

児童と青年への向精神薬の使用の原則

PRINCIPLES IN USING PSYCHOTROPIC MEDICATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

2019 年度版

**Boris Lorberg, Chiara Davico, Dmytro Martsenkovskiy &
Benedetto Vitiello**



Boris Lorberg MD, MBA
Assistant Professor of
Psychiatry and Pediatrics,
University of Massachusetts
Medical School, Worcester,
MA, USA

Conflict of interest: none
reported.

Chiara Davico MD

Child and Adolescent
Neuropsychiatry, University
of Turin, Regina Margherita
Children's Hospital, Italy

Conflict of interest: none
reported.

日本語版監訳 (Translation) : 稲垣貴彦 (Takahiko Inagaki・医療法人明和会琵琶湖病院/滋賀医科大学精神医学講座)、上野千穂 (Chiho Ueno・京都市第二児童福祉センター診療所)、岡田俊 (Takashi Okada・奈良県立医科大学精神医学講座)、佐藤寛 (Hiroshi Sato・関西学院大学文学部総合心理科学科)、眞田陸 (Riku Sanada・福井大学医学系部門病態制御医学講座精神医学)、館農勝 (Masaru Tateno・ときわ病院ときわこども発達センター、札幌医科大学医学部神経精神医学教室)、田中恒彦 (Tsunehiko Tanaka・新潟大学人文社会科学系教育学系列)、辻井農亜 (Noa Tsujii・富山大学附属病院こどものこころと発達診療学講座)、福地成 (Naru Fukuchi・東北医科薬科大学医学部精神科学教室)、藤田純一 (Junichi Fujita・横浜市立大学附属病院児童精神科)、宮崎秀仁 (Hidehito Miyazaki・横浜市立大学精神医学教室)、小野善郎 (Yoshiro Ono・おのクリニック)

この公表文献は、精神保健分野で研修または診療を行う専門家が対象で、一般向けではありません。述べられている意見は著者の意見であり、必ずしも編集者や IACAPAP の見解を表すものではありません。本文献は、執筆時点で利用できる著者が評価した科学的エビデンスに基づく最善の治療薬や手法を記述することに努め、新たな研究結果により変わる場合があります。読者は、各国の診療ガイドラインや法律に従って、患者にこの知識を適用する必要があります。一部の薬剤が市販されていない国もあり、すべての用量や好ましくない影響について述べられているわけではないため、読者は特定の薬剤の情報を調べる必要があります。問題の説明のため、またはさらなる情報源として、組織や刊行物、ウェブサイトを引用したり、リンクしたりしています。これは、著者や編集者、IACAPAP がそれらの内容を保証あるいは推奨するという意味ではなく、読者が批判的に評価すべきという意味です。ウェブサイトは変更されたり、削除されたりする場合があります。

©IACAPAP 2019. これは、[Creative Commons Attribution Non-commercial License](#) の管理下でオープンアクセスの公表文献です。本文献の使用、配布、複製は、媒体を問わず、事前の許可なく行うことが認められていますが、ただし元の文献が適正に引用され、商業的利用でない場合に限りです。

引用例：Lorberg B, Davico C, Martsenkovskiy D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. (日本語版監訳：稲垣貴彦、上野千穂、岡田俊、佐藤寛、眞田陸、館農勝、田中恒彦、辻井農亜、福地成、藤田純一、宮崎秀仁、小野善郎, 2023) Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.

謝辞：翻訳にあたりご寄附を下さった全ての方に感謝します。また、下記の方から一次翻訳をいただき、それをもとに翻訳作業を進めさせていただきました。多大な貢献に感謝申し上げます

古瀬俊一郎（医療法人明和会琵琶湖病院）

子どもの精神医療への適切かつ公正なアクセスの欠如は、悲しいことに長期間にわたり普遍的な現象でした。2003年のWHO報告書によると、高所得国においては精神疾患を持つ青少年の44%~70%が精神医療を受けていませんでした。低・中所得国では、この割合は90%近くとなっていました。また低・中所得国の90%以上には、児童や青年を対象とした精神保健福祉政策自体がありませんでした(WHO, 2003)。

このような状況にもかかわらず、精神科薬物療法は各地域の精神医療体制の中で実践されています。その処方方法は、国や地域によって大きく異なります。この違いは、疾病分類方法の違いや有病率の違いによって完全に説明することはできず、文化、地理、経済状況、規制などの要因が処方に大きな役割を果たしていることが示唆されています(Vitiello, 2008)。(表 A.7.1 を参照)

また他の医療分野と比較して、精神疾患に関する認識は文化的価値観の影響を強く受けます。例えば、米国におけるADHDに対する中枢刺激薬の使用は、アフリカ系アメリカ人やヒスパニック系よりも白人の子どもの方が多くなっています(Cohen et al., 2013)。また米国西海岸地域における中枢刺激薬の使用量は米国内の他の地域よりも低い傾向にあります(Zuvekas & Vitiello, 2012)。このような人種・民族間による違いは、経済的状況とは無関係に起こります。青年の依存症のリスクに対する親の懸念は文化によって異なり、アフリカ系およびヒスパニック系の子どもの親は白人の子どもの親よりも強い懸念を示します(Zhu et al., 2009)。

Dmytro Martsenkovskiy MD
Department of Psychiatry
and Narcology, Bogomolets
National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none
reported.

Benedetto Vitiello MD

Professor of Child and
Adolescent Neuropsychiatry,
University of Turin, Italy,
& Professor (adjunct) of
Psychiatry, Johns Hopkins
University, Baltimore, Maryland,
USA

Conflict of interest: consultant
to Shire and Medice 2018 and
2019.

表 A.7.1 向精神薬処方の差異に寄与する可能性のある要因

要因	例
疾病分類方法の地理的な違い	米国ではDSMが好まれているのに対し、EU諸国にはICD分類システムに準拠している国もある
診断の地理的な違い	ADHDは、いくつかの領域では過少診断され、他の領域では過剰診断されることがある
精神症状の出現率	例えば自殺既遂者数は国によって異なる
文化的背景	ある文化では薬物治療よりも心理社会的介入が好まれるが、他の文化では好まれない
経済状況	向精神薬の供給能力の不足、個人の経済的余裕の不足など
医療制度の違い	国民皆保険制度の国では、薬物療法の一貫性が高い
規制	一部の国における特定の薬の規制(例: 中枢刺激薬、ブプレノルフィン)
人種間格差	米国におけるADHDに対する中枢刺激薬の処方率は、白人以外に比べて白人の青少年の方が多い。
販売状況	先発医薬品は(特に高所得国では)販売されているが、後発医薬品は販売されていない

例えば、米国では他の高所得国と比較しても向精神薬の使用がかなり多く、世界中で使われている中枢刺激薬の80%以上を占めています。米国の子どもの約3.5%がADHDに対する中枢刺激薬の治療を受けていると推定され、その使用は長年にわたって一貫して増加しています (Zuvekas & Vitiell, 2012)。同様に、米国における抗うつ薬や抗精神病薬の使用量は他国の何倍も多くなっています (Fegert et al., 2006)。

米国における向精神薬の処方率は、他の先進国より著しく多い。

処方率の違いは経済的要因にも影響を受けています。例えば、自閉スペクトラム症の併存症治療としての処方率は国によって大きな差があり、一人当たりの国内総生産と処方率の間には相関関係があります (Hsia et al., 2014)。製薬企業によるマーケティング活動が処方動向に大きな役割を果たしているとも考えられます。

全体として、メンタルヘルスケアの方法論は文化的要因によって大きく異なります。この違いが疾患の転帰や患者の予後に与える影響は深刻であり、まだ十分に明らかにされていません。

