

日本の大うつ病患者を対象としたミルナシプランとパロキセチンの二重盲検比較試験

Double-blind, comparative study of milnacipran and paroxetine in Japanese patients with major depression

Kunitoshi Kamijima¹
Shinji Hashimoto²
Eiichi Nagayoshi²
Tsukasa Koyama³

¹International University of Health and Welfare, Tochigi, ²Asahi-kasei Pharma Corporation, Tokyo, ³Ohyachi Hospital, Sapporo, Japan

上島 国利¹, 橋本 伸二²,
永吉 栄一², 小山 司³

¹国際医療福祉大学

²旭化成ファーマ株式会社

³重仁会大谷地病院

背景・方法 日本の大うつ病性障害患者を対象として、ミルナシプランのパロキセチンに対する抑うつ症状改善効果の非劣性を固定用量法による二重盲検並行群間比較試験で検討した。また、ミルナシプラン 200 mg/日の有効性および安全性について、標準用量である 100 mg/日を対照として比較検討した。

結果 M1 群 (ミルナシプラン、100 mg/日)、M2 群 (ミルナシプラン、200 mg/日) および PX 群 (パロキセチン、30 または 40 mg/日) の 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) 合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) はそれぞれ -12.9 ± 5.8 、 -12.8 ± 6.1 、 -13.1 ± 6.2 であり、合計スコア変化量の PX 群との差の推定値 [Dunnett 型の 95%同時信頼区間] は、M1 群が 0.1 [$-1.1 \sim 1.3$]、M2 群が 0.3 [$-0.9 \sim 1.5$] であった。M1 群および M2 群と PX 群の差の信頼上限が非劣性限界値 2.0 を下回ったことから、M1 群および M2 群の PX 群に対する非劣性が検証された。また、M2 群の M1 群に対する HAM-D 合計スコア変化量の差の推定値 [95%信頼区間] は 0.2 [$-0.9 \sim 1.2$] であり、M2 群の当該スコアの変化量は M1 群と同程度であることが示された。治療に関連した有害事象の発現率は、M1 群 71.7%、M2 群 68.8%、PX 群 69.3%であり、各群の間に有意差は認められなかった。

結論 本試験により、ミルナシプラン (100 mg/日および 200 mg/日) はパロキセチンと同等の有効性および安全性を有することが確認された。

Keywords: milnacipran, paroxetine, depression, non-inferiority, Japan

緒論

ミルナシプランは、セロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有する serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) に分類される抗うつ薬である。ミルナシプランは三環系および四環系抗うつ薬と異なり、神経伝達物質受容体に親和性を持たないことが示されている¹。また、ミルナシプランはセロトニン再取り込み阻害 Ki 値/ノルアドレナリン再取り込み阻害 Ki 値が 1 に近い² ことが示すように、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) と異なり、セロトニンに加えて強力なノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有する¹。

ミルナシプランの抗うつ薬としての有用性は、日本で固定用量-適宜増減用量法の臨床試験により確認され、本剤は日本初の SNRI として 2000 年に発売が開始された。欧州および米国で実施された試験では、ミルナシプラン

Correspondence: Shinji Hashimoto
Clinical Development Center,
Asahi-kasei Pharma Corporation,
1-105 Kanda Jinbocho, Chiyoda-ku,
Tokyo 101-8101, Japan
Tel +81 03 3296 6615
Fax +81 03 3296 3689
Email hashimoto.sg@om.asahi-kasei.co.jp

のプラセボを上回る抗うつ効果が確認された³。また SSRI (fluoxetine, フルボキサミンまたはパロキセチン)⁴⁻⁸、SNRI (venlafaxine)⁹ および三環系抗うつ薬 (アミトリプチリンまたはイミプラミン)¹⁰⁻¹³ を比較対照とし、本剤が同等またはより優れた抗うつ効果と忍容性を有することも明らかにされている。しかし、本剤について既存薬に対する非劣性を固定用量法により検証することを目的とした試験は、今まで日本で実施されていない。

我々は、ミルナシプランの抗うつ効果を固定用量法により検証することが重要であると判断した。そして、大うつ病性障害患者を対象とし、SSRI であり、抗うつ薬として日本でもっとも頻用されているパロキセチンに対する非劣性検証を目的とする二重盲検比較試験を実施した。うつ病治療の目標は寛解であり、そのためには十分量の抗うつ薬を投与する必要があるといわれている。一方、近年ミルナシプラン高用量 (150 ~ 200 mg/日) が標準用量 (100 mg/日) より有用である¹⁴⁻¹⁶ ことが報告されている。そこで、ミルナシプラン高用量投与の意義を確認するために、本剤の投与量を標準用量 100 mg/日および高用量 200 mg/日とした。

方法

被験者

対象疾患を「精神障害の診断と統計の手引 第4版 用修正版 (DSM-IV-TR) 分類」の大うつ病性障害 (単一エピソードまたは反復性) とした。同意取得時に以下の条件を満たす患者を対象とした。20 ~ 64 歳、17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) 合計スコアが 18 点以上、かつ HAM-D 「抑うつ気分」が 2 点以上、罹病期間が 1 ヶ月以上 12 ヶ月未満。なお、性別、外来または入院については不問とした。

主な除外基準を以下に記す。うつ病エピソードの治療に 2 種類以上の抗うつ薬を使用したが無効であった患者、自殺傾向が著しい (HAM-D 「自殺」が 4 点) 患者、統合失調症または他の精神病性障害の既往歴がある、または合併している患者、アルコール依存症または薬物依存症の既往歴がある、または合併している患者、パーソナリティ障害を合併している患者、同意取得時に抗精神病薬を投与中

の患者、同意取得日の前 2 週間以内にモノアミン酸化酵素阻害剤を服用した患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者。

