

では fluvoxamine 増量による血中濃度変化がより大きくなることが示された。喫煙者を除いた fluvoxamine 50mg 内服群 32 名において CYP2D6 遺伝子型 \*1/\*1, \*1/\*10, \*10/\*10 を持つ個体での fluvoxamine 血中濃度はそれぞれ  $14.6 \pm 11.0$ ,  $12.0 \pm 7.0$ ,  $28.2 \pm 10.0$  ng/ml であり、\*10/\*10 を持つ群で fluvoxamine 血中濃度が有意に高値であった ( $p=0.01$ )。

Fluvoxamine 50mg 内服群の内、CYP2D6 変異アレルを持たない個体 16 名において一日 20 本以上の喫煙が fluvoxamine 血中濃度に及ぼす影響を検討したところ、喫煙者では非喫煙者と比較して fluvoxamine 血中濃度が有意に低値であった ( $5.2 \pm 2.8$  vs  $14.2 \pm 10.5$  ng/ml,  $p=0.027$ )。

#### ⑤5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HTTLPR の S/S、S/L または L/L 遺伝子型の割合に有意差はなかった。また 12 週目の HAMD 得点が初診時と比べて 50%以上減少している場合を改善と定義し、改善群、非改善群で遺伝子型の分布を検討したが有意な差は認められなかった。2 週毎の HAMD 改善の仕方を S/S 型、S/L または L/L 型で比較したが有意差は認められなかった (Fig. 2)。

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HT1A 受容体遺伝子型の Gly/Gly、Gly/Asp または Asp/Asp 遺伝子型の割合に有意差はなかったものの、改善群、非改善群で検討すると遺伝子型の分布に有意差を認めた ( $p=0.042$ )<sup>1)</sup>。2 週毎の HAMD 改善の仕方と遺伝子型との関係を検討したところ、遺伝子型と HAMD 改善の仕方に関連した有意な交互作用を認め ( $p=0.043$ )、治療開始 2 週目 ( $53.5 \pm 20.3$  vs.  $26.3 \pm 27.0\%$ ,  $p=0.009$ )、6 週目 ( $64.5 \pm 19.1$  vs.  $44.9 \pm 35.0$ ,  $p=0.036$ )、12 週目 ( $80.8 \pm 16.4$  vs.  $61.6 \pm 40.9$ ,  $p=0.031$ ) において Gly/Asp または Asp/Asp 多型を持つ群では Gly/Gly 群と比べて HAMD 改善率が有意に高かった (Fig. 3)<sup>1)</sup>。

## 考察

### Fluvoxamine の血中濃度と累積寛解率との関係

最終血中濃度 71.8ng/ml で累積寛解率、累積非寛解率がそれぞれ 81%、35%となり、この濃度を超える群とこの濃度以下の群では寛解者、非寛解者の割合が有意に異なっていた。71.8ng/ml 未満では、その時点での fluvoxamine の効果が不十分であっても、今後更なる fluvoxamine の増量によって寛解に至る可能性が残されている者がまだ約 2 割は残っていることを意味している。従って臨床的には fluvoxamine 血中濃度を最低 71.8ng/ml 以上にすることで fluvoxamine の治療効果を十分に引き出せると考えられる。我々はこれまで fluvoxamine 血中濃度と臨床効果との間に「治療的飽和」の関係があることを示してきたが<sup>2)</sup>、症例数を増やして得られた今回の結果も同様の所見を示すものである。

### CYP2D6 遺伝子多型が fluvoxamine 血中濃度に与える影響

本研究ではアジア人種で頻度の高い CYP2D6\*10 アレルが fluvoxamine の血中濃度に影響を与えることが示唆された。しかし、頻度は低い CYP2D6 酵素活性の欠損をもたらす\*5 アレルについては十分な分析を行えなかった。先に示した「治療的飽和」の関係を利用して

患者に最適な用量設定を行うには更に症例を追加して CYP2D6 遺伝子変異が血中濃度に与える影響を検討する必要がある。

#### 5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

5-HTTLPR と fluvoxamine の臨床効果には相関が認められなかった。しかし 5-HT1A 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型の Asp アレルは HAMD の改善の仕方に影響を与え、特に治療 2 週目において Asp アレルを持つ個体では HAMD 改善率が特に良好であった。抗うつ薬の投与開始から臨床効果発現までにある程度の時間経過を必要とすることは臨床的に大きな問題であるが、近年シナプス細胞体における 5-HT1A 自己受容体が SSRI の治療効果発現の遅れと関係している可能性が示唆されている<sup>3-7)</sup>。また、pindolol などの 5-HT1A 受容体アンタゴニストの併用により、SSRI の臨床効果発現が早まる可能性もいくつかの論文で報告されている<sup>8,9)</sup>。今回の結果は Gly272Asp 多型が 5-HT1A 受容体機能に影響を与え、その結果 fluvoxamine に対する初期治療反応性が変化したと考えられる。しかし Gly272Asp 多型は日本人サンプルで同定された変異であり<sup>10)</sup>、人種差やその機能についての詳細は明らかになっていない。また Asp アレルを持つ個体は 8 名と少ないため、今後更なる検討が必要である。

