

第2世代抗精神病薬治療を受けている統合失調症患者における中止率，寛解率，社会機能： ランダム化オープン試験（JUMPs）52週間の結果

石郷岡 純
Jun Ishigooka

長期にわたる統合失調症治療において，抗精神病薬の選択という臨床判断を行うには有効性や副作用だけでなく，QOL，社会機能，気分，認知機能，のみごち，コストなど多くの要素を考慮しなければならないが，総合的な判断を行うのは容易ではない。治療者間，医師・患者間で認識が一致できるようにするためには，薬剤の総合的な有用性を示す単純な指標で評価ができ，共有されていくことが必要である。Japan Useful Medication Program for Schizophrenia (JUMPs) は以上の認識に立って，わが国の抗精神病薬治療に有益なデータを提供するために行われたランダム化オープン試験である。本稿では前半の52週分の結果を紹介した。アリピプラゾール，プロナンセリン，パリペリドンのあらゆる理由による中止率は，それぞれ68.3%，68.2%，65.5%で薬剤間に有意差はなかったが，理由別の検討では薬剤間に多少の特徴がみられた。寛解率は観察期間中，週を追うごとに上昇した。本研究を実施できたことで，わが国でも大規模な実証的研究が可能であることを示すことができた。また，中止率が抗精神病薬の有用性を表す包括的な指標として妥当であることも示せた。今後は同様の研究が盛んになる環境が作られ，データベース構築が進むことで，新薬開発の推進，国民の健康増進に寄与していくことができるであろう。

索引用語

第2世代抗精神病薬，effectiveness，中止率，寛解率，社会機能

はじめに

抗精神病薬を合理的な根拠をもって選択するにはどうしたらよيدらうか。この命題は抗精神病薬が精神医療に登場して以来存在してきたが，今日まで決定打といえるほどの方法は見いだせていない。しかし，薬物療法学の進歩とデータの蓄積から一定の方向性もみえてきている。

統合失調症の治療は長期にわたって行われるため，各薬剤の良し悪しの判断・評価は長期的視点に立って行われなければならない。また状況が変遷する臨床のなかでは，判

断指標はできるだけ単純であるほうがよく，その時々にした判断が適切であったかどうかの検証も容易になる。しかし長いあいだ，優れた判断指標を確立するために必要な長期試験のデータは乏しい状況が続き，有用性の高い指標の確立は達成できないまま前世紀は過ぎていった。抗精神病薬の評価を下すために用いることのできる質の高いデータの多くは，治験を代表とする主として数週間の短期間のそれである。しかも，提供されるデータは有効性（通常は症状評価尺度得点の減少量）と有害事象という，簡単には統合できない異なった評価系で別個に示される。薬剤選択に際しては両者の臨床的意義を総合的に判断して行うとい

著者所属：石郷岡病院/CNS薬理研究所

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文⁸⁾を編集委員会の依頼により，著者が日本語で書き改め，その意義と展望などにつき加筆したものである。

doi：10.57369/pnj.23-051

う作業が必要であり、そこには医療費などの科学的データ以外の要素も加わるので、同じデータをみても判断する者の立場によって異なる薬剤選択が行われることになる。しかも、短期間のデータに基づく判断をそのまま長期の有効性の判断に外挿できるかは不明であり、治療過程を通じてさまざまな試行錯誤が行われる時代が長く続いた。

かつて著者は以上の議論を踏まえて、抗精神病薬選択の総合的な判断を行うためには effectiveness* という概念を導入すべきであり、その指標として中止率（の低さ）と寛解率の2つを採用すべきと述べた⁶⁾。図1はその考え方の要約を示しており、短期的（治療開始後早期）には有効性情報と副作用情報を勘案した経験知から薬剤選択をしていくことになるが、長期的に使用していく過程では、他にもQOL、社会機能、気分、認知機能、のみごち、コストなど多くの因子を考慮に入れていかななくてはならなくなる。これらの因子に対する薬剤介入の効果は個々に科学的に測定できても、全体を包括的・総合的に判断し、薬剤選択という1つの判断に合理的に落とし込むことは容易ではない。そこで、長期的には effectiveness を表す総合指標の必要性が要求されることになり、それが中止率と寛解率という2大指標であり、リアルワールドにおける薬剤の実力を示すことになるのである。長期になる抗精神病薬治療において、中止率の低さは一定以上の治療成果が担保される指標であり、寛解率の高さは優れた治療成果の到達可能性を示す指標となろう。また、近年盛んに発行されているガイドラインでは、収集可能なエビデンスに基づいて作成されることが一般的だが、リアルワールドにおける信頼できる長期のエビデンスが乏しいことが限界の1つになっている。Effectiveness 研究は、ガイドライン作成に際しても貴重な補完データを提供することができるであろう。

