

College of Geriatric Psychoneuropharmacology(IC GP2012). (Sevilla) Spain, October 24th-27th, 2012

Furuya M, Miyaoka T, Tsumori T, Liaury K, Hashioka S, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, Araki T, Ezoe S, Horiguchi J: Yokukansan promote hippocampal neurogenesis involved with the suppression activated microglia in Gunn rat. The 3rd Asian Congress of Schizophrenia Research. (Bali) Indonesia, 2013

Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an open-label study. The 3rd Asian Congress of Schizophrenia Research. (Bali) Indonesia, February 14 th-15th, 2013

服部剛志、清水尚子、小山佳久、伊藤彰、片山泰一、遠山正彌: Roles of DISC1-interacting partner DBZ in developing brain. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 2012

熊本奈都子、服部剛志、清水尚子、伊藤彰、片山泰一、遠山正彌: Roles of DBZ, DISC1-interacting protein in hippocampal neuronal migration. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 2012

服部剛志、清水尚子、小山佳久、伊藤彰、遠山正彌: DISC1(Disrupted-in Schizophrenia-1) regulates differentiation of oligodendrocytes. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 神戸, 2012

服部剛志、小山佳久、清水尚子、宮武祐樹、片山泰一、伊藤彰、遠山正彌: DBZ (DISC1-binding zinc finger protein)-deficient mice display abnormalities in cortical interneuron development and emotional behavior. The 11th Biennial Meeting

of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 神戸, 2012

清水尚子、小山佳久、服部剛志、伊藤彰、片山泰一、遠山正彌: DISC1 binding zinc-finger protein (DBZ) regulates oligodendrocyte differentiation. The 11th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. 神戸, 2012

宮田信吾、遠山正彌: 漢方薬と神経細胞死 - 抑肝散の神経機能障害への効能解析 - 第 34 回日本生物学的精神医学会. 神戸, 2012

宮武祐樹、谷口学、小山佳久、服部剛志、松崎伸介、遠山正彌、片山泰一:

マウス Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) の新規 isoform deltaE2 は大脳皮質・海馬において mRNA 発現量が変化する. 第 85 回日本生化学会大会. 福岡, 2012

伊豫雅臣: 精神科看護師および統合失調症の当事者における持効性注射剤に対する認識と使用実態の調査結果. 第 22 回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮, 2012

伊豫雅臣、他: 統合失調症治療における抗精神病薬の適切なドパミン D2 受容体占拠率は D2 受容体密度に依存する. 第 22 回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