全ての被験者は、同意説明文書を用いた試験の内容および被験者の権利等について十分な説明を受け、本人の自由意思により、文書によって試験参加に同意した。

試験デザイン

本試験は多施設共同二重盲検法 (ダブルダミー法) による並行群間比較試験として、日本国内 75 医療機関で各施設の治験審査委員会の承認を得て実施された。投与計画を表 1 に示す。被験者は M1 群 (ミルナシプラン, 100 mg/日)、M2 群 (ミルナシプラン, 200 mg/日)、PX 群 (パロキセチン, 30 または 40 mg/日) に無作為に割付けられ、M1 群および M2 群の被験者には被験薬を朝食および夕食後に、PX 群の被験者にはプラセボを朝食後および対照薬を夕食後に経口投与した。

試験に先立ち、観察期に全ての被験者にプラセボ (1 日 2 回) を 1 週間経口投与した。観察期終了時にこの期間の HAM-D 合計スコアの減少率が 25% 未満で、HAM-D 合計スコアが 18 点以上、かつ HAM-D 「抑うつ気分」スコアが 2 点以上の被験者のみ試験を継続し、性別、うつ病重症度 (HAM-D 合計スコア)、うつ病の発症回数 (初回または複数回) および今回のエピソードに対する前治療抗うつ薬の有無を層化変数として動的割付法により治療群を割付けた。動的割付法では、既に同じように割付けられた患者の配置をチェックすることにより、全ての層化変数のバランスがもっとも良くなるように治療群に患者を割付ける。¹⁷

有効性評価期では、二重盲検下で被験薬または対照薬を 9 週間投与した。M1 群ではミルナシプラン 25 mg/日を 1 週間投与した後、忍容性に問題がなければ 100 mg/日に増量した。M2 群ではミルナシプラン 25 mg/日を 1 週間投与した後、忍容性に問題がなければ 100 mg/日、その後 200 mg/日に増量した。PX 群ではパロキセチン 10 mg/日を 1 週間投与した後、忍容性に問題がなければ順次 20 mg/日、30 mg/日に増量した。パロキセチン 30 mg/日で反応 (HAM-D の合計スコアが観察期終了時の 50% 以

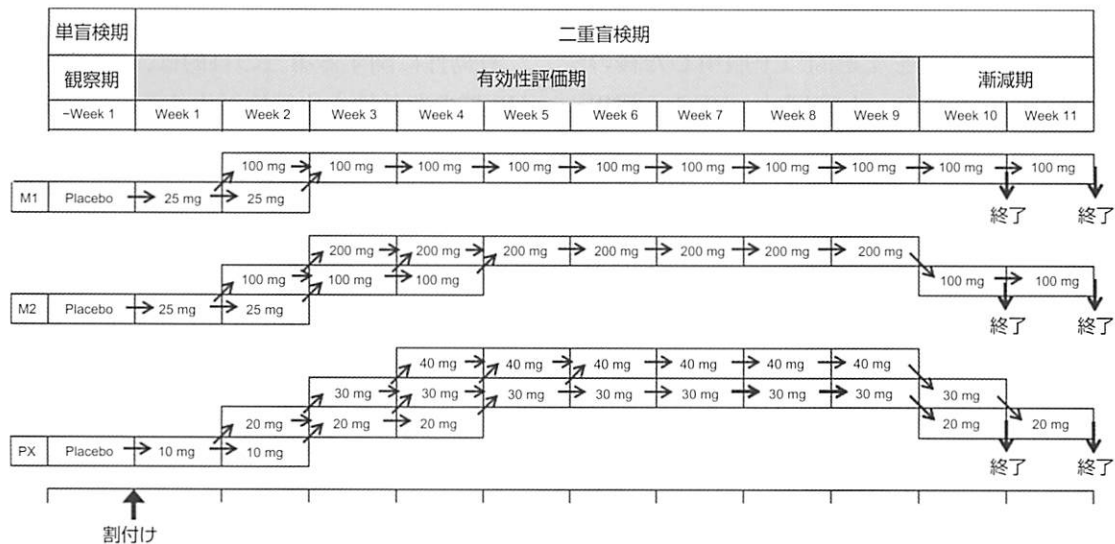


図1 試験計画

下に低下した状態)に至らない場合、40 mg/日に増量した。全例で、試験終了前少なくとも4週間は最終投与量を維持した。

図1に示すように、試験終了時、薬剤投与終了前に漸減期を設けた。M1群では、有効性評価期終了後にミルナシプラン100 mg/日の投与を1または2週間継続した。M2群では、有効性評価期終了後にミルナシプランの用量を100 mg/日に減量して1または2週間投与した。PX群では、有効性評価期終了後にパロキセチンを1週ごとに順次30 mg/日、20 mg/日に減量し、試験を終了した。

試験期間中、他の抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、中枢神経興奮薬、精神賦活薬、睡眠剤、気分安定薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、降圧剤、セロトニン_{1B/1D}受容体作動薬、ジゴキシン、エピネフリン、ノルエピネフリン、メトプロロール酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩、プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、リネゾリド、治験薬および国内未承認薬の併用を禁止した。ただし、睡眠剤については、超短時間および短時間型睡眠剤のうち1剤のみ併用可能とした。また、電気けいれん療法、断眠療法、高照度光療法、磁気刺激療法および一般的な日常診療行為として行われる精神療法以外の精神療法を禁止した。

有効性および安全性の評価

観察期開始時および終了時、ならびに有効性評価期開始1~9週後は1週ごとにHAM-Dおよびモントゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度(MADRS)を用いて抑うつ症状を評価した。主要評価項目は、HAM-D合計スコアの変化量、すなわち「有効性評価期終了時または中止時(end-point)スコア-観察期終了時(baseline)スコア」とした。副次的評価項目は、HAM-D反応率(HAM-D合計スコアがbaselineより50%以上低下した被験者の割合)、HAM-D寛解率(HAM-D合計スコアが7点以下に低下した被験者の割合)およびMADRS合計スコアの変化量とした。なお、MADRS合計スコアの変化量は、HAM-Dと同様に扱った。

