

博士論文

パーキンソン病患者に対する非定型抗精神病薬の 適正使用に関する薬剤疫学的評価

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2020年3月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬学専攻

博士課程 医薬品情報解析学講座

池谷 怜

Pharmacoepidemiological evaluations on the appropriate use of
atypical antipsychotics for patients with Parkinson's disease

March 2020

Ryo Iketani

略語表

本論文中に用いられた略語および略記号は以下の通りである。

AAP	atypical antipsychotic
ADL	activities of daily living
AE	adverse event
ARD	absolute risk difference
ATE	average treatment effect
ATT	average treatment effect for the treated
BPRS	brief psychiatry rating scale
CCI	Charlson Comorbidity Index
cDIC	contribution to deviance information criterion
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
CGI-S	clinical global impression scale
CI	confidence interval
CLO	clozapine
CrI	credible interval
CTR	control
Cum	cumulative
DIC	deviance information criterion
DPC	diagnosis procedure combination
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition
GEE	generalized estimating equation
H&Y	Hoehn & Yahr
ICD-10	international classification of disease tenth revision
IPTW	inverse probability of treatment weighting
IV	inverse-variance
LOS	length of stay
MA	meta-analysis
MCID	minimal clinically important difference
MCMC	Markov chain Monte Carlo
MD	mean difference
MIA	Medical Information Analysis
NCC	nested case-control
NMA	network meta-analysis
NNH	number needed to harm

NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug
OLN	olanzapine
OR	odds ratio
PBO	placebo
PD	Parkinson's disease
PIM	pimavanserin
PS	propensity score
QTP	quetiapine
RCT	randomized controlled trial
RIS	risperidone
ROC	receiver operating curve
RR	risk ratio
RWD	real world data
SD	standard deviation
SMD	standardized mean difference
SUCRA	surface under the cumulative ranking curve
TRT	treatment
UMIN	University hospital Medical Information Network
UPDRS-III	unified Parkinson's disease rating scale part III
VIF	variance inflation factor
ZIP	ziprasidone

目次

緒論.....	1
第1章 ベイジアンネットワークメタアナリシスの手法を用いたパーキンソン病患者に対する非定型抗精神病薬の有効性及び安全性の評価.....	4
第1節 緒論.....	4
第2節 方法.....	6
1-2-1 文献検索.....	6
1-2-2 文献の適格基準および評価項目.....	7
1-2-3 データの抽出および質評価.....	7
1-2-4 統計解析.....	7
1-2-4-1 類似性の評価.....	7
1-2-4-2 効果量の算出.....	8
1-2-4-3 重みづけ.....	8
1-2-4-4 pairwise メタアナリシスによる異質性の評価.....	8
1-2-4-5 ネットワーク図の描画.....	9
1-2-4-6 ベイジアンネットワークメタアナリシスの分析条件.....	9
1-2-4-7 モデルの適合性及び外れ値の評価.....	10
1-2-4-8 不一致性の評価.....	10
1-2-4-9 ランキングプロットの描画.....	10
1-2-4-10 統計ソフト.....	11
第3節 結果.....	12
1-3-1 文献検索.....	12
1-3-2 採用文献の要約.....	13
1-3-3 pairwise メタアナリシス.....	19
1-3-3-1 brief psychiatric rating scale.....	19
1-3-3-2 clinical global impression scale.....	20
1-3-3-3 unified Parkinson's disease rating scale part III.....	21
1-3-3-4 有害事象による試験からの脱落.....	22
1-3-4 brief psychiatric rating scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス.....	24
1-3-4-1 ネットワーク図.....	24
1-3-4-2 統合解析.....	24
1-3-4-3 不一致性及び外れ値の評価.....	28
1-3-4-4 ランキング.....	30
1-3-5 brief psychiatric rating scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス (外れ値を除いた場合).....	34
1-3-5-1 ネットワーク図.....	34

1-3-5-2	統合解析.....	34
1-3-5-3	不一致性および外れ値の評価.....	38
1-3-5-4	ランキング.....	40
1-3-6	clinical global impression scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス.....	44
1-3-6-1	ネットワーク図.....	44
1-3-6-2	統合解析.....	44
1-3-6-3	不一致性および外れ値の評価.....	48
1-3-6-4	ランキング.....	50
1-3-7	unified Parkinson's disease rating scale part III に関するベイジアンネットワークメタアナリシス.....	53
1-3-7-1	ネットワーク図.....	53
1-3-7-2	統合解析.....	53
1-3-7-3	不一致性および外れ値の評価.....	57
1-3-7-4	ランキング.....	60
1-3-8	unified Parkinson's disease rating scale part III に関するベイジアンネットワークメタアナリシス (外れ値を除いた場合).....	63
1-3-8-1	ネットワーク図.....	63
1-3-8-2	統合解析.....	63
1-3-8-3	不一致性および外れ値の評価.....	67
1-3-8-4	ランキング.....	70
1-3-9	有害事象による試験からの脱落.....	73
1-3-9-1	ネットワーク図.....	73
1-3-9-2	統合解析.....	73
1-3-9-3	不一致性および外れ値の評価.....	77
1-3-9-4	ランキング.....	79
第4節	考察.....	83
1-4-1	結果の妥当性.....	83
1-4-2	個別の実薬.....	85
1-4-3	研究の限界.....	86
1-4-4	小括.....	87
第2章	リアルワールドデータを用いたパーキンソン病患者に対する非定型抗精神病薬投与に関するリスクファクターと在院期間および再入院との関連性評価.....	88
第1節	緒論.....	88
第2節	方法.....	90
2-2-1	データソース.....	90
2-2-2	適格基準.....	90
2-2-3	ネステッドケースコントロール分析の条件.....	90

2-2-3-1	ネステッドケースコントロール分析の概要	90
2-2-3-2	risk set sampling の条件	91
2-2-3-3	統計解析および変数の定義	91
2-2-4	非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化	92
2-2-4-1	重みづけスコアによる層別化	92
2-2-4-2	リスクファクター数による層別化	92
2-2-4-3	各層別化法と非定型抗精神病薬の必要性の関連性評価	92
2-2-4-4	健康状態との関連性評価	93
2-2-5	統計ソフト	93
2-2-6	倫理的配慮	93
第3節	結果	94
2-3-1	研究対象集団	94
2-3-2	ネステッドケースコントロール分析	95
2-3-3	非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化	97
2-3-3-1	水準の作成および非定型抗精神病薬の必要性の関連性評価	97
2-3-3-2	健康状態との関連性評価	98
第4節	考察	100
2-4-1	ネステッドケースコントロール分析	100
2-4-2	非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化	102
2-4-3	研究の限界	103
2-4-4	小括	104
第3章	リアルワールドデータを用いたパーキンソン病患者に対するリスペリドンの投与と日常生活動作の悪化に関する関連性評価	105
第1節	緒論	105
第2節	方法	107
3-2-1	データソースおよび評価項目	107
3-2-2	適格基準	107
3-2-3	傾向スコアを用いた逆数重みづけ法	107
3-2-4	統計解析	109
3-2-5	感度分析	109
3-2-6	統計ソフト	110
3-2-7	倫理的配慮	110
第3節	結果	111
3-3-1	研究対象集団	111
3-3-2	患者背景と傾向スコアを利用した調整	112
3-3-2-1	患者背景	112
3-3-2-2	傾向スコアの推定	115
3-3-2-3	逆数重みづけ法による調整	115

3-3-3	日常生活動作の悪化.....	116
第4節	考察.....	119
3-4-1	日常生活動作の悪化.....	119
3-4-2	患者背景.....	119
3-4-3	研究の限界.....	120
3-4-4	小括.....	121
総括	122
謝辞	124
引用文献	125

緒論

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は中脳黒質ドパミン神経細胞の変性・脱落および大脳基底核に投射するドパミン神経系の機能障害によって発症する神経変性疾患である (1)。主症状としては、運動緩慢、安静時振戦、筋強剛を中心とする運動症状の発現、進行期の姿勢反射障害を特徴とし、同時にふたつの動作をする能力の低下、自由にリズムを作る能力の低下も併せもつ。特に、PD の重症度を示す Hoehn & Yahr (H&Y) scale が 3 度以上でかつ、生活機能障害度が 2 度以上の場合、我が国の指定難病として認定される。H&Y scale は PD の重症度を 0 から 5 度の 6 段階で示し、3 度以上では軽度から中等度のパーキンソニズムが両側性に発現している。3 度では日常生活において介助を必要としないが、4 度、5 度となるにつれて介助を要するようになる。また、生活機能障害度についても介助の必要度を示しており、1 から 3 度の 3 段階で示されるうち、2 度以上となると段階に応じて介助の必要性が高いことを示す。欧米の報告では、PD の罹患率は 14~19 人/10 万人・年、有病率は 100~300 人/10 万人程度とされている (2)。65 歳以上に限れば、罹患率は 10 倍の 160 人/10 万人・年、有病率も 950 人/10 万人と増加する。我が国においても同様に、罹患率は 10~18 人/10 万人・年、有病率は 100~180 人/10 万人程度とされている (3)。世界的な高齢化社会が進行している今日においては、有病率の増加が懸念されており、2030 年までに現在の 2 倍に増加するのではないかと推計されている (4)。

治療の主体は薬物療法である (1)。PD 治療薬は有効性と安全性から三つのカテゴリーに分類される。ひとつは L-ドパと非麦角系ドパミンアゴニスト、次に麦角系ドパミンアゴニストと抗コリン薬、そして L-ドパ投与中のセレギリン、エンタカポン、ゾニサミド、イストラフィリンである。基本的には、L-ドパまたは非麦角系ドパミンアゴニストによって治療が開始される。高齢、認知機能障害、生活への影響といった要素を考慮して、L-ドパまたは非麦角系ドパミンアゴニストを選択する。いずれかを選択した場合においても症状の程度によっては選択されなかった薬剤の投与も検討される。

一方、PD 治療薬による治療には、ドパミン D₂ 受容体アゴニスト作用から幻覚や妄想といった精神症状を発現するリスクも伴う (5-8)。PD 患者において精神症状を経験する割合は 60%程度とされており、臨床上問題となりやすい非運動症状の一つである (9,10)。さらに、PD に長期に渡り罹患し、かつ認知症が併存しているような患者では 80%にも上るとされている (11,12)。日本神経学会が発行する 2018 年診療ガイドラインでは (1)、生活に影響のある精神症状が発現した場合、まず促進要因となりうるような要因の是正、あるいは直近に追加した薬剤を減量または中止することを推奨している。特に精神症状を助長しやすい一方で PD 治療薬の中では補助的な薬剤として位置づけられている抗コリン薬やアママンタジン、セレギリンなどから減量または中止を検討し、それでも改善が認められない場合に、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与や、ドパミンアゴニスト等の中止または減量を考える。最終的に L-ドパの減量を行うかそれすらも困難となるような場合に、非定型抗精神病薬 (atypical antipsychotic; AAP) の

投与が選択肢となる。Marras らの先行研究においては、PD の新規診断例であっても、その 3 分の 1 程度が 7 年以内に AAP の処方が行われることも報告されている (13)。しかしながら AAP は、基本的にドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用を介してその効果を発揮することから、PD 患者における運動症状を悪化させる可能性がある。したがって、PD 患者において発現した精神症状に対し、AAP を投与するような状況になった場合には、一般的な有効性および安全性に加えて、運動機能に及ぼす影響という PD 特異的な観点からの評価が必要となる。

これまでに実施された様々な臨床研究によって、AAP の中でもクロザピン(clozapine; CLO) が有効性および運動機能に及ぼす影響という観点からの安全性について優れることが示唆されている (14,15)。しかしながら CLO は無顆粒球症や顆粒球減少症が問題となる薬剤であり、使用する際には頻回に及ぶ血球数検査など厳密な経過観察を要するため、臨床上的使用が進んでいないのが実情である。クエチアピン (quetiapine; QTP) に関する臨床研究も盛んに進められており、運動機能に及ぼす影響が少ないとして多くのガイドライン、レビューにおいて CLO に続く選択肢として位置づけられている。しかし有効性に関して、CLO と同等であることを示す結果も散見されるが (16,17)、否定的な結果を示すもの (18,19) も散見され、結論的でない。この他、従来の AAP としてはオランザピン (olanzapine; OLN) (20)、リスペリドン (risperidone; RIS) (21)、ジプラシドン (ziprasidone; ZIP) (22) についてランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) による有効性および安全性の検証も進められてきたが、いずれも否定的な結果であるか、肯定的な結果であったとしてもサンプルサイズが極めて限定的であるなどの問題から、結論を得るには至っていない。以上より、これまでに実施されてきた臨床研究によっても、いずれの AAP が臨床的にも有効かつ安全なプロファイルをもつ薬剤であるかを示すには至っていない。

そこで本研究では、PD 患者において発現した精神症状に対し、AAP による有効かつ安全な治療を確立することを目的として、様々な薬剤疫学的手法を用いて臨床応用可能な新規エビデンスの創出を試みた。

第 1 章では、まず既存の臨床研究の結果、特に RCT に基づくベイジアンネットワークメタアナリシス (network meta-analysis; NMA) を実施することで、各 AAP の位置づけを明確化した。NMA は従来のメタアナリシス (meta-analysis; MA) と異なり、直接比較に加えて間接比較を組み合わせることで、ネットワーク内に含まれた全ての治療法の比較を可能とする (Fig. 1)。この特徴から、本論の研究を進めるうえで有力な研究手法となることが期待される。

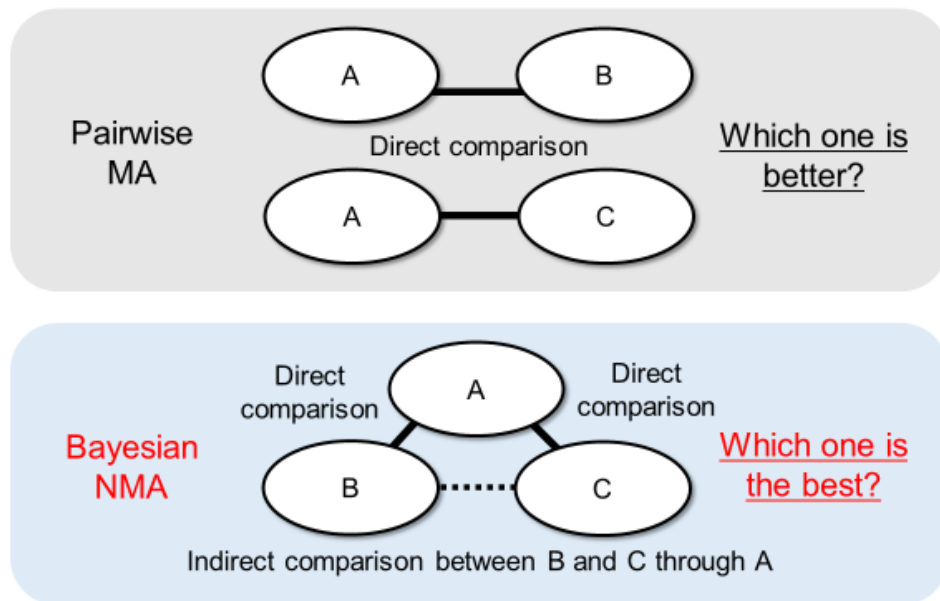


Fig. 1. A comparison between meta-analysis and Bayesian network meta-analysis.
Abbreviations: MA, meta-analysis; NMA, network meta-analysis.

続く第2章および第3章では、第1章で課題となった臨床試験による評価実施の困難さにアプローチする方策として、レセプトデータを用いた観察研究により、実臨床におけるAAPの安全性について更なる検討を行った。

第1章 ベイジアンネットワークメタアナリシスの手法を用いたパーキンソン病患者に対する非定型抗精神病薬の有効性及び安全性の評価

第1節 緒論

2016年、PD患者において発現した精神症状に対し、米国にてピマバンセリン (pimavanserin; PIM) が唯一の治療薬として承認された (23,24)。PIMは可逆的に5-HT_{2A}受容体を活性化することで作用を発揮するため、従来のAAPのように抗ドパミン作用を介した運動機能の低下作用を示すことが少ないとされている。プラセボ (placebo; PBO) を比較対照群とした第III相臨床試験においても、有効性に関する優越性が認められた一方で、運動機能に及ぼす影響は同程度であったことが示されている (24)。以上より、PIMはPD患者において発現した精神症状に対する有効かつ安全な、新たな治療選択肢としての役割に期待が寄せられている。しかしながら、International Parkinson and Movement Disorder Societyが発行しているレビューでは、AAPの中で”clinically useful”とされているのはCLOのみで、PIMはQTPと同等のpossibly usefulとして位置づけられている (25)。このように、PD患者に対して用いられる各AAPの位置づけは、必ずしも医薬品としての承認の有無のみで整理できるわけではない。PIMの位置づけを明確にするためには、既存の臨床試験に基づき安全性および有効性に関する詳細な比較検討をする必要がある。

既存の研究の結果を活用することで新たな知見を創出する薬剤疫学的な評価手法にMAがある (26,27)。従来のMAは一対比較を基本としており、リサーチクエスチョンに基づき設定された二群を、既報の文献や臨床試験レジストリ等に報告されている複数のデータを統合することで比較する。一般に、類似の目的を設定した複数の研究から得られた結果をひとつに統合するため、統合結果は個別の研究結果であったときと比較して、統計学的検出力や一般化可能性の向上を期待できる。しかしながら、従来のMAでは個別の研究の中で直接比較された群同士のみをデータソースとして扱うことができるため、実薬間での比較をMAによって検討する場合、PIMやその他のAAPを直接比較した臨床試験が実施されている必要がある。PD患者に対するAAPの有効性または安全性を評価した試験は、PIMの臨床試験を含め比較対照群にPBOを用いたものが多く、またその規模も数例から数十例規模と小規模である。したがって、従来のMAの枠組みの下では実薬間の比較は難しく、比較が実施できた場合においても検出力が十分ではなく、得られた結果に対する適切な解釈が困難となる可能性がある。

NMAは、直接比較に加えて間接比較の結果も体系的に統合し、比較対象としてネットワーク上に含まれた全ての治療法や介入法を比較する手法である (28-30)。ネットワーク上の直接比較については従来のMAにおける仮定が適用されるが、間接比較の部分については比較可能性の観点から信頼性が劣るため、その妥当性を担保するために一致性と呼ばれる仮定を満たす必要がある (31-33)。一致性の仮定では、ある関心のある二群について、直接比較した結果と何らかの群を介した間接比較の結果が常に一致

することが要求される。したがって、一致性の仮定を満たした NMA では、直接比較で得られた結果に、これと一致する間接比較の結果が統合されるため、従来の MA を実施するよりも推定値の精度が向上する。このように、NMA は、単にネットワーク上に含まれた全ての治療法や介入法の比較を行えるだけでなく、統計学的な側面からも利点を有する手法である。また、NMA を実施する際に用いる統計学的な枠組みとしては、頻度論とベイズ統計がある (28,34)。頻度論では、推定する母数は定数であるため、標本集団から区間推定を行う場合においてその解釈が複雑であるきらいがある。一方、ベイズ統計では推定する母数を確率変数として扱うため、区間推定の結果からある区間が母数を含む確率、または研究仮説が真である確率を直接算出することが可能となる。この特徴から、頻度論と比較してベイズ統計では、得られた推定結果に対して直感的な解釈が可能となる (28)。特に十分なサンプルサイズが得られにくい場合において、可能な限り得られたサンプルサイズの下で柔軟に研究仮説が真であるかどうかを吟味することができる。したがって、ベイズ統計の枠組みの中で NMA を実施することは、本研究領域のように個別の試験のサンプルサイズが少ない場合において体系的な比較を行うための有効な手法となりうる。

そこで本章では、PD に対する AAP の有効性および安全性に関する体系的な比較を行い、各 AAP の位置づけを明確にすることを目的として、システマティックレビューおよびベイジアン NMA を実施した。

第2節 方法

1-2-1 文献検索

2019年10月までの期間を対象として、PubMed、Embase、Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) および医中誌 web を2名 (RI,FD) が独立に検索した。このとき、以下の検索式を用いた (Table 1)。また、臨床研究レジストリである WHO's International Clinical Trial Registry Platform、ClinicalTrials.gov および大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Network; UMIN) 臨床試験登録システムも併せて検索した。さらに、本研究と関連する文献の参考文献を参照することで関連する研究をハンドサーチした(5-8)。

Table 1. List of search words for each database

Database	Search words
PubMed	("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields] OR ("parkinsons"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinsons disease"[All Fields]) AND ("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR ("psychotic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "psychotic disorders"[All Fields] OR "psychosis"[All Fields]) AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
Embase	('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease') AND ('psychosis'/exp OR psychosis) AND ('neuroleptic agent'/exp OR 'neuroleptic agent') AND [randomized controlled trial]/lim
CENTRAL	parkinson's disease AND psychosis AND antipsychotics AND randomized controlled trial
医中誌 web	((Parkinson disease/TH or パーキンソン病/AL) and 非定型抗精神病薬/AL and (精神症状/TH or 精神症状/AL)) and (RD=ランダム化比較試験)

Abbreviation: CENTRAL, The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

1-2-2 文献の適格基準および評価項目

本研究には、PD 患者において発現した精神症状に対する AAP の有効性または安全性を評価した RCT の結果を報告する文献を採用した。また、本研究の評価項目として用いるため、brief psychiatry rating scale (BPRS)、clinical global impression scale (CGI-S)、unified Parkinson disease rating scale part III (UPDRS-III)、または有害事象 (adverse event; AE) による試験からの脱落のいずれかに関する結果を報告していることを必要とした。使用されていた言語については、制限を設けなかった。

AAP の有効性に関する指標として、BPRS および CGI-S を用いた。BPRS は、不安や幻覚といった 18 種類の精神症状を、それぞれ 7 段階 (1-7) で評価し、その合計が低いほど各症状が軽症または認められないことを示す (35)。BPRS が 10 点変動した場合、CGI-S に換算して 1 点の変動に相当するとの報告がなされている (36)。CGI-S は精神症状の重症度を 7 段階 (1-7) で評価する指標であり、点数が低いほど軽度または症状がないことを示す (37)。CGI-S が 1 点変動した場合、臨床的に有意な変化であるとされている (36)。

AAP の安全性に関する指標として、UPDRS-III および AE による試験からの脱落を用いた。UPDRS-III は、14 種類の振戦や固縮などの運動能力検査項目を 5 段階 (0-4) で評価し、その合計が低いほど各運動能力が正常に近いまたは正常であることを示す (38)。UPDRS-III が約 3 点変動した場合、臨床的に有意な変化であるとされている (39)。

1-2-3 データの抽出および質評価

2 名 (RI、DF) が適格基準を満たした文献から以下に示すデータを独立に抽出した: 筆頭著者名、出版年、研究デザイン、精神症状の定義、評価項目、介入法、比較対照、研究参加者の背景情報 (年齢、性別、H&Y scale、BPRS、CGI-S、UPDRS-III)。

また、データの抽出と併せて各研究の質評価を、Sterne らの開発した version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials を用いて行った (40)。このツールでは、ランダム化の方法、介入群の偏り、アウトカムデータの欠測、アウトカムの測定、結果の選択的報告の 5 項目について設定された設問に回答する。最終的にその研究から得られた結果をどのように解釈し、取り扱うべきかを、High risk、Low risk、Some concerns のいずれかに分類して要約する。

1-2-4 統計解析

1-2-4-1 類似性の評価

システマティックレビューにより採用された複数の研究において、参加者の背景情報を、連続変数については平均 (標準偏差 [standard deviation; SD]) を抽出し、カテゴリー変数については割合 (%) を抽出した。これらの要約統計量から、研究間の類似性を評価した。

1-2-4-2 効果量の算出

連続変数である BPRS、CGI-S、そして UPDRS-III は、効果量に介入前後の変化に関する平均値の差 (mean difference; MD) を用いた。各群における評価指標の介入前後の変化は、介入後の値から介入前の値を差し引いた値として算出するか、文献中に変化値自体が報告されていた場合は、その値を直接用いた。しかしながら、介入前の平均値と介入後の平均値から求めた変化値のばらつきは、各参加者におけるデータの対応を考慮していないため、過大評価に繋がる (41)。このため、介入前後の平均値を用いて変化値を算出する場合は、相関を考慮することでばらつきを調整した。その後、各群の変化値から MD を算出した。算出した MD は正規分布に従うため、リンク関数に恒等リンク関数を用いた一般化線形モデルにより統合した。カテゴリ変数である AE による試験からの脱落は、効果量にオッズ比 (odds ratio; OR) を用いた。脱落の件数は二項分布に従うため、リンク関数に logit を用いるロジスティック回帰モデルによる統合が可能である。ところで、脱落が観察されなかった群があった場合、その群におけるオッズが算出できないなどで統計学的に不安定になるため、0.5 を加えた経験ロジットとして補正し、統合する必要がある (41)。この場合、ロジスティック回帰モデルを用いるよりも、各群における目的変数を連続変数である対数オッズとして扱う一般化線形モデルの方が経験ロジットを扱いやすい。そこで、脱落が観察されなかった群がある研究については 0.5 を加えて補正した対数オッズを用い、それ以外の研究については報告されていたデータから対数オッズを算出し、その各群での差、すなわち MD を一般化線形モデルにより統合した。MD は対数オッズの差であることから、対数 OR として解釈が可能である。

1-2-4-3 重みづけ

MA は、同様の目的をもつ複数の研究結果を、重みづけして一つの結果に統合する分析手法である。重みづけの方法は複数あるが、中でも inverse-variance (IV) 法を分析に用いた。IV 法は、各研究における効果量の標準誤差の二乗の逆数に比例して、重みを大きくする (38)。一般に、標準誤差はサンプルサイズが大きいかほど小さくなるので、重みとしては大きくなる。したがって、IV 法は MA を実施する際に含まれた各研究の規模を、最終的に統合された効果量に大きく反映する手法である。

1-2-4-4 pairwise メタアナリシスによる異質性の評価

MA には分析モデルに固定効果モデルと変量効果モデルがある。固定効果モデルは、複数の研究から得られる真の値は一定であると仮定し、効果量を統合する手法である (42)。すなわち、各研究間で観察されて効果量の違いは、全て偶然であると見なされる。変量効果モデルは、複数の研究から得られた結果が、研究毎のデザインの違い、すなわち異質性に起因するばらつきをもつことを考慮した統合手法である (42,43)。一般に、異質性は 0 から 100% の値をとりうる I^2 値によって説明され、100% に近いほど、研究間の異質性が高く、MA による統合可能性が低いことを示す (41)。特に 0 から 40% の

とき、異質性がないか、または軽度の異質性が存在しうることを示し、30 から 60%のとき中等度の異質性が存在しうることを示し、50 から 90%のとき重度の異質性が存在しうることを示す。NMA では、ある対比較における異質性は不一致性の原因となりうる (31)。したがって、NMA を実施する前に、pairwise MA により各対比較について変量効果モデルによる統合を行い、異質性を評価した。

1-2-4-5 ネットワーク図の描画

文献検索により適格とみなされた研究について、行われた比較の内容とサンプルサイズからネットワーク図を描画した。それぞれの群で得られた合計サンプルサイズを円 (ノード) の大きさに反映し、実際に比較の行われていたノード同士を互いに実線 (エッジ) で繋いだ。エッジの太さは、比較の行われた研究の多さを反映する。

1-2-4-6 ベイジアンネットワークメタアナリシスの分析条件

ベイズ統計では、事前分布と尤度の積が事後分布に比例するベイズの定理に基づき、乱数発生アルゴリズムを用いて事後分布から発生させたとみなせるパラメータをサンプリングすることで推定を行う (28,44)。この乱数発生アルゴリズムをマルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo; MCMC) 法という。MCMC 法にはアルゴリズムの違いからギブズサンプリングやメトロポリス・ヘイスティング法などが考案されているが (45)、本研究では、より効率的なアルゴリズムとされている No-U Turns Sampler を用いるため、Stan により分析した。MCMC を行うための分析条件としては、total iteration を 5,500、burn-in sample を 500、thinning interval を 1、chain 数を 4 とした。

ベイジアン NMA では、システムティックレビューにより得られた研究の中で最も設定されていた群を共通の比較対照群として、この群との MD および 95%確信区間 (credible interval; CrI) を推定した。各 MD の事前分布には平均 0、分散 100^2 の正規分布を用いた。また、変量効果モデルにおける異質性を反映するパラメータである σ^2 については、位置母数 0、尺度母数 5 の半コーシー分布を事前分布に用いることを計画した。しかしながら、ベイジアン NMA において、ある対比較における研究数が 2、3 件しか得られなかった場合、 σ^2 の推定時に事前分布の影響が残り、パラメータを適切に推定できないことが知られている (46)。そこで、ネットワーク上における全ての対比較について 4 件以上の研究が得られなかった場合、 σ^2 の事前分布には弱有情報事前分布を用いることとした。弱有情報事前分布には、Turner らの先行研究により報告されている条件を用いた (46)。

さらに、各評価項目については、ネットワーク上の共通の比較対照群よりも優れる確率 P を推定した。P が 0.05 を下回る、または 0.95 を上回る場合に統計学的有意差があると判断した。BPRS、CGI-S、UPDRS-III については、臨床的に意義のある最小変化量 (minimal clinically important difference; MCID) を示す確率 P_{MCID} を両側について併せて推定した。すなわち、BPRS は 10 点以上増減する確率を、CGI-S は 1 点以上増減する確率を、UPDRS-III は 3 点以上増減する確率を推定した。AE による試験からの脱落

についても P_{MCID} に相当する値として、OR が 2.0 以上または 0.5 以下に増減する確率を推定した。

1-2-4-7 モデルの適合性および外れ値の評価

NMA における分析結果について、情報量基準の一種である deviance information criterion (DIC) に基づきその適合性を評価した (47)。DIC は、小さいほどモデルの予測性能が高いことを示す。したがって、固定効果モデルと変量効果モデルによりそれぞれ DIC を算出し、より小さい DIC を示すモデルを良好な適合性を示したものとして扱った。また、このとき各データ点の contribution to deviance information criterion (cDIC) も算出した (47)。一般に、cDIC が 3 以上であることが特定されたデータについては、DIC の上昇に強く寄与しているため、そのようなデータをもつ研究を外れ値と見なすこととした。

1-2-4-8 不一致性の評価

NMA における重要な仮定として、ネットワーク上の全ての対比較について、直接比較の推定値と間接比較の推定値が一致していることが求められる (31–33)。この不一致性についての確認を行うためには、ネットワーク図上のノードが closed loop と呼ばれる閉じた系を形成している必要がある。すなわち、ある対比較に関して、直接比較と、それ以外の直接比較から算出された間接比較の結果を利用できる必要がある。不一致性の評価は、直接比較の結果と間接比較の結果を比較することを基本的なコンセプトとしており、評価方法には Bucher method や unrelated mean effect model などが考案されている (48,49)。本研究では、最も一般的な手法である Node-splitting method を用いた (33,50)。この手法は、不一致性を評価しようとする対比較について、直接比較の部分と統合した結果と、それ以外の部分の情報を統合した間接比較の結果を比較し、その差の絶対値が 0 である確率を推定することで評価する手法である。不一致性に対する検出力は低くなりやすい傾向にあることが知られていることから、差が 0 である確率が 0.10 より小さくなる場合に、不一致性があると判断した。いずれのモデルにおいても解決できない不一致性が認められた場合、最も大きい cDIC を示したデータ点をもつ研究を、その評価項目における分析対象から除外した。不一致性が検出されなくなった場合の分析条件、ネットワーク図を最終的な分析結果とした。

1-2-4-9 ランキングプロットの描画

不一致性の確認後に得られた最終的な分析結果に基づき、ランキングプロットを作成した (32)。ランキングプロットは、各群の MD または対数 OR に関する事後分布を比較することで、最も優れる確率から劣る確率までを算出し、その絶対値または累積和を縦軸に、横軸に順位をプロットすることで描画した。また、ランキングに関する定量的な指標として、surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) を算出した。

SUCRA は 0.0 から 1.0 までの値をとり、1.0 に近いほど、ネットワーク上の他の全ての介入法に比較して優れることを示す。

1-2-4-10 統計ソフト

本研究では、統計ソフトに R for Windows, version 3.5.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いた。ネットワーク図の描画には gemtc パッケージを用い、その他の図は ggplot2 パッケージを用いた。ベイズ推定については、R 上で Stan を操作する rstan パッケージを用いた。

第3節 結果

1-3-1 文献検索

データベース検索およびハンドサーチによる文献検索の結果を **Fig. 2** に示す。全文から適格性を評価した 21 件の文献のうち、2 件が評価項目に関する情報が不足 (15,51)、1 件が認知症患者を対象とした試験 (52)、1 件が採用した研究のサブ解析 (16)、1 件が RCT でなかった (53) ことから除外され、計 16 件の文献が採用された (14,17,55–60,18–24,54)。このうち、1 件の文献 (20) が 2 件の臨床試験結果を報告していたため、計 17 件の RCT を質的および定量的評価の対象とした。それぞれの評価項目ごとでは、BPRS が 11 件、CGI-S が 10 件、UPDRS-III が 14 件、AE による試験からの脱落が 17 件であった。

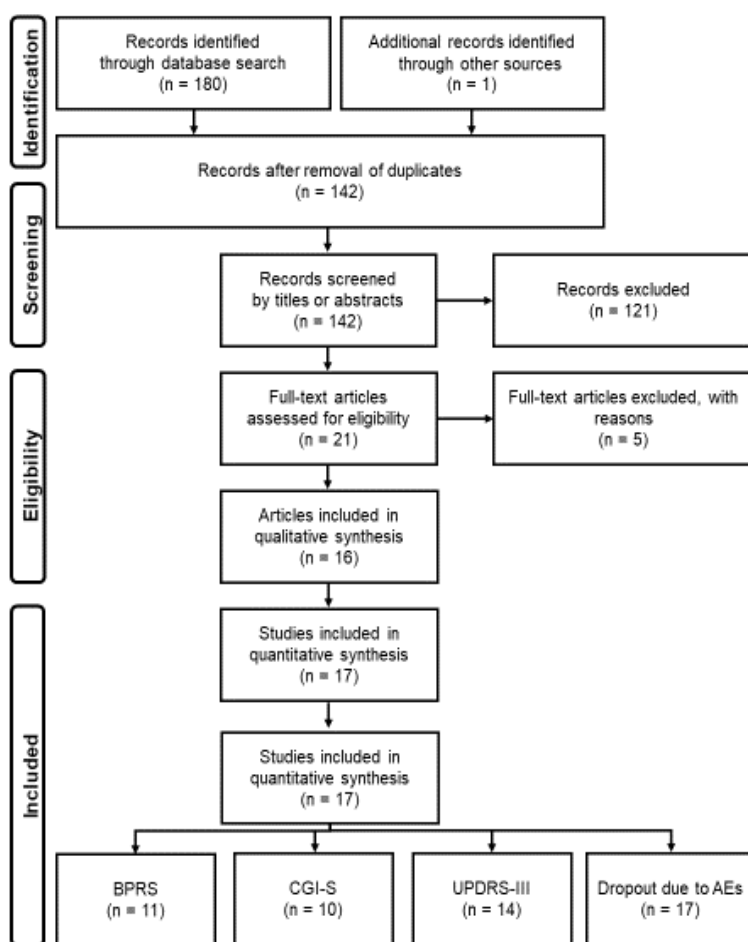


Fig. 2. Flow diagram for study identification.