特記すべき事項なし。

研究全体のロードマップ

統合失調症の薬物治療の重大な問題点

- ① 20-25%が薬物治療抵抗性
- ② 抗精神病薬の多剤大量療法の横行
- ③ 抗精神病薬の副作用による QOL の低下



抑肝散と抗精神病薬との併用療法



統合失調症の薬物治療の飛躍的進歩

- ① 治療抵抗性の減少
- ② 抗精神病薬の多剤大量療法の減少
- ③ 副作用発現の低下による QOL の向上



期待される社会的成果

- ① 医療資源・コストの節減
- ② 長期入院患者の退院促進
- ③ 患者および家族の負担軽減

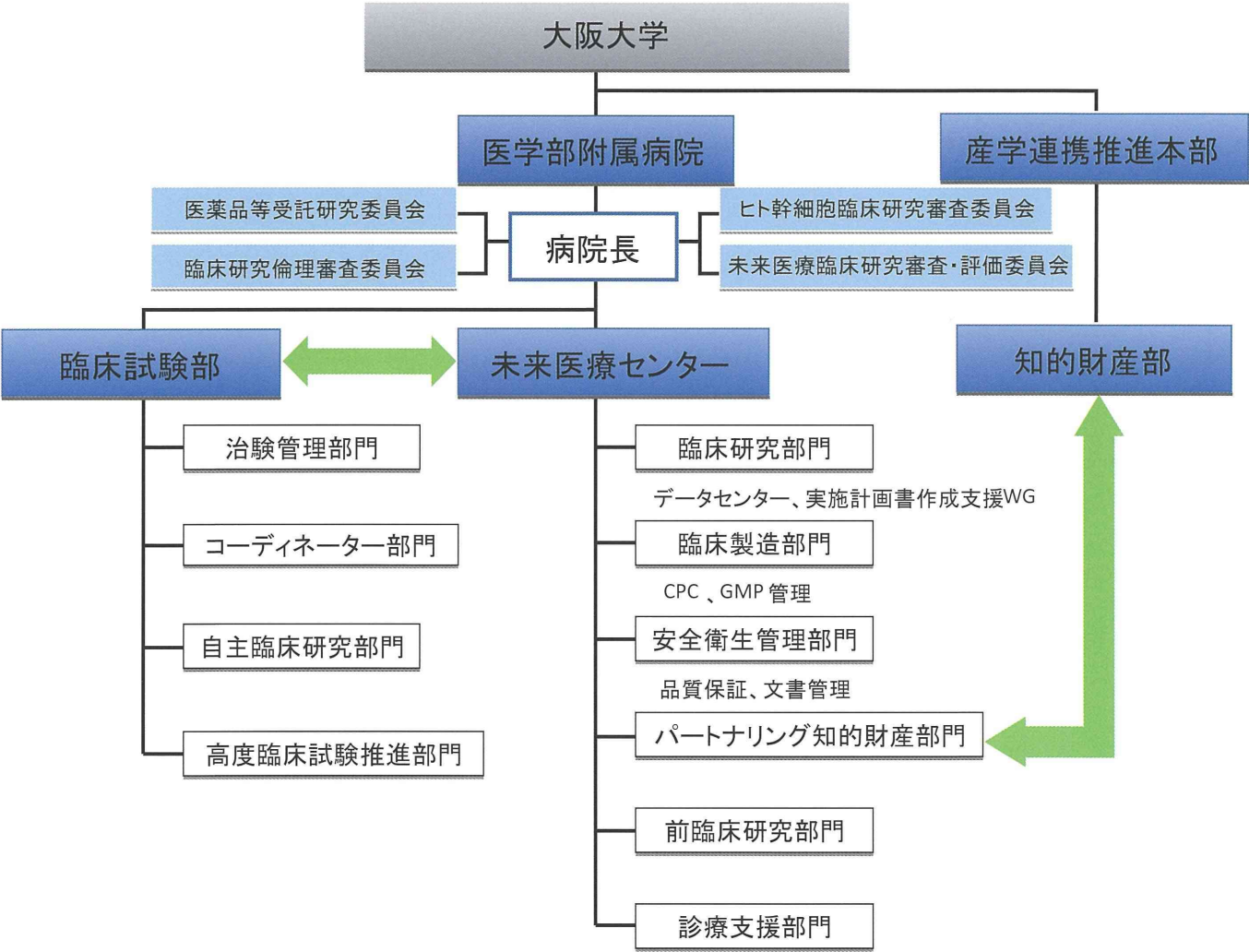


多大な医療経済的効果



西洋医学と東洋医学の
統合医療の発展

大阪大学研究実施体制



Ⅱ．分担研究報告

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀口 淳	統合失調症 (初回エピソード)	山口 徹 北原 光夫 福井 次矢	今日の治療指針	医学書院	日本	2013	874-875
堀口 淳	器質性精神障害	野村 総一郎 樋口 輝彦 尾崎 紀夫 朝田 隆	標準精神医学	医学書院	日本	2012	387-398
水野 創一 坪内 健 堀口 淳	レストレスレッグス症候 群と周期性四肢運動異常 症	野沢 胤美	睡眠医学アトラ ス検査と臨床	真興交易医 書出版部	日本	2012	67-74
河野 公範 堀口 淳	身体疾患による不眠	千葉 茂	脳とこころのプ ライマリケア5 意識と睡眠	シナジー	日本	2012	586-589
堀口 淳	抑肝散の臨床応用と投与 実態調査～境界性人格障 害などのさまざまな精神 神経疾患への効果～	稲永 和豊	精神科・心療内 科に用いられる 漢方薬	医薬ジャー ナル社	日本	2012	168-193

