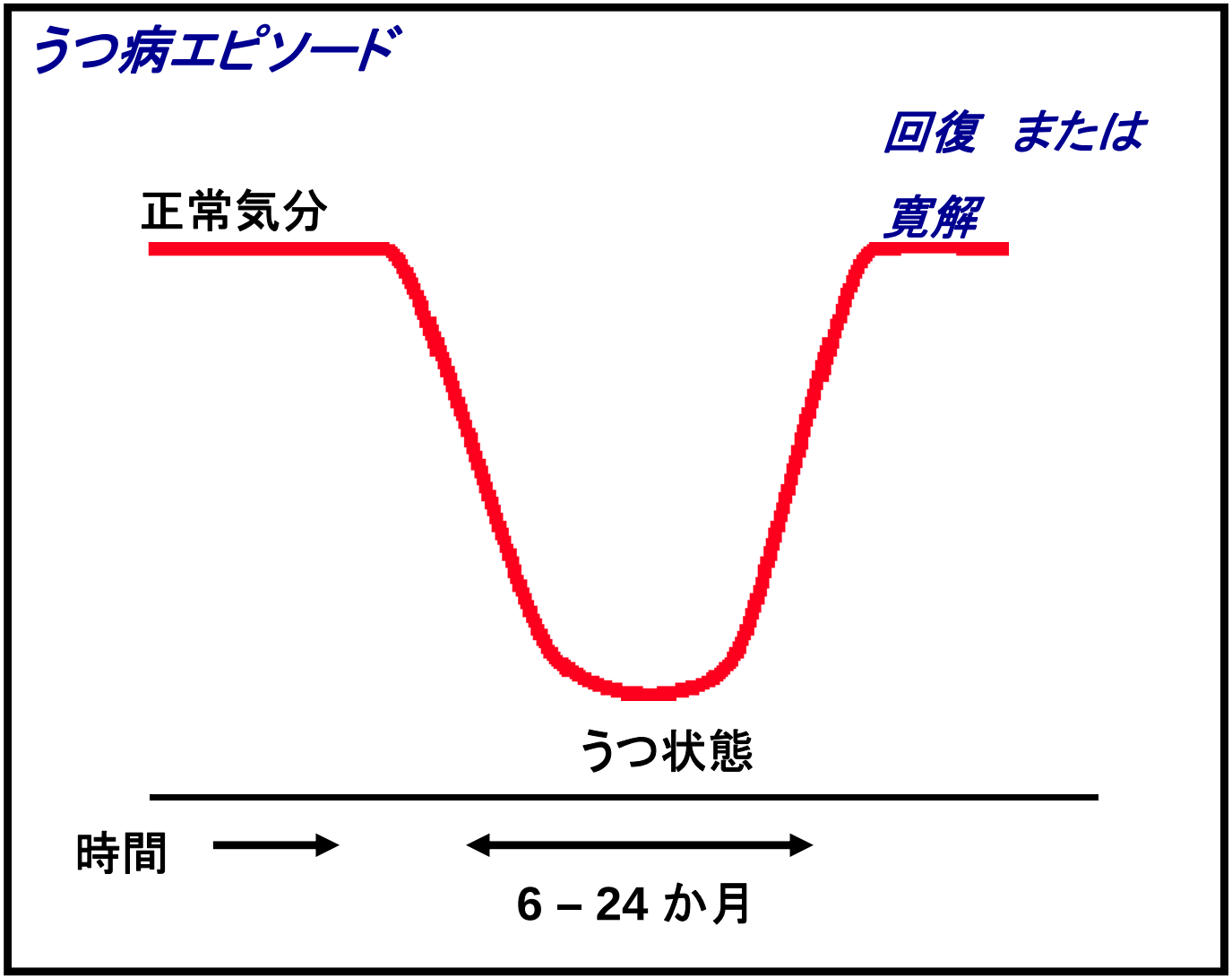
PMDA科学委員会
2015.1.9.

資料 2

プラセボ対照試験の現状と問題点：抗うつ薬

山梨大学総合研究部精神神経医学
本橋伸高



Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)

