

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

**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**

(H24-医薬-若手-011)

平成24年度 総括・分担 研究報告書

平成25年3月

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)

目 次

I. 総括研究報告

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	1
--------------------------------------------------------	---

II. 分担研究報告

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	11
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	22

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 研究成果の刊行物・別冊

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を抽出し、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

分担研究

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

小原 拓(研究代表者) 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
大場延浩(研究協力者) 東京大学大学院 医学系研究科 薬剤疫学講座
森川和彦(研究協力者) 東京都立小児総合医療センター 臨床試験科
佐藤倫広(研究協力者) 東北大学大学院 薬学研究科

研究要旨

【目的】本邦において、広汎性発達障害(PDD: Pervasive Developmental Disorders)に適応のある薬剤は、小児の自閉性障害に対する適応が承認されているピモジドのみである。一方、米国では、リスペリドンおよびアリピプラゾールが、小児の自閉性障害に対して適応承認されている。これらの薬剤は、本邦で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。そこで本研究の目的は、本邦の PDD 小児患者に対する薬物治療の現状を明らかにすることである。【方法】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 年までに PDD(IC10 code: F840 - F849)の診断名を新規に有した 18 歳未満の小児患者(2010 年 12 月時点で累計 3276 名)を抽出した。薬剤は、解剖治療化学(ATC: Anatomical Therapeutic Chemical)分類で“神経系”に属する薬剤を抽出し、各患者の処方薬を ATC 分類名および一般名毎に集計した。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 患者数を分母として算出した。2005 年から 2010 年における各年の処方割合を ATC 分類名または一般名毎に算出し、その年次推移を捉えた。【結果】2010 年に向けて、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、SSRI 抗うつ薬、その他の抗うつ薬、精神刺激薬、その他全ての中樞神経系用薬、およびパーキンソン病/症候群治療薬の処方割合が増加しており、2010 年において非定型抗精神病薬の処方割合が 8.3%と、ATC 分類名の中で最も高率であった。一般名を用いた集計では、リスペリドンの処方割合が一貫した増加を示しており、2010 年において 6.9%と調査対

象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増加しており、2010年において1.9%であった。一方、ピモジドの処方割合に関しては一貫した年次推移が認められず、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の処方割合の増加が顕著であった。[考察]本邦のPDD小児患者に対して、唯一の適応承認薬であるピモジドに比べ、海外の臨床試験で実績が評価されてい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いることが示唆された。その他、注意欠陥/多動性障害に適応のある薬剤の処方割合が増加していたが、これらの薬剤は、本邦の小児を対象とした安全性の評価が乏しく、今後は安全性に関する評価が必要であることが示唆された。

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[1-5]。PDD の有病率は、小児の1~2%であるとされ[1,4]、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[4]。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[6]。

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。

本研究の目的は、本邦のPDD小児患者に対する薬物治療の現状を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象者

本研究は、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) データに基づいている。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不可逆的匿名化情報として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 F84 (PDD) 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

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。薬剤を一般名、解剖治療化学 (ATC: Anatomical Therapeutic Chemical) 分類、および ATC コードとして、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。

薬剤データの抽出と集計

本研究が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、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。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。

C. 研究結果

対象者は、2005年の342名から2010年で3276名に増加しており(表1)、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。この男女比は先行報告と一致している[4]。各ATC分類名のうち、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、SSRI抗うつ薬、その他の抗うつ薬、精神刺激薬、その他全ての中樞神経系用薬、およびパーキンソン病/症候群治療薬が2006年以降から2010年にかけて増加傾向にあり、このうち2010年において非定型抗精神病薬の処方割合が最も高率であった。その他のATC分類名については、処方割合の一貫した年次推移は認められなかった(表2)。