有効性評価期開始から全ての試験薬の投与終了までに発現した有害事象を記録した。また、観察期開始時、有効性評価期開始4および9週後に臨床検査を実施するとともに血圧および心拍数を測定した。

統計解析

有効性

有効性の評価に関する解析対象集団として、最大の解析対象集団(full analysis set, FAS)および試験実施計画書に適合した解析対象集団(per protocol set, PPS)を定義した。本試験の第一の目的は非劣性の検証であるため、PPSを有効性評価の主たる解

析対象集団とした。なお、本試験は固定用量法で実施するため、最終投与量を4週間以上服用した後の有効性データが得られなかった症例は、PPS不採用とした。

本試験の有効性に関する第一の目的は、PX群に対するM1群またはM2群の非劣性を検証することである。その主要な解析として、HAM-D合計スコアの変化量のM1群とPX群およびM2群とPX群の群間差について、Dunnett型の多重比較法に基づく95%同時信頼区間を算出した。パロキセチンの2つのプラセボ対照試験^{18, 19}から予め非劣性限界値を2.0に設定し、信頼上限が2.0を下回った場合にPX群に対し非劣性が示されたと判定することとした。

ミルナシプラン100 mg/日または200 mg/日のパロキセチンに対する非劣性を検証するために必要となる症例数は、HAM-D合計スコアの変化量から設定した。臨床上の同値限界値2.0は、パロキセチンのプラセボを対照とした2試験の結果^{18, 19}に基づいた。検出力80%として算出された例数は、標準偏差を7.0、群間差をゼロと仮定して705例(各群235例)であった。第1種の過誤は、多重性を考慮して

片側1.25%とした。

有効性に関する第二の目的は、M1群を対照としてM2群の有効性を比較検討することである。その主要な解析として、M2群とM1群のHAM-D合計スコアの変化量の群間差およびその95%信頼区間を算出した。

副次的な解析として、HAM-D反応率、HAM-D寛解率およびMADRS合計スコアの変化量について、M1群とPX群およびM2群とPX群(第一の目的)、ならびにM2群とM1群(第二の目的)の群間差とその95%信頼区間を算出した。

安全性

治療群を割付けられた被験者のうち、被験薬または対照薬を全く服用しなかった被験者、または安全性に関するデータが得られなかった被験者を除く全被験者を安全性の評価に関する解析対象集団とした。有害事象発現率について、Fisherの直接確率計算法により、M2群とM1群、M1群とPX群およびM2群とPX群を比較した。

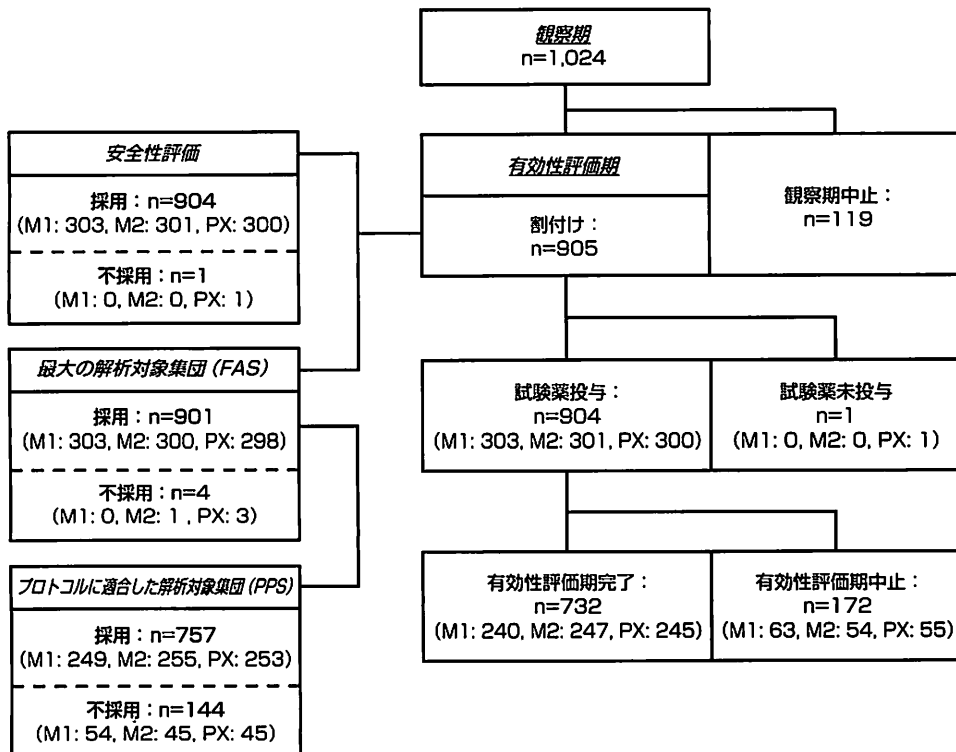


図2 症例の内訳および採否

結果

試験対象集団

観察期を開始した1,024例(図2)のうち、905例が有効性評価期を開始した。試験薬を服用しなかったPX群1例を除く904例(M1群303例、M2群301例、PX群300例)を安全性評価採用症例とした。FAS採用症例は901例(M1群303例、M2群300例、PX群298例)、PPS採用症例は757例(M1群249例、M2群255例、PX群253例)であった。PPS不採用144例の不採用理由のうち最多のものは、有効性評価期中に試験を中止したことによる「評価可能な有効性データなし」の125例(M1群51例、M2群33例、PX群41例)であった。また、有効性評価期の完了例は732例(M1群240例、M2群247例、PX群245例)、中止例は172例(M1群63例、M2群54例、PX群55例)であった。主な中止理由は、「有害事象の発現」の67例(M1群26例、M2群18例、PX群23例)、「連続3日以上のお薬」の55例(M1群15例、M2群24例、PX群16例)および「被験者の中止希望」の39例(M1群16例、M2群10例、PX群13例)であった。PPS採用例の一部は、最終投与量を4週間以上服用した後に試験を中止した。

