

系統的レビューとメタ解析を用いた精神疾患に対する抗不安薬・睡眠薬の有用性の検討

研究分担者 岸 太郎 藤田保健衛生大学 医学部 精神神経科
准教授

研究要旨

【目的】統合失調症に対する非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の有用性を検討する。

【方法】この系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines に基づいて行われた。MEDLINE, Cochrane library, Scopus and PsycINFO を用いて言語の制限を設けずで、文献検索が行われた。

【結果】4本の無作為割付試験が同定された(1 alpidem 研究:n = 66, 2 eszopiclone 研究:n = 60, 1 eszopiclone と鍼灸の併用の研究:n = 96)。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬群とプラセボ群を比較したところ、統合失調症の症状全体の改善、総睡眠時間、中途覚醒時間、全ての理由による治療中断率、有害事象による治療中断率、少なくとも1つの有害事象の出現頻度、眠気の出現頻度において、有意差を認めなかった。

【考察と結論】非ベンゾジアゼピン系睡眠薬群は統合失調症に対して、明らかな睡眠障害を含めた症状の改善効果を認めなかった。しかしながら、本研究に包括した試験数と患者数は少ない為、決定的な研究結果を得るためには、更なる検討が必要である。

A. 緒言

統合失調症患者の約44%が睡眠障害を患い(Palmese et al., 2011)、その睡眠障害は抑うつなどの精神症状、生活の質の低下、代謝異常と関連している(Hung et al., 2014; Ritsner et al., 2004; Ritsner et al., 2002)。

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry のガイドラインによれば、十分量のベンゾジアゼピンは精神疾患に続発する苦痛、不眠、行動障害を改善する可能性があり、抗精神病薬はその効果を認めると示されている。しかしながら、長時間作用型ベンゾジアゼピンと抗精神病薬の併用については、ほとんどエビデンスがない。一方でベンゾジアゼピンは統合失調症患者の死亡率の増加との関連を指摘されている(Hasan et al., 2012)。ベンゾジアゼピンは眠気、薬物乱用、離脱症状、反跳性不眠(Lader, 2011)、大腿骨近位部骨折(Saarelainen et al., 2017)、転倒(Woolcott et al., 2009)、認知機能障害、自動車の事故/違反(Rapoport et al.,

2009)と関連すると報告されている。ベンゾジアゼピンは、 γ -アミノ酪酸A受容体(GABA_AR)サブユニットに結合し、GABA_AR関連塩化物チャネルの透過性を増強し、同時にニューロン興奮性を阻害することによって鎮静作用を生じる(Rudolph and Knoflach, 2011)。1サブユニットへの結合は鎮静作用を特異的に生じるが、2、3、および5サブユニットへの結合は抗不安、依存、鎮痛、記憶障害および筋弛緩を生じる(Rudolph and Knoflach, 2011)。Z薬は2、3、5サブユニットよりも1サブユニットに選択的に結合するため、ベンゾジアゼピンより安全であると考えられているが(Rudolph and Knoflach, 2011)、ほとんどの統合失調症治療ガイドラインでZ薬は取り扱われていない(Hasan et al., 2012; NICE, 2014)。Z薬は、非ベンゾジアゼピンとも呼ばれ、alpidem、eszopiclone、zaleplon、zolpidem、zopicloneがある。

今日まで、統合失調症の治療のためのZ薬に関する3つの無作為化比較試験(Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)がある。しかし、その研究結果には矛盾がある。

