

— Invited Lecture —

添付文書に記載されている薬物トランスポーターの基礎知識

永井純也

Basic Knowledge of Drug Transporters Described on Package Inserts for Prescription Drugs

Junya NAGAI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094

(Received October 5)

Abstract A package insert for medicines is one of the most important and accessible sources with which pharmacists obtain additional information about the drugs. Recently package inserts include much information on not only metabolic enzymes but also drug transporters, which play a crucial role in absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs administered to the body. The increases in such information are related with dramatic progress in research for drug transporters over the past two decades. More importantly, it is shown that drug transporters contribute to some contraindicated drug-drug interactions. This manuscript is a summary of the lecture which was held to provide pharmacists basic knowledge of drug transporters, especially are described on package inserts, on July 11, 2015.

Key words —drug transporter, package insert, drug-drug interaction, pharmacokinetics

1. はじめに

第 177 回北摂地域薬剤師交流研修会（平成 27 年 7 月 11 日，於：大阪薬科大学附属薬局）において、「添付文書に記載されている薬物トランスポーターの基礎知識」という題目にて講演する機会を頂きましたので，その講演内容を以下にまとめます。

2. 添付文書の記載例から

最近，医薬品の添付文書の「相互作用」や「薬物動態」の項目におきまして，薬物トランスポーターに関する情報を目にする機会が増えてきたとお感じになられている薬剤師の方が多いのではないのでしょうか。ここでは，添付文書に記載されている具体的な内容をいくつか挙げながら，添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報の現状について見ていきたいと思います。

2. 1. ジゴシン®錠の添付文書から

まず，古典的な薬であるジゴシン®錠（一般名：ジゴキシン）の添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報を参照してみましょう。ジゴキシンは，その体内動態に薬物トランスポーターが関与することが知られる薬物として代表的なものの一つです。ジゴシン®錠添付文書の【薬物動態】の項目には，「腎排泄を主経路とし，糸球体ろ過と P-糖タンパク質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される」と記載されています（図 1）。このように，ジゴシン®錠添付文書には P-糖タンパク質とよばれる薬物トランスポーターがその体内動態に関与することが記載されています。

ジゴシン®錠添付文書の「相互作用」の項目を見ますと，併用注意の内容として以下の内容が記載されています。すなわち，エリスロマイシンやクラリスロマイシンなどの抗生物質を併用した場合，従来から指摘されている腸内細菌叢への影響

によるジゴキシンの代謝抑制のみならず、「P-糖タンパク質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある」ことが記載されています（図2）。また、アジスロマイシンやHIVプロテアーゼ阻害剤であるリトナビルやサキナビルの併用投与によっても、「P-糖タンパク質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある」と記載されています。



【薬物動態】

2. 代謝・排泄

本剤は大部分が未変化体で尿中排泄されるが、一部代謝される。主な代謝物は薬理活性のないdihydrodigoxinとdihydrodigoxigenin、薬理活性を持つdigoxigenin-bis-digitoxiside及びdigoxigenin-mono-digitoxisideである⁴⁾。主な代謝酵素は肝薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)3Aが考えられている⁵⁾。腎排泄を主経路とし、糸球体濾過とP-糖蛋白質を介する尿細管分泌により尿中に排泄される^{6),7)}。

図1：ジゴシン®錠の添付文書における薬物動態（代謝・排泄）に関する記載事項

ジゴシン®錠(ジゴキシ錠)添付文書の続き

3. 相互作用

2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン ガチフロキサシン水和物 テトラサイクリン	腸内細菌叢への影響による本剤の代謝の抑制、あるいは、P-糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度が上昇するとの報告がある。
アジスロマイシン	機序の詳細は不明であるが、P-糖蛋白質を介した本剤の輸送が阻害されるとの報告がある。
アムホテリシンB エンビオマイシン	これらの薬物により血中カリウム値が低下するためと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P-糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。

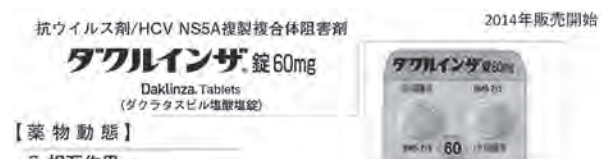
図2：ジゴシン®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