人口統計学的および基準値の特性

有効性評価の主たる解析対象集団であるPPSの人口統計学的および他の基準値の特性を表1に示す。いずれの群でも男性より女性が若干多く、ほとんどの被験者が外来患者で精神科疾患を合併していなかった。また、約75%が今回エピソードに対して抗うつ薬を服用しておらず、「大うつ病性障害 単一エピソード」が60%を超えていた。BaselineのHAM-DおよびMADRS合計スコアはそれぞれ約22点および約29点であった。被験者は各群にほぼ均等に分布していた。

有効性

HAM-D 合計スコアの経時推移

Baselineから有効性評価期終了時までのHAM-D合計スコアの経時推移およびend-pointのHAM-D合計スコアを図3に示す。いずれの群でもHAM-D合計スコアは経時的に低下し、有効性評価期を通じ

表1 PPSの人口統計学的および他の基準値の特性

	M1 (n=249)	M2 (n=255)	PX (n=253)
性別			
男性	117 (47.0%)	125 (49.0%)	115 (45.5%)
女性	132 (53.0%)	130 (51.0%)	138 (54.5%)
年齢(歳)			
平均値±標準偏差	35.9 ± 10.4	36.7 ± 10.5	36.6 ± 11.1
範囲	20-64	20-64	20-64
外来患者または入院患者			
外来患者	247 (99.2%)	253 (99.2%)	250 (98.8%)
入院患者	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)
精神科疾患の合併			
なし	235 (94.4%)	242 (94.9%)	241 (95.3%)
あり	14 (5.6%)	13 (5.1%)	12 (4.7%)
今回のエピソードに対する前治療抗うつ薬の使用			
なし	193 (77.5%)	190 (74.5%)	193 (76.3%)
あり	56 (22.5%)	65 (25.5%)	60 (23.7%)
DSM-IV-TR分類			
単一エピソード	154 (61.8%)	158 (62.0%)	159 (62.8%)
反復性	95 (38.2%)	97 (38.0%)	94 (37.2%)
割付時のHAM-Dスコア			
平均値±標準偏差	22.1 ± 3.4	22.3 ± 3.5	22.1 ± 3.2
範囲	18-35	18-36	18-33
割付時のMADRSスコア			
平均値±標準偏差	29.0 ± 5.9	29.2 ± 6.0	28.7 ± 6.0
範囲	11-48	12-52	11-48

てその推移には同様な傾向がみられた。

主要評価項目の解析

表2に各群のbaselineおよびend-pointのHAM-D合計スコア、HAM-D合計スコアの変化量、HAM-D合計スコアの変化量の群間差を示す。各群のHAM-D合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ-12.9 ± 5.8、-12.8 ± 6.1、-13.1 ± 6.2であり、M1群とPX群およびM2群とPX群の差の推定値[Dunnett型の95%同時信頼区間]は、それぞれ0.1[-1.1 ~ 1.3]および0.3[-0.9 ~ 1.5]であった。M1群およびM2群とPX群の差の95%同時信頼区間の上限が非劣性限界値2.0を下回ったことから、M1群およびM2群のPX群に対する非劣性が検証された。また、M2群とM1群の差の推定値[95%信頼区間]は、0.2[-0.9 ~ 1.2]であり、M1群とM2群のHAM-D合計スコアの変化量に差異は

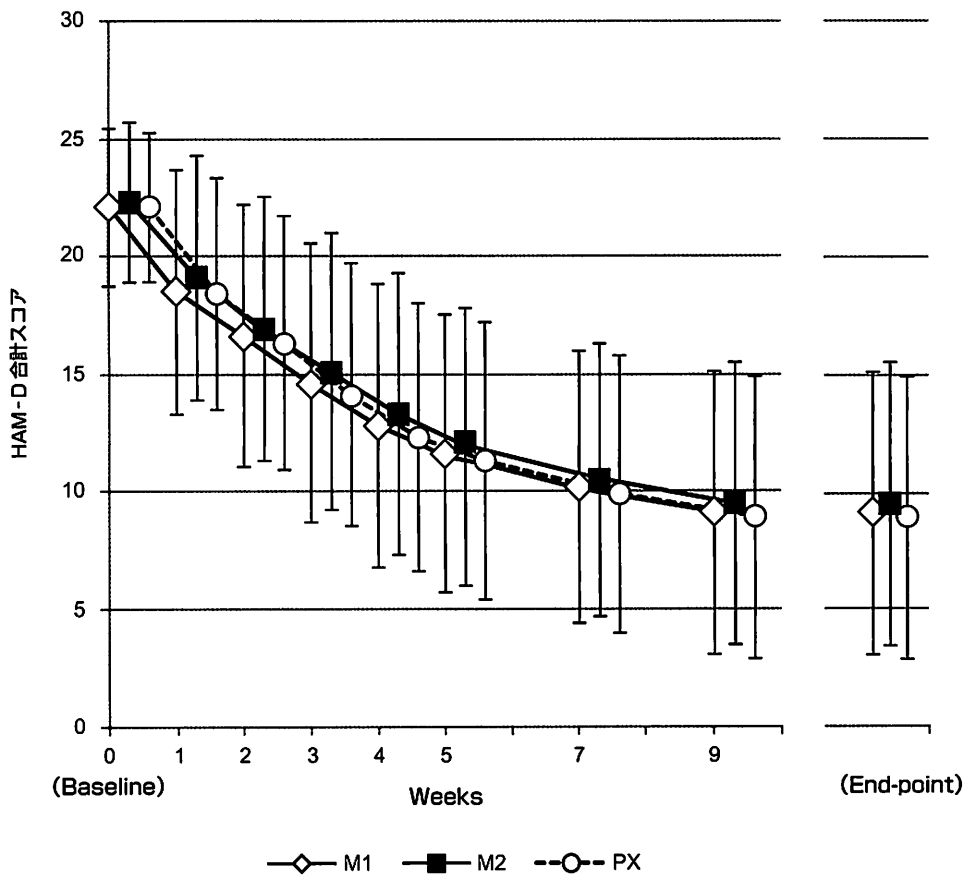


図3 HAM-D 合計スコアの平均値の経時推移 平均値±標準偏差

認められなかった。

FASを対象とした各群のHAM-D合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、M1群が -11.6 ± 6.7 、M2群が -12.0 ± 6.6 、PX群が -11.8 ± 6.9 であり、M1群とPX群およびM2群とPX群の差の推定値[Dunnett型の95%同時信頼区間]は、それぞれ $0.2 [-1.0 \sim 1.5]$ および $-0.1 [-1.4 \sim 1.1]$ であった。M1群およびM2群とPX群の差の信頼上限が非劣性限界値2.0を下回り、FASでもM1群およびM2群のPX群に対する非劣性が検証された。

