



試験の目的

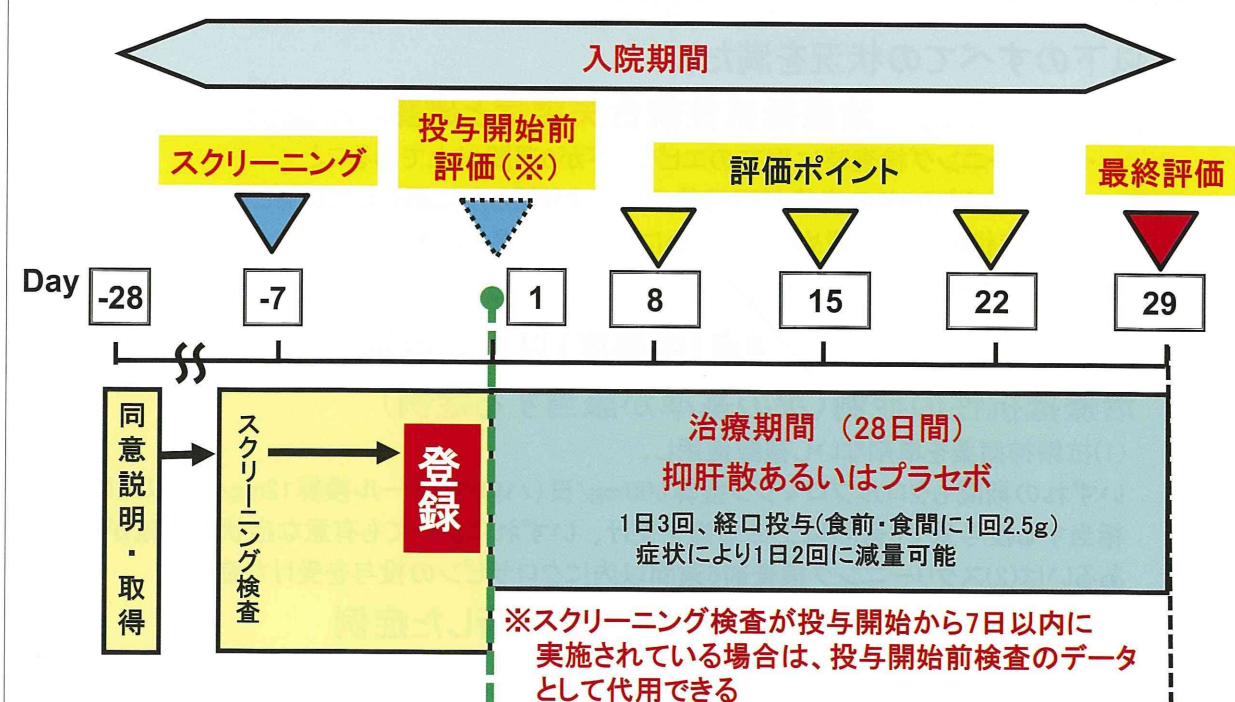
治療抵抗性統合失調症症例(抗精神病薬による治療にもかかわらず6週間以上病状の改善が認められない症例)に対する抑肝散の有用性と安全性について探索的に検討する。

主要評価項目	PANSS:陽性・陰性症状評価尺度 スクリーニングから投与4週後のPANSS陽性部分尺度 スコアの合計点の変化量
副次評価項目	CGI-S:臨床全般印象度-重症度 GAF:機能の全体的評価尺度 DIEPSS:薬原性錐体外路症状評価尺度

4



試験デザインと観察ポイント



5

選択基準 1/2

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. **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
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項目のうち、**2項目以上で4(中等度)以上**の症例

【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

6

選択基準 2/2

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
12. **服薬を遵守できると試験担当医師が判断した症例**

7

除外基準 1/2

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

8

除外基準 2/2

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**
(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

9

評価項目

<主要評価項目>

- ◆PANSS:陽性・陰性症状評価尺度

<副次評価項目>

- ◆CGI-S:臨床全般印象度-重症度
- ◆GAF:機能の全体的評価尺度
- ◆DIEPSS:薬原性錐体外路症状評価尺度

<安全性評価項目>

- ◆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
- ◆有害事象・薬物有害反応

10

PANSS 陽性陰性症状評価尺度

●陽性尺度(7項目)

- 1.妄想
- 2.概念の統合障害
- 3.幻覚による行動
- 4.興奮
- 5.誇大性
- 6.猜疑心
- 7.敵意

●陰性尺度(7項目)

- 1.情動の平板化
- 2.情動的引きこもり
- 3.疎通性の障害
- 4.受動性/意欲低下による社会的引きこもり
- 5.抽象的思考の困難
- 6.会話の自発性と流暢さの欠如
- 7.常同的思考

