

名古屋大学医学部「分子疫学研究」の申請書

I. 申請の取り扱い(省略)

II. 申請の概要

1. 課題名	妊娠中および産後における精神的健康に関する研究 (A)妊娠期および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究 (B)遺伝子解析による産褥期うつ病のおこりやすさ(発症脆弱性)の解明に関する研究 (C)産褥期の精神的健康や養育期の親子相互の関わりと子どもの精神面、知的面の発達に関する研究
2. 研究責任者所属・職名・氏名	医学系研究科精神医学分野・教授・尾崎紀夫
3. 研究分担者所属・職名・氏名	名古屋大学医学部保健学科・教授・後藤節子、教育発達科学研究科・教授・金井篤子、教育発達科学研究科・教授・村瀬聡美、生命農学研究科・准教授・束村博子、名古屋大学技術センター・技術専門員・石原良子、医学系研究科・研究員・臼井比奈子、大学院生・早川徳香、石川直子、古村香里、大岡治恵、医学部保健学科・大学院生・廣瀬允美、教育発達学研究科・大学院生・富田真紀子、濱田祥子、涌井陽子
4-1. 個人情報管理者	<input type="checkbox"/> ①置かない <input checked="" type="checkbox"/> ②置く(所属・職名・氏名を以下に記載) 名古屋大学医学部附属病院薬剤部試験室・薬剤師・葛谷孝文
4-2. 個人情報管理者補助者	<input type="checkbox"/> ①置かない <input checked="" type="checkbox"/> ②置く(所属・職名・氏名を以下に記載) 名古屋大学技術センター・技術専門員・石原良子
5. 対象とする健康障害(特定できる場合に記入)	産褥期うつ病、産褥マタニティ・ブルーズ、愛着障害
6. 対象とする遺伝子名(すべて記入する。ただし、数が膨大な場合は、概要の説明と共に代表例10個程度と総数を記載する。総数が定まらない場合は、概数でも可)	病態生理が明確化されていない産褥期うつ病については全てのゲノムが対象といえる。しかしながら、現時点では特にストレスとの関連が示唆されているセロトニン系、カテコールアミン系、GABA系、グルタミン酸系、ニューロステロイド系、ニューロペプチド系遺伝子など総数約100を対象に、産褥期うつ病の発症脆弱性遺伝子を検索する。
7. 調査場所	妊娠中期・末期・産褥1ヶ月の質問紙調査は外来受診時に依頼し、中期の質問紙は質問項目が多いので、後日郵送してもらう。産褥早期の質問紙調査とゲノム採血は入院病棟で行う。親子相互の関わりと子どもの発達に関する研究(研究C)は、名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター

	で行う。名古屋大学産婦人科で実施することを想定して計画したが、正常分娩者の予定人数は得られないため、名古屋市内の総合病院、有床産科病院、藤田保健衛生大学へも研究対象者を拡大する。それぞれの共同施設倫理委員会へ申請する予定である。
8. 研究期間	開始：■①承認日 □②平成 年 月 日 終了：■①承認日から（5）年後 □②平成 年 月 日（最大5年まで）
9. 研究の種類	□介入研究 ■観察研究
10-1. 研究の対象者の選定方針	性：□男 ■女 年齢：20歳から40歳まで 介入研究 □個人単位（名：概数で可） □集団単位（集団、名：概数で可） 観察研究 ■①患者（100名：概数で可） ■②患者の対照となる人（400名：概数で可） □③健康と考えられる人（名：概数で可） □④その他（名：概数で可）
10-2. 対象者から採取された試料の利用	■①あり □②なし
10-3. 対象者からの採取試料の採取時期	■①新規 ■②既存
10-4. 試料採取方法（10-3①の場合）	■侵襲的 □非侵襲的
10-5. 試料の種類・量（10-3①の場合）	血液 5ml
10-6. 試料の保管場所（10-3①の場合）（名称を記入のこと）	■①研究室等（名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野） □②共同研究機関又は研究協力施設 （ ） □③その他（ ）
10-7. 既提供試料の種類（10-3②の場合）	■①A群 □②B群 □③C群
10-8. 既提供試料の収集時期（両方あればいずれもチェックして下さい）	□①平成13年3月以前 ■②平成13年4月以降
10-9. 本研究課題の遺伝子解析研究を行うことの同意を得ているか否か	■①得ている □②得ていない
10-10. 本研究課題の遺伝子解析研究を行うことの同意を得ていない場合（10-8②）、新たに同意を得るか？	□①得る □②得ない