表2 主要評価項目の解析結果

HAM-D 合計スコア	M1 (n=249)	M2 (n=255)	PX (n=253)
Baseline ^a	22.1 ± 3.4	22.3 ± 3.5	22.1 ± 3.2
End-point ^a	9.2 ± 6.0	9.6 ± 6.4	9.0 ± 6.0
Δ(End-point-Baseline) ^a	-12.9 ± 5.8	-12.8 ± 6.1	-13.1 ± 6.2
PX群との差	0.1 [-1.1, 1.3] ^b	0.3 [-0.9, 1.5] ^b	
M1群との差		0.2 [-0.9, 1.2] ^c	

Δ, 変化量 a 平均値±標準偏差, b Dunnett型の95%同時信頼区間, c 95%信頼区間.

副次的評価項目の解析

各群のHAM-D反応率、HAM-D寛解率およびMADRS合計スコアの変化量ならびにそれぞれの評価項目の群間差をTable 3に示す。M1群、M2群およびPX群の反応率は、それぞれ67.1%、67.1%、67.6%、寛解率は46.2%、41.6%、43.9%であった。MADRS合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)はM1群 -16.7 ± 8.6 、M2群 -16.6 ± 8.4 、PX群

表3 副次的な評価項目の解析結果

	M1 (n=249)	M2 (n=255)	PX (n=253)
HAM-D 反応率	67.1%	67.1%	67.6%
PX群との差	-0.5 [-9.1, 8.1] ^a	-0.5 [-9.1, 8.0] ^a	
M1群との差		0.0 [-8.6, 8.6] ^a	
HAM-D 寛解率	46.2%	41.6%	43.9%
PX群との差	2.3 [-6.8, 11.4] ^a	-2.3 [-11.3, 6.7] ^a	
M1群との差		-4.6 [-13.7, 4.4] ^a	
ΔMADRS 合計スコア	-16.7 ± 8.6	-16.6 ± 8.4	-17.1 ± 8.7
PX群との差	0.5 [-1.0, 2.0] ^a	0.5 [-1.0, 2.0] ^a	
M1群との差		0.0 [-1.5, 1.5] ^a	

Δ, 変化量; a, 95%信頼区間; b, endpoint score - baseline score (平均値±標準偏差)

-17.1 ± 8.7であった。いずれの評価項目でもM1群とPX群およびM2群とPX群に差異は認められなかった。また、M1群とM2群にも差異は認められなかった。それぞれのスケールの個々の項目のend-pointのスコアは、群間で類似しており、有意差は認められなかった。しかし、本試験は、そのような解析を目的としたものではなかった。

安全性

死亡例は認められなかった。治療に関連した重篤

な有害事象は、M1群に1例(頭痛)認められた。本症例は入院に至ったが、入院2日目に回復し退院した。治療に関連した有害事象は、M1群71.6%(217例/303例)、M2群68.8%(207例/301例)、PX群69.3%(208例/300例)に発現が認められた。M2群の有害事象発現率はM1群と同程度であり、有意差は認められなかった($p=0.477$, Fisherの正確検定)。M1群およびM2群の有害事象発現率はPX群と同程度であり、有意差は認められなかった($p=0.592$ および $p=0.930$, Fisherの正確検定)。