Abbreviations: AE, adverse event; BPRS, brief psychiatry rating scale; CGI-S, clinical global impression scale; UPDRS-III, unified Parkinson's disease rating scale part III.

1-3-2 採用文献の要約

Table 2 に採用された各 RCT を要約する。PBO 対照比較試験は 17 件中 12 件であり、残りの 5 件が実薬対照比較試験であった。全 17 試験中、最も設定されていた群は PBO であったため、PBO を共通の比較対照群とした。また、AAP ごとでは、CLO を用いた試験が 7 件、OLN を用いた試験が 5 件、PIM を用いた試験が 2 件、QTP を用いた試験が 6 件、RIS を用いた試験が 1 件、ZIP を用いた試験が 1 件であった。各 RCT の対象となった集団の平均年齢は、64.6 から 75.5 歳の間分布していた。評価項目に用いた各項目のベースライン時点での平均値については、BRRS が 17.9 から 41.5、CGI-S が 3.4 から 5.1、UPDRS-III が 18.7 から 57.0 の間に分布していた。

また、**Fig. 3** に、各試験論文の質評価の結果を示す。17 試験中 Low risk と判定されたのは 7 件 (41.2%) であり、残りの 10 件 (58.8%) は Some concerns と判定された。

Table 2. Characteristics of the studies included in the Bayesian network meta-analysis.

Study	Design	Psychosis definition	Endpoint	Arm 1	Arm 2
Breier A (1)	RCT	treatment-associated	BPRS	OLN	PBO
2002 (20)	double-blind	psychosis defined	CGI-S	n, 41	n, 42
	4 weeks	according to the	UPDRS-III	age, 73.5 (8.7)	age, 68.0 (11.0)
	flexible dose	DSM-IV	Dropout due to AEs	male, 63.4%	male, 76.2%
				H&Y scale, 3.0 (0.8)	H&Y scale, 3.0 (0.7)
				BPRS, 18.1 (10.0)	BPRS, 18.2 (9.8)
				CGI-S, 4.2 (0.8)	CGI-S, 4.2 (0.8)
				UPDRS-III, 20.5 (7.4)	UPDRS-III, 20.6 (9.1)
Breier A (2)	RCT	treatment-associated	BPRS	OLN	PBO
2002 (20)	double-blind	psychosis defined	CGI-S	n, 49	n, 28
	4 weeks	according to the	UPDRS-III	age, 70.9 (6.3)	age, 70.5 (8.2)
	flexible dose	DSM-IV	Dropout due to AEs	male, 67.3%	male, 64.3%
				H&Y scale, 3.1 (0.7)	H&Y scale, 3.2 (0.7)
				BPRS, 17.9 (9.0)	BPRS, 20.6 (9.4)
				CGI-S, 4.0 (1.0)	CGI-S, 4.0 (1.3)
				UPDRS-III, 18.7 (7.2)	UPDRS-III, 21.3 (7.2)
Cummings J	RCT	diagnostic criteria	CGI-S	PIM	PBO
2014 (24)	double-blind	for PD's psychosis	UPDRS-III	n, 95	n, 90
	6 weeks		Dropout due to AEs	age, 72.4 (6.6)	age, 72.4 (7.9)
				male, 67.4%	male, 57.8%
				H&Y scale, NA	H&Y scale, NA
				BPRS, NA	BPRS, NA
				CGI-S, 4.3 (0.9)	CGI-S, 4.3 (0.9)
				UPDRS-III, 32.8 (12.9)	UPDRS-III, 33.3 (12.2)
Ellis T	RCT	levodopa-induced	BPRS	RIS	CLO
2000 (21)	double-blind	psychosis not	UPDRS-III	n, 5	n, 5
	6 weeks	satisfactorily	Dropout due to AEs	age, 74.4 (5.9)	age, 74.0 (5.9)
	dose titration	managed by levodopa		male, NA	male, NA
		dose reduction		H&Y scale, NA	H&Y scale, NA
				BPRS, 39.2 (10.1)	BPRS, 37.3 (7.5)
				CGI-S, NA	CGI-S, NA
				UPDRS-III, 35.0 (12.2)	UPDRS-III, 34.3 (5.9)

Fernandez HH 2009 (19)	RCT double-blind 4 weeks dose titration	nocturnal hallucination stable doses of PD medications	visual on PD	BPRS CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	QTP n, 8 age, 64.6 (7.5) male, NA H&Y scale, NA BPRS, 31.2 (9.4) CGI-S, NA UPDRS-III, 31.6 (9.7)	PBO n, 8 age, 72.4 (6.6) male, NA H&Y scale, NA BPRS, 30.2 (7.5) CGI-S, NA UPDRS-III, 35.8 (11.8)
Goetz CG 2000 (55)	RCT double-blind 9 weeks dose titration	treatment-associated hallucinations psychosis according to the DSM-IV	or defined the	BPRS UPDRS-III Dropout due to AEs	OLN n, 7 age, NA male, NA H&Y scale, NA BPRS, 26.8 (3.5) CGI-S, NA UPDRS-III, 21.4 (12.2)	CLO n, 8 age, NA male, NA H&Y scale, NA BPRS, 31.4 (7.6) CGI-S, NA UPDRS-III, 38.9 (12.2)
Meltzer H&Y 2010 (23)	RCT double-blind 4 weeks dose titration	diagnostic for PD's psychosis	criteria	CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	PIM n, 29 age, 72.3 (7.7) male, 89.7% H&Y scale, 3.0 (0.9) BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, 32.8 (12.9)	PBO n, 31 age, 69.6 (9.4) male, 64.5% H&Y scale, 3.0 (0.7) BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, 32.8 (12.9)
Merims D 2006 (57)	RCT open-label rater-blinded 22 weeks dose titration	recent-onset, significant psychotic symptoms, which required AAP		Dropout due to AEs	QTP n, 13 age, 72.3 (9.5) male, NA H&Y scale, 3.9 (0.4) BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, NA	CLO n, 14 age, 71.4 (9.3) male, NA H&Y scale, 3.9 (0.7) BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, NA

Morgante L 2004 (17)	RCT open-label rater-blinded 12 weeks	antiparkinsonian drug-induced psychosis	BPRS CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	QTP n, 20 age, 70.0 (10.1) male, 50.0% H&Y scale, NA BPRS, 37.1 (6.1) CGI-S, 3.6 (0.7) UPDRS-III, 53.0 (11.0)	CLO n, 20 age, 72.4 (6.6) male, 50.0% H&Y scale, NA BPRS, 37.4 (5.4) CGI-S, 3.8 (0.8) UPDRS-III, 58.0 (9.4)
Nichols MJ 2013 (56)	RCT double-blind 4 weeks	clinically significant hallucinations or delusions, as judged by the treating neurologist or psychiatrist and the investigator	BPRS CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	OLN n, 14 age, 71.6 (6.2) male, 42.9% H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, 3.6 (0.9) UPDRS-III, 29.5 (11.9)	PBO n, 9 age, 71.3 (6.5) male, 66.6% H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, 4.1 (0.9) UPDRS-III, 30.0 (11.0)
Ondo WG 2002 (59)	RCT 9 weeks flexible dose	antiparkinsonian drug-induced psychosis	Dropout due to AEs	OLN n, 18 age, NA male, NA H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, NA	PBO n, 12 age, NA male, NA H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, NA
Ondo WG 2005 (60)	RCT double-blind 12 weeks dose titration	antiparkinsonian drug-induced psychosis	Dropout due to AEs	QTP n, 21 age, 74.0 (7.0) male, 52.4% H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, 34.0 (8.0)	PBO n, 10 age, 71.0 (5.0) male, 60.0% H&Y scale, NA BPRS, NA CGI-S, NA UPDRS-III, 31.0 (12.0)

Pintor L 2012 (22)	RCT single-blind 4 weeks dose titration	treatment-associated hallucinations or psychosis defined according to the DSM-IV	BPRS CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	ZIP n, 6 age, 72.0 (4.7) male, 50.0%	CLO n, 8 age, 74.3 (9.6) male, 37.5%
				H&Y scale, 3.8 (1.0) BPRS, 18.5 (5.5) CGI-S, 4.0 (0.5) UPDRS-III, 39.0 (18.2)	H&Y scale, 3.9 (1.0) BPRS, 23.4 (12.1) CGI-S, 3.4 (1.7) UPDRS-III, 44.6 (11.3)
Pollak P 2004 (58)	RCT double-blind 4 weeks dose titration	antiparkinsonian drug-induced psychosis	CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	CLO n, 32 age, 71.2 (7.4) male, 56.3%	PBO n, 28 age, 72.8 (8.2) male, 50.0%
				H&Y scale, 3.3 (0.9) BPRS, NA CGI-S, 5.1 (0.8) UPDRS-III, 31.5 (14.2)	H&Y scale, 3.1 (1.4) BPRS, NA CGI-S, 4.9 (0.9) UPDRS-III, 31.4 (13.2)
Rabey JM 2007 (18)	RCT double-blind 12 weeks dose titration	visual or auditory hallucinations and/or delusions that significantly affected the subject's quality of life	BPRS UPDRS-III Dropout due to AEs	QTP n, 30 age, 75.5 (8.1) male, 56.7%	PBO n, 28 age, 74.5 (8.7) male, 57.1%
				H&Y scale, 3.2 (0.7) BPRS, 34.2 (5.0) CGI-S, NA UPDRS-III, 37.0 (9.6)	H&Y scale, 3.2 (0.6) BPRS, 36.0 (8.8) CGI-S, NA UPDRS-III, 39.5 (13.1)
Shotbolt P 2009 (54)	RCT double-blind 12 weeks dose titration	hallucinations, suspiciousness, or unusual thought content (delusions) of a severity >3/7 on the BPRS	BPRS UPDRS-III Dropout due to AEs	QTP n, 11 age, 74.0 (8.0) male, 63.6%	PBO n, 13 age, 72.4 (6.6) male, 67.4%
				H&Y scale, NA BPRS, 39.2 (8.4) CGI-S, NA UPDRS-III, 31.2 (14.1)	H&Y scale, NA BPRS, 41.5 (6.5) CGI-S, NA UPDRS-III, 29.0 (16.8)

The Parkinson Study Group 1999 (14)	RCT double-blind 56 weeks flexible dose	antiparkinsonian drug-induced psychosis	BPRS CGI-S UPDRS-III Dropout due to AEs	CLO n, 30 age, 70.8 (8.6) male, 67.4% H&Y scale, 2.6 (0.9) BPRS, 33.1 (9.9) CGI-S, 4.4 (0.8) UPDRS-III, 32.8 (11.3)	PBO n, 30 age, 71.9 (8.1) male, 46.7% H&Y scale, 2.8 (0.8) BPRS, 35.0 (10.7) CGI-S, 4.4 (1.0) UPDRS-III, 37.1 (13.0)
-------------------------------------	--	---	--	--	---

Abbreviations: AE, adverse event; BPRS, brief psychiatry rating scale; CGI-S, clinical global impression scale; CLO, clozapine; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition; H&Y, Hoehn & Yahr; NA, not available; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RCT, randomized controlled trial; RIS, risperidone; UPDRS-III, unified Parkinson’s disease rating scale part III; ZIP, ziprasidone.

Study	Experimental	Comparator	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Breier A (1), 2002	OLN	PBO	+	+	+	+	+	+
Breier A (2), 2002	OLN	PBO	+	+	+	+	+	+
Cumming J, 2014	PIM	PBO	+	+	+	+	+	?
Ellis T, 2000	RIS	CLO	+	?	+	?	+	?
Fernandez HH, 2009	QTP	PBO	+	+	-	+	+	?
Goetz CG, 2000	OLN	CLO	?	?	+	?	+	?
Meltzer, 2010	PIM	PBO	+	+	+	+	+	+
Merims D, 2006	QTP	CLO	+	?	+	?	+	?
Morgante L, 2004	QTO	CLO	+	?	+	?	+	?
Nichols MJ, 2013	OLN	PBO	?	?	+	+	+	?
Ondo WG, 2002	OLN	PBO	?	?	+	+	?	?
Ondo WG, 2005	QTP	PBO	+	+	+	+	?	+
Pintor L, 2012	ZIP	PBO	?	-	+	?	+	?
Pollak P, 2004	CLO	PBO	+	+	+	?	+	+
Rabey JM, 2007	QTP	PBO	+	+	+	+	+	+
Shotbolt P, 2009	QTP	PBO	+	+	+	+	+	+
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	PBO	?	?	+	?	+	?

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Fig. 3. Quality assessments of the included studies by version two of the risk-of-bias assessment tool.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Notes: A plus symbol indicates that the study report is judged as low risk against the question. A minus symbol indicates that the study report is judged as high risk against the question. A question symbol indicates that the study report has unclear risk against the question.

1-3-3 pairwise メタアナリシス

1-3-3-1 brief psychiatric rating scale

各試験から得られた BPRS に関するデータを対比較ごとに統合した結果を Fig. 4 に示す。QTP と PBO の対比較について、 I^2 値が 61%を示しており、重度の異質性が認めら

れた。その他の対比較では、2件以上の試験データが得られなかったか、異質性が認められなかった。

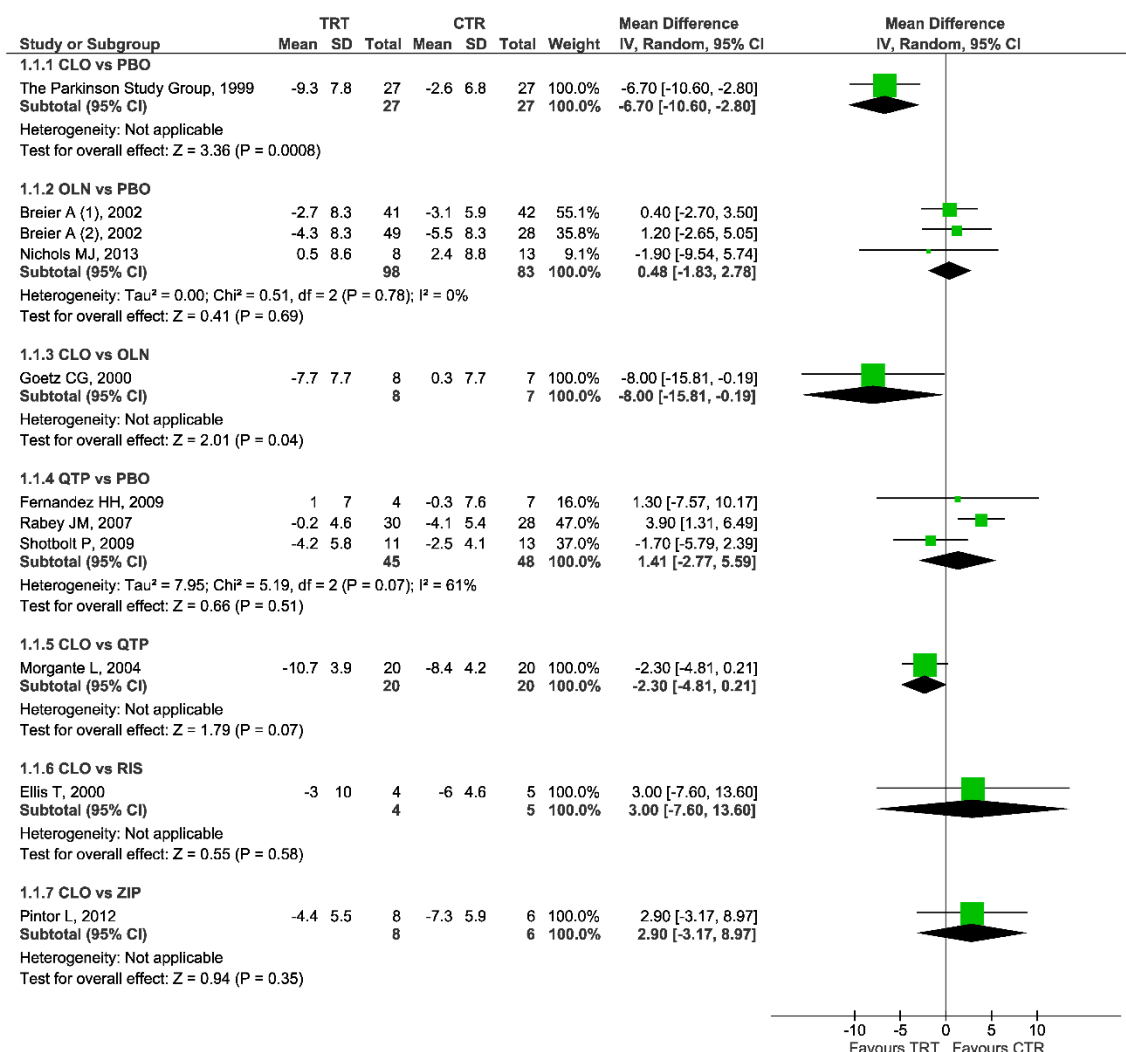


Fig. 4. Forest plot for the brief psychiatry rating scale, generated using the pairwise random-effects model.

Abbreviations: CI, confidence interval; CLO, clozapine; CTR, control; IV, inverse-variance; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SD, standard deviation; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-3-2 clinical global impression scale

各試験から得られた CGI-S に関するデータを対比較ごとに統合した結果を **Fig. 5** に示す。いずれの対比較についても、2件以上の試験データが得られなかったか、異質性が認められなかった。

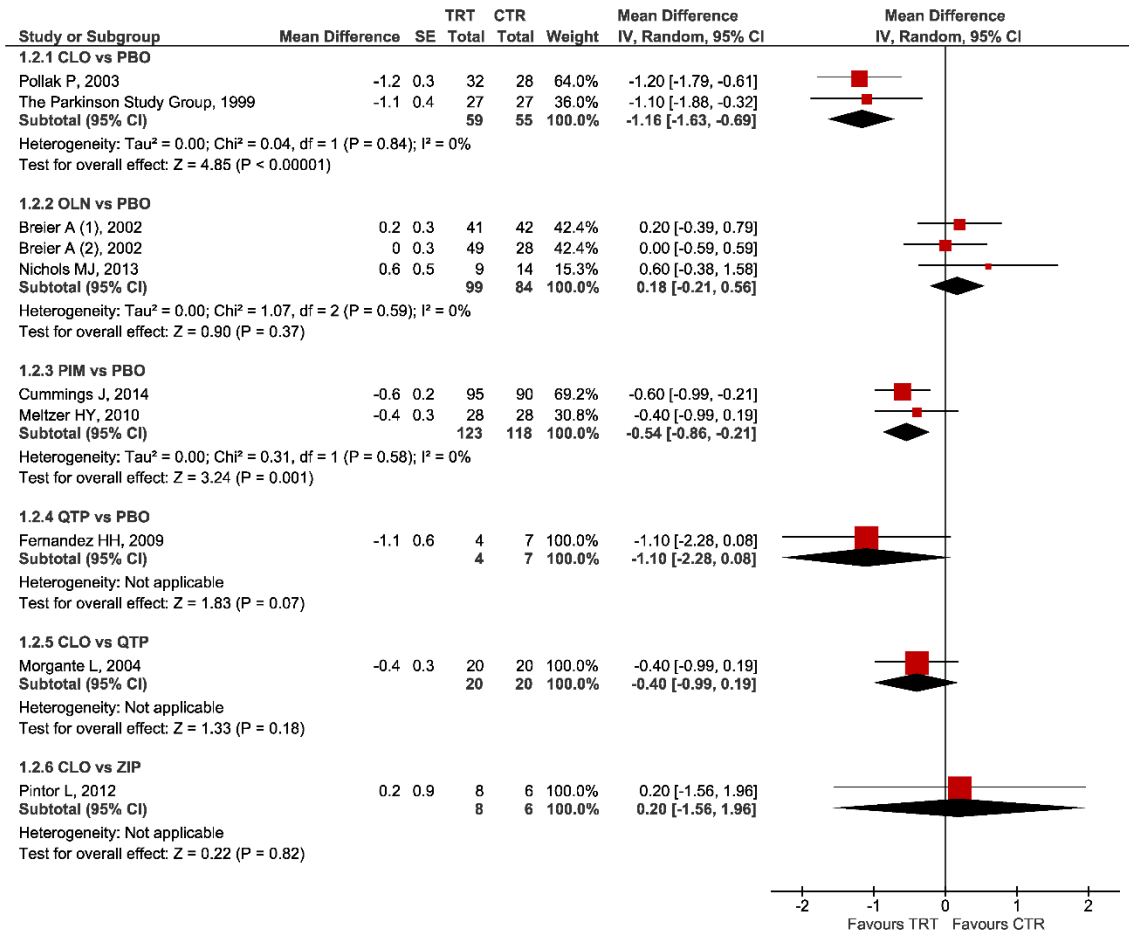


Fig. 5. Forest plot for the clinical global impression scale, generated using the pairwise random-effects model.

Abbreviations: CI, confidence interval; CLO, clozapine; CTR, control; IV, inverse-variance; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; SE, standard error; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-3-3 unified Parkinson's disease rating scale part III

各試験から得られた UPDRS-III に関するデータを対比較ごとに統合した結果を **Fig. 6** に示す。QTP と PBO の対比較について、 I^2 値が 79% を示しており、重度の異質性が認められた。その他の対比較では、2 件以上の試験データが得られなかったか、異質性が認められなかった。

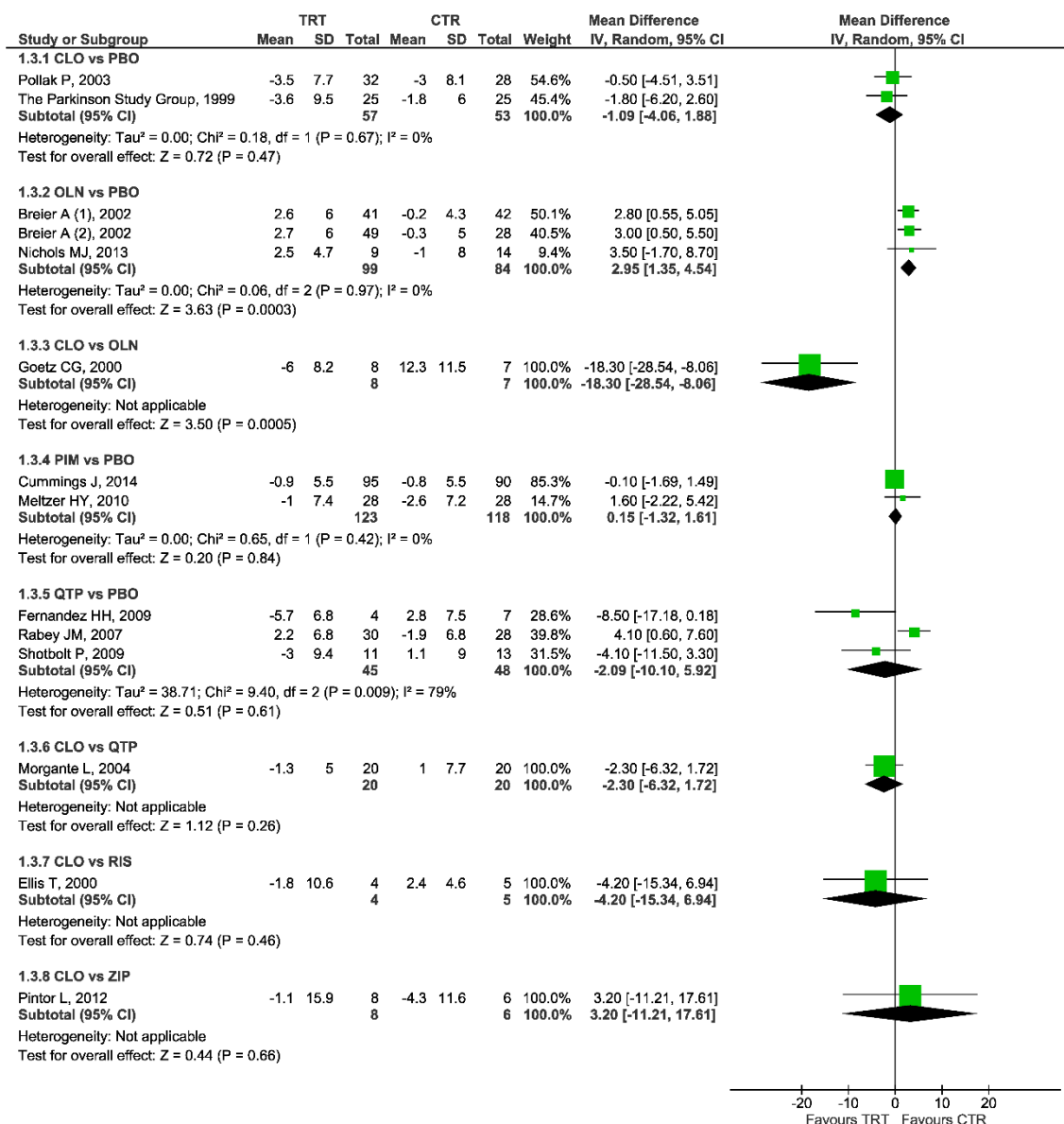


Fig. 6. Forest plot for the unified Parkinson’s disease rating scale part III, generated using the pairwise random-effects model.

Abbreviations: CI, confidence interval; CLO, clozapine; CTR, control; IV, inverse-variance; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SD, standard deviation; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-3-4 有害事象による試験からの脱落

各試験から得られた AE による試験からの脱落に関するデータを対比較ごとに統合した結果を **Fig. 7** に示す。CLO と PBO の対比較について、 I^2 値が 29%を示しており、異質性がないか、あるいは軽度の異質性があることが示された。その他の対比較では、2 件以上の試験データが得られなかったか、異質性が認められなかった。

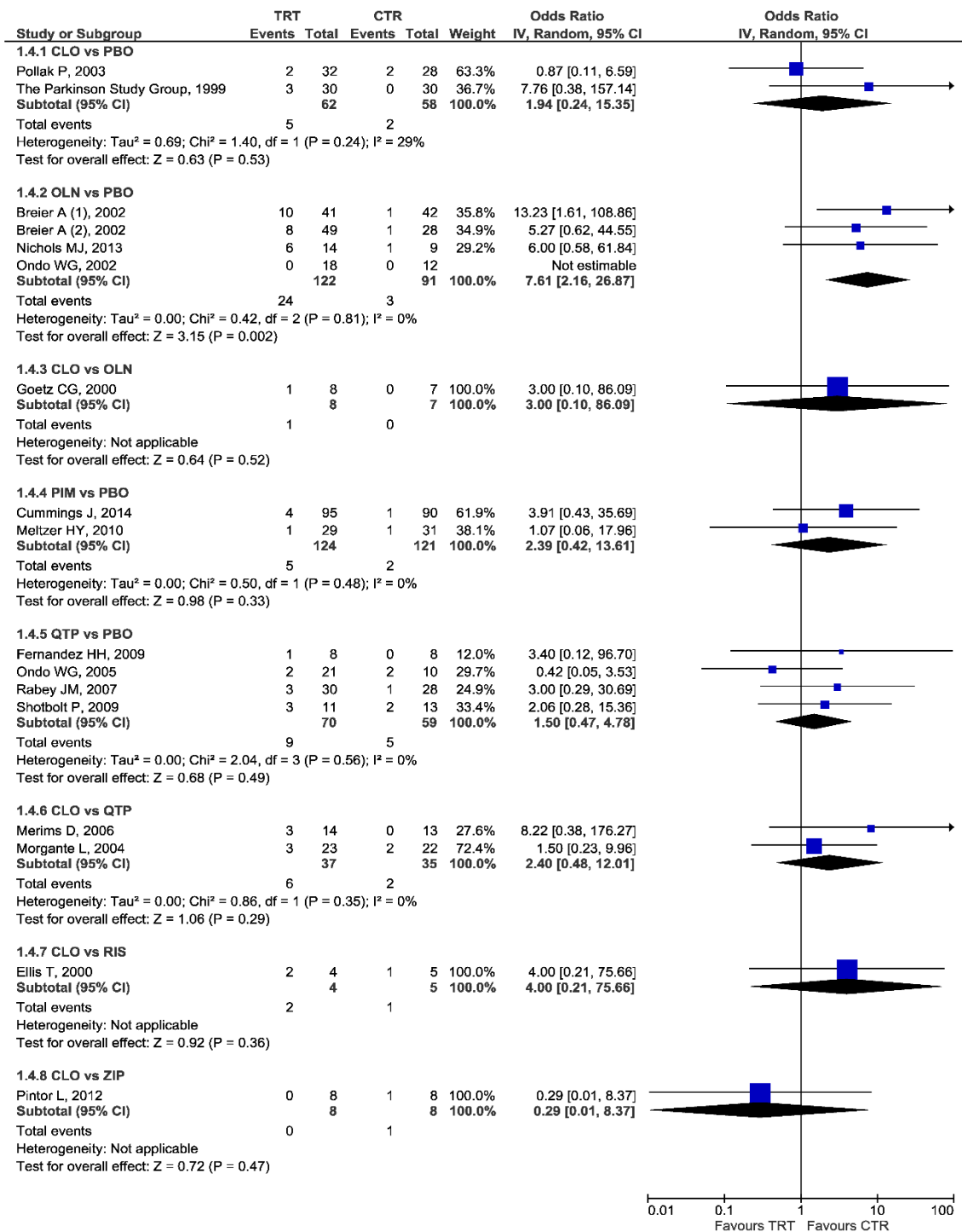


Fig. 7. Forest plot for dropouts due to adverse events, generated using the pairwise random-effects model.

Abbreviations: CI, confidence interval; CLO, clozapine; CTR, control; IV, inverse-variance; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-4 brief psychiatric rating scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス

1-3-4-1 ネットワーク図

BPRS について統合された 11 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 8)。PIM についてはネットワークに含まれなかった。また、PBO、CLO、OLN の間と、PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

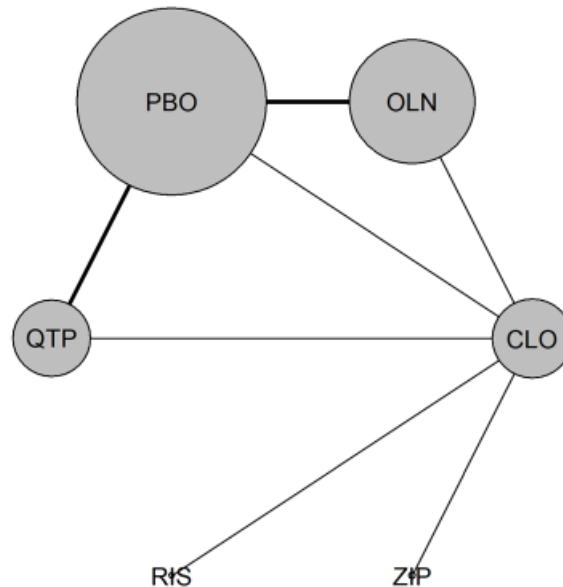


Fig. 8. Comparison network plot generated from included studies for the brief psychiatry rating scale.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-4-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 9 および Fig. 10 に示す。どちらのモデルにおいても、CLO、ZIP については PBO に比較して有意に優れた。

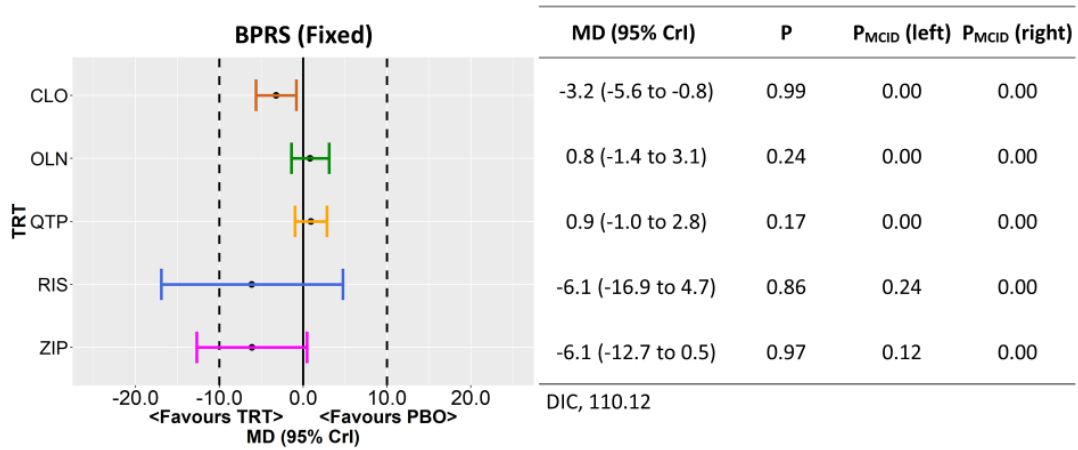


Fig. 9. Forest plot for the brief psychiatry rating scale generated using the fixed-effects model.

Abbreviations: BPRS, brief psychiatry rating scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

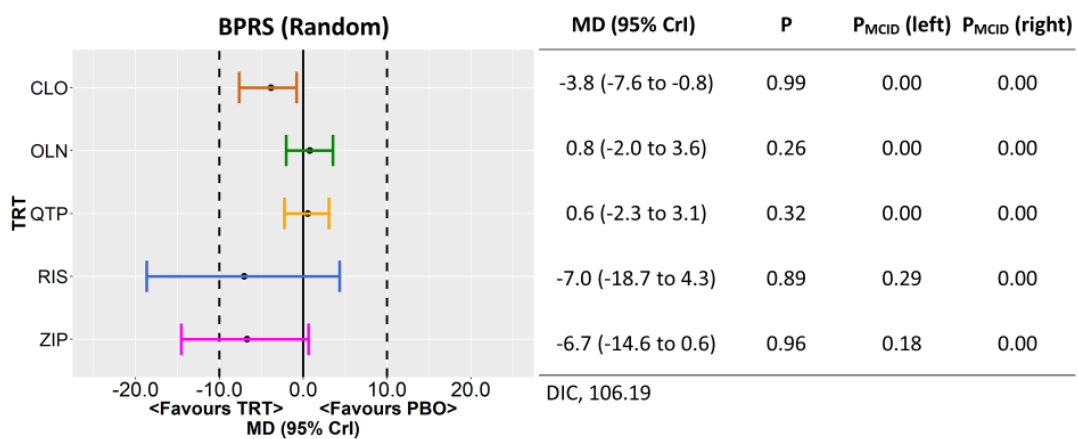


Fig. 10. Forest plot for the brief psychiatry rating scale generated using the random-effects model.

Abbreviations: BPRS, brief psychiatry rating scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 3** および **Table 4** に示す。どちらのモデルにおいても、CLO は OLN および QTP に比較して有意に優れた。また、固定効果モデルでは、ZIP は OLN および QTP に比較して有意に優れた。

Table 3. All combinations between atypical antipsychotics for the brief psychiatry rating scale generated using the fixed-effects model.

CLO	-4.1 (-7.2 to -0.9)	-4.1 (-6.2 to -2.0)	2.9 (-7.8 to 13.4)	2.9 (-3.2 to 9.0)
4.1 (0.9 to 7.2)	OLN	-0.1 (-3.0 to 2.8)	7.0 (-4.2 to 18.1)	6.9 (0.1 to 13.8)
4.1 (2.0 to 6.2)	0.1 (-2.8 to 3.0)	QTP	7.1 (-3.8 to 17.8)	7.0 (0.5 to 13.6)
-2.9 (-13.4 to 7.8)	-7.0 (-18.1 to 4.2)	-7.1 (-17.8 to 3.8)	RIS	0.0 (-12.1 to 12.2)
-2.9 (-9.0 to 3.2)	-6.9 (-13.8 to -0.1)	-7.0 (-13.6 to -0.5)	0.0 (-12.2 to 12.1)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 4. All combinations between atypical antipsychotics for the brief psychiatry rating scale generated using the random-effects model.

