

# 非定型抗精神病薬アリピプラゾールの薬物トランスポーターを介した 薬物間相互作用に関する研究

長坂 泰久

## 緒言

近年、統合失調症や双極性障害等の各種精神疾患における非定型抗精神病薬の使用が増加している。非定型抗精神病薬は、ドパミン  $D_2$  受容体遮断作用以外に、 $5-HT_{2A}$  受容体等へも親和性を有することから、従来型の定型抗精神病薬と比較し、 $D_2$  受容体遮断による陽性症状（妄想、異常な興奮等）のみならず陰性症状（意欲減退、自閉等）へも有効性を示し、且つ錐体外路症状等の副作用を生じにくいと考えられている。非定型抗精神病薬の薬物間相互作用の可能性については、主として薬物代謝酵素 cytochrome P450 (P450) への影響の観点から評価がなされているものの、消化管吸収や、脳を含む各種組織への薬物移行の制御因子である薬物トランスポーターを介した相互作用に関して、定量的に評価した報告例は少ない。非定型抗精神病薬も含めた精神疾患治療薬は他剤との併用で使用される例も多いため、薬物間相互作用の可能性の有無を、薬物代謝のみならず、薬物トランスポーターへの影響を含めて評価することは、非定型抗精神病薬の適正使用推進に大きく寄与すると考えられる。

アリピプラゾールは、 $D_2$  及び  $D_3$  受容体、また  $5-HT_{2A}$  及び  $5-HT_{2B}$  受容体に高い親和性を有する非定型抗精神病薬である。本薬剤は、特に脳内のドパミン作動性神経伝達の活動状態に応じて、作動薬或いは遮断薬としての作用を取り得ることから、より少ない副作用で効果を発現する画期的な非定型抗精神病薬として、その使用が急速に広まっている。本研究では、アリピプラゾールに関し、相互作用薬として他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性、また被相互作用薬として他剤併用時にその薬物動態に影響を受ける可能性について、主として薬物トランスポーターとの相互作用の観点から定量的な考察を行った上で、薬物代謝及び脳への薬物移行の観点を含めて総合的に評価することを目的とした。

## 1. アリピプラゾール及び活性代謝物の薬物排出トランスポーター活性に与える影響

薬物排出トランスポーターである P-glycoprotein (P-gp) 活性に対する影響をヒト P-gp 発現 MDCKII 細胞を用いて評価した結果、アリピプラゾール及び活性代謝物デヒドロアリピプラゾールは濃度依存的な阻害作用を示し、その  $IC_{50}$  値はそれぞれ 1.2 及び 1.3  $\mu M$  であった。同一の評価系で他の 4 種の非定型抗精神病薬の阻害作用を検討した結果、いずれも両化合物と比較し弱い作用か、或いは顕著な阻害作用を示さなかった。また、BCRP 及び MRP4 の各活性に対するアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの影響を、これらトランスポーターの発現膜ベシクルを用いて評価した結果、BCRP に対しては濃度依存的な阻害作用を示した ( $IC_{50}$  値：3.5 及び 0.52  $\mu M$ )。一方、MRP4 に対しては殆ど阻害作用を示さなかった。

以上の結果から、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールは、他の非定型抗精神病薬と比較し、強い P-gp 阻害作用を有すると考えられた。また、両化合物が BCRP に対しても、P-gp とほぼ同等の阻害作用を有することが明らかとなった。

## 2. アリピプラゾール及び活性代謝物の動態に及ぼす薬物排出トランスポーターの機能不全の影響

マウスにアリピプラゾールを 2 mg/kg で単回経口投与したとき、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールのいずれも、脳内濃度は血漿中濃度とほぼ並行な推移を示した。また、BCRP 欠損マウス、P-gp/BCRP 欠損マウスに単回経口投与したとき、血漿中の両化合物濃度は、正常マウスとほぼ同様の推移を示した。一方、脳内の両化合物濃度は、BCRP 欠損マウスで正常マウスとほぼ同様の推移を示したが、BCRP 欠損マウスにおいて、正常マウスより高濃度で推移した (Fig.1)。

以上の結果から、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの血漿中濃度は、P-gp 及び BCRP の機能不全によって殆ど影響を受けないことが明らかとなった。一方、脳内濃度については、P-gp の機能不全により影響を受けるものの、BCRP の機能不全によっては、殆ど影響を受けないと推察された。

