

Team JParis

だれかが治験に参加しないと薬ができません
適切な患者さんが治験に参加しないと…

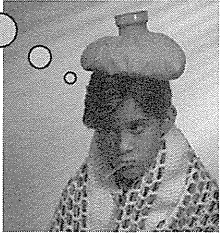
1. 治験の進行が遅れます
治験の80%は患者さんが集まらず予定期間を延長
治験の30%は患者さんが集まらないために中止
2. 新薬の承認が遅れます
3. 治験にかかるコストが増大します
薬の価格が上昇
企業がその分野の薬の開発をやめてしまうことも！

Team JParis

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis

もっといい薬がほしいなあ…
自分も新しい薬の開発のため、
治験に参加してみたいなあ。




Team JParis

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis

どんな治験があるのかわからない
・
自分に合った治験があるのかわからない
・
どうやって治験に参加すれば良いかわからない
・
質問したら治験参加しないとイケないようで訊けない



もっと情報が欲しい！

Team JParis


Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis

治験に興味をもち、パーキンソン病の治験・臨床研究を進めるためのサポーターとなっていただく患者さんのグループ

パーキンソン病臨床研究支援チーム
(Japan Parkinson disease Investigation Support Team: Team JParis)

チーム ジェイパリス を設立しました



Team JParis

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis

Team JParis (チーム ジェイパリス) は、
新たな治療法、病態解明、新しい薬の開発を、
チームとして行います。
入会していただいた患者さんをサポーターと呼びます。
サポーターとの協力体制を大事にします。

Team JParis

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis

治験や臨床試験に参加したいのに、
どんなものがあるのかわからない


パーキンソン病臨床研究支援チーム
Team JParis (チーム ジェイパリス) が解決します!

良い治験や良い臨床研究があるのに、
だれが希望しているかわからない



Team JParis


Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




Team JParis (チーム ジェイパリス) は

1. 治験について正しい情報を提供し、サポーターのみなさまの理解に役立つようにします
2. 現在施行中の治験について情報提供します
年2回ニュースレターを発行
3. 臨床情報データベースの構築します
年1回の専門医による症状評価
⇒ サポーターのみなさまに適合する治験を紹介します


* サポーターのみなさま自身が治験に参加するかどうかを決定できるように、正しい情報を迅速に提供します。



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry



Team JParis (チーム ジェイパリス) は、入会いただいたサポーターのみなさまに、定期的にパーキンソン病に関わるさまざまな最新情報をお届けします。



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




パーキンソン病臨床研究支援チームにご参加いただけませんか。


パーキンソン病臨床研究支援チーム 募集チーム及びJParisとは

パーキンソン病研究支援センターは、パーキンソン病の臨床研究を支援する目的で、最新の臨床研究や治療法に関する情報を提供し、患者さんやご家族の生活の質を向上させることを目指しています。

パーキンソン病の患者さんやご家族の生活の質を向上させるために、最新の臨床研究や治療法に関する情報を提供し、患者さんやご家族の生活の質を向上させることを目指しています。




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




JParis News Letterの内容

- 1) パーキンソン病臨床研究支援チームの紹介
- 2) 治験ってなーに？
- 3) これまでに皆様にご参加いただいた治験は今
- 4) 当院で治験を行い最近認可された薬剤の紹介
- 5) 現在当院で施行中の治験の紹介
- 6) 現在当院で施行中の臨床研究の紹介
- 7) Team JParis (ジェイパリス) 入会手続きのご案内




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




国立精神・神経医療研究センターの先進医療を期待して受診している皆さんにこたえるため、Team JParis (チーム ジェイパリス) は、まずセンター病院に通院している患者さんを対象に入会を受け付けます。

* 順次、対象を拡大していく予定です




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry



（当院の患者さんの場合）

- ① 主治医より研究参加の案内を受ける。
- ② 医師による面接や説明を受ける。
- ③ 同意書に署名し主治医に返す。
- ④ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑤ 主治医から研究参加の案内を受ける。
- ⑥ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑦ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑧ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑨ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑩ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑪ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑫ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑬ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑭ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑮ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑯ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑰ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑱ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑲ 研究参加の申し込みが承認される。
- ⑳ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉑ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉒ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉓ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉔ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉕ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉖ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉗ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉘ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉙ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉚ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉛ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉜ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉝ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉞ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㉟ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊱ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊲ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊳ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊴ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊵ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊶ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊷ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊸ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊹ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊺ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊻ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊼ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊽ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊾ 研究参加の申し込みが承認される。
- ㊿ 研究参加の申し込みが承認される。



