

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 Psychopharm acol	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 Japa- nese patients with panic disorder: acute phase and one-year follow-up results.	Psychiatry Clin Neurosci	62	313-321	2008
Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui	Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase	J Clin Psychiatry	69	1404- 1415	2008

C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA	treatment of adults with major depression: Systematic review and meta-analysis.				
Watanabe N, Stewart R, Jenkins R, Bhugra DK, Furukawa TA	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.	J Psychosom Res	64	357-362	2008
Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA	Combined psychotherapy plus benzodia- zepines for panic disorder.	Cochrane Database Syst Rev	1	00533	2009
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)	1297-13 04	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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33(6)	1046-10 49	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-indu ced psychosis in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33(5)	903-905	2009
Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, 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	A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	33(5)	895-898	2009

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 Neurosciences	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 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	2009
Watanabe N, Churchill R & Furukawa TA	Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder.	Cochrane Database of Systematic Reviews	CD005335		2009
Cipriani A,	Comparative efficacy	Lancet	373	746-758	2009

Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M & Barbui C	and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.				
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: DSM-V 研究に関する討議事項	Psychiatry Today	23	9-11	2009
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	2009
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	2009
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	精神医学	51(7)		2009

	症ワークショップ)』 印象記				
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 Neuroscience (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 K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M	Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus.	NeuroReport	21(2)	138-142	2010
Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike	Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients.	Neuropharmacology	58(2)	452-456	2010

H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N					
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

研究成果の刊行物・別刷・その他資料

精神科領域における臨床研究推進のための課題検討会

1. 人材育成と基盤整備

◎H19- 臨床研究基盤整備推進研究事業（NCNP：神経筋発達も含む）

- ・ 研修プログラムの作成-OJT
- ・ 臨床研究コンサルティング体制の確立
 - プロトコール作成体制の整備
 - ピアレビュー体制の整備
- ・ 研究倫理審査体制の強化

◎H17- こころの健康科学「自殺対策のための戦略研究」

- ・ 大規模多施設共同研究の実践と問題解決によるロジのノウハウ蓄積
- ・ 多職種（生物統計家、データマネージャー等との協働）
- ・ 精神医学研究者のOJTとネットワークづくり

2. うつ病/自殺関連の具体的研究課題

◎H19- こころの健康科学「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」からの関連研究（案）

⇒ Rating the Raters Study

- 医師以外の評価者が評価を行うことが日本でも妥当であること、また、評価者を育成するプログラムの妥当性を検討する。
- HAM-D, PANSS, SCID などに適用を拡大予定。
- PMDA 事前面談中（治験審査での採用レベルを目指す）

⇒ Depression Naturalistic Cohort Study

- 今まで実施されていなかった我が国におけるうつ病患者の入院中からの自然経過を SCID, HAM-D で追跡する。
- 将来の RCT のための出発点

⇒ 外来うつ病患者への SHBP の RCT

- 評価者をブラインド化した無作為割付比較試験：大うつ病に伴う不眠に対する訓練された看護師を治療者とするグループ精神療法的介入の効果に対する検討。
- 訓練された看護師を治療者とするグループ精神療法的介入を通常治療に追加することにより、通常治療に比較して患者の健康関連 QOL の改善が得られるかどうかを明らかにする。

⇒ 妊娠女性および児を対象としたコホート研究

- 産褥期うつ病（出産後4週以内にうつ病を呈する）の有病率は10~15%と高く、一般のうつ病集団に比しより病態が均一な患者集団であることから、「妊娠により産科を受診し、出産後に産褥期うつ病を発症した女性」をコホート集団として定義したコホート研究を計画/実施。
- 児を対象としたコホート研究を計画中。

◎H17- こころの健康科学「自殺対策のための戦略研究」からのスピニアウト

⇒ 精神科専門病院入院患者の自殺研究

- 実態把握/対策が不十分
 - 抑うつと人格障害の併存する患者が多数を占める
 - 松沢病院/林先生に先行予備研究あり
- ⇒ 離職者や無職者（失業者ではない）の自殺研究
- 就労者対策と比較して実態把握/対策が不十分
 - 精神保健を超えた対応が必要
 - 島先生に先行予備研究あり
- ⇒ 統合失調症患者の自殺研究
- うつに次いで第2位のハイリスクグループ
 - 実態把握/対策が不十分
 - 退院促進政策と関連してますます重要に！
 - 自殺死亡者3万人のうち6千名程度を予想
- ⇒ 薬物依存/アルコール依存の自殺研究
- うつに次いで第3位のハイリスクグループ
 - 実態把握/対策が不十分
 - 自殺死亡者3万人のうち6千名程度を予想