2.2. ダクルインザ®錠の添付文書から

次に、最近販売が開始された医薬品の添付文書を見てみましょう。ここでは、C型肝炎治療薬として2014年に販売が開始されたダクルインザ®錠（一般名：ダクラタスビル塩酸塩）の添付文書を取り上げます（図3）。その添付文書の【薬物動態】の項目を抜粋していますが、記載されている薬物トランスポーターの分子種の種類が

上述のジゴシン®錠に比べて一段と増えています。まず、P-gp（P-glycoproteinの略称で前述のP-糖タンパク質と同じ）に加え、OATP（organic anion transporting polypeptide）1B1、OATP1B3、BCRP（breast cancer resistance protein）、さらにはOAT（organic anion transporter）1、OAT3、OCT（organic cation transporter）2、計7種類の薬物トランスポーターの分子種が記載されています。記載内容は、ダクラタスビルがP-糖タンパク質、OATP1B1、OATP1B3、BCRPを阻害する作用があるので、これらトランスポーターの基質になる薬物が併用された場合にはそれらの薬物が血中に残りやすくなる、すなわち体内曝露量が増加することを注意喚起するものであります。

前述のジゴシン®錠の添付文書に記載されていたように、ジゴキシンはP-gpの基質になります。このダクルインザはP-gpに対して阻害作用を示すことから、ジゴキシンの体内動態に影響する可能性が考えられます。実際、ダクルインザ®錠添付文書の「相互作用」の項目には「本剤のP-gp阻害作用により、ジゴキシンのバイオアベイラビリティが増加する」と記載されています。また、スタチン系薬剤ロスバスタチンと併用した場合、「本剤は、OATP1B1及び1B3を介したロスバスタチンの肝臓への取り込みを阻害する。また、本剤のBCRP阻害により、ロスバスタチンの肝臓および腸からの排出を阻害する」とあり、これらの相互作用の結果として「ロスバスタチンの血中濃度が上昇する」と記載されています。



【薬物動態】

7. 相互作用

(1) in vitro試験成績

ダクラタスビルはP-gp、OATP1B1(IC₅₀値：2.3μmol/L)、OATP1B3(IC₅₀値：5.7μmol/L)及びBCRP(IC₅₀値：10.9μmol/L)の阻害作用を有することから、ダクラタスビルを併用投与した場合、P-gp、OATP1B1、OATP1B3又はBCRPの基質である薬物の曝露量を増加させる可能性がある。ダクラタスビルはCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19又は2D6を阻害しなかった(IC₅₀値：>40μmol/L)。ダクラタスビルは、OAT1、OAT3

図3：ダクルインザ®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

2.3. ゾビラックス®錠の添付文書から

次に、ゾビラックス®錠（一般名：アシクロビル）の添付文書を見ますと、「In vitro において、アシクロビルは、OAT1 又は OAT2, MATE1 及び MATE2-K の基質であった」と記載されています。加えて、本添付文書の「相互作用」の項目には、プロベネシドやシメチジンが OAT1 や MATE (multidrug and toxin extrusion protein) 1 あるいは MATE2-K を阻害することによって、アシクロビルの腎排泄が抑制され、血漿中半減期の延長および血漿中濃度曲線下面積が増加するとの報告があることが記載されています。

2.4. デルティバ®錠の添付文書から

また、薬物トランスポーターの基質や阻害剤にならないという情報まで、詳細に記載されている添付文書もあります。例えば、2014 年に販売が開始された新規抗結核薬であるデルティバ®錠（一般名：デラマニド）の添付文書の「相互作用」の項目には、「デラマニドは、MDR1^(注)、BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 の各トランスポーターの基質ではなく、MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の各トランスポーターも阻害しない」^(注)MDR1：multidrug resistance 1、P-糖タンパク質の別名」と記載されています。このように、基質にも阻害剤にもならないにも関わらず、そのことが添付文書に詳しく記載されている場合もあります。

上述のように、4つの医薬品の添付文書を取り上げただけでも、様々な薬物トランスポーターの分子種に関する記載が見られます。また、薬物相互作用が生じる薬物動態の過程が、腎排泄や肝取り込み過程であったり、さらには肝や腸からの排泄過程であったりと、かなり複雑であります。加えて、薬物トランスポーターの基質や阻害剤にならない場合でも、その内容が記載されている添付文書もあります。添付文書に記載されている限りは、薬の専門家である薬剤師として、それらの情報に関する説明を行う、あるいは説明を求められることを想定しておく必要があります。このような状況を踏まえ、薬剤師として薬物トランスポー