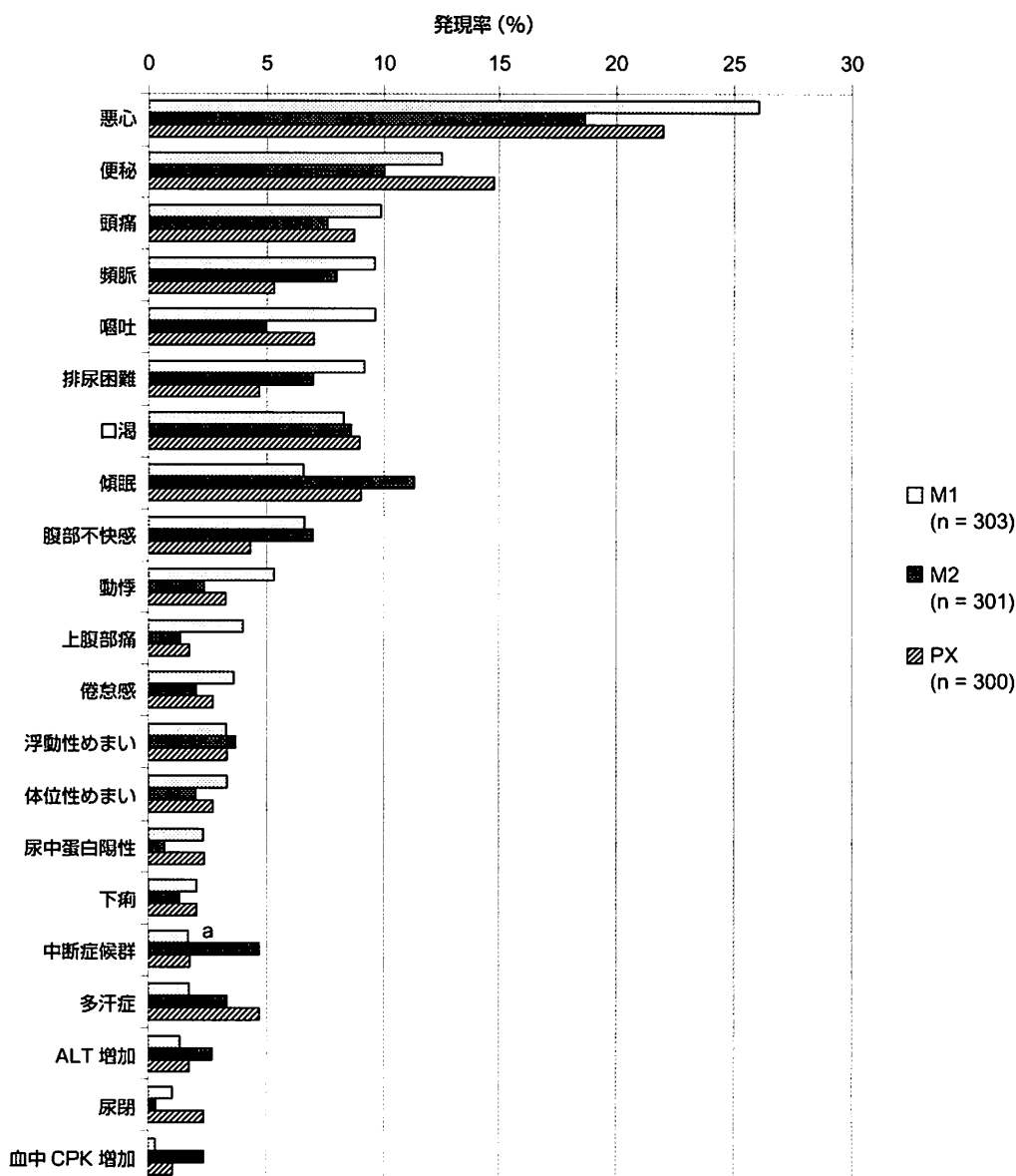


図4 比較的頻度の高い、治療に関連した有害事象(何れかの群で2%以上)。

^aM1群の中断症候群は、5例中4例が漸減期(100 mg/日)に発現した。

いずれかの群で2%以上発現した有害事象発現率を図4に示す。M1群およびM2群では悪心、便秘、頭痛、頻脈等の発現頻度が高く、PX群では悪心、便秘、口渇、傾眠等の発現頻度が高かった。

血圧および心拍数の測定結果を図5, 6に示す。いずれの群でも収縮期血圧(図5A)および拡張期血圧(5B)の明らかな変動は認められなかった。また、心拍数はいずれの群でも上昇し、治療薬およびミルナシプランの用量による違いは認められなかった(図6)。

考察

本試験は、ミルナシプラン(100 mg/日および200 mg/日)のパロキセチン(30または40 mg/日)に対する抑うつ症状改善効果の非劣性を検証することを目的とした。その結果、M1群およびM2群のHAM-D合計スコア変化量のPX群との差の95%同時信頼区間の上限は非劣性限界値を下回り、M1群およびM2群のPX群に対する非劣性が検証された。FASを対象とした解析でも非劣性が検証され、上記結論の頑健性が確認された。また、副次的評価項目の解析結果も、M1群およびM2群の改善度がPX群と同程度であることを示した。パロキセチンの抗うつ効果は、多くのプラセボ対照試験において検証されて

いる^{18,19}。したがって、本試験により、ミルナシプランがパロキセチンと同等の抗うつ効果を有することが明確になったと考えられる。

Sechter等はミルナシプランとパロキセチンの抗うつ効果が同程度である⁸ことを報告しているが、当該試験における両薬剤の用量は本試験計画と異なり、ミルナシプラン100mg/日およびパロキセチン20 mg/日であった。一方、パロキセチンの1日平均投与量とHAM-D合計スコア低下の解析結果は、パロキセチンの抗うつ効果は10 mg/日では不十分であること、および20 mg/日以上に増量してもフラットになる²⁰ことを報告している。このように、パロキセチンの用量反応関係が20 mg/日以上では明らかではないことを考慮すると、ミルナシプラン100 mg/日がパロキセチン30または40 mg/日と同等の抗うつ効果を示した本試験結果は、先のSechter等の報告⁸と矛盾するものではないと考えられる。

本試験では固定用量法により、ミルナシプラン100 mg/日を7~8週間(M1群)、または200 mg/日を5~7週間(M2群)投与し、パロキセチンに対する非劣性が検証された。したがって、これら二試験のミルナシプランの用法および用量を勘案すると、明らかな結論の相違を解釈し解説することは困難である。

