

1 *Preprint for Jxiv*

2

3 論文表題 Title

4 自閉スペクトラム症の薬物療法:エビデンスと臨床判断の実際

5 Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder: Evidence and Clinical Decision Making in Practice

6

7 短縮表題 Abbreviated Title

8 自閉スペクトラム症への薬物療法

9 Pharmacotherapy in ASD: Evidence and Practice

10

11 著者名 Authors

12 佐々木 哲也^{1,2,3*}, 左中 彩恵、神谷 沙羅

13 Tetsuya Sasaki^{1,2,3*}, Sae Sanaka^{1,4}, Sara Kamiya^{1,2}

14

15 ¹ Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,
16 University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

17 ² Master's Program of Frontier Medical Sciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences,
18 Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki
19 305-8577, Japan

20 ³ PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of
21 Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

22 ⁴ College of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,
23 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

24

25

26 * **Corresponding author**

27 Tetsuya Sasaki

28 Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,
29 University of Tsukuba.

30 D401, General Research Building, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

31 Tel.: +81 29 853 8333

32 Fax: +81 29 853 8333

33 E-mail: tsasaki@md.tsukuba.ac.jp

34

1 日本語要約

2 自閉スペクトラム症(ASD)の診断において、知的障害を伴わないケースでは、高い知的能力による代償的
3 な適応により、表面的には定型発達との区別が困難となることがある。また、発達段階による症状表現の変
4 化や、成人期における長年の代償的適応により、基本的な特性が把握しにくい場合も多い。特に女性では、
5 社会性の模倣や対人関係における代償的な方略の獲得により、典型的な ASD 特性が見えにくい傾向があ
6 る。さらに、不安障害や気分障害などの併存症が前景に立つ場合、基礎にある ASD 特性の評価が困難とな
7 る。診断には複数の場面での行動観察と詳細な発達歴の聴取を丁寧に行うことが求められる。また、発達段
8 階や性差による症状表現の違い、併存症の影響を考慮した包括的な評価が不可欠である。特に、代償的な
9 適応を示す高機能例では、環境変化によって顕在化する困難さにも注目する必要がある。これらの多面的
10 な評価により、より適切な診断と支援につながることを期待される。

11

12 **Keywords:** Diagnostic Challenges, Compensatory Adaptation, Comorbidities, Atypical Antipsychotics,
13 Adverse Effect Management

14

1. はじめに

自閉スペクトラム症(ASD)は、社会的コミュニケーションの質的な障害と限局的・反復的な行動パターンを特徴とする神経発達症である(1)。有病率は約1-2%とされ、男女比は3-4:1で男性に多い(2,3)。社会的コミュニケーションの障害として、アイコンタクトの乏しさ、表情や身振りの表出と理解の困難さ、共同注意の障害、他者の意図や感情の理解の困難さなどが認められ、さらに限局的・反復的な行動として、同一性への固執、融通の利かなさ、常同的な動作、感覚過敏や感覚鈍麻などが特徴的である。ASDは、遺伝的要因と環境要因の相互作用によって引き起こされると考えられている(4)。双生児研究では一卵性双生児の一致率が60-90%と報告されている。数百の関連遺伝子が同定されており、シナプス形成や神経伝達に関与する遺伝子の変異が注目されている。環境要因としては、母体免疫活性化や胎生期バルプロ酸曝露が知られている(5-7)。病態生理として、脳の機能的・構造的な特異性が報告されており、機能的MRI研究では、社会的認知に関与する領域(扁桃体、上側頭溝、前頭前野など)の活動異常が指摘されている。また、大脳皮質の層構造の異常や、神経回路の過剰な結合が報告されており、特に前頭葉-側頭葉の機能的結合性の低下が特徴的とされる(5,8)。これらの知見は、早期からの発達支援の重要性を示唆するとともに、新たな治療法開発の基盤となることが期待される。

15

2. ASDの診断における臨床的課題:診断に迷う要因の検討

自閉スペクトラム症(ASD)の診断において、特に知的障害を伴わないケースでは、その判断に慎重な検討を要することが多い。高い知的能力により代償的な適応を示す例では、表面的には定型発達との区別が困難な場合がある。また、発達段階により症状表現が大きく異なり、幼児期に顕著だった特徴が、学童期以降に複雑化・潜在化することも珍しくない。成人期の診断では、長年の代償的な適応により基本的な特性が見えにくくなっている場合が多く、生活史全体を通じた包括的な評価が必要となる。特に女性では、社会性の模倣や対人関係における代償的な方略の獲得により、典型的なASD特性が把握しにくい傾向がある。また、不安障害や気分障害などの併存症が前景に立つ場合、基礎にあるASD特性の評価が困難となることがある。さらに、養育環境や愛着の問題による二次的な適応障害との鑑別も重要な課題となる。そのため、診断には複数の場面での行動観察と、詳細な発達歴の聴取が不可欠である。

26

3. ASDの薬物療法

自閉スペクトラム症(ASD)の薬物療法は、中核症状に対する直接的な治療効果を期待するものではなく、主として併存症状の改善を目的として実施される。現在、最も確立されているのは、興奮・攻撃性に対するリスペリドンとアリピプラゾールの使用である(9,10)。抗精神病薬の使用において、リスペリドンは最も多くのエビデンスを有する薬剤である。体重20kg以上の症例では0.25-0.5 mg/日から開始し、0.5-3.0 mg/日で維持する場合が多く、40-60%程度の反応率が報告されている。投与開始後6週間で平均2.7 kgの体重増加が報告されており、定期的なモニタリングが必須となる。二重盲検プラセボ対照試験では、興奮性や攻撃性の有意な改善が示されており、効果は維持期間でも持続することが確認されている(9-11)。

34

1 アリピプラゾールの臨床使用では、1.0-2.0 mg/日から開始し、2.0-15 mg/日で維持する用量設定が標準
2 的である。大規模臨床試験では 35-55%程度の反応率が示されており、特に興奮性や攻撃性に対する効果
3 が確認されている。主な副作用としてアカシジア（静座不能症）の出現に注意が必要であり、特に投与開始
4 早期の観察が重要である。食欲不振や不眠についても注意深いモニタリングが必要となる。長期投与にお
5 ける安全性も確認されており、1年以上の継続使用でも重篤な副作用の発現率は低いことが報告されている
6 (12,13)。

7 SSRI の使用は、年齢による特徴を考慮した慎重な投与が必要となる。特に不安・抑うつ症状や強迫症状
8 を伴う症例での有用性が報告されているが、小児での使用には特別な注意が必要である。フルボキサミンで
9 は、開始用量を通常の半量である 25 mg/日とし、2 週間以上かけて慎重に漸増することが推奨される。効果
10 判定には 12 週間程度の観察期間が必要とされ、この間、特に活性化症候群の出現に注意を払う必要があ
11 る。セロトニン症候群のリスクも考慮し、他の向精神薬との相互作用にも留意が必要である(14,15)。

12 メチルフェニデートやアトモキセチンなどの ADHD 治療薬は、注意の問題や多動性により学習や社会参
13 加が制限される場合の重要な選択肢となる。メチルフェニデート OSOS 製剤の使用では、18 mg/日から開始
14 し、効果と忍容性を確認しながら漸増する。最高用量は年齢により異なり、小児では 54 mg/日、成人では 72
15 mg/日までとされる。臨床試験では、ASD 児における ADHD 症状に対して 50-60%の改善率が報告されてい
16 るが、定型発達児と比較してやや反応性が低く、副作用の出現率が高い傾向が指摘されている (16,17)。

17 アトモキセチンの投与では、0.5 mg/kg/日から開始し、1.0-1.2 mg/kg/日を目標に漸増する。最高用量は
18 1.8 mg/kg/日とされるが、肝機能障害のリスクを考慮し、定期的な肝機能検査が必要である。また、気分変
19 動や焦燥感の出現に注意が必要で、特に投与開始初期の観察が重要となる。二重盲検プラセボ対照試験
20 では、ADHD 症状の改善に加えて、固執性や常同行動の軽減効果も報告されている (18,19)。代謝性副作
21 用の管理は、特に非定型抗精神病薬使用時の重要課題である。体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常の
22 リスクが高く、系統的なモニタリングが必須となる。投与開始前のベースライン評価として、体重・BMI、血圧、
23 空腹時血糖値、脂質プロファイル、肝機能検査、血球数、心電図の測定が推奨される。投与開始後は、最
24 初の 3 ヶ月間は月 1 回の体重測定と、3 ヶ月ごとの代謝パラメータの評価を実施する。体重増加が著しい場
25 合(3 ヶ月で 7%以上)には、メトホルミンの併用や薬剤変更を検討する必要がある (12,20)。

26 治療抵抗例への対応として、クロザピンの使用が検討される場合がある。重度の攻撃性や自傷行為が持
27 続する症例では、厳密な血液学的モニタリングのもとでクロザピンの使用が報告されている。開始用量を
28 12.5-25 mg/日と低用量に設定し、極めて慎重な漸増が必要である。無顆粒球症のリスクに加えて、痙攣閾
29 値の低下や重度の鎮静、著明な体重増加など、重篤な副作用に注意が必要である (21,22)。

30 年齢層別の薬物選択において、就学前の幼児期では特に慎重な判断が求められる。この時期は脳の可
31 塑性が高く、薬物療法の影響をより慎重に考慮する必要がある。重度の攻撃性や自傷行為により発達支援
32 への参加が著しく制限される場合にのみ、リスパリドンの使用を検討する。開始用量は 0.25 mg/日を原則と
33 し、0.5 mg/日を超えない範囲での調整が推奨される。体重増加や過鎮静による発達への影響を最小限に
34 抑えることが重要である (23,24)。

1 学童期では、学習環境での適応を促進するための薬物療法が重要となる。この時期の ADHD 症状の併
2 存に対しては、メチルフェニデートの使用が第一選択となることが多い。OROS 製剤を 18 mg/日から開始し、
3 学校での様子を注意深く観察しながら調整を行う。チック症状の出現や食欲低下による成長への影響に注
4 意が必要で、定期的な身長・体重測定が必須となる。アトモキセチンは、より緩徐な効果発現が特徴だが、
5 夜間や休日も含めた 24 時間の症状改善が期待できる (25-27)。

6 思春期での薬物療法では、社会的要求の高まりに伴う二次的な精神症状への対応が重要となる。この時
7 期は自己認識の深まりとともに、不安や抑うつ症状が顕在化しやすい。SSRI の使用を検討する際は、若年
8 者の自殺関連事象のリスクに特に注意を払う必要がある。フルボキサミンやセルトラリンでは、成人の半量程
9 度から開始し、2 週間以上かけて漸増する。家族や学校との緊密な連携のもと、投与開始後の行動変化を
10 注意深く観察する必要がある (28-30)。

11 成人期の ASD 患者への薬物療法では、長期使用の安全性と継続性が重要な課題となる。就労や社会生
12 活における困難に対して、状況に応じた柔軟な薬剤調整が必要となる。抗精神病薬の長期使用では、年 1
13 回以上の定期的な減量試験が推奨される。また、加齢に伴う生活習慣病のリスク上昇も考慮し、定期的な身
14 体疾患のスクリーニングが重要となる。特に、メタボリックシンドロームの予防と早期発見に重点を置いたモニ
15 タリングが必須である (31-33)。

16 17 4. ASD の新規治療薬の開発

18 新規治療薬の開発状況は、特に社会性の改善を目的とした薬剤研究が注目されている。オキシトシン経
19 鼻剤の臨床試験では、社会的認知機能の改善効果が報告されている。二重盲検プラセボ対照試験におい
20 て、視線の使用や対話の相互性に有意な改善が認められた。ただし、効果の持続性や個人差が大きい点
21 が課題とされている。投与量や投与タイミングの最適化に関する研究も進められており、より効果的な使用
22 法の確立が期待される (34-37)。

23 近年、バソプレシン V1a 受容体拮抗薬の開発が進展している。第 II 相臨床試験では、社会的コミュニケ
24 ーションの質的改善が報告されており、特に高機能 ASD 成人における有効性が示唆されている。副作用プ
25 ロファイルは比較的良好とされるが、長期使用の安全性については更なるデータの蓄積が必要である。現
26 在、第 III 相試験が進行中であり、より詳細な有効性と安全性の検証が期待される (37-39)。薬物相互作用
27 の管理も重要な課題である。特に、SSRI と他の向精神薬との併用では、セロトニン症候群のリスクに注意が
28 必要である。また、CYP2D6 や CYP3A4 を介した代謝の競合により、血中濃度が上昇する可能性がある。抗
29 精神病薬の併用では、QT 延長のリスクが増加するため、定期的な心電図モニタリングが必要となる。漢方
30 薬や健康食品との相互作用についても注意が必要であり、詳細な服薬歴の聴取が重要である (40,41)。

31 肝機能や腎機能障害を有する症例では、特に慎重な投与設計が必要となる。肝代謝型の薬剤では、開
32 始用量を通常の半量とし、より緩徐な漸増が推奨される。腎排泄型の薬剤では、クレアチニンクリアランスに
33 応じた用量調整が必要となる。定期的な臓器機能検査を実施し、有害事象の早期発見に努める必要がある
34 (42,43)。薬物療法の中止や変更を検討する際は、慎重な判断が求められる。特に、長期使用例では急な中

1 止により離脱症状や症状の再燃リスクが高まる。4-8 週間かけての緩徐な漸減が推奨され、その間の症状変
2 化を注意深く観察する必要がある。中止後も一定期間のモニタリングを継続し、必要に応じて再開を検討す
3 る (13,17,44)。

4 治療抵抗例への対応として、薬剤の組み合わせを検討する場合がある。ただし、多剤併用は副作用リスク
5 を高めるため、十分な根拠に基づいた判断が必要である。抗精神病薬と SSRI の併用では、薬物相互作用
6 による副作用増強に特に注意が必要である。気分安定薬の追加使用については、バルプロ酸やラモトリギ
7 ンの使用報告があるが、エビデンスは限定的である (18,45,46)。特殊な病態として、てんかんの併存例では
8 抗てんかん薬との相互作用に注意が必要である。カルバマゼピンやフェニトインなどの酵素誘導薬は、向精
9 神薬の血中濃度を低下させる可能性がある。バルプロ酸との併用では、肝機能障害のリスクが上昇するため、
10 より頻回な肝機能モニタリングが必要となる。抗精神病薬の使用では、痙攣閾値の低下に注意する必要が
11 ある (47-49)。

12 女性患者での薬物療法では、月経周期や妊娠可能性を考慮した対応が必要となる。月経前の症状増悪
13 に対しては、この時期に限定した薬剤調整を検討する場合もある。妊娠可能年齢では、催奇形性のリスクに
14 ついて十分な説明を行い、適切な避妊指導が重要となる。妊娠中の薬物療法については、リスク・ベネフィ
15 ットを慎重に評価し、必要最小限の使用にとどめる (50-52)。高齢 ASD 患者の薬物療法では、加齢に伴う
16 薬物動態の変化を考慮する必要がある。肝腎機能の低下により、薬物の代謝・排泄が遅延する可能性があ
17 る。また、多剤併用や身体疾患の合併が多いことから、薬物相互作用のリスクが高まる。認知機能への影響
18 も考慮し、抗コリン作用を有する薬剤の使用は最小限にとどめる必要がある (53)。副作用モニタリングの実
19 践では、標準化された評価尺度の使用が推奨される。錐体外路症状の評価には DIEPSS (薬原性錐体外路
20 症状評価尺度)、遅発性ジスキネジアの評価には AIMS (異常不随意運動評価尺度)を定期的に実施する。
21 代謝性副作用については、日本肥満学会のガイドラインに準じた評価基準を用いる。これらの客観的評価
22 に基づき、投与継続の妥当性を定期的に検討する (54-56)。

23 個別化医療の実現に向けて、薬理遺伝学的アプローチも進展している。CYP2D6 や CYP2C19 などの代
24 謝酵素の遺伝子多型により、薬物代謝能が個人間で大きく異なることが明らかとなっている。特に、リスペリド
25 ンやアリピプラゾールの代謝には、CYP2D6 が重要な役割を果たすことが知られており、Poor Metabolizer や
26 Ultra-Rapid Metabolizer では、通常とは異なる用量設定が必要となる可能性がある (57)。また、セロトニン
27 ランスポーターやドーパミン受容体の遺伝子多型と、薬物反応性との関連も報告されている。SSRI の治療反
28 応性には、セロトニンランスポーター遺伝子の多型が関与することが示唆されており、将来的には遺伝子
29 型に基づく薬剤選択が可能となるかもしれない。ただし、これらの知見の臨床応用にはさらなる研究の蓄積
30 が必要である

31

32 5. まとめ

33 ASD の薬物療法は、中核症状に対する直接的な治療効果を期待するものではなく、主として併存症状の
34 改善を目的として実施される。興奮・攻撃性に対するリスペリドンとアリピプラゾールの使用は強いエビデンス

1 を有しており、適切な用量設定と副作用管理により、臨床的な有用性が確認されている。不安・抑うつ症状
2 に対する SSRI の使用や、ADHD 症状に対するメチルフェニデート、アトモキセチンの使用についても、一定
3 の有効性が示されている。薬物療法の実施にあたっては、発達段階や併存症の特徴を考慮した慎重な判
4 断が必要である。特に、代謝性副作用の管理は重要な課題であり、定期的なモニタリングと予防的介入が
5 推奨される。また、個々の症例の特性や生活環境を考慮し、包括的な支援の一環として薬物療法を適切に
6 位置づけることが重要である。新規治療薬の開発や個別化医療の進展により、より効果的で安全な治療選
7 択が可能となることが期待される。特に、社会性の改善を目的とした薬剤の開発や、遺伝子多型に基づく治
8 療選択の個別化など、新たな展開が注目される。

9

10 6. 謝辞

11 当研究室の研究の一部は、科学研究費補助金(19K08065, 22K07611, 19H05201)、先進医薬研究振興
12 財団、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、川野小児医科学奨学財団、大樹生命厚生財団、ライ
13 フサイエンス振興財団、中富健康科学振興財団、薬学研究奨励財団、三島海雲記念財団、基礎生物学研
14 究所・共同利用研究、筑波大学オープンファシリティ推進室のサポートの下で行われた。本総説の執筆にあ
15 たり、解剖学・神経科学研究室のメンバーから、有意義なコメントをいただいた。この場をお借りして感謝する。

16

17 7. 利益相反声明

18 著者らは、競合する利害関係がないことを宣言する。

19

20

参考文献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR®). Muskin PR, Dickerman AL, Drysdale A, Holderness CC, editors. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2023. 1120 p.
2. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 16;6(1):5.
3. McCracken JT, Anagnostou E, Arango C, Dawson G, Farchione T, Mantua V, et al. Drug development for Autism Spectrum Disorder (ASD): Progress, challenges, and future directions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 Jul;48:3–31.
4. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 1;76(10):1035–43.
5. Sasaki T, Tome S, Takei Y. Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex. *Mol Brain*. 2020 Jun 16;13(1):93.
6. 久保明澄, 神谷沙羅, 樋口浩輝, 中村賢佑, 左中彩恵, 佐々木哲也. 胎生期バルプロ酸曝露と自閉スペクトラム症-発達神経毒性メカニズムと動物モデルの統合的考察. [jxiv.jst.go.jp \[Internet\]. Available from: https://jxiv.jst.go.jp/index.php/jxiv/preprint/view/905](https://jxiv.jst.go.jp/index.php/jxiv/preprint/view/905)
7. Sanagi T, Sasaki T, Nakagaki K, Minamimoto T, Kohsaka S, Ichinohe N. Segmented Iba1-positive processes of microglia in autism model marmosets. *Front Cell Neurosci*. 2019 Jul 30;13:344.
8. Sanaka S, Higuchi K, Nakamura K, Morikawa M, Iwata S, Sasaki T, Takei Y. Microstructural abnormalities of the cerebral cortex and autism spectrum disorders: from human pathology to animal models. *Medical Science Digest*. 2024 Sep;50(11):488–9.
9. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1533–40.
10. Scahill L, McDougle CJ, Aman MG, Johnson C, Handen B, Bearss K, 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*. 2012 Feb;51(2):136–46.
11. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):314–21.
12. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun 26;2016(6):CD009043.
13. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1765–73.
14. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 20;(8):CD004677.
15. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):582–9.
16. Reichow B, Hume K, Barton EE, Boyd BA. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(10):CD009260.
17. Pearson DA, Santos CW, Aman MG, Arnold LE, Casat CD, Mansour R, et al. Effects of extended release methylphenidate treatment on ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and associated behavior in children with autism spectrum disorders and ADHD symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Jun;23(5):337–51.
18. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011 Apr;26(3):144–58.
19. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults

- 1 with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2016 Jun;46(6):1916–30.
- 2 20. Mazefsky CA, Herrington J, Siegel M, Scarpa A, Maddox BB, Scahill L, et al. The role of emotion regulation in
3 autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Jul;52(7):679–88.
- 4 21. Ji NY, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr*
5 *Opin Psychiatry.* 2015 Mar;28(2):91–101.
- 6 22. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M, et al. Practice parameter for the
7 assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc*
8 *Psychiatry.* 2014 Feb;53(2):237–57.
- 9 23. Siegel M, Smith KA, Mazefsky C, Gabriels RL, Erickson C, Kaplan D, et al. The autism inpatient collection:
10 methods and preliminary sample description. *Mol Autism.* 2015 Nov 10;6(1):61.
- 11 24. Hedley D, Uljarević M, Cameron L, Halder S, Richdale A, Dissanayake C. Employment programmes and
12 interventions targeting adults with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Autism.* 2017
13 Nov;21(8):929–41.
- 14 25. Nicholas DB, Attridge M, Zwaigenbaum L, Clarke M. Vocational support approaches in autism spectrum disorder:
15 a synthesis review of the literature. *Autism.* 2015 Feb;19(2):235–45.
- 16 26. Roux AM, Shattuck PT, Cooper BP, Anderson KA, Wagner M, Narendorf SC. Postsecondary employment
17 experiences among young adults with an autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013
18 Sep;52(9):931–9.
- 19 27. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE, Bendall S, Killackey E, Parker AG, et al. Risk factors for relapse
20 following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.
21 *Schizophr Res.* 2012 Aug;139(1–3):116–28.
- 22 28. Baribeau DA, Doyle-Thomas KAR, Dupuis A, Iaboni A, Crosbie J, McGinn H, et al. Examining and comparing
23 social perception abilities across childhood-onset neurodevelopmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc*
24 *Psychiatry.* 2015 Jun;54(6):479–86.e1.
- 25 29. Bishop-Fitzpatrick L, Minshew NJ, Eack SM. A systematic review of psychosocial interventions for adults with
26 autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013 Mar;43(3):687–94.
- 27 30. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, et al. The health status of adults on the autism spectrum.
28 *Autism.* 2015 Oct;19(7):814–23.
- 29 31. Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S. Premature mortality in autism
30 spectrum disorder. *Br J Psychiatry.* 2016 Mar;208(3):232–8.
- 31 32. Hong J, Bishop-Fitzpatrick L, Smith LE, Greenberg JS, Mailick MR. Factors associated with subjective quality of
32 life of adults with autism spectrum disorder: Self-report versus maternal reports. *J Autism Dev Disord.* 2016
33 Apr;46(4):1368–78.
- 34 33. Lai M-C, Anagnostou E, Wiznitzer M, Allison C, Baron-Cohen S. Evidence-based support for autistic people across
35 the lifespan: maximising potential, minimising barriers, and optimising the person-environment fit. *Lancet Neurol.*
36 2020 May;19(5):434–51.
- 37 34. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. The Lancet Commission on the future of
38 care and clinical research in autism. *Lancet.* 2022 Jan 15;399(10321):271–334.
- 39 35. Mason D, McConachie H, Garland D, Petrou A, Rodgers J, Parr JR. Predictors of quality of life for autistic adults.
40 *Autism Res.* 2018 Aug;11(8):1138–47.
- 41 36. McConachie H, Mason D, Parr JR, Garland D, Wilson C, Rodgers J. Enhancing the validity of a quality of life
42 measure for autistic people. *J Autism Dev Disord.* 2018 May;48(5):1596–611.
- 43 37. Respect the way I need to communicate with you. In: *Healthcare experiences of adults on the autism spectrum.*
- 44 38. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study
45 of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry.* 1997 Feb;154(2):185–90.
- 46 39. Sizoo BB, van der Gaag RJ, van den Brink W. Temperament and character as endophenotype in adults with autism
47 spectrum disorders or attention deficit/hyperactivity disorder. *Autism.* 2015 May;19(4):400–8.
- 48 40. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring
49 developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J*