### 【研究 2】Fluvoxamine の消化器系副作用に関する検討

#### 対象と方法

##### 1. 対象

対象は本研究に参加したうつ病患者 100 名で、平均年齢は  $40.2 \pm 15.0$  歳、男性 47 名、女性 53 名であった。初診時 HAMD の平均は  $20.8 \pm 5.1$  点、診断の内訳は大うつ病性障害 85 名、適応障害 7 名、特定不能のうつ病性障害 4 名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

##### 2. 用量設定と臨床評価

初診時 fluvoxamine 25mg で治療開始し、1 週目に HAMD・副作用を評価。以後は 2 週間毎に 12 週目まで HAMD・副作用評価をおこない、前回受診時と比較して HAMD 改善率が 40%未満の場合は fluvoxamine を 50mg 間隔で最大 200mg まで増量した。HAMD 得点が 7 点以下となった寛解例についてはその時点での fluvoxamine 用量を最終用量とし、以後は増量しないこととした。

##### 3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

採血は最終服薬から 12 時間後、外来受診時に行った。遺伝子型は 5-HT2A 受容体遺伝子の A-1438G<sup>11)</sup>、5-HT3A 受容体の C195T と Pro16Ser<sup>12)</sup>、5-HT3B 受容体の Tyr129Ser 多型<sup>13)</sup>、CYP2D6\*5<sup>14)</sup>と\*10<sup>15)</sup>を PCR 法により同定した。

#### 結果

5-HT2A 受容体 A-1438G 遺伝子型の頻度は、A/A、A/G、G/G それぞれ 29.2、42.7、28.1%であった。CYP2D6\*5、\*10 のアレル頻度はそれぞれ 3.6、38.1%であった。

Fluvoxamine による消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、A-1438G 多型の G アレルの数は消化器系副作用出現に有意な影響を与え、A/G、G/G 遺伝子型は A/A 型に比べてそれぞれ 2.171 ( $p=0.041$ )、2.926 ( $p=0.008$ ) 倍副作用出現頻度が高かった (Fig. 4)<sup>16)</sup>。

CYP2D6 遺伝子型によって表原型を 2 群に分け、\*1/\*1、\*1/\*10 を lower metabolizer (LM)、\*10/\*10、\*1/\*5、\*5/\*10 を normal metabolizer (NM) として分析した。Fluvoxamine による消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、LM は NM に比べて、消化器系副作用出現頻度が有意に高かった ( $p=0.043$ ) (Fig. 5)<sup>16)</sup>。

CYP2D6 表現型と 5-HT2A 受容体 A-1438G 遺伝子型とを組み合わせ分析したところ、LM で A/G または G/G 遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは、NM で A/A 遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ 4.147 ( $p=0.004$ )、4.242 ( $p=0.009$ ) 倍であった (Fig. 6)<sup>16)</sup>。

5-HT3A、3B 受容体遺伝子多型は消化器系副作用出現に影響を与えなかった。

## 考察

Murphy らは 5-HT2A 受容体 T102C 多型の C/C 遺伝子型が SSRI である paroxetine の消化器系副作用を予測すると報告している<sup>17)</sup>。T102C は本研究で検討した A-1438G 多型と完全な連鎖不平衡の関係にあるため、Murphy らの報告は我々の結果と一致するものである。一方、吉田らは A-1438G 多型と fluvoxamine による吐気との関係を検討したが、この多型は予測因子にならないと報告している<sup>18)</sup>。Parsons らは A-1438G 多型の A アレルは G アレルに比べてプロモーター活性が高いと報告しているが<sup>19)</sup>、Bray らはこれを確認できなかったと報告している<sup>20)</sup>。また SSRI による消化器系副作用は 5-HT3 を介して出現すると考えられているが、本研究で検討した 5-HT3A、3B の遺伝子変異は副作用出現に影響を与えなかった。今後は A-1438G 多型が受容体機能に及ぼす影響を解明し、5-HT3 受容体について他の遺伝子多型についても網羅的に検討すべきであると考えられる。

Fluvoxamine は CYP2D6 によって代謝されるため、酵素活性の低下する LM で副作用出現頻度が高くなることは理にかなっていると考えられる。しかし、前述の Murphy らは CYP2D6 変異アレルは副作用出現に影響を与えなかったと報告している。更に Gerstenberg らも fluvoxamine による吐気出現に対する CYP2D6 変異アレルの影響を否定している<sup>21)</sup>。こうした結果の相違は薬剤の用量設定や分析方法などの違いによるものかもしれない。

本研究では薬力学的因子である 5-HT2A 受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子多型がそれぞれ消化器系副作用出現の予測因子となることを明らかにし、更にこれらの組み合わせはより強い予測因子になることを示した。実際、A-1438G の G/G 遺伝子型で CYP2D6 の LM6 名では全例に、A/G で LM の 11 名では 9 名に消化器系副作用が出現した。こうしたうつ病症例に対しては SSRI 以外の抗うつ薬を選択すべきかもしれない。