本稿で紹介する Japan Useful Medication Program for Schizophrenia (JUMPs) 研究は以上の認識を背景に計画され、抗精神病薬のリアルワールドにおける実力を評価しようと試みた、本邦初の大規模ランダム化オープン試験である⁸⁾。試験計画策定に際してはCATIE試験¹¹⁾など海外の先行試験を参考にしたが、このタイプのナチュラルスティック研究は各国の医療制度や他の承認薬の使用状況から強い影響を受けるので、単純に海外の研究結果をわが国の医療環境に外挿することはできない。したがって、わが国独自のデータを得ることはきわめて重要な意義があると考えられ、JUMPs 研究は開始された。

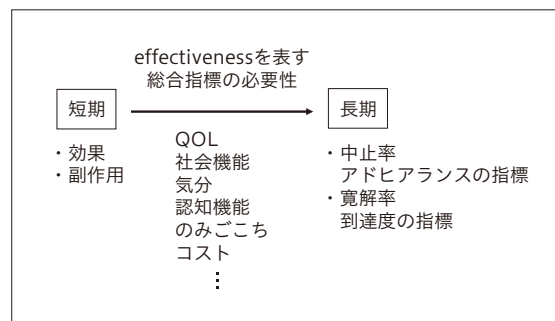


図1 effectiveness の概念

1. 研究の方法および結果

1. 方法

方法の詳細については以前プロトコル論文で述べた⁷⁾。

評価対象とした第2世代抗精神病薬（second-generation antipsychotic : SGA）はアリピプラゾール（aripiprazole : ARP）、ブロナンセリン（blonanserin : BNS）、パリペリドン（paliperidone : PAL）で、ランダム化割り付けを行った後はオープン投与で観察された。この3剤が選択された理由は、過去の類似の海外試験で取り上げられたことがなく、本試験が計画された時点（2013年）で、わが国において最も直近に承認された抗精神病薬であったからである。添付文書範囲内での使用が条件とされた以外は、割り付けられた薬剤の使用法は主治医の裁量にゆだねられた。被験薬が中止された場合、以後の治療薬はこの被験薬3剤以外を使用することとし、引き続き観察された。

被験者は「精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）」で統合失調症と診断された20歳以上の患者のうち、新規に抗精神病薬治療を必要とするか、何らかの理由で前治療薬からの切り替えを必要とし、文書による試験参加の同意を得た者とした。

主要な評価項目として中止率と寛解率が採用され、他にも長期にわたる実臨床上重要な評価項目として、Personal and Social Performance Scale (PSP)、EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) も測定された。寛解率はAndreasen, N. C. ら¹⁾の基準に基づき陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS）より算出された。おそらく、寛解率が重要な評価項目として採用されたのは、抗精神病薬を対象とした大規模なナチュラルスティック研究としては初であると思われる。各評価ビジットは0, 8, 12, 26, 52週（または中止時）である。

