

短 報

パリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤の 適正使用患者における治療継続の実態

— Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Database を用いた解析 —

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部

知 念 まどか
佐 賀 洋 介
堀 尾 浩 史
若 松 昭 秀

要 旨

パリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤 (PP3M) は統合失調症を適応症とする持効性抗精神病剤である。PP3Mの使用にはパリペリドンパルミチン酸エステル1カ月製剤 (PP1M) からの切り替えが必要であり、切り替え方法およびPP3M切り替え後の使用方法が添付文書上に規定されており、PP3M使用中に他の抗精神病薬との併用は推奨されていない。日本におけるPP3Mによる治療継続に関して、JMDC保険者データベースを用いて成人の統合失調症患者の調査を行った。データベースに含まれる2020年11月から2022年6月までにPP1MからPP3Mへ切り替えた患者は85名で、この中で適正な方法でPP3Mへ切り替えた患者 (per-protocol cohort : PPC) は62名であった。PPCの主な患者背景は男性29名 (46.8%)・女性33名 (53.2%)、PP3M開始時の年齢の中央値は40.5歳で、30名 (48.4%) が就業していた。PPCにおけるPP3Mの単剤での継続率は、6カ月時点で88.8%、12カ月時点で75.7%であり、多くの患者が他の抗精神病薬との併用なく単剤でPP3Mを継続することができていた。

責任著者連絡先：ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部 若松昭秀
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

はじめに

統合失調症は慢性的な精神疾患であり、2017年の日本における患者数は約79.3万人と報告¹⁾されている。また、統合失調症は再発率が高い疾患として知られ、5年以内の再発率が81.9%との報告²⁾もある。再発の予防には抗精神病薬が適切に継続使用されることが重要であり³⁾、服薬アドヒアランスの問題を解決する製剤として、2週間から1カ月毎の投与で薬効を示す血中濃度の維持が可能な持続性注射製剤 (long-acting injection : LAI) が上市されている。パリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤 (ゼプリオン TRI[®], PP3M) は日本で2020年11月に上市された3カ月間毎の投与を可能とする初めての持続性懸濁注射液である。PP3Mの治療開始にはパリペリドンパルミチン酸エステル1カ月製剤 (ゼプリオン[®], PP1M) を他の抗精神病薬を併用せずに4カ月以上継続投与し、切り替え前のPP1Mの少なくとも最後の2回が同用量であるという条件を満たした上で、PP1Mの最終投与量の3.5倍量を投与すること、また抗精神病薬の追加が必要となった場合はPP3M投与の中止を検討することが添付文書⁴⁾に定められている。実臨床におけるPP3Mの継続率については、国外の研究から複数報告^{5)~7)}されているが、日本においては特定使用成績調査の中間報告⁸⁾以外に実臨床でのPP3M継続率の報告はない。そこで本研究では、レセプトデータベースを用いた実臨床におけるPP3Mの使用実態と継続率の調査を行った。

I 対象および方法

1. データソース

Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Databaseは2005年から複数の健康保険組合から提供されたレセプトおよび健診データを蓄積しているデータベースである⁹⁾。個人が識別できないよう匿名加工されるためインフォー

ムドコンセントを必要としない。このデータベースから、ICD-10 code (F20) を用いて統合失調症と診断された患者データを抽出した。処方薬は解剖治療化学分類 (ATC分類) に基づき調査対象となる薬剤データを抽出した。

2. 対象

解析対象集団は、2022年6月時点で統合失調症と診断されている18歳以上かつ2020年11月から2022年6月までにPP3M投与を開始した患者とした。PP3Mへの適正な切り替え、すなわち、1) 切り替え前の180日以内にPP1Mを21~42日間の間隔で4回以上投与、2) 切り替え前の最後2回のPP1M用量が同量かつ3.5倍用量のPP3Mへ切り替え、3) 切り替え前4カ月間にPP1Mが他の抗精神病薬と併用されず単剤投与されている、という条件を満たす患者をper-protocol cohort (PPC) とした。上記の1) のPP3M切り替え前のPP1Mの投与間隔は、日本人を含む国際共同臨床試験および日本人における長期投与試験において、みかけの定常状態に達した後の次回投与は28日±7日間の範囲を許容していたこと¹⁰⁾、血漿中パリペリドン濃度の推移モデルでは最終投与から6週間以内であれば同用量で再開することで同様の濃度に達することから¹¹⁾、21~42日間と設定した。