### 【研究3】抗精神病薬による高プロラクチン血症の性差についての検討

#### 対象と方法

##### 1. 対象

新潟大学医歯学総合病院精神科に通院中の統合失調症患者で、olanzapineによる治療を開始した35名(平均年齢 $27.4 \pm 10.3$ 歳)。未治療群は27名( $25.0 \pm 9.1$ 歳)、他剤からの切り替え群8名( $35.4 \pm 10.4$ 歳)。男性20名( $27.9 \pm 10.1$ 歳)、女性15名( $27.0 \pm 10.7$ 歳)

本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており、対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け、書面で同意の得られた者のみとした。

##### 2. 用量設定と臨床評価

未治療例、他剤からの切り替え例のいずれにおいても、olanzapineは5mgないし10mgにて治療開始した。血清プロラクチン値はolanzapine開始時(0週)、開始後3週、8週時の空腹時、起床後4時間以上経過した時点で採血し、enzyme immunoassay法にて測定した。

#### 結果

血清プロラクチン値はolanzapine開始時と比較して3週目、8週目では有意に上昇していた( $p = 0.003$ )。

2元配置分散分析を用いてolanzapineによるプロラクチン値の経時変化について性差を検討したところ、有意差を認めた( $F = 5.104$ ,  $p = 0.037$ ,  $df = 1$ )。男性患者において、3週目のプロラクチン値は0週に比べて有意に上昇していた( $t = -2.955$ ,  $p = 0.016$ ,  $df = 9$ )が、8週目では0週と比べて有意差を認めなかった( $t = -1.414$ ,  $p = 0.191$ ,  $df = 9$ ) (Figure 7)。一方、女性患者では、3週目( $t = -3.705$ ,  $p = 0.005$ ,  $df = 9$ )、8週目( $t = -2.298$ ,  $p = 0.047$ ,  $df = 9$ )のプロラクチン値は0週と比べてそれぞれ有意な上昇を認めた (Figure 7)。また、女性患者において8週目においても高プロラクチン血症の持続を認める2名の女性患者はどちらも18歳未満であった。

#### 考察

先行研究によるとolanzapineが惹起するPRL変化は他の抗精神病薬と比較して軽微かつ一過性であるといわれているが<sup>22)</sup>、本研究では血清プロラクチン値はolanzapine開始時と比較して3週目、8週目では有意に上昇しており、無視できないものであることが示された。更にolanzapineによるPRL変化は男性群と比較して女性群でより顕著かつ持続性であった。女性では男性と比較して一般的にドーパミンD2受容体に対する親和性が低く<sup>23)</sup>、視床下部-下垂体でのPRL調節における感受性が男性と女性では異なっている可能性が考えられる。また、女性患者で8週目まで高プロラクチン血症が持続した2名はどちらも18歳未満であった。PET研究では、加齢に伴い線条体のドーパミンD2受容体の密度が減少といわれており<sup>24, 25)</sup>、加齢

も高プロラクチン血症に影響を与える因子であると考えられる。

#### 結語

我々は、うつ病及び統合失調症の薬物反応性を、薬物作用部位である各種受容体と薬物代謝関連因子における遺伝的要因を用いて予測しようとする薬理ゲノミクス

(pharmacogenomics) 研究をおこなっており、本稿ではこれまでの成果を示した。将来はこうした遺伝情報の活用によって、個別化（テーラーメイド）薬物療法が可能になると考えられている。しかし遺伝的要因には人種差が存在し、欧米の結果をそのまま日本人を含めたアジア人種にあてはめることはできないなどの問題もあり、本邦における詳細な検討が望まれている。

文献

1. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 4(4): 283-286, 2004.
2. 鈴木雄太郎, 澤村一司, 川嶋義章, 佐藤聡, 染矢俊幸: うつ病の薬物治療反応性マーカーに関する分子薬理遺伝学的研究. *精神薬療基金研究年報* 35: 36-45, 2003.
3. Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse* 1993; 15: 243-5.
4. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 220-6.
5. Chaput Y, de Montigny C, Blier P. Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1986; 333: 342-8
6. Fuller RW. Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci* 1994; 55: 163-7
7. Rutter JJ, Gundlach C, Auerbach SB. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci Lett* 1994; 171: 183-6.
8. Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349: 1594-7.
9. Tome MB, Isaac MT, Harte R, Holland C. Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 81-9.
10. Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, Okubo T, Shiraishi H. Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1998; 81: 434-9.
11. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nothen MM. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet.* 1996 May;97(5):614-9.
12. Niesler B, Flohr T, Nothen MM, Fischer C, Rietschel M, Franzek E, Albus M, Propping P, Rappold GA. Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics.* 2001 Aug;11(6):471-5.

13. Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, Rosler N, Schelenz C, Possinger K, Roots I, Brockmoller J. Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2147-55.
14. Steen, VM, Andreassen OA, Daly AK, Tefre T, Borresen A-L, Idle JR & Gulbrandsen A-K: Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6(D) gene deletion allele by long-PCR technology. (1995): *Pharmacogenetics*, 5: 215-223.
15. Johansson, I, Oscarson M, Yue Q, Bertilsson L, Sjöqvist F & Ingelman-Sundberg M: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. (1994): *Mol Pharmacol*, 46: 452-459.
16. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T: Polymorphisms in the 5-Hydroxytryptamine 2A receptor and cytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-Induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2005 (in press).
17. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1830-5.
18. Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Suzuki T, Ohkubo T. Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology*. 2003;48(1):10-3.
19. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 15;56(6):406-10.
20. Bray NJ, Buckland PR, Hall H, Owen MJ, O'Donovan MC. The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan;9(1):109-14.
21. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Murata Y, Shimoyama R, Ohkubo T, Shimizu T, Otani K. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Jun;167(4):443-8.
22. Crawford, A.K., Beasley, C.M., Tollefson, G.D., 1997. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations, *Schizophrenia Res.* 26, 41-54.
23. Pohjalainen, T., Rinne, J.O., Nagren, K., Syvalahti, E., Hietala, J., 1998. Sex

- differences in the striatal dopamine D2 receptor binding characteristics in vivo, *Am J Psychiatry*. 155, 768-773.
24. Seeman, P., 1987. The absolute density of neurotransmitter receptors in the brain. Example for dopamine receptors, *J Pharmacol Methods*. 17, 347-360.
  25. Rinne, J.O., Hietala, J., Ruotsalainen, U., Sako, E., Laihinen, A., Nagren, K., Lehtikoinen, P., Oikonen, V., Syvalahti, E., 1993. Decrease in human striatal dopamine D2 receptor density with age: a PET study with [<sup>11</sup>C]raclopride, *J Cereb Blood Flow Metab*. 13, 310-314.



Figure Legend

Figure 1

Relationship between plasma fluvoxamine level and clinical response

Figure 2

Change of mean HAMD score

-Comparison by serotonin transporter polymorphism-

Figure 3

Change of mean HAMD score

-Comparison by serotonin 1A receptor gene polymorphism-

Figure 4

Effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

Figure 5

Effect of the CYP2D6 genotype on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

Figure 6

Combination effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and the CYP2D6 gene polymorphism on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

Figure 7

Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine

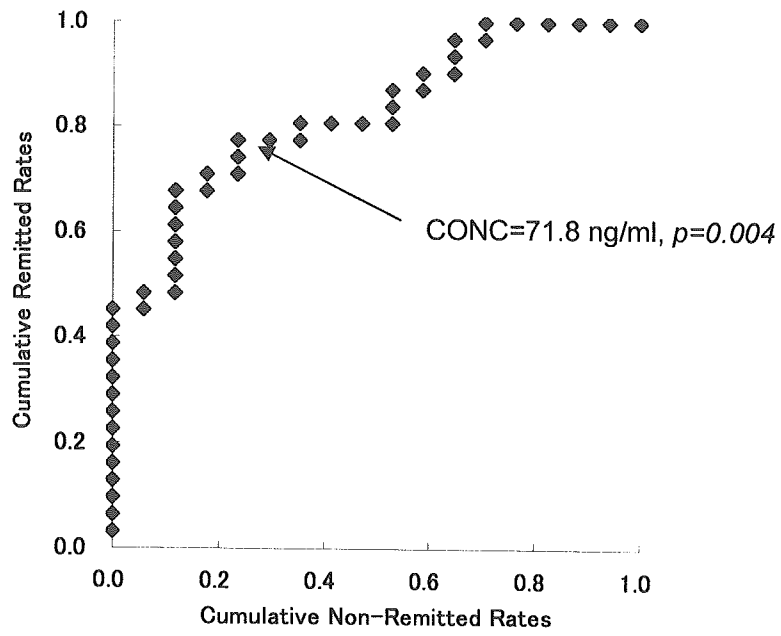


Fig. 1

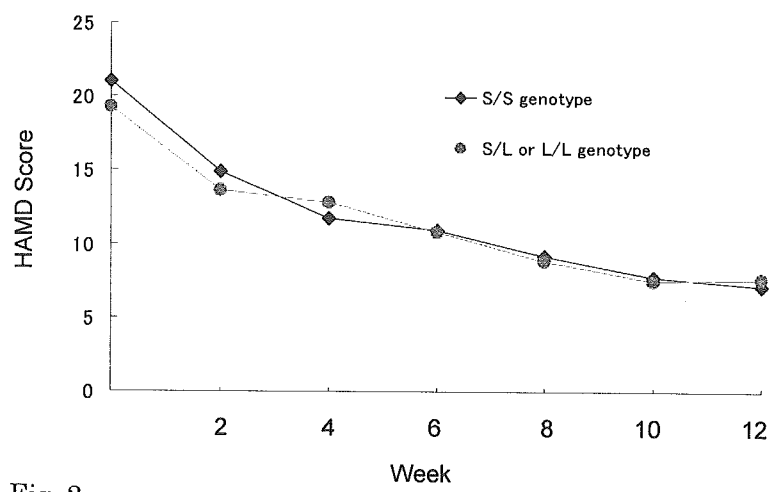


Fig. 2

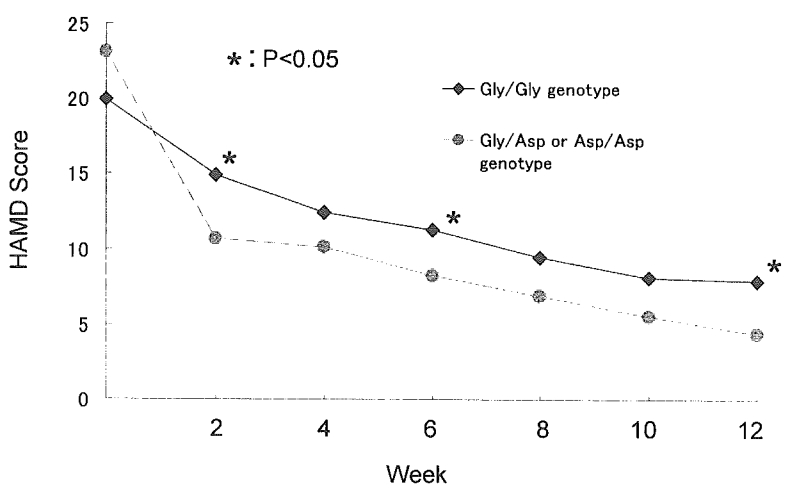


Fig. 3

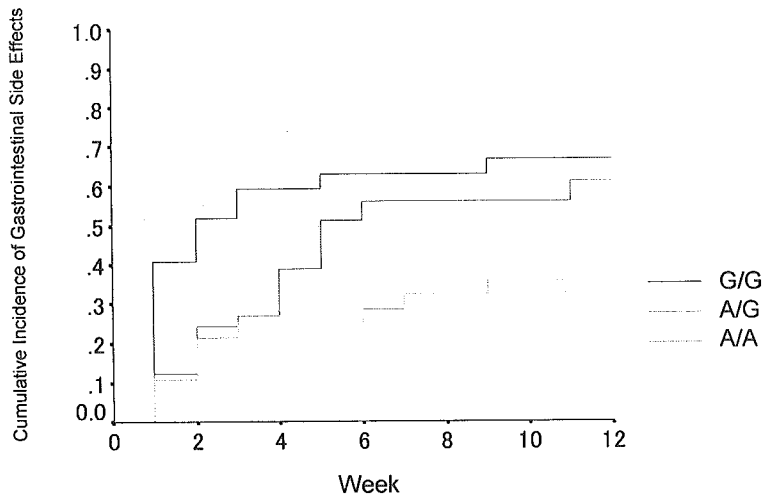


Fig. 4

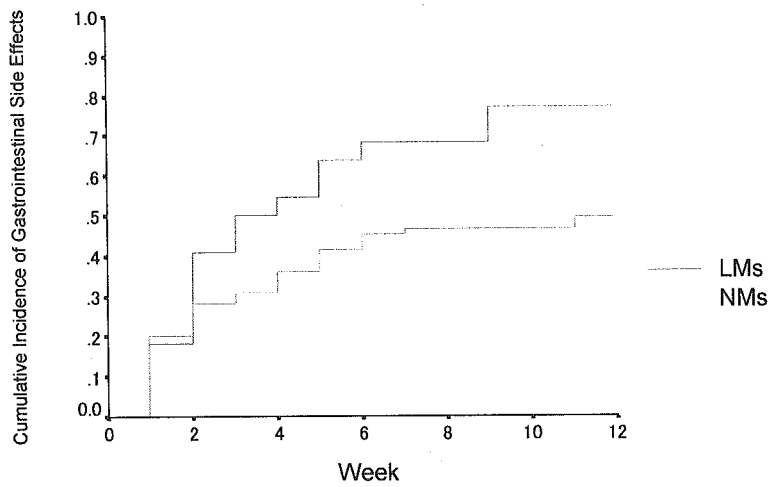


Fig. 5

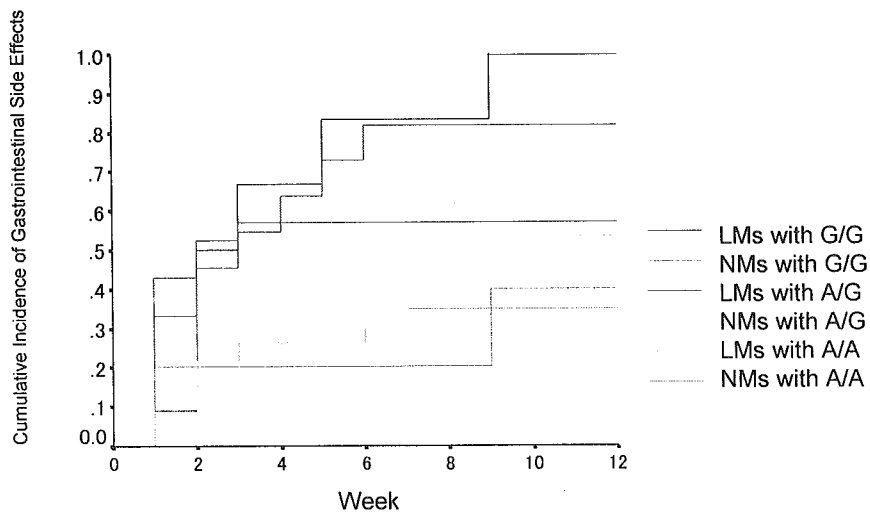


Fig. 6

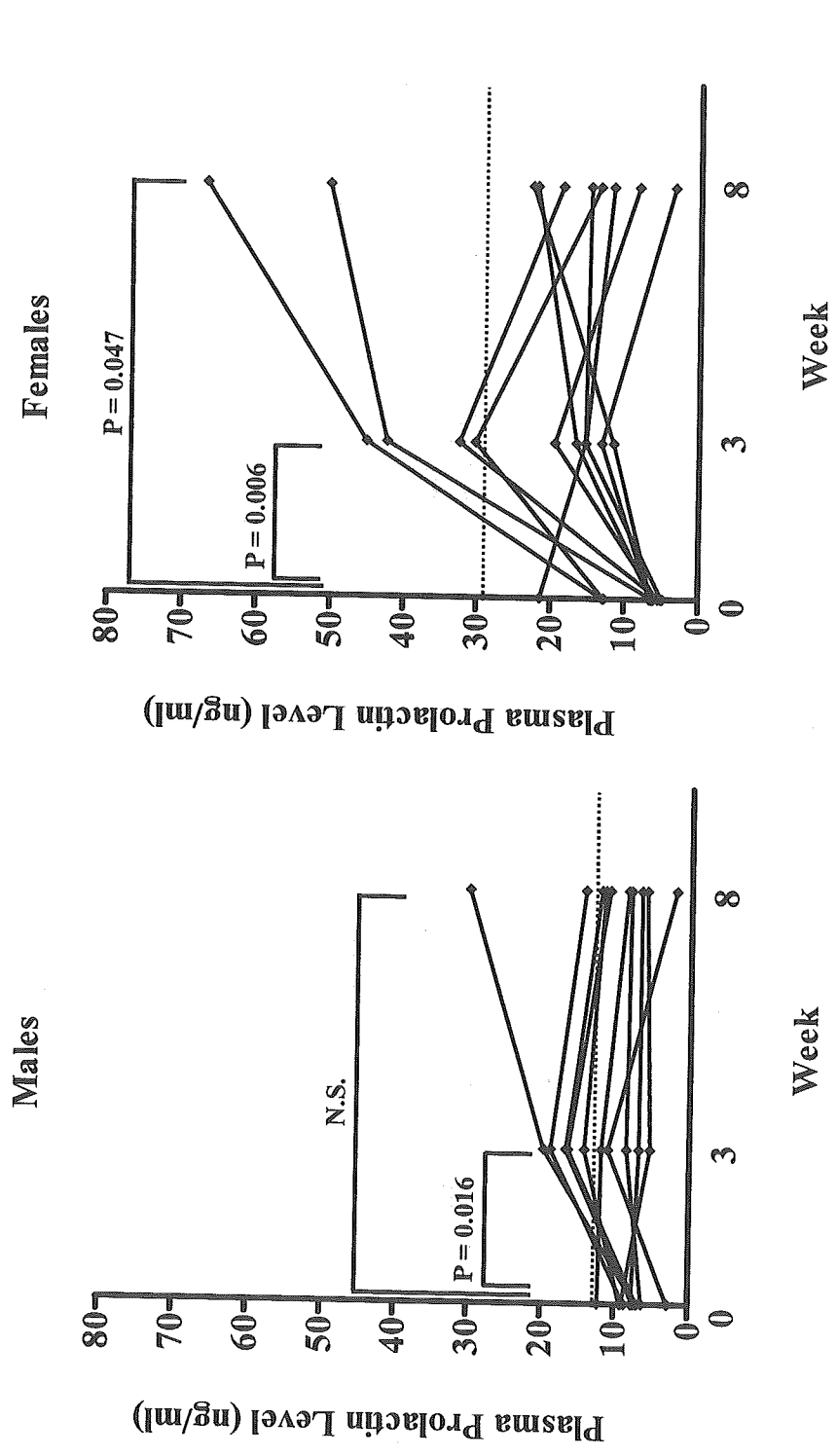


Fig 7

## アリピプラゾールの薬物相互作用

福井直樹\*<sup>1</sup>、染矢俊幸\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

\*<sup>2</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野教授

## 1. はじめに

アリピプラゾールは、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合にはドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対してアンタゴニストとして作用し、一方、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合にはドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対してアゴニストとして作用して、ドパミン神経伝達調整作用を持つという (Kikuchi T et al)。また、抗精神病薬の副作用として頻度の高い錐体外路症状や高プロラクチンの発現頻度が極めて低いことも特徴である (Marder SR et al)。このような既存の抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴を十分に生かしながら使用するためには、アリピプラゾールの薬物動態及び薬物相互作用についての特徴を知ることが必要である。本稿ではアリピプラゾールの薬物動態及び薬物相互作用についてこれまで知られている知見を概説する。

## 2. アリピプラゾールの薬物動態

アリピプラゾールの消化管からの吸収はほぼ完全であり、吸収時における代謝や初回通過効果の影響はほとんど受けないとされている。吸収されたアリピプラゾールは主に肝臓で代謝されるが、この過程には肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究でチトクローム P450 (CYP) の CYP2D6 および CYP3A4 の関与が報告されている。図 1 に示すように、アリピプラゾールは CYP2D6 と CYP3A4 により代謝され、主代謝物である OPC-14857 が生成される。

OPC-14857 は未変化体アリピプラゾールと同程度の薬理活性を示すとされ、血中濃度と臨床効果や副作用との関係を見る際は、未変化体アリピプラゾールと主代謝物の OPC-14857 を合わせた濃度を考えるほうがより正確であると考えられる（大塚製薬社内資料）。

図 2 は、日本の健康成人男性 20 例にアリピプラゾール 6mg を空腹時単回投与した場合の血漿中濃度の変化を示したものである。未変化体アリピプラゾールの血漿中濃度は投与後 3~4 時間で最高濃度に達し、消失半減期は約 61 時間であった。主代謝物である OPC-14857 の血漿中濃度は、約 70 時間まで緩やかに増加し、以後も未変化体に伴い緩やかに消失した（大塚製薬社内資料）。このように、未変化体アリピプラゾール、OPC-14857 とともに消失半減期が比較的長いため、一日一回の投与が可能と考えられている。

海外におけるものであるが、治療投与量であるアリピプラゾール 5~30mg/日（5mg ; 6 例、10mg ; 6 例、15mg ; 6 例、20mg ; 5 例、30mg ; 5 例）を健常成人男性に投与し血中濃度を検討した研究がある (Mallikaarjun S et al)。投与開始 14 日目までに定常状態の 90% に達し、その 14 日目の血中濃度の推移を投与量別に示したものが図 3 (Mallikaarjun S et al) である。C<sub>max</sub> は投与量 5~30mg/日の範囲内で直線的な上昇がみられ、この投与量において薬物動態的な線形性が示すことや、アリピプラゾール代謝の飽和または誘導が生じないことが示された。

SSRI のパロキセチンは、アリピプラゾールの主要代謝酵素の一つである CYP2D6 が主に代謝に関与するが、パロキセチンの増量に伴い非線形の血中濃度の増加を示すことが報告されている (Sawamura K et al)。これは、パロキセチンの増量に伴う CYP2D6 の飽和やパロキセチン自身の CYP2D6 阻害作用が影響した可能性が考えられる。一方、アリピプラゾー

ルの代謝には CYP2D6 に加えて CYP3A4 も関与するため、非線形の血中濃度の増加を示さない可能性が考えられる。

また、CYP2D6 や CYP3A4 の代謝活性には個人間で大きな差があることが知られており、これがアリピプラゾールの薬物動態に影響することが予想される。例えば、CYP2D6 には、代謝活性が正常な\*1、\*2、代謝活性が低下する\*10、代謝活性が消失する\*5 などが日本人に代表的な遺伝子多型として知られている。実際に、日本の健康成人男性 24 例にアリピプラゾール 3mg を空腹時単回投与した場合の血漿中濃度の変化と CYP2D6 遺伝子型との関係を調べた研究がある (Kubo M et al)。その研究では、Intermediate metabolizers (\*10/\*10 ; 3 例) が Extensive metabolizers (\*1/\*1 ; 4 例、\*1/\*10 ; 10 例、\*1/\*5 ; 3 例、\*2/\*10 ; 4 例) よりも、全身クリアランスが有意に低かったと報告している。一方、CYP3A4 の肝での発現レベルは約 40 倍もの個人差があると言われているが、発現や機能に影響する遺伝子多型は明らかにされていない。

### 3. アリピプラゾールの薬物相互作用

#### 3— (1) CYP2D6 の関与する薬物動態学的相互作用

CYP2D6 の阻害剤はいくつか知られているが、その中の一つのキニジンとアリピプラゾールを併用した際のデータがある。健康成人において、キニジン 166mg とアリピプラゾール 10mg の併用により、アリピプラゾールの AUC が 107% 増加したという (大塚製薬社内資料)。



これはキニジンが CYP2D6 を阻害しアリピプラゾールの代謝が低下したことによると考えられる。

これまでキニジン以外の CYP2D6 の阻害剤に関するデータはないが、実際の臨床では抗精神病薬に抗うつ薬が併用されることもあるので、CYP2D6 の阻害剤であるパロキセチンや三環系抗うつ薬をアリピプラゾールに併用する場合は薬物動態学的相互作用の発現に注意しなければならない。

