

(別紙 4) 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

(別紙 5) 評価項目[GAF(Global Assessment of Functioning Scale)]

精神的健康と病気という1つの仮想的な連続体に沿って、心理的、社会的、職業的機能を考慮せよ。身体的(または環境的)制約による機能の障害を含めないこと。

コード(注:例えば、45、68、72のように、それが適切ならば、中間の値のコードを用いること)

100 - 91	広範囲の行動にわたって最高に機能しており、生活上の問題で手に負えないものは何もなく、その人の多数の長所があるために他の人々から求められている。症状は何もない。
90 - 81	症状がまったくないか、ほんの少しだけ(例:試験前の軽い不安)、すべての面でよい機能で、広範囲の活動に興味をもち参加し、社会的にはそつがなく、生活に大体満足し、日々のありふれた問題や心配以上のものはない(例:たまに家族と口論する)。
80 - 71	症状があったとしても、心理的社会的ストレスに対する一過性で予期される反応である(例:家族と口論した後の集中困難)。社会的、職業的、または学校の機能にごくわずかな障害以上のものはない(例:一時的に学業で後れをとる)。
70 - 61	いくつかの軽い症状がある(例:抑うつ気分と軽い不眠)、または、社会的、職業的、または学校の機能に、いくらかの困難はある(例:時にずる休みをしたり、家の金を盗んだりする)が、全般的には機能はかなり良好であって、有意義な対人関係もかなりある。
60 - 51	中等度の症状(例:感情が平板で、会話がまわりくどい、時にパニック発作がある)、または、社会的、職業的、または学校の機能における中等度の困難(例:友達が少ししかない、仲間や仕事の同僚との葛藤)。
50 - 41	重大な症状(例:自殺念慮、強迫的儀式が重症、しよつちゅう万引する)、または、社会的、職業的、または学校の機能におけるなんらかの深刻な障害(友達がいない、仕事が続かない)。
40 - 31	現実検討かコミュニケーションにいくらかの欠陥(例:会話は時々非論理的、あいまい、または関係性がなくなる)、または、仕事や学校、家族関係、判断、思考、または気分など多くの面での重大な欠陥(例:抑うつ的な男が友人を避け、家族を無視し、仕事ができない。子供がしばしば年下の子供をなぐり、家庭では反抗的であり、学校では勉強ができない)。
30 - 21	行動は妄想や幻覚に相当影響されている、またはコミュニケーションか判断に重大な欠陥がある(例:時々、減裂、ひどく不適切にふるまう、自殺の考えにとらわれている)、または、ほとんどすべての面で機能することができない(例:1日中床にしている、仕事も家庭も友達もない)。
20 - 11	自己または他者を傷つける危険がかなりあるか(例:死をはっきり予期することなしに自殺企図、しばしば暴力的、躁病性興奮)、または、時には最低限の身の清潔維持ができない。(例:大便を塗りたくる)、または、コミュニケーションに重大な欠陥(例:大部分減裂か無言症)。
10 - 1	自己または他者をひどく傷つける危険が続いている(例:暴力の繰り返し)、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能、または、死をはっきり予測した重大な自殺行為。
0	情報不十分

(別紙6) 評価項目 [DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale)]

0=なし・正常、1=ごく軽度・不確実、2=軽度、3=中等度、4=重度

	投与開始時 月 日	投与1ヶ月後 月 日	投与3ヶ月後 月 日	投与6ヶ月後 月 日	投与9ヶ月後 月 日	投与1年後 (終了時) 月 日
1. 歩行 Gait 小刻みな遅い歩き方。速度の低下、歩幅の減少、上肢の振れの減少、前屈姿勢や前方突進現象の程度を評価する。	点	点	点	点	点	点
2. 動作緩慢 Bradykinesia 動作がのろく乏しいこと。動作の開始または終了の遅延または困難。顔面の表情変化の乏しさ(仮面様顔貌)や単調で緩慢な話し方の程度も評価する。	点	点	点	点	点	点
3. 流涎 Sialorrhea 唾液分泌過多。	点	点	点	点	点	点
4. 筋強剛 Muscle rigidity 上肢の屈伸に対する抵抗。歯車現象、ろう屈現象、鉛管様強剛や手首の曲がり具合の程度も評価する。	点	点	点	点	点	点
5. 振戦 Tremor 口部、手指、四肢、躯幹に認められる反復的、規則的(4Hz～8Hz)でリズムカルな運動。	点	点	点	点	点	点
6. アカンジア Akathisia 静座不能に対する自覚;下肢のムズムズ感、ソワソワ感、絶えず動いていたいという衝動などの内的不穏症状とそれに関連した苦痛。運動亢進状態(身体の揺り動かし、下肢の振り回し、足踏み、足の組み替え、ウロウロ歩きなど)についても評価する。	点	点	点	点	点	点
7. ジストニア Dystonia 筋緊張の異常な亢進によって引き起こされる症状。舌、頸部、四肢、躯幹などにみられる筋肉の捻転やつっぱり、持続的な異常ポジション。舌の突出捻転、斜頸、後頸、牙関緊急、眼球上転、ピサ症候群などを評価する。	点	点	点	点	点	点
8. ジスキネジア Dyskinesia 運動の異常に亢進した状態。顔面、口部、舌、顎、四肢、躯幹に見られる他覚的に無目的で不規則な不随意運動。舞蹈病様運動、アテトーゼ様運動は含むが、振戦は評価しない。	点	点	点	点	点	点
9. 概括重症度 Overall severity 錐体外路症状全体の重症度。	点	点	点	点	点	点

