精神疾患を対象とした治験 –統合失調症治療薬について–

榎本哲郎†　中坪美帆*

IRYO　Vol. 73　No. 12（546－550）2019

【キーワード】治験，統合失調症，抗精神病薬，認知機能障害，プラセボ反応性

はじめに

精神疾患，とくに統合失調症治療において薬物療法が重要であることは論を俟たない．臨床医にとって，既存薬を自家薬籠中の物とすることは必要不可欠である．しかし，既存薬では改善のできない症状も多く，新規薬剤の登場が待たれている．

わが国における統合失調症治療薬の開発[1]は，リスペリドンが1996年に上市された後から急速に展開した．現在では国際的に標準的に使用されている抗精神病薬のほとんどが使用可能となった．とくに2009年にクロザピンが導入されたことは，欧米諸国から20年遅れの導入だったとはいえ，既存薬への反応性が不良な治療抵抗性統合失調症に福音となった[2]．

リスペリドン等の第２世代抗精神病薬は，上市当初は統合失調症の陽性症状のみならず陰性症状や認知機能障害にも効果があると宣伝されたが，使用経験を重ねるうちにその効果は限定的なことが明らかになった[3][4]．CATIE研究では，認知機能の改善において，第１世代抗精神病薬であるペルフェナジンがリスペリドン等の第２世代抗精神病薬に優越する傾向を示すという結果が得られた[5]．統合失調症の認知機能障害（Cognitive impairment associated with schizophrenia : CIAS）は，統合失調症の中核的な症状であるが，現段階では認知機能改善作用が確実な薬剤は存在しない．統合失調症の陰性症状やCIASなど，その治療が容易でないことから，新規作用機序の統合失調症治療薬の研究開発が求められている．

薬剤開発の低い成功率

近年，統合失調症[6][7]や大うつ病性障害[8]の臨床試験におけるプラセボ反応性が経年的に増加傾向にあり，新規治療薬として期待されていた薬剤がプラセボとの比較で有効性を示すことができず，開発中止に至ることが増加している．日本学術会議 臨床医学委員会 脳とこころ分科会は，2017年７月28日の提言[9]の中で精神・神経疾患の治療法開発の現状および問題点を次のように指摘した．「健康・生活被害指標（障害調整生存年数 disability adjusted life years）の最上位に精神・神経疾患が数多く位置づけられており，その克服は世界で喫緊の課題であるが，その研究開発から巨大製薬企業が撤退している．その原因は，病態解明が不十分で，治療効果を反映するバイオマーカーがなく，治療効果の予測可能な

国立国際医療研究センター国府台病院　精神科　＊治験管理室　†医師
著者連絡先：榎本哲郎　国立国際医療研究センター国府台病院　精神科　〒272–8516　千葉県市川市国府台１–７–１
e-mail：domani-e@hospk.ncgm.go.jp
（2019年８月13日受付，2019年11月22日受理）
Clinical Investigation of New Drugs for Schizophrenia
Tetsuro Enomoto† and Miho Nakatsubo*, Department of Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine, ＊Clinical Trial Unit, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine
（Received Aug.13, 2019, Accepted Nov.22, 2019）
Key Words：clinical investigation, schizophrenia, antipsychotics, cognitive impairment, placebo response

図１　初めて治験を勧められた被験者候補

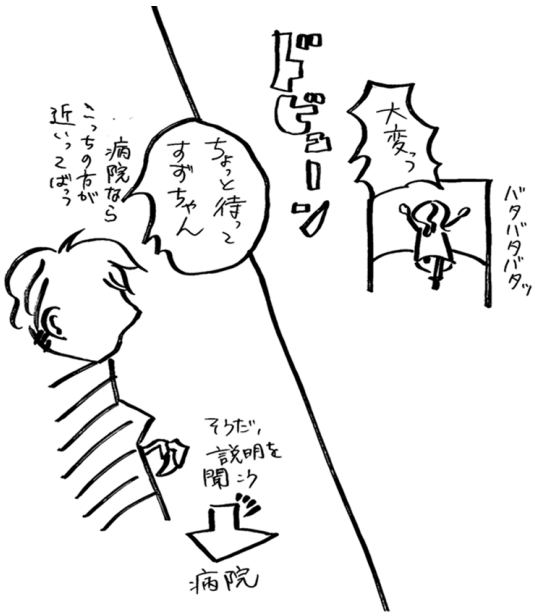

図２　再度治験の説明を聞こうと病院へ向かう

図３　治験管理室で治験コーディネーターから治験の説明を受ける

図４　詳細に治験の説明を聞いた後での反応

図５　たとえプラセボに割り当てられても

動物モデルがないため薬剤開発の成功率が低く，投資した開発費が回収できないことにある．精神・神経疾患領域への期待，アカデミアとの連携の必要性，企業間の費用対効果を考慮した治療法開発のための共通課題に対する連携体制への企業からの期待が高く，精神・神経疾患領域における新しい産学官連携体制の構築が治療法開発の推進に必要である」．

治験の被験者候補の実際

外来受診時にCIASに対する治験を勧められた被験者候補が，治験についてどのように受け止め，考え，そして反応したのかを主治医に説明するために，本人自ら図に描き外来に持参してくれた（図１–図５）．

ある火曜日の外来診察時に，主治医から被験者候補本人と家族へ現在実施中の治験について概要を説明し，興味があれば次回受診時に治験コーディネーターから詳細な説明を聞いて欲しいと話した．５日後の日曜日，当直医に電話があり「主治医から治験の話をされ，やってみようと思っていたが，家族に反対された．主治医に騙（だま）されているのではないかと考えてしまう」との訴えがあった．当直医から，再度外来で主治医と相談するよう勧めた．予約より１

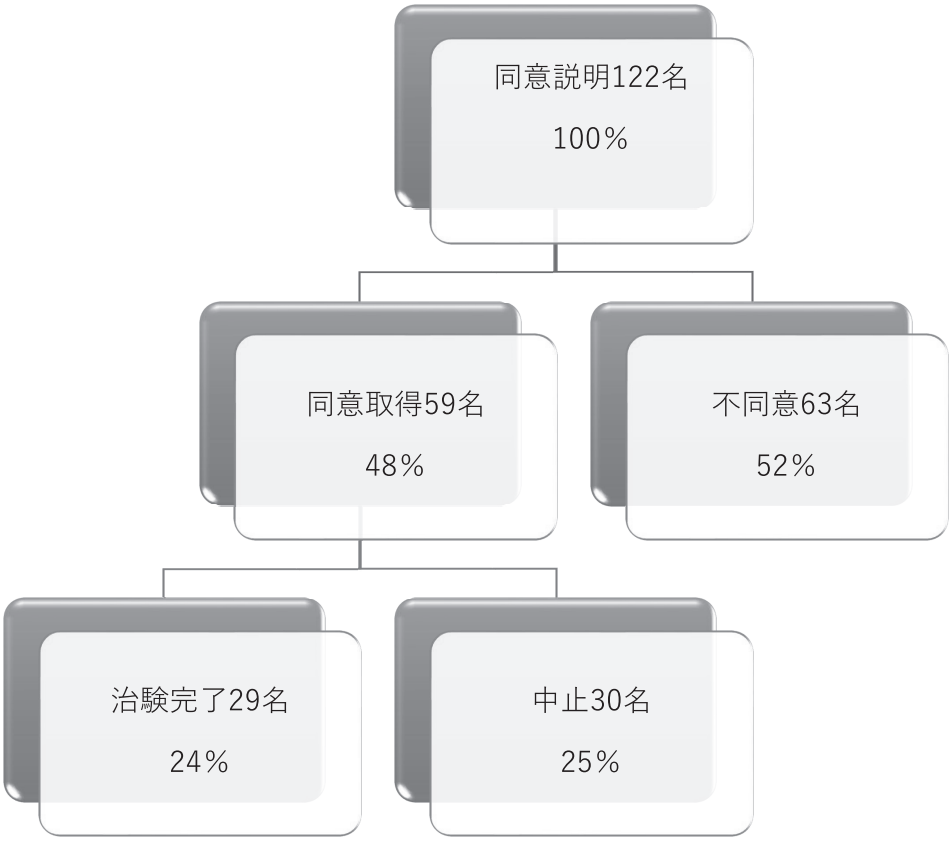

図６　同意説明から同意取得・治験完了に至る流れ

週間早く来院し「前回新しい薬の話が出て，いろいろな人に話したらいろいろなことを言われて混乱してしまった．それを漫画にして持って来ました」と図１，図２を持参した．そこには治験に対する肯定的な解釈（「人の役に立ちたい」「先生は治験が私に良いと思って勧めている」）が記されていると同時に，否定的，被害的な解釈（「治験は人体実験」「廃人になるのはいや」）が混在していた．その日に治験コーディネーターから同意説明文書を用いて家族と共に詳細な説明を受けた（図３，図４）．翌日患者は書店の脳トレコーナーに行き，プラセボに割り付けられても認知機能が改善するようにとトレーニング本を物色した（図５）．

治験を受託する施設側の実際

国立国際医療研究センター国府台病院（当院）では，治験管理室開設以来，統合失調症対象の治験を数多く実施してきた[10]．これまでの経験から，統合失調症を対象とした治験には独特の難しさがあると認識するようになった．その難しさについて調査した結果を以下に示す[11]．2008年度から2014年度までの７年間に，当院治験管理室で実施した統合失調症を対象とした治験は21プロトコールであった．そのプロトコールの内訳は第Ⅰ相試験３，第Ⅱ相試験３，第Ⅲ相試験14，第Ⅳ相試験１であり，年齢別では成人対象が17，小児対象が４であった．また剤形別でのプロトコール数は経口剤15，注射剤６であった．

治験の同意説明から同意取得・治験完了に至る流れを図６に示した．同意説明から治験完了まで到達できたのは24％（29/122）であった．治験コーディネーターが同意説明文書を用いて被験者候補122名に説明して同意が得られなかったのは63名（不同意率52％）だった．同意が得られなかった理由はさまざまである．実臨床で使用できる既存の薬がある場合は「治験薬でなくてもほかの薬がたくさんあるから治験はやりません．」と断られてしまった．病識が乏しい場合には「私はそういう病気だと思っていないから，そういう薬は必要ない」と断られ，被験者候補が被害的になりやすいと「毒を盛られる」「人体実験をされるのは嫌です」と断られた．たくさんの情報をいっぺんに処理できないという症状があると，同意説明文書を用いた説明が，被験者候補にとって情報過剰になってしまい混乱をきたすこともあっ

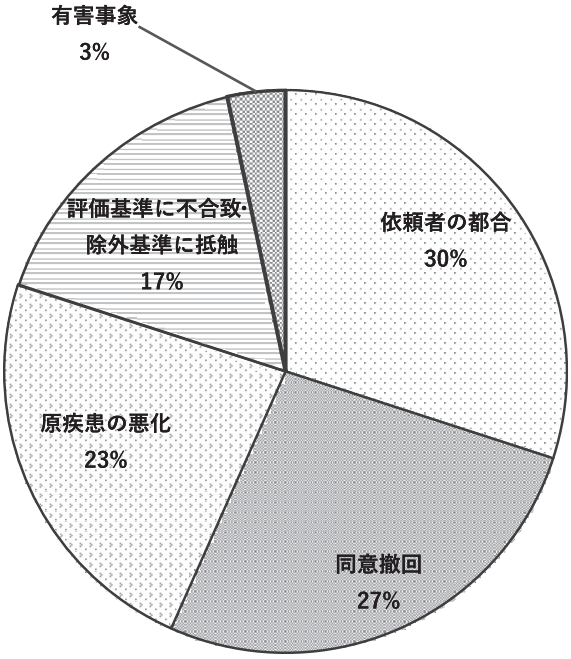

図７　統合失調症を対象とした治験の中止理由

た．またプロトコール上の制約が影響する場合もあった．近年の統合失調症を対象とした治験はほとんどがプラセボ対照試験であり，前治療薬（抗精神病薬）を中止して休薬期間を設ける場合がある．プラセボ使用に関して，被験者候補や代諾者が「現在病状が悪いのだから，効くのかどうかわからない治験薬を使うのはリスクが高い」「有効成分が含まれていないと回復が遅れてしまう」と考える場合は，同意が得られなくなる可能性が高くなった．治験参加に入院が必須である場合は「入院は嫌だ」と同意が得られないこともあった．

同意取得できても，治験のスクリーニング時点や治験開始後に中止となる場合も少なくなかった．同意取得59名中治験を完了できなかったのは30名（中止率51％）であった．

図７に中止理由を示した．「依頼者の都合」による中止は９名（30％）であった．これは国際共同治験実施中，他国における治験の中間解析の結果，プラセボと比較して有効性を認める成績が得られず中止となったものである．治験開始後の「同意撤回」による中止は８名（27％）だった．当院で実施する統合失調症を対象とした治験では，被験者候補のみならず代諾者からの同意も得ている．しかし，同意した代諾者以外の家族が治験参加に反対して中止に至った例もあった．

新薬の開発を成功させたい治験依頼者は，当然のことながら「欲張り」である．主要評価項目以外に多数の副次的評価項目をプロトコールに盛り込んでいる．そのため１回の治験来院日に行う評価や検査が多数組み込まれている．精神症状の評価はほとんどのものが，医師や心理士の面接によって行われる．症状の評価のための診察時間が長時間になることから，被験者にとって１日がかりの大仕事になってしまうことが少なくない．これに耐えきれず同意撤回に至る場合もあった．

治験開始後に，とくにプラセボ対照試験では，「原疾患（統合失調症）の悪化」のために中止になることがあり，７名（23％）がその理由で中止となった．「評価基準に不合致・除外基準に抵触」での中止は５名（17％）だった．血液生化学検査や心電図などのスクリーニング検査の結果で治験の除外基準に抵触したり，自殺企図の既往や自殺念慮の強さによって除外基準に抵触したりすることもあった．もちろんどの治験でも共通のことであるが，何らかの「有害事象」が生じて中止になることもあり，それは１名（３％）だった．

治験を遂行する上で支障をきたすプロトコール上の制約もある．被験者をリクルートする医師と症状を評価する医師が別になっている治験では，医師の空き時間の都合をつけるのが難しくなり，被験者の来院日程調整が煩雑となる．また，精神症状の評価を医師が行い，認知機能の評価を心理士が行うなど評価者が複数になる場合も日程調整は煩雑になり，治験遂行がかなり困難になる場合もある．

おわりに

中林[8]は，治験等臨床試験での有効性の証明には，
①よく計画され，適切に実施された臨床試験であること，
②事前に計画された主要解析による統計学的に有意な結果が得られること，
③得られた結果の臨床的意義があること，の３条件が必要だとしている．

しかし，治験の被験者がプラセボに割り付けられ，プラセボ効果で病状が改善したとしても，それは治療現場としてはむしろ歓迎すべきことなのである．病状の悪化を望む者はいないのであるから．プラセボ反応性が高くとも，それに負けない有効性を示すことのできる新薬の開発を期待したい．

治療薬開発に関する報告は数多くなされている

が，被験者候補や治験を受託する施設側の実際について言及した報告は数少ない．精神・神経疾患領域における治療法開発の推進のために新しい産学官連携体制構築の必要性は理解できるが，被験者候補の疾患特異性や治験を受託する施設側への配慮も忘れてはならないであろう．

〈当院の治験は，当院の受託研究審査委員会の承認（倫理審査）を得て行われている．本論文発表にあたり個人情報保護に十分配慮した．本論文の一部は第69回国立病院総合医学会（札幌）にて発表したものである．〉

謝辞　図の掲載を快諾していただいた当科ユーザー鈴木すず氏（ペンネーム）とご家族に深謝申し上げます．また，治験の推進に奮闘努力する国立国際医療研究センター国府台病院　治験管理室の中里英人氏，平田直子氏，鈴木優生氏，樋口久晃氏，山川幸子氏，鈴木明日香氏，秋田順子氏に感謝いたします．

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし．

［文献］

1）村崎光邦．向精神薬開発秘話．初版．東京：星和書店；2018.
2）榎本哲郎，伊藤寿彦，関根慶輔ほか．治療抵抗性統合失調症55例に対するclozapine使用経験．精神経誌 2013；**115**：953–66.
3）大森哲郎．統合失調症の薬物療法 –新規薬は本当に優れているのか–．精神経誌 2013；**115**：774–81.
4）Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia : new targets to help different symptom domains. J Clin Psychiatry 2014 ; **75 (Suppl 1)** : 21–26.
5）Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al. CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. Arch Gen Psychiatry 2007 ; **64** : 633–47.
6）古関竹直，中林哲夫．統合失調症治療薬の臨床開発の動向と課題．分子精神医 2015；**15**：259–65.
7）中林哲夫．精神神経疾患領域における臨床試験の現状，動向，そして課題．臨精医 2014；**43**：1705–15.
8）中林哲夫．【rTMSの国内導入の展望と課題】精神神経疾患を対象とした臨床試験の特徴と留意点 –大うつ病性障害を中心に –．精神誌 2015；**117**：110–9.
9）日本学術会議 臨床医学委員会 脳とこころ分科会．精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関する提言．2017. www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t247-4.pdf.
10）榎本哲郎，牧山　稔．中坪美帆ほか．国府台病院の治験施設支援機関活用法．医療 2014；**68**：386–91.
11）中坪美帆，原田めぐみ，石津千尋ほか．統合失調症を対象とした治験の難しさ．国立病院総合医学会講演抄録集 2015；**69回**：P1,2–379.