

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月10日現在

機関番号：34417
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791357
 研究課題名(和文) 統合失調症個別化治療アルゴリズム構築に向けた第2世代抗精神病薬の無作為比較試験
 研究課題名(英文) Randomized controlled trial of the second generation antipsychotics for the schizophrenia individualization treatment algorithm.
 研究代表者
 嶽北 佳輝 (TAKEKITA YOSHITERU)
 関西医科大学・医学部・助教
 研究者番号：70548403

研究成果の概要(和文)：

日本人統合失調症患者に対して perospirone と aripiprazole の有効性及び忍容性の比較検討を行うことを目的とした。12週間可変用量、無作為割付オープンラベル試験を行った結果、Perospirone 群には51例、aripiprazole 群には49例が割付けられ、58例の患者が試験を完遂した。両群共に開始時と12週時を比較すると、PANSS 合計点、陽性症状、陰性症状、総合病理、興奮要素評価尺度など各項目、CGI-S の有意な低下が見られた(両群とも $p < 0.0001$)。また、両群間では PANSS 合計点、陽性症状、陰性症状、総合病理、興奮要素評価尺度など各項目、CGI-S に有意差は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：

To evaluate the efficacy and safety of aripiprazole and perospirone in Japanese patients with schizophrenia. In this 12-week, randomized, flexible-dose, open-label study, patients diagnosed with schizophrenia were randomized to receive aripiprazole (3-30mg/day, n=49) or perospirone (8-48mg/day, n=51). Both groups showed significant improvements during the study, with reductions in the total PANSS scores (Repeated measure analysis of variance, both $p < 0.0001$). There were no significant differences in the PANSS change scores, CGI-S change scores, DIEPSS total score, BAS total score or over time between groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神薬理学・臨床精神分子遺伝学・老年精神医学・リエゾン精神医学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全世界で約2400万人、我が国においても約73万人が罹患する妄想、幻覚、まとまりのない会話、緊張病性の行動、陰性症状を特徴症状とする精神疾患である。現在、統合失調症患者に対する薬物治療では第2世代抗精神病薬が第一選択薬として用いられている。現在我が国で使用可能な第2世

代抗精神病薬は数種類存在する。このうち perospirone と aripiprazole は幻覚・妄想を減弱する作用に加えて、共に鎮静作用が少ない点や統合失調症の不安や抑うつを改善する点などの临床上多くの似通った治療効果を有する。これは両者の薬力学的プロフィールで説明が可能な点も多い。しかし、一方の薬剤では効果が不十分であるにもかかわらず

ず、他方の薬剤では十分な治療効果が認められなかったり、副作用の発現も治療薬剤により異なることはよく経験するが、現状ではその使い分けにおいて客観的な指標は存在しない。このため両者の使い分けの検討や治療効果の比較が行われる必要があるが、これまでに海外を中心に行われた統合失調症患者に対する薬物療法に関する大規模研究において、両薬剤は使用されず、直接比較した前向き研究はない。また、抗精神病薬の効果を判定するまでには一定の期間を要し、十分な効果が得られない場合、幻覚、妄想などの陽性症状や感情平板化などの陰性症状、副作用に患者は苦しむことになる。

予測因子の確立は重要課題であり、近年このような反応性の個体差においては、遺伝学的要因が何らかの役割を果たしていると考えられているため、多くの分野で盛んに研究されている。我々はこれまで遺伝因子と向精神薬の臨床効果の関連性を継続して検討しており (Kato, Takekita et al. Eur Neuropsychopharmacol 2009、Wakeno, Takekita et al. Journal of clinical psychopharmacology 2008.)、うつ病に対する SSRI と SNRI による薬物療法における抗うつ効果予測因子を探求し報告した。これらの研究基盤から統合失調症患者を対象とした遺伝子研究を立ち上げ、我が国におけるオーダーメイド医療の推進のため貢献したいと考えた。

2. 研究の目的

上記の背景に基づき、まず我々は日本人統合失調症患者に対して perospirone と aripiprazole の有効性及び忍容性の比較検討を行うことを目的とした。

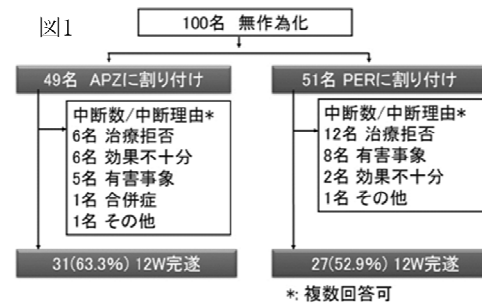
3. 研究の方法

対象は DSM-IV-TR で統合失調症と診断された 15 歳以上の日本人とし、開始時における Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 合計点が 60 点以上であり、かつ PANSS 陽性症状評価尺度の 4 項目 (妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心) のうち少なくとも 2 項目で 4 点以上、Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S) が 4 点以上の患者を対象とした。Perospirone 又は aripiprazole への割り付けは封筒法で無作為に行った。初発又は服薬中断中の患者に対しては、perospirone 12mg/day 又は aripiprazole 6-12mg/day を使用し、他の抗精神病薬で治療中の患者に対しては等価換算を用いて perospirone 又は aripiprazole に変薬を行い、12 週間可変用量での観察を行った。有効性の評価には PANSS と CGI-S、忍容性の評価には Drug-Induced Extrapyrimalidal Symptoms Scale (DIEPSS)、

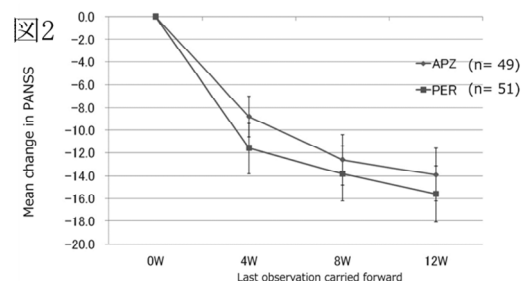
Barnes Akathisia Rating Scale (BAS) を用い、4 週間ごとに評価した。

4. 研究成果

Perospirone 群 (8-48mg/day) には 51 例、aripiprazole (3-30mg/day) 群には 49 例が割り付けられ、58 例の患者が試験を完遂した (図 1)。



患者背景における年齢や性差、初発患者の割合、病型、体重、前治療薬の有無、併用薬、開始時における PANSS 合計点及び陽性症状、陰性症状、総合病理、興奮要素評価尺度などの各項目、CGI-S、DIEPSS、BAS の各合計点において両群間に有意差は認めなかった。Last observation carried forward 法を用いた解析の結果、有効性に関しては、両群共に開始時と 12 週時を比較すると、PANSS 合計点、陽性症状、陰性症状、総合病理、興奮要素評価尺度など各項目、CGI-S の有意な低下が見られた (両群とも $p < 0.0001$ 、図 2)。



また、両群間では PANSS 合計点、陽性症状、陰性症状、総合病理、興奮要素評価尺度など各項目、CGI-S に有意差は認めなかった。しかし、Perospirone 群では aripiprazole 群と比較し、PANSS の下位項目である“不安”と“抑うつ”において 4 週時で有意な低下が見られた ($p=0.04$: 図 3、 $p=0.02$: 図 4) が、8 週以降両群において有意差は認められなかった。忍容性に関しては、両群で最も多く見られた有害事象は共に不眠 (perospirone 群 35.3%、aripiprazole 群 53.0%) であり、続いてアカシジア、焦燥感などが観察された。これら有害事象各項目の出現頻度に有意差は見られなかった。また両群において、DIEPSS 合計点、BAS 合計点に有意差は認めな

かった。

図3 不安

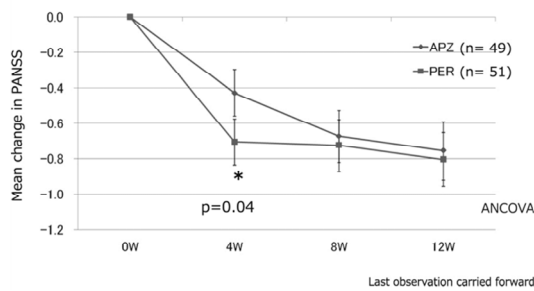
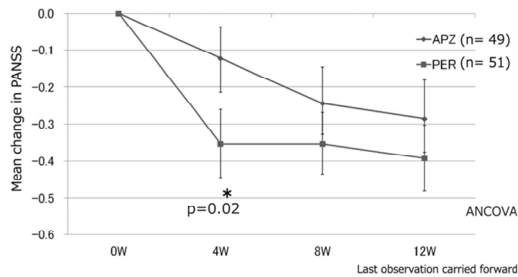


図4 抑うつ



本試験においてperospironeとaripiprazoleは日本人統合失調症患者に対して十分な有効性を有し、加えてその有効性、忍容性は同等であると考えられた。またperospironeはaripiprazoleと比較し、不安や抑うつを早期に改善させる可能性があることが示唆された。

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)

1. Y. Takekita et al. A 12-week Randomized, Open-label Study of perospirone Versus Aripiprazole in the Treatment of Japanese Schizophrenia Patients. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 40:110-114. doi: 10.1016/2013/01 査読有

2. 嶽北佳輝ら 統合失調症に対するperospironeとaripiprazoleの無作為割付比較試験 臨床効果と忍容性を中心に 臨床精神薬理 16(1):136-139 2013/01 査読無 (医中誌 2013089015)

[学会発表] (計7件)

1. Y. Takekita et al. Relationship of DRD2 Taq1A Polymorphism with Perospirone and Aripiprazole Efficacy in Japanese Schizophrenia Patients 2012/11/28-12/1 第33回日本臨床薬理学会学術総会 沖縄

2. 嶽北佳輝ら 日本人統合失調症患者におけるドパミン D2 受容体 Taq1A 多型と抗精神病薬 (ペロスピロン、アリピプラゾール) の薬効における関係 2012/10/17-10/20 第22回日本臨床精神神経薬理学会 第42回日本神経精神薬理学会 合同年会 栃木

3. Y. Takekita et al. Relationship of DRD2 Taq1A polymorphism with perospirone and aripiprazole efficacy in Japanese schizophrenia patients -a randomized controlled study- 2012/6/2-6/7 The CINP (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) 28th Congress, Stockholm, Sweden.

4. 嶽北佳輝ら 日本人統合失調症患者に対するperospironeとaripiprazoleの12週間オープンラベル無作為割付比較試験 2011/12/1-12/3 第32回日本臨床薬理学会 浜松

5. 嶽北佳輝ら 日本人統合失調症患者に対するperospironeとaripiprazoleのオープンラベル無作為割付比較試験 2011/10/27-10/29 第21回日本臨床精神神経薬理学会, 第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京

6. Y. Takekita et al. A Open-label, Randomized Comparative Study of Perospirone and Aripiprazole in Japanese Schizophrenia Patients 2011/9/23-9/25 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea.

7. Y. Takekita et al. Comparison of Perospirone and Aripiprazole: A 12 weeks, Randomized Open-label Study in Japanese Schizophrenia Patients 2011/8/31-9/5 24th ECNP Congress, Paris, France.

[図書] (計1件)

嶽北佳輝, 加藤正樹 中外医学社 抗精神病薬ブライクティカルガイド 2013 122-135

[その他]

ホームページ等

<http://research.kmu.ac.jp/kmuhp/Koza?keyoinId=yokimb#presen>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

嶽北 佳輝 (TAKEKITA YOSHITERU)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号: 70548403

(2)研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3)連携研究者

研究者番号：

木下 利彦 (KINOSHITA TOSHIHIKO)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：20186290

奥川 学 (OKUGAWA GAKU)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80343672

加藤 正樹 (KATO MASAKI)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：00351510

東 純一 (AZUMA JUNICHI)

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：30144463

南畝 晋平 (NONEN SHINPEI)

兵庫医療大・学薬学部・講師

研究者番号：40467527