### 3— (2) CYP3A4 の関与する薬物動態学的相互作用

CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾールとアリピプラゾールを併用した際のデータがあるが、対象は先に示した CYP2D6 遺伝子型と血漿中濃度の変化を調べた研究と同一である (Kubo M et al)。その研究ではイトラコナゾール 100mg とアリピプラゾール 3mg の併用により、アリピプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 19% および 48% 増加し、イトラコナゾールが CYP3A4 を阻害しアリピプラゾールの代謝が低下したことが示された。さらにイトラコナゾールの併用により、主代謝物である OPC-14857 代謝の低下も認められたことから、OPC-14857 の代謝にも CYP3A4 が関与することが示唆された。また、CYP2D6 の遺伝子型との関係では、アリピプラゾールの代謝に対する CYP3A4 阻害の影響は、CYP2D6 の Extensive metabolizers よりも Intermediate metabolizers でより大きいことも示された。これは、CYP2D6 の Extensive metabolizers よりも Intermediate metabolizers の方が、アリピプラゾール代謝は CYP3A4 により依存しているので、CYP3A4 阻害の影響がより大きくでたと考えられる。

同じ CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール(200mg)を欧米人を対象としてアリピプラゾール(15mg)と併用した場合には、アリピプラゾールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 37%及び 63%増加したとの報告がある(大塚製薬社内資料)。

カルバマゼピンは CYP3A4 の誘導剤として知られているが、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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 68%および 73%低下したというデータがある(大塚製薬社内資料)。これはカルバマゼピンが CYP3A4 を誘導しアリピプラゾール代謝が亢進したためと考えられる。

### 3— (3) その他の薬物相互作用

#### 1) アリピプラゾールの薬物動態に対する他剤併用の影響

臨床の場面では抗精神病薬だけでは効果が不十分な場合に気分安定薬を併用することがある。実際に、統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とし、アリピプラゾール 30mg にバルプロ酸 500~1500mg(血中濃度; 50~125mg/L、n=10) およびリチウム 1200~1800mg(1.0~1.4mEq/L、n=12) をそれぞれ 21 日間併用しアリピプラゾールの薬物動態を調べた研究がある(Citrome L et al)。バルプロ酸併用群では、アリピプラゾールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 26%および 24%低下したという。バルプロ酸は CYP2D6 と CYP3A4 に影響を及ぼさないとされており、アリピプラゾールの血漿蛋白への結合などに影響した可能性が考えられているが詳細は不明である。リチウム併用群では、アリピプラゾールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 19%および 15%増加した。リチウムは代謝酵素や血漿蛋白結合に影響は及ぼさないと考えられており、また対象症例も少なくこれが意味のある結果かどうかは今後の検

討が必要である。この研究で示された結果からは、バルプロ酸およびリチウムのアリピプラゾールの薬物動態に対する影響は小さいものであり臨床には特に問題にならない可能性が高い。

胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン 40 mg と本剤 15 mg の併用により、アリピプラゾールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 37%及び 13%減少した（大塚製薬社内資料）。このことから、胃内 pH の上昇がアリピプラゾールの吸収速度を低下させるが、吸収量への影響は少ない事が示唆される。

アリピプラゾール 15 mg 投与 1 時間後に活性炭 50g を投与することで、アリピプラゾールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 41%及び 51%低下した（大塚製薬社内資料）。従って、活性炭との併用投与はアリピプラゾールの経口吸収を低下させることから、事故あるいは故意の過剰投与に対して、活性炭の投与は緊急処置として有用であると考えられる。

## 2) アリピプラゾールが他剤の薬物動態に及ぼす影響

発現系ヒトチトクローム P450 及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro*での試験成績から、アリピプラゾールは臨床用量での血漿中濃度において、CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 の各酵素活性を阻害せず、また誘導作用も示さないと考えられた。従って、アリピプラゾールはこれらの酵素で代謝される薬剤との相互作用発現の可能性は低い。

CYP2D6, CYP3A4 の基質であるデキストロメトルファン 30 mg と本剤 30 mg の併用投与によるデキストロメトルファンの代謝比（代謝物と未変化体の尿中排泄量の比）の変化は 10%未満であった。CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg あるいは CYP2C19 の基質で

あるオメプラゾール 20 mg とアリピプラゾール 10 mg の併用投与による各薬剤の C<sub>max</sub> 及び AUC の変化は 10%未満であった（大塚製薬社内資料）。

### 3) アリピプラゾールの薬力学的相互作用

薬力学的相互作用としては、これまでの抗精神病薬と同様の注意事項となっている。アリピプラゾールもアドレナリン $\alpha$ 1 受容体遮断作用を有しているため、エピネフリン・ボスミンとの併用により血圧降下作用が増強される可能性があるため併用は禁忌となっている。また、中枢神経抑制剤、降圧剤、抗コリン作用を有する薬剤、ドパミン作動薬、アルコールなどは薬力学的相互作用を考慮して併用注意となっている。

おわりに

これまでの知見より、アリピプラゾールは治療用量（5～30mg）において線形性の薬物動態を示し比較的予測可能な薬物動態プロフィールを有すること、アリピプラゾール及び薬理活性を有する主代謝物の OPC-14857 の半減期は比較的長く一日一回投与が可能であることなどが確認されている。これらの薬物動態学的特徴は、実際に使用する臨床場面ではメリットとなると思われる。また、肝臓での代謝には CYP2D6 と CYP3A4 の二つが主に関与するため、一つの代謝経路に依存する薬剤と比べると、予測外の薬物動態学的相互作用が出現する危険は少ないと考えられる。しかし、これまでの研究は健常人を対象としたもの