

## 特集 Pros and Cons 統合失調症における持効性注射剤の有用性

長時間作用型注射剤の安全性：LAI は本当に危険な治療薬なのか？  
——賛成の立場から——

稲垣 中

2013年11月19日から2014年5月18日までの半年間にパルミチン酸パリペリドン（PAL-P）が使用された約11,000人（推定、平均投与期間は4ヵ月）のうち、少なくとも32人（0.29%）が死亡していたことが市販直後調査により示されたことを契機として、多くの精神科医がPAL-Pに対してはもちろん、長時間作用型注射剤という剤形の安全性に対しても不信の念を抱くに至ったようである。本稿では、臨床試験および使用成績調査における死亡データ、先進国で実施された統合失調症の大規模生命転帰調査に関する文献レビューを行った上で、今回報告された死亡リスクがどの程度重大であるかについて検討した。結果としては、①臨床試験の段階における長時間作用型注射剤投与下での死亡リスクは1,000人年あたり3.56～7.95件で、経口抗精神病薬投与下（5.00～8.55件）と比較して高いとはいえないこと、②臨床試験の段階では、リスペリドン、およびアリピプラゾールの長時間作用型注射剤の投与下での死亡リスク（6.34～7.95件）と比較して、PAL-P投与下での死亡リスク（3.56件）が高いともいえないこと、③PAL-Pの市販直後調査で観察された死亡率（3ヵ月あたり0.22%相当）は、リスペリドン長時間作用型注射剤、経口パリペリドン、プロナンセリンの使用成績調査で観察された3ヵ月死亡率（0.19～0.31%）とおおむね同等と考えられること、④生命転帰研究の結果からは先進国の統合失調症患者の4ヵ月死亡率は0.35～0.68%と推定され、PAL-Pの市販直後調査で観察された死亡率の方が高いとはいえないことが示された。市販直後調査の性質上、今回問題となった0.29%という死亡率には過少見積り可能性が否定できないが、その可能性を考慮に入れても、今回の市販直後調査で観察されたPAL-P投与下での死亡率に臨床的意味があるとは考えにくいように思われる。

<索引用語：抗精神病薬長時間作用型注射剤，死亡率，市販直後調査，使用成績調査，コホート調査>

## はじめに

わが国にデカン酸ハロペリドール、デカン酸フルフェナジン、リスペリドン長時間作用型注射剤（risperidone long-acting-injection：RLAI）に次ぐ、第4の抗精神病薬長時間作用型注射剤（以下、長時間注射剤）であるパルミチン酸パリペリドン（paliperidone palmitate：PAL-P）が上市されたのは2013年11月19日のことであった。わが国におけるPAL-Pの普及は比較的速く、2014年5月18日までの半年間に、約11,000人に対し

て1人あたり平均4ヵ月間投与されたと推定されているが、このうちの少なくとも32人（0.29%）が死亡していたことがヤンセンファーマ社の実施した市販直後調査により示された<sup>13)</sup>（議論を単純化するために、これを近似して、PAL-Pの使用下における4ヵ月死亡率を0.29%であったとみなす）。この報告がわが国の精神科医療に及ぼした影響は極めて大きく、これ以降、多くの精神科医がPAL-Pに対してはもちろん、長時間注射剤全体の安全性に対しても不信の念を抱くに至った

ようである。

しかし、冷静に考えてみると、そもそも、わが国には信頼のおける統合失調症患者の死亡統計自体が存在しない。したがって、この 0.29% という値が統計学的に予測されるよりも高いのか、それとも予測の範囲内にとどまるのかすらよくわからない。「32 人死亡した」というと、極めて強烈な印象を与えることもあってか、「4 ヶ月で 0.29% という死亡率が高いことに疑いの余地はない」と思い込んでいる人が少なくないようであるが、必ずしもそうではない。また、仮に統合失調症患者の死亡統計が存在したとしても、死亡率は加齢に伴って指数関数的に増加し、同年齢であれば女性よりも男性の死亡率の方が高いものなので<sup>19)</sup>、PAL-P が使用された患者の性・年齢の構成によって見かけ上の死亡率が大きく変動する可能性があるが、この件についてもあまり考慮された形跡がない。

これらの事情に鑑みて、今回著者は現時点で利用可能な統合失調症患者の死亡率に関する情報を総括した上で、今回の PAL-P の市販直後調査で観察された死亡率について検討する。

### I. 市販直後調査の結果から

PAL-P の死亡率に関する議論に先立って、ここでは市販直後調査制度の概要を述べるとともに、死亡率について検討する際に留意すべき点について考えてみる。

新薬の製造、および販売が承認されるに際しては、臨床試験によってその有効性と安全性を検証しなければならない。ただし、臨床試験は対象患者数が少ないという限界があるので (too few)、出現頻度の低い副作用はしばしば見落とされる。また、副作用の中には長期投与の結果もたらされるものも存在するが、臨床試験の投与期間が一般に短いことも問題になる (too brief)。さらに、臨床試験では小児や高齢者 (too median-aged)、妊婦や合併症を有する患者 (too narrow)、併用薬の投与を受けている患者、複雑な病状を有する患者 (too simple) などは組み入れられないのが普通で

ある。このような、「5 toos」と呼ばれる問題は安全性評価の際に常に念頭におかねばならないことであり<sup>17)</sup>、臨床試験の段階で知られていなかった重大な副作用が上市後に明らかにされることは珍しくない。市販直後調査はこのような経験的事実に基づいて導入されたわが国独自の制度で、発売開始から 6 ヶ月にわたって新薬の重篤な副作用に関する情報を迅速に収集するとともに、適切に対処するために実施される<sup>4,17)</sup>。

市販直後調査では、発売開始から 6 ヶ月間にその新薬が使用された全患者が対象となるが、実際には新薬が投与された患者数やその投与期間を正確に把握することはできないので、新薬の出荷量などより算出された推計値で代用せざるを得ない。副作用の発生数についても、臨床試験のように厳密な追跡が行われるわけではなく、医療機関からの自発報告に依存しているので、捕捉率は高くない。つまり、今回問題となっている PAL-P の市販直後調査は、投与患者数、投与期間、死亡者数のいずれに関しても疑いの余地があり、必然的に死亡率についても不確実性があるので、かかる不確実性を念頭においた議論を行わねばならないことになる。

### II. 臨床試験の結果から

わが国で新薬の製造・販売が承認されると、審査の際に使用された資料一式が承認情報として医薬品医療機器総合機構の web ページ上に公開される。承認情報は数千ページにも及ぶ膨大なものであるが、それらを参照すると、臨床試験の段階で、全世界でその新薬が何人の患者に、どの程度の期間投与され、そのうち何人が死亡したのか把握できる。したがって、わが国以外で実施された臨床試験のデータが数多く含まれていることを理解しておく必要があるものの、さまざまな抗精神病薬の承認情報を参照すると、臨床試験段階における PAL-P と他の抗精神病薬の死亡リスクを大まかに比較することが可能である。

図 1 は承認情報に基づいて著者が算出した臨床試験における統合失調症患者の死亡リスクを示し

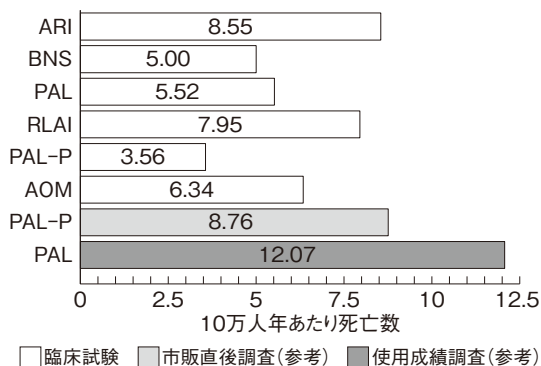


図1 臨床試験における死亡リスク<sup>3,7,8,9,13,23,25,26)</sup>

ARI：経口アリピプラゾール，BNS：プロナンセリン，PAL：経口パリペリドン，RLAI：リスペリドン長時間作用型注射製剤，PAL-P：パルミチン酸パリペリドン，AOM：アリピプラゾール持続性水懸筋注用製剤

たものである。ただし、臨床試験の試験期間は目的によってまちまちである上に、1つ1つの臨床試験の対象患者数も十分ではないので、ここでは薬剤別に一括集計して、1,000人年あたり死亡リスクを示してある。結果としては、経口アリピプラゾール (ARI)<sup>25)</sup>、プロナンセリン (BNS)<sup>3)</sup>、経口パリペリドン (PAL)<sup>7)</sup>の投与下における死亡リスクが1,000人年あたり5.00～8.55件であったのに対して、RLAI<sup>8)</sup>、PAL-P<sup>9)</sup>、アリピプラゾール持続性水懸筋注用製剤 (aripiprazole once-monthly: AOM)<sup>26)</sup>の投与下ではそれぞれ7.95件、3.56件、6.34件と推定された。つまり、臨床試験の段階では経口抗精神病薬より長時間注射製剤の死亡リスクの方が高いとはいえないし、長時間注射製剤の中でPAL-Pの死亡リスクが高いともいえないことになる。

なお、PAL-Pの市販直後調査における死亡リスクは1,000人年あたり8.76件と推定されているが<sup>13)</sup>、この値は臨床試験における死亡リスクの2倍以上なので、上市後に尋常ならざる問題が発生したのではないかと感じた読者も存在するかもしれない。しかし、上市後には、臨床試験の際に投

与対象とならなかった、高齢者や合併症を有する患者や、さまざまな併用薬が投与されていた患者などの相対的に死亡リスクが高いと考えられる集団に対しても新薬が使用されるので、これらの死亡リスクを単純に比較することは妥当ではない。

### Ⅲ. 使用成績調査の結果から

以前より、わが国では新薬の上市後に製薬会社による使用成績調査が実施されてきた。使用成績調査では臨床試験のように厳格な組み入れ基準を設けることなく、日常臨床に近い環境で有効性と安全性の評価が行われる<sup>17)</sup>。したがって、さまざまな使用成績調査の結果を参照すれば、わが国の日常臨床における統合失調症患者の死亡リスクを推測できる。本稿では試験期間が3ヵ月以上で、調査期間中の全死亡患者が特定されていた3つの使用成績調査を参考資料とした (表1)。

RLAIの使用成績調査<sup>10,28)</sup>、およびPALの使用成績調査<sup>21,23)</sup>はともに調査期間が最長1年間であり、前者では1,123人、後者では1,405人が安全性評価の対象とされた。RLAIの使用成績調査における死亡者は3ヵ月の時点で3人 (0.29%)、6ヵ月時点で7人 (0.68%)、1年時点で9人 (0.88%)であった。一方、PALの使用成績調査における死亡者は3ヵ月の時点で1,293人中4人 (0.31%)、1年経過時点で1,405人中12人 (0.85%)であった。一方、BNSの使用成績調査<sup>20)</sup>は12週と調査期間が短かったが、安全性評価の対象となった3,130人中6人 (0.19%)が調査期間中に死亡していた。

PAL-Pの市販直後調査で報告された死亡率0.29%は4ヵ月あたりの値なので、本稿では投与開始後の経過時間と無関係に死亡率が一定であるとの仮定をおいて、PAL-P投与下における3ヵ月死亡率を $0.22\% * 1$ 、6ヵ月死亡率を $0.43\% * 2$ と換算した上で比較したが、PAL-Pの方が数字の上でRLAIやPALより死亡率が低く、BNSと比較

\*1  $[1 - (1 - 0.0029)^{3/4}] \times 100 = 0.22\%$

\*2  $[1 - (1 - 0.0029)^{6/4}] \times 100 = 0.43\%$

表1 わが国で実施された抗精神病薬の使用成績調査における死亡リスク

報告者	投与薬剤	登録患者数	安全性評価対象患者数	男性	平均年齢	投与期間	死亡者数	死亡率	完了率 (完了者数)
若松ら <sup>10,28)</sup>	RLAI	1,151	1,123	594 (52.9%)	45.2±13.7 歳	3 ヶ月	3	0.29%	80.1% (899)
						6 ヶ月	7	0.68%	69.1% (776)
						1 年	9	0.88%	55.7% (626)
通山ら <sup>21)</sup>	PAL	1,303	1,293	640 (49.5%)	46.5±15.4 歳	3 ヶ月	4	0.31%	74.4% (962)
Nakagawa, et al. <sup>23)</sup>	PAL	1,429	1,405	717 (51.0%)	46.7±15.4 歳	1 年	12	0.85%	65.3%
増田ら <sup>20)</sup>	BNS	3,229	3,130	1,385 (44.3%)	45.5±16.0 歳	3 ヶ月	6	0.19%	73.7% (822)
ゼプリオン® 市販直後調査 (参考値) <sup>13)</sup>	PAL-P	—	約 11,000	—	—	3 ヶ月	—	0.22%*	—
						6 ヶ月	—	0.43%*	—

\* : 4 ヶ月死亡率から換算した推定値

した場合も 0.03% という統計学的有意差を検出することが困難な小さな違いしかみられない。加えて、これら 3 つの使用成績調査は、3 ヶ月経過時点で 19.9~25.6% も脱落しているので、死亡率が過少評価されている可能性もある。試みに PAL の使用成績調査報告論文<sup>23)</sup>中の記載に基づいて、死亡リスクを人年法ベースで計算すると、1,000 人年あたり 12.07 件といった高い値が得られる (図 1)。

#### IV. 統合失調症の生命転帰研究の結果から

市販直後調査で観察された死亡率を評価する際に、統合失調症患者の大規模生命転帰研究のレビューを行うことには一定の合理性がある。本稿では 2000 年以降に先進国より報告された調査のみを検討対象とした。対象を先進国に限定したのは、経済状況と死亡率の間に明らかな関係があると考えられるからである。対象を最近報告されたものに限定したのは、古い調査であるほど死亡リスクは高くなると推測されるからである。ただし、先進国の中でも死亡リスクに差はあるし、最近の死亡率の改善による影響が無視できないほど大きい可能性があることには注意が必要である。

著者ら<sup>6)</sup>は 2000 年 9 月 1 日に全国 16 ヶ所の国立精神科病院で治療されていた 2,309 人の統合失調症入院患者を対象に 2005 年 9 月 1 日までの 5 年

間の長期転帰調査を実施した。2,309 人中、転院、施設入所、あるいは治療中断となったために追跡不能となった者が 419 人 (18.1%) 存在したが、少なくとも 204 人 (8.83%) が期間中に死亡していた。この値を 4 ヶ月死亡率に換算すると、0.61%<sup>\*3</sup>となる。

Montout ら<sup>22)</sup>はフランスで 1993 年に登録された 3,325 人の統合失調症の入院・外来患者を対象に 4 年間のコホート研究を行ったが、最初の 3 年間で 3,325 人中 147 人 (4.4%)、最後の 1 年間で 2,412 人中 31 人 (1.3%) の死亡が確認された。同様に、Tran ら<sup>27)</sup>は 1993 年 1~3 月に受診した 16~64 歳の統合失調症患者 3,434 人を対象に 2003 年末まで 11 年間のコホート調査を行い、476 人 (13.9%) の死亡を確認した。これらを 4 ヶ月死亡率に換算すると、それぞれ 0.50%, 0.43%, 0.45% となる。

Kiviniemi ら<sup>18)</sup>はフィンランドで 1995~2001 年に発症した初回エピソード統合失調症患者 7,591 人を 5 年にわたって追跡し、403 人 (5.30%) の死亡を報告した。これを 4 ヶ月死亡率に換算すると 0.36% となる。

Hoang ら<sup>5)</sup>は英国の病院統計と死亡登録のデータを利用して、統合失調症入院患者の退院 1 年以内の死亡率を調査した。調査対象となったのは 1999~2006 年の通算 272,248 件の退院 (患者実数

\*3  $[1 - (1 - 0.0883)^{4/60}] \times 100 = 0.61\%$

表 2 先進国で実施された統合失調症患者の死亡率調査の概要

	実施国	観察開始年	観察期間	対象者	男性	年齢 (歳)		死亡者	4 ヶ月換算死亡率
						範囲	平均±標準偏差		
Castagnini, et al. <sup>2)</sup>	デンマーク	1995～2008年	6.6年*	4,576	—	15～64	32.6±11.5	233 (5.09%)	0.35%
Kiviniemi, et al. <sup>18)</sup>	フィンランド	1995～2001年	5年	7,591	53.1%	7～65	33.5±12.6	403 (5.30%)	0.36%
Montout, et al. <sup>22)</sup>	フランス	1993～1996年	3年 1年	3,325 2,412	64.0% 64.1%	—	39.3±11.4 42.8±11.3	147 (4.42%) 31 (1.29%)	0.50% 0.43%
Tran, et al. <sup>27)</sup>	フランス	1996年	11年	3,434	64%	16～64	39.3±11.3	476 (13.9%)	0.45%
Hoang, et al. <sup>5)</sup>	英国	1999～2006年	1年	207,507	58～61%	—	34～36/44**	3,318 (1.22～1.60%)	0.41～0.54%
Olfson et al. <sup>24)</sup>	米国	2001～2007年	4.2年*	1,138,853	53.6%	20～64	—	74,003 (6.50%)	0.51%
稲垣ら <sup>6)</sup>	日本	2000年	5年	2,309	54.3%	—	52.0±14.6	>204 (8.83%)	>0.61%
Austin, et al. <sup>1)</sup>	カナダ	2007年	1年	94,466	54.3%	20～100	47***	1,915 (2.03%)	0.68%
ゼプリオン <sup>®</sup> 市販直後調査 (参考値) <sup>13)</sup>	日本	2013年	4 ヶ月	約 11,000	—	—	—	32 (0.29%)	0.29%

\*：平均観察期間，\*\*：中央値（男性/女性），\*\*\*：中央値，

は 207,507 人) で、このうち通算 3,318 人が退院後 1 年以内に死亡していた。この調査では一部の患者が 2 回以上カウントされていることに注意が必要であるが、1 年死亡率は 1.22～1.60% であり、4 ヶ月死亡率に換算すると 0.41～0.54% と考えられる。

Austin ら<sup>1)</sup> は 2007 年 1 月 1 日時点におけるオンタリオ州在住の 20～100 歳の統合失調症患者 94,466 人のうち、1 年以内に 1,915 人 (2.03%) が死亡したと報告した。これを 4 ヶ月死亡率に換算すると 0.68% に相当する。

Castagnini ら<sup>2)</sup> はデンマークで 1995～2008 年に登録された 15～64 歳の統合失調症患者 4,576 人を平均 6.6 年間追跡した際の死亡リスクは 10 万人年あたり 1,052.0 件であったと報告した。これを 4 ヶ月あたり死亡率に換算すると 0.35% となる。

米国の Olfson ら<sup>24)</sup> は 2001～2007 年にメディケイドを受給していた 20～64 歳の統合失調症患者 1,138,853 人を対象とした後ろ向きコホート研究 (のべ観察期間 4,807,121 人年) において 74,003 件の死亡が確認されたことを報告した。この死亡リスクを 4 ヶ月死亡率に換算すると 0.51% に相当する。この調査では対象者の平均年齢、あるいは年

齢の中央値が明記されていないものの、年齢階級別度数分布表の記載からは 35～44 歳の上の方、40～44 歳に中央値があったものと推定できる。

これらの 8 つの研究の概要をまとめたものが表 2 であるが、今回問題となった PAL-P の市販直後調査における死亡率はこれらのいずれよりも低い。薬剤の性質上、PAL-P と RLAI の投与対象はおおむね等しいと推測され、RLAI の使用成績調査における対象患者の平均年齢が 45.2 歳であったことから、PAL-P の市販直後調査における患者の平均年齢も 45 歳前後であろうと著者は推測しているが、そうすると、表 2 に示した研究のうち、平均年齢が 30 代から 40 代はじめの研究<sup>2,5,18,22)</sup> や、死亡率が急激に増大する 65 歳以上の患者が除外されている研究<sup>2,18,24)</sup> では死亡率が小さくなるようなデザインとなっているので、今回観察された 0.29% という死亡率は先進国標準より考えても高いとはいえないように思われる。

## V. 考 察

以上の検討結果を要約すると、次のようになる。  
①臨床試験のデータから判断する限り、経口抗精神病薬投与下 (1,000 人年あたり 5.00～8.55 件)

と比較して、長時間注射製剤投与下における死亡リスク (3.56~7.95 件) の方が高いとはいえ、RLAI, AOM の投与下と比較して、PAL-P 投与下における死亡リスクの方が高いともいえない。

- ②PAL-P の市販直後調査で観察された死亡リスク (1,000 人年あたり 8.76 件) は臨床試験において観察された値 (3.56 件) より高いものの、臨床試験には「5 toos」の問題がある上に、PAL についても臨床試験 (5.52 件) より使用成績調査 (12.07 件) の死亡リスクの方が高くなっていることを考慮すると、PAL-P の上市後に特別なことが起こったと考える根拠は乏しい。
- ③PAL-P の市販直後調査で観察された死亡率は、RLAI, PAL, BNS の使用成績調査で観察された死亡リスクと少なくとも同等と考えられる。
- ④生命転帰研究の結果より、先進国における統合失調症患者の 4 ヶ月死亡率は 0.35~0.68% と推定されるが、PAL-P の市販直後調査で観察された死亡リスクはこれらより低いと考えられる。

ここで問題となるのが、今回の市販直後調査において死亡率を算出した際の分母を構成する PAL-P が投与された患者数と平均投与期間は PAL-P の出荷量などに基づいた推計値にすぎない上に、分子である死亡者数についても、報告漏れなどによって過少申告となっていた可能性が否定できないことである。このため、報告書に記載されている 0.29% という 4 ヶ月死亡率の推定値についても、推定を行うこと自体に意味がなく、死亡率が突出して高いことを前提とした対処を施すべきとの見解を述べる者も存在するようである。

しかし、著者は 0.29% という死亡率の推定値に疑問の余地があること自体は否定しないものの、そのような見解は行き過ぎであると考えている。というのは、第一に経口薬の場合には細粒製剤を使用したり、頓用使用したりした結果、出荷量と実際の使用人数に大きな乖離が発生する可能性があるのに対して、PAL-P の場合には 1 本を数人で分割して使用するなどといった想定外の使い方が横行していない限り、乖離は小さいと推測され、

例えば、実際には 11,000 人ではなくて、8,000 人しか使用していないとか、平均 4 ヶ月ではなくて、3 ヶ月しか使用されていなかったなどといった極端な事態が発生したとは考えにくいこと、第二に 2014 年の 2 月 10 日に死亡 2 人の段階で警告<sup>15)</sup> が発せられて以来、3 月 7 日<sup>12)</sup>、3 月 14 日<sup>16)</sup> (累計死亡数 7 人)、4 月 3 日 (同 17 人)<sup>14)</sup>、4 月 17 日 (同 21 人)<sup>11)</sup> と通算 5 回警告が発せられた上に、ヤンセンファーマも積極的に調査を行っているので、いわば、「掘り起し効果」とでもいうべき作用が働いて、死亡者の捕捉率は通常想定されるより高くなっており、例えば、実際には 32 人ではなくて、50 人死亡していたなどといった極端なことが起こっているとは考えにくいこと、第三に、分母、分子とも真の値と齟齬がみられた結果、真の死亡率が仮に 1.5 倍 (0.44%) であったとしても、なお、表 1 や表 2 に示した先行研究で観察された死亡率と比較して高値であるとは言いがたく、2 倍 (0.58%) であっても、なお、英国や米国、カナダなどで観察された値とおおむね等しいと考えられるためである。

## おわりに

PAL-P 投与下における正確な死亡率を把握するためには、PAL-P が投与された人数と投与期間、および死亡患者数に関する正確なデータが必要であることは言うまでもないが、そのみならず、PAL-P が投与された患者の性・年齢別内訳やわが国における統合失調症患者の性年齢別死亡率に関するデータと併せて検討しない限り、PAL-P の投与によって本当に死亡率が増大するのかについて正しく判断することはできない。残念なことに、現在のわが国ではこれらのデータを入手することは極めて難しいので、本稿では次善の策として、対象患者の平均年齢なども勘案しつつ、他の抗精神病薬の使用成績調査や海外で実施された生命転帰に関する研究結果を参照して、死亡リスクの多寡について検討したわけであるが、現時点における情報から判断する限り、今回問題となった PAL-P 投与下での死亡率 (4 ヶ月あたり 0.29%)

は統合失調症患者において統計学的に予測される死亡率とおおむね等しく、「異常な事態が発生した」とする根拠は乏しいと著者は考えている。

ところで、PAL-P 投与中に死の転帰をたどった個々の症例を参照してみると、急性期精神病状態や全身状態が不良であったにもかかわらず PAL-P の使用が開始されていたとか、他の長時間作用型製剤と併用投与されていたといったような、臨床精神薬理学上の常識を逸脱しているケースが少なくなかったように思われる。現時点でわが国の精神科医が行うべきことは、PAL-P の添付文書上の記載を遵守するとともに、臨床精神薬理学上の常識を逸脱するような処方行動を慎むことではないだろうか。

本稿ではシンポジウム後に発表された情報を反映して、資料を一部差し替えたが、発表の趣旨に影響はない。

#### 利益相反

ヤンセンファーマ株式会社からの講演料・原稿料

日本製薬工業協会寄附講座（慶應義塾大学、2007年4月～2012年3月）

#### 文 献

- 1) Austin, P. C., Newman, A., Kurdyak, P. A.: Using the Johns Hopkins Aggregated Diagnosis Groups (ADGs) to predict mortality in a population-based cohort of adults with schizophrenia in Ontario, Canada. *Psychiatry Res.* 196 ; 32-37, 2012
- 2) Castagnini, A., Foldager, L., Bertelsen, A.: Excess mortality of acute and transient psychotic disorders : comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 128 ; 370-375, 2013
- 3) 大日本住友製薬株式会社：ロセナン錠 2mg ロセナン錠 4mg ロセナン散 2%に関する資料. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800002/index.html>) (参照 2016-05-18)
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 web ページ：市販直後調査に関する情報. (<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0006.html>) (参照 2016-05-18)
- 5) Hoang, U., Stewart, R., Goldacre, M.J.: Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder : retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ.* 343 ; d5422, 2011
- 6) 稲垣 中, 中川敦夫, 不破野誠一ほか：国立病院機構精神科病院に入院している統合失調症患者の死亡リスク (JESS 追跡研究 その1), 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 19 指-1 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究 (主任研究者・塚田和美) 総括研究報告書, p.79-82, 2010
- 7) ヤンセンファーマ株式会社：インヴェガ錠 3mg, 同 6mg, 同 9mg に関する資料. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000064/index.html>) (参照 2016-05-18)
- 8) ヤンセンファーマ株式会社：リスパダール コンスタ筋注用 25mg, 同 37.5mg, 同 50mg に関する資料. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900022/index.html>) (参照 2016-05-18)
- 9) ヤンセンファーマ株式会社：ゼプリオン水懸筋注 25mg シリンジ, 同水懸筋注 75mg シリンジ, 同水懸筋注 100mg シリンジ, 同水懸筋注 150mg シリンジに関する資料. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300116/index.html>) (参照 2016-05-18)
- 10) ヤンセンファーマ：持効性抗精神病薬剤リスパダールコンスタ® 筋注用 25 mg 37.5 mg 50 mg 長期使用に関する特定使用成績調査 最終報告, 2012
- 11) ヤンセンファーマ株式会社：安全性速報 ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg シリンジの使用中の死亡症例について (2014年4月17日). ([http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu\\_anzen/file/kinkyu20140417\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20140417_1.pdf)) (参照 2015-12-03)
- 12) ヤンセンファーマ株式会社：ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg シリンジ 「市販直後調査」中間報告の御連絡 (2014年3月7日)
- 13) ヤンセンファーマ株式会社：ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg シリンジ 市販直後調査のお知らせ (2014年6月23日). (<http://www.janssenpro.jp/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheaderna me1=Content-Type&blobheadername2=Content-Disposition&blobheadervalue1=application%2Fpdf&blobheadervalue2=inline%3B+filename%3D%2209xep.pdf%22&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1402643014851&ssbinary=true>) (参照 2016-05-18)
- 14) ヤンセンファーマ株式会社：ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg シリンジ—適正使用について— (2014年4月3日). (<http://>

www.janssen.co.jp/system/files/product\_safety/pdf/XEP\_Tekisei\_0.pdf) (参照 2015-12-03)

15) ヤンセンファーマ株式会社：ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg シリンジ適正使用のお願い (2014 年 2 月 10 日)

16) ヤンセンファーマ株式会社：「使用上の注意」改訂のお知らせ 抗精神病剤ゼプリオン® 水懸筋注 25 mg シリンジ, ゼプリオン® 水懸筋注 50 mg シリンジ, ゼプリオン® 水懸筋注 75 mg シリンジ, ゼプリオン® 水懸筋注 100 mg シリンジ, 150 mg シリンジ (2014 年 3 月 14 日), ([http://www.janssen.co.jp/system/files/package\\_insert\\_change/pdf/XEP\\_20140314\\_0.pdf](http://www.janssen.co.jp/system/files/package_insert_change/pdf/XEP_20140314_0.pdf)) (参照 2015-12-03)

17) 景山 茂, 久保田潔編：薬剤疫学の基礎と実践, 医薬ジャーナル社, 東京, 2010

18) Kiviniemi, M., Suvisaari, J., Pirkola, S., et al. : Regional differences in five-year mortality after a first episode of schizophrenia in Finland. *Psychiatr Serv*, 61 ; 272-279, 2010

19) 厚生労働省：平成 25 年簡易生命表の概況. (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life13/index.html>) (参照 2016-05-18)

20) 増田孝裕, 川口奈美, 園田純子ほか：統合失調症患者に対する日常診療下での blonanserin 12 週投与の安全性・有効性の検討 使用成績調査より, *臨床精神薬理*, 18 ; 769-784, 2015

21) 通山かおり, 谷村 相, 大西 隆ほか：パリペリドン徐放錠の実臨床における投与 3 ヶ月までの有効性および安全性 長期使用に関する特定使用成績調査の中間解析結果, *精神科*, 23 ; 258-270, 2013

22) Montout, C., Casadebaig, F., Lagnaoui, R., et al. : Neuroleptics and mortality in schizophrenia : prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 57 ; 147-156, 2002

23) Nakagawa, R., Ohnishi, T., Kobayashi, H., et al. : The social functional outcome of being naturalistically treated with paliperidone extended-release in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11 ; 1511-1521, 2015

24) Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., et al. : Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72 ; 1172-1181, 2015

25) 大塚製薬株式会社：アリピプラゾール エビリファイ錠 3mg エビリファイ錠 6mg エビリファイ散 1% に関する資料, (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2006/P200600001/index.html>) (参照 2016-05-18)

26) 大塚製薬株式会社：エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg エビリファイ持続性水懸筋注用 400mg エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ エビリファイ持続性水懸筋注用 400mg シリンジに関する資料, (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P201500021/index.html>) (参照 2016-05-18)

27) Tran, E., Rouillon, F., Loze, J. Y., et al. : Cancer mortality in patients with schizophrenia : an 11-year prospective cohort study. *Cancer*, 115 ; 3555-3562, 2009

28) 若松昭秀, 津田一宏, 守田和央ほか：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 長期使用に関する特定使用成績調査結果, *臨床精神薬理*, 16 ; 1479-1494, 2013



## Safety of Long-acting Injectable Antipsychotics : Is Long-acting Injection a High-risk Treatment Option?

Ataru INAGAKI

*Aoyama Gakuin University, School of International Politics, Economics and Communication*  
*Aoyama Gakuin University, Health Administration Center*

Early post-marketing phase vigilance (EPPV) of paliperidone palmitate (PAL-P) revealed a mortality of at least 32 (0.29%) out of approximately 11,000 patients with schizophrenia administered PAL-P between November 2013 and May 2014 (average administration period of four months). Since then, many psychiatrists may have become distrustful of PAL-P, as well as of other long-acting injectable antipsychotics (LAI). This study reviewed the mortality data observed in several premarketing clinical trials of antipsychotics, including PAL-P, post-marketing surveillances (PMS) of antipsychotics conducted in Japan, and several large-scale cohort studies performed in developed countries, and re-evaluated the mortality risk of PAL-P. The results of the literature review were as follows : 1) the mortality of the patients on LAI in clinical trials was 3.56-7.95/1,000 person-years. This number was not higher than that of those on oral antipsychotics (5.00-8.55/1,000 person-years) ; 2) the mortality of those on PAL-P in clinical trials (3.56/1,000 person-years) was not higher than that on the other LAIs (6.34-7.95/1,000 person-years) ; 3) the mortality of those on PAL-P observed in the EPPV (equivalent to 0.22% per three months) was similar to the three-month mortality observed in the PMSs of risperidone LAI, oral paliperidone, or oral blonanserin (0.19-0.31%) ; and 4) based on data of the cohort studies, the four-month mortality of those with schizophrenia was estimated at 0.35-0.68%. Therefore, the mortality observed in the EPPV of PAL-P did not seem to be of clinical significance, even allowing for the possibility of underestimating the mortality in the EPPV.

< Author's abstract >

< **Keywords** : long-acting injectable antipsychotics, mortality, early post-marketing phase vigilance, post-marketing surveillance, cohort study >

---