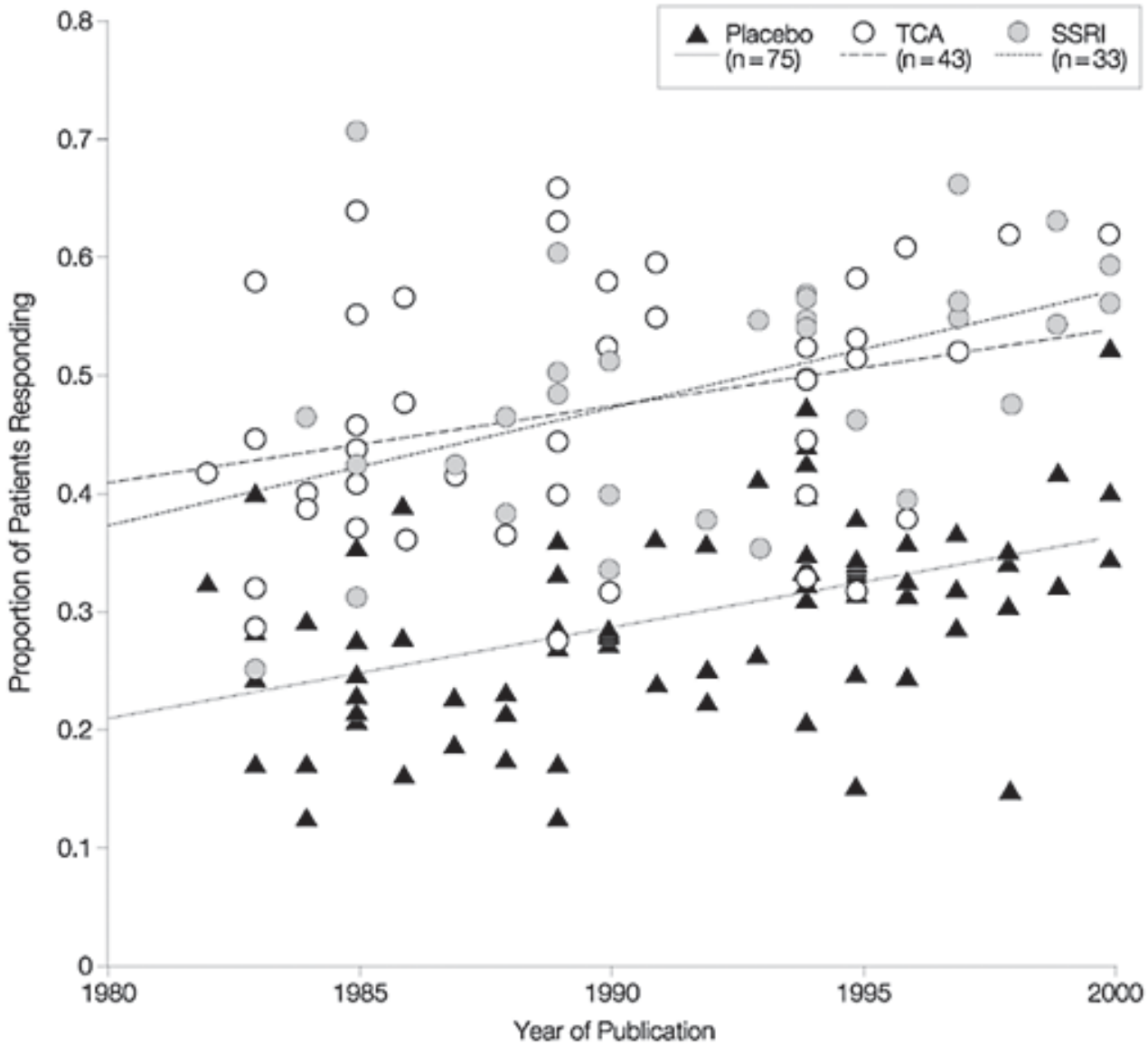
回復力

- 強めるもの
  休養、栄養、適度な運動、生活のリズム 薬物、精神療法
  期待
- 弱めるもの
  身体疾患、ストレス

治験の変化

- 位置づけ
  臨床の片手間　→　業務
- 医師の負担
  ほとんどの業務を担当　→　業務の分担化
- 対象者
  既存薬に反応しない群　→　未治療群
- 対象薬
  有効性（効力）の高い薬　→　安全性の高い薬

プラセボ反応率の変化



Walsh T et al: JAMA, 287: 1840-1847, 2002

プラセボ対照試験に対する意識

- duloxetine、escitalopram、mirtazapineの治験担当医師に対するアンケート調査
- 79名（72%）より回答
- 勤務先：大学病院（78%）、総合病院（12%）、単科病院（6%）、クリニック（4%）
- 治験遂行に苦労している点

  併用薬の制限（63%）、同意取得（47%）、診療時間・診療回数の増加（47%）、自傷や自殺への心配（40%）、患者への説明（37%）、患者や家族との治療関係の悪化（13%）、治療薬の副作用（8%）

