アスピリンの抗血小板作用に及ぼすロキソプロフェン ナトリウムの影響とその回避方法

赤木祐貴^{*1}, 柴田健太¹, 嶋田修治¹, 谷中昭典¹, 樋上賀一¹,
土谷隆紀^{1,2}, 久保田芳郎³, 青山隆夫¹

東京理科大学薬学部¹, キッコマン総合病院薬剤部², キッコマン総合病院外科³

Influence of Loxoprofen Sodium on Antiplatelet Effect of Aspirin and How to Avoid this Interaction

Yuuki Akagi^{*1}, Kenta Shibata¹, Shuji Shimada¹, Akinori Yanaka¹, Yoshikazu Higami¹,
Yoshinori Tsuchiya^{1,2}, Yoshirou Kubota³ and Takao Aoyama¹

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science¹,
Department of Pharmacy, Kikkoman General Hospital²,
Department of Surgery, Kikkoman General Hospital³*

[Received August 12, 2010
Accepted November 23, 2010]

Low-dose aspirin, an antiplatelet agent, acts by irreversibly acetylating internal cyclooxygenase-1 (COX-1) on platelets, and is effective in the secondary prevention of cardiovascular events. However, as loxoprofen sodium also inhibits COX-1 reversibly, its coadministration with aspirin may suppress the latter's antiplatelet effect. We performed single- and multiple-daily-dose studies in healthy volunteers to investigate the antiplatelet effect of aspirin when given with loxoprofen sodium and determined a method for avoiding any interaction between the 2 drugs.

We administered aspirin and loxoprofen sodium in the following manner in the single-daily-dose study: aspirin and loxoprofen sodium administered at the same time or with a two-hour interval between them. In the multiple-daily-dose study, drugs were taken for four days as follows: aspirin (after breakfast), loxoprofen sodium (after every meal), both drugs given at the same time in the morning, and taking aspirin before loxoprofen sodium in the morning. We measured platelet aggregation and serum thromboxane B₂, and calculated the platelet aggregation threshold index (PATI) as the index of aggregation activity, which was defined as the putative stimulus-concentration giving 50% aggregation.

In the multiple-daily-dose study, when both drugs were taken at the same time, the PATI was $2.20 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$, suggesting that the antiplatelet effect of aspirin had been decreased due to weak platelet COX-1 inhibition. On the other hand, when aspirin was taken before loxoprofen sodium the PATI was $5.29 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$, similar to that for aspirin only ($5.51 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$). Therefore, though the antiplatelet effect of aspirin was suppressed by loxoprofen sodium, this interaction could be avoided by taking aspirin 2 hours before loxoprofen sodium in the morning.

Key words aspirin, antiplatelet, loxoprofen sodium, drug interaction, human, cyclooxygenase-1

緒 言

低用量アスピリンに血小板凝集抑制作用が認められることが1967年に発見されてから¹⁾, 抗血小板薬としての有用性は複数の大規模臨床試験によって証明されてきた^{2,3)}. 心筋梗塞の急性期におけるアスピリンの服用は, わが国を含む各国のガイドラインでも広く推奨されている⁴⁾. アスピリンは血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1)の内部に入り込み, 529位のセリン残基を不可

逆的にアセチル化する⁵⁾. その結果, アラキドン酸がCOX-1の活性中心へ結合できなくなり, アラキドン酸の代謝産物であるトロンボキサン A₂(TXA₂)の合成が抑制される. アセチル化された血小板の反応性が回復することはないため, アスピリンの影響を受けていない新たな血小板が産生されるまで, 抗血小板作用は持続すると考えられている⁶⁾.

一方, ロキソプロフェンナトリウムをはじめとする非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は, 解熱・鎮痛目的に多種多様に用いられている. アスピリンとは異なり,

* 千葉県野田市山崎 2641

COX 1 の 120 位のアルギニン残基と塩橋を形成し⁷⁾, プロスタグランジン E₂ 合成を抑制する。血小板機能も抑制するが, NSAIDs の COX 1 阻害は可逆的であるため, 薬剤服用後のある一定時間に限られる⁸⁾。

低用量アスピリンを服用していて, 関節炎・関節リウマチ等の整形外科領域の疾患に伴う鎮痛目的で NSAIDs を併用する患者は多いことが想定される⁹⁾。アスピリンとイブプロフェンとを併用した場合, アスピリンの抗血小板作用が減弱することが知られており^{5, 10, 11)}, アスピリン, イブプロフェン双方の医薬品添付文書上においても注意喚起されている。その機序として, イブプロフェンが COX 1 内部に入り込み, アスピリンによるセリン残基のアセチル化を妨害することでアスピリンの作用を減弱させることが考えられている⁵⁾。なお, わが国ではイブプロフェンよりもロキソプロフェンナトリウムの処方量が多いが¹²⁾, ロキソプロフェンナトリウムがアスピリンの抗血小板作用にどの程度影響があるのかよくわかっていないため, 詳細な検討が必要である。

そこで本研究では, アスピリンにロキソプロフェンナトリウムを併用した場合のアスピリンの抗血小板作用への影響を, 健常成人ボランティアへの投与試験によって検討した。初めに, アスピリンとロキソプロフェンナトリウムを単回併用投与した際に, アスピリンの抗血小板作用を減弱させるか検討した。次に, 臨床現場でよく用いられる投与回数で服用することを想定し, 連続併用投与において, アスピリンの抗血小板作用を減弱させるか検討した。最後に, この相互作用を回避する方法について考察することを目的とした。

方 法

1. 被験者

単回投与試験では 11 名(24.8±6.4 歳), 連続投与試験では 10 名(25.7±6.8 歳)の健常成人ボランティアを対象とした。ボランティアに対して事前に説明会を開催し, インフォームドコンセントを取得してから試験を行った。被験者の体重は, 全員とも理想体重の±30% 以内であった。被験者の中には喫煙者はおらず, 試験開始日の 2 週間以内にアスピリンを, 1 週間以内に NSAIDs や抗血小板作用を有する医薬品を服用していないことを確認した。アスピリンおよびロキソプロフェンナトリウムの禁忌・慎重投与(過敏症既往歴, 消化性潰瘍, 喘息, 血液異常, 肝障害, 腎障害, 心機能異常, 潰瘍性大腸炎, クローン病等)に該当する場合, アスピリンまたは NSAIDs のいずれも服用したことがない場合, 医薬品に対する何らかの過敏症がある場合は, 試験への参加を見合わせることにしたが, 除外基準に該当した者はいなかったため, 同意が得られた全員が各試験に参加できた。また, 両試験とも副作用等による脱落者はいなかった。本研究は東京理科大学倫理委員会(承認番号 09005)

およびキッコーマン総合病院倫理委員会(承認番号 2)の承認を受けて実施された。

2. 試験デザイン

1) 単回投与試験

単回投与試験のプロトコールは, アスピリン(Asp) またはロキソプロフェンナトリウム単剤服用(Lox)の場合に加えて, 両方の医薬品を同時に服用した場合(Asp + Lox), アスピリンの 2 時間後にロキソプロフェンナトリウムを服用した場合(Asp Lox), ロキソプロフェンナトリウムの 2 時間後にアスピリンを服用した場合(Lox Asp)の計 5 条件とし, オープン化されたランダム化比較試験(RCT)のクロスオーバー・デザインにて行った(Fig. 1 A)。採血の時間は, 最初の医薬品服用の 30 分前, アスピリンを服用してから 4 24 時間後(ただし, Lox の条件では, ロキソプロフェンナトリウムを服用してから 4, 24 時間後)とし, 各条件間の休薬期間は 2 週間以上確保した。

2) 連続投与試験

連続投与試験のプロトコールは, Fig. 1 B に示した。アスピリンを 1 日 1 回朝食後(9:00)に 4 日間服用した場合(Asp 連続), ロキソプロフェンナトリウムを 1 日 3 回毎食後(9:00, 13:00, 19:00)に 4 日間服用した場合(Lox 連続)に加えて, 両方の医薬品を併用して 4 日間服用した場合の条件を設定した。具体的には, 朝食後にアスピリンとロキソプロフェンナトリウムを同時(9:00)に服用した場合(Asp + Lox 連続), アスピリンを先(7:00)に服用して 2 時間後(9:00)にロキソプロフェンナトリウムを服用した場合(Asp Lox 連続)の 2 通りのプロトコールで実施した。4 日目は, 採血の都合で薬の服用時間を 2~4 時間遅らせ, 最後の採血が終了次第, 薬の服用を終了した。医薬品服用前の採血は, 被験者の便を考慮し原則として前日 14:00 に行い, 服用後の採血は, 4 日目のアスピリン服用(ただし, Lox 連続ではロキソプロフェンナトリウム服用)の 30 分前(10:30)と 4 時間後(15:00)に行った。以上の 4 条件をオープン化されたランダム化比較試験(RCT)のクロスオーバー・デザインにて行い, 各条件間の休薬期間は 2 週間以上確保した。

