

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分権医師

【医療機関】テスト施設01 精神科 【担当医師】01分権医師 先生

【スクリーン】

スクリーンID	スクリーン名	入力状況	調査予定日	印刷
01-01	入力中			
01-02	入力中			
01-03	入力中			
01-04	入力中			
01-05	入力中			
スクリーニング	調査報告名	未入力	2011/02/15	
投与開始前		未入力	2011/02/22	
投与開始(通服法)		未入力	2011/03/01	
投与開始(通服法)		未入力	2011/03/08	
投与開始(通服法)		未入力	2011/03/15	
投与開始(通服法(終了時)又は中止時)		未入力	2011/03/22	
有害事象No.1		未入力	2011/02/22	
有害事象No.2		未入力	2011/02/22	
有害事象No.3		未入力	2011/02/22	

1)入力内容の正確性の確認をお願いします。  
2)入力を行った調査の調査報告名をフリックして下さい。

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分権医師

【スクリーン】スクリーニング

治療抵抗性統合失調症に対する神経数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 (H22-臨研性一般-012)

スクリーニング 1/5

患者背景

【調査報告】

本人による調査開始日: 2011/01/20

【被験者登録】

被験者識別コード: DEMO-0007

性別:  男  女

生年月日: 1950/01/06

調査報告時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期): / (mmHg)

【対象疾患: 統合失調症】

統合失調症期間: 年 月

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

【対象疾患: 統合失調症】

統合失調症期間: 年 月

治療期間: 年 月

病型(サブタイプ):

【投与薬品: 抗精神病薬】

剤形	剤名	日投与量	投与期間(開始)	投与期間(終了)
<input type="checkbox"/>	1		<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	
<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 継続	

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

【既往歴】

既往歴の有無:  無  有 ⇒ 下記に詳細をご記入ください。

剤形: 剤名

【合併症】

合併症の有無:  無  有 ⇒ 下記に詳細をご記入ください。

剤形: 剤名

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

【合併症】

合併症の有無:  無  有 ⇒ 下記に詳細をご記入ください。

剤形: 剤名

【薬剤アレルギー】

薬剤アレルギーの有無:  無  有

E-DMS Online YGS78115 - Windows Internet Explorer

スクリーニング 2/5

スクリーニング

【Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): 陽性・陰性症状評価尺度】

検査日	2011/01/16
陽性尺度	
1 妄想	4点
2 概念の統合障害	4点
3 幻覚・幻聴	4点
4 興奮	4点
5 渾沌性	4点
6 疑心	4点
7 敵意	4点
合計	28点



調査票入力 - Windows Internet Explorer

http://www.e-dms.com/2011/.../PANSS

E-DMS 2011 企業風土性社会意識に関する行動の良悪性と安全性に関する意識調査(1) 結果集(一般社員)

WEB SYSTEM

独立性尺度	1 行動の平準化	4点
	2 情緒的対応	4点
	3 謙遜性の障害	4点
	4 受動性: 管理下による社会的な対応	4点
	5 倫理的思考の困難	4点
	6 会話の自覚性と理解の欠如	4点
	7 権力的思考	4点
計		28点
統合精神病理学尺度	1 心気性	4点
	2 不安	4点
	3 抑鬱性	4点
	4 緊張	4点
	5 同気性と不自然な関わり	4点
	6 閉じこもり	4点
	7 運動減退	4点
	8 非論理性	4点

ログイン: 01分経過

ページ表示が完了しました

調査票入力 - Windows Internet Explorer

http://www.e-dms.com/2011/.../PANSS

E-DMS 2011 企業風土性社会意識に関する行動の良悪性と安全性に関する意識調査(1) 結果集(一般社員)

WEB SYSTEM

	4 緊張	4点
	5 同気性と不自然な関わり	4点
	6 閉じこもり	4点
	7 運動減退	4点
	8 非論理性	4点
	9 不自然な思考内容	4点
	10 気配加減	4点
	11 注意の障害	4点
	12 判断力と意思の欠如	4点
	13 意思の障害	4点
	14 衝動性の顕著な障害	4点
	15 侵入性	4点
	16 自主的な社会関わり	4点
計		64点
総点		120点

ログイン: 01分経過

ページ表示が完了しました

# (添付資料 4)

中間検討会資料



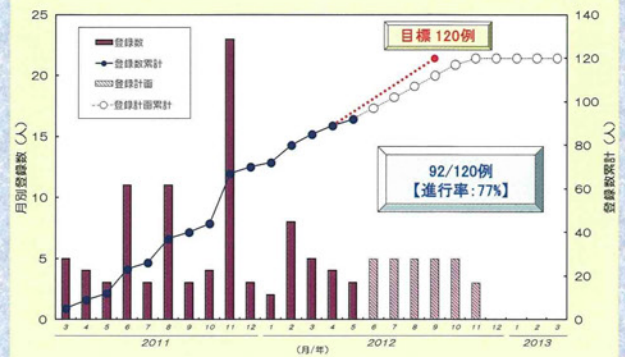
厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業〔臨床研究推進研究事業〕

## 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

中間検討会(2012年5月25日)

島根大学精神医学講座  
堀口淳 宮岡剛

### 進捗状況 (2012.5.23現在)



### エントリー状況 (2012.5.23現在)

施設名	施設名	数	登録月																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	竹田総合病院	1セット終了	5	○	○	○	○	○														
2	松江青葉病院	1セット終了	5	○	×	○	○	○														
3	こなんホスピタル		2	○	○																	
4	大森会三原病院	1セット終了	4	○	○	○	●															
5	松田病院		0																			
6	光の丘病院	1セット終了	4	○	○	○	○															
7	己斐ヶ丘病院	2セット終了	12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	三波病院		2	○	○																	
9	津島病院		1	○																		
10	リフมาแล้วだ病院	1セット終了	5	○	○	○	○	○	●													
12	財団新居浜病院		2	○	○																	
13	豊岡台病院		0																			
14	秋病院	2セット終了	8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16	久米病院		2	○	○																	
17	玖波道前病院	1セット終了	4	○	○	○	○															
18	光臨会くろた病院		0																			
19	堀江病院	1セット終了	5	○	○	○	○	○														
21	秋田病院		2	○	○																	
22	沼田病院		0																			
23	佐木病院		1	○																		
25	馬場病院		3	○	○	○																
26	宮崎若久病院	1セット終了	4	○	○	○	○															
27	十全病院		0																			
28	西三ヶ丘病院		3	○	○	○																
29	湯島病院		1	○																		
30	聖ヶ丘病院	2セット終了	11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
31	松仁病院	1セット終了	4	○	○	○	○															
32	静岡緑心こころの医療センター		1	×																		
33	清水駿府病院		0																			
34	滝原病院		1	○																		
	合計		92																			