吉村玲児ほか：臨床精神医学, 9:23-28, 2006

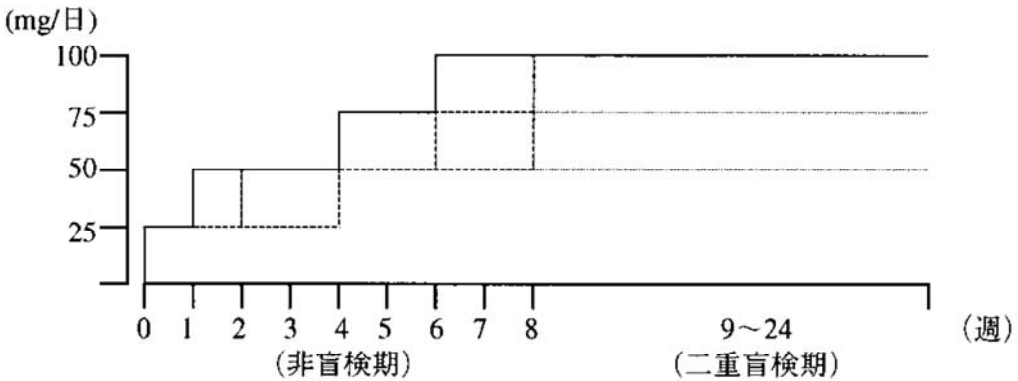
抗うつ薬の検証的試験（国内）

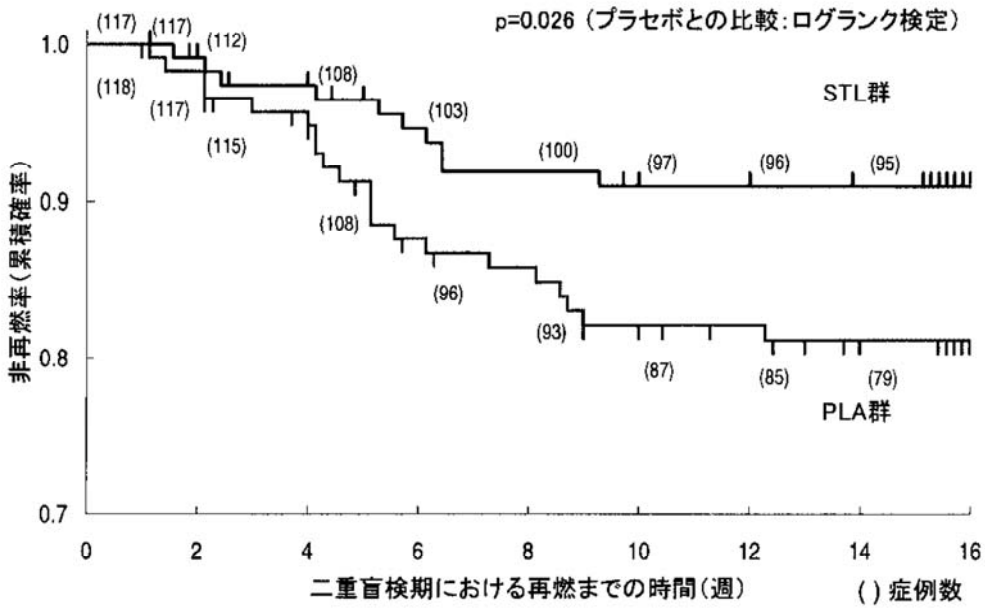
	承認	Placebo 対照	実薬対照				
			Imipramine	Mianserin	Trazodone	Amitriptyline	Fluvoxamine
Fluvoxamine	1999	–	–	–	○ 同等性 全般改善度	○ 同等性 全般改善度	–
Milnacipran	1999	–	× 同等性 全般改善度	○ 同等性 全般改善度	–	–	–
Paroxetine	2000	–	–	–	○ 同等性 全般改善度	× 同等性 全般改善度	–

第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会
治験教育セミナー 2012.10.18

セルトラリン

ランダム化治療中止試験





図ト－14　Kaplan-Meier 法による再燃－時間曲線

表ト－107　再燃率

STL 群	PLA 群	群間比較 a)
8.5% (10/117)	19.5% (23/118)	p=0.016

a) カイ 2 乗検定

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200600015/index.html

ミルタザピン

プラセボ対照用量検討試験(001 試験)

表 2.7.3-7　投与終了（中止）時 HAM-D 反応率，FAS（001 試験）

項目		反応	無反応	計	反応率*1	反応率の差	差の 95%信頼区間	検定*2
投与群	15 mg/日群	45 (69.2%)	20 (30.8%)	65	69.2%	16.4%	0.2%～32.6%	p=0.0516
	30 mg/日群	45 (68.2%)	21 (31.8%)	66	68.2%	15.3%	-0.9%～31.5%	p=0.0679
	45 mg/日群	41 (59.4%)	28 (40.6%)	69	59.4%	6.6%	-9.9%～23.0%	p=0.4356
	プラセボ群	37 (52.9%)	33 (47.1%)	70	52.9%			

