

④候補遺伝子による関連解析の結果

rs10502180HTR3Bと産後 depressive 群との間には有意な関連が認められた。その他の遺伝子多型に関しては、いずれも有意な関連を見出せなかった。

D. 考察と結論

妊産婦は産後のみならず、妊娠期から既に抑うつを呈している女性が少なくなかった。更に、産後うつ病と診断される女性の中には、妊娠期から抑うつ状態が持続しているケースや、妊娠期に一過性に抑うつ状態となっても産後は消退するケースがあるなど、妊娠経過中の抑うつ状態の変動は多様であることが明らかとなった。我々はこれらを区別するために4つのパターンに分類をして検討をした。これまでの研究で、産後うつ病と言われていたものは、我々の4つのグループの内 Continuous Depressive 群と産後 depressive 群の両方を区別せずに取り扱っていると考えられる。しかしながら、真の産後うつ病は後者のみと考えるのが妥当と思われる。

HAに関しては、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。

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。

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産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 19-21 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。一方、うつ病は国民の「こころの健康」を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっており、正しい臨床研究によって真に効果的な治療を同定することで、大きな利益を社会にもたらすことができる。うつ病では薬物治療を十分に行ってもしばしば不眠が残存し、そのために社会機能が低下した状態で継続する患者も多く、また残存する不眠はうつ病の再発の大きな危険因子である。本研究分担者らは、通常治療後も不眠が残存した部分寛解うつ病患者を対象に、名古屋市立大学・高知大学を中心に 37 症例をエントリーして無作為割り付け対照試験 (DEBUT study) を行うことで、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、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として、実際の研究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した。その結果、今後の医師主導の精神科領域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・規則の制定が示唆された。

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

名古屋市立大学・高知大学の二施設共同臨床試験として「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」を平成19-21年度に実施した。

平成19年度には原発性不眠の精神療法を基礎としてうつ病不眠に特化した短期睡眠行動療法を開発し、実際の患者を対象にパイロット・ランを行った。この過程での知見や海外の睡眠精神療法エキスパートのコメントを得て、精神療法の更なる洗練を図った。また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、各施設での倫理委員会で承認を得た。他にも研究スタッフ募集・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・データ管理等の各システムの構築を行った。

平成20年度には実際にRCTを実施し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することで、今後の大規模臨床試験で必要となる知見を得た。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医学論文としてまとめ、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。

(倫理面への配慮)

「臨床研究に関する倫理指針」に従って、「ヘルシンキ宣言」のもと、被験者の人権擁護、個人情報保護に十分留意し行った。

同意の際は説明文書を患者本人に渡し説明を行い、文書にて患者本人から同意を得た。説明文書中には患者はいつでも理由を特定することなしに研究参加をとりやめることができること、またそれによって治療的不利益を受けることがないことが明示され、実際に保障した。また患者が同定されうるデータは、電子媒体ではなくノートを使って管理し、暗

号化して施錠した金庫内にて保管した。治療成績や社会人口統計学的データを学会や医学雑誌で発表する際には、本人と同意できないように留意した。

本研究で用いられる研究計画書は研究参加施設の倫理委員会に於いて審査承認された。

短期睡眠行動療法マニュアル

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である。
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施行可能である。
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。

RCT の実際

(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

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結論づけた。

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。

研究成果の達成度について

研究を完遂させ、また今後の研究のための体制作りに関する提言を行ったため、

当初の予定を全て達成したと考えている。今後は論文等による研究結果公表と今回有効性の証明された精神療法の普及、また大規模臨床研究のための実際の体制作りが望まれる。

研究成果の学術的意義について

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。

研究成果の行政的意義について

今後、うつ病治療の診療報酬改定の際などに、本研究で行ったRCTの結果が用いられることが期待される。また今後の精神科領域の大規模臨床試験の体制作りのために、モデル研究としての経験から提言を行った。

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)

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? *Evid Based Ment 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認容性：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 19-20 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」

研究分担者 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。平成 19 年度は、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。平成 20 年度は、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た。

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
川寄弘詔	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 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
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 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。

そこで本研究では、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. 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。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。
4. 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。

5. 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. 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。エントリーの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名でプラセボ対照治験ガイドラインに関するセミナーを開催した。

4. 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しての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。

