

II. 児童・青年期の各精神疾患における aripiprazole の有効性と安全性のエビデンス

児童・青年期の各精神疾患における APZ の有効性と安全性について、American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) の臨床ガイドラインにあたる Practice Parameters における位置づけを紹介するとともに、各 Pivotal 試験結果について以下に概観する。なお、Pivotal 試験の概要を表 1 にまとめた。

1. 統合失調症におけるエビデンス

1) AACAP ガイドラインにおける位置づけ²⁰⁾

Practice Parameters では、児童・青年期の統合失調症スペクトラム障害に対して、抗精神病治療がファーストラインであり、なかでも SGA が第一選択になるとしている。薬剤間での比較データが不十分なため、基本的には Food and Drug Administration (FDA) で承認されている薬剤で、かつ安全性プロファイルを考慮して選択すべきである。特に、児童・青年期患者は副作用、とりわけ代謝系の副作用に対して脆弱であるため、体重増加リスクを伴う薬剤は第一選択薬としての使用は制限されるべきである。

2) 統合失調症における pivotal 試験の概要

青年期の統合失調症に対する APZ の有効性と安全性について、Findling らがプラセボ対照の二重盲検下無作為割り付け試験 (RCT) による結果を報告している¹⁹⁾。13~17歳の統合失調症患者302例 (平均 PANSS スコア94.1) を APZ 10mg 群、APZ 30mg 群、プラセボ群の3群に無作為化割り付けして (APZ 群は2mgより開始し各固定用量に漸増)、6週間の観察期間にて検討した結果、LOCF 解析において10mg 群、30mg 群のいずれもプラセボ群に比べ PANSS 総スコア、PANSS 陽性症状スコア、CGI 重症度スコア、CGI 改善度スコア、CGAS (Children's Global Assessment Scale) スコアの有意な改善が認められ、寛解した患者の割合も有意に多かった。10mg 群と30mg 群で大きな差はみられなかったが、30mg 群のみ1週目

より有意な改善を示し、2週を除き6週目まで有意な改善が持続した (図1)。また、頻度が5%以上、またはプラセボ群よりも2倍以上の発現率があった有害事象は錐体外路症状、傾眠、振戦であったが、重度の有害事象は3群とも少なく、3群間で治療中断までの期間に有意な差は認められなかった。体重についてはプラセボ群で0.8kgの体重減少がみられたため実薬群と有意差がついたものの10mg 群では体重変動はなく、30mg 群は0.2kgの体重増で臨床的に問題となるものではなかった。耐糖能および脂質に関しても3群間で有意な差は認められていない。また、プロラクチン値は10mg 群、30mg 群のいずれもプラセボ群に比べて有意に低下した。

Findling らの RCT 結果に基づき、PANSS 敵意クラスタ (興奮、敵意、非協調性、衝動性制御の欠如) に関してサブ解析した Robb らの研究では、10mg 群、30mg 群のいずれもプラセボ群に比べ PANSS 敵意クラスタを有意に改善することが報告されている (それぞれ-3.0, -3.7, 対-2.1; $p < 0.05$)²⁰⁾。特に、30mg 群では3週目より PANSS 敵意クラスタの有意な改善効果が認められたほか、エンドポイントにおいて PANSS の敵意、非協調性、衝動性の調節障害の各項目も有意に改善されていた。

3) まとめ

児童での統合失調症の発症はまれであるが、20歳までの発症は約4割に認められ、早期発症患者の予後は悪いことから、安全で効果的な治療手段が望まれる。第1選択薬としては、米国での承認薬である APZ、olanzapine (OLZ)、paliperidone (PAL)、quetiapine (QTP)、risperidone (RIS) が挙げられる。児童精神科に紹介される主な理由は攻撃性や敵意であり、これらは早期発症の統合失調症に多くみられ、主要な治療標的となる。

13~18歳の青年期精神病患者における SGAs の有効性と安全性について検討した13の RCT のコクランレビューによれば、clozapine (CLZ)、OLZ、RIS は体重増加のリスクがあるが、APZ は体重増加や脂質異常のリスクが低く、プロラクチン値は上昇しない¹⁹⁾。現在のエビデンスでは有効性の差異を確認することはできないが、安全性プロファイル

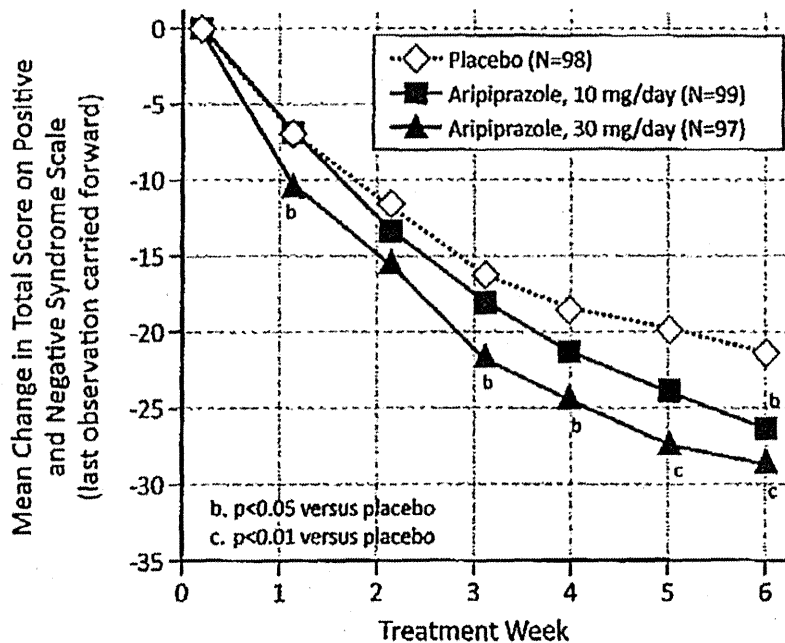
表1 児童思春期患者に対する aripiprazole の有効性と安全性を検討した pivotal 試験まとめ (1)

疾患	研究	デザイン	年齢	対象	用量	有効性 アウトカム	安全性 アウトカム
統合失調症	Findling, 2008	6週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	13~17歳	統合失調症患者 302例	10mg/日群 30mg/日群	<ul style="list-style-type: none"> ・1週目より PANSS 総スコアの有意な改善 (実薬群で差はない) ・PANSS 陽性症状スコア, CGI 重症度/改善度スコア, CGAS スコアの有意な改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 錐体外路症状, 傾眠, 振戦 ・体重は 30mg 群で 0.2kg 増で有意な増加 ・プロラクチン値は 10mg, 30mg 群とも有意に低下
双極性障害	Findling, 2009	4週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	10~17歳	躁病エピソードまたは 混合性エピソードを呈 する双極 I 型障害患者 296 例	10mg/日群 30mg/日群	<ul style="list-style-type: none"> ・1週目より YMRS 総スコアの有意な改善 ・CGI-BP 躁病スコアを有意に改善 ・治療反応率, 寛解率は 1週目より有意に上回る 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 錐体外路症状, 傾眠 (10mg 群に比べ 30mg 群で発現頻度が高い) ・有害事象による治療中断率は約 6%
	Findling, 2013	26週間延長 プラセボ対 照二重盲検 RCT	10~17歳	Findling, 2009 を完了 した双極 I 型障害患者 210 例	10mg/日群 30mg/日群	<ul style="list-style-type: none"> ・YMRS 総スコアを 30週にわたり有意に改善 ・CGI-BP 躁病スコアの有意な改善 ・CDRS-R は差がない 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 頭痛, 傾眠, 錐体外路症状 ・実薬群の体重および BMI 変化量の Zスコアは標準母集団の 0.5SD 内 ・代謝系パラメータは臨床的に問題となるレベルの上昇はなし
	Findling, 2012	72週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	4~9歳	16週間の可変用量による APZ オープンラベル 試験を完了した双極性 障害患者 60 例	可変用量 平均用量は 0.26mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・YMRS スコア, CDRS-R スコア, CGI-S の各スコアに有意な差はない ・治療脱落までの期間は有意に長い 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 胃痛, 頭痛, 食欲亢進 ・体重増加および代謝系パラメータに有意な差はなし
	Tramontina, 2009	6週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	8~17歳	ADHD を併存した双極 性障害患者 43 例	可変用量 平均用量は 13.61mg/日	<ul style="list-style-type: none"> ・YMRS スコアの低下は有意に大きく, その効果量は 0.8 ・治療反応率, 寛解率が有意に上回る ・SNAP-IV スコアに差はない 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 傾眠, 唾液分泌過多 ・体重増加および BMI に有意な差はなし

表1 児童思春期患者に対する aripiprazole の有効性と安全性を検討した pivotal 試験まとめ (2)

疾患	研究	デザイン	年齢	対象	用量	有効性 アウトカム	安全性 アウトカム
自閉症	Owen, 2009	8週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	6~17歳	病癡, 攻撃性, 自傷行 為などの問題行動を呈 する自閉症患者98例	可変用量 (2mg: 5%, 5mg: 33%, 10mg: 41%, 15mg: 21%)	<ul style="list-style-type: none"> ・ABC 興奮性サブスケールスコア (介護者評価) が1週目より有意な改善。効果量は 0.87 ・CGI 改善度スコア (医師評価) も1週目より有意に改善。 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 疲労, 傾眠, 錐体外路症状 ・8週目における有害事象による治療脱落率はプラセボ群の 6.0% に対して APZ 群は 10.6% と高かった
	Marcus, 2009	8週間 プラセボ対 照二重盲検 RCT	6~17歳	病癡, 攻撃性, 自傷行 為などの問題行動を呈 する自閉症患者218例	5mg/日群 10mg/日群 15mg/日群	<ul style="list-style-type: none"> ・ABC 興奮性サブスケールスコア (介護者評価) の有意な改善は 15mg 群では1週目から, 5mg および 10mg 群では2週目より認められた ・CGI 改善度スコア (医師評価) は有意に改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象は, ほとんどが軽度または中等度 ・治療中止に至った主な事象は鎮静, 流涎, 振戦 ・治療脱落率はプラセボ群の 7.7% に対して 7.4~13.6% ・体重増加はプラセボ群の 0.3kg 増に対して 1.3~1.5kg 増と有意に高かった
チック障害	Yoo, 2007	8週間 オープンラ ベル試験	7~18歳	チック障害患者24例	可変用量 (平均用量 9.8mg/日)	<ul style="list-style-type: none"> ・YGTSS 総スコアは2週目より有意な改善効果 ・CGI 改善度スコアでは 79.2% の患者が「改善以上」 	<ul style="list-style-type: none"> ・主な有害事象は, 過眠, 吐き気, 頭痛, 錐体外路症状, アカシジア ・体重や心電図所見では有意な変化なし
	Yoo, 2011	8週間 オープンラ ベル試験	6~15歳	チック障害患者48例	<ul style="list-style-type: none"> ・APZ 群 (平均用量 10.6mg) ・HAL 群 (平均用量 1.9mg) 	<ul style="list-style-type: none"> ・APZ 群および HAL 群のいずれも2週目より YGTSS 総スコアの有意な低下, 両群で有意差はなし 	<ul style="list-style-type: none"> ・HAL 群では錐体外路症状の発現

PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression Scale, CGAS = Children's Global Assessment Scale, CDRS-R = Children's Depression Rating Scale-Revised, SNAP-IV = Swanson Nolan and Pelham Scale-IV, ABC-I = Aberrant Behavior Checklist-Irritability, YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale



Findling, R.L., et al.: Am. J. Psychiatry, 165: 1432-1441, 2008.

図1 13～17歳の統合失調症患者302例に対する aripiprazole (10mg, 30mg) の有効性 (6週間プラセボ対照二重盲検 RCT)

イルは薬剤間で明らかに異なる。APZ 30mg 群では APZ 10mg 群に対して PANSS 総スコアならびに PANSS 敵意クラスタの早期改善が認められたが、錐体外路症状と眠気の発現頻度が高いことから、APZ においては各患者の有効性と安全性のバランスを考慮し用量を調整する必要がある。

2. 双極性障害におけるエビデンス

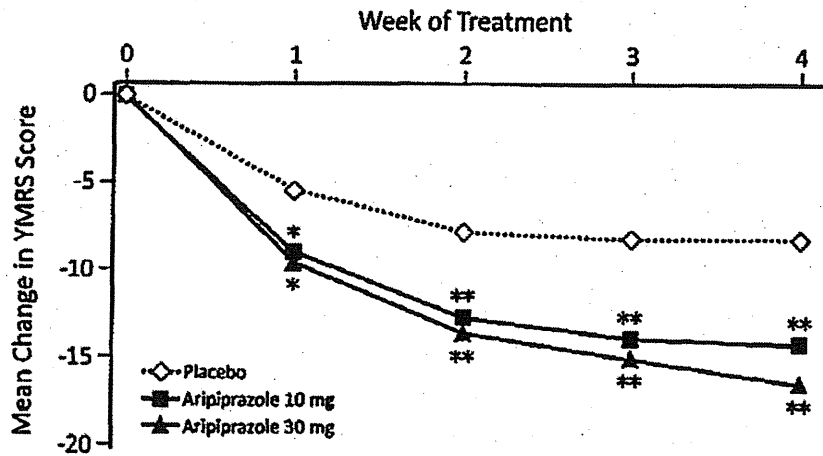
1) AACAP ガイドラインにおける位置づけ²⁰⁾

2007年の Practice Parameters では、児童・青年期の双極性障害治療におけるエビデンスが限られていることから、12歳以上の思春期の双極性障害躁病エピソードに対して FDA により適応が承認された lithium のみが推奨され、成人患者で承認された APZ, OLZ, QTP, RIS, valproate は推奨されていない。しかし、その後、プラセボ対照の二重盲検下 RCT により APZ, OLZ, QTP, RIS における児童・青年期患者の躁病エピソードに対する有効性と安全性が確認され FDA に承認されたことから、Practice Parameters 次回改訂時には上記 SGAs が躁病エピソードに対する第一選択薬として推奨されるものと思われる。

2) 双極性障害における pivotal 試験の概要

①双極 I 型障害

Findling らは児童・青年期の双極 I 型障害患者における APZ の有効性と安全性をプラセボ対照二重盲検 RCT により検証している¹⁴⁾。躁病エピソードまたは混合性エピソードを呈する10～17歳の児童・青年期双極 I 型障害患者296例 (平均 YMRS スコア30) を APZ 10mg 群, APZ 30mg 群, プラセボ群の3群に無作為化割り付けして (APZ 群は2mg より開始し各固定用量に漸増), 4週間の観察期間にて検討した結果, LOCF 解析において10mg 群, 30mg 群のいずれもプラセボ群に比べ YMRS 総スコアを有意に改善した (図2)。両実薬群とも1週目より YMRS 総スコアの有意な改善に至る速やかな効果発現が認められた。4週目の治療反応率 (YMRS 総スコア50%以上減少) はプラセボ群よりも10mg 群, 30mg 群ともに有意に高かった (それぞれ26.1%, 44.8%; $p=0.0074$, 63.6%; $p<0.0001$)。主な有害事象は錐体外路症状と傾眠であり、いずれも10mg 群に比べ30mg 群で発現頻度が多かった。試験継続率 (約80%) ならびに有害事象による治療中断率 (約6%) は、青年期統合失調症患者を対象とした試験と同程度であった。



*Baseline YMRS scores (efficacy sample): aripiprazole 10 mg, 29.8; aripiprazole 30 mg, 29.5; placebo, 31.1.

* $p < 0.05$ versus placebo, ** $p < 0.0001$ versus placebo

YMRS=Young Mania Rating Scale.

Findling, R.L., et al.: J. Clin. Psychiatry, 70:1441-1451, 2009.

図2 10~17歳の双極性障害患者296例に対する aripiprazole (10mg, 30mg) の有効性 (4週間プラセボ対照二重盲検 RCT)

Findling らの RCT のデータに基づき, YMRS 下位項目に関してサブ解析した Mankoski らの研究²²⁾では, YMRS の11項目のうち性的関心, 思考内容, 身なり, 病識を除いた7項目において APZ 10mg 群および 30mg 群の両群で有意な改善が得られている。また, 4週目における効果量が有意に大きかった項目は, 興奮の0.7, 破壊的・攻撃的行為の0.7, 活動の量的・質的增加の0.6であることから, APZ が YMRS スコアの幅広い症状スペクトラムに有効である可能性が示唆された。

また, Findling らは, 上述の急性期試験を完了した210例を対象に26週間のプラセボ対照二重盲検 RCT 延長試験を施行した¹⁹⁾。それによれば, 10mg, 30mg の実薬両群はプラセボ群に比べ YMRS 総スコアを30週間にわたり持続的かつ有意に改善した ($p < 0.001$)。また, Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) スコアは実薬両群ともプラセボ群と差はなく, 抑うつ症状の悪化は観察されなかった。主な有害事象は頭痛, 傾眠, 錐体外路症状であった。体重および BMI に関しては, プラセボ群に比べて実薬両群で増加していたものの, 体重および BMI の Zスコアはいずれも 0.5SD 内であり, また観察期間中の代謝系パラメータは実薬群とプラセボ群で臨床的に問題となるレベルの上昇は観察されていない。

4~9歳の双極性障害患者における APZ の長期維持療法の有効性を検討したプラセボ対照二重盲検 RCT の結果も報告されている¹⁹⁾。16週間の可変用量による APZ オープン試験 (Phase 1) を完了した60例 (平均 YMRS スコア4.9) が APZ 群とプラセボ群に無作為化割り付けされ, 72週間の観察期間 (Phase 2) にて検討された [Phase 1 で ADHD が併存した患者では methylphenidate (MPH) または amphetamine の併用が許容され, Phase 2 においても同用量にて継続された]。その結果, YMRS, CDRS-R の各スコアは APZ 群とプラセボ群で有意差は認められなかったものの, 治療脱落までの平均期間はプラセボ群の3.10週に比べて APZ 群は25.93週と有意に長く ($p = 0.003$)。気分症状の悪化による治療脱落においても同様であった (試験終了時の APZ の1日平均用量は 0.26mg/kg)。APZ 群 (80%) およびプラセボ群 (100%) とともに治療脱落率が高かったが, Phase 2 の最初の4週間を超えてなお治療脱落が認められたこと, また APZ 群では用量変動がなかったことから, 実薬からプラセボにスイッチングされたと思ひ込むことにより脱落するノセボ効果の可能性が示唆されている。主な有害事象は胃痛, 頭痛, 食欲亢進であったが, 体重増加は両群で差がなく, 代謝系パラメータの上昇についても有意差は

認められなかった。

②ADHDを併存した双極I型障害

ADHDを併存した双極性障害に対するAPZの有効性について、Tramontinaらがプラセボ対照二重盲検RCTの結果を報告している³⁰。8～17歳のADHD併存双極性障害患者43例〔平均YMRSスコア36～41、SNAP-IV (Swanson Nolan and Pelham Scale-IV)スコア2〕がAPZ群(可変用量)とプラセボ群に無作為化割り付けされ、6週間の観察期間にて検討された結果(APZの平均用量は13.61mg/日)、YMRSスコアの低下はAPZ群が27.22とプラセボ群の19.52に比べて有意に大きく($p=0.02$)、その効果量は0.8であったほか、APZ群の治療反応率と寛解率もそれぞれ88.9%、72%とプラセボ群の52%、32%に比べて有意に高かった(それぞれ $p=0.02$ 、 $p=0.01$)。一方、SNAP-IVスコア変化には両群間で有意な差は認められなかった。主な有害事象は傾眠、唾液分泌過多であったが、体重増加およびBMIは両群で有意差は認められていない。

また、TramontinaらによるRCTおよびAPZオープン試験の被験者のうち、APZにより躁症状の改善が得られたもののADHDの症状が残存する、8～17歳のADHD併存双極性障害患者16例(平均YMRSスコア11.14、SNAP-IVスコア1.64、CGI-Sスコア2.07)を対象に、APZ+MPH併用群またはAPZ+プラセボ併用群による2週ごとの無作為化交差比較試験を行った³⁰。結果は、MPH併用群ではプラセボ併用群に比べてADHD残遺症状ならびにYMRS躁症状の改善を示さなかったが、躁症状の悪化をきたすことなく、うつ症状の改善効果が認められた。なお、MPH併用後に重度の混合状態をきたした1名が治療を中断している。

3) まとめ

若年発症双極性障害は重度な障害をもたらす慢性疾患であり、後期発症の双極性障害よりも物質乱用、自殺企図、急速交代型などのリスクが高く、社会交流、学業や家族関係などの日常生活機能に重大な影響をおよぼすなど予後が悪いことが知られる。したがって、気分エピソードに対する安全かつ効果的な急性期ならびに再発抑制のため

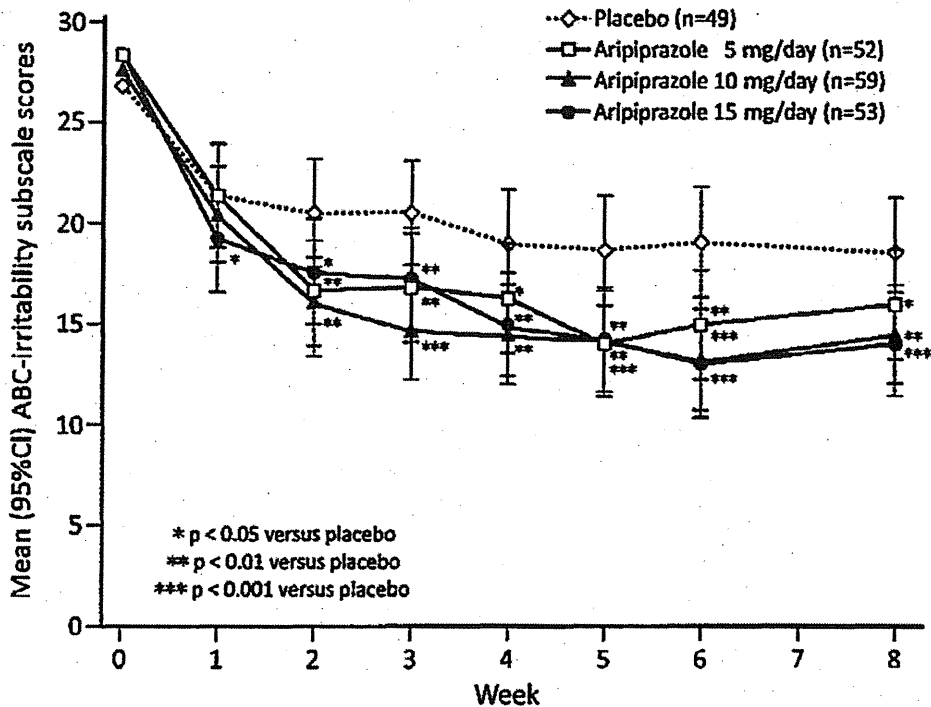
の治療が必要であり、米国では児童・青年期の双極性障害に対してAPZ、OLZ、QTP、RISが適応を取得している。APZのエビデンスについては、プラセボ対照二重盲検RCTの結果において、APZ 10mg、30mgの両群とも1週目から速やかな抗躁効果を認め、興奮、破壊的・攻撃的行為、過活動に対して有効性も確認されている。また、気分エピソードに対する再発抑制効果とともに、うつ転のリスクが低いことも確認された。有害事象に関しては、30mg群で錐体外路症状や傾眠などの発現頻度が高い傾向がみられたが、長期経過における体重増加はプラセボ群と差がなかった。

ADHDは青年期双極性障害患者の60%以上に併存し、ADHDの併存は慢性化、興奮、破壊的行動や重大な社会的機能障害の予測因子となりうる。APZの躁症状に対する有効性は確認されたが、ADHD症状に対しては無効であった。ADHD併存双極性障害患者へのAPZ+MPH併用効果に関しては、有効性のエビデンスに乏しいこと、またMPHが躁転リスクを高めるおそれがあることから、併用には注意が必要である。

3. 自閉症スペクトラム障害におけるエビデンス

1) AACAPガイドラインにおける位置づけ³¹

自閉症スペクトラム障害では、幼少期での社会的スキル、コミュニケーションスキル、認知的スキルの発達の遅れや偏りが特徴として挙げられる。そのため、構造化された教育的・行動的介入が有効で良好な予後に結びつくことから、応用行動分析などの行動的介入、個別教育計画による教育的介入や心理社会的介入を行うべきとしている。そのうえで、自閉症スペクトラム障害に伴ってみられる攻撃性、自傷行為、多動、不注意、強迫的行為、反復・常同行動、睡眠障害といった標的症狀に対して薬物療法を用いることが推奨されている。FDAでは、自閉症に関連した身体的攻撃と重度な癇癇行動を伴う易刺激性(irritability)に対してRISとAPZの2剤を適応承認している。心理社会的介入と薬物療法との併用は有効であり、たとえばペアレント・トレーニングに薬物療法を併用した場合の有効性は、薬物療法単独よりも行動障害をより軽減させ、社会適応機能をより



Marcus, R.N., et al.: J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 48: 1110-1119, 2009.

図3 6～17歳の自閉症患者218例に対する aripiprazole (5mg, 10mg, 30mg) の有効性 (8週間プラセボ対照二重盲検RCT)

高めることが報告されている^{1,31)}。

2) 自閉症における pivotal 試験の概要

自閉症の興奮に対する APZ の有効性と安全性を検討したプラセボ対照二重盲検 RCT が Owen らにより実施されている³²⁾。痾癩、攻撃性、自傷行為などの問題行動を呈する、6～17歳の自閉症患者98例を対象に APZ 群 (5mg, 10mg, 15mg の可変用量で、標的用量は 33% が 5mg, 41% が 10mg, 21% が 15mg) とプラセボ群に無作為化割り付けし、8週間の観察期間にて検討された。結果は、APZ 群はプラセボ群に比べ1週目より認められた介護者評価の Aberrant Behavior Checklist irritability subscale (ABC 興奮性サブスケール) 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, 最小二乗平均差: -7.9 [95% CI: -11.7- -4.1], $p < 0.001$)、その効果量は 0.87 であった。同様に、CGI 改善度スコア (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, 最小二乗平均差: -1.4 [95% CI: -1.9- -1.0], $p < 0.001$) ほか、治療反応 (ABC 興奮性サブスケールスコアが 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週目ではプラセボ群の 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が、重篤な有害事象は報告されていない。また、8週目における有害事象による治療脱落率はプラセボ群の 6.0% に対して APZ 群は 10.6% であり、体重増加もプラセボ群に比べて 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 2.0kg, 0.8kg, $p < 0.005$)。

Marcus らは、痾癩、攻撃性、自傷行為などの問題行動を呈する、6～17歳の自閉症患者218例を対象とした 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週間のプラセボ対照二重盲検 RCT を実施した³³⁾。ABC 興奮性サブスケールスコア (介護者評価) 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 (図3)。また、全実薬群で8週目の CGI 改善度スコア (医師評価) がプラセボ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、治療脱落率はプラセボ群の 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。体重増加はプラセボ群の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 $p < 0.05$)。

上述の2試験データを併合してABC興奮性サブスケールスコア下位項目について post hoc 解析した結果を Aman らが報告している²⁹。それによれば、APZの固定用量群と可変用量群のいずれもABC興奮性サブスケール総スコアならびにABC興奮性サブスケールの痾瘕に関連する下位項目(気分の急激な変化、不適切な泣き・叫び、足を踏みならす・ものを叩く)を有意に改善した。さらに、両群ともABC常同行動サブスケールスコアおよびABC多動サブスケールスコアに対して一貫して有効性を示した。

また、Varni らは併合解析により健康関連QOLに関する検討を行っている³⁰。それによれば、APZ群はプラセボ群に比べてPedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) の総スコアおよびPedsQLの感情機能、社会機能、認知機能のすべてのサブスコアにおいて有意な改善効果が認められた。PedsQLスコアが臨床的意義のある改善を示すオッズ比を算出した結果、PedsQL総スコアは1.9 (95%CI: 1.0-3.3)、感情機能スコアは2.2 (95%CI: 1.2-4.0)、社会機能スコアは2.2 (95%CI: 1.2-4.1)であった。

3) まとめ

自閉症スペクトラム障害は対人関係、コミュニケーション、常同・強迫性を中核とした発達障害であるが、患児は攻撃性、痾瘕、急速な気分変動や自傷行動を主とした興奮を呈することが多く、これらは患児ならびにその家族に重大な悪影響をもたらす。疫学調査によれば、自閉症スペクトラム障害の児童の20%程度に中等度から重度の興奮がみられるとされている。自閉症スペクトラム障害の中核症状に対する薬物療法のエビデンスはきわめて少ないが、易刺激性に対してはRISとAPZの各プラセボ対照二重盲検RCTにより有効性が確認され、米国では承認薬となっている。

コクランレビューでは、自閉症の易刺激性、多動、反復・常同行動に対するAPZの有効性が確

認されている³¹。RCTで示されたAPZの中心用量は5~10mg/日であり、15mg/日は一部の患児にのみ必要と考えられた。APZが効果を示した主な症状は、ABC興奮性サブスケールスコアの下位項目にある気分の急激な変化、不適切な泣き・叫び、足を踏みならす・ものを叩く、などの痾瘕に関わるものや常同行動、過活動であった。また、治療ゴールとなるQOLについても、健康児童のレベル(PedsQLスコア: 80以上)には届かないものの、臨床的意義のある改善が得られている。ただし、APZ群ではプラセボ群に比べて体重増加をきたしやすく、鎮静や振戦といった有害事象の発現率が高いことから、これらのリスクと長期の安全性について注意が必要と指摘されている³²。

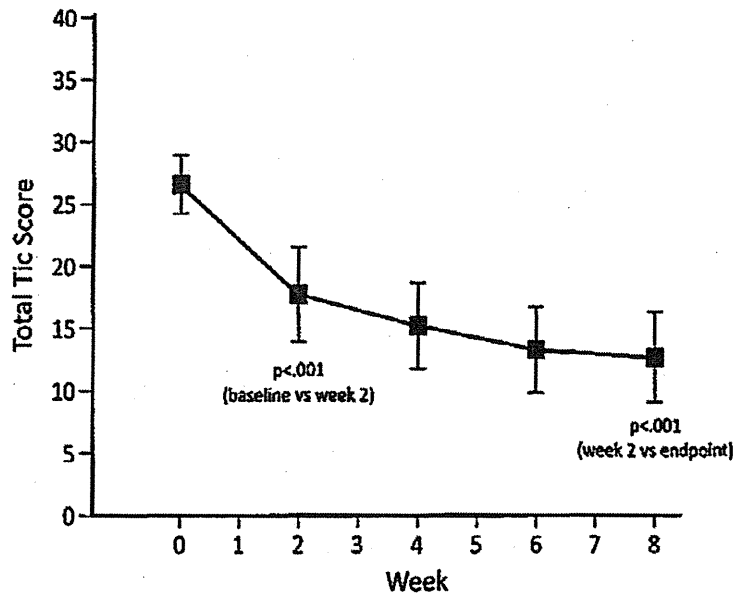
4. チック障害におけるエビデンス

1) AACAPガイドラインにおける位置づけ³³

チック障害(慢性チック障害、トゥレット障害)に対する治療介入においては、疾患に関する心理教育を当事者と家族に行い、必要に応じて患児に対する学校現場での特別支援や個別教育計画を行うなどの環境調整を基本に据えている。そのうえで、軽度~中等度のチック症状に対しては行動療法、中等度~重度の場合は薬物療法が考慮される。FDAによりトゥレット障害への適応が承認されているのはhaloperidol (HAL) と pimozide の2剤のみであるが、最も汎用されているのはRIS、APZ、および α_2 作動薬のclonidineである。RISでは、clonidineおよびpimozideとの直接比較RCTにおいて同等の有効性を示すことが報告されているが^{27,19}、体重増加と鎮静の副作用がしばしば問題となる^{18,32}。一方、APZは2件のオープン試験が報告されるにとどまっている^{34,37}。

2) チック障害における pivotal 試験の概要

Yoo らは、7~18歳のチック障害患者24例を対象にオープンラベルにて可変用量のAPZ (5mgから漸増し最大20mgまで許容)の有効性と安全性を検討した³⁹。8週間のAPZ投与の結果、主要評価項目であるYale Global Tic Severity Scale (YGTSS) 総スコアはベースライン値 26.7 ± 5.5 から2週時 17.9 ± 8.7 ならびに8週時の 12.6 ± 7.6 まで有意に減少した(図4)。APZの平均用量は9.8



Yoo, H.K., et al. : J. Clin. Psychiatry, 68 : 1088-1093, 2007.

図4 7～18歳のチック障害患者24例に対する aripiprazole の有効性（8週間オープンラベル試験）

mg/日であったが、初期用量投与時の2週目で有意な改善が得られており、5mg/日の有効性が示唆された。また、運動チックスコアおよび音声チックスコアもベースラインより8週時に有意な改善を示した（それぞれ $16.4 \pm 5.3 \rightarrow 8.1 \pm 5.7$, $p < 0.001$, $10.3 \pm 6.5 \rightarrow 4.5 \pm 4.6$, $p < 0.001$ ）。6名の患者が有害事象で脱落し、その主な事象は吐き気、鎮静、頭痛であった。主な有害事象は過眠（37.5%）、吐き気（20.8%）、頭痛（16.6%）、錐体外路症状（8.3%）、アカシジア（8.3%）であった。体重や心電図所見では有意な変化は認められなかった。

次いで、Yooらは6～15歳のチック障害患者48例を対象としたオープンラベルによるAPZ（開始用量5mg、最大用量20mg）とHAL（開始用量0.75mg、最大用量4.5mg）の直接比較試験を実施している³⁷⁾。APZ群およびHAL群のいずれも2週目よりYGTSS総スコアの有意な低下（ $p < 0.001$ ）を認めて8週目まで改善効果が持続し、有効性において両群で有意差は認められなかった。また、運動チックスコアおよび音声チックスコアもベースラインより8週時に有意な改善を示した（APZのそれぞれのスコア：Motor ticスコア $17.5 \rightarrow 8.0$, $p < 0.001$, Phonic ticスコア $9.0 \rightarrow 4.5$, $p < 0.001$ ）。

APZならびにHALの平均用量はそれぞれ10.6mg/日、1.9mg/日であった。錐体外路症状については、治療開始4週までのAPZ群のExtrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) スコアは有意な変化は認められなかったが、HAL群では悪化した。これらの結果から、チック障害に対するAPZの有効性はHALと同等であり、安全性プロファイルではHALよりも優れていることが示唆された。

3) まとめ

チック障害は、突発的、急速、反復性、非律動性、常同的な運動あるいは発声であり、学童期において12%程度にみられ、けして稀な疾患ではない。チック障害に対する薬物療法において、HALやRISなどの抗精神病薬が汎用されているが、これら薬剤では錐体外路症状、高プロラクチン血症、鎮静や体重増加などの有害事象をきたすほか、長期においては遅発性ジスキネジアなどの重大なリスクもあることから、安全性や忍容性の課題が指摘されている。チック障害に対するAPZの有効性はオープン試験にとどまるが、HALと同程度の有効性と錐体外路症状リスクの低さから、有用性は高いと考えられる。

Ⅲ. 児童・青年期精神疾患患者における第2世代抗精神病薬の安全性に関するエビデンス

後述するように Fraguas ならびに Zuddas のレビューによれば、児童・思春期における統合失調症、双極性障害、発達障害に伴う問題行動、破壊的行動障害などに対する SGAs の有効性は、いずれも薬剤間で明確な差は認められず、安全性プロファイルに関しては SGAs 間で大きく異なる³⁹⁾。そこで、個々の患者に応じた薬剤の使い分けを行うためには、その安全性に関する特性を理解する必要がある。本項では、児童・思春期精神疾患患者における主に SGAs の安全性について、さまざまなエビデンスに基づき比較検討してみたい。

1. 第2世代抗精神病薬の安全性に関する AACAP ガイドラインの記載

1) 第2世代抗精神病薬で注意すべき主な副作用⁴⁾

向精神薬による治療では有効性もさることながら、副作用や忍容性といった安全性の観点からの治療モニタリングが重要であり、とりわけ副作用に対して脆弱性を有する児童・青年期患者ではその重要性を指摘することができる。Practice Parameters では、児童・青年期精神疾患患者に対する SGAs 使用にあたっての注意すべき副作用についてまとめられており、以下にその主なものを示す。

①体重増加、糖尿病、高脂血症のリスク

SGAs による体重増加リスクは成人患者よりも児童・思春期患者において高いと考えられている。糖尿病のリスクは体重増加とは独立したものであり、そのリスクは薬剤間で異なると思われる。また、SGAs はトリグリセライド値やコレステロール値を上昇させやすく、トリグリセライド値上昇と体重増加は関連していると考えられる。

体重増加のリスクが最も大きい SGAs は CLZ および OLZ であり、RIS や QTP も臨床的に問題となる体重増加を起こしうる。一方、APZ と ziprasidone (ZIP) は体重増加のリスクが比較的少ない

とされる。

②高プロラクチン血症のリスク

SGAs にはプロラクチン値上昇のリスクがあり、無月経、乳汁分泌、女性化乳房を引き起こす可能性がある。プロラクチン値上昇のリスクが最も高いのが RIS であり、OLZ や ZIP はそれよりもやや低い。RIS は1年程度の短期治療では成長を阻害することはないとされているが、長期治療の影響は不明である。一方、CLZ、QTP、APZ の成人データではプロラクチン値上昇のリスクは示されていない。

③錐体外路症状、遅発性ジスキネジア、離脱性ジスキネジアのリスク

錐体外路症状、遅発性ジスキネジア、離脱性ジスキネジアのリスクは第一世代抗精神病薬 (FGAs) に比べて低いが、SGAs でも錐体外路症状や運動障害は生じうる。特に、児童・青年期患者は成人患者に比べて錐体外路症状による運動障害の発現リスクが高いとされているため、注意が必要である。

④心血管系のリスク

SGAs に関連する心血管系リスクのデータは限られているが、QTc 間隔延長、頻脈や起立性低血圧、冠動脈疾患などのリスクは成人患者よりも児童・青年期患者において高いと考えられる。SGAs の QTc 間隔延長のリスクは主に ZIP において指摘されているが、他の SGAs ではデータが十分ではなく不明である。また、成人データから CLZ では頻脈や起立性低血圧のリスクが高いと考えられる。

2) ガイドラインが推奨する第2世代抗精神病薬処方アプローチ⁴⁾

上述した、児童・青年期精神疾患患者への SGAs 使用にあたっての注意すべき副作用から、Practice Parameters では以下に示す処方アプローチを推奨している。

①病像の注意深いアセスメントと安全性をより重視した治療アプローチ

児童・青年期の精神疾患患者に SGAs を用いる場合には、病像を注意深くアセスメントし、標的的症状に対する薬物療法の効果やベネフィット、安全性のリスクを考慮して、薬物療法の適応が妥当

であるかを慎重に判断しなければならない。就学前児童における SGAs の有効性と安全性のデータはほとんどなく、薬剤に対する脆弱性はより高いと考えられることから、その使用にあたってはより一層の慎重さが求められる。処方の際には、患者のバイタルサインや体重、BMI の測定、および血液検査を施行し、それら測定値に異常がみられる場合や糖尿病や心疾患などの家族歴がある場合には、よりリスクの低い薬剤選択と頻回のモニタリングが必要となる。

②慎重な処方アプローチと継続的なモニタリングの実施

SGAs の投与アプローチは、リスクを最小限にするために “start low and go slow” で行い、最小有効用量を標的用量とすべきである。有効用量は精神疾患の種類や重症度、および個々の患者によって異なるが、最大用量は成人の最大用量を超えないことが原則である。肥満は糖尿病や高脂血症、心血管疾患のリスク要因となるため、経過中の体重増加には十分注意する。

治療開始時において肥満があり経過中に BMI が 5 単位上昇したり、SGAs 服用により年齢における BMI が 90% タイルを超えた場合には、体重や血糖・脂質管理を検討する。また、プロラクチン値の上昇が持続する場合には、減薬またはプロラクチン値上昇リスクの少ない薬剤へのスイッチングを考慮する。

錐体外路症状の回避のために、Abnormal Inventory Movement Scale や Neurological Rating Scale などを用いたモニタリングを行うことが望ましい。また、重篤な副作用に発展するケースでない限り、離脱性ジスキネジアのリスクを鑑み、急激な退薬は行うべきでない。

すべての患者に心電図測定は必要ないが、家族歴で心異常や突然死がある場合や、失神、不整脈、心血管異常の既往がある場合には心電図による継続的なモニタリングを行うべきである。安静時心拍数が 130 拍/分、PR 間隔が 200msec、QRS が 120msec、QTc が 460msec をそれぞれ超えたときは、より心臓への影響が少ない薬剤へのスイッチングを検討する。

表 2 4~19歳の薬剤-naïブ患者272例における体重とBMIの変化

	0-12週	
	平均 (95% CI)	P値
体重 (kg)		
Aripiprazole	4.44 (3.71 to 5.18)	<.001
Olanzapine	8.54 (7.38 to 9.69)	<.001
Quetiapine	6.06 (4.90 to 7.21)	<.001
Risperidone	5.34 (4.81 to 5.87)	<.001
対照	0.19 (-1.04 to 1.43)	.77
BMI		
Aripiprazole	1.67 (1.36 to 1.98)	<.001
Olanzapine	3.01 (2.60 to 3.42)	<.001
Quetiapine	2.12 (1.71 to 2.53)	<.001
Risperidone	1.92 (1.72 to 2.12)	<.001
対照	-0.003 (-0.45 to 0.45)	.99

Correll, C.U., et al. : JAMA, 302 : 1765-1773, 2009.

2. 第2世代抗精神病薬における安全性プロファイルの比較

Pringsheim らは18歳までのSGA服用患者を対象としたプラセボ対照 RCT 35試験よりメタ解析を行い、児童・思春期患者における代謝異常や錐体外路症状などの有害事象の発現リスクについて SGAs 間で比較した²⁹⁾。体重増加のリスクは OLZ が 3.47kg (95% CI : 2.94-3.99kg), RIS が 1.72kg (95% CI : 1.17-2.26kg), QTP が 1.41kg (95% CI : 1.01-1.81kg), APZ が 0.85kg (95% CI : 0.57-1.13kg) であった。また、OLZ はコレステロール (Chol) 値 [オッズ比 (OR) : 3.67 [95% CI : 1.43-5.92]] とトリグリセライド (TG) 値 (OR : 5.13 [95% CI : 2.78-9.45]) の上昇を招き、CLZ の使用も Chol 値と TG 値の上昇と関連し、QTP においては TG 値の上昇 (平均 30mg/dL) が認められた。プロラクチン値上昇では、RIS が 20.70ng/mL (95% CI : 16.78-24.62ng/mL), OLZ は 30.52ng/mL (95% CI : 10.66-87.38ng/mL) と高かった。一方、錐体外路症状の発現リスクは、RIS の OR が 3.35 (95% CI : 2.04-5.48), APZ の OR が 3.70 (95% CI : 2.37-5.77) であった。APZ の OR が高いのは、5試験中2つの固定用量試験で 30mg/日という高用量群 (推奨用量 10mg/日) を設けたためと思われる。

表3 4~19歳の薬剤ナীব患者272例における代謝パラメータの変化

	0-12週	
	平均 (95% CI)	P値
血糖値 (mg/dL)		
Aripiprazole	0.54 (-2.85 to 3.93)	.76
Olanzapine	3.14 (0.69 to 5.59)	.02
Quetiapine	2.64 (-0.65 to 5.93)	.12
Risperidone	1.14 (-0.84 to 3.12)	.26
対照	0.69 (-4.84 to 6.22)	.81
インスリン値 (μIU/mL)		
Aripiprazole	2.61 (-2.09 to 7.31)	.28
Olanzapine	2.71 (0.42 to 5.00)	.02
Quetiapine	1.08 (-2.80 to 4.96)	.59
Risperidone	0.69 (-0.86 to 2.24)	.39
対照	-0.47 (-4.31 to 3.37)	.81
HOMA-IR		
Aripiprazole	0.55 (-0.49 to 1.59)	.31
Olanzapine	0.62 (0.07 to 1.17)	.03
Quetiapine	0.35 (-0.57 to 1.27)	.46
Risperidone	0.20 (-0.15 to 0.55)	.28
対照	-0.09 (-0.85 to 0.67)	.82
トリグリセライド値/HDLコレステロール値比		
Aripiprazole	-0.19 (-0.66 to 0.28)	.42
Olanzapine	0.59 (0.24 to 0.94)	.002
Quetiapine	1.22 (0.44 to 2.00)	.004
Risperidone	0.20 (0 to 0.40)	.05
対照	-0.31 (-0.94 to 0.32)	.35
総コレステロール値 (mg/dL)		
Aripiprazole	3.75 (-3.85 to 11.35)	.34
Olanzapine	15.58 (6.88 to 24.28)	<.001
Quetiapine	9.05 (0.41 to 17.69)	.046
Risperidone	3.46 (-1.44 to 8.36)	.17
対照	2.38 (-7.69 to 12.45)	.82

	0-12週	
	平均 (95% CI)	P値
LDLコレステロール値 (mg/dL)		
Aripiprazole	7.38 (0.77 to 13.99)	.05
Olanzapine	11.54 (3.97 to 19.11)	.004
Quetiapine	3.88 (-3.37 to 11.13)	.30
Risperidone	0.21 (-4.14 to 4.56)	.92
対照	2.99 (-5.18 to 11.16)	.49
HDLコレステロール値 (mg/dL)		
Aripiprazole	0.29 (-2.32 to 2.90)	.83
Olanzapine	-1.27 (-3.80 to 1.26)	.33
Quetiapine	-1.47 (-5.06 to 2.12)	.43
Risperidone	0.33 (-1.26 to 1.92)	.68
対照	1.49 (-3.10 to 6.08)	.53
トリグリセライド値 (mg/dL)		
Aripiprazole	-2.40 (-19.71 to 14.91)	.79
Olanzapine	24.34 (9.80 to 38.88)	.002
Quetiapine	36.96 (10.13 to 63.79)	.01
Risperidone	9.74 (0.45 to 19.03)	.04
対照	-11.84 (-41.55 to 17.87)	.45
Non-HDLコレステロール値 (mg/dL)		
Aripiprazole	4.41 (-2.10 to 10.92)	.19
Olanzapine	16.81 (9.30 to 24.32)	<.001
Quetiapine	9.93 (1.42 to 18.44)	.03
Risperidone	3.02 (-1.45 to 7.49)	.19
対照	0.52 (-8.65 to 9.69)	.91

HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance

Correll, C.U., et al. : JAMA, 302 : 1765-1773, 2009.

る。抗コリン薬使用のオッズ比はOLZに比べRISの方が高いものの、有意差はなかった。また、RISとOLZでは軽度の血圧上昇、QTPでは軽度の血圧と心拍の上昇がみられたが、APZでは確認されていない。

SGAsを服用する児童・思春期患者の代謝パラメータへの影響について薬剤間で比較検討した前向きコホート研究がCorrellらにより実施されている⁹⁾。4~19歳の薬剤ナীব患者272例(1週

間未満の抗精神病薬服薬歴、気分障害圏患者130例、統合失調症圏患者82例、破壊的・攻撃的行動圏患者60例)を対象に12週の観察期間における体重および代謝パラメータ評価について、試験開始4週以内にSGAの服薬を中断した患者15例を未治療対照群として比較検討した。最終投与量の中央値は、APZ 10mg/日、OLZ 10mg/日、QTP 275mg/日、RIS 1.5mg/日で、中央値が10.8週であった。体重増加はOLZ群で最も大きく、APZ群は

表4 児童思春期患者に対する第2世代抗精神病薬治療による効果量およびNNT(1)

疾患	薬剤	報告	対象	試験デザイン (期間, 主要評価項目)	用量	効果量およびNNT
双極性障害躁症状	APZ	Findling, 2009	10~17歳の双極I型障害躁病患者296例	4週間, YMRS プラセボ対照二重盲検 RCT	・10mg/日群 ・30mg/日群	NNT: 2.7~5.3 効果量: 0.9~1.2
	RIS	Haas, 2009	10~17歳の双極I型障害躁病患者169例	3週間, YMRS プラセボ対照二重盲検 RCT	・0.5~2.5mg/日群 ・3~6mg/日群	NNT: 2.7~3.0 効果量: 0.9~1.1
	OLZ	Tohen, 2007	13~17歳の双極I型障害躁病患者161例	3週間, YMRS プラセボ対照二重盲検 RCT	・2.5~20mg/日 (8.9mg)	NNT: 3.80 効果量: 0.84
発達障害に伴う 問題行動	APZ	Owen, 2009	6~17歳の自閉症患者98例	8週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・5~15mg/日	NNT: 2.6 効果量: 1.23
		Marcus, 2009	6~17歳の自閉症患者218例	8週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・5mg/日群 ・10mg/日群 ・15mg/日群	NNT: 4.7 (5mg) 6.9 (10mg) 5.5 (15mg) 効果量: 0.6 (5mg) 0.7 (10mg) 0.9 (15mg)
	RIS	McCracken, 2002	7~17歳の自閉症患者101例	8週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・0.5~3.5mg/日	NNT: 1.5 効果量: 1.2
		Shea, 2004	5~12歳の広汎性発達障害患者80例	8週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・1.17mg/日	NNT: 3 効果量: 0.6
		Nagaraj, 2006	2~9歳の自閉症患者40例	6ヵ月間, CGAS プラセボ対照二重盲検 RCT	・1mg/日	NNT: 1.06 効果量: 1.3
		Luby, 2006	2.5~6歳の自閉症スペクトラム障害患者24例	6ヵ月間, CARS プラセボ対照二重盲検 RCT	・0.5~1.5mg/日	NNT: 20 効果量: 0.95
		Pandina, 2007	5~12歳の自閉症患者55例	8週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・1.37mg/日	NNT: 2.7 効果量: 0.7
	OLZ	Hollander, 2006	6~14歳の広汎性発達障害患者11例	8週間, CGI-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・7.5~12.5mg/日	NNT: 3.3 効果量: 1.1

YMRS = Young Mania Rating Scale, ABC-I = Aberrant Behavior Checklist-Irritability, CGAS = Children's Global Assessment Scale, CGI-I = Clinical Global Impression Improvement

Zuddas, A. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol., 21: 600-620, 2011より改変作成

表 4 児童思春期患者に対する第 2 世代抗精神病薬治療による効果量および NNT (2)

疾患	薬剤	報告	対象	試験デザイン (期間, 主要評価項目)	用量	効果量および NNT
破壊的行動障害	RIS	Van Bellinghen, 2001	6～14歳の破壊的行動障害患者13例	4週間, ABC-I プラセボ対照二重盲検 RCT	・1.2mg/日	NNT: 1.7 効果量: n/a
		Buitelaar, 2001	12～18歳の破壊的行動障害患者38例	6週間, CGI-S プラセボ対照二重盲検 RCT	・2.9mg/日	NNT: 1.6 効果量: 1.6
		Aman, 2002	5～12歳の破壊的行動障害患者118例	6週間, NCBRF, CGI-S プラセボ対照二重盲検 RCT	・1.16mg/日	NNT: 2.3 (CGI-S より算出) 効果量: 0.98
統合失調症	APZ	Findling, 2008	13～17歳の統合失調症患者302例	6週間, PANSS プラセボ対照二重盲検 RCT	・10mg/日群 ・30mg/日群	NNT: 10
	RIS	Haas, 2009	13～17歳の統合失調症患者160例	6週間, PANSS プラセボ対照二重盲検 RCT	・1～3mg/日群 ・4～6mg/日群	NNT: 3
	OLZ	Kryzhanovskaya, 2009	13～17歳の統合失調症患者107例	6週間, PANSS プラセボ対照二重盲検 RCT	・2.5～20mg/日	NNT: 10
	QTP	Findling, 2012	13～17歳の統合失調症患者220例	6週間, PANSS プラセボ対照二重盲検 RCT	・400mg/日群 ・800mg/日群	NNT: 10

ABC-I = Aberrant Behavior Checklist-Irritability, CGI-S = Clinical Global Impression Severity, NCBRF = Nisonger Child Behavior Rating Form, PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale

Zuddas, A. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 21 : 600-620, 2011 より改変作成

表5 児童・思春期患者に対する第2世代抗精神病薬治療によるNNH(1)

薬剤	報告	サンプル数・疾患	試験期間	用量	傾眠・鎮静・倦怠感(NNH)	錐体外路症状(EPS)(NNH)	体重増加(NNH)	プロラクチン値上昇(NNH)	心血管症状(NNH)
RIS	Haas et al. 2009	169例 BD mania	3週	A; 0.5-2.5mg 群 B; 2.5-3mg 群	A: 傾眠 4.3 B: 傾眠 2.7	A: 33 B: 5	A: 11.1 B: 21.1	A: 50 B: 33	NS
	McCracken et al. 2002	101例 PDD	8週	0.5-3.5mg	倦怠感 3.1	ジスキネジア 16.6 振戦 8.3	1.2		頻脈 10
	Shea et al. 2004	80例 PDD	8週	1.17mg	傾眠 1.5	EPS 6.8 振戦 10	13.5		頻脈 3
	Troost et al. 2005	36例 PDD	16+8週	1.81mg	倦怠感 2.9	NS			
	Nagaraj et al. 2006	40例 PDD	6ヵ月	1mg	鎮静 4.7	ジスキネジア 6.3			頻脈なし
	Luby et al. 2006	24例 PDD	6ヵ月	0.5-1.5mg	鎮静 2.4	なし			
	Pandina et al. 2007	55例 PDD	8週	1.37mg	鎮静 1.5	多動 27 振戦 13.5 EPS 27			NS

BD ; bipolar disorder. PDD ; pervasive developmental disorder. NS ; not significance

Zuddas, A. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 21 : 600-620, 2011 より改変作成

最も少ない4.44kg (95% CI : 3.71-5.18kg)であった(表2)。また、各薬剤群での代謝パラメータの変化について表3に示す。APZ群ではサンプル数が少ないことが影響している可能性もあるが、LDLコレステロール値上昇を除き、代謝パラメータの有意な変化は認められなかった。

3. 第2世代抗精神病薬における有効性と安全性のバランス

Fraguasらのレビューでは、統合失調症や双極性障害、あるいは問題行動を伴う発達障害の児童・思春期患者を対象にSGAsの有効性と安全性を検討した34の臨床研究(3週~12ヵ月の観察期間のRCT, オープン試験, 観察研究を含む)が検討された¹⁷⁾。有効性に関しては、治療抵抗性の統合失調症患者に対するCLZの有効性を除けば、SGAs間の有効性に差はなく、安全性プロファイルに関してはSGAs間で大きく異なった。体重増加の平均レンジは、OLZが3.8~16.2kg, CLZが0.9~9.5kg, RISが1.9~7.2kg, QTPが2.3~6.1kg, APZが0~4.4kgとSGAs間で差異があり、特にOLZ

における体重増加のリスクが大きいことが示唆されている。プロラクチン値の上昇リスクはRISが最も高く(平均上昇レンジ: 8.3~49.6ng/mL)、次いでOLZ(平均上昇レンジ: -1.5~13.7ng/mL)が続く、CLZ, QTP, ZIPでは上昇リスクはなく、逆にAPZはプロラクチン値の低下が認められた。パーキンソニズムやアカシジアなどの錐体外路症状に関しては、SGAsはFGAsに比べて発現リスクが少ないが、SGAs間では発現リスクに差はなかった。

Zuddasらのレビューでは、双極性障害、発達障害、破壊的行動障害を呈する児童・思春期患者を対象にSGAsの有効性と安全性を検討した32の二重盲検RCTのデータをもとに、疾患ごとの効果量とNNT(Number Needed to Treat)および有害事象のNNH(Number Needed to Heart)を算出している(表4, 5)¹⁸⁾。それによれば、双極性障害、発達障害に伴う問題行動、破壊的行動障害に対するSGAsの効果量およびNNTは、おしなべて統合失調症に対するそれらに比べ優れていること、各疾患に対する効果は薬剤間で大きな差

表5 児童・思春期患者に対する第2世代抗精神病薬治療によるNNH(2)

薬剤	報告	サンプル数・疾患	試験期間	用量	傾眠・鎮静・倦怠感(NNH)	錐体外路症状(EPS)(NNH)	体重増加(NNH)	プロラクチン値上昇(NNH)	心血管症状(NNH)
RIS	Aman et al. 2002	118例 DBD	6週	1.16mg	傾眠 2.4	NS	7.7	9	NS
	Buitelaar et al. 2001	38例 DBD	6週	2.9mg	倦怠感 2	緩慢 5 振戦 11			血圧変化なし 心拍変化なし 心電図変化なし
	Snyder et al. 2002	110例 DBD-CD	6週	1.17mg	傾眠 3.6	12.65	13.3	8.8	心電図変化なし
	Reyes et al. 2006	335例 DBD-CD	6週+6ヵ月	1mg	傾眠 200	ジストニア 166.6 パーキンソニズム 166.6	166.6	10	NS
	Van Bellinghen 2001	13例 DBD-CD	4週	1.2mg	1 pz	NS	3		NS
	Findling et al. 2000	20例 CD	10週	0.75-1.5mg	鎮静 10	なし			心電図変化なし
QTP	DelBello et al. 2002	30例 BD mania	6週	QTP 432mg	鎮静 2.1	なし	NS	NS	Qtc 間隔延長なし 起立性低血圧なし
	DelBello et al. 2006	50例 BD mania	4週	QTP 400-600mg	鎮静 4.1 めまい なし	NS	NS		Qtc 間隔延長なし
	Barzman et al. 2006	33例 BD mania DBD	4週	QTP 400-600mg	鎮静 2.2				
	DelBello et al. 2009	32例 BD depression	8週	300-600mg	鎮静 3.8 めまい 3	なし		NS	頻脈 5.5 胸痛 5.5
	Connor et al. 2008	19例 DBD	7週	200-600mg	NS	なし		NS	Qtc 間隔延長なし

DBD ; disruptive behavioral disorder. CD ; conduct disorder. BD ; bipolar disorder. PDD ; pervasive developmental disorder. NS ; not significance

Zuddas, A. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol., 21 : 600-620, 2011 より改変作成

異がないことが確認された。一方、体重増加、鎮静、錐体外路症状の安全性プロファイルに関してはSGAs間でNNHは大きく異なる。体重増加のNNHはRISが7~8、OLZが2~3、QTPが10前後、APZが25~30となっており、体重増加リスクはOLZが最も高く、APZが最も少ないという結果であった。鎮静のNNHはQTPが2~3、RISが2~5、APZが5~8であったほか、錐体外路症状のNNHは疾患や用量などにより幅があ

りRISが6~33、APZが5~26と算出されている。

4. まとめ

体重増加のリスクについてはOLZが最も強く、RISやQTPも臨床的に問題となる体重増加を起こしうる一方、APZとZIPは比較的少ない。体重増加と関連がある脂質代謝についても、TG値上昇リスクがOLZ、QTPで確認されている。OLZでは糖代謝パラメータ異常も確認されている。プロ

表5 児童・思春期患者に対する第2世代抗精神病薬治療によるNNH(3)

薬剤	報告	サンプル数・疾患	試験期間	用量	傾眠・鎮静・倦怠感(NNH)	錐体外路症状(EPS)(NNH)	体重増加(NNH)	プロラクチン値上昇(NNH)	心血管症状(NNH)
APZ	Findling et al. 2009	296例 BD mania	4週	A: 10mg 群 B: 30mg 群	傾眠 A: 6.1 B: 4.3 鎮静 A: 10.9 B: 20.0	EPS A: 11 B: 4 Dystonic event A: 10 B: 20 パーキンソニズム A: 10 B: 4	NS		心電図異常なし
	Tramontina et al. 2009	43例 BD mania + ADHD	6週	5-20mg	傾眠 4.5	EPS 9 振戦 8	NS		
	Owen et al. 2009	98例 PDD	8週	5-15mg	傾眠 7.7 鎮静 11.7	EPS 15 振戦 11.7			心電図変化なし
	Marcus et al. 2009	218例 PDD	8週	A: 5mg 群 B: 10mg 群 C: 15mg 群	鎮静 A: 8.7 B: 4.3 C: 5.5	EPS A: 26 B: 14.7 C: 9.0 振戦 A: 14 B: 8.4 C: 9.0	A: 17.5 B: - C: 58.8	A: なし B: なし C: なし	心電図変化なし
OLZ	Tohen et al. 2007	161例 BD mania	3週	8.9mg		NS	2	女性: 3.9 男性: 1.7	Qtc 間隔延長なし
	Hollander et al. 2006	11例 PDD	8週	7.5-12.5mg	鎮静 2	なし	2.1		

BD; bipolar disorder. ADHD; attention deficit hyperactivity disorder. PDD; pervasive developmental disorder. NS; not significance

Zuddas, A. et al.: Eur. Neuropsychopharmacol., 21: 600-620, 2011 より改変作成

ラクチン値上昇は、RIS、OLZでリスクが高い。錐体外路症状リスクについては、試験用量の影響もあるが、APZ、OLZ、RISで注意が必要である。心血管系症状は、軽度ではあるもののRIS、OLZ、QTPで報告がある。

種々の検討から、AACAPガイドラインの指針のとおり、SGAs間において有効性に差異はないものの安全性プロファイルが大きく異なるため、児童・思春期精神疾患に対するSGAs処方選択に際しては、個々の患者の副作用に対する脆弱性を鑑み検討するべきと言える。

IV. おわりに

児童・青年期患者に対するSGAの処方頻度が著しく増加している一方で、その有効性と安全性に関するエビデンスはいまだ限られているのが現状である。特に、成人患者に比べて児童・思春期患者は副作用に対して感受性が高いと考えられることから、安全性プロファイルをより重視した治療アプローチが望ましいといえる。現在までに報告されている児童・思春期患者を対象としたエビデンスを概観すると、有効性に関しては治療抵抗性統合失調症患者に対するCLZの効果を除いて

SGAs間に大きな違いがなく、安全性プロファイルにおいては体重増加や代謝パラメータの悪化、プロラクチン値上昇、錐体外路症状の発現、心血管系への影響などに違いが認められることから、これらのリスクが少ない薬剤を選択することが望ましい。児童・青年期患者を対象としたAPZのエビデンスからは上述の副作用リスクに対する影響がSGAsの中で比較的少ないことが示されており、第一選択薬としてのAPZの有用性が示唆される。今後は、疾患ごとのより大規模かつ長期治療におけるSGAsの有効性と安全性のエビデンスが集積され、児童・青年期精神疾患患者に対する薬物治療アプローチが確立されることが望まれる。

利益相反 (2013年度実績に基づく)

日本イーライリリー株式会社 (年間50万円を超える講演料等)

文 献

- 1) Aman, M.G., McDougle, C.J., Scahill, L. et al. : Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems : results from a randomized clinical trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48 : 1143-1154, 2009.
- 2) Aman, M.G., Kasper, W., Manos, G. et al. : Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist : results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 20 : 415-422, 2010.
- 3) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry : Practice Parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. 2013 (http://www.aacap.org/aacap/Resources_for_Primary_Care/Practice_Parameters_and_Resource_Centers/Practice_Parameters.aspx) [最終アクセス2013年12月26日]
- 4) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry : Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. 2011. (http://www.aacap.org/aacap/Resources_for_Primary_Care/Practice_Parameters_and_Resource_Centers/Practice_Parameters.aspx) [最終アクセス2013年12月26日]

日]

- 5) American Academy of Child and Adolescent Psychiatry : Practice Parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with chronic tic disorders. 2013 (http://www.aacap.org/aacap/Resources_for_Primary_Care/Practice_Parameters_and_Resource_Centers/Practice_Parameters.aspx) [最終アクセス2013年12月26日]
- 6) American Psychiatric Association : Choosing wisely : Five Things Physicians and Patients Should Question. <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/american-psychiatric-association/> [最終アクセス2013年12月26日]
- 7) Bruggeman, R., van der Linden, C., Buitelaar, J.K. et al. : Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder : a comparative double-blind parallel-group study. *J. Clin. Psychiatry*, 62 : 50-56, 2001.
- 8) Ching, H., Pringsheim, T. : Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5 : CD009043, 2012.
- 9) Correll, C.U., Manu, P., Olshanskiy, V. et al. : Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 302 : 1765-1773, 2009.
- 10) Correll, C.U. : Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J. Clin. Psychiatry*, 69 (Suppl. 4) : 26-36, 2008.
- 11) Correll, C.U., Kane, J.M. : One-year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics : a systematic review. *J Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 17 (5) : 647-656, 2007.
- 12) Correll, C.U., De Hert, M. : Antipsychotics for acute schizophrenia : making choices. *Lancet*, 382 (9896) : 919-920, 2013.
- 13) Findling, R.L., Robb, A., Nyilas, M. et al. : A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 165 : 1432-1441, 2008.
- 14) Findling, R.L., Nyilas, M., Forbes, R.A. et al. : Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 70 : 1441-1451, 2009.

- 15) Findling, R.L., Correll, C.U., Nyilas, M. et al. : Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder : a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord.*, 15 : 138-149, 2013.
- 16) Findling, R.L., Youngstrom, E.A., McNamara, N.K. et al. : Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 73 : 57-63, 2012.
- 17) Fraguas, D., Correll, C.U., Merchán-Naranjo, J. et al. : Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders : comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 : 621-645, 2011.
- 18) Gaffney, G.R., Perry, P.J., Lund, B.C. et al. : Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 41 : 330-336, 2002.
- 19) Kumar, A., Datta, S.S., Wright, S.D. et al. : Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10 : CD009582, 2013.
- 20) Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L. et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382 (9896) : 951-962, 2013.
- 21) Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C. et al. : A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 166 : 152-163, 2009.
- 22) Mankoski, R., Zhao, J., Carson, W.H. et al. : Young mania rating scale line item analysis in pediatric subjects with bipolar I disorder treated with aripiprazole in a short-term, double-blind, randomized study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 21 : 359-364, 2011.
- 23) Marcus, R.N., 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.
- 24) McClellan, J., Stock, S. ; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI) : Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 52 : 976-990, 2013.
- 25) McClellan, J., Kowatch, R., Findling, R.L. : Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46 : 107-125, 2007.
- 26) Moreno, C., Laje, G., Blanco, C. et al. : National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 : 1032-1039, 2007.
- 27) 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.
- 28) Owen, R., Sikich, L., Marcus, R.N. et al. : Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124 : 1533-1540, 2009.
- 29) Pringsheim, T., Lam, D., Ching, H. et al. : Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf.*, 34 : 651-668, 2011.
- 30) Robb, A.S., Carson, W.H., Nyilas, M. et al. : Changes in positive and negative syndrome scale-derived hostility factor in adolescents with schizophrenia treated with aripiprazole : post hoc analysis of randomized clinical trial data. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 20 : 33-38, 2010.
- 31) Scahill, L., McDougle, C.J., Aman, M.G. et al. : Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 51 : 136-146, 2012.
- 32) Scahill, L., Leckman, J.F., Schultz, R.T. et al. : A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*, 60 : 1130-1135, 2003.
- 33) Tramontina, S., Zeni, C.P., Ketzer, C.R. et al. : Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder : a pilot randomized clinical trial. *J. Clin. Psychiatry*, 70 : 756-764, 2009.

- 34) Varni, J.W., Handen, B.L., Corey-Lisle, P.K. et al. : Effect of aripiprazole 2 to 15mg/d on health-related quality of life in the treatment of irritability associated with autistic disorder in children : a post hoc analysis of two controlled trials. *Clin. Ther.*, 34 : 980-992, 2012.
- 35) Winlow, W., Profit, L., Chrisp, P. : Aripiprazole : the evidence of its therapeutic impact in schizophrenia. *Core Evid.*, 1 : 251-264, 2006.
- 36) Yoo, H.K., Choi, S.H., Park, S. et al. : An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 68 : 1088-1093, 2007.
- 37) Yoo, H.K., Lee, J.S., Paik, K.W. et al. : Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and haloperidol in the treatment of pediatric tic disorders. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 20 : 127-135, 2011.
- 38) Zeni, C.P., Tramontina, S., Ketzner, C.R. et al. : Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized crossover trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 19 : 553-561, 2009.
- 39) Zuddas, A., Zanni, R., Usala, T. : Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents : a review of the randomized controlled studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21 : 600-620, 2011.