＊1：HAM-D 合計スコア（17 項目）が 50%以上減少した症例/症例数
＊2：カイ 2 乗検定

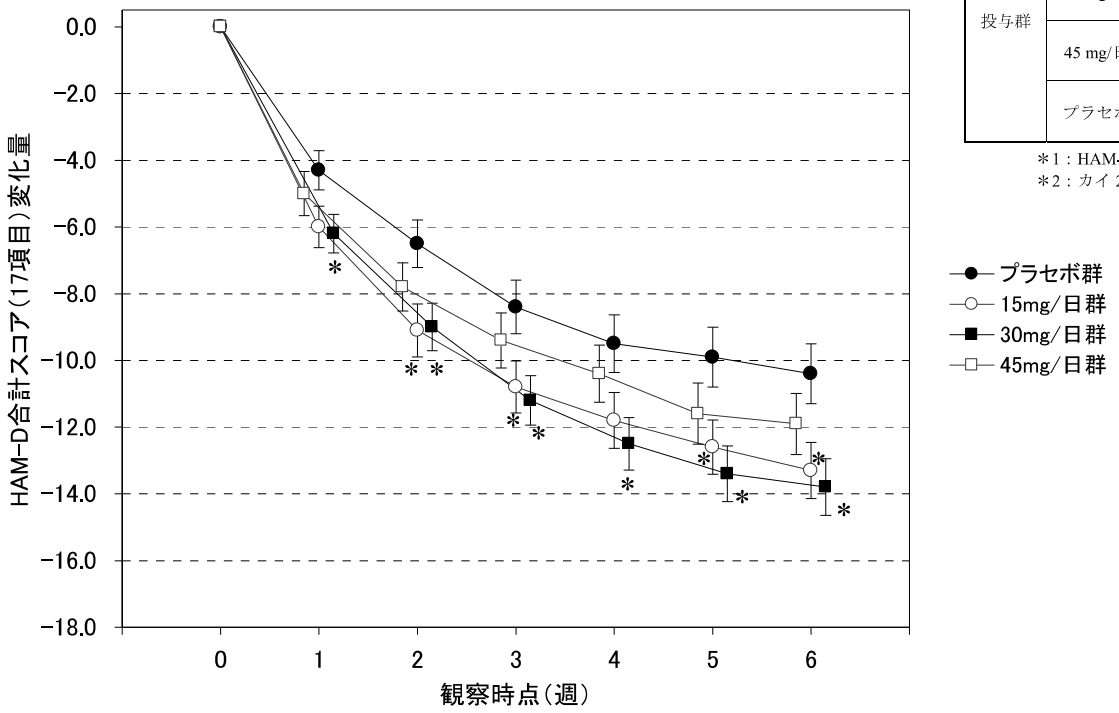


図 2.5.4-1　HAM-D 合計スコア（17 項目）変化量の推移（LOCF），FAS（001 試験）

平均値±標準誤差を示す.　　＊：$p < 0.05$（ANCOVA）

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900035/index.html

エスシタロプラム

1. 用量反応試験（MLD55-11MDD21）

表 2. 7. 3. 2-3　8 週時の MADRS 合計点の変化量、反応率、寛解率（FAS 解析対象、LOCF）

		プラセボ群（100 例）	MLD-55 10 mg 群（96 例）	MLD-55 20 mg 群（101 例）	用量反応関係（p 値）
合計点 [a]	開始時	28.9 ± 6.7	28.7 ± 6.7	28.1 ± 5.9	—
	8 週時	12.9 ± 9.9	11.5 ± 9.5	12.9 ± 10.6	—
変化量（8 週時）[a]		-15.9 ± 9.8	-17.2 ± 11.3	-15.2 ± 10.6	0.886 [b]
反応率（8 週時）[c]		56.0% [45.7, 65.9][d]	61.5% [51.0, 71.2][d]	56.4% [46.2, 66.3][d]	0.953 [e]
寛解率（8 週時）[f]		53.0% [42.8, 63.1][d]	58.3% [47.8, 68.3][d]	50.5% [40.4, 60.6][d]	0.718 [e]

a：平均値±標準偏差、b：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定
c：開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合、d：95%信頼区間
e：Cochran-Armitage 検定、f：合計点が 12 点以下の被験者割合

表 2. 7. 3. 2-3　8 週時の MADRS 合計点の変化量、反応率、寛解率（FAS 解析対象、LOCF）

		プラセボ群（100 例）	MLD-55 10 mg 群（96 例）	MLD-55 20 mg 群（101 例）	用量反応関係（p 値）
合計点 [a]	開始時	28.9 ± 6.7	28.7 ± 6.7	28.1 ± 5.9	—
	8 週時	12.9 ± 9.9	11.5 ± 9.5	12.9 ± 10.6	—
変化量（8 週時）[a]		-15.9 ± 9.8	-17.2 ± 11.3	-15.2 ± 10.6	0.886 [b]
反応率（8 週時）[c]		56.0% [45.7, 65.9][d]	61.5% [51.0, 71.2][d]	56.4% [46.2, 66.3][d]	0.953 [e]
寛解率（8 週時）[f]		53.0% [42.8, 63.1][d]	58.3% [47.8, 68.3][d]	50.5% [40.4, 60.6][d]	0.718 [e]

a：平均値±標準偏差、b：開始時の値を調整した重回帰分析における投与量に関する偏回帰係数の検定
c：開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合、d：95%信頼区間
e：Cochran-Armitage 検定、f：合計点が 12 点以下の被験者割合

エピソード持続期間延長
スクリーニング期プラセボ投与
併用薬禁止

2. 用量反応非劣性試験（MLD5511M31）

表 2. 7. 3. 2-15　8 週時の MADRS 合計点の変化量（FAS 解析対象、LOCF）

項目		プラセボ群（124 例）	MLD-55 10 mg 群（120 例）	MLD-55 20 mg 群（119 例）	MLD-55 併合群（239 例）	PAR 群（121 例）
合計点	開始時 [a]	29.0 ± 5.6	29.4 ± 5.8	29.8 ± 6.0	29.6 ± 5.9	29.8 ± 5.9
	8 週時 [a]	18.3 ± 10.1	15.6 ± 11.0	16.2 ± 10.1	15.9 ± 10.5	15.6 ± 10.0
変化量	8 週時 [a]	-10.7 ± 9.5	-13.7 ± 10.0	-13.6 ± 8.8	-13.7 ± 9.4	-14.2 ± 9.9
	プラセボ群との差 [b] ［両側 95%CI の下限値，上限値］	–	-3.0 [-5.4, -0.5]	-2.7 [-5.0, -0.4]	-2.8 [-4.9, -0.8]	-3.2 [-5.6, -0.8]
	p 値 [c]	–	0.018	0.021	0.006	0.009
	PAR 群との差 [b] ［両側 95%CI の下限値，上限値］	–	0.3 [-2.2, 2.8]	0.6 [-1.7, 3.0]	0.5 [-1.6, 2.6]	–
	p 値 [d]	–	0.796	0.612	0.652	–

a: 平均値±標準偏差
b: 最小二乗平均
c: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析におけるプラセボ群に対する p 値
d: 投与群を因子、開始時の値を共変量とした共分散分析における PAR 群に対する p 値

