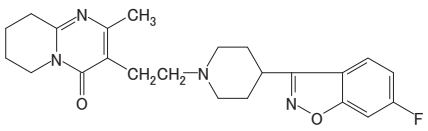
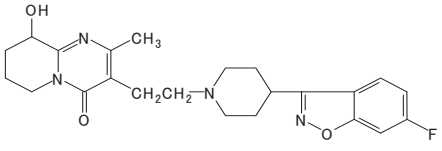
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	risperidone		主薬
9-OH-リスペリドン	9-hydorxy-risperidone		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
OD 錠	口腔内崩壊錠 （orally-disintegrating table）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 （liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
RIA	ラジオイムノアッセイ（radioimmunoassay）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

リスペリドン経口製剤について，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の適応を追加承認申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

現在，国内において「統合失調症」の適応承認販売されている経口製剤は，表 2.7.1-1 のとおりである。今回，3 mg 錠以外の経口製剤について「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能を一部変更承認申請する。

国内及び海外臨床試験で用いた製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1 リスペリドン経口製剤一覧

剤型	含量	発売開始
錠	1 mg，2 mg，3 mg	1，2 mg：1996 年 6 月 3 mg：2003 年 10 月
細粒	1% (10 mg/1 g)	1996 年 6 月
内用液 [a]	1 mg/mL	2002 年 7 月
口腔内崩壊錠 (OD 錠)	0.5 mg，1 mg，2 mg	0.5 mg：2009 年 11 月 1，2 mg：2007 年 7 月

a: 瓶包装品：30 mL, 100 mL，分包品：0.5 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL（含量：0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg）

健康成人男性被験者を対象とした臨床試験において，1 mg 錠と細粒 1 mg，1 mg 錠と 1 mg/mL 内用液，並びに 1 mg 錠と 1 mg OD 錠（水あり及び水なしで服用）及び 2 mg 錠と 2 mg OD 錠（水あり及び水なしで服用）の生物学的同等性が検証されている。なお，1 mg 錠と 2 mg 錠についてはイヌを用いた試験で生物学的同等性が確認されている。また，0.5 mg OD 錠と 1 mg OD 錠については，溶出試験により生物学的に同等であると判定されている。

表 2.7.1-2 国内及び海外臨床試験で用いた製剤の一覧

実施地域	開発の相	試験番号	使用製剤（処方番号）	リスペリドン含有量	ロット番号（管理番号）	試験報告書添付場所
国内	第 III 相	RIS-AUT-JPN-01（二重盲検期）	経口液剤 (F68)	1 mg/mL	CEB1C01	評価資料 5.3.5.1.1
		（長期）	経口液剤 (F68) OD 錠	1 mg/mL 0.5 mg	CBB1700 J02586	
海外	第 I 相	RIS-P01-101	錠剤 (F23) [a]	1 mg	02EL881	参考資料 5.3.3.1.1
		RIS-USA-160	錠剤 (米国市販製剤) [a]			参考資料 5.3.3.2.1
	第 II 相	RIS-BEL-21	経口液剤 (F45)	0.5 mg/mL	92H26/F45	参考資料 5.3.3.2.2
		RIS-BEL-22	経口液剤 (F2)	0.5 mg/mL	91A24/F2	参考資料 5.3.5.2.1

表 2.7.1-2 国内及び海外臨床試験で用いた製剤の一覧（続き）

実施地域	開発の相	試験番号	使用製剤（処方番号）	リスペリドン含有量	ロット番号（管理番号）	試験報告書添付場所
海外	第 III 相	RIS-USA-150 Part 1, 2, 3	錠剤 [0.5 mg (F9), 1 mg (F5) [a]]	0.5 mg 1 mg	97G02/F9, 99E18/F9 97G01/F5	参考資料 5.3.3.2.3
		RIS-INT-41	経口液剤 (F68)	1.0 mg/mL	96I24/321，97A29/956，97F24/918，97F25/917，97F25/919，98H14/799，99A18/672，99F07/588，99H09/391	参考資料 5.3.5.4.1
海外	第 IV 相	RIS-AUT-4002	経口液剤 [0.1 mg/mL (F118), 1.0 mg/mL (米国市販製剤)]	0.1 mg/mL 1.0 mg/mL	07D05/F118	参考資料 5.3.5.1.5
			錠剤 [0.25 mg (F70), 0.5 mg (F9), 1 mg (F5) [a]]	0.25 mg 0.5 mg 1 mg	07B01/F070 07B07/F009 07C05/F005	

OD 錠：口腔内崩壊錠，a：海外臨床試験で使用された錠剤の処方は国内市販錠剤の処方とは異なる。

2.7.1.1.2　分析法

各臨床試験における生体試料中濃度測定法の要約を表 2.7.1-3 に示す。

国内及び海外において，リスペリドン経口製剤を投与したときの薬物動態を検討した各臨床試験（RIS-USA-150 試験を除く）における未変化体リスペリドン，活性代謝物 9-OH-リスペリドン及び活性成分（リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの合算値）の生体試料中（血漿中及び尿中）濃度は，2000 年 6 月以前の試験［RIS-BEL-21 試験，RIS-BEL-22 試験及び RIS-INT-41 試験（活性成分）］ではバリデートされたラジオイムノアッセイ（以下，RIA）法により定量した。2000 年 6 月以降の試験ではバリデートされた液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（以下，LC-MS/MS）法を用いて定量した。なお，RIS-USA-150 試験については，Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) 主導で実施されたことから，測定実施施設より LC-MS/MS 法 [1] を用いて測定した結果を受領した。

RIA 法は二つの方法で構成されており，一方の RIA 法（RIA II）で活性成分を定量し，もう一方の RIA 法（RIA I）ではリスペリドンを定量した。9-OH-リスペリドン濃度値は活性成分濃度値とリスペリドン濃度値の差として求めた。LC-MS/MS 法ではリスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度を同時に定量し，活性成分濃度値はリスペリドン濃度値及び 9-OH-リスペリドン濃度値を合算して求めた。

生体試料中濃度測定法を RIA 法から LC-MS/MS 法へ変更する際に実施したクロスバリデーション試験の結果【参考資料 5.3.1.4.2】，測定法の切替えによる測定値への影響はないと考えられた。また，本測定法はいずれの測定実施施設においてもバリデーション試験で，感度，特異性及び再現性が認められており，測定施設の違いによる測定値への影響はほとんどないと考えられた。

表 2.7.1-3 国内及び海外において薬物動態を検討した各臨床試験における生体試料中薬物濃度測定法

試験番号	生体試料	定量法	定量下限		測定実施施設	バリデーション試験報告書添付場所
RIS-AUT-JPN-01 （国内）評価資料	血漿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	0.10 ng/mL 0.10 ng/mL	[redacted]社	評価資料 5.3.1.4.1
RIS-P01-101 （海外）参考資料	血漿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	0.10 ng/mL 0.10 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.2 (FK3447)
	尿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	2.0 ng/mL 2.0 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.3 (FK3867)
RIS-USA-160 （海外）参考資料	血漿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	0.10 ng/mL 0.10 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.2 (FK3447)
	尿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	2.0 ng/mL 2.0 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.3 (FK3867)
RIS-BEL-21 （海外）参考資料	血漿	RIA	Active RIS	0.20 ng/mL 0.20 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.4 (N76562)
RIS-BEL-22 （海外）参考資料	血漿	RIA	Active	0.20 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.4 (N76562)
RIS-INT-41 （海外）参考資料	血漿	LC-MS/MS	RIS	0.10 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.2 (FK3447)
		RIA	Active	0.20 ng/mL		参考資料 5.3.1.4.4 (N76562)
RIS-USA-150 （海外）参考資料	血漿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	0.1/0.25 ng/mL	Psychopharmacology Unit of the University of California (Los Angeles, USA) [1)]	
RIS-AUT-4002 （海外）参考資料	血漿	LC-MS/MS	RIS 9-OH-RIS	0.1 ng/mL 0.1 ng/mL	Janssen 社	参考資料 5.3.1.4.2 (FK3447)

RIS：リスペリドン，9-OH-RIS：9-OH-リスペリドン，Active：活性成分

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当試験なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験なし。

2.7.1.4　付録

該当試験なし。

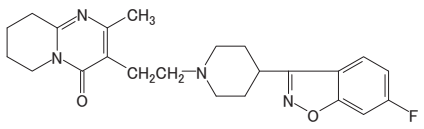
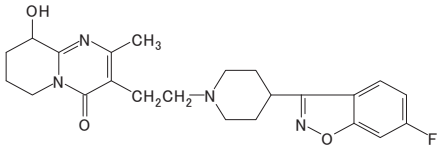
参考文献

1） Aravagiri M, Marder SR. Simultaneaous determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma by liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. J Mass Spectrometry 2000;35:718-724.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.4 特別な試験 32
2.7.2.5 臨床薬理に関する結論 32
2.7.2.6 付録 34

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	risperidone		主薬
9-OH-リスペリドン	9-hydorxy-risperidone		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
ABC-J	異常行動チェックリスト日本語版（Aberrant behavior checklist-Japanese version）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
AUC_{τ}	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval）
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady-state）
BQL	定量下限未満（below quantification limit）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	血管外投与後のみかけの全身クリアランス（apparent total body clearance after extravascular administration）
CL_R	腎クリアランス（renal clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma concentration at steady-state）
CL_{NR}	腎外（代謝）クリアランス（non-renal clearance）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
EM	extensive metabolizer
IM	intermediate metabolizer
NONMEM	非線形混合効果モデル（Nonlinear mixed effects model）
PM	poor metabolizer
POP-PK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
QTcLD	線形回帰に基づく補正法による QT 補正間隔（linear-derived QT interval correction formula）
SD	標準偏差（standard deviation）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

リスペリドン経口製剤（以下，本剤）について，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能を一部変更承認申請するにあたり，表 2.7.2-1 に示す臨床試験において，本剤の薬物動態を検討した。各臨床試験の試験デザイン等の詳細を【2.7.2.6】に示す。

本剤を小児及び青年の自閉性障害患者に経口投与したときの薬物動態については，国内では，自閉性障害の易刺激性を有する患者を対象とした第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）で検討した。海外では，小児若しくは青年の自閉性障害患者を対象とした第 II 相試験（RIS-BEL-21 試験及び RIS-BEL-22 試験），第 III 相試験（RIS-USA-150 試験）及び第 IV 相試験（RIS-AUT-4002 試験）で検討した。また，精神疾患を有する小児及び青年患者を対象とした第 I 相試験（RIS-USA-160 試験）において，本剤を反復経口投与したときの薬物動態を検討した。更に，行為障害及びその他の破壊的行動障害（Disruptive behavior disorders）を有する小児及び青年患者を対象とした第 III 相試験（RIS-INT-41 試験）で測定された血漿中薬物濃度データも検討に用いた。なお，本剤の有効成分であるリスペリドンの *in vitro* 試験成績並びに本剤を健康成人，患者（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害及び精神病）及び特殊集団（肝機能障害被験者，腎機能障害被験者及び高齢者）に投与したときの薬物動態については，経口製剤及び持効性懸濁注射液承認申請時に提出した資料に基づき評価済みである。

リスペリドンの代謝物 9-OH-リスペリドン（パリペリドン）の薬理活性は未変化体リスペリドンと同程度であるため，投与したリスペリドンの薬理活性はリスペリドンと 9-OH-リスペリドンを合わせた活性成分に由来する。したがって，本剤の薬物動態の検討にはリスペリドン濃度と 9-OH-リスペリドン濃度の和である「活性成分（active moiety）」濃度を主として用いた。

表 2.7.2-1 薬物動態を検討した試験一覧

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験デザイン，投与期間・投与量 検討項目	試験報告書 添付場所
国内			
第 III 相 RIS-AUT-JPN-01	日本人の小児及び青年（年齢：5 歳~18 歳未満）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験 二重盲検期：リスペリドンの有効性のプラセボとの比較・検証 二重盲検期及び長期投与期：リスペリドンの安全性の評価	DB：8 週，OL：48 週，反復投与，1 日 2 回 体重に基づく可変用量 0.25~3.0 mg/日 20 kg 未満：開始用量 0.25 mg/日，0.25 mg/日単位で増量，最大 1.0 mg/日 20 kg 以上：開始用量 0.5 mg/日，0.5 mg/日単位で増量，最大 2.5 mg/日 （45 kg 以上：最大 3.0 mg/日） 血漿中薬物濃度	評価資料 5.3.5.1.1
海外			
第 I 相 RIS-P01-101	日本人及び白人健康成人に 1 mg 錠を単回及び反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討	OL：単回及び反復投与（1 日 1 回） 1 mg 薬物動態パラメータ（血漿及び尿）	参考資料 5.3.3.1.1
第 II 相 RIS-BEL-21	小児（3~12 歳）の自閉性障害患者に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の検討	OL：単回投与 0.015 又は 0.03 mg/kg 薬物動態パラメータ（血漿）	参考資料 5.3.3.2.2
第 II 相 RIS-BEL-22	小児（3~12 歳）の自閉性障害患者を対象とした非盲検パイロット試験	OL：4 週，反復投与，1 日 2 回 可変用量 0.01~0.12 mg/kg/日 血漿中活性成分濃度	参考資料 5.3.5.2.1

表 2.7.2-1 薬物動態を検討した試験一覧（続き）

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験デザイン，投与期間・投与量 検討項目	試験報告書 添付場所
第 III 相 RIS-USA-150	Part 1： 小児及び青年（5~17 歳 2 カ月）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験	Part 1：DB，8 週，反復投与，1 日 2 回 体重に基づく可変用量 45 kg 未満：0.25~2.5 mg/日 15~20 kg の開始用量 0.25 mg/日 20 kg 以上の開始用量 0.5 mg/日 45 kg 以上：0.5~3.5 mg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.3.2.3
	Part 2/3： 小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検継続投与試験，及び継続して実施するプラセボ対照二重盲検治療中止試験	Part 2[a]：OL，16 週，反復投与，1 日 2 回 Part 1 からの継続用量 45 kg 未満の最大用量 4 mg/日 45 kg 以上の最大用量 6 mg/日 Part 3：DB，8 週，反復投与，1 日 2 回 Part 2 からの継続用量 血漿中薬物濃度	
第 IV 相 RIS-AUT-4002	小児及び青年（5~17 歳）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験，及び継続して実施する安全性を検討する非盲検継続投与試験	DB：6 週，反復投与，1 日 1 回 体重に基づく固定用量 20 kg以上45 kg未満：0.125，1.25 mg/日 45 kg以上：0.175，1.75 mg/日 OL：26 週，反復投与，1 日 1 回又は 2 回 体重に基づく可変用量 20 kg以上45 kg未満：最大1.25 mg/日 45 kg 以上：最大 1.75 mg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.5.1.5
第 I 相 RIS-USA-160	精神疾患を有する小児（5~12 歳未満）及び青年（12~18 歳未満）患者に反復経口投与したときの薬物動態の検討	OL：1 週，反復投与，1 日 2 回 可変用量 0.01~0.08 mg/kg/日 薬物動態パラメータ（血漿及び尿）	参考資料 5.3.3.2.1
第 III 相 RIS-INT-41	行為障害及びその他の破壊的行動障害を有する小児及び青年患者（5~14 歳）を対象とした長期安全性及び有効性の検討	OL：1 年，反復投与，1 日 1 回 可変用量 0.02~0.06 mg/kg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.5.4.1

各試験の試験目的・標題に記載した年齢：プロトコールの組み入れ基準，DB：二重盲検期，OL：非盲検期，
a: Part 1 のプラセボノンレスポンダーのうち，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に登録され，リスペリドンに反応した被験者を含む

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

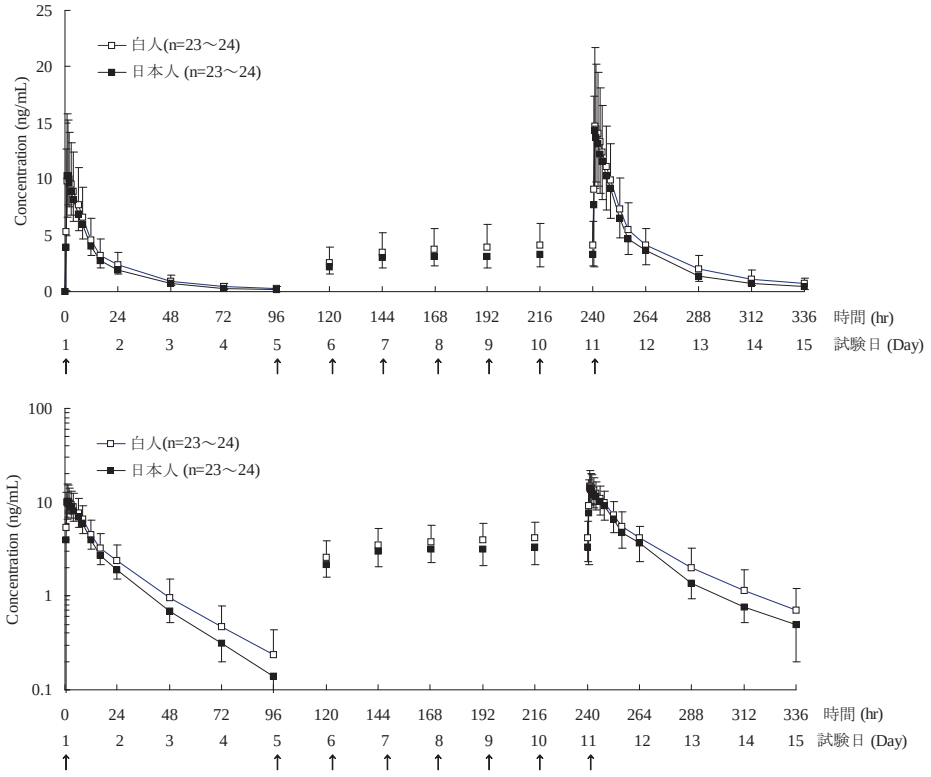
2.7.2.2.1　健康被験者における薬物動態

(1) RIS-P01-101 試験（日本人及び白人健康成人における検討）【参考資料 5.3.3.1.1】

日本人健康成人 24 例［男性 5 例女性 19 例，平均年齢 29.5 歳（範囲：21～50 歳），平均体重 56.8 kg（範囲：42～78 kg）］及び白人健康成人 24 例［男性 5 例女性 19 例，平均年齢 28.8 歳（範囲：20～49 歳），平均体重 64.1 kg（範囲：46～87 kg）］にリスペリドン 1 mg 錠を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した【2.7.6.1 参照】。

1) 薬物動態

日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度推移を図 2.7.2-1 に，活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータ並びに白人に対する日本人の薬物動態パラメータの平均値の比及びその 90%信頼区間（90%CI）を表 2.7.2-2 及び表 2.7.2-10 に示す。



参照元：P01-101 試験治験総括報告書 Table PK.1, Figure PK 1

図 2.7.2-1 日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を単回（1 日目）及び反復経口投与（5～11 日目）したときの血漿中活性成分濃度推移（平均値+/-SD）［RIS-P01-101 試験］

上図：普通目盛プロット，下図：片対数プロット
↑：リスペリドン 1 mg 錠経口投与

表 2.7.2-2 日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態パラメータ（活性成分，平均値(SD)）［RIS-P01-101 試験］

1 日目，単回投与		日本人群 (24 例)	白人群 (24 例)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 *p*-値 [a]
t_{max}	h	1.0 (1.0 - 3.0)	1.5 (0.5 - 6.0)	-	-
C_{max}	ng/mL	11.4 (2.9)	11.5 (5.4)	103.44 (88.06 – 121.50)	0.726
AUC_{∞}	ng·h/mL	167 (35)	200 (93)	88.35 (75.49 – 103.40)	0.193
$t_{1/2}$	h	20.4 (3.0)	21.7 (4.1)	93.89 (85.96 – 101.82) [b]	0.202 [b]
CL/F	mL/min	105 (27)	96.9 (35.0)	113.24 (96.74 – 132.54)	0.192
11 日目，反復投与		日本人群 (24 例)	白人群 (24 例)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 *p*-値 [a]
t_{max}	h	1.0 (0.5 - 2.0)	1.0 (0.5 - 6.0)	-	-
$C_{max,ss}$	ng/mL	15.0 (5.0)	16.0 (6.7)	94.79 (80.58 - 111.52)	0.583
AUC_{τ}	ng·h/mL	176 (51)	194 (70)	91.94 (79.01 - 106.99)	0.357
FI		159 (30)	148 (28)	-	-
Acc Ratio		1.58 (0.45)	1.61 (0.37)	-	-
$t_{1/2}$	h	24.4 (4.3)	26.3 (3.8)	92.88 (85.45 - 100.30) [b]	0.114 [b]
CL/F	mL/min	103 (32)	95.6 (30.8)	108.69 (93.40 - 126.49)	0.361

参照元：P01-101 試験治験総括報告書 Table PK.4, PK.14

a：対数変換値での解析結果，b：$t_{1/2}$ のみ未変換値での解析結果

t_{max}：中央値 (最小値-最大値)，FI：変動率 (%) = $100 \times [(C_{max}-C_{min})/C_{avg,ss}]$，$C_{avg,ss} = AUC_{\tau}/\tau$

Acc Ratio：累積率 (%) = AUC_{τ} (定常状態)/ $AUC_{0\rightarrow 24h}$ (単回投与)

日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度推移は同様であった。

リスペリドン 1 mg 錠を単回経口投与したとき，日本人及び白人の血漿中活性成分濃度はそれぞれ投与後 1.0 時間及び 1.5 時間（t_{max}，中央値）に C_{max}（11.4 ng/mL 及び 11.5 ng/mL）に達し，その後 20.4 時間及び 21.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。反復経口投与したときの日本人及び白人の血漿中活性成分濃度はそれぞれ投与後 1.0 時間及び 1.0 時間に C_{max}（15.0 ng/mL 及び 16.0 ng/mL）に達し，その後 24.4 時間及び 26.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中活性成分の薬物動態パラメータの大部分については，白人に対する日本人の平均値の比及びその 90%CI は 80～125%の範囲内にあった。いくつかの薬物動態パラメータについては 80～125%の範囲を外れたものの，日本人と白人との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

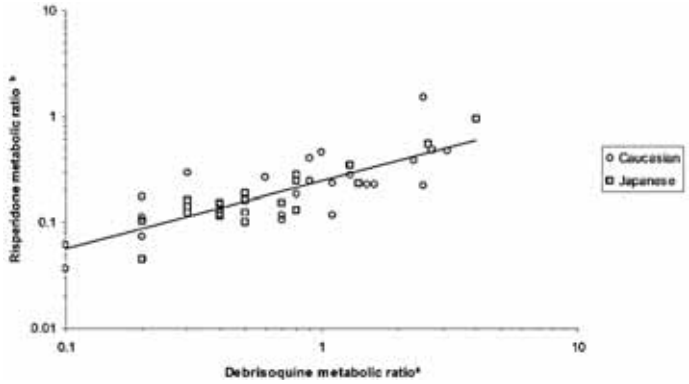
日本人及び白人ともに活性成分の反復投与時の AUC_{τ} と単回投与時の $AUC_{0\rightarrow 24h}$ の比（Acc Ratio；累積率）は約 1.6 であった。また，日本人及び白人ともに活性成分の反復投与時における AUC_{τ} と単回投与時の AUC_{∞}は同程度であった。よって，反復投与時の活性成分の薬物動態は単回投与から予測可能であることが示唆された。

2) CYP2D6 遺伝子多型と薬物動態との関係

日本人及び白人のすべての被験者において，debrisoquine metabolic ratio (MR) から，CYP2D6 表現型は extensive metabolizer (EM)（debrisoquine/4-hydroxy-debrisoquine 濃度比が 12.6 未満）と推定された。また，血漿中 9-OH-リスペリドンに対する血漿中リスペリドンの AUC 比［risperidone metabolic ratio (MR)：$AUC_{\infty\ risperidone}/AUC_{\infty\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$］を算出し，debrisoquine MR との関係を検討した。その結果，risperidone MR に基づくと，白人 1 例を除く被験者は，いずれも CYP2D6 表現型が EM である（すなわち 1 以下の risperidone MR を有する）と確認された（図 2.7.2-2）。

血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの曝露量に関する薬物動態パラメータと debrisoquine MR との関係を検討した。その結果，血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンの C_{max}，$C_{max,ss}$，C_{trough}，AUC_{τ} 及び AUC_{∞} と debrisoquine MR との間に明らかな関連性は認められなかった（血漿中活性成分の AUC_{τ}：図 2.7.2-3 左図）。一方，血漿中リスペリドンについては，debrisoquine MR の上昇に伴って C_{max}，$C_{max,ss}$，C_{trough}，AUC_{τ} 及び AUC_{∞}の増加が認められた（血漿中リスペリドンの AUC_{τ}：図 2.7.2-3 右図）。また，リスペリドンの腎外クリアランス（CL_{NR}）と debrisoquine MR との関係を検討した結果，debrisoquine MR の上昇に伴って CL_{NR} の減少が認められた（図 2.7.2-4）。

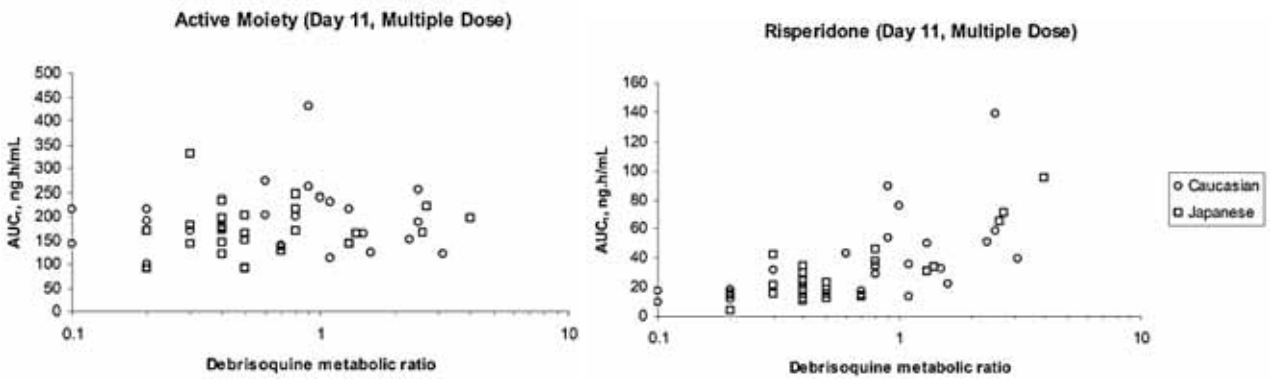
以上，本試験に CYP2D6 表現型が poor metabolizer (PM) の被験者は組み入れられなかったものの，被験者の CYP2D6 の代謝能（metabolic ststus）のばらつき（個体間変動）が，リスペリドンの代謝クリアランスに影響を及ぼし，9-OH-リスペリドン及び活性成分と比較して，リスペリドンの薬物動態パラメータにより大きなばらつきを生じさせる要因である可能性が示唆された。なお，debrisoquine MR と risperidone MR，血漿中リスペリドンの曝露量に関する薬物動態パラメータ及び CL_{NR} との関係は日本人と白人で同様であった。



参照元：P01-101 試験治験総括報告書 Figure PK. 10

図 2.7.2-2 日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を単回経口投与したときの risperidone metabolic ratio と debrisoquine metabolic ratio との関係［RIS-P01-101 試験］

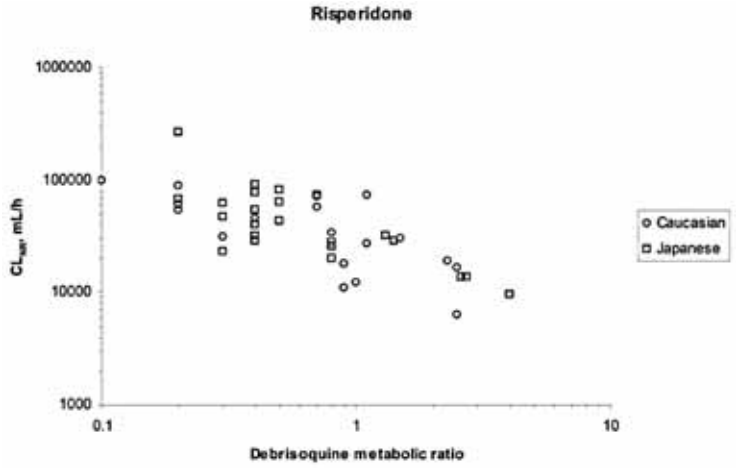
[a]: debrisoquine metabolic ratio：debrisoquine/4-hydroxy-debrisoquine 濃度比
<12.6: CYP2D6 の EM, ≥ 12.6: CYP2D6 の PM
[b]: risperidone metabolic ratio：$AUC_{\infty\ risperidone}/AUC_{\infty\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$ 比
≤1: リスペリドンの EM, >1: リスペリドンの PM



参照元：P01-101 試験治験総括報告書 Figure PK.11

図 2.7.2-3 日本人及び白人健康成人にリスペリドン 1 mg 錠を反復投与したときの血漿中活性成分及びリスペリドンの AUC_τ と debrisoquine metabolic ratio との関係［RIS-P01-101 試験］

左：血漿中活性成分の AUC_τ, 右：血漿中リスペリドンの AUC_τ



参照元：P01-101 試験治験総括報告書 Figure PK.12

図 2.7.2-4 日本人及び白人健康成人におけるリスペリドンの腎外クリアランス（CL_{NR}）と debrisoquine metabolic ratio との関係［RIS-P01-101 試験］

2.7.2.2.2 患者における薬物動態

2.7.2.2.2.1 国内試験：自閉性障害患者を対象とした試験

(1) RIS-AUT-JPN-01 試験（第 III 相試験）【評価資料 5.3.5.1.1】

小児及び青年の自閉性障害患者［薬物動態解析対象集団：二重盲検期；21 例，男性 16 例女性 5 例，年齢中央値 8.0 歳（範囲：5～17 歳），体重中央値 27.7 kg（範囲：15.8～64.6 kg），継続して実施された長期投与期；35 例，男性 26 例女性 9 例，年齢中央値 9.0 歳（範囲：5～17 歳），体重中央値 26.7 kg（範囲：15.8～67.2 kg）］に，本剤を体重に基づく可変用量で 1 日 0.25～3.0 mg，1 日 2 回（初日～3 日目は 0.25 mg 又は 0.5 mg を 1 日 1 回投与）反復経口投与した。

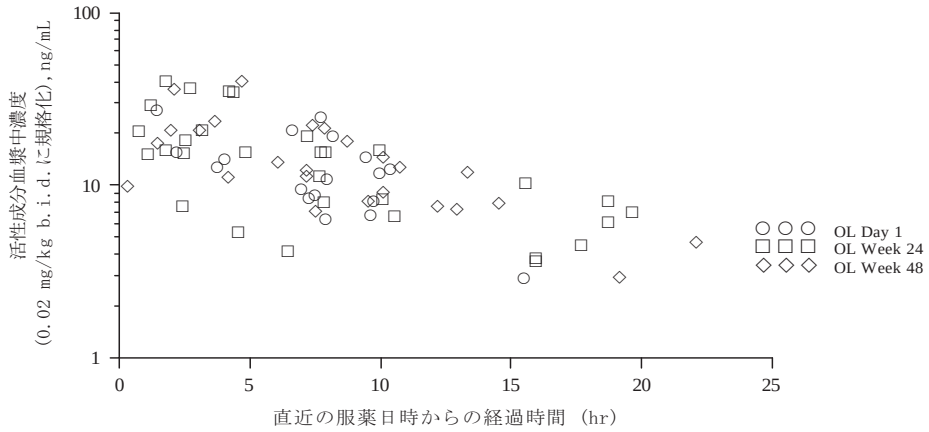
本試験は二重盲検期（8 週）及び非盲検長期投与期（48 週）から成り，OL Day 1（二重盲検期の最終評価時・長期投与期の 1 日目），OL Week 24（長期投与期 24 週）及び OL Week 48（長期投与期の最終評価時）に活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度を測定した【2.7.6.4 参照】。

1) 血漿中薬物濃度

採血直前の用量で規格化（1 mg b.i.d.）並びに体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中濃度について，各評価時点における投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0 時間以上 8 時間以内）及びトラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超 30 時間以内）の記述統計量を表 2.7.2-11 に示す。なお，薬物動態解析対象集団における採血直前の投与量は 0.25～3.0 mg/日（1 日 2 回投与）であった。

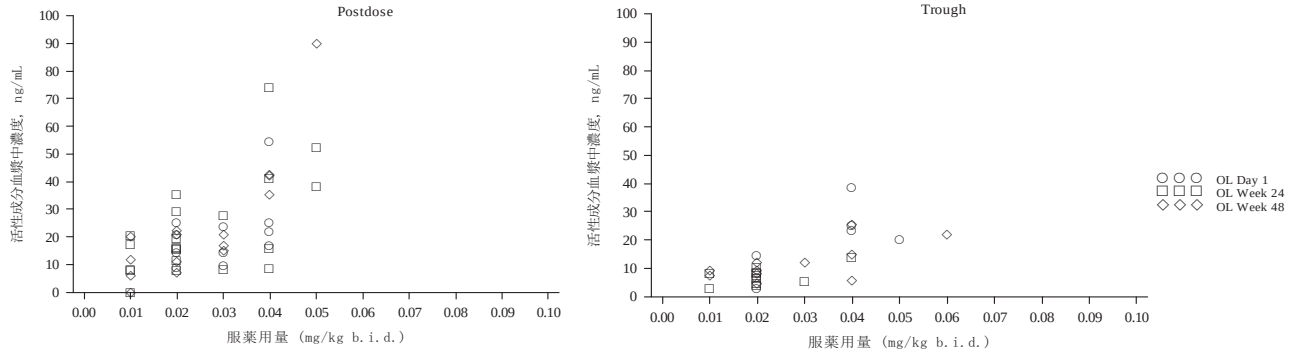
用量並びに体重あたりの用量で規格化した活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度の平均値は Day 1 の投与後濃度が Week 24 及び Week 48 と比較してわずかに低値であり，Week 24 のトラフ濃度が Day 1 及び Week 48 と比較してわずかに低値であったものの，いずれも Day 1，Week 24 及び Week 48 の評価時点間で大きな差異はなかった。また，血漿中活性成分濃度の経時推移についても Day 1，Week 24 及び Week 48 の評価時点間に差異は認められなかった（図 2.7.2-5）。

血漿中活性成分濃度は，投与後濃度及びトラフ濃度ともに，投与量の増加に伴っておおむね上昇した（図 2.7.2-6）。また，用量で規格化（1 mg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度は，低年齢の被験者では高値を示す傾向が認められたが，体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d.）したとき，その傾向は緩徐となった（図 2.7.2-7）。



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKCONC03

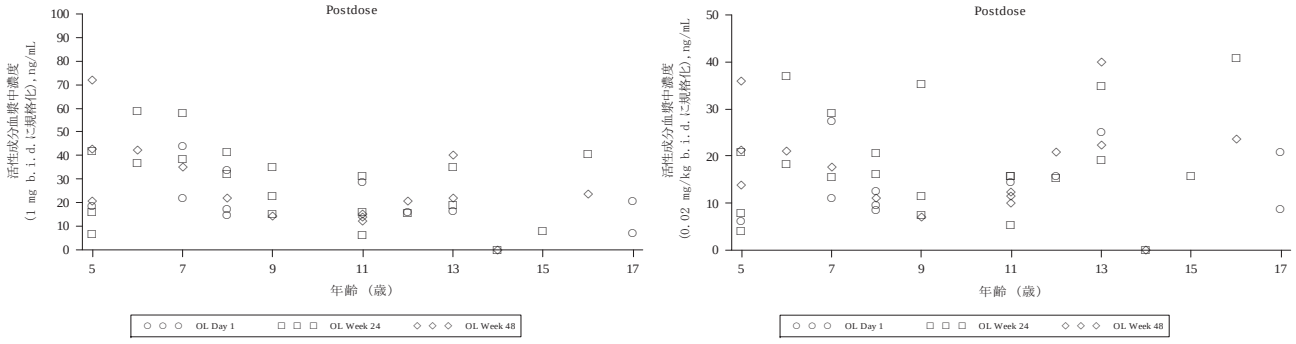
図 2.7.2-5 体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度の経時推移［RIS-AUT-JPN-01 試験］



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKCONC05

図 2.7.2-6 血漿中活性成分濃度と用量（mg/kg b.i.d.）との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］

左：投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0 時間以上 8 時間以内）
右：トラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超 30 時間以内）



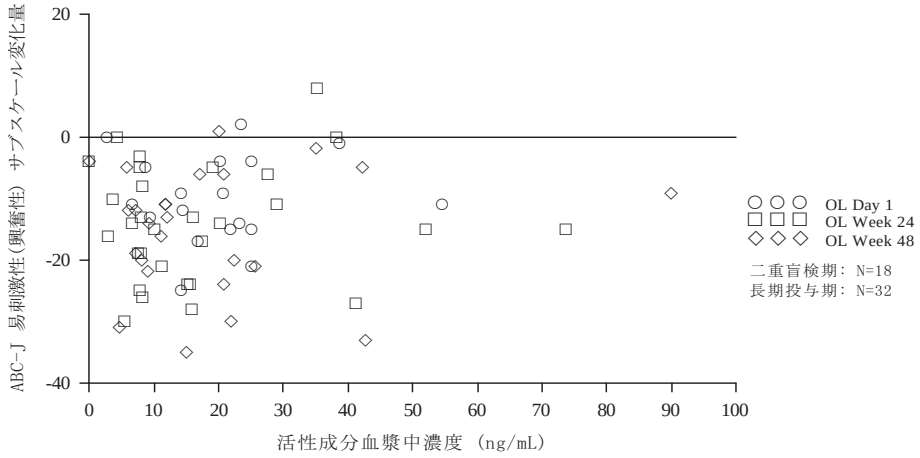
参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKCONC06,GPKCONC07

図 2.7.2-7 規格化（1 mg b.i.d.及び 0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度と年齢との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］

左：用量で規格化（1 mg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度（投与後濃度）
右：体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d）した血漿中活性成分濃度（投与後濃度）

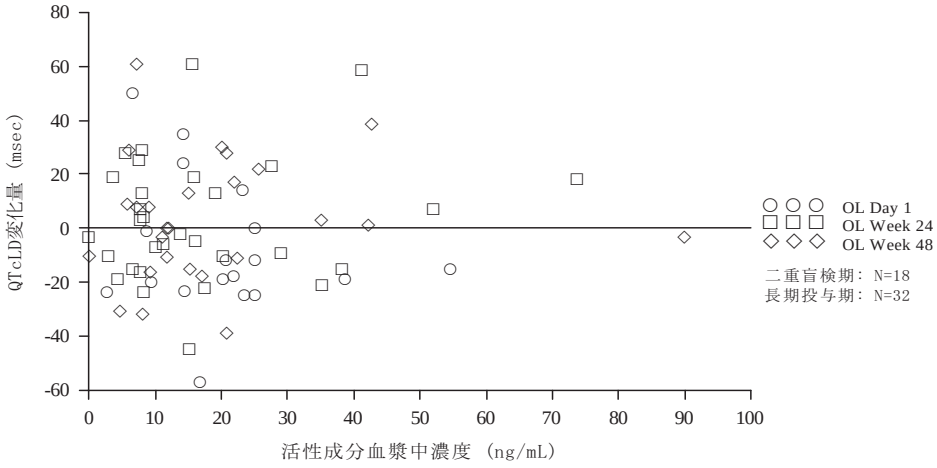
2) PK/PD 関係

血漿中活性成分濃度と有効性評価項目（ABC-J サブスケールスコアのベースラインからの変化量）及び安全性評価項目［心電図パラメータ QTcLD（線形回帰に基づく補正法による QT 補正間隔）のベースラインからの変化量］との関係を検討した。その結果，明らかな関連性は認められなかった（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKPD02

図 2.7.2-8 血漿中活性成分濃度と ABC-J サブスケールスコアのベースラインからの変化量との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKPD01

図 2.7.2-9 血漿中活性成分濃度と QTcLD のベースラインからの変化量との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］

2.7.2.2.2.2 海外試験：自閉性障害患者を対象とした試験

(1) RIS-BEL-21 試験（第 II 相試験）【参考資料 5.3.3.2.2】

小児の自閉性障害患者［6 例，男性 6 例，平均年齢 5.2 歳（範囲：4～8 歳），平均体重 22.1 kg（範囲：15.3～37 kg）］に本剤 0.015 mg/kg 又は 0.03 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した【2.7.6.3 参照】。血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-12 に示す。

活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度はそれぞれ投与後 1.01，1.01 及び 2.67 時間（平均値）までに C_{max} に達した。血漿中リスペリドン濃度は両投与量ともに約 2 時間の $t_{1/2}$ で消失し，6 例中 4 例は投与後 24 時間までに定量下限未満（BQL）に達した。血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンの AUC_{∞}は用量に比例して増加したものの，例数が限られていることから，明確な結論は得られなかった。

なお，リスペリドンに対する 9-OH-リスペリドンの AUC 比[1]（AUC 比 > 1）より，すべての被験者はリスペリドンの EM であると推定された。

(2) RIS-BEL-22 試験（第 II 相試験）【参考資料 5.3.5.2.1】

小児及び青年の自閉性障害患者［7 例，男性 4 例女性 3 例，年齢中央値 7 歳（範囲：3～14 歳），体重中央値 29.5 kg（範囲：17.6～36.0 kg）］に本剤を 0.01～0.12 mg/kg/日の可変用量（開始用量 0.01 mg/kg/日，最大用量 0.12 mg/kg/日）で 1 日 2 回反復経口投与したときの試験開始 28 日目に本剤投与前の血漿中活性成分濃度を測定した。

被験者 4 例から得られた試験日 28 日（採血時間は投与後 15.5～17.0 時間）の血漿中活性成分のトラフ濃度は 2.32～4.57 ng/mL であった（表 2.7.2-13）。なお，採血直前の投与量は 0.010 mg/kg/日～0.038 mg/kg/日（0.35 mg/日～0.8 mg/日）であった。

(3) RIS-USA-150 試験（第 III 相試験）【参考資料 5.3.3.2.3】

小児及び青年の自閉性障害患者［101 例，男性 82 例女性 19 例，年齢中央値 8 歳（範囲：5～16 歳），体重中央値 29.8 kg（範囲：16.0～163.1 kg）］に，本剤を体重に基づく可変用量で 1 日 2 回反復経口投与した。本試験は 3 パートから成り，Part 1［Part 1 の 8 週時又は Part 1 のプラセボノンレスポンダーの非盲検リスペリドン投与期の 8 週時（Part 2 の 4 カ月間非盲検期のベースライン）］，Part 2（Part 2 の 4 カ月間非盲検期の 16 週時）及び Part 3（Part 3 のランダム治療中止期終了時）の各来院時に活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度を測定した【2.7.6.5，2.7.6.6 参照】。

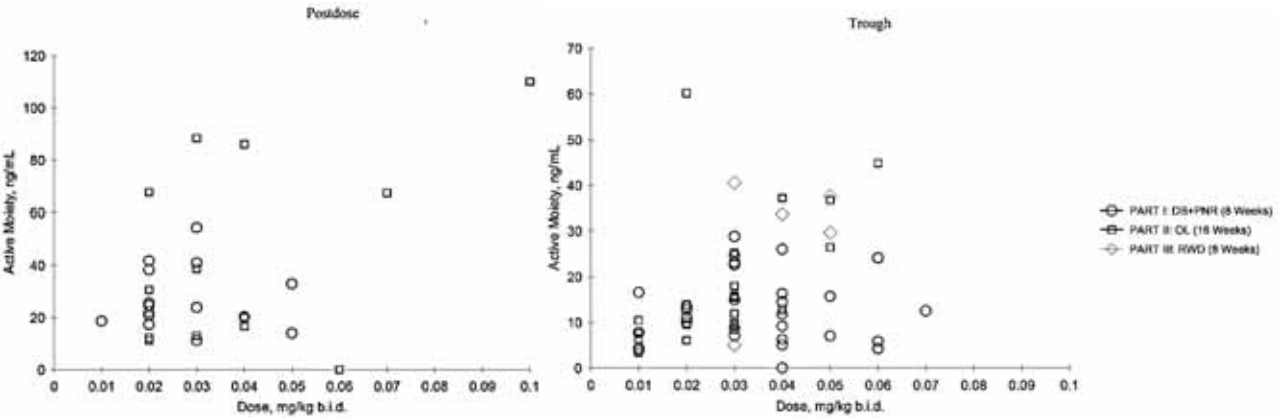
1) 血漿中薬物濃度

用量並びに体重あたりの用量で規格化（1 mg b.i.d 及び 0.02 mg/kg b.i.d.）した活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度の投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0～8 時間），並びに血漿中リスペリドンのトラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超～30 時間）は，それぞれ試験期間を通じて（各パートの最終評価時点間で）同程度であった（表

[1] $AUC_{9\text{-OH-risperidone}}$ /$AUC_{risperidone}$比

2.7.2-14）。Part 1 最終評価時の血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンのトラフ濃度は，Part 2 及び Part 3 最終評価時と比較して若干低値であったが，例数が限られていることから，明確な結論は得られなかった。なお，薬物動態解析対象集団における採血直前投与量は 0.5～4.0 mg/日（1 日 2 回投与）であった。

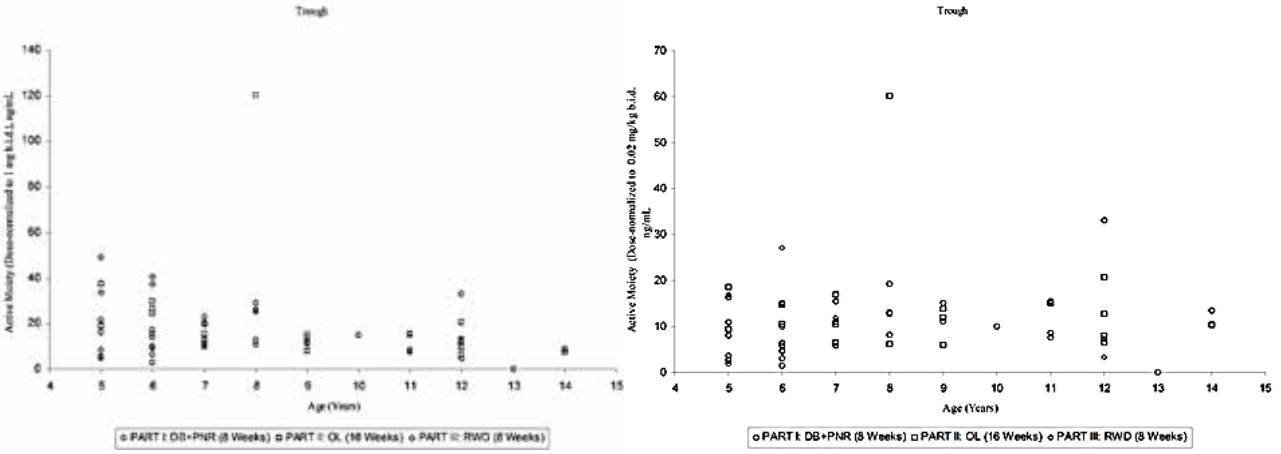
血漿中活性成分のトラフ濃度は投与量の増加に伴っておおむね上昇した（図 2.7.2-10）。血漿中活性成分の投与後濃度に，体重による規格化の有無にかかわらず，年齢との相関は認められなかった。トラフ濃度については，体重で規格化しない場合，低年齢で高値を示す傾向がみられたが，体重で規格化したとき，その傾向は認められなくなった（図 2.7.2-11）。



参照元：USA-150 試験 PK 報告書 Figure PK 19

図 2.7.2-10 血漿中活性成分濃度と用量（mg/kg b.i.d.）との関係［RIS-USA-150 試験］

左：投与後濃度，右：トラフ濃度



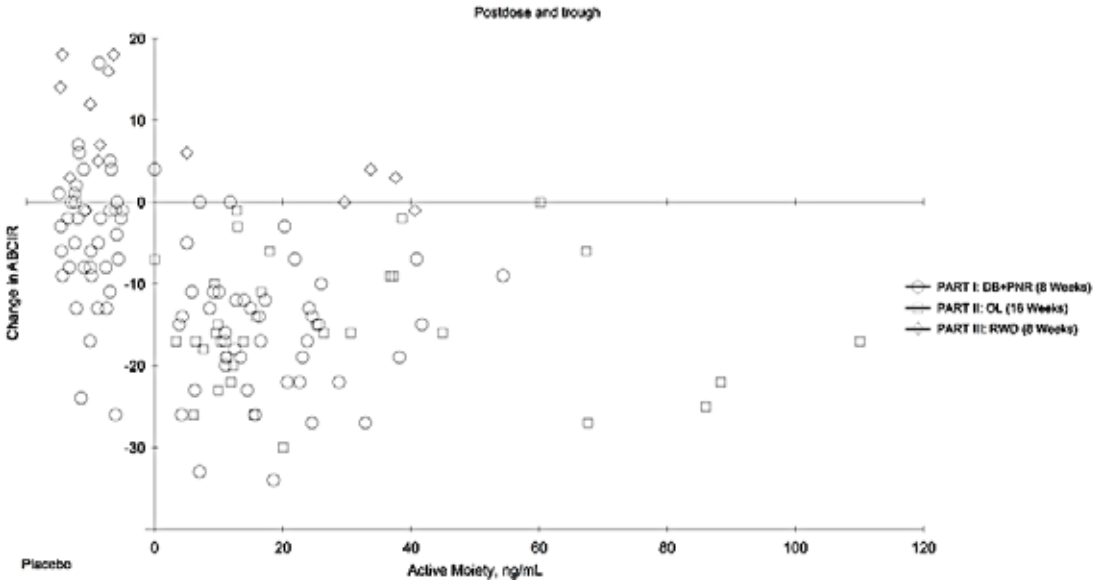
参照元：USA-150 試験 PK 報告書 Figure PK 20, Figure PK 21

図 2.7.2-11 規格化（1 mg b.i.d.及び 0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中活性成分のトラフ濃度と年齢との関係［RIS-USA-150 試験］

左：用量で規格化（1 mg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度
右：体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d）した血漿中活性成分濃度

2) PK/PD 関係

血漿中活性成分濃度と有効性評価項目（CGI[1] 及び ABCIR[2] のベースラインからの変化量）及び安全性評価項目（AIMS[3] 及び SARS[4] のベースラインからの変化量）の関係を検討した。その結果，明らかな関連性は認められなかった（ABC-IR のベースラインからの変化量：図 2.7.2-12）。



参照元：USA-150 試験 PK 報告書 Figure PKPD 10

図 2.7.2-12 血漿中活性成分濃度と ABCIR スコアのベースラインからの変化量との関係
［RIS-USA-150 試験］

プラセボ投与時の血漿中活性成分濃度については見やすくするため X 軸はランダムにプロット

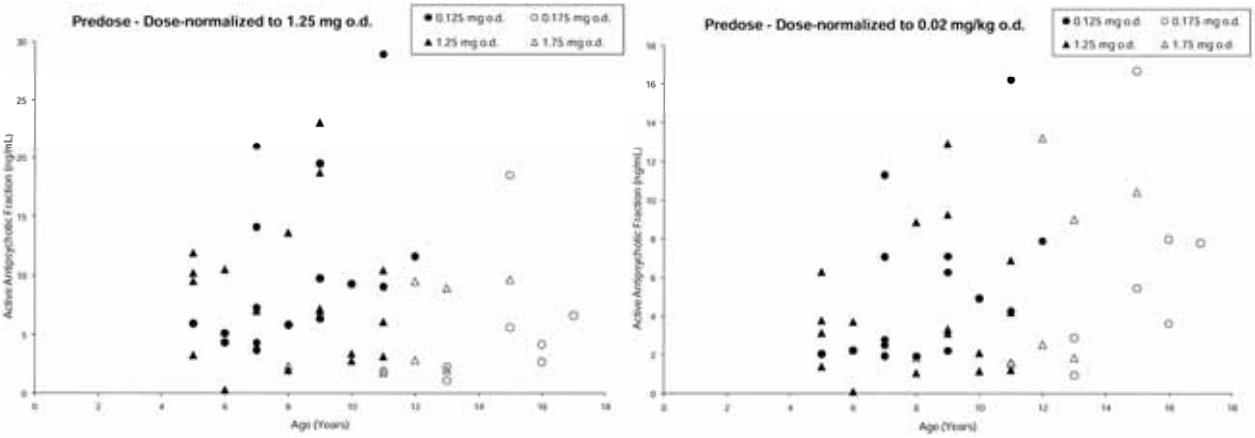
(4) RIS-AUT-4002 試験（第 IV 相試験）【参考資料 5.3.5.1.5】

小児及び青年の自閉性障害患者［96 例，男性 84 例女性 12 例，年齢中央値 9.0 歳（範囲：5～17 歳），体重中央値 32.5 kg（範囲：20～117 kg）］に，本剤を体重に基づく固定用量［20 kg 以上 45 kg 未満/低体重区分：0.125 mg/日（低用量群）及び 1.25 mg/日（高用量群），45 kg 以上/高体重区分：0.175 mg/日（低用量群）及び 1.75 mg/日（高用量群）］で反復経口投与したときの 6 週時の治験薬投与直前（トラフ時点）及び治験薬投与後（1 回目採血から少なくとも 1 時間以降の採血による投与後濃度）の血漿中薬物濃度を測定した【2.7.6.8 参照】。

用量で規格化（1.25 mg/日）した血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドン濃度は，低体重区分と比較して高体重区分で低値であったが，それぞれの体重区分において高用量群と低用量群の血漿中濃度は同程度であった。一方，体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg/日）した血漿中活性成分濃度は，すべての群（低体重区分並びに高体重区分における高用量群及び低用量群）で同程度であった（表 2.7.2-16）。

[1] CGI: Clinical global impression，臨床全般印象度
[2] ABCIR: Irritability subscale of Aberrant Behavior Checklist，異常行動チェックリストの易刺激性サブスコア
[3] AIMS: Abnormal involuntary movement scale，異常不随意運動評価尺度
[4] SARS: Simpson-angus rating scale，Simpson-angus 評価尺度

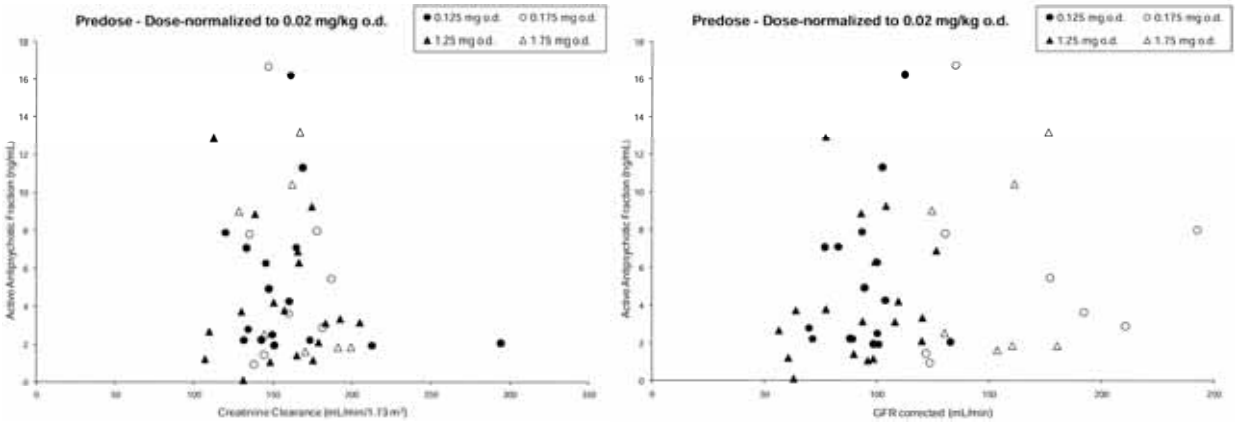
体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg/日）した血漿中活性成分のトラフ濃度に，年齢並びにクレアチニンクリアランス及び糸球体濾過速度の影響は認められなかった（それぞれ図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14）。



参照元：AUT-4002 試験 治験総括報告書 Attachments 2.15

図 2.7.2-13 規格化した血漿中活性成分のトラフ濃度と年齢との関係［RIS-AUT-4002 試験］

左：用量で規格化（1.25 mg/日）した血漿中活性成分濃度
右：体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg/日）した血漿中活性成分濃度



参照元：AUT-4002 試験 治験総括報告書 Attachments 2.17, 2.18

図 2.7.2-14 体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分のトラフ濃度（0.02 mg/kg/日）とクレアチニンクリアランス及び糸球体濾過速度との関係［RIS-AUT-4002 試験］

左：クレアチニンクリアランス（Schwartz 式による算出値）
右：補正糸球体濾過速度

2.7.2.2.2.3　海外試験：自閉性障害以外の疾患の患者を対象とした試験

(1) RIS-USA-160 試験（第 I 相試験）【参考資料 5.3.3.2.1】

精神疾患を有する小児［12 例，男性 8 例女性 4 例，年齢中央値 9.5 歳（範囲：6～11 歳），体重中央値 33.6 kg（範囲：20～61 kg）］及び青年［12 例，男性 8 例女性 4 例，年齢中央値 14.5 歳（12～16 歳），体重中央値 64.5 kg（範囲：33～92 kg）］患者に，本剤を 0.01～0.08 mg/kg/日

（最大 1 日用量：4 mg）の用量で 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの薬物動態を検討した【2.7.6.2 参照】。小児及び青年の投与量は，それぞれ 0.25～1.5 mg/日及び 0.75～1.75 mg/日（1 日 2 回）の範囲であり，体重で規格化した投与量は，それぞれ 0.024～0.074 mg/kg/日（平均値：0.049 mg/kg/日）及び 0.016～0.076 mg/kg/日（平均値：0.041 mg/kg/日）の範囲であった。

1) 血漿たん白結合

小児及び青年におけるリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿たん白非結合率を表 2.7.2-3 に示す。血漿たん白非結合率は小児と比較して青年で高値であり，リスペリドンでは統計学的に有意な差がみられたものの，その差は大きくなかった。

表 2.7.2-3 血漿たん白非結合率［RIS-USA-160 試験］

	小児 (n=12)				青年 (n=12)				p-value
	平均値	SD	%CV	中央値	平均値	SD	%CV	中央値	(ANOVA)
リスペリドン	11.7	2.6	22.2	11.4	14.7	4.2	28.6	14.8	0.049
9-OH-リスペリドン	25.0	5.5	22.0	24.1	29.1	7.4	25.4	28.4	0.142

参照元：USA-160 試験 治験総括報告書 Attachments 2.36 and 2.46
The p-value was calculated based on the difference between children and adolescents (original scale).

なお，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿たん白結合率を成人（リスペリドン：90%，9-OH-リスペリドン：77%）【1.8.1 添付文書案参照】と比較すると，小児及び青年ともにわずかに低値であった［リスペリドン：小児 88.3% 青年 85.3%，9-OH-リスペリドン：小児 75.0% 青年 70.9%］。

2) 薬物動態

小児及び青年における用量で規格化（1 mg, b.i.d.）並びに体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）した活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータ並びに青年に対する小児の薬物動態パラメータの平均値の比及びその 90%CI を表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示す。

用量で規格化（1 mg, b.i.d.）した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ については，血漿中リスペリドンは青年と比較して小児で若干高値（それぞれ 21%及び 15%）であり，9-OH-リスペリドンでは青年と比較して小児でそれぞれ 77%及び 60%高値であった。また，血漿中活性成分は青年と比較して小児で中等度に高値（それぞれ 44%及び 32%）を示した。一方，体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）したとき，血漿中活性成分及びリスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は青年と比較して小児で 17%～30%低値であった。また，血漿中 9-OH-リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ については小児と青年で同程度であった（表 2.7.2-4）。これらのことから，小児と青年の薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の差異は，年齢間の体重差により説明可能であることが示唆された。

小児における活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの腎クリアランスは，青年と比較して 40～45%低値であった（活性成分及び 9-OH-リスペリドンについては統計学的に有意であった）。しかしながら，体重で補正したときの活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの腎クリアランスは小児と青年で同程度であり，有意な差はみられなかった（表 2.7.2-5）。この

ことより，小児と青年との腎クリアランスの差は，主に年齢間の体重差により説明可能と考えられた。

以上より，小児と青年の活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の差異に関しては，年齢間の体重差に関連する腎クリアランスの差が要因の 1 つである可能性が示唆された。

表 2.7.2-4 小児及び青年患者にリスペリドンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ［RIS-USA-160 試験］

	小児		青年				
パラメータ*	平均値	(SD)	平均値	(SD)	小児/青年比 (90%CI)		p 値
活性成分							
$C_{max,ss}$, ng/mL							
1 mg b.i.d.	40.3	(14.6)	28.4	(12.5)	144.05	(107.87 – 192.37)	0.041
0.04 mg/kg/day	28.2	(12.4)	38.5	(26.6)	83.16	(55.18 – 125.33)	0.448
$C_{min,}$ ng/mL							
1 mg b.i.d.	16.2	(6.1)	15.2	(8.7)	116.72	(81.50 – 167.16)	0.468
0.04 mg/kg/day	11.4	(5.0)	20.7	(16.3)	67.40	(41.83 – 108.58)	0.169
$AUC_{\tau,ss}$, ng.h/mL							
1 mg b.i.d.	316	(106)	254	(131)	131.93	(98.06 – 177.49)	0.123
0.04 mg/kg/day	221	(87)	347	(263)	76.09	(49.97 – 115.87)	0.277
CL/F, mL/min	60.4	(22.2)	82.1	(37.5)	76.96	(57.41 – 103.16)	0.139
CL/F, mL/min.kg	1.75	(0.71)	1.56	(1.04)	131.36	(86.25 – 200.06)	0.277
リスペリドン							
$C_{max,ss,}$ ng/mL							
1 mg b.i.d.	17.1	(10.1)	15.5	(13.6)	121.11	(69.71 – 210.79)	0.556
0.04 mg/kg/day	12.4	(9.0)	22.5	(23.9)	70.02	(35.75 – 137.10)	0.372
C_{min}, ng/mL							
1 mg b.i.d.	2.63	(3.18)	5.63	(7.90)	59.57	(25.79 – 137.55)	0.299
0.04 mg/kg/day	2.06	(2.68)	8.61	(13.10)	40.09	(15.69 – 102.45)	0.109
$AUC_{\tau,ss}$, ng.h/mL							
1 mg b.i.d.	114	(72)	127	(137)	114.69	(58.06 – 226.54)	0.731
0.04 mg/kg/day	87.5	(61.5)	190	(235)	71.68	(30.99 – 165.81)	0.500
CL/F, mL/min	224	(147)	301	(244)	87.34	(44.52 – 171.34)	0.732
CL/F, mL/min.kg	6.11	(4.15)	6.51	(6.72)	139.52	(60.33 – 322.65)	0.500
9-OH-リスペリドン							
$C_{max,ss}$, ng/mL							
1 mg b.i.d.	24.5	(10.7)	13.4	(4.3)	177.05	(138.19 – 226.85)	0.001
0.04 mg/kg/day	16.7	(6.8)	16.8	(8.8)	102.23	(76.25 – 137.05)	0.898
$C_{min,}$ ng/mL							
1 mg b.i.d.	13.0	(5.3)	9.20	(3.89)	140.68	(106.20 – 186.34)	0.049
0.04 mg/kg/day	8.98	(3.58)	11.7	(6.9)	81.19	(57.25 – 115.15)	0.317
$AUC_{\tau,ss}$, ng.h/mL							
1 mg b.i.d.	222	(98)	136	(48)	159.46	(124.18 – 204.76)	0.004
0.04 mg/kg/day	152	(58)	172	(94)	92.07	(68.15 – 124.39)	0.642
CL/F, mL/min	88.3	(32.8)	136	(39)	63.67	(49.72 – 81.53)	0.005
CL/F, mL/min.kg	2.52	(1.00)	2.37	(1.01)	108.68	(80.40 – 146.90)	0.640

参照元：USA-160 試験 治験総括報告書 Attachments 2.27~ 2.32, 2.43~2.45, 2.50~53

*1 mg b.i.d.及び 0.04 mg/kg/日に規格化；リスペリドンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び CL/F（小児：n＝9，青年：n＝11）を除き，小児，青年ともに n＝12；統計解析は対数変換値で実施；p 値は幾何平均値の小児/青年比に基づく。SD：標準偏差

表 2.7.2-5 小児及び青年患者にリスペリドンを反復経口投与したときのクリアランス及び尿中排泄［RIS-USA-160 試験］

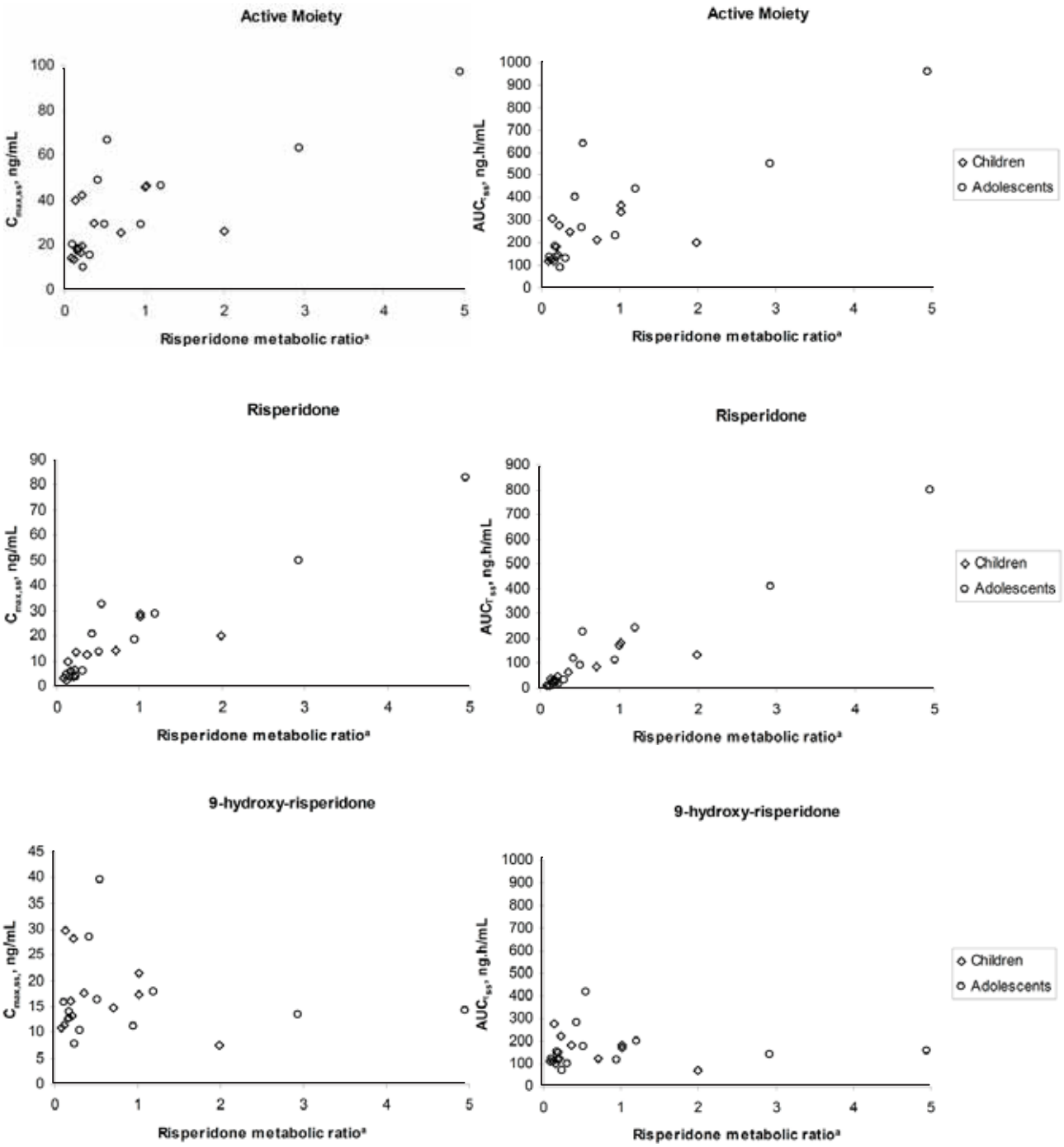
	小児		青年			
パラメータ	平均値	(SD)	平均値	(SD)	小児/青年比 (90%CI)	p 値
活性成分						
$\%D_{ren}$	27	(10)	33	(10)	-	-
CL_R, mL/min	15.6	(7.4)	26.0	(11.5)	60.27 (43.00 – 84.48)	0.017
CL_R, mL/min.kg	0.460	(0.225)	0.498	(0.312)	103.84 (66.10 – 163.14)	0.887
リスペリドン						
$\%D_{ren}$	4.3	(3.8)	7.4	(6.7)	-	-
CL_R, mL/min	8.90	(7.88)	13.4	(6.3)	56.73 (34.26 – 93.94)	0.067
CL_R, mL/min.kg	0.220	(0.130)	0.271	(0.214)	89.90 (48.77 – 165.71)	0.766
CL_{NR}, mL/min.kg	5.89	(4.13)	6.2	(6.56)	-	-
9-OH-リスペリドン						
$\%D_{ren}$	23	(9)	26	(9)	-	-
CL_R, mL/min	18.6	(7.5)	33.9	(12.8)	54.71 (40.98 – 73.03)	0.002
CL_R, mL/min.kg	0.544	(0.231)	0.620	(0.318)	94.26 (65.11 – 136.46)	0.786

参照元：USA-160 試験 治験総括報告書 Attachments 2.33, 2.34, 2.35, 2.47, 2.48
リスペリドンの CL_R 及び CL_{NR}（小児：n＝9，青年：n＝11）を除き，小児，青年ともに n＝12；統計解析は対数変換値で実施；p 値は幾何平均値の小児/青年比に基づく。

3) CYP2D6 遺伝子多型と薬物動態との関係

血漿中 9-OH-リスペリドンに対する血漿中リスペリドンの AUC 比（risperidone MR：$AUC_{\tau,ss\ risperidone}/AUC_{\tau,ss\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$）に基づく CYP2D6 表現型は，小児 12 例中 3 例及び青年 12 例中 3 例が PM（AUC 比>1）で，それ以外は EM（AUC 比≦1）であった。なお，遺伝子型から予測した CYP2D6 表現型は，小児 11 例中 1 例及び青年 11 例中 2 例が PM で，小児 11 例中 10 例及び青年 11 例中 9 例が EM であった。

体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）した血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの曝露量に関する薬物動態パラメータと risperidone MR の関係を検討した（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$：図 2.7.2-15）。その結果，血漿中 9-OH-リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ と risperidone MR との間に明らかな相関はみられなかった。一方，血漿中リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ には risperidone MR の上昇に伴った増加が認められた。血漿中活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ にも同様な傾向はみられたものの明確ではなかった。



参照元：USA-160 試験 治験総括報告書 Attachment 2.40，2.41，2.42

図 2.7.2-15 体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）した薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）と risperidone metabolic ratio との関係［RIS-USA-160 試験］

左：$C_{max,ss}$，右：$AUC_{\tau,ss}$

[a]: risperidone metabolic ratio：$AUC_{\tau,ss\ risperidone}/AUC_{\tau,ss\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$ 比
≤1: リスペリドンの EM，> 1: リスペリドンの PM

(2) RIS-INT-41 試験（第 III 相試験）【参考資料 5.3.5.4.1】

精神疾患を有する小児及び青年患者［504 例，男性 419 例女性 85 例，年齢中央値 10 歳（範囲：4～14 歳），体重中央値 33.3 kg（範囲：13.6～87.8 kg）］に本剤を 0.02～0.06 mg/kg/日の可変用量で 1 日 1 回 1 年間反復経口投与したとき（平均 1 日用量：1.59 mg）の 4 週，6 カ月及び 12

カ月並びに最終評価時（12 カ月及び中止時）のトラフ時点（前回投与の 24 時間後又は投与直前）の活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度を測定した【2.7.6.10 参照】。

1) 血漿中濃度

活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度は，治験期間を通じてほぼ一定であった（表 2.7.2-18）。血漿中濃度が得られた全被験者の体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）した血漿中濃度及び採血時間を用いてプロットした結果，血漿中活性成分濃度は約 24 時間の半減期（$t_{1/2}$）で消失することが示された（図 2.7.2-16）。この値は RIS-P01-101 試験で得られた値（表 2.7.2-2）と同程度であった。

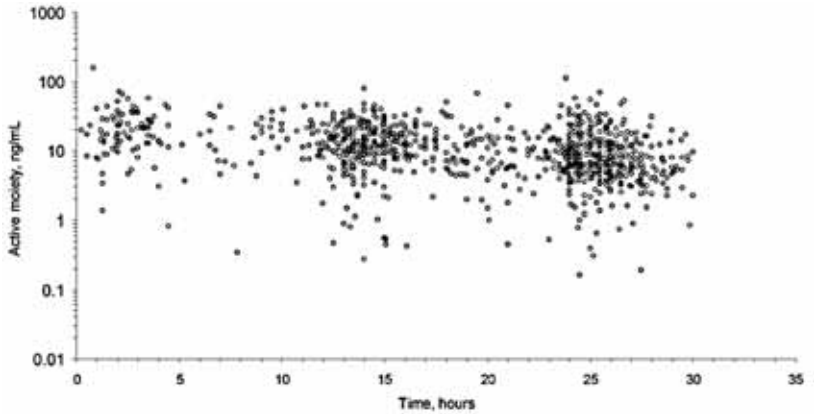
2) 血漿中濃度／薬力学（安全性）

血漿中活性成分濃度と治験期間中で最も多かった有害事象であった傾眠の発現との関連を検討した。治験期間中に傾眠が 1 回以上報告された被験者（n=346）と報告されなかった被験者（n=820）とで血漿中活性成分濃度に大きな差異はなかった［それぞれの平均値(SD)，9.75 (9.15) ng/mL 及び 12.5 (10.9) ng/mL］。

3) メチルフェニデート併用の影響

治験期間中に最も多く併用されたメチルフェニデート（アセトアミノフェンを除く）について，血漿中活性成分濃度に及ぼす影響を検討した。メチルフェニデートは 10%以上の被験者で併用された（72 例/504 例，メチルフェニデート塩酸塩：12.3%，メチルフェニデート：2.0%）。

メチルフェニデート併用群と非併用群の血漿中活性成分濃度は同程度であった［それぞれの平均値(SD)は，10.4 (7.7) ng/mL, n=170 及び 11.9 (10.9) ng/mL, n=996］。よって，メチルフェニデートの併用は血漿中活性成分濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。なお，本剤の平均 1 日投与量は両群で同程度であった［併用群：0.044 mg/kg/日(0.004～0.064 mg/kg/日)，非併用群：0.041 mg/kg/日(0.004～0.103 mg/kg/日］。



参照元：INT-41 試験 治験総括報告書 Display PK.4

図 2.7.2-16 血漿中活性成分濃度（0.04 mg/kg/日に規格化）－採血時間
［RIS-INT-41 試験］

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 血漿中薬物濃度

日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d. 又は 0.04 mg/kg/日）した投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0 時間以上 8 時間以内）及びトラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超 30 時間以内）の記述統計量を，日本人及び外国人の健康成人に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度データ（RIS-P01-101 試験，0.04 mg/kg/日に規格化）とともにそれぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。また，日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d. 又は 0.04 mg/kg/日）した投与後濃度及びトラフ濃度の個別値をそれぞれ図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18 に示す。

本剤を反復経口投与したとき，試験期間（RIS-AUT-JPN-01 試験：二重盲検期 8 週及び非盲検長期投与期 48 週，RIS-USA-150 試験：Part 1 から Part 3 の 32 週，RIS-INT-41 試験：1 年間）を通じて，用量規格化した血漿中活性成分濃度（治験薬投与後及びトラフ濃度）に評価時点間で大きな差はなく，反復経口投与により予測し得ない蓄積は生じないことが示唆された。また，日本人及び外国人の健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度データからも予期し得ない蓄積は生じないことが示された。

血漿中薬物濃度の試験間比較にあたっては，投与方法の違い（1 日 2 回投与及び 1 日 1 回投与）及び採血直前投与から採血までの時間の違いを考慮する必要があるが，本剤を反復経口投与したときの体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分の治験薬投与後及びトラフ濃度は，日本人の小児及び青年の自閉性障害患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）と外国人の小児及び青年患者［RIS-BEL-22 試験，RIS-USA-150 試験及び RIS-AUT-4002 試験（自閉性障害患者），RIS-USA-160 試験（精神疾患患者）並びに RIS-INT-41 試験（行為障害及びその他の破壊的行動障害患者）］，並びに日本人及び外国人の健康成人（RIS-P01-101 試験）で大きな差異はなかった。また，小児と青年患者の間で用量規格化（0.04 mg/kg/日）した血漿中活性成分の薬物動態パラメータ（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の平均値に若干の差がみられたものの（RIS-USA-160 試験），小児の血漿中活性成分の投与後濃度及びトラフ濃度は青年患者における濃度値の分布の範囲内にあった。

以上より，本剤を反復経口投与したときの体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分濃度に，小児及び青年患者と成人で大きな差異はないことが示唆された。

表 2.7.2-6 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の投与後濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

試験	来院日	例数	血漿中濃度，用量規格化値 (ng/mL)				直前投与から採血までの時間 (h)
			平均値	(SD)	中央値	(最小値 – 最大値)	
小児及び青年患者，1 日 2 回投与							
RIS-AUT-JPN-01 [a]							
OL Day 1		11	14.6	(7.05)	12.6	(6.32 - 27.4)	0 - 8
OL Week 24		21	18.4	(11.3)	15.8	(BQL - 40.7)	0 - 8
OL Week 48		15	17.9	(10.5)	17.6	(BQL - 40.0)	0 - 8
RIS-USA-150 [a]							
Part 1		15	22.9	(11.6)	21.9	(5.57 - 41.7)	0 - 8
Part 2		12	26.5	(20.2)	20.6	(8.32 - 67.6)	0 - 8
RIS-USA-160 [b]							
end 7 days OL		12 [c]	21.0	(10.1)	17.3	(11.1 - 45.6)	4
		12 [d]	34.0	(26.4)	24.6	(9.68 - 97.3)	4
小児及び青年患者，1 日 1 回投与							
RIS-INT-41 [b]	Week 4	32	20.7	(13.1)	18.2	(BQL - 51.0)	0 - 8
	6 Months	30	23.6	(16.4)	18.8	(0.830 - 70.3)	0 - 8
	12 Months	39	22.7	(26.2)	15.4	(0.340 - 158)	0 - 8
健康成人，1 日 1 回投与							
RIS-P01-101 [b]	日本人 [e]	24	26.4	(7.7)	26.4	(12.9 - 45.9)	4
	白人 [f]	24	31.8	(10.5)	31.8	(18.2 - 68.7)	4

OL: 非盲検期，BQL: 定量下限未満
a: 0.02 mg/kg b.i.d.に規格化，b: 0.04 mg/kg/日に規格化，c: 小児，投与後 4 時間値，d: 青年，投与後 4 時間値
e: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 4 時間値を，日本人平均体重 56.8 kg（1 日投与量 0.018 mg/kg）を用いて規格化
f: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 4 時間値を，白人平均体重 64.1 kg（1 日投与量 0.016 mg/kg）を用いて規格化

表 2.7.2-7 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分のトラフ濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化(ng/mL)］

試験	来院日	例数	血漿中濃度，用量規格化値 (ng/mL)				直前投与から採血までの時間 (h)
			平均値	(SD)	中央値	(最小値 – 最大値)	
小児及び青年患者，1 日 2 回投与							
RIS-AUT-JPN-01 [a]							
OL Day 1		7	10.8	(5.44)	11.7	(2.91 - 19.4)	>8 - 30
OL Week 24		10	7.45	(3.70)	6.78	(3.66 - 16.1)	>8 - 30
OL Week 48		11	9.54	(4.42)	8.19	(2.92 - 18.1)	>8 - 30
RIS-USA-150 [a]							
Part 1		30	9.64	(6.52)	8.39	(1.40 - 33.1)	>8 - 30
Part 2		21	13.7	(11.5)	10.6	(6.02 - 60.2)	>8 - 30
Part 3		5	14.8	(8.58)	15.0	(3.35 - 27.1)	>8 - 30
RIS-BEL-22 [b]							
OL end 4 week		4	-	-	-	(2.44 - 11.8)	15.5 - 17.0
RIS-USA-160 [b]							
end 7 days OL		12 [c]	11.7	(5.27)	12.9	(5.25 - 20.0)	12
		12 [d]	20.8	(16.4)	14.6	(5.32 - 56.3)	12
小児及び青年患者，1 日 1 回投与							
RIS-AUT-4002 [b]	Week 6	49	9.98	(8.15)	6.62	(0.185 - 33.4)	Predose
RIS-INT-41 [b]	Week 4	367	11.4	(9.87)	8.23	(BQL - 68.1)	>8 - 30
	6 Months	318	12.3	(11.0)	9.96	(BQL - 111)	>8 - 30
	12 Months	273	11.6	(9.46)	9.22	(BQL - 57.5)	>8 - 30
健康成人，1 日 1 回投与							
RIS-P01-101 [b]	日本人 [e]	24	8.29	(2.95)	7.66	(4.32 - 18.5)	24
	白人 [f]	24	10.7	(3.64)	10.9	(3.87 - 18.4)	24

OL: 非盲検期，BQL: 定量下限未満
a: 0.02 mg/kg b.i.d.に規格化，b: 0.04 mg/kg/日に規格化，c: 小児，投与後 12 時間値，d: 青年，投与後 12 時間値
e: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 24 時間値を，日本人平均体重 56.8 kg（1 日投与量 0.018 mg/kg）を用いて規格化
f: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 24 時間値を，白人平均体重 64.1 kg（1 日投与量 0.016 mg/kg）を用いて規格化

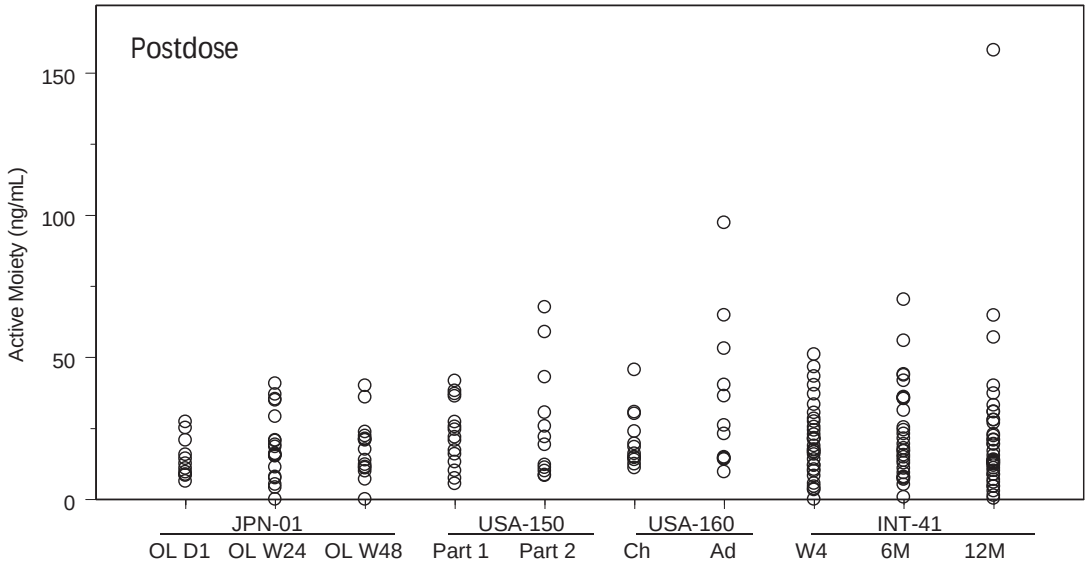


図 2.7.2-17 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の投与後濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

投与後濃度：直前投与から採血までの時間が 0 時間以上 8 時間以内
JPN-01 試験，USA-150 試験 (b.i.d.)：0.02 mg/kg b.i.d.に規格化
USA-160 試験 (b.i.d.)，INT-41 試験 (q.d.)：0.04 mg/kg/日に規格化
USA-160 試験：投与後 4 時間の濃度値，Ch：小児患者，Ad：青年患者

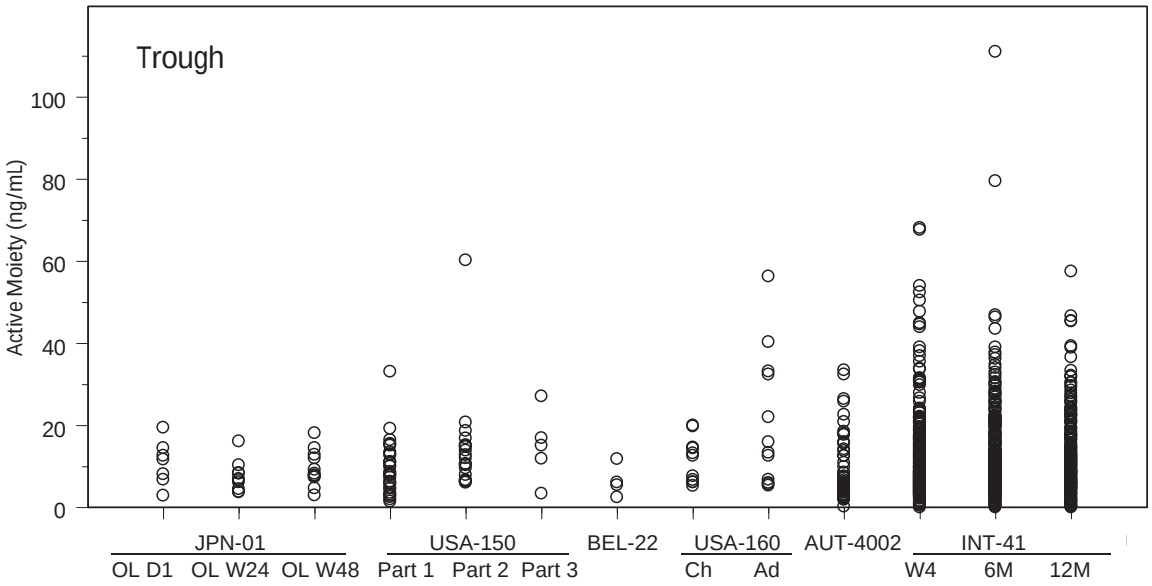


図 2.7.2-18 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分のトラフ濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

トラフ濃度：直前投与から採血までの時間が 8 時間超 30 時間以内
JPN-01 試験，USA-150 試験 (b.i.d.)：0.02 mg/kg b.i.d.に規格化
BEL-22 試験 (b.i.d.)，USA-160 試験 (b.i.d.)，AUT-4002 試験 (q.d.)，INT-41 試験 (q.d.)
：0.04 mg/kg/日に規格化
BEL-22 試験：直前投与から採血までの時間 15.5~17.0 時間
USA-160 試験：投与後 12 時間の濃度値，Ch：小児患者，Ad：青年患者
AUT-4002 試験：治験薬投与直前の採血

2.7.2.3.1.2 用量比例性

被験者数が限られていることから明確な結論は得られないものの，小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度に用量に伴う増加（RIS-AUT-JPN-01 試験：図 2.7.2-6，RIS-USA-150 試験：図 2.7.2-10），血漿中活性成分の AUC_{∞}に用量に比例した増加（RIS-BEL-21 試験：表 2.7.2-12）がみられた。

なお，健康成人男性に本剤 0.25～2 mg を単回経口投与したときの血漿中リスペリドン並びに 9-OH-リスペリドンの C_{max}及び AUC_{last}に用量に比例した増加が認められている【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1% 資料概要 167 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】。

2.7.2.3.1.3 分布（血漿たん白結合）

小児及び青年患者におけるリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿たん白非結合率は，小児と比較して青年で若干高値であった。【2.7.2.2.2.3(1)1) 参照】。なお，小児及び青年患者におけるリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿たん白結合率は，成人（リスペリドン：90%，9-OH-リスペリドン：77%）【1.8.1 添付文書案参照】と比較してわずかに低値であった。

しかしながら，いずれの差についても軽微であり，その差が小児，青年及び成人の間のリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.1.4 母集団薬物動態解析【参考資料 5.3.3.5.1】

海外臨床試験［薬物動態試験 2 試験（RIS-BEL-21 試験及び RIS-USA-160 試験），第 III 相試験 4 試験[1]（RIS-USA-93 試験，RIS-CAN-19 試験，RIS-INT-41 試験及び RIS-USA-150 試験）］において，自閉性障害，行為障害及びその他の破壊的行動障害又は精神疾患を有する小児及び青年患者［638 例，年齢中央値 9 歳（範囲：3～16 歳），体重中央値 35.3 kg（15.3～99.8 kg），クレアチニンクリアランス[2] 中央値 108 mL/min（67.9～130 mL/min）］に本剤を経口投与したときの活性成分及びリスペリドンの血漿中濃度データ（それぞれ，553 例 1103 ポイント及び 527 例 1062 ポイント）を用いて，非線形混合効果モデル（NONMEM）により，母集団薬物動態（POP-PK）解析を実施した。

本剤を投与したときの血漿中活性成分及びリスペリドンの薬物動態モデルを図 2.7.2-19 に示す。一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより，本剤を経口投与したときの血漿中活性成分及びリスペリドンの薬物動態を説明することが可能であった。

本剤を経口投与したとき，活性成分又はリスペリドンはデポコンパートメント（コンパートメント 1）から一次過程［一次吸収速度定数 K_{12} (KA)］で中枢コンパートメント（コンパートメント 2）に流入する。活性成分又はリスペリドンの分布は，末梢コンパートメント（コンパートメント 3）及び中枢コンパートメントと末梢コンパートメントの間の移行を示す一次速度定数 K_{23} 及び K_{32} を用いて表された。中枢コンパートメントに入ったリスペリドンは一部 9-OH-リスペリドンに水酸化及び一部は他の代謝物に変換されて消失する（一次消失速度定数 K_{20}）。一方，活

[1] RIS-USA-93 及び RIS-CAN-19 試験：本 CTD 未収載の精神疾患を有する患者を対象とした海外第 III 相試験
[2] Schwartz 式を用いて算出

性成分の消失は（主にリスペリドン及び限られた範囲で 9-OH-リスペリドンの）代謝及び（9-OH-リスペリドンの）腎排泄であることから，活性成分の K_{20} は両方の経路を表す速度定数である。なお，解析には以下のモデルパラメータを用いた：みかけの腎外（代謝）クリアランス（CL_{NR}/F），みかけの腎クリアランス（CL_R/F），みかけの全身クリアランス（$CL/F = K_{20}\times V_2/F = CL_{NR}/F + CL_R/F$），みかけの分布容積（$V_2/F=Vc/F$，$V_3/F=Vp/F$）及びみかけのコンパートメント間のクリアランス（$Q/F = K_{23}\times V_2/F = K_{32}\times V_3/F$）。

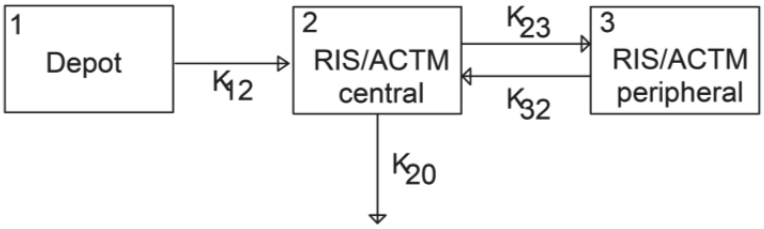


図 2.7.2-19 リスペリドンの POP-PK モデル

1 = デポコンパートメント；2 =中枢コンパートメント；3 =末梢コンパートメント
RIS = リスペリドン；ACTM = 活性成分
K_{12} = 一次吸収速度定数；K_{20} = 一次消失速度定数
K_{23},K_{32} =中枢コンパートメントと末梢コンパートメント間の一次移行速度定数

共変量解析[1]の結果，本剤を投与したときの活性成分の薬物動態に影響を及ぼす因子として，年齢，クレアチニンクリアランス（CRCL）及び試験（RIS-BEL-21 試験）がモデルに組み込まれた。

(1) 活性成分

血漿中活性成分の母集団薬物動態パラメータ及び最終モデルを表 2.7.2-8 に示す。

活性成分の吸収速度定数 KA は 3.96 h^{-1}，中枢コンパートメント（Vc/F）及び末梢コンパートメント（Vp/F）のみかけの分布容積はそれぞれ 59.3 L 及び 135 L，みかけのコンパートメント間のクリアランス Q/F は 4.85 L/h と算出された。年齢 9 歳（中央値）及びクレアチニンクリアランス 108 mL/min（中央値）のみかけの全身クリアランスは 3.75 L/h［みかけの腎クリアランス（CL_R/F：1.26 L/h）とみかけの腎外クリアランス（CL_{NR}/F：2.49 L/h）の和］であった。

みかけの腎クリアランス（CL_R/F）に対してはクレアチニンクリアランス（CRCL）が，みかけの腎外クリアランス（CL_{NR}/F）に対しては年齢が統計学的に有意な共変量であった。年齢 9 歳及びクレアチニンクリアランス 108 mL/min の患者では，みかけの全身クリアランスの 34%が腎クリアランスによるものであった。活性成分のみかけの腎クリアランスはクレアチニンクリアランス（mL/min）と比例関係にあり，比例係数は 0.0117 と推定された。最終モデルでは，みかけの全身クリアランスと中枢コンパートメントの分布容積との間の相関関係をモデルに組み込んだ。なお，相対的バイオアベイラビリティ（F1）に対する統計学的に有意な共変量として RIS-BEL-

[1] 検討した因子：性別 (SEX)，人種 (RACE：White, Not Hispanic or Latino/Black, of African heritage or African American/White, Hispanic or Latino/Asian/Other)，年齢 (AGE)，体重 (WT)，身長 (HT)，血清クレアチニン(CRT)，クレアチニンクリアランス (CRCL)，Lean body mass (LBM)，Body mass index (BMI)，Body surface area (BSA)，試験 (STU)

21 試験が組み込まれたが，当該試験に組み入れられた被験者数が少なかったことが要因の一つとしてと考えられた。

表 2.7.2-8 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値（活性成分）

母集団薬物動態パラメータ	推定値 (RSE) [b]	IIV [a] (RSE) [b]
KA (1/h)	3.96 (29.5)	-
CL_{NR}/F (L/h)	2.49 (26.5)	39.9 (15.1)
CL_R/F (L/h)	1.26	
CL/F (L/h)	3.75	
CL_{NR}/F ~ AGE	0.512 (30.5)	
Q/F (L/h)	4.85 (16.4)	48.0 (51.7)
Vc/F (L)	59.3 (10.4)	66.5 (36.2)
Vp/F (L)	135 (27.3)	-
CL_R/F ~ CRCL [c]	0.0117 (52.5)	
F1 for STU(21)	1.99 (16.3)	
Corr ($\eta_{CL/F}$, $\eta_{Vc/F}$) [d]	0.653 (28.0)	
Residual variability (% CV)		
Sparse Data	55.2 (9.87)	
Rich Data	14.6 (24.6)	

[a]：IIV (inter-individual variability)；指数誤差モデルを用いて算出，%CV として示す
[b]：RSE；相対的標準誤差 (100% x SE/estimate)
[c]：CL_R/F と CRCL は比例関係，その比例係数
[d]：CL/F と Vc/F の相関

最終モデル（被験者 j における共変量と薬物動態パラメータ典型値 (TV) の関係）：

$TVCL_{NR}/F_j=2.49*(AGE/9)^{0.512}$

$TVCL_R/F_j=CRCL*0.0117$

(2) リスペリドン

推定された血漿中リスペリドンの母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に示す。

リスペリドンの主消失経路は CYP2D6 による 9-OH-リスペリドンへの代謝であることから，NONMEM を用いた解析では mixture model を用いて，各表現型 EM，intermediate metabolizer (IM) 及び PM におけるパラメータ値を推定した。それぞれの表現型で肝代謝能が異なることから，肝初回通過効果の差異に伴う絶対的バイオアベイラビリティが異なると予測された。しかしながら，静脈内投与時の血漿中リスペリドン濃度データが得られていないことから，経口投与時のバイオアベイラビリティが算出できなかったため，相対的バイオアベイラビリティ（F1）に対して，表現型の影響を組み込み，表現型間での曝露量の違いを説明できるようにモデルを構築した。最終モデルにおいて，PM 及び IM の F1 は，それぞれ EM の 44.1 及び 8.58 倍と推定された。F1 の被験者間変動は 25.3%であった。PM，IM 及び EM におけるみかけの全身クリアランスはそれぞれ 1.29 L/h，6.61 L/h 及び 56.7 L/h と算出された。EM におけるリスペリドン Vc/F 及び Vp/F はそれぞれ 283 L 及び 919 L であった。また，PM，IM 及び EM の割合はそれぞれ 5.82%，24.3%及び 69.9%と推定された。

共変量解析の結果，リスペリドンの薬物動態に対して，統計学的に有意な影響を及ぼす因子は認められなかった。また，薬物動態パラメータ間に有意な相関はみられなかった。

表 2.7.2-9 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値（リスペリドン）

母集団薬物動態パラメータ	推定値 (RSE) [b]	IIV [a] (RSE) [b]
F1		25.3 (395)
PM	44.1 (48.8)	
IM	8.58 (21.0)	
EM	1 (Fixed)	
KA (1/h)	6.07 (14.3)	1460 (83.2)
Q/F (L/h)		-
PM	0.474	
IM	2.44	
EM	20.9 (21.8)	
CL/F (L/h)		10.5 (862)
PM	1.29	
IM	6.61	
EM	56.7 (10.5)	
Vc/F (L)		68.2 (89.2)
PM	6.42	
IM	33	
EM	283 (19.9)	
Vp/F (L)		-
PM	20.9	
IM	107	
EM	919 (40.5)	
PM (%) – P(1)	5.82 (60.8)	-
IM (%) – P(2)	24.3 (14.1)	-
EM (%) – (1 – P(1) – P(2))	69.9	
Residual variability (%CV)		
Rich Data	24.6 (21.4)	
Sparse Data	91.5 (10.3)	

[a]：IIV (inter-individual variability)；指数誤差モデルを用いて算出，%CV として示す
[b]：RSE；相対的標準誤差 (100% x SE/estimate)
PM：poor metabolizer，IM：intermediate metabolizer，EM：extensive metabolizer

2.7.2.3.2 内因性要因

2.7.2.3.2.1 人種

国内及び海外臨床試験で得られた血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態成績並びに POP-PK 解析結果を用いて，日本人及び外国人に本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は，日本人と外国人で大きな差異がないことが示唆された。

(1) 健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態の比較

海外で実施した日本人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（RIS-P01-101 試験）において，本剤 1 mg を単回経口投与及び 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討し，日本人と白人とを比較した。

その結果，日本人と白人における血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度推移は同様であり，薬物動態パラメータに大きな差異はみられなかった。このことから，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態は日本人と外国人の健康成人で大きな差異はないことが示された（表 2.7.2-2）。

(2) 小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の比較

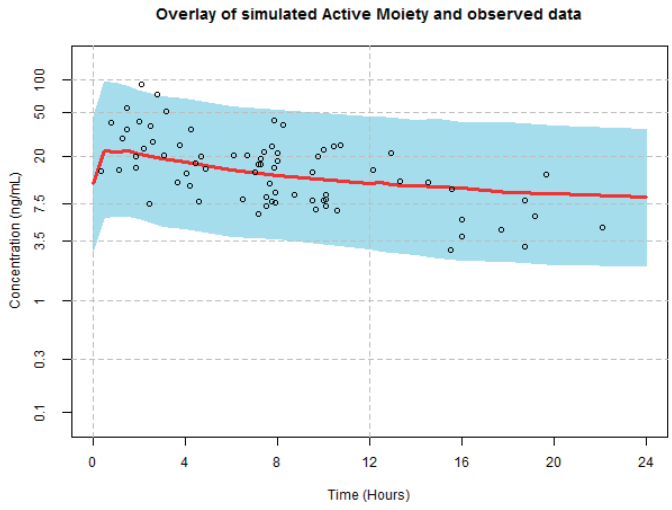
日本人の自閉性障害患者を対象とした国内第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）において，本剤を推奨用法・用量で反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度（体重あたりの用量で規格化，0.02 mg/kg b.i.d.）を，外国人患者に本剤を反復経口投与したとき［RIS-BEL-22 試験，RIS-USA-150 試験及び RIS-AUT-4002 試験（自閉性障害患者），RIS-USA-160 試験（精神疾患患者）並びに RIS-INT-41 試験（行為障害及びその他の破壊的行動障害患者）］の血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg b.i.d.又は 0.04 mg/kg/日に規格化）と比較した。

その結果，日本人患者で得られた血漿中活性成分の投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0 時間以上 8 時間以内）及びトラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超 30 時間以内）は，外国人患者で得られた濃度値の分布の範囲内にあった（図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18）。このことから，本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は日本人と外国人の小児及び青年患者で大きな差異はないことが示唆された。

(3) POP-PK 解析による検討【参考資料 5.3.3.5.1，評価資料 5.3.3.5.2】

海外臨床試験から得られた血漿中活性成分及びリスペリドン濃度を用いて POP-PK 解析を実施した結果【2.7.2.3.1.4】，日本人患者は含まれなかったものの，人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても共変量とはならなかった。

また，日本人患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）の被験者背景を用いて，当該 POP-PK モデルから日本人患者における血漿中活性成分及びリスペリドン濃度を予測し，その 90%予測区間と実測値の分布を比較した。その結果，血漿中活性成分濃度の 90%予測区間と実測値の分布に大きな差異は認められなかった（図 2.7.2-20）。よって，本剤を経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であると考えられた。

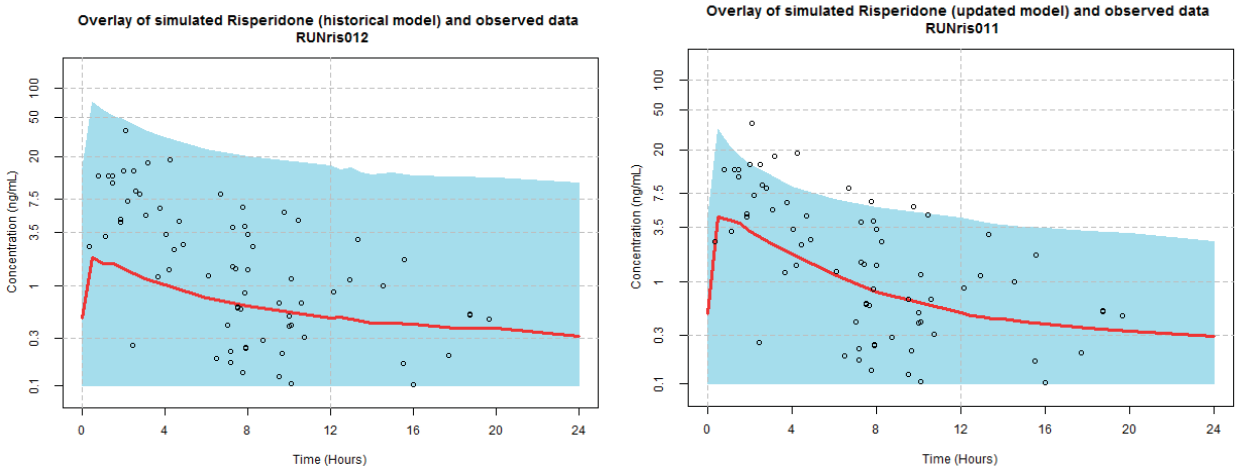


参照元：VPC report Figure 3

図 2.7.2-20 RIS-AUT-JPN-01 試験：血漿中活性成分濃度－時間推移の予測値と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より予測された血漿中活性成分濃度-時間推移：日本人患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）の被験者背景を用いて，POP-PK モデルから約 1000 例の日本人患者における濃度推移を予測，中央値 (50^{th} percentiles) (赤実線)及び 90%予測区間 (5^{th}～95^{th} percentiles) (水色の範囲)
○：血漿中活性成分濃度の実測値

一方，血漿中リスペリドン濃度については，実測値の多くが 90%予測区間の高濃度域に偏って分布していたことから，海外臨床試験のデータを用いて構築された POP-PK モデルは日本人患者における血漿中リスペリドン濃度を説明できない可能性が示唆された（図 2.7.2-21 左図）。この要因として，CYP2D6 の表現型の割合は日本人と外国人（白人）で異なることから [1)]，CYP2D6 の各表現型の割合が日本人患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）と POP-PK モデルで異なっていたことが考えられた。なお，CYP2D6 の表現型を考慮せずに日本人患者データのみで POP-PK モデルの母集団薬物動態パラメータを再推定したところ，日本人患者に本剤を経口投与したときの血漿中リスペリドン濃度の実測値には 90%予測区間に対して大きな偏りは認められなかった（図 2.7.2-21 右図）。



参照元：VPC report Figure 6，9

図 2.7.2-21 RIS-AUT-JPN-01 試験：血漿中リスペリドン濃度－時間推移の予測値と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中リスペリドン濃度-時間推移：日本人患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）の被験者背景を用いて，POP-PK モデルから約 1000 例の日本患者における濃度推移を予測，中央値 (50^{th} percentiles) (赤実線)及び 90%予測区間 (5^{th}～95^{th} percentiles) (水色の範囲)
○：血漿中リスペリドン濃度の実測値
左：海外データを用いて推定した母集団薬物動態パラメータを用いた予測
右：日本人患者データを用いて再推定した母集団薬物動態パラメータを用いた予測

以上，POP-PK 解析の結果，本剤投与時の血漿中活性成分の薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であることが示されたものの，海外臨床試験のデータを用いて構築された POP-PK モデルでは日本人に本剤を経口投与したときの血漿中リスペリドン濃度は説明できないことが示唆された。しかしながら，リスペリドンの薬理活性には活性成分が寄与していることから，本剤を経口投与したときの日本人患者における有効性は，外国人患者と同様と推察され，POP-PK モデルからの血漿中リスペリドン濃度の予測値と実測値の差異は臨床的に影響を及ぼすものではないと考える。

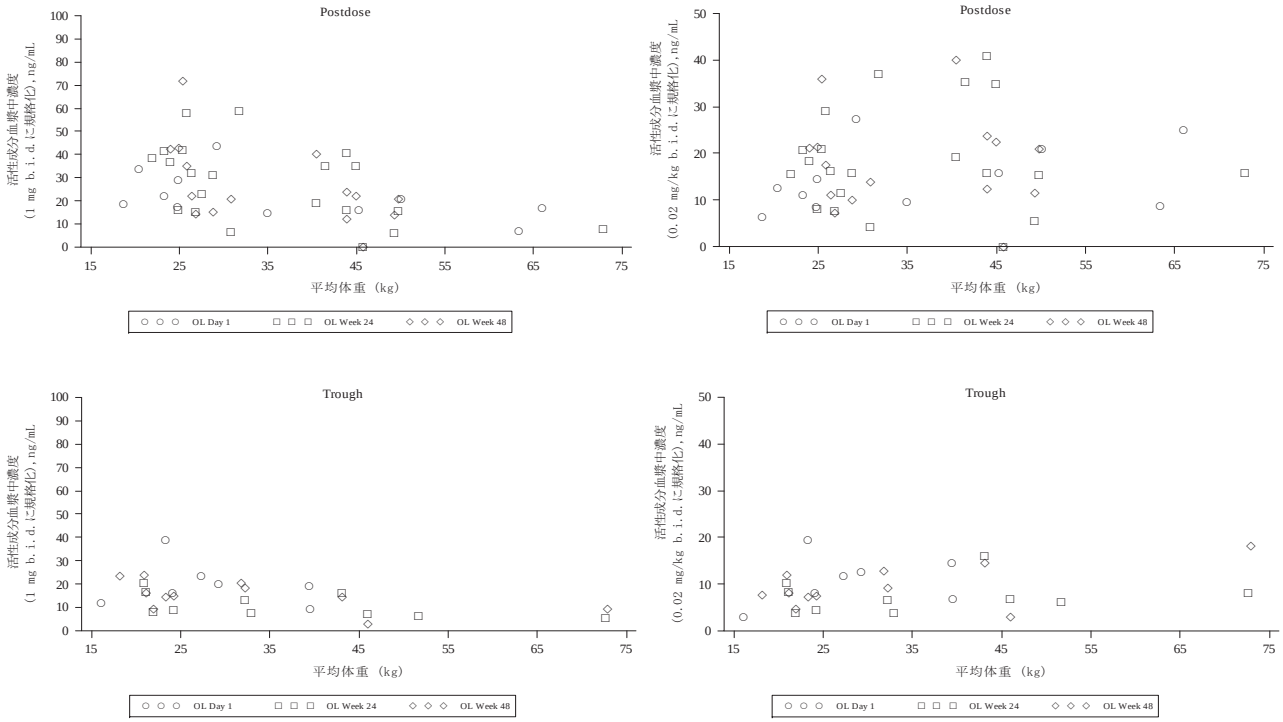
2.7.2.3.2.2 年齢及び体重

外国人の小児患者に本剤 0.015 mg/kg 又は 0.03 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（RIS-BEL-21 試験，表 2.7.2-12）を 0.015 mg/kg に規格化し，日本人及び外国人の健康成人に 1 mg を単回経口投与したとき（RIS-P01-101 試験，表 2.7.2-10）と比較した。その結果，血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの t_{max} 及び C_{max} は，小児患者と健康成人とで大きな差異はなかった。なお，健康成人と比較して，小児患者で血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンの $t_{1/2}$ が短かったことは，RIS-BEL-21 試験における投与量が低かったこと及び血漿中薬物濃度測定のための採血時間が短かったこと（投与後 48 時間まで）に起因すると考えられた。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は，用量で規格化（1 mg b.i.d.）したとき，青年と比較して小児で高値（44%及び 32%）を示した【RIS-USA-160 試験，2.7.2.2.2.3(1)2) 参照】。また，POP-PK 解析の結果，年齢は血漿中活性成分のみかけの腎外クリアランス（CL_{NR}/F）に対する統計学的に有意な共変量であり，年齢が 3 から 16 歳（POP-PK 解析に含めた被験者の最小値から最大値）に増加したときの CL/F の増加は 72%（2.68 L/h から 4.61 L/h）と推定された。しかしながら，体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）したときの血漿中活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は，青年と比較して小児で若干の低値（17%及び 24%）となったことから，小児と青年との薬物動態の差は，主に，年齢間の体重差に起因する可能性が考えられた。なお，年齢間の体重差に関連する腎クリアランスの差が小児と青年との薬物動態の差の要因の 1 つである可能性が示唆されたが，みかけの全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は 26～32%であった。また，POP-PK 解析の結果，年齢 9 歳及びクレアチニンクリアランス 108 mL/min の患者では，活性成分のみかけの全身クリアランスの 34%が腎クリアランスによるものと算出されている。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの用量で規格化した血漿中活性成分濃度は，低年齢の被験者では高値を示す傾向が認められたが，体重あたりの用量で規格化したとき，その傾向は緩徐となった（RIS-AUT-JPN-01 試験：図 2.7.2-7，RIS-USA-150 試験：図 2.7.2-11，RIS-AUT-4002 試験：表 2.7.2-16）。同様に，小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの用量で規格化した血漿中活性成分濃度は，低体重の被験者では高値を示す傾向が認められたが，体重あたりの用量で規格化したとき，その傾向は緩徐となった（RIS-AUT-JPN-01 試験：図 2.7.2-22）。被験者数が限られていることから明確な結論は得られないものの，これらの結果より，年齢間における血漿中薬物濃度値の差は，年齢間の体重差に起因する可能性が考えられた。

以上より，年齢間における体重差を考慮したとき，本剤を投与したときの薬物動態に小児及び青年と成人，小児と青年との間で大きな差異はないことが示唆された。このことより，小児及び青年患者における推奨用法・用量の設定にあたっては，本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮すべきであると考えられた。



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKCONC08,GPKCONC09

図 2.7.2-22 規格化（1 mg b.i.d.及び 0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度と体重との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］

上図：投与後濃度，下図：トラフ濃度
左：用量で規格化（1 mg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度
右：体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d）した血漿中活性成分濃度

2.7.2.3.2.3 性別

POP-PK 解析の結果，性別は血漿中活性成分及びリスペリドンの薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかった。したがって，性別の影響はほとんどないと考えられた。

2.7.2.3.2.4 腎及び肝機能障害

POP-PK 解析の結果，クレアチニンクリアランスは血漿中活性成分のみかけの腎クリアランス（CL_R/F）に対する統計学的に有意な共変量であった。共変量モデルより，年齢 9 歳の小児患者において，クレアチニンクリアランスが 130 mL/min から 68 mL/min（POP-PK 解析に含めた被験者の最大値から最小値）に低下したときの CL/F の低下は 18%（4.01 L/h から 3.29 L/h）と推定された。また，本剤を小児及び青年患者に反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg/日に規格化）のトラフ濃度にクレアチニンクリアランス及び糸球体濾過速度の影響は認められなかった（RIS-AUT-4002 試験，図 2.7.2-14）。なお，国内及び海外臨床試験に，選択基準/除外基準により腎機能障害を有する患者は組み入れられていない。

