

## 臨床研究デザインの限界に注目しながら持効性注射剤（LAI）の 効果について検証する——LAI 賛成の立場から——

岸本 泰士郎

本稿では、持効性抗精神病薬注射剤（LAI）の使用に賛成するという立場から治療効果、特に再発予防効果に関するエビデンスをまとめた。著者らが行った無作為化比較試験のメタ解析によると、LAI と経口抗精神病薬の再発予防効果は同等であったが、無作為化比較試験では、元来アドヒアランスが良好な患者が組み込まれ、内服が奨励される環境が提供されることから、LAI の優位性を証明しにくいという性質がある。一方で、LAI の導入前後のアウトカムを調査することでその導入効果を検証したミラーイメージ試験においては、LAI の導入に伴って入院のリスクや回数が大きく減少していた。ミラーイメージ試験は実臨床でLAIが使われている患者データの解析であり、実臨床での効果という観点からは、LAI の一定の有用性が示されている。アドヒアランスが保てない患者やLAIを希望する患者に対しては、LAI が治療選択肢として示されるべきであると考えられる。

<索引用語：持効性抗精神病薬注射剤，経口抗精神病薬，再発，無作為化比較試験，ミラーイメージ試験>

### はじめに

本稿は第 111 回日本精神神経学会学術総会において発表された「臨床精神神経薬理学会共催シンポジウム；Pros and Cons 統合失調症における持効性注射剤の有用性」の内容を論文化したものである。本シンポジウムではディベート形式で持効性抗精神病薬注射剤（LAI）の利点や欠点を明確化することを目的に、各シンポジストが賛成ないし反対の立場から論じるという形式をとったため、本稿もその形式に従った。当然ながらLAIの使用に際してはそのポジティブ、ネガティブな面を総合して判断する必要があるが、本稿はLAIの（経口剤に比した）効果に焦点をあて、LAIの効果優る、という論旨でまとめられている。LAIは必ずしも経口剤に比べて優れていない、という解釈もあろうが、それは対論側のシンポジストに

お任せし、ここではLAIの効果の優位性を強調する形で論じられていることをあらかじめご理解いただきたい。

### I. 抗精神病薬の再発予防効果

抗精神病薬の再発予防効果は明らかである。例えば初発エピソード患者のフォローアップ研究によれば、抗精神病薬の服用中断は再発の最大のリスク因子であり、再発リスクは服薬を継続している患者に比して約5倍高かった<sup>8)</sup>。また急性期治療を終え、安定化した患者に対するプラセボと抗精神病薬の比較試験のメタ解析によると、再発に関するリスク比は0.35~0.40であった<sup>6)</sup>。このように抗精神病薬の再発予防効果は明らかで、各国のガイドラインでも再発予防のために抗精神病薬は継続するよう強く推奨されている。しかし問題

は、臨床現場では必ずしも服薬アドヒアランスが保てないケースが多いことである。近年のアドヒアランスに関する報告のまとめから、統合失調症の Nonあるいは Poor アドヒアランス率は一般に高く、多くの報告で30%以上と報告されており、なかには58.4%という報告もある<sup>3)</sup>。当然ながら内服しなければ薬の効果は得られず、臨床現場ではアドヒアランスの低下から抗精神病薬の効果が十分に発揮できていないような状況がしばしば生じていることがうかがえる。2~4週に1回注射すれば一定の血中濃度が保たれる LAI は、アドヒアランスが十分に保てないケースにおいて重要な治療の選択肢と考えられる。

## II. 無作為化比較試験による持効性抗精神病薬注射剤と経口抗精神病薬との比較

それでは、LAI は経口抗精神病薬に比して、再発予防効果に優れているのか。今までに、LAI と経口抗精神病薬を比較した多くの無作為化比較試験 (RCT) が行われてきた。著者らは現在までに行われたすべての試験を集め、エビデンスを整理し検証を行った<sup>5)</sup>。解析の概要を以下に示す。

### 1. 方法

#### 1) 組み入れ基準

LAI と経口抗精神病薬を比較した RCT で試験期間が24週以上のもの、再発や再発に準じたアウトカム (例えば再入院) の報告があるもの。

#### 2) アウトカム

主要アウトカムは再発とした。再発の定義にはそれぞれの試験の定義を用いた。再発の報告がない場合は、「入院」や「病状の増悪」など再発に最も近いものを用いた。副次アウトカムには3, 6, 12, 18, 24 ヶ月時点における再発、すべての要因による試験からの脱落、副作用による試験からの脱落、drug inefficacy (再発+効果不十分による試験からの脱落と定義)、入院などとした。

