

## 〈研究資料〉

辻井 農丞\*, 泉本 雄司\*\*, 宇佐美 政英\*\*\*, 岡田 俊\*\*\*\*, 齊藤 卓弥\*\*\*\*\*,  
根來 秀樹\*\*\*\*\*, 飯田 順三\*\*\*\*\*

### 児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用についての意識調査

児童青年精神医学とその近接領域 56(2); 220—235 (2015)

目的：児童青年期患者に対する向精神薬の処方が増加し、その多くが適応外使用であると思われるが、その実態は明らかでない。本調査は日本児童青年精神医学会に所属する医師会員における児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用の現状を明らかにすることを目的とした。

方法：日本児童青年精神医学会に所属する医師会員1970人を対象にアンケート調査を実施した。アンケート結果の返信をもって調査への協力同意とみなした。

結果：696名から回答を得た（有効回答率35.3%）。対象者の91%に適応外使用の経験があり、そのうち81.0%が適応外使用について説明をすると回答したが、子どもにも説明を行っている者は33.6%であった。また、適応外使用について親（保護者）にのみ説明するよりも、子どもにも説明するとき、適応外使用を望まれないことを経験する割合が高かった（32.4% vs. 50.2%； $p < 0.001$ ）。さらに、80.1%の対象者は適応外使用についてカルテ記載をしていないと回答した。適応外使用を行うことの最も多い薬剤として「抗精神病薬」が、以降「抗うつ薬」、「抗てんかん薬／気分安定薬」があげられた。対象者の73.3%が「日本におけるエビデンスの構築の必要性がある」と回答した。

結論：わが国の児童青年精神科領域においても向精神薬の適応外使用が広く行われている実態が明らかになった。適応外使用やその際に求められる説明や配慮への指針に加え、向精神薬の使用についてわが国におけるエビデンスの蓄積、構築が望まれる。

**Key words** : child and adolescent, informed consent, off-label use, psychotropic drugs

## I. はじめに

近年、発達障害や精神疾患をもつ児童青年期患者に対する向精神薬の処方が増加している。しかし、わが国において18歳未満の患者に適応

を有する向精神薬は、小児の自閉性障害・知的障害に伴う異常行動、病的・精神症状に対する pimozide, 注意欠如・多動性障害 (Attention-deficit/hyperactivity disorder; AD/HD) に対する徐放性 methylphenidate および atomoxetine の3剤のみである。すなわち、18才未満の統合失調症や双極性障害を含むその他の精神障害をもつ患者に対する向精神薬の処方は、全て適応外使用となる。子どもに対しても成人の患者と同様に、可能な限り臨床試験のエビデンスに基づいた薬物選択を行うことが望まれるが、現在、そのエビデンスは十分とは言えず、その傾向は特にわが国で顕著である。

諸外国においても精神障害をもつ児童青年期

\*近畿大学医学部精神神経科学教室  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377番地の2  
e-mail: tujiinoa@med.kindai.ac.jp

\*\*高知医療センター児童思春期精神科

\*\*\*独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科

\*\*\*\*名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科

\*\*\*\*\*北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座

\*\*\*\*\*奈良教育大学教育学部障害児医学分野

\*\*\*\*\*奈良県立医科大学医学部看護学科

2014年2月20日受稿, 2014年7月2日受理

患者に対する向精神薬, 特に非定型抗精神病薬の処方が増加しており, わが国と同様に, 多くの向精神薬, 特に非定型抗精神病薬の適応外使用が行われている (Haw and Stubbs, 2007)。2011年, 米国児童青年精神医学会 (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; AACPA) はエビデンスに基づいた精神障害をもつ児童青年期患者に対する非定型抗精神病薬使用に関する診療指針を発表した (AACAP, 2009)。しかし, 非定型抗精神病薬が成人よりも子どもにおいて体重増加や代謝異常を引き起こす懸念と, 心血管系への影響を与える可能性があるというエビデンスが集積されつつあるなか, 2013年, 米国精神医学会 (American Psychiatric Association; APA) は「精神病性障害以外のいかなる診断を下された児童青年期患者への第一選択薬として抗精神病薬の処方を日常的に行ってはならない」という薬物療法の選択の際の注意事項を発表した (APA, 2013a)。しかし同時に, APA は既に臨床知見やエビデンスに基づいた治療ガイドラインの存在する児童青年期の双極性障害患者や自閉症スペクトラム障害患者のもつ興奮性の症状への治療に関しては, 非定型抗精神病薬が適切な第一選択肢となるであろうともしており (APA, 2013b), 臨床現場における混乱を招いている。

子どもに向精神薬の処方を行う場合, 臨床医には子どもとその親 (保護者) に対して必要十分な情報を提供し, 合意の上で治療を行うことが求められる (藤井ら, 2012)。しかし現時点では, 児童青年期患者に対する向精神薬の有用性と忍容性に関するエビデンスは未だ不十分である。さらにわが国では, 児童青年精神医学に関する教育体制の不備やそれを専門とする医師不足のみならず, 研究体制が不足しているという実情があり (飯田, 2013), 精神疾患をもつ児童青年患者に対する向精神薬の適応外使用の現状が十分に検討されているとは言い難い。

このようななか, 子どもや親 (保護者) に対して, どのように向精神薬の使用について説明し, その効果と副作用を評価していくのか, 現

状の問題点とそれを打開していくための方策を模索するための基礎資料として本調査を実施した。尚, 本報告では適応外使用について, 「広義の意味で, 適応症に限らず, およそ薬のラベルに記載されている各種の承認範囲を超えて用いること (off-label use of psychotropic drugs; 向精神薬の承認ラベル外使用)」と定義した。

## II. 目的

日本児童青年精神医学会所属の医師会員における向精神薬の適応外使用の経験とそれに対する考えについて明らかにすることを目的とした。

## III. 対象と方法

### 1. 対象と方法

2013年10月に日本児童青年精神医学会に所属する医師会員1970名にアンケート調査 (表1) を実施し, 2013年12月31日までにアンケート結果の返信をもって調査の協力同意とみなした。

