

博士論文

ビッグデータを用いた国内における向精神薬の使用実態に関する研究

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科（博士課程）薬学専攻

薬物代謝安全性学研究室

学籍番号 1528052006

氏名 畑 武生

主任指導教員名 中島美紀

目次

略語表.....	1
序論.....	2
第 I 章 ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用に対する影響因子とその防止策: 5 年間の 電子カルテデータを用いたレトロスペクティブな観察研究	5
第 1 節 緒言	5
第 2 節 実験材料および実験方法.....	6
I-2-1 データソースならびに対象患者.....	7
I-2-2 倫理的配慮	7
I-2-3 対象薬剤.....	7
I-2-4 ベンゾジアゼピン受容体作動薬継続の定義	7
I-2-5 ベンゾジアゼピン受容体作動薬長期使用への影響因子	7
I-2-6 統計解析	9
第 3 節 実験結果.....	9
I-3-1 ベンゾジアゼピン受容体作動薬処方 of 月次推移.....	9
I-3-2 対象患者情報.....	10
I-3-3 ベンゾジアゼピン受容体作動薬服用継続患者割合	11
I-3-4 ベンゾジアゼピン受容体作動薬長期使用に影響する因子.....	13
第 4 節 考察	14
第 II 章 日本における統合失調症患者に対する抗精神病薬の処方トレンド: 12 年間のレセプト データを用いた記述疫学的研究.....	18
第 1 節 緒言	18
第 2 節 実験材料および実験方法.....	19
II-2-1 データソース.....	19
II-2-2 倫理的配慮	19
II-2-3 対象薬剤.....	19
II-2-4 対象患者	20
II-2-5 トレンド分析.....	21
II-2-6 統計解析.....	21
第 3 節 実験結果.....	21
II-3-1 対象患者	21

II-3-2	抗精神病薬を処方されている統合失調症患者の割合.....	22
II-3-3	抗精神病薬処方の特end.....	23
II-3-4	施設および診療科別抗精神病薬処方のクロルプロマジン換算値.....	26
II-3-5	初発統合失調症患者における抗精神病薬初回処方の特end.....	28
II-3-6	初発統合失調症患者における薬剤変更状況.....	29
II-3-7	初発統合失調症患者における用量変更状況.....	31
第4節	考察.....	32
総括	39
謝辞	42
引用文献	43

略語表

本論文においては以下の略語を用いた。

AI	Artificial intelligence
ATC	Anatomical Therapeutic and Chemical
BZD	Benzodiazepines
CP	Chlorpromazine
DPC	Diagnosis Procedure Combination
FGA	First-generation antipsychotics
FGA mono	FGA monotherapy
FGA poly	FGA polytherapy
LAI	Long-acting injectable
MID-NET	Medical Information Database Network
NDB	National Database
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standard deviation
SGA	Second-generation antipsychotics
SGA mono	SGA monotherapy
SGA poly	SGA polytherapy
VIF	Variance inflation factor

序論

病院の業務を支援するコンピュータシステムは病院情報システムと呼ばれている。病院でコンピュータが最初に使用されたのは医事会計部門であり 1960 年代まで遡る。その後、1970 年代に登場した検査部門システムにより、検査業務の処理速度が向上し、1980 年代には薬剤部門システムの導入により、自動分包機等が実用化された。1990 年代に従来の大型コンピュータからクライアントサーバモデルにシフトすると、部門ごとに業務を支援するシステムが普及し、さらに、総合的な病院情報システムであるオーダリングシステムの導入が進んだ(日本医療情報学会医療情報技師育成部会, 2006)。当時、医療業界は他分野に比べ情報化が遅れているといわれていたが、1999 年 4 月 22 日付で「診療録等の電子媒体による保存について」(健政発第 517 号・医薬発第 587 号・保発第 82 号)が通知され、医療記録の電子媒体による取り扱いが認められた。さらに 2001 年には、厚生労働省より医療の分野における情報化を確実に推進するための施策(2001 年 12 月 26 日付、厚生労働省保健医療情報システム検討会「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」)が公表され、電子カルテが導入される等、医療の情報化が加速した。以後、各施設で電子カルテに蓄積されたデータを医学研究のために二次利用することが紙カルテ時代と比べて容易になり、さらにその情報量も大幅に拡大した。

医療機関が患者に対して行った保険診療行為に基づいて、健康保険組合に医療費を請求するための明細書をレセプトという。2005 年 12 月 1 日、政府・与党医療改革協議会による医療制度改革大綱においてレセプト完全オンライン化が打ち出された。その内容は医療保険事務の効率化を目指し、2006 年度からオンライン化を進め、2011 年度当初から原則としてすべてのレセプトをオンラインで提出するというものであった。また、その中にはレセプトをデータベース化し分析することが可能となるよう取り組むことも付記された。これを踏まえて 2006 年 4 月 10 日、「療養の給付、老人医療及び公費負担医療に関する費用の請求に関する省令の一部を改正する省令の施行について」(保発第 0410005 号)が発出され、同日施行された。これによりレセプトコンピュータを導入している医療機関以外では紙媒体で提出されていたレセプトの電子化が一気に進んだ。

レセプトを基にしたデータベースは現在、厚生労働省が管理しているレセプト情報・特定健診等情報データベース(National Database: NDB)として医療費の適正化等の医療政策に活用され、一部では学術活用も始まっている。一方、民間が管理するレセプトデータベースとしては株式会社 JMDC の JMDC Claims Database があり、製薬企業や生損保の他、アカデミア

による学術活動にも用いられている。JMDC Claims Database は、2005 年よりレセプトデータが蓄積され、2018 年 6 月時点で約 560 万人（日本人口の約 4.4%）の母集団からなる大規模レセプトデータベースである。このデータベースにより長期間の保険診療行為の時系列変化を把握できるため、過去 10 年以上にわたる保険診療行為の動向等のような全国的縦断的調査や、エビデンスが集約された診療ガイドラインが必ずしも臨床現場で実践されていない問題、いわゆるエビデンス診療ギャップを明らかにすることが可能となる(中山, 2016)。

精神科領域では認知症、統合失調症、双極性障害、うつ病、不安障害、強迫性障害および不眠症等の様々な精神疾患を有する患者が治療の対象となり、これらの疾患に対しては薬物療法が主体となる。よく用いられるのがベンゾジアゼピン受容体作動薬（Benzodiazepines: BZD）、抗精神病薬（Antipsychotics）および抗うつ薬であるが、それぞれ種類が多く、そのほとんどが様々な副作用を有するハイリスク薬である。例えば、BZD には依存症、呼吸抑制、意識障害、一過性前向き健忘等の、抗精神病薬には高血糖、低血糖、悪性症候群、錐体外路障害、無顆粒球症、深部静脈血栓症等の重大な副作用がある。

BZD では、その依存性から長期使用が世界的な問題となっている(Fenton *et al.*, 2010; Olfson *et al.*, 2015)。特に高齢者においては、認知機能低下(Billiotti de Gage *et al.*, 2014; Gray *et al.*, 2016)や転倒による骨折のリスクが増加することが知られており、各国の規制当局はその処方日数を厳しく制限しており、さらに、関係学会からは不適正使用防止のための基準が出されている(American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, 2012)。日本においても BZD の長期使用が問題視されており、2017 年に医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）から BZD の長期使用についての警告が出された（2017 年 3 月 21 日付、「催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）」、薬生安発 0321 第 2 号、薬生安発 0321 第 3 号）。

一方、抗精神病薬はその開発の経緯から、おおまかに第一世代抗精神病薬（First-generation antipsychotics: FGA）と第二世代抗精神病薬（Second-generation antipsychotics: SGA）に分類される(Stockmeier *et al.*, 1993; Sumiyoshi *et al.*, 1995)。FGA は一般的にドパミン D₂ 受容体拮抗作用が強いとされ、錐体外路障害のリスクが高いのに対して、SGA はドパミン D₂ 受容体拮抗作用の他、5-HT₂ 受容体拮抗作用が FGA より強く、体重増加や糖代謝異常等の代謝性障害のリスクが高いと言われている(Leucht *et al.*, 2013)。これまで、統合失調症治療における抗精神病薬の多剤併用や高用量の問題を指摘している複数の報告がある(Chong *et al.*, 2004; Sim *et al.*, 2009; Kishimoto *et al.*, 2013; Xiang *et al.*, 2016, 2017)。日本では 2016 年に薬物療法に特化した統合失調症薬物治療ガイドラインが初めて作成された。BZD の長期使用や抗精神病薬の多剤併

用および高用量使用をできる限り回避することが求められているが、日本国内における BZD や抗精神病薬の使用状況や、問題回避のための具体的方策等については十分に検討されているとは言い難い。そこで本研究では、臨床ビッグデータを用いて、向精神薬の乱用という観点から、主に精神疾患に対して用いられる薬剤の日本国内における使用状況および問題点を明らかにし、その対策を検討することを目的とした。

第 I 章では、大阪医科大学附属病院における 12 年間の医事会計システムデータおよび 5 年間の電子カルテデータを用いたレトロスペクティブな観察研究により、BZD の処方推移と長期使用の実態および BZD 長期使用に対する影響因子と防止策を検討した。

第 II 章では、日本国内の 12 年間のレセプトデータを用いた記述疫学的研究により、統合失調症患者に対する抗精神病薬の処方トレンドを調査した。

第 I 章 ベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用に対する影響因子とその防止策: 5 年間の電子カルテデータを用いたレトロスペクティブな観察研究

第 1 節 緒言

BZD は不眠症、不安症、パニック障害、筋痙縮等の様々な疾患に対して 40 年以上もの間、世界各国における実臨床で広く使用されてきた(Charlson *et al.*, 2009; Cloos and Ferreira, 2009; Fisher *et al.*, 2012)。BZD には多くの種類があり、作用時間や生物学的半減期、向精神性活性を有する代謝物の有無等に違いがあり、目的とする作用持続時間により使い分けられる(Lader, 2011)。

BZD が日中の傾眠状態、意識朦朧状態、運動失調症、精神運動障害、前向き健忘症等の重大な有害事象を引き起こす可能性があることが指摘されている(Holbrook *et al.*, 2000; Barker *et al.*, 2004)。特に高齢者では、BZD の使用と交通事故(Smink *et al.*, 2010)、転倒・転落、骨折(Cumming and Le Couteur, 2003)、認知機能低下(Shorr and Robin, 1994)のリスクに加えて社会経済的コストの増加(Panneman *et al.*, 2003)との関連も報告されている。ネステッドケースコントロールスタディにより、高齢者の BZD の服用と重大な転倒のリスクとの間に統計学的に有意な関連が認められることが示されている(Pariente *et al.*, 2008)。

BZD の短期間の使用であれば安全性および有効性が高いと考えられるが(Martin *et al.*, 2007; Pfeiffer *et al.*, 2011)、長期間の使用は有害であることが多くの研究で指摘されている。例えば、依存症、退薬症候、認知機能障害、効果減弱、耐性、長期使用からの離脱困難のリスクとなり得る(Lader and Petursson, 1981; Charlson *et al.*, 2009; Lader, 2011)。2-4 週間の BZD の服用により反跳性不眠や不安症のような退薬症候を呈する患者もいる(Urru *et al.*, 2015)。BZD の睡眠導入剤としての服用と死亡率(Belleville, 2010)や腫瘍発生率(Kripke *et al.*, 2012)の上昇との関連も報告されている。

これらのリスクに対して、いくつかの国際的な診療ガイドラインや有識者の見解が表明され、特に高齢者においては BZD の長期使用を制限することが推奨されている(McLeod *et al.*, 1997; American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, 2012)。しかし、BZD の長期使用は依然として蔓延しており(Vicens *et al.*, 2014)、各国共通の課題となっている。

BZD 長期使用の実態とそのリスク因子を明らかにすることを目的とした多くの研究が行われている。高齢であることは BZD 長期使用の有意なリスク因子であることが報告されている(Luijendijk *et al.*, 2008; Manthey *et al.*, 2011)。過去に BZD 使用歴のある患者は BZD 長期使用者

になる傾向がある。BZD の高用量使用もまた長期投与の強いリスク因子であるのに対して (Kjosavik *et al.*, 2012)、学歴(Manthey *et al.*, 2011)や性別(Taipale *et al.*, 2015)の影響は明らかになっていない。不安症、緊張、統合失調症、双極性障害、うつ病、アルツハイマー病のような精神疾患の病歴を有する患者は BZD を継続しやすいことが認められている一方で(Manthey *et al.*, 2011; Taipale *et al.*, 2015)、抗精神病薬や気分安定薬の併用と BZD の中断との間に有意な関連が認められている(Veronese *et al.*, 2007)。

BZD 以外にも、精神症状に対して処方される薬剤がある。クエチアピンは統合失調症治療薬として多くの国で承認販売されている。低用量で用いた場合に得られる鎮静作用を期待して、高齢者における不眠症や不安症の治療のために適応外使用されることがある(Iaboni *et al.*, 2016)。セロトニン受容体遮断薬・再取り込み阻害薬である抗うつ薬のトラゾドンもまた、高齢者における不眠症や不安症に対して適応外使用される薬剤である(Bossini *et al.*, 2015; Iaboni *et al.*, 2016)。さらに、近年日本では新規作用機序を有する睡眠導入剤が販売されている。選択的メラトニン受容体 1 (MT1) および 2 (MT2) 作動薬であるラメルテオンが 2010 年に承認されており、安全性も高いと言われている。BZD 受容体、ドパミン受容体、オピオイド受容体等は認知機能低下、依存、離脱症状等に関与しているが、ラメルテオンはこれらを含む多くの受容体に親和性を示さない(Kato *et al.*, 2005)。オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントも治験の段階で安全性が高いことが示され、睡眠導入剤として 2014 年に承認された(Schroeck *et al.*, 2016)。スボレキサントを中断してもリバウンドや離脱症状が認められなかったことが報告されている(Schroeck *et al.*, 2016)。これらの BZD の代替となり得る睡眠導入剤により BZD 長期使用を防止でき、かつ睡眠作用も保つことができる可能性があるが、それに関する情報は未だほとんど得られていない。近年、全国的なレセプトデータを基にした研究により、抗精神病薬の併用が BZD 長期使用のリスク因子であることが報告されている。しかし、解析に用いられたレセプトデータは主に就労者の情報から成るため、75 歳以上のデータがなく、65 歳以上 75 歳未満のデータも非常に少ないという限界がある(Takeshima *et al.*, 2016)。電子カルテデータの利用により、高齢者データを取得できることから、本研究では、大学病院において BZD を処方された幅広い年齢層の患者を対象とした電子カルテデータにより、BZD 長期使用に対する影響因子を明らかにすることを目的とした。

第 2 節 実験材料および実験方法

I-2-1 データソースならびに対象患者

精神科を受診した外来患者への BZD 処方推移の解析には、大阪医科大学附属病院の医事会計システムから取得した 2004 年 3 月から 2016 年 9 月の約 12 年間における医事会計データを用いた。BZD 長期使用に対する影響因子の解析には、大阪医科大学附属病院の電子カルテデータから取得した 2012 年 1 月から 2016 年 9 月の約 5 年間の処方データのうち、18 歳以上、全診療科の外来患者、経口投与製剤の処方を受けている患者を対象とした。また、少なくとも過去 1 年以上にわたって BZD の処方を受けていない患者は新規使用患者 (New user) と定義し、これらの患者を対象とすることで new user デザインとして解析した。なお、大阪医科大学附属病院は精神科を含む 29 診療科、882 床から成り、人口 35 万人を擁する大阪府高槻市において中核を担う総合病院として機能している。

I-2-2 倫理的配慮

本研究は介入及び侵襲を伴わない観察研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針によれば、患者個々からのインフォームドコンセント取得は不要とされていることからインフォームドコンセントは取得せず、大阪医科大学倫理委員会の承認を受けて行った (Approval ID: RIN-486, 2160)。

I-2-3 対象薬剤

解剖治療化学分類 (Anatomical Therapeutic and Chemical classification system: ATC 分類) の N03A、N05B および N05C に分類され、日本で承認されている薬剤を本研究対象の BZD とした (Table 1)。

I-2-4 ベンゾジアゼピン受容体作動薬継続の定義

日本では BZD の 1 回あたりの処方可能日数が最大でも 90 日に制限されているため、先行研究 (Ishigooka *et al.*, 1998; Takeshima *et al.*, 2016) では、少なくとも 90 日に 1 回 BZD の処方を受けている期間を BZD が継続されている期間と定義して解析していることから、本研究においてもその定義を適用した。

I-2-5 ベンゾジアゼピン受容体作動薬長期使用への影響因子

BZD 長期使用に対する影響因子として以下の項目を調査した。すなわち、性別、年齢 (18-45、45-65、65-85、85 ≤)、診療科 (精神科、精神科以外) (Takeshima *et al.*, 2016)、BZD の投与量

Table 1. Thirty one benzodiazepines analyzed in this study.