歴史的な文脈といくつかの核心的な問題

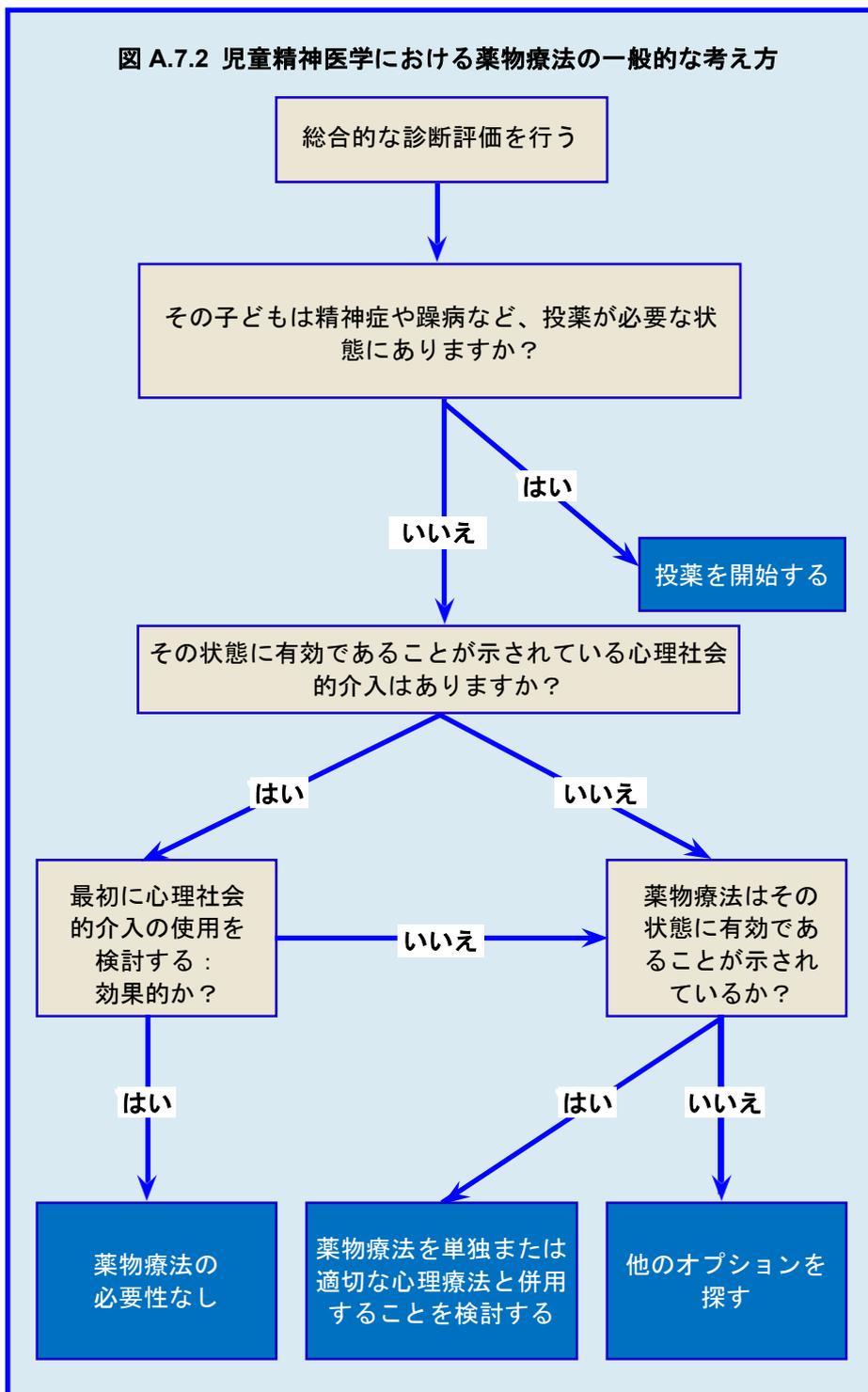
精神疾患を治療するための薬（向精神薬）は、世界中の児童青年精神医学においてますます使用されるようになりました。1937年のブラッドリーによる子どもの多動に対するアンフェタミンの効果についての偶発的な発見から、21世紀の多施設臨床試験に至るまで、小児精神薬理学は研究の一分野から臨床的ケアにおける標準的手法へと発展してきました(Vitiello & Davico, 2018)。それにもかかわらず、小児精神保健における薬物療法の役割は、依然として議論と論争の対象となっています。ADHDに対する薬物療法はまず小児の対象者に導入され、その後成人にも適用が拡大されましたが、これは顕著な例外であり、それ以外の向精神薬の大半は成人の精神疾患を治療するために開発された薬が後になって子どもに対しても処方されるようになりました。成人の診断分類をそのまま子どもに適用することの妥当性と、成人で収集した安全性と有効性の情報を子どもに適用することの妥当性の両方について、理にかなった懸念が提起されています。

研究の発展により、いくつかの向精神薬を子どもに使用することの利点とリスクについての理解が深まっています。しかしながら、他の多くの向精神薬に関する情報は不完全です。特に向精神薬の長期使用に関する情報は明らかに不足しています。精神医学では、薬物療法で疾患が根治することはめったになく、長期的な治療が必要とされることが多いため、治療効果の持続性と、身体的な発達が急速に進んでいる時期に向精神薬へ長期間曝露することの安全性の両方について関心が向けられています。関連する課題として、児童期に治療を行うことによって、後の人生においてより良い機能的転帰が得られるかどうかということが挙げられます。残念ながら臨床試験は通常短期間のものであり、長期的な治療効果についての研究は方法論的に困難です。



1937年、精神科医のチャールズ・ブラッドリーは、米国ロードアイランド州プロビデンスのブラッドリー・ホームで、「問題児」の頭痛を緩和するために *dl*-アンフェタミンを投与しました。ブラッドリーは、学校での成績、対人交流、情動反応が改善されたという予期せぬ効果に気づきました。ブラッドリーの研究は、約25年間、ほとんど無視されていました。しかし後になって彼がADHDに対するアンフェタミンの使用に関する研究への重要な先駆者であることが証明されました(Strohl., 2011)。

図 A.7.2 児童精神医学における薬物療法の一般的な考え方



「でも家族や多くの友人は考えていました。どうして5歳の子どもにそんな薬を飲ませるのか？息子のように4歳になる前から独学で読み書きを覚えさせていたような頭のいい子にあえて薬を飲ませるのか？家族や友人たちは、息子は頭がいいから他の子どもとは違うのだと思っているようでした。いずれにしても、その年齢の男の子には手のかかる子が多く、そのことは5歳の子どもに薬を飲ませる理由にはならないという理屈になり、問題は私が精神科医であることだと結論づけられました。明らかに私は息子を医学的な治療対象として見ていましたが、精神科医である母親が、乱暴で早熟な5歳児に薬を飲ませる以外にどんな対処をとることを期待されているのでしょうか？」(Gold, 2010)

本章では、臨床家に対して治療の重要な要素と、発達上の経過で認められる精神疾患に対する薬物療法の一般的な枠組みを提供したいと考えています。特定の薬に関する詳細については、関連する障害に関する章を参照してください。

青少年に対していつ向精神薬を用いるか？

患者に対する包括的な診断評価と心理社会的な定式化を行うことが必要な最初のステップです (図 A.7.2)。精神症の患者は、症状をコントロールし機能を回復させるための第一段階として、薬物療法を必要とすることがよくあります。精神症に対する薬物療法の詳細については、[H.5.1 章](#)を参照してください。

Evidence of the long-term effectiveness and safety of pharmacological treatments in children and adolescents is largely lacking.

精神症ではない患者は、まず非薬理的な介入を行うことによって治療が成功することが少なくありません。たとえば、行動療法は、軽度のうつ病、強迫症、不安症の患者の管理において、効果的な最初のステップとなります。しかし、すべての子どもが心理社会的介入のみで改善するわけではなく、そのような場合は、機能を改善するために薬物療法が必要となる場合があります。注意すべきは、心理療法と薬物療法は対立軸にあるものではないということです。うつ病や不安症のような多くの状態では、単独療法よりも併用療法の方が有益であることがわかっています (Vitiello, 2009a)。

治療法を選択する際に重要な条件は、特定の症状や児童の年齢に対する治療法の有効性と安全性を裏づけるエビデンスの強さです (Gray, 1997)。したがって、最も強いレベルのエビデンスは、十分に計画実施された複数の無作為化比較試験のうち少なくとも1つの試験に対する系統的なレビューから得られます (タイプI)。それよりも低いレベルのエビデンスは、少なくとも1件の無作為化比較試験 (タイプII) から得られます。

1990年代以降に行われた臨床研究のおかげで、多くの薬剤について短期的な有効性に関するエビデンスが増えつつあります (表 A.7.3 にまとめられています)。しかし、長期的な有効性と安全性に関するエビデンスはそれほど強いものではありません。治療のエビデンスの評価の詳細については、[A.6 章](#)と図 A.6.8 を参照してください。

いくつかのプラセボ対照中止試験により、長期的な治療が症状の改善を維持し、再発を防ぐのに有効であることが示されています。例えば、うつ病を患っている青少年においては、抗うつ薬治療を継続することで再発のリスクが有意に減少します (Emslie et al., 2008)。同様に、自閉症で重度の行動障害がある子どもにおいてリスペリドンを中止すると、治療を継続した場合と比較して、攻撃性、自傷行為、かんしゃくが再発するリスクが増加します (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005a)。また、対照となる条件が設定できないために治療効果判定は難しいものの、数年間薬物治療を受けた青少年の長期的転帰についても、多くの実証主義的な追跡研究が有用な情報を提供しています。

処方者は、各薬物のエビデンスのレベルだけでなく、それぞれの規制に関する環境を理解する必要があります。向精神薬の中には、医薬品規制機関（米国のFDAや欧州連合のEMAなど）によって小児適応の承認を受けているものもあれば、適応外で使用されているものもあります。

