

**「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

研究要旨

本邦の小児における薬物治療の多くが適応外使用またはそれに相当する形で行われていると考えられている。また、国内外において、小児における精神疾患治療薬の各種リスクが示唆されている。そこで、レセプトデータおよび既存の出生コホートの基盤を用いて、小児における精神疾患治療薬の安全性評価に関する薬剤疫学研究の実践および小児における医薬品使用状況の解明を行った。日本医療データセンターが有するレセプトデータ等を用いた検討の結果、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:6.9%、1.9%)、ピモジドに関しては低率であった(2010 年:0.4%)。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いた(2010 年:4.9%、2.2%)。ADHD 小児患者に対しては、メチルフェニデート散・錠が減少し(2005 年:13.4% 2008 年:0.5%)、メチルフェニデート徐放錠(2008 年:19.5% 2010 年:31.2%)、アトモキセチン(2008 年:3.8% 2010 年:13.0%)は増加していた。その他、リスペリドンが増加していた(2008 年:4.7% 2010 年:10.0%)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。精神疾患治療薬の安全性評価の結果、抗精神病薬服用と高血糖・糖尿病発症との間に正の関連の傾向(ハザード比[95%信頼区間]:2.48 [0.89 - 6.95], $P = 0.08$)が認め、ADHD 治療薬服用と脳心血管疾患発症の間には有意な関連は認められなかった(3.94 [0.45 - 34.78], $P = 0.2$)。既存の出生コホートであるエコチル調査における産後 12 ヶ月時点の児 260 名の薬剤使用状況としては、神経系薬剤の使用者は 82 名(31.5%)であり、その内、精神抑制薬の使用者は 2 名(共にジアゼパム)であった。本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、抗精神病薬が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められ、ADHD 治療薬の服用は脳心血管疾患の発症とは関連しない可能性が示唆された。また、本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築されることが期待されることから、今後、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が推進されることが期待される。

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 東北大学病院 薬剤部

はじめに

小児における適応外使用の実態については、10年以上前に厚生省(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のみである。また、近年、米国においても同様の状況が報告されている(Yang CP, et al. *Pediatr Crit Care Med.* 2011)。更に、本邦においては、精神疾患治療薬による自殺企図の惹起の可能性に関する自発報告が多数見受けられ、海外においては、小児における中枢神経抑制薬の服用により心血管系疾患発症リスク等が上昇する可能性が示唆されている(Gould MS, et al. *Am J Psychiatry.* 2009, Schelleman H, et al. *Pediatrics.* 2011, Cooper WO, et al. *N Engl J Med.* 2011)。しかしながら、本邦における最近の実態は不明であり、自発報告で得られたシグナルを検証するための研究の実施も不十分である。

そこで、レセプトデータおよび既存の出生コホートを基盤として、小児における精神疾患治療薬の処方・服用実態の解明および小児における精神疾患治療薬の安全性評価

に関する薬剤疫学研究の実践を通して、「医療情報データベースの活用による医薬品等安全性対策の推進」および「小児薬物治療における適応外使用の是正」に貢献するため、「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」を実施した。

1. レセプトデータに基づく検討

「広汎性発達障害児における薬物治療状況」

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、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。

本研究の目的は、本邦における小児の PDD 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. 結果

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。

表. 小児のPDD患者におけるATC分類名による薬剤処方割合の年次推移(%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 PDD 患者数, n	342	742	1260	1881	2501	3276
処方割合, %						
抗精神病薬						
非定型抗精神病薬	2.0	1.6	2.5	4.5	5.4	8.3
その他の抗精神病薬	0.9	0.9	1.2	1.3	1.4	2.3
抗うつ薬						
SSRI 抗うつ薬	1.5	0.9	1.0	1.6	1.6	2.4
SNRI 抗うつ薬	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
その他の抗うつ薬	0.6	0.4	0.5	1.1	1.1	1.2
抗不安・気分安定化薬						
抗不安薬(トランキライザー)	2.9	4.3	2.3	3.6	4.2	4.0
気分安定薬(抗躁薬)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
精神刺激薬など						
精神刺激薬	1.8	0.8	1.3	2.8	3.6	4.9