### 試験参加施設 [34施設]



### 投与中止症例

中止理由	件数
拒薬	1
同意撤回【薬に対して被害妄想が出た為】	1
除外基準抵触【開始前検査にて、低カルウム血症が発覚した為】	1
症状悪化	3

### 有害事象

性別	年齢	試験薬投与開始日	有害事象名	発現日	重篤/非重篤	因果関係	重篤度	処置	処置内容	転帰日	転帰	試験薬との因果関係	コメント
男	33	2011/3/1	ALTの上昇(17)	2011/3/30	非重篤	グレード1(軽度)	有	観察	ワルソ200mg/日の処方(投与量14日未満)	2011/5/10	回復(消失)	不明	最近食欲亢進による体重増加があった。それによる脂肪肝によるALTの上昇した可能性が高い。
男	58	2011/3/1	無糖リンが9.0以上	2011/3/25	非重篤	グレード1(軽度)	有	投与量の中止		2011/5/10	特快	不明	無糖リンが4.4はほぼ正常に低下し、因果関係は不明である。
男	58	2011/4/26	軽度貧血	2011/5/25	非重篤	グレード1(軽度)	無	観察		2011/9/14	未回復(不変)	関連なし	治療終了後、本人希望により投与は中止している。2011/8/14の検査でHb 10.9、Hb 13.5、Hb 13.6と軽度貧血が認められており、普通服薬すると、副作用から軽度貧血ではないかと推察されている。
男	27	2011/6/17	高プロラクチン血症	2011/6/17	非重篤	グレード1(軽度)	無	観察		2011/7/15	未回復(不変)	関連なし	試験薬投与前から認められていた。おそらくインフルエンザによる副作用と思われる。
男	34	2011/6/9	眩暈	2011/7/7	非重篤	グレード1(軽度)	有	投与剤、用量減量処方		2011/7/14	回復(消失)	関連なし	試験薬投与前から認められていない。投与開始後、眩暈が出現した。投与開始後、眩暈が出現した。投与開始後、眩暈が出現した。
男	50	2011/8/25	倦怠感	2011/8/26	非重篤	グレード1(軽度)	無	観察		2011/8/26	回復(消失)	関連なし	自中2特別程度のみ倦怠感が生じた。その後の検査で、倦怠感の原因は不明である。投与開始後、倦怠感が出現した。投与開始後、倦怠感が出現した。
男	50	2011/8/25	胃腸不快感	2011/9/2	非重篤	グレード1(軽度)	有	MM錠、シスターゼ処方		2011/9/2	回復(消失)	関連なし	投与開始後、胃腸不快感が生じた。その後の検査で、胃腸不快感の原因は不明である。投与開始後、胃腸不快感が生じた。投与開始後、胃腸不快感が生じた。

本試験を中止すべきような有害事象は見られていない(2011.6.15 & 10.7.、2012.2.4 効果安全性評価専門委員会 確認)



# (添付資料 5)

成績報告会資料



H22年度厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業〔臨床研究推進研究事業〕

## 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 成績報告会(2013年1月26日)

島根大学精神医学講座  
堀口淳 宮岡剛

## 研究の概要

### 研究目的

治療抵抗性統合失調症における抗精神病薬治療を補完する統合医療としての「抑肝散」の臨床的有用性に関するエビデンスを創出する

### 研究方法

試験対象者 治療抵抗性統合失調症患者(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患者)

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〕

治療法 実薬投与群 (標準的治療に抑肝散を併用投与)  
プラセボ投与群 (標準的治療にプラセボ薬を併用投与)

投与期間 4週間

目標症例数 実薬投与群、プラセボ投与群とも各60例 計120例



## 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)
- 受診区分: 入院
- 性別: 不問
- 年齢: 20歳以上59歳以下(同意取得時)
- 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、観察実施に先立ち、**本人から文書同意**が取得が可能な症例
- 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
- 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
- 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

## 選択基準②

- 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
- スクリーニング検査において、  
概括重症度(OGI-S)が**4点(中等度)以上**の症例
- 治療抵抗性の症例(次の基準が該当する症例)
  - 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ロプロマジン換算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
- 服薬を遵守できると担当医師が判断した症例

## 除外基準①

- 昏睡状態の症例
- 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
- アドレナリン投与中の症例
- 被験薬(抑肝散)に対し過敏症の既往歴のある症例
- 低カリウム血症の既往**を有する症例
- 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
- 統合失調症以外に第1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
- 境界性人格障害の症例
- 精神遅滞または脳器質障害の症例

## 除外基準②

- 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
- 悪性腫瘍を合併する症例
- 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)
- 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
- 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
- 経口投与が不可能な症例
- 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
- その他、医師が不適当と判断した症例



## 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

## 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

## 試験スケジュール

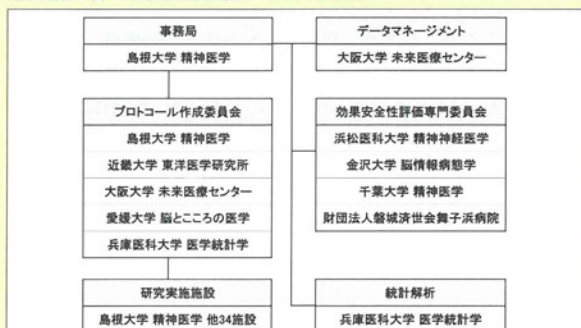
Visit Type	同意説明・取得	スクリーニング	登録時	投与開始前	Day7	Day14	Day21	Day28 (終了時)又は中止時
Allowance		登録前7日以内		投与開始から7日以内	5~9	12~16	19~23	28~31
患者背景の調査(既往歴・合併症)	●	●	●	●				
選択・除外基準	●	●	●	●				
特用薬の調査(服用禁止薬・併用療法)	●	●	●	●	●	●	●	●
登録・割付			●					
試験薬投与					→			
PANSS		●		●	●	●	●	●
CGI-S		●		●	●	●	●	●
GAF		●		●	●	●	●	●
DIEPSS		●		●	●	●	●	●
血液学的検査		●		●				●
血液生化学的検査		●		●				●
内分泌学的検査		●		●				●
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】			