統計学的検定には,  $\chi^2$ 検定または Fisher 正確確率検定を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした。有意差が得られた場合には残差分析をおこない, 残差の絶対値  $> 1.96$  であれば  $p < 0.05$ , 残差の絶対値が  $> 2.58$  であれば  $p < 0.01$  の水準で有意差ありとした。統計解析には R version 3.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>) を用いた。

### 2. 倫理的配慮

本調査の策定にあたって, 日本児童青年精神医学会理事会の承認を得た。本調査は会員医師に対する無記名式のアンケート調査であり, 患者の個人情報は一切含まれなかった。その方法として, 往復はがきで返信を依頼した。

## IV. 結果

### 1. 対象者の背景

2013年12月31日までに701名中から回答を得た。そのうち有効回答の得られた696名を調査対象とした (有効回答率35.3%)。

対象者の職種は, 78.0% (543名) が「精神

表1 アンケート調査の内容

- 
- ①職種：  
小児科医・精神科医・その他（ ）
- ②医師としての経験年数：  
子どものこころの診療に携わってからの年数：（ ）年
- ③主に子どもの診療を行っている機関：  
診療所・総合病院・大学病院・精神科病院・小児病院・療育機関・児童相談所・その他
- ④主として診療の対象としている年齢（複数回答可）：  
就学前・小学生・中学生・高校生・大学生・成人
- ⑤向精神薬の適応外使用をしたことがありますか？  
したことがある・したことがない
- 上記⑤で「したことがある」とご回答頂いた先生にお伺いします。
- ⑥現在の処方が適応外使用であることについて、親（保護者）に説明していますか？  
口頭のみ・口頭および書面・行っていない
- ⑦現在の処方が適応外使用であることについて、子どもに説明していますか？  
口頭のみ・口頭および書面・行っていない
- ⑧適応外であることを説明して、処方望まれなかったことがありますか？  
ない・時々・しばしば・頻回
- ⑨適応外使用であることについて、カルテ記載はしていますか？  
している・していない
- ⑩適応外使用を行うことの多い薬剤はどのようなものがあるでしょうか？ 多いものから順に3つ挙げて下さい。  
㉞抗精神病薬・㉟抗うつ薬・㊱ADHD治療薬・㊲抗不安薬・  
㊳抗てんかん薬/気分安定薬・㊴睡眠薬・  
㊵その他（ ）  
1番目（ ）・2番目（ ）・3番目（ ）
- ⑪適応外使用についての考え方（複数回答可）：  
避けるべき・同意さえ得れば問題ない・海外エビデンスのあるものなら問題ない・日本におけるエビデンスの構築が必要
- ⑫適応外使用に際して、子どもへの説明と同意の取得をするにあたり、おこなっている工夫があれば教えてください（自由回答）：
- 

ご協力頂きまして誠にありがとうございました。

---

科医」, 21.4% (149名) が「小児科医」, そして0.6% (4名) が「その他」と回答した。尚、「精神科医」には職種を「児童精神科医」と明記した5名を含め、「小児科医」には職種を「精神科医・小児科医」の両方を選択したものを含めた。

対象者の子どものこころの診療に携わってからの年数は(図1), 18.2% (127名) が「10年以上, 15年未満」, 17.2% (120名) が「5年以上, 10年未満」, 10.9% (76名) が「5年未満」と回答し, 対象者の46.4%は子どものこころの

診療に携わってからの年数が15年未満であった。

対象者の主に子どもの診療を行っている機関を図2に示す。尚, 10.6% (74名) は主に子どもの診療を行っている機関として複数あげた。保健医療機関(診療所, 総合病院, 大学病院, 精神科病院, 小児病院)を主な機関として回答したものは90.2% (628名)であった。

対象者の主として診療の対象としている年齢は(図3), 81.8% (569名) が「中学生」を主な診療の対象としていると回答し, 以降, 76.7% (534名) が「小学生」, 61.8% (430名) が「高

