

精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点 ——大うつ病性障害を中心に——

中林 哲夫

治療環境の向上には、既存の治療法のエビデンスを蓄積し治療戦略を確立するだけでなく、新たな治療法の開発を行っていくことも重要である。そして新たな治療法の開発では、臨床試験により有効性を証明し安全性を示すことが必要となる。臨床試験での有効性の証明には、①よく計画され適切に実施された臨床試験であること、②事前に計画された主要解析による統計学的に有意な結果が得られること、③得られた結果の臨床的意義があることを示す必要がある。精神神経疾患を対象とした臨床試験の最大の特徴は、プラセボ反応性は小さくはなくそして一定しないことであり、抗うつ薬などの有効性の証明には、分析感度が内在するプラセボ対照試験が必要だと考えられている。しかし、プラセボに対する優越性を示すことは容易ではなく、有効性や安全性評価に影響する要因について事前に十分精査し、これらの要因が最小となるように臨床試験を計画し実施することが重要である。本稿では、大うつ病性障害を対象とした臨床試験の基本デザイン、そして精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点について概説する。

<索引用語：精神神経疾患，大うつ病性障害，試験デザイン，臨床評価ガイドライン，プラセボ反応性>

はじめに

精神神経疾患の代表的な治療法として、薬物療法や心理社会的治療がある。この他に、電気けいれん療法などの異なる臨床的位置づけの治療法¹⁾も用いられる。

薬物療法については、精神神経疾患領域の医薬品開発は国際的にも活発^{5,14)}であり、近年は数多くの向精神薬が本邦でも承認^{36,38)}された。これにより、欧米で標準治療薬に位置づけられる抗うつ薬^{3,12,42)}の大半が使用可能となり治療法の選択肢は拡大した。最近の抗うつ薬の開発は、ベネフィットとリスクのバランスの改善が目的⁴⁰⁾とされ、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

(serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) などの開発が行われてきたが、依然として臨床上の課題 (unmet needs) は残されている。大規模臨床研究である STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study) の結果から、複数の抗うつ薬への切り替えでも十分な効果が得られない患者が一定数存在することが示されており、標準治療薬の効果に限界があることも示されている^{46,53,54)}。このため、大うつ病性障害においても、既存の治療法のエビデンスを蓄積し治療戦略を確立するだけでなく、新薬や新医療機器などの新たな治療法の開発を行っていくことも重要だと考えられる。

新たな治療法の開発には、臨床試験により有効性を証明し安全性を示すことが必要となる。この

ため本稿では、大うつ病性障害を対象とした臨床試験の基本デザイン、そして精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点を概説する。なお、本稿は、筆者個人の意見に基づいた概説であり、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）の見解を示すものではない。

I. 大うつ病性障害を対象とした臨床試験の基本デザイン

大うつ病性障害の治療薬（以下、うつ病治療薬）の臨床開発については、厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare：MHLW）²⁶⁾、そして欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）⁷⁾が、その標準的方法を臨床評価ガイドラインとして取りまとめている。このMHLWおよびEMAの臨床評価ガイドライン^{7,26)}では、臨床試験の試験実施計画に関する推奨事項が示されている（表1）。米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）の臨床評価ガイドライン⁵⁵⁾は1977年に公表されているが、公表時期を考慮して表1には掲載していない。以下に、うつ病治療薬の開発を目的とした臨床試験の基本的考え方（表1）を説明する。

1. プラセボ対照試験の必要性

精神神経疾患を対象とした臨床試験の最大の特徴は、プラセボ反応性が小さくはなく、そして一定しないこと^{7,19,25,26)}である。このため、うつ病治療薬の開発においては、分析感度（assay sensitivity）が内在するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（以下、プラセボ対照試験）が必要と考えられている^{7,26)}。分析感度とは有効な治療法と無効な治療法を区別する力²⁵⁾であり、精神神経疾患領域では、非劣性試験は無効同等の可能性が排除できず、当該試験による有効性の証明は基本的には困難である。