3. 解析

PPCについて、性別、PP3M開始時の年齢、入院/外来、就業状況、PP3M用量、抗精神病薬以外の向精神薬の併用について、それぞれ要約統計量を算出した。PP3Mの継続率は、PP3Mの投与開始日からPP3M最終投与の112日後までの期間に次回投与なし・投与中止・他の抗精神病薬の併用のいずれかが生じた場合を継続終了として、Kaplan-Meier法を用いて算出した。PP3Mの最終投与から4カ月間 (112日間) 以内の追跡不能 (例: 保険からの脱退) および2022年6月のデータカットオフ時点を打ち切りとした。

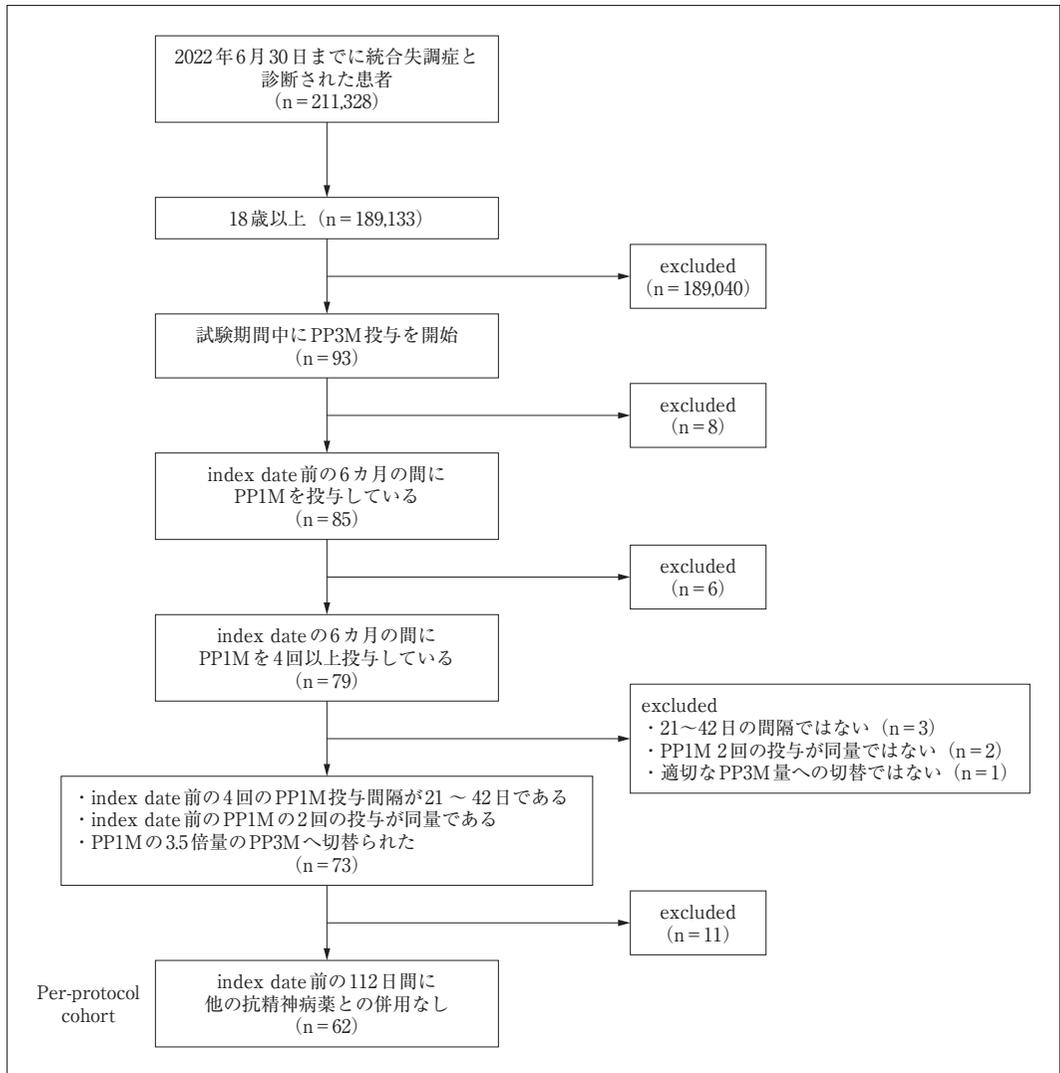


図1 JMDCデータベースからの対象患者組入れフロー

II 結果

2020年11月から2022年6月までに、統合失調症と診断された18歳以上の患者はJMDCデータベースでは189,133名であり、この期間にPP3Mの投与があった患者は93名、PPCは62名であった(図1)。PPCの患者背景は、男性46.8% (n = 29)、女性53.2% (n = 33)で、PP3M開始時の年齢の中央値は40.5歳であり、48.4% (n = 30)が就業していた(表1)。93.5%

(n = 58)が外来でPP3Mを投与しており、抗精神病薬以外の向精神薬を併用している患者は56.5% (n = 35)であった。この内訳は、睡眠薬を使用している患者が91.4% (n = 32)、抗パーキンソン薬が25.7% (n = 9)、抗うつ薬を使用している患者が22.9% (n = 8)であった(表1)。PPC 62名におけるPP3M単剤での継続率は6カ月時点で88.8%、12カ月時点で75.7%であった(図2)。

表1 PPC患者背景

sex	male	29 (46.8)
	female	33 (53.2)
employed	yes	30 (48.4)
	male/female	20/10
age at PP3M initiation (years)	min.	20
	max.	57
