

持効性注射剤の効果：持効性注射剤は本当に必要な治療オプションか ——反対の立場から——

松尾 幸治

本稿では、持効性注射剤 (LAI) の効果について反対の立場から論じた。すなわち、「LAI は本当に必要か (必要ないのではないか)」という立場に立ち、LAI の適応患者が限定的であること、わが国では LAI の使用が少ないこと、治療エビデンスが十分でない報告が散見されること、統合失調症治療ガイドラインなどでの LAI は補足的なものであること、わが国では LAI 使用患者の 80% が経口抗精神病薬を服用しており、LAI の有益な点を生かしきれていないこと、さらに、わが国の精神科医が LAI 使用をためらう理由の 1 つに LAI に対する構えが反映しているようだが、その態度には倫理的に正義原則に問題を生じる可能性があることを論じた。

<索引用語：統合失調症，持効性注射剤，エビデンス，構え，薬物療法ガイドライン>

はじめに

本シンポジウムで私に与えられた役割は、持効性注射剤 (long-acting injection: LAI) の効果について反対の立場から論じることだった。個人的には、4 つの立場 (効果 vs. 副作用, 賛成 vs. 反対) の中で、最も話しづらい立場だったという感想をもっている。統合失調症に LAI の「効果がない」というエビデンスは、既報から探し出すのは非常に困難だったため、「効果がない」というテーマから、「LAI は本当に必要か (LAI は必要ないのではないか)」というテーマに変えて論じることにした。本稿は講演の内容を修正したもので、主に LAI の適応患者が限定的であること、わが国では LAI の使用が少ないこと、治療エビデンスが十分でない報告が散見されること、統合失調症治療ガイドラインなどでの LAI の取り扱いが大きくないこと、LAI に対する治療者の構えがまだまだ不十分であることを中心に述べた。

なお、誤解のないように言わせていただくと、

LAI に対して私個人が懐疑的であるということではない。本稿には、少々極論が含まれているため、LAI の有用性を認識されている先生方や、LAI を製造・販売および開発されようとしている製薬会社の方々にとって眉をひそめる内容もあるかもしれないが、あくまで 1 つの役割としての私の立場であることをご了承いただきたい。

I. LAI の適応患者は限定的ではないか

統合失調症の服薬遵守 (アドヒアランス) 不良は、50% 程度といわれており、糖尿病 (33%)、心血管系疾患 (23%)、がん (21%) より多いと見積もられている⁵⁾。アドヒアランスのシステマティックレビューでは、40~60% の統合失調患者が経口薬に関して部分あるいは全アドヒアランス不良と報告されている³⁰⁾。アドヒアランス不良により、精神病症状増加、再発、再入院および自殺のリスクの上昇に関連し¹⁷⁾、健康保険費用の増加につながる²³⁾。LAI は経口薬と比べ、①煩雑な内

服が減る, ②症状のコントロール, 再発頻度, 副作用の出現頻度に優れている, ③長期的医療費の軽減につながる可能性がある, という長所があり, ①痛みを伴う, ②副作用が出現した場合, 調整が難しい, ③治療費が高い〔第2世代LAIに関して〕といった問題点などがある²⁷⁾。米国の精神科医へのアンケート³³⁾では, 直近のエピソードがアドヒアランス不良による患者にLAIを開始することが多く, 再発により入院となったケースや, アドヒアランス不良が治療経過の中で25%以上を占めたという。こうした(部分)アドヒアランス不良, 再発を繰り返す, 自殺のリスクがある患者がLAIの適応の1つになるが, 別の群として, 病名を理解し, 積極的な治療参加, 病識が保持されている, 治療関係が良好, 高学歴という患者も対象になると主張する者もある¹¹⁾。ただし, 前者のような患者に対しては, 治療を監督しモニタリングできる組織的な精神科医療チームが関与して初めてLAIの威力が十分発揮されるということに注意が必要である¹⁴⁾。また, 後者のような患者を対象とするのは, 興味深い視点であるが, こうした患者は経口抗精神病薬の服薬アドヒアランスも良好な可能性は高く, 患者が希望する場合を除き, LAIに変更するリスクとベネフィットを患者とよく話し合う必要があるだろう。

以上のことから, LAI適応の患者は限定的で, LAIが最も必要とされる患者群には, 濃厚なチーム医療関与下での使用が奨められる。

II. LAIの使用は少ないのではないか

LAIの精神科医療への貢献について処方率は1つの参考になる。国によって使用頻度は異なり²⁶⁾、フランスでは23.5%、英国では29%、カナダ6.3%、米国17.6%の患者にLAIが使用されているという。ニューヨーク州の17の州立精神科病院システムにおける入院患者の診療データの調査では, 抗精神病薬を処方されている約7,000例の患者のうち, LAI使用患者は28%で, フルフェナジンLAIが8.4%、ハロペリドールLAIが14.0%、リスペリドンLAIが5.6%だった⁴⁾。英国のPre-

scribing Observatory for Mental Health調査によると, 急性期入院患者群のうち, LAI使用率は, 35% (n=713), 触法患者群で28% (n=419), 包括的アウトリーチチーム (Assertive Outreach Team) に参加している外来患者群で36% (n=713) だった²⁾。英国は他の調査でも全体的にLAIの処方率が高いが, それは, LAIを患者に投与する治療システムが関係しているかもしれない。英国では, 二次ケアの地域精神科医療チームの地域精神科看護師が, 患者宅への訪問や地域オフィスに出向きLAIを注射しているようであり²²⁾、患者がクリニックや病院にわざわざ受診しなくても, LAIを受けることができるという診療システムが, LAI使用頻度の高さに影響しているかもしれない。

一方わが国の調査では, 概して海外より処方率は低い。2011年全国精神保健福祉連合会(みんなねっと)が全国の精神障がい者家族会を通じて, 精神障がい者にアンケート調査されている³⁴⁾。その報告によると, 現在LAIを受けているのは, 1,492人中, 6.4%だった。LAIを受けている患者は, 症状が良くなる(29%), 症状が安定する(21%)などおおむね満足しているようだった。また, 統合失調症再発予防研究会のアンケート調査では, コンボ「こころの元気+」読者および家族会連合会関東の各会員に送付し, 回収できた1,709件(回収率20.4%)のうち「統合失調症」と自身の病名を認識している1,270件を対象に解析された¹³⁾。その結果, LAI使用経験者は20.2%だったが, 現在LAIを受けている者は7%だった。LAIを主治医から勧められた者は22.1%で, そのうち69.4%が同意した。LAIを断った者の理由は, 「現処方満足」が約半数, 「(LAIの)副作用が心配」が約半数, 注射への恐怖および痛みがそれぞれ約30%, 薬価が高いが15%だった。さらに, 別の調査である精神科臨床薬学研究会の報告によると, 会員127施設入院中の統合失調症患者17,400人を対象とした場合, LAI処方率は8.4%だった²⁸⁾。この3つの調査から, わが国では統合失調症患者のおおむね15人に1人の割合でLAI

表1 山口県内精神科医療施設のLAI採用率
〔施設数 (%)〕

	平成 25 年	平成 26 年
ハロペリドール LAI	56.1	56.1
フルフェナジン LAI	48.8	48.8
リスペリドン LAI	56.1	56.1
パリペリドン LAI	—	34.1

表2 山口県内精神科医療施設 LAI 処方率
〔/統合失調症レセプト数 (%)〕

	平成 25 年	平成 26 年
ハロペリドール LAI	1.6	1.2
フルフェナジン LAI	1.6	1.2
リスペリドン LAI	2.7	1.8
パリペリドン LAI	—	0.3

が使用されているようである。

本講演に先立ち、著者も LAI の処方率に関して山口県内の精神科を標榜するクリニック・診療所、精神科病院の協力を得て、レセプトデータからのアンケート調査を行った。調査は平成 26 年 12 月に送付し、平成 25 年 9 月と平成 26 年 9 月の各 1 ヶ月間のレセプトデータからの情報を得た。この月の設定理由は、いわゆるゼプリオンのブルーレーターが出る前と出た後の同月の比較を行うためである。調査対象は、県内の 62 施設に依頼した。この調査について山口大学医学部附属病院 Institutional Review Board に確認したところ、調査内容から倫理申請は不要との回答を得ている。アンケートは、1 ヶ月のレセプト枚数、統合失調症と病名登録され、かつ認知症関連疾患が登録されていないレセプト枚数、ハロペリドール、フルフェナジン、リスペリドン、パリペリドンの LAI の処方されているレセプト枚数を調査した。結果、21 病院、20 診療所から回答が得られ、回収率は 66.2% だった。有効回答は 85% だった。主な結果を示す。まず、各 LAI の採用率は、半数程度だった (表 1)。回答のあった施設のうち、クリニック・診療所の採用率は 30% 程度と少なかったが、精神科病院は 60% 程度と多かった。統合失調症と診断名が保険病名にあるレセプト数の中で LAI が処方されているレセプト枚数の割合は、どの LAI も総じて 2% 未満だった (表 2)。全体的には、既報より処方率が少なかった。おそらく、保険病名の調査であるために、今回解析したレセプトの中に統合失調症を主診断として治療を受けていない患者も多く含まれていることが予想される。また精神科病院の LAI 使用患者が、外来か入

院かの区別を調査しなかったのがこの調査の限界である。

それでは、LAI の本来の目的の 1 つである、「煩雑な内服が減る」ことについてわが国の精神科医療にどれだけ貢献しているだろうか。先の精神科臨床薬学研究会の報告²⁸⁾では、LAI 使用患者のうち、経口抗精神病薬併用率は 80% だった。今回の山口県内のレセプト調査でも、経口抗精神病薬併用率は 78.9% だった。それぞれの処方の詳細は検討していないため、「経口抗精神病薬 3 剤が 2 剤に減った」と一定の貢献があるという主張も成り立たないわけではないが、患者の QOL を考えると、LAI を使用しても経口抗精神病薬は処方され続けており、患者の服薬負担の軽減にどれだけ LAI が貢献できているのか、現時点では疑問に感じざるをえない数字だろう。今後、LAI 単剤化率の上昇のため、一層の努力がわれわれには課されている。

Ⅲ. LAI の治療エビデンスは十分ではないのではないか

LAI の有効性のエビデンスは多く報告されており、メタ解析もいくつも報告されているが、一方で有意な有効性を示さない研究も散見されるため、そのいくつかを紹介したい。例えば、維持療法においては、Rosenheck らの研究²⁵⁾が有名である。この研究は、研究開始時点からさかのぼって 2 年間に入院したことのある統合失調症および統合失調感情障害患者を対象に、リスペリドン LAI および経口抗精神病薬の 2 群に分け、2 年間の経過を追った無作為化試験である。経口抗精神病薬は推奨ガイドラインにならない、具体的な経口薬の選択は主治医に任せられた。結果、試験開始から入

院までの期間は、経口抗精神病薬は11.3ヵ月で45%の患者が入院し、リスペリドンLAIは10.8ヵ月で39%の患者が入院し、統計的に有意差は認められなかった。すなわちこの試験では、再入院を指標とした場合の再発・再燃予防効果はリスペリドンLAIと経口抗精神病薬は同等だったということになる。さらに詳細をみると、リスペリドンLAIに比べ、経口抗精神病薬は、精神症状、QOL、社会機能、神経学的副作用に優れ、経口薬に比べリスペリドンLAIは、薬に対する構えは良好だった。わが国を中心としたアジア圏での、アリピプラゾールLAI臨床試験では、経口アリピプラゾールと比較して、アリピプラゾールLAIの増悪予防効果は同等だった¹²⁾。また、第1世代LAIと第1, 2世代経口抗精神病薬の有効性について、システマティックレビューした報告がある⁸⁾。無作為化試験を行った研究のメタ解析は、両者の再発と忍容性に有意差を示さなかったが、全般的改善度は第1世代LAIが経口薬に比べて2倍優れていた。さらにこの研究では、4つの前向き観察研究についてもまとめてあり、2つの研究では第1世代LAIの方が第1, 2世代経口抗精神病薬よりも脱落率が低かったが、他の2つの研究は、経口薬の方が第1世代LAIと比べて同等あるいは優れていた。別の無作為化試験のメタ解析¹⁶⁾では、最長期間での再発率、いかなる理由による脱落率、有害事象による脱落率という指標では、LAIと経口抗精神病薬は同等で、アドヒアランスもLAIと経口薬で有意差はなかった。また、第1世代LAIは、経口薬より再発予防で勝っていたが、第2世代LAIは有意差を認めなかった。しかし第1世代LAIと第2世代LAIの効果量の有意差は認められなかった。第1世代LAIと第2世代LAIを比較した研究では、パリペリドンLAIとハロペリドールLAIを無作為割り付けし24週間の経過を追ったところ、主要転帰の治療の失敗（入院する、通院が頻回になる、LAIをやめた方がよいと主治医が判断するなど）は同等だった¹⁸⁾。第2世代LAIに限定した無作為化試験のメタ解析では⁷⁾、第2世代LAIはプラセボ注射より陽性・陰性評価尺度

(PANSS) スコアが減少し、有効性を示したが、経口実薬とは有意差はなかった。死亡数、有害事象数、不眠、QT延長、注射の痛みは経口薬と第2世代LAIで同等だった。薬剤ごとに検討した研究をまとめた報告³⁵⁾もある。それによると、リスペリドンLAIについて、2つの無作為化試験がある。12週間という比較的急性効果をみる研究では、リスペリドン経口薬と比し、有効性に有意差はなかった。48週間という長期使用した維持療法の研究では、有効性はリスペリドンLAIと経口薬とで同等だったが、LAIは錐体外路症状やプロラクチン値が小さかった。

以上のことから、経口抗精神病薬と比し、第1世代LAIについては有効性に優れるも錐体外路症状などの副作用は出現しやすく、第2世代LAIは、経口薬より有効とする研究と同等との研究もあり、結論は出ていないようである。

IV. 治療ガイドラインではLAIの位置づけはそれほど高くないのではないか

統合失調症治療ガイドラインでは、LAIの位置づけはどのようになっているだろうか。比較的詳細に記載されているものに、英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)による2014年3月治療ガイドライン改訂版がある²⁰⁾。それには、LAIの適応は、精神病および統合失調症患者で、急性期が治まった後に、この治療を好む患者やアドヒアランスが悪く臨床上優先的にこの治療を考えた方がよい場合(項目1.5.5.3)としている。LAIの使用方法については、項目1.5.6で詳細に説明している。同じ英国のモーズレー処方ガイドライン第11版(2012年改訂)では、LAIについて13ページも割いており、処方にあたってのアドバイス、LAI同士の差異、処方の変更方法、リスペリドンLAI、パリペリドンLAIの投与方法など細かく記載されている²⁹⁾。こうした丁寧な解説が、英国のLAI処方率の高さを後押ししているのかもしれない。World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)の2013年版治療ガイドライ

ン⁹⁾では、パート 2 の長期治療の項で紹介され、患者がこの治療を好み、アドヒアランス維持が臨床優先事項の場合に適応される方法の 1 つとしている。さらに、このガイドラインでは LAI を独立した項で説明しており、利点として、コンプライアンスが改善する、薬剤を飲んでいるか患者に思い出させる必要がなく、より安全に最小有効量を設定できる、胃腸の吸収障害を避けることができる、肝臓における初回通過効果を回避できる、過量服薬の危険を回避できるとしている。また問題点としては、投与量の柔軟性が減じる、最適用量設定に時間がかかる、薬剤中止後も不快な副作用の消失に時間がかかる、注射部位に場合により組織反応（痛み、浮腫などのリスク）が起こることを挙げている。第 1 世代 LAI については、再発予防はエビデンスカテゴリー A、推奨グレード 1 とし、リスペリドン LAI は、治療にはよいが（エビデンスカテゴリー A、推奨グレード 1）、経口抗精神病薬との比較ではエビデンスは幾分低下している（エビデンスカテゴリー C、推奨グレード 4）。初発患者や高齢患者ではエビデンスカテゴリー B、推奨グレード 3 としている。パリペリドン LAI は、治療にはよいが（エビデンスカテゴリー A、推奨グレード 1）、経口薬と差がない（エビデンスカテゴリー A、推奨グレード 1）、リスペリドン LAI と同等（エビデンスカテゴリー A、推奨グレード 1）としている。オランザピン LAI は、治療にはよい〔エビデンスカテゴリー (A)/B、推奨グレード (2)/3〕、Post-injection Delirium/Sedation Syndrome に注意、注射後 3 時間観察が奨められている（エビデンスカテゴリー C、推奨グレード 4）。カナダ精神医学会では、official journal である Canadian Journal of Psychiatry で、2013 年に「Long-Acting Injectable Antipsychotics: Recommendations for Clinicians」という増刊号を組んでいる³²⁾。一方、LAI についてあまり言及されていないガイドラインでは、米国の Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (2010 年改訂) があり、LAI は、維持療法

の項で、「経口薬より患者が好む場合に考慮する」という推奨程度で、具体的薬物量などを記載している³⁾。Texas Medication Algorithm Project (TMAP) の統合失調症治療アルゴリズム (2008 年改訂) では、初発統合失調症の治療アルゴリズムが 6 つのステージで構成されているが、LAI はその脚注に記載されている程度で、「どの治療ステージにおいても、アドヒアランスが不適切な場合にその要因を評価し、LAI を考慮せよ」となっている¹⁾。わが国においては、2015 年 9 月に、日本神経精神薬理学会による「統合失調症薬物治療ガイドライン」が発表され、LAI については、CQ3-3 の項で、アドヒアランス低下により再発が問題になるケースにおいては LAI の使用が望ましく、患者が希望する場合には、強く推奨される、としている²¹⁾。

総じて、治療ガイドラインでは、急性期終了後の時期に、アドヒアランス不良および患者が好む場合に使用を考慮といったように、LAI は治療オプションのごく一部といった位置づけのようである。

V. LAI に対する構えが整っていないのではないのか

LAI の使用頻度の低さに、LAI に対する構えという心理的影響がかかわっているという。わが国の精神科医の LAI に対する構えについてアンケート調査した報告がある⁶⁾。調査内容はドイツの先行研究をもとにしてつくられており、両国の比較がされている。512 部の回答（回収率 48%）の結果、LAI をためらう理由で多いものは、「初発には使用しない」（最多）、「痛みが心配」「作用のコントロールが困難」「デポ剤型がない抗精神病薬が必要」「薬価が高い」「勧めたが患者が拒否」「経口薬で十分なコンプライアンスが得られている」だった。ドイツも同様の結果だったが、ドイツと比べて日本で多かったのは、「使用経験が少ない」「切り替えが複雑」「最初に患者に勧めなかった」「副作用が多い」「痛みが心配」「薬価が高い」「初発に使用しない」という理由だった。別のフランスの調査では、113 人の精神科医に対

しての面接が行われ、LAI 処方しない理由で頻度の高いものは、第1世代 LAI では「初発患者には使わない」「勧めたが患者が断った」「経口薬で十分なアドヒアランスがある」「錐体外路症状のリスクが高い」だった²⁶⁾。第2世代 LAI でも同様の回答のほか、「デポ剤型がない抗精神病薬が必要」という理由だった。一方、積極的に使う理由で多いものは、「過去にコンプライアンス不良だった」「過去に再発した」「デポ剤型使用経験があった」だった。韓国では、統合失調症患者の1%以下しか LAI を使用していないことから、その理由を探るための精神科医へのアンケートを実施した¹⁵⁾。この研究では、10例以上の患者に LAI を使用したことのある精神科医群と10例以下の精神科医群との比較をしているが、LAI に対してネガティブな評価をしているのは LAI 処方経験の浅い精神科医の方が多かった。この結果と患者アンケートの結果を踏まえ、結局は患者側の受け入れの問題というより、精神科医の LAI の経験値が処方態度を決めているとこの研究者達は結論づけている。患者やメンタルヘルススタッフの LAI への構えに関するシステムティックレビューでは³¹⁾、ある研究¹⁰⁾では、LAI の経験がない患者のうち23%しか LAI を受け入れなかったが、経験のある患者の45%、現在使用中の患者の73%は LAI を受け入れていたという。別な研究²⁴⁾でも、現在 LAI を使用されている患者の43%が経口薬より LAI を好み、30%がその逆で経口薬を好んだ。一方、経口薬で治療されている患者の92%が LAI より経口薬を好み、6%がその逆で LAI を好んだ。

以上のことから、精神科医の構えは全体的に LAI 使用にややためらいがあるようだが、LAI を比較的経験している精神科医および患者は、受け入れが良好という傾向がみられる。実は、医療倫理的視点からみると、治療者の LAI に対する心理的抵抗により、適切な患者に LAI を使用しない態度には少々問題があるようである。倫理的アプローチには、自立尊重原則、善行原則、無危害原則、正義原則という4原則があるが、適切な患者に LAI を使用しないのは、社会的な利益と負担は

正義の要求と一致するように配分されなければならないという正義原則に問題を生じる可能性があるという¹⁹⁾。

おわりに

これまでのことをまとめると、LAI は、アドヒアランスがあまり良好でない患者や LAI を好む患者が適応になり、治療ガイドラインでの LAI の適応もそれを反映し、治療オプションの1つと位置づけている。アドヒアランス不良、再発を繰り返す、自殺のリスクがある患者に対して LAI を用いるときには、治療を監督しモニタリングできる組織的な精神科医療チームが関与することが望ましい。LAI 使用頻度は、わが国では7%前後であり、欧米より使用頻度が低い傾向にあるが、LAI 使用患者の80%もが経口抗精神病薬を服用しており、LAI の有益な点を生かしきれていなかった。さらに、わが国の精神科医が LAI 使用に躊躇する理由の1つに LAI に対する構えが反映しているようだが、その態度には正義原則に問題を生じる可能性がある。

LAI は有用だろうがあくまで治療の道具の1つである。何に関しても同様だが、道具をうまく使いこなすには、その道具の価値や使い方を十分理解し、適切な場面や状況で用いることが求められる。ゼプリオンのブルーレーター問題は、大きすぎる代償ではあるものの、われわれ精神科医は生命に危険な薬剤を日常から処方しているということに改めて気づき、診療態度の襟を正す良いきっかけにすべきだろう。

利益相反

グラクソ・スミスクライン株式会社から講演料、大塚製薬株式会社から奨学寄付金を受け取っている。

文 献

- 1) Argo, T. R., Crismon, M. L., Miller, A. L., et al.: Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Schizophrenia treatment algorithm. 2008 (<http://www.jpshealthnet.org/sites/default/files/tmapalgorithm-forschizophrenia.pdf>) (参照 2016-06-28)

- 2) Barnes, T. R., Shingleton-Smith, A., Paton, C. : Antipsychotic long-acting injections : prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl*, 52 ; S37-34, 2009
- 3) Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., et al. : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull*, 36 (1) ; 71-93, 2010
- 4) Citrome, L., Jaffe, A., Levine, J. : Treatment of schizophrenia with depot preparations of fluphenazine, haloperidol, and risperidone among inpatients at state-operated psychiatric facilities. *Schizophr Res*, 119 (1-3) ; 153-159, 2010
- 5) Correll, C. U. : Recognition of patients who would benefit from LAI antipsychotic treatment : how to assess adherence. *J Clin Psychiatry*, 75 (11) ; e29, 2014
- 6) 藤井康男, 岩田仲生, 高橋清久ほか : 精神科医のデポ剤への構え, 治療状況についての大規模アンケート調査一日独比較結果を中心に一. *臨床精神薬理*, 15 ; 797-810, 2012
- 7) Fusar-Poli, P., Kempton, M. J., Rosenheck, R. A. : Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia : a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 28 (2) ; 57-66, 2013
- 8) Haddad, P. M., Taylor, M., Niaz, O. S. : First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia : systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry Suppl*, 52 ; S20-28, 2009
- 9) Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., et al. : WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2 : update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry*, 14 (1) ; 2-44, 2013
- 10) Heres, S., Schmitz, F. S., Leucht, S., et al. : The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 22 (5) ; 275-282, 2007
- 11) Heres, S., Hamann, J., Mendel, R., et al. : Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (8) ; 1987-1993, 2008
- 12) Ishigooka, J., Nakamura, J., Fujii, Y., et al. ; ALPHA Study Group : Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia : a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophr Res*, 161 (2-3) ; 421-428, 2015
- 13) 伊豫雅臣, 中込和幸, 若松昭秀ほか : 精神科看護師及び統合失調症患者における持続性注射剤 (デポ剤) への構え及び使用状況についての実態踏査結果—統合失調症再発予防研究会アンケート調査の結果より—, *最新精神医学*, 19 ; 55-62, 2014
- 14) Johnson, D. A. : Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl*, 52 ; S7-12, 2009
- 15) Kim, S. W., Lee, Y. H., Jang, J. E., et al. : Comparison of attitudes toward long-acting injectable antipsychotics among psychiatrists and patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 28 (2) ; 80-86, 2013
- 16) Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C., et al. : Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*, 40 (1) ; 192-213, 2014
- 17) Llorca, P. M. : Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res*, 161 (2) ; 235-247, 2008
- 18) McEvoy, J. P., Byerly, M., Hamer, R. M., et al. : Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia : a randomized clinical trial. *JAMA*, 311 (19) ; 1978-1987, 2014
- 19) 宮地伸吾 : デポ剤と医療倫理. *精神科治療学*, 30 (7) ; 947-954, 2015
- 20) National Institute for Health and Care Excellence : NICE guidelines (CG178). 2014 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>) (参照 2016-06-28)
- 21) 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. 2016 (<http://www.asas.or.jp/jsnp/csrinfo/03.html>) (参照 2016-06-28)
- 22) 野上和香, 三澤史斉 : イギリス地域精神医療とデポ剤. *臨床精神薬理*, 14 ; 1903-1910, 2011
- 23) Patel, M. X., de Zoysa, N., Bernadt, M., et al. : A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication : depot versus oral. *J Clin Psychiatry*, 69 (10) ; 1548-1556, 2008
- 24) Patel, M. X., De Zoysa, N., Bernadt, M., et al. :

Depot and oral antipsychotics : patient preferences and attitudes are not the same thing. *J Psychopharmacol*, 23 (7) ; 789-796, 2009

25) Rosenheck, R. A., Krystal, J. H., Lew, R., et al. : Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*, 364 (9) ; 842-851, 2011

26) Samalin, L., Charpeaud, T., Blanc, O., et al. : Clinicians' attitudes toward the use of long-acting injectable antipsychotics. *J Nerv Ment Dis*, 201 (7) ; 553-559, 2013

27) 澤田法英：持効性注射剤治療と治療者—患者関係、臨床精神薬理, 17 ; 353-361, 2014

28) 精神科臨床薬学研究会：統合失調症処方調査学会発表資料 (<http://pcp-rg.org/relateddoc/index.htm>) (参照 2016-06-28)

29) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 11th ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, 2012

30) Valenstein, M., Blow, F. C., Copeland, L. A., et al. : Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia : medication and patient factors. *Schizophr*

Bull, 30 (2) ; 255-264, 2004

31) Waddell, L., Taylor, M. : Attitudes of patients and mental health staff to antipsychotic long-acting injections : systematic review. *Br J Psychiatry Suppl*, 52 ; S43-50, 2009

32) Weiden, P.J., ed. : Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Can J Psychiatry*, 58 (Suppl 1), 2013 (<http://publications.cpa-apc.org/browse/documents/593>) (参照 2016-06-28)

33) West, J. C., Marcus, S. C., Wilk, J., et al. : Use of depot antipsychotic medications for medication nonadherence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34 (5) ; 995-1001, 2008

34) 全国精神保健福祉連合会：みんなねっと (<http://seishinhoken.jp/researches>) (参照 2016-06-28)

35) Zhornitsky, S., Stip, E. : Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence : A systematic review. *Schizophr Res Treatment*, 2012 ; 407171, 2012

Should Long-acting Antipsychotic Injection be Considered an Essential Treatment Option for Patients with Schizophrenia?

Koji MATSUO

Department of Neuropsychiatry, Division of Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

The objective of this article (and the corresponding symposium) was to assume an “opposition” stance and argue against the presumed usefulness of long-acting injections (LAI) for the treatment of patients with schizophrenia. Here, LAI demonstrated limited patient applicability and were found to be used infrequently in Japan, with insufficient evidence to their efficacy suggesting that LAI would be more appropriate playing a supplementary role in the pharmacotherapy guidelines for schizophrenia. Additionally, any potential benefits of LAI have yet to be fully realized in Japan due to the fact that 80% of patients treated with LAI for schizophrenia are also prescribed antipsychotics orally, and a hesitance towards LAI by psychiatrists is likely to be reflected in their limited usage nationwide, an attitude which may present an ethical problem in terms of just principles.

< Author's abstract >

< **Keywords** : schizophrenia, long-acting injection, evidence, attitude, guideline of pharmacotherapy >
