学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名：平野　陽子

【題目】

Investigation into changes in prescription of psychotropic drugs after introduction of polypharmacy reduction policy and influence of psychotropic polypharmacy on safety events based on large-scale medical databases

（診療報酬改定による向精神薬の処方の変化と多剤併用による安全性への影響：大規模医療データベースを用いた検討）

【背景・目的】

抗不安薬，睡眠薬，抗うつ薬および抗精神病薬に代表される向精神薬の多剤併用は，それを支持するエビデンスが乏しく，有害事象や薬物間相互作用のリスクを高めるにも関わらず，日常診療下でしばしば行われる。向精神薬の多剤併用を減らす目的で，日本では 2012 年 4 月に診療報酬上の減算規定が導入された。2012 年 4 月の制度導入時点では，1 回の処方において 3 剤以上の抗不安薬または 3 剤以上の睡眠薬を投与した場合，精神科継続外来支援・指導料が 20%減算されることとなった。2014 年 10 月には減算規定が大幅に厳格化され，1 回の処方において 3 剤以上の抗不安薬，3 剤以上の睡眠薬，4 剤以上の抗うつ薬または 4 剤以上の抗精神病薬を投与した場合，精神科継続外来支援・指導料が算定されなくなり，処方せん料，処方料および薬剤料についても減算されることとなった。さらに，2016 年 4 月には抗うつ薬および抗精神病薬の減算規定が 4 剤以上から 3 剤以上に厳格化された。

これらの背景を踏まえ，本研究では，まず，2012 年から 2016 年にかけて実施された診療報酬改定前後の向精神薬の処方動向を 2 種類の大規模医療データベースを用いて検討した（研究 1)。具体的には，組合健保に属する従業員およびその扶養家族のレセプトデータで構成され，保険償還されるすべての薬剤処方および診療行為のデータを含むデータベース（MinaCare データベース，株式会社ミナケア）を用い，診療報酬改定が向精神薬の処方動向に与えた影響を検討した。当該データベースは 75 歳以上の後期高齢者が含まれていないというリミテーションを有することから，その補足的位置づけで，高齢者のデータを豊富に含む，包括医療費支払い制度（DPC）を採用している病院から提供される DPC データ［Medical Data Vision（MDV）データベース，メディカル・データ・ビジョン株式会社］を用いて，DPC 病院における向精神薬の処方動向を確認した。次いで，向精神薬の多剤併用と安全性イベントとの関連を評価した薬剤疫学研究がほとんどないことから，MinaCare データベースを用いて向精神薬の多剤併用が安全性に与える影響を検討した（研究 2)。これらの研究を通じて，向精神薬の多剤併用に対する今後の取り組みについて考察した。

【方法】

（研究 1）診療報酬改定前後の向精神薬の処方動向の検討

MinaCare データベースのレセプトデータを用い，2011 年 4 月から 2017 年 3 月にかけてデータを保有する健保に属し，本対象期間中に 1 回以上向精神薬の処方を有する症例を解析対象とした。診療報酬改定の実施時期を考慮して対象期間を 5 つに分け，薬剤カテゴリごとに 3 剤以上（または 4 剤以上）処方された症例の割合，臨床推奨用量[1]を超える症例の割合および一日平均投与量について，区分回帰分析（Segmented regression analysis）を実施した。抗不安薬および睡眠薬の大部分はベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZ）であり，薬理作用も類似しているため，臨床推奨用量を超える症例の割合および一日平均投与量については，抗不安薬と睡眠薬を合算したもの，ならびに BZ のカテゴリで解析を実施した。さらに，剤数ごとの症例の割合および一日平均投与量，非薬物療法・非薬物的ケアの診療報酬の算定割合を月ごとに算出した。

次いで，MDV データベースの DPC データを用い，2011 年 4 月から 2017 年 3 月に 1 回以上向精神薬の処方を有する症例を解析対象として，4 つの患者集団（65 歳未満・外来，65 歳未満・入院，65 歳以上・外来，65 歳以上・入院）における剤数ごとの症例の割合，一日平均投与量および臨床推奨用量 [1]を超える症例の割合を月ごとに算出した。