	mean ± S.D.	40.1 ± 9.1
	median	40.5
clinical setting	inpatient	4 (6.5)
	outpatient	58 (93.5)
PP3M dosage	175mg	9 (14.5)
	263mg	19 (30.6)
	350mg	20 (32.3)
	525mg	14 (22.6)
concomitant medication	yes	35 (56.5)
	anxiolytics	8 (22.9)
	sleep	32 (91.4)
	anti-Parkinson	9 (25.7)

例 (%)

Ⅲ 考 察

本研究では、適切に切り替えられた患者のPP3M継続率について、JMDCのデータを用いて調査を行った。台湾のナショナルデータベースを用いた実臨床における研究⁶⁾では、抗精神病薬との併用は制限されていないものの、適切なPP3Mへの切り替えの条件として日本とはほぼ同じ条件で解析を行っており、適切にPP3Mへ切り替えを行った患者集団は不適切な切り替えを行った患者集団と比べその後のPP3Mの継続率が高いことが示されている。日本においてはPP3Mへの切り替えに制限が多く、日本と同じ適正使用方法による実臨床でのPP3M単剤継続率については、海外を含めこれまでに報告されていない。適正な使用

条件が異なる日本においても台湾で行われた研究の結果と同様に、適切にPP3Mへの切り替えが可能な患者がその後の治療継続率が高いと推測されるが、今回の調査では患者数が十分ではなくPP3M治療継続に必要な要因については不明である。今後さらに日本における実臨床データを集積し、PP3Mの継続に関与する要因を解析することで、PP3M投与に適した患者像の明確化が期待される。

アジアは欧米諸国に比べ抗精神病薬の多剤併用が多いと報告¹²⁾されている。日本はアジア諸国の中でもその割合が高く、多剤併用率は57.4%と2019年に報告¹³⁾されている。最近の2023年の全国調査¹⁴⁾では、LAIを使用している患者においても抗精神病薬の単剤率は未だ39.5%にとどまっているのが現状である。