CLO	-4.6 (-9.0 to -0.9)	-4.4 (-7.9 to -1.4)	3.2 (-7.8 to 14.1)	2.9 (-4.0 to 9.7)
4.6 (0.9 to 9.0)	OLN	0.2 (-3.4 to 4.0)	7.8 (-3.7 to 19.9)	7.5 (-0.2 to 15.6)
4.4 (1.4 to 7.9)	-0.2 (-4.0 to 3.4)	QTP	7.6 (-3.7 to 19.1)	7.2 (-0.1 to 14.9)
-3.2 (-14.1 to 7.8)	-7.8 (-19.9 to 3.7)	-7.6 (-19.1 to 3.7)	RIS	-0.3 (-13.4 to 12.8)
-2.9 (-9.7 to 4.0)	-7.5 (-15.6 to 0.2)	-7.2 (-14.9 to 0.1)	0.3 (-12.8 to 13.4)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-4-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 11)。固定効果モデルを用いた際、CLO と PBO の対比較、CLO と OLN の対比較、QTP と PBO の対比較、そして CLO と QTP の対比較について直接比較と間接比較の推定結果に不一致性が認められた。変量効果モデルを用いた場合においても、CLO と OLN の対比較を除いて解決できない不一致性が認められた。

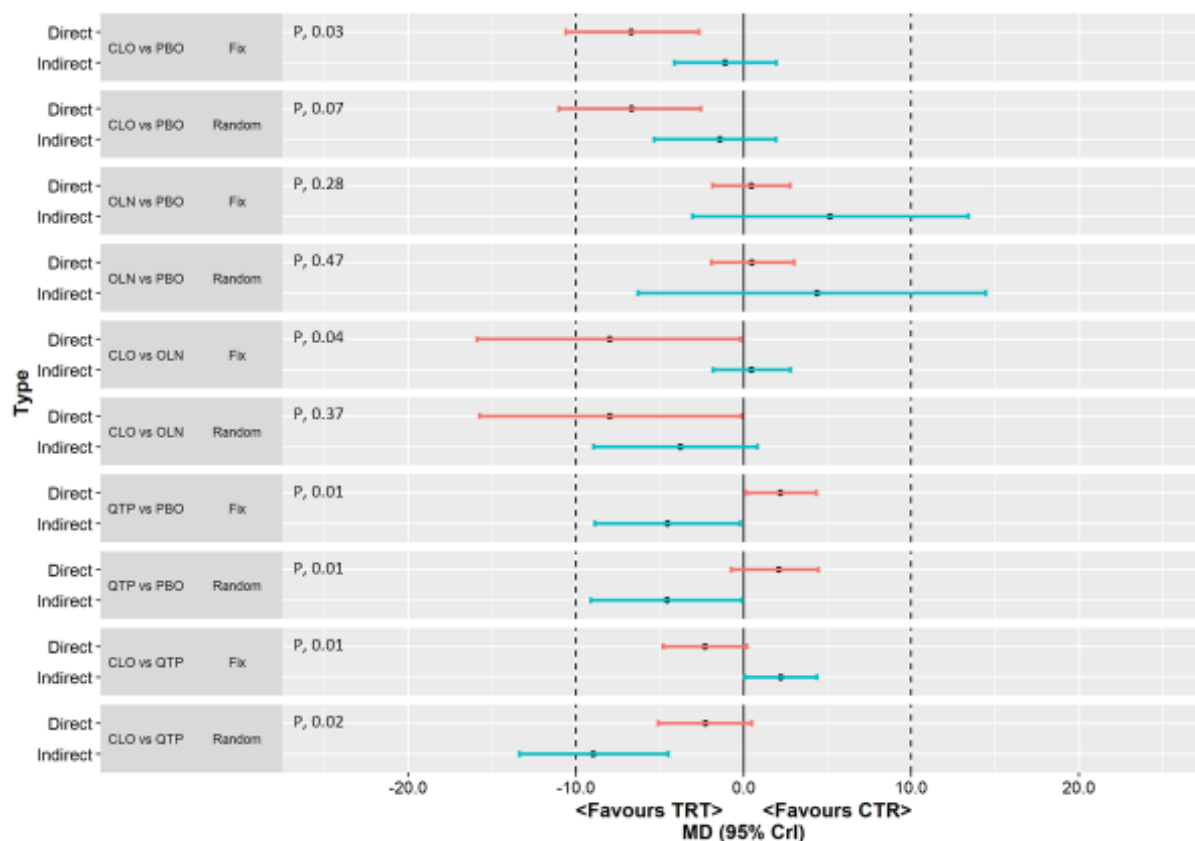


Fig. 11. Inconsistency assessments for the brief psychiatry rating scale by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 5; Table 6)。いずれのモデルにおいても、Rabey らの試験について、両群に関するデータの cDIC が 3 を超えていた。また、固定効果モデルを用いた際、The Parkinson Study Group の試験について、CLO 群に関するデータの cDIC が 3 を超えていた。

Table 5. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for the brief psychiatry rating scale.

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.44
Breier A (1), 2002	PBO	1.71
Breier A (2), 2002	OLN	1.54
Breier A (2), 2002	PBO	1.20
Ellis T, 2000	CLO	2.00
Ellis T, 2000	RIS	2.01
Fernandez HH, 2009	PBO	1.23
Fernandez HH, 2009	QTP	0.87
Goetz CG, 2000	CLO	1.69
Goetz CG, 2000	OLN	1.64
Morgante L, 2004	CLO	2.69
Morgante L, 2004	QTP	2.84
Nichols MJ, 2013	OLN	1.18
Nichols MJ, 2013	PBO	1.48
Pintor L, 2012	CLO	2.00
Pintor L, 2012	ZIP	2.02
Rabey JM, 2007	PBO	4.48
Rabey JM, 2007	QTP	3.70
Shotbolt P, 2009	PBO	2.04
Shotbolt P, 2009	QTP	2.02
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	3.04
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	2.83

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 6. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for the brief psychiatry rating scale.

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.54
Breier A (1), 2002	PBO	1.72
Breier A (2), 2002	OLN	1.61
Breier A (2), 2002	PBO	1.34
Ellis T, 2000	CLO	1.94
Ellis T, 2000	RIS	1.89
Fernandez HH, 2009	PBO	1.31
Fernandez HH, 2009	QTP	1.02
Goetz CG, 2000	CLO	1.53
Goetz CG, 2000	OLN	1.56
Morgante L, 2004	CLO	2.23
Morgante L, 2004	QTP	2.30
Nichols MJ, 2013	OLN	1.21
Nichols MJ, 2013	PBO	1.52
Pintor L, 2012	CLO	1.97
Pintor L, 2012	ZIP	2.00
Rabey JM, 2007	PBO	3.18
Rabey JM, 2007	QTP	3.50
Shotbolt P, 2009	PBO	1.73
Shotbolt P, 2009	QTP	1.77
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	2.58
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	2.24

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-4-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (**Fig. 12; Fig. 13**)。またその推定値については **Table 7** および **Table 8** に要約する。固定効果モデルを用いた場合、各実薬間では、ZIP、RIS、CLO、OLN、そして QTP の順に優れることを

SUCRA が示していた。変量効果モデルを用いた場合、各実薬間では、ZIP、RIS、CLO、QTP、そして OLN の順に優れることを SUCRA が示していた。

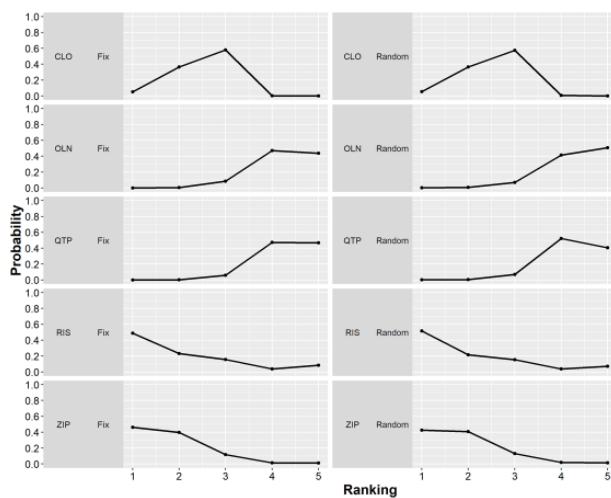


Fig. 12. Rankograms indicating the probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

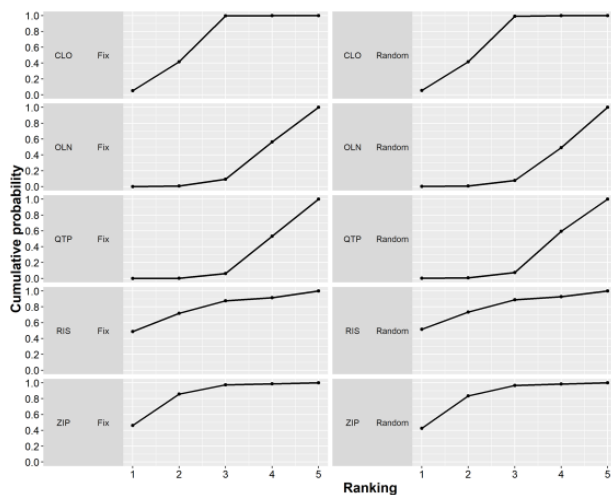


Fig. 13. Rankograms indicating the cumulative probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 7. Ranking probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed-effects model.

TRT	CLO		OLN		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.051	0.051	0.001	0.001	0.000	0.000	0.487	0.487	0.461	0.461
2	0.365	0.416	0.006	0.006	0.001	0.001	0.232	0.719	0.396	0.857
3	0.580	0.996	0.086	0.092	0.059	0.060	0.158	0.877	0.117	0.974
4	0.004	1.000	0.472	0.564	0.473	0.533	0.038	0.915	0.014	0.988
5	0.000	1.000	0.436	1.000	0.467	1.000	0.085	1.000	0.012	1.000
SUCRA	0.616		0.166		0.149		0.749		0.820	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro, cumulative probability; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 8. Ranking probability for the brief psychiatry rating scale in the random-effects model.

TRT	CLO		OLN		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.054	0.054	0.001	0.001	0.001	0.001	0.518	0.518	0.427	0.427
2	0.364	0.417	0.007	0.008	0.005	0.006	0.216	0.734	0.408	0.835
3	0.575	0.992	0.071	0.079	0.069	0.075	0.155	0.889	0.131	0.966
4	0.007	0.999	0.414	0.492	0.521	0.596	0.039	0.928	0.019	0.985
5	0.001	1.000	0.508	1.000	0.404	1.000	0.072	1.000	0.015	1.000
SUCRA	0.616		0.145		0.169		0.767		0.803	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro, cumulative probability; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-5 brief psychiatric rating scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス (外れ値を除いた場合)

1-3-5-1 ネットワーク図

1-3-4 項における結果から、形成されたネットワーク内にいずれのモデルでも解決できない不一致性が認められた。そこで、cDIC が最も高いデータを含む Rabey らの試験を統合解析から除外し、再統合を行った。まず、Rabey らの試験を除いた 10 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 14)。PBO、CLO、OLN の間と、PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

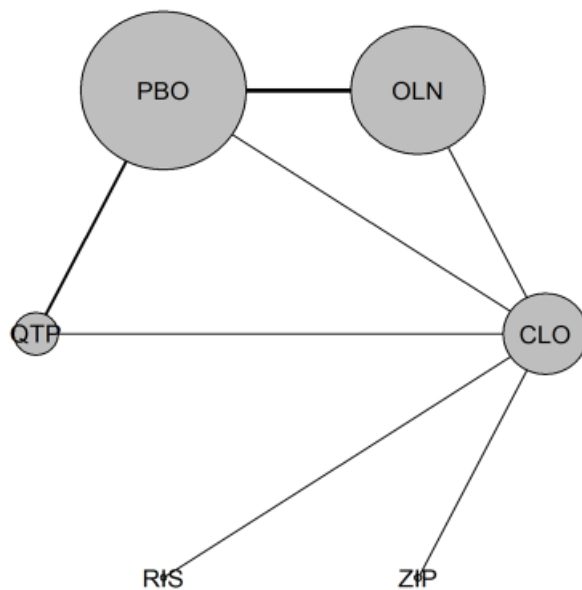


Fig. 14. Comparison network plot generated from included studies for the brief psychiatry rating scale (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-5-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 15 および Fig. 16 に示す。どちらのモデルにおいても、CLO、QTP、ZIP については PBO に比較して有意に優れた。

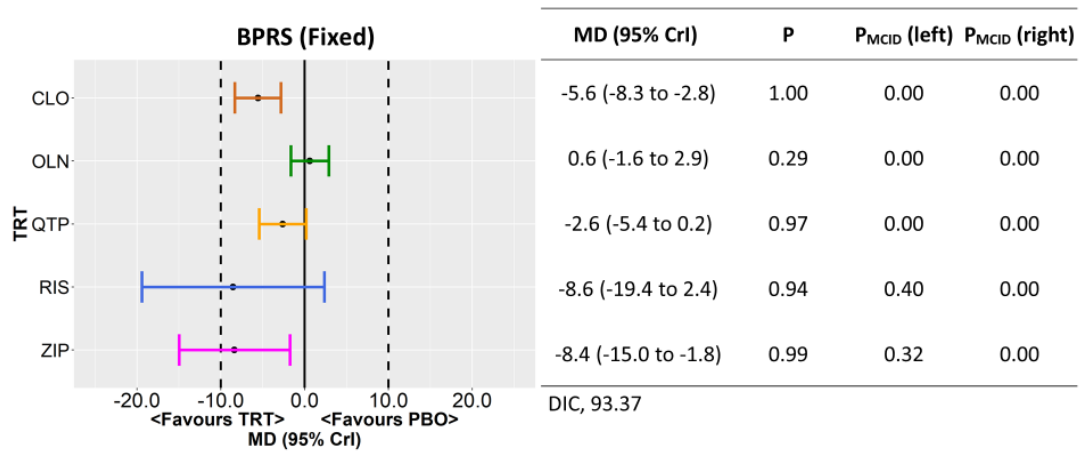


Fig. 15. Forest plot for the brief psychiatry rating scale generated using the fixed-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: BPRS, brief psychiatry rating scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

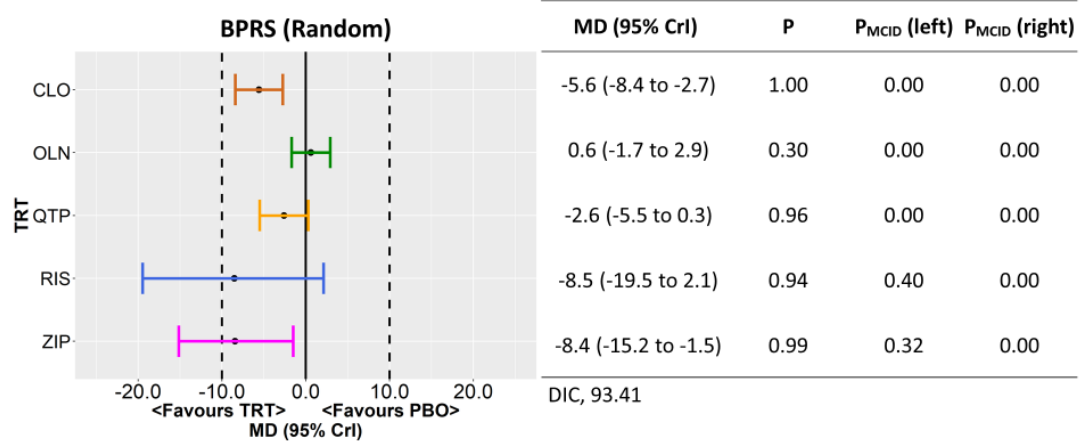


Fig. 16. Forest plot for the brief psychiatry rating scale generated using the random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: BPRS, brief psychiatry rating scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 9** および **Table 10** に示す。どちらのモデルにおいても、CLO、ZIP については OLN に比較して有意に優れた。さらに、CLO は QTP に比較しても有意に優れた。

Table 9. All combinations between atypical antipsychotics for the brief psychiatry rating scale generated using the fixed-effects model (an outlier excluded).

CLO	-6.2 (-9.6 to -2.9)	-2.9 (-5.2 to -0.7)	3.0 (-7.6 to 13.4)	2.8 (-3.3 to 8.8)
6.2 (2.9 to 9.6)	OLN	3.2 (-0.2 to 6.7)	9.2 (-2.0 to 20.1)	9.0 (2.1 to 15.9)
2.9 (0.7 to 5.2)	-3.2 (-6.7 to 0.2)	QTP	5.9 (-4.9 to 16.6)	5.8 (-0.7 to 12.2)
-3.0 (-13.4 to 7.6)	-9.2 (-20.1 to 2.0)	-5.9 (-16.6 to 4.9)	RIS	-0.2 (-12.3 to 12.1)
-2.8 (-8.8 to 3.3)	-9.0 (-15.9 to -2.1)	-5.8 (-12.2 to 0.7)	0.2 (-12.1 to 12.3)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 10. All combinations between atypical antipsychotics for the brief psychiatry rating scale generated using the random-effects model (an outlier excluded).

CLO	-6.2 (-9.7 to -2.8)	-3.0 (-5.4 to -0.7)	2.9 (-7.4 to 13.4)	2.8 (-3.4 to 9.0)
6.2 (2.8 to 9.7)	OLN	3.2 (-0.4 to 6.8)	9.1 (-1.8 to 20.2)	9.0 (1.8 to 16.1)
3.0 (0.7 to 5.4)	-3.2 (-6.8 to 0.4)	QTP	5.9 (-4.8 to 16.7)	5.8 (-0.9 to 12.4)
-2.9 (-13.4 to 7.4)	-9.1 (-20.2 to 1.8)	-5.9 (-16.7 to 4.8)	RIS	-0.1 (-12.1 to 11.8)
-2.8 (-9.0 to 3.4)	-9.0 (-16.1 to -1.8)	-5.8 (-12.4 to 0.9)	0.1 (-11.8 to 12.1)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-5-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 17)。固定効果モデルを用いた際、CLO と OLN の対比較について直接比較と間接比較の推定結果に不一致性が認められた。しかし、変量効果モデルを用いた際には、いずれの対比較についても不一致性は認められなかった。

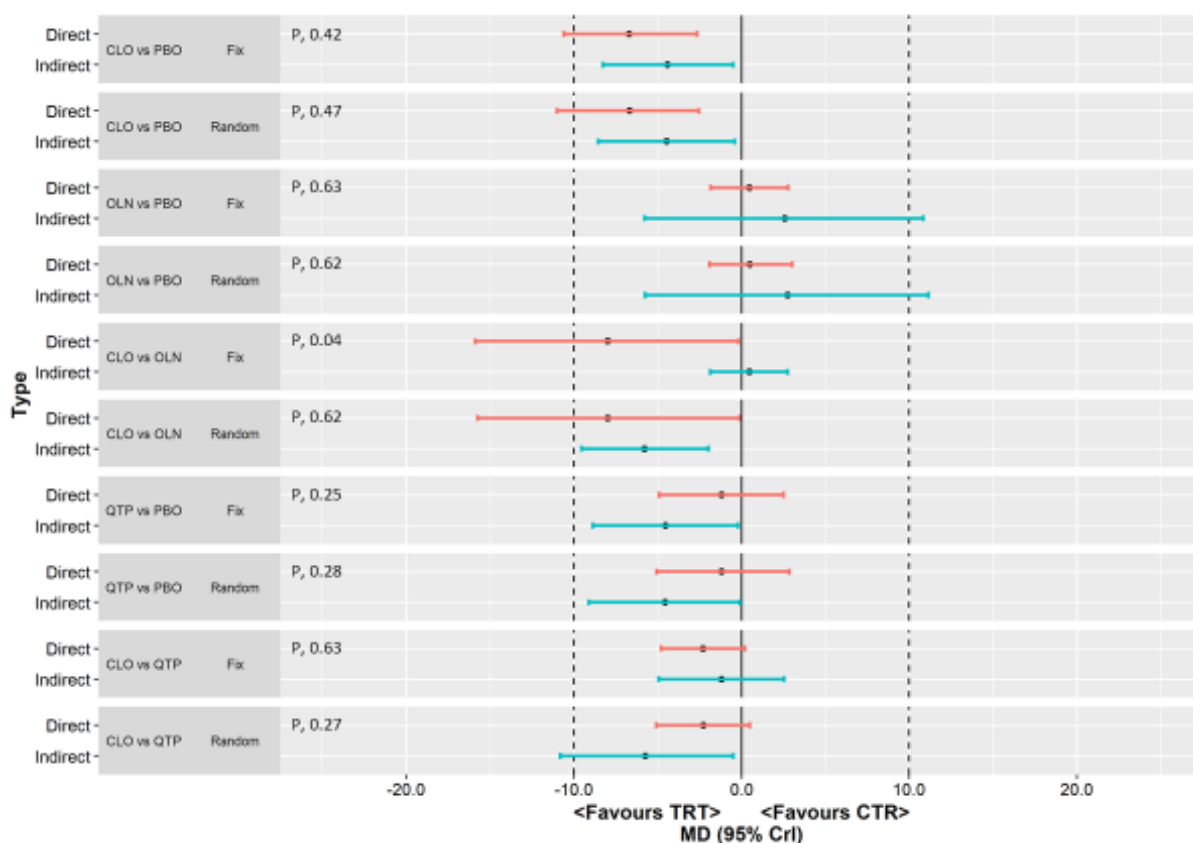


Fig. 17. Inconsistency assessments for the brief psychiatry rating scale by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 11; Table 12)。いずれのモデルにおいても、cDIC が 3 を超えるデータは認められなかった。

Table 11. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for the brief psychiatry rating scale (an outlier excluded).

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.36
Breier A (1), 2002	PBO	1.67
Breier A (2), 2002	OLN	1.53
Breier A (2), 2002	PBO	1.21
Ellis T, 2000	CLO	1.98
Ellis T, 2000	RIS	2.02
Fernandez HH, 2009	PBO	1.56
Fernandez HH, 2009	QTP	1.38
Goetz CG, 2000	CLO	1.35
Goetz CG, 2000	OLN	1.26
Morgante L, 2004	CLO	1.91
Morgante L, 2004	QTP	1.89
Nichols MJ, 2013	OLN	1.14
Nichols MJ, 2013	PBO	1.44
Pintor L, 2012	CLO	2.02
Pintor L, 2012	ZIP	2.07
Shotbolt P, 2009	PBO	1.73
Shotbolt P, 2009	QTP	1.39
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.61
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.74

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 12. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for the brief psychiatry rating scale (an outlier excluded).

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.38
Breier A (1), 2002	PBO	1.68
Breier A (2), 2002	OLN	1.60
Breier A (2), 2002	PBO	1.25
Ellis T, 2000	CLO	1.95
Ellis T, 2000	RIS	1.99
Fernandez HH, 2009	PBO	1.54
Fernandez HH, 2009	QTP	1.33
Goetz CG, 2000	CLO	1.32
Goetz CG, 2000	OLN	1.25
Morgante L, 2004	CLO	1.92
Morgante L, 2004	QTP	1.96
Nichols MJ, 2013	OLN	1.16
Nichols MJ, 2013	PBO	1.42
Pintor L, 2012	CLO	2.00
Pintor L, 2012	ZIP	2.05
Shotbolt P, 2009	PBO	1.72
Shotbolt P, 2009	QTP	1.45
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.62
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.69

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-5-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (**Fig. 18; Fig. 19**)。またその推定値については **Table 13** および **Table 14** に要約する。各実薬間では、ZIP、RIS、CLO、QTP、そして OLN の順に優れることを SUCRA が示していた。

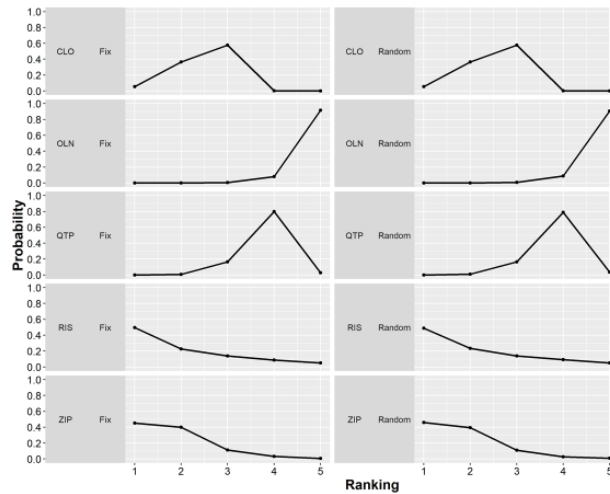


Fig. 18. Rankograms indicating the probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

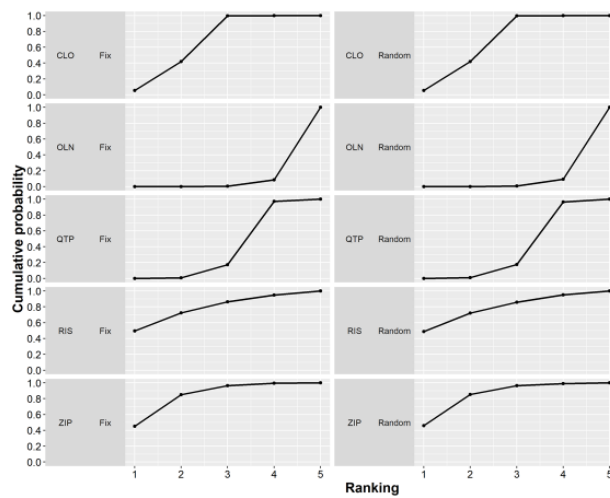


Fig. 19. Rankograms indicating the cumulative probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 13. Ranking probability for the brief psychiatry rating scale in the fixed-effects model (an outlier excluded).

TRT	CLO		OLN		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.054	0.054	0.000	0.000	0.000	0.000	0.495	0.495	0.451	0.451
2	0.364	0.418	0.000	0.000	0.008	0.008	0.228	0.723	0.400	0.851
3	0.579	0.997	0.005	0.005	0.164	0.172	0.139	0.862	0.113	0.964
4	0.003	1.000	0.079	0.084	0.800	0.972	0.087	0.949	0.031	0.995
5	0.000	1.000	0.916	1.000	0.028	1.000	0.051	1.000	0.005	1.000
SUCRA	0.617		0.022		0.288		0.757		0.815	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro, cumulative probability; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 14. Ranking probability for the brief psychiatry rating scale in the random-effects model (an outlier excluded).

TRT	CLO		OLN		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.054	0.054	0.000	0.000	0.000	0.000	0.487	0.487	0.458	0.458
2	0.364	0.418	0.000	0.000	0.009	0.009	0.233	0.720	0.394	0.852
3	0.578	0.997	0.007	0.007	0.166	0.175	0.138	0.858	0.111	0.963
4	0.004	1.000	0.087	0.094	0.790	0.965	0.092	0.950	0.028	0.991
5	0.000	1.000	0.906	1.000	0.035	1.000	0.050	1.000	0.009	1.000
SUCRA	0.617		0.025		0.287		0.754		0.816	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro, cumulative probability; OLN, olanzapine; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-6 clinical global impression scale に関するベイジアンネットワークメタアナリシス

1-3-6-1 ネットワーク図

CGI-S について統合された 9 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 20)。RIS についてはネットワークに含まれなかった。また、PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

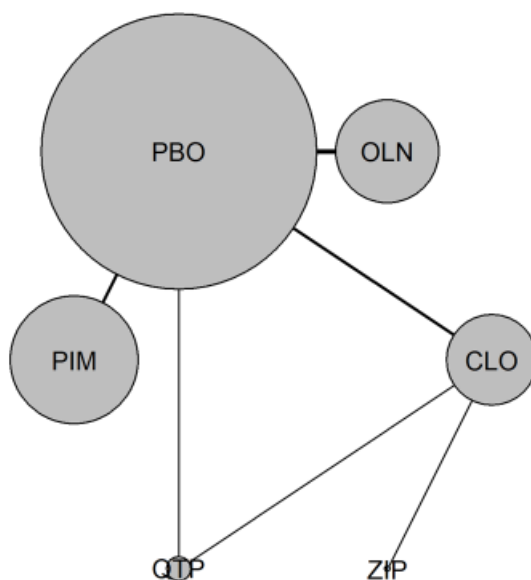


Fig. 20. Comparison network plot generated from included studies for the clinical global impression scale.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; ZIP, ziprasidone.

1-3-6-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 21 および Fig. 22 に示す。どちらのモデルにおいても、CLO、PIM、QTP については PBO に比較して有意に優れた。

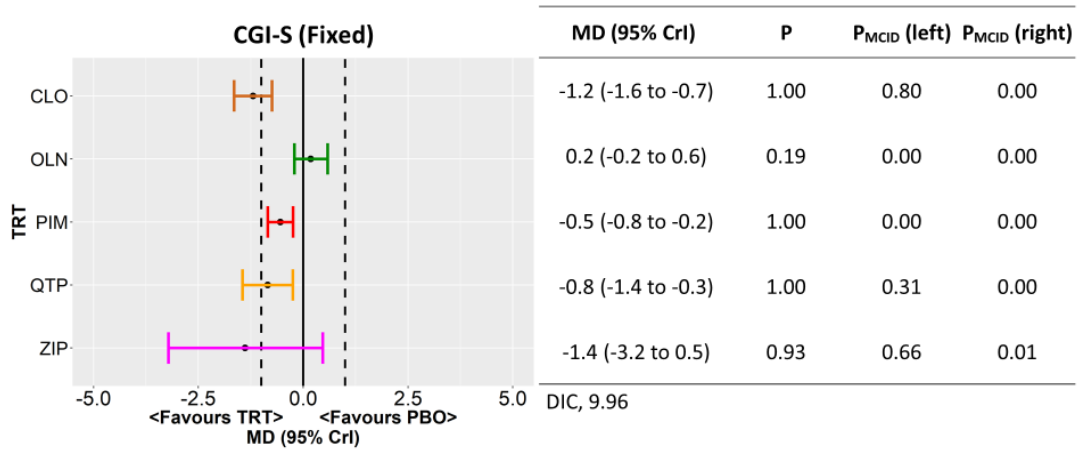


Fig. 21. Forest plot for the clinical global impression scale generated using the fixed-effects model.

Abbreviations: CGI-S, clinical global impression scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

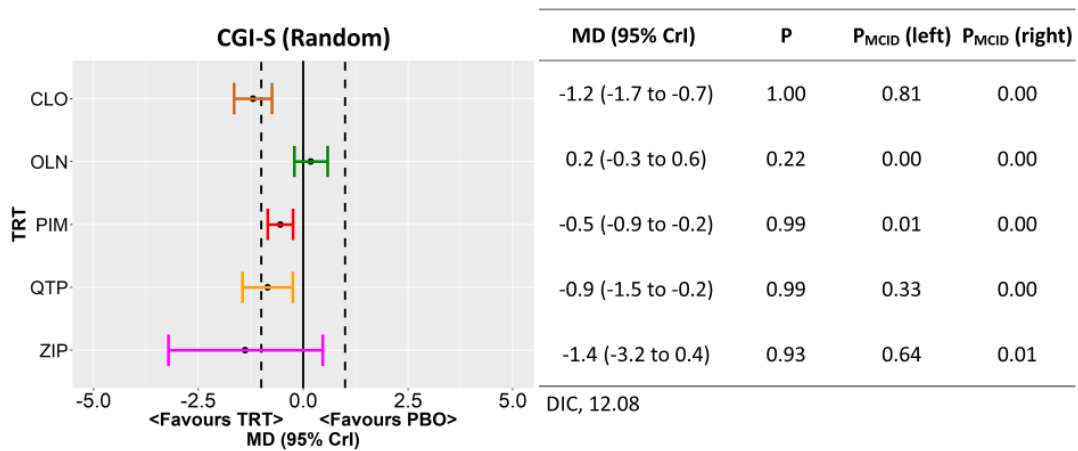


Fig. 22. Forest plot for the clinical global impression scale generated using the random-effects model.

Abbreviations: CGI-S, clinical global impression scale; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 15** および **Table 16** に示す。CLO、PIM、QTP については OLN に比較して有意に優れた。また、CLO は PIM に比較しても有意に優れた。

Table 15. All combinations between atypical antipsychotics for clinical global impression scale generated using the fixed-effects model.

CLO	-1.4 (-2.0 to -0.8)	-0.7 (-1.2 to -0.1)	-0.4 (-0.8 to 0.1)	0.2 (-1.6 to 2.0)
1.4 (0.8 to 2.0)	OLN	0.7 (0.2 to 1.2)	1.0 (0.3 to 1.7)	1.6 (-0.3 to 3.5)
0.7 (0.1 to 1.2)	-0.7 (-1.2 to -0.2)	PIM	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.8 (-1.0 to 2.7)
0.4 (-0.1 to 0.8)	-1.0 (-1.7 to -0.3)	-0.3 (-1.0 to 0.4)	QTP	0.5 (-1.3 to 2.4)
-0.2 (-2.0 to 1.6)	-1.6 (-3.5 to 0.3)	-0.8 (-2.7 to 1.0)	-0.5 (-2.4 to 1.3)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; ZIP, ziprasidone.

Table 16. All combinations between atypical antipsychotics for clinical global impression scale generated using the random-effects model.

CLO	-1.4 (-2.0 to -0.8)	-0.7 (-1.3 to -0.1)	-0.3 (-0.9 to 0.2)	0.2 (-1.6 to 2.0)
1.4 (0.8 to 2.0)	OLN	0.7 (0.2 to 1.3)	1.0 (0.3 to 1.8)	1.6 (-0.3 to 3.5)
0.7 (0.1 to 1.3)	-0.7 (-1.3 to -0.2)	PIM	0.3 (-0.4 to 1.1)	0.9 (-1.0 to 2.7)
0.3 (-0.2 to 0.9)	-1.0 (-1.8 to -0.3)	-0.3 (-1.1 to 0.4)	QTP	0.5 (-1.3 to 2.4)
-0.2 (-2.0 to 1.6)	-1.6 (-3.5 to 0.3)	-0.9 (-2.7 to 1.0)	-0.5 (-2.4 to 1.3)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; ZIP, ziprasidone.

