

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 長谷川 隆一

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告書

- 有害事象に關与する薬物動態相互作用に關する研究 ----- 1
長谷川隆一

II. 分担研究報告書

1. 医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに關する研究 ----- 6
齋藤充生
2. 抗がん剤併用療法における有害事象発生例の調査・分析に關する研究 ----- 34
北條泰輔
3. 医薬品の薬物輸送の評価系確立に關する研究 ----- 39
杉山雄一
4. 医薬品の薬物動態相互作用の評価系確立に關する研究 ----- 43
頭金正博

III. 研究成果の刊行に關する一覧表 ----- 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 52

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
有害事象に関与する薬物動態相互作用に関する研究

平成 18 年度総括研究報告書

主任研究者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長
分担研究者 齋藤充生 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官
分担研究者 北條泰輔 国立がんセンター中央病院 薬剤部長
分担研究者 杉山雄一 東京大学大学院薬学系研究科 教授
分担研究者 頭金正博 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部第二室長

研究要旨：薬物相互作用の情報提供に関する研究では、日本、米国、英国の添付文書のトランスポーターに関する記載状況を調査するとともに、トランスポーターを介した薬物相互作用による有害事象の公表研究文献を収集・解析した。こうした情報の各国での共通記載は少なく、有害事象の記載もわずかであった。抗がん剤併用療法についての研究では、トラスツズマブにより引き起こされる重篤な心障害及び Infusion reaction (IR) の予測やモニタリングは薬物治療を行う上で重要であるため、国立がんセンター中央病院における診療録調査を通じ、前治療歴の有無や抗がん剤併用時における関連性を明らかにし、これらの予測可能性を検討した。また、医薬品の体内動態における薬物間相互作用を予測するために、ヒト腎組織ならびに遺伝子発現系を用いて、腎取り込み・排出、肝取り込みに働くトランスポーターに対して種々薬物による阻害実験を行った。一部の薬物については、臨床投与量でトランスポーター機能を阻害し、薬物間相互作用を生じる可能性が示唆された。さらに、医薬品の相互作用で重要な CYP3A4 等の誘導に関する *in vitro* アッセイ系を確立するために、HepG2 に、複数の核内受容体を共発現させ CYP3A4 遺伝子等の転写活性を測定し、その特性を評価した。

A. 研究目的

医薬品の適正使用のためには、添付文書による安全性情報の提供が重要であり、相互作用の周辺研究や医薬品代謝研究の最新情報を含むこと、使いやすい相互作用情報を含むことが必要である。そこで、昨年度の第二相薬物代謝酵素に関する医薬品相互作用に引き続き、薬物トランスポーターにおける医薬品相互作用の周辺研究の文献等

調査及び添付文書の分析を行い、情報提供の現状を把握し、問題点・改善点について検討する。

抗がん剤併用療法については、乳がんでは多剤併用療法の有用性が確立され、標準治療レジメンとして、不可逆的な心毒性を有するアンスラサイクリン含有レジメン及びタキサン系レジメンが中心的な役割を担っている。また悪性度が高く予後不良とさ

れる乳がん細胞の膜蛋白である HER2 蛋白陽性患者においては、上記レジメンに加えたトラスツズマブの投与が標準治療とされている。今回トラスツズマブの心障害、Infusion reaction (IR) の発生状況に関する調査を行い、抗がん剤治療歴や抗がん剤併用時等のリスクファクターを有する場合での心毒性、IR の発生状況を明らかにし、より安全な薬物治療に資することを目的とする。

複数の医薬品が併用される現在の薬物療法では、安全性確保のために薬物間相互作用が生じないことを確認することは必須である。本研究では、肝臓や腎臓など医薬品の主要な排泄臓器で、トランスポーターが関与する組織移行性・排出過程における薬物間相互作用を定量的に評価するための試験系を確立することを目的とした。

さらに、医薬品による相互作用の発生において重要な要因となるヒト薬物代謝酵素の CYP3A4 や薬物トランスポーターの P-糖タンパク (MDR1) の誘導に重要であるとされている核内受容体の PXR (pregnane X receptor) と VDR (ビタミン D3 受容体) を培養細胞に共発現させ、よりヒトに近い誘導応答を示す培養細胞系の確立を試みた。さらにこのアッセイ系の解析を通して CYP3A4 および MDR1 の誘導メカニズムを解明し、個人差の発現にどのように寄与するか検討することを目的とした。

B. 研究方法

日米英の添付文書におけるトランスポーターの記載の現状を調べた。各国の添付文書は、電子版医薬品集又は規制当局等の

website より入手した。関連する *in vitro* および臨床薬物動態試験の調査には、PubMed から収集、整理された TP-search を利用した。トランスポーターを介する有害事象報告は case、adverse、interaction、transporter をキーワードとして、PubMed で検索を行った。

抗がん剤併用療法に関する研究では、国立がんセンター中央病院におけるトラスツズマブ投与歴を有する乳がん患者に対し、診療録及びオーダーリングシステムを用い調査した。対象は、本薬剤が承認された 2001 年 6 月から 2006 年 12 月の間に本薬剤の投与歴を有する 321 名とした。調査項目は、患者背景 (年齢、身長、体重、既往歴、HER2 発現及びホルモン受容体発現等)、アンスラサイクリン系抗がん剤 (Anth 系) 及び胸部放射線前治療歴、抗がん剤投与状況 (単独・併用) に関連した心障害、Infusion reaction (IR) の発現状況とした。

医薬品の体内動態における薬物間相互作用を予測するために、全摘出されたヒト腎組織から調製した組織切片ならびにヒト薬物トランスポーターの過剰発現系を用いて輸送実験を行った。各薬物の阻害定数を実験的に求め、臨床投与量での非結合型薬物濃度から、臨床投与量で薬物間相互作用を生じる可能性について予測した。Methotrexate (MTX) と NSAIDs、fexofenadine と cimetidine の腎刷子縁膜側における排泄過程の相互作用、OATP1B3 による肝取り込み過程における相互作用について研究を行った。