ターに関する情報をきちんと整理しておきたいと感じられている薬剤師の先生方も多いのではないかと思います（図4）。



図4：添付文書における薬物トランスポーターの情報を整理する必要性

3. 薬物動態とトランスポーター

添付文書に記載されている薬物トランスポーター情報を整理するためには、まずは薬物動態にトランスポーターがどのように関わっているかの全体像をイメージできることが大切です。そこで、まずは薬物の体内動態にトランスポーターがどのように関与しているかの概略を見ていくことにします。

薬物動態は、大きく4つの過程で表されます。すなわち、吸収、分布、代謝、排泄で、それらの各英語表記の頭文字をとってADME（アドメ）と呼ばれます。アドメの全体像を見ていきますと、消化管から薬物が吸収され、門脈を介して肝臓に運ばれ、一部が代謝されます。代謝を免れた薬物は全身循環血に入り、様々な組織に分布するようになります。そして、再び肝臓に戻って代謝を受ける、あるいは腎で排泄されることで体内から消失していきます。

こうした薬物の吸収、分布、代謝、排泄のすべての過程には、多くの薬物において「細胞膜透過」という現象が関係します。すなわち、薬物が細胞膜を透過することで、細胞内に取り込まれ、あるいは細胞内から汲み出され、これらの総和が

薬物の体内動態を決定づけていると考えられます (図5)。

薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程には、
薬物の「細胞膜透過」という現象が関係しています。

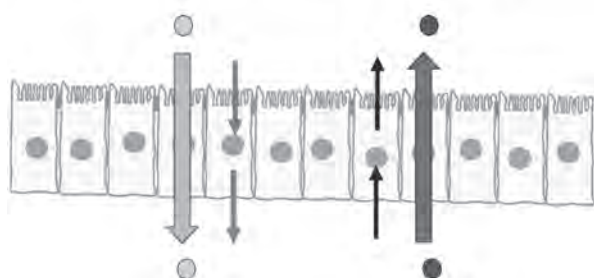


図5 薬物動態に密接に関与する細胞膜透過現象

さらに詳細に見ていくために、各組織の構造とその組織における薬物の動きを照らし合わせて見ていきたいと思います。まずは、小腸の構造と薬物の吸収との関係です。経口投与された薬物は、胃で溶解し、その大半は小腸に移動します。小腸の構造は物質の吸収を効率よく行うために、表面積が大きくなるようにひだ状の構造を取っています。そのひだ状の構造を形成する絨毛を拡大すると、その絨毛の表面は「小腸上皮細胞」という細胞で覆われています。したがって、薬物が小腸で吸収されるためには、まずは小腸上皮細胞を通過して、毛細血管へと運ばれる必要があります。

次に、肝臓の構造と薬物の動きを見ていきます。小腸で吸収された薬物は門脈を介して「肝細胞」と呼ばれる細胞の血管側の細胞膜に到達します。その血管側膜を薬物の一部は透過して肝細胞内に取り込まれます。さらに、そのまま未変化体として、あるいは細胞内で代謝を受けたのち、胆管側膜を通過して毛細胆管へと汲み出され、胆汁として消化管内に排泄されて行きます。こうした肝細胞内への取り込み、肝細胞内から毛細胆管内への汲み出しといった過程においても、薬物（あるいはその代謝物）の細胞膜透過という現象が関与しています。

さらに、主要な排泄臓器である腎における薬物の動きについてです。腎の最小単位であるネフロンは糸球体とそれに続く一続きの細い管からなり、そしてその尿細管を取り巻くように毛細血管

が走っています。中でも、近位尿細管あたりが、薬物を含む様々な物質の尿細管分泌や尿細管再吸収が活発に行われている場所です。尿細管分泌あるいは再吸収のいずれにおいても、「尿細管上皮細胞」という細胞を通過して薬物などの物質が運ばれる現象であります。