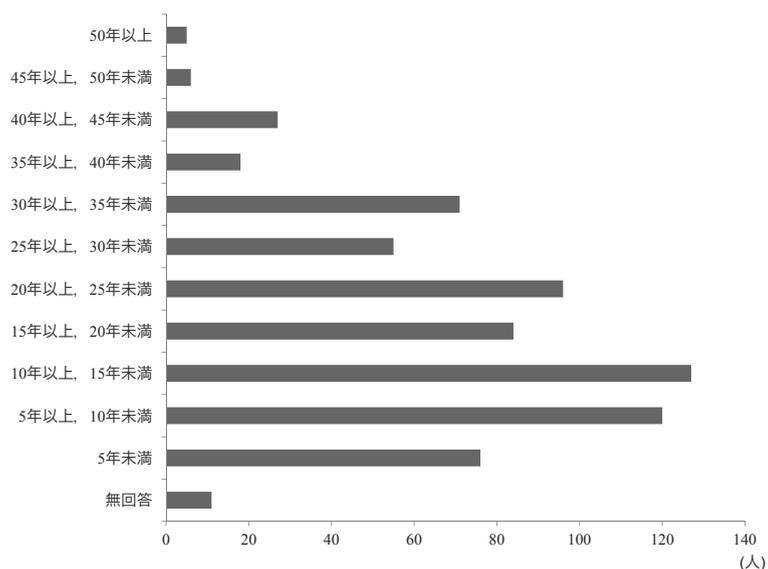


図1 対象者の子どものこころの診療に携わってからの年数

対象者の46.4%は子どものこころの診療に携わってからの年数が15年未満であった。

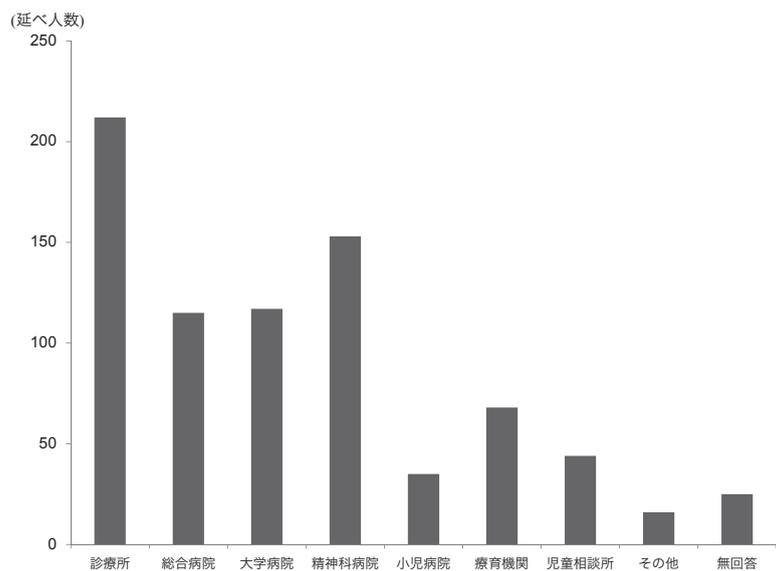


図2 対象者の主に子どもの診療を行っている機関

保健医療機関（診療所，総合病院，大学病院，精神科病院，小児病院）を主な機関として回答したものは90.2%（628名）であった。

校生」，52.0%（362名）が「就学前」，44.0%（306名）が「成人」，そして40.1%（279名）が「大学生」を主な診療の対象としていると回答した。対象者の約7割が高校生以下（未成年）

を主な診療の対象にしていた。

## 2. 向精神薬の適応外使用の現状

対象者の91%（633名）が向精神薬の適応外

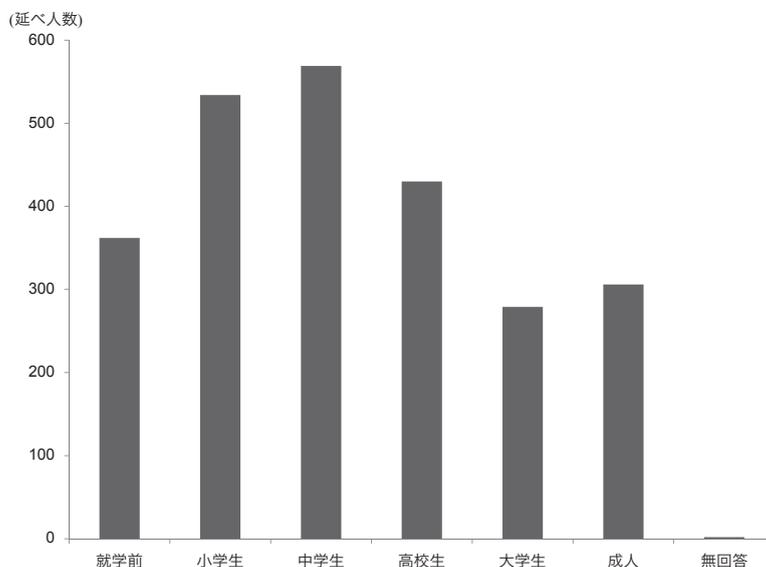


図3 対象者の主として診療の対象としている年齢

対象者の約7割が高校生以下（未成年）を主な診療の対象にしていた。

使用について「したことがある」と回答した。以下、向精神薬の適応外使用を「したことがある」と回答した633名について解析を行った。結果の詳細を表2に示す。

#### 1) 向精神薬の適応外使用についての説明

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、81.0% (513名)が「親（保護者）に説明する」と回答し、そのうち98% (501名)は「口頭のみ」の説明を行っていた。また、33.6% (213名)が「子どもに説明する」と回答し、そのうち99% (210名)は「口頭のみ」の説明を行っていた。尚、向精神薬の適応外使用について説明を「している」と明記した回答以外の、「ときどき」、「場合による」といった自由記載が含まれていたが、向精神薬の適応外使用についての説明を「している」と明記されていない回答は「していない」に分類した。

#### 2) 向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験

向精神薬の適応外使用について「したことが

ある」と回答した633名のうち、向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験について31.6% (200名)が「時々」、2.5% (16名)が「しばしば」、そして0.2% (1名)が「頻回」と回答し、向精神薬の適応外使用をしたことがある対象者の34.3% (217名)が向精神薬の適応外使用について説明をすることで、その処方を望まれなかった経験をしていた。一方、55.6% (352名)が適応外使用を望まれなかった経験を「ない」と回答した。尚、この設問への無回答は10.1% (64名)であった。

#### 3) 向精神薬の適応外適応外使用についてのカルテ記載

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、80.1% (507名)がカルテ記載を「していない」と回答し、カルテ記載を「している」と回答したものは17.9% (113名)であった。尚、カルテ記載について「している」並びに「していない」と両方の記載があったもの、「ときどき」と記載した回答は「していない」に分類した。

表2 調査結果の詳細\*

現在の処方 that 適応外使用であることについて, 親 (保護者) に説明していますか?			
口頭のみ	501	(79.1)	
口頭および書面	12	(1.9)	
行っていない	117	(18.5)	
無回答	3	(0.5)	
計	633		
現在の処方 that 適応外使用であることについて, 子どもに説明していますか?			
口頭のみ	210	(33.2)	
口頭および書面	3	(0.5)	
行っていない	415	(65.6)	
無回答	5	(0.8)	
計	633		
適応外であることを説明して, 処方を望まなかったことがありますか?			
ない	352	(55.6)	
時々	200	(31.6)	
しばしば	16	(2.5)	
頻回	1	(0.2)	
無回答	64	(10.1)	
計	633		
適応外使用であることについて, カルテ記載はしていますか?			
している	111	(17.5)	
していない	512	(80.9)	
無回答	10	(1.6)	
計	633		
適応外使用を行うことの多い薬剤はどのようなものがあるでしょうか? 多いものから順に3つ挙げてください。			
	1 番目	2 番目	3 番目
抗精神病薬	509 (80.4)	66 (10.4)	24 (3.8)
抗うつ薬	37 (5.8)	207 (32.7)	100 (15.8)
ADHD 治療薬	18 (2.8)	26 (4.1)	38 (6.0)
抗不安薬	14 (2.2)	44 (7.0)	68 (10.7)
抗てんかん薬 / 気分安定薬	26 (4.1)	168 (26.5)	110 (17.4)
睡眠薬	7 (1.1)	33 (5.2)	58 (9.2)
その他	4 (0.6)	1 (0.2)	13 (2.1)
無回答	18 (2.8)	88 (13.9)	222 (35.1)
計	633	633	633
適応外使用についての考え方 (複数回答可)			
日本におけるエビデンスの構築が必要	464	(73.3)	
海外エビデンスのあるものなら問題ない	255	(40.3)	
同意さえ得れば問題ない	166	(26.2)	
避けるべき	49	(7.7)	
無回答	13	(2.1)	

