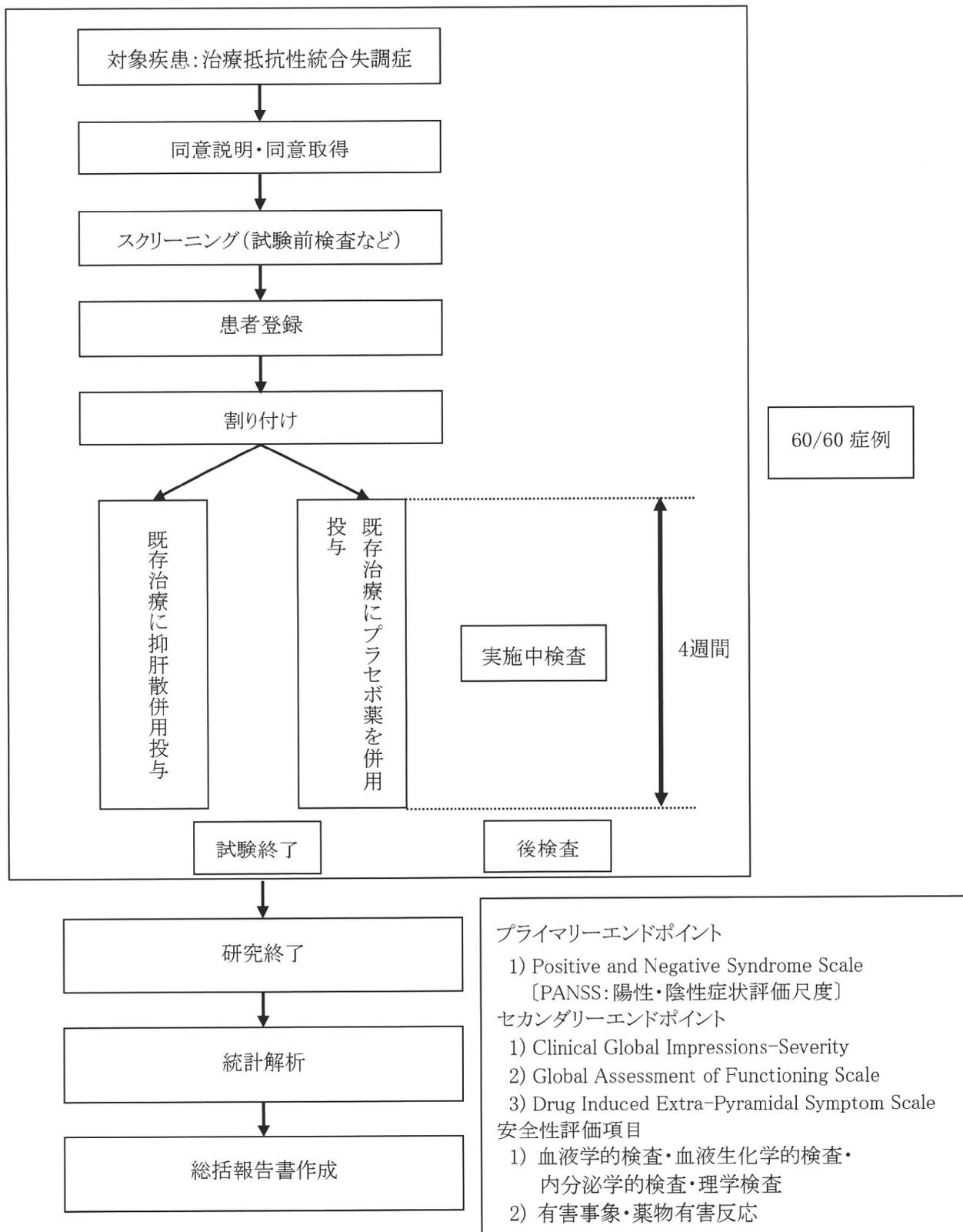


【用語の定義】

- 1) 研究代表者：
本臨床試験を統括する者〔島根大学精神医学 教授 堀口 淳〕
- 2) 研究分担者：
厚労科研費研究 堀口班のメンバーとして試験の遂行を分担する者
- 3) 試験責任医師：
各実施医療施設において本試験の責任をもつ者
- 4) 試験担当医師：
各実施医療施設において本試験の実施を担当する者で、試験期間を通じて被験者の治療・観察を行う
- 5) 試験協力者：
本臨床試験の遂行のために各実施医療機関や事務局において協力する者
- 6) スクリーニング：
本試験への参加の適格性、すなわち選択基準の全ての項目を満たし、全ての除外基準に該当しないことを確認するための調査
- 7) 試験前検査：
同意取得後、ベースラインを設定するために行う検査及び調査のこと
- 8) 実薬：
ツムラ抑肝散エキス顆粒
- 9) プラセボ：
実薬の効果を見るための、実薬の成分を含まず実薬と識別不能とした剤形

◆ シェーマ



◆試験スケジュール

	同意 説明 ・ 取得	スクリー ニング	登録	投与 開始前	治療期間			投与開始 4週後 (終了時) 又は 中止時
					投与 開始 1週後	投与 開始 2週後	投与 開始 3週後	
検査許容期間		登録前 7日 以内		投与開始 から 7日以内	±2日	±2日	±2日	+3日
患者背景 の調査	◎	◎		◎				
登録・割付			◎					
PANSS		◎		◎	◎	◎	◎	◎
CGI-S		◎		◎	◎	◎	◎	◎
GAF				◎	◎	◎	◎	◎
DIEPSS				◎	◎	◎	◎	◎
血液検査		◎		◎				◎
理学検査		◎		◎	◎	◎	◎	◎
有害事象					随時			