Benzodiazepines	Dose equivalence of benzodiazepines	Half-life	Type
Tofisopam	125	Ultra short	Others
Triazolam	0.25	Ultra short	Hypnotic
Zolpidem tartrate	10	Ultra short	Hypnotic
Zopiclone	7.5	Ultra short	Hypnotic
Alprazolam	0.8	Short	Anxiolytic
Brotizolam	0.25	Short	Hypnotic
Clotiazepam	10	Short	Anxiolytic
Eszopiclone	2.5	Short	Hypnotic
Etizolam	1.5	Short	Others
Lormetazepam	1	Short	Hypnotic
Rilmazafone hydrochloride hydrate	2	Short	Hypnotic
Amobarbital	50	Medium	Hypnotic
Bromazepam	2.5	Medium	Anxiolytic
Estazolam	2	Medium	Hypnotic
Flunitrazepam	1	Medium	Hypnotic
Lorazepam	1.2	Medium	Anxiolytic
Nitrazepam	5	Medium	Hypnotic
Chlordiazepoxide	10	Long	Anxiolytic
Clobazam	10	Long	Others
Clonazepam	0.25	Long	Hypnotic
Clorazepate dipotassium	7.5	Long	Anxiolytic
Cloxazolam	1.5	Long	Anxiolytic
Diazepam	5	Long	Others
Ethyl loflazepate	1.67	Long	Anxiolytic
Fludiazepam	0.5	Long	Anxiolytic
Flurazepam hydrochloride	15	Long	Hypnotic
Medazepam	10	Long	Anxiolytic
Oxazolam	20	Long	Anxiolytic
Phenobarbital	15	Long	Others
Quazepam	15	Long	Hypnotic
Tandospirone citrate	25	Long	Anxiolytic

Ultra short, < 6 h; Short, 6-12 h; Medium, 12-24 h; Long, 24 h ≤.

(ジアゼパム換算値(Inada and Inagaki, 2015); ≤ 5 mg、5 mg <)、BZD 併用 (単剤、多剤)、初回処方用法 (寝る前、寝る前以外)、初回処方の日数 (< 21 days、21 days ≤)、初回処方 BZD の半減期 (超短時間型 (< 6 h)、短時間型 (6-12 h)、中間型 (12-24 h)、または長時間型 (24 h ≤)) (Passaro *et al.*, 2000)、BZD のタイプ (睡眠導入剤、抗不安剤、その他)、併用薬 (抗うつ薬、抗精神病薬、BZD 代替薬)。

患者が複数の診療科で BZD の処方を受けていた場合は、精神科が含まれていればその患者の診療科は精神科とした。大阪医科大学附属病院精神科では統合失調症、うつ病、双極性障害、認知症、不安症等を含む様々な精神疾患の患者を対象として診療を行っている。BZD の 1 日投与量は先行研究(Inada and Inagaki, 2015)に基づいてジアゼパム換算値として計算し、観

Table 2. Alternative drugs for benzodiazepines.

Escitalopram oxalate
Fluvoxamine maleate
Mianserin hydrochloride
Mirtazapine
Paroxetine hydrochloride hydrate
Quetiapine fumarate
Ramelteon
Sertraline hydrochloride
Suvorexant
Tandospirone citrate
Trazodone hydrochloride

察期間中のジアゼパム換算値の最大値を BZD の投与量として解析に用いた。BZD 個々の半減期の情報は添付文書またはインタビューフォームから取得した。患者が半減期の異なる複数の BZD を処方されていた場合は、最も長い半減期を解析に用いた(Takeshima *et al.*, 2016)。患者が睡眠導入剤と抗不安剤の両方のタイプの処方を受けていた場合は、両方にカウントした。本研究で解析対象とした BZD の代替薬を Table 2 に示す。

I-2-6 統計解析

BZD 継続率を Kaplan-Meier 曲線により求めた。イベントを BZD 処方の中絶とした Cox 回帰分析により BZD 長期使用に対する独立した影響因子を特定した。患者が BZD の処方を 90 日間受けなかった場合、最終の BZD 処方日を BZD 処方の中絶日とした(Takeshima *et al.*, 2016)。分散拡大係数 (Variance inflation factor: VIF) が 10 以上のときに多重共線性が存在するとみなした。比例ハザード性が成立しているかについてはログマイナスログプロットにより確認した。Cox 回帰分析による $P < 0.05$ の時に有意とした。統計解析には R version 3.4.0 を用いた。

第 3 節 実験結果

I-3-1 ベンゾジアゼピン受容体作動薬処方の月次推移

大阪医科大学附属病院精神科を受診した外来患者の医事会計データの解析により得られた、BZD 処方件数の 2004 年 3 月から 2016 年 9 月までの月次推移を Figure 1 に示す。BZD を含む処方の件数は 2004 年 3 月の 2,722 件から 2016 年 9 月の 1,019 件まで徐々に減少していた。さらに、1 処方当たりの BZD 成分数の月次推移を調べたところ、1.73 から 1.36 と徐々に減少していた (Figure 2)。

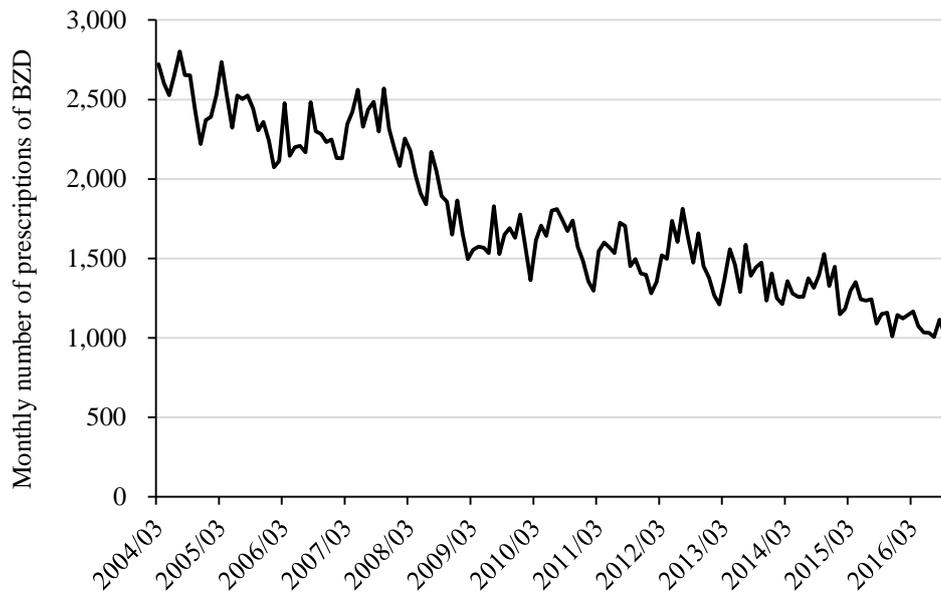


Figure 1. Monthly number of prescriptions of BZD for outpatients in the Department of Psychiatry, from March 2004 to September 2016.

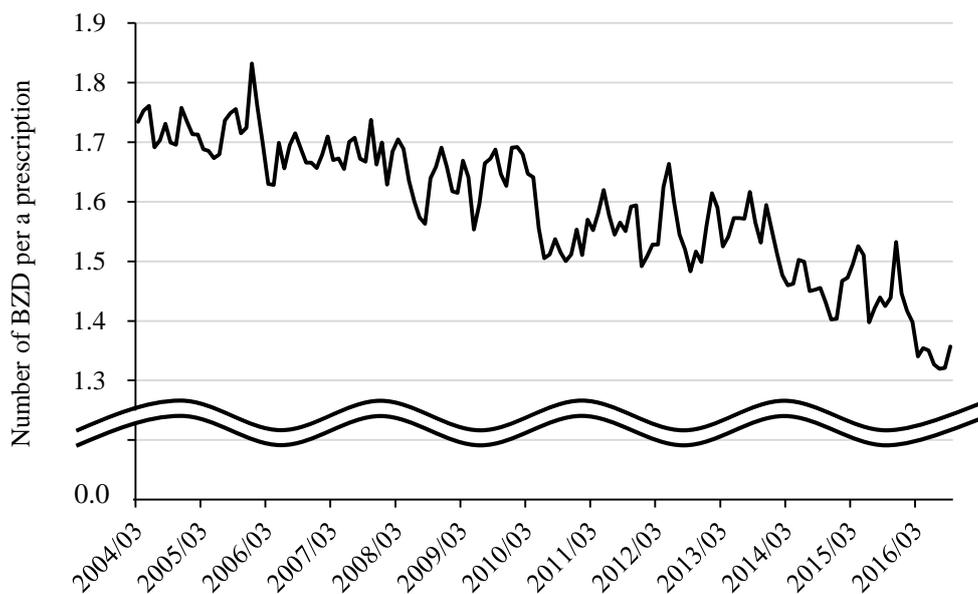


Figure 2. Monthly number of BZD per a prescription for outpatients in the Department of Psychiatry, from March 2004 to September 2016.

I-3-2 対象患者情報

2012年1月から2016年9月の観察期間中に大阪医科大学附属病院で何らかの薬剤が処方された外来患者92,005人の処方データを電子カルテデータから取得した。その中で、少なくとも一度BZDを処方されたのは8,006人(8.7%)、BZD新規開始患者が3,639人であった。

18歳未満の患者169人を除外し、最終的に残った3,470人を対象とした (Figure 3)。対象となった患者の情報を Table 3 に示す。平均年齢 (標準偏差, Standard deviation: SD) は 60 (17.5) 歳であり、対象患者の 50.5% が 65 歳以上であった。精神科から BZD を処方されていたのは 22.8% であった。平均投与量 (SD) はジアゼパム換算値で 7.2 (8.7) mg であり、32.2% の患者で 5 mg 以上投与されていた。BZD を複数併用していたのは 20.3%、不眠症を適応とする BZD を処方されていたのは 64.4%、BZD の代替薬を併用していたのは 24.4% であった。

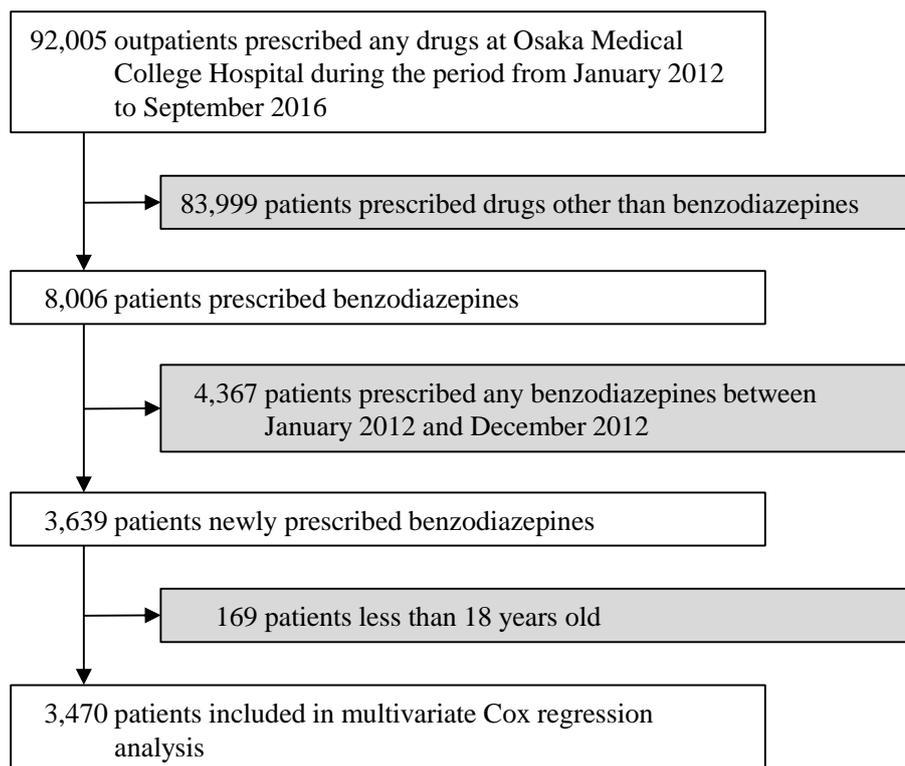


Figure 3. Flow diagram describing construction of base cohort and study cohort.

I-3-3 ベンゾジアゼピン受容体作動薬服用継続患者割合

3,470 人の BZD 服用継続期間を求め、 Kaplan-Meier 曲線を描画した (Figure 4)。2016 年 9 月まで BZD 服用を継続していた患者は、その後も継続されているのか、ある時点で中断されたのかが不明であるが、 Kaplan-Meier 曲線では観察打ち切り例として観察期間終了時までの期間を解析に含めるのが通例であるため、本研究では、BZD 服用開始から 2016 年 9 月までを BZD 服用継続期間として解析に含めた。観察打ち切りとなったのは 83.6% に相当する 2,901 人であった。BZD 服用開始から 2 カ月間継続していた患者の割合は 90.0%、3 カ月間継続が 86.2%、6 カ月間継続が 80.7%、12 カ月間継続が 71.1% であった。BZD 服用開始から 36 カ月以上継続していた患者割合は 57.8% であった。観察期間である 45 カ月間にわたり BZD

Table 3. Demographic and clinical characteristics of the patients.

Characteristics (n=3,470)		
Sex, n (%)		
Female	2,110	(60.8)
Male	1,360	(39.2)
Age, year		
Mean (SD)	60	(17.5)
Range	18-96	
Age group, n (%)		
18-45	789	(22.7)
45-65	928	(26.8)
65-85	1,677	(48.3)
85 ≤	76	(2.2)
Department, n (%)		
Non-psychiatry	2,679	(77.2)
Psychiatry	791	(22.8)
Dosage of BZD, mg ^a		
Mean (SD)	7.2	(8.7)
Range	0.8-120	
Dosage of BZD group, n (%) ^a		
≤ 5 mg	2,354	(67.8)
5 mg <	1,116	(32.2)
Concurrent use of BZD, n (%)		
Monotherapy	2,765	(79.7)
Polytherapy	705	(20.3)
Direction of initial prescription, n (%)		
Only at bedtime	2,426	(69.9)
Others	1,044	(30.1)
Duration of initial prescription, n (%)		
< 21 days	2,002	(57.7)
21 days ≤	1,468	(42.3)
Half-life of initial BZD, n (%) ^b		
Ultra short (< 6 h)	629	(18.1)
Short (6-12 h)	1,768	(51.0)
Medium (12-24 h)	272	(7.8)
Long (24 h ≤)	801	(23.1)
Type of BZD, n (%) ^c		
Anxiolytic	743	(21.4)
Hypnotic	2,234	(64.4)
Others	713	(20.5)
Concurrent psychotropic drug, n (%) ^c		
Alternative drugs for BZD	846	(24.4)
Antidepressants	770	(22.1)
Antipsychotics	549	(15.8)

BZD, Benzodiazepines. ^a Data are expressed as the maximal dosage of the diazepam equivalent daily dose. ^b When patients used more than one BZD with different half-lives, the one with the longest half-life was adapted. ^c Since some patients received no drugs or multiple drugs, the sum is not 100%.

服用を継続していた患者が 55.7% と半数以上であったため、BZD 服用継続期間の中央値は算出できなかった。

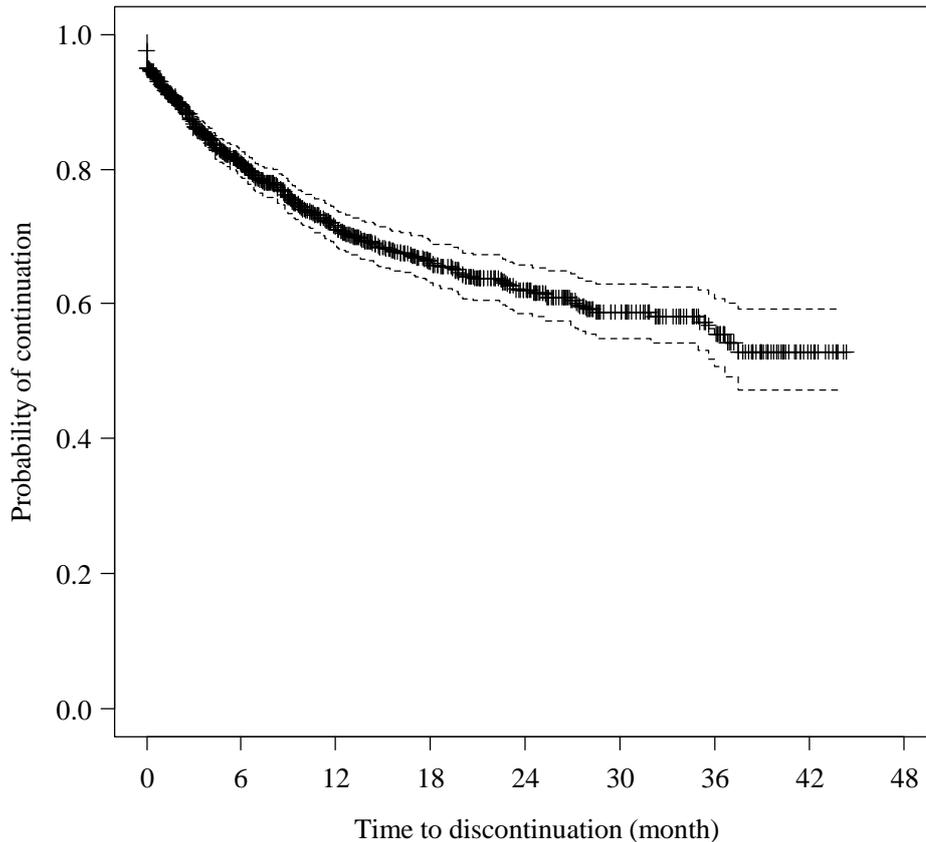


Figure 4. Kaplan-Meier curve describing the time to discontinuation of benzodiazepines. Vertical lines represent the patients who were censored. Broken lines represent 95% confidence interval.