人数 (%)

\*「向精神薬の適応外使用をしたことがある」と回答した633名について解析。

#### 4) 適応外使用を行うことの多い薬剤

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、1番目に使用することの多い薬剤には97.2% (615名)、2番目に多い薬剤には86.1% (545名)、3番目に多い薬剤には64.9% (411名)が回答した。

向精神薬の適応外使用を行うとき、1番目に選択される最も多い薬剤として80.4% (509名)が「抗精神病薬」と回答し、2番目に選択される薬剤として32.7% (207名)が「抗うつ薬」、26.5% (168名)が「抗てんかん薬/気分安定薬」と回答した。3番目に選択される薬剤をみると、17.4% (110名)が「抗てんかん薬/気分安定薬」、15.8% (100名)が「抗うつ薬」、10.7% (68名)が抗不安薬と回答した。適応外使用を行うことの最も多い薬剤として「抗精神病薬」が、2番目並びに3番目の薬剤として「抗てんかん薬/気分安定薬」、「抗うつ薬」の頻度が高かった。

#### 5) 向精神薬の適応外使用についての考え方

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、73.3% (464名)が「日本におけるエビデンスの構築の必要性」があると回答し、40.3% (255名)が「海外エビデンスのあるものなら問題ない」と回答した。

### 3. 子ども、親（保護者）への向精神薬の適応外使用についての説明

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、513名が「親（保護者）に説明する」と回答したが、そのうち56.5% (290名)は適応外使用について「親（保護者）に説明を行う」が、子どもには説明を行っていなかった。また、「子どもに説明を行う」と回答した213名の99.1% (211名)が親にも説明を行っていた (0.9% [2名]は無回答)。そこで、適応外使用について親のみに説明する場合と、親と子どもに説明する場合とで適応外使用についての経験に違いが表れるのか

を明らかにするために、1) 親（保護者）に説明を行うが、子どもには説明を行っていないものを「親（保護者）にのみ説明する」群 (n=290)、2) 親（保護者）と子どもに説明を行うものを「親（保護者）と子どもに説明する」群 (n=211)と定義し、比較検討を行った。

#### 1) 向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験

向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験の割合をみると、「親（保護者）のみに説明する」群は32.4% (94名)、「親（保護者）と子どもに説明をしている」群は50.2% (106名)が適応外使用を望まれなかった経験があると回答し、2群間でその割合に有意な差がみられた (Fisher's exact test,  $p=0.0001$ ; 表3)。つまり、親（保護者）のみに説明するときよりも、親（保護者）と子どもに説明をするとき、適応外使用を望まれないことを経験する割合が高かった。

一方、「親（保護者）のみに説明する」群では、4名が「口頭および書面」にて説明をすると回答し、そのうち3名が適応外使用を望まれなかった経験を「ない」、1名が「ときどき」と回答し、「親（保護者）と子どもにも説明する」群では3名が「口頭および書面」にて説明をすると回答し、その全員が適応外使用を望まれなかった経験を「ない」と回答した。つまり、向精神薬の適応外使用について「口頭および書面」にて説明を行うと、向精神薬の適応外使用を望まれない経験をする割合が低かった。

#### 2) 向精神薬の適応外使用についてのカルテ記載

向精神薬の適応外使用についてのカルテ記載を行う割合をみると、「親（保護者）のみに説明する」群は13.1% (38名)、「親（保護者）と子どもに説明をしている」群は32.2% (68名)がカルテ記載をしていると回答し、2群間でその割合に有意な差がみられた (Fisher's exact test,  $p<0.0001$ ; 表4)。つまり、親（保護者）

表3 適応外使用についての説明と適応外使用を望まれなかった経験との比較\*

	「親（保護者）のみに説明する」群 (n=290)		「親（保護者）と子どもに説明する」群 (n=211)	
なし	192	(66.2)	104	(49.3)
あり	94	(32.4)	106	(50.2)
無回答	4	(1.4)	1	(0.5)

人数 (%)

Fisher's exact test,  $p=0.001^{**}$

\*向精神薬の適応外使用について説明を「している」には、「親（保護者）のみに説明する」群では「ときどき」と回答した89名, 「しばしば」と回答した5名を含め, 「親（保護者）と子どもに説明をしている」群は「ときどき」と回答した96名, 「しばしば」と回答した10名を含めた。「頻回」と回答した者は両群とも0人であった。

\*\*残差分析の結果, 「親（保護者）と子どもに説明をしている」群は「親（保護者）のみに説明する」群よりも「適応外使用を望まれなかった経験」を「なし」と回答する割合が有意に低く (残差 = -3.80,  $p<0.01$ ), また, 「あり」と回答する割合が有意に高かった (残差 = 4.02,  $p<0.01$ )。また, 両群で無回答の割合に有意差はなかった (残差 = 1.01,  $p>0.05$ )。

表4 適応外使用についての説明とカルテ記載の有無との比較

	「親（保護者）のみに説明する」群 (n=290)		「親（保護者）と子どもに説明する」群 (n=211)	
している	38	(13.1)	68	(32.2)
していない	248	(85.5)	140	(66.4)
無回答	4	(1.4)	3	(1.4)

人数 (%)

Fisher's exact test,  $p<0.001^*$

\*残差分析の結果, 「親（保護者）と子どもに説明をしている」群は「親（保護者）のみに説明する」群よりも「適応外使用についてのカルテ記載」を「している」と回答する割合が有意に高く (残差 = 5.17,  $p<0.01$ ), また, 「していない」と回答する割合が有意に低かった (残差 = -5.07,  $p<0.01$ )。また, 両群で無回答の割合に有意差はなかった (残差 = 0.04,  $p>0.05$ )。