1つの研究では eszopiclone は重度の不眠症の治療に対してプラセボよりも優れていることが示されたが (Tek et al., 2014)、別の研究では eszopiclone 治療群とプラセボ治療群の間でこの結果に差は見られなかった (Wamsley et al., 2013)。この矛盾は研究のサンプルサイズが小さいこと (合計 21-39 人の被験者) と異なる評価項目尺度を使用していることに起因する可能性がある。メタ解析は群比較の統計力を高めることができ、検出力の低い研究においてサンプルサイズの限界を克服することができる (Cohn and Becker, 2003)。さらに、標準化された平均差 (SMD) 分析を使用して、異なる測定基準の評価項目を組み合わせることができる (DerSimonian and Laird, 1986)。したがって個々の研究の小さなサンプルサイズの限界を克服し、統合失調症のZ薬の有効性と安全性/忍容性と、この分野における今後の研究の方向性に関する情報を提供するために、統合失調症患者におけるZ薬の効果に関するメタ解析を実施した。

B. 研究方法

本研究の系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (Moher et al., 2009) に沿って行われた。我々はPICO戦略に従って系統的な文献レビューを行った。[Patients (患者): 統合失調症; Intervention (介入): Z薬; Comparators (比較): プラセボまたは非薬物的介入; Outcomes (評価項目): 1) 統合失調症の症状全体の改善、2) 睡眠障害の改善、3) 治療中断率、4) 個々の有害事象]。

1. 包含基準、検索戦略、データ抽出

本研究では、統合失調症患者に対するZ薬についての無作為化試験のみを包括した。可能な限り多くのデータを得るために非盲検無作為化試験は除外しなかった。関連する研究を特定するために、我々は主要な医療データベース (PubMed, Cochrane Library databases, PsycINFO) と臨床試験登録簿 [ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)、WHO International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>)] を検索した。言語の制限はなく、2017年3月20日までに公開されたすべての研究を対象とした。我々は以下のキーワードを使用した: (schizophrenia) AND (nonbenzodiazepine OR Z

drug OR abecarnil OR alpidem OR divaplon OR eszopiclone OR faspilon OR gedocarnil OR indiplon OR lorediplon OR necopidem OR ocinaplon OR pagoclone OR panadiplon OR pazinaclone OR saripidem OR SL-651,498 OR suproclonone OR suriclone OR taniplon OR zaleplon OR ZK-93423 OR zolpidem OR zopiclone)。追加で基準を満たす研究が主要論文の参考文献リストから検索された。この系統的レビューとメタ解析の3人の著者 (Kishi T, Inada K, および Matsunaga S) は、同定された研究の患者の包含基準および除外基準を確認し、このメタ解析に必要なデータが欠落している場合は、第1筆者および/または連絡著者に連絡して追加データを入手した。無作為化プラセボ対照試験のみを含むメタ解析を実施した。同じ著者が、独立して Review Manager (Windows 用バージョン 5.3.5、Cochrane Collaboration、<http://ims.cochrane.org/revman>) を使用しデータを抽出、評価、入力した。また、Cochrane risk of bias criteria に基づいて、包括した研究の方法論的品質を評価した (Higgins and Green, 2011)。

2. データ合成と統計解析

評価項目に関するデータが2つ以上の無作為化プラセボ対照試験によって報告されていた場合、我々はこれらのデータを組み合わせるためにメタ解析を実施した。(すなわちプールされたZ薬対プラセボ)。主要評価項目は「全ての理由による治療中断率」だった。有効性の副次評価項目は統合失調症の症状全体 [Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962) and Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) scores (Kay et al., 1989)]、総睡眠時間、および中途覚醒時間の改善であった。安全性/忍容性の副次評価項目は、有害事象による治療中断率と個々の有害事象であった (少なくとも1つの有害事象および鎮静の出現頻度)。

研究を組み合わせるために、DerSimonian と Laird によるランダム効果モデルを使用した (DerSimonian and Laird, 1986)。ランダム効果モデルは、固定効果モデルよりも控えめであり、より広い信頼区間 (CI) を有する。二値変数のデータの場合、リスク比は 95%CI で推定された。連続変数のデータについては、効果量データを組み合わせさせた SMD を使用した (Hedges' g)。主要評価項目尺度において I² 50% である場合 (Higgins and Green, 2011)、感度分析を行い異質性の原因を調べる予定であったが、主要評価項目において有意な異質性は認められなかった。最後に、Cochrane Handbook によると、10以上の研

