

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ABCの評価及びスクリーニング検査後の少なくとも1回のABC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) 症例の取り扱い基準

割付が行われたすべての被験者の取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) 評価時期の取り扱い規準

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ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、1年）、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1年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) 先天異常を来たすもの
- (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、研究実施事務局にFAX送信する。また、試験責任医師は、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、試験責任者に報告したうえで、重篤な有害事象発生を知ってから15日以内に研究実施事務局へ郵送またはFAX送信する。また、試験責任医師は、当該施設の長に報告する。

### 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、各参加施設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性が生じた場合は、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

本試験に参加し、実薬が割り付けられ、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可能性がある。一方でプラセボ投与群は症状の改善が期待しづらいという不利益を被る可能性があることになるが、実薬投与群がプラセボ投与群に比べて優れた治療であるかどうかは本試験の結果によるため、被験者に直接の利益があるか否かは不明である。なお、本試験に参加することによる金銭的報酬はない。

実薬投与群に起こりうる危険性として抑肝散による副作用(薬物有害反応)が上げられる。抑肝散の起こりうる副作用としては、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、癢痒や食欲不振、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。なお、予期される副作用は、最新の薬剤添付文書を参照すること。

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

100 例(実薬投与群:50 例、プラセボ投与群:50 例)

#### 【目標症例数の設定根拠】

本試験の主要評価項目は、ベースラインから投与 12 週後の ABC スコアの合計点の変化量である。本試験が世界初の自閉症スペクトラム障害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、和氣らの試験は、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<sup>14,17)</sup>。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 12 週後 ABC スコアの合計点の変化量の平均値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 18、スクリーニング検査から投与 12 週後の ABC スコア合計点の変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 でこの効果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。本試験において、それぞれ、標準的治療+プラセボ投与と標準的治療+抑肝散投与の場合のベースラインから投与 12 週後の ABC における総合スコアの変化量に対して同様の効果を期待すると、有意水準 0.05、検出力 0.8 でこの効果差を検出するのに必要な症例数は 1 群 40 例であり、10%程度の脱落例を想定して 1 群 50 例(両群 100 例)を目標症例数と設定した。

この目標症例数は、自閉症スペクトラム障害を対象とした薬剤増強試験で最低要件である例数 40 ~100 例を超えている<sup>20-22)</sup>。

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 0.5 となる。

### 2) 症例集積期間

2015 年 1 月(施設審査委員会承認後)~2016 年 12 月(2 年)

### 3) 試験期間

2014 年 10 月(施設審査委員会承認後)~2017 年 3 月

## 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、試験責任医師は、施設審査委員会(倫理審査委員会、IRB など)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、施設の長の許可を受けたいうで本試験を実施する。試験の継続に関しても同様に施設の長の許可を受けたいうで継続する。

### 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、対象となる被験者及び代諾者(父と母)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、被験者及び代諾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、被験者及び代諾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、同意書を施設の定める部署へ提出するか、診療録に保存し、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、試験責任医師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) 自閉症スペクトラム障害について
- (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、速やかに施設の長および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、施設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。また、参加施設に対し情報を提供し、各施設において同意説明文書の改訂の手続きを行うよう周知する。同意説明文書が改訂された場合は、各参加施設の試験責任医師および試験担当医師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。代諾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施設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、可能な限り早急に研究代表者、施設の長および施設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 11.3 3)と同様の手順で改訂を行う。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実施事務局に 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、研究実施事務局に 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実施事務局に提出する。

## 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実施事務局に移管する。

研究実施事務局は、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および利益相反

### 1) 資金源

本試験は「厚生労働科学研究委託事業(地域医療基盤開発推進研究事業)」の一部として、島根大学医学部 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。

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。

### 2) 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「起こり

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する。

## 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 宮岡班)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、本試験を開始し、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(島根大学医学部 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 宮岡 剛 または 研究分担者 堀口 淳(島根大学医学部 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 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

