

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、一度同意したあとで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) 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

本研究は厳密な方法論に基づいた臨床研究であり、3 年間の長期的な計画に基づいて実施している。前年度の実績として、

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。
2. 作成されたマニュアルにて、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からのコメントをもとにこれを洗練させ、研究計画を確立した。

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、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. 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。

6. 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た。

今年度はさらに、

7. 本研究は二施設共同であり、また精神科医・看護師など多職種が治療に関与する精神療法の研究であるため、月1回のインターネットを介したテレビ会議や両施設を行き来してミーティングを開催し、研究の質の担保・人的資源開発に努めた。

8. 各施設とも研究コーディネーターにおいて研究を円滑にするべく工夫をし、両施設での患者登録の戦略を協力して案出した。またこれを実行することにより、多施設での患者リクルートを行うための

方法・留意点に関しての知見を得た。

9. これらの努力により、結果として36人の目標登録数をほぼ達成(現時点では35人)することができ、しかもここまで全例が脱落することなく経過観察されている。

10. 研究方法論を洗練させ、さらに今後の我が国の臨床研究を推進する上での知見を得るために、英国オックスフォード大学で行われた Randomised Controlled Trials Course: a guide to design, analysis and interpretation and reporting ワークショップに参加し、データ・マネジメント、多施設共同試験における問題点と対策、安全性モニタリング、統計学的事項について重要な知見を得た。

11. 更に、本研究で用いている精神療法を洗練させ、この治療の実施・教育ができる新たな人材を開発するべく、海外の不眠に対する精神療法エキスパート(ペンシルバニア大学 精神科 准教授 Michael Perlis 先生)の招聘を計画した。

来年度は、まず上記の海外エキスパート招聘を実行する。そして研究の患者登録とそれに引き続くデータ収集を完成させ、分析を加えることでこの精神療法の治療効果を明らかにする。また同時に、精神科領域の多施設共同研究における問題点・必要資源についての考察・対処方

法を明らかにすることで、今後の多施設精神科臨床研究の基礎とする。

D. 考察と結論

本研究は、現在臨床試験の実施途中であるため、主要結果の医学雑誌・学会等での発表はまだないが、データ収集が完了次第、論文出版・関連論文作成・学会発表などを行い、また厚生労働省に対する報告書を完成予定する。

本研究で精神科領域の多施設共同研究における問題点・必要資源が明らかになり、今後の精神科領域の臨床研究の推進が期待される。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。

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

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 373: 746-758, 2009

Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM,

Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Efficacy and Tolerability of Milnacipran in the Treatment of Major Depression in Comparison with Other Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 22: 587-602, 2008

Nakano Y, Lee K, Noda Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Watanabe N, Chen J, Noguchi Y, Furukawa TA. Cognitive-behavior therapy for Japanese patients with panic disorder: acute phase and one-year follow-up results. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jun 62: 313-321, 2008

Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1), CD00533

Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 69: 1404-1415, 2008

Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, Bhugra DK, Furukawa TA. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *J Psychosom Res*. 64: 357-362, 2008

2. 学会発表

Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., McGuire, H., Churchill, R., Furukawa, T. : Side-effect profile of mirtazapine in

comparison with SSRIs, tricyclics and other antidepressants for depression: Systematic review and meta-analysis, APA Annual Meeting, Washington, DC, May 3-8, 2008

Watanabe, N., Omori, I. M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., McGuire, H., Churchill, R., Furukawa, T. : NR3-089: Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis, APA Annual Meeting, Washington, DC, May 3-8, 2008

渡辺範雄, 「認知行動療法とEBM—日本における認知行動療法の効果研究の現状と課題—」認知行動療法学会(2008年11月2日)

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 20 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」

「国際共同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：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を対象とした治験環境が極めて遅れていることがあげられる。新たな抗精神病薬の開発はすでに多国同時共同開発の時代となり、新薬の開発期間は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、国際共同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、国際共同治験を倫理的性や安全性を踏まえたうえで推進していくための条件を整理し提供することを目的とした。その結果、国際共同治験推進のためには、国ごとに異なる精神保健福祉に関する法律、倫理感、医療保険制度の影響に加えて、治験実施体制、治験担当者へのインセンティブ、プロトコールと実臨床との相違などを改善が重要であると考えられる。

