

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860949

研究課題名(和文)日本人統合失調症を対象とした抗精神病薬のマルチプルネットワークメタ解析

研究課題名(英文)Comparative Efficacy and Safety of Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: a Network Meta-analysis in Japanese Population

研究代表者

松田 勇紀(YUKI, Matsuda)

藤田保健衛生大学・医学部・助教

研究者番号：10726540

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、日本人という生物学的・社会的に均一な集団のみの統合失調症患者を対象とした抗精神病薬の効果及び安全性に関するマルチプルネットワークメタ解析を行った。その結果は、全人種の統合失調症を対象とした既報のマルチプルネットワークメタ解析(Leucht et al 2013, Lancet)と比較して、大きな違いはないことが判明した。

また、日本やアジアでのみ市場されている抗精神病薬の各アウトカムにおける位置づけを明確にした。更に、各ガイドラインで推奨されている、「副作用のリスクの観点から薬剤選択のshared decision makingを行うと良いであろう」ことも、我々の結果は支持した。

研究成果の概要(英文)：We performed multiple network meta-analysis on efficacy and safety of antipsychotics for the schizophrenia patients only biological and social homogeneous population of Japanese. As a result, we did not encounter remarkable differences in efficacy and safety compared to the previous multiple network meta-analysis intended for all races of schizophrenia (Leucht et al 2013, Lancet). In addition, to clarify the position in the outcome of antipsychotics that have been approved as a treatment for schizophrenia only in East Asia so far.

Moreover, our results suggested that clinical guidelines recommend that, "it would be performed the shared decision making of antipsychotics selection in terms of the risk of side effects".

研究分野：精神神経科学

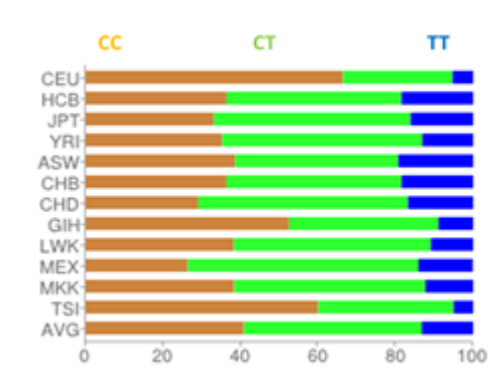
キーワード：精神薬理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症治療の中心は抗精神病薬による薬物治療であるが、抗精神病薬の主要な治療ターゲットである dopamine D2 receptor gene の biologically functional SNP (single nucleotide polymorphism) の頻度には、人種間で大きな差があることが報告されている (図 1)。また、統合失調症の発症には 20% の環境要因が関わっていることが分かっており、更に、発症後の経過には環境要因が大きく影響する。文化、生活様式および医療に関して、日本と海外では大きな違いがあり、前述の生物学的精神医学的観点、そして後述した社会精神医学的観点からも、日本人統合失調症に特化した抗精神病薬の効果および安全性に関する質の高いエビデンス構築が必要であるが、現在までそのようなエビデンスは存在しない。

最近の統合失調症の治療ガイドラインは、Evidence Based Medicine (EBM) の分野で最も信頼性の高い解析手法と考えられている systematic review and meta-analysis の結果が用いられているが、いずれのメタ解析も日本人以外の統合失調症を対象とした (もしくは包括された) メタ解析の結果を日本人統合失調症に用いてよいのか疑問がある。また、最近のメタ解析では、定型的なメタ解析に加えて、ベイズの定理を用いた multiple network meta-analysis が主流となってきている。2013 年 Leucht らは急性期統合失調症を対象とした抗精神病薬の multiple network meta-analysis を Lancet に発表した (図 2) (Leucht et al., 2013)。この論文ではアジア人は除外されており、アジアでのみ使用が認可されている抗精神病薬 (プロナンセリンなど) は包括されておらず、現在、日本人統合失調症に対する抗精神病薬の効果および安全性に関する決定的なエビデンスはない。

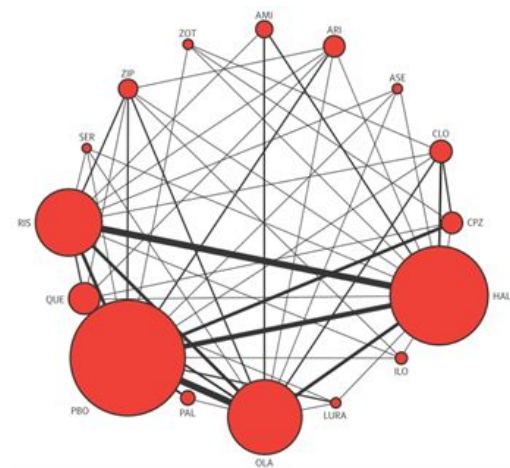
図 1 Dopamine D2 receptor gene rs1800497 の頻度



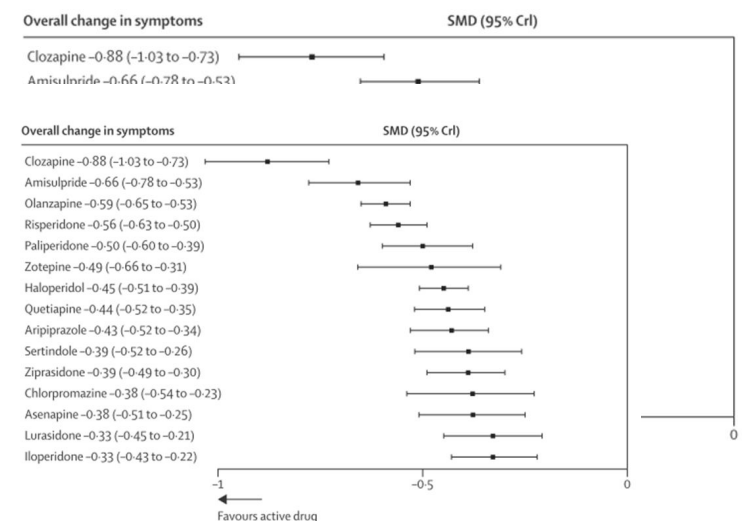
保有している allele によって、dopamine D2 receptor mRNA の量的、質的变化を引き起こ

し、線条体での dopamine D2 receptor の密度にも影響を与える。

図 2 Multiple network meta-analysis (Leucht et al., 2013)



- AMI=amisulpride.
- ARI=aripiprazole.
- ASE=asenapine.
- CLO=clozapine.
- CPZ=chlorpromazine.
- HAL=haloperidol.
- ILO=iloperidone.
- LURA=lurasidone.
- OLA=olanzapine.
- PAL=paliperidone.
- PBO=placebo.
- QUE=quetiapine.
- RIS=risperidone.
- SER=sertindole.
- ZIP=ziprasidone.
- ZOT=zotepine.



2. 研究の目的

日本人統合失調症を対象とした抗精神病薬の multiple network meta-analysis を行いで、日本人統合失調症に対するそれぞれの抗精神病薬の臨床薬理学的プロファイルを明確にすることを主目的とする。

3. 研究の方法

PRISMA statement に則り、メタ解析を行った。論文および研究の検索には、PubMed, EMBASE, the Cochrane Library databases, CINAHL, Google scholar 及び PsycINFO を用い、英語および日本語で検索を行った。また、それぞれの抗精神病薬の添付文書内に記されている日本国内第 3 相試験データを収集した。それぞれの研究からデータを抽出し、データを固定し、データが不完全な場合は、製薬会社や著者に直接問い合わせを行った。データは、intent to treat population で解析を行ったデータを使用して、メタ解析（定型的メタ解析と multiple network meta-analysis）を行った。異質性に関しては、Cochrane Q statistic test などで検定し、連続変数に関しては、standardized mean differences を、二分変数に関してはオッズ比を 95% 信頼区間とともに求める。直接比較していない場合の推定はベイズの定理を用いて推定した。作業は systematic review and meta-analysis に精通した共同研究者と行い、データの正確性を確保するため、それぞれのステップを複数人で同時にかつ別々に行い、それぞれのステップの終了時点で作業の正確性をチェックした。

4. 研究成果

我々は、日本人という生物学的・社会的に均一な集団のみの統合失調症を対象とした抗精神病薬の効果及び安全性に関するマルチプルネットワークメタ解析を行った。本試験には 18 試験、3446 名を包括した。主要評価項目は、有効性に関して治療反応率、安全性に関して全ての理由による脱落率を用いた。どちらの項目もオランザピンとパリペリドンはプラセボと比べて有意に優っていた。同様に、PANSS 総合、陽性尺度、総合精神病理尺度に関してオランザピンとパリペリドンは、PANSS 陰性尺度に関してオランザピンがプラセボと比べて有意に優っていた。また、副作用による脱落率に関して、プラセボを対象として、各抗精神病薬の順位付けを行うと、オランザピンとパリペリドンは他の抗精神病薬と比べて優れていた。これらのことから、効果及び安全性に優れた抗精神病薬はオランザピンとパリペリドンであった。個々の副作用に関しては、各抗精神病薬間で結果は異なっていた。(図 3)

