

## 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	11
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. プロトコール治療の終了	16
5.6. プロトコー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	19
7.1. 評価項目	19
7.1.1. プライマリーエンドポイント	19
7.1.2. セカンダリーエンドポイント	19
7.1.3. 安全性評価項目	19
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	22
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	25
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	26
11.4. 個人情報の保護	26
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	28
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	29
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	30
17. 臨床試験登録制度への登録	30
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)

診断基準:DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル(別紙2)

評価項目[ABC・CGI-S・GAF・DIEPSS](別紙3～6)

**研究課題：** 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

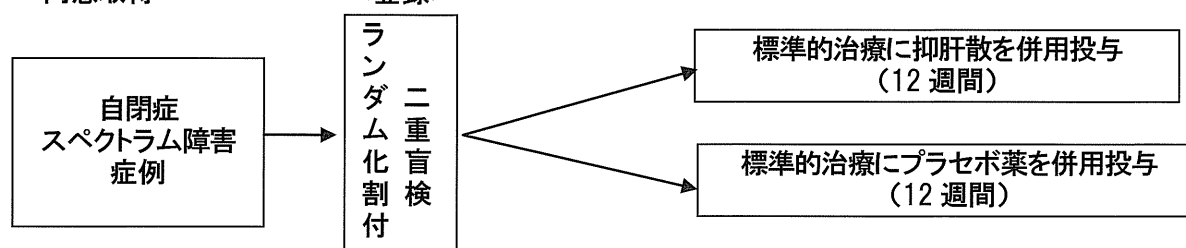
## 0. 試験概要

### 0.1. 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〕

<同意取得>

<登録>



### 0.2. 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。

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 対象症例

自閉症スペクトラム障害症例

#### 0.3.2. 選択基準

- 1) DSM-5 で自閉症スペクトラム障害と診断された症例で精神行動障害を認めそのために日常生活に支障をきたしており、患者および両親から文書による同意を取得でき、下記基準に合致した症例
- 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
- 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

#### 0.3.3. 除外基準

- 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) 主診断が自閉症スペクトラム障害以外の症例(レット症候群、統合失調症など)
- 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
- 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(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)
- 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

#### 0.4. 治療方法

##### 0.4.1. 投与方法

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)。その旨を症例記録用紙に入力する。

##### 0.4.2. 投与期間と観察期間

投与期間: 12週間

観察期間: 16週間

#### 0.5. 評価項目

##### 0.5.1. プライマリーエンドポイント

- 1) Aberrant behavior checklist [ABC:異常行動チェックリスト](別紙3)

##### 0.5.2. セカンダリーエンドポイント

- 1) Clinical Global Impressions-Severity [CGI-S:臨床全般印象度-重症度](別紙4)
- 2) Global Assessment of Functioning Scale [GAF:機能の全体的評価尺度](別紙5)
- 3) Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale [DIEPSS:薬原性錐体外路症状評価尺度](別紙6)

### 0.5.3. 安全性評価項目

- 1) 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
- 2) 有害事象・薬物有害反応

### 0.6. 目標症例数と試験実施期間

- 1) 目標症例数:100 例(実薬投与群:50 例、プラセボ投与群:50 例)
- 2) 症例集積期間:2015 年 1 月～2016 年 12 月(2 年)

### 0.7. 研究組織

組織名:厚労科研費研究 宮岡班

研究代表者:宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授

研究分担者:遠山 正彌 近畿大学 東洋医学研究所 客員教授

室谷 健太 名古屋大学 先端医療臨床研究支援センター 病院助教

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 脳情報病態学〔精神神経医学〕 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

堀口 淳 島根大学医学部 精神医学 教授

山口 清次 島根大学医学部 小児科学 教授

江副 智子 島根大学 保健管理センター 教授

井上 顕 島根大学医学部 公衆衛生学 准教授

宮田 信吾 近畿大学 東洋医学研究所 准教授

参加施設: 5 施設(別紙 1 参照)

## 【用語の定義】

1) 研究代表者:

本臨床試験を統括する者〔島根大学精神医学 准教授 宮岡 剛〕

2) 研究分担者:

厚労科研費研究 宮岡班のメンバーとして試験の遂行を分担する者

3) 試験責任医師:

各参加施設において本試験の責任をもつ者

4) 試験担当医師:

