

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

**「小児における精神疾患治療薬の使用実態の把握と安全性評価に関する
薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究」**

研究代表者 小原 拓

東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門 助教

研究要旨

今年度は、日本医療データセンターが有するレセプトデータ等から、2005年から2010年の間にPDDおよびADHDの診断名を新規に有した18歳未満の小児患者を抽出し、ATC分類で“神経系”に属する医薬品処方抽出し、その年次推移を捉えた。

PDD小児患者に対しては、リスペリドンおよびアリピプラゾールが増加しており、2010年においてそれぞれ6.9%、1.9%であった。一方、ピモジドに関しては一貫した年次推移は認められず、2010年において0.4%と低率であった。その他、メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンが顕著に増加しており、2010年においてそれぞれ4.9%および2.2%であった。

ADHD小児患者に対しては、メチルフェニデート散・錠が2005年の13.4%から2008年の0.5%に減少し、メチルフェニデート徐放錠が、2008年に19.5%、2010年に31.2%と急増した。アトモキセチンは、2008年および2010年にそれぞれ3.8%および13.0%と増加していた。その他、リスペリドンが2008年に4.7%、2010年に10.0%と増加していたが、その他の薬剤については顕著な年次変化は認められなかった。また、2010年の併存障害別では、情緒障害群でメチルフェニデート徐放錠(52.0%)、フルボキサミン(12.2%)、およびアリピプラゾール(10.6%)が、てんかん群でバルプロ酸(37.5%)、カルバマゼピン(19.6%)、トリクロホス(17.0%)が高率であった。一方、メチルフェニデート徐放錠は、併存障害のない群で他の群よりも低率であった。

今年度の研究の結果、ADHDおよびPDDを有する本邦の小児患者に対する医薬品処方状況が明らかとなった。適応外使用の可能性が考えられる各種薬剤の処方も増加していた。来年度は既存の出生コホート研究における小児の精神疾患治療薬使用の実態解明および、レセプトデータに基づく精神疾患治療薬の安全性評価を行う。

研究協力者

| | |
|------|-----------------------|
| 大場延浩 | 東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学講座 |
| 森川和彦 | 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科 |
| 佐藤倫広 | 東北大学大学院 薬学研究科 |

A. 研究目的

広汎性発達障害 (PDD: pervasive developmental disorders)は、自閉症スペクトラム障害とも称される自閉的な発達障害群の総称であり、下位分類として、自閉症、Rett 症候群、小児期崩壊性障害、Asperger 障害などが挙げられる。PDD の有病率は、小児の 1~2% であるとされ、成人を含めると日本では 120 万~250 万人に及ぶと推定されている。しかしながら、PDD の病態生理や生体内での生化学的機能異常については、まだほとんど解明されておらず、核症状であるいわゆる Wing の三つ組みである社会性・コミュニケーション・想像力の障害を確実に改善させる薬物治療は確立されていない。一方で、核症状から派生する二次症状である繰り返し行動、強迫症状、多動、衝動行為、興奮、攻撃性、不眠・夜間覚醒、不安、自傷行為、あるいは抑うつなどに対して薬物治療が行われる。

本邦において保険が適応されている薬剤のうち、ピモジドが唯一“小児の自閉性障

害”として PDD に対する適応を取得している。一方で、米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration)からは、2006 年にリスペリドンが、2009 年にアリピプラゾールが小児自閉症の易刺激性に対する適応を取得している。リスペリドンおよびアリピプラゾールは、本邦においても適応外使用されていると考えられているが、その詳細な処方実態は不明である。