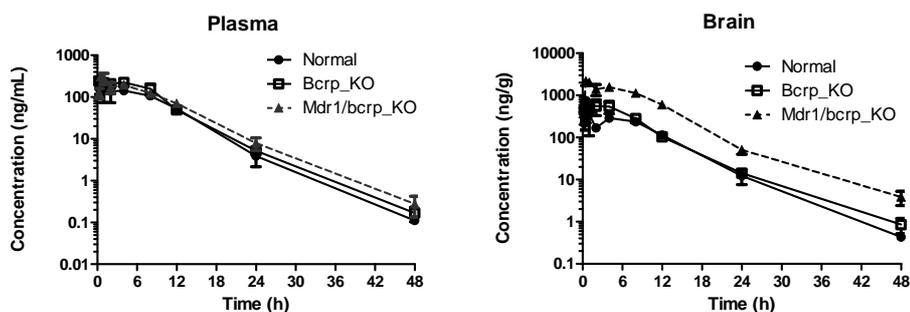


Fig.1 Plasma and brain concentrations of aripiprazole after single oral administration of aripiprazole to normal, bcrp KO and mdr1/bcrp KO mice. Each point represents the mean±SD, n=3.

### 3. アリピプラゾール及び活性代謝物の薬物間相互作用可能性評価

アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールについて、最高血漿中濃度及び消化管腔内濃度と  $IC_{50}$  との比較に基づき、薬物間相互作用可能性を評価した。その結果、両化合物が、肝臓、腎臓、脳に発現している P-gp 及び BCRP に対し、これらの基質となる薬剤と直接相互作用を起こす可能性は低いものの、小腸管腔側の P-gp 及び BCRP の阻害により、アリピプラゾールが他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、小腸での P-gp 阻害を考慮しても、併用薬がアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの動態に影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

さらに、臨床で生じ得るより複雑な状況における本剤の被相互作用薬としての影響の受け方を明らかにするべく、ヒトに経口投与したときの脳内濃度推移を予測するための手法について検討した。脳からの能動的汲みだし過程及び肝臓での代謝過程を含む簡易的な生理学的薬物動態モデルを構築しシミュレーションした結果、正常及び P-gp/BCRP 欠損マウスにおける血漿中及び脳内のアリピプラゾールならびにデヒドロアリピプラゾールの濃度推移を良好に再現できた。本モデルを用い、P-gp の機能が欠損している患者において P450 代謝阻害が生じた場合の血漿中及び脳内濃度推移をシミュレーションした結果、血漿中濃度の上昇率で想定される以上に脳内濃度が上昇する可能性が示唆された。

### 結論

P-gp 及び BCRP の基質となる薬物とアリピプラゾールを併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、アリピプラゾール及びその活性代謝物の脳内移行性は、P-gp の機能不全により影響を受けるものの、BCRP の機能不全によっては、殆ど影響を受けないと推察された。これらの新知見は、他剤との併用も考慮した本薬剤のより適正な使用につながる極めて重要な情報と考えられた。さらに、本研究において構築した薬物動態モデルにより、他剤と併用時の本薬剤の被相互作用薬としての影響の受け方を、脳内の活性本体（未変化体及び代謝物）濃度推定を含めて定量的に評価することが可能となった。

以上、本研究によって、非定型抗精神病薬アリピプラゾールの薬物間相互作用の可能性が明確となるとともに、肝臓での代謝及び脳からの薬物トランスポーターによる能動的排出の各過程で体内動態が制御される新規抗精神病薬に関し、臨床での種々状況に応じた適切な投与設計を支援する統合的かつ定量的な薬物間相互作用の評価基盤を確立した。

### 本研究の誌上発表

- Y. Nagasaka, K. Oda, T. Iwatsubo, A. Kawamura, T. Usui. (2012) Effects of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole on the activities of drug efflux transporters expressed both in the intestine and at the blood-brain barrier. *Biopharm Drug Dispos.* **33**(6):304-315.
- Y. Nagasaka, Y. Sano, K. Oda, A. Kawamura, T. Usui. Impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein deficiencies on pharmacokinetics of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole in mice. *Xenobiotica* (in press) published online: 26 March, 2014.