

選択的セロトニン取り込み阻害薬がP-糖タンパクの基質薬物フェキソフェナジンの体内動態に与える影響

Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers

猿渡淳二¹、古郡規雄²、新岡文典³、赤嶺由美子⁴、高嶋綾佳¹、兼子直²、宇野司⁴

1 熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野

2 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座

3 秋田大学医学部附属病院薬剤部

4 琉球大学医学部附属病院薬剤部

[Journal of Clinical Psychopharmacology 2012 Apr;32(2):195-199.]

【背景】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と他の薬物との相互作用は精神科領域における重要な問題の一つであり、近年、SSRI が薬物代謝酵素 cytochrome P450 に及ぼす影響について、多くの情報が蓄積してきた。一方、P-糖蛋白（P-gp）は薬物の消化管での吸収抑制や、肝・腎での胆汁・尿中排泄、血液脳関門での汲み出しに働く重要なトランスポーターであるが、ヒト in vivo において SSRI が P-gp に及ぼす影響は分かっていない。そこで本研究では、フルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリンが P-gp 活性のプロブ薬であるフェキソフェナジン（FFD）の体内動態に及ぼす影響を検討した。

【方法】

本研究に同意が得られた健康成人 12 名（男性 9 名、女性 3 名、年齢：28.6±11.1 歳）を対象として非盲検クロスオーバー反復投与試験を行った。本試験では、FFD 60mg 服用後 24 時間までの血漿及び尿検体を採取した（ベースライン）。その後、フルボキサミン（50mg/日）、パロキセチン（25 mg/日）又はセルトラリン（50mg/日）を一週間服用し、それぞれの最終服用日に FFD 60mg 摂取後、同様に血漿及び尿検体を採取した。各 SSRI 服用間には 14 日の休薬期間を設けた。血漿中及び尿中 FFD 濃度は高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬物動態パラメータを算出した。

【結果】

ベースラインに比べて、フルボキサミン服用後の FFD の最高血中濃度、血中濃度-時間曲線下面積は、それぞれ 66%（ $P = 0.004$ ）、78%（ $P = 0.029$ ）上昇した。パロキセチン服用後では、FFD の消失半減期が 45%延長した（ $P = 0.042$ ）。フルボキサミン及びパロキセチンともに FFD の腎クリアランスへは影響しなかった。セルトラリン服用後では FFD の体内動態に変化は認められなかった。

【考察】

本研究では、フルボキサミンが血中 FFD 濃度を上昇させ、パロキセチンは FFD の消失速度を遅延させることを初めて明らかにした。以上の結果から、臨床においてこれらの SSRI の併用により P-gp の基質薬物の暴露量が上昇する可能性が考えられた。一方、セルトラリンは FFD の体内動態に影響しなかったことから、P-gp の基質薬物との相互作用の危険性は低いと考えられた。以上、本研究はヒトで SSRI が P-gp に及ぼす影響を明らかにした初めての報告であり、一般臨床での SSRI の適正使用に極めて有益な知見であると考えられる。