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry


Team JParis (チーム ジェイパリス) への入会(1)
 - 患者さんにいただくこと -

①主治医や説明会で説明を受ける

②医師による診察評価を受ける
 主治医の通常診療の他に専門医による年1回の診察評価

②同意書に署名し、主治医に提出する
 氏名、生年月日、性別、住所、電話番号、メールアドレス

同意



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis (チーム ジェイパリス) への入会(2)
 - サポーター情報の扱われ方 -

②専門医が評価したサポーターの診察情報

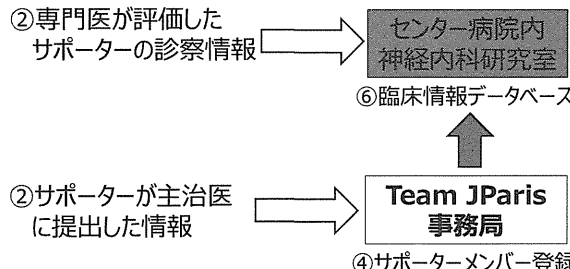
②サポーターが主治医に提出した情報

センター病院内 神経内科研究室

⑥臨床情報データベース

Team JParis 事務局

④サポーターメンバー登録



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis (チーム ジェイパリス) のサポーターになると

⑤入会手続き完了のお知らせと会員証が送られてきます。

⑥年に2回、ニュースレターが送られてきます。
 会員(サポーター)専用のホームページを閲覧できます。

⑧あなたの症状に合った治験・臨床試験情報の連絡がきます。

⑨治験管理室で、参加条件に合ったサポーターからのお問い合わせを受け付けます。問い合わせ窓口ができます。

⑩参加条件にあったサポーターに、改めて治験・臨床研究の説明を行います。

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

新しいパーキンソン病の治験や臨床試験があった場合

企業や研究機関から

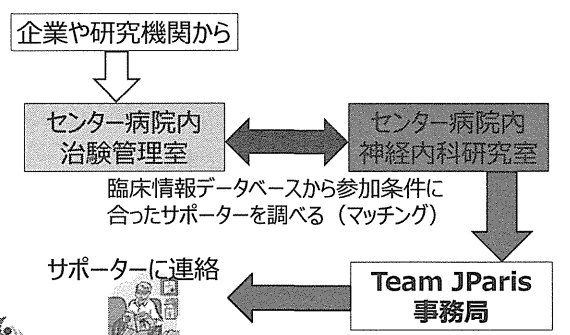
センター病院内 治験管理室

センター病院内 神経内科研究室

臨床情報データベースから参加条件に合ったサポーターを調べる(マッチング)

サポーターに連絡

Team JParis 事務局




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

あなたの希望を薬にかえる患者さんのグループ

パーキンソン病臨床研究支援チーム
 (Japan Parkinson disease Investigation Support Team: Team JParis)

チーム ジェイパリス




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

Team JParis (チーム ジェイパリス) に入会すると必ず治験に参加しなければならないでしょうか？

いいえ。治験の参加はサポーターのみなさまご自身が決定します。

Team JParis (チーム ジェイパリス) は、サポーターのみなさまが判断しやすいように、そして、治験に参加する機会を逃さないように、情報を提供します。

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




治験や臨床試験に参加して、危険はありませんか？


治験の流れ
第Ⅰ相試験：少人数の健康な人
↓
第Ⅱ相試験：少人数の患者さん
↓
第Ⅲ相試験：多数の患者さん
↑サポーターの皆さんが参加するところ

第Ⅰ相試験で有害事象は評価されています

また、治験や臨床試験は不測の事態に備えて、検査も、評価も、十分に行われます。




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




治験や臨床試験に参加して、なにか得はありますか？

治験や臨床試験の成果は、将来、みなさんや同じ病気で苦しむ多くの人々に利益をもたらします。

治験や臨床試験は、新たな治療法や新しい薬を開発したいという、患者さんと医療従事者の希望と期待で行われています。




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




だれかが治験に参加しないと薬ができません
適切な患者さんが治験に参加しないと…

1. 治験の進行が遅れます
2. 新薬の承認が遅れます
3. 治験にかかるコストが増大します
薬の価格が上昇
企業がその分野の薬の開発をやめてしまうことも！




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




Team JParis (チーム ジェイパリス) に個人情報を登録するのは不安です

心配ありません。
サポーターのみなさまの個人情報は、センター内で管理され、治験を行う製薬企業などの外部機関に伝わることはありません。診療録と同様に厳重に管理されます。
Team JParis (チーム ジェイパリス) は国立精神・神経医療研究センターの独自のチームです。




Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry




Team JParis (チーム ジェイパリス) に入会することで余計な診察など、負担が増えないでしょうか？

心配ありません。
Team JParis (チーム ジェイパリス) の入会には、入会金も年会費もかかりません。無料です。
サポーターのみなさんへの専門医の診療も、日常診療と同じ扱いになります。

治験に参加している期間内は、治験に関わる薬剤や検査の料金もかからなくなります。





Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry



治験に興味をもち、パーキンソン病の治験・臨床研究を進めるためのサポーターとなっていただく患者さんのグループ

パーキンソン病臨床研究支援チーム
(Japan Parkinson disease Investigation Support Team: Team JParis)
チーム ジェイパリス

Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry



入会などの問い合わせ先
Team JParis 事務局
e-mail : jparis@ncnp.go.jp
FAX : 042-346-3549

本日、お配りした資料に、入会手続きの書類が入っています。後日、郵送でお申し込みください。



Dept of Neurology, National Center of Neurology & Psychiatry

「臨床研究に関する人材育成」に関する研究

－精神・神経領域のための治験・臨床研究のためのネットワーク整備－

分担研究者 橋本 亮太 大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・
福井大学連合小児発達学研究所 附属子どものこころの分子
統御機構研究センター 准教授

精神・神経・筋分野の治験を含む臨床研究の推進を行うために、大阪大学にて症例集積性を向上させるためのネットワークのモデルを構築し、運用することを目的とする。大阪大学医学部附属病院にて統合失調症専門外来を開設し、地域の精神科医療施設より依頼を受け、研究に協力する意思のある統合失調症患者に対して、詳細な検査を行い、その検査結果を患者・家族・主治医にフィードバックを行うシステムを確立した。治験や臨床研究に用いる検査のほぼすべてを網羅している検査バッテリーを構築しており、本年度はこの中で脳画像データに遺伝子多型解析を加えることによるバイオマーカー開発を行った。その結果、統合失調症のリスク多型を持つ統合失調症患者では前部帯状回体積がより小さいことを見出した。本外来は、症例集積性を向上させるためのネットワークのモデルとして有用であり、しかもバイオマーカー探索に役立つ可能性があるため、今後、本モデルをさらに発展させた上で、国立精神・神経医療研究センターの TMC（Translational Medical Center）と人材交流を行って、TMC にてモデルとしての妥当性を検討していきたい。

A. 研究目的

国立精神・神経医療研究センターは平成19年度より治験中核病院に指定されており、平成20年10月にはTMC（Translational Medical Center）を組織して、精神・神経・筋分野の治験を含む臨床研究の推進を図ってきた。TMCの機能を拡充し、更なる当該領域の治験を含む臨床研究の推進を行うために、大阪大学にて症例集積性を向上させるためのネットワークのモデルを構築することを目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて統合失調症専門外来を開設して運用している。

統合失調症専門外来では研究に協力する意思のある統合失調症患者に詳細な検査を行っている。地域の精神科医療施設の主治医の先生から依頼を受け、研究参加に同意する統合失調症患者に検査を行う、その結果を患者とその家族に説明し、患者とその家族の検査結果・病気・治療に対する質問に答え、統合失調症に関する患者教育を行う、主治医の先生にその検査結果と説明内容をフィードバックする。大阪大学医学系研究科精神医学教室では、これらの検査結

果を統合失調症の診断法・治療法の開発のための研究に用いるというシステムとなっている。統合失調症専門外来では、治験を含む臨床研究が可能となるような以下のような検査セットを行なっている。

臨床評価：米国精神医学会の精神科診断面接マニュアル SCID-I に従って構造化診断面接を行う。次に臨床症状や副作用を評価するため PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale；陽性・陰性症状評価尺度）、GAF（Global Assessment of Functioning Scale；機能の全体的評定尺度）、薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS（Drug-Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale）を行う。また、統合失調症の回復、寛解、非寛解と治療抵抗性統合失調症の簡易の判定を行う。統合失調症の病識を評価するために SAI（the Schedule for Assessment of Insight）を行い、服薬アドヒアランスを評価するために DAI-10（Drug Attitude Inventory）を行う。最後に、統合失調症の QOL を測定するために JSQLS（Japanese version of the Schizophrenia Quality of Life Scale）を行っている。

認知機能検査：言語性記憶（文章や単語などの言語性の情報に関する記憶）をウェクスラー記憶検査（WMS-R；Wechsler Memory Scale-Revised）や AVLT（Rey ュ s Auditory Verbal Learning Test）で、視覚性記憶（図形や風景などの視空間性の情報に関する記憶）を WMS-R 記憶検査で、作業記憶（ワーキングメモリー作業の際に利用される一時的に保存された情報に関する記憶）を WAIS-III 成人知能検査で、遂行機能（目標を設定し計画を立て効果的にそれを実行する能力）をウイスコンシンカードソーティングテストで、注意・集中力（適切な情報へ意識の焦点を当てそれを維持し情報処理を可能とする能力）を CPT（Continuous Performance Test）や WMS-R 記憶検査で、そして、語流暢性〔verbal fluency；VF（意味あるいは語音に基づいて単語を算出する能力）〕と表情認知機能を測定する。また知能に関しては、全知能だけではなくさま

ざまな知能の領域についても測定可能な最も汎用される WAIS-III 成人知能検査と病前推定知能検査である National Adult Reading Test の日本語版である JART（Japanese Adult Reading Test）を行う。

人格傾向検査：4 つの気質次元（新奇性追求、損害回避、報酬依存、固執）と 3 つの性格次元（自己志向性、協調性、自己超越性）を測定する TCI（Temperament and Character Inventory）を行う。

脳画像検査：MRI を用いて 3 次元脳構造画像を撮像し、Statistical Parametric Mapping 5（SPM5）を用いて標準化したうえで voxel-based morphometry（VBM）で解析を行う。白質の神経線維の走行を反映すると考えられている拡散テンソル画像（DTI；diffusion tensor imaging）についても SPM5 を用いて解析を行う。

神経生理学的検査：驚愕反応検査でプレパルス抑制や馴化（慣れ）を測定する。言語流暢性、実行機能、ワーキングメモリーなどの前頭葉課題を行い、そのときの前頭葉血流の変化を近赤外分光法（NIRS 装置；NIRO-200）を用いて測定する。デジタル脳波計を用いた脳波測定や、Pain Vision などを用いた疼痛検査も行っている。

血液検査：一般的な末梢血、肝機能、腎機能、内分泌代謝系、血糖値、HbA1C、甲状腺スクリーニング、プロラクチンを測定し、研究用に DNA 抽出用、RNA 抽出用、そして、リンパ芽球化用の採血を行う。

当該外来をモデルとして、治験を含む臨床研究の症例集積性を向上させるためのネットワーク化の可能性を検討する。本研究は、大阪大学倫理審査委員会の承認に基づいて行われた。

（倫理面への配慮）

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会にお

いて承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断された場合は、試料提供の依頼は行わない。措置入院している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

統合失調症の全ゲノム関連解析において、11q24.2 にあるニューログラニン (NRGN) 遺伝子の rs12807809 多型が統合失調症と関連することが示されている。rs12807809 多型の T アレルが統合失調症に多く認められている。ニューログラニンタンパクは、統合失調症の前頭前皮質であるブロードマン 32 野にて発現量が減少していることが知られている。我々は、この統合失調症のリスク多型と脳 MRI を用いて計測した脳灰白質もしくは白質体積との関連を、99 名の統合失調症と 263 名の健常者を用いて検討した。

前部帯状回の灰白質体積において、遺伝子多型診断の弱い交互作用が認められたため、患者群と健常者群を分けて解析した。統合失調症においては、リスク T アレルを持つと、左の前部帯状回（ブロードマン 32 野）の体積が持たない患者と比較して小さかった。また、健常者ではそのような遺伝子多型効果は認められず、脳の灰白質の他の領域や白質においては遺伝子多型効果は認められなかった。

D. 考察

精神・神経領域のための治験・臨床研究のためのネットワーク整備のモデルとして、地域の医療機関と連携した統合失調症専門外来において蓄積したデータを用いて脳 MRI による灰白質体積と統合失調症のリスク多型の関連解析を行った。その結果、リスク多型を持つ統合失調症患者では前部帯状回体積が小さいことを見出した。前部帯状回体積は、統合失調症で体積が小さいことで知られている部位であるが、特に統合失調症のリスクアレルを持つ場合に、その違いが大きく認められることから、バイオマーカーとしての期待ができると思われる。

E. 結論

我々は、統合失調症専門外来において、地域の精神科医療機関と連携し、治験や臨床研究を行うことが可能な症例を集積するシステムを運用して、そこから得られたデータを用いて、統合失調症患者における脳画像データに遺伝子多型解析を加えることによるバイオマーカー開発の可能性についての知見を得た。本研究は、医療行政上、大変有意義であり、国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Arinami T, Inada T, Ujike H, Watanabe Y, Iwata N, Itokawa M, Kunugi H, **Hashimoto R**, Ozaki N, Kakiuchi C, Kasai K, Sasaki T, An association analysis of the cardiomyopathy-associated 5(CMYA5) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Genet* (in press)
- 2) Kitaichi Y, **Hashimoto R**, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. *Acta Neuropsychiatrica* (in press)
- 3) Aleksic B., Kushima I, **Hashimoto R**, Ohi

- K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. e-pub
- 4) Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, **Hashimoto R**, Kunugi H. Discrimination of schizophrenic females from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Psychiatry Clin Neurosci*, 66(7):611-7, 2012.12
 - 5) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, **Hashimoto R**, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res*, 141(2-3):271-3, 2012.11
 - 6) Okada T, **Hashimoto R**, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012.11
 - 7) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, **Hashimoto R**, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):456-64, 2012.6
 - 8) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012.6
 - 9) Wallwork RS, Fortgang R, **Hashimoto R**, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res*, 137(1-3):246-50, 2012.5
 - 10) Watanabe Y, Egawa J, Iijima Y, Nunokawa A, Kaneko N, Shibuya M, Arinami T, Ujike H, Inada T, Iwata N, Tochigi M, Kunugi H, Itokawa Ma, Ozaki N, **Hashimoto R**, Someya T. A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2(TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research*, 137:264-266, 2012.5
 - 11) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, **Hashimoto R**, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One*, 7(5):e36836, 2012.5
 - 12) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, **Hashimoto R**, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to

- Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 38(3):552-560, 2012.5
- 13) Ohi K, **Hashimoto R**, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012.4
 - 14) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 198(1):7-11, 2012.6
2. 学会発表
- 1) Furukawa M, Tochigi M, Otowa T, Kaibuchi K, Kasai K, Sasaki T, **JIRAS**(Japanese Genetics Initiative for Replicating Association of Schizophrenia). An Association Analysis of the Cardiomyopathy-Associated 5 (CMYA5) Gene With Schizophrenia In A Japanese Population. 20th World Congress of Psychiatric Genetics, 10.14-18 (17),2012. Germany. Poster
 - 2) Nakazawa T, **Hashimoto R**, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
 - 3) **Hashimoto R**, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster
 - 4) Ohi K, **Hashimoto R**, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
 - 5) **橋本亮太**、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、池田市医師会学術講演会、大阪、12.19, 2012. 招待講演
 - 6) **橋本亮太**、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、岐阜、12.13, 2012 特別講演
 - 7) **橋本亮太**、「統合失調症専門外来・入院プログラムによる臨床・教育・研究システムの構築」、ワークショップ これからの統合失調症治療を考えるークロザリルミーティングー、金沢、11.22, 2012. 特別講演
 - 8) **橋本亮太**、疼痛症状のある精神疾患-その鑑別と合併-、第五回日本運動器疼痛学会 シンポジウム、東京有明、11.18,2012. 招待講演
 - 9) **橋本亮太**、中間表現型を用いたヒト脳病態ゲノム解析、公開シンポジウム：第三期のニホンザルバイオリソースプロジェクトーさらなる発展を目指してー-ナショナルバイオリソースプロジェ

- クト-第三期を迎えて:NBRの将来展望、東京、11.9,2012. 招待講演
- 10) 橋本亮太、痛み医療における精神疾患を誰が診るのか？シンポジウム「痛みの医療における質問票を用いた評価法の有用性と限界」、日本臨床麻酔学会第32回大会、郡山、11.1-3(2),2012. 招待講演
 - 11) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上學、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対するclozapineの有用性、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. 口演
 - 12) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p250GAP遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
 - 13) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子ZNF804AはTGF- β シグナリングに関与する遺伝子発現を制御する、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
 - 14) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2チャンネルNIRS（Near Infra-Red Spectroscopy）による脳機能計測研究、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19),2012. ポスター
 - 15) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における23症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：副作用によって中止した症例の転帰について、第22回日本臨床精神神経薬理学会第42回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18),2012. ポスター
 - 16) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
 - 17) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー- Research strategy for identifying ASD genes-、第34回日本生物学的精神医学会、第11回アジア太平洋神経化学会大会・第55回日本神経化学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
 - 18) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、統合失調症とNRGN遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRGN gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
 - 19) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWASで報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析-Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain-、第34回日本生物学的精神医学

- 会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 20) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する -The Regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 21) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究- Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 22) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下：2 チャンネル NIRS による研究 -Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A two-channel NIRS study-第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 23) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム：バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 24) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
- 25) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
- 26) 橋本亮太、「FM における精神疾患-治療構造の構築法と鑑別診断-」、日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会、長崎、9.15-16(16), 2012. 講演
- 27) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
- 28) 橋本亮太、うつ病：モノアミン仮説から神経栄養因子仮説へ—新しい治療とより早い診断を目指した神経科学の最前線—、第九回日本うつ病学会総会モーニングセミナー 1、東京、7.27-28(28), 2012.
- 29) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー-RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 30) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
- 31) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院におけ

る 20 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演

- 32) 橋本亮太、大井 一高、安田 由華、山森 英長、福本 素由己、梅田 知美、岡田 武也、武田 雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
- 33) 大井 一高、橋本亮太、安田 由華、根本 清貴、大西 隆 5、福本 素由己、山森 英長、岩瀬 真生、数井 裕光、武田 雅俊、統合失調症における全ゲノム関連解析による NRG1 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
- 34) 橋本亮太、「統合失調症専門外来・入院プログラム」-地域医療機関と連携した臨床・教育・研究システム-、福井 DS フォーラム、福井、5.10, 2012. 講演
- 35) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール（双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準）の信頼性の検討、第 31 回リチウム研究会、東京、4.14,2012. 講演

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|---------|--------|------|
| Ohi K, Hashimoto R , Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M., 2012.6 | Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. | American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics | 159B(4) | 405-13 | 2012 |
| Ohi K, Hashimoto R , Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. | The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. | PLoS One | 7(4) | e35696 | 2012 |

複合領域

－精神・神経領域の適応拡大を目標とした臨床試験－

分担研究者 功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部

本研究は、ドーパミン作動薬の治療抵抗性うつ病に対する適応拡大を目標とした臨床試験（RCT）を行うために、まずオープン試験を行い、有用性（エフェクトサイズ）や安全性に関する知見を得ることを目的とする。オープン試験に関しては、研究計画書を作成し国立精神・神経医療研究センターの倫理審査通過し、「臨床研究の倫理指針」に基づいて行っている。プラミペキソールに関し18例のエントリーがあり、解析した結果、治療抵抗性うつ病に対する有効性と比較的安全であることを示唆する結果を得た。

A. 研究目的

うつ病に対して現在第一選択薬として使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRIs）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRIs）に十分反応しない患者は少なくない。こういった治療抵抗性うつ病への対策には種々の方法があり、その一つとしてドーパミン作動薬の有用性が指摘されている。ドーパミンは、意欲、行動、快感、精神スピード、注意集中力などの情動を制御しており、うつ病の中核的な症状に関与していると考えられる。ドーパミン作動薬はパーキンソン病の治療薬として適応承認されているが、気分障害に対しては未承認であり、前臨床研究・臨床研究ともにエビデンスが不十分である。

われわれは、これまでにドーパミン作動薬の1つカベルゴリンに関する前臨床試験（ラット）を行い、SSRI（フルボキサミン）では強制水泳テストにおける無動時間の減少はみられなかった難治性うつ病モデルに

おいても、カベルゴリンで効果があることなどから、抗うつ薬様効果をもつことを報告した（Chiba et al, 2010）。本研究は、ドーパミン作動薬（カベルゴリン、プラミペキソール、ロピニロール）の治療抵抗性うつ病に対する有効性、安全性について、オープン試験によって明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

臨床試験では、心臓弁膜症の危険性がない非麦角系のプラミペキソールとロピニロールについて検討を行っている。対象は、1種類以上の十分な抗うつ薬治療に反応しない患者であり、ハミルトンうつ病評価尺度21項目（HAMD-21）で15点以上のうつ状態を呈する患者とした。ドーパミン作動薬をadd onする形で処方し、プラミペキソールは最大3 mg/日まで増量し、12週間のHAMD21による経過観察を行った。有害事象についても2週間ごとに情報を得た。ロピ

ニロールも類似のプロトコールで行っている。

(倫理面の配慮) オープン試験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」に従って実施している。国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得て行った。

知的障害など同意能力が不十分である者や未成年者は対象としなかった。本研究では薬剤によって起こり得る副作用について被験者に文書を用いて十分説明し、文書での同意を得た。本研究への参加は自由であり、参加を拒否したからといって不利益を受けることは全くないことを説明した。また、研究への参加後は、それぞれの薬による有害事象を注意深く観察した。こういった対応にもかかわらず不可逆性の有害事象が生じた場合の補償に備え、損害保険に加入した。

また、個人情報の漏洩については万全の処置を講じた。得られたデータは、鍵のかかるキャビネット内に保存し、鍵は申請者が管理した。また、電子情報は、メモリースティックなどの外部記憶装置に保存し、解析にはインターネットに接続されていないコンピュータを用いることにより、ハッカーなどからのアクセスを予防した。さらに、データファイルはパスワードで保護した。

C. D. 研究結果、考察

プラミペキソールの臨床試験については、これまでに18例のエントリーがあった(大うつ病13例、双極II型障害5例;平均年齢 36 ± 9 歳)。大部分の患者(N=14)が Thase

& Rush の stage III に分類される治療抵抗性患者であった。早期に中断した2例を除いた解析では、平均投与量は 1.7 ± 0.9 mg であり、12例(75%)が HAMD スコアで50%以上の改善を示した。10例(63%)が寛解に至った(HAMD-21 7点以下)。HAMD21 では、投与前 19.2 ± 3.9 から治療後には 6.7 ± 5.1 に減少した($P=0.000001$, 対応のある t 検定)。改善の時間経過としては、効果は4週間以内に現れることが多く、その後はゆるやかな改善を示した。副作用については嘔気3例、傾眠3例、起立性低血圧2例、口渇1例、食欲増加1例であったが、突発性睡眠や幻覚・妄想の惹起などの重篤なものはみられなかった。ロピニロールについては10例が登録され、現在、さらに症例を増やしている。

プラミペキソールに関しては、75%がレスポonderであり、63%が寛解に至るなど、有効率が高かった。この研究結果は、投与量、有効率等に関し先行研究と類似した結果であった。重篤な副作用はなく、少なくとも本研究の対象のように高齢者でない成人においては、概して安全に使用できる可能性がある。

本研究結果から、ドーパミン作動薬が治療抵抗性うつ病に有効であることが示唆された。SSRI などの first line に反応しない患者が少なくないことから、その臨床的意義は極めて大きい。しかし、オープン試験によるエビデンスであることから、今後は、無作為化二重盲験比較試験などを行ってさらに検討していく必要がある。また、長期結果や高齢者に対する有用性などについても検討する必要がある。

E. 結論

本結果から、ドーパミン作動薬は少なくとも一部の治療抵抗性うつ病相に有効であることが示唆された。また、安全性、忍用性も比較的高いと思われ、RCT を行う価値があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hori H, Kunugi H: The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial.

ScientificWorldJournal 2012; 372474

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

複合領域

－精神・神経領域の治験・臨床研究における課題検討－

分担研究者 山田光彦 国立精神・神経医療研究センター

精神・神経領域における医療の質の向上を目指し、本領域における治験及び実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する課題を検討した。具体的には、我が国の精神・神経領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、領域のエキスパート、生物統計家、大規模多施設共同研究経験者らと検討した。近年、多くの基礎研究者や製薬企業各社が治療効果の期待される多くの医薬品候補物質を探索している。しかし、国際的にも新規医薬品開発のためのパイプラインは枯渇しつつある状況にあり、研究投資額も大きく減少している。そのため、精神・神経領域における臨床開発をより効率的に推進するためには、医薬品の候補となる化学物質がはじめて人間に投与される前に、生物学的かつ社会的な問題についてのさらなる検討や研究が必要であろう。特に、精神・神経領域の特殊性に配慮したヒト初回投与試験のあり方に関する検討は喫緊の課題である。本研究により、治験及び臨床研究の質の向上が図れることを期待している。

A. 研究目的

精神科疾患は国民の健康を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本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を行うことを目的とした。特に、精神・神経領域の特殊性に配慮したヒト初回投与試験のあり方に関する検討を行った。

B. 研究方法

本分担研究では、特に、精神・神経領域の特殊性に配慮したヒト初回投与試験のあり

方に関する検討を行った。具体的には、我が国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、領域のエキスパート、生物統計家、大規模多施設共同研究経験者らと検討した。

精神・神経領域における治験及び実証的な臨床研究を進展させるためには、医薬品候補となる化学物質がはじめて人間に投与されるまでに必要なプロセスについての理解が必要である。そこで、我が国における本プロセスの基本的部分について整理した。

C. 研究結果

1. 行政手続に対する理解

我が国では、治験（厚生労働省令で定め

る薬物又は機械器具等を対象とするものに限る。以下この項において同じ。)の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験計画を厚生労働大臣に届け出なければならないと、薬事法及び関連する省令等により規制されている。また、規定による届出をした者(当該届出に係る治験の対象とされる薬物又は機械器具等につき初めて同項の規定による届出をした者に限る)は、当該届出をした日から起算して30日を経過した後でなければ、治験を依頼し、又は自ら治験を実施してはならないとされている。この場合において、厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保食衛生上の危害の発生を防止するため必要な調査を行うものとされている。また、治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(厚生省令第28号・1997年4月1日施行、厚生労働省令第68号・平成21年3月31日改正)で定める基準に従ってこれを行わなければならない。

そのため、精神・神経領域においても、治験としてヒト初回投与試験を実施しようとする者は、薬事法にもとづく行政手続と治験行政全体のロードマップについて熟知しておく必要がある。また、研究の実施に当たっては事前に研究倫理審査委員会による承認が必要であるが、倫理審査委員会委員及び委員会事務局員等も同様の知識が必須となることはいうまでもない。

一方、医薬品の開発においては、世界各国の医薬品承認審査の基準の合理化と標準化を目指し、日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表等で構成される

ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)が平成2年に発足した。ICHは、これまでに様々なガイドラインを公表しており、実際、数多くの医薬品の国際共同開発がICHを背景に実施されるようになってきている。我が国では、厚生労働省の承認なしに医薬品を製造販売することができない。また、薬事法に基づく医薬品の承認審査業務は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が行っているが、医薬品の承認審査においては、薬学、医学、獣医学、理学、生物統計学などの専門課程を修了した審査員がその任に当たっている。精神・神経領域においても例外ではない。

2. ヒト初回投与試験を開始する前に実施されるべき非臨床試験

医薬品候補となる化学物質を初めて人間に投与する前には、人間以外のモデル動物や培養細胞等を対象とする非臨床試験を実施しなければならないことが、薬事法において規定されている。医薬品の承認申請に必要な非臨床試験は、薬効薬理試験、薬物動態試験、毒性試験の3種類に大きく分類される。「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(H9.3.26省令21、H20改正省令114)が定められ、信頼性保証部門の設置、試験を外部施設に委託する場合の委託者の責務を明確にするとともに、試験施設の構造設備、標準業務手順書の作成、動物の管理、研究計画書や最終報告書の作成などがこの省令によって詳細に規定されている。

人間を対象とした開発プロセスは、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(厚生省令第28号・1997年4月1日施行、厚生労働省令第68号・平成21年3月31日改正)に

則った治験として実施されている。医薬品候補となる化学物質（治験薬）の有効性及び安全性を検討するために考慮すべき、人間を対象とした最初のステップは、ICHガイドライン等の適切なガイドラインに従って、非臨床試験で得られた情報を元に、治験薬を初めてヒトに適用する臨床薬理試験が実施される。

3. ヒト初回投与試験の計画立案

ヒト初回投与試験の計画立案に際しては、初回投与量の決定が特に重要となる。初回投与量選択のポイントは、薬理作用が期待されるかどうかにかかわらず、安全な投与量を合理的に明らかにすることにある。初回投与量は、計画的に実施され、入手可能なすべての非臨床試験成績（薬物動態、薬力学、毒性など）によって裏付けられるべきであろう。全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、体表面積、体重、AUC、その他の曝露量パラメータ等を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿が行われることが多い。特に、2006年に開始され重篤な有害事象の出現が大きな社会問題となった TGN1412 臨床試験の反省から、無毒性量（NOAEL）に加えて、最小予測生物学的影響量（MABEL）を用いるなど、動物試験での無影響量と初回投与量との開きを大きくすることなどが提唱されている。

我が国では、医薬品開発におけるヒト初回投与試験の実施に当たって、その安全性を確保するため、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」（薬食審査発 0402 第 1 号平成 24 年 4 月 2 日）が取りまとめられ広く周知されている。なお、本ガイダンスは、現時

点における科学的知見に基づく基本的な考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めているものではないことが付記されている。

ヒト初回投与試験に参加する被験者の安全性は、有害作用発現のリスク要因を特定し、それを計画的に低減することによって高めることができる。これらのリスク要因を低減するために、試験計画をたてる際は以下について検討すべきであるとされる。

- ① 被験薬の品質に関わるリスク
- ② 懸念される毒性
- ③ 適切な動物モデル（非臨床試験）から得られた知見
- ④ 適切な被験者集団（健康人・患者）
- ⑤ 予想される有害事象／副作用に対する被験者の忍容性
- ⑥ 被験者の遺伝学的素因により被験薬の反応に差異がでる可能性
- ⑦ 患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性
- ⑧ 被験薬の予測される治療濃度域

4. ファーストインヒューマン試験に関する適切な IRB 審査について

精神・神経領域の特殊性に配慮した、ヒト初回投与試験のあり方に関する検討を、研究倫理的側面から検討することも必要である。以下に、適切な IRB 審査に必要な、治験実施計画書に記載されるべき検討項目をリストした。

- ① 対象被験者
- ② 実施施設