



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 日

100 年 6 月第 76 期

本期專題

1. Paliperidone (Invega®) 與情感性精神分裂疾患
2. 藥物安全資訊

Paliperidone (Invega®) 與情感性精神分裂疾患

撰稿：陳孟筠藥師；校稿：官玫秀總藥師

壹、前言

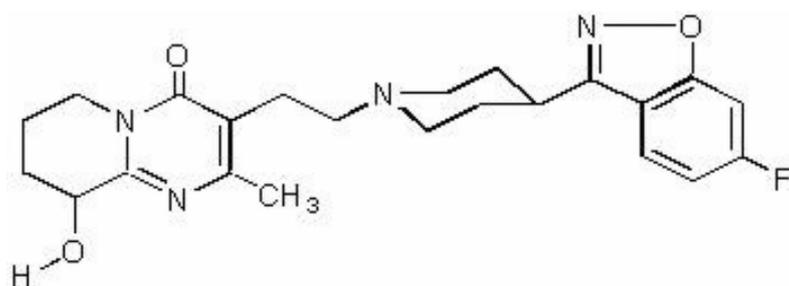
Paliperidone 屬一新型分子藥物 (New Molecular Entity)，是新一類的非典型抗精神病藥 (Atypical Antipsychotics) 或稱第二代抗精神病藥物 (second-generation antipsychotics, SGAs)，其結構屬於 Benzisoxazole 類衍生物 (圖一)¹，在 2006 年底由美國食品藥物管理局 (food and drug administration, FDA) 核准上市，用於治療精神分裂症 (schizophrenia)，2009 年新增治療情感性精神病 (schizoaffective disorder) 的適應症²。

Paliperidone 是 Invega® 的主成分，其包含 (+)- 與 (-)-paliperidone 的消旋混合物 (racemate)，化學式名字是 (+/-)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one，分子式及分子量分別是 C₂₃H₂₇FN₄O₃ 及 426.49¹。

Invega® 持續性藥效錠有 3 mg 及 6 mg 錠劑，為膠囊狀錠劑^{1,3} (如下圖)。

PAL 3

PAL 6

圖一、paliperidone 化學結構式³

貳、藥理及作用機轉

Paliperidone (9-hydroxy-risperidone) 是risperidone之主要活性代謝物，是藉由結合對中樞dopamine type 2 (D₂) 以及serotonin type 2a (5HT_{2a}) 受器之拮抗作用¹，而改善精神分裂症、情感性精神疾病患者之正性、負性症狀、失序想法、無法控制的敵意或激動情緒、焦慮、及憂鬱等，臨床上可單獨或合併其他藥物治療²。Paliperidone也是 α 1-及 α 2-adrenergic接受體，以及H₁-histaminergic接受體之拮抗劑，因而可能產生體重增加、姿勢性低血壓、鎮靜等副作用²。Paliperidone沒有cholinergic及muscarinic受體的親和性，所以不產生認知功能障礙或是便秘等相關副作用²。Paliperidone亦沒有 β 1-以及 β 2-adrenergic接受體的親合性；(+)-paliperidone及(-)-paliperidone鏡像異構物於體外之藥理活性在定量或定性上皆相似¹。

參、藥物動力學

Invega[®]為一膠囊狀錠劑，其特殊劑型屬於滲透壓藥品釋放技術 (osmotic drug-release technology)，藉滲透壓將藥錠中的paliperidone以控制速度釋出。Invega[®]藥錠包含三層滲透壓控制 (osmotically active) 的核心，並且外圍包覆次外層 (subcoat) 及半通透性膜。三層核心的組成中，兩層包括藥物及賦形劑，另一層包含滲透壓成分之推進層。Invega[®]藥錠上的藥物層圓頂端有兩個雷射打孔，在水狀環境中 (如腸胃道) 水溶性的著色外層快速崩解，水分即被吸入半透性、速率控制的膜中。膜控制水分進入錠劑核心的速度，即可控制藥品釋放的速度。核內親水性的聚合物吸水並膨脹，變成含有paliperidone的膠狀物質，隨後透過錠劑上的小孔被推出。生物不反應性的成分使得錠劑在腸胃道中保持完整，且在排泄物中以錠劑形狀將不溶的部份一併排出¹。

