

原 著

パリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤の 統合失調症患者を対象にした治療実態と長期安全性

——特定使用成績調査報告——

ジョンソン・エンド・ジョンソン

徳 茂 奈津子¹・河 村 恵 子²
小 山 剛 志²・中 村 麻 子³
藤 間 時 子⁴・原 田 喜 郎⁵

要 旨

日本の実臨床下における統合失調症患者に対するパリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤（paliperidone palmitate 3-monthly：PP3M）の治療実態と長期安全性の評価を多施設共同、非介入、前向き観察研究として行った。対象はパリペリドンパルミチン酸エステル1カ月製剤（paliperidone palmitate once-monthly：PP1M）からPP3Mに切り替えた統合失調症患者であり、観察期間は12カ月間（一定の条件を満たした場合には、6カ月間の追跡調査を含めた最長18カ月間）とした。本調査（PP3Mの特定使用成績調査）は2020年11月～2024年5月に実施され、安全性解析対象症例は891例、対象施設数は191施設であった。891例の平均年齢（±標準偏差）は50.8（±13.9）歳であり、男女比は58.5%：41.5%であった。PP1MからPP3Mへの切り替え理由として「投与負担の軽減」が463例（52.0%）と最も多かった。また、PP3Mの治療継続率は12カ月時点で84.7%、18カ月時点で83.4%であった。副作用は891例中82例（9.2%）で認められ、1%以上の患者で発現した副作用は統合失調症18例（2.0%）と高プロラクチン血症12例（1.3%）であった。実臨床下において統合失調症患者にPP3Mを投与した際の安全性プ

1：メディカルアフェアーズ本部 2：メディカルアフェアーズデリバリーユニット

3：データマネジメント&セントラルモニタリング部 4：スタティスティクス&ディシジョンサイエンシズ部

5：ジャパンローカルセーフティユニット

責任著者連絡先：ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカルアフェアーズ本部 徳茂奈津子

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

Tel：03-4411-7700 E-mail：ntokushi@its.jnj.com

ロファイルは、承認時の臨床試験で確認されたものと同様であり、新たな安全性リスクとなる所見は認められなかった。

Clinical Practices and Long-term Safety of Paliperidone Palmitate 3-month Formulation in Patients with Schizophrenia

— Report of A Post-marketing Surveillance —

Natsuko Tokushige¹, Keiko Kawamura², Takeshi Koyama², Asako Nakamura³,
Tokiko Touma⁴ and Yoshio Harada⁵

1 : Medical Affairs Division, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

2 : Medical Affairs Delivery Unit, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

3 : Data Management & Central Monitoring, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

4 : Statistics & Decision Sciences Japan, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

5 : Japan Local Safety Unit, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

Corresponding author : Natsuko Tokushige

Medical Affairs Division, Johnson & Johnson, Tokyo, Japan

3-5-2 Nishi-kanda, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0065, Japan

Tel : +81-3-4411-7700 E-mail : ntokushi@its.jnj.com

背景

統合失調症は慢性的な精神疾患であり、主な症状は陽性症状（幻覚、妄想など）、陰性症状（社会的孤立、感情の平坦化など）、および認知機能障害（集中力、記憶力低下など）があげられる¹⁾。本疾患は、患者の生活の質に深刻な影響を及ぼすとともに²⁾、家族は日常生活全般にわたる患者支援を行っており、家族や介護者にも精神的および身体的負担や苦悩が伴うことが報告されている³⁾。統合失調症の有病率は世界人口の約1%とされているが⁴⁾、一方で、日本における推定有病率は1.6%であるとの報告がある⁵⁾。さらに、統合失調症患者の平均寿命は一般人口と比較して15～20年短いことが明らかになっている⁶⁾。

統合失調症の治療には、抗精神病薬を用いた薬物療法が中心となり、抗精神病薬は主に第1世代（定型）抗精神病薬と第2世代（非定

型）抗精神病薬の2種類に大別される。第1世代（定型）抗精神病薬と第2世代（非定型）抗精神病薬の投与形態には経口剤と持効性注射剤（long-acting injection : LAI）が含まれ、患者のニーズに応じて選択される⁷⁾。

長期的な治療ゴールは再発の防止と患者の社会復帰である。適切な治療および支援が、患者の症状軽減や社会復帰につながり、薬物療法においては、服薬アドヒアランスを高め、維持することが重要となる。統合失調症の治療過程で、服薬を中断した場合の再発率は服薬継続時の約5倍に上がることが知られているが⁸⁾、最近の調査によれば、経口抗精神病薬（経口薬）の服薬継続率は極めて低い⁹⁾。新たに経口薬の服用を開始した統合失調症の患者（過去に他の経口薬の服用歴がある患者を含む）において、治療開始から12カ月超経過時点で、経口薬を継続している患者は約35%であり、観察期間中に約80%の患者が服用を中止した

ことが報告されている⁹⁾。さらに、中止した患者における中止までの平均期間は約8カ月であることが示されている⁹⁾。これは、抗精神病薬の遵守に関する重要な課題を浮き彫りにしているといえる。

こういった背景のもと、LAIは従来の製剤よりも服用回数を大幅に減らすことができ、統合失調症患者のアドヒアランスの改善に貢献している。LAIは経口薬に比べ、再発や再入院を減少させることや¹⁰⁾、長期的な臨床転帰を改善することも明らかになっており¹¹⁾、長期にわたる治療選択肢の1つとして重要な役割を果たしている。

パリペリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤 (paliperidone palmitate 3-monthly : PP3M) はパリペリドンパルミチン酸エステル1カ月製剤 (paliperidone palmitate once-monthly : PP1M) の持効性を向上させ、投与間隔を12週間としたLAIであり、2020年9月に日本で承認された。PP3Mは、日本で承認された抗精神病薬の中で、最も長い投与間隔を持つLAIであり、長期治療における患者の投与負担を軽減することで、患者のアドヒアランスの向上が期待される。PP3Mの投与を開始するにあたっては、他の抗精神病薬を併用せずにPP1Mが4カ月以上継続して投与され、切り替え前のPP1Mの少なくとも最後の2回が同用量であること、さらに安全性・忍容性が確認され、症状が安定している患者に対して、最終投与の4週間後から切り替えて使用することと限定される。このため、日本におけるPP1MからPP3Mへの切り替え条件は、海外と比較して厳格に設定されている。これにより、患者の安全性や治療効果を最大限に確保することが意図されており、特に長期的な治療を要する統合失調症患者において、より安定した治療結果を得ることが期待される。

一方、その持効性に伴う長期的な安全性情報の収集は重要な課題であるが、日本での実臨床におけるPP3Mの治療実態に関する報告は

限られている。日本でのPP3Mの承認を受け、2020年11月から統合失調症患者を対象として、実臨床下でのPP3Mの安全性および治療実態などの評価を目的とした特定使用成績調査 (UMIN000042033) が開始され、2024年にはその中間解析結果が報告された¹²⁾。R092670-PSY-3011試験¹³⁾での日本人集団や、PP1Mの長期使用に関する特定使用成績調査¹⁴⁾では「QT延長」の症例が報告されている。そのため、本調査 (PP3Mの特定使用成績調査) では「QT延長」の有害事象に着目し、「QT延長関連の有害事象 (関連する臨床検査を含む)」を安全性検討事項の1つとして設定した。

今回、長期安全性に関する特定使用成績調査 (UMIN000042033) の最終結果が得られたため、ここに報告する。

I 対象および方法

1. 法令の遵守および調査期間

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成十六年厚生労働省令第百七十一号)」 (GPSP省令) を遵守し、登録期間を2020年11月～2022年11月、調査期間を2024年5月末までとして実施した。

2. 試験デザイン

試験デザインは多施設共同、非介入、オープンラベル、前向き観察研究であり、登録症例は990例 (201施設) であった。調査対象は添付文書の用法・用量に従ってPP3Mが開始された統合失調症患者であり、添付文書¹⁵⁾上禁忌となる患者は除外対象とした。

症例登録は中央登録方式とし、調査担当医師がElectronic Data Capture (EDC) システムを通じて必要項目を入力した。本調査計画は倫理的かつ科学的な観点で社内レビューされた後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) に提出した。本調査に関す

る情報はUMIN臨床試験登録システムで公開されている（UMIN000042033）。

この製品の市販後調査の実施はPMDAの承認時のレビューによって求められた要件の一部であった。本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百七十一号）」に従って実施された。各施設（病院またはクリニック）は、日本における市販後調査研究のための規則や基準に従い、施設内倫理審査委員会の承認を得るための独自の規定に従った。登録されたすべての患者は、担当医師から本調査についての説明を受け、研究への参加に同意した（ただし、患者への説明文書の交付のみも可とした）。

3. 対象および投与

調査の対象は、添付文書の用法・用量に従ってPP3M（ゼプリオン TRI[®] 水懸筋注175mg・263mg・350mg・525mgシリンジ）の投与を開始した統合失調症患者とし、具体的には、以下に示す①および②を満たす患者とした。

- ①PP3Mの投与開始前に他の抗精神病薬を併用せずにPP1Mが4カ月（16週）以上継続投与され、安全性と忍容性が確認され、かつ症状が安定していた患者
- ②PP3Mへの切り替え前には、PP1Mの少なくとも最後の2回が同用量であり、最終投与の4週後（±7日間）にPP3Mに切り替えられた患者

なお、添付文書に基づき、PP1M 25mgから切り替えた患者は除外対象とした。PP3Mの中止や用量変更、他の抗精神病薬や向精神薬の併用・中止等は、調査担当医師の判断に基づき実施され、その内容はすべて記録された。

4. 観察期間

PP3Mの投与開始日より12カ月間（52週）を観察期間とした。ただし、PP3Mの発売開始から1年以内に登録された患者においては、投与開始後12カ月時点で、PP3Mの投与が継続されている場合、可能な限り、さらに6カ

月間（26週）の追跡調査を行い、投与開始日より最長18カ月間（78週）の調査を実施した。また、PP3Mによる治療を中止（治療の終了を含む）した場合であっても、すべての観察期間終了まで情報収集を行った。

5. 調査項目

1) 患者背景

主な調査項目は、性別、年齢、罹病期間、発症区分、自殺企図または自殺念慮歴、喫煙歴、および飲酒歴などとした。

2) PP3Mの投与状況

主な調査項目は、PP3Mへの切り替え理由、PP3Mの投与量、PP3Mの投与部位、PP3M投与以外の来院状況、および就業状況などとした。また、PP3M投与中の併用薬の有無についても調査した。本調査におけるPP3M投与期間は以下のとおりに定義し、当該期間中に使用された薬剤を併用薬とした（ただし、有害事象処置を除く）。

- ・最終観察時にPP3Mを継続している場合：PP3M初回投与日から最終投与日+5週まで
- ・最終観察時にPP3Mを休薬または中止している場合：PP3M初回投与日から最終投与日+13週まで

3) 安全性

主な調査項目は、有害事象の有無（発現した場合は、事象名、発現日、重篤性、転帰、PP3Mに対する処置、有害事象に対する処置、PP3Mとの因果関係、PP3M以外の要因）、有害事象に関連する臨床検査（検査名など）とした。なお、有害事象のうち、調査担当医師または企業のいずれかがPP3Mとの因果関係が否定できないとした事象を副作用とした。副作用の種類は「ICH国際医薬用語集日本語版」の基本語を使用し集計した。安全性検討事項等に関する観察項目は、QT延長関連の有害事象、経口抗精神病薬等との併用状況、アドヒアランス（投薬遵守状況）とした。

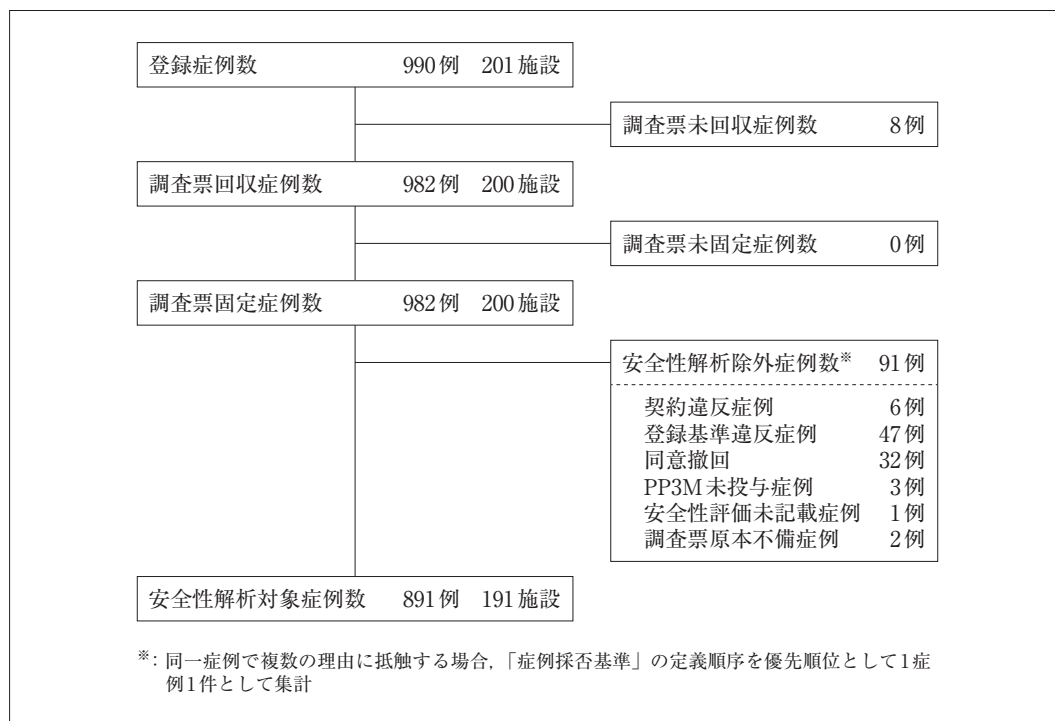


図1 登録症例数と解析対象症例数

6. 登録目標症例数

登録目標症例数は「QT延長」に着目して1050例と設定した。

7. 統計解析に関する事項

年齢や投与量などの連続量データについては、平均値と標準偏差を算出した。年齢に関しては、平均値と標準偏差に加え、頻度と割合も算出した。区分データについては、頻度と割合の統計量を求めた。治療継続率は、投与中止理由が「症状改善」、「転院」のものを打ち切り、それ以外の中止をイベントとしたKaplan-Meier法により推定した。統計解析にはSASバージョン9.4を使用した。

Ⅱ 結 果

1. 症例構成および患者背景

本調査の患者構成を図1に示す。本調査終了までに201施設より990例の患者が登録され、

そのうち982例（200施設）の患者の調査票が回収および固定された。調査票が固定された982例のうち「登録基準違反（47例）」、「同意撤回（32例）」、「契約違反（6例）」、「PP3M未投与（3例）」、「調査票原本不備（2例）」および「安全性評価未記載（1例）」の合計91例を除いた891例（191施設）を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例891例の患者背景を表1に示す。平均年齢（±標準偏差）は50.8（±13.9）歳であり、65歳以上の高齢者は18.9%（168例）であった。性別は男性が約6割（521例，58.5%）を占めた。初発診断日からPP3M投与開始前までの罹病期間を確認できた患者は416例であり、その平均期間（±標準偏差）は16.3（±13.4）年であった。統合失調症の発症区分は、初発が248例（27.8%），再発が438例（49.2%），不明が205例（23.0%）であり，再発が半数近くを占めた。

表1 患者背景

項目		
安全性解析対象症例, n		891
年齢 (歳), mean ± S.D.		50.8 ± 13.9
年齢 (区分1)	10歳未満	0 (0.0)
	10歳以上20歳未満	8 (0.9)
	20歳以上30歳未満	54 (6.1)
	30歳以上40歳未満	127 (14.3)
	40歳以上50歳未満	225 (25.3)
	50歳以上60歳未満	238 (26.7)
	60歳以上70歳未満	147 (16.5)
	70歳以上80歳未満	79 (8.9)
	80歳以上	13 (1.5)
年齢 (区分2)	15歳未満	0 (0.0)
	15歳以上65歳未満	723 (81.1)
	65歳以上	168 (18.9)
性別	男	521 (58.5)
	女	370 (41.5)
罹病期間 (年) (n = 416), mean ± S.D.		16.3 ± 13.4
切り替え前最後のPP1Mの投与量 (mg), mean ± S.D.		104.0 ± 35.4
発症区分	初発	248 (27.8)
	再発	438 (49.2)
	不明	205 (23.0)
BMI (kg/m ²) (n = 525), mean ± S.D.		25.4 ± 5.1
腎機能障害 (合併症あるいは既往歴) の有無	あり	3 (0.3)
	なし	888 (99.7)
肝機能障害 (合併症あるいは既往歴) の有無	あり	16 (1.8)
	なし	875 (98.2)
喫煙歴	現在あり	137 (15.4)
	過去あり	94 (10.5)
	なし	414 (46.5)
	不明	246 (27.6)
飲酒歴	現在あり	83 (9.3)
	過去あり	160 (18.0)
	なし	378 (42.4)
	不明	270 (30.3)
自殺企図・自殺念慮の既往の有無	あり	69 (7.7)
	なし	713 (80.0)
	不明	109 (12.2)

S.D. : standard deviation, BMI : body mass index

例 (%)

表2 PP3Mの投与状況

項目	
安全性解析対象症例, n	891
開始時PP3M投与量	
175mg	114 (12.8)
263mg	205 (23.0)
350mg	285 (32.0)
525mg	287 (32.2)
開始時PP3M投与量 (mg), mean ± S.D.	364.0 ± 123.9
開始時PP3M投与部位*	
右三角筋	197 (22.2)
左三角筋	149 (16.8)
右臀部筋	299 (33.7)
左臀部筋	241 (27.2)
PP3Mへの切り替え理由	
投与負担の軽減	463 (52.0)
来院負担の軽減	223 (25.0)
さらなる有効性への期待	169 (19.0)
副作用の軽減への期待	15 (1.7)
金銭負担の軽減	13 (1.5)
その他の理由	8 (0.9)
投与回数, mean ± S.D.	5.8 ± 2.2
1回平均投与量 (mg), mean ± S.D.	363.2 ± 123.5

S.D.: standard deviation

例 (%)

*: 投与部位が「未記載」の5例を除く886例について集計

PP3M治療開始前の自殺企図および自殺念慮歴は69例 (7.7%) の症例にあった。安全性解析対象症例の25.9% (231例) および27.3% (243例) がそれぞれ喫煙歴および飲酒歴を有していた。

2. PP3Mの投与状況および併用薬

PP3Mの投与状況を表2に示す。平均投与回数 (±標準偏差) は5.8 (±2.2) 回, 1回平均投与量 (±標準偏差) は363.2 (±123.5) mgであった。

開始時PP3Mの投与部位は, 右三角筋に197例 (22.2%), 左三角筋に149例 (16.8%), 右臀部筋に299例 (33.7%), 左臀部筋に241例 (27.2%) であり, 臀部筋 (540例: 60.9%) の方が三角筋 (346例: 39.0%) より多く選択されていた。

PP3Mへの切り替え理由として, 「投与負担の軽減」によるものが463例 (52.0%) と最も多く, 次いで「来院負担の軽減」によるものが223例 (25.0%), 「さらなる有効性への

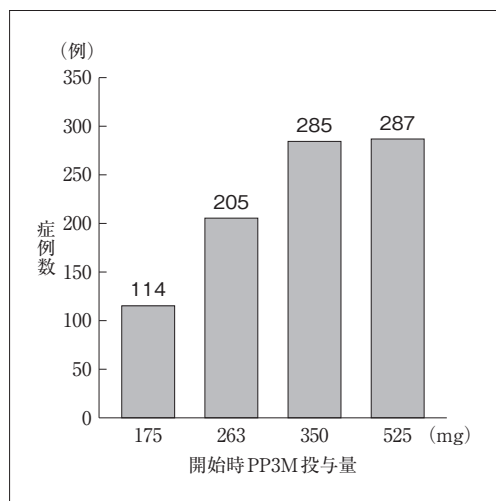


図2 PP3Mの投与量分布

期待」によるものが169例 (19.0%), 「副作用の軽減への期待」によるものが15例 (1.7%), 「金銭負担の軽減」によるものが13例 (1.5%), 「その他の理由」が8例 (0.9%) であった。

開始時PP3M投与量の分布は, 175mgが114例 (12.8%), 263mgが205例 (23.0%), 350mgが285例 (32.0%), 525mgが287例 (32.2%) であり, PP3Mの開始時投与量の分布は350mgと525mgが多かった (図2)。開始時の平均PP3M投与量 (±標準偏差) は364.0 (±123.9) mgであった。

PP3Mの治療継続率に関しては, Kaplan-Meier法により算出した治療継続率は12カ月時点で84.7%, 18カ月時点で83.4%と高い治療継続率が示された (表3)。

PP3Mの添付文書の重要な基本的注意には「特に本剤投与開始後早期においては, これまでの受診頻度も踏まえた上で, より慎重に患者の状態を観察すること」との記載がある。PP3M投与以外の理由での来院について分析したところ, 安全性解析対象症例891例において, PP3M投与開始後, PP3M投与以外の理由での来院があった症例は606例 (68.0%), 来院が確認できなかった症例は285例 (32.0%)

であった (表4)。

PP3M投与以外の理由で来院した症例606例のうち, 初回投与～2回目投与の間でPP3M投与以外の理由で来院した症例は400例 (66.0%), 来院が確認できなかった症例は168例 (27.7%), 2回目投与がなかった症例は38例 (6.3%) であった (表4)。

また, PP3M投与開始後, PP3M投与以外の理由での来院は606例 (68.0%) のべ1320件であり, 来院理由の内訳は「症状確認」が786件と最も多く, 次いで「併用薬の処方」414件, 「認知行動療法」27件, 「その他」93件であった (表4)。

PP3Mの投与間隔における区分別のPP3M投与以外の来院理由については, 初回投与～2回目投与の間にPP3M投与以外の理由で来院した症例400例において, 来院理由 (重複集計) は「症状確認」が369件と最も多く, 次いで「併用薬の処方」222件, 「認知行動療法」9件, 「その他」24件であった (表5)。

2回目投与から5回目投与までの各期間においても, 各期間のPP3M投与以外での来院理由は「症状確認」が最も多く, 次いで「併用薬の処方」が多い結果となり, 徐々に症例数は減少したが, 各投与間でも同様の傾向が見られた (表5)。

安全性解析対象症例891例のうち, 453例 (50.8%) にPP3M投与中の併用薬があった (表6)。また, PP3M投与中に抗精神病薬の併用があった症例は891例中40例 (4.5%) であった (表6)。

3. 副作用の発現状況

安全性解析対象症例では, 891例中82例 (9.2%) に107件の副作用が認められた。2例以上に認められた副作用は統合失調症18例 (2.0%), 高プロラクチン血症12例 (1.3%), 不眠症5例 (0.6%), アカシジア, 振戦, 眼球回転発作, 便秘, 注射部位疼痛がそれぞれ3例 (0.3%) であった。誤嚥性肺炎, ジスキネジア, 錐体外路障害, 傾眠, 流涎過多, 勃

表3 PP3Mの治療継続率における追跡対象者数

追跡対象者数 (number at risk)									
0日	100日	200日	300日	400日	500日	600日	700日	800日	900日
891	799	754	723	557	313	110	33	13	4

表4 PP3M投与以外の理由での来院と来院理由

安全性解析対象症例数, n			891
PP3M投与以外の理由での来院, 例 (%)	あり		606 (68.0)
	初回投与～2回目投与の間でのPP3M投与以外の理由での来院*	あり	400 (66.0)
		なし	168 (27.7)
		2回目投与なし	38 (6.3)
	なし		285 (32.0)
PP3M投与以外の理由での来院あり 606例 1320件の来院理由, 内訳 (件)	併用薬の処方		414
	認知行動療法		27
	症状確認		786
	その他		93

*：例数の割合の分母はPP3M投与以外の理由での来院「あり」の例数

表5 PP3M投与間隔による区分別のPP3M投与以外の来院理由 (重複集計)

	PP3M投与間隔による区分別*			
	1-2回目	2-3回目	3-4回目	4-5回目
PP3M投与以外の来院あり (例)	400	359	283	242
来院ありによる理由 (件)				
併用薬の処方	222	195	172	148
認知行動療法	9	11	7	5
症状確認	369	325	252	212
その他	24	18	15	13

*：観察期間内でのPP3M投与

起不全, 投与部位疼痛, 体重増加および鎮静合併症がそれぞれ2例 (0.2%)であった。

また, 重篤な副作用は891例のうち35例 (3.9%)に42件認められた。2例以上に認められた重篤な副作用は統合失調症16例 (1.8%),

高プロラクチン血症4例 (0.4%), 不眠症, 誤嚥性肺炎, 勃起不全がそれぞれ2例 (0.2%)であった。2例以上に認められた副作用と重篤な副作用を表7に示す。

副作用発現割合9.2% (891例中82例)は,

表6 併用薬の使用状況

項目		
安全性解析対象症例数		891
併用薬の有無	なし	438 (49.2)
	あり	453 (50.8)
併用薬（抗精神病薬等）の有無	なし	851 (95.5)
	あり	40 (4.5)

例 (%)

表7 副作用の発現状況

安全性解析対象症例, n	891
副作用発現症例数	82 (9.2)
副作用の種類（発現症例2例以上）	
統合失調症	18 (2.0)
高プロラクチン血症	12 (1.3)
不眠症	5 (0.6)
アカシジア	3 (0.3)
振戦	3 (0.3)
眼球回転発作	3 (0.3)
便秘	3 (0.3)
注射部位疼痛	3 (0.3)
誤嚥性肺炎	2 (0.2)
ジスキネジア	2 (0.2)
錐体外路障害	2 (0.2)
傾眠	2 (0.2)
流涎過多	2 (0.2)
勃起不全	2 (0.2)
投与部位疼痛	2 (0.2)
体重増加	2 (0.2)
鎮静合併症	2 (0.2)
重篤な副作用発現症例数	35 (3.9)
重篤な副作用の種類（発現症例2例以上）	
統合失調症	16 (1.8)
高プロラクチン血症	4 (0.4)
不眠症	2 (0.2)
誤嚥性肺炎	2 (0.2)
勃起不全	2 (0.2)

例 (%)

表8 就業状況の遷移（クロス表）（n=891）

安全性解析対象症例数	最終観察時						合計
	就業 (アルバイト 含む)	就学	作業所/ デイケア 通所	失業中 もしくは 無職	専業主婦	未記載	
就業（アルバイト含む）	133 (14.9)	2 (0.2)	7 (0.8)	19 (2.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	164 (18.4)
就学	5 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.6)
作業所/デイケア通所	16 (1.8)	0 (0.0)	137 (15.4)	38 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	191 (21.4)
失業中もしくは無職	31 (3.5)	0 (0.0)	64 (7.2)	334 (37.5)	15 (1.7)	1 (0.1)	445 (49.9)
専業主婦	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.4)	7 (0.8)	64 (7.2)	0 (0.0)	77 (8.6)
未記載	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	187 (21.0)	5 (0.6)	215 (24.1)	401 (45.0)	82 (9.2)	1 (0.1)	891 (100.0)

例 (%)

PP3M承認時の臨床試験¹³⁾における発現割合42.3%（52例中22例）を上回ることではなく、副作用の種類も留意すべき違いはなかった。

観察期間別の副作用発現割合は、「投与開始12カ月（52週）以下」の8.3%（891例中74例）と比べ、「投与開始12カ月（52週）超投与開始18カ月（78週）以下」では1.0%（304例中3例）と低かった。また、安全性検討事項に関し、安全性解析対象集団ではQT延長関連の有害事象は認められなかった。

観察期間中の死亡症例数は15例であり、そのうち4例4件（誤嚥性肺炎、突然死、被殻出血および意識消失が各1件）についてはPP3Mとの因果関係が否定できなかった。11例13件（膀胱癌、COVID-19肺炎、COVID-19、乳癌、肺新生物、肝転移、直腸癌、肺の悪性新生物および中枢神経転移が各1件、自殺既遂2件、死亡2件）においてはPP3Mとの因果関係が否定された。

4. 就業状況

PP3M投与開始時の症例の就業状況は、安全性解析対象症例891例のうち、「失業中もしくは無職」の症例が約半数（445例、49.9%）と最も多く、次いで「作業所/デイケア通所」、「就業（アルバイトを含む）」がそれぞれ191例

（21.4%）および164例（18.4%）と多かった（表8）。

PP3M投与開始時と比較すると最終観察時には就業（アルバイト含む）が164例（18.4%）から187例（21.0%）に、作業所/デイケア通所を行っている症例が191例（21.4%）から215例（24.1%）に増加した。一方、失業中もしくは無職の症例は445例（49.9%）から401例（45.0%）に減少した（表8）。

また、PP3M投与開始時に失業中もしくは無職であった445例（49.9%）の症例のうち、最終観察時には31例（3.5%）が就業（アルバイトを含む）し、64例（7.2%）が作業所/デイケア通所を開始していた。また、PP3M投与開始時に作業所/デイケア通所を行っていた191例（21.4%）のうち、16例（1.8%）が就業（アルバイトを含む）を開始していた（表8）。

Ⅲ 考 察

本調査は実臨床下におけるPP3Mの治療実態および長期的な安全性を最大18カ月にわたり確認することを目的として実施した。

本調査で認められた実臨床下での副作用の発現割合は9.2%（891例中82例）であり、ま

た、安全性解析対象症例全体でQT延長関連事象の発現は認められなかった。PP3Mに伴う副作用の発現割合や所見は、PP3Mの承認時に行われた臨床試験¹³⁾¹⁶⁾やPP1M特定使用成績調査¹⁴⁾で見られた所見と同様であった。本剤承認時の臨床試験における副作用発現割合を上回ることではなく、副作用の種類にも特段の留意すべき違いはなかったことから、本調査において新たな安全性リスクは認められなかった。

本調査におけるPP3M投与患者の平均年齢は50.8 (±13.9) 歳であり、最も多い年齢層は50歳以上60歳未満であった。また、65歳以上の症例が約2割を占めていた。これに対していくつかの海外の報告では、PP3M投与患者の平均年齢は33.9 (±11.4) 歳¹⁷⁾、43.5 (±11.1) 歳¹⁸⁾、45.5 (±11.6) 歳¹⁹⁾であった。このことから、日本では海外と比べてPP3Mの投与年齢が高い傾向が示されている。特に高齢者の割合が高いことは、投与に対する患者のニーズや社会的背景を反映している可能性があり、今後の治療方針や介入の改善に向けた重要な示唆となる。

PP1MからPP3Mへの切り替え理由で最も多かったのは「投与負担の軽減」、次いで「来院負担の軽減」であった。この結果はPP3Mに切り替えることで注射の頻度や通院が減少し、患者にとって投与負担が軽減されるという海外からの報告^{20)~22)}と同様であった。患者が抱える負担が軽減されることで、患者にとって生活の質の向上につながる可能性がある。

PP3Mの治療継続率は12カ月時点で84.7%であり、この結果は海外から報告されている継続率(12カ月時点は83%)とほぼ同様であった¹⁸⁾²³⁾。また、PP1Mの特定使用成績調査で確認された12カ月継続率(69.1%)¹⁴⁾よりも高い継続率を示しており、PP1Mによって安定した患者からPP3Mに切り替えることで、高い治療継続率を示すことが確認された。

PP3M投与以外の理由での来院については、

安全性解析対象症例891例のうち、7割近くの症例(606例)がPP3M投与開始後にPP3M投与以外の理由で来院しており、その来院理由(重複集計)は「症状確認」が最も多かった。

PP3Mの添付文書¹⁵⁾には重要な基本的注意として「本剤の投与間隔は12週間と長いことから、本剤投与後には副作用の発現に注意し、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察すること。特に本剤投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察すること」と記載されており、PP3M開始早期では患者の症状を確認しながら治療が行われていることが明らかにになった。

PP3M投与開始時と比較して、最終観察時では就業(アルバイトを含む)や作業所・デイケア通所を行っている症例はそれぞれ164例(18.4%)から187例(21.0%)に、191例(21.4%)から215例(24.1%)に増加した。一方で、失業中もしくは無職の症例は445例(49.9%)から401例(45.0%)に減少した。就業率の向上および社会参加の維持・改善は、患者の生活の質を向上させるために非常に重要である。この結果から、PP3Mへの切り替えが就業率の向上や社会参加の維持・改善に寄与する可能性が示唆される。しかしながら、本調査でのPP3M開始年齢が平均51歳であり、就業および社会参加を促し維持するために、より早期の投与開始が求められる。

本調査では、いくつかの限界があると考えられる。製造販売後調査は実臨床における非介入試験であり、有害事象を経時的に検証できるようにEDCエントリーが設定されているが、医師の報告にばらつきがある可能性は否定できない。また、PP3M切り替え前のPP1M投与期間については、添付文書に従って切り替えられたことを確認しているが、それ以前の継続状況については確認されていない。

結 論

本調査では実臨床下におけるPP3Mの高い治療継続率と長期安全性を明らかにした。PP3Mの安全性プロファイルについては臨床試験で認められている所見と同様であり、新たな安全性リスクは認められなかった。統合失調症患者において、PP1MからPP3Mへの切り替えが安全であったことが示され、また就業率の向上や社会参加の促進に関連して、PP3Mの導入が患者の日常生活に与えるポジティブな影響が期待されることを示唆した。これらの結果からPP3Mは患者の生活の質を向上させる有効な治療選択肢であることが示された。

<謝辞>

本調査の実施にあたりご協力を賜りました患者様、医療機関の方々に心より感謝申し上げます。また、本論文の執筆にあたりご助言をいただきましたすべての関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

利益相反

筆者はすべてジョンソン・エンド・ジョンソンの社員である。

参 考 文 献

- 1) Petrovic AD, Barjaktarevic AM, Kostic OZ, et al. Evaluation of quality of life in patients with schizophrenia : An inpatient social welfare institution-based cross-sectional study. *Open Med (Wars)*. 2024 ; **19** : 20240947.
- 2) McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020 ; **77** : 201-210.
- 3) 坂田三允. 精神看護エクスペール(1) 精神看護と家族ケア. 東京, 中山書店; 2005. p.118.
- 4) Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and Global Burden of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2023 ; **84**(1) : MS21078COM5.
- 5) Choomung P, He Y, Matsunaga M, et al. Estimating the Prevalence of Schizophrenia in the General Population of Japan Using an Artificial Neural Network-Based Schizophrenia Classifier : Web-Based Cross-Sectional Survey. *JMIR Form Res*. 2025 ; **9** : e66330.
- 6) Peritogiannis V, Ninou A, Samakouri M. Mortality in Schizophrenia-Spectrum Disorders : Recent Advances in Understanding and Management. *Healthcare (Basel)*. 2022 ; **10**(12) : 2366.
- 7) Kodaka F, Ohi K, Yasuda Y, et al. Relationships Between Adherence to Guideline Recommendations for Pharmacological Therapy Among Clinicians and Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2023 ; **26**(8) : 557-565.
- 8) 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) : 241-247.
- 9) Zacker C, Puckett JT, Kamal-Bahl S. Real-World Adherence and Discontinuation of Oral Antipsychotics and Associated Factors in a National Sample of US Medicare Beneficiaries with Schizophrenia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2024 ; **16** : 567-579.
- 10) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 ; **74**(7) : 686-693.
- 11) Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia : a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*. 2021 ; **8**(5) : 387-404.
- 12) 丸本達郎, 佐賀洋介, 木下宏明ほか. パリパリドンパルミチン酸エステル3カ月製剤の統合失

- 調症患者に対する治療継続率と安全性—特定使用成績調査中間報告—, 新薬と臨牀 2024 ; **73** (5) : 469-479.
- 13) Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia : A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 ; **19**(7) : pyw018.
- 14) 若松昭秀, 今井景子, 藤間時子ほか. Paliperidone palmitate の統合失調症患者における12ヵ月間の製造販売後調査結果. 臨床精神薬理 2017 ; **20** : 1335-1349.
- 15) 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, 2024年10月改訂 (第3版).
- 16) Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015 ; **72**(8) : 830-839.
- 17) Corbeil O, Essiambre AM, Bécharde L, et al. Real-life effectiveness of transitioning from paliperidone palmitate 1-monthly to paliperidone palmitate 3-monthly long-acting injectable formulation. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022 ; **12** : 20451253221136021.
- 18) Clark I, Wallman P, Gee S, Taylor D. Clinical outcomes with paliperidone palmitate 3-monthly injection as monotherapy : observational 3-year follow-up of patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2024 ; **67**(1) : e15.
- 19) Gutiérrez-Rojas L, Sánchez-Alonso S, García Dorado M, López Rengel PM. Impact of 3-Monthly Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate in Schizophrenia : A Retrospective, Real-World Analysis of Population-Based Health Records in Spain. *CNS Drugs.* 2022 ; **36**(5) : 517-527.
- 20) Rise MB, Stølan LO, Erdner A, et al. Patients' perspectives on three-monthly administration of antipsychotic treatment with paliperidone palmitate—a qualitative interview study. *Nord J Psychiatry.* 2021 ; **75**(4) : 257-265.
- 21) Spoelstra SK, Bruins J, Bais L, et al. One-Month versus Three-Month Formulation of Paliperidone Palmitate Treatment in Psychotic Disorders : Patients', Relatives', and Mental Health Professionals' Perspectives. *Patient Prefer Adherence.* 2022 ; **16** : 615-624.
- 22) Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, De Berardis D, López-Muñoz F. Paliperidone palmitate every three months (PP3M) 2-year treatment compliance, effectiveness and satisfaction compared with paliperidone palmitate-monthly (PP1M) in people with severe schizophrenia. *J Clin Med.* 2021 ; **10** (7) : 1408.
- 23) Clark I, Wallman P, Cornelius V, Taylor D. Factors predicting relapse and treatment discontinuation with paliperidone 3-monthly long-acting injection : A 2-year naturalistic follow-up study. *Eur Psychiatry.* 2021 ; **64**(1) : e68.

(受理日 : 2025年7月11日)