

〈抄録〉 第 22 回 日本臨床薬理学会年会 2001 年 12 月 14~15 日 横浜

シサプリドに対するフルボキサミンの影響

小 菅 和 仁* 渡 邊 裕 司* 大 橋 京 一*

[目的] シサプリドは、アセチルコリン遊離を促進することによる消化管運動賦活調整作用を持つ薬物である。その代謝過程には主に CYP3A4 が関与していることから CYP3A4 の阻害作用を持つ薬物の併用により薬物相互作用を受けることが報告されている。シサプリドの未変化体は心抑制作用を持ち、代謝阻害による血中濃度の上昇により心電図上の QT 間隔の延長を助長していると考えられている。フルボキサミンは SSRI として抗うつ薬として使用される一方、多種の P450 薬物代謝酵素を阻害することでも知られている。そこで、フルボキサミンを連投した場合のシサプリドの薬物動態および心電図上の QT 間隔への影響を検討した。

[方法] 本研究は、浜松医科大学倫理委員会の承認を得た上で実施した。十分な説明を実施した上で文書による同意を得ることのできた健常男性 11 名を被験者とした。シサプリドの単独投与とフルボキサミンとの併用投与の二つのプロトコールをそれぞれの被験者に対して実施し

た。シサプリド 5 mg の投与を行った日を実施日とし、シサプリドの投与直前から投与後 12 時間まで経時的に採血および心電図の測定を実施した。フルボキサミンは、実施日の 6 日前から 1 日 1 回 50mg の服用を行い、7 日目はシサプリドと同時に服用した。

[結果] フルボキサミンの連続投与により、シサプリドの血中濃度は上昇し (Fig. 1)、すべての被験者においてその傾向は認められた。薬物動態学的パラメータにおいても、シサプリドの単独投与に比較して血中濃度下面積および最高血中濃度は 1.4 倍にそれぞれ上昇した。しかしながら、消失相半減期への影響は認められず、個々の被験者のデータにも一定の傾向は認められなかった。シサプリドの有害事象である QT 間隔の延長作用は、今回の検討から得られたシサプリドの投与では観察されなかった。フルボキサミンの血中濃度は、一般に報告されている推移とよく一致していた。

[考察] フルボキサミンの CYP3A4 に対する阻害作用は CYP1A2, CYP2C19 に対するものより弱いことが報告されている。今回、初回通過効果

* 浜松医科大学医学部医学科臨床薬理学
〒431-3192 浜松市半田山 1-20-1

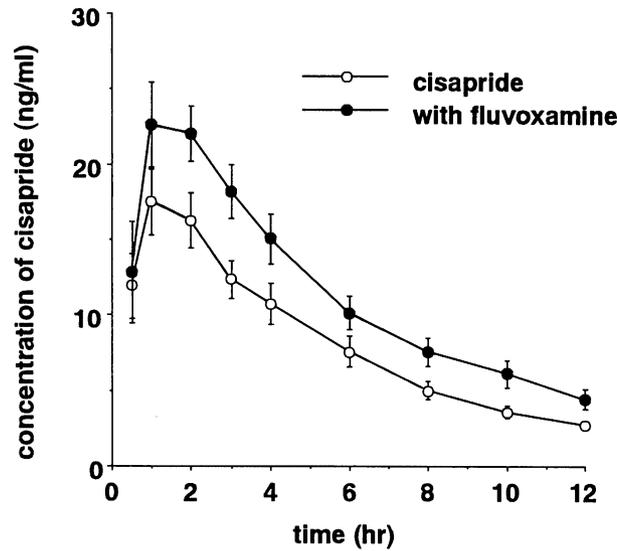


Fig. 1 シサプリドの血中濃度

を受けるため生物学的利用率が 30-50%であるシサプリドの血中濃度に影響を与えたことから、フルボキサミンの CYP3A4 代謝阻害効果は臨床的な影響を持つ可能性が示唆された。

消失相半減期より最高血中濃度に対して変化が現れていることから、吸収時の腸管での代謝に対する阻害作用が大きく結果に反映していると

考えられる。これは阻害作用を持つ薬物が腸管内ではより高濃度の状態で腸管上皮細胞に接しているためと考えられる。したがって比較的 CYP3A4 の阻害作用の弱いと考えられている薬物であっても、CYP3A4 による腸管での初回通過効果（代謝）を受けやすい薬物を併用する場合には十分な注意が必要である。