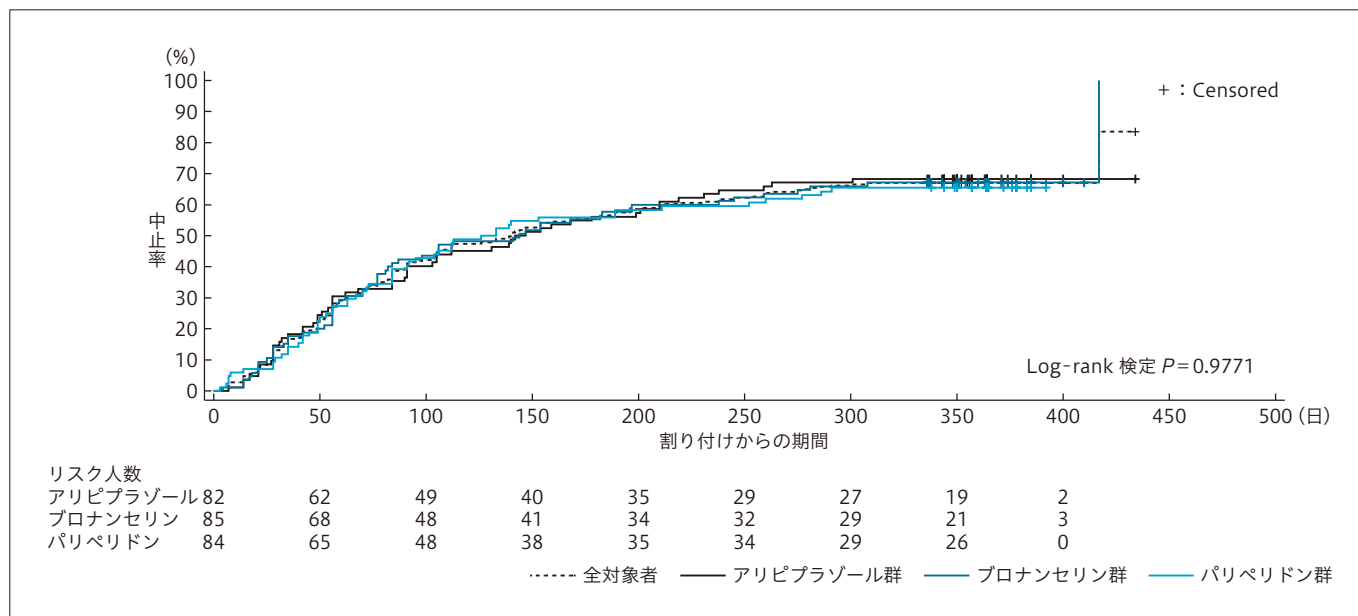


図2 ランダム化後中止率の推移
(文献8より和訳して引用)

表1 52週間の寛解率推移

評価時点	全対象者			アリピプラゾール群			プロナンセリン群			パリペリドン群			χ^2 test P値
	例数	寛解率 n (%)	95% CI	例数	寛解率 n (%)	95% CI	例数	寛解率 n (%)	95% CI	例数	寛解率 n (%)	95% CI	
組み入れ時	251	74 (29.5)	23.9~35.5	82	23 (28.0)	18.7~39.1	85	23 (27.1)	18.0~37.8	84	28 (33.3)	23.4~44.5	0.6312
単剤化時	224	61 (27.2)	21.5~33.6	75	23 (30.7)	20.5~42.4	76	18 (23.7)	14.7~34.8	73	20 (27.4)	17.6~39.1	0.6281
8週	186	37 (19.9)	14.4~26.4	62	14 (22.6)	12.9~35.0	62	10 (16.1)	8.0~27.7	62	13 (21.0)	11.7~33.2	0.6449
12週	157	37 (23.6)	17.2~31.0	53	13 (24.5)	13.8~38.3	50	11 (22.0)	11.5~36.0	54	13 (24.1)	13.5~37.6	0.9498
26週	112	31 (27.7)	19.6~36.9	38	11 (28.9)	15.4~45.9	37	7 (18.9)	8.0~35.2	37	13 (35.1)	20.2~52.5	0.2899
52週	82	34 (41.5)	30.7~52.9	26	11 (42.3)	23.4~63.1	27	11 (40.7)	22.4~61.2	29	12 (41.4)	23.5~61.1	0.9933

CI : confidence interval
(文献8より和訳して改変引用)

2. 結果

ランダム化割り付けされた組み入れ症例は、ARP 82名、BNS 85名、PAL 84名であった。試験開始時の年齢、男女比、罹病期間、抗精神病薬用量 (CP換算)、PSPスコア、EQ-5Dスコア、PANSS総得点、薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-Induced Extrapyramidal symptoms scale : DIEPSS) スコアに群間差は認められなかった。