その他全ての中枢神経系用薬	0.0	0.0	0.2	0.2	1.2	2.7
向精神薬(上記のいずれか)	5.8	7.3	6.7	10.7	13.0	17.6
抗てんかん薬						
抗てんかん薬	5.3	4.0	3.8	4.4	5.7	7.2
その他						
バルピツール酸系、単味剤	1.2	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8
非バルピツール酸系、単味剤	4.1	6.6	3.9	5.8	5.4	6.0
パーキンソン病/症候群治療薬	0.0	0.1	0.2	0.8	0.8	1.0
片頭痛用トリプタン系製剤	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
その他の片頭痛用剤	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
抗めまい薬	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0
向知性薬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ATC 分類名毎の薬剤の処方割合を、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 患者数を分母として算出した。PDD, pervasive developmental disorders (広汎性発達障害)。

D. 考察

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 からも自閉症小児の自傷・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。

E. 結論

本研究の結果、本邦における小児の PDD 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。

「注意欠陥・多動性障害児における薬物治療状況」

A. 研究目的

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

前述の「広汎性発達障害児における薬物治療状況」と同様である。

データ収集方法

前述の「広汎性発達障害児における薬物治療状況」と同様である。

薬剤データの抽出と集計方法

前述の「広汎性発達障害児における薬物治療状況」と同様であるが、以下の部分は本解析テーマ特有である。処方割合は、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 ADHD 患者数を分母として算出した。なお、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。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)

前述の「広汎性発達障害児における薬物治療状況」と同様である。

C. 結果

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。

表. ADHD小児患者におけるATC分類名による薬剤処方割合の年次推移(%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 ADHD 患者数, n	67	144	245	430	665	1021
処方割合, %						
精神刺激薬など						
精神刺激薬	13.4	11.1	9.0	20.0	22.7	31.5
その他全ての中枢神経系用薬	0.0	0.7	0.0	0.0	4.4	13.5
抗精神病薬						
非定型抗精神病薬	1.5	0.0	0.8	5.6	6.8	11.7
その他の抗精神病薬	1.5	2.1	0.8	0.7	0.5	2.0
抗うつ薬						
SSRI 抗うつ薬	0.0	0.0	0.4	1.2	1.1	2.5
SNRI 抗うつ薬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
その他の抗うつ薬	3.0	2.1	1.6	1.6	1.4	1.9
抗不安・気分安定化薬						
抗不安薬 (トランキライザー)	3.0	3.5	1.2	2.1	2.0	3.0
気分安定薬 (抗躁薬)	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.1
向精神薬 (上記のいずれか)	17.9	16.0	11.8	24.0	29.0	45.3
その他						
抗てんかん薬	6.0	5.6	5.3	5.8	6.0	8.5
バルビツール酸系、単味剤	1.5	1.4	0.4	0.5	0.9	0.6
非バルビツール酸系、単味剤	4.5	6.3	2.9	3.3	3.8	4.9
パーキンソン病/症候群治療薬	0.0	0.7	0.0	0.7	0.9	1.2
片頭痛用トリプタン系製剤	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
その他の片頭痛用剤	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
抗めまい薬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0
向知性薬	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1

ATC 分類名毎の薬剤の処方割合を、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 ADHD 患者数を分母として算出した。ADHD, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (注意欠陥・多動性障害)。

D. 考察

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

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。

「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」

A. 研究目的

我々のこれまでの検討の結果、本邦の PDD 小児患者に対する抗精神病薬の処方割合が 2005 年から 2010 年にかけて増加している可能性が示されている。同時に、PDD 小児患者に対して処方される抗精神病薬は、主としてリスペリドンおよびアリピプラゾールであったことも示しているが、これらの抗精神病薬は PDD 小児患者に対して適応外の薬剤である。しかしながら、発達・行動・情緒障害を有する小児患者における抗精神病薬の安全性は確立されていない。抗精神病薬の副作用としては、高血糖・糖尿病発症が報告されており、これらが小児患者においても引き起こされている可能性が考えられる。