ヒト肝癌由来培養細胞株を用いた研究で

は、*CYP3A4* 遺伝子等のプロモーター領域を用いたレポータープラスミドを作製した。HepG2 に、上記のレポータープラスミドと VDR および PXR の発現プラスミドを種々の組み合わせで共発現した。24 時間培養した後、PXR あるいは VDR のリガンドである rifampicin あるいは活性型ビタミン D3 を添加した後さらに 24 時間培養し細胞を回収し細胞溶解液中の luciferase 活性を測定し、*CYP3A4* 遺伝子等の転写活性の指標とした。

(倫理面への配慮)

抗がん剤併用療法の研究での個人情報の取り扱いは、「がんセンター保有個人情報管理規定」及び「国立がんセンターが扱う個人情報に関するガイドライン」に従った。ヒト腎組織を用いた研究は東京大学大学院薬学系研究科ならびに東京女子医科大学における倫理委員会の承認を得て行った。その他の研究は添付文書および文献情報の解析、あるいは培養細胞を用いた実験であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

トランスポーターに関する添付文書への記載数は、各国とも20前後であったが、3ヶ国で共通記載されている医薬品は saquinavir mesylateのみであり、米英間での共通記載も半数以下であった。米英では、関与を否定する記載も多く見られた。記載されているトランスポーターは、P-糖タンパクが最も多かった。また、いずれかの国で記載されている43成分の医薬品について、トランスポーターに関する研究の実施状況を調査したところ、*in vitro*試験等によ

るメカニズム研究と、臨床薬物動態試験の両方を実施しているのは13に過ぎず、メカニズム研究のみ行われているのが6種、臨床薬物動態試験のみのものが3種、いずれの報告もないものが21種であった。临床上の有害事象を伴う相互作用報告は、13種、19組の報告があったが、我が国の digoxin と clarithromycin に関する記載を除き、添付文書への作用機序の記載は認められなかった。

トラスツズマブに関する研究では、乳がん患者背景として年齢・身長・体重中央値は、54 歳 (26-86)・154.9cm (137.1-180.5)・52.7kg (31-87.5) であった。対象患者 321 名のうち心障害発現症例は 17 名 (5.3%) であった。メーカー使用成績調査 (1142 例のうち 28 例) と比較すると、RR=2.16 (1.20-3.89) となり本調査結果は、既存の情報よりも多く検出された。また IR は 97 例 (30.2%) であり、メーカー使用成績調査 (1142 例のうち 367 例) との比較では 0.94 (0.78-1.13) となり、発生割合に違いは見られなかった。Anth 系抗がん剤及び胸部放射線前治療歴の有無と心障害発現との間には、いずれも違いは見られなかった (RR = 1.34 (0.48-3.71)、RR = 0.59 (0.21-1.68))。Anth 系抗がん剤前治療歴の有無と IR 発現については、前治療歴無し群は有り群と比べ発生割合が高かった (RR=0.70 (0.50-0.97))。トラスツズマブ単独群とパクリタキセル、ドセタキセル、ビンOREルビン併用群では、心障害、IR とともに発生割合に違いは見られなかったが、パクリタキセル併用群では IR の発生割合が低い傾向が示唆され、これは Pre Med 投与群との比較においても同様であった。

ヒト腎組織切片を用いた研究では、MTXの管腔側排出過程に働くことが期待されるトランスポーター (MRP2、MRP4、BCRP) に対して、種々NSAIDs およびそのグルクロン酸抱合体による阻害効果を比較した。MRP4は比較的強く NSAIDsにより阻害された。臨床での薬物濃度を考慮すると、salicylate と indomethacin については MRP4 を阻害する可能性が示唆された。ヒト腎組織切片への fexofenadine の取り込みは、probenecid で阻害されたが、cimetidine による阻害効果はわずかであった。Fexofenadine が腎管腔側トランスポーター (MATE1) の基質となること、ならびに MATE1 が cimetidine で阻害されることから、MATE1 の阻害がこの相互作用のメカニズムであることが示唆された。肝取り込みトランスポーターである OATP1B3 に対して、15 種類の化合物で阻害実験を行った結果、fluconazole、itraconazole、cimetidine を除く化合物で阻害がみられた。臨床濃度を考慮すると、cyclosporin A と rifampicin が OATP1B3 を強く阻害する可能性が示唆された。

HepG2 細胞を用いた研究では、PXR と VDR はそれぞれのリガンドに依存して *CYP3A4* 遺伝子の転写を活性化した。また、PXR と VDR を共発現させ rifampicin および活性型ビタミン D3 の両方のリガンドを同時に添加した場合の転写活性は単独で PXR を rifampicin で活性化させた場合、あるいは単独で VDR を活性型ビタミン D3 で活性化させた場合の活性を超えることはなかった。次に、発現させる VDR を一定に固定し PXR の発現量を変動させて、活性型ビタミン D3 を添加し *CYP3A4* 遺伝子の転

写活性を測定した。その結果、リガンド非存在下の PXR によって *CYP3A4* 遺伝子の転写活性は徐々に上昇したが、活性型ビタミン D3 による *CYP3A4* 遺伝子の転写活性はリガンド非存在下の PXR の発現量に依存して抑制され、PXR を 150 ng/well トランスフェクションした際には、活性型ビタミン D3 添加による転写活性と非添加の際の転写活性に差は認められなかった。

D. 考察

トランスポーターに関して、各国での記載数には大きな差はなかったが、記載内容はあまり一致していなかった。また、有害事象報告も殆ど添付文書に記載されていなかった。今後の関連研究の進展と、適切な添付文書への反映が望まれる。

トラスツズマブによる心障害は、メーカー報告とは差があったものの前治療歴や併用薬剤の差異には違いがなく、安全性が高いと思われる。しかし今回の調査により得られた心障害例数は少なく、更なる検討が必要と思われる。IR は、約 30% に発現するため、患者への十分な説明が必要と思われる。ステロイド剤の前投薬が IR 発生割合を軽減することが示唆され、予測が可能であれば IR 予防法としてステロイド剤の前投薬の選択も一案と考えられた。

ヒト腎臓を用いた研究では、腎排泄過程の薬物間相互作用には、取り込み過程の阻害のほか、MRP4 や MATE1 による管腔側の排出輸送を阻害するものも含まれる。cyclosporin A と rifampicin は OATP1B1 だけではなく、OATP1B3 による肝取り込み阻害も生じる可能性がある。