1. 試験の背景と意義

1.1. 背景

統合失調症は生涯罹患率が約0.8%であり、精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。1950年代に抗精神病薬が開発されて以来、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流となっている。さらに近年、非定型抗精神病薬が開発されその有効性が期待されていた。しかし、現在においても抗精神病薬による治療にもかかわらず、病状が改善しない難治性や予後不良の統合失調症患者が存在するのも事実である。難治性や予後不良の統合失調症症例の中には、脳室の拡大や大脳皮質の萎縮などの脳器質変化が強く認められる群が存在し、その脳器質変化は進行性的のものであることが明らかになりつつある。従って、近年は従来の統合失調症の発症機序としてのドパミン仮説をもとにした新規治療薬の開発の他に、脳器質変化の進行を阻止する目的とした神経保護作用に重点を置いた治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘され始められつつある。

2005年、岩崎らの“J Clin Psychiatry”での報告以来¹⁾、漢方薬の抑肝散の認知症周辺精神症状に対する有用性が世界的に注目され、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺精神症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。我々は抑肝散が、境界性人格障害の衝動性や攻撃性の軽減に有効であったこと、遅発性ジスキネジアの治療効果があったこと、難治性統合失調症の症状改善に有効であったことをオープン試験ではあるが明らかにし、すでに報告した²⁻⁴⁾。抑肝散は7種の生薬によりなる漢方薬であるため、これらの治療効果を基礎薬理的に解明することは困難である。しかしながら、現在、様々な研究機関においてその作用機序の解明のための基礎研究がなされており、抑肝散には神経保護作用がある可能性が示唆されている。本試験においては、統合失調症の治療薬として臨床的にも抑肝散が有用であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを試験目的とする。なお、本試験は「臨床研究に関する倫理指針」（平成21年4月1日施行）に準じて実施する。

1.2. 意義

抑肝散は、既に厚生労働省より承認を受け、販売されている医療用医薬品であり、神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症などの治療に対して臨床で使用されている。また、近年では、その作用スペクトルの広さから、境界性人格障害、遅発性ジスキネジア、難治性統合失調症などの精神科疾患への応用がされている薬剤である。

今回、治療抵抗性症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例）に対し、抑肝散を投与することにより、抗精神病薬治療の限界を呈している治療抵抗性統合失調症に対しての、漢方薬併用治療法が確立される。さらに、抗精神病薬の多剤大量処方を抑制し、その適正使用による医療経済的効果は極めて甚大である。

2. 試験の目的

治療抵抗性統合失調症症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例）に対する抑肝散の有用性と安全性について探索的に検討する。

3. 対 象

3.1. 対象症例

統合失調症と診断された治療抵抗性症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例）

3.2. 選択基準

- 1) DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された治療抵抗性症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例）
- 2) 受診区分：入院
- 3) 性別：不問
- 4) 年齢：20歳以上59歳以下（同意取得時）
- 5) 試験担当医師により同意説明文書を用いて本試験の内容について説明を受けたのち、本試験の検査、観察項目の実施に先立ち、本人から文書による同意が取得できた症例
- 6) 現在のDSM-IV-TR診断基準による統合失調症の病型が、妄想型（295.30）、緊張型（295.20）、鑑別不能型（295.90）である症例（別紙2参照）
- 7) スクリーニング検査において、PANSS合計点が60点以上の症例
- 8) スクリーニング検査において、PANSS陽性症状評価尺度の5項目（P1：妄想、P2：概念の統合障害、P3：幻覚による行動、P5：誇大性、P6：猜疑心/被害妄想）のうち、2項目以上で4（中等度）以上の症例
- 9) 以下のすべての状況を満たし、試験担当医師が治療抵抗性統合失調症と確認した症例
 - ・スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が6週間以上であること
 - ・現在のエピソードの症状が再発前の症状より明らかに悪化していること
 - ・陽性症状の発現が認められるために治療の変更が必要であること
- 10) スクリーニング検査において、概括重症度（CGI-S）が4点（中等度）以上の症例
- 11) 治療抵抗性の症例（次の基準が該当する症例）
 - （1）抗精神病薬を単剤ないし複数使用し、いずれの期間もクロルプロマジン換算600mg/日（ハロペリドール換算12mg/日）以上に相当する投与量で6週間以上の治療を受け、いずれにおいても有意な症状の軽減がないあるいは（2）スクリーニング検査前6週間以内にクロザピンの投与を受けた症例（別紙3参照）
- 12) 服薬を遵守できると試験担当医師が判断した症例

【選択基準の設定根拠】

- 1)・11) 対象疾患登録のため
- 2) 薬剤管理、検査の遂行のため入院での実施とした。また、入院患者のみで必要症例数を確保可能と判断されたため
- 3) 被験薬の薬効評価に影響がないと思われるため
- 4) 本人の意思により、インフォームド・コンセントをなし得る年齢を考慮し、20歳以上と設定した。

