

P糖タンパク質阻害薬とDOAC

今月の薬剤師学習会では心房細動の治療薬がテーマでしたが、その中でレートコントロールに利用される非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬がP糖タンパク質を阻害するため心房細動で併用されるDOACの排泄を遅らせて出血のリスクを上げるという話に触れました。今回はこの周辺のお話になります。

1) P糖タンパク質とは

P糖タンパク質(抗がん剤耐性がん細胞の研究から見いだされたと記憶しています)は細胞内物質を細胞外へ排出する輸送体の一つで排出の際にはATPが加水分解される際のエネルギーが利用されます。生体の中での存在部位は腸、肺、腎近位尿細管、血液脳関門、血液胎盤関門、血液精巣関門の他にがん細胞にも存在しています。細胞内の毒素を排泄する役割をもつ輸送体と考えられますが、P糖タンパク質の基質となる薬物も排泄されるため、P糖タンパク質を阻害する薬剤とその基質となる薬剤を併用すると基質となる薬剤の排泄が遅れて体内濃度が上昇し副作用が発生しうることになります。

2) P糖タンパク質阻害薬(PgpI)

心房細動時の治療薬ではレートコントロールに使用される非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬のベラパミルとジルチアゼムがP糖タンパク質阻害薬になります。またリズムコントロールでも使用されるアミオダロンも阻害薬の一つになります。

3) P糖タンパク質の基質となるDOAC(直接経口抗凝固薬)

現在DOACとして販売されている成分はIIa阻害薬のダビガトラン(プラザグレル®)、Xa阻害薬のリバーロキサバン(イグザレルト®)、アピキサバン(エリクセス®)、エドキサバン(リクシア®)の4種類ですがいずれもP糖タンパク質の基質になります。従って2)項で表記した成分の影響を受けると考えられます。

4) 添付文書上での相互作用表現

では添付文書にはどのような併用注意になっているのでしょうか。下表にまとめてみました(DOACから見て併用注意のあるものは左側、PgpIから見て併用注意のあるものは右側に表記)。

| DOAC | PgpI | /ベラパミル | /ジルチアゼム | /アミオダロン |
|-----------|------|------------|---------------|-----------|
| ダビガトラン/ | | 併用注意*/併用注意 | 記載無/記載無 | 併用注意/併用注意 |
| リバーロキサバン/ | | 記載無/記載無 | 記載無/記載無 | 記載無/記載無 |
| アピキサバン/ | | 記載無/記載無 | 併用注意# /併用注意\$ | 記載無/記載無 |
| エドキサバン/ | | 併用注意/記載無 | 併用注意/記載無 | 併用注意/併用注意 |

* : 併用開始から3日間はベラパミル服用の2時間以上前にダビガトランを服用。

: CYP3A4及び/又はP糖タンパク質の阻害による。 \$: CYP3A4の阻害による。

すべての組み合わせで併用禁忌はありませんが併用注意が散見されます。2)項や3)項の内容から全ての組み合わせで併用注意があっても良さそうですが、必ずしもそうではなくエドキサバンでは本剤での注意があっても相手側の薬では注意記載がない組み合わせもあります。

5) P糖タンパク質阻害薬の阻害作用の比較

平成30年7月23日薬生薬審発0723第4号「(略)薬物相互作用ガイドライン」の中でP糖タンパク

質の阻害薬として記載されているのは**ベラパミル**と**アミオダロン**の2成分です(他にもより強力な阻害薬としてシクロスポリンやケトコナゾール等が挙げられています)。リクシアナ[®]のインタビューフォームでは「**ジルチアゼム**、アミオダロンは一定のP糖タンパク質阻害作用を有するため…」との記載があります。これらの文章の文脈から受け取れる印象(非科学的な表現ですが)ではP糖タンパク質阻害作用の強さは『**ベラパミル**>**アミオダロン**>>**ジルチアゼム**』の順番と解釈できます。ベラパミルが最もP糖タンパク質阻害効果強いのであれば添付文書上では全てのDOACで併用注意が付いてよさそうなのですが、実際にはそうはなっていません。阻害作用が次に強そうなアミオダロンもベラパミルと同様にダビガトランとエドキサバンへの併用注意だけになっています。何故なのでしょう？

6) たぶん、他の薬効消失過程がからんで相互作用が複雑になっているからでは？

薬の消失や薬効の消失にはいろいろな要素が絡んでいます。DOACの消失にはP糖タンパク質だけではなく、薬効の消失としてCYP酵素、抱合反応、加水分解反応などが入り組んでいます。

①ダビガトラン(ブザギ[®])

CYPの影響をほぼ受けずに加水分解やグルクロン酸抱合によっても体内から消失していきます。P糖タンパク質による細胞外排出が大きく寄与しておりP糖タンパク質阻害薬の影響を強く受けるのだと考えられ阻害作用の強いベラパミルとアミオダロンの影響を受けると考えられます。

②リバーロキサバン(イザレム[®])

P糖タンパク質の他にBCRP(乳癌耐性タンパク質)という輸送体、さらにCYP3A4と他種CYPの代謝を受けます。それらの寄与率にもよりますがP糖タンパク質を阻害しても他の寄与が大きいのので併用注意にもなっていないと思われれます。一方ベラパミルはCYP3Aの中程度の阻害薬として、ジルチアゼムとアミオダロンはCYP3A4で代謝されるため拮抗的な阻害薬の位置づけになると思われるのですが、添付文書上併用注意にまでは上がらないレベルだと思われれます。4つのDOACの中では最も抗不整脈薬のP糖タンパク質阻害薬の影響を受けにくい成分と言えそうです。しかしイトラコナゾールやクラリスロマイシン等のより強力なP糖タンパク質とCYP3A4の阻害薬との併用は禁忌もしくは注意となっているので潜在的な出血リスクはありそうな印象です。

③アピキサバン(エイクス[®])

P糖タンパク質阻害作用が最も弱そうなジルチアゼムだけに何故だか併用注意があります。アピキサバンもP糖タンパク質とBCRPの基質になりますが、CYP3Aの酵素系でも代謝されます。アピキサバンは薬効消失をP糖タンパク質とCYP3Aに依存しているために、P糖タンパク質への弱い阻害作用と比較的弱そうな拮抗的CYP3A阻害作用の両者をもつジルチアゼムが併用注意レベルにまでいったものと思われれます。と考えるとアミオダロンでも同様の機序をもつため併用注意が必要と思われれますが併用注意の記載はありません。

④エドキサバン(リクシア[®])

3種のP糖タンパク質阻害薬すべてに併用注意があります。本剤はP糖タンパク質の基質であり、他方CYP3A4、加水分解、抱合反応によって代謝されていく成分になりますので、P糖タンパク質の阻害とCYP3A4への阻害が大きく影響してエドキサバンの薬効消失に大きく関与していることが推測されます。

7) まとめ

血栓形成予防薬DOACと併用され出血リスクが高くなる**心房細動用の内服薬**はベラパミルとアミオダロン(ジルチアゼムは注射のみ上室性頻脈に適応)の2成分と思われれますが、併用注意のない成分はリバーロキサバンとアピキサバンでした。しかし併用注意の記載こそありませんが機序的には潜在的に血中濃度を高くしそうな組み合わせではありそうです。(終わり)