●総合精神病理評価尺度(16項目)

- 1.心気症
- 2.不安
- 3.罪責感
- 4.緊張
- 5.衝動性と不自然な姿勢
- 6.抑うつ
- 7.運動減退
- 8.非協調性
- 9.不自然な思考内容
- 10.失見当識
- 11.注意の障害
- 12.判断力と病識の欠如
- 13.意志の障害
- 14.衝動性の調節障害
- 15.没入性
- 16.自主的な社会回避

11

試験薬について

1. 実薬

試験薬名	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 日局ブクリヨウ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

試験薬名	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・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。

12

試験薬の投与について

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

投与方法: 1日3回、経口投与(食前・食間に1回2.5g)
(※症状により1日2回に減量可能)

投与群 : 実薬投与群 標準的治療 + **抑肝散**
 : プラセボ投与群 標準的治療 + **プラセボ**

投与期間: **4週間**

13

試験スケジュール

Visit Type	同意説明・取得	スクリーニング	登録時	投与開始前	投与開始	投与開始1週後	投与開始2週後	投与開始3週後	投与開始4週後(終了時)又は中止時
					Day1	Day8	Day15	Day22	Day29
Allowance		登録前7日以内		投与開始から7日以内		6~10	13~17	20~24	29~32
患者背景の調査	●	●		●					
選択・除外基準	●	●	●	●					
併用薬の調査(併用禁止薬・併用療法)	●	●	●	●		●	●	●	●
登録・割付			●						
試験薬投与					→				
PANSS		●		●		●	●	●	●
CGI-S		●		●		●	●	●	●
GAF				●		●	●	●	●
DIEPSS				●		●	●	●	●
血液検査		●		●					●
理学的検査		●		●		●	●	●	●
有害事象・薬物有害反応					→				
						【試験薬投与開始時から】			

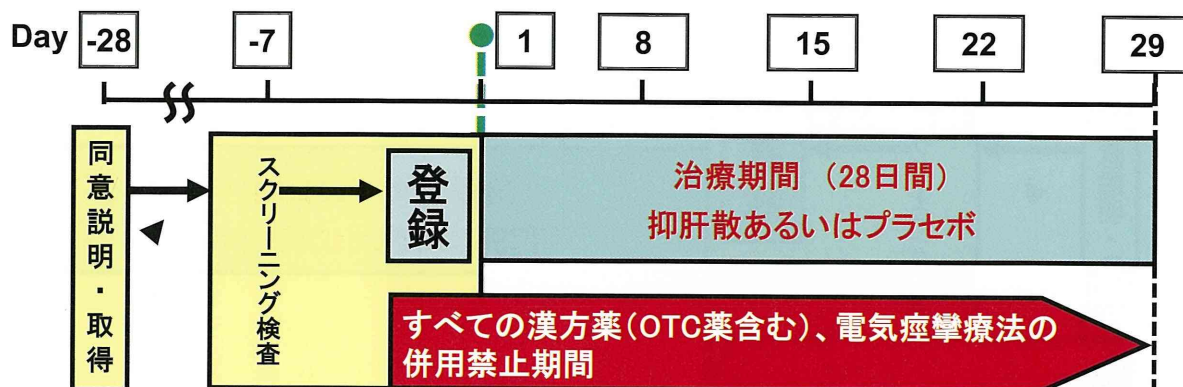
14

検査項目

血液学的検査	RBC、WBC、PLT、Hb、Ht、末梢血液像(白血球分画)
血液生化学的検査	AST[GOT]、ALT[GPT]、ALP、 γ -GTP、T-BIL、TC、TG、BS、電解質(Na、K、Cl、Ca、IP)
内分泌学的検査	プロラクチン(PRL)、甲状腺機能(f-T3、f-T4、TSH)
理学的検査	浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無