本試験では、ミルナシプランのパロキセチンに対する非劣性検証に加え、本剤200 mg/日の有効性お

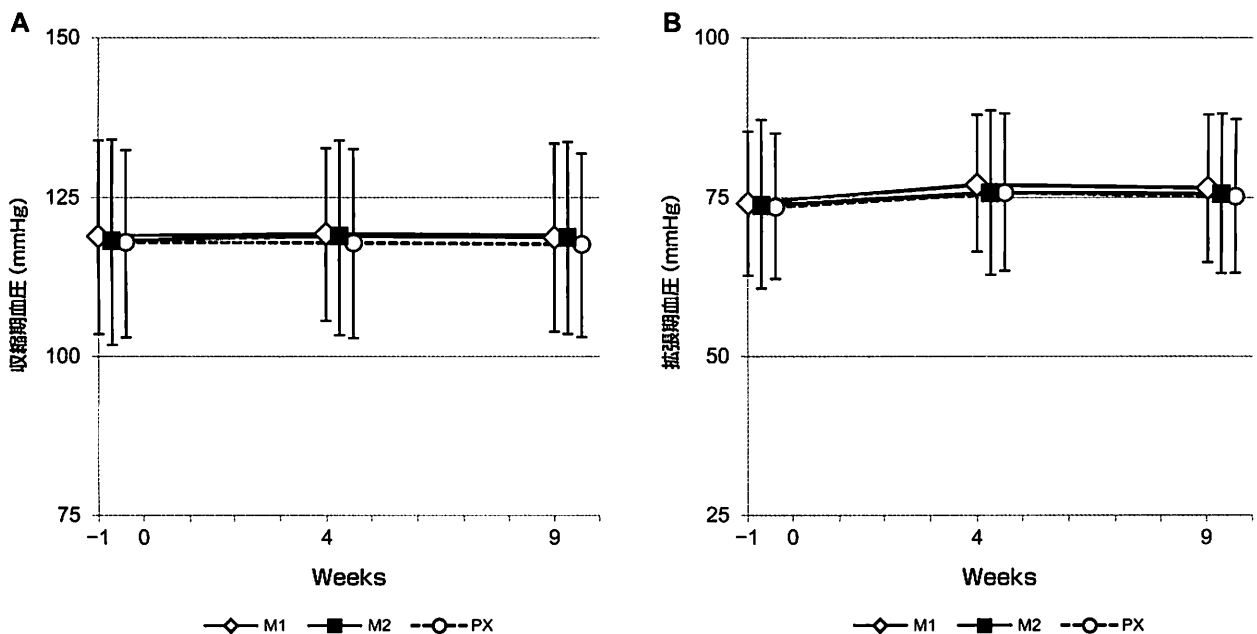


図5 各時点の収縮期(A)および拡張期(B)血圧 平均値±標準偏差

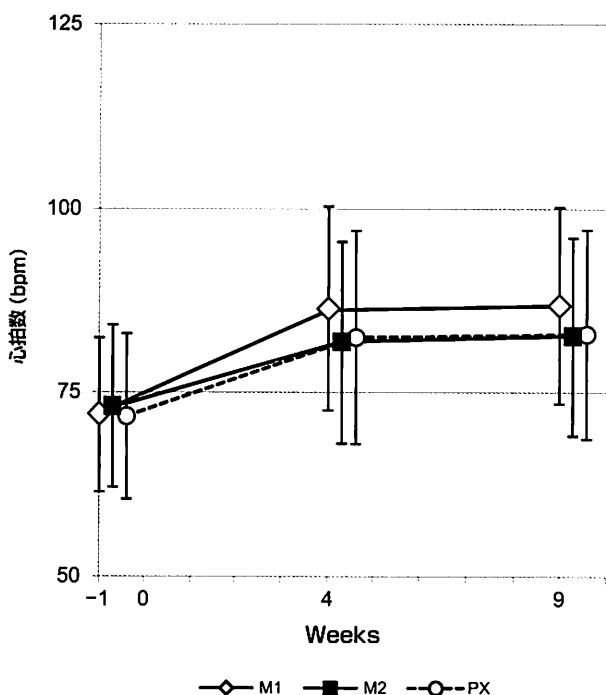


図6 各時点の心拍数 平均値±標準偏差

よび安全性について、標準用量である 100 mg/日を対照として比較した。有効性の解析結果は、100 mg/日と 200 mg/日が同程度であることを示した。しかし、各群の被験者はほとんどが外来患者で精神科疾患を合併していない(表 1)ことに留意しなくてはならない。さらに、本試験計画では、2種類以上の抗うつ薬の効果が不十分な患者、すなわち、治療抵抗性うつ病の患者が除外された。本試験に登録された被験者の多くは抗うつ薬による治療に反応しやすく、本剤 100 mg/日は、本試験に組み込まれた被験者の大部分にとってうつ病治療のために十分な用量であったと推論される。これは、必ずしもより重症で複雑なうつ病患者のケースではないかもしれない。

ミルナシプラン 100 mg/日の HAM-D 合計スコアの変化量の平均値 (-12.9) は、最近日本国内で実施された抗うつ薬の治験における各種抗うつ薬の HAM-D 合計スコアの変化量²¹⁻²³に対して遜色がなかった。

本試験で死亡例は認められず、重篤な有害事象は M1 群の 1 例(頭痛)のみであった。有害事象発現率は M1 群 71.6%、M2 群 68.8%、PX 群 69.3%で各群間に有意差は認められなかった。M1 群および M2 群で認められた比較的頻度の高い有害事象の種類は従前²⁴

とほぼ同様で、悪心、便秘、頭痛、頻脈等であった。また、有害事象の種類別の発現率を各群で比較すると、発現率が群間で大きく異なる有害事象は認められなかった。以上より、ミルナシプラン 100 mg/日と 200 mg/日、およびミルナシプランとパロキセチンの忍容性に差はないものと考えられる。

全体として中断症候群はほとんど発現しなかった(約 3%) (図 4)。セロトニン再取り込み阻害薬の急な中止に続く事象は、血漿中および/または脳内セロトニンレベルの急激な減少の結果と考えられており、パロキセチンはミルナシプランより大きな影響をもたらすことがわかっている²⁵。本試験では、200 mg/日から(100 mg/日を経て)段階的に断薬した患者にミルナシプラン 100 mg/日またはパロキセチンより多くの中断症候群がみられた。しかし、発現例数が少なく、意味のある解析はできない。

結論として、日本の大うつ病性障害患者を対象とした二重盲検比較試験において、ミルナシプランのパロキセチンに対する非劣性が検証された。本試験は、標準的抗うつ薬に対するミルナシプランの非劣性を固定用量法により検証した初めての試験である。本試験結果は、ミルナシプラン 100 mg/日および 200 mg/日とパロキセチンの抗うつ効果が同程度であることも示した。しかし、これらの結論については、本試験集団の特徴を考慮する必要がある。より重症、または治療が困難なうつ病患者では、高用量のミルナシプランが有効かもしれない。

