

△パキシル錠・▼CR錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】パロキセチン塩酸塩水和物 (U) Paroxetine Hydrochloride Hydrate 【分類】抗うつ薬 [SSRI]

【単位】▼5mg・△10mg・▼20mg錠、▼6.25mg・▼12.5mg・▼25mg/CR錠

【常用量】■うつ病・うつ状態：20～40mg/日 [少量から開始し最大40mg/日] ■パニック障害：30mg/日 [少量から開始し最大30mg/日]

CR錠は血中濃度ピークを抑えており、持続時間が長い。このため、CR錠12.5mgが普通錠10mgに相当する

【用法】1日1回夕食後。1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量 [減量又は中止する際には5mg錠の使用も考慮]

【透析患者への投与方法】50%に減量 (3,17, Cohen LM, et al: Psychosomatics 2004 PMID: 14709759)

【PD】50%に減量 (12,17)

【CRRT】50～75%に減量 (12,17)

【保存期CKD患者への投与方法】Ccr>50mL/min：減量の必要なし、Ccr10～50mL/min：50～75%に減量、Ccr<10mL/min：50%に減量 (12)

【その他の報告】Ccr 60mL/min以下では10mg/日から開始、Ccr 30mL/min未満：血中濃度は健常人の4倍に上昇、Ccr 30～60mL/minおよび腎障害患者：血中濃度は健常人の2倍に上昇 (U)

GFR 10～50mL/min：50～75%に減量、GFR<10mL/min：50%に減量 (3,17)

Ccr 30mL/min未満では少量から開始 (Baghdady NT, et al: Adv Ther 2009 PMID: 19444657)

Ccr 30mL/min未満の患者において、半減期の延長 [20～40hr]、血漿濃度の上昇及びAUCの増大が認められたが、個体差は大きい (1)

腎機能低下によって消失が遅くなる傾向にあり、慎重に投与すべきであるが、PKには個人差が大きい (DoyleGD, et al: Acta Psychiatr Scand 1989 PMID: 2530798)

GFR 60mL/min未満では10mgから開始して慎重に増量 (Nagler EV, et al: Nephrol Dial Transplant 2012 PMID: 22859791)

【備考】低用量でセロトニン、高用量でノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有する。CYP2D6の強力な阻害剤であり、表現系がPM相当になる。

【主な副作用・毒性】アナフィラキシー、SJS・TEN、横紋筋融解症、血球減少、嘔気、傾眠、口渇、めまい、傾眠、食欲不振、悪夢、セロトニン症候群 (激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある)、悪性症候群、痙攣、SIADH、重篤な肝障害など

【安全性に関する情報】離脱症候群の症例は通常1週間後に発現し、その症状はめまい、頭痛、倦怠感、不眠、胃腸障害など (Fava GA, et al: Psychother Psychosom 84: 72-81, 2015) メトプロロール服用中患者に併用するとメトプロロールの中止頻度が上昇 (Bahar MA, et al: Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018 PMID: 29575226)

【モニターすべき項目】異常行動、うつ状態の悪化、自殺企図

【吸収】吸収率は50～100%、食事により影響されない (1,U)

【F】86%以上 (1) 初回通過効果を受ける (U) 繰り返し投与によりBAは上昇 (初回通過効果の部分飽和) (U) 50～100% (U)

【Tmax】2～8hr (U)

【代謝】脱メチル化 (CYP2D6が触媒) により非活性代謝物に変換された後、グルクロン酸抱合および硫酸抱合される (1) 酸化、メチル化、抱合反応によって消失し、主要代謝物は抱合体 (Kaye CM, et al: Acta Psychiatr Scand Supple 350: 60-75, 1989) 85%以上が代謝され、CYP2D6が関与 (U) 活性代謝物なし (Cohen LM, et al: Psychosomatics 2004 PMID: 14709759) CYP2D6を阻害する (1)

【排泄】糞中には約35%が排泄される (1) 尿中未変化体排泄率2%未満 (U) 0.24% [経口、72hrまで] (1) 尿中回収率64% [168hrまで] でほとんど代謝物 (1) P-gpを阻害する (Weiss J, et al: J Pharmacol Exp Ther 2003 PMID: 12649369) 糞便中の未変化体は1%未満 (Kaye CM, et al: Acta Psychiatr Scand 80: S60-75, 1989)

【CL】1.07±0.20L/hr/kg [iv] (1) 腎クリアランスは無視できる (Kaye CM, et al: Acta Psychiatr Scand 350: S60-75, 1989)

【t_{1/2}】単回投与：10hr、高齢者では18hr、反復投与15hr (1) 3～65hr (U) 10～16hr (12) 16hr (Lund J, et al: Acta Pharmacol Toxicol 44: 289-95, 1979) 個体差が大きく7～65hr (Kaye CM, et al: Acta Psychiatr Scand Supple 350: 60-75, 1989) 17～25hr (Cohen LM, et al: Psychosomatics 2004 PMID: 14709759) 高齢者で延長するが個体差が大きい (U) 重篤な肝障害や腎障害患者で延長 (U) 【ESRD患者のt_{1/2}】11～55hr (Cohen LM, et al: Psychosomatics 2004 PMID: 14709759) 30hr (12)

【蛋白結合率】95% (1,U,12)

【Vd】3～28L/kg (U) 1%のみが循環血中に存在する (U) 13L/kg (12) 17.2±9.9L/kg (1)

【MW】329.37

【透析性】資料なし (1) 蛋白結合率が高く、分布容積が非常に大きいためほとんど除去できないと思われる (5) 解毒には必要に応じて胃洗浄や活性炭投与を行う (1)

【薬物動態】投与量の増加を上回ったC_{max}、AUCの増加が認められ薬物動態の非線形性が認められている (1) 主に肝臓のCYP2D6により代謝されることから、薬物動態の非線形性はCYP2D6による代謝の飽和と考えられる (1) 代謝過程で生成するカルベン中間体がCYP2D6の活性中心のヘム鉄と安定な複合体を形成するためにCYP2D6を不可逆的に阻害し、基質でもあるパロキセチンの非線形動態が生じる (Bertelsen KM, et al: Drug Metab Dispos 31: 289-93, 2003) 血中濃度と効果の関連は証明されていない (Kaye CM: Acta Psychiatr Scand 80:s60-s75,1989) CYP2D6*10 アレルの保有と血中濃度の上昇は関連 (Sawamura K, et al: Eur J Clin Pharmacol 60: 553-7,2004) 【OW係数】3.38 [1-オクタノール水系] (1)

【相互作用】CYP2D6の強力な阻害剤で、CYP3A4の弱い阻害剤 (U) P-gpの強い (キニジンと同程度の) 阻害剤である (Weiss J, et al: J Pharmacol Exp Ther 305: 197-204, 2003) CYP2D6の阻害剤であるテルピナフィンとの併用によりパロキセチンのAUCやC_{max}が約2倍になる (単回投与) (Yasui-Furukori N, et al: Eur J Clin Pharmacol 63: 51-6, 2007) イトラコナゾールとの併用によりパロキセチンのbioavailabilityが軽度上昇 (Yasui-Furukori N, et al: TDM 29: 45-8, 2007) シナカルセト

併用によっても顕著な血漿濃度上昇は認めない (自験例 2008) アトモキセチンの血中濃度を上昇させる (1) チモロール点眼薬の血中濃度上昇 (Maenpaa J, et al: Drug Metab Dispos 2014 PMID: 25261563)

【効果発現時間】投与 1~4 週間後 (U) 25mg/日の投与で 2~3 週間で血中の 5-HT が最低となる (Lund J, et al: Acta Pharmacol Toxicol 44: 289-95,1979) 効果発現は 1~2 週間かかり、その間に消化器症状や眠気の発現頻度が高い。よって、段階的に維持量に増量する。不安・焦燥の強い例には抗不安薬で対応することが多い。

【効果持続時間】投与を中止して 3~4 週間で血中の 5-HT がもとの濃度に戻る (Lund J, et al: Acta Pharmacol Toxicol 44: 289-95,1979)

【更新日】 20221227

※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。