各参加施設において本試験の実施を担当する者で、試験期間を通じて被験者の治療・観察を行う

5) 試験協力者:

本臨床試験の遂行のために各参加施設や事務局において協力する者

6) スクリーニング:

本試験への参加の適格性、すなわち選択基準の全ての項目を満たし、全ての除外基準に該当しないことを確認するための調査

7) 試験前検査:

同意取得後、ベースラインを設定するために行う検査及び調査のこと

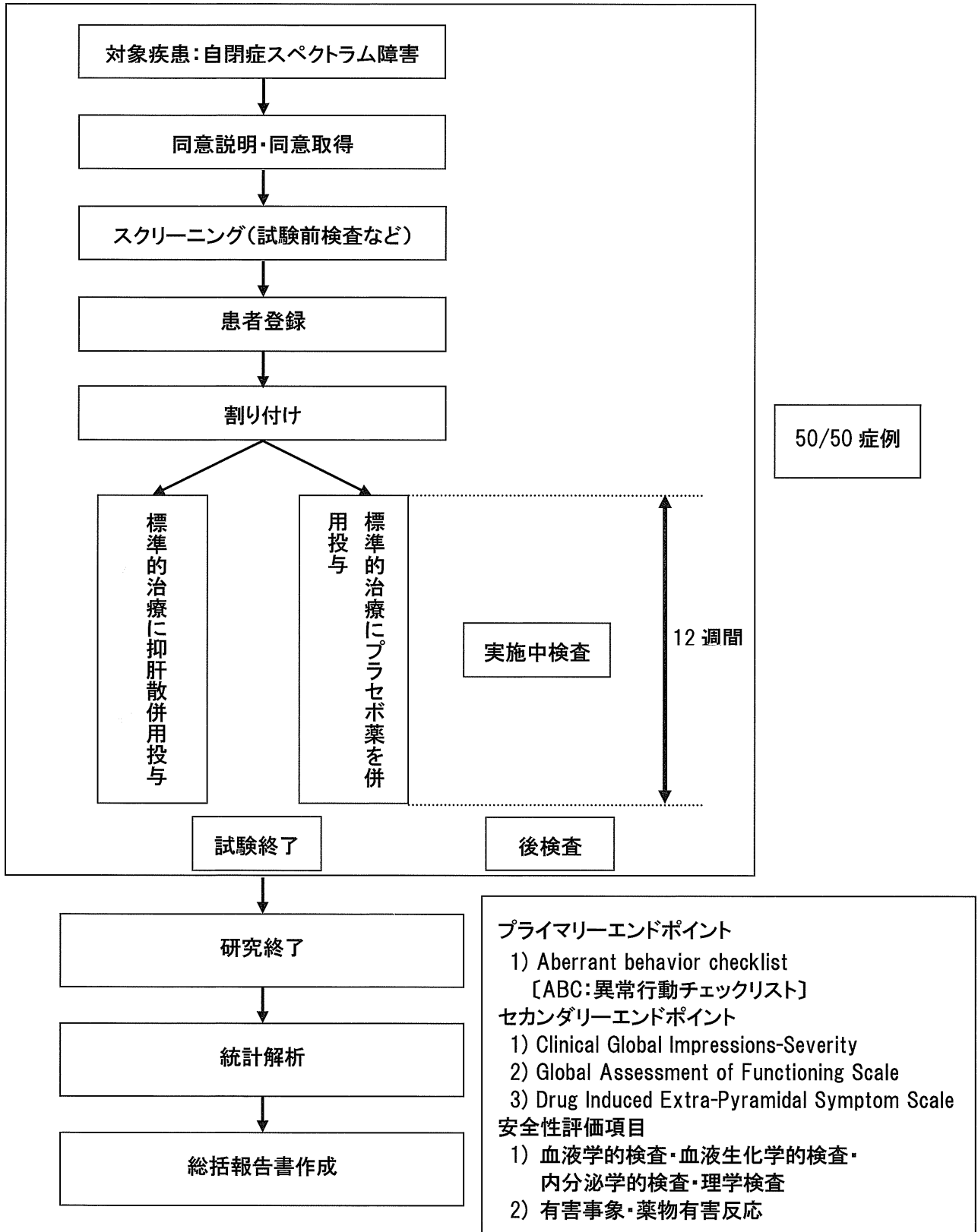
8) 実薬:

ツムラ抑肝散エキス顆粒

9) プラセボ:

実薬の効果を見るための、実薬の成分を含まず実薬と識別不能とした剤形

◆ シェーマ





◆試験スケジュール

	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				

## 1. 試験の背景と意義

1.1. 背景 自閉症スペクトラム障害は代表的な発達障害で、中核となる症状は、他者や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人交流の質的な障害である。自閉症スペクトラム障害の治療法は未確立で、高い知能を有する患者でも社会生活上の困難をきたすことが多いことが現状である。また、本障害は一般人口の100～150人に1人程度と極めて高頻度な障害である。

現時点では自閉症スペクトラム障害を特異的に改善する薬物は存在しないために、向精神薬を中心とする薬物療法が施行される場合が多い。しかし「無分別な薬物療法は子供を鎮静するだけであり、問題行動は減じるかもしれないが、社会的相互交渉と学習の機会をも奪ってしまうかもしれない」といった指摘がなされてきた。近年、この問題はさらに深刻化しており、発達障害を抱える多くの子供が向精神薬を服用し、その副作用に苦しんでいる事実をマスメディアが大々的に取り上げた。従って、精神科専門医が“子供を薬漬けにしない”“子供を向精神薬の副作用で苦しめない”という発想からの治療薬の開発や治療戦略を早急に確立することは重要な責務である。2005年、漢方薬の抑肝散が認知症周辺症状に対して有効であることが報告され<sup>1)</sup>、我が国の臨床でも広く用いられるようになった。抑肝散はその作用スペクトルの広さから、認知症周辺症状に留まらず、今や広く精神神経領域への応用が考えられている。これまで申請者らも抑肝散の精神神経疾患に対する有用性を報告した(外国語論文18編)<sup>2-19)</sup>。その中でも、申請者らは自閉症スペクトラム障害の「苛立ち」と「衝動性」などの症状に対する抑肝散の有効性と安全性をオープン試験で明らかにした(BMC Psychiatry, 2012; J Child Adolesc Psychopharmacol, 2013)<sup>14,17)</sup>。そこで本研究においては、自閉症スペクトラム障害の治療薬として臨床的にも抑肝散が有効かつ安全であるかを無作為化二重盲検試験で検討することを研究目的とする。なお、本試験は「臨床研究に関する倫理指針」(平成21年4月1日施行)に従って実施する。

## 1.2. 意義

抑肝散は、既に厚生労働省より承認を受け、販売されている医療用医薬品であり、神経症、不眠症、小児夜なき、小児疝症などの治療に対して臨床で使用されている。また、近年では、その作用スペクトルの広さから、境界性人格障害、遅発性ジスキネジア、難治性統合失調症などの精神科疾患への応用がされている薬剤である。

今回、自閉症スペクトラム障害(精神行動障害を認めそのために日常生活に支障を来している症例)に対し、抑肝散を投与することにより、向精神薬治療の限界を呈している自閉症スペクトラム障害に対しての、漢方薬併用治療法の確立が期待される。その結果、不必要な向精神薬の投与を減らす事が可能となり、現在問題となっている向精神薬の多剤大量処方抑制し、その適正使用による医療経済的効果は極めて甚大である。

## 2. 試験の目的

自閉症スペクトラム障害症例(標準的治療(療育指導、精神療法、薬物治療など)による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)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。

## 3. 対象

### 3.1. 対象症例

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)

### 3.2. 選択基準

- 1) DSM-5により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点以上の症例
- 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

#### 【選択基準の設定根拠】

- 1) 対象疾患登録のため
- 2) 必要症例数を確保のため外来通院症例および入院または入所症例とした。
- 3) 被験薬の薬効評価に影響がないと思われるため
- 4) 両親および本人の意思により、インフォームド・コンセントをなし得る年齢を考慮し、6歳以上と設定した。また、他の精神疾患患者が入らないように17歳以下とした。
- 5) 被験者の安全性確保のため
- 6)~10) 有効性評価の感度を高めるため

### 3.3. 除外基準

- 1) 昏睡状態の症例
- 2) バルビツレート誘導体、麻酔剤等の中樞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
- 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(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)
- 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