のみ説明するときよりも, 親（保護者）と子どもに説明をするとき, 適応外使用についての説明についてカルテ記載をする割合が高かった。

### 3) 適応外使用を行うことの多い薬剤

向精神薬の適応外使用を行うとき1番目に選択される最も多い薬剤について, 2群間で各薬剤の割合に有意差がみられるか検討を行ったが, 2群間でその割合に有意な差はみられなかった (Fisher's exact test,  $p=0.21$ ; 表5)。

### 4) 適応外使用についての考え方

適応外使用についての考え方については, 「親（保護者）のみに説明する」群と「親（保

護者）と子どもに説明をしている」群の間に有意な差はみられず, 両群とも7割以上の対象者が「日本におけるエビデンスの構築が必要」と回答し, 約4割が「海外エビデンスのあるものなら問題ない」と回答した (表6)。

### 4. 「子どもへの説明と同意を取得するにあたり, 行っている工夫」について (自由記載)

有効回答の得られた696名のうち138名から, 適応外使用に際して「子どもへの説明と同意を取得するにあたり, 行っている工夫」についての回答を得た。文意を損ねないように留意しつつ, 各回答を1) 投与前に行う工夫, 2) 投与時に行う工夫, 3) 投与中に行う工夫, 4) その他,

表5 適応外使用についての説明と最も適応外使用を行うことの多い薬剤との比較

	「親（保護者）のみに説明する」群 (n=290)		「親（保護者）子どもに説明する」群 (n=211)	
抗精神病薬	274	(85.2)	161	(76.3)
抗うつ薬	12	(4.1)	12	(5.6)
ADHD 治療薬	9	(3.1)	6	(2.8)
抗不安薬	3	(1.0)	7	(3.3)
抗てんかん薬 / 気分安定薬	11	(3.8)	10	(4.7)
睡眠薬	2	(0.7)	2	(0.9)
その他・無回答	6	(2.1)	13	(6.1)

人数 (%)

Fisher's exact test,  $p=0.21$  (無回答を除外して解析)

表6 適応外使用についての説明と適応外使用に対する考え方との関係

	「親のみに説明する」群 (n=290)		「親と子どもに説明する」群 (n=213)	
避けるべき	21	(7.2)	21	(9.9)
同意さえ得れば問題ない	77	(26.6)	59	(27.7)
海外エビデンスのあるものなら問題ない	118	(40.7)	91	(42.7)
日本におけるエビデンスの構築が必要	223	(76.9)	152	(71.4)
無回答	4	(1.4)	3	(1.4)

述べ人数 (%)

に分類した。尚、「子どもへの説明と同意を取得するにあたり、行っている工夫」に関しては、記述統計量は記載せず、内容についてのみ記載した。

#### 1) 投与前に行う工夫

向精神薬の適応外使用についての「説明が必要」という記載が多くみられ、さらに、「信頼関係が重要」、「イラストやパンフレットを用いて説明を行う」、「時間をかけ十分に説明を行う」、「海外のエビデンスを利用する」、「子ども自身が薬を必要と思うまで待つ」、「治験を勧める」といった回答がみられた。また、向精神薬の適応外使用についての説明は「子どもの年齢、知的水準、理解力による」という回答も複数みられた。

#### 2) 投与時に行う工夫

投与時に行う工夫として、「説明をした当日には処方しない」、「少量から開始する」といっ

た回答がみられた。

#### 3) 投与中に行う工夫

投与中に行う工夫として、「副作用に注意する」、「いつでも内服を中止して良いことを伝える」、「期間を決める・長期間にならないようにする」といった回答がみられた。

#### 4) その他

その他、「子どもに適応のある向精神薬が少ない」、「子どもに薬物治験を行うことが難しい」、「(児童青年精神科医の)薬物治験に対する意識が乏しい」など向精神薬の適応外使用を行わざるをえない現状についての問題点を指摘する回答、「病名ではなく状態像に対して投薬を行う」、「日本の保険制度・保険請求上の問題」、「児童に対して適応を有する薬剤がほとんどない現状を取り立てて、適応外を強調することにメリットはない」、「自らの立場を守る工夫をするよりも、子どもの生命を守ることを優先したい」と

いった指摘がみられた。

## V. 考察

本調査は、日本児童青年精神医学会所属の医師会員における向精神薬の適応外使用の経験とそれに対する考えについて明らかにすることを目的に行われた。アンケート結果の返信をもって調査の協力同意を得た701名中、有効回答の得られた696名(有効回答率35.3%)を調査対象とした。対象者の78.0%が精神科医、46.4%が子どものこころの診療に携わってからの年数が15年未満であり、90.2%が保健医療機関を主な機関と回答した。また、対象者の約7割が高校生以下を主な診療の対象にしており、91%が向精神薬の適応外使用の経験があると回答した。また、適応外使用を行うことの最も多い薬剤として「抗精神病薬」があげられた。また、「子どもへの説明と同意を取得するにあたり、行っている工夫」における自由回答では、向精神薬の適応外使用に関する説明の必要性、また、使用後のモニタリングの必要性が、さらに、適応外使用を行うとしても、効果や副作用の十分なモニタリングや投与期間を決めることの必要性があげられた。しかしその一方で、臨床医が悩みながらも子どもに対する向精神薬の適応外使用を行っている姿も明らかになった。

向精神薬の適応外使用が行われるには、それに関して論文など複数の科学的なエビデンスが存在し、予測される効果が予測される副作用を上回ると合理的に判断できることが必要とされているが(寺尾ら, 2009)、わが国においては児童青年期患者に対する向精神薬の有用性と忍容性に関するエビデンスが不十分であるのみならず、向精神薬の適応外使用についての実態には不明な点が多い。以下、児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用の現状を明らかにすることを目的に実施された本調査によって得られた結果について考察を加える。