HepG2 細胞を用いた研究では、PXR や

VDR を共発現させた場合、リガンド非存在下の PXR は VDR による *CYP3A4* 遺伝子の転写を抑制したが、リガンド非存在下の VDR は PXR による転写活性に影響を及ぼさなかった。以上の結果より、PXR と VDR を共発現させた場合は、それぞれを単独で発現させた場合の *CYP3A4* 遺伝子の転写と異なる特徴を示した。

E. 結論

トランスポーターに関する各国添付文書記載は少なく、有害事象の記載もわずかであった。抗がん剤併用療法に関しては、トラスズマブによる心障害は少なかったが、IR は約 30% に見られた。ヒト腎臓を用いた研究では、MRP4 や MATE1 による管腔側の排出輸送の阻害が見られた。また、HepG2 細胞を用いた研究では、PXR と VDR を共発現させた場合は、それぞれを単独で発現させた場合の *CYP3A4* 遺伝子の転写と異なる特徴を示した。

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

Hirata-Koizumi M, Saito M, Miyake S, Hasegawa R (2007) Adverse events caused by drug interactions involving glucuronconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clin Pharm Ther*, 32, 177-185.

長谷川隆一 (2006) 有害事象に関与する薬物動態相互作用. *ファームステージ*, 6, 43-48.

齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二,

長谷川隆一. スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較. *医療薬学* (印刷中) .

齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一. 現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査. *医療薬学* (印刷中) .

Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y (2006) Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. *Drug Metab Dispos*, 34, 1229-1236.

Tahara H, Kusuhara H, Maeda K, Koepsell H, Fuse E, Sugiyama Y (2006) Inhibition of oat3-mediated renal uptake as a mechanism for drug-drug interaction between fexofenadine and probenecid. *Drug Metab Dispos*. 34, 743-747.

Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, Hasegawa M, Shiroyanagi Y, Nakazawa H, Okano T, Sugiyama Y (2007) Characterization of the uptake of organic anion transporter (OAT)1 and OAT3 substrates by human kidney slices. *J Pharmacol Exp Ther*, 321, 362-369.

H. 知的所有権の取得状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品相互作用の添付文書等によるリスクコミュニケーションに関する研究

分担研究者 齋藤 充生 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部主任研究官
研究協力者 平田 睦子 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部研究補助員

研究要旨：薬物動態学的相互作用の要因となるトランスポーターについて、添付文書の記載状況を日本、米国、英国について調査するとともに、トランスポーターを介した薬物相互作用に起因するとして報告された有害事象についての公表研究文献を収集した。添付文書記載数は各国とも大きな差はなかったが、共通して記載されているものは少なく、日本では影響がない旨の記載が殆どなかった。一方、トランスポーターを介する有害事象の報告数は少なく、添付文書に記載されているものはごくわずかであった。今後のトランスポーターを介した相互作用メカニズムの解明と、それに基づく適正な情報提供が必要と考えられる。

A. 研究目的

医薬品の適正使用には、添付文書による安全性情報の提供が極めて重要である。医薬品の開発段階においては、主に単独で使用情况の有効性及び安全性が評価されており、医療現場では医薬品を単独で服用して生じる副作用に関する情報から、それらの予知や軽減化が試みられている。しかしながら、日常的には複数の薬剤が併用される場合が多く、平均3～4剤が使用されているとの報告¹⁾があり、相互作用に関する情報を的確に提供することは、副作用発現の防止の観点から極めて重要なものと考えられる。このため、医師や薬剤師等の医薬関係者に対する添付文書の内容は、相互作用研究の最新情報を含むこと、並びに使いやすい相互作用情報を含むことが必要であると考えられる。

医薬品相互作用の約1/3は代謝部位で起こるとされているが、吸収、分布、排泄も約1/4を占める重要な作用点である²⁾。近年、吸収、分布、排泄の実体としてトランスポーターが重要な役割を果たしていることが判明している。

トランスポーターに関する *in vitro* 研究は近年、急速に進展しているが^{3) 4)}、作用点、輸送方向、種類が多く、基質の重複もあり、*in vitro*の結果から、ただちに臨床上の相互作用について予測を行うことは困難であり、トランスポーターによる相互作用が、医療上、どのような意味を有するか、これまでの研究では十分に明らかにされていない。

我々はこれまで、薬物代謝酵素である CYP およびグルクロン酸抱合酵素について、解析を行っているが、本年度の研究では、更

に研究を進展させるため、薬物トランスポーターにおける医薬品相互作用の周辺研究の文献等調査及び添付文書中の記載状況の分析を行い、医薬関係者の適正使用実施上で判断材料となる使いやすい有用な相互作用情報について、添付文書記載の内容のあり方について検討することとした。

本研究では、各国の添付文書におけるトランスポーターの記載状況を包括的に調査するため、日、米、英の添付文書におけるトランスポーター関連の記載状況を調査し、比較解析を行うこととした。また、トランスポーターが関与するとして報告された有害事象について、Medline 検索を行い、その実態について調査を行い、合わせて、報告された医薬品に関する非臨床試験での相互作用メカニズム解明 (*in vitro* 試験) の有無、添付文書への記載状況 (定量的情報、作用機序 (トランスポーター名)、作用部位名等) について確認を行うこととした。

B. 研究方法

1) 添付文書におけるトランスポーターの記載状況

日本の添付文書情報は、日本医薬品集 CD-ROM (2000 年 1 月、2001 年 4 月、2002 年 10 月、2003 年 4 月、2004 年 4 月) (じほう社)、2005 年版 JAPIC 医療用医薬品集 (丸善発行、(財) 日本医薬情報センター編集)、JAPIC 医療用医薬品集 CD-ROM (2006 年 7 月) ((財) 日本医薬情報センター) より入手した。最新版は 2006 年 7 月版を用いた。米国の添付文書情報は、PDR 60 Electronic Library (Thomson Micromedex, 2006) より入手した。英国の添付文書情報は、電子版英国医薬品集 (electronic Medicines

Compendium) (<http://emc.medicines.org.uk>) より入手した。本研究で、日米で CD-ROM 版の医薬品集を用いた理由は、規制当局の Website では、全文検索機能が不十分であったり、成分ごとの集計が困難であったためである。

