エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 臨床薬物動態試験 9
2.7.6.1.1 行為障害の小児患者を対象とした薬物動態，薬力学試験（海外）（外国人：CN138-014 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】 9
2.7.6.2 有効性及び安全性試験 37
2.7.6.2.1 自閉性障害の小児患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（日本人：031-[redacted]-002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 37
2.7.6.2.2 自閉性障害の小児患者を対象とした可変用量プラセボ対照二重盲検比較試験（海外）（外国人：CN138-178 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】 91
2.7.6.2.3 自閉性障害の小児患者を対象とした固定用量プラセボ対照二重盲検比較試験（海外）（外国人：CN138-179 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】 132
2.7.6.2.4 自閉性障害の小児患者を対象とした長期維持療法第Ⅳ相プラセボ対照二重盲検比較試験（海外）（外国人：CN138-603 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】 191
2.7.6.2.5 自閉性障害の小児患者を対象とした 031-[redacted]-002 試験からの長期継続投与試験（中間報告書）（日本人：031-[redacted]-003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 251
2.7.6.2.6 自閉性障害の小児患者を対象とした CN138-178 試験及び CN138-179 試験からの長期継続投与試験（海外）（外国人：CN138-180 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】 480

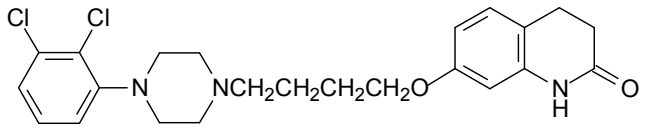
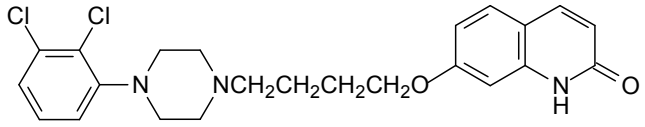
略号一覧

略号	省略していない表現
ABC	Aberrant Behavior Checklist　異常行動チェックリスト
ABC-J	異常行動チェックリスト日本語版
AD/HD	Attention-deficit/Hyperactivity disorder　注意欠如・多動性障害
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised　自閉症診断面接改訂版
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine amninotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAS	Barnes Akathisia Scale　Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
BUN	Blood urea nitrogen　尿素窒素
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI-I	Clinical Global Impression - Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CGSQ	Caregiver Strain Questionnaire
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CPK	Creatine phosphokinase　クレアチンホスホキナーゼ
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
CV	Coefficient of variation　変動係数
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
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 版新訂版
GOT	Glutamic-oxaloacetic transaminase　グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic-pyruvic transaminase　グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
hCG	Human chorionic gonadotropin　ヒト絨毛性ゴナドトロピン
β-hCG	Beta-human chorionic gonadotropin　β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonization　（日米 EU 医薬品規制）調和国際会議
IRB	Institutional review board　治験審査委員会
IVRS	Interactive voice response system　音声自動応答システム
K-SADS-PL	Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version
LDH	Lactic dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program　全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
OC	Observed case　観察された症例

略号	省略していない表現
ODD	Oppositional defiant disorder　反抗挑戦性障害
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PT	Preferred term　基本語
QOL	Quality of life
QTc 間隔	Corrected QT interval　補正 QT 間隔
QTcB 間隔	QT interval as corrected by Bazett's formula　Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF 間隔	QT interval as corrected by Fridericia's formula　Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcN 間隔	QT interval correct by the US Food and Drug Administration Neuropharm Division formula FDA の神経薬理部門により推奨された式で補正した QT 間隔
RAAPP	Rating of Aggression Against People and/or Property
RUPP	Research Units on Pediatric Psychopharmacology
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus 錐体外路症状評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SOC	System organ class　器官別大分類

薬物動態パラメーター一覧表

略号及び用語	測定単位	省略していない表現又は定義
AUC_{24h}	ng·h/mL	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours　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
CL/F	L/h	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration　血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL/F/BW	L/h/kg	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration normalized in body weight　単位体重あたりの血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	ng/mL	Maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
C_{min}	ng/mL	Minimum (trough) drug concentration in the plasma during a dosage interval　最低血漿中濃度
t_{max}	h	Time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	
OPC-14857	

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。

試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

「治験責任又は分担医師」については，「治験責任医師等」と略して記載した。

「試験方法の概略 治験期間」は，治験総括報告書の表題ページの治験開始日及び治験終了日を記載した。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の 進行状況 試験期間
臨床薬物動態試験							
CN138-014 5.3.3.2-01 （米国） （参考資料）	反復投与時の薬物動態，安全性，薬力学的作用	多施設共同 非盲検	行為障害の小児患者（6～17 歳）	A 期：アリピプラゾール錠剤 1，2，5，又は 10 mg/日（体重に基づき決定），1 日 1 回 B 期：アリピプラゾール錠剤 1～15 mg/日，1 日 1 回	A 期:14 日間， B 期：36 ヵ月間	23 例	完了 20[redacted]～ 20[redacted]
有効性及び安全性試験							
031-[redacted]-002 5.3.5.1-01 （日本） （評価資料）	有効性，安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 可変用量 並行群間	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	アリピプラゾール群：アリピプラゾール錠剤 1，3，6，9，12，15 mg/日の順で増量後に固定用量，1 日 1 回 プラセボ群：プラセボ錠剤，1 日 1 回	8 週間	92 例	完了 2012.6.22～ 2015.6.25
CN138-178 5.3.5.1-02 （米国） （参考資料）	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 可変用量 並行群間	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	アリピプラゾール群：アリピプラゾール錠剤 2，5，10，15 mg/日の順で増量（可変用量 2～15 mg/日）後に固定用量，1 日 1 回 プラセボ群：プラセボ錠剤 1 日 1 回	8 週間	97 例	完了 2006.6.15～ 2008.4.28
CN138-179 5.3.5.1-03 （米国） （参考資料）	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 固定用量 並行群間	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	アリピプラゾール 5 mg 群：アリピプラゾール錠剤 2 mg/日から 5 mg/日まで増量後，固定用量，1 日 1 回 アリピプラゾール 10 mg 群：アリピプラゾール錠剤 2 mg/日から 10 mg/日まで増量後，固定用量，1 日 1 回 アリピプラゾール 15 mg 群：アリピプラゾール錠剤 2 mg/日から 15 mg/日まで増量後，固定用量，1 日 1 回 プラセボ群：プラセボ錠剤，1 日 1 回	8 週間	216 例	完了 2006.6.15～ 2008.6.3

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の 進行状況 試験期間
CN138-603 5.3.5.1-04 （米国） （参考資料）	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 可変用量 並行群間	自閉性障害の小児患者 （6～17 歳）	安定期：アリピプラゾール錠剤 2 mg/日から増量，可変用量 2～15 mg/日，1 日 1 回 二重盲検期： アリピプラゾール群：安定期終了時のアリピプラゾール錠剤の用量で開始，2～15 mg/日，1 日 1 回 プラセボ群：プラセボ錠剤，1 日 1 回	安定期：13～26 週間 二重盲検期：16 週間	安定期：155 例 二重盲検期：82 例	完了 2011.3.7～ 2012.6.20
031-[redacted]-003 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	安全性，有効性	多施設共同 非盲検 可変用量	自閉性障害の小児患者 （6～17 歳）	アリピプラゾール錠剤 1 mg/日から増量，1～15 mg/日，1 日 1 回	自閉性障害に対するアリピプラゾールの医薬品製造販売承認事項一部変更承認時まで	85 例	20[redacted] 時点で進行中 2012.8.29～
CN138-180 5.3.5.2-02 （米国） （参考資料）	有効性，安全性，忍容性	多施設共同 非盲検 可変用量	自閉性障害の小児患者 （6～17 歳）	アリピプラゾール錠剤 2 mg/日から増量，可変用量 2～15 mg/日，1 日 1 回	52 週間	330 例	完了 2006.9.20～ 2009.6.5

国内で実施した試験及び海外で実施した試験の有害事象について

国内及び海外で実施した試験の有害事象の程度，治験薬との関連性の基準を以下に示した。また，有害事象は治験薬投与開始後に発現した有害事象について記載した。

(1) 程度

(a) 国内で実施した試験

国内で実施した試験では，「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定された。

(b) 海外で実施した試験

海外で実施した試験では，「軽度（Mild）」，「中等度（Moderate）」，「高度（Severe）」，「極めて高度（Very Severe）」の 4 段階で判定された。

(2) 治験薬との関連性

(a) 国内で実施した試験

国内で実施した試験では，「関連性は否定できる」，「関連性は否定できない」の 2 分類で判定された。「関連性は否定できない」と判定された有害事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）とした。

(b) 海外で実施した試験

長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）を除く，海外で実施した試験では，治験薬との関連性は「Certain（関連性は明らかにあり）」，「Probable（関連性は多分あり）」，「Possible（関連性はあるかもしれない）」，「Unlikely/Not likely（関連性は否定できる）」，「Unrelated/Not related（関連性はない）」の 5 分類とした。「Certain（関連性は明らかにあり）」，「Probable（関連性は多分あり）」，「Possible（関連性はあるかもしれない）」と判定された有害事象を副作用とした。

長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）では，「Related（関連性はあり）」「Not related（関連性はない）」の 2 分類とした。「Related（関連性はあり）」と判定された有害事象を副作用とした。

2.7.6.1　臨床薬物動態試験

2.7.6.1.1　行為障害の小児患者を対象とした薬物動態，薬力学試験（海外）（外国人：CN138-014 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	**主要目的**： 行為障害の小児患者を対象にアリピプラゾールを反復投与したときの薬物動態を評価する。 **副次目的**： 行為障害の小児患者を対象にアリピプラゾールの安全性及び薬力学的作用を評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検試験
対象疾患	行為障害の小児患者（6～17 歳）
選択基準	1) 6～17 歳（小児：6～12 歳，青少年：13～17 歳）の男女 2) DSM-Ⅳで定義された AD/HD（299.8）及び ODD（313.81）の合併の有無に関わらず，行為障害（312.8）と診断された患者 3) RAAPP のスコアが 2 又は 3 の患者 4) 登録前 14 日以内に実施された合併症，既往歴，臨床検査，心電図検査又は身体的徴候及び症状で，正常範囲からの臨床的に問題となる逸脱がなく，身体的に健康であると判断された患者 5) 小児（6～12 歳）は登録前 6 ヵ月以内の，青少年（13～17 歳）は登録前 12 ヵ月以内の，ウェクスラー児童用知能検査（第 3 版）で知能指数が 70 以上の患者 6) 法的保護者及び患者本人から文書による同意を取得できる患者。スクリーニング検査前に同意を取得する 7) 治験実施計画書で求められる文書を適切に完成させることができる介護者又は法的保護者がいる患者
除外基準	1) 6 ヵ月以内に，DSM-Ⅳの薬物及びアルコール乱用診断基準で定義された薬物又はアルコール乱用がある，又は尿中乱用薬物検査が陽性の患者 2) AD/HD 及び ODD を除く，他の重要な精神疾患がある患者 3) 治験実施計画書で規定された薬剤以外の抗精神病薬を使用する患者 4) メディカルモニター又は治験実施責任者に承諾されていない処方薬を使用する患者 5) C 型肝炎ウイルス抗体検査で陽性であった患者

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>6) 妊婦又は授乳中の女性（13～17 歳）
7) 登録前 1 ヵ月以内に他の治験に参加した，又はベースライン前の 6 ヵ月以内に向精神薬を含む治験に参加した患者
8) 登録前 30 日以内に血液又は血漿の献血，又は治験（スクリーニングを除く）での採血を受けた患者
9) 登録前 1 ヵ月以内に大手術を受けた患者
10) 登録前 1 ヵ月以内に輸血を受けた患者
11) 経口剤に対して不耐性である患者
12) 身体的徴候及び症状，心電図検査，臨床検査で臓器機能不全の徴候がある又は正常範囲からの臨床的に問題となる逸脱が認められた患者
13) アルコール含有飲料を常用摂取している患者
14) 錠剤を嚥下できない患者
15) 問診から自殺又は殺人の重大な危険因子が認められる患者
16) 治験責任医師等に判断された確実な医学的理由がある患者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤,
ロット番号</td><td>被験薬
アリピプラゾール錠剤 1 mg：[redacted]
アリピプラゾール錠剤 5 mg：[redacted]
アリピプラゾール錠剤 10 mg：[redacted]
アリピプラゾール錠剤 15 mg：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>本治験は，安全性，薬物動態，薬力学的作用を評価する A 期（スクリーニングから Day 15 まで），及び A 期に続き，安全性，薬力学的作用を評価する B 期（1～36 ヵ月）で構成された。
アリピプラゾールを食事に関係なく 1 日 1 回室温水 8 オンスで投与することとした。有害事象により投与時刻を変更する必要がある場合を除き，同じ時刻に投与することとした。
A 期では，以下の表のとおり，開始用量を体重に基づいて決定した。

<table>
<tr><th>体重</th><th>開始用量(mg/日)</th></tr>
<tr><td>25 kg以下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>25 kg超え50 kg以下</td><td>2</td></tr>
<tr><td>50 kg超え70 kg以下</td><td>5</td></tr>
<tr><td>70 kg超え</td><td>10</td></tr>
</table>
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 5.5.1 より作成＞

5 例の被験者は，治験実施計画書改訂前の条件（開始用量は被験者の体重が 25 kg 以下の場合は 2 mg/日, 25 kg を超え 50 kg 以下の場合は 5 mg/日，50 kg を超え 70 kg 以下の場合は 10 mg/日，70 kg を超える場合は 15 mg/日とする）に従って投与した。</td></tr>
</table>

項目	内容
	体重が 25 kg を超える被験者で，アリピプラゾールの開始用量に忍容性が認められなかった場合は，治験責任医師等の判断で減量できることとした。 B 期では，治験責任医師等の判断で減量又は増量できることとした。以下の条件に従って用量を調節することとした。 • 用量を 5～15 mg/日で調整する場合は，5 mg/日ずつ増量する。用量を 1～5 mg/日で調整する場合は，1 mg/日ずつ増量する。 • B 期では，2 週間ごとに用量を調整できる。治験依頼者の承認なしでは，より頻繁な用量の調整はできない。 • 最高用量は 15 mg/日とする。 • 用量を調整する場合は，来院する。
投与期間	A 期：14 日間，B 期：36 ヵ月間
主な併用薬及び併用療法の規定	治験期間中に以下の薬剤の使用を禁止した。 • 神経遮断薬 • 気分安定薬 • 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 • クロニジン • ロイコトリエン拮抗薬 • ペモリン A 期では，刺激薬及び buspirone を含むその他の向精神薬，抗ヒスタミン薬，抗生物質，制酸薬の使用も禁止した。メチルフェニデート及びその他の刺激薬は，治験薬投与開始 1 週間前，及びベースラインでの神経精神学的検査の 24 時間前までに中止することとした。その他の向精神薬は，治験薬投与開始 30 日前までに中止することとした。 B 期では，ペモリン以外の刺激薬及び buspirone の使用を制限し，2～36 ヵ月の間で使用可能とした。 AD/HD の行動及び認知の治療は，規定された CGI-S，CGI-I，RAAPP 及び神経精神学的検査前 7 日までに開始することとし，CGI-S，CGI-I，RAAPP，神経精神学的検査前の 24 時間は実施しないこととした。
目標被験者数	24 例［小児（6～12 歳）：12 例，青少年（13～17 歳）：12 例］
目標被験者数の設定根拠	各被験者集団で 12 例とすると，経口クリアランスの推定値が真値の ±0.62 L/h 以内になる確率は 95%であった。この計算は，過去の試験結果から得られた成人のアリピプラゾール経口クリアランスの推定標準偏差の値 0.98 を用いて行われた。

項目	内容
評価項目	**薬物動態** A 期のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ Day 1：C_{max}，t_{max}，AUC_{24h} Day 14：C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，CL/F，CL/F/BW A 期の主要代謝物 OPC-14857 の薬物動態パラメータ Day 1 及び Day 14：C_{max}，t_{max}，AUC_{24h} **薬力学的作用** RAAPP，CGI-S，CGI-I，神経精神学的検査 **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，身体的徴候及び症状，錐体外路症状評価尺度（SAS，AIMS，BAS）
解析方法	アリピプラゾール，主要代謝物 OPC-14857 及びその他の代謝物の薬物動態パラメータについて時期，用量ごとに小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）それぞれの記述統計量を算出した。
治験依頼者	[redacted]
治験実施医療機関	米国 3 施設
治験期間	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

2.7.6.1.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1　　治験スケジュール

A 期

	スクリーニング期									
	Day –14～–1	Day 1	Day 2	Day 3～6	Day 7	Day 8, 9	Day 10	Day 11～13	Day 14	Day 15
同意取得	X									
合併症, 既往歴	X									
K-SADS-PL	X									
問診	X									
知能指数検査	X									
身体的徴候及び症状	X	X								X
バイタルサイン	X	X	X		X				X	X
12誘導心電図	X	X			X				X	X
臨床検査	X	X								X
血清妊娠検査	X									X
尿妊娠検査		X			X				X	
乱用薬物検査	X	X								
入院		X							X	
退院			X							X
来院	X				X		X			
錐体外路症状評価	X	X			X				X	
RAAPP	X	X[a]			X[a]				X[a]	
CGI-S, CGI-I	X	X[a]			X[a]				X[a]	
神経精神学的検査トレーニング	X									
神経精神学的検査	X	X			X				X	
治験薬投与		X	X	X	X	X	X	X	X	X[b]
薬物動態解析用検体の採取		X	X						X	X
C_{min}用検体の採取					X[a]		X[a]			
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与日誌				X		X		X		
A期終了										X

