

## ○リスパダール錠・○内用液 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】リスベリドン (U) risperidone 【分類】非定型抗精神病薬 [SDA]

【単位】○1mg/錠, ○0.5mg/0.5mL包 [内用液]

【常用量】2~6mg/日 [最大12mg] 初期投与時にα遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるため少量から開始 (1)

【用法】1日2回■お茶・紅茶・コーラ等タンニン含有飲料との混合不可 (沈殿して効果減弱)

【透析患者への投与方法】活性代謝物9-OH体の蓄積が考えられるため1/2~2/3に減量 (U)

【その他の報告】1mg分2から開始し、維持量を2~4mgに減量 (11) 2/3に減量するが、代謝の個人差が大きい (Cohen LM, et al: Psychosomatics 45: 34-48, 2004) 2/3に減量し、低用量から開始して注意してモニター (17)

【PD】データなし (17)

【CRRT】データなし (17)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要なし (1)

【その他の報告】Ccr>50mL/min: 減量の必要なし, Ccr 10~50mL/min: 2/3~3/4に減量 (5)

活性代謝物の半減期延長のため1/2~2/3に減量 (Psychopharmacology 122: 223-9,1995)

腎不全時には9-OH体のクリアランスが低下するので少量から開始 (Baghdady NT, et al: Adv Ther 26: 404-24, 2009)

Ccr 10~50mL/min: 2/3に減量, Ccr 10mL/min: 2/3に減量, 低用量から開始して注意してモニター (17)

主に活性代謝物の蓄積により活性体合計の血中濃度が上昇するため、eGFR60未満では50%に減量を要する (Grunder P, et al: J Clin Psychiatry 2019 PMID: 31774943)

【特徴】ベンズイソオキサゾール骨格を有する抗精神病薬 SDA (セロトニン・ドパミン・アンタゴニスト)。D2 受容体拮抗作用と 5-HT2 受容体拮抗作用を有し、ハロペリドールと同様に強い抗精神病作用を示すとともに、錐体外路系の副作用が少なく陰性症状に対しても有効。パリペリドンとの併用は不可。抗精神病薬として高血糖あるいは糖尿病を合併している場合は第1選択となる。レビー小体型認知症ではパーキンソン症状の悪化を示しやすいため注意 (BPSD 治療ガイドライン)

【主な副作用・毒性】悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、SIADH、パーキンソン症候群、アカシジア、ジスキネジア (構音障害、嚥下障害、口周部・四肢の不随意運動など)、ジストニア (痙攣性斜頸、顔面・咽頭・頸部の攣縮、眼球上転発作、後弓反張など)、消化器症状、月経異常、不安・焦燥、末梢循環不全、頻脈、血圧低下、不整脈、心電図異常、肝機能異常、眼の調節障害、乳汁分泌、射精障害、排尿障害、痙攣発作、抑うつ、貧血、白血球減少、体重増加、起立性低血圧、女性化乳房、自殺企画、肺塞栓など

【モニターすべき項目】血圧、ECG (QT 延長)、血糖、パーキンソニズム、制吐作用があるため嘔吐の症状をマスクすることがある。DM およびその家族歴あるいは高血糖、肥満等のDMの危険因子を有する患者では血糖値上昇のリスクが高い (1)

【吸収】消化管 (1) で97%吸収される、食事摂取の影響はわずか (11, J Clin Psychiatry 55(suppl): 13-17, 1994)

【F】全身循環に達するまでに20~35%代謝される。EMで66%, PMで82%, 活性代謝物を含めたFはEM108%, PMで75% (11) 経口66%, 筋注103%, PMでは上昇 (13)

【tmax】約4~5hr (1) 1~2hr (U,11) 1hr (13) 【Cmax】3mgを1日2回経口投与した定常状態で未変化体10ng/mL, 9-OH体45ng/mL, EMとPMの間に差はない (13)

【代謝】肝で主にCYP2D6により代謝され、生成される主代謝物9-OH体は未変化体と同程度かやや弱い薬理作用を示す (1,11) 主要代謝物9-OH体は親化合物と同等の活性を持ちEMでは9-OH体が活性本体となる (13) CYP2D6により代謝 (1, Bertilsson L: Clin Pharmacol Ther 82: 606-9, 2007) CYP3A4の関与も示唆 (1)

【排泄】尿中活性体排泄率35~40% [EM3.5%, PM30%] (11) EMでは9-OH体の尿中排泄率32%であるがPMでは8% (11) 尿中未変化体排泄率約2%、主代謝物の尿中排泄率約20% [po] (1) 便中15%、腎不全患者では活性体の腎クリアランスは60~80%低下する (U) 尿中未変化体排泄率3%だがEMでは9-OH体の尿中排泄率は35%であるため腎不全では要注意。PMでは尿中未変化体排泄率20%で9-OH体排泄率は10% (13)

