目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ER	徐放性製剤（extended-release）
LAI	持効性注射剤（long-acting injectable）
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（paliperidone palmitate 1-month formulation）
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（paliperidone palmitate 3-month formulation）

2.2　緒言

リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンは，モノアミン拮抗薬であり，ドパミン D2 受容体及びセロトニン 5-HT2A 受容体に対する強い拮抗作用を特徴とする第 2 世代抗精神病薬である。パリペリドンは，国内では経口剤であるパリペリドン徐放性製剤（パリペリドン ER，インヴェガ®錠）及び持効性注射剤（LAI）であるパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（PP1M，ゼプリオン®水懸筋注シリンジ）の 2 種類の製剤が臨床で使用されている。今回，PP1M を製剤学的に変更し，薬物の[redacted]を[redacted]することで持効性を高めた LAI であるパリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）を申請する。本剤は PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定した統合失調症患者の治療を目的として開発され，米国・欧州を含む約 80 カ国（2020 年 5 月時点）で承認されている。

生涯のうち統合失調症に罹患するのは人口の 0.7%，ある一時点で統合失調症に罹患しているのは 0.46%とされており，1 年間に人口 10 万人あたり 15 人が新たに統合失調症を発症するとされている[1)]。国内の 2017 年患者調査では，統合失調症又はそれに近い診断名で日本の医療機関を受診している 1 日の患者数が 21.6 万人（入院 15.4 万人，外来 6.3 万人）で，そこから推計した受診中の患者数は 79.2 万人とされている[2)]。発症は思春期から青年期で多く，慢性の経過をたどりやすい[1)]。統合失調症の長期的転帰は安定した状態から全般的な能力低下に至るものまで様々である[3)]。

統合失調症は，再発を伴う慢性的な疾患であり，しばしば生涯にわたって抗精神病薬による薬物治療を要する[4),5)]。その症状は，幻覚や妄想などの陽性症状，感情の平板化や意欲の欠如などの陰性症状，認知機能障害等に分類され，それら症状の重症度は患者ごと及び疾患の経過によって様々である[5)]。また，患者を取り巻く社会環境や生活環境でのストレスが再発に大きく影響することが知られている[6)]。そのため，薬物治療に加えて，心理社会的療法や医療福祉との協働も必要となる[7)]。効果的な統合失調症の管理には精神症状のコントロールを維持するとともに再発を予防する長期的な治療が必要である[8),9)]。統合失調症の再発を繰り返すと，次第に回復までの時間を遅延させ，治療効果を低下させることが報告されている[10),11)]。患者自身が治療に前向きになり服薬アドヒアランスが向上することが，有効な血漿中薬物濃度を維持するために重要であり，再発や再入院の予防といった治療上のベネフィットを最大化させる。服薬アドヒアランスの向上のためには，患者自身が高い治療満足度を得られる薬物療法を選択することが重要と考えられている[12)]。抗精神病薬 LAI は治療満足度が高く[13),14)]，毎日の服用が必要な抗精神病薬より服薬アドヒアランスが向上すると考えられる。また，LAI により薬剤が確実に投与されることで，再発・入院リスクの軽減，生活の質の改善など，統合失調症患者の転帰を改善することが示されている[15),16),17),18),19)]。2009 年の統合失調症治療ガイドラインでも，再発予防には服薬継続が明らかに有効であり，継続的な服薬が難しい例では患者への十分な情報提供と同意を前提にデポ剤（LAI）の使用が選択肢の一つになるとされている[6)]。また，2017 年の日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインでも，服薬アドヒアランスの低下により再発を繰り返している患者では同意の下で LAI を使用することが望ましいとされ，毎日の服薬からの解放等の理由から患者が LAI を希望する場合には LAI の使用が強く推奨されている[7)]。現在日本で市販されている抗精神病薬 LAI の 1 回投与あたりの持続時間は 2～4 週間であるが，PP3M はこれら LAI と比較して持続時間が 3 倍以上長く，注射頻度を 12 週に 1 回に減少でき，注射時疼痛や

投与部位反応等の注射に関連した身体的及び精神的負担を軽減させる。また，投与時に要する処置時間が PP3M では 12 週に 1 度となるため，心理社会的治療により多くの時間を割くことが出来ること，心理社会的治療の実施時間の増加は，非薬物療法の内容や頻度の見直しに繋がることが期待され，結果として投与の有無にかかわらず通院頻度を患者ごとに適切に設定できること，通院間隔を調整しやすくなることは患者自身の社会復帰の機会を増やすこと，さらに，通院に伴う介助者の負担軽減等も考えられることから，総合的に患者の生活環境のより一層の改善が期待できる。これらのことから，PP3M は有用な LAI 治療の選択肢になり得ると考える。

本剤の開発では，統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした単回投与試験である海外第 I 相臨床試験（PSY-1005 試験）で薬物動態及び安全性を確認した。統合失調症患者を対象に本剤を PP1M と比較した国際共同第 III 相臨床試験（PSY-3011 試験）及び本剤をプラセボと比較した海外第 III 相臨床試験（PSY-3012 試験）で申請する効能又は効果並びに用法及び用量での本剤の有効性及び安全性を確認した。PSY-3011 試験の結果，主要評価項目である 48 週間の二重盲検期終了時の非再発率で本剤の PP1M に対する非劣性が検証され，本剤の安全性及び忍容性プロファイルは PP1M と大きな差異はなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，PSY-3011 試験では，日本人集団と全被験者集団で本剤の有効性が PP1M に対して非劣性であることが一貫して示され，本剤を長期投与したときの日本人集団と非日本人集団から得られた安全性に関する知見に大きな差異はなく，新たな安全性上の懸念は認められなかった。PSY-3012 試験では，事前に規定した中間解析の結果，プラセボと比較して本剤が主要評価項目である再発までの期間を有意に延長することが示された。統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした PSY-1005 試験により本剤の薬物動態及び安全性が確認され，統合失調症患者を対象とした PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験により本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，効能又は効果を「統合失調症（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 4 週間製剤により安全性・忍容性が確認された患者に限る）」とし，効能又は効果に関連する注意を「本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 4 週間製剤が 4 カ月以上投与されており、パリペリドン 4 週間製剤により適切に治療された患者に投与すること。」として，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1） 厚生労働省ホームページ: みんなのメンタルヘルス，専門的な情報，疾患の詳細，統合失調症. Available from: https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html

2） 厚生労働省ホームページ: 平成 29 年（2017）患者調査の概況. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf

3） Rabinowitz J, et al. The course of schizophrenia: progressive deterioration, amelioration or both? Schizophr Res. 2007;91(1-3):254-8.

4） Olivares JM, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. Ann Gen Psychiatry. 2013;12(1):32.

5） Tandon R, et al. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res. 2009;110(1-3):1-23.

6） 精神医学講座担当者会議. 統合失調症治療ガイドライン. 2009.

7） 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017.

8） American Psychiatric Association (APA). Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition. American Psychiatric Association. 2010.

9） Robinson D, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(3):241-7.

10） Doering S, et al. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Bull. 1998;24(1):87-98.

11） Wiersma D, et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75-85.

12） 柴田勲, et al. 統合失調症患者の治療アドヒアランス向上のために知っておきたいこと. 臨床精神薬理. 2009;12(7):1635-44.

13） 若松昭秀, et al. Risperidone 持効性注射剤の長期投与時の有効性，安全性および有用性. 臨床精神薬理. 2013;16(10):1479-94.

14） 村上忠, et al. 治療効果と患者満足度を考慮した統合失調症の治療選択. 最新精神医学. 2010;15(5):529-37.

15） Bera R, et al. Impact on healthcare resource usage and costs among Medicaid-insured schizophrenia patients after initiation of treatment with long-acting injectable antipsychotics. J Med Econ. 2013;16(4):522-8.

16） Kaplan G, et al. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. Patient Prefer Adherence. 2013 Nov 13;7:1171-80.

17） Lloyd K, et al. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. Hum Psychopharmacol. 2010;25(3):243-52.

18） Offord S, et al. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. J Med Econ. 2013;16(2):231-9.

19） Ren XS, et al. Evaluation of health services use following the initiation of risperidone long-acting therapy among schizophrenia patients in the veterans health administration. J Clin Pharm Ther. 2011;36(3):383-9.