研究協力者 所属及び職名

岩田仲生	藤田保健衛生大学医学部 精神神経科教授
川崎弘詔	九州大学大学院医学研究 院精神病態医学准教授
吉村玲児	産業医科大学医学部精神 医学講座准教授
久住一郎	北海道大学大学院医学研 究科神経病態学講座精神 医学分野講師
三好 出	国立精神神経センター武 蔵病院治験管理室室長
稲垣正俊	国立精神神経センター精 神保健研究所適応障害研

研究室長

米本直裕	京都大学大学院医療統計 学
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
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

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。

国際的にみると抗精神病薬開発はすでに複数の国で共同開発を行うことが主流となっている。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。共同開発によって、1国あたりの症例数を減らすことが可能となり、開発にかかる時間が短縮され、有効な薬剤が速やかに患者の手に届けることを可能とする。

本研究では、我が国における国際共同治験を倫理的性や安全性を踏まえたうえで推進していくための条件を整理し提供することを目的とした。

B. 研究方法

1. 国際共同治験を推進していくための条件を整理するために、精神科領域の専門家を構成員としたミーティングを行った。
2. 国際共同治験が先行している中国および韓国の専門家を招待し、行政、医療、企業の担当者とともに、我が国の問題点について議論する目的でセミナーを開催した。

C. 研究結果

1. 国際共同治験推進のための条件検討に関するミーティング

第1回 平成20年10月3日

第2回 平成20年11月22日

第3回 平成20年12月13日

第4回 平成21年1月17日

計4回のミーティングを開催した。その結果、わが国において国際共同治験を推進するために問題となり、対応を考慮しなければならないものとして、以下の項目があがった。

- 1) 精神保健福祉に関する法律：国によって入院形態を規定する精神保健福祉の法律が異なっている。わが国ではある程度以上の精神症状を持つ急性期を対象とした場合、多くの患者が強制入院となり、治験対象者を得にくくなっている。
- 2) 倫理観の問題：精神科患者の同意能力に関して考え方が国ごとに異なっている。保護者の同意の有無の必要性、対照薬としてのプラセボの使用に関する倫理観にも差が認められる。
- 3) プロトコール：臨床現場での実際の治療文化が国ごとに異なるため、共通のプロトコールと実臨床との相違が生じる。精神症状評価尺度の翻訳や標準化も問題となる。治験対象患者の適応・除外規定も国ごとの臨床現場の実情と一致しないことがある。プロトコール作成段階からわが国の専門家がかかわっていくことが大切である。また、製薬会社に関してもわが国では治験担当部署に医師が少なく諸外国との交渉で対等の立場を得ることができない現状がある。
- 4) 医療制度：わが国は国民皆保険制度が導入されているため、患者のインセンティ

ブは必ずしも高くない。また、生活保護者も治験対象者となりえるが、自治体ごとに解釈や運用が異なっている。

- 5) 治験担当医師のインセンティブ：わが国では国公立の医療施設では、治験を担当した医師に直接の給与としてのインセンティブがなく、民間医療施設との間で大きな差が生じている。また国公立施設間でも格差があり、治験実績によって人員配置を決めたり、一定の実施率を達成しなければ罰則を受けたりする施設もある。
- 6) 実施体制：わが国では治験担当医師は通常診療に加えて治験を実施しているため、医師が不足している現状では負担が増加している。特に国際共同治験では国ごとの治験運用体制や理解度の差に関する溝を埋めるため長時間の事前ミーティングへの参加が義務付けられている。このため担当医師の負担は通常の治験よりも大きなものになる。病院の治験実施体制にも差があり、CRC などの人的支援は極めて乏しい施設が多数である。

2. セミナー

平成 21 年 1 月 17 日に中国および韓国から国際共同治験の経験のある専門家 4 名の他、国際共同治験推進のための条件検討に関するミーティング構成員、臨床治験の専門家、行政の担当者、および抗精神病薬開発を行っている製薬企業 12 社からの参加者、合計 56 名で「Seminar of Psychiatric Global Clinical Trial in Tokyo」を開催した。セミ