[a]：投与前に実施。

[b]：B 期に参加した被験者のみ。

表 2.7.6.1.1-1　　治験スケジュール（続き）

B 期

	1, 2ヵ月	3ヵ月	4, 5ヵ月	6ヵ月	9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33ヵ月	36ヵ月
治験薬投与	X	X	X	X	X	X
CGI-S, CGI-I	X	X	X	X	X	X
RAAPP	X	X	X	X	X	X
錐体外路症状評価	X	X	X	X	X[a]	X
神経精神学的検査		X		X		
心電図	X	X	X	X	X	X
BMI	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X
臨床検査	X	X	X	X	X	X
血清 β-hCG[b]	X	X	X	X	X	X
尿中薬物検査	X	X	X	X	X	X
身体的徴候及び症状						X
治験終了						X

[a]：錐体外路症状が認められる徴候がある場合のみ。

[b]：妊娠する可能性のある女性のみ。

治験実施計画書の変更（2 回）により B 期の期間を 6 ヵ月から 18 ヵ月に延長し，更に 36 ヵ月に延長した。

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 5.8.1A，Protocol Amendment 3 Table 1.1B より作成＞

2.7.6.1.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

23 例の被験者が本治験に登録され，治験薬を投与された。すべての被験者が A 期を完了し，B 期に移行した。そのうち，5 例が治験を完了し，18 例が治験を中止した。治験を完了した 5 例のうち，2 例が B 期 6 ヵ月を完了（治験実施計画書変更により B 期の期間を延長する前に完了）し，3 例が B 期 36 ヵ月を完了した。中止例のうち，10 例は治験実施期間 1 年未満で治験を中止し，6 例は 1～2 年で治験を中止し，2 例は 2 年を超えて治験を中止した（資料番号 5.3.3.2-01 : Appendix 8.1A 参照）。最も多かった中止理由は，「追跡不可能」であった。中止理由の「その他」は，効果不十分による中止であった。

表 2.7.6.1.1-2　　被験者の内訳及び中止理由

被験者の内訳	小児 （6～12歳）	青少年 （13～17歳）
登録例	12	11
中止例	10	8
追跡不可能	6	1
服薬不遵守	2	4
被験者の中止の申し出	1	2
その他	1	1
完了例	2	3

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 8.1B より作成＞

(2)　解析したデータセット

治験薬を投与された 23 例を安全性解析対象，利用できる採血データのある 23 例を薬物動態解析対象とした。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.1-3 に示した。

小児（6～12 歳）の平均年齢は 8 歳（範囲 6～12 歳）で，青少年（13～17 歳）の平均年齢は 14 歳（範囲 13～16 歳）であった。性別は，小児（6～12 歳）では男性 8 例，女性 4 例，青少年（13～17 歳）では男性 9 例，女性 2 例であった。

表 2.7.6.1.1-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

特性	小児 （6～12歳） (12例)	青少年 （13～17歳） (11例)
年齢（歳）		
平均値	8	14
SD	2	1
範囲	6 - 12	13 - 16
性別，例数		
男性	8	9
女性	4	2
人種，例数		
白人	5	8
黒人	7	2
その他	0	1
体重（kg）		
平均値	36.3	73.0
SD	14.5	28.5
範囲	21.5 - 60.5	41.8 - 132.8
身長(cm)		
平均値	131.4	163.7
SD	11.3	8.5
範囲	119.6 - 158.5	149.2 - 177.6
BMI		
平均値	20.5	27.0
SD	6.1	9.9
範囲	13.9 - 34.8	18.0 - 50.0

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 8.3 より作成＞

(4)　薬物動態

(a)　アリピプラゾール

小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 の血漿中アリピプラゾール濃度推移を図 2.7.6.1.1-1 に，A 期の Day 1 及び Day 14 のアリピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-4 に示した。

Day 14 のアリピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値は，Day 1 と比較して 2.4～6.4 倍であった。これらの累積の程度は，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。

Day 14 のアリピプラゾールの CL/F/BW の平均値は，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の各投与群で類似していた。また，ほとんどの被験者で Day 14 の投与前及び投与後 24 時間の血漿中アリピプラゾール濃度は同程度であり，アリピプラゾールの投与開始後 14 日間以内に定常状態に達していることが示唆された。

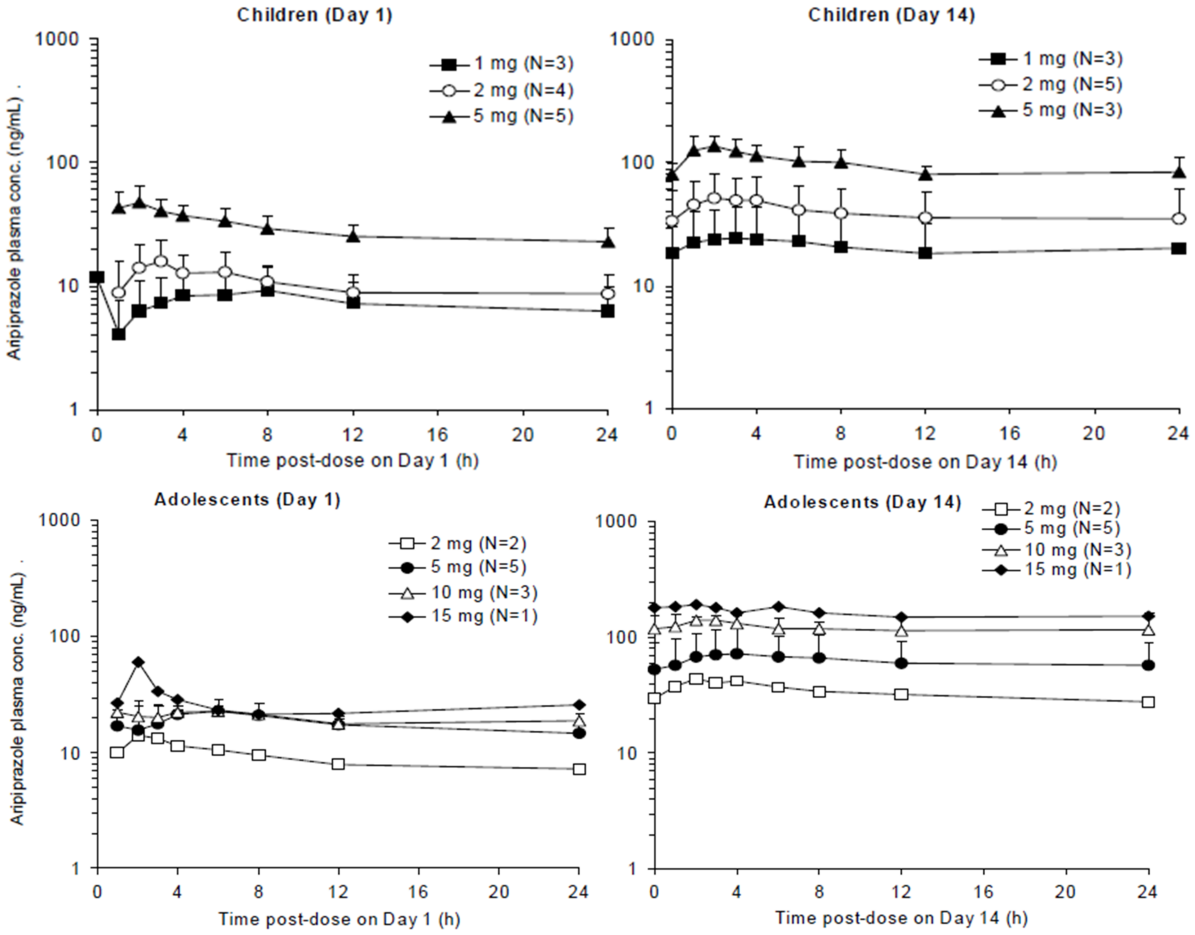


図 2.7.6.1.1-1　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 の血漿中アリピプラゾール濃度推移

上図：小児（6～12 歳），下図：青少年（13～17 歳）
定量下限未満（< 0.5 ng/mL）は，平均値及び標準偏差の算出では，欠測値として扱った。
例数 ≤2 の場合は，平均値のみを表記した。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.2.1.A，Figure 11.2.1.B より作成＞

表 2.7.6.1.1-4　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ

年齢区分	用量 (mg)	時期	例数	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	t_{max} (h) 中央値 (最小値，最大値)	AUC_{24h} (ng·h/mL) 幾何平均値 (CV%)	CL/F (L/h) 平均値 (SD)	CL/F/BW (L/h/kg) 平均値 (SD)
小児（6～12歳）	1	Day 1	3	8.88 (53.69)	4.00 (3.00, 8.00)	150.87 (51.91)	-	-
		Day 14	3	21.82 (72.71)	4.00 (0.00, 6.00)	470.53[a] (-)[b]	2.59[a] (-)[b]	0.11[a] (-)[b]
	2	Day 1	4	16.51 (40.07)	3.00 (2.00, 8.00)	226.32 (37.15)	-	-
		Day 14	5	48.78 (53.34)	2.00 (1.00, 4.00)	827.38 (62.38)	2.66 (1.07)	0.07 (0.04)
	5	Day 1	5	50.00 (24.88)	1.00 (1.00, 4.00)	668.59 (20.65)	-	-
		Day 14	3	137.56 (21.55)	2.00 (1.00, 3.00)	2216.75 (22.88)	2.31 (0.61)	0.05 (0.02)
青少年（13～17歳）	2	Day 1	2	14.33 (-)[b]	2.50 (2.00, 3.00)	211.06 (-)[b]	-	-
		Day 14	2	43.75 (-)[b]	2.00 (2.00, 2.00)	801.08 (-)[b]	2.50 (-)[b]	0.05 (-)[b]
	5	Day 1	5	23.66 13.30	3.00 (2.00, 8.00)	410.80 (2.89)	-	-
		Day 14	5	73.06 (53.38)	4.00 (2.00, 6.00)	1340.14 (57.26)	4.09 (1.77)	0.07 (0.03)
	10	Day 1	3	37.67 (48.11)	2.00 (2.00, 6.00)	553.27 (29.80)	-	-
		Day 14	3	135.97 (22.59)	3.00 (2.00, 24.00)	2387.35 (37.23)	4.36 (1.43)	0.05 (0.02)
	15	Day 1	1	59.92 (NA)	2.00 (2.00, 2.00)	601.67 (NA)	-	-
		Day 14	1	194.22 (NA)	2.00 (2.00, 2.00)	3879.06 (NA)	3.87 (NA)	0.03 (NA)

NA = not applicable
[a]：例数 ＝2
[b]：標準偏差及び CV%を算出したが，例数 ＝2 のため表記せず。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2.1A，Table S.11.2.1C より作成＞

(b)　主要代謝物 OPC-14857

小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 の血漿中 OPC-14857 濃度推移を図 2.7.6.1.1-2 に，A 期の Day 1 及び Day 14 の OPC-14857 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-5 に示した。

アリピプラゾールを経口投与したときのすべての代謝物のプロファイルは，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。

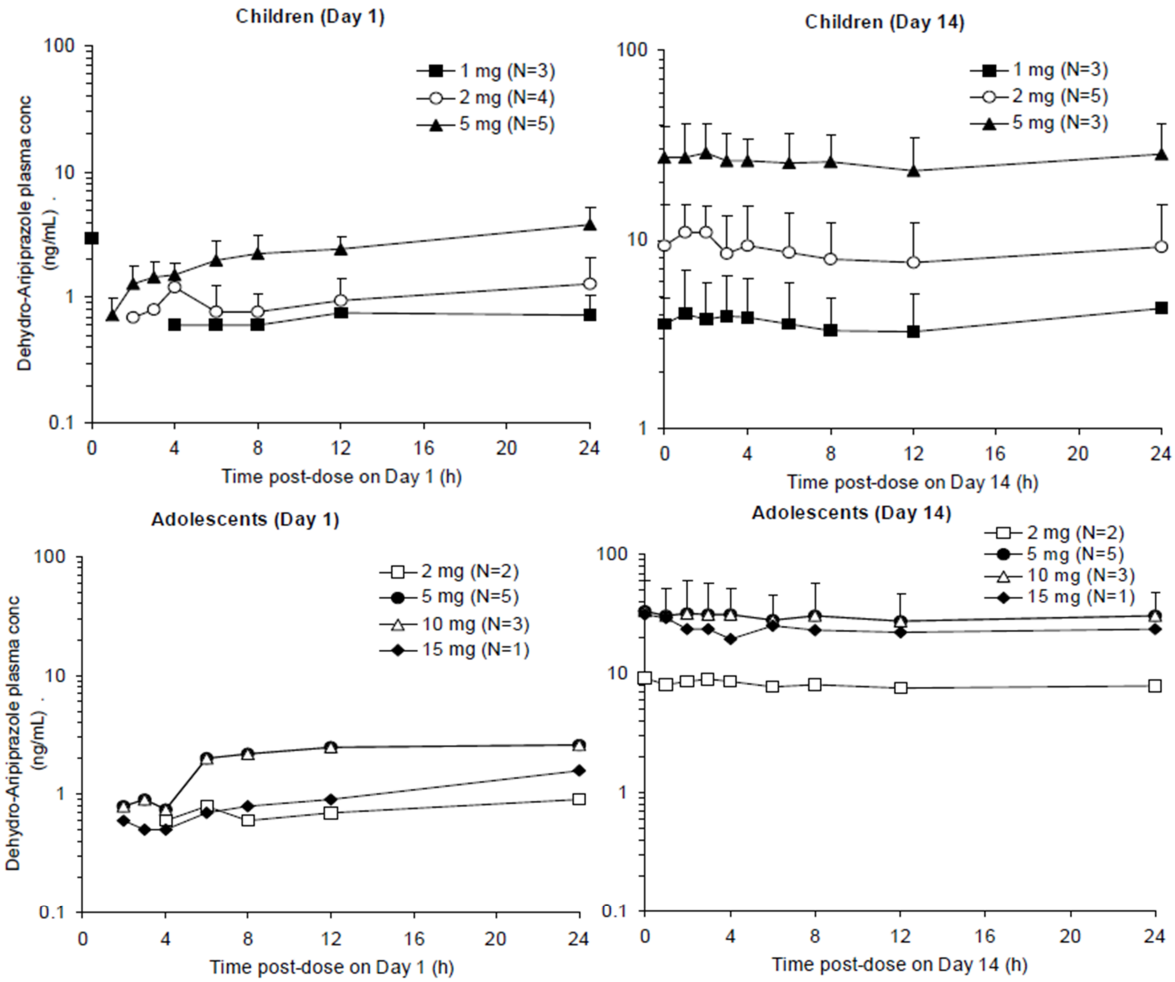


図 2.7.6.1.1-2　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 の血漿中 OPC-14857 濃度推移

上図：小児（6～12 歳），下図：青少年（13～17 歳）
定量下限未満（< 0.5 ng/mL）は，平均値及び標準偏差の算出では，欠測値として扱った。
例数 ≤2 の場合は，平均値のみを表記した。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.2.2.A，Figure 11.2.2.B より作成＞

表 2.7.6.1.1-5　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の A 期の Day 1 及び Day 14 の主要代謝物 OPC-14857 の薬物動態パラメータ

年齢区分	用量 (mg)	時期	例数	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	t_{max} (h) 中央値 (最小値，最大値)	AUC_{24h} (ng·h/mL) 幾何平均値 (CV%)
小児（6～12歳）	1	Day 1	2	0.96 (-)[d]	18.00 (12.00, 24.00)	NA
		Day 14	3	4.06 (55.82)	1.00 (0.00, 6.00)	60.55 (76.25)
	2	Day 1	4	1.17 (56.54)	18.00 (6.00, 24.00)	18.64 (53.25)
		Day 14	5	11.92 (27.87)	6.00 (0.00, 24.00)	244.37 (28.37)
	5	Day 1	5	3.61 (36.95)	24.00 (24.00, 24.00)	56.13 (32.07)
		Day 14	3	28.05 (39.85)	2.00 (2.00, 4.00)	578.00 (44.37)
青少年（13～17歳）	2	Day 1	2	0.89 (-)[d]	24.00 (24.00, 24.00)	14.22[a] (NA)
		Day 14	2	9.37 (-)[d]	3.50 (3.00, 4.00)	188.56 (-)[d]
	5	Day 1	5	2.19 (62.61)	24.00 (8.00, 24.00)	41.47[b] (54.46)
		Day 14	5	22.21 (25.24)	4.00 (0.00, 24.00)	422.27 (34.17)
	10	Day 1	3	2.50 (71.26)	24.00 (4.00, 24.00)	74.12[c] (-)[d]
		Day 14	3	35.07 (56.46)	2.00 (1.00, 24.00)	710.91 (55.49)
	15	Day 1	1	1.56 (NA)	24.00 (24.00, 24.00)	22.55 (NA)
		Day 14	1	31.62 (NA)	0.00 (0.00, 0.00)	562.78 (NA)

NA = not applicable
[a]：例数 ＝1
[b]：例数 ＝3
[c]：例数 ＝2
[d]：CV%を算出したが，例数 ＝2 のため表記せず。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2.2A，Table S.11.2.2C より作成＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.1.1-6 に示した。

投与期間が 30 日を超えた被験者は，小児（6～12 歳）で 91.7%（11/12 例），青少年（13～17 歳）で 100%（11/11 例）であった。

表 2.7.6.1.1-6　　治験薬の曝露状況

	投与期間					平均投与期間 (日)	平均累積投与量	累積投与量の範囲
	＜7日 例数(%)	7～14日 例数(%)	15～30日 例数(%)	＞30日 例数(%)	計 例数			
小児（6～12歳）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	11 (91.7)	12	393	1879	26 - 6547
青少年（13～17歳）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (100)	11	382	4089	440 - 14313

投与量（mg）

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 9.1B より作成＞

(b)　有害事象

発現した有害事象（A 期）を表 2.7.6.1.1-7 に，発現した有害事象（B 期）を表 2.7.6.1.1-8 に，重症度別有害事象（A 期）を表 2.7.6.1.1-10 に，重症度別有害事象（B 期）を表 2.7.6.1.1-11 に示した。

有害事象は，A 期，B 期で各 73.9%（17/23 例）に発現した。

最も発現割合が高かった有害事象は，A 期では傾眠［43.5%（10/23 例）］，B 期では頭痛［26.1%（6/23 例）］であった。

発現した有害事象の重症度は，高度の嘔吐（各期で 1 例）を除き，軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.1.1-7　　有害事象（A 期）

器官別大分類 基本語	計 (23例) 例数(%)
有害事象	17 (73.9)
胃腸障害	10 (43.5)
嘔吐	8 (34.8)
腹痛	1 (4.3)
上腹部痛	4 (17.4)
下痢	2 (8.7)
悪心	1 (4.3)
胃不快感	1 (4.3)
全身障害および投与局所様態	3 (13.0)
発熱	1 (4.3)
疲労	1 (4.3)
注射部位疼痛	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	2 (8.7)
インフルエンザ	1 (4.3)
咽頭炎	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)
引っかき傷	1 (4.3)
代謝および栄養障害	3 (13.0)
食欲減退	2 (8.7)
血液量減少症	1 (4.3)
神経系障害	12 (52.2)
傾眠	10 (43.5)
歯車様固縮	1 (4.3)
浮動性めまい	3 (13.0)
頭痛	1 (4.3)
振戦	1 (4.3)
運動低下	1 (4.3)
精神障害	1 (4.3)
初期不眠症	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.0)
鼻出血	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)

MedDRA version 8.1

＜資料番号 5.3.3.2-01： Table S.12.1A.1，Table 12.1.1A より作成＞

表 2.7.6.1.1-8　　有害事象（B 期）

器官別大分類 基本語	計 (23例) 例数(%)
有害事象	17 (73.9)
心臓障害	1 (4.3)
頻脈	1 (4.3)
胃腸障害	7 (30.4)
悪心	2 (8.7)
嘔吐	3 (13.0)
上腹部痛	4 (17.4)
腹部不快感	1 (4.3)
下痢	2 (8.7)
埋伏歯	1 (4.3)
歯痛	1 (4.3)
全身障害および投与局所様態	3 (13.0)
易刺激性	2 (8.7)
疲労	1 (4.3)
免疫系障害	1 (4.3)
複合アレルギー	1 (4.3)
季節性アレルギー	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	8 (34.8)
毛包炎	1 (4.3)
インフルエンザ	3 (13.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.3)
猩紅熱	1 (4.3)
真菌性尿路感染	1 (4.3)
ウイルス性咽頭炎	1 (4.3)
鼻咽頭炎	2 (8.7)
副鼻腔炎	1 (4.3)
白癬感染	1 (4.3)
上気道感染	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (26.1)
皮膚裂傷	2 (8.7)
節足動物咬傷	1 (4.3)
口腔内損傷	1 (4.3)
手骨折	1 (4.3)
関節損傷	1 (4.3)
関節捻挫	1 (4.3)
臨床検査	4 (17.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.3)
肝酵素上昇	1 (4.3)
体重増加	2 (8.7)
代謝および栄養障害	6 (26.1)
食欲亢進	5 (21.7)
食欲減退	3 (13.0)

表 2.7.6.1.1-8　　有害事象（B 期）（続き）

器官別大分類 基本語	計 (23例) 例数(%)
神経系障害	10 (43.5)
傾眠	5 (21.7)
頭痛	6 (26.1)
過眠症	1 (4.3)
振戦	1 (4.3)
注意力障害	1 (4.3)
浮動性めまい	1 (4.3)
本態性振戦	1 (4.3)
精神障害	3 (13.0)
不眠症	1 (4.3)
社会逃避行動	1 (4.3)
攻撃性	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	2 (8.7)
月経困難症	2 (8.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (26.1)
咳嗽	4 (17.4)
鼻出血	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	1 (4.3)
気道うっ血	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (8.7)
湿疹	1 (4.3)
発疹	2 (8.7)
皮膚剥脱	1 (4.3)

MedDRA version 8.1
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table S.12.1A.2，Table 12.1.1B より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治験薬との関連性別有害事象（A 期）を表 2.7.6.1.1-12 に，治験薬との関連性別有害事象（B 期）を表 2.7.6.1.1-13 に示した。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(f)　臨床検査

臨床的に問題となる臨床検査値の変動を表 2.7.6.1.1-9 に示した。

臨床的に問題となる臨床検査値の変動を示した被験者は，8 例であった。臨床的に問題となる臨床検査値の変動を示した被験者が 2 例以上であった項目は，ヘモグロビン減少（3 例），ALT 増加（2 例），尿糖増加（2 例）であった。

表 2.7.6.1.1-9　　臨床的に問題となる臨床検査値の変動

	計		
臨床検査項目	例数	低値 (%)	高値(%)
血液学的検査 I			
ヘモグロビン	23	3 (13.0)	NE
ヘマトクリット	23	0	NE
血小板数	23	0	0
血液学的検査 II			
白血球数	23	0	0
好中球(相対)	23	0	NE
好酸球(相対)	23	NE	1 (4.3)
肝腎機能			
ALP	23	NE	1 (4.3)
AST(GOT)	23	NE	1 (4.3)
ALT(GPT)	23	NE	2 (8.7)
総ビリルビン	23	NE	0
BUN	23	NE	0
クレアチニン	23	NE	0
他の生化学的検査			
尿酸	23	NE	1 (4.3)
LDH	23	NE	0
尿検査			
尿タンパク	23	NE	0
尿糖	23	NE	2 (8.7)

NE = not evaluated

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.6.1C より作成＞

(g)　バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数）

バイタルサインの異常値を示した被験者は，73.9%（17/23 例）であった（資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.8.1H 参照）。バイタルサインで臨床的に問題となる異常値は認められなかった。バイタルサインにアリピプラゾールが臨床的に問題となる影響を与える徴候は認められなかった。

(h)　心電図検査

心電図の異常を示した被験者は，60.9%（14/23 例）であった（資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.8.2A 参照）。心電図で臨床的に問題となる異常は認められなかった。心電図にアリピプラゾールが臨床的に問題となる影響を与える徴候は認められなかった。

(i)　錐体外路症状評価尺度（AIMS）

合計スコアが 1 以上であった被験者は 2 例であった。1 例はすべての評価で合計スコアが 1 であり，もう 1 例は最終評価時（合計スコア 0）を除き，すべての評価で合計スコアが 1 であった（資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.5 参照）。

(6)　結論

- Day 14 のアリピプラゾールの累積の程度は，Day 1 と比較して 2.4～6.4 倍であり，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。
- 小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で，アリピプラゾールの投与開始後 14 日間以内に定常状態に達していることが示唆された。
- 体重補正した経口クリアランスは，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。
- アリピプラゾールを経口投与したときのすべての代謝物のプロファイルは，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。
- 行為障害の小児患者にアリピプラゾールを反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.1.1.4　付録

表 2.7.6.1.1-10　　重症度別有害事象（A 期）

	計 (23例)					
器官別大分類 基本語	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	高度 例数(%)	極めて高度 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
有害事象	14 (60.9)	6 (26.1)	1 (4.3)	0	0	17 (73.9)
胃腸障害	5 (21.7)	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	10 (43.5)
嘔吐	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	8 (34.8)
上腹部痛	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	0	4 (17.4)
下痢	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
腹痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
悪心	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
胃不快感	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
全身障害および投与局所様態	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
疲労	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
注射部位疼痛	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
発熱	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
インフルエンザ	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
咽頭炎	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
引っかき傷	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
代謝および栄養障害	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	3 (13.0)
食欲減退	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
血液量減少症	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
神経系障害	10 (43.5)	3 (13.0)	0	0	0	12 (52.2)
傾眠	8 (34.8)	2 (8.7)	0	0	0	10 (43.5)
浮動性めまい	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	3 (13.0)
歯車様固縮	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
頭痛	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
運動低下	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
振戦	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.1.1-10　　重症度別有害事象（A 期）（続き）

	計 (23例)					
器官別大分類 基本語	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	高度 例数(%)	極めて高度 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
精神障害	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
初期不眠症	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
咽喉頭疼痛	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
鼻出血	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
発疹	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

MedDRA version 8.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.1D.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-11　重症度別有害事象（B 期）

	計 (23例)					
器官別大分類 基本語	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	高度 例数(%)	極めて高度 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
有害事象	17 (73.9)	10 (43.5)	1 (4.3)	0	0	17 (73.9)
心臓障害	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
頻脈	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
胃腸障害	7 (30.4)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	7 (30.4)
上腹部痛	4 (17.4)	0	0	0	0	4 (17.4)
下痢	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
悪心	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
腹部不快感	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
嘔吐	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	3 (13.0)
埋伏歯	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
歯痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
全身障害および投与局所様態	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	3 (13.0)
疲労	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
易刺激性	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
免疫系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
複合アレルギー	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
季節性アレルギー	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	6 (26.1)	4 (17.4)	0	0	0	8 (34.8)
インフルエンザ	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
鼻咽頭炎	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
毛包炎	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
副鼻腔炎	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
真菌性尿路感染	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
猩紅熱	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
白癬感染	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
上気道感染	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.1.1-11　重症度別有害事象（B 期）（続き）

	計 (23例)					
器官別大分類 基本語	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	高度 例数(%)	極めて高度 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (13.0)	4 (17.4)	0	0	0	6 (26.1)
節足動物咬傷	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
関節損傷	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
口腔内損傷	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
手骨折	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
関節捻挫	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚裂傷	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (8.7)
臨床検査	1 (4.3)	3 (13.0)	0	0	0	4 (17.4)
肝酵素上昇	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
体重増加	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (8.7)
代謝および栄養障害	5 (21.7)	2 (8.7)	0	0	0	6 (26.1)
食欲減退	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
食欲亢進	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	0	5 (21.7)
神経系障害	9 (39.1)	2 (8.7)	0	0	0	10 (43.5)
頭痛	5 (21.7)	1 (4.3)	0	0	0	6 (26.1)
傾眠	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	0	5 (21.7)
注意力障害	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
浮動性めまい	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
本態性振戦	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
過眠症	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
振戦	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
精神障害	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
攻撃性	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
不眠症	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
社会逃避行動	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.1.1-11　重症度別有害事象（B 期）（続き）

	計 (23例)					
器官別大分類 基本語	軽度 例数(%)	中等度 例数(%)	高度 例数(%)	極めて高度 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
生殖系および乳房障害	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
月経困難症	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (26.1)	1 (4.3)	0	0	0	6 (26.1)
咳嗽	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0	0	4 (17.4)
鼻出血	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
気道うっ血	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
発疹	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
湿疹	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚剥脱	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)

MedDRA version 8.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.1D.2 より作成＞

表 2.7.6.1.1-12　治験薬との関連性別有害事象（A 期）

	計 (23例)						
器官別大分類 基本語	ない 例数(%)	否定できる 例数(%)	あるかもしれない 例数(%)	多分あり 例数(%)	明らかにあり 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
有害事象	0	8 (34.8)	7 (30.4)	9 (39.1)	5 (21.7)	1 (4.3)	17 (73.9)
胃腸障害	0	4 (17.4)	2 (8.7)	5 (21.7)	1 (4.3)	0	10 (43.5)
腹痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
上腹部痛	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	4 (17.4)
下痢	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
悪心	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
胃不快感	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
嘔吐	0	2 (8.7)	1 (4.3)	4 (17.4)	1 (4.3)	0	8 (34.8)
全身障害および投与局所様態	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	3 (13.0)
疲労	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
注射部位疼痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
発熱	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
インフルエンザ	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
引っかき傷	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
代謝および栄養障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	3 (13.0)
食欲減退	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (8.7)
血液量減少症	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
神経系障害	0	0	4 (17.4)	6 (26.1)	5 (21.7)	0	12 (52.2)
歯車様固縮	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
浮動性めまい	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	3 (13.0)
頭痛	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
運動低下	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
傾眠	0	0	2 (8.7)	3 (13.0)	5 (21.7)	0	10 (43.5)
振戦	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.1.1-12　治験薬との関連性別有害事象（A 期）（続き）

	計 (23例)						
器官別大分類 基本語	ない 例数(%)	否定できる 例数(%)	あるかもしれない 例数(%)	多分あり 例数(%)	明らかにあり 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
精神障害	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
初期不眠症	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (8.7)	0	0	0	1 (4.3)	3 (13.0)
鼻出血	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
発疹	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

MedDRA version 8.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.1C.1 より作成＞

表 2.7.6.1.1-13　治験薬との関連性別有害事象（B 期）

器官別大分類 基本語	計 (23例) ない 例数(%)	否定できる 例数(%)	あるかもしれない 例数(%)	多分あり 例数(%)	明らかにあり 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
有害事象	0	13 (56.5)	9 (39.1)	7 (30.4)	3 (13.0)	4 (17.4)	17 (73.9)
心臓障害	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
頻脈	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
胃腸障害	0	3 (13.0)	3 (13.0)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	7 (30.4)
腹部不快感	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
上腹部痛	0	3 (13.0)	0	0	0	1 (4.3)	4 (17.4)
下痢	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.7)
悪心	0	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (8.7)
埋伏歯	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
歯痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
嘔吐	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (13.0)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	3 (13.0)
疲労	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
易刺激性	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)
免疫系障害	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
複合アレルギー	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
季節性アレルギー	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	0	6 (26.1)	0	0	0	2 (8.7)	8 (34.8)
毛包炎	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
インフルエンザ	0	3 (13.0)	0	0	0	0	3 (13.0)
鼻咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
猩紅熱	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
副鼻腔炎	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
白癬感染	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
真菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

表 2.7.6.1.1-13　治験薬との関連性別有害事象（B 期）（続き）

	計 (23例)						
器官別大分類 基本語	ない 例数(%)	否定できる 例数(%)	あるかもしれない 例数(%)	多分あり 例数(%)	明らかにあり 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (21.7)	0	0	0	1 (4.3)	6 (26.1)
節足動物咬傷	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
手骨折	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
関節損傷	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
関節捻挫	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
口腔内損傷	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
皮膚裂傷	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)
臨床検査	0	2 (8.7)	0	2 (8.7)	0	0	4 (17.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
肝酵素上昇	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
体重増加	0	0	0	2 (8.7)	0	0	2 (8.7)
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.7)	4 (17.4)	1 (4.3)	0	6 (26.1)
食欲減退	0	0	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	3 (13.0)
食欲亢進	0	0	1 (4.3)	3 (13.0)	1 (4.3)	0	5 (21.7)
神経系障害	0	5 (21.7)	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	10 (43.5)
注意力障害	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
浮動性めまい	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
本態性振戦	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
頭痛	0	4 (17.4)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	6 (26.1)
過眠症	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
傾眠	0	0	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	5 (21.7)
振戦	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
精神障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	3 (13.0)
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
不眠症	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
社会逃避行動	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	0	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
月経困難症	0	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)

表 2.7.6.1.1-13　治験薬との関連性別有害事象（B 期）（続き）

	計 (23例)						
器官別大分類 基本語	ない 例数(%)	否定できる 例数(%)	あるかもしれない 例数(%)	多分あり 例数(%)	明らかにあり 例数(%)	不明 例数(%)	計 例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5 (21.7)	0	1 (4.3)	0	0	6 (26.1)
咳嗽	0	4 (17.4)	0	0	0	0	4 (17.4)
鼻出血	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
咽喉頭疼痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
気道うっ血	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
湿疹	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
発疹	0	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
皮膚剥脱	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)

MedDRA version 8.1

＜資料番号 5.3.3.2-01：Appendix 12.1C.2 より作成＞

2.7.6.2　有効性及び安全性試験

2.7.6.2.1　自閉性障害の小児患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（日本人：031-[redacted]-002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	自閉性障害の小児患者を対象にアリピプラゾール 1～15 mg/日で 8 週間経口投与した際の有効性について，プラセボに対する優越性を検証する。また，安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，可変用量，並行群間比較試験
対象疾患	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）
選択基準	1) 自閉性障害の診断基準（DSM-Ⅳ-TR 基準で定義）を満たし，行動障害（かんしゃく，攻撃性，自傷行為，又はこれらの複合行為）がある患者。予備的に Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale を用いる。 2) スクリーニング検査時及び投与開始日（Day 1）に CGI-S が 4 以上，かつ ABC-J の興奮性下位尺度のスコアが 18 以上の患者 3) 年齢 : 6 歳以上 17 歳以下（同意取得時から治験薬投与終了時までの間） 4) 性別：男女 5) 入院・外来の別は問わない 6) 本治験の参加に先立って，文書による同意が代諾者より得られた患者
除外基準	1) DSM-Ⅳ-TR の診断において，以下の臨床像を有したことがある，又は有している患者 • 統合失調症及びその他の精神病性障害 • 気分障害（大うつ病及び双極性障害を含む） 2) DSM-Ⅳ-TR において他の広汎性発達障害（レット障害，小児期崩壊性障害，アスペルガー障害，特定不能の広汎性発達障害）の合併を持つ患者，及び脆弱性 X 症候群の合併を持つ患者 3) 抗精神病薬に反応しないと考えられる患者（過去に 2 種類の異なった抗精神病薬を少なくとも各々3 週間ずつ投与し効果が認められなかった患者） 4) 最重度精神遅滞のある患者 5) 併用禁止薬及び併用禁止療法を併用禁止開始時期以後に受けた患者［投与開始日（Day 1）の投与前に確認する］

項目	内容
	6) アリピプラゾールの服薬経験のある患者 7) 重度の有害事象の発現する危険性が高い患者。治験期間中の安全性・有効性の評価を妨げるような医学的状況にある，又はそのような履歴のある患者 8) 同意取得前 30 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた患者 9) 甲状腺疾患のある患者 10) 治験期間中併用禁止薬及び併用禁止療法が必要であると考えられる患者 11) 過去アリピプラゾールの治験に参加したことのある患者 12) エビリファイ®添付文書で禁忌に該当する患者 • 昏睡状態の患者 • バルビツール酸誘導体・麻酔剤などの中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 • アドレナリンを投与中の患者 • エビリファイ®の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 13) 肝・腎・心臓・造血器などに下記のような高度の障害を有する患者 肝：総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上，AST（GOT）・ALT（GPT）基準範囲上限の 2.5 倍以上 腎：クレアチニン 2.0 mg/dL 以上 心臓：心不全，不整脈，虚血性心疾患で薬物治療を必要とする患者，先天性の心疾患を有している患者 造血器など：赤血球数 300 万/mm^3 未満，ヘモグロビン 9.0 g/dL 未満，白血球数 3000/mm^3 未満，血小板数 75000/mm^3 未満 14) 過去 5 年以内にてんかんなどの痙攣性疾患のある患者 15) 重度の脳器質性疾患の合併又は既往のある患者 16) 糖尿病の合併又は既往のある患者，空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上，随時血糖が 200 mg/dL 以上又はヘモグロビン A_{1c}（NGSP 値）が 6.5%以上の患者 17) 自殺企図の既往のある患者又は自殺の危険性の高い患者 18) 悪性症候群，遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウスの合併又は既往のある患者 19) 脱水，栄養不良状態などを伴う身体疲弊のある患者 20) 水中毒の合併又は既往のある患者 21) パーキンソン病の合併のある患者 22) 妊婦，産婦，授乳婦，妊娠している可能性のある又は本治験中に

項目	内容
	妊娠を希望している患者。ただし，妊娠する可能性のある女性でも，適切な避妊ができ，妊娠検査が陰性であれば選択可能とする。 23) 過去 3 ヵ月以内に DSM-IV-TR に基づき物質関連障害と診断された患者 24) 体重が 15 kg 未満の患者 25) 乱用薬物スクリーニング検査（尿）で陽性で，特定の薬物の乱用が確認された患者 26) 薬物以外の治療（精神療法，行動療法など）を受けている場合，その治療をスクリーニング検査から継続的に受けておらず，治験期間中も継続的に受けることができない患者 27) その他，治験責任医師等が治験参加に不適当と判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** アリピプラゾール錠剤 1 mg：[redacted]，[redacted] アリピプラゾール錠剤 3 mg：[redacted]，[redacted] アリピプラゾール錠剤 6 mg：[redacted]，[redacted] アリピプラゾール錠剤 12 mg：[redacted]，[redacted] **対照薬** プラセボ錠剤：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	アリピプラゾール又はプラセボ錠を 1 日 1 回，経口投与した。治験薬の投与開始用量はアリピプラゾール 1 mg/日，又はそれに該当するプラセボとし，順次，3，6，9，12，15 mg/日まで増量した。6 週目以降は投与量を固定とし，2 週間投与を継続し，8 週目まで投与した。なお，増量間隔は，1 週間間隔とし，増量は CGI-I の評価で 3 以上の場合（3．Minimally improved，4．No change，5．Minimally worse，6．Much worse，7．Very much worse）でかつ忍容性に問題がない場合に行った。増量後，忍容性に問題のある場合は，担当医師の裁量により減量可とし，減量の時期は問わないものとした。減量後，再度の増量は可能であるが，その後減量が必要となった場合は治験の中止を検討することとした。 投与時刻は朝又は晩の時期，食事との関係は問わないが，可能な限り一定の時刻に服薬させた。
投与期間	8 週間

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>主な併用薬及び併用療法の規定</td><td>併用禁止開始時期から終了・中止時検査まで以下の薬剤及び療法を禁止した。

<table>
<tr><th colspan="2">併用禁止薬及び療法</th><th>併用禁止開始時期</th></tr>
<tr><td>1)</td><td>抗精神病薬（持効性製剤以外）</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>2)</td><td>抗精神病薬（持効性製剤）</td><td>治験薬投与開始 3 ヵ月前</td></tr>
<tr><td>3)</td><td>精神刺激薬及び AD/HD 治療薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>4)</td><td>気分安定薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>5)</td><td>抗うつ薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>6)</td><td>抗てんかん薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>7)</td><td>睡眠薬・抗不安薬（超短時間型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，メラトニン受容体アゴニスト以外）</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>8)</td><td>中枢作動性の成分を含むサプリメント［トリプトファン，セントジョーンズワート（和名：セイヨウオトギリソウ）］（メラトニンは含まない）</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>9)</td><td>漢方薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>10)</td><td>電気痙攣療法</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>11)</td><td>抗パーキンソン薬（ビペリデン，トリヘキシフェニジル以外）</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>12)</td><td>β 遮断薬</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>13)</td><td>アドレナリン</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>14)</td><td>クロニジン，グアナベンズ，メチルドパ</td><td>治験薬投与開始 4 日前</td></tr>
<tr><td>15)</td><td>他の治験薬又は製造販売後臨床試験の試験薬</td><td>同意取得 30 日前</td></tr>
</table>
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.1-1 より作成＞

また，治験期間中に以下の薬剤及び療法の使用を制限した。1）～3）の薬剤については治験薬投与前から使用している場合は，薬剤及び用法・用量を変更せず継続使用することとした。症状が悪化した場合は，用法・用量の変更は可能としたが薬剤の変更は禁止した。治験薬投与後に不眠が発現した場合は，新たな薬剤の併用及び用法・用量の変更は可能としたが，その後の薬剤の変更は禁止した。
1) 超短時間型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（ゾピクロン，トリクロホスナトリウム，ゾルピデム）
2) メラトニン受容体アゴニスト（ロゼレム®）
3) メラトニンを含むサプリメント
4) 抗コリン性の抗パーキンソン薬（ビペリデン，トリヘキシフェニジル）
ビペリデン，トリヘキシフェニジルについては，治験薬投与前から使用している場合は，治験薬投与開始 4 日前より一旦中止することとした。治験薬投与後に錐体外路症状が発現した場合は，1 剤のみ新たな薬剤の併用及び用法・用量の変更は可能としたが，その後の薬剤の変更は禁止した。なお，併用開始及び用法・用量</td></tr>
</table>

項目	内容
	の変更前に，DIEPSS を用いて錐体外路症状を評価することとした。各診察日の DIEPSS，AIMS，BAS 評価前 12 時間以内の使用及び予防的投与は禁止した。 5) 感冒/インフルエンザ症状の治療 中枢神経系に作用を及ぼす成分を含有する薬剤は短期での使用に限定し，症状が消失したら直ちに中止することとした。 6) 薬物以外の併用療法 薬物以外の併用療法（精神療法，行動療法など）については，スクリーニング検査時に実施している内容及び頻度を継続し，治験薬投与開始後の変更は禁止した。
目標被験者数	66 例（アリピプラゾール群 33 例，プラセボ群 33 例）
目標被験者数の設定根拠	米国で実施した CN138-178 試験，CN138-179 試験の 2 試験のうち，本治験と同様に可変用量で実施した CN138-178 試験において，ABC 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）のアリピプラゾール群とプラセボ群の調整済み平均の差［投与群，ベースラインの体重区分（< 40 kg，≥ 40 kg）及び施設を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出］は 6 週時及び 8 週時で−7.0 及び−7.9 であった。アリピプラゾール群の 6 週時及び 8 週時の変化量は−13.2 及び−12.9 であり，6 週時から 8 週時でほぼ一定であった。一方，プラセボ群では 6 週時から 8 週時で変化量は−6.2 から−5.0 と悪化したことにより，8 週時におけるアリピプラゾール群とプラセボ群の差が大きくなっているが，8 週時においてプラセボ群が悪化しない可能性も考慮し，8 週時におけるアリピプラゾール群とプラセボ群の差を−7.0 と仮定する。また，6 週時及び 8 週時の共分散分析モデルの誤差分散の平方根は 9.1 であった。 以上から，アリピプラゾール群とプラセボ群の ABC-J 興奮性下位尺度スコアの 8 週時のベースラインからの変化量（LOCF）の差を−7.0，標準偏差を 9.1 と仮定した。両側有意水準 5%で検定し，検出力 85%を確保するために 1 群 32 例が必要となったことから，解析からの除外を考慮し投与開始例として 1 群 33 例，計 66 例を目標被験者数として設定した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（LOCF） 副次的評価項目： • CGI-I

項目	内容
	• 反応率 反応率は，ABC-J の興奮性下位尺度スコアがベースラインから 25%以上減少し CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）である被験者の割合と定義した。 • ABC-J の他の下位尺度スコア（多動，常同行動，不適切な言語，無気力） • ABC 反応率 ABC 反応率は，ABC-J の 5 つの下位尺度スコアのうち少なくとも 2 つ以上がベースラインから 50%以上減少し，かつ残りの下位尺度スコアが 10%以上増加していない被験者の割合と定義した。 • CGI-S • CGAS • CY-BOCS（強迫行動のみ） **薬物動態** 血漿中アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 濃度 **安全性** 有害事象, 臨床検査, 体重, BMI, バイタルサイン, 心電図検査, DIEPSS, AIMS，BAS，C-SSRS
解析方法	最大解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与開始後の有効性評価項目のデータ及び対応するベースラインのデータが得られた被験者を対象とした。 治験実施計画書に適合した対象集団は，最大解析対象集団のうち，以下の治験実施計画書から逸脱をした被験者を除外した。 • 不適格例(選択基準に合致しないもの, 除外基準に抵触するもの) • 併用禁止薬を使用した被験者 • 併用制限薬を条件外で使用した被験者 • 著しい服薬不遵守の被験者 • 治験薬の投与量が不適切な被験者 安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与開始後に 1 つ以上の安全性評価項目のデータが得られた被験者を対象とした。 ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（LOCF）について，投与群（アリピプラゾール群，プラセボ群）及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子，ベースライ

項目	内容
	ンを共変量とした共分散分析モデルを用いて, 投与群間の比較を両側有意水準 5%で検定した。各投与群の最小二乗平均及びアリピプラゾール群とプラセボ群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を求めた。また, 投与群ごとに各評価時点における実測値とベースラインからの変化量の記述統計量（例数，平均値，標準偏差，最大値，中央値，最小値，以下同様）を求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 50 施設
治験期間	2012 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 25 日

2.7.6.2.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール

	スクリーニング	治験薬投与期								中止時
		投与開始日[a]	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	8 週	
/Day	−28 ～−1	1	8	15	22	29	36	43	57	
/許容範囲（日）			±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	0～+3
観察・検査項目										
同意取得	○									
被験者背景	○									
選択/除外基準	○	○								
合併症及び既往歴	○									
服薬状況の確認			○	○	○	○	○	○	○	○
併用薬・併用療法の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有効性										
ABC-J	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CGI-S	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CGI-I			○	○	○	○	○	○	○	○
CGAS		○				○			○	○
CY-BOCS（強迫行為のみ）		○				○			○	○
安全性										
バイタルサイン（血圧，脈拍数）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12 誘導心電図検査	○								○	○
身長	○								○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DIEPSS，AIMS，BAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-SSRS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○								○	○
妊娠検査	○								○	○
有害事象	◄	─	─	─	─	─	─	─	─	►
血漿中薬物濃度									○	○

投与開始日（ただし，心電図，身長，臨床検査はスクリーニング検査日）をベースラインとした。

[a]：治験薬投与前に実施した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.5.1.1-1 より作成＞

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に，被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

同意取得例 99 例のうち，スクリーン・フェイラー7 例を除く 92 例が無作為に割付けられて治験薬を投与された。無作為に割付けられた被験者の内訳は，アリピプラゾール群が 47 例，プラセボ群が 45 例であった。無作為に割付けられた被験者のうち，本治験を完了した被験者はアリピプラゾール群で 47 例，プラセボ群で 42 例であった。本治験を中止した被験者はプラセボ群の 3 例で，中止理由は，「その他の理由で治験責任医師等が中止と判断」［4.4%（2/45 例）］，「原疾患の症状の悪化」［2.2%（1/45 例）］であった。

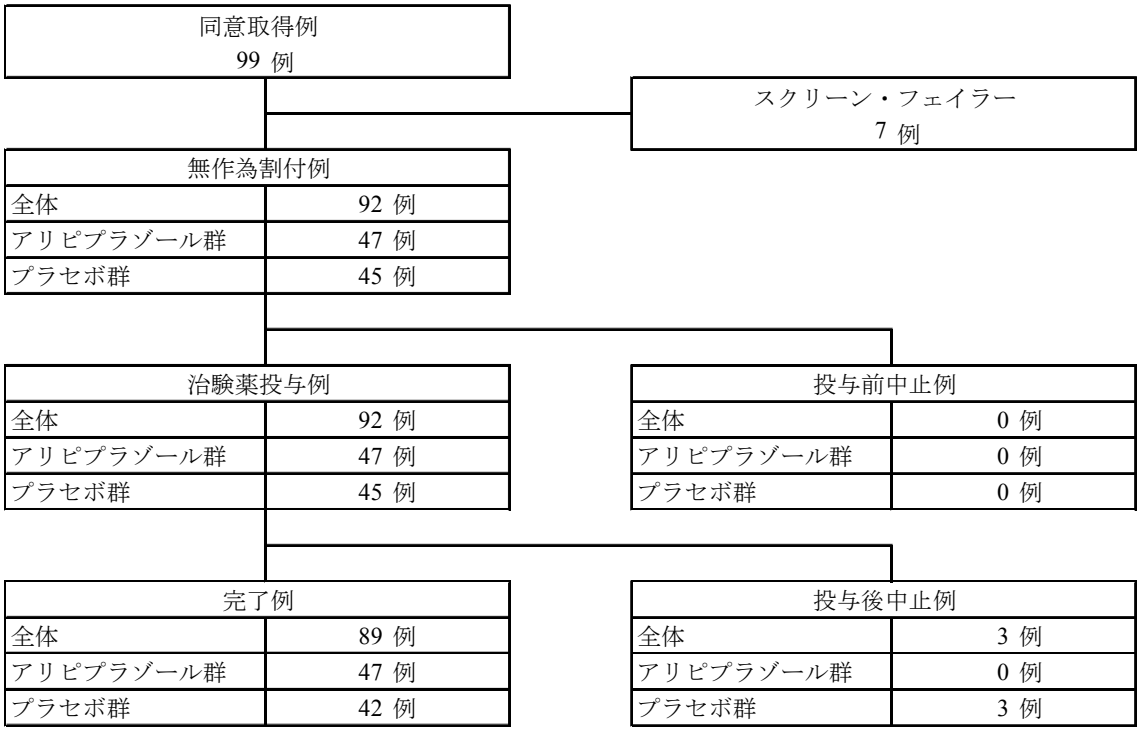


図 2.7.6.2.1-1　　被験者の内訳

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 14.2.1.1-1＞

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の内訳及び中止理由

／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群	全体
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
同意取得例	—	—	99
スクリーン・フェイラー	—	—	7
無作為割付例	47	45	92
治験薬投与例	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
完了例	47 (100.0)	42 (93.3)	89 (96.7)
中止例	0	3 (6.7)	3 (3.3)
中止理由			
代諾者又は被験者の中止の申し出	0	0	0
有害事象	0	0	0
原疾患の症状の悪化	0	1 (2.2)	1 (1.1)
選択基準又は除外基準からの逸脱	0	0	0
併用禁止薬・併用禁止療法の使用	0	0	0
著しい服薬不遵守	0	0	0
女性被験者の妊娠	0	0	0
その他の理由で治験責任医師等が中止と判断	0	2 (4.4)	2 (2.2)

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.1-1 より作成＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

無作為に割付けられた 92 例全例（アリピプラゾール群 47 例，プラセボ群 45 例）を最大解析対象及び安全性解析対象，85 例（アリピプラゾール群 43 例，プラセボ群 42 例）を治験実施計画書に適合した解析対象とした。

表 2.7.6.2.1-3　　解析対象集団の内訳

／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群	全体
解析対象集団	例数(%)	例数(%)	例数(%)
無作為割付例	47	45	92
最大解析対象集団	47(100.0)	45(100.0)	92(100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団	43(91.5)	42(93.3)	85(92.4)
安全性解析対象集団	47(100.0)	45(100.0)	92(100.0)

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.1-3 より作成＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

被験者の年齢は，アリピプラゾール群で 10.3 ± 3.3 歳（平均値 ± 標準偏差，以下同様），プラセボ群で 9.9 ± 3.1 歳であった。性別は，アリピプラゾール群で男性 83.0%（39/47 例），女性 17.0%（8/47 例），プラセボ群で男性 80.0%（36/45 例），女性 20.0%（9/45 例）であった。体重及び BMI は，アリピプラゾール群で 39.11 ± 17.57 kg 及び 18.73 ± 4.21，プラセボ群で 36.44 ± 15.47 kg 及び 18.36 ± 3.84 であった。

ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコアは，アリピプラゾール群で 27.1 ± 7.2，プラセボ群で 26.8 ± 6.5，CGI-S は，アリピプラゾール群で 4.9 ± 0.7，プラセボ群で 5.0 ± 0.8 であった。

アリピプラゾール群とプラセボ群の人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。

表 2.7.6.2.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（最大解析対象集団）

特性	／投与群	アリピプラゾール群 例数(%)	プラセボ群 例数(%)	全体 例数(%)
対象例数		47	45	92
性別	男性	39 (83.0)	36 (80.0)	75 (81.5)
	女性	8 (17.0)	9 (20.0)	17 (18.5)
年齢(歳)	例数	47	45	92
	平均値	10.3	9.9	10.1
	SD	3.3	3.1	3.2
	最小値	6	6	6
	中央値	10.0	10.0	10.0
	最大値	17	17	17
	6-12	33 (70.2)	36 (80.0)	69 (75.0)
	13-17	14 (29.8)	9 (20.0)	23 (25.0)
身長(cm) （スクリーニング）	例数	47	45	92
	平均値	140.69	137.57	139.16
	SD	19.01	18.11	18.54
	最小値	107.1	106.0	106.0
	中央値	139.80	136.80	138.15
	最大値	178.3	170.4	178.3
体重(kg) （ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	39.11	36.44	37.81
	SD	17.57	15.47	16.54
	最小値	17.0	18.1	17.0
	中央値	36.20	32.10	34.20
	最大値	94.3	74.5	94.3
	< 40	26 (55.3)	31 (68.9)	57 (62.0)
	≥ 40	21 (44.7)	14 (31.1)	35 (38.0)
BMI （ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	18.73	18.36	18.55
	SD	4.21	3.84	4.01
	最小値	12.8	13.4	12.8
	中央値	17.20	17.00	17.05
	最大値	29.7	27.8	29.7
入院・外来	入院	3 (6.4)	0	3 (3.3)
	外来	44 (93.6)	45 (100.0)	89 (96.7)
既往歴	有	13 (27.7)	12 (26.7)	25 (27.2)
	無	34 (72.3)	33 (73.3)	67 (72.8)
合併症	有	28 (59.6)	30 (66.7)	58 (63.0)
	無	19 (40.4)	15 (33.3)	34 (37.0)
精神遅滞診断	精神遅滞なし	18 (38.3)	16 (35.6)	34 (37.0)
	精神遅滞あり	29 (61.7)	29 (64.4)	58 (63.0)
	軽度精神遅滞	16 (34.0)	16 (35.6)	32 (34.8)
	中等度精神遅滞	7 (14.9)	7 (15.6)	14 (15.2)
	重度精神遅滞	6 (12.8)	6 (13.3)	12 (13.0)
ABC-J興奮性下位尺度スコア （ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	27.1	26.8	27.0
	SD	7.2	6.5	6.9
	最小値	18	18	18
	中央値	25.0	25.0	25.0
	最大値	42	43	43

表 2.7.6.2.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（最大解析対象集団）（続き）

特性	／投与群	アリピプラゾール群 例数(%)	プラセボ群 例数(%)	全体 例数(%)
ABC-J無気力下位尺度スコア（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	14.9	14.3	14.6
	SD	9.5	9.3	9.3
	最小値	0	0	0
	中央値	16.0	12.0	12.5
	最大値	36	38	38
ABC-J常同行動下位尺度スコア（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	8.2	7.8	8.0
	SD	7.1	6.1	6.6
	最小値	0	0	0
	中央値	7.0	7.0	7.0
	最大値	21	21	21
ABC-J多動下位尺度スコア（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	30.1	28.6	29.4
	SD	11.1	11.7	11.4
	最小値	3	2	2
	中央値	31.0	29.0	30.0
	最大値	48	48	48
ABC-J不適切な言語下位尺度スコア（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	7.6	7.5	7.6
	SD	4.0	3.4	3.7
	最小値	0	0	0
	中央値	8.0	8.0	8.0
	最大値	12	12	12
CGI-S（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	4.9	5.0	4.9
	SD	0.7	0.8	0.8
	最小値	4	4	4
	中央値	5.0	5.0	5.0
	最大値	6	7	7
	4	15 (31.9)	14 (31.1)	29 (31.5)
	5-7	32 (68.1)	31 (68.9)	63 (68.5)
CY-BOCS 強迫行為（ベースライン）	例数	47	45	92
	平均値	6.2	4.9	5.6
	SD	6.2	5.9	6.0
	最小値	0	0	0
	中央値	6.0	0.0	4.5
	最大値	18	19	19

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.1-5＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.2.1-5 に，その推移を図 2.7.6.2.1-2 に示した。

ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコアは，アリピプラゾール群では 26.9 ± 1.0（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群では 26.1 ± 1.0 であり，各投与群で同程度であった。ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（LOCF）は，アリピプラゾール群では−11.4 ± 1.3，プラセボ群では−7.5 ± 1.4，群間差は−3.9（95%信頼区間−7.8，−0.1）であり，アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（p = 0.044）。また，アリピプラゾール群では，投与後 3 週からプラセボ群と比較して改善が認められ（p < 0.05），その効果は投与後 8 週まで持続した。

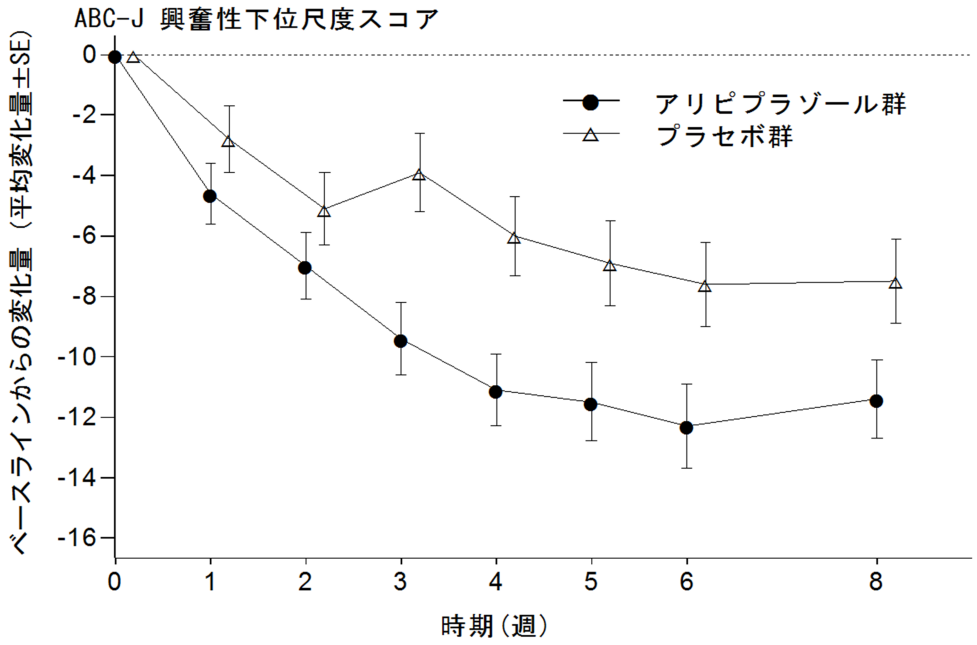


図 2.7.6.2.1-2 ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量の推移（LOCF，最大解析対象集団）

投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 14.2.1.2-1＞

表 2.7.6.2.1-5　　ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量
（LOCF，最大解析対象集団）

時期	アリピプラゾール群			プラセボ群			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p値[a]
	例数	平均変化量	SE	例数	平均変化量	SE		
ベースライン[b]	47	26.9	1.0	45	26.1	1.0	-	-
1週	47	-4.6	1.0	45	-2.8	1.1	-1.8 (-4.8,1.1)	0.220
2週	47	-7.0	1.1	45	-5.1	1.2	-1.9 (-5.1,1.2)	0.225
3週	47	-9.4	1.2	45	-3.9	1.3	-5.5 (-8.9,-2.1)	0.002
4週	47	-11.1	1.2	45	-6.0	1.3	-5.1 (-8.5,-1.7)	0.004
5週	47	-11.5	1.3	45	-6.9	1.4	-4.6 (-8.3,-0.8)	0.018
6週	47	-12.3	1.4	45	-7.6	1.4	-4.7 (-8.6,-0.8)	0.018
8週	47	-11.4	1.3	45	-7.5	1.4	-3.9 (-7.8,-0.1)	0.044

[a]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥40 kg，＜40 kg）を因子とした分散分析
ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥40 kg，＜40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析
[b]：ベースラインは実測値
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.2-2＞

(b)　副次的評価項目

投与後 8 週の副次的評価項目の結果の要約を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

i)　CGI-I

投与後 8 週の CGI-I は，アリピプラゾール群では 2.7 ± 0.1（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群では 3.4 ± 0.1 で，群間差は−0.6（95%信頼区間−1.0，−0.2）であり，アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.003）。また，アリピプラゾール群では，投与後 2 週からすべての評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた（p < 0.01，資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.3.1-1 参照）。

ii)　反応率

投与後 8 週の反応率は，アリピプラゾール群では 40.4%（19/47 例），プラセボ群では 20.0%（9/45 例）であり，アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して高かった（p = 0.033）。また，アリピプラゾール群では，投与後 3 週からすべての評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた（p < 0.05，資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.3.2-1 参照）。

iii)　ABC-J 多動下位尺度スコア

ベースラインの ABC-J 多動下位尺度スコアは，アリピプラゾール群では 29.6 ± 1.5（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群では 26.8 ± 1.6 であり，各投与群で同程度であった。ABC-J 多動下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−13.0 ± 1.4，プラセボ群では−5.5 ± 1.5 で，群間差は−7.5（95%信頼区間−11.5，−3.6）であり，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p < 0.001）。

iv)　ABC-J 常同行動下位尺度スコア

ベースラインの ABC-J 常同行動下位尺度スコアは，アリピプラゾール群では 8.2 ± 1.0（平均

値±標準誤差，以下同様），プラセボ群では 7.7 ± 1.0 であり，各投与群で同程度であった。ABC-J 常同行動下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−3.3±0.6，プラセボ群では−2.6±0.6 で，群間差は−0.7（95%信頼区間−2.4，1.1；p = 0.450）であった。

v) ABC-J 不適切な言語下位尺度スコア

ベースラインの ABC-J 不適切な言語下位尺度スコアは，アリピプラゾール群では 7.6 ± 0.5（平均値±標準誤差，以下同様），プラセボ群では 7.3±0.6 であり，各投与群で同程度であった。ABC-J 不適切な言語下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−2.2 ± 0.4，プラセボ群では−1.5±0.4 で，群間差は−0.8（95%信頼区間−1.9，0.4；p = 0.197）であった。

vi) ABC-J 無気力下位尺度スコア

ベースラインの ABC-J 無気力下位尺度スコアは，アリピプラゾール群では 15.0±1.4（平均値±標準誤差，以下同様），プラセボ群では 14.8±1.4 であり，各投与群で同程度であった。ABC-J 無気力下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−5.2 ± 1.0，プラセボ群では−4.7±1.1 で，群間差は−0.4（95%信頼区間−3.4，2.5；p = 0.768）であった。

vii) ABC 反応率

投与後 8 週の ABC 反応率は，アリピプラゾール群では 42.6%（20/47 例），プラセボ群では 26.7%（12/45 例）であった。

viii) CGI-S

ベースラインの CGI-S は，アリピプラゾール群では 4.9 ± 0.1（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群では 5.0±0.1 であり，各投与群で同程度であった。CGI-S の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−1.4±0.1，プラセボ群では−0.7±0.2 で，群間差は−0.6（95%信頼区間−1.0，−0.2）であり，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.003）。また，アリピプラゾール群では，投与後 2 週からすべての評価時期で，プラセボ群と比較して改善が認められた（p < 0.005，資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.3.5-1 参照）。

ix) CY-BOCS（強迫行為のみ）

ベースラインの CY-BOCS（強迫行為のみ）は，アリピプラゾール群では 6.3±0.9（平均値±標準誤差，以下同様），プラセボ群では 5.4±0.9 であり，各投与群で同程度であった。CY-BOCS（強迫行為のみ）の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群では−2.0±0.5，プラセボ群では−1.3±0.5 で，群間差は−0.7（95%信頼区間−2.0，0.7；p = 0.311）であった。

x) CGAS

ベースラインの CGAS は，アリピプラゾール群では 42.9 ± 2.2（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群では 42.3 ± 2.3 であり，各投与群で同程度であった。CGAS の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は, アリピプラゾール群では 9.8 ± 1.3, プラセボ群では 4.5 ± 1.4 で，群間差は 5.2（95%信頼区間 1.5，9.0）であり，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（p = 0.006）。

表 2.7.6.2.1-6　投与後 8 週の副次的評価項目の結果の要約（LOCF，最大解析対象集団）

	／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群
CGI-I[a]	例数	47	45
	8週における平均値 (SE)	2.7(0.1)	3.4(0.1)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.6(-1.0,-0.2)	
	p値	0.003	
反応率	例数	47	45
	8週における反応例[c] (%)	19(40.4)	9(20.0)
	プラセボ群との比 (95%信頼区間)[d]	2.02(1.02,3.99)	
	p値[e]	0.033	
ABC-J多動下位尺度スコア[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	29.6(1.5)	26.8(1.6)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-13.0(1.4)	-5.5(1.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-7.5(-11.5,-3.6)	
	p値	<0.001	
ABC-J常同行動下位尺度スコア[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	8.2(1.0)	7.7(1.0)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-3.3(0.6)	-2.6(0.6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.7(-2.4,1.1)	
	p値	0.450	
ABC-J不適切な言語下位尺度スコア[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	7.6(0.5)	7.3(0.6)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-2.2(0.4)	-1.5(0.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.8(-1.9,0.4)	
	p値	0.197	
ABC-J無気力下位尺度スコア[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	15.0(1.4)	14.8(1.4)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-5.2(1.0)	-4.7(1.1)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.4(-3.4,2.5)	
	p値	0.768	

[a]：投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，CGI-S のベースラインを共変量とした共分散分析

[b]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とした分散分析
ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析

[c]：ABC-J の興奮性下位尺度スコアがベースラインから 25%以上減少し，CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）である被験者

[d]：反応率の比（アリピプラゾール群/プラセボ群）

[e]：χ^2 検定

表 2.7.6.2.1-6　投与後 8 週の副次的評価項目の結果の要約（LOCF，最大解析対象集団）（続き）

	／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群
ABC反応率	例数	47	45
	8週における反応例[f] (%)	20(42.6)	12(26.7)
	プラセボ群との比 (95%信頼区間)[d]	1.60(0.89,2.87)	
	p値[e]	0.110	
CGI-S[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	4.9(0.1)	5.0(0.1)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-1.4(0.1)	-0.7(0.2)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.6(-1.0,-0.2)	
	p値	0.003	
CY-BOCS 強迫行為[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	6.3(0.9)	5.4(0.9)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	-2.0(0.5)	-1.3(0.5)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-0.7(-2.0,0.7)	
	p値	0.311	
CGAS[b]	例数	47	45
	ベースライン (SE)	42.9(2.2)	42.3(2.3)
	8週におけるベースラインからの平均変化量(SE)	9.8(1.3)	4.5(1.4)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	5.2(1.5,9.0)	
	p値	0.006	

[b]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とした分散分析
ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析
[d]：反応率の比（アリピプラゾール群/プラセボ群）
[e]：χ^2 検定
[f]：ABC-J の 5 つの下位尺度スコアのうち少なくとも 2 つ以上がベースラインから 50%以上減少し，かつ残りの下位尺度スコアが 10%以上増加していない被験者　＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.2-1 より作成＞

(c)　部分集団の解析結果

各カテゴリ（性別，年齢，精神遅滞診断，CGI-S）でのサブグループ解析の結果，ABC-J 興奮性下位尺度スコアは，いずれのサブグループでも，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して減少した（資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.2.8-1 参照）。

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.1-7 に，治験薬の投与量，投与期間の分布を表 2.7.6.2.1-8 に，治験薬の時期別最頻投与量の分布を表 2.7.6.2.1-17 に示した。

アリピプラゾール群での 1 日平均投与量は，用量を固定する Day 43 以降では 8.10～8.40 mg で推移し，全期間では 5.71 ± 2.73 mg（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であった。全期間で被験者の割合が最も高かった最頻投与量は 3 mg/日［29.8%（14/47 例）］，次いで 15 mg/日［23.4%（11/47 例）］であった。また，平均投与期間は 55.9 ± 1.5 日で，47 例すべての被験者が 50 日以上投与された。プラセボ群での 1 日平均投与量は，全期間で 8.09 ± 2.03 mg（対応するアリピプラゾールの用量に換算）であり，平均投与期間は 55.1 ± 5.2 日であった。

表 2.7.6.2.1-7　治験薬の曝露状況

	アリピプラゾール群 1日平均投与量(mg)						プラセボ群 1日平均投与量(mg)					
時期(Day)	例数 (%)	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数 (%)	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
対象例数	47						45					
1-7	47 (100.0)	1.05	0.16	0.9	1.00	1.6	45 (100.0)	1.05	0.16	0.9	1.00	1.6
8-14	47 (100.0)	2.82	0.69	1.0	3.00	4.3	45 (100.0)	3.03	0.51	1.0	3.00	4.3
15-21	47 (100.0)	4.50	1.84	1.0	5.14	7.3	45 (100.0)	5.44	1.09	2.6	6.00	6.9
22-28	47 (100.0)	6.05	2.85	0.0	6.00	9.9	45 (100.0)	7.99	1.89	3.0	9.00	11.1
29-35	47 (100.0)	7.02	3.80	1.3	6.00	13.3	45 (100.0)	10.27	2.78	3.0	12.00	15.0
36-42	47 (100.0)	8.05	4.66	1.0	6.00	15.0	43 (95.6)	12.18	3.85	1.0	14.57	15.0
43-49	47 (100.0)	8.13	4.91	1.0	7.71	15.0	43 (95.6)	12.81	3.73	1.0	15.00	15.0
50-56	47 (100.0)	8.10	4.94	1.0	6.43	15.0	43 (95.6)	12.75	3.66	1.0	15.00	15.0
> 56	10 (21.3)	8.40	5.44	3.0	7.50	15.0	14 (31.1)	13.07	3.02	6.0	15.00	15.0
最終時期	47 (100.0)	8.13	4.92	1.0	6.43	15.0	45 (100.0)	12.65	3.62	1.0	15.00	15.0

投与中止した時期の場合は投与中止日までの 1 日平均投与量

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾールの用量に換算した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-2＞

表 2.7.6.2.1-8　　治験薬の投与量，投与期間の分布

	／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群
		例数(%)	例数(%)
項目	対象例数	47	45
最終投与量(mg/日)	1	2 (4.3)	1 (2.2)
	3	13 (27.7)	1 (2.2)
	6	8 (17.0)	2 (4.4)
	9	9 (19.1)	7 (15.6)
	12	3 (6.4)	5 (11.1)
	15	12 (25.5)	29 (64.4)
	例数	47	45
	平均値	8.2	12.8
	SD	4.9	3.6
	最小値	1	1
	中央値	9.0	15.0
	最大値	15	15
最大投与量(mg/日)	1	0	0
	3	9 (19.1)	0
	6	13 (27.7)	4 (8.9)
	9	9 (19.1)	6 (13.3)
	12	4 (8.5)	5 (11.1)
	15	12 (25.5)	30 (66.7)
	例数	47	45
	平均値	8.8	13.1
	SD	4.4	3.1
	最小値	3	6
	中央値	9.0	15.0
	最大値	15	15
最頻投与量(mg/日)	1	3 (6.4)	2 (4.4)
	3	14 (29.8)	2 (4.4)
	6	9 (19.1)	3 (6.7)
	9	8 (17.0)	8 (17.8)
	12	2 (4.3)	1 (2.2)
	15	11 (23.4)	29 (64.4)
	例数	47	45
	平均値	7.7	12.1
	SD	4.9	4.4
	最小値	1	1
	中央値	6.0	15.0
	最大値	15	15

表 2.7.6.2.1-8　　治験薬の投与量，投与期間の分布（続き）

項目	／投与群	アリピプラゾール群	プラセボ群
		例数(%)	例数(%)
	対象例数	47	45
1日平均投与量(mg)	≤ 1	0	0
	> 1 - ≤ 3	11 (23.4)	1 (2.2)
	> 3 - ≤ 6	15 (31.9)	6 (13.3)
	> 6 - ≤ 9	11 (23.4)	13 (28.9)
	> 9 - ≤ 12	10 (21.3)	25 (55.6)
	> 12 - ≤ 15	0	0
	例数	47	45
	平均値	5.71	8.09
	SD	2.73	2.03
	最小値	1.4	2.1
	中央値	5.11	9.23
	最大値	10.0	10.1
投与期間(日)	1-7	0	0
	8-14	0	0
	15-21	0	0
	22-28	0	0
	29-35	0	2 (4.4)
	36-42	0	0
	43-49	0	0
	50-56	37 (78.7)	29 (64.4)
	> 56	10 (21.3)	14 (31.1)
	例数	47	45
	平均値	55.9	55.1
	SD	1.5	5.2
	最小値	53	31
	中央値	56.0	56.0
	最大値	59	60

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾールの用量に換算した。
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-1＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.2.1-9 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.2.1-18 に示した。

有害事象は，アリピプラゾール群で 83.0%（39/47 例），プラセボ群で 73.3%（33/45 例）に発現した。

発現割合が 10%以上であった有害事象は，アリピプラゾール群で傾眠［51.1%（24/47 例）］，鼻咽頭炎［21.3%（10/47 例）］，食欲減退［12.8%（6/47 例）］，プラセボ群で鼻咽頭炎［24.4%（11/45 例）］であった。

アリピプラゾール群で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち，プラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった有害事象は，傾眠［アリピプラゾール群 51.1%（24/47 例），プラセボ群 8.9%（4/45 例），以下同順］，食欲減退［12.8%（6/47 例），2.2%（1/45 例）］，悪心［6.4%（3/47

例），2.2%（1/45 例）］，嘔吐［6.4%（3/47 例），0.0%（0/45 例）］，倦怠感［6.4%（3/47 例），0.0%（0/45 例）］であった。

発現した有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であり，高度の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.2.1-9　　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象

器官別大分類 ／投与群 事象名(基本語)	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数	47	45
男性	39	36
女性	8	9
有害事象	39 (83.0)	33 (73.3)
胃腸障害	11 (23.4)	6 (13.3)
悪心	3 (6.4)	1 (2.2)
嘔吐	3 (6.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (12.8)	2 (4.4)
倦怠感	3 (6.4)	0
感染症および寄生虫症	15 (31.9)	20 (44.4)
胃腸炎	1 (2.1)	4 (8.9)
鼻咽頭炎	10 (21.3)	11 (24.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.4)	4 (8.9)
挫傷	1 (2.1)	3 (6.7)
代謝および栄養障害	8 (17.0)	4 (8.9)
食欲減退	6 (12.8)	1 (2.2)
神経系障害	27 (57.4)	5 (11.1)
傾眠	24 (51.1)	4 (8.9)

MedDRA/J Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-14＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった副作用を表 2.7.6.2.1-10 に，重症度別副作用を表 2.7.6.2.1-19 に示した。

副作用は，アリピプラゾール群で 59.6%（28/47 例），プラセボ群で 20.0%（9/45 例）に発現した。

アリピプラゾール群で発現割合が 10%以上であった副作用は，傾眠［51.1%（24/47 例）］，食欲減退［10.6%（5/47 例）］であった。

アリピプラゾール群で発現割合が 5%以上であった副作用のうち，プラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった副作用は，傾眠［アリピプラゾール群 51.1%（24/47 例），プラセボ群 8.9%（4/45 例），以下同順］，食欲減退［10.6%（5/47 例），2.2%（1/45 例）］，倦怠感［6.4%（3/47 例），0.0%（0/45 例）］であった。

表 2.7.6.2.1-10　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用

器官別大分類 ／投与群 事象名(基本語)	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数	47	45
男性	39	36
女性	8	9
副作用	28 (59.6)	9 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.6)	1 (2.2)
倦怠感	3 (6.4)	0
代謝および栄養障害	7 (14.9)	4 (8.9)
食欲減退	5 (10.6)	1 (2.2)
神経系障害	25 (53.2)	4 (8.9)
傾眠	24 (51.1)	4 (8.9)

MedDRA/J Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-15＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.1-11 に，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.2.1-20 に，重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.2.1.5 に示した。

重篤な有害事象は，アリピプラゾール群での発現はなく，プラセボ群では熱中症が 2.2%（1/45 例）に発現した。

表 2.7.6.2.1-11　重篤な有害事象

器官別大分類 ／投与群 事象名(基本語)	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数	47	45
男性	39	36
女性	8	9
重篤な有害事象	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.2)
熱中症	0	1 (2.2)

MedDRA/J Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-8＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2.1-12 に，投与中止に至った有害事象一覧表を表 2.7.6.2.1-21 に示した。

投与中止に至った有害事象は，アリピプラゾール群での発現はなく，プラセボ群では自閉症

が 2.2%（1/45 例）に発現した。

表 2.7.6.2.1-12　　投与中止に至った有害事象

器官別大分類 事象名(基本語) ／投与群	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数	47	45
男性	39	36
女性	8	9
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.2)
神経系障害	0	1 (2.2)
自閉症	0	1 (2.2)

MedDRA/J Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-10＞

(f)　錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象を表 2.7.6.2.1-13 に，DIEPSS の平均変化量を表 2.7.6.2.1-22 に，AIMS［合計スコア（item 1～7 の合計スコア），item 8～10］の平均変化量を表 2.7.6.2.1-23 に，BAS スコアの平均変化量を表 2.7.6.2.1-24 に示した。

錐体外路系有害事象は，アリピプラゾール群で 6.4%（3/47 例），プラセボ群で 2.2%（1/45 例）に発現した。

アリピプラゾール群で発現した錐体外路系有害事象は，流涎過多［4.3%（2/47 例）］，歩行障害，アカシジア，運動緩慢，会話障害，振戦［各 2.1%（1/47 例）］であった。プラセボ群で発現した錐体外路系有害事象は，流涎過多［2.2%（1/45 例）］であった。

発現した錐体外路系有害事象の重症度は，いずれの投与群でもすべて軽度であった（資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-20 参照）。

DIEPSS，AIMS では，アリピプラゾール群の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は小さく，プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。BAS では，いずれの投与群でも投与後 8 週におけるベースラインからの変化は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-13　　錐体外路系有害事象

器官別大分類 ／投与群 事象名(基本語)	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数	47	45
錐体外路系有害事象	3 (6.4)	1 (2.2)
胃腸障害	2 (4.3)	1 (2.2)
流涎過多	2 (4.3)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0
歩行障害	1 (2.1)	0
神経系障害	2 (4.3)	0
アカシジア	1 (2.1)	0
運動緩慢	1 (2.1)	0
会話障害	1 (2.1)	0
振戦	1 (2.1)	0

MedDRA/J Version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-16＞

(g)　臨床検査

臨床的に問題となる臨床検査値の変動を表 2.7.6.2.1-14 に示した。

ベースラインからの平均変化量では，アリピプラゾール群でプラセボ群と比較して増加傾向又は減少傾向が認められた項目があったが，プロラクチン，リンパ球（絶対値）を除きいずれもほぼ基準値範囲内であった。リンパ球（絶対値）では大きな変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-36 参照）。

プロラクチンでは，ベースラインの平均値は，アリピプラゾール群で 14.286 ± 2.287 ng/mL（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群で 16.734 ± 2.337 ng/mL であり，各投与群で同程度であった。投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群で −13.839 ± 1.073 ng/mL，プラセボ群で−1.969 ± 1.135 ng/mL，群間差は−11.869 ng/mL（95%信頼区間−14.981，−8.758）であり，アリピプラゾール群でプラセボ群と比較して減少傾向が認められた（$p < 0.001$，資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-44 参照）。

シフトテーブルでは，アリピプラゾール群でベースラインに正常で投与後に基準範囲外となった項目があったが，プロラクチンを除いてプラセボ群と比較してその頻度は大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-38，表 14.1.1.3-40，表 14.1.1.3-46 参照）。

臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合がアリピプラゾール群で 5%以上であった項目は，プロラクチン低下［アリピプラゾール群 85.1%（40/47 例），プラセボ群 4.5%（2/44 例），以下同順］，総コレステロール上昇［17.0%（8/47 例），9.1%（4/44 例）］であった。そのうち，臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合がプラセボ群の 2 倍以上であった項目は，プロラクチン低下であった。

表 2.7.6.2.1-14　臨床的に問題となる臨床検査値の変動

項目		判定基準／投与群	アリピプラゾール群 対象	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 対象	プラセボ群 例数 (%)
対象例数			47		45	
ヘマトクリット		≤ 33%	46	0	44	0
ヘモグロビン		< 11.3 g/dL	46	0	44	0
白血球数		≤ 2800/ mm^3	46	0	44	0
		≥ 16000/ mm^3	46	0	44	0
好酸球		> 17%	46	0	44	0
好中球(絶対値)		< 1000 /mm^3	46	0	44	0
血小板数		≤ 100000 /mm^3	46	0	44	0
		≥ 700000 /mm^3	46	0	44	0
AST(GOT)		≥ 3 × ULN	47	0	44	0
ALT(GPT)		≥ 3 × ULN	47	0	44	0
ALP		≥ 3 × ULN	47	0	44	0
LDH		≥ 3 × ULN	47	0	44	0
BUN		≥ 30 mg/dL	47	0	44	0
クレアチニン		≥ 2.0 mg/dL	47	0	44	0
尿酸	男性	≥ 10.5 mg/dL	39	0	35	0
	女性	≥ 8.5 mg/dL	8	0	9	0
総ビリルビン		≥ 2.0 mg/dL	47	0	44	0
CK(CPK)		≥ 3 × ULN	47	0	44	0
Na		≤ 126 mEq/L	47	0	44	0
		≥ 156 mEq/L	47	0	44	0
K		≤ 2.5 mEq/L	47	0	44	0
		≥ 6.5 mEq/L	47	0	44	0
Cl		≤ 90 mEq/L	47	0	44	0
		≥ 118 mEq/L	47	0	44	0
プロラクチン		> ULN	47	0	44	11 (25.0)
		< LLN	47	40 (85.1)	44	2 (4.5)
血糖値	空腹時	≥ 115 mg/dL	8	0	8	0
	非空腹時	≥ 200 mg/dL	39	0	36	0
総コレステロール		≥ 200 mg/dL	47	8 (17.0)	44	4 (9.1)
中性脂肪	空腹時	≥ 200 mg/dL	8	0	8	0
	非空腹時	≥ 500 mg/dL	39	0	36	0

ULN：基準範囲の上限値，LLN：基準範囲の下限値
＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-42 より作成＞

(h)　バイタルサイン（血圧，脈拍数），体重及び BMI

バイタルサインの変化量を表 2.7.6.2.1-25 に，臨床的に問題となるバイタルサインの変動を表 2.7.6.2.1-15 に，体重及び BMI の変化量を表 2.7.6.2.1-26 に，いずれかの時点でベースラインから 7%以上の体重の増加又は減少が認められた被験者の割合を表 2.7.6.2.1-27 に示した。

バイタルサインのベースラインからの平均変化量では，アリピプラゾール群でプラセボ群と比較して増加傾向又は減少傾向は認められなかった。

臨床的に問題となるバイタルサインの変動を示した被験者の割合がアリピプラゾール群で 10%以上であった項目は，収縮期血圧低下（6～12 歳）［アリピプラゾール群 33.3%（11/33 例），

プラセボ群 30.6%（11/36 例），以下同順］，拡張期血圧低下（6～12 歳）［30.3%（10/33 例），33.3%（12/36 例）］，収縮期血圧低下（13 歳以上）［14.3%（2/14 例），11.1%（1/9 例）］であった。また，アリピプラゾール群で臨床的に問題となるバイタルサインの変動を示した被験者の割合が 10%以上であり，かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目はなかった。

体重は，ベースラインではアリピプラゾール群で 39.11 ± 2.42 kg（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群で 36.44 ± 2.47 kg であり，各投与群で同程度であった。体重の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群で 1.24 ± 0.26 kg，プラセボ群で 0.58 ± 0.27 kg，群間差は 0.66 kg（95%信頼区間−0.09，1.42）であり，アリピプラゾール群とプラセボ群とで差は認められなかった（p = 0.085，資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-56 参照）。

BMI は，ベースラインではアリピプラゾール群で 18.73 ± 0.59，プラセボ群で 18.36 ± 0.60 であり，各投与群で同程度であった。BMI の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群で 0.40 ± 0.12，プラセボ群で 0.03 ± 0.12，群間差は 0.37（95%信頼区間 0.03，0.71）であり，プラセボ群と比較してアリピプラゾール群で増加傾向が認められた（p = 0.035，資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-56 参照）。

ベースラインから 7%以上の体重の増加が認められた被験者の割合は，アリピプラゾール群では 27.7%（13/47 例），プラセボ群では 6.7%（3/45 例）であった。ベースラインから 7%以上の体重の減少が認められた被験者の割合は，アリピプラゾール群では 2.1%（1/47 例），プラセボ群では 4.4%（2/45 例）であった。

表 2.7.6.2.1-15　臨床的に問題となるバイタルサインの変動

項目		実測値／投与群	ベースラインからの変化量	アリピプラゾール群 対象	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 対象	プラセボ群 例数 (%)
対象例数				47		45	
血圧(収縮期)	6-12歳	≥ 130 mmHg	かつ ≥ 20 mmHg	33	3 (9.1)	36	2 (5.6)
		≤ 117 mmHg	かつ ≤ –20 mmHg	33	11 (33.3)	36	11 (30.6)
	13歳以上	≥ 144 mmHg	かつ ≥ 20 mmHg	14	1 (7.1)	9	0
		≤ 120 mmHg	かつ ≤ –20 mmHg	14	2 (14.3)	9	1 (11.1)
血圧(拡張期)	6-12歳	≥ 86 mmHg	かつ ≥ 15 mmHg	33	2 (6.1)	36	7 (19.4)
		≤ 75 mmHg	かつ ≤ –15 mmHg	33	10 (30.3)	36	12 (33.3)
	13歳以上	≥ 92 mmHg	かつ ≥ 15 mmHg	14	0	9	0
		≤ 80 mmHg	かつ ≤ –15 mmHg	14	1 (7.1)	9	4 (44.4)
脈拍数	6-14歳	≥ 140 bpm	かつ ≥ 15 bpm	40	0	41	0
		≤ 50 bpm	かつ ≤ –15 bpm	40	0	41	1 (2.4)
	15歳以上	≥ 120 bpm	かつ ≥ 15 bpm	7	0	4	0
		≤ 50 bpm	かつ ≤ –15 bpm	7	0	4	0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-52＞

(i)　心電図検査

心電図パラメータの変化量を表 2.7.6.2.1-28 に，臨床的に問題となる心電図パラメータの変動を表 2.7.6.2.1-16 に，最悪時の QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔，及び QTcN 間隔の分布を表 2.7.6.2.1-29 に示した。

心電図の正異判定で，ベースラインでは正常であったが投与後 8 週に異常となった被験者は

認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-66 参照）。

心電図パラメータのうち，アリピプラゾール群で，投与後 8 週のベースラインからの変化量の平均値及び中央値が増加方向に変化し，かつ，変化量の平均値及び中央値がプラセボ群より 2 倍以上大きい項目は PR 間隔であった。投与後 8 週のベースラインからの変化量の平均値及び中央値がアリピプラゾール群で増加方向に変化し，かつ，プラセボ群で減少方向に変化した項目は，心拍数であった。一方，アリピプラゾール群で，投与後 8 週のベースラインからの変化量の平均値及び中央値が減少方向に変化し，かつ，変化量の平均値及び中央値がプラセボ群より 2 倍以上大きい項目は QTcF 間隔であった。投与後 8 週のベースラインからの変化量の平均値及び中央値がアリピプラゾール群で減少方向に変化し，かつ，プラセボ群で増加方向に変化した項目は，RR 間隔であった。いずれの項目でも，アリピプラゾール群とプラセボ群で実測値の平均値は大きく異ならなかった。

臨床的に問題となる心電図パラメータの変動は，いずれの投与群でも認められなかった。

最悪時の QTcB 間隔，QTcF 間隔，又は QTcN 間隔が 500 ms を超えていた被験者は，いずれの投与群でも認められなかった。また，QTcB 間隔，QTcF 間隔，又は QTcN 間隔の最悪時のベースラインからの変化量が 60 ms 以上増加した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.2.1-16　　臨床的に問題となる心電図パラメータの変動

		／投与群	アリピプラゾール群		プラセボ群	
項目	判定基準		対象	例数 (%)	対象	例数 (%)
対象例数			47		45	
心拍数(bpm)	≥ 120及びベースラインからの増加≥ 15		47	0	44	0
	≤ 50及びベースラインからの減少≥ 15		47	0	44	0
PR 間隔(ms)	≥ 200 及びベースラインからの増加≥ 50		47	0	43	0
QRS間隔(ms)	≥ 100 及びベースラインからの増加≥ 20		47	0	43	0
QTcB間隔(ms)	≥ 450 及びベースラインからの増加率≥ 10%		47	0	43	0
QTcF間隔(ms)	≥ 450 及びベースラインからの増加率≥ 10%		47	0	43	0
QTcN間隔(ms)	≥ 450 及びベースラインからの増加率≥ 10%		47	0	43	0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-68＞

(j)　C-SSRS

C-SSRS の分布を表 2.7.6.2.1-30 に示した。

ベースライン評価で自殺念慮が認められた被験者の割合は，アリピプラゾール群で 4.3%（2/47 例），プラセボ群で 4.4%（2/45 例）で，自殺行動は認められなかった。治験期間を通して，アリピプラゾール群及びプラセボ群で自殺念慮及び自殺行動の新たな発現は認められなかった。

(6)　結論

- 主要評価項目の ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。また，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して投与後 3 週と早期から改善が認められ，その効果は投与後 8 週まで持続した。

- 副次的評価項目のうち，興奮性の症状を評価した CGI-S，CGI-I，反応率で，アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められ，これらの結果は主要評価項目の結果を支持するものであった。
- アリピプラゾール群での有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく異なることはなく，発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり，いずれの投与群でも高度な有害事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はアリピプラゾール群で認められなかった。
- その他の安全性評価項目で，アリピプラゾール群でプラセボ群と比較して安全性上問題となる項目は認められなかった。

以上より，アリピプラゾール 1～15 mg/日の 8 週間の経口投与は，自閉性障害の小児患者の興奮性の症状に対して有効であり，安全性に大きな問題がなく，忍容性が良好であることが示された。

2.7.6.2.1.4　付録

表 2.7.6.2.1-17　　治験薬の時期別最頻投与量の分布

	アリピプラゾール群 最頻投与量(mg/日)							プラセボ群 最頻投与量(mg/日)						
		1	3	6	9	12	15		1	3	6	9	12	15
時期(Day)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
1-7	47	47 (100.0)	0	0	0	0	0	45	45 (100.0)	0	0	0	0	0
8-14	47	4 (8.5)	43 (91.5)	0	0	0	0	45	2 (4.4)	43 (95.6)	0	0	0	0
15-21	46	3 (6.5)	16 (34.8)	27 (58.7)	0	0	0	45	0	6 (13.3)	39 (86.7)	0	0	0
22-28	45	2 (4.4)	12 (26.7)	12 (26.7)	19 (42.2)	0	0	45	0	3 (6.7)	9 (20.0)	32 (71.1)	1 (2.2)	0
29-35	47	1 (2.1)	15 (31.9)	11 (23.4)	7 (14.9)	13 (27.7)	0	45	0	2 (4.4)	4 (8.9)	11 (24.4)	27 (60.0)	1 (2.2)
36-42	47	1 (2.1)	12 (25.5)	12 (25.5)	8 (17.0)	3 (6.4)	11 (23.4)	43	1 (2.3)	2 (4.7)	2 (4.7)	7 (16.3)	5 (11.6)	26 (60.5)
43-49	47	2 (4.3)	13 (27.7)	8 (17.0)	9 (19.1)	3 (6.4)	12 (25.5)	43	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.7)	6 (14.0)	3 (7.0)	30 (69.8)
50-56	47	2 (4.3)	13 (27.7)	8 (17.0)	9 (19.1)	3 (6.4)	12 (25.5)	43	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.7)	6 (14.0)	4 (9.3)	29 (67.4)
> 56	10	0	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	14	0	0	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (14.3)	9 (64.3)
最終時期	47	2 (4.3)	13 (27.7)	8 (17.0)	9 (19.1)	3 (6.4)	12 (25.5)	45	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.4)	7 (15.6)	5 (11.1)	29 (64.4)

投与中止した時期の場合は投与中止日までの最頻投与量

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾールの用量に換算した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-4＞

表 2.7.6.2.1-18　重症度別有害事象

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群				プラセボ群			
		軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
対象例数			47				45		
男性			39				36		
女性			8				9		
有害事象		36 (76.6)	3 (6.4)	0	39 (83.0)	30 (66.7)	3 (6.7)	0	33 (73.3)
眼障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
アレルギー性結膜炎		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
胃腸障害		10 (21.3)	1 (2.1)	0	11 (23.4)	5 (11.1)	1 (2.2)	0	6 (13.3)
腹痛		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
便秘		0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)
齲歯		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
下痢		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0
胃炎		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0
舌炎		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
悪心		2 (4.3)	1 (2.1)	0	3 (6.4)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
流涎過多		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
歯痛		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
嘔吐		3 (6.4)	0	0	3 (6.4)	0	0	0	0
肛門周囲紅斑		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (12.8)	0	0	6 (12.8)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
活動性低下		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
歩行障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
局所腫脹		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
倦怠感		3 (6.4)	0	0	3 (6.4)	0	0	0	0
発熱		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
口渇		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)

表 2.7.6.2.1-18　重症度別有害事象（続き）

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群 軽度 例数 (%)	中等度 例数 (%)	高度 例数 (%)	計 例数 (%)	プラセボ群 軽度 例数 (%)	中等度 例数 (%)	高度 例数 (%)	計 例数 (%)
対象例数		47				45			
男性		39				36			
女性		8				9			
有害事象		36 (76.6)	3 (6.4)	0	39 (83.0)	30 (66.7)	3 (6.7)	0	33 (73.3)
免疫系障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
季節性アレルギー		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		14 (29.8)	1 (2.1)	0	15 (31.9)	20 (44.4)	0	0	20 (44.4)
胃腸炎		0	1 (2.1)	0	1 (2.1)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
歯肉炎		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
麦粒腫		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
インフルエンザ		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
鼻咽頭炎		10 (21.3)	0	0	10 (21.3)	11 (24.4)	0	0	11 (24.4)
咽頭炎		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
鼻炎		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
副鼻腔炎		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
上気道感染		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
感染性腸炎		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
レンサ球菌感染		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症		3 (6.4)	0	0	3 (6.4)	3 (6.7)	1 (2.2)	0	4 (8.9)
節足動物咬傷		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
節足動物刺傷		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
靭帯捻挫		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
擦過傷		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
挫傷		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)
熱中症		0	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.2)

表 2.7.6.2.1-18　重症度別有害事象（続き）

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群 軽度 例数 (%)	 中等度 例数 (%)	 高度 例数 (%)	 計 例数 (%)	プラセボ群 軽度 例数 (%)	 中等度 例数 (%)	 高度 例数 (%)	 計 例数 (%)
対象例数			47				45		
男性			39				36		
女性			8				9		
有害事象		36 (76.6)	3 (6.4)	0	39 (83.0)	30 (66.7)	3 (6.7)	0	33 (73.3)
臨床検査		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
体重減少		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
体重増加		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害		8 (17.0)	0	0	8 (17.0)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
過食		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
食欲亢進		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
多飲症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
食欲減退		6 (12.8)	0	0	6 (12.8)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
筋肉痛		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
神経系障害		26 (55.3)	1 (2.1)	0	27 (57.4)	3 (6.7)	2 (4.4)	0	5 (11.1)
アカシジア		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
自閉症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
運動緩慢		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
注意力障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
頭痛		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0
鎮静		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
傾眠		23 (48.9)	1 (2.1)	0	24 (51.1)	2 (4.4)	2 (4.4)	0	4 (8.9)
会話障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
振戦		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0

表 2.7.6.2.1-18　重症度別有害事象（続き）

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群 軽度 例数 (%)	 中等度 例数 (%)	 高度 例数 (%)	 計 例数 (%)	プラセボ群 軽度 例数 (%)	 中等度 例数 (%)	 高度 例数 (%)	 計 例数 (%)
対象例数			47				45		
男性			39				36		
女性			8				9		
有害事象		36 (76.6)	3 (6.4)	0	39 (83.0)	30 (66.7)	3 (6.7)	0	33 (73.3)
精神障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	6 (13.3)	0	0	6 (13.3)
無感情		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
情動障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
不眠症		0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
故意の自傷行為		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
睡眠障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
睡眠時随伴症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
自傷行動		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
腎および尿路障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
多尿		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
咳嗽		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
鼻出血		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
上気道の炎症		0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
喉頭不快感		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害		4 (8.5)	0	0	4 (8.5)	3 (6.7)	0	0	3 (6.7)
湿疹		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
多汗症		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
汗疹		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
そう痒症		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
脂漏		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
蕁麻疹		0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)

MedDRA/J Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-18＞

表 2.7.6.2.1-19　重症度別副作用

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群 軽度 例数 (%)	中等度 例数 (%)	高度 例数 (%)	計 例数 (%)	プラセボ群 軽度 例数 (%)	中等度 例数 (%)	高度 例数 (%)	計 例数 (%)
対象例数			47				45		
男性			39				36		
女性			8				9		
副作用		26 (55.3)	2 (4.3)	0	28 (59.6)	7 (15.6)	2 (4.4)	0	9 (20.0)
胃腸障害		8 (17.0)	1 (2.1)	0	9 (19.1)	2 (4.4)	0	0	2 (4.4)
腹痛		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
下痢		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
胃炎		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0
悪心		1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
流涎過多		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
嘔吐		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		5 (10.6)	0	0	5 (10.6)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
活動性低下		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
歩行障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
倦怠感		3 (6.4)	0	0	3 (6.4)	0	0	0	0
発熱		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
口渇		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
挫傷		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
臨床検査		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
体重減少		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害		7 (14.9)	0	0	7 (14.9)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
過食		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
食欲亢進		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
多飲症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
食欲減退		5 (10.6)	0	0	5 (10.6)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)

表 2.7.6.2.1-19　重症度別副作用（続き）

器官別大分類 事象名(基本語)	／投与群 ／重症度	アリピプラゾール群				プラセボ群			
		軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
対象例数			47				45		
男性			39				36		
女性			8				9		
副作用		26 (55.3)	2 (4.3)	0	28 (59.6)	7 (15.6)	2 (4.4)	0	9 (20.0)
神経系障害		24 (51.1)	1 (2.1)	0	25 (53.2)	2 (4.4)	2 (4.4)	0	4 (8.9)
アカシジア		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
運動緩慢		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
注意力障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
鎮静		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
傾眠		23 (48.9)	1 (2.1)	0	24 (51.1)	2 (4.4)	2 (4.4)	0	4 (8.9)
会話障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
振戦		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
精神障害		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	4 (8.9)	0	0	4 (8.9)
無感情		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
情動障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
不眠症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
睡眠障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
睡眠時随伴症		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
腎および尿路障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
多尿		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
喉頭不快感		0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害		2 (4.3)	0	0	2 (4.3)	0	0	0	0
多汗症		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
脂漏		1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0

MedDRA/J Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-19＞

表 2.7.6.2.1-20　重篤な有害事象一覧表

投与群 被験者番号	性別 年齢(歳) 身長(cm) 体重(kg)	治験薬投与 開始日 終了日 投与期間(日)	基本語(PT) 症例報告書記載用語 [器官別大分類(SOC)]	発現時用量 (mg/日) EPS[a]	発現日(投与後日数)[b] 回復日(持続日数)[c]	転帰[d] 確認日/死亡日	重症度 処置[e] 治験薬の処置	重篤性 重篤性の根拠	治験薬との関連性
プラセボ群 015-0001	女性 10 137.5 32.0	20[redacted] 20[redacted] 56	熱中症 Heat disorder [傷害、中毒および処置合併症]	12	20[redacted](36) 20[redacted](2)	回復	中等度 有 投与量変更せず	重篤 入院又は入院期間の延長	関連性は否定できる

[a]：治験責任医師等が錐体外路系有害事象と判断した

[b]：発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1

[c]：転帰日 − 発現日 ＋1

[d]：軽快 = 軽快（回復途上），後遺症あり = 回復したが後遺症あり

[e]：有害事象に対する処置

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾールの用量に換算した。

MedDRA/J Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-33＞

表 2.7.6.2.1-21　投与中止に至った有害事象一覧表

投与群 被験者番号	性別 年齢(歳) 身長(cm) 体重(kg)	治験薬投与 開始日 終了日 投与期間(日)	基本語(PT) 症例報告書記載用語 [器官別大分類(SOC)]	発現時 用量 (mg/日) EPS[a]	発現日(投与後日数)[b] 回復日(持続日数)[c]	転帰[d] 確認日/死亡日	重症度 処置[e] 治験薬の処置	重篤性 重篤性の根拠	治験薬との関連性
プラセボ群 003-0001	男性 16 166.4 64.1	20[redacted] 20[redacted] 31	自閉症 deterioration of primary disease [神経系障害]	3	20[redacted](15)	未回復 投与後31日＊	軽度 無 投与中止	重篤でない	関連性は否定できる

[a]：治験責任医師等が錐体外路系有害事象と判断した

[b]：発現日 − 治験薬投与開始日 ＋1

[c]：転帰日 − 発現日 ＋1

[d]：軽快 = 軽快（回復途上），後遺症あり = 回復したが後遺症あり

[e]：有害事象に対する処置

プラセボ群の投与量は，対応するアリピプラゾールの用量に換算した。

MedDRA/J Version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-34＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.2.1-22　DIEPSS の平均変化量

項目	時期	アリピプラゾール群			プラセボ群			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p値[a]
		例数	平均変化量	SE	例数	平均変化量	SE		
合計スコア[b]	ベースライン[c]	47	0.1	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.1	0.1	45	0.0	0.1	0.1 (-0.1,0.2)	0.526
歩行	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.420
動作緩慢	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.420
流涎	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (-0.1,0.1)	0.900
筋強剛	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.420
振戦	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0	
アカシジア	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (-0.1,0.1)	0.774
ジストニア	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0	
ジスキネジア	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0	
概括重症度	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.356

[a]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥40 kg，<40 kg）を因子とした分散分析

ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥40 kg，<40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析

[b]：歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦，アカシジア，ジストニア，ジスキネジアの合計

[c]：ベースラインは実測値

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-73＞

表 2.7.6.2.1-23　AIMS［合計スコア（item 1～7 の合計スコア），item 8～10］の平均変化量

項目	時期	アリピプラゾール群			プラセボ群			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p値[a]
		例数	平均変化量	SE	例数	平均変化量	SE		
合計スコア[b]	ベースライン[c]	47	0.3	0.1	45	0.0	0.1	-	-
	8週	47	-0.1	0.0	45	-0.1	0.0	0.0 (-0.1,0.1)	0.755
item 8	ベースライン[c]	47	0.1	0.0	45	0.0	0.0	-	-
異常運動の重症度	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.0)	0.893
item 9	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
異常運動による能力の減退	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0	
item 10	ベースライン[c]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
患者が異常運動を意識している程度	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0	

[a]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とした分散分析

ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析

[b]：item 1～7 までの合計スコア

[c]：ベースラインは実測値

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-82＞

表 2.7.6.2.1-24　BAS スコアの平均変化量

項目	時期	アリピプラゾール群			プラセボ群			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	p値[a]
		例数	平均変化量	SE	例数	平均変化量	SE		
客観症状	ベースライン[b]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (-0.1,0.1)	0.773
主観症状 (内的不穏の自覚の程度)	ベースライン[b]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.421
主観症状 (内的不穏に関連した苦痛)	ベースライン[b]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (0.0,0.1)	0.420
アカシジアの 包括的臨床評価	ベースライン[b]	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	-	-
	8週	47	0.0	0.0	45	0.0	0.0	0.0 (-0.1,0.1)	0.774

[a]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とした分散分析

ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析

[b]：ベースラインは実測値

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-91＞

表 2.7.6.2.1-25　バイタルサインの変化量

項目									ベースラインからの変化量					
(単位)	投与群	時期	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
血圧(収縮期)	アリピプラゾール群	ベースライン	47	109.9	12.9	84	111.0	147						
(mmHg)		1週	47	108.3	14.0	72	109.0	134	47	-1.7	12.7	-27	-2.0	28
		2週	47	110.8	15.0	70	109.0	146	47	0.9	15.1	-37	2.0	47
		3週	47	106.9	13.6	79	108.0	133	47	-3.1	14.0	-31	-2.0	22
		4週	47	108.1	13.4	80	110.0	132	47	-1.9	12.7	-27	2.0	22
		5週	47	105.6	13.9	80	107.0	133	47	-4.4	14.8	-42	-3.0	31
		6週	47	107.7	15.1	80	108.0	138	47	-2.3	13.3	-36	0.0	25
		8週	47	110.2	14.9	80	108.0	141	47	0.3	15.5	-38	-2.0	30
	プラセボ群	ベースライン	45	107.1	15.3	80	108.0	163						
		1週	45	104.6	12.3	80	104.0	139	45	-2.6	17.1	-83	-1.0	44
		2週	45	106.0	16.0	80	104.0	162	45	-1.2	15.1	-28	-2.0	67
		3週	45	106.3	11.8	80	107.0	128	45	-0.8	12.8	-57	0.0	22
		4週	45	106.3	13.5	76	105.0	136	45	-0.8	13.8	-39	0.0	23
		5週	43	102.3	12.6	78	101.0	136	43	-4.6	18.0	-81	-6.0	34
		6週	43	103.9	11.5	80	104.0	128	43	-2.4	15.0	-52	-2.0	41
		8週	42	104.5	12.0	85	101.5	137	42	-1.7	13.7	-45	-0.5	23
血圧(拡張期)	アリピプラゾール群	ベースライン	47	63.2	12.1	36	65.0	86						
(mmHg)		1週	47	63.6	12.2	28	61.0	90	47	0.4	10.8	-26	0.0	36
		2週	47	64.6	10.7	40	67.0	90	47	1.3	9.7	-23	0.0	21
		3週	47	62.4	10.3	40	61.0	86	47	-0.8	10.4	-30	0.0	24
		4週	47	64.4	10.0	40	64.0	92	47	1.1	10.2	-20	0.0	24
		5週	47	64.9	10.8	40	64.0	90	47	1.7	10.3	-23	0.0	22
		6週	47	63.7	10.3	46	62.0	87	47	0.5	11.2	-25	0.0	26
		8週	47	65.6	9.7	40	64.0	86	47	2.3	10.4	-24	2.0	27
	プラセボ群	ベースライン	45	65.8	12.3	49	64.0	108						
		1週	45	61.8	11.9	41	60.0	109	45	-4.0	15.9	-55	-2.0	60
		2週	45	65.5	15.6	46	63.0	141	45	-0.3	19.7	-48	0.0	92
		3週	45	64.6	10.5	42	64.0	90	45	-1.3	15.9	-48	0.0	24
		4週	45	62.8	10.2	42	60.0	92	45	-3.0	15.9	-46	-2.0	38
		5週	43	64.7	11.1	48	61.0	103	43	-0.6	16.1	-48	0.0	54
		6週	43	61.2	9.9	37	60.0	83	43	-3.7	17.3	-58	-1.0	34
		8週	42	61.7	9.8	34	63.0	78	42	-3.2	13.9	-44	0.0	23