上述しましたように、小腸上皮細胞における吸収、肝細胞における胆汁中排泄、尿細管上皮細胞における分泌あるいは再吸収は、いずれの過程も薬物（あるいはその代謝物）が細胞を通過する現象です。そして、その細胞透過の第一段階は細胞膜を通過することです。細胞膜は主にリン脂質から形成される脂質二重膜であり、構成している成分から考えると油（脂）の膜と見なすことができます。油（脂）の膜ということであれば、水に溶けやすい、すなわち油になじみにくい物質（水溶性物質）は、一般的には細胞膜の透過性は低いと予想されます。

しかし、水溶性が高いものでも細胞膜を良好に通る抜けることができるものがあります。その代表的な物質はD-グルコースです。D-グルコースは25℃において水100mLに91gもの量が溶解することからわかりますように、水との相性が大変良い物質です。裏を返せば、油との相性はあまり良くないと言えますが、それに関わらずD-グルコースは小腸からきわめて効率よく吸収されます。この現象にトランスポーターが関係しています。特に、小腸上皮細胞の刷子縁膜に存在するグルコーストランスポーターはSGLT (sodium-dependent glucose transporter) 1という名称で呼ばれます。この例は生体必須成分であるD-グルコースの場合ですが、水溶性の薬物のような生体外異物のような場合にも、細胞膜透過に種々のトランスポーターが関係しています。こうした薬物を運ぶことが出来るトランスポーターを総称して薬物トランスポーターと呼びます。

筆者が20年あまり前の学生時代に薬物トランスポーターに関する研究に関わり始めた頃は、医療現場で取り上げられる薬物トランスポーターに関する情報は、現在に比べればかなり限定されたものでありました。ところが、この20年において、

薬物トランスポーターに関する研究が分子レベルで飛躍的に発展したと相まって、薬物トランスポーターに関する情報が臨床現場においても頻繁かつ詳細に提供されるようになっていきます。

そうした薬物トランスポーターに関する情報の変化を関連図書に記載されている内容で辿ってみます。約20年前に発刊された「最新生物薬剤学(南江堂)」は当時の薬物動態における最先端の内容が記載された著書ですが、薬物の肝細胞移行および胆汁中排泄を示した模式図には、まだトランスポーターに関する記載は明確ではありませんでした。一方、現在ではどうかということで、2012年に発刊された「最新薬剤学[第10版](廣川書店)」では、肝細胞に数多くの薬物トランスポーター分子の名称が記載された模式図が掲載されています。前述の添付文書に記載されていたOATP1B1やOATP1B3などの記載が見られます。

腎尿細管上皮細胞の場合も同様の比較をしてみると、約20年前の模式図(前述の最新生物薬剤学)にはトランスポーターの存在は示されていましたが、薬物トランスポーターの分子種はその当時明らかではなく、具体的な名称はまだ記載されていませんでした。近位尿細管上皮細胞に薬物輸送担体が存在していることは、既にその当時から明らかではありましたが、タンパク質や遺伝子レベルといったトランスポーターの実体としてはほとんど明らかにはなっていませんでした。そして、最近発刊された「NEW パワーブック生物薬剤学(廣川書店)」に掲載されている模式図では、尿細管上皮細胞に各種薬物トランスポーター分子の名称が記載されています。前述の添付文書に記載のあったOAT1やOAT3などの記載が見られます。

薬物トランスポーターが分子レベルで明確になり、そうした情報が添付文書に記載されるようになった大きな要因として、薬物トランスポーターを介して運ばれる場合には、その過程において薬物相互作用が起きる可能性があることが挙げられます。例えば、肝細胞の場合であれば、血液側から肝細胞に取りこまれる過程、そして肝細胞内から毛細胆管へと汲み出される過程、この両過程において薬物トランスポーターを介した相互作用が

起きることが想定されます(図6)。

薬物の細胞膜透過にトランスポーターが関与すると、「薬物相互作用」が起きる可能性が高まる。

(肝細胞の場合)

