

## 조현병 환자에서 Paliperidone Extended Release의 효능, 안전성 및 내약성 : 48주 개방형, 전향적 연구의 24주 중간 분석

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 의학연구원 인간행동의학연구소,<sup>2</sup> 동국대학교 일산병원 정신건강의학과,<sup>3</sup> 경북대학병원 정신건강의학과,<sup>4</sup> 인제대학교 의과대학 부산백병원 정신건강의학교실,<sup>5</sup> 을지대학교 의과대학 을지병원 정신건강의학교실,<sup>6</sup> 연세대학교 강남세브란스병원 정신건강의학과,<sup>7</sup> 분당차병원 정신건강의학과,<sup>8</sup> 전북대학교 의과대학 전북대학교병원 정신건강의학교실,<sup>9</sup> 서울대학교 의과대학 인간행동의학연구소 정신건강행동과학교실<sup>10</sup>

최유라<sup>1</sup> · 정동철<sup>1</sup> · 김은영<sup>1</sup> · 김세현<sup>2</sup> · 이현정<sup>1</sup> · 이남영<sup>3</sup> · 장성만<sup>4</sup>  
 심주철<sup>5</sup> · 주은정<sup>6</sup> · 김재진<sup>7</sup> · 이상혁<sup>8</sup> · 정영철<sup>9</sup> · 김용식<sup>1,3</sup> · 안용민<sup>1,10</sup>

### Tolerability, Safety and Effectiveness of Paliperidone ER in Patients with Schizophrenia : A 24-Week Interim Analysis of the 48-Week Open-Label, Prospective, Switch Study

You Ra Choi, MD,<sup>1</sup> Dong Chung Jung, MD,<sup>1</sup> Eun Young Kim, MD,<sup>1</sup> Se Hyun Kim, MD,<sup>2</sup>  
 Hyun Jeong Lee, MD,<sup>1</sup> Nam Young Lee, MD,<sup>3</sup> Sung Man Chang, MD,<sup>4</sup> Joo Cheol Shim, MD,<sup>5</sup>  
 Eun Jeong Joo, MD,<sup>6</sup> Jae Jin Kim, MD,<sup>7</sup> Sang Hyuk Lee, MD,<sup>8</sup>  
 Young Chul Chung, MD,<sup>9</sup> Yong Sik Kim, MD,<sup>1,3</sup> Yong Min Ahn, MD<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Institute of Human Behavioral Medicine, Medical Research Institute, Seoul National University, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, Dongguk University International Hospital, Goyang, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Inje University, Busan Paik Hospital, Busan, Korea

<sup>6</sup>Department of Neuropsychiatry, Eulji University School of Medicine, Eulji General Hospital, Seoul, Korea

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, Seongnam, Seongnam, Korea

<sup>9</sup>Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

<sup>10</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Science, Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** We investigated the tolerability, safety, and treatment response to flexible-dose paliperidone ER in patients with non-acute schizophrenia in whom previous antipsychotic drugs were ineffective.

**Methods** This 24-week interim analysis of the 48-week multicenter, prospective, open-label study assessed effectiveness using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression-Schizophrenia-Severity (CGI-SCH-S) Scale, Personal and Social Performance (PSP) and Drug Attitude Inventory (DAI). Safety and tolerability were assessed using the Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) and Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS).

**Results** Effectiveness was assessed in 169 patients. Significant improvement in the PANSS total score was observed by week-1 and continued until week-24. The response rate was 33%. The CGI-SCH-S and PSP total scores significantly improved during 24 weeks ; however, no change occurred in the total DAI. Fifty-nine percent of patients reported adverse events, of which extrapyramidal symptoms

Received: January 24, 2013 / Revised: January 29, 2013 / Accepted: February 8, 2013

Address for correspondence: Yong Min Ahn, MD

Department of Psychiatry and Behavioral Science, Institute of Human Behavioral Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0710, Fax: +82-2-744-7241, E-mail: aym@snu.ac.kr

Co-corresponding author: Yong Sik Kim, MD

Department of Neuropsychiatry, Dongguk University International Hospital, Dongguk University Medical School, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea

Tel: +82-2-31-961-7235, Fax: +82-31-961-7236, E-mail: kys@snu.ac.kr

were the most frequent (19.0%). The DIEPSS and LUNSERS scores were improved after 24 week.

**Conclusions** Switching to the flexible-dose paliperidone ER from an ineffective antipsychotic drug was safe, tolerable, and showed a good treatment response in Korean patients with schizophrenia.

**Key Words** Paliperidone ER · Tolerability · Safety · Effectiveness · Schizophrenia.

## 서 론

최근 비정형 항정신병약물이 조현병의 주요 치료제로 확립 되었으나, 각 약물의 약물학적 특성 혹은 제형의 차이와 환자 개개인의 유전적 특성 등 여러 요인에 의해 치료 반응 및 부작용이 상당히 다르게 나타나므로 효과가 불충분하거나 재발하는 경우가 있다.<sup>1)</sup> 또한 비정형 항정신병약물과 관련된 대사성 부작용, 추체외로계 증상 등의 부작용은 치료 순응도 저하 및 증상 재발을 유발하기도 한다.<sup>2)</sup> Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(이하 CATIE) study에서는 조현병 환자 1493명 중 74%가 효과부족 및 부작용 발생으로 18개월 내에 약물을 중단하였다고 보고하였다.<sup>3)</sup> 현재 조현병의 표준치료지침에서는 기존 항정신병약물이 불충분한 효능, 부작용 발생 및 낮은 순응도를 보일 때 다른 항정신병약물로의 교체를 권장하고 있다.<sup>4)</sup> 한국형 조현병 약물치료지침에서도 환자의 양성 증상에 대한 효과가 부족하거나 일차적 음성 증상이 지속되는 경우, 혹은 부작용이 해소되지 않을 때 항정신병약물의 교체를 권유하고 있다.<sup>5)</sup> 따라서 약물 교체시 증상 호전뿐만 아니라 부작용 감소 및 약물 순응도 증가를 기대할 수 있는 새로운 약물학적 특성을 가진 항정신병약물에 대한 요구가 점차 증가하고 있다.

Paliperidone extended-release tablet(paliperidone ER)은 risperidone의 대사물로 개발된 비정형 항정신병약물로서 osmotic controlled-release oral delivery system(이하 OROS)을 통해 약물 성분이 체내에서 24시간 동안 일정하게 유리되어 혈중 농도의 변화가 최소화되는 장점을 가지고 있다.<sup>6)</sup> 기존의 6주간 진행된 이중 맹검 위약 대조 연구 및 메타분석에서 paliperidone ER은 급성 조현병 치료에 효과적이고 내약성이 우수한 것으로 알려졌다.<sup>7-9)</sup> 유럽에서 진행된 연구<sup>8-12)</sup>에 따르면 paliperidone ER은 우수한 효능과 내약성을 가지고 있으며, 치료 효과가 불충분한 경우 기존의 약물에서 paliperidone ER의 교체가 효과적이었다고 보고하였다. 그러나 인종과 생활방식에 따른 집단의 다양성이 약물의 치료 반응 및 부작용 발생에 영향을 미친다는 점을 고려하면<sup>13)</sup> 아시아에서 paliperidone ER의 효능과 안전성에 대한 추가적인 자료가 필요한 상태이다.

본 연구는 불충분한 치료 반응, 부작용 혹은 낮은 순응도로 기존 비정형 항정신병약물의 교체가 필요한 조현병 환자를 대상으로 paliperidone ER(3~12 mg daily)의 효능, 안전성, 치료 반응과 관련된 요인을 분석하고자 하였다. 본 연구에서는 총 48주의 연구 기간 중 24주까지의 자료를 통해 중간 분석을 수행하였다.

## 방 법

### 연구 대상

이 연구는 12개 연구기관에서 진행된 48주, 개방형, 전향적 다기관 임상시험의 24주 중간 분석 결과이다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition 진단 기준상 조현병에 해당되는 18세에서 65세의 환자 중 적어도 2주 이상 항정신병약물을 복용하였으며, 담당 임상치의 임상적 판단으로 효과, 부작용, 약물 순응도에 의해 다른 약물로 교체할 예정인 환자를 대상으로 하였다. Risperidone 또는 paliperidone에 과민반응이 있거나 물질 관련 장애와 항정신병약물 약성 중후군의 병력을 가진 환자는 제외되었다. 최근 4주 내 clozapine 또는 항정신병약물 장기 지속형 주사제를 처방 받은 환자, 임신부 또는 수유부, 심각한 자살 위험이 있는 환자, 기타 심각한 타과 질환이 동반된 경우는 제외되었다. 본 연구는 각 기관의 연구윤리심의위원회의 승인을 받아 시행되었으며, 모든 연구의 참여자들은 연구에 대한 설명을 듣고 참가에 서면 동의하였다.

### 연구 방법

#### 약물 용량 및 병합 약물

Paliperidone ER의 권장 용량은 6 mg으로 1일 1회 아침 식 후 또는 공복시 투여하도록 했으며 임상치의 판단에 따라 3~12 mg 범위에서 조절할 수 있도록 하였다. 기존 항정신병약물은 즉시 변경하거나, 첫 4주 내에 점진적으로 감량하도록 하였다. 연구 기간 중 추가적인 항우울제, 기분조절제 혹은 기타 항정신병약물의 처방은 허용되지 않았다.

**약물 효과에 대한 평가**

일차 유효성 평가 도구는 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS)을 이용하였고,<sup>14)</sup> Lindenmayer 등<sup>15)</sup>이 사용한 모델로 다섯 가지 요인(양성 증상, 음성 증상, 자폐적 집착, 불안/우울, 적개심/흥분)을 평가하였다.

추가적으로 유효성 평가를 위해서 전반적 임상적 인상-조현병-심각도(Clinical Global Impression-Schizophrenia Severity ; 이하 CGI-SCH-S)<sup>16)</sup>와 호전도(CGI-SCH-I), Personal and Social Performance Scale(이하 PSP)<sup>17)18)</sup>을 사용하였다. 약물에 대한 환자의 순응도를 평가하기 위해 Drug Attitude Inventory(이하 DAI-10)를 사용하였다.<sup>19)</sup>

**안전성에 대한 평가**

연구 기간 동안 매 방문시 대상자들이 호소하는 모든 부작용이 기록되었다. 안전성 평가에는 항정신병약물 투약시 주관적 부작용을 측정하는 한국어판 Liverpool University Neuroleptic Side Effects Scale(이하 LUNSERS) 및<sup>20-22)</sup> 추체의 로계 증상을 평가하는 Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale(이하 DIEPSS)이 이용되었다.<sup>23)24)</sup> 활력징후와 체중은 매 평가시 측정되었으며 혈액 검사 및 심전도 검사는 연구 시점과 12주에 시행하였다.

**통계 분석**

Paliperidone ER 복용 후 적어도 한 번 이상 추적 평가를 한 169명의 환자는 modified intention-to-treat(이하 mITT) 집단에 포함하였으며, last-observation-carried-forward(이하 LOCF) 방법을 이용하여 증상 및 부작용 평가 척도 점수의 변화를 분석하였다. Paliperidone ER을 한 번이라도 복용한 총 184명의 환자를 대상으로 안전성 평가를 시행하였다. 기술 통계를 이용하여 mITT 대상자의 사회인구학적 특성을 분석하였다. 연구 기간 동안 증상 및 부작용 평가 척도 점수의 변화는 paired t-test와 repeated-measures analysis of variance(이하 RM ANOVA)를 이용하여 분석하였다. 범주형 변수는 Wilcoxon signed-rank test와 McNemar's test가 사용되었다. 하위 그룹 분석에서는, PANSS 총점이 적어도 20% 이상 호전되었을 때를 치료 반응으로 정의하고<sup>25)</sup> independent t-test와 chi-square test를 이용하여 반응군과 비반응군의 임상적 특성을 비교하였다. 또한 risperidone에서 paliperidone ER로 약물을 교체한 군(이하 risperidone 군)과 다른 항정신병약물에서 교체한 군(이하 non-risperidone 군)에서 증상 및 부작용 점수 변화의 그룹 내 및 그룹 간 차이를 각각 paired t-test 및 repeated-measures analysis of covariance(이하 RM ANCOVA)를 통해 분석하였다. 모든 test는 양측 검정으로 진행되었

다. 결과는 평균 ± 표준 편차[standard deviation(이하 SD)]로 나타냈고, p 값은 0.05 이하를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 하였다.

**결 과**

**사회인구학적 및 임상적 특성**

총 184명의 환자(안전성 평가군)가 본 연구에 참여하였으며, 이들 중 169명이 mITT 분석에 포함되었다. mITT 집단의 사회인구학적 및 임상적 특성은 Table 1에 제시되어 있다. 평균(± SD) 연령은 33.6±10.6세였고, 평균(± SD) 이환 기간은 8.1 ± 7.0년이었다. 74.6%는 외래 환자였고, 82.8%는 항정신병약

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects (mITT population ; n = 169)**

Male, n (%)	88 (52.1%)
Age (years)	33.6 ± 10.6
Age of onset (years)	25.3 ± 8.5
Duration of illness (years)	8.1 ± 7.0
Subtype of schizophrenia	
Paranoid	136 (80.5%)
Disorganized	2 (1.2%)
Catatonic	2 (1.2%)
Undifferentiated	22 (13.0%)
Residual	7 (4.1%)
Hospitalization at the time of study entry	
Inpatient	43 (25.4%)
Outpatient	126 (74.6%)
Reason for switching antipsychotics	
Insufficient efficacy	131 (77.5%)
Intolerance	20 (11.8%)
Poor compliance	18 (10.7%)
Main previous antipsychotics	
Risperidone	81 (47.9%)
Olanzapine	33 (19.5%)
Aripiprazole	19 (11.2%)
Amisulpride	13 (7.7%)
Ziprasidone	9 (5.3%)
Quetiapine	7 (4.1%)
Typical antipsychotics	7 (4.1%)
Baseline PANSS total score	78.7 ± 19.3
Baseline CGI-SCH-S score	4.1 ± 1.0
Normal/Minimally ill/Mildly ill	44 (26.0%)
Moderately ill	69 (40.8%)
Markedly ill	40 (23.7%)
Severely ill/ Among the most severely ill	16 (9.5%)

Data are expressed as mean ± standard deviation, or as (percentage). mITT : modified intention-to-treat, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-SCH-S : Clinical Global Impression-Schizophrenia Severity

물 단독요법을 받았다. Risperidone(47.9%)과 olanzapine (19.5%)이 가장 흔한 항정신병약물이었다. 기저 시점에서 PANSS 평균(± SD) 점수는 78.7 ± 19.3이었고, CGI-SCH-S 평균(± SD) 점수는 4.1 ± 1.0이었다.

**약물교체사유 및 약물변경패턴**

Paliperidone ER로 투약을 변경한 사유는 효과부족(77.5%), 부작용(11.8%), 낮은 순응도(10.7%)였다(Table 1). PANSS 평균(± SD) 점수는 효과부족을 보인 환자군(81.0 ± 17.6)이 부작용 혹은 낮은 순응도를 보인 환자군(66.9 ± 18.1, 75.3 ± 26.8)보다 유의하게 큰 값을 보였다(p = 0.006). 대부분의 대상자는 기존 항정신병약물을 점진적으로 감량하였고(68.6%) 나머지는 즉시 중단하였으며(31.4%), 두 그룹 간 유의한 PANSS 점수 차이는 보이지 않았다.

**연구참여 중단**

Paliperidone ER로 교체 후 24주 동안 39.7%(73/184)가 중도탈락 하였다. 탈락률은 첫 2주 동안 가장 높았고(18/73, 24.7%), 이후에는 점차 감소되는 양상이었다. 중단사유는 동의철회

(29/184, 15.8%), 효과부족(19/184, 10.3%), 추적실패(12/184, 6.5%), 부작용(9/184, 4.9%)이었다. 연구 참여를 중단한 대상자들은 PANSS 총점 및 음성 증상을 제외한 항목들에서 더 높은 점수를 보였다.

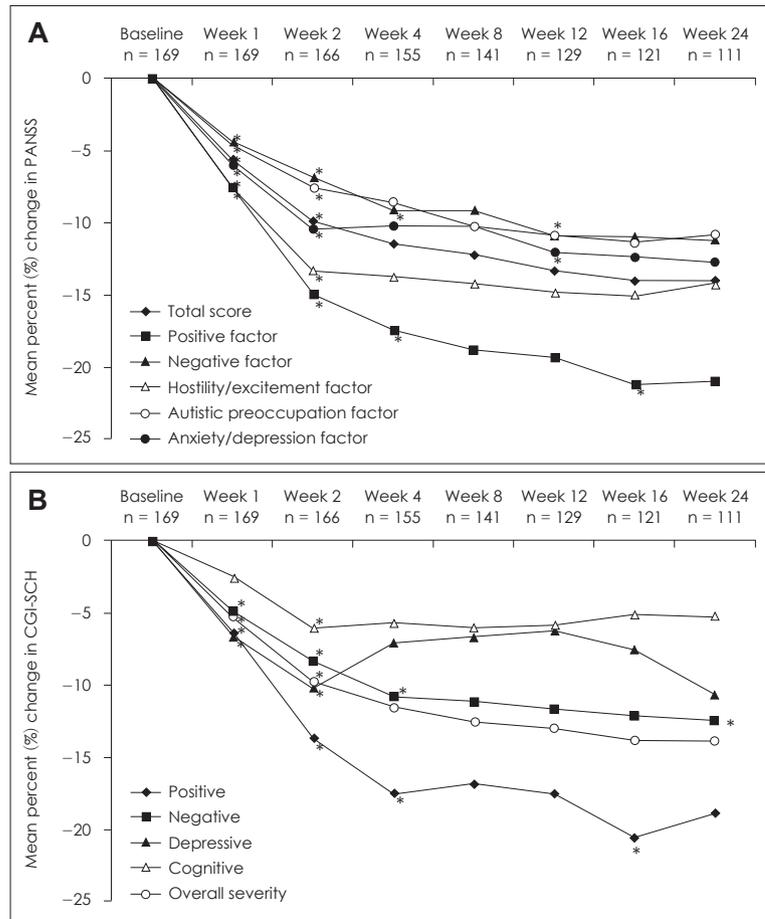
**Paliperidone ER의 용량 및 병용한 약물**

연구 시작시 paliperidone ER을 1일 3 mg 투약한 환자는 29.6%였고, 69.2%는 6 mg, 1.2%는 9 mg이었으며 12 mg을 투약한 환자는 없었다. 24주에는 11.2%의 환자가 1일 3 mg, 28.4%는 6 mg, 25.4%는 9 mg, 34.9%는 12 mg을 투약하였다. 첫 1주까지 평균 용량은 1일 6 mg이었으며, 2주에서 24주까지는 1일 9 mg이었다. 연구 기간 중 53.8%가 벤조디아제핀, 42.9%가 항콜린제를 병용투여하였다.

**Paliperidone ER 교체에 대한 치료적 효과**

**유효성 평가**

mITT 집단에서 24주 후 측정된 PANSS 총점 및 5 요인별 점수 모두 통계적으로 유의미하게 감소되었다. PANSS 총점



**Fig. 1.** Mean percent change in (A) PANSS total and factor scores and (B) CGI-SCH and each domain from baseline to week 24 (mITT population ; n = 169). Repeated Measures ANOVA for PANSS total score : df = 2.547, F = 42.871, p < 0.001, n = 169. Repeated Measures ANOVA for CGI-SCH : df = 3.482, F = 25.457, p < 0.001, n = 169. \* : p < 0.05 versus previous visit. mITT : modified intention-to-treat, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-SCH : Clinical Global Impression-Schizophrenia.

평균(± SD)은 기존 78.7 ± 19.3에서 67.7 ± 19.8로 감소되었다[평균(± SD) 변화량 : -11.0 ± 15.9 ; p < 0.001]. PANSS 총점의 호전은 첫 1주째부터 나타났으며, 연구 진행 중 지속적으로 관찰되었다(Fig. 1 ; RM ANOVA ; df = 2,547, F = 42,871, p < 0.001). 각 요인별 점수에서도 첫 2주 내 유의미한 감소를 보였으며, 24주 동안 지속적으로 유지되었다. 양성 증상은 2주에서 4주(p = 0.026), 12주에서 16주(p = 0.029)에 걸쳐 유의미한 감소를 보였고, 음성 증상은 2주에서 4주(p = 0.010), 8주에서 12주(p = 0.047)에 걸쳐 유의미하게 감소하였다. CGI-SCH-S 점수(± SD)는 기존 4.1 ± 1.0에서 3.5 ± 1.1로 유의미하게 감소되었고 하위 항목 모두에서 호전되었다(Table 2). 또한 RM ANOVA 결과 매 측정 시기마다 호전을 보였다(Fig. 1). PSP 총점은 24주 동안 유의미하게 호전되었고, 45.2%의 환자에서 10점 이상의 증가를 보였다. DAI 점수는 투약 전후에 통계적으로 유의미한 변화가 없었다(Table 2).

**반응군과 비반응군의 비교**

24주 paliperidone ER 투약 후에 PANSS 총점의 20%, 30%, 50%의 호전을 보인 반응군의 빈도는 각각 33.1%, 16.0%, 1.8%로 나타났다. 20% 이상의 호전을 반응 기준으로 하였을 때 반응군과 비반응군은 사회인구학적 및 임상적 특성 중 조현병의 아형, 연구 참가시 입원 횟수, PSP 점수에서 유의미한

차이를 보였다. 비반응군에서는 편집형조현병의 빈도가 더 높았으며, 반응군에서는 미분화형조현병과 잔류형조현병이 더 흔하였다. 반응군은 입원 횟수가 더 많았으며, 비반응군에서 PSP 점수가 더 높았다(Table 3).

**Risperidone 군과 non-risperidone 군의 비교**

mITT 군에서 risperidone 군은 81명(47.9%)이었고, non-risperidone 군은 88명(52.1%)이었다. 두 그룹 간 사회인구학적 특성은 차이가 없었고 각 시점에서 completion rate도 차이가 없었다(risperidone 군 : 55.6%, non-risperidone 군 : 64.9%). 각 그룹 내에서 paired t-test 분석을 시행한 결과 24주 연구 기간 동안 PANSS, CGI-SCH-S 및 PSP 점수뿐만 아니라 LUNERS 및 DIEPSS로 평가한 주관적 부작용 및 추체외로 부작용에서도 유의미한 호전이 있었다. RM ANCOVA 분석 결과상 각 그룹 간의 차이는 없었다(data not shown).

**안전성 분석**

안전성 평가군 184명 중 109명(59.2%)이 한 가지 이상의 부작용을 보였다. 35명(19%)이 추체외로계 증상을 보였고, 좌불안석증(15.8%), 체중 증가(9.8%), 근육경직(8.2%), 무월경(5.6%), 운동완만증(5.4%), 졸림(5.4%)으로 나타났다.

mITT 집단에서 DIEPSS 총점 평균(± SD)은 2.3 ± 2.9에

**Table 2.** Treatment-related changes in effectiveness measures (mITT population ; n = 169)

	Baseline Mean ± SD	24-week Mean ± SD	Change Mean ± SD	p-value
PANSS (n = 169)				
Total score	78.7 ± 19.3	67.7 ± 19.8	-11.0 ± 15.9	<0.001
Positive	12.8 ± 4.2	10.1 ± 4.2	-2.7 ± 3.7	<0.001
Negative	22.2 ± 6.3	19.7 ± 5.8	-2.5 ± 4.9	<0.001
Hostility/Excitement	10.7 ± 4.2	9.2 ± 3.7	-1.5 ± 3.5	<0.001
Autistic preoccupation	11.2 ± 3.8	10.0 ± 3.7	-1.2 ± 2.7	<0.001
Anxiety/Depression	11.6 ± 3.3	10.1 ± 3.2	-1.5 ± 3.3	<0.001
CGI-schizophrenia (n = 169)				
CGI-S-positive	3.9 ± 1.2	3.2 ± 1.3	-0.7 ± 1.2	<0.001
CGI-S-negative	3.7 ± 1.0	3.3 ± 1.0	-0.5 ± 0.9	<0.001
CGI-S-depressive	2.9 ± 1.1	2.6 ± 1.1	-0.3 ± 1.2	0.001
CGI-S-cognitive	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.0	-0.2 ± 0.9	0.018
CGI-S-overall severity	4.1 ± 1.0	3.5 ± 1.1	-0.6 ± 1.0	<0.001
PSP (n = 155)				
Socially useful activities	3.3 ± 1.0	2.9 ± 1.0	-0.3 ± 0.9	<0.001
Personal and social relationships	3.3 ± 1.0	3.0 ± 0.9	-0.3 ± 0.9	<0.001
Self-care	2.3 ± 1.0	1.9 ± 0.9	-0.4 ± 0.9	<0.001
Disturbing and aggressive behaviors	1.7 ± 1.0	1.4 ± 0.7	-0.3 ± 0.8	<0.001
PSP total score	54.0 ± 15.1	61.0 ± 12.9	7.0 ± 13.4	<0.001
DAI (n = 159)	3.2 ± 4.4	3.4 ± 4.4	0.2 ± 4.6	0.517

mITT : modified intention-to-treat, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Schizophrenia scale, PSP : Personal and Social Performance Scale, DAI : Drug Attitude Inventory

**Table 3.** Baseline clinical and demographic characteristics of responders and non-responders (mITT population ; n = 169)

	Responders (n = 56)	Non-responders (n = 113)	p-value
Male*	29 (51.8%)	59 (52.2%)	0.958
Age (years) †	32.6 ± 10.3	34.1 ± 10.7	0.387
Age of onset (years)(n = 136) †	25.0 ± 8.5 (n = 47)	25.4 ± 8.6 (n = 89)	0.803
Duration of illness (years)(n = 136) †	7.9 ± 7.3 (n = 47)	8.2 ± 6.8 (n = 89)	0.774
Subtype of Schizophrenia †			
Paranoid	39 (69.6%)	97 (85.8%)	0.024
Disorganized	0 (0%)	2 (1.8%)	
Catatonic	1 (1.8%)	1 (0.9%)	
Undifferentiated	11 (19.6%)	11 (9.7%)	
Residual	5 (8.9%)	2 (1.8%)	
Hospitalization at study entry*	22 (39.3%)	21 (18.6%)	0.004
Reason of switching antipsychotics*			
Insufficient efficacy	43 (76.8%)	88 (77.9%)	0.846
Intolerance	6 (10.7%)	14 (12.4%)	
Poor compliance	7 (12.5%)	11 (9.7%)	
Previous antipsychotic monotherapy*	42 (75.0%)	98 (86.7%)	0.057
PANSS total score †	80.1 ± 17.3	78.0 ± 20.2	0.520
Positive factor	13.0 ± 3.8	12.7 ± 4.5	0.684
Negative factor	22.6 ± 6.4	21.9 ± 6.2	0.493
Hostility/excitement factor	11.0 ± 4.1	10.6 ± 4.2	0.552
Autistic preoccupation factor	11.1 ± 3.6	11.3 ± 4.0	0.644
Anxiety/depression factor	12.0 ± 3.5	11.5 ± 3.2	0.360
CGI-SCH overall severity †	4.2 ± 0.9	4.1 ± 1.1	0.342
PSP (n = 155) †	51.1 ± 14.5 (n = 55)	56.8 ± 14.0 (n = 100)	0.018
DAI (n = 159) †	3.1 ± 4.6 (n = 55)	3.2 ± 4.2 (n = 104)	0.890
DIEPSS (n = 169) †	1.9 ± 2.9	2.6 ± 2.9	0.122
LUNSERS (n = 154) †	36.9 ± 25.1 (n = 52)	40.5 ± 21.9 (n = 102)	0.368

Data are expressed as mean ± SD or as (percentage). \* : chi-square test, † : Fisher's exact test, ‡ : independent groups t-test. mITT : modified intention-to-treat, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-SCH : Clinical Global Impression-schizophrenia, PSP : Personal and Social Performance scale, DAI : Drug Attitude Inventory, DIEPSS : Drug-Induced Extrapryamidal Symptoms Scale, LUNSERS : Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale

**Table 4.** Number and percentage of reported adverse events during the 24-week study period (safety population, n = 184)

Body system or organ class (MedDRA term)	Number (%)
Any adverse event	109 (59.2)
Extrapryamidal disorder	35 (19.0)
Muscle rigidity	15 (8.2)
Bradykinesia	10 (5.4)
Akathisia	29 (15.8)
Weight gain	18 (9.8)
Somnolence	10 (5.4)
Insomnia	9 (4.9)
Amenorrhea (Females ; n = 89)	5 (5.6)

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

서 1.7 ± 2.6로 호전되었다(Table 5). 보행장애, 운동완만증, 근육경직, 전체 심각도는 통계적으로 유의하게 호전되었으나 타액과다, 좌불안석증, 근육긴장이상, 운동이상증은 뚜렷한 변화가 없었다. LUNSERS 총점 평균(± SD)은 39.3 ± 22.9에

서 31.0 ± 25.1로 유의미하게 호전되었다(Table 5). 대부분의 하위항목에서 통계적으로 유의미한 호전을 보였으나 성기능 저하 및 프로락틴과다증에서는 뚜렷한 변화가 없었다(p = 0.496). 평균체중(± SD)은 67.4 ± 13.9 kg에서 69.6 ± 13.7 kg로 유의미하게 증가하였고, Body Mass Index(± SD)도 24.4 ± 4.0 kg/m<sup>2</sup>에서 25.2 ± 3.9 kg/m<sup>2</sup>로 증가하였다.

프로락틴을 제외한 혈액 검사 결과는 투약 전후 모두 정상 범위 하에 있었다(Table 5). 글루코스 수치와 고밀도 지질 콜레스테롤의 수치는 유의미한 증가를 보였다. 평균(± SD)프로락틴 수치는 43.7 ± 53.5 µg/L에서 54.5 ± 55.6 µg/L로 유의미하게 증가하였는데 이러한 변화는 여자 환자에서만 관찰되었다.

## 고 찰

본 연구에서는 약물 교체의 필요성이 있는 조현병 환자들을

**Table 5.** Treatment-related change in safety measures (mITT population ; n = 169)

	Baseline Mean ± SD	24-week Mean ± SD	Change Mean ± SD	p-value
<b>DIEPSS (n = 169)</b>				
Total score	2.3 ± 2.9	1.7 ± 2.6	-0.7 ± 2.4	< 0.001
Gait	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.6	-0.1 ± 0.5	0.023
Bradykinesia	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.6	-0.1 ± 0.7	0.006
Sialorrhea	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.3	1.000
Muscle rigidity	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.5	-0.2 ± 0.7	< 0.001
Tremor	0.4 ± 0.7	0.2 ± 0.6	-0.1 ± 0.7	0.021
Akathisia	0.4 ± 0.8	0.4 ± 0.7	-0.1 ± 0.7	0.347
Dystonia	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.4	-0.0 ± 0.5	0.873
Dyskinesia	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.5	-0.0 ± 0.4	0.467
Overall severity	0.8 ± 0.9	0.6 ± 0.8	-0.2 ± 0.8	0.002
<b>LUNSERS (n = 154)</b>				
Total score	39.3 ± 22.9	31.0 ± 25.1	-8.3 ± 18.7	0.001
Psychic	14.9 ± 7.4	11.4 ± 7.9	-3.5 ± 6.7	0.001
Extrapyramidal	6.6 ± 5.1	5.1 ± 5.4	-1.5 ± 4.4	0.001
Anticholinergic	4.6 ± 3.3	3.6 ± 3.5	-1.0 ± 3.3	0.001
Autonomic	4.5 ± 3.9	3.4 ± 3.9	-1.2 ± 3.4	0.001
Allergic	2.1 ± 2.5	1.8 ± 2.6	-0.3 ± 2.4	0.103
Hormonal	3.1 ± 3.2	2.9 ± 3.7	-0.2 ± 3.2	0.496
Miscellaneous	3.4 ± 2.6	2.9 ± 2.5	-0.6 ± 2.1	0.001
<b>Weight and BMI</b>				
Weight (n = 169)(kg)	67.4 ± 13.9	69.6 ± 13.7	2.1 ± 5.4	0.001
BMI (n = 169)(kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4.0	25.2 ± 3.9	0.8 ± 1.9	0.001
<b>Laboratory Tests *</b>				
Fasting glucose (mg/dL, n = 117)	94.5 ± 13.9	98.0 ± 14.3	3.5 ± 14.4	0.010
Total cholesterol (mg/dL, n = 121)	182.5 ± 37.3	186.9 ± 37.7	4.4 ± 27.5	0.082
HDL (mg/dL, n = 122)	46.8 ± 11.4	49.0 ± 12.1	2.1 ± 7.7	0.002
TG (mg/dL, n = 122)	162.7 ± 123.3	157.9 ± 110.7	-4.8 ± 103.2	0.610
Prolactin (µg/L, n = 106)	43.7 ± 53.5	54.5 ± 55.6	11.2 ± 42.6	0.008
Males (n = 58)	26.4 ± 22.4	28.8 ± 15.4	2.4 ± 23.3	0.435
Females (n = 48)	64.6 ± 70.4	86.5 ± 69.3	21.8 ± 56.4	0.010

\* : clinical laboratory tests were carried out at baseline and at 12 weeks. mITT : modified intention-to-treat, SD : standard deviation, DIEPSS : Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale, LUNSERS : Liverpool University Neuroleptic Side Effects Rating Scale, BMI : Body Mass Index, HDL : high-density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride

대상으로 기존 항정신병약물에서 paliperidone ER로 교체 후, 24주 동안 효과, 안전성 및 약물에 대한 반응을 살펴보았다. 24주 동안 PANSS, CGI-SCH-S 및 PSP 점수 모두 유의미한 호전을 보였으며, LUNSERS 및 DIEPSS로 평가한 주관적 부작용 및 추체외로 부작용에서도 상당한 호전을 보여 안전성 면에서도 우수함을 보였다.

효과부족 및 부작용은 조현병 치료에서 항정신병약물을 교체하게 되는 흔한 사유이다.<sup>9)18)</sup> Schreiner 등<sup>26)</sup>의 6개월 전향적 연구에서는 paliperidone을 복용한 환자군 중 29.3%가 약물을 중단하며, 본 연구의 결과인 39.7%에 비해 낮은 양상을 보였다. 반면 52주 전향적 개방 연구에서는 24주까지 관찰된 투약 중단률이 39.2%로 본 연구의 결과와 비슷하게 보고하고

있다.<sup>27)</sup> 본 연구에서 PANSS 총점 및 요인별 점수 모두 유의미한 호전이 있었다. 이러한 결과는 Schreiner 등<sup>26)</sup>의 연구 결과와 일치하였다. 본 연구 결과 첫 2주 동안 PANSS 총점이 가장 크게 호전되어 24주 동안 유지되었으며, 이는 급성기 조현병 환자에서 paliperidone ER 투여시 PANSS 총점의 호전이 52주 동안 유지되었음을 보고한 기존의 연구 결과와 일치한다.<sup>27)</sup> 요인별 점수에서는 양성 및 적개심/흥분 척도가 음성 및 자폐적 집착 척도에 비해 더 큰 호전을 보였다. 기존의 연구에서도 비정형 항정신병약물이 양성 및 흥분 증상의 치료에 더 효과적임을 보고하였다.<sup>3)28)29)</sup> 전체적으로 본 연구의 결과는 기존에 보고된 바와 일치하며 paliperidone ER이 기능이 저하된 편

집형조현병 환자에게 효과적임을 지지한다.

PANSS와 비슷하게 CGI-SCH-S의 호전은 첫 2주 내에 보였으며 24주까지 지속되었고, 양성 증상의 호전이 음성 및 인지 기능보다 높게 평가되었다(Fig. 1). PSP 척도에서도 통계적으로 유의미한 호전을 보였으며, 약간의 기능저하(PSP > 70)로 평가된 환자들의 비율이 9.0%에서 20.6%로 증가하였다. PSP는 개인 및 사회 기능을 포함한 객관적인 정신병리를 관찰시 PANSS와 CGI-S보다 더 민감하다고 알려져 있다.<sup>18)</sup> 이러한 결과들은 기존 항정신병약물의 효과가 불충분한 환자들에게 paliperidone ER로 교체시 환자의 기능이 유의하게 호전될 수 있음을 나타낸다. 본 연구에서 약물에 대한 환자 만족도를 평가하는 DAI-10 점수는 변화를 보이지 않았다. 이전 연구들에서는 DAI 점수가 증상 및 부작용과는 연관성이 적으며 치료 민감성을 표현하지 못한다고 보고한 바 있다.<sup>30)31)</sup> 이에 향후 48주간의 분석에서 추가적인 결과 제시가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서는 59%의 환자가 부작용을 호소하였고 좌불안석증(15.8%), 체중 증가, 근육 경직, 무월경, 운동완만증, 졸림 순으로 나타났다. 기존의 급성기 조현병 환자를 대상으로 한 paliperidone ER 연구에서는 72%의 환자가 치료시작 후 부작용이 나타났고, 13%에서 좌불안석증, 추체외로 부작용을 보였다.<sup>10)</sup> 이전 연구 결과를 바탕으로 살펴보면, 본 연구의 부작용 발생비율은 상대적으로 적으나 추체외로 부작용의 비율은 상대적으로 높았다. 그러나 DIEPSS 및 LUNSERS 척도 중 추체외로 부작용을 평가하는 하위항목의 점수가 약물 교체 후 유의미하게 감소되는 것으로 보아 paliperidone ER의 투약이 이전 항정신병약물보다 추체외로 부작용과 좌불안석증을 증가시킬 가능성은 적을 것으로 판단된다.

본 연구에서 paliperidone ER의 평균 용량은 2주부터 24주까지 1일 9 mg이었고, modal dose는 1일 6 mg이었다. 이는 paliperidone ER의 권장 용량은 1일 6 mg이지만, 부작용이 없다면 2주 후 1일 9 mg, 8주 후 1일 12 mg로 투약 가능함을 의미한다. 본 연구에서 paliperidone ER의 용량은 Schreiner 등의 연구에서 용량보다 많지만, PANSS 총점과 평균 변화량은 비슷하게 나타났다.

결론적으로, 본 연구에서는 기존 항정신병약물로 인한 효과 부족과 부작용 발생 혹은 낮은 순응도를 보이는 조현병 환자에서 이전 약물을 paliperidone ER로 교체하는 경우 환자의 정신병적 증상의 호전 및 안전성이 증가됨을 보였다. 본 중간 분석 연구를 토대로 향후 48주간 결과의 추가 평가를 통해 paliperidone ER이 효능, 안전성 및 순응도에 우수한 치료 방법 중 하나로 고려될 수 있음을 지지할 수 있을 것으로 사료된다.

**중심 단어:** Paliperidone ER · 내약성 · 안전성 · 효능 · 조현병.

#### Acknowledgments

This study was supported by a grant from Janssen Korea. Overall data acquisition, statistical analysis, and interpretation of the study results were implemented with no input from the pharmaceutical companies.

Dr Ahn has received research grants or served as a lecturer for Janssen, Pfizer, Otsuka, GlaxoSmithKline, Servier, Lundbeck, Eli Lilly, Lundbeck and AstraZeneca. Dr Yong Sik Kim has received grants, research support, and/or honoraria from Novartis, Janssen, Eli Lilly, Pfizer, Sanofi-Aventis, Otsuka, AstraZeneca, Organon, GlaxoSmithKline, and Servier.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview. *J Clin Psychiatry* 2011;72 Suppl 1:4-8.
- 2) Voruganti LP, Baker LK, Awad AG. New generation antipsychotic drugs and compliance behaviour. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:133-139.
- 3) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.
- 4) Weber M, Gutierrez AM, Mohammadi M. The risks and benefits of switching antipsychotics: a case study approach. *Perspect Psychiatr Care* 2009;45:54-61.
- 5) Ahn YM, Kwon JS, Bahk WM, Kim CE, Park JI, Lee SY, et al. The feasibility test of Korean medication algorithm for the treatment with schizophrenic patients (II): the problem for applying algorithm to the real clinical situation and opinion of revision. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:35-49.
- 6) Karlsson P, Dencker E, Nyberg S, Mannaert E, Boom S, Talluri K, et al. Pharmacokinetics and dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects: Two open-label single-dose studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15 Suppl 3:S386.
- 7) Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:147-161.
- 8) Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:117-130.
- 9) Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007;62:1363-1370.
- 10) Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:817-829.
- 11) Canuso CM, Youssef EA, Bossie CA, Turkoz I, Schreiner A, Simpson GM. Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:209-215.
- 12) Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Liu Y, Lim P, et al. One-

- year open-label safety and efficacy study of paliperidone extended-release tablets in patients with schizophrenia. *CNS Spectr* 2010;15:506-514.
- 13) **Cutler A, Ball S, Stahl SM.** Dosing atypical antipsychotics. *CNS Spectr* 2008;13(5 Suppl 9):1-16.
  - 14) **Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al.** Reliability and validity of the Korean version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1090-1105.
  - 15) **Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S.** A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65:299-322.
  - 16) **Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al.** The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;16-23.
  - 17) **Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R.** Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:323-329.
  - 18) **Patrick DL, Burns T, Morosini P, Rothman M, Gagnon DD, Wild D, et al.** Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2009;25:325-338.
  - 19) **Yoon BH, Bahk WM, Lee KU, Hong CH, Ahn JK, Kim MK.** Psychometric Properties of Korean Version of Drug Attitude Inventory (KDAI-10). *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:480-487.
  - 20) **Day JC, Wood G, Dewey M, Bentall RP.** A self-rating scale for measuring neuroleptic side-effects. Validation in a group of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1995;166:650-653.
  - 21) **Jung HY, Joo YH, Shin HK, Chung EK, Kang UG, Roh MS, et al.** A Validation Study of Korean-version of Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:138-145.
  - 22) **Hwang SS, Jung DC, Ahn YM, Kim SH, Kim YS.** The effects of psychopathology on subjective experience of side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:83-90.
  - 23) **Inada T.** [Recent research trends in diagnosis, treatment, and prevention of drug-induced extrapyramidal symptoms seen in psychiatric patients]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1996;16:181-185.
  - 24) **Kim JH, Jung HY, Kang UG, Jeong SH, Ahn YM, Byun HJ, et al.** Metric characteristics of the drug-induced extrapyramidal symptoms scale (DIEPSS): a practical combined rating scale for drug-induced movement disorders. *Mov Disord* 2002;17:1354-1359.
  - 25) **Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, et al.** Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;153:238-243.
  - 26) **Schreiner A, Hoeben D, Lahaye M, Tessier C, Ivanov M, Millet B, et al.** P03-126 - Patient functioning with flexible doses of paliperidone ER - a 6-month prospective study. *Eur Psychiatr* 2010;25:1106.
  - 27) **Emsley R, Berwaerts J, Eerdekens M, Kramer M, Lane R, Lim P, et al.** Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 52-week open-label studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:343-356.
  - 28) **Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM.** Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
  - 29) **Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD.** Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006;88:5-25.
  - 30) **Kim JH, Kim SY, Ahn YM, Kim YS.** Subjective response to clozapine and risperidone treatment in outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:301-305.
  - 31) **Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Shin HY, Yoon JS.** Association between attitude toward medication and neurocognitive function in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:197-205.