

非線形型薬剤とCYP2D6

今回は心房細動症例関連の薬局向け学習会用資料作成の際に、日本循環器学会等編集の「不整脈治療ガイドライン2020年改訂版」を見ていた中での話になります。

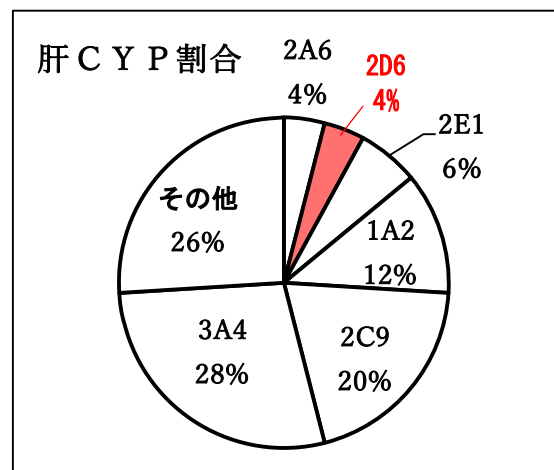
1) 抗不整脈薬の紹介のところで気になった記事

同ガイドラインに次のような記載がありました。

- ・抗不整脈薬の薬物代謝に関係する酵素は主にCYP2D6とCYP3A4である。
- ・日本人のCYP2D6欠損者は1%とまれであるが、CYP2D6*10という代謝活性の低い変異遺伝子(いわゆる遺伝子多型)をもつ割合が日本人では約40%である。
- ・CYP2D6は飽和現象がみられやすく薬を増量すると用量比を超えた血中濃度上昇が生じる。
☛まとめると、抗不整脈薬の代謝に関係するCYP2D6の体内量が少ないため、薬を増量すると代謝が追いつかず血中濃度が高くなり副作用発現リスクが高くなると読み取れます。

2) CYP2D6の体内含有量は本当に少ないのでしょうか？

という問題が次に気になります。手元にある薬理学関係の書籍を見ると「カッツング薬理学」に人の肝臓における薬物代謝酵素チトクロームP450に占める亜型の割合が載っていました。それによると、CYP1A2(12%)、CYP2A6(4%)、CYP2C9(20%)、CYP2D6(4%)、CYP2E1(6%)、CYP3A4(28%)とありました。エクセルを使って円グラフで視覚的に現わすと右図のようになります。2D6は全体の4%で少ない量と言えるでしょう。



さらに「グッドマンギルマン薬理書」を見ると、その

他に薬物代謝に重要な亜型に1A1、1B1、2B6、2C8、2C19、3A5が紹介されていました。中でもCYP3A4は最も発現量が高く、臨床で用いる薬物の約50%の代謝に関与します(というのは良く知られた情報ですが)。

3) 代謝が飽和状態になりやすい薬剤はみなCYP2D6で代謝されやすいのか？

という問題が次に気になりだしたので、手元にあった「菅野彊著：薬物動態学10の鉄則(2013年)」を見てみました。すると同様の現象を示す薬剤として『非線形型薬物(上昇型、フェニトイン型)：フェニトイン、フェンタニル、パロキセチン、フルボキサミン、テオフィリン、アプリンジン、シベンゾリン、プロパフェノン、テルミサルタン、クラリスロマイシン』が掲載されていました。ちなみに以前の菅野先生の研修会では非線形型の薬は数も少ないので覚えてしましましょうというアドバイスを受けました。今回は取り上げませんが頭打ち型非線形型薬物としてバルプロ酸型も紹介されています。

という訳で、これらの薬剤がCYP2D6の基質かどうかを各薬剤のインタビューフォームを見ながら、チェックしてみました(表備考の記事の有無は非線形性に言及しているかどうかの意味)。

一般名 (先発薬)	1日用量	代謝酵素の種類 投与量別Cmax比	CYP2D6の関与の有無 備考
フェニトイン (アレビアチン)	100mg	主; 2C9、一部2C19 3A、2B6、P-gp誘導	無し。 非線形性を示すグラフ有り。
フェンタニル (アプストラル舌下)	100~800µg	3A4 Dose:100⇒200⇒400⇒800 (Cmax比 1→1.6→4.1→ 7.6)	無し(線形的な上昇)。 非線形の記事無し。 バツカルも同様の線形性の様相。
パロキセチン (パキシル)	10~40mg	2D6 10⇒20⇒40 (Cmax;1→3.4→ 13.9)	有り(非線形上昇あり)。 非線形性の記事あり
フルボキサミン (ルボックス)	25~150mg	2D6。(1A2、2C19への阻害強く、2D6も阻害する) 25⇒50⇒100⇒200 (Cmax;1→1.9→4.8→ 10)	有り(非線形っぽい)。 非線形の記事無し。
テオフィリン (テオロンG)	400mg 増減	1A2 投与量別Cmax記載無し	無し(非線形類推データ無し)。 非線形の記事無し。
アプリンジン (アスペノン)	40~60mg	2D6 25⇒50⇒100 (Cmax;1→2.2→ 10.7)	有り(非線形性上昇あり) 肝代謝酵素飽和の記事あり。
シベンゾリン (シベンノール)	300~ 450mg	2D6、3A4 100⇒150⇒200 (Cmax1→1.5→ 2.4)	有り(但し、線形的な上昇)。 非線形の記事無し。
プロパフェノン (プロノン)	450mg 増減	2D6、3A4、1A2 100⇒200⇒300 (Cmax1→5.5→ 8.3)	有り(非線形上昇有り) 肝代謝に飽和記事あり。
テルミサルタン (ミカドイ)	20~80mg	UGT酵素(グルクロン酸抱合) 20⇒40⇒80 (Cmax1→2.3→ 10.8) CYPは関与せず。	無し(非線形上昇あり)。 小腸、肝臓でのグルクロン酸抱合の飽和の記事あり。
クラリスロマイシン (クラリシッド)	400~ 800mg	3A。かつ阻害作用あり 200⇒400 (AUC比;1→ 2.3)	無し(線形的上昇っぽい)。 非線形の記事無し。

4) まとめ

- ・CYP2D6の対象薬は10剤中5剤でしたが、シベンゾリンは用量内では線形型と思われたので実質4剤といった所でしょうか。上昇型非線形型薬剤ならばCYP2D6の被代謝薬と即断はできませんが、CYP2D6で代謝される薬は非線形になりやすそうだという結論にはなりそうです。
- ・フェンタニル、テオフィリン、クラリスロマイシンは2D6とは無関係ですが、ほぼ線形性を示したり、非線形性を示すデータがなかったりで、用量内増量では特別な注意喚起は不要な印象でした。
- ・フェニトインは比較的量の多いCYP2C9と量の少ない2C19で代謝されますが、非線形性が指摘されています。PMの存在(それぞれ日本人で4%と20%)が関係しているのかもしれませんが。
- ・テルミサルタンは10剤の中で唯一CYPが関与せず、UGT酵素がらみの飽和によることが分かりました。かなり血中濃度が高くなるのでUGT酵素の存在量の少なさが示唆されます。
- ・表には無い抗不整脈薬ペプリジル(ペプリアム®)も主にCYP2D6で代謝される薬剤で増量以上の血中濃度増加の危険性を不整脈治療ガイドライン2020年版は指摘しています。また抗不整脈薬フレカイニド(タボール®)も2D6で代謝されますが用量範囲内では非線形性は見られませんでした。とは言え抗不整脈薬はハイリスク薬でもあり遺伝子多型もあるので増量時には要注意になります。(終わり)