◎H19- こころの健康科学「地域における一般診療科と精神科の連携によるうつ病患者/自殺ハイリスク者の発見と支援」からのスピニアウト

- ⇒ 総合病院等一般診療科入院患者の自殺研究
- 実態把握（日本医療機能評価機構による院内自殺事故調査：患者安全推進ジャーナル、2006）はなされているが、対策は不十分
 - 重大医療事故としてリスクマネジメント上も重要

◎H19- こころの健康科学「その他の研究課題：精神療法、PTSD 他」からのスピニアウト

- ⇒ 複数計画されていると考えるが、実施体制、研究精度等の問題が山積していることを予想している。

3. 研究課題テーマ例

◎精神科医療の質の向上を目指した、診断法・治療法・評価法の研究

- 留意点：統合失調症、うつ病その他各種精神疾患について、現に明らかとなっているエビデンスに立脚しまたその批判的吟味を行い、わが国で新たに採用及び普及可能な診断法・治療法・評価法の開発を行う。

◎（うつ病以外の）各種ハイリスクグループに対する自殺対策研究

- 留意点：統合失調症、薬物/アルコール依存症、人格障害、重篤な身体疾患等の既知のハイリスクグループに対する自殺対策研究を行う。

精神科領域における臨床研究推進のための課題検討会

1. 本ブレインストーミングの目的について

- ・ 全ての人よりも充実した（健康な？）生活を実現する
- ・ 精神障害者よりも充実した（健康な？）生活を実現する
- そのための介入方法（診断/治療法、保健福祉制度など）を向上
- 必要な根拠（エビデンス）をつくる仕組みを作る
- 精神科領域における臨床研究を推進する

2. 過去のブレインストーミングで明らかとなった問題点の整理

（精神科領域研究の重要性について）

- ・ ポピュレーションニーズの高さが知られていない
- ・ 研究ニーズが正当に評価されていない現状をどう変えられるか
- ・ 臨床研究のための組織づくり
- ・ 臨床研究のための人材育成

（精神科領域研究の方向性に関して）

- ・ ポピュレーションニーズの把握と分析/ユーザー/当事者団体の参画
- ・ 先行研究（エビデンス）の分析（英国 NICE の機能）
- ・ 行政ニーズ/費用対効果/実施可能性研究の実施（英国 NICE の機能）
- ・ ベッドサイドからのクエスチョン→研究計画の立案/実施
- ・ 地域保健サービスからのクエスチョン→研究計画の立案/実施
- ・ 研究ニーズを研究公募課題に反映させる
- ・ 臨床研究を支える生物学的精神医学研究の位置づけは？

（その他の枠組みについて）

- ・ 各省庁に対する他の活動との関係（脳科学ルネッサンス、学術会議等）
- ・ 研究助成のフレームワークについて
- ・ 当事者団体/業界団体/学会/ NCNP の役割

2. 今後の活動目標と具体的活動計画

- ・ 精神医学研究者の行動変容を促す→教育/啓発/支援
- ・ 研究費 FA の行動変容を促す→研究ニーズ評価を上げる/予算の確保
- ・ ユーザー/当事者団体/業界団体/学会/ NCNP の行動変容を促す
- ・ 政策立案者の行動変容を促す
- Japanese clinical research initiatives in psychiatry (JCRIIP)
- PECO 出し/プロトコール作製のためのタスクフォースが必要

「臨床研究に関する倫理指針」改正案概要に関する意見

1. 「改正の方向性」について

以下の点において、薬事法に規定する GCP 省令等や他の関連指針等との国内における整合性確保を目指した改正の方向性に賛同する。

- ① 研究機関の長の責務を明確にする。
- ② 臨床研究の科学のおよび研究倫理的正当性の重要性をより明確に記述する。
- ③ 被験者保護と安全性への配慮をより一層充実させる。
- ④ 承認審査を目的とする臨床研究とそうでない臨床研究との垣根を取り払う。
- ⑤ かねてより指摘されている「疫学研究に関する倫理指針」との整合性を実現する。