【CL】EMで394mL/min, PMで54mL/minと8倍の差がある (11) EM: 5.4mL/min/kg, PM: 4.4mL/min/kg, 腎障害・加齢により低下 (13) 【腎CL】12mL/min (11) 26.4mL/min, Ccr 10~30では5.51mL/min~低下 (Snoeck E: Psychopharmacology 122: 223-9,1995) 【9-OH体の腎CL】60.6mL/min, Ccr 10~30mL/minでは11.1mL/min~低下 (Snoeck E: Psychopharmacology 122: 223-9, 1995) 【非腎CL/総CL】EMで3%, PMで20% (11)

【t1/2】約4hr (1) 9-OH体約21hr (1) risperidoneと9-OH体を合わせた半減期20~24hrであり、定常状態まで5~6日かかる (U) EM患者2~4hr, PM患者17~22hr, 9-OH体20~24hr (11) 親化合物3.2hr, 9-OH体20hr, 特にP-OH体は腎障害・加齢により延長する (13) 9-OH体19hr (Cohen LM, et al: Psychosomatics 45: 34-48, 2004) 【腎障害患者のt1/2】未変化体は腎機能正常者と同等もしくはやや延長するが、活性代謝物は約1.5倍の約30hrに有意に延長 (1) 9-OH体25hr (Cohen LM, et al: Psychosomatics 45: 34-48, 2004)

【蛋白結合率】約90%, 9-水酸化体は約77% (1,U,11) アルブミンとAAGへの結合能は同等で、肝障害時には遊離型分率が35%上昇する (U,11) 肝・腎障害時の蛋白結合率の変化は小さい (Psychopharmacology 122: 223-9,1995) 親化合物89%, 9-OH体77%, 肝硬変で低下 (13)

【Vd】1.1~1.2 L/kg (U,11) 1.1L/kg (13)

【MW】410.5

【透析性】蛋白結合率が高いため透析では除去されにくいと思われる (5)

【TDMのポイント】TDMの対象にならない。薬理効果は血中リスベリドン+9-OH体の和で示されるが治療域は明確ではなく、毒性としてのパーキンソニズム発現の血中濃度閾値は74ng/mL (Mauri MC, et al: Clin Pharmacokinetics 46:359-388, 2007) 長期投与時には徐々に血中濃度が上昇する現象が認められるため、TDMは有

用かもしれない (Darby JK, et al: Clin Drug Investig 28:553-564, 2008) 【薬物動態】治療量では線形の薬物動態を示す (U) P-gp の基質となり、ベラパミル併用により BA が増加する (Nakagami T, et al: Clin Pharmacol Ther 78:43,2005) 【O/W 係数】LogP=0.98 [1-オクタノール/buffer, pH6.1], LogP=2.74 [1-オクタノール/buffer, pH8.0] (1)

【相互作用】CYP2D6 阻害剤により代謝阻害を受けるが、親化合物にも代謝物にも活性があるため顕著な薬効の変化は起こらないと考えられる (U) CYP2D6 の基質であるがその結合力は弱いため他剤の代謝阻害は起こしにくい (U) 交感神経  $\alpha$  受容体遮断作用を有するため降圧剤の作用を増強することがある。カルバマゼピンの長期投与により全身クリアランスが上昇する (U) カルバマゼピン併用により、血中濃度が 1/3 に低下した症例 (TDM22:481-5, 2000) ベラパミルとの併用により Cmax が 1.8 倍、AUC が 2 倍に上昇し P-gp の関与が示唆される (Nakagami T, et al: Clin Pharmacol Ther 78: 43-51, 2005) リファンピシン併用により経口クリアランスが 2 倍になり、吸収過程の相互作用 (F の低下) が示唆される (Kim KA, et al: J Clin Pharmacol 48: 66-72, 2008) CYP2D6 阻害作用のある薬剤との併用注意 (1) CYP2D6 阻害剤のパロキセチン併用により未変化体濃度が上昇し [9-OH 体は変化なし]、活性体としての血中レベルが 62% 上昇する (Spina E, et al: TDM 23: 223-7, 2001) ただし、添付文書には未変化体と代謝物の両者が上昇すると記載されている [9-OH 体の代謝にも CYP2D6 が一部関与] (1) しかし、9-OH 体 (paliperidone) のパロキセチンによる AUC 上昇度は 5~30% と軽度である (Berwaerts J, et al: Pharmacopsychiatry 42:158-63, 2009) ため、CYP2D6 阻害剤との併用による影響は主に未変化体の血中濃度上昇によるものと思われる (5) P-gp の基質である (井上朋子, 他: 臨床薬理 42:S344,2011) CYP3A4 阻害剤および誘導剤との併用注意 (1) イトラコナゾールにより未変化体と 9-OH 体の CL/F が低下するため CYP2D6 以外にも 3A4 の関与もある (Jung SM, et al: Clin Pharmacol Ther 78: 520-8, 2005)

【備考】DM の既往あるいは家族歴、高血糖、肥満のある患者では高血糖発現に注意 (1) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者では悪性症候群が起りやすくなる。錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがあるため慎重投与 (1) 【内服液】茶葉抽出飲料に混合すると含量低下 (1) 酸味と若干の苦みあり (甘みがなく苦いだけのグレープフルーツ様の味)

【更新日】20210304

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。