ナーのプログラムは以下のとおりである。

- 1) Yoshio Hirayasu, Yokohama City University, Japan: "Introduction: Clinical trials for schizophrenia in Japan"
- 2) Li Huafang, Shanghai Mental Health Center, China: "Clinical trial of psychotropics in China in past ten years"
- 3) Sehn Yifeng, Shanghai Mental Health Center, China: "Clinical trials in Shanghai Mental Health Center".
- 4) Joo-Cheol Shim, Inje University Medical School, Paik Hospital, Korea: "Clinical Trial Infrastructure in Korea: Challenges and Changes"
- 5) Chi-Un Pae, Catholic University College of Medicine, Korea: "General situation and progress of clinical trials in Korea: regulation and resource"

セミナーの最後に、医療体制や法律、実際の治験実施、精神症状の評価、サポート体制、治験推進の現状などのテーマで総合討論が行われた。

D. 考察

現在、我が国においても欧米やアジア諸国と共に国際共同治験による統合失調症を対象とした抗精神病薬の開発がおこなわれている。しかしながら、アジアをリードする中国や韓国においては国や地域と医療施設が一体となった治験体制が整備され、精神科

領域の国際共同治験において成果をあげている。

本研究における議論の中で、中国、韓国との比較において我が国が国際共同治験を推進していく上で不足しているものとして、治験に時間を割くことのできる精神科医師、医師を支援する精神科専従の CRC、行政や医療施設の治験支援体制、治験にかかわる研究費使用の自由度、マスメディアを含めた社会への啓発などがあげられる。

残念ながら、我が国においては国際共同治験の前提としての、国内治験でさえ実施体制が整備されていない。また、諸外国とは異なった医療保険制度、および、精神保健福祉法やさまざまな社会福祉制度の中で共同治験を推進するには、医師だけでなく、行政、患者、地域が一体となった体制を整えていく必要がある。さらに、何よりも医療現場の医師、コメディカルの理解の増進と、患者や家族への啓発も重要な課題である。

E. 結論

統合失調症を対象とした抗精神病薬の国際共同治験が倫理性を保ち安全に実施され、治験が推進されるための条件を検討する目

的で、専門家によって議論を行った。さらに、医療、行政、企業が連携して国際共同治験推進に取り組むための現状での問題点を整理し、事件実施に反映させる目的で合同のセミナーを開催した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平安良雄、都甲崇、野本宗孝、小田原俊成：統合失調症に対するプラセボ比較試験の実情と治験推進への提言：倫理的側面から。第 18 回日本臨床精神神経薬理学会，東京，2007，10

H. 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

統合失調症急性期におけるプラセボ対照 7 治験実施上の諸問題と対応－Q&A 集

Q: プラセボ対照比較試験が急性期に行われるよりも、まず慢性期で行う方が倫理的ではないのですか？

A: 慢性期で症状の落ち着いている患者の抗精神病薬を中止してプラセボ、または薬効の検証されていない新規化合物を投与すると再燃の可能性を上げることが予想されるため、怠薬または現治療法が有効でないと考えられる再燃時の患者を対象としてプラセボ対照比較試験を実施する方がより倫理的と考えられています。

Q: 生活保護受給者の組み入れは可能でしょうか？

A: 製薬協治験119では以下のような回答が提示されています。

http://www.jpma.or.jp/about_info/tiken119/53.html

治験119 質問・見解集

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会治験119対応チーム

目次 ▼

質問番号：2007-9 生活保護受給者の治験参加に対する治験審査委員会での審査	
分類：その他 初回公開年月：2008年1月	
質問	<p>質問番号2007-07の回答につきまして、1点追加で伺いたいことがございます。</p> <p>「社会的弱者への配慮については、主に治験審査委員会で審査することになります（平成18年9月21日「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」におけるGCP第32条第1項及び第2項に関する解説）」について、あらかじめ生活保護被験者（社会的弱者）エントリー前に審査されていないと問題が生じるというものなののでしょうか。もし仮に当局の実地調査にて上記審査がなされていないにも関わらず、エントリーがされていた場合を追求されたとしても、福祉事務所及び責任医師、被験者ご本人様との間で被験者様が不利にならないよう調整が取れていれば問題ないような気がします。ただし、このような見解は一般的な見解としてふさわしくなく、治験119番事務局様としてご回答しにくいことは十分に承知いたしております。もしご回答いただければ（主観的なご判断でも構いません）ご教授願いたいところがございます。</p>
製薬協見解	<p>GCP第32条第1項及び第2項の解説（平成18年9月21日「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」）では、「治験審査委員会は、全ての被験者の人権、安全及び福祉を保護しなければならない。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある治験には特に注意を払わなければならない」とあります。</p> <p>従って、治験薬の特性又は対象患者として、社会的弱者をエントリーする可能性のある治験又は実施医療機関においては、治験実施計画書にこのような被験者に対する倫理（人権）、安全性及び福祉に十分配慮した規定があることを確認しておく必要があると考えられます。</p> <p>一方で、生活保護受給者（以下、「当該被験者」）については、負担軽減費を受け取ることによって、生活保護の適応除外又は保護費減額の事由になり得ます。また、保険外併用療養費制度は原則として適用されません（生活保護法第52条第2項）。そのため、当該被験者が治験に参加するにあたっては、生活保護制度への影響、費用の負担方法について、福祉事務所、治験実施医療機関及び被験者間で調整が必要になりますので、治験審査委員会は、当該被験者が治験に参加する前に上記のような調整が行われることを確認していれば、個々の治験又は被験者毎に、当該被験者の治験への参加の可否を審査する必要はないものと思われま</p>

質問番号：2007-7 生活保護受給者の治験参加	
分類：その他 初回公開年月：2007年8月	
質問	生活保護者の治験参加の場合には、負担軽減費や特療費（保険外併用療養費）等について保険事務所とよく相談しなければならないということは聞いたことがあるのですが、実際にその経験をしたことがありません。もしそのような場合には、具体的にどのようなことに注意すべきでしょうか。
製薬協見解	<p>生活保護受給者が治験へ参加される場合は、社会的弱者への配慮及び生活保護制度への影響を検討する必要があります。</p> <p>社会的弱者への配慮については、主に治験審査委員会で審査することになります（平成18年9月21日「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」におけるGCP第32条第1項及び第2項に関する解説）。</p> <p>また、生活保護制度への影響については、負担軽減費を受け取ることによって、生活保護の適応除外又は保護費減額の事由になり得ますし、保険外併用療養費制度は原則として適用できません（生活保護法第52条第2項）。これらの点につきまして、生活保護受給者を管轄する福祉事務所の担当官への問い合わせが必要です。担当官に対して予定される支払い費用を説明すると共に、院内並びに被験者と調整を図り、生活保護受給額に影響がでる可能性があることを説明した上で、被験者にとって最も望ましい対応をとることが重要と考えます。</p>

Q:統合失調症は早期治療を行うことが予後に影響すると言われていました。また、再発時の治療で再発前の状態に戻るとは言い切れないことが指摘されています。これらを考えるとプラセボ対照比較試験は非倫理的ではないでしょうか？

A:統合失調症は進行性の脳萎縮など非可逆的变化を生じる可能性もあると言われてはいますが、治療との直接的関連性はわかっていません。(Lieberman JA et al.; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry. 2005 Apr;62(4):361-70.)同意文書に現在わかっていることとわかっていないことをバランスよく入れることが必要でしょう。

Q:倫理的問題が完全に解決されているわけではないにもかかわらず、プラセボ対照比較試験を無理に行う必要があるのでしょうか？

A:ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(日米EU医薬品規制調和国際会議)において各地域の規制当局(日本では厚生労働省)による新薬承認審査の基準を国際的に統一することを目的としてガイドラインが制定されています。その中で、臨床試験のための統計的原則を記したICH-E9では、「科学的には、有効性を立証するには、プラセボ対照試験でプラセボに優ることを示すこと、実対照薬に優ることを示すこと又は用量-反応関係を示すことが最も説得力がある。(中略)重篤な疾患に対して優越性試験により有効であることが示されている治療法が存在する場合、プラセボ対照試験は非倫理的と考えられることがある。その場合、実治療を対照として科学的に正しく用いることを考慮すべきである。プラセボ対照と実薬対照のどちらが適切であるかは、個々の試験ごとに判断すべきである。」(3.3.1 優越性を示すための試験)とある。一方で、「プラセボを含まない又は被験薬の複数用量を用いない実薬対照同等性試験(又は非劣性試験)には、よく知られた問題点がある。その問題点とは、(優越性試験とは対照的に)内部妥当性を示すいかなる指標も必然的に存在していないことであり、このため外部情報による妥当性の確認を必要とする。同等性試験(又は非劣性試験)は本質的に保守的でないため、試験の計画上又は実施上の多くの不備が、同等であると結論づける方向へ結果を偏らせる傾向がある。これらの理由から、このような試験ではその計画上の特徴に特に注意すべきであり、慎重に実施する必要がある。例えば、登録基準違反、服薬不遵

守、試験治療の中止、追跡不能、欠測データ及び治験実施計画書からのその他の逸脱を最小限に抑えることは特に重要であり、またこれらが解析に与える影響も抑えることが重要である。実対照薬は慎重に選択すべきである。適切な実対照薬の例としては、広く使用されている治療法で、十分に計画され記録されている一つ以上の優越性試験によって適切な適応に対する有効性が明確に立証され定量的に示されており、現在計画している実薬対照試験においても同様の有効性を示すことが十分に期待できるものがあげられる。このためには、新たに行う試験に関連した、医学又は統計学の進歩を考慮した上で、新たに行う治験計画上の重要な特徴(主要変数、実対照薬の用量、適格基準など)を、実対照薬が臨床的に適切な有効性を明確に示した過去の優越性試験と同じにすべきである。(中略)被験薬と実対照薬に差がないという帰無仮説の検定結果が有意でないことから、同等性又は非劣性が示されたと結論することは不適切である。」(3.3.2 同等性又は非劣性を示すための試験)以上のようにプラセボを含まない実薬対象のみで新薬を承認することは、薬効のない化合物を新薬として承認してしまう可能性が避けられないことから新薬承認にはプラセボ対照比較試験が必要と考えられています。

Q:すでに海外でプラセボ対照比較試験が実施されている場合にはその結果から承認すればよいのではないですか？

A:国や民族の間で遺伝的背景(薬物代謝酵素など)、生活習慣、医療習慣などに大きな差があるために最近までわが国における新薬承認を海外試験結果から判断することはできないとされてきました。また、実際、人種間で投与量や有効性の異なる薬物の存在が確認されています。しかし、近年のブリッジング試験における海外試験結果と日本人における試験結果の比較の経験を積み重ねたことから、日本人を一定数組み入れた国際共同治験で承認を行うことが増えてきています。加えて、多くの製薬企業を擁するわが国が自国ではシーズの開発のみを行い、臨床試験は海外のみで行うことは相応のリスクを負担していないと批判されるところです。今後、新薬の開発においても妥当なリスクの負担をしていくことはわが国の国際的な立場からも必要なことと考えることもできます。

Q:プラセボ対照試験の危険性はどの程度ですか？

A:わが国では、統合失調症においては最近実施された一試験の結果しかなく、まだ公開されていないためわかりません。Laughren TP. (The scientific and ethical basis for placebo-controlled trials in depression and schizophrenia: an FDA perspective, Eur Psychiatry. 2001 Nov;16(7):418-23.)によると統合失調症患者での試験での自殺率はプラセボ対照比較試験で0.19%、実薬対照試験で0.07%となっており、海外の結果からは、少なくとも自殺の危険性は実有意な差とはされていません。(プラセボ対照比較試験は被験者が急性期患者です。)数が少ないため差が検出できないだけかもしれませんが、現時点では、明らかに実薬対照試験と比較して危険性が高いという結論にはなっていません。

Q:既に統合失調症治療薬が存在するにもかかわらず、プラセボを投与することは非倫理的ではないのでしょうか？

A:「ヘルシンキ宣言(2002改訂版)」では、「プラセボ対照試験は、たとえ証明された治療法が存在するときであっても、以下の条件の下では倫理的に行ってもよい。やむを得ず、また科学的に正しいという方法論的理由により、それを行うことが予防、診断または治療方法の効率性もしくは安全性を決定するために必要である場合、予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラセボを受ける患者に深刻または非可逆的な損害という追加的リスクが決して生じないであろうと考えられる場合。」とされている。また、ICH-E10には「致死のあるいは非可逆的障害に対して有効なスタンダードな治療薬がある場合に、プラセボ対照試験は受け入れられない。」とあり、統合失調症の領域においては非可逆的障害に対する問題に関して現在でも議論のあるところだ。