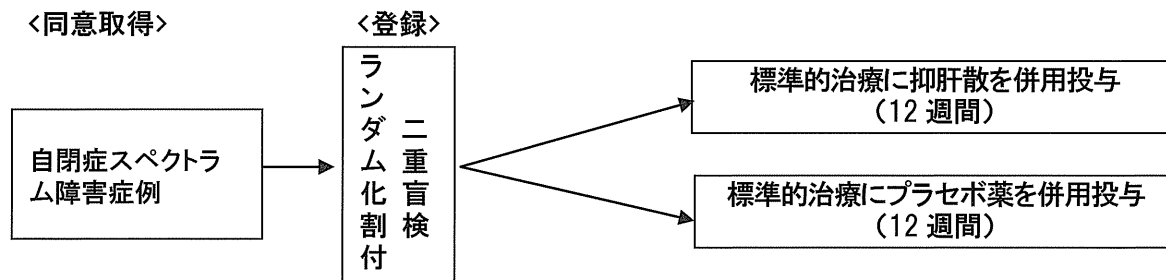
#### 【除外基準の設定根拠】

- 1)~5)・10)~11)・13)・16) 被験者の安全性確保のため
- 6)~9) 対象疾患登録のため
- 12) 有効性評価に及ぼす影響を除外するため
- 14) 承認された用法であるため
- 15) 安全性、有効性の評価において他の治験薬や臨床研究の影響を除外できない可能性があるため

## 4. 症例登録と割付

### 4.1. 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〕  
〈同意取得〉



### 4.2. 施設登録

- 1) 試験責任医師は、当該施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、倫理委員会承認通知書の写し、「施設登録依頼書」及び「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、抑肝散臨床研究実施事務局にFAXにて送付する。
- 2) 抑肝散臨床研究実施事務局は施設登録並びに臨床検査基準の登録を行い、「施設登録完了連絡書」及び「臨床検査基準値登録完了連絡書」を試験責任医師にFAXで送付する。

### 4.3. 症例登録

以下の手順に従い被験者を登録する。

#### 1) 同意取得

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、被験者が内容をよく理解したことを確認した上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。

#### 2) 被験者名簿の作成

各施設の試験責任医師又は試験担当医師又は試験協力者は、試験参加に文書で同意を得た患者に対して、被験者識別コードを付与し、被験者名簿に記載する。

#### 3) スクリーニング検査の実施

試験責任医師又は試験担当医師は、試験参加に文書で同意を得た患者に対して、観察・検査項目とスケジュールに従ってスクリーニング検査を実施する。

#### 4) 症例登録票の作成

選択基準の全ての項目に合致し、除外基準にいずれの項目にも該当しないことを確認した後、インターネット自動登録割付システム(EDC)へ必要事項を入力する。

- 5) EDCにおいて、適格性が自動的に判断され、適格の場合に、薬剤の割付が行われる。この際、登録センターより登録番号および交付する薬剤番号が伝えられる。この時点で「登録」がなされたものとする。

なお、症例登録時には個人を特定するためのカルテID番号や被験者略名(イニシャル)の記入は行わず、「性別、生年月日、被験者識別コード」の最小限の被験者情報で登録を行い、登録センターが発行する登録番号で以後の情報のやりとりを実施し、被験者の個人情報に第三者に漏れるこ

とのないようプライバシーの保護に努める。

WEB 登録センター(島根大学医学部 精神医学講座 抑肝散臨床研究実施事務局)  
〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1  
TEL:0853-20-2262 FAX:0853-20-2260

- 6) 症例登録票を送付した試験担当医師はこれらの内容を確認後、割り付けられた薬剤により治療を開始する。

#### 4.4. 割付方法

割付は、施設を考慮したブロックランダム化法により実施する。薬剤割付責任者が予め作成した割付表を用いて行う。割付表および緊急時の対応のための緊急コード票は、薬剤割付責任者が開封あるいは開票時まで厳密に保管する。

### 5. 治療方法

#### 5.1. 試験薬

##### 1) 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

##### 2) 薬効成分剤型等

###### (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 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

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。

##### 3) 試験薬の交付、搬送

薬剤管理事務局は、試験開始の前に予め全ての実施施設に 4 例分 1 セットの試験薬を試験薬管理票とともに送付しておく。なお、4 例登録完了した施設でさらに新たな症例の登録が見込まれる施設は抑肝散臨床研究実施事務局に連絡し、薬剤管理事務局より新たに 4 例分の試験薬を送付する。

