

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07213

研究課題名(和文) 小児における向精神薬使用の安全性評価の推進

研究課題名(英文) Promoting Safety Assessment of Psychotropic Drug Use in Children

研究代表者

小原 拓 (OBARA, Taku)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授

研究者番号：80612019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：小児の向精神薬使用の安全性評価の推進を目的に、副作用自発報告DBに基づくシグナル検出・仮説の生成、MDV analyzerに基づく小児への精神疾患治療薬の処方実態の把握、JMDCに基づく小児ADHD治療薬に関する心血管疾患リスクの検証を行った。2004年～2017年の小児医薬品副作用報告の実態を明らかにした。小児ADHD・てんかん・統合失調症患者への各種治療薬の処方動向を明らかにした。小児ADHD治療薬処方患者における心血管疾患イベント発生リスクは必ずしも高くはないが、留意する必要性が示唆された。小児向精神薬使用の安全性の継続的な評価が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：海外で報告されていた、ADHD治療薬服用小児患者における心血管疾患リスク上昇に関する懸念について、本邦の大規模データベースで明らかにしたことは、海外の懸念を本邦独自のデータで検証可能であることを証明した、学術的にも有意義な成果である。

社会的意義：薬物治療を必要としている小児ADHD・てんかん・統合失調症患者の実態を明らかにしたことは、小児における安全性懸念事項の検証・精査の必要性や優先順位を検討することを可能としたという点で、社会的に有意義な成果である。

研究成果の概要(英文)：We detected signals and generated hypotheses based on the ADR Database (1), ascertained the actual prescribing status of psychiatric drugs to children based on the MDV analyzer (2), and verified cardiovascular disease risk concerns regarding pediatric ADHD medications based on the JMDC database (3). (1) We identified the contents and trends of adverse drug reaction (ADR) reports in children from 2004 to 2017. In signal detection and hypothesis generation, there is a need to properly understand the characteristics of ADR reports included in the spontaneous reporting database. (2) We identified prescribing trends of ADHD, antiepileptic, and schizophrenia medications for pediatric ADHD patients, pediatric epilepsy patients, and pediatric schizophrenia patients. (3) The risk of cardiovascular events in pediatric ADHD prescribers is not necessarily high, but the need for caution is suggested.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：小児 向精神薬 薬剤疫学 副作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

海外においては、小児の中枢神経抑制薬使用により心血管系疾患発症リスク等の上昇が懸念されたのを受けて、データベースの二次利用によりリスクの検証を行い、明らかにリスク上昇はあるがその絶対リスクは小さいことが明らかにされた (**Gould MS, et al. Am J Psychiatry. 2009**、 **Schelleman H, et al. Pediatrics. 2011**、 **Cooper WO, et al. N Engl J Med. 2011**)。本邦においては、小児薬物治療におけるシグナルや仮説の検証研究基盤が皆無であったために、利用可能な基盤を用いた検証の実践・推進が急務である。

2. 研究の目的

小児における向精神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を実施によって、小児における向精神薬使用の安全性評価を推進し、我々が構築してきた既存の研究基盤に基づいて、小児における向精神薬使用の安全性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1)JADER に基づく検討：自発報告データベースを用いたシグナル検出・仮説の生成

【対象】各データベースにおいて、未成年の児に関する向精神薬を被疑薬とする報告症例

【方法】 **MedDRA** を用いて小児に関する自発報告を抽出

【解析】被疑薬が向精神薬である自発報告の **PRR** と **ROR** を算出し、シグナルの抽出および仮説を生成

(2)MDV analyzer に基づく検討：小児への精神疾患治療薬の処方実態の把握

【対象】株式会社 **Medical Data Vision** が保有する **DPC** 病院の **Administrative Database** である **MDV analyzer** に登録されている小児

【方法】小児の誕生日、性別、傷病名とその付与年、処方薬、処方・調剤の年等に関する情報を抽出

【解析】 **ADHD**・てんかん・統合失調症の傷病名を付与されている小児に対する各傷病名への適応を有する医薬品の処方を、年齢性別・処方(調剤)年で層別の上で集計

(3)JMDC データベースを用いた検討：懸念の検証

【対象】日本のレセプトなどの医療費請求の記録をデータベース化した **claims database (JMDC Claims Database)** のうち、組合加入後 1 年以上が経過している **1-18** 歳までの小児

【方法】児の誕生日、性別、傷病名とその診療開始日、処方薬、処方日数、処方日、調剤日、各種診療行為等に関する情報を抽出

【解析】小児に対する向精神薬の処方とその後の心血管疾患発症等の有害事象との関連を、前向きコホート研究デザインによって解析

4. 研究成果

(1)JADER に基づく検討

日本の医薬品副作用報告データベースを用いて、小児における向精神薬のシグナル検出を行うにあたり、**2004** 年から **2017** 年までの小児の医薬品副作用 (**ADR**) 報告の内容および傾向を明らかにした。**504,407** 件の **ADR** 報告から、最終的に **21,359** 件 (**4.2%**) の報告を用いた。その結果、