健康成人，腎機能障害患者及び肝機能障害患者に本剤 1 mg 錠を単回経口投与したとき，活性成分の薬物動態は，健康成人と比して中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30～60 mL/min/1.73m^2）で $t_{1/2}$ に 35%の延長及び AUC に 2.7 倍の増大，重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10～29 mL/min/1.73m^2）で $t_{1/2}$ に 55%の延長及び AUC に 2.6 倍の増大が認

められた【1.8.1 添付文書案「薬物動態 1. 吸収・血中濃度」の項 参照】。肝機能障害患者と健康成人の薬物動態は同様であった[2)]。以上より，腎機能障害を有する患者においては，腎障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

2.7.2.3.2.5 CYP2D6 の遺伝子多型

リスペリドンは主として CYP2D6 により 9-OH-リスペリドンに代謝されること，CYP2D6 には遺伝子多型が存在することから，臨床試験成績を用いて CYP2D6 表現型の影響を検討した。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータと CYP2D6 代謝能（risperidone metabolic ratio：$AUC_{\tau,ss\ risperidone}/AUC_{\tau,ss\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$）との関係を検討した（RIS-USA-160 試験）。その結果，CYP2D6 代謝能の低下に伴って血漿中リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の増加が認められた。一方，CYP2D6 代謝能と血漿中 9-OH-リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ と間に明らかな相関はみられず，血漿中活性成分には CYP2D6 代謝能の低下に伴って $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の増加傾向がみられたものの血漿中リスペリドンのような明らかな相関はみられなかった【2.7.2.2.2.3(1)3)】。

また，日本人及び白人健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータを用いて，上述と同様な検討を実施した（RIS-P01-101 試験）。その結果，小児及び青年患者で得られた結果と同様，CYP2D6 代謝能の低下に伴って血漿中リスペリドンの AUC_{τ} の増加が認められたが，CYP2D6 代謝能と血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンの AUC_{τ} との間に明らかな相関はみられなかった【2.7.2.2.1(1)2)】。

なお，リスペリドンのクリアランスに対する CYP2D6 表現型の影響は大きいものの，投与したリスペリドンの薬理活性は活性成分が寄与していること，活性成分の薬物動態は CYP2D6 表現型に大きな影響を受けないことから，CYP2D6 表現型に基づく用量の調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3 外因性要因

2.7.2.3.3.1 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は成人又は高齢者を対象として実施された。小児及び青年を対象とした試験は実施されていない。しかしながら，本剤を小児及び青年患者に経口投与したときの体重あたりの用量で規格化したときの薬物動態に成人と大きな差異はないことが示唆されたことから【2.7.2.3.2.2】，これまでに実施された薬物相互作用試験で得られた成績は，小児及び青年に適用可能と考えられる【1.8.1 添付文書案「薬物動態，5. 相互作用（外国人における経口リスペリドン製剤での成績）」の項参照】。よって，小児及び青年においても成人と同様な注意喚起が必要と考えられる。

なお，本剤を小児及び青年患者に反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度に対するメチルフェニデート併用の影響を検討した結果，メチルフェニデートの併用は血漿中活性成分濃度に影響は及ぼさないことが示唆された【RIS-INT-41 試験，2.7.2.2.2.3(2) 参照】。よって，メチルフェニデート併用に関する注意喚起を追加する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.3.2 食事の影響

小児及び青年を対象として食事の影響を検討した臨床試験はない。しかしながら，健康成人男性を対象とした食事の影響試験の結果，本剤を経口投与したときの薬物動態に食事の影響はないことが示された【CTD 1.13「リスパダール錠 1 mg，リスパダール錠 2 mg，リスパダール細粒 1% 資料概要 169 頁（平成 8 年 4 月 16 日承認）」参照】。

2.7.2.3.4 薬物動態と薬力学の相関

国内第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）及び海外第 III 相試験（RIS-USA-150 試験及び RIS-INT-41 試験）において，本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度と有効性評価項目及び安全性評価項目との関係を検討した。その結果，明らかな関連性は認められなかった【2.7.2.2.2.1(1)2)，2.7.2.2.2.2(3)2)及び 2.7.2.2.2.3(2)2) 参照】。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし。

2.7.2.5 臨床薬理に関する結論

日本人及び外国人患者に本剤を投与したときの活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態を検討した。

日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したとき，被験者数が限られていることから明確な結論は得られなかったものの，血漿中活性成分濃度に用量に伴う増加が認められた。また，各評価時点における体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg b.i.d.又は 0.04 mg/kg/日）に試験期間を通じて大きな差はなく，本剤投与時の薬物動態は時間に依存しないことが示唆された。

国内及び海外臨床試験で得られた薬物動態成績並びに POP-PK 解析により，本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態に日本人の小児及び青年患者と外国人の小児及び青年患者で大きな差異がないことが示唆された。よって，海外臨床試験結果に基づき設定された本剤の推奨用法・用量は，日本人患者に対しても適用可能であると考えられた。

小児及び青年患者並びに成人に本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した結果，青年と比較して小児の血漿中活性成分濃度が高いことが示された。また，POP-PK 解析結果より，年齢は血漿中活性成分の代謝クリアランスに影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら，年齢間における体重の差を考慮したとき，小児及び青年と成人，並びに小児と青年との間で大きな差異はないことが示唆された。以上より，小児及び青年患者における推奨用法・用量の設定にあたっては，本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮する必要があると考えらえた。

POP-PK 解析の結果，クレアチニンクリアランスは活性成分の腎クリアランスに対する統計学的に有意な共変量であったが，海外試験に組み入れられた被験者のクレアチニンクリアランスの範囲内の変動は曝露量に大きな影響は及ぼさず，臨床的意義は小さいと考えられた。しかしなが

ら，成人の中等度及び重度腎機能障害患者に本剤を経口投与したとき，健康成人に比して $t_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められたことから，腎機能障害を有する患者においては腎機能障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

本剤を小児及び青年患者に経口投与したときの体重あたりの用量で規格化したときの薬物動態に成人と大きな差異はないことが示唆されたことから，これまでに実施された成人又は高齢者を対象として実施された薬物相互作用試験で得られた成績は小児及び青年に適用可能であり，小児及び青年においても成人と同様な注意喚起が必要と考えられる。

2.7.2.6 付録

表 2.7.2-10 健康被験者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-P01-101 試験）【参考資料 5.3.3.1.1】

試験番号 開発の相 (国)	試験の目的	試験の デザイン	投与方法 (剤型, 用量, 投与経路) ［ロット番号］	被験者数 (男/女) 被験者の種類 評価数/登録数	薬物動態パラメータ 平均値(SD)							平均値の比 (90%信頼区間)	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t [a] (ng·h/mL)	AUC_∞ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F [b] (mL/min)	尿中排泄率 [c] (% of dose)	C_{max}	AUC_t [a]
RIS-P01-101 第 I 相 （英国）	日本人の健康成人にリスペリドンを単回及び反復投与したときの薬物動態を白人の健康成人被験者と比較する。また，リスペリドン 1 mg を 1 日 1 回単回及び反復投与したときの安全性と忍容性についても検討する。	非盲検 並行群間試験 薬物動態	1 mg 錠 1 錠, 空腹時 単回経口投与 [02EL881]	24 (5/19) 健康成人 (白人) 24 例/24 例 平均年齢 28.8 歳 (範囲: 20~49) 平均体重 64.1 kg (範囲:46~87)	活性成分								
					11.5 (5.4)	1.7 (1.2)	126 (54)	200 (93)	21.7 (4.1)	96.9 (35.0)			
					リスペリドン								
					7.46 (5.25)	1.3 (0.8)	38.8 (31.3)	42.5 (43.5)	3.6 (3.3)	794 (774)			
					9-OH-リスペリドン								
					5.65 (2.53)	5.5 (4.4)	86.9 (37.8)	158 (68)	22.4 (5.3)	120 (40)			
				24 (5/19) 健康成人 (日本人) 24 例/24 例 平均年齢 29.5 歳 (範囲: 21~50) 平均体重 56.8 kg (範囲:42~78)	活性成分							日本人/白人	
					11.4 (2.9)	1.3 (0.5)	113 (24)	167 (35)	20.4 (3.0)	105 (27)		103.44 (88.06 - 121.50)	93.95 (80.81 - 109.22)
					リスペリドン							日本人/白人	
					6.33 (2.37)	1.1 (0.4)	27.5 (18.2)	28.6 (20.9)	3.1 (1.8)	873 (740)		94.98 (72.55 - 124.34)	79.51 (55.87 - 113.15)
					9-OH-リスペリドン							日本人/白人	
					5.89 (1.80)	3.6 (2.0)	85.2 (23.0)	138 (30)	20.6 (2.9)	127 (31)		108.99 (90.08 - 131.87)	102.02 (86.23 - 120.71)
			1 mg 錠 1 錠, 空腹時 1 日 1 回，7 日間 反復経口投与 [02EL881]	(白人)	活性成分								
					16.0 (6.7)	1.6 (1.1)	194 (70)		26.3 (3.8)	95.6 (30.8)	29 [d] (8)		
					リスペリドン								
					7.89 (4.96)	1.2 (0.7)	38.8 (29.8)		4.7 (4.5)	671 (427)	2.7 [d] (2.8)		
					9-OH-リスペリドン								
					9.31 (3.17)	4.1 (2.0)	155 (57)		30.3 (9.1)	120 (39)	26 [d] (8)		
				(日本人)	活性成分							日本人/白人	
					15.0 (5.0)	1.2 (0.4)	176 (51)		24.4 (4.3)	103 (32)	34 [e] (8)	94.79 (80.58 - 111.52)	91.94 (79.01 - 106.99)
					リスペリドン							日本人/白人	
					6.94 (3.79)	1.1 (0.4)	30.2 (21.5)		4.7 (6.0)	899 (844)	2.8 [e] (2.8)	86.76 (66.30 - 113.54)	78.49 (55.95 - 110.10)
					9-OH-リスペリドン							日本人/白人	
					9.23 (2.86)	3.7 (2.2)	145 (45)		25.1 (5.1)	124 (36)	31 [e] (7)	99.71 (85.63 - 116.11)	95.33 (81.86 - 111.02)

a : AUC_t : 単回投与; AUC_{24h}，反復投与; AUC_τ
b : CL/F=Dose/AUC
c : 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率
d : n=18，e : n=23

表 2.7.2-11 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-AUT-JPN-01 試験）【評価資料 5.3.5.1.1】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験 デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女)	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中濃度 (ng/mL)
RIS-AUT-JPN-01 第 III 相 （国内） 多施設	日本人の小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験 二重盲検期におけるリスペリドンの有効性をプラセボと比較し検証する。 二重盲検期及び長期投与期におけるリスペリドンの安全性を評価する。	DB：8 週 OL：48 週 反復投与試験 血漿中薬物濃度	自閉性障害患者 小児及び青年 PK 解析対象集団 DB： 21 例(16 例/5 例) 年齢 中央値 8.0 歳 (範囲: 5~17) 体重 中央値 27.7 kg (範囲: 15.8~64.6) OL： 35 例 (26 例/9 例) 年齢 中央値 9.0 歳 (範囲: 5~17) 体重 中央値 26.7 kg (範囲:15.8~67.2)	反復経口投与 4 日目以降 1 日 2 回 体重に基づく可変用量 0.25~3.0 mg/日 20 kg 未満： 0.25~1.0 mg/日 20 kg 以上： 0.5~2.5 mg/日 45 kg 以上： 0.5~3.0 mg/日 DB： 経口液剤 1 mg/mL [CEB1C01] OL： 経口液剤 1 mg/mL [CBB1700] OD 錠 0.5 mg [J02586]

Timepoint	Postdose					Trough				
用量規格化値：2 mg/日 (1 mg b.i.d.)										
活性成分	n	平均値	(SD)	中央値	(最小値–最大値)	n	平均値	(SD)	中央値	(最小値–最大値)
OL Day 1	11	21.7	(10.2)	19.0	(7.03 - 43.8)	7	19.8	(9.76)	19.3	(9.03 - 38.8)
OL Week 24	21	27.4	(16.7)	31.5	(BQL - 59.1)	10	11.0	(5.29)	8.37	(5.46 - 20.5)
OL Week 48	15	26.4	(17.5)	22.0	(BQL - 71.9)	11	15.3	(6.39)	15.2	(2.92 - 23.9)
リスペリドン										
OL Day 1	11	4.31	(3.34)	4.19	(0.40 - 8.88)	7	1.87	(1.70)	0.909	(0.28 - 4.49)
OL Week 24	21	6.83	(7.25)	4.70	(BQL - 25.8)	10	0.828	(1.11)	0.370	(BQL - 3.74)
OL Week 48	15	5.87	(8.06)	2.53	(BQL - 30.0)	11	1.23	(1.72)	0.773	(BQL - 5.86)
9-OH-リスペリドン										
OL Day 1	11	17.4	(7.86)	15.4	(6.54 - 34.9)	7	17.9	(9.46)	16.4	(8.75 - 36.3)
OL Week 24	21	20.6	(11.7)	21.6	(BQL - 52.3)	10	10.1	(4.62)	8.10	(5.10 - 16.8)
OL Week 48	15	20.6	(10.8)	19.5	(BQL - 41.9)	11	14.1	(5.40)	14.3	(2.92 - 21.4)
体重を考慮した用量規格化値：0.04 mg/kg/日 (0.02 mg/kg b.i.d.)										
活性成分										
OL Day 1	11	14.6	(7.05)	12.6	(6.32 - 27.4)	7	10.8	(5.44)	11.7	(2.91 - 19.4)
OL Week 24	21	18.4	(11.3)	15.8	(BQL - 40.7)	10	7.45	(3.70)	6.78	(3.66 - 16.1)
OL Week 48	15	17.9	(10.5)	17.6	(BQL - 40.0)	11	9.54	(4.42)	8.19	(2.92 - 18.1)
リスペリドン										
OL Day 1	11	3.17	(2.78)	3.08	(0.16 - 8.41)	7	1.02	(0.940)	0.682	(0.17 - 2.30)
OL Week 24	21	4.37	(4.83)	3.94	(BQL - 18.9)	10	0.552	(0.581)	0.374	(BQL - 1.87)
OL Week 48	15	3.60	(4.24)	1.69	(BQL - 15.0)	11	0.660	(0.836)	0.442	(BQL - 2.93)
9-OH-リスペリドン										
OL Day 1	11	11.4	(4.79)	9.55	(6.17 - 21.8)	7	9.83	(5.24)	10.3	(2.74 - 18.2)
OL Week 24	21	14.0	(8.43)	13.1	(BQL - 32.7)	10	6.90	(3.45)	6.33	(3.59 - 15.3)
OL Week 48	15	14.3	(7.52)	13.0	(BQL - 31.0)	11	8.88	(4.21)	8.02	(2.92 - 17.5)

DB：二重盲検期，OL：非盲検期，BQL：定量下限未満，Postdose：（治験薬投与後濃度）採血直前の最終投与から採血までの時間が 0~8 時間，Trough：（トラフ濃度）採血直前の最終投与から採血までの時間が 8 超~30 時間，血漿中濃度値：CSR Display の値は，平均値及び中央値は小数点以下 3 位，SD 小数点以下 4 位，最小値及び最大値は小数点 2 位の表記であるが，有効数字 3 桁（最小値及び最大値については小数点以下 2 位又は有効数字 3 桁）表記とした。

表 2.7.2-12 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-BEL-21 試験）【参考資料 5.3.3.2.2】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	薬物動態パラメータ，平均値(SD)					
					Dose		0.015 mg/kg (n=3)		0.03 mg/kg (n=3)	
RIS-BEL-21 第 II 相 （海外） 単施設	小児の自閉性障害患者に単回経口投与したときの薬物動態並びに安全性の検討	非盲検 単回投与試験 薬物動態	自閉性障害患者 6 例（6 例/0 例） 6 例/6 例 平均年齢 5.2 歳 （範囲：4~8） 平均体重 22.1 kg （範囲：15.3~37）	単回経口投与 0.015 mg/kg （被験者番号 4, 5, 6） 0.03 mg/kg （被験者番号 1, 2, 3） 経口液剤 0.5 mg/mL [92H26/F45]	活性成分					
					t_{max}	h	1.01	(0.03)	0.99	(0.09)
					C_{max}	ng/mL	16.8	(5.8)	23.6	(9.6)
					$t_{1/2}$	h	11.1	(2.5)	15.5	(4.8)
					AUC_{∞}	ng·h/mL	141	(50)	279	(89)
					リスペリドン					
					t_{max}	h	1.01	(0.03)	0.99	(0.09)
					C_{max}	ng/mL	10.2	(2.2)	15.1	(3.9)
					$t_{1/2}$	h	2.1	(0.3)	1.9	(0.2)
					AUC_{∞}	ng·h/mL	33.8	(9.1)	49.2	(11.9)
					9-OH-リスペリドン					
					t_{max}	h	1.67	(0.57)	2.67	(1.18)
					C_{max}	ng/mL	8.17	(2.33)	11.7	(3.5)
					$t_{1/2}$	h	11.8	(2.7)	14.7	(2.5)
					AUC_{∞}	ng·h/mL	108	(41)	228	(78)

表 2.7.2-13 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-BEL-22 試験）【参考資料 5.3.5.2.1】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中活性成分濃度, 個別値 Day 28 トラフ値		
					採血直前の治験薬の投与量 (mg/kg/日)	治験薬投与から採血までの経過時間 (h)	血漿中活性成分濃度 (ng/mL)
RIS-BEL-22 第 II 相 （海外） 多施設	小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検パイロット試験 本剤投与時の有効性，忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性を評価する。	非盲検 反復投与試験 血漿中薬物濃度	自閉性障害患者 7 例（4 例/3 例） 7 例/7 例 年齢中央値 7 歳 （範囲：3~14） 体重中央値 29.5 kg （範囲：17.6~36.0）	反復経口投与 1 日 2 回 可変用量 0.01~0.12 mg/kg/日 Day 7 の平均 1 日用量 0.019 mg/kg/日 Day 28 の平均 1 日用量 0.035 mg/kg/日 経口液剤 0.5 mg/mL [91A24/F2]	0.010	15.5	2.96
					0.038	16.0	2.32
					0.030	17.0	4.57
					0.026	17.0	3.52

表 2.7.2-14 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-USA-150 試験）【参考資料 5.3.3.2.3】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中濃度，平均値(SD)					
						n	Postdose		n	Trough
RIS-USA-150 第 III 相 （海外） 多施設	Part 1：小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較し検証する。 Part 2/3：小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検継続投与試験，及び継続して実施するプラセボ対照二重盲検治療中止試験 本剤の安全性及び長期の有効性を確認する。本剤を継続又はプラセボに切替えのいずれかにリスペリドンレスポンダーをランダム化した後の再燃率を評価する。	Part 1： DB，8 週 リスペリドンあるいはプラセボ投与 又は OL，8 週 PNR リスペリドン投与 Part 2 [a]： OL，16 週 リスペリドン継続投与 Part 3： DB，8 週 リスペリドン継続投与あるいはプラセボ投与 反復投与試験 血漿中薬物濃度	自閉性障害患者 小児及び青年 101 例 （82 例/19 例） 年齢中央値 8 歳 （範囲：5~16） 体重中央値 29.80 kg （範囲： 16.0~163.10）	反復経口投与 Part 1： 体重に基づく可変用量 45 kg 未満：0.25~2.5 mg/日 15~20 kg: 開始用量 0.25 mg/日 20 kg 以上: 開始用量 0.5 mg/日 Day 4: 0.5 mg 1 日 2 回投与 45 kg 以上：0.5~3.5 mg/日 Part 2： Part 1 からの継続用量 45 kg 未満：最大 4 mg/日 45 kg 以上：最大 6 mg/日 Part 3： Part 2 からの継続用量 錠剤 0.5 mg: [97G02/F9, 99E18/F9] 1 mg: [97G01/F5]					
					用量規格値：2 mg/日 (1 mg b.i.d.)					
					活性成分					
					Part 1	15	39.8	(20.2)	30	14.9 (10.0)
					Part 2	12	37.6	(24.8)	21	21.3 (24.0)
					Part 3				5	27.3 (14.8)
					リスペリドン					
					Part 1	14	8.27	(7.50)	21	3.47 (4.51)
					Part 2	12	10.4	(8.95)	18	3.65 (9.78)
					Part 3				3	8.30 (8.07)
					9-OH-リスペリドン					
					Part 1	15	32.0	(17.5)	30	12.5 (8.67)
					Part 2	12	27.2	(18.0)	21	18.2 (16.0)
					Part 3				5	22.4 (13.0)
					用量規格値：0.04 mg/kg/日 (0.02 mg/kg b.i.d.)					
					活性成分					
					Part 1	15	22.9	(11.6)	30	9.64 (6.52)
					Part 2	12	26.5	(20.2)	21	13.7 (11.5)
					Part 3				5	14.8 (8.58)
					リスペリドン					
					Part 1	14	4.82	(4.14)	21	2.08 (2.61)
					Part 2	12	7.63	(7.74)	18	2.27 (5.15)
					Part 3				3	3.62 (3.06)
					9-OH-リスペリドン					
					Part 1	15	18.4	(9.90)	30	8.19 (5.58)
					Part 2	12	18.8	(14.1)	21	11.7 (7.65)
					Part 3				5	12.7 (8.90)

DB：二重盲検期，OL：非盲検期，PNR：placebo non-responders（プラセボ無反応例），[a] Part 1 の PNR のうち，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に登録され，リスペリドンに反応した被験者を含む，Postdose：採血直前の最終投与から採血までの時間 0~8 時間，Trough：採血直前の最終投与から採血までの時間 8 時間超~30 時間

表 2.7.2-15 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-AUT-4002 試験）【参考資料 5.3.5.1.5】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中濃度，平均値(SD) (ng/mL)				
					n	平均値(SD)	中央値	(最小値 - 最大値)	
RIS-AUT-4002 第 IV 相 （海外） 多施設	小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験，及び継続して実施する安全性及び有効性を検討する非盲検継続投与試験 二重盲検期の主目的：本剤 2 用量の有効性を評価する。	DB：6 週 OL：26 週 反復投与試験 血漿中薬物濃度	自閉性障害患者 小児及び青年 Baseline 96 例 （84 例/12 例） 年齢 中央値 9.0 歳 （範囲: 5~7） 体重 中央値 32.5 kg （範囲: 20~117）	反復経口投与 DB： 体重に基づく固定用量 20 kg 以上 45 kg 未満: 0.125，1.25 mg/日 45 kg 以上: 0.175，1.75 mg/日 OL： 体重に基づく可変用量 20 kg 以上 45 kg 未満: 最大 1.25 mg/日 45 kg 以上: 最大 1.75 mg/日 経口液剤： 0.1 mg/mL [07D05/F118] 1.0 mg/mL (米国市販製剤) 錠剤： 0.25 mg [07B01/F070] 0.5 mg [07B07/F009] 1 mg [07C05/F005]					
					用量規格化値：1.25 mg/日				
					活性成分				
					Trough	49	8.05 (6.27)	6.57	(0.278 - 28.9)
					Postdose	44	33.6 (19.5)	31.4	(2.33 - 92.5)
					リスペリドン				
					Trough	49	1.67 (3.94)	0.119	(BQL - 17.8)
					Postdose	44	19.0 (13.4)	17.4	(BQL - 54.5)
					9-OH-リスペリドン				
					Trough	49	6.39 (4.42)	5.80	(0.278 - 19.5)
					Postdose	44	14.6 (10.7)	13.7	(1.62 - 54.5)
					体重を考慮した用量規格化値：0.02 mg/kg/日				
					活性成分				
					Trough	49	4.99 (4.07)	3.31	(0.0925 - 16.7)
					Postdose	44	19.6 (11.7)	15.5	(1.83 - 56.1)
					リスペリドン				
					Trough	49	1.01 (2.29)	0.053	(BQL - 9.97)
					Postdose	44	11.0 (7.87)	9.74	(BQL - 36.9)
					9-OH-リスペリドン				
					Trough	49	3.98 (3.15)	2.72	(0.0925 - 14.0)
					Postdose	44	8.63 (6.52)	7.01	(1.38 - 29.5)

DB：二重盲検期，OL：非盲検期，BQL：定量下限未満，
Trough：治験薬投与直前の採血，Postdose：治験薬投与後（1 回目採血から少なくとも 1 時間以降）の採血

表 2.7.2-16 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-AUT-4002 試験）【参考資料 5.3.5.1.5】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験 デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中活性成分濃度 (ng/mL)									
					低体重区分: 20 - <45 kg					高体重区分: ≥ 45 kg				
					n	平均値	(SD)	中央値	(最小値-最大値)	n	平均値	(SD)	中央値	(最小値-最大値)
RIS-AUT-4002 第 IV 相 （海外） 多施設	小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験，及び継続して実施する安全性及び有効性を検討する非盲検継続投与試験 二重盲検期の主目的：本剤 2 用量の有効性を評価する。	DB：6 週 OL：26 週 反復投与試験 血漿中薬物濃度	自閉性障害患者 小児及び青年 Baseline 96 例 （84 例/12 例） 年齢 中央値 9.0 歳 （範囲: 5~17） 体重 中央値 32.5 kg （範囲: 20~117）	反復経口投与 DB： 体重に基づく固定用量 20 kg 以上 45 kg 未満: 0.125，1.25 mg/日 45 kg 以上: 0.175，1.75 mg/日 OL： 体重に基づく可変用量 20 kg 以上 45 kg 未満: 最大 1.25 mg/日 45 kg 以上: 最大 1.75 mg/日 経口液剤： 0.1 mg/mL [07D05/F118] 1.0 mg/mL (米国市販製剤) 錠剤： 0.25 mg [07B01/F070] 0.5 mg [07B07/F009] 1 mg [07C05/F005]										
					用量規格値: 1.25 mg/日									
					低用量群									
					投与量	0.125 mg/日				0.175 mg/日				
					Trough	16	10.4	(7.18)	8.14	(3.65-28.9)	8	5.31	(5.66)	3.38	(1.05-18.5)
					Postdose	16	37.2	(14.8)	36.7	(7.15-66.6)	7	24.2	(20.9)	16.4	(4.93-62.0)
					高用量群									
					投与量	1.25 mg/日				1.75 mg/日				
					Trough	18	8.31	(5.95)	7.06	(0.278-23.0)	7	5.26	(3.85)	2.79	(1.72-9.64)
					Postdose	15	40.2	(22.4)	34.5	(18.2-92.5)	6	18.4	(11.0)	16.5	(2.33-31.9)
					用量規格値: 0.02 mg/kg/日									
					低用量群									
					投与量	0.125 mg/日				0.175 mg/日				
					Trough	16	5.17	(4.05)	3.52	(1.92-16.2)	8	5.84	(5.12)	4.52	(0.929-16.7)
					Postdose	16	17.8	(7.09)	17.9	(2.75-33.7)	7	26.8	(18.8)	31.7	(3.82-56.1)
					高用量群									
					投与量	1.25 mg/日				1.75 mg/日				
					Trough	18	4.16	(3.41)	3.22	(0.0925-12.9)	7	5.76	(4.94)	2.50	(1.59-13.2)
					Postdose	15	18.0	(9.99)	14.5	(5.96-45.6)	6	20.0	(14.9)	15.0	(1.83-41.7)

DB：二重盲検期，OL：非盲検期，
Trough：治験薬投与直前の採血，Postdose：治験薬投与後（1 回目採血から少なくとも 1 時間以降）の採血

表 2.7.2-17 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-USA-160 試験）【参考資料 5.3.3.2.1】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	薬物動態パラメータ，平均値(SD)							
							n	小児		n	青年	
RIS-USA-160 第 I 相 （海外） 多施設	精神疾患を有する小児及び青年患者に反復投与したときの定常状態における薬物動態及び安全性の検討	非盲検 反復投与試験 薬物動態	精神疾患患者 小児 12 例（8 例/4 例） 12 例/12 例 年齢中央値 9.5 歳 （範囲：6~11 歳） 体重中央値 33.6 kg （範囲：20~61 kg） 青年 12 例（8 例/4 例） 12 例/12 例 年齢中央値 14.5 歳 （範囲：12~16 歳） 体重中央値 64.5 kg （範囲：33~92 kg）	反復経口投与 可変用量 0.01~0.08 mg/kg/日 （最大 1 日用量： 4 mg） 1 日 2 回 8~31 日間 錠剤 (米国市販製剤)	活性成分							
					$C_{max,ss}$	ng/mL[a]	12	40.3	(14.6)	12	28.4	(12.5)
					C_{min}	ng/mL[a]	12	16.2	(6.1)	12	15.2	(8.7)
					$AUC_{\tau,ss}$	ng.h/mL[a]	12	316	(106)	12	254	(131)
					CL/F	mL/min	12	60.4	(22.2)	12	82.1	(37.5)
					CL/F	mL/min.kg	12	1.75	(0.71)	12	1.56	(1.04)
					$\%D_{ren}$		12	27	(10)	12	33	(10)
					CL_R	mL/min	12	15.6	(7.4)	12	26	(11.5)
					CL_R	mL/min.kg	12	0.46	(0.225)	12	0.498	(0.312)
					リスペリドン							
					$C_{max,ss}$	ng/mL[a]	12	17.1	(10.1)	12	15.5	(13.6)
					C_{min}	ng/mL[a]	12	2.63	(3.18)	12	5.63	(7.9)
					$AUC_{\tau,ss}$,	ng.h/mL[a]	9	114	(72)	11	127	(137)
					RIS met.	Ratio	12	0.517	(0.576)	12	1.04	(1.46)
					CL/F	mL/min	9	224	(147)	11	301	(244)
					CL/F	mL/min.kg	9	6.11	(4.15)	11	6.51	(6.72)
					$\%D_{ren}$		12	4.3	(3.8)	12	7.4	(6.7)
					CL_R	mL/min	9	8.9	(7.88)	11	13.4	(6.3)
					CL_R	mL/min.kg	9	0.22	(0.13)	11	0.271	(0.214)
					CL_{NR}	mL/min.kg	9	5.89	(4.13)	11	6.24	(6.56)
					9-OH-リスペリドン							
					$C_{max,ss}$	ng/mL[a]	12	24.5	(10.7)	12	13.4	(4.3)
					C_{min}	ng/mL[a]	12	13	(5.3)	12	9.2	(3.89)
					$AUC_{\tau,ss}$	ng.h/mL[a]	12	222	(98)	12	136	(48)
					CL/F	mL/min	12	88.3	(32.8)	12	136	(39)
					CL/F	mL/min.kg	12	2.52	(1.0)	12	2.37	(1.01)
					$\%D_{ren}$		12	23	(9.0)	12	26	(9.0)
					CL_R	mL/min	12	18.6	(7.5)	12	33.9	(12.8)
					CL_R	mL/min.kg	12	0.544	(0.231)	12	0.62	(0.318)

[a]：$C_{max,ss}$, C_{min}, $AUC_{\tau,ss}$，1 mg b.i.d.に用量規格化

表 2.7.2-18 患者における臨床薬物動態試験の要約（RIS-INT-41 試験）【参考資料 5.3.5.4.1】

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数/登録数	投与方法 (剤型, 用量) [ロット番号]	血漿中濃度 (ng/mL)									
						実測値				用量規格化値 [0.04 mg/kg/日]				
						n	平均値 (SD)		中央値	(最小値–最大値)	平均値 (SD)		中央値	(最小値–最大値)
RIS-INT-41 第 III 相 （海外） 多施設	小児及び青年の精神疾患患者を対象とした長期安全性及び有効性の検討	非盲検： 1 年 反復投与試験 血漿中薬物濃度	精神疾患患者 小児及び青年 504 例 (419 例/85 例) 年齢 中央値 10 歳 （範囲:4~14） 体重 中央値 33.3 kg （範囲: 13.6~87.8）	反復経口投与 可変用量: 0.02~0.06 mg/kg/日, 1 日 1 回 経口液剤 1 mg/mL [96I24/321, 97A29/956, 97F24/918, 97F25/917, 97F25/919, 98H14/799, 99A18/672, 99F07/588, 99H09/391]	Timepoint									
					活性成分									
					Week 4	437	11.1	(10.5)	8.09	(BQL - 73.1)	12.1	(13.6)	8.27	(BQL - 197)
					6 Months	382	12.3	(10.2)	9.46	(BQL - 56.2)	12.5	(11.7)	9.61	(BQL - 111)
					12 Months	338	11.9	(10.8)	8.78	(BQL - 87.0)	12.4	(13.0)	9.33	(BQL - 158)
					Endpoint	427	11.9	(11.4)	8.74	(BQL - 87.0)	12.6	(15.5)	8.87	(BQL - 197)
					リスペリドン									
					Week 4	436	2.02	(5.59)	0.19	(BQL - 52.1)	2.34	(6.56)	0.19	(BQL - 69.5)
					6 Months	381	1.93	(5.15)	0.19	(BQL - 45.1)	2.07	(5.27)	0.2	(BQL - 45.5)
					12 Months	338	1.88	(5.03)	0.20	(BQL - 56.6)	1.97	(4.89)	0.21	(BQL - 43.5)
					Endpoint	426	1.89	(5.45)	0.18	(BQL - 56.6)	2.08	(6.1)	0.2	(BQL - 69.5)
					9-OH-リスペリドン									
					Week 4	436	9.07	(7.65)	7.35	(BQL - 51.7)	9.75	(9.59)	7.59	(BQL - 148)
					6 Months	380	10.4	(8.5)	8.60	(BQL - 49.9)	10.5	(9.0)	8.39	(BQL - 74.0)
					12 Months	338	9.97	(8.81)	8.02	(BQL - 82.2)	10.5	(11.1)	8.22	(BQL - 150)
					Endpoint	426	10.0	(9.1)	7.97	(BQL - 82.2)	10.5	(12.4)	7.96	(BQL - 150)
					投与からの時間									
					活性成分									
					0-8 hours	101	20.3	(15.4)	16.6	(BQL - 87.0)	22.3	(19.8)	17.6	(BQL - 158)
					8-30 hours	958	11.4	(9.7)	8.74	(BQL - 66.8)	11.8	(10.1)	9.04	(BQL - 111)
					リスペリドン									
					0-8 hours	101	5.51	(7.42)	3.74	(BQL - 45.1)	5.74	(6.41)	3.77	(BQL - 33.4)
					8-30 hours	956	1.73	(5.12)	0.19	(BQL - 56.6)	1.90	(5.54)	0.20	(BQL - 69.5)
					9-OH-リスペリドン									
					0-8 hours	101	14.8	(11.8)	12.2	(BQL - 82.2)	16.6	(17.4)	12.4	(BQL - 150)
					8-30 hours	955	9.67	(7.84)	7.84	(BQL - 51.7)	9.88	(7.54)	7.99	(BQL - 74.0)

Endpoint：12 カ月及び中止時，BQL：定量下限未満，LC-MS/MS 法 (リスペリドン):< 0.10 ng/mL，RIA 法 (活性成分):< 0.20 ng/mL

参考文献

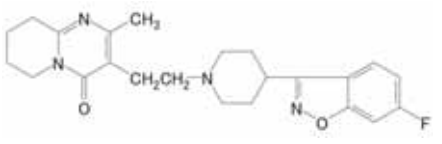
1） 加藤隆一. IX 薬理遺伝学. 臨床薬物動態学. 改訂第 4 版. 南江堂: 2009. p. 133-72.

2） Snoeck E, Van Peer A, Woestenborghs R, Mannens G, Heykants J, Meibach R; Janssen Research Foundation. The effects of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. Clinical Research Report JRD64766/0005 June 1992.（社内資料）

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験の概要 3
2.7.3.1.2 有効性の主な評価方法 12
2.7.3.1.3 解析方法 17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 国内試験：JPN-01 試験 23
2.7.3.2.2 海外試験 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.3.3.1 短期有効性 29
2.7.3.3.2 長期有効性 56
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 68
2.7.3.6 付録 69
2.7.3.6.1 短期有効性 69
2.7.3.6.2 長期有効性 94

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	risperidone		主薬

略号又は略称	名称及び内容
ABC	Aberrant behavior checklist，異常行動チェックリスト
ABC-J	Aberrant behavior checklist-Japanese version，異常行動チェックリスト日本語版
ANCOVA	Analysis of covariance，共分散分析
CARS	Childhood autism rating scale，小児自閉症評定尺度
C-GAS	Children's global assessment scale，全体的評定尺度（子供版）
CGI	Clinical global impression，臨床全般印象度
CGI-C	Clinical global impression - change，臨床全般印象度の変化
CGI-S	Clinical global impression - severity，臨床全般印象度（重症度）
CI	Confidence interval，信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DB	Double blind，二重盲検
DSM-III-R	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised，精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版改訂版
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition - text revision，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版
FAS	Full analysis set，最大の解析対象集団
IQ	Intelligence quotient，知能指数
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last-observation-carried-forward
LS Mean	Least square mean，最小二乗平均値
OD	Orally-disintegrating，口腔内崩壊
OL	Open label，非盲検
PDD	Pervasive developmental disorders，広汎性発達障害
PDDs-NOS	Pervasive developmental disorders-not otherwise specified，特定不能の広汎性発達障害
PLA	Placebo，プラセボ
PSQ	Parent satisfaction questionnaire
RIS	Risperidone，リスペリドン
RWD 期	Randomized withdrawal phase，二重盲検治療中止期
SD	Standard deviation，標準偏差
SE	Standard error，標準誤差

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

日本人の小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対するリスペリドン（以下，文中は「本剤」，表中は「リスペリドン」又は「Risperidone」とした。）の有効性評価を目的として，プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験（RIS-AUT-JPN-01 試験，以下 JPN-01 試験）を実施した。JPN-01 試験の試験デザインは，小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（RIS-USA-150 試験，以下 USA-150 試験）を参考に設定した。米国では，USA-150 試験及び RIS-CAN-23 試験（以下，CAN-23 試験）を主要な臨床成績として，2003 年に「自閉性障害に伴う易刺激性」の追加効能を取得している。

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験の概要

小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対する本剤の有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験（JPN-01 試験）を評価資料とした。また，海外で実施した 5 試験を参考資料とした。

2.7.3 臨床的有効性（以下，本項）の試験結果に関する記載は，本剤の小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対する有効性を短期有効性及び長期有効性に分けて記載する。短期有効性は，国内 JPN-01 試験の二重盲検期の結果に加え，米国承認申請時に使用された主要な海外第 III 相試験である USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の結果を参考に評価した。また，長期有効性は，国内 JPN-01 試験の長期投与期の結果に加え，海外で実施した USA-150 Part 2/3 試験及び RIS-AUT-4002 試験（以下，AUT-4002 試験）の 26 週間非盲検期の結果を参考に評価した。

表 2.7.3-1 小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対する本剤の有効性を評価した臨床試験

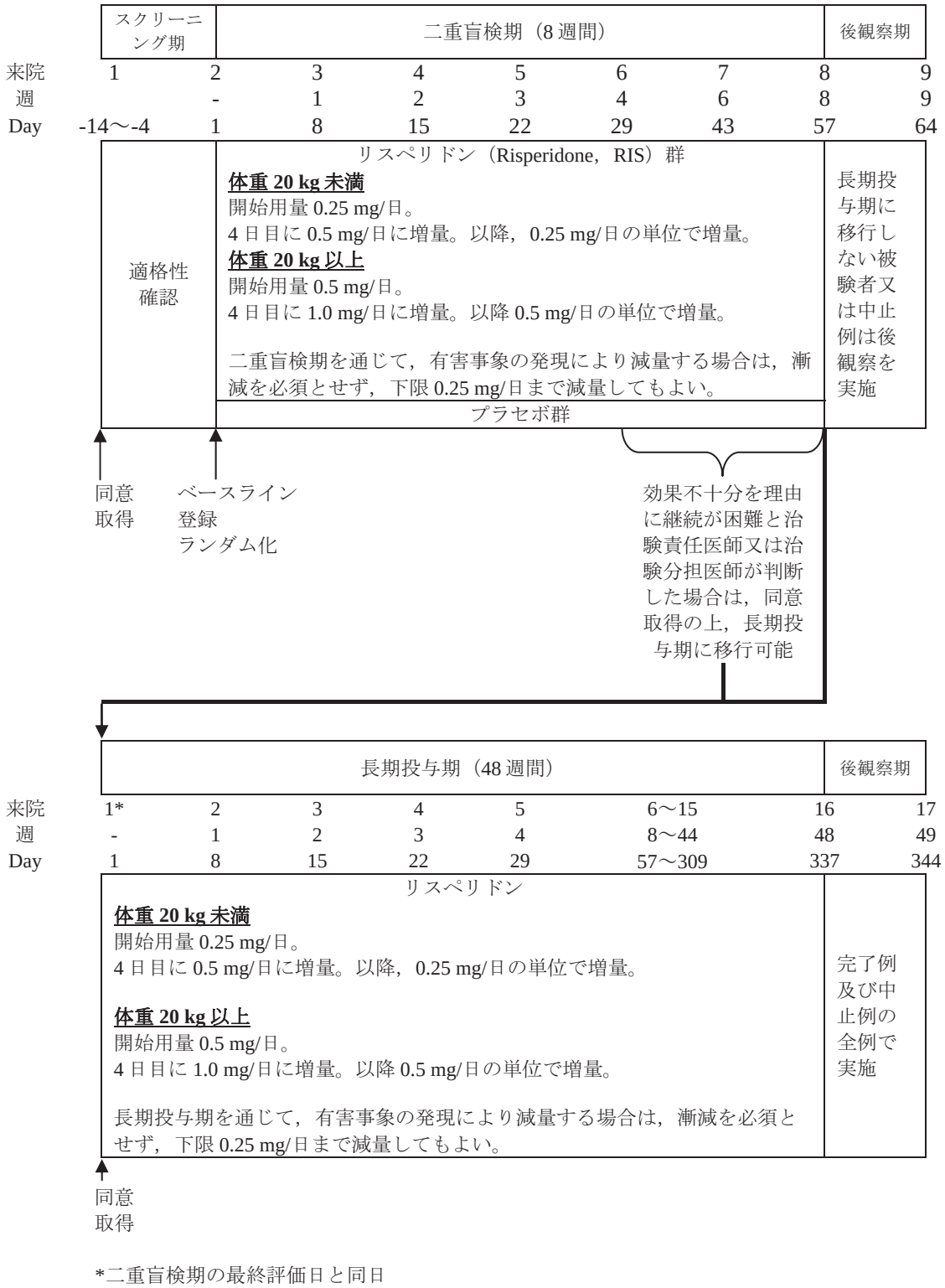
国内/海外	相	試験（資料番号）	対象及びデザイン	評価した有効性
国内	第 III 相	JPN-01 試験（評価資料：5.3.5.1.1）	日本人の小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験	短期有効性及び長期有効性
海外	第 III 相	USA-150 Part 1 試験（参考資料：5.3.5.1.2）	小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験	短期有効性
	第 III 相	CAN-23 試験（参考資料：5.3.5.1.4）	小児の自閉性障害及びその他の広汎性発達障害（Pervasive developmental disorders，PDD）患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験	短期有効性
	第 III 相	USA-150 Part 2/3 試験（参考資料：5.3.5.1.3）	小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検継続投与試験，及び継続して実施するプラセボ対照二重盲検治療中止試験	長期有効性
	第 IV 相	AUT-4002 試験（参考資料：5.3.5.1.5）	小児及び青年の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験，及び継続して実施する安全性を検討する非盲検継続投与試験	短期有効性及び長期有効性
	第 II 相	RIS-BEL-22（以下，BEL-22 試験）（参考資料：5.3.5.2.1）	小児の自閉性障害患者を対象とした非盲検パイロット試験	短期有効性

各試験の概略を以下に示す。また，有効性の主な評価方法を 2.7.3.1.2 項に，解析方法を 2.7.3.1.3 項に示す。

(1) 国内試験：JPN-01 試験

本試験は，ランダム化，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量，多施設共同試験，及び継続して実施する 48 週間，非盲検，可変用量，長期投与試験である。

本試験は，スクリーニング期（約 2 週間），二重盲検期（8 週間），長期投与期（48 週間）及び後観察期（1 週間）で構成された（図 2.7.3-1）。



参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 1

図 2.7.3-1 JPN-01 試験の試験デザイン

本試験の主目的は，自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者を対象に，異常行動チェックリスト日本語版（Aberrant behavior checklist-Japanese version，ABC-J）の易刺激性（興奮性）

サブスケールスコアを用いて，二重盲検期における本剤の有効性をプラセボと比較し検証すること，並びに二重盲検期及び長期投与期における本剤の安全性を評価することであった。

二重盲検期の主な選択基準を以下に示す。

・ 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition - text revision，DSM-IV-TR）で自閉性障害の診断基準を満たす 5 歳以上 18 歳未満の男性及び女性被験者。

・ 自閉性障害と診断された被験者のうち，臨床全般印象度（重症度）（Clinical global impression-severity，CGI-S）スコアが 4 以上の被験者，かつ，ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 18 点以上の被験者。

長期投与期の主な選択基準を以下に示す。

・ 二重盲検期を完了した被験者又は二重盲検期 4 週後以降において，治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分を理由に継続が困難と判断した被験者。なお，「効果不十分」とは，3 週後以降の規定来院時における臨床全般印象度の変化（Clinical global impression-change, CGI-C）で 2 回連続して中程度の悪化以上と評価された被験者と定義した。

目標被験者数は，解析対象被験者数を 1 群 17 例確保するために，登録被験者数を 38 例（19 例/群）と設定した。

二重盲検期では，被験者に本剤又はプラセボのいずれかを投与した。用量は，各来院時の体重に基づいて決定した。

体重 20 kg 未満の被験者では，1 日 1 回（夕）0.25 mg/日から開始し，4 日目に 0.5 mg/日（1 回 0.25 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，規定来院時に 0.25 mg/日単位で増量した（1 日最大用量：1.0 mg/日）。体重 20 kg 以上の被験者では，1 日 1 回（夕）0.5 mg/日から開始し，4 日目に 1.0 mg/日（1 回 0.5 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，規定来院時に 0.5 mg/日単位で増量した（1 日最大用量：2.5 mg/日。なお，45 kg 以上の被験者では 1 日最大用量は 3.0 mg/日とした）。投与期間は 8 週間とした。

長期投与期では，すべての被験者に本剤を投与した。二重盲検期で投与されていた薬剤（本剤又はプラセボ）にかかわらず，また，本剤が投与されていた場合はその用量にかかわらず，体重（各来院時の体重）に基づいて，体重 20 kg 未満の被験者では 1 日 1 回（夕）0.25 mg/日から，体重 20 kg 以上の被験者では 1 日 1 回（夕）0.5 mg/日から開始し，4 日目にそれぞれ 0.5 mg/日（1 回 0.25 mg，1 日 2 回朝夕），1.0 mg/日（1 回 0.5 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，来院時に被験者の有効性及び忍容性を考慮し，それぞれ 0.25 mg/日，0.5 mg/日の単位で増量した。1 日最大用量はそれぞれ 1.0 mg/日，2.5 mg/日とした。45 kg 以上の被験者では 1 日最大用量は 3.0 mg/日とした。投与期間は 48 週間とした。

試験期間全体を通じて，有害事象の発現により減量する場合は，漸減を必須とせず，下限 0.25 mg/日まで減量してもよいこととした。本試験で用いたリスペリドン製剤は，二重盲検期では経口液剤（1 mg/mL），長期投与期では経口液剤（1 mg/mL）又は口腔内崩壊（Orally-disintegrating，OD）錠 0.5 mg であった。

(2) 海外試験

a) 第 II 相試験（BEL-22 試験）

本試験は，自閉性障害を有する小児に対する多施設共同，非盲検，パイロット，用量漸増試験である。

本試験の目的は，自閉性障害を有する小児に本剤を投与したときの有効性を評価し，忍容性，心血管系及び臨床検査所見の安全性を評価することであった。

主な選択基準は，精神遅滞の有無にかかわらず，精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版改訂版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised，DSM-III-R）II 軸で自閉性障害の診断基準を満たす 3 歳以上 12 歳以下の被験者とした。

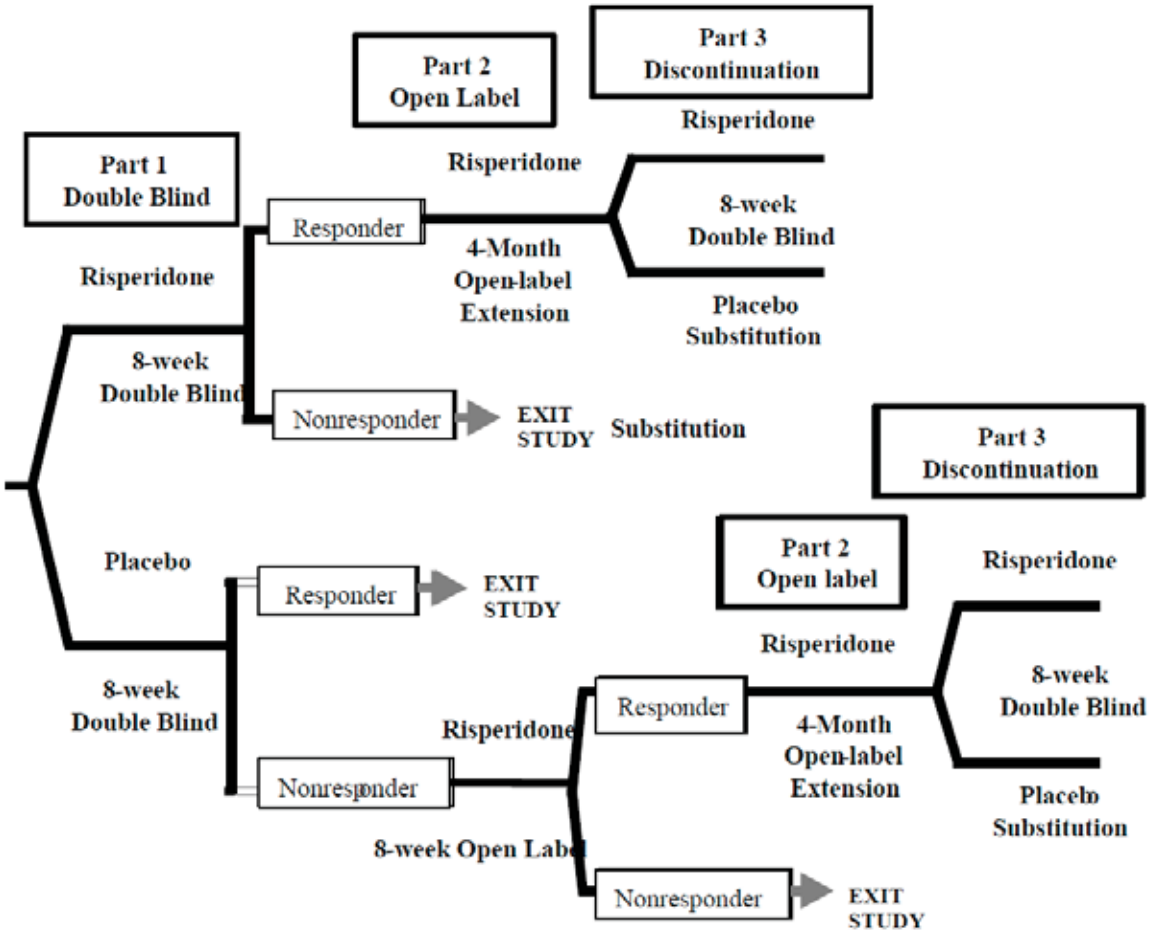
目標被験者数は，登録被験者数として 10 例とした。

本剤の投与は 1 日 2 回（朝夕）0.01 mg/kg/日から開始し，3 日目に 0.02 mg/kg/日，5 日目に 0.04 mg/kg/日，7 日目に 0.08 mg/kg/日，9 日目に最大用量 0.12 mg/kg/日へ増量し，9 日目以降は用量を固定して投与した。有害事象が発現した場合は時期を問わず減量してよいこととした。投与期間は 4 週間とした。本試験ではリスペリドン経口液剤（0.5 mg/mL）を用いた。

b) 第 III 相試験

① USA-150 Part 1 試験

USA-150 試験は 3 つの part で構成された米国の 5 施設で実施された多施設共同試験である（図 2.7.3-2）。なお，Part 1 は National Institute of Mental Health スポンサー試験であった。Part 1 は 8 週間，二重盲検，プラセボ対照試験であった。Part 1 終了時点でのリスペリドンレスポンダー［異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 25%以上減少し CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者］を，4 カ月間の非盲検リスペリドン投与期である Part 2 に登録可能とした。また，Part 1 でのプラセボノンレスポンダー（プラセボ群にランダム化され，レスポンス基準に合致しなかった被験者）は，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に登録可能とし，更にこの期間のレスポンダーを，その後 Part 2（非盲検期）に登録可能とした。Part 1 期間中のプラセボレスポンダー及びリスペリドンノンレスポンダーは試験を中止した。Part 2（非盲検期）を完了したリスペリドンレスポンダーを，更に 8 週間のプラセボ対照，ランダム化，二重盲検治療中止期（Randomized withdrawal phase，RWD 期）（Part 3）に登録可能とした。



参照元：5.3.5.1.2　USA-150 Part 1 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.3-2 USA-150 試験の試験デザイン（Part 1，Part 2 及び Part 3）

本試験（USA-150 Part 1 試験）は，ランダム化，8 週間，二重盲検，並行群間，可変用量試験である。

本試験の主目的は，自閉性障害を有する小児及び青年を対象として本剤の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討することであった。

主な選択基準を以下に示す。

・ 年齢が 5 歳以上 17 歳 2 カ月以下の男性及び女性被験者（体重 15 kg 以上）

・ 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）で自閉性障害と診断された被験者

・ 臨床医によって評価された，スクリーニング時及びベースライン時の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールがともに 18 点以上，かつ，スクリーニング時及びベースライン時の CGI-S スコアが 4（中等度の自閉性障害）以上の被験者

目標被験者数は，登録被験者として 100 例以上と設定した。

被験者には，可変用量の本剤（用量範囲：0.5～3.5 mg/日）又はプラセボを投与した。開始用量は，被験者のベースラインでの体重に応じて，体重 15～20 kg の被験者では 0.25 mg/日

（0.25 mg 錠を就寝前に投与），体重 20 kg 以上の被験者では 0.5 mg/日（0.5 mg 錠を就寝前に投与）とした。すべての被験者で，4 日目に 1.0 mg/日（1 回 0.5 mg を 1 日 2 回，朝と就寝前に投与）へ増量した。1 日最大用量を，体重 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者では 2.5 mg/日（朝 1.0 mg，就寝前 1.5 mg），体重 45 kg 以上の被験者では 3.5 mg/日（朝 1.5 mg，就寝前 2.0 mg）とし，29 日目までに 1 日最大用量まで漸増することとした。増量は，週 1 回の来院時に臨床的判断に基づいて，被験者の体重にかかわらず 0.5 mg/日単位で実施した。このため，体重が 45 kg 以上の被験者では，45 kg 未満の被験者よりもやや速いスケジュールで漸増する必要があった。すべての被験者で 29 日目以降の増量は実施せず，最終用量を試験終了まで継続投与した。有害事象のための減量は時期を問わず許容した。投与期間は 8 週間とした。本試験で用いたリスペリドン製剤は錠剤であった。

② USA-150 Part 2/3 試験

本試験は，非盲検継続投与試験，及び継続して実施する二重盲検プラセボ対照治療中止試験である。

本試験は 2 つの part で構成され，Part 2 は，4 カ月間，USA-150 Part 1 試験から継続して実施する非盲検継続期であり，Part 3 は，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，RWD 期である。

本試験の主目的は，自閉性障害による重症な行動障害を有する小児及び青年患者における本剤の安全性及び長期の有効性を確認すること，並びにリスペリドンレスポンダーを継続又はプラセボに切替えのいずれかにランダム化したときの再燃率を評価することであった。

主な選択基準を以下に示す。

- Part 1 終了時点又は 8 週間の非盲検リスペリドン投与期終了時点のリスペリドンレスポンダー［ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが Part 1 のベースラインから 25%以上減少し CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者］
- DSM-IV で自閉性障害と診断された，年齢が 5 歳から 17 歳 6 カ月までの小児及び青年被験者（体重 15 kg 以上）
- 本剤の治療によって，親及び臨床医によって評価された CGI-C が大幅な改善又は中程度の改善で，本剤以外の抗精神病薬による治療の必要性がない被験者

目標被験者数は，Part 2（非盲検期）への登録被験者として約 50 例，また Part 3（RWD 期）への登録被験者として約 36～38 例と設定した。

治験薬の投与は，試験期間を通じて 1 日 1 回（就寝前が好ましい）又は 1 日 2 回（朝及び就寝前）とした。

Part 1 でのリスペリドンレスポンダーの Part 2（非盲検期）での本剤の開始用量は，Part 1 の終了時と同量とした。Part 1 でのプラセボノンレスポンダーは，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に移行し，治験薬の用法・用量は Part 1 と同じ規定とした。Part 2（非盲検期）の開始用量は，8 週間の非盲検リスペリドン投与期の終了時と同量とした。Part 2（非盲検期）期間中（4 カ月間）は，すべての被験者で開始用量を維持し，重大な有害事象が認められた場合には減量可能とした。

Part 3（RWD 期）で本剤の継続群にランダム化された被験者には，Part 2（非盲検期）終了時と同じ用量で本剤を 8 週間投与した。Part 3（RWD 期）でプラセボへの切り替え群にランダム化された被験者は，盲検下で 1 週間ごとに開始用量［Part 2（非盲検期）終了時と同じ用量］から 25%ずつ減量し，3 週間で本剤の投与を中止しプラセボに切り替えた。プラセボへの切り替え後はプラセボを最大 5 週間投与した。本試験で用いたリスペリドン製剤は錠剤であった。

③ CAN-23 試験

本試験は，ランダム化，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量試験である。

本試験の主目的は，自閉性障害及びその他の PDD を有する小児（5 歳以上 12 歳以下）に伴う行動症状の治療において，リスペリドン経口液剤 0.02～0.06 mg/kg/日のプラセボに対する優越性を評価することであった。

主な選択基準を以下に示す。

・ 年齢 5 歳以上 12 歳以下の男性及び女性被験者

・ 精神遅滞の有無にかかわらず，DSM-IV で自閉性障害又はその他の PDD の診断基準を満たし，小児自閉症評定尺度（Childhood autism rating scale，CARS）総スコア 30 以上を有する被験者

目標被験者数は，評価可能被験者 74 例を得るために，登録被験者として 106 例とした。

被験者には可変用量の本剤（用量範囲：0.02～0.06 mg/kg/日）又はプラセボを投与した。用量は各来院時の体重に基づいて算出した。開始用量は 0.01 mg/kg/日とし，3 日目に 0.02 mg/kg/日へ増量した。治療に対する反応に応じて，8 日目に用量を最大 0.02 mg/kg/日まで追加で増量できることとした。以降は，治療に対する反応に応じて，1 週間ごとに用量を増減できることとした。増量幅は 0.02 mg/kg/日を超えないこととし，1 日最大用量は 0.06 mg/kg/日とした。治験薬は 1 日 1 回朝投与としたが，鎮静が発現した場合は，治験薬を 1 日 1 回夜に投与する又は 1 日用量を半量ずつ朝と夜に 2 回投与することとした。投与期間は 8 週間とした。本試験で用いたリスペリドン製剤は経口液剤（1.0 mg/mL）であった。

c) 第 IV 相試験（AUT-4002 試験）

本試験は，ランダム化，6 週間，二重盲検，プラセボ対照，固定用量，多施設共同試験，及び継続して実施する 6 カ月間（26 週間），可変用量，非盲検継続試験である。

本試験は，米国での承認取得後に，FDA からの要請に基づいて実施し，試験デザイン等も FDA との相談により決定した。二重盲検期では，自閉性障害の易刺激性の治療における本剤の最低有効用量を決めるために，体重 20 kg の被験者で推奨されている米国添付文書の用量 1 mg/日よりも低い用量である 0.125～0.175 mg/日（用量は体重に基づいて決定する）の有効性及び安全性を評価した。

二重盲検期の有効性評価の主目的は，小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性及び関連行動の治療における本剤 2 用量の有効性を，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールを用いて評価することであった。

非盲検期の有効性評価の目的は，親による ABC のスケールの評価並びに治験担当医師による CGI-C 及び CGI-S の評価を用いて，本剤の持続効果を検討することであった。

二重盲検期の主な選択基準を以下に示す。

・ 年齢 5 歳以上 17 歳以下，体重 20 kg 以上の男性又は女性被験者

・ DSM-IV で自閉性障害と診断された被験者

・ ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 18 点以上

・ CGI-S が 4 以上（中等度以上の自閉性障害）

非盲検期の選択基準は，6 週間の二重盲検期を完了した被験者又は二重盲検期の 3 週間以上経過後に忍容性以外の理由で中止した被験者で，治験担当医師が本剤の投与が必要と判断した被験者とした。

目標被験者数は，二重盲検期に各群にランダム化する被験者数として約 31 例（合計 93 例）を得るために，登録被験者を約 120 例と設定した。

二重盲検期では，ベースラインの体重別（20 kg 以上 45 kg 未満，45 kg 以上）に，以下に示すように，プラセボ又は本剤 2 用量のいずれかを固定用量で投与した。治験薬は 1 日 1 回朝投与としたが，鎮静が発現した場合は 1 日 1 回夜投与でもよいこととした。投与期間は 6 週間とした。二重盲検期で用いたリスペリドン製剤は経口液剤（0.1 mg/mL 及び 1.0 mg/mL）であった。

ベースラインの体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者：

・ 低用量 RIS 群（本剤 0.125 mg/日群）：1 日目に 0.05 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 0.5 mL）から開始し，4 日目に 0.125 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 1.25 mL）まで漸増した。

・ 高用量 RIS 群（本剤 1.25 mg/日群）：1 日目に 0.5 mg（1 mg/mL 経口液剤を 0.5 mL）から開始し，4 日目に 1.25 mg（1 mg/mL 経口液剤を 1.25 mL）まで漸増した。

・ プラセボ群：1 日目にプラセボ液 0.5 mL から開始し，4 日目に 1.25 mL まで漸増した。

ベースラインの体重が 45 kg 以上の被験者：

・ 低用量 RIS 群（本剤 0.175 mg/日群）：1 日目に 0.075 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 0.75 mL）から開始し，4 日目に 0.175 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 1.75 mL）まで漸増した。

・ 高用量 RIS 群（本剤 1.75 mg/日群）：1 日目に 0.75 mg（1 mg/mL 経口液剤を 0.75 mL）から開始し，4 日目に 1.75 mg（1 mg/mL 経口液剤を 1.75 mL）まで漸増した。

・ プラセボ群：1 日目にプラセボ液 0.75 mL から開始し，4 日目に 1.75 mL まで漸増した。

非盲検期では，すべての被験者に体重に応じて可変用量の本剤を 26 週間投与し，忍容性及び有効性が許容可能な用量まで漸増した。非盲検期で用いたリスペリドン製剤は，最初の 3 日間は経口液剤（1 mg/mL），4 日目以降は錠剤であった。ベースラインの体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者には，1 日目に本剤 0.125 mg/日を投与し，45 kg 以上の被験者には 0.175 mg/日を投与した。すべての被験者で，4 日目に用量を 0.25 mg に増量した。14 日目以降は，治験担当医師の判断により，2 週間ごとに 0.25 mg 又は 0.5 mg ずつ増量可能とした。臨床症状に応じて，漸増及び漸減を適宜可能とした。最大用量は，ベースラインの体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者では

1.25 mg，ベースラインの体重が 45 kg 以上の被験者では 1.75 mg とした。忍容性が良好であれば，本剤を 1 日 1 回朝投与した。傾眠が発現した場合は，治験担当医師の臨床的判断に基づいて，1 日 1 回就寝前に投与する，1 日用量を半量ずつ 1 日 2 回投与する，又は減量して投与することを可とした。忍容性に問題がある場合は減量可能とした。投与期間は 6 カ月間とした。

2.7.3.1.2　有効性の主な評価方法

(1) 異常行動チェックリスト（ABC）及びサブスケール

ABC は，小児を含むすべての年齢層の障害及び知的障害をもつ患者（発達障害）に対する治療効果に関連する徴候の変化を測定するために開発された評価スケールであり，妥当性が確認されている[1),2)]。表 2.7.3-2 に示すとおり，ABC は 58 項目で構成される標準化されたチェックリストである。58 項目それぞれに 0～3 ポイント［0=問題なし（no problem），1=問題行動の程度は軽い（slight problem），2=問題行動の程度は中等度（moderate problem），3=問題の程度は著しい（severe problem）］のスコアがある。ABC は 5 つのサブスケール［易刺激性（興奮性）（Irritability），無気力/社会的引きこもり（Lethargy/social withdrawal），常同行動（Stereotypic behavior），多動/不服従（Hyperactivity/noncompliance），及び不適切な言語（Inappropriate speech）］で構成されている。

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験では，臨床医の指導のもとで，親又は主要な介護者が ABC の評価を実施した。

表 2.7.3-2 異常行動チェックリスト（ABC）サブスケール及びサブスケールアイテム

Irritability (15 items, range: 0 to 45 points)	
Injures self on purpose	Cries over minor annoyances and hurts
Aggressive to others (verb/phys)	Mood changes quickly
Screams inappropriately	Cries and screams inappropriately
Temper tantrums	Stamps feet or bangs objects or slams doors
Irritable and whiny	Deliberately hurts himself/herself
Yells at inappropriate times	Does physical violence to self
Depressed mood	Tantrums when does not get own way
Demands must be met immediately	
Lethargy/social withdrawal (16 items, range: 0 to 48 points)	
Listless, sluggish, inactive	Sits/stands in one position for long time
Seeks isolation from others	Unresponsive to structured activities
Preoccupied, stares into space	Difficult to reach or get through to
Withdrawn, prefers solitary activity	Prefers to be alone
Fixed facial expression	Does not try to communicate by word/gesture
Does nothing but sit and watch others	Inactive, never moves spontaneously
Resists any form of physical contact	Responds negatively to affection
Isolates himself/herself from others	Shows few social reactions to others
Stereotypic behavior (7 items; range: 0 to 21 points)	
Meaningless, recurring body movements	Repetitive hand, body, head movement
Stereotyped behavior, repetitive movement	Waves/shakes extremities repeatedly
Odd, bizarre in behavior	Rocks body back and forth repeatedly
Moves/rolls head back & forth	
Hyperactivity/noncompliance (16 items; range: 0 to 48 points)	
Excessively active	Disrupts group activities
Boisterous (inappropriately noisy & rough)	Does not stay in seat
Impulsive (acts without thinking)	Will not sit still for length of time
Restless, unable to sit still	Easily distractible
Disobedient, difficult to control	Constantly runs/jumps around the room
Disturbs others	Pays no attention when spoken to
Uncooperative	Tends to be excessively active
Does not pay attention to instruction	Deliberately ignores directions
Inappropriate speech (4 items; range: 0 to 12)	
Talks excessively	Talks to self loudly
Repetitive speech	Repeats a word/phrase over and over

(2) 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）

ABC-J を表 2.7.3-3 に示す[3]。ABC-J は，日本における知的障害者に対する向精神薬による薬物治療の現状について調査研究を行うために，Ono により 1994 年に改訂された Aberrant Behavior Checklist-Community を翻訳して作成され，これまで「知的障害者」を対象とした信頼性（内的一貫性，再検査信頼性，評価者間信頼性），妥当性の検討では，既に有用性が示されている[4]。また，自閉症スペクトラム障害に伴う異常行動を有する患児に対して，ABC-J の再検査信頼性の検討を行った結果が報告されている。この検討では，小児神経科医師が ABC-J による評価を行い（初回検査），その 1～3 カ月後に同じ評価者が再度 ABC-J による評価を行った（再検査）。ABC-J のサブスケールごとに初回検査と再検査のスコアを解析した結果，初回検査と再検査は高度に相関しており，同一評価者による再検査信頼性は良好であることが示された[5]。ABC-J は，本邦における自閉性障害患者に関する臨床研究でも使用されている報告[6),7)]があることから，本邦において使用可能な自閉性障害患者に対する薬効評価尺度として最も妥当と考えられた。

JPN-01 試験では，情報提供が可能な親等の適切な介護者からの情報を基に治験担当医師が ABC-J を評価した。

表 2.7.3-3 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）サブスケール及びサブスケールアイテム

易刺激性（興奮性）	
2.外傷を作るような自傷行為	34.ちょっとしたことで泣き叫ぶ
4.他者に対して攻撃的（暴力や暴言）	36.すぐに気分が変化する
8.不適切な叫び声	41.不適切に泣いたり叫んだりする
10.かんしゃくを起こす	47.物を壊す，地団駄を踏む，ドアをバタンと閉める
14.怒りっぽい，不機嫌	
19.不適切な場面で叫ぶ	50.自己に苦痛を与えるような行為
25.抑うつ気分	52.自分自身に対する暴力行為
29.要求がすぐに受け入れられないと気がすまない	57.自分の思ったようにできないとかんしゃくを起こす
無気力，社会的引きこもり	
3.ぼんやりしている，のろい，不活発	32.長時間同じ場所に座ったり立ったままでいる
5.人から孤立しようとする	37.活動に参加（反応）しない
12.何かに気を奪われている；空間を見つめている	40.かかわりを持つのが困難
	42.ひとりで居ることを好む
16.引きこもり；一人遊びを好む	43.言葉や身ぶりで意思の疎通を図ろうとしない
20.表情が変わらない；情緒的な反応の欠如	53.不活発で，決して自発的に動かない
23.何もしないが，座って他者を見ている	55.愛情に対して拒否的に反応する
26.体に触れられることに抵抗する	58.他者に対し社交的な反応がほとんどない
30.他者とかかわりを持とうとしない	
常同行動	
6.無意味に続く体の動き	35.手・体・頭の反復的な動作
11.常同行動；異常で反復的な動作	45.手足を繰り返し振ったりゆすったりする
17.奇異，奇妙な行動	49.繰り返し体を前後にゆする
27.頭を前後に動かす	
多動，不服従	
1.家庭・学校・作業所などで過剰に活動的である	31.集団行動を妨げる
	38.すぐに席を立つ（授業，訓練，食事の時など）
7.騒々しい（不適切に騒がしく乱暴）	
13.衝動的（考えずに行動する）	39.短い時間でもじっと座ってられない
15.落ちつきがない，じっと座っていられない	44.すぐに気が散ってしまう
18.反抗的；手に負えない	48.常時部屋の中を走ったり跳んだりする
21.人のじゃまをする	51.話しかけられても注意を向けない
24.非協力的	54.はしゃぎすぎる傾向がある
28.指導に注意を向けようとしない	56.故意に指示を無視する
不適切な言語	
9.しゃべりすぎる	33.大きな声で独り言を言う
22.同じことを繰り返して言う	46.ひとつの単語や文節を何度も言う

参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 5

(3) 臨床全般印象度（Clinical global impression，CGI）

CGI は，さまざまな精神科疾患をもつ被験者の全般的な状態を評価するための尺度であり，国際的に認知され，受け入れられている。CGI-S は，被験者の全般的臨床症状の重症度を測定するものであり，1（正常）から 7（非常に重度の自閉性障害）の 7 段階で評価される（表 2.7.3-4）。

CGI-C は，被験者の全般的臨床症状の変化を評価者の印象により測定するものであり，1（大幅な改善）から 7（大幅な悪化）の 7 段階で評価される（表 2.7.3-5）。

国内 JPN-01 試験，海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験のすべての試験で CGI-S 及び CGI-C によって有効性を評価した。いずれの試験も CGI-S 及び CGI-C の評価は治験担当医師が実施した。JPN-01 試験の二重盲検期では，同一被験者に対する評価は同一の評価者が試験期間全体を通じて実施した。JPN-01 試験の長期投与期，海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験では，原則として，同一被験者に対する評価は同一の評価者が試験期間全体を通じて実施するが，やむを得ない理由がある場合には他の治験担当医師が評価を行うこととした。

表 2.7.3-4 臨床全般印象度（重症度）（CGI-S）

この時点における該当患者の自閉性障害の重症度はどの程度ですか
（1 つの□欄にだけチェックマークを入れる）

1. 正常	□	5. 顕著な自閉性障害	□
2. 自閉性障害の境界線上	□	6. 重度の自閉性障害	□
3. 軽度の自閉性障害	□	7. 非常に重度の自閉性障害	□
4. 中等度の自閉性障害	□		

表 2.7.3-5 臨床全般印象度の変化（CGI-C）

該当患者の状態を治療前と比較し，患者の精神疾患の重症度が経時的にどの程度の変化が認められましたか
（1 つの□欄にだけチェックマークを入れる）

1. 大幅な改善	□	5. 若干の悪化	□
2. 中程度の改善	□	6. 中程度の悪化	□
3. 若干の改善	□	7. 大幅な悪化	□
4. 症状の変化なし	□		

(4) 全体的評定尺度（子供版）（Children's global assessment scale，C-GAS）

C-GAS[8)] は，心理的・社会的機能の全般的評価を行う評価尺度であり，児童青年期の精神疾患の評価尺度としても多くの研究で使われており，その有用性も認められている。C-GAS は，被験者の心理的・社会的機能の全般的評価を C-GAS アセスメントシートに記載されている心理的・社会的機能の程度を参考にして評価するものであり，1 から 100 の範囲で評価される（表 2.7.3-6）。

C-GAS による評価は，国内 JPN-01 試験のみで実施し，治験担当医師が評価した。JPN-01 試験の二重盲検期では，同一被験者に対する評価は同一の評価者が試験期間全体を通じて実施した。長期投与期では，原則として，同一被験者に対する評価は同一の評価者が試験期間全体を通じて実施するが，やむを得ない理由がある場合には他の治験担当医師が評価を行うこととした。

表 2.7.3-6 全体的評定尺度（子供版）(C-GAS)

Rating guidelines

Rate the subject's most impaired level of general functioning for the specified time period by selecting the *lowest* level which describes his/her functioning on a hypothetical continuum of health-illness. Use intermediary levels (eg, 35, 58, 62).

Rate actual functioning regardless of treatment or prognosis. The examples of behavior provided are only illustrative and are not required for a particular rating.

Specified time period: 1 month

100-91	*Superior functioning in all areas* (at home, at school and with peers); involved in a wide range of activities and has many interests (eg, has hobbies or participates in extracurricular activities or belongs to an organized group such as Scouts, etc); likeable, confident; "everyday" worries never get out of hand; doing well in school; no symptoms.
90-81	*Good functioning in all areas;* secure in family, school, and with peers; there may be transient difficulties and "everyday" worries that occasionally get out of hand (eg, mild anxiety associated with an important exam, occasionally "blowups" with siblings, parents or peers).
80-71	*No more than slight impairments in functioning* at home, at school, or with peers; some disturbance of behavior or emotional distress may be present in response to life stresses (eg, parental separations, deaths, birth of a sib), but these are brief and interference with functioning is transient; such children are only minimally disturbing to others and are not considered deviant by those who know them.
70-61	*Some difficulty in a single area but generally functioning pretty well* (eg, sporadic or isolated antisocial acts, such as occasionally playing hooky or petty theft; consistent minor difficulties with school work; mood changes of brief duration; fears and anxieties which do not lead to gross avoidance behavior; self-doubts); has some meaningful interpersonal relationships; most people who do not know the child well would not consider him/her deviant but those who do know him/her well might express concern.
60-51	*Variable functioning with sporadic difficulties or symptoms in several but not all social areas;* disturbance would be apparent to those who encounter the child in a dysfunctional setting or time but not to those who see the child in other settings.
50-41	*Moderate degree of interference in functioning in most social areas or severe impairment of functioning in one area,* such as might result from, for example, suicidal preoccupations and ruminations, school refusal and other forms of anxiety, obsessive rituals, major conversion symptoms, frequent anxiety attacks, poor to inappropriate social skills, frequent episodes of aggressive or other antisocial behavior with some preservation of meaningful social relationships.
40-31	*Major impairment of functioning in several areas and unable to function in one of these areas,* ie, disturbed at home, at school, with peers, or in society at large, eg, persistent aggression without clear instigation; markedly withdrawn and isolated behavior due to either mood or thought disturbance, suicidal attempts with clear lethal intent; such children are likely to require special schooling and/or hospitalization or withdrawal from school (but this is not a sufficient criterion for inclusion in this category).
30-21	*Unable to function in almost all areas,* eg, stays at home, in ward, or in bed all day without taking part in social activities or severe impairment in reality testing or serious impairment in communication (eg, sometimes incoherent or inappropriate).
20-11	*Needs considerable supervision* to prevent hurting others or self (eg, frequently violent, repeated suicide attempts) or to maintain personal hygiene or gross impairment in all forms of communication, eg, severe abnormalities in verbal and gestural communication, marked social aloofness, stupor, etc.

10-1	*Needs constant supervision* (24-hour care) due to severely aggressive or self-destructive behavior or gross impairment in reality testing, communication, cognition, affect, or personal hygiene.

(5) Parent satisfaction questionnaire（PSQ）

PSQ は，治験薬に対する被験者の親等の介護者の満足度を評価する質問票である（表 2.7.3-7）。PSQ による評価は，国内 JPN-01 試験のみで実施し，介護者の印象に基づき介護者が評価した。

表 2.7.3-7 Parent satisfaction questionnaire（PSQ）

1)　総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬について，どのように思われましたか？ ☐ 0：大変失望した（Extremely displeased）　☐ 3：やや満足した（Pleased） ☐ 1：失望した（Very displeased）　☐ 4：満足した（Very pleased） ☐ 2：やや失望した（A bit displeased）　☐ 5：大変満足した（Extremely pleased）
2)　総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬が，お子さんの自閉症治療に対して有益であると思いましたか？ ☐ 0：全く有益ではない（Not at all）　☐ 2：有益である（Some） ☐ 1：やや有益である（A little bit）　☐ 3：大変有益である（A lot）
3)　あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬を，同様の症状を呈する他の自閉症のお子さん（又はその親や保護者）に対して，推奨できますか？ ☐ 0：いいえ（No）　☐ 1：わからない（Unsure）　☐ 2：はい（Yes）

2.7.3.1.3　解析方法

2.7.3.1.3.1　解析対象集団

a) 国内試験：JPN-01 試験

【二重盲検期】

有効性の解析対象集団を最大の解析対象集団（Full analysis set，FAS）とし，ランダム化され，二重盲検期の治験薬を 1 度でも服薬し，二重盲検期のベースライン時及びベースライン後 1 時点以上の有効性評価があるすべての被験者とした。

【長期投与期】

有効性の解析対象集団は，長期投与期に登録され，長期投与期の治験薬を 1 度でも服薬し，長期投与期のベースライン時及びベースライン後 1 時点以上の有効性評価があるすべての被験者とした。

b) 海外試験：USA-150 Part 1，2 及び 3 試験並びに CAN-23 試験

有効性の主解析対象集団は Intent-to-treat（ITT）集団とした。

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験では，ランダム化され，治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者を ITT 集団とした。Part 2（非盲検期）の解析対象集団は ITT（Open-Label）集団とし，

非盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。Part 3（RWD 期）においては，事前に計画された中間解析で有効性が認められて試験を早期中止したため，中間解析の対象となった 32 例を主要な解析対象集団とした。

c) 海外試験：AUT-4002 試験

【二重盲検期】

有効性解析の主解析対象集団は，ランダム化され，二重盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者（ITT 集団）とした。

【非盲検期】

有効性解析の主解析対象集団は，非盲検期に登録され，非盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者（非盲検解析対象集団）とした。

2.7.3.1.3.2 解析方法

有効性評価項目の解析方法を以下に示す。有効性解析に際しては，実測値の解析に加え，必要に応じて Last-observation-carried-forward（LOCF）法を用いた欠損値の補完を行った。

(1) 短期有効性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

(i) 主要評価項目

・ ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの二重盲検期開始時（ベースライン）からの変化量

主要解析として，最終評価時（8 週時又は中止時）における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの二重盲検期開始時（ベースライン）からの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（Analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。治療効果は，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差に基づき算出した。RIS 群とプラセボ群の比較は，有意水準を両側 5%として行った。

副次解析として，各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインからの変化量について，主要解析と同様の方法を用いて解析した。

(ii) 副次評価項目

・ ABC-J のサブスケールスコア，CGI-S スコア及び C-GAS スコアのベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコア，CGI-S スコア及び C-GAS スコアのベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間比較した。

・ 最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールのレスポンダー

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインから 25%以上改善した被験者をレ

スポンダーと定義し，最終評価時及び各評価時におけるレスポンダーの割合を，カイ二乗検定を用いて群間比較した。

・ CGI-C レスポンダーの割合

CGI-C の評価が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者をレスポンダーと定義し，最終評価時及び各評価時におけるレスポンダーの割合を，カイ二乗検定を用いて群間比較した。

・ CGI-C（7 段階評価）及び PSQ スコア

最終評価時及び各評価時における CGI-C の評価及び PSQ の各項目について，Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較した。

b) 海外試験

① 8 週間短期有効性（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

(i) 主要評価項目

・ 最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量について，プラセボ群と RIS 群の比較を，投与群及び実施医療機関を因子（併合解析では，投与群及び試験を因子），ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析し，最小二乗平均値の投与群間差（本剤 – プラセボ）を 95%信頼区間と共に算出した。

・ CGI-C レスポンダーの割合（USA-150 Part 1 試験のみ主要評価項目とした）

最終評価時における CGI-C レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者）の割合について，プラセボ群と RIS 群の比較を，実施医療機関で調整した（併合データは試験で調整した）Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて実施した。

・ 多重性の調整

USA-150 Part 1 試験においては，上記の主要評価項目の両方について本剤のプラセボに対する優越性を示すことを目的としたため，多重性の調整は必要なかった。

(ii) 副次評価項目

・ 各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア及び易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアのベースラインからの変化量

各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア及び易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケールスコアのベースラインからの変化量について，最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの解析と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。併合データの解析では，USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験での有効性評価を同じ週に実施しなかったため，最終評価時の結果のみを示した。

・ CGI-C レスポンダーの割合（CAN-23 試験のみ副次評価項目とした）

最終評価時における CGI-C レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者）の割合について，プラセボ群と RIS 群の比較を，実施医療機関で調整した（併合データは試験で調整した）CMH 検定を用いて実施した。CAN-23 試験の自閉性障害サブグループについては，カイ二乗検定を用いて比較を行った。

・ CGI-C（7 段階評価）

最終評価時における CGI-C スコア（7 段階評価）の頻度分布について，実施医療機関で調整した（併合データは試験で調整した）Van Elteren 検定を用いて投与群間で比較した。

・ CGI-S

USA-150 Part 1 試験では，最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量を，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの解析と同じ ANCOVA モデルを用いて解析した。CAN-23 試験では，CGI-S の評価はスクリーニング/ベースラインのみで実施した。

(iii) 併合解析手法

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの「最終評価時における ABC のサブスケールスコアのベースラインからの変化量」並びに「最終評価時における CGI-C レスポンダー及び頻度分布」のデータを併合した。

② AUT-4002 試験（二重盲検期）

(i) 主要評価項目

・ 最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量

最終評価（6 週）時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を，用量レベル，ベースラインの体重区分（20 kg 以上 45 kg 未満，又は 45 kg 以上），及び実施医療機関を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。主要評価項目では，ステップダウン閉検定手順を用い，以下の順序で群間比較を行った。

・ 高用量 RIS 群対プラセボ群

・ 低用量 RIS 群対プラセボ群

ANCOVA モデルから得られた最小二乗平均値に基づいて群間比較を実施した。各治療群とプラセボ群間の最小二乗平均値の差及び差の 95%信頼区間を推定した。

(ii) 副次評価項目

・ 各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量

各評価時（4 日目，及び第 1 週～第 6 週）における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を，主要評価項目と同じ ANCOVA モデルを適用して解析した。

・ ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケール

最終評価時及び各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケースコアについて，ベースラインからの変化量を，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールの解析と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。

・ CGI-C レスポンダーの割合

最終評価時における CGI-C レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者）の割合について，実施医療機関及びベースラインの体重区分で調整した CMH 検定を用いて解析した。

(2) 長期有効性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

有効性の結果は二重盲検期で割り付けられた投与群に基づき，プラセボ/RIS 群，RIS/RIS 群で示した。長期投与期のベースラインは，本剤による改善を評価するために，特記しない限り，プラセボ/RIS 群の被験者は長期投与期の治験薬服薬の直前，RIS/RIS 群の被験者は二重盲検期の治験薬服薬の直前とした。

・ ABC-J のサブスケールスコア，CGI-S スコア及び C-GAS スコアのベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時における ABC-J のサブスケールスコア，CGI-S スコア及び C-GAS スコアのベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。

・ CGI-C レスポンダーの割合

各評価時における CGI-C（二重盲検期のベースラインを基準）レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者）の割合を算出した。

・ CGI-C（7 段階評価）及び PSQ

最終評価時及び各評価時における CGI-C（7 段階評価）及び PSQ の頻度集計を行った。

b) 海外試験

① USA-150 Part 2 試験（非盲検期）

有効性の結果は Part 1 で割り付けられた投与群に基づき，プラセボ/RIS 群，RIS/RIS 群で示した。

評価週は，本剤の初回投与日（プラセボ/RIS 群では 8 週間の非盲検リスペリドン投与期の開始時，RIS/RIS 群では Part 1 の開始時）からの週数とした。Part 1 の最終来院時を 8 週間の非盲検リ

スペリドン投与期のベースライン来院時として用いた。Part 1 でプラセボ群にランダム化された被験者では，8 週間の非盲検リスペリドン投与期の最終来院時を Part 2（非盲検期）のベースライン来院時として用いた。Part 1 で RIS 群にランダム化された被験者では，Part 1 の最終来院時を Part 2（非盲検期）のベースライン来院時として用いた。

(i) 評価項目

・ ABC のサブスケールスコアの Part 1 のベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時における ABC のサブスケールスコアのベースラインからの変化量（各評価時では実測値及び LOCF）について，記述統計量を算出した。

・ CGI-C レスポンダーの割合

各評価時における CGI-C（二重盲検期のベースラインを基準）レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者）の割合を算出した。

・ CGI-C（7 段階評価）

最終評価時における CGI-C（7 段階評価）の頻度分布を記述的に要約した。

② USA-150 Part 3 試験（RWD 期）

最初に組み入れた 16，32，及び 50 例の完了後に中間解析を計画した。中間解析の結果，主要評価項目である再燃率が，本剤継続投与群に対してプラセボ群で有意（両側検定で $p<0.01$）に高かった場合，試験を中止することとした。最初の 32 例の中間解析において有意差が認められたため，主要評価項目の主要解析は，中間解析に含めた 32 例に基づいて実施した。主要評価項目の統計学的検定は有意水準 1%（両側）で実施し，主要評価項目以外のすべての統計学的検定は有意水準 5%（両側）で実施した。

(i) 主要評価項目

・ 再燃率

再燃は，CGI-C スコアが 2 週連続で大幅な悪化又は中程度の悪化と評価され，かつ ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが Part 3（RWD 期）のベースラインから 25%以上増加（悪化）した場合と定義した。最終評価時において，RIS 群で再燃と判定された被験者の割合をプラセボ群で再燃と判定された被験者の割合と比較した。再燃率の群間比較には Mantel-Haenszel Chi-square 検定を用いた。

(ii) 副次評価項目

・ ABC のサブスケールスコアの Part 3（RWD 期）のベースラインからの変化量

最終評価時及び各評価時における ABC のサブスケールスコアのベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。

③ AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検期では，仮説検定は計画せず，以下に示す評価項目について記述統計的な解析を実施した。最終評価時及び各評価時におけるベースラインからの変化量の解析では，

非盲検期のベースラインからの変化量に加え，二重盲検期のベースラインからの変化量も算出した。有効性の結果は二重盲検期にランダム化された投与群に基づき，プラセボ/RIS 群，低用量 RIS/RIS 群，高用量 RIS/RIS 群で示した。

(i) 評価項目

・ 最終評価時及び各評価時における ABC のサブスケールスコアのベースラインからの変化量

・ 最終評価時における CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者の割合

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内試験：JPN-01 試験

自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年を対象に本剤の有効性を評価した国内臨床試験の試験デザイン及び被験者数の概要を表 2.7.3-8 に示し，有効性の結果の概要を表 2.7.3-9 に示す。

二重盲検期では，主要評価項目である最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量について，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0030）。最終評価時における ABC-J のサブスケールスコアのベースラインからの変化量は，すべてのサブスケールで RIS 群がプラセボ群よりも大きかった。副次評価項目である最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケールスコアのベースラインからの変化量は，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語の 3 つのサブスケールで，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（常同行動：p=0.0353，多動/不服従：p=0.0042，不適切な言語：p=0.0364）。最終評価時における CGI-C については，中程度の改善又は大幅な改善と評価された被験者（CGI-C レスポンダー）の割合に，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが，プラセボ群では CGI-C レスポンダーがいなかったのに対して RIS 群の CGI-C レスポンダーの割合は 14.3%であった。また，最終評価時における CGI-C の頻度分布は，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0017）。

長期投与期では，ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの改善が長期投与期の 8 週時までプラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群でともに認められ，改善は長期投与期の終了まで維持された。ABC-J の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケールについても，無気力/社会的引きこもり及び多動/不服従サブスケールでベースラインからの改善が認められ，また，すべてのサブスケールで改善が長期投与期全体を通じて安定して維持された。全 RIS 群での長期投与期の最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合は 34.3%であった。

表 2.7.3-8 自閉性障害患者での有効性を評価した国内第 III 相試験

Study	Design	Number of Subjects
JPN-01	ランダム化，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量，多施設共同試験，及び継続して実施する 48 週間，非盲検，可変用量，継続投与試験	二重盲検期 合計 39 例，プラセボ群 18 例，RIS 群 21 例 長期投与期 合計 35 例，プラセボ/RIS 群 17 例，RIS/RIS 群 18 例

表 2.7.3-9 国内試験の短期有効性及び長期有効性の結果の概要

Study	Treatment Arm	Randomized [c] / Completed	Mean Values at Baseline (Base) and End Point (EP) for Subscales of Aberrant Behavior Checklist														CGI-C Response[b]	
			Irritability[a]			Social Withdrawal[b]			Stereotypic Behavior[b]			Hyperactivity[b]			Inappropriate Speech[b]				
			Base	EP [d]	Δ (p) [e]	Base	EP [d]	Δ (p) [e]	Base	EP [d]	Δ (p) [e]	Base	EP [d]	Δ (p) [e]	Base	EP [d]	Δ (p) [e]	%	Δ (p) [e]
JPN-01 二重盲検期	RIS	21/18	28.2	18.5	-7.1 (0.0030)	12.8	10.2	-1.0 (0.6409)	7.3	4.5	-2.2 (0.0353)	31.0	21.6	-8.1 (0.0042)	7.2	4.9	-1.8 (0.0364)	14.3%	14.3% (0.0951)
	Placebo	18/11	27.5	24.7		16.7	14.3		6.1	5.8		30.2	28.9		6.3	6.0		0%	
JPN-01 長期投与期	RIS/RIS	18/12	28.1	13.0	-	13.6	7.7	-	7.9	4.3	-	31.1	18.2	-	7.1	5.2	-	33.3%	-
	Placebo/ RIS	17/14	24.5	13.1		14.5	6.7		5.8	2.1		28.6	14.9		6.2	4.2		35.3%	

a Pre-specified primary parameter

b Pre-specified secondary parameter. CGI-C percent of 'much improved' or 'very much improved' at 8- or 48-week end point.

c Double-blind phase: randomized subjects, long-term phase: subjects who received open-label study medication.

d Double-blind phase: 8-week end point, long-term phase: 48-week end point

e Δ = Risperidone minus placebo difference in change from baseline to 8-week end point based on the least squares means from an ANCOVA with treatment as a factor and baseline value as covariate or difference between treatment groups in percentage of CGI-C responders; p = p-value.

Base: Baseline, EP: End point

2.7.3.2.2 海外試験

自閉性障害の小児又は青年で本剤の有効性を評価した海外臨床試験の試験デザイン及び被験者数の概要を表 2.7.3-10 に示す。本剤の短期有効性について，USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び AUT-4002 試験（二重盲検期）の結果の概要を表 2.7.3-11 に示す。また，本剤の長期有効性について，USA-150 Part 2/3 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）の結果の概要を表 2.7.3-12 に示す。

短期有効性を検討した試験では，AUT-4002 試験（二重盲検期）の低用量 RIS 群を除くすべての試験で，最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量について，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が示された。最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケールスコアのベースラインからの変化量についても，USA-150 Part 1 試験ではすべてのサブスケール，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループでは無気力/社会的引きこもり及び多動/不服従サブスケールにプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。また，最終評価時における CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善の被験者の割合も，AUT-4002 試験（二重盲検期）の低用量 RIS 群を除くすべての試験で，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意に高かった。

長期有効性を検討した臨床試験では，いずれの試験も ABC 及び CGI-C によって評価した本剤の治療効果が 4 カ月間以上持続した。RWD 期での再燃を検討した USA-150 Part 3 試験では，ABC 及び CGI-C の評価から，本剤に自閉性障害の症状の改善を維持する効果が認められた。

第 II 相 BEL-22 試験では，小児自閉性障害患者 7 例を対象に，本剤を 4 週間投与したときの有効性を ABC のサブスケール及び総スコア，CGI-C 並びに CGI-S 等により評価した。有効性を評価したすべての項目で，本剤の有効性が認められ，特に ABC のスコアの改善に最も有益な効果が認められた。ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの平均値は，ベースライン（21.3）から最終評価時（11.3）に改善した。最終評価時の CGI-C の評価は，中程度の改善が 5/7 例，若干の改善が 1/7 例，及び症状の変化なしが 1/7 例であった。CGI-S スコアの平均値は，ベースライン（6.0）から最終評価時（5.0）にやや改善した。

表 2.7.3-10 自閉性障害患者での有効性を評価した海外第 II 相～第 IV 相試験

Study	Design	Number of Subjects
BEL-22	Multi-center, open, pilot, dose-titration in children with Autistic Disorder.	Treated: 7 children (3-14 years)
USA-150 Part 1	Randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week multi-center study in children and adolescents (ages 5-17 years 2 months) with Autistic Disorder.	Treated: 101 subjects with Autistic Disorder n=95 children 5-12 years n=6 adolescents >12-17 years PLA n=52; RIS n=49
USA-150 Part 2	Open-label 4-month follow-up for responders to risperidone in Part 1 and Part 1 placebo nonresponders who responded to 8 weeks of open-label risperidone treatment before entering Part 2.	Treated: Total OL RIS n=70. Total n=63 entered 4-month OL (among the 37 subjects in the placebo nonresponder, 30 entered the 4-month OL phase).
USA-150 Part 3	Double-blind, placebo-controlled, 8-week randomized withdrawal study subsequent to Part 2.	Interim analysis: Total n=32; PLA n=16, RIS n=16 Final analysis: Total n=39; PLA n=20, RIS n=19
CAN-23	Randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week multi-center study in children (5-12 years) with Autistic Disorder or other PDDs.	Treated: 79 children (5-12 years) with Autistic Disorder (n=55) or other PDDs (n=24) PLA n=39; RIS n=40
AUT-4002	Prospective, randomized, 6-week, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multi-center study, followed by a 6-month (26-week), flexible-dose, open-label extension phase, in subjects from 5 to 17 years of age, with Autistic Disorder.	Double-blind phase Randomized: Total n= 96; PLA n=35; RIS Low Dose n=30; RIS High Dose n=31 OL phase Total n=79; PLA n=30; RIS Low Dose n=24; RIS High Dose n=25

OL: Open label, PLA: Placebo

表 2.7.3-11 海外試験の短期有効性の結果の概要：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

Study	Treatment Arm	Randomized/ Completed	Mean Values at Baseline (Base) and End Point (EP) for Subscales of Aberrant Behavior Checklist															CGI-C Response[b]	
			Irritability[a]			Social Withdrawal			Stereotypic Behavior			Hyperactivity			Inappropriate Speech				
			Base	EP [c]	Δ (p) [d]	Base	EP [c]	Δ (p) [d]	Base	EP [c]	Δ (p) [d]	Base	EP [c]	Δ (p) [d]	Base	EP [c]	Δ (p) [d]	%	Δ (p) [d]
USA-150 Part 1	RIS	49/46	26.1	11.3	-10.6 (<0.001)	16.5	8.8	-3.2 (0.009)	10.7	5.8	-2.5 (<0.001)	31.9	17.0	-10.4 (<0.001)	4.9	3.0	-1.8 (<0.001)	76%	64% (<0.001)
	Placebo	52/34	25.0	21.6		15.6	11.6		8.7	7.1		31.6	27.4		6.4	5.9		12%	
CAN-23 Autistic Disorder only	RIS	27/25	20.6	7.4	-5.8 (0.002)	14.0	4.7	-3.9 (0.020)	8.4	3.8	-2.2 (0.053)	29.2	13.2	-8.8 (<0.001)	4.5	1.9	-1.3 (0.058)	54%	32% (0.015)
	Placebo	28/24	21.6	14.1		13.6	8.2		9.4	6.9		33.6	25.5		4.5	3.1		21%	
AUT-4002 (Double-Blind)	RIS-Low Dose	30/25	27.1	19.2	-3.0 (0.164)	17.5	11.6	-1.7 (0.312)	9.0	6.2	-2.7 (0.008)	29.3	25.0	-0.7 (0.778)	6.0	5.1	-0.2 (0.716)	16.7%	2% (0.985)
	RIS-High Dose	31/25	28.0	15.5	-7.9 (<0.001)	21.1	12.9	-2.8 (0.098)	10.7	7.8	-1.8 (0.068)	33.0	22.8	-6.3 (0.019)	6.9	5.4	-0.4 (0.511)	63.3%	48.6% (<0.001)
	Placebo	35/27	28.9	25.4		18.0	13.8		10.9	10.4		31.5	28.9		5.6	5.1		14.7%	

a Pre-specified primary parameter in both studies.

b Pre-specified co-primary parameter in USA-150 Part 1, secondary parameter in CAN-23 and AUT-4002 (Double-Blind). Percent of ‘much improved’ or ‘very much improved’ at 8-week end point in USA-150 Part 1 and CAN-23 and at 6-week end point in AUT-4002 (Double-Blind).

c 8-week end point in USA-150 Part 1 and CAN-23 and 6-week end point in AUT-4002 (Double-Blind).

d Δ = Risperidone minus placebo difference in change from baseline to 8-week (in USA-150 Part 1 and CAN-23) or 6-week (in double-blind phase of AUT-4002) end point based on the least squares means from an ANCOVA with treatment and investigator as factors and baseline value as covariate or difference between treatment groups in percentage of CGI-C responders; p = p-value.

表 2.7.3-12 海外試験の長期有効性の結果の概要：USA-150 Part 2/3 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

Study	Treatment Arm	Entered/ Completed	Mean Values at Baseline (Base) and End Point (EP) for Subscales of Aberrant Behavior Checklist										CGI-C Response [a]
			Irritability		Social Withdrawal		Stereotypic Behavior		Hyperactivity		Inappropriate Speech		
			Base [c]	EP [d]	Base [c]	EP [d]	Base [c]	EP [d]	Base [c]	EP [d]	Base [c]	EP [d]	%
USA-150 Part 2	RIS/RIS	33/24 [b]	28.4	13.2	17.3	7.2	10.7	6.5	34.6	17.5	5.0	2.9	81.8%
	Placebo/RIS	30/22 [b]	24.7	10.0	13.9	6.3	9.1	5.0	31.8	14.2	6.5	3.9	80.0%
USA-150 Part 3	RIS	19/10	10.2	13.9	7.3	7.6	4.9	5.5	13.9	16.9	3.6	4.2	10.5%
	Placebo	20/5	10.6	19.5	4.7	7.7	5.1	7.3	15.4	26.6	3.6	5.3	0%
AUT-4002 (Open-Label)	Low Dose-RIS/RIS	24/20	27.8	14.6	18.2	9.8	9.3	5.1	30.1	19.6	6.6	4.9	58.3%
	High Dose-RIS/RIS	25/17	28.8	15.8	21.4	11.0	11.5	6.9	33.8	21.5	7.5	5.4	60.0%
	Placebo/RIS	30/19	28.4	16.6	18.1	11.2	10.4	7.6	31.4	19.6	5.9	4.4	69.0%

a Percent of ‘much improved’ or ‘very much improved’ at end point.
b Includes all subjects who completed Part 2 or entered Part 3.
c Baseline of USA-150 Part 1 in USA-150 Part 2, baseline of USA-150 Part 3 (RWD phase) in USA-150 Part 3 and baseline of double-blind phase in AUT-4002 (Open-Label).
d 4-month end point in USA-150 Part 2, 8-week end point in USA-150 Part 3 and 26-week end point in AUT-4002 (Open-Label).

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

小児及び青年の自閉性障害に対する本剤の有効性を，短期有効性と長期有効性に分けて以下に示す。短期有効性では，本剤 8 週間投与の有効性について，国内 JPN-01 試験の二重盲検期，海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の結果を比較する。長期有効性は，国内 JPN-01 試験の長期投与期（48 週間）の結果に加え，海外 USA-150 Part 2（4 カ月間）及び Part 3 試験（8 週間）並びに AUT-4002 試験の非盲検期（26 週間）の結果を比較する。

2.7.3.3.1 短期有効性

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

国内 JPN-01 試験（二重盲検期），海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験での被験者の内訳，治験薬の投与状況，ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を以下に示す。

(1) 被験者の内訳

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

本試験では適格性が確認された被験者を，RIS 群又はプラセボ群のいずれかに 1 対 1 の割合でランダムに割付けた。ランダム化された被験者での中止被験者数及び中止理由を表 2.7.3-13 に示す。

本試験では 39 例をプラセボ群（18 例）又は RIS 群（21 例）にランダム化した。二重盲検期中に中止した被験者はプラセボ群 7 例（38.9%），RIS 群 3 例（14.3%）であった。このうち効果不十分のために試験を中止した被験者は，プラセボ群では中止例の全例 7 例（38.9%）であったのに対して，RIS 群では 1 例（4.8%）であった。海外 USA-150 Part 1 試験と同様に，効果不十分のため試験を中止した被験者の割合が RIS 群よりもプラセボ群で高かった。

表 2.7.3-13 中止被験者数及び中止理由；ランダム化された被験者（JPN-01 試験）

	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)
解析対象集団: ランダム化された被験者	18	21
治験薬服薬前に中止した被験者	0	0
二重盲検期を中止した被験者	7 (38.9%)	3 (14.3%)
同意の撤回	0	2 (9.5%)
効果不十分	7 (38.9%)	1 (4.8%)
二重盲検期を完了した被験者	11 (61.1%)	18 (85.7%)

参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 7

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の ITT 集団での被験者の内訳及び中止理由をそれぞれ表 2.7.3-14 及び表 2.7.3-15 に示す。

USA-150 Part 1 試験では，101 例をプラセボ群（52 例）又は RIS 群（49 例）にランダム化した。全体で 80 例が試験を完了した［プラセボ群 34 例（65.4%）及び RIS 群 46 例（93.9%）］。プラセボ群で最も多かった中止理由は効果不十分であり，その割合（23.1%）は RIS 群（4.1%）よりも高かった。

CAN-23 試験では，79 例をプラセボ群（39 例）又は RIS 群（40 例）にランダム化した。全体で 72 例が試験を完了した［プラセボ群 34 例（87.2%）及び RIS 群 38 例（95.0%）］。

表 2.7.3-14 被験者の内訳及び中止理由；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験）

	Placebo (N=52) n (%)	Risperidone (N=49) n (%)
Completed	34 (65.4)	46 (93.9)
Discontinued	18 (34.6)	3 (6.1)
Adverse event	1 (1.9)	1 (2.0)
Insufficient response	12 (23.1)	2 (4.1)
Subject lost to follow-up	2 (3.8)	0
Subject noncompliant	1 (1.9)	0
Subject withdrew consent	1 (1.9)	0
Subject ineligible to continue the Study	1 (1.9)	0

Note: Percentages calculated with the no. of subjects in each group as denominator.

表 2.7.3-15 被験者の内訳及び中止理由；ITT 集団（CAN-23 試験）

	Placebo N=39 n (%)	Risperidone N=40 n (%)
Completed	34 (87.2)	38 (95.0)
Discontinued	5 (12.8)	2 (5.0)
Adverse event	1 (2.6)	1 (2.5)
Insufficient response	2 (5.1)	1 (2.5)
Subject withdrew consent	2 (5.1)	0

(2) 治験薬の投与状況

国内 JPN-01 試験（二重盲検期），海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の治験薬の投与期間はいずれも 8 週間とした。

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

安全性解析対象集団での服薬用量（mg/kg/日），服薬期間及び服薬用量（mg/日）をそれぞれ表 2.7.3-16，表 2.7.3-17 及び表 2.7.3-18 に示す。

本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.054 mg/kg/日（0.02～0.09 mg/kg/日）であり，最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は 2.000 mg/日（0.25～3.00 mg/日）であった。本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値は，海外 USA-150 Part 1 試験（0.060 mg/kg/日）及び CAN-23 試験（0.050 mg/kg/日）と同様であった。

服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群 56.5 日間（28～60 日間），RIS 群 57.0 日間（12～63 日間）であった。

表 2.7.3-16 服薬用量（mg/kg/日）（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21
平均用量 (mg/kg/day)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	0.063 (0.0234)	0.049 (0.0166)
中央値	0.063	0.048
最小値; 最大値	0.01; 0.09	0.02; 0.07
最頻用量 (mg/kg/day)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	0.076 (0.0314)	0.058 (0.0214)
中央値	0.067	0.054
最小値; 最大値	0.01; 0.12	0.02; 0.09

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 12

表 2.7.3-17 服薬期間（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21
服薬期間 (日)		
被験者数	18	21
分類，被験者数 (%)		
<= 14	0	1 (4.8%)
15 - 28	2 (11.1%)	1 (4.8%)
29 - 42	5 (27.8%)	0
43 - 56	2 (11.1%)	7 (33.3%)
> 56	9 (50.0%)	12 (57.1%)
平均値 (標準偏差)	46.2 (14.13)	53.3 (12.02)
中央値	56.5	57.0
最小値; 最大値	28; 60	12; 63

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 10

表 2.7.3-18 服薬用量（mg/日）（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21
平均用量 (mg/day)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	0.000 (0.0000)	1.569 (0.5064)
中央値	0.000	1.627
最小値; 最大値	0.00; 0.00	0.27; 2.31
最頻用量 (mg/day)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	0.000 (0.0000)	1.869 (0.6965)
中央値	0.000	2.000
最小値; 最大値	0.00; 0.00	0.25; 3.00

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 11

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の ITT 集団での服薬用量（mg/kg/日）をそれぞれ表 2.7.3-19 及び表 2.7.3-20 に，服薬用量（mg/日）及び服薬期間をそれぞれ表 2.7.3-21 及び表 2.7.3-22 に示す。

本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は，USA-150 Part 1 試験 0.060 mg/kg/日（0.01～0.12 mg/kg/日），CAN-23 試験 0.050 mg/kg/日（0.02～0.06 mg/kg/日）であり，USA-150 Part 1 試験と CAN-23 試験で同様であった。本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は，USA-150 Part 1 試験 2.000 mg/日（0.50～3.50 mg/日），CAN-23 試験 1.200 mg/日（0.50～4.20 mg/日）であった。

服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，USA-150 Part 1 試験ではプラセボ群 56.0 日間（8～64 日間），RIS 群 57.0 日間（33～72 日間）であった。CAN-23 試験では，プラセボ群 56.0 日間（7～63 日間），RIS 群 55.5 日間（2～62 日間）であった。

表 2.7.3-19 服薬用量（mg/kg/日）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験）

	Placebo[a] (N=52)	Risperidone (N=49)
Mean dose (including days off drug)		
Mean (SD)	0.061 (0.0255)	0.055 (0.0191)
Median	0.060	0.057
Range	0.01 - 0.12	0.01 - 0.11
Mode dose (including days off drug)		
Mean (SD)	0.075 (0.0544)	0.061 (0.0245)
Median	0.070	0.060
Range	0.01 - 0.15	0.01 - 0.12

a Placebo tablet was assigned a strength of “0.5 mg” to allow for a comparison of the amount of placebo prescribed to the amount of risperidone prescribed.
SD: Standard deviation

表 2.7.3-20 服薬用量（mg/kg/日）；ITT 集団（CAN-23 試験）

	Placebo[a] (N=39)	Risperidone (N=40)
Mean dose (including days off drug)		
Mean (SD)	0.044 (0.0103)	0.038 (0.0108)
Median	0.049	0.041
Range	0.02 - 0.06	0.02 - 0.05
Mode dose (including days off drug)		
N	39	39
Mean (SD)	0.051 (0.0145)	0.044 (0.0147)
Median	0.060	0.050
Range	0.02 - 0.07	0.02 - 0.06

a Placebo solution was assigned a strength of “1 mg/mL” to allow for a comparison of the amount of placebo prescribed to the amount of risperidone prescribed.

表 2.7.3-21 服薬用量（mg/日）及び服薬期間；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験）

	Placebo[a] (N=52)	Risperidone (N=49)
Total duration, days		
Category, n (%)		
<= 14	1 (1.9)	0
15 – 28	4 (7.7)	0
29 – 42	9 (17.3)	3 (6.1)
43 – 56	19 (36.5)	13 (26.5)
> 56	19 (36.5)	33 (67.3)
Mean (SD)	48.8 (13.50)	57.0 (6.51)
Median	56.0	57.0
Range	8 - 64	33 - 72
Mean dose (including days off drug)		
Mean (SD)	1.948 (0.4168)	1.670 (0.4321)
Median	2.035	1.723
Range	0.69 - 2.82	0.71 - 2.81
Mode dose (including days off drug)		
Mean (SD)	2.385 (0.6539)	1.852 (0.6453)
Median	2.500	2.000
Range	0.50 - 3.50	0.50 - 3.50

a Placebo tablet was assigned a strength of “0.5 mg” to allow for a comparison of the amount of placebo prescribed to the amount of risperidone prescribed.

表 2.7.3-22 服薬用量（mg/日）及び服薬期間；ITT 集団（CAN-23 試験）

	Placebo[a] (N=39)	Risperidone (N=40)
Total duration, days		
Category, n (%)		
<= 14	3 (7.7)	1 (2.5)
15 – 28	2 (5.1)	0
29 – 42	1 (2.6)	2 (5.0)
43 – 56	27 (69.2)	29 (72.5)
> 56	6 (15.4)	8 (20.0)
Mean (SD)	49.9 (14.82)	53.0 (9.71)
Median	56.0	55.5
Range	7 - 63	2 - 62
Mean dose (including days off drug)		
Mean (SD)	1.220 (0.4216)	1.170 (0.4697)
Median	1.116	1.085
Range	0.48 - 2.42	0.56 - 3.19
Mode dose (including days off drug)		
N	39	39
Mean (SD)	1.408 (0.5755)	1.362 (0.6487)
Median	1.300	1.200
Range	0.50 - 3.40	0.50 - 4.20

a Placebo solution was assigned a strength of “1 mg/mL” to allow for a comparison of the amount of placebo prescribed to the amount of risperidone prescribed.

(3) ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS での人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.3-23 に示す。

本試験に組み入れられた被験者は，両群とも多くの被験者が男児であった（プラセボ群 77.8%，RIS 群 76.2%）。年齢の中央値は，プラセボ群 7.0 歳，RIS 群 8.0 歳，ベースラインの体重の中央値は，プラセボ群 23.60 kg，RIS 群 27.70 kg であり，年齢及び体重に両群間で大きな違いはなかった。性別分布及び年齢の中央値は，海外 USA-150 Part 1 試験（男児 81.2%及び 8.0 歳）及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（男児 78.2%及び 7.0 歳）とほぼ同様であり，体重も海外 USA-150 Part 1 試験（29.80 kg）及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（25.20 kg）とほぼ同様であった。

知能指数（Intelligence quotient，IQ）スコアの中央値は，プラセボ群 85.2，RIS 群 74.0 であり，プラセボ群が RIS 群よりもやや高く，また，両群とも海外 USA-150 Part 1 試験（63.0）及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（60.0）よりも高かった。

表 2.7.3-23 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；FAS（二重盲検期）
（JPN-01 試験）

		プラセボ	リスペリドン
解析対象集団:FAS (二重盲検期)		18	21
年齢 (歳)			
	被験者数	18	21
	分類，被験者数 (%)		
	5 - 8	10 (55.6%)	11 (52.4%)
	9 - 12	4 (22.2%)	6 (28.6%)
	> 12	4 (22.2%)	4 (19.0%)
	平均値 (標準偏差)	8.6 (3.71)	9.7 (3.51)
	中央値	7.0	8.0
	最小値; 最大値	5; 16	5; 17
性別			
	被験者数	18	21
	分類，被験者数 (%)		
	男性	14 (77.8%)	16 (76.2%)
	女性	4 (22.2%)	5 (23.8%)
体重 (kg)			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	29.78 (12.400)	32.75 (13.880)
	中央値	23.60	27.70
	最小値; 最大値	19.2; 67.2	15.8; 64.6
身長 (cm)			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	127.79 (16.510)	132.94 (17.197)
	中央値	120.55	130.10
	最小値; 最大値	110.9; 164.8	105.3; 167.4
BMI (kg/m^2)			
	被験者数	18	21
	分類，被験者数 (%)		
	< 25	18 (100.0%)	20 (95.2%)
	25 - < 30	0	1 (4.8%)
	>= 30	0	0
	平均値 (標準偏差)	17.59 (2.978)	17.68 (3.313)
	中央値	16.65	17.63
	最小値; 最大値	14.0; 24.7	12.6; 26.9
ベースライン時 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコア			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	27.5 (5.26)	28.2 (6.36)
	中央値	27.5	29.0
	最小値; 最大値	18; 41	15; 42

		プラセボ	リスペリドン
IQ スコア			
	被験者数	18	21
	分類，被験者数 (%)		
	<= 70	5 (27.8%)	10 (47.6%)
	70 < - 84	3 (16.7%)	4 (19.0%)
	> 84	10 (55.6%)	7 (33.3%)
	平均値 (標準偏差)	77.0 (18.03)	68.6 (28.32)
	中央値	85.2	74.0
	最小値; 最大値	40; 96	12; 118

参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 8

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験のすべての被験者及び自閉性障害サブグループにおける，ITT 集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3-24 に示す。

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験全体で 180 例の被験者がランダム化され，156 例が自閉性障害と診断された［USA-150 Part 1 試験の全 101 例及び CAN-23 試験の 55 例（69.6%）］。CAN-23 試験の治験実施計画書では，その他の PDD を有する被験者の組入れが可能であったため，その他の PDD を有する 24 例がランダム化された。PDD の内訳は，アスペルガー障害 12 例（15.2%），小児期崩壊性障害 1 例（1.3%），特定不能の PDD 11 例（13.9%）であった。

自閉性障害を有する被験者では，多くの被験者が男児（USA-150 Part 1 試験 81.2%，CAN-23 試験 78.2%）及び白人（USA-150 Part 1 試験 66.3%，CAN-23 試験 61.8%）であった。年齢の中央値は，USA-150 Part 1 試験（8.0 歳）と CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（7.0 歳）で大きな違いはなかった。ベースラインの体重の中央値は，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（25.20 kg）に比べて USA-150 Part 1 試験（29.80 kg）で重かった。IQ スコアの中央値は，USA-150 Part 1 試験（63.0）と CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（60.0）で大きな違いはなかった。

USA-150 Part 1 試験の被験者と CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。

表 2.7.3-24 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性；ITT 集団
（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験のすべての被験者及び自閉性障害サブグループ）

			CAN-23	
		USA-150 Part 1 (N=101)	All Subjects (N=79)	Autistic Subgroup (N=55)
Age, years				
	N	101	79	55
	Category, n (%)			
	5 – 12 years	95 (94.1)	79 (100)	55 (100)
	> 12 years	6 (5.9)	0	0
	Mean (SD)	8.3 (2.66)	7.5 (2.31)	7.3 (2.21)
	Median	8.0	7.0	7.0
	Range	5 - 16	5 - 12	5 - 12
Sex, n (%)				
	N	101	79	55
	Female	19 (18.8)	18 (22.8)	12 (21.8)
	Male	82 (81.2)	61 (77.2)	43 (78.2)
Race, n (%)				
	N	101	79	55
	Black	10 (9.9)	12 (15.2)	10 (18.2)
	Caucasian	67 (66.3)	55 (69.6)	34 (61.8)
	Hispanic	7 (6.9)	0	0
	Oriental	9 (8.9)	1 (1.3)	0
	Other	8 (7.9)	11 (13.9)	11 (20.0)
Weight, kg				
	N	96	79	55
	Mean (SD)	36.10 (22.159)	29.43 (12.003)	28.83 (10.432)
	Median	29.80	26.00	25.20
	Range	16.0 - 163.1[a]	16.0 - 91.3	16.0 - 66.6
Intelligence quotient				
	N	55	66	43
	Mean (SD)	74.6 (92.80)	62.3 (27.08)	56.0 (24.19)
	Median	63.0	65.0	60.0
	Range	1 - 736[b]	13 - 118	13 - 107
DSM-IV Axis I; n (%)				
	N	101	79	55
	Autistic Disorder	101 (100)	55 (69.6)	55 (100)
	Asperger's Disorder	0	12 (15.2)	0
	Childhood disintegrative disorder	0	1 (1.3)	0
	PDDs-NOS	0	11 (13.9)	0

a The extreme range in weight is due to an incorrect weight and a data base error that cannot be corrected (subject had a weight of 33.6 kg at baseline, not 163.1 kg).
b The numbers 1 and 736 are not possible scores. The investigator wrote “>36” as the IQ for Subject Y9023 in USA-150 and 64 as the IQ for Subject L6022 in USA-150. This information was incorrectly entered into the database as 736 for Subject Y9023 and 1 for Subject L6022. These errors cannot be corrected.
PDDs-NOS=Pervasive Developmental Disorders-Not Otherwise Specified

2.7.3.3.1.2 有効性試験の結果の比較検討

(1) 解析対象集団

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

有効性の解析対象集団は FAS とした。ランダム化された 39 例の被験者全例が FAS に含まれた。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の有効性の解析対象集団は ITT 集団とした。

USA-150 Part 1 試験でランダム化された 101 例及び CAN-23 試験でランダム化された 79 例（自閉性障害サブグループにランダム化された 55 例）が有効性解析対象集団に含まれた。CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの RIS 群の 2 例は，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールのうち 1 項目の評価が未実施であったため ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインスコアがなかった。CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの RIS 群の 1 例は，ABC の評価がベースライン以降未実施であった。CAN-23 試験の自閉性障害サブグループでは，これらの 3 例を ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量及びスコアの解析に含めなかった。

(2) 主要評価項目

1) 最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-25 に示す。

最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は，プラセボ群 -2.7（1.63），RIS 群 -9.8（1.51）であり，RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きかった。RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は -7.1（-11.6；-2.6）であり，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0030）。

国内試験で認められた RIS 群とプラセボ群の差（-7.1）は，海外 USA-150 Part 1 試験（-10.6），CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ（-5.8）及び両試験の自閉性障害被験者の併合データで認められた差（-9.4）と同程度であった。

表 2.7.3-25 最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ	リスペリドン
ベースライン			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	27.5 (5.26)	28.2 (6.36)
	中央値 (最小値; 最大値)	27.5 (18; 41)	29.0 (15; 42)
最終評価時			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	24.7 (9.47)	18.5 (10.57)
	中央値 (最小値; 最大値)	26.0 (6; 43)	18.0 (0; 41)
ベースラインからの変化量			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	-2.8 (6.62)	-9.7 (7.29)
	中央値 (最小値; 最大値)	-2.5 (-15; 9)	-11.0 (-25; 2)
	最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-2.7 (1.63)	-9.8 (1.51)
	最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-7.1 (2.23)
	95% CI[a]		[-11.6; -2.6]
	p 値 [a]		0.0030

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
CI：信頼区間
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 21

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者の併合データでの，最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-26 に示す。

最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，USA-150 Part 1 試験では -10.6（-13.8；-7.5），CAN-23 試験の自閉性障害サブグループでは -5.8（-9.5；-2.2），併合データでは -9.4（-11.8；-6.9）であり，いずれの試験及び併合データにおいてもプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p≦0.002）。

表 2.7.3-26 最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量；ITT 集団［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Study Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	25.0 (7.00)	21.6 (9.52)	-3.5 (8.12)	-4.0 (7.99)	-	-
Risperidone	49	26.1 (8.35)	11.3 (7.39)	-14.9 (10.42)	-14.6 (7.99)	-10.6 (-13.8, -7.5)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	28	21.6 (10.17)	14.1 (11.33)	-7.5 (7.59)	-6.1 (6.36)	-	-
Risperidone	24	20.6 (8.07)	7.4 (5.76)	-13.5 (5.23)	-11.9 (6.36)	-5.8 (-9.5, -2.2)	0.002
USA-150 Part 1+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	80	23.9 (8.35)	19.0 (10.73)	-4.9 (8.12)	-5.5 (7.67)	-	-
Risperidone	73	24.3 (8.61)	9.9 (7.07)	-14.4 (9.03)	-14.9 (7.67)	-9.4 (-11.8, -6.9)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

(3) 副次評価項目

1) 各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの記述統計量を表 2.7.3-27 に，ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-3 に示す。

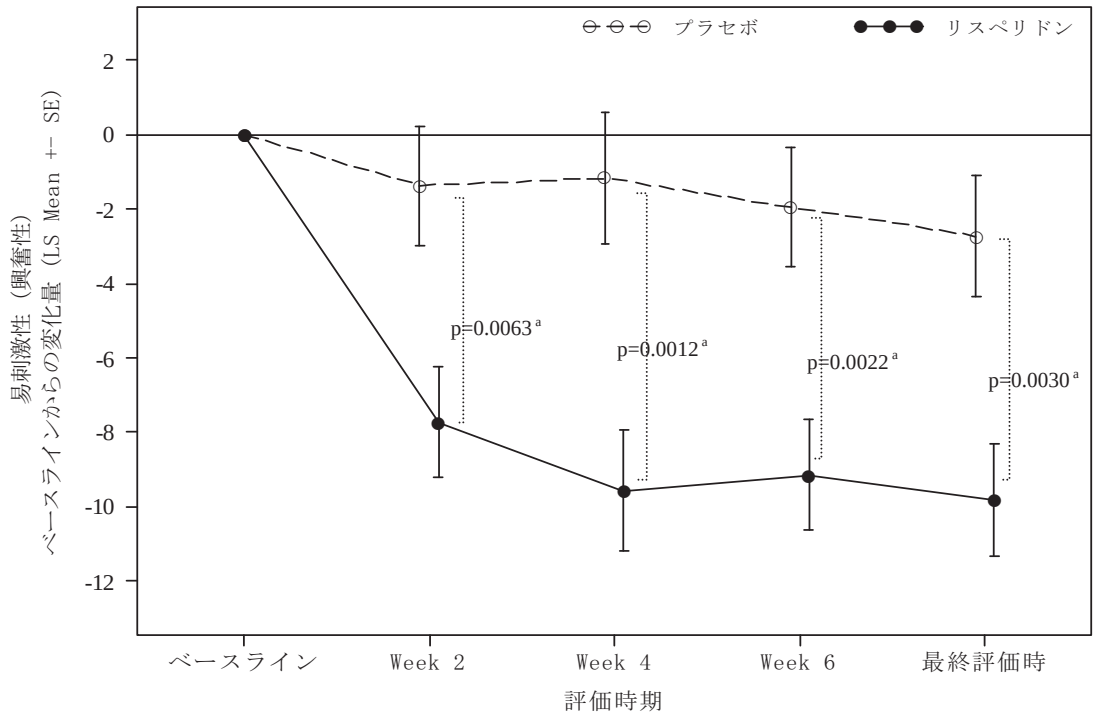
各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，2 週時 -6.4（-10.8；-1.9），4 週時 -8.4（-13.3；-3.5），6 週時 -7.2（-11.6；-2.8）及び最終評価時（8 週時又は中止時）-7.1（-11.6；-2.6）であり，いずれの評価時もプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量で認められた RIS 群のプラセボ群に対する有意な改善は，海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験と同様に，国内試験でも 2 週時から認められ，この有意な改善は 8 週間の二重盲検期を通じて維持された。

表 2.7.3-27 ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
二重盲検期																	
ベースライン	スコア	18	27.5	5.26	27.5	18	41		21	28.2	6.36	29.0	15	42			
Week 2 LOCF	スコア	18	26.1	7.75	26.5	9	41		21	20.5	10.09	20.0	0	42			
	ベースラインからの変化量	18	-1.4	4.07	0.0	-9	5	-1.4 (1.61)	21	-7.7	8.33	-5.0	-34	1	-7.7 (1.49)	-6.4 (2.19) [-10.8; -1.9]	0.0063
Week 4 LOCF	スコア	18	26.3	8.70	28.0	12	43		21	18.7	10.78	18.0	1	41			
	ベースラインからの変化量	18	-1.2	5.92	-0.5	-11	11	-1.2 (1.76)	21	-9.5	8.42	-8.0	-34	1	-9.6 (1.63)	-8.4 (2.40) [-13.3; -3.5]	0.0012
Week 6 LOCF	スコア	18	25.4	9.69	27.0	6	43		21	19.2	10.36	19.0	1	41			
	ベースラインからの変化量	18	-2.1	6.51	-1.0	-14	9	-1.9 (1.60)	21	-9.0	7.18	-9.0	-23	3	-9.1 (1.48)	-7.2 (2.18) [-11.6; -2.8]	0.0022
最終評価時	スコア	18	24.7	9.47	26.0	6	43		21	18.5	10.57	18.0	0	41			
	ベースラインからの変化量	18	-2.8	6.62	-2.5	-15	9	-2.7 (1.63)	21	-9.7	7.29	-11.0	-25	2	-9.8 (1.51)	-7.1 (2.23) [-11.6; -2.6]	0.0030

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
LS Mean：最小二乗平均，SE：標準誤差



a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 6（多重性の調整なし）

図 2.7.3-3 ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの平均変化量（二重盲検期-LOCF）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の各評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-28 及び図 2.7.3-4 に示す。

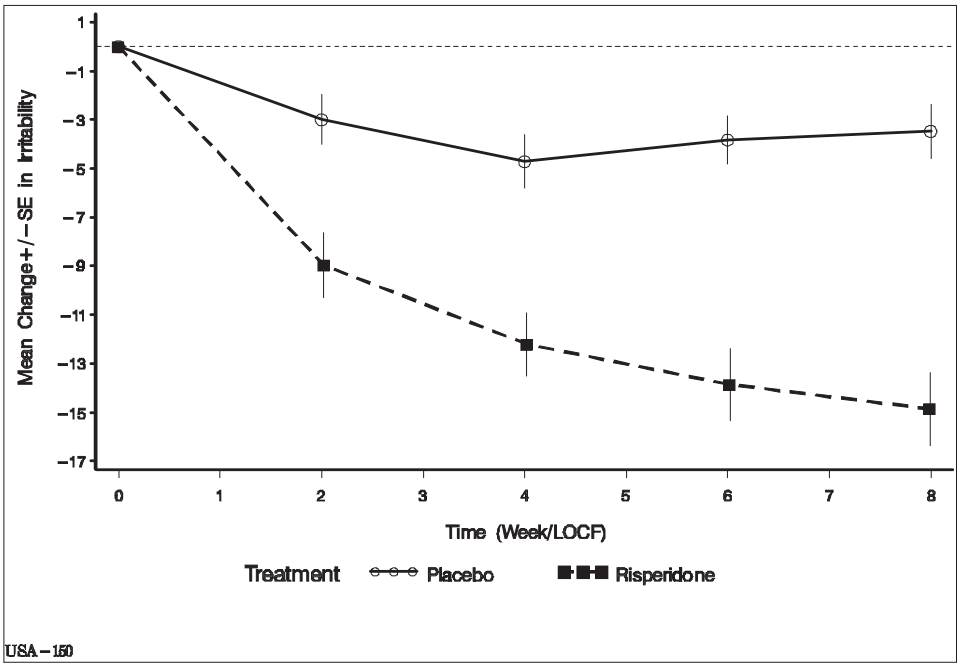
ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量について，USA-150 Part 1 試験では，2 週時からプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められ（p<0.001），その後の評価時（4，6 及び 8 週時）も有意な改善が維持された（p<0.001）。CAN-23 試験でも，2 週時からプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められ（p=0.016），その後の評価時（3，5，7 及び 8 週時）も有意な改善が維持された（p<0.001）。

表 2.7.3-28 ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの継時的変化量（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

Study/Timepoint Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Postbaseline Timepoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Week 2 LOCF							
Placebo	47	25.0 (7.14)	22.0 (9.06)	-3.0 (7.04)	-3.3 (7.15)	-	-
Risperidone	46	26.3 (8.51)	17.4 (8.27)	-9.0 (9.00)	-8.7 (7.15)	-5.4 (-8.3, -2.4)	<0.001
Week 4 LOCF							
Placebo	52	25.0 (7.00)	20.3 (9.03)	-4.7 (7.82)	-5.0 (7.77)	-	-
Risperidone	49	26.1 (8.35)	13.9 (8.21)	-12.2 (9.11)	-11.9 (7.77)	-6.9 (-10.0, -3.9)	<0.001
Week 6 LOCF							
Placebo	52	25.0 (7.00)	21.2 (9.53)	-3.8 (7.13)	-4.2 (8.12)	-	-
Risperidone	49	26.1 (8.35)	12.3 (8.16)	-13.9 (10.33)	-13.7 (8.12)	-9.5 (-12.7, -6.2)	<0.001
Week 8 LOCF							
Placebo	52	25.0 (7.00)	21.6 (9.52)	-3.5 (8.12)	-4.0 (7.99)	-	-
Risperidone	49	26.1 (8.35)	11.3 (7.39)	-14.9 (10.42)	-14.6 (7.99)	-10.6 (-13.8, -7.5)	<0.001
CAN-23							
Week 1 LOCF							
Placebo	37	21.4 (9.80)	17.4 (10.40)	-4.0 (8.28)	-6.1 (6.74)	-	-
Risperidone	36	18.6 (8.76)	13.4 (8.73)	-5.7 (6.06)	-9.1 (6.74)	-3.0 (-6.2, 0.2)	0.068
Week 2 LOCF							
Placebo	38	21.2 (9.74)	15.5 (10.87)	-5.7 (8.37)	-5.0 (7.01)	-	-
Risperidone	37	18.9 (8.84)	10.1 (7.49)	-9.0 (6.43)	-9.0 (7.01)	-4.1 (-7.3, -0.8)	0.016
Week 3 LOCF							
Placebo	38	21.2 (9.74)	15.4 (11.04)	-5.8 (8.59)	-5.1 (6.86)	-	-
Risperidone	37	18.9 (8.84)	8.7 (6.94)	-10.5 (5.97)	-10.7 (6.86)	-5.6 (-8.8, -2.3)	<0.001
Week 5 LOCF							
Placebo	38	21.2 (9.74)	15.6 (11.40)	-5.7 (7.51)	-4.8 (6.11)	-	-
Risperidone	37	18.9 (8.84)	8.3 (6.18)	-10.9 (5.70)	-10.5 (6.11)	-5.8 (-8.6, -2.9)	<0.001
Week 7 LOCF							
Placebo	38	21.2 (9.74)	15.4 (11.19)	-5.8 (8.02)	-4.4 (6.22)	-	-
Risperidone	37	18.9 (8.84)	7.7 (5.60)	-11.4 (5.94)	-10.7 (6.22)	-6.3 (-9.2, -3.4)	<0.001
Week 8 LOCF							
Placebo	38	21.2 (9.74)	14.7 (11.46)	-6.5 (8.41)	-4.7 (6.64)	-	-
Risperidone	37	18.9 (8.84)	7.0 (5.59)	-12.1 (5.84)	-11.0 (6.64)	-6.3 (-9.4, -3.2)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.

USA-150 Part 1 試験



CAN-23 試験

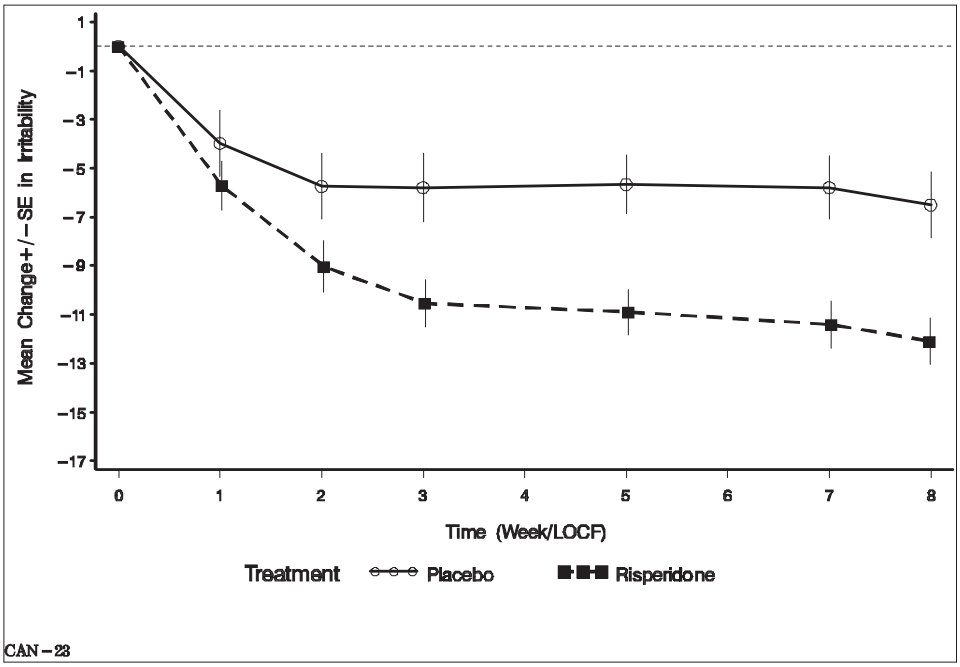


図 2.7.3-4 ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

2) 最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールのレスポンダー

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアがベースラインから 25%以上改善した被験者をレスポンダーと定義した。各評価時のレスポンダーの割合を表 2.7.3-29 に示す。

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのレスポンダーの割合は，RIS 群では 50%以上がレスポンダー定義に合致した。被験者数に限りがあるため最終評価時では投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.0652）が，2，4 及び 6 週時ではプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3-29 ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールのレスポンダーの割合（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ		リスペリドン		
	N	レスポンダー (%)	N	レスポンダー (%)	p 値 [a]
解析対象集団: FAS (二重盲検期)	18		21		
ABC-J レスポンダー					
二重盲検期					
Week 2 LOCF	18	2 (11.1)	21	10 (47.6)	0.0138
Week 4 LOCF	18	4 (22.2)	21	14 (66.7)	0.0055
Week 6 LOCF	18	3 (16.7)	21	12 (57.1)	0.0096
最終評価時	18	5 (27.8)	21	12 (57.1)	0.0652

a カイ二乗検定を用いて算出した
ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 25%以上改善した被験者をレスポンダーと定義した

3) ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアのベースラインからの変化量

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外のサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語）スコアの記述統計量を，それぞれ表 2.7.3-付録-1，表 2.7.3-付録-2，表 2.7.3-付録-3 及び表 2.7.3-付録-4 に示し，ベースラインからの変化量の推移を，それぞれ図 2.7.3-付録-1，図 2.7.3-付録-2，図 2.7.3-付録-3 及び図 2.7.3-付録-4 に示す。

最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，無気力/社会的引きこもり -1.0（-5.2；3.3），常同行動 -2.2（-4.3；-0.2），多動/不服従 -8.1（-13.5；-2.7）及び不適切な言語 -1.8（-3.4；-0.1）であり，無気力/社会的引きこもり以外のサブスケールでプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（常同行動：p=0.0353，多動/不服従：p=0.0042，不適切な言語：p=0.0364）。

海外 USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの併合データでは，いずれの試験もすべてのサブスケールで，最終評価時においてプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められたが，国内試験では無気力/社会的引きこもりサブスケールでのみ有意差が認められなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語）スコアのベースラインからの変化量について，USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害併合データでの最終評価時に

おける解析結果を，それぞれ表 2.7.3-付録-5，表 2.7.3-付録-6，表 2.7.3-付録-7 及び表 2.7.3-付録-8 に示す。

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験での各評価時における解析結果を，それぞれ表 2.7.3-付録-9，表 2.7.3-付録-10，表 2.7.3-付録-11 及び表 2.7.3-付録-12 に示し，ベースラインからの変化量の推移を，それぞれ図 2.7.3-付録-5，図 2.7.3-付録-6，図 2.7.3-付録-7 及び図 2.7.3-付録-8 に示す。なお，CAN-23 試験には自閉性障害被験者のみでなく，PDD を有する被験者が約 30%（24/79 例）含まれた。

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの併合データでの，最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，無気力/社会的引きこもり -3.4（-5.2；-1.5），常同行動 -2.5（-3.7；-1.3），多動/不服従 -10.4（-13.2；-7.6）及び不適切な言語 -1.6（-2.4；-0.9）であり，すべてのサブスケールでプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（すべてのサブスケール：$p<0.001$）。

各試験（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）では，最終評価時において，USA-150 Part 1 試験のすべてのサブスケール並びに CAN-23 試験の自閉性障害サブグループの無気力/社会的引きこもり及び多動/不服従サブスケールでプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

4) 最終評価時の CGI-C レスポンダー

CGI-C の評価が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者を CGI-C レスポンダーと定義した。

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合を表 2.7.3-30 に示す。

最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合に投与群間で統計学的に有意な差はなかったが，（$p=0.0951$）プラセボ群では CGI-C レスポンダーがいなかったのに対し，RIS 群の CGI-C レスポンダーの割合は 14.3%（3/21 例）であった。

海外試験の RIS 群での CGI-C レスポンダーの割合は，USA-150 Part 1 試験では 75.5%，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループでは 53.8%，自閉性障害被験者の併合データでは 68.0%であったのに対し，国内試験では 14.3%であり，いずれの海外試験及び併合データと比べても国内試験で低かった。プラセボ群も同様に，海外試験の CGI-C レスポンダーの割合は 11.5～21.4%であったのに対し，国内試験では CGI-C レスポンダーと判定された被験者はいなかった。

表 2.7.3-30 最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ		リスペリドン		
	N	レスポンダー (%)	N	レスポンダー (%)	p 値 [a]
解析対象集団: FAS (二重盲検期)	18		21		
CGI-C レスポンダー					
最終評価時	18	0	21	3 (14.3)	0.0951

a　カイ二乗検定を用いて算出した
CGI-C の評価が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者をレスポンダーと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 27

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者の併合データでの，最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合を表 2.7.3-31 に示す。

最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合は，USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び自閉性障害被験者の併合データのいずれにおいてもプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意に高かった（p≦0.015）。

表 2.7.3-31 最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合；ITT 集団［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Study Treatment	Total N	Responders n (%)	Comparison with Placebo Between Treatment Difference in Percent (95% CI)	 p value[a]
USA-150 Part 1				
Placebo	52	6 (11.5)	-	-
Risperidone	49	37 (75.5)	64.0 (49.1, 78.8)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup				
Placebo	28	6 (21.4)	-	-
Risperidone	26	14 (53.8)	32.4 (8.0, 56.9)	0.015
USA-150+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup				
Placebo	80	12 (15.0)	-	-
Risperidone	75	51 (68.0)	53.0 (39.9, 66.1)	<0.001

a p value: Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test for association between risperidone treatment and CGI-C response controlling for investigator (or study for pooled). Chi-square test for association for the CAN-23 autistic subgroup.

5) CGI-C（7 段階評価）及び CGI-S

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

最終評価時における CGI-C の頻度分布を表 2.7.3-32 に示す。

最終評価時において CGI-C で改善がみられたと評価された（大幅な改善，中程度の改善又は若干の改善と評価された）被験者の割合は，プラセボ群 27.8%（5/18 例），RIS 群 66.7%（14/21 例）であり，CGI-C の頻度分布はプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0017）。

最終評価時における CGI-C の頻度分布には，海外 USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び自閉性障害被験者の併合データと同様に，国内試験でもプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.3-32 最終評価時における CGI-C の頻度分布（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ		リスペリドン		
	n	%	n	%	p 値 [a]
解析対象集団: FAS (二重盲検期)	18		21		
最終評価時					
大幅な改善	0		1	4.8	
中程度の改善	0		2	9.5	
若干の改善	5	27.8	11	52.4	
症状の変化なし	3	16.7	5	23.8	
若干の悪化	2	11.1	1	4.8	
中程度の悪化	8	44.4	1	4.8	
大幅な悪化	0		0		
合計	18		21		0.0017

a Wilcoxon 順位和検定を用いて算出した

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-33 に示す。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，プラセボ群 0.2（0.71），RIS 群 -0.1（0.48）であり，変化量はわずかではあるが，プラセボ群ではスコアが上昇したのに対し，RIS 群では減少した。CGI-S スコアの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は -0.3（-0.7；0.1）であり，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.1288）。

最終評価時における CGI-S スコアは，国内試験のプラセボ群ではベースラインよりも悪化したのに対し，RIS 群では改善した。海外 USA-150 Part 1 試験と同様に国内試験でも RIS 群で CGI-S スコアが改善したが，ベースラインからの変化量は，海外 USA-150 Part 1 試験ではプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められたのに対し，国内試験では投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-33 最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ	リスペリドン
ベースライン			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	4.2 (0.55)	4.6 (0.81)
	中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (3; 5)	4.0 (3; 6)
最終評価時			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	4.4 (0.92)	4.4 (0.93)
	中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (3; 6)	4.0 (3; 6)
ベースラインからの変化量			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	0.2 (0.71)	-0.1 (0.48)
	中央値 (最小値; 最大値)	0.0 (-1; 2)	0.0 (-1; 1)
	最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	0.2 (0.14)	-0.1 (0.13)
	最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-0.3 (0.20)
	95% CI[a]		[-0.7; 0.1]
	p 値 [a]		0.1288

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 28

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者の併合データでの，最終評価時における CGI-C の頻度分布を表 2.7.3-34 に示す。

最終評価時における CGI-C は，USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び自閉性障害被験者の併合データのいずれにおいてもプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。

表 2.7.3-34 最終評価時における CGI-C（7 段階評価）の頻度分布；ITT 集団［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害被験者併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Study Treatment	N	Very much improved n (%)	Much improved n (%)	Minimally improved n (%)	Unchanged n (%)	Minimally worse n (%)	Much worse n (%)	Very much worse n (%)	p value[a]
USA-150 Part 1									
Placebo	52	2 (3.8)	4 (7.7)	9 (17.3)	26 (50.0)	6 (11.5)	5 (9.6)	0	-
Risperidone	49	13 (26.5)	24 (49.0)	5 (10.2)	5 (10.2)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup									
Placebo	28	1 (3.6)	5 (17.9)	2 (7.1)	15 (53.6)	3 (10.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	-
Risperidone	26	2 (7.7)	12 (46.2)	9 (34.6)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	<0.001
USA-150+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup									
Placebo	80	3 (3.8)	9 (11.3)	11 (13.8)	41 (51.3)	9 (11.3)	6 (7.5)	1 (1.3)	-
Risperidone	75	15 (20.0)	36 (48.0)	14 (18.7)	7 (9.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	0	<0.001

a p value: Van Elteren test controlling for investigator (or study for pooled).

USA-150 Part 1 試験の最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-35 に示す。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，プラセボ群 -0.3（0.73），RIS 群 -0.8（1.06）であった。最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は -0.5（-0.9；-0.2）であり，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.002）。

表 2.7.3-35 最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験）

	Placebo		Risperidone	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
Baseline	48	5.1 (0.67)	48	5.1 (0.72)
End point (8-week)	48	4.9 (0.79)	48	4.3 (0.97)
Change from baseline at end point:				
Mean (SD)		-0.3 (0.73)		-0.8 (1.06)
LS Mean[a] (SD)[b]		-0.3 (0.81)		-0.8 (0.81)
Between-group difference in LS Means (95% CI)[a]		-		-0.5 (-0.9, -0.2)
p value[a]		-		0.002

a Between-treatment group comparison based on ANCOVA model including treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.
b Pooled SD based on ANCOVA model.

6) C-GAS

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

最終評価時における C-GAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-36 に示す。C-GAS スコアの上昇は，被験者の心理的・社会的機能の改善を示す。

最終評価時における C-GAS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は，プラセボ群 -1.6（1.70），RIS 群 5.5（1.57）であり，プラセボ群ではスコアが減少（悪化）したのに対し，RIS 群ではスコアが上昇（改善）した。C-GAS スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は 7.0（2.3；11.7）であり，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0045）。

表 2.7.3-36 最終評価時における C-GAS スコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
C-GAS																	
ベースライン	スコア	18	45.4	12.82	43.0	29	80		21	41.9	14.69	41.0	20	70			
最終評価時	スコア	18	43.5	12.80	40.0	26	80		21	47.6	14.01	45.0	22	70			
	ベースラインからの変化量	18	-1.9	7.22	0.0	-20	10	-1.6 (1.70)	21	5.8	7.67	3.0	0	30	5.5 (1.57)	7.0 (2.32) [2.3; 11.7]	0.0045

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

7) PSQ

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

最終評価時における PSQ の頻度分布を表 2.7.3-37 に示す。

質問 1（総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬について，どのように思われましたか？）では，PSQ の頻度分布に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.0783）が，治験薬に対して何らかの満足が得られた（やや満足した又は満足した）と評価した被験者の割合は，プラセボ群 33.3%（6/18 例），RIS 群 57.1%（12/21 例）であり，プラセボ群に比べ RIS 群で高かった。

質問 2（総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬が，お子さんの自閉症治療に対して有益であると思いましたか？）では，治験薬に対して何らかの有益性があった（やや有益である又は有益である）と評価した被験者の割合は，プラセボ群 38.9%（7/18 例），RIS 群 90.5%（19/21 例）であり，プラセボ群に比べ RIS 群で高く，PSQ の頻度分布に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.0052）。

質問 3［あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬を，同様の症状を呈する他の自閉症のお子さん（又はその親や保護者）に対して，推奨できますか？］では，プラセボ群及び RIS 群でともに「わからない」と回答した被験者が最も多く，PSQ の頻度分布に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3-37 最終評価時における PSQ の頻度分布（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ		リスペリドン		
	n	%	n	%	p 値 [a]
解析対象集団: FAS (二重盲検期)	18		21		
質問 1					
最終評価時					
大変失望した	3	16.7	0		
失望した	4	22.2	1	4.8	
やや失望した	5	27.8	8	38.1	
やや満足した	3	16.7	10	47.6	
満足した	3	16.7	2	9.5	
大変満足した	0		0		
合計	18		21		0.0783
質問 2					
最終評価時					
全く有益ではない	11	61.1	2	9.5	
やや有益である	5	27.8	16	76.2	
有益である	2	11.1	3	14.3	
大変有益である	0		0		
合計	18		21		0.0052
質問 3					
最終評価時					
いいえ	5	27.8	1	4.8	
わからない	8	44.4	16	76.2	
はい	5	27.8	4	19.0	
合計	18		21		0.5263

a Wilcoxon 順位和検定を用いて算出した
質問 1：総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬について，どのように思われましたか？
質問 2：総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬が，お子さんの自閉症治療に対して有益であると思いましたか？
質問 3：あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬を，同様の症状を呈する他の自閉症のお子さん（又はその親や保護者）に対して，推奨できますか？

2.7.3.3.1.3 部分集団における結果の比較

有効性の主要評価項目である最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量について，JPN-01 試験の二重盲検期並びに USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の自閉性障害被験者の併合データを対象に，年齢別，性別，IQ 別，有害事象「傾眠」の有無別で層別解析し，JPN-01 試験の二重盲検期を対象に，ベースラインの ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア別，治験薬の最頻用量別で層別解析した。

(1) 年齢（5～12 歳，12 歳超）

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS 39 例の年齢は，5～8 歳 21 例（53.8%），9～12 歳 10 例（25.6%），12 歳超 8 例（20.5%）であった。年齢別（5～8 歳，9～12 歳，12 歳超）の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興

奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-13 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，年齢 5～8 歳，9～12 歳及び 12 歳超の部分集団でそれぞれ -10.3（-16.2；-4.4），-3.1（-16.3；10.1）及び -4.6（-17.6；8.3）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，年齢 5～8 歳の部分集団でプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

ベースラインと治験薬投与後のデータをともに有する自閉性障害被験者併合データ 153 例の年齢は，5～12 歳 147 例（96.1%），12 歳超 6 例（3.9%）であった。年齢別（5～12 歳，12 歳超）の最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-14 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，年齢 5～12 歳の部分集団では -9.5（-12.0；-7.0）であり，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。年齢 12 歳超の部分集団では，被験者数がプラセボ群及び RIS 群で各 3 例と少なかったため投与群間の比較は実施しなかった。

(2) 性別（女性，男性）

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS 39 例の性別は，男児 30 例（76.9%），女児 9 例（23.1%）であった。性別の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-15 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，男児 -7.4（-12.6；-2.1），女児 -5.4（-18.8；8.0）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，男児の部分集団でプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

ベースラインと治験薬投与後のデータをともに有する自閉性障害被験者併合データ 153 例の性別は，男児 122 例（79.7%），女児 31 例（20.3%）であった。性別の最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-16 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，男児 -9.6（-12.4；-6.7），女児 -7.3（-12.9；-1.8）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（男児：p<0.001，女児：p=0.012）。

(3) IQ（84 以下，84 超）

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS 39 例でベースラインの IQ スコアが 84 以下の被験者数は 22 例（56.4%），IQ スコア 84 超は 17 例（43.6%）であった。ベースラインの IQ スコア別（84 以下，84 超）の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-17 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，ベースライ

ンの IQ スコア 84 以下 -3.3（-9.6；3.0），IQ スコア 84 超 -12.9（-19.8；-5.9）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，IQ スコア 84 超の部分集団でプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

ベースラインと治験薬投与後のデータ及び IQ スコアデータをともに有する自閉性障害被験者併合データ 96 例で，ベースラインの IQ スコアが 84 以下の被験者数は 83 例（86.5%），IQ スコア 84 超は 13 例（13.5%）であった。ベースラインの IQ スコア別（84 以下，84 超）の最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-18 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，ベースラインの IQ スコア 84 以下 -10.0（-13.5；-6.6），IQ スコア 84 超 -11.7（-19.4；-4.0）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（IQ スコア 84 以下：p<0.001，IQ スコア 84 超：p=0.007）。

(4) ベースラインの ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア（25 以下，25 超）

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS 39 例でベースラインの ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 25 以下の被験者数は 14 例（35.9%），スコア 25 超は 25 例（64.1%）であった。ベースラインの ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア別（25 以下，25 超）の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-19 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，ベースラインの ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア 25 以下 -4.0（-12.0；4.1），スコア 25 超 -9.2（-15.1；-3.3）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，スコア 25 超の部分集団でプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

(5) 最頻用量（0 mg，>0～2 mg/日未満，2 mg/日以上）

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS の RIS 群 21 例の本剤最頻用量の内訳は，0 mg が 0 例，>0～2 mg/日未満が 8 例（38.1%），2 mg/日以上が 13 例（61.9%）であった。本剤最頻用量別の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-20 に示す。変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は，>0～2 mg/日未満 -8.3（1.67），2 mg/日以上-10.6（2.33）であり，本剤の最頻用量にかかわらず ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの改善がみられた。

(6) 有害事象「傾眠」（あり，なし）

国内 JPN-01 試験では「傾眠」が発現した 13 例中 11 例（84.6%）が RIS 群であり，海外試験の自閉性障害被験者の併合データでは「傾眠」が発現した 67 例中 49 例（73.1%）が RIS 群であった。有害事象「傾眠」は本剤に関連する事象であるため，国内試験及び海外併合データでともに

有害事象「傾眠」が発現ありの部分集団では RIS 群の被験者数が多く，発現なしの部分集団ではプラセボ群の被験者数が多かった。

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

FAS 39 例で有害事象「傾眠」が発現ありの被験者数は 13 例（33.3%），発現なしは 26 例（66.7%）であった。有害事象「傾眠」発現の有無別の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-21 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，発現あり 4.7（-8.6；18.0），発現なし -8.8（-14.0；-3.5）であった。有害事象「傾眠」が発現ありの部分集団では，プラセボ群の変化量が RIS 群よりも大きかったが，プラセボ群の被験者数が 2 例と少なかったため，投与群間の比較には適さないと考えた。有害事象「傾眠」が発現なしの部分集団では，RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きく，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

ベースラインと治験薬投与後のデータをともに有する自閉性障害被験者併合データ 153 例で，有害事象「傾眠」が発現ありの被験者数は 67 例（43.8%），発現なしは 86 例（56.2%）であった。有害事象「傾眠」発現の有無別の最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-22 に示す。変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%信頼区間）は，発現あり -7.4（-11.6；-3.2），発現なし-10.7（-14.4；-7.0）であり，いずれの部分集団も RIS 群の変化量がプラセボ群よりも大きかった。

2.7.3.3.2 長期有効性

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

国内 JPN-01 試験（長期投与期），海外 USA-150 Part 2/3 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）での被験者の内訳，治験薬の投与状況，ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を以下に示す。

(1) 被験者の内訳

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での中止被験者数及び中止理由を表 2.7.3-付録-23 に示す。

二重盲検期に組み入れられた 39 例中 37 例から長期投与期への参加の同意を取得し，このうち適格性が確認された 35 例に長期投与期の治験薬を投与した（プラセボ/RIS 群 17 例，RIS/RIS 群 18 例）。長期投与期中に中止した被験者の割合はプラセボ/RIS 群 17.6%（3/17 例），RIS/RIS 群 33.3%（6/18 例）であり，プラセボ/RIS 群よりも RIS/RIS 群で高かった。全 RIS 群での主な中止理由（中止被験者数）は効果不十分（3 例）および 7 日以上連続で治験薬を休薬（3 例）であった。全 RIS 群の 35 例中 26 例（74.3%）が長期投与期を完了した。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

USA-150 Part 2/3 試験の ITT 集団での被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-付録-24 に示す。

USA-150 Part 1 試験で二重盲検期を完了した 70 例を，USA-150 Part 2 試験に組み入れた。70 例のうち 33 例は Part 1 及び Part 2（非盲検期）で本剤の投与を受け（RIS/RIS 群），37 例は Part 1

でプラセボの投与を受け，その後 8 週間の非盲検リスペリドン投与期で本剤の投与を受けた。8 週間の非盲検リスペリドン投与期中に 37 例中 4 例が中止した。8 週間の非盲検リスペリドン投与期に組み入れられた 37 例のうち 30 例が Part 2（非盲検期）へ移行した（プラセボ/RIS 群）。すなわち，Part 2（非盲検期）に 63 例（RIS/RIS 群 33 例，プラセボ/RIS 群 30 例）が組み入れられた。Part 2（非盲検期）中にプラセボ/RIS 群の 30 例中 8 例（26.7%），RIS/RIS 群の 33 例中 9 例（27.3%）が中止した。最も多かった中止理由は，両群とも同意の撤回であった。プラセボ/RIS 群では 30 例中 22 例が Part 2（非盲検期）を完了し，このうち 17 例（56.7%）が Part 3（RWD 期）へ移行した。RIS/RIS 群では 33 例中 24 例が Part 2（非盲検期）を完了し，このうち 22 例（66.7%）が Part 3（RWD 期）へ移行した。

Part 3（RWD 期）に移行した 39 例が，プラセボ群（20 例）又は RIS 群（19 例）にランダム化された。Part 3（RWD 期）を完了した被験者は，プラセボ群では 20 例中 5 例（25.0%），RIS 群では 19 例中 10 例（52.6%）であった。最も多かった中止理由は，再燃（プラセボ群 35.0%，RIS 群 15.8%），効果不十分（プラセボ群 25.0%，RIS 群 15.8%）及びその他（プラセボ群 15.0%，RIS 群 15.8%）であった。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検解析対象集団での被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3-付録-25 に示す。

AUT-4002 試験の二重盲検期では，合計 96 例がプラセボ群（35 例），低用量 RIS 群（30 例）又は高用量 RIS 群（31 例）にランダム化された。96 例のうち 79 例（54%）が非盲検期に組み入れられ，本剤の投与を受けた（プラセボ/RIS 群 30 例，低用量 RIS/RIS 群 24 例，高用量 RIS/RIS 群 25 例）。79 例中 56 例（71%）が非盲検期を完了した。最も多かった中止理由は，効果不十分（9%），有害事象（6%）及び追跡不能（5%）であった。非盲検期で効果不十分のために中止した被験者の割合はいずれの投与群も同様であった。

(2) 治験薬の投与状況

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の安全性解析対象集団での服薬用量（mg/kg/日），服薬期間及び服薬用量（mg/日）をそれぞれ表 2.7.3-付録-26，表 2.7.3-付録-27 及び表 2.7.3-付録-28 に示す。

全 RIS 群での本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は，1.500 mg/日（0.50～3.00 mg/日）であった。本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ/RIS 群では 1.500 mg/日（0.50～2.50 mg/日），RIS/RIS 群では 1.500 mg/日（0.50～3.00 mg/日）であり，海外 USA-150 試験の Part 2（非盲検期）（プラセボ/RIS 群 1.500 mg/日，RIS/RIS 群 2.000 mg/日）と比べるとプラセボ/RIS 群は同様であったが，RIS/RIS 群は低かった。全 RIS 群での本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は，0.044 mg/kg/日（0.01～0.11 mg/kg/日）であった。本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ/RIS 群では 0.046 mg/kg/日（0.02～0.10 mg/kg/日），RIS/RIS 群では 0.043 mg/kg/日（0.01～0.11 mg/kg/日）であり，海外 USA-150 試験の Part 2（非盲検期）（プラセボ/RIS 群 0.050 mg/kg/日，RIS/RIS 群 0.070 mg/kg/日）と比べるとプラセボ/RIS 群は同様であったが，RIS/RIS 群は低かった。全 RIS 群での服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，336 日間（15～344 日間）であった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

Part 2（非盲検期）の ITT（Open-Label）集団での服薬用量（mg/日）及び服薬期間を表 2.7.3-付録-29 に，服薬用量（mg/kg/日）を表 2.7.3-付録-30 に示す。Part 3（RWD 期）の ITT（RWD）集団での服薬用量（mg/日）及び服薬期間を表 2.7.3-付録-31 に，服薬用量（mg/kg/日）を表 2.7.3-付録-32 に示す。

Part 2（非盲検期）での本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ/RIS 群では 1.500 mg/日（1.00～3.50 mg/日），RIS/RIS 群では 2.000 mg/日（1.00～4.00 mg/日）であった。本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ/RIS 群では 0.050 mg/kg/日（0.01～0.14 mg/kg/日），RIS/RIS 群では 0.070 mg/kg/日（0.01～0.15 mg/kg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ/RIS 群では 113 日間（84～140 日間），RIS/RIS 群では 113 日間（24～145 日間）であった。

Part 3（RWD 期）での本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は 2.000 mg/日（1.00～4.00 mg/日）であり，最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.060 mg/kg/日（0.01～0.10 mg/kg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群では 32.0 日間（15～59 日間），RIS 群では 54.0 日間（8～62 日間）であった。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検解析対象集団でのベースラインの体重で層別した曝露量（mg/日）を表 2.7.3-付録-33 に，服薬期間を表 2.7.3-付録-34 に示す。

本剤の最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は，ベースラインの体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者では 0.875 mg/日（0.13～1.25 mg/日），45 kg 以上の被験者では 1.000 mg/日（0.25～2.00 mg/日）であった。非盲検期に組み入れられた被験者全体（79 例）の服薬期間の中央値（最小値～最大値）は 178 日間（12～201 日間）であり，このうち 33 例（42%）の服薬期間は 6 カ月間以上（最長 201 日間）であった。

(3) ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

FAS（長期投与期）での人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.3-付録-35 に示す。

長期投与期に本剤の投与を受けた被験者の多くは男児（74.3%）であった。全 RIS 群での年齢の中央値は 9.0 歳，体重の中央値は 26.70 kg，BMI の中央値は 17.62 kg/m^2 であった。長期投与期の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は，プラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群で同様であった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

Part 2（非盲検期）の ITT（Open-Label）集団及び Part 3（RWD 期）の ITT（RWD）集団での人口統計学的特性及びその他の基準値特性を，それぞれ表 2.7.3-付録-36 及び表 2.7.3-付録-37 に示す。なお，人口統計学的特性及びその他の基準値特性の解析では，Part 2（非盲検期）のプラセボ/RIS 群の解析対象に 8 週間の非盲検リスペリドン投与期で本剤の投与を受けたが Part 2（非盲検期）に移行しなかった 7 例を含めた。

非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］で本剤の投与を受けた 70 例の多くが男児（77.1%）及び白人（68.6%）であった。平均年齢は 8.2 歳であり，多くの

被験者が 5～12 歳（95.7%）であった。体重の中央値は 29.40 kg，BMI の中央値は 17.40 kg/m^2 であった。人口統計学的特性について，プラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群の間に臨床的に重要な差はなかった。

Part 3（RWD 期）の人口統計学的特性は非盲検期とほぼ同様であったが，被験者全体の BMI の平均値のみ非盲検期に比べて Part 3（RWD 期）のベースラインで高かった。Part 3（RWD 期）の人口統計学的特性は，プラセボ群と RIS 群で均衡がとれていた。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検解析対象集団での人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.3-付録-38 に示す。

非盲検期に本剤の投与を受けた被験者の多くは男児（89%）及び白人（70%）であった。平均年齢は 9.2 歳であり，多くの被験者が 5～12 歳（81%）であった。体重の中央値は 31.4 kg，BMI の中央値は 18.4 kg/m^2 であった。非盲検期の人口統計学的特性は，すべての群にわたって均衡がとれていた。

2.7.3.3.2.2 有効性試験の結果の比較検討

(1) 解析対象集団

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の有効性解析対象集団は FAS（長期投与期）とし，長期投与期に登録され，長期投与期の治験薬を 1 度でも服薬し，長期投与期のベースライン時及びベースライン後 1 時点以上の有効性評価があるすべての被験者とした。長期投与期で治験薬を投与された 35 例全例が FAS（長期投与期）に含まれた。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

Part 2（非盲検期）の有効性の解析対象集団は ITT（Open-Label）集団とし，非盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。Part 2（非盲検期）に移行した 63 例全例が ITT（Open-Label）集団に含まれた。

Part 3（RWD 期）では，最初に組み入れた 16，32，及び 50 例の完了後に中間解析を計画した。主要評価項目である再燃率が本剤継続投与に対してプラセボ群で有意（両側検定で<0.01）であった場合，試験を中止することとした。Part 3（RWD 期）の主要解析は，中間解析に含めた最初の 32 例に基づいて実施した。有効性の副次解析の解析対象集団は ITT（RWD）集団に基づいて実施し，RWD 期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。Part 3（RWD 期）に登録された 39 例全例が ITT（RWD）集団に含まれた。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

非盲検期の有効性解析の主解析対象集団は，非盲検期に登録され，非盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者（非盲検解析対象集団）とした。非盲検期に登録された 79 例全例が非盲検解析対象集団に含まれた。

(2) 各評価項目の結果

1) ABC の易刺激性（興奮性）サブスケール

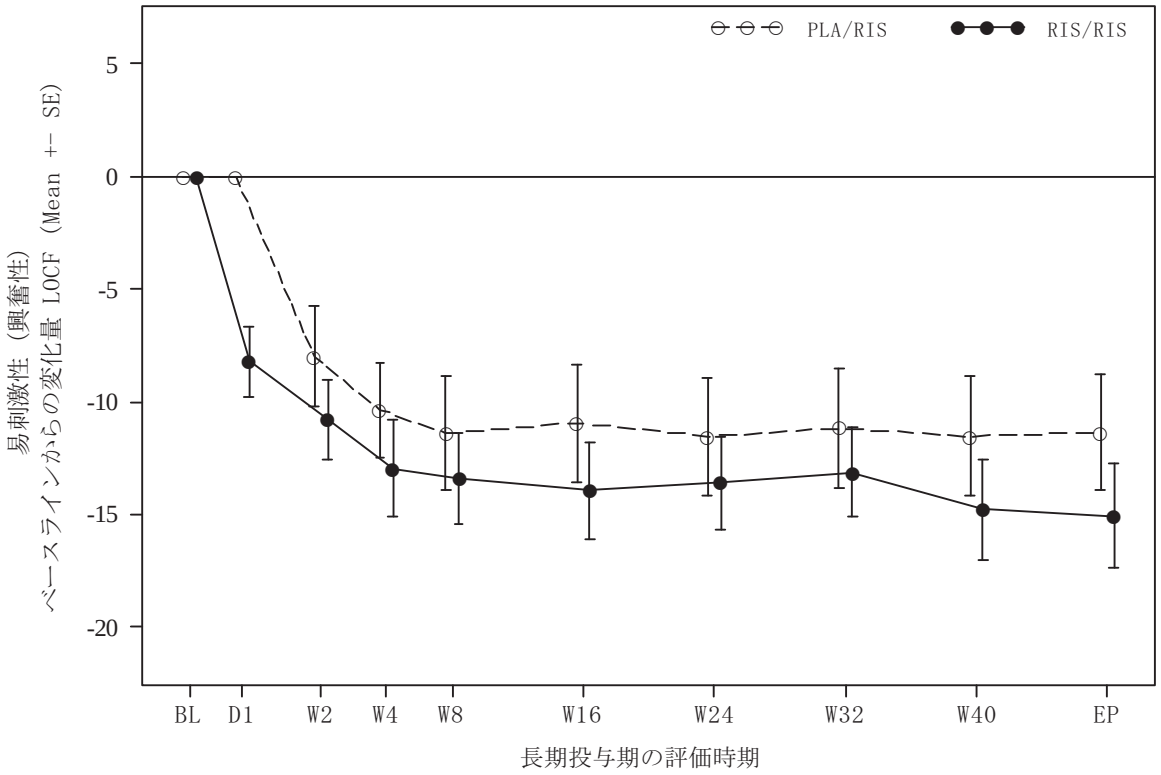
a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3-5 に示し，二重盲検期及び長期投与期での ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースライン（二重盲検期からのスコアの推移を確認するため，投与群にかかわらず二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインとした）からの変化量の推移を図 2.7.3-6 に示す。また，各評価時におけるスコアの記述統計量及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-39 に示す。なお，特記しない限り，長期投与期のベースラインはプラセボ/RIS 群では長期投与期の治験薬服薬直前，RIS/RIS 群では二重盲検期の治験薬服薬直前とした。

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群ともに長期投与期の 8 週時まで更なる改善が認められ，その後，長期投与期の終了時まで改善は維持された。全 RIS 群での最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -13.3（10.27）であった。

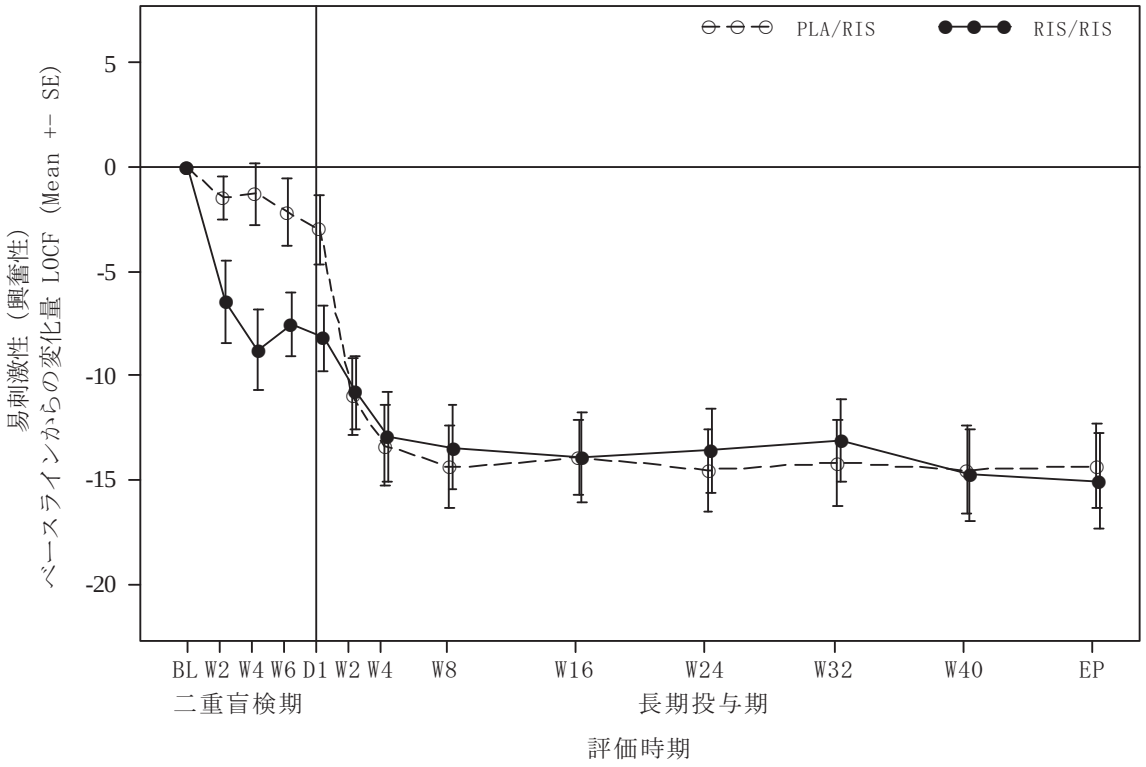
投与群にかかわらず二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインとした場合の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量では，プラセボ/RIS 群で本剤の投与開始後に速やかなスコアの改善が認められた。変化量の平均値は長期投与期の 2 週時にプラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群で同様になり，長期投与期の終了時まで改善が維持された。

長期投与期での ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの改善は，海外 USA-150 Part 2/3 試験の非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］及び AUT-4002 試験（非盲検期）と同様に，長期投与期全体を通じて終了時まで安定して維持された。



PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 13

図 2.7.3-5 ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの平均変化量（長期投与期-LOCF）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）



投与群にかかわらず二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 14

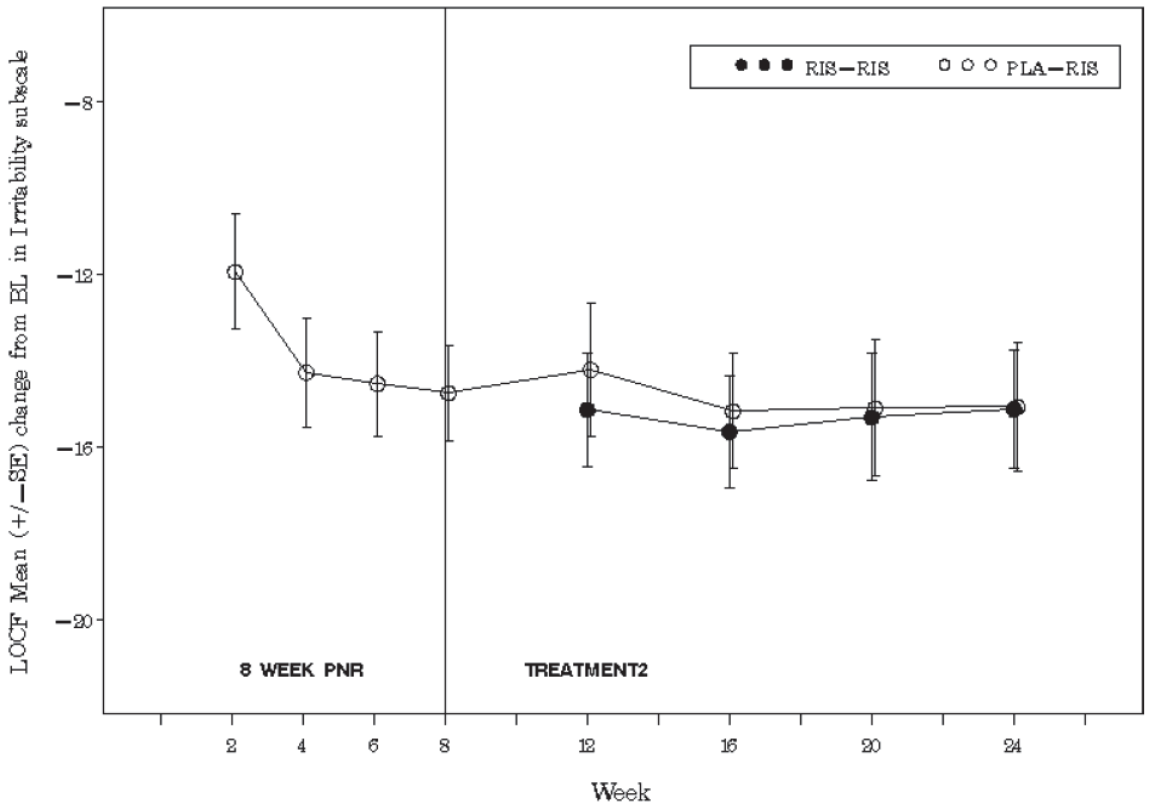
図 2.7.3-6 ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの平均変化量（二重盲検期及び長期投与期-LOCF）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの Part 1 のベースラインからの変化量を図 2.7.3-7 に，各評価時におけるスコアの記述統計量及び Part 1 のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-40 に示す。

非盲検期では，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの改善が，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群とも期間中を通じて安定して維持されていた。

Part 3（RWD 期）で再燃と判定された被験者の割合はプラセボ群 68.8%，RIS 群 12.5%，RIS 群とプラセボ群の差は 56.3%であり，RIS 群に比べてプラセボ群で統計学的に有意に高かった（P=0.001）。



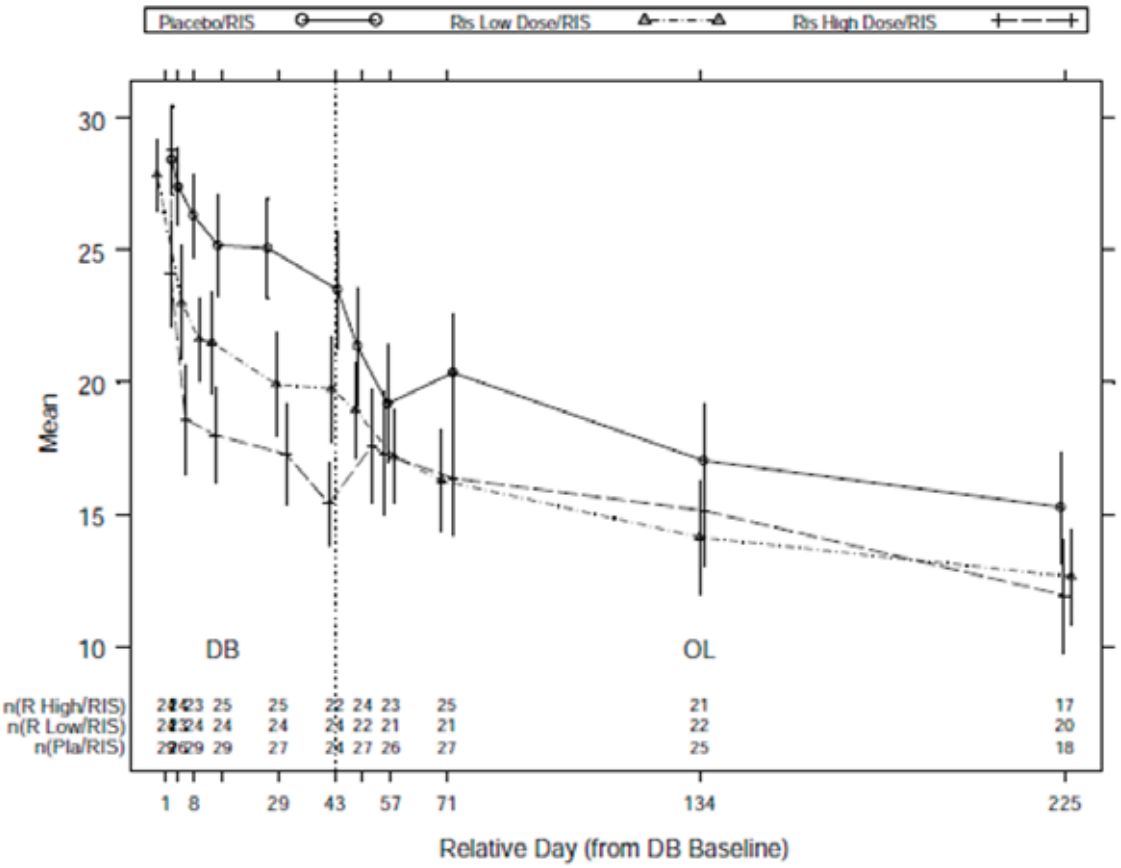
参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.7.3-7 8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の二重盲検期及び非盲検期における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの経時的変化を図 2.7.3-8 に，各評価時におけるスコアの記述統計量及び二重盲検期のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-41 に示す。

AUT-4002 試験の非盲検期に移行した被験者全体で，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは二重盲検期のベースラインから継続して改善した。



R High/RIS：高用量 RIS/RIS 群，R Low/RIS：低用量 RIS/RIS 群，Pla/RIS：プラセボ/RIS 群
DB: Double-blind
参照元：5.3.5.1.5　AUT-4002 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.3-8 二重盲検期及び非盲検期の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの経時的変化（平均値 ± 標準誤差）；非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

2) ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケール

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語サブスケール）スコアの記述統計量及びベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-42 に示す。

全 RIS 群での最終評価時における各サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，無気力/社会的引きこもり -6.8（6.98），常同行動 -3.7（4.39），多動/不服従 -13.3（12.30），及び不適切な言語 -1.9（2.62）であり，無気力/社会的引きこもり及び多動/不服従サブスケールで長期投与期に移行後も改善が認められた。

長期投与期での ABC-J の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアは，いずれのサブスケールも，海外 USA-150 Part 2/3 試験の非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］及び AUT-4002 試験（非盲検期）と同様に，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群ともに改善が長期投与期全体を通じて安定して維持された。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

Part 1 及び非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］の各評価時における ABC のサブスケールスコアの記述統計量及び Part 1 のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-40 に示す。Part 3（RWD 期）の各評価時における ABC のサブスケールスコアの記述統計量及び Part 3（RWD 期）のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-43 に示す。

非盲検期では，ABC の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語サブスケール）スコアは，いずれのサブスケールも Part 1 のベースラインからの改善が，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群でともに非盲検期全体を通じて安定して維持されていた。

Part 3（RWD 期）では，最終評価時におけるすべての ABC のサブスケールスコアの Part 3（RWD 期）のベースラインからの変化量の解析結果から，RIS 群で症状の改善を維持する効果が認められた。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検期の最終評価時における ABC のサブスケールスコアの二重盲検期のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-44 に示す。

ABC の易刺激性（興奮性）以外の 4 つのサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語サブスケール）スコアは，いずれのサブスケールも二重盲検期のベースラインからの改善が，すべての群で非盲検期の最終評価時まで維持されていた。常同行動サブスケールスコアでは，非盲検期の最終評価時に二重盲検期の最終評価時からの更なる改善が認められた。また，プラセボ/RIS 群及び低用量 RIS/RIS 群では，4 つのサブスケールすべてで非盲検期の最終評価時に二重盲検期の最終評価時からの更なる改善が認められた。

3) CGI-C 及び CGI-S

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の各評価時における，CGI-C レスポンダーの割合を表 2.7.3-付録-45 に示し，CGI-C の頻度分布を表 2.7.3-付録-46 に示す。また，最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.3-付録-47 に示す。

全 RIS 群での最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合は 34.3%であった。プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群での最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合はそれぞれ 35.3%及び 33.3%であり，二重盲検期の最終評価時（プラセボ群 0%，RIS 群 14.3%）よりも上昇した。最終評価時に CGI-C が中程度の悪化又は大幅な悪化と評価された被験者はいなかった。全 RIS 群において CGI-C に改善がみられたと評価された（大幅な改善，中程度の改善又は若干の改善と評価された）被験者の割合は，長期投与期の 2 週時以降のすべての評価時で 70%以上であった。

長期投与期の最終評価時における全 RIS 群での CGI-C レスポンダーの割合（34.3%）は，海外 USA-150 Part 2/3 試験の Part 2（非盲検期）の最終評価時（81.0%）及び AUT-4002 試験の非盲検期の最終評価時（62.8%）よりも低かった。

全 RIS 群での最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は -0.7（1.04）であった。長期投与期全体を通じて，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群ともに CGI-S スコアの改善が安定して維持された。

b) 海外試験：USA-150 Part 2/3 試験

Part 2（非盲検期）の最終評価時における CGI-C の頻度分布を表 2.7.3-付録-48 に示す。被験者全体（プラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群の合計）での Part 2（非盲検期）の各評価時における CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者の割合を図 2.7.3-付録-9 に示す。

Part 2（非盲検期）の最終評価時における CGI-C の頻度分布はプラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群で類似しており，過去にプラセボ又は本剤をそれぞれ投与された被験者に対して本剤投与の遅延による影響がないことを示した。また，CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者の割合は，Part 2（非盲検期）の 4 カ月間を通じて 71.4～84.1%の高い割合で維持されていた。

c) 海外試験：AUT-4002 試験（非盲検期）

AUT-4002 試験の非盲検期の最終評価時における CGI-C の頻度分布を表 2.7.3-付録-49 に示す。

最終評価時における CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者の割合は，低用量 RIS/RIS 群（58.3%）と高用量 RIS/RIS 群（60.0%）で同様であった。

4) その他（C-GAS，PSQ）

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の各評価時における C-GAS スコアの記述統計量を表 2.7.3-付録-50 に示し，PSQ の頻度分布を表 2.7.3-付録-51 に示す。なお，C-GAS スコアの上昇は，被験者の心理的・社会的機能の改善を示す。

全 RIS 群での最終評価時における C-GAS スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 10.6（13.61）であった。長期投与期全体を通じて，プラセボ/RIS 群及び RIS/RIS 群ともに C-GAS スコアの改善が安定して維持された。

全 RIS 群の最終評価時において，PSQ の質問 1（総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬について，どのように思われましたか？）で治験薬に対して何らかの満足が得られた（やや満足した，満足した又は大変満足した）と評価した被験者の割合は 77.1%（27/35 例），質問 2（総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬が，お子さんの自閉症治療に対して有益であると思いましたか？）で治験薬に対して何らかの有益性があった（やや有益である，有益である又は大変有益である）と評価した被験者の割合は 91.4%（32/35 例）であり，どちらの質問に対しても高い評価が得られた。なお，質問 3［あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬を，同様の症状を呈する他の自閉症のお子さん（又はその親や保護者）に対して，推奨できますか？］では，「はい」と回答した被験者は 17 例，「いいえ」及び「わからない」と回答した被験者はそれぞれ 1 例及び 17 例であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対する本剤の有効性は，JPN-01 試験でプラセボを対照として検証した。JPN-01 試験では，本剤を 8 週間（二重盲検期），並びに 48 週間（長期投与期），1 日 2 回経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。

JPN-01 試験では，USA-150 Part 1 試験と同様の用法用量を設定した。その設定根拠は，体重を考慮した場合，外国人では健康成人と自閉性障害を有する小児，並びに精神及び行動障害を有する小児と青年の薬物動態に大きな差異がないことが示唆されており，また，健康成人では日本人と外国人の薬物動態が類似していることが示されていることから，自閉性障害を有する小児及び青年についても日本人と外国人の薬物動態に大きな差異はないと考えられたためである。【M2.7.2 参照】

JPN-01 試験の本剤の投与量は体重に応じて規定しており，体重 20 kg 未満の被験者では初回投与量は 0.25 mg/日（1 日 1 回）から開始し，4 日目に 0.5 mg/日（1 日 2 回）へ増量，以降は最大用量 1.0 mg/日まで 0.25 mg/日ずつ増量した。体重 20 kg 以上の被験者では初回投与量は 0.5 mg/日（1 日 1 回）から開始し，4 日目に 1.0 mg/日（1 日 2 回）へ増量，以降は最大用量 2.5 mg/日まで 0.5 mg/日ずつ増量した。なお，体重 45 kg 以上の被験者では最大用量 3.0 mg/日とした。なお，有効性又は安全性を勘案し，0.25 mg～体重別の最大用量の範囲で用量維持又は減量可能とした。

その結果，8 週間の二重盲検期での本剤の最頻 1 日投与量の中央値（範囲）は 2.0 mg（0.25～3.0 mg）であった。ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は，2 週時から RIS 群がプラセボ群よりも有意に大きく，この有意差は 8 週間の二重盲検期を通じて継続した（図 2.7.3-3）。主要評価項目の最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量では，本剤のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.7.3-25）。

48 週間の長期投与期では，ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量に二重盲検期の最終評価時からの改善が 8 週時まで認められ，その後終了時まで改善が長期間維持した（図 2.7.3-5）。

安全性については，二重盲検期の RIS 群でプラセボ群よりも多く発現した有害事象はみられたが，RIS 群でみられた有害事象はすべて軽度又は中等度であり，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった【M2.7.4.2 参照】。

長期投与期では，投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象はなく，有害事象の重症度は主に軽度であり，死亡に至った有害事象，重篤な因果関係が否定できない有害事象，及び治験薬の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は認められなかった【M2.7.4.2 参照】。

JPN-01 試験と USA-150 試験間で，血漿中薬物濃度【M2.7.2.3 参照】，有効性及び安全性に関して大きな違いはなかった。

以上，小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性に対して本剤を使用する場合は，JPN-01 試験の用法・用量を用いて，有効性及び安全性を勘案して患者個々の適切な投与量に調節する方法が適切と考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.3.2 項に示したとおり，JPN-01 試験の長期投与期の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは，48 週間を通じて安定して維持されていた（図 2.7.3-5 及び図 2.7.3-6）。この傾向は海外臨床試験でも同様であり，USA-150 Part 2/3 試験の非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］及び AUT-4002 試験の非盲検期を通じて，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは安定して維持されていた（図 2.7.3-7 及び図 2.7.3-8）。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 短期有効性

(1) ABC の無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語サブスケールスコア

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

表 2.7.3-付録-1 ABC-J の無気力/社会的引きこもりサブスケールスコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
ベースライン	スコア	18	16.7	9.29	19.5	2	36		21	12.8	9.42	14.0	0	31			
Week 2 LOCF	スコア	18	15.6	8.00	16.5	2	36		21	12.2	10.65	9.0	0	31			
	ベースラインからの変化量	18	-1.1	3.97	0.0	-12	5	-0.9 (1.01)	21	-0.5	4.49	0.0	-13	7	-0.7 (0.94)	0.2 (1.39) [-2.6; 3.1]	0.8606
Week 4 LOCF	スコア	18	15.0	9.41	13.0	2	36		21	10.7	10.39	8.0	0	30			
	ベースラインからの変化量	18	-1.7	7.81	0.0	-18	13	-1.3 (1.57)	21	-2.0	5.71	0.0	-17	7	-2.4 (1.45)	-1.1 (2.17) [-5.5; 3.3]	0.6150
Week 6 LOCF	スコア	18	14.7	9.52	10.5	1	37		21	11.1	9.97	11.0	0	29			
	ベースラインからの変化量	18	-2.0	8.09	-0.5	-19	14	-1.6 (1.45)	21	-1.6	3.99	-1.0	-14	4	-1.9 (1.34)	-0.3 (2.00) [-4.4; 3.7]	0.8746
最終評価時	スコア	18	14.3	9.92	10.5	0	37		21	10.2	9.27	9.0	0	29			
	ベースラインからの変化量	18	-2.4	8.69	-0.5	-21	13	-2.0 (1.52)	21	-2.5	4.17	-1.0	-14	3	-2.9 (1.41)	-1.0 (2.09) [-5.2; 3.3]	0.6409

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

表 2.7.3-付録-2 ABC-J の常同行動サブスケールスコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
ベースライン	スコア	18	6.1	4.49	5.5	0	15		21	7.3	6.04	6.0	0	19			
Week 2 LOCF	スコア	18	5.9	4.44	5.5	0	16		21	5.1	5.37	4.0	0	17			
	ベースラインからの変化量	18	-0.2	1.50	0.0	-3	4	-0.3 (0.64)	21	-2.2	3.75	-1.0	-14	1	-2.1 (0.60)	-1.7 (0.88) [-3.5; 0.0]	0.0544
Week 4 LOCF	スコア	18	5.8	4.33	6.5	0	14		21	4.5	4.96	3.0	0	17			
	ベースラインからの変化量	18	-0.3	3.43	0.0	-9	5	-0.5 (0.78)	21	-2.8	4.09	-1.0	-12	1	-2.6 (0.72)	-2.1 (1.06) [-4.2; 0.1]	0.0581
Week 6 LOCF	スコア	18	6.1	4.44	7.0	0	16		21	4.7	5.39	3.0	0	17			
	ベースラインからの変化量	18	0.0	2.66	0.0	-5	5	-0.2 (0.71)	21	-2.6	3.68	-1.0	-11	1	-2.5 (0.65)	-2.3 (0.97) [-4.3; -0.3]	0.0224
最終評価時	スコア	18	5.8	4.72	6.5	0	17		21	4.5	5.40	3.0	0	17			
	ベースラインからの変化量	18	-0.3	3.48	0.0	-11	5	-0.4 (0.74)	21	-2.8	3.30	-2.0	-11	1	-2.7 (0.69)	-2.2 (1.02) [-4.3; -0.2]	0.0353

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

表 2.7.3-付録-3 ABC-J の多動/不服従サブスケールスコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

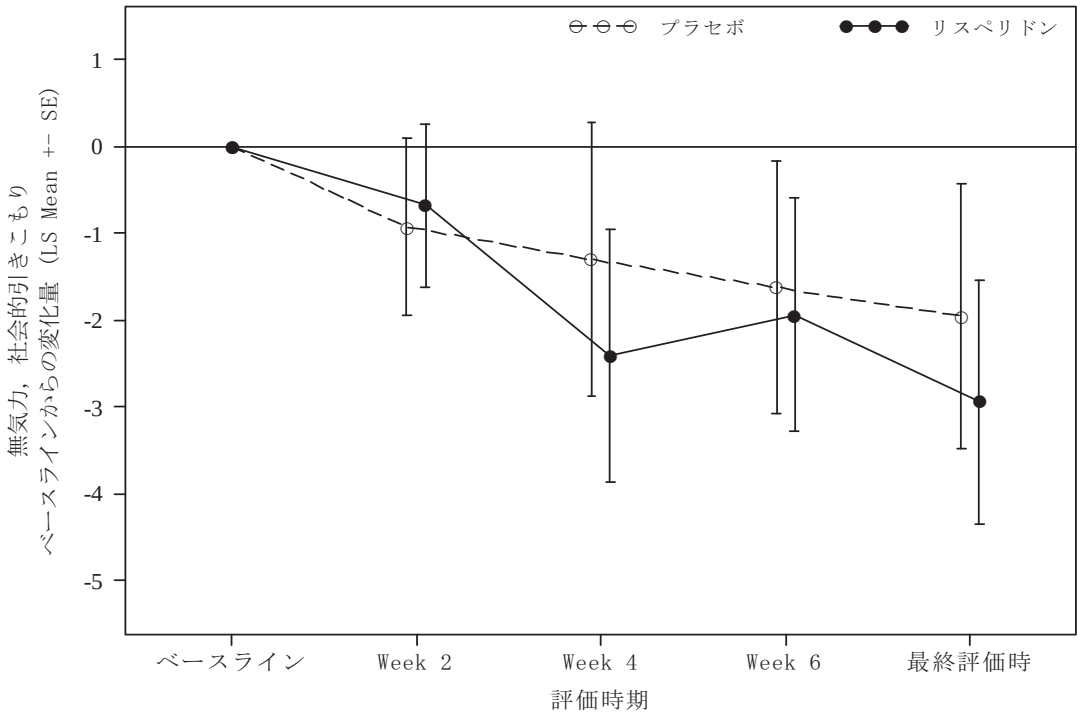
		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
ベースライン	スコア	18	30.2	12.47	35.0	4	47		21	31.0	8.43	30.0	16	43			
Week 2 LOCF	スコア	18	30.0	12.50	34.0	4	47		21	22.9	10.58	22.0	0	42			
	ベースライン	18	-0.2	3.97	0.0	-7	8	-0.2	21	-8.1	9.16	-4.0	-34	1	-8.0	-7.8 (2.32)	0.0018
	からの変化量							(1.70)							(1.57)	[-12.5; -3.1]	
Week 4 LOCF	スコア	18	29.4	13.71	33.5	4	48		21	21.8	9.73	22.0	2	41			
	ベースライン	18	-0.7	6.11	0.0	-17	9	-0.8	21	-9.1	8.73	-7.0	-29	0	-9.1	-8.3 (2.44)	0.0017
	からの変化量							(1.79)							(1.66)	[-13.3; -3.4]	
Week 6 LOCF	スコア	18	29.1	14.72	33.5	4	48		21	21.9	9.80	22.0	1	41			
	ベースライン	18	-1.1	7.02	0.0	-21	9	-1.1	21	-9.1	8.38	-8.0	-31	2	-9.1	-8.0 (2.52)	0.0032
	からの変化量							(1.85)							(1.71)	[-13.1; -2.9]	
最終評価時	スコア	18	28.9	15.17	33.5	4	48		21	21.6	10.34	21.0	1	41			
	ベースライン	18	-1.2	7.87	0.5	-24	9	-1.2	21	-9.4	8.42	-8.0	-29	2	-9.4	-8.1 (2.65)	0.0042
	からの変化量							(1.95)							(1.80)	[-13.5; -2.7]	

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

表 2.7.3-付録-4 ABC-J の不適切な言語サブスケールスコアの記述統計量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

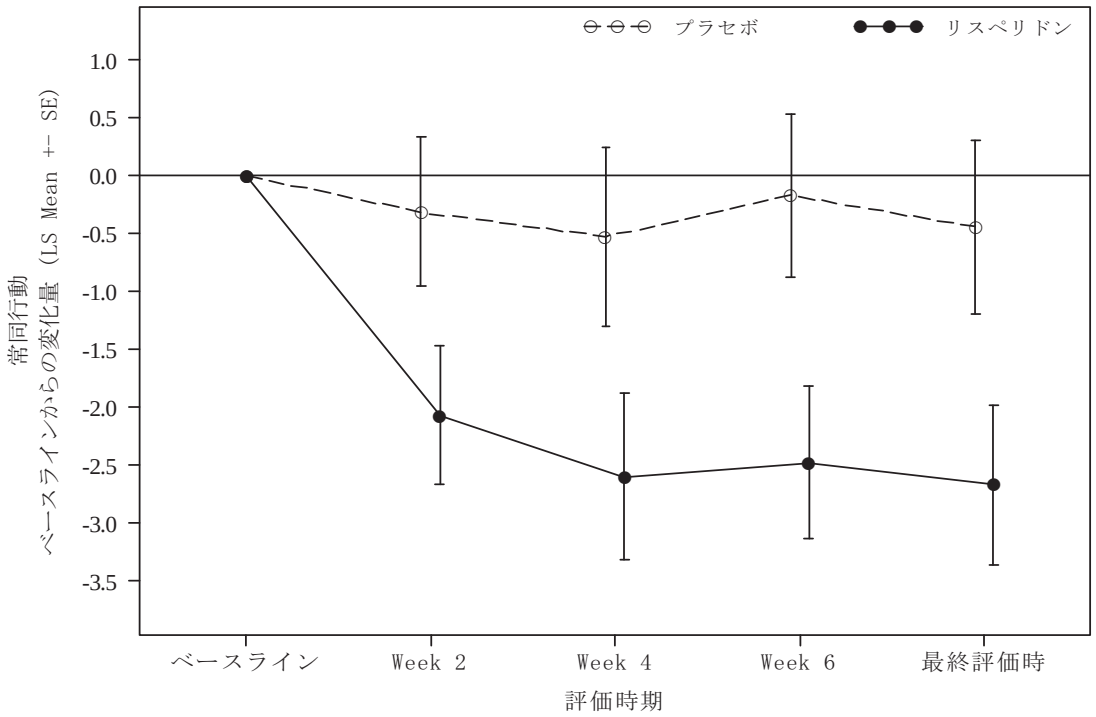
		プラセボ							リスペリドン							プラセボとの差	
		被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	LS Mean (SE)[a]	LS Mean(SE) [95%CI][a]	p 値 [a]
ベースライン	スコア	18	6.3	3.58	6.5	0	12		21	7.2	3.41	8.0	0	12			
Week 2 LOCF	スコア	18	6.1	3.51	6.0	1	12		21	5.9	3.38	6.0	1	12			
	ベースライン	18	-0.2	2.07	0.0	-6	3	-0.3	21	-1.3	2.56	0.0	-8	2	-1.2	-0.9 (0.72)	0.2237
	からの変化量							(0.53)							(0.49)	[-2.4; 0.6]	
Week 4 LOCF	スコア	18	6.3	3.89	6.0	0	12		21	5.2	3.08	5.0	0	11			
	ベースライン	18	0.0	2.45	0.0	-6	5	-0.2	21	-2.0	2.93	-1.0	-9	1	-1.9	-1.7 (0.82)	0.0435
	からの変化量							(0.60)							(0.56)	[-3.4; -0.1]	
Week 6 LOCF	スコア	18	5.9	3.70	6.0	0	12		21	5.2	3.59	4.0	0	11			
	ベースライン	18	-0.3	2.40	0.0	-7	3	-0.5	21	-2.0	2.81	-1.0	-9	1	-1.9	-1.4 (0.82)	0.0857
	からの変化量							(0.60)							(0.55)	[-3.1; 0.2]	
最終評価時	スコア	18	6.0	3.88	6.0	0	12		21	4.9	3.30	5.0	0	10			
	ベースライン	18	-0.3	2.44	0.0	-7	4	-0.4	21	-2.3	2.80	-2.0	-9	1	-2.2	-1.8 (0.81)	0.0364
	からの変化量							(0.60)							(0.55)	[-3.4; -0.1]	

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した



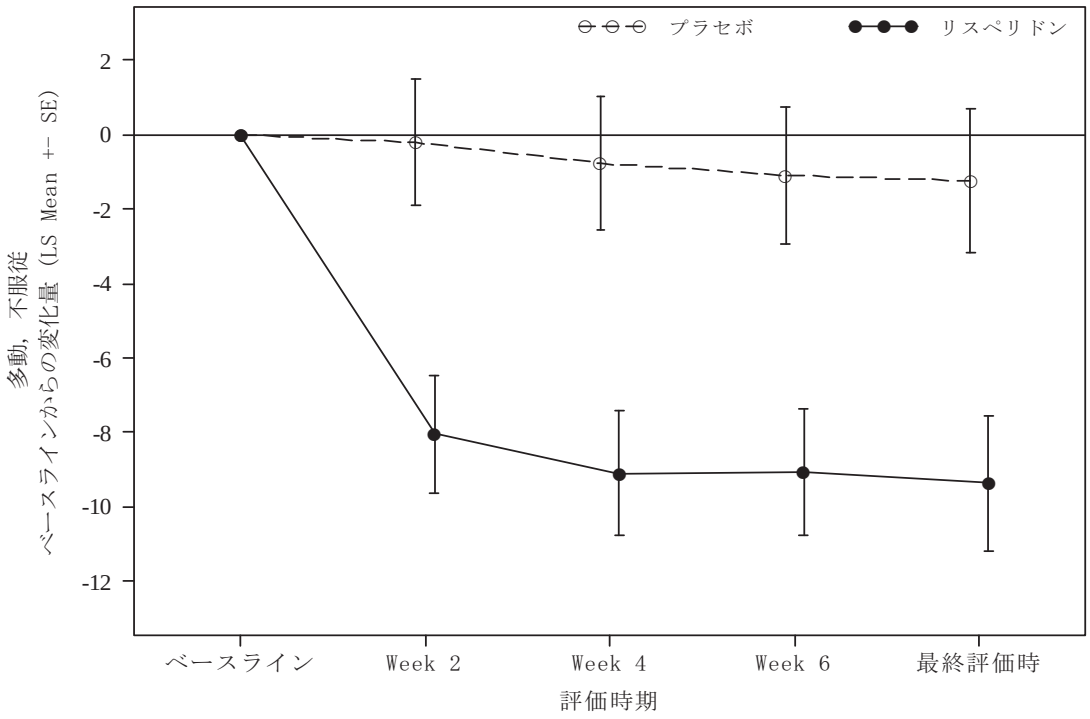
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 7

図 2.7.3-付録-1 ABC-J の無気力/社会的引きこもりサブスケールスコアの平均変化量（二重盲検期-LOCF）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）



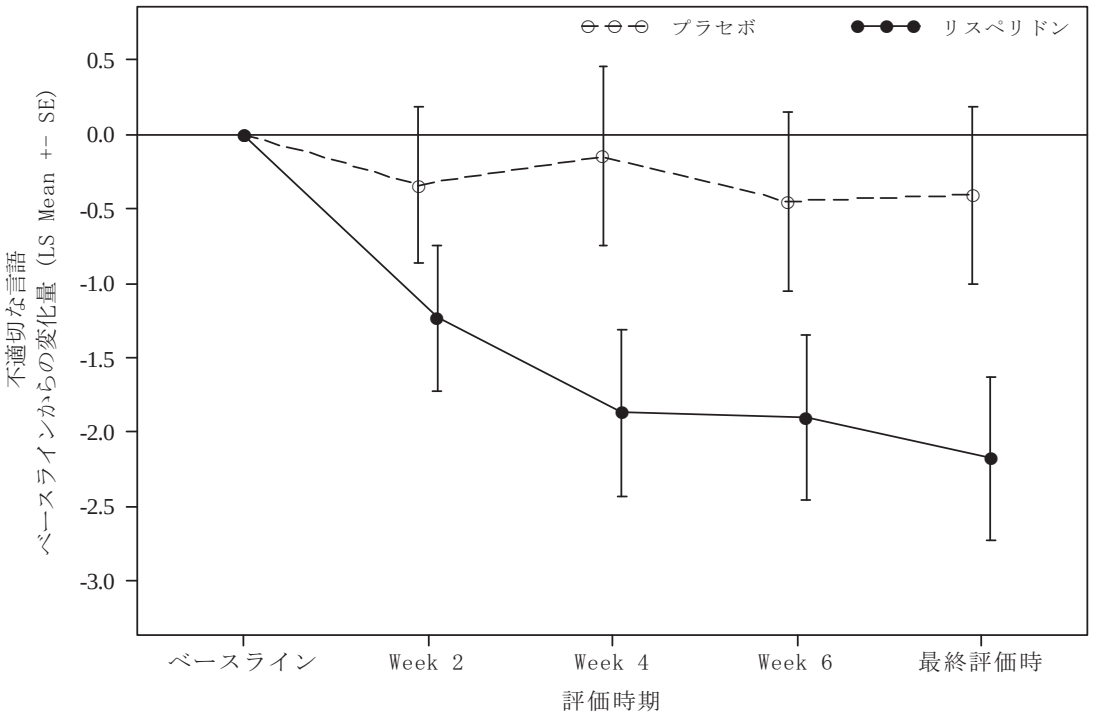
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 8

図 2.7.3-付録-2 ABC-J の常同行動サブスケールスコアの平均変化量
（二重盲検期-LOCF）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）



参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 9

図 2.7.3-付録-3 ABC-J の多動/不服従サブスケールスコアの平均変化量（二重盲検期-LOCF）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）



参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 10

図 2.7.3-付録-4 ABC-J の不適切な言語サブスケールスコアの平均変化量（二重盲検期-LOCF）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験

表 2.7.3-付録-5 最終評価時における ABC の無気力/社会的引きこもりサブスケールスコアの変化量；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害併合データ）

Study Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	15.6 (8.86)	11.6 (8.02)	-4.0 (7.54)	-4.3 (5.99)	-	-
Risperidone	49	16.5 (8.36)	8.8 (6.41)	-7.7 (7.57)	-7.5 (5.99)	-3.2 (-5.6, -0.8)	0.009
CAN-23 Autistic Subgroup							
Placebo	28	13.6 (8.60)	8.2 (8.87)	-5.4 (7.56)	-4.5 (5.75)	-	-
Risperidone	26	14.0 (6.77)	4.7 (4.43)	-9.3 (5.83)	-8.3 (5.75)	-3.9 (-7.1, -0.6)	0.020
USA-150+CAN-23 Autistic Subgroup							
Placebo	80	14.9 (8.77)	10.4 (8.43)	-4.5 (7.53)	-5.1 (5.94)	-	-
Risperidone	75	15.6 (7.89)	7.4 (6.10)	-8.2 (7.02)	-8.4 (5.94)	-3.4 (-5.2, -1.5)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-6 最終評価時における ABC の常同行動サブスケールスコアの変化量；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害併合データ）

Study Treatment	N[a]	Mean (SD)				Comparison with Placebo	
		Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	8.7 (4.49)	7.1 (4.67)	-1.6 (3.92)	-2.1 (3.53)	-	-
Risperidone	49	10.7 (4.85)	5.8 (4.67)	-4.9 (4.25)	-4.6 (3.53)	-2.5 (-3.9, -1.1)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	28	9.4 (5.53)	6.9 (6.90)	-2.6 (4.21)	-2.1 (3.90)	-	-
Risperidone	25	8.4 (5.78)	3.8 (4.13)	-4.5 (3.72)	-4.3 (3.90)	-2.2 (-4.4, 0.0)	0.053
USA-150 Part 1+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	80	8.9 (4.86)	7.0 (5.51)	-1.9 (4.03)	-2.2 (3.73)	-	-
Risperidone	74	9.9 (5.26)	5.1 (4.56)	-4.7 (4.06)	-4.7 (3.73)	-2.5 (-3.7, -1.3)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-7 最終評価時における ABC の多動/不服従サブスケールスコアの変化量；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害併合データ）

Study Treatment	N[a]	Mean (SD)				Comparison with Placebo	
		Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	31.6 (9.41)	27.4 (10.74)	-4.3 (9.28)	-4.6 (8.52)	-	-
Risperidone	49	31.9 (9.75)	17.0 (9.71)	-14.9 (10.17)	-15.0 (8.52)	-10.4 (-13.8, -7.1)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	27	33.6 (6.77)	25.5 (13.37)	-7.2 (9.24)	-5.9 (8.42)	-	-
Risperidone	25	29.2 (9.55)	13.2 (8.60)	-15.8 (6.62)	-14.7 (8.42)	-8.8 (-13.8, -3.9)	<0.001
USA-150+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	79	32.3 (8.60)	26.7 (11.68)	-5.3 (9.32)	-5.4 (8.65)	-	-
Risperidone	74	31.0 (9.71)	15.7 (9.46)	-15.2 (9.09)	-15.8 (8.65)	-10.4 (-13.2, -7.6)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-8 最終評価時における ABC の不適切な言語サブスケールスコアの変化量；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ及び両試験の自閉性障害併合データ）

Study Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	6.4 (3.66)	5.9 (3.82)	-0.6 (2.74)	-0.3 (2.28)	-	-
Risperidone	49	4.9 (4.08)	3.0 (3.07)	-1.8 (2.80)	-2.2 (2.28)	-1.8 (-2.7, -0.9)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	28	4.5 (3.69)	3.1 (3.55)	-1.5 (3.05)	-1.6 (2.37)	-	-
Risperidone	26	4.5 (3.74)	1.9 (2.18)	-2.6 (2.77)	-2.8 (2.37)	-1.3 (-2.6, 0.0)	0.058
USA-150+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	80	5.8 (3.76)	4.9 (3.94)	-0.9 (2.87)	-0.9 (2.39)	-	-
Risperidone	75	4.7 (3.94)	2.6 (2.83)	-2.1 (2.80)	-2.5 (2.39)	-1.6 (-2.4, -0.9)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-9 ABC の無気力/社会的引きこもりサブスケールスコアの継時的変化量（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

Study/Timepoint Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Postbaseline Timepoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Week 2 LOCF							
Placebo	47	15.6 (9.03)	13.0 (8.11)	-2.6 (5.93)	-2.6 (6.15)	-	-
Risperidone	46	15.8 (8.04)	12.7 (8.33)	-3.2 (7.75)	-3.2 (6.15)	-0.6 (-3.1, 2.0)	0.650
Week 4 LOCF							
Placebo	52	15.6 (8.86)	12.7 (8.26)	-2.9 (7.07)	-3.1 (6.50)	-	-
Risperidone	49	16.5 (8.36)	11.1 (7.46)	-5.4 (8.14)	-5.1 (6.50)	-2.1 (-4.6, 0.5)	0.115
Week 6 LOCF							
Placebo	52	15.6 (8.86)	12.6 (8.30)	-3.0 (6.72)	-3.3 (6.27)	-	-
Risperidone	49	16.5 (8.36)	9.1 (6.69)	-7.4 (8.31)	-7.3 (6.27)	-4.0 (-6.5, -1.5)	0.002
Week 8 LOCF							
Placebo	52	15.6 (8.86)	11.6 (8.02)	-4.0 (7.54)	-4.3 (5.99)	-	-
Risperidone	49	16.5 (8.36)	8.8 (6.41)	-7.7 (7.57)	-7.5 (5.99)	-3.2 (-5.6, -0.8)	0.009
CAN-23							
Week 1 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	12.2 (9.42)	-2.1 (6.71)	-3.6 (5.86)	-	-
Risperidone	35	13.6 (7.19)	11.9 (8.11)	-1.8 (5.62)	-3.4 (5.86)	0.2 (-2.6, 3.0)	0.907
Week 2 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	9.6 (7.63)	-4.7 (6.28)	-5.4 (5.07)	-	-
Risperidone	39	13.7 (6.95)	8.6 (5.96)	-5.1 (5.02)	-6.1 (5.07)	-0.6 (-2.9, 1.7)	0.600
Week 3 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	10.1 (9.10)	-4.2 (7.16)	-4.9 (5.85)	-	-
Risperidone	39	13.7 (6.95)	8.1 (5.80)	-5.6 (5.42)	-6.7 (5.85)	-1.8 (-4.5, 0.9)	0.179
Week 5 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	9.6 (8.49)	-4.7 (6.91)	-4.7 (5.27)	-	-
Risperidone	39	13.7 (6.95)	6.5 (5.21)	-7.3 (5.59)	-7.6 (5.27)	-2.9 (-5.3, -0.5)	0.019
Week 7 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	8.5 (9.17)	-5.8 (7.14)	-5.3 (5.79)	-	-
Risperidone	39	13.7 (6.95)	5.8 (4.74)	-7.9 (5.96)	-7.7 (5.79)	-2.4 (-5.0, 0.3)	0.082
Week 8 LOCF							
Placebo	38	14.3 (8.16)	8.6 (8.60)	-5.7 (6.93)	-5.5 (5.47)	-	-
Risperidone	39	13.7 (6.95)	5.2 (4.67)	-8.5 (5.96)	-8.7 (5.47)	-3.2 (-5.7, -0.7)	0.014

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-10 ABC の常同行動サブスケールスコアの継時的変化量（LOCF）；
ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

Study/Timepoint Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Postbaseline Timepoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Week 2 LOCF							
Placebo	48	8.6 (4.40)	7.2 (4.21)	-1.4 (3.47)	-1.8 (3.17)	-	-
Risperidone	46	10.7 (4.92)	7.3 (4.74)	-3.3 (3.48)	-3.0 (3.17)	-1.3 (-2.6, 0.1)	0.061
Week 4 LOCF							
Placebo	52	8.7 (4.49)	6.7 (4.43)	-2.0 (3.34)	-2.4 (3.21)	-	-
Risperidone	49	10.7 (4.85)	6.3 (4.51)	-4.4 (3.69)	-4.1 (3.21)	-1.8 (-3.1, -0.5)	0.009
Week 6 LOCF							
Placebo	52	8.7 (4.49)	7.2 (4.57)	-1.5 (3.57)	-1.8 (3.32)	-	-
Risperidone	49	10.7 (4.85)	5.8 (5.13)	-4.9 (3.57)	-4.7 (3.32)	-2.9 (-4.2, -1.6)	<0.001
Week 8 LOCF							
Placebo	52	8.7 (4.49)	7.1 (4.67)	-1.6 (3.92)	-2.1 (3.53)	-	-
Risperidone	49	10.7 (4.85)	5.8 (4.67)	-4.9 (4.25)	-4.6 (3.53)	-2.5 (-3.9, -1.1)	<0.001
CAN-23							
Week 1 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	6.1 (4.83)	-2.1 (3.95)	-3.3 (3.07)	-	-
Risperidone	36	8.0 (5.08)	5.5 (5.09)	-2.6 (3.22)	-4.2 (3.07)	-0.9 (-2.3, 0.6)	0.232
Week 2 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	5.8 (5.79)	-2.3 (3.81)	-3.0 (3.27)	-	-
Risperidone	38	7.9 (5.03)	4.7 (4.39)	-3.3 (3.18)	-4.2 (3.27)	-1.2 (-2.7, 0.3)	0.110
Week 3 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	5.7 (5.57)	-2.4 (3.42)	-2.2 (2.86)	-	-
Risperidone	38	7.9 (5.03)	3.9 (4.11)	-4.0 (2.56)	-3.9 (2.86)	-1.6 (-2.9, -0.3)	0.017
Week 5 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	5.6 (5.86)	-2.5 (3.55)	-2.9 (3.51)	-	-
Risperidone	38	7.9 (5.03)	4.4 (4.65)	-3.6 (3.67)	-4.1 (3.51)	-1.2 (-2.8, 0.4)	0.146
Week 7 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	5.6 (5.92)	-2.5 (4.00)	-2.4 (3.48)	-	-
Risperidone	38	7.9 (5.03)	4.0 (3.87)	-3.9 (3.46)	-3.8 (3.48)	-1.5 (-3.1, 0.1)	0.072
Week 8 LOCF							
Placebo	38	8.1 (5.61)	5.7 (6.40)	-2.4 (3.96)	-2.2 (3.65)	-	-
Risperidone	38	7.9 (5.03)	3.7 (3.63)	-4.2 (3.79)	-4.0 (3.65)	-1.8 (-3.5, -0.1)	0.035

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-11 ABC の多動/不服従サブスケールスコアの継時的変化量（LOCF）；
ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

Study/Timepoint Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Postbaseline Timepoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Week 2 LOCF							
Placebo	48	31.2 (9.60)	27.2 (10.03)	-4.1 (7.81)	-4.3 (7.48)	-	-
Risperidone	46	31.9 (9.91)	22.9 (10.09)	-9.0 (7.97)	-9.0 (7.48)	-4.7 (-7.8, -1.7)	0.003
Week 4 LOCF							
Placebo	52	31.6 (9.41)	26.6 (11.42)	-5.0 (9.31)	-5.2 (8.56)	-	-
Risperidone	49	31.9 (9.75)	19.2 (9.99)	-12.7 (8.55)	-12.8 (8.56)	-7.6 (-11.0, -4.2)	<0.001
Week 6 LOCF							
Placebo	52	31.6 (9.41)	26.7 (10.79)	-4.9 (9.02)	-5.0 (8.64)	-	-
Risperidone	49	31.9 (9.75)	16.4 (10.42)	-15.4 (9.52)	-15.4 (8.64)	-10.4 (-13.8, -7.0)	<0.001
Week 8 LOCF							
Placebo	52	31.6 (9.41)	27.4 (10.74)	-4.3 (9.28)	-4.6 (8.52)	-	-
Risperidone	49	31.9 (9.75)	17.0 (9.71)	-14.9 (10.17)	-15.0 (8.52)	-10.4 (-13.8, -7.1)	<0.001
CAN-23							
Week 1 LOCF							
Placebo	36	30.8 (8.86)	26.6 (10.67)	-4.0 (8.77)	-5.8 (8.18)	-	-
Risperidone	37	27.0 (9.70)	20.7 (10.97)	-6.6 (7.58)	-9.5 (8.18)	-3.7 (-7.6, 0.2)	0.066
Week 2 LOCF							
Placebo	37	30.9 (8.76)	24.5 (13.66)	-6.0 (10.67)	-4.7 (8.92)	-	-
Risperidone	38	27.3 (9.73)	16.2 (8.77)	-11.2 (6.54)	-10.5 (8.92)	-5.8 (-10.0, -1.6)	0.008
Week 3 LOCF							
Placebo	37	30.9 (8.76)	24.3 (12.07)	-6.5 (10.42)	-5.4 (8.53)	-	-
Risperidone	38	27.3 (9.73)	14.3 (8.72)	-13.0 (6.32)	-12.7 (8.53)	-7.3 (-11.3, -3.3)	<0.001
Week 5 LOCF							
Placebo	37	30.9 (8.76)	24.5 (12.31)	-6.2 (8.71)	-5.6 (7.79)	-	-
Risperidone	38	27.3 (9.73)	14.2 (8.48)	-13.0 (7.17)	-13.0 (7.79)	-7.5 (-11.1, -3.8)	<0.001
Week 7 LOCF							
Placebo	37	30.9 (8.76)	23.9 (13.04)	-6.4 (9.17)	-5.4 (7.99)	-	-
Risperidone	38	27.3 (9.73)	12.4 (8.13)	-14.7 (7.16)	-14.2 (7.99)	-8.9 (-12.6, -5.1)	<0.001
Week 8 LOCF							
Placebo	37	30.9 (8.76)	23.0 (13.36)	-7.4 (9.67)	-5.6 (8.29)	-	-
Risperidone	38	27.3 (9.73)	12.6 (7.96)	-14.7 (6.70)	-13.5 (8.29)	-7.9 (-11.8, -3.9)	<0.001

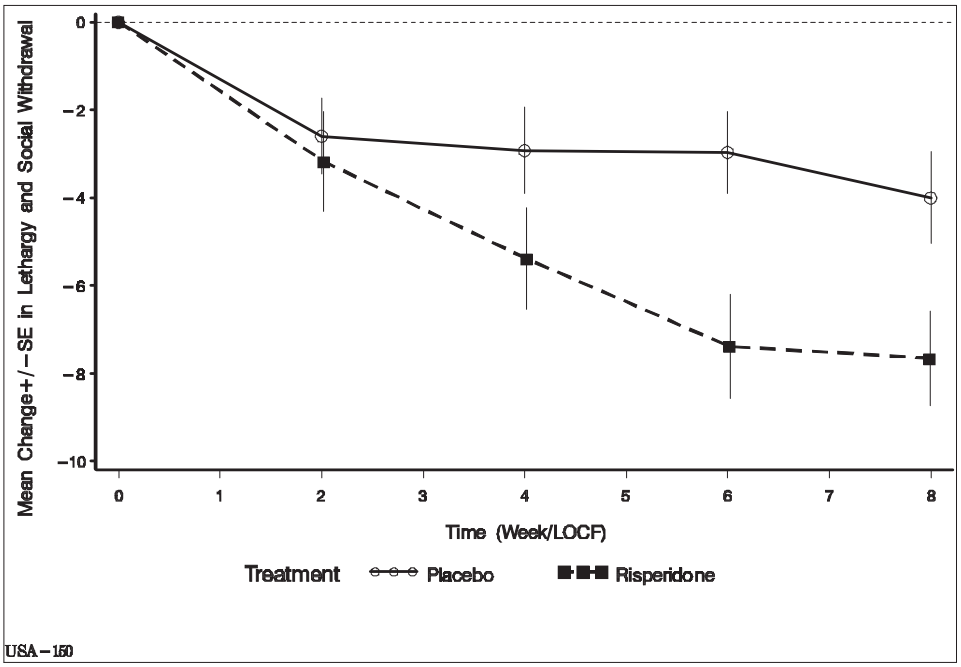
a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-12 ABC の不適切な言語サブスケールスコアの継時的変化量（LOCF）；
ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

Study/Timepoint Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Postbaseline Timepoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Week 2 LOCF							
Placebo	48	6.7 (3.58)	6.3 (3.81)	-0.4 (2.53)	-0.3 (2.75)	-	-
Risperidone	46	4.9 (4.04)	4.9 (4.01)	-0.0 (3.24)	-0.3 (2.75)	-0.0 (-1.2, 1.1)	0.958
Week 4 LOCF							
Placebo	52	6.4 (3.66)	5.7 (4.22)	-0.7 (2.44)	-0.6 (2.21)	-	-
Risperidone	49	4.9 (4.08)	3.8 (3.56)	-1.1 (2.21)	-1.2 (2.21)	-0.7 (-1.5, 0.2)	0.151
Week 6 LOCF							
Placebo	52	6.4 (3.66)	6.0 (4.07)	-0.5 (2.28)	-0.3 (2.19)	-	-
Risperidone	49	4.9 (4.08)	3.5 (3.19)	-1.4 (2.64)	-1.6 (2.19)	-1.3 (-2.2, -0.4)	0.004
Week 8 LOCF							
Placebo	52	6.4 (3.66)	5.9 (3.82)	-0.6 (2.74)	-0.3 (2.28)	-	-
Risperidone	49	4.9 (4.08)	3.0 (3.07)	-1.8 (2.80)	-2.2 (2.28)	-1.8 (-2.7, -0.9)	<0.001
CAN-23							
Week 1 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	4.0 (3.17)	-0.8 (2.21)	-1.1 (2.05)	-	-
Risperidone	37	4.5 (3.48)	3.3 (2.87)	-1.2 (2.71)	-1.7 (2.05)	-0.6 (-1.6, 0.3)	0.182
Week 2 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	3.2 (3.24)	-1.6 (2.99)	-2.3 (2.20)	-	-
Risperidone	39	4.6 (3.42)	2.8 (2.71)	-1.7 (2.60)	-2.8 (2.20)	-0.5 (-1.5, 0.5)	0.356
Week 3 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	3.6 (3.33)	-1.2 (3.10)	-1.8 (2.30)	-	-
Risperidone	39	4.6 (3.42)	2.5 (2.76)	-2.1 (2.37)	-2.9 (2.30)	-1.1 (-2.2, -0.1)	0.040
Week 5 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	3.5 (3.40)	-1.3 (3.00)	-2.0 (2.08)	-	-
Risperidone	39	4.6 (3.42)	2.7 (2.31)	-1.9 (2.27)	-2.8 (2.08)	-0.8 (-1.8, 0.1)	0.082
Week 7 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	3.4 (3.44)	-1.4 (2.75)	-1.7 (2.18)	-	-
Risperidone	39	4.6 (3.42)	2.1 (2.47)	-2.4 (2.47)	-2.9 (2.18)	-1.2 (-2.2, -0.2)	0.016
Week 8 LOCF							
Placebo	38	4.8 (3.68)	3.2 (3.46)	-1.6 (3.04)	-1.5 (2.24)	-	-
Risperidone	39	4.6 (3.42)	2.0 (2.12)	-2.6 (2.58)	-2.8 (2.24)	-1.2 (-2.3, -0.2)	0.021

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator as factors, and baseline value as covariate.

USA-150 Part 1



CAN-23

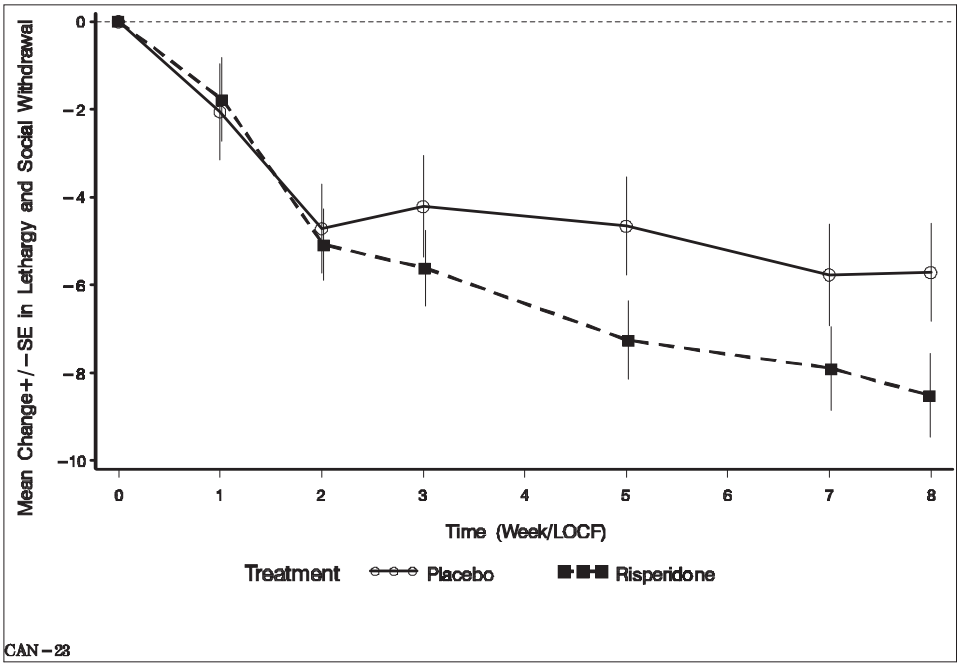
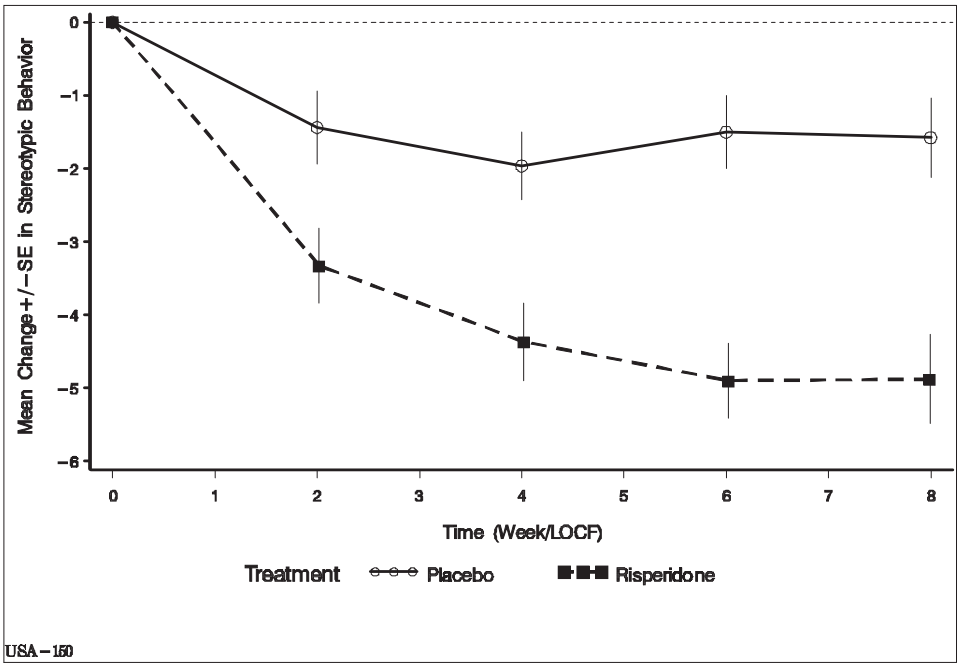


図 2.7.3-付録-5 ABC の無気力/社会的引きこもりサブスケールスコアの変化量
（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

USA-150 Part 1



CAN-23

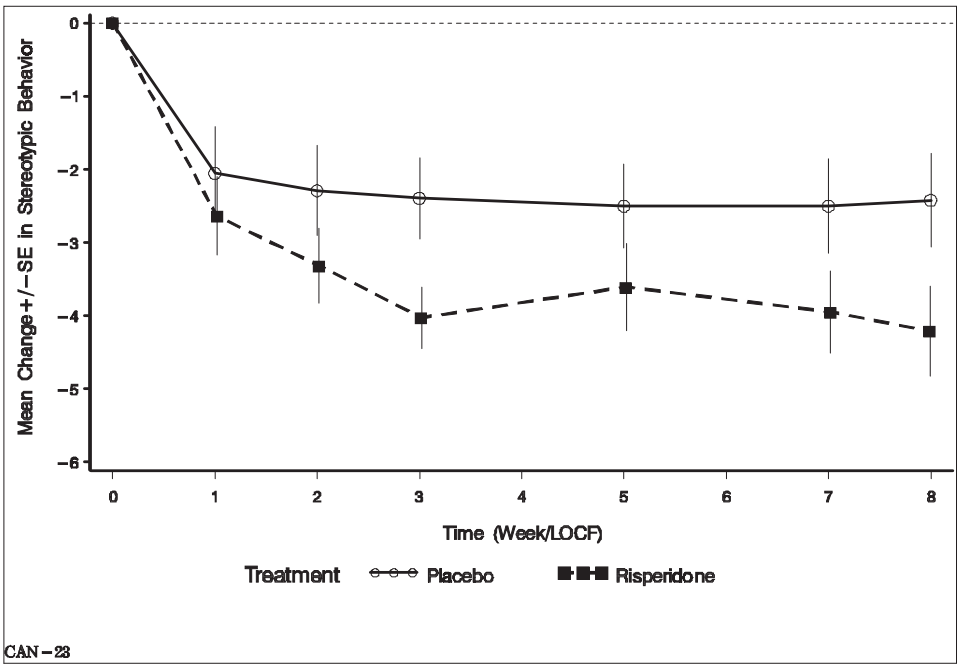
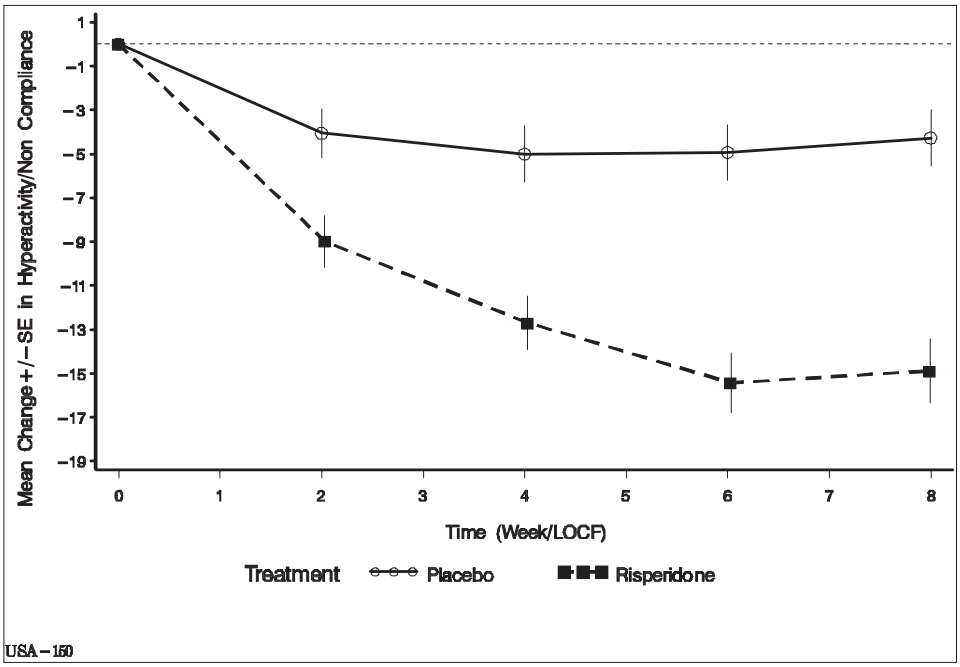


図 2.7.3-付録-6 ABC の常同行動サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

USA-150 Part 1



CAN-23

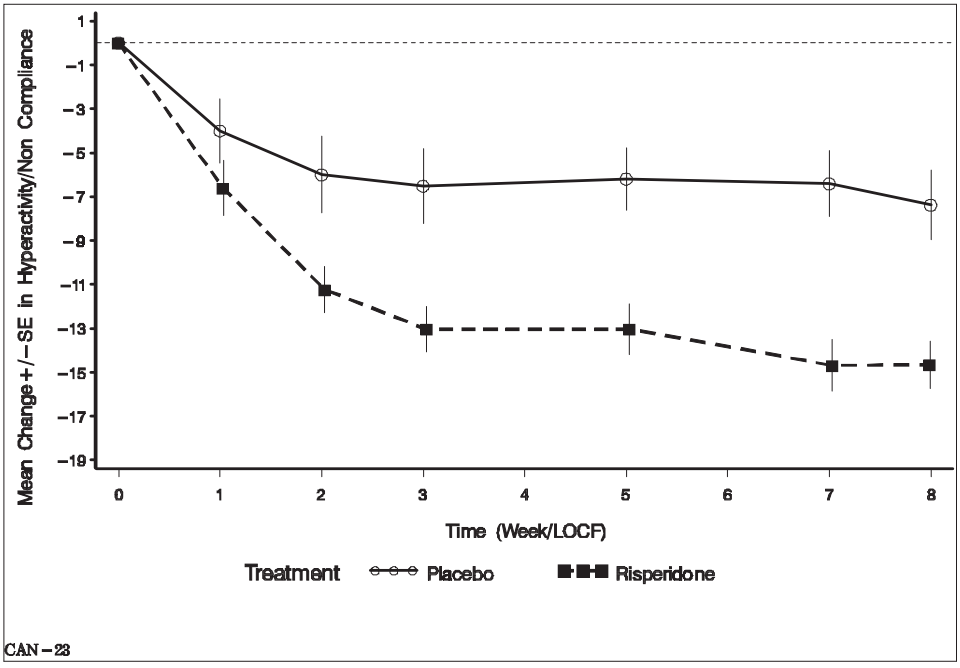
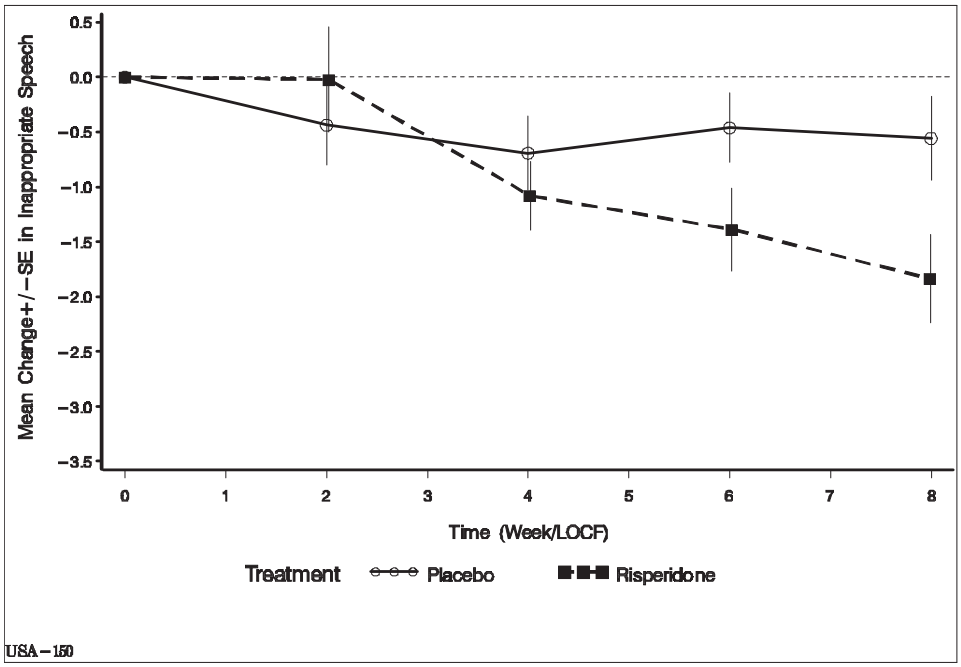


図 2.7.3-付録-7 ABC の多動/不服従サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

USA-150 Part 1



CAN-23

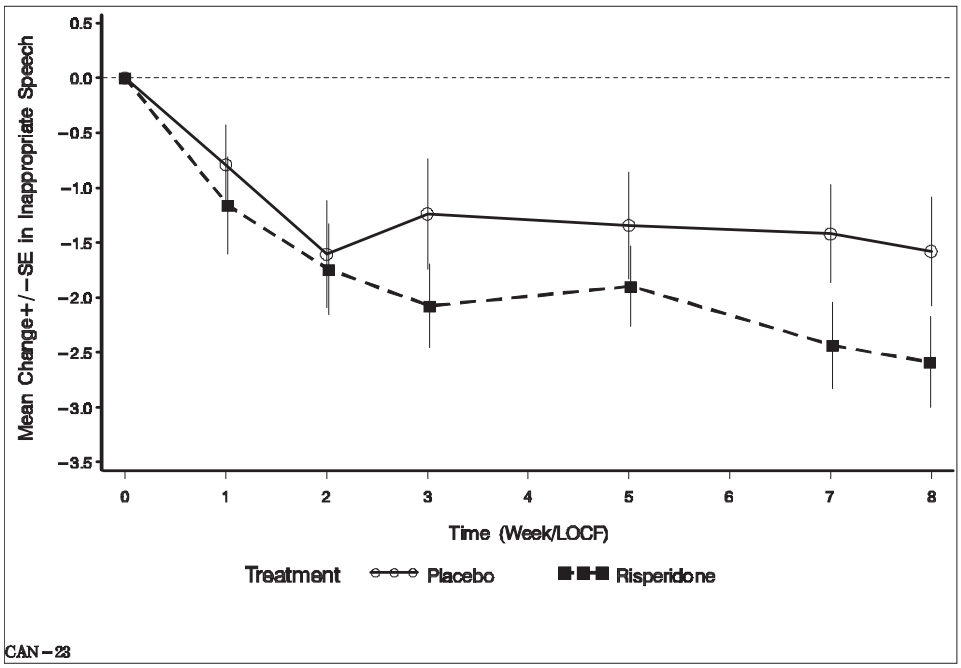


図 2.7.3-付録-8 ABC の不適切な言語サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT 集団（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験）

(2) 部分集団における結果の比較

表 2.7.3-付録-13 年齢別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

5～8 歳

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	10	11
平均値 (標準偏差)	29.0 (5.21)	28.3 (5.06)
中央値 (最小値; 最大値)	28.0 (22; 41)	29.0 (22; 39)
最終評価時		
被験者数	10	11
平均値 (標準偏差)	28.5 (7.26)	17.4 (9.52)
中央値 (最小値; 最大値)	28.5 (18; 43)	17.0 (5; 35)
ベースラインからの変化量		
被験者数	10	11
平均値 (標準偏差)	-0.5 (4.03)	-10.9 (7.78)
中央値 (最小値; 最大値)	0.5 (-7; 5)	-13.0 (-25; 0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-0.5 (2.03)	-10.9 (1.94)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-10.3 (2.82)
95% CI[a]		[-16.2; -4.4]

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した

9～12 歳

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	4	6
平均値 (標準偏差)	27.5 (4.51)	29.2 (9.47)
中央値 (最小値; 最大値)	27.5 (22; 33)	28.0 (15; 42)
最終評価時		
被験者数	4	6
平均値 (標準偏差)	24.3 (8.69)	23.0 (13.56)
中央値 (最小値; 最大値)	23.0 (15; 36)	25.5 (0; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	4	6
平均値 (標準偏差)	-3.3 (10.14)	-6.2 (6.52)
中央値 (最小値; 最大値)	-4.5 (-13; 9)	-6.0 (-15; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-3.1 (4.31)	-6.2 (3.51)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-3.1 (5.57)
95% CI[a]		[-16.3; 10.1]

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した

> 12 歳

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	4	4
平均値 (標準偏差)	23.8 (5.38)	26.8 (5.44)
中央値 (最小値; 最大値)	23.0 (18; 31)	28.5 (19; 31)
最終評価時		
被験者数	4	4
平均値 (標準偏差)	15.5 (10.66)	15.0 (8.60)
中央値 (最小値; 最大値)	13.5 (6; 29)	14.5 (6; 25)
ベースラインからの変化量		
被験者数	4	4
平均値 (標準偏差)	-8.3 (6.24)	-11.8 (6.80)
中央値 (最小値; 最大値)	-8.0 (-15; -2)	-10.5 (-21; -5)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-7.7 (3.48)	-12.3 (3.48)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-4.6 (5.04)
95% CI[a]		[-17.6; 8.3]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05a

表 2.7.3-付録-14 年齢別：最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量；ITT 集団［自閉性障害併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Subscale/Subgroup		Mean (SD)			Comparison with Placebo		
Treatment	N[a]	Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Diff in LS Mean (95% CI)	p value[c]
Irritability							
5 to 12 Years							
Placebo	77	23.7 (8.46)	18.8 (10.85)	-4.9 (8.25)	-5.5 (7.68)	-	-
Risperidone	70	24.1 (8.63)	9.6 (6.92)	-14.6 (8.91)	-15.0 (7.68)	-9.5 (-12.0, -7.0)	<0.001
>12 Years							
Placebo	3	28.3 (1.53)	24.3 (5.69)	-4.0 (4.36)	-	-	-
Risperidone	3	29.0 (7.94)	18.7 (5.51)	-10.3 (13.20)	-	-	-

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, study as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-15 性別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

男性

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	14	16
平均値 (標準偏差)	28.3 (5.40)	28.6 (6.87)
中央値 (最小値; 最大値)	28.0 (18; 41)	28.0 (15; 42)
最終評価時		
被験者数	14	16
平均値 (標準偏差)	26.3 (9.51)	19.3 (11.13)
中央値 (最小値; 最大値)	28.5 (6; 43)	19.0 (0; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	14	16
平均値 (標準偏差)	-2.0 (6.60)	-9.3 (7.41)
中央値 (最小値; 最大値)	-1.0 (-13; 9)	-10.0 (-25; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-2.0 (1.87)	-9.3 (1.75)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-7.4 (2.56)
95% CI[a]		[-12.6; -2.1]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

女性

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	4	5
平均値 (標準偏差)	24.8 (4.19)	27.2 (4.82)
中央値 (最小値; 最大値)	23.0 (22; 31)	29.0 (19; 31)
最終評価時		
被験者数	4	5
平均値 (標準偏差)	19.0 (7.87)	16.2 (9.23)
中央値 (最小値; 最大値)	21.0 (8; 26)	16.0 (6; 30)
ベースラインからの変化量		
被験者数	4	5
平均値 (標準偏差)	-5.8 (6.70)	-11.0 (7.58)
中央値 (最小値; 最大値)	-4.5 (-15; 1)	-12.0 (-21; 0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-5.7 (3.99)	-11.1 (3.55)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-5.4 (5.46)
95% CI[a]		[-18.8; 8.0]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05b

表 2.7.3-付録-16 性別：最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量；ITT 集団［自閉性障害併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Subscale/Subgroup Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Mean (SD) End point	Mean (SD) Change	Comparison with Placebo LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean (95% CI)	Comparison with Placebo p value[c]
Irritability							
Female							
Placebo	13	21.2 (5.36)	16.2 (12.03)	-5.1 (10.12)	-7.0 (7.24)	-	-
Risperidone	18	23.2 (10.99)	8.7 (5.60)	-14.6 (7.45)	-14.4 (7.24)	-7.3 (-12.9, -1.8)	0.012
Male							
Placebo	67	24.4 (8.75)	19.5 (10.47)	-4.9 (7.77)	-5.4 (7.83)	-	-
Risperidone	55	24.7 (7.76)	10.4 (7.47)	-14.3 (9.55)	-14.9 (7.83)	-9.6 (-12.4, -6.7)	<0.001

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, study as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-17 IQ スコア別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

<= 84

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	8	14
平均値 (標準偏差)	26.3 (4.37)	28.1 (6.07)
中央値 (最小値; 最大値)	26.5 (18; 31)	27.0 (19; 42)
最終評価時		
被験者数	8	14
平均値 (標準偏差)	21.5 (9.55)	20.6 (9.92)
中央値 (最小値; 最大値)	26.0 (6; 29)	21.5 (5; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	8	14
平均値 (標準偏差)	-4.8 (6.50)	-7.5 (6.91)
中央値 (最小値; 最大値)	-4.0 (-15; 4)	-7.0 (-21; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-4.4 (2.39)	-7.7 (1.80)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-3.3 (3.01)
95% CI[a]		[-9.6; 3.0]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

> 84

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	10	7
平均値 (標準偏差)	28.5 (5.91)	28.6 (7.39)
中央値 (最小値; 最大値)	28.0 (22; 41)	29.0 (15; 39)
最終評価時		
被験者数	10	7
平均値 (標準偏差)	27.2 (9.09)	14.4 (11.39)
中央値 (最小値; 最大値)	25.5 (15; 43)	16.0 (0; 35)
ベースラインからの変化量		
被験者数	10	7
平均値 (標準偏差)	-1.3 (6.63)	-14.1 (6.28)
中央値 (最小値; 最大値)	0.5 (-13; 9)	-15.0 (-25; -4)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-1.3 (2.09)	-14.2 (2.49)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-12.9 (3.25)
95% CI[a]		[-19.8; -5.9]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05g

表 2.7.3-付録-18 IQ スコア別：最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量；ITT 集団［自閉性障害併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Subscale/Subgroup		Mean (SD)			Comparison with Placebo		
Treatment	N[a]	Baseline	End point	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Diff in LS Mean (95% CI)	p value[c]
Irritability							
IQ Score ≤84							
Placebo	43	25.4 (9.33)	21.0 (10.98)	-4.4 (8.00)	-4.1 (7.76)	-	-
Risperidone	40	22.9 (9.27)	9.6 (7.59)	-13.4 (9.44)	-14.2 (7.76)	-10.0 (-13.5, -6.6)	<0.001
IQ Score >84							
Placebo	10	20.1 (6.01)	15.0 (7.51)	-5.1 (6.54)	-4.8 (4.33)	-	-
Risperidone	3	25.3 (7.57)	11.7 (4.16)	-13.7 (7.02)	-16.5 (4.33)	-11.7 (-19.4, -4.0)	0.007

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
c p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, study as factors, and baseline value as covariate.

表 2.7.3-付録-19 ベースラインスコア別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

<= 25

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	6	8
平均値 (標準偏差)	22.2 (2.32)	22.3 (3.54)
中央値 (最小値; 最大値)	22.5 (18; 25)	24.0 (15; 25)
最終評価時		
被験者数	6	8
平均値 (標準偏差)	17.2 (8.80)	13.4 (9.27)
中央値 (最小値; 最大値)	18.5 (6; 29)	11.5 (0; 27)
ベースラインからの変化量		
被験者数	6	8
平均値 (標準偏差)	-5.0 (7.32)	-8.9 (7.20)
中央値 (最小値; 最大値)	-4.0 (-15; 4)	-10.0 (-17; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-4.9 (2.76)	-8.9 (2.39)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-4.0 (3.65)
95% CI[a]		[-12.0; 4.1]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

> 25

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	12	13
平均値 (標準偏差)	30.2 (4.13)	31.9 (4.63)
中央値 (最小値; 最大値)	28.5 (26; 41)	30.0 (27; 42)
最終評価時		
被験者数	12	13
平均値 (標準偏差)	28.4 (7.59)	21.7 (10.36)
中央値 (最小値; 最大値)	28.5 (15; 43)	19.0 (5; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	12	13
平均値 (標準偏差)	-1.8 (6.28)	-10.2 (7.60)
中央値 (最小値; 最大値)	-1.0 (-13; 9)	-11.0 (-25; 0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-1.4 (2.02)	-10.6 (1.94)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-9.2 (2.83)
95% CI[a]		[-15.1; -3.3]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05f

表 2.7.3-付録-20 最頻用量別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）
（JPN-01 試験）

0 mg

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	18	0
平均値 (標準偏差)	27.5 (5.26)	- (-)
中央値 (最小値; 最大値)	27.5 (18; 41)	- (-; -)
最終評価時		
被験者数	18	0
平均値 (標準偏差)	24.7 (9.47)	- (-)
中央値 (最小値; 最大値)	26.0 (6; 43)	- (-; -)
ベースラインからの変化量		
被験者数	18	0
平均値 (標準偏差)	-2.8 (6.62)	- (-)
中央値 (最小値; 最大値)	-2.5 (-15; 9)	- (-; -)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-2.8 (1.55)	- (-)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		- (-)
95% CI[a]		[-; -]

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

> 0 - < 2 mg

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	0	8
平均値 (標準偏差)	- (-)	32.8 (5.87)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	30.5 (25; 42)
最終評価時		
被験者数	0	8
平均値 (標準偏差)	- (-)	24.5 (10.76)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	23.5 (9; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	0	8
平均値 (標準偏差)	- (-)	-8.3 (5.90)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	-10.0 (-16; 0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	- (-)	-8.3 (1.67)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		- (-)
95% CI[a]		[-; -]

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した

>= 2 mg

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	0	13
平均値 (標準偏差)	- (-)	25.5 (5.03)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	25.0 (15; 33)
最終評価時		
被験者数	0	13
平均値 (標準偏差)	- (-)	14.8 (8.95)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	17.0 (0; 27)
ベースラインからの変化量		
被験者数	0	13
平均値 (標準偏差)	- (-)	-10.6 (8.13)
中央値 (最小値; 最大値)	- (-; -)	-11.0 (-25; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	- (-)	-10.6 (2.33)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		- (-)
95% CI[a]		[-; -]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05e

表 2.7.3-付録-21 有害事象「傾眠」の有無別：最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（二重盲検期）；FAS（二重盲検期）（JPN-01 試験）

発現あり

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	2	11
平均値 (標準偏差)	25.5 (3.54)	29.4 (5.10)
中央値 (最小値; 最大値)	25.5 (23; 28)	30.0 (24; 39)
最終評価時		
被験者数	2	11
平均値 (標準偏差)	11.5 (4.95)	20.3 (9.11)
中央値 (最小値; 最大値)	11.5 (8; 15)	20.0 (5; 35)
ベースラインからの変化量		
被験者数	2	11
平均値 (標準偏差)	-14.0 (1.41)	-9.1 (7.41)
中央値 (最小値; 最大値)	-14.0 (-15; -13)	-9.0 (-25; 0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-13.8 (5.45)	-9.1 (2.25)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		4.7 (5.96)
95% CI[a]		[-8.6; 18.0]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した

発現なし

	プラセボ	リスペリドン
ベースライン		
被験者数	16	10
平均値 (標準偏差)	27.8 (5.47)	27.0 (7.59)
中央値 (最小値; 最大値)	27.5 (18; 41)	27.0 (15; 42)
最終評価時		
被験者数	16	10
平均値 (標準偏差)	26.3 (8.61)	16.6 (12.17)
中央値 (最小値; 最大値)	27.0 (6; 43)	17.0 (0; 41)
ベースラインからの変化量		
被験者数	16	10
平均値 (標準偏差)	-1.4 (5.55)	-10.4 (7.50)
中央値 (最小値; 最大値)	-1.0 (-12; 9)	-12.5 (-21; 2)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-1.5 (1.57)	-10.3 (1.98)
最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-8.8 (2.53)
95% CI[a]		[-14.0; -3.5]

a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA） モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ05c

表 2.7.3-付録-22 有害事象「傾眠」の有無別：最終評価時における ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量；ITT 集団［自閉性障害併合データ（USA-150 Part 1 試験＋CAN-23 試験の自閉性障害サブグループ）］

Study/Subgroup Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	End point	Change	Comparison with Placebo LS Mean Change (SD)[b]	Diff in LS Mean (95% CI)
Irritability						
With Somnolence						
Placebo	18	24.3 (9.93)	18.4 (10.44)	-5.9 (8.62)	-7.3 (7.32)	-
Risperidone	49	24.4 (9.12)	10.1 (7.16)	-14.3 (9.48)	-14.7 (7.32)	-7.4 (-11.6, -3.2)
Without Somnolence						
Placebo	62	23.7 (7.92)	19.1 (10.89)	-4.6 (8.02)	-5.0 (7.67)	-
Risperidone	24	24.3 (7.64)	9.6 (7.01)	-14.7 (8.23)	-15.7 (7.67)	-10.7 (-14.4, -7.0)

a N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
b LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.

2.7.3.6.2 長期有効性

表 2.7.3-付録-23 中止被験者数及び中止理由（長期投与期）；投与された被験者（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
解析対象集団: 投与された被験者 (長期投与期)	17	18	35
長期投与期を中止した被験者	3 (17.6%)	6 (33.3%)	9 (25.7%)
安全上の理由（有害事象等）	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
効果不十分	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)
7 日以上連続で治験薬を休薬	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)
試験開始後に対象被験者として不適格であることが判明	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
その他	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
長期投与期を完了した被験者	14 (82.4%)	12 (66.7%)	26 (74.3%)

参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 14

表 2.7.3-付録-24 被験者の内訳及び中止理由；ITT 集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	Placebo Nonresponder	4-Month Open-Label		Randomized Withdrawal	
Termination Type Termination reason	PLA-RIS (N=37)	PLA-RIS (N=30)	RIS-RIS (N=33)	Placebo (N=20)	Risperidone (N=19)
Completed, n (%)	33 (89.2)	5 (16.7)	2 (6.1)	5 (25.0)	10 (52.6)
Ongoing[a]	-	17 (56.7)	22 (66.7)	-	-
Discontinued, n (%)	4 (10.8)	8 (26.7)	9 (27.3)	15 (75.0)	9 (47.4)
Adverse event	1 (2.7)	0	1 (3.0)	0	0
Insufficient response	1 (2.7)	2 (6.7)	1 (3.0)	5 (25.0)	3 (15.8)
Subject lost to follow-up	1 (2.7)	1 (3.3)	0	0	0
Subject noncompliant	0	0	1 (3.0)	0	0
Subject withdrew consent	0	4 (13.3)	5 (15.2)	0	0
Subject ineligible to continue the study	0	0	1 (3.0)	0	0
Subject relapsed	0	1 (3.3)	0	7 (35.0)	3 (15.8)
Other	1 (2.7)	0	0	3 (15.0)	3 (15.8)

a Entered Part 3 (Randomized Withdrawal).
Note: Percentages calculated with the no. of subjects in each group as denominator.
参照元：5.3.5.1.3 USA-150 Part 2/3 試験 治験総括報告書 Table 17

表 2.7.3-付録-25 被験者の内訳及び中止理由（非盲検期）；
非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

Subject Status Reason for Withdrawal/Termination	Placebo/RIS (N=30) n (%)	Ris Low Dose/RIS (N=24) n (%)	Ris High Dose/RIS (N=25) n (%)	Total (N=79) n (%)
Total no. subjects with disposition	30 (100)	24 (100)	25 (100)	79 (100)
Completed	19 (63)	20 (83)	17 (68)	56 (71)
Withdrawn	11 (37)	4 (17)	8 (32)	23 (29)
Adverse event	4 (13)	0	1 (4)	5 (6)
Lost to follow up	2 (7)	1 (4)	1 (4)	4 (5)
Subject choice (subject withdrew consent)	1 (3)	0	1 (4)	2 (3)
Insufficient response	2 (7)	2 (8)	3 (12)	7 (9)
Study medication non-compliance	2 (7)	1 (4)	0	3 (4)
Other	0	0	2 (8)	2 (3)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
参照元：5.3.5.1.5 AUT-4002 試験 治験総括報告書 Table 9

表 2.7.3-付録-26 服薬用量（mg/kg/日）（長期投与期）；安全性解析対象集団
（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
平均用量 (mg/kg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	0.049 (0.0226)	0.045 (0.0219)	0.047 (0.0219)
中央値	0.037	0.040	0.039
最小値; 最大値	0.02; 0.09	0.01; 0.10	0.01; 0.10
最頻用量 (mg/kg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	0.049 (0.0222)	0.048 (0.0235)	0.048 (0.0225)
中央値	0.046	0.043	0.044
最小値; 最大値	0.02; 0.10	0.01; 0.11	0.01; 0.11

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 19

表 2.7.3-付録-27 服薬期間（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
服薬期間 (日)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
- Week 12	1 (5.9%)	3 (16.7%)	4 (11.4%)
Week 13 - 24	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Week 25 - 36	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
Week 37 - 48	8 (47.1%)	5 (27.8%)	13 (37.1%)
Week 49 -	7 (41.2%)	8 (44.4%)	15 (42.9%)
平均値 (標準偏差)	305.3 (83.04)	266.1 (119.54)	285.1 (103.86)
中央値	336.0	336.0	336.0
最小値; 最大値	15; 344	21; 344	15; 344

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 17

表 2.7.3-付録-28 服薬用量（mg/日）（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
平均用量 (mg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	1.483 (0.5804)	1.602 (0.7086)	1.544 (0.6428)
中央値	1.385	1.433	1.412
最小値; 最大値	0.58; 2.42	0.52; 2.81	0.52; 2.81
最頻用量 (mg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	1.529 (0.6488)	1.694 (0.8069)	1.614 (0.7285)
中央値	1.500	1.500	1.500
最小値; 最大値	0.50; 2.50	0.50; 3.00	0.50; 3.00

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 18

表 2.7.3-付録-29 服薬用量（mg/日）及び服薬期間［Part 2（非盲検期）］；
ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	PLA - RIS (N=30)	RIS - RIS (N=33)
Total duration, days (4-month Open-Label phase)		
Category, n (%)		
<= 27	0	1 (3.0)
28 − 55	0	2 (6.1)
56 − 83	0	1 (3.0)
84 − 111	7 (23.3)	1 (3.0)
> 111	23 (76.7)	28 (84.8)
Mean (SD)	115.1 (13.14)	109.3 (26.63)
Median	113.0	113.0
Range	84 - 140	24 - 145
Mean dose (including days off drug) (mg/day)		
Mean (SD)	1.782 (0.6571)	2.133 (0.6766)
Median	1.629	2.190
Range	0.84 - 3.46	0.88 - 4.34
Mode dose (including days off drug) (mg/day)		
Mean (SD)	1.800 (0.6804)	2.125 (0.6310)
Median	1.500	2.000
Range	1.00 - 3.50	1.00 - 4.00

参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Table 24

表 2.7.3-付録-30 服薬用量（mg/kg/日）［Part 2（非盲検期）］；
ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	PLA - RIS (N=30)	RIS - RIS (N=33)
Mean dose (including days off drug) (mg/kg/day)		
Mean (SD)	0.053 (0.0261)	0.066 (0.0309)
Median	0.053	0.062
Range	0.01 - 0.14	0.01 - 0.14
Mode dose (including days off drug) (mg/kg/day)		
Mean (SD)	0.054 (0.0268)	0.066 (0.0322)
Median	0.050	0.070
Range	0.01 - 0.14	0.01 - 0.15

参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Table 26

表 2.7.3-付録-31 服薬用量（mg/日）及び服薬期間（RWD 期）；
ITT（RWD）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	Placebo (N=20)	Risperidone (N=19)
Total duration, days (Randomized Withdrawal phase)		
Category, n (%)		
<= 14	0	1 (5.3)
15 − 28	7 (35.0)	3 (15.8)
29 − 42	9 (45.0)	4 (21.1)
43 − 56	2 (10.0)	8 (42.1)
> 56	2 (10.0)	3 (15.8)
Mean (SD)	33.3 (13.09)	42.5 (17.50)
Median	32.0	54.0
Range	15 - 59	8 - 62
Mean dose[a] (including days off drug) (mg/day)		
Mean (SD)	0.849 (0.5964)	2.066 (0.6715)
Median	0.728	1.982
Range	0.10 - 2.79	1.03 - 3.93
Mode dose[a] (including days off drug) (mg/day)		
Mean (SD)	0.450 (0.7548)	2.145 (0.7184)
Median	0.000	2.000
Range	0.00 - 3.00	1.00 - 4.00

a Placebo = 0.5 mg

参照元：5.3.5.1.3 USA-150 Part 2/3 試験 治験総括報告書 Table 25

表 2.7.3-付録-32 服薬用量（mg/kg/日）（RWD 期）；
ITT（RWD）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	Placebo (N=20)	Risperidone (N=19)
Mean dose (including days off drug)		
Mean (SD)	0.024 (0.0178)	0.058 (0.0211)
Median	0.020	0.059
Range	0.00 - 0.07	0.01 - 0.10
Mode dose (including days off drug)		
Mean (SD)	0.013[a] (0.0203)	0.060 (0.0216)
Median	0.000	0.060
Range	0.00 - 0.07	0.01 - 0.10

a The 8-week average dose includes a 3-week risperidone withdrawal followed by 5 weeks during which subjects remained on placebo.

参照元：5.3.5.1.3 USA-150 Part 2/3 試験 治験総括報告書 Table 27

表 2.7.3-付録-33 体重で層別した曝露量（非盲検期）；
非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

	Placebo/RIS (N=30)		Ris Low Dose/RIS (N=24)		Ris High Dose/RIS (N=25)		Total (N=79)	
	20 to <45 kg	≥ 45 kg	20 to <45 kg	≥ 45 kg	20 to <45 kg	≥ 45 kg	20 to <45 kg	≥ 45 kg
Mean dose (days on/off drug)								
N	24	6	16	8	18	7	58	21
Mean	0.551	0.883	0.710	0.704	0.811	0.883	0.675	0.815
SD	0.2602	0.5217	0.2898	0.2798	0.2752	0.3342	0.2910	0.3700
Median	0.500	0.874	0.674	0.714	0.834	1.036	0.684	0.894
Minimum	0.15	0.22	0.19	0.24	0.25	0.25	0.15	0.22
Maximum	1.07	1.53	1.09	1.03	1.18	1.19	1.18	1.53
Mode dose (days on/off drug)								
N	24	6	16	8	18	7	58	21
Mean	0.620	1.083	0.828	0.844	0.958	1.071	0.782	0.988
SD	0.3526	0.7012	0.3381	0.3765	0.3349	0.4499	0.3677	0.4967
Median	0.500	1.000	0.875	0.875	1.000	1.250	0.875	1.000
Minimum	0.13	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.13	0.25
Maximum	1.25	2.00	1.25	1.50	1.25	1.50	1.25	2.00

参照元：5.3.5.1.5 AUT-4002 試験 治験総括報告書 Table 22

表 2.7.3-付録-34 服薬期間（非盲検期）；非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

	Placebo/RIS (N=30)	Ris Low Dose/RIS (N=24)	Ris High Dose/RIS (N=25)	Total (N=79)
Treatment duration, days				
N	30	24	25	79
Category, n (%)				
≤ 90	5 (17)	2 (8)	3 (12)	10 (13)
90 - < 180	18 (60)	7 (29)	11 (44)	36 (46)
> = 180	7 (23)	15 (63)	11 (44)	33 (42)
Mean (SD)	137.63 (59.258)	163.96 (46.911)	154.88 (49.659)	151.09 (53.277)
Median	175.50	181.00	178.00	178.00
Range	(13.0; 189.0)	(12.0; 196.0)	(22.0; 201.0)	(12.0; 201.0)
Total Exposure				
(subject years)	11.3	10.8	10.6	32.7

参照元：5.3.5.1.5 AUT-4002 試験 治験総括報告書 Table 23

表 2.7.3-付録-35 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；FAS（長期投与期）
（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: FAS (長期投与期)	17	18	35
年齢 (歳)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
5 - 8	9 (52.9%)	8 (44.4%)	17 (48.6%)
9 - 12	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)
> 12	4 (23.5%)	4 (22.2%)	8 (22.9%)
平均値 (標準偏差)	8.7 (3.77)	10.1 (3.65)	9.4 (3.72)
中央値	7.0	10.0	9.0
最小値; 最大値	5; 16	5; 17	5; 17
性別			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
男性	13 (76.5%)	13 (72.2%)	26 (74.3%)
女性	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
体重 (kg)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	30.23 (12.632)	33.89 (14.556)	32.11 (13.582)
中央値	24.20	27.75	26.70
最小値; 最大値	19.2; 67.2	15.8; 64.6	15.8; 67.2
身長 (cm)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	128.25 (16.900)	134.23 (18.069)	131.33 (17.517)
中央値	121.10	130.15	123.20
最小値; 最大値	110.9; 164.8	105.3; 167.4	105.3; 167.4
BMI (kg/m^2)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
< 25	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)
25 - < 30	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
>= 30	0	0	0
平均値 (標準偏差)	17.71 (3.019)	17.90 (3.488)	17.81 (3.222)
中央値	16.80	17.89	17.62
最小値; 最大値	14.0; 24.7	12.6; 26.9	12.6; 26.9
ベースライン時 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコア			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	27.5 (5.42)	28.1 (6.73)	27.8 (6.05)
中央値	27.0	28.0	27.0
最小値; 最大値	18; 41	15; 42	15; 42

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
IQ スコア			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
<= 70	5 (29.4%)	10 (55.6%)	15 (42.9%)
70 < - 84	3 (17.6%)	4 (22.2%)	7 (20.0%)
> 84	9 (52.9%)	4 (22.2%)	13 (37.1%)
平均値 (標準偏差)	75.9 (17.93)	64.7 (28.78)	70.1 (24.46)
中央値	85.0	64.5	78.0
最小値; 最大値	40; 95	12; 118	12; 118

二重盲検期の治験薬服薬前の情報を集計した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 15

表 2.7.3-付録-36 人口統計学的特性及びその他の基準値特性（非盲検期）；
ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	PLA-RIS (N=37)[a]	RIS-RIS (N=33)	Total (N=70)
Age, years			
N	37	33	70
Category, n (%)			
5 - 12 years	35 (94.6)	32 (97.0)	67 (95.7)
> 12 years	2 (5.4)	1 (3.0)	3 (4.3)
Mean (SD)	8.4 (2.52)	8.0 (2.87)	8.2 (2.68)
Median	8.0	7.0	8.0
Range	5 - 14	5 - 16	5 - 16
Sex, n (%)			
N	37	33	70
Female	8 (21.6)	8 (24.2)	16 (22.9)
Male	29 (78.4)	25 (75.8)	54 (77.1)
Race, n (%)			
N	37	33	70
Black	4 (10.8)	3 (9.1)	7 (10.0)
Caucasian	25 (67.6)	23 (69.7)	48 (68.6)
Hispanic	3 (8.1)	1 (3.0)	4 (5.7)
Oriental	2 (5.4)	3 (9.1)	5 (7.1)
Other	3 (8.1)	3 (9.1)	6 (8.6)
Weight at DB baseline, kg			
N	37	29	66
Mean (SD)	34.76 (17.667)	34.37 (17.735)	34.59 (17.561)
Median	29.30	29.50	29.40
Range	16.0 - 101.1	18.4 - 104.3	16.0 - 104.3
Height at DB baseline, cm			
N	34	29	63
Mean (SD)	132.97 (16.124)	131.00 (17.029)	132.06 (16.441)
Median	131.00	127.00	128.00
Range	102.0 - 174.0	104.0 - 170.0	102.0 - 174.0
Body Mass Index at DB baseline			
N	34	28	62
Mean (SD)	18.61 (5.393)	19.66 (5.873)	19.08 (5.593)
Median	17.00	17.40	17.40
Range	13.0 - 42.6	13.9 - 36.1	13.0 - 42.6
Domiciliary status: lives with, n (%)			
N	37	33	70
Other	3 (8.1)	4 (12.1)	7 (10.0)
Parents	34 (91.9)	29 (87.9)	63 (90.0)
Vineland score at DB baseline			
N	37	32	69
Mean (SD)	39.8 (16.49)	40.1 (13.79)	39.9 (15.19)
Median	39.0	39.5	39.0
Range	21 - 109	20 - 71	20 - 109

a Thirty-seven subjects entered the 8-week Placebo Nonresponder period and 30 subjects subsequently entered the 4-month Open-Label phase.

参照元：5.3.5.1.3 USA-150 Part 2/3 試験 治験総括報告書 Table 20

表 2.7.3-付録-37 人口統計学的特性及びその他の基準値特性（RWD 期）；
ITT（RWD）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

	Placebo (N=20)	Risperidone (N=19)	Total (N=39)
Age, years			
N	20	19	39
Category, n (%)			
5 - 12 years	18 (90.0)	18 (94.7)	36 (92.3)
> 12 years	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
Mean (SD)	8.5 (3.33)	8.2 (2.97)	8.3 (3.12)
Median	7.5	7.0	7.0
Range	5 - 16	5 - 14	5 - 16
Sex, n (%)			
N	20	19	39
Female	4 (20.0)	4 (21.1)	8 (20.5)
Male	16 (80.0)	15 (78.9)	31 (79.5)
Race, n (%)			
N	20	19	39
Black	3 (15.0)	1 (5.3)	4 (10.3)
Caucasian	14 (70.0)	15 (78.9)	29 (74.4)
Hispanic	1 (5.0)	2 (10.5)	3 (7.7)
Other	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
Weight at RWD baseline, kg			
N	20	18	38
Mean (SD)	42.44 (25.345)	37.63 (13.117)	40.17 (20.368)
Median	35.50	35.30	35.30
Range	20.4 - 108.2	19.0 - 70.7	19.0 - 108.2
Height at RWD baseline, cm			
N	19	17	36
Mean (SD)	133.63 (178.899)	137.89 (16.225)	135.64 (17.022)
Median	131.00	134.00	134.00
Range	111.0 - 170.0	113.0 - 170.0	111.0 - 170.0
Body mass index at RWD baseline			
N	19	17	36
Mean (SD)	22.49 (7.779)	20.01 (4.062)	21.32 (6.345)
Median	19.20	19.20	19.20
Range	15.2 - 45.6	14.3 - 31.1	14.3 - 45.6
Domiciliary status: lives with, n (%)			
N	20	19	39
Other	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
Parents	18 (90.0)	18 (94.7)	36 (92.3)
Vineland score at RWD baseline			
N	19	18	37
Mean (SD)	43.3 (17.83)	38.2 (10.55)	40.8 (14.77)
Median	40.0	38.5	40.0
Range	20 - 88	20 - 57	20 - 88

参照元：5.3.5.1.3 USA-150 Part 2/3 試験 治験総括報告書 Table 21

表 2.7.3-付録-38 人口統計学的特性及びその他の基準値特性（非盲検期）；
非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

	Placebo/RIS (N=30)	Ris Low Dose/RIS (N=24)	Ris High Dose/RIS (N=25)	Total (N=79)
Age (years)				
N	30	24	25	79
Category, n (%)				
0 - < 12	27 (90)	17 (71)	20 (80)	64 (81)
12 - higher	3 (10)	7 (29)	5 (20)	15 (19)
Mean (SD)	8.5 (2.53)	10.0 (3.71)	9.2 (2.82)	9.2 (3.05)
Median	8.0	9.0	9.0	9.0
Range	(5; 16)	(5; 17)	(5; 15)	(5; 17)
Sex, n (%)				
N	30	24	25	79
Female	4 (13)	3 (13)	2 (8)	9 (11)
Male	26 (87)	21 (88)	23 (92)	70 (89)
Race, n (%)				
N	30	24	25	79
White	18 (60)	16 (67)	21 (84)	55 (70)
Black or African American	9 (30)	5 (21)	2 (8)	16 (20)
Asian	0	1 (4)	0	1 (1)
Asian Indian	2 (7)	1 (4)	0	3 (4)
American Indian or Alaskan native/Asian Indian	0	1 (4)	0	1 (1)
Other	1 (3)	0	2 (8)	3 (4)
Ethnicity, n (%)				
N	30	24	25	79
Hispanic or Latino	7 (23)	6 (25)	9 (36)	22 (28)
Not Hispanic/Latino	23 (77)	18 (75)	16 (64)	57 (72)
Weight (kg)				
N	30	24	25	79
Mean (SD)	37.7 (17.72)	42.4 (24.96)	36.4 (15.79)	38.7 (19.58)
Median	31.1	32.5	31.8	31.4
Range	(20; 88)	(20; 117)	(21; 81)	(20; 117)
Height (cm)				
N	30	24	25	79
Mean (SD)	136.1 (16.32)	138.6 (21.86)	136.8 (16.52)	137.1 (18.03)
Median	131.3	132.5	135.9	133.4
Range	(113; 177)	(107; 182)	(112; 164)	(107; 182)
Body mass index (kg/m^2)				
N	30	24	25	79
Category, n (%)				
Normal < 25	27 (90)	21 (88)	24 (96)	72 (91)
Overweight 25 - < 30	2 (7)	1 (4)	0	3 (4)
Obese ≥ 30	1 (3)	2 (8)	1 (4)	4 (5)
Mean (SD)	19.5 (4.87)	20.4 (5.64)	18.7 (4.74)	19.5 (5.05)
Median	18.3	18.8	17.7	18.4
Range	(13; 35)	(14; 37)	(10; 35)	(10; 37)

	Placebo/RIS (N=30)	Ris Low Dose/RIS (N=24)	Ris High Dose/RIS (N=25)	Total (N=79)
Baseline tanner stage				
N	28	23	24	75
Category, n (%)				
1 - 2	24 (86)	13 (57)	20 (83)	57 (76)
3 - 5	4 (14)	10 (43)	4 (17)	18 (24)
Mean (SD)	1.4 (0.84)	2.3 (1.39)	1.5 (1.18)	1.7 (1.18)
Median	1.0	2.0	1.0	1.0
Range	(1; 4)	(1; 5)	(1; 5)	(1; 5)
Age at first diagnosis of autism				
N	29	23	25	77
Mean (SD)	4.7 (2.75)	5.0 (3.07)	3.8 (1.89)	4.5 (2.63)
Median	4.0	4.0	3.0	3.0
Range	(2; 11)	(2; 14)	(2; 10)	(2; 14)
Previous antipsychotic use, n (%)				
N	30	24	25	79
Yes	2 (7)	3 (13)	2 (8)	7 (9)
No	28 (93)	21 (88)	23 (92)	72 (91)
Family history of type 2 diabetes, n (%)				
N	29	24	25	78
Yes	1 (3)	2 (8)	1 (4)	4 (5)
No	28 (97)	22 (92)	24 (96)	74 (95)

参照元：5.3.5.1.5　AUT-4002 試験　治験総括報告書　Table 11

表 2.7.3-付録-39 ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの記述統計量（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
易刺激性（興奮性）													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	24.5	9.73	26.0	6	43	2.36						
Day 1	17	24.5	9.73	26.0	6	43	2.36	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 2	17	16.5	9.15	15.0	4	34	2.22	-8.0	9.11	-7.0	-26	10	2.21
Week 4	16	14.1	9.21	13.5	2	34	2.30	-9.7	8.52	-7.5	-27	0	2.13
Week 8	16	12.9	9.90	12.5	2	34	2.48	-10.8	10.47	-9.5	-29	9	2.62
Week 16	16	13.4	8.73	12.0	4	34	2.18	-10.3	10.74	-13.0	-28	8	2.69
Week 24	16	12.8	9.90	11.5	1	34	2.48	-10.9	10.76	-9.5	-30	8	2.69
Week 32	16	13.2	8.69	14.0	1	30	2.17	-10.6	11.09	-5.5	-31	1	2.77
Week 40	15	12.4	9.69	12.0	0	30	2.50	-11.7	10.97	-8.0	-33	3	2.83
Week 48	14	11.6	8.18	10.0	0	25	2.19	-12.5	10.32	-10.0	-33	1	2.76
Week 2 LOCF	17	16.5	9.15	15.0	4	34	2.22	-8.0	9.11	-7.0	-26	10	2.21
Week 4 LOCF	17	14.1	8.92	15.0	2	34	2.16	-10.4	8.70	-8.0	-27	0	2.11
Week 8 LOCF	17	13.1	9.60	13.0	2	34	2.33	-11.4	10.43	-10.0	-29	9	2.53
Week 16 LOCF	17	13.5	8.46	13.0	4	34	2.05	-10.9	10.72	-13.0	-28	8	2.60
Week 24 LOCF	17	12.9	9.60	12.0	1	34	2.33	-11.5	10.70	-11.0	-30	8	2.60
Week 32 LOCF	17	13.3	8.42	15.0	1	30	2.04	-11.2	11.04	-7.0	-31	1	2.68
Week 40 LOCF	17	12.9	9.22	14.0	0	30	2.24	-11.5	10.92	-8.0	-33	3	2.65
最終評価時	17	13.1	8.31	13.0	0	26	2.01	-11.4	10.70	-9.0	-33	3	2.60
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	28.1	6.73	28.0	15	42	1.59						
Day 1	18	19.8	10.65	19.5	0	41	2.51	-8.2	6.52	-9.0	-21	2	1.54
Week 2	17	17.9	10.96	19.0	1	40	2.66	-10.5	7.56	-11.0	-24	0	1.83
Week 4	17	14.5	11.87	12.0	1	40	2.88	-13.4	9.28	-11.0	-33	1	2.25
Week 8	16	13.7	10.46	11.0	1	40	2.62	-14.5	8.52	-14.5	-27	1	2.13
Week 16	16	13.1	10.58	10.0	1	39	2.65	-15.1	9.07	-14.5	-29	5	2.27
Week 24	14	13.1	9.67	13.5	1	39	2.58	-16.0	7.40	-14.5	-27	-3	1.98
Week 32	14	13.8	9.92	11.0	1	39	2.65	-15.4	7.24	-14.5	-30	-3	1.93
Week 40	13	12.1	10.42	11.0	0	37	2.89	-17.2	8.30	-17.0	-31	-5	2.30

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 48	12	12.6	9.84	9.5	1	37	2.84	-17.1	8.88	-15.5	-35	-5	2.56
Week 2 LOCF	18	17.2	11.06	18.0	1	40	2.61	-10.8	7.49	-11.0	-24	0	1.77
Week 4 LOCF	18	15.1	11.78	15.5	1	40	2.78	-12.9	9.22	-10.5	-33	1	2.17
Week 8 LOCF	18	14.6	10.24	15.0	1	40	2.41	-13.4	8.57	-12.5	-27	1	2.02
Week 16 LOCF	18	14.1	10.40	14.0	1	39	2.45	-13.9	9.12	-14.0	-29	5	2.15
Week 24 LOCF	18	14.4	10.04	14.0	1	39	2.37	-13.6	8.72	-14.0	-27	5	2.06
Week 32 LOCF	18	14.9	10.17	14.0	1	39	2.40	-13.1	8.47	-14.0	-30	5	2.00
Week 40 LOCF	18	13.3	10.57	12.0	0	37	2.49	-14.8	9.48	-16.0	-31	5	2.23
最終評価時	18	13.0	10.28	9.5	1	37	2.42	-15.1	9.81	-15.5	-35	5	2.31
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	26.3	8.40	27.0	6	43	1.42						
Day 1	35	22.1	10.33	23.0	0	43	1.75	-4.2	6.22	0.0	-21	2	1.05
Week 2	34	17.2	9.97	16.5	1	40	1.71	-9.2	8.34	-9.5	-26	10	1.43
Week 4	33	14.3	10.50	12.0	1	40	1.83	-11.6	8.98	-10.0	-33	1	1.56
Week 8	32	13.3	10.03	12.0	1	40	1.77	-12.7	9.57	-12.5	-29	9	1.69
Week 16	32	13.3	9.55	11.5	1	39	1.69	-12.7	10.08	-13.5	-29	8	1.78
Week 24	30	13.0	9.63	12.5	1	39	1.76	-13.3	9.54	-14.0	-30	8	1.74
Week 32	30	13.5	9.13	12.0	1	39	1.67	-12.8	9.65	-13.5	-31	1	1.76
Week 40	28	12.3	9.85	12.0	0	37	1.86	-14.3	10.05	-13.5	-33	3	1.90
Week 48	26	12.1	8.81	9.5	0	37	1.73	-14.6	9.77	-12.5	-35	1	1.92
Week 2 LOCF	35	16.9	10.04	16.0	1	40	1.70	-9.5	8.32	-10.0	-26	10	1.41
Week 4 LOCF	35	14.6	10.35	15.0	1	40	1.75	-11.7	8.93	-10.0	-33	1	1.51
Week 8 LOCF	35	13.9	9.82	13.0	1	40	1.66	-12.5	9.44	-12.0	-29	9	1.59
Week 16 LOCF	35	13.8	9.37	13.0	1	39	1.58	-12.5	9.90	-13.0	-29	8	1.67
Week 24 LOCF	35	13.7	9.72	13.0	1	39	1.64	-12.6	9.64	-14.0	-30	8	1.63
Week 32 LOCF	35	14.1	9.26	15.0	1	39	1.57	-12.2	9.70	-13.0	-31	5	1.64
Week 40 LOCF	35	13.1	9.79	13.0	0	37	1.65	-13.2	10.19	-13.0	-33	5	1.72
最終評価時	35	13.1	9.24	11.0	0	37	1.56	-13.3	10.27	-12.0	-35	5	1.74

PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ13

表 2.7.3-付録-40 ABC のサブスケールスコアの記述統計量及びベースラインからの変化量（非盲検期）；ITT 集団（USA-150 Part 2/3 試験）

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY															
PLA-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	37	24.7	1.03	6.27	24.0	11	38								
WEEK 2	33	23.0	1.55	8.92	24.0	5	39	24.8	33	-1.8	1.23	7.06	-2.0	-18	13
WEEK 2 LOCF	33	23.0	1.55	8.92	24.0	5	39	24.8	33	-1.8	1.23	7.06	-2.0	-18	13
WEEK 3	3	29.0	5.51	9.54	28.0	20	39	29.3	3	-0.3	2.60	4.51	0.0	-5	4
WEEK 3 LOCF	35	23.3	1.54	9.10	24.0	5	39	24.9	35	-1.7	1.16	6.87	-2.0	-18	13
WEEK 4	33	20.1	1.62	9.29	19.0	3	40	24.8	33	-4.8	1.44	8.27	-4.0	-25	16
WEEK 4 LOCF	37	20.6	1.55	9.41	19.0	3	40	24.7	37	-4.1	1.34	8.15	-4.0	-25	16
WEEK 5	6	25.5	4.34	10.63	26.5	6	35	24.0	6	1.5	1.54	3.78	2.0	-5	6
WEEK 5 LOCF	37	20.6	1.52	9.26	22.0	3	38	24.7	37	-4.2	1.31	7.95	-4.0	-25	16
WEEK 6	26	21.1	1.58	8.04	21.0	3	37	24.6	26	-3.5	0.83	4.24	-3.0	-12	5
WEEK 6 LOCF	37	22.0	1.47	8.92	22.0	3	38	24.7	37	-2.8	1.01	6.13	-2.0	-19	16
WEEK 7	3	18.7	7.45	12.90	15.0	8	33	25.3	3	-6.7	2.40	4.16	-8.0	-10	-2
WEEK 7 LOCF	37	21.9	1.44	8.77	22.0	3	38	24.7	37	-2.8	1.00	6.07	-2.0	-19	16
WEEK 8	26	22.8	1.85	9.45	23.5	5	38	24.9	26	-2.2	1.25	6.36	-2.0	-13	17
WEEK 8 LOCF	37	23.0	1.52	9.23	24.0	5	38	24.7	37	-1.7	1.16	7.09	-2.0	-19	17
END POINT	37	23.0	1.52	9.23	24.0	5	38	24.7	37	-1.7	1.16	7.09	-2.0	-19	17
8 WEEK PNR															
WEEK 2	29	13.1	1.41	7.61	12.0	0	29	25.2	29	-12.1	1.38	7.42	-11.0	-27	-1
WEEK 2 LOCF	30	12.9	1.39	7.59	11.5	0	29	24.8	30	-11.9	1.34	7.32	-11.0	-27	-1
WEEK 4	31	10.9	1.33	7.39	11.0	0	29	25.4	31	-14.5	1.36	7.56	-13.0	-30	-2
WEEK 4 LOCF	34	10.5	1.25	7.30	11.0	0	29	24.8	34	-14.3	1.26	7.37	-12.5	-30	-2
WEEK 6	29	10.0	1.15	6.20	10.0	0	27	25.6	29	-15.6	1.23	6.63	-15.0	-28	-3
WEEK 6 LOCF	36	10.1	1.13	6.79	10.0	0	27	24.6	36	-14.5	1.21	7.25	-14.0	-28	1
WEEK 8	33	9.4	1.07	6.13	8.0	1	28	25.0	33	-15.6	1.07	6.13	-15.0	-28	-6
WEEK 8 LOCF	36	9.9	1.07	6.40	8.0	1	28	24.6	36	-14.8	1.10	6.57	-14.0	-28	-2
END POINT(PNR)	36	9.9	1.07	6.41	8.0	1	28	24.6	36	-14.7	1.10	6.59	-14.0	-28	-2

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY															
PLA-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	29	10.9	1.50	8.10	8.0	0	33	25.1	29	-14.2	1.55	8.37	-15.0	-33	3
WEEK 12 LOCF	29	10.9	1.50	8.10	8.0	0	33	25.1	29	-14.2	1.55	8.37	-15.0	-33	3
WEEK 16	29	10.0	1.33	7.15	8.0	0	30	25.1	29	-15.2	1.38	7.41	-15.0	-29	-1
WEEK 16 LOCF	30	9.8	1.29	7.08	8.0	0	30	25.0	30	-15.2	1.33	7.28	-15.0	-29	-1
WEEK 20	24	9.7	1.40	6.85	8.0	1	26	25.1	24	-15.4	1.88	9.21	-16.0	-32	0
WEEK 20 LOCF	30	9.9	1.35	7.38	8.0	1	30	25.0	30	-15.1	1.58	8.64	-15.5	-32	0
WEEK 24	27	9.4	1.37	7.10	8.0	0	25	25.5	27	-16.1	1.47	7.62	-17.0	-31	-1
WEEK 24 LOCF	30	9.9	1.30	7.15	8.0	0	25	25.0	30	-15.1	1.48	8.12	-17.0	-31	0
END POINT(OL)	30	10.0	1.27	6.95	9.0	0	23	25.0	30	-14.9	1.48	8.10	-16.0	-31	0
RIS-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	33	28.4	1.41	8.09	30.0	3	40								
WEEK 2	30	18.3	1.57	8.60	18.0	3	37	28.9	30	-10.6	1.66	9.08	-9.0	-33	5
WEEK 2 LOCF	30	18.3	1.57	8.60	18.0	3	37	28.9	30	-10.6	1.66	9.08	-9.0	-33	5
WEEK 3	4	8.3	2.95	5.91	10.0	0	13	24.5	4	-16.3	2.14	4.27	-16.5	-21	-11
WEEK 3 LOCF	33	17.1	1.57	9.02	17.0	0	37	28.4	33	-11.3	1.56	8.94	-11.0	-33	5
WEEK 4	26	13.6	1.56	7.95	13.0	2	33	29.0	26	-15.4	1.73	8.82	-14.0	-35	0
WEEK 4 LOCF	33	13.8	1.45	8.34	13.0	0	33	28.4	33	-14.6	1.48	8.51	-14.0	-35	0
WEEK 5	5	7.2	2.63	5.89	6.0	0	15	24.4	5	-17.2	2.91	6.50	-18.0	-25	-7
WEEK 5 LOCF	33	13.2	1.46	8.40	13.0	0	33	28.4	33	-15.2	1.49	8.55	-15.0	-35	0
WEEK 6	26	11.9	1.44	7.34	11.5	0	28	28.7	26	-16.8	1.68	8.55	-16.5	-36	-3
WEEK 6 LOCF	33	11.5	1.41	8.09	11.0	0	32	28.4	33	-16.9	1.56	8.97	-17.0	-36	-1
WEEK 7	6	7.2	2.73	6.68	5.5	0	19	26.5	6	-19.3	3.46	8.48	-17.5	-32	-8
WEEK 7 LOCF	33	11.6	1.41	8.12	10.0	0	32	28.4	33	-16.8	1.53	8.79	-17.0	-36	-1
WEEK 8	33	9.6	1.25	7.15	9.0	1	33	28.4	33	-18.8	1.56	8.97	-19.0	-38	0
WEEK 8 LOCF	33	9.6	1.25	7.15	9.0	1	33	28.4	33	-18.8	1.56	8.97	-19.0	-38	0
END POINT	33	9.6	1.25	7.15	9.0	1	33	28.4	33	-18.8	1.56	8.97	-19.0	-38	0

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY															
RIS-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	30	13.0	1.45	7.95	12.5	0	37	28.2	30	-15.1	1.32	7.24	-16.0	-34	-3
WEEK 12 LOCF	30	13.0	1.45	7.95	12.5	0	37	28.2	30	-15.1	1.32	7.24	-16.0	-34	-3
WEEK 16	27	11.4	1.26	6.55	11.0	0	27	27.9	27	-16.4	1.42	7.40	-17.0	-32	-3
WEEK 16 LOCF	33	12.8	1.43	8.20	12.0	0	37	28.4	33	-15.6	1.30	7.47	-17.0	-32	-3
WEEK 20	27	12.9	1.66	8.61	10.0	1	35	29.8	27	-16.9	1.57	8.16	-18.0	-28	1
WEEK 20 LOCF	33	13.1	1.63	9.36	10.0	0	37	28.4	33	-15.3	1.47	8.45	-17.0	-28	1
WEEK 24	28	12.6	1.40	7.40	12.0	1	33	28.7	28	-16.1	1.45	7.68	-16.0	-31	-1
WEEK 24 LOCF	33	13.3	1.50	8.62	13.0	0	37	28.4	33	-15.1	1.38	7.95	-16.0	-31	-1
END POINT(OL)	33	13.2	1.50	8.61	13.0	0	37	28.4	33	-15.2	1.37	7.85	-16.0	-31	-1
LETHARGY AND SOCIAL WITHDRAWAL															
PLA-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	37	13.9	1.21	7.33	13.0	1	26								
WEEK 2	33	11.8	1.14	6.52	11.0	0	26	13.8	33	-2.1	1.05	6.01	-2.0	-14	16
WEEK 2 LOCF	33	11.8	1.14	6.52	11.0	0	26	13.8	33	-2.1	1.05	6.01	-2.0	-14	16
WEEK 3	3	12.7	9.82	17.01	6.0	0	32	13.3	3	-0.7	4.91	8.50	-4.0	-7	9
WEEK 3 LOCF	35	12.0	1.25	7.40	11.0	0	32	13.9	35	-1.9	1.02	6.06	-2.0	-14	16
WEEK 4	33	11.3	1.30	7.45	10.0	0	27	14.1	33	-2.8	1.18	6.77	-3.0	-17	20
WEEK 4 LOCF	37	11.8	1.30	7.90	12.0	0	32	13.9	37	-2.0	1.14	6.95	-3.0	-17	20
WEEK 5	6	11.5	3.20	7.84	8.0	6	26	10.8	6	0.7	1.33	3.27	-0.5	-3	6
WEEK 5 LOCF	37	11.7	1.23	7.51	10.0	0	27	13.9	37	-2.1	1.11	6.73	-3.0	-17	20
WEEK 6	24	13.5	1.67	8.20	15.0	2	30	15.6	24	-2.0	1.43	7.01	-3.0	-16	15
WEEK 6 LOCF	37	11.9	1.29	7.87	10.0	0	30	13.9	37	-1.9	1.04	6.33	-3.0	-16	15
WEEK 7	3	12.3	5.81	10.07	11.0	3	23	16.0	3	-3.7	2.03	3.51	-4.0	-7	0
WEEK 7 LOCF	37	11.9	1.27	7.72	11.0	0	30	13.9	37	-1.9	1.03	6.24	-3.0	-16	15
WEEK 8	26	12.7	1.53	7.81	14.0	0	26	15.5	26	-2.7	1.25	6.36	-3.0	-13	12
WEEK 8 LOCF	37	11.3	1.19	7.23	10.0	0	26	13.9	37	-2.6	0.97	5.91	-3.0	-13	12
END POINT	37	11.3	1.19	7.23	10.0	0	26	13.9	37	-2.6	0.97	5.91	-3.0	-13	12

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
LETHARGY AND SOCIAL WITHDRAWAL															
PLA-RIS															
8 WEEK PNR															
WEEK 2	29	9.7	1.12	6.03	9.0	1	25	14.6	29	-4.9	0.84	4.53	-5.0	-14	4
WEEK 2 LOCF	30	9.4	1.12	6.13	8.0	1	25	14.6	30	-5.2	0.85	4.63	-5.0	-14	4
WEEK 4	31	7.5	0.98	5.46	7.0	0	20	14.4	31	-6.8	0.93	5.18	-7.0	-19	5
WEEK 4 LOCF	34	7.1	0.93	5.41	6.0	0	20	14.1	34	-7.0	0.88	5.14	-7.5	-19	5
WEEK 6	29	6.8	1.06	5.69	7.0	0	21	13.6	29	-6.8	0.95	5.14	-6.0	-15	2
WEEK 6 LOCF	36	6.7	0.91	5.45	5.5	0	21	13.6	36	-6.9	0.93	5.56	-7.0	-16	8
WEEK 8	32	6.6	0.99	5.60	4.5	0	18	13.8	32	-7.2	0.98	5.52	-7.0	-18	3
WEEK 8 LOCF	36	6.6	0.91	5.47	4.5	0	18	13.6	36	-6.9	0.98	5.86	-7.0	-18	8
END POINT(PNR)	36	6.6	0.91	5.49	4.5	0	18	13.6	36	-6.9	0.98	5.91	-7.0	-18	8
TREATMENT2															
WEEK 12	29	6.1	1.15	6.22	4.0	0	20	13.9	29	-7.8	0.98	5.25	-7.0	-19	0
WEEK 12 LOCF	29	6.1	1.15	6.22	4.0	0	20	13.9	29	-7.8	0.98	5.25	-7.0	-19	0
WEEK 16	29	7.2	1.07	5.75	7.0	0	19	14.3	29	-7.1	1.33	7.15	-7.0	-19	13
WEEK 16 LOCF	30	7.0	1.05	5.77	6.0	0	19	14.1	30	-7.1	1.28	7.03	-7.0	-19	13
WEEK 20	24	5.6	1.17	5.71	4.0	0	23	14.0	24	-8.4	1.42	6.94	-7.5	-20	3
WEEK 20 LOCF	30	6.6	1.15	6.27	5.0	0	23	14.1	30	-7.5	1.40	7.69	-6.5	-20	13
WEEK 24	27	6.0	1.14	5.90	5.0	0	22	14.3	27	-8.3	1.49	7.72	-7.0	-21	13
WEEK 24 LOCF	30	6.3	1.03	5.66	6.0	0	22	14.1	30	-7.8	1.43	7.85	-7.0	-21	13
END POINT(OL)	30	6.3	1.08	5.94	5.5	0	22	14.1	30	-7.8	1.44	7.89	-8.0	-21	13

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
LETHARGY AND SOCIAL WITHDRAWAL															
RIS-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	33	17.3	1.47	8.45	17.0	4	34								
WEEK 2	30	13.2	1.39	7.62	12.0	1	32	16.4	30	-3.2	1.17	6.39	-2.0	-18	9
WEEK 2 LOCF	30	13.2	1.39	7.62	12.0	1	32	16.4	30	-3.2	1.17	6.39	-2.0	-18	9
WEEK 3	4	7.0	3.03	6.06	6.5	1	14	24.0	4	-17.0	5.49	10.98	-19.0	-28	-2
WEEK 3 LOCF	33	12.2	1.32	7.57	10.0	1	32	17.3	33	-5.2	1.41	8.10	-3.0	-28	9
WEEK 4	25	10.7	1.33	6.64	9.0	1	25	15.9	25	-5.2	1.19	5.95	-4.0	-20	5
WEEK 4 LOCF	33	10.8	1.25	7.15	9.0	1	25	17.3	33	-6.5	1.33	7.61	-5.0	-28	5
WEEK 5	5	7.4	2.79	6.23	4.0	3	18	23.8	5	-16.4	4.86	10.88	-14.0	-28	-3
WEEK 5 LOCF	33	10.4	1.18	6.80	9.0	1	25	17.3	33	-6.9	1.35	7.74	-5.0	-28	5
WEEK 6	26	8.3	1.08	5.50	7.0	0	19	16.3	26	-8.0	1.20	6.12	-6.0	-22	0
WEEK 6 LOCF	33	8.6	1.02	5.86	8.0	0	22	17.3	33	-8.7	1.36	7.81	-6.0	-28	5
WEEK 7	6	7.5	2.33	5.72	7.5	1	13	20.5	6	-13.0	4.02	9.84	-12.5	-28	-1
WEEK 7 LOCF	33	8.6	1.02	5.88	8.0	0	22	17.3	33	-8.7	1.23	7.05	-6.0	-28	0
WEEK 8	33	7.9	0.94	5.38	7.0	0	24	17.3	33	-9.4	1.19	6.86	-9.0	-27	1
WEEK 8 LOCF	33	7.9	0.94	5.38	7.0	0	24	17.3	33	-9.4	1.19	6.86	-9.0	-27	1
END POINT	33	7.9	0.94	5.38	7.0	0	24	17.3	33	-9.4	1.19	6.86	-9.0	-27	1
TREATMENT2															
WEEK 12	30	8.2	0.99	5.45	8.0	0	24	16.6	30	-8.4	1.11	6.07	-9.0	-27	4
WEEK 12 LOCF	30	8.2	0.99	5.45	8.0	0	24	16.6	30	-8.4	1.11	6.07	-9.0	-27	4
WEEK 16	27	7.0	0.98	5.11	7.0	1	17	16.4	27	-9.3	1.16	6.03	-9.0	-22	0
WEEK 16 LOCF	33	7.6	1.03	5.89	7.0	1	24	17.3	33	-9.7	1.12	6.44	-10.0	-27	0
WEEK 20	27	7.3	1.23	6.41	6.0	0	24	17.3	27	-10.0	1.39	7.22	-10.0	-28	0
WEEK 20 LOCF	33	7.5	1.08	6.19	7.0	0	24	17.3	33	-9.8	1.20	6.92	-10.0	-28	0
WEEK 24	28	7.5	1.14	6.06	7.0	0	23	17.1	28	-9.6	1.34	7.11	-8.5	-31	-1
WEEK 24 LOCF	33	7.4	1.04	5.95	7.0	0	23	17.3	33	-9.9	1.21	6.93	-10.0	-31	-1
END POINT(OL)	33	7.2	0.98	5.65	7.0	0	21	17.3	33	-10.1	1.19	6.84	-10.0	-31	-1

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
STEREOTYPIC BEHAVIOR															
PLA-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	37	9.1	0.67	4.10	9.0	1	16								
WEEK 2	34	7.3	0.72	4.19	8.0	1	15	8.9	34	-1.7	0.60	3.51	-2.0	-10	6
WEEK 2 LOCF	34	7.3	0.72	4.19	8.0	1	15	8.9	34	-1.7	0.60	3.51	-2.0	-10	6
WEEK 3	3	6.0	4.00	6.93	2.0	2	14	8.7	3	-2.7	0.33	0.58	-3.0	-3	-2
WEEK 3 LOCF	36	7.3	0.71	4.27	8.0	1	15	9.0	36	-1.7	0.56	3.39	-2.0	-10	6
WEEK 4	33	6.8	0.73	4.17	6.0	1	15	8.9	33	-2.1	0.56	3.21	-2.0	-9	4
WEEK 4 LOCF	37	6.9	0.69	4.21	7.0	1	15	9.1	37	-2.2	0.52	3.15	-2.0	-9	4
WEEK 5	6	6.3	1.28	3.14	6.5	2	11	9.5	6	-3.2	2.21	5.42	-2.0	-13	2
WEEK 5 LOCF	37	6.9	0.67	4.08	7.0	1	15	9.1	37	-2.2	0.59	3.61	-2.0	-13	4
WEEK 6	26	8.2	0.79	4.03	9.0	2	16	9.8	26	-1.5	0.71	3.64	-1.5	-9	6
WEEK 6 LOCF	37	7.6	0.66	4.02	8.0	1	16	9.1	37	-1.5	0.54	3.26	-2.0	-9	6
WEEK 7	3	5.7	0.88	1.53	6.0	4	7	6.3	3	-0.7	4.18	7.23	3.0	-9	4
WEEK 7 LOCF	37	7.6	0.64	3.88	7.0	1	16	9.1	37	-1.5	0.58	3.56	-2.0	-9	6
WEEK 8	26	8.5	0.96	4.90	8.5	2	20	10.2	26	-1.7	0.78	3.98	-0.5	-8	8
WEEK 8 LOCF	37	7.8	0.76	4.61	7.0	1	20	9.1	37	-1.3	0.62	3.76	-1.0	-8	8
END POINT	37	7.8	0.76	4.61	7.0	1	20	9.1	37	-1.3	0.62	3.76	-1.0	-8	8
8 WEEK PNR															
WEEK 2	29	5.3	0.69	3.71	5.0	1	15	9.6	29	-4.3	0.78	4.21	-5.0	-13	4
WEEK 2 LOCF	30	5.2	0.67	3.70	4.5	1	15	9.7	30	-4.5	0.78	4.26	-5.0	-13	4
WEEK 4	31	4.2	0.74	4.12	3.0	0	14	9.2	31	-5.0	0.82	4.54	-6.0	-14	2
WEEK 4 LOCF	34	3.9	0.69	4.03	2.0	0	14	9.4	34	-5.5	0.79	4.63	-6.5	-14	2
WEEK 6	29	4.4	0.70	3.78	4.0	0	15	9.1	29	-4.8	0.81	4.38	-5.0	-13	3
WEEK 6 LOCF	36	4.6	0.61	3.65	4.0	0	15	9.3	36	-4.7	0.74	4.46	-5.0	-13	3
WEEK 8	33	4.4	0.69	3.96	4.0	0	16	9.4	33	-5.0	0.71	4.05	-5.0	-13	4
WEEK 8 LOCF	36	4.6	0.66	3.96	4.0	0	16	9.3	36	-4.7	0.72	4.34	-5.0	-13	4
END POINT(PNR)	36	4.5	0.66	3.97	4.0	0	16	9.3	36	-4.8	0.73	4.40	-5.0	-13	4

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
STEREOTYPIC BEHAVIOR															
PLA-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	29	4.7	0.73	3.95	4.0	0	13	9.7	29	-5.0	0.94	5.07	-6.0	-13	7
WEEK 12 LOCF	29	4.7	0.73	3.95	4.0	0	13	9.7	29	-5.0	0.94	5.07	-6.0	-13	7
WEEK 16	29	5.2	0.77	4.15	5.0	0	14	9.9	29	-4.7	0.81	4.38	-6.0	-12	6
WEEK 16 LOCF	30	5.0	0.76	4.19	5.0	0	14	9.7	30	-4.7	0.79	4.31	-5.5	-12	6
WEEK 20	24	4.0	0.84	4.13	2.5	0	14	9.9	24	-5.9	0.87	4.28	-5.0	-13	3
WEEK 20 LOCF	30	4.6	0.78	4.26	3.0	0	14	9.7	30	-5.1	0.86	4.73	-5.0	-13	6
WEEK 24	27	5.0	0.76	3.95	5.0	0	14	9.7	27	-4.7	0.80	4.18	-5.0	-11	4
WEEK 24 LOCF	30	5.0	0.71	3.89	5.0	0	14	9.7	30	-4.7	0.80	4.39	-5.0	-11	4
END POINT(OL)	30	5.0	0.71	3.89	5.0	0	14	9.7	30	-4.7	0.80	4.40	-5.0	-11	4
RIS-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	33	10.7	0.80	4.61	11.0	2	21								
WEEK 2	30	7.3	0.88	4.79	7.0	0	20	10.7	30	-3.4	0.61	3.36	-3.5	-11	3
WEEK 2 LOCF	30	7.3	0.88	4.79	7.0	0	20	10.7	30	-3.4	0.61	3.36	-3.5	-11	3
WEEK 3	4	7.5	3.28	6.56	6.5	2	15	8.5	4	-1.0	2.92	5.83	0.0	-9	5
WEEK 3 LOCF	33	7.4	0.86	4.97	7.0	0	20	10.7	33	-3.3	0.62	3.58	-3.0	-11	5
WEEK 4	26	5.5	0.81	4.11	5.0	0	14	11.0	26	-5.4	0.63	3.19	-4.5	-12	0
WEEK 4 LOCF	33	5.9	0.75	4.32	5.0	0	15	10.7	33	-4.7	0.65	3.74	-4.0	-12	5
WEEK 5	5	3.8	1.77	3.96	3.0	0	10	11.6	5	-7.8	1.36	3.03	-6.0	-12	-5
WEEK 5 LOCF	33	5.2	0.70	4.00	5.0	0	14	10.7	33	-5.5	0.60	3.44	-5.0	-12	0
WEEK 6	26	5.5	1.08	5.52	4.0	0	21	10.8	26	-5.3	0.76	3.90	-5.0	-12	1
WEEK 6 LOCF	33	5.2	0.90	5.18	4.0	0	21	10.7	33	-5.5	0.67	3.86	-5.0	-12	1
WEEK 7	6	3.8	0.87	2.14	4.0	1	7	10.5	6	-6.7	2.04	5.01	-7.0	-13	1
WEEK 7 LOCF	33	5.3	0.87	5.01	4.0	0	21	10.7	33	-5.4	0.72	4.12	-5.0	-13	1
WEEK 8	33	5.3	0.78	4.50	4.0	0	19	10.7	33	-5.4	0.79	4.55	-6.0	-13	7
WEEK 8 LOCF	33	5.3	0.78	4.50	4.0	0	19	10.7	33	-5.4	0.79	4.55	-6.0	-13	7
END POINT	33	5.3	0.78	4.50	4.0	0	19	10.7	33	-5.4	0.79	4.55	-6.0	-13	7

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SE	Change from Baseline SD	Change from Baseline Med	Change from Baseline Min	Change from Baseline Max
STEREOTYPIC BEHAVIOR															
RIS-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	30	6.2	0.99	5.42	4.5	0	21	10.9	30	-4.7	0.78	4.28	-4.5	-16	4
WEEK 12 LOCF	30	6.2	0.99	5.42	4.5	0	21	10.9	30	-4.7	0.78	4.28	-4.5	-16	4
WEEK 16	27	5.2	1.00	5.20	3.0	0	20	10.1	27	-4.9	0.84	4.38	-5.0	-14	4
WEEK 16 LOCF	33	5.7	0.89	5.13	3.0	0	20	10.7	33	-5.0	0.77	4.44	-5.0	-14	4
WEEK 20	27	6.3	1.08	5.63	4.0	0	21	10.8	27	-4.5	0.81	4.19	-4.0	-14	2
WEEK 20 LOCF	33	6.1	0.92	5.29	4.0	0	21	10.7	33	-4.6	0.75	4.30	-5.0	-14	4
WEEK 24	28	5.9	0.99	5.23	4.5	0	21	10.2	28	-4.3	0.85	4.51	-4.5	-17	6
WEEK 24 LOCF	33	6.5	0.92	5.30	5.0	0	21	10.7	33	-4.1	0.79	4.54	-4.0	-17	6
END POINT(OL)	33	6.5	0.93	5.35	5.0	0	21	10.7	33	-4.2	0.80	4.59	-4.0	-17	6
HYPERACTIVITY/NON COMPLIANCE															
PLA-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	37	31.8	1.44	8.77	34.0	13	47								
WEEK 2	34	28.2	1.76	10.25	30.0	7	46	31.3	34	-3.0	1.14	6.64	-2.0	-21	17
WEEK 2 LOCF	34	28.2	1.76	10.25	30.0	7	46	31.3	34	-3.0	1.14	6.64	-2.0	-21	17
WEEK 3	3	38.7	8.33	14.43	47.0	22	47	40.7	3	-2.0	4.16	7.21	0.0	-10	4
WEEK 3 LOCF	36	28.7	1.77	10.63	30.0	7	47	31.6	36	-2.9	1.13	6.75	-2.0	-21	17
WEEK 4	33	26.0	2.07	11.89	27.0	4	46	31.0	33	-5.0	1.61	9.23	-4.0	-28	25
WEEK 4 LOCF	37	27.7	2.05	12.46	30.0	4	47	31.8	37	-4.1	1.51	9.16	-4.0	-28	25
WEEK 5	6	31.2	4.91	12.02	30.5	18	46	32.5	6	-1.3	2.51	6.15	-1.0	-10	5
WEEK 5 LOCF	37	27.6	2.00	12.18	30.0	4	47	31.8	37	-4.2	1.48	9.01	-4.0	-28	25
WEEK 6	25	27.6	1.67	8.36	28.0	11	44	31.7	25	-4.1	0.91	4.54	-4.0	-12	4
WEEK 6 LOCF	37	28.4	1.75	10.65	28.0	4	47	31.8	37	-3.4	1.27	7.73	-4.0	-24	25
WEEK 7	3	25.3	11.02	19.09	18.0	11	47	28.0	3	-2.7	4.06	7.02	-2.0	-10	4
WEEK 7 LOCF	37	28.8	1.65	10.04	28.0	11	47	31.8	37	-3.0	1.16	7.03	-4.0	-14	25
WEEK 8	26	29.8	1.82	9.26	31.0	12	44	32.8	26	-3.0	1.21	6.15	-3.5	-14	9
WEEK 8 LOCF	37	29.5	1.70	10.35	30.0	11	47	31.8	37	-2.3	1.25	7.60	-2.0	-14	25
END POINT	37	29.5	1.70	10.35	30.0	11	47	31.8	37	-2.3	1.25	7.60	-2.0	-14	25

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
HYPERACTIVITY/NON COMPLIANCE															
PLA-RIS															
8 WEEK PNR															
WEEK 2	29	17.4	1.55	8.32	15.0	4	34	32.2	29	-14.9	1.48	7.99	-14.0	-34	-1
WEEK 2 LOCF	30	17.0	1.55	8.48	14.5	4	34	31.9	30	-15.0	1.44	7.88	-14.5	-34	-1
WEEK 4	30	13.9	1.39	7.62	15.0	3	32	32.1	30	-18.2	1.62	8.86	-18.0	-34	-1
WEEK 4 LOCF	34	13.5	1.43	8.36	13.5	3	32	31.8	34	-18.3	1.51	8.79	-18.0	-34	-1
WEEK 6	29	13.4	1.34	7.20	12.0	2	29	32.2	29	-18.8	1.48	7.99	-19.0	-35	-4
WEEK 6 LOCF	36	13.1	1.26	7.57	12.0	2	29	31.6	36	-18.5	1.40	8.39	-19.0	-35	-4
WEEK 8	33	14.3	1.81	10.40	14.0	1	40	32.0	33	-17.7	1.78	10.21	-18.0	-39	7
WEEK 8 LOCF	36	14.3	1.68	10.11	14.0	1	40	31.6	36	-17.3	1.67	10.03	-18.0	-39	7
END POINT(PNR)	36	14.5	1.72	10.34	14.0	1	40	31.6	36	-17.1	1.69	10.12	-18.0	-39	7
TREATMENT2															
WEEK 12	29	14.8	1.89	10.18	15.0	0	40	32.7	29	-17.9	1.93	10.37	-20.0	-37	3
WEEK 12 LOCF	29	14.8	1.89	10.18	15.0	0	40	32.7	29	-17.9	1.93	10.37	-20.0	-37	3
WEEK 16	28	14.8	1.56	8.24	13.5	3	30	33.0	28	-18.3	1.53	8.09	-17.5	-33	-2
WEEK 16 LOCF	30	14.0	1.55	8.49	13.0	2	30	32.8	30	-18.8	1.48	8.12	-18.5	-33	-2
WEEK 20	24	12.8	1.83	8.96	12.0	0	35	33.0	24	-20.2	1.93	9.45	-19.5	-35	-3
WEEK 20 LOCF	30	13.7	1.75	9.58	12.5	0	35	32.8	30	-19.1	1.72	9.41	-18.5	-35	-2
WEEK 24	27	13.9	1.87	9.72	13.0	0	36	32.9	27	-19.0	1.84	9.56	-19.0	-34	-2
WEEK 24 LOCF	30	14.2	1.74	9.51	14.0	0	36	32.8	30	-18.6	1.68	9.18	-17.5	-34	-2
END POINT(OL)	30	14.2	1.75	9.57	14.0	0	36	32.8	30	-18.6	1.72	9.40	-18.5	-34	2

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	N	Change from Baseline Mean	SE	SD	Med	Min	Max
HYPERACTIVITY/NON COMPLIANCE															
RIS-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	33	34.6	1.51	8.70	35.0	16	48								
WEEK 2	30	25.0	1.74	9.54	24.0	7	42	34.9	30	-9.9	1.42	7.78	-8.5	-25	6
WEEK 2 LOCF	30	25.0	1.74	9.54	24.0	7	42	34.9	30	-9.9	1.42	7.78	-8.5	-25	6
WEEK 3	4	11.3	3.79	7.59	13.5	1	17	29.0	4	-17.8	3.01	6.02	-19.0	-23	-10
WEEK 3 LOCF	33	23.6	1.80	10.35	23.0	1	42	34.6	33	-11.0	1.39	7.98	-10.0	-25	6
WEEK 4	26	19.4	1.97	10.05	19.0	3	42	35.4	26	-16.0	1.43	7.32	-17.0	-29	0
WEEK 4 LOCF	33	19.1	1.74	9.99	19.0	1	42	34.6	33	-15.6	1.26	7.26	-16.0	-29	0
WEEK 5	5	10.2	3.98	8.90	16.0	0	18	33.4	5	-23.2	4.58	10.23	-23.0	-32	-7
WEEK 5 LOCF	33	18.0	1.78	10.25	17.0	0	42	34.6	33	-16.7	1.41	8.10	-17.0	-32	0
WEEK 6	25	17.0	1.94	9.70	13.0	4	41	35.0	25	-18.0	1.35	6.77	-18.0	-32	-1
WEEK 6 LOCF	33	15.9	1.70	9.74	16.0	0	41	34.6	33	-18.7	1.36	7.82	-19.0	-32	-1
WEEK 7	6	10.7	2.94	7.20	11.0	1	20	30.5	6	-19.8	4.00	9.81	-24.0	-28	-7
WEEK 7 LOCF	33	16.2	1.65	9.45	14.0	1	41	34.6	33	-18.5	1.33	7.63	-19.0	-32	-1
WEEK 8	33	15.5	1.64	9.40	14.0	1	41	34.6	33	-19.2	1.41	8.08	-21.0	-32	-1
WEEK 8 LOCF	33	15.5	1.64	9.40	14.0	1	41	34.6	33	-19.2	1.41	8.08	-21.0	-32	-1
END POINT	33	15.5	1.64	9.40	14.0	1	41	34.6	33	-19.2	1.41	8.08	-21.0	-32	-1
TREATMENT2															
WEEK 12	29	18.8	1.99	10.70	16.0	1	46	34.8	29	-15.9	1.39	7.50	-16.0	-33	-1
WEEK 12 LOCF	29	18.8	1.99	10.70	16.0	1	46	34.8	29	-15.9	1.39	7.50	-16.0	-33	-1
WEEK 16	27	16.2	1.76	9.13	13.0	4	32	34.4	27	-18.2	1.68	8.75	-17.0	-40	-4
WEEK 16 LOCF	33	17.5	1.92	11.01	15.0	1	46	34.6	33	-17.1	1.57	9.04	-16.0	-40	-1
WEEK 20	27	17.7	1.91	9.93	17.0	4	43	35.4	27	-17.6	1.69	8.80	-19.0	-39	4
WEEK 20 LOCF	33	17.8	1.87	10.72	15.0	4	46	34.6	33	-16.8	1.62	9.30	-18.0	-39	4
WEEK 24	28	16.6	1.75	9.24	15.0	1	34	34.7	28	-18.1	1.42	7.49	-17.0	-37	-4
WEEK 24 LOCF	33	17.5	1.85	10.65	15.0	1	46	34.6	33	-17.1	1.38	7.95	-17.0	-37	-1
END POINT(OL)	33	17.5	1.86	10.69	15.0	1	46	34.6	33	-17.2	1.37	7.89	-17.0	-37	-1

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
INAPPROPRIATE SPEECH															
PLA-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	37	6.5	0.62	3.75	7.0	0	12								
WEEK 2	34	6.3	0.69	4.05	6.5	0	12	6.7	34	-0.5	0.42	2.43	0.0	-9	3
WEEK 2 LOCF	34	6.3	0.69	4.05	6.5	0	12	6.7	34	-0.5	0.42	2.43	0.0	-9	3
WEEK 3	3	4.0	2.65	4.58	3.0	0	9	5.3	3	-1.3	1.33	2.31	0.0	-4	0
WEEK 3 LOCF	36	6.1	0.69	4.15	5.5	0	12	6.6	36	-0.4	0.41	2.43	0.0	-9	3
WEEK 4	33	6.0	0.75	4.33	6.0	0	12	6.8	33	-0.7	0.37	2.13	0.0	-7	3
WEEK 4 LOCF	37	5.9	0.70	4.29	6.0	0	12	6.5	37	-0.5	0.35	2.12	0.0	-7	3
WEEK 5	6	5.7	1.84	4.50	6.5	0	12	5.2	6	0.5	0.76	1.87	0.5	-2	3
WEEK 5 LOCF	37	6.1	0.70	4.28	7.0	0	12	6.5	37	-0.4	0.32	1.95	0.0	-7	3
WEEK 6	26	6.5	0.79	4.05	6.5	0	12	6.7	26	-0.2	0.35	1.76	0.0	-6	3
WEEK 6 LOCF	37	6.2	0.66	4.04	7.0	0	12	6.5	37	-0.2	0.33	2.01	0.0	-7	3
WEEK 7	3	6.0	2.52	4.36	8.0	1	9	3.0	3	3.0	1.53	2.65	2.0	1	6
WEEK 7 LOCF	37	6.4	0.66	4.00	7.0	0	12	6.5	37	-0.1	0.37	2.25	0.0	-7	6
WEEK 8	26	6.4	0.77	3.92	6.0	0	12	6.4	26	0.0	0.51	2.59	0.0	-9	4
WEEK 8 LOCF	37	6.4	0.62	3.78	6.0	0	12	6.5	37	-0.1	0.43	2.59	0.0	-9	4
END POINT	37	6.4	0.62	3.78	6.0	0	12	6.5	37	-0.1	0.43	2.59	0.0	-9	4
8 WEEK PNR															
WEEK 2	29	4.8	0.61	3.31	4.0	0	11	7.1	29	-2.2	0.60	3.25	-3.0	-7	7
WEEK 2 LOCF	30	4.7	0.61	3.32	4.0	0	11	6.9	30	-2.2	0.59	3.22	-3.0	-7	7
WEEK 4	31	4.3	0.57	3.17	4.0	0	12	7.1	31	-2.8	0.60	3.35	-3.0	-9	6
WEEK 4 LOCF	34	4.0	0.55	3.20	4.0	0	12	6.9	34	-2.9	0.59	3.41	-3.0	-9	6
WEEK 6	29	4.0	0.63	3.37	3.0	0	12	7.1	29	-3.1	0.65	3.51	-4.0	-9	7
WEEK 6 LOCF	36	3.6	0.54	3.26	2.5	0	12	6.6	36	-3.0	0.56	3.34	-3.5	-9	7
WEEK 8	33	4.4	0.66	3.80	3.0	0	12	7.0	33	-2.6	0.59	3.41	-3.0	-10	6
WEEK 8 LOCF	36	4.2	0.63	3.75	3.0	0	12	6.6	36	-2.4	0.55	3.32	-2.0	-10	6
END POINT(PNR)	36	4.2	0.63	3.80	3.0	0	12	6.6	36	-2.5	0.56	3.33	-2.5	-10	6

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

								Base	------ Change from Treatment Baseline ------					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
INAPPROPRIATE SPEECH															
PLA-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	29	3.3	0.61	3.29	2.0	0	12	6.9	29	-3.6	0.65	3.51	-4.0	-10	6
WEEK 12 LOCF	29	3.3	0.61	3.29	2.0	0	12	6.9	29	-3.6	0.65	3.51	-4.0	-10	6
WEEK 16	29	4.1	0.58	3.14	3.0	0	12	7.0	29	-2.9	0.63	3.37	-3.0	-9	6
WEEK 16 LOCF	30	4.0	0.57	3.11	3.0	0	12	7.0	30	-2.9	0.61	3.33	-3.5	-9	6
WEEK 20	24	3.7	0.66	3.24	3.5	0	12	7.4	24	-3.7	0.61	2.97	-4.0	-10	1
WEEK 20 LOCF	30	3.8	0.58	3.18	4.0	0	12	7.0	30	-3.1	0.66	3.62	-3.5	-10	6
WEEK 24	27	4.0	0.58	3.01	4.0	0	12	7.3	27	-3.4	0.62	3.24	-4.0	-10	5
WEEK 24 LOCF	30	3.8	0.56	3.08	4.0	0	12	7.0	30	-3.2	0.58	3.20	-4.0	-10	5
END POINT(OL)	30	3.9	0.55	3.04	4.0	0	12	7.0	30	-3.0	0.60	3.26	-3.5	-10	5
RIS-RIS															
TREATMENT															
BASELINE	33	5.0	0.73	4.17	5.0	0	12								
WEEK 2	30	5.4	0.79	4.34	5.0	0	12	5.1	30	0.2	0.67	3.69	0.0	-6	11
WEEK 2 LOCF	30	5.4	0.79	4.34	5.0	0	12	5.1	30	0.2	0.67	3.69	0.0	-6	11
WEEK 3	4	1.5	0.65	1.29	1.5	0	3	4.0	4	-2.5	1.89	3.79	-1.0	-8	0
WEEK 3 LOCF	33	4.8	0.75	4.33	4.0	0	12	5.0	33	-0.2	0.66	3.79	0.0	-8	11
WEEK 4	26	3.5	0.68	3.48	2.0	0	11	4.6	26	-1.1	0.38	1.94	-1.0	-5	3
WEEK 4 LOCF	33	3.8	0.64	3.70	2.0	0	12	5.0	33	-1.2	0.37	2.14	-1.0	-8	3
WEEK 5	5	2.4	1.03	2.30	3.0	0	5	5.8	5	-3.4	1.50	3.36	-2.0	-7	0
WEEK 5 LOCF	33	3.6	0.62	3.54	3.0	0	12	5.0	33	-1.4	0.39	2.26	-1.0	-7	3
WEEK 6	26	3.0	0.58	2.97	3.0	0	9	4.7	26	-1.8	0.40	2.03	-2.0	-5	2
WEEK 6 LOCF	33	3.1	0.56	3.23	3.0	0	12	5.0	33	-1.9	0.39	2.26	-2.0	-7	2
WEEK 7	6	2.0	1.00	2.45	1.5	0	6	5.0	6	-3.0	1.18	2.90	-2.0	-7	0
WEEK 7 LOCF	33	3.1	0.57	3.25	3.0	0	12	5.0	33	-1.9	0.38	2.21	-2.0	-7	2
WEEK 8	33	2.8	0.56	3.24	3.0	0	12	5.0	33	-2.2	0.48	2.78	-2.0	-10	4
WEEK 8 LOCF	33	2.8	0.56	3.24	3.0	0	12	5.0	33	-2.2	0.48	2.78	-2.0	-10	4
END POINT	33	2.8	0.56	3.24	3.0	0	12	5.0	33	-2.2	0.48	2.78	-2.0	-10	4

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
INAPPROPRIATE SPEECH															
RIS-RIS															
TREATMENT2															
WEEK 12	30	3.4	0.54	2.97	4.0	0	12	4.9	30	-1.5	0.49	2.67	-1.5	-11	3
WEEK 12 LOCF	30	3.4	0.54	2.97	4.0	0	12	4.9	30	-1.5	0.49	2.67	-1.5	-11	3
WEEK 16	27	2.6	0.48	2.52	2.0	0	8	4.9	27	-2.3	0.62	3.20	-2.0	-10	7
WEEK 16 LOCF	33	2.9	0.52	2.97	3.0	0	12	5.0	33	-2.1	0.54	3.12	-2.0	-10	7
WEEK 20	27	2.6	0.55	2.85	2.0	0	10	4.6	27	-2.1	0.45	2.34	-2.0	-8	3
WEEK 20 LOCF	33	2.9	0.57	3.27	2.0	0	12	5.0	33	-2.1	0.40	2.32	-2.0	-8	3
WEEK 24	28	2.7	0.55	2.92	2.5	0	10	5.0	28	-2.3	0.50	2.65	-2.0	-9	3
WEEK 24 LOCF	33	3.0	0.58	3.34	2.0	0	12	5.0	33	-2.0	0.44	2.56	-2.0	-9	3
END POINT(OL)	33	2.9	0.58	3.30	2.0	0	12	5.0	33	-2.1	0.45	2.56	-2.0	-9	3

参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Attachment 2.4

表 2.7.3-付録-41 ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの記述統計量及びベースラインからの変化量；
非盲検期解析対象集団（AUT-4002 試験）

Analysis Set: Treated in Open Label

							Base	Change From Baseline (Db)					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY														
Placebo/RIS														
DOUBLE BLIND														
BASELINE (DB)	30	28.4	5.93	28.0	19	39								
DAY 4 (DB)	27	27.5	7.22	28.0	11	38	28.6	27	-1.1	1.01	5.27	-1.0	-10	14
DAY 8 (DB)	30	26.4	8.21	28.5	11	37	28.4	30	-2.0	1.21	6.61	-2.0	-17	12
DAY 15 (DB)	30	24.7	10.56	24.0	6	40	28.4	30	-3.7	1.70	9.31	-2.5	-25	16
DAY 29 (DB)	28	24.4	10.41	24.0	2	40	28.5	28	-4.1	1.77	9.35	-3.0	-23	15
DAY 43 (DB)	25	22.8	11.34	22.0	0	41	28.8	25	-6.0	2.00	9.99	-6.0	-25	14
END POINT (DB)	30	24.1	11.98	24.0	0	41	28.4	30	-4.3	1.98	10.83	-3.5	-25	15
DAY 4 (DB) LOCF	27	27.5	7.22	28.0	11	38	28.6	27	-1.1	1.01	5.27	-1.0	-10	14
DAY 8 (DB) LOCF	30	26.4	8.21	28.5	11	37	28.4	30	-2.0	1.21	6.61	-2.0	-17	12
DAY 15 (DB) LOCF	30	24.7	10.56	24.0	6	40	28.4	30	-3.7	1.70	9.31	-2.5	-25	16
DAY 29 (DB) LOCF	30	25.1	10.47	25.0	2	40	28.4	30	-3.3	1.79	9.79	-2.0	-23	16
DAY 43 (DB) LOCF	30	24.2	12.02	24.0	0	41	28.4	30	-4.2	1.99	10.89	-3.5	-25	16
OPEN LABEL														
BASELINE (OL)	30	23.7	12.07	24.0	0	41	28.4	30	-4.7	1.98	10.85	-5.0	-25	15
WEEK 1 (OL)	27	21.4	11.47	22.0	2	40	28.6	27	-7.2	1.98	10.31	-8.0	-22	13
WEEK 2 (OL)	26	19.2	11.21	18.5	0	42	27.9	26	-8.7	2.10	10.68	-10.0	-24	15
WEEK 4 (OL)	27	20.4	11.46	18.0	1	42	28.7	27	-8.3	2.00	10.39	-10.0	-26	15
WEEK 13 (OL)	25	17.0	10.64	16.0	0	38	29.3	25	-12.3	1.67	8.36	-12.0	-26	0
WEEK 26 (OL)	18	15.3	8.92	13.5	2	37	29.9	18	-14.7	1.57	6.66	-14.5	-26	-2
WEEK 1 (OL) LOCF	27	21.4	11.47	22.0	2	40	28.6	27	-7.2	1.98	10.31	-8.0	-22	13
WEEK 2 (OL) LOCF	26	19.2	11.21	18.5	0	42	27.9	26	-8.7	2.10	10.68	-10.0	-24	15
WEEK 4 (OL) LOCF	29	20.3	11.11	18.0	1	42	28.4	29	-8.1	1.89	10.17	-10.0	-26	15
WEEK 13 (OL) LOC	29	17.0	10.02	16.0	0	38	28.4	29	-11.4	1.54	8.29	-10.0	-26	1
WEEK 26 (OL) LOC	29	16.6	9.16	14.0	2	37	28.4	29	-11.8	1.43	7.68	-12.0	-26	1
END POINT (OL)	29	16.6	9.16	14.0	2	37	28.4	29	-11.8	1.43	7.68	-12.0	-26	1
Ris Low Dose/RIS														
DOUBLE BLIND														
BASELINE (DB)	24	27.8	6.58	28.0	18	42								
DAY 4 (DB)	23	23.0	10.22	22.0	3	38	28.1	23	-5.1	1.50	7.18	-4.0	-20	7
DAY 8 (DB)	24	21.6	7.74	21.5	7	32	27.8	24	-6.2	1.23	6.03	-4.5	-22	2
DAY 15 (DB)	24	21.5	9.28	21.5	6	35	27.8	24	-6.3	1.59	7.78	-2.5	-24	2

Analysis Set: Treated in Open Label

							Base	Change From Baseline (Db)					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY														
Ris Low Dose/RIS														
DOUBLE BLIND														
DAY 29 (DB)	24	19.9	9.57	20.0	2	37	27.8	24	-7.9	1.87	9.14	-7.0	-31	7
DAY 43 (DB)	24	19.8	9.69	18.5	4	38	27.8	24	-8.1	1.67	8.18	-9.0	-22	5
END POINT (DB)	24	19.8	9.69	18.5	4	38	27.8	24	-8.1	1.67	8.18	-9.0	-22	5
DAY 4 (DB) LOCF	23	23.0	10.22	22.0	3	38	28.1	23	-5.1	1.50	7.18	-4.0	-20	7
DAY 8 (DB) LOCF	24	21.6	7.74	21.5	7	32	27.8	24	-6.2	1.23	6.03	-4.5	-22	2
DAY 15 (DB) LOCF	24	21.5	9.28	21.5	6	35	27.8	24	-6.3	1.59	7.78	-2.5	-24	2
DAY 29 (DB) LOCF	24	19.9	9.57	20.0	2	37	27.8	24	-7.9	1.87	9.14	-7.0	-31	7
DAY 43 (DB) LOCF	24	19.8	9.69	18.5	4	38	27.8	24	-8.1	1.67	8.18	-9.0	-22	5
OPEN LABEL														
BASELINE (OL)	24	20.1	9.80	18.5	4	38	27.8	24	-7.8	1.75	8.55	-9.0	-22	5
WEEK 1 (OL)	22	19.0	8.41	17.5	2	36	28.4	22	-9.4	2.01	9.45	-7.0	-26	3
WEEK 2 (OL)	21	17.2	8.04	15.0	0	35	26.8	21	-9.6	1.83	8.39	-7.0	-28	2
WEEK 4 (OL)	21	16.3	8.75	15.0	1	39	28.1	21	-11.8	1.76	8.08	-11.0	-26	4
WEEK 13 (OL)	22	14.1	10.16	12.0	0	41	28.1	22	-14.0	2.01	9.42	-14.0	-28	6
WEEK 26 (OL)	20	12.7	7.92	12.5	0	34	28.2	20	-15.6	1.83	8.17	-15.5	-33	-1
WEEK 1 (OL) LOCF	22	19.0	8.41	17.5	2	36	28.4	22	-9.4	2.01	9.45	-7.0	-26	3
WEEK 2 (OL) LOCF	21	17.2	8.04	15.0	0	35	26.8	21	-9.6	1.83	8.39	-7.0	-28	2
WEEK 4 (OL) LOCF	24	17.3	8.65	15.0	1	39	27.8	24	-10.5	1.71	8.37	-11.0	-26	4
WEEK 13 (OL) LOC	24	15.0	10.22	12.5	0	41	27.8	24	-12.8	2.02	9.90	-14.0	-28	6
WEEK 26 (OL) LOC	24	14.6	9.24	13.0	0	36	27.8	24	-13.2	1.90	9.29	-13.0	-33	2
END POINT (OL)	24	14.6	9.24	13.0	0	36	27.8	24	-13.2	1.90	9.29	-13.0	-33	2
Ris High Dose/RIS														
DOUBLE BLIND														
BASELINE (DB)	24	28.8	8.24	27.5	18	42								
DAY 4 (DB)	24	24.1	9.68	24.5	7	42	28.5	23	-4.4	1.43	6.88	-3.0	-19	14
DAY 8 (DB)	23	18.6	9.93	18.0	4	42	29.3	22	-10.3	1.51	7.11	-9.5	-26	1
DAY 15 (DB)	25	18.0	9.05	15.0	4	42	28.8	24	-11.1	1.38	6.77	-11.0	-23	5
DAY 29 (DB)	25	17.3	9.46	16.0	4	39	28.8	24	-11.5	1.61	7.90	-11.0	-27	1
DAY 43 (DB)	22	15.4	7.46	15.5	3	31	27.8	21	-12.2	1.46	6.69	-11.0	-25	-2
END POINT (DB)	25	16.4	8.45	16.0	3	39	28.8	24	-12.2	1.42	6.97	-11.0	-25	-2
DAY 4 (DB) LOCF	24	24.1	9.68	24.5	7	42	28.5	23	-4.4	1.43	6.88	-3.0	-19	14

Analysis Set: Treated in Open Label

							Base	Change From Baseline (Db)					
	N	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY														
Ris High Dose/RIS														
DOUBLE BLIND														
DAY 8 (DB) LOCF	25	18.6	9.52	18.0	4	42	28.8	24	-9.8	1.43	7.02	-9.0	-26	1
DAY 15 (DB) LOCF	25	18.0	9.05	15.0	4	42	28.8	24	-11.1	1.38	6.77	-11.0	-23	5
DAY 29 (DB) LOCF	25	17.3	9.46	16.0	4	39	28.8	24	-11.5	1.61	7.90	-11.0	-27	1
DAY 43 (DB) LOCF	25	16.4	8.45	16.0	3	39	28.8	24	-12.2	1.42	6.97	-11.0	-25	-2
OPEN LABEL														
BASELINE (OL)	25	16.4	8.45	16.0	3	39	28.8	24	-12.2	1.42	6.97	-11.0	-25	-2
WEEK 1 (OL)	24	17.6	10.62	14.5	1	38	28.4	23	-10.6	1.86	8.92	-12.0	-30	5
WEEK 2 (OL)	23	17.3	11.23	16.0	2	39	29.5	22	-11.8	1.96	9.19	-13.0	-25	11
WEEK 4 (OL)	25	16.4	10.80	12.0	2	37	28.8	24	-12.5	2.23	10.91	-12.5	-32	18
WEEK 13 (OL)	21	15.1	9.65	12.0	3	35	28.5	20	-13.2	2.19	9.79	-12.5	-30	9
WEEK 26 (OL)	17	11.9	8.82	10.0	4	43	28.1	16	-16.4	2.14	8.58	-18.0	-30	5
WEEK 1 (OL) LOCF	24	17.6	10.62	14.5	1	38	28.4	23	-10.6	1.86	8.92	-12.0	-30	5
WEEK 2 (OL) LOCF	23	17.3	11.23	16.0	2	39	29.5	22	-11.8	1.96	9.19	-13.0	-25	11
WEEK 4 (OL) LOCF	25	16.4	10.80	12.0	2	37	28.8	24	-12.5	2.23	10.91	-12.5	-32	18
WEEK 13 (OL) LOC	25	17.0	10.95	13.0	3	37	28.8	24	-11.6	2.24	10.96	-12.0	-30	18
WEEK 26 (OL) LOC	25	15.7	11.41	12.0	4	43	28.8	24	-13.0	2.15	10.55	-13.5	-30	18
END POINT (OL)	25	15.7	11.41	12.0	4	43	28.8	24	-13.0	2.15	10.55	-13.5	-30	18

表 2.7.3-付録-42 ABC-J サブスケール（易刺激性以外）スコアの記述統計量（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
無気力, 社会的引きこもり													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	14.5	10.17	11.0	0	37	2.47						
Day 1	17	14.5	10.17	11.0	0	37	2.47	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 2	17	11.8	8.46	11.0	0	37	2.05	-2.7	6.98	0.0	-20	8	1.69
Week 4	16	10.9	8.21	8.5	2	36	2.05	-2.8	5.46	-1.5	-15	4	1.36
Week 8	16	10.3	8.89	7.5	0	36	2.22	-3.4	6.24	-2.5	-15	9	1.56
Week 16	16	7.9	8.84	7.5	0	36	2.21	-5.8	6.91	-3.5	-18	2	1.73
Week 24	16	7.5	9.02	5.5	0	36	2.25	-6.2	7.60	-3.5	-22	3	1.90
Week 32	16	7.1	8.90	5.0	0	36	2.22	-6.6	6.59	-4.5	-18	0	1.65
Week 40	15	6.3	9.01	5.0	0	36	2.33	-7.2	7.49	-3.0	-21	1	1.93
Week 48	14	6.4	9.18	3.0	0	36	2.45	-8.1	7.11	-5.0	-20	-1	1.90
Week 2 LOCF	17	11.8	8.46	11.0	0	37	2.05	-2.7	6.98	0.0	-20	8	1.69
Week 4 LOCF	17	10.7	7.98	8.0	2	36	1.94	-3.8	6.73	-2.0	-20	4	1.63
Week 8 LOCF	17	10.2	8.63	8.0	0	36	2.09	-4.4	7.26	-4.0	-20	9	1.76
Week 16 LOCF	17	7.9	8.56	8.0	0	36	2.08	-6.6	7.52	-6.0	-20	2	1.82
Week 24 LOCF	17	7.5	8.73	7.0	0	36	2.12	-7.0	8.09	-4.0	-22	3	1.96
Week 32 LOCF	17	7.2	8.62	5.0	0	36	2.09	-7.4	7.17	-5.0	-20	0	1.74
Week 40 LOCF	17	6.9	8.76	5.0	0	36	2.12	-7.6	7.84	-3.0	-21	1	1.90
最終評価時	17	6.7	8.72	3.0	0	36	2.12	-7.8	7.63	-4.0	-20	1	1.85
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	13.6	9.65	14.5	0	31	2.27						
Day 1	18	10.9	9.53	9.0	0	29	2.25	-2.7	4.16	-1.5	-14	2	0.98
Week 2	17	11.9	9.61	9.0	0	28	2.33	-2.4	6.61	-1.0	-14	16	1.60
Week 4	17	8.2	9.21	4.0	0	28	2.23	-4.5	5.81	-2.0	-19	1	1.41
Week 8	16	7.2	9.07	2.0	0	28	2.27	-6.3	6.24	-5.5	-19	1	1.56
Week 16	16	7.3	8.58	3.5	0	28	2.15	-6.1	6.14	-5.0	-21	1	1.54
Week 24	14	8.1	8.73	4.5	0	28	2.33	-6.4	5.93	-6.0	-18	1	1.59
Week 32	14	8.0	8.88	5.0	0	28	2.37	-6.6	5.89	-6.5	-16	1	1.57
Week 40	13	8.2	9.23	4.0	0	28	2.56	-6.4	6.23	-5.0	-20	1	1.73
Week 48	12	8.7	9.22	5.5	0	28	2.66	-6.5	6.64	-4.5	-21	0	1.92

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 2 LOCF	18	11.3	9.67	9.0	0	28	2.28	-2.2	6.46	-0.5	-14	16	1.52
Week 4 LOCF	18	8.9	9.43	4.5	0	28	2.22	-4.7	5.67	-2.5	-19	1	1.34
Week 8 LOCF	18	7.6	9.27	2.0	0	28	2.18	-5.9	6.05	-5.0	-19	1	1.43
Week 16 LOCF	18	7.7	8.84	3.5	0	28	2.08	-5.8	5.95	-5.0	-21	1	1.40
Week 24 LOCF	18	7.8	8.64	3.5	0	28	2.04	-5.7	5.59	-5.5	-18	1	1.32
Week 32 LOCF	18	7.7	8.75	4.0	0	28	2.06	-5.8	5.58	-5.5	-16	1	1.31
Week 40 LOCF	18	7.4	8.94	3.0	0	28	2.11	-6.2	6.04	-5.5	-20	1	1.42
最終評価時	18	7.7	8.68	4.0	0	28	2.05	-5.8	6.37	-4.5	-21	1	1.50
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	14.0	9.77	14.0	0	37	1.65						
Day 1	35	12.7	9.87	10.0	0	37	1.67	-1.4	3.24	0.0	-14	2	0.55
Week 2	34	11.9	8.91	10.0	0	37	1.53	-2.6	6.69	-0.5	-20	16	1.15
Week 4	33	9.5	8.71	8.0	0	36	1.52	-3.7	5.62	-2.0	-19	4	0.98
Week 8	32	8.8	8.98	6.5	0	36	1.59	-4.8	6.31	-3.5	-19	9	1.12
Week 16	32	7.6	8.58	4.5	0	36	1.52	-6.0	6.43	-5.0	-21	2	1.14
Week 24	30	7.8	8.74	4.5	0	36	1.60	-6.3	6.76	-4.5	-22	3	1.23
Week 32	30	7.5	8.74	5.0	0	36	1.60	-6.6	6.17	-5.0	-18	1	1.13
Week 40	28	7.1	8.99	4.5	0	36	1.70	-6.8	6.82	-4.0	-21	1	1.29
Week 48	26	7.4	9.09	3.5	0	36	1.78	-7.3	6.81	-4.5	-21	0	1.33
Week 2 LOCF	35	11.6	8.97	9.0	0	37	1.52	-2.5	6.62	0.0	-20	16	1.12
Week 4 LOCF	35	9.8	8.68	8.0	0	36	1.47	-4.3	6.13	-2.0	-20	4	1.04
Week 8 LOCF	35	8.9	8.92	7.0	0	36	1.51	-5.2	6.62	-4.0	-20	9	1.12
Week 16 LOCF	35	7.8	8.58	5.0	0	36	1.45	-6.2	6.67	-6.0	-21	2	1.13
Week 24 LOCF	35	7.7	8.56	4.0	0	36	1.45	-6.3	6.84	-5.0	-22	3	1.16
Week 32 LOCF	35	7.5	8.56	5.0	0	36	1.45	-6.6	6.35	-5.0	-20	1	1.07
Week 40 LOCF	35	7.2	8.72	4.0	0	36	1.47	-6.9	6.91	-5.0	-21	1	1.17
最終評価時	35	7.2	8.59	3.0	0	36	1.45	-6.8	6.98	-4.0	-21	1	1.18
常同行動													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	5.8	4.87	7.0	0	17	1.18						
Day 1	17	5.8	4.87	7.0	0	17	1.18	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 2	17	4.8	3.85	5.0	0	13	0.93	-1.0	3.84	0.0	-8	9	0.93

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 4	16	4.3	3.48	4.0	0	10	0.87	-1.3	3.09	0.0	-7	6	0.77
Week 8	16	3.6	3.01	3.5	0	9	0.75	-2.0	3.44	0.0	-8	3	0.86
Week 16	16	3.4	3.35	2.0	0	11	0.84	-2.1	3.76	-0.5	-8	6	0.94
Week 24	16	2.5	2.45	2.0	0	7	0.61	-3.1	4.37	-1.5	-14	3	1.09
Week 32	16	2.5	2.73	2.0	0	8	0.68	-3.1	4.01	-1.5	-11	1	1.00
Week 40	15	2.3	2.58	2.0	0	8	0.67	-3.5	4.41	-2.0	-13	1	1.14
Week 48	14	2.1	2.44	1.0	0	7	0.65	-4.0	3.90	-3.5	-11	0	1.04
Week 2 LOCF	17	4.8	3.85	5.0	0	13	0.93	-1.0	3.84	0.0	-8	9	0.93
Week 4 LOCF	17	4.1	3.46	3.0	0	10	0.84	-1.6	3.41	0.0	-8	6	0.83
Week 8 LOCF	17	3.4	2.98	3.0	0	9	0.72	-2.4	3.64	0.0	-8	3	0.88
Week 16 LOCF	17	3.3	3.29	2.0	0	11	0.80	-2.5	3.91	-1.0	-8	6	0.95
Week 24 LOCF	17	2.4	2.40	2.0	0	7	0.58	-3.4	4.40	-3.0	-14	3	1.07
Week 32 LOCF	17	2.4	2.67	2.0	0	8	0.65	-3.4	4.06	-3.0	-11	1	0.98
Week 40 LOCF	17	2.3	2.44	2.0	0	8	0.59	-3.5	4.42	-2.0	-13	1	1.07
最終評価時	17	2.1	2.23	1.0	0	7	0.54	-3.6	4.05	-3.0	-11	1	0.98
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	7.9	6.29	7.0	0	19	1.48						
Day 1	18	5.2	5.49	4.0	0	17	1.29	-2.7	3.54	-1.0	-11	1	0.84
Week 2	17	5.4	5.62	4.0	0	16	1.36	-3.0	3.61	-2.0	-12	0	0.87
Week 4	17	4.5	5.04	4.0	0	16	1.22	-3.5	5.29	-1.0	-18	0	1.28
Week 8	16	4.3	5.29	3.0	0	16	1.32	-3.7	5.52	-1.0	-19	0	1.38
Week 16	16	4.8	5.34	3.5	0	16	1.33	-3.3	4.36	-1.0	-15	0	1.09
Week 24	14	5.5	5.49	3.5	0	16	1.47	-3.6	4.22	-2.5	-13	0	1.13
Week 32	14	5.3	5.64	2.5	0	16	1.51	-3.9	5.20	-2.0	-17	2	1.39
Week 40	13	5.8	5.36	4.0	0	16	1.49	-3.4	3.99	-1.0	-10	0	1.11
Week 48	12	5.5	5.81	3.0	0	16	1.68	-4.0	5.48	-1.0	-16	0	1.58
Week 2 LOCF	18	5.1	5.60	3.5	0	16	1.32	-2.8	3.57	-1.5	-12	0	0.84
Week 4 LOCF	18	4.4	4.90	3.5	0	16	1.16	-3.6	5.14	-1.0	-18	0	1.21
Week 8 LOCF	18	4.2	4.98	3.0	0	16	1.17	-3.7	5.19	-1.5	-19	0	1.22
Week 16 LOCF	18	4.6	5.03	3.5	0	16	1.19	-3.3	4.10	-2.5	-15	0	0.97
Week 24 LOCF	18	4.7	5.13	3.0	0	16	1.21	-3.3	3.88	-2.5	-13	0	0.91
Week 32 LOCF	18	4.5	5.23	2.5	0	16	1.23	-3.4	4.72	-2.0	-17	2	1.11
Week 40 LOCF	18	4.6	5.02	3.0	0	16	1.18	-3.4	3.81	-2.5	-10	0	0.90
最終評価時	18	4.3	5.12	3.0	0	16	1.21	-3.7	4.81	-1.5	-16	0	1.13

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	6.9	5.67	7.0	0	19	0.96						
Day 1	35	5.5	5.13	4.0	0	17	0.87	-1.4	2.86	0.0	-11	1	0.48
Week 2	34	5.1	4.76	4.5	0	16	0.82	-2.0	3.81	-0.5	-12	9	0.65
Week 4	33	4.4	4.29	4.0	0	16	0.75	-2.4	4.45	0.0	-18	6	0.77
Week 8	32	3.9	4.25	3.0	0	16	0.75	-2.8	4.61	-0.5	-19	3	0.81
Week 16	32	4.1	4.43	2.5	0	16	0.78	-2.7	4.04	-1.0	-15	6	0.71
Week 24	30	3.9	4.35	2.0	0	16	0.79	-3.3	4.24	-2.0	-14	3	0.77
Week 32	30	3.8	4.48	2.0	0	16	0.82	-3.4	4.54	-2.0	-17	2	0.83
Week 40	28	3.9	4.39	2.0	0	16	0.83	-3.4	4.14	-1.5	-13	1	0.78
Week 48	26	3.7	4.57	2.0	0	16	0.90	-4.0	4.60	-2.5	-16	0	0.90
Week 2 LOCF	35	4.9	4.76	4.0	0	16	0.81	-1.9	3.76	0.0	-12	9	0.64
Week 4 LOCF	35	4.3	4.20	3.0	0	16	0.71	-2.6	4.43	-1.0	-18	6	0.75
Week 8 LOCF	35	3.8	4.09	3.0	0	16	0.69	-3.1	4.49	-1.0	-19	3	0.76
Week 16 LOCF	35	4.0	4.27	3.0	0	16	0.72	-2.9	3.97	-1.0	-15	6	0.67
Week 24 LOCF	35	3.6	4.15	2.0	0	16	0.70	-3.3	4.08	-3.0	-14	3	0.69
Week 32 LOCF	35	3.5	4.26	2.0	0	16	0.72	-3.4	4.35	-3.0	-17	2	0.73
Week 40 LOCF	35	3.5	4.09	2.0	0	16	0.69	-3.4	4.05	-2.0	-13	1	0.69
最終評価時	35	3.2	4.08	2.0	0	16	0.69	-3.7	4.39	-2.0	-16	1	0.74
多動, 不服従													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	28.6	15.58	33.0	4	48	3.78						
Day 1	17	28.6	15.58	33.0	4	48	3.78	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 2	17	19.7	12.97	17.0	4	39	3.14	-8.9	10.99	-6.0	-31	9	2.66
Week 4	16	17.8	11.66	19.5	2	39	2.92	-9.8	8.56	-7.5	-32	0	2.14
Week 8	16	17.5	12.14	16.5	0	39	3.04	-10.1	9.66	-8.0	-32	3	2.42
Week 16	16	16.8	11.74	15.0	2	39	2.93	-10.8	10.84	-8.0	-32	4	2.71
Week 24	16	15.4	12.26	15.0	0	39	3.07	-12.3	11.42	-7.5	-32	2	2.86
Week 32	16	15.9	11.40	15.0	1	38	2.85	-11.7	10.93	-6.0	-32	0	2.73
Week 40	15	15.0	12.68	14.0	0	38	3.27	-12.7	12.56	-8.0	-36	2	3.24
Week 48	14	12.9	11.13	9.5	1	34	2.98	-14.7	11.61	-13.5	-33	0	3.10
Week 2 LOCF	17	19.7	12.97	17.0	4	39	3.14	-8.9	10.99	-6.0	-31	9	2.66

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 4 LOCF	17	17.8	11.29	19.0	2	39	2.74	-10.8	9.28	-8.0	-32	0	2.25
Week 8 LOCF	17	17.5	11.76	17.0	0	39	2.85	-11.1	10.21	-10.0	-32	3	2.48
Week 16 LOCF	17	16.9	11.37	16.0	2	39	2.76	-11.8	11.21	-10.0	-32	4	2.72
Week 24 LOCF	17	15.5	11.89	16.0	0	39	2.88	-13.1	11.62	-9.0	-32	2	2.82
Week 32 LOCF	17	16.1	11.05	16.0	1	38	2.68	-12.6	11.22	-7.0	-32	0	2.72
Week 40 LOCF	17	15.8	12.12	16.0	0	38	2.94	-12.9	12.56	-8.0	-36	2	3.05
最終評価時	17	14.9	11.29	16.0	1	34	2.74	-13.7	12.06	-9.0	-33	2	2.93
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	31.1	9.00	30.5	16	43	2.12						
Day 1	18	23.2	10.23	24.0	1	41	2.41	-7.9	7.69	-4.5	-29	2	1.81
Week 2	17	22.4	11.14	21.0	1	41	2.70	-8.7	8.89	-5.0	-33	1	2.16
Week 4	17	19.1	11.62	17.0	0	41	2.82	-12.4	11.60	-9.0	-36	9	2.81
Week 8	16	17.7	11.21	18.0	0	40	2.80	-14.6	10.52	-10.5	-34	-2	2.63
Week 16	16	17.9	11.80	16.5	3	41	2.95	-14.4	10.84	-13.0	-36	7	2.71
Week 24	14	17.7	11.00	17.0	2	41	2.94	-15.9	10.30	-15.0	-39	-1	2.75
Week 32	14	18.1	11.59	18.5	1	41	3.10	-15.5	10.18	-13.5	-37	-1	2.72
Week 40	13	18.5	9.95	17.0	4	39	2.76	-14.4	8.00	-15.0	-27	-3	2.22
Week 48	12	18.8	9.74	18.0	5	39	2.81	-14.8	10.55	-12.0	-33	-3	3.04
Week 2 LOCF	18	22.4	10.81	22.0	1	41	2.55	-8.7	8.63	-5.5	-33	1	2.03
Week 4 LOCF	18	19.2	11.28	19.0	0	41	2.66	-11.9	11.47	-9.0	-36	9	2.70
Week 8 LOCF	18	18.4	10.83	21.0	0	40	2.55	-12.7	11.59	-10.0	-34	9	2.73
Week 16 LOCF	18	18.6	11.36	18.5	3	41	2.68	-12.5	11.82	-13.0	-36	9	2.79
Week 24 LOCF	18	18.8	11.62	19.0	2	41	2.74	-12.3	12.05	-13.0	-39	9	2.84
Week 32 LOCF	18	19.1	12.03	20.0	1	41	2.83	-12.1	11.89	-12.5	-37	9	2.80
Week 40 LOCF	18	18.7	11.01	18.0	3	39	2.59	-12.4	11.63	-12.5	-36	9	2.74
最終評価時	18	18.2	11.04	18.0	3	39	2.60	-12.9	12.86	-12.0	-36	9	3.03
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	29.9	12.50	32.0	4	48	2.11						
Day 1	35	25.8	13.20	27.0	1	48	2.23	-4.1	6.77	0.0	-29	2	1.14
Week 2	34	21.0	11.98	19.5	1	41	2.05	-8.8	9.84	-6.0	-33	9	1.69
Week 4	33	18.5	11.48	19.0	0	41	2.00	-11.2	10.16	-9.0	-36	9	1.77
Week 8	32	17.6	11.50	16.5	0	40	2.03	-12.4	10.19	-10.0	-34	3	1.80

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 16	32	17.3	11.59	15.5	2	41	2.05	-12.6	10.82	-13.0	-36	7	1.91
Week 24	30	16.5	11.55	16.0	0	41	2.11	-13.9	10.88	-14.0	-39	2	1.99
Week 32	30	16.9	11.34	16.5	1	41	2.07	-13.5	10.59	-12.5	-37	0	1.93
Week 40	28	16.6	11.43	16.0	0	39	2.16	-13.5	10.53	-12.0	-36	2	1.99
Week 48	26	15.6	10.73	14.5	1	39	2.11	-14.8	10.91	-12.0	-33	0	2.14
Week 2 LOCF	35	21.1	11.81	20.0	1	41	2.00	-8.8	9.70	-6.0	-33	9	1.64
Week 4 LOCF	35	18.5	11.14	19.0	0	41	1.88	-11.4	10.32	-9.0	-36	9	1.74
Week 8 LOCF	35	18.0	11.13	18.0	0	40	1.88	-11.9	10.81	-10.0	-34	9	1.83
Week 16 LOCF	35	17.8	11.23	18.0	2	41	1.90	-12.1	11.36	-13.0	-36	9	1.92
Week 24 LOCF	35	17.2	11.70	16.0	0	41	1.98	-12.7	11.68	-13.0	-39	9	1.97
Week 32 LOCF	35	17.6	11.49	18.0	1	41	1.94	-12.3	11.40	-12.0	-37	9	1.93
Week 40 LOCF	35	17.3	11.49	17.0	0	39	1.94	-12.6	11.91	-12.0	-36	9	2.01
最終評価時	35	16.6	11.12	17.0	1	39	1.88	-13.3	12.30	-11.0	-36	9	2.08
不適切な言語													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	6.2	3.92	6.0	0	12	0.95						
Day 1	17	6.2	3.92	6.0	0	12	0.95	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 2	17	5.1	3.57	4.0	0	11	0.87	-1.1	1.64	0.0	-4	2	0.40
Week 4	16	4.6	3.61	3.5	0	11	0.90	-1.6	1.55	-1.0	-4	0	0.39
Week 8	16	4.6	3.79	3.0	0	11	0.95	-1.6	2.42	-1.0	-9	1	0.60
Week 16	16	4.3	3.50	3.0	0	10	0.87	-1.9	2.47	-1.0	-8	1	0.62
Week 24	16	4.8	3.89	3.5	0	10	0.97	-1.4	2.13	-0.5	-6	1	0.53
Week 32	16	4.0	3.65	3.0	0	10	0.91	-2.2	2.48	-2.0	-8	0	0.62
Week 40	15	4.1	3.81	3.0	0	10	0.98	-2.4	2.82	-2.0	-10	0	0.73
Week 48	14	4.0	3.59	2.5	0	10	0.96	-2.4	2.47	-2.0	-9	1	0.66
Week 2 LOCF	17	5.1	3.57	4.0	0	11	0.87	-1.1	1.64	0.0	-4	2	0.40
Week 4 LOCF	17	4.7	3.51	4.0	0	11	0.85	-1.5	1.55	-1.0	-4	0	0.37
Week 8 LOCF	17	4.6	3.69	3.0	0	11	0.90	-1.5	2.37	-1.0	-9	1	0.58
Week 16 LOCF	17	4.4	3.41	3.0	0	10	0.83	-1.8	2.44	-1.0	-8	1	0.59
Week 24 LOCF	17	4.9	3.77	4.0	0	10	0.92	-1.3	2.08	0.0	-6	1	0.51
Week 32 LOCF	17	4.1	3.57	3.0	0	10	0.87	-2.1	2.46	-2.0	-8	0	0.60
Week 40 LOCF	17	4.1	3.68	3.0	0	10	0.89	-2.1	2.76	-1.0	-10	0	0.67
最終評価時	17	4.2	3.50	3.0	0	10	0.85	-2.0	2.37	-2.0	-9	1	0.58

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	7.1	3.61	7.5	0	12	0.85						
Day 1	18	5.2	3.50	5.5	0	10	0.83	-1.9	2.80	-2.0	-9	1	0.66
Week 2	17	5.8	3.46	6.0	0	11	0.84	-1.8	3.15	-1.0	-9	3	0.76
Week 4	17	4.9	3.40	5.0	0	10	0.82	-1.9	3.06	0.0	-9	1	0.74
Week 8	16	4.9	3.14	5.5	0	10	0.78	-2.2	2.88	-2.0	-8	1	0.72
Week 16	16	4.8	2.98	4.5	0	9	0.74	-2.3	3.18	-2.5	-8	2	0.79
Week 24	14	5.2	3.24	5.5	1	10	0.87	-2.6	3.20	-2.5	-8	2	0.86
Week 32	14	5.4	3.20	5.5	1	10	0.86	-2.4	3.11	-2.0	-8	2	0.83
Week 40	13	5.2	2.55	6.0	2	9	0.71	-2.5	2.96	-2.0	-8	2	0.82
Week 48	12	5.6	2.54	5.5	2	9	0.73	-2.4	2.94	-2.5	-8	2	0.85
Week 2 LOCF	18	5.4	3.62	6.0	0	11	0.85	-1.7	3.09	-0.5	-9	3	0.73
Week 4 LOCF	18	5.3	3.59	5.5	0	11	0.85	-1.8	2.98	-0.5	-9	1	0.70
Week 8 LOCF	18	5.1	3.32	5.5	0	11	0.78	-2.0	2.77	-1.5	-8	1	0.65
Week 16 LOCF	18	5.0	3.20	4.5	0	11	0.75	-2.1	3.05	-1.5	-8	2	0.72
Week 24 LOCF	18	5.1	3.38	4.5	1	11	0.80	-2.0	3.07	-1.5	-8	2	0.72
Week 32 LOCF	18	5.2	3.35	4.5	1	11	0.79	-1.9	2.97	-1.5	-8	2	0.70
Week 40 LOCF	18	4.9	2.92	5.0	1	11	0.69	-2.2	2.94	-1.5	-8	2	0.69
最終評価時	18	5.2	2.88	5.0	1	11	0.68	-1.9	2.91	-1.5	-8	2	0.69
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	6.7	3.74	7.0	0	12	0.63						
Day 1	35	5.7	3.69	6.0	0	12	0.62	-1.0	2.21	0.0	-9	1	0.37
Week 2	34	5.4	3.47	6.0	0	11	0.60	-1.4	2.50	-0.5	-9	3	0.43
Week 4	33	4.8	3.45	5.0	0	11	0.60	-1.7	2.41	-1.0	-9	1	0.42
Week 8	32	4.7	3.43	4.0	0	11	0.61	-1.9	2.63	-1.5	-9	1	0.47
Week 16	32	4.5	3.20	3.5	0	10	0.57	-2.1	2.81	-1.5	-8	2	0.50
Week 24	30	5.0	3.54	4.5	0	10	0.65	-1.9	2.70	-1.0	-8	2	0.49
Week 32	30	4.6	3.46	3.0	0	10	0.63	-2.3	2.74	-2.0	-8	2	0.50
Week 40	28	4.6	3.28	4.5	0	10	0.62	-2.5	2.83	-2.0	-10	2	0.54
Week 48	26	4.7	3.19	4.5	0	10	0.63	-2.4	2.64	-2.0	-9	2	0.52
Week 2 LOCF	35	5.3	3.54	6.0	0	11	0.60	-1.4	2.47	0.0	-9	3	0.42
Week 4 LOCF	35	5.0	3.51	5.0	0	11	0.59	-1.7	2.36	-1.0	-9	1	0.40
Week 8 LOCF	35	4.9	3.46	5.0	0	11	0.59	-1.8	2.56	-1.0	-9	1	0.43

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 16 LOCF	35	4.7	3.27	4.0	0	11	0.55	-1.9	2.73	-1.0	-8	2	0.46
Week 24 LOCF	35	5.0	3.52	4.0	0	11	0.60	-1.7	2.62	-1.0	-8	2	0.44
Week 32 LOCF	35	4.7	3.45	3.0	0	11	0.58	-2.0	2.70	-2.0	-8	2	0.46
Week 40 LOCF	35	4.5	3.29	3.0	0	11	0.56	-2.1	2.81	-1.0	-10	2	0.47
最終評価時	35	4.7	3.20	4.0	0	11	0.54	-1.9	2.62	-2.0	-9	2	0.44

PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFABCJ17

表 2.7.3-付録-43 ABC のサブスケールスコアの記述統計量及びベースラインからの変化量（非盲検期）；ITT（RWD）集団

（USA-150 Part 2/3 試験）

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT IN TREATMENT3 PHASE

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
IRRITABILITY															
PLACEBO															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	20	10.6	1.72	7.68	8.0	1	29								
WEEK 1	18	11.4	1.81	7.68	9.5	1	28	10.1	18	1.3	1.11	4.71	0.0	-9	12
WEEK 1 LOCF	18	11.4	1.81	7.68	9.5	1	28	10.1	18	1.3	1.11	4.71	0.0	-9	12
WEEK 2	20	12.9	1.59	7.10	11.0	0	25	10.6	20	2.3	1.01	4.50	2.0	-8	9
WEEK 2 LOCF	20	12.9	1.59	7.10	11.0	0	25	10.6	20	2.3	1.01	4.50	2.0	-8	9
WEEK 4	14	17.9	2.37	8.88	18.0	4	41	9.7	14	8.1	1.40	5.25	9.0	-2	15
WEEK 4 LOCF	20	18.0	2.21	9.89	18.0	0	41	10.6	20	7.5	1.21	5.41	7.0	-2	16
WEEK 6	4	20.0	3.08	6.16	20.5	12	27	12.3	4	7.8	4.66	9.32	7.5	-2	18
WEEK 6 LOCF	20	18.6	2.28	10.22	20.5	0	41	10.6	20	8.1	1.50	6.71	8.0	-3	18
WEEK 8	2	11.0	7.00	9.90	11.0	4	18	8.0	2	3.0	5.00	7.07	3.0	-2	8
WEEK 8 LOCF	20	19.5	2.35	10.52	21.0	0	41	10.6	20	8.9	1.53	6.84	8.5	-2	21
END POINT(RWD)	20	19.5	2.35	10.52	21.0	0	41	10.6	20	8.9	1.53	6.84	8.5	-2	21
RISPERIDONE															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	19	10.2	1.14	4.97	10.0	1	23								
WEEK 1	19	11.2	1.44	6.27	10.0	1	28	10.2	19	1.0	1.30	5.68	0.0	-6	20
WEEK 1 LOCF	19	11.2	1.44	6.27	10.0	1	28	10.2	19	1.0	1.30	5.68	0.0	-6	20
WEEK 2	18	12.4	1.93	8.20	11.0	1	29	10.6	18	1.8	1.78	7.53	0.0	-9	21
WEEK 2 LOCF	19	12.1	1.85	8.07	11.0	1	29	10.2	19	1.9	1.68	7.34	0.0	-9	21
WEEK 4	14	10.9	1.73	6.47	9.0	0	23	9.9	14	1.0	1.82	6.79	-0.5	-7	15
WEEK 4 LOCF	19	11.7	1.73	7.56	9.0	0	26	10.2	19	1.5	1.52	6.62	0.0	-7	15
WEEK 6	10	11.5	2.45	7.74	12.0	0	23	10.8	10	0.7	2.03	6.43	0.5	-11	10
WEEK 6 LOCF	19	13.7	1.78	7.74	13.0	0	26	10.2	19	3.5	1.54	6.73	3.0	-11	15
WEEK 8	11	11.4	1.60	5.30	12.0	2	18	10.4	11	1.0	1.26	4.20	1.0	-7	7
WEEK 8 LOCF	19	13.9	1.52	6.61	13.0	2	26	10.2	19	3.7	1.33	5.78	3.0	-7	15
END POINT(RWD)	19	13.9	1.52	6.61	13.0	2	26	10.2	19	3.7	1.33	5.78	3.0	-7	15

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT IN TREATMENT3 PHASE

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
LETHARGY AND SOCIAL WITHDRAWAL															
PLACEBO															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	20	4.7	0.85	3.80	4.5	0	12								
WEEK 1	19	4.9	0.86	3.77	5.0	0	13	4.8	19	0.1	0.62	2.70	0.0	-5	7
WEEK 1 LOCF	19	4.9	0.86	3.77	5.0	0	13	4.8	19	0.1	0.62	2.70	0.0	-5	7
WEEK 2	20	5.5	1.02	4.55	5.0	0	16	4.7	20	0.8	0.53	2.36	0.0	-3	6
WEEK 2 LOCF	20	5.5	1.02	4.55	5.0	0	16	4.7	20	0.8	0.53	2.36	0.0	-3	6
WEEK 4	14	7.5	1.38	5.16	6.5	1	17	5.0	14	2.5	1.09	4.07	2.5	-6	9
WEEK 4 LOCF	20	7.5	1.07	4.81	7.0	1	17	4.7	20	2.8	0.85	3.81	3.0	-6	9
WEEK 6	5	8.6	1.03	2.30	8.0	6	11	5.6	5	3.0	0.63	1.41	3.0	1	5
WEEK 6 LOCF	20	7.3	0.93	4.17	7.0	1	17	4.7	20	2.6	0.91	4.06	3.0	-7	11
WEEK 8	2	8.5	2.50	3.54	8.5	6	11	4.5	2	4.0	1.00	1.41	4.0	3	5
WEEK 8 LOCF	20	7.7	1.02	4.55	7.0	1	17	4.7	20	3.0	0.98	4.36	3.0	-7	11
END POINT(RWD)	20	7.7	1.02	4.55	7.0	1	17	4.7	20	3.0	0.98	4.36	3.0	-7	11
RISPERIDONE															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	19	7.3	1.28	5.57	8.0	0	20								
WEEK 1	19	7.2	1.20	5.22	8.0	0	16	7.3	19	-0.1	1.21	5.29	0.0	-18	8
WEEK 1 LOCF	19	7.2	1.20	5.22	8.0	0	16	7.3	19	-0.1	1.21	5.29	0.0	-18	8
WEEK 2	18	6.8	1.16	4.92	5.0	0	16	7.6	18	-0.8	1.38	5.87	0.0	-17	11
WEEK 2 LOCF	19	6.4	1.15	5.03	5.0	0	16	7.3	19	-0.8	1.31	5.71	0.0	-17	11
WEEK 4	14	4.5	1.21	4.52	4.0	0	14	7.1	14	-2.6	1.37	5.12	-1.0	-16	6
WEEK 4 LOCF	19	5.7	1.21	5.26	4.0	0	15	7.3	19	-1.6	1.25	5.45	-1.0	-16	11
WEEK 6	10	5.0	1.31	4.14	3.5	0	14	7.0	10	-2.0	1.66	5.25	0.0	-16	2
WEEK 6 LOCF	19	7.2	1.23	5.38	7.0	0	15	7.3	19	-0.1	1.15	5.02	0.0	-16	11
WEEK 8	11	6.2	1.78	5.90	5.0	0	17	7.3	11	-1.1	1.58	5.22	0.0	-15	7
WEEK 8 LOCF	19	7.6	1.39	6.06	7.0	0	17	7.3	19	0.3	1.14	4.99	0.0	-15	11
END POINT(RWD)	19	7.6	1.39	6.06	7.0	0	17	7.3	19	0.3	1.14	4.99	0.0	-15	11

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT IN TREATMENT3 PHASE

								Base	------ Change from Treatment Baseline ------					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
STEREOTYPIC BEHAVIOR															
PLACEBO															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	20	5.1	0.98	4.38	4.0	0	17								
WEEK 1	19	5.0	1.09	4.75	4.0	0	17	5.2	19	-0.2	0.49	2.14	0.0	-5	6
WEEK 1 LOCF	19	5.0	1.09	4.75	4.0	0	17	5.2	19	-0.2	0.49	2.14	0.0	-5	6
WEEK 2	20	6.1	1.12	5.00	6.0	0	18	5.1	20	1.0	0.35	1.57	0.5	-1	5
WEEK 2 LOCF	20	6.1	1.12	5.00	6.0	0	18	5.1	20	1.0	0.35	1.57	0.5	-1	5
WEEK 4	14	6.8	1.27	4.74	7.0	0	14	4.9	14	1.9	0.76	2.85	1.5	-4	6
WEEK 4 LOCF	20	7.2	1.07	4.80	7.0	0	14	5.1	20	2.1	0.64	2.86	1.5	-4	7
WEEK 6	5	8.4	1.50	3.36	9.0	3	12	6.2	5	2.2	0.80	1.79	2.0	0	4
WEEK 6 LOCF	20	7.5	1.02	4.58	8.5	0	14	5.1	20	2.4	0.59	2.64	2.0	-4	7
WEEK 8	2	4.0	1.00	1.41	4.0	3	5	5.5	2	-1.5	1.50	2.12	-1.5	-3	0
WEEK 8 LOCF	20	7.3	1.02	4.55	7.5	0	14	5.1	20	2.2	0.68	3.04	2.0	-4	7
END POINT(RWD)	20	7.3	1.02	4.55	7.5	0	14	5.1	20	2.2	0.68	3.04	2.0	-4	7
RISPERIDONE															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	19	4.9	0.81	3.54	4.0	0	12								
WEEK 1	19	4.4	0.84	3.64	3.0	0	12	4.9	19	-0.5	0.40	1.74	0.0	-4	4
WEEK 1 LOCF	19	4.4	0.84	3.64	3.0	0	12	4.9	19	-0.5	0.40	1.74	0.0	-4	4
WEEK 2	18	4.3	0.83	3.53	3.5	0	12	5.1	18	-0.8	0.43	1.83	0.0	-6	2
WEEK 2 LOCF	19	4.2	0.80	3.47	3.0	0	12	4.9	19	-0.7	0.41	1.79	0.0	-6	2
WEEK 4	14	3.1	0.85	3.18	3.0	0	11	4.4	14	-1.2	0.70	2.64	0.0	-6	2
WEEK 4 LOCF	19	4.2	0.90	3.93	3.0	0	12	4.9	19	-0.8	0.54	2.37	0.0	-6	2
WEEK 6	10	3.6	0.83	2.63	3.0	0	9	4.8	10	-1.2	0.70	2.20	-1.0	-6	2
WEEK 6 LOCF	19	4.5	0.75	3.27	4.0	0	11	4.9	19	-0.4	0.65	2.85	0.0	-6	8
WEEK 8	11	5.8	1.13	3.74	5.0	1	13	5.5	11	0.4	0.73	2.42	0.0	-3	6
WEEK 8 LOCF	19	5.5	0.84	3.66	5.0	0	13	4.9	19	0.6	0.63	2.76	0.0	-4	8
END POINT(RWD)	19	5.5	0.84	3.66	5.0	0	13	4.9	19	0.6	0.63	2.76	0.0	-4	8

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT IN TREATMENT3 PHASE

								Base	Change from Treatment Baseline					
	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Mean	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max
HYPERACTIVITY/NON COMPLIANCE															
PLACEBO															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	20	15.4	2.21	9.90	14.0	1	36								
WEEK 1	18	14.7	2.09	8.86	14.5	0	29	14.2	18	0.5	1.09	4.64	-1.0	-6	8
WEEK 1 LOCF	18	14.7	2.09	8.86	14.5	0	29	14.2	18	0.5	1.09	4.64	-1.0	-6	8
WEEK 2	20	18.0	2.21	9.89	18.0	3	34	15.4	20	2.7	1.38	6.18	1.0	-6	19
WEEK 2 LOCF	20	18.0	2.21	9.89	18.0	3	34	15.4	20	2.7	1.38	6.18	1.0	-6	19
WEEK 4	14	22.1	2.91	10.90	24.5	1	40	12.9	14	9.2	1.97	7.37	10.5	-2	23
WEEK 4 LOCF	20	24.2	2.70	12.08	25.0	1	41	15.4	20	8.8	1.48	6.64	9.0	-2	23
WEEK 6	5	22.6	6.18	13.81	32.0	7	34	13.6	5	9.0	4.46	9.97	7.0	-4	19
WEEK 6 LOCF	20	25.8	2.49	11.12	26.5	3	41	15.4	20	10.4	1.49	6.64	11.5	-4	20
WEEK 8	2	8.5	3.50	4.95	8.5	5	12	2.0	2	6.5	4.50	6.36	6.5	2	11
WEEK 8 LOCF	20	26.6	2.62	11.73	26.5	3	43	15.4	20	11.3	1.67	7.45	11.5	-1	30
END POINT(RWD)	20	26.6	2.62	11.73	26.5	3	43	15.4	20	11.3	1.67	7.45	11.5	-1	30
RISPERIDONE															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	19	13.9	1.77	7.74	13.0	1	29								
WEEK 1	19	14.7	1.63	7.13	15.0	5	34	13.9	19	0.7	1.35	5.88	3.0	-17	9
WEEK 1 LOCF	19	14.7	1.63	7.13	15.0	5	34	13.9	19	0.7	1.35	5.88	3.0	-17	9
WEEK 2	18	13.6	2.18	9.26	12.5	3	34	14.1	18	-0.4	1.57	6.67	0.5	-17	14
WEEK 2 LOCF	19	13.7	2.06	9.00	14.0	3	34	13.9	19	-0.3	1.50	6.53	1.0	-17	14
WEEK 4	13	13.0	2.80	10.08	9.0	1	37	14.6	13	-1.6	2.78	10.04	-2.0	-17	24
WEEK 4 LOCF	19	13.3	2.13	9.30	12.0	1	37	13.9	19	-0.7	1.96	8.54	0.0	-17	24
WEEK 6	10	13.0	1.59	5.03	13.0	4	20	15.2	10	-2.2	1.71	5.41	0.5	-13	2
WEEK 6 LOCF	19	15.0	1.84	8.03	15.0	4	37	13.9	19	1.1	1.69	7.35	1.0	-13	24
WEEK 8	11	16.2	2.32	7.68	15.0	7	34	14.9	11	1.3	1.09	3.61	1.0	-4	8
WEEK 8 LOCF	19	16.9	2.03	8.85	15.0	5	37	13.9	19	3.0	1.39	6.05	2.0	-4	24
END POINT(RWD)	19	16.9	2.03	8.85	15.0	5	37	13.9	19	3.0	1.39	6.05	2.0	-4	24

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT IN TREATMENT3 PHASE

	N	Mean	SE	SD	Med	Min	Max	Base Mean	Change from Treatment Baseline N	Change from Treatment Baseline Mean	Change from Treatment Baseline SE	Change from Treatment Baseline SD	Change from Treatment Baseline Med	Change from Treatment Baseline Min	Change from Treatment Baseline Max
INAPPROPRIATE SPEECH															
PLACEBO															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	20	3.6	0.64	2.87	4.0	0	12								
WEEK 1	19	3.6	0.71	3.08	3.0	0	12	3.6	19	0.1	0.30	1.31	0.0	-2	4
WEEK 1 LOCF	19	3.6	0.71	3.08	3.0	0	12	3.6	19	0.1	0.30	1.31	0.0	-2	4
WEEK 2	20	4.3	0.70	3.15	4.0	0	12	3.6	20	0.8	0.35	1.55	0.5	-2	5
WEEK 2 LOCF	20	4.3	0.70	3.15	4.0	0	12	3.6	20	0.8	0.35	1.55	0.5	-2	5
WEEK 4	14	4.7	1.06	3.97	4.0	0	12	3.3	14	1.4	0.57	2.14	0.5	-1	6
WEEK 4 LOCF	20	5.1	0.84	3.77	4.5	0	12	3.6	20	1.6	0.48	2.14	1.0	-1	6
WEEK 6	5	5.8	2.01	4.49	5.0	0	12	4.8	5	1.0	0.77	1.73	0.0	0	4
WEEK 6 LOCF	20	5.2	0.88	3.96	5.0	0	12	3.6	20	1.7	0.49	2.21	1.0	-1	6
WEEK 8	2	1.5	1.50	2.12	1.5	0	3	2.0	2	-0.5	0.50	0.71	-0.5	-1	0
WEEK 8 LOCF	20	5.3	0.91	4.08	5.0	0	12	3.6	20	1.7	0.54	2.41	1.0	-1	6
END POINT(RWD)	20	5.3	0.91	4.08	5.0	0	12	3.6	20	1.7	0.54	2.41	1.0	-1	6
RISPERIDONE															
TREATMENT3															
BASELINE(RWD)	19	3.6	0.74	3.24	3.0	0	10								
WEEK 1	19	3.6	0.75	3.27	3.0	0	9	3.6	19	0.0	0.51	2.21	0.0	-7	5
WEEK 1 LOCF	19	3.6	0.75	3.27	3.0	0	9	3.6	19	0.0	0.51	2.21	0.0	-7	5
WEEK 2	18	3.7	0.77	3.27	3.5	0	9	3.7	18	0.1	0.60	2.55	0.0	-6	5
WEEK 2 LOCF	19	3.6	0.73	3.20	3.0	0	9	3.6	19	0.1	0.57	2.48	0.0	-6	5
WEEK 4	14	4.1	0.83	3.10	4.0	0	9	4.1	14	-0.1	0.71	2.67	0.0	-7	5
WEEK 4 LOCF	19	3.6	0.73	3.19	3.0	0	9	3.6	19	0.0	0.54	2.33	0.0	-7	5
WEEK 6	10	4.3	1.15	3.62	5.0	0	8	4.0	10	0.3	0.40	1.25	0.0	-2	3
WEEK 6 LOCF	19	4.4	0.84	3.67	5.0	0	10	3.6	19	0.8	0.38	1.64	0.0	-2	5
WEEK 8	11	3.5	0.97	3.21	3.0	0	8	3.6	11	-0.1	0.71	2.34	0.0	-6	4
WEEK 8 LOCF	19	4.2	0.79	3.46	4.0	0	10	3.6	19	0.6	0.53	2.29	0.0	-6	5
END POINT(RWD)	19	4.2	0.79	3.46	4.0	0	10	3.6	19	0.6	0.53	2.29	0.0	-6	5

参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Attachment 2.5

表 2.7.3-付録-44 ABC のサブスケールスコア -非盲検期の最終評価時における二重盲検期のベースラインからの変化量；非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

	Placebo/RIS (N=30)	Ris Low Dose/RIS (N=24)	Ris High Dose/RIS (N=25)	Total (N=79)
Irritability				
Open-label				
N	29	24	24	77
Mean baseline	28.4	27.8	28.8	28.3
Mean value (SD)	16.6 (9.16)	14.6 (9.24)	15.8 (11.65)	15.7 (9.92)
Mean change (SD)	-11.8 (7.68)	-13.2 (9.29)	-13.0 (10.55)	-12.6 (9.05)
Lethargy/social withdrawal				
Open-label				
N	28	24	23	75
Mean baseline	18.1	18.2	21.4	19.1
Mean value (SD)	11.2 (10.12)	9.8 (8.74)	11.0 (8.50)	10.7 (9.11)
Mean change (SD)	-6.9 (8.08)	-8.3 (9.03)	-10.4 (8.57)	-8.4 (8.55)
Stereotyped behavior				
Open-label				
N	29	24	24	77
Mean baseline	10.4	9.3	11.5	10.4
Mean value (SD)	7.6 (4.69)	5.1 (4.34)	6.9 (3.98)	6.6 (4.44)
Mean change (SD)	-2.8 (4.12)	-4.2 (6.51)	-4.6 (5.14)	-3.8 (5.26)
Hyperactivity				
Open-label				
N	28	24	23	75
Mean baseline	31.4	30.1	33.8	31.7
Mean value (SD)	19.6 (11.07)	19.6 (12.49)	21.5 (13.02)	20.2 (12.01)
Mean change (SD)	-11.7 (8.54)	-10.5 (12.42)	-12.3 (11.78)	-11.5 (10.79)
Inappropriate speech				
Open-label				
N	29	24	24	77
Mean baseline	5.9	6.6	7.5	6.6
Mean value (SD)	4.4 (3.46)	4.9 (3.35)	5.4 (3.37)	4.9 (3.38)
Mean change (SD)	-1.5 (2.69)	-1.8 (3.93)	-2.1 (3.07)	-1.8 (3.20)

Note: Mean value is based on subjects with both double-blind baseline and open-label endpoint assessments
参照元：5.3.5.1.5 AUT-4002 試験 治験総括報告書 Table 32

表 2.7.3-付録-45 CGI-C レスポンダーの割合（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	N	レスポンダー (%)	N	レスポンダー (%)	N	レスポンダー (%)
解析対象集団: FAS (長期投与期)	17		18		35	
CGI-C レスポンダー						
長期投与期						
Day 1	17	0	18	2 (11.1)	35	2 (5.7)
Week 1	16	3 (18.8)	18	1 (5.6)	34	4 (11.8)
Week 2	17	5 (29.4)	17	2 (11.8)	34	7 (20.6)
Week 3	12	5 (41.7)	16	4 (25.0)	28	9 (32.1)
Week 4	16	7 (43.8)	16	5 (31.3)	32	12 (37.5)
Week 8	16	7 (43.8)	16	7 (43.8)	32	14 (43.8)
Week 16	16	6 (37.5)	16	6 (37.5)	32	12 (37.5)
Week 24	16	6 (37.5)	14	6 (42.9)	30	12 (40.0)
Week 32	16	6 (37.5)	14	6 (42.9)	30	12 (40.0)
Week 40	15	6 (40.0)	13	6 (46.2)	28	12 (42.9)
Week 48	14	5 (35.7)	12	5 (41.7)	26	10 (38.5)
Week 1 LOCF	17	3 (17.6)	18	1 (5.6)	35	4 (11.4)
Week 2 LOCF	17	5 (29.4)	18	2 (11.1)	35	7 (20.0)
Week 3 LOCF	17	7 (41.2)	18	4 (22.2)	35	11 (31.4)
Week 4 LOCF	17	8 (47.1)	18	5 (27.8)	35	13 (37.1)
Week 8 LOCF	17	8 (47.1)	18	7 (38.9)	35	15 (42.9)
Week 16 LOCF	17	7 (41.2)	18	6 (33.3)	35	13 (37.1)
Week 24 LOCF	17	7 (41.2)	18	6 (33.3)	35	13 (37.1)
Week 32 LOCF	17	7 (41.2)	18	6 (33.3)	35	13 (37.1)
Week 40 LOCF	17	7 (41.2)	18	6 (33.3)	35	13 (37.1)
最終評価時	17	6 (35.3)	18	6 (33.3)	35	12 (34.3)

CGI-C の評価が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者をレスポンダーと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFCGIC12

表 2.7.3-付録-46 CGI-C の頻度分布（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
解析対象集団: FAS (長期投与期)	17		18		35	
CGI-C						
長期投与期						
Day 1						
大幅な改善	0		1	5.6	1	2.9
中程度の改善	0		1	5.6	1	2.9
若干の改善	5	29.4	9	50.0	14	40.0
症状の変化なし	3	17.6	5	27.8	8	22.9
若干の悪化	2	11.8	1	5.6	3	8.6
中程度の悪化	7	41.2	1	5.6	8	22.9
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 1						
大幅な改善	2	12.5	0		2	5.9
中程度の改善	1	6.3	1	5.6	2	5.9
若干の改善	7	43.8	11	61.1	18	52.9
症状の変化なし	4	25.0	5	27.8	9	26.5
若干の悪化	2	12.5	0		2	5.9
中程度の悪化	0		1	5.6	1	2.9
大幅な悪化	0		0		0	
合計	16		18		34	
Week 2						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.9
中程度の改善	3	17.6	2	11.8	5	14.7
若干の改善	10	58.8	8	47.1	18	52.9
症状の変化なし	0		7	41.2	7	20.6
若干の悪化	2	11.8	0		2	5.9
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		17		34	
Week 3						
大幅な改善	1	8.3	0		1	3.6
中程度の改善	4	33.3	4	25.0	8	28.6
若干の改善	5	41.7	8	50.0	13	46.4
症状の変化なし	2	16.7	3	18.8	5	17.9
若干の悪化	0		1	6.3	1	3.6
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	12		16		28	
Week 4						
大幅な改善	2	12.5	0		2	6.3
中程度の改善	5	31.3	5	31.3	10	31.3
若干の改善	7	43.8	7	43.8	14	43.8
症状の変化なし	2	12.5	4	25.0	6	18.8
若干の悪化	0		0		0	
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
合計	16		16		32	
Week 8						
大幅な改善	1	6.3	0		1	3.1
中程度の改善	6	37.5	7	43.8	13	40.6
若干の改善	7	43.8	5	31.3	12	37.5
症状の変化なし	1	6.3	4	25.0	5	15.6
若干の悪化	1	6.3	0		1	3.1
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	16		16		32	
Week 16						
大幅な改善	1	6.3	0		1	3.1
中程度の改善	5	31.3	6	37.5	11	34.4
若干の改善	9	56.3	6	37.5	15	46.9
症状の変化なし	1	6.3	3	18.8	4	12.5
若干の悪化	0		1	6.3	1	3.1
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	16		16		32	
Week 24						
大幅な改善	1	6.3	0		1	3.3
中程度の改善	5	31.3	6	42.9	11	36.7
若干の改善	7	43.8	4	28.6	11	36.7
症状の変化なし	2	12.5	4	28.6	6	20.0
若干の悪化	1	6.3	0		1	3.3
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	16		14		30	
Week 32						
大幅な改善	0		0		0	
中程度の改善	6	37.5	6	42.9	12	40.0
若干の改善	7	43.8	5	35.7	12	40.0
症状の変化なし	2	12.5	2	14.3	4	13.3
若干の悪化	1	6.3	1	7.1	2	6.7
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	16		14		30	
Week 40						
大幅な改善	2	13.3	0		2	7.1
中程度の改善	4	26.7	6	46.2	10	35.7
若干の改善	6	40.0	3	23.1	9	32.1
症状の変化なし	2	13.3	3	23.1	5	17.9
若干の悪化	1	6.7	1	7.7	2	7.1
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	15		13		28	
Week 48						
大幅な改善	1	7.1	0		1	3.8

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
中程度の改善	4	28.6	5	41.7	9	34.6
若干の改善	7	50.0	3	25.0	10	38.5
症状の変化なし	2	14.3	2	16.7	4	15.4
若干の悪化	0		2	16.7	2	7.7
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	14		12		26	
Week 1 LOCF						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.7
中程度の改善	1	5.9	1	5.6	2	5.7
若干の改善	7	41.2	11	61.1	18	51.4
症状の変化なし	4	23.5	5	27.8	9	25.7
若干の悪化	2	11.8	0		2	5.7
中程度の悪化	1	5.9	1	5.6	2	5.7
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 2 LOCF						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.7
中程度の改善	3	17.6	2	11.1	5	14.3
若干の改善	10	58.8	9	50.0	19	54.3
症状の変化なし	0		7	38.9	7	20.0
若干の悪化	2	11.8	0		2	5.7
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 3 LOCF						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.7
中程度の改善	5	29.4	4	22.2	9	25.7
若干の改善	8	47.1	9	50.0	17	48.6
症状の変化なし	2	11.8	4	22.2	6	17.1
若干の悪化	0		1	5.6	1	2.9
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 4 LOCF						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.7
中程度の改善	6	35.3	5	27.8	11	31.4
若干の改善	7	41.2	8	44.4	15	42.9
症状の変化なし	2	11.8	4	22.2	6	17.1
若干の悪化	0		1	5.6	1	2.9
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 8 LOCF						
大幅な改善	1	5.9	0		1	2.9
中程度の改善	7	41.2	7	38.9	14	40.0
若干の改善	7	41.2	6	33.3	13	37.1
症状の変化なし	1	5.9	4	22.2	5	14.3

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
若干の悪化	1	5.9	1	5.6	2	5.7
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 16 LOCF						
大幅な改善	1	5.9	0		1	2.9
中程度の改善	6	35.3	6	33.3	12	34.3
若干の改善	9	52.9	7	38.9	16	45.7
症状の変化なし	1	5.9	3	16.7	4	11.4
若干の悪化	0		2	11.1	2	5.7
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 24 LOCF						
大幅な改善	1	5.9	0		1	2.9
中程度の改善	6	35.3	6	33.3	12	34.3
若干の改善	7	41.2	6	33.3	13	37.1
症状の変化なし	2	11.8	4	22.2	6	17.1
若干の悪化	1	5.9	2	11.1	3	8.6
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 32 LOCF						
大幅な改善	0		0		0	
中程度の改善	7	41.2	6	33.3	13	37.1
若干の改善	7	41.2	7	38.9	14	40.0
症状の変化なし	2	11.8	2	11.1	4	11.4
若干の悪化	1	5.9	3	16.7	4	11.4
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 40 LOCF						
大幅な改善	2	11.8	0		2	5.7
中程度の改善	5	29.4	6	33.3	11	31.4
若干の改善	6	35.3	6	33.3	12	34.3
症状の変化なし	2	11.8	3	16.7	5	14.3
若干の悪化	2	11.8	3	16.7	5	14.3
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
最終評価時						
大幅な改善	1	5.9	0		1	2.9
中程度の改善	5	29.4	6	33.3	11	31.4
若干の改善	7	41.2	6	33.3	13	37.1
症状の変化なし	2	11.8	2	11.1	4	11.4
若干の悪化	2	11.8	4	22.2	6	17.1
中程度の悪化	0		0		0	
大幅な悪化	0		0		0	
合計	17		18		35	

参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFCGIC11

表 2.7.3-付録-47 最終評価時における CGI-S の変化量（長期投与期）；
FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

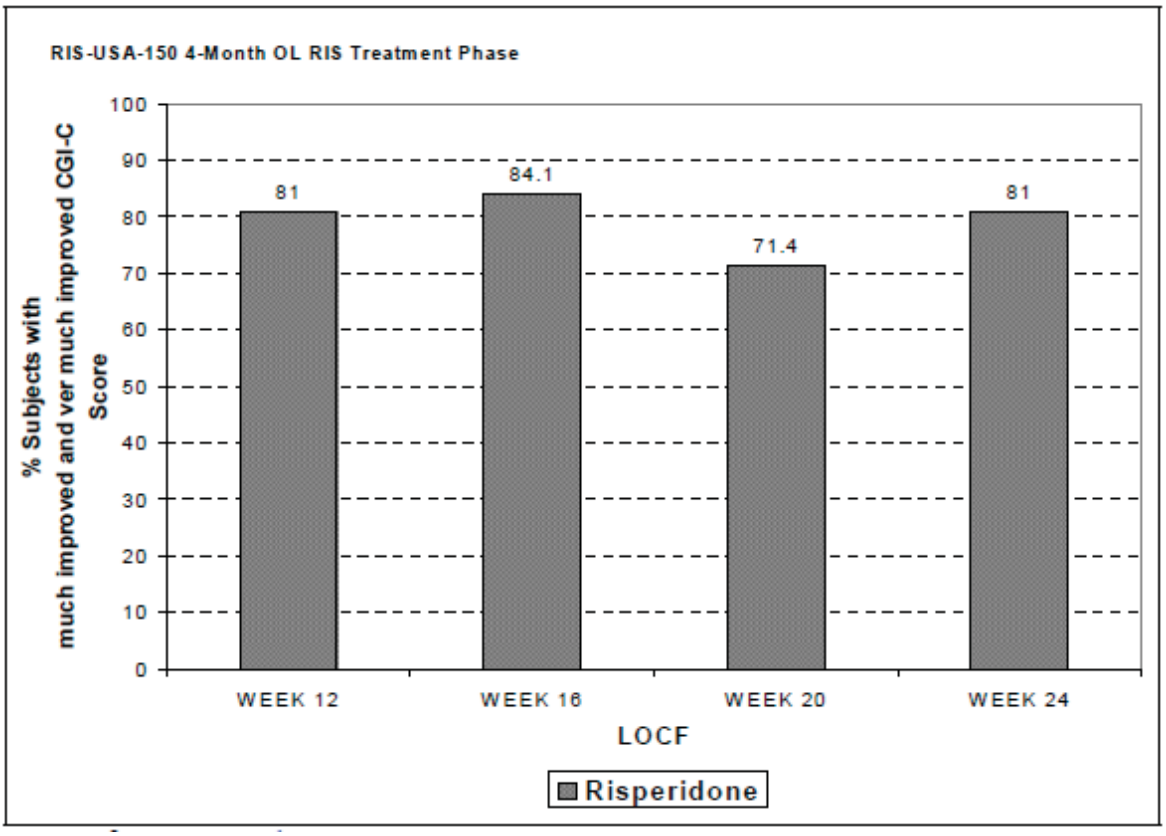
	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
ベースライン			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	4.4 (0.94)	4.7 (0.77)	4.5 (0.85)
中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (3; 6)	4.5 (4; 6)	4.0 (3; 6)
最終評価時			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	3.6 (0.86)	3.9 (1.00)	3.8 (0.93)
中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (2; 5)	4.0 (2; 6)	4.0 (2; 6)
ベースラインからの変化量			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	-0.8 (1.15)	-0.7 (0.96)	-0.7 (1.04)
中央値 (最小値; 最大値)	0.0 (-3; 1)	0.0 (-3; 0)	0.0 (-3; 1)

PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 35

表 2.7.3-付録-48 最終評価時における CGI-C の頻度分布［Part 2（非盲検期）］；
ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

ANALYSIS SET: INTENT-TO-TREAT

	PLA-RIS			RIS-RIS			Total		
	n	%	Cum.%	n	%	Cum.%	n	%	Cum.%
CLINICAL GLOBAL IMPRESSION CHANGE									
TREATMENT2									
END POINT(OL)									
VERY MUCH IMPROVED	8	26.7	26.7	10	30.3	30.3	18	28.6	28.6
MUCH IMPROVED	16	53.3	80.0	17	51.5	81.8	33	52.4	81.0
MINIMALLY IMPROVED	3	10.0	90.0	4	12.1	93.9	7	11.1	92.1
UNCHANGED	0	0.0	90.0	0	0.0	93.9	0	0.0	92.1
MINIMALLY WORSE	1	3.3	93.3	2	6.1	100.0	3	4.8	96.8
MUCH WORSE	2	6.7	100.0	0	0.0	100.0	2	3.2	100.0
Total	30			33			63		



参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.3-付録-9 CGI-C が中程度の改善及び大幅な改善であった被験者の割合（LOCF）
［Part 2（非盲検期）］；ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）

表 2.7.3-付録-49 非盲検期の最終評価時における CGI-C の頻度分布；
非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

	Placebo/RIS (N=30)			Ris Low Dose/RIS (N=24)			Ris High Dose/RIS (N=25)			Total (N=79)		
	n	%	Cum.%	n	%	Cum.%	n	%	Cum.%	n	%	Cum.%
Clinical Global Impression												
Open-label												
Endpoint (OL)												
Very much Improved	7	24.1	24.1	7	29.2	29.2	2	8.0	8.0	16	20.5	20.5
Much improved	13	44.8	69.0	7	29.2	58.3	13	52.0	60.0	33	42.3	62.8
Minimally Improve	6	20.7	89.7	4	16.7	75.0	6	24.0	84.0	16	20.5	83.3
Unchanged	3	10.3	100.0	4	16.7	91.7	2	8.0	92.0	9	11.5	94.9
Minimally worse	0	0.0	100.0	2	8.3	100.0	2	8.0	100.0	4	5.1	100.0
----	---			---			---			---		
Total	29			24			25			78		

参照元：5.3.5.1.5　AUT-4002 試験　治験総括報告書　Table 37

表 2.7.3-付録-50 C-GAS の記述統計量（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
C-GAS													
PLA/RIS													
長期投与期													
ベースライン	17	43.4	13.19	40.0	26	80	3.20						
Day 1	17	43.4	13.19	40.0	26	80	3.20	0.0	0.00	0.0	0	0	0.00
Week 4	17	50.4	13.92	48.0	29	80	3.38	7.0	9.87	3.0	-10	30	2.39
Week 8	16	50.6	13.46	52.5	30	75	3.36	6.9	9.04	5.0	-5	25	2.26
Week 16	16	51.8	14.27	53.5	30	80	3.57	8.2	9.79	5.0	-5	28	2.45
Week 24	16	51.3	14.87	50.5	30	80	3.72	7.7	10.57	4.5	-7	29	2.64
Week 32	16	51.6	15.29	53.5	30	80	3.82	8.0	11.62	4.5	-10	29	2.90
Week 40	15	52.4	15.03	55.0	30	80	3.88	8.7	15.15	5.0	-20	40	3.91
Week 48	14	52.7	15.34	54.5	30	80	4.10	11.6	13.28	7.5	-5	40	3.55
Week 4 LOCF	17	50.4	13.92	48.0	29	80	3.38	7.0	9.87	3.0	-10	30	2.39
Week 8 LOCF	17	51.7	13.86	55.0	30	75	3.36	8.3	10.38	5.0	-5	30	2.52
Week 16 LOCF	17	52.9	14.51	55.0	30	80	3.52	9.5	10.86	5.0	-5	30	2.63
Week 24 LOCF	17	52.4	15.09	51.0	30	80	3.66	9.0	11.58	5.0	-7	30	2.81
Week 32 LOCF	17	52.7	15.46	55.0	30	80	3.75	9.3	12.45	5.0	-10	30	3.02
Week 40 LOCF	17	52.4	15.36	55.0	30	80	3.73	9.0	15.70	5.0	-20	40	3.81
最終評価時	17	53.1	15.25	55.0	30	80	3.70	9.7	15.72	5.0	-20	40	3.81
RIS/RIS													
長期投与期													
ベースライン	18	40.8	14.76	40.5	20	70	3.48						
Day 1	18	45.6	13.80	42.0	22	70	3.25	4.8	5.63	2.5	0	20	1.33
Week 4	17	51.2	14.28	50.0	29	75	3.46	9.2	8.79	7.0	0	34	2.13
Week 8	16	53.6	15.43	51.0	30	80	3.86	11.4	9.12	10.0	0	34	2.28
Week 16	16	54.9	14.55	55.0	31	80	3.64	12.7	10.98	10.0	0	40	2.74
Week 24	14	54.6	15.42	56.0	31	80	4.12	14.6	10.84	14.5	0	40	2.90
Week 32	14	54.7	15.14	52.5	31	80	4.05	14.6	11.76	14.5	0	40	3.14
Week 40	13	54.3	15.08	50.0	31	80	4.18	12.7	9.80	10.0	0	34	2.72
Week 48	12	52.0	14.50	47.5	31	80	4.19	10.3	7.43	10.0	0	26	2.14
Week 4 LOCF	18	49.6	15.47	47.5	22	75	3.65	8.8	8.69	6.0	0	34	2.05
Week 8 LOCF	18	51.1	16.57	50.0	22	80	3.91	10.3	9.14	10.0	0	34	2.16
Week 16 LOCF	18	52.2	16.06	52.5	22	80	3.78	11.4	10.93	10.0	0	40	2.58
Week 24 LOCF	18	52.6	16.41	52.5	22	80	3.87	11.8	10.94	10.0	0	40	2.58

	スコア							ベースラインからの変化量					
	被験者数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	標準誤差
Week 32 LOCF	18	52.6	16.22	50.0	22	80	3.82	11.8	11.65	8.0	0	40	2.75
Week 40 LOCF	18	52.6	15.82	50.0	22	80	3.73	11.8	11.77	9.0	0	40	2.78
最終評価時	18	52.2	15.91	50.0	22	80	3.75	11.4	11.67	10.0	0	40	2.75
Risperidone													
長期投与期													
ベースライン	35	42.1	13.88	40.0	20	80	2.35						
Day 1	35	44.5	13.35	41.0	22	80	2.26	2.5	4.66	0.0	0	20	0.79
Week 4	34	50.8	13.89	49.0	29	80	2.38	8.1	9.27	5.0	-10	34	1.59
Week 8	32	52.1	14.33	51.0	30	80	2.53	9.2	9.21	10.0	-5	34	1.63
Week 16	32	53.4	14.27	55.0	30	80	2.52	10.4	10.48	8.0	-5	40	1.85
Week 24	30	52.9	14.96	53.0	30	80	2.73	10.9	11.07	10.0	-7	40	2.02
Week 32	30	53.1	15.04	53.5	30	80	2.75	11.1	11.96	10.0	-10	40	2.18
Week 40	28	53.3	14.80	53.5	30	80	2.80	10.6	12.88	10.0	-20	40	2.43
Week 48	26	52.4	14.66	50.0	30	80	2.88	11.0	10.79	10.0	-5	40	2.12
Week 4 LOCF	35	50.0	14.53	48.0	22	80	2.46	7.9	9.19	5.0	-10	34	1.55
Week 8 LOCF	35	51.4	15.09	50.0	22	80	2.55	9.3	9.67	10.0	-5	34	1.64
Week 16 LOCF	35	52.5	15.10	55.0	22	80	2.55	10.5	10.78	6.0	-5	40	1.82
Week 24 LOCF	35	52.5	15.55	51.0	22	80	2.63	10.4	11.17	10.0	-7	40	1.89
Week 32 LOCF	35	52.7	15.62	52.0	22	80	2.64	10.6	11.94	6.0	-10	40	2.02
Week 40 LOCF	35	52.5	15.37	52.0	22	80	2.60	10.5	13.69	8.0	-20	40	2.31
最終評価時	35	52.7	15.37	50.0	22	80	2.60	10.6	13.61	10.0	-20	40	2.30

PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFCGAS11

表 2.7.3-付録-51 PSQ の頻度分布（長期投与期）；FAS（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
解析対象集団: FAS (長期投与期)	17		18		35	
質問 1						
長期投与期						
Day 1						
大変失望した	2	11.8	0		2	5.7
失望した	4	23.5	0		4	11.4
やや失望した	5	29.4	7	38.9	12	34.3
やや満足した	3	17.6	10	55.6	13	37.1
満足した	3	17.6	1	5.6	4	11.4
大変満足した	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 1						
大変失望した	1	6.3	0		1	2.9
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	3	18.8	5	27.8	8	23.5
やや満足した	7	43.8	8	44.4	15	44.1
満足した	4	25.0	4	22.2	8	23.5
大変満足した	1	6.3	0		1	2.9
合計	16		18		34	
Week 2						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	0		1	2.9
やや失望した	3	17.6	6	35.3	9	26.5
やや満足した	8	47.1	8	47.1	16	47.1
満足した	4	23.5	3	17.6	7	20.6
大変満足した	1	5.9	0		1	2.9
合計	17		17		34	
Week 3						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	8.3	1	6.3	2	7.1
やや失望した	1	8.3	2	12.5	3	10.7
やや満足した	5	41.7	8	50.0	13	46.4
満足した	4	33.3	5	31.3	9	32.1
大変満足した	1	8.3	0		1	3.6
合計	12		16		28	
Week 4						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		0		0	
やや失望した	2	12.5	3	18.8	5	15.6
やや満足した	8	50.0	7	43.8	15	46.9
満足した	4	25.0	6	37.5	10	31.3
大変満足した	2	12.5	0		2	6.3
合計	16		16		32	
Week 8						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	6.3	1	3.1
やや失望した	2	12.5	1	6.3	3	9.4

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
やや満足した	6	37.5	8	50.0	14	43.8
満足した	6	37.5	4	25.0	10	31.3
大変満足した	2	12.5	2	12.5	4	12.5
合計	16		16		32	
Week 12						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	6.3	1	3.1
やや失望した	1	6.3	3	18.8	4	12.5
やや満足した	8	50.0	7	43.8	15	46.9
満足した	5	31.3	3	18.8	8	25.0
大変満足した	2	12.5	2	12.5	4	12.5
合計	16		16		32	
Week 16						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	6.3	1	3.1
やや失望した	2	12.5	1	6.3	3	9.4
やや満足した	7	43.8	11	68.8	18	56.3
満足した	4	25.0	3	18.8	7	21.9
大変満足した	3	18.8	0		3	9.4
合計	16		16		32	
Week 20						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	7.1	1	3.3
やや失望した	2	12.5	2	14.3	4	13.3
やや満足した	6	37.5	6	42.9	12	40.0
満足した	6	37.5	4	28.6	10	33.3
大変満足した	2	12.5	1	7.1	3	10.0
合計	16		14		30	
Week 24						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	6.3	1	7.1	2	6.7
やや失望した	3	18.8	2	14.3	5	16.7
やや満足した	3	18.8	8	57.1	11	36.7
満足した	5	31.3	3	21.4	8	26.7
大変満足した	4	25.0	0		4	13.3
合計	16		14		30	
Week 28						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	6.3	0		1	3.3
やや失望した	3	18.8	2	14.3	5	16.7
やや満足した	4	25.0	6	42.9	10	33.3
満足した	5	31.3	6	42.9	11	36.7
大変満足した	3	18.8	0		3	10.0
合計	16		14		30	
Week 32						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	7.1	1	3.4
やや失望した	2	13.3	1	7.1	3	10.3

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
やや満足した	6	40.0	8	57.1	14	48.3
満足した	4	26.7	4	28.6	8	27.6
大変満足した	3	20.0	0		3	10.3
合計	15		14		29	
Week 36						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		0		0	
やや失望した	2	13.3	2	15.4	4	14.3
やや満足した	7	46.7	7	53.8	14	50.0
満足した	4	26.7	4	30.8	8	28.6
大変満足した	2	13.3	0		2	7.1
合計	15		13		28	
Week 40						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		0		0	
やや失望した	2	13.3	2	15.4	4	14.3
やや満足した	6	40.0	5	38.5	11	39.3
満足した	4	26.7	6	46.2	10	35.7
大変満足した	3	20.0	0		3	10.7
合計	15		13		28	
Week 44						
大変失望した	0		1	8.3	1	3.8
失望した	0		0		0	
やや失望した	0		1	8.3	1	3.8
やや満足した	10	71.4	7	58.3	17	65.4
満足した	2	14.3	3	25.0	5	19.2
大変満足した	2	14.3	0		2	7.7
合計	14		12		26	
Week 48						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	8.3	1	3.8
やや失望した	1	7.1	1	8.3	2	7.7
やや満足した	7	50.0	5	41.7	12	46.2
満足した	3	21.4	5	41.7	8	30.8
大変満足した	3	21.4	0		3	11.5
合計	14		12		26	
Week 1 LOCF						
大変失望した	2	11.8	0		2	5.7
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	3	17.6	5	27.8	8	22.9
やや満足した	7	41.2	8	44.4	15	42.9
満足した	4	23.5	4	22.2	8	22.9
大変満足した	1	5.9	0		1	2.9
合計	17		18		35	
Week 2 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや失望した	3	17.6	6	33.3	9	25.7

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
やや満足した	8	47.1	8	44.4	16	45.7
満足した	4	23.5	3	16.7	7	20.0
大変満足した	1	5.9	0		1	2.9
合計	17		18		35	
Week 3 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや失望した	1	5.9	3	16.7	4	11.4
やや満足した	7	41.2	8	44.4	15	42.9
満足した	6	35.3	6	33.3	12	34.3
大変満足した	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 4 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		0		0	
やや失望した	2	11.8	5	27.8	7	20.0
やや満足した	9	52.9	7	38.9	16	45.7
満足した	4	23.5	6	33.3	10	28.6
大変満足した	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 8 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	2	11.8	3	16.7	5	14.3
やや満足した	7	41.2	8	44.4	15	42.9
満足した	6	35.3	4	22.2	10	28.6
大変満足した	2	11.8	2	11.1	4	11.4
合計	17		18		35	
Week 12 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	1	5.9	5	27.8	6	17.1
やや満足した	9	52.9	7	38.9	16	45.7
満足した	5	29.4	3	16.7	8	22.9
大変満足した	2	11.8	2	11.1	4	11.4
合計	17		18		35	
Week 16 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	2	11.8	3	16.7	5	14.3
やや満足した	8	47.1	11	61.1	19	54.3
満足した	4	23.5	3	16.7	7	20.0
大変満足した	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 20 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	0		1	5.6	1	2.9
やや失望した	2	11.8	5	27.8	7	20.0

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
やや満足した	7	41.2	7	38.9	14	40.0
満足した	6	35.3	4	22.2	10	28.6
大変満足した	2	11.8	1	5.6	3	8.6
合計	17		18		35	
Week 24 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや失望した	3	17.6	5	27.8	8	22.9
やや満足した	4	23.5	9	50.0	13	37.1
満足した	5	29.4	3	16.7	8	22.9
大変満足した	4	23.5	0		4	11.4
合計	17		18		35	
Week 28 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	0		1	2.9
やや失望した	3	17.6	5	27.8	8	22.9
やや満足した	5	29.4	7	38.9	12	34.3
満足した	5	29.4	6	33.3	11	31.4
大変満足した	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 32 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや失望した	2	11.8	4	22.2	6	17.1
やや満足した	7	41.2	9	50.0	16	45.7
満足した	4	23.5	4	22.2	8	22.9
大変満足した	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 36 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	0		1	2.9
やや失望した	2	11.8	5	27.8	7	20.0
やや満足した	8	47.1	9	50.0	17	48.6
満足した	4	23.5	4	22.2	8	22.9
大変満足した	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 40 LOCF						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	0		1	2.9
やや失望した	2	11.8	5	27.8	7	20.0
やや満足した	7	41.2	7	38.9	14	40.0
満足した	4	23.5	6	33.3	10	28.6
大変満足した	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 44 LOCF						
大変失望した	0		1	5.6	1	2.9
失望した	1	5.9	0		1	2.9
やや失望した	1	5.9	4	22.2	5	14.3

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
やや満足した	11	64.7	9	50.0	20	57.1
満足した	2	11.8	4	22.2	6	17.1
大変満足した	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
最終評価時						
大変失望した	0		0		0	
失望した	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや失望した	2	11.8	4	22.2	6	17.1
やや満足した	8	47.1	7	38.9	15	42.9
満足した	3	17.6	6	33.3	9	25.7
大変満足した	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
質問 2						
長期投与期						
Day 1						
全く有益ではない	10	58.8	1	5.6	11	31.4
やや有益である	5	29.4	15	83.3	20	57.1
有益である	2	11.8	2	11.1	4	11.4
大変有益である	0		0		0	
合計	17		18		35	
Week 1						
全く有益ではない	3	18.8	1	5.6	4	11.8
やや有益である	7	43.8	12	66.7	19	55.9
有益である	4	25.0	5	27.8	9	26.5
大変有益である	2	12.5	0		2	5.9
合計	16		18		34	
Week 2						
全く有益ではない	1	5.9	3	17.6	4	11.8
やや有益である	8	47.1	10	58.8	18	52.9
有益である	6	35.3	4	23.5	10	29.4
大変有益である	2	11.8	0		2	5.9
合計	17		17		34	
Week 3						
全く有益ではない	2	16.7	2	12.5	4	14.3
やや有益である	6	50.0	7	43.8	13	46.4
有益である	2	16.7	6	37.5	8	28.6
大変有益である	2	16.7	1	6.3	3	10.7
合計	12		16		28	
Week 4						
全く有益ではない	1	6.3	2	12.5	3	9.4
やや有益である	9	56.3	4	25.0	13	40.6
有益である	3	18.8	9	56.3	12	37.5
大変有益である	3	18.8	1	6.3	4	12.5
合計	16		16		32	
Week 8						
全く有益ではない	2	12.5	1	6.3	3	9.4
やや有益である	7	43.8	4	25.0	11	34.4

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
有益である	4	25.0	9	56.3	13	40.6
大変有益である	3	18.8	2	12.5	5	15.6
合計	16		16		32	
Week 12						
全く有益ではない	1	6.3	2	12.5	3	9.4
やや有益である	6	37.5	9	56.3	15	46.9
有益である	6	37.5	4	25.0	10	31.3
大変有益である	3	18.8	1	6.3	4	12.5
合計	16		16		32	
Week 16						
全く有益ではない	1	6.3	1	6.3	2	6.3
やや有益である	7	43.8	8	50.0	15	46.9
有益である	6	37.5	7	43.8	13	40.6
大変有益である	2	12.5	0		2	6.3
合計	16		16		32	
Week 20						
全く有益ではない	1	6.3	1	7.1	2	6.7
やや有益である	6	37.5	6	42.9	12	40.0
有益である	7	43.8	6	42.9	13	43.3
大変有益である	2	12.5	1	7.1	3	10.0
合計	16		14		30	
Week 24						
全く有益ではない	2	12.5	1	7.1	3	10.0
やや有益である	5	31.3	9	64.3	14	46.7
有益である	6	37.5	4	28.6	10	33.3
大変有益である	3	18.8	0		3	10.0
合計	16		14		30	
Week 28						
全く有益ではない	2	12.5	1	7.1	3	10.0
やや有益である	5	31.3	5	35.7	10	33.3
有益である	5	31.3	8	57.1	13	43.3
大変有益である	4	25.0	0		4	13.3
合計	16		14		30	
Week 32						
全く有益ではない	0		1	7.1	1	3.4
やや有益である	7	46.7	9	64.3	16	55.2
有益である	5	33.3	4	28.6	9	31.0
大変有益である	3	20.0	0		3	10.3
合計	15		14		29	
Week 36						
全く有益ではない	0		0		0	
やや有益である	5	33.3	9	69.2	14	50.0
有益である	7	46.7	4	30.8	11	39.3
大変有益である	3	20.0	0		3	10.7
合計	15		13		28	

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
Week 40						
全く有益ではない	0		0		0	
やや有益である	8	53.3	7	53.8	15	53.6
有益である	4	26.7	6	46.2	10	35.7
大変有益である	3	20.0	0		3	10.7
合計	15		13		28	
Week 44						
全く有益ではない	0		2	16.7	2	7.7
やや有益である	8	57.1	5	41.7	13	50.0
有益である	3	21.4	5	41.7	8	30.8
大変有益である	3	21.4	0		3	11.5
合計	14		12		26	
Week 48						
全く有益ではない	0		1	8.3	1	3.8
やや有益である	7	50.0	5	41.7	12	46.2
有益である	4	28.6	6	50.0	10	38.5
大変有益である	3	21.4	0		3	11.5
合計	14		12		26	
Week 1 LOCF						
全く有益ではない	4	23.5	1	5.6	5	14.3
やや有益である	7	41.2	12	66.7	19	54.3
有益である	4	23.5	5	27.8	9	25.7
大変有益である	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 2 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	3	16.7	4	11.4
やや有益である	8	47.1	11	61.1	19	54.3
有益である	6	35.3	4	22.2	10	28.6
大変有益である	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 3 LOCF						
全く有益ではない	2	11.8	3	16.7	5	14.3
やや有益である	6	35.3	7	38.9	13	37.1
有益である	6	35.3	7	38.9	13	37.1
大変有益である	3	17.6	1	5.6	4	11.4
合計	17		18		35	
Week 4 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	3	16.7	4	11.4
やや有益である	9	52.9	5	27.8	14	40.0
有益である	4	23.5	9	50.0	13	37.1
大変有益である	3	17.6	1	5.6	4	11.4
合計	17		18		35	
Week 8 LOCF						
全く有益ではない	2	11.8	2	11.1	4	11.4
やや有益である	7	41.2	5	27.8	12	34.3
有益である	5	29.4	9	50.0	14	40.0
大変有益である	3	17.6	2	11.1	5	14.3

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
合計	17		18		35	
Week 12 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	3	16.7	4	11.4
やや有益である	6	35.3	10	55.6	16	45.7
有益である	7	41.2	4	22.2	11	31.4
大変有益である	3	17.6	1	5.6	4	11.4
合計	17		18		35	
Week 16 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	2	11.1	3	8.6
やや有益である	7	41.2	9	50.0	16	45.7
有益である	7	41.2	7	38.9	14	40.0
大変有益である	2	11.8	0		2	5.7
合計	17		18		35	
Week 20 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	2	11.1	3	8.6
やや有益である	6	35.3	8	44.4	14	40.0
有益である	8	47.1	7	38.9	15	42.9
大変有益である	2	11.8	1	5.6	3	8.6
合計	17		18		35	
Week 24 LOCF						
全く有益ではない	2	11.8	2	11.1	4	11.4
やや有益である	5	29.4	11	61.1	16	45.7
有益である	7	41.2	5	27.8	12	34.3
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 28 LOCF						
全く有益ではない	2	11.8	2	11.1	4	11.4
やや有益である	5	29.4	7	38.9	12	34.3
有益である	6	35.3	9	50.0	15	42.9
大変有益である	4	23.5	0		4	11.4
合計	17		18		35	
Week 32 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	2	11.1	3	8.6
やや有益である	7	41.2	11	61.1	18	51.4
有益である	6	35.3	5	27.8	11	31.4
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 36 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや有益である	5	29.4	12	66.7	17	48.6
有益である	8	47.1	5	27.8	13	37.1
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 40 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	1	5.6	2	5.7
やや有益である	8	47.1	10	55.6	18	51.4

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
有益である	5	29.4	7	38.9	12	34.3
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
Week 44 LOCF						
全く有益ではない	1	5.9	3	16.7	4	11.4
やや有益である	9	52.9	8	44.4	17	48.6
有益である	4	23.5	7	38.9	11	31.4
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
最終評価時						
全く有益ではない	1	5.9	2	11.1	3	8.6
やや有益である	8	47.1	8	44.4	16	45.7
有益である	5	29.4	8	44.4	13	37.1
大変有益である	3	17.6	0		3	8.6
合計	17		18		35	
質問 3						
長期投与期						
Day 1						
いいえ	5	29.4	0		5	14.3
わからない	7	41.2	14	77.8	21	60.0
はい	5	29.4	4	22.2	9	25.7
合計	17		18		35	
Week 1						
いいえ	1	6.3	0		1	2.9
わからない	10	62.5	12	66.7	22	64.7
はい	5	31.3	6	33.3	11	32.4
合計	16		18		34	
Week 2						
いいえ	0		0		0	
わからない	10	58.8	12	70.6	22	64.7
はい	7	41.2	5	29.4	12	35.3
合計	17		17		34	
Week 3						
いいえ	0		0		0	
わからない	7	58.3	9	56.3	16	57.1
はい	5	41.7	7	43.8	12	42.9
合計	12		16		28	
Week 4						
いいえ	0		0		0	
わからない	9	56.3	9	56.3	18	56.3
はい	7	43.8	7	43.8	14	43.8
合計	16		16		32	
Week 8						
いいえ	0		1	6.3	1	3.1
わからない	7	43.8	7	43.8	14	43.8
はい	9	56.3	8	50.0	17	53.1

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
合計	16		16		32	
Week 12						
いいえ	0		0		0	
わからない	5	31.3	10	62.5	15	46.9
はい	11	68.8	6	37.5	17	53.1
合計	16		16		32	
Week 16						
いいえ	0		1	6.3	1	3.1
わからない	6	37.5	9	56.3	15	46.9
はい	10	62.5	6	37.5	16	50.0
合計	16		16		32	
Week 20						
いいえ	0		1	7.1	1	3.3
わからない	6	37.5	7	50.0	13	43.3
はい	10	62.5	6	42.9	16	53.3
合計	16		14		30	
Week 24						
いいえ	1	6.3	0		1	3.3
わからない	6	37.5	7	50.0	13	43.3
はい	9	56.3	7	50.0	16	53.3
合計	16		14		30	
Week 28						
いいえ	1	6.3	1	7.1	2	6.7
わからない	6	37.5	6	42.9	12	40.0
はい	9	56.3	7	50.0	16	53.3
合計	16		14		30	
Week 32						
いいえ	0		0		0	
わからない	5	33.3	9	64.3	14	48.3
はい	10	66.7	5	35.7	15	51.7
合計	15		14		29	
Week 36						
いいえ	0		0		0	
わからない	6	40.0	9	69.2	15	53.6
はい	9	60.0	4	30.8	13	46.4
合計	15		13		28	
Week 40						
いいえ	0		0		0	
わからない	6	40.0	9	69.2	15	53.6
はい	9	60.0	4	30.8	13	46.4
合計	15		13		28	
Week 44						
いいえ	0		0		0	
わからない	5	35.7	8	66.7	13	50.0
はい	9	64.3	4	33.3	13	50.0
合計	14		12		26	

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
Week 48						
いいえ	0		0		0	
わからない	4	28.6	7	58.3	11	42.3
はい	10	71.4	5	41.7	15	57.7
合計	14		12		26	
Week 1 LOCF						
いいえ	2	11.8	0		2	5.7
わからない	10	58.8	12	66.7	22	62.9
はい	5	29.4	6	33.3	11	31.4
合計	17		18		35	
Week 2 LOCF						
いいえ	0		0		0	
わからない	10	58.8	12	66.7	22	62.9
はい	7	41.2	6	33.3	13	37.1
合計	17		18		35	
Week 3 LOCF						
いいえ	0		0		0	
わからない	9	52.9	11	61.1	20	57.1
はい	8	47.1	7	38.9	15	42.9
合計	17		18		35	
Week 4 LOCF						
いいえ	0		0		0	
わからない	10	58.8	11	61.1	21	60.0
はい	7	41.2	7	38.9	14	40.0
合計	17		18		35	
Week 8 LOCF						
いいえ	0		1	5.6	1	2.9
わからない	8	47.1	9	50.0	17	48.6
はい	9	52.9	8	44.4	17	48.6
合計	17		18		35	
Week 12 LOCF						
いいえ	0		0		0	
わからない	6	35.3	12	66.7	18	51.4
はい	11	64.7	6	33.3	17	48.6
合計	17		18		35	
Week 16 LOCF						
いいえ	0		1	5.6	1	2.9
わからない	7	41.2	11	61.1	18	51.4
はい	10	58.8	6	33.3	16	45.7
合計	17		18		35	
Week 20 LOCF						
いいえ	0		1	5.6	1	2.9
わからない	7	41.2	11	61.1	18	51.4
はい	10	58.8	6	33.3	16	45.7
合計	17		18		35	

	PLA/RIS		RIS/RIS		Risperidone	
	n	%	n	%	n	%
Week 24 LOCF						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	7	41.2	11	61.1	18	51.4
はい	9	52.9	7	38.9	16	45.7
合計	17		18		35	
Week 28 LOCF						
いいえ	1	5.9	1	5.6	2	5.7
わからない	7	41.2	10	55.6	17	48.6
はい	9	52.9	7	38.9	16	45.7
合計	17		18		35	
Week 32 LOCF						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	6	35.3	13	72.2	19	54.3
はい	10	58.8	5	27.8	15	42.9
合計	17		18		35	
Week 36 LOCF						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	7	41.2	13	72.2	20	57.1
はい	9	52.9	5	27.8	14	40.0
合計	17		18		35	
Week 40 LOCF						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	7	41.2	13	72.2	20	57.1
はい	9	52.9	5	27.8	14	40.0
合計	17		18		35	
Week 44 LOCF						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	7	41.2	12	66.7	19	54.3
はい	9	52.9	6	33.3	15	42.9
合計	17		18		35	
最終評価時						
いいえ	1	5.9	0		1	2.9
わからない	6	35.3	11	61.1	17	48.6
はい	10	58.8	7	38.9	17	48.6
合計	17		18		35	

質問 1：総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬について，どのように思われましたか？
質問 2：総合的に判断して，あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬が，お子さんの自閉症治療に対して有益であると思いましたか？
質問 3：あなたは今回お子さんがこの 1 週間に服薬した治験薬を，同様の症状を呈する他の自閉症のお子さん（又はその親や保護者）に対して，推奨できますか？
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　Attachment TEFPSQ11

参考文献

1） Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The Aberrant Behavior Checklist: A Behavior Rating Scale for the Assessment of Treatment Effects. Am J Ment Defic. 1985 Mar;89(5):485-91.

2） Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric Characteristics of the Aberrant Behavior Checklist. Am J Ment Defic. 1985 Mar;89(5):492-502.

3） Aman MG, Singh NN. 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価. 小野善郎 訳. じほう; 2006.

4） Ono Y. Factor validity and reliability for the Aberrant Behavior Checklist-Community in a Japanese population with mental retardation. Res Dev Disabil. 1996 Jul-Aug;17(4):303-9.

5） 榎園 崇, 中川 栄二, 遠藤ゆかり, 永井 盛博, 松田 悠子, 安村 明, ほか. 自閉症スペクトラム障害児における日本語版異常行動チェックリスト（ABC-J）の再検査信頼性の検討. 臨床医薬. 2014 Mar;30(3):271-7.

6） Kato K, Yamada K, Akama F, Saito M, Kimito K, Ohya A, et al. Blonanserin Therapy Improves Irritability in an Autistic Patient. Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics. 2011 Jun;2:9-11.

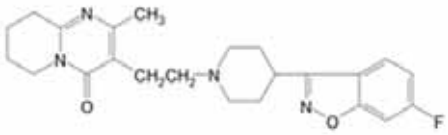
7） 加藤 晃司, 山田 桂吾, 赤間 史明, 齋藤 舞, 木本 啓太郎, 木本 幸佑, ほか. 小児自閉性障害の興奮性に対して aripiprazole が奏効した 2 症例. 臨床精神薬理. 2011 Nov;14(11):1845-50.

8） Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry. 1983 Nov;40(11):1228-31.

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 評価対象試験 4
2.7.4.1.1.2 評価方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 13
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.3.2 併用薬剤 28
2.7.4.2 有害事象 29
2.7.4.2.1 有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 29
2.7.4.2.1.2 死亡 44
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 48
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.7.4.2.1.6 その他の試験の有害事象 55
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 55
2.7.4.3 臨床検査値の評価 55
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 56
2.7.4.4.1 バイタルサイン 56
2.7.4.4.2 体重，身長，体格指数 57
2.7.4.4.3 心電図 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.7.4.5.1 内因性要因 59
2.7.4.5.1.1 年齢別 59
2.7.4.5.1.2 性別 60
2.7.4.5.2 外因性要因 60
2.7.4.5.3 薬物相互作用 60
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 61
2.7.4.5.5 過量投与 62
2.7.4.5.6 薬物乱用 62
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 62
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 62
2.7.4.6 市販後データ 63

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	risperidone		主薬

略号又は略称	名称及び内容
ABC-J	Aberrant behavior checklist-Japanese version，異常行動チェックリスト日本語版
AIMS	Abnormal involuntary movement scale，異常不随意運動評価尺度
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index，体格指数
BUN	Blood urea nitrogen，血中尿素窒素
CCDS	Company core data sheet
CPK	Creatine phospho kinase，クレアチンホスホキナーゼ
DB	Double-blind，二重盲検
DBD	Disruptive behavioral disorders，破壊的行動障害
EIA	Enzyme immunoassay，酵素免疫法
EPS	Extrapyramidal symptom，錐体外路症状
γ-GTP 又は GGT	γ-glutamyltranspeptidase，γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Glycated hemoglobin A1c，グリコヘモグロビン
HDL	High density lipoprotein，高比重リポたん白
HOMA-IR	Homeostasis model assessment estimated insulin resistance，インスリン抵抗性指標
IGF-1	Insulin-like growth factor-1，インスリン様成長因子 1
IGF-BP-3	Insulin-like growth factor binding protein-3，インスリン様成長因子結合タンパク 3 型
IQ	Intelligence quotient，知能指数
ITT	Intent-to-treat
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein，低比重リポたん白
MCH	Mean corpuscular hemoglobin，平均赤血球色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration，平均赤血球色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume，平均赤血球容積
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities，医薬品規制用語集
OD	Orally-disintegrating，口腔内崩壊
OL	Open-label，非盲検
PBRER/PSUR	Periodic benefit risk evaluation report/periodic safety update report
PDD	Pervasive developmental disorders，広汎性発達障害
PLA	Placebo，プラセボ
PT	Preferred term，基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate，心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using formula of Bazett，Bazett 補正法による QT 補正間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using formula of Fridericia，Fridericia 補正法による QT 補正間隔
QTcLD	Linear-derived QT interval correction formula，線形回帰に基づく補正法による QT 補正間隔

略号又は略称	名称及び内容
QTlc 又は QTcL	QT interval corrected for heart rate using formula of Sagie，Sagie 補正法による QT 補正間隔
RIS	Risperidone，リスペリドン
RWD 期	Randomized withdrawal phase，二重盲検治療中止期
SARS	Simpson-angus rating scale，Simpson-angus 評価尺度
SD	Standard deviation，標準偏差
SOC	System organ class，器官別大分類
TEAEs	Treatment-emergent adverse events
TSH	Thyroid-stimulating hormone，甲状腺刺激ホルモン

2.7.4 臨床的安全性

自閉性障害の易刺激性を有する日本人の小児及び青年でのリスペリドン（以下，文中は「本剤」，表中は「リスペリドン」又は「Risperidone」とした。）の有効性及び安全性評価を目的として，プラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験（RIS-AUT-JPN-01 試験，以下 JPN-01 試験）を実施した。本剤は，国内で成人の統合失調症の治療薬として，また，世界各国で統合失調症をはじめとする精神疾患の治療薬として承認を取得し，幅広く臨床使用されている。また，自閉性障害に伴う易刺激性を有する小児及び青年に対して米国で 2003 年に追加効能を取得しており，欧州では小児及び青年における行為障害及びその他の破壊的行動障害（Disruptive behavioral disorders，DBD）の追加効能を取得している。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 評価対象試験

2.7.4 臨床的安全性（以下，本項）の試験結果に関する記載は，主に自閉性障害の小児及び青年を対象とした 5 試験（国内 JPN-01 試験及び海外 4 試験）の安全性データを基に，本剤の安全性を 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況以降の臨床試験成績を短期安全性と長期安全性に分けて示す。本剤の短期安全性評価に用いた試験は，国内 JPN-01 試験（二重盲検期），海外 RIS-USA-150 Part 1 試験（以下，USA-150 Part 1 試験），RIS-CAN-23 試験（以下，CAN-23 試験）及び RIS-AUT-4002 試験（以下，AUT-4002 試験）（二重盲検期），長期安全性評価に用いた試験は，国内 JPN-01 試験（長期投与期），海外 RIS-USA-150 Part 2 試験（以下，USA-150 Part 2 試験）及び AUT-4002 試験（非盲検期）とした。なお，これら 5 試験の対象疾患は，自閉性障害が 4 試験，自閉性障害及びその他の広汎性発達障害（Pervasive developmental disorders，PDD）が 1 試験であった。更に，自閉性障害の小児及び青年を対象とした海外臨床試験の本剤投与期間はいずれも 1 年未満であることから，本剤の長期安全性評価のために，DBD を有する小児及び青年を対象とした RIS-INT-41 試験（以下，INT-41 試験）及び RIS-INT-84 試験（以下，INT-84 試験）の 52 週時までの安全性の結果も用いた（2.7.4.2.1.1(4)b)項）。また，その他の臨床試験の安全性として，海外 RIS-BEL-21 試験（以下，BEL-21 試験），RIS-BEL-22 試験（以下，BEL-22 試験）及び RIS-USA-150 Part 3 試験（以下，USA-150 Part 3 試験）で認められた有害事象について 2.7.4.2.1.6 項に要約した。

各試験の試験デザイン及び用法・用量の概略を以下に示す。

(1) 国内試験

JPN-01 試験の概略を表 2.7.4-1 に示す。本試験は，国内で実施した自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年を対象とする第 III 相試験で，二重盲検期と非盲検長期投与期で構成された。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた国内試験の概略

試験 （資料番号）	試験デザイン及び用法・用量	被験者数 [a] （投与例数）
第 III 相有効性及び安全性試験		
JPN-01 試験 （評価資料： 5.3.5.1.1）	自閉性障害患者（5 歳以上 18 歳未満）を対象としたランダム化，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量，多施設共同試験及び継続して実施する 48 週間，非盲検，可変用量，長期投与試験 二重盲検期 可変用量の本剤 0.25 - 3.0 mg/日を，体重に基づいて投与した。 20 kg 未満：0.25 - 1.0 mg/日 20 kg 以上：0.5 - 2.5 mg/日 45 kg 以上：0.5 - 3.0 mg/日 長期投与期 可変用量の本剤 0.25 - 3.0 mg/日を，体重に基づいて投与した。 20 kg 未満：0.25 - 1.0 mg/日 20 kg 以上：0.5 - 2.5 mg/日 45 kg 以上：0.5 - 3.0 mg/日	二重盲検期 合計 39 例 （プラセボ群 18 例， RIS 群 21 例） 長期投与期 合計 35 例 （プラセボ/RIS 群 17 例， RIS/RIS 群 18 例）

a 治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者。
RIS：リスペリドン

(2) 海外試験

安全性評価に用いた海外試験の概略を表 2.7.4-2 に示す。

① 自閉性障害を有する小児及び青年を対象とする臨床試験

- USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験は，いずれも第 III 相試験であり，本剤の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照二重盲検比較試験であった。なお，CAN-23 試験では自閉性障害及びその他の PDD を対象としたが，約 70%は自閉性障害患者であった。
- USA-150 Part 2/3 試験は USA-150 Part 1 試験の継続試験であり，本剤の安全性及び長期の有効性を確認し，再燃率を評価する試験であった。Part 2（非盲検期）へ登録可能な被験者は，Part 1 終了時点でのリスペリドンレスポンダー，又は Part 1 のプラセボノンレスポンダーで 8 週間の非盲検リスペリドン投与期に組み入れられ，この期間中のリスペリドンレスポンダーとした。Part 2（非盲検期）を完了したリスペリドンレスポンダーを，更に 8 週間の二重盲検治療中止期（Randomized withdrawal phase，RWD 期）（Part 3）に登録可能とした。Part 3（RWD 期）では被験者を本剤の継続群又はプラセボに切替え群のいずれかにランダム化し，再燃率を評価した。
- AUT-4002 試験は第 IV 相試験であり，二重盲検期と非盲検期で構成された。二重盲検期では本剤 2 用量の有効性を評価し，非盲検期では，本剤の長期投与時の安全性及び持続効果を検討した。

・ BEL-22 試験は本剤投与時の有効性，忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性を評価する非盲検，パイロット第 II 相試験であった。

・ BEL-21 試験は本剤を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価する第 II 相試験であった。

② DBD を有する小児及び青年を対象とする臨床試験

・ INT-41 試験は RIS-CAN-19 試験（以下，CAN-19 試験）の非盲検継続試験であった。CAN-19 試験は，軽度，中等度又は境界知能の精神遅滞を伴う 5 歳以上 12 歳以下の小児及び青年の行為障害及び DBD 患者を対象とした二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であった。INT-41 試験には，CAN-19 試験に参加していない新たな被験者の組入れも可能であった。

・ INT-84 試験は RIS-INT-79 試験（以下，INT-79 試験）の非盲検継続試験であった。INT-79 試験は，行為障害及びその他の DBD の小児及び青年患者を対象とした二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であった。

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた海外試験の概略

試験 （資料番号）	試験デザイン及び用法・用量	被験者数 [a] （投与例数）
第 III 相有効性及び安全性試験		
USA-150 Part 1 試験 （参考資料：5.3.5.1.2）	自閉性障害を有する小児及び青年（5 歳～17 歳 2 カ月）を対象とした 8 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験 可変用量の本剤 0.5 - 3.5 mg/日を体重に基づいて投与し，プラセボと比較した。 45 kg 未満：0.5 - 2.5 mg/日 （15 - 20 kg：開始用量 0.25 mg/日） 45 kg 以上：0.5 - 3.5 mg/日	合計 101 例 （プラセボ群 52 例，RIS 群 49 例）
USA-150 Part 2/3 試験 （参考資料：5.3.5.1.3）	**Part 2** Part 1 のリスペリドンレスポンダー及び Part 1 のプラセボノンレスポンダーで 8 週間の非盲検リスペリドン投与期のリスペリドンレスポンダーでの 4 カ月，非盲検継続投与試験 可変用量の本剤 0.5 - 3.5 mg/日を体重に基づいて投与した。 本剤の 1 日最大用量は，体重 45 kg 未満の被験者では 4 mg/日，体重 45 kg 以上の被験者では 6 mg/日とした。	合計 63 例 （リスペリドンレスポンダー30 例，プラセボノンレスポンダー33 例）

試験 （資料番号）	試験デザイン及び用法・用量	被験者数 [a] （投与例数）
	Part 3 Part 2 から継続して実施する 8 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，治療中止試験 被験者を以下の投与群にランダム化した： ・ プラセボ（本剤を Part 2 終了時の用量から減量し，3 週間でプラセボに切り替え，その後プラセボを 5 週間投与） ・ 本剤（Part 2 終了時 と同じ用量を 8 週間投与） 可変用量の本剤 0.5 - 3.5 mg/日を体重に基づいて投与した。 本剤の 1 日最大用量は，体重 45 kg 未満の被験者では 4 mg/日，体重 45 kg 以上の被験者では 6 mg/日とした。	合計 39 例 （プラセボ群 20 例，RIS 群 19 例）
CAN-23 試験 （参考資料：5.3.5.1.4）	自閉性障害又はその他の PDD を有する小児（5～12 歳）を対象とした 8 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験 可変用量の本剤 0.01 - 0.06 mg/kg/日を投与し，プラセボと比較した。	合計 79 例 （自閉性障害 55 例，その他の PDD 24 例） （プラセボ群 39 例，RIS 群 40 例）
二重盲検，プラセボ対照試験及び継続して実施する長期投与，非盲検，第 IV 相試験		
AUT-4002 試験 （参考資料：5.3.5.1.5）	自閉性障害を有する 5～17 歳の被験者を対象とした前向き，ランダム化，6 週間，二重盲検，プラセボ対照，固定用量，多施設共同試験，及び継続して実施する 6 カ月間（26 週間），可変用量，非盲検継続試験 二重盲検期 固定用量の本剤を体重に基づいて投与し，プラセボと比較した。 20 kg 以上 45 kg 未満： 低用量 RIS 群 0.125 mg/日 （開始用量 0.05 mg/日） 高用量 RIS 群 1.25 mg/日 （開始用量 0.5 mg/日） 45 kg 以上： 低用量 RIS 群 0.175 mg/日 （開始用量 0.075 mg/日） 高用量 RIS 群 1.75 mg/日 （開始用量 0.75 mg/日） 非盲検期 可変用量の本剤 0.125 - 1.75 mg/日を体重に基づいて投与した。 20 kg 以上 45 kg 未満：0.125 - 1.25 mg/日 45 kg 以上：0.175 - 1.75 mg/日	二重盲検期 合計 96 例 （プラセボ群 35 例，低用量 RIS 群 30 例，高用量 RIS 群 31 例） 非盲検期 合計 79 例 （プラセボ/RIS 群 30 例，低用量 RIS/RIS 群 24 例，高用量 RIS/RIS 群 25 例）

試験 （資料番号）	試験デザイン及び用法・用量	被験者数 [a] （投与例数）
非盲検第 II 相パイロット試験		
BEL-22 試験 （参考資料： 5.3.5.2.1）	自閉性障害を有する小児（3～12 歳）を対象とした 4 週間，非盲検試験 可変用量の本剤 0.01 - 0.12 mg/kg/日を投与した。	合計 7 例 （本剤投与：7 例）
薬物動態試験		
BEL-21 試験 （参考資料： 5.3.3.2.2）	自閉性障害を有する小児（3～12 歳）を対象とした本剤 0.015 又は 0.03 mg/kg の単回投与試験	合計 6 例 （本剤投与：6 例）
DBD を有する小児及び青年を対象とした第 III 相，副次的，長期投与試験		
INT-41 試験 （参考資料： 5.3.5.4.1）	軽度，中等度又は境界知能の精神遅滞を伴う小児及び青年（5～14 歳）の行為障害又はその他の DBD 患者を対象とした CAN-19 試験 [b] の 1 年間，非盲検，多施設共同継続投与試験（23 例）及びサポーティブ試験（481 例）であった。 本剤 0.02 - 0.06 mg/kg/日	合計 504 例 （プラセボ/RIS 群 13 例，RIS/RIS 群 10 例，RIS 群 [c] 481 例）
INT-84 試験 （参考資料： 5.3.5.4.2）	行為障害又はその他の DBD を有する小児及び青年（5～17 歳）を対象とした INT-79 試験 [d] の 1 年間，非盲検継続投与試験であり，本剤の長期安全性を評価した。 本剤 0.02 - 0.06 mg/kg/日	合計 232 例 （プラセボ/RIS 群 117 例，RIS/RIS 群 115 例）

a 治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者。
b 軽度，中等度又は境界知能の精神遅滞を伴う小児及び青年（5～12 歳）の行為障害又はその他の DBD 患者を対象とした 6 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験。
c 他の試験で最初に二重盲検によって本剤の投与を受けずに INT-41 試験に組み入れられ，本剤を非盲検で投与されたすべての被験者。
d 行為障害及びその他の DBD を有する小児及び青年（5～17 歳）を対象とし，6 カ月間のランダム化治療中止デザインを用いた長期投与，再発予防試験。

本項では安全性のデータを以下の短期安全性と長期安全性にわけて示す。

＜短期安全性＞

・ 国内試験（合計 39 例）：JPN-01 試験（二重盲検期）の解析結果を投与群別［プラセボ群（n=18），RIS 群（n=21）］に示す。安全性解析対象集団は，ランダム化され，二重盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。

・ 海外試験（合計 276 例）：USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の 8 週間の二重盲検期のデータ，並びに AUT-4002 試験（二重盲検期）の 6 週間の二重盲検期のデータを併合し，海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データとして示す。解析結果を 3 群別［プラセボ群（n=126），RIS 群（n=120），RIS 0.125/0.175 mg 群（以下，低用量 RIS 群）（n=30）］に示す。RIS 群には USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の RIS 群のデータ，並びに AUT-4002 試験（二重盲検期）の高用量 RIS 群の併合データを示し，低用量 RIS 群には AUT-4002 試験の低用量 RIS 群のデータを示す。なお，本項での本剤の短期安全性は，プラセボ群と RIS 群の結果に基づいて評価し，低用量 RIS 群の結果は表中のみに示した。併合解析

の安全性解析対象集団は，ランダム化後に治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。

＜長期安全性＞

・ 国内試験（合計 35 例）：JPN-01 試験（長期投与期）の解析結果を，二重盲検期の投与薬剤別，すなわち，二重盲検期でプラセボを投与され長期投与期で本剤を投与された被験者群［プラセボ/RIS 群（n=17）］，二重盲検期及び長期投与期でともに本剤を投与された被験者群［RIS/RIS 群（n=18）］及び両群の合計［全 RIS 群（n=35）］で示す。安全性の解析対象集団は，長期投与期に登録され，長期投与期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。

・ 海外試験（合計 149 例）：USA-150 試験の非盲検リスペリドン投与期の 8 週間及び Part 2（非盲検期）の 4 カ月間のデータ並びに AUT-4002 試験（非盲検期）の 6 カ月間（26 週間）のデータを併合し，海外長期投与 2 試験の併合データとして示す。解析結果を，二重盲検期の投与薬剤別，すなわち，二重盲検期でプラセボを投与され長期投与期で本剤を投与された被験者群［プラセボ/RIS 群（n=67）］，二重盲検期及び長期投与期でともに本剤を投与された被験者群［RIS/RIS 群（n=82）］及び両群の合計［全 RIS 群（n=149）］で示す。併合解析の安全性解析対象集団は，AUT-4002 試験（非盲検期）に治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者，並びに USA-150 Part 2 試験の 8 週間の非盲検リスペリドン投与期に治験薬を 1 度以上服薬したが Part 2（非盲検期）に移行しなかったすべての被験者，及び Part 2（非盲検期）に治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。

・ 海外試験（その他）：INT-41 試験の 504 例及び INT-84 試験の 232 例での発現時期別有害事象の結果を試験ごとに示す。また，BEL-21 試験，BEL-22 試験及び USA-150 Part 3 試験で認められた有害事象について要約する。

2.7.4.1.1.2 評価方法

安全性評価に用いた項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，身長及び体格指数（Body mass index，BMI），並びに心電図とした。すべての検討項目について，投与群内又は投与群間の統計学的比較は実施しなかった。有害事象の収集方法について，USA-150 Part 1 試験及び USA-150 Part 2/3 試験では自発報告に加え，「Side Effects Review Form（表 2.7.4-付録-1）」を用いて有害事象を収集した。

(1) 有害事象

有害事象の集計は，有害事象が発現した被験者数及び発現割合を医薬品規制用語集（Medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）の基本語（Preferred term，PT）及び器官別大分類（System organ class，SOC）別に集計した。集計に使用した MedDRA の version は，国内試験及び海外試験ともに version 17.0 であった。

以下に有害事象の集計の概略を示す。

・ 有害事象の定義

＜国内試験＞
二重盲検期では，二重盲検期に発現した有害事象及び長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した有害事象とした。長期投与期では，長期投与期に発現した有害事象及び長期投与期に移行した被験者の後観察期に発現した有害事象とした。
＜海外試験＞
治験薬の初回投与から最終投与の 4 日後までに発現したすべての有害事象とした。

・ 重篤な有害事象

＜国内試験＞
二重盲検期では，二重盲検期に発現した重篤な有害事象及び長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した重篤な有害事象とした。長期投与期では，長期投与期に発現した重篤な有害事象及び長期投与期に移行した被験者の後観察期に発現した重篤な有害事象とした。
＜海外試験＞
治験薬の初回投与から最終投与の 30 日後までに発現したすべての重篤な有害事象とした。

・ 重症度別の有害事象

＜国内試験及び海外試験＞
治験担当医師が評価した有害事象の重症度を，軽度，中等度，高度に分類し集計した。重症度が不明の場合は，不明として集計した。

・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

＜国内試験＞
治験担当医師が有害事象の因果関係を関連なし，多分なし，可能性小，可能性大，ほぼ確実のいずれかに判定した。このうち，可能性小，可能性大又はほぼ確実と判定した有害事象を因果関係が否定できない有害事象として集計した。
＜海外試験＞
治験担当医師が有害事象の因果関係を None，Doubtful，Possible，Probable，Very likely のいずれかに判定した。このうち，Possible，Probable 又は Very likely と判定した有害事象を因果関係が否定できない有害事象として集計した。

・ 発現時期別の有害事象

＜国内試験＞
期間中に発現した有害事象を，二重盲検期は投与開始から 1 週間間隔，長期投与期は 3 カ月間間隔で集計した。

＜海外試験＞
期間中に発現した有害事象を，二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データは投与開始から 2 週間間隔，長期投与 2 試験の併合データは 3 カ月間間隔で集計した。

＜国内試験及び海外試験＞
各時期の有害事象の発現割合は，当該時期に試験を継続していた被験者数を分母とし，有害事象が発現した被験者数を分子として算出した。

・ 最頻用量（mg/日）別の有害事象（国内試験のみで実施）

＜国内試験＞
本剤の最頻用量が 0 mg，0 mg 超 2 mg 未満，2 mg 以上の区分で集計した。

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象

＜国内試験及び海外試験＞
治験薬に対する処置が「中止」の有害事象とした。

・ 器官別又は症候群別有害事象

＜国内試験及び海外試験＞
特定の器官又は症候群に関する安全性を器官別又は症候群別有害事象として評価した。集計対象とした有害事象（MedDRA PT）の一覧を表 2.7.4-付録-2 に示す。

(2) 臨床検査値

以下の臨床検査項目について，ベースライン及び各評価時の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。なお，国内試験の長期投与期のベースラインは，特記しない限り，プラセボ/RIS 群の被験者は長期投与期の治験薬服薬の直前，RIS/RIS 群の被験者は二重盲検期の治験薬服薬の直前とした。

＜国内試験＞

・ 血液学的検査

ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，赤血球数，網状赤血球，白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）

・ 血液生化学検査

ナトリウム，カリウム，クロール，重炭酸塩，カルシウム，リン，血中尿素窒素（Blood urea nitrogen，BUN），クレアチニン，血糖，グリコヘモグロビン（Glycated hemoglobin A1c，HbA1c），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Asparate aminotransferase，AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase，ALT），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltranspeptidase，γ-GTP），アルカリホスファターゼ，クレアチンホスホキナーゼ（Creatine phospho kinase，CPK），乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase，LDH），尿酸，アルブミン，総たん白，総ビリルビン，総コレステロール，高比重リポたん白（High density lipoprotein，HDL）コレステロール，低比重リポたん白（Low density lipoprotein，LDL）コレステロール，トリグリセリド，プロラクチン

・ 尿検査

比重，pH

＜海外試験＞

・ 血液学的検査

ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，赤血球数，網状赤血球，平均赤血球色素量（Mean corpuscular hemoglobin，MCH），平均赤血球色素濃度（Mean corpuscular hemoglobin concentration，MCHC），平均赤血球容積（Mean corpuscular volume，MCV），白血球数，白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）

・ 血液生化学検査

アルブミン，アルカリホスファターゼ，ALT，AST，重炭酸塩，BUN，カルシウム，クロール，コレステロール，CPK，クレアチニン，直接ビリルビン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltranspeptidase，GGT），血糖，HDL，インスリン抵抗性指標（Homeostasis model assessment estimated insulin resistance，HOMA-IR），インスリン様成長因子結合タンパク 3 型（Insulin-like growth factor binding protein-3，IGF-BP-3）［酵素免疫法（Enzyme immunoassay，EIA）］，インスリン，インスリン様成長因子 1（Insulin-like growth factor-1，IGF-1）（EIA），LDH，LDL，リン，カリウム，プロラクチン，ナトリウム，サイロキシン，総ビリルビン，総たん白，トリグリセリド，甲状腺刺激ホルモン（Thyroid-stimulating hormone，TSH），尿酸

・ 尿検査

比重

(3) バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数について，ベースライン及び各評価時の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) 体重，身長，体格指数（BMI）

体重，身長及び BMI について，ベースライン及び各評価時の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(5) 心電図

以下の心電図パラメータについて，ベースライン及び各評価時の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

＜国内試験＞

心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，QT 間隔，以下の補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate，QTc）［Bazett 補正法（QTcB），Fridericia 補正法（QTcF），線形回帰法に基づく補正法（QTcLD），Sagie 補正法（QTlc）］

＜海外試験＞

心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，以下の補正法を用いた QTc［Bazett 補正法（QTcB），Fridericia 補正法（QTcF），線形回帰法に基づく補正法（QTcLD），Sagie 補正法（QTcL）］

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期にランダム化された被験者での中止被験者数及び中止理由を表 2.7.4-3 に示す。

二重盲検期では 39 例がプラセボ群（18 例）又は RIS 群（21 例）にランダム化された。二重盲検期中に中止した被験者はプラセボ群 7 例（38.9%），RIS 群 3 例（14.3%）であった。有害事象のために中止した被験者はなかった。

表 2.7.4-3 中止被験者数及び中止理由（二重盲検期）；ランダム化された被験者（JPN-01 試験）

	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)
解析対象集団：ランダム化された被験者	18	21
治験薬服薬前に中止した被験者	0	0
二重盲検期を中止した被験者	7 (38.9%)	3 (14.3%)
同意の撤回	0	2 (9.5%)
効果不十分	7 (38.9%)	1 (4.8%)
二重盲検期を完了した被験者	11 (61.1%)	18 (85.7%)

参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 7

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの中止被験者数及び中止理由を表 2.7.4-4 に示す。

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験では 276 例のうちプラセボ群にランダム化された被験者は 126 例，RIS 群にランダム化された被験者は 120 例であった。二重盲検期を中止した被験者はプラセボ群 31 例（25%），RIS 群 11 例（9%）であり，このうち有害事象のために中止した被験者はプラセボ群 2 例（2%），RIS 群 3 例（3%）であった。

表 2.7.4-4 中止被験者数及び中止理由；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

Term. Type Term. Reason	Placebo (N=126) n (%)	Risperidone (N=120) n (%)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30) n (%)
Completed	95 (75)	109 (91)	25 (83)
Discontinued	31 (25)	11 (9)	5 (17)
Insufficient Response	20 (16)	3 (3)	1 (3)
Subject Withdrew Consent	4 (3)	3 (3)	1 (3)
Adverse Event	2 (2)	3 (3)	0
Subject Lost to Follow-Up	2 (2)	1 (1)	1 (3)
Subject Non-Compliant	2 (2)	0	0
Subject Ineligible to Continue the Trial	1 (1)	0	0
Other	0	1 (1)	2 (7)

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
The following studies are pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002 (Double-blind, DB).

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の治験薬を投与された被験者での中止被験者数及び中止理由を表 2.7.4-5 に示す。

長期投与期への同意を取得した被験者は 37 例であった。このうち長期投与期の治験薬投与前に 2 例が中止したことより，長期投与期の治験薬を投与された被験者は 35 例であった。長期投与期中に中止した被験者は 9 例（25.7%）であり，このうち有害事象のために中止した被験者は 1 例（2.9%）であった。

表 2.7.4-5 中止被験者数及び中止理由（長期投与期）；投与された被験者（長期投与期）
（JPN-01 試験）

	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
解析対象集団: 投与された被験者 (長期投与期)	17	18	35
長期投与期を中止した被験者	3 (17.6%)	6 (33.3%)	9 (25.7%)
安全上の理由（有害事象等）	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
効果不十分	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)
7 日以上連続で治験薬を休薬	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)
試験開始後に対象被験者として不適格であることが判明	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
その他	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
長期投与期を完了した被験者	14 (82.4%)	12 (66.7%)	26 (74.3%)

PLA：プラセボ
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 14

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの中止被験者数及び中止理由を表 2.7.4-6 に示す。

海外長期投与 2 試験の安全性解析対象は 149 例であった。長期投与期を中止した被験者は 44 例（30%）であり，このうち有害事象のために中止した被験者は 7 例（5%）であった。

表 2.7.4-6 中止被験者数及び中止理由；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

Term. Type Term. Reason	PLA/RIS (N=67) n (%)	RIS/RIS (N=82) n (%)	Risperidone (N=149) n (%)
Completed	44 (66)	61 (74)	105 (70)
Discontinued	23 (34)	21 (26)	44 (30)
Insufficient Response	5 (7)	6 (7)	11 (7)
Subject Withdrew Consent	5 (7)	6 (7)	11 (7)
Adverse Event	5 (7)	2 (2)	7 (5)
Subject Lost to Follow-Up	4 (6)	2 (2)	6 (4)
Subject Non-Compliant	2 (3)	2 (2)	4 (3)
Subject Ineligible to Continue the Trial	0	1 (1)	1 (1)
Subject Relapsed	1 (1)	0	1 (1)
Other	1 (1)	2 (2)	3 (2)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
The following studies are pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002 (Open-label, OL).

2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での治験薬の服薬用量（mg/kg/日），服薬期間及び服薬用量（mg/日）をそれぞれ表 2.7.4-7，表 2.7.4-8 及び表 2.7.4-9 に示す。

二重盲検期に本剤を 1 回以上服薬した被験者は 21 例であった。本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.054 mg/kg/日（0.02～0.09 mg/kg/日）であり，最頻用量（mg/日）の中央値（最小値～最大値）は 2.000 mg/日（0.25～3.00 mg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群 56.5 日間（28～60 日間），RIS 群 57.0 日間（12～63 日間）であった。

表 2.7.4-7 服薬用量（mg/kg/日）（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団：安全性解析対象集団（二重盲検期）	18	21
平均用量（mg/kg/day）		
被験者数	18	21
平均値（標準偏差）	0.063 (0.0234)	0.049 (0.0166)
中央値	0.063	0.048
最小値；最大値	0.01; 0.09	0.02; 0.07
最頻用量（mg/kg/day）		
被験者数	18	21
平均値（標準偏差）	0.076 (0.0314)	0.058 (0.0214)
中央値	0.067	0.054
最小値；最大値	0.01; 0.12	0.02; 0.09

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 12

表 2.7.4-8 服薬期間（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団：安全性解析対象集団（二重盲検期）	18	21
服薬期間（日）	18	21
被験者数		
分類，被験者数（%）		
<= 14	0	1 (4.8%)
15 - 28	2 (11.1%)	1 (4.8%)
29 - 42	5 (27.8%)	0
43 - 56	2 (11.1%)	7 (33.3%)
> 56	9 (50.0%)	12 (57.1%)
平均値（標準偏差）	46.2 (14.13)	53.3 (12.02)
中央値	56.5	57.0
最小値；最大値	28; 60	12; 63

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 10

表 2.7.4-9 服薬用量（mg/日）（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

		プラセボ	リスペリドン
解析対象集団：安全性解析対象集団（二重盲検期）		18	21
平均用量（mg/day）			
	被験者数	18	21
	平均値（標準偏差）	0.000 (0.0000)	1.569 (0.5064)
	中央値	0.000	1.627
	最小値；最大値	0.00; 0.00	0.27; 2.31
最頻用量（mg/day）			
	被験者数	18	21
	平均値（標準偏差）	0.000 (0.0000)	1.869 (0.6965)
	中央値	0.000	2.000
	最小値；最大値	0.00; 0.00	0.25; 3.00

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 11

b)　海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの治験薬の服薬期間及び服薬用量（mg/kg/日）を表 2.7.4-10 に示す。

二重盲検期に本剤を 1 回以上服薬した RIS 群の被験者は 120 例であった。RIS 群の本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.050 mg/kg/日（0.01～0.12 mg/kg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）はプラセボ群 54.0 日間（2～64 日間），RIS 群 56.0 日間（2～72 日間）であった。

表 2.7.4-10 服薬期間及び服薬用量（mg/kg/日）；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

	----- Placebo ---- (N=126)	--- Risperidone -- (N=120)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30)
Total duration, days			
N	126	120	30
Category, n (%)			
≤ 14	6 (4.8)	3 (2.5)	2 (6.7)
15 - 28	12 (9.5)	3 (2.5)	2 (6.7)
29 - 42	19 (15.1)	8 (6.7)	9 (30.0)
43 - 56	64 (50.8)	64 (53.3)	17 (56.7)
> 56	25 (19.8)	42 (35.0)	0
Mean (SD)	46.0 (14.44)	51.3 (11.64)	40.4 (10.48)
Median	54.0	56.0	43.0
Range	(2;64)	(2;72)	(7;51)
Total Exposure (subject years)	15.9	16.9	3.3
Mean dose (including days off drug)			
N	125	118	27
Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.044 (0.0172)	0.003 (0.0012)
Median	0.000	0.045	0.003
Range	(0.00;0.00)	(0.01;0.10)	(0.00;0.01)
Mode dose (including days off drug)			
N	125	117	27
Mean (SD)	0.000 (0.0000)	0.050 (0.0216)	0.004 (0.0012)
Median	0.000	0.050	0.003
Range	(0.00;0.00)	(0.01;0.12)	(0.00;0.01)

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002(DB).
SD: Standard deviation

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での治験薬の服薬用量（mg/kg/日），服薬期間及び服薬用量（mg/日）をそれぞれ表 2.7.4-11，表 2.7.4-12 及び表 2.7.4-13 に示す。

長期投与期に本剤を 1 回以上服薬した被験者は 35 例であった。全 RIS 群での本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.044 mg/kg/日（0.01～0.11 mg/kg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）は 336.0 日間（15～344 日間）であった。

表 2.7.4-11 服薬用量（mg/kg/日）（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
平均用量 (mg/kg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	0.049 (0.0226)	0.045 (0.0219)	0.047 (0.0219)
中央値	0.037	0.040	0.039
最小値; 最大値	0.02; 0.09	0.01; 0.10	0.01; 0.10
最頻用量 (mg/kg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	0.049 (0.0222)	0.048 (0.0235)	0.048 (0.0225)
中央値	0.046	0.043	0.044
最小値; 最大値	0.02; 0.10	0.01; 0.11	0.01; 0.11

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 19

表 2.7.4-12 服薬期間（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
服薬期間 (日)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
- Week 12	1 (5.9%)	3 (16.7%)	4 (11.4%)
Week 13 - 24	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Week 25 - 36	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
Week 37 - 48	8 (47.1%)	5 (27.8%)	13 (37.1%)
Week 49 -	7 (41.2%)	8 (44.4%)	15 (42.9%)
平均値 (標準偏差)	305.3 (83.04)	266.1 (119.54)	285.1 (103.86)
中央値	336.0	336.0	336.0
最小値; 最大値	15; 344	21; 344	15; 344

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1 JPN-01 試験 治験総括報告書 表 17

表 2.7.4-13 服薬用量（mg/日）（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
平均用量 (mg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	1.483 (0.5804)	1.602 (0.7086)	1.544 (0.6428)
中央値	1.385	1.433	1.412
最小値; 最大値	0.58; 2.42	0.52; 2.81	0.52; 2.81
最頻用量 (mg/day)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	1.529 (0.6488)	1.694 (0.8069)	1.614 (0.7285)
中央値	1.500	1.500	1.500
最小値; 最大値	0.50; 2.50	0.50; 3.00	0.50; 3.00

最終服薬日までの未服薬期間を含めて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 18

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの治験薬の服薬期間及び服薬用量（mg/kg/日）を表 2.7.4-14 に示す。

長期投与期に本剤を 1 回以上服薬した被験者は 149 例であった。全 RIS 群での本剤の最頻用量（mg/kg/日）の中央値（最小値～最大値）は 0.033 mg/kg/日（0.00～0.15 mg/kg/日）であった。服薬期間の中央値（最小値～最大値）は 169.0 日間（5～205 日間）であった。

表 2.7.4-14 服薬期間及び服薬用量（mg/kg/日）；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

	--- PLA/RIS --- (N=67)	--- RIS/RIS --- (N=82)	- Risperidone - (N=149)
Total duration, days			
N	67	82	149
Category, n (%)			
≤ 3 months	12 (17.9)	9 (11.0)	21 (14.1)
4-6 months	35 (52.2)	41 (50.0)	76 (51.0)
7-9 months	20 (29.9)	32 (39.0)	52 (34.9)
Mean (SD)	144.0 (58.07)	140.1 (48.31)	141.9 (52.77)
Median	169.0	144.0	169.0
Range	(5;205)	(14;201)	(5;205)
Total Exposure (subject years)	26.4	31.5	57.9
Mean dose (including days off drug)			
N	67	82	149
Mean (SD)	0.034 (0.0239)	0.040 (0.0307)	0.037 (0.0279)
Median	0.029	0.031	0.030
Range	(0.00;0.13)	(0.00;0.14)	(0.00;0.14)
Mode dose (including days off drug)			
N	67	82	149
Mean (SD)	0.037 (0.0259)	0.042 (0.0304)	0.040 (0.0285)
Median	0.031	0.035	0.033
Range	(0.00;0.14)	(0.00;0.15)	(0.00;0.15)

The following studies were pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002(OL).

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期の人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.4-15 に示す。

被験者の多くは，両群とも男児であった（プラセボ群 77.8%，RIS 群 76.2%）。年齢の中央値は，プラセボ群 7.0 歳，RIS 群 8.0 歳であり，投与群間で大きな違いはなかった。体重の中央値は，プラセボ群 23.60 kg，RIS 群 27.70 kg，BMI の中央値は，プラセボ群 16.65 kg/m^2，RIS 群 17.63 kg/m^2 であり，体重及び BMI に投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-15 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；
安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

	プラセボ	リスペリドン
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21
年齢 (歳)		
被験者数	18	21
分類，被験者数 (%)		
5 - 8	10 (55.6%)	11 (52.4%)
9 - 12	4 (22.2%)	6 (28.6%)
> 12	4 (22.2%)	4 (19.0%)
平均値 (標準偏差)	8.6 (3.71)	9.7 (3.51)
中央値	7.0	8.0
最小値; 最大値	5; 16	5; 17
性別		
被験者数	18	21
分類，被験者数 (%)		
男性	14 (77.8%)	16 (76.2%)
女性	4 (22.2%)	5 (23.8%)
体重 (kg)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	29.78 (12.400)	32.75 (13.880)
中央値	23.60	27.70
最小値; 最大値	19.2; 67.2	15.8; 64.6
身長 (cm)		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	127.79 (16.510)	132.94 (17.197)
中央値	120.55	130.10
最小値; 最大値	110.9; 164.8	105.3; 167.4
BMI (kg/m^2)		
被験者数	18	21
分類，被験者数 (%)		
< 25	18 (100.0%)	20 (95.2%)
25 - < 30	0	1 (4.8%)
>= 30	0	0
平均値 (標準偏差)	17.59 (2.978)	17.68 (3.313)
中央値	16.65	17.63
最小値; 最大値	14.0; 24.7	12.6; 26.9
ベースライン時 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコア		
被験者数	18	21
平均値 (標準偏差)	27.5 (5.26)	28.2 (6.36)
中央値	27.5	29.0
最小値; 最大値	18; 41	15; 42
IQ スコア		
被験者数	18	21
分類，被験者数 (%)		
<= 70	5 (27.8%)	10 (47.6%)
70 < - 84	3 (16.7%)	4 (19.0%)
> 84	10 (55.6%)	7 (33.3%)
平均値 (標準偏差)	77.0 (18.03)	68.6 (28.32)
中央値	85.2	74.0
最小値; 最大値	40; 96	12; 118

ABC-J：異常行動チェックリスト日本語版，IQ：知能指数
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 8

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.4-16 に示す。

被験者の多くは，両群とも男児（プラセボ群 84.1%，RIS 群 80.0%），白人（プラセボ群 64.3%，RIS 群 71.7%）であった。年齢の中央値は，両群とも 8.0 歳であり，被験者の多くが 12 歳以下（プラセボ群 95.2%，RIS 群 94.2%）であった。体重の中央値は，プラセボ群 30.20 kg，RIS 群 28.70 kg，BMI の中央値は，プラセボ群 18.29 kg/m^2，RIS 群 17.60 kg/m^2 であり，体重及び BMI に投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

	----- Placebo ---- (N=126)	--- Risperidone -- (N=120)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30)
SEX, n (%)			
N	126	120	30
FEMALE	20 (15.9)	24 (20.0)	5 (16.7)
MALE	106 (84.1)	96 (80.0)	25 (83.3)
AGE, YEARS			
N	126	120	30
Category, n (%)			
≤ 12 years	120 (95.2)	113 (94.2)	22 (73.3)
>12 years	6 (4.8)	7 (5.8)	8 (26.7)
Mean (SD)	8.2 (2.49)	8.2 (2.83)	10.2 (3.42)
Median	8.0	8.0	9.5
Range	(5;16)	(5;17)	(5;17)
WEIGHT, KG			
N	125	116	30
Mean (SD)	34.92 (19.889)	33.62 (15.863)	44.49 (25.132)
Median	30.20	28.70	33.10
Range	(16.0;163.1)	(16.0;104.3)	(19.7;117.4)
HEIGHT, CM			
N	83	76	30
Mean (SD)	134.55 (15.770)	133.41 (17.344)	141.70 (21.480)
Median	132.00	129.00	139.75
Range	(102.0;177.3)	(104.0;178.7)	(107.0;181.5)

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
IQ scores 1 and 736 are not possible scores. They were data entry errors that cannot be corrected.
The following studies are pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002 (DB).

	----- Placebo ---- (N=126)	--- Risperidone -- (N=120)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30)
BODY MASS INDEX			
N	83	75	30
Mean (SD)	20.09 (8.291)	18.97 (4.902)	20.52 (5.726)
Median	18.29	17.60	18.61
Range	(13.0;78.7)	(10.5;36.1)	(13.6;37.1)
RACE, n (%)			
N	126	120	30
BLACK	22 (17.5)	13 (10.8)	6 (20.0)
CAUCASIAN	81 (64.3)	86 (71.7)	21 (70.0)
HISPANIC	5 (4.0)	2 (1.7)	0
ORIENTAL	6 (4.8)	6 (5.0)	1 (3.3)
OTHER	12 (9.5)	13 (10.8)	2 (6.7)
DOMICILIARY STATUS: LIVES WITH, n (%)			
N	91	89	0
OTHER	10 (11.0)	8 (9.0)	0
PARENTS	81 (89.0)	81 (91.0)	0
GEOGRAPHIC REGION, n (%)			
N	126	120	30
CANADA	39 (31.0)	40 (33.3)	0
UNITED STATES OF AMERICA	87 (69.0)	80 (66.7)	30 (100)
INTELLIGENCE QUOTIENT			
N	86	82	20
Mean (SD)	73.1 (76.74)	64.0 (22.28)	65.5 (22.80)
Median	65.0	64.5	52.5
Range	(1;736)	(15;118)	(37;102)
TYPE OF DISORDER, n (%)			
N	126	120	30
AUTISTIC DISORDER	115 (91.3)	107 (89.2)	30 (100)
DBD/OTHER PDD	11 (8.7)	13 (10.8)	0

See footnotes on the first page of the table.

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期の安全性解析対象集団での二重盲検期の治験薬服薬前における人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.4-17 に示す。

全 RIS 群での被験者の多くが男児（74.3%）であった。年齢の中央値は 9.0 歳であった。体重の中央値は 26.70 kg，BMI の中央値は 17.62 kg/m^2 であった。

表 2.7.4-17 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
年齢 (歳)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
5 - 8	9 (52.9%)	8 (44.4%)	17 (48.6%)
9 - 12	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)
> 12	4 (23.5%)	4 (22.2%)	8 (22.9%)
平均値 (標準偏差)	8.7 (3.77)	10.1 (3.65)	9.4 (3.72)
中央値	7.0	10.0	9.0
最小値; 最大値	5; 16	5; 17	5; 17
性別			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
男性	13 (76.5%)	13 (72.2%)	26 (74.3%)
女性	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
体重 (kg)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	30.23 (12.632)	33.89 (14.556)	32.11 (13.582)
中央値	24.20	27.75	26.70
最小値; 最大値	19.2; 67.2	15.8; 64.6	15.8; 67.2
身長 (cm)			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	128.25 (16.900)	134.23 (18.069)	131.33 (17.517)
中央値	121.10	130.15	123.20
最小値; 最大値	110.9; 164.8	105.3; 167.4	105.3; 167.4
BMI (kg/m^2)			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
< 25	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)
25 - < 30	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
>= 30	0	0	0
平均値 (標準偏差)	17.71 (3.019)	17.90 (3.488)	17.81 (3.222)
中央値	16.80	17.89	17.62
最小値; 最大値	14.0; 24.7	12.6; 26.9	12.6; 26.9

	PLA/RIS	RIS/RIS	Risperidone
ベースライン時 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコア			
被験者数	17	18	35
平均値 (標準偏差)	27.5 (5.42)	28.1 (6.73)	27.8 (6.05)
中央値	27.0	28.0	27.0
最小値; 最大値	18; 41	15; 42	15; 42
IQ スコア			
被験者数	17	18	35
分類，被験者数 (%)			
<= 70	5 (29.4%)	10 (55.6%)	15 (42.9%)
70 < - 84	3 (17.6%)	4 (22.2%)	7 (20.0%)
> 84	9 (52.9%)	4 (22.2%)	13 (37.1%)
平均値 (標準偏差)	75.9 (17.93)	64.7 (28.78)	70.1 (24.46)
中央値	85.0	64.5	78.0
最小値; 最大値	40; 95	12; 118	12; 118

二重盲検期の治験薬服薬前の情報を集計した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 15

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの人口統計学的特性及びその他の基準値特性を表 2.7.4-18 に示す。

全 RIS 群での被験者の多くが男児（83.2%）及び白人（69.1%）であった。年齢の中央値は 8.0 歳であり，被験者の多くが 12 歳以下（89.9%）であった。体重の中央値は 30.70 kg，BMI の中央値は 17.90 kg/m^2 であった。

表 2.7.4-18 人口統計学的特性及びその他の基準値特性；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

	---- PLA/RIS ---- (N=67)	---- RIS/RIS ---- (N=82)	-- Risperidone -- (N=149)
SEX, n (%)			
N	67	82	149
FEMALE	12 (17.9)	13 (15.9)	25 (16.8)
MALE	55 (82.1)	69 (84.1)	124 (83.2)
AGE, YEARS			
N	67	82	149
Category, n (%)			
≤ 12 years	63 (94.0)	71 (86.6)	134 (89.9)
>12 years	4 (6.0)	11 (13.4)	15 (10.1)
Mean (SD)	8.4 (2.51)	8.9 (3.21)	8.7 (2.91)
Median	8.0	8.5	8.0
Range	(5;16)	(5;17)	(5;17)
WEIGHT, KG			
N	67	78	145
Mean (SD)	36.06 (17.615)	37.51 (19.742)	36.84 (18.739)
Median	30.50	31.60	30.70
Range	(16.0;101.1)	(18.4;117.4)	(16.0;117.4)
HEIGHT, CM			
N	64	78	142
Mean (SD)	134.43 (16.161)	135.21 (18.557)	134.86 (17.462)
Median	131.30	133.10	132.10
Range	(102.0;177.3)	(104.0;181.5)	(102.0;181.5)
BODY MASS INDEX			
N	64	77	141
Mean (SD)	19.01 (5.130)	19.58 (5.423)	19.32 (5.281)
Median	18.04	17.60	17.90
Range	(13.0;42.6)	(10.5;37.1)	(10.5;42.6)

The following studies are pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002 (OL).

	---- PLA/RIS ---- (N=67)	---- RIS/RIS ---- (N=82)	-- Risperidone -- (N=149)
RACE, n (%)			
N	67	82	149
BLACK	13 (19.4)	10 (12.2)	23 (15.4)
CAUCASIAN	43 (64.2)	60 (73.2)	103 (69.1)
HISPANIC	3 (4.5)	1 (1.2)	4 (2.7)
ORIENTAL	2 (3.0)	4 (4.9)	6 (4.0)
OTHER	6 (9.0)	7 (8.5)	13 (8.7)
DOMICILIARY STATUS: LIVES WITH, n (%)			
N	37	33	70
OTHER	3 (8.1)	4 (12.1)	7 (10.0)
PARENTS	34 (91.9)	29 (87.9)	63 (90.0)
GEOGRAPHIC REGION, n (%)			
N	67	82	149
UNITED STATES OF AMERICA	67 (100)	82 (100)	149 (100)
INTELLIGENCE QUOTIENT			
N	41	54	95
Mean (SD)	82.8 (107.08)	67.4 (21.86)	74.0 (72.16)
Median	60.0	66.0	65.0
Range	(1;736)	(30;116)	(1;736)
TYPE OF DISORDER, n (%)			
N	67	82	149
AUTISTIC DISORDER	67 (100)	82 (100)	149 (100)

IQ scores 1 and 736 are not possible scores. They were data entry errors that cannot be corrected.

2.7.4.1.3.2 併用薬剤

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での併用薬を表 2.7.4-付録-3 に示す。

併用薬を使用した被験者の割合は，プラセボ群 72.2%（13/18 例），RIS 群 61.9%（13/21 例）であり，プラセボ群が RIS 群よりも高かった。併用割合が最も高い薬剤は両群ともカルボシステイン（プラセボ群 27.8%，RIS 群 14.3%）であった。併用割合が，RIS 群で 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い薬剤は，その他の鎮暈剤，ゲンタマイシン硫酸塩及びプランルカスト水和物であり，いずれの薬剤もプラセボ群では併用した被験者はいなかったが，RIS 群では 9.5%（2/21 例）が併用した。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの併用薬を表 2.7.4-付録-4 に示す。

併用薬を使用した被験者の割合は，プラセボ群 63%（79/126 例），RIS 群 67%（80/120 例）であり，投与群間で大きな違いはなかった。併用割合が最も高い薬剤は，両群ともアセトアミノフェン（Paracetamol）（プラセボ群 16%，RIS 群 23%）であった。併用割合が，RIS 群で 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い薬剤は Multivitamins 及びグアイフェネシンであり，Multivitamins の併用割合はプラセボ群 2%（3/126 例），RIS 群 5%（6/120 例），グアイフェネシンの併用割合はプラセボ群 2%（2/126 例），RIS 群 5%（6/120 例）であった。

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での併用薬を表 2.7.4-付録-5 に示す。

全 RIS 群での併用薬を使用した被験者の割合は 91.4%（32/35 例）であった。全 RIS 群での併用割合が 20%以上の薬剤はカルボシステイン（51.4%），チペピジンヒベンズ酸塩（34.3%），アセトアミノフェン（25.7%），アンブロキソール塩酸塩，セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物及びクラリスロマイシン（各 20.0%）であった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの併用薬を表 2.7.4-付録-6 に示す。

全 RIS 群での併用薬を使用した被験者の割合は 66%（98/149 例）であった。全 RIS 群での併用割合が 20%以上の薬剤はなく，10%以上の薬剤は Tylenol（13%）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 有害事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期でのすべての有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

有害事象の発現割合は，プラセボ群 88.9%（16/18 例），RIS 群 90.5%（19/21 例）であり，投与群間で大きな違いはなかった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い有害事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，傾眠（11.1%，52.4%），食欲亢進（0%，23.8%），体重増加（0%，19.0%），嘔吐（0%，14.3%）並びに不安，浮動性めまい，よだれ及び倦怠感（各 0%，9.5%）であった。

表 2.7.4-19 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）；安全性解析対象集団（二重盲検期）（JPN-01 試験）

SOC[a] PT[a]	有害事象 プラセボ n (%)	有害事象 リスペリドン n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] リスペリドン n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団(二重盲検期)	18	21	18	21
有害事象発現例数	16 (88.9%)	19 (90.5%)	5 (27.8%)	14 (66.7%)
感染症および寄生虫症	6 (33.3%)	6 (28.6%)	0	0
鼻咽頭炎	1 (5.6%)	2 (9.5%)	0	0
胃腸炎	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
咽頭炎	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
気管支炎	1 (5.6%)	0	0	0
膀胱炎	1 (5.6%)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (4.8%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (4.8%)	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (4.8%)	0	0
扁桃炎	1 (5.6%)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (5.6%)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (5.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (4.8%)	0	0
動物アレルギー	0	1 (4.8%)	0	0
食物アレルギー	0	1 (4.8%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.6%)	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
食欲亢進	0	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
脱水	1 (5.6%)	0	0	0
食欲減退	1 (5.6%)	0	0	0
精神障害	1 (5.6%)	3 (14.3%)	0	3 (14.3%)
不安	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
不眠症	1 (5.6%)	0	0	0
気分変化	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
神経系障害	2 (11.1%)	13 (61.9%)	2 (11.1%)	13 (61.9%)
傾眠	2 (11.1%)	11 (52.4%)	2 (11.1%)	11 (52.4%)
浮動性めまい	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
よだれ	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
頭痛	0	1 (4.8%)	0	0
眼障害	0	1 (4.8%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.8%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
喘息	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
胃腸障害	5 (27.8%)	4 (19.0%)	0	0
下痢	2 (11.1%)	1 (4.8%)	0	0
嘔吐	0	3 (14.3%)	0	0
腹痛	0	1 (4.8%)	0	0
齲歯	1 (5.6%)	0	0	0
悪心	1 (5.6%)	0	0	0
口内炎	1 (5.6%)	0	0	0

SOC[a] / PT[a]	有害事象 プラセボ n (%)	有害事象 リスペリドン n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] リスペリドン n (%)
肝胆道系障害	1 (5.6%)	0	0	0
肝機能異常	1 (5.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8%)	0	0
湿疹	0	1 (4.8%)	0	0
腎および尿路障害	2 (11.1%)	2 (9.5%)	2 (11.1%)	1 (4.8%)
遺尿	2 (11.1%)	1 (4.8%)	2 (11.1%)	0
尿失禁	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.1%)	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
倦怠感	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
発熱	2 (11.1%)	0	0	0
臨床検査	1 (5.6%)	4 (19.0%)	1 (5.6%)	4 (19.0%)
体重増加	0	4 (19.0%)	0	4 (19.0%)
心電図ＱＴ延長	1 (5.6%)	1 (4.8%)	1 (5.6%)	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	2 (9.5%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (4.8%)	0	0
挫傷	1 (5.6%)	0	0	0
創傷	0	1 (4.8%)	0	0

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した有害事象を含む
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 37

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでのプラセボ群又は RIS 群のいずれかで発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4-20 に示し，発現割合 2%以上の有害事象を表 2.7.4-付録-7 に示す。

有害事象の発現割合は，プラセボ群 83.3%（105/126 例），RIS 群 95.8%（115/120 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い有害事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，食欲亢進（15.9%，44.2%），傾眠（11.9%，42.5%），疲労（8.7%，30.0%），鎮静（1.6%，25.8%），便秘（6.3%，18.3%），鼻咽頭炎（7.9%，17.5%），鼻閉（3.2%，12.5%），よだれ（3.2%，10.8%），口内乾燥（4.0%，9.2%），上気道感染（3.2%，9.2%），振戦（0.8%，9.2%），体重増加（2.4%，8.3%），浮動性めまい（1.6%，8.3%），上腹部痛（2.4%，7.5%），流涎過多（0.8%，5.8%），頻脈（0%，5.8%）並びに鼻出血（2.4%，5.0%）及び嗜眠（1.6%，5.0%）であった。

表 2.7.4-20 プラセボ群又は RIS 群のいずれかで発現割合 5%以上の有害事象；
安全性解析対象集団［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験
及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=126) n (%)	Risperidone (N=120) n (%)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30) n (%)
Total no. subjects with TEAEs	105 (83.3)	115 (95.8)	18 (60.0)
神経系障害	43 (34.1)	93 (77.5)	4 (13.3)
傾眠	15 (11.9)	51 (42.5)	0
鎮静	2 (1.6)	31 (25.8)	1 (3.3)
頭痛	12 (9.5)	16 (13.3)	2 (6.7)
よだれ	4 (3.2)	13 (10.8)	0
振戦	1 (0.8)	11 (9.2)	0
浮動性めまい	2 (1.6)	10 (8.3)	0
嗜眠	2 (1.6)	6 (5.0)	0
胃腸障害	47 (37.3)	62 (51.7)	3 (10.0)
嘔吐	19 (15.1)	24 (20.0)	2 (6.7)
便秘	8 (6.3)	22 (18.3)	0
下痢	18 (14.3)	11 (9.2)	1 (3.3)
口内乾燥	5 (4.0)	11 (9.2)	0
上腹部痛	3 (2.4)	9 (7.5)	1 (3.3)
悪心	7 (5.6)	9 (7.5)	1 (3.3)
流涎過多	1 (0.8)	7 (5.8)	0
腹部不快感	7 (5.6)	2 (1.7)	0
代謝および栄養障害	28 (22.2)	58 (48.3)	5 (16.7)
食欲亢進	20 (15.9)	53 (44.2)	5 (16.7)
食欲減退	7 (5.6)	7 (5.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (23.0)	56 (46.7)	0
疲労	11 (8.7)	36 (30.0)	0
発熱	17 (13.5)	18 (15.0)	0
口渇	6 (4.8)	7 (5.8)	0
感染症および寄生虫症	33 (26.2)	51 (42.5)	5 (16.7)
鼻咽頭炎	10 (7.9)	21 (17.5)	2 (6.7)
上気道感染	4 (3.2)	11 (9.2)	1 (3.3)

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0. TEAEs = Treatment-emergent adverse events.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002 (DB).

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=126) n (%)	Risperidone (N=120) n (%)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30) n (%)
感染症および寄生虫症 (continued)			
鼻炎	9 (7.1)	10 (8.3)	0
精神障害	51 (40.5)	42 (35.0)	1 (3.3)
不安	13 (10.3)	13 (10.8)	0
不眠症	11 (8.7)	5 (4.2)	0
攻撃性	9 (7.1)	4 (3.3)	0
初期不眠症	11 (8.7)	4 (3.3)	0
易刺激性	9 (7.1)	3 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (21.4)	42 (35.0)	2 (6.7)
咳嗽	15 (11.9)	21 (17.5)	0
鼻閉	4 (3.2)	15 (12.5)	0
鼻漏	12 (9.5)	15 (12.5)	1 (3.3)
鼻出血	3 (2.4)	6 (5.0)	0
腎および尿路障害	18 (14.3)	22 (18.3)	2 (6.7)
遺尿	12 (9.5)	18 (15.0)	2 (6.7)
臨床検査	5 (4.0)	18 (15.0)	3 (10.0)
体重増加	3 (2.4)	10 (8.3)	3 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (8.7)	14 (11.7)	2 (6.7)
発疹	7 (5.6)	8 (6.7)	2 (6.7)
心臓障害	0	8 (6.7)	0
頻脈	0	7 (5.8)	0

See footnotes on the first page of the table.

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期でのすべての有害事象を表 2.7.4-21 に示す。

全 RIS 群での有害事象の発現割合は 97.1%（34/35 例）であった。全 RIS 群での発現割合が 10%以上であった有害事象は，傾眠 48.6%（17/35 例），体重増加 34.3%（12/35 例），鼻咽頭炎及び食欲亢進各 28.6%（10/35 例），インフルエンザ 20.0%（7/35 例），嘔吐 17.1%（6/35 例），胃腸炎，上気道の炎症及び便秘各 14.3%（5/35 例）並びに高プロラクチン血症及び結膜炎各 11.4%（4/35 例）であった。

表 2.7.4-21 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	有害事象 RIS/RIS n (%)	有害事象 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] RIS/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35	17	18	35
有害事象発現例数	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)	14 (82.4%)	14 (77.8%)	28 (80.0%)
感染症および寄生虫症	13 (76.5%)	11 (61.1%)	24 (68.6%)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (29.4%)	5 (27.8%)	10 (28.6%)	0	0	0
インフルエンザ	3 (17.6%)	4 (22.2%)	7 (20.0%)	0	0	0
胃腸炎	3 (17.6%)	2 (11.1%)	5 (14.3%)	0	0	0
結膜炎	0	4 (22.2%)	4 (11.4%)	0	0	0
気管支炎	3 (17.6%)	0	3 (8.6%)	0	0	0
咽頭炎	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
レンサ球菌感染	2 (11.8%)	0	2 (5.7%)	0	0	0
感染性クループ	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
膀胱炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
膿痂疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
爪囲炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
鼻炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
扁桃炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
上気道感染	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
内分泌障害	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)
高プロラクチン血症	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)
代謝および栄養障害	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
食欲亢進	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
脱水	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
精神障害	4 (23.5%)	4 (22.2%)	8 (22.9%)	2 (11.8%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)
不眠症	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
睡眠障害	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
不安	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
中期不眠症	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
気分変化	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
チック	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
神経系障害	11 (64.7%)	9 (50.0%)	20 (57.1%)	11 (64.7%)	8 (44.4%)	19 (54.3%)
傾眠	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)
頭痛	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
よだれ	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
てんかん	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
感覚鈍麻	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
精神的機能障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
眼障害	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
乗物酔い	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29.4%)	6 (33.3%)	11 (31.4%)	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9%)	4 (22.2%)	5 (14.3%)	0	0	0
喘息	2 (11.8%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)	0	0	0
鼻出血	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	有害事象 RIS/RIS n (%)	有害事象 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] RIS/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] Risperidone n (%)
咳嗽	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
鼻閉	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
いびき	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
胃腸障害	6 (35.3%)	8 (44.4%)	14 (40.0%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
嘔吐	1 (5.9%)	5 (27.8%)	6 (17.1%)	0	0	0
便秘	2 (11.8%)	3 (16.7%)	5 (14.3%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
腹痛	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
下痢	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
齲歯	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
悪心	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
歯根嚢胞	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
口内炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
肝機能異常	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6%)	2 (11.1%)	5 (14.3%)	0	0	0
湿疹	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
汗疹	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
発疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
皮膚びらん	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
関節腫脹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
四肢痛	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)
腎および尿路障害	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
遺尿	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
発熱	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
臨床検査	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)
体重増加	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)
血中プロラクチン増加	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9%)	6 (33.3%)	7 (20.0%)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
関節脱臼	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
挫傷	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
擦過傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
創傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
社会環境	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
性的虐待の被害者	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
後観察期に発現した有害事象を含む
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 41

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでのプラセボ/RIS 群又は RIS/RIS 群のいずれかで発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4-22 に示し，発現割合 2%以上の有害事象を表 2.7.4-付録-8 に示す。

全 RIS 群での有害事象の発現割合は 76.5%（114/149 例）であった。全 RIS 群での発現割合が 10%以上の有害事象は，食欲亢進 31.5%（47/149 例），疲労 22.1%（33/149 例），咳嗽 19.5%（29/149 例），傾眠及び遺尿各 18.1%（27/149 例），嘔吐 16.8%（25/149 例），下痢 14.1%（21/149 例），不安 12.1%（18/149 例），頭痛 11.4%（17/149 例）並びによだれ，鎮静，発熱及び鼻咽頭炎各 10.7%（16/149 例）であった。

表 2.7.4-22 プラセボ/RIS 群又は RIS/RIS 群のいずれかで発現割合 5%以上の有害事象；安全性解析対象集団［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	PLA/RIS (N=67) n (%)	RIS/RIS (N=82) n (%)	Risperidone (N=149) n (%)
Total no. subjects with TEAEs	58 (86.6)	56 (68.3)	114 (76.5)
神経系障害	40 (59.7)	23 (28.0)	63 (42.3)
傾眠	21 (31.3)	6 (7.3)	27 (18.1)
頭痛	9 (13.4)	8 (9.8)	17 (11.4)
よだれ	12 (17.9)	4 (4.9)	16 (10.7)
鎮静	13 (19.4)	3 (3.7)	16 (10.7)
浮動性めまい	5 (7.5)	2 (2.4)	7 (4.7)
振戦	7 (10.4)	0	7 (4.7)
嗜眠	4 (6.0)	0	4 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (49.3)	21 (25.6)	54 (36.2)
疲労	24 (35.8)	9 (11.0)	33 (22.1)
発熱	6 (9.0)	10 (12.2)	16 (10.7)
泣き	4 (6.0)	0	4 (2.7)
胃腸障害	30 (44.8)	21 (25.6)	51 (34.2)
嘔吐	14 (20.9)	11 (13.4)	25 (16.8)
下痢	14 (20.9)	7 (8.5)	21 (14.1)
便秘	6 (9.0)	5 (6.1)	11 (7.4)
流涎過多	6 (9.0)	1 (1.2)	7 (4.7)
腹部不快感	4 (6.0)	0	4 (2.7)
悪心	4 (6.0)	0	4 (2.7)
感染症および寄生虫症	30 (44.8)	21 (25.6)	51 (34.2)
鼻咽頭炎	7 (10.4)	9 (11.0)	16 (10.7)
鼻炎	7 (10.4)	5 (6.1)	12 (8.1)
上気道感染	2 (3.0)	6 (7.3)	8 (5.4)
代謝および栄養障害	37 (55.2)	13 (15.9)	50 (33.6)
食欲亢進	35 (52.2)	12 (14.6)	47 (31.5)
食欲減退	7 (10.4)	1 (1.2)	8 (5.4)
精神障害	27 (40.3)	17 (20.7)	44 (29.5)
不安	12 (17.9)	6 (7.3)	18 (12.1)
初期不眠症	4 (6.0)	5 (6.1)	9 (6.0)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002 (OL).

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	PLA/RIS (N=67) n (%)	RIS/RIS (N=82) n (%)	Risperidone (N=149) n (%)
精神障害 (continued)			
易刺激性	5 (7.5)	2 (2.4)	7 (4.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.8)	16 (19.5)	44 (29.5)
咳嗽	20 (29.9)	9 (11.0)	29 (19.5)
鼻閉	6 (9.0)	3 (3.7)	9 (6.0)
鼻漏	6 (9.0)	2 (2.4)	8 (5.4)
鼻出血	4 (6.0)	1 (1.2)	5 (3.4)
腎および尿路障害	20 (29.9)	9 (11.0)	29 (19.5)
遺尿	18 (26.9)	9 (11.0)	27 (18.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (19.4)	8 (9.8)	21 (14.1)
発疹	6 (9.0)	5 (6.1)	11 (7.4)
臨床検査	9 (13.4)	4 (4.9)	13 (8.7)
体重増加	6 (9.0)	4 (4.9)	10 (6.7)

See footnotes on the first page of the table.

(2) 重症度別の有害事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での重症度別の有害事象を表 2.7.4-付録-9 に示す。

有害事象の重症度別発現割合は，プラセボ群では軽度 72.2%（13/18 例），中等度 16.7%（3/18 例），RIS 群では軽度 81.0%（17/21 例），中等度 9.5%（2/21 例）であり，重症度は両群ともに軽度又は中等度で，高度の有害事象は発現しなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの重症度別の有害事象を表 2.7.4-付録-10 に示す。

有害事象の重症度別発現割合は，プラセボ群では軽度 42.1%（53/126 例），中等度 34.9%（44/126 例），高度 5.6%（7/126 例），不明 0.8%（1/126 例），RIS 群では軽度 30.8%（37/120 例），中等度 57.5%（69/120 例），高度 7.5%（9/120 例）であり，重症度は両群ともに主に軽度又は中等度であった。RIS 群で複数例に認められた高度の有害事象は，鎮静（3 例）であった。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での重症度別の有害事象を表 2.7.4-付録-11 に示す。

全 RIS 群での有害事象の重症度別発現割合は，軽度 80.0%（28/35 例），中等度 14.3%（5/35 例），高度 2.9%（1/35 例）であり，重症度は主に軽度であった。高度の有害事象は 35 例中 1 例に発現した鼠径ヘルニアであった。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの重症度別の有害事象を表 2.7.4-付録-12 に示す。

全 RIS 群での有害事象の重症度別発現割合は，軽度 26.8%（40/149 例），中等度 43.6%（65/149 例），高度 6.0%（9/149 例）であり，重症度は主に軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 149 例中 9 例に発現したが，複数例に認められた事象はなかった。

(3) 因果関係が否定できない有害事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，プラセボ群 27.8%（5/18 例），RIS 群 66.7%（14/21 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い因果関係が否定できない有害事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，傾眠（11.1%，52.4%），食欲亢進（0%，23.8%），体重増加（0%，19.0%）並びに不安，浮動性めまい，よだれ及び倦怠感（各 0%，9.5%）であった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-付録-13 に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，プラセボ群 59.5%（75/126 例），RIS 群 92.5%（111/120 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い因果関係が否定できない有害事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，食欲亢進（13.5%，43.3%），傾眠（10.3%，41.7%），疲労（5.6%，28.3%），鎮静（0.8%，25.8%），便秘（4.0%，14.2%），遺尿（3.2%，9.2%），よだれ及び口内乾燥（各 3.2%，8.3%），体重増加（2.4%，8.3%），振戦（0.8%，8.3%），浮動性めまい（1.6%，6.7%），悪心（1.6%，5.0%）並びに嗜眠及び頻脈（各 0%，5.0%）であった。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-21 に示す。

全 RIS 群での因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 80.0%（28/35 例）であった。全 RIS 群での発現割合が 10%以上の因果関係が否定できない有害事象は，傾眠 48.6%（17/35 例），体重増加 34.3%（12/35 例），食欲亢進 25.7%（9/35 例）及び高プロラクチン血症 11.4%（4/35 例）であった。なお，JPN-01 試験全体（二重盲検期及び長期投与期）での因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-付録 14 に示す。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-付録-15 に示す。

全 RIS 群での因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 61.1%（91/149 例）であった。全 RIS 群での発現割合が 10%以上の因果関係が否定できない有害事象は，食欲亢進 29.5%（44/149 例），疲労 21.5%（32/149 例），傾眠 18.1%（27/149 例），遺尿 12.8%（19/149 例），鎮静 10.7%（16/149 例）及び不安 10.1%（15/149 例）であった。

(4) 発現時期別の有害事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での 1 週間ごとの発現時期別の有害事象を表 2.7.4-付録-16 に示す。

RIS 群でみられた有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～7 日 38.1%（8/21 例），8～14 日 52.4%（11/21 例），15～21 日 42.9%（9/21 例），22～28 日 40.0%（8/20 例），29～35 日 15.0%（3/20 例），36～42 日 15.8%（3/19 例），43～49 日 26.3%（5/19 例），50 日以上 16.7%（3/18 例）であり，投与開始後 8～14 日が最も高かった。投与開始後 28 日目までの有害事象の発現割合（38.1～52.4%）が 29 日目以降（15.0～26.3%）に比べて高い傾向がみられた。投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの 2 週間ごとの発現時期別の有害事象を表 2.7.4-付録-17 に示す。

RIS 群でみられた有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～2 週 90.8%（109/120 例），3～4 週 65.0%（76/117 例），5～6 週 57.0%（65/114 例），7～8 週 49.1%（52/106 例），8 週超 16.7%（7/42 例）であり，投与開始直後の 1～2 週目が最も高く，その後徐々に低下した。投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での 3 カ月間隔の発現時期別の有害事象を表 2.7.4-付録-18 に示す。

全 RIS 群での有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～3 カ月 88.6%（31/35 例），4～6 カ月 71.9%（23/32 例），7～9 カ月 66.7%（20/30 例），10～12 カ月 46.4%（13/28 例），12 カ月超 5.6%（1/18 例）であり，投与開始後 3 カ月間が最も高かった。投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。また，JPN-01 試験全体（二重盲検期及び長期投与期）での本剤投与開始後 3 カ月間隔の発現時期別の有害事象を表 2.7.4-付録-19 に示す。JPN-01 試験全体においても，投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験，AUT-4002 試験（非盲検期），INT-41 試験及び INT-84 試験

海外長期投与 2 試験の併合データでの非盲検期間中の発現割合 2%以上の有害事象について，長期投与開始後 3 カ月ごとの発現時期別の発現割合を表 2.7.4-付録-20 に示す。

全 RIS 群での有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～3 カ月 70.5%（105/149 例），4～6 カ月 34.4%（44/128 例），7～9 カ月 5.8%（3/52 例）であり，投与開始後 3 カ月間が最も高かった。投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。

INT-41 試験及び INT-84 試験での試験期間中の発現割合 2%以上の有害事象について，長期投与開始後 3 カ月ごとの発現時期別発現割合をそれぞれ表 2.7.4-付録-21 及び表 2.7.4-付録-22 に示す。なお，両試験とも治験実施計画書で規定された本剤の投与期間は 1 年間であった。

INT-41 試験は CAN-19 試験（二重盲検試験）の非盲検継続試験であった。発現時期別有害事象は，CAN-19 試験においてプラセボ群にランダム化された 13 例及び RIS 群にランダム化された 10 例，INT-41 試験に新たに組み入れられた 481 例，並びにこれらの合計（全 RIS 群）504 例で集計した。全 RIS 群での有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～3 カ月 76.2%（384/504 例），4～6 カ月 51.5%（234/454 例），7～9 カ月 35.4%（149/421 例），10～12 カ月 27.7%（109/394 例），12 カ月超 14.0%（32/228 例）であり，長期投与開始直後の 3 カ月間が最も高く，以降は次第に低下した。

INT-84 試験は INT-79 試験（ランダム化治療中止試験）の非盲検継続試験であった。INT-79 試験は，本剤を 6 週間投与する非盲検期（第 1 期）の後，本剤を 6 週間投与する単盲検期（第 2 期）とこれに続く本剤又はプラセボを 6 カ月間投与する二重盲検期（第 3 期）の 3 期で構成された。INT-79 試験を完了した被験者又は再発の基準に合致し二重盲検期を中止した被験者を INT-84 試験に組入れ可能とした。発現時期別有害事象は，INT-79 試験の二重盲検期においてプラセボ群にランダム化された 117 例及び RIS 群にランダム化された 115 例，並びにこれらの合計（全 RIS 群）232 例で集計した。全 RIS 群での有害事象の発現時期別発現割合は，投与開始後 1～3 カ月 36.6%（85/232 例），4～6 カ月 20.2%（44/218 例），7～9 カ月 20.8%（42/202 例），10～12 カ月 16.3%（30/184 例），12 カ月超 2.8%（2/72 例）であり，長期投与開始後 3 カ月間が最も高く，以降はいずれの投与期間もほぼ同様であった。また，すべての期間で有害事象の発現割合に，二重盲検期の投与薬剤による大きな違いはみられなかった。

INT-41 試験及び INT-84 試験のいずれの試験においても投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象及び新たに頻発する有害事象は認められなかった。

(5) 最頻用量（mg/日）別の有害事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での最頻用量（mg/日）別（0 mg，0 mg 超 2 mg 未満，2 mg 以上）有害事象を表 2.7.4-付録-23 に示す。

本剤の投与を受けた被験者（最頻用量 0 mg/日超 2 mg/日未満，2 mg/日以上）での最頻用量別の有害事象の発現割合は，0 mg/日超 2 mg/日未満 87.5%（7/8 例），2 mg/日以上 92.3%（12/13 例）であり，有害事象の発現割合に最頻用量による大きな違いはみられなかった。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での最頻用量（mg/日）別（2 mg 未満，2 mg 以上）有害事象を表 2.7.4-付録-24 に示す。

全 RIS 群での最頻用量別の有害事象の発現割合は，2 mg/日未満 100.0%（21/21 例），2 mg/日以上 92.9%（13/14 例）であり，有害事象の発現割合に最頻用量による大きな違いはみられなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 短期安全性

国内 JPN-01 試験の二重盲検期及び海外二重盲検プラセボ対照 3 試験において，死亡した被験者は認められなかった。

(2) 長期安全性

国内 JPN-01 試験の長期投与期及び海外長期投与 2 試験において，死亡した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4-23 に示す。

重篤な有害事象は RIS 群では認められず，プラセボ群の 18 例中 1 例（5.6%）に脱水が認められたのみであった。

表 2.7.4-23 重篤な有害事象一覧表（二重盲検期）；すべての被験者（JPN-01 試験）

投与群	被験者 ID	性別/年齢	投与量 (mg)[a]	基本語[b]	発現日/ (Study Day[c])	回復日/ (Study Day[c])	持続期間[d]	転帰	治験薬処置/ 因果関係	重症度/ 重篤度
プラセボ	12005	女/ 1[redacted]	0	脱水	16	19	4	回復	なし（変更せず）/ 関連なし	中等度/ Y

a 有害事象発現日前日の 1 日服薬用量
b MedDRA/J V17.0 PT に基づく
c 二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数
d 転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」の場合に発現日を 1 日目として算出した回復日までの日数

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの重篤な有害事象を表 2.7.4-24 に示し，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4-25 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 2.4%（3/126 例），RIS 群 1.7%（2/120 例）であった。RIS 群でみられた重篤な有害事象は，錐体外路障害（1 例）及び虫垂炎（1 例）であった。錐体外路障害がみられた被験者（被験者識別番号 4150，CAN-23 試験）は自閉性障害を有する 5 歳男児であった。投与開始後 2 日目に両親が本剤を 0.2 mg 投与するところ，間違って 2 mg 投与してしまい，高度の錐体外路障害が発現したため試験を中止した。錐体外路障害に対して抗パーキンソン病薬（benzatropine）を投与し，発現後 2 日目に後遺症なく回復した。本剤との因果関係は Very likely と判定された。虫垂炎がみられた被験者（被験者識別番号 3161，CAN-23 試験）はその他の PDD（アスペルガー障害）を有する 8 歳女児であった。試験終了後 9 日目に高度の虫垂炎が発現した。本剤との因果関係は None と判定された。被験者は虫垂切除術を受け，後遺症なく回復した。

表 2.7.4-24 重篤な有害事象；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=126) n (%)	Risperidone (N=120) n (%)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30) n (%)
Total no. subjects with serious TEAEs	3 (2.4)	2 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	0
虫垂炎	0	1 (0.8)	0
神経系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0
錐体外路障害	0	1 (0.8)	0
痙攣	1 (0.8)	0	0
頭痛	1 (0.8)	0	0
嗜眠	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	1 (0.8)	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	0
過量投与	1 (0.8)	0	0
精神障害	1 (0.8)	0	0
攻撃性	1 (0.8)	0	0
外科および内科処置	1 (0.8)	0	0
外科手術	1 (0.8)	0	0

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002 (DB).

表 2.7.4-25 重篤な有害事象一覧表；Intent-to-treat（ITT）解析対象集団 [a]
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

試験	投与群	被験者 ID	性別/年齢	発現時投与量 (mg)	基本語	発現日/(Study Day)	持続期間	転帰	治験薬処置/因果関係
USA-150 Part 1	プラセボ	O7018	男/1[redacted]	0	痙攣	49	1	回復	中断/None
				0	頭痛	48	3	回復	中断/None
				0	外科手術	50	1	回復	中断/None
				0	嗜眠	48	3	回復	中断/None
				0	嘔吐	44	5	回復	中断/None
CAN-23	プラセボ	4155	男/＜10*	0	過量投与	16	1	回復	中止/Very likely
	RIS	4150	男/＜10*	0.08	錐体外路障害	2	2	回復	中止/Very likely
	RIS (試験終了後発現)	3161	女/＜10*	0	虫垂炎	64	6	回復	なし/None
AUT-4002	プラセボ	00102203	男/1[redacted]	0	攻撃性	2	12	後遺症なく回復	中止/Not related

a AUT-4002 試験は安全性解析対象集団

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での重篤な有害事象を表 2.7.4-26 に示し，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4-27 に示す。

重篤な有害事象は 5.7%（2/35 例）に認められた。その内訳はマイコプラズマ性気管気管支炎及び喘息（1 例）並びに鼠径ヘルニア（1 例）であった。マイコプラズマ性気管気管支炎及び喘息がみられた被験者（被験者識別番号 21002）は，自閉性障害を有する 5 歳男児であり，合併症として喘息を有していた。本被験者は二重盲検期にプラセボ群にランダム化され，その後長期投与期で本剤の投与を開始し，長期投与期開始後 45 日目に両事象が発現した。発現日前日の本剤の投与量は 2 mg/日であった。本剤の投与は継続し，発現後 6 日目にいずれの事象も回復した。いずれの事象も，重症度は中等度であり，本剤との因果関係を関連なしと判定された。鼠径ヘルニアがみられた被験者（被験者識別番号 20001）は，自閉性障害を有する 5 歳女児であり，合併症のひとつとして鼠径ヘルニアを有していた。本被験者は二重盲検期に RIS 群にランダム化され，その後長期投与期で本剤の投与を継続し，本剤投与開始後 108 日目に鼠径ヘルニアが発現した。発現日前日の本剤の投与量は 0.5 mg/日であった。本剤の投与は継続し，発現後 6 日目に回復した。鼠径ヘルニアの重症度は高度であり，本剤との因果関係を多分なしと判定された。

表 2.7.4-26 重篤な有害事象（長期投与期）；安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

SOC[a] PT[a]	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
重篤な有害事象発現例数	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
感染症および寄生虫症	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
喘息	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
胃腸障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
鼠径ヘルニア	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
後観察期に発現した有害事象を含む
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 42

表 2.7.4-27 重篤な有害事象一覧表（長期投与期）；すべての被験者（JPN-01 試験）

投与群	被験者 ID	性別/年齢	投与量 (mg)[a]	基本語[b]	発現日/ (Study Day[c])	回復日/ (Study Day[c])	持続期間[d]	転帰	治験薬処置/因果関係	重症度/重篤度
PLA/RIS	21002	男/<10*	2	マイコプラズマ性気管気管支炎	45	50	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/Y
PLA/RIS	21002	男/<10*	2	喘息	45	50	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/Y
RIS/RIS	20001	女/<10*	0.5	鼠径ヘルニア	108	113	6	回復	なし（変更せず）/多分なし	高度/Y

a 有害事象発現日前日の 1 日服薬用量　＊新薬承認情報提供時に置き換え
b MedDRA/J V17.0 PT に基づく
c 長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数
d 転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」の場合に発現日を 1 日目として算出した回復日までの日数

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの重篤な有害事象を表 2.7.4-28 に示し，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.4-29 に示す。

重篤な有害事象は 1.3%（2/149 例）に認められた。その内訳は上腹部痛（1 例）及び陰嚢水瘤（1 例）であった。上腹部痛がみられた被験者（被験者識別番号 Y9031，USA-150 Part 2 試験）は，自閉性障害を有する 8 歳女児であった。本被験者は，Part 1 のプラセボノンレスポンダーであり，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に組み入れられ，本剤投与開始後 15 日目に上腹部痛が発現した。上腹部痛は本剤との因果関係を Probable と判定された。本剤の投与を中断し，上腹部痛は発現後 2 日目に回復した。陰嚢水瘤がみられた被験者［被験者識別番号 00103207，AUT-4002 試験（非盲検期）］は，自閉性障害を有する 9 歳男児であった。本被験者は二重盲検期に高用量 RIS 群にランダム化され，その後非盲検期に移行し，本剤投与開始後 132 日目（非盲検期の 84 日目）に陰嚢水瘤が発現した。陰嚢水瘤は発現後 1 日目に手術後に回復し，本剤の投与は継続した。陰嚢水瘤と本剤の因果関係は Not related と判定された。

表 2.7.4-28 重篤な有害事象；安全性解析対象集団

［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	PLA/RIS (N=67) n (%)	RIS/RIS (N=82) n (%)	Risperidone (N=149) n (%)
Total no. subjects with serious TEAEs	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.2)	1 (0.7)
陰嚢水瘤	0	1 (1.2)	1 (0.7)
胃腸障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
上腹部痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002 (OL).

表 2.7.4-29 重篤な有害事象一覧表；ITT 解析対象集団 [a]

［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

試験	投与群	被験者 ID	性別/年齢	発現時投与量 (mg)	基本語	発現日/(Study Day)	持続期間	転帰	治験薬処置/因果関係
USA-150 Part 2	PLA/RIS [b]	Y9031	女/＜10*	1.5	上腹部痛	15	2	回復	中断/Probable
AUT-4002	高用量 RIS/RIS	00103207	男/＜10*	1	陰嚢水瘤	84	1	回復	なし/Not related

a AUT-4002 試験は安全性解析対象集団
b 8 週間の非盲検リスペリドン投与期に発現

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象について以下に示す。

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

治験薬の投与中止に至った有害事象は，両群とも認められなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-30 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.6%（2/126 例），RIS 群 1.7%（2/120 例）であった。RIS 群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，錐体外路障害（1 例）及び鎮静（1 例）であった。

表 2.7.4-30 治験薬の投与中止に至った有害事象；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	Placebo (N=126) n (%)	Risperidone (N=120) n (%)	RIS 0.125/0.175 mg (N=30) n (%)
Total no. subjects with TEAEs leading to study drug discontinuation	2 (1.6)	2 (1.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	0
過量投与	1 (0.8)	0	0
神経系障害	0	2 (1.7)	0
錐体外路障害	0	1 (0.8)	0
鎮静	0	1 (0.8)	0
精神障害	1 (0.8)	0	0
攻撃性	1 (0.8)	0	0

RIS 0.125/0.175 mg is the low dose of study RIS-AUT-4002.
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 1, CAN-23, and AUT-4002 (DB).

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期での治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-31 に示す。

全 RIS 群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.7%（2/35 例）であった。その内訳はてんかん（1 例）及び肝機能異常（1 例）であり，いずれの事象も本剤との因果関係は関連なしと判定された。

表 2.7.4-31 治験薬の投与中止に至った有害事象（長期投与期）；
安全性解析対象集団（長期投与期）（JPN-01 試験）

SOC[a] PT[a]	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
服薬中止に至った有害事象発現例数	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
神経系障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
てんかん	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
肝胆道系障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
肝機能異常	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
後観察期に発現した有害事象を含む
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　表 43

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-32 に示す。

全 RIS 群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.7%（7/149 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，嘔吐が 2 例に発現した以外はいずれも 1 例のみに発現しており，特に発現割合の高い事象は認められなかった。

表 2.7.4-32 治験薬の投与中止に至った有害事象；安全性解析対象集団
［USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）］

Body System Or Organ Class Dictionary-Derived Term	PLA/RIS (N=67) n (%)	RIS/RIS (N=82) n (%)	Risperidone (N=149) n (%)
Total no. subjects with TEAEs leading to study drug discontinuation	5 (7.5)	2 (2.4)	7 (4.7)
胃腸障害	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (1.3)
嘔吐	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	0	2 (1.3)
泣き	1 (1.5)	0	1 (0.7)
疲労	1 (1.5)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (1.3)
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (0.7)
食欲亢進	0	1 (1.2)	1 (0.7)
神経系障害	2 (3.0)	0	2 (1.3)
平衡障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
痙攣	1 (1.5)	0	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	1 (0.7)
傾眠	1 (1.5)	0	1 (0.7)
精神障害	1 (1.5)	1 (1.2)	2 (1.3)
不安	0	1 (1.2)	1 (0.7)
錯乱状態	1 (1.5)	0	1 (0.7)
易刺激性	1 (1.5)	0	1 (0.7)
自傷行動	1 (1.5)	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
好中球減少症	1 (1.5)	0	1 (0.7)
眼障害	1 (1.5)	0	1 (0.7)
眼瞼痙攣	1 (1.5)	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.5)	0	1 (0.7)
体重増加	1 (1.5)	0	1 (0.7)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.
The following studies were pooled for this table: USA-150 part 2, AUT-4002 (OL).

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析対象とした有害事象分類を表 2.7.4-33 に示す。これらの有害事象分類に含まれるすべての PT を表 2.7.4-付録-2 に示す。

全 19 分類のうち，JPN-01 試験又は海外併合データで本剤投与後に発現した有害事象分類は 7 分類であり，内訳は「1. 高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象」，「2. QT 延長」，「4. 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア」，「7. 体重増加」，「8. 痙攣発作」，「9. 傾眠」及び「17. 自殺傾向」であった。これらの有害事象の発現状況を以下に示す。

表 2.7.4-33 器官別又は症候群別有害事象の解析対象とした有害事象分類

1. 高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象	11. 脳血管障害
2. QT 延長	12. 静脈血栓塞栓症
3. 起立性低血圧	13. 白血球減少症
4. 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	14. 無顆粒球症
5. 悪性症候群	15. 血小板減少症
6. 糖尿病及び高血糖関連事象	16. 横紋筋融解症
7. 体重増加	17. 自殺傾向
8. 痙攣発作	18. 骨格成長への影響
9. 傾眠	19. 思春期への影響
10. 持続勃起症	-

(1) 高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

プラセボ群及び RIS 群ともに高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連の有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0%（0/126 例），RIS 群 3.3%（4/120 例）であり，RIS 群の 4 例に発現した事象の内訳は無月経，女性化乳房，不規則月経及び希発月経（各 1 例）であった（表 2.7.4-付録-25）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群での高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連の有害事象の発現割合は 14.3%（5/35 例）であり，その内訳は高プロラクチン血症（4 例），血中プロラクチン増加（1 例）であった（表 2.7.4-付録-26）。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連の有害事象の発現割合は 2.0%（3/149 例）であり，その内訳は，乳汁漏出症，女性化乳房及び不規則月経（各 1 例）であった（表 2.7.4-付録-27）。

(2) QT 延長

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

QT 延長関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 5.6%（1/18 例）及び RIS 群 4.8%（1/21 例）で同程度であった。RIS 群の 1 例に発現した事象は心電図 QT 延長であった（表 2.7.4-付録-28）。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

QT 延長関連の有害事象は RIS 群では認められず，プラセボ群の 0.8%（1/126 例）に心電図 QT 延長が認められたのみであった（表 2.7.4-付録-29）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群に QT 延長関連の有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群に QT 延長関連の有害事象は認められなかった。

(3) 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0%（0/18 例），RIS 群 9.5%（2/21 例）であり，RIS 群の 2 例に発現した事象はいずれもよだれであった（表 2.7.4-付録-30）。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 16.7%（21/126 例），RIS 群 29.2%（35/120 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象のうち，RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，よだれ（3.2%，10.8%）及び振戦（0.8%，9.2%）であった（表 2.7.4-付録-31）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群での錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現割合は 5.7%（2/35 例）であり，当該 2 例に発現した事象はいずれもよだれであった（表 2.7.4-付録-32）。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現割合は 18.1%（27/149 例）であった。このうち全 RIS 群での発現割合が 10%以上の事象は，よだれ 10.7%（16/149 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。

(4) 体重増加

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

体重増加関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 0%（0/18 例），RIS 群 38.1%（8/21 例）であり，RIS 群の 8 例に発現した事象の内訳は食欲亢進（5 例）及び体重増加（4 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

体重増加関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 18.3%（23/126 例），RIS 群 46.7%（56/120 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。体重増加関連でみられた有害事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，食欲亢進（15.9%，44.2%），体重増加（2.4%，8.3%）であった。いずれの事象も RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高かった（表 2.7.4-付録-35）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群での体重増加関連の有害事象の発現割合は 51.4%（18/35 例）であり，その内訳は，体重増加 34.3%（12/35 例）及び食欲亢進 28.6%（10/35 例）であった（表 2.7.4-付録-36）。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での体重増加関連の有害事象の発現割合は 36.2%（54/149 例）であり，その内訳は，食欲亢進 31.5%（47/149 例）及び体重増加 6.7%（10/149 例）であった（表 2.7.4-付録-37）。

(5) 痙攣発作

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

プラセボ群及び RIS 群ともに痙攣発作関連の有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

痙攣発作関連の有害事象は RIS 群では認められず，プラセボ群の 0.8%（1/126 例）に痙攣が認められたのみであった（表 2.7.4-付録-38）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群での痙攣発作関連の有害事象の発現割合は 5.7%（2/35 例）であり，当該 2 例に発現した事象はいずれもてんかんであった（表 2.7.4-付録-39）。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での痙攣発作関連の有害事象の発現割合は 2.7%（4/149 例）であり，その内訳は，痙攣（3 例）及び小発作てんかん（1 例）であった（表 2.7.4-付録-40）。

(6) 傾眠

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

傾眠関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 11.1%（2/18 例），RIS 群 52.4%（11/21 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。傾眠関連でみられた有害事象は両群ともすべて傾眠であった（表 2.7.4-付録-41）。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

傾眠関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 15.1%（19/126 例），RIS 群 65.8%（79/120 例）であり，RIS 群がプラセボ群よりも高かった。傾眠関連でみられた有害事象は傾眠，鎮静，嗜眠及び過眠症であった。このうち RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い事象（プラセボ群の発現割合，RIS 群の発現割合）は，傾眠（11.9%，42.5%），鎮静（1.6%，25.8%）及び嗜眠（1.6%，5.0%）であった（表 2.7.4-付録-42）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群での傾眠関連の有害事象の発現割合は 48.6%（17/35 例）であり，当該 17 例に発現した事象はいずれも傾眠であった（表 2.7.4-付録-43）。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での傾眠関連の有害事象の発現割合は 26.8%（40/149 例）であった。傾眠関連でみられた有害事象は傾眠，鎮静，嗜眠及び過眠症であり，このうち全 RIS 群での発現割合が 10%以上の事象は，傾眠 18.1%（27/149 例）及び鎮静 10.7%（16/149 例）であった（表 2.7.4-付録-44）。

(7) 自殺傾向

a) 短期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

プラセボ群及び RIS 群ともに自殺傾向関連の有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

自殺傾向関連の有害事象は RIS 群では認めらず，プラセボ群の 0.8%（1/126 例）に自傷行動が認められたのみであった（表 2.7.4-付録-45）。

b) 長期安全性

① 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

全 RIS 群に自殺傾向関連の有害事象は認められなかった。

② 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

全 RIS 群での自殺傾向関連の有害事象の発現割合は 1.3%（2/149 例）であり，当該 2 例に発現した事象はいずれも自傷行動であった（表 2.7.4-付録-46）。

2.7.4.2.1.6 その他の試験の有害事象

BEL-21 試験【M2.7.6.1 参照】，BEL-22 試験【M2.7.6.9 参照】及び USA-150 Part 3 試験【M2.7.6.6 参照】では，いずれの試験においても，死亡，重篤な有害事象及び特筆すべき有害事象は認められず，本剤の忍容性は良好であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした JPN-01 試験で認められた重篤な有害事象の叙述は 2.7.6 項及び治験総括報告書にそれぞれ示した。参考資料とした海外臨床試験で認められた重篤な有害事象の叙述は，各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

ベースライン及び最終評価時における臨床検査値及び尿検査値の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-47 に示す。

臨床検査値及び尿検査値のベースラインから最終評価時への変化は，プロラクチンを除き，いずれの検査項目もプラセボ群と RIS 群で同様であり，臨床的に意義のある変動は認められなかった。ベースライン及び最終評価時のプロラクチンの平均値は，プラセボ群 11.454 ng/mL 及び 17.775 ng/mL，RIS 群 8.459 ng/mL 及び 49.882 ng/mL であり，両群とも増加が認められたが，ベースラインからの変化量の平均値は RIS 群（41.423 ng/mL）がプラセボ群（6.321 ng/mL）よりも大きかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における臨床検査値及び尿検査値の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-48 に示す。

臨床検査値及び尿検査値のベースラインから各評価時への変化は，プロラクチンを除き，いずれの検査項目もプラセボ群と RIS 群で同様であり，臨床的に意義のある変動は認められなかった。

ベースライン及び最終評価時のプロラクチンの平均値は，プラセボ群 8.671 ng/mL 及び 10.123 ng/mL，RIS 群 9.765 ng/mL 及び 30.236 ng/mL であり，両群とも増加が認められたが，ベースラインからの変化量の平均値は RIS 群（20.228 ng/mL）がプラセボ群（1.274 ng/mL）よりも大きかった。

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期でのベースライン及び各評価時における臨床検査値及び尿検査値の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-49 に示す。

臨床検査値及び尿検査値のベースラインから各評価時への変化は，プロラクチンを除き，いずれの検査項目も臨床的に意義のある変動は認められなかった。

全 RIS 群でのプロラクチンの平均値は，ベースライン（12.908 ng/mL）に比べ長期投与期の投与開始後 1 日目，6 及び 12 カ月時並びに最終評価時のすべての評価時で増加が認められたが，1 日目（35.452 ng/mL），6 カ月時（35.988 ng/mL），12 カ月時（32.637 ng/mL），最終評価時（33.221 ng/mL）のベースラインからの変化量はほぼ一定であった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における臨床検査値及び尿検査値の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-50 に示す。

臨床検査値及び尿検査値のベースラインから各評価時への変化は，プロラクチンを除き，いずれの検査項目も臨床的に意義のある変動は認められなかった。

全 RIS 群でのプロラクチンの平均値は，ベースライン（9.240 ng/mL）に比べ 3 及び 6 カ月時並びに最終評価時のすべての評価時で増加が認められたが，3 カ月時（22.675 ng/mL），6 カ月時（22.154 ng/mL），最終評価時（21.810 ng/mL）のベースラインからの変化量はほぼ一定であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

ベースライン及び各評価時における血圧，脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-51 に示す。

プラセボ群及び RIS 群のいずれにおいても，血圧及び脈拍数に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における血圧，脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-52 に示す。

プラセボ群及び RIS 群のいずれにおいても，血圧及び脈拍数に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期でのベースライン及び各評価時における血圧，脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-53 に示す。

全 RIS 群の血圧及び脈拍数に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における血圧，脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-54 に示す。

全 RIS 群の血圧及び脈拍数に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

2.7.4.4.2 体重，身長，体格指数

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

ベースライン及び各評価時における体重の測定値及びベースラインからの変化量，並びにベースライン及び最終評価時における身長及び BMI の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-55 に示す。

体重のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群ではいずれの評価時も 1 kg 未満であったのに対し，RIS 群では継時的な増加が認められ，1 週時 0.51 kg，2 週時 0.65 kg，3 週時 1.10 kg，4 週時 1.38 kg，6 週時 1.92 kg，8 週時 2.69 kg 及び最終評価時 2.50 kg であった。有害事象と判断された体重増加は，プラセボ群では認められなかったが，RIS 群では 19.0%（4/21 例）に認められた。BMI の平均値も最終評価時に RIS 群でプラセボ群に比べて増加が認められた。身長の平均値の変化に投与群間で大きな違いはなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における体重，身長及び BMI の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-56 に示す。

体重のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群ではいずれの評価時も 1 kg 未満であったのに対し，RIS 群では 1 週時 0.28 kg，2 週時 0.50 kg，3 週時 0.98 kg，4 週時 1.35 kg，5 週時 1.77 kg，6 週時 2.09 kg，7 週時 2.49 kg，8 週時 2.75 kg 及び最終評価時 2.61 kg であり，継時的な増加が認められた。BMI の平均値も，プラセボ群では重要な変動が認められなかったが，RIS 群では継時的な増加が認められた。身長の平均値の変化に投与群間で大きな違いはなかった。

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期でのベースライン及び各評価時における体重，身長及び BMI の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-57 に示す。

体重，身長及び BMI の平均値には，いずれもおおむね継時的な増加が認められた。

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における体重，身長及び BMI の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-58 に示す。

体重，身長及び BMI の平均値には，いずれもおおむね継時的な増加が認められた。

2.7.4.4.3 心電図

QTcF 及び QTcLD の結果を中心に示す。

(1) 短期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

ベースライン及び最終評価時における心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，心拍数，QT 間隔，QTcLD，QTcF，QTlc，QTcB）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-59 に示す。

プラセボ群及び RIS 群のいずれにおいても，心電図パラメータの平均値の推移に臨床的に意義のある変動は認められなかった。RIS 群の最終評価時における QTcF 及び QTcLD にベースラインからの延長は認められなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB，QTcF，QTcL，QTcLD）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-60 に示す。

プラセボ群及び RIS 群のいずれにおいても，心電図パラメータの平均値の変化に臨床的に意義のある変動は認められなかった。RIS 群の各評価時における QTcF 及び QTcLD にベースラインからの延長は認められなかった。

(2) 長期安全性

a) 国内試験：JPN-01 試験（長期投与期）

長期投与期でのベースライン及び各評価時における心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，心拍数，QT 間隔，QTcLD，QTcF，QTlc，QTcB）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-61 に示す。

全 RIS 群の心電図パラメータの平均値の変化に臨床的に意義のある変動は認められなかった。全 RIS 群の QTcF 及び QTcLD はいずれもベースラインから延長したが，最も延長した時点のベ

ースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 3.7 msec（6 カ月時）及び 4.2 msec（12 カ月時）とわずかであり，臨床的に意義のある延長ではなかった。

b) 海外試験：USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験（非盲検期）

海外長期投与 2 試験の併合データでのベースライン及び各評価時における心電図パラメータ（心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcB，QTcF，QTcL，QTcLD）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4-付録-62 に示す。

全 RIS 群の心電図パラメータの平均値の変化に臨床的に意義のある変動は認められなかった。全 RIS 群の QTcF 及び QTcLD はいずれもベースラインから 4 カ月時に最も延長したが，ベースラインからの変化量の平均値はいずれも 3.1 msec とわずかであり，臨床的に意義のある延長ではなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内 JPN-01 試験（二重盲検期）及び海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データを対象に，年齢別及び性別の有害事象について検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢別

(1) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での年齢別有害事象を表 2.7.4-付録-63 に示す。

RIS 群の年齢 5～8 歳，9～12 歳及び 12 歳超の部分集団での有害事象の発現割合は，それぞれ 90.9%（10/11 例），83.3%（5/6 例）及び 100.0%（4/4 例）であり，年齢による大きな違いはなかった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い有害事象のうち RIS 群での発現例数が 3 例以上の有害事象（傾眠，食欲亢進，体重増加及び嘔吐）について，年齢別の発現傾向を検討した。その結果，傾眠は RIS 群全体で 11 例に認められ，このうち 8 例は年齢 5～8 歳の部分集団であり，他の年齢層の部分集団（9～12 歳：2 例，12 歳超：1 例）よりも発現例数が多かった。食欲亢進は RIS 群全体で 5 例に認められ，このうち 3 例は年齢 5～8 歳の部分集団であり，他の年齢層の部分集団（9～12 歳：1 例，12 歳超：1 例）よりも発現例数が多かった。体重増加は RIS 群全体で 4 例に認められ，このうち 3 例は年齢 5～8 歳の部分集団であり，他の年齢層の部分集団（9～12 歳：1 例，12 歳超：なし）よりも発現例数が多かった。嘔吐が認められた 3 例はすべて年齢 5～8 歳の部分集団であった。これらの事象は，いずれも年齢 5～8 歳の部分集団で他の年齢層の部分集団よりも発現例数が多い傾向がみられた。

(2) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの年齢別有害事象を表 2.7.4-付録-64 に示す。

RIS 群の年齢 12 歳以下，12 歳超の部分集団での有害事象の発現割合は，それぞれ 97.3%（110/113 例）及び 71.4%（5/7 例）であり，年齢 12 歳以下の部分集団での有害事象の発現割合が年齢 12 歳超よりも高かった。しかしながら，プラセボ群でも同様の傾向がみられたことから，臨床的に問題となる違いではないと考えられた。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群

よりも 2 倍以上高い有害事象について，年齢別の発現傾向を検討した。その結果，年齢 12 歳以下の部分集団での発現割合が 12 歳超よりも 2 倍以上高い有害事象は，便秘，よだれ，振戦，浮動性めまい，上腹部痛，頻脈，嗜眠及び鼻出血であり，年齢 12 歳超の部分集団での発現割合が 12 歳以下よりも 2 倍以上高い有害事象は，体重増加，上気道感染及び流涎過多であった。

2.7.4.5.1.2 性別

(1) 国内試験：JPN-01 試験（二重盲検期）

二重盲検期での性別有害事象を表 2.7.4-付録-65 に示す。

RIS 群の男児及び女児の部分集団での有害事象の発現割合は，それぞれ 87.5%（14/16 例），100.0%（5/5 例）であり，性別による大きな違いはなかった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い有害事象のうち RIS 群での発現例数が 3 例以上の有害事象（傾眠，食欲亢進，体重増加及び嘔吐）について，性別の発現傾向を検討した。その結果，男児の部分集団での発現割合が女児よりも 2 倍以上高い有害事象は，傾眠及び体重増加であった。女児の部分集団での発現割合が男児よりも 2 倍以上高い有害事象はなかった。

(2) 海外試験：USA-150 Part 1 試験，CAN-23 試験及び AUT-4002 試験（二重盲検期）

海外二重盲検プラセボ対照 3 試験の併合データでの性別有害事象を表 2.7.4-付録-66 に示す。

RIS 群の男児及び女児の部分集団での有害事象の発現割合は，それぞれ 94.8%（91/96 例）及び 100%（24/24 例）であり，性別の有害事象の発現傾向に臨床的に問題となる差は認められなかった。RIS 群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群よりも 2 倍以上高い有害事象について，性別の発現傾向を検討した。その結果，男児の部分集団での発現割合が女児よりも 2 倍以上高い有害事象は，流涎過多及び鼻出血であり，女児の部分集団での発現割合が男児よりも 2 倍以上高い有害事象は，浮動性めまい，体重増加及び振戦であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

国内及び海外臨床試験において，他剤の使用状況等の外因性要因に基づく安全性に関する検討は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は成人又は高齢者を対象として実施している。小児及び青年を対象とした試験は実施していないが，成人と同様な注意喚起を要すると考える。国内で成人の統合失調症を適応とするリスパダール®錠 1，2 及び 3 mg，リスパダール®細粒 1%，リスパダール®口腔内崩壊（Orally-disintegrating，OD）錠 0.5，1 及び 2 mg，並びにリスパダール®内用液 1 mg/mL の国内添付文書（以下，本剤の国内添付文書）における薬物相互作用に関する記載を表 2.7.4-34 に示す。

表 2.7.4-34 国内添付文書における薬物相互作用に関する記載

本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また，一部 CYP3A4 の関与も示唆される。

1)　併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ，血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α，β 受容体の刺激剤であり，本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される。

2)　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから，ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン，フェニトイン，リファンピシン，フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。
CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。

参照元：本剤の国内添付文書（2015 年 3 月改訂）

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性に本剤を使用した場合の安全性は確立されていない。本剤の国内添付文書における妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する記載を表 2.7.4-35 に示す。

表 2.7.4-35 国内添付文書における妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する記載

1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。］

2)　授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。［ヒトで乳汁移行が認められている。］

参照元：本剤の国内添付文書（2015 年 3 月改訂）

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の過量投与による影響について系統的な検討は実施していない。本剤の国内添付文書における過量投与に関する記載を表 2.7.4-36 に示す。

表 2.7.4-36 国内添付文書における過量投与に関する記載

徴候，症状： 一般に報告されている徴候，症状は，本剤の作用が過剰に発現したものであり，傾眠，鎮静，頻脈，低血圧，QT 延長，錐体外路症状等である。 処置： 特別な解毒剤はないので，症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて，気道を確保し，酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄，活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し，不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。

参照元：本剤の国内添付文書（2015 年 3 月改訂）

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の依存性に関する系統的な検討は実施していない。本剤の最新の Company core data sheet（CCDS）（version 16）に基づき，現時点で薬物乱用に関して注意喚起が必要と考えられる情報はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本申請のために本剤の投与中止の影響を検討した試験は実施していない。JPN-01 試験（二重盲検期及び長期投与期）で，離脱症候群及び薬剤離脱症候群の発現はなかった。本剤の最新の CCDS（version 16）に基づき，離脱症状及び反跳現象に関して新たに注意喚起が必要と考えられる情報は得られていない。

なお，海外 USA-150 Part 3 試験では，副次目的としてプラセボに切り替えた被験者が本剤を継続した被験者よりも運動障害の発現率が減少するかどうかを異常不随意運動評価尺度（Abnormal involuntary movement scale，AIMS）により検討した。その結果，AIMS による運動障害の発現率の評価において，Part 3（RWD 期）でプラセボに切り替えた被験者と本剤を継続した被験者との間に違いはなかった。また，Part 3（RWD 期）の最終評価時での総 AIMS 又は総 Simpson-angus 評価尺度（Simpson-angus rating scale，SARS）スコアによる錐体外路症状（Extrapyramidal symptom，EPS）評価において本剤とプラセボとの間に大きな違いはなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自閉性障害の小児及び青年を対象とした国内及び海外臨床試験での傾眠の発現割合は高いことから（2.7.4.2.1.1 項），成人と同様に注意を要すると考える。本剤の国内添付文書における使用上の注意のうち，重要な基本的注意に含まれる自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載を表 2.7.4-37 に示す。

表 2.7.4-37 国内添付文書における自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載

眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

参照元：本剤の国内添付文書（2015 年 3 月改訂）

2.7.4.6 市販後データ

(1) PSUR

2014 年 7 月 21 日に発行された最新の Periodic benefit risk evaluation report/periodic safety update report（PBRER/PSUR）（集積期間：2013 年 6 月 1 日～2014 年 5 月 31 日）から，全世界の市販後の安全性情報を示す。当該 PBRER/PSUR は，本剤の経口剤（錠剤，液剤，OD 錠）及び筋注剤の安全性情報を合わせて作成している。

1) 曝露の程度

本剤の剤型別・適応症別曝露量を表 2.7.4-38 に示す。

適応症ごとの平均 1 日用量（mg/day）は 1 カ月を 30.5 日と仮定して，1 カ月の用量（g/month）に変換した。筋注剤のレジメンは 20～50 mg を 2 週間ごとに 1 回投与とした。曝露量の推定には平均用量 37.5 mg を用い，年間 26 回投与であるので，0.975 g が 1 人年の曝露に相当した。人月は人年に 12 を乗じて算出した。

表 2.7.4-38 市販後のリスペリドンの剤型別・適応症別曝露量

（集積期間：2013 年 6 月 1 日～2014 年 5 月 31 日）

Oral Formulations					
Indication	**Proportion of Sales (%)**	**Grams/Indication (g)**	**mg/day**	**g/month**	**Person-Months**
Schizophrenia	30	331,572.1	4.4	0.1342	2,470,731
Bipolar mania	12	132,628.9	2.4	0.0732	1,811,870
Senile dementia	15	165,786.1	1	0.0305	5,435,609
Other	43	475,253.4	2.4	0.0732	6,492,533
Total	**100**	1,105,240.5			**16,210,743**
Intramuscular Formulation					
Grams	**mg/week**	**g/year**	**Person-Years**	**Person-Months**	
253,951	37.5	0.975	260,463	3,125,556	

2) 安全性情報の結論

本剤の安全性プロファイルは良好かつ臨床試験で確立された安全性プロファイルと同様であり，過去の PBRER/PSUR 等の評価結果と一致していた。本結果は小児及び青年でも同様であった。

(2) 死亡

今回の集積期間中に 153 例（初回報告 132 例，追跡報告 21 例）の死亡が報告された。剤型別の死亡例数は，経口剤 93 例（初回報告 82 例，追跡報告 11 例），筋注剤 60 例（初回報告 50 例，追跡報告 10 例）［両剤を投与された 11 例（初回報告 7 例，追跡報告 4 例）を含む］であった。18 歳未満の患者の死亡は報告されなかった。死亡例の評価結果から，本剤の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

(3) 重篤な有害事象

1993 年 6 月 1 日（国際誕生日）から 2014 年 5 月 31 日までの期間に，Janssen Research & Development へ報告された市販後自発報告のうち，本剤投与時に報告された重篤な有害事象の一覧を CTD M5.3.6.2 項に示す。主な重篤な有害事象は，体重増加，錐体外路障害，死亡，悪性症候群，遅発性ジスキネジア等であった。

参考文献

なし

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項
2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項
2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項
2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（RIS-P01-101，参考資料：5.3.3.1.1） 7
2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（RIS-USA-160，参考資料：5.3.3.2.1） 14
2.7.6.3 海外臨床第 II 相試験（RIS-BEL-21，参考資料：5.3.3.2.2） 23
2.7.6.4 国内臨床第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01，評価資料：5.3.5.1.1） 32
2.7.6.5 海外臨床第 III 相試験（RIS-USA-150 Part 1，参考資料：5.3.5.1.2） 66
2.7.6.6 海外臨床第 III 相試験（RIS-USA-150 Part 2/3，参考資料：5.3.5.1.3） 73
2.7.6.7 海外臨床第 III 相試験（RIS-CAN-23，参考資料：5.3.5.1.4） 80
2.7.6.8 海外臨床第 IV 相試験（RIS-AUT-4002，参考資料：5.3.5.1.5） 86
2.7.6.9 海外臨床第 II 相試験（RIS-BEL-22，参考資料：5.3.5.2.1） 96
2.7.6.10 海外臨床第 III 相試験（RIS-INT-41，参考資料：5.3.5.4.1） 102
2.7.6.11 海外臨床第 III 相試験（RIS-INT-84，参考資料：5.3.5.4.2） 111

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態（PK）	RIS-P01-01	5.3.3.1.1	日本人の健康成人にリスペリドン錠を単回及び反復投与したときの薬物動態を白人の健康成人と比較する。また，リスペリドン 1 mg を 1 日 1 回単回及び反復投与したときの安全性と忍容性についても検討する。	非盲検，単施設，並行群間	錠剤，1 日 1 回 1 mg/日を単回（1 日目）及び反復投与（5～11 日目） 経口	48（日本人/白人各 24）	健康成人	単回投与及び 7 日間反復投与	完了 完全な報告書
薬物動態（PK）	RIS-USA-160	5.3.3.2.1	5 歳以上 12 歳未満の小児，及び 12 歳以上 18 歳未満の青年を対象に定常状態におけるリスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン，及び活性成分の薬物動態を検討する。また副次的に安全性を評価する。	非盲検，可変用量，多施設共同	錠剤，1 日 2 回 0.01～0.08 mg/kg/日（4 mg/日を上限） 経口	24	精神疾患の小児及び青年患者	8～31 日間	完了 完全な報告書
薬物動態（PK）	RIS-BEL-21	5.3.3.2.2	自閉性障害の小児を対象にリスペリドンを単回経口投与したときの薬物動態，プロラクチン反応，忍容性，心血管系及び臨床検査における安全性を評価する。	非盲検，単施設	液剤，0.03 mg/kg 又は 0.015 mg/kg 経口	6	自閉性障害の小児患者	単回投与	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	RIS-AUT-JPN-01	5.3.5.1.1	自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者を対象に，二重盲検期におけるリスペリドンの有効性をプラセボと比較し検証する。また，二重盲検期及び長期投与期におけるリスペリドンの安全性を評価する。	二重盲検期： 二重盲検，ランダム化，可変用量，多施設共同，並行群間比較，プラセボ対照 長期投与期： 非盲検，可変用量，多施設共同，継続投与	二重盲検期：液剤 体重 20 kg 未満の被験者；0.25 mg/日 1 日 1 回から開始し，4 日目に 0.5 mg/日 1 日 2 回へ増量。以降，0.25 mg/日単位で増量（1.0 mg/日を上限）。 20 kg 以上の被験者；0.5 mg/日 1 日 1 回から開始し，4 日目に 1.0 mg/日 1 日 2 回へ増量。以降，来院時に 0.5 mg/日単位で増量（2.5 mg/日を上限。45 kg 以上は 3.0 mg/日を上限）。 長期投与期：液剤又は OD 錠 二重盲検期と同様の漸減方法 経口	二重盲検期：39 長期投与期：35	自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年患者	二重盲検期：8 週間 長期投与期：48 週間	完了 完全な報告書
有効性/安全性	RIS-USA-150 Part 1	5.3.5.1.2	自閉性障害の小児及び青年被験者を対象に，リスペリドンの有効性及び安全性をプラセボと比較し検証する。	二重盲検，ランダム化，可変用量，多施設共同，並行群間比較，プラセボ対照	錠剤，体重 15～20 kg の被験者は 0.25 mg/日，体重 20 kg 以上の被験者は 0.5 mg/日 1 日 1 回から開始し，4 日目に 1 日 2 回へ増量。体重 20 kg 以上の被験者は，以降は徐々に増量（体重 20 kg 以上 45 kg 以下は 2.5 mg/日を上限，45 kg を超える場合は 3.5 mg/日を上限）。 経口	101	自閉性障害の小児及び青年患者	8 週間	完了 完全な報告書

(2)

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	RIS-USA-150 Part 2/3	5.3.5.1.3	自閉性障害による重大な行動障害を有する小児及び青年患者におけるリスペリドンの安全性及び長期の有効性を確認すること，並びにリスペリドンを継続又はプラセボに切替えのいずれかにリスペリドンレスポンダーをランダム化した後の再燃率を評価する。副次的に，プラセボに切り替えた被験者がリスペリドンを継続した被験者よりも運動障害の発現率が減少するかを検討する。	Part 2：非盲検，可変用量，多施設共同 Part 3：二重盲検，ランダム化，可変用量，多施設共同，並行群間比較，プラセボ対照	錠剤 Part 2：Part 1 でリスペリドンレスポンダーは Part 1 最終評価時と同量。Part 1 でプラセボノンレスポンダーは非盲検リスペリドン投与期に移行し，体重 45 kg 未満の被験者は 4 mg/日，体重 45 kg 以上の被験者は 6 mg/日を上限に用量調整し，8 週間投与後に Part 2 を開始，非盲検リスペリドン投与期終了時と同量。 Part 3：Part 2 終了時と同量又は 1 週間ごとに 25%ずつ減量し，4 週目からプラセボ投与。 経口	Part 2：63 Part 3：39	自閉性障害の小児及び青年患者	Part 2：4 カ月間 Part 3：8 週間	完了 完全な報告書
有効性/安全性	RIS-CAN-23	5.3.5.1.4	5～12 歳の自閉性障害及びその他の広汎性発達障害の小児に伴う行動症状の治療においてリスペリドン経口液剤 0.02～0.06 mg/kg/日のプラセボを上回る優越性を評価する。	二重盲検，ランダム化，可変用量，多施設共同，並行群間比較，プラセボ対照	液剤，1 日 1 回 0.01 mg/kg/日から開始し，3 日目から 0.02 mg/kg/日に増量，8 日目以降必要に応じ最大 0.02 mg/kg/日ずつ増量（0.06 mg/kg/日を上限）。 経口	79	自閉性障害及びその他の広汎性発達障害の小児患者	8 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	RIS-AUT-4002	5.3.5.1.5	二重盲検期：小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性及び関連行動の治療における2用量のリスペリドンの有効性及び安全性を評価する。副次的に，プラセボに対するリスペリドンの有効性及び安全性を評価する。 非盲検継続期：リスペリドンの持続する安全性及び有効性を評価する。	二重盲検期：二重盲検，ランダム化，可変用量，多施設共同，並行群間比較，プラセボ対照 非盲検継続期：非盲検，可変用量，多施設共同，継続投与	液剤及び錠剤，1日1回 二重盲検期： 体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者；0.05 mg/日又は 0.5 mg/日から開始し，4日目に 0.125 mg/日又は 1.25 mg/日まで漸増，体重が 45 kg 以上の被験者；0.075 mg/日又は 0.75 mg/日から開始し，4日目に 0.175 mg/日又は 1.75 mg/日まで漸増。 非盲検継続期：体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者は 0.125 mg/日，体重が 45 kg 以上の被験者は 0.175 mg/日から開始し，いずれも 4 日目から 0.25 mg/日，14 日目以降は，用量調整可能（体重 20～45 kg 未満の被験者は 1.25 mg/日，体重 45 kg 以上の被験者は 1.75 mg/日を上限）。 経口	二重盲検期：96 非盲検継続期：79	自閉性障害の小児及び青年患者	二重盲検期：6週間，非盲検継続期：26週間	完了 完全な報告書
有効性/安全性	RIS-BEL-22	5.3.5.2.1	自閉性障害を有する小児を対象に，リスペリドン投与時の有効性，忍容性，心血管系及び臨床検査における安全性を評価する。	非盲検，可変用量，多施設共同，パイロット	液剤，1日2回， 0.005 mg/kg/日から開始し，3日目に 0.01 mg/kg/日，5日目に 0.02 mg/kg/日，7日目に 0.04 mg/kg/日，9日目に最大用量 0.06 mg/kg/日へ増量。 経口	7	自閉性障害の小児患者	4週間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数*	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	RIS-INT-41	5.3.5.4.1	境界知能又は軽度から中等度精神遅滞を有する 5〜14 歳の小児及び青年患者を対象に，行為障害及び他の破壊的行動障害に対する経口リスペリドン 0.02〜0.06 mg/kg/日の安全性を評価する。長期有効性も検討する。	非盲検，可変用量，国際共同，多施設共同，長期投与	液剤，プラセボを 1 週間投与後に，1 日 1 回 0.01 mg/kg/日から開始し，3 日目に 0.02 mg/kg/日に増量。それ以降は臨床症状に応じて用量調整可能（増量は 0.02 mg/kg/日以内とし，0.06 mg/kg/日を上限）。経口	504	行為障害及び他の破壊的行動障害の小児及び青年患者	1 年間	完了 完全な報告書
安全性	RIS-INT-84	5.3.5.4.2	行為障害及びその他の破壊的行動障害を有する小児及び青年を対象に，RIS-INT-79 の二重盲検期間を完了，又は二重盲検期間中に再発基準に合致し中止した被験者を 1 年間フォローアップする非盲検試験で，リスペリドン維持療法の長期安全性データを収集する。副次的に，リスペリドンの長期有効性データを収集し検討する。	非盲検，可変用量，国際共同，多施設共同	液剤，1 日 1 回 体重 50 kg 未満の被験者；0.25 mg から開始し，3 日目に 0.5 mg に増量し，必要に応じて 5 日目に 0.25 mg を追加。5 日目以降は 0.25〜0.75 mg の範囲。体重 50 kg 以上の被験者；0.5 mg から開始し，3 日目に 1 mg に増量し，必要に応じて 5 日目に 0.5 mg を追加。5 日目以降は 0.5〜1.5 mg の範囲。経口	232	行為障害及びその他の破壊的行動障害の小児及び青年患者	1 年間	完了 完全な報告書

*：被験者数は，各群に割り付けられ，治験薬を投与された例数

2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（RIS-P01-101，参考資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.1.1　概要

2.7.6.1.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-P01-101

(2) 治験の標題

日本人及び白人の健康成人を対象にリスペリドン錠を単回及び反復投与したときの薬物動態を比較する非盲検試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

日本人の健康成人にリスペリドン錠（以下，本剤）を単回及び反復投与したときの薬物動態を白人の健康成人と比較する。また，本剤 1 mg を 1 日 1 回単回及び反復投与したときの安全性と忍容性についても検討する。

(7) 治験デザイン

単施設（イギリス），非盲検，並行群間試験

(8) 被験者数

計画時：48 例（日本人及び白人：各 24 例）

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

・ 男性又は女性の健康成人

・ 年齢 20 歳以上 55 歳以下

・ 日本人被験者は，旅券又はビザにより日本人両親から日本で生まれた事実が確認された者。一方，すべての白人被験者は，選択された個々の日本人被験者に対する適合基準（対応する日本人被験者と性別が合致し，体重が±30%，年齢が±10%）に合致した者

・ 組み入れ前 6 カ月以内の 1 日喫煙量が紙巻タバコ 10 本，葉巻 2 本又はパイプ 2 回以下である（又は非喫煙）被験者

・ 体格指数又は Quetelet 指数［体重（kg）/身長（m）^{2}］が 18.0 以上 30.0 以下であることから，体重が正常である被験者

・ 治験前の身体検査，治療歴，既往歴，心電図，並びに初回投与前 3 週間未満に実施した血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査の結果から，健康と判定された被験者。血液生化学検査，血液学的検査，又は尿検査の結果が治験実施医療機関の基準値の境界域であった場合は，治験担当医師が当該値の逸脱を臨床的に重要でないと判断した場合に限り組入れ可能とする。この判断は治験依頼者の承認を受ける必要があり，原資料に明記しなければならない。

・ 女性被験者は閉経後（少なくとも 2 年が経過）である，外科的な不妊手術を受けている，又は組み入れ前から全治験期間にわたって適切な避妊措置（例：ホルモン避妊薬，両卵管結紮，子宮内避妊器具，完全な禁欲，殺精子剤併用のバリア法，男性パートナーの不妊手術）を行い，初回投与前 3 週間未満に実施したヒト絨毛性ゴナドトロピン検査が陰性で，治験薬の初回投与直前の尿妊娠検査結果が陰性である。

・ 被験者自身が本治験の手順を理解でき，目的及び必要な手順を理解した上で治験参加を希望する意思を示すための文書同意が可能な被験者

除外基準：

・ アルコール若しくは薬物の乱用の病歴若しくは疑いがある，又はスクリーニング時若しくは治験薬の初回投与前に実施した薬物若しくはアルコールのスクリーニング検査結果が陽性である

・ 臨床的に重要な不整脈，気管支痙攣若しくは心血管疾患，又は糖尿病，甲状腺中毒症，パーキンソン病，精神疾患，慢性下痢，薬物アレルギーの既往がある

・ スクリーニング時の血清学的検査結果により，B 型肝炎ウイルス表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体，又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性である

・ ホルモン避妊薬及びパラセタモール（アセトアミノフェン）を除く併用薬の使用。その他のすべての薬物は，治験薬の初回投与の 14 日以前に中止しなければならない。

・ 初回来院前の 30 日以内に治験に参加

・ 初回来院前 30 日以内に献血

・ 妊婦又は授乳中の女性

・ 治験担当医師若しくは治験実施医療機関に雇用されており，治験担当医師の監督下で本治験若しくは他の試験に直接関与する者，又はその家族

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本剤 1 mg を，1 日目の朝に単回経口投与し，5～11 日目の朝に，1 日 1 回反復経口投与する。投与方法は全被験者で同一とするため，同一の食事内容を摂取することとし，治験薬投与前（1 日目及び 11 日目）の少なくとも 10 時間は食事を制限し，治験薬服薬前後の 2 時間は水の摂取を制限する。

［リスペリドン錠 1 mg］ロット番号 02EL881

(11) 投与期間

8 日間（1 日目：単回投与，5～11 日目：反復投与）

(12) 評価基準

1) 薬物動態

血漿中並びに尿中のリスペリドン及び代謝物の 9-ヒドロキシリスペリドン濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（Liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法（リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの定量下限：血漿中は 0.10 ng/mL，尿中は 2.0 ng/mL）にて測定した。活性成分濃度値はリスペリドン濃度値と 9-ヒドロキシリスペリドン濃度値を合算して算出した。

下記のポイントで採血及び採尿を実施した。

採血（少なくとも 1.5 mL の血漿を得るため，3 mL の静脈血を採取）：1 日目及び 11 日目の投与直前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，48，72 及び 96 時間並びに 6 日目及び 10 日目の投与直前

採尿：1 日目の投与前，11 日目の投与後 0～6 時間，6～12 時間及び 12～24 時間の全尿

血漿中濃度データから単回投与時は，最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（t_{max}），投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$），血漿中濃度定量可能な最終時点までの時間（t_{last}），投与後 0 時間から血漿中濃度定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}），最終相の消失速度定数（λ_z），最終相の半減期（$t_{1/2,\lambda}$），投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}），AUC_{∞} 算出のために外挿した値の割合（$\%AUC_{\infty,ex}$），及びみかけの全身クリアランス（CL/F）を，反復投与時は，投与前の血漿中トラフ濃度（C_{trough}），定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$），t_{max}，投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}），累積率（Acc Ratio），定常状態における平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$），変動指数（FI），λ_z，$t_{1/2,\lambda}$，及び CL/F を算出した。尿中濃度データから，投与間隔の未変化体の尿中総排泄量（Ae_{τ}），尿中排泄率（fe，% of the dose），腎クリアランス（CL_R）及びクレアチニンクリアランス（CL_{CR}）を算出した。

2) 有効性

該当なし

3) 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び身体検査，心電図

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(13)統計手法

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団；治験薬投与を受けたすべての被験者を対象とした。

安全性の解析対象集団は ITT とした。

1) 薬物動態

生体試料中薬物濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

統計解析は対数変換値及び未変換値で実施した。薬物動態パラメータ平均値の白人群に対する日本人群の比及びその 90%信頼区間（Confidence interval，CI）を算出した。

また，体重で補正した後の 90%CI も算出した。

2) 安全性

記述統計量を算出するとともに被験者ごとにリスト化した。

2.7.6.1.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験へは白人及び日本人各 24 例が組み入れられ本剤投与を開始した。また，治験薬投与を開始した全例が治験を完了した。

本治験では，対応する日本人被験者と性別が合致し，体重が± 30%，年齢が± 10%である白人被験者が選択されたため，男女比は一致し，年齢及び体重の平均値は白人群及び日本人群でほぼ同様であった。両群ともに女性（19 例）が男性（5 例）より多く，年齢の中央値は 27.5 歳であった。体重の中央値は白人群（64 kg）が日本人群（55 kg）を上回っていた。半数をやや超える被験者（54%）が非喫煙者であり，全例がチトクローム P450 2D6 の extensive metabolizer であった。

(2) 薬物動態

血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態パラメータ：

本剤 1 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態パラメータ，並びに各パラメータの白人群に対する日本人群の比及びその 90%CI をそれぞれ表 2.7.6.1-1，表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-1 リスペリドン 1 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（活性成分，平均値±標準偏差）

1 日目，単回投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
t_{max}	h	1.7 ± 1.2	1.3 ± 0.5	-	-
C_{max}	ng/mL	11.5 ± 5.4	11.4 ± 2.9	103.44 (88.06 - 121.50)	0.726
$AUC_{0\text{-}24h}$	ng·h/mL	126 ± 54	113 ± 24	93.95 (80.81 - 109.22)	0.490
AUC_{∞}	ng·h/mL	200 ± 93	167 ± 35	88.35 (75.49 - 103.40)	0.193
$t_{1/2}$	h	21.7 ± 4.1	20.4 ± 3.0	93.89 (85.96 - 101.82) [b]	0.202 [b]
CL/F	mL/min	96.9 ± 35.0	105 ± 27	113.24 (96.74 - 132.54)	0.192
11 日目，反復投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
C_{trough}	ng/mL	4.18 ± 2.04	3.29 ± 0.95	84.32 (69.92 - 101.69)	0.133
t_{max}	h	1.6 ± 1.1	1.2 ± 0.4	-	-
$C_{max,ss}$	ng/mL	16.0 ± 6.7	15.0 ± 5.0	94.79 (80.58 - 111.52)	0.583
AUC_{τ}	ng·h/mL	194 ± 70	176 ± 51	91.94 (79.01 - 106.99)	0.357
FI		148 ± 28	159 ± 30	-	-
Acc Ratio		1.61 ± 0.37	1.58 ± 0.45	-	-
$t_{1/2}$	h	26.3 ± 3.8	24.4 ± 4.3	92.88 (85.45 - 100.30) [b]	0.114 [b]
CL/F	mL/min	95.6 ± 30.8	103 ± 32	108.69 (93.40 - 126.49)	0.361

a：対数変換値での解析結果
b：$t_{1/2}$ のみ未変換値での解析結果

表 2.7.6.1-2 リスペリドン 1 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（リスペリドン，平均値±標準偏差）

1 日目，単回投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
t_{max}	h	1.3 ± 0.8	1.1 ± 0.4	-	-
C_{max}	ng/mL	7.46 ± 5.25	6.33 ± 2.37	94.98 (72.55 – 124.34)	0.750
$AUC_{0\text{-}24h}$	ng·h/mL	38.8 ± 31.3	27.5 ± 18.2	79.51 (55.87 – 113.15)	0.281
AUC_{∞}	ng·h/mL	42.5 ± 43.5	28.6 ± 20.9	78.64 (54.55 – 113.38)	0.276
$t_{1/2}$	h	3.6 ± 3.3	3.1 ± 1.8	85.65 (50.17 – 121.13) [b]	0.501 [b]
CL/F	mL/min	794 ± 774	873 ± 740	127.15 (88.20 – 183.32)	0.276
11 日目，反復投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
C_{trough}	ng/mL	NQ	NQ	113.04 (53.71 – 237.92) [c]	0.777
t_{max}	h	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.4	-	-
$C_{max,ss}$	ng/mL	7.89 ± 4.96	6.94 ± 3.79	86.76 (66.30 – 113.54)	0.380
AUC_{τ}	ng·h/mL	38.8 ± 29.8	30.2 ± 21.5	78.49 (55.95 – 110.10)	0.236
FI		557 ± 176	628 ± 220	-	-
Acc Ratio		1.15 ± 0.47	1.10 ± 0.41	-	-
$t_{1/2}$	h	4.7 ± 4.5	4.7 ± 6.0	100.62 (45.27 – 155.97) [b]	0.985 [b]
CL/F	mL/min	671 ± 427	899 ± 844	127.37 (90.79 – 178.69)	0.236

a：対数変換値での解析結果
b：$t_{1/2}$ のみ未変換値での解析結果
c：白人 11 例，日本人 7 例
NQ：LC-MS/MS で定量下限未満

表 2.7.6.1-3 リスペリドン 1 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（9-ヒドロキシリスペリドン，平均値±標準偏差）

1 日目，単回投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
t_{max}	h	5.5 ± 4.4	3.6 ± 2.0	-	-
C_{max}	ng/mL	5.65 ± 2.53	5.89 ± 1.80	108.99 (90.08 – 131.87)	0.452
AUC_{0-24h}	ng·h/mL	86.9 ± 37.8	85.2 ± 23.0	102.02 (86.23 – 120.71)	0.843
AUC_{∞}	ng·h/mL	158 ± 68	138 ± 30	91.80 (79.25 – 106.35)	0.334
$t_{1/2}$	h	22.4 ± 5.3	20.6 ± 2.9	91.68 (82.42 – 100.94) [b]	0.138 [b]
CL/F	mL/min	120 ± 40	127 ± 31	108.99 (94.07 – 126.28)	0.331
11 日目，反復投与		白人群 (N=24)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
C_{trough}	ng/mL	3.96 ± 1.93	3.15 ± 0.89	85.14 (71.06 – 102.01)	0.142
t_{max}	h	4.1 ± 2.0	3.7 ± 2.2	-	-
$C_{max,ss}$	ng/mL	9.31 ± 3.17	9.23 ± 2.86	99.71 (85.63 – 116.11)	0.975
AUC_{τ}	ng·h/mL	155 ± 57	145 ± 45	95.33 (81.86 – 111.02)	0.601
FI		86.2 ± 25.7	99.3 ± 20.4	-	-
Acc Ratio		1.88 ± 0.49	1.75 ± 0.50	-	-
$t_{1/2}$	h	30.3 ± 9.1	25.1 ± 5.1	82.79 (71.00 – 94.57) [b]	0.018 [b]
CL/F	mL/min	120 ± 39	124 ± 36	104.92 (90.11 – 122.17)	0.599

a：対数変換値での解析結果
b：$t_{1/2}$ のみ未変換値での解析結果

本剤 1 mg を単回及び反復投与したときの活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中薬物濃度推移は，両群で類似していた。活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの曝露量並びに最高血漿中濃度に，両群で統計学的に有意な差は認められなかった。

活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの尿中排泄に関する薬物動態パラメータ：

本剤 1 mg を反復投与したときの活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの尿中排泄に関する薬物動態パラメータ，並びに各パラメータの白人群に対する日本人群の比及びその 90%CI を表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-4 尿中排泄に関する薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

活性成分		白人群 (N=18)	日本人群 (N=23)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
Ae_{0-24h}	ng	290251 ± 84454	340744 ± 84320	117.40 (101.98 – 132.81)	0.065
% of the dose		29 ± 8	34 ± 8	-	-
CL_R	mL/h	1654 ± 610	2074 ± 664	125.43 (104.88 – 145.98)	0.044
リスペリドン		白人群 (N=18)	日本人群 (N=23)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
Ae_{0-24h}	ng	26567 ± 28531	28305 ± 28651	106.54 (49.46 – 163.62)	0.848
% of the dose		2.7 ± 2.8	2.8 ± 2.8	-	-
CL_R	mL/h	696 ± 374	900 ± 498	129.27 (95.16 – 163.38)	0.156
9-ヒドロキシリスペリドン		白人群 (N=18)	日本人群 (N=23)	日本人群/白人群 比 (90% CI) [a]	分散分析 P 値 [a]
Ae_{0-24h}	ng	263538 ± 80806	312481 ± 74011	118.57 (103.07 – 134.07)	0.050
% of the dose		26 ± 8	31 ± 7	-	-
CL_R	mL/h	1863 ± 680	2316 ± 740	124.30 (103.96 – 144.64)	0.051
CL_{CR}		白人群 (N=18)	日本人群 (N=24)	日本人群/白人群 比 (90% CI)	分散分析 P 値
	mL/min	91.2 ± 37.5	92.0 ± 22.7	-	-

a：未変換値での解析結果

未変化体リスペリドンの腎クリアランス及び排泄率（%）は両群で類似していた。活性成分及び 9-ヒドロキシリスペリドンの腎クリアランスは，日本人群の方が白人群より高かった。このため，活性成分及び 9-ヒドロキシリスペリドンの投与後 24 時間までの排泄率は日本人群の方がより高く，投与量のそれぞれ 34%及び 31%であった。白人群での排泄率は 29%及び 26%であった。しかしながら，本治験に参加した日本人群での活性成分及び 9-ヒドロキシリスペリドンの腎クリアランスが高かった所見には，臨床的な意義はないと考えられる。

(3) 安全性

白人群及び日本人群ともにすべての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。また，関連性ありと判定された有害事象の発現割合は白人群及び日本人群の両群とも，100%（24/24 例）であった。最も多く報告された有害事象は，2 例の白人被験者を除くすべての被験者に生じた傾眠，日本人被験者でやや多く認められた体位性低血圧（白人群 5 例，日本人群 9 例）及び浮動性めまい（白人群 3 例，日本人群 8 例）であった。群間で発現割合に 25%以上差が認められた有害事象は頭痛［白人群 29.2%（7/24 例），日本人群 4.2%（1/24 例）］，不眠症［白人群 25.0%（6/24 例），日本人群 0%（0/24 例）］であった。白人群で発現した高度な有害事象の内訳は，体位性低血圧，不眠症，失神の各 1 件であった。死亡及びその他の重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった。それぞれの群で報告された有害事象の種類や割合に大きな差異はなかった。

臥位の脈拍数は治験中に両群で増加した。立位の脈拍数も両群で増加し，最大変化は 1 日目及び 11 日目の投与後 4 時間で認められた。血圧は両群ともに 1 日目及び 11 日目の投与後 4 時間で低下した。治験終了時にこれらの値に異常値はみられなかった。起立性低血圧及び起立性障害は，その大部分が 1 日目の投与後 4 時間で認められた。その発現割合は両群で同程度であった。

臨床検査及び心電図では，臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.1.1.3 結論

本治験に参加した日本人被験者と白人被験者において，血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの薬物動態は類似していることが示された。本剤 1 mg を単回及び反復投与したときの，平均血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは両群で同様であった。日本人群では，投与後 24 時間の活性成分及び 9-ヒドロキシリスペリドンの尿中排泄率が白人群よりも若干高かったが，この差には臨床的な意義はないと考えられる。

本剤を単回及び反復投与したときの白人及び日本人被験者での忍容性は良好であった。安全性パラメータには投与群間に大きな差異は認められなかった。

2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（RIS-USA-160，参考資料：5.3.3.2.1）

2.7.6.2.1 概要

2.7.6.2.1.1 計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-USA-160

(2) 治験の標題

5～18 歳未満の小児及び青年を対象とした定常状態におけるリスペリドンの薬物動態及び安全性の検討

(3) 治験責任医師

E. Tully, [redacted]

(4) 治験実施期間

治験の実施：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

本治験の主目的は，5 歳以上 12 歳未満の小児，及び 12 歳以上 18 歳未満の青年を対象に定常状態におけるリスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン，及び活性成分の薬物動態（Pharmacokinetics，PK）を検討することである。

本治験の副次目的は，本被験者集団におけるリスペリドン（以下，本剤）の安全性を評価することである。

本治験の第 3 の目的は，特定の治験実施医療機関（[redacted]）で実施予定であり，9-ヒドロキシリスペリドンエナンチオマー濃度の測定，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンエナンチオマーの薬力学的検討，並びに小児集団における安全性情報の更なる収集（例えば，錐体外路症状及び行動の評価）であった。しかし，実際には当該医療機関で投与された被験者がいなかったことから，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンエナンチオマー濃度の測定，並びに薬力学的検討は実施されなかった。

(7) 治験デザイン

維持用量の本剤で治療中の精神疾患を有する小児及び青年を対象とした，多施設共同，非盲検試験であり，被験者を 2 群に群別し（A 群は 5 歳以上 12 歳未満の被験者，B 群は 12 歳以上 18 歳

未満），各群に男女各 4 名以上を組み入れた。治験期間は最長 31 日間で，2 期で構成した（スクリーニング及び run-in 期；7～30 日間，PK 評価及び PK モニタリング期；1 日間）。

(8) 被験者数

精神疾患と診断された小児及び青年 24 例

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

- 本剤による維持療法を受けている被験者
- 男性又は女性
- 年齢が 5 歳以上 18 歳未満
- 体重及び身長が記録されている
- 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）の下記の分類に合致した被験者
  - 広汎性発達障害（Pervasive developmental disorders，PDD）（ICM-9-CD コード番号 299.00～299.80）
    - 自閉性障害
    - レット障害
    - 小児期崩壊性障害
    - アスペルガー障害
    - 特定不能の PDD
  - 注意欠陥及び破壊的行動障害（ICM-9-CD コード番号 314.xx～312.8）
    - 注意欠陥/多動性障害
    - 特定不能の注意欠陥/多動性障害
    - 行為障害
    - 反抗挑戦性障害
    - 特定不能の破壊的行動障害
  - 統合失調症及び他の精神病性障害（ICM-9-CD コード番号 295.xx～298.9）
    - 統合失調症
    - 統合失調症様障害
    - 統合失調感情障害

・ 妄想性障害
・ 短期精神病性障害
・ 共有精神病性障害
・ 一般身体疾患による精神病性障害
・ 物質誘発性精神病性障害
・ 特定不能の精神病性障害

・ 治験前の身体検査，治療歴，既往歴，血液生化学検査，及び血液学的検査結果に基づき身体的に健康である（DSM-IV の診断以外にない）。臨床検査の許容範囲はスクリーニング期間内（PK モニタリング日の 7～30 日前）とした。
被験者の臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査）値が基準範囲を逸脱した場合は，治験担当医師が治験依頼者と協議の上で，臨床的に重要な逸脱ではないと判断した場合に限り組入れ可能とした。これに該当した被験者は原資料に明記することとした。
・ 被験者に同意能力がある場合は被験者から同意を取得すること。被験者の親又は法的保護者が治験実施計画書に規定した治験の目的を理解し，治験薬の服薬及び手順の遵守の意思があることを示すために，治験の手順開始前に被験者の親又は法的保護者から文書同意（許可）を取得すること。
・ DNA 検討用採血の同意を取得する，又は拒否の意思を確認すること。被験者の親又は法的保護者から DNA 検討用採血のための文書同意（許可）を取得すること。DNA 検討用採血は拒否でき，拒否しても被験者は本治験参加から除外しないこととした。
・ 親又は保護者が PK モニタリング日前の 7 日間に被験者が服薬した用量を治験依頼者から提供された日誌に確実に記録することが可能であること。親又は保護者は PK モニタリング日に治験実施医療機関との往復を被験者に同伴すること。

除外基準：
・ 本剤の有効成分又は含有賦形剤に対して過敏症がある被験者
・ 血清クレアチニンがその年齢での基準範囲外
・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼがその年齢での基準範囲外
・ ビリルビンがその年齢での基準範囲外
・ 活動性の性感染症又はウィルス性肝炎がある被験者
・ アルコール若しくは薬物乱用の既往若しくはその疑いのある被験者，又はスクリーニング時の薬物検査若しくはアルコール検査で陽性の被験者
・ 併用禁止薬の使用。すべての併用薬を治験依頼者が確認し承認することとした。

・ 最初の治験の来院前 60 日以内に他の治験へ参加した被験者（例外： National Institute of Health 助成試験である PDD の小児を対象として本剤の PK を検討する R21HD42440 試験に同時に組み入れることを可能とした）

・ 適切な避妊（例：経口若しくは非経口の避妊薬，子宮内器具，バリア法と殺精子剤の併用，又は禁欲）を実施せず性行為を行う妊娠可能な女性被験者

・ 授乳中，又はスクリーニング時の血清妊娠検査陽性又は PK モニタリング日の尿妊娠検査陽性の女性被験者

・ 治験担当医師若しくは治験実施医療機関に雇用されており，治験担当医師の指示の下で本治験若しくは他の試験に直接関与する者，又はその家族

(10) 被験薬，用量及び投与方法

治験期間を通じて，市販のリスペリドン錠（RISPERDAL®）を経口投与した。

1 日 2 回［8：00（±1.5 時間）及び 20：00（±1.5 時間）］の投与を PK モニタリング日の少なくとも 7 日前に開始した。PK モニタリングの前夜は，可能なかぎり 20：00 に投与した。1 日用量は 0.01～0.08 mg/kg（最大 1 日用量：4 mg）とし，本治験の用量に関する規定を満たすために，必要に応じて維持療法の用量は調整可能とした。

(11) 投与期間

8～31 日間

(12) 評価基準

1) 血漿中及び尿中薬物濃度測定

バリデートされた液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法により血漿及び尿中のリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの濃度を測定した。リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの合計を活性成分として算出した。

2) 薬物動態

リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの測定用として PK モニタリング日に以下のとおり採取した。

・ 採血（少なくとも 2 mL の血漿を得るために静脈血 4 mL を採取）： 8：00 の投与直前（0 時間），投与後 2，4，8，及び 12 時間。

・ 採尿（全尿）： 8：00 の投与後 0～6 時間，及び 6～12 時間。

リスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドンの血漿たん白結合率の検討，及び α1-酸性糖たん白質の測定用として，投与前の PK 用採血と同時に静脈血 10 mL を採取した。

定常状態における血漿中濃度を用い，以下の PK パラメータを算出した：最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），平均血漿中濃度（C_{avg}），投与前の血漿中濃度（$C_{predose}$），C_{max} 到達時間（t_{max}），投与区間の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}），最終相の消失速度定数（λ_z），最終相の半減期（$t_{1/2,\lambda}$），変動指数（FI），みかけの全身クリアランス（CL/F），非結合型薬物のみかけのクリアランス（CL_u），腎外クリアランス（CL_{NR}），及び血漿中非結合型分率（F_u）。尿排泄に関するデータでは以下のパラメータを算出した：投与間隔の未変化体の尿中総排泄量（Ae_{τ}），腎クリアランス（CL_R），尿中排泄率（$\%D_{ren}$）。

3) 薬理ゲノム学

PK モニタリング日に 5 mL 採血した。

4) 安全性

有害事象：スクリーニング開始から，治験薬の最終投与日又は最終観察日まで記録した。
臨床検査：スクリーニング時に血液学的検査及び血液生化学検査のために 10 mL 採血し，尿検査及び尿中薬物検査のために採尿した。妊娠の可能性がある女性に対し，スクリーニング時に血清妊娠検査を，PK モニタリング日に尿妊娠検査を実施した。
バイタルサイン：スクリーニング時（血圧，脈拍，呼吸数，体温），PK モニタリング日の投与前（血圧，脈拍，体温），投与後 1 時間，及び観察終了時（血圧，脈拍）に評価した。
身体検査：スクリーニング時，及び観察終了時に実施した。

(13)統計手法

年齢，体重，身長，性別，人種，診断，遺伝子型，タナーステージ及び喫煙習慣について記述統計量の算出又は作表。

1) 薬物動態

記述統計量の算出又はグラフ表示。評価する PK パラメータには，定常状態における $C_{max,ss}$，$C_{predose}$，C_{min}，t_{max}，$C_{avg,ss}$，$AUC_{\tau ss}$，FI，CL/F，CL_u，F_u，Ae_{τ}，CL_R，CL_{NR}，及び$\%D_{ren}$ を含めた。

主要パラメータの $C_{max,ss}$，C_{min} 及び $AUC_{\tau ss}$ は，未変換値及び対数変換値の両方で解析した。主要解析は対数変換値で実施したが，血漿中濃度に関する PK パラメータの t_{max} 及び $t_{1/2,\lambda}$，並びに尿中排泄に関する PK パラメータは未変換値で解析した。PK パラメータの小児の平均値の青年の平均値に対する比の標準的な 90%信頼区間（Confidence interval，CI）及び体重で補正した値を用いた標準的な 90%信頼区間を算出した。

2) 安全性

有害事象及び身体検査所見の作表。バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量の算出。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では 24 例（内訳は 5～12 歳未満までの小児が 12 例，12～18 歳未満までの青年が 12 例）が組み入れられ，すべての被験者が治験を完了した。

両年齢群とも男性 8 例及び女性 4 例であり，小児及び青年における年齢の中央値はそれぞれ 9.5 歳及び 14.5 歳，体重の中央値はそれぞれ 33.6 kg 及び 64.5 kg，身長の中央値は 137.5 cm 及び 167.3 cm であった。人種別では，白人が 17 例，黒人が 6 例，ヒスパニック系が 1 例であった。性的成熟度の評価であるタナーステージの範囲は，ほとんどの小児（11 例）が 0～2 で，ほとんどの青年（10 例）が 3～5 であった。薬理ゲノム学では，19 例がチトクローム P450 2D6 の Extensive metabolizer，3 例が Poor metabolizer であると推定された（2 例は遺伝子型不明）。リスペリドン代謝率では，加えて 3 例がリスペリドンの Poor metabolizer と同定された。3 例のうち 2 例は，併用薬（fluoxetine 又はペルフェナジン）による影響が考えられた。

小児及び青年における本剤の投与量は，それぞれ 1 日 2 回 0.25～1.5 mg 及び 1 日 2 回 0.75～1.75 mg，体重換算投与量の平均値（範囲）は，それぞれ 0.049 mg/kg/日（0.024～0.074 mg/kg/日）及び 0.041 mg/kg/日（0.016～0.076 mg/kg/日）であった。

(2) 薬物動態

血漿たん白結合：リスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドンともに，血漿たん白結合率は青年の方が小児よりわずかに高かった（リスペリドン：青年 14.7%，小児 11.7%，9-ヒドロキシリスペリドン：青年 29.1%，小児 25.0%）。

活性成分，リスペリドン，及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度に関する PK：

表 2.7.6.2 -1 活性成分，リスペリドン，及び 9-ヒドロキシリスペリドンの PK パラメータ

パラメータ*	小児 平均値 ± SD	青年 平均値 ± SD	小児/青年比 (90%CI)	p 値
活性成分				
$C_{max,ss}$, ng/mL				
1 mg b.i.d.	40.3 ± 14.6	28.4 ± 12.5	144.05 (107.87 – 192.37)	0.041
0.04 mg/kg/day	28.2 ± 12.4	38.5 ± 26.6	83.16 (55.18 – 125.33)	0.448
$C_{min,}$ ng/mL				
1 mg b.i.d.	16.2 ± 6.1	15.2 ± 8.7	116.72 (81.50 – 167.16)	0.468
0.04 mg/kg/day	11.4 ± 5.0	20.7 ± 16.3	67.40 (41.83 – 108.58)	0.169
$AUC_{\tau ss}$, ng.h/mL				
1 mg b.i.d.	316 ± 106	254 ± 131	131.93 (98.06 – 177.49)	0.123
0.04 mg/kg/day	221 ± 87	347 ± 263	76.09 (49.97 – 115.87)	0.277
CL/F, mL/min	60.4 ± 22.2	82.1 ± 37.5	76.96 (57.41 – 103.16)	0.139
CL/F, mL/min.kg	1.75 ± 0.71	1.56 ± 1.04	131.36 (86.25 – 200.06)	0.277
リスペリドン				
$C_{max,ss,}$ ng/mL				
1 mg b.i.d.	17.1 ± 10.1	15.5 ± 13.6	121.11 (69.71 – 210.79)	0.556
0.04 mg/kg/day	12.4 ± 9.0	22.5 ± 23.9	70.02 (35.75 – 137.10)	0.372
C_{min}, ng/mL				
1 mg b.i.d.	2.63 ± 3.18	5.63 ± 7.90	59.57 (25.79 – 137.55)	0.299
0.04 mg/kg/day	2.06 ± 2.68	8.61 ± 13.10	40.09 (15.69 – 102.45)	0.109
$AUC_{\tau ss}$, ng.h/mL				
1 mg b.i.d.	114 ± 72	127 ± 137	114.69 (58.06 – 226.41)	0.731
0.04 mg/kg/day	87.5 ± 61.5	190 ± 235	71.68 (30.99 – 165.81)	0.500
リスペリドン代謝率	0.517 ± 0.576	1.04 ± 1.46	-	-
CL/F, mL/min	224 ± 147	301 ± 244	87.34 (44.52 – 171.34)	0.732
CL/F, mL/min.kg	6.11 ± 4.15	6.51 ± 6.72	139.52 (60.33 – 322.65)	0.500
9-ヒドロキシリスペリドン				
$C_{max,ss}$, ng/mL				
1 mg b.i.d.	24.5 ± 10.7	13.4 ± 4.3	177.05 (138.19 – 226.85)	0.001
0.04 mg/kg/day	16.7 ± 6.8	16.8 ± 8.8	102.23 (76.25 – 137.05)	0.898
$C_{min,}$ ng/mL				
1 mg b.i.d.	13.0 ± 5.3	9.20 ± 3.89	140.68 (106.20 – 186.34)	0.049
0.04 mg/kg/day	8.98 ± 3.58	11.7 ± 6.9	81.19 (57.25 – 115.15)	0.317
$AUC_{\tau ss}$, ng.h/mL				
1 mg b.i.d.	222 ± 98	136 ± 48	159.46 (124.18 – 204.76)	0.004
0.04 mg/kg/day	152 ± 58	172 ± 94	92.07 (68.15 – 124.39)	0.642
CL/F, mL/min	88.3 ± 32.8	136 ± 39	63.67 (49.72 – 81.53)	0.005
CL/F, mL/min.kg	2.52 ± 1.00	2.37 ± 1.01	108.68 (80.40 – 146.90)	0.640

*1 mg 1 日 2 回及び 0.04 mg/kg/日に用量補正；リスペリドンの $AUC_{\tau ss}$ 及び CL/F（小児：n＝9，青年：n＝11）を除き，小児，青年ともに n＝12；統計解析は t_{max}（未変換値）を除き，対数変換値で実施した；p 値は，t_{max}（小児と青年間の差）を除き，幾何平均値の小児/青年比に基づく。SD：標準偏差

腎クリアランス及び尿中排泄に関する PK パラメータ：

表 2.7.6.2 -2 活性成分，リスペリドン，及び 9-ヒドロキシリスペリドンのクリアランス及び尿中排泄に関する PK パラメータ

パラメータ	小児 平均値 ± SD	青年 平均値 ± SD	小児/青年比 (90%CI)	p 値
活性成分				
$\%D_{ren}$	27 ± 10	33 ± 10	-	-
CL_R, mL/min	15.6 ± 7.4	26.0 ± 11.5	60.27 (43.00 – 84.48)	0.017
CL_R, mL/min.kg	0.460 ± 0.225	0.498 ± 0.312	103.84 (66.10 – 163.14)	0.887
リスペリドン				
$\%D_{ren}$	4.3 ± 3.8	7.4 ± 6.7	-	-
CL_R, mL/min	8.90 ± 7.88	13.4 ± 6.3	56.73 (34.26 – 93.94)	0.067
CL_R, mL/min.kg	0.220 ± 0.130	0.271 ± 0.214	89.90 (48.77 – 165.71)	0.766
CL_{NR}, mL/min.kg	5.89 ± 4.13	6.24 ± 6.56	-	-
9-ヒドロキシリスペリドン				
$\%D_{ren}$	23 ± 9	26 ± 9	-	-
CL_R, mL/min	18.6 ± 7.5	33.9 ± 12.8	54.71 (40.98 – 73.03)	0.002
CL_R, mL/min.kg	0.544 ± 0.231	0.620 ± 0.318	94.26 (65.11 – 136.46)	0.786

リスペリドンのクリアランスパラメータの CL_R 及び CL_{NR}（小児：n＝9，青年：n＝11）を除き，小児，青年ともに n＝12；統計解析は対数変換値で実施した；p 値は幾何平均値の小児/青年比に基づく。

実際の PK パラメータに基づき，1 mg 1 日 2 回に用量規格化したとき，小児における血漿中活性成分濃度は青年に比しやや高かった（30%～40%）。リスペリドンの曝露量はわずかに高値（10%～20%）であり，リスペリドンの代謝クリアランスに対する体重又は年齢の関連性は低いことが示唆された。しかしながら，血漿中 9-ヒドロキシリスペリドンの曝露量，$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau ss}$ は，小児の方が 60%～80%高かった。これは，年齢群間の体重に関連した腎クリアランスの差で説明することができる。

用量を体重で補正したときの 0.04 mg/kg/日で，活性成分及びリスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau ss}$ は，小児の方が 20%～30%低く，一方，9-ヒドロキシリスペリドンの曝露量は両年齢群で非常に近似していた。後者は，小児と青年との間にみられた腎クリアランスの明らかな差が主に年齢群間の体重の差により説明されることを示している。

(3) 安全性

有害事象は，小児で 2 例及び青年で 5 例に計 10 件発現した。これらの内訳は，一般・全身障害（2 件），筋骨格系障害（2 件），呼吸器系障害（2 件），尿路系障害（2 件），聴覚・前庭障害（1 件），及び皮膚・皮膚付属器障害（1 件）であった。すべての有害事象において，重症度は軽度又は中等度で，治験薬の使用との関連はないと判定された。3 件の有害事象の治療のために併用薬の投与が開始された。死亡又は他の重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

バイタルサインパラメータに，治験期間をとおして一貫した又は臨床上意味のある変化はなく，臨床上意味のある身体検査所見もなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

・ 体重換算投与量で 0.01 から 0.08 mg/kg/日の本剤を投与した後の血漿中曝露量に，小児と青年との間で臨床上意味のある差はみられなかった。

・ 本剤（0.01～0.08 mg/kg/日）は，小児及び青年のいずれにおいても良好な忍容性と安全性を示した。

2.7.6.3　海外臨床第 II 相試験（RIS-BEL-21，参考資料：5.3.3.2.2）

2.7.6.3.1　パート I

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-BEL-21

(2) 治験の標題

自閉性障害の小児にリスペリドンを単回経口投与したときのリスペリドンの薬物動態及び安全性の検討。

パート I：薬物動態及びプロラクチン反応

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的

自閉性障害の小児にリスペリドン（以下，本剤）を単回経口投与したときの薬物動態，プロラクチン反応，忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性を評価する。

(7) 治験デザイン

単施設（ベルギー），非盲検，単回投与試験

(8) 被験者数

6 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

1) 組入れ基準

・ 年齢：3～12 歳

・ 精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版 改訂版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition revised，DSM-III-R）の II 軸の診断基準に基づき，精神遅滞（317.00; 318.xx; 319.00）の有無にかかわらず自閉性障害（299.00）と診断された被験者

・ 保護者又は法的後見人/代理人が，治験実施医療機関の倫理委員会の要件を満たす同意説明文書を用いて同意した被験者

2) 除外基準

・ DSM-III-R の II 軸の診断基準に基づき，精神遅滞の有無にかかわらず自閉性障害以外の精神疾患を有すると診断された被験者

・ 非神経性の器質的疾患（例：肝疾患，腎疾患）を有する被験者

・ 臨床上意味のある臨床検査値異常を有する被験者

・ 臨床上意味のある心電図（Electrocardiogram，ECG）異常所見を有する被験者

・ てんかんを有する被験者

・ 興奮薬，fenfluramine，ブロモクリプチン，抗精神病薬，抗コリン薬，抗てんかん剤（フェニトイン，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン，バルビツール酸など），及び/又は既知の肝酵素を誘導又は阻害するその他の薬剤を服用している被験者

・ 本治験開始前 4 週間以内に治験に参加して治験薬を投与された被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

剤型-経路：経口液剤 0.5 mg/mL
薬剤：R64766（バッチ番号 92H26/F45）
用量： 0.03 mg/kg（被験者番号 1，2，3）又は 0.015 mg/kg（被験者番号 4，5，6）
併用禁止薬：被験者の除外基準と同様

(11) 投与期間

単回投与

(12) 評価基準

1) 薬物動態

静脈血サンプルの採取：投与 0，1，2，4，8，12，24，及び 48 時間後。

血漿中のリスペリドン及び活性成分（リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドン）の測定；ラジオイムノアッセイ（定量下限：投与量 0.03 mg/kg では 0.1 ng/mL，投与量 0.015 mg/kg では 0.2 ng/mL）。

血漿中プロラクチンの測定：免疫蛍光測定（定量下限：0.25 ng/mL）。

2) 有効性

該当なし

3) 安全性

該当なし

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(13)統計手法

1) 薬物動態

リスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン及び活性成分の各採血時点における血漿中濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

2.7.6.3.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

被験者情報を表 2.7.6.3-1 に示す。

DSM- III-R で自閉性障害と診断された 6 例の小児患者（年齢：4～8 歳，体重：15.3～37 kg）がリスペリドンの薬物動態を検討する本治験に参加した。被験者に 0.03 mg/kg（3 例）又は 0.015 mg/kg（3 例）の治験薬を単回投与した。6 例の被験者はいずれもリスペリドンの Extensive metabolizer であった。

表 2.7.6.3-1 被験者情報

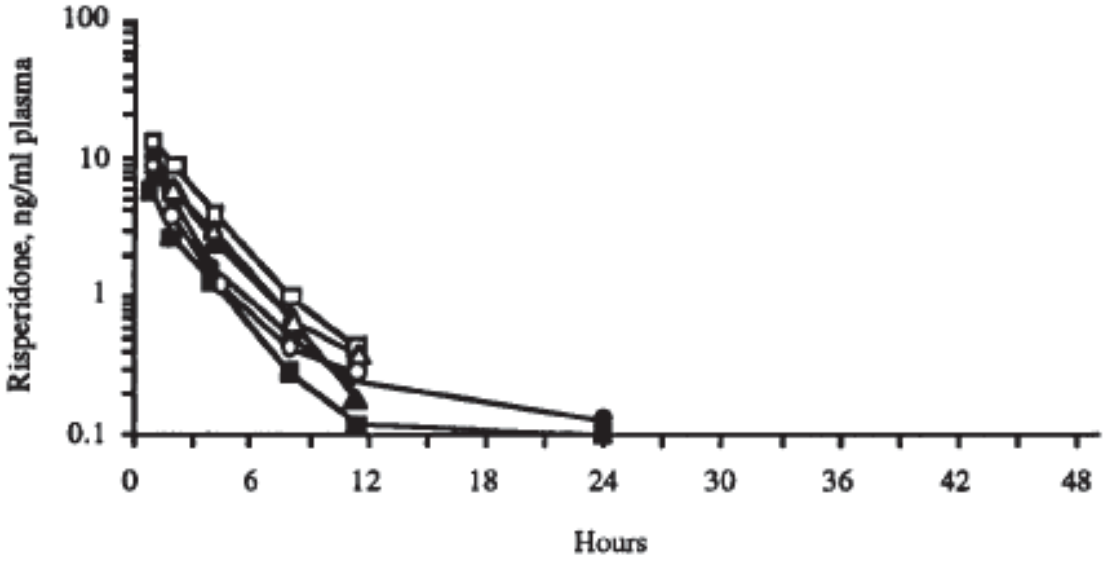
ベースラインデータ - 治験中止例	
組み入れ症例数（性別） 年齢：平均値 ± SD（最小～最大），歳 体重：平均値 ± SD（最小～最大），kg	6（男児） 5.2 ± 1.6 （4～8） 22.1 ± 7.9 （15.3～37）
治験中止例数	0

(2) 薬物動態

血漿中のリスペリドン濃度の推移を図 2.7.6.3-1 に，活性成分濃度の推移を図 2.7.6.3-2 に示す（用量で規格化した濃度値）。リスペリドン及び活性成分の薬物動態パラメータ，並びにプロラクチンのパラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。

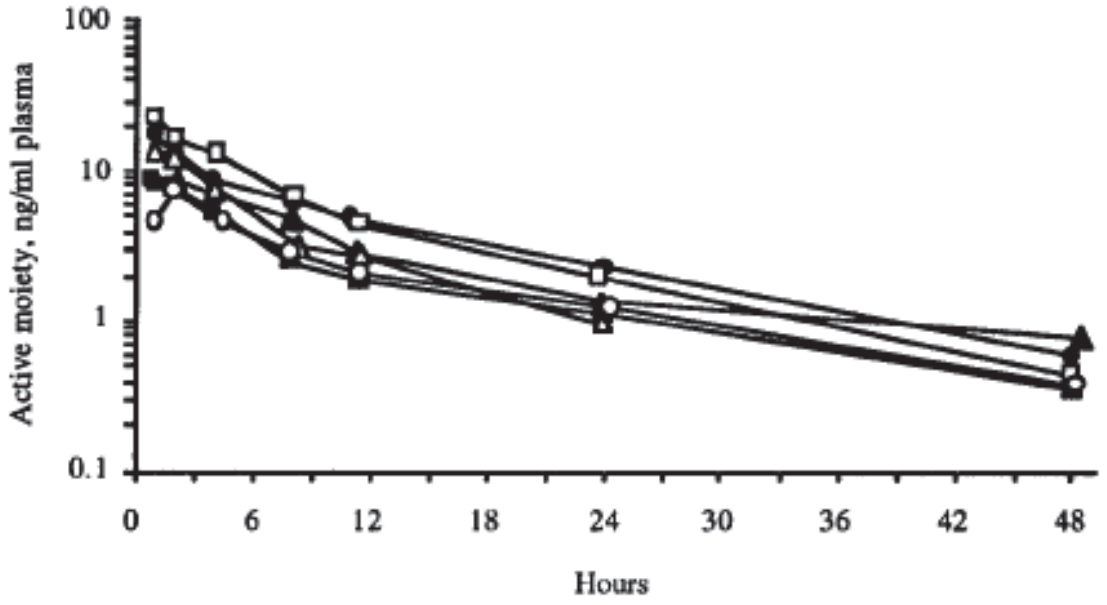
用量の違いを考慮すると，自閉性障害の小児患者のリスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン及びその合算（活性成分）の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は，成人と同様であった。自閉症障害の小児患者における 9-ヒドロキシリスペリドン及び活性成分の最終相の半減期（$t_{1/2}$）及び投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値は成人と比較して約 30～35%低値であった。これは本治験では半減期を検

討するための観察期間が短かったこと（48 時間）に起因すると考えられる。本剤投与後の血漿中プロラクチンは投与量に比例して増加した。経口投与 1 時間後の最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積は成人の約半分であった。



参照元：治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.3-1 血漿中リスペリドン濃度の推移



参照元：治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.3-2 血漿中活性成分濃度の推移

表 2.7.6.3-2 リスペリドン及び活性成分の薬物動態パラメータ，並びにプロラクチンのパラメータ

パラメータ	リスペリドン	活性成分	プロラクチン
t_{max}, h	0.99 ± 0.09 1.01 ± 0.03	0.99 ± 0.09 1.01 ± 0.03	0.99 ± 0.09 1.01 ± 0.03
C_{max}, ng/mL	15.1 ± 3.9 10.2 ± 2.2	23.6 ± 9.6 16.8 ± 5.8	42 ± 3 19 ± 3
$t_{1/2}$, h	1.9 ± 0.2 2.1 ± 0.3	15.5 ± 4.8 11.1 ± 2.5	- -
$AUC_{0-\infty}$, ng·h/mL	49.2 ± 11.9 33.8 ± 9.1	279 ± 89 141 ± 50	AUC_{0-4h}: 93 ± 7 AUC_{0-4h}: 49 ± 9

上段：被験者番号 1～3（0.03 mg/kg 投与），下段：被験者番号 4～6（0.015 mg/kg 投与）

2.7.6.3.1.3 結論

・ 小児被験者におけるリスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン，及び活性成分の薬物動態は，成人被験者と同様であった。

・ 小児被験者でみられたプロラクチン反応は，用量に比例して増加したが，成人でみられた大きさの半分であった。

2.7.6.3.2 パート II

2.7.6.3.2.1 計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-BEL-21

(2) 治験の標題

自閉性障害の小児にリスペリドンを単回経口投与したときのリスペリドンの薬物動態及び安全性の検討。

パート II：忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的

自閉性障害の小児に本剤を単回経口投与したときの薬物動態，プロラクチン反応，忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性を評価する。

(7) 治験デザイン

単施設（ベルギー），非盲検，単回投与試験

(8) 被験者数

6 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

1) 組入れ基準

- 3～12 歳の被験者
- DSM-III-R の II 軸の診断基準に基づき，精神遅滞（317.00; 318.xx; 319.00）の有無にかかわらず自閉性障害（299.00）と診断された被験者
- 保護者又は法的後見人/代理人による文書同意が得られた被験者

2) 除外基準

- DSM-III-R の II 軸の診断基準に基づき，自閉性障害以外の疾患と診断された被験者
- 臨床上意味のある非神経性の器質的疾患を有する被験者
- 臨床上意味のある臨床検査値異常又は ECG 異常所見を有する被験者
- てんかんを有する被験者
- 興奮薬，fenfluramine，ブロモクリプチン，抗精神病薬，抗コリン薬，抗てんかん剤（フェニトイン，バルプロ酸ナトリウム，カルバマゼピン，バルビツール酸など），及び/又は既知の肝酵素を誘導又は阻害するその他の薬剤を服用している被験者
- 本治験開始前 4 週間以内に治験に参加して治験薬が投与された被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

剤型-経路：経口液剤 0.5 mg/mL
薬剤：R64766（バッチ番号 92H26/F45）
用量： 0.03 mg/kg（被験者番号 1，2，3）又は 0.015 mg/kg（被験者番号 4，5，6）
併用禁止薬：被験者の除外基準と同様

(11) 投与期間

単回投与

(12) 評価基準

1) 薬物動態

該当なし

2) 有効性

該当なし

3) 安全性

安全性評価スケジュールを表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3 安全性評価スケジュール

評価	スクリーニング検査	投与 0，1，2 及び 4 時間後	投与 8 及び 12 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後
採血		X	X	X	X
有害事象		X*	X	X	X
心拍数及び血圧	X	X		X	X
臨床検査及び ECG	X				X

*投与 0 時間後を除く

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(13)統計手法

1) 安全性

有害事象を集計した。

各観察時点における心血管系及び臨床検査パラメータの記述統計量を算出した。

2.7.6.3.2.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

被験者情報を表 2.7.6.3-4 に示す。

DSM- III-R で自閉性障害と診断された 6 例の小児患者に 0.03 mg/kg（被験者番号 1，2，3）又は 0.015 mg/kg（被験者番号 4，5，6）の治験薬を単回投与した。

表 2.7.6.3-4 被験者情報

ベースラインデータ	
組入れ症例数（性別）	6（男児）
年齢：平均値（最小値～最大値），歳	4.7（3～7）
体重：平均値（最小値～最大値），kg	22.1（15.3～37.0）
治験中止例数	0

(2) 安全性

本治験の有害事象の集計を表 2.7.6.3-5 に示す。

重篤な有害事象の報告はなかった。被験者番号 4 を除いて，有害事象が発現した。傾眠が治験薬投与後 1～2.5 時間に 5 例に認められ，最も発現頻度が高かった。2 例の被験者（被験者番号 2 及び 3）が傾眠の発現後 30 分～2 時間眠った。被験者番号 2 が治験開始 3 日目に発熱した。この原因は不明であった。被験者番号 5 は治験組入れ前から風邪をひいており，治験薬投与後 3.5～6.5 時間に下痢を発現した。

表 2.7.6.3-5 有害事象の集計

安全性	例数
有害事象	
・　傾眠	5
・　発熱	1
・　下痢	1
評価対象例数	6
有害事象発現例数	5
重篤な有害事象発現例数	0

臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）結果に問題となる変化は認められなかった。また，心血管系パラメータ（血圧，心拍数及び ECG）では，治験薬投与 1～2 時間後に一過性の心拍数上昇が 2 例に認められたことを除き，血圧，心拍数，PQ，QRS 及び QT に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.3.2.3　結論

本治験の結果により以下の点が確認された。

- 最も発現頻度の高い有害事象は傾眠であった。小児でみられた有害事象は，本剤投与後に成人患者でみられた有害事象と一貫している。
- 一過性の心拍数上昇を除き，バイタルサインに重要な変化はみられなかった。
- ECG パラメータに重要な変化はみられなかった。
- 血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の結果に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.4 国内臨床第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01，評価資料：5.3.5.1.1）

2.7.6.4.1 概要

2.7.6.4.1.1 計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-AUT-JPN-01

(2) 治験の標題

自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年の被験者に対するリスペリドンの有効性及び安全性の評価：プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検長期投与試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

2012 年 8 月 [redacted] 日～2014 年 10 月 [redacted] 日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

1) 主目的

- 自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者を対象に，異常行動チェックリスト日本語版（Aberrant behavior checklist-Japanese version，ABC-J）の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアを用いて，二重盲検期におけるリスペリドンの有効性をプラセボと比較し検証する。
- 二重盲検期及び長期投与期におけるリスペリドンの安全性を評価する。

2) 副次目的

- 二重盲検期におけるリスペリドンの有効性を ABC-J の易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコア，臨床全般印象度（重症度）（Clinical global impression-severity，CGI-S）及び臨床全般印象度の変化（Clinical global impression-change，CGI-C），全体的評定尺度（子供版）（Children’s global assessment scale，C-GAS）を用いて，プラセボと比較し検証する。
- 長期投与期におけるリスペリドンの有効性を ABC-J サブスケールスコア，CGI-S 及び CGI-C，C-GAS を用いて確認する。

・ 二重盲検期及び長期投与期におけるリスペリドンに関する介護者の満足度を Parent satisfaction questionnaire（PSQ）を用いて確認する。

・ 自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者にリスペリドンを投与したときのリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を測定し，血漿中活性成分濃度（リスペリドンと 9-ヒドロキシリスペリドンの合算値）と有効性又は安全性のパラメータとの相関を検討する。

(7) 治験デザイン

本治験は，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 改訂版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition - text revision，DSM-IV-TR）で自閉性障害の診断基準を満たし，易刺激性を有する 5 歳から 18 歳未満の小児及び青年被験者に対して，リスペリドンの有効性及び安全性を評価した，ランダム化，8 週間，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量，多施設共同試験で，続いて 48 週間，非盲検，可変用量，継続投与を行った試験である。

本治験は，スクリーニング期（約 2 週間），二重盲検期（8 週間），長期投与期（48 週間）並びに後観察期（1 週間）から構成された。

(8) 被験者数

計画時：合計 38 例（19 例/群）

(9) 組入れ基準及び除外基準

二重盲検期の組入れ基準：

・ 5 歳から 18 歳未満の男性及び女性被験者（入院・外来は問わない）

・ DSM-IV-TR の自閉性障害の基準を満たす被験者

・ スクリーニング時の CGI-S スコアが 4 以上の被験者，かつ，ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 18 点以上の被験者

・ 田中ビネー知能検査又は新版 K 式発達検査等で精神年齢又は発達年齢が 18 カ月超の被験者，又はウェクスラーの知能検査等で全検査知能指数が 35 以上の被験者
なお，スクリーニング時から前 1 年以内に実施した知能検査に基づき判断した

・ 被験者の状態が観察でき，情報提供が可能で，適切な有効性評価が行えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した親等又は施設職員等の適切な介護者がいる被験者

・ 被験者の代諾者から文書による同意が得られた被験者［被験者本人からの同意（アセント）は，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の判断能力の有無を見極めた上でできる限り取得し，代諾者からは同意を必ず取得する］

二重盲検期の除外基準：

・ DSM-IV-TR に規定される精神疾患（統合失調症，双極性障害，その他の精神疾患*）の既往又は合併症のある患者
また，特定不能の広汎性発達障害，アスペルガー障害，レット障害，小児的破壊性障害，薬物依存の被験者
* 原則として DSM-IV-TR において第 I 軸に分類される精神疾患とした。

・ 既往歴，身体検査，バイタルサイン，臨床検査の結果から，臨床的に重大な内分泌系障害，代謝系障害，心疾患，高血圧，肝障害*，腎障害**，肺障害を有する被験者
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Asparate aminotransferase，AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alkaline aminotransferase，ALT），乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase，LDH），アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase，ALP），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltranspeptidase，γ-GTP），ビリルビンのいずれかの値が基準値上限の 1.5 倍以上
** クレアチニン，血中尿素窒素（Blood urea nitrogen，BUN）のいずれかの値が基準値上限の 1.5 倍以上

・ スクリーニング時及びベースライン時の体重が 15 kg 未満の被験者

・ スクリーニング時の標準 12 誘導心電図検査において，QTc >450 msec の被験者

・ リスペリドン及びパリペリドンに対して過敏性が認められる被験者
（アレルギー性発疹や重大な頻拍のような重篤な有害事象の可能性があると判断される場合）

・ ベースライン時から前 14 日以内に，向精神薬（抗精神病薬，抗うつ薬，中枢神経刺激薬，非中枢神経刺激薬，リチウム）を使用した被験者
過去にリスペリドンを使用したことがある被験者の場合，臨床試験や臨床研究等で有効性評価が確認された被験者，又はベースライン時から前 90 日以内に使用したことがある被験者

・ スクリーニング時の β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human chorionic gonadotropin，HCG）が陽性の女性被験者

・ 悪性症候群の既往歴がある被験者

・ てんかんの治療に抗けいれん薬を使用している場合，スクリーニング時から前 28 日以内に用量が一定でなかった被験者，及びてんかん発作がスクリーニング時から前 180 日以内にあった被験者

・ 過去に中等度又は重度の錐体外路症状（Extrapyramidal symptoms，EPS），又は遅発性ジスキネジアの既往歴がある被験者

・ 昏睡状態の被験者

・ バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある被験者

・ アドレナリンを投与中の被験者

・ スクリーニング時から前 90 日以内に他の治験薬を使用した被験者

・ 治験責任医師又は治験分担医師の意見として，治験参加が被験者の最大の利益とならない場合（被験者の福祉を損なうなど），又は治験実施計画書特有の評価を妨げる，制限する，あるいは混同させる状態の被験者

注：治験責任医師又は治験分担医師はスクリーニング時に選択基準に合致し，除外基準に抵触しないことを確認した。もし，スクリーニング後治験薬の初回投与前に被験者の状況（臨床検査値を含む）が変わり，除外基準に抵触した場合は，その被験者を本治験から除外することとした。

長期投与期の移行採用基準：

・ 二重盲検期を完了した被験者又は二重盲検期 4 週後（来院 6）以降において，治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分を理由に継続が困難と判断した被験者
なお，「効果不十分」とは，3 週後（来院 5）以降の規定来院時における CGI-C で 2 回連続して中程度の悪化以上と評価された被験者と定義した

・ 二重盲検期の最終評価時に ABC-J 評価を完了した被験者

・ 被験者の代諾者から文書による同意が得られた被験者［被験者本人からの同意（アセント）は，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の判断能力の有無を見極めた上でできる限り取得し，代諾者からは同意を必ず取得することとした］

長期投与期の移行不採用基準：

・ 二重盲検期の最終評価時に心疾患，高血圧，肝障害*，腎障害**，肺障害のような重大な疾患を有する被験者
* AST，ALT，LDH，ALP，γ-GTP，ビリルビンのいずれかの値が基準値上限の 1.5 倍以上
** クレアチニン，BUN のいずれかの値が基準値上限の 1.5 倍以上

・ 二重盲検期の最終評価時の体重が 15 kg 未満の被験者

・ 二重盲検期の最終評価時の標準 12 誘導心電図検査において，QTc >450 msec の被験者

・ 二重盲検期にリスペリドン及びパリペリドンに対して過敏性が認められた被験者（アレルギー性発疹や重大な頻拍のような重篤な有害事象の可能性があると判断される場合）

・ 二重盲検期の最終評価時に β-HCG が陽性の女性被験者

・ 二重盲検期にてんかん発作が認められた被験者

・ 二重盲検期で中等度又は高度の EPS，又は遅発性ジスキネジアが認められた被験者

・ 治験責任医師又は治験分担医師が長期投与期への移行に対して不適格と判断した被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

被験薬：二重盲検期ではリスペリドン内用液 1 mg/mL（1 mL 中にリスペリドン 1 mg 含有の液剤），長期投与期ではリスペリドン内用液 1 mg/mL 又はリスペリドン口腔内崩壊（Orally-disintegrating，OD）錠 0.5 mg（1 錠中にリスペリドン 0.5 mg 含有の錠剤）を使用した。
用量及び投与方法：二重盲検期では，被験者はリスペリドン又はプラセボのいずれかの投与を受けた。投与量は，各来院時の体重に基づいて決定した。20 kg 未満の被験者では，1 日 1 回（夕）0.25 mg/日から開始し，4 日目に 0.5 mg/日（1 回 0.25 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，規定来院時に 0.25 mg/日単位で増量した（1 日最大用量：1.0 mg/日）。20 kg 以上の被験者では，1 日 1 回（夕）0.5 mg/日から開始し，4 日目に 1.0 mg/日（1 回 0.5 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，規定来院時に 0.5 mg/日単位で増量した（1 日最大用量：2.5 mg/日。なお，45 kg 以上の被験者では 1 日最大用量は 3.0 mg/日とした）。

長期投与期に移行した場合，すべての被験者にリスペリドンが投与された。投与量は，二重盲検期と同様に体重（各来院時の体重）に基づき，20 kg 未満の被験者では 1 日 1 回（夕）0.25 mg/日から，20 kg 以上の被験者では，1 日 1 回（夕）0.5 mg/日から開始し，4 日目にそれぞれ 0.5 mg/日（1 回 0.25 mg，1 日 2 回朝夕），1.0 mg/日（1 回 0.5 mg，1 日 2 回朝夕）へ増量した。以降，来院時に被験者の有効性及び忍容性を考慮し，それぞれ 0.25 mg/日，0.5 mg/日の単位で増量した。1 日最大用量はそれぞれ 1.0 mg/日，2.5 mg/日とした。45 kg 以上の被験者では 1 日最大用量は 3.0 mg/日とした。

治験期間全体を通じて，有害事象の発現により減量する場合は，漸減を必須とせず，下限 0.25 mg/日まで減量してもよいこととした。
ロット番号：

二重盲検期　リスペリドン内用液 1 mg/mL　CEB1C01
長期投与期　リスペリドン内用液 1 mg/mL　CBB1700，リスペリドン OD 錠 0.5 mg　J02586

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

二重盲検期のみ使用
対照薬：リスペリドン内用液プラセボ（外観及びにおいがリスペリドン内用液 1 mg/mL と比べ同一で，リスペリドンを含まない液剤）
用量及び投与方法：被験薬と同様の漸増投与
ロット番号：リスペリドン内用液プラセボ　12F18/F071

(12) 投与期間

二重盲検期：8 週間，長期投与期：48 週間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者にリスペリドンを投与したときのリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を測定した。

2) 有効性

本治験の有効性の主要評価項目は，二重盲検期の最終評価時（8 週後又は中止時）における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの二重盲検期開始時（ベースライン）からの変化量とした。

副次評価項目は，以下のとおりとした。

・ 二重盲検期及び長期投与期の各評価時における ABC-J のサブスケールスコアのベースラインからの変化量

・ 二重盲検期及び長期投与期の各評価時における CGI-S スコア，C-GAS スコアのベースラインからの変化量

・ 二重盲検期及び長期投与期の各評価時における CGI-C スコア，PSQ スコア

3) 安全性

安全性の評価では，有害事象，臨床検査，身長，体重，体格指数（Body mass index，BMI），バイタルサイン，心電図のモニタリングを実施した。また，薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug induced extrapyramidal symptoms scale，DIEPSS）を用いて EPS を評価した。

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

血漿中活性成分濃度と有効性又は安全性のパラメータ［ABC-J の易刺激性サブスケールスコアのベースラインからの変化量，QT interval corrected for heart rate（QTc）間隔］との相関を検討した。

(14) 統計手法

1) 薬物動態

二重盲検期の薬物動態の解析対象集団は，二重盲検期に治験薬を 1 度でも服薬し，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度が得られた被験者とした。長期投与期の薬物動態の解析対象集団は，長期投与期に治験薬を 1 度でも服薬し，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度が得られた被験者とした。

各薬物動態評価時点における活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度（実測値及び採血直前の投与量に基づき用量規格化した値）の記述統計量［例数，平均値，標準偏差（Standard deviation，SD），変動係数，中央値，最小値及び最大値］を算出した。

2) 有効性

二重盲検期の有効性の解析対象集団は FAS とし，ランダム化され，二重盲検期の治験薬を 1 度でも服薬し，二重盲検期のベースライン時及びベースライン後 1 時点以上の有効性評価があるすべての被験者とした。長期投与期の有効性の解析対象集団は，長期投与期に登録され，長期投

与期の治験薬を 1 度でも服薬し，長期投与期のベースライン時及びベースライン後 1 時点以上の有効性評価があるすべての被験者とした。

二重盲検期の主要評価項目は，ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの二重盲検期開始時（ベースライン）からの変化量とした。主要解析として，二重盲検期の最終評価時におけるベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（Analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析した。Last-observation-carried-forward（LOCF）法を用いて欠損値の補完を行った。治療効果は，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差に基づき算出した。RIS 群とプラセボ群の比較は，有意水準を両側 5%として行った。

二重盲検期の副次評価項目については，以下の解析を行った。

CGI-C の評価が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者をレスポンダーと定義し，二重盲検期の最終評価時及び各評価時におけるレスポンダーの割合を，カイ二乗検定を用いて群間比較した。

二重盲検期の最終評価時及び各評価時における CGI-S スコア，ABC-J のサブスケール（易刺激性以外）スコア及び C-GAS スコアのベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間比較した。

二重盲検期の最終評価時及び各評価時における PSQ の各項目について，Wilcoxon 順位和検定を用いて群間比較した。

長期投与期の有効性評価項目については，記述的に要約した。

3) 安全性

二重盲検期の安全性の解析対象集団は，ランダム化され，二重盲検期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。長期投与期の安全性の解析対象集団は，長期投与期に登録され，長期投与期の治験薬を 1 度でも服薬したすべての被験者とした。

有害事象は，医薬品規制用語集日本版（Medical dictionary for regulatory activities/J，MedDRA/J）を用いてコード化した。治験薬投与期（二重盲検期及び長期投与期）に発現した有害事象を解析対象とし，二重盲検期に発現した事象と長期投与期に発現した事象は別々に集計した。なお，二重盲検期終了後に長期投与期に移行しなかった被験者については，後観察期に発現又は悪化した有害事象を二重盲検期の集計に含め，長期投与期に移行した被験者については，後観察期に発現した又は悪化した有害事象を長期投与期の集計に含めた。各有害事象に関して，特定の事象が一件以上発現した被験者の割合を投与群別に算出した。臨床検査，心電図，バイタルサイン及び身体検査の測定結果については，各測定時のベースラインからの変化量の記述統計量を要約した。DIEPSS の各項目について，設定された各時点で頻度分布及び記述統計量を示した。

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

主要評価項目の評価時である二重盲検期の最終評価時，並びに長期投与期の投与 24 週後及び最終評価時における血漿中活性成分濃度と有効性又は安全性のパラメータ［ABC-J のサブスケールスコアのベースラインからの変化量，QTc（間隔）］との相関を視覚的に検討した。

2.7.6.4.1.2　結果

(1) 被験者及び治療情報

二重盲検期

44 例から同意取得し，そのうち適格性が確認された 39 例の被験者を，プラセボ群又は RIS 群のいずれかに 1 対 1 の割合でランダムに割り付け，ランダム化したすべての被験者に治験薬が投与された（プラセボ群 18 例，RIS 群 21 例）。二重盲検期を完了した被験者はプラセボ群 11/18 例（61.1%），RIS 群 18/21 例（85.7%）であった。二重盲検期を中止した被験者はプラセボ群 7 例（38.9%），RIS 群 3 例（14.3%）であり，中止理由は，同意撤回により投与中止した RIS 群 2 例を除き，すべて効果不十分であった（プラセボ群 7 例，RIS 群 1 例）。

本治験に組み入れられた被験者は，両群とも多くが男性であった［プラセボ群 14/18 例（77.8%），RIS 群 16/21 例（76.2%）］。年齢の中央値はプラセボ群 7.0 歳，RIS 群 8.0 歳で，両群ともに 5～8 歳の被験者の割合が高かった。年齢，BMI，ベースライン時の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコア，知能指数（Intelligence quotient，IQ）スコア，既往歴，合併症，前治療薬及び併用薬では，投与群間で大きな差はなかった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 3 例（プラセボ群 2 例，RIS 群 1 例）にみられた。プラセボ群の 2 例の内訳は，治験薬が割付け日より前に投与された被験者が 1 例，返却された治験薬が再交付された被験者が 1 例であり，RIS 群の 1 例は併用禁止薬であるドパミン系に作動する抗パーキンソン薬（レボドパ，アマンタジン塩酸塩等）を使用した。割付け日より前に投与された被験者について，治験担当医師は WEB による登録センターでの発番前に投与開始したが，エントリー時に医療機関で割り付けられる可能性のあった薬剤は 1 個しかなく，治験担当医師は割り付けられる予定の薬剤番号を投与前に把握できていた。

服薬期間の中央値（範囲）は，プラセボ群 56.5（28～60）日間，RIS 群 57.0（12～63）日間であり，投与群間で差はなかった。RIS 群の最頻用量（mg/日）の中央値は 2.000 mg/日であった。体重あたりの最頻用量（mg/kg/日）の中央値はプラセボ群 0.067 mg/kg/日（1 mL あたり 1 mg とみなして算出），RIS 群 0.054 mg/kg/日で，RIS 群がプラセボ群より少なかった。

長期投与期

長期投与期移行にあたり 37 例から再同意を取得し，そのうち適格性が確認された 35 例の被験者にリスペリドンが投与された（プラセボ/RIS 群 17 例，RIS/RIS 群 18 例）。長期投与期を完了した被験者は 26/35 例（74.3%，プラセボ/RIS 群 14 例，RIS/RIS 群 12 例）であった。長期投与期を中止した被験者は 9/35 例（25.7%，プラセボ/RIS 群 3 例，RIS/RIS 群 6 例）であり，中止理由は，7 日以上連続で治験薬を休薬が 3 例，効果不十分が 3 例，安全性の理由（有害事象等）が 1 例，試験開始後に対象被験者として不適格であることが判明が 1 例，その他が 1 例であった。

長期投与期の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は，長期投与期に参加した被験者の二重盲検期の治験薬投与前のデータを集計した。長期投与期の人口統計学的特性及びその他の基準値特性は，二重盲検期の人口統計学的特性及びその他の基準値特性とほぼ同様であった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 1 例（プラセボ/RIS 群）にみられた。当該被験者は治験実施計画書で規定されていた併用制限薬（鎮静薬，睡眠薬）を規定された条件を逸脱して使用した。

服薬期間の中央値は 336 日間（プラセボ/RIS 群：336 日間，RIS/RIS 群：336 日間）であった。

最頻用量（mg/日）の中央値は 1.5 mg/日，体重あたりの最頻用量（mg/kg/日）の中央値は 0.044 mg/kg/日であった。

(2) 薬物動態

自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年被験者（5～18 歳未満）にリスペリドンを 1 日 0.25～3.0 mg，1 日 2 回（初日～3 日目は 0.25 mg 又は 0.5 mg を 1 日 1 回投与）投与したときの用量並びに用量及び体重で規格化［1 mg 1 日 2 回（Bis in die，b.i.d.）及び 0.02 mg/kg b.i.d.］した活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度（治験薬投与後濃度及びトラフ濃度）は，薬物動態評価時点間で大きな差異はなかった。

活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は，投与量の増加に伴っておおむね増加した。また，用量で規格化（1 mg b.i.d.）した活性成分，リスペリドン（治験薬投与後濃度）及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は，より低い年齢でより高値にある傾向がみられたが，体重で規格化したとき，その傾向は緩徐となった。しかしながら，例数が限られていることを考慮すると，結果については慎重な解釈が必要である。

(3) 有効性

<u>二重盲検期</u>

主要評価項目である最終評価時（8 週後又は中止時）における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）はプラセボ群 -2.7（1.63），RIS 群 -9.8（1.51）で，RIS 群とプラセボ群の差［95%信頼区間（Confidence interval，CI）］は -7.1（-11.6；-2.6）であり，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善がみられた（ANCOVA，p=0.0030）。

副次評価項目である各評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%CI）は，2 週後 -6.4（-10.8；-1.9），4 週後 -8.4（-13.3；-3.5），6 週後 -7.2（-11.6；-2.8）及び最終評価時（8 週後又は中止時）-7.1（-11.6；-2.6）であり，プラセボ群に比べて RIS 群での統計学的に有意な改善は 2 週後（ANCOVA，p=0.0063，多重性の調整なし）の早期からみられ，4 週後以降も維持された。

最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外の各サブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語）スコアでのベースラインからの変化量は，無気力/社会的引きこもりではプラセボ群と RIS 群間で統計学的に有意な差はみられなかった（ANCOVA，p=0.6409）が，常同行動，多動/不服従及び不適切な言語の 3 つのサブスケールではプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善がみられた（常同行動：p=0.0353，多動/不服従：p=0.0042，不適切な言語：p=0.0364）。

最終評価時における CGI-C については，中程度の改善又は大幅な改善と評価された被験者（CGI-C レスポンダー）の割合に投与群間で統計学的に有意な差はみられなかったが，プラセボ群では CGI-C レスポンダーがいなかったのに対して RIS 群の CGI-C レスポンダーの割合は 14.3%（3/21 例）であった（カイ二乗検定，p=0.0951）。また，最終評価時における CGI-C の頻度分布は，投与群間で統計学的に有意な差がみられた（Wilcoxon 順位和検定，p=0.0017）。CGI-C の頻度分布の投与群間の差は 1 週後からみられ，最終評価時まで維持された。

最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の RIS 群とプラセボ群の差（95%CI）は -0.3（-0.7 ; 0.1）であり，プラセボ群に比べ RIS 群の変化量（改善）は大きかったが，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（ANCOVA，p=0.1288）。

最終評価時における C-GAS スコアのベースラインからの変化量では，プラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意な改善がみられた（ANCOVA，p=0.0045）。

最終評価時における PSQ で，質問 2（治験薬の自閉症に対する有益度）では，頻度分布に投与群間で統計学的に有意な差がみられたが（Wilcoxon 順位和検定，p=0.0052），質問 1（治験薬への満足度）及び質問 3（他の自閉症患者への推奨度）では，投与群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

以上の結果から，リスペリドンによる治療は 5～18 歳未満の自閉性障害の易刺激性を有する被験者に対し，プラセボと比較して自閉性障害の易刺激性の症状を改善することが示された。

長期投与期

ベースラインをプラセボ/RIS 群では長期投与期の治験薬服薬前，RIS/RIS 群では二重盲検期の治験薬服薬前とした。最終評価時（48 週後又は中止時）における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，全 RIS 群で -13.3（10.27）［プラセボ/RIS 群 -11.4（10.70），RIS/RIS 群 -15.1（9.81）］であった。長期投与期においても，両投与群ともに易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは 8 週後まで改善し，その改善は最終評価時まで維持された。

全 RIS 群での最終評価時における ABC-J の易刺激性（興奮性）以外の各サブスケールスコアのベースラインからの変化量（SD）の平均値は，無気力/社会的引きこもり -6.8（6.98），常同行動 -3.7（4.39），多動/不服従 -13.3（12.30），及び不適切な言語 -1.9（2.62）であり，無気力/社会的引きこもり及び多動/不服従サブスケールで改善が認められ，その改善は最終評価時まで維持された。

最終評価時における CGI-C レスポンダーの割合は全 RIS 群で 34.3%（12/35 例）であった。CGI-C レスポンダーの割合は 8 週後までに増加しており，最終評価時まで維持された。

最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量の平均値（SD）は全 RIS 群で -0.7（1.04）であった。CGI-S の頻度分布から，ベースラインと比べ最終評価時では全般的に改善傾向がみられた。その改善は 3 週後からみられ，最終評価時まで維持された。

最終評価時における C-GAS スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，全 RIS 群で 10.6（13.61）であった。長期投与期においても，両投与群ともに 16 週後まで改善し，その改善は最終評価時まで維持された。

最終評価時の PSQ の頻度分布は，質問 1（治験薬への満足度）及び質問 2（治験薬の自閉症に対する有益度）では，全 RIS 群ではやや満足又はやや有益以上の割合が約 8 割を占めた。また，質問 3（他の自閉症患者への推奨度）では，全 RIS 群で「いいえ」と回答した被験者は 1 例のみであった。

以上の結果から，5～18 歳未満の自閉性障害の易刺激性を有する被験者に対して，リスペリドンによる自閉性障害の易刺激性の症状改善は，48 週間の投与期間をとおして維持された。

薬物動態/薬力学の相関

ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量と血漿中活性成分濃度に相関はみられなかった。

(4) 安全性

二重盲検期

二重盲検期に有害事象が発現した被験者はプラセボ群 16/18 例（88.9%），RIS 群 19/21 例（90.5%）であり，そのうち因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者はプラセボ群 5/18 例（27.8%），RIS 群 14/21 例（66.7%）であり，プラセボ群と比べ RIS 群で多かったが，治験薬の服薬中止に至った有害事象はなかった。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。死亡に至った有害事象はなく，その他の重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例（脱水）にみられた。傾眠がプラセボ群 2/18 例（11.1%），RIS 群 11/21 例（52.4%）に，EPS 関連の有害事象（よだれ）が RIS 群 2 例にみられた。その他注目すべき有害事象とした血糖関連，プロラクチンに関連する可能性のある，及び自殺関連の有害事象はなかった。RIS 群で高頻度（発現割合が 10%以上）に発現した有害事象は傾眠（プラセボ群 11.1%，RIS 群 52.4%），食欲亢進（プラセボ群 0%，RIS 群 23.8%），体重増加（プラセボ群 0%，RIS 群 19.0%），嘔吐（プラセボ群 0%，RIS 群 14.3%）であった。このうち RIS 群の発現割合がプラセボ群より 25%以上高い有害事象は傾眠のみで，これらのほとんどの重症度は軽度であり，高度の事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-1 有害事象の概要 （二重盲検期）；
安全性解析対象集団 （二重盲検期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21
有害事象発現例数	16 (88.9%)	19 (90.5%)
死亡に至った有害事象発現例数	0	0
重篤な有害事象発現例数	1 (5.6%)	0
因果関係が否定できない有害事象発現例数 [a]	5 (27.8%)	14 (66.7%)
服薬中止に至った有害事象発現例数	0	0
錐体外路症状関連の有害事象発現例数	0	2 (9.5%)
血糖関連の有害事象発現例数	0	0
プロラクチンに関連する可能性のある有害事象発現例数	0	0
自殺関連の有害事象発現例数	0	0

a 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.4-2 いずれかの投与群で 3 例以上発現した有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 （二重盲検期）；安全性解析対象集団 （二重盲検期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

	有害事象		因果関係が否定できない有害事象 [b]	
SOC[a] PT[a]	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21	18	21
有害事象発現例数	16 (88.9%)	19 (90.5%)	5 (27.8%)	14 (66.7%)
代謝および栄養障害	1 (5.6%)	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
食欲亢進	0	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
神経系障害	2 (11.1%)	13 (61.9%)	2 (11.1%)	13 (61.9%)
傾眠	2 (11.1%)	11 (52.4%)	2 (11.1%)	11 (52.4%)
胃腸障害	5 (27.8%)	4 (19.0%)	0	0
嘔吐	0	3 (14.3%)	0	0
臨床検査	1 (5.6%)	4 (19.0%)	1 (5.6%)	4 (19.0%)
体重増加	0	4 (19.0%)	0	4 (19.0%)

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した有害事象を含む
SOC：器官別大分類，PT：基本語

臨床検査では，プロラクチンを除き，臨床的に重要な変化はいずれの投与群でもみられなかった。プロラクチンに関連する可能性のある有害事象はみられなかったが，プロラクチンのベースラインから最終評価時の変化量の平均値はプラセボ群で 6.321 ng/mL，RIS 群で 41.423 ng/mL であり，プラセボ群に比べて RIS 群の変化量が大きかった（プロラクチンの基準値：男性 4.29～13.69 ng/mL，女性 4.91～29.32 ng/mL）。

体重のベースラインから最終評価時の変化量は，プラセボ群（平均値 0.51 kg）に比べて RIS 群（2.50 kg）で大きかった。また，BMI のベースラインから最終評価時の変化量も，プラセボ群（平均値 0.03 kg/m^2）に比べて RIS 群（1.09 kg/m^2）で大きかった。

心電図結果では，最終評価時の心電図所見で治験担当医師から臨床的に意義のある異常所見と判定された被験者がプラセボ群，RIS 群に各 1 例みられたが，中央判読では正常なカテゴリーに分類された。これらの被験者を除いて臨床的に重要な変化はみられなかった。最終評価時の QTc（線形回帰に基づく補正法，Fridericia 補正法，Sagie 補正法及び Bazett 補正法を用いて補正）が 480 msec を超えた被験者又はベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はなかった。

バイタルサイン及び DIEPSS 評価で臨床的に重要な変化はいずれの投与群でもみられなかった。

長期投与期

長期投与期に有害事象が発現した被験者は全 RIS 群 34/35 例（97.1%），プラセボ/RIS 群 17/17 例（100.0%），RIS/RIS 群 17/18 例（94.4%）であり，投与群間に大きな差はなかった。因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は 28/35 例（80.0%）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，中等度は 5 例（14.3%），高度は 1 例（2.9%）であった。死亡に至った有害事象はなく，その他の重篤な有害事象は 2 例 3 件［マイコプラズマ性気管気管支炎及び喘息

1 例（同一症例），並びに鼡径ヘルニア 1 例］にみられたが，治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分なし」と判断され，いずれも発現後 6 日で回復が確認された。治験薬の服薬中止に至った有害事象は，2 例（てんかん，肝機能異常が各 1 例）でみられたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。注目すべき有害事象（傾眠，EPS 関連，血糖関連，プロラクチンに関連する可能性のある，及び自殺関連の有害事象）では，傾眠が 17/35 例（48.6%）に，EPS 関連の有害事象が 2 例（よだれ 2 例）に，プロラクチンに関連する可能性のある有害事象が 5 例（高プロラクチン血症 4 例，血中プロラクチン増加 1 例）にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。高頻度（全 RIS 群での発現割合が 10%以上）に発現した有害事象は傾眠（48.6%），体重増加（34.3%），食欲亢進（28.6%），鼻咽頭炎（28.6%），インフルエンザ（20.0%），嘔吐（17.1%），胃腸炎，上気道の炎症及び便秘（各 14.3%）並びに結膜炎及び高プロラクチン血症（各 11.4%）であった。

表 2.7.6.4-3 有害事象の概要 （長期投与期）；
安全性解析対象集団 （長期投与期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35
有害事象発現例数	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)
死亡に至った有害事象発現例数	0	0	0
重篤な有害事象発現例数	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 [a]	14 (82.4%)	14 (77.8%)	28 (80.0%)
服薬中止に至った有害事象発現例数	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
錐体外路症状関連の有害事象発現例数	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
血糖関連の有害事象発現例数	0	0	0
プロラクチンに関連する可能性のある有害事象発現例数	4 (23.5%)	1 (5.6%)	5 (14.3%)
自殺関連の有害事象発現例数	0	0	0

a 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした後観察期に発現した有害事象を含む

表 2.7.6.4-4 全 RIS 群での発現割合が 10%以上の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 （長期投与期）； 安全性解析対象集団 （長期投与期） （Study RIS-AUT-JPN-01）

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	有害事象 RIS/RIS n (%)	有害事象 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] RIS/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35	17	18	35
有害事象発現例数	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)	14 (82.4%)	14 (77.8%)	28 (80.0%)
感染症および寄生虫症	13 (76.5%)	11 (61.1%)	24 (68.6%)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (29.4%)	5 (27.8%)	10 (28.6%)	0	0	0
インフルエンザ	3 (17.6%)	4 (22.2%)	7 (20.0%)	0	0	0
胃腸炎	3 (17.6%)	2 (11.1%)	5 (14.3%)	0	0	0
結膜炎	0	4 (22.2%)	4 (11.4%)	0	0	0
内分泌障害	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)
高プロラクチン血症	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)
代謝および栄養障害	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
食欲亢進	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
神経系障害	11 (64.7%)	9 (50.0%)	20 (57.1%)	11 (64.7%)	8 (44.4%)	19 (54.3%)
傾眠	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29.4%)	6 (33.3%)	11 (31.4%)	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9%)	4 (22.2%)	5 (14.3%)	0	0	0
胃腸障害	6 (35.3%)	8 (44.4%)	14 (40.0%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
嘔吐	1 (5.9%)	5 (27.8%)	6 (17.1%)	0	0	0
便秘	2 (11.8%)	3 (16.7%)	5 (14.3%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
臨床検査	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)
体重増加	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)

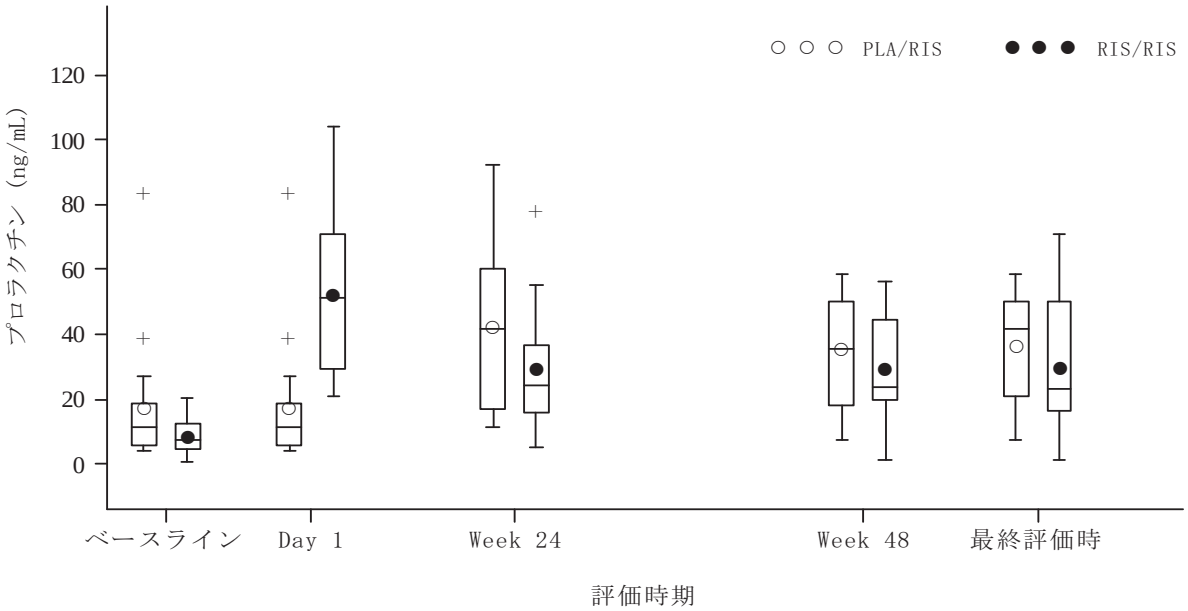
a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした後観察期に発現した有害事象を含む
SOC：器官別大分類，PT：基本語

臨床検査では，プロラクチンを除き，臨床的に重要な変化はみられなかった。プロラクチンのベースラインからの変化量はプラセボ/RIS 群では 24 週後で上昇し，48 週後で低下傾向がみられた。RIS/RIS 群では長期投与期移行時には上昇していたが，24 週後に長期投与期移行時と比べて低下傾向がみられ，48 週後も維持された。臨床検査所見と関連する症状及び徴候の報告はなかった。

全 RIS 群でのベースラインから最終評価時の変化量の平均値（範囲）は体重で 5.88（0.7～15.3） kg，BMI で 1.51（-0.7～4.8） kg/m^2 であった。体重は 48 週後まで増加し続けたのに対し，BMI は 24 週後に増加したが，48 週後ではそれ以上の増加はみられなかった。

心電図結果では，24 週後及び最終評価時の QTc が 480 msec を超えた被験者はなかった。ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は 2 例いたが，いずれも 450 msec 以下であった。

バイタルサイン及び DIEPSS 評価では臨床的に重要な変化はみられなかった。



PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した

図 2.7.6.4-1 プロラクチンの箱ひげ図 （長期投与期）；
安全性解析対象集団 （長期投与期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

薬物動態/薬力学の相関

QTc 間隔（線形回帰に基づく補正法による QTc）のベースラインからの変化量と血漿中活性成分濃度に相関はみられなかった。

2.7.6.4.1.3 結論

自閉性障害の易刺激性を有する 5～18 歳未満の被験者にリスペリドンを 1 日 0.25～3.0 mg，1 日 1～2 回 8 週間経口投与したとき，プラセボと比較して自閉性障害の易刺激性の症状を改善した。また，リスペリドンを継続投与することにより，その効果は持続した。

全般的に忍容性は良好であり，安全性に関する新たな問題は確認されなかった。

2.7.6.4.2 安全性データ

表 2.7.6.4-5 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 （二重盲検期）；安全性解析対象集団 （二重盲検期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

	有害事象		因果関係が否定できない有害事象 [b]	
SOC[a] PT[a]	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)	プラセボ n (%)	リスペリドン n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (二重盲検期)	18	21	18	21
有害事象発現例数	16 (88.9%)	19 (90.5%)	5 (27.8%)	14 (66.7%)
感染症および寄生虫症	6 (33.3%)	6 (28.6%)	0	0
鼻咽頭炎	1 (5.6%)	2 (9.5%)	0	0
胃腸炎	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
咽頭炎	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
気管支炎	1 (5.6%)	0	0	0
膀胱炎	1 (5.6%)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (4.8%)	0	0
インフルエンザ	0	1 (4.8%)	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (4.8%)	0	0
扁桃炎	1 (5.6%)	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (5.6%)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (5.6%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (4.8%)	0	0
動物アレルギー	0	1 (4.8%)	0	0
食物アレルギー	0	1 (4.8%)	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.6%)	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
食欲亢進	0	5 (23.8%)	0	5 (23.8%)
脱水	1 (5.6%)	0	0	0
食欲減退	1 (5.6%)	0	0	0
精神障害	1 (5.6%)	3 (14.3%)	0	3 (14.3%)
不安	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
不眠症	1 (5.6%)	0	0	0
気分変化	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
神経系障害	2 (11.1%)	13 (61.9%)	2 (11.1%)	13 (61.9%)
傾眠	2 (11.1%)	11 (52.4%)	2 (11.1%)	11 (52.4%)
浮動性めまい	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
よだれ	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
頭痛	0	1 (4.8%)	0	0
眼障害	0	1 (4.8%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (4.8%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
喘息	1 (5.6%)	1 (4.8%)	0	0
胃腸障害	5 (27.8%)	4 (19.0%)	0	0
下痢	2 (11.1%)	1 (4.8%)	0	0

SOC[a] PT[a]	有害事象 プラセボ n (%)	有害事象 リスペリドン n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] プラセボ n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] リスペリドン n (%)
嘔吐	0	3 (14.3%)	0	0
腹痛	0	1 (4.8%)	0	0
齲歯	1 (5.6%)	0	0	0
悪心	1 (5.6%)	0	0	0
口内炎	1 (5.6%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (5.6%)	0	0	0
肝機能異常	1 (5.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8%)	0	0
湿疹	0	1 (4.8%)	0	0
腎および尿路障害	2 (11.1%)	2 (9.5%)	2 (11.1%)	1 (4.8%)
遺尿	2 (11.1%)	1 (4.8%)	2 (11.1%)	0
尿失禁	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.1%)	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
倦怠感	0	2 (9.5%)	0	2 (9.5%)
発熱	2 (11.1%)	0	0	0
臨床検査	1 (5.6%)	4 (19.0%)	1 (5.6%)	4 (19.0%)
体重増加	0	4 (19.0%)	0	4 (19.0%)
心電図ＱＴ延長	1 (5.6%)	1 (4.8%)	1 (5.6%)	1 (4.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	2 (9.5%)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (4.8%)	0	0
挫傷	1 (5.6%)	0	0	0
創傷	0	1 (4.8%)	0	0

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
長期投与期に移行していない被験者の後観察期に発現した有害事象を含む
SOC：器官別大分類，PT：基本語

表 2.7.6.4-6 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象 （長期投与期）；
安全性解析対象集団 （長期投与期）（Study RIS-AUT-JPN-01）

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	有害事象 RIS/RIS n (%)	有害事象 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] RIS/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] Risperidone n (%)
解析対象集団: 安全性解析対象集団 (長期投与期)	17	18	35	17	18	35
有害事象発現例数	17 (100.0%)	17 (94.4%)	34 (97.1%)	14 (82.4%)	14 (77.8%)	28 (80.0%)
感染症および寄生虫症	13 (76.5%)	11 (61.1%)	24 (68.6%)	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (29.4%)	5 (27.8%)	10 (28.6%)	0	0	0
インフルエンザ	3 (17.6%)	4 (22.2%)	7 (20.0%)	0	0	0
胃腸炎	3 (17.6%)	2 (11.1%)	5 (14.3%)	0	0	0
結膜炎	0	4 (22.2%)	4 (11.4%)	0	0	0
気管支炎	3 (17.6%)	0	3 (8.6%)	0	0	0
咽頭炎	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
レンサ球菌感染	2 (11.8%)	0	2 (5.7%)	0	0	0
感染性クループ	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
膀胱炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
膿痂疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
伝染性軟属腫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
爪囲炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
鼻炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
扁桃炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
上気道感染	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
季節性アレルギー	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
内分泌障害	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)

SOC[a] / PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	有害事象 RIS/RIS n (%)	有害事象 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] RIS/RIS n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] Risperidone n (%)
高プロラクチン血症	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)	3 (17.6%)	1 (5.6%)	4 (11.4%)
代謝および栄養障害	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
食欲亢進	4 (23.5%)	6 (33.3%)	10 (28.6%)	4 (23.5%)	5 (27.8%)	9 (25.7%)
脱水	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
精神障害	4 (23.5%)	4 (22.2%)	8 (22.9%)	2 (11.8%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)
不眠症	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
睡眠障害	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
不安	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
中期不眠症	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
気分変化	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
チック	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
神経系障害	11 (64.7%)	9 (50.0%)	20 (57.1%)	11 (64.7%)	8 (44.4%)	19 (54.3%)
傾眠	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)	11 (64.7%)	6 (33.3%)	17 (48.6%)
頭痛	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
よだれ	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)
てんかん	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
感覚鈍麻	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
精神的機能障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
眼障害	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
乗物酔い	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (29.4%)	6 (33.3%)	11 (31.4%)	0	0	0
上気道の炎症	1 (5.9%)	4 (22.2%)	5 (14.3%)	0	0	0
喘息	2 (11.8%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)	0	0	0

	有害事象			因果関係が否定できない有害事象[b]		
SOC[a] PT[a]	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)	PLA/RIS n (%)	RIS/RIS n (%)	Risperidone n (%)
鼻出血	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
咳嗽	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
鼻閉	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
いびき	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
胃腸障害	6 (35.3%)	8 (44.4%)	14 (40.0%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
嘔吐	1 (5.9%)	5 (27.8%)	6 (17.1%)	0	0	0
便秘	2 (11.8%)	3 (16.7%)	5 (14.3%)	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)
腹痛	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
下痢	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
齲歯	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
悪心	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
歯根嚢胞	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
口内炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
肝機能異常	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6%)	2 (11.1%)	5 (14.3%)	0	0	0
湿疹	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
汗疹	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
発疹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
皮膚びらん	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
関節腫脹	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0

SOC[a] PT[a]	有害事象 PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)	因果関係が否定できない有害事象[b] PLA/RIS n (%)	 RIS/RIS n (%)	 Risperidone n (%)
四肢痛	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
遺尿	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
発熱	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
臨床検査	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)	6 (35.3%)	7 (38.9%)	13 (37.1%)
体重増加	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)	5 (29.4%)	7 (38.9%)	12 (34.3%)
血中プロラクチン増加	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9%)	6 (33.3%)	7 (20.0%)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	0	0	0
関節脱臼	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
挫傷	0	2 (11.1%)	2 (5.7%)	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
擦過傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
創傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
社会環境	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0
性的虐待の被害者	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)	0	0	0

a MedDRA/J V17.0 を使用して集計した
b 因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実である場合に因果関係が否定できない有害事象とした
後観察期に発現した有害事象を含む
SOC：器官別大分類，PT：基本語

表 2.7.6.4-7 死亡例及び重篤な有害事象の個別症例の詳細；安全性解析対象集団 （Study RIS-AUT-JPN-01）

［被験者情報］

投与群(DB/OL)	被験者 ID	性別/年齢	体重(kg)
プラセボ/PLA/RIS	12005	女/1[redacted]	43.8

［有害事象］

時期	CRF 記載語	基本語 [a]	TEAE [b]	発現日 (Study Day [c])	回復日 (Study Day [c])	持続期間 [d]	転帰	治験薬処置/因果関係	重症度/重篤度
DOUBLE BLIND	脱水	脱水	Y	2013/05/23 (16)	2013/05/26 (19)	4	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/Y
SCREENING	急性咽頭炎	咽頭炎		2013/05/05 (-3)	2013/05/15 (8)	11	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
DOUBLE BLIND	嘔気	悪心	Y	2013/05/15 (8)	/ (-)		軽快	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
DOUBLE BLIND	発熱	発熱	Y	2013/05/22 (15)	2013/05/23 (16)	2	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
DOUBLE BLIND	食欲不振	食欲減退	Y	2013/05/23 (16)	2013/05/26 (19)	4	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	嘔気	悪心	Y	2013/06/05 (1)	/ (-)		未回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	眠気	傾眠	Y	2013/06/07 (3)	2013/07/02 (28)	26	回復	減量/可能性大	軽度/N
EXTENSION	急性咽頭炎	咽頭炎	Y	2013/06/12 (8)	2013/06/19 (15)	8	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	便秘	便秘	Y	2013/06/12 (8)	2013/08/20 (77)	70	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	食欲亢進	食欲亢進	Y	2013/06/12 (8)	2014/04/30 (330)	323	回復	なし（変更せず）/ほぼ確実	軽度/N
EXTENSION	虫刺症	節足動物刺傷	Y	2013/06/19 (15)	2013/07/02 (28)	14	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	膀胱炎	膀胱炎	Y	2013/07/09 (35)	2013/09/30 (118)	84	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	脱水	脱水	Y	2013/07/11 (37)	2013/07/11 (37)	1	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	頭痛	頭痛	Y	2013/10/28 (146)	2013/12/20 (199)	54	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	高プロラクチン	血中プロラクチン増加	Y	2013/11/25 (174)	/ (-)		未回復	なし（変更せず）/ほぼ確実	軽度/N
EXTENSION	不安	不安	Y	2013/12/20 (199)	/ (-)		未回復	なし（変更せず）/可能性小	軽度/N

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0
b TEAE: Treatment-emergent adverse events
c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数
d 転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」の場合に発現日を 1 日目として算出した回復日までの日数

［既往歴・合併症］

CRF 記載語	基本語 [a]	同意取得時の罹患
アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	Y
下肢疼痛	四肢痛	Y
座瘡	ざ瘡	Y
低血圧	低血圧	Y

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0

［重篤な有害事象発現前に使用していた前治療・併用治療］

時期	CRF 記載名	薬剤一般名	1 回投与量/単位	頻度/経路	以前より継続	開始日 (Study Day [c])	終了日 (Study Day [c])	以後も継続
SCREENING	アレロック錠	オロパタジン塩酸塩	5/mg	必要時/経口	Y	/(-)	/(-)	Y
SCREENING	ロキソニン錠	ロキソプロフェンナトリウム水和物	60/mg	必要時/経口	Y	/(-)	/(-)	Y
EXTENSION	ロキソニン錠	ロキソプロフェンナトリウム水和物	60/mg	必要時/経口	Y	/(-)	/(-)	Y
SCREENING	ピドキサール錠	ピリドキサールリン酸エステル水和物	30/mg	2 回/日/経口	Y	/(-)	2013/05/14(7)	N
EXTENSION	アレロック錠	オロパタジン塩酸塩	5/mg	必要時/経口	Y	/(-)	2013/09/29(117)	N
EXTENSION	ナウゼリン錠	ドンペリドン	10/mg	必要時/経口	Y	/(-)	2014/04/30(330)	N
SCREENING	ファモチジン D 錠 10「サワイ」	ファモチジン	10/mg	必要時/経口	N	2013/05/01(-7)	2013/05/14(7)	N
SCREENING	理学療法			必要時	N	2013/05/01(-7)	2013/05/23(16)	N
DOUBLE BLIND	ムコダイン錠	カルボシステイン	250/mg	3 回/日/経口	N	2013/05/08(1)	2013/05/14(7)	N
DOUBLE BLIND	セフカペンピポキシル塩酸塩錠	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	100/mg	3 回/日/経口	N	2013/05/08(1)	2013/05/14(7)	N
DOUBLE BLIND	メジコン錠	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	15/mg	3 回/日/経口	N	2013/05/08(1)	2013/05/14(7)	N
DOUBLE BLIND	ナウゼリン錠	ドンペリドン	10/mg	必要時/経口	N	2013/05/16(9)	/(-)	Y
DOUBLE BLIND	ユエキンキープ	維持液（3）	563/mL	DAILY/静脈内	N	2013/05/23(16)	2013/05/23(16)	N
DOUBLE BLIND	ムコスタ錠	レバミピド	100/mg	必要時/経口	N	2013/05/23(16)	2013/06/04(28)	N

c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数

［治験薬服薬］

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/05/08	2013/05/10	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/08	2013/05/10	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/11	2013/05/12	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/11	2013/05/12	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/05/13	2013/05/13	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/13	2013/05/13	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/14	2013/05/14	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/14	2013/05/14	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/05/15	2013/05/15	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/15	2013/05/15	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/16	2013/05/18	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/16	2013/05/18	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/05/19	2013/05/21	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/19	2013/05/21	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/22	2013/05/22	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/05/22	2013/05/22	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/05/23	2013/05/23	朝

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/23	2013/05/23	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/24	2013/05/25	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/24	2013/05/25	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/05/26	2013/05/26	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/26	2013/05/26	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/27	2013/05/27	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/27	2013/05/27	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/05/28	2013/05/28	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/05/28	2013/05/28	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/05/29	2013/06/03	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/05/29	2013/06/03	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/06/04	2013/06/04	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/06/04	2013/06/04	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/06/05	2013/06/05	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/06/05	2013/06/05	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/06/05	2013/07/09	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/06/05	2013/07/09	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/07/10	2013/07/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/07/10	2013/07/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/07/11	2013/07/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/11	2013/07/11	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/12	2013/07/19	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/12	2013/07/19	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/07/20	2013/07/20	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/20	2013/07/20	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/21	2013/07/23	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/21	2013/07/23	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/07/24	2013/08/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/07/24	2013/08/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/08/16	2013/08/18	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/08/16	2013/08/18	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/08/19	2013/08/19	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/08/19	2013/08/19	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/08/20	2013/09/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/08/20	2013/09/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/11	2013/09/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/11	2013/09/11	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/12	2013/09/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/12	2013/09/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/14	2013/09/14	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/14	2013/09/14	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/15	2013/09/17	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/15	2013/09/17	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/18	2013/09/18	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/18	2013/09/18	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/19	2013/09/22	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/19	2013/09/22	夕

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/23	2013/09/23	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/23	2013/09/23	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/24	2013/09/24	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/24	2013/09/24	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/25	2013/09/25	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/25	2013/09/25	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/26	2013/09/26	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/26	2013/09/26	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/27	2013/09/27	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/09/27	2013/09/27	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/09/28	2013/12/23	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/09/28	2013/12/23	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/12/24	2013/12/24	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/12/24	2013/12/24	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/12/25	2013/12/30	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/12/25	2013/12/30	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/12/31	2013/12/31	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/12/31	2013/12/31	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/01/01	2014/01/05	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/01/01	2014/01/05	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/01/06	2014/01/06	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/01/06	2014/01/06	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/01/07	2014/02/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/01/07	2014/02/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/02/11	2014/02/12	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/02/11	2014/02/12	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/02/13	2014/04/12	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/02/13	2014/04/12	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/04/13	2014/04/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/04/13	2014/04/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/04/14	2014/04/29	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/04/14	2014/04/29	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2014/04/30	2014/04/30	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/04/30	2014/04/30	夕

［臨床叙述］

3 歳時（2000 年）から下肢疼痛があり，整形外科で成長痛との診断で経過観察していたが，14 歳時（2011 年 7 月）に下肢疼痛の精査目的のため当院に入院した。入院時より衝動性，攻撃性あり。自閉性障害と診断され，パロキセチン塩酸塩水和物による治療を開始した。下肢疼痛が違和感のみとなったため退院し，2012 年 3 月に症状が落ち着いていたため，外来通院をやめていた。2013 年 4 月 16 日イライラすると下肢疼痛が再燃するとの訴えあり，外来通院を再開した。脳波上は異常所見がなかった。また，過敏症素因はなかった。
2013 年 5 月 1 日本治験の同意取得。2013 年 5 月 8 日に二重盲検期にて治験薬（リスペリドン又はプラセボ）投与を開始した。異常行動チェックリスト日本語版（Aberrant behavior checklist-Japanese version，ABC-J）の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは 23 であった。2013 年 5 月 10 日に治験薬を 1.0 mg/日に，2013 年 5 月 15 日に 1.5 mg/日に増量した。2013 年 5 月 22 日に被験者にとって大きなストレスがあり，激しく興奮した。その直後から 38℃の発熱及び嘔気が発現した。2013 年 5 月 23 日（発現日）治験規定来院。体温 38℃の微熱が持続し，脱水と診断された。入院にて補液治療が必要と判断され入院した。治験継続に問題ないと判断され，治験実施計画書の規定とおり治験薬は 2.0 mg/日に増量した。ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは 25 であった。翌日も補液を継続し様子観察を行った。2013 年 5 月 26 日に脱水症状は改善したと判断され，退院した。
治験担当医師は脱水について，被験者本人にとって大きなストレスのため発熱，嘔気，食欲不振となり，脱水となったと考えられるため，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

［被験者情報］

投与群(DB/OL)	被験者 ID	性別/年齢	体重(kg)
リスペリドン/RIS/RIS	20001	女/＜10*	15.8

［有害事象］

時期	CRF 記載語	基本語 [a]	TEAE [b]	発現日 (Study Day [c])	回復日 (Study Day [c])	持続期間 [d]	転帰	治験薬処置/因果関係	重症度/重篤度
EXTENSION	右鼠径ヘルニアの悪化	単径ヘルニア	Y	2013/04/26 (108)	2013/05/01 (113)	6	回復	なし（変更せず）/多分なし	高度/Y
DOUBLE BLIND	嘔吐	嘔吐	Y	2012/11/16 (3)	2012/11/28 (15)	13	回復	なし（変更せず）/多分なし	軽度/N
DOUBLE BLIND	不機嫌	気分変化	Y	2012/11/28 (15)	2012/12/05 (22)	8	回復	なし（変更せず）/可能性小	軽度/N
DOUBLE BLIND	昼間の眠気	傾眠	Y	2012/11/28 (15)	2012/12/05 (22)	8	回復	減量/可能性大	軽度/N
EXTENSION	不機嫌	気分変化	Y	2013/01/16 (8)	2013/04/04 (86)	79	回復	減量/可能性小	軽度/N
EXTENSION	結膜炎	結膜炎	Y	2013/01/17 (9)	2013/06/02 (145)	137	回復	なし（変更せず）/多分なし	軽度/N
EXTENSION	右鼠径ヘルニアの悪化	単径ヘルニア	Y	2013/01/23 (15)	2013/04/26 (108)	94	回復	なし（変更せず）/多分なし	軽度/N
EXTENSION	便秘の悪化	便秘	Y	2013/03/13 (64)	/ (-)		未回復	なし（変更せず）/可能性大	軽度/N
EXTENSION	急性胃腸炎	胃腸炎	Y	2013/03/21 (72)	2013/04/04 (86)	15	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	急性胃腸炎	胃腸炎	Y	2013/04/13 (95)	2013/04/15 (97)	3	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	急性上気道炎	上気道の炎症	Y	2013/05/21 (133)	2013/05/26 (138)	6	回復	なし（変更せず）/多分なし	軽度/N
EXTENSION	虫刺症	節足動物刺傷	Y	2013/08/16 (220)	2013/09/23 (258)	39	回復	なし（変更せず）/多分なし	軽度/N
EXTENSION	食欲過多	食欲亢進	Y	2013/12/11 (337)	/ (-)		未回復	非該当（服薬終了後の発現等）/多分なし	軽度/N

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0
b TEAE: Treatment-emergent adverse events
c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数
d 転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」の場合に発現日を 1 日目として算出した回復日までの日数

＊新薬承認情報提供時に置き換え

［既往歴・合併症］

CRF 記載語	基本語 [a]	同意取得時の罹患
右鼠径ヘルニア	鼠径ヘルニア	Y
気管支喘息	喘息	Y
小頭症	小頭症	Y
精神発達遅延	精神遅滞	Y
便秘症	便秘	Y

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0

［重篤な有害事象発現前に使用していた前治療・併用治療］

時期	CRF 記載名	薬剤一般名	1 回投与量/単位	頻度/経路	以前より継続	開始日 (Study Day [c])	終了日 (Study Day [c])	以後も継続
SCREENING	集団療法			1 回/週	Y	/ (-)	/ (-)	Y
SCREENING	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.4/g	1 回/日/経口	Y	/ (-)	2012/11/18 (5)	N
SCREENING	オノンドライシロップ 10%	プランルカスト水和物	0.55/g	必要時/経口	Y	/ (-)	2012/11/30 (17)	N
SCREENING	ムコサールドライシロップ 1.5%	アンブロキソール塩酸塩	0.3/g	必要時/経口	Y	/ (-)	2012/12/31 (48)	N
SCREENING	ムコダイン DS50%	カルボシステイン	0.3/g	必要時/経口	Y	/ (-)	2012/12/31 (48)	N
EXTENSION	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.5/g	1 回/日/経口	Y	/ (-)	2013/01/30 (22)	N
EXTENSION	集団療法			1 回/週	Y	/ (-)	2013/04/02 (84)	N
DOUBLE BLIND	ナウゼリン坐剤	ドンペリドン	15/mg	必要時/その他	N	2012/11/16 (3)	2012/11/19 (6)	N
DOUBLE BLIND	グリセリン浣腸	グリセリン製剤	20/mL	1 回/日/その他	N	2012/11/21 (8)	2012/11/21 (8)	N
DOUBLE BLIND	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.4/g	1 回/日/経口	N	2012/11/21 (8)	2012/11/27 (14)	N
DOUBLE BLIND	グリセリン浣腸 A10	グリセリン製剤	10/mL	必要時/その他	N	2012/11/25 (12)	2012/11/25 (12)	N
DOUBLE BLIND	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.6/g	1 回/日/経口	N	2012/11/28 (15)	2012/12/11 (28)	N
DOUBLE BLIND	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.4-0.6/g	1 回/日/経口	N	2012/12/12 (29)	2012/12/25 (42)	N
DOUBLE BLIND	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.5/g	1 回/日/経口	N	2012/12/26 (43)	/ (-)	Y
DOUBLE BLIND	ペリアクチン散 1%	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	0.1/g	必要時/経口	N	2012/12/28 (45)	2012/12/31 (48)	N
EXTENSION	イチジク浣腸 20	グリセリン製剤	20/g	必要時/その他	N	2013/01/20 (12)	2013/01/20 (12)	N
EXTENSION	グリセリン浣腸 A10	グリセリン製剤	10/mL	必要時/その他	N	2013/01/23 (15)	2013/03/12 (63)	N
EXTENSION	ムコサールドライシロップ 1.5%	アンブロキソール塩酸塩	0.3/g	必要時/経口	N	2013/01/26 (18)	/ (-)	Y
EXTENSION	ムコダイン DS50%	カルボシステイン	0.3/g	必要時/経口	N	2013/01/26 (18)	/ (-)	Y
EXTENSION	ペリアクチン散 1%	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	0.1/g	必要時/経口	N	2013/01/26 (18)	/ (-)	Y
EXTENSION	イチジク浣腸 10	グリセリン製剤	10/g	必要時/その他	N	2013/01/31 (23)	2013/01/31 (23)	N
EXTENSION	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.6/g	1 回/日/経口	N	2013/01/31 (23)	2013/01/31 (23)	N
EXTENSION	重質酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	0.5/g	1 回/日/経口	N	2013/02/01 (24)	2013/07/10 (183)	N
EXTENSION	ミカサ浣腸 10	グリセリン製剤	10/g	必要時/その他	N	2013/02/06 (29)	2013/02/06 (29)	N
EXTENSION	クラビット点眼液 0.5%	レボフロキサシン水和物	適量/滴	必要時/その他	N	2013/03/01 (52)	2013/06/02 (145)	N

時期	CRF 記載名	薬剤一般名	1 回投与量/単位	頻度/経路	以前より継続	開始日 (Study Day [c])	終了日 (Study Day [c])	以後も継続
EXTENSION	グリセリン浣腸 A10	グリセリン製剤	10/mL	必要時/その他	N	2013/03/16 (67)	2013/04/09 (91)	N
EXTENSION	ラックビー微粒 N	ビフィズス菌製剤（４）	0.6/g	3 回/日/経口	N	2013/03/27 (78)	2013/04/02 (84)	N
EXTENSION	集団療法			1 回/日	N	2013/04/03 (85)	/ (-)	Y
EXTENSION	ラックビー微粒 N	ビフィズス菌製剤（４）	0.6/g	3 回/日/経口	N	2013/04/13 (95)	2013/04/15 (97)	N
EXTENSION	ツムラ五苓散エキス顆粒（医療用）	五苓散	0.9/g	1 回/日/経口	N	2013/04/15 (97)	2013/04/15 (97)	N
EXTENSION	ロート抗菌目薬 i	その他の眼科用剤	適量/滴	その他/その他	N	2013/04/18 (100)	2013/04/21 (103)	N
EXTENSION	グリセリン浣腸 A20	グリセリン製剤	20/mL	必要時/その他	N	2013/04/22 (104)	/ (-)	Y
EXTENSION	ヘルニア修復術			1 回/日	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	アンヒバ坐剤小児用 200mg	アセトアミノフェン	200/mg	1 回/日/その他	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	セファメジンα注射用 0.5g	セファゾリンナトリウム	0.5/g	1 回/日/静脈内	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	セボフレン吸入麻酔液	セボフルラン	80/その他	1 回/日/その他	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	アナペイン注 7.5mg/mL	ロピバカイン塩酸塩水和物	7.5/mL	1 回/日/その他	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	亜酸化窒素	亜酸化窒素	203/その他	1 回/日/その他	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	ソルデム 1 輸液 (200mL)	開始液（１）	50/mL	1 回/日/静脈内	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	酸素	酸素	243/その他	1 回/日/その他	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	ヴィーン D 輸液(500mL ボトル)	酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）	500/mL	1 回/日/静脈内	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N
EXTENSION	大塚生食注 (100mL 瓶)	生理食塩液	100/mL	1 回/日/静脈内	N	2013/04/26 (108)	2013/04/26 (108)	N

c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数

［治験薬服薬］

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/14	2012/11/15	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/14	2012/11/15	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/16	2012/11/16	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/16	2012/11/16	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/17	2012/11/18	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/17	2012/11/18	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/19	2012/11/19	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/19	2012/11/19	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/20	2012/11/20	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/20	2012/11/20	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/21	2012/11/21	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.5	2012/11/21	2012/11/21	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/22	2012/11/23	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/22	2012/11/23	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/24	2012/11/25	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/24	2012/11/25	夕

時期	治験薬	剤形	1回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/26	2012/11/27	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.5	2012/11/26	2012/11/27	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/28	2012/11/28	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/28	2012/11/28	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2012/11/29	2013/01/08	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0.25	2012/11/29	2013/01/08	夕
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2013/01/09	2013/01/09	朝
DOUBLE BLIND	リスペリドン	液剤	0	2013/01/09	2013/01/09	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/01/09	2013/01/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/01/09	2013/01/11	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/01/12	2013/01/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/01/12	2013/01/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/01/16	2013/01/23	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/16	2013/01/23	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/24	2013/01/25	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/24	2013/01/25	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/01/26	2013/01/27	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/26	2013/01/27	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/28	2013/02/01	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/01/28	2013/02/01	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/02/02	2013/02/02	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/02	2013/02/02	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/03	2013/02/04	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/03	2013/02/04	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.4	2013/02/05	2013/02/05	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/05	2013/02/05	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/06	2013/02/07	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/06	2013/02/07	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/02/08	2013/02/08	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/08	2013/02/08	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/02/09	2013/02/09	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/09	2013/02/09	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/10	2013/02/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/10	2013/02/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/02/11	2013/02/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/11	2013/02/11	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.34	2013/02/12	2013/02/12	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/12	2013/02/12	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.45	2013/02/13	2013/02/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/13	2013/02/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/14	2013/02/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/14	2013/02/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/02/16	2013/03/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/02/16	2013/03/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/14	2013/03/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/03/14	2013/03/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/03/16	2013/03/16	朝

時期	治験薬	剤形	1回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/03/16	2013/03/16	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/17	2013/03/19	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/03/17	2013/03/19	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/20	2013/03/20	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/20	2013/03/20	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/21	2013/03/21	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/03/21	2013/03/21	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/03/22	2013/03/22	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/03/22	2013/03/22	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/23	2013/03/26	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/23	2013/03/26	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.25	2013/03/27	2013/03/27	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/03/27	2013/03/27	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/03/28	2013/04/12	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/03/28	2013/04/12	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/13	2013/04/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/13	2013/04/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/14	2013/04/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/04/14	2013/04/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/16	2013/04/16	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/16	2013/04/16	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/04/17	2013/06/17	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/04/17	2013/06/17	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/06/18	2013/06/18	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/06/18	2013/06/18	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/06/19	2013/07/07	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/06/19	2013/07/07	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/08	2013/07/08	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/08	2013/07/08	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/09	2013/07/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/07/09	2013/07/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/11	2013/07/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/11	2013/07/11	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/12	2013/07/28	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/07/12	2013/07/28	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/29	2013/07/29	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/29	2013/07/29	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/07/30	2013/08/06	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/07/30	2013/08/06	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/07	2013/08/07	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/07	2013/08/07	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/08	2013/08/09	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/08/08	2013/08/09	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/10	2013/08/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/10	2013/08/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/11	2013/08/14	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/08/11	2013/08/14	夕

時期	治験薬	剤形	1回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/15	2013/08/15	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/15	2013/08/15	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/16	2013/08/22	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/08/16	2013/08/22	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/23	2013/08/23	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/23	2013/08/23	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/08/24	2013/11/12	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/08/24	2013/11/12	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/11/13	2013/11/13	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/11/13	2013/11/13	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/11/14	2013/12/10	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0.5	2013/11/14	2013/12/10	夕
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/12/11	2013/12/11	朝
EXTENSION	リスペリドン	液剤	0	2013/12/11	2013/12/11	夕

［臨床叙述］

2012年10月31日本治験の同意取得。右鼠径ヘルニア（脱出回数：月に数回）を合併していた。2012年11月14日に二重盲検期にて治験薬（リスペリドン又はプラセボ）投与を開始した。2013年1月9日に長期投与期へ移行し，リスペリドン0.25 mg/日 分1で投与を開始した。2013年1月12日に0.5 mg/日 分2に，更に2013年1月16日に0.75 mg/日 分2に増量後，不機嫌の有害事象が発現した。2013年1月23日に右鼠径ヘルニアの脱出回数が日に数回へ増加したため，右鼠径ヘルニアの悪化を有害事象とした。2013年1月24日に1.0 mg/日 分2へ増量後，2013年3月13日に0.75 mg/日 分2，2013年3月20日に0.5 mg/日 分2へと減量し，2013年3月27日に0.5 mg/日 分1夕食後へ投与方法を変更した。不機嫌は2013年4月4日に回復が確認された。ヘルニアの脱出回数が更に増加したため，被験者は2013年4月16日に外科を受診し，被験者家族の希望によりヘルニアの手術が予定された。2013年4月26日（発現日）入院し，ヘルニアの手術が施行された（重症度を軽度から高度へ変更）。創部に問題なく翌日退院し，2013年4月30日に外科外来にて創部に問題ないことが確認された（外科は終了）。2013年5月1日に治験担当医師を受診しヘルニアの改善が確認され，転帰は回復と判断された。
治験担当医師はヘルニアの悪化（ヘルニアの脱出回数の増加）について，不機嫌（治験薬による昼間の眠気が原因と考えられる）による腹圧亢進と考えられるため，治験薬との因果関係を「多分なし」とし，手術を要する程度のため，重症度を「高度」と判断した。

［被験者情報］

投与群(DB/OL)	被験者 ID	性別/年齢	体重(kg)
プラセボ/PLA/RIS	21002	男/＜10＊	22.9

［有害事象］

時期	CRF 記載語	基本語 [a]	TEAE [b]	発現日 (Study Day [c])	回復日 (Study Day [c])	持続期間 [d]	転帰	治験薬処置/因果関係	重症度/重篤度
EXTENSION	マイコプラズマ気管支炎	マイコプラズマ性気管気管支炎	Y	2013/05/02 (45)	2013/05/07 (50)	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/Y
EXTENSION	気管支喘息の悪化	喘息	Y	2013/05/02 (45)	2013/05/07 (50)	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/Y
DOUBLE BLIND	感冒	鼻咽頭炎	Y	2013/01/29 (8)	2013/02/19 (29)	22	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	眠気	傾眠	Y	2013/04/17 (30)	2013/08/01 (136)	107	回復	なし（変更せず）/ほぼ確実	軽度/N
EXTENSION	気管支喘息の悪化	喘息	Y	2013/04/26 (39)	2013/04/28 (41)	3	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	気管支喘息の悪化	喘息	Y	2013/04/28 (41)	2013/05/02 (45)	5	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/N

＊新薬承認情報提供時に置き換え

時期	CRF 記載語	基本語 [a]	TEAE [b]	発現日 (Study Day [c])	回復日 (Study Day [c])	持続期間 [d]	転帰	治験薬処置/因果関係	重症度/重篤度
EXTENSION	気管支炎	気管支炎	Y	2013/04/30 (43)	2013/05/02 (45)	3	回復	なし（変更せず）/関連なし	中等度/N
EXTENSION	気管支炎	気管支炎	Y	2013/06/28 (102)	2013/07/03 (107)	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	気管支喘息の悪化	喘息	Y	2013/06/28 (102)	2013/08/01 (136)	35	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	気管支喘息の悪化	喘息	Y	2014/02/04 (323)	/ (-)		未回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N
EXTENSION	インフルエンザ A	インフルエンザ	Y	2014/02/17 (336)	2014/02/22 (341)	6	回復	なし（変更せず）/関連なし	軽度/N

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0
b TEAE: Treatment-emergent adverse events
c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数
d 転帰が「回復」又は「回復したが後遺症あり」の場合に発現日を 1 日目として算出した回復日までの日数

［既往歴・合併症］

CRF 記載語	基本語 [a]	同意取得時の罹患
気管支喘息	喘息	Y

a MedDRA-J(基本語)：Version 17.0

［重篤な有害事象発現前に使用していた前治療・併用治療］

時期	CRF 記載名	薬剤一般名	1 回投与量/単位	頻度/経路	以前より継続	開始日 (Study Day [c])	終了日 (Study Day [c])	以後も継続
SCREENING	言語療法			その他	Y	/ (-)	/ (-)	Y
EXTENSION	言語療法			その他	Y	/ (-)	/ (-)	Y
SCREENING	個別療育			1 回/週	Y	/ (-)	/ (-)	Y
EXTENSION	個別療育			1 回/週	Y	/ (-)	/ (-)	Y
SCREENING	作業療法			その他	Y	/ (-)	/ (-)	Y
EXTENSION	作業療法			その他	Y	/ (-)	/ (-)	Y
SCREENING	集団療育			1 回/週	Y	/ (-)	/ (-)	Y
EXTENSION	集団療育			1 回/週	Y	/ (-)	/ (-)	Y
EXTENSION	ムコサール DS1.5%	アンブロキソール塩酸塩	6.67/mg	3 回/日/経口	N	2013/04/26 (39)	2013/05/02 (45)	N
EXTENSION	ムコダイン DS50%	カルボシステイン	240/mg	3 回/日/経口	N	2013/04/26 (39)	2013/05/02 (45)	N
EXTENSION	オノン DS10%	プランルカスト水和物	85/mg	2 回/日/経口	N	2013/04/26 (39)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	インタール吸入液 1%	クロモグリク酸ナトリウム	2/mL	2 回/日/その他	N	2013/04/30 (43)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	ベネトリン吸入液 0.5%	サルブタモール硫酸塩	0.2/mL	2 回/日/その他	N	2013/04/30 (43)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	ホクナリンテープ	ツロブテロール	1/mg	1 回/日/その他	N	2013/04/30 (43)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	オゼックス細粒小児用 15%	トスフロキサシントシル酸塩水和物	150/mg	2 回/日/経口	N	2013/04/30 (43)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	サクシゾン	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	180/mg	1 回/日/静脈内	N	2013/05/02 (45)	2013/05/02 (45)	N

時期	CRF 記載名	薬剤一般名	1 回投与量/単位	頻度/経路	以前より継続	開始日 (Study Day [c])	終了日 (Study Day [c])	以後も継続
EXTENSION	プレドニン	プレドニゾロン酢酸エステル	15/mg	3 回/日/静脈内	N	2013/05/02 (45)	2013/05/03 (46)	N
EXTENSION	カルボシステイン DS50%	カルボシステイン	240/mg	3 回/日/経口	N	2013/05/02 (45)	2013/05/06 (49)	N
EXTENSION	ソルデム 3A	維持液（3）	500/mL	3 回/日/静脈内	N	2013/05/02 (45)	2013/05/06 (49)	N

c 二重盲検期の場合二重盲検期開始日を 1 日目として算出した日数，長期投与期の場合長期投与期開始日を 1 日目として算出した日数

［治験薬服薬］

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/01/22	2013/01/24	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/22	2013/01/24	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/25	2013/01/25	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/25	2013/01/25	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/26	2013/01/26	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/01/26	2013/01/26	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/27	2013/01/28	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/27	2013/01/28	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.5	2013/01/29	2013/01/29	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/01/29	2013/01/29	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/01/30	2013/01/30	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/01/30	2013/01/30	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/01/31	2013/02/06	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/01/31	2013/02/06	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0.75	2013/02/07	2013/02/07	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/02/07	2013/02/07	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/02/08	2013/02/13	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/02/08	2013/02/13	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1	2013/02/14	2013/02/14	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/02/14	2013/02/14	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/02/15	2013/03/02	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/02/15	2013/03/02	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/03/03	2013/03/03	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/03/03	2013/03/03	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/03/04	2013/03/18	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/03/04	2013/03/18	夕
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	1.25	2013/03/19	2013/03/19	朝
DOUBLE BLIND	プラセボ	液剤	0	2013/03/19	2013/03/19	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/03/19	2013/03/21	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/03/19	2013/03/21	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/03/22	2013/03/26	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/03/22	2013/03/26	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/03/27	2013/03/27	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/03/27	2013/03/27	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/03/28	2013/03/28	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/03/28	2013/03/28	夕

時期	治験薬	剤形	1 回投与量(mg)	服薬開始日	服薬終了日	朝・夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0.5	2013/03/29	2013/04/02	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/03/29	2013/04/02	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/04/03	2013/05/05	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/04/03	2013/05/05	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/05/06	2013/05/06	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/05/06	2013/05/06	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2013/05/07	2013/05/07	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/05/07	2013/05/07	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/05/08	2014/02/24	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2013/05/08	2014/02/24	夕
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	1	2014/02/25	2014/02/25	朝
EXTENSION	リスペリドン	OD 錠	0	2014/02/25	2014/02/25	夕

［臨床叙述］

2012 年 12 月 18 日本治験の同意取得。気管支喘息を合併していた。2013 年 1 月 22 日に二重盲検期にて治験薬（リスペリドン又はプラセボ）投与を開始した。2013 年 3 月 19 日に長期投与期へ移行し，リスペリドンの投与を開始した。2013 年 4 月 26 日に発熱及び咳嗽が発現し，4 月 28 日も継続。重症度を軽度から中等度へ変更した。2013 年 4 月 30 日に嘔吐が発現し，他院を受診した。発熱及び咳嗽は継続。胸部X線検査にて気管支炎像が認められ，気管支喘息の悪化と診断された。2013 月 5 月 2 日（発現日）に咳嗽激しく，嘔吐を認め，他院を再受診した。白血球数の減少及びマイコプラズマ抗体陽性（迅速法）が認められ，マイコプラズマ気管支炎及び気管支喘息の悪化と診断され，入院加療を開始した。2013 年 5 月 6 日にマイコプラズマ気管支炎及び気管支喘息の悪化の症状が軽快し，退院した。退院後，元気がなくなり発語もなくじっとしているため，他院（入院施設とは別施設）の救急外来を受診した（血圧：126/79 mmHg，脈拍数：110 拍/分，体温：36.8℃，SpO2：88%，呼吸数：20 回/分）。2013 年 5 月 7 日に治験担当医師を受診し，マイコプラズマ気管支炎及び気管支喘息の悪化の回復が確認された。
治験担当医師はマイコプラズマ気管支炎及び気管支喘息の悪化について，いずれも偶発的なものであると考え，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

2.7.6.5　海外臨床第 III 相試験（RIS-USA-150 Part 1，参考資料：5.3.5.1.2）

2.7.6.5.1　概要

2.7.6.5.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-USA-150 Part 1

(2) 治験の標題

リスペリドンの小児及び青年の自閉性障害を対象とした二重盲検，プラセボ対照試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

本治験の主目的は，小児及び青年の自閉性障害を対象として本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較し検証することである。

(7) 治験デザイン

自閉性障害を有する 5 歳～17 歳 2 カ月の小児及び青年を対象とした，多施設共同，ランダム化，8 週間二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量試験

(8) 被験者数

1 施設当たり最小 20～25 例とし，少なくとも 100 例が登録されることを計画した。

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

・ 年齢が 5 歳以上 17 歳 2 カ月以下の男性及び女性（体重 15 kg 以上）

・ 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）で自閉性障害と診断された（Autism diagnostic interview-revised の標準的カットオフスコアにより裏付けられ，臨床評価が確定された）被験者

・ 入院患者又は外来患者

・ 2 週間以内に向精神薬による治療を受けていない被験者（fluoxetine 又はデポ剤は 4 週間以内）

・ 痙攣性疾患の治療で抗痙攣薬の用法用量が 4 週間安定しており，6 カ月間以上痙攣がみられない被験者

・ 臨床全般印象度（Clinical global impression，CGI）スコアが 4 以上，及び異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）の易刺激性（興奮性）サブスケールが 18 点以上である被験者［易刺激性（興奮性）サブスケールの基準スコアに合致しない被験者に対し，治験担当医師は被験者の親と共に評価を見直すこともできた。もし親の評価が被験者の症状の程度を実際より低く評価したと思われる場合は，再評価を実施できた。再評価の結果，基準に合致した場合，親は 7～14 日後に再評価を実施した。医師の見直し後に実施した 2 回の親の評価が 18 点以上の基準に合致した場合は，その被験者を適格とした］

・ ウェクスラー式知能検査の年齢換算表（可能な場合），修正版 Leiter 検査又は修正版 Mullen 検査の精神年齢が 18 カ月以上の被験者

・ 既往歴や身体検査の結果から健康状態が良好である被験者

・ 被験者の親による文書同意が取得できる被験者

除外基準：

・ ウェクスラー式知能検査の年齢換算表，修正版 Leiter 検査又は修正版 Mullen 検査で精神年齢が 18 カ月を下回る知能指数（Intelligence quotient，IQ）の被験者（18 カ月を下回った場合でも他の基準が適格な可能性のある被験者は，多施設共同試験グループが開催する症例検討会で検討の上，本治験への組入れを認可することを可能とした）

・ β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査で陽性の女性

・ 本剤が適切に投与された試験（1 mg/日以上の用量で 2 週間以上投与した試験と定義）に参加した被験者

・ 本剤による過敏症が認められた被験者（皮疹等のアレルギー反応，重大な頻脈等の重篤な有害反応の可能性があると定義）

・ 向精神薬悪性症候群の既往のある被験者

・ DSM-IV で自閉性障害以外の広汎性発達障害（Pervasive developmental disorders，PDD）（例：特定不能の PDD，アスペルガー障害，レット障害，小児期崩壊性障害），統合失調症，他の精神病性障害，又は薬物乱用を有する被験者

・ 既往歴，身体検査及び臨床検査結果から，医学的に重大な心臓疾患，高血圧，肝臓・腎臓障害，肺疾患又は不安定な痙攣性疾患等を有する被験者

・ 体重が 15 kg 未満の被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験期間を通じて投薬は，被験者の体重に応じて就寝前に 0.25 mg 又は 0.5 mg 錠の 1 日 1 回経口投与として開始した。治験薬投与 4 日目に 1 日 2 回に投与回数を増やした。体重 15 kg 以上 20 kg 未満の被験者は開始用量 0.25 mg/日，体重 20 kg 以上の被験者は開始用量 0.5 mg/日とした。

体重 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者の最大用量は 1 日 2.5 mg（朝 1.0 mg，就寝前 1.5 mg）とした。体重 45 kg 以上の被験者の最大用量は 1 日 3.5 mg（朝 1.5 mg，就寝前 2.0 mg）とした。

[リスペリドン 0.5 mg 錠] バッチ番号 97G02/F9, 99E18/F9;

[リスペリドン 1 mg 錠] バッチ番号 97G01/F5

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

[プラセボ（0 mg/日）錠] バッチ番号 95I11/F7

(12) 投与期間

8 週間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

該当なし

2) 有効性

本治験の 2 つの主要な有効性パラメータは，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量及び最終評価時の臨床全般印象度の変化（Clinical Global Impression-Change，CGI-C）である。

副次有効性パラメータは，下記スケールで評価されたベースラインから最終評価時の変化量として定義した。

1. ABC サブスケール－無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語
2. Clinical Global Impression-Severity（CGI-S）－臨床全般印象度の重症度
3. Vineland Maladaptive Behavior Domain
4. ABC/CGI-C レスポンダー

2 つの主要な有効性パラメータはさらに年齢，性別，Tanner stage scores，IQ スコア，抗痙攣薬の使用によるサブグループ解析を行った。ABC スコアの易刺激性（興奮性）サブスケールにおけるベースラインから最終評価時の変化量に対する傾眠の影響も解析した。

3) 安全性

治験薬の安全性は副作用調査書式，臨床検査，バイタルサイン及び身体検査，体重，身長，心電図（ECG），Simpson-Angus 評価尺度（Simpson-Angus Rating Scale, SARS）及び異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale，AIMS）を用いた EPS 評価を含む有害事象プロファイリングによって評価した。

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(14) 統計手法

すべての解析は intent-to-treat （ITT）集団で行った。

1) 有効性

ABC サブスケール，CGI-S，及び Vineland Maladaptive Behavior Domain におけるベースラインから各評価時及び 8 週最終評価時の変化量：治療群及び施設を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

CGI-C レスポンス（中程度の改善又は大幅な改善を示した被験者の割合）及び合成した ABC/CGI-C レスポンス［ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールが 25%以上改善し，CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者の割合］のベースライン後の各評価時及び 8 週最終評価時：Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定。

2) 安全性

有害事象：投与群ごとの有害事象を発現した被験者数と割合。
バイタルサイン，体重，ECG，SARS 及び AIMS におけるベースラインからの変化量：記述統計量及び事前に定義された規定値を超えた被験者割合。SARS 及び AIMS は，施設で調整した Van Elteren’s 検定。バイタルサイン，体重，及び ECG は，治療群と施設を因子とした分散分析（ANOVA）モデルによる群間比較。
臨床検査：記述統計量と規定値を超えた被験者割合。

2.7.6.5.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では，101 例［内訳はリスペリドン（RIS）群が 49 例，プラセボ群が 52 例］がランダム化され治験薬の投与を受けた。95 例は 5～12 歳で，6 例は 13 歳以上であった。

ベースライン時の人口統計学的特性に，臨床的に意味のある群間差はみられなかった。大半の被験者が男性（81.2%），白人（66.3%）であった。全被験者の平均年齢は 8.3 歳であり，ほとんどの被験者が 5～12 歳（94.1%）であった。体重の中央値は 29.80 kg，BMI の中央値は 17.55 kg/m^2，身長の中央値は 128.00 cm であった。

本剤の最頻用量（未服薬日を含む）の平均は 1.852 mg/日，同中央値は 2.0 mg/日であった。投与期間の中央値（範囲）は，プラセボ群で 56.0（8～64）日，RIS 群で 57.0（33～72）日であった。投与期間の平均値は，プラセボ群（48.8 日）が RIS 群（57.0 日）よりも短かった。これは中止した被験者の割合が RIS 群（6.1%）よりもプラセボ群（34.6%）で大きかったことを反映している。最頻用量（mg/kg/日）の平均は，本剤（0.061 mg/kg/日）がプラセボ（0.075 mg/kg/日）よりも低く，最頻用量（mg/kg/日）の中央値（範囲）も，本剤［0.060（0.01-0.12）mg/kg/日］がプラセボ［0.070（0.01-0.15）mg/kg/日］よりも低かった。

(2) 有効性

本剤治療はプラセボと比べ ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量において有意に効果的が高かった（p<0.001）。ベースラインから最終評価時の減少が，RIS 群では 14.9±10.4（平均値±SD），プラセボ群では 3.5±8.1（平均値±SD）であった。改善は 2 週目（p≦0.001）と早期からみられ，4，6，8 週と維持した。

CGI-C のレスポンスは，RIS 群（75.5%）ではプラセボ群（11.5%）と比べて最終評価時に「大幅な改善」又は「中程度の改善」の CGI-C スコアを有する被験者の割合が有意（p<0.001）に高かった。

さらに，本剤はプラセボと比べ他の ABC サブスケールすべてにおいて統計学的に有意な差を示した。また，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールの 25%以上改善及び CGI-C 評価で中程度の改善又は大幅な改善として評価された総合的なレスポンス（レスポンダー解析）でも統計学的な有意差が認められた。

(3) 安全性

有害事象は，RIS 群 48 例（98.0%），プラセボ群 46 例（88.5%）に発現した。RIS 群で最も多く報告された有害事象は，食欲亢進（69.4%）及び傾眠（63.3%）であった。

RIS 群に比べプラセボ群でより多く報告された有害事象は，不眠症（プラセボ群 30.8%，RIS 群 22.4%），下痢（21.2%，16.3%），悪心（11.5%，10.2%），消化不良（15.4%，8.2%），及び発熱（19.2%，16.3%）であった。

有害事象として発現した易刺激性（神経過敏としてコードした）は，RIS 群で 6.1%，プラセボ群で 3.8%であった。

有害事象による中止割合は低く，プラセボ群で 1.9%，RIS 群で 2.0%であった。中止理由の多くは効果不十分で，プラセボ群で 23.1%，RIS 群で 4.1%であった。

本治験中に死亡例は報告されなかった。治験治療下で発現した重篤な有害事象は RIS 群ではみられなかったが，プラセボ群で 1 例にみられた（シャント抜去のための脳手術により治験を中止した）。

治験担当医師から報告された EPS 関連の副作用とは別に，SARS 及び AIMS のベースラインからの変化量により EPS 関連の副作用を特定した。RIS 群 16 例（32.7%），プラセボ群 6 例

（11.5%）に EPS 関連の有害事象がみられた。SARS 及び AIMS での EPS 評価は両群間で差はなかった。振戦及び筋緊張亢進は両群で最も多く発現した EPS 関連の有害事象であった。すべての EPS 関連の有害事象は軽度又は中等度であった。

全体的に血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査で両治療群間に臨床上意味のある差はなかった。

RIS 群で臨床上意味のある ECG の異常値はみられなかった。

バイタルサインに関して予測できない所見はなかった。脈拍数が最終評価時で 120 bpm 以上に増加した被験者が RIS 群で多かったが，最終評価時の平均脈拍数変化量の群間比較では統計学的な有意差は認められなかった。ベースラインから最終評価時の平均体重変化量は，RIS 群で 2.7 kg，プラセボ群で 0.7 kg であった。

RIS 群で食欲が亢進したが，最終評価時においてほとんどの被験者は肥満（1 例，2.1%）ではなく，過体重はわずか 4 例（8.3%）であった。

最終評価時の体重（p=0.004）及び BMI（p=0.021）の群間比較において統計学的な有意差がみられた。

傾眠は RIS 群（31 例，63.3%）でプラセボ群（16 例，30.8%）より多く発現した。さらに，RIS 群（中央値 18.0 日）はプラセボ群（中央値 5.5 日）に比べより長く傾眠が持続した。

潜在的なプロラクチン関連の有害事象の割合は低く，プラセボ群で 3 例（5.8%），RIS 群で 1 例（2.0%）であった。

グルコース関連の有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.1.3　結論

本治験により，本剤の平均経口 1 日用量である 2.0 mg で自閉性障害の症状を有意に改善するとともに 5～17 歳 2 カ月の小児及び青年における良好な忍容性を確認した。

本剤は ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールで評価された小児及び青年の自閉性障害の易刺激性（興奮性）の軽減においてプラセボよりも統計学的に有意に優れていた。

改善は 2 週目と早期から認められ，4 週，6 週，8 週と維持された。

さらに，CGI-C でも本剤は自閉性障害の症状の改善にプラセボよりも統計学的に有意に優れていることが確認された。また，レスポンダー解析では，治療に対して一貫したレスポンス（ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインから最終評価時の 25%以上改善，かつ「大幅な改善」又は「中程度の改善」の CGI-C スコア）を有した被験者が，RIS 群でプラセボ群より多くみられた。

本剤は ABC の易刺激性（興奮性），無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語のサブスケールで評価した自閉性障害の症状を有意に改善した。また， Vineland Adaptive Behavior Scale で評価した個人的・社会的充足感を有意に改善した。

RIS 群の被験者では傾眠の有害事象が多かったが，傾眠の有無と本剤治療の効果との関係は認められなかった。

本剤は忍容性が良好であり，本剤の安全性プロファイルは過去の試験と同様であった。食欲亢進は RIS 群でもっとも多く報告された有害事象であった。RIS 群で食欲が亢進したが，ほとんど

の被験者は肥満ではなく（肥満は本剤被験者のわずか 2.1%），過体重と評価された被験者はわずか 8.3%であった。

本剤でこれまでに報告されていない予測できない有害事象や安全性所見はなかった。

RIS 群で EPS 関連の有害事象がプラセボ群より多かったが，EPS 関連の有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。さらに，最終評価時での総 AIMS 又は総 SARS スコアで評価した EPS は，本剤とプラセボとの間で有意差はみられなかった。

2.7.6.6　海外臨床第 III 相試験（RIS-USA-150 Part 2/3，参考資料：5.3.5.1.3）

2.7.6.6.1　概要

2.7.6.6.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-USA-150 Part 2/3

(2) 治験の標題

リスペリドンの小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検，継続投与試験，及び継続して実施する二重盲検プラセボ対照治療中止試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

本治験の主目的は，自閉性障害による重大な行動障害を有する小児及び青年被験者におけるリスペリドン（以下，本剤）の安全性及び長期の有効性を確認すること，並びに本剤を継続又はプラセボに切替えのいずれかにリスペリドンレスポンダーをランダム化した後の再燃率を評価することである。副次目的は，プラセボに切り替えた被験者が本剤を継続した被験者よりも運動障害の発現率が減少するかを異常不随意運動評価尺度（Abnormal involuntary movement scale，AIMS）により検討することである。

(7) 治験デザイン

RIS-USA-150 は 3 つの Part からなる多施設共同試験である。

Part 1（8 週間，二重盲検，プラセボ対照試験）は，2.7.6.5 に記述した。

Part 1 の終了時点でのリスペリドンレスポンダー［異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 25%以上減少し，臨床全般印象度の変化（Clinical global impression-change，CGI-C）が中程度の改善又は大幅な改善であった被験者］を，4 カ月間の非盲検リスペリドン投与期である Part 2 に登録可能とした。Part 1 でのプラセボノンレスポンダー（プラセボを投与され改善が認められなかった被験者）は，8 週間の非盲検

リスペリドン投与期に登録可能とし，さらにこの期間のレスポンダーを，その後 Part 2（非盲検期）に登録可能とした。

Part 2（非盲検期）を完了したリスペリドンレスポンダーは，さらに 8 週間の二重盲検治療中止（Randomized withdrawal phase，RWD）期（Part 3）で本剤を継続又はプラセボに切り替えるかのいずれかにランダム化された。

(8) 被験者数

計画時：Part 3（RWD 期）移行例として約 50 例

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

本治験の Part 2（非盲検期）及び Part 3（RWD 期）に登録される被験者は RIS-USA-150 試験の Part 1 終了時点でのリスペリドンレスポンダー，又は Part 1 のプラセボノンレスポンダーで 8 週間の非盲検リスペリドン投与終了時点でのリスペリドンレスポンダーである。ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアでベースラインから 25%以上の減少，及び CGI-C で中程度の改善又は大幅な改善と評価されることをレスポンダーの条件とする。

- 年齢が 5 歳以上 17 歳 6 カ月以下の男性及び女性（体重 15 kg 以上）
- 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）によって自閉性障害と診断された（Autism diagnostic interview-revised の標準的カットオフスコアにより裏付けられ，臨床評価が確定された）被験者
- 本剤の治療によって，臨床医評価による CGI-C が大幅な改善又は中程度の改善であった被験者
- 入院患者又は外来患者
- 本剤以外の向精神薬による治療の必要性がない被験者
- 痙攣性疾患の治療で抗痙攣薬の用法用量が 4 週間安定しており，6 カ月間以上痙攣がみられない被験者
- ウェクスラー式知能検査（可能な場合），修正版 Leiter 検査又は修正版 Mullen 検査で精神年齢が 18 カ月以上の被験者

除外基準：

- ウェクスラー式知能検査，修正版 Leiter 検査又は修正版 Mullen 検査で精神年齢が 18 カ月を下回る知能指数の被験者
- β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査で陽性の女性被験者

・ DSM-IV で自閉性障害以外の広汎性発達障害（Pervasive developmental disorders，PDD）（例：特定不能の PDD，アスペルガー障害，レット障害，小児期崩壊性障害），統合失調症，他の精神病性障害，又は薬物乱用を有する被験者

・ 既往歴，身体検査及び臨床検査の結果から，医学的に重大な心臓疾患，高血圧，肝臓・腎臓障害，肺疾患又は不安定な痙攣性疾患等を有する被験者

・ 体重が 15 kg 未満の被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験期間を通じて 1 日 1 回（就寝前が好ましい）又は 1 日 2 回（朝及び就寝前）投与した。

Part 1 でのリスペリドンレスポンダーは，Part 2（非盲検期）の開始用量を Part 1 の最終評価時と同量とした。Part 1 でのプラセボノンレスポンダーは，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に移行し，この期間中は有効性及び安全性に応じて用量調整可能とした。最大用量は，体重 45 kg 未満の被験者では 4 mg/日，体重 45 kg 以上の被験者では 6 mg/日とした。Part 2（非盲検期）の開始用量は，非盲検リスペリドン投与期の終了時と同量とした。

Part 2（非盲検期）期間中（4 カ月間）は，すべての被験者で開始用量を維持し，重大な有害事象が認められた場合には減量可能とした。

Part 3（RWD 期）で本剤の継続群にランダム化された被験者は，Part 2（非盲検期）終了時と同じ用量を 8 週間投与した。Part 3（RWD 期）でプラセボへの切り替えにランダム化された被験者は，盲検下で 1 週間ごとに開始用量から 25%ずつ減量し，3 週間で本剤の投与を中止しプラセボに切り替えた。プラセボへの切り替え後は最大 5 週間プラセボを投与した。

[リスペリドン 0.5 mg 錠]バッチ番号 97G02/F9, 99E18/F9

[リスペリドン 1 mg 錠]バッチ番号 97G01/F5

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

[プラセボ錠]バッチ番号 95I11/F7

(12) 投与期間

プラセボノンレスポンダーの非盲検リスペリドン投与期（非盲検期）：8 週間（本剤投与）

Part 2（非盲検期）：4 カ月間（本剤投与）

Part 3（RWD 期）：8 週間（本剤又はプラセボ投与）

(13) 評価基準

1) 薬物動態

該当なし

2) 有効性

RWD 期のベースラインを Part 3 開始時（Part 2 終了時）とした。

有効性の主要評価項目は，Part 3（RWD 期）での再燃率である。再燃は Part 3（RWD 期）で下記の基準を満たす場合と定義した。

1. Part 3（RWD 期）で，CGI-C のスコアが 2 週連続でベースラインでの評価よりも中程度の悪化又は大幅な悪化，かつベースラインの ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアから 25%以上の増加。

有効性副次評価項目は，下記で評価した。

1. Part 3（RWD 期）で，CGI-C のスコアが 2 週連続でベースラインでの評価よりも中程度の悪化又は大幅な悪化，かつベースラインの ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアから 25%以上の増加，又は上記のいずれの基準も満たさないが効果不十分に関連した中止。
2. 再燃までの期間を投与群間で比較。

3) 安全性

治験薬の安全性は，有害事象調査（副作用調査書式），臨床検査，バイタルサイン及び身体検査，身長・体重，体格指数（Body mass index，BMI），心電図（Electrocardiogram，ECG），Simpson-Angus 評価尺度（Simpson-angus rating scale，SARS）及び AIMS を用いた錐体外路症状（Extrapyramidal symptom，EPS）評価によって評価した。

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(14) 統計手法

本治験は事前に計画された中間解析の結果で有効性が示されて治験を中止したため，有効性の主要評価項目である Part 3（RWD 期）での再燃率は，中間解析集団を用いて解析した。その他すべての解析は Intent-to-treat（ITT）解析集団で行った。

1) 有効性

再燃率の群間比較には Mantel-Haenszel Chi-square 検定を用いた。Part 3（RWD 期）での再燃までの期間の群間比較には Kaplan-Meier 推定法及び Log-rank 検定を用いた。

ABC サブスケールスコア，CGI-C，臨床全般印象度（重症度）及び Vineland adaptive behavior scale（VABS）の不適応行動スケール（Vineland maladaptive behavior scale，VMBS）に関するベースラインから各評価時及び最終評価時までの変化量は，記述統計量を示した。

2) 安全性

投与群ごとに有害事象を発現した被験者数及び割合を要約した。

バイタルサイン，身長・体重，BMI，ECG，SARS 及び AIMS のベースラインからの変化量は記述統計量を示した。また，バイタルサイン，ECG，体重及び BMI で事前に定義された規定値を超えた被験者割合を示した。

臨床検査：記述統計量及び事前に定義された規定値を超えた被験者割合を示した。

2.7.6.6.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では，Part 1 を完了した被験者のうち，70 例が非盲検期（8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2）に登録された。そのうち 33 例が Part 1 からのリスペリドンレスポンダーであり，Part 1 及び Part 2（非盲検期）の両方で本剤を投与した（RIS/RIS 群）。37 例が Part 1 からのプラセボノンレスポンダーであり，非盲検で本剤を 8 週間投与後，リスペリドンレスポンダーとして 30 例に非盲検で本剤を 4 カ月間投与した（プラセボ/RIS 群）。Part 2（非盲検期）には 63 例が組み入れられた。RIS/RIS 群では Part 2（非盲検期）で 24 例が完了し，22 例が Part 3（RWD 期）へ移行した。プラセボ/RIS 群では Part 2（非盲検期）で 22 例が完了し，17 例が Part 3（RWD 期）へ移行した。

Part 3（RWD 期）では 39 例［内訳はリスペリドン群（RIS 群）が 19 例，プラセボ群が 20 例］がランダム化された。RIS 群で 10 例，プラセボ群で 5 例が Part 3（RWD 期）を完了した。

非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］で本剤を投与された被験者のほとんどは男児（77.1%）で白人（68.6%）であった。平均年齢は 8.2 歳であり，ほとんどが 5～12 歳の年齢幅（95.7%）であった。被験者の体重の中央値は 29.40 kg，BMI の中央値は 17.40 kg/m^2 であった。

Part 3（RWD 期）の被験者背景は，ベースライン時の BMI が高かったこと（全被験者の平均値：21.32 kg/m^2）を除いては非盲検期［8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）］と同様であった。

Part 2（非盲検期）での投与期間の平均（範囲）は，RIS/RIS 群で 109.3（24～145）日，プラセボ/RIS 群で 115.1（84～140）日であり，1 日用量（未服薬日を含む）の平均は RIS/RIS 群で 2.133 mg/日，プラセボ/RIS 群で 1.782 mg/日であった。最頻用量（mg/kg/日）の平均は，RIS/RIS 群で 0.066 mg/kg/日，プラセボ/RIS 群で 0.054 mg/kg/日であった。

Part 3（RWD 期）での投与期間の平均（範囲）は，RIS 群で 42.5（8～62）日，プラセボ群で 33.3（15～59）日であり，1 日用量（未服薬日を含む）の平均は RIS 群で 2.066 mg/日，プラセボ群で 0.849 mg/日であった。最頻用量（mg/kg/日）の平均は，RIS 群で 0.060 mg/kg/日，プラセボ群（最初の 3 週間は本剤を徐々に減量）で 0.013 mg/kg/日であった。

(2) 有効性

本剤は，全期間において約 2 mg/日の用量で 5～17 歳の小児及び青年被験者に有効であった。Part 1 の 8 週間二重盲検期でのリスペリドンレスポンダーの小児及び青年に，少なくとも 4 カ月間本剤を継続した結果，ABC，CGI-C 及び VABS で評価した自閉性障害の症状に対する本剤の有効性は維持された。

Part 1 でプラセボノンレスポンダーの ABC/CGI-C スコアは，8 週間の非盲検での本剤投与後，Part 1 の終了時点でのリスペリドンレスポンダーのスコアと同様に安定していた。

4 カ月間の Part 2（非盲検期）の終了時点の CGI-C（二重盲検期のベースラインを基準）のレスポンダーは 81%であった。

本剤は，Part 1（8 週間二重盲検期）において 5 つすべての ABC サブスケールスコアを改善（減少）し，4 カ月間の Part 2（非盲検期）における効果を維持した。

中間解析（本治験を中止するかどうかを判断するために事前に計画された）では，再燃した被験者の割合は，RIS 群（12.5%）でプラセボ群（68.8%）よりも有意に低かった（P=0.001）。

6 カ月間の本剤投与に対するレスポンダーのうち，本剤を継続した被験者は，プラセボに切り替えた被験者よりも 15.4 倍再燃しにくかった。

中間解析時での Kaplan-Meier 推定法に基づく再燃率は，プラセボ群で 0.86 及び RIS 群で 0.15 であった。本剤の 8 週間の継続投与は，プラセボに段階的に切り替えた被験者と比較して再燃率を 83%（すなわち，[0.86-0.15]/0.86）減少させた。プラセボ群と RIS 群との間の再燃までの期間の差は，有意であった（P=0.001）。

Part 3（RWD 期）において，4 カ月間の Part 2（非盲検期）の本剤投与に対して効果をみとめた後プラセボに切り替えた被験者の再燃までの期間は，本剤を継続した被験者と比べて統計学的に有意な差を示した。

Part 3（RWD 期）において，本剤は 5 つすべての ABC のサブスケールスコア［無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，不適切な言語及び易刺激性（興奮性）］により評価した治療効果を維持し，プラセボと比べて優れていることが示された。

Part 3（RWD 期）の最終評価時での CGI-C スコアが悪化した被験者の割合は，RIS 群よりプラセボ群で高かった。

本剤は VMBS による評価でプラセボより改善した。

全体的に Part 3（RWD 期）における中間解析集団の解析結果は，ITT 解析集団の解析データと一貫していた。

(3) 安全性

本剤は，自閉性障害を伴う小児及び青年において安全で忍容性が良好であった。長期安全性プロファイルは，8 週間の本剤投与で認められたものと類似していた。

本治験期間中，死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

グルコース関連の有害事象はみられず，またプロラクチン関連の有害事象はほとんどみられなかった［4 カ月間の Part 2（非盲検期）で 4 例，Part 3（RWD 期）のプラセボ群で 2 例］。RIS 群で EPS 関連の有害事象によって抗 EPS 薬の投与を受けた被験者はいなかった。遅発性ジスキネジアを発現した症例や EPS 関連の有害事象で中止した被験者はいなかった。Part 3（RWD 期）でプラセボに切り替えた被験者は，AIMS による運動障害の評価で違いはなかった。Part 3（RWD 期）の最終評価時での総 AIMS 又は総 SARS スコアによる EPS 評価において本剤とプラセボとの間に有意差はなかった。

BMI の増加が Part 1 及びプラセボノンレスポンダー群の最初の 8 週間の本剤投与でみられた。さらに，4 カ月間の Part 2（非盲検期）の最初の 4 週間において，わずかな増加が認められた。

その後の Part 2（非盲検期）及び Part 3（RWD 期）の残りの期間（20 週）の本剤投与において，BMI は安定していた。

Part 3（RWD 期）におけるバイタルサイン，血液生化学及び血液学的検査では両群間に臨床上意味のある差はなかった。脈拍数がベースラインから最終評価時（RWD 期）で 120 bpm 以上の変化がみられた被験者は RIS 群の方が多かったが，被験者数は少なく，脈拍増加や頻脈は臨床上意味のあるものとはみなされなかった。Fridericia 法による心拍数で補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate，QTc）及び線形回帰法による QTc で QTc が 500 msec 以上（3 週時点で上昇したが，他の測定時点ではそれ以上の上昇はみられていない）を示した被験者は 1 例のみであった。心臓専門医はその後この被験者の ECG を評価した結果，それらが正常であると判定した。4 カ月間の Part 2（非盲検期）と Part 3（RWD 期）において，いずれの補正法でも QTc に重要な変化はみられなかった。有害事象として報告された頻脈を発現した被験者は，8 週間の非盲検リスペリドン投与期では 3 例，4 カ月間の Part 2（非盲検期）では 2 例であった。これらは，治験担当医師によって軽度で，治験薬との関連性は可能性小，可能性大，又はほぼ確実と判断された。

重篤又は治験中止に至った頻脈はなかった。

2.7.6.6.1.3　結論

本治験結果により，本剤の平均用量 2 mg/日は 5～17 歳の自閉性障害を有する小児及び青年の治療に安全かつ有効であることが実証された。

- 少なくとも 4 カ月間本剤を投与された被験者の再燃率はプラセボ群と比べて有意に低かった。
- ABC，CGI-C 及び VABS で評価された小児及び青年の自閉性障害の症状の治療における本剤の有効性は，少なくとも 6 カ月間［4 カ月間の Part 2（非盲検期）と 8 週間の Part 3（RWD 期）］にわたって維持された。
- 本剤は忍容性が良好であり，その安全性プロファイルは本剤の過去の試験と同様であり，本治験の 3 つすべての治療期間を通しても同様であった。
- Part 1 の BMI 値のベースラインからの平均変化量は，RIS-USA-150 の最初の 12 週間［すなわち Part 1 又は非盲検リスペリドン投与期における 8 週間，及び 4 カ月間の Part 2（非盲検期）の最初の 4 週間］の本剤投与において増加したが，4 カ月間の Part 2（非盲検期）の残りの 12 週間ではわずかな増加か，それ以上の増加はみられず，安定していた。Part 3（RWD 期）の RIS 群で，BMI 値のベースラインからの平均変化量は，8 週間の投与期間中安定していた。
- EPS 関連の有害事象によって抗 EPS 薬を投与された被験者はいなかった。また EPS 関連の有害事象によって中止した被験者もいなかった。さらに，Part 3（RWD 期）の最終評価時での総 AIMS 又は総 SARS スコアによる EPS 評価では，本剤とプラセボとの間で有意差はみられなかった。

2.7.6.7　海外臨床第 III 相試験（RIS-CAN-23 試験，参考資料：5.3.5.1.4）

2.7.6.7.1　概要

2.7.6.7.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-CAN-23

(2) 治験の標題

リスペリドンの自閉性障害及びその他の広汎性発達障害の小児に対する治療における有効性及び安全性：カナダ人，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

本治験の主目的は，5～12 歳の自閉性障害及びその他の広汎性発達障害（pervasive developmental disorder，PDD）の小児に伴う行動症状の治療において本剤経口液剤 0.02～0.06 mg/kg/日のプラセボを上回る優越性を評価することである。

(7) 試験デザイン

5～12 歳の小児の自閉性障害及びその他の PDD の症状の治療においてプラセボに対する本剤の安全性及び有効性を評価するためのランダム化，二重盲検，並行群間，多施設共同試験

(8) 被験者数

登録例を 106 例とし，脱落率を 30%と見込み 1 施設当たり最小 8 例登録され， 74 例が評価可能例となるように計画した。

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

1. 5～12 歳の被験者

2. 精神遅滞の有無にかかわらず小児自閉症評定尺度の総スコアが 30 以上であり，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, DSM-IV）の I 軸で PDD［自閉性障害（299.00），レット障害（299.80），小児期崩壊性障害（299.10），アスペルガー障害（299.80），特定不能の PDD（299.80）］と診断された被験者
3. 外来患者
4. 治験前の身体検査，既往歴，及びベースライン来院時での心電図の結果に基づき健康である被験者
5. 口頭同意が可能で，可能な場合，同意書に署名ができる被験者
6. 被験者の親，保護者，又は法定代理人が同意書に署名
7. 責任のある親又は介護者（各来院日で同一者が望ましい）がフローチャートに記載される各評価日に治験実施医療機関まで同伴が可能であること，評価に確実な情報を提供可能であること，また治験薬を指示通りに確実かつ正確に与えることが可能であること

除外基準：

1. 統合失調症（295.xx）及び他の精神病性障害（297.1，298.8，297.3，293.xx，298.9）と診断された被験者
2. 臨床的に重要な非神経疾患を有する被験者
3. 痙攣性疾患によって 2 剤以上の抗痙攣薬の投与を受けている，又は過去 3 カ月間に痙攣が発現した被験者
4. 併用禁止療法を使用している被験者
5. アルコール又は薬物乱用の既往，又はその疑いのある被験者
6. スクリーニング前の 30 日以内に治験に参加した被験者
7. 遅発性ジスキネジア又は向精神薬悪性症候群の既往のある被験者
8. 抗精神病薬（本剤を含む）に対し過敏症の既往のある被験者
9. ヒト免疫不全ウイルス陽性である被験者
10. 臨床的に重要な臨床検査値異常のある被験者
11. 過去 3 カ月以内に本剤の投与を受けた，又はこれまでに本剤に対し効果を示さない，若しくは不耐である被験者
12. 性行為を行う妊娠可能な女性被験者

(10) 被験薬，用法及び投与方法，ロット番号

本剤 1 mg/mL 経口液剤。1 日目と 2 日目の開始用量は 0.01 mg/kg/日とし，3 日目で 0.02 mg/kg/日に増量した。治療効果に応じて，用量を 8 日目に最大 0.02 mg/kg/日ずつ増量した。治療効果に応じて医師の判断により週ごとに用量を調整した。増量は最大 0.02 mg/kg/日ずつとした。最大用量は 0.06 mg/kg/日とした。用量は各来院時の体重に基づき算出した。減量方法について制限はなかった。

参照番号 329714：ロット番号 97F24/918（使用期限 [redacted] 年 [redacted] 月）

参照番号 333656：ロット番号 99A18/672（使用期限 [redacted] 年 [redacted] 月）

(11) 対照薬，用法及び投与方法，ロット番号

対照薬はプラセボ（0 mg/ml）経口製剤。

参照番号 329714：ロット番号 97A29/F71（使用期限 [redacted] 年 [redacted] 月）

参照番号 333656：ロット番号 98L16/F71（使用期限 [redacted] 年 [redacted] 月）

(12) 投与期間

8 週間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

該当なし

2) 有効性

主要な有効性パラメータは，異常行動チェックリスト（Aberrant Behavior Checklist，ABC）の易刺激性（興奮性）サブスケールにおけるベースラインから最終評価時の変化量である。

副次有効性パラメータは，下記スケールで評価されたベースラインから最終評価時の変化量として定義した。

1. ABC サブスケール－多動/不服従，無気力/社会的引きこもり，常同行動，及び不適切な言語
2. Change from baseline in Clinical Global Impression（CGI-C）－臨床全般印象度の変化
3. Nisonger Child Behavior Rating Form（N-CBRF）（保護者版）サブスケール－行為上の問題，不安定/不安，多動性，自傷/常同性，自己解離/儀式的，過度な神経質，社会適応，及び従順/平穏
4. Visual Analogue Scale（VAS）－最も問題となる症状
5. 全般的行動レスポンスは，5 つの ABC サブスケールのうち少なくとも 2 つのサブスケールで 50%以上減少しており，他のサブスケールで 10%以上の悪化を伴わないこと

3) 安全性

治験薬の安全性は，有害事象プロファイリング，臨床検査，バイタルサイン及び身体検査，体重，心電図，及び錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal Symptom Rating Scale，ESRS）によって評価した。

4) 薬物動態学‐薬力学的関係

該当なし

(14) 統計手法

すべての解析は intent-to-treat（ITT）集団で行った。

1) 有効性

ABC サブスケール，N-CBRF サブスケール，及び最も問題となる症状の VAS のベースラインから各評価時及び 8 週最終評価時の変化量：治療群及び施設を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

ベースライン後の各評価時及び 8 週最終評価時の CGI-C：modified ridit scores を用いた Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）平均スコア検定（Van Elteren’s 検定）

ベースライン後の各評価時及び 8 週最終評価時の全般的行動レスポンス（5 つ全ての ABC サブスケールに基づく）：施設で調整した CMH 一般連関検定

2) 安全性

有害事象：治療群ごとの有害事象を発現した被験者数及び割合。

バイタルサイン，体重，及び ESRS のベースラインからの変化量：記述統計量及び事前に定義された規定値を超えた被験者の割合。治療群と施設を因子とした分散分析（ANOVA）モデルによる群間比較。ESRS については施設で調整した Van Elteren’s 検定。

臨床検査：記述統計量及び事前に定義された規定値を超えた被験者の割合。

2.7.6.7.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では 80 例［リスペリドン（RIS）群が 41 例，プラセボ群が 39 例］がランダム化された。79 例が 1 回以上の治験薬の投与を受け，この 79 例（RIS 群が 40 例，プラセボ群が 39 例）について解析した。

ベースライン時の年齢，性別，人種，体重等は，群間で同等であった。大半の被験者は男性（77.2%），白人（69.6%）であった。PDD の DSM-IV の第 1 軸は，55 例（69.6%）が自閉性障害と最も多く［RIS 群が 27 例（67.5%），プラセボ群が 28 例（71.8%）］，次にアスペルガー障害［RIS 群が 5 例（12.5%），プラセボ群が 7 例（17.9%）］が多かった。

投与期間の平均（範囲）は，RIS 群で 52.7（2～62）日，プラセボ群で 49.6（7～63）日であった。本剤の 1 日投与量の平均は 1.17 mg/日（0.038 mg/kg/日）であった。

(2) 薬物動態

該当なし

(3) 有効性

2 つの治療群間で ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインからの変化量において有意な差が検出された。最終評価時では，プラセボ群でベースラインから 6.5±8.41（平均値±SD）の減少に比べて，RIS 群では 12.1±5.81（平均値±SD）の減少であった（p<0.001）。

さらに，ABC に基づく全般的行動レスポンス（ABC によるレスポンダー解析）だけでなく，その他すべての ABC サブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，不適切な言語）の改善において RIS 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差を示した。また，最終評価時の N-CBRF の行為上の問題のサブスケール（p=0.001），最も問題となる症状の VAS 評価（p=0.036），及び CGI-C（p<0.001）においても RIS 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた。ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールは傾眠の有無に関係なく同様のエフェクトサイズであったため，傾眠による有効性への影響はみられなかった。

(4) 安全性

本治験中，RIS 群全 40 例（100%），プラセボ群 31 例（79.5%）に，1 件以上の有害事象が報告された。最も多く報告された有害事象は，RIS 群では傾眠（72.5%），プラセボ群では攻撃性（20.5%）であった。RIS 群で傾眠を認めた 29 例の被験者中 18 例は，1 日投与量を 2 回の投与に分割（6 例），又は治験薬の投与を朝から夜に変更（12 例）することにより傾眠が解消した。

本治験中，死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は 3 例に報告された。その内訳は，RIS 群で 2 例［虫垂炎，治験薬の過量投与による錐体外路症状（extrapyramidal symptoms, EPS）］，プラセボ群で 1 例（治験薬の過量投与）であった。

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のパラメータは両治療群で類似していた。バイタルサイン及び身体検査所見では，RIS 群はプラセボ群に比べて最終評価時でのベースラインからの変化量に関して，平均脈拍数（RIS 群：ベースラインが 90.2 bpm で変化量が + 8.9 bpm，プラセボ群：ベースラインが 95.0 bpm で変化量が – 0.6 bpm；p=0.003），及び平均収縮期血圧（RIS 群：+ 4.0 mmHg，プラセボ群：– 0.7 mmHg；p=0.009）で有意に増加した。最終評価時の平均体重は，RIS 群（+2.7 kg）でプラセボ群（+1.0 kg）に比べて有意な増加がみられた（p=0.001）。

RIS 群の 11 例（27.5%），プラセボ群の 5 例（12.8%）で EPS 関連の有害事象，又は EPS に関連した症状がみられた。ESRS の総スコアにおけるベースラインからの変化量については，両群間で統計学的な有意差はみられなかった。

(5) 薬物動態学‐薬力学的関係

該当なし

2.7.6.7.1.3　結論

本治験の結果は，本剤の平均経口 1 日用量である 0.04 mg/kg/日で自閉性障害又はその他の PDD の症状を有意に改善するとともに，5～12 歳の小児における良好な忍容性を実証した。

- 本剤は ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールで評価された小児の自閉性障害又はその他の PDD の易刺激性（興奮性）の軽減にプラセボよりも統計学的に有意に優れていた。
- 本剤は ABC サブスケールである無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，及び不適切な言語，並びに N-CBRF の行為上の問題のサブスケールで評価された自閉性障害又はその他の PDD の症状を統計学的に有意に改善した。
- 本治験の大多数の被験者は自閉性障害と診断され，本剤治療の結果は全体の PDD 集団の主要なサブタイプである自閉性障害に関係がある。易刺激性（興奮性），無気力/社会的引きこもり，及び多動/不服従のサブスケールにおける本剤とプラセボとの差異は，自閉性障害のサブグループで有意（$p<0.05$）であった。常同行動と不適切な言語の治療群間の差は，自閉性障害のサブグループの症例数が少数であったため有意水準をわずかに上回った（$p<0.06$）。
- 本剤は忍容性が良好であり，本剤の安全性プロファイルは本剤の過去の試験と同様であった。RIS 群では傾眠が最も多く報告された有害事象であった。ほとんどの場合，傾眠は自然にあるいは投与スケジュール/投与量を調整することによって解消した。EPS 関連の有害事象，又は EPS に関連した症状が RIS 群でより多くみられたが，ESRS の総スコアにおける変化量については，両群間で同程度であった。
- RIS 群はプラセボ群に比べて最終評価時の平均脈拍数，及び収縮期血圧が有意に増加した。RIS 群で，最終評価時の平均体重も有意に増加した。これらの増加の臨床的な意義は小さいと考えられた。

2.7.6.8　海外臨床第 IV 相試験（RIS-AUT-4002，参考資料：5.3.5.1.5）

2.7.6.8.1　概要

2.7.6.8.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-AUT-4002

(2) 治験の標題

自閉性障害の小児及び青年患者を対象にリスペリドンを投与したときの有効性及び安全性を検討する二重盲検プラセボ対照比較試験，及び安全性を検討する非盲検継続投与試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 IV 相

(6) 目的

本治験の二重盲検期及び非盲検継続期の有効性評価の目的は，以下を評価することである。6 週間の二重盲検期の主目的は，小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性及び関連行動の治療における 2 用量のリスペリドン（以下，本剤）の有効性を，異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）の易刺激性（興奮性）サブスケールを用いて評価することである。副次目的は，プラセボに対する本剤の有効性を以下の尺度により評価することである。

- ABC の易刺激性（興奮性）以外のサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，不適切な言語）
- 臨床全般印象度の変化（Clinical global impression-change，CGI-C）
- 臨床全般印象度（重症度）（Clinical global impression-severity，CGI-S）
- レスポンダーの割合［ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールでベースラインから少なくとも 25%の改善がみられた被験者の割合］
- 小児用 Yale-Brown 強迫尺度（Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale，CY-BOCS）の強迫行為サブスケール

6 カ月の非盲検継続期の副次目的は，保護者による ABC 並びに臨床医による CGI-C 及び CGI-S で，本剤の持続する有効性を評価することである。

本治験の二重盲検期及び非盲検継続期の安全性評価の目的は，以下を評価することである。

・ 自閉性障害の小児及び青年患者での本剤の全般的安全性

・ 空腹時グルコース，空腹時インスリン，インスリン抵抗性指標（Homeostatic model assessment estimated insulin resistance，HOMA IR）を使用したインスリン抵抗性を含む血中グルコース恒常性に対する本剤の影響

・ 空腹時トリグリセリド，空腹時コレステロール，及び全脂質プロファイルを含むその他の代謝関連の臨床検査項目に対する本剤の影響

・ 成長ホルモン［インスリン様成長因子 1（Insulin-like growth factor-1，IGF-1）及びインスリン様成長因子結合タンパク 3 型（Insulin-like growth factor binding protein-3，IGF-BP-3）］に関する臨床検査項目に対する本剤の影響

・ ビジュアルアナログスケール（Visual analogue scale，VAS）による夜間睡眠の質及び日中傾眠に対する本剤の影響

・ 成長，体重及び性的成熟に対する影響

二重盲検期の安全性評価項目として，以下も評価する。

・ 自閉症障害の小児及び青年患者での本剤の全般的安全性をプラセボと比較する。

曝露量の検討としてリスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度を測定する。

(7) 治験デザイン

本治験は，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）の診断基準に基づき自閉性障害と診断された易刺激性及び関連行動症状を伴う 5～17 歳の男女被験者で，本剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同試験である。前向き，ランダム化，6 週間プラセボ対照，固定用量の二重盲検期と，6 カ月間（26 週間）可変用量の非盲検継続期から構成された。実施国：米国

(8) 被験者数

二重盲検期にランダム化される被験者数として 1 群 31 例，計 93 例を確保するため，約 120 例を組み入れることとした。

(9) 組入れ基準及び除外基準

二重盲検期の組入れ基準

・ スクリーニング及びベースライン時に年齢 5～17 歳，体重 20 kg 以上の男女

・ DSM-IV の診断基準に基づき自閉性障害（299.00）と診断され，Autism diagnostic interview - revised（ADI-R）の標準的カットオフスコアにより裏付けられる被験者

・ スクリーニング及びベースライン時の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールのスコアが 18 点以上である被験者

・ スクリーニング及びベースライン時の CGI-S が 4 以上（重症度が中程度以上）である被験者

・ スクリーニング前の任意の時点又はスクリーニング時で，修正版 Leiter 検査又は治験実施医療機関で入手するその他の標準化された個別的知能検査により，精神年齢が 18 カ月超と測定・記録される被験者

・ 既往歴，身体検査，及び臨床検査に基づき，重大な内分泌，代謝，心臓，腎臓，又は肺の疾患を有さない被験者

・ 空腹時グルコースが基準範囲内，肝機能検査値が基準範囲上限（Upper limits of normal, ULN）の 1.5 倍未満，クレアチニンが ULN の 1.5 倍未満の被験者

・ 痙攣性疾患の既往を有する患者で，6 カ月間以上痙攣が起きていない被験者。抗痙攣剤を服用している場合は，その用量が 4 週間以上一定である被験者。

・ ベースライン前の 1 週間以内に向精神薬を服用していない被験者。ただし，fluoxetine は 4 週間以内，デポ剤は 8 週間以内に服用してはならない。

非盲検継続期の組入れ基準

6 週間の二重盲検期を完了，又は二重盲検期の 3 週間以降に忍容性以外の理由で中止した被験者で，治験担当医師により本剤投与が必要と判断された被験者

二重盲検期の除外基準

・ 病歴又は問診で，DSM-IV に規定される精神病性障害（例：統合失調症，双極性障害，他の精神病性障害），特定不能の広汎性発達障害，アスペルガー障害及びレット障害の既往又は合併症のある被験者

・ 本剤又はその製剤の賦形剤に対して過敏症，又は他の薬物アレルギーの既往歴のある被験者

・ スクリーニング前の 3 カ月以内に本剤を投与された（頓用使用を除く）被験者

・ 過去に本剤の治療を適切に行った試験で十分な有効性が確認できなかった被験者（適切に行った試験とは，適切な用量で少なくとも 4 週間投与することを規定した試験とした）

・ 神経学的障害（例：向精神薬悪性症候群，不安定な痙攣性疾患，6 カ月以内の痙攣発作）のある被験者

・ 妊娠中の女性［β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（Human chorionic gonadotropin，HCG）が陽性］又は授乳中の女性被験者

・ 中等度又は高度の錐体外路症状（Extrapyramidal symptoms，EPS）を合併又は遅発性ジスキネジアの既往歴のある被験者。軽度の EPS の場合は，ベースラインでの EPS 評価尺度を使用した記録を必要とした。

非盲検継続期の除外基準

・ 二重盲検期を完了又は中止後 4 週間を超えて経過した被験者

・ 二重盲検期の組入れ以降に以下の発現が認められた被験者：

  ・ 本剤若しくはその製剤の賦形剤に対する過敏症，又は他の薬物アレルギー

  ・ 治験担当医師から治験実施計画書遵守に影響を及ぼすと考えられ，臨床上重要と判断されたアルコール依存，薬物依存，又は薬物乱用

・ 妊娠中の女性（β-HCG 陽性）又は授乳中の女性被験者

(10) 被験薬，用量及び投与方法

被験薬：

二重盲検期では 0.1 mg/mL 及び 1.0 mg/mL の 2 種類の経口液剤を使用した。非盲検継続期では最初の 3 日間のみ 1.0 mg/mL の経口液剤を使用し，それ以降は 10 錠入りブリスター包装の 0.25 mg，0.5 mg 及び 1 mg の錠剤を使用した。

用量及び投与方法：

二重盲検期

1 日 1 回朝に投与。鎮静が発現した場合は，1 日 1 回夜に投与することを可能とした。本剤群には，以下に示す体重区分に基づいた 2 種類の固定用量のいずれか一方の用量の本剤を投与した。

ベースライン時の体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者：

・ リスペリドン 0.125 mg/日群（低用量 RIS 群）は，1 日目に 0.05 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 0.5 mL）で開始し，4 日目に 0.125 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 1.25 mL）まで漸増。

・ リスペリドン 1.25 mg/日群（高用量 RIS 群）は，1 日目に 0.5 mg（1 mg/mL 経口液剤を 0.5 mL）で開始し，4 日目に 1.25 mg（1 mg/mL 経口液剤を 1.25 mL）まで漸増。

ベースライン時の体重が 45 kg 以上の被験者：

・ リスペリドン 0.175 mg/日群（低用量 RIS 群）は，1 日目に 0.075 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 0.75 mL）で開始し，4 日目に 0.175 mg（0.1 mg/mL 経口液剤を 1.75 mL）まで漸増。

・ リスペリドン 1.75 mg/日群（高用量 RIS 群）は，1 日目に 0.75 mg（1 mg/mL 経口液剤を 0.75 mL）で開始し，4 日目に 1.75 mg（1 mg/mL 経口液剤を 1.75 mL）まで漸増。

非盲検継続期

1 日 1 回朝に投与。傾眠が発現した場合は，治験担当医師の臨床的判断に基づき，1 日 1 回就寝前投与，又は 1 日 2 回分割投与，若しくは減量を可能とした。減量は忍容性に問題がある場合に可能とした。

本剤投与 1 日目に，ベースライン時の体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者は本剤 0.125 mg/日で，ベースライン時の体重が 45 kg 以上の被験者は本剤 0.175 mg/日で開始し，4 日目にすべての被験者の用量を 0.25 mg/日に増量した。14 日目以降は，（治験担当医師の判断により）2 週間毎に 0.25 mg 又は 0.5 mg ずつ増量可能とした。臨床症状に応じて，用量調節（増量及び減量）を随時実施可能とした。ベースライン時の体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者は 1.25 mg/日，ベースライン時の体重が 45 kg 以上の被験者は 1.75 mg/日を上限とした。

(11) 対照薬，用量及び投与方法

二重盲検期のみ，プラセボの経口液剤を使用した。各体重区分で本剤と同量を投与した。

ベースライン時の体重が 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者：

・ プラセボ群は，1 日目に 0.5 mL で開始し，4 日目に 1.25 mL まで漸増。

ベースライン時の体重が 45 kg 以上の被験者：

・ プラセボ群は，1 日目に 0.75 mL で開始し，4 日目に 1.75 mL まで漸増。

(12) 投与期間

二重盲検期 6 週間，非盲検継続期 26 週間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度測定：静脈血サンプル（4 mL）を 6 週目の治験薬投与直前及び治験薬投与後（初回採取から少なくとも 1 時間後以降）に採取。

2) 有効性

主要評価項目は，ABC の易刺激性（興奮性）サブスケール（治験担当医師の指導下で保護者又は主介護者が評価）の，ベースラインから二重盲検期最終評価時の変化量であった。

副次評価項目を以下に示す。

・ ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールの，ベースラインから二重盲検期及び非盲検継続期のその他の各時点の変化量

・ その他の ABC のサブスケール（無気力/社会的引きこもり，常同行動，多動/不服従，不適切な言語）の，ベースラインから二重盲検期及び非盲検継続期の各来院時及び最終評価時の変化量

・ CGI-S の，ベースラインから二重盲検期及び非盲検継続期の各来院時及び最終評価時の変化量

・ 二重盲検期及び非盲検継続期の最終評価時の CGI-C 評価が中程度の改善又は大幅な改善である被験者の割合

・ 各来院時のレスポンダーの割合：ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールがベースラインから 25%以上改善した被験者を「レスポンダー」と定義した

・ CY-BOCS の強迫行為サブスケールの，ベースラインから二重盲検期及び非盲検継続期の各来院時及び最終評価時の変化量

3) 安全性

安全性は以下の項目に基づいて評価した。

・ 有害事象

・ 臨床検査値（血液学的，血液生化学，及び尿検査）

・ バイタルサイン（脈拍，血圧）

・ 身体検査

・ 心電図（Electrocardiograms，ECG）

・ 体重及び身長

・ 夜間睡眠の質及び日中傾眠

・ 錐体外路症状

・ タナーステージ

・ 夜間睡眠の質及び日中傾眠の VAS

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(14)統計手法

1) 薬物動態

6 週目の治験薬投与前及び投与後に採取した血漿サンプルのリスペリドン，9-ヒドロキシリスペリドン，及び活性成分の濃度の一覧表を作成し，記述統計量を算出した。

2) 有効性

有効性の解析では，ランダム化後に二重盲検期で治験薬を少なくとも 1 回投与した被験者［Intent-to-treat（ITT）解析対象集団］を対象とした。

主要評価項目である ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールの，ベースラインから 6 週最終評価時の変化量（Last-observation-carried-forward 法）：用量，ベースライン時体重区分（20 kg 以

上 45 kg 未満，又は 45 kg 以上），及び治験実施医療機関を因子，ベースライン時 ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールを共変量とした共分散分析モデルを適用した。ステップダウン閉検定手順を用いて，高用量 RIS 群対プラセボ群，低用量 RIS 群対プラセボ群の順で群間比較を行った。

その他の ABC のサブスケール，CGI-S，及び CY-BOCS のベースラインからの変化量：ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールと同様の方法で解析した。

CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善である被験者の割合：治験実施医療機関及びベースライン時体重区分で調整した Cochran-mantel-haenszel（CMH）検定を用いて，群間比較を行った。

レスポンダーの割合：治験実施医療機関及びベースライン時体重区分で調整した CMH 検定を用いた。

非盲検継続期では，仮説検定は行わなかった。

3) 安全性

安全性のデータを記述的に解析した。二重盲検期及び非盲検継続期における安全性の解析では，ITT 解析対象集団を用いた。

有害事象（治験薬投与後に発現した有害事象）：投与群ごとの有害事象を発現した被験者数及び割合。二重盲検期及び非盲検継続期を別々に表示した。

臨床検査：ベースラインから各来院時の記述統計量

インスリン抵抗性：HOMA1 算出式［空腹時インスリン（μU/L）に空腹時血糖（mmol/L）を乗じ，22.5 で除する］を用いて算出した。

グルコース，トリグリセリド，コレステロール，成長ホルモン，IGF-1，IGF-BP-3：ベースライン時及び最終評価時の散布図

ECG：各パラメータについて，臨床的に重要な基準（Clinically important criteria）を事前に規定し，該当する被験者数及び割合を示した。

心拍数で補正した QT 間隔，脈拍，血圧（収縮期及び拡張期），体重，体格指数（Body mass index，BMI），夜間睡眠の質及び日中傾眠の VAS：記述統計量

EPS：Simpson-Angus 評価尺度（Simpson-angus rating scale，SARS），異常不随意運動評価尺度（Abnormal involuntary movement scale，AIMS），Barnes アカシジア評価尺度（Barnes akathisia rating scale，BARS）で評価

タナーステージ：シフトテーブル

非盲検継続期では，非盲検継続期のベースラインからの変化量に加え，二重盲検期のベースラインからの変化量を算出した。

2.7.6.8.1.2 結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では 145 例が組み入れられた。二重盲検期で 96 例がランダム化され（プラセボ群 35 例，低用量 RIS 群 30 例，高用量 RIS 群 31 例），治験薬が投与された。非盲検継続期にはそのうち 79 例（54%）が移行し，56 例が完了した。

二重盲検期でランダム化された被験者のほとんどは男性（88%）で 12 歳未満（77%）であった。被験者の 90%以上は治験前に抗精神病薬による治療歴がなかった。プラセボ群（57%）は低用量 RIS 群（70%），及び高用量 RIS 群（81%）と比較し白人の割合が低かった。低用量 RIS 群（33%）はプラセボ群（14%），及び高用量 RIS 群（23%）と比較し 12 歳以上の割合が高かった。非盲検継続期で治験薬を投与された被験者の人口統計学的データは二重盲検期と類似していた。非盲検継続期でも男性（89%）の割合が高く，12 歳未満（81%）の割合が高かった。

二重盲検期で，ベースライン時の ADI-R スコアは各投与群で類似していた。相互社会関係スコアの中央値は 25（範囲：9～30），コミュニケーションスコアの中央値は 16（範囲：6～26），禁止，反復行動，興味スコアの中央値は 8（範囲：2～12）であった。精神年齢の中央値は 5.5 歳（範囲：1.2～15.1 歳）であった。

二重盲検期の投与期間の中央値は，すべての投与群で 42～43 日であった。非盲検継続期の投与期間の中央値は 178 日で，33 例（42%）の被験者に 6 カ月間（最長 201 日）投与された。非盲検継続期の投与量の中央値は 20 kg 以上 45 kg 未満の被験者では 0.875 mg/日で，45 kg 以上の被験者では 1 mg/日であった。

(2) 薬物動態

投与量を規格化（1.25 mg/日）した活性成分（リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの合算値）の血漿中濃度は，低体重区分（20 kg 以上 45 kg 未満）と比較し，高体重区分（45 kg 以上）で低かった。また，それぞれの体重区分で，高用量 RIS 群と低用量 RIS 群の血漿中濃度は同程度であった。

体重及び投与量で規格化（0.02 mg/kg/日）した活性成分の血漿中濃度は，高用量 RIS 群と低用量 RIS 群で同程度であった。体重及び投与量で規格化した活性成分のトラフ濃度及び投与後の血漿中濃度に，年齢，クレアチニンクリアランス及び体表面積で補正後の糸球体濾過量の影響は認められなかった。

(3) 有効性

ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールにおける高用量 RIS 群の二重盲検期最終評価時のベースラインからの改善は，プラセボ群と比べて有意に大きかった［高用量 RIS 群の平均値 ± 標準偏差（Standard deviation，SD）：-12.4 ± 6.52，プラセボ群の平均値 ± SD：-3.5 ± 10.67，高用量 RIS 群とプラセボ群の差：- 7.9，95%信頼区間（Confidence interval，CI）：- 12.19～- 3.52，P<0.001］。ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールにおける低用量 RIS 群の二重盲検期最終評価時のベースラインからの改善は，プラセボ群と有意差はなかった（低用量 RIS 群の平均値 ± SD：- 7.4 ± 8.12，低用量 RIS 群とプラセボ群の差：- 3.0，95%CI：- 7.36～1.27，P=0.164）。レスポンダー［ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールがベースラインから 25%以上改善と定義］の割合は，高用量 RIS 群（82.8%）でプラセボ群（41.2%）に比べて有意に高かった。CGI-S，CGI-C を含むその他の副次評価項目の結果は，主要評価項目の結果と一貫していた。非盲検継続期へ治験を継続した被験者の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールは，非盲検継続期でも改善は持続した。

(4) 安全性

本治験において死亡はなかった。重篤な有害事象は 2 例に発現した（二重盲検期及び非盲検継続期で各 1 例に発現し，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判定された）。治験薬投与後に発現した有害事象は青年及び成人の安全性プロファイルと一貫していた。

有害事象により治験を中止した被験者の割合は治験期間を通じて低く，自閉性障害患者を対象に実施したこれまでの試験と一貫していた。治験中止に至った有害事象は，二重盲検期で 2 例，非盲検継続期で 5 例報告された。

食欲亢進の発現割合は低用量 RIS 群及びプラセボ群と比較し，高用量 RIS 群で高かった。本剤の両群よりプラセボ群で発現割合が高かった有害事象は頭痛，精神運動亢進，腹部不快感，激越，攻撃性，不眠症であった。非盲検継続期全体で発現割合が高かった有害事象は，食欲亢進（11%），体重増加（9%），嘔吐（9%）であった。

傾眠及び疲労に関する有害事象の発現割合は二重盲検期では高用量 RIS 群，非盲検継続期ではプラセボ群から移行した被験者（プラセボ/RIS 群）で高かった。EPS 関連有害事象は二重盲検期の高用量 RIS 群で高かった。最も多く発現した EPS 関連有害事象は医薬品規制用語集標準検索式のアカシジアに起因するものであった。プロラクチンに関連する可能性のある有害事象が治験期間中 2 例の被験者に認められた。この有害事象は重篤でなく，治験薬の投与は変更されなかった。グルコース代謝関連有害事象で治験期間中に重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

インスリン及び HOMA IR の平均値は治験期間をとおして用量依存的にわずかに増加したが，グルコースの平均値は変化がなかった。各 RIS 群とプラセボ群間のインスリン抵抗性のベースラインからの変化量の差（ベースライン値及びベースラインの体重区分で調整）は±0.5 以内であり，95%CI は 0 を含んでいた。この結果から，二重盲検期で各 RIS 群とプラセボ群の変化量に有意差はないことが示された。HOMA IR について，二重盲検期のベースライン時では基準範囲内であったが，治験期間中に基準範囲から著しく上昇した被験者が数名みられた。IGF-1 の平均値は二重盲検期のベースライン時から非盲検継続期の最終評価時まですべての群で増加し，本剤の既知の結果と一貫していた。異常値を示した被験者は少数で，用量反応性及びプラセボとの違いはなかった。

二重盲検期間中のトリグリセリドの平均値はプラセボ群では減少したが，本剤の両群では増加した。他の脂質に関するパラメータでは平均値及び平均変化量に投与群間で大きな差はなかった。

IGF-1 及び IGF-BP-3 の増加を伴った甲状腺刺激ホルモン及びチロキシンの減少が二重盲検期の高用量 RIS 群でみられた。

プロラクチンに関連する可能性のある有害事象では，本治験対象の年齢層の女性での発現割合のプロファイルと一致していた。プロラクチンの増加は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

アルカリホスファターゼの平均値の増加が二重盲検期間中，プラセボ群及び低用量 RIS 群と比較し高用量 RIS 群でみられた。非盲検継続期に移行した被験者では，プラセボ/RIS 群及び低用量 RIS 群から移行した被験者（低用量 RIS/RIS 群）と比較し，高用量 RIS 群から移行した被験者（高用量 RIS/RIS 群）で継続して上昇した。

両 RIS 群で二重盲検期間中，クレアチンキナーゼの平均値の増加がみられた。プラセボ群及び低用量 RIS 群と比較し，高用量 RIS 群で血小板の増加がみられた。

治験薬投与後の著しい臨床検査値異常がみられた 2 例は，好中球減少症又は特発性血小板減少性紫斑病の被験者であった。

脈拍及び収縮期血圧の平均値の上昇は二重盲検期の最終評価時に両 RIS 群でみられたが，長期間維持しなかった。異常値にシフトした場合でも二重盲検期の最終評価時で一貫性のある用量反応はみられなかった。非盲検継続期の最終評価時に臨床上意味のある異常値の発現割合は増加しなかった。これらの変化は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

タナーステージで評価した性的成熟は，治験期間を通して通常の範囲内であり，ほとんどの被験者が同じステージのままであり，二重盲検期から非盲検継続期までで 1 ステージ上がった被験者はわずかだった。

ECG に臨床上意味のある変化はみられなかった。バイタルサイン及び ECG は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

体重及び BMI の z-スコアは二重盲検期のベースラインから最終評価時まで用量に依存して増加した。非盲検継続期に移行した被験者では，プラセボ/RIS 群及び低用量 RIS/RIS 群で増加し，高用量 RIS/RIS 群ではほぼ一定であった。

EPS 関連有害事象の発現割合は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫していた。本治験で用いた SARS/AIMS/BARS で評価した EPS に対する影響はないかわずかであった。

本剤投与で，夜間睡眠の質の改善がみられた。日中傾眠は RIS 群とプラセボ群で明らかな差はみられなかった。

2.7.6.8.1.3　結論

- 固定用量で実施した本治験の有効性主要評価及び副次評価の結果，小児及び青年における自閉性障害に伴う易刺激性及び関連行動の治療に，高用量 RIS 群（体重区分に基づく 1.25 mg/日又は 1.75 mg/日）は有効であった。本剤の高用量での有効性は，6 カ月の非盲検継続期へ継続した被験者でも持続した。低用量 RIS 群（体重区分に基づく 0.125 mg/日又は 0.175 mg/日）はプラセボと比較し有効性は検証されなかった。低用量 RIS 群の被験者は添付文書に規定されている自閉性障害の推奨用量より低い用量を投与された。この結果から，自閉性障害の推奨用量を変更する必要はないことがわかった。
- グルコース恒常性，代謝パラメータ，及び成長と性成熟等の安全性データは，本剤の最新安全性情報，及び自閉性障害又は行為障害及び他の破壊的行動障害を有する被験者を対象とした過去の治験でみられた既知の本剤の安全性プロファイルと一貫していた。本治験でみられた有害事象又はそれに類する有害事象は本剤の最新安全性情報に記載されているものと同様であった。

2.7.6.9　海外臨床第 II 相試験（RIS-BEL-22，参考資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.9.1　概要

2.7.6.9.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-BEL-22

(2) 治験の標題

自閉性障害の小児を対象としたリスペリドンの非盲検，パイロット試験

(3) 治験責任医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的

自閉性障害の小児を対象に，リスペリドン投与時の有効性，忍容性，心血管系及び臨床検査の安全性を評価する。

(7) 治験デザイン

多施設共同（ベルギー），非盲検，パイロット，用量漸増試験

(8) 被験者数

計画被験者数：10 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

1) 組入れ基準

・ 年齢：3～12 歳

・ 精神遅滞の有無にかかわらず，精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版 改訂版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition revised，DSM-III-R）II 軸の診断基準に基づき自閉性障害（299.00）と診断された被験者

・ 患者又は法的保護者の同意を，治験実施医療機関の倫理委員会の要件を満たす様式を用いて治験に登録される前に取得可能な被験者

2) 除外基準

・ 精神遅滞の有無にかかわらず，DSM-III-R の II 軸に基づき自閉性障害以外の精神疾患を有すると診断された被験者

・ 臨床上意味のある器質性非神経疾患（例：腎疾患，肝疾患，代謝疾患）を有する被験者

・ 臨床上意味のある臨床検査値異常を有する被験者

・ 臨床上意味のある心電図（Electrocardiogram，ECG）異常所見を有する被験者

・ 登録前 4 週間以内に remoxipride による治療を受けた被験者

・ Remoxipride による治療を受け，登録時に血液学的検査値異常（基準範囲外）を有する被験者

・ 本治験開始前 7 日間以内に経口又は非経口の抗精神病薬の投与を受けた被験者

・ 興奮薬，fenfluramine，抗精神病薬，抗コリン薬，ブロモクリプチンを服用している被験者

・ コントロール不良なてんかんを有する被験者

・ 本治験開始前 4 週間以内に治験に参加して治験薬を投与された被験者。ただし，RIS-BEL-21 試験に参加した被験者は除く

(10) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

1 日 2 回朝夕投与で，1 回 0.005 mg/kg から開始し，3 日目に 0.01 mg/kg，5 日目に 0.02 mg/kg，7 日目に 0.04 mg/kg，9 日目に最大用量 0.06 mg/kg へ増量し，それ以降は 9 日目の投与量で維持することとしたが，有害事象の発現により減量可能とした。
［リスペリドン 0.5 mg/mL 経口液剤］バッチ番号 91A24/F2

(11) 投与期間

4 週間（来院 5 回）

(12) 評価基準

1) 薬物動態

リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度測定：静脈血サンプル（5 mL）を 28 日目の治験薬投与前に採取した。

2) 有効性

・ Ritvo-freeman real life rating scale（R-FRLRS）

・ 異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）

・ 臨床全般印象度（Clinical global impression，CGI）

・ 最も問題となる症状のビジュアルアナログスケール（Visual analogue scale of the most troublesome symptom，VAS-MTS）

3) 安全性

・ 通常の身体及び神経学的な診察

・ バイタルサイン（血圧及び心拍数）

・ 体重

・ ECG

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(13) 治験フローチャート

本治験のフローチャートを表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 治験フローチャート

	ベースライン 0 日目	来院 2 7 日目	来院 3 14 日目	来院 4 21 日目	来院 5 28 日目
・同意取得	X				
・人口統計学データ	X				
・精神神経疾患の既往歴	X				
・病歴	X				
・身体/神経学的診察	X				X
有効性の評価					
・R-FRLRS	X	X	X	X	X
・ABC	X	X	X	X	X
・CGI	X	X	X	X	X
・VAS-MTS	X	X	X	X	X
安全性の評価					
・有害事象		X	X	X	X
・バイタルサイン	X	X	X	X	X
・体重，臨床検査，ECG	X				X
薬物濃度測定用血液採取					X

(14) 統計手法

Intent-to-treat 解析。Last-observation-carried-forward 法で Friedman 検定，Page 検定，Wilcoxon 符号付順位検定による群内比較，及び対応のある t-検定。

2.7.6.9.1.2　結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験のベースラインの特性，被験者の内訳及び 1 日用量を表 2.7.6.9-2 に示す。

DSM-III-R の自閉性障害と診断された 7 例の小児（男児 4 例，女児 3 例）が組み入れられ，年齢の中央値は 7.6 歳（範囲：3～14 歳）であった。精神遅滞を伴っていた被験者は 6 例，てんかんを伴っていた被験者は 2 例であった。すべての被験者が本治験を完了した。投与量の平均値は 7 日目で 0.019 mg/kg/日（範囲：0.01～0.041 mg/kg/日，28 日目で 0.034 mg/kg/日（範囲：0.014～0.072 mg/kg/日）と徐々に増加した。

表 2.7.6.9-2 ベースラインの特性，被験者の内訳及び 1 日用量

組入れ症例数（男性/女性），例	4/3
年齢：中央値（最小～最大），歳	7 (3～14)
体重：中央値（最小～最大），kg	29.5 (17.6～36.0)
身長：中央値（最小～最大），cm	127.5 (107.0～145.0)
入院日数：中央値（最小～最大），日	150 (0～1212)
自閉性障害の診断を受けた年齢：中央値（最小～最大），歳	2 (1～4)
診断：　軽度精神遅滞	1
中等度精神遅滞	1
重度精神遅滞	4
てんかん	2
治験中止症例数	0
28 日目の 1 日用量：中央値（最小～最大），mg/kg/日	0.034 (0.014～0.072)

(2) 薬物動態

被験者 4 例における 28 日目（投与前：前日投与後 16～17 時間）の活性成分（リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの合計）濃度は，2.32，2.96，3.52，及び 4.57 ng/mL であった。用量の違いを考慮すると，自閉症障害を有する小児患者における血漿中活性成分濃度は成人統合失調症患者にリスペリドンを長期投与したときの濃度と同様であった。この結果より，自閉性障害を有する小児患者におけるリスペリドンの薬物動態には成人と大きな差異がないことが示唆された。

(3) 有効性

各評価項目の観察時点の平均スコア及び Page 検定結果を表 2.7.6.9-3 に示す。

4 週間投与した結果，治験薬の治療効果を評価したすべてのスコアで有意な改善が示された（Page 検定）。7 例のうち 5 例が R-FRLRS で改善を示した。Affectual reaction 及び社会的人間関係の項で一貫した改善がみとめられ，言語の項で最も改善がみられた。ABC，VAS-MTS 及び CGI では，すべての被験者でスコアが減少（改善）した。

表 2.7.6.9-3 各評価項目の観察時点の平均スコア及び Page 検定結果

	ベースラインの平均スコア	2 週後の平均スコア	4 週後の平均スコア	Page 検定の P 値
R-FRLRS	0.66	0.44*	0.39+	0.019
ABC	87.3	55.1*	53.7*	<0.001
VAS-MTS	76.3	56.4+	40.1*	0.001
CGI による疾患の重症度	6.0	5.0	5.0	0.006
CGI のベースラインからの変化	-	2.6	2.4	0.107

* P<0.05，+ P<0.1　ベースラインからの変化に関する Wilcoxon 符号付順位検定

(4) 安全性

本治験で各被験者に発現した有害事象の詳細を表 2.7.6.9-4 に示す。

6 例の被験者に有害事象が発現した。錐体外路症状は報告されなかった。不眠症，体重増加及び失神は 2 例に報告され，その他の有害事象は 1 例に報告された。2 例のてんかん患者にみられた失神は軽度であった。2 例に報告された不眠症は治験薬との因果関係ありとされた。

被験者番号 2 が 5 日目に鎮咳薬の Bronchosedal®の過量投与を受け，重度の鎮静状態になった。治験担当医師は「二次的な昏睡状態」と報告し，この事象の重症度を高度とし，治験薬との因果関係は否定した。翌日後遺症は残らなかった。この事象は重篤な有害事象として報告されなかった。死亡及び治験中止に至った有害事象は報告されなかった。

臨床検査値，血圧，心拍数及び ECG に臨床上意味のある変化や異常はなかった。平均体重は 1.8 kg 増加した（範囲：- 0.4～+ 4.5 kg；P＝0.04）。

表 2.7.6.9-4 各被験者に発現した有害事象の詳細

有害事象	被験者番号	重症度	治験薬との因果関係
なし	#3	-	-
疲労	#5	中等度	可能性あり
失神	#6; #8	軽度	可能性あり
昏睡	#2	高度	なし
唾液増加	#6	軽度	可能性あり
嘔吐	#5	中等度	可能性あり
アルカリホスファターゼ増加	#4	中等度	可能性あり
体重増加	#5; #4	中等度	可能性あり
不眠症	#1; #2	軽度	あり
鼻炎	#4	軽度	なし

参照元：治験総括報告書　Display 12

2.7.6.9.1.3　結論

本治験成績から，自閉性障害の小児 7 例に低用量リスペリドンを投与することによって有意な治療効果及び良好な忍容性が示された。

- すべての有効性評価スコアにおいて有意な改善が認められた（Page 検定）。
- 有害事象の発現は少なく，錐体外路症状は報告されなかった。
- 平均体重の 1.8 kg 増加（P＝0.04）を除き，臨床検査値及びバイタルサインに明確な変化又は臨床上意味のある異常はなかった。

・ 自閉性障害を有する小児のリスペリドンの薬物動態に，統合失調症を有する成人と大きな差異は示唆されなかった。

2.7.6.10　海外臨床第 III 相試験（RIS-INT-41，参考資料：5.3.5.4.1）

2.7.6.10.1　概要

2.7.6.10.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-INT-41

(2) 治験の標題

5～14 歳の軽度，中等度，及び境界知能の精神遅滞小児を対象に行為障害に対するリスペリドンの長期安全性及び有効性の検討

(3) 治験責任医師

89 名（ドイツ，フランス，米国，ハンガリー，イスラエル他 7 か国）

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

境界知能又は軽度から中等度精神遅滞を有する 5～14 歳の小児及び青年患者を対象に，行為障害及び他の破壊的行動障害（Disruptive behavioral disorders，DBD）に対する経口リスペリドン（以下，本剤）0.02～0.06 mg/kg/日の安全性を評価する。長期有効性も検討する。

(7) 治験デザイン

国際共同，多施設，非盲検，単群，プラセボ導入期 1 週間を伴う長期投与試験

(8) 被験者数

計画被験者数：500 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

選択基準

・ 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）I 軸の診断基準に基づき行為障害（312.8），反抗挑戦性障害（313.81）又は特定不能の DBD（312.9）と診断され，来院 1（スクリーニング時）及び来

院 3（ベースライン時）で評価する Nisonger child behavior rating form（N-CBRF）（保護者版）の問題行動サブスケールの合計スコアが 24 以上の被験者。これらの基準を満たし，さらに注意欠陥/多動性障害（Attention deficit/hyperactivity disorder，ADHD）（314.xx，314.9）を有する被験者。問題行動サブスケールスコアは，RIS-CAN-19 試験*に参加した被験者が本治験に組み入れられる場合には基準から除外した。

- DSM-IV の II 軸の診断基準に基づき軽度精神遅滞（317），中等度精神遅滞（318.0），又は境界知能（V62.89）を有すると診断された被験者。これらの 3 診断において知能指数は 35～84 の範囲（境界値含む）である被験者。
- RIS-CAN-19 試験に参加した被験者を除き，Vineland adaptive behavior scale（VABS）のスコアが 84 以下である被験者。
- 年齢が 5～14 歳（境界値含む）の被験者。
- 同意説明文書に署名可能な被験者。
- 治験前の身体検査，既往歴，及び心電図（Electrocardiogram，ECG）に基づき健康である被験者。
- 被験者に責任をもつ者が，フローチャートに記載される予定評価日ごとに治験実施医療機関まで被験者に同伴し，評価スコアについて信頼できる情報を提供し，治験薬を指示どおり確実かつ正確に投薬可能であること。
- RIS-CAN-19 試験に参加し，二重盲検下で少なくとも 2 週間（14 日間）の投与を完了した被験者。
- 治験担当医師により抗精神病薬による治療が必要と判断される症状を有する被験者（ドイツのみ）。

注記：被験者は入院患者又は外来患者とした。

除外基準

- 広汎性発達障害（299.00；299.80；299.10）を有すると診断された被験者。
- 統合失調症及び他の精神病性障害（295.xx；297.xx；298.8；293.xx）を有すると診断された被験者。
- 精神障害の原因が頭部損傷である被験者。

注記：分娩時外傷に起因する頭部損傷は除外しなかった。分娩時外傷は胎盤娩出前に発生するすべての事象と定義した。

- 現時点において治療を要する発作性疾患を有する被験者。
- 併用禁止療法を使用している被験者。
- 性行為時に医学的に保証されている避妊法（例：ダブルバリア法，子宮内器具，経口避妊薬，Norplant®，DepoProvera®）を使用しない妊娠する可能性のある女性。

・ 本治験開始前 30 日間以内に治験に参加した被験者。ただし，RIS-CAN-19 試験に参加した被験者は除く。

・ 臨床検査値が基準範囲外。生化学検査，血液学的検査，及び尿検査の結果が臨床検査機関の基準範囲を逸脱しても，その逸脱は臨床上意味がないと治験担当医師が判断した場合に限り患者を組入れ可能とした。

・ 本剤に対して過敏症の既往がある被験者。

・ 重篤又は進行性の疾患を有する被験者：肝又は腎機能不全，重大な心臓，血管，肺，胃腸，又は内分泌の障害を含むがこれらには限らない。

・ 遅発性ジスキネジア，悪性症候群，又は抗精神病薬に対する過敏症の既往がある被験者。

・ ヒト免疫不全ウイルス陽性の被験者。

・ 行為障害に対し 3 週間未満の本剤の投与を受け，効果不十分又は有害事象により本剤投与を中止した被験者。RIS-CAN-19 試験で少なくとも 2 週間投与を完了し，効果不十分で投与を中止した被験者を本試験への参加可能とした。

・ 本試験対象疾患に対し，以前本剤投与により治療効果のあった被験者。ただし，RIS-CAN-19 試験に参加した被験者は除く。

・ RIS-CAN-19 試験で投与された治験薬に対し過敏症又は過敏症の疑いのあった被験者。

・ RIS-CAN-19 試験を完了又は中止後 3 週間を超える期間が経過している被験者。

＊RIS-INT-19 試験は，軽度，中等度又は境界知能の精神遅滞を伴う 5 歳以上 12 歳以下の小児及び青年の行為障害及び DBD 患者を対象とした二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であり，本剤投与時の安全性及び有効性を評価することを主目的としていた。RIS-INT-19 試験で少なくとも 2 週間本剤を投与された患者，又は効果不十分により RIS-INT-19 試験を中止した被験者が本試験に移行した。

(10) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

RIS-INT-19 試験に参加していなかった被験者には，プラセボレスポンダーであることを確認するために，単盲検でプラセボを 7 日間投与した。プラセボ投与完了後（ベースライン時）にプラセボレスポンダーを本治験中止とし，組入れ基準に合致した被験者に非盲検で本剤を 1 日 1 回午前又は午後に投与した。0.01 mg/kg/日から開始し，3 日目に 0.02 mg/kg/日に増量した。それ以降は臨床症状に応じて治験担当医師の判断により 1 週間隔で増減可能とした。増量は 0.02 mg/kg/日以内とし，0.06 mg/kg/日を上限とした。投与量は直近の体重を基に算出した。減量の制限はなかった。突発的な症状を発現した場合は，1 日 2 回投与に変更可能とした。

［リスペリドン 1.0 mg/mL 経口液剤］バッチ番号 96I24/321，97A29/956，97F24/918，97F25/917，97F25/919，98H14/799，99A18/672，99F07/588，99H09/391

［プラセボ］バッチ番号 96J01/F71，97A24/F71，98L16/F71

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

1 年間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度測定：静脈血サンプル（5 mL）を来院 7，12 及び最終評価時のトラフ濃度（治験薬投与直前）並びに来院 1 に採取した。

活性成分濃度値はリスペリドン濃度値と 9-ヒドロキシリスペリドン濃度値を合算して算出した。

2) 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体検査，ECG，体重，錐体外路症状評価尺度（Extrapyramidal symptoms rating scale，ESRS），タナーステージ，認知機能検査

3) 有効性

主要評価項目は，N-CBRF の問題行動サブスケールにおける最終評価時のベースラインからの変化量である。

副次評価項目は，下記評価のベースラインからの変化量である。

- N-CBRF の他のサブスケール
- 異常行動チェックリスト（Aberrant behavior checklist，ABC）の総スコア及び易刺激性（興奮性）サブスケール
- 臨床全般印象度（重症度）（Clinical global impression-severity，CGI-S）
- 最も問題となる症状のビジュアルアナログスケール（Visual analogue scale of the most troublesome symptom，VAS-MTS）

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(14) 治験フローチャート

本治験のフローチャートを表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 治験フローチャート

評価	スクリーニング	プラセボ導入	ベースライン	週				月						
				1	2	3	4	2	3	4	5	6	9	12
日	-10 to -7	-7	1	7	14	21	28							
来院	1*	2*	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
同意取得	x													
既往歴	x													
身体検査	x								x			x		x
体重			x				x		x			x		x
精神疾患の既往歴	x													
Stanford Binet 又はウェクラー式知能検査	x													
VABS	x													
バイタルサイン	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECG	x								x‡			x		x
臨床検査，成長ホルモン，プロラクチン	x						x[a]		x[a]			x[a]	x[a]	x[a]
タナーステージ			x									x		x
Child Symptom Inventory	x													
N-CBRF	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ABC	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CGI			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VAS-MTS			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ESRS			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
認知機能検査			x									x		x
血漿中濃度	x						x[b]					x[b]		x[b]
有害事象			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
併用療法			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
治験薬交付[c]		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

* 来院 1 及び 2 は，RIS-CAN-19 試験に参加した被験者では省略可能とした。RIS-CAN-19 試験の最終評価時からの経過時間が 7 日以下である場合は，その最終評価時の評価としてベースライン来院（来院 3）を使用可能とした。

‡ ハンガリーの施設である Szeged 及び Baja の被験者のみが対象

[a] プロラクチン及び成長ホルモン測定用サンプルは，トラフ時（前回投与の 24 時間後又は次回投与直前）に採取。

[b] トラフ時（前回投与の 24 時間後又は次回投与直前）に採取。

[c] 来院 3 から 14 までの各来院では未使用治験薬を回収。

参照元：治験総括報告書　Table 3-2

(15) 統計手法

Intent-to-treat（ITT）解析。記述統計量，対応のある t-検定（有効性の評価項目及び認知機能検査），Wilcoxon の符号付順位検定（ESRS）。

2.7.6.10.1.2　結果

(1) 被験者及び治療情報

本治験では 504 例の被験者に治験薬が投与され，そのうち RIS-CAN-19 試験から移行した被験者は 23 例であった。治験完了までに 137 例（27.2%）が中止した。主な中止理由は，有害事象 43 例（8.5%），追跡不能 26 例（5.2%），同意撤回 22 例（4.4%），効果不十分 18 例（3.6%），コンプライアンス不良 17 例（3.4%）であった。

全体として，被験者の 83.1%が男性で，年齢の中央値（範囲）は 10 歳（4～14 歳）であった。129 例（25.6%）の被験者が青年（12 歳以上）であった。ベースラインの体重及び身長の平均はそれぞれ 36.3 kg，139.8 cm であった。

行為障害のみ，又は ADHD を合併している被験者は 225 例（44.6%）であった。反抗挑戦性障害のみ，又は ADHD を合併している被験者は 185 例（36.7%），特定不能の行動障害のみ，又は ADHD を合併している被験者は 84 例（16.7%）であった。10 例（2.0%）の被験者は ADHD のみの診断であった。

軽度の精神遅滞の被験者は 217 例（43.1%），境界知能の被験者は 189 例（37.6%），中等度の精神遅滞の被験者は 97 例（19.3%）であった。

治験薬投与期間の平均は 307.3 ± 5.00 日（1～505 日の範囲）であった。治験薬の 1 日投与量はベースラインの 0.39 ± 0.01 mg から 4 週間後には 1.54 ± 0.03 mg に増加し，その後変わらなかった。全体の 1 日投与量の平均（投与していない期間を除く）は 1.69 ± 0.04 mg であった。

(2) 薬物動態

活性成分，リスペリドン及び 9-ヒドロキシリスペリドンの血漿中濃度は治験期間を通じてほぼ一定であった。血漿中活性成分濃度（用量を 0.04 mg/kg/日に規格化）の平均値は，来院 7，12，14 及び最終評価時でそれぞれ 12.1，12.5，12.4 及び 12.6 ng/mL であった。血漿中のリスペリドン/活性成分の濃度比（> 0.6）から，5.4%の被験者が Poor metabolizer であると推察された。血漿中活性成分濃度と本治験期間中で最も多かった有害事象である傾眠の発現との関連を検討したところ，治験期間中に傾眠を 1 回以上発現した被験者と発現しなかった被験者で血漿中活性成分濃度は同程度であった。また最も併用されたメチルフェニデートは血漿中活性成分濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) 有効性

有効性の主要評価及び副次評価結果を表 2.7.6.10-2 に示す。

行為障害，他の DBD 及び境界知能，軽度から中等度の精神遅滞と診断された 504 例の小児及び青年（年齢 5～14 歳）を対象とした 1 年間の多施設共同非盲検試験で本剤を投与した。その結果，有効性の主要評価項目（N-CBRF の問題行動サブスケールでの最終評価時の非盲検ベースラインからの変化量）及びすべての副次評価項目（N-CBRF の他のサブスケール，ABC，及び VAS-MTS）で統計学的に有意な効果が示された。それらの改善効果は投与開始 4 週間でみられ，12 カ月間変わらなかった。CGI-S では，症状なし又は軽度の症状を有する被験者の数は治験期間をとおして増加した。ベースラインでは 28 例（5.8%）が非常に軽度又は軽度の症状を示したの

に対し，最終評価時では 320 例（66.3%）が症状なし，非常に軽度又は軽度の症状を示した。ほとんどの被験者で投与開始 4 週間に変化がみられ，それ以後は変わらなかった。

本剤による治療効果は，DSM-IV の I 軸（行為障害，反抗挑戦性障害又は特定不能の DBD）や DSM-IV の II 軸（軽度又は中等度の精神遅滞，境界知能）で異なる診断を受けた被験者，及び精神刺激薬の併用の有無における部分集団解析でも一貫性があることが示された。

表 2.7.6.10-2 有効性の主要評価及び副次評価結果

	リスペリドン ITT 被験者（N=496）				
			非盲検ベースラインからの変化量		
有効性	n	平均値 ± SE	平均値 ± SE	95% CI	P 値
主要評価項目					
• N-CBRF の問題行動サブスケール					
ベースライン	487	32.9 ± 0.3			
最終評価時	496	17.0 ± 0.5	-15.8 ± 0.5	(-16.8 ; -14.8)	<0.001
副次評価項目					
• 最終評価時の他の N-CBRF サブスケール					
従順/冷静 [a]	496	8.6 ± 0.2	3.4 ± 0.2	(3.1 ; 3.8)	<0.001
適応/社交 [a]	496	6.4 ± 0.1	1.9 ± 0.1	(1.6 ; 2.2)	<0.001
不安/心配	496	10.4 ± 0.3	-5.7 ± 0.4	(-6.4 ; -4.9)	<0.001
多動	496	11.2 ± 0.3	-6.8 ± 0.3	(-7.4 ; -6.2)	<0.001
自傷行為/常同的	496	1.5 ± 0.1	-1.0 ± 0.2	(-1.3 ; -0.7)	<0.001
孤立/儀礼的	496	3.4 ± 0.2	-1.7 ± 0.2	(-2.0 ; -1.3)	<0.001
過度に神経質	496	5.4 ± 0.2	-2.1 ± 0.2	(-2.4 ; -1.8)	<0.001
• 最終評価時の ABC					
総スコア	453	37.4 ± 1.3	-28.3 ± 1.4	(-31.0; 25.6)	<0.001
易刺激性（興奮性）	475	11.5 ± 0.4	-7.9 ± 0.5	(-8.8 ; -7.1)	<0.001
無気力/社会的引きこもり	471	5.0 ± 0.3	-2.5 ± 0.3	(-3.2 ; -1.9)	<0.001
常同行動	482	1.8 ± 0.2	-1.3 ± 0.2	(-1.7 ; -0.9)	<0.001
多動	469	17.3 ± 0.5	-14.0 ± 0.6	(-15.2 ; -12.9)	<0.001
不適切な言語	493	2.4 ± 0.1	-1.5 ± 0.1	(-1.7 ; -1.2)	<0.001
• VAS-MTS	480	33.9 ± 1.1	-40.3 ± 1.3	(-42.8 ; -37.8)	<0.001

[a] スコアがより高い方が良好な状態で，他の項目はより低い方が良好な状態である。
SE：標準誤差，CI：信頼区間

(4) 安全性

有害事象の発現割合を表 2.7.6.10-3 に示す。

本剤を 0.02～0.06 mg/kg/日の長期間投与した結果，安全で忍容性が良好であることが示された。発現頻度の高かった有害事象は，傾眠（29.6%），鼻炎（27.2%），頭痛（21.8%），体重増加（17.3%），上気道感染（16.5%）であった。ほとんどの有害事象は軽度であった。錐体外路症状（Extrapyramidal symptoms，EPS）に関連した有害事象は全被験者の 21.4%で報告された。EPS 関連の重篤な有害事象は 8 例に発現し，6 例が EPS 関連有害事象により投与を中止した。可逆性の遅発性ジスキネジアが 2 例に報告された。5 例が抗 EPS 薬を服用した。全体的な EPS の程度は非常に軽かった。治験中のすべての評価時点で，ほとんどの被験者の ESRS スコアは 0 であった。ベースライン時の総スコアの平均値は 1.2 であった。ESRS 総スコアの平均値は，投与期間中に低下し，最終評価時は 0.8 であった（P=0.024）。

表 2.7.6.10-3 有害事象の発現割合

有害事象 （n＝データが得られた被験者数）		
有害事象	N=504	
最も高頻度に報告された有害事象：n（%）		
• 傾眠	149	(29.6%)
• 鼻炎	137	(27.2%)
• 頭痛	110	(21.8%)
• 体重増加	87	(17.3%)
• 上気道感染	83	(16.5%)
1 件以上の有害事象を発現した被験者数（%）	462	(91.7%)
死亡例数（%）	0	(0.0)
1 件以上の重篤な有害事象を発現した被験者数（%）	67	(13.3%)
有害事象により投与中止となった被験者数（%）	43	(8.5%)
1 件以上の高度の有害事象を発現した被験者数（%）	74	(14.7%)
1 件以上の EPS 関連有害事象を発現した被験者数（%）	108	(21.4%)

臨床検査項目ではプロラクチンの一過性増加を除き，一般的な臨床検査のパラメータに一貫した変化はなかった。プロラクチンの平均値は，スクリーニング時から 4 週後まで男性では 7.7 ng/mL から 28.2 ng/mL に，女性では 10.4 ng/mL から 35.4 ng/mL に上昇した。4 週後以降，男性では基準範囲付近にまで，女性では基準範囲内に低下した［男性：16.1 ± 0.6 ng/mL（基準範囲上限 13 ng/mL），女性：21.6 ± 2.7 ng/mL（基準範囲上限 23 ng/mL）］。プロラクチンの上昇に関連する可能性がある身体症状が被験者 33 例（6.6%）にみられた。

バイタルサインは全体として，治験期間中にわずかな変化がみられたが，それらは臨床的に意味のあるものではなかった。ECG の結果に臨床的に意味のある変化はなかった。

体重は，ベースラインから最終評価時までに平均で 7.0 ± 0.2 kg 増加し，そのうちの 4.8 kg は成長期の子どもで予測されるものである［全米保健医療統計センター（National center of health statistics，NCHS）］。最終評価時の体格指数（Body mass index，BMI）は平均で 1.8 ± 0.1 kg/m^2 増加し，そのうちの 0.6 kg/m^2 は BMI の自然上昇に起因すると考えられた（NCHS）。BMI は投与開始 3 ヵ月間に最も上昇し，それ以降は変わらなかった。肥満は 4 例（0.8%）で報告された。9 例（1.8%）が体重増加により治験中止に至った。

身体検査では臨床的に意味のある変化はみられなかった。タナーステージでは正常からの逸脱は観察されなかった。認知機能に悪い影響はなかった。改編言語学習テストにおいて，12 週後及び最終評価時の Short and long delay free recall test で思い出した単語数，及び正しく認識した単語の総数がわずかに増加した（P<0.001）。持続処理課題では，低及び高難易度の検査の両方で，ベースラインから治験終了時までに合計正答数が増加し，誤答と見逃しの合計数が減少した（P<0.001）。この変化は臨床的な意味は軽微であるが，認知機能の低下はみとめられず改善を示した。

2.7.6.10.1.3　結論

本治験成績から，境界知能，又は軽度から中等度の精神遅滞を有する 5～14 歳の小児及び青年患者の，行為障害及びその他の DBD に対する治療に本剤が有効であったことが示された。すべ

ての有害事象，EPS，臨床検査項目，バイタルサイン，及び体重を評価した結果，長期投与は安全で忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.11　海外臨床第 III 相試験（RIS-INT-84，参考資料：5.3.5.4.2）

2.7.6.11.1　概要

2.7.6.11.1.1　計画

(1) 治験実施計画書番号

RIS-INT-84

(2) 治験の標題

行為障害及びその他の破壊的行動障害の小児及び青年患者を対象としたリスペリドンの RIS-INT-79 試験からの非盲検継続試験

(3) 治験調整医師

[redacted]

(4) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主目的は，行為障害及びその他の破壊的行動障害（Disruptive behavioral disorders，DBD）の小児及び青年患者を対象に，RIS-INT-79 試験*の二重盲検期を完了，又は二重盲検期中に再発基準に合致し中止した被験者を 1 年間フォローアップする非盲検継続試験で，リスペリドン（以下，本剤）維持療法の長期安全性データを収集することである。副次目的は，Nisonger child behavior rating form（N-CBRF），臨床全般印象度（Clinical global impression，CGI），最も問題となる症状のビジュアルアナログスケール（Visual analogue scale of the most troublesome symptom，VAS-MTS），及び全体的評定尺度（子供版）（Children’s global assessment scale，C-GAS）を用いて評価し，本剤の長期有効性データを収集し検討することである。

＊RIS-INT-79 試験は，行為障害及びその他の DBD の小児及び青年患者を対象とした二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であり，本剤投与による再発予防効果を評価することを主目的としていた。急性治療期及び継続治療期の計 12 週間の本剤投与におけるレスポンダーが 6 カ月の二重盲検期に移行し，投与完了又は再発により投与中止した被験者が，本治験に移行した。

(7) 治験デザイン

本治験は，行為障害又はその他の DBD を有する年齢 5～17 歳の小児及び青年で RIS-INT-79 試験の二重盲検期を完了，又は二重盲検期中に再発基準に合致し中止した被験者を対象とした非盲検，国際共同，多施設共同試験であった。全治験期間は 1 年間であった。

実施国：イスラエル，ポーランド，南アフリカ共和国，スペイン他 3 か国

(8) 被験者数

本非盲検継続試験では統計学的な被験者数は算出していない。本治験に組入れ可能な最大被験者数は RIS-INT-79 試験の二重盲検期でランダム化した被験者数である。

(9) 組入れ基準及び除外基準

組入れ基準：

RIS-INT-79 試験の組入れ時に，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版の行為障害（312.8），反抗挑戦性障害（313.81），又は特定不能の DBD（312.9）の診断基準を満たす被験者。注意欠陥/多動性障害（Attention deficit/hyperactivity disorder，ADHD）は組入れ対象とした。

- RIS-INT-79 試験（最終評価を含む）を完了，又は RIS-INT-79 試験の二重盲検期中に再発基準に合致したため中止し最終評価を完了した被験者
- RIS-INT-79 試験での治験薬の最終投与から本治験の開始までの期間が 7 日以内の被験者
- 治験参加に同意し，可能である場合は同意書に被験者が署名し，さらに被験者の保護者/法的後見人が同意を示し同意説明文書に署名可能な被験者
- 被験者に責任をもつ者（主介護者）は以下が可能であることとした：(1) 治験実施医療機関が確実に被験者のフォローアップをできるよう補助，(2) 評価日ごとに治験実施医療機関まで被験者に同伴，(3) 評価尺度に関する信頼性のある情報を提供，及び(4) 指示に従った治験薬の確実かつ正確な投薬
- 他に重篤で（例：肝臓又は腎機能不全，心臓，血管，肺，胃腸，内分泌，神経，精神，代謝性の著しい障害），急性の不安定及び/又は重大な未治療の内科的疾患（例：感染症，不安定糖尿病，コントロール不良の高血圧）を有さない被験者。

  治験登録前 7 日以内に実施された身体検査，既往歴及び治療歴の調査，心電図（Electrocardiogram，ECG）（すなわち，臨床的に重要な ECG の異常所見がない），血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査の結果に基づき身体的に健康である被験者。
  血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査の結果が中央臨床検査施設の基準範囲を逸脱した場合で，治験担当医師がその逸脱を臨床的に重要でないと判断した場合に限り，組入れ可能とした。その結果は臨床検査報告書及び原資料に記録することとした。

除外基準：

- RIS-INT-79 試験で投与された治験薬に対し過敏症がある又は不耐である被験者

・ 治療でコントロール不良の錐体外路症状（Extrapyramidal symptoms，EPS）のある被験者
・ RIS-INT-79 試験の完了又は中止から 1 週間を超えて経過した被験者
・ RIS-INT-79 試験の第 1 期及び第 2 期中に中止した被験者
・ 妊娠中又は授乳中の被験者
・ 痙攣性疾患の既往のある，又はその疑いのある被験者
・ 向精神薬悪性症候群の既往のある被験者
・ 適切な避妊法を使用せずに性行為を行う妊娠可能な女性被験者。適切な避妊法とは，経口避妊薬，子宮内器具，バリア法（ペッサリー又はコンドームに殺精子剤を併用），Norplant®，又は Depo-Provera®とした。

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

目盛付きピペットを用いて 1 日 1 回朝に投与。治験担当医師の指示により（例：鎮静，突発的な症状がある場合）1 日 1 回の夜投与，又は 1 日 2 回の分割投与を可能とした。RIS-INT-79 試験から盲検性が維持されていたので，本治験では全被験者が下記の体重区分ごとの初回投与量から開始し漸増した。治験担当医師が有効性及び忍容性を勘案し投与量を調整した。以下の範囲内で投与量の増減を可能とした。

・ 体重が 50 kg 以上の被験者

1 日目と 2 日目は 0.5 mg を投与し，3 日目に 1 mg に増量することを可能とした。必要に応じて 5 日目に 0.5 mg を追加することを可能とした。5 日目以降は 0.5～1.5 mg の範囲とした。

・ 体重が 50 kg 未満の被験者

1 日目と 2 日目は 0.25 mg を投与し，3 日目に 0.5 mg に増量することを可能とした。必要に応じて 5 日目に 0.25 mg を追加することを可能とした。5 日目以降は 0.25～0.75 mg の範囲とした。例外として，0.75 mg/日を超える用量が必要な被験者がいた場合，治験担当医師の臨床判断で増量可能とした。ただし増量頻度は 2 日間で 0.25 mg 以下とし，いかなる条件下でも 1 日用量は 1.5 mg/日を超えないこととした。

［リスペリドン：1 mg/mL 経口液剤］
バッチ番号 00H16/027，00H17/648，01C30/276，02BB/143

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与期間

1 年間

(13) 評価基準

1) 薬物動態

該当なし。薬物動態用サンプルは採取されなかった。

2) 有効性

N-CBRF 及び VAS-MTS は治験スタッフの指導下で被験者の介護者が評価し，CGI 及び C-GAS は経験を有する臨床医が評価した。N-CBRF，VAS-MTS 及び CGI の評価は，2，4，8，及び 12 週後並びに 6，9，及び 12 カ月後，又は被験者の最終評価来院時に実施された。C-GAS 評価は，12 カ月後又は被験者の最終評価来院時に実施された。

3) 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体検査，タナーステージ，身長，体重

4) 薬物動態 - 薬力学的関係

該当なし

(14) 統計手法

人口統計学的データ，二重盲検期及び非盲検期のベースラインデータ，及び曝露量に関する情報を記述統計量で示した。大部分の有効性及び安全性評価項目の両ベースラインからの変化量を記述統計量で示した。本治験の結果で注目すべき点は，非盲検期のベースラインからの変化量である。

1) 有効性

すべての有効性解析では，治験薬を少なくとも 1 回投与した全被験者である Intent-to-treat 解析対象集団を用いた。N-CBRF の総スコア及びサブスケール，VAS-MTS，臨床全般印象度（重症度）（CGI-severity，CGI-S），及び C-GAS スコアの両ベースラインからの変化量を記述統計量で示した。これらの結果は，観察されたデータ及び last-observation-carried-forward（LOCF）法に基づくデータを用いた。

2) 安全性

安全性の解析は，治験薬を少なくとも 1 回投与した全被験者を解析対象とした。重篤な有害事象，中止に至った有害事象，EPS 関連有害事象，グルコース関連有害事象，プロラクチンに関連する可能性がある有害事象，体重関連有害事象，及び傾眠を発現した被験者数及び発現割合を示した。バイタルサイン，臨床検査値，及び ECG の両ベースラインからの変化量を記述統計量で示した。体重，身長，及び体格指数（Body mass index，BMI）の両ベースラインからの変化量は z スコア［個々の観測値と各対象集団の平均値の差をその標準偏差（Standard deviation，SD）で除した値］に変換後，記述統計量で示した。

2.7.6.11.1.2　結果

(1) 被験者及び治療情報

RIS-INT-79 試験を完了した被験者又は再発基準に合致し二重盲検期に中止した被験者が本治験に組み入れられた。本治験では，RIS-INT-79 試験の二重盲検期でプラセボが投与された被験者をプラセボ/リスペリドン群（プラセボ/RIS 群），本剤が投与された被験者をリスペリドン/リスペリドン群（RIS/RIS 群）とした。

RIS-INT-79 試験では，232 例の被験者が，RIS-INT-79 試験から本治験移行後にランダム化され，本剤が投与された（プラセボ群 117 例，RIS 群 115 例）。そのうち 169 例（73%）が本治験を完了した。

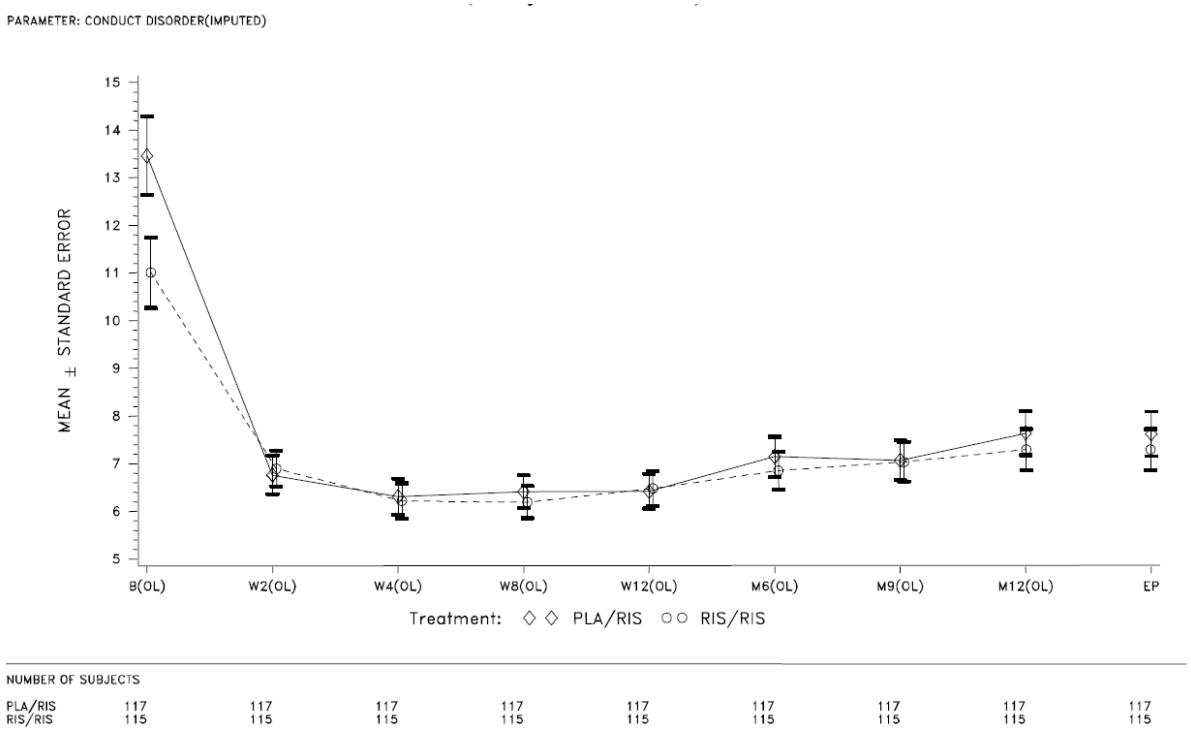
本治験では，被験者のほとんどが白人男性であった。非盲検期のベースライン時の平均年齢は 11.2 歳で，12 歳未満が 55%，12 歳以上が 45%であった。RIS-INT-79 試験の組入れ時の診断で最も多かった診断は反抗挑戦性障害（62%）で，行為障害（35%），特定不能の DBD（3%）がそれに続いた。約 2/3 の被験者が ADHD を伴った。多くの被験者（63%）の知能指数は 84 を超えていた。

女性被験者はプラセボ/RIS 群（10 例 9%）と比較して RIS/RIS 群（21 例 18%）で多かったが，全般的に，プラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群の人口統計学的データは類似していた。

すべての被験者の平均投与日数（SD）は 311.5 日（91.8 日）であった。ほとんどの被験者は 9～15 カ月間投与を受けた。1 日平均投与量の範囲は 0.25～1.50 mg で，中央値は 0.75 mg であった。

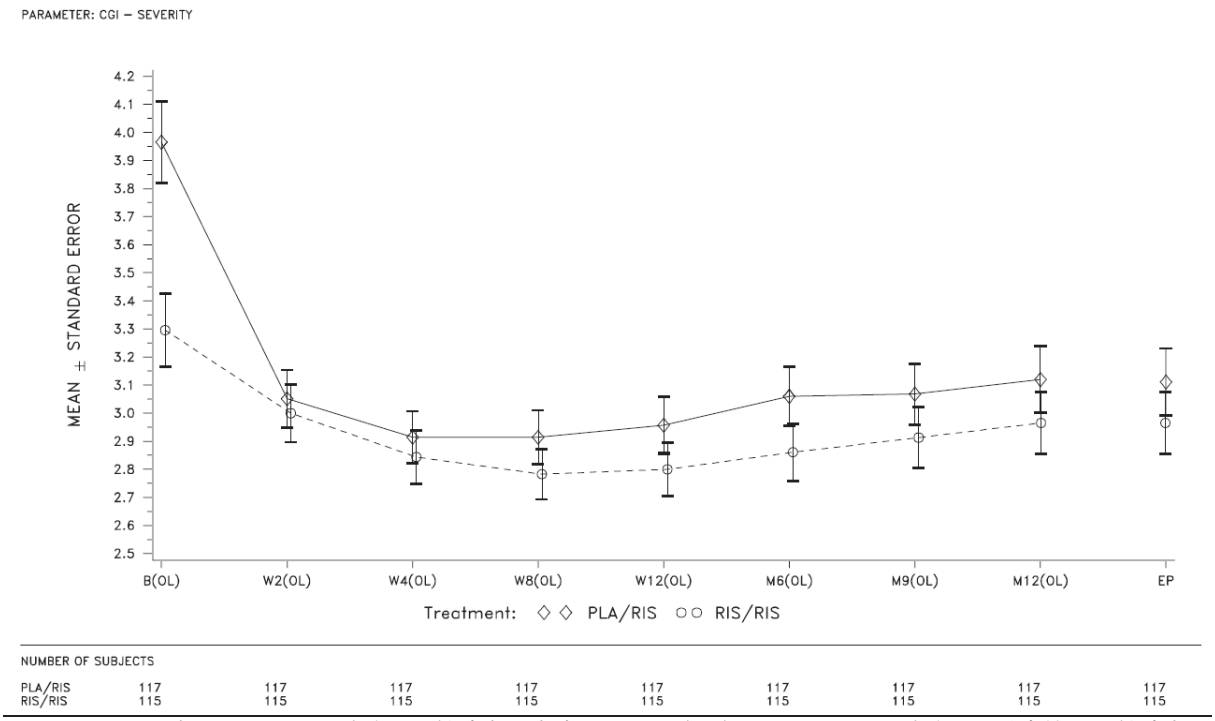
(2) 有効性

N-CBRF の行為障害サブスケールスコア及び CGI-S の結果から，DBD の改善が本剤によって持続し，最長 12 カ月間維持することが示された（図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2）。



OL：非盲検，EP：最終評価時
参照元：治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.11-1 N-CBRF の行為障害サブスケールスコアの経時的推移（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）



スクリーニングは RIS-INT-79 試験の開始時点で実施した。B（DB）は RIS-INT-79 試験の二重盲検期開始時点を指すが，RIS-INT-79 試験の中間地点は示していない。
参照元：治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.11-2 CGI-S の経時的推移（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）

攻撃性及び反抗挑戦性行動の VAS-MTS，及び C-GAS の両スコアからも，本剤投与後の効果は更に改善し維持することが示された。C-GAS によって評価した機能は，投与 12 カ月後に正常レベルに近づいた。

RIS-INT-79 試験終了時の再発は，ベースライン時の平均重症度スコアが高いことや，改善度が全般的に高いことと相関した。

全体的に，非盲検期のベースラインから約 2 週間後の平均スコアは，被験者が RIS-INT-79 試験の二重盲検期にプラセボ，本剤のいずれにランダム化されていたか，又は，再発者，非再発者のいずれかに関係なく，類似していた。これは，被験者は本剤による治療が不応ではないこと，及び再投与によって効果が得られる可能性を示唆した。

(3) 安全性

本剤を体重 50 kg 未満の被験者に 0.25～0.75 mg/日，50 kg 以上の被験者に 0.5～1.5 mg/日の範囲で投与した結果，安全で忍容性は良好であった。治験中に，未知又は予期されない有害事象及び死亡の報告はなかった。最も多かった治験中止理由は，被験者の同意撤回 19 例（8%），効果不十分 15 例（6%），及びコンプライアンス不良 11 例（5%）であった。8 例（3%）が有害事象のために中止した。重篤な有害事象が，非盲検期の本剤投与中に 20 例（8.6%）に発現した。重篤な有害事象の発現頻度は，プラセボ/RIS 群と RIS/RIS 群の間で類似していた。そのうち 10 例（プラセボ/RIS 群 5 例，RIS/RIS 群 5 例）で，状態悪化が重篤な有害事象として報告された。この他には，いずれの群でも， 2 例を超えて報告された重篤な有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は，8 例（3.4%）（プラセボ/RIS 群 5 例，RIS/RIS 群 3 例）に発現した。治験中止に至った有害事象で 2 例を超えて報告されたものはなかった。

自殺企図が有害事象として，プラセボ/RIS 群 2 例（1.7%），RIS/RIS 群 1 例（0.9%）に報告された。自殺企図とコード化された 3 例のうちの 2 例の治験担当医師が記録した事象名は suicidal ideations（自殺念慮）と suicide thoughts（自殺願望）で，実際には自殺企図ではなかった。

治験薬投与中に発現した EPS 関連有害事象の発現頻度は低く（10 例，4.3%），プラセボ/RIS 群（6 例，5.1%）は RIS/RIS 群（4 例，3.5%）より頻度が高かった。遅発性ジスキネジアの有害事象はなかった。

z スコア補正を行ったところ，非盲検期のベースラインから最終評価時までの全被験者の平均変化量は，体重で 0.04，身長で 0.07，BMI で− 0.02 であった。したがって，これらのデータを小児及び青年の正常集団と比較したところ，治験期間をとおして被験者の成長速度は正常であった。二重盲検期にプラセボを投与された被験者では，体重 z スコア（平均値 ± SD）は非盲検期のベースラインから 0.11 ± 0.4 増加し，一方，RIS/RIS 群の被験者では− 0.04 ± 0.3 と減少した。プラセボを投与された被験者は，非盲検期で本剤の投与が開始されたときに体重 z スコアが一時的に増加した。この開始時の増加は最初の 3 カ月間に生じ，その後維持された。

ほとんどの被験者は，非盲検期のベースライン時にタナーステージは 1 であったが，この年齢群で想定されるように，性的成熟は治験期間をとおして上昇傾向であった。タナーステージで評価された発達及び身長の上昇速度は正常であった。

グルコース関連有害事象の報告はなく，米国糖尿病学会のガイドラインに基づく 2 型糖尿病の基準を満たす被験者はなかった。グルコース，インスリン，及び脂質の併合データから，1 年間本剤を投与した被験者でメタボリックシンドロームのリスクは上昇しないことが示された。

本剤投与はプロラクチンの平均値の上昇と関連がみられた。上昇は一過性で，非盲検期の本剤投与 6 カ月後までにピークを示し，その後，性別に関係なく両群とも低下した。全体として，37%の被験者（プラセボ/RIS 群 46%，RIS/RIS 群 25%）のプロラクチン値が非盲検期のベースラインでは基準範囲内であったが，治験中のいずれかの時点で基準範囲からの逸脱が認められた。1 年間の非盲検期の本剤投与中で，232 例中 3 例［1.3%；プラセボ/RIS 群 2 例（1.7%），RIS/RIS 群 1 例（0.9%）］に，治験薬投与中に発現したプロラクチンに関連する可能性がある有害事象が報告された。有害事象発現時にプロラクチンが増加していた被験者はいなかった。プロラクチン増加による中止はなかった。テストステロンに一貫した変化はなかった。本剤投与期間中のその他の臨床検査，ECG，及びバイタルサインの平均変化量は，全般的に顕著なものではなかった。

2.7.6.11.1.3　結論

本治験において，有害事象，内分泌検査を含む臨床検査，バイタルサイン，及び ECG を評価した結果，最長 1 年間の本剤投与は，行為障害及びその他の DBD を有する小児及び青年に対して安全で忍容性が良好であることが示された。未知又は予期されない安全性所見は認められなかった。

更に，行為障害及びその他の DBD を有する平均的知能の小児及び青年で，1 年間の本剤投与によって，幅広い種類の破壊的行動症状に対し効果が持続することが示された。