I-3-4 ベンゾジアゼピン受容体作動薬長期使用に影響する因子

Cox 回帰分析により BZD 長期使用に対する影響因子を検討した (Figure 5)。その結果、BZD 長期使用は年齢が 65 歳以上であること、精神科からの処方、ジアゼパム換算値が 5 mg 以上、BZD の多剤併用と有意に関連していた。一方、睡眠導入剤の BZD の処方および抗精神病薬または BZD 代替薬の併用は BZD 中断の有意な因子であった。なお、VIF がすべて 10 未満であったことから多重共線性がないこと、ログマイナスログプロットから比例ハザード性が成立していることを確認した。VIF は、多変量解析の説明変数間に相関がみられるという問題、いわゆる多重共線性の存在を客観的に判断する指標として用いられ、この値が 10 以上の説明変数は多重共線性の要因になっている可能性があるため、その説明変数を除外する等によりモデルを再構築する必要がある。

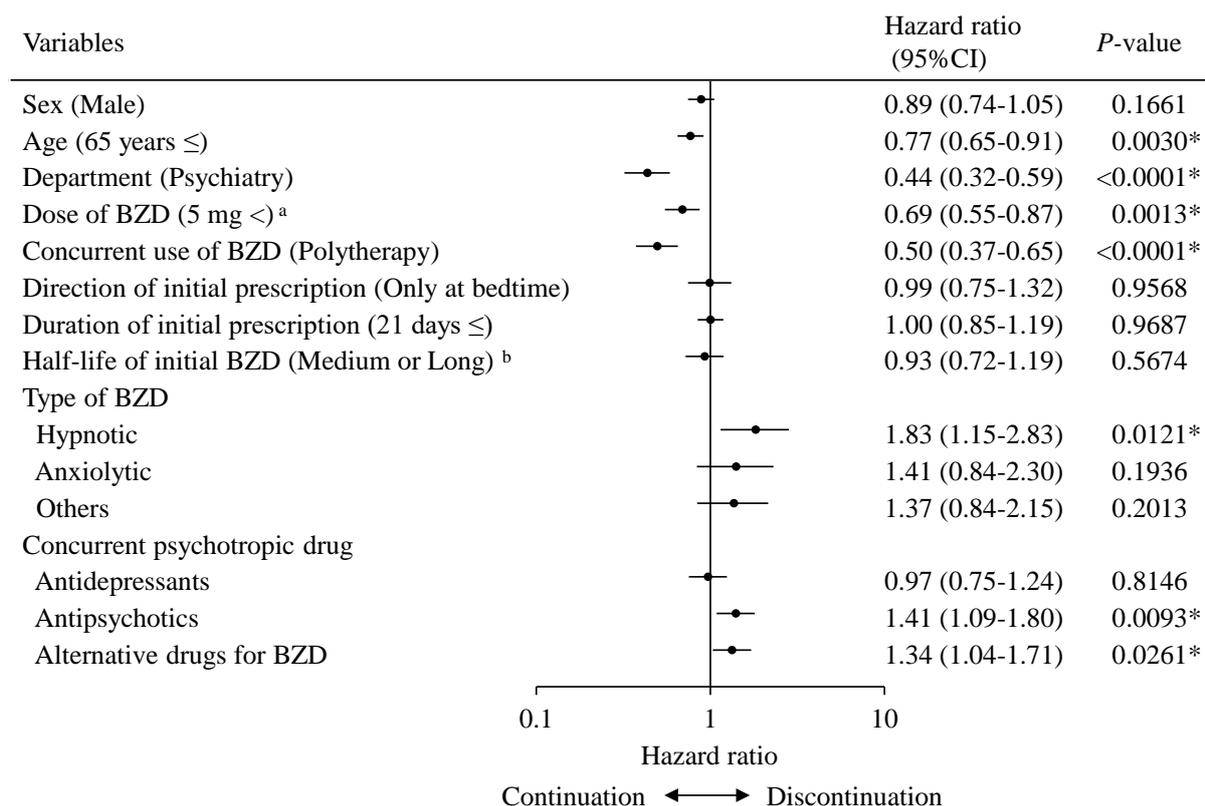


Figure 5. Independent predictors of BZD continuation. CI, Confidence interval. ^a Data are expressed as the maximal diazepam equivalent daily dose. ^b When patients used more than one kind of BZD with different half-lives, the one with the longest half-life was adapted. * $P < 0.05$

第4節 考察

本研究では、大学病院でBZDを処方された患者の処方データを電子カルテから取得し、new user デザインによりBZD長期使用に対する影響因子を検討した。観察期間中の全ての外来患者のうち8.7%に相当する8,006人がBZDを処方され、そのうちの3,470人がnew userであり、その57.8%が36カ月以上BZDを継続していた。BZDの長期使用を中断させる有意な因子として代替薬の併用が挙げられた。

BZDの長期使用に関する先行研究においては、new userのうち12カ月間継続していたのは15.2%であった(Takeshima *et al.*, 2016)。本研究におけるBZD継続割合の方が高かったが、これは対象集団に占める65歳以上の高齢患者割合が本研究の方が高かったことによるものと考えられる。先行研究同様(Luijendijk *et al.*, 2008; Manthey *et al.*, 2011)、本研究でも高齢であることがBZD継続に対する有意な影響因子であったことから、高齢者の割合が高かった本研究におけるBZD継続割合の方が高いことは理にかなっている。精神科からの処方もBZD継続に対する強い影響因子であった。精神科で処方を受けている患者は全体の22.8%であったが、

彼らは精神症状が重度であることが多いため、BZD を長期継続する傾向にあると考えられる。精神科での BZD 処方件数は観察期間を通して減少傾向にあったにもかかわらず (Figure 1)、精神科からの処方が BZD 継続の影響因子であったことから、単に BZD の全体的な処方件数を減らすだけでは BZD 長期使用の問題を解消するまでには至らないことが推察された。いくつかの研究では、精神科医よりもむしろ精神科医以外の開業医 (一般開業医) の方がよく BZD を処方していると報告されている (Lagnaoui *et al.*, 2004; Cascade and Kalali, 2008; Takeshima *et al.*, 2016)。一般開業医の 47% は、患者は何らかの薬剤を処方してもらうことを期待して来院していると考えており、処方しなかった場合に医師と患者の関係に悪影響が出ると考えているのが 18% との報告がある (Anthierens *et al.*, 2010)。このことが精神科医よりも一般開業医の方がより BZD を処方する傾向にあるという結果 (Lagnaoui *et al.*, 2004; Cascade and Kalali, 2008; Takeshima *et al.*, 2016) と関係しているかもしれない。残念ながら、本研究は単一施設研究であるため精神科医と一般開業医の違いについては検討できなかった。

Table 2 に示したように、BZD に代わって睡眠導入剤として処方される抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬に加えて、新規睡眠導入剤であるラメルテオン、スボレキサントも BZD 代替薬として解析した結果、BZD 代替薬の併用は BZD の長期使用を中止させる有意な影響因子であった。本結果は、BZD を使用している患者で、BZD を代替薬に切り替えていくことで BZD 長期使用を中止できる可能性を示している。すなわち、代替薬を処方することは BZD 長期使用を解消する手段になり得ると考えられる。これらの代替薬を処方するに際し、禁忌や相互作用に注意しなければならない。先行研究 (Veronese *et al.*, 2007) と同様に、本研究結果では抗精神病薬の併用は BZD 継続を中止させる有意な因子であった。一方、抗精神病薬の併用は BZD 長期使用のリスクを増加させるという報告もあり (Takeshima *et al.*, 2016)、本結果と矛盾している。これは解析対象集団の差異によるものと考えられる。Takeshima ら (2016) の研究では主に就労者とその扶養家族が解析対象となっているため、対象者の平均年齢は 40 歳であったのに対して、本研究では 60 歳であった。加えて、先行研究データはクリニックの患者データが半数以上を占めるため (65.0%)、対象患者の 96.6% は精神疾患の診断がないか不安症または感情障害の診断であった。対して、本研究のデータは精神科病棟を有する大学病院の患者データ由来であり、とりわけ若年患者においては統合失調症患者が相当数含まれる。そのため、先行研究との対象患者の年齢構成や疾患の差異が、抗精神病薬併用の BZD 長期使用に対する影響に矛盾が生じる原因となっている可能性がある。このように、疾患によっては抗精神病薬を用いることにより、睡眠導入作用を維持しながら BZD の使用量を減らすことがで

きる可能性がある。逆に、抗うつ薬や BZD の投与が統合失調症の症状に対して有効かどうかは未だ明らかにはなっていない(Tiihonen *et al.*, 2012)。

これまでも報告されているように(Isacson, 1997; Kjosavik *et al.*, 2012)、本研究でも BZD 投与量が高いことが BZD 長期使用に対する影響因子であることが示された。BZD 多剤併用についても BZD 長期使用に対する強い影響因子であったため、BZD はなるべく単剤で用いるべきであると言える。BZD は不眠症を適応とするものや不安障害を適応とするもの等に分類されるが、多変量解析により、BZD の適応症の違いは BZD 長期使用に対して影響を示さなかったことが報告されている(Isacson, 1997)。一方で、不眠症を適応とする BZD は不安障害を適応とする BZD より長期使用のリスクが高いとの報告もある(Luijendijk *et al.*, 2008)。しかし、本研究では不眠症を適応とする BZD の使用の方が継続を中止させる因子であった。このように、BZD の適応症の違いによる長期使用への影響については未だ一定の見解が得られていないため、さらなる検討が必要である。

先行研究(Takeshima *et al.*, 2016)とは異なり、本研究では BZD の半減期は BZD 長期使用に対して影響を及ぼす因子ではなかったが、これについても 2 つの研究間での対象患者の年齢構成の相違が関係していると考えられる。初回処方日数もまた BZD 長期使用に対して影響を及ぼす因子ではなかった。日本では、BZD 処方日数は 1 処方につき最長でも 90 日以内に制限されているものがほとんどである。これは BZD の慢性的な使用を規制するためであるが、それでも繰り返し BZD を処方することは可能である。そのような場合、処方日数制限には効果がなく、結果的に BZD の長期使用を許容することとなる。2017 年 3 月、日本の規制当局である厚生労働省と PMDA は BZD の長期使用を避けるよう警告を発出した。しかし、BZD 長期使用に対して罰則が設けられているわけではない。また、BZD の使用は女性の方が多く、年齢とともに増加するとの報告(Simon *et al.*, 1996; Olfson *et al.*, 2015)がある一方で、BZD 長期使用リスクの性差は明らかでないとの報告もある(Taipale *et al.*, 2015)。本研究では性差は BZD 長期使用に影響を及ぼす因子ではなかったことから、性差については一定の見解が得られていないと考えられるため、さらなる検討が必要である。

本研究結果には以下のようないくつかの限界がある。1 つ目に、全国的なレセプトデータを用いた研究に比べ、サンプルサイズが小さいこと。2 つ目に、かかりつけ医 (クリニック) による処方が含まれていないこと。3 つ目に、用いたデータが処方データであるため、患者が処方された BZD を実際に服用したかが不明であるということである。しかし、本研究で用いたデータは、性別、年齢および職業について偏りが無いという点においてレセプトデータよりも優れている。さらに、様々な診療科、多種類の薬剤の処方を含むということも利点で

ある。このように、特定の選択基準のない患者集団ベースのデータを用いることは、選択バイアスを避けるために重要である(Wu *et al.*, 2011)。

本研究の結果から、大阪医科大学附属病院精神科を受診した外来患者における BZD 処方件数は 12 年間を通して減少傾向であることが明らかとなった。先行研究(Takeshima *et al.*, 2016) と比べ、患者年齢に偏りがなく、65 歳以上の高齢者もカバーしている電子カルテの処方データを用いた本研究の結果の方が BZD 継続期間が長かった。Cox 回帰分析により BZD の長期使用に至る因子として 65 歳以上、精神科からの処方を受けている患者、高用量投与 (ジアゼパム換算値 5 mg <)、BZD 多剤併用が挙げられた。逆に、BZD の使用を中止させる因子として不眠症を適応とする BZD の処方、抗精神病薬または BZD 代替薬の併用が挙げられた。以上本章の結果は、BZD 長期使用に関する研究には高齢者をカバーした偏りのないデータソースを用いる方が適していること、抗精神病薬や BZD 代替薬を使用することが BZD 長期使用の問題を解消する方策の一つとなり得ることを示唆するものである。ただし、抗精神病薬は耐糖能異常、悪性症候群、血液障害等の重大な有害事象のリスクを有し、ラメルテオンやスボレキサントのような新規睡眠導入剤は BZD よりも高薬価である。それゆえに、現状では抗精神病薬や BZD 代替薬の汎用を促すべきではなく、今後の臨床試験においてこれらの有効性および安全性のエビデンスが確立されることが望まれる。

第 II 章 日本における統合失調症患者に対する抗精神病薬の処方トレンド: 12 年間のレセプトデータを用いた記述疫学的研究

第 1 節 緒言

抗精神病薬は統合失調症薬物治療の中核となる薬剤である。抗精神病薬は開発の経緯により FGA および SGA に分類され、経口剤、注射剤および持効性注射剤がある。これらは患者の状態に応じて使い分けられ、通常、少量の投与量から開始し、忍容性を確認しながら効果が得られるまで投与量が漸増される。忍容性に問題がある場合、または、患者や医師により差はあるがクロロプロマジン (Chlorpromazine: CP) 換算値で 600 mg 前後まで漸増したにもかかわらず有効性が得られない場合には他の抗精神病薬に変更される。また、患者が医師の指示通りに服用できない場合、すなわちアドヒアランス不良の場合には持効性注射剤を用いることでアドヒアランスとともに治療効果の改善が期待できる (Buchanan *et al.*, 2010)。

諸外国における統合失調症診療ガイドラインでは、抗精神病薬は単剤使用を基本とし、投与量については急性期治療を含めて CP 換算値で 300-1,000 mg が推奨されている (Buchanan *et al.*, 2010; Hori *et al.*, 2013)。日本国内においても 2016 年に統合失調症薬物治療ガイドラインが作成されている (*Guideline for pharmacological therapy of schizophrenia.*, First edit, 2016)。諸外国と比較して、日本では抗不安剤を含めた多剤併用療法や高用量の抗精神病薬が使用されてきたことが報告されている (Bitter *et al.*, 2003; Chong *et al.*, 2004; Sim *et al.*, 2009; Xiang *et al.*, 2016)。これらの研究で対象となった患者数は多いものでも数百人程度と、そのサンプルサイズは十分とは言えない。また、日本国内で抗精神病薬の処方を受けた外来患者 15 万人の全国的大規模調剤データを用いた研究により、抗精神病薬の多剤併用療法は 18-64 歳で 15%、65 歳以上で 6% であり、さらに、投与量が CP 換算値 600 mg 以上の割合は 18-64 歳で 11.7%、65 歳以上で 1.8% であったことが報告されている (Kochi *et al.*, 2017)。しかし、この研究では初回処方のみを解析対象としている (Kochi *et al.*, 2017)。著者らが述べているように、調剤データからは病名に関する情報が得られないため、統合失調症以外の精神疾患、例えば、双極性障害、うつ病、睡眠障害、不安障害等に適応外処方されたものを除外できない (Kochi *et al.*, 2017)。抗精神病薬は適応外使用の割合が高いことが報告されている (Chen *et al.*, 2006; Driessen *et al.*, 2016; Bakouni *et al.*, 2017)。カナダでは高齢者に処方された抗精神病薬の 78% が適応外処方であり (Bakouni *et al.*, 2017)、オーストリアでは 49-70 歳に処方された抗精神病薬の 66.5% が抗不安剤としての適応外処方であったと報告されている (Weiss *et al.*, 2000)。米国では抗精神病薬

の適応外処方率は 21 歳未満で 75.9%、21-64 歳で 49.0%、65 歳以上で 64.8%と報告されている (Leslie and Rosenheck, 2012)。現状では、ビッグデータから抗精神病薬の適応外処方を除外して解析した先行研究は見当たらず、日本国内における統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用状況が明らかにされているとは言い難い。

本研究では、日本国内の統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用実態や、臨床研究から得られたエビデンスと実臨床のギャップの存在について調べ、日本の統合失調症治療の問題点を明らかにすることを目的として、過去 12 年間の全国的大規模レセプトデータを用いた記述疫学的研究を行った。

第 2 節 実験材料および実験方法

II-2-1 データソース

株式会社 JMDC より JMDC Claims Database を購入した。JMDC Claims Database は日本の複数の健康保険組合の加入者およびその扶養家族のデータにより構成されており、2005 年から 2016 年の 12 年間で何らかの診療行為を受けた約 400 万人、すなわち、日本人口全体の約 3.3% をカバーしている。健康保険組合加入者を対象としていることから、65 歳以上の患者数は限定的であり、75 歳以上の患者は含まれていない。データは匿名化された上で独自の個人識別子が付与されており、患者生年月、性別、観察開始日と観察終了日、診療機関情報、International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) でコード化された傷病名、ATC 分類等でコード化された医薬品の他、診療行為や医療材料の情報が集積されている。

II-2-2 倫理的配慮

JMDC Claims Database は、既に作成されている匿名加工情報として提供を受けるため、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針による患者個々からのインフォームドコンセントおよび倫理委員会による承認取得は求められていない。

II-2-3 対象薬剤

ATC 分類の N05A に分類され、国内で承認されている薬剤 (Table 4) を本研究対象とした。CP 換算値には先行研究(Inada and Inagaki, 2015)の報告値を用いた。

Table 4. Thirty five antipsychotics analyzed in this study.

FGA	Formulation	Dose equivalence of antipsychotics	SGA	Formulation	Dose equivalence of antipsychotics
Bromperidol	Oral	2	Aripiprazole	LAI	100 ^a
Carpipramine	Oral	100	Aripiprazole	Oral	4
Chlorpromazine	Oral	100	Asenapine	Oral	2.5
Clocapramine	Oral	40	Blonanserin	Oral	4
Fluphenazine	LAI	15 ^a	Clozapine	Oral	50
Fluphenazine	Oral	2	Olanzapine	Oral	2.5
Haloperidol	LAI	30 ^a	Paliperidone	LAI	20 ^a
Haloperidol	Oral	2	Paliperidone	Oral	1.5
Levomepromazine	Oral	100	Perospirone	Oral	8
Mosapramine	Oral	33	Quetiapine	Oral	66
Nemonapride	Oral	4.5	Risperidone	LAI	10 ^b
Oxypertine	Oral	80	Risperidone	Oral	1
Perphenazine	Oral	10			
Pimozide	Oral	4			
Pipamperone	Oral	200			
Prochlorperazine	Oral	15			
Propericiazine	Oral	20			
Sipiperone	Oral	1			
Sulpiride	Oral	200			
Sultopride	Oral	200			
Timiperone	Oral	1.3			
Trifluoperazine	Oral	5			
Zotepine	Oral	66			

FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics; LAI, Long-acting injectable

^a Administered every 4 weeks.