15

併用禁止薬・併用禁止療法



<併用禁止薬>

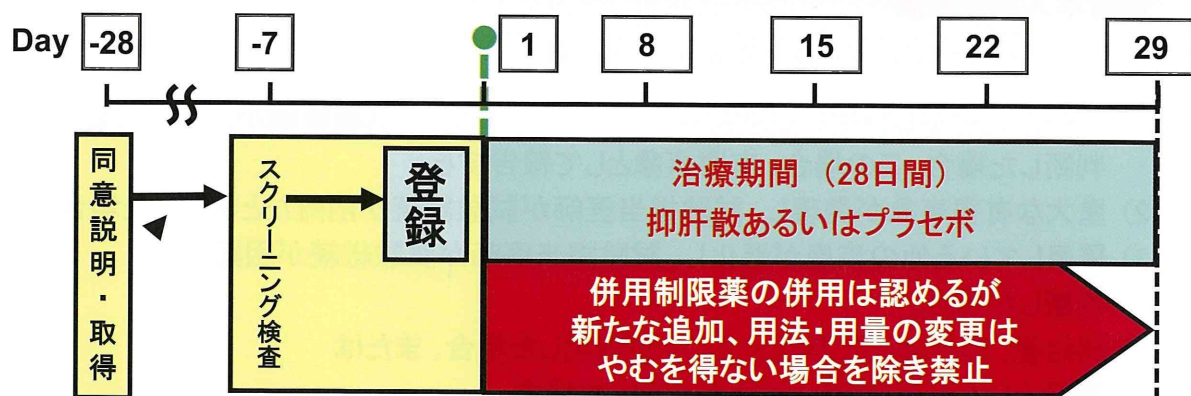
- ・試験期間中(登録時から試験終了までの間)、すべての漢方薬(OTC医薬品を含む)の併用は禁止とする。

<併用禁止療法>

- ・試験期間中、電気痙攣療法の実施を禁止する。

16

併用制限薬



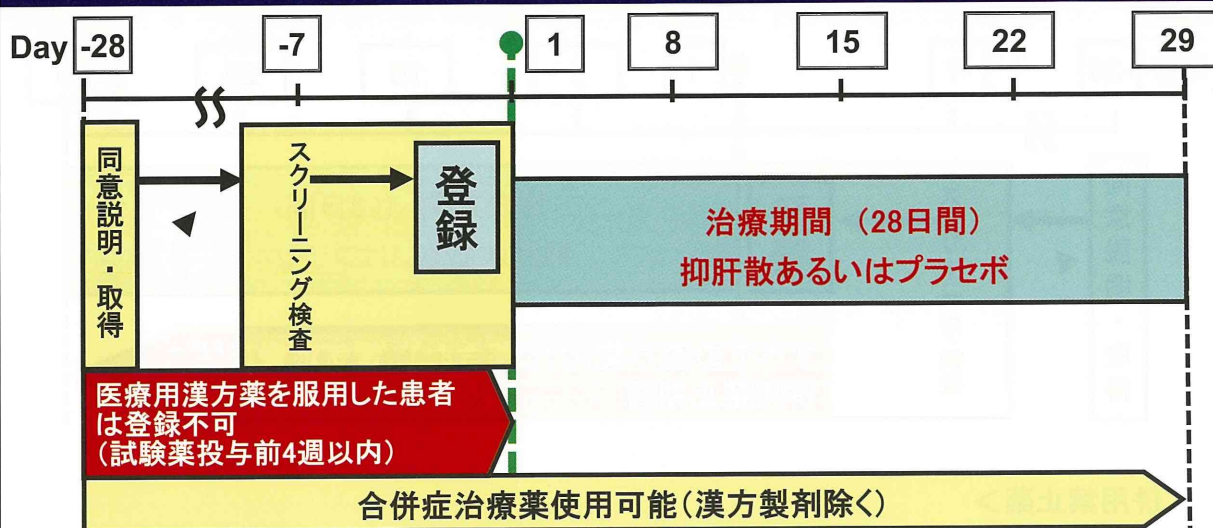
<併用制限薬>

- ・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。

- (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

17

合併症治療薬、医療用漢方製剤の投与歴



<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。

<試験薬投与前の医療用漢方製剤の服用>

- ・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)症例は除外。

18

中止基準

- ・患者本人又は家族から同意が撤回された場合する。
- ・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。

19

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する。



・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。

- ★安全性上の問題が生じ中止した場合は、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。

20

有害事象・重篤な有害事象の定義

●有害事象の定義

- ・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。
- ・当該薬剤との因果関係の有無は問わない。

●重篤な有害事象の定義

以下のいずれかに該当するもの。

- (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

21



因果関係の判定基準と薬物有害反応の定義

●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。

・因果関係「3.関連なし」と判定した場合、その根拠を症例記録画面に入力する。

●薬物有害反応の定義

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3以外もの)
を薬物有害反応とする。

22



重篤な有害事象 発生時の処置

●重篤な有害事象発生時の手順

(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)

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。

23

重篤な有害事象 発生時の処置(フロー)

①緊急報告(1次報告)・・・発生を知ってから24時間以内

重篤な有害事象が発生 → 試験担当医師は、試験責任者に報告

「重篤な有害事象に関する
報告書(1次報告用)」を記入

研究事務局へ
FAX送信

施設の長に報告

②詳細報告(2次報告)・・・発生を知ってから15日以内

・「重篤な有害事象に関する報告書(1次報告用)」
⇒1次報告時の未記入部分をすべて記入
・詳細情報を記述した症例報告書(A4自由様式)

