

201446017A

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究開発事業

発達障害を含む児童・思春期精神疾患の

薬物治療ガイドライン作成と普及

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 中村 和彦

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目次

### I. 委託業務成果報告（総括）

発達障害を含む児童・思春期精神疾患の薬物治療ガイドライン作成と普及に関する研究

中村和彦…………… 1

### II. 委託業務成果報告（業務項目）

#### ①薬物ごとのガイドライン作成

1. 児童・思春期患者に対する抗うつ薬について

傳田健三……………43

2. 児童思春期の気分調整薬のエビデンス

齊藤卓弥……………48

3. 児童・思春期における抗精神病薬の使用について

松本英夫……………56

4. 東京都立小児総合医療センターにおける注意欠陥・多動性障害（ADHD）に対する  
薬物療法の実態調査

市川宏伸……………68

5. 子どもの不安障害に対する抗不安薬の位置づけと子どもの睡眠障害に対する薬物療  
法をめぐって

渡部京太……………71

6. 子どものチック症及び強迫症の薬物治療ガイドライン

金生由紀子……………84

7. 児童思春期の、素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症における  
薬物療法について

中村和彦……………91

8. 乳幼児における薬物療法ガイドライン作成に関する研究

齊藤まなぶ…………… 105

9. 児童・青年期障害疾患の薬物治療の副作用に関する研究

江川 純…………… 113

10. 薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS の多言語化とその信頼性・妥当性の確立

稲田俊也…………… 115

11. 児童・思春期精神科患者の薬物投与方法に関するガイドラインの策定

稲田俊也…………… 118

12. 発達障害を含む児童・思春期精神疾患患者へのインフォームド・アセントのガイド  
ライン作成と普及

岡田 俊…………… 121

②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成

- 1 3. 自閉症スペクトラム障害(ASD)の薬物療法ガイドライン作成に向けた研究  
～欧米の ASD 診療ガイドラインの検証に基づく「ASD 薬物療法ガイドライン」作  
成の試み～  
神尾 陽子 神尾 陽子…………… 128
- 1 4. ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法及び児童青年期患者に  
おける薬物療法の適応外使用に関する研究  
飯田 順三 飯田 順三…………… 163
- 1 5. 児童精神科または小児科の精神発達外来での服薬についてのアンケート（自由記述  
による調査）  
辻井 正次 辻井 正次…………… 175

③少量薬物治療の検討

- 1 6. 少量薬物治療の検討  
杉山 登志郎 杉山 登志郎…………… 180

Ⅲ. 学会等発表実績 …………… 191

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 211

# I 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究開発事業）

委託業務成果報告（総括）

「発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物療法ガイドライン作成と普及」

に関する研究

業務主任者 中村 和彦（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座）

## 研究要旨

現在、本邦では児童・思春期精神疾患（発達障害を含む）の薬物治療ガイドラインは作成されていない。我々はこのガイドラインを作成し普及することを目的に、①薬物ごとのガイドライン作成、②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成、③少量薬物治療の検討の3項目について調査、研究を行った。

### ①薬物ごとのガイドライン

児童・思春期のうつ病に対する薬物療法について、欧米の児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の有効性を論じた研究、および欧米の児童・思春期のうつ病に対する治療ガイドラインを文献的に検討した。児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の中で、プラセボとの二重盲検比較試験において、プラセボに対して有意に反応率が高かったと報告された SSRI は、フルオキセチン、シタロプラム、セルトラリン、エスシタロプラムの4剤であり、また、児童・思春期の患者に SSRI を使用する際には、activation syndrome を含めた副作用に十分な注意が必要であることが示唆された。

児童・思春期の気分調整薬のエビデンスについて欧米を中心とした検索および米国食品薬物局（FDA）の双極性障害の承認状況を調査した。子どもの双極性障害に

対してプラセボ対象を用いた臨床試験は、薬物療法については 11 報告あり、こどもの双極性うつ病に関しては有効性を示すプラセボ対象試験は一つ報告された。必ずしも児童思春期では成人期と同様の薬物反応が双極性障害においては認められず、また気分調整薬のエビデンスが成人に比べて低かった。現時点では子どもの双極性うつ病に関しての有効なエビデンスを示す薬物はなく、成人の双極性うつ病に準じて慎重に薬物療法を必要がある。