10-11. 新たに同意を得ない場合(10-9②)、匿名化の種類	<input type="checkbox"/> ①連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> ②連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> ③匿名化しない
10-12. 新たに同意を得ず、連結不可能匿名化しない場合(10-10②ないし③)の説明	(1) 提供者の不利益や危険性 <input type="checkbox"/> ①極めて小さい <input type="checkbox"/> ②ある 既収集試料を使わないと研究の遂行が <input type="checkbox"/> ①不可能 <input type="checkbox"/> ②極めて困難 <input type="checkbox"/> ③可能 (2) 提供者が拒否する機会の保証 <input type="checkbox"/> ①している(ホームページで周知、その他:) <input type="checkbox"/> ②していない
10-13. 地域及び集団の遺伝的特質を明らかにする可能性があるか	<input type="checkbox"/> ①あり <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
10-14. 可能性がある場合の説明の方法	
10-15. 資料の利用	<input checked="" type="checkbox"/> ①あり <input type="checkbox"/> ②なし
10-16. 資料(10-15①の場合)採集時期	<input checked="" type="checkbox"/> ①新規 <input type="checkbox"/> ②既存
10-17. 資料(10-15①の場合)保管場所(名称を記入のこと)	<input checked="" type="checkbox"/> ①研究室等(高等総合研究館6階研究室) <input type="checkbox"/> ②共同研究機関又は研究協力施設 () <input type="checkbox"/> ③その他()
11-1. 個々の研究参加者からのインフォームドコンセントの取得	<input checked="" type="checkbox"/> 行う <input type="checkbox"/> ②行わない (理由:)
11-2. 提供者に説明する者の所属・職名・氏名・方法	医学系研究科精神医学分野・教授・尾崎紀夫、医学部保健学科・教授・後藤節子、教育発達科学研究科・教授・金井篤子、教育発達科学研究科・教授・村瀬聡美、医学系研究科・研究員・臼井比奈子、大学院生・早川徳香、石川直子、古村香里、大岡治恵、医学部保健学科・大学院生・廣瀬允美、教育発達学研究科・大学院生・富田真紀子、濱田祥子、涌井陽子
11-3. 機関外の説明の履行補助者の有無	<input checked="" type="checkbox"/> ①なし <input type="checkbox"/> ②あり(契約書を付す)
11-4. 研究実施の開示方法(11-1②の場合)	
11-5. 研究途中での同意の撤回の保障	<input checked="" type="checkbox"/> ①資料を廃棄する <input type="checkbox"/> ②資料を廃棄しない
11-6. 資料を廃棄しない場合(11-5②)の理由	<input type="checkbox"/> ①連結不可能匿名化されている <input type="checkbox"/> ②廃棄しないことで個人情報が見らくなる恐れが極めて小さく、廃棄作業が過大
12-1. 説明書・同意書の保管場所(名称を記入のこと)	<input checked="" type="checkbox"/> ①研究室等(高等総合研究館・6階研究室) <input type="checkbox"/> ②外来・病棟() <input type="checkbox"/> ③共同研究機関又は研究協力施設

	() <input type="checkbox"/> ④その他 ()
12-2. 説明書・同意書の保管方法	<input checked="" type="checkbox"/> ①鍵のかかるロッカーなど <input type="checkbox"/> ②その他 ()
13-1. 代諾者の有無	<input checked="" type="checkbox"/> ①あり(研究Cのみ) <input type="checkbox"/> ②なし
13-2. 代諾の対象者の種類	<input checked="" type="checkbox"/> ①未成年者 (<input checked="" type="checkbox"/> その他:1歳半の幼児) <input type="checkbox"/> ②認知症等の成人 <input type="checkbox"/> ③告知をしていない患者 <input type="checkbox"/> ④死者 <input type="checkbox"/> ⑤その他 ()
13-3. 代諾者の選定	<input checked="" type="checkbox"/> ①親権者 () <input type="checkbox"/> ②親族 () <input type="checkbox"/> ③その他 ()
13-4. 代諾者を必要とする提供者から試料・資料の提供を受けなければならない理由	研究Cの対象者の中には1歳半の幼児が含まれており、幼児の場合は、研究に対する自発的な同意を得ることが不可能であるため。
14-1. 試料・資料の匿名化の種類 (*個人情報保護の方法)	<input type="checkbox"/> ①連結不可能匿名化 <input checked="" type="checkbox"/> ②連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> ③匿名化しない
14-2. 連結不可能匿名化しない場合 (14-1②または③)、その理由	<input type="checkbox"/> ①解析結果を提供者に知らせる可能性がある <input checked="" type="checkbox"/> ②追跡データと連結させる必要がある <input type="checkbox"/> ③その他 ()
14-3. 連結可能匿名化の場合 (14-1②)、個人名と記号の連結表の保管方法	<input checked="" type="checkbox"/> ①外部記憶装置に記録し、鍵をかけて保管 <input type="checkbox"/> ②その他 ()
14-4. 利用する個人情報 (14-1②③の場合)	<input checked="" type="checkbox"/> ①氏名 <input checked="" type="checkbox"/> ②生年月日 <input checked="" type="checkbox"/> ③住所 <input checked="" type="checkbox"/> ④その他 (電話番号)
14-5. 個人情報利用目的の対象者への通知	<input type="checkbox"/> ①研究対象者に公表している <input checked="" type="checkbox"/> ②研究対象者に通知する <input type="checkbox"/> ③研究対象者に通知しない
14-6. 通知しない理由 (14-5③の場合)	
14-7. 個人情報の第三者への提供のあり・なし (共同研究者は、第三者に該当しない)	<input type="checkbox"/> ①あり <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
14-8. 14-7①で、同意書のない場合、その理由	<input type="checkbox"/> ①法令に基づく <input type="checkbox"/> ②人の生命、身体又は財産の保護のため必要で、同意をとることが困難 <input type="checkbox"/> ③公衆衛生の向上又は児童の健全な育成のために必要で、同意をとることが困難 <input type="checkbox"/> ④委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合で、同意をとることが