また、近年、ADHD 治療薬服用中に突然死、心筋梗塞、脳卒中に至った小児のケースが憂慮すべき事象としてカナダと米国で報告された。そこで、FDA と AHRQ (医療研究品質局)は共同で、ADHD 治療薬と心血管系リスクに関して、医療保険データを用いた大規模な研究を実施した。その結果、95%信頼区間の上限から、ADHD 治療薬使用により約 2 倍リスクが高まる可能性は否定できないが、2~24 歳の小児~青年での重篤な心血管事象の発生率は 10 万人・年当たり 3.1 件であり、リスク上昇があったとしても、絶対リスクは低く、ADHD 治療薬の現在の使用と重篤な心血管リスクが関連するというエビデンスは示されなかった。しかしながら、その後も、ADHD 治療薬による心血管系リスクファクターに対する影響が報告されており、ADHD 治療薬による治療を受けている患者に対しては、心拍数と血圧の変化等の定期的なモニタリングが必要と考えられる。

本邦の小児の ADHD に適応のある医薬品はメチルフェニデートとアトモキセチンの 2

剤のみであり、本邦の ADHD 小児患者に対しては、使用可能な薬剤が限られている。一方、米国においてはアンフェタミン(本邦では未販売)など他の中枢刺激薬も承認されており、海外で使用可能な薬剤が本邦の小児の ADHD 患者に対して適応外使用されている可能性が考えられる。実際に、10 年以上前の厚生省(当時)研究班によって、小児に使用されている医薬品の 76.6%が適応外使用に相当するという実態が報告されている。しかしながら、本邦においては現在のところ小児の ADHD 患者への薬物治療の現状は評価されていない。

本研究の目的は、本邦における小児の PDD 患者および ADHD 患者への薬物使用の実態を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象者

株式会社日本医療データセンター(JMDC: Japan Medical Data Center)の有するレセプト(診療報酬明細書)データを用いた。JMDC では、2005 年 1 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日の間に健康保険に加入していた 3,667,503 名のうち、レセプトが発生した 2,844,948 名(77.6%)のレセプトデータをデータベース化したうえで保有している。本研究を遂行するに当たり、レセプトが発生した 20 歳未満の 823,354 名のうち、国際疾病分類 第 10 版(ICD-10: International

Classification of Diseases)で F80-F89(心理的発達の障害)および F90-F98(小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害)の診断を有する 2~18 歳のレセプトデータを受諾した。このうち、本研究の解析対象とする期間は、2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までとし、この期間内に ICD10 で F840 - F849(PDD)または F900(ADHD)の診断を新規に有した小児患者を本研究の解析対象者とした。診断後、解析対象の期間中に 18 歳以上となった対象者については、その年の処方集計の対象から除外した。

データ収集方法

本研究では、病院などの医療機関を受診したときに発行される医科入院・入院外レセプトデータ、および薬局にて処方箋を元に調剤がなされたときに発行される調剤レセプトデータを用いた。傷病名、ICD10 コード、および診療年月は、医科入院・入院外レセプトデータから抽出された。薬剤に関しては、商品名、一般名、用法・用量について、医科入院・入院外レセプトデータおよび調剤レセプトデータから抽出した。調剤レセプトデータからは処方年月日を抽出可能であるが、医科入院・入院外レセプトデータには処方日が存在しないため、処方日を診療年月の 1 日と定義した。このため、調剤レセプトデータと医科入院・入院外レセプトデータで重複した情報に関しては、厳密な処方日を抽出

できる調剤レセプトデータを優先して用いた。各薬剤に対しては、WHO の医薬品統計法共同開発センター (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) によって、1976 年から発行が開始された、解剖治療化学 (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical) 分類法: WHO-ATC コードを振った。

薬剤データの抽出と集計方法

本研究において用いたレセプトデータには ATC 分類名で 339 種、一般名で 2585 種の薬剤が存在する。本研究では、WHO-ATC コードの頭文字が 'N' である “神経系” に属する薬剤のうち、「その他の全身麻酔薬」、「吸入麻酔薬」、「局所麻酔薬その他」、「局所麻酔薬外用」、「局所麻酔薬注射剤」、「非麻薬性及び解熱性鎮痛剤」、「麻薬依存症治療剤」、および「麻薬性鎮痛剤」を除外した薬剤を抽出した。処方状況の年内変動の影響を除外するため、処方薬を 2005 年から 2010 年の各年毎に集計した。薬剤が一度でも処方された場合、その薬剤はその年に処方されたこととした。処方割合を、各薬剤が処方された患者数を分子、各処方年までの 18 歳未満の累計 PDD 患者数または ADHD 患者数を分母として算出した。ATC 分類名または一般名毎に集計し、剤型は考慮しなかった。ただし、メチルフェニデートは徐放錠とその他の剤型、およびジアゼパムは坐剤とその他の剤型の処方割合に較差が認められたため、それぞれ徐放錠および坐剤を