Kaplan-Meier法によるランダム化後、52週間の中止率 (主要評価項目) は、ARP群 68.3%、BNS群 68.2%、PAL群 65.5%で、有意差はみられなかった (図2)。中止理由別にみると、有効性の欠如はARP群 34.1%、BNS群 32.9%、PAL群 22.6%、忍容性不良はARP群 19.5%、BNS群 12.9%、PAL群 25.0%、患者からの申し出はARP群 8.5%、BNS群 14.1%、PAL群 10.7%、その他の理由はARP群

6.1%、BNS群 8.2%、PAL群 7.1%であった。中止までの期間 (中央値) は、ARP群 144.5日 (91.0~210.0)、BNS群 144.0日 (81.0~238.0)、PAL群 129.5日 (84.0~252.0)であった。中止イベントに関連するその他の要因を探索的に検討したところ、「前治療薬のCP換算用量が1,000mg以上」は中止イベントの発生と関連し (HR : 1.84, 95%CI : 1.02~3.29, $P=0.0289$)、「罹病期間が6年以上」は負の関連を示した (HR : 0.67, 95%CI : 0.46~0.96, $P=0.0289$)。

寛解率は52週を通じて確実に上昇したが、治療群間には差がなかった (表1)。

PSPも全コホートで52週間にわたり有意に改善した。群別にみると、BNS群では26週、52週で有意な改善を示し、ARP群では26週で有意に改善したが、PAL群の改善

は有意水準に至らなかった (表 2)。EQ-5D も単剤化切り換え完了時点ですでに有意に改善しており、その後も全コホートで 52 週間にわたり有意に改善した。群別の検討では、単剤化完了後 26 週で有意な改善を示したのは BNS 群であった (表 2)。

有害事象は既知の報告と同様であり、新規の事象は認められなかった。総件数 (ARP 群 52.4%, BNS 群 37.6%, PAL 群 58.3%) と内分泌関連事象 (ARP 群 1.2%, BNS 群 0.0%, PAL 群 9.5%) で有意差 (それぞれ $P=0.0215$, $P=0.0015$) がみられたため多重比較を行ったところ、総件数では BNS 群と PAL 群間で有意差 ($P=0.032$)、内分泌関連事象で BNS 群と PAL 群間 ($P<0.001$)、ARP 群と PAL 群間でも有意差 ($P=0.014$) がみられた。BNS 群と ARP 群間に有意差はみられなかった。

II. 考 察

1. 試験結果の考察

Effectiveness を示す最も基本的な主要評価項目である「あらゆる理由による中止率」が主要な SGA である 3 剤間で差がなかったことは、中止率をアウトカムとした大規模なナチュラルスティック研究においては薬剤間の違いを見いだすことは困難である^{3,4)}という海外の知見を再確認することになった。医療環境が異なる状況下でも類似の結果となったことは、今後も市場に出てくるであろう薬剤の有用性を判断する際に重要な知見を与えることができたといえる。先行する海外の試験 (CATIE¹¹⁾, SOHO¹²⁾, EUFEST¹⁰⁾, CUtlASS⁹⁾) と比較すると、試験デザイン上の違いや、前治療薬のある患者が大部分を占めていたこと (94%) から生じていると思われる中止率の差がみられ、3 剤とも 52 週以内に 60 数%が中止されたことは、SGA でさえ決して継続されやすい状況にあるとはいえないことがうかがえた。主たる中止理由が効果不十分と忍容性不良であることは先行研究と共通していたが、薬剤ごとに多少の特徴がみられ、PAL の中止理由では忍容性不良と安全性の比率が高い傾向、ARP と BNS では効果不十分の比率が高い傾向があり、これは事前に予想されていたとおりの結果であった。本研究から、ある医療環境下における長期間にわたる抗精神病薬の有用性を測る包括的な指標として、「あらゆる理由による中止率」が妥当なものである⁵⁾ことをあらためて示すことができた。さらに、少数ではあるが前治療薬の CP 換算量が 1,000 mg 以上の例では中止が多

かったことは、大量使用例において原則 4 週間以内に被験薬への切り換えを終了するという本研究のプロトコルは、安全な切り替えをするには短期間だった可能性を示している。また、大量使用例では切り替え時に中止リスクが高くなりやすいことを示唆している。罹病期間 6 年以上の群では中止率が下がることから、罹病期間が短い例では、中止というイベント発生には薬剤以外の要因の関与が大きいことも推察された。

