

アドメノート

薬物体内動態に関わるトランスポーターと
臨床的諸問題(第3回)
OATP1B1の関わる薬物相互作用千葉大学大学院薬学研究院生物薬剤学研究室
設楽悦久

はじめに

前稿(DMPK 25(5)ニュースレター)において, OATP1B1の特徴, 主な基質, 遺伝的多型によるOATP1B1活性の個人間変動およびそれに起因する薬物動態の変化を前田和哉先生にわかりやすくまとめていただいた¹⁾. これらについては, 前号を参照されたい. 本稿では, 薬物相互作用によるOATP1B1の機能変化および薬物体内動態の変化についてまとめた.

1. *In vitro*でのOATP1B1阻害

Hiranoらは, pitavastatinを基質として用いたOATP1B1発現細胞における取り込みに対する複数の化合物による阻害効果を見積もった²⁾. ここでは, HMG-CoA還元酵素阻害薬との相互作用が報告されている化合物が用いられている. 用いた34種類の化合物のうち, 21種類で阻害が認められたが, 得られた阻害定数と臨床における血中非結合型濃度とを比較することによって, 臨床の場でpitavastatinと併用した際にOATP1B1阻害による相互作用を引き起こす可能性があるかどうかについて検討を行った. この結果, cyclosporin A, rifampicin, rifamycin SV, clarithromycin および indinavir においては, 相互作用を引き起こす可能性が高いことが示された(表1). ここでは, 阻害剤薬物の血中非結合型分率(f_u)と(吸収速度定数 k_a : h^{-1}) \times (消化管吸収率 F_a) \times (投与量 D : μmol)/(肝血流量 Q_H : L/h) + (臨床における(繰り返し投与時の)循環血中での最高血中濃度 I_{max} : μM)から得られる肝入り口付近において考えうる最高濃度 $I_{\text{in, max}}$ と阻害定数 [μM] から得られる次の値(R値)を, OATP1B1阻害による考えられる最大AUC上昇と考えて, 相互作用の定量的予測を行っている.

$$R = 1 + f_u \cdot I_{\text{in, max}} / K_i$$

ただし,

表1 臨床用量においてOATP1B1阻害による薬物間相互作用を引き起こす可能性のある薬物^a

薬物名	OATP1B1 に対する K_i 値 [μM]	R 値 $= 1 + f_u \cdot I_{\text{in, max}} / K_i$
Cyclosporin A	0.242	3.55
Rifampicin	0.477	13.4
Rifamycin SV	0.171	65.6
Clarithromycin	8.26	3.29
Erythromycin	11.4	1.25
Indinavir	18.4	2.77
Ritonavir	0.781	2.25
Saquinavir	1.59	1.62
Probenecid	76.2	1.85

^a R値が1.25以上のものを記載した.

$$I_{\text{in, max}} = I_{\text{max}} + F_a \cdot k_a \cdot D / Q_H$$

一方で, Noeらの報告により, 基質の種類によって阻害剤の影響が異なる可能性があることが示された³⁾. この報告によると, OATP1B1を介した輸送速度が, 単一の K_m および V_{max} で表される通常のMichaelis-Menten式で説明される基質(例: fluvastatin)が存在する一方で, 2つの異なる K_m 値を有しており, 2相性を示す基質(例: estrone 3-sulfate)が存在すること, および gemfibrozil による阻害効果もまた用いる基質によって異なっており, 例えば前述した fluvastatin の取り込みは $100\text{--}200 \mu\text{M}$ gemfibrozil による阻害を受けるが, estrone 3-sulfate の取り込みについては, 低親和性の輸送が阻害される一方で, 高親和性輸送は阻害を受けないことが示されている. また, 阻害を受ける基質化合物についても, 阻害定数は異なることを示唆するデータが得られている. したがって, 基質化合物によって阻害を受ける程度が異なる可能性にも注意しなければならないと考えられる.