^b Administered every 2 weeks.

II-2-4 対象患者

抗精神病薬のトレンド分析において、18歳未満の患者、入院患者、頓服処方のみ、注射剤（持効性注射剤を除く）のみ、主傷病が統合失調症でない、および観察期間中の最大投与量がCP換算値75mg以下の患者は対象外とした。レセプトでは、付与されている傷病名のうちのどれが主傷病であることを示すために主傷病フラグが付けられる。適応外処方された場合は傷病名に主傷病フラグが付けられることはないため、統合失調症であってもそれに主傷病フラグが付いていない患者は抗精神病薬を適応外使用していると思なして除外した。国内使用されているSGAのうち（治療抵抗性統合失調症治療薬のクロザピンを除く）、統合失調症に対して設定されている最低投与量はクエチアピンの75mg（CP換算値）である。そのため、CP換算値が最大でも75mg以下という、統合失調症治療としては不十分な投与量を処方されている患者は不安症状、不眠症状、せん妄等に対する適応外使用患者であると考えられるため除外した。

初発統合失調症患者の抽出には以下の基準を設けた。すなわち、過去6カ月間に抗精神病薬の処方を受けておらず、データベースへの登録後6カ月間にも抗精神病薬の処方を受けず、かつ、初回処方のCP換算値が1,000 mg未満である患者を初発統合失調症患者と定義して解析した。

II-2-5 トレンド分析

2005年から2016年において抗精神病薬が処方された人数を割合で表し、その推移を求めた。また、性別、年齢、診療機関（クリニック、病院）、診療科（非精神科、精神科）、抗精神病薬の世代および併用の有無（SGA monotherapy: SGA mono、SGA polytherapy: SGA poly、FGA and SGA: FGA+SGA、FGA monotherapy: FGA mono、FGA polytherapy: FGA poly）、CP換算値（<300、300-600、600-1,000、1,000 ≤）および成分を調査した。

II-2-6 統計解析

トレンド分析には Cochran-Armitage trend test を用いた。多群の比較には Kruskal-Wallis test による分散分析を行った後、post-hoc 検定として Steel-Dwass test を行った。連続変数の傾向検定には Jonckheere-Terpstra test を用いた。 $P < 0.05$ の時に有意とした。統計解析には R version 3.4.0 を用いた。

第3節 実験結果

II-3-1 対象患者

2005年1月から2016年12月の4,081,102人のデータベースから、抗精神病薬を一度でも処方された82,573人のデータを取得した。処方日または投与量のデータに欠損がある、入院患者、頓服処方のみ、注射剤（持効性注射剤を除く）のみ、主傷病が統合失調症でない、観察期間中の最大投与量がCP換算値75 mg以下の患者を除外し12,943人の統合失調症患者データを得た。18歳未満の患者を除外し、残った12,382人のデータを解析対象とした(Figure 6A)。また、12,943人の統合失調症患者データから、2005年1月から6月の6カ月間に wash-out 期間を設け、この間に抗精神病薬を処方された患者376人、データベースへの登録後6カ月以内に抗精神病薬の処方を受けた患者7,945人、初回処方のCP換算値が1,000 mg以上の患者128人を除外し、4,494人の new user のデータを得た。その後、初発統合失調症患者に注目す

るため、統合失調症の好発年齢である 18-34 歳の 1,820 人を解析対象として抽出した (Figure 6B) (Roh *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2018; Rotstein *et al.*, 2018)。

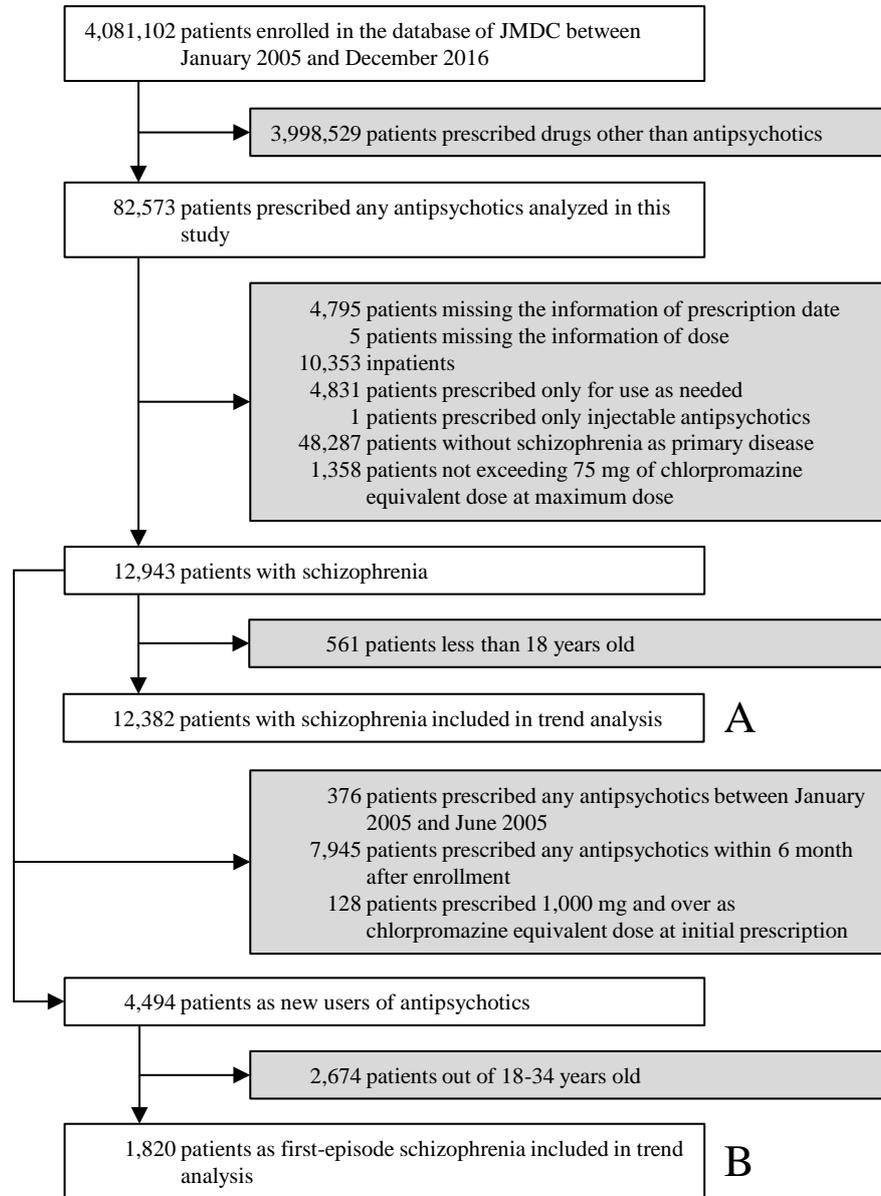


Figure 6. Flow diagram to construct study cohort of schizophrenic patients (A) and first-episode schizophrenic patients (B).

II-3-2 抗精神病薬を処方されている統合失調症患者の割合

データベースに登録されている全患者 4,081,102 人のうち、抗精神病薬を処方されている統合失調症患者の割合を性別および年齢別に求めた。全患者を年齢別に 18-34 歳、35-49 歳、50-64 歳、65 歳以上の 4 グループに分けたところ、それぞれ 1,503,237 人 (女性 652,305 人、男性 850,932 人)、1,267,835 人 (女性 583,598 人、男性 684,237 人)、827,756 人 (女性 365,819 人、男性 461,937 人)、135,770 人 (女性 66,177 人、男性 69,593 人) であり、これらを分母とした。

次に、抗精神病薬を処方されている 18 歳以上の統合失調症患者 12,382 人を処方時の年齢により 4 グループに分けたところ、それぞれ 5,541 人（女性 2,689 人、男性 2,852 人）、5,318 人（女性 3,192 人、男性 2,126 人）、2,698 人（女性 1,886 人、男性 812 人）、356 人（女性 266 人、男性 90 人）であり、算出された抗精神病薬を処方されている統合失調症患者の割合を Figure 7 に示す。なお、観察期間が長い患者で、複数の年齢グループに属していた場合は重複してカウントした。女性で 35-49 歳、男性で 18-34 歳での割合が最も高く、全ての年齢グループで女性の方が割合が高かった。全体で見ると、データベースに登録されている全患者の 1,000 人あたり 3.7 人が統合失調症により抗精神病薬を処方されていた。

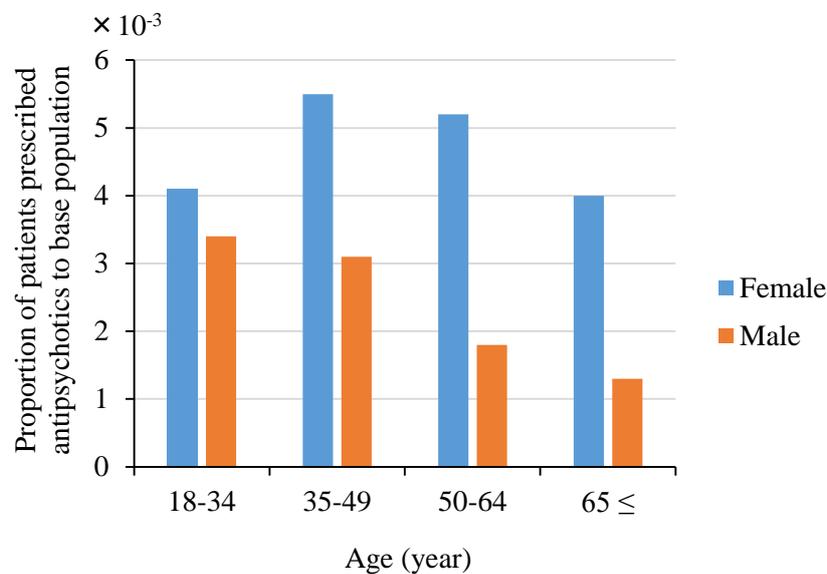


Figure 7. Prevalence of antipsychotics prescription in schizophrenic patients in Japan. The numbers of patients enrolled in current database were 1,503,237 for 18-34 years old, 1,267,835 for 35-49 years old, 827,756 for 50-64 years old, 135,770 for 65 ≤ years old, respectively. The numbers of schizophrenic patients prescribed antipsychotics were 5,541 for 18-34 years old, 5,318 for 35-49 years old, 2,698 for 50-64 years old, 356 for 65 ≤ years old, respectively. Patients prescribed antipsychotics at multiple age groups were included in each group.

II-3-3 抗精神病薬処方トレンド

対象患者 12,382 人の 1 年ごとの情報を Table 5 に示した。複数年にわたって抗精神病薬を処方されている患者が多いため、延べ人数は 40,310 人となった。女性の割合はすべての年において男性より高く、年齢中央値は 40 歳前後を推移し、全期間で見ると、18-34 歳が 36.8% および 35-49 歳が 41.2% と高く、50-64 歳が 19.6% および 65 歳以上が 2.4% と低かった。診療機関別ではクリニックの割合が 49.2% に対し病院が 55.5% と高かった。診療科別では非精神科が 36.3% であったのに対し精神科が 68.2% と高かった。

Table 5. Demographics of schizophrenic patients prescribed antipsychotics.

Characteristics	2005 n=433	2006 n=488	2007 n=574	2008 n=756	2009 n=1,171	2010 n=1,908	2011 n=2,568	2012 n=4,621	2013 n=6,780	2014 n=7,228	2015 n=7,001	2016 n=6,782	Total n=40,310 ^a	P-value ^c
Sex, n (%)														
Female	258 (59.6)	294 (60.2)	343 (59.8)	462 (61.1)	740 (63.2)	1,194 (62.6)	1,559 (60.7)	2,740 (59.3)	4,043 (59.6)	4,288 (59.3)	4,184 (59.8)	4,057 (59.8)	24,162 (59.9)	0.0634
Male	175 (40.4)	194 (39.8)	231 (40.2)	294 (38.9)	431 (36.8)	714 (37.4)	1,009 (39.3)	1,881 (40.7)	2,737 (40.4)	2,940 (40.7)	2,817 (40.2)	2,725 (40.2)	16,148 (40.1)	0.0634
Age (year)														
Median, IQR	37, 30-44	36, 29-44	37, 29-44	37, 29-45	38, 28-46	38, 29-46	37, 29-46	39, 30-48	39, 30-48	40, 30-49	40, 30-49	41, 31-50	39, 30-48	
Age group, n (%)														
18-34	181 (41.8)	210 (43.0)	243 (42.3)	319 (42.2)	485 (41.4)	757 (39.7)	1,026 (40.0)	1,702 (36.8)	2,524 (37.2)	2,662 (36.8)	2,469 (35.3)	2,246 (33.1)	14,824 (36.8)	<0.0001
35-49	187 (43.2)	207 (42.4)	255 (44.4)	324 (42.9)	493 (42.1)	818 (42.9)	1,092 (42.5)	1,946 (42.1)	2,764 (40.8)	2,922 (40.4)	2,842 (40.6)	2,759 (40.7)	16,609 (41.2)	0.0012
50-64	60 (13.9)	64 (13.1)	66 (11.5)	100 (13.2)	166 (14.2)	305 (16.0)	404 (15.7)	862 (18.7)	1,330 (19.6)	1,465 (20.3)	1,508 (21.5)	1,582 (23.3)	7,912 (19.6)	<0.0001
65 ≤	5 (1.2)	7 (1.4)	10 (1.7)	13 (1.7)	27 (2.3)	28 (1.5)	46 (1.8)	111 (2.4)	162 (2.4)	179 (2.5)	182 (2.6)	195 (2.9)	965 (2.4)	<0.0001
Institution, n (%) ^b														
Clinic	175 (40.4)	211 (43.2)	285 (49.7)	401 (53.0)	644 (55.0)	993 (52.0)	1,385 (53.9)	2,165 (46.9)	3,247 (47.9)	3,550 (49.1)	3,414 (48.8)	3,365 (49.6)	19,835 (49.2)	0.4007
Hospital	273 (63.0)	299 (61.3)	327 (57.0)	389 (51.5)	586 (50.0)	991 (51.9)	1,294 (50.4)	2,680 (58.0)	3,861 (56.9)	4,024 (55.7)	3,877 (55.4)	3,773 (55.6)	22,374 (55.5)	0.2604
Department, n (%) ^b														
Non-psychiatry	171 (39.5)	184 (37.7)	227 (39.5)	284 (37.6)	459 (39.2)	724 (37.9)	1,025 (39.9)	1,653 (35.8)	2,453 (36.2)	2,599 (36.0)	2,488 (35.5)	2,363 (34.8)	14,630 (36.3)	<0.0001
Psychiatry	283 (65.4)	320 (65.6)	374 (65.2)	504 (66.7)	765 (65.3)	1,263 (66.2)	1,666 (64.9)	3,177 (68.8)	4,624 (68.2)	4,955 (68.6)	4,838 (69.1)	4,713 (69.5)	27,482 (68.2)	<0.0001

IQR, Interquartile range

^a The number of schizophrenic patients was 12,382, and cumulative total number of patients was 40,310, because patients were enrolled in database of multiple year.

^b Total proportion is not 100%, because some patients were prescribed antipsychotics from multiple institution or department.

^c P-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test.

