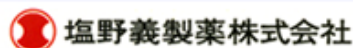


# Sの力 Nの力

～SNRIの使い方と臨床での可能性



シリーズ第1回/2011年6月27日放送

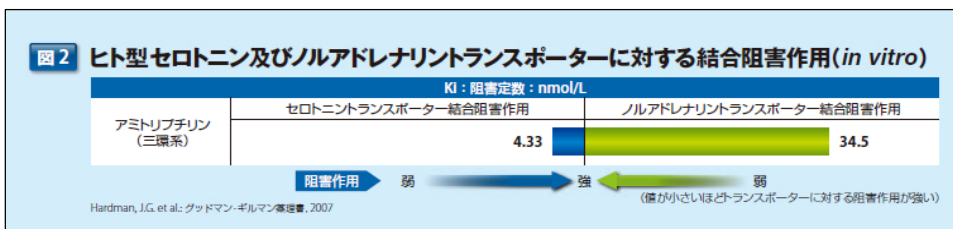
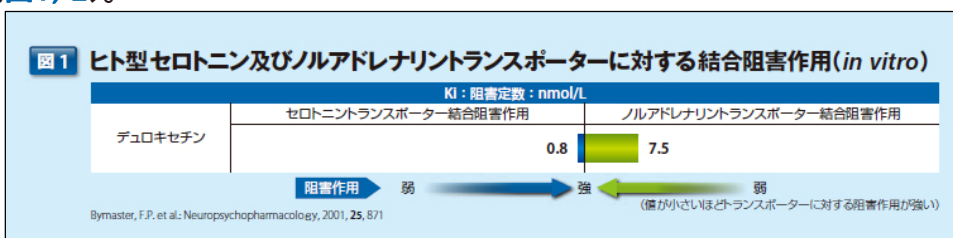
## 「うつ病治療におけるSNRIの役割」

CNS 薬理研究所所長  
村崎 光邦

### デュロキセチンの薬理的な特徴

デュロキセチンの薬理的な特徴は、セロトニン及びノルアドレナリン両方の再取り込み阻害作用を有する、いわゆるSNRIということである。

セロトニンとノルアドレナリンのトランスポーター結合阻害作用をみると、両者に強力な阻害作用を示し、結合阻害比は9:1とセロトニントランスポーター結合阻害作用が強い。この結合阻害比は、強力な抗うつ作用をもつ三環系抗うつ薬アミトリプチリンとほぼ同じバランスである(図1, 2)。



なお、脳内神経伝達物質受容体に対する結合特異性を調べたところ、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体、アドレナリン $\alpha_1$ ・ $\alpha_2$ 受容体等、他の神経伝達物質受容体には、ほとんど親和性を示さないことが確認されている。

更に、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する薬剤は、前頭葉でドパミンの再取り込

み阻害をも有するとされるが、デュロキセチンも前頭葉でドパミンの再取り込み阻害作用を示し、細胞外濃度を上昇させることがわかっている。したがって、セロトニンとノルアドレナリンの“Dual Action”であると同時に、ドパミンも加えた“Triple Action”といえるかもしれない。

## デュロキセチン開発の経緯

デュロキセチンは、1986年、米国イーライリリー社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)で、fluoxetine\*の開発にも携わったWong D.らにより、fluoxetineに続く抗うつ薬として期待を込めて開発された薬剤である。

わが国では1992年に塩野義製薬と日本イーライリリー社により共同開発が開始され、1998年の第Ⅲ相試験以降は塩野義製薬単独で開発が進められた。

PET(Positron Emission Tomography:陽電子放出断層撮影)を用いた研究によれば、抗うつ剤の臨床効果が期待できるセロトニントランスポーターの占有率は約80%と報告されており、デュロキセチンは至適用量として40mg/日以上が必要なことがわかっている。

しかし、開発当初はこのセロトニントランスポーター占有率と用量の関係がわかっておらず、20mg, 30mg/日という低い用量で試験を行い、米国ではプラセボとの間に有意差を見出すことができないとして開発を中断した経緯がある。

当初は、わが国でも20mg, 30mg/日の用量で試験がすすめられていたが、用法・用量について種々の検討を重ね、最終的には40~60mg/日に増量して試験をすることとなった。試験の結果、2010年1月に承認を取得し、4月に販売が開始された。

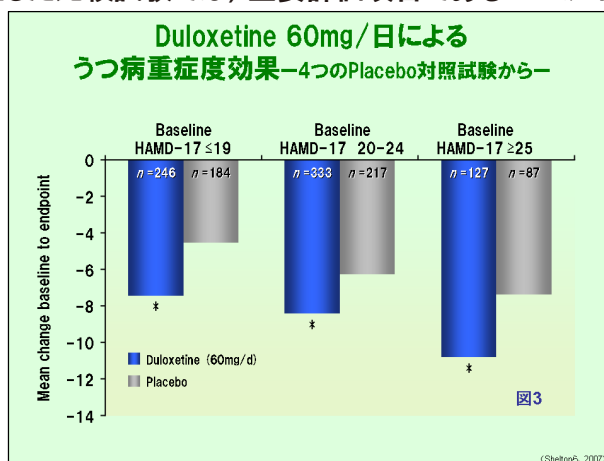
わが国の承認には実に19年の歳月を要した、まさに難産の末に登場した薬剤である。

\*:国内未承認

## 海外及び国内の臨床成績

米国第Ⅲ相試験での、プラセボを対照とした比較試験では、主要評価項目である「ハミルトンのうつ病評価尺度17項目(HAM-D17)」の合計スコアでは、投与2週目から有意差が認められた<sup>†</sup>。また、うつ病の中核症状においても2週目から改善効果が認められた。

米国で行われたプラセボ対照試験4試験のメタアナリシスの結果、軽症例(HAM-D17で19点以下)、中等症例(20~24点)、重症例(25点以上)の3群に分



けると、デュロキセチンは3群ともプラセボに対し有意に優れていることが確認された(図3)。

一方、2006年から行われた、わが国における多施設共同二重盲検群間比較試験では、デュロキセチン併合群(40mg/日群及び60mg/日群)の有効性について、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン20~40mg/日群に対する非劣性を検証した。

その結果、デュロキセチン群はプラセボ群に対し優越性を示し、パロキセチン群にも非劣性が証明された。このデュロキセチンの成績は抗うつ薬としての承認に値すると認められ、2010年1月に承認となった。

なお、用法・用量については、米国では20mgの1日2回から60mg/日1回投与へ増量する方式、欧州では治療開始時から60mg/日1回投与の方式をとっている。しかし、その後の臨床試験により、60mg/日1回投与では、吐き気等の消化器症状により脱落する症例が少なくないため、米国で承認された用法・用量が合理的であると考えられている。

わが国では20mg/日1回投与から開始し40mg/日へ、更に必要に応じて60mg/日へ増量する用法・用量となっている。

t:1 日1 回60 mg より開始(国内承認外用法)安全性について、有害事象は、デュロキセチン投与群において251 例中229 例(91.2%)、プラセボ投与群において261 例中200 例(76.6%)に発現した。

発現頻度が10%以上のものは、デュロキセチン投与群では、悪心、口内乾燥、頭痛、鼻炎、浮動性めまい、不眠症、傾眠、下痢、便秘、食欲不振、無力症、

プラセボ投与群では、鼻炎、頭痛、悪心、疼痛、不眠症であった。

## デュロキセチンの位置づけ

デュロキセチンはうつ病の中核症状としての抑うつ気分、仕事と活動、精神運動抑制への効果に優れており、国内外での臨床試験や実際の臨床の場でそれが証明されつつある。

世界でのベストセラー抗うつ薬となったのもその一つの表れといえよう。

有害事象はSSRIに似た消化器症状が多いが、20mg/日から始め40~60mg/日で維持すれば、賦活症状や中止時症候も少なく、忍容性にも優れている。デュロキセチンの特徴を表1にまとめた。

以上から、デュロキセチンはうつ病治療におけるfirst-line drugに位置づけられ、私自身はfirst-line drugの中でも第一選択薬になりうる抗うつ薬であると考える。

### 大型抗うつ薬Duloxetineの特徴

- 1 高力価でバランスの取れたSNRI  
他の脳内受容体に作用しない選択性
2. 前頭前野でのdopamine濃度を上昇
3. 強力で中核症状への抗うつ作用と速効性
4. 不安や身体的痛みへの作用
5. 寛解率の高さ
6. 安全性はSSRIに似るが、性機能障害が少ない  
体重を増加させない
7. 長期投与においても、効果と安全性は持続し、再発防止作用を有する
8. 適応の広さを誇る

表1