

薬物相互作用 (50-トランスポーターと薬物相互作用)

真鍋 洋平*, 江角 悟, 千堂 年昭

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (50. Drug interaction mediated transporters)

Yohei Manabe*, Satoru Esumi, Toshiaki Sendo
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

最近、添付文書中の「相互作用」や「薬物動態」の項においてトランスポーターに関する記載を目にする機会が増えてきた。その背景にはこの領域に関する研究の近年の飛躍的進歩がある。多くのトランスポーターのクローニング、機能ならびに構造解析が進むにつれ、一部のトランスポーターは医薬品を基質として認識することが明らかとなり、相互作用および薬物動態に及ぼすトランスポーターの影響が重要視されるようになった。

また、こうした科学的知見を基盤として2018年には「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」が厚生労働省より発出された¹⁾。これにより医薬品の薬物動態がトランスポーターによりどのような影響を受けるか、開発段階で事前に把握しておくことが求められるようになった。今後も添付文書中にトランスポーターが関与する相互作用や薬物動態の注意喚起は増加することが予想される。添付文書を正しく理解、評価し、薬物治療を適切にマネジメントする一助となるこ

とを期待して、本稿では薬物相互作用において重要なトランスポーターの概要と相互作用の実例を述べる。

トランスポーターとは

トランスポーターとは、小腸、腎臓、肝臓、脳などに発現する膜タンパク質であり、生体内で脂質二重膜上にイオンや低分子化合物の“通路”を形成しこれらの輸送を行っている。基質の輸送メカニズムは“alternate access model”と呼ばれるモデルが提唱されている²⁾。このモデルによると、トランスポーターには次の2つのコンフォメーション（高次立体構造）がある。基質が膜の内側からのみアクセスできる「内向き構造」と外側からのみアクセスできる「外向き構造」である。そして基質が片側からトランスポーターにアクセスし、その分子内部の基質結合部位に結合すると、もう一方の構造に立体

構造が変化し膜の反対側へ基質を輸送する(図1)。「内向き構造」と「外向き構造」の立体構造自体はトランスポーターにより複数の系統が存在するが、これら一対の構造が交互に変化して基質を輸送する点はいずれのトランスポーターでも共通している^{3,4)}。

また、同様な“通路”を形成する膜タンパク質としてチャネルもよく知られているが、チャネルに比べるとトランスポーターの輸送速度は遅い。一方、チャネルが内因性物質を基質とするのに対し、トランスポーターは薬物を含む外因性の化合物も基質として認識するなど基質認識性が広範である点もチャネルと異なる特徴である。

トランスポーターの輸送方式と分類

トランスポーターが介在する輸送方式には、促進拡散と能動輸送があ

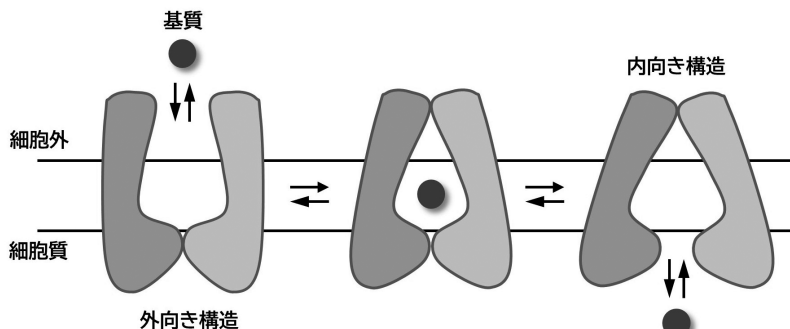


図1 トランスポーターの輸送機構
外向きおよび内向き構造と代表的な輸送機構である“Rocker Switch”と呼ばれる機構の模式図を示している。

令和3年1月8日受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話：086-235-7655
FAX：086-235-7796
E-mail：ymanabe@okayama-u.ac.jp

る。促進拡散は基質の濃度勾配に従った輸送でありエネルギーを必要としない。一方、能動輸送は基質濃度勾配に逆らう輸送方式であり、何らかの共役するエネルギーが必要となる。

トランスポーターは、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターと SLC (solute carrier) トランスポーターの2つのグループに大別される。両者の違いは能動輸送時に使用するエネルギー源である。ABC トランスポーターはトランスポーター分子内に ATP 結合部位を有し、ATP の加水分解から得られるエネルギーを基に能動輸送を行う。一方、SLC トランスポーターは Na⁺, K⁺, H⁺, Cl⁻ などイオンの脂質二重膜内外における濃度勾配差をエネルギー源として利用する。

ABC トランスポーターは ABCA から ABCG までの7つのファミリーに分類され現在ヒトでは51の遺伝子が同定されている。また、SLC トランスポーターは SLC1 から SLC66 まで66のファミリーに433の遺伝子が属する⁵⁾。近年では創薬ターゲットとしても一部のトランスポーターが着目されている。糖尿病治療薬として上市された SGLT (sodium/glucose cotransporter)2 阻害薬はその一例である。このターゲットである SGLT2 は SLC5ファミリーに属するトランスポーターの一つとして知られている。

薬物動態において重要なトランスポーター

数多くのトランスポーターのうち、次に示す9つのトランスポーターは医薬品の薬物動態上特に重要視されている。P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3,

organic cation transporter (OCT) 2, organic anion transporter (OAT) 1, OAT3, multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1, MATE2-K である。これらは先述の「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」においても医薬品開発時に事前に検討すべき対象であることが明記されている。この9つのトランスポーターが重要である理由には以下の4点が挙げられる。①基質薬物が多数である、②薬物動態の吸収、分布、排泄に関与している、③薬物間相互作用に関する報告が多い、④遺伝子多型が存在しこれによる薬物動態への影響が報告されている⁶⁾。

P-gp, BCRP は小腸、肝臓、腎臓、脳などの広範な組織に発現する ABC トランスポーターであり、薬物の吸収、分布、排泄といった多くの場面で薬物動態に関与している。OATP1B1, OATP1B3 は肝臓に、OCT2, OAT1, OAT3, MATE2-K は腎臓に、MATE1 は肝臓および腎臓の両方に発現する SLC トランスポーターである。基質薬物の胆汁中排泄ならびに尿中排泄に寄与し薬物

動態に影響を及ぼしている (図2)。

また、これらのトランスポーターの代表的な in vivo 基質および阻害薬を表1に示す。以降の項目では各トランスポーターの概要と相互作用の実例を紹介する。

P-gp

P-gp は、多剤耐性癌細胞に高発現する細胞膜タンパク質として同定された ABC トランスポーターである。ドキシソルビシン、パクリタキセルなどの抗悪性腫瘍薬を基質とし、癌細胞の耐性化機構の一つとして発見された。しかしその後、抗悪性腫瘍薬の他にも多様な薬物を基質とすること、小腸、肝臓、腎臓、脳などの正常組織においても発現し基質の体外排出に寄与していることが明らかとなり、P-gp は生体の異物暴露に対する防御機構の一つとして認識されるようになった。P-gp は別名の MDR1 (multiple drug resistance 1) としてもよく知られている。

小腸や肝臓など薬物動態上重要な臓器で発現するとともに基質として認識する薬物も非常に多いことから、P-gp は様々な薬物相互作用に関

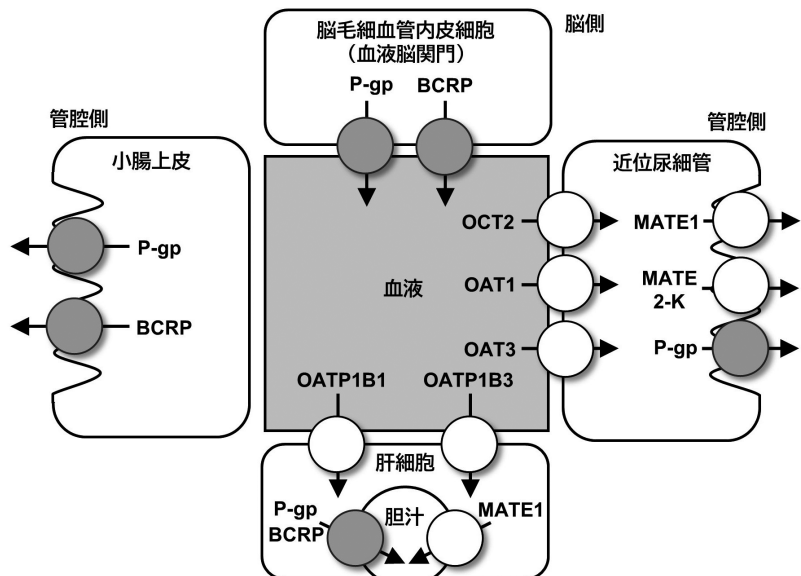


図2 薬物動態を制御する代表的トランスポーター

表1 トランスポーターの in vivo 典型基質および阻害薬の代表例

トランスポーター	遺伝子名	典型基質	典型阻害薬
P-gp	ABCB1	アリスキレン, アンブリセンタン, コルヒチン, ダビガトラン, ジゴキシチン, エベロリムス, フェキソフェナジン, ラパチニブ, マラビロク, ニロチニブ, サキサグリブチン, シロリムス, トルバプタン, トボテカン	アミオダロン, アジスロマイシン, カルベジロール, クラリスロマイシン, シクロスポリンA, イトラコナゾール, ラパチニブ, ロピナビル/リトナビル, キニジン, リトナビル, ベラパミル
BCRP	ABCG2	イマチニブ, ロスバスタチン, サラゾスルファピリジン	クルクミン (サプリメント), エルトロンボパダジン
OATP1B1 OATP1B3	SLCO1B1 SLCO1B3	アスナプレビル, アトルバスタチン, ボセンタン, ドセタキセル, フェキソフェナジン, グリベンクラミド, ナテグリニド, パクリタキセル, ピタバスタチン, プラバスタチン, レパグリニド, ロスバスタチン, シンバスタチン	アタザナビル/リトナビル, クラリスロマイシン, シクロスポリンA, エリスロマイシン, ロピナビル/リトナビル, リファンピシチン, シメプレビル
OCT2	SLC22A2	メトホルミン	
OAT1 OAT3	SLC22A6 SLC22A8	アデホビル, プメタニド, セファクロル, セフチゾキシム, シプロフロキサシン, ファモチジン, フェキソフェナジン, フロセミド, ガンシクロビル, メトトレキサート, オセルタミビル, ジドブジン	プロベネシド
MATE1 MATE2-K	SLC47A1 SLC47A2	メトホルミン	シメチジン, ドルテグラビル, トリメトプリム, バンデタニブ

(文献1より一部改変して引用)

与する。ここではその一例として、比較的目にする機会の多い小腸での吸収過程に関する薬物相互作用を紹介する。

エドキサバンは DOAC (direct oral anticoagulant) として知られる抗凝固薬であり静脈血栓塞栓症の治療および予防に近年よく使用される。エドキサバンは P-gp の基質であり、小腸上皮細胞での吸収過程においてその一部は P-gp により吸収を妨げられ、腸管管腔内へ排出を受ける。このため、P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用は吸収量増加に伴う出血リスクの増大が懸念される。事実、ケトコナゾール、キニジン、ベラパミル、アミオダロン、エリスロマイシンといった P-gp 阻害作用を有する薬剤との併用で、エドキサバンの C_{max} (最高血中濃度) および AUC (area under the blood concentration time curve) は約 1.5~2 倍に上昇したとの報告がある⁷⁾。添付文書に腎

機能および体重による減量基準の他に、こうした P-gp 阻害薬併用時の減量も明記されていることは特筆すべき事項である。ベラパミル、アミオダロンなどは適応疾患の性質上併用する機会も比較的多く、特に注意が必要である。

BCRP

BCRP は耐性ヒト乳癌細胞から発見された ABC トランスポーターであり、BCRP は当初癌細胞の耐性化機構として注目された。しかし広範な組織分布および基質認識性が明らかになるにつれ、P-gp と同様に生体内の異物暴露に対する防御機構としての認識が高まった。BCRP は小腸、腎臓、肝臓に発現し薬物の体外排泄に寄与するほか、脳、乳腺、精巣、胎盤などにおいても発現し、これらの組織への基質移行性を制御している。

代表的な基質薬物としてフルバス

タチン、ロスバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害薬、いわゆる“スタチン系薬剤”がよく知られている。スタチン系薬剤は後述する OATP1B の基質でもあるが、C 型肝炎治療薬として頻用されるグレカプレビル/ピブレンタスビルは BCRP および OATP1B の基質かつ阻害剤でもあり、併用時はスタチン系薬剤の血中濃度が大幅に上昇することが報告されている。特にアトルバスタチンはその影響が顕著であり、 C_{max} が約 22 倍、AUC が約 8 倍に増加するため併用禁忌とされている。その他のスタチン系薬剤は併用注意に留まるものの、併用時の C_{max} が約 2~4 倍、AUC が約 2~10 倍との報告があり薬効の過剰発現および横紋筋融解症を含むミオパチーなどの副作用発現に注意を要する⁸⁾。

OATP1B1, OATP1B3

肝臓には数多くの薬物トランスポ

ーターが発現し、薬物の胆汁中排泄を制御している。薬物の胆汁中排泄には、血液側から肝細胞内へ薬物が取り込まれる段階と、肝細胞内から胆汁中へ薬物および代謝物が排泄される段階との二段階の膜輸送で構成される。OATP1B1, OATP1B3はいずれも肝臓特異的に発現するトランスポーターであり、基質薬物の血液側から肝細胞への取り込みを担っている。その名の通り有機アニオン化合物を輸送するが、一部の中性化合物や双性イオン化合物も基質とする。OATP1B1とOATP1B3のアミノ酸配列は80%以上相同であり、その基質認識性も類似している。基質となる薬剤には、HMG-CoA還元酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬などが挙げられる。

臨床問題となるOATP1B阻害薬として免疫抑制薬のシクロスポリンAがよく知られている。スタチン系薬剤はシクロスポリンAとの併用により排泄遅延が生じ血中濃度が上昇するとされている。シクロスポリンAはOATP1Bの他にBCRPや代謝酵素のcytochrome P450(CYP)3A4に対しても阻害作用を有するが、スタチン系との薬物相互作用はOATP1B阻害作用およびBCRP阻害作用に起因するものと考えられている。シクロスポリンAとの併用によりピタバスタチンは C_{max} が約7倍、AUCが約5倍、ロスバスタチンは C_{max} が約11倍、AUCが約7倍に上昇するとの報告があり、併用禁忌に指定されている⁹⁾。

OCT2

近位尿細管での尿細管分泌の過程は、基底膜を介する血中から尿細管上皮細胞内への取り込みと、刷子縁膜を介する尿細管上皮細胞内から尿細管管腔への放出という二段階の膜

輸送で制御されている。OCT2は近位尿細管上皮細胞の基底膜側に発現し、比較的親水性の高い低分子のカチオン性化合物を基質として血液から尿細管管腔への輸送を担っている。基質薬剤も多数存在するが、一例として血糖降下薬として頻用されるメトホルミンがよく知られている。阻害薬には胃酸分泌抑制薬のシメチジンや抗アレルギー薬のセチリジンなどが挙げられる。メトホルミンはシメチジンとの併用で C_{max} が1.6倍に増加するとされており、低血糖や乳酸アシドーシスに注意が必要である¹⁰⁾。

一般的に、こうしたトランスポーターの基質と阻害薬の併用は先述するような有害事象が懸念されることが多い。しかしながらOCT2においては、その阻害薬であるシメチジンを治療の最適化に利用しようとする試みがある。シメチジンによるシスプラチン腎毒性の軽減に関する報告である。

シスプラチンは多くの固形癌に用いられる白金製剤の抗悪性腫瘍薬である。シスプラチンが腎毒性を有することは有名であるが、その機序はOCT2により血中から尿細管上皮細胞内にシスプラチンが取り込まれ、後述するMATE1で尿細管管腔への分泌を受けず、シスプラチンが尿細管上皮細胞内に蓄積しやすいためと考えられている¹¹⁻¹³⁾。OCT2阻害薬であるシメチジンを併用すると腎障害が軽減することがin vitroの実験系で示唆されており、シスプラチン腎障害に対する新たな対策の一つとして期待されている¹⁴⁾。基質と阻害薬の併用は有害事象に関連付けられることが多い中、こうした関係を逆手に取り副作用リスクの低減に結び付けている本事例は興味深い知見である。

OAT1, OAT3

OAT1およびOAT3は、OCT2と同じく近位尿細管上皮細胞の基底膜側に発現するトランスポーターである。OCT2とは対照的に有機アニオン性化合物を基質とし、その尿細管分泌の一端を担っている。OAT1, OAT3の基質認識性は類似しており、いずれも分子量500未満の比較的低分子の有機アニオン性化合物を主に基質とするが、OAT3は一部のカチオン性化合物も基質とする点がOAT1と異なっている。

葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートとペメトレキセドは、いずれもOAT1およびOAT3の基質薬剤である。解熱鎮痛剤として頻用されるロキソプロフェンやイブプロフェンなど一部の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)はOAT3の阻害作用を有する。in vitroの実験では、NSAIDs併用によりメトトレキサートおよびペメトレキセドのOATによる輸送が阻害されることが報告されている^{15,16)}。添付文書にも両薬剤とNSAIDsの併用は副作用増強に注意が必要である旨が記載されている¹⁷⁾。また、ペメトレキセドは医薬品インタビューフォームで「軽度から中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス45~79 mL/min)の患者に半減期の短いNSAIDsはペメトレキセド投与の前後2日、計5日間はできる限り併用を控えること」などのNSAIDs併用を控えるべき期間も明記されている¹⁸⁾。

MATE1, MATE2-K

MATE1は肝臓や腎臓、骨格筋などの多様な組織で発現する薬物トランスポーターである。肝臓においては肝細胞から胆汁中への薬物排泄を、腎臓においては近位尿細管上皮細胞内から尿細管管腔への尿細管分

泌を担っている。MATE2-Kは腎臓特異的に発現し、MATE1と同じく近位尿管上皮細胞の刷子縁膜上で尿管腔への尿管分泌を制御している。近位尿管においてMATE1、MATE2-KはOCT2と協同して主に有機カチオン性薬物の尿中排泄に寄与しており、その基質認識性も類似している。

MATEに関する相互作用の報告は比較的少ないが、最近、神経障害性疼痛治療薬として上市されたミログバリンにはMATEに関する記載が添付文書にある。ミログバリンはMATE1、MATE2-Kの基質であり、MATE阻害薬として知られるシメチジンとの併用で C_{max} が約1.2倍、AUCが約1.4倍程度に増加することが報告されている¹⁹⁾。

おわりに

今回紹介したトランスポーターが介在する薬物相互作用の事例は多数ある報告のうちのごく一部である。今後も医薬品開発時には先述のガイドラインに沿った検討が行われ、トランスポーターを介した相互作用の情報はより一層増大することが予見される。また、既存の薬物についても、同様な検討が実施されれば添付文書に新たな相互作用に関する注意喚起が追記される可能性もある。薬物治療を適正にマネジメントするためには、こうしたトランスポーターを介した薬物相互作用も多数存在することを理解し、常に最新の情報を把握するよう心がけることが肝要である。

文 献

- 1) 厚生労働省：「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」について。 https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3525&dataType=1&pageNo=1 (2020年11月閲覧)
- 2) Jardetzky O : Simple allosteric model for membrane pumps. *Nature* (1966) 211, 969-970.
- 3) Rees DC, Johnson E, Lewinson O : ABC transporters : the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2009) 10, 218-227.
- 4) Colas C, Ung PM, Schlessinger A : SLC Transporters : Structure, Function, and Drug Discovery. *Medchemcomm* (2016) 7, 1069-1081.
- 5) HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) : HGNC Database. <https://www.genenames.org/> (2020年11月閲覧)
- 6) Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, et al. : Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* (2010) 9, 215-236.
- 7) リクシアナ医薬品インタビューフォーム (第12版), 第一三共株式会社, 東京 (2020).
- 8) マヴィレット医薬品インタビューフォーム (第7版), アッヴィ合同会社, 東京 (2020).
- 9) ネオーラル添付文書 (第1版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2020).
- 10) メトグルコ医薬品インタビューフォーム (第13版), 大日本住友製薬株式会社, 大阪 (2020).
- 11) Filipinski KK, Mathijssen RH, Mikkelsen TS, Schinkel AH, Sparreboom A : Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* (2009) 86, 396-402.
- 12) Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui K : Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and multidrug and toxin extrusion family). *J Pharmacol Exp Ther* (2006) 319, 879-886.
- 13) 米澤 淳 : 有機カチオン輸送系を介した白金系抗がん剤の腎毒性発現機構. *薬学雑誌* (2012) 132, 1281-1285.
- 14) Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, et al. : Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol* (2010) 176, 1169-1180.
- 15) Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, Saito H, Okuda M, et al. : Methotrexate-oxoprofen interaction : involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. *Drug Metab Pharmacokinet* (2004) 5, 369-374.
- 16) Kurata T, Iwamoto T, Kawahara Y, Okuda M : Characteristics of pemetrexed transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3. *Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 2, 148-153.
- 17) メソトレキセート医薬品インタビューフォーム (第17版), ファイザー株式会社, 東京 (2020).
- 18) アリムタ医薬品インタビューフォーム (第12版), 日本イーライリリー株式会社, 兵庫 (2019).
- 19) Tachibana M, Yamamura N, Atiee GJ, Hsu C, Warren V, et al. : Coadministration of probenecid and cimetidine with mirogabalin in healthy subjects : A phase 1, randomized, open-label, drug-drug interaction study. *Br J Clin Pharmacol* (2018) 84, 2317-2324.