	<p>困難</p> <p><input type="checkbox"/>⑤第三者への提供を利用目的とし、提供する項目や方法について通知したか又は容易に知り得る状況にしてある</p>
14-9. 保有する個人情報に関する事項（開示・利用・訂正）の申し出先	<p>住所 名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部附属病院薬剤部試験室</p> <p>氏名 薬剤師・葛谷孝文（個人情報管理者）</p> <p>TEL 052-741-2111 FAX</p>
15-1. 共同研究機関又は研究協力施設の有無と数	<p>■①あり：(3) 施設</p> <p><input type="checkbox"/>②なし</p>
15-2. 共同研究機関及び研究協力施設の名称、並びに共同（協力）研究者の職名・氏名	<p>藤田保健衛生大学医学部精神医学教室 教授・岩田仲生、同 産婦人科教室 教授・宇田川 康博</p> <p>名古屋通信病院 副院長・原孝子、可世木病院 院長・可世木成明</p>
15-3. まとめ役の共同研究機関の名称	<p>名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野</p>
15-4. 共同研究における本学の役割（該当するものはすべて記入して下さい）	<p>■①研究の総括</p> <p>■②検査</p> <p>■③解析</p> <p>■④試料・資料の採取</p> <p><input type="checkbox"/>⑤その他()</p>
15-5. 共同研究機関（又は研究協力施設）と試料又は資料をやり取りする場合、匿名化の方法	<p>■①個人情報は記号化されている（ゲノム研究）</p> <p>■②個人情報が付されている（理由：個人を対象とした縦断的研究の質問紙調査であり、結果の解析に不可欠であるため）</p> <p><input type="checkbox"/>③個人情報は削除されている</p>
15-6. 個人情報を付す理由（15-5②の場合）	<p><input type="checkbox"/>①法令による</p> <p><input type="checkbox"/>②事業の継承</p> <p><input type="checkbox"/>③提供者の同意または提供者が知りうる状況にある</p> <p><input type="checkbox"/>④別に規定する業務の委託</p> <p>■⑤その他（個人を対象とした縦断的研究の質問紙調査であり、結果の解析に不可欠であるため）</p>
15-7. 海外研究機関との共同研究	<p><input type="checkbox"/>①あり</p> <p>■②なし</p>
15-8. 倫理指針の適用	<p><input type="checkbox"/>①日本の倫理指針</p> <p><input type="checkbox"/>②相手国（国名：)</p>
15-9. 相手国の倫理指針を適用する理由（15-8②の場合、書類を付すこと）	<p><input type="checkbox"/>①以下の条件を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 相手国において本指針の適用が困難 ・ インフォームドコンセントが得られている ・ 個人情報が保護されている ・ 相手国において、科学的・倫理的妥当性についての承認が得られている <p><input type="checkbox"/>②相手国の基準が本指針よりも厳格である</p>
16-1. 遺伝情報の開示予定（本人又は代諾者）	<p><input type="checkbox"/>①希望により開示</p> <p>■②開示しない（理由：現時点では疾病との関わりが不明確であるため）</p>
16-2. 開示しない理由	<p><input type="checkbox"/>①提供者の権利・利益を害する恐れがある</p>

	<input type="checkbox"/> ②法律に違反する
16-3. 家族への遺伝情報開示の必要性の予測(本人の意思にかかわらず開示する場合)	<input type="checkbox"/> ①予測される <input checked="" type="checkbox"/> ②予測されない
16-4. 遺伝カウンセリングの必要性	<input type="checkbox"/> ①原則として必要 <input type="checkbox"/> ②場合により必要 <input checked="" type="checkbox"/> ③必要ない
16-5. 必要な場合の依頼先・紹介先	<input type="checkbox"/> 名古屋大学医学部附属病院 遺伝カウンセリング室:事前了承済み(<input type="checkbox"/> はい、 <input type="checkbox"/> いいえ) <input checked="" type="checkbox"/> その他の施設 紹介先施設名:名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・教授・尾崎紀夫 事前了承済み(<input checked="" type="checkbox"/> はい、 <input type="checkbox"/> いいえ)
16-6. 遺伝情報以外の試料・資料の分析結果の開示予定(本人又は代諾者)	<input checked="" type="checkbox"/> ①原則として開示する(研究Cの発達検査の結果のみ) <input type="checkbox"/> ②希望者に開示する <input checked="" type="checkbox"/> ③開示しない(理由:研究途中であり、分析結果の意味づけが不十分であるため)
16-7. 開示方法(16-6①又は②の場合)	発達検査の報告書を代諾者あてに郵送する。
17-1. 検査の外部委託の有無	<input type="checkbox"/> ①あり <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
17-2. 外部委託機関名	
17-3. 委託試料の匿名化	<input type="checkbox"/> ①個人情報記号化されている <input type="checkbox"/> ②個人情報が付されている(理由:) <input type="checkbox"/> ③個人情報は削除されている
18-1. 研究終了後の試料・資料の保存の有無	<input type="checkbox"/> ①承諾を得たものは保存する <input checked="" type="checkbox"/> ②すべて廃棄する
18-2. 保存の場合の方法	<input type="checkbox"/> ①血液・組織のまま保存 <input type="checkbox"/> ②DNAとして保存 <input type="checkbox"/> ③細胞を不死化して保存 <input type="checkbox"/> ④データ(調査票、電子ファイル等)として保存 <input type="checkbox"/> ⑤その他()
18-3. 研究終了後の試料・資料の保存場所(名称を記入のこと)	<input type="checkbox"/> ①研究室等() <input type="checkbox"/> ②共同研究機関又は研究協力施設() <input type="checkbox"/> ③その他()
18-4. 保存の場合の匿名化の種類	<input type="checkbox"/> ①連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> ②連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> ③その他()
18-5. 保存が必要な理由	<input type="checkbox"/> ①医学研究一般のため(遺伝子解析研究を含む) <input type="checkbox"/> ②関連の医学研究のため(遺伝子解析研究を含む) <input type="checkbox"/> ③特定の医学研究のため(遺伝子解析研究を含む) <input type="checkbox"/> ④その他()