表 2.7.6.2.1-25　バイタルサインの変化量（続き）

項目									ベースラインからの変化量					
(単位)	投与群	時期	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
脈拍数	アリピプラゾール群	ベースライン	47	87.1	12.4	65	86.0	114						
(bpm)		1週	47	88.9	13.1	60	86.0	125	47	1.8	13.7	-36	4.0	36
		2週	47	88.3	11.1	62	88.0	113	47	1.2	14.1	-42	0.0	33
		3週	47	90.3	12.2	67	91.0	113	47	3.2	13.2	-26	4.0	27
		4週	47	88.7	13.5	62	90.0	112	47	1.6	13.5	-24	2.0	32
		5週	47	91.7	13.7	60	92.0	125	47	4.6	15.0	-40	4.0	42
		6週	47	89.3	14.6	60	90.0	117	47	2.2	15.8	-44	3.0	41
		8週	47	91.5	14.9	61	92.0	122	47	4.4	13.2	-28	4.0	35
	プラセボ群	ベースライン	45	86.5	14.4	54	85.0	120						
		1週	45	87.6	12.6	63	86.0	122	45	1.1	15.5	-32	0.0	26
		2週	45	86.1	14.6	46	84.0	120	45	-0.5	14.1	-30	0.0	33
		3週	45	86.5	14.3	55	85.0	120	45	0.0	13.4	-34	-1.0	36
		4週	45	88.7	15.1	62	88.0	120	45	2.2	13.6	-30	0.0	34
		5週	43	84.7	13.9	56	83.0	126	43	-2.3	14.6	-40	-2.0	24
		6週	43	80.8	14.2	50	80.0	112	43	-5.5	16.8	-46	-3.0	24
		8週	42	86.9	12.2	64	87.0	120	42	0.3	15.0	-34	0.0	28

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-50＞

表 2.7.6.2.1-26　体重及び BMI の変化量

項目									ベースラインからの変化量					
(単位)	投与群	時期	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
体重	アリピプラゾール群	ベースライン	47	39.11	17.57	17.0	36.20	94.3						
(kg)		1週	47	39.35	17.62	16.8	35.90	93.6	47	0.24	0.71	-1.7	0.30	2.6
		2週	47	39.45	17.69	17.2	36.30	94.3	47	0.34	0.90	-1.9	0.30	3.3
		3週	47	39.65	17.71	17.4	36.40	94.7	47	0.54	1.15	-2.5	0.40	4.5
		4週	47	39.70	17.54	17.0	36.50	93.8	47	0.59	1.18	-3.2	0.60	4.5
		5週	47	39.85	17.49	17.0	36.50	93.0	47	0.74	1.30	-2.5	0.80	4.0
		6週	47	40.04	17.55	17.0	36.80	93.0	47	0.94	1.76	-3.4	0.80	5.1
		8週	47	40.34	17.60	17.2	36.60	93.8	47	1.24	1.98	-5.0	1.20	6.3
	プラセボ群	ベースライン	45	36.44	15.47	18.1	32.10	74.5						
		1週	45	36.61	15.41	18.1	33.00	73.6	45	0.16	0.53	-0.9	0.10	1.6
		2週	45	36.65	15.54	17.8	33.20	73.7	45	0.20	0.64	-1.0	0.20	1.7
		3週	45	36.67	15.44	18.2	33.60	74.5	45	0.22	0.76	-2.0	0.20	2.0
		4週	45	36.86	15.52	18.2	33.60	74.1	45	0.42	1.09	-2.2	0.40	2.9
		5週	43	35.79	14.71	18.1	32.30	73.8	43	0.47	1.01	-3.2	0.50	2.9
		6週	43	35.67	14.54	17.8	33.10	74.2	43	0.51	1.17	-3.5	0.50	2.7
		8週	42	35.22	14.39	17.6	33.00	76.3	42	0.59	1.48	-3.8	0.60	4.5
BMI	アリピプラゾール群	ベースライン	47	18.73	4.21	12.8	17.20	29.7						
		8週	47	19.13	4.13	12.5	17.70	29.8	47	0.40	0.84	-2.4	0.50	2.4
	プラセボ群	ベースライン	45	18.36	3.84	13.4	17.00	27.8						
		8週	42	18.10	3.89	12.8	16.95	28.2	42	0.04	0.76	-1.7	0.00	2.5

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-54＞

表 2.7.6.2.1-27　　いずれかの時点でベースラインから 7%以上の体重の増加又は減少が認められた被験者の割合

／投与群	アリピプラゾール群		プラセボ群			
	対象	例数 (%)	対象	例数 (%)		
	47		45		リスク比[a]	95%信頼区間
体重7%以上増加[b]	47	13 (27.7)	45	3 (6.7)	4.149	(1.266,13.597)
体重7%以上減少[b]	47	1 (2.1)	45	2 (4.4)	0.479	(0.045,5.098)

[a]：アリピプラゾール群/プラセボ群

[b]：ベースラインの体重から 7%以上増加又は減少した被験者

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-60＞

表 2.7.6.2.1-28　心電図パラメータの変化量

項目									ベースラインからの変化量					
(単位)	投与群	時期	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
心拍数	アリピプラゾール群	ベースライン	47	85.4	16.0	54	86.0	120						
(bpm)		8週	47	87.1	15.3	57	88.0	117	47	1.7	12.9	-27	3.0	24
	プラセボ群	ベースライン	45	88.9	21.9	59	89.0	186						
		8週	42	86.0	21.8	56	83.5	174	42	-3.9	14.6	-37	-2.0	46
RR間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	729.1	146.9	502	700.0	1114						
(ms)		8週	47	712.3	134.5	515	680.0	1049	47	-16.8	107.5	-221	-30.0	242
	プラセボ群	ベースライン	45	707.9	148.8	322	676.0	1014						
		8週	42	735.5	161.8	344	717.0	1079	42	35.7	119.8	-323	20.5	409
PR間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	142.9	18.4	102	144.0	184						
(ms)		8週	47	145.3	18.6	106	142.0	182	47	2.3	11.6	-28	2.0	32
	プラセボ群	ベースライン	44	137.5	19.9	107	135.0	192						
		8週	42	135.5	20.5	90	133.5	185	41	0.7	10.9	-19	0.0	28
QRS幅	アリピプラゾール群	ベースライン	47	88.9	8.8	63	89.0	105						
(ms)		8週	47	88.2	9.5	62	87.0	108	47	-0.6	9.8	-23	1.0	24
	プラセボ群	ベースライン	44	88.7	7.7	77	89.0	106						
		8週	42	86.9	10.1	57	89.0	102	41	-0.7	6.3	-18	-1.0	17
QT間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	355.0	28.3	308	352.0	427						
(ms)		8週	47	344.8	29.0	296	346.0	448	47	-10.1	24.1	-64	-9.0	27
	プラセボ群	ベースライン	44	355.3	32.0	286	355.5	434						
		8週	42	353.2	37.2	234	353.0	430	41	2.0	25.6	-50	-3.0	68
QTcB間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	419.0	22.8	376	418.0	488						
(ms)		8週	47	411.4	26.6	350	411.0	486	47	-7.6	21.2	-61	-9.0	47
	プラセボ群	ベースライン	44	422.3	17.9	385	428.0	452						
		8週	42	414.9	18.1	375	413.0	460	41	-7.7	18.3	-48	-6.0	40
QTcF間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	396.1	17.6	362	399.0	466						
(ms)		8週	47	387.5	22.2	331	385.0	473	47	-8.6	17.9	-48	-8.0	30
	プラセボ群	ベースライン	44	398.2	17.2	363	399.0	432						
		8週	42	392.7	19.0	334	393.5	422	41	-4.1	15.3	-40	-4.0	29
QTcN間隔	アリピプラゾール群	ベースライン	47	401.0	17.8	367	402.0	470						
(ms)		8週	47	392.6	22.7	335	391.0	476	47	-8.3	18.1	-51	-9.0	34
	プラセボ群	ベースライン	44	403.4	16.6	372	406.0	434						
		8週	42	397.5	17.9	347	399.5	428	41	-4.8	15.2	-39	-4.0	26

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-61＞

表 2.7.6.2.1-29　最悪時の QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔，及び QTcN 間隔の分布

項目		／投与群 判定基準	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
対象例数			47	45
QT間隔	ベースライン	500未満	47 (100.0)	44 (100.0)
(ms)		500以上	0	0
		計	47	44
	最悪時	500未満	47 (100.0)	44 (100.0)
		500以上	0	0
		計	47	44
QTcB間隔	ベースライン	450以下	43 (91.5)	43 (97.7)
(ms)		450超480以下	3 (6.4)	1 (2.3)
		480超500以下	1 (2.1)	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時	450以下	44 (93.6)	43 (97.7)
		450超480以下	2 (4.3)	1 (2.3)
		480超500以下	1 (2.1)	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時のベースラインからの	30未満	44 (93.6)	41 (95.3)
	変化量の増加	30以上60未満	3 (6.4)	2 (4.7)
		60以上	0	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	30未満	41 (87.2)	38 (88.4)
	変化量の減少	30以上60未満	5 (10.6)	5 (11.6)
		60以上	1 (2.1)	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	10%未満	45 (95.7)	42 (97.7)
	変化率	10%以上	2 (4.3)	1 (2.3)
		計	47	43

表 2.7.6.2.1-29　最悪時の QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔，及び QTcN 間隔の分布（続き）

項目		／投与群 判定基準	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
QTcF間隔	ベースライン	450以下	46 (97.9)	44 (100.0)
(ms)		450超480以下	1 (2.1)	0
		480超500以下	0	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時	450以下	46 (97.9)	44 (100.0)
		450超480以下	1 (2.1)	0
		480超500以下	0	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時のベースラインからの	30未満	46 (97.9)	43 (100.0)
	変化量の増加	30以上60未満	1 (2.1)	0
		60以上	0	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	30未満	40 (85.1)	42 (97.7)
	変化量の減少	30以上60未満	7 (14.9)	1 (2.3)
		60以上	0	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	10%未満	47 (100.0)	43 (100.0)
	変化率	10%以上	0	0
		計	47	43

表 2.7.6.2.1-29　最悪時の QT 間隔，QTcB 間隔，QTcF 間隔，及び QTcN 間隔の分布（続き）

項目		／投与群 判定基準	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 例数 (%)
QTcN間隔	ベースライン	450以下	46 (97.9)	44 (100.0)
(ms)		450超480以下	1 (2.1)	0
		480超500以下	0	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時	450以下	46 (97.9)	44 (100.0)
		450超480以下	1 (2.1)	0
		480超500以下	0	0
		500超	0	0
		計	47	44
	最悪時のベースラインからの	30未満	45 (95.7)	43 (100.0)
	変化量の増加	30以上60未満	2 (4.3)	0
		60以上	0	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	30未満	42 (89.4)	42 (97.7)
	変化量の減少	30以上60未満	5 (10.6)	1 (2.3)
		60以上	0	0
		計	47	43
	最悪時のベースラインからの	10%未満	47 (100.0)	43 (100.0)
	変化率	10%以上	0	0
		計	47	43

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-65＞

表 2.7.6.2.1-30　C-SSRS の分布

時期	／投与群	アリピプラゾール群 対象	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 対象	プラセボ群 例数 (%)
ベースライン	自殺傾向[a]	47	2 (4.3)	45	2 (4.4)
	自殺念慮	47	2 (4.3)	45	2 (4.4)
	自殺行動[b]	47	0	45	0
1週	自殺傾向[a]	47	2 (4.3)	45	0
	自殺念慮	47	2 (4.3)	45	0
	自殺行動[b]	47	0	45	0
	自殺既遂	47	0	45	0
	自殺念慮の発生	47	0	45	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	45	0
	自殺念慮の悪化	47	0	45	0
	自殺行動の発生	47	0	45	0
2週	自殺傾向[a]	47	1 (2.1)	45	0
	自殺念慮	47	1 (2.1)	45	0
	自殺行動[b]	47	0	45	0
	自殺既遂	47	0	45	0
	自殺念慮の発生	47	0	45	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	45	0
	自殺念慮の悪化	47	0	45	0
	自殺行動の発生	47	0	45	0
3週	自殺傾向[a]	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)
	自殺念慮	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)
	自殺行動[b]	47	0	45	0
	自殺既遂	47	0	45	0
	自殺念慮の発生	47	0	45	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	45	0
	自殺念慮の悪化	47	0	45	0
	自殺行動の発生	47	0	45	0

[a]：自殺念慮，自殺行動のいずれかが認められた被験者

[b]：自殺行動のタイプ「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「中断した自殺企図」，「予備行動」のいずれかが認められた被験者

表 2.7.6.2.1-30　C-SSRS の分布（続き）

時期	／投与群	アリピプラゾール群 対象	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 対象	プラセボ群 例数 (%)
4週	自殺傾向[a]	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)
	自殺念慮	47	1 (2.1)	45	1 (2.2)
	自殺行動[b]	47	0	45	0
	自殺既遂	47	0	45	0
	自殺念慮の発生	47	0	45	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	45	0
	自殺念慮の悪化	47	0	45	0
	自殺行動の発生	47	0	45	0
5週	自殺傾向[a]	47	0	43	1 (2.3)
	自殺念慮	47	0	43	1 (2.3)
	自殺行動[b]	47	0	43	0
	自殺既遂	47	0	43	0
	自殺念慮の発生	47	0	43	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	43	0
	自殺念慮の悪化	47	0	43	0
	自殺行動の発生	47	0	43	0
6週	自殺傾向[a]	47	1 (2.1)	43	1 (2.3)
	自殺念慮	47	1 (2.1)	43	1 (2.3)
	自殺行動[b]	47	0	43	0
	自殺既遂	47	0	43	0
	自殺念慮の発生	47	0	43	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	43	0
	自殺念慮の悪化	47	0	43	0
	自殺行動の発生	47	0	43	0

[a]：自殺念慮，自殺行動のいずれかが認められた被験者

[b]：自殺行動のタイプ「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「中断した自殺企図」，「予備行動」のいずれかが認められた被験者

表 2.7.6.2.1-30　C-SSRS の分布（続き）

時期	／投与群	アリピプラゾール群 対象	アリピプラゾール群 例数 (%)	プラセボ群 対象	プラセボ群 例数 (%)
8週	自殺傾向[a]	47	1 (2.1)	42	0
	自殺念慮	47	1 (2.1)	42	0
	自殺行動[b]	47	0	42	0
	自殺既遂	47	0	42	0
	自殺念慮の発生	47	0	42	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	42	0
	自殺念慮の悪化	47	0	42	0
	自殺行動の発生	47	0	42	0
全時期[c]	自殺傾向[a]	47	2 (4.3)	45	1 (2.2)
	自殺念慮	47	2 (4.3)	45	1 (2.2)
	自殺行動[b]	47	0	45	0
	自殺既遂	47	0	45	0
	自殺念慮の発生	47	0	45	0
	重度の自殺念慮の発生	47	0	45	0
	自殺念慮の悪化	47	0	45	0
	自殺行動の発生	47	0	45	0

[a]：自殺念慮，自殺行動のいずれかが認められた被験者

[b]：自殺行動のタイプ「自殺企図」，「中断された自殺企図」，「中断した自殺企図」，「予備行動」のいずれかが認められた被験者

[c]：治験薬投与後のいずれかの時点

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.3-97＞

2.7.6.2.1.5　重篤な有害事象の叙述

被験者番号： 015-0001			**事象の分類**： □ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象，□ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象					
年齢：10	**性別**：女性		**人種**：アジア人		**民族**：ヒスパニック系/ラテン系以外			
治験薬の使用状況								
治験薬	**用量**		**投与日（時期）**					
プラセボ	-		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）					
プラセボ	-		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 56）					
有害事象								
症例報告書記載用語/基本語	**重篤**	**中止**	**発現日（時期）**	**転帰日（時期）**	**関連性**	**重症度**	**処置**	**転帰**
Heat disorder，熱中症	はい	いいえ	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37）	否定できる	中等度	変更なし	回復
病歴					**発症時期**		**継続**	
Eczema					-		いいえ	
enuresis					-		はい	

被験者番号 015-0001，10 歳，アジア人，女性は，自閉性障害を有しており，重篤と判断された熱中症を発現した。治験責任医師等は，当該事象を中等度と判定した。他の児童の自宅に水分も取らず隠れていたことが熱中症の原因であることから，治験薬との関連性は否定できると治験責任医師等は判断した。治験依頼者は，当該事象と治験薬との関連性は否定できると判断した。

被験者は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（Day 1）にプラセボ群に無作為に割付けられ，プラセボを投与された。重篤と判断された熱中症発現前に被験者が使用していた併用薬は，デスモプレシン酢酸塩水和物である。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 35），被験者は 22 時～23 時の間に一時預かり中の児童相談所を他の児童と抜け出し，警察に捜索願が出された。

同年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 36），被験者は重篤な有害事象である熱中症を発現した。同日（Day 36），他の児童の自宅で隠れているところを児童相談所職員に発見され，13:20 に治験実施医療機関に救急車にて搬送された。被験者は熱中症と診断され入院となった。搬送時，被験者に意識はあり，頭痛が認められた。血圧 118/65 mmHg，脈拍 77 回/分，体温 37.5°C であった。開始液（1）200 mL の点滴を開始した。血液検査結果は，赤血球数 428 万，白血球数 6180，LDH 233 U/L，CK（CPK）185 U/L，クレアチニン 0.40 mg/dL，C-反応性蛋白 0.10 mg/dL であった。酢酸維持液（ブドウ糖加）500 mL で点滴継続した。

同年 [redacted] 月 [redacted]日（Day 37），酢酸維持液（ブドウ糖加）500 mL を中止した。被験者に頭痛及び嘔気の訴えはなく，食思良好であった。同日午後，体調が回復したため退院となった。