## 検査項目

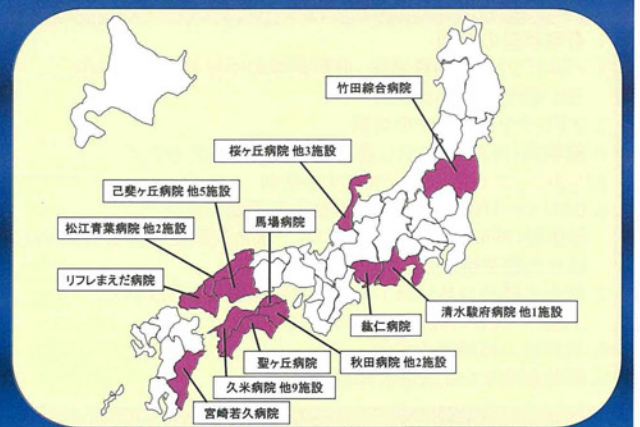
血液学的検査	RBC, WBC, PLT, Hb, Ht, 末梢血液像(白血球分画)
血液生化学的検査	AST[GOT], ALT[GPT], ALP, $\gamma$ -GTP, T-BIL, TC, TG, BS, 電解質(Na, K, Cl, Ca, IP)
内分泌学的検査	プロラクチン(PRL), 甲状腺機能(f-T3, f-T4, TSH)
理学的検査	浮腫の有無, 血圧, 心拍数, 不整脈の有無

## 研究組織

(研究代表者) 島根大学精神医学 堀口 淳 教授  
(研究分担者) 近畿大学東洋医学研究所 遠山正彌 客員教授 他8名  
(研究協力者: 研究実施施設) 36名 34施設

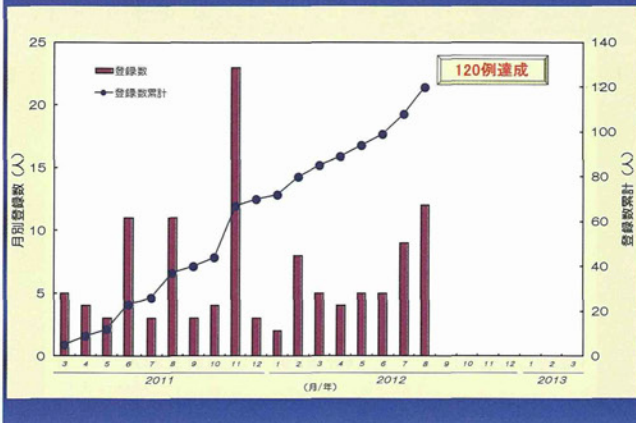


## 試験参加施設〔34施設〕





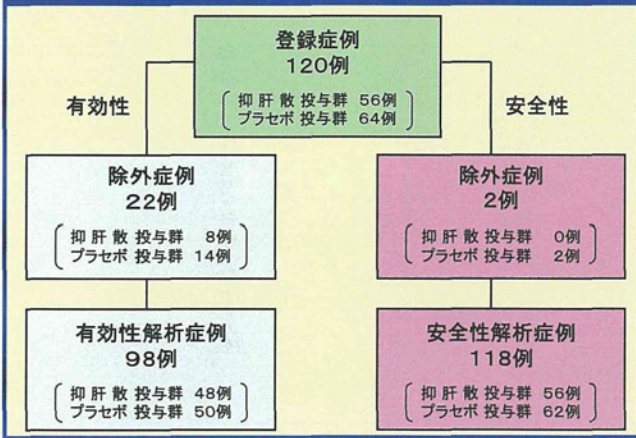
## 登録状況



## 症例登録医師

施設No	施設名	登録症例数	登録医師(登録症例数)	
			登録医師	登録症例数
1	竹田総合病院	6	星野 修三(1)・小園江 浩一(4)・菊地 澄恵(1)	
2	松江青葉病院	8	妹尾 晴夫(8)	
3	こなんホスピタル	2	福田 賢司(2)	
4	大基金三原病院	5	玉井 康(3)・高橋 輝道(2)	
5	松田病院	1	福島 太郎(1)	
6	光の丘病院	4	石岡 秀隆(2)・鳥籠原 健(1)・中野 啓子(1)	
7	己斐ヶ丘病院	12	池田 正国(4)・佐川 正治(5)・斎藤 浩(3)	
8	三次病院	4	佐々木 康史(4)	
9	児玉病院	1	児玉 洋幸(1)	
10	リフレまえた病院	8	前田 功二(8)	
12	財団新居浜病院	3	塩田 一雄(3)	
13	豊岡台病院	2	枝廣 篤昌(2)	
14	牧病院	10	牧 徳彦(10)	
16	久米病院	2	大上 まどか(1)・市木 裕子(1)	
17	西条道前病院	5	谷々木 順(5)	
19	堀江病院	5	河邊 憲太郎(5)	
21	秋田病院	3	細江 浩文(3)	
23	桜木病院	1	森門 大(1)	
25	馬場病院	3	増田 文昭(3)	
26	宮崎若久病院	4	倉山 茂樹(4)	
28	医王ヶ丘病院	5	岡本 猛(5)	
29	岡部病院	1	水藤 千佳子(1)	
30	桜ヶ丘病院	13	平田 和典(13)	
31	駿仁病院	5	須川 毅(5)	
32	静岡県立こころの医療センター	1	阿部 聖史(1)	
33	清水総合病院	2	池上 直美(1)・水野 明典(1)	
34	海星病院	4	河野 公範(4)	

## 解析対象集団



## 解析対象から除外された被験者の内訳

除外理由		全体	抑肝散投与群	プラセボ投与群
SAS除外例 (2例)	試験薬未投与	2	0	2
	データの欠損	2	0	2
PPS除外例 (20例)	検査日の不遵守	18	8	10

## 患者背景①

	抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	P
症例数	48	50	
年齢(歳)	46.4 ± 9.7	45.4 ± 9.6	ns
統合失調症期間(年)	23.74 ± 10.45	22.48 ± 9.63	ns
治療期間(年)	23.18 ± 10.54	20.97 ± 10.28	ns
収縮期血圧(mmHg)	113.5 ± 13.1	120.7 ± 15.6	0.026
拡張期血圧(mmHg)	74.9 ± 11.1	78.4 ± 10.9	ns
抗精神病薬の1日投与量(mg/day)	1905.84 ± 1541.50	1941.78 ± 1948.07	ns

Mean ± S. D

## 患者背景②

症例数		抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	p
性別	男	28	32	ns
	女	20	18	
年齢	20~29歳	2	3	ns
	30~39歳	13	11	
	40~49歳	10	15	
	50~59歳	23	21	
病型	妄想型	39	35	
	緊強型	6	5	
	鑑別不能型	3	10	
既往歴	なし	44	38	
	あり	4	12	
合併歴	なし	30	29	
	あり	18	21	
抗精神病薬の投与	なし	0	0	
	あり	48	50	
併用薬	なし	0	0	
	あり	48	50	
薬剤アレルギー	なし	46	49	
	あり	2	1	

## 血液学的検査

	抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	P
赤血球数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	431.2 $\pm$ 57.1	424.7 $\pm$ 56.2	ns
白血球数 ( $\mu\text{L}$ )	5830.5 $\pm$ 2068.5	5485.6 $\pm$ 1967.1	ns
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	21.47 $\pm$ 5.48	22.20 $\pm$ 6.29	ns
ヘモグロビン (g/dL)	13.06 $\pm$ 1.67	13.09 $\pm$ 1.63	ns
ヘマトクリット値 (%)	39.36 $\pm$ 4.64	39.14 $\pm$ 4.56	ns
好中球 (%)	52.79 $\pm$ 9.40	53.97 $\pm$ 10.59	ns
好酸球 (%)	3.81 $\pm$ 2.92	3.47 $\pm$ 2.37	ns
好塩基球 (%)	0.62 $\pm$ 0.52	0.50 $\pm$ 0.60	ns
リンパ球 (%)	36.64 $\pm$ 8.71	35.62 $\pm$ 10.05	ns
単球 (%)	6.12 $\pm$ 1.76	6.43 $\pm$ 1.81	ns

Mean  $\pm$  S. D

## 血液生化学的検査

	抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	P
AST[GOT] (IU/L)	20.7 $\pm$ 12.8	20.3 $\pm$ 9.1	ns
ALT[GPT] (IU/L)	23.8 $\pm$ 22.6	22.1 $\pm$ 13.3	ns
ALP (IU/L)	242.9 $\pm$ 65.6	244.9 $\pm$ 75.6	ns
$\gamma$ -GTP (IU/L)	40.0 $\pm$ 48.1	38.5 $\pm$ 40.1	ns
T-BIL (mg/dL)	0.43 $\pm$ 0.22	0.42 $\pm$ 0.15	ns
総コレステロール (mg/dL)	178.5 $\pm$ 32.1	172.7 $\pm$ 33.4	ns
トリグリセリド (mg/dL)	123.6 $\pm$ 91.1	96.9 $\pm$ 51.9	ns
血糖値 (mg/dL)	88.9 $\pm$ 18.0	86.1 $\pm$ 16.6	ns
Na (mEq/L)	140.7 $\pm$ 4.3	138.9 $\pm$ 5.0	ns
K (mEq/L)	4.08 $\pm$ 0.42	4.11 $\pm$ 0.51	ns
Cl (mEq/L)	103.5 $\pm$ 4.2	102.6 $\pm$ 4.5	ns
Ca (mg/dL)	8.84 $\pm$ 0.52	8.93 $\pm$ 0.40	ns
無機リン (mg/dL)	4.07 $\pm$ 1.95	3.66 $\pm$ 0.47	ns

Mean  $\pm$  S. D

## 内分泌学的検査

	抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	P
プロラクチン (ng/mL)	57.357 $\pm$ 43.978	57.176 $\pm$ 49.223	ns
f-T3 (pg/mL)	2.728 $\pm$ 0.502	2.675 $\pm$ 0.472	ns
f-T4 (ng/dL)	1.021 $\pm$ 0.228	1.024 $\pm$ 0.175	ns
TSH ( $\mu\text{IU/mL}$ )	3.437 $\pm$ 3.500	2.900 $\pm$ 3.245	ns

Mean  $\pm$  S. D

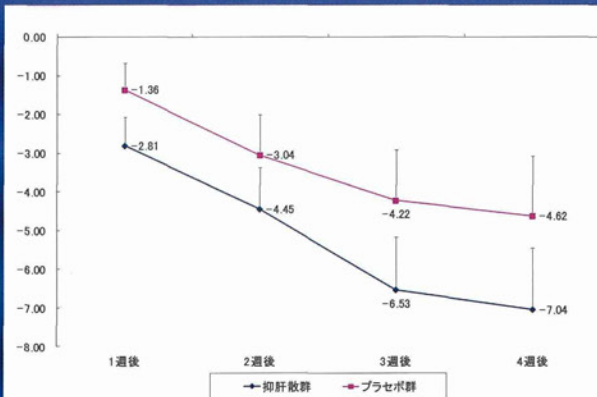
## 理学検査

	抑肝散 投与群	プラセボ 投与群	P
収縮期血圧 (mmHg)	115.7 $\pm$ 13.9	122.3 $\pm$ 14.7	ns
拡張期血圧 (mmHg)	75.9 $\pm$ 10.6	79.8 $\pm$ 11.0	ns
心拍数 (回/min)	82.2 $\pm$ 14.5	79.9 $\pm$ 11.6	ns
浮腫の有無	無 / 有 54 / 1	61 / 1	ns
不整脈の有無	無 / 有 55 / 0	62 / 0	ns

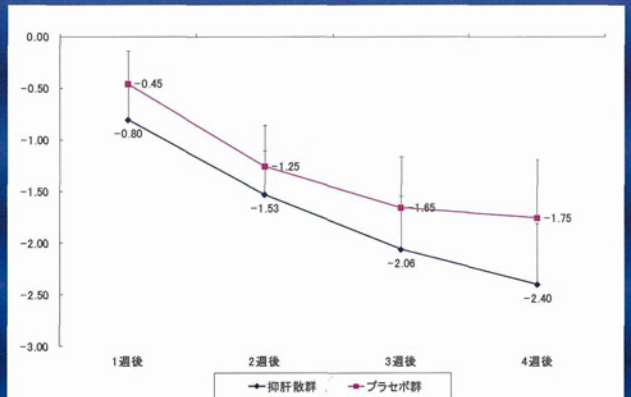
Mean  $\pm$  S. D

## 有効性

### PANSS Totalの投与開始前検査値からの変化量

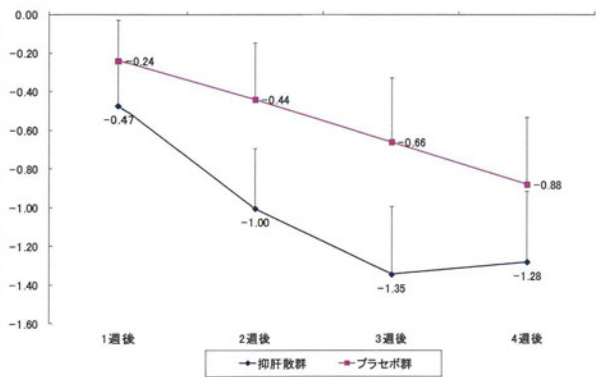


### PANSS Positiveの投与開始前検査値からの変化量

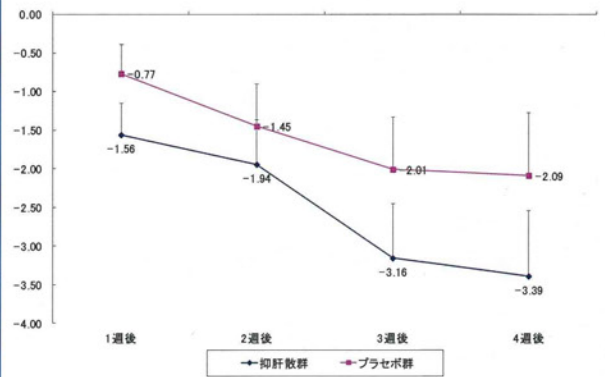




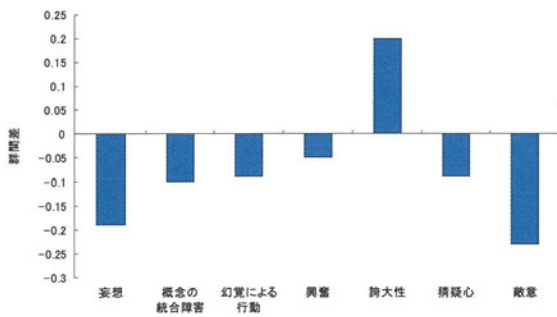
PANSS Negativeの投与開始前検査値からの変化量



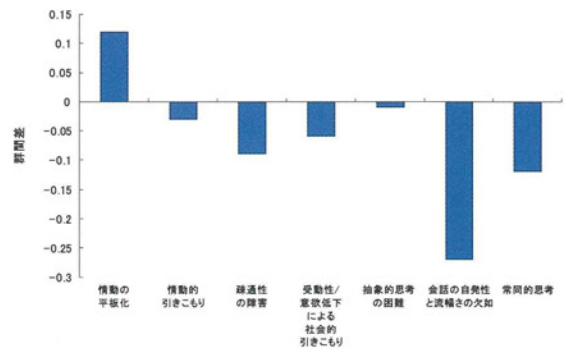
PANSS Generalの投与開始前検査値からの変化量



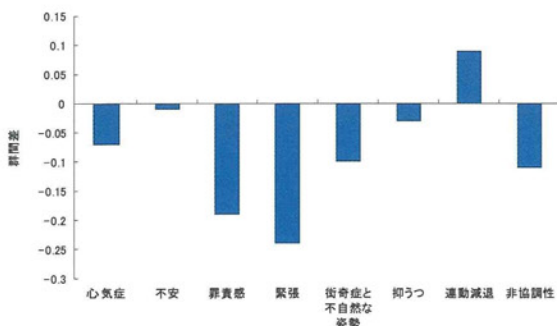
PANSS Positiveの4週後の群間差



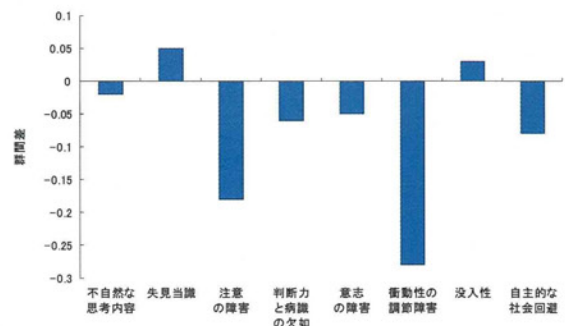
PANSS Negativeの4週後の群間差



PANSS Generalの4週後の群間差①



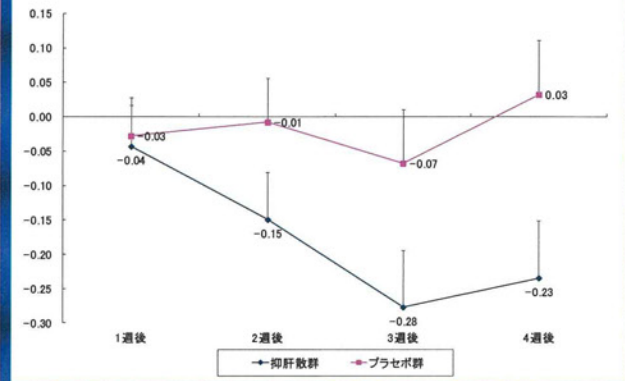
PANSS Generalの4週後の群間差②



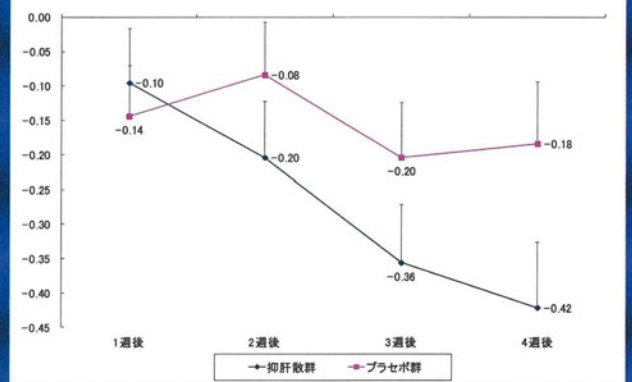
## 症状の改善傾向が認められた PANSS項目

- N6 会話の自発性と流暢さの欠如
- G4 緊張
- G14 衝動性の調節障害

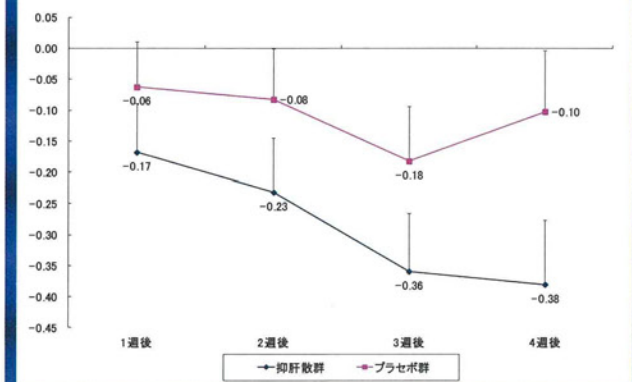
PANSS N6[会話の自発性と流暢さの欠如]  
の投与開始前検査値からの変化量



PANSS G4[緊張]  
の投与開始前検査値からの変化量

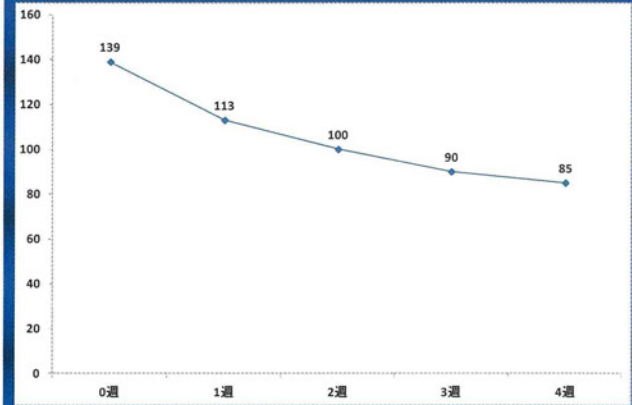


PANSS G14[衝動性の調節障害]  
の投与開始前検査値からの変化量



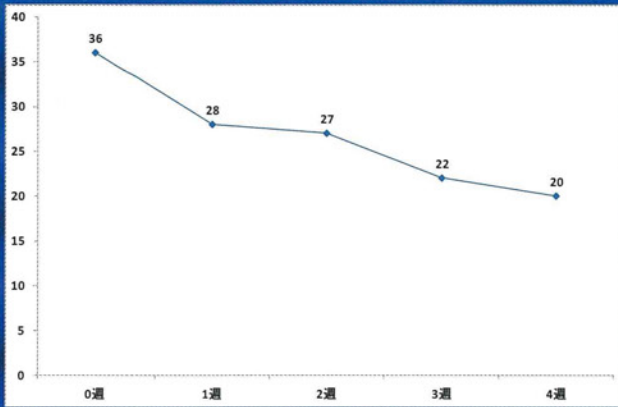
## 抑肝散の著効例

PANSS Totalの実測値

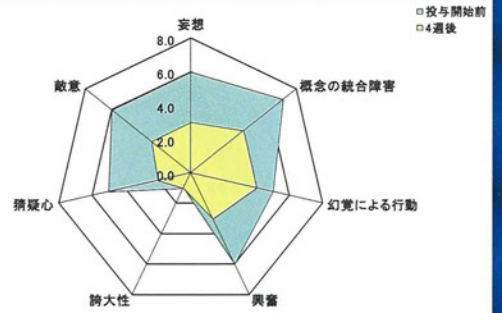




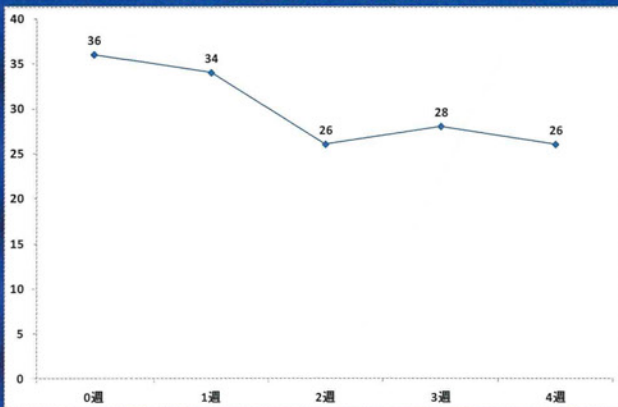
### PANSS Positiveの実測値



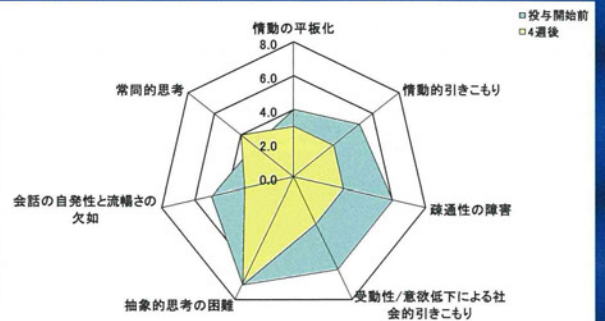
### PANSS Positiveのサブ項目の変化



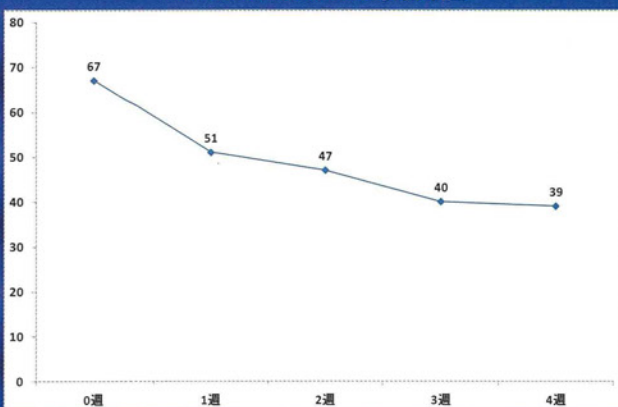
### PANSS Negativeの実測値



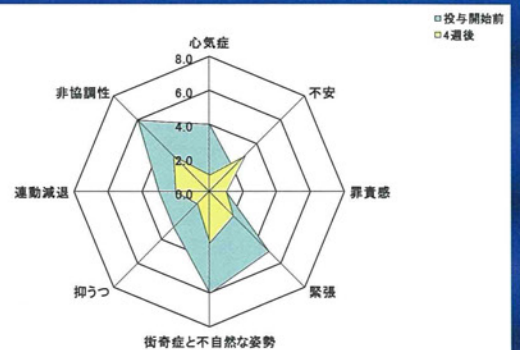
### PANSS Negativeのサブ項目の変化



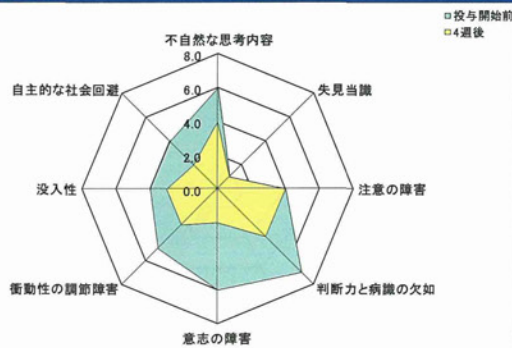
### PANSS Generalの実測値



### PANSS Generalのサブ項目の変化①



## PANSS Generalのサブ項目の変化②



## その他の評価スケール (セカンダリーエンドポイント)

	抑肝散 投与群			プラセボ 投与群		
	投与開始前	4週後	P	投与開始前	4週後	P
CGI-S	5.4±0.8	5.1±0.8	ns	5.5±0.8	5.3±1.0	ns
GAF	27.4±7.5	30.2±7.5	ns	27.2±6.4	29.6±9.8	ns
DIEPSS	4.3±4.0	3.7±3.7	ns	4.8±4.3	4.3±4.3	ns

Mean±S.D

## 安全性

## 有害事象発現率

投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	P
抑肝散 投与群	56	4	7.1	4	ns
プラセボ 投与群	62	8	12.9	9	

	抑肝散投与群 (56例)			プラセボ投与群 (62例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
感染症および寄生虫症	0	-	0	1	1.6	1
咽喉炎	0	-	0	1	1.6	1
血液およびリンパ系障害	1	1.8	1	0	-	0
貧血	1	1.8	1	0	-	0
代謝および栄養障害	0	-	0	1	1.6	1
高脂血症	0	-	0	1	1.6	1
精神障害	1	1.8	1	2	3.2	2
妄想	0	-	0	1	1.6	1
精神症状	1	1.8	1	1	1.6	1
神経系障害	0	-	0	1	1.6	1
昏迷	0	-	0	1	1.6	1
血管障害	1	1.8	1	0	-	0
高血圧	1	1.8	1	0	-	0
胃腸障害	0	-	0	1	1.6	1
腹部不快感	0	-	0	1	1.6	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	-	0	2	3.2	2
倦怠感	0	-	0	1	1.6	1
末梢性浮腫	0	-	0	1	1.6	1
臨床検査	1	1.8	1	1	1.6	1
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	0	-	0	1	1.6	1
血中リン増加	1	1.8	1	0	-	0

## 副作用発現率①

投与群	例数	発現例数	発現率(%)	発現件数	P
抑肝散 投与群	56	1	1.8	1	ns
プラセボ 投与群	62	4	6.5	4	

	抑肝散投与群 (56例)			プラセボ投与群 (62例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
代謝および栄養障害	0	-	0	1	1.6	1
高脂血症	0	-	0	1	1.6	1
精神障害	0	-	0	1	1.6	1
精神症状	0	-	0	1	1.6	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	-	0	1	1.6	1
末梢性浮腫	0	-	0	1	1.6	1
臨床検査	1	1.8	1	1	1.6	1
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	0	-	0	1	1.6	1
血中リン増加	1	1.8	1	0	-	0

## 副作用発現率②

	グレード	抑肝散投与群 (56例)		プラセボ投与群 (62例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	軽度	1	1.8	4	6.5
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
代謝および栄養障害	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
高脂血症	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
精神障害	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
精神症状	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
末梢性浮腫	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
臨床検査	軽度	1	1.8	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	軽度	0	-	1	1.6
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-
血中リン増加	軽度	1	1.8	0	-
	中等度	0	-	0	-
	重度	0	-	0	-



## 血液学的検査

	抑肝散 投与群			プラセボ 投与群		
	投与前	4週後	P	投与前	4週後	P
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	431.2 ± 57.1	426.8 ± 53.5	ns	424.7 ± 56.2	427.2 ± 56.3	ns
白血球数 (μL)	5830.5 ± 2088.5	5398.9 ± 1534.0	ns	5485.6 ± 1967.1	5644.6 ± 1988.1	ns
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	21.47 ± 5.48	21.81 ± 5.80	ns	22.20 ± 6.29	21.88 ± 5.34	ns
ヘモグロビン (g/dL)	13.06 ± 1.67	12.93 ± 1.60	ns	13.09 ± 1.63	13.26 ± 1.61	ns
ヘマトクリット値 (%)	39.36 ± 4.64	38.92 ± 4.29	ns	39.14 ± 4.56	39.46 ± 4.66	ns
好中球 (%)	52.79 ± 9.40	53.69 ± 8.94	ns	53.97 ± 10.59	54.11 ± 11.30	ns
好酸球 (%)	3.81 ± 2.92	4.08 ± 3.41	ns	3.47 ± 2.37	4.00 ± 2.61	※
好塩基球 (%)	0.62 ± 0.52	0.55 ± 0.53	ns	0.50 ± 0.60	0.66 ± 0.72	ns
リンパ球 (%)	36.64 ± 8.71	35.35 ± 8.51	ns	35.62 ± 10.05	34.73 ± 10.65	ns
単球 (%)	6.12 ± 1.76	6.32 ± 2.15	ns	6.43 ± 1.81	6.50 ± 1.69	ns

※プラセボ投与群の「好酸球」において、投与前後で有意差が付いたが、臨床的には問題のない変動であった。

## 血液生化学的検査

	抑肝散 投与群			プラセボ 投与群		
	投与前	4週後	P	投与前	4週後	P
AST(GOT) (IU/L)	20.7 ± 12.8	19.3 ± 7.5	ns	20.3 ± 9.1	19.8 ± 7.6	ns
ALT(GPT) (IU/L)	23.8 ± 22.6	22.0 ± 15.4	ns	22.1 ± 13.3	24.5 ± 17.1	ns
ALP (IU/L)	242.9 ± 65.6	241.0 ± 67.0	ns	244.9 ± 75.6	237.8 ± 67.8	ns
γ-GTP (IU/L)	40.0 ± 48.1	38.0 ± 41.6	ns	38.5 ± 40.1	40.0 ± 43.4	ns
T-BIL (mg/dL)	0.43 ± 0.22	0.43 ± 0.25	ns	0.42 ± 0.15	0.42 ± 0.18	ns
総コレステロール (mg/dL)	178.5 ± 32.1	173.4 ± 32.2	※	172.7 ± 33.4	173.7 ± 33.0	ns
トリグリセリド (mg/dL)	123.6 ± 91.1	102.5 ± 65.7	※※	96.9 ± 51.9	98.9 ± 68.4	ns
血糖値 (mg/dL)	88.9 ± 18.0	86.5 ± 23.2	ns	86.1 ± 16.6	82.2 ± 10.0	ns
Na (mEq/L)	140.7 ± 4.3	140.3 ± 4.4	ns	138.9 ± 5.0	139.3 ± 4.5	ns
K (mEq/L)	4.08 ± 0.42	4.06 ± 0.36	ns	4.11 ± 0.51	4.10 ± 0.42	ns
Cl (mEq/L)	103.5 ± 4.2	103.8 ± 4.2	ns	102.6 ± 4.5	102.8 ± 4.4	ns
Ca (mg/dL)	8.84 ± 0.52	8.83 ± 0.47	ns	8.93 ± 0.40	8.91 ± 0.36	ns
無機リン (mg/dL)	4.07 ± 1.95	3.78 ± 0.74	ns	3.66 ± 0.47	3.86 ± 0.92	ns

※抑肝散投与群の「総コレステロール」、「トリグリセリド」において、投与前後で有意差が付いたが、臨床的には問題のない変動であった。

## 内分泌学的検査

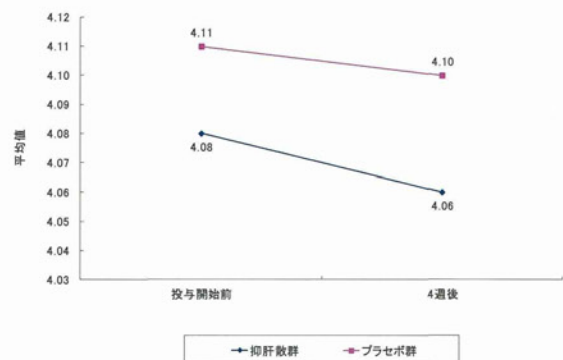
	抑肝散 投与群			プラセボ 投与群		
	投与前	4週後	P	投与前	4週後	P
プロラクチン (ng/mL)	57.357 ± 43.978	54.604 ± 42.241	ns	57.176 ± 49.223	59.151 ± 52.085	ns
f-T3 (pg/mL)	2.728 ± 0.502	2.728 ± 0.507	ns	2.675 ± 0.472	2.783 ± 0.421	※※
f-T4 (ng/dL)	1.021 ± 0.228	1.039 ± 0.245	ns	1.024 ± 0.175	1.021 ± 0.179	ns
TSH (μ IU/mL)	3.437 ± 3.500	3.021 ± 2.748	※	2.900 ± 3.245	2.788 ± 2.309	ns

※抑肝散投与群の「TSH」、プラセボ投与群の「f-T3」において、投与前後で有意差が付いたが、臨床的には問題のない変動であった。

## 理学検査

	抑肝散 投与群			プラセボ 投与群		
	投与前	4週後	P	投与前	4週後	P
収縮期血圧 (mmHg)	115.7 ± 13.9	119.3 ± 16.8	ns	122.3 ± 14.7	120.7 ± 16.5	ns
拡張期血圧 (mmHg)	75.9 ± 10.6	76.6 ± 10.5	ns	79.8 ± 11.0	78.7 ± 11.6	ns
心拍数 (回/min)	82.2 ± 14.5	82.7 ± 11.8	ns	79.9 ± 11.6	79.8 ± 13.6	ns

## カリウム値の変動



## 総括①

- ① PANSSスコアについて  
プラセボ群に対して、抑肝散投与群の方が、症状の改善傾向が高かったが、両群の間には統計学的な有意差は認められなかった。効果があった症例については、早い時期(1週間後)から薬剤の効果が認められた。
- ② PANSSサブスケールについて  
「Positive」、「Negative」、「General」の各症状において、症状の改善が認められた。  
特に、「N6: 会話の自発性と流暢さの欠如」、「G4: 緊張」、「G14: 衝動性の調節障害」については、プラセボ群と比較して、抑肝散投与群で有意な改善が認められた。
- ③ その他の評価項目について  
CGI-S, GAF, DIEPSSIについては、有意差は認められなかった。

## 総括②

- ④ 副作用について  
抑肝散投与群において、「血中リン増加(1例)」、プラセボ投与群において、「ALT増加(1例)」「精神症状悪化(1例)」「末梢性浮腫(1例)」「高脂血症(1例)」の副作用がみられたが、重篤な副作用は認められなかった。  
臨床検査値において、投与前後の変動で有意差がついたものがあつたが、臨床的に問題となるものはなかった。  
抑肝散投与群、プラセボ投与群ともに、低カリウム血症は認められなかった。
- 以上より、「衝動性の調節障害」、「緊張」、「会話の自発性と流暢さの欠如」の症状に対し抑肝散が有効であることと、安全性が客観的に明らかになった。



# (添付資料 6)

研究実施計画書 Ver1.4



**研究課題：**

**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**

(H22- 臨研推 - 一般 -012)

**試験実施計画書**

H22 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業〔臨床研究推進研究事業〕)

Ver. 1.4 2012/4/20

## 目次

0. 試験概要	4
1. 試験の背景と意義	10
1.1. 背景	10
1.2. 意義	10
2. 試験の目的	10
3. 対象	11
3.1. 対象症例	11
3.2. 選択基準	11
3.3. 除外基準	12
4. 症例登録と割付	13
4.1. 試験デザイン	13
4.2. 施設登録	13
4.3. 症例登録	13
4.4. 割付方法	14
5. 治療方法	14
5.1. 試験薬	14
5.2. 投与方法	15
5.3. 投与期間と観察期間	15
5.4. 併用薬、併用療法	15
5.5. プロトコル治療の中止の取扱い	16
6. 検査・観察項目および時期	16
6.1. 患者背景	16
6.2. 登録時検査項目（登録前7日以内）	17
6.3. 観察項目	17
6.4. 安全性観察項目	17
6.5. 試験スケジュール	18
7. 評価の基準および解析	18
7.1. 評価項目	18
7.1.1. プライマリーエンドポイント	18
7.1.2. セカンダリーエンドポイント	18
7.1.3. 安全性評価項目	18
7.2. 統計解析	20
7.2.1. 中間解析とそれに伴う試験の中止	20
7.2.2. 用いられる有意水準	20



7.2.3. 解析対象集団	20
7.2.4. 解析項目・方法	21
8. 症例の固定と開封	23
9. 被験者の安全性の確保	23
9.1. 基本的事項	23
9.2. 重篤な有害事象の緊急報告	23
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	24
10. 目標症例数と試験実施期間	24
11. 倫理的事項	25
11. 1. 倫理原則の遵守	25
11. 2. 施設審査委員会の承認	25
11. 3. インフォームドコンセント	25
11. 4. 個人情報の保護	27
12. 試験実施計画書の遵守および逸脱または変更ならびに改訂	27
12. 1. 試験実施計画書の遵守	27
12. 2. 試験実施計画書の逸脱または変更	27
12. 3. 実施計画書の改訂	27
13. 試験全体の中止	27
14. データの収集および保存	28
14. 1. 電子症例報告書の作成	28
14. 2. 電子症例報告書の記載内容	28
14. 3. 電子症例報告書の記載方法	28
14. 4. 電子症例報告書中の記載内容を原資料とすべき項目の特定	28
14. 5. その他の資料の提出	28
14. 6. データの取り扱い及び記録の保存	29
14. 7. モニタリング	29
15. 本試験に係る資金源	29
16. 補償について	29
17. 臨床試験登録制度への登録	29
18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表	30
19. 研究組織	30
20. 参考文献	32

〔別 紙〕

試験参加施設および試験担当者（別紙1）

統合失調症の病型（別紙2-1）・統合失調症の診断基準〔DSM-IV-TR〕（別紙2-2）

抗精神病薬等価換算表（別紙3）

評価項目〔PANSS・CGI-S・GAF・DIEPSS〕（別紙4～7）