（研究 2）向精神薬の多剤併用による安全性への影響の検討

MinaCare データベースのレセプトデータを用い，2011 年 4 月から 2016 年 3 月に新規に向精神薬を処方され，対象とする安全性イベントを新規に発現した症例を解析対象とした。少なくとも 6 ヵ月間，該当の向精神薬の処方および安全性イベントの発現がない症例を新規症例と定義した。対象とするイベントは，向精神薬との関連がこれまでに報告されており，レセプトデータで定義可能と考えられる高血圧，糖尿病，肺炎，錐体外路系症状，脂質異常症，骨折および急性心筋梗塞とし，リスクの評価には自己対照デザインである Sequence symmetry analysis（SSA）を用いた。薬剤処方（曝露）後にイベント発現がみられた症例数をイベント発現後に曝露がみられた症例数で除したものをデータベース中の全集団での曝露およびイベントの発生傾向で調整した調整順序比と 95%信頼区間（CI）を算出し，95% CI の下限が 1 を超えた場合にシグナルありと判断した。向精神薬の各薬剤カテゴリにおいて併用薬剤数ごとにシグナルの有無を評価し，シグナルが認められた薬剤カテゴリでは，薬剤サブクラスごとの解析を実施した。さらに，錐体外路系症状では抗精神病薬の用量依存的にリスクが上昇することが報告されているため，曝露月の一日平均投与量が臨床推奨用量以下の症例と超える症例でシグナルの強さを比較した。

