

| 発表者氏名                                                                                                                                     | 論文タイトル名                                                                                                                                                                 | 発表誌名                                      | 巻号    | ページ         | 出版年  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------|-------------|------|
| Boneva N, Kikuchi M, Minabe Y, Yamashima T                                                                                                | (minireview) Neuroprotective and ameliorative actions of polyunsaturated fatty acids against neuronal diseases.                                                         | J Pharmacological Science                 | 116   | 163-172     | 2011 |
| Kikuchi M, Koenig T, Munesue T, Hanaoka A, Strik W, Dierks T, Koshino Y, Minabe Y                                                         | EEG microstate analysis in drug-naïve patients with panic disorder.                                                                                                     | Plos One                                  | 6     | E22912      | 2011 |
| Kikuchi M, Hirose T, Yokokura M, Minabe Y                                                                                                 | Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging.                                               | Journal of Neuroscience                   | 31    | 11193-11199 | 2011 |
| Higashida H, Lopatina O, Yoshihara T, Pichugina YA, Soumarokov AA, Munesue T, Minabe Y, Kikuchi M, Ono Y, Korshunova N, Salmina AB        | Oxytocin signal and social behavior: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice.                                         | Journal of Neuroendocrinology             | 22    | 373-379     | 2011 |
| Yoshimura T, Usui H, Takahashi N, Yoshimi A, Saito S, Aleksic B, Ujiike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N | Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population.                                                                       | Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry | 35(5) | 1268-1272   | 2011 |
| Haraguchi T, Fujisaki M, Shiina A, Igarashi Y, Okamura N, Fukami G, Shiraishi T, Nakazato M, Iyo M                                        | Attitudes of Japanese psychiatrists toward forensic mental health as revealed by a national survey.                                                                     | Psychiatry Clin Neurosci                  | 65(2) | 150-157     | 2011 |
| Haraguchi T, Shimizu E, Ogura H, Fukami G, Fujisaki M, Iyo M                                                                              | Alterations of responsibility beliefs through cognitive-behavioural group therapy for obsessive-compulsive disorder                                                     | Behav Cogn Psychother                     | 22    | 1-6         | 1-6  |
| Okamoto H, Sekiya N, Chino A, Iyo M, Terasawa K                                                                                           | A suspected case of somatoform disorder successfully treated with an herbal medicine.                                                                                   | Altern Complement Med                     | 17(2) | 171-173     | 2011 |
| Yamamura S, Abe M, Nakagawa M, Ochi S, Ueno S, Okada M                                                                                    | Different actions for acute and chronic administration of mirtazapine on serotonergic transmission associated with raphe nuclei and their innervation cortical regions. | Neuropharmacology                         | 60    | 550-560     | 2011 |
| Kato M, Nakamura M, Ichiba M, Tomiyasu A, Shimo H, Higuchi I, Ueno S, Sano A                                                              | Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms.                                                                                        | Neurosci Res                              | 69(4) | 331-336     | 2011 |

| 発表者氏名                                                                                                                                     | 論文タイトル名                                                                                                             | 発表誌名                                      | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|-----------|------|
| Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T | Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia.                                             | Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry | 35(1)  | 53-59     | 2011 |
| Miyaoka T                                                                                                                                 | Schizophrenia and idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert' s syndrome).                                 | Seishin Shinkeigaku Zasshi.               | 113(4) | 361-367   | 2011 |
| Miyaoka T, Furuya M, Kristian L, Wake R, Kawakami K, Nagahama M, Kawano K, Ieda M, Tsuchie K, and Horiguchi J                             | Yi-Gan San for Treatment of Charles Bonnet Syndrome (Visual Hallucination Due to Vision Loss): An Open-Label Study. | Clinical Neuropharmacology                | 34(1)  | 24-27     | 2011 |
| 堀口 淳, 宮岡 剛, 古屋 智英                                                                                                                         | 認知症以外の対象に対する抑肝散の臨床応用 (第1報)                                                                                          | PROGRESS IN MEDICINE                      | 31     | 2712-2719 | 2011 |