分離して処方割合を集計した。処方割合は % 値として示し、平均値については平均値 ± 標準偏差として表記した。ADHD 患者における集計においては、抽出した全 ATC 分類名および 2010 年において処方割合が上位 30 位以内であった薬剤の一般名の年次推移を捉え、さらに、併存障害による差異を検討するため、2010 年における併存障害別の処方割合を算出した。

併存障害

併存障害は、日本における ADHD の診断・治療ガイドラインに準拠し、行動障害、情緒障害、神経性習癖、および発達障害に分類された。ICD10 分類に基づき、反抗挑戦性障害 (F91.3) および個人行動型 [非社会型] 素行障害 (F91.1) を含む行為障害 (F91) を「行動障害」、恐怖症性不安障害 (F40)、その他の不安障害 (F41)、適応障害 (F43.2)、気分 [感情] 障害 (F30-39)、および強迫性障害 <強迫神経症> (F42) を「情緒障害」、非器質性遺尿症 (F98.0)・遺糞症 (F98.1)、チック障害 (F95)、非器質性睡眠障害 (F51)、睡眠障害 (G47)、および吃音症 (F98.5) を「神経性習癖」、学習障害 (F81)、運動能力障害 (F82)、および広汎性発達障害 (F84) を「発達障害」と分類し、以上に該当しなかった患者を「発達障害なし」と定義した。

(倫理面の配慮)

株式会社日本医療データセンターから提供を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。

C. 研究結果

1. '広汎性発達障害児における薬物治療状況:レセプトデータに基づく検討'

対象者は、2005年の342名から2010年で3276名に増加しており、さらに、いずれの年においても男児の割合が約75%と高率であった。

2006年以降、リスペリドンの処方割合は一貫した増加を示しており、2009年で4.8%および2010年で6.9%と全調査対象の薬剤のうち最も高率であった。同様に、アリピプラゾールの処方割合も一貫した増加を示しており、2009年および2010年でそれぞれ0.8%および1.9%であった。一方、ピモジドの処方割合は一貫しておらず、2010年の処方割合は0.4%と、リスペリドンおよびアリピプラゾールと比較して低率であった。その他、精神刺激薬であるメチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合が顕著に増加しており、2009年で3.5%および0.6%、2010年で4.9%および2.2%であった。

2. '注意欠陥・多動性障害児における薬物治療状況:レセプトデータに基づく検討'

対象者は、2005年の67名から2010年で1021名に増加しており、いずれの年においても男児の割合が85%以上であった。

メチルフェニデート散・錠の処方割合が2005年の13.4%から2008年の0.5%に減少したと同時に、メチルフェニデート徐放錠の処方割合が2008年に19.5%、2010年に31.2%と急増していた。アトモキセチンの処方割合も増加しており、2008年および2010年において3.8%および13.0%であった。その他、リスペリドンの処方割合が2008年に4.7%、2010年に10.0%と増加していたが、その他の薬剤の処方割合については顕著な年次推移の変化は認められなかった。

併存障害として、発達障害が406名(39.5%)、不安障害など情緒障害が123名(12.0%)、てんかんが112名(10.9%)、チック障害など神経性習癖が88名(8.6%)、行動障害が12名(1.2%)に認められた。他の併存障害群に比べ、情緒障害群でメチルフェニデート徐放錠(52.0%)、フルボキサミン(12.2%)、およびアリピプラゾール(10.6%)の処方割合が、てんかん群でバルプロ酸(37.5%)、カルバマゼピン(19.6%)、およびトリクロホス(17.0%)の処方割合が高率であった。一方、併存障害を有さない群では、メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合がそれぞれ18.7%および6.8%と、併存障害を有する群に比べ低率であった。

D. 考察

1. '広汎性発達障害児における薬物治療'

状況: レセプトデータに基づく検討」

ピモジドの処方割合は低率であった一方、リスペリドンおよびアリピプラゾールの処方割合は高率であり、さらに 2010 年に向けての増加が認められた。我々の知る限り、本研究は、日本の PDD 小児患者を対象として薬剤の処方状況を調査した初めての研究である。

ピモジドは、日本において小児の自閉性障害に対して適応承認されている唯一の薬剤である。しかし、その処方割合は 2010 年において 0.4%と他の薬剤に比べて低率であったうえ、一貫した年次推移が認められなかった。一方、PDD に対して適応外であるリスペリドンおよびアリピプラゾールの処方割合が増加しており、処方割合はそれぞれ 2010 年において 6.9%および 1.9%と、ピモジドに比べ高率であった。ピモジドの小児自閉症に対する臨床研究は、日本および海外においても乏しく、その有効性・安全性が必ずしも確立されていない。一方で、リスペリドンは、小児の自閉症を対象とした臨床試験が 20 以上なされており、FDA から自閉症小児の自傷・攻撃行動に対して適応承認されている薬剤である。アリピプラゾールは、日本では 2006 年に販売開始された比較的新しい薬剤である。アリピプラゾールは、海外において 2 つ臨床試験に基づくメタ解析によって PDD 小児患者の易刺激性に対して有効性が示されており、リスペリドンと同様に

PDD の易刺激性に対して FDA から適応承認されている。以上のことから、有効性や副作用に関するエビデンスが近年に報告された適応外の抗精神病薬がより処方されていると考えられた。

メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方割合が、増加傾向であった。日本において、メチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンは、それぞれ 2007 年および 2009 年に、注意欠陥/多動性障害 (ADHD: attention deficit/hyperactivity disorders) に対する適応を取得している。PDD 小児患者の 25 ~ 80%に ADHD の症状が見られると報告されており、本研究の結果は日本においても PDD の併存障害として ADHD が増加している実態を表している可能性がある。しかし一方で、PDD に関連する混乱や不安を原因とした多動性や衝動性を ADHD と診断される可能性があることから、現行の DSM- (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4Th ed)分類では、PDD と ADHD の両方を診断することが認められておらず、併存する場合には PDD の診断を下すこととされている。本研究の結果は、PDD の多動性・衝動性に対する安易なメチルフェニデート徐放錠およびアトモキセチンの処方が増加していることを示唆している可能性がある。

前述のリスペリドンおよびアリピプラゾールに加え、メチルフェニデート徐放錠、およびアトモキセチンに関する安全性の評価は海

外の臨床結果に依存している。したがって、これらの薬剤の急激な増加が、本邦の PDD 小児患者における副作用を増加させている可能性を否定できない。海外の先行研究において、30～60%の自閉症スペクトラム児が最低でも一つの向精神薬を服用している実態が報告されている。本研究の結果では、向精神薬の処方割合が 2010 年において 17.6%であったことより、本邦の PDD 小児患者における向精神薬の服用率は海外に比べ低率であると考えられる。しかし、本研究における 2005 年の向精神薬の処方割合 5.8%と比較すると、向精神薬の処方が 2010 年までに約 3 倍にまで増加したことを示した結果である。したがって、本邦の小児における抗精神病薬や精神刺激薬などの向精神薬の安全性の評価が急務であると考えられる。

2. 「注意欠陥・多動性障害児における薬物治療状況:レセプトデータに基づく検討」

本研究の結果、小児 ADHD 患者に対しては、小児 ADHD に対して適応を有しているメチルフェニデートおよびアトモキセチンの処方が高率でかつ近年増加していた。同時に、小児の ADHD に適応のない医薬品も多く処方されており、適応外の医薬品も使用されている可能性も示唆された。