表 2. 7. 3. 2-24　8 週時の MADRS 合計点での反応率 [a]（FAS 解析対象、LOCF）

群	例数	反応例数	反応率（%）	両側 95%信頼区間の下限値，上限値
プラセボ群	124	45	36.3	27.8, 45.4
MLD-55 10 mg 群	120	60	50.0	40.7, 59.3
MLD-55 20 mg 群	119	55	46.2	37.0, 55.6
MLD-55 併合群	239	115	48.1	41.6, 54.7
PAR 群	121	64	52.9	43.6, 62.0

a：開始時から合計点が 50%以上減少した被験者割合

群間比較	反応率の差（%）	両側 95%信頼区間の下限値，上限値
MLD-55 併合群－プラセボ群	11.8	1.3, 22.4
MLD-55 併合群－PAR 群	-4.8	-15.7, 6.1

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100076/index.html

アリピプラゾール（上乗せ試験）

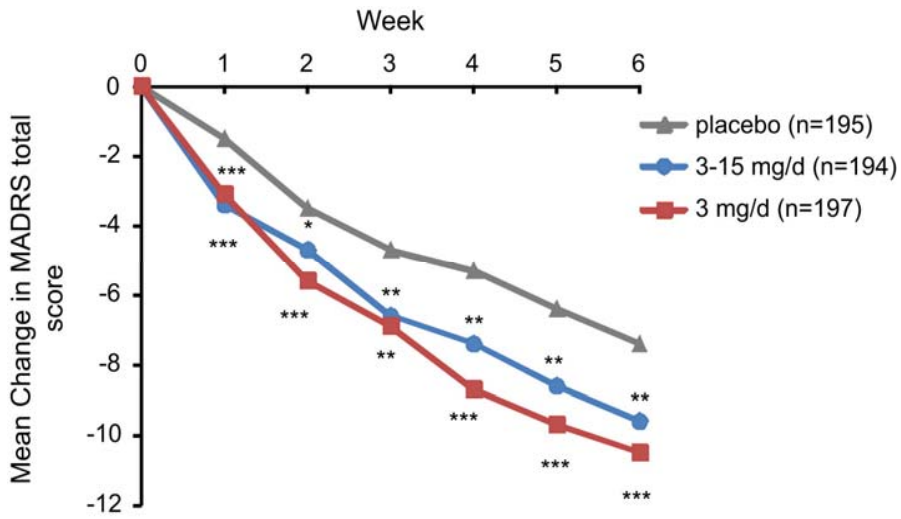
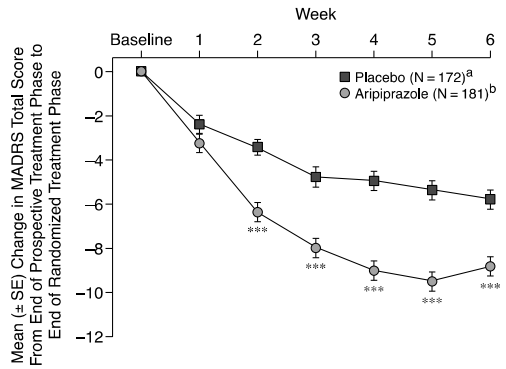
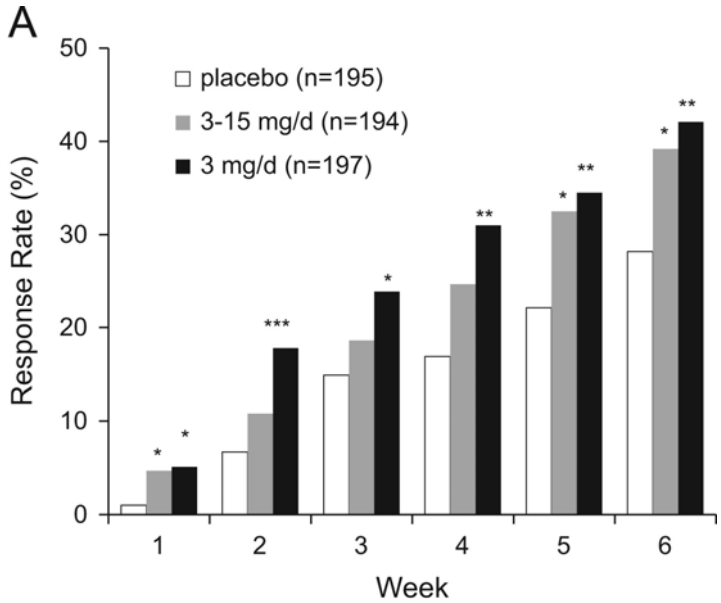


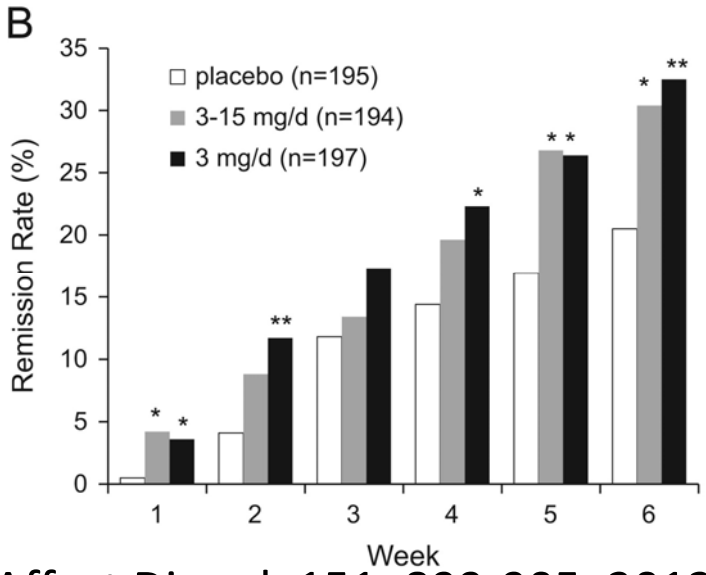
Figure 2. Mean Change (± SE) in MADRS Total Score During Double-Blind Treatment Phase (LOCF)



[a]In the placebo group, 4 patients discontinued prior to undergoing any efficacy assessment.
[b]In the aripiprazole group, 1 patient discontinued prior to undergoing any efficacy assessment.
***p < .001 vs. placebo.
Abbreviations: LOCF = last observation carried forward, MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SE = standard error.

