

Continuous depressive 群は持続的に HA 得点が高く、産後 depressive 群では HA 得点が産後に上昇する傾向がみられた。しかしやはり各群の人数が少ないため、2 回の変化の交互作用については検討していない。

4) 遺伝子関連解析

① 遺伝子関連解析

遺伝子関連解析の結果、rs10502180HTR3B と産後 depressive 群との間には有意な関連が認められた。それ以外のいずれの SNP においても妊娠期一過性 depressive 群、Continuous depressive 群、産後 depressive 群あるいは HA の点数との有意な関連は認められなかった。

D. 考察と結論

EPDS と HA との間には有意な相関がみられた。また持続的に抑うつ状態にある妊産婦と、産後抑うつが高くなる妊産婦とでは、質問紙得点の経過パターンが異なることが明らかになった。これまで示されてこなかった、抑うつ状態になる以前から抑うつ状態になるまでの経過に関しては、産後うつ群において、抑うつ状態でない時期には HA 得点が低く、産後抑うつが高くなると HA 得点も上昇することが示された。

以上の結果から、一般のうつ病での報

告と同様、TCI の HA については、抑うつ状態が得点を変化させていることが示唆された。すなわち、人格評価は状態依存的であり、HA はうつ病の発症に対して、予測因子となり得ないと言える。

ただし今回の分析では 1 群の人数が少なく得点のバラツキも大きかったため、今後はさらにサンプル数を増やし検討を行っていく予定である。

遺伝子関連解析については、候補遺伝子 (5-HTR2A、5-HTR3A、5-HTR3B、BDNF、COMT) における 7 種類の遺伝子多型と EPDS により分類された妊娠期一過性 depressive 群、Continuous depressive 群および産後 depressive 群との関連解析を行った結果、rs10502180HTR3B と産後 depressive 群との間には有意な関連が認められた。

現時点で、多重比較検定の correction を行っておらず、例数の追加を行った上で、多重比較を考慮した検討が必要と考える。

また、うつ病との関連が報告されているその他の遺伝子多型との関連解析についても検討する必要があると思われる。今後は、さらにサンプル数を増やし、引き続きうつ病の発症脆弱性に関する候補遺伝子との関連解析を行っていく予定である。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

富田康之, 加藤竜司, 野坂幸世, 武藤裕紀, 富田真紀子, 濱田祥子, 涌井陽子, 金井篤子, 村瀬聡美, 臼井比奈子, 石川直子, 廣瀬允美, 水野妙子, 後藤節子, 尾崎紀夫, 本多裕之: 心理・背景因子データからの妊娠期うつ病発症リスク診断. 生物工学会誌 86 (11):519-523 (2008)

N. Ishikawa, H. Ohoka, B. Aleksic, S. Murase, A. Kanai, N. Ozaki:
Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women (in preparation)

K. Nomura, K. Ohtake, S. Arai, S. Honjo, S. Murase, T. Yoshikawa, N. Ozaki:

Factors associated with maternal fetal attachment, in relation to the internal working model and relationship with parents as recollected (on submission)

2. 学会発表

Ozaki N: Endophenotype Approach of Mental Disorders: Bridging between Genotype and Phenotype, 2008
International Conference on Pharmacogenomics Symposium 10: New Paradigm of Pharmacogenomics: to be alone or together, 2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし。
2. 実用新案登録 該当なし。
3. その他 該当なし。

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 21 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 - 無作為化比較試験の計画/実施による
問題点の抽出と解決方法の検討」

研究分担者 渡辺範雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 助教

研究要旨：本研究の目的は、わが国精神科領域における多施設共同臨床試験のモデル研究を行い、実際の過程を通して無作為化比較研究実施の課題と問題点について考察することである。平成 19 年度は、原発性不眠への有効性が証明されている認知行動療法を基礎にし、治療抵抗性のうつ病に共存する不眠に対する精神療法（短期睡眠行動療法）を開発した。またこの有効性を確認するために、無作為割り付け試験の研究計画を作成し、共同研究施設を決定した。さらに各施設研究倫理委員会で計画を審理・受理され、研究人的資源のリクルートと育成を行った。平成 20 年度は実際に研究を遂行し、定期的なスーパービジョンや施設間連絡を密にすることにより、生じる問題点を同定・対処した。平成 21 年度は計画通り患者登録を終了し、不眠対象の行動療法の有効性を検証し、うつ・不眠の両方が改善することを国際的にも初めて明らかにした。また多施設共同臨床試験のためには、研究を正しく効率的に支援するための中央システム構築の必要性や、研究参加者に対する的確なリワードを行うための基準・規則の制定が必要であることを明らかにした。