謝辞

本試験に関与していただいた以下の臨床研究家に感謝する。石川 博基, 前田 英雄, 三浦 彌, 下出 道弘, 金田 圭司, 長谷川 直実, 清水 元道, 千葉 泰二, 中山 誠, 中島 公博, 田尾 大樹, 池田 輝明, 松原 良次, 柏倉 慎, 林下 忠行, 岡田 文彦, 川村 邦彦, 塚本 正仁, 白木 淳子, 川原田 京子, 栗田 征武, 角田 耕也, 大友好司, 森 由紀子, 織田 敏彦, 鹿目 裕文, 板垣 茂, 圓口 博史, 三賀 史樹, 田玉 逸男, 草薨 博昭, 三浦 裕子, 木村 真人, 中山 貴至, 坂本 博子, 大坪 天平, 青木 淳一, 新 英士, 渡部 芳徳, 張替 直基, 杉本 和美, 白井 麻理, 多田 幸司, 南海 昌博, 小林 城治, 村田 琢彦, 村岡 英雄, 柴田 浩生, 青木 豊, 浅井 逸

郎, 宮坂 義男, 小澤 浩, 板倉 義之, 原井 宏明, 古川 修, 田中 啓一, 有井 一朗, 池内 裕司, 権 成鉉, 松本 康貴, 中山 純維, 早川 浩, 兼田 康宏, 吉川 賢一, 真田 順子, 今任 信彦, 木村 昌幹, 畠山 淳子, 金上 功, 有吉 祐, 賀来 博光, 松永 昌宏, 松口 直成, 坂本 眞一, 岡野 高明. 本論文作成に当たり、Mike Briley のご助力に感謝する。

開示

KK は旭化成ファーマ、アステラス製薬、大日本住友製薬、日本イーライリリー、エーザイ、グラクソスミスクライン、持田製薬、MSD、大塚製薬、ファイザーおよび塩野義製薬より謝金を受領したことがある。彼はアボットジャパンの諮問委員会のメンバーであり、旭化成ファーマのコンサルタントを務めている。TK はアステラス製薬、日本イーライリリー、明治製薬ファルマ、三菱田辺製薬、MSD、大塚製薬およびファイザーから謝金を受領したことがあり、アステラス製薬、大日本住友製薬、グラクソスミスクラインおよびファイザーより研究助成金を受けた。また、彼はグラクソスミスクラインの諮問委員会のメンバーであり、旭化成ファーマのコンサルタントを務めている。SH と EN は旭化成ファーマの社員である。

引用文献

- Mochizuki D, Tsujita R, Yamada S, et al. Neurochemical and behavioral characterization of milnacipran a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor in rats. *Psychopharmacology*. 2002;162:323–332.
- Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other class of antidepressants. *CNS Spectr*. 2005;10:732–747.
- Leclercq Y, Pletan Y, Solles A, Tournoux A, Magne V. Clinical efficacy of milnacipran: placebo-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 4:29–33.
- Ansseau M, von Frenckell R, Gérard MA, et al. Interest of a loading dose of milnacipran in endogenous depressive inpatients. Comparison with the standard regimen and with fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1991;1:113–121.
- Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 4:41–46.
- Guelfi JD, Ansseau M, Corruble E, et al. A double-blind comparison of the efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in depressed inpatients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:121–128.
- Clerc G; Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001;16:145–151.
- Sechter D, Vandel P, Weiller E, et al. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2004;83:233–236.
- Olié JP, Gourion D, Montagne A, Rostin M, Poirier MF. Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/day) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomized, double-blind exploratory study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:71–79.
- von Frenckell R, Anseau M, Serre C, Sutet P. Pooling two controlled comparisons of milnacipran (F2207) and amitriptyline in endogenous inpatients. A new approach in dose ranging studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990;5:49–56.
- Kasper S, Pletan Y, Solles A, Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 4:S35–S39.
- Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord*. 2002;72:21–31.
- Lopez-Ibor JJ, Conesa A; Spanish Milnacipran/Imipramine Study Group. A comparative study of milnacipran and imipramine in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:855–860.
- Kanemoto K, Matsubara M, Yamashita K, Tarao Y, Inada E, Sekine T. Controlled comparison of two different doses of milnacipran in major depressive outpatients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:343–346.
- Okumura K, Furukawa TA. Remission rates with milnacipran 100 mg/day and 150 mg/day in the long-term treatment of major depression. *Clin Drug Investig*. 2006;26:135–142.
- Hayashi M, Mimura M, Otsubo T, Kamijima K. Effect of high-dose milnacipran in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:699–702.
- McEntegart D. The pursuit of balance using stratified and dynamic randomization techniques: an overview. *Drug Inf J*. 2003;37:293–308.
- Claghorn JL, Kiev A, Rickels K, Smith WT, Dunbar GC. Paroxetine versus placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:434–438.
- Feighner JP, Cohn JB, Fabre LF Jr, et al. A study comparing paroxetine placebo and imipramine in depressed patients. *J Affect Disord*. 1993;28:71–79.
- Jenner PN. Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992;6 Suppl 4:S69–S80.
- Kinoshita T. A double-blind, placebo-controlled study of a new antidepressant, mirtazapine, in depressed patients. *Jpn J Clin Psychopharmacol*. 2009;12:289–306.
- Higuchi T, Murasaki M, Kamijima K. Clinical evaluation of duloxetine in the treatment of major depressive disorder – placebo- and paroxetine-controlled double-blind comparative study. *Jpn J Clin Psychopharmacol*. 2009;12:1613–1634.
- Hirayasu Y. A dose-response and non-inferiority study evaluating the efficacy and safety of escitalopram in patients with major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled, double-blind, comparative study. *Jpn J Clin Psychopharmacol*. 2011;14:883–899.
- Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12:99–108.
- Vandel P, Sechter D, Weiller E, et al. Post-treatment emergent adverse events in depressed patients following treatment with milnacipran and paroxetine. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:585–586.

Neuropsychiatric Disease and Treatment**Dovepress****Publish your work in this journal**

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the 'PsycINFO' database and CAS.

The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>