(添付資料2)

キックオフミーティング資料

自閉症スペクトラム障害に対する抑肝散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

試験説明会
2015年1月

島根大学 精神医学

試験デザイン・目的

【試験デザイン】

中央登録による多施設共同二重盲検ランダム化
比較試験(プラセボ対照)

【目的】

自閉症スペクトラム障害症例(自閉症スペクトラム障
害と診断され精神行動障害を認めそのため日常生活
に支障をきたしている症例)に対する抑肝散の有効性
と安全性について探索的に検討する

試験スケジュール① 試験の流れ

	同意説明・取得	スクリーニング	登録	投与開始前	治療期間				中止時
					投与開始2週間後	投与開始4週間後	投与開始8週間後	投与開始12週間後	
検査許容期間		登録前7日以内		投与開始前7日以内	±3日	±8日	±8日	±8日	±8日
患者背景の調査	◎	◎		◎					
登録・割付			◎						
ABC		◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎
CGI-S		◎		◎	◎	◎	◎	◎	◎
GAF				◎	◎	◎	◎	◎	◎
DIEPSS				◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液検査		◎						◎	◎
理学検査		◎							◎
有害事象					随時				

3

選択基準①

- 1) DSM-5で自閉症スペクトラム障害と診断された治療困難症例(標準的治療にもかかわらず3ヶ月以上病状の改善が認められない症例)
- 2) 受診区分: 外来通院症例および入院または入所症例
- 3) 性別: 不問
- 4) 年齢: 6歳以上17歳以下(同意取得時)
- 5) 試験担当医師により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、本人および保護者から文書による同意が取得できた症例
- 6) スクリーニング検査において、ABC-I合計点が18点以上である症例

4

選択基準②

- 7) 以下のすべての状況を満たし、試験担当医師が自閉症スペクトラム障害と確認した症例
 - ・スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が3ヶ月以上であること
 - ・精神行動障害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
- 8) 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
- 9) 服薬を遵守できると試験担当医師が判断した症例

5

除外基準①

- 1) 昏睡状態の症例
- 2) バルビツレート誘導体、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) 自閉症スペクトラム障害の精神疾患を有する症例で、主診断が自閉症スペクトラム障害以外の症例
- 7) 境界性人格障害の症例
- 8) 脳器質性障害の症例
- 9) 現在DSM-5診断基準による物質関連障害および嗜癖性障害群の症例

6

除外基準②

- 10) 悪性腫瘍を合併する症例
- 11) 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
- 12) 試験薬投与前(4週以内)に、医療用漢方製剤を服用した(便秘薬などを含む)症例
- 13) 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
- 14) 経口投与が不可能な症例
- 15) 試験薬投与前6ヶ月以内に他の治験や臨床試験に参加していた症例
- 16) その他、試験担当医師が不相当と判断した症例

7

治療方法

【投与方法】

抗精神病薬の減量は主治医・試験担当医の判断で可とするが、それ以外の併用薬は原則として変更しない(内科薬などを含む)。但し、風邪薬、抗生剤、整腸剤、睡眠薬など必要となった場合はこの限りではない。

試験薬を1日3回食前または食間に、原則として1回2.5gを経口投与する。なお、症状等により主治医・試験担当医の判断で1日1回朝夕食前または食間への減量も可とする(1回1.25g)。その旨を症例記録画面に入力する。

