

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定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、掻痒や食欲不振、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⁴⁾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⁵⁾。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(高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たうえで本試験を実施する。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たうえで継続する。

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の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。家族またはそれに準ずる者が同意撤回した場合も同様とする。

11.4. 個人情報の保護

症例記録用紙等における被験者の記載は、被験者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される登録番号および薬剤番号を用いて行う。試験の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないように行う。なお、本試験の遂行のため実施医療機関以外の調査員などが診療録その他被験者のデータを閲覧することがあるが、その者は守秘義務を負い、そのことを同意説明文書に明記する。被験者の同意撤回後も閲覧は可能とする。

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

12.1. 試験実施計画書の遵守

本試験は、本試験実施計画書を遵守して実施する。

12.2. 試験実施計画書の逸脱または変更

試験実施計画書は原則として逸脱または変更はできないが、医療上やむを得ない事情や施設審査委員会の意見に基づく実施医療機関の長の意見があった場合には、この限りではない。

試験責任医師等は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、試験実施計画書からの逸脱または変更を行うことができるが、可能な限り早急に病院長を経て施設又は中央倫理審査委員会に報告する。

試験責任医師又は試験担当医師は、逸脱した行為およびその理由等を説明した記録を作成し、保存する。

12.3. 実施計画書の改訂

試験開始後、新たな情報や効果安全性評価専門委員会からの勧告を受けて、試験実施計画書や症例記録用紙の変更が必要と判断がなされた場合、研究代表者は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て改訂を行う。施設の試験責任者は施設の手続きに従い、速やかに施設長に改訂内容を報告し施設審査委員会又は中央倫理委員会（島根大学医学部医の倫理委員会）への手続きをとる。また、試験実施計画書変更内容から同意説明文書の改訂の必要性を判断し、必要ならば改訂を行う。その際、すでに同意取得済みで治療中の被験者に対し、再同意を文書で得る。

13. 試験全体の中止

研究代表者は、重篤な有害事象または研究の進行に影響を及ぼす試験薬の新たな情報を得た場合、効果安全性評価専門委員会に報告しなければならない。効果安全性評価専門委員会は、試験全体を中止せざるを得ないと判断した場合、研究代表者に対して試験中止を勧告する。研究代表者は勧告内容を検討し、効果安全性評価専門委員会の承認を得て試験中止を決定する。中止決定後は、速やかに参加施設にその旨および中止理由の詳細を文書で連絡する。

14. データの収集および保存

14.1. 電子症例報告書の作成

試験責任医師又は試験担当医師及び試験協力者は、症例ごとの観察・検査終了後、速やかに症例に関する電子症例報告書 (electronic Case Report Form: eCRF) を作成し EDC (電子データ収集 electronic data capture) システムへ入力する。

14.2. 電子症例報告書の記載内容

- 1) 症例登録
- 2) 治療前記録
- 3) 治療経過記録
 - (1) 治療記録
 - (2) 臨床所見
 - (3) 臨床検査
 - (4) 有害事象評価
- 4) 治療終了報告

14.3. 電子症例報告書の記載方法

- 1) 試験責任医師又は試験担当医師及び試験協力者は、「eCRF・EDC 記入の手引き」に従い、電子症例報告書を作成する。試験責任医師は、提出した電子症例報告書の写しを保管する。
- 2) 試験責任医師は、試験担当医師及び試験協力者が作成した電子症例報告書の内容に問題がないことを確認する。試験責任医師は、試験担当医師及び試験協力者が行った電子症例報告書の変更又は修正についても点検し、問題がないことを確認する。
- 3) EDC を用いた電子症例報告書の修正は、電子データ上で行われるため、試験責任医師又は試験担当医師及び試験協力者の記名捺印、又は、署名を必ずしも必要としないが、修正履歴の残るものを保管する。

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

以下の電子症例報告書中の記載は原資料とする。

- 1) 有害事象の名称、転帰、重症度、重篤性、因果関係の判定やコメント
- 2) 試験責任医師、並びに、試験担当医師のコメント
- 3) 試験の中止、終了理由

14.5. その他の資料の提出

その他、以下の文書を必要時速やかに研究事務局に FAX で提出する。また、これらとは別に、症例の登録から治療、追跡経過に伴って事務局から送付される種々の調査票に適切に対応・回答する。(提出時期と提出期限の詳細については、症例記録用紙記入用資料を参照)

