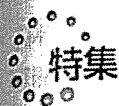


- 16) Shaw, P., Sporn, A., Gogtay, N. et al. : Childhood-onset schizophrenia : A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 (7) : 721-730, 2006.
- 17) Sikich, L., Hamer, R.M., Bashford, R.A. et al. : A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth : a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*, 29 (1) : 133-145, 2004.
- 18) Sikich, L., Frazier, J.A., McClellan, J. et al. : Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder : findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am. J. Psychiatry*, 165 (11) : 1420-1431, 2008.
- 19) Singh, J., Robb, A., Vijapurkar, U. et al. : A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol. Psychiatry*, 70 (12) : 1179-1187, 2011.
- 20) Ueland, T., Rund, B.R. : A controlled randomized treatment study : the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 109 : 70-74, 2004.
- 21) Ueland, T., Rund, B.R. : Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis : a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 111 : 193-201, 2005.
- 22) Urban, S., Pihet, S., Jaughey, L. et al. : Computer-assisted cognitive remediation in adolescents with psychosis or at risk for psychosis : a 6-month follow-up. *Acta Neuropsychiatr.*, 24 : 328-335, 2012.
- 23) Wykes, T., Newton, E., Landau, S. et al. : Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia : an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr. Res.*, 94 : 221-230, 2007.



特集

今日の自閉スペクトラム症, 子どもから大人まで

Autism spectrum disorder today, from childhood to adulthood

## 自閉スペクトラム症の薬物療法

岡田 俊\*

**Key Words** 自閉スペクトラム症 (autism spectrum), 薬物療法 (pharmacotherapy), ランダム化比較試験 (randomized-controlled trial)

抄録: 本稿では, 自閉スペクトラム症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験のエビデンスを概観した。その結果, 多動性-衝動性に対しては注意欠如・多動性障害治療薬が有効であるが副作用も出現しやすいこと, 易刺激性や興奮性に対しては第二世代抗精神病薬の有効性が示されるが, 高率に体重増加などの副作用が出現すること, 新規抗うつ薬や抗てんかん薬には一貫するエビデンスがないこと, 睡眠障害に対してはメラトニンの有効性が示されることが明らかになった。いずれも関連症状や併存障害に対する治療であり, 現在のところ中核障害を標的にした薬物療法は確立していない。これらのエビデンスも少数例を対象にしたエビデンスであり, また, 易刺激性については病態上の位置づけが明確でないなどの問題もある。薬物療法は, 現状においては補助治療にとどまることをふまえ, リスク・ベネフィットを十分に考慮すること, 常に包括的な治療を心がけることが肝要である。

### はじめに

自閉スペクトラム症(ASD)に対する薬物療法は, 少数例に対する投与で有効性が示唆された薬剤が, プラセボ(PBO)対照二重盲検試験で有効性を否定される歴史を繰り返してきた。また, 薬物療法の標的を明確にせず, 鎮静を主眼とした薬物療法を行うことへの批判も強かった。ASD者が, 定型発達者に比べて副作用を言語化しにくいこと, そのために副作用が行動面や情緒面の問題として表現されがちであることなどを考慮すると, 短期的・長期的なリスク・ベネフィットを考慮した薬剤投与の適正化が必要であり, 同時に, 薬物療法以前に標的行動の背景を明確にし, 適切な環境調整や行動面からのア

プローチを先行, あるいは並行実施することが求められる。

近年の薬物療法は, 忍容性のより高い薬剤を追求しており, このことがASDの薬物療法の普及を促進した。たとえば, 児童・青年に対する抗精神病薬の使用状況を調べた米国の研究では, 1993~1995年に比べて2002年には6倍に増加しており, 92.3%は第二世代抗精神病薬であった<sup>20)</sup>。また, 精神病性障害よりも, 破壊的行動障害, 抑うつ障害・双極性障害, ASDや知的能力障害, チック症などに多く使用されている。しかし, 非精神病性障害への抗精神病薬の投与を正当化するエビデンスは必ずしも十分でなく, 米国精神医学会は「精神病性障害以外の診断のもと, 児童・青年の第一次治療として抗

Pharmacotherapy for autism spectrum disorders

\* OKADA Takashi 名古屋大学医学部附属病院視と子どもの心療科 [〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

精神病薬を処方すべきではない」との注意喚起を出している<sup>1)</sup>。しかし、現実には、ASDの易刺激性や興奮性に対して、リスペリドン(RIS)やアリピプラゾール(APZ)が米国食品医薬品局の承認薬となっており、広く臨床使用されている。

本稿では、二重盲検比較試験のエビデンスに基づいて、ASDの薬物療法について述べる。

## ● 注意欠如・多動症治療薬

### 1. メチルフェニデート

ASDに不注意、多動性—衝動性を伴うことは多く、併存例では日常生活上の困難が大きく、注意欠如・多動症(ADHD)治療薬が有効な例も多い。DSM-5では、ASDとADHDの併存診断も認められた。

自閉性障害の児童・青年を対象にした4つの臨床研究がある。ADHD症状を併存する自閉性障害の7~11歳の10人の児童(8.5±1.3歳；発達指数(DQ)：64.3±9.9；男児6人、女児4人)について、PBOとメチルフェニデート(MPH) 10/20 mg (1日2回)の二重盲検クロスオーバー法(各2週間)で試験を実施した。その結果、PBO群に比べてMPH群の方が有意な改善を示した<sup>2)</sup>。

ADHD症状を伴う自閉性障害/特定不能の広汎性発達障害のある5.6~11.2歳の平均知能から重度/最重度知的障害までを含む児童13人(男児10人、女児3人)についてPBOとMPH 0.3/0.6 mg/kgの二重盲検クロスオーバー法(各1週間)で試験を実施した。その結果、PBOに比べてMPH投与下ではADHD症状(Conners評価尺度)と異常行動チェックリスト(ABC)のうち2項目(多動、不適切な発語)において有意な改善を認めたが、自閉症症状(CARS)には変化を認めなかった。MPHを投与中に、社会的ひきこもり、易刺激性を認めた児童がおり、特に0.6 mg/kg投与時に多くみられたことから注意が必要と思われた<sup>3)</sup>。

二重盲検PBO対照クロスオーバー試験(4週

間)とそれに続く非盲検継続試験(8週間)では、中等度から重度の多動性を有する72人の5~14歳のASDの児童(平均7.5±2.2歳、男児59人、女児13人)が参加した。PBO、あるいは低用量、中用量、高用量(体重によりそれぞれの投与量は異なる)のMPHが投与され、臨床全般改善度(CGI)ならびに親、教師評価のABCのスコアでアウトカムを評価した。その結果、MPHは、PBOに勝る有効性を示し(エフェクトサイズ(ES) 0.20~0.54)、奏効率は49%であり、有害事象による中断が13%であり、ADHD単独例に比べて有効性が低く、有害事象による中断が多いことが示唆された<sup>4)</sup>。

ADHD症状を伴うASD (n=12)または知的障害(n=2)の14人の就学前児童(3~5歳)に対し、MPHの至適用量を決定したあと、4週間の二重盲検PBO対照クロスオーバー試験(PBO 2週間と至適用量のMPH 2週間)を実施した。その結果、親評価のConners尺度の得点は障害群でPBO群に比べて有意な改善を示した(p=0.005, Cohen d=0.97)。しかし、半数で、常同行動の増加、胃部不快感、睡眠障害、易刺激性などの有害事象が認められ、1人は有害事象のために中止した<sup>5)</sup>。

これらの試験のメタ解析<sup>23)</sup>から、ASDに併存するADHD症状に対しMPHは有意な改善を示し(ES=0.6, p<0.05)、その中でも多動性(ES=0.67, p<0.001)に有効である。そのほか、有意差には至らないも易刺激性(ES=0.52, p=0.08)、常同性(ES=0.47, p=0.11)に対する効果も示唆される。副作用としては食欲低下(絶対リスク差(ARD)=0.17；害必要数(NNH)=5.9；p<0.05)、不眠の増強(ARD=0.19；NNH=5.3, p<0.05)、抑うつ症状の増強(ARD=0.07；NNH=14.3；p<0.05)、易刺激性の増強(ARD=0.14, NNH=7.1；p<0.01)、社会的ひきこもりの増強(ARD=0.07；NNH=14.3；p<0.05)が認められた。