米国では、高いレベルのエビデンスを持つ多くの薬がFDAの承認を得ています。例えば、メチルフェニデートは6歳以上の子どものADHDに対してFDAによる承認を得ています（表A.7.3参照）。その一方で、高いレベルのエビデンスを持っていてもFDAの承認を得ていない薬もあります。例えば、セルトラリンは児童期の不安症に対する有効性についてタイプIレベルのエビデンスがあるものの、FDAの適応はありません。それとは対照的に、エビデンスのレベルが低いにもかかわらずFDAの承認を得ている薬もあります。例えば、ハロペリドールは未就学児に対する有効性についてはほとんどエビデンスがありませんが、3歳以上の小児用薬としてFDAの承認を得ています。

表 A.7.3 選ばれた向精神薬と小児における有効性のエビデンスレベル（18歳未満）

薬剤名	対象疾患	有効性のエビデンスレベル ^(注1)	米国FDAに承認された適応年齢（年単位）
メチルフェニデート及び デキストロメチルフェニ デート	ADHD	タイプI	6歳以上
アンフェタミン	ADHD	タイプI	3歳以上
アトモキセチン	ADHD	タイプI	6歳以上
クロニジン	ADHD	タイプI	6歳以上
	トゥレット症	タイプI	
グアンファシン	ADHD	タイプI	6歳以上
フルオキセチン	うつ病	タイプI	8歳以上
	OCD	タイプII	7歳以上
	GAD/SP	タイプIII	
セルトラリン	OCD	タイプI	6歳以上
	うつ病	タイプII	
	GAD/SP	タイプI	
シタロプラム	うつ病	タイプII	
エスシタロプラム	うつ病	タイプI	12歳以上
フルボキサミン	OCD	タイプII	7歳以上
	GAD/SP	タイプI	
ベンラファキシン	うつ病	タイプV	
ブプロピオン	ADHD	タイプII	
	うつ病	タイプV	
クロミプラミン	OCD	タイプII	10歳以上
ハロペリドール	トゥレット症	タイプI	3歳以上
	精神病症状	タイプII	3歳以上
	多動性、重度の行動 障害、 爆発性障害	タイプII	3歳以上
ピモジド	トゥレット症	タイプI	12歳以上

表 A.7.3 選ばれた向精神薬と小児における有効性のエビデンスレベル（18歳未満）

薬剤名	対象疾患	有効性のエビデンスレベル ^(注1)	米国 FDA に承認された適応年齢（年単位）
リスペリドン	統合失調症	タイプⅡ	13歳以上
	双極症	タイプⅠ	10歳以上
	攻撃性	タイプⅠ	自閉症による過敏性：5～16歳
	トゥレット症	タイプⅠ	
クエチアピン	統合失調症	タイプⅡ	13歳以上
	双極症	タイプⅡ	10歳以上
アリピプラゾール	統合失調症	タイプⅡ	13歳以上
	双極症	タイプⅡ	10歳以上
	攻撃性	タイプⅠ	自閉症による過敏性：6歳以上
オランザピン	統合失調症	タイプⅡ	13歳以上
	双極症	タイプⅡ	10歳以上
リチウム	双極症	タイプⅢ	7歳以上
	攻撃性	タイプⅡ	
バルプロ酸 ^(注2)	双極症	タイプⅡ	
	攻撃性	タイプⅡ	
カルバマゼピン ^(注2)	双極症	タイプⅤ	
オクスカルバゼピン ^(注2)	双極症	タイプⅤ	
ラモトリギン ^(注2)	双極症の抑うつ	タイプⅤ	

ADHD：注意欠如多動症、OCD：強迫症、GAD：全般不安症、SP：社交不安症

注1：エビデンスの強さ

タイプⅠ：よく計画された複数の無作為化比較試験の少なくとも1つの系統的レビューからの強いエビデンス。

タイプⅡ：少なくとも1件の適切に設計された無作為化比較試験からの強いエビデンス

タイプⅢ：無作為化、単群、事前-事後、コホート、時系列、または患者対象研究を行わない、十分に計画された試験からのエビデンス

タイプⅣ：2つ以上の施設または研究グループによる、よく計画された非実験的研究からのエビデンス。

タイプⅤ：臨床的証拠、記述的研究または専門委員会の報告書に基づく、尊重される当局の意見（Gray, 1997）。

注2：乳児期からのてんかん治療に承認されている。

同様に、臨床試験によって ADHD を持つ未就学児（3～6歳）におけるメチルフェニデートの有効性が支持されている一方で、6歳未満の未就学児に対する FDA の適応はありません。一方、アンフェタミンは6歳未満の小児に対する臨床試験によって十分に評価されていないにもかかわらず3歳以上の小児用薬として FDA の承認を得ています。このように、適応・適応外の状況は、有効性のエビデンスに基づくだけでなく、その薬が導入された歴史や規制の背景などの他の要因にも起因しています。

これらの矛盾は、FDA の承認プロセスが臨床行為を規制するために設計されたものではなく、製薬会社による新薬の営業活動および販売を規制するための米国政府の立法努力を反映したものであったという事実が大きく起因しています。

FDA の承認システムは、1940年代に開始されて以来、多くの変化を遂げてきました。ハロペリドールのような古い薬は、より透明性が低く、明確でないエビデンスに基づく専門家主導の承認プロセスになっていました。またセルトラリンに関しては、小児の全般不安症に対するエビデンスが示される前に特許の存続期間が満

了したことにより後発薬となりました。一旦後発薬になってしまうと、新たなFDA承認や「適応追加」の取得は、製薬会社にとっては見返りがなく、大きな規制管理コストがかかるため、製薬会社にとっては経済的な優位性がなくなってしまう。その結果、精神医療だけでなく通常の医療の臨床現場で使用されている薬の大部分は、大人も子どもも「適応外」の状態で使用されています。薬物の適応外使用は大抵において、相応の経験的証拠に基づいており、治療ガイドラインに沿っていることも多いため、それ自体が不適切行為とはいえません。

これらの状況は、患者の保護者だけでなく、医薬品に関する政策立案者にも理解し説明することが重要です。例えば、多くの国の政府関係者は、有効性や安全性に関する総合的なエビデンスではなく、FDA や欧州医薬品庁の承認状況に基づいて医薬品の販売可否を決定しています。

入手可能性（製造販売の状況、貿易の状況など）もまた、処方方法に影響を与えます。例としては、物流上の一時的な問題によって生じた米国での筋注用ロラゼパムの在庫不足から、発展途上にある民主主義国家で規制対象物質を医薬品として新規導入することの複雑さによって生じたウクライナでの中枢刺激薬の不足まで、多岐にわたります。効果的な治療薬の不足は、有効性のエビデンスがないばかりでなく時には害をもたらすエビデンスのある、代替療法の発達を促してしまう可能性があります。

また別の例として、精神及び行動障害に関するWHO 必須医薬品リストには、有効性と安全性が高い薬（例えばうつ病、不安症、強迫症の治療薬としてのフルオキセチン）と、有効性、安全性、またはその両方のエビデンスがない薬の両方が含まれています。例えば、ジアゼパムは小児の不安症の長期治療には有効ではなく、アミトリプチリンは小児のうつ病には有効ではありません（表 A.7.4 を参照してください）。

BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents

Aditya N Sharma^{1,2}, Celso Arango³, David Coghill⁴, Paul Gringras⁵, David J Holt⁶, Peter Pratt⁷, Allan H Young⁸ and Chris Hollis⁹

欧州に焦点を当てた子どもたちへの向精神薬の適応外処方の問題についてもっと知りたい場合は、[図をクリックして、英国心療内科学会の見解にアクセスしてください。](#)

表A.7.4 精神及び行動の障害に関するWHO必須医薬品（2017年）

精神症に使用される薬	<ul style="list-style-type: none"> • クロルプロマジン • フルフェナジン • ハロペリドール • リスペリドン • クロザピン
うつ病に使われる薬	<ul style="list-style-type: none"> • アミトリプチリン • フルオキセチン
双極症に使われる薬	<ul style="list-style-type: none"> • カルバマゼピン • リチウム • バルプロ酸（バルプロ酸ナトリウム）
不安症の薬	<ul style="list-style-type: none"> • ジアゼパム
強迫症に使われる薬	<ul style="list-style-type: none"> • クロミプラミン
精神作用物質による精神および行動の障害の治療薬	<ul style="list-style-type: none"> • ニコチン置換療法 • メタドン

薬物動態学

薬物の吸収、分布、代謝、排泄は、小児の発育過程で変化します。そのため、成人のデータをもとに小児の投与量や投与頻度を推定すると、不適切な治療につながる可能性があります。小児の絶対的な体格は小さいですが、体重で調整すると、肝臓及び腎臓組織の相対的な質量は成人よりも大きくなります。また、小児は体水分が比較的多く、脂肪が少なく、薬物が結合する血漿アルブミンが少ない傾向にあります。その結果、薬物の分布量は成人よりも小児の方が高い傾向にあります。この違いにより、子どもは肝臓を最初に通過する際の薬物の吸収量が多く、生物学的利用率が低く、代謝および排泄が速くなります。つまり、子どもの体重を考慮して成人の投与量よりも少ない量で投与してしまうと、過小治療になる可能性があるということです。