- 1) 重篤な有害事象連絡書 (緊急報告)

「9.2. 重篤な有害事象の緊急報告」に定める手順に従い、研究事務局に FAX で送付する。
- 2) 試験参加医師等異動届
決定後速やかに研究事務局に提出する。

14.6. データの取り扱い及び記録の保存

各参加施設およびデータ管理事務局は、電子症例報告書または症例データ、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。以下に定める期日まで保管する。

1) 参加施設

試験全体の中止又は試験終了後5年が経過した日までデータを保管する。

* 試験の終了日は登録終了日ではなく、観察期間、および、予後に関する最終解析を含めた本臨床試験の終了日をさす。

2) データ管理事務局

記録は試験終了まで、データ管理事務局にて保管する。

試験終了後は、速やかにデータ管理を研究事務局に移管する。

研究事務局は、試験の中止又は試験終了後5年間が経過した日までデータを保管する。

14.7. モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に記載されているかを確認する目的で、モニタリング責任者及びモニタリング担当者は、モニタリング手順書に基づき定期モニタリングを実施する。

15. 本試験に係る資金源

本試験は「厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業）」の一部として、島根大学 精神医学講座を中心とした多施設共同臨床試験として実施する。

研究代表者は、参加施設に、厚生労働科学研究補助金より研究助成金を支給する。

血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査の費用については厚生労働科学研究補助金より負担をする。その他の診療はすべて保険診療で実施する。

試験薬は株式会社ツムラより支給される。

16. 補償について

本試験において生じた健康被害に対する補償および賠償責任を履行するために研究組織（厚労科研費研究 堀口班）は臨床研究に関する臨床研究保険に加入する。補償の内容は補償に関する手引きに記載する。

17. 臨床試験登録制度への登録

本試験については、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、本試験が開始し、第1例目の症例が登録されるまでに「大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）」の臨床試験登録システムに登録する。

18. 試験結果および知的財産権の帰属と公表

本試験の結果および知的財産権は試験に参加した全施設の共有のものとする。試験結果の公表に関しては、参加した全施設で協議し決定することとし、被験者の秘密は保全する。試験結果の公表とは学会発表および論文掲載を指す。なお、論文掲載は英文とする。

- 1) 論文執筆者は、研究分担者 宮岡 剛（島根大学 精神医学）とする。
- 2) 学会発表（国内外とも）担当者は、研究代表者 堀口 淳 または 研究分担者 宮岡 剛（島根大学精神医学）とする。
- 3) 論文投稿、学会発表の際には、研究分担者を共同研究者とすること。

19. 研究組織

1) 研究組織

組 織 名：厚労科研費研究 堀口班

研究代表者：堀口 淳 島根大学 精神医学 教授

研究分担者：遠山 正彌 近畿大学 東洋医学研究所 客員教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕教授

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学大学院 脳情報病態学〔神経精神医学〕教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

2) プロトコール作成委員会

遠山 正彌 近畿大学 東洋医学研究所 客員教授

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕教授

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

上野 修一 愛媛大学大学院 脳とこころの医学 教授

宮岡 剛 島根大学 精神医学 准教授

3) 効果安全性評価専門委員会

森 則夫 浜松医科大学 精神神経医学 教授

三辺 義雄 金沢大学大学院 脳情報病態学〔神経精神医学〕教授

伊豫 雅臣 千葉大学大学院 精神医学 教授

田子 久夫 財団法人磐城済世会舞子浜病院 名誉院長

4) 薬剤割付責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

5) 統計解析責任者

大門 貴志 兵庫医科大学 医学統計学 講師

6) データマネージメント

澤 芳樹 大阪大学大学院 外科学〔心臓血管外科〕教授

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 教授

名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 准教授

7) 参加施設

34 施設（参加施設は別紙1のとおり）

8) 研究事務局

島根大学 精神医学

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

TEL : 0853-20-2262 FAX : 0853-20-2260

試験事業に関する問合せ：

宮岡 剛（研究分担者） E-mail : miyanyan@med.shimane-u.ac.jp

事務手続に関する問合せ：

山下 早苗（事務担当者） E-mail : syama@med.shimane-u.ac.jp

日野さくら（事務担当者） E-mail : saku4444@med.shimane-u.ac.jp

9) WEB 登録センター／薬剤管理事務局／データ管理事務局

・WEB 登録に関する問合せ

・薬剤に関する問合せ

・試験事業に関する（選択基準の確認・有害事象の報告など）問合せ

大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 抑肝散臨床研究実施事務局

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15

TEL : 06-6879-6552 FAX : 06-6879-6549

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

10) 利益相反について

本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起りえる利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。