究がメタ解析に含まれている場合は、一般にファネルプロットが使用されるが、我々の研究では同定された研究は4つであるため、潜在的な出版バイアスを探るためにこのプロットを利用しなかった。

C. 結果

1. 研究特性

我々はコンピューターを使い文献検索を行った。重複する研究を除外後、48の研究を同定し (Supplementary figure 1)、そのうちタイトルとアブストラクトをレビューし43の研究を除外した。また、1つの研究は総説論文であったためフルテキストレビュー後に除外した。ClinicalTrials.gov に該当する研究 (NCT00833547) があったが、未公開であり、ウェブサイトでは研究の手順と結果に関する詳細は報告されていなかった。そのため、我々は NCT00833547 を実施した Dr. Dara S. Manoach (研究責任者) に連絡した。しかし、この研究に関する未発表のデータは得ることは出来なかった。我々は以下の計4つの研究を同定した。1つの alpidem プラセボ対照試験 (n = 66) (Minervini et al., 1990)、2つの eszopiclone プラセボ対照試験 (n = 60) (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)、1つの eszopiclone 鍼灸対照試験 (n = 96) (Huang and Zheng, 2015)。alpidem は抗不安薬として、eszopiclone は睡眠薬として使用された。

本研究に包括した研究の特徴を Table 1 にまとめた。研究のサンプルサイズは、21~96人の範囲であった。研究期間は1~10週間の範囲であった。全ての研究は成人患者が対象であった。2つの eszopiclone プラセボ対照試験が米国で実施され、製薬業界から後援を受けていた (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。3つの研究が二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった (Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。2つの eszopiclone プラセボ対照試験 (Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013) の研究デザインは Cochrane risk of bias criteria に則って評価すると高品質であった (Supplementary Figure 2)。eszopiclone 鍼灸対照試験 (Huang and Zheng, 2015) は、オープンラベル試験であり、選択バイアスと症例減少バイアスに関する詳細な情報はなかった。

2. メタ解析の結果

我々は、メタ解析にプラセボ対照試験を包括した (Minervini et al., 1990; Tek et al., 2014; Wamsley et al., 2013)。alpidem 研究は、睡眠関連評価項目 (総睡眠時間、中途覚醒時間の改善) 以外のすべての評価項目においてメタ解析に包括された (Minervini et al., 1990)。メタ解析は、プールされたZ薬群とプラセボ群の結果に有意差がなかったことを示した (Table 2)。

3. 個々の研究に関する系統的レビュー

Minervini et al., 1990

Minervini らは、統合失調症患者を対象として alpidem 単独療法群とプラセボ単独療法群を比較した4週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。Alpidem 群は BPRS total score、visual analog scale for anxiety、Hamilton Anxiety Rating Scale insomnia score をプラセボ群に比べより改善した。すべての患者が試験を完了した。重篤な有害事象と鎮静作用を認める患者はいなかった。

Tek et al., 2014

Tek らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群とプラセボの抗精神病薬増強療法群を比較した10週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。Eszopiclone 群は Insomnia Severity Index score をプラセボ群と比べより改善した。しかし、群間の PANSS scores と他の睡眠関連評価項目の改善に有意差は認めなかった。eszopiclone 群では6人 (31.6%)、プラセボ群では3人 (17.6%) が試験を完了しなかった。両方の治療群における最も一般的な有害事象は鎮静作用であった (eszopiclone 群 = 42.1%、プラセボ群 = 41.2%)。

Wamsley et al., 2013

Wamsley らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群とプラセボの抗精神病薬増強療法群を比較する1週間の二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。この試験は精神症状の改善を評価していない。群間の睡眠関連評価項目に有意差はなかった。すべての患者が試験を完了した。個々の有害事象の出現頻度は報告されていない。

Huang and Zheng, 2015

Huang らは、統合失調症患者を対象として eszopiclone の抗精神病薬増強療法群と鍼灸の抗精神病薬増強療法群を比較した8週間のオープンラベル無作為試験を実施した。群間で PANSS score と Pittsburgh Sleep Quality Index score

の改善に有意差はなかった。eszopiclone 群の患者 2 人 (4.2%) と鍼灸群の患者 1 人 (2.1%) は、この試験を完了しなかった。個々の有害事象の出現頻度は報告されていない。

D . 考察

本研究は、統合失調症患者を対象とし、Z 薬とプラセボの有用性を比較した初めての包括的な系統的レビューとメタ解析であるが、包括した研究の数や患者数は少なく、研究期間も短かった。我々のメタ解析の結果から、有効性、安全性、忍容性において Z 薬群とプラセボ群の間で有意差を示さなかった (table 2)。しかしながら、包括した研究において 1 つの eszopiclone に関する研究は Insomnia Severity Index scores の改善において eszopiclone 群がプラセボ群より優れていることを示した (Tek et al., 2014)。Minervini の研究によれば、alpidem 群は統合失調症の全体の症状を改善する点でプラセボ群よりも優れていた (Minervini et al., 1990)。これらのエビデンスより、eszopiclone は統合失調症患者の睡眠障害治療に有用である可能性があるが、Z 薬の使用に警告する他の臨床研究もある。我々のメタ解析では、統合失調症患者に対する鎮静のリスクは Z 薬とプラセボで同程度であることを示しているが、ベンゾジアゼピン系薬および Z 薬の両方とも、誤使用の可能性、眠気、感情鈍麻、急性認知機能障害 (Lader, 2011; Stranks and Crowe, 2014)、依存と離脱症状のリスクの上昇 (Kapil et al., 2014; Rudolph and Knoflach, 2011) を有していると報告されている。さらに、長時間作用型ベンゾジアゼピン系薬と抗精神病薬との組み合わせは、統合失調症患者の死亡率の増加と関連することが報告されている (Hasan et al., 2012)。また、メタ解析に包括された研究の研究期間が短かったため、統合失調症患者における睡眠障害などの症状に対して長期的な影響があるかどうかは不明である。これらのエビデンスより、統合失調症治療における Z 薬の使用は短期間にすべきである。

本研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、この研究に含まれる研究および患者の数が少ないことである。しかしながら、メタ解析による統計学的検出力は、個々の研究結果よりも高いはずである。第 2 に、症状の重症度、包含基準、人種および民族性といった患者の特徴は研究ごとで異なるため、系統的レビューおよびメタ解析を実施しデータを統合する際に異質性を生じる可能性がある。第 3 に、評価されたすべての研究は研究

期間が短かったため、Z 薬が睡眠障害を含む統合失調症患者における種々の症状に対して長期的効果を及ぼすかどうかは不明である。第 4 に、ファンネルプロットはメタ解析に 10 以上の研究が含まれる場合にのみ使用されるため、潜在的な出版バイアスの可能性を探るためのファンネルプロットは利用できなかった。第 5 に、例えば死亡率 (Weich et al., 2014)、姿勢の不安定性、大腿骨近位部骨折、転倒リスクの増加 (Allain et al., 2005)、自動車事故 (Gunja, 2013) といった有害事象に関して、ベンゾジアゼピンと Z 薬の両方が、成人若年者に比べて高齢者において有害である可能性がある。しかしながら、本研究のメタ解析に含まれる患者は高齢者ではなかった。したがって、本研究は、高齢の統合失調症患者における睡眠障害の治療に Z 薬の使用を推奨しない。最後に、zolpidem、zopiclone、または zaleplon に関する研究はなかった。

E . 結論

本研究によれば、研究の数と患者の数は少なかったが、Z 薬は統合失調症患者の治療に有用ではないであろう。しかし、1 件の研究では、睡眠障害の改善において eszopiclone がプラセボより優れていると報告されていた。この研究は、統合失調症の治療における Z 薬の使用の有効性は示さなかったが、短期間の eszopiclone の使用は、これらの患者の慢性睡眠障害を治療においては許容可能な方法であることを示した。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. **Kishi T**, Matsui Y, Matsuda Y, Katsuki A, Hori H, Yanagimoto H, Sanada K, Morita K, Yoshimura R, Shoji Y, Katsuhiko Hagi K, Iwata N, Efficacy, Tolerability, and Safety of Blonanserin in Schizophrenia: An Updated and Extended Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2018 in press
2. **Kishi T**, Ikuta T, Matsuda Y, Iwata N. Response to the letter from Dr. Veerman and colleagues. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Dec;234(23-24):3537-3538.

3. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017 Nov 11;260:41-47.
4. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017 in press
5. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017 in press
6. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Matsunaga S, Oya K, Iwata N. Comparative Efficacy and Safety of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: a Network Meta-analysis in a Japanese Population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017 in press
7. Kishi T, Inada K, Matsui Y, Iwata N. Z-drug for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2017 Jun 17;256:365-370.
8. Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Memantine add-on to antipsychotic treatment for residual negative and cognitive symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 2017 in press
9. Kishi T, Short-term adjunct of topiramate to antipsychotics in schizophrenia improves the psychopathology and has weight maintenance. *Evid Based Mental Health Month* 2017 May;20(2):61.
10. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A meta-analysis of memantine for depression. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):113-121.

2. 学会発表

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

引用文献

- Allain, H., Bentue-Ferrer, D., Polard, E., Akwa, Y., Patat, A., 2005. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging* 22 (9), 749-765.
- Cohn, L.D., Becker, B.J., 2003. How meta-analysis increases statistical power. *Psychol Methods* 8 (3), 243-253.
- DerSimonian, R., Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7 (3), 177-188.
- Gunja, N., 2013. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 9 (2), 163-171.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W.F., Thibaut, F., Moller, H.J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for, S., 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13 (5), 318-378.

- Higgins, J., Green, S., 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 The Cochrane Collaboration www.cochrane-handbook.org.
- Huang, Y., Zheng, Y., 2015. [Sleep disorder of schizophrenia treated with shallow needling: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu* 35 (9), 869-873.
- Hung, C.C., Liao, C.C., Wu, P.L., Lee, S.D., Lane, H.Y., 2014. Metabolic Abnormality and Sleep Disturbance are Associated with Clinical Severity of Patients with Schizophrenia. *Biomedicine (Taipei)* 4, 6.
- Kapil, V., Green, J.L., Le Lait, C., Wood, D.M., Dargan, P.I., 2014. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *Br J Psychiatry* 205 (5), 407-408.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Lindenmayer, J.P., 1989. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*(7), 59-67.
- Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N., 2015. Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One* 10 (8), e0136910.
- Kuriyama, A., Honda, M., Hayashino, Y., 2014. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 15 (4), 385-392.
- Lader, M., 2011. Benzodiazepines revisited-- will we ever learn? *Addiction* 106 (12), 2086-2109.
- Minervini, M.G., Priore, P., Farolfi, A., Cesana, B., Morselli, P.L., 1990. Double blind, controlled study of the efficacy and safety of alpidem in the treatment of anxiety in schizophrenic in-patients. *Pharmacopsychiatry* 23 (2), 102-106.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Group, P., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339, b2535.
- NICE, 2014. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014, Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014, London.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep* 10, 799-812.
- Palmese, L.B., DeGeorge, P.C., Ratliff, J.C., Srihari, V.H., Wexler, B.E., Krystal, A.D., Tek, C., 2011. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity. *Schizophr Res* 133 (1-3), 238-243.
- Rapoport, M.J., Lanctot, K.L., Streiner, D.L., Bedard, M., Vingilis, E., Murray, B., Schaffer, A., Shulman, K.I., Herrmann, N., 2009. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 70 (5), 663-673.
- Ritsner, M., Kurs, R., Ponizovsky, A., Hadjez, J., 2004. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res* 13 (4), 783-791.
- Ritsner, M., Modai, I., Ponizovsky, A., 2002. Assessing psychological distress in psychiatric patients: validation of the Talbieh Brief Distress Inventory. *Compr Psychiatry* 43 (3), 229-234.
- Rudolph, U., Knoflach, F., 2011. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov* 10 (9), 685-697.
- Saarelainen, L., Tolppanen, A.M., Koponen, M., Tanskanen, A., Sund, R., Tiihonen, J., Hartikainen, S., Taipale, H., 2017. Risk of Hip Fracture in Benzodiazepine Users With and Without Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc* 18 (1), 87 e15-87 e21.
- Stranks, E.K., Crowe, S.F., 2014. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 36 (7), 691-700.
- Tek, C., Palmese, L.B., Krystal, A.D., Srihari, V.H., DeGeorge, P.C., Reutenauer, E.L., Guloksuz, S., 2014. The impact of eszopiclone on sleep and

