

# 研究実施計画書

## 1. 研究の名称

抗精神病薬の減薬・減量ガイドライン策定に向けた症例集積研究

## 2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

### 2-1) 研究者名

研究責任者：日本精神薬学会 理事 亀井浩行（名城大学）  
研究分担者：日本精神薬学会 副理事 野田幸裕（名城大学）  
日本精神薬学会 吉見 陽（名城大学）  
日本精神薬学会 堀田彰悟（名古屋大学）  
日本精神薬学会 肥田裕丈（名古屋大学）  
日本精神薬学会 波多野正和（藤田医科大学）  
日本精神薬学会 竹内一平（桶狭間病院）  
日本精神薬学会 羽實元太（上林記念病院）  
日本精神薬学会 戸澤香里（共和病院）  
日本精神薬学会 榊原 崇（聖十字病院）

### 2-2) 研究組織

#### <共同研究機関・研究責任者>

日本精神薬学会会員の所属する医療施設

#### <データ提供機関>

日本精神薬学会会員の所属する医療施設

#### <研究事務局>

名城大学薬学部病院薬学研究室 教授 亀井浩行  
住所：〒468-8503 名古屋市天白区八事山 150  
電話：052-839-2643

#### <外部解析または測定機関>

該当なし。

### 2-3) 個人情報管理責任者

個人情報管理責任者： 名城大学薬学部病院薬学研究室 教授 亀井浩行  
作成日：2019 年 1 月 12 日（初版）

### 3. 研究の目的及び意義

本邦における統合失調症の薬物療法の重要課題の一つに、国際的にも類をみない抗精神病薬の多剤併用・大量投与が特徴的である。抗精神病薬の投与剤数の国際比較では、米国における抗精神病薬の単剤処方率は約 8 割であるのに対して、本邦のそれはわずか約 3 割程度に留まっている<sup>1)</sup>。英国国立医療技術評価機構 (NICE) ガイドラインにおいても、抗精神病薬の併用投与による症状改善のエビデンスは乏しく、むしろ副作用の発現リスクを上げることが懸念されており、単剤治療が推奨されている。さらに、抗精神病薬の多剤併用投与により、錐体外路症状や自律神経系症状などの多くの副作用が発現するだけでなく、死亡リスクにも影響が及ぶことも問題視されている。抗精神病薬の多剤大量投与の是正には、エビデンスに基づいた減薬・減量ガイドラインが不可欠であり、「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究」より、SCAP (safety correction of high-dose antipsychotic polypharmacy) 法による減量プロトコルが提案されている<sup>2)</sup>。この SCAP 法では、抗精神病薬の減量速度を以下のように規定している。すなわち、1 回・1 週当たりの減量は高力価薬[クロルプロマジン (chlorpromazine ; CP) : 100 mg との等価量が 10 mg 未満であるもの]は CP 換算で 50 mg 以下、低力価薬 (CP 100 mg との等価量が 10 mg 以上であるもの) はコリン性副作用の離脱を考慮して CP 換算で 25 mg 以下としている。しかしながら、SCAP 法にそぐわない事例が存在することや個別の抗精神病薬の薬理学的な特徴や薬物動態を考慮した減量方法について検討されていない。そこで、本研究では従来の SCAP 法に準じて減量を行った症例を収集し、減量や単剤化に成功した例や SCAP 法にそぐわなかった例を集積し、事例集を作成するとともにこれらの事例からより有用性の高い抗精神病薬の薬剤別の減量方法の基礎を構築していくことを目的とする。

### 4. 研究の方法及び期間

#### 4-1) 研究の手順

日本精神薬学会会員である薬剤師が、勤務する精神科医療施設において、抗精神病薬の 2 剤以上を 4 週間以上継続して服用している統合失調症患者を対象に SCAP 法による抗精神病薬の減薬・減量を薬剤師が医師との協働により、医師の承諾を得た上で行う。対象患者は、研究期間中に抗精神病薬の減量を試みる 16 歳以上の統合失調症の診断を受けている患者である。抗精神病薬の減薬・減量計画シートを、日本精神薬学会のホームページからダウンロードし、抗精神病薬の減薬・減量を試みた症例に関する診療情報について記載し、日本精神薬学会のホームページ内にアップする。集積した症例について減薬の対象となった薬剤ごとに事例集を作成する。なお、日本精神薬学会会員がホームページ内に症例デー

データをアップする場合は会員番号にてアクセスできるようにし、アップされたデータファイルは、ホームページ管理者が暗号化し、ホームページ管理者以外がアクセスできないように情報の機密性・完全性・可用性を確保する。また、集積されたデータを閲覧できる研究者を研究責任者及び研究分担者に限定する。

#### 4-2) 研究のデザイン

日本精神薬学会主管・多施設共同・前向き介入研究

#### 4-3) 評価項目

##### 4-3-1) 主要評価項目/主要エンドポイント/主要アウトカム

###### ・抗精神病薬の減薬・減量の成否

成功例：SCAP 法に準じて減薬・減量が達成され、症状の悪化が認められない例。なお、症状悪化の程度は減薬又は減量開始前の CGI (Clinical Global Impressions) から減薬又は減量達成 1 か月後の CGI の変化により判断する。

失敗例：SCAP 法に準じて減薬・減量されたが、症状の悪化が認められた例、又は症状悪化のため SCAP 法から逸脱してしまった例 (4-7-2)  
中止基準：①研究対象者から同意の撤回があった場合、②研究対象者の疾患の状態や治療経過などから、研究を継続することが好ましくないと担当医師が判断した場合、⑤その他、担当医師が中止すべきと判断した場合を含む)。なお、症状悪化の程度は減薬又は減量開始前の CGI から減薬又は減量達成 1 か月後の CGI の変化、又は減薬・減量中止時の CGI の変化により判断する。

##### 4-3-2) 副次的評価項目/副次的エンドポイント/副次的アウトカム

抗精神病薬の減薬・減量に失敗した場合の理由、抗精神病薬の減量に関わる用量の推移、DIEPSS (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale) の評価スコア (9 項目の評価を行う：資料 1)

#### 4-4) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

###### ・医療施設における診療録より以下の項目を抽出。

性別、年齢 (減量開始前)、罹患歴、現病歴、薬歴、症例の問題点、減量の目的、減量の方針、減量実施における問題点、SCAP 法による減量実践の問題点と改善点

###### ・減量開始時点とその後原則 4 週間毎に CGI (Clinical Global Impressions)、DIEPSS (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale) を測定する。対象症

例の研究終了期間は原則 12 か月間とし、期間内に単剤化が完了した場合は、単剤化終了 4 週後に評価を行う。CGI の評価は各施設の担当医師が実施し、DIEPSS 及びその他の評価は薬剤師が実施する。なお、DIEPSS の評価を行う者は、所定の DIEPSS 講習会を修了した資格を有する薬剤師に限る。

#### 4-5) 統計解析方法

該当しない。

#### 4-6) 研究対象者の研究参加予定期間

承認日から 2025 年 3 月 31 日

#### 4-7) 研究参加の中止基準

##### 4-7-1) 研究中止時の対応

医師及び日本精神薬学会会員である薬剤師は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益にならないよう、誠意をもって対応する。

##### 4-7-2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 研究対象者の疾患の状態や治療経過などから、研究を継続することが好ましくないと担当医師が判断した場合
- ③ 研究への参加基準を満たしていないことが明らかとなった場合
- ④ 本研究全体が中止となった場合
- ⑤ その他、担当医師が中止すべきと判断した場合

#### 4-8) 研究の変更、中断・中止、終了

##### 4-8-1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究倫理委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

##### 4-8-2) 研究の中断・中止

主治医の判断により継続が望ましくないとされた場合は、研究実施継続の可否を検討する。

#### 4-8-3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を委員会へ提出する。

#### 4-9) 研究実施期間

承認日～2025 年 3 月 31 日

#### 4-10) 他機関への試料・情報の提供

該当しない。

### 5. 研究対象者の選定方針

#### 1) 選択基準

抗精神病薬の 2 剤以上を 4 週間以上継続して服用しており、精神症状が安定している 16 歳以上の入院又は外来通院の統合失調症患者

#### 2) 除外基準

医師の判断により不適と判断された患者

#### 3) 目標症例数

200 例

#### 4) 対象者数の設定根拠

実施可能症例数であるため（500 名の当該学会員の半数近い会員が少なくとも 1 名当たり 1 症例の減薬・減量を実践することが可能と考える）。

### 6. 研究の科学的合理性の根拠

SCAP 法は 1,000 症例以上の対象症例のデータから集積され、少なくとも精神症状悪化がなく安全に減量できる手法である<sup>2)</sup>。本研究は、この SCAP 法に準じて抗精神病薬の減薬・減量を実践し、その中で SCAP 法に基づいた減量の成功例と失敗例を集積し、個々の抗精神病薬の減薬手法を構築するものであり、その科学性は担保されているものと考えられる。

### 7. インフォームド・コンセントを受ける手続き等

日本精神薬学会会員である薬剤師は、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者もしくは代諾者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。同意しない場合においても治療内容も含めいかなる不利益を被ることもなく、また、いつでも同意を撤回できる。未成年者の場合は保護者にも説明し、両者から同意を得る。日本精神薬学会会員である薬剤師は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得ら

れたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。同意説明文書には、指針で必要とされる内容を含むものとする。

## **8. 個人情報等の取り扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）**

### **8-1) 個人情報の取り扱い**

診療録から得られ、匿名化された情報については、日本精神薬学会会員である薬剤師の所属する施設内の外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存し、暗号化処理により電子的なコピーは不可能とするなどの措置を取る。なお、災害や機器の故障等により、情報の機密性・完全性・可用性が損なわれ、データが紛失する恐れがあることから、データのバックアップをしておく。

### **8-2) 匿名化の方法**

匿名化については、日本精神薬学会会員の薬剤師がカルテ情報から個人を識別できる情報（ID など）を削除し独自の符号を付す。個人情報責任者である当該施設の薬剤師が個人と符号の対応表を薬剤部内の鍵のかかる書庫内にて保管する。

