011.4)

表10-10 双極性障害治療剤の開発状況

作用機序分類	薬品名	会社名	日本	米国	欧州	適応症
Naチャンネル阻害剤	ラミクタール(ラモトリギン)	グラクソ・スミスクライン/ 英GSK社	11.7承認	承認	承認	双極 I 型障害
ドパミンD ₂ 受容体拮抗剤	リスパダール(リスペリドン)	ヤンセンファーマ/ 米J&J社	中断	承認	—	双極性障害の 急性躁病
	エビリファイ (アリピプラゾール)	大塚製薬/BMS社	申請中	承認	—	双極性障害の 躁病
			—	承認	承認	双極性障害の 急性躁病
			—	承認	—	青年期双極性 感情障害
SSRI + ドパミンD ₁ 受容体阻害剤	フルオキセチン・ オランザピン合剤	米Eli-Lilly社	—	承認	—	双極性障害の うつ状態
ドパミンD ₁ 受容体阻害剤	ジプレキサ(オランザピン)	日本イーライリリー/ 米Eli-Lilly社	11.3申請	フェーズⅢ	フェーズⅢ	双極性障害の うつ状態
			10.10承認	承認	—	双極性障害の 躁状態
			—	承認	—	双極性障害の 維持治療
5-HT ₂ ・ドパミンD ₂ 受容体拮抗剤	セロクエル (クエチアピソフマル酸塩)	アステラス製薬/ 英AstraZeneca社	臨床準備	承認	承認	双極性障害の うつ状態
	ラツェダ(ルラシドン)	大日本住友製薬	—	—	フェーズⅢ	双極性障害の うつ状態
5-HT _{2A} 受容体拮抗 +ドパミンD ₂ 受容体拮抗剤	Geodon (ジブラシドン塩酸塩)	Meiji Seika ファルマ/ ラクオリア創薬/米Pfizer社	PⅡ準備	承認	承認	双極性障害の 急性躁病
ドパミンD ₂ ・D ₃ + 5-HT ₂ + α ₁ 受容体遮断剤	Saphris / Sycrest (asenapine)	米Merck社	—	承認	承認	双極 I 型障害の 躁病
ドパミンD ₂ ・D ₃ 拮抗/作動剤	RGH-188(cariprazine)	ハンガリー Gedeon Richter社/ 米Forest社/田辺三菱製薬	—	フェーズⅢ	フェーズⅢ	双極性障害の うつ状態

の使用は保険適用されていないのが実情である（表10-9）。

そのため、抗てんかん剤や非定型抗精神病薬として用いられている薬剤の正式な保険適用を目指した開発が行われ、一部が承認された（表10-10）。

この中でGSK社の「ラモトリギン」は神経細胞膜を安定化させ、シナプス前膜からの興奮性神経伝達の放出を抑制すると考えられている抗てんかん剤である。比較対照試験で双極性うつ病の急性期や急速交代型、難治性気分障害に有効性が示され、50ヵ国以上で双極性障害の適応を得ている。米ガイドラインではリチウムと並んで双極性うつ病の第一選択となっており、日本ではようやく2011年7月に承認された。

また、米では非定型抗精神病薬の5剤（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、ジブラシドン）が双極性障害の適応でも承認されガイドラインの第一選択にあげられているが、日本ではオランザピンが双極性障害の躁状態への適応が承認されるにとどまっている。オランザピンは双極性障害のうつ状態でも申請中である。クエチアピン、アリピプラゾールも開発中だが、リスベ

リドンは開発を中断している。

ジプラシドンは、セロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用とドパミンD₂受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬としてファイザー社が欧米でそれぞれ2000年、2001年に統合失調症の適応で発売し、米では双極性障害を伴う急性躁病（躁状態と混合発作型含む）でも2004年に追加承認された。日本ではファイザーがフェーズⅡまで行った後、2008年7月にファイザー中央研究所からスピニアウトしたラクオリア創薬に開発販売権が移った。

その後、開発は進んでいなかったが、2011年3月にMeiji Seikaがラクオリア創薬から日本での独占的開発販売権の許諾を受け、統合失調症と双極性障害の適応で2012年からフェーズⅡを開始することになった。

米、ブラジル、メキシコの22施設206例の躁病エピソードまたは混合性エピソードを有する双極性障害に対するプラセボ対照二重盲検比較試験では、ジプラシドンは1日80mgで開始し1日160mgまで増量し、21日まで投与した。その結果、改善率（MRS評点で50%以上の改善）はプラセボ群29%に対してジプラシドン群は46%と有意な改善が認められた。ジプラシドンは2日以内に有意な改善を示した。主な副作用は眠気、頭痛、錐体外路症状、めまいであった（J Clin Psychopharmacol 25(4)301-310 (2005.8)）。

ai Report 2011——治験薬年報

発行 ● 2011年10月17日

定価 ● 21,000円（本体20,000円＋消費税）

発行所 ● 株式会社 シーマ・サイエンスジャーナル
〒107-0062 東京都港区南青山5-4-27

ジブラルタ生命南青山ビル

電話 (03)3797-0271 FAX (03)3797-0283

表紙デザイン ● OPR

本書の一部または全部について個人で使用するほかは、著作権上、発行所の承諾を得ずに無断で複写、複製することは禁じられております。