

令和元年6月21日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19712

研究課題名(和文)古くて新しい革新的ADHD治療 -チペピジン-

研究課題名(英文)Old and new treatment for ADHD -Tipepidine-

研究代表者

佐々木 剛 (Sasaki, Tsuyoshi)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90507378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：80例の登録を予定していたが、最終登録者は21名となった。試験開始例は21名(プラセボ11例、チペピジンヒベンズ酸塩10名)、うち1名が中止(プラセボ)、完了例は20例(プラセボ10例、チペピジンヒベンズ酸塩10名)であった。1名が本人希望により中止したが、その他重篤な有害事象を認めなかった。ADHD-RS医師評価総得点(主要評価項目)、ADHD-RSのサブスコア(不注意症状・多動衝動スコア)、DN-CASのスコア、CGIのスコアの変化量の群間差(チペピジンヒベンズ酸塩-プラセボ)の各時期比較(LS mean)は有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

チペピジンヒベンズ酸塩は1959年以来、我が国においてのみ鎮咳薬として薬価収載市販されており、ヒト(小児、成人)に対する安全性は確立されている。本試験は児童期ADHD患者に対するチペピジンヒベンズ酸塩の有効性を検討するための世界初のプラセボ対照二重盲検比較試験であった。本試験によりチペピジンヒベンズ酸塩の児童・思春期ADHD患者に対する有効性や忍容性が確認されれば、ADHDの治療発展に大きく貢献することが出来ると考えたが、ADHDの各症状スケール評価では有意な改善は認めなかった。ただし臨床試験実施により重篤な有害事象を認めなかったことは、今後の治療開発において重要な意義を持つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We firstly planned 80 participants registration. However actual enrolled participants were 21. 21 participants started this study (11 Placebo, 10 Tipepidine Hibenzate), One participant (placebo) of them canceled by himself hope, 20 participants completed (10 Placebo, 10 Tipepidine Hibenzate). There was no serious adverse event. There was no significant difference between ADHD-RS total score (physician evaluation :primary), ADHD-RS inattentive subscore, hyper-impulsive subscore, DN-CAS score, CGI score and each time comparison (LS mean).

研究分野：注意欠如多動症・児童精神医学

キーワード：注意欠如多動性障害 ADHD チペピジン プラセボ対照 ランダム化 二重盲検 児童精神医学

1. 研究開始当初の背景

注意欠如多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder；ADHD）は、多動・衝動性および不注意を基本症状として、種々の生物学的要因（ドパミン仮説を例に挙げれば、背外側前頭前野皮質—尾状核—淡蒼球—視床と続く神経回路の障害）を基盤に、養育に関連した心理的要因や環境要因、さらに行動統制を要求される現在の生活環境などが複雑に絡み合って症状を呈するものと理解されている。治療としては認知行動療法的アプローチを中心とする心理社会的な治療・支援の提供と、不注意や多動性・衝動性の改善を目的とする薬物療法が主として行われている[1,2,3]。

2014年9月現在、薬物療法では中枢神経刺激薬であるコンサータ®（長時間作用型メチルフェニデート）が、非中枢性刺激薬でノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるストラテラ®（アトモキセチン塩酸塩）が6歳以上のADHDに対して適応となっており、効果を認める一方で、メチルフェニデートは依存と乱用の問題、アトモキセチン塩酸塩では自傷行為出現の危険性があり、薬物療法の使用にあたっては注意深い観察が要求されている。さらにADHDの多動、不注意、衝動性といった中核症状に、これらの薬物療法が奏効しない症例もある。このためADHDの効果的な治療法の開発は精神医学分野において極めて重要な課題である。

一方、近年の多くの研究から、Gタンパク質共役型内向き整流性K⁺（GIRK）チャネル活性化電流抑制が神経興奮の制御に重要であることが示唆[4,5]されており、その作用を持つ薬剤がADHDの新たな治療薬として期待されている。高浜[5,6]らは、鎮咳薬としてすでに使用されているチペピジンヒベンズ酸塩が、ADHDの動物モデル（ドパミン系薬物誘発性多動モデル）において、鎮咳有効量の用量域で症状を改善する作用を持つことを明らかにしている。我々は、10名の小児ADHDに対するチペピジンヒベンズ酸塩の治療効果に関するオープン試験を行い、チペピジンがADHD症状を改善させた報告[7]をしており、ADHDの新しい治療薬としての可能性があると考えている。チペピジンヒベンズ酸塩は1959年以来、我が国においてのみ鎮咳薬として薬価収載市販されており、ヒト（小児、成人）に対する安全性は確立されている。しかしADHD患者に対するチペピジンヒベンズ酸塩の有効性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験は未だ存在しない。また、DSM-Vの診断基準において児童・思春期のADHDでは表出される病状が異なることから、成人のADHDと児童・思春期のADHDでは病態が異なる可能性や、薬物の反応性が異なることが示唆されているため、児童・思春期のADHD患者を対象とせざるを得ない背景がある。我々はチペピジンヒベンズ酸塩がADHDに対してどのような効果を発揮するのかについて調べることにした。

2. 研究の目的

本臨床試験の主要目的は、小児思春期ADHD患者（6歳から17歳）を対象として、チペピジンヒベンズ酸塩30mg1日量、またはプラセボを4週間投与した際の臨床症状への有効性および忍容性を比較検討することである。

3. 研究の方法

本試験は、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験の探索的研究である。有効性の評価として、標準化された症状評価尺度（ADHD-Rating Scale IV <日本語版>：

ADHD-RS（医師評価・家族評価）、DN-CAS 認知評価システム <日本語版> : DN-CAS)、と、注意欠如多動性障害概括改善度（Clinical Global Impressions-Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : CGI-ADHD-I）、注意欠如多動性障害概括重症度（Clinical Global Impressions-Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : CGI-ADHD-S）を用いて、試験薬投与前後の臨床症状を比較する。また忍容性および安全性の評価として、有害事象の把握、血液・尿検査を実施した。

3.1 対象患者

本研究の対象疾患は小児思春期 ADHD 患者（6 歳から 17 歳）である。

(1) 選択基準

本研究の被験者の選択基準は、下記の各項目をすべて満たすものとした。

- ①アメリカ精神医学会の策定した DSM-5[®]において注意欠如多動性障害の診断基準を満たしていること。
- ②同意取得時において病名告知を受けている者。
- ③ADHD-RS（医師評価）18 項目の ADHD 症状総スコアが 20 点以上であること
- ④千葉大学医学部附属病院、精神神経科・こどものこころ診療部に通院中の患者であること。
- ⑤同意取得時の年齢が 6 歳以上 17 歳以下の男女であること。（同意取得時から試験薬投与終了時までの間）
- ⑥代諾者及び本人が本試験の内容を理解したうえで文書同意が得られたこと。
- ⑦カプセル剤が服用可能であること

(2) 除外基準

下記の要件を一つでも満たす者は本研究の被験者から除外した。

- ①チペピジンヒベンズ酸塩の成分に対し過敏症の既往のある者。
- ②DSM-5[®]において、「自閉症スペクトラム障害」「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群」「神経認知障害群」「物質関連障害および嗜癮性障害群」「食行動障害および摂食障害群」「パーソナリティ障害群」「パラフィリア障害群」のいずれかの診断基準を満たす者。
- ③同意取得前の 4 週間において ADHD の治療に係る薬剤（アトモキセチン塩酸塩、メチルフェニデート徐放剤）の内服をしている者。
- ④同意取得前の 4 週間において、G タンパク質共役型内向き整流性 K⁺(GIRK)チャネル拮抗薬（チペピジン、クロペラスチン、カラミフェンをはじめ G タンパク質共役型 K⁺(GIRK)チャネル拮抗薬作用が明確となっている薬剤）の投与を受けている者。
- ⑤嚴重な食事管理を要する身体疾患、その他重症の身体疾患に罹患している者。
- ⑥同意取得前の 3 カ月以内に他の治験又は自主臨床試験(ただし介入を伴わない観察研究を除く)に参加した者。
- ⑦精神症状や身体症状が安定しない等の理由により治療方針の早急な変更が予定されている者。

- ⑧過去1年以内に自殺企図の既往を有する者。
- ⑨妊娠の可能性、妊娠中、授乳中、早急な妊娠の希望のある女性
- ⑩その他、担当医若しくは試験実施担当者により被験者として適当でないと判断された者
- ⑪同意取得前の4週間において、抗うつ薬、気分安定薬、抗精神病薬の内服をしている者。

3.2 試験のアウトライン

同意取得後、被験者に対し、問診による臨床的観察に加え、臨床症状評価(ADHD-RS<医師評価・家族評価>、DN-CAS、CGI-ADHD-S、CGI-ADHD-I)、血液検査、尿検査を実施し、投与前データを収集した。その後、チペピジンヒベンズ酸塩(アスペリン®錠10)のチペピジンクエン酸塩相当量10mg相当もしくはプラセボを1回1包、1日3回(朝食後、夕食後、就寝後)、4週間にわたり投与した。投薬期間中は2週間ごとに症状評価、有害事象の観察等を行った。

4週間の投与が終了した後に、再度、問診による臨床的観察に加え、臨床症状評価(ADHD-RS<医師評価・家族評価>、DN-CAS、CGI-ADHD-S、CGI-ADHD-I)、血液検査、尿検査、血清バイオマーカー検査(Pro-BDNF、Mature-BDNF、Oxytocin、Glutamate)を実施し、投与前後データを収集した。

4. 研究成果

80例の登録を予定していたが、最終登録者は21名であり、試験開始例は21名(プラセボ11例、チペピジンヒベンズ酸塩10名)、うち1名が中止(プラセボ)、完了例は20例(プラセボ10例、チペピジンヒベンズ酸塩10名)であった。1名が本人希望により中止したが、その他重篤な有害事象を認めなかった。主要評価項目のADHD-RS(医師評価)総得点の変化量の群間差・チペピジンヒベンズ酸塩-プラセボの各時期比較(LS mean)は有意差を認めなかった。ADHD-RSのサブスコア(不注意症状・多動衝動スコア)、DN-CASのスコア、CGIにて、変化量の群間差・チペピジンヒベンズ酸塩-プラセボの各時期比較(LS mean)は有意差を認めなかった。血清バイオマーカー(Pro-BDNF、Mature-BDNF、Oxytocin、Glutamate)につき解析継続中。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Kurata T, Takahashi J, Kamata Y, Kimura H, Niitsu T, Komatsu H, Ishikawa M, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shiraishi T, Iyo M、Decreased levels of serum oxytocin in pediatric patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder、Psychiatry Research、査読あり、2015 : 228(3) : 746-751、DOI10.1016/j.psychres.2015.05.029.
2. Sasaki T, Hashimoto K, Oda Y, Ishima T, Yakita M, Kurata T, Kunou M, Takahashi J, Kamata Y, Kimura A, Niitsu T, Komatsu H, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shimizu E, Iyo M、Increased Serum Levels of Oxytocin in ‘Treatment Resistant Depression in

Adolescents (TRDIA) ' Group、 PLOS ONE、 査読あり、 2016 : e0160767、 DOI10.1371/journal.pone.0160767

3. 佐々木剛、成人期 AD/HD に対するグアンファシン塩酸塩徐放錠（インチュニブ）の開発、臨床精神医学、査読あり、2017、46(10): 1263-1267
4. 佐々木剛、小児期 AD/HD に対するグアンファシン塩酸塩徐放錠（インチュニブ）治療一症例を中心に、日本臨牀、査読あり、2018、76(4): 626-631
5. Tanemura N, Asawa M, Kuroda M, Sasaki T, Iwane Y, Urushihara H、 Pediatric off - label use of psychotropic drugs approved for adult use in Japan in the light of approval information regarding pediatric patients in the United States: a study of a pharmacy prescription database、 World Journal of Pediatrics、 査読あり、2018、15 : 92-99、 DOI10.1007/s12519-018-0213-z
6. Kotajima-Murakami H, Takano A, Ogai Y, Tsukamoto S, Murakami M, Funada D, Tanibuchi Y, Tachimori H, Maruo K, Sasaki T, Matsumoto T, Ikeda K、 Study of effects of ifenprodil in patients with methamphetamine dependence: Protocol for an exploratory, randomized, double - blind, placebo - controlled trial、 Neuropsychopharmacology Reports、 査読あり、2019、1-10、 DOI10.1002/npr2.12050

〔学会発表〕（計 5 件）

1. 佐々木剛、成人期 AD/HD のより適正な診断と症状評価、第 4 回日本精神科医学会学術大会、2015
2. 佐々木剛、精神疾患治療薬開発におけるドラッグ・リポジショニング、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、2016
3. 佐々木剛、注意欠如多動症児診療における新たな治療と適切な評価、第 30 回日本総合病院精神医学会総会、2017
4. 佐々木剛、成人期発達障害の評価と対応について、千葉県精神科病院看護部長会、2017
5. 佐々木剛、小児 AD/HD 治療薬の現状と今後の開発、第 45 回日本小児臨床薬理学会学術集会、2018

〔図書〕（計 0 件）

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02305134>

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000018255

6. 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

該当なし

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：橋本 謙二、細田 豊、小田 靖典、新津 富央、藤田 有子、川崎 洋平、伊豫 雅臣、千葉大学医学附属病院精神神経科・こどものこころ診療部、臨床試験部のみなさま

ローマ字氏名：Kenji Hashimoto, Yutaka Hosoda, Yasunori Oda, Tomihisa Niitsu, Yuko Fujita, Youhei Kawasaki, Masaomi Iyo, All staff of Department of Child Psychiatry, Psychiatry, Clinical Research Center of Chiba-University Hospital.

背景論文

1. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol.* 2012 Jun;26(6):753-65. Epub 2011 Sep 24.
2. Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-Guidelines), Third Edition 2010 Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA)
3. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Döpfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Dec;15(8):476-95. Epub 2006 May 5.
4. Kawaura K, Miki R, Urashima Y, Kawahara R, Soeda F, Shirasaki T, Takahama K. Pharmacological mechanisms of antidepressant-like effect of tipepidine in the forced swimming test. *Behav Brain Res.* 2012 Jan 15;226(2):381-5. Epub 2011 Oct 5.
5. Takahama K. Multiple Pharmacological Actions of Centrally Acting Antitussives - Do They Target G Protein-Coupled Inwardly Rectifying K(+) (GIRK) Channels? *J Pharmacol Sci.* 2012 Nov 16;120(3):146-51. Epub 2012 Oct 10.
6. Kawamura K, Honda S, Soeda F, Shirasaki T, Takahama K. A Novel Antidepressant-like Action of Drugs Possessing GIRK Channel Blocking Action in Rats. *YAKUGAKU ZASSHI* 130(5), 699-705, 2010
7. Sasaki T, Hashimoto K, Tachibana M, Kurata T, Okawada K, Ishikawa M, Kimura H, Komatsu H, Ishikawa M, Hasegawa T, Shiina A, Hashimoto T, Kanahara N, Shiraishi T, Iyo M. Tipepidine in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a 4-week, open-label, preliminary study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jan 24;10:147-51.