1-3-6-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 23)。いずれの対比較についても不一致性は認められなかった。

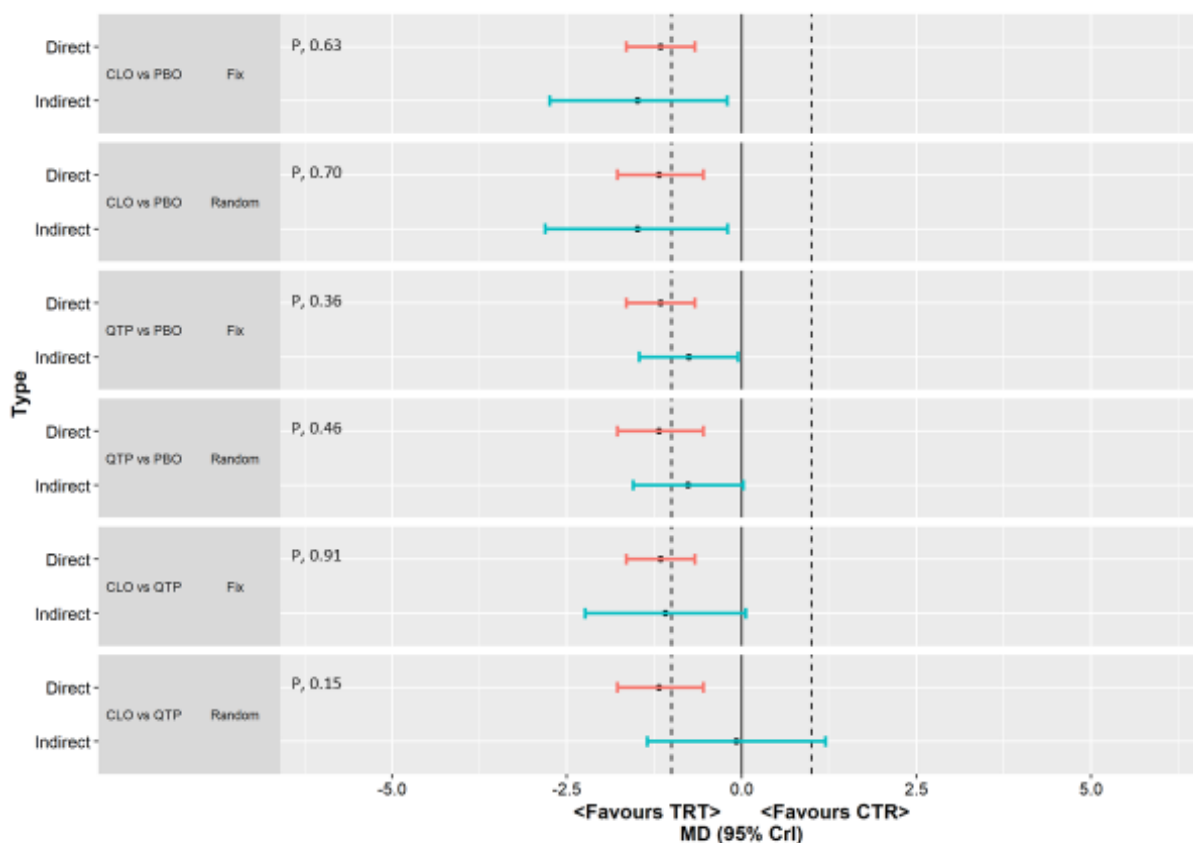


Fig. 23. Inconsistency assessments for the clinical global impression scale by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; MD, mean difference; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 17; Table 18)。いずれのモデルにおいても、cDIC が 3 を超えるデータは認められなかった。

Table 17. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for the clinical global impression scale.

Study	TRT	CTR	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	PBO	0.76
Breier A (2), 2002	OLN	PBO	1.24
Cummings J, 2014	PIM	PBO	1.67
Fernandez HH, 2009	QTP	PBO	0.72
Meltzer HY, 2010	PIM	PBO	0.61
Morgante L, 2004	QTP	CLO	1.78
Nichols MJ, 2013	OLN	PBO	1.01
Pintor L, 2012	ZIP	CLO	1.96
Pollak P, 2003	CLO	PBO	0.90
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	PBO	0.89

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; CTR, control; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 18. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for the clinical global impression scale.

Study	TRT	CTR	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	PBO	0.92
Breier A (2), 2002	OLN	PBO	1.35
Cummings J, 2014	PIM	PBO	2.38
Fernandez HH, 2009	QTP	PBO	0.79
Meltzer HY, 2010	PIM	PBO	0.78
Morgante L, 2004	QTP	CLO	2.18
Nichols MJ, 2013	OLN	PBO	1.16
Pintor L, 2012	ZIP	CLO	2.05
Pollak P, 2003	CLO	PBO	1.02
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	PBO	1.02

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; CTR, control; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-6-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (Fig. 24; Fig. 25)。またその推定値については Table 19 および Table 20 に要約する。各実薬間では、CLO、ZIP、QTP、PIM、そして OLN の順に優れることを SUCRA が示していた。

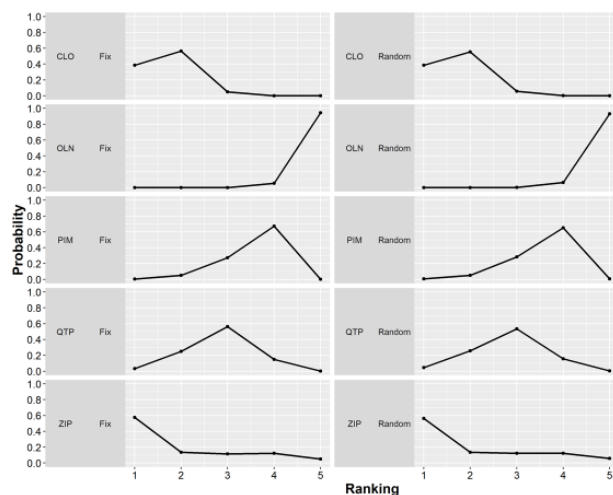


Fig. 24. Rankograms indicating the probability for the clinical global impression scale in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; ZIP, ziprasidone.

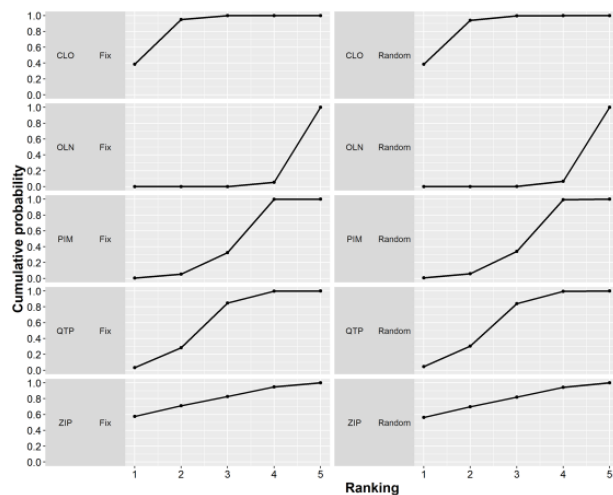


Fig. 25. Rankograms indicating the cumulative probability for the clinical global impression scale in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; ZIP, ziprasidone.

Table 19. Ranking probability for the clinical global impression scale in the fixed-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.387	0.387	0.000	0.000	0.004	0.004	0.033	0.033	0.577	0.577
2	0.564	0.951	0.000	0.000	0.050	0.053	0.251	0.284	0.135	0.711
3	0.048	0.999	0.001	0.001	0.273	0.327	0.564	0.848	0.115	0.826
4	0.001	1.000	0.054	0.055	0.672	0.998	0.150	0.998	0.123	0.949
5	0.000	1.000	0.945	1.000	0.002	1.000	0.002	1.000	0.051	1.000
SUCRA	0.834		0.014		0.345		0.541		0.766	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 20. Ranking probability for the clinical global impression scale in the random-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.386	0.386	0.000	0.000	0.007	0.007	0.046	0.046	0.561	0.561
2	0.554	0.940	0.000	0.000	0.052	0.058	0.259	0.305	0.135	0.697
3	0.058	0.997	0.002	0.002	0.283	0.341	0.534	0.839	0.123	0.820
4	0.003	1.000	0.065	0.068	0.652	0.993	0.157	0.996	0.123	0.943
5	0.000	1.000	0.932	1.000	0.007	1.000	0.004	1.000	0.057	1.000
SUCRA	0.831		0.018		0.350		0.547		0.755	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-7 unified Parkinson's disease rating scale part III に関するベイジアンネットワークメタアナリシス

1-3-7-1 ネットワーク図

UPDRS-III について統合された 14 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 26)。PBO、CLO、OLN の間と、PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

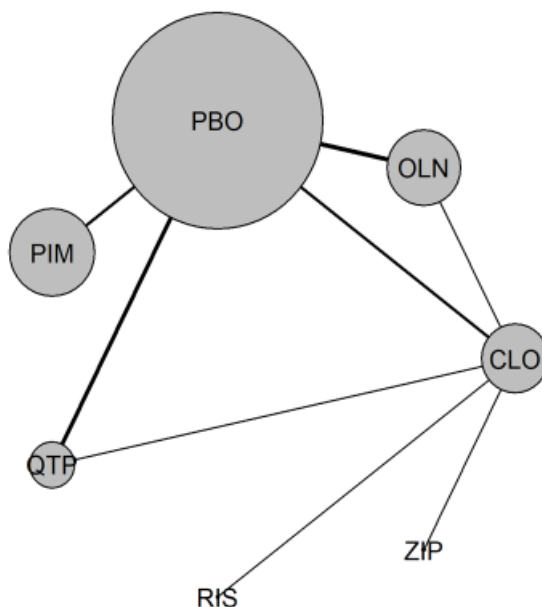


Fig. 26. Comparison network plot generated from included studies for the unified Parkinson's disease rating scale part III.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-7-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 27 および Fig. 28 に示す。どちらのモデルにおいても、OLN については PBO に比較して有意に劣っていた。

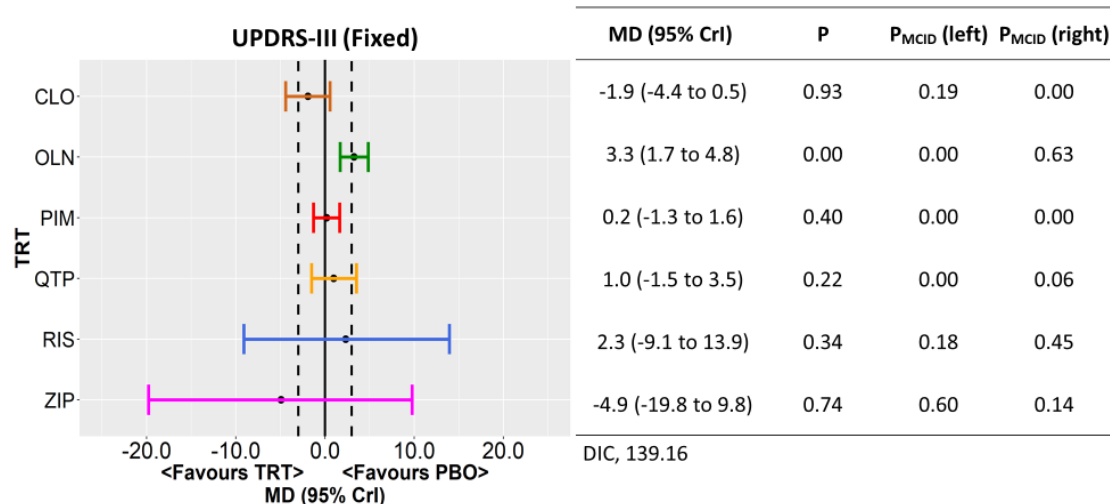


Fig. 27. Forest plot for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the fixed-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; UPDRS-III, unified Parkinson’s disease rating scale part III; ZIP, ziprasidone.

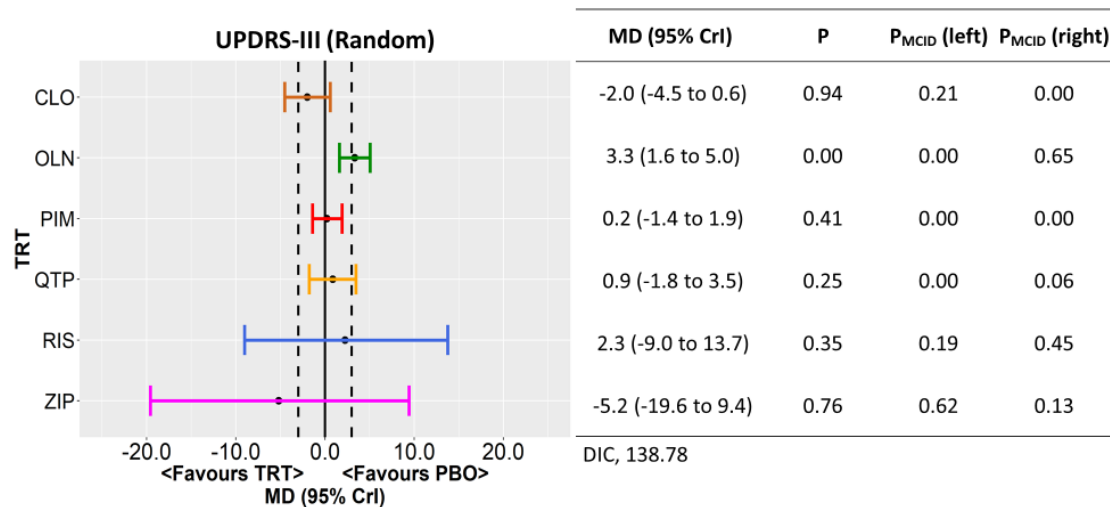


Fig. 28. Forest plot for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; UPDRS-III, unified Parkinson’s disease rating scale part III; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 21** および **Table 22** に示す。CLO、PIM については OLN に比較して有意に優れた。さらに、固定効果モデルでは、CLO が QTP に比較して有意に優れた。

Table 21. All combinations between atypical antipsychotics for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the fixed-effects model.

CLO	-5.2 (-8.1 to -2.3)	-2.1 (-5.0 to 0.8)	-2.9 (-5.8 to -0.1)	-4.2 (-15.4 to 6.9)	3.0 (-11.5 to 17.7)
5.2 (2.3 to 8.1)	OLN	3.1 (0.9 to 5.2)	2.3 (-0.7 to 5.2)	0.9 (-10.7 to 12.4)	8.2 (-6.6 to 23.1)
2.1 (-0.8 to 5.0)	-3.1 (-5.2 to -0.9)	PIM	-0.8 (-3.7 to 2.1)	-2.1 (-13.9 to 9.3)	5.1 (-9.7 to 19.9)
2.9 (0.1 to 5.8)	-2.3 (-5.2 to 0.7)	0.8 (-2.1 to 3.7)	QTP	-1.3 (-13.0 to 10.0)	5.9 (-8.7 to 20.7)
4.2 (-6.9 to 15.4)	-0.9 (-12.4 to 10.7)	2.1 (-9.3 to 13.9)	1.3 (-10.0 to 13.0)	RIS	7.2 (-11.0 to 25.6)
-3.0 (-17.7 to 11.5)	-8.2 (-23.1 to 6.6)	-5.1 (-19.9 to 9.7)	-5.9 (-20.7 to 8.7)	-7.2 (-25.6 to 11.0)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavnserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 22. All combinations between atypical antipsychotics for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the random-effects model.

CLO	-5.3 (-8.5 to -2.3)	-2.2 (-5.3 to 0.8)	-2.9 (-5.7 to 0.1)	-4.2 (-15.4 to 6.8)	3.2 (-11.0 to 17.4)
5.3 (2.3 to 8.5)	OLN	3.1 (0.7 to 5.5)	2.4 (-0.6 to 5.7)	1.1 (-10.5 to 12.5)	8.5 (-6.2 to 23.1)
2.2 (-0.8 to 5.3)	-3.1 (-5.5 to -0.7)	PIM	-0.7 (-3.7 to 2.6)	-2.0 (-13.7 to 9.4)	5.4 (-9.3 to 19.8)
2.9 (-0.1 to 5.7)	-2.4 (-5.7 to 0.6)	0.7 (-2.6 to 3.7)	QTP	-1.4 (-13.1 to 10.0)	6.1 (-8.7 to 20.5)
4.2 (-6.8 to 15.4)	-1.1 (-12.5 to 10.5)	2.0 (-9.4 to 13.7)	1.4 (-10.0 to 13.1)	RIS	7.4 (-10.6 to 25.4)
-3.2 (-17.4 to 11.0)	-8.5 (-23.1 to 6.2)	-5.4 (-19.8 to 9.3)	-6.1 (-20.5 to 8.7)	-7.4 (-25.4 to 10.6)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavnserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-7-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 29)。いずれのモデルにおいても、OLN と PBO の対比較について直接比較と間接比較の推定結果に不一致性が認められた。さらに、固定効果モデルを用いた際、CLO と OLN の対比較についても直接比較と間接比較の推定結果に不一致性が認められた。

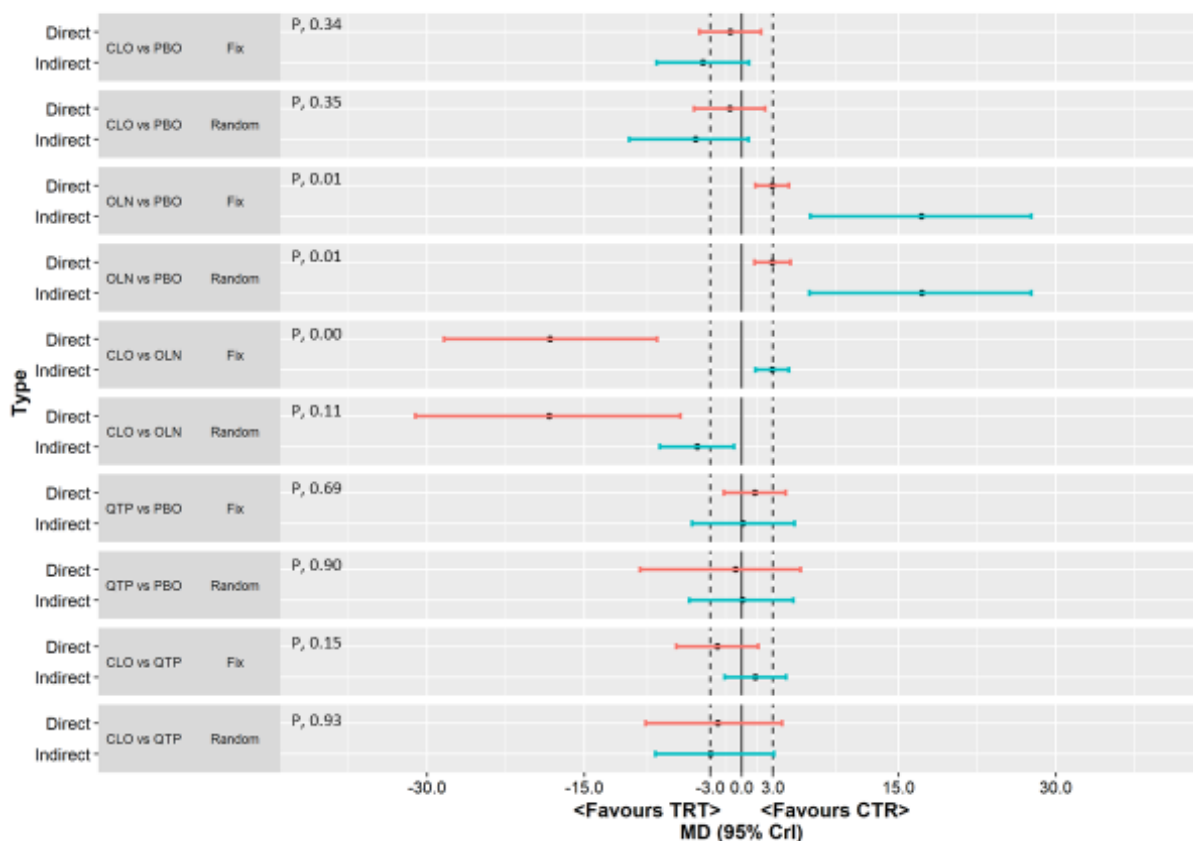


Fig. 29. Inconsistency assessments for the unified Parkinson's disease rating scale part III by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 23; Table 24)。いずれのモデルにおいても、Fernandez らの両群、Goetz らの両群、Rabey らの PBO 群に関するデータの cDIC が 3 を超えていた。

Table 23. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for the unified Parkinson’s disease rating scale part III.

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.47
Breier A (1), 2002	PBO	1.64
Breier A (2), 2002	OLN	1.44
Breier A (2), 2002	PBO	1.42
Cummings J, 2014	PBO	1.90
Cummings J, 2014	PIM	1.92
Ellis T, 2000	CLO	2.01
Ellis T, 2000	RIS	1.99
Fernandez HH, 2009	PBO	3.18
Fernandez HH, 2009	QTP	3.71
Goetz CG, 2000	CLO	3.39
Goetz CG, 2000	OLN	5.12
Meltzer HY, 2010	PBO	1.39
Meltzer HY, 2010	PIM	1.41
Morgante L, 2004	CLO	1.75
Morgante L, 2004	QTP	1.37
Nichols MJ, 2013	OLN	1.34
Nichols MJ, 2013	PBO	0.86
Pintor L, 2012	CLO	2.03
Pintor L, 2012	ZIP	2.02
Pollak P, 2003	CLO	1.63
Pollak P, 2003	PBO	1.60
Rabey JM, 2007	PBO	3.15
Rabey JM, 2007	QTP	2.95
Shotbolt P, 2009	PBO	2.04
Shotbolt P, 2009	QTP	2.05
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.02
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.60

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 24. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for the unified Parkinson’s disease rating scale part III.

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.51
Breier A (1), 2002	PBO	1.70
Breier A (2), 2002	OLN	1.44
Breier A (2), 2002	PBO	1.48
Cummings J, 2014	PBO	1.79
Cummings J, 2014	PIM	1.87
Ellis T, 2000	CLO	2.00
Ellis T, 2000	RIS	2.11
Fernandez HH, 2009	PBO	3.07
Fernandez HH, 2009	QTP	3.64
Goetz CG, 2000	CLO	3.36
Goetz CG, 2000	OLN	4.92
Meltzer HY, 2010	PBO	1.39
Meltzer HY, 2010	PIM	1.46
Morgante L, 2004	CLO	1.68
Morgante L, 2004	QTP	1.37
Nichols MJ, 2013	OLN	1.34
Nichols MJ, 2013	PBO	0.89
Pintor L, 2012	CLO	1.95
Pintor L, 2012	ZIP	2.02
Pollak P, 2003	CLO	1.63
Pollak P, 2003	PBO	1.60
Rabey JM, 2007	PBO	3.19
Rabey JM, 2007	QTP	2.89
Shotbolt P, 2009	PBO	1.97
Shotbolt P, 2009	QTP	2.04
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.10
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.61

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-7-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (Fig. 30; Fig. 31)。またその推定値については Table 25 および Table 26 に要約する。各実薬間では、CLO、ZIP、PIM、QTP、RIS、そして OLN の順に優れることを SUCRA が示していた。

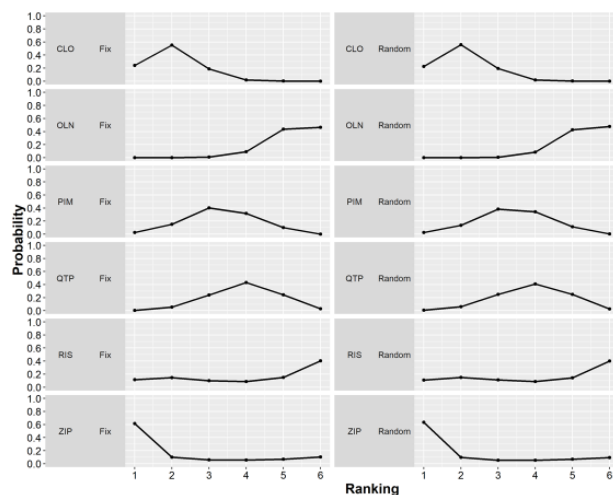


Fig. 30. Rankograms indicating the probability for the unified Parkinson's disease rating scale part III in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

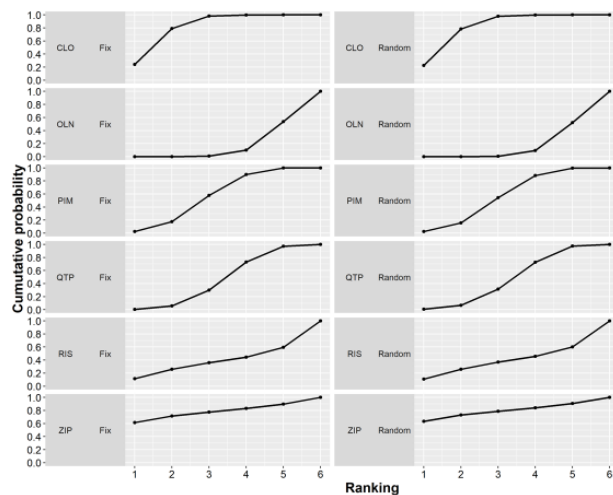


Fig. 31. Rankograms indicating the cumulative probability for the unified Parkinson's disease rating scale part III in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 25. Ranking probability for the unified Parkinson’s disease rating scale part III in the fixed-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.241	0.241	0.000	0.000	0.025	0.025	0.005	0.005	0.114	0.114	0.616	0.616
2	0.551	0.792	0.000	0.000	0.152	0.176	0.053	0.058	0.145	0.259	0.099	0.714
3	0.189	0.981	0.008	0.008	0.403	0.580	0.240	0.298	0.100	0.359	0.060	0.774
4	0.018	0.999	0.092	0.101	0.318	0.897	0.430	0.728	0.086	0.445	0.056	0.830
5	0.001	1.000	0.435	0.536	0.102	0.999	0.244	0.972	0.150	0.595	0.068	0.898
6	0.000	1.000	0.464	1.000	0.001	1.000	0.028	1.000	0.405	1.000	0.102	1.000
SUCRA	0.802		0.129		0.535		0.412		0.354		0.766	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 26. Ranking probability for the unified Parkinson’s disease rating scale part III in the random-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.226	0.226	0.000	0.000	0.024	0.024	0.007	0.007	0.108	0.108	0.635	0.635
2	0.559	0.784	0.000	0.000	0.134	0.159	0.060	0.067	0.150	0.258	0.097	0.732
3	0.195	0.979	0.007	0.007	0.384	0.542	0.248	0.315	0.112	0.370	0.054	0.786
4	0.020	0.999	0.086	0.094	0.342	0.884	0.410	0.725	0.088	0.458	0.054	0.840
5	0.001	1.000	0.428	0.522	0.112	0.997	0.249	0.974	0.142	0.600	0.068	0.908
6	0.000	1.000	0.478	1.000	0.003	1.000	0.026	1.000	0.400	1.000	0.092	1.000
SUCRA	0.798		0.125		0.521		0.417		0.359		0.780	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-8 unified Parkinson's disease rating scale part III に関するベイジアンネットワークメタアナリシス (外れ値を除いた場合)

1-3-8-1 ネットワーク図

1-3-7 項における結果から、形成されたネットワーク内にいずれのモデルでも解決できない不一致性が認められた。そこで、cDIC が最も高いデータを含む Goetz らの試験を統合解析から除外し、再統合を行った。まず、Goetz らの試験を除いた 13 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 32)。PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

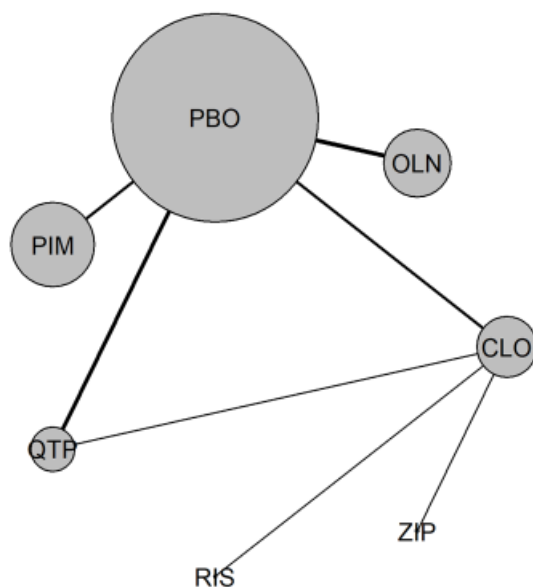


Fig. 32. Comparison network plot generated from included studies for the unified Parkinson's disease rating scale part III (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-8-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 33 および Fig. 34 に示す。どちらのモデルにおいても、OLN については PBO に比較して有意に劣っていた。

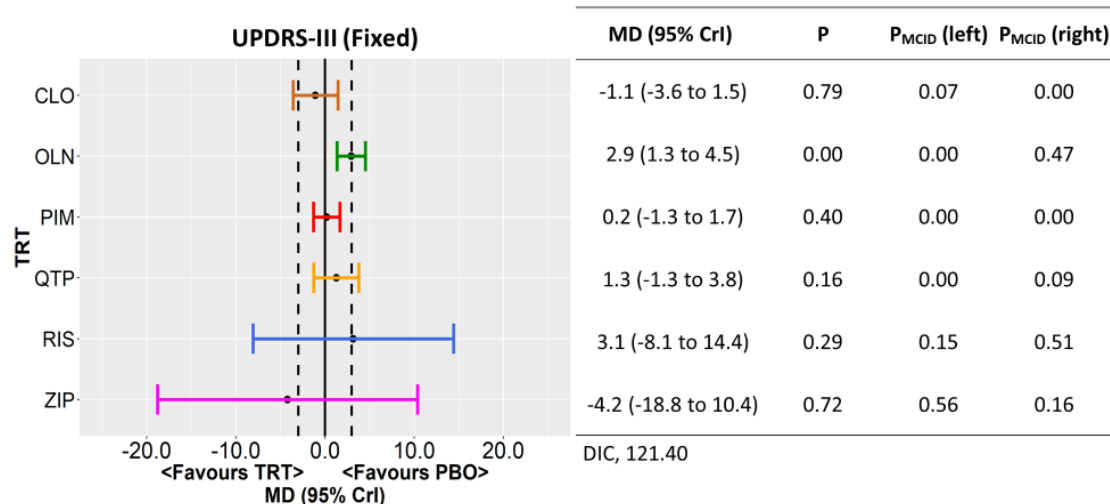


Fig. 33. Forest plot for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the fixed-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; UPDRS-III, unified Parkinson’s disease rating scale part III; ZIP, ziprasidone.

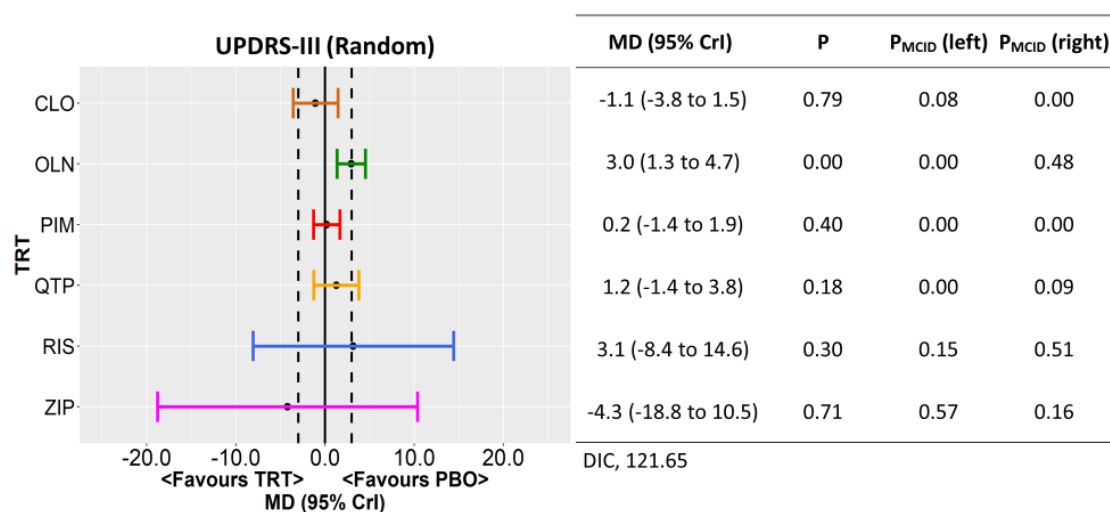


Fig. 34. Forest plot for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; MD, mean difference; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; UPDRS-III, unified Parkinson’s disease rating scale part III; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 27** および **Table 28** に示す。CLO、PIM については OLN に比較して有意に優れた。

Table 27. All combinations between atypical antipsychotics for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the fixed-effects model (an outlier excluded).

CLO	-4.0 (-7.0 to -1.0)	-1.3 (-4.2 to 1.6)	-2.3 (-5.3 to 0.6)	-4.2 (-15.2 to 6.7)	3.1 (-11.2 to 17.4)
4.0 (1.0 to 7.0)	OLN	2.8 (0.6 to 4.9)	1.7 (-1.3 to 4.6)	-0.2 (-11.7 to 11.1)	7.1 (-7.5 to 21.8)
1.3 (-1.6 to 4.2)	-2.8 (-4.9 to -0.6)	PIM	-1.1 (-4.0 to 1.8)	-3.0 (-14.3 to 8.3)	4.4 (-10.2 to 19.0)
2.3 (-0.6 to 5.3)	-1.7 (-4.6 to 1.3)	1.1 (-1.8 to 4.0)	QTP	-1.9 (-13.2 to 9.4)	5.5 (-9.3 to 20.1)
4.2 (-6.7 to 15.2)	0.2 (-11.1 to 11.7)	3.0 (-8.3 to 14.3)	1.9 (-9.4 to 13.2)	RIS	7.3 (-10.9 to 25.6)
-3.1 (-17.4 to 11.2)	-7.1 (-21.8 to 7.5)	-4.4 (-19.0 to 10.2)	-5.5 (-20.1 to 9.3)	-7.3 (-25.6 to 10.9)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavnserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 28. All combinations between atypical antipsychotics for the unified Parkinson’s disease rating scale part III generated using the random-effects model (an outlier excluded).

CLO	-4.0 (-7.2 to -1.0)	-1.3 (-4.4 to 1.8)	-2.3 (-5.2 to 0.7)	-4.2 (-15.3 to 7.0)	3.2 (-11.3 to 17.5)
4.0 (1.0 to 7.2)	OLN	2.8 (0.4 to 5.0)	1.7 (-1.3 to 4.9)	-0.2 (-11.7 to 11.6)	7.2 (-7.5 to 21.9)
1.3 (-1.8 to 4.4)	-2.8 (-5.0 to -0.4)	PIM	-1.0 (-4.1 to 2.2)	-2.9 (-14.5 to 8.7)	4.5 (-10.2 to 19.1)
2.3 (-0.7 to 5.2)	-1.7 (-4.9 to 1.3)	1.0 (-2.2 to 4.1)	QTP	-1.9 (-13.5 to 9.7)	5.5 (-9.1 to 20.1)
4.2 (-7.0 to 15.3)	0.2 (-11.6 to 11.7)	2.9 (-8.7 to 14.5)	1.9 (-9.7 to 13.5)	RIS	7.4 (-11.1 to 26.0)
-3.2 (-17.5 to 11.3)	-7.2 (-21.9 to 7.5)	-4.5 (-19.1 to 10.2)	-5.5 (-20.1 to 9.1)	-7.4 (-26.0 to 11.1)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavnserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-8-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 35)。いずれの対比較についても不一致性は認められなかった。

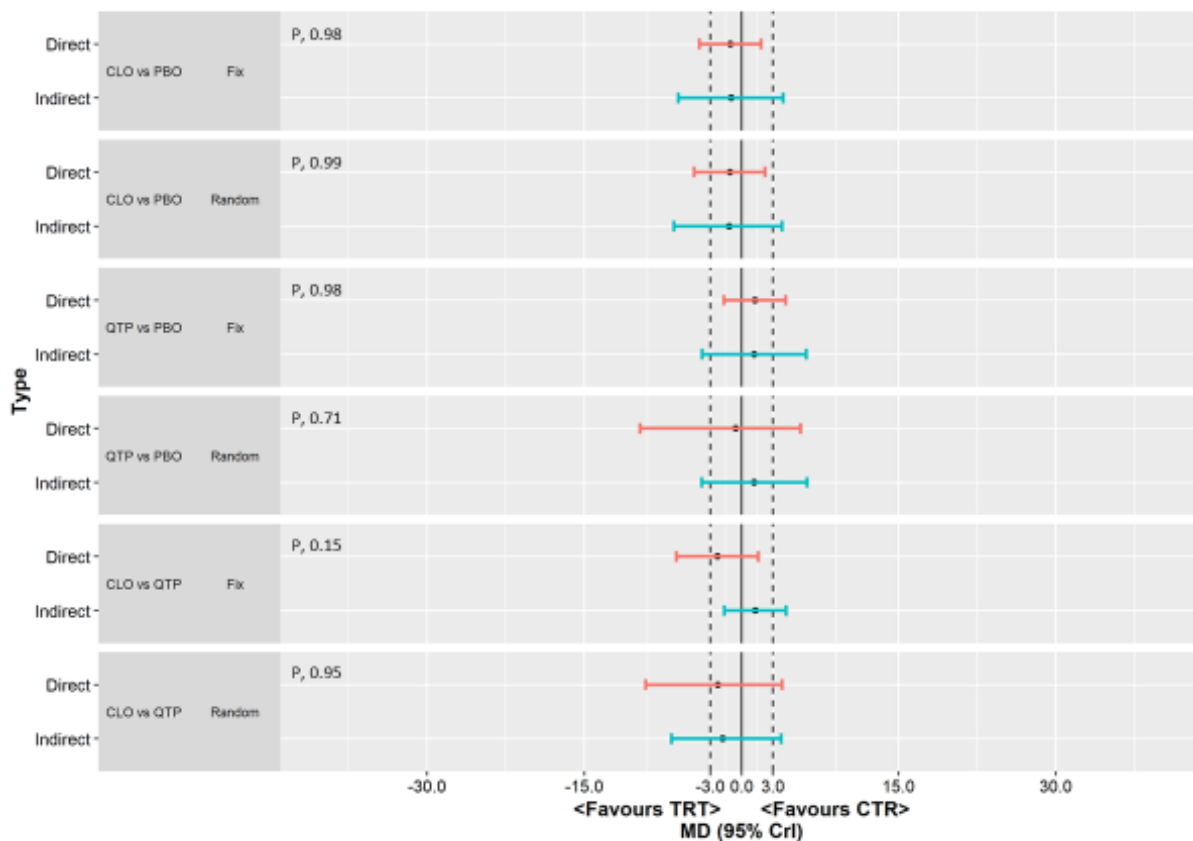


Fig. 35. Inconsistency assessments for the unified Parkinson's disease rating scale part III by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded). Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; MD, mean difference; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 29; Table 30)。いずれのモデルにおいても、Fernandez らの試験について、両群に関するデータの cDIC が 3 を超えていた。

Table 29. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for the unified Parkinson’s disease rating scale part III (an outlier excluded).

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.38
Breier A (1), 2002	PBO	1.67
Breier A (2), 2002	OLN	1.38
Breier A (2), 2002	PBO	1.38
Cummings J, 2014	PBO	1.93
Cummings J, 2014	PIM	1.91
Ellis T, 2000	CLO	1.96
Ellis T, 2000	RIS	2.01
Fernandez HH, 2009	PBO	3.26
Fernandez HH, 2009	QTP	3.88
Meltzer HY, 2010	PBO	1.44
Meltzer HY, 2010	PIM	1.44
Morgante L, 2004	CLO	1.75
Morgante L, 2004	QTP	1.33
Nichols MJ, 2013	OLN	1.31
Nichols MJ, 2013	PBO	0.87
Pintor L, 2012	CLO	1.99
Pintor L, 2012	ZIP	2.00
Pollak P, 2003	CLO	1.44
Pollak P, 2003	PBO	1.39
Rabey JM, 2007	PBO	2.89
Rabey JM, 2007	QTP	2.73
Shotbolt P, 2009	PBO	2.10
Shotbolt P, 2009	QTP	2.15
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.13
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.65

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 30. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for the unified Parkinson’s disease rating scale part III (an outlier excluded).

Study	TRT	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	1.42
Breier A (1), 2002	PBO	1.66
Breier A (2), 2002	OLN	1.44
Breier A (2), 2002	PBO	1.40
Cummings J, 2014	PBO	1.90
Cummings J, 2014	PIM	1.92
Ellis T, 2000	CLO	1.97
Ellis T, 2000	RIS	2.08
Fernandez HH, 2009	PBO	3.24
Fernandez HH, 2009	QTP	3.84
Meltzer HY, 2010	PBO	1.49
Meltzer HY, 2010	PIM	1.45
Morgante L, 2004	CLO	1.72
Morgante L, 2004	QTP	1.38
Nichols MJ, 2013	OLN	1.37
Nichols MJ, 2013	PBO	0.91
Pintor L, 2012	CLO	1.98
Pintor L, 2012	ZIP	1.99
Pollak P, 2003	CLO	1.49
Pollak P, 2003	PBO	1.41
Rabey JM, 2007	PBO	2.87
Rabey JM, 2007	QTP	2.66
Shotbolt P, 2009	PBO	2.18
Shotbolt P, 2009	QTP	2.02
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	1.17
The Parkinson Study Group, 1999	PBO	1.66

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-8-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (Fig. 36; Fig. 37)。またその推定値については Table 31 および Table 32 に要約する。各実薬間では、CLO、ZIP、PIM、QTP、RIS、そして OLN の順に優れることを SUCRA が示していた。

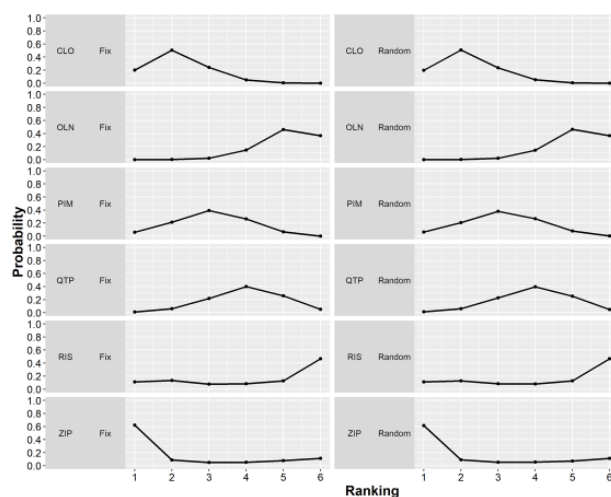


Fig. 36. Rankograms indicating the probability for the unified Parkinson's disease rating scale part III in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

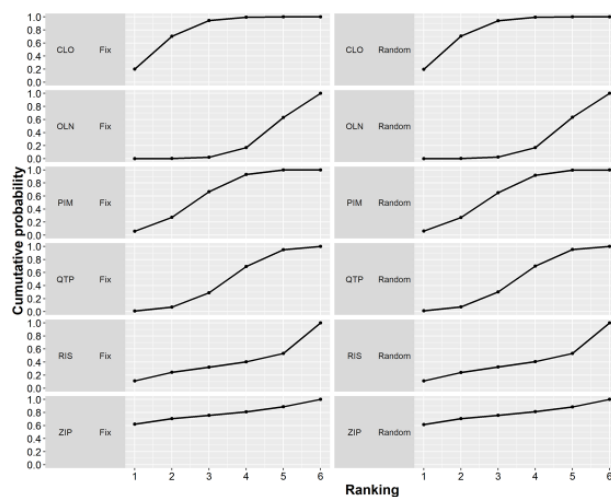


Fig. 37. Rankograms indicating the cumulative probability for the unified Parkinson's disease rating scale part III in the fixed- and random-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 31. Ranking probability for the unified Parkinson’s disease rating scale part III in the fixed-effects model (an outlier excluded).

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS,

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.201	0.201	0.000	0.000	0.059	0.059	0.010	0.010	0.110	0.110	0.620	0.620
2	0.503	0.704	0.002	0.002	0.215	0.274	0.061	0.071	0.133	0.243	0.086	0.707
3	0.240	0.944	0.020	0.022	0.392	0.667	0.219	0.290	0.078	0.321	0.050	0.757
4	0.050	0.994	0.148	0.170	0.264	0.931	0.401	0.691	0.084	0.405	0.053	0.810
5	0.006	1.000	0.462	0.631	0.068	0.999	0.258	0.949	0.129	0.534	0.078	0.888
6	0.000	1.000	0.369	1.000	0.001	1.000	0.051	1.000	0.466	1.000	0.112	1.000
SUCRA	0.768		0.165		0.586		0.402		0.322		0.756	

risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 32. Ranking probability for the unified Parkinson’s disease rating scale part III in the random-effects model (an outlier excluded).

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.198	0.198	0.000	0.000	0.063	0.063	0.013	0.013	0.112	0.112	0.615	0.615
2	0.509	0.707	0.002	0.003	0.209	0.271	0.062	0.074	0.128	0.240	0.090	0.704
3	0.234	0.941	0.022	0.024	0.379	0.651	0.229	0.303	0.084	0.324	0.053	0.757
4	0.052	0.993	0.146	0.170	0.268	0.919	0.397	0.700	0.082	0.406	0.056	0.813
5	0.006	1.000	0.464	0.634	0.078	0.997	0.251	0.951	0.127	0.533	0.073	0.886
6	0.000	1.000	0.366	1.000	0.003	1.000	0.049	1.000	0.467	1.000	0.114	1.000
SUCRA	0.768		0.166		0.580		0.408		0.323		0.755	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

1-3-9 有害事象による試験からの脱落

1-3-9-1 ネットワーク図

AE による試験からの脱落について統合された 17 試験に基づき、ネットワーク図を描画した (Fig. 38)。PBO、CLO、OLN の間と、PBO、CLO、QTP の間に closed loop が形成された。

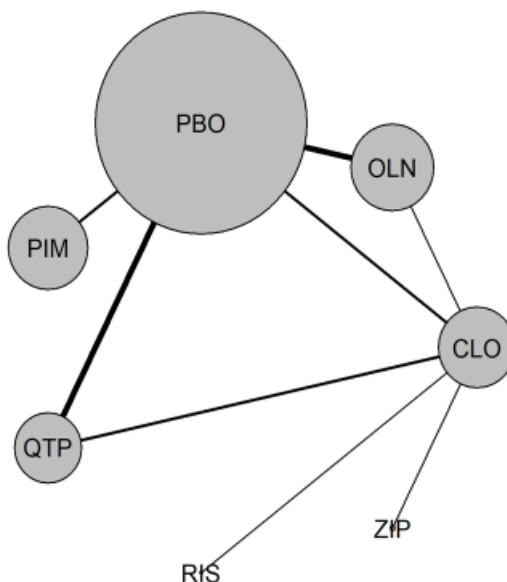


Fig. 38. Comparison network plot generated from included studies for dropouts due to adverse events.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-9-2 統合解析

固定効果モデルおよび変量効果モデルによる統合結果を Fig. 39 および Fig. 40 に示す。どちらのモデルにおいても、OLN については PBO に比較して有意に劣っていた。また、固定効果モデルでは、CLO についても PBO に比較して有意に劣っていた。

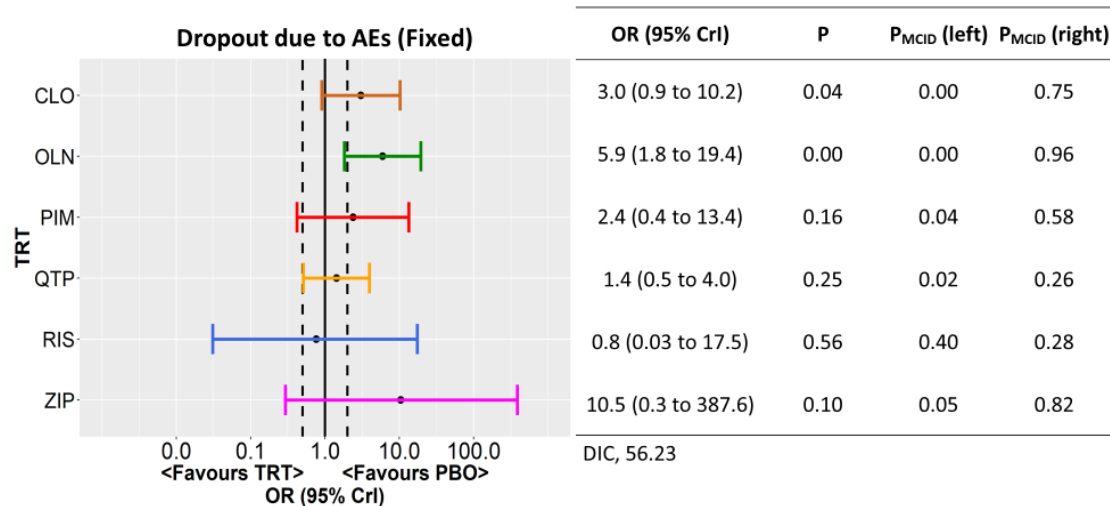


Fig. 39. Forest plot for dropouts due to adverse events generated using the fixed-effects model.

Abbreviations: AE, adverse event; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; OLN, olanzapine; OR, odds ratio; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

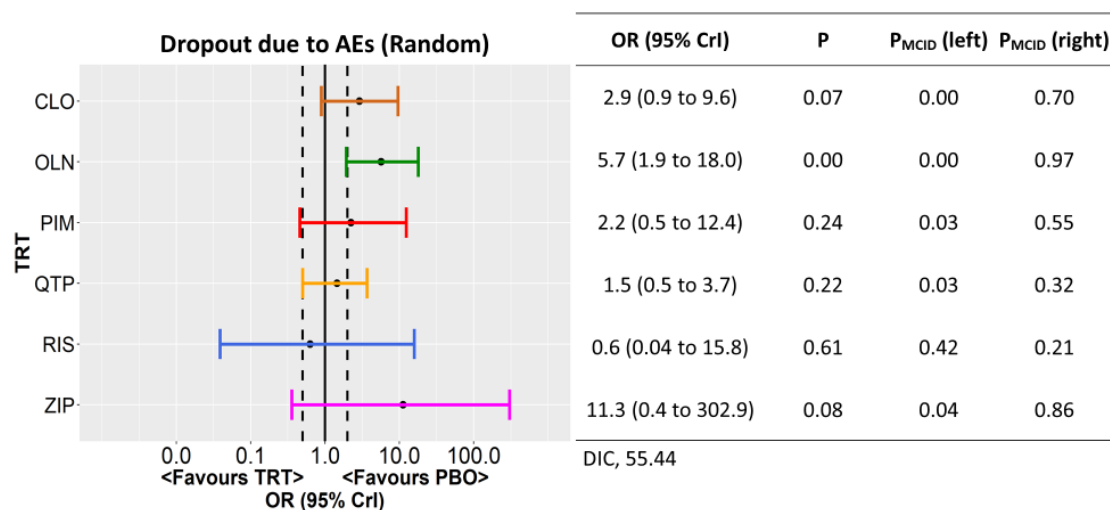


Fig. 40. Forest plot for dropouts due to adverse events generated using the random-effects model.

Abbreviations: AE, adverse event; CLO, clozapine; CrI, credible interval; DIC, deviance information criterion; MCID, minimal clinically important difference; OLN, olanzapine; OR, odds ratio; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

各実薬同士を比較した結果を **Table 33** および **Table 34** に示す。他の実薬に比較して、優越性を示す薬剤は認められなかった。

Table 33. All combinations between atypical antipsychotics for dropouts due to adverse events generated using the fixed-effects model.

CLO	0.5 (0.1 to 2.5)	1.3 (0.2 to 10.6)	2.1 (0.6 to 7.2)	4.0 (0.2 to 77.0)	0.3 (0.01 to 8.4)
2.0 (0.4 to 9.6)	OLN	2.5 (0.3 to 20.3)	4.1 (0.9 to 19.3)	7.8 (0.3 to 226.4)	0.6 (0.01 to 23.3)
0.8 (0.1 to 6.6)	0.4 (0.05 to 3.3)	PIM	1.7 (0.2 to 12.7)	3.1 (0.1 to 118.8)	0.2 (0.004 to 12.4)
0.5 (0.1 to 1.6)	0.2 (0.1 to 1.1)	0.6 (0.1 to 4.4)	QTP	1.9 (0.1 to 45.3)	0.1 (0.004 to 4.8)
0.3 (0.01 to 4.4)	0.1 (0.004 to 3.5)	0.3 (0.01 to 11.5)	0.5 (0.02 to 12.3)	RIS	0.1 (0.001 to 6.1)
3.5 (0.1 to 101.1)	1.8 (0.04 to 75.0)	4.4 (0.1 to 241.9)	7.3 (0.2 to 266.1)	13.8 (0.2 to 1125.1)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 34. All combinations between atypical antipsychotics for dropouts due to adverse events generated using the random-effects model.

CLO	0.5 (0.1 to 2.3)	1.3 (0.2 to 9.9)	2.0 (0.7 to 7.0)	4.6 (0.3 to 63.2)	0.3 (0.01 to 6.6)
2.0 (0.4 to 9.2)	OLN	2.6 (0.3 to 18.2)	3.9 (0.99 to 18.5)	9.0 (0.3 to 203.1)	0.5 (0.02 to 23.8)
0.8 (0.1 to 6.5)	0.4 (0.1 to 2.9)	PIM	1.5 (0.3 to 13.6)	3.5 (0.1 to 96.5)	0.2 (0.01 to 12.2)
0.5 (0.1 to 1.5)	0.3 (0.1 to 1.01)	0.7 (0.1 to 4.0)	QTP	2.3 (0.1 to 37.2)	0.1 (0.005 to 4.2)
0.2 (0.02 to 4.0)	0.1 (0.005 to 3.2)	0.3 (0.01 to 10.4)	0.4 (0.03 to 11.6)	RIS	0.1 (0.001 to 5.0)
3.9 (0.2 to 77.9)	2.0 (0.04 to 56.4)	5.1 (0.1 to 170.2)	7.8 (0.2 to 212.2)	17.8 (0.2 to 932.4)	ZIP

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-9-3 不一致性および外れ値の評価

closed loop が形成された部分について不一致性を評価した (Fig. 41)。固定効果モデルを用いた際、CLO と OLN の対比較について直接比較と間接比較の推定結果に不一致性が認められた。しかし、変量効果モデルを用いた際には、いずれの対比較についても不一致性は認められなかった。

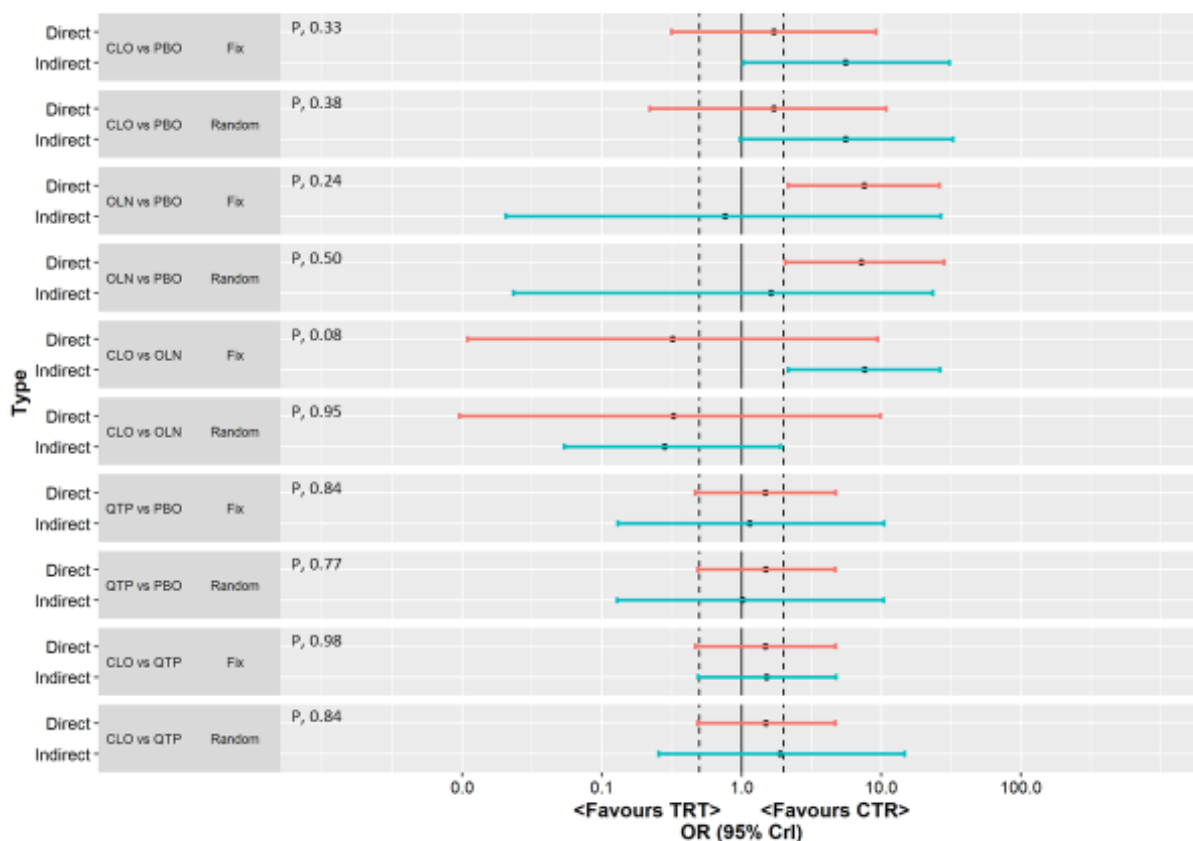


Fig. 41. Inconsistency assessments for dropouts due to adverse events by the node-splitting method in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; CrI, credible interval; CTR, control; OLN, olanzapine; OR, odds ratio; PBO, placebo; QTP, quetiapine; TRT, treatment.

さらに、各データに基づき算出した cDIC をモデルごとに示す (Table 35; Table 36)。いずれのモデルにおいても、cDIC が 3 を超えるデータは認められなかった。

Table 35. Contribution to the deviance information criterion generated using the fixed-effects model for dropouts due to adverse events.

Study	TRT	CTR	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	PBO	1.20
Breier A (2), 2002	OLN	PBO	0.63
Cummings J, 2014	PIM	PBO	1.42
Ellis T, 2000	RIS	CLO	1.98
Fernandez HH, 2009	QTP	PBO	0.45
Goetz CG, 2000	OLN	CLO	1.53
Meltzer HY, 2014	PIM	PBO	1.07
Merims D, 2006	QTP	CLO	1.08
Morgante L, 2004	QTP	CLO	0.98
Nichols MJ, 2013	OLN	PBO	0.54
Ondo WG, 2005	QTP	PBO	1.73
Pintor L, 2012	ZIP	CLO	2.02
Pollak P, 2003	CLO	PBO	2.19
Rabey Jm, 2007	QTP	PBO	0.78
Shotbolt P, 2009	QTP	PBO	0.68
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	PBO	0.70

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; CTR, control; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 36. Contribution to the deviance information criterion generated using the random-effects model for dropouts due to adverse events.

Study	TRT	CTR	cDIC
Breier A (1), 2002	OLN	PBO	1.13
Breier A (2), 2002	OLN	PBO	0.51
Cummings J, 2014	PIM	PBO	1.51
Ellis T, 2000	RIS	CLO	1.62
Fernandez HH, 2009	QTP	PBO	0.44
Goetz CG, 2000	OLN	CLO	1.55
Meltzer HY, 2014	PIM	PBO	1.03
Merims D, 2006	QTP	CLO	1.13
Morgante L, 2004	QTP	CLO	0.92
Nichols MJ, 2013	OLN	PBO	0.44
Ondo WG, 2005	QTP	PBO	1.77
Pintor L, 2012	ZIP	CLO	1.62
Pollak P, 2003	CLO	PBO	2.26
Rabey Jm, 2007	QTP	PBO	0.77
Shotbolt P, 2009	QTP	PBO	0.68
The Parkinson Study Group, 1999	CLO	PBO	0.81

Abbreviations: cDIC, contribution to deviance information criterion; CLO, clozapine; CTR, control; OLN, olanzapine; PBO, placebo; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; TRT, treatment; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

1-3-9-4 ランキング

推定結果に基づき作成されたランキングプロットをモデルごとに示す (**Fig. 42; Fig. 43**)。またその推定値については **Table 37** および **Table 38** に要約する。各実薬間では、RIS、QTP、PIM、CLO、OLN そして ZIP の順に優れることを SUCRA が示していた。

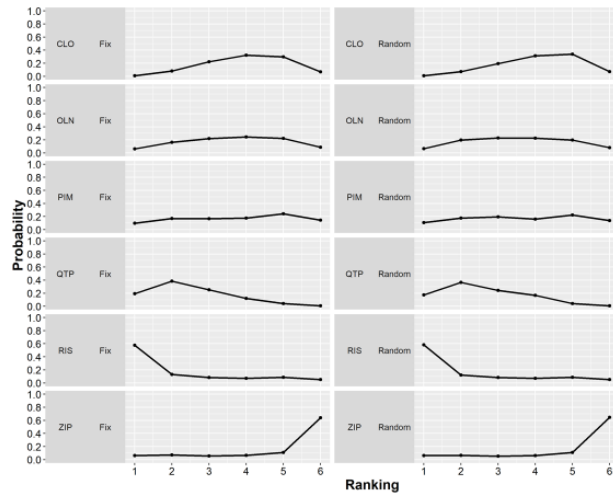


Fig. 42. Rankograms indicating the probability for dropouts due to adverse events in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

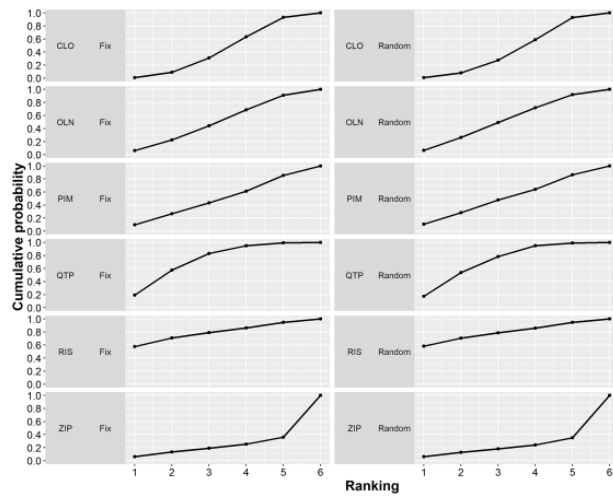


Fig. 43. Rankograms indicating the cumulative probability for dropouts due to adverse events in the fixed- and random-effects model.

Abbreviations: CLO, clozapine; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; ZIP, ziprasidone.

Table 37. Rank probability for dropouts due to adverse events in the fixed-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.010	0.010	0.006	0.006	0.134	0.134	0.218	0.218	0.574	0.574	0.058	0.058
2	0.094	0.104	0.027	0.032	0.218	0.352	0.439	0.657	0.144	0.719	0.078	0.136
3	0.299	0.403	0.081	0.113	0.209	0.561	0.242	0.900	0.101	0.820	0.068	0.204
4	0.376	0.779	0.186	0.299	0.201	0.763	0.081	0.980	0.073	0.893	0.083	0.287
5	0.191	0.970	0.419	0.718	0.164	0.927	0.018	0.998	0.067	0.960	0.140	0.427
6	0.030	1.000	0.282	1.000	0.073	1.000	0.002	1.000	0.040	1.000	0.573	1.000
SUCRA	0.453		0.233		0.547		0.751		0.793		0.223	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

Table 38. Ranking probability for dropouts due to adverse events in the random-effects model.

TRT	CLO		OLN		PIM		QTP		RIS		ZIP	
Ranking	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro	Probability	Cum. pro
1	0.007	0.007	0.003	0.003	0.202	0.202	0.172	0.172	0.574	0.574	0.043	0.043
2	0.157	0.164	0.022	0.025	0.194	0.396	0.349	0.521	0.217	0.790	0.061	0.104
3	0.243	0.407	0.064	0.089	0.164	0.560	0.401	0.922	0.075	0.866	0.053	0.157
4	0.320	0.727	0.255	0.343	0.223	0.783	0.063	0.985	0.050	0.916	0.089	0.246
5	0.251	0.978	0.386	0.729	0.160	0.943	0.013	0.998	0.050	0.966	0.140	0.386
6	0.022	1.000	0.271	1.000	0.057	1.000	0.002	1.000	0.034	1.000	0.614	1.000
SUCRA	0.456		0.238		0.577		0.720		0.822		0.187	

Abbreviations: CLO, clozapine; Cum.pro; Cumulative probability; OLN, olanzapine; PIM, pimavanserin; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TRT, treatment; ZIP, ziprasidone.

第4節 考察

1-4-1 結果の妥当性

17 件の RCT に基づき、PD 患者において発現した精神症状に対する PIM を含めた AAP の有効性および安全性を、ベイジアン NMA の手法を用いて評価した。統合解析に用いられた試験は数例から数十例程度のサンプルサイズで実施された小規模な試験が多く、一部の比較においては十分な推定精度が得られず、全体の結果を解釈する上で注意を要する。具体的には、RIS および ZIP については、いずれも CLO との比較が行われた 1 件の RCT (21,22) に基づき、ネットワーク上に *single stand node* を形成している。また、サンプルサイズも数例程度と限定的であり、ベイジアン NMA による統合解析を行った場合においても、CLO との直接比較のみに依存しているため、統合解析後であっても幅広い区間推定の結果を示している。ネットワーク上の他の群に比較して、十分な推定精度を得られていない群がある場合、特に解釈に注意を要するのはランキングに関する結果である。精度の低い区間推定の結果は、本来真値がその値であることを示す確率が極めて低い域までを含むが、ランキングに関する順位確率や SUCRA を算出するときには、推定精度の問題とは関係なく真値が含まれる範囲として考慮される。すなわち、精度の低い区間推定の結果をもつ群は、点推定値の位置によって順位確率や SUCRA の算出結果が一方向へ偏りやすくなるため、その算出根拠となった点推定および区間推定の結果と併せて解釈する必要がある。また RIS および ZIP は全ての評価項目について *single stand node* を形成していることから、CLO 以外の群については全て間接比較に依存している。さらに、不一致性の確認ができないため、間接比較の結果として得られた統計量の妥当性も明らかではない。したがって、個別の群の結果を解釈する際には、RIS および ZIP について上記のような限界に留意する必要がある。

次に、各評価項目について構築されたネットワークと各モデルの妥当性から、推定結果の頑健性を評価する。まず、BPRS については、*pairwise MA* により、QTP と PBO の対比較部分について重度の異質性が認められた。ベイジアン NMA における固定効果モデルでは、CLO と PBO の対比較、CLO と OLN の対比較、QTP と PBO の対比較、そして CLO と QTP の対比較について不一致性が認められた。認められた不一致性は、CLO と OLN の対比較を除いて変量効果モデルを用いても解決することができなかった。以上のことから cDIC に基づき最も外れ値と考えられる試験データを除くことで不一致性の改善を試みた。cDIC が最も高いデータ点をもつ Rabey らの試験を除いた結果、不一致性は認められなくなった。Rabey らの試験は、他の試験と比較したときの標本集団の差異は認められず、PBO の有効性が高く、QTP の有効性が低いという結果の解釈が困難である (18)。一方 Rabey らは、比較的精神症状が重度である患者が多く含まれたため、QTP の有効性が認められなかったのではないかと考察している。Rabey らの試験を除いた後の推定結果について、cDIC から個別のデータの適合性を評価したとき、外れ値であることが示すデータ点は認められなかった。統合結果に大きな差異はなく、

DIC も双方のモデルで同程度ではあるが、変量効果モデルを用いた場合に不一致性が認められなかったことから、変量効果モデルでより妥当な推定結果が得られたと考えられた。しかしながら QTP については、PBO との直接比較試験において明らかな優越性を示していない一方で、PBO に対して明らかな優越性を示した CLO との直接比較を行った Morgante らの試験において、同等の有効性を示している (17)。Rabey らの試験は QTP が PBO に比較して劣ることを示しているため、この試験の除外は QTP の有効性が高くなる方向へ統合結果を変動させている。さらに、ベイジアン NMA による直接比較と間接比較の統合により、相対的に CLO の有効性も高くなる方向へ変動し、RIS および ZIP についても同様の変動を示している。以上より、外れ値を除外することで統計学的に不一致性は認められなくなったが、ネットワーク内には潜在的な系統誤差が残存している可能性があり、各 AAP の点推定値についても不確実性があると考えられた。

CGI-S については、いずれの対比較についても異質性も不一致性も認められておらず、推定結果として妥当であることが示唆された。統合結果に大きな差異はないものの、DIC は固定効果モデルでより低く、より妥当な推定結果が得られたと考えられた。

UPDRS-III については、pairwise MA により、QTP と PBO の対比較部分について重度の異質性が認められた。さらに、いずれのモデルにおいても解決できない不一致性が OLN と PBO の対比較について認められた。また固定効果モデルでは CLO と OLN の対比較について不一致性が認められた。以上のことから cDIC に基づき最も外れ値と考えられる試験データを除くことで不一致性の改善を試みた。cDIC が最も高いデータ点をもつ Goetz らの試験を除いた結果、不一致性は認められなくなったが、CLO と OLN に関する唯一の対比較の試験であったため、CLO および OLN、そして PBO の間に形成されていた closed loop がなくなった。除外された Goetz らの試験は、ベースラインでの UPDRS-III に群間で大きな偏りがあり、試験内における内的妥当性が十分に得られていなかったことが、UPDRS-III の変化に影響を及ぼしたと考えられる。Goetz らの試験を除いた後の推定結果について、cDIC から個別のデータの適合性を評価すると、Fernandez ら両群が 3 を超えており、外れ値であることが示唆された。Fernandez らの試験では、他の試験に比較して PBO の悪化が大きい一方、QTP の改善が大きく示されており、このことが異質性の原因となったと考えられた (19)。統合結果に大きな差異はないものの、DIC は双方のモデルで同程度であり、妥当性についてほぼ同等の推定結果が得られたと考えられた。

AE による試験からの脱落については、pairwise MA により、CLO と PBO の対比較部分について異質性がないか、または軽度の異質性が存在しうることが示唆された。さらに固定効果モデルでは、CLO と OLN の間の対比較について不一致性が認められた。cDIC から個別のデータの適合性を評価したとき、外れ値であることが示すデータ点は認められなかった。統合結果に大きな差異はないものの、不一致性の認められなかった変量効果モデルで DIC はわずかに低く、より妥当な推定結果が得られたと考えられた。

以上より、いずれの評価項目についても解釈が困難な、あるいは統計学的に問題となる異質性や不一致性は最終的に認められず、十分な頑健性が得られたと考えられた。

1-4-2 個別の実薬に関する評価

個別の群について、まず CLO は、有効性の評価項目である BPRS および CGI-S について PBO に比較して有意に優れることが認められ、臨床的に優れる確率も CGI-S については 80%程度を示している。UPDRS-III についても、CLO は 80%程度の高い確率で PBO よりも優れ、臨床的に優れる確率も約 10%認められた。しかしながら CLO は、AE による試験からの脱落については、90%以上の高い確率で PBO よりも劣り、増加することが示唆された。実薬間で比較した場合、RIS および ZIP を除けば CLO は、BPRS、CGI-S、UPDRS-III について最も優れる治療法であることが SUCRA によって示唆された。しかしながら CLO は、AE による試験からの脱落については、RIS および ZIP を除いたとしても二番目に多いことが示された。主な脱落の原因となった AE は CLO に特徴的な薬物有害反応である顆粒球減少症や無顆粒球症であり、CLO において得られた結果は他の実薬と比較しても治療からの脱落が高くなることを支持する (7,61)。またいずれの試験においても、CLO が群と設定される場合は、血液検査のためのモニタリングを設定しており、実臨床でも同様の管理計画が必要になる。したがって CLO は、精神症状に対する有効性および運動機能に対する影響の少なさ、あるいは改善作用からは AAP の中でも優れた治療法であると考えられるが、治療継続性や AE の発現、そして利便性の観点からは他に比較して劣ると考えられた。