研究事務局へ
郵送またはFAX送信

- ◆症例の固定
検討会の盲検化レビューにおいて協議、
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
- ◆開封 : 症例の固定後に薬剤割付責任者が割付票を開封

24

試験終了後の追跡調査方法および追跡期間

■試験終了後の追跡調査

試験終了後も入院又は定期的外来受診により、以下を実施する。

- 合併症の有無
- 有効性について評価

診療録に記録する。

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
データを厚生労働省に報告する。

■追跡調査期間

臨床研究終了後2ヶ月以上とし、定期的な受診を促す。

25



目標症例と実施期間

目標症例数 : 計120例

実薬投与群60例、プラセボ投与群60例

登録予定期間 : 2011年3月～2013年2月

実施施設数 : 全国26施設

26



ご清聴ありがとうございました。



27

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

陽性・陰性症状評価尺度

はじめに

- 統合失調症は多彩な精神症状を呈し、患者によって症状の内容は異なる
- 経過の中で症状の数および程度が変化する
- 臨床あるいは研究において、広範に及び、変化する精神症状を包括的に評価するための尺度が必要

⇒PANSS

目的

- 広範な精神症状を評価し、統合失調症の症状およびその経過(変化)を包括的に把握するために使用される
- 臨床および多目的研究に適応される

PANSSとは

- 統合失調症の臨床研究において現在では最も頻用されている
- 30～40分の半構造化面接により評価される
- 陽性尺度7項目、陰性尺度7項目、総合精神病理尺度16項目の合計30項目
- 重症度評価は各項目7段階
(「1. なし」「2. ごく軽度」「3. 軽度」「4. 中等度」「5. やや重度」「6. 重度」「7. 最重度」)

PANSS 陽性陰性症状評価尺度

●陽性尺度(7項目)

- 1.妄想
- 2.概念の統合障害
- 3.幻覚による行動
- 4.興奮
- 5.誇大性
- 6.猜疑心
- 7.敵意

●陰性尺度(7項目)

- 1.情動の平板化
- 2.情動的引きこもり
- 3.疎通性の障害
- 4.受動性/意欲低下による社会的引きこもり
- 5.抽象的思考の困難
- 6.会話の自発性と流暢さの欠如
- 7.常同的思考

●総合精神病理評価尺度(16項目)

- 1.心気症
- 2.不安
- 3.罪責感
- 4.緊張
- 5.衝動性と不自然な姿勢
- 6.抑うつ
- 7.運動減退
- 8.非協調性
- 9.不自然な思考内容
- 10.失見当識
- 11.注意の障害
- 12.判断力と病識の欠如
- 13.意志の障害
- 14.衝動性の調節障害
- 15.没入性
- 16.自主的な社会回避

重症度

- 1. なし: 評価症状を認めない
- 2. ごく軽度: 正常範囲の上限
- 3. 軽度: 日常的機能に影響しないが確実に存在
- 4. 中等度: 日常生活にわずかの影響
- 5. やや重度: 日常機能への影響が確実
- 6. 重度: 頻繁な直接的援助を要する
- 7. 最重度: 常に直接的指導と援助を常要する

面接手順

第1期(10~15分)

- 患者との疎通性の確立、自発的行動の観察と患者の関心(心配)事を明らかにする
- **非指示的質問**・非挑戦的な対応(患者の態度・行動の観察や生活歴、生活状況、患者の訴え)を評価する

第2期(10~15分)

- 陽性症状(幻覚・妄想・猜疑心など)を評価する
- **準構成的質問**(非刺激的・非特異的質問から入り、病理的問題を引き出す直接的質問に進む

例:「あなたには何か特別なところがありますか?」から
「あなたは特殊な普通でない力を持っていますか?」へ

第3期(5~10分)

- 気分、不安、見当識および抽象的思考能力を評価する
- **構成的**(限定した話題、一連の特殊な)質問
すなわち典型的な質問
- 抽象思考能力は言葉の類似性やことわざの説明を求める質問で評価する

第4期(5~10分)

- 症状・社会的機能について探索し、精神病理全域(防衛的か、両価的か、非協力的かなど)を評価する
- **指示的**(直接的で協力な、決定的な)**質問**すなわちストレス的・挑戦的な質問に対する反応を観察することによって行動の限界と症状の強度を明らかにする

注意点

- PANSS合計点が**60**点以上
- PANSS陽性症状評価尺度の5項目の2項目以上で**4(中等度)**以上
- PANSS評価者は同一の評価者が継続する
- スクリーニング時の評価に最も労力を要する(その後は比較的容易になる)

EDCシステム デモンストレーション