平成 24 年度

| 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—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—われら臨床医のこの一手, 抑肝散, 認知症以外にも含めて                                                                                     | 医学のあゆみ                                | 241 (12) | 925-933 | 2012 |
| 堀口 淳                                                                                                            | 抑肝散の臨床応用—統合失調症, パーソナリティ障害, ジスキネジアなど—                                                                                                         | 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<br>植田 高史、鷗川 眞也<br>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 $\alpha$ -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 $\alpha$ : 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,<br>Yasuda Y,<br>Fukumoto M,<br>Yamamori H,<br>Umeda-Yano S,<br>Okada T, Kamino K,<br>Moriyama T, Iwase M,<br>Kazui H, Numata S,<br>Ikeda M, Ohnuma T,<br>Iwata N, Ueno S,<br>Ozaki N, Ohmori T,<br>Arai H, Takeda M | Functional genetic variation at the<br>NRGN gene and schizophrenia: evidence<br>from a gene-based case-control study<br>and gene expression analysis. | Am J Med Genet B<br>Neuropsychiatr Genet | 18(7) | 405-413 | 2012 |
| Liaury K, Miyaoka T,<br>Tsumori T, FuruyaM,<br>Wake R, Ieda M,<br>Tsuchie K, Taki M,<br>Ishihara K, A JTanra,<br>Horiguchi J                                                                                                            | Morphological features of microglial<br>cells in the hippocampal dentate gyrus<br>of Gunn rat: a possible schizophrenia<br>animal model.              | Journal of<br>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

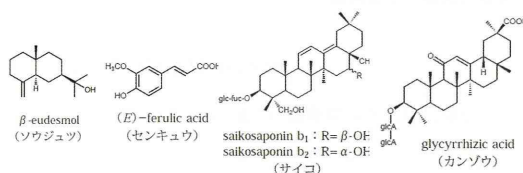
### 試験の概要について

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<sup>1)</sup>）
- 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<sup>2)-4)</sup>

- 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ことを検討

◆出典

- 1) Iwasaki K. et al. J Clin Psychiatry 2005; 66: 248-252.
- 2) Miyake T et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 150-154.
- 3) Miyake 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)、Al-P、 $\gamma$ -GTP等の著しい上昇）
  5. 発疹、発赤、痒疹等の過敏症、  
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

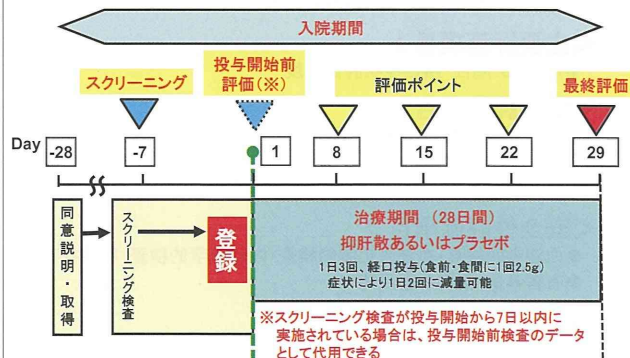
治療抵抗性統合失調症例（抗精神病薬による治療にもかかわらず  
6週間以上病状の改善が認められない症例）に対する  
抑肝散の有用性と安全性について探索的に検討する。

|        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| 主要評価項目 | PANSS:陽性・陰性症状評価尺度<br>スクリーニングから投与4週後のPANSS陽性部分尺度<br>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<br>GAF:機能の全体的評価尺度<br>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

- 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)
- 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
- 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

6

## 選択基準 2/2

- 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(CGI-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)  
(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
- 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

- 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
- 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

8

## 除外基準 2/2

- 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、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)

- 妄想
- 概念の統合障害
- 幻覚による行動
- 興奮
- 誇大性
- 猜疑心
- 敵意

### ●陰性尺度(7項目)

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

### ●総合精神病理評価尺度(16項目)

- 心気症
- 不安
- 罪責感
- 緊張
- 衝動性と不自然な姿勢
- 抑うつ
- 運動減退
- 非協調性
- 不自然な思考内容
- 失見当識
- 注意の障害
- 判断力と病識の欠如
- 意志の障害
- 衝動性の調節障害
- 没入性
- 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<br>(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<br>日局トウキ3.0g 日局サイコ2.0g 日局カンゾウ1.5g<br>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<br>説明・<br>取得 | スクリー<br>ニング | 登録<br>時        | 投与<br>開始前 | 投与<br>開始 | 投与開始<br>1週間後 | 投与開始<br>2週間後 | 投与開始<br>3週間後 | 投与開始<br>4週間後<br>(終了時)<br>又は中止時 |
|------------------------|-----------------|-------------|----------------|-----------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------|
|                        |                 |             |                | Day1      | Day8     | Day15        | Day22        | Day29        |                                |
| Allowance              |                 | 登録前<br>7日以内 | 投与開始から<br>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<br>(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            |                 |             |                |           |          |              |              |              |                                |