次に、抗精神病薬の併用状況および世代（FGA、SGA）別経年変化を求めた。SGA monoの割合が2005年の58.4%から徐々に上昇し2016年には70.8%に達したことと並行して、SGA polyの割合も11.8%から上昇し22.1%に達したことから、SGAの処方割合は明らかな上昇傾向にあった。FGA mono および FGA poly の割合はともに低下傾向を示した。単剤処方割合という観点では、SGA mono および FGA mono を合わせて80%前後を推移していた(Figure 8A)。CP換算値を求めたところ、約80%の患者がCP換算値600 mg未満で処方されていた(Figure 8B)。

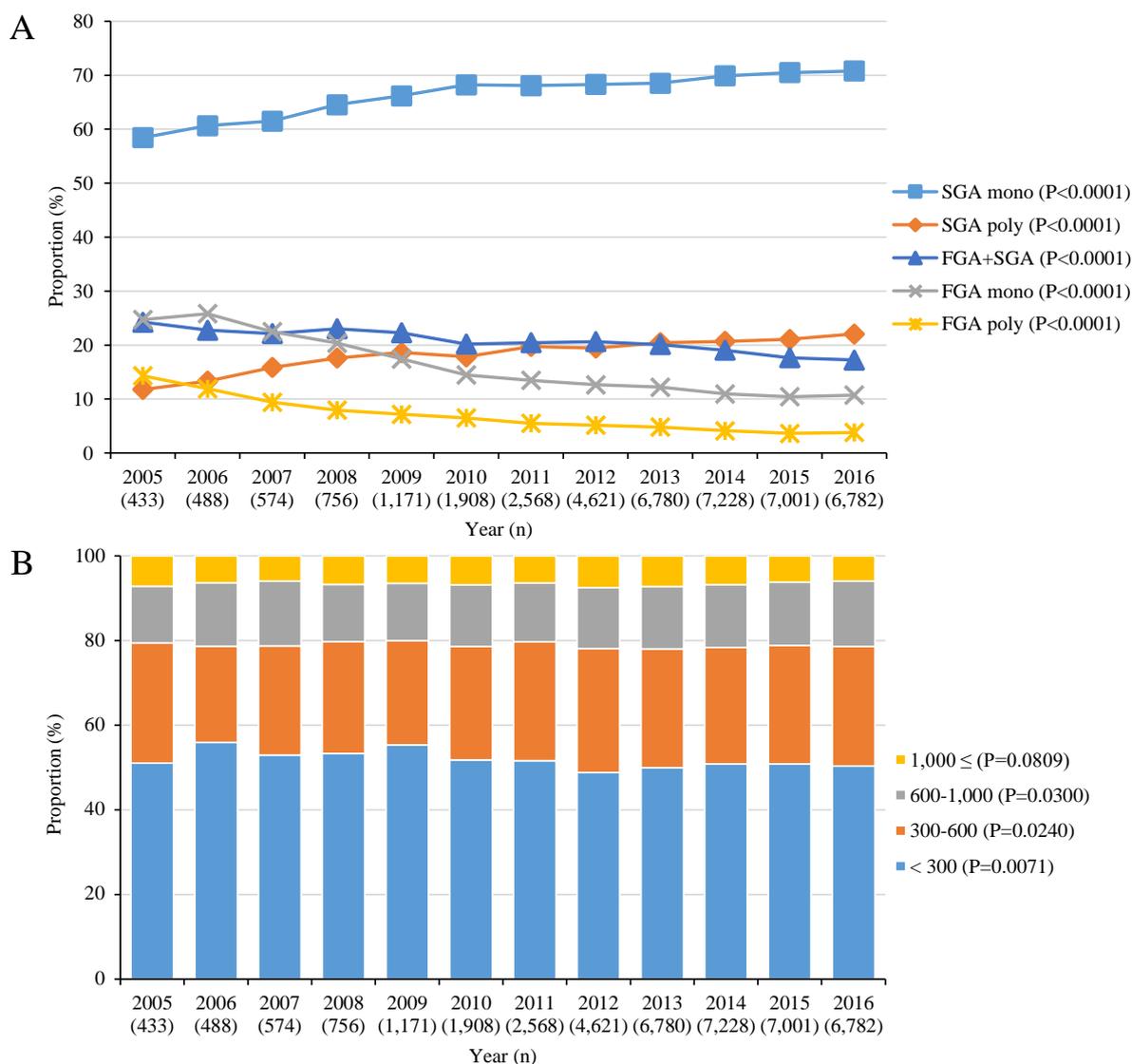


Figure 8. Annual change in the class (A) and chlorpromazine equivalent dose (B) of antipsychotics prescribed for schizophrenic patients. Total number of patients aged 18 or more who were prescribed any antipsychotics was 40,310 from 2005 to 2016. *P*-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test. (A) Sum of proportion is not 100% because some patients were prescribed multiple class in each year.

FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics

次に、全期間で処方件数が多い上位 10 種類の経口抗精神病薬の処方割合の経年変化を調べた。処方割合が上昇していたのはアリピプラゾールとブロナンセリンの 2 薬剤であり、2016 年ではアリピプラゾールの処方割合が最も高かった (31.9%)。一方、リスペリドンとハロペリドールの低下率が大きかった (Figure 9)。次に、1980 年代から順次国内販売された持続性注射抗精神病薬のハロペリドール (1987 年)、フルフェナジン (1993 年)、リスペリドン (2009 年)、パリペリドン (2013 年) およびアリピプラゾール (2015 年) の 5 種類について処方割合の経年変化を調べたところ、5 種類の 2016 年における処方割合を合わせても経口剤を含めたすべての抗精神病薬の 5% にも満たなかった (Figure 10)。

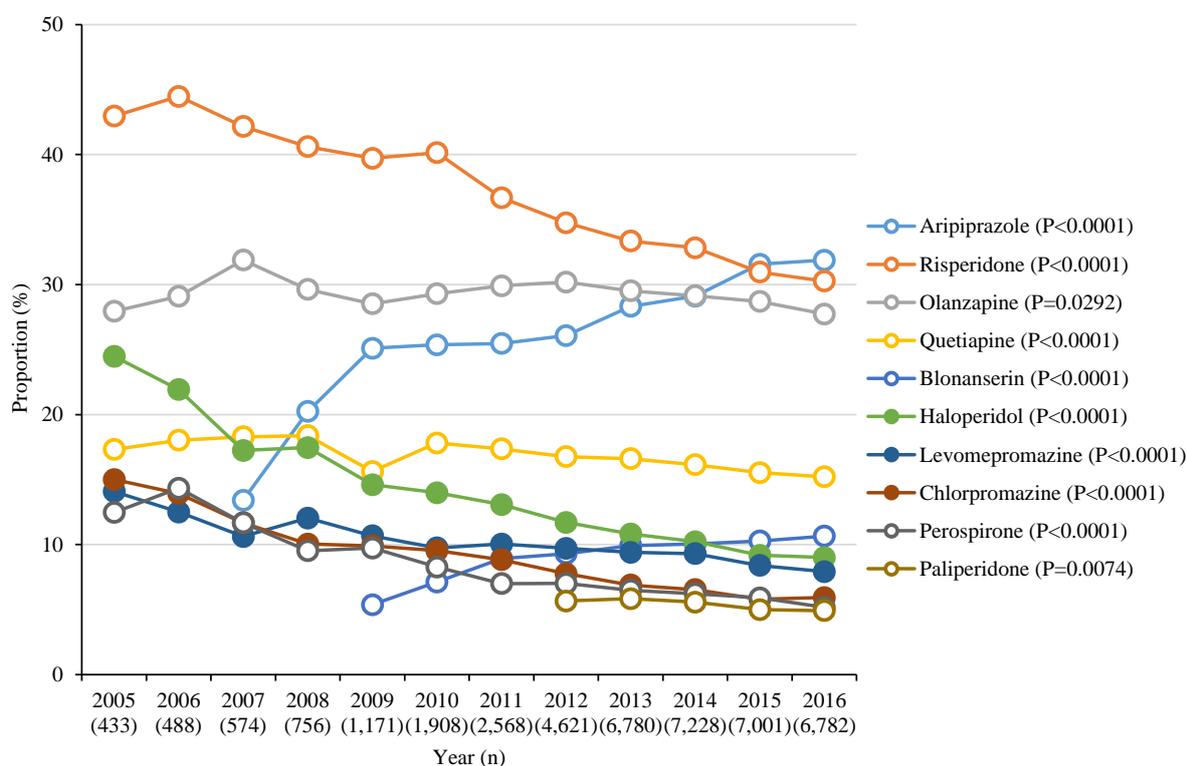


Figure 9. Annual proportion of top ten oral antipsychotics in whole period of observation. Total number of patients aged 18 or more who were prescribed any antipsychotics was 40,310 from 2005 to 2016. Closed circles represent FGA, and open circles represent SGA. *P*-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test. Total proportion is not 100%, because some patients were prescribed multiple antipsychotics in each year. FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics

II-3-4 施設および診療科別抗精神病薬処方のクロルプロマジン換算値

次に、抗精神病薬の投与量を調べた。観察期間全体で統合失調症患者 12,382 人に対して延べ 465,473 件の抗精神病薬の処方があった。1 処方あたりの投与量を CP 換算値で比較したところ、診療所よりも病院、非精神科よりも精神科で有意に高かった (Figure 11)。

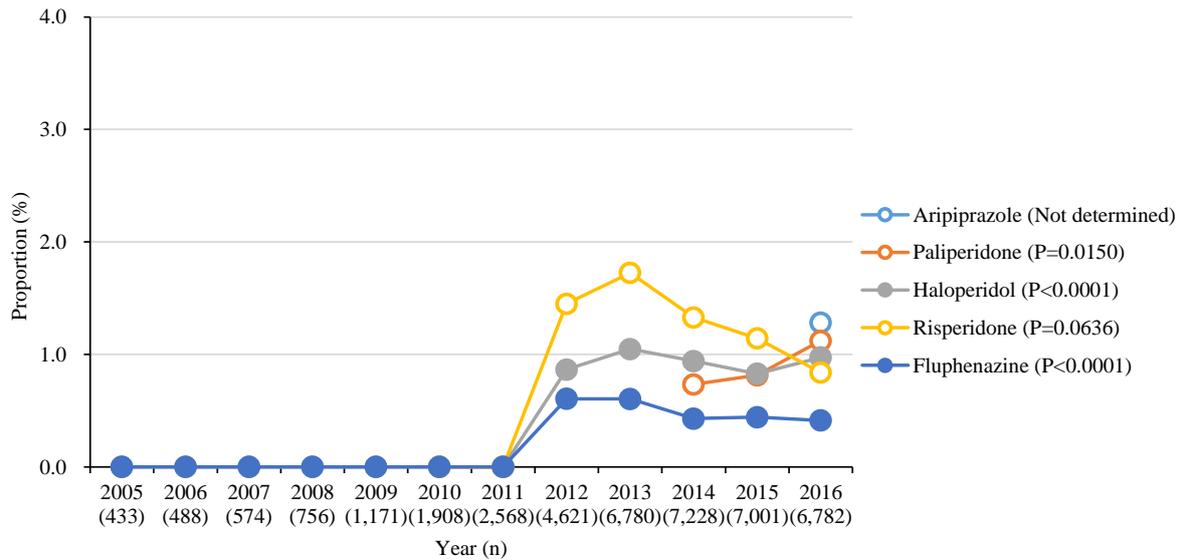


Figure 10. Annual proportion of five long-acting injectable antipsychotics approved in Japan. Total number of patients aged 18 or more who were prescribed any antipsychotics was 40,310 from 2005 to 2016. Closed circles represent FGA, and open circles represent SGA. *P*-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test. FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics

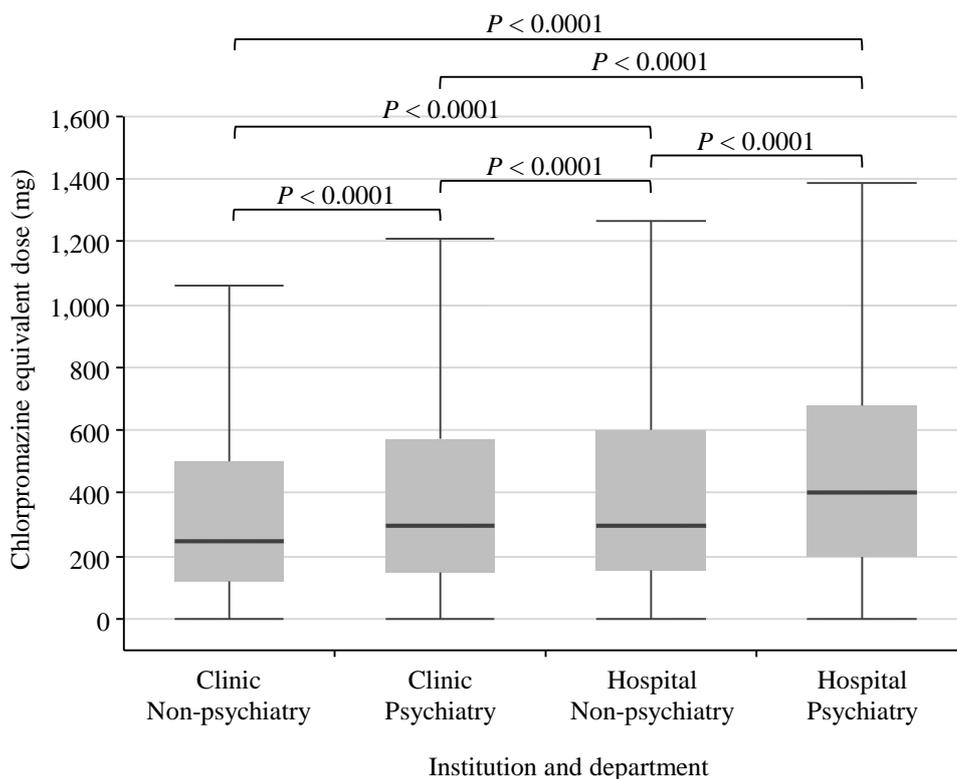


Figure 11. Chlorpromazine equivalent dose per prescription. There were 465,473 prescription of antipsychotics for 12,382 schizophrenic patients. Bold horizontal line represents the median, box represents interquartile range, whiskers represent 1.5 times the interquartile range with shorten to the nearest data value. Outliers were not plotted. Kruskal-Wallis test was performed to verify an overall difference among the institution and department ($P < 0.0001$), then Steel-Dwass test was performed for two-group comparisons.

II-3-5 初発統合失調症患者における抗精神病薬初回処方トレンド

初発統合失調症患者 1,820 人に対する初回処方について、抗精神病薬の世代と併用状況および投与量の経年変化を調べた。SGA の割合が経年的に上昇傾向にあったのに対し、FGA は低下傾向を示した。単剤処方割合 (SGA mono と FGA mono) は 90% 前後を推移した (Figure 12A)。投与量については、90% 以上の患者が CP 換算値 600 mg 未満で処方されていた (Figure 12B)。

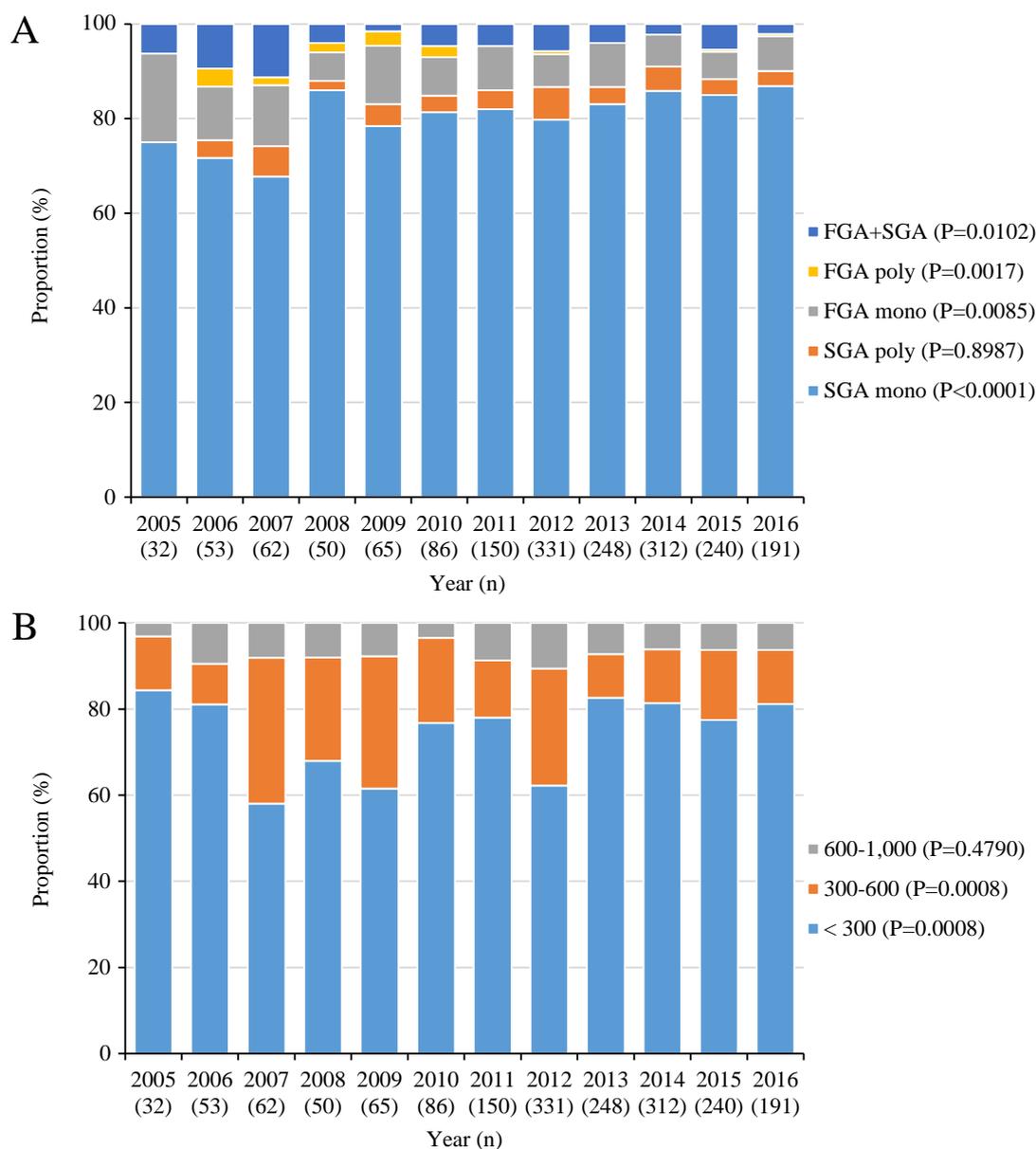


Figure 12. Annual change in the class (A) and chlorpromazine equivalent dose (B) of antipsychotics initially prescribed for first-episode schizophrenic patients. There were 1,820 patients diagnosed as first-episode schizophrenia initially prescribed antipsychotics from 2005 to 2016. *P*-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test.

FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics

次に、経口抗精神病薬のうち、全期間で処方件数が多い上位 10 薬剤の処方割合のトレンドを調べた。その結果、アリピプラゾールが 2006 年に発売以降上昇傾向を示したのに対し、リスペリドン、ペロスピロンおよびレボメプロマジンが低下傾向を示した (Figure 13)。

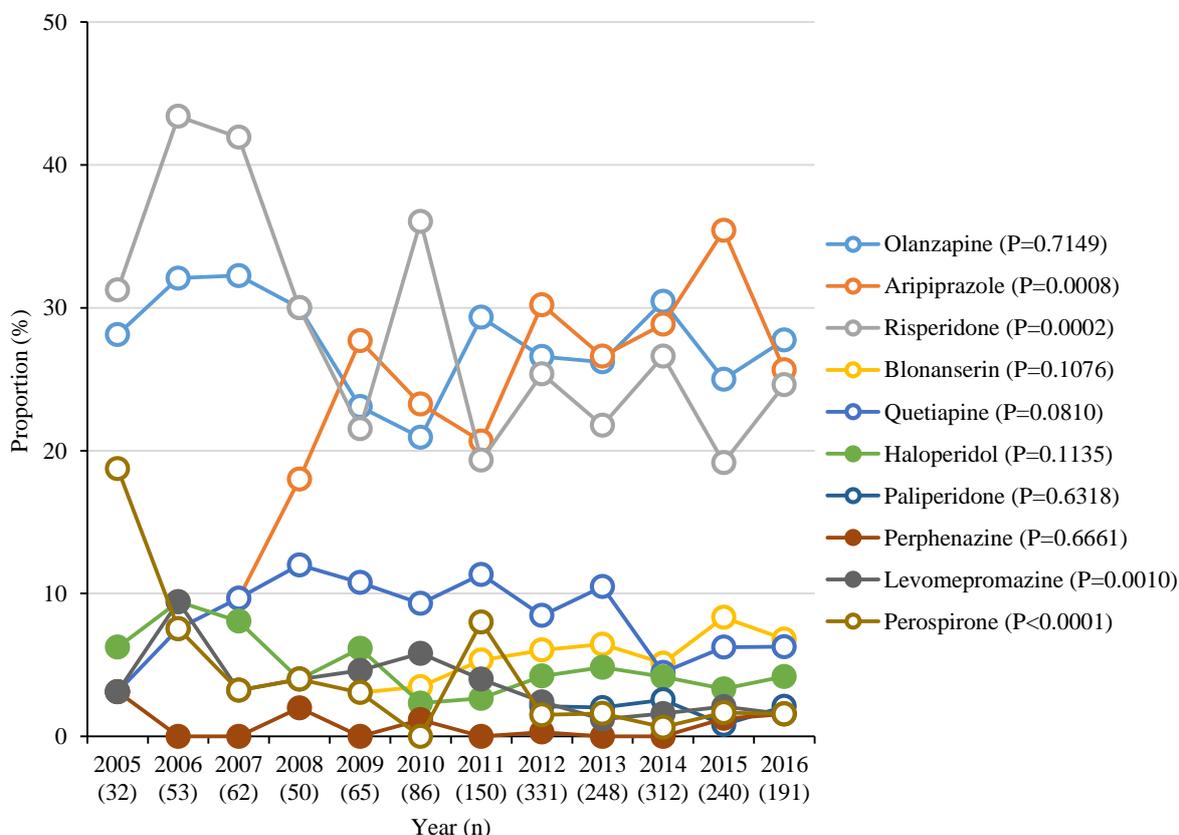


Figure 13. Annual proportion of first-episode schizophrenic patients initially prescribed top ten oral antipsychotics in whole period of observation. There were 1,820 patients diagnosed as first-episode schizophrenia initially prescribed antipsychotics from 2005 to 2016. Closed circles represent FGA, and open circles represent SGA. P-values were calculated with the Cochran-Armitage trend test. There were some patients with multiple antipsychotics in each year.

FGA, First-generation antipsychotics; SGA, Second-generation antipsychotics

II-3-6 初発統合失調症患者における薬剤変更状況

初発統合失調症患者 1,820 人に処方されたファーストラインの抗精神病薬を調べたところ、全期間上位 5 薬剤はオランザピン (431 人)、アリピプラゾール (427 人)、リスペリドン (381 人)、クエチアピン (111 人) およびブロナンセリン (83 人) であり、これら 5 種類の SGA で 78.7% (1,433 人) を占めた。次に、これら 5 種類の SGA がセカンドラインに変更された割合を調べたところ、それぞれ 43.4%、37.0%、49.9%、45.9% および 48.2% であった。セカン

ドラインの主な抗精神病薬も SGA のアリピプラゾール、オランザピンおよびリスペリドンであり、1,820 人のうちの 47.1% (857 人) がセカンドラインに変更されていた。(Figure 14)。

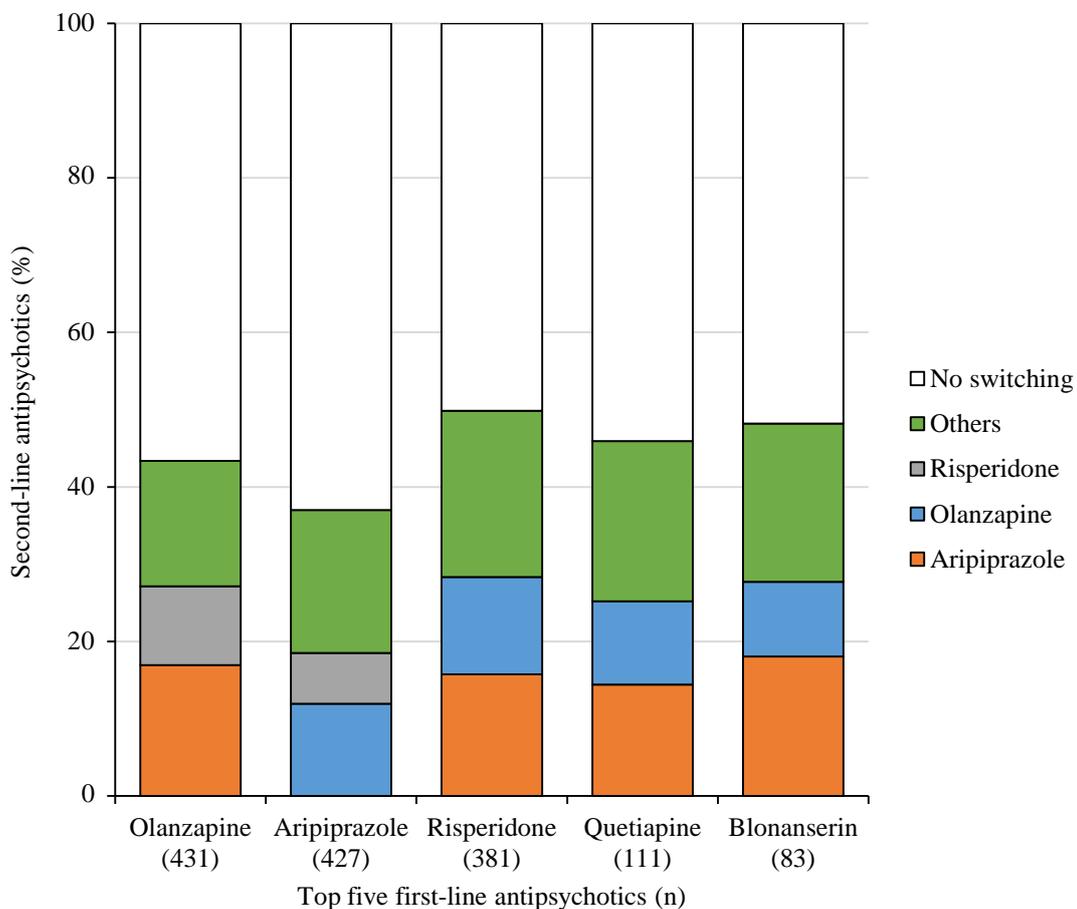


Figure 14. Proportion of switching to second-line in 1,820 patients diagnosed as first-episode schizophrenic patients. Five oral antipsychotics occupy 78.7% (1,433) of total prescription.

次に、ファーストラインの抗精神病薬からセカンドラインに変更されるまでの日数を薬剤別に求めた。オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、クエチアピンおよびブロナセリンからセカンドラインに変更されるまでに要する日数は中央値でそれぞれ 49 日、31 日、64 日、41 日および 34 日であった (Figure 15)。

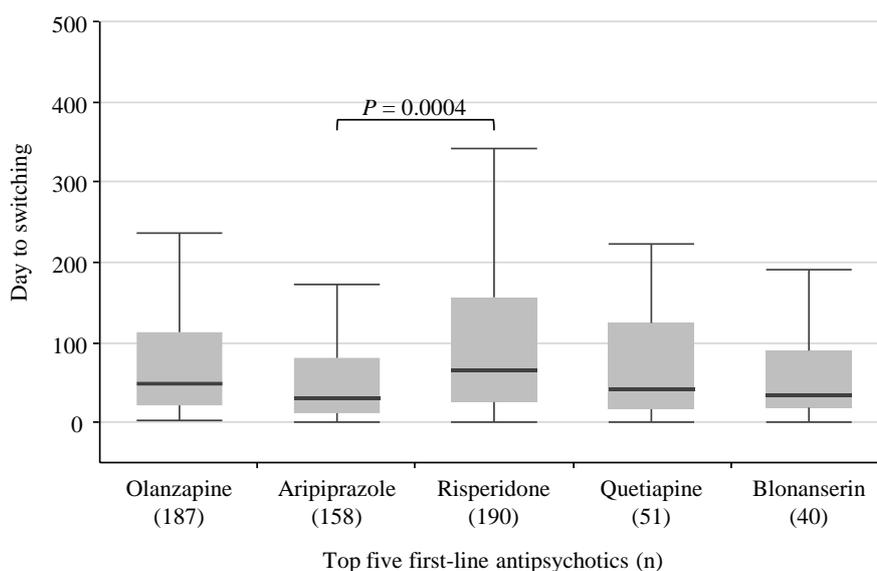


Figure 15. Number of days until the prescribed antipsychotics was changed to another one in 1,820 patients diagnosed as first-episode schizophrenia. Switching were found in 47.1% (857) of them. Bold horizontal line represents the median, box represents interquartile range, whiskers represent 1.5 times the interquartile range with shorten to the nearest data value. Outliers were not plotted. Kruskal-Wallis test was performed to verify an overall difference among top five first-line antipsychotics ($P = 0.0012$), then Steel-Dwass test was performed for two-group comparisons.

II-3-7 初発統合失調症患者における用量変更状況

初発統合失調症患者 1,820 人における抗精神病薬の初回投与量から投与量が 4 回変更されるまでの履歴を調べた (Figure 16)。1,820 人のうち投与量が少なくとも 1 回変更されたのは 1,286 人、2 回変更されたのは 1,004 人、3 回変更されたのは 778 人、4 回変更されたのは 626 人であった。初回から 4 回目変更後までの各投与量を CP 換算値で表し、その中央値はそれぞれ 150 mg、200 mg、200 mg、200 mg および 227 mg、平均値はそれぞれ 207 mg、245 mg、284 mg、301 mg および 315 mg であり、初回処方から段階的に漸増されていることが示された。

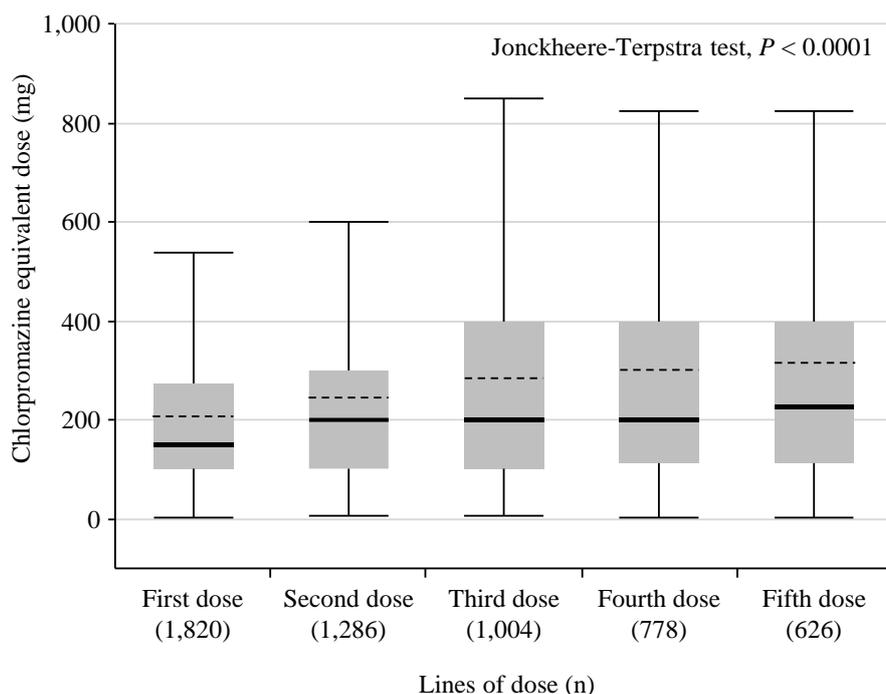


Figure 16. Chlorpromazine equivalent dose per prescription. Of 1,820 first-episode schizophrenic patients, 626 were developed to fifth dose. Bold horizontal line represents the median, horizontal broken line represents the mean, box represents interquartile range, whiskers represent 1.5 times the interquartile range with shorten to the nearest data value. Outliers were not plotted. Jonckheere-Terpstra test was performed to verify a monotonically increasing in order of the lines of dose ($P < 0.0001$).

第4節 考察

本研究では、12年間の全国的大規模レセプトデータを用いた記述疫学的手法により、日本国内の統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用状況を調べた。12,382人の統合失調症患者において (Figure 6A)、観察期間を通して抗精神病薬の単剤処方割合は約80% (SGA mono、FGA mono)、多剤併用処方割合は40-50% (SGA poly、FGA+SGA、FGA poly)、CP換算値600mg未満の処方割合は約80%、1,000mg以上が6-7%を推移し、FGAの処方割合が低下傾向にあるのに対して、SGAが上昇傾向にあった (Figure 8)。国内使用されている持効性注射剤の処方割合は全5薬剤合計でも5%に満たなかった (Figure 10)。

抗精神病薬の多剤併用療法やFGAとSGAの有効性を比較した研究がいくつか報告されている。多剤併用療法からSGA単剤療法への変更により慢性期統合失調症患者の日常生活能力や就業能力が改善されることが報告されている (Hori *et al.*, 2013)。抗精神病薬の多剤併用療法

はアドヒアランス不良、治療コスト増加、有害事象発現頻度の上昇と関連している(Hori *et al.*, 2013)。アドヒアランス不良は薬物治療上の大きな問題であり、アドヒアランス向上のためにはできるだけシンプルな投与レジメンが推奨される(Diaz *et al.*, 2004)。維持期治療における抗精神病薬の投与量は CP 換算値として 300-600 mg が推奨されている(Buchanan *et al.*, 2010)。抗精神病薬高用量投与によりトルサード・ド・ポワン、突然死のような心血管系リスクが高まることから(Glassman and Bigger, 2001)、抗精神病薬の多剤併用療法は有害事象のリスクが高く、早期死亡とも関連している(Waddington *et al.*, 1998)。FGA と SGA の有効性および治療継続率を比較したメタ解析があり、初発統合失調症患者において、SGA は FGA より有効性が高く、治療脱落率も低かった(Zhang *et al.*, 2013)。維持期においても再発率、脱落率のいずれも SGA の方が低かった(Kishimoto *et al.*, 2013)。これらの報告から明らかなように、抗精神病薬の多剤併用療法や高用量投与は治療失敗や有害事象のリスクが高いためできるだけ避け、治療には糖尿病等の禁忌や相互作用等の問題がないという前提で FGA よりも SGA が推奨される。本研究で日本の全国的大規模レセプトデータを用いて得られた結果は、推奨されるこれらの使用方法に概ね合致していた。

日本の抗精神病薬の使用方法は多剤併用療法が多く、高用量投与であるという以下のような先行研究が散見される。Bitter ら(2003)の報告では、日本での 2 剤以上併用割合は 69.3%、CP 換算値は平均 1,315 mg であった。この結果は日本国内の単一の大学病院に通院する統合失調症患者の解析に基づいたものであり、重度の統合失調症患者が多数含まれていると推測されるため、投与量が高くなっていると考えられる。実際に本研究結果においても、クリニックよりも病院の投与量の方が有意に高かった (Figure 11)。また、これは 2003 年の報告であり、当時、日本国内で販売されていた唯一の SGA であるリスペリドンの使用割合が 8.9% と低かった。また当時は、抗精神病薬高用量投与になりやすいと報告されている FGA(Sim *et al.*, 2004, 2009)による治療が主体であったと推測され、FGA 主体の治療が 69.3% という高い多剤併用割合と関連している可能性がある(Bitter *et al.*, 2003)。Chong ら(2004)の入院患者を対象とした報告では、日本の CP 換算値は平均 1,034 mg と高く、600 mg 未満の処方割合が 34.5% と本研究結果の約 80% よりも低かった。精神科専門病院による処方が高用量投与の要因であるとの報告があること(Sim *et al.*, 2004)、さらに本研究結果においても、非精神科よりも精神科での処方において有意に高用量であった (Figure 11) ことから、Chong ら(2004)の結果は、対象となった日本国内 10 施設のうちの 9 施設が精神科専門病院であったことが影響している可能性が考えられる。Xiang ら(2016)の入院患者を対象とした報告では、2001 年には日本における CP 換算値 1,000 mg 以上の処方割合が 31.9% であったが、本研究では観察期間の 2005-2016