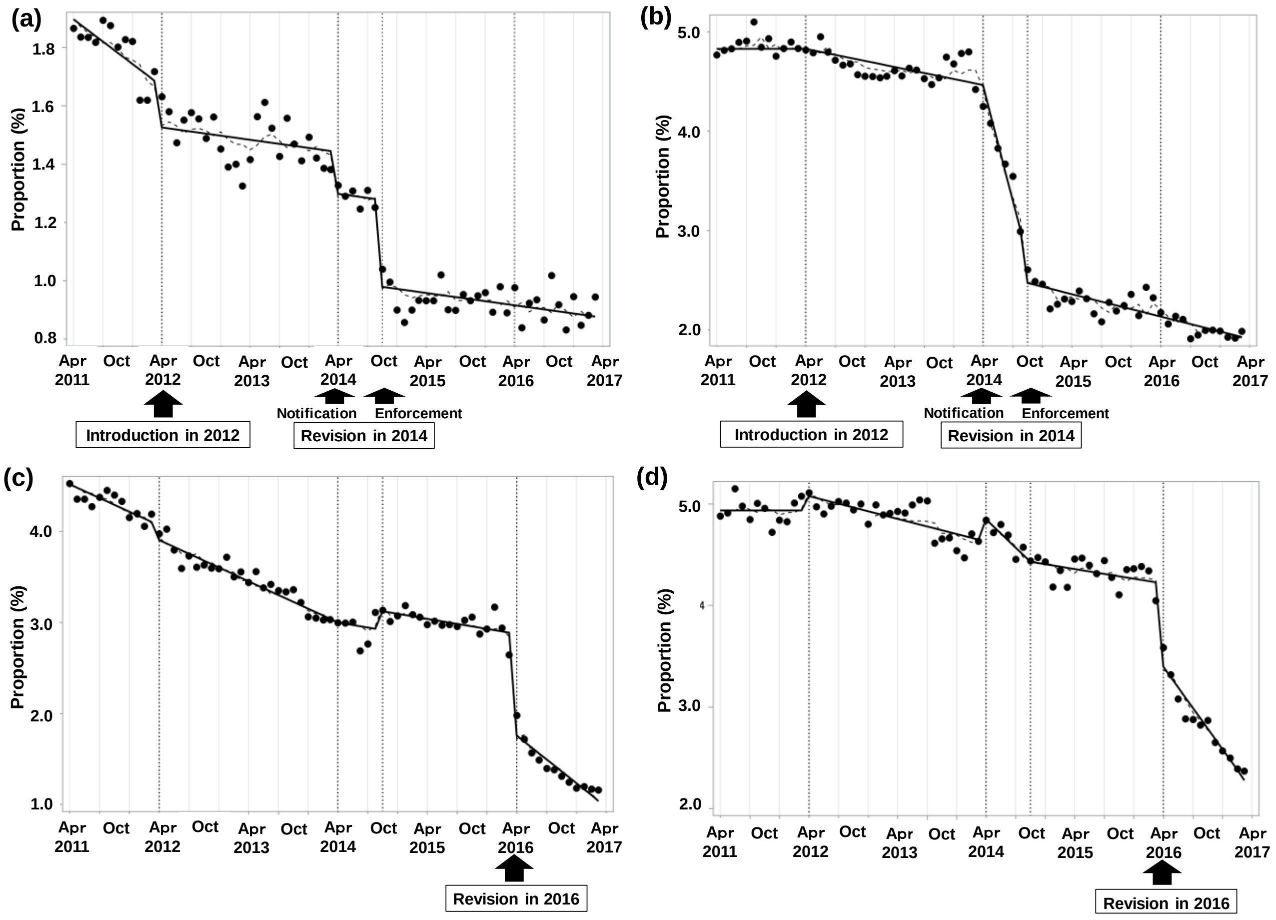
---

[1] 日本の添付文書上の用法用量に基づき，抗不安薬および睡眠薬はジアゼパム換算 15 mg/日，抗うつ薬はイミプラミン換算 200 mg/日，抗精神病薬はクロルプロマジン換算 450 mg/日を臨床推奨用量の上限と定義した。

【結果】

（研究 1）診療報酬改定前後の向精神薬の処方動向の検討

MinaCare データベースのレセプトデータを用いた分析では，抗不安薬，睡眠薬，抗うつ薬および抗精神病薬を 3 剤以上処方された症例の割合は，制度導入および改定後に統計的に有意に減少したが，BZ では有意な減少はみられなかった（図 1)。



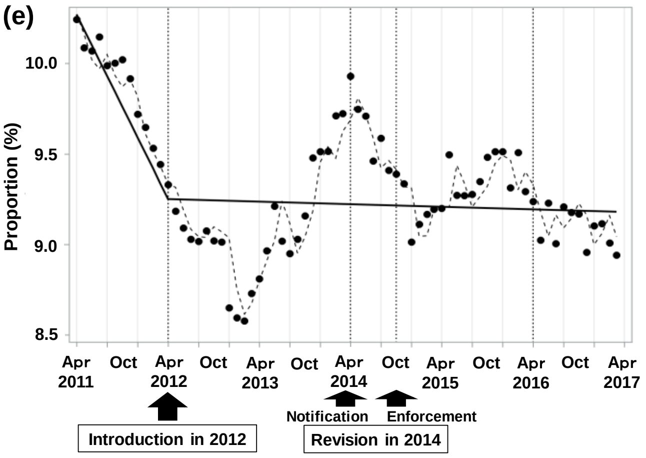


図 1. 3 剤以上処方された症例の割合の変化（MinaCare データベース，Segmented regression analysis，倹約モデル）：(a)抗不安薬，(b)睡眠薬，(c)抗うつ薬，(d)抗精神病薬，(e)BZ.
Black circle, observed; solid line, estimated piecewise linear trend; dotted line, predicted curve based on autoregressive model. BZ, benzodiazepine receptor agonist.

臨床推奨用量を超える症例の割合は，2016 年の改定後に抗精神病薬で減少したが，抗不安薬と睡眠薬の合算および BZ では 2014 年の改定後に, 抗うつ薬では 2016 年の改定後に減少する傾向はみられなかった。2011 年 4 月から 2017 年 3 月にかけて単剤処方の割合が上昇したのは抗うつ薬（76.9%→80.8%）および抗精神病薬（79.8%→82.1%）のみであり，抗不安薬（85.2%→85.7%），睡眠薬（78.6%→77.6%），抗不安薬と睡眠薬の合算（68.1%→65.7%），BZ（68.0%→67.3%）および向精神薬の合算（52.1%→49.9%）では変化がみられない，もしくは減少した。臨床推奨用量を超える症例は単剤または 2 剤処方の症例にも一定割合（7%～12%）いることが示され，その割合に大きな変化はみられない，もしくは抗うつ薬ではやや上昇した。月ごとの向精神薬の処方割合は 16.6%～28.9%であるのに対して，非薬物療法・非薬物的ケアの診療報酬の算定割合は 2.0%未満と極めて低かった。

MDV データベースの DPC データを用いた分析では，全般的に 65 歳未満に比べて 65 歳以上で単剤処方率が高く，一日平均投与量および臨床推奨用量を超える症例の割合が低い傾向がみられた。外来患者の処方傾向は MinaCare データの結果と類似していたのに対し，入院患者では 3 剤以上処方された症例の割合が一貫して減少する傾向はみられなかった。