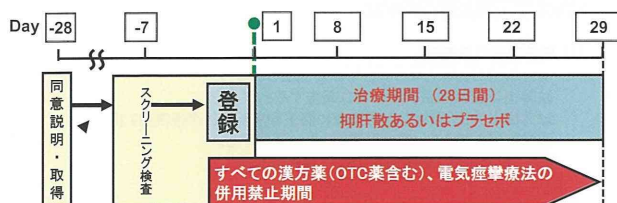
14

## 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、<br>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>

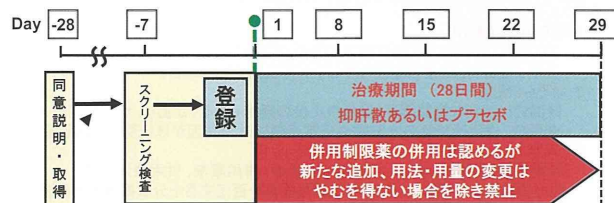
- ・試験期間中(登録時から試験終了までの間)、  
すべての漢方薬(OTC医薬品を含む)の併用は禁止とする。

### <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



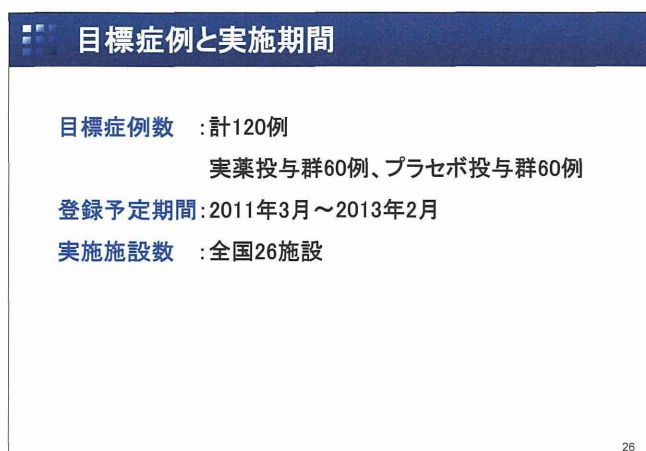
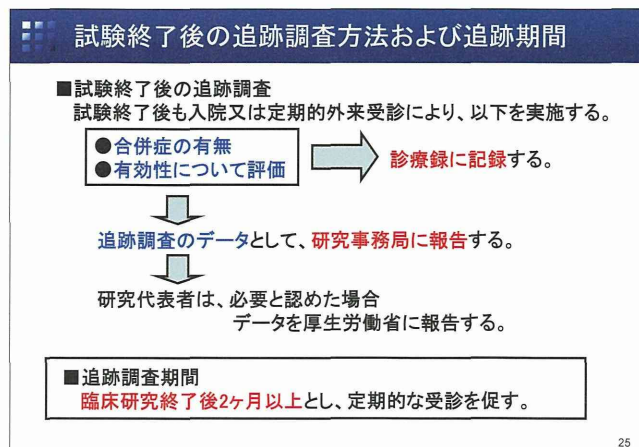
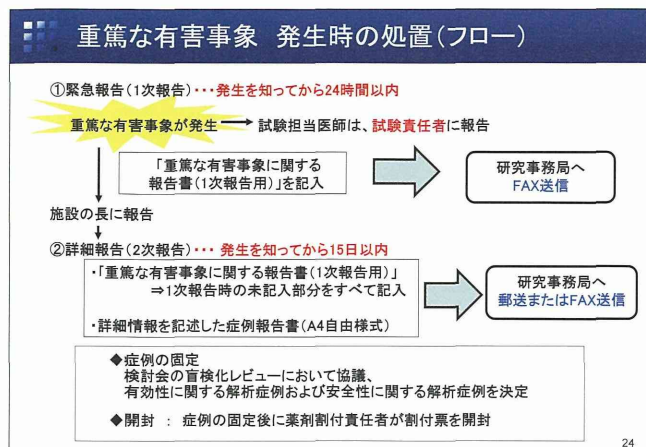
### <併用制限薬>