#### 4) 試験薬の保管・管理

施設の試験薬管理者は試験薬を適切に保管・管理するとともに、試験薬の使用状況及び試験の進行状況を管理するため、試験薬管理票に必要事項を記録する。

#### 5) 未使用試験薬(残薬)について

残薬は、試験薬管理票にその数を記録する。試験終了後、残薬は試験薬管理者の責任のもと破棄する。(試験薬管理票に残薬破棄日を記録すること)

試験終了後、引き続き抑肝散を投与する場合は、通常診療として処方し、残薬は使用しない。

#### 6) 試験薬管理票の提出

試験が終了した時点で、試験薬管理票を薬剤管理事務局に提出する。

### 5.2. 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。

### 5.3. 投与期間と観察期間

投与期間：12週間

観察期間：16週間

### 5.4. 併用薬、併用療法

#### 1) 併用禁止薬、併用禁止療法

試験期間中(登録時から試験終了までの間)、すべての漢方薬の併用は禁止とする。

試験期間中、電気けいれん療法の実施を禁止する。

#### 2) 併用制限薬

上記の併用禁止薬以外に治療期間中、下記薬剤の併用を認めるが、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。

治療期間中に使用したすべての以下に指定した併用薬剤についてその名称と量を症例記録画面に入力する。

(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

#### 3) 合併症治療薬

合併症治療薬については漢方製剤を除いて制限を定めない。

## 5.5. プロトコール治療の終了

割り付けられた薬剤による 12 週間の治療の終了をもってプロトコール治療終了とする。プロトコール治療終了後の治療は主治医・担当医の判断、裁量の下での治療を継続する。

## 5.6. プロトコール治療の中止の取扱い

### 1) 中止基準

患者本人又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する。

下記のような症例が発生した場合は、試験担当医師の判断により試験を中止する。

- (1) 精神症状等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であると判断した場合。  
この場合、有害事象として報告する。
- (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
- (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っていることが判明し、指導を行ったにもかかわらず、それに従わなかった場合。試験担当医師は、1 週毎に服薬状況を把握し、服薬率が 50%に満たない場合は、試験を中止とする。
- (6) 試験期間中に除外基準に抵触した場合、安全性確保のため試験担当医師の判断により試験を中止する。この場合、逸脱には該当しない。
- (7) 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

### 2) 中止手順

服薬を中止した日を中止日とする。中止の場合、その理由、処置および経過等を症例記録画面に入力し、被験者の同意を得た上で、終了時に予定していた検査、調査等を実施して症例記録画面に入力する。なお、安全性上の問題が生じ中止した場合においては、適切な処置、検査および調査を実施する等、被験者の安全性確保に努める。中止後も、被験者に対して、得られたデータ、結果をもとに最善の治療を行う。

## 6. 検査・観察項目および時期

### 6.1. 患者背景

- 1) 被験者識別コード
- 2) 同意取得年月日
- 3) 生年月日
- 4) 性別
- 5) 血圧
- 6) 向精神薬の投与量(薬剤名、投与量)
- 7) 自閉症スペクトラム障害期間(ヶ月)



- 8) 治療期間(ヶ月)
- 9) 重症度水準(別紙 2)
- 10) 合併症
- 11) 特記すべき既往歴(当該試験に影響を及ぼす可能性のあるもの)
- 12) 薬物アレルギーの有無
- 13) 併用薬

## 6.2. 登録時検査項目(登録前 7 日以内)

### 1) 血液学的検査

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、ヘモグロビン(血色素量:Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、末梢血液像(白血球分画)

### 2) 血液生化学的検査

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(AST[GOT])、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT[GPT])、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、血清総ビリルビン(T-BIL)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(中性脂肪: 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(PRL)、甲状腺機能(f-T3、f-T4、TSH)

### 4) 理学検査

浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無

## 6.3. 観察項目

### 1) Aberrant behavior checklist [ABC:異常行動チェックリスト](別紙 3)

- (1) Total Score [総点]
- (2) Irritability Score [興奮性]
- (3) Lethargy Score [社会的引きこもり]
- (4) Stereotypy Score [常同運動]
- (5) Hyperactivity Score [多動]
- (6) Inappropriate Speech Score [不適切言語]

### 2) Clinical Global Impressions [CGI:臨床全般印象度](別紙 4)

- (1) Severity of Illness [CGI-S:疾患重症度]

### 3) Global Assessment of Functioning Scale [GAF:機能の全体的評価尺度](別紙 5)

### 4) Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale [DIEPSS:薬原性錐体外路症状評価尺度](別紙 6)

各検査時期は 6.5.試験スケジュールを参照のこと。

## 6.4. 安全性観察項目

### 1) 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

#### (1) 血液学的検査:

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、ヘモグロビン(血色素量:Hb)、ヘマト

クリット値(Ht)、末梢血液像(白血球分画)

(2) 血液生化学的検査

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(AST[GOT])、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT[GPT])、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、血清総ビリルビン(T-BIL)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(中性脂肪: 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(PRL)、甲状腺機能(f-T3、f-T4、TSH)

(4) 理学検査

浮腫の有無、血圧、心拍数、不整脈の有無

各検査時期は 6.5.試験スケジュールを参照のこと。

2) 有害事象・薬物有害反応

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。

6.5. 試験スケジュール

	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				

観察期間中の検査は原則しない予定

## 7. 評価の基準および解析

### 7.1. 評価項目

#### 7.1.1. プライマリーエンドポイント

- 1) Aberrant Behaviour Checklist [ABC:異常行動チェックリスト]

#### 7.1.2. セカンダリーエンドポイント

- 1) Clinical Global Impressions-Severity [CGI-S:臨床全般印象度-重症度]
- 2) Global Assessment of Functioning Scale [GAF:機能の全体的評価尺度]
- 3) Drug Induced Extra-Pyramidal Symptom Scale [DIEPSS:薬原性錐体外路症状評価尺度]

#### 7.1.3. 安全性評価項目

試験期間中に発生した有害事象および薬物有害反応の発現頻度を群間比較する。

##### 1) 有害事象の定義

有害事象とは、当該薬剤が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わない。

##### 2) 調査方法

問診および観察により有害事象の有無を調査し、有害事象が認められた場合には、追跡調査を実施するとともに、以下の項目について症例記録用紙に記入する。

- (1) 有害事象名(病名、症状、検査値異常など)
- (2) 発現日および転帰日
- (3) 重篤度(「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に従う)
- (4) 処置(治療の有無および治療内容)
- (5) 有害事象の転帰(1.回復(消失) 2.軽快 3.未回復(不変) 4.後遺症 5.死亡 6.不明)  
試験終了時に判断する。
- (6) 被験薬との因果関係(1.明らかに関連あり 2.おそらく関連あり 3. 関連なし 4.不明)

##### 3) 重篤の定義

以下のいずれかに該当するもの

なお、重篤度の判定において重篤と判断された場合には、9.2.項に従い、緊急報告を行う。

- (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) 先天異常を来たすもの
- (6) 上記に挙げるものに準じて重篤であるもの

##### 4) 因果関係の判定基準と薬物有害反応の定義

有害事象ごとに試験薬との因果関係について、判定基準を参考にして以下の4段階で判定する。

なお、有害事象のうち試験薬との因果関係が否定できないもの(因果関係が1、2、4のもの)を薬

物有害反応とする。因果関係「3.関連なし」と判定した場合は、その根拠を症例記録画面に入力する。

【因果関係の判定基準】

1:明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、確かな理由およびそれを裏付ける十分な証拠がある場合。
2:おそらく関連あり	時間的に明白な相関関係(投与中止後の経過も含む)があり、かつ原疾患、合併症、併用薬剤等の本試験の当該薬剤以外の要因がほぼ除外される場合。
3:関連なし	時間的に相関関係がなく、原疾患、合併症、併用薬剤、併用療法など他の要因によると考えられるなど、因果関係を否定する十分な根拠がある場合。
4:不明	因果関係評価のための情報不足により、判定ができない場合。

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実施事務局に報告する。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。

追跡調査期間は試験終了後 2 ヶ月以上とし、定期的な受診を促す。試験終了後 2 ヶ月間は主治医と事務局との連絡が可能である。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。

\*追跡調査とは遅発性の合併症、有害事象を把握するための調査のこと。

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