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  
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  
山口清次 島根大学医学部 小児科学 教授  
宮岡 剛 島根大学医学部 精神医学 准教授

3) 効果安全性評価専門委員会

宮田 信吾 近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門 助教

4) 薬剤割付責任者

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

5) 統計解析責任者

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

6) データマネジメント

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

7) モニタリング責任者

井上 顕 島根大学医学部 公衆衛生学 准教授

8) 参加施設

5 施設(参加施設は別紙1のとおり)

9) 抑肝散臨床研究実施事務局(WEB登録センター/薬剤管理事務局も兼任)

- ・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
- ・試験事業に関する手続き業務

島根大学医学部 精神医学講座

〒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(研究代表者) 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

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

10) データ管理事務局

島根大学 保健管理センター

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町 89-1

## 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) Shinno H, Utani E, Okazaki S, Kawamukai T, Yasuda H, Inagaki T, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment with Yi-Gan San for psychosis and sleep disturbance in a patient with dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(7): 1543-5.
- 3) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashia M, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(1): 150-4.
- 4) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3): 761-4.
- 5) Shinno H, Inami Y, Inagaki T, Nakamura Y, Horiguchi J. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ;32(3): 881-5.
- 6) Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(7): 1749-51.
- 7) Miyaoka T, Nagahama M, Tsuchie K, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J. Charles Bonnet syndrome: successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with Yi-gan san. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33(2): 382-3.
- 8) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32(1): 6-9.
- 9) Shinno H, Yamanaka M, Ishikawa I, Danjo S, Nakamura Y, Inami Y, Horiguchi J. Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(1): 252-3.
- 10) Miyaoka T, Furuya M, Kristian L, Wake R, Kawakami K, Nagahama M, Kawano K, Ieda M, Tsuchie K, Horiguchi J. Yi-gan san for treatment of charles bonnet syndrome (visual hallucination due to vision loss): an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34(1): 24-7.
- 11) 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, Fukuhara R, Ouma S, Nakano S, Hashimoto M, Kinoshita T. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 936-8.

- 12) Horiguchi J. [Clinical usage of Yi-gan san-schizophrenia, borderline personality disorder, dyskinesia etc-]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2012; 114(6): 708-18.
- 13) 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* 2012; 35(6): 290-1.
- 14) Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T, 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* 2012; 12: 215.
- 15) 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* 2012; 12(4): 235-41.
- 16) Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J. Yokukansan (TJ-54) for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an open-label study. *Phytomedicine* 2013; 20(7): 654-8.
- 17) Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M, Liaury K, Kishi K, Horiguchi J. Yokukansan (TJ-54) for irritability associated with pervasive developmental disorder in children and adolescents: a 12-week prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23(5): 329-36.
- 18) Furuya M, Miyaoka T, Tsumori T, Liaury K, Hashioka S, Wake R, Tsuchie K, Fukushima M, Ezo S, Horiguchi J. Yokukansan promotes hippocampal neurogenesis associated with the suppression of activated microglia in Gunn rat. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 145.
- 19) Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezo S, Murotani K, Hoshino S, Seno H. Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology (Berl)* 2014. [Epub ahead of print]
- 20) Stern RG, Schmeidler J, Davidson M. Limitation of controlled augmentation trials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 138-143
- 21) Zhang-Jin Zhang, Wan-Hu Kang, Qiang Li, et al. Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research* 2006; 88: 102-120.
- 22) 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(2014年12月26日)

No	施設コード	試験機関	試験責任医師	試験担当医師
1		島根大学医学部附属病院	宮岡 剛	和氣 玲 岸 和子
2		愛媛県立子ども療育センター	森本 武彦	鈴木 由香
3		独立行政法人国立病院機構 肥前精神医療センター	瀬口 康昌	三好 紀子 宮下 聡 佐川 陽子 大坪 建 西村 泰亮 小柳 綾 八ッ賀 千穂
4		地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立精神医療センター	柴田 真理子	
5		地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター	平山 哲	

(別紙2) 診断基準：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル

自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害

診断基準	299.00 (F84.0)
<p>A. 複数の状況で社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における持続的な欠陥があり、現時点または病歴によって、以下により明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない；本文参照）。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) 相互の対人的-情緒的関係の欠落で、例えば、対人的に異常な近づき方や通常の会話のやりとりのできないことといったものから、興味、情動、または感情を共有することの少なさ、社会的相互反応を開始したり応じたりすることができないことに及ぶ</li><li>(2) 対人的相互反応で非言語的コミュニケーション行動を用いることの欠陥、例えば、まとまりのわるい言語的、非言語的コミュニケーションから、アイコンタクトと身振りの異常、または身振りの理解やその使用の欠陥、顔の表情や非言語的コミュニケーションの完全な欠陥に及ぶ</li><li>(3) 人間関係を発展させ、維持し、それを理解することの欠陥で、例えば、さまざまな社会的状況に合った行動に調整することの困難さから、想像上の遊びを他者と一緒に行ったり友人を作ることの困難さ、または仲間に対する興味の欠如に及ぶ</li></ul> <p>▶現在の重症度を特定せよ</p> <p>重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく(表2参照)。</p> <p>B. 行動、興味、または活動の限定された反復的な様式で、現在または病歴によって、以下の少なくとも2つにより明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない；本文参照）</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) 常同的または反復的な身体の運動、物の使用、または会話（例：おもちゃを一列に並べたり物を叩いたりするなどの単調な常同運動、反響言語、独特な言い回し）。</li><li>(2) 同一性への固執、習慣への頑ななこだわり、または言語的、非言語的な儀式的行動様式（例：小さな変化に対する極度の苦痛、移行することの困難さ、柔軟性に欠ける思考様式、儀式のようなあいさつの習慣、毎日同じ道順をたどったり、同じ食物を食べたりすることへの要求）</li><li>(3) 強度または対象において異常なほど、きわめて限定され執着する興味（例：一般的ではない対象への強い愛着または没頭、過度に限局したまたは固執した興味）</li><li>(4) 感覚刺激に対する過敏さまたは鈍感さ、または環境の感覚的側面に対する並外れた興味（例：痛みや体温に無関心のように見える、特定の音または触感に逆の反応をする、対象を過度に嗅いだり触れたりする、光または動きを見ることに熱中する）</li></ul> <p>▶現在の重症度を特定せよ</p> <p>重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく(表2参照)。</p> <p>C. 症状は発達早期に存在していなければならない（しかし社会的要求が能力の限界を超えるまでは症状は完全に明らかにならないかもしれないし、その後の生活で学んだ対応の仕方によって隠されている場合もある）。</p> <p>D. その症状は、社会的、職業的、または他の重要な領域における現在の機能に臨床的に意味のある障害を引き起こしている。</p> <p>E. これらの障害は、知的能力障害（知的発達症）または全般的発達遅延ではうまく説明されない。知的能力障害と自閉スペクトラム症はしばしば同時に起こり、自閉スペクトラム症と知的能力障害の併存の診断を下すためには、社会的コミュニケーションが全般的な発達の水準から期待されるものより下回っていないなければならない。</p>	

注： DSM-IVで自閉性障害、アスペルガー障害、または特定不能の広汎性発達障害の診断が十分確定しているものには、自閉スペクトラム症の診断が下される。社会的コミュニケーションの著しい欠陥を認めるが、それ以外は自閉スペクトラム症の診断基準を満たさないものは、社会的（語用論的）コミュニケーション症として評価されるべきである。

▶該当すれば特定せよ

知能の障害を伴う、または伴わない

言語の障害を伴う、または伴わない

関連する既知の医学的または遺伝学的疾患、または環境要因（コードするときの注：関連する医学的または遺伝学的疾患を特定するための追加のコードを用いること）

関連する他の神経発達症、精神疾患、または行動障害（コードするときの注：関連する神経発達症、精神疾患、または行動障害を特定するための追加のコードを用いること）

緊張病を伴う（定義については、他の精神疾患に関連する緊張病の診断基準を参照せよ、118頁）〔コードするときの注：緊張病の併存を示すため、自閉スペクトラム症に関連する緊張病293.89 (F06.1)の追加のコードを用いること〕

表 2 自閉スペクトラム症の重症度水準

重症度水準	社会的コミュニケーション	限局された反復的な行動
レベル3 「非常に十分な支援を要する」	言語的および非言語的社会的コミュニケーション技能の重篤な欠陥が、重篤な機能障害、対人的相互反応の開始の非常な制限、および他者からの対人的申し出に対する最小限の反応などを引き起こしている。例えば、意味をなす会話の言葉がわずかしかなく、相互反応をほとんど起こさなかったり、相互反応を起こす場合でも、必要があるときのみ異常な近づき方をしたり、非常に直接的な近づき方のみで反応したりするような人	行動の柔軟性のなさ、変化に対処することへの極度の困難さ、またはあらゆる分野において機能することを著しく妨げるような他の限局された反復的な行動。焦点または活動を変えることへの強い苦痛や困難さ
レベル2 「十分な支援を要する」	言語的および非言語的社会的コミュニケーション技能の著しい欠陥で、支援がなされている場面でも社会的機能障害が明らかであったり、対人的相互反応を開始することが制限されていたり、他者からの対人的申し出に対する反応が少ないか異常であったりする。例えば、単文しか話さず、相互反応が狭く特定の興味に限られ、著しく奇妙な非言語的コミュニケーションを行うような人	行動の柔軟性のなさ、変化に対処することへの困難さ、または他の限局された反復的な行動。事情を知らない人にも明らかなほど高頻度に認められ、さまざまな状況で機能することを妨げている。焦点または活動を変えることへの苦痛や困難さ
レベル1 「支援を要する」	適切な支援がないと、社会的コミュニケーションの欠陥が目立った機能障害を引き起こす。対人的相互反応を起こすことが困難であるし、他者からの対人的申し出に対して非定型のまたはうまくいかない反応をするような事例がいくつもはっきりとある。対人的相互反応への興味が低下しているように見えることもある。例えば、完全な文章で話しコミュニケーションに参加することができるのに、他者との会話のやりとりに失敗したり、友人を作ろうとする試みが奇妙でたいいてうまくいかないような人	行動の柔軟性のなさ、1つ以上の状況で機能することに著しい妨げとなっている。いろいろな活動相互で切り替えをすることの困難さ。組織化や計画の立案をすることでの問題（自立を妨げている）



(別紙 3A) 評価項目[ABC(Aberrant Behavior Checklist)]

		投与開始時 月 日	投与 2 週後 月 日	投与 4 週後 月 日	投与 8 週後 月 日	投与 12 週後 (終了時) 月 日
I 攻撃性	2 故意に自虐する	点	点	点	点	点
	4 他者や他児に対して口頭あるいは身体へ攻撃	点	点	点	点	点
	8 不適切な叫び声	点	点	点	点	点
	10 気分がかんしゃくの・爆発的	点	点	点	点	点
	14 鋭敏, 不平を言う	点	点	点	点	点
	19 不適切な時に叫び声	点	点	点	点	点
	25 抑うつ気分	点	点	点	点	点
	29 要求が直ちに満たされなければならない	点	点	点	点	点
	34 小さな迷惑・傷で叫ぶ	点	点	点	点	点
	36 すぐに気分が変わる	点	点	点	点	点
	41 不相応な叫び声・悲鳴	点	点	点	点	点
	47 足を踏みならす・物を叩く・ドアを閉める	点	点	点	点	点
	50 故意に自虐する	点	点	点	点	点
	52 自分自身で身体へ暴力	点	点	点	点	点
57 思うようにならないと癇癪を起こす	点	点	点	点	点	
計		点	点	点	点	点
II 引きこもり	3 熱意がない, 不活発	点	点	点	点	点
	5 他者から隔離を求める	点	点	点	点	点
	12 先取される (うわの空)	点	点	点	点	点
	16 引きこもり (一人だけでいることを好む)	点	点	点	点	点
	20 無表情	点	点	点	点	点
	23 すわる事と他者を眺めること以外何もしない	点	点	点	点	点
	26 あらゆるスキンシップに抵抗する	点	点	点	点	点
	30 他者・他児から孤立する	点	点	点	点	点
	32 長い間座るか立ってじっとしている	点	点	点	点	点
	37 行動に反応しない	点	点	点	点	点
	40 触れたり, 手を伸ばす事が困難	点	点	点	点	点
	42 1 人でいることを好む	点	点	点	点	点
	43 身振りや言葉で会話を試みない	点	点	点	点	点
	53 無動	点	点	点	点	点
55 愛情に対して否定的反応	点	点	点	点	点	
58 他者へ社会的行動をほとんど示さない	点	点	点	点	点	
計		点	点	点	点	点

		投与開始時 月 日	投与 2 週後 月 日	投与 4 週後 月 日	投与 8 週後 月 日	投与 12 週後 (終了時) 月 日
III 常同性	6 無意味に身体を動かす	点	点	点	点	点
	11 同じ行動・異常・繰り返す運動	点	点	点	点	点
	17 奇妙 (奇怪な行動)	点	点	点	点	点
	27 頭を前や後ろに回したり動かす	点	点	点	点	点
	35 頭, 身体, 手を繰り返し動かす	点	点	点	点	点
	45 手足を波打つか揺するを繰り返す	点	点	点	点	点
	49 身体を前後に揺する	点	点	点	点	点
計		点	点	点	点	点
IV 多動性	1 家, 学校, 職場でどこでも過度に動く	点	点	点	点	点
	7 激しい (不適切にうるさい・荒い)	点	点	点	点	点
	13 衝動的 (考えないで行動する)	点	点	点	点	点
	15 無休憩 (座ることができない)	点	点	点	点	点
	18 不従順 (従わすことが困難)	点	点	点	点	点
	21 他者を妨害する	点	点	点	点	点
	24 非協力的	点	点	点	点	点
	28 指示に注意を払わない	点	点	点	点	点
	31 集団活動を分裂させる	点	点	点	点	点
	38 授業中や食事中など座ってられない	点	点	点	点	点
	39 座ってられない	点	点	点	点	点
	44 転導性 (容易に動揺する)	点	点	点	点	点
	48 部屋の中を走るか飛んで回る	点	点	点	点	点
	51 喋っているとき注意を払わない	点	点	点	点	点
	54 過度に活動する傾向がある	点	点	点	点	点
56 故意に無視する	点	点	点	点	点	
計		点	点	点	点	点
V 不適切な言語	9 過度に喋る	点	点	点	点	点
	22 話を反復する	点	点	点	点	点
	33 1人で高圧的に喋る	点	点	点	点	点
	46 言葉や言い回しを何度も何度も繰り返す	点	点	点	点	点
計		点	点	点	点	点

(別紙 3B) 評価項目[ABC(Aberrant Behavior Checklist)]

**Aberrant Behavior Checklist**

Please rate the child's behavior for the last 4 weeks according to the scale below.

0 =	Not at all a problem
1 =	The behavior is a problem, but slight in degree
2 =	The problem is moderately serious
3 =	The problem is severe in degree

**Please keep the following points in mind:**

- a. Take relative frequency into account for each behavior specified. For example, if the child averages more temper outbursts than most other children, it's probably moderately serious or severe, even if it occurs only once or twice a week. Other behaviors, such as noncompliance, would probably have to occur more often to merit an extreme rating.
- b. Consider how the child behaves with others, not just with you. Try to take the whole picture into account.
- c. Try to consider whether a given behavior interferes with the child's *development, functioning or relationships*. For example body rocking or social withdrawal might not disrupt other people, but it probably hinders individual development or functioning.

*Do not spend too much time on each item – your first reaction is usually the correct one.*

1. Excessively active at home, school, work, or elsewhere	0	1	2	3
2. Injures self on purpose	0	1	2	3
3. Listless, sluggish, inactive	0	1	2	3
4. Aggressive to other children or adults (verbally or physically)	0	1	2	3
5. Seeks isolation from others	0	1	2	3
6. Meaningless, recurring body movements	0	1	2	3
7. Boisterous (inappropriately noisy and rough)	0	1	2	3
8. Screams inappropriately	0	1	2	3
9. Talks excessively	0	1	2	3
10. Temper tantrums/outbursts	0	1	2	3

11. Stereotyped behavior; abnormal, repetitive movements	0	1	2	3
12. Preoccupied, states into space	0	1	2	3
13. Impulsive (acts without thinking)	0	1	2	3
14. Irritable and whiny	0	1	2	3
15. Restless, unable to sit still	0	1	2	3
16. Withdrawn; prefers solitary activities	0	1	2	3
17. Odd, bizarre in behavior	0	1	2	3
18. Disobedient, difficult to control	0	1	2	3
19. Yells at inappropriate times	0	1	2	3
20. Fixed facial expression; lacks emotional responsiveness	0	1	2	3

Unless otherwise indicated, all materials on these pages are copyrighted. All rights reserved. No part of these pages, either text or image may be used for any purpose other than personal use.

21.	Disturbs others	0	1	2	3
22.	Repetitive speech	0	1	2	3
23.	Does nothing but sit and watch others	0	1	2	3
24.	Uncooperative	0	1	2	3
25.	Depressed mood	0	1	2	3
26.	Resists any form of physical contact	0	1	2	3
27.	Moves or rolls head back and forth repetitively	0	1	2	3
28.	Does not pay attention to instructions	0	1	2	3
29.	Demands must be met immediately	0	1	2	3
30.	Isolates himself/herself from other children or adults	0	1	2	3

31.	Disrupts group activities	0	1	2	3
32.	Sits or stands in one position for a long time	0	1	2	3
33.	Talk to self loudly	0	1	2	3
34.	Cries over minor annoyances and hurts	0	1	2	3
35.	Repetitive hand, body, or head movements	0	1	2	3
36.	Mood changes quickly	0	1	2	3
37.	Unresponsive to structured activities (does not react)	0	1	2	3
38.	Does not stay in seat (during lesson, training session, meals, etc.)	0	1	2	3
39.	Will not sit still for any length of time	0	1	2	3
40.	Is difficult to reach, contact, or get through to	0	1	2	3

41.	Cries and screams inappropriately	0	1	2	3
42.	Prefers to be alone	0	1	2	3
43.	Does not try to communicate by words or gestures	0	1	2	3
44.	Easily distractible	0	1	2	3
45.	Waves or shakes the extremities repeatedly	0	1	2	3
46.	Repeats a word or phrase over and over	0	1	2	3
47.	Stamps feet or bangs objects or slams doors	0	1	2	3
48.	Constantly runs or jumps around the room	0	1	2	3
49.	Rocks body back and forth repeatedly	0	1	2	3
50.	Deliberately hurts himself/herself	0	1	2	3

51.	Pays no attention when spoken to	0	1	2	3
52.	Does physical violence to self	0	1	2	3
53.	Inactive, never moves spontaneously	0	1	2	3
54.	Tends to be excessively active	0	1	2	3
55.	Responds negatively to affection	0	1	2	3
56.	Deliberately ignores directions	0	1	2	3
57.	Has temper outbursts or tantrums when does not get own way	0	1	2	3
58.	Shows few social reactions to others	0	1	2	3

Unless otherwise indicated, all materials on these pages are copyrighted. All rights reserved. No part of these pages, either text or image may be used for any purpose other than personal use.