年は6-7%程度であった。Xiangら(2016)の研究では入院患者を対象としているために抗精神病薬高用量処方となっている可能性がある。また、2001年以前は日本で使用できるSGAがリスペリドンのみであったが、2001年にSGAのオランザピン、クエチアピンおよびペロスピロンが相次いで発売され、FGAの処方が徐々にSGAに置き換わってきたことにより高用量処方が減少してきたのではないかと考えられる。1,000 mg以上のような高用量処方、精神運動興奮状態のような行動や感情が極度に亢進し迅速な改善が求められる急性期の患者、あるいは十分な治療を行っても奏効しない治療抵抗期を迎えている患者に対するものであったと考えられる。すなわち、これらの先行研究で観測されたような、日本での抗精神病薬多剤併用や高用量処方には、サンプリングバイアスや薬剤の販売状況等の時代背景の影響がその根底にあったと推察される。現に、7年間にわたる全国的大規模調剤データを用いた最近の研究では(Kochi *et al.*, 2017)、18-64歳の患者において抗精神病薬単剤処方の割合が82.3%、多剤併用処方は17.8%、CP換算値600 mg未満の処方割合は88.3%、1,000 mg以上が4%であり、FGA処方割合が低下、SGAが上昇傾向であったように、初回処方のみが対象となっていることにより多剤併用や高用量処方の割合が低く見積もられていることや、適応外使用データが含まれていることが考えられるものの、むしろ本研究結果に近い値が得られている。一方で、Kochiら(2017)の65歳以上における単剤処方割合93.6%、CP換算値600 mg未満の処方割合98.3%という結果は、睡眠障害や不安障害等、統合失調症以外の患者に対する適応外使用による単剤低用量処方の影響を大きく受けていると推察される。このことは、彼らが研究の限界として述べているように、調剤データからは病名に関する情報が得られず、高齢者に散見される適応外使用のデータを除外できないためであると考えられる。この限界を解決するために、本研究では統合失調症が主傷病ではない患者とCP換算値が最大でも75 mgを超えない患者を適応外使用とみなして除外した。

薬剤別の処方トレンドにおいては、検討した上位10薬剤のうち2005年に最も処方割合が高かったリスペリドンや、ハロペリドールをはじめとした全てのFGAが年々低下していた(Figure 9)。これには、2001年にオランザピン、クエチアピンおよびペロスピロン、2006年にアリピプラゾール等のSGAが発売されたことが影響していると考えられる。データは示していないが、クロザピンはSGAであるにもかかわらず、処方割合が全期間の12年間でわずか0.2%程度(延べ40,310人中77人)に過ぎなかった。フィンランドの大規模データを用いた研究で、クロザピンは他の抗精神病薬と比較して死亡リスクが最も低く(Tiihonen *et al.*, 2009)、治療脱落リスク、再発リスク共に低いことが示されており(Tiihonen *et al.*, 2006)、治療抵抗性統合失調症に対してその有用性が認められている。諸外国では、クロザピンの処方割

合は他の SGA に近い水準であるが、日本は FGA と比べても極端に低い(Xiang *et al.*, 2016; Bachmann *et al.*, 2017)。クロザピンが日本市場に現れたのが 2009 年と他国よりも遅れていたことが一因であると指摘されている(Xiang *et al.*, 2016)。さらに、クロザピンには無顆粒球症や耐糖能異常等の重篤な副作用があることから、日本ではクロザピン治療には血液内科医および糖尿病内科医との連携可能な施設基準が求められ、原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行い、投与開始から最初の 26 週間は血液検査を少なくとも週 1 回行う等の厳しい規制が伴うこともクロザピン処方割合が低い要因である(Takeuchi *et al.*, 2016; Xiang *et al.*, 2016; Bachmann *et al.*, 2017)。日本における難治性統合失調症患者数は 20,000-50,000 人と推定されているが、実際にクロザピンが使用されているのはわずか 3,400 人程である(Takeuchi *et al.*, 2016)。

一方、持効性注射剤については日本で販売されている全 5 種類を合計しても 5%に満たなかった (Figure 10)。ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) のメタ解析 (N=21, n=5,176) によると、統合失調症患者における再発率は持効性注射剤と経口剤で差はないことが報告されている(Kishimoto *et al.*, 2014)。リスペリドンの持効性注射剤と経口剤を比較した RCT でも持効性注射剤は優位性を示さなかった(Rosenheck *et al.*, 2011)。しかし、持効性注射剤は通院拒否、拒薬や飲み忘れ等があるアドヒアランス不良な患者に対して経口剤よりも有用な選択肢であって(Patel *et al.*, 2010)、RCT は持効性注射剤と経口剤を比較することにおいては必ずしも適切な研究デザインとは言えない。実際にリアルワールドデータを用いた研究により持効性注射剤の経口剤に対する優位性が示されており(Tiihonen *et al.*, 2011, 2017; MacEwan *et al.*, 2016; Taipale *et al.*, 2017)、スウェーデンの全国的大規模データベースを用いた研究では、抗精神病薬の中で持効性注射剤は最も統合失調症の再発率が低く、等量の経口剤と比べて再入院のリスクが 20-30%低いという結果が得られている(Tiihonen *et al.*, 2017)。持効性注射剤の処方割合には地域差があり(Verdoux *et al.*, 2016)、フランスでは全ての抗精神病薬使用者のうちの持効性注射剤使用者の割合は 8.9-9.6%(Verdoux *et al.*, 2016)、米国の 21 の州においては 1.9-20.9%と地域差があった(Brown *et al.*, 2014)との報告がある。また、東アジア諸国における統合失調症患者に対する抗精神病薬処方トレンドの調査では、香港 27%、シンガポール 81.3%と高い一方で、日本では 7.2%であった(Sim *et al.*, 2009)。クロザピンは厳格なモニタリングシステムでその安全性を担保している反面、頻繁な血液検査、最大 14 日までとされる処方日数制限等による患者負担のデメリットがある。また、持効性注射剤には経口剤にはない注射部位疼痛等の副作用があり、さらに、持効性注射剤を投与すると経口剤と比べて体内から薬剤が消失するまで長期間を要することが患者の心理的負担になっていると考えられ

る。これらのことから、日本には本来これらの薬剤が必要であるのにその有効性を享受できていない患者が少なからず存在すると推測される。クロザピンと持効性注射剤については、現在の使用数が妥当であるかどうかを考慮しつつ、その有効性と安全性を再評価する必要があると考える。

本研究で用いたデータが含有しているポピュレーションにおいて、抗精神病薬を処方されている統合失調症患者は1,000人中3.7人(0.37%)であった。全年齢グループで女性の方が多く、男性では18-34歳、女性では35-49歳でピークであった(Figure 7, Table 5)。アメリカ精神医学会によってDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)という精神疾患の診断基準が定義されているが、この診断基準に基づいた統合失調症の生涯有病割合は1%未満である(Kahn *et al.*, 2015)。統合失調症の有病割合についてはフィンランドで最も詳細に検討されており、0.87%であった(Perälä *et al.*, 2007)。また、統合失調症の有病割合には最大5倍程度の地域差があるとの報告もある(McGrath *et al.*, 2008)。高齢者における抗精神病薬処方割合は2.5%で、その78%が適応外使用である(すなわち、適応外使用を除いた抗精神病薬処方割合は0.55%)とのカナダの研究結果がある(Bakouni *et al.*, 2017)。また、統合失調症の有病者全員に対して抗精神病薬が処方されるわけではないため、厳密には統合失調症の有病割合よりも統合失調症患者に対する抗精神病薬の処方割合は小さくなると考えられることから、本研究の統合失調症患者における抗精神病薬処方割合が0.37%という値は妥当と考えられる。統合失調症の発症頻度は1.4対1で男性の方が高く(Aleman *et al.*, 2003; McGrath *et al.*, 2008)、平均発症年齢は男性の方が早いとの報告がある(Castle *et al.*, 1998; Eranti *et al.*, 2013)。しかし、本研究において、抗精神病薬処方割合は女性の方が高かったことから、女性の統合失調症患者の方が抗精神病薬による薬物療法が導入されやすい可能性がある。また、本研究と同じく外来患者を対象としたKochiらの研究においても抗精神病薬処方割合は女性の方が高かったため(Kochi *et al.*, 2017)、外来患者を対象としたことによるバイアスの影響も否定できない。

初発統合失調症患者において、SGAは有効性および脱落率でFGAより優れていることがメタ解析(N=13, n=2,509)で示されている(Zhang *et al.*, 2013)。有効性が得られない場合には増量され、それでも効果が見られない場合に他の抗精神病薬へ変更される。初発統合失調症患者における治療効果を判定する期間、すなわち、投与中の抗精神病薬が無効であると判断され他の抗精神病薬に変更されるまでの適切な観察期間についてはエビデンスに乏しいが、急性期症例においては2-6週間の期間が推奨されているため(Buchanan *et al.*, 2010)、初発患者においても少なくとも2-4週間の観察期間を設けることが望ましいとされている(Guideline

for pharmacological therapy of schizophrenia., First edit, 2016)。本研究の初発統合失調症患者 1,820 人における SGA 単剤使用割合は上昇しており、2016 年では 86.9%であった (Figure 12)。薬剤別では、オランザピン、アリピプラゾールおよびリスペリドンが上位 3 剤であり、特定の SGA が選択されている傾向はなかった (Figure 13)。抗精神病薬をファーストラインからセカンドラインへ変更する際は、SGA から他の SGA への変更が主体となっており (Figure 14)、変更されるまでの期間は中央値で上位 5 薬剤すべて 4 週間を満たしていた (Figure 15)。以上より、本研究対象の初発統合失調症患者における抗精神病薬の使用方法は推奨されている使用方法に概ね合致していると考えられる。また、初発統合失調症患者は再発・再燃を繰り返している患者よりも低用量で有効性が得られると報告されている (Kahn *et al.*, 2015)。本研究では、急性期のために高用量の抗精神病薬が処方されたと思われる症例も含まれていたが、全体的に少量から開始され、漸増されていることが示された (Figure 12 and 16)。

本研究には以下のようないくつかの限界がある。1 つ目に、本研究で用いた JMDC Claims Database には 75 歳以上のデータがなく、65 歳以上のデータも限定的であることである。このデータベースは健康保険組合を対象としている。日本では 75 歳以上は地方自治体が保険者となっている後期高齢者医療制度に加入するため、JMDC Claims Database がカバーしているのは 0-74 歳である。65 歳以上についても退職後にそれまでの健康保険を任意継続されている人のデータのみが含まれている。2 つ目に、JMDC Claims Database は健康保険組合加入者とその扶養者が対象となっているために、就業者のデータが主体となっていることである。統合失調症患者は一般的に就業率が低い (Davidson *et al.*, 2016; Evensen *et al.*, 2016, 2017; Harrow *et al.*, 2017)。非就業者の統合失調症患者が一定数存在すると考えられ、本研究の対象者に彼らは含まれていない。3 つ目に、レセプトデータが有する病名は、審査支払機関からのレセプトの返戻を防ぐ目的で医学的根拠のない病名、いわゆるレセプト病名を含んでいるということである。そのため、本研究において適応外使用例を可能な限り除外するために、統合失調症が主傷病となっている患者のみを対象としたことによりサンプルサイズが小さくなった。4 つ目に、外来患者が対象となっていることである。入院患者における抗精神病薬使用実態は外来患者のものとは異なることが推測されるが、本研究結果からは入院患者に関する情報は得られない。しかしながら、本研究で用いたレセプトデータは、12 年間という長期にわたる実臨床を反映したリアルワールドデータであり、かつ、日本人口の約 3.3% をカバーする 400 万人超の全国的な大規模データベースである。統合失調症の好発年齢が若年層から中年層初期であり、有病者年齢の中央値が 40-50 歳代と比較的若い (Roh *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2018; Rotstein *et al.*, 2018) ため、統合失調症のために抗精神病薬による治療を受けている患者の年齢層も中

年層以前が主である(Bitter *et al.*, 2003; Chong *et al.*, 2004; Sim *et al.*, 2009; Xiang *et al.*, 2017)。したがって、本研究で用いた JMDC Claims Database が 75 歳以上のデータを有しないことは、統合失調症に対する抗精神病薬の使用状況を検討する上ではさほど弱みとはならず、本研究結果の一般化可能性は比較的高いと考える。

以上本研究の結果から、日本の全国的大規模レセプトデータを用いた記述疫学的研究により、統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用は、国内外の種々の報告やガイドライン等で推奨されている使用方法に概ね合致していることが明らかとなった。一方で、アドヒアランス不良患者に対する治療継続率の改善に伴って、予後も経口剤より優れているといった報告が散見される持効性注射剤の使用割合が低く、また、治療抵抗性統合失調症に対して強く推奨されているクロザピンの使用割合は本研究で捕捉しえないほど低かった。これらの使用割合が諸外国と比べて低い要因、さらに、これに関してどのような対応策があるかについて検討し、解決していくことが、日本の統合失調症薬物療法の改善に向けて求められると考えられる。

総括

現在、ビッグデータという言葉の明確な定義は見当たらない。本研究で用いた電子カルテの処方データやレセプトデータのような構造化されたものだけでなく、電子カルテの医師記録やインシデントレポート、ソーシャルネットワーキングサービスのような非構造化データもビッグデータと言える。日本において活用できる構造化された医療ビッグデータには電子カルテデータ、JMDC Claims Database、調剤データ、診断群分類（Diagnosis Procedure Combination: DPC）データ、副作用自発報告データ、NDB、医療情報データベース（Medical Information Database Network: MID-NET）等がある。これらには一長一短がある。電子カルテデータは処方データのみならず臨床検査値等に関する情報も有するためデータの質は高いが、基本的に単施設からの情報であり、患者が他施設へ移ると追跡できなくなる。JMDC Claims Database は患者が健康保険組合を脱退しない限りは他施設へ移っても追跡できるが、臨床検査値等に関する情報は得られない。Kochi らの研究(Kochi *et al.*, 2017)で用いられている調剤データは、実際に調剤された薬剤（ブランドネーム）が明確で、規模が大きく地域や年齢層が幅広いが、病名や臨床検査値に関する情報は得られず、かつ一般にアクセス不可能である。DPC データは急性期医療機関における包括払い制度のためのデータベースであり、急性期医療機関の入院患者のみのデータであり、医療資源が最も投入された傷病名に関する記録である。手術に関する記録を有するため、例えば、周術期医療についての調査には適していると思われる。副作用自発報告データは医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づき、医療機関や製薬会社から厚生労働省に報告された副作用情報をデータベース化したものである。文字通り自発報告データしか含まないため、副作用の発現頻度は得られず、薬剤疫学的手法による計量的な医薬品安全性評価は行えない。しかし、新規医薬品における未知の副作用報告の集積による安全対策措置といった、迅速性が求められる場合には有用となる。NDB は他のデータベースよりもサイズが大きく悉皆性の高いレセプトデータであるが、「レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン」による審査を経て提供されるため(高田, 2013)、アクセスは容易ではない。MID-NET は国内の複数の医療機関が保有する電子カルテやレセプト情報からなるデータベースである。電子カルテデータのため臨床検査値等も有し、情報の質は高いが、対象機関は急性期病院のみである。また、利用料が高額であるため一般にアクセス性は低い。RCT のような統制された医療体制下での試験から得られたエビデンスには、実臨床を必ずしも反映しているとは限らないという限界がある(Bitter *et al.*, 2003)。以上のようなビッグデータはリ

アルワールドデータであり、これらを用いることで実臨床から乖離のない実態を明らかにでき、医薬品安全性評価も可能になると考えられる。各データベースの強みと弱みを熟知し、これらをアクセス可能な範囲内で目的に応じて使い分ける必要がある。

本研究では、これらのデータソースのうち、電子カルテデータと JMDC Claims Database を用いて以下の解析を行った。第 I 章では、大学病院の電子カルテの処方データを用いて、BZD の長期使用に影響する因子について解析した。その結果、高齢、精神科医による処方、BZD 高用量、BZD の多剤併用が長期使用につながるリスク因子であることを明らかにした。これに対して、不眠症を適応とする BZD の使用、抗精神病薬または BZD の代替薬の使用は BZD 長期使用を中止する因子であった。これらの結果から、BZD を他の代替薬、例えば、抗精神病薬、選択的セロトニン取込阻害薬、三環系抗うつ薬または新規睡眠導入剤（ラメルテオン、スボレキサント）等に置換することが BZD 長期使用の解消につながる可能性があることを示唆した。第 II 章では、12 年間に及ぶ日本の全国的大規模レセプトデータを用いて、統合失調症患者における抗精神病薬の処方トレンドについて解析した。その結果、日本の統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用方法はエビデンスにより推奨されている使用方法と概ね合致していることを明らかにした。一方で、治療抵抗性統合失調症患者やアドヒアランス不良患者において良質なエビデンスが得られているクロザピンや持効性注射剤の使用量が諸外国に比して低いことを明らかにし、今後の統合失調症薬物治療における課題として提起した。

従来、標本に統計処理を施すことにより母集団を推定していたものが、ビッグデータの出現により全数調査に近い分析が可能になってきた。また近年、傾向スコアが汎用されるようになり、観察研究において治療群間比較を行う場合に大きな問題となる適応による交絡、すなわち、実臨床での治療の選択に影響を与える背景因子による交絡を調整することが可能になってきた。傾向スコアを用いてビッグデータを分析することで従来の観察研究よりも、より RCT に近い結果が得られると考えられる。さらに、ディープラーニングをベースとした人工知能（Artificial intelligence: AI）の医学的診断への臨床応用も試みられている (Ehteshami Bejnordi *et al.*, 2017)。しかしながら、ビッグデータや AI を用いた解析結果の質は、元になるデータの質に依存するため、ビッグデータを形成するデータや AI に学習させるデータは高品質でなければならない。

本研究で用いたビッグデータにはそれぞれ限界があった。処方データはあくまで処方の情報であり、患者の服用歴ではない。第 I 章では BZD の長期使用に影響する因子を検討したが、今後、処方歴ではなく患者の服用歴を解析に用いることが可能になれば解析の精度が高まると考えられる。また、日数上限のある睡眠導入剤のような薬剤を処方する際に、処方上の投