研究協力者 所属及び職名

古川 壽亮	名古屋市立大学大学院 医学研究科・教授
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
真弓 純	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
藤田 博一	同・助教
藤戸 良輔	同・大学院生

A. 研究目的

医療施策設立のためには、単にその領域のエキスパートの個人的経験に伴う情報ではなく、強いエビデンスが必要であり、特に治療介入のエビデンス確立のためには、厳密で大規模な無作為割り付け対照試験(randomized controlled trial:

RCT)を要する。しかし、精神科領域では生死等のハード・アウトカムではなく評価尺度による重症度評価等のソフト・アウトカムが求められる、薬物療法だけではなく質の担保が重要な精神療法等の複雑な治療的介入が用いられる、などの特徴があり、臨床研究では他領域とは異なる工夫が必要となる。

当研究の主要目的は、精神療法の多施設共同臨床研究モデルケースとして、実際に二施設共同 RCT を行うことで、精神科領域の多施設大規模臨床試験で必要となる知見を得ることである。同時に、当研究で用いるうつ病不眠に対する新規精神療法の有効性を明らかにし、今後のうつ病治療でのエビデンスを提供する。

(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した。

1. 詳細なマニュアルで構造化された精神療法とすることで、CBT に熟練していない治療者でも均質な介入を施行可能なものとする。
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とした。さらに国際的な睡眠 CBT エキスパートの Dr. Michael L. Perlis (University of Pennsylvania)、Dr. Charles M. Morin (Université Laval)らに助言を依頼し、従来の国内睡眠研究にはない、より洗練された精神療法を完成した。

b) 研究計画(プロトコル)の作成

本研究では下記の点に配慮しながら、

事前に詳細なプロトコルを作成した。英語版も用意し、海外エキスパートにも意見を仰いだ。

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した。
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した。
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、盲検とした。

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、治療者・評価者・コーディネーターなど人的資源のリクルートと教育を行った。

d) RCT の実施

(登録)

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た。登録基準は 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) とした。

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た。

(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、隠蔽化を保障した。

(介入の実施)

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った。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 週の三時点で行った。主要アウトカムは ITT 分析を行い、8 週時点の ISI 平均変化点とした。二次的アウトカムとしては以下とした。

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) 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

e) 多施設共同研究における問題点・必要資源の同定と対処方法立案

平成 19 年度の研究準備段階では、臨床研究の有識者や生物統計学者との討議を経て研究計画書を作成し、また研究スタッフ募集・ミーティング・トレーニング、手順書作成、患者リクルート・割り付け・モニタリング・データ管理等の各段階における問題点を同定し、対処方法を記録した。

平成 20 年度には実際の研究段階において、データ収集を行いながら表出する問題点を逐一同定して対処し、知見を蓄積した。

平成 21 年度には上半期で RCT データ収集を全て終了し、下半期には本研究の結果を英文論文としてまとめ、更に精神科領域の大規模臨床試験に必要な知見・対策点を整理した。精神療法有効性の主要結果は海外医学雑誌へ投稿中である。

C. 研究結果

通常治療に短期睡眠行動療法を加えた群では、通常治療のみの群と比較して主要評価時期(8週時)には主要評価項目である不眠重症度評価表において有意に改善を認めた($P < .0005$)。二次評価項目では、睡眠効率($P = .015$)、うつ病重症度総合評価($P = .013$)、不眠項目を除いたうつ病重症度($P = .008$)でも有意に優れていた。また精神科領域の研究において、国際的にも標準アウトカムである寛解においては、短期睡眠行動療法と通常治療の併用群は通常治療のみの群と8週時に比較して、不眠(50% [10/20] vs 0% [0/17])、治療効果発現最小必要症例数(NNT) 2)、うつ(50% [10/20] vs 6% [1/17])、NNT 2)とも有意に優れていた。