- ・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





## (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.情動の引きこもり 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

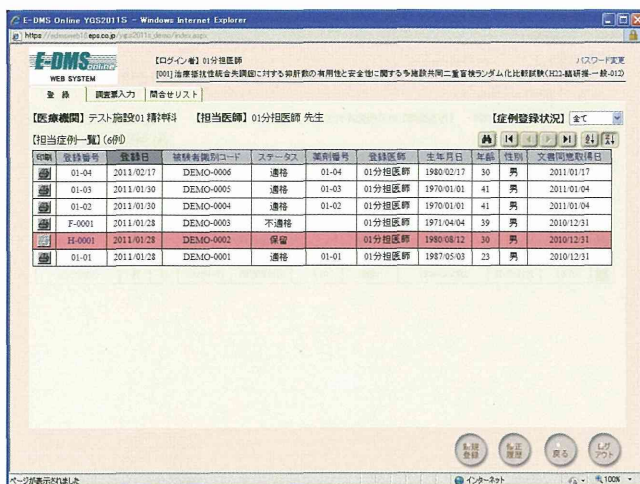
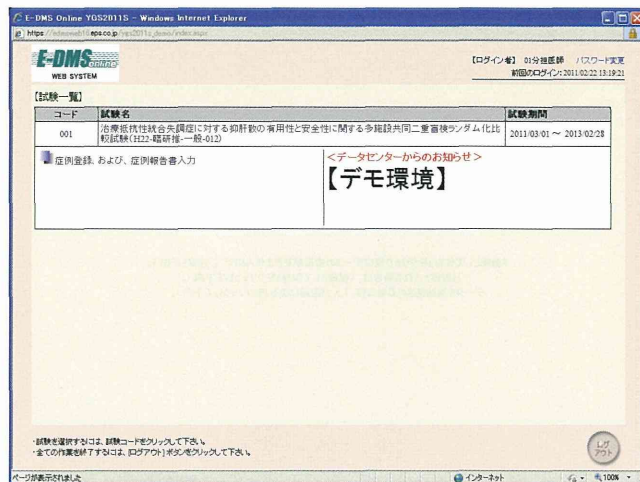
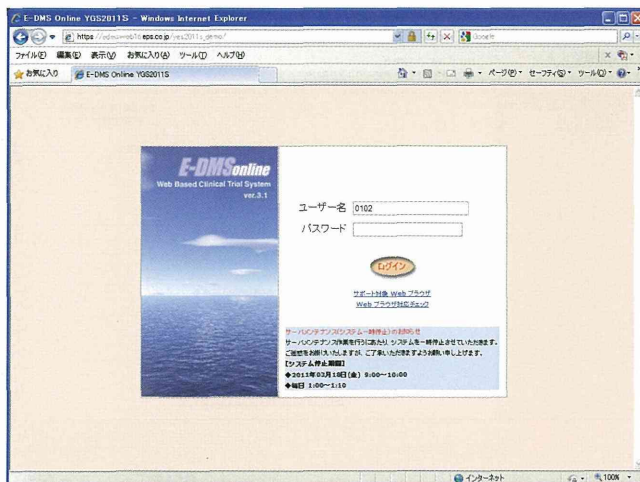
- PANSS合計点が**60**点以上
- PANSS陽性症状評価尺度の5項目の2項目以上で**4(中等度)**以上
- PANSS評価者は同一の評価者が継続する
- スクリーニング時の評価に最も労力を要する(その後は比較的容易になる)

## (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

- システム起動**
- ① システム起動 ・デスクトップにある「抑肝散臨床試験」のアイコンをダブルクリックします
- ② ログイン画面 ・ユーザー名とパスワードを入力し、[ログイン]ボタンを押します  
(ユーザー名とパスワードは、メールまたは郵送にて別途お知らせいたします)
- 症例の新規登録**
- ③ 症例の登録 ・[新規登録]ボタンを押して、症例の情報を入力します
- ④ 適格性の確認 ・[判定]ボタンを押すと、システムが適格性を自動判定します  
(判定結果は、「適格」「不適格」「保留」の3種類です)  
・判定結果が「適格」の場合は、「適格として保存」ボタンを押します
- ⑤ 登録確認票の発行 ・次に、「登録確認票」が画面に表示されますので、  
[印刷]ボタンを押して「登録確認票」を発行してください  
・表示された薬剤番号の処方をお願いします
- 症例報告書**
- ⑥ 症例報告書の入力 ・登録した症例の詳細情報を入力します  
本日は「患者背景」と「PANSS」をご覧いただきます



