

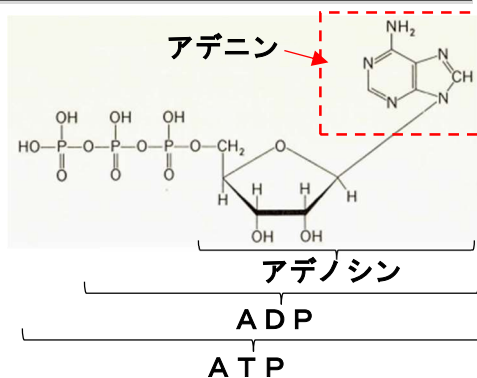
抗血小板薬(P2Y₁₂受容体拮抗薬)



今月の症例検討はPCIでステントを冠動脈に留置した後におこるステント血栓症予防のためにアスピリンとP2Y₁₂受容体拮抗薬によるDAPT(2種類抗血小板薬併用療法)の症例でした。そこで今回は「P2Y₁₂受容体拮抗薬」の話題です(参考資料:冠動脈疾患患者における抗血栓療法2020年、以下GL)。対象薬剤(配合薬とチクロピジンを除く)は**クロピドグレル**(プラビックス®:サノフィ)、**プラスグレル**(エフィエント®:第一三共)、**チカグレロル**(ブリリント®:アストラゼネカ)になります。

1) P2Y₁₂受容体とは(ラング・デール薬理学2018年より)

ADPの受容体の一つですが、実はアデニンを塩基としてもつアデノシン、ADP、ATP(右図)は核酸の原料やエネルギー源となる以外に神経伝達物質としての役割ももち、それぞれの受容体に結合して生理作用を示します。



①アデノシン受容体

A受容体とよばれA₁、A_{2A}受容体など4種類が記載されています。アデノシンは心臓の電気信号を抑制し、気管支A₁受容体への刺激は気管支を収縮して喘息症状を悪化させます。テオフィリンがその拮抗薬として喘息治療に利用されます。アデノシンは中枢神経では抑制的に作用するためテオフィリンは興奮作用の副作用を示し、A_{2A}受容体拮抗薬イストラデフィリンは運動亢進を示す抗パーキンソン薬になります。

②ADP受容体

P2Y受容体とよばれ亜型としてP2Y₁、P2Y₁₂など8種類が記載されています。受容体はG蛋白質と共役してcAMP減少やCa²⁺の動員に関連しており、血小板のP2Y₁₂受容体への強力な阻害薬クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロルは血小板凝集を強く抑制します。

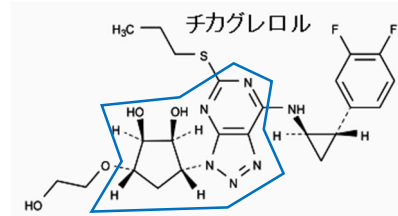
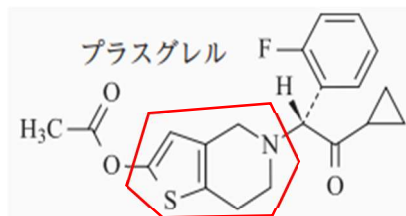
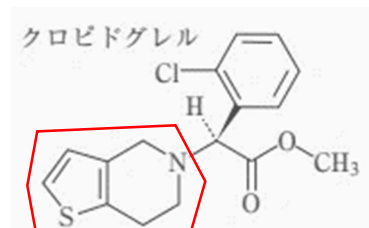
③ATP受容体

P2X受容体とよばれ亜型としてP2X₁~P2X₇の7種類が記載されています。ATPは非アドレナリン性非アセチルコリン性の神経伝達物質の一つとしても知られ、その受容体刺激により腸管平滑筋弛緩や膀胱収縮に関与し、また侵害受容器にも存在し痛みを引き起こします。

2) 3つのP2Y₁₂受容体拮抗薬の違いについて

クロピドグレルとプラスグレルはチエノピリジン系(赤枠部分)抗血小板薬と呼ばれ、チカグレロル(シクロペンチルトリアゾピリミジン骨格;青枠部分)とは基本構造が違ってきます(下図)。

なお、本ニュース390号で紹介したWHOの一般名ステム分類によるとP2Y₁₂受容体拮抗薬のステム

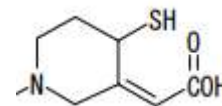


には「-grel」または「-grel-」の2種類があり、前2剤は-grelで終わり、残りの1剤は-grel-の後にorが付いた形になります。以下、項目別での比較と私の勝手な考察になります。

一般名(下線部はstem)	クロピドグレル	プラスグレル	チカグレロル
先発薬品名	プラビックス	エフィエント	ブリリント
①未変化体の薬理活性*	無し	無し	有り
②主代謝酵素	CYP2C19	CYP3A/2B6	CYP3A
③活性代謝物名称	H4	R-138727	AR-C124910XX
④腎機能低下時用量#	健常者と同じ	健常者と同じと判断	健常者と同じだが慎重
⑤血中濃度半減期	6.9h(非活性代謝物)	0.9h(維持量3.75mg時)	8.7h(未)~10h(活代)
⑥受容体阻害形式*	非可逆的	非可逆的	可逆的
⑦結合様式*	競合的	競合的	非競合的
⑧服用用法	1日1回	1日1回	1日2回
⑨効果発現時間*	2~8時間	0.5~4時間	0.5~4時間
⑩効果消失時間*	5~7日	7~10日	3~5日
⑪術前休薬期間*	5日	7日	3日

(表の記載の*はGL、#は「腎機能別薬剤投与量PBじほう2020年」、その他は各添付文書から引用)

【構造】前2薬のチエノピリジン環部分は右図のように開環して活性を示しますが、開環してもアデニンと配置が似ておりADPと同じ部位に競合的に結合する(⑦)と思われ、さらにかにも受容体のアミノ酸残基と共有結合しそうな官能基を2つも有しています。チカグレロルはADPとは別の位置に結合し受容体のシグナルを止めるため非競合的でありアデニンと構造的に似た部分があるものの別構造体として受容体は認識するのでしょう。



【効果発現時間】クロピドグレルとプラスグレルは代謝後に活性体になります(①②③)が、クロピドグレルは量が少なく遺伝子多型もあるCYP2C19によって活性体になり、かつ反応経路も複雑なため効果発現まで時間がかかります(⑨)。一方プラスグレルは酵素量の多いCYP3A(②)による活性体への変化、チカグレロルは未変化体そのものに薬理活性がある(①)ため効果発現時間が早い(⑨)と思われます。

【定常状態の有無と効果持続】定常状態の有無を示す「投与間隔÷半減期($\tau/t_{1/2}$)」をみた時、クロピドグレル=3.4、プラスグレル=24、チカグレロル=1.3となり、前2薬は定常状態がなくチカグレロルには定常状態が存在することが分かります($\tau/t_{1/2}$ が3以下で定常状態あり)。クロピドグレルやプラスグレルは受容体と非可逆的に結合し(⑥)、その効果は血小板の寿命に依存するため(⑩)、定常状態がなくても1日1回(⑧)で十分な効果を示し、チカグレロルは受容体と可逆的な結合(⑥)をしますが、定常状態があるため1日2回投与(⑧)で安定した抗血小板作用を示すと考えられます。

【効果消失時間の相違】クロピドグレルとプラスグレルの効果消失時間(⑩)は血小板の寿命に依存しますが、血小板の寿命は8~12日で約10日とする書籍も多くあります。抗血小板薬の服用を中止した後は、新生血小板も次々と現われてくるので10日も経過しないうちに抗血小板効果は失われる可能性があります。クロピドグレルとプラスグレルでは2~3日の差(⑩)が見られますが、これはおそらく血小板寿命のバラツキを反映したものではないかと思われます。チカグレロルは半減期に依存して薬効が減少してくるタイプの薬と考えられますので半減期を9時間(⑤)とした時、計算上では4~5半減期後の36~45時間後(1.5~1.9日後)には抗血小板作用は無くなります。上表⑩では3~5日となっていますが、半減期のバラツキが大きいようなので安全策をとって長めに設定されている可能性があります。術前休薬期間(⑪)は効果消失時間(⑩)の短い時間に合わせてあるようです。(終わり)