表1. 全体の累計PDD患者数・ATC分類名による薬剤処方割合の推移

診断年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計PDD患者数, n	342	742	1260	1881	2501	3276
年齢, 歳	7.2±3.7	7.6±3.6	8.1±3.5	8.4±3.6	8.9±3.6	9.3±3.7
男児, n (%)	283 (80.2%)	595 (78.0%)	983 (76.8%)	1445 (77.0%)	1926 (76.6%)	2509 (76.7%)

各年の対象者数、平均年齢±標準偏差および男児の割合を示す。PDD, pervasive developmental disorders (広汎性発達障害)。

表 2. 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
その他全ての中樞神経系用薬	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						
バルビツール酸系、単味剤	1.2	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8
非バルビツール酸系、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)。

図 1 および表 3 に、一般名による処方割合の年次推移を示す。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(図 1)。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(図 1)。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(表 3)。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。

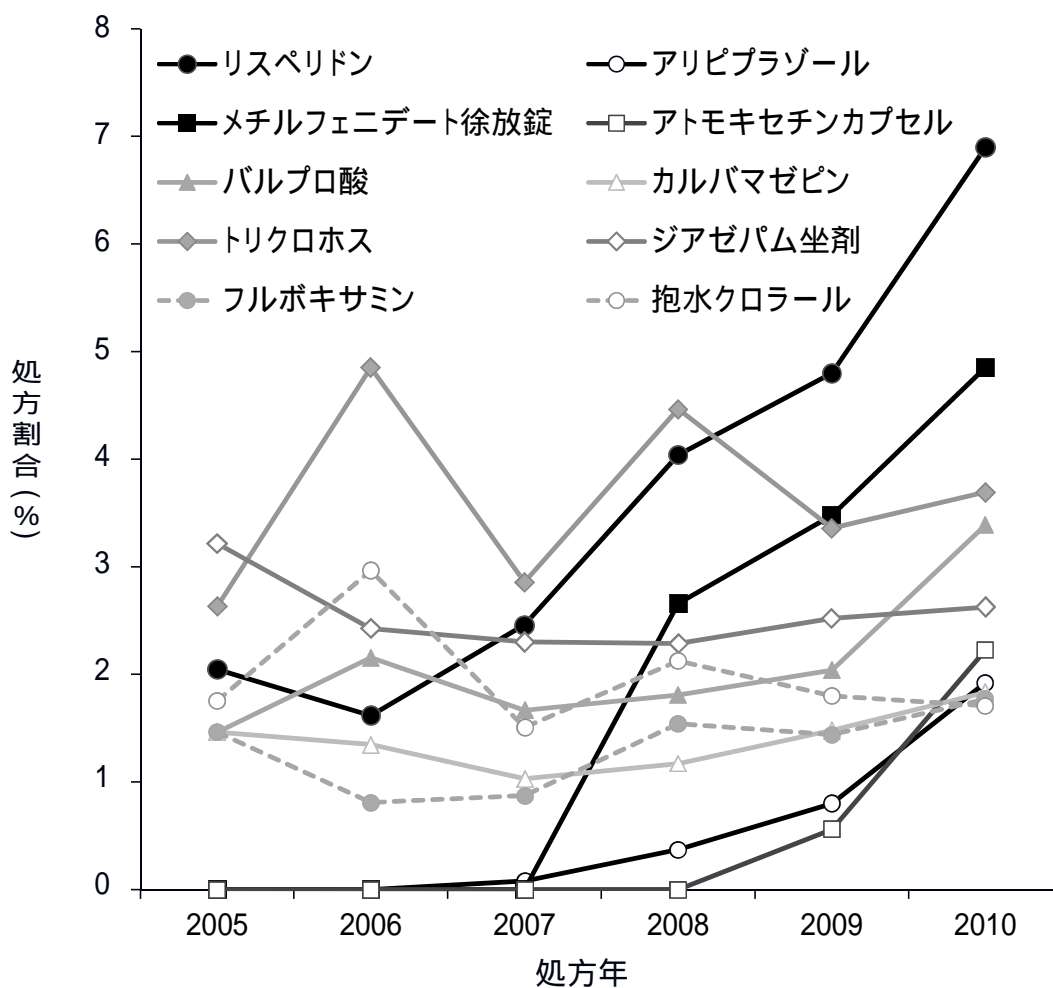


図 1. 小児の PDD 患者における、2010 年時点で処方割合が上位 10 位であった薬剤とその年次推移

一般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 患者数を分母とした % 値として算出した。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ている。

表 3. 2010 年において処方割合が上位 11 - 30 位であった薬剤とその年次推移 (%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 PDD 患者数	342	742	1260	1881	2501	3276
処方割合, %						
ヒドロキシジン	1.2	2.6	1.1	1.8	2.4	1.7
ハロペリドール	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5	0.7
ピペリデン	0.0	0.0	0.0	0.3	0.4	0.7
ジアゼパム (坐剤以外)	0.9	0.7	0.5	0.8	1.0	0.6
プロチゾラム	0.6	0.7	0.2	0.2	0.4	0.6
エチゾラム	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5
プロペリシアジン	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.5
レボメプロマジン	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.5
イミプラミン	0.0	0.1	0.2	0.4	0.4	0.5
クロミプラミン	0.6	0.3	0.3	0.5	0.6	0.5
フェノバルビタール	1.2	0.8	0.6	0.6	0.5	0.5
クロナゼパム	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
ニトラゼパム	0.0	0.1	0.3	0.4	0.3	0.4
オランザピン	0.0	0.0	0.0	0.1	0.2	0.4
ピモジド	0.3	0.3	0.5	0.5	0.3	0.4
セルトラリン	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4
ゾニサミド	0.0	0.1	0.0	0.3	0.3	0.3
フルニトラゼパム	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.3
クロバザム	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.3

表 3. 2010 年において処方割合が上位 10 - 30 位であった薬剤とその年次推移 (%)

一般名毎の処方割合を、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 % 値を算出した。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、坐剤を分離して処方割合を集計している。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 年向けての増加が認められた。我々が知る限り、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

スベ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[7]。一方で、リスベリドンは、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[7]、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[8]、リスベリドンと同様に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可能性が示唆された。

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[9-12]、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[5]、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[5]。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投与が増加していることを示唆している可能性がある。

前述のリスベ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[13-17]。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。

本研究は次の研究限界を有する。日本の医科入院・入院外レセプトデータでは、処方日を診療年月としてしか抽出できないため、同月内の処方と診断の日付がすべて同一となる。したがって、新規に PDD と診断された同じ月に処方された、診断前の薬剤も一部集計されている可能性がある。

E. 結論

日本の PDD 小児患者において、日本で小児自閉症に唯一適応を有するピモジドの処方割合が低率であった。一方で、リスペリドンなどの抗精神病薬およびメチルフェニデート徐放錠などの薬剤の使用が増加していた。これら適応外の薬剤に関して、本邦の小児を対象とした安全性の評価はほとんどなされていないことから、今後はレセプトデータなどを用いた使用後の調査などによって、早急に安全性を評価する必要があると考えられる。

F. 参考文献

1. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006; 118:e139-50.
2. Janca A, Ustun TB, Early TS, Sartorius N. The ICD-10 symptom checklist: a companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 1993; 28:239-42.
3. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120: 1183-215.
4. Kawamura Y, Takahashi O, Ishii T. Reevaluating the incidence of pervasive developmental disorders: impact of elevated rates of detection through implementation of an integrated system of screening in Toyota, Japan. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2008; 62: 152-59.
5. Association. AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IVTR). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2000.
6. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougale CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118: 6-14.
7. Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner IS, Feldman HM. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *Journal of developmental and behavioral pediatrics*. 2011; 32:56-68.
8. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5:CD009043.
9. Yoshida Y, Uchiyama T. The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive

- Developmental Disorder (PDD). European child & adolescent psychiatry. 2004; 13: 307-14.
10. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, Soderstrom H, Rastam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L. Co-existing disorders in ADHD -- implications for diagnosis and intervention. European child & adolescent psychiatry. 2004; 13:180-92.
 11. Gadow KD, DeVincent CJ, Pomeroy J. ADHD symptom subtypes in children with pervasive developmental disorder. Journal of autism and developmental disorders. 2006; 36:271-83.
 12. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. Journal of autism and developmental disorders. 2006; 36:849-61.
 13. Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2005; 15:116-26.
 14. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafoos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. Research in developmental disabilities. 2006; 27:70-84.
 15. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2007; 17:348-55.
 16. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. Journal of autism and developmental disorders. 2010; 40:342-51.
 17. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. Journal of child and adolescent psychopharmacology. 2005; 15:671-81.
- 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

分担研究

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

小原 拓(研究代表者) 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

大場延浩(研究協力者) 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座

森川和彦(研究協力者) 東京都立小児総合医療センター臨床試験科

研究要旨

【目的】本邦において、注意欠陥/多動性障害(ADHD: attention deficit/hyperactivity disorders)に適応のある薬剤は、メチルフェニデートとアトモキセチンの2剤のみである。一方、米国では、アンフェタミンなど他の中枢刺激薬も、小児のADHD患者に対して適応承認されている。これらの薬剤は、本邦で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。そこで本研究の目的は、本邦のADHD小児患者に対する薬物治療の現状を明らかにすることである。【方法】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年までにADHD(IC10 code: F900 - F909)の診断名を新規に有した18歳未満の小児患者(2010年12月時点で累計3276名)を抽出した。薬剤は、解剖治療化学(ATC: Anatomical Therapeutic Chemical)分類で“神経系”に属する薬剤を抽出し、各患者の処方薬をATC分類名および一般名毎に集計した。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ADHD患者数を分母として算出した。2005年から2010年における各年の処方割合をATC分類名または一般名毎に算出し、その年次推移を捉えた。【結果】2010年に向けて、非定型抗精神病薬、その他の抗精神病薬、SSRI抗うつ薬、その他の抗うつ薬、精神刺激薬、その他全ての中枢神経系用薬、およびパーキンソン病/症候群治療薬の処方割合が増加しており、2010年において非定型抗精神病薬の処方割合が8.3%と、ATC分類名の中で最も高率であった。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、

リスベリドンが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。【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。

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[1,2]。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[3]。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[4,5]、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[6]。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 [7] 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 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。

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。

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[8]。

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 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。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。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。

C. 研究結果

対象者は、2005 年の 67 名から 2010 年で 1021 名に増加しており (表 1)、いずれの年においても男児の割合が 85% 以上であった。各 ATC 分類名のうち、精神刺激薬、その他全ての中枢神経系用薬、および非定型抗精神病薬が 2006 年以降から 2010 年にかけて一貫して増加しており、このうち 2010 年において精神刺激薬の処方割合が最も高率であった。その他の ATC 分類名については、処方割合の一貫した年次推移は認められなかった (表 2)。

表 1. 全体の累計患者数・ATC 分類名による薬剤処方割合の推移

診断年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 ADHD 患 者数, n	67	144	245	430	665	1021
年齢, 歳	8.3 ± 3.2	8.7 ± 3.1	9.5 ± 3.1	9.9 ± 3.2	10.1 ± 3.2	10.6 ± 3.3
男児, n (%)	66 (98.5%)	125 (86.8%)	215 (87.8%)	380 (88.4%)	577 (86.8%)	874 (85.6%)

各年の対象者数、平均年齢 ± 標準偏差および男児の割合を示す。ADHD, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (注意欠陥・多動性障害)。

図 1 にメチルフェニデート散・錠、メチルフェニデート徐放錠およびアトモセチンの処方割合の年次推移を示す。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 (図 2、表 3)。

表 2. 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
その他全ての中樞神経系用薬	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)。

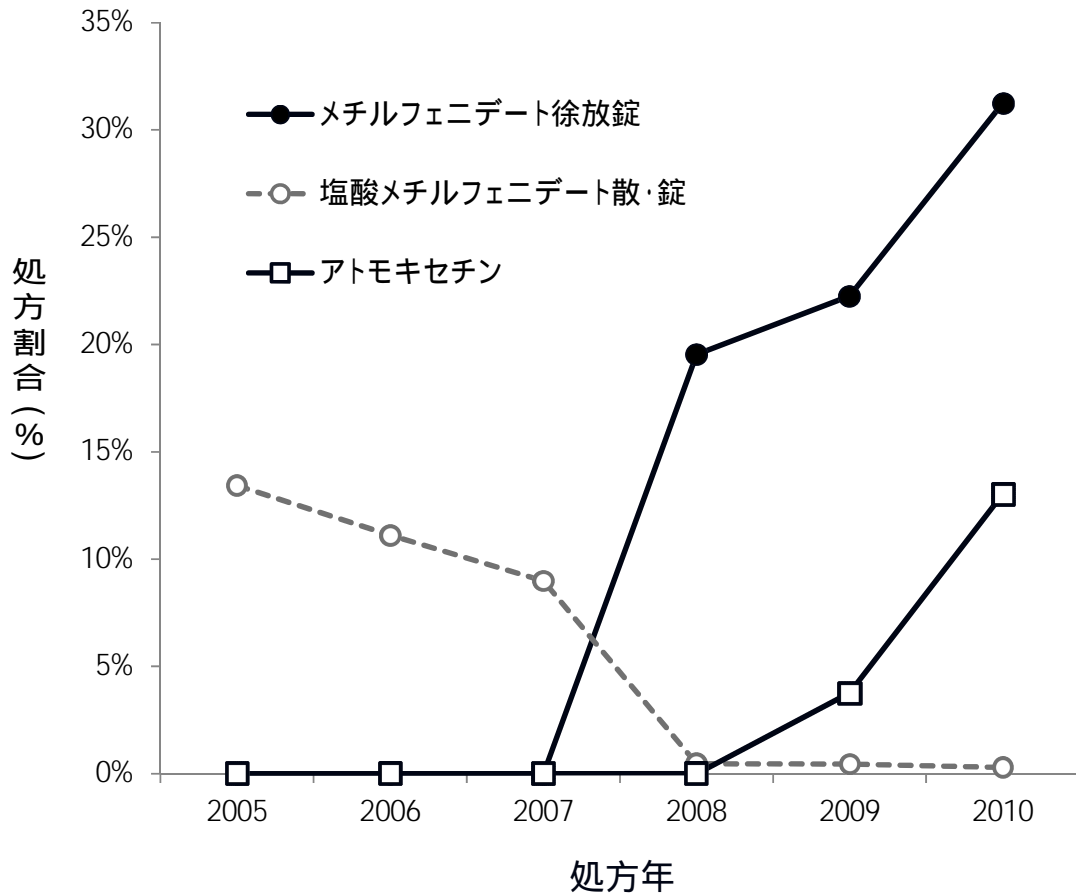


図 1. 日本において ADHD 小児患者に適応のある薬剤とその年次推移

一般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 患者数を分母とした % 値として算出した。メチルフェニデートは徐放錠とその他の剤型を分離して処方割合を集計している。また、メチルフェニデート錠および散については、日本において ADHD 小児患者に対する適応が認められていない。ADHD, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (注意欠陥・多動性障害)。

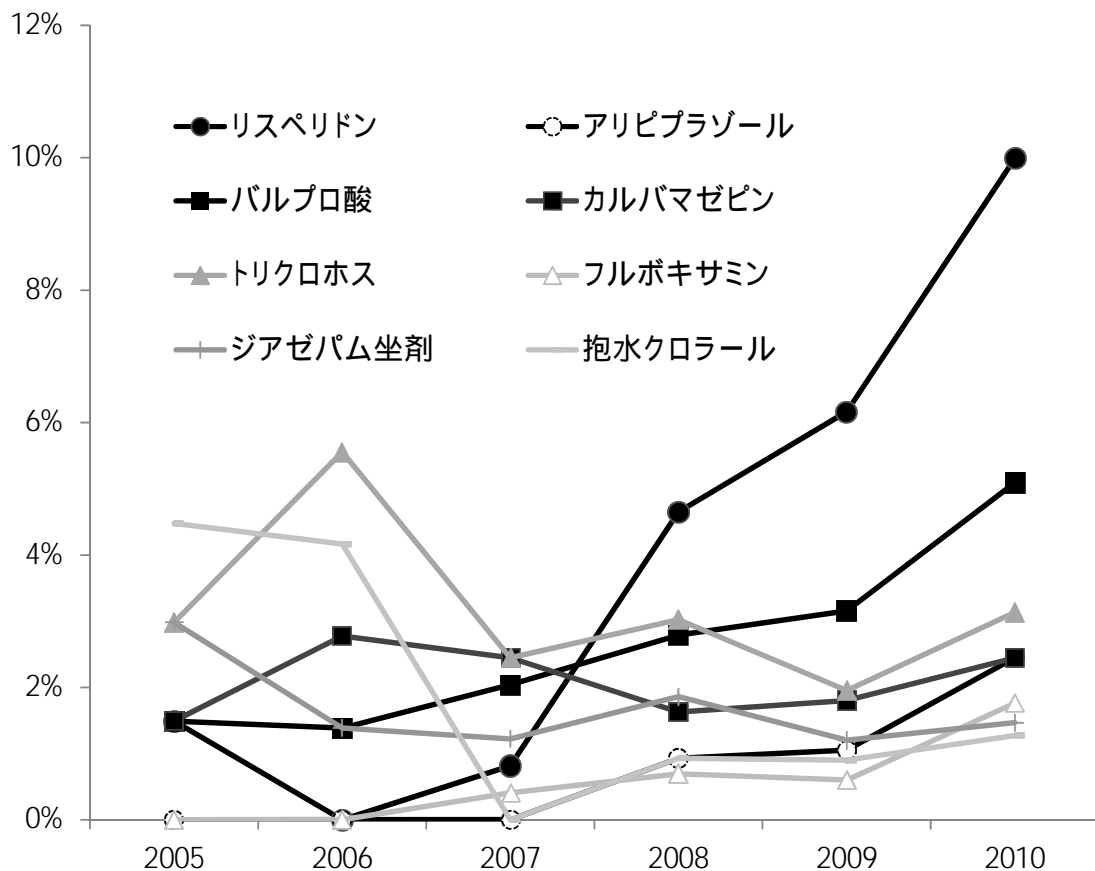


図 2. ADHD 小児患者における、2010 年時点で処方割合が上位 3 - 10 位であった薬剤とその年次推移

一般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 患者数を分母とした % 値として算出した。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、それぞれ分離して処方割合を集計している。ADHD, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (注意欠陥・多動性障害)。

表 3. 2010 年において処方割合が上位 11 - 30 位であった薬剤とその年次推移 (%)

処方年	2005	2006	2007	2008	2009	2010
累計 ADHD 患者数	67	144	245	430	665	1021
処方割合, %						
クロミプラミン	0.0	0.7	1.2	1.2	0.9	1.0
イミプラミン	3.0	1.4	0.4	0.5	0.3	0.8
ヒドロキシジン	1.5	2.8	0.8	0.9	0.8	0.8
ジアゼパム	0.0	0.7	0.0	0.0	0.3	0.8
セルトラリン	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.8
プロペリシアジン	1.5	0.7	0.4	0.2	0.3	0.7
ピペリデン	0.0	0.7	0.0	0.2	0.3	0.7
クロバザム	1.5	0.7	0.8	0.7	0.8	0.6
ヒドロキシジン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.6
ハロペリドール	0.0	0.7	0.0	0.2	0.2	0.5
フェノバルビタール	0.0	0.7	0.0	0.2	0.6	0.5
クロナゼパム	0.0	0.7	0.8	0.7	0.5	0.4
プロチゾラム	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.4
ラモトリギン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.4
レボメプロマジン	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.3
ビモジド	0.0	0.7	0.4	0.2	0.0	0.3
ネオスチグミン	0.0	0.7	0.0	0.0	0.5	0.3
ロフラゼプ酸エチル	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.3
オランザピン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.3

一般名毎の処方割合を、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 % 値を算出した。メチルフェニデート散・錠は、図 1 に既に記載されているため示していない。ADHD, Attention Deficit / Hyperactivity Disorder (注意欠陥・多動性障害)。

図 3 に、2010 年における併存障害別の薬剤処方割合を示す。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 (図 3)。

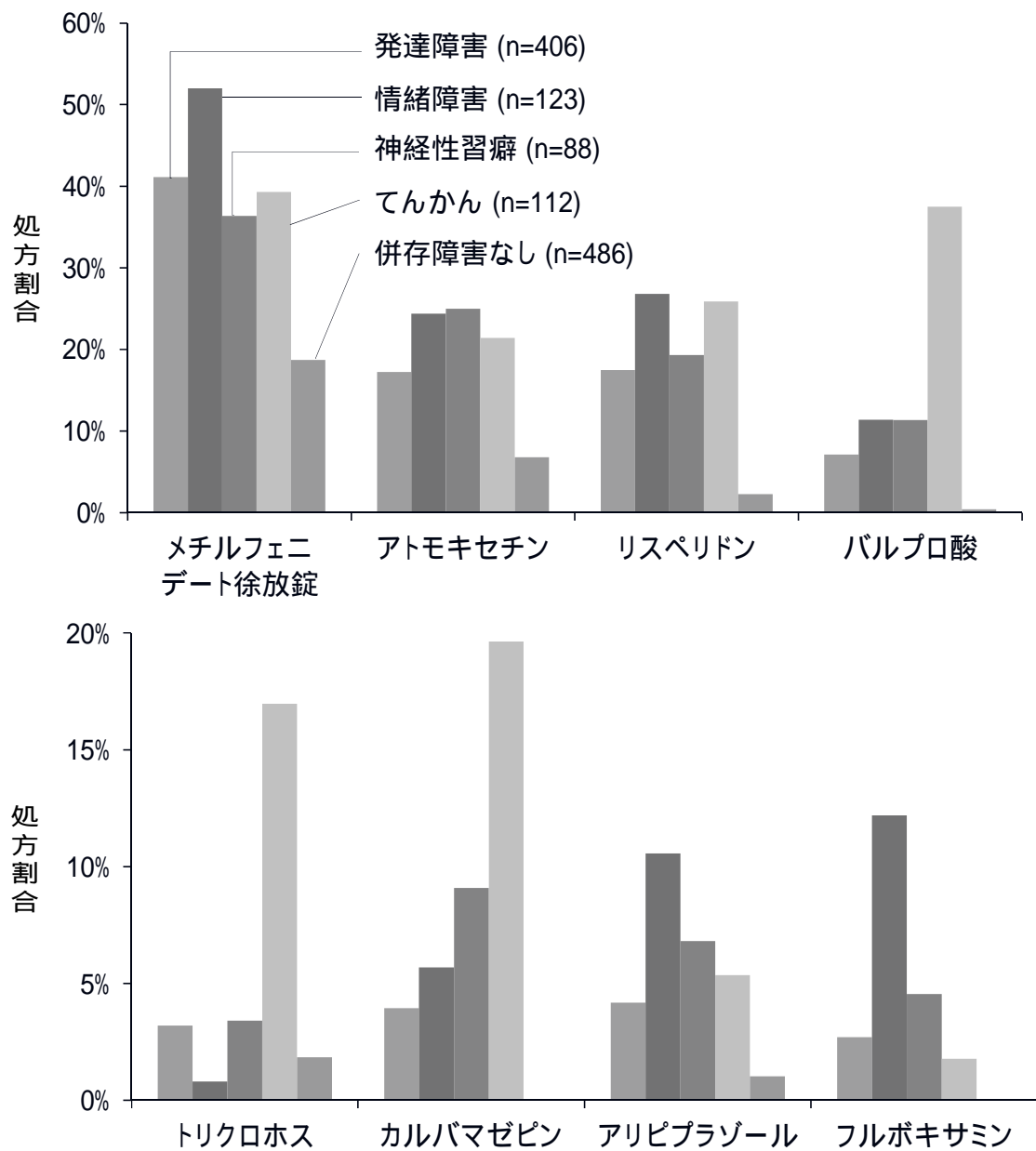


図3. 2010年における併存障害別の薬剤一般名の処方割合

2010年における主要な薬剤の一般名の処方割合を併存障害別に集計した。行動障害は12名と少数であったため除外された。

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使用されており、適応外の医薬品も使用されている可能性も示唆された。

米国における小児(0~17歳)を対象とした医薬品使用に関する複数の報告によると、ADHD 治療薬としては、メチルフェニデートおよびアンフェタミン塩類の使用が多く、本邦で増加傾向のあるアトモキセチンの使用は減少傾向を示し、代わりに、dexamethylphenidate, lisdexamfetamine, guanfacine の使用が増加していた[9]。また、ADHD 治療薬を含む中枢神経系作用薬の使用は年々若干増加している傾向が認められた[9,10]。このように、海外と本邦では、ADHD 治療薬の使用状況は異なり、本邦独自の医薬品使用状況の把握および安全性の評価が必要である。

ADHD 治療薬の使用状況の差異には、適応の有無の違いのみならず、各種 ADHD 治療ガイドラインにおける記載も大きく影響していると考えられる。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[11]。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[12]。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[13]。本研究で、メチルフェニデートおよびアトモキセチンの使用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[14]。

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使用されており、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 [14]。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。

本研究にはいくつかの研究限界が存在する。日本の医科入院・入院外レセプトデータでは、処方日を診療年月としてしか抽出できないため、同月内の処方と診断の日付がすべて同一となる。したがって、新規に ADHD と診断された同じ月に処方された、診断前の薬剤も一部集計されている可能性がある。また、ADHD や併存障害の傷病名はすべてレセプトに基づいているため、各傷病名に関するバリデーションが必要である。

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。

F. 参考文献

1. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006
(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm).
2. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2006; 354:1445-8.
3. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, Murray KT, Quinn VP, Stein CM, Callahan ST, Fireman BH, Fish FA, Kirshner HS, O'Duffy A, Connell FA, Ray WA. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med.* 2011; 365:1896-904.
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) UK PUBLIC ASSESSMENT REPORT . Atomoxetine: a review of the effects on heart rate and blood pressure. May 2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con152778.pdf>.
5. Sert A, Gokcen C, Aypar E, Odabas D. Effects of atomoxetine on cardiovascular functions and on QT dispersion in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Cardiol Young.*

- 2012; 22:158-61.
6. 松田一郎, 藤村正哲, 辻本豪三, 石崎高志. 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究. 厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業総括報告書. 2000.
 7. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010; 20:413-9.
 8. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 9. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics.* 2012; 130:23-31.
 10. Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. *Am J Psychiatry.* 2012; 169:160-6.
 11. 斉藤万比古, 渡部京太. 第3版 注意欠陥・多動性障害 - ADHD - の診断・治療ガイドライン. じほう. 2010.
 12. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Corners CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JT, Swanson JM, Lopez M. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45: 642-57.
 13. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder—first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13:17-30.
 14. 日本小児精神神経学会・小児心身医学・小児神経 3 医学会薬事委員会. 第107 回日本小児精神神経学会. 東京. 2012.6.16-17.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 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.
 2. 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.

3. 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.

G. 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

該当なし

IV. 研究成果の刊行物・別刷

該当なし