本試験の結果は、全人種の統合失調症を対象とした既報のマルチプルネットワークメタ解析 (Leucht et al 2013, Lancet) の結果と比較して大きな違いはなかった。また、日本やアジアでのみ市場されている抗精神病薬の各アウトカムにおける位置付けを明確にした。更に、各ガイドラインで推奨されている、「副作用のリスクの観点から薬剤選択の shared decision making を行うと良いである

う」ことも、我々の結果は支持した。上記、試験結果に関しては現在論文の投稿を行っている。本データを用いて、イミノベンジル系抗精神病薬とアリピプラゾールのコンベンショナルメタ解析を行い、既に publish されている。(Kishi et al 2014, Neuropsychiatr Dis Treat, Kishi et al 2015, Neuropsychiatr Dis Treat)

図 3 ネットワークメタ解析結果 (vs プラセボ)

Response rate	PANSS total scores	PANSS positive subscale scores	PANSS negative subscale scores	PANSS general subscale scores
CLO -1.43 (-3.185, 0.3702)	OLA -13.64 (-23.23, -4.007)	PAL -4.203 (-7.342, -1.086)	PER -3.132 (-7.115, 0.9588)	OLA -6.888 (-12.02, -1.734)
QUE -1.335 (-2.678, 0.1088)	PAL -12.88 (-21.83, -3.92)	OLA -3.971 (-7.306, -0.7314)	OLA -2.8 (-5.447, -0.1618)	MOS -6.65 (-13.84, 1.3)
OLA -1.23 (-2.301, -0.149)	MOS -12.1 (-25.4, 2.884)	RIS -3.494 (-8.549, 1.955)	ARI -2.569 (-6.041, 1.352)	PAL -6.282 (-11.09, -1.462)
PAL -1.205 (-2.157, -0.2846)	PER -11.2 (-25.1, 4.208)	MOS -3.301 (-7.806, 2.044)	BLO -2.559 (-6.302, 1.552)	PER -6.095 (-13.59, 2.108)
PER -1.139 (-2.538, 0.358)	RIS -10.63 (-24.26, 5.42)	BLO -2.844 (-7.648, 2.468)	QUE -2.408 (-6.321, 1.51)	RIS -5.287 (-12.62, 3.197)
RIS -1.055 (-2.367, 0.2895)	BLO -10.53 (-23.91, 4.811)	PER -2.593 (-7.27, 2.828)	PAL -2.398 (-4.935, 0.1319)	ARI -5.193 (-11.73, 2.898)
ARI -1.045 (-2.358, 0.4094)	ARI -9.29 (-21.39, 6.062)	HAL -2.395 (-6.449, 2.244)	MOS -2.35 (-6.148, 1.663)	BLO -5.114 (-12.34, 3.014)
BLO -1.006 (-2.382, 0.4138)	QUE -8.2 (-21.88, 5.841)	ARI -1.839 (-5.961, 3.653)	RIS -1.928 (-5.598, 2.375)	QUE -4.721 (-12.01, 2.772)
MOS -0.9959 (-2.309, 0.4104)	HAL -7.683 (-19.57, 5.504)	QUE -1.569 (-6.138, 3.426)	HAL -1.543 (-4.926, 1.952)	HAL -3.975 (-10.36, 3.039)
HAL -0.8102 (-2.062, 0.5111)	CLO NA	CLO NA	CLO NA	CLO NA
Cloca -0.6758 (-2.032, 0.7361)	Cloca NA	Cloca NA	Cloca NA	Cloca NA

All-cause discontinuation	Discontinuation due to adverse events	At least one adverse event	Agitation/anxiety/ use of anxiolytics	Insomnia/use of hypnotics
PAL -1.275 (-2.023, -0.6335)	PAL -1.041 (-2.67, 0.456)	ARI -0.8506 (-3.047, 1.143)	CLO -1.547 (-5.021, 2.129)	CLO -0.4128 (-2.333, 1.37)
OLA -1.246 (-2.124, -0.3667)	OLA -1.013 (-3.204, 0.7688)	QUE -0.09577 (-1.724, 1.547)	QUE -0.4936 (-3.388, 2.22)	OLA -0.0773 (-1.428, 1.135)
RIS -0.8522 (-1.988, 0.3266)	Cloca -0.5845 (-3.422, 1.879)	PAL 0.1033 (-0.8077, 1.021)	PAL -0.3518 (-2.495, 1.793)	PAL 0.2072 (-0.7014, 1.131)
Cloca -0.7813 (-1.992, 0.5198)	QUE -0.4149 (-3.067, 2.04)	RIS 0.269 (-1.317, 1.904)	OLA -0.3407 (-2.532, 1.856)	PER 0.7475 (-0.9019, 2.264)
BLO -0.5753 (-2.486, 1.331)	PER -0.2256 (-2.907, 2.328)	BLO 0.3612 (-1.448, 2.156)	Cloca -0.2544 (-3.289, 2.68)	QUE 0.7776 (-0.7983, 2.265)
CLO -0.5037 (-1.644, 0.8042)	RIS -0.1537 (-2.737, 2.173)	OLA 0.4043 (-0.6966, 1.574)	PER -0.1396 (-3.188, 3.086)	ARI 0.8565 (-0.7172, 2.325)
QUE -0.3866 (-1.627, 0.947)	BLO 0.1281 (-2.537, 2.539)	PER 0.5505 (-1.083, 2.185)	MOS -0.04831 (-2.884, 2.937)	MOS 0.9001 (-0.6791, 2.341)
PER -0.3345 (-1.462, 0.9236)	HAL 0.3084 (-2.169, 2.494)	HAL 0.6838 (-0.7625, 2.164)	RIS 0.2253 (-2.302, 3.021)	RIS 0.929 (-0.6341, 2.409)
MOS -0.2356 (-1.305, 0.9142)	MOS 0.3944 (-2.154, 2.907)	Cloca 0.889 (-0.6792, 2.48)	HAL 0.2623 (-2.272, 3.007)	Cloca 1.022 (-0.5741, 2.506)
HAL -0.2215 (-1.364, 0.444)	ARI 0.5102 (-2.041, 3.079)	MOS 1.013 (-0.5602, 2.565)	BLO 0.449 (-2.421, 3.56)	BLO 1.082 (-0.5134, 2.589)
ARI -0.2215 (-1.364, 0.444)	CLO 1.056 (-2.133, 4.316)	CLO NA	ARI 0.4778 (-2.163, 3.578)	HAL 1.197 (-0.3063, 2.597)

Weight gain	Weight change	Total cholesterol	Triglyceride
HAL 43.68 (3.087, 128.9)	BLO 0.2131 (-2.801, 3.148)	ARI 3.502 (-14.09, 22.37)	MOS -18.94 (-68.55, 33.11)
ARI 43.81 (3.195, 129.1)	ARI 0.6496 (-2.028, 3.704)	PAL 5.799 (-5.355, 17.03)	ARI -18.77 (-60.87, 24.8)
BLO 44.28 (3.458, 129.3)	HAL 0.8188 (-1.869, 3.541)	HAL 7.055 (-9.17, 24.17)	QUE -10.79 (-62.27, 41.59)
RIS 44.66 (4.055, 129.8)	RIS 0.8743 (-2.037, 3.512)	BLO 8.988 (-8.981, 28.24)	HAL -6.449 (-45.81, 35.91)
PAL 44.82 (4.339, 130.1)	MOS 1.575 (-1.195, 5.276)	PER 9.14 (-10.65, 28.94)	BLO -6.286 (-48.64, 37.72)
MOS 44.95 (4.298, 130.3)	PER 1.724 (-1.286, 5.937)	MOS 10.43 (-8.268, 29.53)	RIS 2.543 (-38.26, 46.01)
PER 45.36 (4.592, 130.6)	PAL 1.787 (-0.3326, 3.923)	RIS 12.58 (-5.608, 32.34)	OLA 9.453 (-20.88, 39.65)
QUE 45.39 (4.778, 130.6)	QUE 2.168 (-0.8699, 5.226)	QUE 15.14 (-2.878, 33.77)	PAL 19.28 (-7.375, 46.05)
OLA 45.44 (4.917, 130.6)	OLA 2.541 (0.3499, 4.751)	OLA 15.21 (2.314, 28.16)	CLO NA
Cloca 46.33 (5.315, 131.4)	CLO NA	CLO NA	Cloca NA
CLO NA	Cloca NA	Cloca NA	PER NA

Drugs are ordered based on effect size ranking derived from the network meta-analyses.

Bold face was significant.

ARI: aripiprazole, BLO: blonanserin, CLO: clozapine, Cloca: clocapramine, HAL: haloperidol, MOS: mosapramine, OLA: olanzapine, PAL: paliperidone, PER: perospirone, PBO: placebo, QUE: quetiapine, RIS: risperidone

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Kishi T, Matsuda Y, Matsunaga S, Iwata N, Aripiprazole for the management of schizophrenia in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials., *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015 Feb 20;11:419-34. doi: 10.2147/NDT.S78977. eCollection 2015. 査読:有

Kishi T, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N, Iminodibenzyl class antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of carpipramine, clocapramine, and mosapramine., *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2014 Dec 10;10:2339-51. doi: 10.2147/NDT.S73464. eCollection 2014. 査読:有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 勇紀 (MATSUDA Yuki)
藤田保健衛生大学・精神神経科学講座・助教
研究者番号: 2 6 8 6 0 9 4 9

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：