第二世代抗精神病薬の児童・思春期患者への使用に関する海外のエビデンスについて検索し、また本邦の現状について検討したところ、海外のエビデンスを確認したクロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、パリペリドンの 6 剤は、いずれも本邦での適応外使用の際に頻度が高いと考えられる診断名について検討されており、現段階では、それぞれの研究のコンセンサスを形成することは困難であると考えられた。

本研究の分担担当者の勤務する病院における注意欠如・多動性障害（ADHD）治療薬であるメチルフェニデート（MPH）とアトモキセチン（ATX）の処方実態を後方視的に調査した。平成 25 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までの期間に当病院を初診した ADHD の診断基準を満たし、MPH あるいは ATX の新規処方を受けた患者を対象とし、後方視的にカルテ調査を行ったところ、第一選択薬としては MPH が ATX より多く選択されており、さらに MPH は ATX より知能指数が低めで、投与前 ADHD-RS スコアが高い症例に処方される傾向があった。投与後のスコアの低下も MPH 投与群の方が ATX 投与群に比べ大きいことが示唆されたが、有害事象の出現頻度が高く、その適否には検討を要すると考えられた。

子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューした。子どもの不安障害へのベンゾジアゼピン系抗不安薬の忍容性や依存について十分な研究は行われていないのが現状である。子どもの不安障害への薬物

療法のアプローチでは、様々な試みで効果がない時にベンゾジアゼピン系抗不安薬で急速な症状軽減をめざすとなっており、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の位置づけは最終手段となっている。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の位置づけが低くなっているのは、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の特徴である①鎮静や眠気により認知機能を低下させ学業をはじめとする日常生活の質を低下させる可能性があること、②子どもへの抗不安薬の投与が奇異反応をもたらし、不安、攻撃性、脱抑制などを呈することがあること、③抗不安薬は作用時間が短時間で、かつ効果が強いものほど依存を招きやすいこと、と関連している。子どもの不安症状へのベンゾジアゼピン系抗不安薬を対症療法として投薬することは必要最低限にとどめるというのがコンセンサスといえるだろう。子どもの睡眠障害に対する薬物療法については、子どもの睡眠薬投薬における RCT 研究もほとんどなかった。melatonin においてはいくつかのメタ解析が存在した。米国における全国調査では、①発達障害の中では ADHD が睡眠薬の処方を受ける場合が多く、その内訳は  $\alpha$ -受容体作動薬、trazodone、鎮静系抗うつ薬となっていること、②不安障害や気分障害では睡眠薬処方の割合は高いものの、処方内容は鎮静系抗うつ薬や trazodone が主体となっており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が第一選択薬ではないことがうかがわれた。子どもへの抗不安薬、睡眠薬に関する薬物ごとのガイドラインを作成する時に、ベンゾジアゼピン系抗不安薬や睡眠薬が子どもの不安障害、睡眠障害の第一選択薬ではないという現状を踏まえる必要があると考えられた。

子どものチック症及び強迫症 (Obsessive-compulsive disorder: OCD) はしばしばお互いに併発する。両者の治療に関する国内外の文献を中心に現時点で得られている知見を整理した。我が国については、2011 年にまとめられたトゥレット症候群と子どもの OCD に関する研究報告書及びそれに基づく書籍を、国外については、2011 年以降に出版されたチック症及び子どもの OCD に関するガイドライン類、英

国の NICE clinical guideline (OCD) を中心に検討した。包括的な治療の中で、心理教育や認知行動療法が十分な効果を上げずに生活の支障や苦痛を来す場合に薬物療法を行うとされていること、チック症では抗精神病薬が、OCD ではセロトニン再取り込み阻害薬が薬物療法の中心であることが、確認された。DSM-5 でチック関連 OCD が特定されるようになり、チック症と OCD との併発を含めて併発症に留意して我が国の薬物療法の実態把握を進めて、ガイドラインの作成を目指すことが重要と思われた。