与量を倍にして実際はその半量を服用する、あるいは日数上限超過分を頓服として処方することで、実質的に日数上限を超えて処方するといった、いわゆる処方テクニックの問題があり、これも処方歴と服用歴が乖離する要因となる。また、薬剤師法第 24 条に基づく疑義照会により結果的に処方変更がなされた場合、処方歴と調剤歴、ひいては服用歴が異なるが、その処方の最終版をカルテに残すという規定がない。第 II 章ではレセプトデータにおける傷病名には医学的根拠のないレセプト病名が含まれていると述べたが、真の傷病名の患者を抽出する際、さらに、傷病名の付与をある特定の副作用の発現と定義して薬剤の副作用リスクを評価する場合等に問題となる。今後、医療ビッグデータの医学研究への二次利用を通じた医薬品有効性および安全性の向上を見据えると、患者の服用歴をいかに残していくのか、医学的根拠のある傷病名をいかに残し、抽出するかが課題となる。また、電子カルテには医師記録等の非構造化データが格納されている。現状では未活用のこれらの膨大なデータソースをどう活用していくのかについても今後検討しなければならない。

以上、本研究によってこれまであまり行われなかった医療ビッグデータを用いた向精神薬の使用実態に関する検討を行った結果、BZD 処方件数は減少傾向にあるものの、BZD 長期使用の問題は依然として解消されておらず、その要因として高齢者に対する処方、精神科による処方、高用量処方、BZD 多剤併用処方が挙げられた。BZD 長期使用を解消するのに有効な因子として不眠症を適応とする BZD の処方、抗精神病薬または BZD 代替薬の併用が挙げられた。BZD はできるだけ高齢者への使用は控え、やむを得ず使用する場合は低用量かつ単剤で使用する等、医師または患者による自制も求められる。また、国内の統合失調症患者に対する抗精神病薬の使用実態は、国内外のエビデンスやガイドライン等による推奨と概ね合致していたが、一部で、クロザピンや持効性注射剤等の治療抵抗例やアドヒアランス不良例に対して良質なエビデンスが得られている薬剤の使用割合は諸外国と比べて低いという状況が明らかになった。今後、国内においてこれらの薬剤のエビデンスを集積し、リスク・ベネフィットバランスを再評価し、現状の使用割合が適正であるかを検討することにより、より有効性および安全性の高い統合失調症薬物療法が確立することが望まれる。

謝辞

本研究の遂行にあたり、御指導、御鞭撻を賜りました教授 中島美紀 博士に深甚なる謝意を表します。有益な御助言、御協力をいただきました大阪医科大学神経精神医学教室講師 金沢徹文 博士に感謝いたします。

大阪医科大学附属病院薬剤部部長・教授 勝間田敬弘 博士、課長 西原雅美 先生、主幹 鈴木 薫 先生には、本研究の実施の機会を与えて戴き、ここに深謝の意を表します。濱田 武 先生をはじめ、薬剤部各位には日頃より有益な御助言を頂き、ここに感謝の意を表します。

引用文献

- Aleman A, Kahn RS, and Selten J-P (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* **60**:565–571.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel (2012) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* **60**:616–631.
- Anthierens S, Pasteels I, Habraken H, Steinberg P, Declercq T, and Christiaens T (2010) Barriers to nonpharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia: family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing. *Can Fam Physician* **56**:e398–e406.
- Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, Coma Fusté A, Furu K, Garuoliené K, Hoffmann F, Hollingworth S, Huybrechts KF, Kalverdijk LJ, Kawakami K, Kieler H, Kinoshita T, López SC, Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Mahesri M, Nishtala PS, Piovani D, Reutfors J, Saastamoinen LK, Sato I, Schuiling-Veninga CCM, Shyu Y-C, Siskind D, Skurtveit S, Verdoux H, Wang L, Zara Yahni C, Zoëga H, and Taylor D (2017) International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* **136**:37–51.
- Bakouni H, Berbiche D, and Vasiliadis H-M (2017) Off-label use of antipsychotics and associated factors in community living older adults. *Aging Ment Health* 1–8.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, and Crowe SF (2004) Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* **18**:37–48.
- Belleville G (2010) Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* **55**:558–567.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, and Bégaud B (2014) Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* **349**:g5205.
- Bitter I, Chou JC-Y, Ungvari GS, Tang WK, Xiang Z, Iwanami A, and Gaszner P (2003) Prescribing for inpatients with schizophrenia: an international multi-center comparative study. *Pharmacopsychiatry* **36**:143–149.
- Bossini L, Coluccia A, Casolaro I, Benbow J, Amodeo G, De Giorgi R, and Fagiolini A (2015) Off-label trazodone prescription: evidence, benefits and risks. *Curr Pharm Des* **21**:3343–3351.

- Brown JD, Barrett A, Caffery E, Hourihan K, and Ireys HT (2014) State and demographic variation in use of depot antipsychotics by Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Psychiatr Serv* **65**:121–124.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W, and Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* **36**:71–93.
- Cascade E and Kalali AH (2008) Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry (Edgmont)* **5**:21–22.
- Castle D, Sham P, and Murray R (1998) Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophr Res* **33**:179–183.
- Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, and Lynskey M (2009) A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **18**:93–103.
- Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, and Martin BC (2006) Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia Medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* **67**:972–982.
- Chen L, Selvendra A, Stewart A, and Castle D (2018) Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry* **80**:155–162.
- Chong M-Y, Tan CH, Fujii S, Yang S-Y, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Sim K, Tsang H-Y, and Shinfuku N (2004) Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* **58**:61–67.
- Cloos J-M and Ferreira V (2009) Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* **22**:90–95.
- Cumming RG and Le Couteur DG (2003) Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* **17**:825–837.
- Davidson M, Kapara O, Goldberg S, Yoffe R, Noy S, and Weiser M (2016) A nation-wide study on the percentage of schizophrenia and bipolar disorder patients who earn minimum wage or above. *Schizophr Bull* **42**:443–447.
- Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, and Woods SW (2004) Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry* **65**:354–360.

- Driessen J, Baik SH, and Zhang Y (2016) Trends in off-label use of second-generation antipsychotics in the Medicare population from 2006 to 2012. *Psychiatr Serv* **67**:898–903.
- Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, van Ginneken B, Karssemeijer N, Litjens G, van der Laak JAWM, the CAMELYON16 Consortium, Hermsen M, Manson QF, Balkenhol M, Geessink O, Stathonikos N, van Dijk MC, Bult P, Beca F, Beck AH, Wang D, Khosla A, Gargeya R, Irshad H, Zhong A, Dou Q, Li Q, Chen H, Lin H-J, Heng P-A, Haß C, Bruni E, Wong Q, Halici U, Öner MÜ, Cetin-Atalay R, Berseth M, Khvatkov V, Vylegzhanin A, Kraus O, Shaban M, Rajpoot N, Awan R, Sirinukunwattana K, Qaiser T, Tsang Y-W, Tellez D, Annuschein J, Hufnagl P, Valkonen M, Kartasalo K, Latonen L, Ruusuvoori P, Liimatainen K, Albarqouni S, Mungal B, George A, Demirci S, Navab N, Watanabe S, Seno S, Takenaka Y, Matsuda H, Ahmady Phoulady H, Kovalev V, Kalinovsky A, Liauchuk V, Bueno G, Fernandez-Carrobles MM, Serrano I, Deniz O, Racoceanu D, and Venâncio R (2017) Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA* **318**:2199–2210.
- Eranti S V, MacCabe JH, Bundy H, and Murray RM (2013) Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* **43**:155–167.
- Evensen S, Ueland T, Lystad JU, Bull H, Klungsoyr O, Martinsen EW, and Falkum E (2017) Employment outcome and predictors of competitive employment at 2-year follow-up of a vocational rehabilitation programme for individuals with schizophrenia in a high-income welfare society. *Nord J Psychiatry* **71**:180–187.
- Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, and Falkum E (2016) Prevalence, employment rate, and cost of schizophrenia in a high-income welfare society: a population-based study using comprehensive health and welfare registers. *Schizophr Bull* **42**:476–483.
- Fenton MC, Keyes KM, Martins SS, and Hasin DS (2010) The role of a prescription in anxiety medication use, abuse, and dependence. *Am J Psychiatry* **167**:1247–1253.
- Fisher J, Sanyal C, Frail D, and Sketris I (2012) The intended and unintended consequences of benzodiazepine monitoring programmes: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther* **37**:7–21.
- Glassman AH and Bigger JT (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* **158**:1774–1782.

- Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, and Larson EB (2016) Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* **352**:i90.
- Guideline for pharmacological therapy of schizophrenia.*, First edit (2016) , The Japanese Society of Neuropsychopharmacology, Tokyo.
- Harrow M, Jobe TH, Faull RN, and Yang J (2017) A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res* **256**:267–274.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, and King D (2000) Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* **162**:225–233.
- Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita A-I, Atake K, and Nakamura J (2013) Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* **47**:1843–1848.
- Iaboni A, Bronskill SE, Reynolds KB, Wang X, Rochon PA, Herrmann N, and J Flint A (2016) Changing pattern of sedative use in older adults: a population-based cohort study. *Drugs Aging* **33**:523–533.
- Inada T and Inagaki A (2015) Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* **69**:440–447.
- Isacson D (1997) Long-term benzodiazepine use: factors of importance and the development of individual use patterns over time - a 13-year follow-up in a Swedish community. *Soc Sci Med* **44**:1871–1880.
- Ishigooka J, Sugiyama T, Suzuki M, Kobayashi K, Takeuchi H, and Murasaki M (1998) Survival analytic approach to long-term prescription of benzodiazepine hypnotics. *Psychiatry Clin Neurosci* **52**:541–545.
- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, and Insel TR (2015) Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* **1**:15067.
- Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, Kawamata Y, Hinuma S, and Miyamoto M (2005) Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* **48**:301–310.

- Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, and Correll CU (2013) Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* **18**:53–66.
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, and Correll CU (2014) Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* **40**:192–213.
- Kishimoto T, Watanabe K, Uchida H, Mimura M, Kane JM, and Correll CU (2013) Antipsychotic polypharmacy: a Japanese survey of prescribers' attitudes and rationales. *Psychiatry Res* **209**:406–411.
- Kjosavik SR, Ruths S, and Hunskaar S (2012) Use of addictive anxiolytics and hypnotics in a national cohort of incident users in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* **68**:311–319.
- Kochi K, Sato I, Nishiyama C, Tanaka-Mizuno S, Doi Y, Arai M, Fujii Y, Matsunaga T, Ogawa Y, Furukawa TA, and Kawakami K (2017) Trends in antipsychotic prescriptions for Japanese outpatients during 2006-2012: a descriptive epidemiological study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **26**:642–656.
- Kripke DF, Langer RD, and Kline LE (2012) Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* **2**:e000850.
- Lader M (2011) Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* **106**:2086–2109.
- Lader MH and Petursson H (1981) Benzodiazepine derivatives--side effects and dangers. *Biol Psychiatry* **16**:1195–1201.
- Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H, and Moore N (2004) Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* **60**:523–529.
- Leslie DL and Rosenheck R (2012) Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care* **18**:e109–e117.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, and Davis JM (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* **382**:951–962.
- Luijendijk HJ, Tiemeier H, Hofman A, Heeringa J, and Stricker BHC (2008) Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol* **65**:593–599.

- MacEwan JP, Kamat SA, Duffy RA, Seabury S, Chou JW, Legacy SN, Hartry A, Eramo A, and Karson C (2016) Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long-acting injectables or oral antipsychotics. *Psychiatr Serv* **67**:1183–1188.
- Manthey L, Giltay EJ, van Veen T, Neven AK, Zitman FG, and Penninx BWJH (2011) Determinants of initiated and continued benzodiazepine use in the Netherlands study of depression and anxiety. *J Clin Psychopharmacol* **31**:774–779.
- Martin JLR, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martín-Sánchez E, Seoane T, and Galán C (2007) Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Psychopharmacol* **21**:774–782.
- McGrath J, Saha S, Chant D, and Welham J (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* **30**:67–76.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, and Gayton DC (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* **156**:385–391.
- Olfson M, King M, and Schoenbaum M (2015) Benzodiazepine use in the United States. *JAMA psychiatry* **72**:136–142.
- Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, and Herings RMC (2003) The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging* **20**:833–839.
- Pariente A, Dartigues J-F, Benichou J, Letenneur L, Moore N, and Fourrier-Réglat A (2008) Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* **25**:61–70.
- Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, and Fellin R (2000) Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study. *J Clin Epidemiol* **53**:1222–1229.
- Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB, McLoughlin S, Husain N, and David AS (2010) Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol* **24**:1473–1482.
- Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, Härkänen T, Koskinen S, and Lönnqvist J (2007) Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* **64**:19–28.
- Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, and Valenstein M (2011) Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol* **31**:360–364.

- Roh D, Chang J-G, Yoon S, and Kim C-H (2015) Antipsychotic prescribing patterns in first-episode schizophrenia: a five-year comparison. *Clin Psychopharmacol Neurosci* **13**:275–282.
- Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees JE, Liang MH, and CSP555 Research Group (2011) Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* **364**:842–851.
- Rotstein A, Roe D, Gelkopf M, and Levine SZ (2018) Age of onset and quality of life among males and females with schizophrenia: a national study. *Eur Psychiatry* **53**:100–106.
- Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, and Mergenhagen KA (2016) Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* **38**:2340–2372.
- Shorr RI and Robin DW (1994) Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging* **4**:9–20.
- Sim K, Su A, Fujii S, Yang S-Y, Chong M-Y, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang H-Y, Chan YH, Heckers S, Shinfuku N, and Tan CH (2004) Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *Br J Clin Pharmacol* **58**:178–183.
- Sim K, Su HC, Fujii S, Yang S-Y, Chong M-Y, Ungvari G, Si T, He YL, Chung EK, Chan YH, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH, and Sartorius N (2009) High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol* **67**:110–117.
- Simon GE, VonKorff M, Barlow W, Pabiniak C, and Wagner E (1996) Predictors of chronic benzodiazepine use in a health maintenance organization sample. *J Clin Epidemiol* **49**:1067–1073.
- Smink BE, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, and de Gier JJ (2010) The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: a systematic literature review. *CNS Drugs* **24**:639–653.
- Stockmeier CA, DiCarlo JJ, Zhang Y, Thompson P, and Meltzer HY (1993) Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **266**:1374–1384.
- Sumiyoshi T, Suzuki K, Sakamoto H, Yamaguchi N, Mori H, Shiba K, and Yokogawa K (1995) Atypicality of several antipsychotics on the basis of in vivo dopamine-D₂ and serotonin-5HT₂ receptor occupancy. *Neuropsychopharmacology* **12**:57–64.

- Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen A-M, Tiihonen J, and Hartikainen S (2015) Long-term use of benzodiazepines and related drugs among community-dwelling individuals with and without Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* **30**:202–208.
- Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enkusson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, and Tiihonen J (2017) Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **74**:686–693.
- Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, and Furukawa TA (2016) Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: a cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res* **237**:201–207.
- Takeuchi I, Hanya M, Uno J, Amano Y, Fukai K, Fujita K, and Kamei H (2016) A questionnaire-based study of the views of schizophrenia patients and psychiatric healthcare professionals in Japan about the side effects of clozapine. *Clin Psychopharmacol Neurosci* **14**:286–294.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, and Korhonen P (2011) A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* **168**:603–609.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, and Haukka J (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* **374**:620–627.
- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enkusson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, and Taipale H (2017) Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **74**:686–693.
- Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, and Korhonen P (2012) Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **69**:476–483.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, Klaukka T, Ioannidis JPA, Volavka J, and Haukka J (2006) Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* **333**:224.

- Urru SAM, Pasina L, Minghetti P, and Giua C (2015) Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia. *Int J Clin Pharm* **37**:1004–1008.
- Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bezin J, and Pariente A (2016) Antipsychotic long-acting injections: a community-based study from 2007 to 2014 of prescribing trends and characteristics associated with initiation. *Schizophr Res* **178**:58–63.
- Veronese A, Garatti M, Cipriani A, and Barbui C (2007) Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* **63**:867–873.
- Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, Aragonès E, Palop V, Beltran JL, Piñol JL, Lera G, Folch S, Mengual M, Basora J, Esteva M, Llobera J, Roca M, Gili M, and Leiva A (2014) Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* **204**:471–479.
- Waddington JL, Youssef HA, and Kinsella A (1998) Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* **173**:325–329.
- Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmd, Ulmer H, and Fleischhacker WW (2000) Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* **20**:695–698.
- Wu C-S, Lin Y-J, and Liu S-K (2011) Benzodiazepine use among patients with schizophrenia in Taiwan: a nationwide population-based survey. *Psychiatr Serv* **62**:908–914.
- Xiang Y-T, Kato TA, Kishimoto T, Ungvari GS, Chiu HFK, Si T-M, Yang S-Y, Fujii S, Ng CH, and Shinfuku N (2017) Comparison of treatment patterns in schizophrenia between China and Japan (2001-2009). *Asia Pac Psychiatry* **9**:e12277.
- Xiang Y-T, Ungvari GS, Correll CU, Chiu HFK, and Shinfuku N (2016) Trends in the access to and the use of antipsychotic medications and psychotropic co-treatments in Asian patients with schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Sci* **25**:9–17.
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, and Correll CU (2013) Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* **16**:1205–1218.
- 中山健夫 (2016) 【医療ビッグデータをめぐる現状と課題】民間医療データベースによる疫学研究の成果と課題. *医療と社会* **26**:37–46.

- 日本医療情報学会医療情報技師育成部会 (2006) 医療情報-医療情報システム編-, in pp 22-23,
篠原出版新社, 東京.
- 高田充隆 (2013) データベース活用事例の紹介; アカデミアの立場から(1) ナショナルレセプトDB. 薬剤疫学 **17**:155-162.