- cognition in patients with schizophrenia and insomnia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 160 (1-3), 180-185.
- Trauer, J.M., Qian, M.Y., Doyle, J.S., Rajaratnam, S.M., Cunnington, D., 2015. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163 (3), 191-204.
- Wamsley, E.J., Shinn, A.K., Tucker, M.A., Ono, K.E., McKinley, S.K., Ely, A.V., Goff, D.C., Stickgold, R., Manoach, D.S., 2013. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep* 36 (9), 1369-1376.
- Weich, S., Pearce, H.L., Croft, P., Singh, S., Crome, I., Bashford, J., Frisher, M., 2014. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 348, g1996.
- Woolcott, J.C., Richardson, K.J., Wiens, M.O., Patel, B., Marin, J., Khan, K.M., Marra, C.A., 2009. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 169 (21), 1952-1960.

Table 1. Characteristics of included randomized controlled trials and single-arm studies

(1) Study (total n), (2) Trial duration, (3) Trial design, (4) Country, (5) Sponsorship	(1) Patients (diagnosis), (2) Inclusion criteria	Treatment (antipsychotic)	Age [range] (years old)	Male (%)	Race	Severity of psychiatric symptoms at baseline	Severity of insomnia at baseline	Efficacy for psychiatric symptoms	Efficacy for insomnia symptoms
ALP versus PLA									
(1) <u>Minervini</u> 1990 (n=66), (2) 4 wk (including 1 wk PLA run-in phase), (3) DBRPCT, (4) Italy, (5) non industry	(1) <u>schizophrenia</u> (NR). (2) Anxious chronic inpatients with controlled psychotic symptoms in remission and not receiving any antipsychotic.	ALP 100mg <u>b.i.d.</u> or <u>t.i.d.</u> (none)	NR, [28-65]	0	NR	HAMA= 30.4±5.6, BPRS-T = 67.6±9.2, VAS for anxiety=32.0±12.4	NR	BPRS-T: ALP>PLA, VAS for anxiety: ALP>PLA	HAMA insomnia: ALP>PLA
		PLA (none)	NR, [28-65]	0	NR	HAMA= 32.3±6.7, BPRS-T = 67.0±9.8, VAS for anxiety=26.7±14.2	NR		
ESC versus PLA									
(1) <u>Tek</u> 2014 (n=39), (2) 10 wk (including 2 wk PLA run-in phase), (3) DBRPCT, (4) USA, (5) industry	(1) SZ or SA (DSM-IV, SCID). (2) Outpatients with insomnia (self-reported sleep difficulties ≥ 2/wk in the preceding 1 mon and ISI ≥ 10). Patient were symptomatically stable (≥ 2 mon) prior to the study with a stable dose of antipsychotic for ≥ 1 mon, and no changes in antipsychotic within ≥ 2 mon.	ESZ3 (FGA) use=21.0%, CHL <u>eq</u> =536.38±390.26)	45.7±7.4, [18-64]	52.6	NR	PANSS-T=59.2±13.5, PANSS-P=14.8±3.9, PANSS-N=14.5±4.5, PANSS-G=29.4±6.9 CDSS=6.6+/-5.4	ISI=17.5±4.5, SL=39.9±37.6, TST=378.3±143.8, WASO=53.4±65.2	PANSS-T: ESC=PLA, CDSS: ESC=PLA	ISI: ESC>PLA, SL: ESC=PLA, TST: ESC=PLA, WASO: ESC=PLA
		PLA (FGA) use=17.6%, CHL <u>eq</u> =780.29±579.63)	47.5±10.2, [18-64]	47.1	NR	PANSS-T =64.4±11.4, PANSS-P=17.8±4.6, PANSS-N=15.3±4.1, PANSS-G=31.4±5.8 CDSS=5.3±3.7	ISI=15.5±3.5, SL=47.7±48.9, TST=367.3±135.7, WASO=48.9±34.6		
ESC versus shallow needling									
(1) <u>Huang</u> 2015 (n=96), (2) 6 wk (3) OLRT, (4) China, (5) non industry	(1) SZ, (CCMD-10). (2) Sleep disturbance ≥ 3 nights/wk for ≥ 1 mon prior to study entry	ESZ3 (PAL6mg)	41+/-12, [NR]	50.0%	100% Chinese	PANSS-T=85.34±13.92	PSQI-T=13.95±2.03	PANSS-T: ESC= shallow needling	PSQI-T: ESC= shallow needling
		shallow needling: once a day, 5 times/wk (PAL6mg)	41+/-13, [NR]	52.1%	100% Chinese	PANSS-T=85.67±14.75	PSQI-T=13.80±2.01		

Table 1. Study, patient and treatment characteristics of included randomized controlled trials

ALP: alpidem, BPRS-T: Brief Psychiatric Rating Scale total score, CCMD-10: Chinese classification of mental disorders, DBRPCT: double blind, randomized, placebo-controlled trial, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, ESZ: eszopiclone, HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale, ISI: Insomnia Severity Index, mo: month, NR: not report, OLRT: open label, randomized trial, PANSS-T(P. N. G): Positive and Negative Syndrome Scale total score (positive, negative, general subscale score), PLA: placebo, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SCID: Structured Clinical Interview for DSM, SL (minutes): sleep latency, TST (minutes): total sleep time, WASO (minutes): wake after sleep onset, wk: week

Table 2. The results of meta-analysis

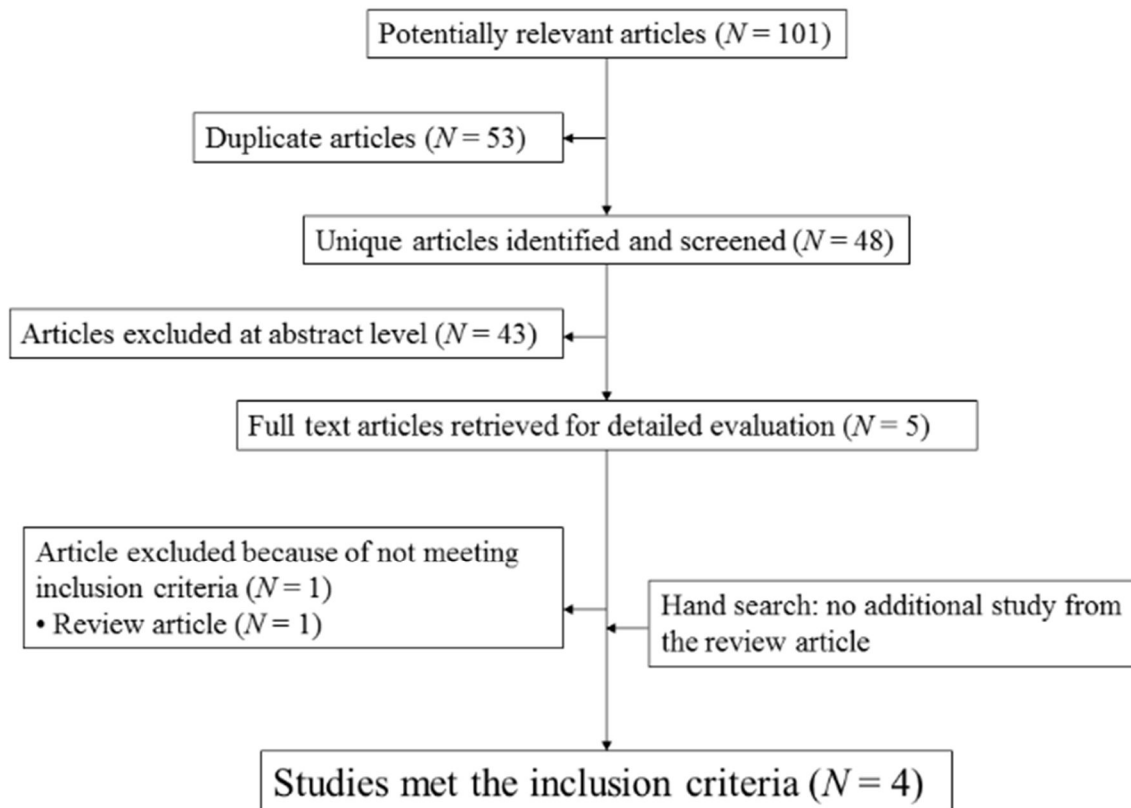
Efficacy						
Overall schizophrenia symptom	N	n	SMD	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	2	102	-0.92	-2.42 to 0.58	0.23	92%
Total sleep time	N	n	SMD	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	2	57	-0.04	-0.56 to 0.48	0.87	0%
Wake after sleep onset	N	n	SMD	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	2	57	0.05	-0.51 to 0.61	0.86	10%
Safety/acceptability						
All-cause discontinuation*	N	n	RR	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	3	123	1.79	0.53-6.07	0.35	not applicable
Discontinuation due to adverse events	N	n	RR	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	3	123	1.79	0.18-18.02	0.62	not applicable
At least one adverse event	N	n	RR	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	2	102	1.16	0.70-1.91	0.57	6%
Sedation	N	n	RR	95% CI	p	I ²
Pooled Z drugs	2	102	1.02	0.47-2.22	0.96	not applicable

Table 2. The results of meta-analysis

95% CI: 95% confidence interval, N: number of comparisons, n: number of patients, RR: risk ratio, SMD: standardized mean difference

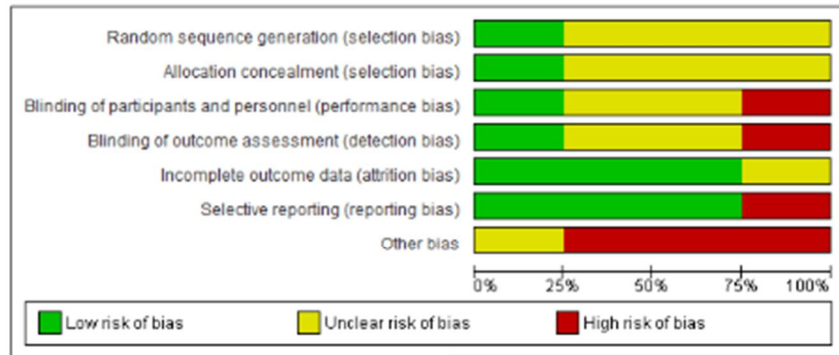
*primary outcome

Supplementary Figure 1. The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Flow Diagram



Supplementary Figure 2. Risk of bias assessment

Risk of bias graph



Risk of bias summary

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Huang 2015	?	?	+	+	?	+	+
Minervini 1990	?	?	+	?	+	+	?
Tek 2014	+	+	?	?	+	+	+
Wamsley 2013	?	?	?	+	+	+	+