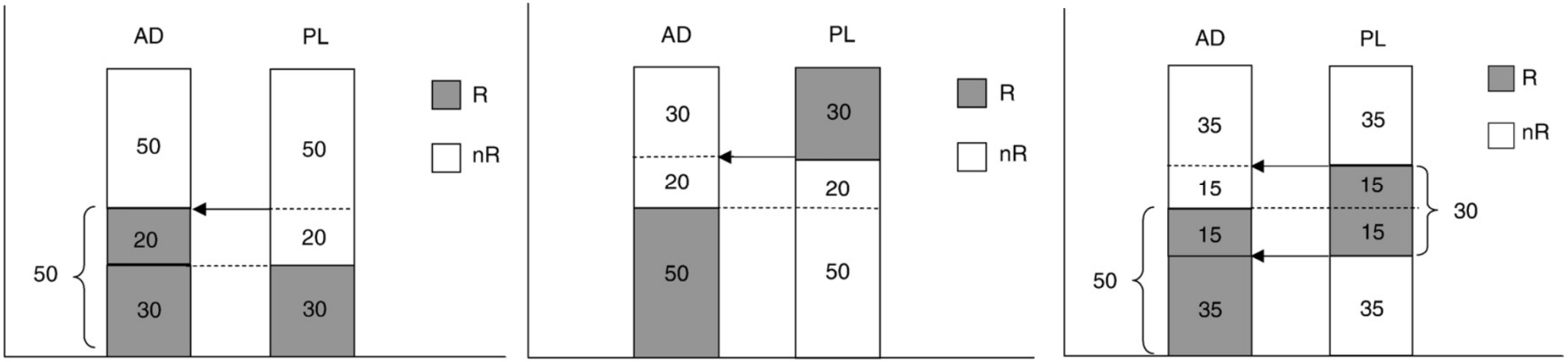
Berman RM et al (2007)





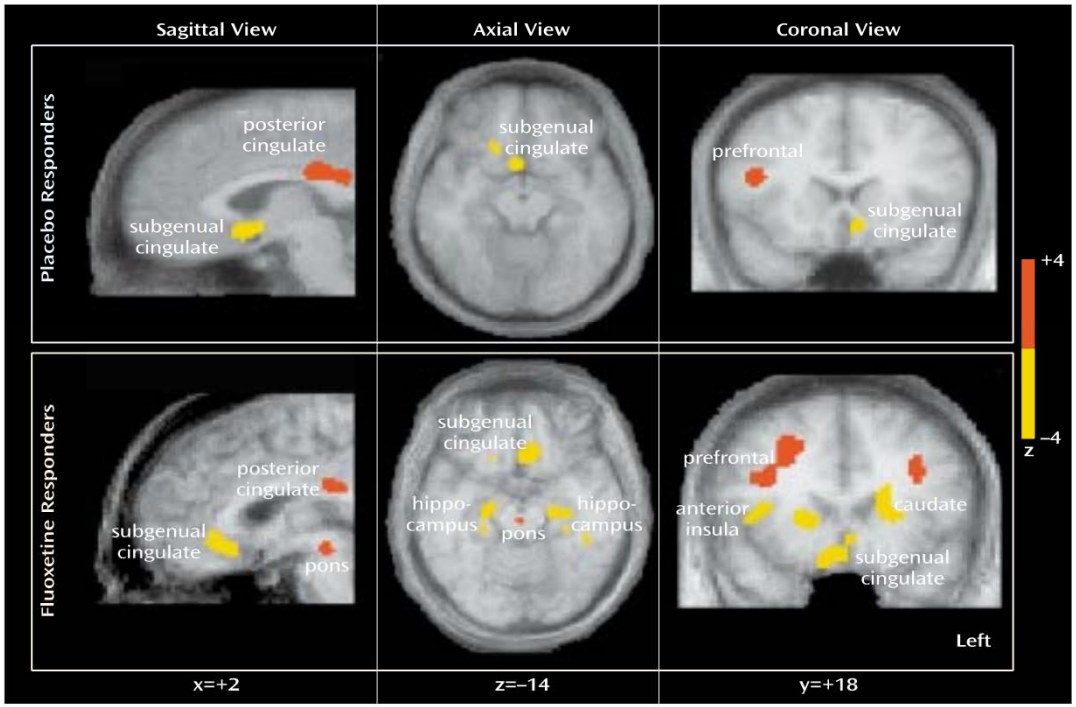
Kamijima K et al: J Affect Disord, 151: 899-905, 2013