### 2. アトモキセチン

ADHD症状を伴うASDの5~15歳の児童16

人を対象に、アトモキセチン(ATX)とPBOを1週間のウォッシュアウト期間を挟んでおのこの6週間ずつ二重盲検クロスオーバー法で投与し、その有効性を比較した。その結果、ABCの多動性サブスコアにおいてATXはPBOに比べて有意な改善を示し( $p = .043$ ,  $d = 0.90$ )、DSM-IVの多動性-衝動性の9項目においても有意な改善がみられたが( $p = .005$ ,  $d = 1.27$ )、不注意項目では有意差には至らなかった( $p = .053$ ,  $d = 0.89$ )<sup>2)</sup>。

Harfterkampらは、6~17歳のADHD症状を併存するASD児童97人をPBOと1.2 mg/kg/日のATXに無作為割り付けし、8週間の治療効果をADHD-RS、CGI-I、教師評価Conners尺度短縮版を用いて比較したものである。その結果、ATX群は40.7→31.6、PBO群は38.6→38.3へと改善し、有意差が認められた( $p < .001$ )。また、教師評価では多動性のみATX群でPBO群に比べて有意な改善を認めた。有害事象の発現率はATX群の81.3% (PBO群は65.3%, n.s.)に認められ、多くは嘔気、食欲低下、倦怠、早朝覚醒であった<sup>7)</sup>。

## ● 第二世代抗精神病薬

### 1. リスペリドン

自閉性障害(17人)または特定不能の広汎性発達障害(14人)の成人31人(平均28.1±7.3歳)を対象に12週間のPBO対照二重盲検比較試験を実施した(RIS投与量2.9±1.4 mg/日、1~6 mg/日)。奏効したのはRIS群の57%、PBO群の0%であり、攻撃性( $p < 0.001$ )、易刺激性( $p < 0.01$ )、反復行動( $p < 0.001$ )、抑うつ( $p < 0.03$ )、不安と神経質( $p < 0.02$ )であり、副作用として軽度の一過性の鎮静が認められた<sup>17)</sup>。

101人の自閉症児(8.8±2.7歳)を対象とした8週間のPBO対照二重盲検比較試験を実施した(RIS 1.8±0.7 mg/日、0.5~3.5 mg/日)。その結果、易刺激性(RIS群56.9%、PBO群の14.1%;  $p < 0.001$ )、臨床全般改善度(RIS群の69%、PBO群の12%  $p < 0.001$ )が改善したが、

体重増加(RIS群2.7 kg対PBO群0.8 kg)、食思亢進、全身倦怠感、眠気、めまい、流涎といった副作用が認められた<sup>16)</sup>。その後、RISが奏効した34人とPBOに無反応で、RISを投与して奏効した29人の計63人について16週間の追跡試験を実施しRIS (2.1±0.8 mg/日)の効果調べたところ、その効果は長期に持続していた<sup>19)</sup>。

79人のASD児童(5~12歳)を対象にPBOを対照としてRIS内用液(0.01~0.06 mg/kg/日、平均1.17 mg/日)の効果8週間にわたり検証した。その結果、易刺激性(RIS群の64%、PBO群の31%が改善)を改善し、行動障害、不安、多動、感覚過敏にも改善がみられた。副作用として、体重増加(RIS 2.7 kg対PBO 1.0 kg)、傾眠、食思亢進が認められた<sup>25)</sup>。

### 2. アリピプラゾール

癩癩、攻撃性、自傷行為などを伴う自閉症の児童・青年98人(6~17歳)を対象にAPZ群(5 mg, 10 mg, 15 mgの可変用量で、標的用量は33%が5 mg, 41%が10 mg, 21%が15 mg)の有効性をPBOと比較した8週間の二重盲検試験ではAPZ群はPBO群に比べ1週目より認められた保護者評価のABC興奮性スコアの有意な改善が8週目まで持続し(それぞれ-12.9, -5.0,  $d = -7.9$  [95% CI: -11.7~-4.1],  $p < 0.001$ )、そのESは0.87であった。同様に、CGI(医師評価)も1週目よりAPZ群で有意な改善を示して8週目まで持続した(2.2, 3.6,  $d = -1.4$  [95% CI: -1.9~-1.0],  $p < 0.001$ )ほか、治療反応(ABC興奮性スコアが25%改善、CGI改善度スコアが2以下)を示した患児の割合も2週目よりAPZ群が有意に多くなり、8週目ではPBO群の14.3%に比べAPZ群は52.2%であった( $p < 0.001$ )。主な有害事象は疲労、傾眠、錐体外路症状などであった。また、8週目における有害事象による治療脱落率はPBO群の6.0%に対してAPZ群は10.6%であり、体重増加もPBO群に比べてAPZ群で有意に高いという結果であった(LOCF解析でそれぞれ2.0 kg, 0.8 kg,  $p < 0.005$ )<sup>21)</sup>。

癩癩, 攻撃性, 自傷行為などの問題行動を呈する自閉症の児童・青年218人(6~17歳)を対象としたAPZ (2mg開始, 5mg, 10mg, 15mgが標的用量)の有効性と安全性を検討した8週間のPBO対照二重盲検では, ABC興奮性スコア(保護者評価)の有意な改善は, 15mg群では1週目から, 5mg群および10mg群は2週目より認められ, 8週目まで持続した。また, 全実薬群で8週目のCGI(医師評価)がPBO群に比べて有意に低かった。有害事象はほとんどが軽度または中等度のもので, 治療脱落率はPBO群の7.7%に対して5mg群が9.4%, 10mg群が13.6%, 15mg群が7.4%と同等またはやや高く, 治療中断に至る主な事象は鎮静, 流涎, 振戦であった。体重増加はPBO群の0.3kg増に対して, 実薬群では1.3~1.5kg増と有意に高かった(いずれの実薬群も $p < 0.05$ )<sup>15)</sup>。

### 3. オランザピン

ASDのある11人(6~14歳)を対象に, 8週間にわたるPBOとオランザピン(OLZ)の二重盲検クロスオーバー試験を実施した。その結果, OLA服用時にはPBO服用時に比べてCGIで改善がみられ, 反応者の割合も50%(PBO 20%)と高かった。しかし, OLZ服用時には $7.5 \pm 4.8$ ポンド(PBO  $1.5 \pm 1.5$ ポンド)の体重増加が認められた<sup>13)</sup>。

## ● 新規抗うつ薬

### 1. Fluoxetine

ASD障害の45人の児童に対し, Fluoxetine (FLX)液剤(最終投与量 $9.9 \pm 4.35$ mg/日)とPBOをそれぞれ8週間ずつ投与する二重盲検PBO対照クロスオーバー試験を実施した。その結果, FLX服用時に小児Yale-Brown強迫症状尺度(Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: C-YBOCS)の強迫行動スコアがPBO群に比べて有意な改善を示したが, 全般的な改善ではわずかな差にとどまった。副作用発現率に差はなかった<sup>10)</sup>。

ASDの成人37人を, FLX群( $n = 22$ , 10~80

mg/日)とPBO群( $n = 15$ )に無作為に割り付け, 12週間の治療効果を比較した。Y-BOCSを用いて反復的行動を調べた。Y-BOCSあるいはCGIでみた反応者の割合は, それぞれFLX群が35%(PBO群は0%), FLX群が50%(PBO群は8%)と有意な改善を示した<sup>11)</sup>。

### 2. フルボキサミン

自閉性障害のある30人の成人をPBO群とフルボキサミン群に割り付け, 12週間の治療効果を比較した。反応率は, フルボキサミン群は53%(PBO群0%)で有意に高く( $p = 0.001$ ), 反復的考えと行動( $p < 0.001$ ), 不適応行動( $p < 0.001$ ), 攻撃性( $p < 0.03$ ), 対人関係( $p < 0.04$ ), 特に言語使用( $p < 0.008$ )に有意な改善がみられた。副作用として鎮静と嘔気が認められた<sup>18)</sup>。

### 3. Citalopram

6機関共同でASDの診断を受けCGIが中等度以上の149人の5~17歳の児童( $9.4 \pm 3.1$ 歳)を無作為に割り付け, citalopram群( $n = 73$ , 平均 $16.5 \pm 6.5$ mg)とPBO群( $n = 76$ )に分け12週間の治療効果をC-YBOCSで評価した。その結果, CGI, Y-BOCSともに両群間に有意差を認めなかった。citalopram群は, エネルギー水準の増大, 衝動性の増加, 集中力減退, 多動, 常同性, 下痢, 不眠, 皮膚乾燥, 掻痒感と関連していた<sup>14)</sup>。