OLN は有効性の評価項目である BPRS および CGI-S について PBO に比較してほぼ同等の効果をもつことが示されている。一方、UPDRS-III について OLN は、PBO に比較して有意に劣り、臨床的に劣る確率も約 50%認められた。また、AE による試験からの脱落についても、OLN は PBO に比較して有意に劣り、増加することが示唆された。実薬間で比較した場合、RIS および ZIP を除いたとしても OLN は、BPRS、CGI-S、UPDRS-III、そして AE による試験からの脱落のいずれについても二番目または最も劣る治療法であることが SUCRA により示唆された。したがって、OLN による治療からは有効性が得られない一方で、安全性の観点からも使用が支持されず、PD 患者に対する治療法としては適さないと考えられた。

PIM は有効性の評価項目について CGI-S のみでしか評価が行えていないものの、PBO に比較して有意に優れることが認められたが、臨床的に優れる確率は 0%であった。UPDRS-III について PIM は、PBO と同等程度の影響をもつことが示唆された。AE による試験からの脱落について PIM は、80%前後の高い確率で PBO よりも劣り、増加することが示唆された。実薬間で比較した場合、RIS および ZIP を除けば PIM は、改善作用はあるものの CGI-S について二番目に劣り、UPDRS-III および AE による試験からの脱落については二番目に優れる治療法であることが SUCRA によって示唆された。したがって PIM は、CLO に続き、精神症状に対する有効性が期待できる一方で、運動機

能に対する影響の少なさに加え比較的治療継続性の観点からも優れるため、PD 患者に対する治療法として総合的に好ましいプロファイルをもつ治療法であると考えられた。

QTP は有効性の評価項目である BPRS および CGI-S について PBO に比較して有意に優れることが認められた。さらに、CGI-S について QTP は臨床的に優れる確率が約 30% であった。UPDRS-III について QTP は、PBO と同等程度の影響をもつが、80%以上の確率で劣ることが示唆された。AE による試験からの脱落について QTP は、75%以上の確率で PBO よりも劣り、増加することが示唆された。実薬間で比較した場合、RIS および ZIP を除けば QTP は、BPRS および CGI-S、AE による試験からの脱落について二番目に優れ、UPDRS-III については二番目に劣る治療法であることが SUCRA によって示唆された。したがって QTP は、CLO に続き、精神症状に対する有効性が期待できる一方で、運動機能に対する影響の少なさに加え比較的治療継続性の観点からも優れるため、PD 患者に対する治療法として総合的に好ましいプロファイルをもつ治療法であると考えられた。しかしながら QTP は、BPRS で示された有効性には不確実性があるため、有効性に関してより頑健性のある結果を示した PIM が、総合的により好ましい治療法であると考えられた。

RIS は、実薬間で比較した場合、有効性に優れる傾向を示し、AE による試験からの脱落も少ないが、運動機能を悪化させることも示唆された。ZIP についても同様に、有効性に優れる傾向を示し、運動機能を改善する傾向も示しているが、AE による試験からの脱落が多いことが示唆されている。しかしながら、RIS および ZIP に関する推定結果は、他の実薬における評価と比較して不確実な要素が多く、より大きなサンプルサイズのもとで評価を実施し、その位置づけを明確にする必要があると考えられた。

1-4-3 研究の限界

本研究の限界としては、まず、個別の臨床試験単位での規模が小さく、点推定および区間推定の精度が低いことに加え、対比較ごとの試験数も限定的であることからネットワーク上の推定が全体として不安定になることが挙げられる。特に、BPRS を評価項目としたときにその傾向が顕著であった。一般的に、MA または NMA を実施する上で異質性や不一致性、外れ値が認められた場合は、メタ回帰分析の手法を用いることで、その原因を探索することが推奨される (62,63)。しかしながら本研究では、メタ回帰分析を実施する上で必要となる基本的な背景情報に関して文献から収集することが困難である場合が多く、その影響を評価するに足る十分な試験数を得られなかった。したがって、本研究で認められた、異質性や不一致性、外れ値に対しては定性的な評価を実施するに留まり、統合解析によって得られた推定値と各実薬間の差については、効果修飾因子の考慮によって変動する可能性がある。また、そのような効果修飾因子の探索は、新規医薬品開発や標的集団の明確化を進める上で重要な要素となりうる。各対比較における試験数が十分に得られなかったことは、異質性や不一致性に対する統計学的な検出力の低下を招いたことに加え、MA において問題となる出版バイアスの評価も困難にする (64)。出版バイアスの評価には、一般的にファンネルプロットや

Egger's test が用いられるが、どちらも各対比較について十分な試験数を必要とし、ファンネルプロットを用いた評価には 10 試験以上が必要であるとされている。したがって、本研究では出版バイアスに対する統計学的なアプローチを用いた評価を実施できていない。しかしながら、臨床試験レジストリを対象とした検索からは、登録されているものの出版が確認できないような研究は認められず、潜在的な出版バイアスが推定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

1-4-4 小括

ベイジアン NMA の手法を用いて、CLO、OLM、PIM、QTP、RIS、そして ZIP の PD 患者に対する有効性および安全性を相互に比較した。有効性および運動機能に及ぼす影響の程度から、CLO は優れた治療選択肢となりうるが、AE によって治療の継続が難しくなりやすく、またそのための管理も必要となる。一方、PIM は CLO に比較して有効性に劣る傾向が示されているものの、PBO に比較して有効性に優れ、運動機能に及ぼす影響も同等であることが示唆された。さらに CLO に比較して、AE によって治療の継続が難しくなることも少ない。以上より、PIM は第一選択薬として選択するうえで好ましいプロファイルを有する治療法であることが示唆された。また、有効性に関する推定結果に不確実性が伴うものの、QTP も PIM と同様のプロファイルを持ち、PD における精神症状に対して第一選択となりうると考えられた。

第2章 リアルワールドデータを用いたパーキンソン病患者に対する非定型抗精神病薬投与に関するリスクファクターと在院期間および再入院との関連性評価

第1節 緒論

第1章では、臨床試験に基づき AAP の有効性および安全性を相互に比較し、それぞれの相対的な位置づけを明確にした。しかしながら、一部の AAP についてはサンプルサイズが乏しく、効果に関する推定精度に課題が残された。より精確に AAP の効果を評価するためには、十分なサンプルサイズのもとで臨床試験を実施する必要があると考えられるが、PD 患者に対する AAP の使用に関する研究領域は、適応外使用という倫理上の問題があり、臨床試験上の脱落が多いことも問題であった (54)。したがって、臨床試験による AAP の評価は実施可能性の観点からは困難なため、その他の手法を用いた評価が必要である。

近年、臨床研究において二次データの利活用が盛んに行われている (65,66)。例えば、保険診療報酬の請求明細であるレセプトデータ、各医療機関における診療録、健康診断データ、全国がん登録といったレジストリデータなどが挙げられる。これらのデータは、日常診療上における取り扱いを第一義としていることから、リアルワールドデータ (real world data; RWD) と総称される。中でもレセプトデータを用いた薬剤疫学研究は、国際的にも盛んに行われている。RWD を用いた薬剤疫学研究の長所としては、既存のデータを扱うのでデータの収集過程を省略できること、比較的大きなサンプルサイズを得られること、実臨床の状況や実態を反映した一般化可能性の高い結果を得られること、が挙げられる。一方、短所として、本来の目的とは異なった利用のためデータを加工する必要があること、利用できるデータに限りがあること、が挙げられる。RWD を用いることの利点から、本研究領域のように、実臨床での医療技術の利用が基本であり、症例の蓄積も見込める場合に、RWD は有用なデータソースとなると期待される。

これまでも、PD における AAP の適正使用に関するレセプトデータを用いた検討が報告されている (67,68)。これらの研究は、AAP を利用している PD 患者では、利用していない患者に比較して、死亡率や病院受診率が高いことを示している。しかしながら、レセプトデータを用いた薬剤疫学研究を実施するとき、適応による交絡という問題が生じるため、結果の解釈には注意を要する (69-71)。適応による交絡とは、ある医療技術の適応となる集団が、その適応に由来する系統的な背景因子の偏りを持ち、その背景因子がアウトカムに影響を及ぼす状況を指す。一般に、医療技術の適応となる集団は、その適応疾患に関して非適応の集団より進行しているため、アウトカムを比較する際はこの部分の影響を十分に取り除く必要がある。例えば前述の Weintraub らの先行研究 (68) では、分析上では見かけ上背景因子が均一になるように調整しているが、PD の罹患年数に関して、5 年以上というそれ以上を一括りにした水準を作って分析している。このため、5 年以上という幅の中では様々な患者が同質なものとして扱わ

れた結果、アウトカムに対する残差交絡が生じた可能性がある。実際に、死亡の原因は、AAP との関連性が指摘されている心血管系イベントについては両群で同程度であるのに対し、PD を死亡の原因とした患者は AAP 利用群が多かった。すなわち、AAP を原因として死亡や病院の受診が増加するというよりも、AAP の適応となる集団が、適応とならない集団よりも重度の PD 患者で構成されていたため、イベントの増加が観察されたと考えられた。このように、レセプトデータを用いて PD 患者における AAP の効果を評価する場合において、まずは AAP を投与されるような患者と投与されていない患者の背景因子の違いを整理し、比較しようとするアウトカムに対する交絡の可能性を評価しておくことが重要となる。

既存の先行研究では、PD 患者における AAP の投与または精神症状の発現は、抗 PD 薬の他に、高齢、男性、認知機能の低下または認知症の罹患、重度の PD、長期間の PD の罹患などと関連することが報告されている (59,72-75)。中でも認知機能の低下または認知症の罹患については、複数の研究においてもその関連性が指摘されている。AAP 自体がもつ効果とは別に、これらの要因自体が健康状態の低下と関連しているものと考えられ、AAP の投与を必要とする集団では、必要としない集団と比較して系統的に健康状態が低下している可能性がある。しかしながら、PD 患者における AAP の投与に関するリスクファクターと、患者の健康状態の関連性は、これまで十分に検討されてきておらず、明らかでない。この関連性の評価は、レセプトデータを用いた薬剤疫学研究を進める上で重要であることに加え、リスクファクターから患者の健康状態を分類し、個別の管理計画を設定するためにも重要である。

そこで本章では、国立病院機構本部が構築する、全 143 病院のレセプトデータを集積した Medical Information Analysis (MIA) データバンクを用いたネステッドケースコントロール (nested case-control; NCC) 分析を実施することで、どのような背景因子を有する PD 患者で AAP の投与が関連するのかをまず調査した。次に、NCC 分析によって抽出されたリスクファクターから重みづけスコアまたはリスクファクターを保有する数をそれぞれ患者ごとに計算し、これらに基づき NCC 分析の対象集団を層別化した。そして重みづけスコアまたはリスクファクター数を用いて層別化された集団ごとに AAP を必要とする程度を評価し、それぞれの層別化法の妥当性を評価した。最後に、それぞれの層別化法が PD 患者の健康状態と関連するかどうかを、在院期間 (length of stay; LOS) および再入院割合を用いて評価した。

第2節 方法

2-2-1 データソース

MIA データバンクは、2017年3月の時点で、本邦における143の国立病院機構に属する病院から提出されたレセプトデータを集積している(76)。データバンクには、医科レセプト(入院)に加えて、いわゆる *diagnosis procedure combination (DPC)* データも含まれている(77)。一般に、前者は慢性期の病院から、後者は急性期の病院から得られたデータを反映している。集積されているデータのうち、2012年4月から2017年3月までのものを研究対象とした。

2-2-2 適格基準

国際疾病分類第10版 (*international classification of disease tenth revision; ICD-10*) コードの G20 (Parkinson disease)、G21 (Secondary parkinsonism)、G22 (Parkinsonism in disease classified elsewhere) のいずれかを診断名にもつもののうち、次に示す基準に該当するものを研究対象として組み入れた: G20 の診断名を持ち、かつ少なくとも1つ以上の抗 PD 薬を処方されているもの、50歳以上のもの、3日以上在院していたもの。一方、統合失調症または双極性障害に罹患している疑いのあるもの、レビー小体型認知症に罹患している疑いのあるもの、転帰を死亡として退院したものは除外した。研究対象期間中、複数回入院していたものについては、最も早い時点の入院のみを含めた。

2-2-3 ネステッドケースコントロール分析の条件

2-2-3-1 ネステッドケースコントロール分析の概要

NCC 分析は、定義されたコホートの中でケースコントロール分析を実施する、ハイブリッドデザイン型の研究手法である(78,79)。NCC 分析を行う上で、コホートから確認されたケース群は全例を含めた。NCC 分析におけるソース集団からのコントロール群のサンプリング法には2種類あり、それぞれ *risk set sampling* (78) と *unmatched density sampling* (79) と呼ばれる。

risk set sampling は、各ケースに対し、そのケースの発生時点において観察されている、ケースに関し *at risk* にあるものからコントロールを選択する方法である。このケース発生時点については、暦時間を用いることも、ある特定の時点を起算日とする相対年月日を用いることも可能である。いずれの場合においても、コントロールに関してはケース発生時点と同じ時点を示す *index date* を割り振り、その他の要因を含めてマッチングを行い、コントロールを選択する。また、コントロールの選択に際しては、あるケースが発生した時点ではまだケースが発生していない将来ケースになるものや、異なるケースに対して同一のコントロールとして選択されたものなどは分析から除外する必要はない。すなわち、コントロールに関してはソース集団から同一の個人が複数回選択されうる。分析時には、マッチングを考慮した条件付きロジスティック回帰

分析が行われ、推定された OR は、ソース集団を用いてコホート研究が行われた場合に得られるハザード比または率比と近似できる。

unmatched density sampling は、risk set sampling と異なり、マッチングは行わない。ソース集団における全ての構成者に対し、研究期間のいずれかの日をランダムに選んだ random date を発生させる。その random date においてケースに関し at risk であったものをコントロールの候補とする。コントロールには、予め行ったサンプルサイズ設計から得られた最小限の数をランダムに選択する。そして、ケースに関しては、ケースの発生時点を、コントロールについては random date を情報として取得し、分析を行う。推定された OR は、ソース集団を用いてコホート研究が行われた場合に得られる率比と近似できる。

NCC 分析においては、ケース発生時点、index date、random date のいずれかの時点において、各対象者がどのような曝露の at risk になったかを考えて情報を取得する。このように一時点に着目して観察を行うので、薬の使用開始、中止、変更などといった時間に依存して曝露の状況が変化しうる変数の取り扱いを単純化することが可能となる。本研究においては、在院期間中の薬剤の曝露状況は変化しうるものと考えられ、時間依存性変数として適切に扱う必要があったため、NCC 分析を手法として選択した。また、コントロール群のサンプリング法には、ハザード比を用いることでベースラインハザードを仮定せずに推定を行うため、risk set sampling を用いた。

2-2-3-2 risk set sampling の条件

入院日を起算日とした相対日付による index date を割り振り、ケース 1 例に対しコントロール 4 例の比となるよう時点マッチングを行った。マッチング因子としては、年齢 (5 歳区切り) およびデータ種別 (DPC データまたは医科レセプトデータ) を用いた。

2-2-3-3 統計解析および変数の定義

ケース全例と risk set sampling によりマッチングされたコントロール群について、次に示す背景因子をリスクファクターの候補として選択した: 年齢、性別 (男性)、主傷病 (PD)、Charlson Comorbidity Index (CCI) (80)、手術実施の有無、併存疾患 (心筋梗塞、脳血管障害、うっ血性心不全、認知症、癌、肺炎、尿路感染症、または骨折) の有無、併用薬 (オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬 [nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs]、抗不安薬、またはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬) 使用の有無、抗 PD 薬 (レボドパ、脱炭酸酵素阻害薬、エンタカポン、麦角系ドパミンアゴニスト、非麦角系ドパミンアゴニスト、ドロキシドパ、アマンタジン、セレギリン、イストラデフィリン、ゾニサミド、抗コリン薬) 使用の有無、そして使用している抗 PD 薬の種類数。なお、連続変数である年齢、CCI、使用している抗 PD 薬の種類数については、receiver operating curve (ROC) を用いてカットオフ値を定め、カテゴリー変数として扱えるようにした。このため、全ての背景因子について、頻度 (%) により記述した。ケース群とコントロール群の比較にあたり、まず多重共線性を確認し、各背景因子の分散拡大

係数 (variance inflation factor; VIF) が 10 未満であることを確認した。10 以上であった背景因子については、その他の因子との相関が高く、適切な推定が行えなくなるため、臨床的に統合することが許容される因子同士の場合は統合し、そうでない場合は VIF の高い因子を比較対象から除外した。リスクファクターを抽出するための分析には条件付きロジスティック回帰モデルを用い、リスクファクターの候補を説明変数に、ケースまたはコントロールを目的変数として各因子の調整済み OR と 95%信頼区間 (confidence interval; CI) を推定した。また、抗不安薬は認知症の周辺症状に用いられ、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は認知症の治療に用いられるため、AAP 投与に対する交互作用を及ぼす可能性がある。したがって、それぞれの交互作用項を説明変数に含めた。95% CI が 1.0 を含まなかった場合に、その背景因子を AAP 投与に関するリスクファクターとして抽出した。

2-2-4 非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化

2-2-4-1 重みづけスコアによる層別化

患者ごとに有するリスクファクターに応じて、その偏回帰係数を合計し、重みづけスコアを算出した。なお、このとき、交互作用項については計算に含めなかった。重みづけスコアの合計ごとに、NCC 分析の対象となった集団を次のように層別化した：1 点未満、1 点以上 2 点未満、2 点以上 3 点未満、3 点以上。いずれかの層別化グループにおいてサンプルサイズが 100 未満となった場合、得られる統計量の精度を安定化させるために、よりサンプルサイズの少ない隣接したグループと水準を統合した。

2-2-4-2 リスクファクター数による層別化

患者ごとに有するリスクファクターに応じて、リスクファクターを有する数を合計し、リスクファクター数を算出した。リスクファクター数の合計がひとつ増加するごとに NCC 分析の対象となった集団を層別化した。いずれかの層別化グループにおいてサンプルサイズが 100 未満となった場合、得られる統計量の精度を安定化させるために、よりサンプルサイズの少ない隣接したグループと水準を統合した。

2-2-4-3 各層別化法と非定型抗精神病薬の必要性の関連性評価

それぞれの層別化法は、様々な要因を一つの次元に集約した指標で集団を区分している。そこでまず、双方の層別化法が、AAP を必要とする程度を反映し続けているかどうかを NCC 分析の枠組みにおいて評価した。すなわち、説明変数には各層別化法による水準を、目的変数にケースまたはコントロールを投入した条件付きロジスティック回帰モデルにより、調整済み OR および 95%信頼区間を推定した。このとき、最もリスクの低い水準をレファレンスとして、その他の水準との OR をそれぞれ推定することに加え、水準がひとつ上昇するごとの平均変化を示す OR を併せて推定した。

2-2-4-4 健康状態との関連性評価

健康状態との関連性は、LOS (退院日-入院日+1) 、AAP 投与開始日からの LOS (退院日-AAP 投与開始日+1)、再入院、30 日以内の再入院を指標としてケース群のみを対象として評価した。なお、同じ個人でも異なる病院に入院した場合は異なる識別番号を割り振られるため、再入院については対象となった入院と同じ病院に再入院した場合のみを考慮した。それぞれ、LOS については各層別化法の水準ごとに平均 (SD) により要約し、再入院については頻度 (%) により要約した。そしてモデルを用いた分析には、患者が入院した病院を考慮した一般化推定方程式 (generalized estimating equation; GEE) を用いた。LOS は、対数正規分布に従うことが知られているため、リンク関数を log、確率分布を正規分布として LOS 比を推定した。再入院については、リンク関数を logit、確率分布を二項分布として OR を推定した。それぞれの指標について、最もリスクの低い水準をレファレンスとして、その他の水準との LOS 比または OR を推定することに加え、水準が 1 つ上昇するごとの平均変化を示す LOS 比または OR を推定した。

2-2-5 統計ソフト

全ての分析には、SAS software version 9.4 for Windows (SAS institute Inc.、Cary、NC、USA) を用いた。NCC 分析および健康状態との関連性評価には GENMOD プロシジャを用いた。

2-2-6 倫理的配慮

本研究は国立病院機構本部臨床研究審査委員会の承認を得て行った (承認番号、H29-0517001)。また、本研究の対象となりうる範囲を web 上に公開し、研究におけるデータの使用に対して拒否する機会を設けた。なお、本研究はヘルシンキ宣言 (2013 年版) を遵守した下で実施した。

第3節 結果

2-3-1 研究対象集団

Fig. 44 は本研究の対象となる集団を得る過程を示す。まず、適格基準に適合することで得られたコホートには、14,293名の独立したPD患者が含まれた。このうち、829名がAAPの投与が行われていたケースとして特定された。その後 risk set sampling を適用することでコホートからコントロールを抽出し、3,316名を得た。したがって、NCC分析には計4,415名が含まれた。

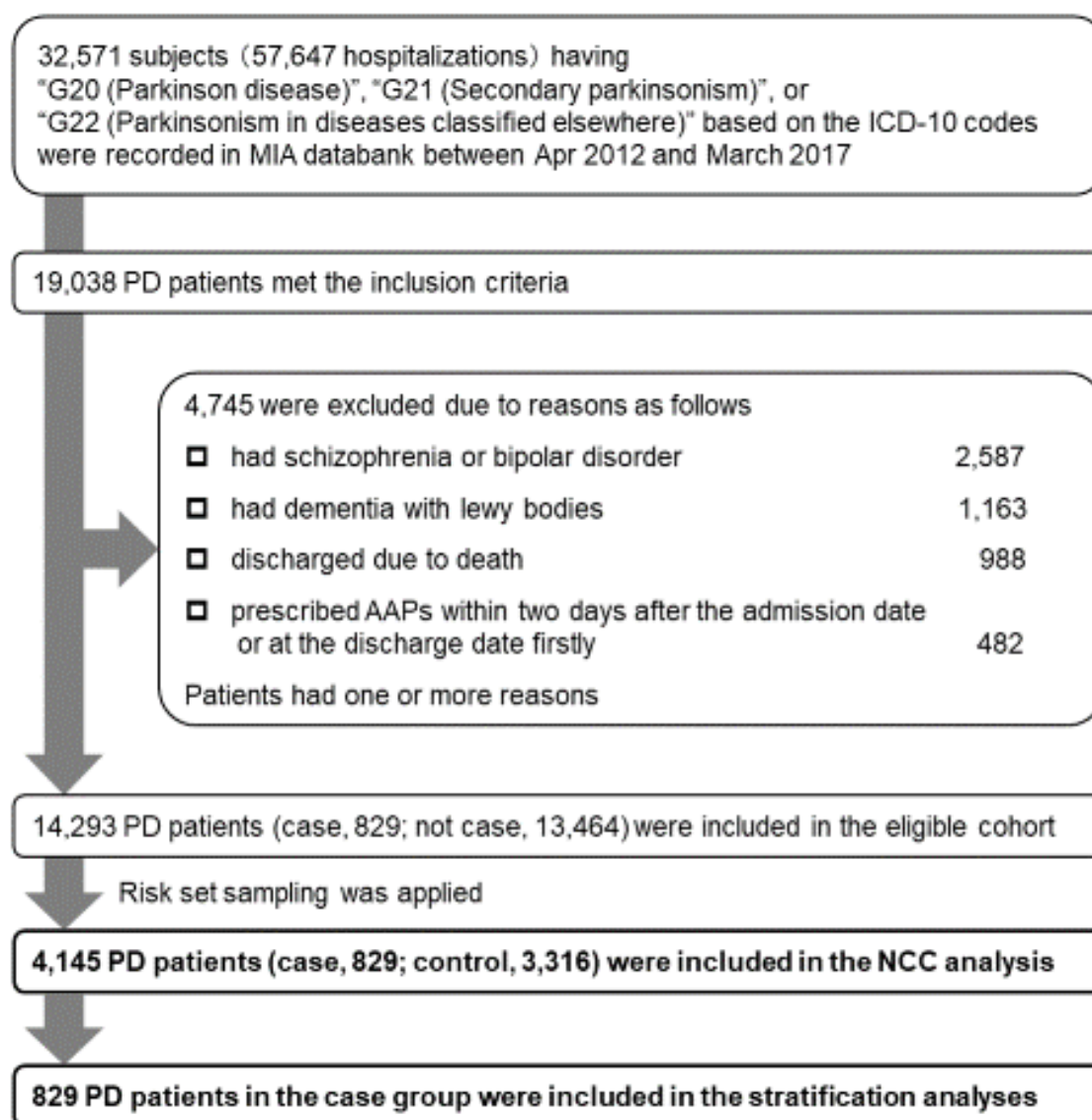


Fig. 44. Flow diagram of the study.

Abbreviations: AAP, atypical antipsychotic; ICD-10, International Classification Disease 10th revision; MIA, medical information analysis; NCC, nested case-control; PD, Parkinson's disease.

2-3-2 ネステッドケースコントロール分析

NCC 分析の対象となった 4,415 名に条件付きロジスティック回帰分析を適用し、**Table 39** に示す結果が得られた。この結果から、男性、認知症または肺炎の併存、脱炭酸酵素阻害薬、エンタカポン、非麦角系ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン、抗コリン薬、抗不安薬、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の処方、の計 10 因子がリスクファクターとして抽出された。また、全ての因子について、OR はコントロール群に比較してケース群にその因子がより分布していることを示していた。

Table 39. Nested case-control analysis to investigate factors associated with atypical antipsychotic treatment in Parkinson's disease patients.

Variables	Case (n = 829)	Control (n = 3,316)	aOR (95% CI)	Coeff	VIF
Age (≥ 75 years)	542 (65.4)	2109 (63.6)	1.3 (0.9 to 1.7)	0.24	1.1
Sex (male)	412 (49.7)	1470 (44.3)	1.2 (1.01 to 1.4)	0.18	1.1
Main disease (PD)	395 (47.6)	1592 (48.0)	0.9 (0.7 to 1.04)	-0.15	1.3
CCI (≥ 3.0 points)	215 (25.9)	834 (25.2)	0.9 (0.6 to 1.2)	-0.14	2.4
Surgery	242 (29.2)	834 (25.2)	1.2 (0.9 to 1.5)	0.18	1.7
Comorbidities					
Myocardial infarction	32 (3.9)	138 (4.2)	0.9 (0.6 to 1.4)	-0.09	1.1
Cerebrovascular disorder	153 (18.5)	689 (20.8)	0.9 (0.7 to 1.1)	-0.10	1.2
Congestive heart failure	164 (19.8)	671 (20.2)	0.9 (0.7 to 1.2)	-0.06	1.4
Dementia	199 (24.0)	573 (17.3)	2.1 (1.6 to 2.8)	0.73	1.3
Cancer	171 (20.6)	588 (17.7)	1.3 (0.98 to 1.7)	0.25	1.7
Pneumonia	201 (24.2)	703 (21.2)	1.2 (1.01 to 1.5)	0.22	1.1
Urinary tract infection	65 (7.8)	211 (6.4)	1.3 (0.9 to 1.8)	0.26	1.1
Bone fracture	95 (11.5)	399 (12.0)	1.0 (0.8 to 1.3)	0.03	1.1
Opioids	122 (14.7)	421 (12.7)	1.2 (0.9 to 1.6)	0.16	1.6
NSAIDs	170 (20.5)	665 (20.1)	0.9 (0.8 to 1.2)	-0.06	1.1
Levodopa	632 (76.2)	2037 (61.4)	0.8 (0.4 to 1.3)	-0.29	7.5
Dopamine decarboxylase inhibitors	616 (74.3)	1909 (57.6)	2.4 (1.4 to 4.2)	0.87	7.8
Entacapone	166 (20.0)	372 (11.2)	1.5 (1.1 to 1.9)	0.37	1.4
Ergoline dopamine agonist	30 (3.6)	125 (3.8)	0.8 (0.5 to 1.3)	-0.19	1.1
Non-ergoline dopamine agonists	282 (34.0)	774 (23.3)	1.4 (1.1 to 1.7)	0.32	1.4
Droxidopa	94 (11.3)	225 (6.8)	1.3 (0.9 to 1.7)	0.24	1.1
Amantadine	116 (14.0)	440 (13.3)	0.9 (0.7 to 1.1)	-0.15	1.1
Selegiline	93 (11.2)	338 (10.2)	0.8 (0.6 to 1.03)	-0.26	1.2
Istradefylline	79 (9.5)	106 (3.2)	2.5 (1.8 to 3.6)	0.92	1.2
Zonisamide	80 (9.7)	181 (5.5)	1.2 (0.9 to 1.6)	0.16	1.2
Anticholinergics	69 (8.3)	144 (4.3)	2.1 (1.5 to 2.8)	0.72	1.0
Antianxiety drugs	427 (51.5)	1018 (30.7)	2.5 (2.0 to 3.0)	0.91	1.1
Acetylcholine esterase inhibitors	131 (15.8)	261 (7.9)	3.0 (2.0 to 4.5)	1.10	1.3
≥ 3 types of PD treatment	408 (49.2)	1430 (43.1)	0.8 (0.7 to 1.04)	-0.17	1.4
Interaction term					
Dementia \times Antianxiety drugs			0.3 (0.2 to 0.6)	-0.42	NA
Dementia \times Acetylcholine esterase inhibitors			0.7 (0.4 to 0.97)	-1.08	NA

Abbreviations: AAP, atypical antipsychotic; aOR, adjusted odds ratio; CCI, Charlson Comorbidity Index; Coeff, partial regression coefficient; CI, confidence interval; NA, not applicable; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; D, Parkinson's disease; VIF, variance inflation factor.

2-3-3 非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化

2-3-3-1 水準の作成および非定型抗精神病薬の必要性の関連性評価

各患者の重みづけスコアおよびリスクファクター数に基づき、それぞれの水準を **Table 40** の通り作成した。しかしながら、リスクファクター数について、リスクファクター数が 0、1 および 5 以上の水準でサンプルサイズが 100 未満になったため、それぞれ 0 または 1 の水準と、5 以上の水準に統合した。最終的に、重みづけスコアにより 4 水準が、リスクファクター数により 5 水準に層別化された。

また、各水準に応じた AAP の必要性を評価したとき、双方の層別化法ともに、高いリスクグループであるほど AAP の必要性が高いことを OR は示していた (**Table 40**)。重みづけスコアによる層別化法では、平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.9 (1.7 to 2.0) 高くなった。リスクファクター数による層別化法では、平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.6 (1.5 to 1.7) 高くなった。

Table 40. Distribution of the weighted score and the number of factors extracted in the nested case-control analysis.

The weighted score (X)	Case (n = 829)	Control (n = 3,316)	OR (95% CI)
X < 1.0	140 (16.9)	1,329 (40.1)	REF
1.0 ≤ X < 2.0	284 (34.3)	1,116 (33.6)	2.7 (2.1 to 3.4)
2.0 ≤ X < 3.0	235 (28.3)	600 (18.1)	4.2 (3.3 to 5.3)
3.0 ≤ X	170 (20.5)	271 (8.2)	7.1 (5.4 to 9.4)
The number of factors	Case (n = 829)	Control (n = 3,316)	OR (95% CI)
0-1	119 (14.4)	1,157 (34.9)	REF
2	161 (19.4)	857 (25.8)	2.0 (1.5 to 2.6)
3	235 (28.3)	662 (20.0)	3.9 (3.0 to 4.9)
4	160 (19.3)	397 (12.0)	4.3 (3.3 to 5.7)
5 ≤	154 (18.6)	243 (7.3)	7.5 (5.6 to 10.1)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; REF, reference.

2-3-3-2 健康状態との関連性評価

各層別化法によって作成された水準と健康状態との関連性を評価した結果を **Table 41** に示す。

重みづけスコアを用いた層別化を行ったとき、スコアが 2.0 以上である水準では、スコアが 1.0 未満の水準に比較して有意に LOS が延長した。平均して一水準高くなるごとに、LOS は 1.2 (1.1 to 1.3) 倍ずつ有意に延長した。AAP 投与開始日からの LOS についても延長傾向が認められたが、有意差は認められなかった。平均して一水準高くなるごとに、AAP 投与開始日からの LOS は 1.1 (0.98 to 1.3) 倍ずつ延長した。再入院についても同様に、増加傾向が認められたが、有意差は認められなかった。平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.1 (0.9 to 1.2) ずつ増加した。30 日以内の再入院については、スコアが 3.0 以上である水準では、スコアが 1.0 未満の水準に比較して有意に増加した。平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.2 (1.01 to 1.5) ずつ有意に増加した。

リスクファクター数を用いた層別化を行ったとき、4 つ以上のリスクファクターをもつ水準では、リスクファクター数が 0 または 1 の水準に比較して有意に LOS が延長した。平均して一水準高くなるごとに、LOS は 1.1 (1.05 to 1.2) 倍ずつ有意に延長した。AAP 投与開始日からの LOS についても延長傾向が認められたが、有意差は認められなかった。平均して一水準高くなるごとに、AAP 投与開始日からの LOS は 1.1 (0.98 to 1.2) 倍ずつ延長した。再入院については、2 つまたは 5 つ以上のリスクファクターをもつ水準では、リスクファクター数が 0 または 1 の水準に比較して有意に増加した。平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.1 (0.96 to 1.2) ずつ増加した。30 日以内の再入院については、5 つ以上のリスクファクターをもつ水準では、リスクファクター数が 0 または 1 の水準に比較して有意に増加した。平均して一水準高くなるごとに、OR は 1.2 (1.04 to 1.5) ずつ有意に増加した。

Table 41. Risk stratification using the weighted score and the number of factors for physical morbidity in Parkinson's disease patients requiring atypical antipsychotic treatment, as extracted in the nested case-control analysis.

The weighted score (X)	LOS		LOS after the start date of AAP treatment		Readmission		Readmission within 30 days	
	mean (SD)	ratio (95% CI)	mean (SD)	ratio (95% CI)	frequency (%)	OR (95% CI)	frequency (%)	OR (95% CI)
X < 1.0 (n = 140)	49.7 (53.7)	REF	39.6 (42.2)	REF	33 (23.6)	REF	8 (5.7)	REF
1.0 ≤ X < 2.0 (n = 284)	58.5 (57.9)	1.2 (0.9 to 1.5)	42.1 (47.4)	1.1 (0.8 to 1.4)	85 (29.9)	1.4 (0.9 to 2.2)	29 (10.2)	1.9 (0.9 to 3.9)
2.0 ≤ X < 3.0 (n = 235)	72.8 (92.5)	1.5 (1.1 to 2.0)	51.3 (78.4)	1.3 (0.96 to 1.8)	62 (26.4)	1.2 (0.7 to 1.8)	24 (10.2)	1.9 (0.9 to 4.0)
3.0 ≤ X (n = 170)	83.3 (100.2)	1.7 (1.2 to 2.4)	53.7 (78.4)	1.4 (0.9 to 2.0)	53 (31.2)	1.5 (0.9 to 2.4)	22 (12.9)	2.5 (1.1 to 5.3)

The number of the factors	LOS		LOS after the start date of AAP treatment		Readmission		Readmission within 30 days	
	mean (SD)	ratio (95% CI)	mean (SD)	ratio (95% CI)	frequency (%)	OR (95% CI)	frequency (%)	OR (95% CI)
0-1 (n =119)	52.1 (57.3)	REF	41.3 (44.9)	REF	25 (21.0)	REF	7 (5.9)	REF
2 (n = 161)	52.9 (56.9)	1.0 (0.7 to 1.4)	39.8 (49.4)	1.0 (0.7 to 1.3)	53 (32.9)	1.9 (1.1 to 3.2)	15 (9.3)	1.7 (0.7 to 3.9)
3 (n = 235)	63.9 (77.5)	1.2 (0.9 to 1.7)	44.9 (60.2)	1.1 (0.8 to 1.5)	62 (26.4)	1.3 (0.8 to 2.2)	21 (8.9)	1.6 (0.7 to 3.8)
4 (n = 160)	80.7 (93.9)	1.5 (1.04 to 2.3)	55.8 (74.8)	1.3 (0.9 to 2.0)	43 (26.9)	1.4 (0.8 to 2.5)	18 (11.3)	2.0 (0.8 to 5.2)
5 ≤ (n = 154)	79.1 (93.6)	1.5 (1.1 to 2.1)	51.1 (80.4)	1.2 (0.9 to 1.8)	50 (32.5)	1.8 (1.1 to 3.1)	22 (14.3)	2.7 (1.1 to 6.2)

Abbreviations: AAP, atypical antipsychotics; CI, confidence interval; GEE, generalized estimation equation; LOS, length of stay; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

第4節 考察

2-4-1 ネステッドケースコントロール分析

本章では、まず、NCC 分析により AAP の投与が行われていたケース群と、特定されたコホートよりマッチングして得られたコントロール群の背景因子を比較した。これにより、男性、認知症または肺炎の併存、脱炭酸酵素阻害薬、エンタカポン、非麦角系ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン、抗コリン薬、抗不安薬、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の処方計 10 因子がリスクファクターとして抽出された。これらは、一般に、3 つの臨床的状态を反映する因子に分類できると考えられた。すなわち、PD の重症度、認知症または精神症状それ自体である。例えば、脱炭酸酵素阻害薬は PD の進行に伴い投与が検討される薬剤であり、エンタカポンやイストラデフィリンは薬剤の適応上もさらに PD の進行が伴うと考えられ、これらの薬剤は PD の重症度を反映している可能性がある。非麦角系ドパミンアゴニストおよび抗コリン薬については、PD の初期からも投与が検討される薬剤であり、重症になるほど既に投与されている患者の割合が多くなる可能性とともに、これら自体が精神症状の原因となっている可能性も示された。抗不安薬も、精神症状の発現との関連性が報告されている薬剤である (61)。一方、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、AAP の他に精神症状の治療に用いられる薬剤である。したがって、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、この薬剤自体が精神症状の原因となっているというよりも、精神症状の治療のために、よりケース群に認められたと考えられた。また、抗不安薬もアセチルコリンエステラーゼ阻害薬も、認知症や、その周辺症状の治療に用いられる薬剤である (81) ことから、PD 患者に対する AAP の投与は認知症の併存とも強く関連していることが示唆された。しかしながら、認知症の周辺症状に対しても AAP は投与されるが、死亡率の増加との関連性も報告されているため、継続的な使用に十分な注意が必要とされる (82,83)。

抽出されたリスクファクターは、既存の先行研究で報告されていた因子と比較しても同様である。しかしながら、リスクファクターとして抽出された因子のうち、性別は PD の罹患に関するリスクファクターであり、肺炎は、重症な PD 患者で認められやすい合併症である。しかしながら、実際に認められた割合を比較すると、性別 (男性) はケース群の 49.7% に対し、コントロール群は 44.3% であった。肺炎は、ケース群の 24.2% に対し、コントロール群は 21.2% であった。RWD を用いた研究は、一般に大きなサンプルサイズを得られやすいことから統計学的検出力を高くすることが期待できるが、このように臨床的に意義の小さいと考えられる差についても検出してしまう可能性がある。マッチングを伴うケースコントロール研究において、検出しようとする OR は、 α エラー、 β エラー、マッチング比、コントロール群における該当ありの割合、ケース群およびコントロール群を合わせたサンプルサイズ、によって決定する。そこで、本研究で抽出されたリスクファクターについて、統計学的にも適切であるかを評価するために、有意水準を 5%、検出力を 80%、マッチング比を 1:4、総サンプルサイズを 4,145 に固定し、コントロール群における該当ありの割合を変動させながら、各割合におい

て検出可能となる OR を R の epiR パッケージを用いて算出した。その結果、**Fig. 45** に示す通りとなり、本研究の条件からは OR にしておよそ 1.2 から 2.3 程度の差を検出できるようになることが示された。このことから、該当ありの割合が 0 か 100% に近づくにつれて、割合にしてわずかな差でも検出できるようになることが分かるが、同時に、わずかな変動に対する臨床的有意性の比重も増すと考えられ、統計学的観点からの適切性の評価が難しくなる。そこで、5.0% の差をもつ場合の OR を算出し、検出可能となる OR との関係性を、各リスクファクターについて比較することで各リスクファクターの重要性を評価した。各リスクファクターについて、5.0% 以上の差を示す OR だったのは、性別、脱炭酸酵素阻害薬、非麦角系ドパミンアゴニスト、認知症、抗不安薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の 6 因子であった。その他の 4 因子については、検出力を 80.0% と仮定した場合には、5.0% を下回る場合でも有意差が検出されうる。エンタカポン、イストラデフィリン、抗コリン薬については、コントロール群における該当ありの割合が低いため、絶対差で考えるとわずかな差であるが、OR で考えた場合には妥当であると考えられた。しかしながら、肺炎について検出された有意差は統計学的な側面から説明されうるため、リスクファクターとしての重要性は低いと考えられた。

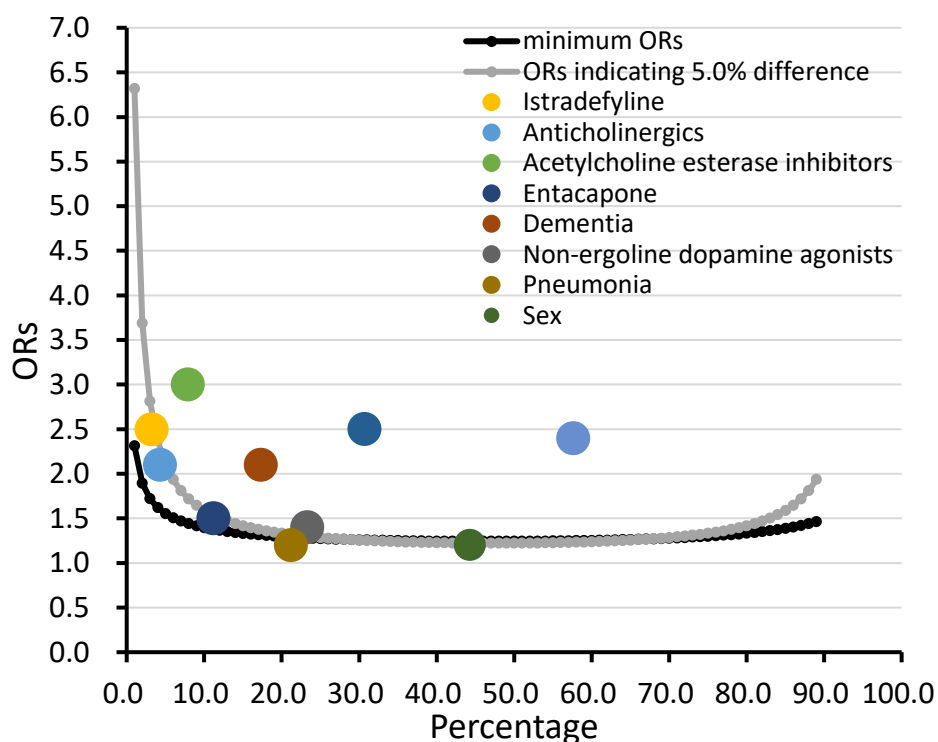


Fig. 45. Distributions of detectable odds ratios, ones indicating 5.0% differences, or ones of risk factors.

Abbreviation: OR, odds ratio.

2-4-2 非定型抗精神病薬投与リスクごとの層別化

NCC 分析により抽出されたリスクファクターを用いて算出された、各患者の重みづけスコアとリスクファクター数を用いて、ケース群およびコントロール群を層別化した。それぞれの層別化法が、リスクファクターをひとつの次元に集約した後でも AAP を必要とする程度を反映し続けているかどうかを評価したとき、双方の層別化法で 1 水準の上昇ごとに AAP 投与に関するオッズが上昇する傾向を示していた。したがって、双方ともに、水準が上昇するに伴い AAP を必要とする程度の上昇も伴う層別化法であることが確認された。また、重みづけスコアが各リスクファクターと AAP 投与の関連性の程度を個別に考慮した層別化法であることに比較して、リスクファクター数は、どのリスクファクターを有するかは問題ではなく、いくつリスクファクターを有するかという視点でのみ算出することが可能である。双方の層別化法が同様の傾向を示していたことから、AAP 投与の必要性の程度は、抽出されたリスクファクターの質的側面からの影響は小さく、いくつのリスクファクターを有するかによって決定されることが示唆された。

続いて、各層別化法と健康状態との関連性をケース群において評価した。その結果、いずれの層別化法についても水準が上昇するにつれて在院期間が長くなり、30 日以内の再入院が増加する傾向が認められた。このことから、各層別化法は、AAP 投与を必要とする PD 患者の健康状態を層別化することも可能であることが確認された。また、各層別化法が、AAP を必要とする程度に関しても層別化が可能であったことから、観察された健康状態と AAP の投与の必要性は関連性をもつことが示唆された。AAP 投与開始後の在院期間および再入院については、双方の層別化法によっても線形な関連性が認められなかったが、再入院については、2 番目にリスクの低い水準において特徴的な傾向が認められた。この水準は、再入院以外の指標においては健康状態の程度についても 2 番目に低い傾向を示していたが、再入院については 2 番、あるいは最も高い傾向を示していた。観察された傾向は、30 日以内の再入院に示唆されるような急性の変化というよりも、長期に渡る健康状態の変化を反映していると考えられた。また、いずれの水準においても AAP 投与開始後の在院期間に差が認められなかったことから、在院期間中における AAP の投与をひとつの基準として、その後はどのような患者でも同様の治療期間の後に退院に至っている可能性がある。AAP 投与開始後の期間における一層の医薬学的な管理が、退院後の再入院を減らすためには重要となると考えられた。そして、層別化された水準の中でも、重みづけスコアによっては 3.0 点以上、リスクファクター数によっては 5 個以上の水準は、最もリスクの低い水準に比較して在院期間の延長および 30 日以内の再入院の増加が認められたことから、特に注意を要する水準であることが示唆された。本研究により得られたふたつの層別化法について、個々の患者の管理計画を講じる際に、極めて有用な手段となることが期待される。特にリスクファクター数を用いた層別化は、重みづけスコアに比べて簡易な計算により算出できることから、臨床での利用に繋げやすいと考えられた。

臨床的な観点に加えて、本研究が対象とした研究領域に対する貢献という観点からも、本研究は多くの示唆を含んだ。PD 患者において発現した精神症状に対する AAP の投与は、有効性および安全性が十分に確立していないため、倫理的な問題が生じうる。したがって、十分なサンプルサイズを得られにくく、脱落率も高いことから介入試験による検討が難しい研究領域であった。この問題を解決するために、二次データを利用することは合理的であると考えられる。しかしながら、一般的にレセプトデータベースからは疾患の重症度や罹患期間の情報を正確に得ることは難しく、研究の限界となりやすい (77)。本研究においても、PD の重症度や罹患期間に関する情報の不足は、観察された AAP 投与と健康状態の関連性に対する解釈を難しくさせる。しかし一方で、本研究の NCC 分析によって得られた結果から、AAP 投与の必要性は PD の重症度が増すにつれて上昇することが示唆された。すなわち、抽出されたリスクファクターは、PD の重症度に関する代理変数として機能している可能性がある。したがって、レセプトデータを用いて PD 患者の健康状態を評価するような研究を実施する場合、本研究で抽出された因子を適切に調整する必要があると考えられた。また、本研究において観察された結果は、これまでに行われてきた研究に対しても一定の説明を与えると考えられる。既存の先行研究 (67,68) で指摘されていたような、AAP 利用群における死亡率や病院受診率の増加には、一部、PD の重症度による残差交絡が内在していたと考えられた。しかしながら、AAP 投与に伴うリスク全てが本研究で抽出されたリスクファクターで説明されたわけではなく、依然として AAP 自体を十分な注意とともに使用する必要がある。本研究で抽出されたリスクファクターをふまえて、AAP 投与と健康状態の変動との関連性を評価していくことで、AAP 自体がもつリスクを精査する必要がある。

2-4-3 研究の限界

本研究には内的妥当性の観点からも外的妥当性の観点からもいくつかの限界がある。主要な限界として、データの利用可能性に基づく内的妥当性が挙げられる。まず、研究の対象として用いたのがレセプトデータベースであるという特性をふまえ、疾患の重症度や罹患期間に関する情報を得られていない。本研究から得られた結果は、医薬学的には PD の重症度を反映した結果であると考えられ、既存の先行研究からも支持されるものであるが、実際のデータとして正確に考慮できていない。重症度や罹患期間という情報として考慮した場合には、本質的には変わりがなくとも結果が変動する可能性はある。また、レセプトデータベースを用いた研究の課題として、ある変数に対する感度および特異度を考慮しなければならない点も挙げられる。ある疾患の罹患の有無をレセプトデータから特定する場合において、感度とは真に罹患している患者がデータ上からも罹患していることを特定できる状況を指し、特異度とは真に罹患していない患者がデータ上からも罹患していないことを特定できる状況を指す。例えば、重篤な急性疾患は感度が高い一方で、精神疾患などの慢性疾患は感度が低いことが知られている。また、レセプト病名から喘息患者を特定する場合は、特異度が低く偽陽性の

患者が多くなることが知られている。NCC 分析に用いた変数のうち、本研究を実施する上で認知症の罹患の有無は重要な因子であると考えられた。しかしながら、MIA データバンクに対するバリデーション研究 (76) の結果からは、認知症の感度は低く、真に認知症に罹患している患者をデータ上からも正しく認知症患者として特定することは難しいことが報告されている。この場合、データ上からは認知症に罹患していないと判断された患者の中には、認知症に罹患している患者も一定数含むことになり、認知症が真に AAP 投与のリスクファクターであった場合には、認知症によるリスクを過少評価することに繋がりうる。その逆に、特異度が低いある変数が、AAP 投与の真のリスクファクターであった場合には、その変数のリスクを過大評価することに繋がりうる。したがって、変数ごとの感度および特異度の状況によっては NCC 分析の結果も変動する可能性があり、その結果によっては、健康状態との関連性も変動する可能性がある。さらに、健康状態との関連性を評価する段階においても、データの利用可能性から生じる限界があると考えられた。MIA データバンクでは、同じ個人でも他の病院に入院した場合は別の識別番号が割り振られる。したがって、健康状態の指標として用いた再入院は、同じ個人が前回入院した病院と同じ病院に再入院した場合に限ってのみ特定される。この限界から、再入院の頻度については過少評価している可能性がある。そして、これら健康状態の指標については外的妥当性の観点からも限界があると考えられた。本研究で観察された在院期間や再入院の頻度は、本邦の医療体制やサービスの質や程度を反映した結果である。既存の先行研究において報告されている海外の在院期間と比較しても、本邦における患者の在院期間は長い (84,85)。本研究で観察された、AAP 投与の必要性の程度と健康状態の負の相関は、本邦のデータを用いたために明瞭に検出することができた利点であると考えられる。しかしながら、本研究の結果を適用する国の医療体制等によっては、必ずしも同様の結果を得られない可能性があることに注意する必要があると考えられた。

2-4-4 小括

本章の研究により、AAP を必要とする程度に応じて PD 患者を層別化するためのふたつの方策を開発した。一方は、AAP の投与に関連する 10 の因子を用いた重みづけスコアによる層別化法であり、もう一方は、これらリスクファクターを保有する数の合計による層別化法である。さらに、いずれの層別化法も PD 患者の健康状態の程度を反映しており、特に重みづけスコアが 3.0 以上、またはリスクファクターを 5 以上保有する患者では LOS 及び 30 日以内の再入院が増加することが示唆された。以上より、AAP の投与を必要とする PD 患者ほど健康状態の程度が悪く、十分な医薬学的に十分な管理を必要とすると考えられた。

第3章 リアルワールドデータを用いたパーキンソン病患者に対するリスペリドンの投与と日常生活動作の悪化に関する関連性評価

第1節 緒論

第1章で行った NMA により、既存の臨床試験から各 AAP の有効性および安全性に関する位置づけを整理した。AAP の中でも RIS は、QTP よりも優れ、CLO と同等以上の有効性をもつことが示唆されており、PD 患者において発現した精神症状に対して有効な治療法となることが期待される。実際に、Weintraub らの報告では、実臨床で RIS は QTP に続き二番目に PD 患者に対して使用されていることが示されている (68)。しかしながら UPDRS-III に関する NMA の結果から、RIS は運動機能を悪化させる可能性が示されており、第一選択薬とするには安全性に関する懸念が残る。また、RIS を被験薬として用いた臨床試験はサンプルサイズが極めて小さく、NMA の結果も推定精度に限界が示されている(21)。加えて、複数の単群試験によっても検討されているものの、運動機能を悪化させることを示唆する研究もあれば (86-88)、そうでない研究も存在し (89)、一定の結論を得られていない。すなわち、PD 患者において発現した精神症状の治療に、RIS は有効な選択肢となりうるが、運動機能を悪化させる懸念が残されていることから、積極的な利用には至っていない。限られた治療選択肢を広げるためには、RIS の運動機能に及ぼす影響を、より多くのサンプルサイズをもって評価することが必要となる。

PD 患者における AAP の有効性や安全性に関する評価の困難さから、RWD を用いた観察研究の実施がより適切であると考えられる。そこでまず、レセプトデータを用いた Weintraub らの先行研究からも示唆された、AAP の適応による交絡を精査するために、AAP を投与された PD 患者と投与されていない PD 患者の比較を行った。この第2章における検討により、AAP 投与のリスクファクターを抽出し、健康状態との関連性を評価した。抽出されたリスクファクターには、PD の重症度を説明しうる因子も含まれ、重度の PD 患者であるほど AAP 投与を必要とする可能性が示された。さらに、AAP 投与をより必要とする患者ほど、健康状態が不良である傾向が示され、評価項目によっては AAP の適応による交絡が問題となりうることが確認された。

適応による交絡を解決するために、研究デザインとして active comparator、すなわち実薬を対照群として設定することが推奨されている (71)。例えば、QTP 群を対照群として設定した場合には、PD 患者として同様の患者背景をもっていることが期待される。また、忍容性が確認されていることから実臨床において最も使用されているとされる QTP を比較対照として用いることは、運動機能に及ぼす影響を評価する上で臨床的に価値の高い情報を得ることができると考えられる。

そこで本章では、DPC データから在院期間中の日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の変化を評価することが可能なため、これを利用し、RIS が運動機能に及ぼす影響を QTP と比較するレトロスペクティブコホート研究を実施する。ADL の中でも平地

歩行および更衣の項目は、PD における運動症状によって悪化することがあり、PD の諸症状を評価するためのスケールである UPDRS-II の中にも評価項目として設定されている (90)。さらに、PD 患者の日常生活において重要な項目であることから、本章では平地歩行および更衣の項目を用いた (91)。

第2節 方法

3-2-1 データソースおよび評価項目

第二章で用いた MIA データバンクに集積されているデータのうち、2012 年 4 月から 2017 年 3 月までの DPC データを研究対象とした。

本章における評価項目には、ADL に関する項目として、平地歩行および更衣を用いた。それぞれの項目は、介助者に対する依存の度合いとして記録されており、独立、部分的に依存、または完全に依存、のいずれかとして分類ができる。そこで、アウトカムとして ADL の悪化を評価することとし、その定義は、入院時の評価が退院時に、独立から部分的に依存、独立から完全に依存、または部分的に依存から完全に依存に変わった場合とした。

3-2-2 適格基準

ICD-10 コードの G20 (Parkinson disease)、G21 (Secondary parkinsonism)、G22 (Parkinsonism in disease classified elsewhere) のいずれかを診断名にもつもののうち、次に示す基準に該当するものを研究対象として組み入れた: G20 の診断名をもつもの、RIS または QTP のいずれかのみを研究対象期間中に処方されていたもの、50 歳以上のもの。一方、統合失調症または双極性障害に罹患している疑いのあるもの、レビー小体型認知症に罹患している疑いのあるもの、転帰を死亡として退院したものは除外した。研究対象期間中、複数回入院していたものについては、最も早い時点の入院のみを含めた。さらに、ADL の悪化を評価するために、ADL のデータが欠損していたもの、または入院時点での ADL が既に完全に依存、だったものも除外した。

3-2-3 傾向スコアを用いた逆数重みづけ法

傾向スコア (propensity score; PS) とは、ある時点での背景因子の状況によって条件付けされたときに、ある介入法が割り当てられる確率を意味する (92)。一般的に PS は、ロジスティック回帰分析により、介入法の曝露の有無を目的変数に、背景因子に関する共変量を説明変数とすることで推定される。そしてロジスティック回帰分析により得られた OR を確率値に変換することで、PS は表現される。このように PS は複数の共変量が割り当てに及ぼす影響をひとつの値に集約するため、同様の背景因子をもつもの同士では、ある介入法に対して割り当てられる確率、すなわち PS が同じ値をもつようになる。したがって、ある介入法の曝露による影響を評価する際に PS を利用することで曝露群とコントロール群の背景因子の分布を調整し、評価項目に対する背景因子による影響を取り除くことができるようになる」と期待される。

しかし PS を利用した推定から交絡因子の影響を取り除くためには、強く無視できる割り当ての仮定を満たす必要がある (93)。強く無視できる割り当ての仮定では、①共変量によって条件付けされた場合に、潜在的なアウトカムの発生に対して割り当ては独立に行われる、②全ての患者は PS の目的変数とした割り当てを受ける確率が 0 では

ない、を満たす必要がある。この仮定が満たされた結果として、RIS 群または QTP 群の選択バイアスに起因する ADL への影響を取り除くことができるようになることが期待される。しかしながら、①は未測定の変数因子が存在せず、PS を推定する際に全ての交絡因子が考慮されていることを意味する。本研究のようにレセプトデータを用いる場合、データの利用可能性の問題から未測定の変数因子が残りやすく、強く無視できる割り当ての仮定を満たすことは困難となる。事実、第 2 章における検討からも PD の重症度を測定できていないことが限界となっており、本章における検討でも ADL の悪化に関する交絡因子として作用する可能性がある。

一方、強く無視できる割り当ての仮定を満たすことが困難である場合においても、PS を用いた分析を行うことには通常の回帰分析を実施する場合に比較していくつかの利点がある (92)。ひとつには、回帰モデルに比較してモデルの誤設定の可能性が低いことが挙げられる。通常、PS を推定した後には、各群の背景因子の分布が均一となっているかを確認し、均一となっていないことが確認された場合は PS を推定するモデルを作成し直す。この手続きを踏むことで、曝露とアウトカムの関連性を評価する際に考慮する必要性の高い背景因子について看過することなくモデルに組み込むことができる。しかし通常の回帰モデルでは、作成したモデルの適切性を確認する手段は、PS を用いる場合よりも少ない。したがって、本研究においても、未測定の変数因子が存在しうるという前提であるが、PS を用いて検討を進めることとする。

PS を利用した背景因子の調整法は複数提唱されており、代表的な調整法には、マッチング、逆数重みづけ (inverse probability of treatment weighting; IPTW)、層別化、回帰モデルにおける共変量とするものがある。マッチング法は、一般に推定された PS の SD に 0.2 を乗じた値をキャリパーとして、その値の範囲で PS が近い値となったもの同士で組み合わせを作り、背景因子による影響を調整する方法である (92)。IPTW 法は、PS の逆数によってその PS をもつものを重みづけし、曝露群とコントロール群をそれぞれ集団全体で背景因子の分布を均一にする方法である (44)。層別化法は、PS を、同様の背景因子をもつと考えられる層を作るための閾値とする方法である (94)。回帰モデルの共変量とする調整法は、通常の変数回帰モデルと同様に、回帰モデルの中で直接背景因子の影響を調整するものである (92)。

それぞれの調整法の中でも、薬剤疫学研究で汎用されているのは、マッチング法と IPTW 法である。しかし、これらの調整法によって得られる推定値は異なる解釈を必要とするため、研究ごとに適切な調整法を選択する必要がある。まずマッチング法は、曝露群とコントロール群で近い PS をもつもの同士で組み合わせを作るため、組み合わせを作成できない PS をもつものは分析対象とはならない。すなわち、部分的に分析対象集団から除かれる集団が発生するため、この集団に対する外挿性をもった推定値を得ることができなくなる。この推定値を average treatment effect for the treated (ATT) という (95)。一方 IPTW 法は、曝露群とコントロール群に含まれたそれぞれの集団を、PS の逆数を用いた重みづけによって互いに類似した集団とするため、曝露群とコントロール群どちらに対しても外挿性をもつ推定値を得ることができると期待される。こ

の推定値を average treatment effect (ATE) という (95)。ATT と ATE は、曝露によって得られる効果をどの集団に外挿しようとするかによって使い分けられる (92)。RIS は PD 患者全体で使用されうるため、一部の PD 患者に限定する ATT を推定するよりも、ATE を推定することがより適切である。そこで本研究では、IPTW 法を用いて RIS 群と QTP 群の患者背景を調整し、比較を実施した。

まず IPTW 法に用いる PS を、入院時から RIS または QTP が処方されるまでの間に観測された以下の共変量を用いて推定した：年齢 (75 歳以上)、性別 (男性)、主傷病 (PD)、診療科 (神経内科)、使用している PD 治療薬の種類 (3 種類以上)、CCI、併存疾患 (脳血管障害、認知症、癌、肺炎、尿路感染症、または骨折)、手術の有無、併用薬 (抗不安薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、抗てんかん薬、オピオイド、麻酔薬、筋弛緩薬、そして抗痙攣薬)、入院から RIS または QTP が処方されるまでの日数、そして入院時の ADL の状態である。PS は 1.0 に近いほど QTP が割り当てられやすいことを示す。またはその中央値および範囲 (最小値-最大値)を群ごとに示す。

推定された PS の性能は、c-index、PS の分布の重なり、そして標準化平均差 (standardized mean difference; SMD) を用いて評価した (92)。SMD については、その値が 0.10 未満であるとき、該当する共変量の分布は両群で均一であることを示す (92,96)。

3-2-4 統計解析

両群の背景因子について、連続変数は平均 (SD)、カテゴリ変数は頻度 (%) を用いて要約した。評価項目については ADL の悪化の割合を算出した。そして、一般化線形モデルの一種である log-binomial モデルを、IPTW 法による重みづけを行っていない集団に適用し、QTP 群を参照群とするリスク比 (risk ratio; RR) およびその 95% CI を推定した。一方、IPTW 法による重みづけを行った集団は、患者背景に関して均一になっていることが期待されるが、本来のサンプルサイズ以上の情報を用いて推定を行うため、そのまま何らかの回帰分析を適用すると CI が過少推定される (97)。そこで IPTW 法による重みづけを行った集団に対して、確率分布を二項分布、リンク関数を log とする GEE を適用することで、adjusted RR と重みづけの分を調整した 95% CI を推定した。また、各モデルにおけるリンク関数を恒等リンク関数とすることで、絶対リスク差 (absolute risk difference; ARD) とその 95% CI も推定し、ARD を用いて number needed to harm (NNH) も算出した (98)。

3-2-5 感度分析

評価項目の ADL の悪化について、結果の頑健性を確認するために以下に示す感度分析を実施した。

- I. PS の値が 0.0 または 1.0 に近づくほど逆数の重みが大きくなり、その結果得られる推定値が不安定になることがあるため、PS の値が 0.2 から 0.8 の値をもつもの限定して分析

- II. レセプトデータから PD 患者であることを識別する際の誤分類を抑制するために、入院から RIS または QTP を処方されるまでの期間の間に PD 治療薬を処方されていたものに限定して分析
- III. 手術による ADL に及ぼす影響を取り除くために、在院中に手術を行っていないものに限定して分析
- IV. 持参薬などの外来診療における影響を低減するために、入院から RIS または QTP を処方されるまでの期間が 3 日以上のものに限定して分析
- V. 除外基準として設定された統合失調症に関する誤分類の影響を調査するため、研究対象集団に統合失調症をもつ患者を含めて分析
- VI. 入院から RIS または QTP を処方されるまでの期間以降に観察される、潜在的な交絡因子の候補の影響を取り除くために、以下に示す共変量を GEE モデルの説明変数に加えて分析: RIS または QTP の処方開始から退院日までの日数および処方日数の割合、抗不安薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、または抗コリン薬の処方、そして PD 治療薬の種類数の変化 (増加、減少、または不変)。

I および V を除く感度分析は、それぞれの条件を主解析の分析対象集団に加えて得られる集団に対し、主解析と同様の手順を適用することで実施する。すなわち、それぞれ得られた集団で PS を推定し、IPTW 法により重みづけし、GEE を用いて adjusted RR、adjusted ARD、NNH を推定する。このとき、SMD が 0.1 を下回る患者背景が認められた場合は、その変数を GEE の説明変数に加え、推定を行った。

3-2-6 統計ソフト

全ての分析には、SAS software version 9.4 for Windows (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

3-2-7 倫理的配慮

本研究は国立病院機構本部臨床研究審査委員会の承認を得て行った (承認番号, H29-0517001)。また、本研究の対象となりうる範囲を web 上に公開し、研究におけるデータの使用に対して拒否する機会を設けた。なお、本研究はヘルシンキ宣言 (2013 年版) を遵守し実施した。

第3節 結果

3-3-1 研究対象集団

Fig. 46 は本研究の対象となる集団を得る過程を示す。まず、適格基準に適合することで得られたコホートには、1,400名の独立したPD患者が含まれた。このうち、535名がRISを処方されており、865名がQTPを処方されていた。その後除外基準の適用により、独立した304名の分析対象集団が得られた。このうち、108名がRISを処方されており、196名がQTPを処方されていた。

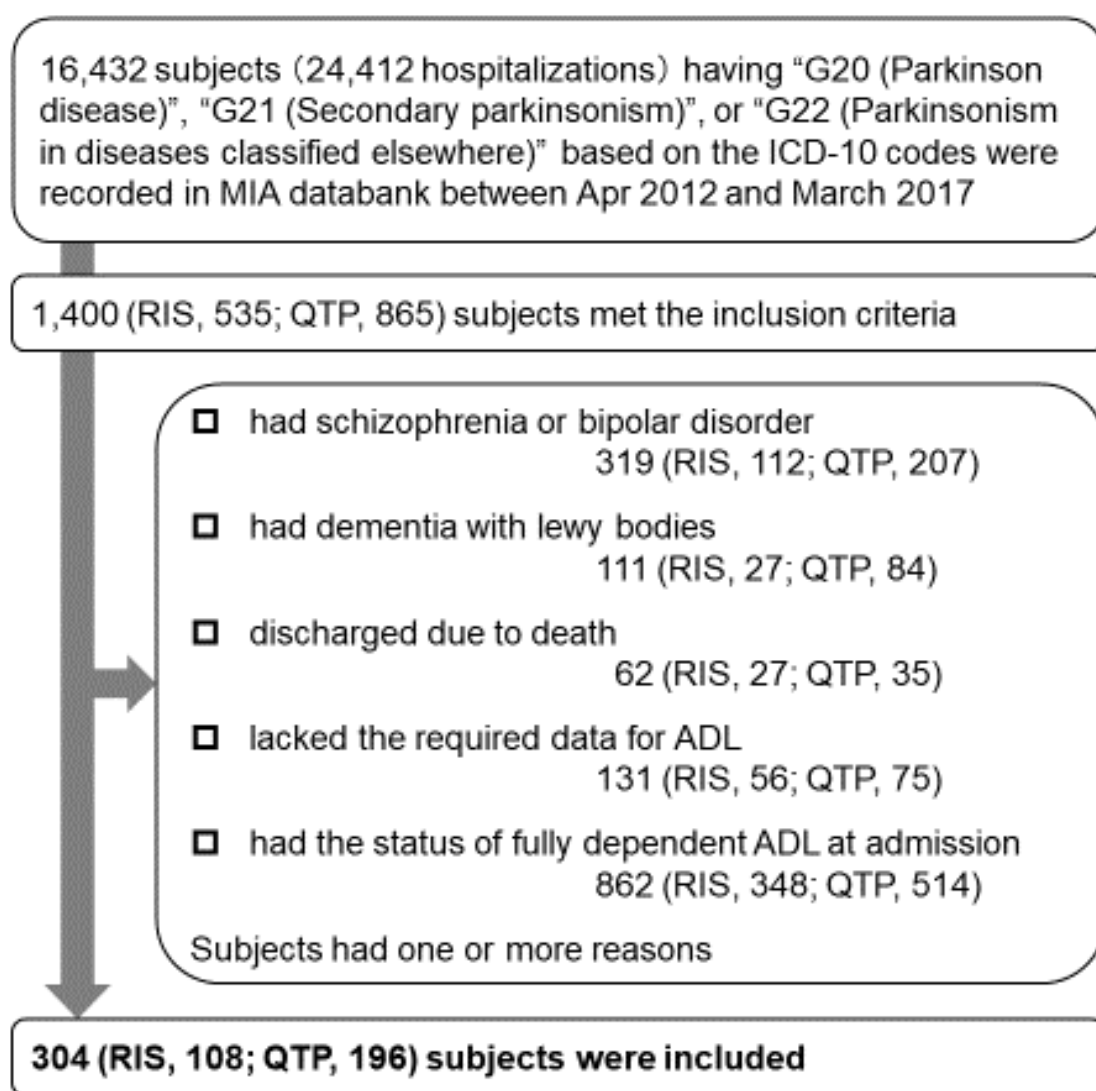


Fig. 46. Flow diagram for the study.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; ICD-10, International Classification Disease 10th revision; MIA, medical information analysis; QTP, quetiapine; RIS, risperidone.

3-3-2 患者背景と傾向スコアを利用した調整

3-3-2-1 患者背景

分析対象集団となった 304 名の患者背景について **Table 42** に示す。IPTW 法による重みづけを行う前の各群について、主傷病、診療科、PD 治療薬の種類、そして CCI の SMD が 0.5 を超えていた。

Table 42. Clinical characteristics of patients in the statistical analysis set.

	Before weighting			After weighting		
	RIS (n = 108)	QTP (n = 196)	SMD	RIS (n = 108)	QTP (n = 196)	SMD
Age, mean (SD)	76.1 (9.5)	74.4 (7.6)	0.20	74.6 (9.5)	74.9 (7.7)	0.04
≥75 years, n (%)	69 (63.9)	102 (52.0)	0.24	62 (57.4)	109 (55.6)	0.02
Sex (male), n (%)	49 (45.4)	99 (50.5)	0.10	54 (50.0)	97 (49.5)	0.01
Main diagnosis (PD), n (%)	32 (29.6)	138 (70.4)	0.89	57 (52.8)	109 (55.6)	0.05
Department (Neurology), n (%)	25 (23.1)	124 (63.3)	0.89	51 (47.2)	95 (48.5)	0.02
≥3 types of PD treatment, n (%)	22 (20.4)	90 (45.9)	0.56	39 (36.1)	74 (37.8)	0.03
CCI, mean (SD)	1.6 (1.6)	0.7 (1.2)	0.64	1.1 (1.4)	1.0 (1.4)	0.07
Comorbidities, n (%)						
Cerebrovascular disorder	11 (10.2)	8 (4.1)	0.24	12 (11.1)	22 (11.2)	0.01
Dementia	23 (21.3)	28 (14.3)	0.18	22 (20.4)	35 (17.9)	0.07
Diabetes mellitus	19 (17.6)	8 (4.1)	0.44	9 (8.3)	15 (7.7)	0.03
Cancer	23 (21.3)	18 (9.2)	0.34	14 (13.0)	20 (10.2)	0.09
Bone fracture	9 (8.3)	7 (3.6)	0.20	9 (8.3)	12 (6.1)	0.08
Pneumonia	16 (14.8)	12 (6.1)	0.29	10 (9.3)	21 (10.7)	0.04
Urinary tract infection	3 (2.8)	1 (0.5)	0.18	1 (0.9)	2 (1.0)	0.02

Surgery, n (%)	39 (36.1)	35 (17.9)	0.42	28 (25.9)	46 (23.5)	0.06
Concomitant drug, n (%)						
Anti-anxiety drug	60 (55.6)	87 (44.4)	0.23	59 (54.6)	93 (47.4)	0.15
Acetylcholine esterase inhibitor	10 (9.3)	23 (11.7)	0.08	14 (13.0)	20 (10.2)	0.096
Anti-epilepsy drug	13 (12.0)	53 (27.0)	0.30	19 (17.6)	43 (21.9)	0.096
Opioid	29 (26.9)	21 (10.7)	0.37	17 (15.7)	28 (14.3)	0.06
Anesthesia	16 (14.8)	15 (7.7)	0.19	10 (9.3)	18 (9.2)	0.02
Muscle relaxant	15 (13.9)	13 (6.6)	0.21	9 (8.3)	16 (8.2)	0.01
Antispasmodic drug	8 (7.4)	10 (5.1)	0.08	6 (5.6)	10 (5.1)	0.02
Number of days from admission to prescribing AAP, mean (SD)	10.9 (14.3)	14.8 (37.2)	0.14	11.4 (14.1)	13.0 (31.2)	0.07
Condition of ADL at admission(walking), n (%)						
Independent	40 (37.0)	71 (36.2)	0.02	38 (35.4)	71 (38.2)	0.09
Partly dependent	68 (63.0)	125 (63.8)	0.02	70 (64.6)	125 (61.8)	0.09
Condition of ADL at admission(dressing), n (%)						
Independent	44 (40.7)	80 (40.8)	0.01	38 (35.2)	71 (36.2)	0.03
Partly dependent	64 (59.3)	116 (59.2)	0.01	70 (64.8)	125 (63.8)	0.03

Abbreviations: AAP, atypical antipsychotic; ADL, activities of daily living; CCI, Charlson comorbidity index; PD, Parkinson's disease; QTP, quetiapine; RIS, risperidone; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

3-3-2-2 傾向スコアの推定

ロジスティック回帰モデルにより推定された各群の PS の分布を **Fig. 47** に示す。各群の PS は、RIS 群の median が 0.42 (range, 0.02 to 0.95) であり、QTP の median が 0.84 (range, 0.11 to 0.98) であった。また実際の推定値の分布からも、PS は十分に重なりあっていた。一方、c-index は 0.83 を示しており、PS の推定に用いられたロジスティック回帰モデルの識別能は良好であった。

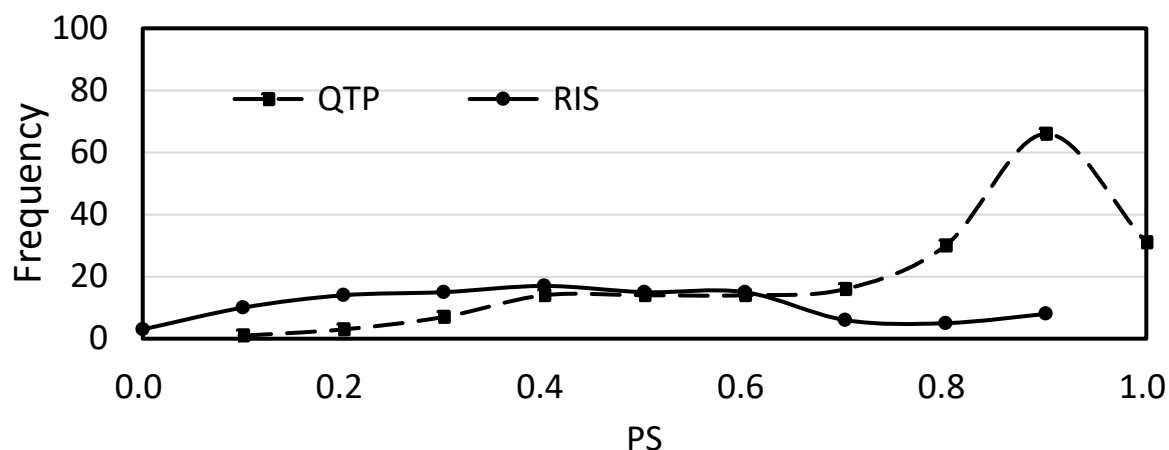


Fig. 47. The distribution of the propensity score before weighting.

Abbreviations: PS, propensity score; QTP, quetiapine; RIS, risperidone.

3-3-2-3 逆数重みづけ法による調整

推定された PS を用いて IPTW 法による各群の患者背景の調整を行った。まず、重みづけにより得られた擬似集団がもつ PS の分布は **Fig. 48** の通りであり、IPTW 法を用いることで PS の分布の重なりは増大した。そして、各群の患者背景について、抗不安薬の併用を除いて SMD は 0.10 を下回っており、両群で分布が均一になったことが確認された。抗不安薬の併用については、主解析に用いる GEE モデルの説明変数として組み入れた。

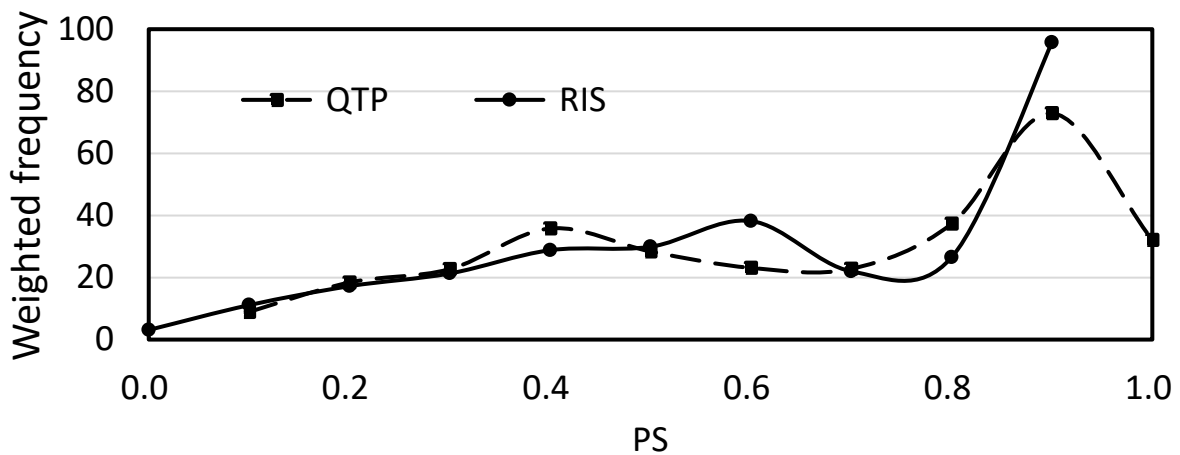


Fig. 48. The distribution of the propensity score after weighting.

Abbreviations: PS, propensity score; QTP, quetiapine; RIS, risperidone.

3-3-3 日常生活動作の悪化

ADL の悪化に関するパターンおよびモデルを用いた推定結果を **Table 43**、**Table 44** に要約する。平地歩行に関する項目は、RIS 群で 22.2% (24/108)、QTP 群で 10.2% (20/196) に悪化が認められた。QTP 群を参照群とする RR は 2.2 (95% CI, 1.3 to 3.8)、ARD は 0.120 (95% CI, 0.031 to 0.209)、NNH は 8.3 であった。IPTW 法により得られた擬似集団に対して GEE を適用した結果、QTP 群を参照群とする adjusted RR は 1.7 (95% CI, 0.9 to 3.4)、adjusted ARD は 0.079 (95% CI, -0.015 to 0.173)、NNH は 12.7 であった。更衣に関する項目は、RIS 群で 24.1% (26/108)、QTP 群で 10.7% (21/196) に悪化が認められた。QTP 群を参照群とする RR は 2.2 (95% CI, 1.3 to 3.8)、ARD は 0.134 (95% CI, 0.042 to 0.225)、NNH は 7.5 であった。IPTW 法により得られた擬似集団に対して GEE を適用した結果、QTP 群を参照群とする adjusted RR は 1.9 (95% CI, 1.04 to 3.7)、adjusted ARD は 0.091 (95% CI, -0.003 to 0.184)、NNH は 11.0 であった。また感度分析の結果は、平地歩行に関する項目について、adjusted RR の点推定値は 1.8 から 2.3、adjusted ARD の点推定値は 0.067 から 0.128、NNH は 7.8 から 14.9 の間の値となった。更衣に関する項目について、adjusted RR の点推定値は 2.0 から 2.5、adjusted ARD の点推定値は 0.075 から 0.170、NNH は 5.9 から 13.3 の間の値となった。

Table 43. Summary of the deterioration pattern in activities of daily living in each group.

	RIS (n = 108)	QTP (n = 196)
Walking, n (%)		
Total	24 (22.2)	20 (10.2)
independent to partly dependent	5 (4.6)	8 (4.1)
independent to fully dependent	4 (3.7)	3 (1.5)
partly dependent to fully dependent	15 (13.9)	9 (4.6)
Dressing, n (%)		
Total	26 (24.1)	21 (10.7)
independent to partly dependent	5 (4.6)	12 (6.1)
independent to fully dependent	7 (6.5)	0 (0.0)
partly dependent to fully dependent	14 (13.0)	9 (4.6)

Abbreviations: QTP, quetiapine; RIS, risperidone.

Table 44. Model analyses estimating risk ratios, absolute risk differences, and number needed to harms for the deterioration in activities of daily living (risperidone vs. quetiapine).

	RR (95% CI)	ARD (95% CI)	NNH
Walking			
Unadjusted	2.2 (1.3 to 3.8)	0.120 (0.031 to 0.209)	8.3
IPTW	1.7 (0.9 to 3.4)	0.079 (-0.015 to 0.173)	12.7
Sensitivity analysis I	1.8 (0.8 to 3.8)	0.116 (-0.020 to 0.251)	8.6
Sensitivity analysis II	1.8 (0.8 to 4.2)	0.067 (-0.041 to 0.176)	14.9
Sensitivity analysis III	2.3 (1.04 to 4.9)	0.128 (0.013 to 0.243)	7.8
Sensitivity analysis IV	1.9 (0.97 to 3.9)	0.082 (-0.023 to 0.187)	12.2
Sensitivity analysis V	1.8 (0.96 to 3.4)	0.079 (0.0001 to 0.158)	12.7
Sensitivity analysis VI	2.2 (1.3 to 3.9)	0.070 (-0.018 to 0.157)	14.3
Dressing			
Unadjusted	2.2 (1.3 to 3.8)	0.134 (0.042 to 0.225)	7.5
IPTW	1.9 (1.04 to 3.7)	0.091 (-0.003 to 0.184)	11.0
Sensitivity analysis I	2.5 (1.1 to 5.7)	0.170 (0.033 to 0.307)	5.9
Sensitivity analysis II	2.2 (1.01 to 5.0)	0.075 (-0.044 to 0.195)	13.3
Sensitivity analysis III	2.2 (1.04 to 4.7)	0.118 (0.003 to 0.232)	8.5
Sensitivity analysis IV	2.1 (1.1 to 4.2)	0.093 (-0.006 to 0.193)	10.8
Sensitivity analysis V	2.0 (1.1 to 3.7)	0.081 (0.010 to 0.152)	12.3
Sensitivity analysis VI	2.2 (1.3 to 3.8)	0.084 (-0.002 to 0.169)	11.9

Abbreviations: ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; IPTW, inverse probability of treatment weighting; NNH, number needed to harm; RR, risk ratio.

第4節 考察

3-4-1 日常生活動作の悪化

本章では、RIS と ADL の悪化の関連性を評価するレトロスペクティブコホート研究を、DPC データを用いて実施した。全ての統計解析の結果は、QTP と比較したときの RIS による ADL の悪化の可能性を支持する傾向を示していた。この結果の頑健性は、バランシングスコアとして良好な性能をもつ PS を利用して実施した IPTW 法による分析結果と、複数の感度分析の結果によっても保証されている。さらに、PD 患者における ADL の悪化に関する背景発現割合を調査するために、平地歩行と更衣のデータを利用できた ICD-10 コードの G20 をもつ患者 7,462 名に対して悪化したものの割合を算出した。その結果、平地歩行は 8.7% (650/7,462) の PD 患者で悪化しており、更衣は 9.6% (716/7,462) の患者で悪化していた。これら得られた値を RIS 群および QTP 群と比較したとき、QTP 群でわずかに悪化しているものが多いと考えられる一方で、RIS 群ではおよそ 2 倍程度の患者で悪化していることが示された。この RIS と QTP の間で認められた差は、AAP の薬理作用の違いによって説明されうると考えられる (99)。ドパミン D₂ 受容体に対する親和性として、RIS は pKi が 9 程度と、PD 患者で禁忌とされている定型抗精神病薬と同等程度とされている。一方 QTP は、pKi が 7 程度と AAP の中でも比較的低い親和性を示すと考えられている。すなわち、運動機能に関わるドパミン D₂ 受容体に対する親和性の程度に応じて、ADL の悪化が生じたのではないかと考えられた。したがって、全ての PD 患者に対して、運動機能の維持を重視する場合は QTP の投与が推奨されると考えられた。

3-4-2 患者背景

本研究では ADL の変化を評価するために、主に急性期病院の診療実態を反映する DPC データをデータソースとして用いた。その結果、RIS 群と QTP 群では患者背景が大きくことなることが示され、それぞれの処方選択に患者背景が影響していることが示唆された。RIS 群は、主に PD 以外の疾患を主傷病としており、神経内科以外の診療科で治療を受けており、PD 治療薬の種類も 3 種類未満である患者から構成されていた。加えて RIS 群は、QTP 群と比較してより多くの患者が手術を受けており、併存疾患も多かった。すなわち RIS を処方されるような患者は、比較的軽症の PD を併存疾患のひとつとしてもつ一方、手術を必要とするような主傷病をその他にもっている集団であると考えられた。その逆に QTP を処方されるような患者は、比較的重度の PD を主傷病としてもつと考えられた。既存の先行研究から、運動機能の不十分なコントロールは、骨折、尿路感染症、または肺炎のような入院の契機となる疾患を惹起しうることが報告されている (100)。また、入院の契機となる急性のイベントを調査した前向き研究では、神経内科に入院した約 3 分の 1 の患者が、症状の不十分なコントロールを原因として入院してきていた (101)。しかしその一方で、その他の診療科の患者は、主に骨折や感染症を主な契機として入院してきていたことが明らかになった。以上より、

本研究の RIS 群および QTP 群が示した患者背景と、既存の先行研究 (100,101) で示されている診療科ごとの傾向が類似していることから、PD 患者に対する AAP の処方選択は、診療科ごとに決定されうると考えられた。すなわち、神経内科以外の医師は、PD 患者に対して AAP を投与する際に、RIS を選択する傾向にあると考えられた。加えて我が国における神経内科医はガイドライン上で推奨されている QTP を選択する傾向にあり、既存のエビデンスに沿った適切な処方選択を行っていると考えられた。したがって、神経内科以外の医師が PD 患者に対して AAP の処方を行う際には、神経内科医との相談を経ることが、適切な処方選択を行う上で重要であると考えられた。

3-4-3 研究の限界

本研究には、内的妥当性の観点から複数の限界がある。まず、本研究は患者背景に関する情報を入院時から退院時まで縦断的に収集しているが、評価項目としている ADL については、入院時点と退院時点という断面的な情報に基づいている。したがって、評価項目という観点からは厳密にどの時点で ADL の悪化が発生しているかを把握することができず、RIS または QTP の曝露との前後関係を特定できない。したがって、推定された RR の解釈は断面研究の値として解釈する必要がある。また、データソースとして用いている情報が DPC データであるため、入院外の治療状況を研究の対象として考慮できていない。すなわち、RIS または QTP の投与が入院してから開始されたのか、入院前から開始されていたのかを区別することができない。特に後者は ADL の悪化に対してリスクが低いと考えられるため、入院前からの開始者と入院後からの開始者の分布が両群で異なる場合、ADL の悪化に対して交絡因子として作用する可能性がある。このような問題を回避するために、薬剤疫学研究では *new user design* と呼ばれる研究デザインを計画することが望ましいとされている (71)。すなわち、研究対象期間内で関心のある曝露が初めて行われたと確認できる集団に限定することで、関心のあるイベントの発生リスクが統制されるものと期待される。しかしながら、本研究のデータソースとして用いた MIA データバンクには、入院外に関するレセプトデータ、ならびに今回の研究対象集団となった患者の調剤レセプトデータが蓄積されていないため、検討を行うことができなかった。したがって、RIS が ADL に影響を及ぼしたかどうかは明らかではなく、RIS の適応による交絡が残存している可能性がある。したがって、本研究により推定された各種 RR は、RIS の選択と ADL の悪化との関連性の程度を示す指標として解釈すべきであると考えられた。

また本研究では、事前に予期された通り、PD の重症度などの未測定の交絡因子による影響を否定できない。そこで、本章で認められた群間差に対して E-value を算出することで、仮に未測定 of 交絡因子が存在した場合の結果の変動を評価した (102)。E-value とは、ある曝露とイベントの間に観測された関連性を、関連性がない状態、例えば RR であれば 1.0 にするために必要な、最小限の交絡の程度を示す。具体的に E-value が 2.0 であることは、未測定 of 交絡因子が一方の群に 2 倍多く分布し、かつ、その因子をもつとイベントの発生リスクが 2 倍になることを示す。E-value の計算結果をもって、そ

のような潜在的な交絡因子が存在しうるかどうかを考察する。E-value は、R の EValue パッケージを IPTW 法による推定結果に適用することで算出した。まず、平地歩行に関する E-value は 2.8 であったことから、あるひとつの因子が RIS 群に 2.8 倍多く分布し、その因子が 2.8 倍 ADL の悪化に寄与する場合、観察された RR を 1.0 にすることが示された。更衣に関する E-value は 3.2 であったことから、あるひとつの因子が RIS 群に 3.2 倍多く分布し、その因子が 3.2 倍 ADL の悪化に寄与する場合、観察された RR を 1.0 にすることが示された。また更衣については、統計学的に示された有意差が観察されなくなるには、1.2 倍多く RIS 群に分布するある因子が、1.2 倍 ADL の悪化に寄与する必要があることも示された。重症度を含めた未測定 of 交絡因子による影響は否定できないものの、E-value が示したような影響の程度をもつ因子が残存していることは考えにくい。したがって RR の点推定値が 1.0 に近づくことは想定されるが、RIS と ADL の悪化の関連性は一定程度残存すると考えられた。

3-4-4 小括

本研究により、QTP に比較して、RIS またはその処方選択が PD 患者における ADL の悪化と関連することが示唆された。したがって、ADL の維持が AAP の投与を検討する PD 患者にとって優先される場合、どの AAP を選択すべきかについて十分な注意を要することが示された。

総括

PD 患者においてはその約半数以上が精神症状を経験する一方で、PD 治療薬の減薬や中止によっても改善が認められない場合もあり、その治療法には潜在的なアンメットメディカルニーズが存在している。本論では、PD 患者において発現した精神症状に対し、AAP による有効かつ安全な治療を確立することを目的として、様々な薬剤疫学的手法を用いて臨床応用可能な新規エビデンスの創出を試みた。

第 1 章では、各 AAP の有効性および安全性をふまえた相対的な位置づけを明確化することを目的として、ベイジアン NMA の手法を用いた既存の臨床試験の結果の定量的な統合を行った。特に、2016 年に PD における精神症状に対する唯一の治療薬として承認された PIM は、これまで利用されてきた AAP と比較したときの有効性および安全性に関するエビデンスに乏しく、その位置づけやプロファイルが不明瞭であった。そこで本章では、従来の AAP に PIM を加えてネットワークを構築し、直接比較と間接比較を用いた統合に必要な仮定をふまえつつ、各 AAP の有効性および安全性の比較を行った。その結果、有効性および運動機能に及ぼす影響の程度から CLO は優れた治療選択肢となりうることが示唆された。しかしながら AE によって治療の継続が難しくなりやすく、またそのための管理も必要となることから、総合的な安全性および医師や患者の利便性という観点からは他の AAP と比較して劣る場合がある。一方 PIM は、CLO に比較して有効性に劣る傾向が示されたが、PBO に比較して有効性に優れ、運動機能に及ぼす影響も同等であることが示唆された。さらに CLO に比較して、AE によって治療の継続が難しくなることも少ないため、PD 患者に投与するうえで総合的に好ましいプロファイルを有する治療法であることが示唆された。また、有効性に関する推定結果に不確実性が伴うものの、QTP も PIM と同様のプロファイルを持っていたことから、依然として PD における精神症状に対して第一選択となりうる。この他、RIS や ZIP についても他の AAP と比較したときの有効性および安全性に関する相対的なプロファイルが示された。しかしながらこれら二剤については、他の AAP で得られたほどの推定精度が得られておらず、その結果の解釈には注意を要する。本章における検討により、PD における精神症状に対し主要な役割を担っていた CLO、OLN、QTP そして初の治療薬である PIM の有効性および安全性に関する相対的な位置づけが明らかになった。

ベイジアン NMA を実施したとしても十分な推定精度が得られなかった RIS については、単群試験によって有効性に関するエビデンスが集積されており、QTP に続き汎用されている。一方、運動機能に及ぼす影響については、NMA に用いられた RCT では悪化させる傾向を示しており、単群試験では悪化と改善の双方の傾向が示されてきたことから結論的ではなかった。しかしながら、臨床試験による評価は倫理的な側面や脱落率の高さから実施が難しく、その他の手段での評価が必要であった。そこで第 2 章ならびに第 3 章では、レセプトデータの利用による観察研究を実施することで RIS が運動機能に及ぼす影響を評価することを試みた。

まず第2章では、AAPを必要とするPD患者とそうでない患者の系統的な背景の違いを調査するとともに、AAPを必要とする程度に応じてPD患者を層別化するためのふたつの方策の開発を試みた。背景の違いを調査するために実施したNCC分析では、男性、認知症または肺炎の併存、脱炭酸酵素阻害薬、エンタカポン、非麦角系ドパミンアゴニスト、イストラデフィリン、抗コリン薬、抗不安薬、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の処方、の計10因子がAAPを必要とする患者においてより多く認められた。そしてこれらAAPの投与に関連する10の因子を用いた重みづけスコアによる層別化法と因子を保有する数の合計による層別化法が、PD患者の健康状態の程度と関連するかどうかを評価した。その結果、いずれの層別化法もPD患者の健康状態の程度を反映しており、特に重みづけスコアが3.0以上、または因子を5以上保有する患者ではLOS及び30日以内の再入院が増加することが示唆された。以上より、AAPの投与を必要とするPD患者ほど健康状態の程度が悪く、医薬学的に十分な管理を必要とすることが示唆された。

第2章の検討結果から、RISが運動機能に及ぼす影響を評価する際に、AAP非曝露群をコントロールとして設定すると、群間の背景の系統的な違いがアウトカムに交絡する可能性が示された。そこで第3章においてRISが運動機能に及ぼす影響を評価する際には、QTPに曝露されている集団を比較対照群として設定し、またより臨床的に意義のあるアウトカムとしてADLの悪化を設定した。その結果、RISまたはその処方選択がPD患者におけるADLの悪化と関連することが強く示唆された。したがって、ADLの維持がAAPの投与を検討するPD患者にとって優先される場合、RISの選択はQTPに比較して適切でないことが明らかとなった。

以上より、第2章から第3章にかけての結果は、第1章で明らかとなった知見を補完するものであり、主要なAAPの位置づけをさらに明確化した。PD患者において認められた精神症状に対し、AAPの投与が必要とされた場合においては、まずPIMまたはQTPを検討すべきである。そして患者や医師の判断により、CLOやRISといったAAPの投与を検討することも許容されうる。また、Weintraubらの先行研究で示されたような、AAPがPD患者の長期的予後に及ぼす影響を含めて評価していくことで、医薬品のリスクベネフィットを明確にし、一層の適正使用を促進することが期待される。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました静岡県立大学薬学研究院 医薬品情報解析学講座 教授 山田 浩 博士、静岡県立大学薬学研究院 医薬品情報解析学講座 助教 古島 大資 博士に厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、ご高覧とご助言を賜りました静岡県立大学薬学研究院 臨床薬効解析学分野 教授 伊藤 邦彦 博士、静岡県立大学薬学研究院 臨床薬剤学分野 教授 賀川 義之 博士、静岡県立大学薬学研究院 統合生理学分野 教授 武田 厚司 博士に深く謝意を表します。

並びに、ネットワークメタアナリシス研究についてご助言賜りました千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 データセンター 生物統計室 特任准教授 川崎 洋平 博士に深く謝意を表します。

そして本研究を実施するための機会、フィールドを与えていただき、さらには研究の立案から遂行に至るまで、多大なご支援をいただきました東京薬科大学薬学部 医薬品安全管理学教室 准教授 今井 志乃ぶ 博士、並びに国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部 部長 伏見 清秀 博士、副部長 堀口 裕正 博士に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援をいただいた日本薬学会長井記念薬学研究奨励金について厚く御礼申し上げます。

また、共に研究に励んだ医薬品情報解析学講座の皆様に御礼申し上げます。最後に、学生生活を送るにあたり支えてくださった両親に心から感謝致します。

引用文献

1. 日本神経学会. パーキンソン病診療ガイドライン2018. 「パーキンソン病診療ガイドライン」 作成委員会. 東京都 (日本): 医学書院;2018. Available from: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html
2. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26 Suppl 1:S1-58.
3. Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K. Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology.* 2009;32(4):263-9.
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6.
5. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of psychosis in Parkinson's disease: Emphasizing clinical subtypes and pathophysiological mechanisms of the condition. *Parkinsons Dis.* 2017;2017:3256542.
6. Herrmann N, Marras C, Fischer HD, Wang X, Anderson GM, Rochon PA. Management of neuropsychiatric symptoms in long-term care residents with Parkinson's disease: A retrospective cohort study. *Drugs Aging.* 2013;30(1):19-22.
7. Chen JJ. Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. *Ment Heal Clin.* 2018;7(6):262-70.
8. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol.* 2013;27(4):469-77.
9. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, Cleret de Langavant L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010;25(6):763-6.
10. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(8):996-1001.
11. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003;60(3):387-92.
12. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44.
13. Marras C, Kopp A, Qiu F, Lang AE, Sykora K, Shulman KI, et al. Antipsychotic use in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(3):319-23.
14. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced

- psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757–63.
15. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: Results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord.* 2001;16(1):135–9.
 16. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl 2:S89-90.
 17. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(4):153–6.
 18. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord.* 2007;22(3):313–8.
 19. Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Sun A, et al. Quetiapine improves visual hallucinations in parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: Results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2196–205.
 20. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopamimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2002;52(5):438–45.
 21. Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(3):364–9.
 22. Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, Martí MJ, Muñiz A, Tolosa E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(2):61–6.
 23. Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, et al. Pimavanserin, a serotonin 2A receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(4):881–92.
 24. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):533–40.
 25. Seppi K, Chahine L, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Heim B, Hametner E-M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-base medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.
 26. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res*

- Synth Methods. 2012;3(2):98–110.
27. Egger M, Smith GD, Sterne JAC. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med (Lond)*. 2001;1(6):478-84.
 28. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: A technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(1):1–11.
 29. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal*. 2011;14(4):417–28.
 30. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Heal*. 2011;14(4):429–37.
 31. Cooper NJ, Sutton AJ, Morris D, Ades AE, Welton NJ. Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. *Stat Med*. 2009;28(14):1861–81.
 32. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JPA. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med*. 2008;148(7):544–53.
 33. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29(7–8):932–44.
 34. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: An introduction to mixed treatment comparisons. *Value Heal*. 2008;11(5):956–64.
 35. Overall JE, Gorham DR. THE BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE. *Psychol Rep*. 1962;10:799-812.
 36. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005;187(OCT.):366–71.
 37. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37.
 38. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Mov Disord*. 1994;9(1):76–83.
 39. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol*. 2010;67(1):64–70.
 40. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A

- revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
41. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al.. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK):John Wiley&Sons;2019.
 42. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342(7804):964–7.
 43. Dersimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(2):105-14.
 44. Lunceford JK, Davidian M. Stratification and Weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: A comparative study. *Stat Med*. 2004;23(19):2937-60.
 45. Roberts GO, Smith AFM. Simple conditions for the convergence of the Gibbs sampler and Metropolis-Hastings algorithms. *Stoch Process their Appl*. 1994;49(2):207–16.
 46. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JPT. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med*. 2015;34(6):984–98.
 47. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J R Stat Soc Ser B (Statistical Methodol)*. 2002;64(4):583–639.
 48. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
 49. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33(5):641–56.
 50. Monnahan CC, Kristensen K. No-U-turn sampling for fast Bayesian inference in ADMB and TMB: Introducing the admuts and tmbstan R packages. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197954.
 51. Issue C, Issues P. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson’s disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet*. 1999;353(9169):2041–2.
 52. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007;68(17):1356–63.
 53. Friedman JH. Melperone is ineffective in treating Parkinson’s disease psychosis. *Mov Disord*. 2012;27(6):803–4.
 54. Shotbolt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson’s disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5(1):327–32.
 55. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000;55(6):789–94.
 56. Black KJ, Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MGA, Racette BA. A fixed-dose randomized

- controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson disease. *F1000Research*. 2013;2:1–13.
57. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):331–7.
 58. Pollak P, Destee A, Tison F, Pere JJ, Bordiex I, Agid Y, et al. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999;353(9169):2041–2.
 59. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002;17(5):1031–5.
 60. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):958–63.
 61. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The efficacy and safety of antipsychotic medications in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2016;2016:4938154.
 62. Baker WL, Michael White C, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: The role of Meta-regression. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1426-34.
 63. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 3: heterogeneity--subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. *Med Decis Making*. 2013;33(5):618–40.
 64. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018;74(3):785–94.
 65. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther*. 2018;35(11):1763-74.
 66. Bartlett VL, Dhruva SS, Shah ND, Ryan P, Ross JS. Feasibility of using real-world data to replicate clinical trial evidence. *JAMA Netw open*. 2019;2(10):e1912869.
 67. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Antipsychotic use and physical morbidity in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(7):697-705.
 68. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):535–41.
 69. Salas M, Hofman A, Ch Strieker BH. Confounding by indication: An example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol*. 1999;149(11):981-3.
 70. Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovick DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(6):749–54.

71. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):437-41.
72. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Umemura A, Tomita S, Hayashi R, et al. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: A retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13(1):1.
73. Bower JH, Grossardt BR, Rocca WA, Savica R. Prevalence of and indications for antipsychotic use in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(2):325-28.
74. Fredericks D, Norton JC, Atchison C, Schoenhaus R, Pill MW. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden. *Am J Manag Care*. 2017;23 Suppl 5:S83-92.
75. Hinkle JT, Perepezko K, Bakker CC, Broen MPG, Chin K, Dawson TM, et al. Onset and remission of psychosis in Parkinson's disease: Pharmacologic and motoric markers. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;5(1):31-8.
76. Yamana H, Moriwaki M, Horiguchi H, Kodan M, Fushimi K, Yasunaga H. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol*. 2017;27(10):476-82.
77. Ishikawa KB. Medical Big Data for Research Use: Current Status and Related Issues. *Japan Med Assoc J*. 2016;59(2-3):110-24.
78. Langholz B, Goldstein L. Risk set sampling in epidemiologic cohort studies. *Statist Sci*. 1996;11(1):35-53.
79. Richardson DB. An incidence density sampling program for nested case-control analyses. *Occup Environ Med*. 2004;61(12).
80. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-9.
81. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(7):565-74.
82. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: Managing safety concerns. *Am J Psychiatry*. 2012;169(9):900-6.
83. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1568-76.
84. McLaughlin NCR, Piryatinsky I, Epstein-Lubow G, Marino L, Friedman JH. Neuropsychiatric symptoms in an inpatient Parkinson's disease sample. *Parkinsons Dis*. 2014;2014:420240.
85. Martinez-Ramirez D, Giugni JC, Little CS, Chapman JP, Ahmed B, Monari E, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized

- Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2015;10(4):1–12.
86. Workman H, Orengo A, Molinari A, Kunik E. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;9(4):594–7.
 87. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, De Deyn PP. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: An open pilot trial. *Mov Disord*. 2000;15(6):1230–7.
 88. Meco G, Alessandri A, Giustini P, Bonifati V. Risperidone in levodopa-induced psychosis in advanced Parkinson's disease: An open-label, long-term study. *Mov Disord*. 1997;12(4):610–2.
 89. Ford B, Lynch T, Greene P. Risperidone in Parkinson's disease. *Lancet*. 1994;344(8923):681.
 90. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129–70.
 91. Lee S-Y, Kim SK, Cheon S-M, Seo J-W, Kim MA, Kim JW. Activities of daily living questionnaire from patients' perspectives in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2016;16:73.
 92. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661–79.
 93. Rosenbaum RP, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
 94. Cochran WG. The effectiveness of adjustment by subclassification in removing bias in observational studies. *Biometrics*. 1968;24(2):295–313.
 95. Imbens GW. Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: A review. *Rev Econ Stat*. 2004;86(1):4–29.
 96. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Mak*. 2009;29(6):661–77.
 97. Joffe MM, Have TR Ten, Feldman HI, Kimmel SE. Model selection, confounder control, and marginal structural models: Review and new applications. *Am Stat*. 2004;58(4):272–279.
 98. Greenland S. Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2004;160(4):301–5.
 99. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and

- extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int.* 2014;2014:656370.
100. Braga M, Pederzoli M, Antonini A, Beretta F, Crespi V. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: A case-control study. *Park Relat Disord.* 2014;20(5):488–92.
 101. Martignoni E, Godi L, Citterio A, Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D, et al. Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: A prospective study. *Neurol Sci.* 2004;25(2):66–71.
 102. Van Der Weele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: Introducing the E-Value. *Ann Intern Med.* 2017;167(4):268–74.