プラセボ反応に特徴はあるのか？



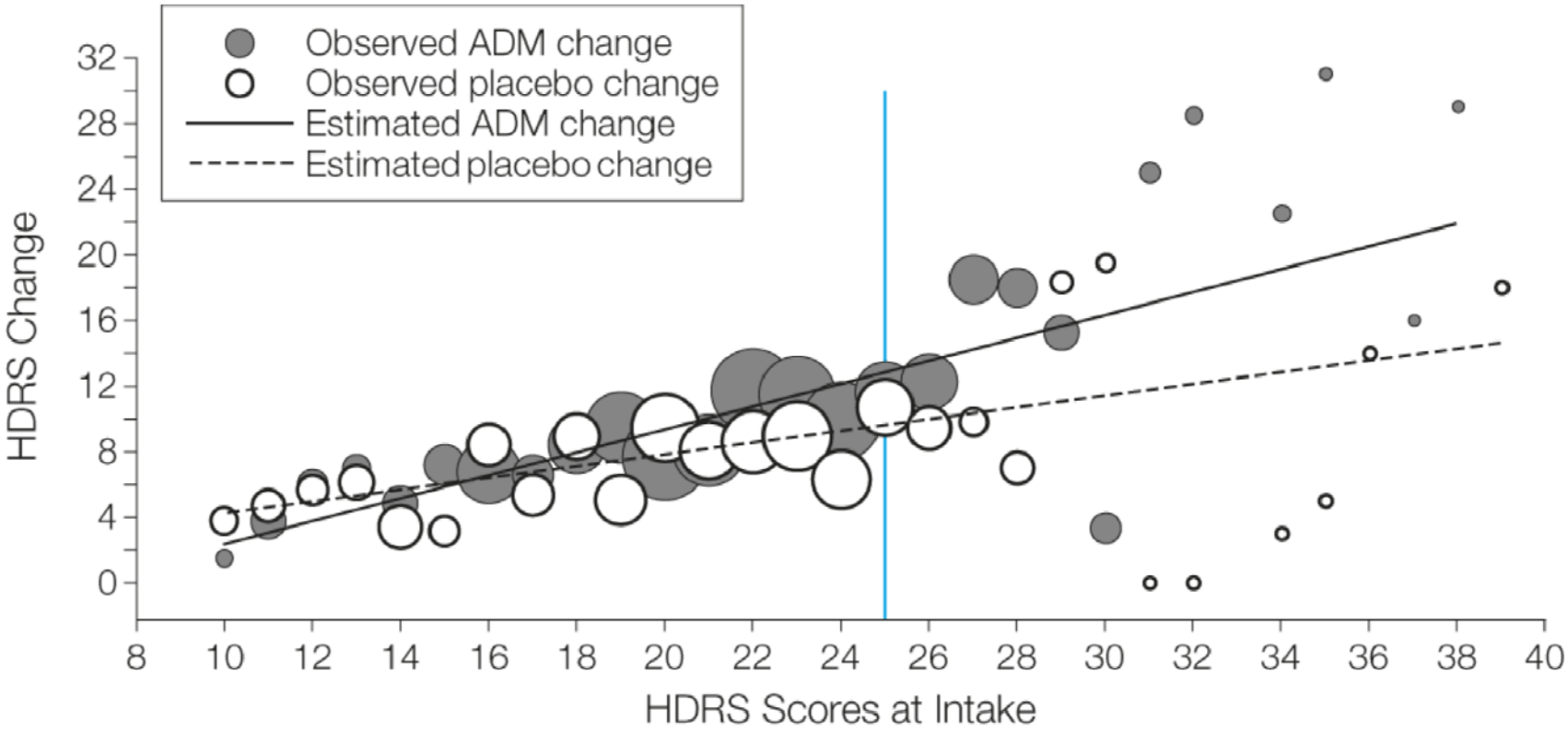
Rihmer Z & Gonda X: J Affect Disord, 108:195-198, 2008

FIGURE 1. Changes in Regional Glucose Metabolism in Eight Depressed Patients Who Responded to Fluoxetine or Placebo Over 6 Weeks[a]



Mayberg HS et al: Am J Psychiatry, 159: 728-737, 2002

うつ病の重症度とプラセボ反応



Fournier JC: JAMA, 303: 47-53, 2010

うつ病回復過程は薬の種類に関係しない

Table 1. Mean Time to Sustained Response to Therapy[a,b,c]

Treatment	N	Patients Meeting 20% Criterion		Patients Meeting 50% Criterion	
		Proportion, (N) %	Day, Mean ± SD	Proportion, (N) %	Day, Mean ± SD
Imipramine	509	(420) 82.5	10.6 ± 7.2	(311) 61.1	18.0 ± 7.9
Moclobemide	1020	(801) 78.5	12.5 ± 8.1	(547) 53.6	18.9 ± 8.3
Placebo	316	(184) 58.2	13.3 ± 10.2	(100) 31.6	20.0 ± 10.0
Amitriptyline	167	(134) 80.2	12.2 ± 9.4	(96) 57.5	21.3 ± 11.4
Fluoxetine	444	(341) 76.8	14.2 ± 8.4	(211) 47.5	20.2 ± 8.3
Oxaprotiline	120	(77) 64.2	15.7 ± 11.2	(47) 39.2	23.3 ± 11.6
Mirtazapine	138	(111) 80.4	14.4 ± 11.4	(78) 56.5	19.4 ± 12.2
Paroxetine	134	(102) 76.1	14.2 ± 11.5	(71) 53.0	23.9 ± 11.6

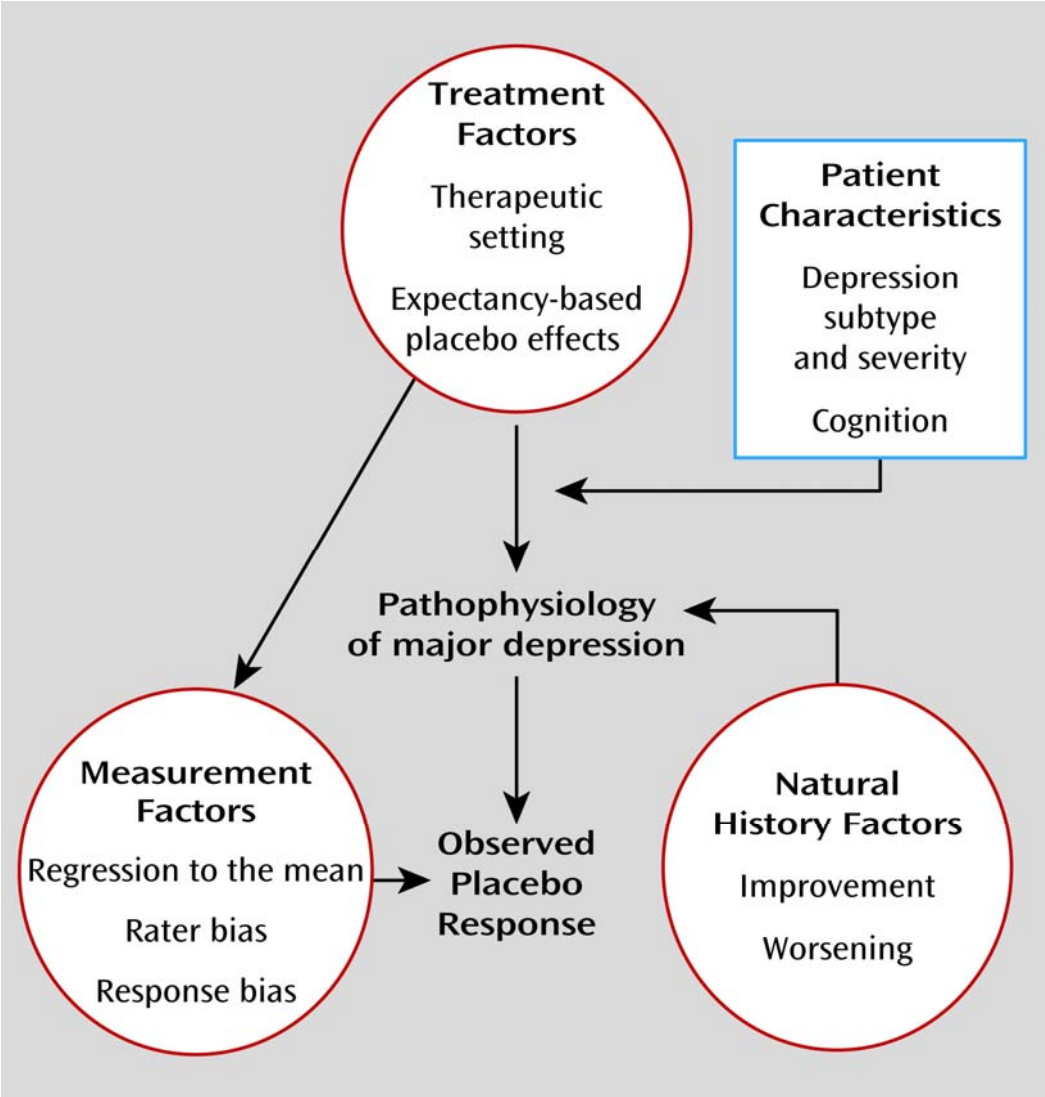
Table 3. Time Characteristics of Improvement Under Treatment With Imipramine, Moclobemide, and Placebo[a,b,c,d,e]

Day	Imipramine, n (N) = 419 (506),[f] %	Moclobemide, n (N) = 453 (580),[g] %	Placebo, n (N) = 111 (191),[h] %
3	15.4	17.8	23.3
7	55.1	53.7	54.3
10	61.9	61.2	60.3
14	81.3	80.1	77.6
21	93.5	92.1	89.7
28	97.7	97.0	95.7

Is There a Common Resilience Mechanism Underlying Antidepressant Drug Response? Evidence From 2848 Patients

Stassen HH et al: J Clin Psychiatry, 68:1195-1205, 2007

抗うつ薬治験でのプラセボ反応のモデル



Rutherford BR & Roose SP: Am J Psychiatry, 170: 723-733, 2013

抗うつ薬治験でのプラセボ反応に影響する研究計画の特徴

Increase Placebo Response	Decrease Placebo Response	Strength of Evidence
More study sites	Fewer study sites	Strong
Poor rater blinding	Good rater blinding with blind assessment	Strong
Multiple active treatment arms	Single active treatment arm	Strong
Lower probability of receiving placebo	Higher probability of receiving placebo	Strong
Single baseline rating	Multiple baseline ratings	Medium
Briefer duration of illness in current episode	Longer duration of illness in current episode	Medium
More study visits	Fewer study visits	Medium
Sample of symptomatic volunteers	Sample of self-referred patients	Weak
Optimistic/ enthusiastic clinicians	Pessimistic/neutral clinicians	Weak

Rutherford BR & Roose SP: Am J Psychiatry, 170: 723-733, 2013