## ● 抗てんかん薬

### 1. バルプロ酸

広汎性発達障害+顕著な攻撃性のある6~20歳の30人(男児20人, 女児10人)を無作為にバルプロ酸(4週時点で $75.5$ mcg/mL, 8週時点で $77.8$ mcg/mL)とPBO群に割り付け, 8週間の治療を行った。その結果, ABCの易刺激性サブスケール, CGIともに有意差を認めなかった。食欲の増進, 紅斑, 血中アンモニアの上昇, 発語不明瞭, 軽度認知機能低下が認められた<sup>8)</sup>。

ASDのある5~17歳の児童と40歳の成人1人の合計13人を対象に, PBO群とジバルプロ酸群に無作為に割り付け, 8週間の治療効果を調べた。その結果, C-YBOCSで評価した反復的

行動がジバルプロ酸群ではPBO群に比べて有意に改善した( $p=0.037$ ;  $d=1.616$ )<sup>12)</sup>。

ASDの27人の児童(平均 $9.46\pm 2.46$ 歳; OQ  $63.3\pm 23.9$ )を無作為に2群に割り付け、ジバルプロ酸またはPBOを12週間にわたり投与した。その結果、反応者はジバルプロ酸群の62.5% (PBO群9%)であり、CGI-易刺激性(オッズ比: 16.7, Fisher's exact  $p=0.008$ ), ABC-易刺激性スコア( $p=0.048$ )にも有意な改善が認められた<sup>9)</sup>。

## ● 睡眠薬

### 1. メラトニン

11人のASD児童を対象に、無作為割り付け二重盲検クロスオーバー法でPBO、メラトニンを投与したところ、PBOに比べてメラトニン投与時には、睡眠潜時が短縮、中途覚醒回数が減少、総睡眠時間が延長した<sup>4)</sup>。

ASDの児童・青年51人(2~18歳)を対象に、3カ月の非盲検試験の後、徐放性メラトニン5mgまたはPBOを投与し、親記入の睡眠記録とアクティグラフで睡眠状態を評価した。その結果、総睡眠時間を延長し、睡眠潜時を約30分短縮した<sup>26)</sup>。

22人のASD児童に、二重盲検クロスオーバー法を用いて、PBO、メラトニン(最大10mg)を投与したところ、総睡眠時間が平均52分延長し、睡眠潜時が平均47分短縮した<sup>27)</sup>。

4~10歳のASD児童160人を(1)徐放性メラトニンと認知行動療法、(2)徐放性メラトニン、(3)認知行動療法、(4)PBOに無作為割り付けし、12週間の治療を行い、アクティグラフ、睡眠日誌、睡眠質問紙によって評価した。その結果、徐放性メラトニンは睡眠時間を延長し、認知行動療法は睡眠潜時を短縮した。さらに、併用療法が最も良好な効果を示し、標準睡眠効果基準 $>85\%$ が63.38%、30分未満の睡眠潜時が84.62%に認められた<sup>3)</sup>。

## ● おわりに

以上、これまでに提出されているASDの薬物療法のエビデンスを概観した。

1) ADHD治療薬は、主に多動性-衝動性に有効であるが、その有効率はADHD単独例に比べて低く、副作用も出現しやすい。

2) 抗精神病薬の投与は、易刺激性に有効であるが、低用量で奏効していること(RIS 1~3mg/日, APZ 5~15mg/日)、体重増加をきたしやすいことに留意しなければならない。

3) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の投与が強迫症状に有効であったという報告と、わずかに有効、あるいは、有効ではないという報告があり一貫しない。エネルギー水準の増大、衝動性の増加などが認められるとの報告がある。

4) 抗てんかん薬の投与は、バルプロ酸が反復的行動または易刺激性に有効であったという報告と、有効性を示せなかった報告があり一貫しない。

5) メラトニンの投与が、ASDに併存する睡眠障害に対し、睡眠時間の延長、睡眠潜時の短縮をもたらすことが示されている。

これらのエビデンスは、そのすべてが自閉症スペクトラムの関連症状あるいは併存障害に対する薬物療法にすぎない。また、多くがPBO対照二重盲検クロスオーバー試験であり、症例数も比較的少ないなど、抗精神病薬を除けば、十分なエビデンスになりえていないことにも留意しなければならない。抗精神病薬においても、「易刺激性」がどのような病態であり、それに対する効果が、鎮静、気分安定、こだわりへの作用のいずれであるのか、極めて曖昧であることにも注意が必要である。

現段階において中核症状を治療する薬剤がない以上、薬物療法は補助治療にとどまる。環境調整、行動的アプローチ、心理的指示などとともに多面的な治療の一助として位置づけられることを心得る必要がある。

## 文献

- 1) American Psychiatric Association : Five things physicians should question (<http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-psychiatric-association/>)
- 2) Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al : Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 1196-1205, 2006
- 3) Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T et al : Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 21 : 700-709, 2012
- 4) Garstang J, Wallis M : Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 32 : 585-589, 2006
- 5) Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L et al : Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19 : 329-339, 2009
- 6) Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M : Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 30 : 245-255, 2000
- 7) Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB et al : A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51 : 733-741, 2012
- 8) Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ et al : A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15 : 682-692, 2005
- 9) Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al : Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 35 : 990-998, 2010
- 10) Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al : A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 30 : 582-589, 2005
- 11) Hollander E, Soorya L, Chaplin W et al : A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 169 : 292-299, 2012
- 12) Hollander E, Soorya L, Wasserman S et al : Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9 : 209-213, 2006
- 13) Hollander E, Wasserman S, Swanson EN et al : A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16 : 541-548, 2006
- 14) King BH, Hollander E, Sikich L et al : Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 583-590, 2009
- 15) Marcus RN, Owen R, Kamen L et al : A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48 : 1110-1119, 2009
- 16) McCracken JT, McGough J, Shah B et al : Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347 : 314-321, 2002
- 17) McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC et al : A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 633-641, 1998
- 18) McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ et al : A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 1001-1008, 1996
- 19) McDougle CJ, Scahill L, Aman MG et al : Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 162 : 1142-1148, 2005
- 20) Olfson M, Blanco C, Liu L et al : National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 679-685, 2006

- 21) Owen R, Sikich L, Marcus RN et al : Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 124 : 1533–1540, 2009
- 22) Quintana H, Birmaher B, Stedje D et al : Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 25 : 283–294, 1995
- 23) Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH : Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 43 : 2435–2441, 2013
- 24) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network : Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 1266–1274, 2005
- 25) Shea S, Turgay A, Carroll A et al : Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114 : e634–641, 2004
- 26) Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM et al : A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 44 : 57–64, 2008
- 27) Wright B, Sims D, Smart S et al : Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. *J Autism Dev Disord* 41 : 175–184, 2011

\*

\*

\*



## Methylphenidate 徐放錠と atomoxetine の成人への適応

岡田 俊\*

抄録：注意欠如・多動性障害（ADHD）は、小児を中心に診断基準が作成され、その病態が検討されてきた。しかし、近年のエビデンスは、ADHD が成人期にも持続しうること、成人の ADHD も小児と同様に評価しうる事が明らかにされている。本稿では、methylphenidate 徐放錠と atomoxetine の臨床エビデンスを概観した。その結果は、両薬剤がいずれも十分な有効性と忍容性を有することを明らかにしている。しかし、両薬剤の使い分けをめぐるコンセンサスは確立していない。診断の妥当性の検証とともに、臨床エビデンスの構築が求められる。

臨床精神薬理 17 : 979-989, 2014

Key words : adult, attention-deficit/hyperactivity disorder, OROS-methylphenidate, atomoxetine

## I. はじめに

そもそも小児の病態と考えられてきた注意欠如・多動性障害（ADHD）が、成人期にも存在すると見なされるようになったのは近年のことである。ADHD 児童を長期に追跡、評価した研究<sup>1)</sup>では、診断基準から外れたケースでも、それに近い数の症状、あるいは、顕著な日常生活機能の障害を有していることが明らかにされた。DSM-IIIで残遺型 ADHD に分類されていた成人期 ADHD も、DSM-IVでは adult ADHD として位置づけられるようになり、さらに DSM-5 では、成人期 ADHD を意識した改変が行われ、成人における症状例が追記されたほか、17歳以上の ADHD の診断には6項目の該当ではなく、5項目の該当でよ

いことが明記された。このたびの改変では、ADHD の有病率、とりわけ成人期における ADHD の有病率を大幅に拡大するものと考えられ、成人精神科臨床における重要性もいっそう高まるものと推測される。

しかし、成人期 ADHD に関する臨床エビデンスはまだ少数にとどまる。本稿では、そもそも成人期 ADHD が小児と同様に治療しうるか否かについて述べた上で、現在、日本において成人期の適応が取得されている methylphenidate 徐放錠（OROS-MPH）と atomoxetine（ATX）についてこれまでに提出されているエビデンスを検証したい。

## II. 成人期 ADHD の病態

ADHD は、遺伝的要因、胎内ならびに周産期における環境要因が関与し、そのために生じる神経生物学的な機能障害が関与するとされる。そして、臨床症状の背後には、抑制機能、遅延報酬、タイミングといった神経心理学的機能の障害が明らかにされた<sup>2)</sup>。成人期 ADHD は、小児期と同様

Enlarged applications of OROS-methylphenidate and atomoxetine for adult ADHD.