診療録から得られ、匿名化された情報については、当該施設内の外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存し、暗号化処理により電子的なコピーは不可能とするなどの措置を取る。

## **9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策**

### **9-1) 研究対象者に生じる負担**

本研究へ参加することによる研究対象者への直接の負担は生じない。

### **9-2) 予測されるリスク**

本研究へ参加することによる研究対象者への大きな危険性は生じないが、減量による精神症状の悪化や再発を生じる可能性がある。

### **9-3) 予測される利益**

本研究を通じて服用薬剤数が減量されれば、服薬の負担軽減につながる。また、研究成果により抗精神病薬の減薬・減量ガイドラインが構築されれば、安全な減

量方法の確立を通じて抗精神病薬服用患者の医療に貢献できる。

#### 9-4) 総合的評価ならびに当該負担及びリスクを最小化する対策

本研究へ参加することによる研究対象者への直接の負担および予測されるリスクは通常受ける医療の範囲内であるため、特段の対策は講じない。研究対象者に健康被害が起きた場合、研究対象者の健康保険を使用し、通常診療を行う。また、入院が必要な程の疾病や障害および死亡などの健康被害については、研究対象者に対し「医薬品副作用被害救済制度」に従った補償が申請できる旨を伝える。

### 10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法（研究に用いられる情報に係る資料を含む）

#### 10-1) 本研究で用いられた試料・情報

本研究で収集した資料・情報は、研究が終了し、結果を最終公表・報告した後、当該医療施設の鍵のかかる書庫内に 5 年間保管する。その後は速やかに全ての紙データを当該医療施設及び名城大学薬学部病院薬学研究室内のシュレッターで破棄し、コンピューター内のファイルは消去する。同意後も本人（あるいは代諾者）からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄することとする。将来の別の研究を実施する前には当該の倫理委員会に申請し審査を受け、本人（あるいは代諾者）に同意を得る。

#### 10-2) 研究に用いられる情報に係る資料

本研究に用いられる情報に係る資料は、研究が終了し、結果を最終公表・報告した後、当該医療施設及び名城大学薬学部病院薬学研究室内の鍵のかかる書庫内に 5 年間保管する。その後は速やかに全ての紙データを当該医療施設及び名城大学薬学部病院薬学研究室内のシュレッターで破棄し、コンピューター内のファイルは消去する。同意後も本人（あるいは代諾者）からの同意撤回があれば直ちに試料と情報を廃棄することとする。将来の別の研究を実施する前には当該の倫理委員会に申請し審査を受け、本人（あるいは代諾者）に同意を得る。

### 11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により本学会の長に報告する。なお、①については年 1 回の報告を行い、②以降の項目は適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えられられるものを得た場合

- ③ 研究の実施の適正若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了（停止・中止）した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

## 12. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

該当しない。

## 13. 研究に関する情報公開の方法

本研究に関する情報は日本精神薬学会のホームページ（<http://www.js-pp.or.jp>）にて公開する。研究のより詳しい内容に関しては、ホームページ管理者に申し出ることによって他の研究対象者の個人情報保護や本研究の独創性確保に支障がない範囲で資料の閲覧が可能である。

また、研究対象者が本研究に参加している間に、研究継続の意思に影響を与えるような新しい情報（有害事象など）が得られた場合には、研究責任者が速やかにその情報の内容について、関連医療施設の日本精神薬学会会員の薬剤師を介して研究対象者に説明する。

## 14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

相談窓口の責任者氏名：亀井浩行

所属：名城大学 薬学部

職名：教授

連絡先：名城大学薬学部病院薬学研究室

〒468-8503 愛知県名古屋市天白区八事山 150

Tel:052-832-1151

## 15. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

### 15-1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

未成年者が代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

### 15-2) 代諾者等の選定方針



- ①（研究対象者が未成年者である場合）親権者又は未成年後見人
- ②研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれら親近者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）
- ③研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む）

15-3) 代諾者への説明事項

別紙「患者説明文書」を参照のこと。

15-4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

10 代後半から 20 代に好発する慢性的な進行性の精神疾患に関する研究であるため、未成年者を研究対象者とするのが必須である。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

判断力・理解力の不十分な研究対象者には、平易な言葉を使用することを心掛け十分な説明を行い、同意を得るように努力する。

17. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法（倫理指針第 12 の 6 の規定）

該当しない。

18. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

該当しない。

19. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない。

20. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しない。

21. 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当しない。

22. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴

等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い

該当しない。

**23. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法**

日本精神薬学会のホームページを経由するデータ管理などの業務は株式会社青海社に一部業務委託する。業務委託する青海社とは秘密保持契約を締結する。

**24. 研究対象者から取得された資料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容**

該当しない。

**25. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行う場合には、モニタリング及び監査の実施体制及び手順**

該当しない。

**26. 参考文献**

- 1) 黒沢雅広ほか：国内における入院中の統合失調症患者の処方実態調査 2011年一新規調査項目 BMI，心電図異常に関する検討を中心に－．臨床精神薬理 16:1041-1050, 2013.
- 2) Sukegawa T, et al:Study protocol: safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. BMC Psychiatry 14:103, 2014.