また、精神療法の大規模臨床試験では、治療介入の質を担保するために詳細な治療者用マニュアルや定期的なスーパービジョンが必要となること、精神療法のRCTでも適切に人的資源を利用することで臨床研究の妥当性を担保する盲検化が可能であること、研究コーディネーターが患者に対して特に配慮する必要があること、安全性モニタリング機関設定を行う必要性を確認するなど、重要な知見を得た。さらにこれらを円滑に進めるために、精神科領域における疫学・臨床研究方法論・EBM・医療統計に精通する研究者らが中心になり、研究の計画・実施・分

析の各段階においてピアレビューを行うことでわが国の臨床試験を支援する体制作りが必要であることを示した。

D. 考察と結論

原発性不眠に対する精神療法の有効性について報告した先行研究は欧米を中心とする諸外国において数多くあるが、本研究でモデル研究として行ったRCTは、うつ病に伴った難治性不眠に対する精神療法の効果を見た研究としては世界初である。また本研究により不眠を対象とした精神療法を行うことで、不眠のみならずうつも大きく改善する可能性が示され、今後の世界のうつ病治療を変える可能性がある。

また、今後の大規模精神科領域多施設共同研究における問題点・必要資源に関する知見を得た。

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

(国際)

1. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief Behavioral Therapy for Insomnia

- (bBTi) for Outpatients with Refractory Depression with Comorbid Insomnia: Assessor-Blinded, Randomized Controlled Effectiveness Trial (submitted)
2. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2010) Safety reporting and adverse event profile of mirtazapine described in randomised controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute phase treatment for depression: Systematic review. *CNS Drugs*, 24, 35-53.
 3. Chen J, Furukawa TA, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T, Watanabe N, Noda Y & Rapee RM (in press) Video feedback with peer ratings in naturalistic anxiety-provoking situations for social anxiety disorder: preliminary report. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*.
 4. Azuma H, Segawa K, Nakaaki S, Murata Y, Kawakami K, Tohyama J, Iidaka T, Shinagawa Y, Nakano Y, Yamada A, Watanabe N, Hongo J, Akechi T & Furukawa TA (in press) Neural correlates of memory in depression measured by brain perfusion SPECT at rest. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
 5. Omori I, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (in press) Efficacy, tolerability and side effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*.
 6. Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, Geddes JR (2009) Making the best use of available evidence: the case of new generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? *Evidence Based Mental Health*. Nov 2009;12(4):101-104.
 7. Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, Sato J, Mimura M & Furukawa TA (2009) Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63, 374-384.
 8. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2009) Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006529.

9. Furukawa TA, Chen J, Watanabe N, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T & Noda Y (2009) Videotaped experiments to drop safety behaviors and self-focused attention for patients with social anxiety disorder: Do they change subjective and objective evaluations of anxiety and performance? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40, 202-210.
10. Watanabe N, Churchill R & Furukawa TA (2009) Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005335.
11. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M & Barbui C (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373, 746-758.

(国内)

1. 渡辺範雄. (2009). 気分障害と不安障害は本当に違う概念なのか?. *こころのりんしょう a.la.carte*, 28(4), 614-617.
2. 渡辺範雄. (2009). 日常の臨床を少しでも確かなものにするために. *分子精神医学*, 9(1), 72-74.

3. 渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). Mirtazapine に関する臨床エビデンス: 系統的レビュー. *臨床精神薬理*, 12(8), 1755-1765.
4. 渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). 新規抗うつ薬の有効性と忍容性. *日本医事新報*, 4460, 74-75.

2. 学会発表

(国内)

1. 渡辺 範雄 (2009) シンポジウム「不眠: 病因・診断・評価・治療と認知行動療法」. 認知行動療法学会.
2. 渡辺 範雄, 大森 一郎, 古川 壽亮 (2009). NaSSA mirtazapine に関する臨床エビデンス: 系統的レビュー. 日本臨床精神神経薬理学会.
3. 渡辺 範雄, 中野 有美, 小川 成, 船山 正, 古川 壽亮 (2009) グループ認知行動療法後の社会不安障害患者の Quality of Life 変化とその予後予測因子. 精神神経学会.
4. 渡辺 範雄, 大森 一郎, 古川 壽亮 (2009) 成人うつ病に対する mirtazapine による急性期治療の全般的有効性と忍容性: コクラン系統的レビュー. 日本臨床精神神経薬理学会.

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 21 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」

「国際共同治験実施基盤についての検討」

研究分担者 川寄弘詔 九州大学大学院医学研究院精神病態医学 准教授

研究要旨：本研究の目的は、わが国の精神科領域における国際共同治験の現在の実施状況を把握し、その問題点と今後の円滑な実施に向けての課題を抽出し、その対処を考察することである。それらの中には、我が国の国際共同治験実施基盤についての検討が含まれ、基盤整備に必要な因子についての考察もおこなわれた。平成 21 年度は、各施設の CRC における問題点、および、地域の治験施設の組入に関するネットワーク形成についての問題点を話し合い、また、韓国、釜山の Inje 大学の臨床試験センターを訪問し、実際に精神科領域において二国間共同治験を行う際の想定される問題点についても話しあわれた。3 年間にわたる本研究において、治験施設の中核施設の設置、地域治験施設のネットワーク化、臨床試験についての教育、各施設における治験のインセンティブ、各国の文化社会的背景の考慮、言語の問題、精神症状評価スケールの問題、プラセボ試験の倫理性などが大きく焦点化され、今後の円滑な国際共同治験の実施において重要な問題点になることが明らかにされた。

研究協力者 所属及び職名

光安 博志	九州大学大学院医学研究院・ 精神病態医学・助教
三浦 智史	同・助教
後藤 玲央	同・研究補助員
松尾 裕美	同・心理療法士
荒谷 秀和	NPO 治験ネットワーク福岡・ 事務局長
熊谷 雄治	北里大学東病院治験管理セン ター・センター長
高橋 英明	株式会社中外製薬臨床開発第 四部開発担当者
佐藤 慎一	同・担当者

A. 研究目的

国際的に、精神神経障害による社会的経済損失の増加が強調される中で、それらの治療の重要性が強調されている。各製薬会社において中枢神経作用薬の開発が集中して行われており、それらが各国の医療に採用され、現場の臨床に多く用いられている現況である。我が国において精神科領域の国際共同治験を施行することは、昨今問題になっているドラッグ・ラグを短縮すること、また、膨大

な時間とコストがかかる薬剤開発期間を短縮化すること、我が国の開発シーズを育て、世界同時発売を行うこと、薬剤を迅速に承認し、医療の質を確保すること、およびアジア地域における我が国の臨床治験における優位性を確保することなどの目的で、非常に重要な問題となっている。しかし、それらを円滑に行うためには、様々な問題点がある。それらの問題点は、多岐にわたりその対処が喫緊の課題である。

本研究においては、それらの問題点を様々な視点から明らかにし、今後の我が国の精神科領域における国際共同治験が円滑に進められるような施策および計画立案を実行可能とすることを目的とする。

(研究背景)

現在、我が国の精神科領域の国際共同治験は、その端緒にいたばかりであり、本研究が開始されて以降、統合失調症領域において、約2本の国際共同治験が開始されている。今後、アジア領域での国際共同治験、または韓国との2国間共同治験が推進される状況であり、我が国においても、精神科国際共同治験の基盤整備の重要性が強調されている。

現在、国際的には臨床治験は、北米、北欧、南米等において中心的に推進されており、アジア地域においての臨床試験の遂行が円滑に行われることが急務になっている。このような状況は、人種間における薬剤の代謝、有効性および安全性に差がある薬剤の報告が近年なされており、その背景もあって、アジア地域における臨床治験の重要性が以前に

もまして強調されるようになっている。アジア地域における中心的役割は、インド、台湾、シンガポールが先行しており、それらについて、大韓民国、フィリピン、インドネシア、中国が追随しているのが現況である。我が国は、臨床試験の本数は多く、また臨床治験における評価、技術が高くおよび背景となる人口も多いことが知られているが、言語の問題も関与することが指摘されており、アジアにおける英語圏の諸国に比べて、国際的に現状が見えにくいのが問題となっている。アジア諸国における主導的な役割を果たせ無くなっているのが現況であると推察される。