## 2. 結果

### 1) 組み入れられた試験

合計 21 の試験 (5,176 名) が組み入れ基準を満たし、解析に加えられ、10 試験では第一世代抗精神病薬の LAI が、11 試験では第二世代抗精神病薬の LAI が使われていた。11 試験で LAI と経口剤で異なる抗精神病薬が用いられていた。13 試験では外来患者のみを対象としており、2 試験では入院患者が含まれてはいても試験開始直後に退院していた。

### 2) 主要アウトカム(最長フォローアップ時における再発)

個別の LAI では、フルフェナジン LAI のみが経口抗精神病薬に比して有意に再発を予防した (8 試験,  $n=826$ , リスク比=0.79, 95% CI : 0.65~0.96,  $p=0.02$ ,  $I^2=23\%$ , NNT=13)。すべての LAI を統合した場合、LAI は経口抗精神病薬に比して、再発予防効果が同等であった (21 試験,  $n=4,950$ , リスク比=0.93, 95% CI : 0.80~1.08,  $p=0.35$ ;  $\tau^2=0.05$ ,  $I^2=58\%$ ,  $Q=47.31$ ,  $df=20$ ,  $p=0.0005$ ) (図 1)。

### 3) 副次アウトカム

3, 6, 12, 18, 24 ヶ月時点において統合した LAI は経口抗精神病薬と比べて再発率に有意差は認められなかった。すべての要因による試験からの脱落、および副作用による脱落に関しても、個別の LAI または統合した LAI いずれも、経口剤との有意差は認められなかった (21 試験,  $n=4,882$ , リスク比=1.00, 95% CI : 0.89~1.13,  $p=0.99$ ; 19 試験,  $n=4,662$ , リスク比=1.10, 95% CI : 0.74~1.64,  $p=0.65$ )。drug inefficacy および入院に関しても、統合した LAI では経口剤との有意差は認められなかった。

## 3. 考察

RCT に基づく LAI と経口抗精神病薬のメタ解析の結果を要約すると、再発、あるいは再発に関連した様々なアウトカムにおいて、経口剤と LAI との有意差は認められなかった。しかし、治療効果の検証においてゴールドスタンダードとされる

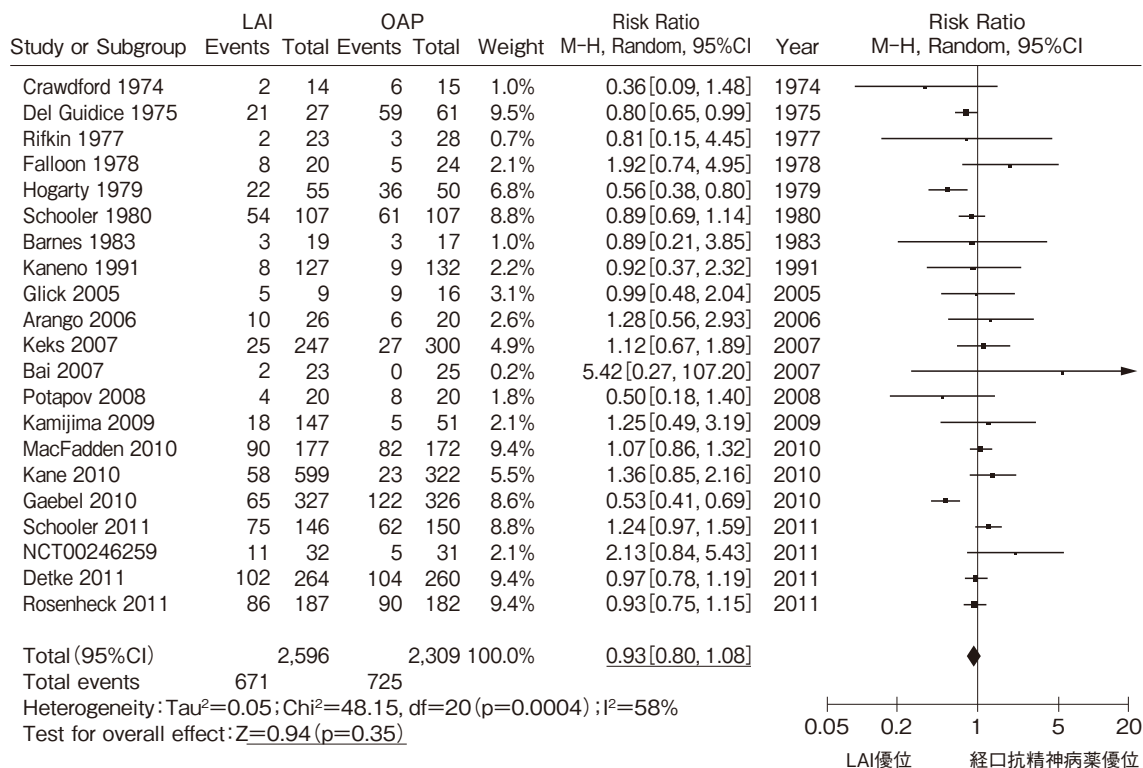


図1 LAIの経口抗精神病薬に比した再発予防効果：無作為化比較試験に基づいた解析（文献5より引用）

RCTが、果たしてLAIと経口剤を比較する再発予防試験において、臨床疑問に答えているのだろうかという点については注意を要する。多くのRCTにおいては、より協力的で、服薬アドヒアランスが高い患者が参加している可能性が高い。少なくとも多くの臨床家がLAIを導入しようとする患者層からはかなり異なった集団が対象になっていると考えられる。さらに試験中に行われる症状評価や、通院前日の連絡、あるいは試験参加への謝礼など、通常の臨床にはない特殊な環境が提供されており、アドヒアランスが改善している可能性がある。このためRCTにおいては、アドヒアランスの低下から再発するという日常の臨床で起きがちな問題が生じにくくなっており、LAIの効果が発揮しにくい条件がつくられているのではないかと考えられる。

### III. ミラーイメージ試験による持効性抗精神病薬注射剤と経口抗精神病薬との比較

次に著者らが注目したのはミラーイメージ試験である。ミラーイメージ試験とは、何らかの治療が導入された際、その治療の導入前と導入後の同じ長さの期間におけるアウトカムを比較する試験である。すなわち患者一人一人が、新規の治療導入時点を境に自身の対照群となる。例えばLAIの場合、LAI導入前の経口抗精神病薬内服中の時期の入院回数と、LAI導入後の入院回数を比べることができる。ミラーイメージ試験は、ある施設でのカルテ調査、保険会社のデータベースなどをもとに解析されたものである。このため、臨床現場において実際にLAI治療が行われている患者のデータが使われており、われわれが臨床で経験している感覚に近い結果をみることもできるかもしれない。解析の概要を以下に示す<sup>4)</sup>。

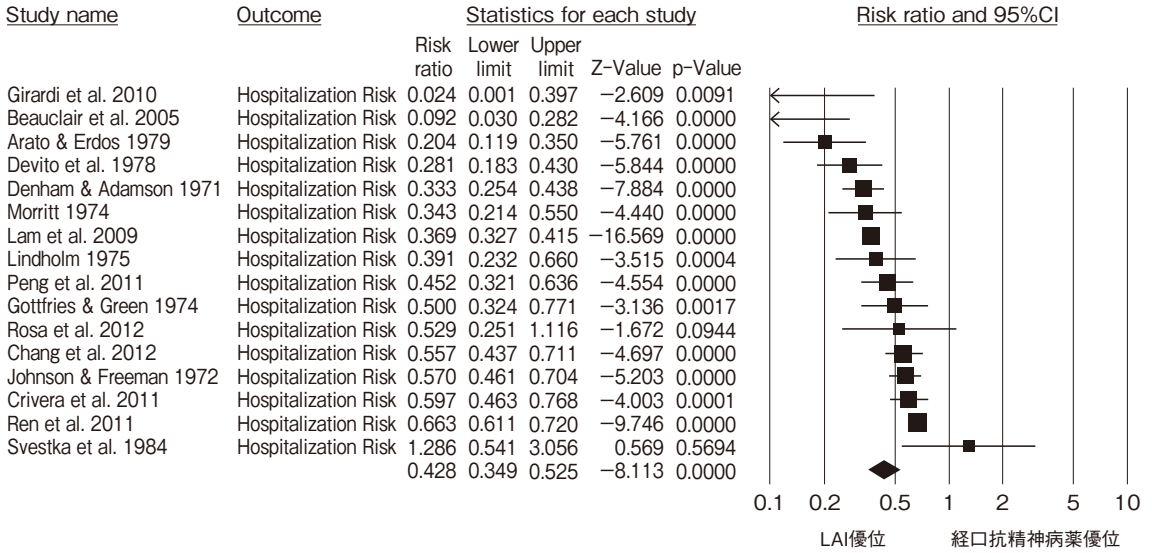


図2 LAIの経口抗精神病薬に比した入院予防効果：ミラーイメージ試験に基づいた解析（文献4より引用）

1. 方法

1) 組み入れ基準

経口抗精神病薬からLAIへの切り替え前後の期間を比較したミラーイメージ試験で（逆順も含む）、試験期間が12ヵ月以上のもの（患者は12ヵ月以上追跡されていることが条件、すなわち経口剤とLAIそれぞれ6ヵ月以上で追跡されているもの）、入院や再発に関連するアウトカムの報告があるもの。

2) アウトカム

主要アウトカムは入院リスク（入院した患者の割合）と入院回数（合計入院回数）とした。副次アウトカムは合計入院日数と入院期間（一入院あたりの平均在院日数）とした。

2. 結果

1) 組み入れられた試験

文献検索の結果、28ヵ国、5,940名の患者のデータに基づく25本のミラーイメージ研究が組み入れ基準を満たし、解析に含まれた。組み入れ基準を満たした全ての試験が経口抗精神病薬からLAIへの切り替えを報告したデータであった。

2) 主要アウトカム

LAIは経口抗精神病薬に比して入院の予防に関して、非常に強い優位性を示した（16試験、n=4,066、リスク比=0.43、95%CI:0.35~0.53、p<0.001）（図2）。また入院回数を減らすことに関してもLAIは経口抗精神病薬に比して非常に強い優位性を示した（15試験、6,342人年、レート比=0.38、95%CI:0.28~0.51、p<0.001）（図3）。

3) 副次アウトカム

LAIの経口抗精神病薬に対する優位性は合計入院日数においても（7試験、Hedges'g=0.77、95%CI:0.22~1.33、p=0.0063）、入院期間（一入院あたりの平均在院日数）においても（2試験、Hedges'g=0.26、95%CI:0.07~0.46、p=0.009）一貫して示された。

3. 考察

解析結果を要約すると、ミラーイメージ研究に基づいたメタ解析においては、LAIの経口剤に対する非常に強い入院予防効果、入院回数減少効果が示された。さらに、再発に関連した副次アウトカム、（また上では示さなかったが）種々の感度解析によっても、一貫して、LAIの優位性が示され

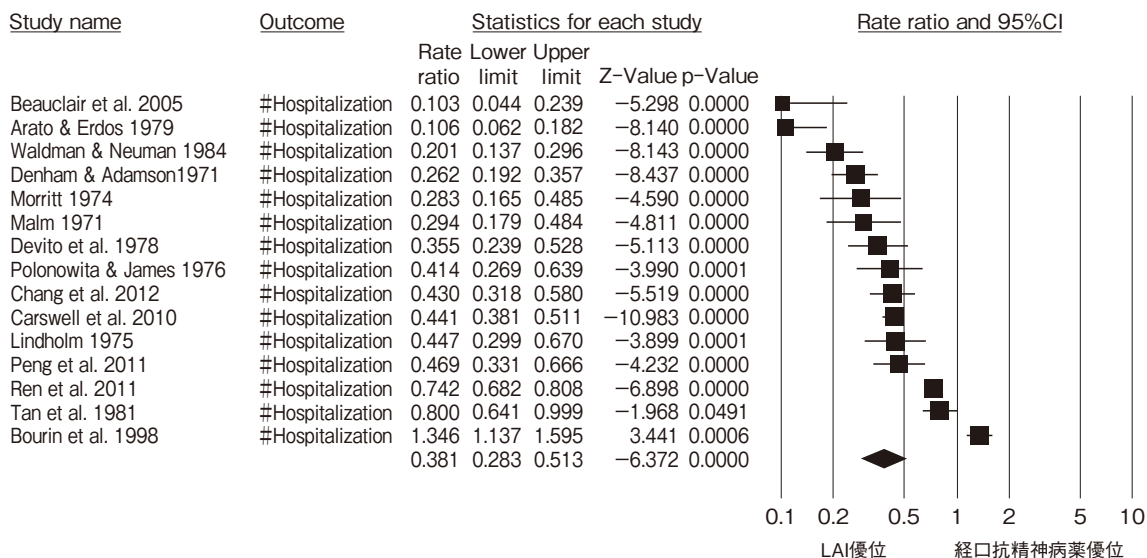


図3 LAIの経口抗精神病薬に比した入院回数減少効果：ミラーイメージ試験に基づいた解析（文献4より引用）

た。しかし、ミラーイメージ研究においては期待バイアス（新しい治療を受けることへの期待から生じるバイアス；特に今回解析に含まれた試験は図らずも全て経口剤からLAIへの切り替えだった）や病状の自然経過、時間の影響（入院ベッドの減少の影響を受けやすい）などから、一概にLAIが経口抗精神病薬に比して優れていると結論づけるべきではない。

#### IV. 2つのメタ解析の結果の解釈

以上のように2本のメタ解析の結果は、非常に対照的なものであった。RCTに基づく解析では経口抗精神病薬とLAIとの差が見いだされなかったが、ミラーイメージ試験に基づく解析ではLAIは入院のリスクを経口剤に比して強く抑制した。この違いは先にも述べたように、RCTとミラーイメージ試験における対象患者の違いや試験デザインによるところが大きいと考える。すなわち、RCTでは、より協力的で服薬アドヒアランスが高い患者が参加している可能性が高い。さらに試験中に行われる評価や謝礼など通常の臨床にはない特殊な環境がつけられており、アドヒアランスが改善している可能性がある。このためRCTにお

いては、アドヒアランスの低下から再発するという日常の臨床で起きがちな問題が生じにくくなっており、LAIの効果が発揮しにくい条件がつけられている。一方でミラーイメージ試験は臨床で実際にLAIを使用している患者が対象になっており、臨床での効果をより直接的に反映しているが、期待バイアスなどのミラーイメージ試験に付随するバイアスを加味しなければならない。本解析で用いられた試験は、すべてが経口抗精神病薬からLAIへの切り替え試験だった。また再発が疑われる状況においてもLAIが投与されていることを知っている医師が、入院に踏み切らず経過をみるといった判断をすることも多かったに違いない。

それではこのように対照的な解析結果をどう読み取るべきなのか。著者は、これらの2つの試験がLAIと経口抗精神病薬の2つのフィールドテストによる効果比較とみるよりは、以下のそれぞれの状況で、LAIがどのように効果を発揮しているのかという視点で解釈すべきだと考える。すなわち、RCTでは、アドヒアランスが比較的良好に保てる状況におけるLAIと経口抗精神病薬の比較を行っており、両者の効果に明確な差はないとい

うこと、一方、ミラーイメージ試験では、実臨床においてLAIを使用し始めた患者は、(少なくともある一定の観察期間において)その後の再入院がかなり予防しやすくなる、あるいは減少する、という現状を反映していることである。おそらく多くの臨床家は、アドヒアランスの低下から再入院を繰り返す患者に対してLAIを使用していると考えられ、ミラーイメージ試験は、日常の臨床で臨床家が経験する感覚により近い結果が示されているといえるだろう。

## V. 考 察

議論を、本シンポジウムの論点である「LAIを用いるべきかどうか」に戻すが、以上からアドヒアランスの低下が問題となり、再発を繰り返す例(あるいは患者本人がLAIを希望する場合は当然ながら)においては、用いるべきである。本邦に限ったことではないが、臨床現場では、アドヒアランスをきちんと評価されないまま、漫然と再発を繰り返している症例が非常に多い。繰り返す再発によって、患者の社会機能や精神病症状は悪化し、回復が難しくなることが知られているが<sup>7)</sup>、そういった患者に対して、有効な再発予防のための最善の対策を講じる努力を行う責任が医師にはあると考える。さらに著者は、再発予防をしっかり行っており、再入院率が低下している施設が、保険診療制度上、必ずしも評価されないような現在の保険医療の構造も問題であると考え。

維持期治療に際しては、まずアドヒアランスが保つことができているのかを確認し、できていない場合は、心理社会的介入などを含め、しかるべき対策を行うべきである。その過程でLAIは当然、副作用とのバランスを加味しつつ有用なオプションとすべきである(副作用については、他の著者らの論文を参照されたい)。患者のLAIへの捉え方はかなりポジティブであるにもかかわらず<sup>1)</sup>、精神科医はLAIという選択肢を、きっと患者が受け入れないだろうと考え、消極的にしか考えていない<sup>2)</sup>という報告もある。治療にあたっては最低でもLAIというオプションがあることを

提示し、Shared Decision Makingのもと、患者の能動的な協力を得て、LAIを導入すべきである。

なお、先にRCTにおいてはLAIの経口抗精神病薬に比した優位性が示されにくいと説明したが、その後行われた近年の試験でLAIの優位性を示す結果が複数報告されている。Subotnikらは、初回エピソードを2年以内に経験した統合失調症患者に対して、リスペリドンの経口剤とLAIを比較する試験を行った<sup>10)</sup>。12カ月のフォローアップ期間で経口剤では33%、LAIでは5%の症状増悪ないし再発を認め、LAIは明確な再発予防効果を示した(リスク比減少84.7%、 $p < 0.001$ )。Schreinerらは、1~5年前に診断された統合失調症患者で2年以内に2度以上の入院を要する再発を経験した患者を対象に、パリペリドンLAIと何らかの経口抗精神病薬の比較試験を行った<sup>9)</sup>。パリペリドンLAI群は経口抗精神病薬群と比較して再発までの時間が長く(15%の患者が再発するまでの期間が469日対249日、 $p = 0.019$ )、24カ月の試験期間で再発率はそれぞれ14.8%対20.9%であった( $p = 0.032$ )。おそらく、これは発症早期のより抗精神病薬の効果が発揮しやすい時期において、LAIによってアドヒアランスが確保されることで、再発を抑えることが示された例であろう。

## おわりに

LAIの使用の是非というテーマで、効果(特に再発予防効果)に注目したLAIと経口抗精神病薬の比較に関するエビデンスをレビューした。アドヒアランスが担保されるような状況においては、LAIと経口抗精神病薬の効果は同等であるが、ミラーイメージ試験による臨床現場のデータでは経口からLAIに切り替えることで入院のリスクが明確に抑制されていることが示されている。アドヒアランスがうまく保てない患者や、あるいはLAIの使用を希望する患者に対してLAIは治療選択肢として積極的に提示され、Shared Decision Makingのもと使用される機会が増えるべきであると考え。

### 利益相反

講演料：ヤンセンファーマ株式会社，大塚製薬株式会社  
研究機器貸与など：シスコシステムズ合同会社，株式会  
社インターネットイニシアティブ（IIJ），オムロン株式会  
社，株式会社アドバンスト・メディア，株式会社 UBIC  
MEDICAL

### 文 献

1) Heres, S., Schmitz, F. S., Leucht, S., et al. : The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 22 ; 275-282, 2007

2) Hamann, J., Kissling, W., Heres, S. : Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 ; 1506-1510, 2014

3) Kane, J. M., Kishimoto, T., Correll, C. U., et al. : Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders : epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*, 12 ; 216-226, 2013

4) Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M., et al. : Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry*, 74 ; 957-965, 2013

5) Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., et al. :

Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*, 40 ; 192-213, 2014

6) Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., et al. : Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379 ; 2063-2071, 2012

7) Lieberman, J. A. : Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia : a rationale and hypothesis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 11 ; 68-71, 1996

8) Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., et al. : Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 241-247, 1999

9) Schreiner, A., Aadamsoo, K., Altamura, A. C., et al. : Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*, 169 ; 393-399, 2015

10) Subotnik, K. L., Casaus, L. R., Ventura, J., et al. : Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 72 ; 822-829, 2015

## Studying the Efficacy of Long-acting Injectable Antipsychotics (LAI) While Considering Study Design Limitations : A Discussion in Favor of LAI

Taishiro KISHIMOTO

*Keio University School of Medicine*

*Hofstra Northwell School of Medicine*

This article was adapted from the presentation of a debate session at the 111th annual meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology. It addresses the pros and cons of long-acting injectable antipsychotics (LAI), and the author of this article supported the use of LAIs on the basis of their efficacy. Based on randomized controlled trials (RCTs), LAIs were similar to oral antipsychotics in terms of relapse prevention. However, in the RCTs, selection bias and alterations in treatment ecology have to be taken into consideration, in that patients in the RCTs are more likely to be adherent. For example, various treatment experiences in RCTs, such as reminders, assessments, and/or incentives, could have improved patients' adherence. In contrast, mirror image studies, which compare the equivalent duration before and after the initiation of a new treatment, may reflect the effectiveness of LAIs in real-world clinical settings. In mirror image studies, the hospitalization risk and rate significantly decreased after the introduction of LAIs. LAIs as a treatment option should be discussed with patients, especially those who have adherence problems and/or who prefer LAIs.

< Author's abstract >

< **Keywords** : long-acting injectable antipsychotics, oral antipsychotics, relapse, randomized controlled trial, mirror image study >

---