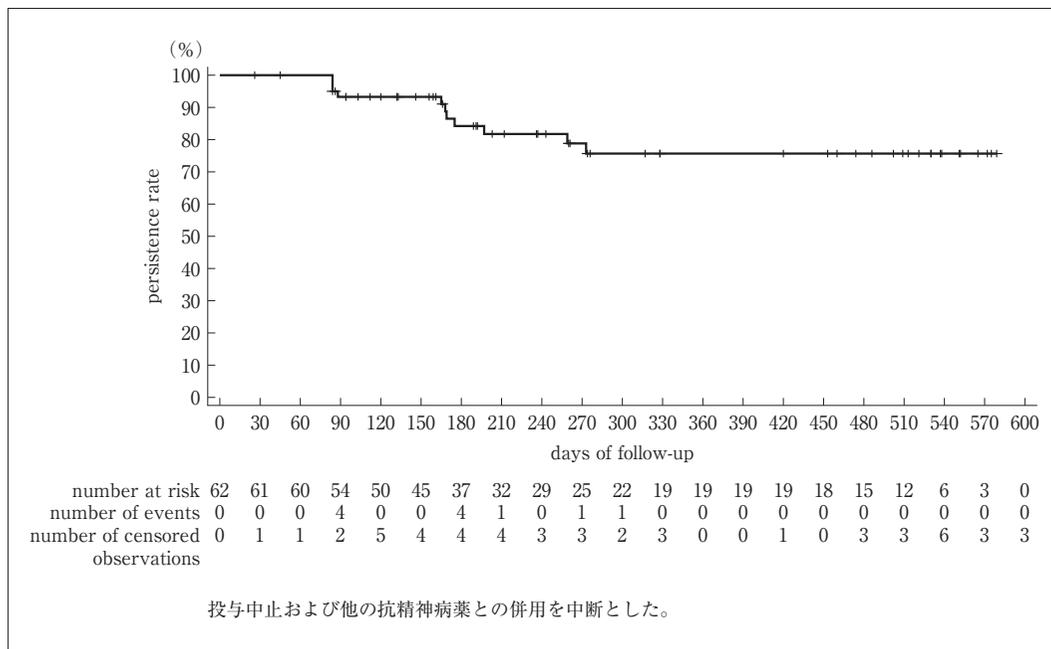


図2 Per-protocol cohortにおけるPP3M単剤継続率

本研究のようにPP3M単剤での継続率に関する研究はほとんどなく、3カ月製剤の日本の実臨床における単剤使用の実態と患者像に関する調査も今後さらに重要になると予想される。

本研究における限界は、JMDCのデータは75歳未満の社会保険加入者とその扶養者の健康保険データに限られるため若い年齢層のデータが多くなる傾向がある¹⁵⁾¹⁶⁾。そのためデータに偏りがあり、さらに上市直後のデータであるため患者数も限られていることから、得られた結果を統合失調症患者全体に一般化するには限界がある。

結 論

実臨床において適切にPP1MからPP3Mへ切り替えた患者の多くはPP3Mを継続していた。今後より多くの日本の実臨床の患者データを集積し、PP3Mの継続に影響を与える要因や患者背景の特定が必要とされる。

利益相反

著者はすべてヤンセンファーマ株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働省 障害保健福祉部. 第13回 地域で安心して暮らせる精神保健医療福祉体制の実現に向けた検討会 参考資料1. 2022.
- 2) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 ; 56(3) : 241-7.
- 3) Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia : challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2014 ; 5 : 43-62.
- 4) ヤンセンファーマ株式会社. ゼプリオン TRI® 水懸筋注175mg, 263mg, 350mg, 525mg シリンジ 添付文書, 2020年11月作成, 2023年10