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furuya M, Kunishige K, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Sadakuni F, Horiguchi J	Augmentation with ramelteon to achieve remission in geriatric major depression.	Psychiatry and Clinical Neurosciences	66(1)	81-82	2012
堀口 淳	脳には東も西もないーわれら臨床医の この一手、漢方薬、患者の幸せ	精神医学	54(3)	249-267	2012
Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K,A J Tanra, Horiguchi J	Morphological features of microglial cells in the hippocampal dentategyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model.	Journal of Neuroinflammation	9	56	2012
堀口 淳	認知症の症候学的診断	精神神経学雑誌	114(3)	251-254	2012
堀口 淳	認知症およびその周辺症状の漢方治療： 最新のエビデンスーわれら臨床医のこ の一手、抑肝散、認知症以外も含めて	医学のあゆみ	241 (12)	925-933	2012
堀口 淳	抑肝散の臨床応用ー統合失調症、パー ソナリティ障害、ジスキネジアなどー	精神神経学雑誌	114(6)	708-718	2012
Kawabe K, Ueno S, Hosoda Y, Horiguchi J	Nocturnal Eating /Drinking Syndrome with Restless Legs Syndrome caused by neuroleptics improved by Yi-Gan San add-on treatment:a case report	Clin Neuropharmacol	35(6)	290-291	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T and Horiguchi J	Yokukansan (TJ-54) for Treatment of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified and Asperger's Disorder: A 12-Week Prospective, Open-Label Study.	BMC Psychiatry	12(1)	215	2012
Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, Okitsu R, Furukawa K, Manabe Y, Yoshita M, Kanamori A, Ito N, Wada K, Kitayama M, Horiguchi J, Yamaguchi S, Takayama S, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T	Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan,a traditional Japanese medicine.	Psychogeriatrics	12(4)	235-241	2012
遠山 正彌	新たな医療モデルの構築と漢方の科学的実証の推進	Science of Kampo Medicine.	37(1)	4-7	2012
遠山 正彌、宮田 信吾	「抑肝散が認知症に有効である」ことを支持する科学的証左	脳 21	15(2)	201-206	2012
宮田 信吾、遠山 正彌 植田 高史、鵜川 眞也 島田 昌一	統合失調症に有効な抑肝散成分の解析	脳 21	15(3)	346-349	2012
宮田 信吾、遠山 正彌	ストレス応答に対する抑肝散の効果	脳 21	15(4)	519-524	2012
Ishikawa T, Miyata S, Koyama Y, Yoshikawa K, Hattori T, Kumamoto N, Shingaki K, Katayama T, Tohyama M	Transient expression of Xpn, an XLMR protein related to neurite extension, during brain development and participation in neurite outgrowth.	Neuroscience	214	181-191	2012
Shingaki K, Taniguchi M, Kanazawa S, Matsuzaki S, Maeda T, Miyata S, Kubo T, Torii K, Shiosaka S, Tohyama M	NGF-p75 and neuropsin/KLK8 pathways stimulate each other to cause hyperkeratosis and acanthosis in inflamed skin.	J Dermatol Sci	67(1)	71-73	2012
Wakabayashi I, Daimon T	Age-dependent decline of association between obesity and hyperglycemia in men and women.	Diabetes Care	35(1)	175-177	2012
Yoshimura Y, Kikuchi M, Minabe Y et al	Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children.	European J Neuroscience	35	644-650	2012
Georgiev D, Gonzalez-Burgos G, Kikuchi M, Minabe Y, Lewis DA, Hashimoto T	Selective Expression of KCNS3 Potassium Channel α -Subunit in Parvalbumin-Containing GABA Neurons in the Human Prefrontal Cortex.	PLoS One	7(8)	e43904	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraishi T, Fukami G, Nakazato M, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study.	J Clin Psychopharmacol	32(5)	593-601	2012
Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, Nakazato M, Watanabe H, Shiraishi T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Hasegawa T, Enohara M, Kimura A, Iyo M, Hashimoto K	Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder.	PLoS One	7(8)	e42676	2012
Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M	Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole.	Ann Gen Psychiatry	11(1)	12	2012
Okamoto H, Chino A, Hirasaki Y, Ueda K, Iyo M, Namiki T	Orengedoku-to augmentation in cases showing partial response to yokukan-san treatment: a case report and literature review of the evidence for use of these Kampo herbal formulae.	Neuropsychiatr Dis Treat	9	151-5	2013
Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M	Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia.	Schizophrenia Research	143	246-252	2013
Ishima T, Iyo M, Hashimoto K	Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole.	Transl Psychiatry	(2-3)	e170	2012
Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K	Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases.	Curr Pharm Des	2	875-883	2012