本邦での児童青年期の素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症における薬物療法のガイドライン作成の際に参考となるように、英国での NICE ガイドライン(National Institute for Health and Care Excellence, 2013)におけるシステマティックレビューとメタアナリシス、また独自の文献検索で最近の国際的に標準的な情報を収集し検討を行った。上記各疾患においては、成人期の治療においても心理療法が第一治療法となっており、薬物療法はあくまでも補助的な治療とされている。児童思春期の患者においては、成人患者に比較し、心理療法や家族療法の重要性が強調されることもあり、文献検索の結果では、児童青年期の患者を対象とした研究数は少なかった。また、各疾患とも、普遍的な研究デザインの構築の困難さから、適正なメタアナリシスを行うことを困難にしている現状が伺われた。しかし、素行障害においてはエビデンスが示されている薬物療法もあり、今後の本邦での薬物療法ガイドラインの作成に参考にできると考えられる。

乳幼児に特化した海外論文のレビュー及び乳幼児の薬物療法に必要な知識についてまとめた。乳幼児では他の年齢層に比べて抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬などの使用頻度は少ないながら存在し、その用途については詳細が不明である。発達障害では多動や睡眠障害など重度の併存障害が存在する場合があります、薬物療法を必要とするケースについての検証が必要であるとともに、薬物療法以外の有効な治療法につい



でも調査を進めていく必要がある。

児童・青年期患者に対する向精神薬投与における副作用発現について検討した近年の文献をレビューした。現時点（平成 27 年 3 月）までに、抗精神病薬、抗うつ薬についてのレビューがほぼ完成しており、抗精神病薬では有効性よりも安全性・副作用のプロフィールにおいて各薬剤の違いが際立ったという点、抗うつ薬においては希死念慮および自殺企図の増悪の報告がある点、などが重要であった。またアトモキセチンは児童・青年期患者の QTc に大きな影響を与えないこと、本邦では向精神薬を処方されている外来児童・青年期患者に十分な副作用モニタリング検査が行われていないこと、などが分かった。児童・青年期患者に向精神薬を投与する際には、頻度の高い副作用や頻度は低くても危険度の高い副作用に注意を要する。身長、体重などの生理学的所見から、血液検査や心電図などの検査所見を含む、適切な副作用モニタリングを行いながら、常にリスクとベネフィットを検討し、投与薬剤の継続・変更・中止などを判断すべきである。

薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS は小児・思春期における発達障害圏の薬物療法で使用される抗精神病薬の安全性を評価する目的で用いられている。本研究では DIEPSS の更なる多言語として、今回、ドイツ語、スペイン語、セルビア・クロアチア・ボスニア・ヘルツェゴビナ語の 3 言語版への翻訳が行われた。今後、順次これらの言語版の信頼性・妥当性を確立する計画であるが、最初に、平成 27 年度はセルビア・クロアチア・ボスニア・ヘルツェゴビナ語版の信頼性及び妥当性の検証を行う予定である。薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS の多言語化とその信頼性・妥当性を確立することにより、世界の多くの国々で DIEPSS 母国語版を用いた評価が可能となり、DIEPSS の国際標準化がすすみ、わが国の精神科医が開発した精神科領域の医療技術が国際社会へ普及することから、この分野におけるわが国の世界への貢献が期待される。

わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書、インタビューフォーム、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集（Psychotropic Directory）、小児薬物療法に関する総説、研究報告、症例報告、RCT、メタ解析等の論文を収集、調査し、日本および一部海外の添付文書・インタビューフォームに記載されている児童・青年期における適応とその投与量について調査したところ、児童・思春期領域における薬物療法のエビデンスはきわめて限られており、添付文書に記載されている使用上の留意点を忠実に順守して薬物療法を行うとすれば、事実上、有効な薬物療法の実施は極めて困難であると考えられた。

未成年者の治療選択においても、保護者の代諾だけでなく、年齢や理解能力に応じた説明をうけ、その理解のもとにアセントを取得するよう推奨される。児童・思春期患者のアセントを巡る議論と課題を明確化するため、文献的検討を中心に検討を加えた。その結果、アセントは、治療への積極的同意と考え得るが、児童・思春期患者に特有の問題として、保護者によるインフォームド・コンセントと、児童・思春期患者によるアセントは独立に成立し得ず、特に虐待事例のように保護者の意思が子の利益と相反する可能性があることを考えると、虐待を含めた心理社会的状況の評価が求められることが明らかになった。また、児童・思春期患者のアセント能力は、年齢や知能指数のみで推し量ることができず、同意能力の個別的な評価と、現在、アセントが求められる事項について求められる能力とを勘案して評価する必要がある。アセント能力の評価については、研究同意と治療同意の双方において検討されているが、日本では児童の治療同意に関するアセント能力の評価のために作成されたテスト・バッテリーは未開発である。また、アセントの前提となる理解を促進するためのツールについても検討は十分でないと考えられた。

## ②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成

自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorders: 以下 ASD）を有する児童および成人では、上記の主要徴候に加え、注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害・感覚過敏・睡眠障害・カタトニア・衝動性など多くの精神的または身体的併存症が認められ、約 70%の症例で一つ以上の併存症が認められる。上記の様々な併存症に対する介入手段の一つとして、本邦でも様々な向精神薬を用いた薬物療法が従来から行われてきたが、その多くが「適応外使用」のもと、各医師の判断と自己責任のうえで行わざるを得ないのが現状である。この要因の一つとして、薬物療法に限らず本邦における ASD に関する標準的な診療に関するエビデンスの不足のため、ASD 者に対する薬物治療を含めた明確な治療ガイドラインが存在しないことがあげられる。一方、欧米の ASD 診療ガイドラインでは、薬物療法に関して、『標的症状の背景にある etiology を極力明確にし、養育者や各領域の専門家（多職種チーム）による適切な環境調整や行動面からのアプローチの有用性を十分検討した上で、“補助的な治療法”として薬物療法の必要性を検討する』としており、包括的治療の一つとしての位置づけを明確にしている。NICE clinical guideline を中心とした欧米の ASD 診療ガイドラインにおける薬物療法の位置づけを検証し、養育者や各領域の専門家（多職種チーム）の連携による包括的支援の視点を重視した「ASD 薬物療法ガイドライン」の作成に必要な記載項目を抽出したところ、現在欧米ではいくつかの「ASD 診療ガイドライン」が出版されており、そのいずれにおいても、薬物療法のみの特化した治療ガイドラインはなく、ASD 児・者が呈する様々な臨床症状の評価・介入に関するガイドラインの一部として薬物治療が位置づけられていることが明らかとなった。すなわち、ASD に関連した諸症状への介入を検討する際、標的とする問題について、その背景にある etiology を極力明確にし、適切な環境調整や行動面からのアプローチの有用性を十分検討した上で、包括的支援の枠組

みの中で薬物療法の必要性を検討する重要性が強調されていた。上記を考慮し、包括的支援の観点からの「ASDの薬物療法ガイドライン」作成には、薬物療法の検討をする際の診療体制の構築、薬物療法の標的症状と評価、薬物療法施行時の留意点（薬物療法開始前の評価、治療中のモニタリング(効果・副作用))、実際に使用される薬物療法とその標的症状、代替治療または補完的治療法について、家族・養育者への説明、専門家からプライマリケアへの移行の7項目が導入されるべきと考えた。

本邦での実態を踏まえて児童青年期のADHDとASDが併存した児童青年期患者の薬物療法の標準化を行う際に参考となるように、最近の国際的に標準的な情報を文献検索で収集し検討を行った。また、日本児童青年精神医学会薬物療法に関する検討委員会による調査にて、本邦における児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用の実態が調査された。児童青年期のADHDとASDが併存した児童青年期患者の薬物療法に関しては、抗ADHD薬の効果が認められている一方で、副作用の頻度が比較的高いことや、また抗ADHD薬と向精神薬の併用に関する論文は僅かであるため、本邦での実態調査の必要性が示唆された。また、児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用に関しては、適応外処方が広く行われていることや、適応外使用を望まれない経験をしたことのある医師が比較的多いこと、さらには適応外使用であることを説明する際に親（保護者）のみへ説明するよりも、親（保護者）と子どもへ説明する方がその割合が高くなることが示された。今後も適応外使用に関する本邦におけるエビデンスの蓄積および構築が望まれた。

自閉スペクトラム症（ASD）診断を受けている18歳以下の子どもの保護者で、当事者団体の会員（N=19）を対象として、診断内容および薬物療法（薬物療法の経験、副作用と思われる／疑われる経験、薬物療法に対する抵抗感）に関する予備的な調査（自由記述式）を実施した結果、16名の保護者の子どもが薬物療法を経験

し、その 11 名が副作用の経験も有していた。医師による薬効の十分な説明や、薬物療法に関するさらなる情報提供が必要であることが明らかになった。

### ③少量薬物治療の検討

発達障害の児童症例に対する少量薬物療法の有効性についてエキスパートによる症例報告と概説を行った。発達障害の併存症に対して抗精神病薬、気分調整薬、および抗うつ薬の少量投与と精神療法の併用が有効であった知見を複数提示し、少量処方がある併存症の特徴と類型化の試みを提案した。少量薬物療法が有効であった症例と適応となる病態像の的確な診断の重要性について指摘することができたが、薬物動態は不明であり、エビデンスの確立には至っていない。国内外における発達障害の薬物療法のエキスパートが少数であり、先行研究が見当たらない状況である。エキスパート・オピニオンの集積が望ましい。

#### 担当責任者

傳田 健三（北海道大学大学院保健科学研究院 教授）

飯田 順三（奈良県立医科大学医学部看護学科 教授）

松本 英夫（東海大学医学部専門診療学系精神科学 教授）

辻井 正次（中京大学現代社会学部 教授）

田中 究（神戸大学大学院医学研究科 准教授）

齋藤 卓弥（北海道大学大学院医学研究科 児童思春期精神医学講座 教授）

岡田 俊（名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科 准教授）

渡部 京太（国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科 診療科長）

斉藤 まなぶ（弘前大学医学部附属病院神経科精神科 講師）

江川 純（新潟大学研究推進機構超域学術院テニユアトラック 講師）

稲田 俊也 (公益財団法人神経研究所  
副所長)

市川 宏伸 (東京都立小児総合医療セン  
ター 児童・思春期精神科 顧問)

神尾 陽子 (国立精神・神経医療研究セ  
ンター精神保健研究所 児童・思春期精神  
保健研究部 部長)

金生 由紀子 (東京大学医学系研究科こ  
ころの発達医学分野/東京大学医学部附属病  
院こころの発達診療部 准教授)

杉山 登志郎 (浜松医科大学児童青年期  
精神医学講座 特任教授)

高貝 就 (浜松医科大学子どものこころ  
の発達研究センター 特任准教授)

## A. 研究目的

我々は児童・思春期精神疾患(発達障害を含む)の薬物治療ガイドラインを作成し普及することを目的とする。

### ①薬物ごとのガイドライン作成

1. 児童・思春期のうつ病に対する薬物療法について、欧米のガイドラインを文献的に検討し、わが国独自のガイドラインの基礎とする。

2. 児童思春期の気分調整薬のエビデンスについて欧米を中心とした検索およびアメリカ食品薬物局(FDA)の双極性障害の承認状況を把握する。

3. 現在児童・思春期疾患の抗精神病薬の使用に関するガイドラインは作成されていないゆえ、ガイドラインを作成し普及する。

4. わが国では、いまだに MPH と ATX の選択を差別化した薬物療法のガイドラインが作成されていない。そこで、本研究の分担担当者の勤務する病院における児童・思春期患者に対する MPH と ATX の処方実態を明らかとすることを目的とし、ガイドライン作成の予備調査とする。

5. 抗不安薬は、ベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系に大別される。不安障害に限らず、あらゆる不安に対する対症療法として使用されるほか、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を就寝前に投薬して睡眠の補助として用いることがある。また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬をてんかんや Tourette 障害に対して投薬することがある。わが国では抗てんかん薬として nitrazepam が承認されているが、小児における有効性と安全性を確認された薬物はないのが実情である。子どもの睡眠障害において薬物療法が必要になる主な疾患は、①不眠症、②中枢性過眠症、③睡眠関連運

動障害があげられる。やむを得ず睡眠障害に対して薬物療法を行う場合には、成人において推奨されているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作働薬などが投薬されているのが現状である。子どもの不安障害へのベンゾジアゼピン系抗不安薬の忍容性や依存について十分な研究は行われていないのが現状であるため、子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューした。

#### 6. 子どもでチック症と強迫症

(Obsessive-compulsive disorder: OCD) はしばしばお互いに併発する。また、両者は、想定されている病態に加えて、治療をどのように構成していくかでも類似している。これらの特徴を踏まえつつ、子どものチック症及び OCD の治療に関する国内外の文献を中心に現時点で得られている知見を整理して、来年度以降に我が国における薬物治療を把握してガイドラインを作成する基礎とすることを目指した。

7. 欧米における児童・思春期の患者における素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症に対する薬物療法の研究やガイドラインを調査し、わが国のガイドライン作成のための参考とする。

8. 海外ではここ 15 年あまり、幼児への抗精神病薬の使用状況は増加の傾向にあ

り、使用対象は主に ASD などの発達障害、気分障害、行動障害である。わが国で発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物治療ガイドラインを作成するにあたり、当項目においては乳幼児に特化した精神科薬物療法に関する研究について、海外の文献を中心に文献レビューを行い、現時点で安全かつ有効な薬物療法のエビデンスを確認する。

9. 近年、児童・青年期患者に対する向精神薬の処方数が急速に増加しているが、中枢神経の発達過程にある児童・青年期患者における安全性について十分な検討のなされていないものも少なくない。我々は、児童・青年期患者に対する向精神薬投与における副作用発現について検討した近年の文献をレビューし、本邦における児童・青年期患者に対する向精神薬薬剤選択および副作用モニタリングの指針を提供することを目的に本研究を行った。

10. 小児・思春期における発達障害圏の薬物療法で使用される抗精神病薬の安全性を評価する目的で用いられている評価尺度のうち、ここ数年、国際的に広く使用されつつある薬原性錐体外路症状評価尺度

(Drug-induced extrapyramidal symptoms scale; DIEPSS) に焦点をあて、DIEPSS の更なる多言語化とそれらの信頼性・妥当性を確立する。

1 1. 児童・思春期領域における薬物療法のエビデンスはきわめて限られている。本研究では、わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書、インタビューフォーム、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集、小児薬物療法に関する総説、研究報告、症例報告、RCT、メタ解析等の論文を網羅的に収集し、これらを詳細に分析及び検討することにより、発達障害を含む児童・思春期における精神科患者等に対して向精神薬等の薬剤を使用して治療を行う際に適正な薬物療法を行えるようなそれらの薬剤選択・投与量・変薬手順等の投与方法に関するガイドラインを策定する。

1 2. 近年、児童・思春期患者に対して、インフォームド・アセントを適切に取得することが推奨される。しかしどのような患者ではどの程度のアセントが可能であるのか、アセントの前提となる説明を患者の能力に合わせていかに行うべきであるのか、アセントを促進するツールとして、どのような方法が推奨されるのかは明らかでないため、それらを明らかにする。

②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成

1 3. 自閉症スペクトラム障害  
(Autism spectrum disorders: 以下

ASD) を有する児童および成人では、上記の主要徴候に加え、注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害・感覚過敏・睡眠障害・カタトニア・衝動性など多くの精神科的または身体的併存症が認められ、約 70% の症例で一つ以上の併存症が認められる。上記の様々な併存症に対する介入手段の一つとして、本邦でも様々な向精神薬を用いた薬物療法が従来から行われてきたが、その多くが「適応外使用」のもと、各医師の判断と自己責任のうで行わざるを得ないのが現状である。この要因の一つとして、薬物療法に限らず本邦における ASD に関する標準的な診療に関するエビデンスの不足のため、ASD 者に対する薬物治療を含めた明確な治療ガイドラインが存在しないことがあげられる。欧米諸国の「ASD 診療ガイドライン」の検証を行い、本邦における発達障害臨床の現状を考慮したうえで、包括的支援の視点を重視した「ASD に対する薬物療法ガイドライン」の作成に必要な記載項目を抽出するとともに、ガイドライン作成上の問題点の提示を行う。

1 4. DSM-5 では広汎性発達障害 (PDD) から自閉スペクトラム症 (ASD) へと診断基準の大きな変更があっただけでなく、ASD と ADHD との併存が認められるようになり注目を集めている。本邦における ADHD に対する薬物治療に関しては、現時点では methylphenidate



hydrochloride 徐放剤 (MPH) および atomoxetine (ATX) の 2 剤が適応となっているが、現時点では ASD と ADHD の併存症例に対する治療ガイドラインは確立していない。また、ASD や ADHD だけではなく、さまざまな児童青年期患者に対する向精神薬の適応は本邦では僅かであるため、適応外使用を止むを得ず行っているケースが散見される。そのため、児童青年期患者における ASD と ADHD の併存症例について、薬物療法に関する情報の収集と検討を進め、本邦の実態に適した薬物治療の標準化を目指すとともに、日本児童青年精神医学会の医師会員における児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用の現状を明らかにする。

1 5. 発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物療法を考える上で、実際に薬物療法を受ける児童やその家族が、薬物療法をどのように捉え、どのような点に配慮していくことが必要であるのか、当事者や家族のニーズを把握する。

### ③少量薬物治療の検討

1 6. 発達障害を含む児童・思春期精神疾患の薬物治療ガイドライン作成と普及について、少量薬物療法の有効性について検討する。

## B. 研究方法

### ①薬物ごとのガイドライン作成

1. 欧米の児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の有効性を論じた研究、および欧米の児童・思春期のうつ病に対する治療ガイドラインを文献的に検討した。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考ええる。

2. 調査の対象は、子どもの双極性障害対象としたプラセボ対照群あるいは観察群を対照群として用い、有効な薬物療法および精神療法との比較をした臨床試験データである。データ検索は、医学データベース PubMed を用いて行われた。データを収集より包括的なものするため児童思春期の専門誌、子どもの双極性障害のガイドラインの引用文献にてデータを補完した。

3. 第 1 部では、第二世代抗精神病薬の児童・思春期患者への使用に関する海外のエビデンスについて検索し、第 2 部では本邦の現状について記載している。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考ええる。

4. 平成 25 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までの期間に本研究の分担当者の勤務する病院を児童・思春期精神科を

初診した、6歳から17歳までの患者で、DSM-IV-TRの注意欠陥・多動性障害の診断基準を満たし、MPH、あるいはATXの新規処方を受けた患者を対象とし、後方視的にカルテ調査を行った。本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」を遵守して実施した。

5. 子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューし、子どもの不安障害に対する抗不安薬の位置づけと子どもの睡眠障害に対する薬物療法について報告した。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考ええる。

6. 最近10年間におけるチック症及びOCDの診断・治療ガイドライン及びそれに準ずる国内外の論文、書籍、報告書を中心に、できるだけ新しい情報を得るように努めた。主な検討対象は、我が国については、2011年にまとめられたトゥレット症候群と子どものOCDに関する研究報告書及びそれに基づく書籍、国外については、2011年以降に米国、カナダ、ヨーロッパから出版されたチック症及び子どものOCDに関するガイドライン類、英国のNICE clinical guideline (OCD)とした。既に出版された論文やデータを検討した研

究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考ええる。

7. NICEガイドラインは英国のNational Institute for Health and Care Excellenceによって作成されている身体疾患、精神疾患に対するガイドラインである。今回は素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症に対応するNICEガイドラインの存在の有無を調査し、次に、存在したNICEガイドラインの中での各疾患への薬物療法についてのシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果を調査した。また独自のレビューとして、オンラインデータベース (Embase, MEDLINE, PsycINFO) を用い、各疾患における児童思春期の患者に対する薬物療法についての文献を調査した。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考ええる。

8. 2000-2014年掲載の乳幼児に対する抗精神病薬・抗うつ薬・抗てんかん薬に関する文献の中で、乳幼児に特化したsystematic reviewやmeta-analysisは見つからなかったため、①疫学 (コホート・random sampling study)、②治療効果 (RCT)、③副作用報告 (コホート) の項目で検索 (PubMed) を行った。既に出版された論文やデータを検討した研究であ

