

# 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 Kamijima<sup>1</sup>  
Shinji Hashimoto<sup>2</sup>  
Eiichi Nagayoshi<sup>2</sup>  
Tsukasa Koyama<sup>3</sup>

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

上島 国利<sup>1</sup>, 橋本 伸二<sup>2</sup>,  
永吉 栄一<sup>2</sup>, 小山 司<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国際医療福祉大学

<sup>2</sup>旭化成ファーマ株式会社

<sup>3</sup>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  $-12.9 \pm 5.8$ 、 $-12.8 \pm 6.1$ 、 $-13.1 \pm 6.2$  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 ~ 1.3]、M2 群が 0.3 [-0.9 ~ 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 ~ 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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup> 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<sup>1</sup>。

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<sup>3</sup>。また SSRI (fluoxetine, フルボキサミンまたはパロキセチン)<sup>4-8</sup>、SNRI (venlafaxine)<sup>9</sup> 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)<sup>10-13</sup> 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<sup>14-16</sup> 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。<sup>17</sup>

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