ADR 報告の半数以上が 10 歳未満の小児を対象としていた。ADR 報告の約 30%には複数の被疑薬が含まれていたが、年齢による差はなかった。10 歳未満と 10~19 歳の ADR では、それぞれ 4.7%、3.9%であり、ADR の致死性的転帰の割合は、10 歳未満が 4.7%、10~19 歳が 3.9%であった。最も多く報告された薬剤、副作用、薬剤と副作用のペアは、それぞれオセルタミビル、異常行動、オセルタミビルと異常行動であった。小児における向精神薬のシグナル検出を行うにあたり、用いるデータベースに含まれる ADR 報告の特徴を正しく理解するための基礎解析を行った。

(2)MDV analyzer に基づく検討

小児 ADHD 外来患者に対する ADHD 治療薬の処方実態

2012 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの MDV analyzer に登録されている小児 ADHD 外来患者に対する OROS-MPH、ATX、グアンファシン (GF, 2017 年発売開始) の処方率の経時変化を評価した。男児において、OROS-MPH および ATX の処方率は、それぞれ 46.5%から 37.2%、18.6%から 15.6%と減少し、GF の処方率は 0.0%から 12.3%へと増加していた。女児において、OROS-MPH の処方率は 37.0%から 26.4%と有意な変化は認められず、ATX の処方率は 23.1%から 16.3%と減少していた。GF の処方率は 0.0%から 12.8%と増加が認められた。小児 ADHD 外来患者に対する OROS-MPH および ATX の処方が、GF に切り替わっていることが示唆された。

小児てんかん外来患者に対するてんかん治療薬の処方実態

MDV analyzer に登録されているてんかんの小児外来患者 (0~17 歳) に対する抗てんかん薬の処方動向を評価した。女児では、バルプロ酸とカルバマゼピンがそれぞれ 37.9%から 26.8%、24.8%から 15.8%に減少し、逆にレベチラセタムの処方の割合は 6.4%から 28.2%に増加していた。男児では、バルプロ酸とカルバマゼピンがそれぞれ 36.6%から 32.2%、26.4%から 16.9%に減少し、レベチラセタムの処方比率は 5.6%から 23.0%に増加していた。全体としてバルプロ酸とカルバマゼピンの処方割合は減少し、レベチラセタムの処方割合が増加していた。日本の小児てんかん外来患者における抗てんかん薬処方の傾向は、より最近に発売された抗てんかん薬にシフトしていることが明らかとなった。

小児統合失調症外来患者に対する統合失調症治療薬の処方実態

2015 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 13 日までの MDV analyzer に登録されている小児 ADHD 外来患者 (0 歳から 15 歳) で、かつ ICD-10 コードの F20 (統合失調症) F21 (統合失調症型障害) F22 (持続性妄想性障害) F23 (急性一過性精神病性障害) F24 (感応性妄想性障害) F25 (統合失調感情障害) F28 (その他の非器質性精神病性障害) F29 (詳細不明の非器質性精神病) のいずれかの傷病名を付与されている外来患者に対する、統合失調症の適応を有する経口薬剤の処方率を調査した。2022 年の小児外来患者は 619,044 名であり、そのうち、統合失調症関連の傷病名が付与されていた患者は 1,575 名 (0.25%)、統合失調症の適応を有する経口薬剤が処方されていた患者は 1,170 名 (0.19%) であり、統合失調症関連の傷病名を付与されている小児外来患者の 7 割以上に対して、薬剤が処方されていた。最も多く処方されていた薬剤はアリピプラゾールであり (53.2%)、次いで、リスペリドン (44.2%)、クエチアピンフマル酸塩 (11.2%)、オランザピン (5.9%) の順であった。統合失調症の適応を有する経口薬剤の処方推移を調査した結果、2015 年に 64.3%と最も多かったリスペリドンの処方は、2022 年には 44.2%と減少傾向を認め、2015 年に 2 番目に多かったアリピプラゾールの処方 (29.3%) は、2022 年には 53.2%と増加傾向を認めた。クエチアピンの処方は 2015 年から 2022 年にかけて 9.0%から 11.2%とほぼ横ばいで推移し、2015 年に 4 番目に多かったハロペリドールの処方 (4.6%) は、2022 年には 1.6%と減少してい

た。

(3)JMDC データベースを用いた検討

2017年2月13日時点で利用可能であった **JMDC Claims Database** を用いて、小児における **ADHD** 治療薬（メチルフェニデート徐放錠；**OROS-MPH**、アトモキセチン；**ATX**）と心血管系疾患リスクとの関連を推定することを目的に、**7,773** 人の小児を対象とした後ろ向きコホート研究を実施している。心血管疾患系イベントとして心筋梗塞、脳血管疾患、心不全を定義した。**ADHD** 治療薬の使用に関連する心血管系疾患リスクを **Cox** 比例ハザードモデルを用いて評価した。その結果、**ADHD** 治療薬投与群では、非投与群と比較して、心血管系疾患イベントのリスクは増加していなかった（性・年齢調整済みハザード比=**1.81**；**95%**信頼区間=**[0.45, 7.35]**）。本研究の結果、心血管リスクと関連した **ADHD** 薬の使用についてのエビデンスは示されなかった。また、不整脈および高血圧症を心血管系疾患アウトカムに追加した **COX** 比例ハザードモデル解析を行った。その結果、**ADHD** 治療薬処方群では、非処方群と比較して、心血管系疾患イベントのリスクが高値であった（感度分析におけるハザード比：**1.51**～**2.37**）。更に、アウトカムの一つである不整脈の重症度を考慮した感度解析を行い、対象者数が減少したものの、いずれの感度解析においてもハザード比の点推定値は **1** を超えており、**ADHD** 治療薬処方群で不整脈と正に関連していた。小児 **ADHD** 治療薬処方患者における心血管疾患イベント発生リスクは必ずしも高くはないが、留意する必要性が示唆された。小児における向精神薬使用の安全性に関しては、継続的な評価が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kikuchi Daisuke, Obara Taku, Kashiwagura Shota, Arima Youtaro, Hino Hiroaki, Miura Ryosuke, Hayakawa Sachiko, Watanabe Yoshiteru.	4. 巻 16
2. 論文標題 Trends in prescription of anti-seizure medicines for Japanese pediatric outpatients during 2013-2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100474 ~ 100474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebr.2021.100474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Noda Aoi, Tsuchiya Masami, Sakai Takamasa, Obara Taku, Mano Nariyasu	4. 巻 15
2. 論文標題 Adverse Drug Reaction Reports Regarding Abnormal Behavior After Oseltamivir Use in Children as Reported by Consumers or Healthcare Professionals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Patient Preference and Adherence	6. 最初と最後の頁 533-541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/PPA.S292072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kikuchi Daisuke, Obara Taku, Tokunaga Misaki, Shiozawa Makoto, Takahashi Ai, Ito Misato, Hino Hiroaki, Miura Ryosuke, Hayakawa Sachiko, Watanabe Yoshiteru	4. 巻 57
2. 論文標題 Drug prescription for attention deficit hyperactivity disorder drugs in pediatric outpatients: A retrospective survey of Japanese administrative data (2012-2018)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 102512-102512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2020.102512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Noda Aoi, Sakai Takamasa, Obara Taku, Miyazaki Makoto, Tsuchiya Masami, Oyanagi Gen, Murai Yuriko, Mano Nariyasu	4. 巻 21
2. 論文標題 Characteristics of pediatric adverse drug reaction reports in the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pharmacology and Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40360-020-00412-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石川 智史、小原 拓、川目 裕、眞野 成康
2. 発表標題 生産児での先天異常の有病割合および診断時期：大規模レセプトデータベースを用いた評価
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小原 拓
2. 発表標題 周産期における薬物治療の安全性の考え方
3. 学会等名 第8回日本医薬品安全性学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳永 みさき、菊池 大輔、野田 あおい、及川 幸子、塩澤 誠、日野 洋明、三浦 良祐、薄井 健介、小原 拓、岡田 浩司
2. 発表標題 オセルタミビルに対する処方制限と処方動向や副作用報告との関連調査
3. 学会等名 第24回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原 拓
2. 発表標題 病院薬剤師と疫学と統計
3. 学会等名 一般社団法人 日本病院薬剤師会 第42回（令和3年度）実務研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原 拓
2. 発表標題 薬剤師による学会・論文発表
3. 学会等名 宮城県病院薬剤師会研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永 みさき、菊池 大輔、塩澤 誠、高橋 愛、伊東 美里、日野 洋明、三浦 良祐、早川 幸子、小原 拓、渡辺 善照
2. 発表標題 小児外来患者における注意欠陥多動障害治療薬の経時的な処方状況
3. 学会等名 第151回宮城県病院薬剤師会学研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川 智史
2. 発表標題 Examination of the prescription of antiepileptic drugs to prenatal and postpartum women in Japan form an administrative dataset
3. 学会等名 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (ACPE)2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小原 拓	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 Evidence Update 2023 最新の薬物治療のエビデンスを付加的に利用する	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石川 智史 (ISHIKAWA Tomofumi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関