

薬物相互作用 (23—抗精神病薬の薬物相互作用)

北川 航平, 松永 尚, 千堂 年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (23. combination with antipsychotics)

Kohei Kitagawa, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

わが国の統合失調症に対する薬物治療は、長年の間ハロペリドールやクロルプロマジンをはじめとする定型抗精神病薬が使用されてきたが、近年は錐体外路症状の発現が少ない非定型抗精神病薬が第一選択薬となっている。しかし、非定型抗精神病薬は錐体外路症状が少ないと個人差や用量によっては出現し、定型抗精神病薬と比べて耐糖能異常や脂質代謝異常等の代謝系副作用の頻度が増えている。抗精神病薬だけでは精神症状を十分にコントロールできない場合があるが、その場合、抗不安薬や気分安定薬等を併用したり、その他の身体合併症を治療するために精神神経用剤以外の薬剤を併用することが多く認められる。したがって、抗精神病薬と併用薬との薬物相互作用には十分注意しなければならない。本編では主に統合失調症薬物治療の中心である非定型抗精神病薬の薬物相互作用について概説する。なお抗精神病薬の主な代謝酵素について表1に載せているので併せて参考にしていただきたい。

平成24年1月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

定型抗精神病薬

1. フェノチアジン系抗精神病薬

フェノチアジン系の中でも特にアルキルアミノ側鎖群に分類されるクロルプロマジンやレボメプロマジンが汎用される。この群は強い鎮静作用と催眠作用が特徴であるため、興奮や不穏が強い患者に用いられ、また不眠の強い患者にも睡前薬に加えて処方される。フェノチアジン系抗精神病薬は主にチトクロムP450 (CYP) 2D6により代謝され、一部はCYP3A4でも代謝される。セロトニン再取り込み阻害薬(selective reuptake inhibitor; SSRI)であるパロキセチンは主にCYP2D6により代謝されると同時に協力なCYP2D6阻害作用を持っており、併用によりフェノチアジン系抗精神病薬の血中濃度が増加する可能性がある¹⁾。

2. ブチロフェノン系抗精神病薬

ブチロフェノン系の原型となるのがハロペリドールである。フェノチアジン系と異なり、より選択的なドパミンD₂受容体の遮断薬であり、強い遮断作用を持つため、抗幻覚・妄想作用が優れている。ハロペリドールは主にCYP3A4で代謝され、一部CYP2D6とCYP1A2が関与している。カルバマゼピンとフェニトイシンはCYP3A4を誘導するため、これらの薬剤との併用によりハロペリド

ールの血中濃度が低下する可能性がある¹⁾。

非定型抗精神病薬

1. リスペリドン

ドパミンD₂受容体遮断作用とセロトニン受容体(5-HT_{2A})遮断作用が共に強く、serotonin-dopamine antagonist (SDA)と呼ばれている。抗幻覚・妄想作用が強く、ハロペリドールに匹敵する効果が認められている。リスペリドンは主に肝臓で代謝され9-OHリスペリドンが生成されるが、この課程にはCYP2D6とCYP3A4の関与が知られている。9-OHリスペリドンは、ドパミン受容体との結合性という点でリスペリドンと同等の効果を有する。リスペリドンにCYP3A4の誘導剤であるカルバマゼピンを併用すると、リスペリドンの単剤またはバルプロ酸との併用時に比べ、リスペリドンの血中濃度が約50%、9-OHリスペリドンの血中濃度が約80%それぞれ低下すると報告されている²⁾。また、CYP2D6の阻害作用を持つパロキセチンとの併用により9-OHリスペリドンの血中濃度にはそれほど変化を認めないが、リスペリドンの血中濃度が増加し、錐体外路症状のリスクが高まったことが報告されている³⁾。

2. オランザピン

ドパミン受容体 (D_2 , D_3 , D_4), セロトニン受容体 ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$), アドレナリン α_1 受容体, ヒスタミン H_1 受容体といった多様な受容体への結合プロファイルを持つことから, multi-acting-receptor-targeted-antipsychotics (MARTA) と呼ばれる非定型抗精神病薬である。オランザピンの代謝にはグルクロロン酸抱合と CYP1A2 が関与している。SSRI であるフルボキサミンは, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 を阻害するが, 特に CYP1A2 に対して強い阻害作用を持つことが知られている。オランザピン (10~20mg) を服用中の患者にフルボキサミン100mgを併用したところ, オランザピンの血中濃度が約 2 倍に上昇したという研究がある⁴⁾。喫煙は CYP1A2 を誘導し, カルバマゼピンは CYP3A4 だけでなく CYP1A2 も誘導するが, 喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は, 非喫煙者より約 35% 高かったというデータがある⁵⁾。また, カルバマゼピンとの併用によりオランザピンの血中濃度が24%に, 血中濃度 - 時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve ; AUC) が34%にそれぞれ低下したというデータもある⁵⁾。

3. クエチアピン

オランザピンと同様, MARTA に分類される。ドパミン D_2 受容体に対する親和性は他の非定型抗精神病薬より低いが, ヒスタミン H_1 受容体への親和性が高いため, 不眠の強い患者にも睡前薬に加えて処方される。クエチアピンの代謝に関与する主な酵素は CYP3A4 とされている。クエチアピンに CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールを併用すると, クエチアピンの血中濃度が235% に, AUC が522%にそれぞれ増加したという報告がある⁶⁾。また, カル

バマゼピンとの併用により, クエチアピンの血中濃度が顕著に低下することが報告されている⁷⁾。

4. ペロスピロン

国内で開発された非定型抗精神病薬である。リスペリドンと同様, SDA に分類される。リスペリドンと比べて錐体外路症状の発現が少なく, また, $5-HT_{1A}$ 受容体へ作用することから, 不安等も改善させる効果があるとされている。ペロスピロンの代謝には CYP3A4 の関与が大きいと考えられている。生体内で本酵素の関与を示唆する報告は少ないが, CYP3A4 の誘導剤であるカルバマゼピンとの併用により, ペロスピロンの血中濃度が顕著に低下することが報告されている⁸⁾。

5. ブロナンセリン

国内で開発された非定型抗精神病薬である。リスペリドン, ペロスピロンと同様, SDA に分類される。リスペリドンと比べてドパミン D_2 受容体とセロトニン受容体 ($5-HT_{2A}$) に対してより選択性的である。ブロナンセリンは主に CYP3A4 で代謝される。そのため, 本酵素を強く阻害するアゾール系抗真菌剤や抗 HIV 薬を併用することにより血中濃度が上昇し, 作用が増強する可能性があるため併用自体が禁忌となっている。実際, アゾール系抗真菌剤であるケトコナゾールとの併用により, ブロナンセリンの AUC が17倍, 血中濃度が13倍に増加したとのデータがある⁹⁾。

6. アリピプラゾール

国内で開発されたドパミン D_2 受容体パーシャルアゴニスト作用薬である。ドパミン神経伝達が過活動の状態ではアンタゴニストとして作用し, 逆に低下している状態ではアゴニストとして作用するユニークな薬剤である。アリピプラゾールは主に肝臓で代謝されるが, この課程には

CYP2D6 と CYP3A4 の関与が知られている。CYP2D6 の阻害作用を持つパロキセチンとの併用によりアリピプラゾールの血中濃度が増加することが報告されている¹⁰⁾。また, CYP3A4 の誘導剤であるカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用により, アリピプラゾールの血中濃度および AUC がそれぞれ 68% および 73% 低下したというデータがある¹⁰⁾。一方, CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾールとの併用では, アリピプラゾールの血中濃度および AUC がそれぞれ 19% および 48% 増加することが報告されている¹⁰⁾。

7. クロザピン

治療抵抗性の統合失調症の最終選択薬として, ようやく我が国でも使用可能となった薬剤である。クロザピンの代謝には主に CYP1A2 および 3A4 が関与していることが明らかになっている。そのため, 本酵素の誘導剤であるカルバマゼピンを併用するとクロザピンの血中濃度が低下し, 効果が減弱される可能性がある。また, CYP1A2 を誘導するオメプラゾールやニコチン(喫煙)等も, クロザピンの血中濃度を低下させる可能性がある。なお, クロザピン服用時に喫煙している患者については, 喫煙の中止によりクロザピンの血中濃度が増加する可能性がある。一方, CYP1A2 を阻害するフルボキサミンやシプロフロキサシン等はクロザピンの血中濃度を増加させる可能性がある。また, カフェインは CYP1A2 を阻害することが知られているが, コーヒー等の摂取によりクロザピンの血中濃度が増加し, 5 日間カフェインの摂取を中止すると, 本剤の血中濃度が50%減少したとのデータがある¹¹⁾。

表1 抗精神病薬の主な代謝酵素

分類		薬剤名	主な代謝酵素
定型抗精神病薬	フェノチアジン系	クロルプロマジン	CYP2D6 > CYP3A4
		レボメプロマジン	CYP2D6
	ブチロフェノン系	ハロペリドール	CYP3A4 > CYP2D6, CYP1A2
非定型抗精神病薬		リスペリドン	CYP2D6 > CYP3A4
		オランザピン	CYP1A2 > グルクロロン酸抱合
		クエチアピン	CYP3A4
		ペロスピロン	CYP3A4
		プロナンセリン	CYP3A4
		アリピプラゾール	CYP2D6, CYP3A4
		クロザピン	CYP1A2, CYP3A4

最後に

抗精神病薬の薬物相互作用について概説した。当然記載した内容が全てではないが、薬物相互作用を考える上で大切なのは、まずは各薬剤の代謝に関与するCYPを知り、CYPの阻害剤および誘導剤となる得る代表的な薬剤を把握しておくことである。特に精神科領域では様々なメカニズムの薬剤が投与され多剤となっている場合も少なくないため、薬物相互作用の観点からの薬学的管理は非常に重要である。

文 献

- 近藤 肇：薬物相互作用. 臨床精神医学 (2006) 35, 407-414.
- Sonia E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, Madia A, Perucca E : Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone : effect of combination with carbamazepine or valproate. Ther Drug Monit (2000) 22, 481-485.
- Sonia E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A : Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. Ther Drug Monit (2001) 23, 223-227.
- Hiemke C, Peled A, Jabarin M, Hadjez J, Weigmann H, Hartter S, Modai I, Ritsner M, Silver H : Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia : pharmacokinetic interactions and clinical effects. J Clin Psychopharmacol (2002) 22, 502-506.
- ジプレキサ錠®添付文書(第16版), 日本イーライリリー株, 神戸(2011) pp2-4.
- Dev V, Raniwalla J : Quetiapine : a review of its safety in the management of schizophrenia. Drug Saf (2000) 23, 295-307.
- Castberg I, Skogvoll E, Spigset O : Quetiapine and drug interactions : evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. J Clin Psychiatry (2007) 68, 1540-1545.
- Masui T, Kusumi I, Takahashi Y, Koyama T : Effect of carbamazepine on the single oral dose pharmacokinetics of perospirone and its active metabolite. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2006) 30, 1330-1333.
- ロナセン錠®添付文書(第8版), 大日本住友製薬株, 大阪(2011) pp2-4.
- 福井直樹, 染矢俊幸 : アリピプラゾールの薬物相互作用. 臨床精神医学 (2006) 35, 395-400.
- クロザリル錠®添付文書(第5版), ノバルティスファーマ株, 東京(2011) pp4-6.