思春期には、体格が目に見えて成長するとともに、体組成も変化します。男性では全身の水分の割合が増加し、体脂肪の割合が減少しますが、女性では逆の傾向がみられます。小児と成人の薬物動態の違いの要約については、表 A.7.5 を参照してください。

大半の薬物は体内に吸収されると、元の化合物をより極性が高く体内から除去しやすい化合物（代謝物）に変える生物変換（代謝）を受けます。一般的に、薬物は最初に酵素の働きによる酸化的または加水分解の変換（第I相）を受け、その後、グルクロン酸、硫酸、グルタチオン、または酢酸抱合によって代謝物を形成し、腎臓または胆汁を介して体外へ除去されます。

第I相酸化プロセスは、主に肝臓に集中しているチトクロム 450（CYP450）ミクロソーム酵素によって媒介されます。CYP450 系は出生時には未発達ですが、その代謝能力は成長と共に急速に増加し、生後 1 ヶ月にはすでに成人の約 20% のレベルに達しており、3 歳までに成人と同レベルとなります。体重比で比較すると小児は成人よりも肝臓の比率が大きくなるため、その分代謝能力は大きくなります。

薬物動態学

薬物に対して体内で何を
するか：吸収、分布、代謝、
排泄

薬理作用

薬物が体に及ぼす影響：薬
物が体に及ぼす生化学的・
生理的影響

半減期

血漿中濃度を初期値の 1/2
まで下げるのに必要な時間

血漿定常状態

定常状態は、血液中への薬
物の吸収速度が、血液から
の排泄速度と等しいときに
発生する。

定常状態の濃度に到達する
までの時間は、薬物の半減
期に依存する。

表 A.7.5 小児の薬物動態特性の成人との比較

体重に合わせて比較した肝臓と腎臓の質量	より大きく
代謝と排泄	より速く
投与量	より高く
代謝半減期	より短い
血漿定常状態	より早く
離脱症状	可能性がより高く
投与回数	より頻繁に

小児精神薬理学で最も重要な CYP450 酵素は、CYP3A4 系と CYP2D6 系の 2 つで

あり、CYP2C9 系と CYP2C19 系と同様にほとんどの向精神薬の代謝に関与しています。例えば CYP3A4 系は、セルトラリン、シタロプラム、エスシタロプラム、ブプロピオン、ミルタザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、ジプラシドン、ルラシドン、カリプラジン、アルプラゾラム、ゾルピデム、および経口避妊薬を代謝します。また CYP2D6 系は、フルオキセチン、トラゾドン、アトモキセチン、三環系抗うつ薬、リスペリドン、オランザピン、クロルプロマジン、ハロペリドールを代謝します。

向精神薬の中には、これらの酵素の阻害剤として作用するものもあるため、別の酵素で代謝される他の薬物との同時投与により、代謝速度が低下し、体内での薬物濃度が高くなることがあります。例えば、CYP3A4 代謝酵素は、フルオキセチンまたはフルボキサミンによって阻害される可能性があります。CYP3A4 代謝阻害剤であるフルボキサミンと CYP3A4 によって代謝されるクエチアピンまたはアリピプラゾールとの併用投与は、クエチアピンまたはアリピプラゾールの濃度を高め、QTc 間隔を延長させる可能性があります。

さらに複雑なのは、カルバマゼピンやフェノバルビタールなどの一部の薬物は CYP3A4 活性を誘導し、その代謝能力を増強する可能性があることです。カルバマゼピンと CYP3A4 によって代謝される薬物の併用投与は、多くの抗けいれん薬、抗精神病薬、三環系抗うつ薬、クロナゼパム、および経口避妊薬の血中濃度を低下させます。女性の場合は、経口避妊薬が CYP 酵素を誘導し、その結果、ラモトリギンの代謝と排泄を増加させ、ラモトリギンの血清濃度を低下させる可能性があります。

CYP450 酵素については遺伝子多型が同定されています。白人の約 7~10%、アフリカ人の 1~8%、東アジア人の 1~3%は、特定の薬物に対する CYP2D6 代謝能力が不良となっています。代謝不良者は、血漿および他の体組織における薬物濃度が高くなります。例えばアトモキセチンの平均排泄半減期は、代謝の速い小児または成人では約 5 時間ですが、代謝不良者では 22 時間となります (Sauer et al., 2005)。アトモキセチンではこれらの代謝の違いは臨床的には有意ではないようですが、他の向精神薬では毒性の症例がいくつか報告されています。例えば、CYP2D6 遺伝子欠損児の死亡例の 1 つは、フルオキセチンの血漿中濃度が異常に高くなったことと関連していました (Sallee et al., 2000)。

2010 年代の技術的進歩と消費者に対する遺伝子薬理学検査の直接広告により、薬の代謝や反応に関連する可能性のある遺伝的変異の検査を手頃な価格で行うことが可能になりました。多くの保護者は、このような検査を処方意思決定に利用してほしいと要望しています。将来は有望であるが、この検査による意思決定をサポートするための証拠は現時点では不十分です。

2018年11月1日に、FDAは次のような警告を発表しました。「FDAは、遺伝子の変異と医薬品の効果との関係が確定していないにもかかわらず、特定の医薬品に対してどのように反応するかを予測できると主張している遺伝子検査があることを認識しています。例えばFDAは、どの抗うつ薬が他の抗うつ薬と比較して効果や副作用が変化するかを医師が特定するのに役立つ結果が得られると主張している遺伝子検査があることを認識しています。しかしながら、DNAの変異と抗うつ薬の効果との関係は現時点では確立されていません。検査によって特定の薬物に対する反応を予測できると主張している患者や医療提供者が存在しますが、十分な科学的証拠または臨床的証拠によって保証されていない遺伝子検査の結果に基づいて、患者の投薬内容の変更を行うべきではありません。なぜなら、そうすることで、患者を重篤な健康被害の危険にさらす可能性があるからです。遺伝的変異と体内の薬物代謝との間の相関関係を支持する証拠が少ないながらも存在する事例は限られていますが、それらの事例についてはFDAが認可または承認した遺伝子検査やFDAが承認した医薬品の資料に記載されています。」遺伝子多型の検査は、現在の児童精神医学の臨床では日常的には行われていませんが、適切な投与量の薬物に反応しないか、あるいは遺伝子多型を持つ酵素（例えば、CYP2D6 および CYP2C19）によって代謝される薬物に対して異常な反応を示す患者のために検討されることがあります。

臨床医は複数の情報源から情報を収集し、統合しなければならないため、投薬効果の評価とモニタリングは成人よりも小児の方が複雑で時間がかかります。

薬物は主に腎臓を経由して排泄されます。通常の場合、小児の排泄速度の絶対値は成人よりも低いですが、体重で調整した排泄速度は高くなります。排泄が速いため、血漿中の薬物半減期は成人よりも小児の方が短くなることがあります (Daviss et al., 2005)。消失半減期が短いということは、反復投与時の血漿定常状態への到達が早くなることと、投与中止後に離脱症状が出やすくなることを意味します。このような場合、一定の治療レベルを維持し、投与中の離脱症状を防ぐためには、投与頻度を高める必要があります。

投与量および治療期間が薬物動態に影響を及ぼす薬剤もあります。思春期の患者にセルトラリン 50mg を単回投与した場合の平均半減期は約 27 時間ですが、反復投与後は約 15 時間に減少していました (Axelson et al., 2002)。また高用量 (100~150mg) を投与すると定常半減期が長く (約 20 時間) なることが示されました。これらのデータに基づくと、一貫した治療を確保し、離脱を防ぐために、低用量のセルトラリン (50mg/日) は 1 日 2 回投与すべきですが、高用量 (100-150mg/日) は 1 日 1 回投与してもよいということになります。

多くの向精神薬の薬物動態が、児童と青年を対象に研究されています。エスシタロプラム、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドン、リチウムについては、薬物動態は青少年と成人で類似していることがわかっています (Rao, 2007 ; Findling et al., 2008 ; Thyssen et al., 2010 ; Findling et al., 2010)。しかし、被験者間でかなりのばらつきが認められていることから、臨床現場では薬理作用の時間経過

に大きな個人差が生じる可能性があります。半減期が短いため作用時間も短く、1日に何回も投与する必要があるメチルフェニデートやアンフェタミンについては、様々な徐放製剤が順次開発されており、処方にあたっては薬剤の開発状況に関する情報を継続的に得ておく必要があります。

薬力学

ほとんどの向精神薬は、ドパミン、セロトニン、グルタミン酸、GABA、ノルエピネフリンなどの神経伝達物質を介して作用しますが、これらの受容体は発達過程で大きく変化します。受容体の密度は、就学前にピークを迎え、その後、思春期後期には成人に向かうにつれて徐々に低下していきます (Chugani et al., 2001)。このような発達の変化が薬物活性、有効性、安全性に与える影響については、まだ十分に理解されていません。しかし、小児と成人の有効性や安全性の違いが観察されていることから、発達段階によって向精神薬の効果向精神薬の効果は大きく異なることが示唆されています (表 A.7.6 にまとめてあります)。例えば三環系抗うつ薬は、成人のうつ病には有効であることが証明されていますが、小児では明確な抗うつ効果を示しません (Hazell et al., 1995)。またアンフェタミン系中枢刺激薬は、小児よりも成人の方が多幸感を誘発する可能性が高いです。抗精神病薬は成人よりも小児の方が代謝系の副作用が強く現れます (Correll et al., 2009) ; セロトニン作動性抗うつ薬は児童、青年、若年成人では希死念慮のリスクを増加させますが、中年者や高齢者では増加しません (Hammad et al., 2006; Stone et al., 2009)。

表A.7.6 向精神薬群：小児と成人の薬力学的な違い

薬物群	小児	成人
三環系抗うつ薬	小児のうつ病には効果なし	大人のうつ病に効果的
セロトニン作動性抗うつ薬	希死念慮のリスクを高める	25歳以降は希死念慮のリスクを増加させない
抗精神病薬	代謝系副作用が比較的多い	代謝系副作用が比較的少ない
アンフェタミン系精神刺激剤	多幸感を誘発しにくい	多幸感を誘発しやすい
メチルフェニデート	3～5歳のADHD児における忍容性と有効性の低下	ADHDの成人および5歳以上の小児における高い忍容性と有効性

発達段階によって多くの向精神薬は効果が異なります。これは、3～5歳のADHDがある子どものメチルフェニデートの忍容性と有効性が、それ以上の年齢の子どもに比べて低いことから明らかです (Greenhill et al., 2006)。自閉症のような特異な脳の発達があると、自閉症の強迫的で反復的な行動に対してSSRIに効果がないように、投薬反応に影響を与えません (King et al., 2009)。このように、思春期の患者から得られた情報は、より低年齢の子どもや発達の広範な障害を抱える子どもにはあてはまらない可能性があります。このことは、特定の患者集団における研究の必要性を強く示唆しています。

薬の作用機序から予想される副作用もあれば、抗うつ薬の治療で自殺率が上がるなど、全く予想できない副作用もあります。

効力(Efficacy)

効力 (efficacy) という用語は、通常、厳選された患者のサンプルを用いて、コントロールされた実験条件下で試験を行った場合に、治療上の有益性が実証された治療法を説明するために使用されています。有効性(effectiveness)とは、実験ではなく臨床環境において、その治療を受ける可能性の高い集団から幅広く典型的な患者を用いて、有益性が実証された治療法のことです。しかし、この2つの用語はしばしば区別されずに使用されることがあります。

二重盲検試験は、プラセボ効果をコントロールされているため、非盲検試験よりも方法論的に説得力があります。小児精神薬理学の分野では、多くのよく計画されたプラセボ対照臨床試験が実施されています。これらの研究の結果は、児童精神科におけるエビデンスに基づいた薬物療法の基礎を築いており、発展する診療ガイドラインや治療アルゴリズムにまとめられています(例:英国国立医療技術評価機構, 2005 及び 2008; Pliszka et al., 2007; Birmaher & Brent, 2007; McClellan et al., 2007)。治療法の効力を評価する上で重要な要素の一つは、何を転帰に選んだかです。ある治療が有効とされるのは以下の点においてです。

- 症状の軽減 (改善)
- 障害の主要な症状を取り除く (短期的な場合は寛解、そして長時間持続する場合は回復)
- 機能を元の状態に戻す(機能回復)
- 症状の再発や再燃リスクの低減

このように、ある治療法が効果的であることを述べる際には、特定の効果も規定しなければなりません。通常、医薬品は、症状を軽減することを示した研究に基づいて臨床使用が承認されます。寛解、回復、または機能回復に対する治療効果を証明するためには、より長期の対照試験が必要であり、実施するのはより困難であり、費用もかかります。

しかし、ADHD における中枢刺激薬 (Swanson et al., 2001) や思春期うつ病に対するセロトニン作動性抗うつ薬 (Kennard et al., 2009 ; Vitiello & Davico, 2018) など、一部の薬物で寛解や回復に対する効力と有効性を裏付ける研究があります。

症状の軽減と回復を記録する必要性は、精神障害による行動や感情、社会機能の問題を測定することの重要性を強調しています。疾患や治療効果の直接的な生物学的マーカーがない場合、臨床家は治療反応を測定するために症状や間接的な徴候に頼らなければなりません。評価尺度は、子どものメンタルヘルスに関するあらゆる状態について開発されています (第 A.5 章参照)。

効力(efficacy) :
厳格な条件で試験を行い、通常は厳選された患者のサンプルを用いた、治療効果が実証されたことを示すために使用される用語です。

有効性(effectiveness) :
一般的には、その治療法は、通常の臨床現場において、その治療を受ける可能性の高い集団から幅広く典型的な患者に対して有益であることが示されていることを意味します。

これらの尺度は、臨床家が、直接観察した情報と提供者からの情報(臨床家が評価)の両方に基づいて記入するものと、情報提供者(患者、親、教師)が直接記入するものに分けることができます。小児精神薬理学の特徴は、患者以外にも親や教師から得られる臨床情報が多いことです。臨床家は複数の情報源から情報を収集し、統合しなければならないため、子どもにおいては医薬品の効果を評価し、モニタリングすることはより複雑で時間がかかります。

治療法を比較する際には、治療効果の大きさを定量化することが有用です(A.6章も参照)。対照試験のデータを用いて、対照と比較した治療効果の大きさを標準偏差で表すことができます。効果量を計算する最も一般的に使用されている指標は、Cohenの d 値またはHedgesの g 値、つまり研究群(積極的な治療を行う群とその対照となる群)間の効果指標の平均値の差をプールされた標準偏差で割った値です(Rosenthal et al., 2000)。

プラセボと比較して、中枢刺激薬は効果量が大きく(0.8以上)、その他の薬剤(クロニジン、guanfacin、atomoxetine)はADHDの症状を減少させる効果量が小さい~中程度(0.25~0.5)です(Greenhill et al., 2001)。SSRIとプラセボの効果の差を検証する試験において、SSRIはうつ病(TADSチーム、2004)または強迫症(小児強迫性障害治療研究、2004)の治療において中等度の効果量(0.5~0.7)を示しました。しかし、小児期のうつ病を対象としたあらゆる有効な臨床試験(陽性と陰性の両方)のメタアナリシスでは、抗うつ薬対プラセボの効果は小さい(0.25、95% C.I. 0.16~0.34)ことが示されました(Bridge et al., 2007)。

効果量は、治療群と対照群の差ではなく、同じ患者群内での治療前後の差を定量化することにも利用できます。しかし、比較対照群がないため、治療による効果は、患者の期待、古典的条件付け、およびプラセボ効果など他の非特異的な要因だけでなく、時間が経過したことによる効果も切り離すことができません。このため、グループ内の投与前後の効果量は、治療したことによる効果を過大に評価し、プラセボ効果と特定の治療とプラセボの効果両方の効果が反映されていると考えられます。

治療必要例数(number needed to treat; NNT)を用いて治療効果を定量化することも有用です。これは、対照群で改善した患者に、さらに1人患者が改善するために治療を受ける必要がある患者数のことです。NNTは効果量の一つであり、絶対リスク減少率(absolute risk reduction; ARR)の逆数です。ARRは治療群と対照群の事象発生率の差でもあります。したがって、TADS(思春期のうつ病患者に対する治療法研究)では、フルオキセチン投与群では12週目に61%の患者が改善したのに対し、プラセボ投与群では35%の患者が改善しています(Treated for Adolescents with Depression Study; TADSチーム、2004)。観察された26ポイントの絶対値の差に基づいて、フルオキセチンのNNTは4(すなわち、 $100/26=3.9$)であり、プラセボ

よりも 1 人の患者を改善させるためには平均 4 人の患者を治療する必要があることを示しています。

NNT が小さければ小さいほど治療効果は大きいこととなります。向精神薬の NNT は、研究によって異なるが、小児領域で使用される他の精神科以外の薬剤と比較すると、非常に良好であることが多いです。例えば、子どもの急性中耳炎の場合の疼痛緩和のために用いる抗生物質の NNT は 16 です(Sanders et al., 2004)。治療の効果について現在知られていることのほとんどは、短期(すなわち数週間)と中期(すなわち数ヶ月)に限定されています(A.6 章も参照)。

子どもの精神疾患における薬物療法の長期的な有効性を取り上げた研究は比較的少ないのです(MTA 共同研究グループ, 2004; TADS チーム, 2007; Vitiello et al., 2011; Findling et al., 2010)。症状の軽減が予後の改善につながるかどうかを判断するためには、さらなる研究が必要です。たとえば、高血圧のコントロールが心血管系の罹患率と死亡率を減少させることが発見されているのと同じように、ADHD の症状の改善が自動車事故のリスクの低下、学業や職業における達成度の向上、社会的適応の向上につながるかどうかを知ることが重要です。残念ながら、これらの疑問に答えるデータはまだ得られていません。治療の長期的な効果を研究することは、実践的かつ方法論的な観点から多くの課題を投げかけています。長期にわたる無作為比較試験は実施が難しく、観察研究のみでは因果関係を証明するには不十分です。

安全性

子どもの治療においては、安全性の確保が特に重要です。成長期における薬物療法は、成人には見られない有害な作用をもたらす可能性があります。急速な成長期において神経伝達物質系に作用する薬剤が正常な成長を阻害し、望ましくない長期的な変化をもたらす可能性が懸念されます。

成長途中の動物を用いた研究は有益です。例えば、新生児マウスに投与されたフルオクセチンは、幼少期にセロトニントランスポーターを一過性に阻害します。これは、成体期になると生じる探索行動の減少や新しい環境や刺激への適応が遅れるなどの行動異常と関連しています(Ansorg et al., 2004)。これらのデータの児童への関連性は明らかではありませんが、特に 6 歳未満の小児への薬物療法や長期間の薬物療法を行う場合は、より高い配慮が必要です。

薬物療法は、様々な副作用を引き起こす可能性があります(Vitiello et al., 2003a)。抗ドパミン薬によるジストニアや中枢刺激薬による食欲低下のように、数時間から数日後に明らかになるものもあれば、抗精神病薬による遅発性ジスキネジアやメタボリックシンドロームのように、数ヶ月から数年の治療中にゆっくり出現す

るものもあります。副作用の中には、リチウム誘発性振戦のように血中濃度の上昇に関連するものもあれば、抗精神病薬の離脱性ジスキネジアのように薬物の中止後に出現するものもあります。薬物の作用機序に基づくとされる副作用もあります（例、抗精神病薬による過鎮静）。他には逆説的な副作用として、例えば抗うつ剤使用による自殺率の増加などが挙げられます。

安全性の評価は、責任ある大人のモニタリングと報告にかかっています。副作用の特定は、臨床医による徹底的な評価が必要です。近年、児童におけるいくつかの向精神薬の長期的な安全性について、より多くの情報が得られるようになってきました。例えば、メチルフェニデートやアンフェタミンなどの中枢刺激薬は、体重と身長両方において、用量に応じて身体的成長の遅延を引き起こす可能性が認識されています。中枢刺激薬が投与された ADHD の子どもは、行動療法を受けた子どもと比較して 14 ヶ月後の身長の伸びが平均 1.4cm 小さかったことがわかりました（MTA 共同研究グループ, 2004）。3 年間投薬された子どもにおいては、成長障害が将来にわたり持続することが判明しました（Swanson et al., 2007）。身長への影響は、思春期以前に治療を開始した子どもではより明らかになるようです（Díez-Suárez et al., 2017）。中枢刺激薬の骨格の成長障害におけるメカニズムはまだ不明です。

中枢刺激薬はアドレナリン作用があるため、突然死を含む望ましくない心血管系の転帰が懸念されています（Gould et al., 2009）。しかし、大規模な患者集団のデータの解析では、中枢刺激薬の治療的使用と、心臓死または救急部門の受診につながる心臓の機能異常の増加との間の関連は同定されていません（Cooper et al., 2011; Schelleman et al., 2011）。さらに、治療期間が 10 年以下の子どもを対象とした前向き研究では、中枢刺激薬は心拍数および血圧の急な変動などわずかな影響を及ぼしますが、高血圧のリスクの増加は認められませんでした（Vitiello et al., 2012）。

中枢刺激薬には乱用の可能性があるため、児童期に治療を受けると脳が感作され、成人期に物質乱用のリスクが高まる可能性についても懸念されています（Vitiello, 2001）。この問題に対処するために必要な無作為化され十分に対照化された研究の実施は困難であるため、研究者は日常の臨床患者を対照とすることに頼ってきました。入手可能な前向き研究では、児童期に中枢刺激薬を用いた治療に関連した成人の薬物乱用のリスクの増加は認められていません（Volkow and Swanson, 2008; Biederman et al., 2008; Wilens et al., 2008）。

表 A.7.7 児童青年精神医学における薬物療法の実施における主要なステップ

1. 薬物療法が適応となる疾患の存在を証明する包括的な診断評価を完了する。
2. 親と子どもに（発達レベルと認知機能を考慮した上で）、代替手段と比較した場合の薬物療法の潜在的な利点と危険性を伝える。
3. 薬物療法の適応症がない場合は、「適応外」で使用されていることを保護者と子どもに伝える。
4. 薬物療法で改善が期待できる対象症状・機能を特定し、測定する
5. 薬物療法に基づいて臨床検査パラメータ（例えば、体重、身長、血圧、脈拍、コレステロール値、腎機能）を行う。
6. 望ましい結果をもたらす可能な限り低い用量を特定することを目指して、通常有効な用量範囲の下限の用量で投薬を開始する。
7. 治療の最初の数週間は、効果、副作用、および適切な場合は血中濃度血漿中濃度（リチウム濃度など）をモニターし、必要に応じて投与量を調整する。
8. 改善が認められた場合には、症状の消失と機能改善を目指して投与量を最適化する。
9. 維持量を決定し、状態や投薬内容に応じて暫定的な治療期間を設定する。
10. 適切な場合には、継続的な薬物療法の必要性和中止について定期的に検討する。
11. 薬物療法を中止する際には、慢性的に使用していた治療薬（例えば、抗うつ薬、リチウム、抗精神病薬）であれば漸減、一部の薬剤（例えば、メチルフェニデート）は中止の必要性を検討する。

薬剤耐性の違いは、年齢や発達のタイプによって観察されています。ADHD を持つ未就学児は、年長児よりもメチルフェニデートに対する忍容性が低いことが示されています（Greenhill et al., 2006; Wigal et al., 2006）。同様に、ADHD 症状のある子どものうち、自閉スペクトラム症が併存しない子どもの有害事象（最も一般的なものはイライラ感）による投与中止の発生が 5%未満であることに對して、ASD が併存する子どもの投与中止が 18%であり、メチルフェニデートの副作用に対してより敏感であるという結果が示されました（Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network; 自閉症ネットワーク小児精神薬理学研究ユニット, 2005b）。

ADHD がある未就学児は、年長児よりもメチルフェニデートへの耐性が低いことを示しています。同様に、ADHD の症状を持つ自閉スペクトラム症を持つ子どもは、メチルフェニデートの副作用に対してより敏感です。

第二世代の抗精神病薬にさらされた子どもは、成人に比べて体重が増加しやすい傾向にあります（Correll et al., 2009）。抗うつ薬は、自殺念慮や自殺企図などの自殺関連イベントのリスクを増加させることが明らかになっていますが、自殺既遂への影響は明らかになっていません（Hammad et al., 2006）。うつ病の児童青年を対象とした 13 のプラセボ対照試験を含むメタ解析の結果によると、自殺率（自殺念慮、

自殺企図、自傷行為)は抗うつ薬投与群で3%、プラセボ投与群で2%でした (Bridge et al., 2007)。成人を対象とした同様のメタ解析では、抗うつ薬の使用と年齢と自殺のリスクとの間に交互作用があることが報告されており、そのリスクは25歳未満では高く、25~64歳では影響を受けず、64歳以上では実際には低くなっていました (Stone et al., 2009)。これらのデータは、作用の生物学的基盤はまだ不明であるものの、成長と薬理学的効果の交互作用の例を示しています。

抗うつ薬が自殺の引き金となるメカニズムについては、まだ推測の域を出ていません。抗うつ薬によってアカシジア、激越、不安、不眠、衝動性などの異常な活性化を起こす子どもがいます。しかし、この推定は事例報告に基づくものであり、治療を受けた患者の系統的な解析では確認されていないため、まだ仮定にとどまっています (Vitiello et al., 2009b)。同様の推論として、双極症が顕在化したり、発症のきっかけになることが挙げられていますが、これも実証的証拠が不足しています。

安全性は相対的な概念であり、薬物療法のリスクは未治療の疾患リスクと照合しながら考えなければいけません。薬物療法を施行する際には、効果的な非薬物療法の利用可能性も考慮にしなければいけません。一般に、ほとんどの疾患において、急性および重度の症状を軽減する効果は低いとされていますが、心理療法は薬物療法の代わりに、または薬物療法との併用を常に考慮すべきです。心理療法は、順次に (すなわち、最初に心理療法を開始し、不十分な場合は薬物療法を追加する) または併用して (すなわち、心理療法と薬物療法の両方を同時に開始する) 行うことで、回復までの時間を短縮し、症状をコントロールするために必要な薬物の総量を減らすことができます (TADS チーム, 2007 ; MTA 共同研究グループ, 1999)。

倫理のおよび規制上の考慮事項

子どもは、認知や情緒の発達段階に応じた範囲で、自分の状態や考えられる治療法について理解することができるはずですが、14歳、16歳、18歳以下であれば（治療に同意するための法定年齢は国によって異なります。A.1章 [日本語版](#)、[英語版](#)を参照してください）以下の子どもから治療に対する法的な許可を得ることはできず、保護者からの許可が必要です。薬物療法において期待される効果とそのリスクを保護者に伝えることは、処方する臨床医の責任です。また保護者は、処方された薬の適切な服薬をするように管理し、治療中に生じた副作用を報告することにより、薬物療法を実施する上で重要な役割を果たしています。

多くの公的および民間のウェブサイトでは、子どもの研究への参加や特定のプロジェクトが、倫理的な問題がないかどうかを判断するプロセスについての詳細な情報を提供しています。下の写真をクリックすると、米国保健社会福祉省被験者保護局のウェブサイトへアクセスできます。



子どもに対する研究

子どもが研究に参加することによって、小児精神薬理学は発展してきています（J.7章 [英語版](#)も参照ください）。米国やその他の国では、子どもが参加する研究は、大人が研究に参加する場合とは別の特別な規制を受けることになっています（米国保健社会福祉省・FDA、2001）。倫理的に受け入れられるのは、有効な方法論を用い、重要な健康問題についての新たなエビデンスをもたらすことを目的とした、科学的に健全な研究のみです（Vitiello, 2003b）。

小児に対する研究は、参加者個人に直接的な利益をもたらす見込みがあるかどうかによって、大きく2つのカテゴリーに分けることができます。「直接的な利益をもたらす見込み」とは、各参加者が参加することによって健康上の利益を得る可能性があることを意味します。子どもの状態に関連する一般的な知識が得られることは、「直接的な利益」には該当しません。「直接的な利益」が見込まれる研究において、倫理的に許容されるためには、予想される利益と予見可能な危害との間のバランスが保たれている必要があります。通常であれば治療効果の研究では、研究参加者に直接的な利益がもたらされる可能性があります。このような場合、倫理的容認を判断する主な基準は、リスクとベネフィットの比率になります。通常、プラセボを用いた無作為化臨床試験は、倫理的に容認されます。プラセボは必ずしも治療しないことを意味するものではなく、特に気分障害や不安症の場合には、実質的な治療との関連性が認められています。

直接的な有益性が見通しが立たない薬理学的研究には、薬物動態学的研究や薬力学的研究が含まれています。これらの研究が倫理的に容認されるためには、参加者の障害または状態に関連した本質的な知識が明らかになる可能性を持っていない限りなりません。その知識が子どもの障害または病態に関連しない場合は（例えば、治療対象となる病態に対するリスクが高くない健常児を対象とした薬物動態学的研究）、その研究は最小のリスクを越えない場合にのみ実施することができます。

「最小限のリスク」とは、「日常生活で遭遇する侵襲のリスク、あるいは、日常的に行われている身体的・心理的試験や検査の侵襲によるリスクを超えない」と定義されています（米国保健社会福祉省被験者保護局 1991 年規則第 46.102 項(i)）。一般的に、健常児の日常生活の検査やテストを参考に解釈することになっているが、日常生活におけるリスクを正確に定量化することは容易ではなく、議論の余地が残っています。

子どもの状態に関連する何らかの情報を取得することが研究目的の場合（例えば、ADHD の子どもを対象とする ADHD 治療薬の薬物動態の研究など）は、この研究リスクは最小リスクをわずかであっても超えてはなりません。

研究参加の目的、手順、研究参加の潜在的なリスクとベネフィット、代替療法の存在、研究参加者の権利について保護者と子どもに説明するプロセスは、保護者のインフォームドコンセントと子どもからの同意（アセント）を得るために非常に重要です。一般的に、子どもは7歳以上であれば、直接同意を得ることが可能になり、「研究参加同意書」には適切に記載されていることが多くなります。思春期の子どもたちは16歳までに、保護者と同様の理解度を持つようになります（Vitiello et al., 2007）。

臨床現場における小児精神薬理学

児童青年精神医学において、エビデンスに基づいた薬物療法を実践するためには、発達心理学、薬理学、現在の処方に関する規制方針（国によって異なる）、脆弱な患者に関連する生命倫理、情報に基づいたバランスのとれた意思決定プロセスを可能にするための心理社会的介入に関する十分な知識と専門知識の統合が必要です。

研究は通常、グループレベルでの情報を提供します。これは一般的な診療ガイドラインやアルゴリズムの作成には確かに有用ですが、それらの情報を解釈し、個々の子どものニーズに適応させる必要があります、これは臨床医の技能に依存したプロセスです。

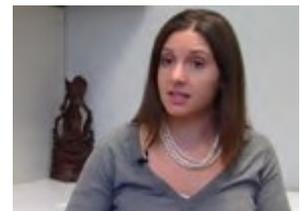
治療の最初の数週間は、薬が効果的で忍容性があるかどうかを判断することに費やされます。この段階（急性期治療）では、臨床反応に基づいて用量を調整するため、頻繁なモニタリングが必要です（表 A.7.7）。薬物の種類によっては、臨床反応が現れるまでに数日かかる場合もあれば、数週間かかることもあります。前述したように、この段階で標準化された評価尺度が有用になります。

ADHD における中枢刺激薬のように効果が出やすい薬であっても、個々の患者が臨床的に有意な利益を得る可能性は約 70%にとどまり、患者の約 3 分の 1 は十分

児童福祉制度の対象となる子どもや青年は、感情的・精神的な健康上の課題を抱えている割合が偏って高く、高い割合で向精神薬を処方されています。ここをクリックして、AACAP による児童福祉システムに関する子どもや青年に対する向精神薬の使用に関する勧告にアクセスしてください。

「児童福祉制度に関わる児童青年に対する向精神薬の使用に関する提言」

画像をクリックすると、子どもに対する向精神薬に関する相談についてのショートクリップ(2:30)が表示されます。



な改善を得られないままになっています。このことは臨床家が薬に対する反応の有無を認識し、それに応じて治療計画を変更する準備が必要であることを意味しています。多くの場合、第二選択の薬を検討する必要があります。例えば、ADHDの子どもがメチルフェニデートで改善しなかった場合、アンフェタミン製剤が有効であるかもしれません。同様に、1種類の抗うつ薬で改善しなかったうつ病の青年は、別の抗うつ薬に反応する確率が約 50%となっています(Brent et al., 2008)。

ある薬が有益であり、患者の忍容性が高いと判断されると、それを最適化し、寛解と機能回復を目標にして治療は継続されます(継続期)。回復を達成した後、その状態を維持し、再発または再発を防止する目的で継続されます(維持期)。維持期の期間は、治療されている状態や個々の患者の病歴によって異なります。例えばADHDは慢性に経過する疾患であるため、通常治療は長期にわたります。ただし、ADHDの表現型は思春期や若年成人期に多動性が低下する傾向があり、時間の経過とともに変化することがあるため、年1回程度で定期的に薬物療法の必要性を再評価することが望ましいとされています。

うつ病の場合、寛解から6~12ヶ月間は効果的な治療を継続し、その後2~3ヶ月かけて徐々に薬を漸減させることが推奨されています(Hughes et al., 2007)。通常、うつ病を再発したことがある患者には、それに比例して治療期間を延長することが推奨されます。

課題

専門医や統合的なケアシステムへのアクセスが不十分であることはどの国であれ共通した課題ですが、各国は地域に特有の重大な課題にも直面しています。米国のような高所得国では、有効性と安全性に関するエビデンスが不十分であるにも関わらず、多剤併用が一般化している。専門医の不足は、効果的な心理社会的介入法が存在しない中で薬物療法への過度の依存が、この問題を悪化させている。医師以外の診療師《mid-level physician extenders》のトレーニングとチーム医療の不十分さが、「過剰処方」に繋がるという懸念もある。処方に対する責任のあるアプローチは、まだ発展の途上にある。

高所得国におけるもう一つの課題は、十分な科学的な根拠がない段階のゲノム薬理学の検査が、商業的に利用されることが増えていることです。逆に、低・中所得国では、薬と治療者の両方の不足が深刻な問題となっており、高所得国では標準治療とされている薬が、低・中所得国では利用できない場合があります。

国によっては、児童精神科医の数が10人にも満たない、あるいは全くいない国もあります。そもそも、児童精神医学を専門とする医師の必要性に疑問を呈している

国もあります。低・中所得国で臨床試験を実施しても、高所得国の患者に偏った利益をもたらすことが増えており、倫理的にも文化間の妥当性にも課題があります。最後に、高所得国でも低・中所得国でも、効果的な公共教育が行われていないため、科学的に検証されていない偽の治療法の使用が増え続けていることも大きな問題となっています。

結論

適切に使用されれば薬物療法は、重度の精神障害を持つ子どもの治療において重要な役割を果たしています。適切な薬物療法の中には、症状を管理するだけでなく、機能を改善し、回復を早めるために役立つものがあります。投薬を検討する前に、徹底した完全な診断評価を行うことが重要であり、治療中も一貫したモニタリングをする必要があります。多くの向精神薬の治療的価値は、短期および中期の両方で十分に証明されていますが、薬物療法の長期的な影響をよりよく理解するためには、より多くの研究が必要です。小児精神薬理学は急速に発展し続けており、臨床家は新しいデータが利用できるようになって、常に情報を提供し続けなければなりません。

- 質問はありますか？
- コメントは？

ここをクリックすると、教科書の Facebook ページにアクセスして、他の読者とその章についての意見を共有したり、著者や編集者に質問したり、コメントをしたりすることができます。

REFERENCES

- Ansorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 2004; 306:879-881.
- Axelson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1037-1044.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165:597-603.
- Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1503-1526.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299:901-913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 2007; 297:1683-1696.
- Chugani DC, Muzik O, Juhasz C et al. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 2001; 49:618-626.
- Cohen D, Dillon FR, Gladwin H et al. American parents' willingness to prescribe psychoactive drugs to children: A test of cultural mediators. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2013; 48:1873-1887.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365:1896-904.
- Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 2009; 302:1765-1772.
- Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44:349-357.
- Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ et al. Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017; 27:723-730.
- Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Fluoxetine versus

- placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165: 459-467.
- Fegert JM, Kolch M, Zito JM et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006; 16:197-206.
- Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2010; 49(6):583-94.
- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008; 28:441-446.
- Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30:404-410.
- Food and Drug Administration. 21CFR Parts 5- and 56. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. Federal Register 2001; 65 (April 24):20589-600.
- Gould M, Walsh BT, Munfakh JL. Sudden death and use of stimulant medications in children. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 166:992-1001.
- Gray JAM. *Evidence-Based Healthcare*. New York, NY: Churchill-Livingstone, 1997.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:180-187.
- Greenhill LL, Abikoff H, Chuang S et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1284-1293.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:332-339.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995; 310:897-901.
- Hsia Y, Wong, AY, Murphy, DG et al. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*, 2014; 231:999-1009.
- Hughes CW, Emslie GJ, M. Lynn Crismon ML et al. Update from Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:667-686.
- Kennard BD, Silva SG, Tonev S et al. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2009; 48:186-95.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, 2009; 66:583-590.
- McClellan J, Kowatch R, Findling RL et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:107-125.
- MTA Cooperative Group. A 14-Month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Archives of General Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004; 113:762-769.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary care*. NICE, 2005. (NICE Clinical guideline CG 28). Last updated: 2017.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Identification and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. NICE, 2008.
- Pediatric OCD Treatment Study (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:1969-1976.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:894-921.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007; 46:281-290.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after six months. *American Journal of Psychiatry*, 2005a; 162:1361-1369.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. A randomized controlled crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005b; 62:1266-1274.
- Rosenthal R, Rosnow R, Rubin DB. *Contrasts and Effect Sizes in Behavioral Research*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000; 10:27-34.
- Sanders S, Glasziou PP, DelMar C et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004; 1.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JM. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics*, 2005; 44:571-590.

- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 2011; 127:1102-1110.
- Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*, 2009; 339: b2880.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:168-179.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1014-1026.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): short-term effectiveness and safety outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:807-820.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64:1132-1144.
- Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E et al. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49:465-478.
- United States Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. *Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects*. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare: Part 46 (Subparts A-D): Protections of Human Subjects, Revised January 15, 2009 (available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>).
- Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *International Review of Psychiatry*, 2008; 20:121-126.
- Vitiello B. Combined cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for adolescent depression: does it improve outcomes compared with monotherapy? *CNS Drugs*, 2009a; 23:271-280.
- Vitiello B. Ethical considerations in psychopharmacological research involving children and adolescents. *Psychopharmacology*, 2003b; 171:86-91.
- Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001; 11:25-34.
- Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in pediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evidence-Based Mental Health*, 2018; 21:e10.
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate in the Multimodal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study over 10 years. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:167-177.
- Vitiello B, Emslie G, Clarke G et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to SSRI treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 2011; 71:388-396.
- Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1642-1650.
- Vitiello B, Riddle MA, Greenhill LL et al. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003a; 42:634-641.
- Vitiello B, Silva S, Rohde P et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal Clinical Psychiatry*, 2009b; 70:741-747.
- Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(5):553-555.
- World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. World Health Organization, 2003.
- Wigal T, Greenhill LL, Chuang S et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1294-1303.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2008; 162:916-921.
- Zhu S, Wang Y, Browne DC et al. Racial/ethnic differences in parental concern about their child's drug use in a nationally representative sample in the United States. *Journal of the National Medical Association*, 2009; 101:915-919.
- Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use among US children: a twelve-year perspective. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:160-166.

Appendix A.7.1

付録 A.7.1 自己採点演習

A.7.1 重度の行動障害を有する自閉症の子どもにおけるリスパリドンの中止は...

- A: 再発のリスクを高める
- B: 行動の改善につながる
- C: 変化は生じない
- D: 自傷行為の軽減につながる
- E: 学習の改善につながる

A.7.2 向精神薬は通常、成人の障害を治療するために導入され、その後小児にまで拡大された。その例外は...

- A: クロルプロマジン
- B: 中枢刺激薬
- C: SSRI
- D: 炭酸リチウム
- E: クロザピン

A.7.3 大人と比較し、体重で調整した場合、子どもの肝臓と腎臓の組織の相対質量は...

- A: より小さい
- B: ほぼ同じ
- C: より大きい
- D: はるかに大きい
- E: 臨床的な関連性はない

A.7.4 薬を「適応外」で使用することは、以下のようなことを意味する。

- A: 有効性に関するエビデンスがない
- B: 規制当局（FDA など）からその適応症に関する承認を受けていない
- C: 重大な副作用がある
- D: WHO では推奨されていない
- E: 臨床診療ガイドラインで推奨されていない

A.7.5 いくつかの薬は、精神・行動障害のためのWHOの必須医薬品リストに含まれているにもかかわらず...

- A: 価格が高い
- B: その入手可能性が低い
- C: 「適応外」である
- D: 子どもへの有効性のエビデンスが不足している
- E: 重大な副作用がある

A.7.6 以下に記載されているCYP450酵素のうちどれが小児の精神薬理学で最も関連性が高いか？

- A: CYP2C9
- B: CYP2C19
- C: CYP2B6
- D: CYP3B7
- E: CYP3A4

A.7.7 子どもを治療する場合に、子どもの体重に応じて大人の目標投与量を減らすことは...

- A: 良い習慣である
- B: 薬力学の原理を反映する
- C: 副作用を軽減させる
- D: 過少治療になる可能性がある
- E: 過剰治療の可能性がある

A.7.8 子どものうつ病に対する三環系抗うつ薬は...

- A: 使用すべきではない
- B: 効果的である
- C: 成人よりも忍容性が高い
- D: 大人よりも少ない用量を必要とする
- E: 大人よりも多い用量を必要とする

A.7.9 効果量とは、試験群間のアウトカム指標の差であり、...

- A: 治療終了時に集計された標準偏差によって乗算されたものである
- B: 治療終了時に集計された標準偏差で割ったものである
- C: 治療終了時に集計された標準偏差から差し引いたものである
- D: 治療終了時に集計された標準偏差に加算したものである
- E: 治療終了時に集計された標準偏差の二乗で割ったものである

A.7.10 以下の記述のそれぞれについて、正しいか誤っているかを判定しなさい。

- A: 治療に必要な数(NNT)が多いほど治療効果が低い
- B: ADHD の中枢刺激薬のような最も効果的な薬でも、個々の子どもが臨床的に有意な利益を得る可能性は約 70%である
- C: 現在では遺伝子検査をしない限り向精神薬を処方してはいけない
- D: 心理療法は薬物療法と併用してはいけません。
- E: 抗精神病薬は大人よりも子どもの方が、忍容性が高い

答え

- A.7.1 A
- A.7.2 B
- A.7.3 C
- A.7.4 B
- A.7.5 D
- A.7.6 E
- A.7.7 D
- A.7.8 A
- A.7.9 B
- A.7.10 A:正; B:正; C:誤; D:誤; E:誤