Paliperidone之清除半衰期約23小時¹。在大多數服用Invega[®]之受試者，paliperidone約在服藥後4-5天達到穩定狀態濃度。使用9 mg劑量之Invega[®]，其平均穩定狀態peak : trough比為1.7，其範圍為1.2-3.1。在投與paliperidone之後，發現paliperidone之(+)和(-)鏡像異構物會互變，其於穩定狀態血中濃度曲線下面積AUC(+)與AUC(-)之比大約為1.6。在投與Invega[®]之後，paliperidone的絕對口服生體利用率為28%¹。

在分布方面，paliperidone之擬似分布體積為487 L¹。在蛋白結合方面，消旋paliperidone之血漿蛋白結合率為74%¹。而在代謝方面，雖然體外研究認為CYP2D6及CYP3A4在

paliperidone代謝上扮演一定的角色，但體內研究結果顯示這些同工酶在paliperidone之整體清除上的作用有限。在排泄方面，追蹤五名健康自願者口服單劑量1 mg ¹⁴C-paliperidone之速溶錠一週，利用其標記之¹⁴C所具之放射活性來判斷藥物分泌與代謝比例。實驗結果發現，59%（範圍51%-67%）之藥物以原型分泌於尿液，32%（26%-41%）之藥物以代謝物出現，6%-12%藥物並未出現¹。

肆、藥物治療

在藥物治療方面，paliperidone 於美國 FDA 核准用在治療情感性精神分裂疾患、精神分裂症（Schizoaffective disorder, schizophrenia）^{1,2,3}。Paliperidone 是第一個被美國 FDA 與其他一些國家如澳大利亞、巴西、紐西蘭、菲律賓等核准用於治療情感性精神分裂疾患的第二代抗精神病藥物，可單一藥物治療或是加上情緒穩定劑、抗憂鬱藥物輔助治療¹。

情感性精神分裂疾患相較於精神分裂症之下，前者有較少的負性症狀與社交退縮現象，但會有較高程度的憂鬱及罪惡感，且這類型的病人認知較正常，沒耐心的時間也較短，不過物質成癮的比例較高⁴。統計分析結果指出，情感性精神分裂疾患的病人相對來說較為年輕，並以女性為主。以種族來說，白種人、拉丁美洲人、非裔美國人較多。除了物質成癮比例較高之外，這類病人使用情緒穩定劑、抗憂鬱藥物、抗焦慮藥物的比率也較高⁵。

在一個為期六週的大型跨國性隨機雙盲研究中，共有627位符合DSM-IV（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition）標準之情感性精神分裂疾患的病人，年齡為18至65歲，平均為37.4歲，接受固定劑量的paliperidone治療（3 mg/day或6 mg/day），療效利用正性與負性症狀量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）進行評估，治療前使用paliperidone該組的病患平均PANSS為93.3，安慰劑組為91.6。經過六週的治療後，實驗組的PANSS減少了26.2，安慰劑組則減少了18.3⁶。而在另一個為期六週的大型跨國性隨機雙盲研究中亦有類似結果，該研究中病患接受起始劑量6 mg/day，之後則是3-12 mg/day固定劑量治療。六週後實驗組的PANSS減少了28.5，安慰劑組則減少了21.5⁷，顯示paliperidone成效優於安慰劑。

Paliperidone其成人治療劑量為每日一次，每次3-12 mg，在早晨投與^{1,2,3}。雖然高於6 mg未確定有額外之好處，一般仍傾向高劑量有較好之效果，但必須權衡與劑量相關之副作用。因此，某些患者可以在高至每日12 mg中獲得改善，而另一些患者只要在每日3 mg之較低劑量就有效。劑量增加至高於每日6 mg時，必須經過重新臨床評估。當決定增加劑量時，建議每日增加3 mg，最大建議劑量為每日12 mg。惟因本品之生體可用率不高、會受食物影響，且有明顯之個體差異，需小心調整每一病人劑量，服藥期間切莫隨意改變與進餐飲食之習慣¹。