（研究 2）向精神薬の多剤併用による安全性への影響の検討

- 錐体外路系症状

  抗不安薬，睡眠薬，抗うつ薬，抗精神病薬および BZ のいずれにおいてもシグナルが認められ，剤数が増えるほどシグナルが強くなる傾向がみられた。一方，薬剤サブクラスごとの解析では，抗不安薬および睡眠薬の合算では BZ のみ, 抗うつ薬では四環系抗うつ薬および選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），抗精神病薬では定型および非定型抗精神病薬のいずれにおいてもシグナルが認められた。抗精神病薬では定型に比べて非定型でより強いシグナルが認められた。初回処方月の一日平均投与量は，定型で 76.5 mg/day，非定型で 216.3 mg/day であった。また，初回処方月の一日平均投与量が臨床推奨用量以下の症例と超える症例でシグナルの強さを比較したところ，抗不安薬と睡眠薬の合算，BZ，抗うつ薬，抗精神病薬のいずれにおいても，臨床推奨用量を超える症例でより強いシグナルが認められた。

- 脂質異常症

  BZ 2 剤以上でシグナルが認められ，剤数が増えるほどシグナルが強くなる傾向がみられた。抗うつ薬および抗精神病薬では，剤数の変化で一貫した傾向が認められなかったが，SSRI および非定型抗精神病薬でシグナルが認められた。

一方，高血圧，糖尿病，肺炎，骨折および急性心筋梗塞はシグナルが認められない，もしくは剤数の変化で一貫した傾向が認められなかった。

【考察】

研究 1 から，2012 年から 2016 年にかけて実施された診療報酬改定により，抗不安薬，睡眠薬，抗うつ薬および抗精神病薬を 3 剤以上処方された症例の割合は減少し，剤数という面ではある一定の効果がみられたといえるが，単剤処方率が大きく上昇する傾向はみられなかった。改定により BZ を 3 剤以上処方された症例の割合に変化はみられなかった。また，臨床推奨用量を超える症例の割合に対する効果は限定的であり，臨床推奨用量を超える症例は単剤処方および 2 剤処方の症例にも一定割合おり，その割合に経年的な変化はみられない，もしくは抗うつ薬ではやや上昇が認められた。非薬物療法・非薬物的ケアの実施率は極めて低く，この背景として，日本では不眠症に対する認知行動療法や睡眠衛生指導の保険適応がなく，これらの非薬物療法・非薬物的ケアを行う環境が整っていないことが考えられた。DPC 病院での外来患者の結果は上記の結果と類似しており，これを支持するものであった。一方，入院患者では制度導入および改定後に 3 剤以上処方された症例の割合が一貫して減少する傾向はみられなかった。入院患者では多剤併用の減算規定が適用されないことによると考えられた。高齢者で特に問題となる処方動向は認められなかった。

研究 2 では，錐体外路系症状および脂質異常症で剤数の増加に伴うシグナルの上昇が認められた。錐体外路系症状については，抗不安薬，睡眠薬，抗うつ薬，抗精神病および BZ のいずれにおいてもシグナルが認められ，剤数が増えるほどシグナルが強くなる傾向がみられた。脂質異常症については，BZ 2 剤以上でシグナルが認められ，剤数が増えるほどシグナルが強くなる傾向がみられた。薬剤サブクラス別の解析では，錐体外路系症状と BZ，四環系抗うつ薬，SSRI，定型および非定型抗精神病薬との関連，脂質異常症と SSRI および非定型抗精神病薬との関連が示唆された。また，錐体外路系症状のリスク上昇には一日平均投与量が影響している可能性が示された。これらの結果から，安全性イベント発現のリスク上昇には剤数のみならず投与量や薬剤サブクラスが影響する場合があることが示された。

向精神薬の多剤処方に対する減算規定は剤数のみに適用され，投与量には適用されない。また，BZ は同じ薬理作用を持つにもかかわらず抗不安薬と睡眠薬に分類されている。本研究結果から，今後の向精神薬の多剤併用に対する取り組みでは，剤数のみの減算規定に加えて，投与量や BZ を含む薬剤サブクラスを考慮した規定，非薬物療法・非薬物的ケア推進のための規定（例えば，不眠症に対する認知行動療法や睡眠衛生指導の保険適応，診療報酬上の加算，セラピストの育成等）を考慮すべきであると考えられた。今後，これらの介入が真のアウトカム（疾病の予後，有害事象の発現，医療経済的効果等）に与える影響を評価することが望まれる。

以上