本試験に関与する者と資金を提供する者との間に開示すべき利益相反が無いことを各施設の利益相反委員会にて確認されている。

20. 参考文献

- 1) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-gan san for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 248-252.
- 2) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, et al. Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 150-154.
- 3) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, et al. Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 761-764.
- 4) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, et al. Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharm* 2009; 32: 6-9.
- 5) Stern RG, Schmeidler J, Davidson M. Limitation of controlled augmentation trials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 138-143

(別紙1) 試験参加施設および試験担当者 (2012年4月18日)

No	施設コード	試験機関	試験責任医師	試験担当医師
1	01	財団法人竹田総合病院	星野 修三	星野 修三
				小藺江浩一
				菊地 澄恵
2	02	松江青葉病院	妹尾 晴夫	妹尾 晴夫
3	03	こなんホスピタル	福田 賢司	福田 賢司
4	04	大慈会三原病院	高橋 輝道	高橋 輝道
				玉井 慶
5	05	松田病院	松田 文雄	松田 文雄
				福島 太郎
6	06	光の丘病院	石岡 芳隆	石岡 芳隆
				馬屋原 健
				庄野 新平
				中野 啓子
				渡部 勇信
7	07	己斐ヶ丘病院	佐川 正治	佐川 正治
				斎藤 浩
				池田 正国
8	08	三次病院	佐々木康吏	佐々木康吏
				越後 敬
				井丸 隆資
9	09	児玉病院	真島 宏海	真島 宏海
				児玉 洋幸
10	10	リフレまえた病院	前田 功二	前田 功二
				前田久仁子
11	11	正光会御荘病院	長野 敏宏	長野 敏宏
12	12	財団新居浜病院	塩田 一雄	塩田 一雄
13	13	豊岡台病院	枝廣 篤昌	枝廣 篤昌
14	14	牧病院	牧 徳彦	牧 徳彦
15	15	双岩病院	廣田 茂	廣田 茂
16	16	久米病院	坂上 博	市木 裕子
				大上まどか
17	17	西条道前病院	佐々木 朗	佐々木 朗
				瀬川 和彦
18	18	医療法人光佑会くろだ病院	黒田 典生	黒田 典生
19	19	堀江病院	細田 能希	細田 能希
				佐野 昇
20	20	正光会宇和島病院	渡部 三郎	渡部 三郎
21	21	秋田病院	秋田 清実	秋田 清実
				細江 浩文
22	22	富田病院	富田 信昭	富田 信昭
				赤川 雅弘
23	23	桜木病院	櫻木 章司	櫻木 章司

No	施設コード	試験機関	試験責任医師	試験担当医師
24	24	聖ヶ丘病院	三浦 星治	三浦 星治
25	25	馬場病院	増田 文昭	増田 文昭
26	26	医療法人慈光会宮崎若久病院	倉山 茂樹	倉山 茂樹
27	27	医療法人十全会十全病院	大山 育子	澁谷 禎三
				岡 敬
				河地 直人
				中村 剛
				荒山浩太郎
28	28	医療法人財団医王会医王ヶ丘病院	岡本 猛	岡 宏
29	29	医療法人積仁会岡部病院	長谷川 充	浅野 哲弘
				近澤 一夫
				水腰千佳子
				前田 義樹
				中村 一郎
30	30	医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院	平田 和美	天野 裕之
				岩崎 真三
				竹内 正士
				林 眞弘
				橋本 隆紀
				金田 礼三
				鳥居 方策
31	31	医療法人香流会絃仁病院	渡邊 賢	元 武俊
				須川 毅
				横倉 正倫
32	32	静岡県立こころの医療センター	村上 直人	阿部 宏史
				梶塚 正誠
33	33	医療法人社団宗美会清水駿府病院	池上 直美	水野 明典
				水越健太郎
				大森 真
				影山三千世
				柴原純一郎
				鈴木光二郎
34	34	海星病院	西田 朗	西田 朗
				河野 公範

(別紙 2-1) 統合失調症の病型

<p>295.30 妄想型 Paranoid Type</p>	<p>以下の各基準を満たす統合失調症の一病型： A. 1つ、またはそれ以上の妄想、または頻繁に起こる幻聴にとらわれていること B. 以下のどれも顕著ではない：まとまりのない会話、まとまりのないまたは緊張病性の行動、平板化したまたは不適切な感情</p>
<p>295.10 解体型 Disorganized Type</p>	<p>以下の各基準を満たす統合失調症の一病型： A. 以下のすべてが顕著にみられる。 (1) まとまりのない会話 (2) まとまりのない行動 (3) 平板化したまたは不適切な感情 B. 緊張型の基準を満たさない。</p>
<p>295.20 緊張型 Catatonic Type</p>	<p>以下の少なくとも2つが優勢である臨床像をもつ統合失調症の一つ病型： (1) カタレプシー（蠟屈症を含む）または昏迷として示される無動症 (2) 過度の運動活動性（明らかに無目的で外的刺激に影響されないもの） (3) 極度の拒絶症（あらゆる指示に対する明らかに動機のない抵抗、あるいは動かそうとする試みに対する硬直した姿勢の保持）あるいは無言症 (4) 姿勢（意図的に不適切なまたは奇異な姿勢をとること）、常同運動、顕著な衝動性、顕著なしかめ面などとして示される自発運動の奇妙さ (5) 反響言語または反響動作</p>
<p>295.90 鑑別不能型 Undifferentiated Type</p>	<p>基準 A を満たす症状が存在するが、妄想型、解体型、緊張型の基準は満たさない統合失調症の一病型</p>
<p>295.60 残遺型 Residual Type</p>	<p>以下の基準を満たす統合失調症の一病型： A. 顕著な妄想、幻覚、まとまりのない会話、ひどくまとまりのないまたは緊張病性の行動の欠如 B. 陰性症状の存在、または統合失調症の基準 A の症状が2つ以上、弱められた形（例：風変わりな信念、普通でない知覚体験）で存在することによって示される障害の持続的証拠がある。</p>
<p>295.40 統合失調症様障害 Schizophreniform Disorder</p>	<p>A. 統合失調症の基準 A、D、および E を満たす。 B. 障害のエピソード（前駆期、活動期および残遺期を含む）が、1ヵ月以上6ヵ月未満持続する（その回復を待たず診断を下す場合は“暫定”としておくべきである）。</p>
<p>295.70 統合失調感情障害 Schizoaffective Disorder</p>	<p>A. 中断されない一続きの疾患期間で、その期間内のある時期に、大うつ病エピソード、躁病エピソード、混合性エピソードのいずれかと統合失調症の基準 A を満たす症状が同時に存在する。 ※大うつ病エピソードは基準 A1 の抑うつ気分を含んでいなければならない。 B. 疾患の同じ期間中に、少なくとも2週間、著明な気分症状を伴わずに幻覚や妄想が存在したことがある。 C. 気分障害のエピソードの基準を満たす症状は、疾患の活動期および残遺期を含む全期間の大部分に存在する。 D. この障害は物質（例：乱用薬物、投薬）や一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。</p>

(別紙 2-2) 統合失調症の診断基準〔DSM- IV -TR〕

<p>A 特徴的症状</p>	<p>以下のうち2つ(またはそれ以上)、おのおのは、1ヵ月の期間(治療が成功した場合はより短い)ほとんどいつも存在:</p> <p>(1) 妄想 (2) 幻覚 (3) まとまりのない会話(例:頻繁な脱線または滅裂) (4) ひどくまとまりのない、または緊張病性の行動 (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如</p> <p>注:妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するか、または2つ以上の声が互いに会話しているものであるときには、基準Aの症状を1つ満たすだけでよい。</p>
<p>B 社会的または職業的機能の低下</p>	<p>障害の始まり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で1つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している(または、小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない)。</p>
<p>C 期間</p>	<p>障害の持続的な徴候が少なくとも6ヵ月間存在する。この6ヵ月の期間には、基準Aを満たす各症状(すなわち、活動期の症状)は少なくとも1ヵ月(または、治療が成功した場合はより短い)存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の徴候は陰性症状のみか、もしくは基準Aにあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形(例:風変わりな信念、異常な知覚体験)で表されることがある。</p>
<p>D 失調感情障害と気分障害の除外</p>	<p>失調感情障害と「気分障害、精神病性の特徴を伴うもの」が以下の理由で除外されていること</p> <p>(1) 活動期の症状と同時に、大うつ病、躁病、または混合性のエピソードが発症していない。 (2) 活動期の症状中に気分のエピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い。</p>
<p>E 物質や一般身体疾患の除外</p>	<p>障害は、物質(例:乱用薬物、投薬)または一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。</p>
<p>F 広汎性発達障害との関係</p>	<p>自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば、統合失調症の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が少なくとも1ヵ月(または、治療が成功した場合は、より短い)存在する場合にのみ与えられる。</p>

(別紙3) 抗精神病薬等価換算表

抗精神病薬	等力価量
● Phenothiazine 系	
chlorpromazine	100
levomepromazine	100
thioridazine	100
propericyazine	20
prochlorperazine	15
trifluoperazine	5
perphenazine	10
fluphenazine	2
● Thiepin 系	
zotepine	66
● Butyrophenone 系	
haloperidol	2
pipamperone	200
spiperone	1
moperone	12.5
timiperone	1.3
bromperidol	2
primozide	4

抗精神病薬	等力価量
● Reserpine 系	
reserpine	0.15
● Iminodibenzyl 系	
carpipramine	100
clozapramine	40
mosapramine	33
● Indol 系	
oxypertine	80
● Benzamide 系	
sulpiride	200
sultopride	200
nemonapride	4.5
● Benzisoxazol 系	
risperidone	1
● Benzisothiazol 系	
perospirone	8
● Dibenzothiazepine 系	
quetiapine	66
● Thienobenzodiazepine 系	
olanzapine	2.5

(別紙4) 評価項目〔PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)〕

		投与開始時	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後 (終了時)
		月 日	月 日	月 日	月 日	月 日
陽性尺度	1. 妄想	点	点	点	点	点
	2. 概念の統合障害	点	点	点	点	点
	3. 幻覚による行動	点	点	点	点	点
	4. 興奮	点	点	点	点	点
	5. 誇大性	点	点	点	点	点
	6. 猜疑心	点	点	点	点	点
	7. 敵意	点	点	点	点	点
計		点	点	点	点	点
陰性尺度	1. 情動の平板化	点	点	点	点	点
	2. 情動的引きこもり	点	点	点	点	点
	3. 疎通性の障害	点	点	点	点	点
	4. 受動性・意欲低下による社会的 引きこもり	点	点	点	点	点
	5. 抽象的思考の困難	点	点	点	点	点
	6. 会話の自発性と流暢さの欠如	点	点	点	点	点
	7. 常同的思考	点	点	点	点	点
計		点	点	点	点	点
総合精神病 理評価尺度	1. 心気症	点	点	点	点	点
	2. 不安	点	点	点	点	点
	3. 罪責感	点	点	点	点	点
	4. 緊張	点	点	点	点	点
	5. 奇癖と不自然な姿勢	点	点	点	点	点
	6. 抑うつ	点	点	点	点	点
	7. 運動減退	点	点	点	点	点
	8. 非協調性	点	点	点	点	点
	9. 不自然な思考内容	点	点	点	点	点
	10. 失見当識	点	点	点	点	点
	11. 注意の障害	点	点	点	点	点
	12. 判断力と病識の欠如	点	点	点	点	点
	13. 意志の障害	点	点	点	点	点
	14. 衝動性の調節障害	点	点	点	点	点
	15. 没入性	点	点	点	点	点
	16. 自主的な社会回避	点	点	点	点	点
計		点	点	点	点	点

(別紙5) 評価項目〔CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale)〕

氏名 or ID : _____ 日付 : _____

以下の項目で、該当するものに○をつけて下さい。

疾患重症度

試験担当医師は、本疾患に対しての臨床経験をもとに、現在の患者の精神状態を判断して下さい。

- 0 未評価
- 1 正常
- 2 精神疾患の境界線上
- 3 軽度の精神疾患
- 4 中等度の精神疾患
- 5 顕著な精神疾患
- 6 重度の精神疾患
- 7 非常に重度の精神疾患