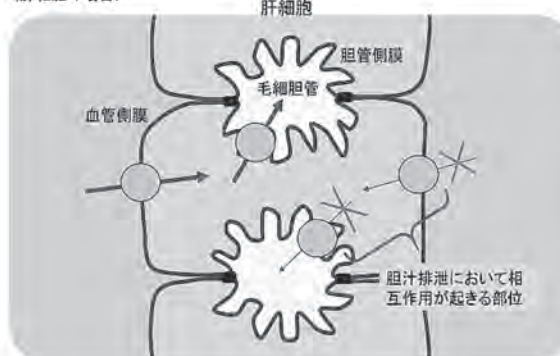


図6：肝細胞における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の発現部位

一方、腎尿細管上皮細胞も同様に、血管側から尿細管上皮細胞内に取り込まれる過程、尿細管上皮細胞内から尿細管管腔内へと汲み出される過程の両方において、薬物トランスポーターを介した相互作用が起きることが考えられます(図7)。

薬物の細胞膜透過にトランスポーターが関与すると、「薬物相互作用」が起きる可能性が高まる。

(腎尿細管上皮細胞の場合)

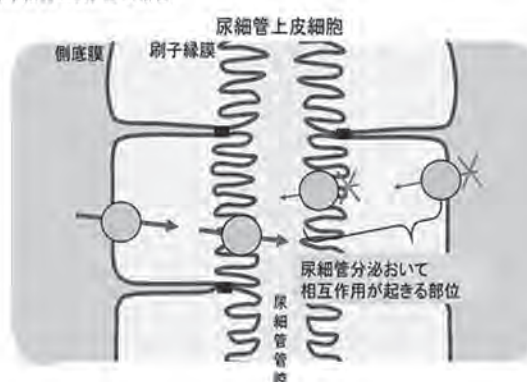


図7：腎尿細管上皮細胞における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の発現部位

次に、添付文書におけるトランスポーター情報を整理していくうえで、特に押さえておきたい薬物トランスポーターの分子種はどのようなものかを考えます。

4. 押さえておきたい薬物トランスポーターの分子種

添付文書によく出てくる薬物トランスポーター

とはどのようなものを把握するために、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の添付文書情報検索サイトにて、「トランスポーター」というキーワードによる検索を行いました。その結果、141件（平成27年6月時点）がヒットしました。そこで、このヒットした141件の添付文書に記載されているトランスポーターについて、その分子種ごとに掲載数を数えました。掲載数の多い10種は、上位からP-gp, OATP1B1, BCRP, OAT3, OAT1, OCT2, OATP1B3, OCT1, MATE1, MATE2-Kでした。次に、これらの10種のトランスポーターの分子名をキーワードにしてそれぞれのヒット数を調べた結果、この検索によってもP-gpが183件と最も多い結果となりました。OAT1, MATE1, MATE2-Kは100件前後の件数がヒットしましたが、これらはアシクロビルとバラシクロビルの後発品が大多数を占めており、薬物の種類としての数はOATP1B1（37件）やBCRP（34件）の方が多い結果でした。ちなみに、薬物代謝酵素として代表的なシトクロムP450（CYP）の分子種で検索すると、CYP3A4の1985件を筆頭に、CYP2D6の728件、CYP2C9の633件と、トランスポーターに比べて圧倒的に多い結果でした。

確かに現時点では代謝酵素CYPに比べれば、添付文書におけるトランスポーターの掲載数は多くはないですが、今後ますます薬物トランスポーターに関する情報が添付文書に記載されるようになると予想されます。その理由の一つとして、最近の医薬品開発における薬物相互作用に関するガイドライン改定の動向が挙げられます。

2014年7月に厚労省から「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（以下、薬物相互作用ガイドライン最終案）の公表に関する通知が出されています。この薬物相互作用ガイドラインは、製薬企業などが医薬品を開発する際に、薬物相互作用を検討する際の指標を記載したものです。薬物相互作用ガイドライン最終案の前文にその目的が記載されており、「本ガイドラインの目的は、薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性を判断する

ための非臨床試験、およびヒトにおける薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験について、具体的な方法や判断の基準、ならびに試験結果の解釈や情報提供に関する一般的な指針を提示すること」と記載されています。すなわち、医薬品開発に際しての薬物相互作用の検討の方法と、その結果に対する解釈の仕方を示したものです。さらに、この薬物相互作用ガイドライン最終案には、その適用範囲として「医薬品開発時に得られた薬物相互作用に関する結果を添付文書などで情報提供する場合に適用する」と記載されています。このことは後述するように、開発時に得られたトランスポーター情報が添付文書に盛り込まれていくことを意味しているものと考えられます。