今回、本研究において、我が国における国際共同治験における問題点を、我が国における治験ネットワークを含めた基盤形成、製薬企業側の問題、精神科領域特有の問題、アジア諸国における我が国の位置づけ、臨床治験における地域ネットワーク形成、人的教育の問題、といった視点から検討し、今後の円滑な国際共同治験の推進に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

a) 我が国の精神科領域の国際共同治験の現状およびその問題点：

1) 治験推進基盤の整備について：

まず、分担研究者が所属する九州大学病院において、国際共同治験を行った経験から、それに関わった、治験責任医師、治験分担医師、CRCのメンバーとの会議をおこない、

九州大学病院における国際共同治験における施設における問題点を話しあった。それらの会議は、2回行われた。

2) 治験実施担当者としての製薬企業側からの現状と問題点について：

九州大学病院において、統合失調症のアドオン試験で実際に国際共同治験を行った中外製薬の開発担当者を交えて、我が国の国際共同治験の結果を検討し、問題点を抽出し、今後のあるべき姿を検討した。

3) 国際共同治験における我が国の位置づけについて：

精神科領域のみでなく、各診療科における我が国の国際共同試験の現況、およびアジア各国の国際共同治験の参画状況について、我が国の国際共同治験推進施設である北里大学治験管理センターの熊谷 雄治センター長と問題点を協議し、現状の認識と、今後の問題点についての議論を行った。

4) 地域の治験ネットワークの形成について：九州の治験ネットワークの現況：

国際共同治験のみならず、円滑に臨床治験を遂行していくためには、適切な被験者の選択と迅速な組入が必須であるが、粗尿な被験者のリクルートシステムの整備が必須である。臨床施設の有効な臨床治験ネットワークの形成が重要な問題になると考えられる。九州地域とアジア各国における悪性腫瘍の臨床治験および臨床治験における国際的なネットワークを形成している治験ネットワー

ク福岡の事務局長の荒谷 秀和氏と会議を行い、ネットワーク形成の現況およびその重要性と、その実際についての議論を行った。

b) アジア諸国、特に大韓民国の現状について：

平成 20 年度に、本研究において国際会議を行った際に、大韓民国、釜山の Inje 大学の臨床試験センターのメンバーを迎え議論を行った。平成 21 年度は、実際に釜山の臨床試験センターを訪問し、その施設の責任者、精神科担当医、臨床試験センターで働く研究者とともに、大韓民国における臨床治験の現状と問題点、今後の方向性について、議論を行った。アジア諸国における PGx 分野におけるデータベース構築の方法やその現状、また、セントラル・ラボラトリーをどこに設置するか、研究の主体をどこに置くかなどの臨床試験につながる問題の議論も行った。

c) 治験のための人的資源の開発：教育の問題について：

適切な臨床治験の実施には、施設基盤の整備は重要な問題であるが、人的教育も欠かすことはできない。分担研究者が属する九州大学病院の IRB 構成メンバー、臨床試験倫理委員会の構成メンバーとの協議を行い、我が国における臨床試験全般の教育をどのように行っていくかの議論を行った。また、大韓民国との共同で、国際共同治験に特化した人材育成についても、地理的に近い九州大学と大韓民国、釜山の大学との共同教育プログラムの設置など、具体的な方針の検討を行った。

本研究では、主として関連する施設担当者、専門家との会議を行い、種々の問題点を議論することによって、現状を把握し、問題点を明らかにし、今後の方針についての検討を行った。

C. 研究結果

我が国の国際共同治験を推進するための基盤として最も必要なのは、臨床治験を推進する中核施設の設立であると考えられる。我が国において、最も先進的な臨床治験を含む臨床試験の中核施設は、悪性腫瘍における国立がんセンターがあり、JCOG という臨床試験の実施母体がすでに設立されている。このような、専門の統計学者が常駐したデータセンターを持ち、また臨床治験についての知識が豊富な人材を有した中核施設の設立が、精神科領域でも望まれる。それらの中核施設は、精神科症状評価システムの標準化を行うことができ、セントラル・ラボラトリーの設置も望まれる。

また、各地域に同様の臨床治験実施施設の設置が望まれる。それらは、治験のための入院施設を持ち、適切な症状評価、副作用評価システムを持つことが望まれる。あまた、国際共同治験であるため、英語に堪能で、臨床治験の知識豊富な人材が配置されていることが望ましい。また、精神科領域に特化したCRCの設置も望まれる。これらを迅速に遂行するために、各地の施設には、臨床施設のネットワークが形成されていることが望まれる。これらのネットワーク形成には、臨

床評価の標準化をおこなう適切な教育システムを備えていることが必須であると考えられる。

現在の知見の実施体制においては、各施設での治験参加のインセンティブが明確でなく、治験の効率、迅速性に影響を与えていることが、考えられる。治験参加のインセンティブの付与の仕方についても変革が求められる。

精神科領域における国際共同治験は、症状評価についての各国の社会文化的背景の影響が考えられ、大規模な標準化が必須である。英語において行われることが多い国際共同治験では、それぞれの精神症状評価も英語で行われることが多いが、面接自体は、各国の言語で行われ得るのが慣習であると考えられる。臨床治験における英語教育も重要と考えられる。

大韓民国との二国間共同試験においては、韓国語、日本語に両者に堪能な人材育成の必要もあると考えられる。

精神科領域においては、臨床治験への参加の同意取得が大きな問題となるだろう。我が国においては、同意能力が低減しているとされる医療保護入院の被験者を臨床試験に組み入れるか同かが大きな問題となる。各国の精神保健における法律には、違いがあり、被験者のリクルートの均一性についてもすり合わせが必要であると考えられた。

また、倫理性の違いもそれぞれの国で異なり、統合失調症のプラセボ試験の倫理性に対する見解の違い、気分障害の自殺に対する各国の倫理性の違いなども明確にしていかね

ばならない。

その他にも、データのブリッジングの問題、有効な症例数をいかに定義するか、アジア地域におけるセントラルラボラトリーをどこにおくか、また、時差の問題によって、輸送の問題を同解消するか、などの細かい問題についても討議された。

主として、副作用の解析における遺伝子解析の問題 (PGx) については、IRB で審議するという方針が出ているが、我が国では、未だにヒトゲノム遺伝子倫理委員会での審議を依頼される件数が多く、スムーズに審査が行われていない状況が指摘された。また、中国などでは、国策で遺伝子の国外持ち出しが禁止されており、今後の国際間の共同体制に問題があることが指摘された。

D. 考察と結論

我が国における精神科領域の国際共同治験を行う際の現状と問題点について、抽出を行い、それらの今後の対処の方針について、検討を行った。上述したように、中枢神経領域の薬剤開発の迅速性、コストの削減、我が国独自の薬剤開発のニーズは高まっており、国際共同治験の基盤強化は、緊急の課題と考えられる。

すでに我が国においては、RCT の発表数、またインパクトの高い論文発表数は、アジアに於いても世界においてもトップレベルにあり、今後は臨床治験を含む臨床研究においても、その地位を維持することが望ましいと考えられる。

今後も臨床治験に関する基盤整備につい

ての関心を継続し、これらの結果を踏まえながら、有効で適切なシステムの構築が早急に望まれるという結論であった。

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

(国際)

12. Gotoh L, Mitsuyasu H, Kobayashi Y, Oribe N, Takata A, Ninomiya H, Stanton VP Jr, Springett GM, Kawasaki H, Kanba S : Association analysis of adenosine A1 receptor gene (ADORA1) polymorphisms with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet.* 2009 Dec;19(6):328-35.
13. Boules M, Liang Y, Briody S, Miura T, Fauq I, Oliveros A, Wilson M, Khaniev S, Williams K, Li Z, Qi Y, Katovich M, Richelson E. NT79: A novel neurotensin analog with selective behavioral effects. *Brain Res.* 2010 Jan 13;1308:35-46. Epub 2009 Oct 27. PubMed PMID: 19874804; PubMed Central PMCID: PMC2792000.

(国内)

5. 光安博志、後藤玲央、川寄弘詔：うつ病のチーム医療。臨床栄養。115(7) 783-789. 医歯薬出版，2009
6. 光安博志、川寄弘詔、神庭重信：うつ病の初診時に注意すべきこと。精神科。14 (4) 285-291. 科学評論社，2009
7. 川寄弘詔：ストレスと精神疾患における遺伝子発現。ストレス科学。24 (1). 44-53.

- 日本ストレス学会, 2009.
8. 川寄弘詔、光安博志、後藤玲央、神庭重信：脳卒中後のせん妄の診断と治療。脳と循環。14（2）.66-74.メディカルレビュー社, 2009
 9. 川寄弘詔：DSM-V に向けての取り組み。Psychiatry Today. 23 .6-8. エーザイ, 2009
 10. 川寄弘詔：精神障害の診断と分類における公衆衛生学的側面：DSM-V に関する討議事項。Psychiatry Today. 23 .9-11. エーザイ, 2009
 11. 川寄弘詔：パーソナリティ障害に関する縦断的共同研究(CLPS)：DSM-V に対する示唆的意義。Psychiatry Today. 23 .12-13. エーザイ, 2009
 12. 川寄弘詔：第 162 回アメリカ精神医学会 (APA) に参加して。Psychiatry Today. 23 .18. エーザイ, 2009
 13. 川寄弘詔：「第 4 回日本統合失調症学会 (同時開催第 1 回アジア統合失調症ワークショップ)」印象記。精神医学。第 51 巻, 第 7 号別冊。医学書院, 2009
 14. 松尾裕美、川寄弘詔、神庭重信：緩和ケアにおける森田療法。日本森田療法学会雑誌別冊。第 20 巻, 第 1 号。Japanese Journal of MORITA THERAPY. 2009
 15. 川寄弘詔、松尾裕美、光安博志、後藤玲央、神庭重信：大学病院における緩和ケア。「心療内科」。第 13 巻第 3 号別冊。科学評論社, 2009
 16. 白杵理人、光安博志、後藤玲央、川寄弘詔、神庭重信：注意障害 双極性障害と注意障害。専門医のための精神科臨床リュミエール 10 .pp114-122. 中山書店, 東京, 2009.
 17. 白杵理人, 西大輔, 松岡豊：急性ストレス障害・外傷後ストレス障害, 救急医学第 33 巻第 11 号, pp1597-1603, へるす出版, 東京, 2009
 18. 高田篤, 川寄弘詔, 神庭重信. うつ病における脆弱性とレジリエンス—その遺伝・生物学的基盤—. レジリエンス 現代精神医

学の新しいパラダイム. pp111-130, 金原出版 2009.

2. 学会発表

(国際)

1. Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kawasaki H, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with schizophrenia in the Japanese population. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.22, Hawaii, USA
2. Kawasaki H, Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with bipolar disorder in the Japanese population. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.22, Hawaii, USA
3. Oribe N, Mitsuyasu H, Gotoh L, Kawasaki H, Kanba S: Association study of serotonin transporter polymorphism with bipolar disorder, schizophrenia and TCI scale in the Japanese. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.22, Hawaii, USA

(国内)

5. 川寄 弘詔、小林 祐樹、光安 博志、神庭 重信：精神疾患と RapGEF 遺伝子ファミリー。行動遺伝学研究会。国立遺伝学研究所、2009 年 3 月 12 日。静岡県三島市。
6. 川寄 弘詔、「双極性障害について」、うつ病診療教育委員会、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009 年 7 月 31 日
7. 川寄 弘詔、「双極性障害の診断と治療」、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009 年 7 月 31 日

8. 川寄 弘詔、「肺がんの精神科的証拠に関する臨床研究について」、ロジック研究会、福岡国際会議場、福岡市、2009年8月5日
9. 川寄 弘詔、「ミルタザピンの臨床治験について」、心身医療研究会、福岡都ホテル、福岡市、2009年11月12日
10. 川寄 弘詔、「平成21年度 厚生労働省精神神経疾患研究委託費(20委-6): 児童思春期強迫性障害(OCD)診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究、主任研究者: 金生 由紀子、分担研究者: 川寄 弘詔: 児童思春期強迫性障害の遺伝学的研究-多施設共同研究プロトコール案-」東京大学医学部附属病院、2009年7月10日
11. 川寄 弘詔、児童思春期強迫性障害(OCD)

診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究、主任研究者: 金生 由紀子、分担研究者: 川寄 弘詔: 児童思春期強迫性障害の遺伝学的研究-多施設共同研究プロトコール案-、私学会館アルカディア、東京、2009年12月1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