5. 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。

我が国においては、統合失調症を対象とした抗精神病薬の治験ガイドラインはなく、今後プラセボ対照治験を実施するに当たり、医療、行政、企業が連携して活用できるガイドラインが必要である。今回のガイドライン案はこれまで、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)で議論されてきた諸問題に加え、現場での実践的な疑問に答えられるような記述も加えることとした。また、今後のグローバル治験への対応を視野に入れ、これまでの臨床開発試験の総括を加え、わが国の現状との対比と問題点を指摘した。グローバル試験において、プロトコル上で問題となる点は、治験薬開始までのウォッシュ・アウトの期間、実薬を用いた長期試験移行までの期間などのレスキューの内容などである。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との併存などの問題点についても整理する。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。

最後に、統合失調症の病態・病因はまだ解明されていない。最近の神経画像研究によれば、統合失調症の脳に進行性の形態変化が認められるという報告があ

る。新規抗精神病薬を含め、現存の抗精神病薬が脳形態の進行性変化を止めることができるかどうかは不明である。しかし、プラセボ対照試験のみならず、統合失調症の臨床治験においては同意説明の際に、統合失調症が進行性の変化を示す疾患である可能性を患者に示す必要がある。さらに、行政、企業、医療者はプラセボが投与された患者を治験終了後も定期的にフォローアップし、画像研究なども加えて、安全性を検証する仕組みを作ることに尽力すべきである。また、プラセボ対照試験においては、治験参加後、自らの意思によつ同意撤回ではなく、症状悪化によって早期に脱落した患者に対して、治療の継続への経済的な保証をするなど、よりいっそうの安全性と倫理性の確保に努めることが、今後の治験を促進することにつながると考える。

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、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プラセボ対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

Hirayasu Y, Odawara T, Sugiyama N, Kawanishi C: Development of Placebo Controlled Clinical Trials for Schizophrenia in Japan. World Psychiatric Association, Korea, 2007, 4

平安良雄、都甲崇、小田原俊成：プラセボ対照臨床開発試験実施の問題点とガイドライン作成の試み。第 17 回日本臨床精神神経薬理学会、大阪、2007、10

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

「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、その端緒についたばかりであり、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き、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きている。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

1. 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、研究分担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和、その実際についての議論を行った。

2. 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。

3. 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。研究分担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、臨床治験の知識が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

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なければならない。

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闘技を継続し、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)

1. 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.
2. Boules M, Liang Y, Briody S, Miura T, Fauq I, Oliveros A, Wilson M, Khaniyev 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)

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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
5. 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
6. 川寄弘詔：精神障害の診断と分類における公衆衛生的側面：DSM-V に関する討議事項。Psychiatry Today. 23. 9-11. エーザイ, 2009
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 臼杵理人、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.

13. 臼杵理人、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
14. 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)

1. 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。
2. 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

3. 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
4. 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
5. 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
6. 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ル案—」東京大学医学部附属病院、2009年7月10日
7. 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
山田光彦	自殺の現状とその対策における精神科医療の役割	日本社会精神医学会雑誌	16	73-780	2007
Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK	Genome-Wide Association for Methamphetamine Dependence, Convergent Results From 2 Samples.	Arch Gen Psychiatry	65	345-355	2007
Yoshida K, Higuchi H, Ozaki N	Successful treatment of severe antidepressant-induced nausea with a combination of milnacipran and olanzapine.	Pharmacopsychiatry	40	84-85	2007
Urata T, Takahashi N, Hakamata Y, Iijima Y, Kuwahara N, Ozaki N, Ono Y, Amano M, Inada T	Gene-gene interaction analysis of personality traits in a Japanese population using an electrochemical DNA array chip analysis.	Neurosci Lett	414	209-212	2007
Tomita Y, Ikeda M, Mutoh H, Inada T, Iwata N, Ozaki N, Honda H	Association study between Apolipoprotein L and schizophrenia by exhaustive and rule-based combination analysis for identification of multi-locus interactions.	J Biosci Bioeng	103	303-310	2007
Tabuse H, Kalali A, Azuma H, Ozaki N, Iwata N, Naitoh H, Higuchi T, Kanba S, Shioe K, Akechi T,	The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for	Psychiatry Res	153	61-67	2007

Furukawa TA	inexperienced and experienced raters before and after training.				
三好出,山田光彦	精神疾患領域における国際共同治験～実施施設の観点を交えて	PHARMSTAGE	1月号		2008
山田光彦	海外における自殺対策の取り組みとエビデンス	学術の動向	3	20-25	2008
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 polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran.	Hum Psychopharmacol	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