\*名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科

〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

Takashi Okada : Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan.

の神経生物学的モデルで捉えうるのか、その異同を明らかにすることは、成人期 ADHD 概念の妥当性、ならびに、ADHD 患者の脳機能と臨床像の変化を明らかにする上で重要である。

Halleland ら<sup>9)</sup>は、抑制課題の1つである Color Word Interference Test を用い、成人期の ADHD 患者 (n=60) と対照群 (n=60) の成績を比較し、ADHD 患者では干渉課題の成績が有意に低いこと、日常生活における実行機能障害と相関があることを報告した。また、ADHD 患者、ADHD の既往のある寛解者、対照群の3群を対象に複数の実行機能を同時に調べた研究でも、干渉課題が最も対照群と ADHD 患者+既往のある寛解者を判別しており、ADHD の神経生物学的病態と最も関連していることが示唆される<sup>10)</sup>。さらに、Rubia ら<sup>11)</sup>は、オッドボール課題遂行時の脳賦活を薬物療法未実施の ADHD 児童と ADHD 成人について調べ、児童、成人ともに対照群に比べて ADHD 群では左前頭前野が低賦活であることを報告した。成人期 ADHD 患者を対象に [Fluorine-18] Fluorodopa PET を用いた研究<sup>9)</sup>では、ADHD 群が対照群に比べて左前頭前野の賦活が低く、その賦活の低さが症状重症度と相関することを報告しており、Rubia らの研究を裏付けている。さらに、報酬系機能を担う側坐核の低賦活と ADHD 症状との間には相関が認められることも報告されている<sup>12)</sup>。これらの知見は、成人期 ADHD が小児期と同様の神経生物学的病態であることを示唆している。

### Ⅲ. 成人期 ADHD に対する OROS-MPH の海外エビデンス

#### 1. 短期投与試験<sup>9)</sup>

成人期 ADHD 患者401人をプラセボ群 (96人; 平均34.5歳, 95%CI32.5-36.4; 男性61.5%) と OROS-MPH 18mg/日群 (101人; 平均34.2歳, 95%CI32.1-36.3; 男性57.4%), 36mg/日群 (102人; 平均33.8歳, 95%CI31.7-35.8; 男性45.1%), 72mg/日群 (102人; 平均33.6歳, 95%CI31.5-35.6; 男性53.9%) に無作為割り付けし、5週間二重盲検比較試験において、Conners' Adult ADHD Rating

Scale-Observer: Screening Version (CAARS-O: SV), Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Form: Short Version (CAARS-S: S), CGI-S を用いて有効性を評価し、同時に安全性を調べた。その結果、主要評価項目である CAARS-O: SV スコアはプラセボ群が-7.6であるのに対し、18mg/日群は-10.6 (p=0.01), 36mg/日群は-11.5 (p=0.01), 72mg/日群は-13.7 (p<0.001) と有意な改善を示した。30%以上のスコア低下で反応率を計算したところ、プラセボ群が66%に対してそれぞれ75%, 76%, 82%であり、有意な改善を示した。また、CAARS-S: S および CGI-S もプラセボ群に比べて有意な改善を示した。頻度の高い有害事象としては食欲低下、頭痛、不眠、嘔気、口渴が挙げられ、食欲不振と口渴は用量依存的であった。また、プラセボ群に比べて頻度の高い有害事象としては、頻脈や動悸が挙げられた。

#### 2. 長期投与試験<sup>9)</sup>

短期試験に引き続いて、7週間の非盲検長期継続試験が行われた。成人期 ADHD 患者370人がこの試験に参加したが、93人 (34.8±9.6歳, 男性62.4%) はプラセボから実薬への切り替えであり、277人 (34.2±10.5歳, 男性50.9%) は既にいずれかの用量の OROS-MPH を服用しており、そこからの実薬同士の切り替えであった。OROS-MPH の用量は、18~90mg/日の間で自由に設定されたが、平均投与量は 46.5±14.2mg/日 (18~82mg/日) で、91.1%が試験を完遂した。CAARS-O: SV, CAARS-S: S, CGI-S, Sheehan Disability Scale, Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire) を用いて臨床症状、日常生活機能、生活の質を評価した。その結果、いずれにおいても改善を認め、とりわけ多動—衝動性の下位スコアは Sheehan Disability Scale や Q-LES-Q の改善と関連していた。図1のように、Sheehan Disability Scale のいずれの領域においても、長期試験前の投薬状況によらず生活機能が改善している。

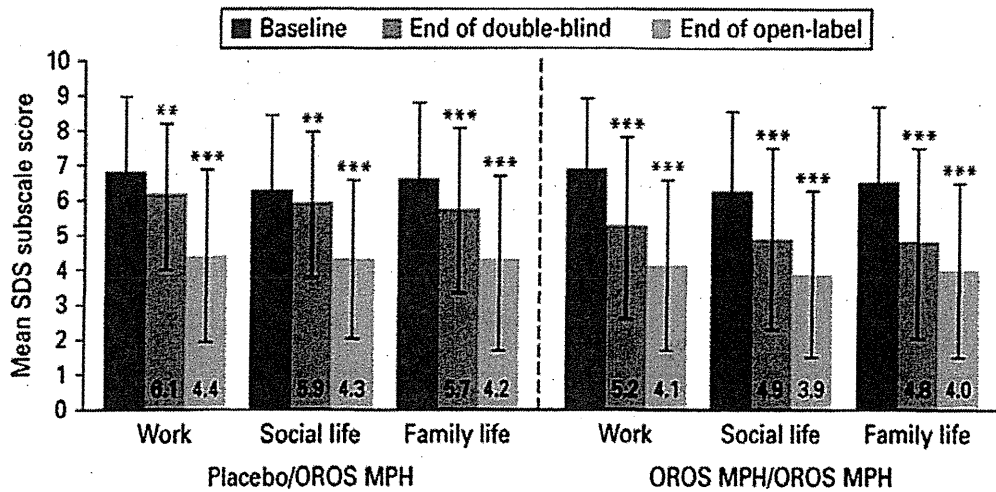


図1 海外における成人期ADHD患者を対象にした5週間の短期二重盲検比較試験ならびに、7週間の非盲検長期試験における日常生活機能（Sheehan Disability Scale）の変化（文献2，9から作図）

