

氏名	大矢 一 登
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1120 号
学位授与の日付	平成29年 3 月12日
学位論文題名	Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials 「統合失調症に対するアリピプラゾール持続性水懸筋注用の効果と忍容性：無作為化比較試験の系統的レビュー及びメタ解析」 Neuropsychiatric Disease and Treatment 3(11):2299-2307,2015.9
指導教授	岩 田 仲 生
論文審査委員	主査 教授 武 藤 多津郎 副査 教授 外 山 宏 教授 秦 龍 二

### 論文内容の要旨

【目的】統合失調症の維持期における最大の治療目標は再発予防だが、その目標に大きな悪影響を及ぼすのが服薬遵守不良である。統合失調症患者への薬物治療では、経口抗精神病薬(oral antipsychotic:OAP)が選択されることが多いが、医療者が外来患者の服薬状況を完全に把握することは不可能である。一方で、抗精神病薬の持続性注射剤(long acting injectable-antipsychotic:LAI-AP)は、定期的に筋肉注射する剤型の抗精神病薬であるため、注射が施行できれば確実に抗精神病薬を投与できる。そのため、LAI-APは服薬状況を把握し易い。アリピプラゾール持続性水懸筋注用(aripiprazole once-monthly:AOM)は非定型抗精神病薬であるアリピプラゾールのLAI-APである。これまでに、AOMの効果と安全性について4つのdouble blind-randomized controlled trials(DB-RCTs)が報告されているが、系統的レビューやメタ解析の報告はない。メタ解析は複数の研究結果を統合する研究手法であるため、メタ解析に包括した個々の研究結果に比べて、一般的に統計学的検出力が上がるという特徴を有する。したがって、我々は上記4つのDB-RCTsを包括した系統的レビュー及びメタ解析を行い、プラセボ治療群(治療閾値以下のAOM治療群を含む)、または、経口アリピプラゾール(oral aripiprazole:OA)治療群と比較した際のAOM治療群の効果と安全性について検討した。

【方法】系統的レビューを行うため電子文献検索(PubMed, Cochrane Library, PsycINFO:2015年6月25日まで)を以下のキーワード(“schizophrenia”and“aripiprazole”and “depot, oncemonthly, long-acting injection, or long-acting injectable”)を用いて行った。本研究にはDB-RCTsのみを包括した。主要評価項目はPositive and Negative Symptom Scale(PANSS)総合得点及び下位尺度の得点(陽性症状と陰性症状)の研究開始時から研究終了時までの変化値とした。Intention to treat(ITT)、または、modified-ITT解析集団データを用いた。効果量の指標には、連続変数はstandardized mean difference(SMD)、2値変数はrisk ratio(RR)を用い、

各々95%confidence interval(95%CI)を計算した。RRで2群間に有意差があった時に、number needed to treat/harm(NNT/NNH)を計算した。研究結果の統合にはrandom effects modelを用いた。全ての統計解析の有意水準は $p < 0.05$ と設定した。また、異質性は $I^2$ 検定を用いて検討し、 $I^2 \geq 50\%$ の時に異質性有りとして評価した。

【結果】文献検索を行った結果、本研究に4つのDB-RCTs( $n=1,860$ )を包括した。効果について、AOM治療群はプラセボ治療群よりPANSS総合得点(SMD=-0.65,95%CI=-0.90 to -0.41, $p < 0.00001, I^2 = 75\%$ )及び下位尺度の得点(陽性症状：SMD=-0.85,95%CI=-1.01 to -0.69, $p < 0.00001, I^2 = 0\%$ 、陰性症状：SMD=-0.44,95%CI=-0.59 to -0.28, $p < 0.00001, I^2 = 0\%$ )が有意に減少した。一方で、AOM治療群とOA治療群間でPANSS総合得点の変化値に有意差はなかった。安全性について、AOM治療群はプラセボ治療群及びOA治療群より全ての理由による脱落率が有意に少なかった(対プラセボ治療群：RR=0.54,95%CI=0.41 to 0.71, $p < 0.00001, NNH=4$ , 対OA治療群：RR=0.78,95%CI=0.64 to 0.95, $p=0.01, NNH=14$ )。

【考察】我々は世界で初めてAOMの効果と安全性について系統的レビュー及びメタ解析を用いて検証した。AOM治療群はプラセボ治療群よりPANSS総合得点を有意に改善させたが、OA治療群とは有意差を認めなかった。一方で、AOM治療群はプラセボ治療群及びOA治療群より全ての理由による脱落率が有意に少なかった。我々は、本研究の結果を既報のメタ解析(AOM以外のLAI-APとプラセボとの比較)の結果と間接的に比較し、統合失調症治療における他のLAI-APとAOMとの差別化を試みた。その結果、我々はLAI-APを用いた統合失調症治療におけるAOMの位置付けを明確にした。しかし、本研究の限界として、包括した研究及び患者数(4RCTs  $n=1,860$ )がメタ解析としては少ないこと(AOMとプラセボを比較したPANSS総合得点のメタ解析で認めた異質性の原因と考察)、出版バイアス、選択バイアス、企業バイアスのリスクが否定できないことが挙げられる。今後更なるAOMの効果と安全性を検証するため、AOM以外のLAI-APやOA以外のOAPを比較薬とした長期のRCTが必要と考える。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、系統的レビュー及びメタ解析を用いて統合失調症に対するアリピプラゾール持続性水懸筋注用(aripiprazole once monthly:AOM)の効果と安全性について検討した。AOMとプラセボ、または、経口アリピプラゾール(oral aripiprazole:OA)を比較薬とした4本のランダム化試験(1,860人)が包括されている。AOM群はプラセボ群より、研究開始時から終了時までの陽性・陰性症状評価尺度の総合得点の平均減少量が有意に少なかった。他方、AOM群とOA群間で陽性・陰性症状評価尺度の平均減少量に有意差はなかった。AOM群はプラセボ群及びOA群に比し、全ての理由による脱落率が有意に少なかった。AOM群はプラセボ群に比し、体重の平均増加量が有意に多かったが、それ以外の個々の有害事象の出現頻度に両群間で有意差はなかった。また、AOM群はOA群に比し、体重の平均増加量が有意に少なかったが、それ以外の個々の有害事象の出現頻度に両群間で有意差はなかった。以上の結果から、AOMは統合失調症に対して十分な効果が期待でき、かつ、安全性の高い薬剤であることが分かった。本研究の限界としては、包括した研究数と患者数が少ない点、出版バイアス、選択バイアス、企業バイアスのリスクが否定できない点が挙げられる。本研究により、統合失調症におけるAOMの治療的な位置付けが明確化されたことは、統合失調症薬物治療学に大きく貢献すると考えられた。本論文は、Impact Factor: 1.867のJournal of Neuropsychiatric Disease and Treatmentに掲載されており、学位論文に値すると判断した。