SGA の時代になり、社会機能や QOL の改善にも大きな期待が向けられるようになっており^{2,14,15)}、長期の抗精神病薬療法の成果をみるためにはこれらの指標で測定していくことはますます重要になっている。本研究では BNS 群だけが 52 週を通して PSP の改善を示していた。EQ-5D は割り付け後被験薬への切り換えが完了した時点 (単剤化した時点) ですでに改善しており、処方の変更のみで QOL が改善する可能性を示していた。その後も各薬剤ともいくつかのビジットで改善を示していたが、一貫した傾向が明瞭でなかったことは、対象患者のほとんどが前治療薬からの切り替え例であったため、52 週間という観察期間は安定して大きな改善をもたらすには十分とはいえないことを示唆している。

2. 本研究の意義

抗精神病薬による治療を長期に行っていく際は、影響を与える数多くの要因を考慮して選択、変更という臨床判断が必要となることはしばしばあり、それに寄与する合理的・科学的なデータが不可欠であることは繰り返し述べてきた。JUMPs 研究はその要請に応える本邦初の大規模ランダム化観察試験であり、人工的な条件下で行われる治験とは異なり、実臨床に近い環境下で得られたデータだけに、臨床家の判断に貢献できる結果が得られた意義は大きい。また、主要評価項目として中止率を用いることの妥当性が再確認できた意義も大きい。さらに、治療成果の達成度として寛解率や社会機能、QOL も加えたことで、精神病理尺度では表しえない、薬物療法がもたらす有用性の評価も行うことができた。こうした評価の試みは比較的小規模の試験で行われることはあるが、大規模試験で複数の標準的な被験薬を比較検討できたことで、医師・患者双方にとって治療成果を共有する際に役立つ情報を得ることができた。また、寛解率を主要な評価項目としたことは本試験の大きな特徴であるが、治療が継続されるほど達成される確率が高いという、当然と思われる事実を確認できたこと

表 2 社会機能

治療群	基礎値			単剤化時			26 週時			52 週時		
	総得点/効用値	総得点/効用値	変化量	総得点/効用値	総得点/効用値	変化量	総得点/効用値	総得点/効用値	変化量	総得点/効用値	総得点/効用値	変化量
PSP 総得点*	全例	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	251 56.3 (20.8) 60.0 (6, 100)	216 58.8 (21.0) 63.0 (4, 100)	216 58.8 (21.0) 63.0 (4, 100)	216 2.4 (14.2) [†] 0.0 (-58, 82)	105 61.5 (21.5) 65.0 (4, 95)	105 61.5 (21.5) 65.0 (4, 95)	105 5.4 (16.8) [†] 0.0 (-71, 73)	77 61.4 (21.8) 65.0 (6, 95)	77 61.4 (21.8) 65.0 (6, 95)	77 7.8 (17.7) [†] 0.0 (-25, 74)
	アリピブ	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	82 59.0 (21.0) 65.0 (6, 100)	72 60.7 (22.7) 65.0 (6, 100)	72 60.7 (22.7) 65.0 (6, 100)	72 0.4 (14.5) 0.0 (-58, 55)	34 67.5 (21.7) 68.0 (11, 95)	34 67.5 (21.7) 68.0 (11, 95)	34 6.4 (15.7) [†] 0.0 (-21, 56)	23 61.9 (25.8) 70.0 (6, 95)	23 61.9 (25.8) 70.0 (6, 95)	23 5.9 (14.4) 0.0 (-19, 42)
	プロナン	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	85 53.6 (21.1) 60.0 (7, 85)	74 56.7 (20.4) 62.0 (4, 91)	74 56.7 (20.4) 62.0 (4, 91)	74 3.7 (14.4) [†] 0.0 (-55, 62)	37 60.0 (18.8) 65.0 (10, 90)	37 60.0 (18.8) 65.0 (10, 90)	37 7.8 (16.9) [†] 1.0 (-25, 73)	27 59.9 (23.2) 65.0 (6, 95)	27 59.9 (23.2) 65.0 (6, 95)	27 9.5 (18.7) [†] 1.0 (-25, 66)
	パリペ	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	84 56.5 (20.4) 60.0 (6, 95)	70 58.9 (19.8) 60.0 (7, 95)	70 58.9 (19.8) 60.0 (7, 95)	70 3.2 (13.5) 0.0 (-10, 82)	34 57.3 (23.3) 60.0 (4, 95)	34 57.3 (23.3) 60.0 (4, 95)	34 1.9 (17.5) 0.0 (-71, 52)	27 62.4 (16.7) 65.0 (20, 95)	27 62.4 (16.7) 65.0 (20, 95)	27 7.7 (19.5) 0.0 (-7, 74)
	全例	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	250 0.79 (0.17) 0.77 (0.18, 1.00)	218 0.82 (0.17) 0.79 (-0.06, 1.00)	218 0.82 (0.17) 0.79 (-0.06, 1.00)	218 0.03 (0.12) [†] 0.00 (-0.43, 0.61)	106 0.83 (0.17) 0.79 (0.12, 1.00)	106 0.83 (0.17) 0.79 (0.12, 1.00)	106 0.04 (0.17) [†] 0.00 (-0.35, 0.52)	79 0.84 (0.16) 0.80 (0.41, 1.00)	79 0.84 (0.16) 0.80 (0.41, 1.00)	79 0.05 (0.15) [†] 0.00 (-0.31, 0.53)
	アリピブ	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	82 0.78 (0.17) 0.77 (0.39, 1.00)	74 0.82 (0.16) 0.79 (0.42, 1.00)	74 0.82 (0.16) 0.79 (0.42, 1.00)	74 0.04 (0.13) [†] 0.00 (-0.21, 0.61)	34 0.83 (0.17) 0.79 (0.47, 1.00)	34 0.83 (0.17) 0.79 (0.47, 1.00)	34 0.04 (0.20) 0.00 (-0.34, 0.47)	25 0.83 (0.16) 0.77 (0.59, 1.00)	25 0.83 (0.16) 0.77 (0.59, 1.00)	25 0.07 (0.18) 0.00 (-0.31, 0.53)
	プロナン	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	85 0.77 (0.18) 0.77 (0.18, 1.00)	73 0.79 (0.20) 0.77 (-0.06, 1.00)	73 0.79 (0.20) 0.77 (-0.06, 1.00)	73 0.03 (0.13) 0.00 (-0.43, 0.34)	36 0.81 (0.19) 0.79 (0.12, 1.00)	36 0.81 (0.19) 0.79 (0.12, 1.00)	36 0.05 (0.13) [†] 0.00 (-0.23, 0.34)	27 0.81 (0.17) 0.79 (0.41, 1.00)	27 0.81 (0.17) 0.79 (0.41, 1.00)	27 0.05 (0.13) 0.00 (-0.25, 0.34)
	セリン群	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	83 0.82 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.84 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.84 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.03 (0.11) [†] 0.00 (-0.26, 0.37)	36 0.86 (0.15) 0.90 (0.59, 1.00)	36 0.86 (0.15) 0.90 (0.59, 1.00)	36 0.03 (0.17) 0.00 (-0.35, 0.52)	27 0.88 (0.16) 1.00 (0.48, 1.00)	27 0.88 (0.16) 1.00 (0.48, 1.00)	27 0.03 (0.13) 0.00 (-0.30, 0.29)
	パリベリ	N 平均 (SD) 中央値 (最小, 最大)	83 0.82 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.84 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.84 (0.15) 0.79 (0.48, 1.00)	71 0.03 (0.11) [†] 0.00 (-0.26, 0.37)	36 0.86 (0.15) 0.90 (0.59, 1.00)	36 0.86 (0.15) 0.90 (0.59, 1.00)	36 0.03 (0.17) 0.00 (-0.35, 0.52)	27 0.88 (0.16) 1.00 (0.48, 1.00)	27 0.88 (0.16) 1.00 (0.48, 1.00)	27 0.03 (0.13) 0.00 (-0.30, 0.29)

52 週間で群間に有意差はみられなかった (分散分析). * : 組み入れ時との比較 (ITT コホート)

EQ-5D : EuroQol-5 dimensions, ITT : intent to treat, PSP : Personal and Social Performance Scale, SD : standard deviation

† P<0.05 for change from baseline assessment (paired t test)

(文献 8 より和訳して改変引用)

の臨床的意義は大きく、継続されることの重要性をあらためて示すことができた。Rubio, J. M.ら¹³⁾は統合失調症の薬物療法に関して近年進展してきた考え方として、症状の改善からリハビリをめざすようになったこと、治療の継続性が強調されるようになったこと、維持治療に関するエビデンスに基づいた推奨を行うことを挙げているが（他には個別医療、新規の作用機序を挙げている）、JUMPs研究はこうした潮流のなかに位置づけられる。今後ガイドラインにもこの研究成果を反映させていくことで、医療水準を一層向上させることにつながるであろう。

III. 展 望

本稿の「はじめに」の項でeffectiveness研究の必要性について述べたが、精神病理症状などの代替エンドポイントではなく、中止率などの真のエンドポイントで薬剤の特性を知り、選択の判断を行っていくことの重要性は再確認できたと思われる。われわれが容易に得ることができる多くのデータは、包括的でしかも合理的でもある単純な指標では表されていないので、医療者の経験に過度に依存せず、共通した臨床判断ができるデータ構築はますます必要性を増すであろう。一方で、このようなデータが現時点ではきわめて乏しいことも事実である。共同意思決定 (shared decision making : SDM)¹⁶⁾の重要性が叫ばれるようになった今こそ、医師・患者双方の理解を深めるために、effectiveness研究がもたらすデータを共通言語として使用していくことの意義はますます重要となっていくであろう。JUMPs研究は抗精神病薬を対象としたが、他の向精神薬でも行われるべきであろうし、薬物療法以外の治療的介入に対しても行われるべきである。しかし、現実には次々と実施されていく状況にはないことも事実である。それにはいくつかの理由があると思われるので、以下に私見を交えて述べたいと思う。

質の高いデータを収集するための大規模臨床試験は一般的に研究費がかかり、試験期間も長期にわたる。そのために、研究者は多大なエフォートを割くことになり、目的達成のための情熱を維持し続けていくことが求められる。実際、本研究でもプロトコルを作成し、研究体制の立ち上げから、最終的にこの第1報が公表されるまで10年以上の歳月を要した。研究者にとっては、成果が出るまでに時間がかかることがその動機づけに影響を与えることはたしかである。さらに、本試験のように薬物療法にかかわる試験

であっても、承認申請に使用できるデータではなく実証的な研究なので、画期的な新知見を得ることを目的としている探索的研究が多いなかでは、まだ研究環境が十分整っていない現状がわが国にはある。しかし、こうした研究を多施設共同で実施し、蓄積されたデータを研究者間で共有することで、新たなアンメットニーズの発見、重要な臨床疑問の設定も可能となるであろうし、ひいては新薬開発の推進力ともなろう。日本神経精神薬理学会では新薬開発の推進を目的としてトランスレーショナル・メディカル・サイエンス委員会を通じた活動をしてきたが、研究者間で競争関係が生じる開発過程のなかであっても、競争前の段階では研究者が共通して利用できるデータベースの構築をしていくべきであるという議論が高まっていった。その結果、学会内にデータシェアリング委員会が設置され、登録データの第1号としてこのJUMPs研究データを移管する方向で、新たな臨床研究の準備が進んでいる。この動きを皮切りに、わが国でも利便性の高い大規模なデータベースが構築されていく状況になれば、新たな治療法の開発推進の原動力となっていくであろう。JUMPsの研究者として、このデータが共有財産として活用され、国民の健康増進に寄与していくことを期待している。

なお、JUMPs研究は104週間の観察研究なので、今後その結果も公表していく予定である。

おわりに

本研究は、わが国の精神医療環境において、汎用されるARP, BNS, PALの有用性を検討したものである。その結果、この3剤の「あらゆる理由による中止率」に差はなく、有用性に関しては基本的に大きな違いはないことが示唆された。一方、中止理由別に検討すると、薬剤ごとにいくつかの特徴が認められ、これまで臨床家が抱いてきた予想を裏づける結果も得られた。本研究の意義は、大規模なナチュラルスティックな実証的研究を行うことで抗精神病薬の有用性を実証的に明らかにするという、必要性は指摘されながらこれまでわが国ではみられなかったタイプの研究が実施可能であることを示したことが大きい。今後類似の研究が実施されていけば、より臨床現場の感覚に近い情報が豊富になっていくであろう。わが国の、特に精神医学分野におけるデータベース構築研究は歴史が浅く、規模の小さなものにとどまっているのが現状である。このJUMPsでさえも、世界の潮流のなかでは規模、データの充

実度という点ではまだまだ十分とはいえない。研究者の関心がこれまで以上に実証的研究へと向かい、その意義が正しく評価される時代が来ることが望まれる。

利益相反

著者は大塚製薬株式会社，住友ファーマ株式会社，ヤンセンファーマ株式会社より講演料，原稿料を受領している。

謝辞 JUMPs 研究は日本ワックスマン財団の助成金により実施された。

本研究の企画の段階から実施，データの検討，論文化のすべてにわたり尽力していただいた，JUMPs 研究会運営委員である中込和幸先生（国立精神・神経医療研究センター），大森哲郎先生（社会医療法人あいざと会藍里病院），岩田伸生先生（藤田医科大学）に深く感謝します。また，研究の参加に同意いただいた 521 名すべての研究者に深く感謝します。

注

* 日本ではかつてエンドポイントの 1 つとして有用度が広く用いられていたことがあり，その英訳は utility rate であった。これとの混同に注意してほしい。本稿の文中では混乱が生じないように，和訳せずに effectiveness のままで表記している。

文献

- 1) Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M., et al. : Remission in schizophrenia : proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*, 162 (3) ; 441-449, 2005
- 2) Awad, A. G., Voruganti, L. N. P. : The impact of newer atypical antipsychotics on patient-reported outcomes in schizophrenia. *CNS Drugs*, 27 (8) ; 625-636, 2013
- 3) Glick, I. D., Berg, P. H. : Time to study discontinuation, relapse, and compliance with atypical or conventional antipsychotics in schizophrenia and related disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 17 (2) ; 65-68, 2002
- 4) Guo, X., Fang, M., Zhai, J., et al. : Effectiveness of maintenance treatments with atypical and typical antipsychotics in stable schizophrenia with early stage : 1-year naturalistic study. *Psychopharmacology*, 216 (4) ; 475-484, 2011
- 5) Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., et al. : Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 394 (10202) ; 939-951, 2019
- 6) 石郷岡 純 : Effectiveness を考慮した抗精神病薬の選択—2 大指標としての脱落率と寛解率—。 *臨床精神薬理*, 10 (9) ; 1639-1649, 2007
- 7) Ishigooka, J., Nakagome, K., Ohmori, T., et al. : Japan Useful Medication Program for Schizophrenia (JUMPs)-long-term study on discontinuation rate, resolution and remission, and improvement in social functioning rate associated with atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 13 ; 243, 2013
- 8) Ishigooka, J., Nakagome, K., Ohmori, T., et al. : Discontinuation and remission rates and social functioning in patients with schizophrenia receiving second-generation antipsychotics : 52-week evaluation of JUMPs, a randomized, open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (1) ; 22-31, 2022
- 9) Jones, P. B., Barnes, T. R. E., Davies, L., et al. : Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*, 63 (10) ; 1079-1087, 2006
- 10) Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., et al. : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371 (9618) ; 1085-1097, 2008
- 11) Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., et al. : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353 (12) ; 1209-1223, 2005
- 12) Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., et al. : Recovery in the outpatient setting : 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res*, 108 (1-3) ; 223-230, 2009
- 13) Rubio, J. M., Kane, J. M. : The pharmacological treatment of schizophrenia : how far have we come? *Psychiatry Clin Neurosci Rep*, 1 (2) ; e13, 2022
- 14) Voruganti, L., Cortese, L., Oyeuwumi, L., et al. : Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res*, 43 (2-3) ; 135-145, 2000
- 15) Voruganti, L., Cortese, L., Oyeuwumi, L., et al. : Switching from conventional to novel antipsychotic drugs : results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res*, 57 (2-3) ; 201-208, 2002
- 16) 渡邊衡一郎 : 共同意思決定 (SDM) の概念と現状。 *精神医学*, 62 (10) ; 1301-1309, 2020