また、認知症患者が入らないように59歳以下とした。

- 5) 被験者の安全性確保のため
- 6)～10)・12) 有効性評価の感度を高めるため

3.3. 除外基準

- 1) 昏睡状態の症例
- 2) バルビツレート酸誘導体、麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある症例
- 3) アドレナリン投与中の症例
- 4) 被験薬（抑肝散）に対し過敏症の既往歴のある症例
- 5) 低カリウム血症の既往を有する症例
- 6) DSM-IV-TR 診断基準による統合失調症の病型が、解体型（295.10）、残遺型（295.60）、統合失調症様障害（295.40）、統合失調感情障害（295.70）の症例
- 7) 統合失調症以外に第I軸の精神疾患を有する症例で、主診断が統合失調症以外の症例
- 8) 境界性人格障害の症例
- 9) 精神遅滞または脳器質障害の症例
- 10) 現在 DSM-IV-TR 診断基準による物質乱用あるいは物質依存の症例
- 11) 悪性腫瘍を合併する症例
- 12) 高度の心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、肺疾患、およびその他の患者の生命に影響を及ぼすと判断される疾患を合併する症例（ここで言う高度とは患者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度）
- 13) 試験薬投与前（4週以内）に、医療用漢方製剤を服用した（便秘薬などを含む）症例
- 14) 妊婦、妊娠の可能性のある症例、妊娠を希望している症例、授乳している症例
- 15) 経口投与が不可能な症例
- 16) 試験薬投与前3ヶ月以内に他の治験や臨床試験に参加していた症例
- 17) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例

【除外基準の設定根拠】

- 1)～5)・11)～12)・14)・17) 被験者の安全性確保のため
- 6) 有効性評価の感度を高めるため
- 7)～10) 対象疾患登録のため
- 13) 有効性評価に及ぼす影響を除外するため
- 15) 承認された用法であるため
- 16) 安全性、有効性の評価において他の治験薬や臨床研究の影響を除外できない可能性があるため

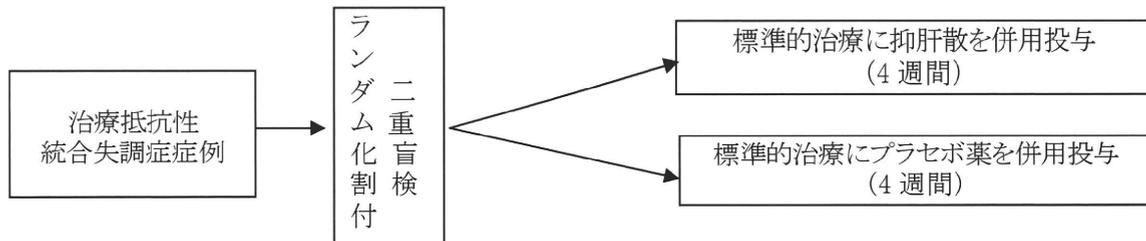
4. 症例登録と割付

4.1. 試験デザイン

中央登録による2群のランダム化二重盲検比較試験〔多施設共同・プラセボ対照試験〕

<同意取得>

<登録>



4.2. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該施設の倫理審査委員会又は中央倫理審査委員会（島根大学医学部附属病院医の倫理審査委員会）での承認が得られた後、倫理委員会承認通知書の写し、「施設登録依頼書」及び「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、データセンターにFAXにて送付する。
- 2) データセンターは施設登録並びに臨床検査基準の登録を行い、「施設登録完了連絡書」及び「臨床検査基準値登録完了連絡書」を試験責任医師にFAXで送付する。

4.3. 症例登録

以下の手順に従い被験者を登録する。

1) 同意取得

対象となる被験者に対し、試験内容について、別に定める同意説明文書に基づいて十分に説明し、被験者が内容をよく理解したことを確認した上で本試験への参加について、被験者の自由意思による同意を文書で得るものとする。

2) 被験者名簿の作成

各施設の試験責任医師又は試験担当医師又は試験協力者は、試験参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、被験者名簿に記載する。

3) スクリーニング検査の実施

試験責任医師又は試験担当医師は、試験参加に文書で同意を得た患者に対して、観察・検査項目とスケジュールに従ってスクリーニング検査を実施する。

4) 症例登録票の作成

選択基準の全ての項目に合致し、除外基準にいずれの項目にも該当しないことを確認した後、インターネット自動登録割付システム（EDC）へ必要事項を入力する。

- 5) EDCにおいて、適格性が自動的に判断され、適格の場合に、薬剤の割付が行われる。この際、登録センターより登録番号および交付する薬剤番号が伝えられる。この時点で「登録」がなされたものとする。

なお、症例登録時には個人を特定するためのカルテID番号や被験者略名（イニシャル）の記入は行わず、「性別、生年月日、被験者識別コード」の最小限の被験者情報で登録を行い、登録センターが発行する登録番号で以後の情報のやりとりを実施し、被験者の個人情報第三者

に漏れることのないようプライバシーの保護に努める。

WEB登録センター（大阪大学医学部附属病院 データセンター）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15

TEL：06-6879-6551 FAX：06-6879-6538

E-mail：mirai@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

6) 薬剤管理事務局は、試験開始の前に予め全ての実施施設に4例分1セットの試験薬を試験薬管理票とともに送付しておく。なお、4例終了した施設でさらに新たな症例の登録が見込まれる施設はデータセンターに連絡し、薬剤管理事務局より新たに4例分の試験薬を送付する。

7) 症例登録票を送付した試験担当医師はこれらの内容を確認後、送付された治療薬により治療を開始する。

4.4. 割付方法

割付は、施設を考慮したブロックランダム化法により実施する。薬剤割付責任者が予め作成した割付表を用いて行う。割付表および緊急時の対応のための緊急コード票は、薬剤割付責任者が開封あるいは開票時まで厳密に保管する。