Q:治験の本人同意が得られ任意入院する際に悪化時の対応のしやすい閉鎖病棟への入院は可能でしょうか？

A:同意文書を得た上で可能です。

Q: 治験に参加する場合、同意の有効性の問題があると思います。これまでのプラセボを置かない治験では医療保護入院の場合にも、任意入院の場合にも本人同意に加えて保護者の同意を得ることが一般的です。プラセボ対照試験の場合もこの原則が適用できると考えてよいのでしょうか？

A: 基本的には本人同意でよいですが、保護者の同意もとっておくことは妥当なやり方と考えられます。

Q: 試験組み入れ後に症状が悪化し、脱落したあと入院費の負担を企業に求めることができるのでしょうか。

A: 有害事象の発生後のフォローアップですので、負担していただくことが可能です。フォローアップ期間の問題はありますので、実施企業の方にご相談ください。

Q: 説明・同意取得を円滑に行うのが困難であり、その上、頻回の評価があり、外来での継続は非常に負担です。実施する医師の負担を軽減する方法はありませんか？

A: 優秀な CRC の確保が医師負担の軽減には大きな役割を果たします。スキルの高い優秀な CRC を継続雇用することが重要です。

Q: 通常診療の場合で服薬の重要性について強調している医師がプラセボ投与の可能性のある治験を進めることに矛盾を感じますが？

A: そのため、急性期にプラセボ対照比較試験が実施されます。また、プラセボ投与群には治療が行われないというわけではなく、医師による頻回の慎重な診察、CRC による対応など、薬物以外の治療は一般臨床よりも手厚いと考えられます。また、当該患者に対するメリットに加えて、同じ疾患で苦しんでいる患者集団全体に対するメリットが大きいというボランティア精神による社会的な貢献も強調されるべきでしょう。

Q: 「高いリスクが伴うが治るかもしれない。」というような薬(たとえばクロザピン)でなければ自信を持っておすすめできないのですが？

A: 新薬は、治験を実施し評価されたあと臨床現場で処方され、その効果判定をした臨床試験のメタ分析を行わないと効果の程度や特徴を判断することはできません。クロザピン上市は多くの国と比較して遅くなっているため、そのような手続きが終わっており、臨床試験の結果を示すことができます。ドラッグラグが縮まると、このような既に世界での評価が明らかになっている薬剤の治験は少なくなっていくものと予想されます。

Q: プラセボにあたって大きく悪化しないだろうと予想する患者を選んでしまいがちで、選択バイアスが生じると思うのですが？

A: 様々な調査でプラセボ対照比較試験において選択バイアスが生じていることが認められています。しかし、一方で試験内での妥当性が高まるために、少なくとも組み入れられた患者群で薬効があることを証明することができます。実際の臨床現場での妥当性は市販後に臨床研究が実施されることによってわかっていきます。

Q: 周囲でプラセボにあたったことで病状が悪化した患者を診てこのデザインの難しさを実感しました。

A: 臨床現場で薬物投与が行われているにもかかわらず悪化する患者が珍しくないことからわかりますが、悪化した患者はプラセボを投与されていたと考えるのは早計です。また、医師の判断で悪化が予測できる状態になったときには脱落とし、通常治療に移ることが可能です。また、前治療薬がある場合は、切り替えにおいて離脱症状が出現し精神症状が一時的に悪化する可能性があります。特に、前治療薬が大量の場合は短期間で減量・中止した場合や、前治療薬の半減期が短い場合などは漸減期間を長く取るなどの配慮が必要です。

Q: プラセボ群に対して離脱の問題が生じることがあるのではないのでしょうか？

A: プラセボ群に割り付けられる可能性があることから、高用量や多剤併用中の方を急速に減量して組み入れるのは危険性が高いでしょう。

“Seminar of Psychiatric Global Clinical Trial in Tokyo”

13:00 – 17:00, Saturday, January 17, 2009

Tokyo Yaesu Hall

In the seminar, we focus on "promotion of global clinical trials for antipsychotics in schizophrenia". We will have discussion on several issues listed below.