り、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考えている。

9. 児童・青年期患者に投与される向精神薬を、抗精神病薬、抗うつ薬、注意欠如・多動症（ADHD）治療薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠薬に分け、それぞれ本邦で使用されている薬剤について児童・青年期患者における副作用発現について検討された研究を、PubMedなどの文献検索エンジンを使用してレビューした。また児童・青年期患者におけるADHD治療薬や抗精神病薬投与の心電図に与える影響、向精神薬投与中の児童・青年期患者における副作用モニタリング検査の施行率などを独自に調査した。既出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考えている。

10. 小児自閉症に伴う興奮・衝動的行動に対する薬物療法として米国ではアリピプラゾールやリスペリドンで適応承認が認められており、わが国でもこれらの薬剤での臨床試験が進行中であるが、これらの抗精神病薬の安全性を評価する評価尺度として、近年、わが国では薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS が小児におけるこれらの症状の臨床評価にも用いられている。本研究では、DIEPSS の国際化に対応して、英語版を各国語版への翻訳し、それらの信頼性及び妥当性を確立する。具体的には、

(1) 信頼性の確立： 2名以上の精神科医が同席で（評価者間信頼性）、または1名以上の精神科医が一定期間をへて（試験再試験信頼性）、さまざまな重症度の錐体外路症状の映像を見て評価を行いその一致率を確認すること、および(2) 妥当性の確立： 実際に対象患者に DIEPSS の評価とともにそれと並行して既存の錐体外路症状の評価を行って、併存的妥当性や構成概念妥当性を確認すること、を世界各国語版で実施する。（倫理面への配慮： 既に収録された病態映像クリップをもとに研究協力者である精神科医が評価者となって実施する研究である。倫理委員会の承認を得て、既に多くの類型研究を実施しており、今回の研究においても平成27年3月に開催される公益財団法人神経研究所における倫理委員会での研究実施承認を得た上で実施の予定である。）

11. わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書、インタビューフォーム、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集（Psychotropic Directory）、小児薬物療法に関する総説、研究報告、症例報告、RCT、メタ解析等の論文を網羅的に調査し、添付文書・インタビューフォームからは実際に各々の薬剤が、児童・思春期領域において承認されている適応疾患やそれらの適応疾患各々に対する初期用量、標

準治療用量，最高用量，維持用量および増量・減量時における用量範囲や投与間隔などの全般的な投与方法について調べる。主として成人における精神疾患に対する治療有用性を検討されており承認された適応疾患に年齢に関する記載がない向精神薬については，小児においてどの程度のエビデンスがあるかについて，小児・思春期における使用の注意などから網羅的に調査を行う。一方，既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集（Psychotropic Directory），小児薬物療法に関する総説，研究報告，症例報告，RCT，メタ解析等からは精神疾患ごとに実際の現場臨床で推奨されている小児・思春期への薬物療法における薬剤選択および投与方法について調べる。これらの承認されている薬物療法，実臨床での推奨薬物療法も含めた小児薬物療法に関するエビデンスをもとに，現在のわが国における保険医療制度等の社会経済的状況も踏まえたうえで，発達障害を含む児童・思春期領域における精神障害患者に対して適正な薬物療法を行うためのガイドラインを策定する。既に出版された論文やデータを検討した研究であり，本研究に際しては，倫理面への特別な配慮は不要であると考え。

1 2. 本研究では，文献的検討を中心に据えた。米国の文献データベース PubMed を用い、「children または adolescents」と

「consent または assent」によって抽出された論文のうち，治療選択あるいは研究参加のアセント取得、アセント能力、あるいは、アセントを支援するシステム構築に関連した論文を抽出して検討した。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考え。

## ②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成

1 3. NICE clinical guideline を中心とした代表的な欧米の ASD 診療ガイドラインの検証（薬物療法の位置づけに関する考察）を行い、現状のエビデンスレベルに基づいた包括的支援の観点を重視した「ASD に対する薬物療法ガイドライン（案）」に必要な記載項目とその問題点の提示を行う。既に出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考え。

1 4. ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法に関しては，PubMed を用いて過去 15 年間の児童青年期における ADHD と ASD の併存症例に対する薬物療法に関するランダム化比較試験およびメタ解析研究を中心に文献検索を行い，整理し検討を行った。児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用に関しては，日本児童青年精神医学会の医師会員