2. 対象集団

大うつ病性障害を対象とした臨床試験では、選

択基準および除外基準は、DSM（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）分類などの診断基準を用いて規定される。DSM分類は、2013年5月にDSM-IV-TRからDSM-5に改訂²⁾されたが、一部の疾患については診断基準の信頼性は高いとはいえない^{6,41,45)}。また、DSM-5の大うつ病性障害には、これまで臨床試験で除外されていた躁または軽躁症状を伴う病型も含まれるようになった。これらを考慮し、対象集団の均一性を高め、薬効評価に適した患者集団を選択することに十分な配慮を要する。

3. 治療方法の設定

医薬品の臨床試験の場合、用法・用量の設定に該当する。臨床研究では、実臨床での治療法と同様に任意漸増法の試験が好まれるかもしれない。しかし任意漸増法もしくは強制漸増法を用いた場合は、最終投与量間での有効性および安全性の比較は困難であり用量反応関係の検討に限界があり、固定用量並行群間比較法が基本^{7,26,30)}とされている。

4. 投与期間

臨床試験での投与期間は6～8週間が推奨されている。臨床試験での投与期間は、臨床的意義を考慮して有効性および安全性評価として適切な期間を設定することが基本³⁷⁾となる。つまり、安全性評価のために一定以上の投与期間が設定される^{7,26)}。また、例えば8週間を超える治療期間によりプラセボに対する優越性が示される治療法があるとすれば、実臨床ではその治療法の必要性は乏しいと思われ、臨床的意義からは一定以内の投与期間が設定される^{7,26)}。

5. 主要評価項目と副次評価項目

主要評価項目は、臨床試験の主要な目的に直結した変数であり、以下を考慮して選択²⁴⁾される。

- ・臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与える変数であること。
- ・信頼性および妥当性が確立している変数であること。

表1 大うつ病性障害を対象とした臨床試験における推奨事項の概要 (文献 39 を引用改変)

設定項目		MHLW 2010 (日本) ²⁶⁾	EMA 2013 (欧州) ⁷⁾
1. 試験デザイン	全般的事項	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験による検討	
	参照群	必要に応じて、標準治療薬を設定 (検証的試験)	標準治療薬を設定 (検証的試験)
	用量設定	・固定用量並行群間比較法 ・探索的試験: 被験薬群は3用量群以上	—
	投与期間	6~8 週間	6 週間
2. 選択・除外基準	診断基準	DSM 分類	DSM 分類または ICD 分類
	重症度	中等度以上	
	除外すべき疾患	双極性障害, 統合失調症, パーソナリティ障害, 知的能力障害など	—
3. 有効性評価	主要評価項目	HAM-D または MADRS のベースラインからの変化量	
	副次評価項目	反応率, 寛解率, CGI	
4. 評価者 (試験開始前の必要事項)		・評価者トレーニング ・評価者の適格性評価	・評価者トレーニング
5. 安全性評価 (注目すべき有害事象)		・精神障害 ・自殺リスク ・神経障害 ・離脱症候群 ・乱用・依存性	・心血管系障害 ・耐糖能異常 ・脂質代謝異常 ・血液障害 ・性機能障害 ・心臓系障害 ・内分泌機能 ・耐糖能異常
6. 併用薬	向精神薬	用法・用量の変更なし	—
	催眠鎮静剤	超短時間型のみ併用可	—
7. 被験者背景の記録		性別, 年齢, 身長, 体重, 診療区分 (外来, 入院), 診断名, 重症度, 既往歴, 自殺関連行動の既往, 併存障害, 合併症, 病相回数, 罹病期間, エピソードの持続期間, 前治療薬, 併用薬, 併用療法など	—
8. 特殊集団 (高齢者)		以下の試験で検討 ・検証的試験 ・長期投与試験	以下のいずれかにより検討 ・高齢者が組み入れられた試験の併合解析 ・高齢者を対象とした臨床試験
9. その他		—	・複数の検証的試験の必要性 ・ランダム化治療中止試験の必要性

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare (厚生労働省), EMA: European Medicines Agency (欧州医薬品庁), HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, CGI: Clinical Global Impression

反応率: 症状評価尺度の合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

表2 HAM-D 合計スコア変化量および変化率と CGI-Improvement の関係 (文献 38 から引用)

			CGI-Improvement		
			1. 著明改善	2. 中等度改善	3. 軽度改善
HAM-D (17-item)	合計スコア変化量	Furukawa ら ¹¹⁾	~-18	-11~-17	-4~-10
		Leucht ら ³¹⁾	~-20	-	-
	変化率 (%)	Furukawa ら ¹¹⁾	~-73	-46~-72	-15~-45
		Leucht ら ³¹⁾	-75~-85	-50~-60	-25~-35

・先行研究などで使用実績があること。

大うつ病性障害を対象とした臨床試験の主要評価項目として、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D), または Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) の使用が推奨^{7,26)}されている。そして臨床試験の主要解析では、主要評価項目のベースラインからの変化量の群間差(エフェクトサイズ)が一般的に検討される。

副次評価項目として、反応率や寛解率などのレスポンス解析により、得られた結果の臨床的意義を検討することが推奨^{7,26)}されている。大うつ病性障害の「反応」は、「症状評価尺度の合計スコアがベースラインから50%以上減少」と定義^{7,26)}され、CGI-Improvementの「中等度改善」に相当する(表2)。そしてこの反応は、臨床的に意味のある変化と考えられており⁴⁷⁾、診療ガイドラインでも、治療の継続や変更の判断基準としても使用^{12,13,42,43)}されている。臨床試験での「寛解」は、Frank らが定義した「無症候」(17項目版のHAM-Dの場合、合計スコアが7点以下)⁹⁾が使用されることが多いが国際的には統一されていない^{7,26)}。臨床試験での寛解は「無症候」の持続期間は考慮されなため、実臨床での定義^{9,27,47)}と異なる。

II. 精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点

精神神経疾患領域の医薬品開発では、プラセボ対照試験が基本であることはすでに説明したが、プラセボに対する優越性を示すことも容易ではない。臨床試験が不成功に終わる主な原因は有効性

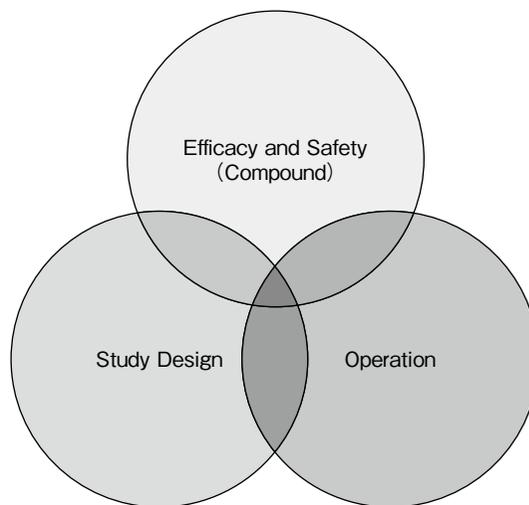


図1 臨床試験の成否に影響を及ぼす要因 (文献 35 を引用改変)

の証明の失敗が多く^{4,23)}、既承認の向精神薬でさえも、抗精神病薬の約1/4、そして抗うつ薬の約半数が、プラセボ対照試験に失敗²⁹⁾している。

臨床試験の成否(成功・失敗)は、被験薬などの効果のみに基づくものではなく、試験デザインや実施方法が影響(図1)する。つまり、有効性評価には試験デザインと臨床試験の実施方法が影響することがあり、これらには疾患領域に特異的な課題も多い。このため、臨床試験の計画の段階で、有効性や安全性評価に影響する要因について十分精査し、有効性評価に影響を及ぼす要因が最小となるように計画し実施することが重要である。また、臨床試験で有効性が示されず、あらかじめ設定した目的が果たされなかった場合には、その要因について十分に考察し、以後の試験計画

表3 精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴

		対象疾患	特徴
全般的事項	プラセボ反応性	MDD, Sch, Psychosis, OCD, GAD, PTSD	・プラセボ反応性は小さくはなく、臨床試験ごとに一定しない ^{7,19,25,26)} ・臨床試験でのプラセボ反応性は、経年的に増加 ^{16,20,34,56)}
試験デザインに関連する特徴	用量群の数	MDD, Sch	・プラセボ反応性： プラセボ群への割付け比率が低い試験>高い試験 ^{34,44,50)} ・エフェクトサイズ： プラセボ群への割付け比率が低い試験<高い試験 ^{34,44,50)}
	用量群の種類	MDD	・臨床試験の成功割合 ^{a)} 任意漸増法の試験>固定用量並行群間比較法の試験 ¹⁸⁾
	対照の種類	MDD, Sch	・症状評価尺度スコアの変化量： 実薬対照試験>プラセボ対照試験 ⁵¹⁾ ・被験者の中止・脱落の割合： プラセボ対照試験>実薬対照試験 ^{15,48)}
実施方法に関連する特徴	ベースラインの重症度	MDD, Sch	・エフェクトサイズ ^{b)} ： ベースラインの重症度が高い>低い試験 ^{8,17,21,44)}

MDD：大うつ病性障害，Sch：統合失調症，OCD：強迫性障害，GAD：全般性不安障害，PTSD：外傷後ストレス障害

a) プラセボに対する優越性が示された試験の割合

b) 症状評価尺度の合計スコアの変化量の群間差（被験薬群－プラセボ群）

でどのように反映するかを検討することが重要である。以下に、大うつ病性障害を対象とした臨床試験の特徴（表3）を踏まえ、有効性評価に影響を及ぼす代表的な要因を説明する。

1. プラセボ反応性について

大うつ病性障害を対象とした臨床試験でのプラセボ反応性は小さくないこと、この反応性が一定しないことは前述した。近年は、大うつ病性障害や統合失調症の臨床試験におけるプラセボ反応性が経年的に増加傾向にあることも指摘^{16,20,34,56)}されており、プラセボ反応性が想定以上であったために有効性が示されないこともたびたび経験される。このプラセボ反応性の増加傾向の要因は特定されておらず、さらなる要因分析の結果が待たれる。

これまで、臨床試験でプラセボ反応性を抑制する方法も検討されてきた。その代表的方法に、無作為化を行う前に単盲検下でプラセボを投与し、症状が軽減する被験者（いわゆる placebo responder）を除外する placebo lead-in がある。

しかし、placebo lead-in の有無でエフェクトサイズには差異はないことが報告^{33,52)}されており、現段階では placebo responder を除外する有益な方法はないと考えられる。また、placebo lead-in については試験成績の一般化の点で否定的な考え方⁷⁾もある。

2. ベースラインの重症度

ベースラインの重症度は、エフェクトサイズ（被験薬とプラセボとの有効性の差）に影響することは知られており^{8,17,21,44)}、大うつ病性障害を対象とした臨床試験では、対象患者の重症度は中等度以上とすることが推奨^{7,26)}されている。対象患者の重症度は、臨床試験の選択基準において症状評価尺度により閾値が設定される。臨床試験への組み入れを急ぐことなどで被験者の実際の重症度より高めに評価される、いわゆる baseline inflation^{22,28)}がみられることもあるため、選択基準での閾値を単純に高く設定するのではなく、症状評価の客観性を保つことも重要と考えられる。

3. 前治療薬と併用薬

大うつ病性障害を対象とした臨床試験においては、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用は有効性評価および安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため¹⁰⁾、用法および用量を変更しないよう規定することが必要である。

4. 中止・脱落例の影響

臨床試験では欠測データが生じるが、プラセボ対照試験での中止・脱落の割合は、実薬対照試験と比較して高いことは知られている^{15,48)}。欠測データの補完方法として、これまではLOCF (last observation carried forward) が汎用されてきたが、LOCFは早期脱落例の影響を受けやすい欠点がある。近年は、MMRM (Mixed-Effect Model Repeated Measure)⁴⁹⁾による欠測データの取扱いが行われることもある。臨床試験では、感度分析として複数の欠測データの取扱い方法で解析されるが、この解析で異なる傾向が得られた場合は結果の解釈が複雑になるため、早期の中止・脱落を許容する試験デザインは避ける必要²⁶⁾がある。また、中止・脱落が群間で偏った場合、比較可能性に影響を及ぼすことにも注意を要する。

5. 症状評価の熟練度について

精神神経疾患を対象とした臨床試験での有効性評価は、症状評価尺度を用いた主観的評価が一般的であるため、症状評価に関する熟練度が影響^{29,32)}する。症状評価のバラツキは統計学的な検討結果に影響を及ぼすことがあるため、試験開始前に、評価者訓練を行い評価の統一性を図るとともに、評価者の適格性について評価することも必要となる²⁶⁾。

6. その他

プラセボ群への割付け比率が低い試験では、プラセボ反応性が高くなる傾向^{34,44,50)}があり、被験薬の群数は合理的に設定することが望まれる。実薬対照試験での症状評価尺度スコアの変化量は、プラセボ対照試験と比較して大きくなる傾向⁵¹⁾が

認められており、臨床試験の計画時、例えばサンプルサイズの設定で試験成績を参照する場合などでは、この点も考慮する。

おわりに

新たな治療法を普及させるには、その治療法の有効性を証明し安全性を示す必要がある。臨床試験の結果は有効性と安全性の直接的な証拠となり、本稿では大うつ病性障害を対象とした臨床試験の基本デザインについて説明した。

では有効性の証明に必要な条件は何か？ 基本的には以下が必要になる。

- ・よく計画され、適切に実施された臨床試験であること。
- ・事前に計画された主要解析による統計学的に有意な結果が得られること。
- ・得られた結果の臨床的意義があること。

1つ目の条件に示したように、臨床試験の計画の段階で、有効性や安全性評価に影響する要因について十分精査し、有効性評価に影響を及ぼす要因は最小限となるよう計画し実施することが重要である。そして臨床試験の有効性評価に影響を及ぼす要因には、疾患特異的な課題が多いことも経験される。このため本稿では精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点についても概説した。臨床試験を自ら計画し実施することは方法論の蓄積が期待だけではなく、精神神経疾患の特性を定量的に検討することになる。このため臨床試験を通して医療環境が向上することもあり、積極的な経験に期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : The Practice of Electroconvulsive Therapy : Recommendations for Treatment, Training and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association), 2nd ed. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2001
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2013
- 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) Arrowsmith, J., Miller, P. : Trial watch : phase II and phase III attrition rates 2011-2012. *Nat Rev Drug Discov*, 12 (8) ; 569, 2013
- 5) Berggren, R., Moller, M., Moss, R., et al. : Outlook for the next 5 years in drug innovation. *Nature reviews. Drug discovery*, 11 (6) ; 435-436, 2012
- 6) Clarke, D. E., Narrow, W. E., Regier, D. A., et al. : DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I : study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches. *Am J Psychiatry*, 170 (1) ; 43-58, 2013
- 7) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. EMA/CHMP/185423/2010 Rev. 2 previously (CPMP/EWP/518/97, Rev. 1), 30 May, 2013
- 8) Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., et al. : Antidepressant drug effects and depression severity : a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303 (1) ; 47-53, 2010
- 9) Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., et al. : Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (9) ; 851-855, 1991
- 10) Furukawa, T. A., Streiner, D. L., Young, L. T. : Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, Issue 3. CD001026
- 11) Furukawa, T. A., Akechi, T., Azuma, H., et al. : Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Clin Psychopharmacol*, 27 (5) ; 531-534, 2007
- 12) Gelenberg, A. J. : Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed, 2010. American Psychiatric Association, available at : <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1667485>. (Accessed October 1, 2014)
- 13) Higuchi, T. : Major depressive disorder treatment guidelines in Japan. *J Clin Psychiatry*, 71 (Suppl E1) ; e05, 2010
- 14) Karlberg, J. P. : Trends in disease focus of drug development. *Nature reviews. Drug discovery*, 7(8) ; 639-640, 2008
- 15) Kemmler, G., Hummer, M., Widschwendter, C., et al. : Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs : a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (12) ; 1305-1312, 2005
- 16) Kemp, A. S., Schooler, N. R., Kalali, A. H., et al. : What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull*, 36 (3) ; 504-509, 2010
- 17) Khan, A., Leventhal, R. M., Khan, S. R., et al. : Severity of depression and response to antidepressants and placebo : an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*, 22 (1) ; 40-45, 2002
- 18) Khan, A., Khan, S. R., Walens, G., et al. : Frequency of positive studies among fixed and flexible dose antidepressant clinical trials : an analysis of the food and drug administration summary basis of approval reports. *Neuropsychopharmacology*, 28 (3) ; 552-557, 2003
- 19) Khan, A., Kolts, R. L., Rapaport, M. H., et al. : Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med*, 35 (5) ; 743-749, 2005
- 20) Khin, N. A., Chen, Y. F., Yang, Y., et al. : Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry*, 73(6) ; 856-864, 2012
- 21) Kirsch, I. : Antidepressant drugs 'work', but they are not clinically effective. *Br J Hosp Med (Lond)*, 69(6) ; 359, 2008

- 22) Kobak, K. A., Leuchter, A., DeBrot, D., et al. : Site versus centralized raters in a clinical depression trial : impact on patient selection and placebo response. *J Clin Psychopharmacol*, 30 (2) ; 193-197, 2010
- 23) Kola, I., Landis, J. : Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*, 3 (8) ; 711-716, 2004
- 24) 厚生省医薬安全局審査管理課長：「臨床試験のための統計的原則」について。医薬審第 1047 号，平成 10 年 11 月 30 日
- 25) 厚生労働省医薬局審査管理課長：「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について。医薬審発第 136 号，平成 13 年 2 月 27 日
- 26) 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
- 27) Kupfer, D. J. : Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 (Suppl) ; 28-34, 1991
- 28) Landin, R., DeBrot, D. J., DeVries, T. A., et al. : The impact of restrictive entry criterion during the placebo lead-in period. *Biometrics*, 56 (1) ; 271-278, 2000
- 29) Laughren, T. P. : The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia : an FDA perspective. *Eur Psychiatry*, 16 (7) ; 418-423, 2001
- 30) Laughren, T. P. : What's next after 50 years of psychiatric drug development : an FDA perspective. *J Clin Psychiatry*, 71 (9) ; 1196-1204, 2010
- 31) Leucht, S., Fennema, H., Engel, R., et al. : What does the HAMD mean? *J Affect Disord*, 148 (2-3) ; 243-248, 2013
- 32) Mackin, P., Targum, S. D., Kalali, A., et al. : Culture and assessment of manic symptoms. *Br J Psychiatry*, 189 ; 379-380, 2006
- 33) Mallinckrodt, C. H., Meyers, A. L., Prakash, A., et al. : Simple options for improving signal detection in antidepressant clinical trials. *Psychopharmacol Bull*, 40 (2) ; 101-114, 2007
- 34) Mallinckrodt, C. H., Zhang, L., Prucka, W. R., et al. : Signal detection and placebo response in schizophrenia : parallels with depression. *Psychopharmacol Bull*, 43 (1) ; 53-72, 2010
- 35) 中林哲夫：向精神薬の治験の進め方—抗うつ薬の臨床試験を中心に—。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，東京，p.41-52, 2010
- 36) 中林哲夫，玉浦明美，近野健一：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—。ファルマシア，47 (9) ; 793-798, 2011
- 37) 中林哲夫：「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の作成背景。日本神経精神薬理学雑誌，31 (4) ; 169-176, 2011
- 38) 中林哲夫：臨床試験の有効性評価項目に関連した知見とその解釈 大うつ病性障害における抑うつ症状の軽減，反応，寛解，そして社会機能を中心に。精神科治療学，28 (4) ; 413-420, 2013
- 39) 中林哲夫：大うつ病性障害の臨床試験。メンタル医療—原因解明と診断，治療の最前線—（糸川昌成編）。シーエムシー出版，東京，p.141-149, 2013
- 40) 中林哲夫：精神神経疾患領域の臨床試験の特徴と課題—Study design, operation and outcome-lessons learned—。臨床精神薬理，17 (6) ; 783-794, 2014
- 41) Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kuramoto, S. J., et al. : DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III : development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry*, 170 (1) ; 71-82, 2013
- 42) National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression : Treatment and management of depression in adults (update) (NICE clinical guideline 90). 2009, available at : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (Accessed October 1, 2014)
- 43) 日本うつ病学会：日本うつ病学会ガイドライン II。大うつ病性障害 2013 Ver. 1.1. 2013
- 44) Papakostas, G. I., Fava, M. : Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19 (1) ; 34-40, 2009
- 45) Regier, D. A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., et al. : DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II : test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry*, 170 (1) ; 59-70, 2013
- 46) Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., et al. : Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354 (12) ; 1231-1242, 2006
- 47) Rush, A. J., Kraemer, H. C., Sackeim, H. A., et al. :

Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31 (9) ; 1841-1853, 2006

48) Rutherford, B. R., Cooper, T. M., Persaud, A., et al. : Less is more in antidepressant clinical trials : a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. *J Clin Psychiatry*, 74 (7) ; 703-715, 2013

49) Siddiqui, O., Hung, H. M., O'Neill, R. : MMRM vs. LOCF : a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *J Biopharm Stat*, 19(2) ; 227-246, 2009

50) Sinyor, M., Levitt, A. J., Cheung, A. H., et al. : Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry*, 71 (3) ; 270-279, 2010

51) Sneed, J. R., Rutherford, B. R., Rindskopf, D., et al. : Design makes a difference : a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16 (1) ; 65-73, 2008

52) Trivedi, M. H., Rush, H. : Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology*, 11 (1) ; 33-43, 1994

53) Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., et al. : Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 354 (12) ; 1243-1252, 2006

54) Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., et al. : Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163 (1) ; 28-40, 2006

55) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidelines for the clinical evaluation of antidepressant drugs. FDA 77-3042, September 1977

56) Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., et al. : Placebo response in studies of major depression : variable, substantial, and growing. *JAMA*, 287 (14) ; 1840-1847, 2002

What are Considerations for Clinical Investigation of New Drugs and Treatment Techniques for Major Depressive Disorders?

Tetsuo NAKABAYASHI

Office of New Drug III, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Major depressive disorder treatments remain unsatisfactory, and the development of novel antidepressants is continuing. Therefore, not only the establishment of therapeutic strategies to accumulate evidence on existing therapies, but also the development of novel therapies is required in order to improve the medical standards.

In principle, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled trials are necessary to assess new compounds for the treatment of major depressive disorders from a scientific perspective. To provide unambiguous evidence of antidepressant activity, well-controlled studies with adequate designs must show efficacy with a statistically significant effect on a clinically meaningful endpoint. For this purpose, it is important to examine all aspects of factors that adversely affect the efficacy and safety assessment in the planning stage of clinical trials and reduce these factors.

There are several specific characteristics of clinical trials for neuropsychiatric disorders. Some typical features are as follows : 1) a high and variable response, 2) impact on the effect of the baseline severity of disorders, 3) high dropout rates, 4) biases related to subjective measures of clinical symptoms. In this paper, considerations for the planning and performing of clinical trials for major depressive disorders will be discussed based on these features.

< Author's abstract >

< **Keywords** : neuropsychiatric disorders, major depressive disorder, placebo-controlled trials, placebo response, drug development >