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, Moriyama T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M	Functional genetic variation at the NRGN gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	18(7)	405-413	2012
Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, FuruyaM, Wake R, Ieda M, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, A JTanra, Horiguchi J	Morphological features of microglial cells in the hippocampal dentate gyrus of Gunn rat: a possible schizophrenia animal model.	Journal of Neuroinflammation	9	56	2012

(添付資料 1)

試験の概要について



治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の 有用性と安全性に関する多施設共同二重盲検 ランダム化比較試験

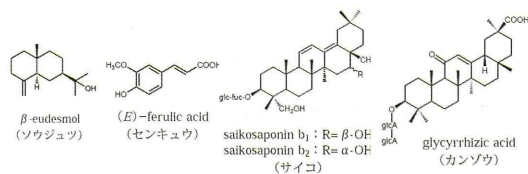
試験の概要について

2011年7月10日
島根大学医学部精神医学講座
堀口 淳



対象薬

- 一般名：抑肝散（7種の生薬よりなる漢方薬）
7種類の生薬（ソウジュツ、ブクリョウ、センキュウ、トウキ、サイコ、カンゾウ、チョウトウコウ）を一定の割合で配合したものを抽出して得たエキス製剤。
- 構造式又は示性式（代表的な成分の構造式を以下に示す）



1



開発の経緯

- 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（岩崎ら¹⁾）
- 日本の臨床でも広く用いられ、広く精神神経領域への応用が考えられている²⁾⁻⁴⁾

- 境界性人格障害の衝動性や攻撃性の軽減
- 遅発性ジスキネジアの治療
- 難治性統合失調症の症状改善

本試験において、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検討

◆出典

- 1) Iwasaki K, et al. J Clin Psychiatry 2005; 66: 248-252.
- 2) Miyaoka T et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 150-154.
- 3) Miyaoka T et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 761-764.
- 4) Stern RG et al. Biol Psychiatry 1997; 42: 138-143.

2



効能・効果および副作用

- 効能または効果
虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：
神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症
- 副作用
 1. 間質性肺炎
 2. 偽アルドステロン症
 3. ミオパシー
 4. 肝機能障害、黄疸
(肝機能異常：
AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、 γ -GTP等の著しい上昇)
 5. 発疹、発赤、痒痒等の過敏症、
食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢等の消化器症状

◆出典

医薬品インタビューフォーム
漢方製剤 ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用) 日本標準商品分類番号87520

3



試験の目的

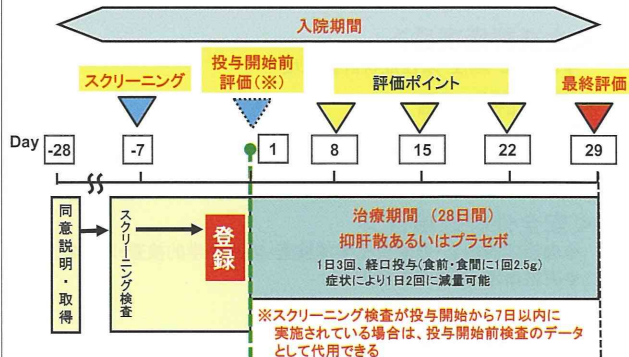
治療抵抗性統合失調症例(抗精神病薬による治療にもかかわらず
6週間以上病状の改善が認められない症例)に対する
抑肝散の有用性と安全性について探索的に検討する。

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、試験担当医師が不適当と判断した症例

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. 疎適性の障害
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

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

VisitType	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		●	●	●		●	●	●	●
CGL-S		●	●	●		●	●	●	●
GAF			●	●		●	●	●	●
DIEPSS			●	●		●	●	●	●
血液検査		●	●	●		●	●	●	●
理学的検査		●	●	●		●	●	●	●
有害事象・薬物有害反応									

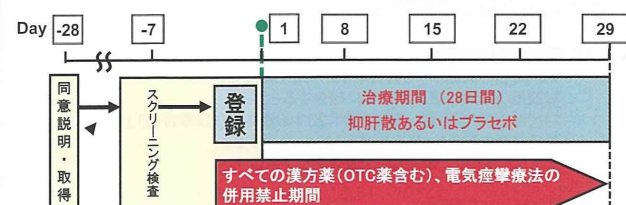
14

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>

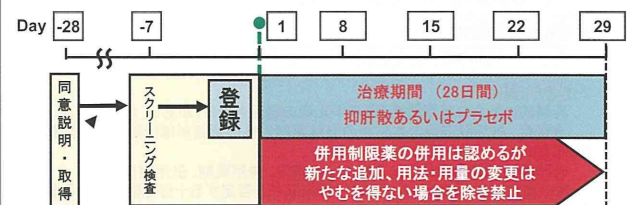
- ・試験期間中(登録時から試験終了までの間)、
すべての漢方薬(OTC医薬品を含む)の併用は禁止とする。

<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

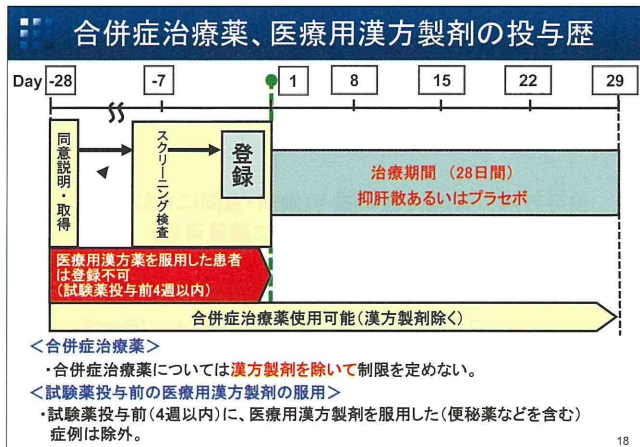
併用制限薬



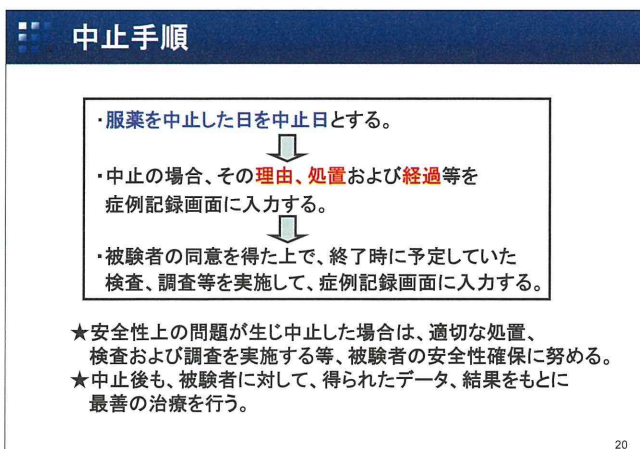
<併用制限薬>

- ・治療期間中、下記薬剤の併用は認めるが、
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



- ### 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 開始後、明らかに誤った投与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。
 - 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。
 - 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。



- ### 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。

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

- ### 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
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

- ### 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
 - 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。
 - 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。

5

•

て記入

--	--

[illegible]

24

■	■
■	■
■	■

评价

1

1

25

26

(添付資料 2)

PANSS

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**(直接的で協力的な、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)

(添付資料 3)

EDC システムデモンストレーション資料

EDCシステム デモンストレーション