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
Ishikawa N, Ohoka H, B. Aleksic, Murase S, Kanai A, Ozaki N	Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women.	(in preparation)			2010
Nomura K, Ohtake K, Arai S, Honjo S, Murase S, Yoshikawa T, Ozaki N	Factors associated with maternal fetal attachment, in relation to the internal working model and relationship with parents as recollected.	(on submission)			2010
Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML	Brief Behavioral Therapy for Insomnia (bBTi) for Outpatients with Refractory Depression with Comorbid Insomnia: Assessor-Blinded, Randomized Controlled Effectiveness Trial.	(on submission)			2010
Chen J, Furukawa TA, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T, Watanabe N, Noda Y & Rapee RM	Video feedback with peer ratings in naturalistic anxiety-provoking situations for social anxiety disorder: preliminary report.	Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry (in press)			2010
Azuma H, Segawa K, Nakaaki S, Murata Y, Kawakami K, Tohyama J, Iidaka T, Shinagawa Y, Nakano Y, Yamada A, Watanabe N, Hongo J, Akechi T & Furukawa TA	Neural correlates of memory in depression measured by brain perfusion SPECT at rest.	Psychiatry and Clinical Neurosciences (in press)			2010
Omori I, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA	Efficacy, tolerability and side effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis.	Journal of Psychopharmacology (in press)			2010
Yamada M, Takahashi	Neuroserpin is	NeuroReport	21(2)	138-142	2010

K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M	expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus.				
Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N	Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-i nduced psychosis patients.	Neuropharma cology	58(2)	452-456	2010
Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA	Safety reporting and adverse event profile of mirtazapine described in randomised controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute phase treatment for depression : Systematic review.	CNS Drugs	24	35-53	2010
米本直裕, 山田光彦	老年精神委託研究 の進め方と発表の 仕方—研究デザイ ンの妥当性	老年精神医 学雑誌	20(11)	1297-130 4	2009
Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S	Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence.	Psychiatry Clin Neurosci	63(3)	417-422	2009
Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S	G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis.	Prog Neuropsychol Biol Psychiatry	33(6)	1046-104 9	2009
Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N	Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-i nduced psychosis in a Japanese population.	Prog Neuropsychol Biol Psychiatry	33(5)	903-905	2009
Kishi T, Ikeda M, Kitajima T,	A functional polymorphism in	Prog Neuropsychol	33(5)	895-898	2009

Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N	estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis.	pharmacol Biol Psychiatry			
Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N	An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis.	Neurosci Lett	455(2)	120-123	2009
Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S	Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33(4)	625-629	2009
Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K	Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	150B(2)	233-238	2009
Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, Geddes JR	Making the best use of available evidence: the case of new generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal?	Evid Based Ment Health	12(4)	101-104	2009
Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, Sato J, Mimura M & Furukawa TA	Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study.	Psychiatry and Clinical Neuroscience	63	374-384	2009
Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA	Milnacipran versus other antidepressive agents for depression.	Cochrane Database of Systematic Reviews	CD006529		2009
Furukawa TA, Chen J, Watanabe N, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T & Noda Y	Videotaped experiments to drop safety behaviors and self-focused attention for patients	Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry	40	202-210	2009

	with social anxiety disorder: Do they change subjective and objective evaluations of anxiety and performance?				
Watanabe N, Churchill R & Furukawa TA	Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder.	Cochrane Database of Systematic Reviews	CD005335		2009
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
渡辺範雄	気分障害と不安障害は本当に違う概念なのか？	こころのりんしょう a.la.carte	28(4)	614-617	2009
渡辺範雄	日常の臨床を少しでも確かなものにするために	分子精神医学	9(1)	72-74	2009
渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮	Mirtazapine に関する臨床エビデンス：系統的レビュー	臨床精神薬理	12(8)	1755-1765	2009
渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮	新規抗うつ薬の有効性と忍容性	日本医事新報	4460	74-75	2009
Gotoh L, Mitsuyasu H, Kobayashi Y, Oribe N, Takata A, Ninomiya H, Stanton VP Jr, Springett GM, Kawasaki H, Kanba S	Association analysis of adenosine A1 receptor gene (ADORA1) polymorphisms with schizophrenia in a Japanese population.	Psychiatr Genet	19(6)	328-335	2009
光安博志, 後藤玲央, 川寄弘詔	うつ病のチーム医療	臨床栄養	115(7)	783-789	2009
光安博志, 川寄弘詔, 神庭重信	うつ病の初診時に注意すべきこと	精神科	14(4)	285-291	2009
川寄弘詔	ストレスと精神疾患における遺伝子発現	ストレス科学	24(1)	44-53	2009
川寄弘詔, 光安博志, 後藤玲央, 神庭重信	脳卒中後のせん妄の診断と治療	脳と循環	14(2)	66-74	2009
川寄弘詔	DSM-V に向けての取り組み	Psychiatry Today	23	6-8	2009
川寄弘詔	精神障害の診断と分類における公衆衛生学的側面：	Psychiatry Today	23	9-11	2009