18-6. 18-5③又は④の場合の詳細	
18-7. 試料・資料を廃棄する場合の方法（当てはまるものすべて記入して下さい）	<input checked="" type="checkbox"/> ①オートクレーブ後、焼却処分 <input type="checkbox"/> ②データを復元不可能とする <input type="checkbox"/> ③その他()
19-1. 研究終了後の個人遺伝情報の保存の有無	<input type="checkbox"/> ①あり <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
19-2. 保存する場合の匿名化の種類	<input type="checkbox"/> ①連結不可能匿名化 <input type="checkbox"/> ②連結可能匿名化 <input type="checkbox"/> ③その他()
19-3. 連結不可能匿名化しない場合（19-2=②ないし③）の理由	
20-1. 試料やデータ等を細胞・遺伝子・組織バンク・その他の施設に寄付する予定	<input type="checkbox"/> ①あり <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
20-2. 寄付を予定しているバンク・施設の名称・所在地・責任者	
21. 研究資金の出处	<input checked="" type="checkbox"/> ①文部科学省等の公的研究費 <input checked="" type="checkbox"/> ②その他（文部科学省および厚生労働省の科学研究費、委任経理金）
22. 当該研究に係わる起こりうる利害の種類および研究者等の関連組織との係わり	<input type="checkbox"/> ①あり（具体的説明：) <input checked="" type="checkbox"/> ②なし
23-1. 倫理委員会審査の公開の可否	<input checked="" type="checkbox"/> ①公開してよい <input type="checkbox"/> ②非公開希望
23-2. 非公開理由の分類	<input type="checkbox"/> ①対象者のプライバシー <input type="checkbox"/> ②研究協力施設のプライバシー <input type="checkbox"/> ③研究のプライオリティー <input type="checkbox"/> ④その他()
23-3. 非公開理由の詳細	
24. 審査に対する希望	<p>A)『妊娠期・産褥期の女性の精神的健康に対する生理学的および疫学的調査と支援の確立』とB)『遺伝子解析による産褥期うつ病のおこりやすさ（発症脆弱性）の解明に対する研究』の両課題は、対象者がほとんど同一であるため、合体させて『妊娠中および産後における精神的健康に関する研究』として実施することが平成 17 年 3 月の倫理委員会にて承認された（承認番号：242）。加えて、研究課題A)およびB)に、C)『産褥期の精神的健康や養育期の親子相互の関わりと子どもの精神面、知的面の発達に関する研究』を合体させて実施することも、平成 17 年 9 月の倫理</p>

	委員会にて承認された(承認番号：273)。今回は、本研究課題 A)におけるアンケート実施時期と、A)および B)における参加形態および質問項目の一部について変更を行なうために申請するものである。
--	---

*個人情報とは、生存する個人に関する情報であつて、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別できるものをいう

Ⅲ. 申請した研究課題の具体的説明

1. 研究課題の概要	<p>妊娠期および産褥期にある妊婦・産婦・褥婦の精神的健康実態調査と支援策を検討するための資料(試料)を得ることを目的とする研究である。我々の研究を含めて過去の報告では周産期の女性は全体的に抑うつ状態にあること、産褥期のうつ状態は育児不安、児童虐待、子どもの発達や様々な問題行動に関連する要素があることが判明しつつある。</p> <p>一方、うつ病の発症には多様なストレスフルイベントと多数のゲノム要因がくみ合わさって関与することが明らかになっている。本研究では妊娠・出産というライフイベントに焦点をあてて、ライフイベントと遺伝子型の相互作用を検討するとともに、うつ病発症の病態生理解明を図る。さまざまな専門家が集結する文理複合研究である。</p>
2. 目的・必要性・意義・研究協力の理由・研究計画の開示など	<p>周産期女性の精神的健康の実態調査と支援策を模索する。周産期女性の精神的健康の実態は明らかでなく、妊産婦のおかれている社会的環境の影響も明らかでない。しかし、周産期は精神的に不安定が生じ、この時期の精神神経学的疾患の発生は多く、なかでもうつ病の発症は誕生する児の心身の発達への影響もあり早急な支援策が望まれる。</p> <p>うつ病の発症については遺伝因子と環境因子がともに関連していることが近年明らかとなった。出産を経て発症する産褥うつ病は15%に及ぶとされ、しかも妊娠期から産婦人科を受診していることから、発症前からの追跡解析が可能であることから、遺伝と環境相互作用の解明がより明確にできると考える。</p>
3. 方法(対象者の選定方法、研究期間も含める)	<p>[別添の調査スケジュール表を参考にされたい] アンケート調査およびゲノム解析500名を予定する。</p> <p>① 妊娠初期—中期健診時に、氏名、年齢、住所、学歴、職業、収入などの基本情報、伝統的性役割観尺度(15項目)、仕事関与・家庭関与(各6項目)、ワークファミリー・コンフリクト予期不安(20項目)、TCIのharm avoidance(20項目)、SSQ-6(12項目)、PBI(父親、母親各25項目)、エジンバラ産後うつ病自己評価表(10項目)、Kumarの愛着尺度(9項目)をアンケート依頼する。合計148項目である。</p> <p>結果は郵送で回収する。</p>