### 1. 向精神薬の適応外使用の現状

わが国における向精神薬の適応外使用に関す

る報告は、これまで小児科領域を中心に行われてきた。日本外来小児科学会ならびに日本小児精神神経学会に所属する医師443名を対象にした調査では、対象者の42.0%に向精神薬の適応外使用の経験があり、特に、小児心身・精神領域を専門とする医師(117名)の90%以上に適応外使用の経験があったことが報告されている(石崎ら, 2008)。また、わが国の小児神経専門医と児童青年精神医学会認定医626名を対象に自閉性障害児にみられるさまざまな症状に対する薬物療法の実態を調査した調査では、対象者の73%に小児自閉症児に対する薬物療法の経験があったことが報告されている(中川, 2012)。

一方、諸外国における向精神薬の適応外使用に関する報告をみると、オーストラリアの小児科医と児童精神科医622人を対象とした報告では、対象者の40%に適応外使用の経験があること(Efron et al., 2003)、イギリスの知的障害または精神疾患をもつ青年期入院患者56人を対象にした調査では、対象者の67.9%が1つ以上の向精神薬を内服しており、その46.4%は少なくとも1つの向精神薬が適応外使用されていたこと(Haw and Stubbs, 2005a)が報告されている。さらに、抗精神病薬の適応外使用についての調査をみると、イギリスの児童青年精神科医48名を対象にした調査では、対象者の63%に抗精神病薬の投与経験がありその多くが適応外使用であったこと(Doerry and Kent, 2003)、アメリカの療養施設に入所する重篤な情緒障害をもつ児童青年期患者83人を対象にした報告では、抗精神病薬は処方される最も頻度が高い向精神薬で、その55%が適応外使用であったこと(Connor et al., 1998)が報告されている。

これらの報告は、調査対象者の職種等の背景因子が異なることに加えて、国によって保険医療制度が大きく異なるため一概に本調査と比較することはできないが、本報告の結果は諸外国の報告に比べて適応外使用の経験を有する割合は高いと考えられた。その理由として、臨床医が海外のエビデンスに基づいた薬物療法を試みようとしたとしても、欧米で承認されている医

薬品がわが国では未承認のため使用できないという「ドラッグ・ラグ」が未だ存在し（宮田, 2012）、さらに小児での開発は遅れることから適応外使用とならざるを得ないことが挙げられる（Haw and Stubbs, 2007）。わが国における児童青年精神医療において臨床試験並びに薬物治験が行われず、向精神薬の適応外使用を行わざるを得ない理由として、1）インフォームド・コンセントが児童青年期の患者では取りにくい、2）診断カテゴリーが十分に一致していない、3）厳密にマッチングできる対照群が得にくい、4）至適薬用量の決定が難しい、5）客観的な評価尺度が確立しがたい、6）用量が少なく製薬会社にとって魅力に乏しい、などが挙げられる（市川, 2013）。これらの問題点は、「子どもへの説明と同意を取得するにあたり、行っている工夫」の自由記載にみられた回答者のわが国における向精神薬の適応外使用に関する現状の問題点についての指摘とも重なっていた。

このように、わが国ではほぼ全ての向精神薬が適応外使用となること、本調査の対象者の約9割が主に保健医療機関にて子どもの診療を行っていることを考慮すると、本報告の向精神薬の適応外使用の経験を有する割合についての結果は予想される範囲内であると考えられた。

## 2. 適応外使用についての説明

本調査では、向精神薬の適応外使用について対象者の81.0%が「親（保護者）に説明する」と回答したものの、「子どもに説明する」と回答したものは33.6%であった。自由記載にみられた、向精神薬の適応外使用についての説明を行うかどうかは「子どもの年齢、知的水準、理解力による」という回答のように、対象者が適応外使用についての説明は子どもの年齢や病態に合わせてケースバイケースに行っていることが示唆された。海外の報告においても、知的障害または精神疾患をもつ青年期入院患者に対して向精神薬の適応外使用について説明されてい

たものはわずか6%であったという報告がある（Haw and Stubbs, 2005a）。そして、患者に対する適応外使用の説明がなされる割合が低い理由として、精神科医が知的障害または精神障害をもつ患者自身やその家族が向精神薬の適応外使用の概念について理解できないと考えがちであるからではないかと考察されている（Haw and Stubbs, 2005b）。

しかし、向精神薬に限らず小児科領域における調査をみても、英国の小児科医151人を対象とした調査では、対象者の69%が（McLay et al., 2006）、ヨルダンの小児科医250人を対象とした調査では対象者の83%が（Mukattash et al., 2011b）、適応外使用についてのインフォームド・コンセントを得ていないか、適応外使用をすることを両親に伝えていないと報告されている。また、イギリスにおいて医療関係者1212人を対象に行われた大規模調査においても、子どもに対する医薬品の適応外使用について説明しているものは30.7%であったことが報告されている（Mukattash et al., 2011a）。

本調査では、向精神薬の適応外使用について対象者の約8割が子どもへの向精神薬の適応外使用について口頭で説明を行っていることと回答し、諸外国における報告よりもその割合は高かったが、本調査は郵便による質問票という方法を用いており、また、回答率も低いことから、適応外使用に対して関心の高い対象者からの回答が多くなるなどの偏りが生じ、そのことが結果に影響を及ぼした可能性についても考慮する必要がある。さらに、どのような説明がなされたのか、どのような方法が用いられたのか、などについて本調査では明らかにすることができず、今後の検討が必要である。

## 3. 適応外使用について、望まれなかったこと

本調査では、対象者の34.3%が向精神薬の適応外使用について説明をすることで、その使用を望まれなかったという経験をしていた。親（保護者）に混乱や困惑を生じさせることなく、子どもへの医薬品の適応外使用について説明を

行うことが医師の役割であるが (Zachry and Ginsburg, 2001), 適応外使用についての情報は信頼を損ね, 治療には否定的に作用しやすいことも指摘されている (Sweis and Wong, 2004)。例えば, 北アイルランドにおける一般人口1000人 (610名は親) を対象にした子どもに対する医薬品の適応外使用並びに臨床試験に関する意識についての対面調査では, 対象者の92.1%が子どもに適応外使用を行われる時には両親はそれについて話されるべきであると考えていた (Mukattash et al., 2008)。しかし, 子どもへの医薬品の適応外使用が危険であると考えていた対象者はわずか1.8%であったが, 副作用を含めた医薬品の適応外使用についての説明がなされた後には, その割合は62.4%へと明らかに増加しており, 適応外使用についての情報は治療には否定的に作用する可能性が示唆されている。