B. 研究方法

研究デザイン

レセプトデータを用いた後ろ向きコホート

対象者

本研究においては、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抽出し、「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」の検討においては、そのうち、診断が付与された以前または抗精神病薬が処方された以前に高血糖・糖尿病の診断を有していた 16 名、1 機会の受診データしか得られなかった 392 名を除外し、最終的に 7,551 名を解析対象者とした。

薬剤の定義

抗精神病薬は、WHO-ATC 分類で“非定型抗精神病薬”および“その他の抗精神病薬”に属する全薬剤と定義した。F80-F89/F90-F98 の診断を付与された日から 1 年の間に各対象薬剤を処方されたものを各対象薬剤の服用群とし、処方されなかったものを非服用群と定義した。

アウトカムの定義

ICD10 分類に基づき、「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」の検討においては、高血糖・糖尿病発症を血糖上昇 (R73) または糖尿病 (E11-E14) と定義した。

追跡期間

追跡開始日は、各対象薬剤服用群では、各対象薬剤の処方日、非服用群では F80-F89/ F90-F98 の診断を付与された日

と定義した。追跡期間は、追跡開始から各アウトカムの初発までとし、発症しなかったものは最終診療月の1日で打ち切りと定義した。

統計解析

各対象薬剤服用群と非服用群の基礎特性を比較する際には、t 検定および² 検定を用いた。各対象薬剤と各アウトカムの発症との関連を、性別および F80-F89/F90-98 診断時の年齢を補正項目とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

(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. 結果

全対象者 7,551 の平均年齢は 7.3 ± 3.5 歳、男児は 5,539 名 (73.4%) であった。抗精神病薬服用者 405 名 (5.4%) は、非服用者 7,146 名に比べ、年齢が高値であったが (9.9 ± 4.1 vs. 7.1 ± 3.3 歳、 $P < 0.0001$)、男児の割合に差は認められなかった (73.4% vs. 72.6%、 $P = 0.7$)。非服用者 7,146 名のうち、169 名 (2.4%) が F80-F89/F90-F98 の診断 1 年後以降に抗精神病薬を服用開始していた。平均追跡期間 2.4 ± 1.7 年 (中央値 2.0 年) のうち、高血糖・糖尿病は 29 例 (0.4%) に認められた。性別・年齢で補正後、抗精神病薬服用は、高血糖・糖尿病発症と正に関連する傾向が認められた。観察期間中における抗精神病薬服用の新規開始の有無を補正した場合、抗精神病薬服用による高血糖・糖尿病発症ハザード比 (95%信頼区間) は 2.57 (0.91 - 7.24) と、同様の傾向が認められた ($P = 0.07$)。

表. 性別・年齢補正後の抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連

	高血糖・糖尿病発症 ハザード比	95%信頼区間	P
男児	1.01	0.45 - 2.29	1.0
F80-F89/F90-98 診断時年齢 (1 歳上昇毎)	1.30	1.17 - 1.44	< .0001
抗精神病薬服用	2.48	0.89 - 6.95	0.08

性別、F80-F89/F90-98 診断時年齢、および抗精神病薬服用の有無を同時にモデルに投入した結果を示す。*F80-F89 は心理的発達の障害を、F90-F98 は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を示す。

D. 考察

本研究の結果、発達障害や行動・情緒障害の診断を有する小児患者において、抗精神病薬の服用が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められた。抗精神病薬は体重増加、血糖値上昇、およびインスリン抵抗性と関連することが示唆されており、これらの代謝異常が本邦の小児患者においても生じている可能性を否定できない。成人を対象とした研究においても、抗精神病薬の服用が体重増加や糖尿病発症と関連することが数多く報告されている。したがって、小児患者において抗精神病薬服用を継続する場合、定期的な血糖および体重のモニタリングが糖尿病発症予防の点から重要と考えられる。

レセプトデータに基づく検討にはいくつかの研究限界が存在する。日本のレセプトデータに含まれる傷病名には、保険傷病名が含まれている可能性がある。したがって今後、日本のレセプトデータにおける保険傷病名に関するバリデーションが必要である。しかしながら、より多くのイベント数に基づく検討を行うことは可能と考えられる。また、検査や薬剤の投与を伴うことが少ない、例えば奇形の発症などを捉える際には、レセプトデータに基づく薬剤の安全性評価が有用と考えられる。本研究では剤型、用量、および投与日数が考慮されていない。したがって、イベントが高頻度で認めら

れるデータベースを用い、用量などの詳細な薬剤情報を考慮した検討が必要と考えられる。また、本研究では医科・調剤レセプトデータベースに基づいているため、ベースライン時の血糖、血圧、体重などのパラメーターを捉えることができない。今後、診療情報等とのリンクにより、より詳細な情報を考慮した解析が可能となることが期待される。

E. 結論

本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、抗精神病薬が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められた。

「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」

A. 研究目的

注意欠陥・多動性障害 (ADHD: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) とは、多動性、不注意、および衝動性の 3 つの症状が組み合わさることで生じる疾患とされている。過去の我々の報告より、小児 ADHD 患者において、ADHD に対する適応薬であるメチルフェニデートおよびアトモキセチンの処方割合が、2005 年から 2010 年にかけてそれぞれ 13.4% から 31.2% および 3.8% から

13.0%まで増加していたことが示されている。一方で近年、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。米国食品医薬品局 (FDA: Food and Drug Administration) と米国医療研究品質局 (AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality) の発表では、統計学的有意差は得られなかったものの、ADHD 治療薬使用により脳心血管疾患リスクが約 2 倍高まる可能性は否定できないとされている。しかし、本邦の小児における ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連は検討されていない。

B. 研究方法

対象者

本研究においては、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抽出し、「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」の検討においては、診断が付与された以前または ADHD 治療薬が処方された以前に脳心血管疾患の診断を有していた 26 名、追跡期間が 0 日であった 391 名を除外し、最終的に 7,546 名を解析対象者とした。

薬剤の定義

ADHD 治療薬は、メチルフェニデートおよびアトモキシチンと定義した。F80-F89/F90-F98 の診断を付与された日から 1 年の間に各対象薬剤を処方されたものを各対象薬剤の服用群とし、処方されなかったものを非服用群と定義した。

アウトカムの定義

ICD10 分類に基づき、「注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症の関連」の検討においては、脳心血管疾患を、虚血性心疾患を示す I20-I25 (I20、狭心症; I21、急性心筋梗塞; I22、再発性心筋梗塞; I23、急性心筋梗塞の続発合併症; I24、その他の急性虚血性心疾患; I25、慢性虚血性心疾患) および脳血管疾患を示す I60-I69 (I60、くも膜下出血; I61、脳内出血; I62、その他の非外傷性頭蓋内出血; I63、脳梗塞; I64、脳卒中・脳出血又は脳梗塞と明示されないもの; I65、脳実質外動脈の閉塞及び狭窄、脳梗塞に至らなかったもの; I66、脳動脈の閉塞及び狭窄・脳梗塞に至らなかったもの; I67、その他の脳血管疾患; I68、他に分類される疾患における脳血管障害; I69、脳血管疾患の続発・後遺症) と定義した。

追跡期間

前述の「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」と同様である。

統計解析

前述の「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」と同様である。

(倫理面の配慮)

前述の「抗精神病薬と高血糖・糖尿病発症の関連」と同様である。

C. 結果

全対象者 7,546 の平均年齢は 7.3 ± 3.5 歳、男児は 5,536 名 (73.4%) であった。ADHD 治療薬服用者 431 名 (5.7%) は、非服用者 7,115 名に比べ、年齢 (9.6 ± 2.7 歳 vs. 7.1 ± 3.4 歳)、および男児の割合 (89.3% vs.

72.4%) がともに高値であった ($P < 0.0001$)。非服用者 7,115 名のうち、134 名 (1.9%) が F80-F89/ F90-F98 の診断 1 年後以降に ADHD 治療薬を服用開始していた。平均追跡期間 2.4 ± 1.7 年 (中央値 2.0 年) のうち、脳心血管疾患は 10 例に認められた。性別・年齢で補正後、ADHD 治療薬服用と脳心血管疾患発症との間に有意な関連は認められなかった ($P=0.2$)。観察期間中の ADHD 治療薬服用の新規開始を補正した場合、ADHD 治療薬服用による脳心血管疾患発症ハザード比 (95%信頼区間) は 4.33 (0.48 - 38.81) と、有意差は認められなかった ($P = 0.2$)。

表. 性別・年齢補正後の ADHD 治療薬と脳心血管疾患の関連

model	脳心血管疾患発症 ハザード比	95%信頼区間	P
男児	0.33	0.09 - 1.15	0.07
F80-F89/F90-98 診断時年齢 (1 歳上昇毎)	1.06	0.88 - 1.27	0.5
ADHD 治療薬服用	3.94	0.45 - 34.78	0.2

F80-F89/F90-98 診断時年齢、性別、および ADHD 治療薬服用の有無を同時にモデルに投入した結果を示す。*F80-F89 は、心理的発達の障害を、F90-F98 は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を表す。

D. 考察

本研究の結果、ADHD 治療薬と脳心血管疾患発症との間に有意な関連は認められなかった。脳心血管疾患の発症率は、非服薬群に比べ、ADHD 治療薬服用群で高率であ

ったが、イベント数は全体で 10 例と少数に限られていた。ADHD 治療薬が脳心血管疾患発症の一因とされる理由として、ADHD 治療薬が有する交感神経活性化作用、さらにカテコラミンによる中枢および末梢血管への作

用が考えられている。したがって、ADHD 治療薬による治療を受けている患者に対しては、血圧および脈拍の定期的なモニタリングが必要と考えられる。

E. 結論

本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、ADHD 治療薬の服用は脳心血管疾患の発症とは関連しない可能性が示唆された。

2. 既存の出生コホートに基づく検討

「児における医薬品使用の実態」

A. 研究目的

出生後間もない乳幼児における医薬品・サプリメント使用は、その期間の児の脳の発達に影響を及ぼす可能性がある。さらに、児における医薬品・サプリメント使用もまた、その後の精神・身体発達に影響を及ぼす可能性がある。これまでに、アスピリン、クロニジン、グルココルチコイド、ヒダントインなどの服用が精神発達障害と関連している可能性が報告されている。しかしながら、児に対する医薬品使用の中には適応外使用も多く、多くの医薬品・サプリメントに関して、児における安全性に関するエビデンスの創出は困難である。乳幼児・小児における医薬品・サプリメントの使用状況については、海外のコホート

研究についていくつか報告されているが、本邦における報告は、保育園・幼稚園に通う児に関する小規模な調査のみであり、児における医薬品・サプリメントの有効性・安全性などを評価する基盤も存在しない。そこで、我々は、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした大規模妊婦コホートである、環境省の『子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)』において、児の医薬品使用状況を把握するための追加調査を計画した。エコチル全体調査においては、児における医薬品使用状況の詳細に関する調査は予定されていないため、我々の追加調査においては、医薬品・サプリメントの商品名、入手方法、使用期間、および使用のきっかけを把握することができるような薬剤調査票を作成し、対象者に配布することとした。

本研究の目的は、エコチル全体調査に対する追加調査として平成 25 年 5 月から開始されている児の薬剤詳細調の進捗状況の把握および、平成 26 年 2 月 28 日時点でデータ入力を終えている対象者における医薬品の使用状況を評価することである。

