

Risperidone と paroxetine の薬物相互作用

斉藤 まなぶ¹, 古郡 規雄², 中神 卓¹, 古郡 華子¹, 兼子 直¹

- 1) 弘前大学医学部神経精神医学講座
- 2) 弘前大学医学部臨床薬理学講座

陰性症状は統合失調症において重要な症状であり、社会的あるいは職業的機能低下と関連が深い。非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比較し、有意に陰性症状を改善させるが、臨床的に十分な効果とは言い難い。一方、セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の追加投与の有用性も示唆されているが、SSRIである paroxetine(PXT)は risperidone(RIS)の代謝酵素であるチトクローム P450(CYP)2D6 に対して強力な阻害作用を持つため薬物相互作用の危険性が考えられる。今回われわれは RIS、9-hydroxyrisperidone (9-OH-RIS)及び active moiety (RIS+9-OH-RIS)に与える PXT の用量依存効果について研究し、またその治療効果と副作用の程度につき検討した。

対象は本研究に対し書面にて同意の得られた RIS(4mg/day)による治療を受けているものの、陰性症状の持続する統合失調症患者 12 例(男 5:女 7)であった。年齢及び体重はそれぞれ $52.3 \pm 10.3(33-67)$ 歳、 $67.6 \pm 8.2(57-83)$ kg であった。対象に PXT10mg/day を 4 週間追加投与し、20mg/day、40mg/day と 4 週間毎に増量した。PXT 追加前および各追加投与後 4 週目の RIS 服薬 12 時間後に採血(10ml)を行い、血漿 RIS 及び 9-OH-RIS 濃度を LC-MS-MS にて測定した。また CYP2D6*2,*3,*4,*5,*10,*14 を PCR 法にて同定した。採血と同時に臨床症状及び副作用を PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)、CDSS(Calgary Depression Scale for Schizophrenics)及び UKU(Udvalg for Kliniske Undersogelser)副作用スケールにより行った。なお本研究は3省合同のヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づきプロトコルが作成され、弘前大医学部倫理委員会の承認後、実施された。

RIS の血漿濃度は PXT10mg/day、20mg/day、40mg/day 併用にはそれぞれ 3.8 倍(95%信頼区間, 3.2- 5.8 倍, $p < 0.01$)、7.1 倍(5.3-16.5 倍, $p < 0.01$)、9.7 倍(7.8-22.5 倍, $p < 0.01$)に増加した。9-OH-RIS 濃度は有意差なく、active moiety は PXT40mg/day 追加時のみ 1.8 倍(1.4-2.7 倍, $p < 0.05$)と増加した。CYP2D6 genotyping は*1/*2 が 2 名、*1/*10 が 6 名、*2/*10 が 1 名、*10/*10 が 2 名、*5/*10 が 1 名であり、機能低下をきたす変異遺伝子(CYP2D6*5 および*10)の数により 3 グループに分類した。PXT 各投与量併用時の RIS の血漿濃度増加率は、変異遺伝子のない群では $722 \pm 393\%$ 、 $2358 \pm 2072\%$ 及び $2613 \pm 2508\%$ 、変異遺伝子が 1 つの群では $485 \pm 174\%$ 、 $1101 \pm 712\%$ 及び $1742 \pm 1163\%$ 、変異遺伝子が 2 つの群では $188 \pm 72\%$ 、 $207 \pm 52\%$ 及び $257 \pm 45\%$ と変異遺伝子数の増加に伴い、増加率が低下する傾向が見られたが、

各 genotype のサンプル数が少ないため、これらの値に統計学的有意差はなかった。一方、CYP2D6 活性を反映する baseline での metabolic ratio(RIS/9-OH-RIS)と PXT による RIS 血漿濃度の増加率は追加する PXT のすべての用量で有意な相関が得られた(10mg/day:rs = -0.671,p<0.05、20mg/day:rs = -0.804,p<0.01、40mg/day:rs = -0.832,p<0.001)。平均陰性症状スコアは PXT10mg/day、20mg/day、40mg/day 併用においてそれぞれ有意(p<0.05, p<0.01, p<0.01)に改善したが、副作用において錐体外路系症状では PXT20mg/day、40mg/day 併用時にそれぞれ有意 (p<0.05, p<0.05)に悪化し、UKU 総得点でも PXT40mg/day 投与時に有意 (p<0.05) に悪化した。CDSS は研究期間を通して差はなかった。

今回の研究により、PXT は RIS の代謝酵素である CYP2D6 に対し強力な阻害作用を有し、RIS 及び active moiety の血漿濃度は PXT の用量に依存的に増加することが示された。またこの相互作用の大きさは CYP2D6 活性に依存することも確認された。臨床症状では RIS に対する PXT 投与は、陰性症状改善の可能性を示唆するものであった。一方 PXT 増量に伴う副作用の悪化も見られたことから、陰性症状改善目的に追加投与する場合、PXT は低用量の使用が安全かつ有効であることが示唆された。