Paliperidone與risperidone併用並未被研究，但既然paliperidone是risperidone之主要活性代謝物，假如risperidone與Invega[®]併用時，需考慮到paliperidone發生作用的加成效果¹。

在腎功能不全的病人，劑量必須針對個別腎功能狀況而定。對於輕度腎功能不全患者（肌酸酐廓清率 < 80 且 ≥ 50 mL/min），最大建議劑量為每日6 mg；對於中到重度腎功能不全患者（肌酸酐廓清率 < 50 且 ≥ 10 mL/min），最大建議劑量為每日3 mg¹。

對於輕度至中度肝功能不全患者（Child-Pugh Classification A 及B）不需調整劑量¹。中度

肝功能不全 (Child-Pugh classification B) 受試者分析中，雖然因蛋白結合降低而使總 paliperidone 暴露降低，但其未結合之 paliperidone 血漿濃度與健康受試者相當。此外，對於重度肝功能不全患者之影響是未知的¹。

在懷孕哺乳方面，本藥的懷孕分級為 C 級¹。在動物實驗的資料顯示，使用 paliperidone 可能增加胎兒的死亡率，但對於懷孕婦女使用的研究並不完整¹。有研究曾發現懷孕婦女於懷孕後期使用 risperidone 可能造成新生兒有可逆性的錐體外症狀 (Reversible extrapyramidal symptoms)⁸；由於 paliperidone 是 risperidone 之主要活性代謝物，故需注意此類可能副作用出現。最新研究則指出，懷孕婦女若使用 paliperidone 可能引發新生兒有錐體外症狀及戒斷症狀的危險⁹；而對哺乳方面的影響，paliperidone 會進入乳汁，須小心評估⁸。

老年患者腎功能可能會降低，劑量調整必須根據病患之腎功能狀況而定。通常，正常腎功能者之建議劑量與腎功能正常的較年輕患者相同。研究證實有老年癡呆性精神病患者以非典型抗精神病藥物治療，相較於安慰劑組會增加死亡之風險，故 paliperidone 不建議用於治療老年癡呆性精神病^{1,10}。

目前尚未有 paliperidone 對於 18 歲以下兒童的療效與安全性的報告，因此不建議用於兒童¹¹。

伍、藥物不良反應

有關 paliperidone 的藥物不良反應，據臨床試驗統計，約有 2-3% 的病人因使用 paliperidone 產生神經系統異常或是精神狀態不正常相關之不良反應而停藥¹。服用 paliperidone 最常發生之不良反應包括錐體外症狀 (≤26%)、帕金森症狀 (3-14%)、運動機能亢進 (2-10%)、嗜睡 (1-12%)、靜坐不能 (1-10%)、姿勢性低血壓 (1-4%) 等，且以上不良反應皆與劑量相關。其餘常見之不良反應包括失眠 (10-15%)、頭痛 (6-15%)、躁動 (4-10%)、焦慮 (3-8%)、顫抖 (2-12%)、心搏過速 (1-14%)、運動障礙 (1-9%) 等¹。

陸、藥物交互作用

人體肝臟微粒體的體外試驗顯示，paliperidone 並未顯著抑制經 cytochrome P450 類酵素代謝之藥物，包括 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及 CYP3A5¹，因此，不預期 paliperidone 會抑制透過這機制代謝之藥物的清除。體外試驗指出，CYP2D6 與 CYP3A4 可能在極小範圍內與 paliperidone 代謝有關，而在人體試驗中也並無顯示這些酵素會減少藥物之排除率，這些酵素只影響一小部份之身體清除率，不至於引起明顯交互作用¹。

在治療濃度下，paliperidone 並不會抑制 P-glycoprotein¹²。因此，paliperidone 不預期會抑制透過 P-glycoprotein 傳導的藥物^{1,12}。

透過 paliperidone 對於中樞神經系統的作用，本品在與其它中樞作用藥物及酒精併用時應特別謹慎。Paliperidone 可能拮抗 levodopa 和其他多巴胺促進劑的作用¹；由於 paliperidone 可能導致直立性低血壓，與其它可能導致此種作用藥物併用時，可能發生加成作用¹。

柒、注意事項

由於 paliperidone 為特殊的 OROS 持續性藥效劑型，服藥時需提醒病人應搭配開水整粒吞服，不可嚼碎、剝半或磨粉。另外本藥具有控制藥物釋出速度之不可吸收外殼，此錠劑外殼會隨著不可溶核心物質排出體外，應在事前對服用此藥的病人做好相關衛教。本藥應儲存於低於 30 °C，避免潮濕，且應放在兒童拿不到的地方¹。

捌、參考資料

1. Invega[®] (paliperidone) extended-release tablets [Prescribing Information]. Titusville, NJ: Janssen, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2010.
2. Maximilian Gahr, Markus A Kölle, Carlos Schönfeldt-Lecuona, et al. Paliperidone extended-release: doses it have a place in antipsychotic therapy? *Drug Design, Development and Therapy*, May 2011: 125-146.
3. MIMS.com: Invega[®]
4. Lindenmayer JP, Kay SR, van PH. Distinction of schizoaffective from schizophrenic profile. Independent validation. *Schizophr Res.* 1989;2:423–424.
5. Olfson M, Marcus SC, Wan GJ. Treatment patterns for schizoaffective disorder and schizophrenia among Medicaid patients. *Psychiatr Serv.* 2009;60:210–216.
6. Canuso CM, Lindenmayer JP, Kosik-Gonzalez C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 2 dose ranges of paliperidone extended-release in the treatment of subjects with schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:587–598.
7. Canuso CM, Schooler N, Carothers J, et al. Paliperidone ER in schizoaffective disorder: A randomized controlled study comparing a flexible dose with placebo in patients treated with and without antidepressants and/or mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:487–495.
8. UpToDate[®] 2011: paliperidone Drug information.
9. Medscape. Medscape Medical News. Alerts, Approvals and Safety Changes. Medscape Alerts. Risks with antipsychotics in pregnancy stressed in new label. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/737790> Accessed Feb, 2011.
10. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults With Dementia. *Ann Intern Med.* 2007; 146(11): 775-86.
11. Food and Drug Administration, 藥物食品安全週報. 精神分裂症治療新藥 Paliperidone 介紹. http://www.fda.gov.tw/files/publish_other/%E8%97%A5%E7%89%A9%E9%A3%9F%E5%93%81%E7%AC%AC259%E6%9C%9F.pdf Accessed Sep. 2010
12. Zhu H, Wang J, Markowitz J, et al. Risperidone and paliperidone inhibit P-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32: 757-764.

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、Lansoprazole 口溶錠 (Prevacid Solutab®) 可能引起鼻胃管阻塞

美國 FDA 公告 lansoprazole 口溶錠 (Prevacid Solutab®) 有引起鼻胃管阻塞的風險。常將此口溶錠藥品溶於水成懸浮液服用，未完全崩散溶解的藥錠可能會聚集造成鼻胃管或其他餵食管道的阻塞。¹

臺灣未進口此項藥品，國內同類藥品僅有 2 項同劑型：Takepron OD® 15 mg/tab 與 30 mg/tab。為避免管路阻塞情況發生，臨床上注意在藥品崩散完全後再管路給藥，且藥品不可磨粉。

貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Lansoprazole Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets by Teva Pharmaceuticals: Letter to Healthcare Professionals - Clogged, Blocked Oral Syringes and Feeding Tubes. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251575.htm>. Accessed May, 2011.