また本調査では, 親 (保護者) のみに説明するときよりも, 親 (保護者) と子どもに説明をするとき, 適応外使用を望まれないことを経験する割合が高くなることが明らかになった。親 (保護者) のみでなく子どもにも同時に向精神薬の適応外使用について説明をすることは, 親 (保護者) や子どもの不安や混乱を生じさせやすいのかもしれない。もう一つの可能性として, 臨床医が向精神薬の適応外使用について子どもに説明する時には, その概念や副作用をより平易に分かりやすく説明を行うと推察され, そのことが親 (保護者) の適応外使用についての理解を深め, 適応外使用を望まないという結果に繋がった可能性も考えられた。

一方, 例数が少ないものの, 本調査では向精神薬の適応外使用について「口頭および書面」にて説明を行うと回答した対象者では, 適応外使用を望まれない経験をする割合が低かった。精神障害をもつ児童青年期患者に対して薬物療法の説明を行う際, その治療について信頼性の高い印刷物を提供することは有用であるとされており (AACAP, 2009), 本報告の自由記載にみられたように, 「イラストやパンフレットを用いて説明を行う」, 「時間をかけ十分に説明を

行う」といった工夫は, 親 (保護者) や子どもの不安や混乱を和らげ, さらには信頼関係を構築する方法の一つである可能性がある。

#### 4. 適応外使用についてのカルテ記載

本調査では, 適応外使用についてのカルテ記載をしていると回答した対象者は17.9%であった。単純に比較を行うことはできないが, イギリスにおける知的障害または精神疾患をもつ青年期入院患者を対象にした調査においても, 適応外使用について症例記録に記載されていたものはわずか13%であったとされており (Haw and Stubbs, 2005a), 向精神薬の適応外使用についてはカルテ記載がなされていないというのが実情なのかもしれない。

また本調査では, 親 (保護者) のみ説明するときよりも, 親 (保護者) と子どもに説明をするとき, 適応外使用についての説明についてカルテ記載をする割合が高かった。親 (保護者) のみでなく子どもにも向精神薬の適応外使用について説明をすることは親 (保護者) や子どもの不安や混乱を生じさせ, このことがカルテ記載を行うことに繋がった可能性も考えられた。向精神薬の適応外使用そのものは, 医師にとって違法ではないが, 1) 安全性・有効性が確立していない, 2) 副作用が生じた場合には医師が訴えられる可能性がある, 3) 保険診療報酬で認められない可能性がある, 等の問題を抱えている (市川, 2013)。向精神薬の適応外使用についての説明方法のみならず, カルテ記載の方法についても, 今後の検討が望まれる。

#### 5. 本調査の限界

第1に, 本調査の対象は日本児童青年精神医学会に所属する医師会員に限定されている。さらに, 有効回答率は35.3%と低かったことにも留意する必要がある。第2に, 郵便による質問票という方法では, 向精神薬の適応外使用の現状を正確に評価することに限界があった。つまり, 対象者は「社会的に妥当な」回答を行う可能性があった。しかしその一方で, 匿名での回

答という方法が、対象者が各質問について誠実に回答することを促すことが期待された。さらには、過去に起こった事象の思い出しに伴う「想起バイアス」が存在した可能性がある。第3に、本調査では簡便な質問票を用いたため、1)「向精神薬の適応外使用」に関する定義が各対象者によって異なっていた、2) 適応外使用についての説明の方法が各対象者によって異なっていた、3) 適応外使用についてのカルテ記載の内容は各対象者によって異なっていた、などの可能性があり、結果を考察することには限界がある。第4に、本調査では、対象者の職種や、子どものこころの診療に携わってからの年数など対象者背景による適応外使用の差の実態についても明らかにしようと試みた。しかし、これらの背景因子は相互に関連しており、個々の背景因子による差を厳密に検討するには、より多くの回答数の結果をもとにしか解析し得ないため、このたびの検討対象から除外した。この点については、さらに大規模な実態調査の結果を待たねばならない。

## VI. 結語

本調査結果ならびに自由回答から、臨床医が悩みながらも子どもに対する向精神薬の適応外使用を行っている現状が明らかになった。適応外使用であることについては、既報に比べて高率に説明されているものの、そのことで処方を希望されないこともあり、このことは適応外使用であることの説明のあり方、ならびに、患者、患者家族との shared decision making のあり方を考える上でも重要であると考えられた。今後は、適応外使用を臨床場面でどのように扱うか、子ども自身や親（保護者）への説明やカルテ記載の方法、とりわけの指針の整備が求められる。

また、適応外使用を行うことの最も多い薬剤は抗精神病薬という結果であったが、非精神病性障害に対する抗精神病薬投与のリスク・ベネフィットには議論がある。対象者の多くが日本におけるエビデンスの構築の必要性を認めてお

り、向精神薬に関するエビデンスの蓄積と構築が望まれる。何より、ひとりひとりの子どもにとって何が最善であるのかを常に考えることが、臨床医には求められている。

## 補 遺

著者らは日本児童青年精神医学会の薬物療法に関する検討委員会の委員であり、本調査はその活動の一環として行われた。尚、本調査は委員会委員の合議で決定され、その内容の検討ならびに実施については学会理事会において承認を受けた。本調査の実施に関連するその他の利益相反はない。