- 1 Dev Behav Pediatr. 2010 May;31(4):267–75.
- 2 41. Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, et al. Extended-release guanfacine for
3 hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1197–206.
- 4 42. Systematic review: Rates and patterns of antipsychotic use in youth with autism spectrum disorders.
- 5 43. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism
6 spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006
7 Oct;45(10):1196–205.
- 8 44. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, et al. Medication and parent training in
9 children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical
10 trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Dec;48(12):1143–54.
- 11 45. Cohen D, Raffin M, Canitano R, Bodeau N, Bonnot O, Périssé D, et al. Risperidone or aripiprazole in children and
12 adolescents with autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects.
13 *Res Autism Spectr Disord*. 2013 Jan;7(1):167–75.
- 14 46. Wong C, Odom SL, Hume KA, Cox AW, Fettig A, Kucharczyk S, et al. Evidence-based practices for children, youth,
15 and young adults with autism spectrum disorder: A comprehensive review. *J Autism Dev Disord*. 2015
16 Jul;45(7):1951–66.
- 17 47. Kasari C, Kaiser A, Goods K, Nietfeld J, Mathy P, Landa R, et al. Communication interventions for minimally verbal
18 children with autism: a sequential multiple assignment randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014
19 Jun;53(6):635–46.
- 20 48. Parsons L, Cordier R, Munro N, Joosten A, Speyer R. A systematic review of pragmatic language interventions for
21 children with autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2017 Apr 20;12(4):e0172242.
- 22 49. Locke J, Williams J, Shih W, Kasari C. Characteristics of socially successful elementary school-aged children with
23 autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2017 Jan;58(1):94–102.
- 24 50. Anagnostou E, Soorya L, Brian J, Dupuis A, Mankad D, Smile S, et al. Intranasal oxytocin in the treatment of autism
25 spectrum disorders: a review of literature and early safety and efficacy data in youth. *Brain Res*. 2014 Sep
26 11;1580:188–98.
- 27 51. Parker KJ, Oztan O, Libove RA, Sumiyoshi RD, Jackson LP, Karhson DS, et al. Intranasal oxytocin treatment for
28 social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jul
29 25;114(30):8119–24.
- 30 52. Bolognani F, Del Valle Rubido M, Squassante L, Wandel C, Derks M, Murtagh L, et al. A phase 2 clinical trial of a
31 vasopressin V1a receptor antagonist shows improved adaptive behaviors in men with autism spectrum disorder. *Sci
32 Transl Med*. 2019 May 8;11(491):eaat7838.
- 33 53. Hollander E, Jacob S, Jou R, McNamara N, Sikich L, Tobe R, et al. Balovaptan vs placebo for social communication
34 in childhood autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2022 Aug 1;79(8):760–9.
- 35 54. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Arbaclofen in
36 children and adolescents with autism spectrum disorder: A randomized, controlled, phase 2 trial.
37 *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jun;42(7):1390–8.
- 38 55. Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, Salomone E, Cole-Fletcher R, Tobin H, et al. Parent-mediated social
39 communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled
40 trial. *Lancet*. Elsevier BV; 2016 Nov 19;388(10059):2501–9.
- 41 56. Hong MP, Erickson CA. Investigational drugs in early-stage clinical trials for autism spectrum disorder. *Expert Opin
42 Investig Drugs*. 2019 Aug;28(8):709–18.
- 43 57. Fuentes J, Hervás A, Howlin P, (ESCAP ASD Working Party). ESCAP practice guidance for autism: a summary of
44 evidence-based recommendations for diagnosis and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jun;30(6):961–
45 84.