しかし、本指針はあくまでも「指針」であり、運用手順書ではない。平成 20 年 6 月 5 日、研究開発力強化法（正式名称「研究開発システムの改革の推進等による研究開発能力の強化及び研究開発等の効率的推進等に関する法律」）が成立した。わが国で実施される臨床研究の国際競争力を高めるため、まずは、「臨床研究の理念」や「ICH-GCP との整合性確保」を目標とした将来的な改正の方向性を示していただきたいと希望する。

2. 「第 1 基本的な考え方」について

ここでは、「介入を伴う研究」と「観察研究」の定義が記述されている。しかし、以下の点において、記述が不明確であり、指針の運用にあたり解釈の混乱が生じると懸念する。

- ① [通常の診療を超えた医療行為の定義]
「介入を伴う研究」における「通常の診療を超えた医療行為」の意味するところが不明確である。臨床研究の中には、医薬品・医療機器による介入以外に、種々の対人医療サービス（看護、リハビリテーション、地域保健サービス、生活/栄養指導など）の評価が行われている。特に、精神科領域では、「精神療法」「行動療法」等の新規治療法が開発されている。「通常の診療を超えた」の定義を、「我が国において有効性と安全性が検証されていない」と考えるのであれば、対人医療サービス研究や精神科領域での介入研究における対応が明確になる。運用にあたっては具体例を示すなどの、混乱を未然に防ぐ工夫が必要である。
- ② [観察研究の定義]
あくまでもこの指針内での定義であることは承知するが、「観察研究」と「疫学研究」に分けて指針を区別するのは、臨床研究の常識から理解が得られにくい。「疫学研究を含まない」の記述は削除可能と思われる。
- ③ [資料等の定義]
「観察研究」で用いる「資料等」の説明（注 1）の中で、「学術的な価値が定まり」「研究実績として十分認められ」「研究用に広く一般に利用され」「一般に入手可能な」の意味するところが不明確である。運用にあたっては具体例を示すなどの、混乱を未然に防ぐ工夫が必要である。
- ④ [検査結果等の定義]
「観察研究」で用いる「資料等」の説明（注 1）の中で、「検査結果等」の意味するところが不明確である。脳波や心電図といった生理学的検査データ（診断結果ではなく数値）や、CT や MRI データ（診断結果ではなく画像情報そのもの）、患者報告アウトカム（PRO）、精神科面接等の対人医療サービスで扱われる会話の記録、ビデオ映像等が含まれるのか明記いただきたい。今後は、わが国においても「検査結果」（血圧、血糖値といった中間代理指標）ではなく、患者報告アウトカムを重視する臨床研究が盛んに実施されることは言を待たない。米国 FDA はすでに患者報告アウトカム研究について業界向け指針を公開している。

3. 「第2 研究者の責務」について

ここには、「研究者等の責務」と「研究機関の長の責務」が記述されている。しかし、ICH-GCPに則るならば、研究費の出資者 (Funder)、研究実施の責任主体 (Sponsor)、研究者 (Investigator) の視点を用いた明確な記述がなされていない。そのため、指針の運用にあたり解釈の混乱が生じると懸念する。以下に、具体的な懸念を列記する。

① [契約主体]

ICH-GCP では Sponsor が保険を準備するように記述されている。本指針では、「いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で実施されることを確保し」と記述されている。保険加入を責務とする場合、ICH-GCP でいう Sponsor としての「臨床研究機関の長」が保険契約主体となることが妥当と考える。

② [保険料の財源]

企業等が依頼者とならない「非治験」の臨床研究が多数実施されている現状では、公的資金による研究支援の充実が不可欠である。指針の改定に伴い、競争的研究費制度の弾力的な運用を進める必要がある。

③ [保険加入の対象]

「体外診断を目的とした医薬品・医療機器による介入研究」「手術法研究」「種々の対人医療サービス研究」等が、保険その他の措置が必要な項目から除外されている。今回の改訂は、「医薬品・医療機器による介入研究（体外診断を目的としたものを除く）」に限り、薬事法に規定する GCP 省令と整合性を目指したものと考えられる。しかし、画像診断にも対人医療サービスにも予想外の有害事象は起こり得ることはよく知られており、将来的には「侵襲性を有しない介入はあり得ない」とする立場での検討を期待する。

④ [保険商品の開発]

保険加入を責務とする場合、「非治験」の臨床研究を対象とした保険商品の開発を、厚生労働省や文部科学省などが強力に支援する必要がある。保険商品の開発が遅延した場合、倫理審査が実施できず、我が国の国際競争力は著しく低下し、保健医療分野の研究開発力は他国に比して著しく遅れをとる。適切な猶予期間の設定が必要と考えられる。

⑤ [臨床試験登録の意義]

「臨床試験登録」について記述されているが、その内容は臨床試験登録制度の意義、成立の経緯と異なるものであり、指針の運用にあたり混乱が生じると懸念する。大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 等と協議し、国際的な臨床試験登録の考え方と十分な整合性をとるよう改訂すべきである。

⑥ [臨床研究機関の長の責務]

研究計画承認後の臨床研究機関の長の責務について、予期せぬ重篤な有害事象等への対応など、これまで不十分であった点について詳細に記述している。この方向性は、被験者保護と安全性への配慮をより一層充実させる配慮として重要と考える。しかし、画像診断にも対人医療サービスにも予想外の有害事象は起こり得ることはよく知られており、将来的には「侵襲性を有しない介入はあり得ない」とする立場での検討を期待する。

4. 「第3 倫理審査委員会」について

ここには、「倫理審査委員会の責務」が記述されている。しかし、指針の運用にあたり混乱が生じると懸念する。以下に、具体的な懸念を列記する。

① [審議の付託]

倫理審査については、いわゆる「中央 (セントラル) 委員会」への審議の付託が可能となる改定案となっている。この方向性は、多施設共同研究の実施基盤として重要と考える。

しかし、重篤な有害事象等による補償や、過誤等による賠償等の問題が発生した場合の責任主体等について、指針の運用にあたり解釈の混乱が生じると懸念する。運用にあたっては具体例を示すなどの、混乱を未然に防ぐ工夫が必要である。

② [倫理委員会の運用]

上記3にも記したが、「侵襲性を有しない介入」はあり得ない。倫理委員会の運用については、予期せぬ重篤な有害事象等への対応など、これまで不十分であった責務への準備が必要である。この方向性は、被験者保護と安全性への配慮をより一層充実させる配慮として重要と考える。実際、米国で行われていた糖尿病患者の血糖を厳格管理する「ACCORD 試験」が予想外の全死亡数増加を理由に、倫理委員会の審議をもとに、一部中止（目標値を修正して継続）が決定された。ICH-GCP との整合性確保を意識するのであれば、研究実施の責任主体（Sponsor）、研究者（Investigator）における、「独立試験評価委員会（IDMC）」あるいは「データ安全性評価委員会（DSMB）」機能についても検討する必要があるであろう。

③ [倫理審査委員の評価]

そもそも、科学的正当性のない研究計画は倫理性を議論する対象とすならない。本指針を適切に運用するためには、倫理審査委員の「質」や「機能」を担保する必要がある。研究者に対する責務と同様に、可能な限り、倫理審査委員（生物統計家のリクルート等）の条件を明示すべきである。「倫理審査委員に対する外部評価」や「倫理審査内容の制限付き公開」は、そのための方略として有効かも知れない。一方、東京大学では、以前より人材育成のための「生命・医療倫理学入門コース（CBEL）」等が開催されている。厚生労働省も、研修事業を進めている。指針の整備と連携した事業展開を期待する。

5. 「第4 インフォームド・コンセント」について

ここには、「被験者の同意の取得」が記述されている。しかし、指針の運用にあたり混乱が生じると懸念する。以下に、具体的な懸念を列記する。

① [個人情報保護への配慮（1）]

「侵襲性を有しない観察研究において文書による説明及び同意の取得を必要としない」との記述があり、医療情報へのアクセスも含めて「個人情報保護」への配慮が不十分と考えられる。

② [個人情報保護への配慮（2）]

「観察研究の場合、人体より採取された試料を用いない場合には、文書または口頭を問わず、インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としない」との記述があり、医療情報へのアクセスも含めて「個人情報保護」への配慮が不十分と考えられる。

③ [人体より採取された試料の定義]

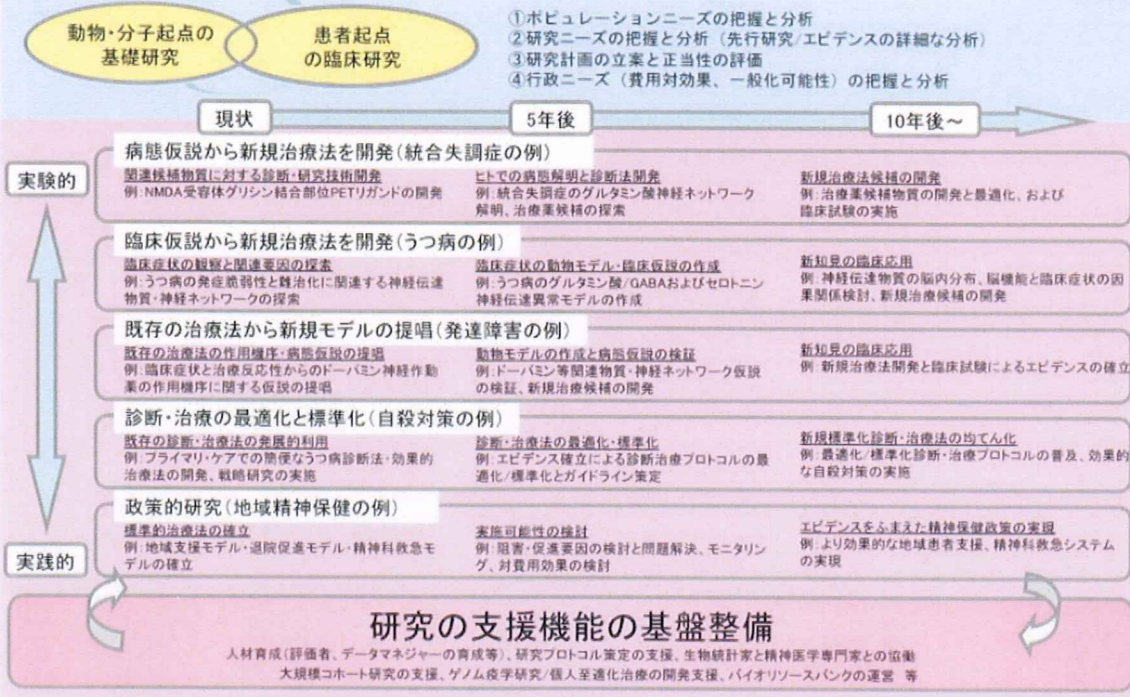
観察研究の場合、「人体より採取された試料を用いない場合」の定義が不明確であり、患者報告アウトカム（PRO）、「種々の対人医療サービス研究」で得られる調査票、画像研究におけるCTやMRIデータについての対応が不明確である。

WHO Global Burden of Disease 2002 Estimates

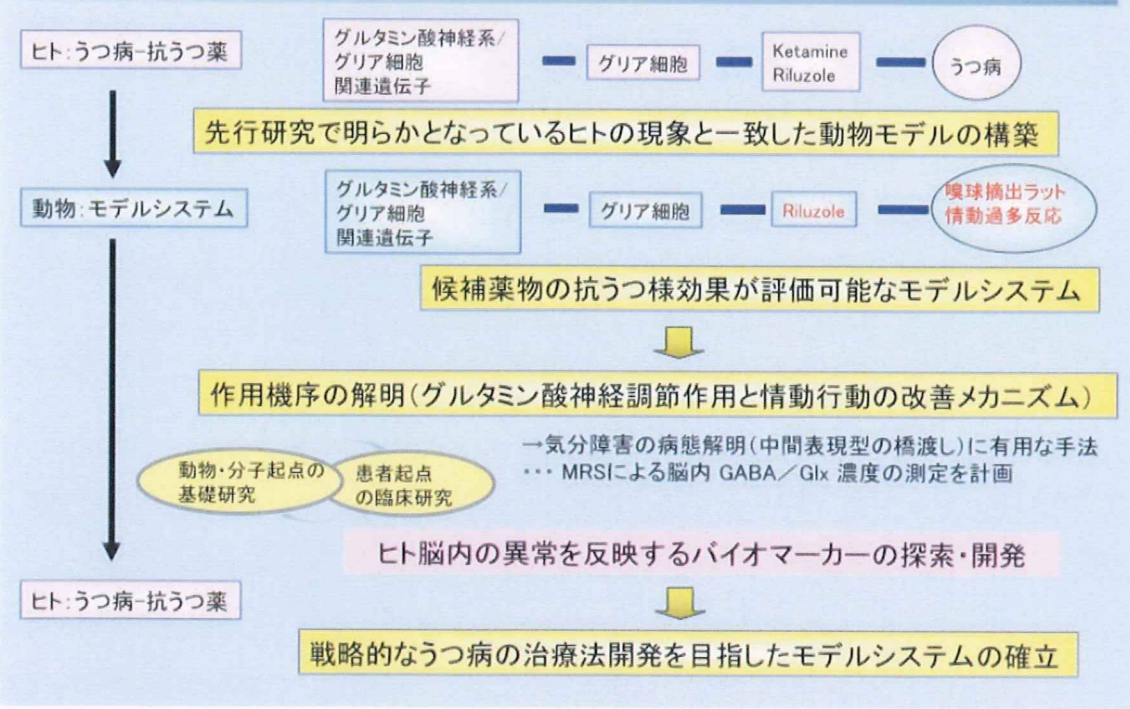
		DALYs	% of national global burden of disease in JAPAN
A.	Malignant neoplasms	2361.394	17.8%
C.	Diabetes mellitus	300.0064	2.3%
E.	Neuropsychiatric conditions	2986.128	22.5%
	<u>1.</u> <i>Unipolar depressive disorders</i>	<i>737.9688</i>	<i>5.6%</i>
	2. Bipolar disorder	190.5886	1.4%
	3. Schizophrenia	179.692	1.4%
	4. Epilepsy	47.37206	0.4%
	5. Alcohol use disorders	395.283	3.0%
	6. Alzheimer and other dementias*	661.7219	5.0%
	7. Parkinson disease	95.86723	0.7%
	8. Multiple sclerosis	22.33032	0.2%
	9. Drug use disorders	3.415247	0.0%
	10. Post-traumatic stress disorder	65.42828	0.5%
	11. Obsessive-compulsive disorder	50.03674	0.4%
	12. Panic disorder	100.5133	0.8%
	13. Insomnia (primary)	108.8693	0.8%
	14. Migraine	120.1156	0.9%
G.	Cardiovascular diseases	2155.604	16.2%

(<http://www.who.int/healthinfo/bodestimates/en/index.html>) より

精神医学領域における研究推進のロードマップ



グルタミン酸仮説から探るうつ病の治療法開発



「統合失調症におけるプラセボ対照試験ガイドライン」についてのセミナー

厚生労働科学研究費助成（研究代表者：山田光彦、研究分担者：平安良雄）

日時：平成 20 年 2 月 23 日（土） 13 時 30 分から 16 時

場所：東京八重洲ホール、901 号室

***** プログラム *****

司会進行：岩田仲生（藤田保健衛生大学）、平安良雄（横浜市立大学）

13：30

・ご挨拶：樋口輝彦（国立精神・神経センター）

13：40

・セミナー

1. ガイドラインの目的：平安良雄（横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門）
2. 急性期プラセボ対照試験プロトコールのレビュー：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）
3. プラセボ対照試験実施に関するアンケート報告：野本宗孝（横浜市立大学医学部精神医学教室）

（休憩：10 分間）

14：50

・セミナー

4. 同意と説明の現状の問題点と倫理性：松村雄彦（藤沢病院）
5. 治験実施上の諸問題と対応：三好出（国立精神・神経センター）
6. 総合討論

16：00

・ご挨拶：岩田仲生（藤田保健衛生大学）

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け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でございます。</p>
	<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>
製薬協見解	

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す。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いわれていますが、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、欠測データ及び試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、新たに行う試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いました。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試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「致命的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ではある。

Q:試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、脱落したあとも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ることもできます。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り、臨床試験の結果を示すことができるのです。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。