本邦における「注意欠如・多動性障害-ADHD-診断・治療ガイドライン」において

は、第一選択薬として、メチルフェニデート、アトモキセチンが挙げられている。米国の「テキサス・こどもの薬物治療アルゴリズム」や「就学前の ADHD 児における治療ガイドライン」においては、第一選択薬として、メチルフェニデート等の中枢刺激薬全般が挙げられ、第二選択薬以降として、アトモキセチン、中枢刺激薬との併用、抗うつ薬 (SNRI)、 α 2 アゴニストが挙げられている。EU 諸国の「多動性障害の臨床ガイドライン」においては、第一選択薬として、メチルフェニデート等の中枢刺激薬、改善しない場合には、アトモキセチン等のノルアドレナリン神経賦活薬の使用が挙げられている。本研究で、メチルフェニデートおよびアトモキセチンの処方が多かった原因の一つとしては、本邦における適応取得に加え、いずれのガイドラインにおいても第一選択薬もしくはそれに次ぐ使用薬として挙げられていることが考えられる。本研究においては、処方されている医薬品が第一選択薬として使用されているかどうかは不明である。しかしながら、ADHD 患者の薬物治療に関わっている本邦の医師の処方状況に関する質問票調査では、ADHD 小児患者に対して、メチルフェニデートまたはアトモキセチンを第一選択薬、第二選択薬として使用すると回答した割合が、それぞれ 92.5%、89.4%であった。

一方、本邦の小児 ADHD 患者に対しては、メチルフェニデート及びアトモキセチン

以外にも、抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、非バルピツール酸系薬が多く処方されており、併存障害の種類や参照するガイドラインによって、医師の処方動向が異なる可能性があり、本邦における小児 ADHD に対する適応外使用の原因となっていると考えられる。先述の本邦の医師に対する質問票調査では、発達障害児臨床にて今後承認を希望する薬剤として、リスペリドン、アリピプラゾール、抗てんかん薬、SSRI が多く挙げられている。したがって、適応外使用と認識しつつも、その必要性に迫られて適応外使用している薬剤も存在すると考えられる。今後、適応外使用によって副作用が発生した場合に、該当患者が救済措置を受けられない可能性もあるため、使用実態に基づいて有効性・安全性を評価し、適応拡大の可否の判断、および添付文書とガイドライン間の相違の解消に向けた情報の蓄積が急務である。

E. 結論

本研究の結果、本邦における小児の PDD 患者および ADHD 患者への薬物治療の実態が明らかとなった。今後レセプトデータなどを用いて、実際の使用状況に基づく医薬品の安全性評価が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 佐藤倫広, 小原拓, 大場延浩, 森川和彦, 石黒真美, 目時弘仁, 西郡秀和, 菊谷昌浩, 眞野成康, 栗山進一. 広汎性発達障害児における薬物治療状況：レセプトデータに基づく検討. 第 51 回日本薬学会東北支部大会(青森), 2012.10.7.
2. 小原拓, 大場延浩, 森川和彦, 石黒真美, 目時弘仁, 菊谷昌浩, 西郡秀和, 眞野成康, 栗山進一. 本邦の注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 小児患者に対する薬物治療の現状. 第 51 回日本薬学会東北支部大会(青森), 2012.10.7.
3. Obara T, Ooba N, Morikawa Y, Ishikuro M, Metoki H, Kikuya M, Nishigori H, Mano N, Kuriyama S. Prescription of drugs for children with attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) in Japan. The 7th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (ACPE 7) meeting. (India), 2012.10.26-28.
4. 小原拓, 大場延浩, 森川和彦, 石黒真美, 目時弘仁, 菊谷昌浩, 西郡秀和, 眞野成康, 栗山進一. 本邦における小

児の注意欠陥/多動性障害および広汎
性発達障害に対する医薬品処方. 第23
回日本疫学会学術総会 (大阪),
2013.1.24-26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし