

제 목	Risperidone(R 64766)의 제 1상 임상 연구: 일회 경구투여에 따른 약동학 및 내약성 검토
연구 자	신상구, 이경훈, 장인진, 신재국, 정원석
소 속	서울의대 약리학교실, 서울대학교 병원 임상약리 Unit 충북의대 약리학교실, 충북대학교 병원 임상약리 Unit
내 용	<p>Risperidone은 D<sub>2</sub>-수용체와 HT<sub>2</sub>-수용체 차단효과를 동시에 지녀, 차세대 항정신분열증 치료제로의 가능성을 보이고 있는 약물이다. 그러나 risperidone의 주대사가 CYP1D1에 의한 가능성이 시사되고 있다. 본연구에서는 향후 항정신병 치료제의 임상 제 1상 연구의 적정 모형 검토를 위해 risperidone을 모델 약물로 체내 약물의 동태, 내약성 및 약물 유전학적 특성등을 검토하였다.</p> <p>CYP1D1의 대사능을 검정한 12명의 정상 성인(11명: extensive metabolizer, 1명: poor metabolizer)을 대상으로 risperidone 투여 시험(placebo, 1, 2 mg)을 무작위 단일맹검 교차시험으로 시행하였다. 투약후 72시간까지 경시적으로 혈액, 뇨 채취 및 ECG lead II, 혈압/맥박의 변동 등을 측정하고, visual analog scale에 의해 중추신경계 주관적 증상들을 관찰하였다. 혈장 risperidone 및 그 활성형대사물 9-OH risperidone 및 prolactin 농도는 radioimmunoassay법으로 측정하였다.</p> <p>Risperidone 투여후 최고혈장농도는 0.5 - 3시간에 관찰되었으며, 11명의 extensive metabolizer에서는 1 mg 투여시 4.9±2.1시간의 혈장반감기를 보였고 최고 혈장농도 및 AUC의 증가는 용량에 비례하였다. 9-OH risperidone은 1-3시간에 최고농도를 보였으며 18시간의 긴 반감기를 보였다. 1명의 poor metabolizer는 risperidone의 혈장반감기가 14.8시간, 9-OH risperidone의 반감기는 14.5시간이었다. 전 피험자의 risperidone의 혈장 반감기는 metoprolol의 log MR ratio와 유의한 상관성을 보였다 (r=0.84, P&lt;0.01).</p> <p>Risperidone 투여는 혈액화학 및 ECG의 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나, 혈압의 하강이 용량의존적으로 관찰되었고 이는 risperidone의 α-수용체 차단효과에 기인하는 것으로 추정되었다. 혈압하강은 기립상태에서 보다 현저하여 이는 risperidone 내약성을 결정하는 주 부작용으로 인지되었으며, 피험자중 1례는 1 mg 투약시험후 탈락하였다. 중추신경계 자각증상은 전반적으로 억제 양상을 보였으며, 억제 양상은 12시간 후까지 관찰되었고, 이 또한 정상피험자에서 내약성을 결정하는 주요 인자의 하나로 추정되었다.</p>