B. 研究方法

対象者

エコチル宮城ユニットセンター独自の児の薬剤に関する追加調査に参加した母児。

データ収集

産後 12 ヶ月を迎える対象者へ薬剤調査票を郵送で送付し、回答の上、郵送での回収を依頼した。

集計

得られた薬剤に関する回答を WHO-ATC 分類に基づいて分類した上で集計した。

(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。また、薬剤詳細調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行った上で同意を得ている。

C. 結果

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の

妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。児の薬剤使用状況についてのデータ入力を終えている対象者 260 名において、産後 12 ヶ月時点で最も多く使用されている薬剤は、WHO-ATC 分類第一レベルに基づくと、呼吸器系(192 名、73.8%)であり、次いで全身用抗感染薬(139 名、53.5%)、皮膚科用薬(131 名、50.4%)、消化管と代謝作用(113 名、43.5%)の順であった。WHO-ATC 分類薬剤分類名に基づくと、カルボシステイン(158 名、60.8%)、チペピジン(110 名、42.3%)、シプロヘプタジン(92 名、35.4%)、パラセタモール(80 名、30.8%)の順であった。なお、対象児の使用薬剤の種類は平均は 7.2 種類(0 - 34 種類)であり、1~5 種類が 107 名(41.2%)、6~10 種類が 104 名(40.0%)であった。また、神経系に分類される薬剤の使用者は 82 名(31.5%)であり、その内、精神抑制薬に分類される薬剤は 2 名(共にジアゼパム)において使用されていた。

表 . WHO-ATC 分類_日本語訳名別使用頻度 (n=260)

薬剤名	n	%	薬剤名	n	%
カルボシステイン	158	60.8	三価鉄:経口製剤	4	1.5
チペピジン	110	42.3	他の止痒薬	4	1.5

		3			
シプロヘプタジン	92	35. 4	イブプロフェン	3	1.2
パラセタモール	80	30. 8	エノキサロン	3	1.2
メキタジン	67	25. 8	オキサトミド	3	1.2
乳酸菌	66	25. 4	コデイン	3	1.2
止瀉微生物	64	24. 6	ピサコジル	3	1.2
トラネキサム酸	55	21. 2	ビホナゾール	3	1.2
アモキシシリン	53	20. 4	ロメフロキサシン	3	1.2
プロカテロール	51	19. 6	抗生物質	3	1.2
ジメモルファン	44	16. 9	洗浄液を含む溶媒と希釈液	3	1.2
他の皮膚軟化薬と保護薬	43	16. 5	アルファカルシドール	2	0.8
薬剤名不明	41	15. 8	エピナスチン	2	0.8
ベタメタゾン + 抗生物質	35	13. 5	クレマスチン	2	0.8
クラリスロマイシン	32	12. 3	クロトリマゾール	2	0.8
オルガノヘパリノイド	31	11. 9	ジアゼパム	2	0.8
ヒドロコルチゾン	31	11. 9	ジフルコルトロン	2	0.8

酪酸ヒドロコルチゾン	31	11.9	スプロフェン	2	0.8
クロベタゾン	27	10.4	セファレキシン	2	0.8
ツロブテロール	26	10.0	セフメノキシム	2	0.8
برانルカスト	26	10.0	トリアムシノロン	2	0.8
エリスロマイシン	25	9.6	パラセタモールの精神安定薬を除く 組み合わせ	2	0.8
ゲンタマイシン	25	9.6	ビオチン	2	0.8
亜鉛製剤	24	9.2	フシジン酸	2	0.8
セフジトレン	23	8.8	ポピドンヨード	2	0.8
ケトチフェン	22	8.5	リゾチーム	2	0.8
他の腸内吸着薬	22	8.5	レボカルニチン	2	0.8
セフジニル	20	7.7	他の抗アレルギー薬	2	0.8
デキサメタゾン	20	7.7	他の治療製剤	2	0.8
クロルフェナミン	19	7.3	炭水化物	2	0.8
セフカペン	19	7.3	乳酸カルシウム	2	0.8
アンブロキシール	18	6.9	乳酸菌の組み合わせ	2	0.8
ホスホマイシン	18	6.9	薬剤使用なし	2	0.8
プレドニゾン	15	5.8	アジスロマイシン	1	0.4
ベクロメタゾン	15	5.8	アモキシシリン + 酵素阻害薬	1	0.4
ベタメタゾン	13	5.0	アルプロスタジル	1	0.4
ジフェンヒドラミン	10	3.8	オセルタミビル	1	0.4
チラクターゼ	9	3.5	オロパタジン	1	0.4
ベラドンナ総アルカロイド	9	3.5	カルバベネム系	1	0.4
レボフロキサシン	9	3.5	カルバマゼピン	1	0.4
セファクロル	8	3.1	カルバミド	1	0.4
酵素製剤	8	3.1	クエン酸第二鉄ナトリウム	1	0.4
グアイアズレン	7	2.7	クロラムフェニコール	1	0.4

ケトコナゾール	7	2.7	ジョサマイシン	1	0.4
ドンペリドン	7	2.7	スルファジアジン銀	1	0.4
フルオロメトロン	7	2.7	スルファメトキサゾール+トリメトプリム	1	0.4
他のベータラクタム系抗菌薬	7	2.7	セフォタキシム	1	0.4
第三世代セファロスポリン系	7	2.7	セフロキサジン	1	0.4
アシクロビル	6	2.3	セロトニン受容体に作用する薬剤	1	0.4
イミダゾールと トリアゾール誘導体	6	2.3	デキストロメトルファン	1	0.4
ジフルプレドナート	6	2.3	ナファゾリン	1	0.4
ミノサイクリン	6	2.3	バシトラシン	1	0.4
メチルプレドニゾロン + 抗感染症薬	6	2.3	フェノバルビタール	1	0.4
他の抗感染症薬	6	2.3	ブテナフィン	1	0.4
セフボドキシム	5	1.9	ブロムヘキシン	1	0.4
ピコスルファートナトリウム	5	1.9	モンテルカスト	1	0.4
アルクロメタゾン	4	1.5	レボカバスチン	1	0.4
オフロキサシン	4	1.5	レボチロキシナトリウム	1	0.4
サリチル酸	4	1.5	酸化マグネシウム	1	0.4
ざ瘡治療用抗感染症薬	4	1.5	他の全身性抗ヒスタミン薬	1	0.4
フルオロキノロン類	4	1.5	他の全身性閉塞性気道疾患用薬	1	0.4
ラクツロース	4	1.5	他の皮膚用薬	1	0.4
塩酸ロメフロキサシン液	4	1.5			

D. 考察

本調査の結果、エコチル調査における児の薬剤使用状況に関する詳細調査は順調に拡大・継続されていることが確認できた。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および児の発達・発育等に関する情報の収集を進めている。

F. 結論

本研究の結果、本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築されることが期待される。

おわりに

本研究の結果、発達・行動・情緒障害の診断を有する日本の小児患者において、抗精神病薬が高血糖・糖尿病発症と関連する傾向が認められ、ADHD 治療薬の服用は脳心血管疾患の発症とは関連しない可能性が示唆された。また、本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築されることが期待されることから、今後、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が推進されることが期待される。

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.
5. 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。広汎性発達障害小児患者における精神疾患治療薬の安全性評価：レセプトデータに基づく検討。第 52 回日本薬学会東北支部大会(仙台)、2013.9.21.
6. 佐藤倫広、小原拓、大場延浩、森川和彦、西郡秀和、眞野成康。注意欠陥・多動性障害治療薬と脳心血管疾患発症

の関連:レセプトデータに基づく検討。 なし

第 4 回日本病院薬剤師会東北ブロック
大会(仙台)、2014.5.発表予定。

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

1. 特許取得

なし