3. 医薬品・試薬

被験者が服用する医薬品は, バファリン配合錠 A 81 (一般名アスピリン・ダイアルミネート, ライオン(株), Lot. No. 91311)およびロキソニン®錠 60 mg(一般名ロキソプロフェンナトリウム, 第一三共(株), Lot. No. THA 2892)を用いた。血小板凝集惹起剤はコラーゲン(アイ・エム・アイ(株), Lot. No. C 003)とアデノシン二リン酸(adenosine 5'-diphosphate disodium salt: ADP, 和光純薬工業(株), Lot. No. 105704)を用いた。その他の試薬はすべて特級を使用した。

Fig. 1 . Flow chart of single-(A) and multiple-daily-dose studies (B).

4. 血小板凝集能の測定

1) 採血

被験者は、採血日前日の夕食以降、アルコールや脂肪分の多い食事を控えた。また、血小板凝集能への影響を最小限とするため、ホウレン草、ニンニク、ニラ、玉ねぎ等を大量に食べたり¹³⁾、濃いお茶を大量に飲んだりし

ないようにした¹⁴⁾。食事は採血4時間前までに済ませ(4日目の朝食は10:30~11:00)、その後採血終了時まで水以外の飲食を控えた。

採血針は21Gのものを用い、1回につき10mL採血した。3.8%クエン酸ナトリウム水溶液(1/9量)を加えて混和後、遠心分離(200×g, 10分, 室温)して上層の多血小板血漿(platelet rich plasma: PRP)を分取した。さらに

残渣を遠心分離(1700×g, 15分, 室温)して上層の乏血小板血漿(platelet poor plasma: PPP)を得た。

2) 血小板凝集能の測定

血小板凝集能は Born and Cross の比濁法¹⁵⁾に基づき, 血小板凝集能測定装置(PRP 313 M, アイ・エム・アイ(株))を用いて測定した。PRP 100μL に血小板凝集惹起剤(コラーゲン溶液または ADP 水溶液)11.1μL を加えた後, 血小板凝集率を 5 分間測定した。血小板凝集惹起剤の濃度は, PRP 添加後の濃度として 0.5, 2, 5, 10μg/mL (コラーゲン溶液)および 0.5, 2, 4, 16μM (ADP 水溶液)とした。この時に用いた PPP の光透過度を 100% とした時の PRP の光透過度が血小板凝集率として記録され, その最大凝集率を求めた。なお, PRP の凝集能は時間経過とともに変動しやすいため, 採血から凝集能測定開始までの時間を一定にし, 測定者も限定した^{16, 17)}。

5. 血清中トロンボキサン B₂(TXB₂)濃度測定

血清中 TXB₂ 濃度は酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)を用いて定量した。造血細胞による影響を最小限にして, 血小板凝集率の測定と同一条件下での TXB₂ の生成量を測定するために, コラーゲンで凝集反応後の PRP を用いた¹⁸⁾。コラーゲン 2μg/mL で 5 分間凝集反応させた後の PRP 100μL を遠心分離(2000×g, 15min, 4℃)して血小板を取り除き, その上清を用いた。上清は分析までの間 -30℃ で保存した。Thromboxane B₂ EIA Kit(Cayman Co.)を用いて血清中 TXB₂ 濃度を定量した。

6. データ解析

1) 血小板凝集能

コラーゲン, ADP の 4 濃度における最大凝集率(%)を結んで得られた線をグーディングラインとした。最も高濃度であるコラーゲン 10μg/mL, ADP 16μM にお

ける最大凝集率を 100% とした時に, 50% の凝集に相当するレベルとグーディングラインの交差した点から血小板凝集の閾値濃度(Platelet aggregation threshold index: PATI)を求め¹⁹⁾, 血小板凝集能の指標とした(Fig. 2)。すなわち, PATI が上昇した時は, より高濃度の血小板凝集惹起剤を加えないと血小板が凝集せず, 血小板凝集能が抑制されていることを意味する。

2) 統計処理

医薬品服用前に対する服用後の PATI および血清中 TXB₂ 濃度の比較には, Dunnett 検定を用いた。各投与群(単回投与試験: ~, 連続投与試験: ~)で求めた PATI および血清中 TXB₂ 濃度の比較には, Tukey 検定を用い, $p < 0.05$ で有意性を判定した。

結 果

1. 単回投与試験

各条件における PATI を Fig. 3 に示した。Asp では, 凝集惹起剤としてコラーゲンをを用いた場合, 服用直前の PATI が $0.90 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$ (mean $\pm$ S.E.)であったが, 4 時間後, 24 時間後の PATI は 4.00 ± 0.56 , $2.36 \pm 0.35 \mu\text{g/mL}$ であり, 血小板凝集の抑制がみられた(4 hr: $p < 0.01$, 24 hr: $p < 0.05$)。各条件における 4 時間後においては, Lox と Lox Asp の PATI は Asp Lox よりも低かったが, Asp と比較すると ~ のいずれの服用条件とも PATI はあまり変わらなかった。24 時間経過後は, Asp Lox の PATI は $1.85 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ であり, Asp と同程度の値を示したが, Lox ($0.98 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$), Asp + Lox ($1.10 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$), Lox Asp ($1.02 \pm 0.30 \mu\text{g/mL}$) の PATI は, Asp よりも低い値となり($p < 0.05$), アスピリンの抗血小板作用の減弱がみられた。一方, 凝集惹起剤として ADP をを用いた場合は, いずれの時間においても各服用条件間の PATI は同程度で

Fig 2. Calculation method of platelet aggregation threshold index (PATI). Light transmission curves were obtained with four concentrations of stimulus (collagen, A: 0.5, B: 2, C: 5, D: 10μg/mL, ADP, A: 0.5, B: 2, C: 4, D: 16μM).

Fig 3 . Collagen-induced (A) or ADP-induced (B) platelet aggregation in five conditions with single daily dose. White bars mean before administration, light gray bars mean 4 hours after aspirin, and dark gray bars mean 24 hours after aspirin ($n = 11$, mean $\pm$ S.E.). In taking only loxoprofen sodium, each bar means before taking loxoprofen sodium, 4 and 24 hours after loxoprofen sodium. (* : $p < 0.05$ versus Asp Lox, † : $p < 0.01$ versus Asp Lox, ‡ : $p < 0.05$ versus Asp)

あった。

Aspにおける血清中TXB₂濃度は、服用直前では 104.6 ± 18.9 ng/mL(mean $\pm$ S.E.)であった。4時間後、24時間後ではそれぞれ 7.4 ± 2.3 ng/mL, 13.3 ± 2.5 ng/mLとなり、24時間後までTXB₂は低濃度であり($p < 0.01$)、COX 1の阻害が持続していると考えられた。24時間後において、Asp LoxのTXB₂は 17.0 ± 3.0 ng/mLであり、Aspと同様に低値を示したが、Lox(95.7 ± 19.4 ng/mL)、Asp + Lox(71.3 ± 18.1 ng/mL)の血清中TXB₂濃度は、アスピリン単剤服用よりも高く(Lox : $p < 0.01$, Asp + Lox : $p < 0.05$)、ほぼ服用直前の濃度に

Fig 4 . Serum TXB₂ concentration in five conditions with single daily dose ($n = 11$). The individual data points with a line for the mean were reported. (* : $p < 0.05$ versus Asp and Lox, † : $p < 0.01$ versus Asp + Lox and Asp Lox, ‡ : $p < 0.05$ versus Asp, ‡ : $p < 0.01$ versus Asp and Asp Lox).

戻った(Fig. 4)。Lox Aspの血清中TXB₂濃度は、4時間後、24時間後ともにAspよりも高濃度であった(4 hr : $p < 0.05$, 24 hr : $p < 0.01$)。

2. 連続投与試験

各条件における PATI を Fig. 5 に示した。Asp 連続の条件では、凝集惹起剤としてコラーゲンをを用いた場合、服用前の PATI が $1.81 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ であった。4 日目の 10 : 30 (該当日のアスピリン服用前) の PATI は $5.51 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$ 、15 : 00 (該当日のアスピリン服用 4 時間後) では $6.33 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$ であり、血小板凝集の抑制がみられた ($p < 0.01$)。Asp + Lox 連続では、4 日目の 10 : 30 の PATI は $2.20 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$ であり、服用前の凝集能と同程度であった。一方、Asp Lox 連続では、4

日目の 10 : 30 の PATI は $5.29 \pm 0.59 \mu\text{g/mL}$ であり、Asp 連続における凝集能と変わらなかった。また、Lox 連続では、4 日目の 10 : 30 の PATI は $1.37 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ であり、服用前の凝集能に近い値を示した。なお、凝集惹起剤として ADP を用いた場合は、いずれの時間においても各服用条件間の PATI は同程度であった。

4 日目の 10 : 30 (該当日のアスピリン服用前) における血清中 TXB₂ 濃度は、Asp 連続では $0.8 \pm 0.2 \text{ ng/mL}$ 、Asp Lox 連続では $1.4 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ であったが、Asp + Lox 連続では $56.1 \pm 13.2 \text{ ng/mL}$ と高濃度であり (Fig. 6, $p < 0.01$)、COX 1 の障害が減弱していると考えられた。また、Lox 連続の TXB₂ は $102.3 \pm 24.8 \text{ ng/mL}$ であり、医薬品服用前と変わらなかった。4 日目の 15 : 00 (該当日のアスピリン服用 4 時間後) における TXB₂ は、単回投与と試験の場合と同様に低下したが、Lox 連続の TXB₂ は $8.4 \pm 2.3 \text{ ng/mL}$ であり、Asp 連続より高濃度であった ($p < 0.01$)。

考 察

代表的な抗血小板薬である低用量アスピリンの投与中に、NSAIDs を併用した場合、血小板凝集抑制作用が弱まることが知られている。イブプロフェンでは作用を減弱させること^{5,10,11)}、COX 2 選択的 NSAIDs (セレコキシブ¹⁰⁾等) では作用を減弱させない可能性が報告されているが、その他の NSAIDs における相互作用の情報は不明であった。これまでに、アスピリンと NSAIDs のヒト血液への薬物添加実験系において、NSAIDs の臨床用量における薬物濃度から血小板 COX 1 の障害の程度を検討することによってアスピリンと NSAIDs との相互作用の推測につながる可能性に言及したが²⁰⁾、血漿中濃度の変動等の他の要因も考慮する必要があると考えられた。

そこで本研究では、わが国で繁用されている NSAIDs であるロキソプロフェンナトリウムに絞ってさまざまな検討を行った。なお、ロキソプロフェンナトリウムを服用すると、体内でロキソプロフェン SRS (ロキソプロフェンナトリウムの活性代謝物) に変換されるが、解熱・鎮痛・抗炎症作用も、血小板 COX 1 の障害も、ロキソプロフェン SRS のみに認められる²¹⁾。まずアスピリンとロキソプロフェンナトリウムを単回併用投与した際に、アスピリン単剤服用の場合と比較して血小板凝集能がどのように変化するか検討したところ、両方の医薬品を同時に服用した場合、およびロキソプロフェンナトリウムを先に服用して 2 時間後にアスピリンを服用した場合は、アスピリン単剤服用の場合よりも PATI が低く (Fig. 3 A)、アスピリンと同時または服用前にロキソプロフェン SRS に曝露されると、ロキソプロフェン SRS により抗血小板作用が減弱することが考えられた。一方、アスピリンを先に服用して 2 時間後にロキソプロフェンナトリウムを服用した場合は、アスピリン単剤服

Fig 5. Collagen-induced (A) or ADP-induced (B) platelet aggregation in four conditions with multiple daily doses. White bars mean before administration, light gray bars mean before first administration of day 4, and dark gray bars mean 4 hours after aspirin ($n = 10$, mean $\pm$ S.E.). In taking only loxoprofen sodium, a dark gray bar means 4 hours after taking loxoprofen sodium. (* : $p < 0.01$ versus Asp [multiple] and Asp Lox [multiple], † : $p < 0.01$ versus Asp [multiple] and Asp Lox [multiple] $p < 0.05$ versus Asp + Lox [multiple])

Fig 6. Serum TXB₂ concentration in four conditions with multiple daily doses (n = 10). The individual data points with a line for the mean were reported. (* : p < 0.01 versus Asp [multiple] and Asp Lox [multiple], † : p < 0.01 versus Asp [multiple], Asp + Lox [multiple] and Asp Lox [multiple])

用の場合とPATIがほぼ同じであり(Fig. 3 A),アスピリン服用後にロキソプロフェン SRS に曝露されてもその影響はほとんど受けないことが示唆された。また、血清中TXB₂濃度も血小板凝集能と同様の傾向を示していた。ところで、血漿中のアスピリンの半減期は約15~20分であり²²⁾,服用後速やかに門脈中で血小板のCOX 1

をアセチル化することで血小板凝集が抑制されると考えられている^{23, 24)}。ロキソニン®錠60mgを1錠服用した時のロキソプロフェン SRS の血漿中濃度は、0.25時間後に0.18μg/mL, 0.8時間後に0.85μg/mL(最大血漿中濃度),そして2時間後では0.46μg/mLである²⁵⁾。ロキソプロフェン SRS のCOX 1 IC₅₀は0.094μg/mL程度であるため²⁶⁾,ロキソニン®錠60mgを服用するとすぐにロキソプロフェン SRS がCOX 1を可逆的といえども十分阻害する濃度に達すると推察され,2時間後においても阻害が持続することが考えられる。その結果,アスピリンが血小板COX 1に結合できず,アスピリン服用時にロキソプロフェンナトリウムを同時にまたは前もって併用投与した時には血小板凝集能が減弱したことが推察された。

この現象は,血小板COX 1のアセチル化される部位へアスピリンが入り込む前にNSAIDsが到達すると,NSAIDsはアスピリンの結合を競合的に阻害するといった報告と一致している⁵⁾。したがって,アスピリンが先に入り込めばロキソプロフェンナトリウムの影響はほとんど受けないと考えられるが,低用量アスピリンは通常1日1回,ロキソプロフェンナトリウムは1日3回投与されるため,前日のロキソプロフェンナトリウムが影響した場合,アスピリンを先に投与しても抗血小板作用が減弱する懸念がある⁵⁾。したがって,投与回数を臨床の用法に近づけた服用条件(連続併用試験)による検討を行うこととした。

両方の医薬品を併用し,朝食後にアスピリンとロキソプロフェンナトリウムを同時に服用した場合は,単回併用投与の時と同様にアスピリン単剤服用の場合よりもPATI(4日目のアスピリン服用前)が低かった。アスピリンとロキソプロフェン SRS は血小板COX 1を競合的に阻害していることが考えられ,その結果アスピリンの抗血小板作用が減弱しているものと考えられた。ところが,併用条件でも朝食後にアスピリンを先に服用して2時間後にロキソプロフェンナトリウムを服用した場合は,アスピリン単剤服用の場合とPATI(4日目のアスピリン服用前)がほぼ同じであった(Fig. 5 A)。ロキソプロフェン SRS の体内からの消失は1-コンパートメントモデルに従うと仮定すると,消失速度定数k_eは0.60 hr⁻¹と求められ,ロキソニン®錠60mgを服用してから12時間後の血漿中濃度は約1.1×10⁻³μg/mLであると計算される²⁵⁾。この値はロキソニン®錠60mg単剤服用における濃度を算出したものであるが,NSAIDsの血漿中濃度は低用量アスピリン併用下においてもそれほど変動しないか若干低下する程度であると考えられ²⁷⁾,ロキソプロフェン SRS のCOX 1 IC₅₀より十分に低いことが推察される。アスピリン服用時には,前日の夕食後のロキソプロフェンナトリウム服用後から12時間以上が経過しており,ロキソプロフェン SRS の理論濃度からCOX 1はほとんど阻害されていないと考えられる。したがっ

変更前					
Rp.	バファリン配合錠A81	1回1錠	1日1回	朝食後	7日分
	ロキソニン®錠 60mg	1回1錠	1日3回	朝昼夕食後	7日分
↓					
処方変更提案(一例)					
Rp.	バファリン配合錠A81	1回1錠	1日1回	朝食後	7日分
	ロキソニン®錠 60mg	1回1錠	1日3回	朝食後2時間後と昼夕食後	7日分

Fig. 7. Example of proposing prescription change in case of taking aspirin with loxoprofen sodium.

て、朝食後にアスピリンを先に服用した場合は、前日の服薬によるロキソプロフェン SRS の影響は受けず、その一方で2時間後のロキソプロフェンナトリウム服用時にはすでにアスピリンのアセチル化が完了していると考えられる。

ところで、朝食後にアスピリンを先に服用して2時間後にロキソプロフェンナトリウムを服用するという方法は、コンプライアンスの観点からはやや複雑である。COX 2 選択的 NSAIDs であるセレコキシブをアスピリンと併用した場合は、朝食後に両方の医薬品を同時投与してもアスピリンの抗血小板作用が減弱しないことが知られている¹⁰⁾。しかし、わが国においてはロキソプロフェンナトリウムの処方頻度が高いことや¹²⁾、適応症が多く薬価が安いこと等を考慮すると、低用量アスピリンの薬物療法において NSAIDs を併用投与する場合、ロキソプロフェンナトリウムが選択されるメリットがあると考えられる。

なお、単回・連続の両方の試験を通して、ADP による凝集では服用条件や経過時間によらず、各群とも同程度の PATI を示し、血小板凝集能の変化はほとんどみられなかった(Fig. 3 B, Fig. 5 B)。コラーゲンは血小板内のアラキドン酸を増加させ、COX 1 により TXA₂ を産生して血小板を凝集させる惹起剤であり、ADP は血小板のアデニル酸シクラーゼを抑制し、サイクリック AMP の産生を減少させて血小板を凝集させるが、ADP による凝集反応には COX 1 は関与していないことが原因であると考えられた。

今回の研究では、アスピリンとロキソプロフェンナトリウムとの相互作用に関する検討が主な目的であるが、ロキソプロフェンナトリウムのみ服用の場合に血小板凝集抑制作用がみられるかに関しても測定を行った。単回投与試験の服用4時間後においては、血小板凝集能の抑制、血清中 TXB₂ 濃度の低下の度合はアスピリンと同程度(Fig. 3 A, Fig. 4)であったが、24 時間後ではアスピリンほどの作用はみられず、服用前とあまり変わらなかった。連続投与試験においても、抗血小板作用や COX

1 阻害能はアスピリンよりはるかに弱く(Fig. 5 A, Fig. 6)、ロキソプロフェンナトリウム単剤ではアスピリン治療を代替できないと思われる。

結論として、アスピリンの抗血小板作用は、ロキソプロフェンナトリウムにより減弱することが示唆されたが、服用方法を工夫することでその影響を最小限に抑えることができると考えられた。具体的には、臨床上よくみられる服用方法(アスピリンを1日1回朝食後、ロキソプロフェンナトリウムを1日3回毎食後に服用)を想定した場合、朝食後にアスピリンとロキソプロフェンナトリウムを同時に服用するとアスピリンの抗血小板作用は減弱したが、朝食後にアスピリンを先に服用して2時間後にロキソプロフェンナトリウムを服用すればこの相互作用は回避できることが示唆された(Fig. 7)。

引用文献

- 1) H.J. Weiss, L.M. Aledort, Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion, *Lancet*, **2**, 495-497 (1967).
- 2) H. Yasue, H. Ogawa, H. Tanaka, S. Miyazaki, R. Hattori, M. Saito, K. Ishikawa, Y. Masuda, T. Yamaguchi, T. Motomiya, Y. Tamura, Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators, *Am. J. Cardiol.*, **83**, 1308-1313 (1999).
- 3) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *Lancet*, **2**, 349-360 (1988).
- 4) 堀正二, 池田康夫, 石丸新, 井上博, 内山真一郎, 小川久雄, 川副浩平, 米田正始, 住吉徹哉, 中澤誠, 中谷武嗣, 野々木宏, 浅野竜太, 岩出和徳, 上塚芳郎, 海北幸一, 後藤信哉, 坂田泰彦, 坂本知浩, 佐藤直樹, 篠原徳子, 中居賢司, 宮田茂樹, 村崎かがり, 矢坂正弘, 山内孝, 島田和幸, 高本眞一, 友池仁暢, 永井良三, 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライ

- ン(2009 年改訂版) ,日本循環器学会 .
- 5) F. Catella-Lawson, M.P. Reilly, S.C. Kapoor, A.J. Cucchiara, S. Demarco, B. Tournier, S.N. Vyas, G.A. Fitzgerald, Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin, *N. Engl. J. Med.*, **345** , 1809 1817 (2001).
- 6) J.W. Burch, N. Stanford, P.W. Majerus, Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin, *J. Clin. Invest.*, **61** , 314 319 (1978).
- 7) G.M. Greig, D.A. Francis, J.P. Falgout, M. Ouellet, M.D. Percival, P. Roy, C. Bayly, J.A. Mancini, G.P. O'Neill, The interaction of arginine 106 of human prostaglandin G/H synthase-2 with inhibitors is not a universal component of inhibition mediated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Mol. Pharmacol.*, **52** , 829 838 (1997).
- 8) S. Cronberg, E. Wallmark, I. Soderberg, Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans, *Scand. J. Haematol.*, **33** ,155 159 (1984).
- 9) S. Pathmakanthan, D.G. O'Donovan, K.M. Sheehan, F.E. Murray, Prospective evaluation of the utilization of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute medical admissions, *Ir. Med. J.*, **91** , 58 60 (1998).
- 10) G. Renda, S. Tacconelli, M.L. Capone, D. Sacchetta, F. Santarelli, M.G. Sciulli, M. Zimarino, M. Grana, E. D'Amelio, M. Zurro M, T.S. Price, C. Patrono, R.De Caterina, P. Patrignani, Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80** , 264 274 (2006).
- 11) S. Sohn, K. Kwon, Accelerated thrombotic occlusion of a medium-sized coronary aneurysm in Kawasaki disease by the inhibitory effect of ibuprofen on aspirin, *Pediatr. Cardiol.*, **29** , 153 156 (2008).
- 12) 伊勢雄也, 室田陽右, 高山幸三, 成田年, 鈴木勉, 宋静香, 片山志郎, 平野公晟, NSAIDs の術後疼痛に対する処方状況並びに副作用発現における因子の解析, *薬学雑誌*, **123** , 613 618 (2003).
- 13) 小内亨, サプリメントの適正使用とその指導, *薬局*, **55** , 1831 1838 (2004).
- 14) 並木和子, 茶の機能〔7〕茶の血小板凝集抑制作用, *食品と容器*, **46** , 320 327 (2005).
- 15) G.V. Born, Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, *Nature*, **194** , 927 929 (1962).
- 16) 佐藤金夫, 尾崎由基男, 血小板凝集能検査, *Thrombosis and Circulation*, **12** , 345 348 (2004).
- 17) M. Cattaneo, Aspirin and clopidogrel : efficacy, safety, and the issue of drug resistance, *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **24** , 1980 1987 (2004).
- 18) T. Ohmori, Y. Yatomi, T. Nonaka, Y. Kobayashi, S. Madoiwa, J. Mimuro, Y. Ozaki, Y. Sakata, Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity : involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients, *J. Thromb. Haemost.*, **4** , 1271 1278 (2006).
- 19) A. Tabuchi, R. Taniguchi, K. Takahashi, H. Kondo, M. Kawato, T. Morimoto, T. Kimura, T. Kita, H. Horiuchi, Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method, *Circ. J.*, **72** , 420 426 (2008).
- 20) 赤木祐貴, 柴田健太, 仁尾祐太, 谷中昭典, 樋上賀一, 嶋田修治, 青山隆夫, アスピリンの抗血小板作用に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬の影響に関する研究 - ヒト血液添加実験系を用いた検討 -, *医療薬学*, **36** , 382 391 (2010).
- 21) M. Noguchi, A. Kimoto, J.K. Gierse, M.C. Walker, B.S. Zweifel, K. Nozaki, M. Sasamata, Enzymologic and pharmacologic profile of loxoprofen sodium and its metabolites, *Biol. Pharm. Bull.*, **28** , 2075 2079 (2005).
- 22) M. Rowland, S. Riegelman, P.A. Harris, S.D. Sholkoff, Absorption kinetics of aspirin in man following oral administration of an aqueous solution, *J. Pharm. Sci.*, **61** , 379 385 (1972).
- 23) A.K. Pedersen, G.A. FitzGerald, Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase, *N. Engl. J. Med.*, **311** , 1206 1211 (1984).
- 24) 山本康次郎, 阿部美由紀, 片島正貴, 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二, アスピリンによる抗血小板作用の Pharmacodynamics に関する情報学的研究 - 血小板中および血管内皮細胞中シクロオキシゲナーゼ阻害作用を考慮した Pharmacodynamic Model の構築 -, *病院薬学*, **22** , 133 141 (1996).
- 25) 長沼英夫, 望月祐子, 川原幸則, 健常人における Loxoprofen Sodium (CS 600)経口投与後の生体内動態, *臨床医薬*, **2** , 1219 1237 (1986).
- 26) S. Kawai, S. Nishida, M. Kato, Y. Furumaya, R. Okamoto, T. Koshino, Y. Mizushima, Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells, *Eur. J. Pharmacol.*, **347** , 87 94 (1998).
- 27) A. Rubin, B.E. Rodda, P. Warrick, C.M. Gruber, A.S. Riodolfo, Interactions of aspirin with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in man, *Arthritis. Rheum.*, **16** , 635 645 (1973).