調査にご協力頂いた学会員の先生方には厚く御礼申し上げます。また、本調査に伴う事務手続きを行って頂いた日本児童青年精神医学会事務局の天野静さんにも深謝致します。

## 文 献

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2009): Practice Parameter on the Use of Psychotropic Medication in Children and Adolescents. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0890-8567/PIIS0890856709601568.pdf>. Accessed February 16, 2014
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (2013): Practice Parameter for the use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents. [http://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/practice\\_parameters/Atypical\\_Antipsychotic\\_Medications\\_Web.pdf](http://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf). Accessed February 16, 2014
- American Psychiatric Association (APA) (2013a): Choosing Wisely. [http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/102913\\_F64\\_46-APA-5things-List\\_Draft-5.pdf](http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2013/09/102913_F64_46-APA-5things-List_Draft-5.pdf). Accessed February 16, 2014
- American Psychiatric Association (APA) (2013b): Use of an Antipsychotic Medication in Children and Adolescents for the Treatment of Bipolar Disorder or the Treatment of Irritability Associated With Autism. <http://www.psychiatry.org/File%20Library/Practice/News/APA-Choosing->

- Wisely-clarification-re-child-issues-09-30-13.pdf. Accessed February 16, 2014
- Connor DF, Ozbayrak KR, Harrison RJ et al. (1998): Prevalence and patterns of psychotropic and anticonvulsant medication use in children and adolescents referred to residential treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **8**, 27-38.
- Doerry U & Kent L (2003): Prescribing practices of community child and adolescent psychiatrists. *Psychiatr Bull*, **27**, 407-410.
- Efron D, Hiscock H, Sewell JR et al. (2003): Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics*, **111**, 372-375.
- Haw C & Stubbs J (2005a): A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res*, **49**, 858-864.
- Haw C & Stubbs J (2005b): A survey of the off-label use of mood stabilisers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharm*, **19**, 402-407.
- Haw C & Stubbs J (2007): Off-label use of antipsychotics: Are we mad? *Expert Opin Drug Saf*, **6**, 533-545.
- 藤井千代, 舟渡川智之, 水野雅文 (2012): 児童・思春期患者への薬物治療における説明と同意. 臨床精神薬理, **15**, 1793-1800.
- 市川宏伸 (2013): 小児における向精神薬使用の現状と課題. 臨床精神薬理, **16**, 1719-1726.
- 飯田順三 (2013): 児童精神科医の眠れぬ夜. 精神医学, **55**, 1130-1131.
- 石崎優子, 宮島祐, 伊藤正利他 (2008): 15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態. 日本小児科学雑誌, **112**, 981-990.
- McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S et al. (2006): A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Arch Dis Child*, **91**, 584-587.
- 宮田雅代 (2012): 日本における国際共同治験の現状. 日本薬理学雑誌, **139**, 22-25.
- Mukattash TL, Millership JS, Collier PS et al. (2008): Public awareness and views on unlicensed use of medicines in children. *Br J Clin Pharmacol*, **66**, 838-845.
- Mukattash T, Hawwa AF, Trew K et al. (2011a): Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*, **67**, 449-461.
- Mukattash TL, Wazaify M, Khuri-Boulos N et al. (2011b): Perceptions and attitudes of Jordanian paediatricians towards off-label paediatric prescribing. *Int J Clin Pharm*, **33**, 964-973.
- 中川英二 (2012): 発達障害に対する薬物治療の実態と問題点 小児自閉症症状の薬物療法調査から. 教育と医学, **22**, 838-846.
- Sweis D & Wong IC (2004): Giving medicines to children: Understanding the parents' views. *Paediatr Drugs*, **6**, 67-69.
- 寺尾岳, 溝上義則, 山下瞳 (2009): 精神科の薬の適応外使用. こころの科学, **143**, 77-82.
- Zachry WM 3rd & Ginsburg DB (2001): Patient autonomy and the regulation of direct-to-consumer advertising. *Clin Ther*, **23**, 2024-2037.

## AWARENESS REGARDING OFF-LABEL USE OF PSYCHOTROPIC MEDICATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: CURRENT STATUS AND ISSUES IN CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY AND PEDIATRICS IN JAPAN

Noa TSUJII

*Department of Neuropsychiatry, Kinki University Faculty of Medicine*

Yuji IZUMOTO

*Department of Child Psychiatry, Kochi Health Sciences Center*

Masahide USAMI

*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine*

Takashi OKADA

*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine*

Takuya SAITO

*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

Hideki NEGORO

*Department of Education, Nara University of Education*

Junzo IIDA

*Faculty of Nursing, Nara Medical University*

**Objective:** There has been notable increase in the use of psychotropic medication in children and adolescents in Japan, the use being “off-label” in most of those cases with various psychiatric disorders. However, little is known regarding their actual off-label use. This survey aimed to examine the experience and attitudes of psychiatrists and pediatricians belonging to the Japanese Society for Child and Adolescent Psychiatry regarding such off-label prescribing in children.

**Methods:** A prospective questionnaire was sent to 1,970 psychiatrists belonging to the Japanese Society for Child and Adolescent Psychiatry. Return of completed forms was taken as consent to participate in the survey.

**Results:** A total of 696 (35.3%) completed questionnaires were returned. Ninety-one percent of respondents reported experience with

off-label prescribing for children. While 80.1% of the respondents stated informing the patients and/or guardians regarding the off-label application of medication, only 33.6% of respondents discussed this issue with both patients and guardians. A significant difference was observed in the rate of refusal of off-label drug use following discussion of this fact with both patients and guardians, and when it was discussed with guardians alone (50.2% vs. 32.4%;  $p < 0.001$ ). In addition, 80.1% of respondents were not labeling such prescriptions as being off-label in the medical records. Antipsychotics were the most common agent being prescribed off-label, followed by antidepressants and mood stabilizers. Overall, 73.3% of the respondents stated need for evidence-based clinical guidelines regarding the administration of psychotic medi-

cations in Japan, and systematic monitoring of side-effects.

Discussion: Off-label prescribing was common in the practice of child and adolescent psychiatry in Japan, as elsewhere. A standard protocol informing patients of off-label drug use is needed as well as a standardized educational program for child psychiatrists. Overall, further comprehensive study is called for to verify the multifarious aspects of off-label

prescribing, alongside compilation of evidence in Japanese children and adolescents.

Author's Address

N. Tsujii

Department of Neuropsychiatry, Kinki University Faculty of Medicine

377-2 Ohnohigashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan