

持効性注射剤使用の安全性：持効性注射剤はあった方がよいですか？ ——反対の立場から——

鈴木 雄太郎

第2世代抗精神病薬の long-acting injection (LAI) が本邦で登場し、症状安定期における LAI 治療が目ざされているが、一方で paliperidone-LAI による死亡がセンセーショナルに報道され、LAI の安全性に関心が集まっている。本稿では、LAI 使用に反対する立場から、症状安定期における第2世代抗精神病薬 LAI 使用について以下の3点から問題提起をしたい。①LAI の副作用で特に問題となるのが、急性に発症し、場合によっては致死的となる副作用であり、これには悪性症候群、糖尿病ケトアシドーシス、心電図 QT 延長による torsade de pointes、白血球減少症などが考えられる。どの抗精神病薬にもこれらの副作用リスクがあり、投与前に副作用出現を予測できず、一旦発症すれば速やかに原因薬剤を減量・中止し、体内から薬剤を除去する必要があるが、LAI ではこれができないため、こうした致死的副作用が遷延する可能性がある。また、米国では olanzapine (OLZ)-LAI と関連して報告された、post injection delirium/sedation syndrome (PDSS) という副作用がある。これは LAI 筋肉内投与後に薬剤が急速に血中に入り、血中濃度が急激に上昇して著しい鎮静(昏睡の場合もある)および/またはせん妄を伴う重篤な症状を呈する病態であり、このリスクを最小化するために、米国 FDA は OLZ-LAI に対して REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) というモニタリングシステムを義務づけている。この現象が OLZ-LAI だけに発生するのかわ不明であるが、注意が必要であろう。②本邦の精神科臨床現場、特に外来において抗精神病薬の副作用モニタリングが十分行われていない現状があり、こうした状況で症状安定期にあえて経口薬を LAI に置換することを推奨することに疑問が残る。③症状安定期において経口薬を LAI に置換した場合、治療費が大幅に上昇し、受診回数も増えてしまう。治療費上昇と受診回数増大はアドヒアランスに大きく影響する可能性がある。

<索引用語：抗精神病薬, long-acting injection, 副作用, 治療費, アドヒアランス>

はじめに

2015年、risperidone (RIS) および paliperidone (PAL) に続いて aripiprazole (ARP) の long-acting injection (LAI) が本邦で登場し、第2世代抗精神病薬の LAI による治療が目ざされているが、一方で PAL-LAI による死亡がセンセーショナルに報道され、LAI の安全性に関心が集まっている。本稿では、LAI 使用に反対する立場を与えていただいたので LAI の安全性とその他

の問題について批判的に検討する。

I. LAI 特有の副作用の問題

1. 抗精神病薬による重篤な副作用と LAI 半減期の問題

抗精神病薬には、多くの身体的健康を損なう副作用が存在し、心臓突然死リスク比は 5.76 にもなると報告されている⁴⁾。LAI 使用で特に問題となるのが、急性に発症して場合によっては致死的と

なる副作用であり、悪性症候群、糖尿病ケトアシドーシス、心電図QT延長によるtorsade de pointes (TdP)、白血球減少症などが考えられる。どの抗精神病薬にもこうした副作用リスクがあり、投与前に副作用出現を予測できず、一旦発症すれば速やかに原因薬剤を減量・中止し、体内から薬剤を除去する必要があるが、LAIではこれがないため、こうした致死の副作用が遷延する可能性がある。実際に、LAIによる悪性症候群は遷延しやすいと報告されている^{1,3)}。また、RIS錠剤では出現しなかったが、RIS-LAIに置換後に白血球減少が出現した2例なども報告されており、同じ薬剤でも剤型によって副作用出現パターンが違う可能性もある⁶⁾。

2. Post injection delirium/sedation syndrome (PDSS)

米国ではOLZ-LAIと関連して報告された、筋肉内投与後に薬剤が急速に血中に入り、血中濃度が急激に上昇して著しい鎮静(昏睡の場合もある)および/またはせん妄を伴う重篤な症状を呈するPDSSという病態が注目されている。このリスクを最小化するために、米国FDAはOLZ-LAIに対してREMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)*の要件として、投与はREMS認定施設で行い、注射後3時間以上患者のモニタリングを行うことを義務づけている。しかし、2013年にはOLZ-LAI投与数日後の死亡例2例が報告され、これらの患者では死亡後のOLZ血中濃度が非常に高く注目された²⁾が、OLZ-LAIと死亡との関係について明確な結論が得られていない。

II. 臨床における実際のLAI使用法の問題

1. LAIの急性期治療に対する使用・多剤併用
本邦において第1世代抗精神病薬が主流だった時代には、精神科医療が入院中心で、拒薬や興奮の治療、アドヒアランス不良の患者への経口薬の

補助療法としてLAIが使用されてきた。最近、第2世代抗精神病薬のLAI使用が関心を集めているのは、維持療法期におけるアドヒアランス向上とそれによる再発率減少が期待され、患者が主体的に治療を考える場合には、経口薬以外の治療選択肢となるからである。実際、PAL-LAIやARP-LAIの添付文書には「急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと」と記載されている。しかし、2011年の本邦における全国調査では、LAI投与患者1,799名中、LAIと経口抗精神病薬併用は1,565名(87%)に及び、平均投与薬剤は 3.0 ± 1.2 剤、投与量はCP換算 $1,395.5 \pm 797.7$ mgであったと報告されており⁵⁾、わが国の臨床現場では第2世代LAIの意義が理解されているとは言い難く、こうした現状では新規LAIも経口薬の補助療法として使用されることが多いのではないかと考えられる。事実、PAL-LAI投与中の死亡例においても、多剤併用が多く、また急性期治療に用いられた症例もあり問題視された。

2. 外来における用法・用量遵守・副作用モニタリングの問題

PAL-LAI使用死亡患者の詳細をみると、用法・用量が必ずしも遵守されていたわけではなく、また重篤な身体疾患を有していた患者が多かったことが指摘されている⁸⁾。

対象疾患は異なるがlamotrigineの用法・用量が守られていないことに対してブルーレーターがしたのは記憶に新しいが、残念ながら臨床現場ではかならずしも用法・用量が守られているわけではない。さらに、2012年には炭酸リチウム濃度検査の実施率が少ないためPMDAから注意喚起がなされたことでわかるように、精神科の外来では副作用モニタリングが適正に行われていない可能性がある。こうした実際の臨床現場の状況を考えると、著者は米国でOLZ-LAIを使用する場合に適

*市販された医薬品に義務づけられた「副作用管理・軽減計画」のことであり、市販後最低3年間は当該企業とFDAが共同で、最低1年に一度は安全対策を再評価し、必要に応じてREMSの見直しを行う。

表1 錠剤からLAIに変更した場合の症状安定期2ヵ月間のコスト比較(薬価のみで計算, 2015年6月時点)

錠剤	単価 (円)	2ヵ月の薬価 (円)	LAI	単価 (円)	2ヵ月の薬価 (円)
PAL (6 mg)	465.7	26,079.2 (56日)	PAL-LAI (75 mg)	40,051	80,102 (2回)
RIS (3 mg)	79.3	4,440.8 (56日)	RIS-LAI (25 mg)	24,192	96,768 (4回)
ARP (12 mg)	350.4	19,622.4 (56日)	ARP-LAI (400 mg)	46,539	93,078 (2回)

PAL錠, ARP錠, RIS錠の先発品とLAIを比較した。

応されるREMSや, clozapine使用におけるCPMS (Clozaril Patient Monitoring Service) などまでは厳しくなくても, LAI使用には一定の制限をかけてもよいのではないかと考える。

Ⅲ. LAI導入による治療費上昇と通院回数増加

LAIの安全性とは直接関係ないが, アドヒアランスに大きく影響する治療費と通院回数について検討する。自立支援医療などにより配慮されているものの, 統合失調症患者にとってLAIの高い薬価は大きな問題である。2015年6月時点での薬価から, PAL錠6mg/日, RIS錠3mg/日, ARP錠12mg/日で症状が安定し, 2ヵ月に1回の受診をしていた患者が, PAL-LAI, RIS-LAIまたはARP-LAIに置換された場合の薬価を表1で比較した⁷⁾。

PAL錠およびARP錠は現時点で後発品が登場しておらず, RIS錠についても先発品とLAIを比較した。PAL錠やARP錠に後発品が登場すればLAIとの差はさらに大きくなるかもしれない。

表1の試算でもわかるように, 経口薬で安定している患者にLAIを投与した場合, 逆に受診回数が増えるという結果を生じてしまう。表1では2ヵ月間隔の受診を仮定したが, 実際は経口薬であれば3ヵ月毎の受診も可能であり, 著者の外来でも社会復帰して安定している患者の中には3ヵ月毎の受診を希望している者もいる。しかし, LAI導入によって月1回, RIS-LAIでは2週毎の受診をしなければいけない。受診回数が増えれば, 通院精神療法のコストや通院のための交通費

も増えることが予測される。実際に, 著者も症状が安定し, 就労をしているため2~3ヵ月毎に外来受診をしている患者に, LAI置換についての説明を行ったが, 治療費上昇と受診回数が増えることには大きな抵抗がみられた。治療費の大幅な上昇と通院回数増加のデメリットは患者が治療選択を行う上で実は大きな問題であるが, 最近のLAIに関する議論では, こうした視点が抜けていると考えている。

おわりに

本稿では, 著者はLAI反対の立場をいただいたため, 一方的な内容となってしまったが, 著者自身も第2世代抗精神病薬の新規LAIが使用できるようになることは喜ばしいことだと考えている。従来通り, アドヒアランスに問題のある患者が, LAIのメリットと本稿でも挙げたデメリットをきちんと理解した上でLAIを選ぶ場合, 第2世代抗精神病薬LAIは必要であろう。しかし, LAIによって急性の重篤な副作用が出現した場合や, 本邦の精神科医療現場の現状, 治療費上昇や通院回数増加を考えた場合, 症状安定期への積極的導入には疑問が残る。第2世代抗精神病薬のLAIは, 先行して発売された錠剤などの特許が切れるタイミングで発売されており, あくまで製薬企業主導という印象がぬぐえない。第2世代抗精神病薬LAIの症状安定期への導入については, 患者や家族の意見を尊重したさらなる議論が必要であろう。

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

1) Addonizio, G., Susman, V. L., Roth, S. D. : Neuroleptic malignant syndrome : review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*, 22 (8) ; 1004-1020, 1987

2) 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部：医薬品安全性情報 Vol.13 No.10 (2015/05/21). (<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly13/10150521.pdf#search>) (参照 2016-07-01)

3) Legras, A., Hurel, D., Dabrowski, G., et al. : Protracted neuroleptic malignant syndrome complicating long-acting neuroleptic administration. *Am J Med*, 85 (6) ; 875-878, 1988

4) Murray-Thomas, T., Jones, M. E., Patel, D., et al. : Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical

antipsychotic users : a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2013 ; 2013 : 247486. doi : 10.1155/2013/247486.

5) 柴田木綿, 宇野準二, 加藤 剛ほか : Risperidone 持効性注射剤上市後の持効性注射剤の処方動向 2010年および2011年の全国多施設処方実態調査研究より. *臨床精神薬理*, 17 (6) ; 881-891, 2014

6) Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovljević, M., et al. : Leukopenia during therapy with risperidone long-acting injectable : two case reports. *J Clin Psychopharmacol*, 28 (6) ; 713-714, 2008

7) 薬価サーチ : (<http://yakka-search.com/>) (参照 2015-06-03)

8) ヤンセンファーマ HP : (<http://www.janssenpro.jp/med/xeplion/index.html>) (参照 2015-06-03)

**The Safety of Using Long-acting Injections :
From an Opposing Position—Is It Better to Administer Long-acting Injections?**

Yutaro SUZUKI

Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

While long-acting injections (LAI) have arrived in Japan as a second-generation antipsychotic drug and LAI therapy for the symptom-stabilization phase is garnering attention, deaths associated with paliperidone (PAL)-LAI were sensationally reported, attracting interest regarding the safety of LAIs. In writing this report, an opportunity to oppose LAI usage was provided, so we raise the following three issues concerning the usage of the second-generation antipsychotic LAI for the symptom-stabilization phase.

1) Particularly notable adverse reactions of LAI are those acutely developed and in some cases fatal, including malignant syndrome, diabetic ketoacidosis, torsade de pointes due to prolonged electrocardiogram QT, and leukopenia. All antipsychotic drugs come with the risk of such adverse reactions, and since the occurrence of adverse reactions cannot be predicted prior to administration, once they have developed, the offending drugs should be immediately reduced or discontinued to remove the drug from the body ; however, since this process cannot be followed with LAIs, such fatal adverse reactions may be protracted. Moreover, in the US, adverse reactions from post injection delirium/sedation syndrome (PDSS) have been

reported in relation with olanzapine (OLZ)-LAI. This is a disease state in which the drug rapidly flows into the blood following LAI intramuscular administration along with an acute increase in blood level, leading to significant sedation (lethargy in some cases) and/or serious symptoms accompanied by delirium ; therefore, in order to minimize these risks, the US FDA has made it mandatory to use a monitoring system referred to as REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) for OLZ-LAI. Whether or not the phenomenon occurs only with OLZ-LAI remains to be seen, so careful attention must be paid.

2) In Japanese psychiatric clinical sites, the current situation is that monitoring of adverse reactions for antipsychotic drugs, particularly with outpatients, is not sufficiently carried out. Under such circumstances, there remain doubts when it comes to advocating looking to replace oral drugs with LAI in the symptom-stabilization phase.

3) Replacing oral drugs with LAI in the symptom-stabilization phase significantly increases treatment costs as well as increasing the number of hospital visits. This increase in treatment cost and number of visits may have a large impact on the adherence of the patients to the drugs.

< Author's abstract >

< **Keywords** : antipsychotics, long-acting injections (LAI), side effect, cost, adherence >