★減量した場合には理由を症例記録用紙に記載してください

【投与期間】

投与期間: 12週間

8

併用禁止薬・併用禁止療法

【併用禁止薬】

- ・試験期間中(仮登録期間～試験終了までの間)、すべての漢方薬の併用は禁止となります

【併用禁止療法】

- ・試験期間中、電気痙攣療法の実施は禁止となります

9

併用制限薬①

- ・併用禁止薬以外に治療期間中、次の薬剤の併用はできますが、用法・用量の変更ならびに新たな使用はしないでください
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変更を認めることとします

- (1) 抗パーキンソン薬
- (2) 抗不安薬
- (3) 睡眠導入剤
- (4) 抗うつ薬
- (5) 気分安定薬
- (6) 精神刺激薬

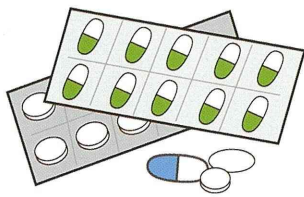
左記の薬剤を使用した場合、
薬剤名と1日量を症例記録用紙
に記載してください

10

併用制限薬②

【合併症治療薬】

- ・漢方製剤を除き制限を定めません



11

評価項目

【主要評価項目】

- ・ABC (Aberrant Behaviour Checklist)

【副次評価項目】

- ・CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity)
- ・GAF (Global Assessment of Functioning Scale)
- ・DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale)

【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

12

観察項目①

【患者背景】

被験者識別コード 同意取得年月日 生年月日 性別 身長・
体重 抗精神病薬の投与量と期間 入院期間 自閉症スペクト
ラム障害罹病期間 治療期間 合併症 特筆すべき既往歴 薬
物アレルギーの有無 併用薬

【有効性観察項目】

- 1) ABC
- 2) CGI-S
- 3) GAF
- 4) DIEPSS

13

観察項目②

【安全性観察項目】

- 1) 血液学的検査 [RBC、WBC、PLT、Hb、Ht、白血球分画]
- 2) 血液生化学検査 [AST、ALT、ALP、 γ -GTP、T-Bil、TC、TG、
血糖値、電解質(Na、K、Cl、Ca、無機リン)]
- 3) 内分泌学的検査[プロラクチン、甲状腺機能]
- 4) 理学検査 [浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無]
- 5) 有害事象 [試験期間を通じて、有害事象、薬物有害反応の
発現の有無、症状およびその程度などを調査する]

【その他の観察項目】

- 1) 受診区分の変更(外来・入院・入所の変更)
- 2) 服薬状況(減量の有無)、併用薬投与状況(変更の有無)

14

登録方法

文書同意を取得した患者さまに対し、下記の手順で登録を行なってください

- ・登録票(症例ファイルに有)を記載後、研究事務局へ登録票をFAX送信するか、またはメールで登録票の内容を連絡をする。メールで登録の連絡をする場合は下記アドレスに送信する。

E-mail: book47@med.shimane-u.ac.jp (研究事務局 事務担当 矢野)

- ・薬剤番号を症例記録用紙(CRF)に記載し、治療を開始する。

15

中止基準①

1. 患者本人または家族から同意が撤回された場合は、無条件で速やかに中止してください
2. 下記の場合、医師の判断により試験を中止してください
 - 1) **精神症状の著しい悪化**が認められ、試験担当医師が試験継続が困難と判断した場合(※)
 - 2) **重大な有害事象が発現**し、試験担当医師が試験継続が困難だと判断した場合(※)
 - 3) **罹患している他の疾患が悪化**し、試験担当医師が試験継続が困難だと判断した場合(※)

※有害事象として症例記録用紙に記載してください

16

中止基準②

- 4) 開始後、除外基準に該当することが判明した場合、
または対象として不適切であることが判明した場合
- 5) 開始後、明らかに誤った投薬方法で行なっていることが
判明し、指導を行なったにもかかわらずそれに従わな
かった場合
- 6) 服薬率が50%に満たない場合
- 7) 試験期間中に除外基準に抵触した場合
(この場合、逸脱には該当しない)
- 8) 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

17

中止手順

- 中止の場合、その理由、処置および経過等を症例記録用紙
に記入し、被験者・研究援助者の同意を得た上で投与開始12
週後に予定している検査・調査等を実施して症例記録用紙に
記入して終了とします
- 安全上の問題により中止した場合においても適切な処置、検
査および調査を実施してください

18

重篤な有害事象

- 有害事象のうち、次に該当するものは「重篤な有害事象」に該当します。当該試験薬との因果関係の有無にかかわらず、適切な処置を行い、報告手順に従い報告して下さい。

- 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または入院期間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) 後世代における先天性の疾病又は異常に陥るもの
- 6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

19

重篤な有害事象の報告手順①

- 重篤な有害事象が発生した場合、試験薬との因果関係の有無にかかわらず次の手順で報告してください

(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、担当医は試験責任者に報告するとともに、すみやかに「重篤な有害事象に関する報告書(1次報告用)」1枚に所定事項を入力し、試験責任医師が押印したものを研究事務局にFAXしてください

研究事務局FAX: 0853-20-2260 (島根大学精神医学)
(24時間受付)

20

重篤な有害事象の報告手順②

(1) 詳細報告(2次報告)

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入力し、より詳しい情報を記述した症例記録用紙(A4自由様式)を作成して、**有害事象の発生を知ってから15日以内**に研究事務局へ郵送またはFAX送信してください

郵送の場合の宛先(FAX報告の場合、前頁に記載)
〒693-8501
島根県出雲市塩冶町89-1 島根大学精神医学 研究事務局宛

A4自由様式がない場合には、
詳細報告用紙をご利用ください

注意! 郵送の場合、15日以内に
研究事務局必着です。コピーを郵送
し、原本はご施設保管となります

21

試験薬について①

試験薬名: ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)

薬効成分剤形等:

(1) 実薬

薬剤名	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 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

薬剤名	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	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。

22

試験薬について②副作用情報

ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)の副作用は下記の通りです。

※いずれも発現頻度不明

【重大な副作用】

- ・間質性肺炎^(※)
- ・偽アルドステロン症^(※)
- ・心不全^(0.1%未満)
- ・ミオパチー、横紋筋融解症^(※)
- ・肝機能障害、黄疸^(※)

肝機能異常、傾眠、低カリウム血症、浮腫、
血圧上昇、倦怠感は2014.11.4の添付文書改訂で
新たに追加となりました。

【その他の副作用】

- ・発疹、発赤、掻痒等^(0.1%未満)
- ・肝機能異常、食欲不振、胃部不快感、悪心、下痢、**傾眠**、
低カリウム血症、浮腫、血圧上昇、**倦怠感**^(0.1~5%未満)

23

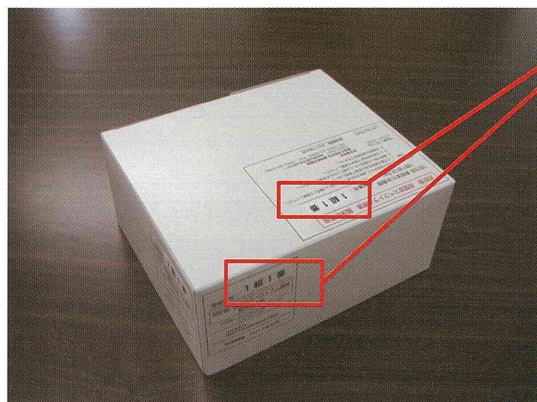
試験薬について③

試験薬：外観

下の白箱ひとつあたり、7週分入っています

7週分(1日3包×49日分) = 147包/箱

薬剤番号：○組○番



24

試験薬について④

試験薬：外観

白箱が2個はいった箱が、1症例分となります

147包/箱 × 2箱 = 294包/1症例



7週箱 × 2箱 = 14週(約3ヶ月分)

この茶箱1箱で1症例分です

25

試験薬の管理

- ・試験薬は予め4症例分1セットで送付いたします
- ・試験薬は、試験薬管理表を用いて、管理してください

【未使用試験薬(残薬)の処理】

- ・残薬はすべて回収し、試験薬管理表にその数を記載してください
- ・試験終了後、残薬は試験薬管理者の責任のもとで破棄してください
(試験薬管理表の備考欄に残薬破棄日を記録してください)
- ・試験終了後に抑肝散を引き続き投与する場合には、通常の保険診療として処方し、残薬は使用しないください

26

試験薬納品書・受領書について

試験薬とともに、納品書・受領書を封入しております。

それぞれに署名・押印後にコピーをとり、**納品書(写)と受領書(原本)**を島根大学にご返送ください

納品書(原本)と受領書(写)は
薬剤管理ファイルにて
保管をお願いいたします

試験薬納品書

医療機関名
〇〇〇病院

試験薬管理担当者
〇〇 〇〇 先生

試験責任医師
〇〇科
〇〇 〇〇 先生

試験薬指針書番号：島根医142				
薬剤番号	含量	規格	剤型	数量
なし			2.5g/錠(中層) ×2錠/座席	計5錠/座席 10錠

上記の試験薬を交付致します。

交付年月日 年 月 日

(試験依頼書)
島根大学医学部 精神医学講座 印

担当者 〇〇科(試験責任医師 〇〇科(試験薬管理担当者))
印

※本書は原本と試験薬指針書管理ファイルにて保管し、写しを封入の封筒にて島根大学医学部精神医学講座へご返送ください。

試験薬受領書

島根大学医学部 精神医学講座 御中
下記のとおり受領致しました。

年 月 日

医療機関名
〇〇〇病院

試験薬管理担当者
〇〇 〇〇 先生

試験責任医師
〇〇科
〇〇 〇〇 先生

試験薬指針書番号：島根医142				
薬剤番号	含量	規格	剤型	数量
なし			2.5g/錠(中層) ×2錠/座席	計5錠/座席 10錠

(試験依頼書)
島根大学医学部 精神医学講座 印

担当者 〇〇科(試験責任医師 〇〇科(試験薬管理担当者))
印

※本書は原本と試験薬指針書管理ファイルにて保管し、写しを封入の封筒にて島根大学医学部精神医学講座にご返送ください。

27

目標症例数・実施期間

【目標症例数】

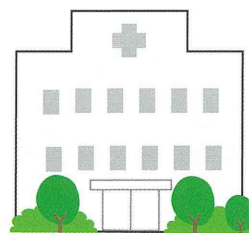
登録症例数100例

(実薬投与群:50例、プラセボ投与群:50例)

☆目標症例に達し次第、カットオフの可能性があります

【試験実施期間】

2015年1月～2016年12月(2年間)



28

症例報告書 記載時の注意点

試験薬とともに納品いたします、「症例ファイル(ピンク色)」に下記の症例記録用紙(CRF)がはいっております。

提出する際には、赤枠の箇所を記載して症例ファイル最終ページにありますレターパックライトに封入し、送付をお願いいたします。

記載して提出してください

記載しないでください

症例番号	姓	名

症例登録コード				

試験種別名				

試験責任者名 (研究機関)				

試験責任者名 (企業)				

企業種別				

29

検査費用・補償・謝金について

- ・検査費用については本学の厚生労働科学研究委託費より負担いたします。事務手続きに関しましては、後日、検査実施にかかる調査票をとりましておすすめさせていただきます。
- ・補償につきましては、損害保険ジャパン日本興亜株式会社の臨床研究保険へ加入しております。
- ・謝金について

30

研究組織

【研究事務局】

島根大学 精神医学（登録センター・データ管理事務局）
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
TEL:0853-20-2262、0853-20-2263 FAX:0853-20-2260

＜研究に関するお問い合わせ＞

島根大学 精神医学 准教授 宮岡 剛
E-mail: miyanyan@med.shimane-u.ac.jp

＜事務手続きに関するお問い合わせ＞

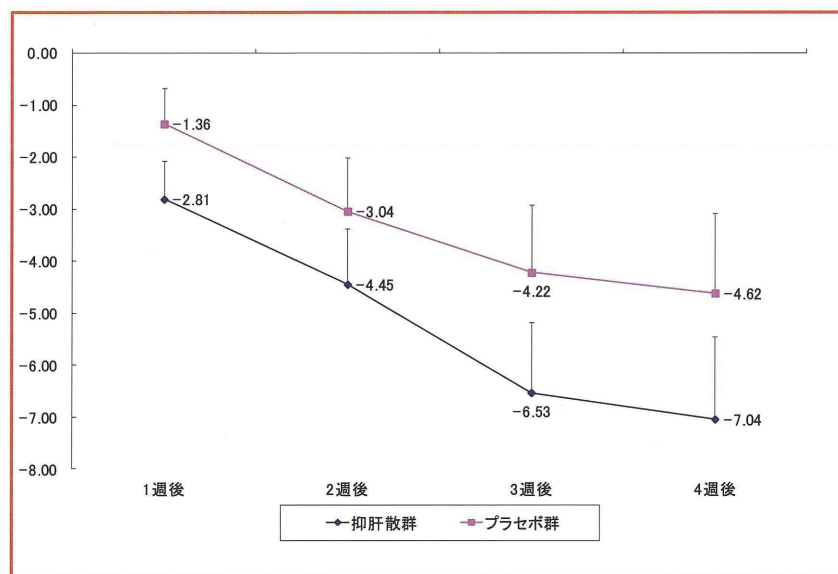
矢野 誠子(事務担当者) book47@med.shimane-u.ac.jp

対応時間: 平日9:00～16:00

31

前回試験の結果

PANSS Totalの投与開始前検査値からの変化量



32