- legal/ethical issue conflict with entry of patients with involuntary admission?
- system of screening and entry for potential candidates of trials
- who evaluate psychiatric symptoms, MD or co-medical staff? use standardized psychometric tools of native language?
- support and incentive for doctors
- specific action for promotion of clinical trials by hospital, academia, or government

13:00-13:10, Registration

13:10-13:20, Opening Remarks

Mitsuhiko Yamada, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

13:20- 13:40 , Yoshio Hirayasu, Yokohama City University, Japan

“Introduction: Clinical trials for schizophrenia in Japan“

Session 1: Psychiatric clinical trial in China

Chair: Yoshio Hirayasu, Yokohama City University

13:40-14:05, Li Huafang, Shanghai Mental Health Center, China

“Clinical trial of psychotropics in China in past ten years“

14:05-14:30, Sehn Yifeng, Shanghai Mental Health Center, China

“Clinical trials in Shanghai Mental Health Center“.



Department of Psychiatry
Yokohama City University School of Medicine
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama
236-0004 Japan
Tel: +81-45-787-2667 Fax: +81-45-783-2540

14:30-14:40, Break

Session 2: Psychiatric clinical trial in Korea

Chair: Hiroaki Kawasaki, Kyusyu University, Japan

14:40-15:05, Joo-Cheol Shim, Inje University Medical School, Paik Hospital, Korea

“Clinical Trial Infrastructure in Korea: Challenges and Changes”

15:05-15:30, Chi-Un Paic, Catholic University College of Medicine, Korea

“General situation and progress of clinical trials in Korea: regulation and resource”

Session 3: Current issues on global clinical trials for antipsychotics in schizophrenia

Chair: Nakao Iwata, Fujita Health University, Japan

Yoshio Hirayasu, Yokohama City University, Japan

15:35-16:45, General Discussion

16:45-17:00, Closing

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 原著論文等

著者氏名	タイトル名	誌名	刊号	頁	出版年
Inagaki M, Matsumoto T, Kawano K, Yamada M, Takeshima T	Rethinking suicide prevention in Asia countries.	Lancet	372	1630	2008
Inagaki M, Ouchi Y, Takeshima T, Yamada M	Outreach in the real world.	BMJ	336	7648	2008
Yamada M, Shida Y, Takahashi K, Tanioka T, Nakano Y, Tobe T, Yamada M	Prg1 is regulated by the basic helix- loop-helix transcription factor Math2.	J Neurochem	106	2375- 2384	2008
Saitoh A, Yamada M, Yamada M, Takahashi K, Yamaguchi K, Murasawa H, Nakatani A, Tatsumi Y, Hirose N, Kamei J	Antidepressant like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 in an olfactory bulbectomized rat model.	Brain Res	1208	160-169	2008
Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, Sato K, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N	Influence of the tyrosine hydroxylase val81met poly- morphism and catechol-O-methyl-trans - ferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran.	Hum Psychopharm acol	23	121-128	2008
Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T	A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression.	Stress	11	198-209	2008
Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T	Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins.	Mol Psychiatry	13	429-41	2008

Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, Kawamura Y, Ishihara R, Uchiyama Y, Ebe K, Noda A, Noda Y, Yoshida K, Iidaka T, Ozaki N	The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial.	Hum Psychopharmacol	23	399-407	2008
Iwamoto K, Kawamura Y, Takahashi M, Uchiyama Y, Ebe K, Yoshida K, Iidaka T, Noda Y, Ozaki N	Plasma amitriptyline level after acute administration, and driving performance in healthy volunteers.	Psychiatry Clin Neurosci	62	610-616	2008
Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C	Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.	Lancet	373	746-758	2009
Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA	Efficacy and Tolerability of Milnacipran in the Treatment of Major Depression in Comparison with Other Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis.	CNS Drugs	22	587-602	2008
Nakano Y, Lee K, Noda Y, Ogawa S, Kinoshita Y, Funayama T, Watanabe N, Chen J, Noguchi Y, Furukawa TA	Cognitive-behavior therapy for Japanese patients with panic disorder: acute phase and one-year follow-up results.	Psychiatry Clin Neurosci	62	313-321	2008
Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA	Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder.	Cochrane Database Syst Rev	1	00533	2009
Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA	Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis.	J Clin Psychiatry	69	1404-1415	2008

<p>Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, Bhugra DK, Furukawa TA</p>	<p>The epi- demiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross- sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity.</p>	<p>J Psychosom Res</p>	<p>64</p>	<p>357-362</p>	<p>2008</p>
---	--	------------------------	-----------	----------------	-------------

研究成果の刊行物・別刷・その他資料