- 月改訂（第2版）。
- 5) Lin D, Pilon D, Zhdanova M, et al. Medication adherence, healthcare resource utilization, and costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia treated with once-monthly paliperidone palmitate or once-every-three-months paliperidone palmitate. *Curr Med Res Opin.* 2021 ; **37**(4) : 675-83.
 - 6) Lin CH, Lin HL, Chiang CL, et al. Treatment Retention Rates of 3-monthly Paliperidone Palmitate and Risk Factors Associated with Discontinuation : A Population-based Cohort Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023 ; **21**(3) : 544-58.
 - 7) Pai N, McGeachie AB, Puig A, et al. Persistence and adherence to second-generation antipsychotic long-acting injectable medications for schizophrenia : A comparative study in the Australian context. *Australas Psychiatry.* 2023 ; **31**(1) : 76-81.
 - 8) 丸本達郎, 佐賀洋介, 木下宏明ほか. 国内における統合失調症患者に対する paliperidone palmitate 3カ月製剤導入例の患者背景と切り替え理由. *Progress in Medicine.* 2023 ; **43**(4) : 347-53.
 - 9) Kimura S, Sato T, Ikeda S, et al. Development of a database of health insurance claims : standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol.* 2010 ; **20**(5) : 413-9.
 - 10) 医薬品医療機器総合機構. ゼプリオン TRI水懸筋注 175mg, 263mg, 350mg, 525mg シリンジ審査報告書. 2020.
 - 11) ヤンセンファーマ株式会社. ゼプリオン®水懸筋注 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg シリンジ 適正使用ガイド. 2023年12月 第6.0版.
 - 12) Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy : a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012 ; **138**(1) : 18-28.
 - 13) Dong M, Zeng LN, Zhang Q, et al. Prescription of antipsychotic and concomitant medications for adult Asian schizophrenia patients : Findings of the 2016 Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns (REAP) survey. *Asian J Psychiatr.* 2019 ; **45** : 74-80.
 - 14) Onitsuka T, Okada T, Hasegawa N, et al. Combination Psychotropic Use for Schizophrenia With Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics : A Nationwide Real-World Study in Japan. *J Clin Psychopharmacol.* 2023 ; **43**(4) : 365-8.
 - 15) 浜田健嗣, 青木事成. データベース活用事例の紹介 : 製薬企業の立場から レセプト (JMDC提供) がんの発生動向と抗がん剤投与後の疾患動向の解析を例に. *薬剤疫学* 2013 ; **17**(2) : 145-53.
 - 16) Laurent T, Simeone J, Kuwatsuru R, et al. Context and Considerations for Use of Two Japanese Real-World Databases in Japan : Medical Data Vision and Japanese Medical Data Center. *Drugs Real World Outcomes.* 2022 ; **9**(2) : 175-87.

<Short communication>

**Analysis of Real-world Data of 3-month Formulation of Paliperidone Palmitate
Using Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Database**

Madoka Chinen, Yosuke Saga, Hiroshi Horio and Akihide Wakamatsu

Medical Affairs Division, Janssen Pharmaceutical K.K.

Corresponding author : Akihide Wakamatsu
Medical Affairs Division, Janssen Pharmaceutical K.K.
3-5-2, Nishi-kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0065, Japan

Abstract

Paliperidone palmitate 3-month (PP3M) formulation is one of the long-acting injectable atypical antipsychotics that needs to be switched from paliperidone palmitate one-month (PP1M) formulation in accordance with the appropriate manner defined in the Japanese package insert. There are several results which showed better persistence and adherence of PP3M than PP1M in the real-world, however, the evidence of PP3M in the real-world clinical setting in Japan is very limited. In order to investigate the persistency of PP3M monotherapy in the schizophrenia patients who switched PP3M from PP1M in appropriate manner, we analyzed the data of schizophrenia adult patients, extracted from JMDC Claims Database between November 2020 to June 2022. 85 patients had switched to PP3M from PP1M until June 2022. Within these patients, 62 patients had switched to PP3M in appropriate manner. As demographic of these patients, male : 29 (46.8%), female : 33 (53.2%), median age : 40.5 years old and 30 patients (48.4%) were employed. The persistence rate of PP3M was 88.8% at 6 months and 75.7% at 12 months, suggesting that many patients who appropriately switched from PP1M were able to continue PP3M as monotherapy without any other antipsychotics.

(受理日 : 2024年1月11日)