	<p>② 妊娠 36 週健診時にエジンバラ産後うつ病自己評価表 (10 項目)、Kumar の愛着尺度 (9 項目) をアンケート依頼する。 結果はその場で回収する。</p> <p>③ 産褥 1-4 日目に、ベットサイドで、Stein のマタニティブルーズ自己質問表 (13 項目) をアンケート依頼する。 結果はその場で回収する。</p> <p>④ 産褥 5 日目 (産褥 1 週間) に Stein のマタニティブルーズ自己質問表、エジンバラ産後うつ病自己評価表(10 項目)、Kumar の愛着尺度(9 項目)をアンケート依頼する。 結果はその場で回収する。</p> <p>⑤ 産褥 1 ヶ月健診時に、TCI の harm avoidance(20 項目)、SSQ-6(12 項目)、PBI(父親、母親各 25 項目)、エジンバラ産後うつ病自己評価表(10 項目)、Kumar の愛着尺度 (9 項目)をアンケート依頼する。 結果はその場で回収する。</p> <p>⑥ ゲノム解析のために産褥期の定期的採血時 (多くは産褥 2 日目) に、産婦人科病棟で血液 5ml を採血する。採血した血液から DNA を抽出した後、遺伝子型の決定は名古屋大学医学系研究科以外に、藤田保健衛生大学でも行う予定であるが、両施設で扱う検体は、検体番号のみがついた匿名化された検体とする。</p> <p>⑦ 児出生 1 年半後に、1) 父母に対する質問紙調査と面接調査、2) CPICS という方法を用い、父—母—子相互の関わりビデオ撮影、3) 子どもの発達検査、4) 近赤外線トポグラフィー (NIRS) による子どもの脳機能の測定、さらに半年後に 5) 母親に対する質問紙調査により子どもの問題行動およびワーク・ファミリー・コンフリクト(20 項目)を測定する。結果は郵送にて回収する。</p>
<p>4. 研究に参加した場合に期待される利益および起こりうる不利益</p>	<p>ゲノム採血は産褥婦に行うことになっている定期の採血時に追加して 5ml いただくことにし、患者への負担を少なくする。参加者の個人情報保護には十分な体制で臨みたい。もし、万が一何らかのかたちで個人情報が漏れた場合には、それに伴う不利益を被る危険性が生ずる場合がある。近赤外線トポグラフィーに関しては、皮膚の表面温度が約 1 度上昇する以外は、児に対しても、副作用は全くと報告されている。また同意の上とは言え、ビデオ撮影されるということで、心理的負担が生じる可能性があると考えられる。</p>
<p>5. 研究に参加しなかった場合に予測される不利益</p>	<p>不参加の場合の不利益は特に無い。</p>
<p>6. 倫理的配慮(利益相反が生じる場合研究対象者を保護する方法など)</p>	<p>妊娠期および産褥期の女性は保護されるべき対象であり、特別な倫理的配慮を要する。しかし、本研究は周産期の女性の参加無しには行い得ない研究である。あえてペイドボランティアとして参加をお願いしたい。謝金の支払いは、保護されるべき時期にある女性の精神的負担に対する償いとする。</p>

7. 個人情報保護に関する措置との整合性	本研究において、個人情報取得の目的は、書面および口頭にて十分説明されており、本研究の目的を逸脱して、個人情報の取得はなされていない。個人情報は、研究遂行に支障がない限り、可能な限り匿名化して使用している。また、個人情報管理者、個人情報管理者補助者を置き、個人情報の安全管理には細心の注意を払っている。資料・試料の開示に関しては、研究途中であり、分析結果の意味づけが明確でないため、原則として開示していない。しかしながら、研究 C においては子どもの発達検査の結果は、全例、代諾者に開示し、万が一、子どもに発達に遅れがある場合は、フォローアップ体制を同時にお知らせするなど最大限の倫理的配慮を行っている。
----------------------	---

IV. 迅速審査申請の補足事項

1. 類型とする研究課題名・承認番号	<p>妊娠中および産後における親子の精神的健康に関する研究</p> <p>(A)妊娠期および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究</p> <p>(B)遺伝子解析による産褥期うつ病のおこりやすさ（発症脆弱性）の解明に関する研究</p> <p>(C)産褥期の精神的健康や養育期の親子相互の関わりと子どもの精神面、知的面の発達に関する研究</p> <p>(A)と(B)の承認番号：242 承認年月日：平成17年5月13日</p> <p>(A)と(B)と(C)の承認番号：273 承認年月日：平成17年9月27日</p>
2. 類型とする妥当性	<p>今回、A)『妊娠期・産褥期の女性の精神的健康に対する生理学的および疫学的調査と支援の確立』と B)『遺伝子解析による産褥期うつ病のおこりやすさ（発症脆弱性）の解明に対する研究』と(C)産褥期の精神的健康や養育期の親子相互の関わりと子どもの精神面、知的面の発達に関する研究の3つの課題は、アンケートの実施時期および参加形態に変更を加えたが、アンケート内容などは類型課題と同一である。よって類型とすることが妥当であると判断した。</p>
3. 類型研究課題と異なる点（異なる点を項目ごとに列記すること）	<p>・類型課題 A)妊娠期および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究」では、収入項目を9段階の選択肢でたずねていたが、これまでの調査結果から、より少ない段階でも、ある程度の精度が保障されることが明らかとなったため、個人収入4段階、家族収入5段階でたずねることとする。また、質問紙の形式が氏名を記入するページと同じページに個人情報を記入するようになっていたが、これらを別々のページに記入する形式とする。これらの変更により、被調査者の個人情報記載の際の抵抗感がより少なくなるものと期待される。</p>

	<p>・類型課題 A)妊娠および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究」では、妊娠初期—中期健診時のみ、TCIの harm avoidance(20項目)、SSQ-6(12項目)、PBI(父親、母親各 25項目)をアンケート依頼していた。これまでの我々の調査結果によると、これら三項目の結果が、抑うつ状態の結果として変化を受けている可能性が示唆されている。しかし、従来の方式では、産前の一回のみの検討では、この点は明らかにならない。</p> <p>したがって、今回の課題 A)では、産後1ヶ月健診時にも、TCIの harm avoidance(20項目)、SSQ-6(12項目)、PBI(父親、母親各 25項目)のアンケート依頼を導入する。その結果、抑うつ状態の変化が産前産後で生じた対象者で、これらの三項目の状態に変化があるか否かを確認することが可能とする。</p> <p>・ 類型課題 A)妊娠および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究では妊娠初期—中期健診時のみ、伝統的性役割観尺度(15項目)、仕事関与・家庭関与(各6項目)、ワーク・ファミリー・コンフリクト予期不安(18項目)、をアンケート依頼していた。しかし、産前の一回のみの検討では、産褥期との比較が困難である。</p> <p>したがって、今回の課題 A)では、児出生2年後にも、ワーク・ファミリー・コンフリクト(20項目)をアンケート依頼する。その結果、産前産後のコンフリクトの変化などを確認することが可能となる。また、ワーク・ファミリー・コンフリクト尺度の精緻化のため、課題 A)におけるワーク・ファミリー・コンフリクト予期不安について18項目から20項目に変更する。</p> <p>・類型課題 A)妊娠および産褥期の精神的健康に関する質問紙調査研究および B)遺伝子解析による産褥期うつ病のおこりやすさ(発症脆弱性)の解明に関する研究の参加形態について、A)は参加者全員に必須であり、B)は任意であったが、説明の際、参加者側に混乱が生じやすいため、A)およびB)ともに参加は必須とする、とした。</p> <p>上記4項目が類型課題とは異なる点である。</p>
4. 迅速審査を希望するその他の理由	

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 19 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「部分寛解うつ病患者の不眠に対する、短期睡眠行動療法
- 評価者盲検無作為割り付け対照試験 -」

分担研究者 古川壽亮 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：本年度は、既存の認知行動療法マニュアルを下敷きにして、うつ病の不眠に対する短期睡眠行動療法治療者用マニュアルを作成した。次にこのマニュアルを用いて、実際の患者に対してパイロット・ランを行い、実施可能性の確認とサンプルサイズ計算のためのデータを得た。倫理的事項に留意しながら研究計画を立案し、生物統計家を加えた研究班内でのピアレビューや海外のエキスパートからのコメントをもとにこれを洗練させ、無作為割付比較試験（RCT）のプロトコルを確立した。また複数施設共同研究に伴う問題点に取り組み、各施設の倫理委員会で研究プロトコルが承認された。さらに必要な人的資源を同定・確保し、研究計画の理解と、治療・評価手技の習熟を目的としたワークショップや研究スタートアップ・ミーティングを開催して人的資源育成を図ったうえで、実際の研究をスタートさせた。

研究協力者 所属及び職名

渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院 医学研究科・助教
中野 有美	同・助教
勝又 隆太	同・レジデント
白石 直	同・レジデント
森川 真子	同・レジデント
佐々 木恵	同・医療心理士
村田 佳江	同・言語療法士
香月 富士日	名古屋市立大学看護学 部看護学科・准教授

下寺 信次	高知大学神経精神科学 教室・准教授
諸隈 一平	同・助教
藤戸 良輔	同・大学院生
光畑知佐子	同・医療心理士

A. 研究目的

本研究では、まず十分な治療を行っても部分寛解にとどまるうつ病の患

者に合併した不眠を対象に、臨床現場で実際に施行可能かつ有用な短期睡眠行動療法を開発する。

さらに短期睡眠行動療法と標準治療の併用療法と、標準療法のみとを比較した無作為割り付け対照試験 (randomized controlled trial: RCT) を行い、短期睡眠行動療法の有効性を検証する。また二施設共同で研究を行うことにより、精神科領域の多施設共同研究における問題点・必要資源を、各施設間の密な連絡・人的リソース開発などを通して明らかにする。

(研究背景)

うつ病と不眠には大きな相関があり、両者とも十分な薬物療法を行ってもある程度の改善しか認めない場合がある。不眠は特にうつ病患者に大きな負担を強いるが、原発性不眠に対する精神療法は確立されているもののうつ病に伴う不眠には高い有効性が証明された治療法はいまだ確立されていない。

本研究では、既に原発性不眠に対しては有効性が確認されている治療要素を集積し、まずうつ病に伴う不眠に対して有効な精神療法の開発を行う。

これは、完全に治療者向けにマニュアル化・構造化し、かつ患者自身がス

キルを身につけることで不眠の問題を解決していける、多忙な臨床現場で実際に施行可能かつ高いクオリティを保持した短期精神療法とする。さらにこの短期睡眠行動療法の有効性 (effectiveness) を、治療に関しては最強のエビデンスを提供しうる RCT を行うことで確認する。

また今回名古屋市立大学・高知大学の二施設共同で研究を行うことにより、精神科領域の多施設共同研究における問題点・必要資源を、各施設間の連絡・人的リソース開発などを通して明らかにする。

B. 研究方法

詳細な研究方法及び倫理面への配慮については、別に研究計画書を示すが、要点を下記に記す。

a) 短期睡眠行動療法のマニュアル作成

原発性不眠に対して有効性が証明されている認知行動療法 (CBT) を基礎にして、部分寛解のうつ病で薬物療法を行っても不眠が残存する患者に対する精神療法を、以下の点に留意して開発する。

1. 詳細なマニュアルによる完全に構

造化された精神療法とし、治療を均質化する。

2. CBTの必須要素を短期で施行し、人的資源に乏しい臨床現場でも施行可能とする。

3. 要素を集中して繰り返し患者に心理教育を行うことで、セッション終了後も患者が自分自身の治療者となって長期的に効果が持続するものを目指す。

原発性不眠に対するCBTでは睡眠衛生教育・睡眠制限・刺激コントロール法が必須要素である。これらを既存の英語標準的マニュアルから抽出し、日本語版作成を行う。本研究では、週1回、合計4回の個人セッションを想定している。さらに国際的な睡眠CBTエキスパートのDr. Michael L. Perlis (University of Rochester, 米国)、Dr. Charles M. Morin (Université Laval, カナダ)に助言を依頼し、従来の国内睡眠研究にはない、より洗練された精神療法完成を目標とする。

b) プロトコルの作成

本研究では最強のエビデンス確立のため、短期精神行動療法のRCTを行う。以下の事柄に留意してプロトコルを作成する。英語版も用意し、前述の

海外エキスパートにも意見を仰ぐ。

1. 倫理的配慮；本研究への参加は患者の自発的意思に基づくものであり、拒否しても今後の治療内容に一切影響を受けないこと、一度同意したあとも随時撤回可能であること、プライバシーは厳重に保護されることについて患者には文書で説明する。

2. パワー計算を行ってサンプルサイズを計算し、研究の実行可能性担保と患者負担を軽減する。

3. 他者式評価はバイアスの混入を防ぐため独立した評価者を設置し、盲検とする。

c) 研究のための人的資源の開発

本RCTは、当施設と高知大学医学部神経精神科の二施設で同じプロトコルを使用して行う。両施設で、下記のように人的資源のリクルートと教育を行う。

・治療者(介入群)：3人

研究介入の実施者

・治療者(対照群)：2-5人

対照群で終了後、この精神療法を希望する患者に行う

・独立評価者：1-3人

GRID-HAMD、後述

・CRC：1人。

臨床研究コーディネーター、データ管理が主

・通常治療の治療者：

医局に所属する精神科医、患者のリクルートも行う

d) RCT の実施

(登録)

暫定的ではあるが二施設で36人(治療群・対照群で各18人)の患者登録を予定している。登録基準は、日本語版 SCID 3(標準化精神科診断ツール)による DSM-IV 大うつ病性障害の成人外来患者、抗うつ薬を十分期間使用している、日本語版 Insomnia severity index (ISI)(自記式不眠重症度評価表)1で8点以上、日本語版17項目 GRID-HAMD(他者評価のうつ病重症度評価表)4で8点以上23点以下(部分寛解に相当)を想定している。

除外基準として、入院を要する精神症状(自殺の危険を含む)、主診断が他の精神障害、閉塞性睡眠時無呼吸症、夜勤に従事、メチルフェニデート等の神経刺激作用薬の使用、と想定している。本研究責任者により予備的に適格と判断され、研究参加に興味を示した患者は書面による研究の概要説明と詳細な登録基準評価を受け、書面によ

るインフォームド・コンセントが得られれば割り付け段階へと移行する。一施設あたり2週に一人の患者を登録し、1年で終了すると考えている。該当患者が少なければ、他医療機関への紹介等の呼びかけも検討する。

(割り付け)

国立精神神経センターに割り付けセンターを置くことで、中央ブロック無作為割り付けを行い、隠蔽化を保障する。

(介入の実施)

介入群では精神科医・訓練を受けた臨床心理士・看護師のいずれかが短期睡眠行動療法を行う。通常治療は、主治医によるものを継続する。

(評価項目・評価基準)

評価は、試験登録時、介入開始後4週、8週の三時点で行う。主要アウトカムは割り付け時の人数を分母としてITT分析を行い、8週時点のISI平均変化点とする。二次的アウトカムとしては以下を予定している。

- 1) 不眠重症度：ISIによる寛解率(総得点7点以下と定義)、日本語版 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)(睡眠の自記式評価表)5の平均変化点
- 2) うつ病重症度：群別の GRID-HAMD の平均変化点

- 3) 日中の社会機能：群別の日本語版 Short Form 36 (SF-36) 6、7 の各 8 ドメインの平均変化点
- 4) 抗うつ薬・睡眠薬用量、直接費用・間接費用、自殺企図・入院などの有害事象の発生頻度

C. 研究結果

1. 既存の原発性不眠に対する認知行動療法マニュアルをもとに、うつ病の不眠に対する短期睡眠行動療法治療者用マニュアルを作成した。また海外の国際的睡眠認知行動療法エキスパートの Dr. Michael L. Perlis (University of Rochester, 米国)、Dr. Charles M. Morin (Université Laval, カナダ)との交流を築き、コメントを得ることで本精神療法を洗練させた。
2. 作成されたマニュアルを用いて、4名の患者さんに対してパイロット・ランを行い、feasibilityの確認とサンプルサイズ計算のためのデータを得た。
3. 倫理的事項に留意しながら研究計画を立案し、生物統計家を加えた研究班内でのピアレビューや海外の臨床研究方法論のエキスパート (Dr. David Streiner, University of Toronto, カナダ)からのコメントをもとにこれ

を洗練させ、無作為割付比較試験のプロトコルを確立した。

4. 同一のプロトコルを複数施設で適用するための問題点に取り組み、結果として各施設の倫理委員会で無作為割付比較試験のプロトコルが承認された。

5. 今後の施設間の連携を密にするために月一回インターネットを介したテレビ会議を行う予定であるが、その機材を準備し、実際に施設間でテストを行った。

6. 複数施設共同臨床試験として、必要な人的資源を同定した。さらに研究計画の理解と、治療・評価手技の習熟を目的としたワークショップ・スタートアップミーティングを開催して10人以上の参加者が得られ、人的資源開発を行った。

7. 割り付けシステムを国立精神神経センター 武蔵病院 治験管理室の協力を得て確立し、患者をリクルートして実際の研究をスタートさせた。

D. 考察と結論

本研究は、現在研究計画を作成し、人的資源の開発を行って研究を開始したばかりで、医学雑誌・学会等での発表はまだない。しかし平成 21 年 4 月には主要アウトカムに関する論文

第一稿を完成し、年内には論文出版・関連論文作成・学会発表などを行う。あわせて厚生労働省に対する報告書を完成する。治療に有効性が認められれば、平成 22 年からはワークショップなどを介して全国で啓蒙活動を展開する予定である。

主研究施設における、倫理委員会に提出した研究計画書を添付した。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究成果発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 19 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「統合失調症のグローバル治験にわが国が参加するための条件検討」

分担研究者 平安良雄 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 教授

研究要旨：精神科疾患の薬物療法の中でも、抗精神病薬による統合失調症の治療はエビデンスの高い治療法のひとつである。近年、新規抗精神病薬の開発によって、副作用が減り、統合失調症患者のQOLは劇的に向上した。しかし、世界中でこの新規抗精神病薬の使用が始まってから、わが国に普及するまでに4,5年の時間差が生じた。このような時間差が生じた背景には、わが国における統合失調症の開発試験環境が極めて遅れていることと、先進国で普及したプラセボ対照治験がまったく実施されなかったことがあげられる。新たな抗精神病薬の開発はすでに他国同時共同開発の時代となり、いわゆるグローバル治験によってさらに短縮されている。わが国では、自国の治験体制のみならず、グローバル治験に参加することを前提として今後の治験体制を整備していく必要性が高まっている。本年度の研究では、まず、わが国で最初に実施されたプラセボ対照による抗精神病薬治験の問題点を調べ、安全で倫理的に配慮されたプラセボ対照治験のガイドライン案を作成した。

研究協力者 所属及び職名

米田 博 大阪医科大学神経精神医学
岩田仲生 藤田保健衛生大学医学部
精神神経科教授
三好 出 国立精神神経センター武蔵
蔵病院治験管理室室長
小田原俊成 横浜市立大学附属市民
総合医療センター・精神医
療センター准教授

都甲 崇 横浜市立大学医学部附属
病院神経科准教授
松村雄彦 医療法人清心会藤沢病院
神経科医局長
野本宗孝 横浜市立大学附属市民総
合医療センター・精神医療
センター助教
西山 聡 医療法人仁厚会医療福祉
センター倉吉病院精神科
医局長

西山浩介 医療法人佐藤会弓削病院
精神科神経科 臨床研究部長
新垣 元 医療法人卯の会新垣病院
精神科院長

A. 研究目的

抗精神病薬による薬物療法は統合失調症の治療において必要不可欠となっている。しかし、わが国では臨床開発試験体制の遅れから、欧米のみならず、アジア諸国からも上市が遅れるという、いわゆる drug lag の状態がおきている。現在、製薬企業各社は抗精神病作用が期待される多くの候補物質を開発しており、精神疾患領域は、他の身体疾患領域と比較しても今後の多くの治験が予定され、発展が期待されている。

わが国の抗精神病薬臨床開発において、特に急性期治療では、これまでプラセボ対照試験は実施されず、非劣性試験が行われてきた。非劣性試験の短所は、多くの症例数を必要とするため、期間と費用がかかることにあり、わが国の drug lag の一因ともなっている。平成 19 年に初の抗精神病薬による統合失調症プラセボ対照試験が実施された。これを機に、今後の抗精

神病薬臨床開発は大きく変化し、プラセボ対照試験が中心となっていくと思われる。

わが国でもプラセボ対照試験を推進しようとするもう1つの要因は抗精神病薬開発のグローバル化である。この流れは欧米のみでなく、アジア地域にも拡大しつつある。グローバル化の利点は、多国共同開発によって費用や時間が削減されることにある。さらに、1国あたりの症例数を減らすことができることにある。

このように、統合失調症に対する抗精神病薬治験の流れがプラセボを対照とした試験に傾く中で、今後、国や企業側は選考して取り組みを進めていくと思われる。しかし、一方でその実施母体となる医療施設や患者側の対応はまったくといっていいほど進んでいない。このままでは無秩序に治験だけが先行し、安全性や倫理性のみならず、治験の質や実効性も危ぶまれ、かえって、治験推進の流れが疎外される可能性がある。

今後安全に治験を推進していくためには適切なプラセボ対照治験のガイドラインが必要であり、さらに、グローバル治験への対応のための条件

が整理されている必要がある。

B. 研究方法

1. わが国で実施された抗精神病薬のプラセボ対照治験の問題点や参加者の意識を調べた。

2. プラセボ対照治験の現状を踏まえた上でガイドラインの作成に向けて、作成委員会を組織した。

3. ガイドラインの概要が完成した後に、行政、医療、企業のそれぞれの立場からの意見を聞き、問題点について議論する目的でガイドラインに関するセミナーを開催した。

なお、本ガイドラインは、急性期の統合失調症患者に、プラセボ対照による抗精神病薬治験を実施する治験責任医師を対象とし、プラセボ対照治験が安全で倫理的に実施できるための指針を提示することを目的としている。治験がGCPに則って運用されることを前提とし、通常の治験に対する注意点は概要にとどめ、プラセボ対照試験に特化した問題点を整理し、現場での治験運営に役立ち、実効性向上に寄与する目的で作成されている。

C. 研究結果

1. アンケート調査の結果

医師を対象とした調査によれば、エントリー率が低かった医師は、製薬会社や病院の協力が不十分だったと考えている。エントリーが多かった医師も治験やプラセボの理解を得ることは難しいと感じているが、説明によって医師患者関係が悪化するとは考えていない。治験参加に対する製薬会社や病院の協力はほぼ十分であるもの、参加による時間的な負担は大きいと感じている、ことがわかった。治験に参加した患者を対象とした調査では、今後治験を推進するためには、主治医から治験について積極的に、また丁寧に説明することが重要と考えられた。

2. ガイドライン作成委員会

第1回 平成19年9月15日

第2回 平成19年10月5日

第3回 平成19年12月8日

第4回 平成20年1月19日

第5回 平成20年2月23日

計5回の委員会を開催した。

3. セミナー

平成20年2月23日にガイドライン作成委員会委員、臨床治験の専門家および抗精神病薬開発を行っている製薬企業10社からの参加者、合計50名