薬物相互作用ガイドライン最終案の内容を具体的にみると、臨床における薬物相互作用試験を必要とするか否かの判断を示すフローチャートが示されています（図8）。まず、重要な点として、新薬候補となるすべての被験薬に対して、ここに示される薬物相互作用に関する検討を行うように示されていることです。そして、まずP-gpとBCRPについて、培養細胞を用いた輸送実験により、その被験薬がP-gpやBCRPの基質になるのか、あるいは阻害剤になるのかについて検討することを求めています。その検討によって、基質となる条件に当てはまれば、P-gpやBCRPを介した薬物相互作用の臨床試験の実施が必要となるといった流れになります。また、被験薬が肝代謝あるいは胆汁中排泄が主要な消失経路である場合には、培養細胞を用いた試験により、OATP1B1及びOATP1B3の基質あるいは阻害剤になるかを調べる検討を求める記載がなされています。一方、腎臓での能動的な分泌が主要な消失経路である場合には、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1及びMATE2-Kについて検討する必要があることが示されています。

これらの決定樹から、薬物相互作用に係る薬物トランスポーターとして押さえておくべき重要なものが見えてきます。すなわち、開発段階にガイドラインに基づいて実施された試験結果が添

「薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に示された臨床における薬物相互作用試験の必要性を判断するフローチャート



図8：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている判断基準などの決定樹

付文書に記載されると考えられますので、これらの決定樹に示されている薬物トランスポーターについては、特に添付文書の内容を理解する上で整理しておく必要があると言えます。

上述の薬物相互作用ガイドライン改定案をまとめますと、まず、吸収過程に関わる薬物トランスポーターで薬物相互作用として重要なものは、P-gpとBCRPになります(図9)。P-gpおよびBCRPはいずれも、小腸上皮細胞内から消化管管腔中へと薬物を汲み出すトランスポーターであります。これらの基質になる薬物は、通常これらのトランスポーターによって汲み出されていますから、P-gpやBCRPを阻害する薬物が併用された場合には、通常よりも血中への移行性が高まり、結果として血中濃度が上昇する可能性が考えられます。

また、肝臓における薬物トランスポーターとして重要なものは、肝細胞に薬物を取り込むトランスポーターとしてOATP1B1とOATP1B3が挙げられます(図10)。また、肝細胞内から毛細胆管へと汲み出すトランスポーターとしてはP-gpとBCRPが挙げられます(図10)。これらのトランスポーターの基質になる薬物で、かつ肝代謝や胆汁中排泄がそれらの薬物の血中からの消失に大きく寄与している場合には、これらトランスポーターを阻害する薬物を併用することによって、血中濃度が著しく上昇する可能性が考えられます。

一方、腎臓の場合は、尿細管上皮細胞内に取り込むトランスポーターとして、OAT1、OAT3およびOCT2、そして尿細管細胞内から尿細管管腔

内へと汲み出すトランスポーターとしてP-gp、MATE-1、MATE2-Kが挙げられます(図11)。これらのトランスポーターの基質になる薬物でその消失に尿細管分泌の寄与が大きい場合には、これらのトランスポーターを阻害する薬物の併用によって、体内からの消失が遅延し、血中濃度が上昇することが想定されます。

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた吸収(小腸)に関わる薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

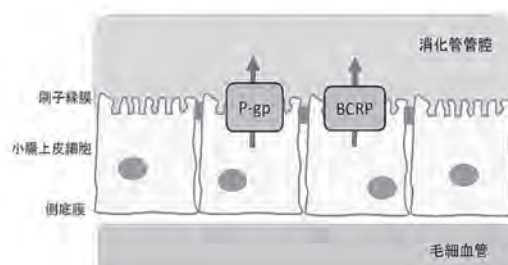


図9：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている吸収に関わる薬物トランスポーター

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた肝臓における薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

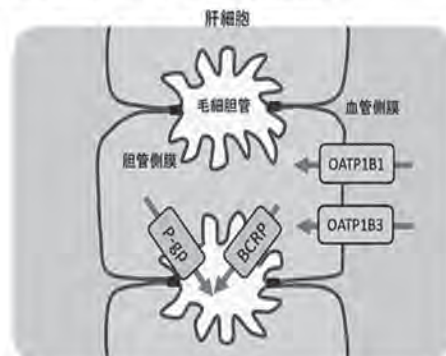


図10：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている肝細胞における薬物トランスポーター

薬物相互作用ガイドライン(最終案)に取り上げられた腎臓における薬物トランスポーターの分子種とその発現部位

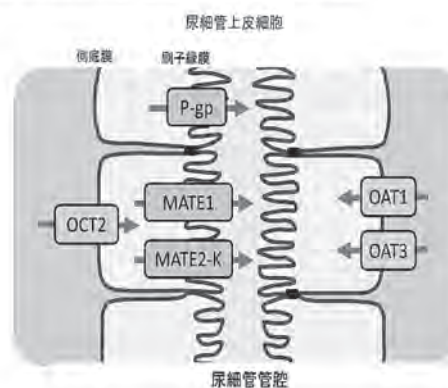


図11：薬物相互作用ガイドライン(最終案)に掲載されている腎尿細管上皮細胞における薬物トランスポーター

5. 薬物トランスポーターと併用禁忌

さて、添付文書に記載されている情報で最も重要と言える併用禁忌について、薬物トランスポーターが関係しているものを取り上げることにします。まずは、平成26年（第99回）の薬剤師国家試験に次のような問題（選択肢は省略）が出題されています。

問 270-271

40歳男性、体重65kg、病院で腎移植後、シクロスポリンを含む処方による治療を継続中である。1年後の定期検診で脂質異常症と高血圧症を指摘された。

問 270（実務） これらの症状を改善する次の薬物のうち、シクロスポリンと併用禁忌なのはどれか。

問 271（薬剤） 前問において併用禁忌となる相互作用の主なメカニズムはどれか。

問 270 は選択肢5のロスバスタチンカルシウムを正解とするものであり、問 271 は選択肢2の有機アニオントランスポーターを介した肝取り込み阻害を選択させるものでした。

このように併用禁忌となる薬物相互作用が、その分子メカニズムにまで言及したレベルで国家試験において問われています。従って、現在では、学部生への講義においてもトランスポーターを介した薬物相互作用の内容は必須であります。

薬剤師国家試験にも取り上げられていましたロスバスタチン（クレストール®錠）の添付文書の「相互作用」の項目には、確かに併用禁忌としてシクロスポリンが挙げられており、併用による血中濃度上昇の機序として、「シクロスポリンが肝取り込みトランスポーター OATP1B1 および排出トランスポーター BCRP 等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある」と記載されています（図12、図13）。また、同じスタチン系製剤であるピタバスタチン（リバロ®錠）もロスバスタチン同様、シクロスポリンとの併用が禁忌とされています。ピタバスタチンの肝取り込みにおい

ても OATP1B1 が関与しており、その取り込みをシクロスポリンが阻害するために顕著な最高血中濃度や血中濃度時間曲線下面積 AUC の上昇が添付文書に記載されています。

3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン （サンディミュン、ネオール等）	シクロスポリンを投与されている心臓移植患者に併用したとき、シクロスポリンの血中濃度に影響はなかったが、本剤の AUC _{0-24h} が健康成人に単独で反復投与したときに比べて約7倍上昇したとの報告がある。	シクロスポリンが肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び排出トランスポーター BCRP 等のトランスポーター機能を阻害する可能性がある。

図 12：クレストール®錠の添付文書における薬物動態（相互作用）に関する記載事項

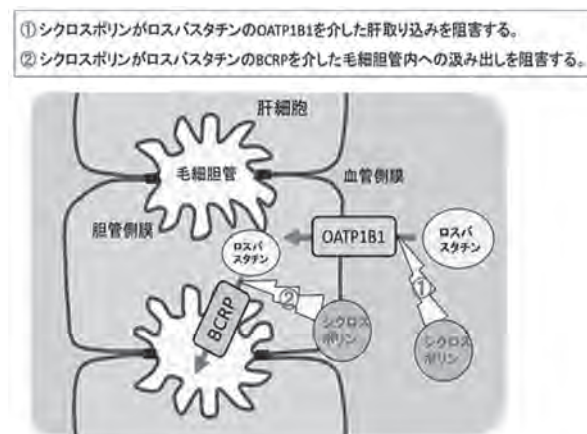


図 13：肝細胞におけるロスバスタチンとシクロスポリンとの相互作用のメカニズム

薬物相互作用における併用禁忌ですので、相互作用する医薬品の両方の添付文書で併用禁忌と記載されているはずです。そこでシクロスポリン製剤であるサンディミュン®カプセルの添付文書をみると、確かにピタバスタチンやロスバスタチンが併用禁忌の医薬品として挙げられています。併用禁忌の場合は、相互作用しあう両方の薬物の添付文書の記載事項を照らし合わせておくことは以下の点で大切です。

ピタバスタチンやロスバスタチンに加え、スタチン系薬物のほとんどは OATP1B1 の基質になることが知られています。そこで、シクロスポリン製剤において他のスタチン系製剤に関する記載の

有無について確認すると、HMG-CoA還元酵素阻害剤シンバスタチンやプラバスタチンなどが「併用注意」として挙げられています。この場合の併用注意は、上述したように同系統の薬剤では併用禁忌になっているものもあることから、特に細心の注意が必要な「併用注意」のケースであると考えられます。

6. まとめ

最後に、本講演の内容をまとめますと、まず、薬物相互作用に関するガイドラインの改正が進められていることもあり、添付文書における薬物トランスポーターに関する記載は、今後着実に増えていくものと予想されます。そして、薬物トランスポーターが関与する相互作用には併用禁忌のものがあ、こうした薬物自体はもちろんのこ、それと同系製剤が処方されている場合には相互作用に対する注意が十分に必要であります。また、添付文書上、薬物相互作用において注意すべき薬物トランスポーターはある程度絞ることができま。すなわち、薬物相互作用に関するガイドラインの最終案に検討すべきものとして挙げられている P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K の9種が挙げられます。しかし、これら以外の薬物トランスポーターが薬物動態に大きく寄与する場合もありますので、あくまでも最低限押さえておくべき薬物トランスポーターという認識で捉えておく必要があります。そして、薬剤師として、添付文書に記載されていない薬物相互作用の予測を行うことが出来れば、より安全な薬物療法に積極的な貢献が可能になると思われます。そうした予測を行うために、以下の情報を収集および整理していくことを推奨致します。すなわち、1) 薬物の主要消失臓器はどこか（肝消失型 or 腎排泄型）、2) いずれの薬物トランスポーターの基質になるのか、3) ある薬物トランスポーターの基質となる場合、その薬物トランスポーターが主要消失組織に発現しているか、といった情報の収集および整理で

す。最新の情報となれば、欧文学術雑誌の論文を参照する必要もあります。新規医薬品が市場に出るたびに、その新しい医薬品の薬効のみならず、薬物動態に関する情報も薬剤師として理解しておくことが肝要であると考えます。こうした薬物トランスポーター情報の背景を鑑みましても、薬剤師は既存の知識のみに頼ることなく、常に時代に即した情報を得ていく努力が必要であると思われるます。

参考資料

- 乾 賢一編, 2009, 薬物トランスポーター 活用ライブラリー, 羊土社.
- 中外製薬, ジゴシン錠添付文書, 2014 年 12 月 (第 16 版).
- ブリストル・マイヤーズ, ダクルインザ錠添付文書, 2015 年 4 月 (第 4 版).
- グラクソ・スミスクライン, ゾピラックス錠添付文書, 2015 年 2 月 (第 14 版).
- 大塚製薬, デルティバ錠添付文書, 2015 年 3 月 (第 2 版).
- 栗津荘司, 小泉 保編, 1991, 最新生物薬剤学, 南江堂.
- 林 正弘, 尾関哲也, 乾 賢一編, 2012, 最新薬剤学 [第 10 版], 廣川書店.
- 金尾義治, 森本一洋編, 2012, NEW パワーブック生物薬剤学 [第 2 班増補版], 廣川書店.
- 厚生労働省医薬食品局, 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」, 平成 26 年 7 月 8 日.
- 第 99 回薬剤師国家試験問題及び解答, 平成 26 年 3 月 1, 2 日実施.
- 塩野義製薬, クレストール錠添付文書, 2015 年 1 月 (第 11 版).
- 興和, リバロ OD 錠添付文書, 2015 年 6 月 (第 18 版).
- ノバルティスファーマ, サンディミュンカプセル添付文書, 2015 年 3 月 (第 20 版).