筆者らは, ラット肝細胞での sulfobromophthalein の取り込みに対する cyclosporin A による阻害について検討した結果, 阻害剤除去後であっても阻害効果が持続していること, および, 取り込み実験を開始する前に, 阻害剤を添加してから preincubation することにより, 阻害効果が強くなることを示しており, 単純な競合阻害ではないことが示唆された⁴⁾. 同様に, Amundsen らによって OATP1B1 を介した atorvastatin の取り込みに対して cyclosporin A による preincubation を行うことで阻害効果が増強されることが示された⁵⁾. こうした阻害剤の場合には得られた阻害定数から予測されるのに比べて, 臨床で観察される相互作用の程度が大きい可能性がある.

表2 OATP1B1 基質と cyclosporin A の併用による薬物間相互作用

薬物名	AUC 上昇 [非併用時に対する比]	C _{max} 上昇 [非併用時に対する比]	t _{1/2} 上昇 [非併用時に対する比]	
Pravastatin	9.93	7.78	—	
Fluvastatin	3.55	4.10	1.26	
Atorvastatin	8.69	10.7	1.14	a
	7.45	6.59	—	a
Cerivastatin	3.78	5.01	1.23	
Pitavastatin	4.5	6.5	—	
Rosuvastatin	7.08	10.6	0.473	
Repaglinide	2.44	7.72	1.00	
Bosentan	1.97	1.67	1.03	

^a 複数の異なる報告の値を記載した。

表3 OATP1B1 基質と gemfibrozil の併用による薬物間相互作用

薬物名	AUC 上昇 [非併用時に対する比]	C _{max} 上昇 [非併用時に対する比]	t _{1/2} 上昇 [非併用時に対する比]	
Pravastatin	2.01	1.81	1.00	
Fluvastatin	1.07	1.12	—	
Atorvastatin	1.35	0.994	0.744	
Cerivastatin	3.87	2.50	2.44	
Pitavastatin	1.3	1.1	—	
Rosuvastatin	1.88	2.20	1.36	
Repaglinide				a
(521TT)	7.02	2.6	2.27	
(521TC)	6.14	2.21	2.4	
(521CC)	5.51	1.88	2.42	

^a 異なる遺伝的背景を有する被験者ごとに分けて解析した。

2. 臨床報告された薬物相互作用の例：cyclosporin A との相互作用

Cyclosporin A の併用による OATP1B1 の基質薬物の血中濃度上昇については、多くの臨床での報告がなされている。もともと cyclosporin A が臨床血中濃度で相互作用を引き起こす可能性がある上に、前述したように、競合阻害を仮定した場合に比べて強い相互作用を引き起こす可能性があるためなのかも知れない^{2,4,5}。Cyclosporin A の併用によって引き起こされる臨床での薬物相互作用の程度を表2にまとめた。Cyclosporin A は OATP1B1 の他に、MDR1 や CYP3A4 もまた阻害するという事も考慮する必要はあるが、表2に示すように、シトクロム P450 による代謝を受けない rosuvastatin や pravastatin においても重大な相互作用が生じていることから、OATP1B1 の阻害が重要なメカニズムとなっていることは明らかである。な

お、これらの相互作用においては、AUC だけでなく、最高血中濃度 C_{max} もまた上昇している。これは、トランスポーターを介した肝取り込みによって、肝臓に高く集積されている薬物の場合には、トランスポーターを介した肝取り込みは肝クリアランスの決定因子であるだけでなく、分布容積の決定因子にもなっており、OATP1B1 を阻害したことによって、クリアランスと分布容積の両方が低下したことで、AUC と C_{max} が同程度に低下し、消失半減期は影響を受けないものと考えている⁶。

3. 臨床報告された薬物相互作用の例：gemfibrozil との相互作用

Gemfibrozil は、著者らの報告や Hirano らの報告では、相互作用の程度は低いと予測されたが、その一方で、阻害定数が十分に低く、相互作用を引き起こす可能性があるとする報告がある^{2,7-11}。一方で、前述したように gem-

fibrozil による障害の程度は基質によって異なるという報告もある³⁾。したがって、gemfibrozil との相互作用についても、いくつかの臨床例においては OATP1B1 障害が関与していると考えられる。表 3 には、gemfibrozil と OATP1B1 基質の相互作用をまとめた。表に示す薬物のうち、cerivastatin と repaglinide については、CYP2C8 による代謝を受けるため、代謝障害が関与している可能性が考えられる。したがって、これら二つについては、AUC が大きく上昇している。しかしながら、特に P450 による代謝を受けない pravastatin および rosuvastatin では、gemfibrozil 併用により AUC および C_{max} が上昇しており、OATP1B1 障害が関与していると思われる。Fluvastatin については、少なくとも *in vitro* 試験においては OATP1B1 発現細胞での輸送が障害を受けることが示されている³⁾が、臨床においてはほとんど相互作用を受けない。また、atorvastatin については、pravastatin や rosuvastatin とは異なり、C_{max} の上昇はほとんど認められない。これらについては、さらなる検討による機序解明が必要である。

4. 臨床報告された薬物相互作用の例：その他の相互作用

Hirano らの検討によると、rifampicin および rifamycin SV が OATP1B1 の強い障害剤であり、臨床で相互作用を起こす可能性が高いことを示している²⁾。その一方で、rifampicin は CYP3A4 などの代謝酵素や MRP2 などのトランスポーターを誘導する効果を有している¹²⁾。Lau らの報告により、rifampicin は単回投与した時には OATP1B1 障害によって、atorvastatin の血中濃度を上昇させるが、

反復投与した時には、その代謝に関与する CYP3A4 の誘導によって血中濃度が低下することが報告されている¹³⁾。いくつかの HIV protease inhibitor 類もまた OATP1B1 を阻害することが知られている。中でも、bosentan や rosuvastatin の血中濃度が lopinavir/ritonavir の 2 剤と併用したときに上昇することが報告されている^{14,15)}。Clarithromycin もまた、CYP3A4 の mechanism based inhibitor として重大な相互作用を引き起こすことが知られている一方で、臨床血中濃度において OATP1B1 を阻害する可能性がある薬剤である。複数の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用時の相互作用について比較したところ、CYP3A4 の基質である simvastatin や atorvastatin と比べると程度が低いものの、pravastatin においても相互作用を受ける¹⁶⁾。したがって、CYP3A4 だけでなく、OATP1B1 もまた相互作用の標的として捉える必要がある。

5. OATP1B1 の阻害によって引き起こされる薬物間相互作用の検討法

OATP1B1 もまた、薬物体内動態にとって重要な役割を持つトランスポーターの一つとして、The International Transporter Consortium のまとめた中に記載されている¹⁷⁾。ある薬物(新薬候補化合物)が OATP1B1 を介した相互作用を受ける可能性があるかどうか(すなわち、被相互作用薬となるかどうか)を検討するためには、その薬物の体内動態に対して OATP1B1 が関与しているかどうかを明確にする必要がある(図 1a)。化合物の体内動態特性、物性から考えると、(1)肝クリアランスが、全身クリアランスの 30% より高い。(2)肝細胞での高い取り込みが認められる。または、生理的条件下において、肝に高く集積

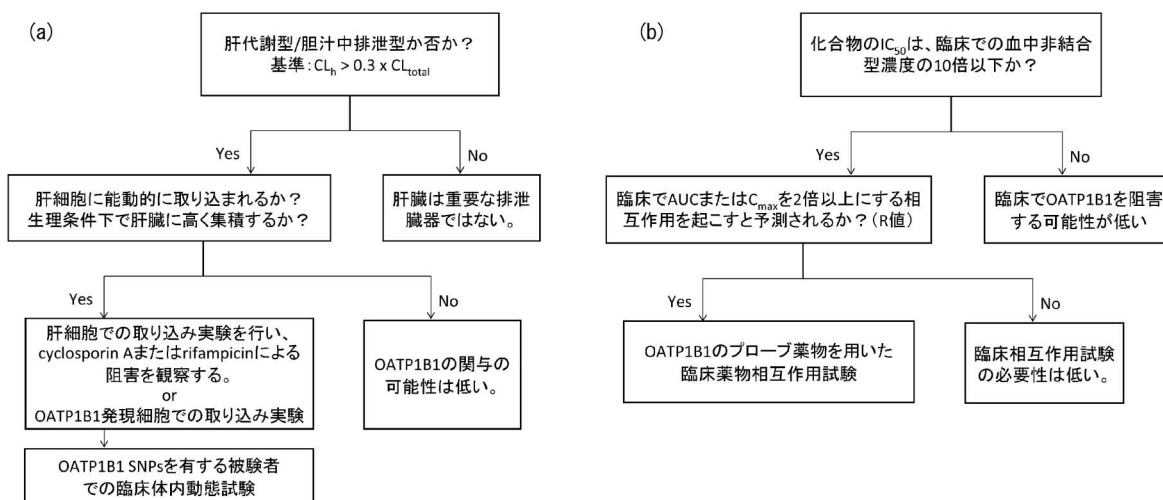


図 1 OATP1B1 阻害によって起こる相互作用の検討法

(a) 化合物が OATP1B1 阻害によって起こる相互作用を受ける可能性について検討する方法、(b) 化合物が臨床において OATP1B1 を阻害する可能性について検討する方法

している、ことが必要である。こうした条件を満たしていなければ、OATP1B1の基質となっていたとしても、体内動態に対するその関与は小さい可能性がある。これらの条件を満たしていれば、OATP1B1発現細胞を用いた検討を行う。ここでは、OATP1B1発現細胞において、非発現細胞と比べて高い取り込みが認められているかどうかを検討する。しかしながら、OATP1B1発現細胞における取り込みが非発現細胞に比べて何倍であればOATP1B1基質となるかという明確な基準は、現時点では示されていない。または、ヒト肝細胞における取り込みに対する cyclosporin A や rifampicin のような OATP1B1 の阻害剤による影響を検討することも推奨されている。さらに、遺伝的多型によりOATP1B1の活性が低い被験者における臨床薬物動態試験を行うことにより、*in vivo*での関与を明らかにすることもできる。こうした基準により、OATP1B1の関与が明確に示されたら、被相互作用薬となる可能性があると考えられる。OATP1B1を阻害するかどうか(すなわち阻害剤となるかどうか)を検討する場合には、次に示す方法により検討する(図1b)。臨床においてOATP1B1を阻害する可能性のある化合物の存在下で、OATP1B1の典型的な基質を用いたトランスポーター発現細胞での取り込み実験を行い、50%阻害濃度(IC₅₀値)を求める。このときには、cyclosporin A や rifampicin のような阻害剤薬物を positive control として用いることを推奨している。得られたIC₅₀値が、臨床での最高血中非結合型濃度の10倍以下であれば、臨床用量においてOATP1B1を阻害する可能性が高いと考えて、さらなる検討をすすめている。たとえば、前述したR値が2以上になることから、この化合物を併用したことにより、OATP1B1を介した相互作用を引き起こして、2倍以上の血中濃度上昇を起こすと予測される場合には、臨床での相互作用試験を推奨している。このような方法によって、被相互作用薬となって相互作用を受ける可能性があるかどうか、または、阻害剤として相互作用を引き起こす可能性があるかどうかについて検討することが望ましい。

参考文献

- 1) 前田和哉：薬物体内動態に関わるトランスポーターと臨床的諸問題 OATP1B1の遺伝子多型が基質薬物の体内動態・薬効・副作用に与える影響。DMPK ニュースレター, **25**(5): 9-14 (2010).
- 2) Hirano, M., Maeda, K., Shitara, Y. and Sugiyama, Y.: Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. *Drug Metab. Dispos.*, **34**: 1229-1236 (2006).
- 3) Noe, J., Portmann, R., Brun, M. E. and Funk, C.: Substrate-dependent drug-drug interactions between gemfibrozil, fluvastatin and other organic anion-transporting peptide

(OATP) substrates on OATP1B1, OATP2B1, and OATP1B3. *Drug Metab. Dispos.*, **35**: 1308-1314 (2007).

- 4) Shitara, Y., Nagamatsu, Y., Wada, S., Sugiyama, Y. and Horie, T.: Long-lasting inhibition of the transporter-mediated hepatic uptake of sulfobromophthalein by cyclosporin A in rats. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 1172-1178 (2009).
- 5) Amundsen, R., Christensen, H., Zabihyan, B. and Asberg, A.: Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. *Drug Metab. Dispos.*, **38**: 1499-1504 (2010).
- 6) Shitara, Y., Horie, T. and Sugiyama, Y.: Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **27**: 425-446 (2006).
- 7) Shitara, Y., Hirano, M., Sato, H. and Sugiyama, Y.: Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1: SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **311**: 228-236 (2004).
- 8) Yamazaki, M., Li, B., Louie, S. W., Pudvah, N. T., Stocco, R., Wong, W., Abramovitz, M., Demartis, A., Laufer, R., Hochman, J. H., Prueksaritanont, T. and Lin, J. H.: Effects of fibrates on human organic anion-transporting polypeptide 1B1-, multidrug resistance protein 2- and P-glycoprotein-mediated transport. *Xenobiotica*, **35**: 737-753 (2005).
- 9) Schneck, D. W., Birmingham, B. K., Zalikowski, J. A., Mitchell, P. D., Wang, Y., Martin, P. D., Lassefer, K. C., Brown, C. D., Windass, A. S. and Raza A.: The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**: 455-463 (2004).
- 10) Nakagomi-Hagihara, R., Nakai, D., Tokui, T., Abe, T. and Ikeda, T.: Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the hepatic uptake of pravastatin mediated by OATP1B1. *Xenobiotica*, **37**: 474-486 (2007).
- 11) Hinton, L. K., Galetin, A. and Houston, J. B.: Multiple inhibition mechanisms and prediction of drug-drug interactions: status of metabolism and transporter models as exemplified by gemfibrozil-drug interactions. *Pharm. Res.*, **25**: 1063-1074 (2008).
- 12) Niemi, M., Backman, J. T., Fromm, M. F., Neuvonen, P. J. and Kivisto, K. T.: Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet.*, **42**: 819-850 (2003).
- 13) Lau, Y. Y., Huang, Y., Frassetto, L. and Benet, L. Z.: Effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**: 194-204 (2007).
- 14) Dingemans, J., van Giersbergen, P. L., Patat, A. and Nil-

- sson, P. N.: Mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and lopinavir/ritonavir in healthy participants. *Antivir. Ther.*, **15**: 157–163 (2010).
- 15) Kiser, J. J., Gerber, J. G., Predhomme, J. A., Wolfe, P., Flynn, D. M. and Hoody, D. W.: Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **47**: 570–578 (2008).
- 16) Jacobson, T. A.: Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am. J. Cardiol.*, **94**: 1140–1146 (2004).
- 17) Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., Dahlin, A., Evers, R., Fischer, V., Hillgren, K.M., Hoffmaster, K. A., Ishikawa, T., Keppler, D., Kim, R. B., Lee, C. A., Niemi, M., Polli, J. W., Sugiyama, Y., Swaan, P. W., Ware, J. A., Wright, S. H., Yee, S. W., Zamek-Gliszczynski, M. J. and Zhang, L.: Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **9**: 215–236 (2010).