#### IV. 成人期ADHDに対するOROS-MPHの国内エビデンス

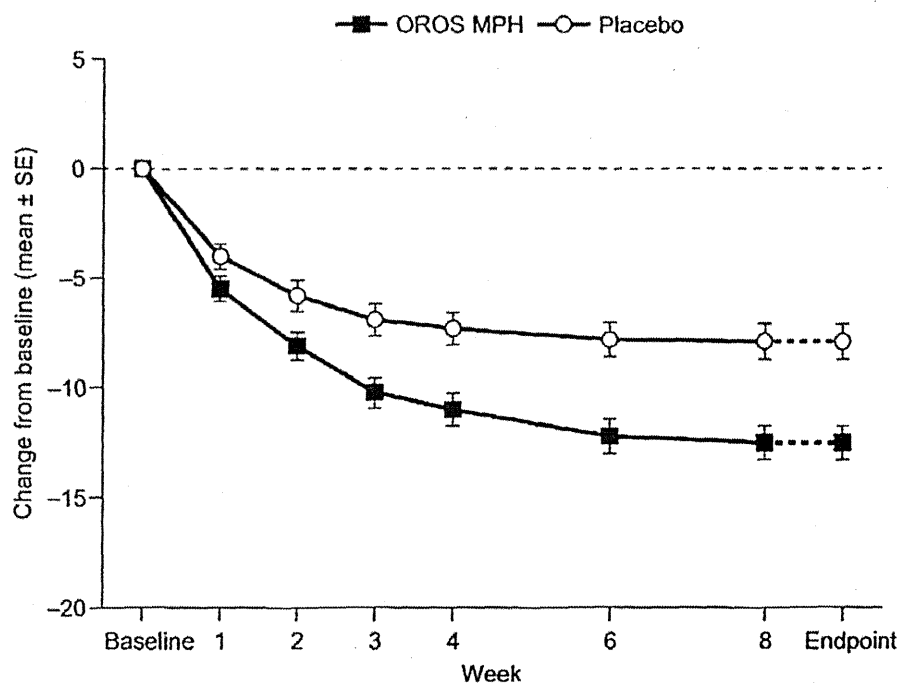
##### 1. 短期投与試験<sup>14)</sup>

成人期ADHD患者（CAARS-O：SVのDSM-IV総合ADHD症状18項目のスコアが24以上）284人をプラセボ群（141人；平均34.1±9.05歳，19-59歳；男性48.2%）とOROS-MPH群（143人；平均33.4±8.85歳，18-58歳；男性49.7%）に無作為割り付けし，OROS-MPH群では，18mg/日から開始し1週間（±2日）ごとに18mg/日増量し，最大72mg/日が投与された。8週間（用量調整期4週間，効果評価期間4週間，後観察1週間）において，CAARS-O：SV，CGI-C，CGI-S，Q-LES-Q-SF（Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form）を用いて有効性を評価し，同時に安全性を調べた。その結果，プラセボ群の135人，OROS-MPH群の134人が長期投与期を終了し，平均最終投与量は51.5mg/日であった（18mg 11.9%，36mg 26.9%，54mg 18.7%，72mg 42.5%）。CAARS-O：SVにおいて，ベースラインよりも有意な改善が投与開始2週後より8週時点まで認められた（図2）。同様の改善は，CGI-C，CGI-Sについても認められたが，Q-LES-Q-SFの有意な改善は見られなかった。投与中の有害事象は143人中117人（81.8%）に認められ，プラセボ

群141人中76人（53.9%）より多かった。5%以上の副作用は図3に示したとおり，プラセボ群に比べて食欲不振や動悸，嘔気，口渇，体重減少が多く認められた。

##### 2. 長期投与試験<sup>15)</sup>

長期投与試験は上述の短期投与試験に引き続いて行われた。成人期ADHD患者（CAARS-O：SVのDSM-IV総合ADHD症状18項目のスコアが24以上）253人（平均33.9±8.80歳，18-58歳；男性48.6%）を対象に，18mg/日から開始し至適用量に達するまで1週間（±2日）ごとに9または18mg/日単位で増減し，維持期間中は被験者の症状と忍容性に依りて18，27，36，45，54，63，72mg/日の可変用量で，48週間（用量調整期4週間，維持治療期44週間，後観察1週間）において，CAARS-O：SV，CGI-C，CGI-Sを用いて有効性を評価し，同時に安全性を調べた。その結果，205人（81.0%）が長期投与期を終了し，平均最終投与量は46.6mg/日であった〔18mg 13.0%，27mg 11.5%，36mg 18.2%，45mg 13.8%，54mg 14.2%，63mg 7.5%，72mg 21.3%，144mg（プロトコール逸脱例）0.4%〕。CAARS-O：SVにおいて，ベースラインよりも有意な改善が投与開始4週後より認められ，48週後まで維持された（図4）。長期投与中の有害事象は253人中239人（94.5%）に認められたが，大部分は軽度または中等度であ



Number of patients								
OROS MPH	143	142	142	143	143	143	143	143
Placebo	140	140	140	140	140	140	140	140
Pvalue		0.0796	0.0131	0.0014	0.0007	0.0001	<0.0001	<0.0001

図2 日本の成人期ADHD患者を対象にした二重盲検比較試験におけるCAARS-O:SVのDSM-IV総合ADHD症状スコアの平均変化量の推移<sup>14)</sup>

り、重篤な有害事象が3人(精神病性障害2人、腸憩室1人)のみであった。投与中止に至った有害事象は22人(8.7%)であり、動悸4人、悪心3人、精神病性障害2人などであった。発現頻度が20%以上の有害事象は、鼻咽頭炎37.9%、食欲減退32.4%、体重減少20.6%であった。自殺や依存、薬物乱用に関連する有害事象は認められなかった。バイタルサイン、体重、心電図検査においても臨床的に有意な変化は認められなかった。

## V. 成人期ADHDに対するATXの海外エビデンス

### 1. 二重盲検中止試験<sup>3,16)</sup>

アジア、北米、南米、欧州の152の医療施設において、18~50歳のADHD患者2017人(33.2±9.1歳、男性58.7%)が組み入れられ、最初の12週間にはATX 40mg/日から開始し、80mg/日または100mg/日まで(用量は忍容性による)増量され、そこからさらに12週間維持された。2017人中1493

人は二重盲検比較期の前に脱落した。その後に残った524人を、無作為割り付けにより、プラセボへ切り替える群(258人)とそのままの用量のATXを投与する(266人)に割り付け25週間経過をみた。

有効性はConners' Adult ADHD Rating Scale-Investigator: Screening Version (CAARS-Inv: SV), CAARS-O: SV, CAARS-S: S, 生活の質はadult ADHD QoL (AAQoL), EuroQoL-5 Dimensions Questionnaire (EQ-5D), 実行機能はBehavior Rating Inventory of Executive Function-adult version; self-report (BRIEF-A)によって評価された。その結果、24週目まではAAQoL, CAARS-O: SV, CAARS-S: Sの全項目, EQ-5Dの日常生活、不安/抑うつが有意に改善した。しかし、二重盲検期にはプラセボ群に比べATX群では、AAQoLの総スコア、生産性、心の健康、CAARS-O: SVの全項目、CAARS-S: Sの全項目について有意差が見られた。

脱落の理由となった有害事象は、嘔気、倦怠、

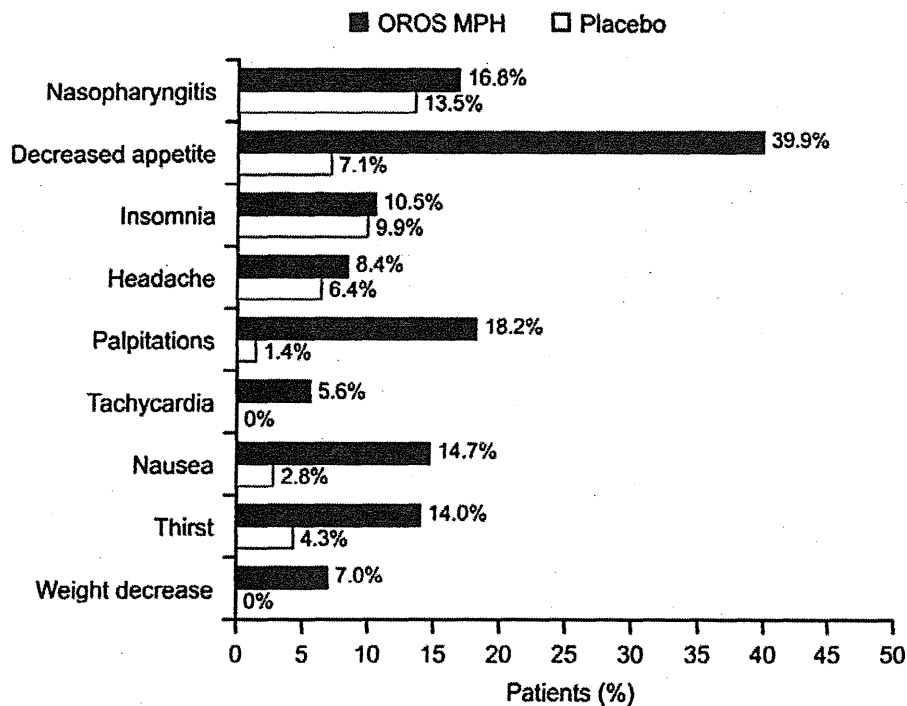


図3 日本の成人期 ADHD 患者を対象にした二重盲検比較試験において5%以上の頻度で認められた有害事象<sup>14)</sup>

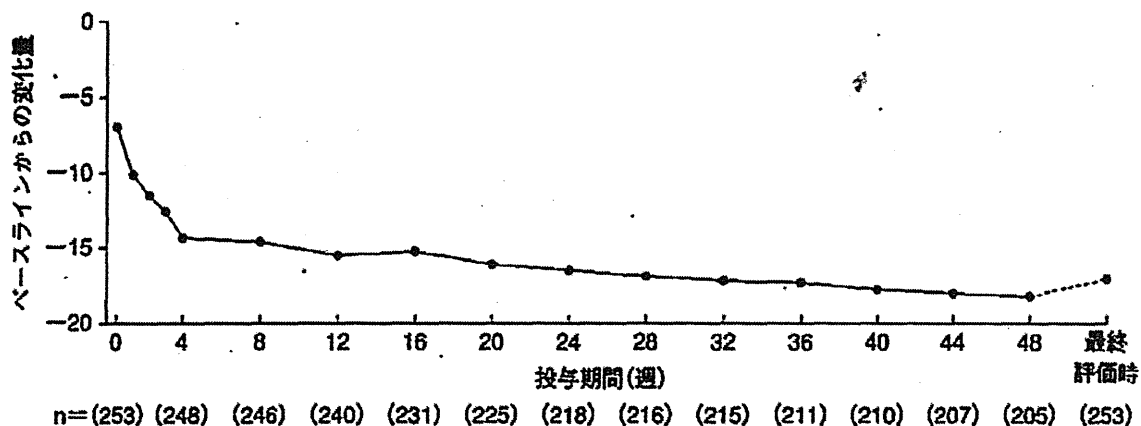


図4 日本の成人期 ADHD 患者を対象にした可変用量長期非盲検試験における CAARS-O:SV の DSM-IV 総合 ADHD 症状スコアの平均変化量の推移<sup>15)</sup>