日本の添付文書については、“トランスポーター”、“P-糖タンパク”を、英米の添付文書については “transporter”、“P-glycoprotein”、“pgp”、“p-gp” をキーワードとして全文検索を行い、薬物相互作用または薬物動態に関連する記載を抽出した。また、3ヶ国のいずれかでトランスポーターに関する記載がある医薬品について、Pubmed 情報を収集し、インデックス化した TP-search transporter database (<http://tp-search.jp/>)^{5) 6)} を用いて、トランスポーターに関する関連研究の実施状況について検索し、Pubmed の記載内容を確認した。

2) トランスポーターが関与する有害事象報告の解析

Medline 検索により、まず、“case”、“adverse”、“interaction”、“transporter” をキーワードとして検索を行い、臨床相互作用 (有害事象または PD に影響のあるもの) があり、さらに、トランスポーターが関連またはその可能性があるとの記載があったものを抽出した。また、文献中で、吸収阻害、排泄阻害などとして記載され、トランスポーターと明示されていない可能性を考慮し、2003-2006 年分については “case”、“adverse”、“interaction” で検索し、内容についてハンドサーチで漏れがないか確認を行った。

また、相互作用の報告されている医薬品について、TP-search transporter database および Pubmed の検索により、*in vitro* 試験などのメカニズムの解明のための試験の有無について調査を行った。

さらに、各国の添付文書における情報提供の状況を確認するため、影響を受ける医薬品の相互作用に関する記載内容を解析した。添付文書情報は、最新のものとするため、Website のものを使用することとした。日本の添付文書は、医薬品医療機器総合機構の website (<http://www.pmda.go.jp>) より入手した。米国の添付文書は、米国食品医薬品庁 (FDA) の website (<http://www.fda.gov>) から入手した。英国の添付文書は、電子版英国医薬品集 (electric Medicines Compendium) (<http://emc.medicines.org.uk>) より入手した。

なお、日本および米国の添付文書では、各医薬品および食品との相互作用に関する記載の多くは、“使用上の注意 (precautions)”もしくは“禁忌 (contraindications)”の項に認められたが、英国の添付文書では“Clinical Particulars”の中の“Interaction with other medicinal products and other forms of interaction”の項に記載されており、本稿ではこの項を“interaction”と省略することとした。また、本稿では、添付文書中に薬物動態学的な変化に関する数値的なデータが記載されている場合もしくは影響がなかった旨の記載がなされている場合に、“定量的データが記載されている”、として評価・解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、添付文書および文献情報の解析によるものであり、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

1) 添付文書におけるトランスポーターの記載状況

日本の添付文書におけるトランスポーターに関する記載の推移を表 1 および図 1 に、各国の添付文書におけるトランスポーターに関する記載状況を表 2～4 に、これらのトランスポーターに関する研究状況を表 5 に示した。実際の添付文書中では、P-糖タンパク、P 糖タンパク、P-糖蛋白、また、P-glycoprotein、P-gp、Pgp と記載に揺れがあったが、表では統一した表記とした。

表 1、図 1 に示すように日本の添付文書では、2000 年 1 月版ではトランスポーターに関する記載はなく、2001 年以降に記載が認められた。このうち、約半数の 7 製剤では、新有効成分医薬品として承認時から添付文書にトランスポーターに関する記載がなされており、承認後の添付文書改訂で記載が追加されたのは 8 製剤に過ぎなかった。

現在の日本の添付文書では 15 種類 (1 配合剤を含む) の医薬品で 16 ヶ所に記載が認められた (表 2)。うち、相互作用 (interaction) に記載しているものが 11 種類、薬物動態 (pharmacokinetics) のみに記載しているものが 5 種類であった。挙げられているトランスポーターは P-glycoprotein が 11 種で最も多かった。rosuvastatin の添付文書では、薬物動態の項で OATP-C (OATP-2) と P-glycoprotein の 2 種類について記載していたが、P-glycoprotein については、関与を否定す

る記載であった。

米国の添付文書では 25 種類 (9 配合剤を含む) の医薬品に記載が認められた (表 3)。このうち、7 つは、ethinyl estradiol を共通成分として含有する避妊用配合剤であった。最も多く記載されているトランスポーターは P-glycoprotein で 21 箇所に記載が認められた。警告 (Warnings) に記載があったものが 1 つ、注意 (Precaution) に記載があったものが 20、臨床薬理 (Clinical pharmacology) にのみ記載があったものが 4 であった。このうち、関与を否定する記載は 9 あった。

英国の添付文書では、27 種類の医薬品の 29 ヶ所に記載が見られた (表 4)。特別な警告 (Special warning) に記載があったものが 2 種、相互作用 (Interaction) に記載があったものが 20 種、薬物動態 (Pharmacokinetic properties) にのみ記載があったものが 7 種類であった。これらのうち、関与を否定していたものは 9 種類であった。他国と同様、P-glycoprotein が 22 ヶ所と、最も多く記載されていた。

3 ヶ国で共通して記載されていたのは saquinavir mesylate のみであり、日本と米国のみの共通記載は 1 (fexofenadine hydrochloride (米国は配合剤))、日本と英国のみの共通記載は 4 (adefovir pivoxil、atorvastatin calcium、clarithromycin、rosuvastatin calcium)、米国と英国の共通記載は 9 (aprepitant、caspofungin acetate、eplerenone、ertapenem、pravastatin sodium、ribavirin、sirolimus、tipranavir、voriconazole) であった (図 2)。米国と英国のみの共通記載の中には、トランスポーターの関与を否定するものが 5 種含まれて

いた。トランスポーターの記載は、P-gp が大部分であり、その他のトランスポーターとして、OATP、PEPT、MRP、OAT などが挙げられていたが、記載数は少なかった。

また、日本、米国、英国のいずれかの添付文書でトランスポーターについて記載されていた 43 成分の医薬品のうち、*in vitro* 試験等によるメカニズム研究と、臨床薬物動態試験の両方を実施しているのは 13 に過ぎず、メカニズム研究のみ行われているのが 6、臨床薬物動態試験のみのものが 3、いずれの報告もないものが 21 であった (表 5)。

一方、一部の医薬品では、サプリメントとして用いられるセイヨウオトギリソウ (St John's Wort) の医薬品との相互作用について記載されていた。セイヨウオトギリソウと薬物の相互作用の機序として、CYP の誘導だけではなく、P-gp の阻害も報告されている⁷⁾⁸⁾。日本の添付文書では、平成 12 年当時の記載に準じて代謝酵素の誘導についてのみ記載し⁹⁾、英国も同様であったが、米国においては、P-gp の誘導についても合わせて記載していた。セイヨウオトギリソウは digoxin のような CYP による代謝を受けない医薬品の薬物動態にも影響することが知られており¹⁰⁾、最新の情報が反映される必要があると考えられる。

2) トランスポーターが関与する有害事象報告の解析

表 6 に、トランスポーターが関与するとして報告された有害事象と、日本、米国、英国の添付文書の記載状況を示す。

atorvastatin と esomeprazole (S-omeprazole) の併用により、横紋筋融解

症とそれに起因する房室ブロックが発生したとの報告があり、推定機序を P-gp 阻害としている。atorvastatin は OATP1B1 の基質¹¹⁾との報告があるが、P-gp についての報告はない。esomeprazole についてのトランスポーター研究はなかったが、ラセミ体の omeprazole について P-gp¹²⁾、BCRP¹³⁾の阻害剤であるとの報告があった。pravastatin などの他のスタチンが P-gp の基質となる¹⁴⁾ことから、記載されたと思われる。各国とも、添付文書に記載はなかった。

colchicine と cyclosporin の併用により、多臓器不全を起こしたとの臨床報告があり、推定作用機序を P-gp 阻害としていた。colchicine は P-gp¹⁵⁾¹⁶⁾、MRP1¹⁷⁾の基質、cyclosporin は P-gp¹⁸⁾、MRP1¹⁹⁾、MRP2²⁰⁾²¹⁾、OATP1B1²²⁾の阻害剤であるとの報告があり、P-gp を介した相互作用とするのは妥当と考えられるが、その他のトランスポーターの寄与も想定される。

日本の添付文書では、作用を不明としながら併用注意に記載しており、英国の添付文書では、相互作用の項で、筋障害をあげていた。米国では colchicine の単剤は販売されていなかった。

roxithromycin が cyclophosphamide の毒性を増強したとの報告があった²³⁾。報告者は、推定機序として、roxithromycin による CYP3A4 および P-gp の阻害作用をあげていた。*In vitro* のメカニズム研究では、cyclophosphamide には P-gp 阻害作用の報告²⁴⁾があるが、roxithromycin については、報告がなく、erythromycin、clarithromycin などの他のマクロライド系抗生物質の CYP3A4、P-gp の阻害作用からの推定と考えられる。日本および英国の添付

文書には記載がなかった。米国の添付文書は入手できなかった。

clarithromycin との併用により、digoxin の血中濃度が上昇し、26 例中 3 例でジギタリス中毒を起こしたとの報告があったが、同報告中では、推定機序は記載されていなかった²⁵⁾。同様に、腎移植の必要な患者で、digoxin と clarithromycin を併用したところ、digoxin の血中濃度が上昇し、6 例中 2 例でジギタリス中毒を起こしたとの報告もあり²⁶⁾、この報告では、推定機序として、小腸または毛細胆管での P-gp 阻害をあげていた。

digoxin は P-gp²⁷⁾、OATP1B3²⁸⁾、OATP4C1²⁹⁾、OST³⁰⁾の基質となることが報告されており、clarithromycin は P-gp³¹⁾³²⁾、OAT2³³⁾の阻害作用を持つことが報告されている。なお、clarithromycin が digoxin の P-gp を介する腎排泄を阻害するとの臨床薬物動態報告³⁴⁾があるが、後者の症例報告は、腎機能の廃絶した移植対象患者での報告のため、腎以外の作用点とするのは妥当と考えられる。英国の添付文書では、「マクロライド系抗生物質」として医薬品名を特定せずに記載し、作用機序や定量的情報についての記載もなかった。日本、米国、英国の添付文書とも、併用注意または相互作用の項に記載されていた。相互作用のメカニズムについては、日本の添付文書で腸内細菌叢への影響と P-gp の阻害の両方を記載していたが、変化の程度（定量的情報）については記載していなかった。米国の添付文書では、定量的情報を記載していたが（一部の人で血中濃度 2 倍）、作用機序は、腸内細菌による不活化の阻害についてのみ記載していた。英国の添付文書では、「マクロライド系抗生物

質」として医薬品名を特定せずに記載し、作用機序や定量的情報についての記載もなかった。

コホート内症例対照研究により、digoxin との併用時に、P-gp 阻害作用を持つ SSRI (sertraline, paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine) と三環系やベンゾジアゼピン系の他の抗うつ剤で digoxin 毒性の発現の比較を行ったところ薬剤間に差は認められなかったとの報告がある³⁵⁾。このことから、報告者は、SSRI の P-gp 阻害作用は臨床上有意ではないと結論している。先に挙げたように digoxin は P-gp²⁷⁾ 以外にも、OATP1B3²⁸⁾、OATP4C1²⁹⁾、OST³⁰⁾ の基質となることが報告されており、SSRI は 4 種とも程度の差はあるが、P-gp 阻害作用の報告があった³⁶⁾。日本、米国、イギリスとも、添付文書では記載がなかった。

levothyroxin と raloxifene の同時投与により、levothyroxin の増量が必要となり、その状態で投与タイミングをずらすと、甲状腺機能亢進症が発症したとの報告があった³⁷⁾。報告者は、raloxifene による levothyroxin の吸収阻害を推定機序として記載していたが、詳細な機序については不明としていた。levothyroxin は十二指腸における P-gp の誘導作用が報告されており³⁸⁾、P-gp を介した相互作用の可能性がある。日本および米国の添付文書では、記載がされていなかった。英国の添付文書は入手できなかった。

cetirizine が pilsicainide の血中濃度を増加させ、副作用を増強したとの報告があり、報告者は、cetirizine による P-gp、OATP2 の競合阻害をあげていた。pilsicainide は日本でのみ承認されており、

添付文書には記載がなかった。

pravastatin と colchicine の併用により、筋障害（下肢脱力）が生じ、両薬剤の中止により回復したとの報告がある。報告者の推定機序は P-gp 阻害である。pravastatin はよく研究されており、P-gp、BCRP、MRP2、OATP1A2、OATP1B1、OATP2B1 の基質となることが報告されている¹⁴⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。Colchicine には P-gp 阻害作用¹⁵⁾⁴¹⁾が報告されており、推定された機序は妥当と考えられる。各国とも、添付文書に記載はなかった。

tacrolimus と metronidazole の相互作用により、tacrolimus の血中濃度増加と血清クレアチニン値上昇が生じたとの報告があり、推定機序を CYP3A4、P-gp 阻害としている。tacrolimus が P-gp 基質⁴²⁾⁴³⁾であるとの報告があるが、metronidazole については報告がなく、類似の構造を有するアゾール系抗真菌薬^{18) 44)}からの推定と思われる。各国とも、添付文書に記載はなかった。

HIV 治療薬の多剤併用療法 (zidovudine、lamivudine、abacavir、nevirapine、ritonavir、lopinavir を併用) により、vinblastine の毒性を増強したとの臨床報告があった。報告者は、HIV プロテアーゼ阻害剤 (ritonavir、lopinavir) による CYP、P-gp の阻害をあげていた。vinblastine は、P-gp、MRP2 の基質となるとの報告があり^{20) 45)}、ritonavir⁴⁶⁾⁴⁷⁾、lopinavir⁴⁸⁾はともに、P-gp の阻害作用の報告があり、ritonavir はさらに MRP1⁴⁹⁾、OATP1A2⁵⁰⁾、OATP1B1⁴⁷⁾ の阻害作用も報告されている。この他の併用薬について、zidovudine が PEPT1 の⁵¹⁾、lamivudine⁴⁹⁾が MRP1 の阻害剤であるとの報告がある。日本、英国とも、添付文書には記載がなかった。米国の添付文書は入手で

きなかった。

vincristine の相互作用に関する総説で、vincristine の毒性を増強する薬剤として、itraconazole、ketoconazole、cyclosporin、isoniazid、nifedipine を挙げていた⁵²⁾。この総説では、これらの薬剤の CYP または P-gp の阻害を推定作用機序としている。vincristine は P-gp¹⁵⁾⁵³⁾、RP1⁵⁴⁾、MRP2²¹⁾ の基質であるとの報告がある。一方、itraconazole は P-gp⁴⁴⁾、ketoconazole は P-gp¹⁸⁾ および OATP1A2⁵⁰⁾、cyclosporin は P-gp¹⁸⁾、MRP1¹⁹⁾、MRP2²⁰⁾²¹⁾、OATP1B1²²⁾ の、nifedipine は P-gp⁵⁵⁾ の阻害剤であるとの報告があった。臨床薬物動態研究として、nifedipine が P-gp、CYP3A4 を介して vincristine の AUC を 3.4 倍に増加させるとの報告もあり⁵⁶⁾、P-gp を介した相互作用の可能性は高いと考えられる。なお、isoniazid についてはトランスポーター研究の報告がなかった。

日本の添付文書では、アゾール系抗真菌薬 (ketoconazole を例示) を併用注意にあげているが、機序は CYP3A4 としていた。英国の添付文書では、相互作用の項で、CYP3A 阻害剤をあげており、itraconazole では神経・筋障害をあげていた。米国の添付文書は入手できなかった。

erythromycin を verapamil と併用することにより、房室ブロック、QTc 延長が生じたとの報告があった。報告者は、CYP3A、P-gp 阻害を推定機序としていた。verapamil が P-gp 基質¹⁵⁾⁵⁷⁾、erythromycin が P-gp¹⁵⁾¹⁸⁾、MRP1⁵⁸⁾、OATP1A2⁵⁰⁾、OAT2³³⁾ の阻害剤であるとの報告があった。

米国の添付文書では、相互作用の項で、CYP3A4 阻害による血中濃度増加をあげてい

るが、トランスポーターに関する記述はなかった。日本および英国の添付文書には記載がなかった。

mercaptopurine との併用により、warfarin の増量が必要になったとの報告があり、推定作用機序を消化管吸収阻害、肝代謝酵素としていた。warfarin についてのトランスポーター研究報告はなく、mercaptopurine は MRP4⁵⁹⁾、MRP5⁶⁰⁾ の基質との報告があった。

日本の添付文書では、併用注意で、作用の増強、減弱の可能性としていた。米国の添付文書では、precaution の項で PT/INR 減少を記載していた。英国の添付文書は入手できなかった。

以上のように、トランスポーターが関与する可能性があるとして報告された臨床薬物相互作用による有害事象報告は 13 種 (19 組) であった。このうち、日、米、英のいずれかの国で添付文書で注意喚起が行われていたのは 5 組に過ぎず、トランスポーターについて明確に記載しているのは日本のジゴキシンに対するクラリスロマイシンの影響の 1 件のみであった。一方、非臨床試験などでのメカニズム研究については、7 薬剤を除き実施されていた。

米英の pilsicainide、米国の colchicine、cyclophosphamide、vinblastine、vincristine、英国の levothyroxine、warfarin については、添付文書が入手できなかった。Martindale The complete drug reference 33ed. (Pharmaceutical Press) によると、pilsicainide は米英での承認はなく、米国では colchicine の単剤が販売されていないとされているが、その他の医薬品については、代表的製品名が記載されて

おり、実際に現時点で販売されていないのか、今回使用したデータベースに収載されていないのかは不明であった。

D. 考察

トランスポーターに関する添付文書への記載数は、CYP の場合ほど多くはなく、各国とも 20 前後であった。3ヶ国で共通しているものは 1 と少なかったが、米英間では半数弱が共通していた。

既に一部報告しているように、日本の添付文書におけるトランスポーターの記載は、2001 年の初出以降、徐々に増えてきているが^{61) 62)}、CYP に関する情報提供^{63) 64) 61)}と同様に、他国ではトランスポーターの関与を否定する記載が含まれているのに対し、日本の添付文書では、関与を否定する記載が 1 つだけと明らかに少なかった。日本の添付文書で他国との共通記載が少ない理由として、日本の添付文書ではトランスポーターの関与を否定する記載が殆どないことが考えられる。今後、記載内容の妥当性を含め、より充実を図る必要があると考えられる。

また、添付文書に記載があった医薬品の約半数で、根拠となる文献報告がないなど関連研究の文献報告は少なく、これは各国とも同様であった。この要因として、添付文書には、類薬からの推測で記載されている場合があることや、社内試験として検討され論文投稿されていない可能性、ネガティブなデータのため、論文化されていない可能性が考えられる。関与するトランスポーター種について、P-gp が多く上げられているが、*in vitro* で推定された P-gp を介する相互作用が、*in vivo* では確認できなかったとする報告もあり³⁵⁾、研究の初期段階

では、P-gp に起因する相互作用として報告されたものが、今後の研究により、別のトランスポーターによるものと見直される可能性もあると考えられる。

臨床上の有害事象を伴う相互作用報告では、トランスポーターが原因として報告される事例は少なく、最近になって記載が認められるようになったことが判明した。また、今回、文献報告のあったもののうち、添付文書への記載は殆ど認められなかった。その原因として、有害事象報告が比較的最近であり、添付文書の改訂作業が間に合っていない可能性も考えられるが、文献報告はネガティブなものは報告されず、新規に見いだされたものが掲載されやすいという出版バイアス⁶⁵⁾、また、文献情報が添付文書に反映されるまで、場合によっては数年以上かかること⁶⁶⁾が、原因となっている可能性もある。

添付文書記載と同様に、有害事象に関する文献報告でも、関与するトランスポーターとして P-gp を挙げているものが多かったが、今後の研究により見直される可能性もある。

一方、ハンドサーチを行った文献中、作用機序不明とするものや、CYP 等を要因としてあげている中で、simvastatin と cyclosporin による横紋筋融解症⁶⁷⁾、warfarin と azithromycin⁶⁸⁾、warfarin と telithromycin⁶⁹⁾、verapamil と telithromycin⁷⁰⁾の相互作用など、トランスポーターの関与の可能性が高いと考えられるものもあった。たとえば、cyclosporin は CYP3A4 阻害に加え、OATP-C を介してすべてのスタチン系薬剤の血中濃度増加作用が報告されている⁷¹⁾。また、azithromycin

にはP-gp阻害作用が報告されており⁷²⁾、臨床試験でfexofenadineのAUCを1.67倍に増加させたとの報告もある⁷³⁾。telithromycinについては、トランスポーター研究の報告はないが、他のマクロライド系抗生物質がP-gp阻害作用を有することから、CYP代謝阻害に加え、Pgpを介した可能性がある。

このように、トランスポーターを介する可能性が高いと考えられるにも関わらず、推定作用機序とされていない原因としては、有害事象を報告する臨床医師に、トランスポーターの介在の可能性についての認識が浸透していない可能性や、特に、P-gpではCYP3A4と基質が重複しているため⁷⁴⁾に、CYPに起因するものとして整理されている可能性が考えられる。トランスポーターに関する研究が進展していなかった時期では、このような事例はさらにあったものと推測される。

なお、今回の文献検索では、トランスポーターの関与の有無について、著者による記述(「吸収過程」「腎排泄」などを含む)をもとに調査したが、著者の恣意的な判断などが入る可能性がある。また、今回の調査では、有害事象をキーワードとしたため、安全性を見込んで用量設計を行う薬物動態試験が検索対象から外れ、良好に治療中の患者に他剤を併用して、有害事象が発生したという症例報告が多く、必ずしも、併用前後の血中濃度が測定されていない。このため、薬物動態学的相互作用ではないものが混在している可能性もある。しかしながら、今回の調査では、ある程度調査の幅を広げても、トランスポーターが関与する有害事象については、報告数が少ないことが明

らかにできたと考えられる。医療従事者への適正な情報提供のため、臨床薬物動態試験を含め、今後のメカニズム研究が望まれる。

E. 結論

トランスポーターを介した薬物相互作用について、添付文書の記載状況、有害事象を伴う臨床相互作用情報およびその添付文書への反映状況について調査した。添付文書記載数は、日本ではやや少ないものの、影響のある場合に限れば、日米英で同程度の数が情報提供されていた。しかしながら、共通して記載されているものは少なかった。トランスポーターを介する相互作用に起因する有害事象は、13組(19件)報告されていた。このうち、日、米、英のいずれかの国で添付文書で注意喚起が行われていたのは5組に過ぎず、トランスポーターについて明確に記載しているのは日本のジゴキシンのみであった。一方、非臨床試験などでのメカニズム研究については、かなり実施されていた。薬物動態に関するトランスポーターの研究は現在進められつつある段階であり、医薬品の適正な使用のために、有害事象につながるような相互作用については、メカニズムの解明などの今後の関連研究の進展と相互作用の機序など、添付文書での適切な情報提供が望まれる。特に、治療上の安全域が狭いなど、処方設計に特別な注意が必要な医薬品については、影響を受けない旨についても、情報提供を行う必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mutsuko Hirata-Koizumi, Mitsuo Saito, Shinji Miyake, Ryuichi Hasegawa. Adverse events caused by drug interactions involving glucuronconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. J Clin Pharm Ther. 32: 177-85. (2007)

2) 齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一. スタチン系薬剤の他剤との臨床および非臨床薬物動態学的相互作用の比較. 医療薬学 (印刷中)

3) 齋藤充生, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一. 現行の添付文書に対する病院薬剤師の意識調査. 医療薬学 (印刷中)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

引用文献

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成16年社会医療診療行為別調査結果の概況 (2005)
2. 千葉寛: チトクロームP450を介した薬物相互作用 ファルマシア. (1995) 31: 992-6
3. 杉山雄一、前田和哉: 薬物トランスポーターの分子多様性, 組織特異性, 遺伝子多型 日本薬理学雑誌. (2005) 125: 178-84
4. Beringer PM, Slaughter RL.: Transporters and their impact on drug disposition. Ann Pharmacother. (2005) 39: 1097-108
5. Ozawa N, Shimizu T, Morita R, Yokono Y, Ochiai T, Munesada K, Ohashi A, Aida Y, Hama Y, Taki K, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y.: Transporter database, TP-Search: a web-accessible comprehensive database for research in pharmacokinetics of drugs. Pharm Res. (2004) 21: 2133-4
6. 前田和哉、小沢直記、濱義昌、落合隆文、滝克彦、上田敏之、阿部由貴子、菅原紀子、松井一、伊藤清美、楠原洋之、杉山雄一.: 創薬を指向した薬物トランスポーター情報統合データベースTP-searchの構築 薬剤学. 66 (2006) : Suppl.182
7. Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR.: St John's wort: a hidden risk for transplant patients. Prog Transplant. (2001) 11: 116-20

8. Ernst E.: St John's Wort supplements endanger the success of organ transplantation. *Arch Surg.* (2002) 137: 316-9
9. 厚生省医薬安全局安全対策課、生活衛生局食品保健課新開発食品保健対策室報道発表資料: セント・ジョーンズ・ワート (セイヨウオトギリソウ) と医薬品の相互作用について (2000)
10. Fugh-Berman A.: Herb-drug interactions. *Lancet.* (2000) 355: 134-8
11. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K.: Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 (2005) Jul;15: 513-22
12. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF.: Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (2001) 364: 551-7
13. Breedveld P, Zelcer N, Pluim D, Sonmezer O, Tibben MM, Beijnen JH, Schinkel AH, van Tellingen O, Borst P, Schellens JH.: Mechanism of the pharmacokinetic interaction between methotrexate and benzimidazoles: potential role for breast cancer resistance protein in clinical drug-drug interactions. *Cancer Res.* (2004) 64: 5804-11
14. Matsushima S, Maeda K, Kondo C, Hirano M, Sasaki M, Suzuki H, Sugiyama Y.: Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein. *J Pharmacol Exp Ther.* (2005) 314: 1059-67
15. Polli JW, Wring SA, Humphreys JE, Huang L, Morgan JB, Webster LO, Serabjit-Singh CS.: Rational use of in vitro P-glycoprotein assays in drug discovery. *J Pharmacol Exp Ther.* (2001) 299: 620-8
16. Troutman MD, Thakker DR.: Novel experimental parameters to quantify the modulation of absorptive and secretory transport of compounds by P-glycoprotein in cell culture models of intestinal epithelium. *Pharm Res.* (2003) 20: 1210-24
17. Stride BD, Grant CE, Loe DW, Hipfner DR, Cole SP, Deeley RG.: Pharmacological characterization of the murine and human orthologs of multidrug-resistance protein in

- transfected human embryonic kidney cells. *Mol Pharmacol.* (1997) 52: 344-53
18. Ekins S, Kim RB, Leake BF, Dantzig AH, Schuetz EG, Lan LB, Yasuda K, Shepard RL, Winter MA, Schuetz JD, Wikel JH, Wrighton SA.: Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of inhibitors of P-glycoprotein. *Mol Pharmacol.* 2002 (2002) May;61: 964-73
 19. Leier I, Jedlitschky G, Buchholz U, Cole SP, Deeley RG, Keppler D.: The MRP gene encodes an ATP-dependent export pump for leukotriene C4 and structurally related conjugates. *J Biol Chem.* (1994) 269: 27807-10
 20. Tang F, Horie K, Borchardt RT.: Are MDCK cells transfected with the human MRP2 gene a good model of the human intestinal mucosa? *Pharm Res.* (2002) 19: 773-9
 21. Chen ZS, Kawabe T, Ono M, Aoki S, Sumizawa T, Furukawa T, Uchiumi T, Wada M, Kuwano M, Akiyama SI.: Effect of multidrug resistance-reversing agents on transporting activity of human canalicular multispecific organic anion transporter. *Mol Pharmacol.* (1999) 56: 1219-28
 22. Shitara Y, Itoh T, Sato H, Li AP, Sugiyama Y.: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J Pharmacol Exp Ther.* (2003) 304: 610-6
 23. Beltinger J, Haschke M, Kaufmann P, Michot M, Terracciano L, Krahenbuhl S.: Hepatic veno-occlusive disease associated with immunosuppressive cyclophosphamide dosing and roxithromycin. *Ann Pharmacother.* 40: 767-70
 24. Wang E, Lew K, Barecki M, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW.: Quantitative distinctions of active site molecular recognition by P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4. *Chem Res Toxicol.* (2001) 14: 1596-603
 25. Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, Ramallal Jimenez Del Llano MC, Garcia Diaz B.: Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin. [Article in Spanish] *Farm Hosp.* (2005) 29: 209-13
 26. Hirata S, Izumi S, Furukubo T, Ota M, Fujita M, Yamakawa T, Hasegawa I, Ohtani H, Sawada Y.: Interactions between clarithromycin and digoxin in patients with end-stage renal disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* (2005) 43: 30-6

27. Yamazaki M, Neway WE, Ohe T, Chen I, Rowe JF, Hochman JH, Chiba M, Lin JH.: In vitro substrate identification studies for p-glycoprotein-mediated transport: species difference and predictability of in vivo results. *J Pharmacol Exp Ther.* (2001) 296: 723-35
28. Kullak-Ublick GA, Ismair MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, Fattinger K, Meier PJ, Hagenbuch B.: Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology.* (2001) 120: 525-33
29. Mikkaichi T, Suzuki T, Onogawa T, Tanemoto M, Mizutamari H, Okada M, Chaki T, Masuda S, Tokui T, Eto N, Abe M, Satoh F, Unno M, Hishinuma T, Inui K, Ito S, Goto J, Abe T.: Isolation and characterization of a digoxin transporter and its rat homologue expressed in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2004) 101: 3569-74
30. Seward DJ, Koh AS, Boyer JL, Ballatori N.: Functional complementation between a novel mammalian polygenic transport complex and an evolutionarily ancient organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta. *J Biol Chem.* (2003) 278: 27473-82
31. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW.: Active transport of fluorescent P-glycoprotein substrates: evaluation as markers and interaction with inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* (2001) 289: 580-5
32. Egashira K, Ohtani H, Itoh S, Koyabu N, Tsujimoto M, Murakami H, Sawada Y.: Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos.* (2004) 32: 828-33
33. Kobayashi Y, Sakai R, Ohshiro N, Ohbayashi M, Kohyama N, Yamamoto T.: Possible involvement of organic anion transporter 2 on the interaction of theophylline with erythromycin in the human liver. *Drug Metab Dispos.* (2005) 33: 619-22
34. Wakasugi H, Yano I, Ito T, Hashida T, Futami T, Nohara R, Sasayama S, Inui K.: Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* (1998) 64: 123-8
35. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Herrmann N, Laupacis A.: A population-based assessment of the potential interaction between serotonin-specific reuptake inhibitors and digoxin. *Br J Clin Pharmacol.* (2005) 59: 102-7
36. Weiss J, Dormann SM,