E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

9) 抗精神病薬を服用しない推定使用、いずれの薬剤もクロロプロマジン換算200mg/日(ハロペリドール換算15mg/日)以上に相当する投与量で過剰以上の治療効果、いずれにおいても有意な症状の軽減がない症例(試験実施計画書別添「抗精神病薬等投与換算」参照) ☐ はい ☐ いいえ

10) スクリーニング検査前4週間以内ニコチン禁煙の投与を認めた症例 ☐ はい ☐ いいえ

11) 服薬を遵守できると試験担当医師が判断した症例 ☐ はい ☐ いいえ

**除外基準** ☐ はい ☐ いいえ (必ずはいの場合、不適格とされます。)

1) 各種状態の症例 ☐ はい ☐ いいえ

2) バルビツレート誘発性、麻酔剤等の中脳神経抑制剤の強い影響下にある症例 ☐ はい ☐ いいえ

3) アドレナリン投与中の症例 ☐ はい ☐ いいえ

4) 糖尿病(膵臓)に併発した過剰症のある症例 ☐ はい ☐ いいえ

5) 低カリウム血症の既往を有する症例 ☐ はい ☐ いいえ

6) DSM-IV-TR診断基準による統合失調症の病型が、解離型(295.10)、躁うつ型(295.40)、統合失調症(295.40)、統合失調感情障害(295.70)の症例 ☐ はい ☐ いいえ

7) 統合失調症以外に第1輪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 ☐ はい ☐ いいえ

8) 境界性人格障害の症例 ☐ はい ☐ いいえ

9) 精神障害または脳器質障害の症例 ☐ はい ☐ いいえ

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 ☐ はい ☐ いいえ

11) 急性難癒を合併する症例 ☐ はい ☐ いいえ

12) 高度の心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、糖尿病、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) ☐ はい ☐ いいえ

13) 試験実施前4週間以内に、医療用凍干製剤を使用した(凍結溶融などを含む)症例 ☐ はい ☐ いいえ

14) 妊娠、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 ☐ はい ☐ いいえ

15) 結核が不明な症例 ☐ はい ☐ いいえ

16) 試験実施前3ヶ月以内に他の治験や臨床試験に参加していた症例 ☐ はい ☐ いいえ

17) その他、試験担当医師が不適当と判断した症例 ☐ はい ☐ いいえ

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

11) 服薬を遵守できると試験担当医師が判断した症例 ☐ はい ☐ いいえ

**除外基準** ☐ はい ☐ いいえ (必ずはいの場合、不適格とされます。)

1) 各種状態の症例 ☐ はい ☐ いいえ

2) バルビツレート誘発性、麻酔剤等の中脳神経抑制剤の強い影響下にある症例 ☐ はい ☐ いいえ

3) アドレナリン投与中の症例 ☐ はい ☐ いいえ

4) 糖尿病(膵臓)に併発した過剰症のある症例 ☐ はい ☐ いいえ

5) 低カリウム血症の既往を有する症例 ☐ はい ☐ いいえ

6) DSM-IV-TR診断基準による統合失調症の病型が、解離型(295.10)、躁うつ型(295.40)、統合失調症(295.40)、統合失調感情障害(295.70)の症例 ☐ はい ☐ いいえ

7) 統合失調症以外に第1輪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 ☐ はい ☐ いいえ

8) 境界性人格障害の症例 ☐ はい ☐ いいえ

9) 精神障害または脳器質障害の症例 ☐ はい ☐ いいえ

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 ☐ はい ☐ いいえ

11) 急性難癒を合併する症例 ☐ はい ☐ いいえ

12) 高度の心疾患、肝疾患、腎疾患、血液疾患、糖尿病、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) ☐ はい ☐ いいえ

13) 試験実施前4週間以内に、医療用凍干製剤を使用した(凍結溶融などを含む)症例 ☐ はい ☐ いいえ

14) 妊娠、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 ☐ はい ☐ いいえ

15) 結核が不明な症例 ☐ はい ☐ いいえ

16) 試験実施前3ヶ月以内に他の治験や臨床試験に参加していた症例 ☐ はい ☐ いいえ

17) その他、試験担当医師が不適当と判断した症例 ☐ はい ☐ いいえ

登録者: 01分館医師

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

判定結果: **適格**

医療機関: テスト施設01 精神科

担当医師: 01分館医師

「適格として保存」をクリック後はデータの修正ができませんので、ご注意ください。  
一旦保存とされる場合は、「保留として保存」をクリックして下さい。  
データを再確認される場合は、「入力画面に戻る」をクリックして下さい。

適格として保存 保留として保存 入力画面に戻る

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】 01分館医師

【01】治療抵抗性統合失調症に対する抗精神病薬の有効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(322) 臨床第一線-012

2011年02月22日 発行

WEB登録センター

治療抵抗性統合失調症に対する抗精神病薬の有効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

**登録確認票**

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| 医療機関名        | テスト施設01 精神科       |
| 試験責任(担当)医師名  | 01分館医師            |
| 性別           | 男                 |
| 試験登録コード      | DEMO-0007         |
| 生年月日/年齢(調査時) | 1950年01月06日 / 61歳 |
| 文書同意取得日      | 2011年01月20日       |
| スクリーニング開始日   | 2011年02月16日       |
| 治療開始予定日      | 2011年02月22日       |
| 最終評価日        | 2011年02月22日       |

**登録判定結果: 適格**

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】 01分館医師

【01】治療抵抗性統合失調症に対する抗精神病薬の有効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(322) 臨床第一線-012

登録判定結果: **適格**

登録番号: 01-05

薬剤番号: 01-05

＜注意＞  
治験登録時には、自験に上記の原則番号のラベルが貼付されている試験薬を服用してください。  
通常の服薬(1日1回)として、ご注意ください。  
治験薬の服用が終了後は、必ず取り除いてください。

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】 01分館医師

【01】治療抵抗性統合失調症に対する抗精神病薬の有効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(322) 臨床第一線-012

【症例登録状況】 全て

| 登録番号   | 登録日        | 試験登録コード   | ステータス | 薬剤番号  | 登録医師   | 生年月日       | 年齢 | 性別 | 文書同意取得日    |
|--------|------------|-----------|-------|-------|--------|------------|----|----|------------|
| 01-05  | 2011/02/22 | DEMO-0007 | 適格    | 01-05 | 01分館医師 | 1950/01/06 | 61 | 男  | 2011/01/20 |
| 01-04  | 2011/02/17 | DEMO-0006 | 適格    | 01-04 | 01分館医師 | 1980/02/17 | 30 | 男  | 2011/01/17 |
| 01-03  | 2011/01/30 | DEMO-0005 | 適格    | 01-03 | 01分館医師 | 1970/01/01 | 41 | 男  | 2011/01/04 |
| 01-02  | 2011/01/30 | DEMO-0004 | 適格    | 01-02 | 01分館医師 | 1970/01/01 | 41 | 男  | 2011/01/04 |
| F-0001 | 2011/01/28 | DEMO-0003 | 不適格   |       | 01分館医師 | 1971/04/04 | 39 | 男  | 2010/12/31 |
| F-0001 | 2011/01/28 | DEMO-0002 | 保留    |       | 01分館医師 | 1990/08/12 | 20 | 男  | 2010/12/31 |
| 01-01  | 2011/01/28 | DEMO-0001 | 適格    | 01-01 | 01分館医師 | 1987/05/03 | 23 | 男  | 2010/12/31 |

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

| 印刷 | 登録番号  | 入力状況 | 更新中 |
|----|-------|------|-----|
|    | 01-01 | 入力中  |     |
|    | 01-02 | 入力中  |     |
|    | 01-03 | 入力済  |     |
|    | 01-04 | 入力済  |     |
|    | 01-05 | 入力済  |     |

【スケジュール】

| スクリーニング               | 調査報告名 | 入力状況 | 調査予定日      | 印刷 |
|-----------------------|-------|------|------------|----|
| ▶ スクリーニング             |       | 未入力  | 2011/02/15 |    |
| ▶ 投与開始前               |       | 未入力  | 2011/02/22 |    |
| ▶ 投与開始(通開後)           |       | 未入力  | 2011/03/01 |    |
| ▶ 投与開始(通開後)           |       | 未入力  | 2011/03/08 |    |
| ▶ 投与開始(通開後)           |       | 未入力  | 2011/03/15 |    |
| ▶ 投与開始(通開後(終了時)又は中止時) |       | 未入力  | 2011/03/22 |    |
| ▶ 有害事象No.1            |       | 未入力  | 2011/03/22 |    |
| ▶ 有害事象No.2            |       | 未入力  | 2011/03/22 |    |
| ▶ 有害事象No.3            |       | 未入力  | 2011/03/22 |    |

1) 入力を行う症例の登録番号をクリックして下さい。  
2) 入力を行う調査の調査報告名をクリックして下さい。

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

スクリーニング 1/5

調査報告名: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝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-臨研推一般-012)

登録番号: 01-05 文書調査取得日: 2011/01/20

試験コード: DEMO-0007 性別: 男

生年月日: 1950/01/04 調査取得時年齢: 61

患者背景

【調査報告】

本人による文書調査取得日: 2011/01/20

【試験報告書】

試験報告書コード: DEMO-0007

性別: ☒ 男 ☐ 女

生年月日: 1950/01/04

調査取得時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期):  /  (mmHg)

【対照疾患: 統合失調症】

統合失調症期間:  年  ヶ月

当療期間:  年  ヶ月

病型(サブタイプ):

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

スクリーニング 1/5

調査報告名: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝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-臨研推一般-012)

登録番号: 01-05 (入力済)

試験コード: DEMO-0007 性別: 男

生年月日: 1950/01/04 調査取得時年齢: 61

患者背景

【調査報告】

本人による文書調査取得日: 2011/01/20

【試験報告書】

試験報告書コード: DEMO-0007

性別: ☒ 男 ☐ 女

生年月日: 1950/01/04

調査取得時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期):  /  (mmHg)

【対照疾患: 統合失調症】

統合失調症期間:  年  ヶ月

当療期間:  年  ヶ月

病型(サブタイプ):

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

スクリーニング 1/5

調査報告名: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝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-臨研推一般-012)

登録番号: 01-05 (入力済)

試験コード: DEMO-0007 性別: 男

生年月日: 1950/01/04 調査取得時年齢: 61

患者背景

【調査報告】

本人による文書調査取得日: 2011/01/20

【試験報告書】

試験報告書コード: DEMO-0007

性別: ☒ 男 ☐ 女

生年月日: 1950/01/04

調査取得時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期):  /  (mmHg)

【対照疾患: 統合失調症】

統合失調症期間:  年  ヶ月

当療期間:  年  ヶ月

病型(サブタイプ):

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

スクリーニング 1/5

調査報告名: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝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-臨研推一般-012)

登録番号: 01-05 (入力済)

試験コード: DEMO-0007 性別: 男

生年月日: 1950/01/04 調査取得時年齢: 61

患者背景

【調査報告】

本人による文書調査取得日: 2011/01/20

【試験報告書】

試験報告書コード: DEMO-0007

性別: ☒ 男 ☐ 女

生年月日: 1950/01/04

調査取得時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期):  /  (mmHg)

【対照疾患: 統合失調症】

統合失調症期間:  年  ヶ月

当療期間:  年  ヶ月

病型(サブタイプ):

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました

E-DMS Online Y0520115 - Windows Internet Explorer

【ログイン者】01分投医師 【担当医師】01分投医師 先生

【医療機関】テスト施設01 精神科 【症例入力状況】全て

【担当症例一覧】(9件)

スクリーニング 1/5

調査報告名: 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝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-臨研推一般-012)

登録番号: 01-05 (入力済)

試験コード: DEMO-0007 性別: 男

生年月日: 1950/01/04 調査取得時年齢: 61

患者背景

【調査報告】

本人による文書調査取得日: 2011/01/20

【試験報告書】

試験報告書コード: DEMO-0007

性別: ☒ 男 ☐ 女

生年月日: 1950/01/04

調査取得時年齢: 61 歳

血圧(収縮期/拡張期):  /  (mmHg)

【対照疾患: 統合失調症】

統合失調症期間:  年  ヶ月

当療期間:  年  ヶ月

病型(サブタイプ):

ログイン者: 01分投医師

ページが表示されました



## (添付資料 4)

研究実施計画書 Ver1.4