不眠、勃起障害、抑うつ状態であった。二重盲検期には ATX 群の方がプラセボ群よりも有害事象の出現率が高かったが、個々の症状ではいずれの項目も有意差は認めなかった。2 群間では、拡張期血圧、心拍数、体重、QT 時間に有意差が認められた。

## VI. 成人期 ADHD に対する ATX の国内エビデンス

### 1. 短期投与試験<sup>6)</sup>

成人期 ADHD を対象にしたプラセボ対照二重盲検試験は、日本、韓国、台湾のアジア地域で実施された。成人 ADHD 患者をプラセボ群 (196 人; 31.7 ± 7.8 歳, 男性 48.7%) と ATX 群 (195 人; 32.8 ± 8.1 歳, 男性 46.6%) に無作為に割り付け、

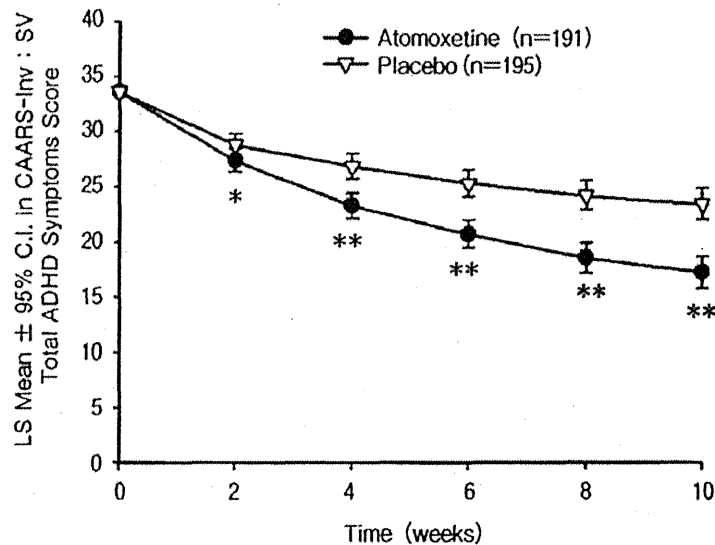


図5 日本, 韓国, 台湾における成人期 ADHD 患者を対象にした ATX の二重盲検比較対照試験における CAARS-Inv:SV スコアの平均変化量の推移<sup>6)</sup>

\*p<0.05, \*\*p<0.001

ATX 群では 40~120mg/日の ATX が 1 日 1 回投与された。CAARS-Inv:SV を主要評価項目、CAARS-S:S, CGI-S:S, AAQoL ならびに BRIEF-A を副次的評価項目として 10 週間にわたる有効性と安全性を評価した。その結果、2 週目以降、プラセボ群に比べて ATX 群は CAARS-Inv:SV スコアに有意な改善を認め (図 5)、BRIEF-A ならびに AAQoL も改善した。10 週時点における反応者 (CAARS-Inv:SV の 40% 以上の改善) は、プラセボ群 31.3% に対し、ATX 群は 52.9% であった。本試験は、プラセボ群のうち 171 人、ATX 群のうち 155 人が完了しており、投与中止に至る有害事象の発現は、プラセボ群が 1.5%、ATX 群が 5.2% であった。

5% 以上の有害事象の発現は、表 1 に示した通りであるが、このうちプラセボ群に比べて ATX 群で有意に発現が多かったのは、嘔気、食欲減退、口渇、のどの渇き、嘔吐、体重減少、めまい、排尿障害、鼻咽頭炎であった。また、ATX 群はプラセボ群に比べ、心拍数、拡張期血圧、収縮期血圧のわずかではあるが有意な増加を認め、有意な体重の減少を認めた。

## 2. 長期投与試験<sup>6)</sup>

日本, 韓国, 台湾における成人期 ADHD 対

象にしたプラセボ対照二重盲検試験に引き続いて、日本の被験者のみを対象に 48 週間の長期投与非盲検試験が実施された。被験者は 233 人の成人期 ADHD 患者 (平均 32.7 ± 7.4 歳, 男性 49.8%) である。ATX の投与は、40mg/日から開始し、最大 120mg/日まで増量され、平均最終投与量は 106.1 ± 20.4mg/日であった。有効性は CAARS-Inv:SV, AAQoL, BRIEF-A によって評価された。

48 週間のうちに、39.5% が脱落したが、有害事象による中止は 15.9% であり、最も多い理由は嘔気であった。有害事象が 79.8% に認められたが、多く見られた有害事象は、嘔気他に、鼻咽頭炎、口渇、頭痛、食欲減退であり、多くは軽度であった。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の有意な上昇、有意な体重減少が認められた。AAQoL と BRIEF-A は有意な改善が見られた。

## Ⅶ. 成人期 ADHD に対する OROS-MPH と ATX の比較

成人期 ADHD について、OROS-MPH と ATX をどのように使い分けるかについては、小児の場合に比べて明確なガイドラインが提出されていない。Head-to-head で明確に比較した二重盲検比較試験は存在しないが、下記に挙げるいくつかの

表1 日本, 韓国, 台湾における成人期 ADHD 患者を対象にした ATX の二重盲検比較対照試験における安全性の評価<sup>a</sup>  
(上段: 5%以上の有害事象, 下段: バイタル, 体重, 心電図への影響)

Treatment-emergent adverse events (>5%), n (%)	ATX (N = 193)	PLB (N = 195)	p value <sup>a</sup>	
<b>MedDRA preferred term</b>				
Patients $\geq$ 1 event	156 (80.8)	105 (53.8)	<.001	
Nausea	81 (42.0)	10 (5.1)	<.001	
Decreased appetite	45 (23.3)	2 (1.0)	<.001	
Somnolence	29 (15.0)	22 (11.3)	.296	
Headache	24 (12.4)	20 (10.3)	.525	
Dry mouth	21 (10.9)	5 (2.6)	.001	
Thirst	21 (10.9)	3 (1.5)	<.001	
Constipation	17 (8.8)	9 (4.6)	.108	
Vomiting	13 (6.7)	2 (1.0)	.003	
Weight decreased	13 (6.7)	1 (0.5)	<.001	
Dizziness	11 (5.7)	3 (1.5)	.031	
Fatigue	10 (5.2)	9 (4.6)	.819	
Dysuria	10 (5.2)	0	<.001	
Nasopharyngitis	9 (4.7)	25 (12.8)	.006	
<b>Baseline-to-endpoint change in vitals</b>				
	Baseline M (SD)	Change from baseline (SD)	LS M difference <sup>b</sup>	p value <sup>b</sup>
<b>Pulse rate (bpm)</b>				
ATX	74.3 (11.2)	8.7 (12.0)	8.90	<.001
PLB	72.9 (10.7)	0.5 (11.0)		
<b>Systolic BP (mmHg)</b>				
ATX	113.9 (12.8)	2.8 (9.8)	3.08	<.001
PLB	113.7 (12.5)	-0.3 (9.9)		
<b>Diastolic BP (mmHg)</b>				
ATX	70.8 (9.3)	3.6 (8.4)	3.07	<.001
PLB	71.5 (9.4)	0.1 (8.6)		
<b>Weight (kg)</b>				
ATX	64.36 (14.12)	-1.67 (2.78)	-1.99	<.001
PLB	63.78 (16.16)	0.33 (2.08)		
<b>Fridericia corrected QT (ms)</b>				
ATX	406.5 (19.0)	1.3 (13.8)	2.20	.100
PLB	407.4 (19.2)	-1.3 (14.2)		

Note. ATX = atomoxetine; PLB = placebo; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category. MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Affairs; LS = least squares; BP = blood pressure.

<sup>a</sup>p values are from Fischer's exact test.

<sup>b</sup>p value and treatment difference are from ANCOVA with covariate terms for country treatment and baseline.

エビデンスが, 参考になると思われる。

1. OROS-MPH と ATX を実薬対照とした無作為化臨床試験<sup>17)</sup>

成人期 ADHD 患者430人 (年齢: 18~55歳, 平均: 33~34歳) を対象に, ヒスタミン H3 アゴニスト bavisant (1mg/日, 3mg/日, 10mg/日) の

有効性と安全性を二重盲検無作為化割り付け試験で調べる際に, プラセボと ATX 80mg/日と OROS-MPH 54mg/日が対照薬として用いられている。ATX 群 (74人) は54人が試験を完了, MPH 群 (68人) は55人が試験を完了した。ATX 群, OROS-MPH 群ともに, ADHD-RS 総スコア, 不注意スコア, 多動性スコア, CAARS-S:SV 総ス

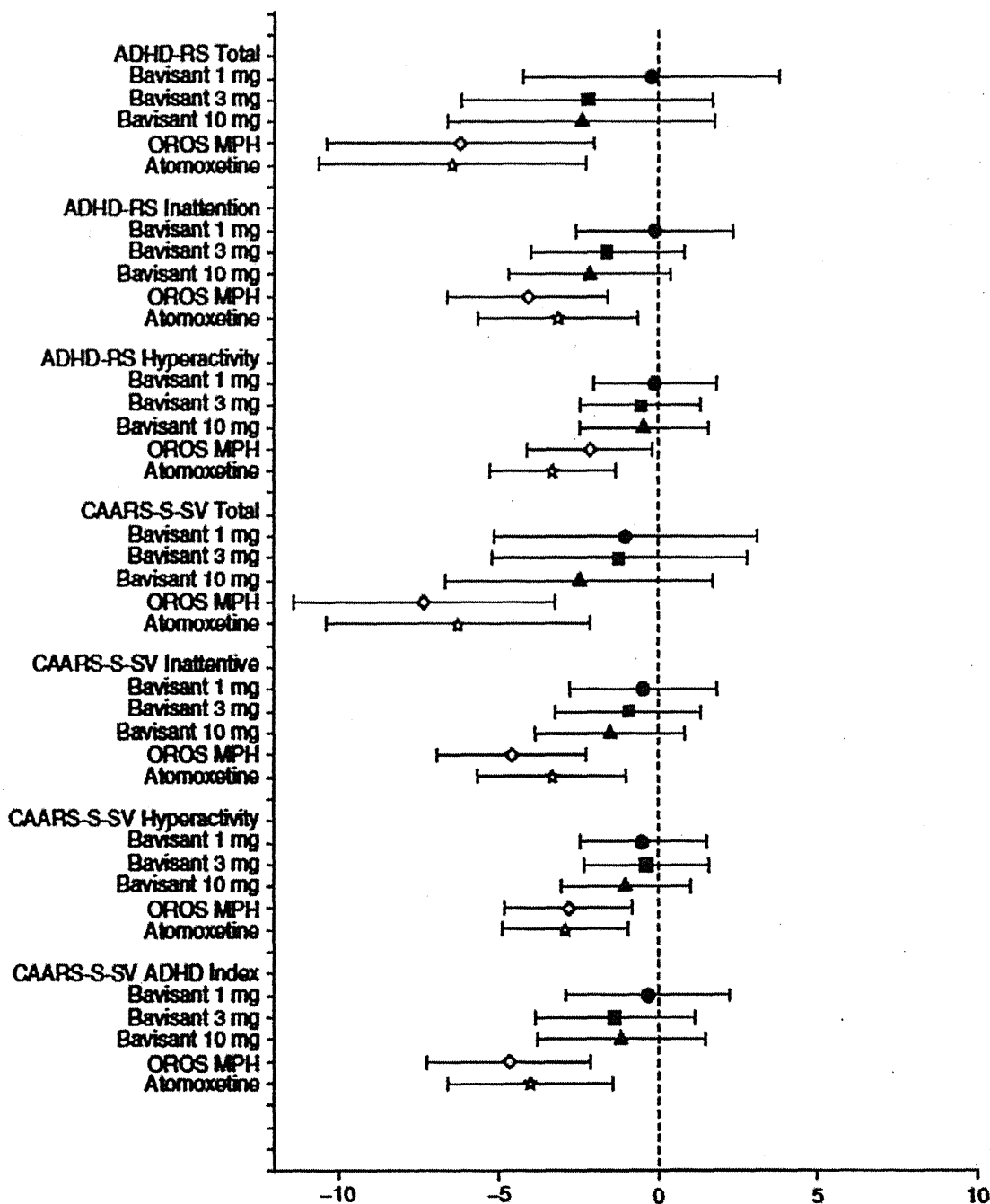


図6 Bavisant (1mg/日, 3mg/日, 10mg/日) と OROS-MPH (54mg/日), ATX (80mg/日) の有効性の比較<sup>17)</sup>

コア、不注意スコア、多動性スコアともに有意な改善を認め、両群間に差を認めていない (図6)。また、有害事象の出現状況も ATX 群 83.8%, OROS-MPH 群 82.4% であり、OROS-MPH では初期不眠、ATX 群では頭痛、嘔気が多い傾向が見られた (表2)。有害事象による中止は ATX 群 10.8%, OROS-MPH 群 8.8% であった。

## 2. 成人期 ADHD の薬物療法に関するメタアナリシス<sup>9)</sup>

Faraone らは、公表された文献 (18試験) を元に薬剤のエフェクトサイズの推定を行った。その結果、非中枢刺激薬のエフェクトサイズは0.39、短時間作用型中枢刺激薬0.96、長時間作用型中枢刺激薬のエフェクトサイズは0.73と推定された。また、治療必要数 (number needed to treat: NNT) は、OROS-MPH が3弱、ATX が5前後で



表2 Bavisant (1mg/日, 3mg/日, 10mg/日) と OROS-MPH (54mg/日), ATX (80mg/日) の有害事象の比較<sup>17)</sup>

	Placebo (n = 73)	Bavisant (JNJ-31001074)			Active controls	
		1mg/day (n = 68)	3mg/day (n = 68)	10mg/day (n = 73)	OROS MPH (n = 68)	Atomoxetine (n = 74)
Adverse event, n (%) <sup>a</sup>						
Any adverse event	43 (58.9)	42 (61.8)	56 (82.4)	65 (89.0)	56 (82.4)	62 (83.8)
Serious adverse event	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0
Discontinuation due to adverse event	2 (2.7)	3 (4.4)	5 (7.4)	14 (19.2)	6 (8.8)	8 (10.8)
Possibly related to study drug <sup>b</sup>	34 (46.6)	40 (58.8)	50 (73.5)	61 (83.6)	51 (75.0)	60 (81.1)
Adverse event $\geq$ 5% in any group <sup>c</sup>						
Middle insomnia	0	8 (11.8)	11 (16.2)	20 (27.4)	2 (2.9)	8 (10.8)
Initial insomnia	5 (6.8)	8 (11.8)	14 (20.6)	18 (24.7)	15 (22.1)	3 (4.1)
Headache	8 (11.0)	12 (17.6)	13 (19.1)	14 (19.2)	6 (8.8)	14 (18.9)
Nausea	1 (1.4)	6 (8.8)	6 (8.8)	14 (19.2)	7 (10.3)	26 (35.1)
Abnormal dreams	0	2 (2.9)	7 (10.3)	13 (17.8)	1 (1.5)	3 (4.1)
Insomnia	3 (4.1)	3 (4.4)	3 (4.4)	11 (15.1)	4 (5.9)	1 (1.4)
Decreased appetite	4 (5.5)	6 (8.8)	7 (10.3)	10 (13.7)	21 (30.9)	17 (23.0)
Dizziness	0	5 (7.4)	2 (2.9)	9 (12.3)	5 (7.4)	5 (6.8)
Dysgeusia	0	1 (1.5)	4 (5.9)	9 (12.3)	0	1 (1.4)
Irritability	3 (4.1)	3 (4.4)	7 (10.3)	7 (9.6)	5 (7.4)	5 (6.8)
Dry mouth	3 (4.1)	6 (8.8)	8 (11.8)	5 (6.8)	14 (20.6)	12 (16.2)
Fatigue	3 (4.1)	7 (10.3)	2 (2.9)	5 (6.8)	3 (4.4)	11 (14.9)
Hot flush	1 (1.4)	0	0	5 (6.8)	1 (1.5)	1 (1.4)
Night sweats	0	2 (2.9)	1 (1.5)	5 (6.8)	1 (1.5)	2 (2.7)
Terminal insomnia	1 (1.4)	0	3 (4.4)	4 (5.5)	1 (1.5)	0
Dyspepsia	1 (1.4)	2 (2.9)	5 (7.4)	3 (4.1)	1 (1.5)	3 (4.1)
Hyperhidrosis	0	1 (1.5)	3 (4.4)	3 (4.1)	3 (4.4)	4 (5.4)
Pollakiuria	1 (1.4)	0	0	2 (2.7)	0	4 (5.4)
Vomiting	2 (2.7)	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.5)	7 (9.5)
Somnolence	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.5)	4 (5.4)
Libido decreased	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	4 (5.9)	2 (2.7)
Feeling jittery	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	3 (4.4)	4 (5.4)
Erectile dysfunction	0	1 (1.5)	0	0	2 (2.9)	6 (8.1)
Cardio vascular-related adverse events <sup>d</sup>	3 (4.1)	2 (2.9)	5 (7.4)	7 (9.6)	8 (11.8)	5 (6.8)
Palpitations	0	0	2 (2.9)	3 (4.1)	2 (2.9)	2 (2.7)
Tachycardia	1 (1.4)	0	0	2 (2.7)	1 (1.5)	1 (1.4)
Heart rate increased	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	3 (4.4)	1 (1.4)