5. 治療方法

5.1. 試験薬

1) 試験薬名

ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）またはプラセボ

2) 薬効成分剤型等

(1) 実薬

薬剤名	ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)
規格・含量	本品 7.5g 中、以下の割合の混合生薬の乾燥エキス(日局ソウジュツ 4.0g 日局ブクリョウ 4.0g 日局センキュウ 3.0g 日局トウキ 3.0g 日局サイコ 2.0g 日局カンゾウ 1.5g 日局チョウトウコウ 3.0g) 3.25g を含有する。
剤型・包装	顆粒剤。1包 2.5g のヒートシール包装
保管条件	薬の品質を保つため、出来るだけ湿気を避け、直射日光の当たらない涼しい所に保管すること。

(2) プラセボ

薬剤名	ツムラ抑肝散エキス顆粒プラセボ
規格・含量	デキストリン、乳糖等に食品添加物で実薬と識別不能とした顆粒剤
剤型	顆粒剤。1包 2.5g のヒートシール包装
保管条件	薬の品質を保つため、出来るだけ湿気を避け、直射日光の当たらない涼しい所に保管すること。

3) 試験薬の交付、搬送

4例分1セットの試験薬を試験薬管理票とともに送付しておく。なお、4例終了した施設でさらに新たな症例の登録が見込まれる施設はデータセンターに連絡し、薬剤管理事務局より新た

に4例分の試験薬を送付する。

4) 試験薬の保管・管理

施設の試験薬管理者は試験薬を適切に保管・管理するとともに、試験薬の使用状況及び試験の進行状況を管理するため、試験薬管理票に必要事項を記録する。

5) 未使用試験薬（残薬）について

残薬は、試験薬管理票にその数を記録する。試験終了後、残薬は試験薬管理者の責任のもと破棄する。（試験薬管理票に残薬破棄日を記録すること）

試験終了後、引き続き抑肝散を投与する場合は、通常診療として処方し、残薬は使用しない。

6) 試験薬管理票の提出

試験が終了した時点で、試験薬管理票を薬剤管理事務局に提出する。

5.2. 投与方法

試験開始からすべての投与内容は変更しない（内科薬などを含む）。但し、風邪薬、抗生剤、整腸剤、睡眠薬など必要となった場合はこの限りではない。

試験薬を1日3回食前または食間に、原則として1回2.5gを経口投与する。

なお、症状により1日2回朝夕食前または食間への減量も可とする。その旨を症例記録画面に入力する。

5.3. 投与期間と観察期間

投与期間：4週間

観察期間：4週間

5.4. 併用薬、併用療法

1) 併用禁止薬、併用禁止療法

試験期間中（登録時から試験終了までの間）、すべての漢方薬の併用は禁止とする。

試験期間中、電気痙攣療法の実施を禁止する。

2) 併用制限薬

上記の併用禁止薬以外に治療期間中、下記薬剤の併用を認めるが、用法・用量の変更ならびに新たな使用は行わない。また、有害事象などでやむを得ない場合、試験担当医師の判断で治療薬の減量を認めることとする。

治療期間中に使用したすべての以下に指定した併用薬剤についてその名称と量を症例記録画面に入力する。

(1) 抗精神病薬

(2) 抗パーキンソン薬

(3) 抗不安薬

(4) 睡眠導入剤

(5) 抗うつ薬

(6) 気分安定薬

(7) 精神刺激薬

3) 合併症治療薬

合併症治療薬については漢方製剤を除いて制限を定めない。

5.5. プロトコール治療の中止の取扱い

1) 中止基準

患者本人又は家族から同意が撤回された場合は、無条件で速やかに中止する。

下記のような症例が発生した場合は、試験担当医師の判断により試験を中止する。

(1) 精神症状の著しい悪化が認められ、試験担当医師が試験継続が困難であると判断した場合。この場合、有害事象として報告する。

(2) 重大な有害事象が発現し、試験担当医師が試験継続が困難だと判断した場合

(3) 罹患している他の疾患が悪化し、試験担当医師が試験継続が困難だと判断した場合

(4) 開始後、除外基準に該当することが判明した場合、または対象として不適切であることが判明した場合

(5) 開始後、明らかに誤った投薬方法で行っていることが判明し、指導を行ったにもかかわらず、それに従わなかった場合。試験担当医師は、1週毎に服薬状況を把握し、服薬率が50%に満たない場合は、試験を中止とする。

(6) 試験期間中に除外基準に抵触した場合、安全性確保のため試験担当医師の判断により試験を中止する。この場合、逸脱には該当しない。

(7) その他、試験担当医師が試験継続が不適切であると判断した場合

2) 中止手順

服薬を中止した日を中止日とする。中止の場合、その理由、処置および経過等を症例記録画面に入力し、被験者の同意を得た上で、終了時に予定していた検査、調査等を実施して症例記録画面に入力する。なお、安全性上の問題が生じ中止した場合においては、適切な処置、検査および調査を実施する等、被験者の安全性確保に努める。中止後も、被験者に対して、得られたデータ、結果をもとに最善の治療を行う。

6. 検査・観察項目および時期

6.1. 患者背景

- 1) 被験者識別コード
- 2) 同意取得年月日
- 3) 生年月日
- 4) 性別
- 5) 血圧
- 6) 抗精神病薬の投与量（薬剤名、投与量）
- 7) 統合失調症期間（ヶ月）
- 8) 治療期間（ヶ月）
- 9) サブタイプ

- 10) 合併症
- 11) 特記すべき既往歴（当該試験に影響を及ぼす可能性のあるもの）
- 12) 薬物アレルギーの有無
- 13) 併用薬

6.2. 登録時検査項目（登録前7日以内）

1) 血液学的検査

赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、血小板数（PLT）、ヘモグロビン（血色素量：Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、末梢血液像（白血球分画）

2) 血液生化学的検査

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（AST〔GOT〕）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ALT〔GPT〕）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）、血清総ビリルビン（T-BIL）、総コレステロール（TC）、トリグリセリド（中性脂肪：TG）、血糖値、電解質（Na、K、Cl、Ca、無機リン）

3) 内分泌学的検査

プロラクチン（PRL）、甲状腺機能（f-T3、f-T4、TSH）

4) 理学検査

浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無

6.3. 観察項目

1) Positive and Negative Syndrome Scale〔PANSS：陽性・陰性症状評価尺度〕（別紙4）

- (1) Total Score〔総点〕
- (2) Positive Score〔陽性尺度〕
- (3) Negative Score〔陰性尺度〕
- (4) General Score〔総合精神病理評価尺度〕

2) Clinical Global Impressions〔CGI：臨床全般印象度〕（別紙5）

- (1) Severity of Illness〔CGI-S：疾患重症度〕

3) Global Assessment of Functioning Scale〔GAF：機能の全体的評価尺度〕（別紙6）

4) Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale〔DIEPSS：薬原性錐体外路症状評価尺度〕（別紙7）

6.4. 安全性観察項目

1) 血液学的検査・血液生化学的検査・内分泌学的検査・理学検査

(1) 血液学的検査：

赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、血小板数（PLT）、ヘモグロビン（血色素量：Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、末梢血液像（白血球分画）

(2) 血液生化学的検査

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（AST〔GOT〕）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ALT〔GPT〕）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）、血清総ビリルビン（T-BIL）、総コレステロール（TC）、

トリグリセリド（中性脂肪：TG）、血糖値、電解質（Na、K、Cl、Ca、無機リン）

(3) 内分泌学的検査

プロラクチン（PRL）、甲状腺機能（f-T3、f-T4、TSH）

(4) 理学検査

浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無

2) 有害事象・薬物有害反応

試験期間を通じて、有害事象、薬物有害反応の発現の有無、症状およびその程度などを調査する。

6.5. 試験スケジュール

	同意説明・取得	スクリーニング	登録	投与開始前	治療期間			投与開始4週後(終了時)又は中止時
					投与開始1週後	投与開始2週後	投与開始3週後	
検査許容期間		登録前7日以内		投与開始から7日以内	±2日	±2日	±2日	+3日
患者背景の調査	◎	◎		◎				
登録・割付			◎					
PANSS		◎		◎	◎	◎	◎	◎
CGI-S		◎		◎	◎	◎	◎	◎
GAF				◎	◎	◎	◎	◎
DIEPSS				◎	◎	◎	◎	◎
血液検査		◎		◎				◎
理学検査		◎		◎	◎	◎	◎	◎
有害事象					随時			

7. 評価の基準および解析

7.1. 評価項目

7.1.1. プライマリーエンドポイント

1) Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS：陽性・陰性症状評価尺度]

7.1.2. セカンダリーエンドポイント

1) Clinical Global Impressions-Severity [CGI-S：臨床全般印象度－重症度]

2) Global Assessment of Functioning Scale [GAF：機能の全体的評価尺度]

3) Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale [DIEPSS：薬原性錐体外路症状評価尺度]

7.1.3. 安全性評価項目

試験期間中に発生した有害事象および薬物有害反応の発現頻度を群間比較する。

1) 有害事象の定義

有害事象とは、当該薬剤が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。

2) 調査方法

問診および観察により有害事象の有無を調査し、有害事象が認められた場合には、追跡調査を実施するとともに、以下の項目について症例記録用紙に記入する。

- (1) 有害事象名（病名、症状、検査値異常など）
- (2) 発現日および転帰日
- (3) 重篤度（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に従う）
- (4) 処置（治療の有無および治療内容）
- (5) 有害事象の転帰（1.回復（消失）2.軽快 3.未回復（不変）4.後遺症 5.死亡 6.不明）
試験終了時に判断する。
- (6) 被験薬との因果関係（1.明らかに関連あり 2.おそらく関連あり 3.関連なし 4.不明）

3) 重篤の定義

以下のいずれかに該当するもの

なお、重篤度の判定において重篤と判断された場合には、9.2.項に従い、緊急報告を行う。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 有害事象の治療のための入院の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来たすもの
- (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

4) 因果関係の判定基準と薬物有害反応の定義

有害事象ごとに試験薬との因果関係について、判定基準を参考にして以下の4段階で判定する。
なお、有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できないもの（因果関係が1、2、4のもの）を薬物有害反応とする。因果関係「3. 関連なし」と判定した場合は、その根拠を症例記録画面に入力する。

【因果関係の判定基準】

1:明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、確かな理由およびそれを裏付ける十分な証拠がある場合。
2:おそらく関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、かつ原疾患、合併症、併用薬剤等の本試験の当該薬剤以外の要因がほぼ除外される場合。
3:関連なし	時間的に相関関係がなく、原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法など他の要因によると考えられるなど、因果関係を否定する十分な根拠がある場合。
4:不明	因果関係評価のための情報不足により、判定ができない場合。

5) 試験終了後の追跡調査方法及びその期間

試験終了後も入院又は定期的外来受診により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、診療録に記載するとともに、追跡調査のデータとして研究事務局に報告する。研究代表者は、必要と認めた場合、そのデータを厚生労働省に報告する。

追跡調査期間は臨床研究終了後2ヶ月以上とし、定期的な受診を促す。なお、臨床試験終了後の定期的な受診で得られた追跡調査データは、解析には含めない。

7.2. 統計解析

以下に解析の指針を示す。ただし、詳細な解析方法については、統計解析責任者がデータの盲検下レビューの前までに統計解析計画書を作成し、データの盲検下レビューの結果に基づいて必要に応じて改訂し、開票前までに最終版を固定する。

7.2.1. 中間解析とそれに伴う試験の中止

1) 中間解析

中間解析は実施しない。

2) 治験の中止基準

中間解析を実施しないため、統計的視点での中止基準は設定しない。

7.2.2. 用いられる有意水準

1) 有効性

両側検定を行い、このときの有意水準は0.05とする。

2) 安全性

両側検定を行い、このときの有意水準は0.05とする。

3) 患者背景因子の均質性

両側検定を行い、有意水準は0.10とする。ただし、多重性の調整は行わない。

7.2.3. 解析対象集団

1) 定義

有効性評価項目における主たる解析対象集団は、修正型治療意図解析対象集団 (modified intention-to-treat analysis set) とする。また、副次的に試験実施計画書適合解析対象集団 (per protocol analysis set) での解析も行う。安全性評価項目における解析対象集団は、安全性解析対象集団 (safety analysis set) とする。以下に、各集団の定義を示す。

(1) 安全性解析対象集団

この集団は、試験薬が少なくとも1回投与され、かつ投与後に安全性の評価を受けた割付が行われたすべての被験者を含める。

(2) 修正型治療意図解析対象集団

この集団は、割付が行われ、試験薬が少なくとも1回投与され、スクリーニング検査のPANSSの評価及びスクリーニング検査後の少なくとも1回のPANSSの評価がなされ、重大な試験実施計画書違反をおかすことなく試験を完了したすべての被験者を含める。

(3) 試験実施計画書適合解析対象集団

この集団は、重大な試験実施計画書違反をおかすことなく試験を完了した修正治療意図解析対象集団の被験者を含める。

2) 症例のとり扱い基準

割付が行われたすべての被験者のとり扱いに関する詳細を以下に示す。

(1) 治療開始前中止・脱落例

治療開始前の中止・脱落例（「7.2.3. 2）（4）中止・脱落例」を参照）を治療開始前中止・脱落例とし、解析対象集団に含めない。

(2) 不適格例

選択基準に違反する症例、除外基準に抵触する症例を不適格例とする。

(3) 処置違反例

用法・用量違反、併用薬違反などをおかした症例を処置違反例とする。

(4) 中止・脱落例

同意撤回、選択基準に違反していた症例、除外基準に抵触していた症例、症状悪化や有害事象発現及びその他試験責任医師又は試験担当医師の判断で投与を中止した症例を中止例とする。試験と直接関係のない理由により、来院しなくなった症例を脱落例とする。

(5) 評価データ不完備例

評価データ不完備の症例などを評価データ不完備例とする。

3) 評価時期のとり扱い基準

試験実施計画書に規定した測定日との間に乖離がある場合、試験スケジュール表で決められた基準内に測定された場合のみ採用とする（ただし、安全性評価項目に関するデータに関してはこの限りでない）。なお、試験薬が投与された日を1日目とする。採用幅に複数のデータが存在する場合は、規定した測定時点に近いデータを優先とする。また、規定時前後に規定時からの差が同じとなるデータが複数ある場合は、有効性に関するデータは規定時の前のデータを優先し、安全性に関するデータは後ろのデータを優先とする。ただし、安全性データにおいて試験薬投与直前に複数のデータが存在する場合、試験薬投与開始時に近いデータを採用する。

7.2.4. 解析項目・方法

1) 症例の内訳

各解析対象集団の採否、除外理由を把握するため、割付が行われた被験者集団とその内訳・変容を図示する。また、中止・脱落例の記述と評価を行うため、試験薬群ごとに中止・脱落例数、中止・脱落理由別の頻度を集計する。各施設の登録例数の頻度及び記述統計量を算出する。

2) 患者背景情報、治療（試験薬・併用薬等）情報

患者背景、試験薬・併用薬等の使用状況を把握するため、患者背景情報、登録時検査結果、治療（試験薬・併用薬等）情報をはじめ、すべての有効性・安全性評価項目に関するすべての変数はデータの型に応じて適切な記述統計量を用いて投与群ごとに要約する。連続型変数に対する記述統計量として、症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、離散型変数に対

する記述統計量として、頻度と割合を用いる。とくに、患者背景情報について、データの特性に応じて、t 検定、Fisher の正確検定などを用いる。

3) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目に対する抑肝散の有効性を検討するため、スクリーニング検査からの各スクリーニング検査後の変化量に繰り返し測度に対する混合効果モデル (mixed-effect model for repeated measures: MMRM) をあてはめ、投与群ごとにその変化量の最小二乗平均を推定し、各投与後経過週において被験薬群とプラセボ群のその最小二乗平均の差と95%信頼区間を推定する。このとき、スクリーニング検査値を共変量、試験薬群、施設、治療開始後経過週 (1週、2週、3週、4週)、試験薬群と投与後経過週の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とし、分散共分散行列を無構造型とする。有効性の副次評価項目に対しても同様の解析を行う。また、スクリーニング検査からの各スクリーニング検査後の変化量をスクリーニング検査後の測定値に置き換えた場合のこれらの解析も行う。また、スクリーニング検査からの各スクリーニング検査後の変化量、スクリーニング検査後の測定値の経時的推移を群ごとにグラフに示す。

4) 調整解析

患者背景情報において投与群間で偏りが認められた項目、及び評価に影響を及ぼすと考える項目などを調整因子として主要評価項目に対する調整解析を行う。

5) 安全性評価項目

抑肝散の安全性を検討するため、有害事象、薬物有害反応の発現割合を推定し、群間比較を行う。また、有害事象 (自覚症状、他覚所見及び臨床検査値異常変動) の因果関係別、重篤度別、器官分類別、項目別などの集計を行う。一般臨床検査、理学検査に関しては、評価時期、投与群ごとに記述統計量を用いて要約し、経時的推移を検討する。とくに、一般臨床検査の異常値の割合、異常変動の割合、投与前後の正常・異常の推移について集計を行う。

6) 補助的解析

有効性の主要評価項目についての感度解析として、早期に中止・脱落した症例又は欠損値をもつ症例に対して、直近観測値補完 (last observation carried forward: LOCF) 法により欠損データを補い、スクリーニング検査からの各スクリーニング検査後の変化量に対して繰り返し測定値の分散分析を行い、スクリーニング検査からの投与4週後の変化量に対して、スクリーニング検査値を共変量、試験薬群、施設を因子として共分散分析を行う。

7) 盲検下レビュー

データ収集後、固定前の盲検下のデータを用いて、患者背景の分布状況、併用治療の状況などについて検討し、必要に応じて、解析方法を検討する。

8) その他

有効性及び安全性の評価項目について、必要に応じて部分集団解析、探索的解析を行う場合がある。

8. 症例の固定と開封

1) 症例の固定

試験実施計画書から逸脱した問題症例について、研究代表者を含む検討会の盲検化レビューにおいて協議し、有効性に関する解析症例および安全性に関する解析症例を決定する。

2) 開封

症例の固定後に薬剤割付責任者が割付票を開封する。

9. 被験者の安全性の確保

9.1. 基本的事項

被験者の登録に際しては、適切な選択基準を設定したうえで、登録の可否を判定し、安全性を確保できない被験者が登録されないようにする。試験期間中においては、回診時およびバイタルチェック等により、常に被験者の健康状態を把握できるようにするとともに、当該薬剤に関連すると考えられる安全性情報の収集、伝達に努める。さらに、有害事象が発現した場合には、当該薬剤投与の中止や被験者への適切な医療の提供を行うことで被験者の安全性を確保する。また、重篤な有害事象が発現した場合は、以下の手順に従い、試験の継続および中止の判断が適切に行われ、被験者の安全性を確保できるような体制を確保する。

9.2. 重篤な有害事象の緊急報告

1) 緊急報告の対象

次に該当する重篤な有害事象が緊急報告の対象となる。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの
- (3) 有害事象の治療のための入院の延長が必要となるもの
- (4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5) 先天異常を来たすもの
- (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

2) 発生時の処置

当該試験薬との因果関係の有無にかかわらず、重篤と判断された有害事象が発生した場合、適切な処置をとるとともに、次の手順で報告する。

(1) 緊急報告（1次報告）

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、試験担当医師は試験責任者に報告するとともに、24時間以内に「重篤な有害事象に関する報告書（1次報告用）」に所定事項を記入し、研究事務局にFAX送信する。また、担当者は、当該施設の長に報告する。

(2) 詳細報告（2次報告）

さらに、試験担当医師は「重篤な有害事象に関する報告書（1次報告用）」の未記入部分をすべて記入するとともに、より詳しい情報を記述した症例報告書（A4自由様式）を作成し、重篤な有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送またはFAX送信する。

3) 研究代表者の責務と効果安全性評価専門委員会の対応

研究代表者は重篤な有害事象に関する報告書の送付があった場合、効果安全性評価専門委員会に報告し、同委員長が必要と認めた場合に同委員会を緊急招集する。さらに、必要に応じて効果安全性評価専門委員会の審議を受け、試験薬剤との関連性についても評価を受け、試験の継続可否を決定するとともに、各実施機関への情報伝達についても決定する。

4) 緊急時の緊急コード票の開票

重篤な有害事象が発現し、割付薬剤の内容を明らかにする必要がある場合は、研究代表者の判断により、薬剤割付責任者が、当該症例の緊急コード票を開票し、その内容を研究代表者に連絡する。緊急コード票を開票した場合は、研究代表者と効果安全性評価専門委員会が協議し、当該症例の固定を行う。なお、効果安全性評価委員会の勧告により、研究代表者が試験全体の中止を決定した場合は、全症例の症例記録の固定を行う。

9.3. 本試験に参加することにより期待される利益および起こりうる危険性ならびに必然的に伴う負担感

本試験に参加し、実行試験薬が割り付けられ、さらにその期待通りの効果が得られた場合には、被験者の症状が軽減することにより、苦痛が軽減し、また、頻回の入院や長期入院などの患者とその家族の負担が軽減される。なお、本試験に参加することによる金銭的報酬はない。

抑肝散の起こりうる副作用（薬物有害反応）としては、間質性肺炎、偽アルドステロン症、ミオパシー、肝機能障害、黄疸、発疹、発赤、瘙痒や食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等の消化器症状を発現する可能性があるが、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確になる調査を実施していないため、発現頻度は不明である。その他、本試験に参加することによる不快な状態として、ランダム化のデザインのため、患者自身が実薬投与群、プラセボ投与群を選択できないこと、PANSSやCGI等、被験者に協力を依頼する評価項目が多く、被験者の手間が増えることがある。

10. 目標症例数と試験実施期間

1) 目標症例数

120例（実薬投与群：60例、プラセボ投与群：60例）

【目標症例数の設定根拠】

本試験の主要評価項目は、スクリーニング検査から投与4週後のPANSSにおける陽性部分尺度スコアの合計点の変化量である。本試験が世界初の統合失調症を対象とした漢方増強療法の二重盲検比較試験であるため、本主要評価項目をはじめその他の有効性に関する副次評価項目における抑肝散の効果を同様のデザインで検討した試験は他に存在しない。ただし、宮岡らの単施設のオープンラベル研究⁹⁾は、本試験に比較的近いデザインで実施されており、本試験における目標症例数の設計の一つの参考材料となり得ると考えられた。このオープンラベル研究では、スクリーニング検査から投与4週後のPANSS陽性部分尺度合計点の平均変化量についての抑肝散群およびコントロール群間の差は、論文中の要約統計量の値から判断すると約15、スクリーニング検査から投与4週後のPANSS陽性部分尺度合計点の変化量の標準偏差はおおよそ5であった。有意水準0.05、検出力0.9でこの差を検出するのに必要な症例数は数例程度であり、相当に少なかった。

ただし、本試験は、1) 多施設共同試験のため主要評価項目のバラツキはこの研究よりも大きくなる、2) 二重盲検の状態ではプラセボを比較対照としたこと、結果としてそのプラセボ効果により、スクリーニング検査から投与4週後の PANSS 陽性部分尺度合計点の平均変化量についての抑肝散群およびプラセボ群間の差が相当に小さくなる、といったことが予想され、上記の症例数よりも多くの症例数を必要とすると考えられた。したがって、ここでは、スクリーニング検査から投与4週後の PANSS 陽性部分尺度合計点の平均変化量についての抑肝散群およびプラセボ群間の期待される差（臨床的に意味のある差）を4、スクリーニング検査から投与4週後の PANSS 陽性部分尺度合計点の変化量の標準偏差を両群とも6で等しいと仮定し、この差を検出するのに必要な症例数を有意水準0.05、検出力90%で算出した。その結果、必要な症例数は1群49例であり、20%程度の脱落例を想定して1群60例（両群120例）を目標症例数と設定した。この目標症例数は、統合失調症を対象とした薬剤増強試験で推奨される例数40~100例を満たしている⁹⁾。因みに、上述の変化量の平均差及び標準偏差を用いて Cohen の d 統計量の値を算出すると0.67となる。

2) 症例集積期間

2011年3月~2013年2月（2年間）

3) 試験期間

2年間

11. 倫理的事項

11.1. 倫理原則の遵守

本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言（2008年10月）の精神を遵守し、かつ本試験実施計画書ならびに「臨床研究に関する倫理指針」（平成21年4月1日施行）に遵守して実施する。

11.2. 施設審査委員会の承認

本試験の実施に先立ち、施設審査委員会（倫理審査委員会、IRB など）または中央倫理審査委員会（島根大学医学部医の倫理委員会）にて、本試験の倫理性・科学的妥当性および実施の適否につき審査を受け、同委員会の承認を得た後、実施医療機関の長の許可を受け、本試験を実施する。試験の継続に関しても同様に医療機関の長の許可を受け、本試験を継続する。

11.3. インフォームドコンセント

1) 同意取得の時期と方法

試験担当医師は、対象となる被験者に対し、試験内容について、別に定める同意説明文書に基づいて十分に説明し、自ら説明文書及び同意書に説明年月日を記載し署名をし、被験者が内容をよく理解したことを確認したうえで本試験への参加について、被験者の自由意思による同意を文書で得るものとする。同意取得日を症例記録画面に入力するとともに、同意書を施設審査委員会など医療機関の定める部署へ提出するか、診療録に貼付し、同意書（写）を含む同意説明文書を被験者に手渡す。本試験参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、試験責任者等は当該情報を速やかに被験者に伝え、本試験に継

続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに文書に記載する。理由の如何に係らず、口頭での同意取得は行わないこととし、被験者本人が同意能力を欠く場合には、本試験の対象としないこととする。

2) 同意説明文書による説明事項

試験担当医師は、試験の内容などの下記事項について、同意説明文書を用いて被験者に説明する。

- (1) はじめに（前置き）
- (2) 治療抵抗性統合失調症について
- (3) この臨床試験とその意義について
- (4) あなたが被験者として選ばれた理由
- (5) 臨床試験の方法について
 - ・目的
 - ・試験期間
 - ・方法
 - ・試験スケジュール
 - ・検査・観察項目について
- (6) 予測される効果（効き目）と副作用、その他不快な状態について
- (7) 健康被害が生じた場合とその補償について
- (8) 試験参加に伴う費用負担について
- (9) 患者さんの個人情報保護ならびに記録の保存と試験結果の公表について
- (10) 試験への参加の自由と同意撤回の自由について
- (11) 他の治療方法について
- (12) 患者さんに守っていただきたいことについて
- (13) 試験終了後の対応
- (14) 資料の閲覧
- (15) この試験に係わる資金源、起こり得る利害の衝突や関連組織との関わり
- (16) この臨床試験の責任者について
- (17) 臨床試験に関する窓口

3) 同意説明文書の改訂

研究代表者は、本試験の当該薬剤に関連する安全性等に関する新しい情報を得た場合、速やかに医療機関の長または施設審査委員会に文書で報告し、必要な措置を講ずる。その際に、医療機関の長または施設審査委員会のいずれかが同意説明文書の改訂が必要と判断した場合には、速やかに改訂を行うこととする。同意説明文書が改訂された場合は、試験期間中の被験者に対しても新たな同意説明文書を用いて説明を行い、新たに文書による同意を得る。

4) 被験者の同意撤回

被験者が同意撤回した場合、その時点で治療を中止し、終了時検査を行う。家族またはそれに