a incidence is based on the number of participants experiencing at least one adverse event, not the number of events.

b Includes trial medication relationship of 'possibly', 'probably' and 'very likely'.

c Summarized by preferred term according to Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

d Adverse events  $\geq$ 2% in any group shown below.

あり、中枢刺激薬の方が効果に優れることが示唆された。

## Ⅷ. おわりに

これまでの研究知見は、小児の ADHD がしば

しば成人期まで持続し、症状の現れ方は小児とは幾分異なるものの、小児と同様の生物学的病態で ADHD 症状を引き起こすことを示している。また、薬物療法のエビデンスは、OROS-MPH と ATX の有効性と安全性を示唆している。しかし、小児に比べてガイドライン等は十分に整備されておらず、知見の集積も乏しい。今後、成人期 ADHD の臨床経験はますます蓄積されると思われるが、そのなかで診断基準や高い有病率の妥当性が改めて議論されなければならない。

#### 利益相反

〔2013年1月～12月〕年間50万円を超える講演料：日本イーライリリー株式会社

#### 文 献

- 1) Biederman, J., Mick, E., Faraone, S.V. : Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 816-818, 2000.
- 2) Buitelaar, J.K., Casas, M., Philipsen, A. et al. : Functional improvement and correlations with symptomatic improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder receiving long-acting methylphenidate. *Psychol. Med.*, 42 (1) : 195-204, 2012.
- 3) Camporeale, A., Upadhyaya, H., Ramos-Quiroga, J.A. et al. : Safety and tolerability of atomoxetine hydrochloride in a long-term, placebo-controlled randomized withdrawal study in European and Non-European adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. J. Psychiatry*, 27 (3) : 206-224, 2013.
- 4) Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A. et al. : DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *J. Neurosci.*, 18 (15) : 5901-5907, 1998.
- 5) Faraone, S.V., Glatt, S.J. : A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J. Clin. Psychiatry*, 71 (6) : 754-763, 2010.
- 6) Goto, T., Hirata, Y., Takita, Y. et al. : Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in Asian

- adults with ADHD : a multinational 10-week randomized double-blind placebo-controlled Asian study. *J. Atten. Disord.*, 2013 Nov. 7. [Epub ahead of print]
- 7) Halleland, H.B., Haavik, J., Lundervold, A.J. : Set-shifting in adults with ADHD. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 18 (4) : 728-737, 2012.
- 8) Hirata, Y., Goto, T., Takita, Y. et al. : Long-term safety and tolerability of atomoxetine in Japanese adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Asia Pac. Psychiatry*, 2013 Dec 25. [Epub ahead of print]
- 9) Medori, R., Ramos-Quiroga, J.A., Casas, M. et al. : A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 63 (10) : 981-989, 2008.
- 10) Pazvantoglu, O., Aker, A.A., Karabekiroglu, K. et al. : Neuropsychological weaknesses in adult ADHD ; cognitive functions as core deficit and roles of them in persistence to adulthood. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 18 (5) : 819-826, 2012.
- 11) Rubia, K., Halari, R., Smith, A.B. et al. : Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 50 (6) : 669-678, 2009.
- 12) Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., Thompson, M. : Beyond the dual pathway model : evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 49 (4) : 345-355, 2010.
- 13) Stark, R., Bauer, E., Merz, C.J. et al. : ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*, 49 : 426-434, 2011.
- 14) Takahashi, N., Koh, T., Tominaga, Y. et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J. Biol. Psychiatry* : Early online 1-11, 2014.
- 15) 高橋長秀, 高忠石, 畠永裕慎 他 : 成人期の注

意欠陥/多動性障害患者を対象とした JNS001 (メチルフェニデート塩酸塩徐放錠, コンサータ®錠) 18, 27, 36, 45, 54, 63 または 72mg/日の非盲検可変用量長期投与試験. *Prog. Med.*, 34: 101-114, 2014.

- 16) Upadhyaya, H., Ramos-Quiroga, J.A., Adler, L.A. et al. : Maintenance of response after open-label treatment with atomoxetine hydrochloride in international European and Non-European adult

outpatients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. J. Psychiatry*, 27 (3) : 185-205, 2013.

- 17) Weisler, R.H., Pandina, G.J., Daly, E.J. et al. : Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorders. *CNS Drugs*, 26 (5) : 421-434, 2012.

## Aripiprazole を使いこなす 第11回 児童・青年期精神疾患患者における aripiprazole の有効性と安全性

岡田 俊\*

### I. はじめに

近年、児童・青年期患者に対する第2世代抗精神病薬 (SGAs) の処方が増速に増加しつつある。米国では2002年における児童・青年期患者への抗精神病薬の処方数は1993年の処方数に比べて6倍も増加しているが<sup>27)</sup>、2000~2002年の間に児童・青年期患者に処方された抗精神病薬の92.3%がSGAsであり<sup>28)</sup>、SGAsの処方増加は現在もなお拡大傾向にある。児童・青年期患者に対するSGAs処方増加の背景には、非精神病性障害への処方頻度が高まっていることがあり、実際に児童・青年期患者の疾患別の処方割合をみると、精神病性障害がわずかに14.2%にすぎないのに対し、破壊的行動障害が37.8%、気分障害が31.8%、広汎性発達障害が17.3%と非精神病性障害への処方が圧倒的に多いことがみてとれる<sup>29)</sup>。しかしながら、児童・青年期患者におけるSGAsの処方頻度が高まっている一方で、その有効性と安全性のエビデンスは成人患者のものと比べると著しく不足しており、American Psychiatric Associationは2013年9月20日にプレスリリースを発表し、精神病性障害以外

の児童・青年期患者に対してSGAsを第一選択として使用しないように注意喚起を行った<sup>6)</sup>。

成人患者におけるSGAsの有効性と安全性を検討した多くの臨床研究の結果からは、有効性に関してはSGAs間で大きな違いはみられない一方で、安全性プロファイルにおいては顕著な差異のあることが示されている<sup>12,20)</sup>。なかでも、aripiprazole (APZ) は、錐体外路症状、過鎮静、糖脂質代謝異常、血中プロラクチン濃度の上昇や性機能障害、QT延長などのリスクが比較的小さく安全性プロファイルに優れていることから<sup>21,25)</sup>、児童・青年期患者においても有用性の高い薬剤と期待されている。PubMedに登録されている児童・青年期患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験のエビデンス数は、risperidone (RIS) (米国承認1994年) の488件に対してAPZは107件 (米国承認2002年) であるが、ここ5年間でみるとRISの168件に対してAPZは80件と急激な増加傾向にあることからその注目度が明らかである (筆者2013年11月調査)。

本稿では、児童・青年期患者における各精神疾患に対するAPZの有効性と安全性のエビデンスを概観するとともに、児童・青年期患者への処方数が増加しつつあるSGAsにおけるAPZの位置づけ、および望まれる治療アプローチについて考察する。

Efficacy and safety of aripiprazole in children and adolescents with mental disorders.

\*名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科  
(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65)

Takashi Okada : Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumaicho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan.