

- of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **42**, 563–564.
24. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R (2005) Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *Journal of Child Neurology*, **20**, 456–457.
  25. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M (2004) Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatric Neurology*, **31**, 232–234.
  26. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, Allan J (2006) Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *The Annals of Pharmacotherapy*, **40**, 147–150.
  27. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R (2006) The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 191–199.
  28. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL (2001) Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research*, **47**, 151–154.
  29. Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W (2000) Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 299–304.
  30. van der Lee MJ, Dawood L, Ter Hofstede HJ et al. (2006) Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **80**, 159–168.
  31. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, Shader RI (1985) Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **234**, 345–349.
  32. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB (1984) Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **36**, 683–690.
  33. Kroboth PD, Smith RB, Stoehr GP, Juhl RP (1985) Pharmacodynamic evaluation of the benzodiazepine-oral contraceptive interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **38**, 525–532.
  34. Markowitz JS, Devane CL, Liston HL, Boulton DW, Risch SC (2002) The effects of probenecid on the disposition of risperidone and olanzapine in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **71**, 30–38.
  35. Baber N, Halliday L, Sibeon R, Littler T, Orme ML (1978) The interaction between indomethacin and probenecid. A clinical and pharmacokinetic study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 298–307.
  36. Kamali F (1993) The effect of probenecid on paracetamol metabolism and pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **45**, 551–553.
  37. Baraka OZ, Truman CA, Ford JM, Roberts CJ (1990) The effect of propranolol on paracetamol metabolism in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **29**, 261–264.
  38. Itoh H, Nagano T, Hayashi T, Takeyama M (2000) Ranitidine increases bioavailability of acetaminophen by inhibiting first-pass glucuronidation in man. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, **6**, 495–500.
  39. Abernethy DR, Divoll M, Ochs HR, Ameer B, Greenblatt DJ (1982) Increased metabolic clearance of acetaminophen with oral contraceptive use. *Obstetrics and Gynecology*, **60**, 338–341.
  40. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg Ochs B, Abernethy DR, Knuchel M (1984) Differential effects of isoniazid and oral contraceptive steroids on antipyrine oxidation and acetaminophen conjugation. *Pharmacology*, **28**, 188–195.
  41. Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG, Schenker S (1983) Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **34**, 48–53.
  42. Bannier A, Comet F, Soubeyrand J, Brazier JL, Chauliac F (1985) Effect of probenecid on isofezolac kinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **28**, 433–437.
  43. Foster RT, Jamali F, Russell AS (1989) Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers in cholecystectomy patients: influence of probenecid. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **37**, 589–594.
  44. Upton RA, Williams RL, Buskin JN, Jones RM (1982) Effects of probenecid on ketoprofen kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **31**, 705–712.
  45. Runkel R, Mrosczak E, Chaplin M, Sevelius H, Segre E (1978) Naproxen-probenecid interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **24**, 706–713.
  46. Smith PC, Langendijk PN, Bosso JA, Benet LZ (1985) Effect of probenecid on the formation and elimination of acyl glucuronides: studies with zomepirac. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **38**, 121–127.
  47. Macdonald JI, Wallace SM, Herman RJ, Verbeeck RK (1995) Effect of probenecid on the formation and elimination kinetics of the sulphate and glucuronide conjugates of diflunisal. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **47**, 519–523.
  48. Dickinson RG, King AR, McKinnon GE, Hooper WD, Eadie MJ, Herkes GK (1993) Studies on the renal excretion of the acyl glucuronide, phenolic glucuronide and sulphate conjugates of diflunisal. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **35**, 609–613.

49. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A *et al.* (1997) Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolate mofetil in combination therapy, and analogous in vitro findings. *Transplant Immunology*, **5**, 225–232.
50. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y (2005) Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **78**, 81–88.
51. Monig H, Baese C, Heidemann HT, Ohnhaus EE, Schulte HM (1990) Effect of oral contraceptive steroids on the pharmacokinetics of phenprocoumon. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **30**, 115–118.
52. Veenendaal JR, Brooks PM, Meffin PJ (1981) Probenecid-clofibrate interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **29**, 351–358.
53. Miners JO, Robson RA, Birkett DJ (1984) Gender and oral contraceptive steroids as determinants of drug glucuronidation: effects on clofibrate acid elimination. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **18**, 240–243.
54. Ouellet D, Hsu A, Qian J *et al.* (1998) Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **46**, 111–116.
55. Wilde MI, Langtry HD (1993) Zidovudine: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, **46**, 515–578.
56. Trapnell CB, Klecker RW, Jamis Dow C, Collins JM (1998) Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine) by human liver microsomes: relevance to clinical pharmacokinetic interactions with atovaquone, fluconazole, methadone, and valproic acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**, 1592–1596.
57. Zaccara G, Messori A, Moroni F (1988) Clinical pharmacokinetics of valproic acid–1988. *Clinical Pharmacokinetics*, **15**, 367–389.
58. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M *et al.* (2004) Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metabolism and Disposition*, **32**, 1383–1391.
59. Kumar GN, Grabowski B, Lee R, Denissen JF (1996) Hepatic drug-metabolizing activities in rats after 14 days of oral administration of the human immunodeficiency virus-type 1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538). *Drug Metabolism and Disposition*, **24**, 615–617.
60. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E (2005) Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*, **46**, 1414–1417.
61. Helleberg L (1981) Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clinical Pharmacokinetics*, **6**, 245–258.
62. Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE (1976) Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **4**, 255–280.
63. Duggan DE, Hogans AF, Kwan KC, McMahon FG (1972) The metabolism of indomethacin in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **181**, 563–575.
64. Duggan DE, Hooke KF, White SD, Noll RM, Stevenson CR (1977) The effects of probenecid upon the individual components of indomethacin elimination. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **201**, 463–470.
65. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1994) *A report on investigation of side effects of sorivudine: deaths caused by interactions between sorivudine and 5-FU prodrugs* (confidential internal report). Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
66. Okuda H, Ogura K, Kato A, Takubo H, Watabe T (1998) A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **287**, 791–799.
67. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare. (1997) *Guideline for package inserts of prescription drugs. Notification no. 59 of the safety division (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
68. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1997) *Guideline for package inserts of prescription drugs. Notification no. 606 of Pharmaceutical Affairs Bureau (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
69. Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare (1997) *Guideline for precautions for prescription drugs. Notification no. 607 of Pharmaceutical Affairs Bureau (April 25)*. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare.
70. Yoshida N, Yamada A, Mimura Y, Kawakami J, Adachi I (2006) Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **15**, 421–427.

# 有害事象に関与する薬物動態相互作用

Pharmacokinetic interaction involved in drug adverse events

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

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 Tel: 03-3700-9528 Fax: 03-3700-9788 E-mail: hasegawa@nihs.go.jp

## 1 はじめに

医薬品は疾病の治療に有用である一方で、有害影響すなわち副作用を引き起こす性質を有する。副作用は期待される薬理効果の延長線上の場合もあるが、期待されない毒性が発現する場合もある。通常、薬物はその有効血中濃度の範囲内で適切に薬効を発現し、有効血中濃度を超えると生体にとって不具合が生じることになる。その原因の一つとして、肝障害や腎障害などの疾病、あるいは個人差の原因と考えられている特定の遺伝子の一塩基置換などの生体側の原因で薬物代謝や輸送、排泄が低下し、その結果、薬物の血中濃度が異常に増加する場合がある。一方、同時に投与された他の薬物によって薬物代謝、輸送あるいは排泄が阻害され、同様に薬物の異常な血中濃度の増加が生じることもある。本稿では、後者の薬物動態相互作用により有害事象が生じたいくつかの事例およびその機構について紹介する。

## 2 日本における薬物動態相互作用による死亡例

1993年に日本で起こったソリブジン事件は、薬物動態相互作用による有害事象の最大のものである。帯状疱疹の治療薬として開発されたソリブジンは、市販後40日以内に15人の死亡者を出し、いずれも抗がん剤の5-フルオロウラシル(5-FU)との併用投与によるものであった。その後、渡部らの詳細な研究により、その原因が薬物動態相互作用によるものであることが明らかとされている<sup>1)</sup>。ソリブジンと5-FUの併用による死亡はラットでも生じ、それが5-FUの高用量投与による中毒死と酷似し、また5-FUの血中濃度が5倍以上に増加したため、

この5-FUの血中濃度増加が死亡の原因であると結論づけられた。ソリブジンは腸内細菌によって一部が分解されて(β)-5-(2-プロモビニル)ウラシル(BVU)となり、これは吸収されたのち肝でジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ(DPD)によりさらに代謝されるが、その代謝産物がDPDに結合することにより不可逆的にDPDを失活させる(mechanism-based inhibition)。DPDは5-FUを分解する律速酵素であることから、BVUによるDPDの不可逆的阻害が5-FUの血中濃度増加の原因であると考えられた。当初から、この薬物動態相互作用の発現機構を解明することは容易ではないと考えられるが、ラットでの併用投与で死亡の生じることが市販以前に明らかとなっており、注意深い対応の欠如が悔やまれる。

## 3 米国における主に薬物動態相互作用が関与した有害事象に基づく市場撤退例

1990年後半、米国では薬物による心毒性が大きな問題となった。心毒性とは心室頻拍、心室細動、トルサドポアンテおよびQT延長を含む重篤な不整脈、心停止および突然死である。鎮静作用のない長時間作用型ヒスタミンH1受容体拮抗薬であるテルフェナジンおよびアステミゾールは、アゾール系抗菌剤やマクロライド系抗生物質との併用、またはグレープフルーツジュース摂取により、QT延長の生じることが臨床研究で観察された。また、心毒性のリスクがCYP3A4阻害剤との併用で増加することが疫学調査で示された。消化管運動賦活調整剤シサプリドについても同様の心毒性を引き起こすことが分かっており、1993年以来FDAに対して心室性不整脈が340症例、またそのうち80例の死亡が報告されている。これら3種の薬剤はいずれもCYP3A4で代

謝されることから、CYP3A4 阻害剤との併用投与で心毒性発現率が増加すると考えられている。シサプリドの添付文書では、併用禁忌としてイトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシンが挙げられている。しかしながら、CYP3A4 で代謝される薬剤は非常に広範で、併用禁忌の警告を発しても心毒性リスクの低下が見られなかったことから、1998 年から 2000 年にかけて、3 薬剤ともに市場撤退となった。一方、カルシウム拮抗薬であるミベフラジルは、逆に強い CYP3A4 阻害剤であるため、併用投与した CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させ、併用薬の毒性が強く発現する状況にあることが判明した。そこで、ミベフラジルも 1998 年に市場撤退となった。これら 4 種の薬剤は、有害事象が CYP3A4 を介した薬物代謝相互作用による血中濃度の増加が原因で引き起こされる例である。日本ではミベフラジルは市販されていなかったが、他の 3 剤は同時期に市場撤退となった。

スタチン系薬剤のセリバスタチンは、米国での市販後直ぐにゲムフィブロジルとの併用投与で横紋筋融解症による死亡が起こり、併用禁忌の警告が発せられたにも関わらず、その効果が見られなかったことから、市場撤退となった。他のスタチン系薬剤については次の項で詳しく述べるが、セリバスタチンは他のスタチンに比べて横紋筋融解症を引き起こしやすい特性に加えて、市場撤退後に明らかとなった複雑なゲムフィブロジルとの相互作用がある。Shitara らの研究<sup>2)</sup>によれば、セリバスタチンは CYP3A4 と CYP2C8 の 2 種の酵素により代謝されるが、肝におけるセリバスタチンの代謝には CYP2C8の方が重要で、相互作用の機序としては、ゲムフィブロジル及びそのグルクロン酸抱合体が CYP2C8 を強く阻害するとともに、セリバスタチンの肝への取り込みに関与する OATP-C も阻害する。臨床研究ではセリバスタチンの血中濃度は、ゲムフィブロジルとの併用で約 5 倍に増加することが報告されており、この増加が横紋筋融解症発症の原因と考えられた。日本でゲムフィブロジルは市販されていなかったが、セリバスタチンは同時期に市場撤退となった。

#### 4 市販スタチン系薬剤の薬物動態相互作用と横紋筋融解症

スタチンは高脂血症の治療薬として広く使用されているが、時として横紋筋融解症を引き起こし、死に至る例がある。横紋筋融解症はスタチン単独でも起こるが、併用時に多く起こることが報告され、他剤との併用による血中濃度増加がその一因と考えられる。スタチン系薬剤は、国内外で様々な成分が使用されているが、代謝の面からは、主に CYP3A4 により代謝をうけるもの（アトルバスタチン、シンバスタチン及びロバスタチン）、主に CYP2C9 により代謝されるもの（フルバスタチン）、薬物代謝を受けにくいもの（プラバスタチン、ピタバスタチン及びロスバスタチン）がある。スタチンと他剤との薬物動態学的相互作用に関する臨床研究では、AUC の変化率は最大で約 30 倍と極めて影響の大きい場合があった（表 1）<sup>3)</sup>。

Medline でスタチンと他剤との併用によって横紋筋融解症が発症したとする症例報告を表 2 にまとめた。その結果、シンバスタチンが最も多く、セリバスタチンに次いでアトルバスタチン、ロバスタチンの順で、他はそれぞれ 1 症例のみであった。併用薬としては表 1 にリストされた薬剤が多く、臨床薬物動態試験の結果と関連しているように考えられ、多くの場合、スタチンの血中濃度増加が原因と推定される。なお、フェノフィブラートとの併用の場合は、スタチンの血中濃度は増加しないことが知られていることから、薬物動態相互作用の結果ではないと考えられる。

Medline 検索では日本からの症例が 1 件（プラバスタチンとミアンセリン）だけであったため、医学中央雑誌で検索したところ、12 件の日本語による症例報告（表 3）があったが、必ずしも表 1 の相互作用の強さを反映しているとは判断できなかった。しかし、米国の副作用報告におけるスタチンによる横紋筋融解症例報告数<sup>4)</sup>と日本での同時期の同症例報告数（医薬品医療機器情報提供ホームページより）を、総人口ベースで概略値を算出比較すると、大きな違いがなかったこと（表 4）から、日本においても表 1 の併用薬との相互作用強度に依存した横紋筋融解症が発症している可能性があると考えられる。

表1 スタチンのCYP代謝酵素と併用薬による臨床AUCへの影響

| スタチン名    | 代謝 CYP 種 | アゾール<br>マクロライド | AIDS<br>治療薬 | GFJ       | シクロス<br>ボリン | ゲムフィ<br>プロジル |
|----------|----------|----------------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| アトルバスタチン | CYP3A4   | 1.3-4 倍        | 1.8-4.5 倍   | 1.4-3.3 倍 | 8.7 倍       | —            |
| シンバスタチン  | CYP3A4   | 6-20 倍         | 6-32 倍      | 3.3-16 倍  | 3-8 倍       | 1.4-2.9 倍    |
| ロバスタチン   | CYP3A4   | 15-20 倍        | —           | 5-15 倍    | 20 倍        | 2.8 倍        |
| フルバスタチン  | CYP2C9   | 影響なし           | 影響なし        | —         | 3.1-3.5 倍   | 影響なし         |
| プラバスタチン  | なし       | 1-2 倍          | 0.5-1 倍     | 影響なし      | 5-12 倍      | 2 倍          |
| ピタバスタチン  | なし       | —              | —           | 1.2 倍     | 4.5 倍       | 1.4 倍        |
| ロスバスタチン  | なし       | 0.8-1.4 倍      | —           | —         | 7.1 倍       | 1.9 倍        |

アゾール：イトラコナゾール、マクロライド：クラリスロマイシン、エリスロマイシン

ADIS 治療薬：リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル

GFJ：グレープフルーツジュース、—：臨床試験情報なし

表2 スタチンと他剤併用による横紋筋融解症例報告 (PubMed：1999-2005)

| スタチン           | 症例報告数(2 例以上の数)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| アトルバスタチン [9 例] | シクロスボリン(2)、クラリスロマイシン&ロピナビル/リトナビル、デラビルジン、ジルチアゼム、クラリスロマイシン&エソメプラゾール、フルコナゾール、フシジン酸、ゲムフィプロジル                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| シンバスタチン [46 例] | アドナゾール、アミオダロン(2)、アモキシシリン、クロルゾキサゾン、クラリスロマイシン(4)、コルヒチン、シクロスボリン(4)、シクロスボリン&クラリスロマイシン、シクロスボリン&イトラコナゾール、シクロスボリン&ジルチアゼム、シクロスボリン&ミベフラジル、シクロスボリン&ペラパミル、シクロスボリン&ゲムフィプロジル&イトラコナゾール、ダナゾール、ジゴキシン&ペラパミル、ジルチアゼム(2)、フェノフィブラート、フルコナゾール(2)、フシジン酸、ゲムフィプロジル(4)、イトラコナゾール、ケトコナゾール(2)、ネファゾドン(4)、ネルフィナビル、リスベリドン、リトナビル、ロキシスロマイシン&ゲムフィプロジル、シルデナフィル、タクロリムス&フシジン酸、ワルファリン、グレープフルーツジュース |
| ロバスタチン [5 例]   | シクロスボリン&ニコチン酸、ゲムフィプロジル、ゲムフィプロジル&クラリスロマイシン、ナイアシン、ニコチン酸                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| フルバスタチン        | コルヒチン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| プラバスタチン        | ミアンセリン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ピタバスタチン        | なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ロスバスタチン        | フェノフィブラート                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| セリバスタチン [25 例] | ベザフィブラート、クラリスロマイシン、シクロスボリン(2)、ゲムフィプロジル(19)、リスベリドン(2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

薬物動態学的相互作用は、肝臓における一部のスタチンの CYP3A4 等による代謝抑制、並びに全てのスタチンに共通した肝への取り込みに関与する OATP-C のシクロスボリンによる抑制であると考えられる。一方、グレープフルーツジュースは上述した DPD の場合と同様に、mechanism-based inhibition の機構で小腸の CYP3A4 を

不可逆的に失活させることが知られているが、症例報告としてはシンバスタチンの場合の 1 例だけであった。

表3 スタチンと他剤併用による横紋筋融解症例報告 (邦文誌: 1995-2005)

| スタチン          | 症例報告数(2例以上の数)                                 |
|---------------|-----------------------------------------------|
| アトルバスタチン [2例] | ニフェジピン、フェノフィブラート                              |
| シンバスタチン [5例]  | ベザフィブラート(2)、クロフィブラート、ネルフィナビル、クラリスロマイシン        |
| フルバスタチン       | なし                                            |
| プラバスタチン [4例]  | アルファカルシドール、ジルチアゼム&ザルトプロフェン、ベザフィブラート、クラリスロマイシン |
| ピタバスタチン       | なし                                            |
| ロスバスタチン       | なし                                            |
| セリバスタチン [1例]  | アルファカルシドール&エストリオール                            |

表4 米国および日本における人口1000万/年当たりの横紋筋融解症の症例報告数概算値

|          | 米国   |       | 日本     |        |        |        |
|----------|------|-------|--------|--------|--------|--------|
|          | 期間 I | 期間 II | 1999 年 | 2000 年 | 2001 年 | 2002 年 |
| アトルバスタチン | 1.17 | 1.29  | —      | 0.95   | 3.46   | 1.33   |
| シンバスタチン  | 3.47 | 1.91  | 1.42   | 1.18   | 1.96   | 0.16   |
| ロバスタチン   | 0.66 | 0.47  | —      | —      | —      | —      |
| フルバスタチン  | 0.19 | 0.16  | 0.39   | 0.39   | 1.02   | 1.26   |
| プラバスタチン  | 1.17 | 0.74  | 1.34   | 1.89   | 1.81   | 2.43   |
| セリバスタチン  | 3.08 | 6.04  | 1.18   | 3.86   | 3.30   | —      |
| 合計       | 9.74 | 10.61 | 4.34   | 8.27   | 11.55  | 5.18   |

米国の期間 I は 1997 年 11 月から 2000 年 3 月、期間 II は 1990 年 1 月から 2002 年 3 月  
 数値は米国および日本の対応する年の総人口に基づく計算値

セリバスタチンは日米共に 2001 年に市場撤退

## 5 カルシウム拮抗剤と他剤との相互作用

降圧剤、狭心症治療薬等として用いられるカルシウム拮抗剤は、主に CYP3A4 により代謝を受け、また、薬物トランスポータの P 糖タンパクの基質となる。特に、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤は、生体内半減期や組織分布の違いにより、多種類の成分が開発され、使い分けられている。日本で市販されているカルシウム拮抗剤は 16 種あるが、そのうち 7 種は米国および EU でも市販されている。表 5 には代表的な CYP3A4 阻害剤 3 種 (エリスロマイシン、イトラコナゾール、シメチジン) およびグレープフルーツジュースとの薬物動態相互作用についての臨床研究の結果を示す<sup>5)</sup>。特徴としては、同じカルシウム拮抗剤でも、殆ど CYP3A4 阻害剤による影響を受けないアムロジピンやベラパミルカ

ら、明確に AUC の増加するフェロジピンやニフェジピンのように、影響の程度にはかなりの差があった。カルシウム拮抗剤の相互作用に起因する有害事象としては、主に紅潮、立ちくらみや起立性低血圧等の過度の降圧によるものが知られているが、臨床研究下でのこれらの副作用はフェロジピンとエリスロマイシン、イトラコナゾールまたはグレープフルーツジュース、ニフェジピンとイトラコナゾールまたはシメチジンの組合せで認められていることから、AUC の 1.5 倍付近が副作用発現の閾値のようである。しかし、血中濃度の増加による過度の低血圧は直接的な薬理作用のため一過性であることから、実際には有害事象として報告されることは少ないと考えられる。

表5 CYP3A4阻害剤による主要カルシウム拮抗剤のAUCへの影響

|        | エリスロマイシン | イトラコナゾール     | シメチジン   | グレープフルーツジュース |
|--------|----------|--------------|---------|--------------|
| アムロジピン | —        | —            | 影響なし    | 1.2 倍        |
| フェロジピン | 2.5 倍    | 6.3 倍        | 1.6 倍   | 1.7-2.9 倍    |
| ニカルジピン | —        | —            | —       | 1.6 倍        |
| ニフェジピン | —        | 4.4 倍 (トラフ値) | 1.8 倍   | 2.0 倍        |
| ニソルジピン | —        | —            | 1.3 倍   | 2.0-4.1 倍    |
| ベラパミル  | —        | —            | 1-1.4 倍 | 1-1.5 倍      |
| ジルチアゼム | —        | —            | 1.5 倍   | 1-1.2 倍      |

—：臨床試験情報なし

## 6 果物ジュースと薬剤との相互作用

グレープフルーツジュースと薬物との相互作用の一部についてはすでに上述したが、他の果物ジュースを含め、それ以外の薬剤の血中濃度（AUC/Cmax）への顕著な影響が報告されている例を表6に示す<sup>6)</sup>。特にテルフェナジンとシサブリドについては、グレープフルーツジュース摂取により心毒性リスクの増加することが予想される。一方、全く逆にフェキソフェナジンおよびセリプロロールについてはグレープフルーツジュースのみならずオレンジジュースやリンゴジュースにより著しいAUC/Cmaxの減少が認められている。これは薬剤の有効性が殆ど期待できないことを意味している。これら

の組合せによる有害事象の発生についての症例報告はないが、特に我が国のグレープフルーツジュースの現在の消費量は1980年の10倍以上に増加していることから、注意深い対応が必要であると考えられる。果物ジュースの作用機構は、腸管のCYP3A4阻害による血中濃度の上昇だけでなく、同じく腸管のOATPの阻害による血中濃度低下など、様々な作用点が存在するためである（図1）。その他にもセイヨウオトギリソウは薬物代謝酵素を強く誘導することが知られており、食品と薬剤との相互作用による有害事象発現にも幅広く注意する必要があると考えられる。

## 7 終わりに

薬剤服用による有害事象の発現の多くが併用薬との相互作用によるものであることが明らかとなり、実際に米国での救急患者の約半数は薬剤の相互作用によるものであるといわれている。また、この有害事象発現の原因のひとつとして、薬物動態相互作用による薬物血中濃度の異常な増加であることが、臨床研究で裏付けられた。ただ、臨床現場では重篤な有害事象が発現した際には緊急対応処置が優先されなければならないため、被疑薬の血中濃度が測定された報告はなく、直接的に関連性が証明されたことはない。しかし、臨床研究で得られた相互作用の強度、すなわち血中濃度の増加の程度は有害事象の発現頻度と強い関連性があると考えられる。一方、薬物動態相互作用に関する臨床研究結果が日本の添付文書にどの程度反映されているかを調査したところ、定量的な

表6 果物ジュース摂取による薬剤のAUC/Cmaxへの影響

| 薬物名                 | AUC    | Cmax   |
|---------------------|--------|--------|
| <u>グレープフルーツジュース</u> |        |        |
| ブスピロン               | 9.2 倍  | 4.2 倍  |
| ミダゾラム               | 6.0 倍  | 2.7 倍  |
| テルフェナジン             | 2.5 倍  | 3.4 倍  |
| シサブリド               | 2.6 倍  | 1.8 倍  |
| フェキソフェナジン           | 0.33 倍 | 0.38 倍 |
| セリプロロール             | 0.15 倍 | 0.05 倍 |
| <u>オレンジジュース</u>     |        |        |
| フェキソフェナジン           | 0.31 倍 | 0.33 倍 |
| セリプロロール             | 0.07 倍 | 0.11 倍 |
| <u>リンゴジュース</u>      |        |        |
| フェキソフェナジン           | 0.27 倍 | 0.28 倍 |

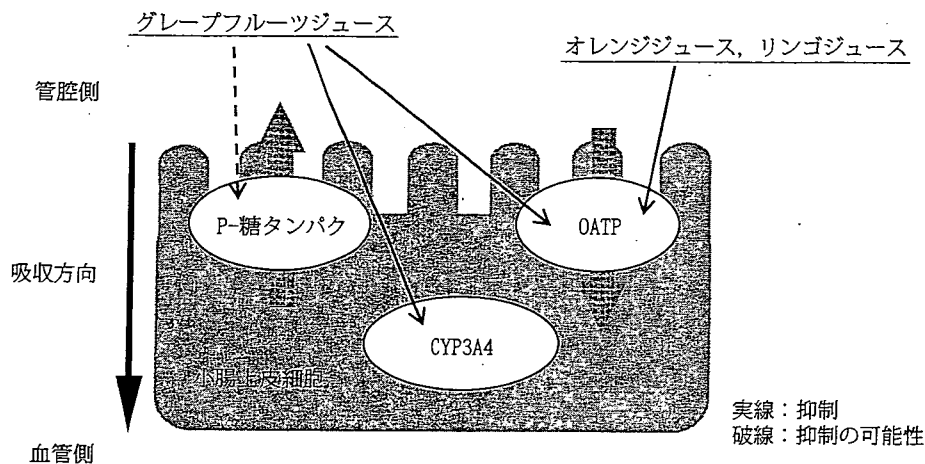


図1 小腸における果物ジュースと薬物の相互作用の推定作用点

数値は殆ど記載されておらず、作用機序についても承認後の最新情報が反映されていなかった<sup>3,5)</sup>。そこで、薬物動態相互作用による有害事象の発現を出来る限り回避のためには、医薬品の添付文書に併用薬や食品によってAUC/Cmaxがどの程度影響を受けるかなどの定量的な情報を記載することが必要で、それが臨床現場への注意喚起や併用薬の選択の際の活用になると考えられる。

#### 参考文献

- 1) 渡部 烈, 小倉健一郎, 西山貴仁: ソリブジン薬害発生の分子毒性学的メカニズムとジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼの遺伝的欠損。薬学雑誌, 122, 527-535 (2002)
- 2) Shitara Y, Hirano M, Sato H, 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)
- 3) Saito M, Hirata-Koizumi M, Urano T, Miyake S, Hasegawa R: A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how this is reflected in package inserts of Japan. J Clin Pharm Ther, 30, 21-37 (2005) -
- 4) Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. JAMA, 289, 1681-1690 (2003)
- 5) Saito M, Hirata-Koizumi M, Miyake S, Hasegawa R: Comparison of information on the pharmacokinetic interactions of Ca antagonists in the package inserts from three countries (Japan, USA and UK). Eur J Clin Pharmacol, 61, 531-536 (2005)
- 6) Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R: Undesirable effects of citrus juice on pharmacokinetics of drugs - Focus on recent studies. Drug Saf, 28, 677-694 (2005)



スタチン系薬剤の他剤との臨床及び非臨床薬物動態学的相互作用の比較

Comparative analysis of clinical and non-clinical pharmacokinetic interaction of statins  
with other drugs

齋藤充生\*, 平田睦子, 浦野 勉, 三宅真二, 長谷川隆一

Mitsuo Saito\*, Mutsuko Hirata-Koizumi, Tsutomu Urano, Shinji Miyake and Ryuichi  
Hasegawa

国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

東京都世田谷区上用賀 1-18-1

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences  
1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

## サマリー

Available information on pharmacokinetic interaction(s) of 8 statins (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin and cerivastatin (already withdrawn from the market)) with other drugs such as itraconazole, erythromycin, HIV protease inhibitors, digoxin, cyclosporin etc. and food such as grapefruit juice, was collected from the literature, summarized and analyzed. Subsequently, the results of clinical drug interaction(s) were discussed on the basis of the non-clinical interaction information on hepatic or intestinal metabolism by cytochrome P450 and drug transporters such as MDR1 and OATP2. Because of several complicated factors such as plasma protein binding, first pass effect, lipophilicity/hydrophilicity, and interconversion between acid and lactone forms, further clinical pharmacokinetic interaction studies will be needed to predict the possible drug interaction.

## サマリー (和訳)

8種類のスタチン系薬剤 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, cerivastatin (市場撤退済み)) とイトラコナゾール、エリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害剤、ジゴキシン、シクロスポリン等の医薬品、グレープフルーツジュース等の食品との薬物動態学的相互作用について文献調査を行い、解析した。臨床上の相互作用について、肝臓または腸管におけるチトクローム P450 による代謝や MDR-1、OATP2 などのトランスポーターに関する非臨床の知見をもとに分析した。今後、相互作用の可能性について予測できるためには、血中蛋白結合率、初回通過効果、脂溶性／水溶性、アシッド体とラクトン体との変換などの因子についての研究が必要であると考えられる。

Key word--clinical pharmacokinetic interaction, statins, CYP3A4, transporter

## 緒言

医薬品の相互作用は临床上重要であるが、開発段階で全ての薬物との相互作用について検討することは不可能なため、市販後に他剤との相互作用によって思わぬ副作用が発現する場合がある。薬物相互作用の評価には、臨床データが最も重要であることはいうまでもないが、現時点で臨床データが得られていない場合や相互作用機構の推定のためには非臨床データを活用することが必要となる。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）はコレステロール生成の律速酵素の HMG-CoA 還元酵素を阻害し、血中のコレステロール濃度を減少させる薬剤である。スタチンによる重篤な毒性はまれに見られる横紋筋融解症で、時として死に至る。スタチンと他剤との併用により、この発現頻度が増加する場合のあることが知られており<sup>1)</sup>、これはスタチンの血中濃度増加が主な原因の一つと考えられている。従来より、スタチンと gemfibrozil との相互作用（スタチンの毒性発現頻度の増加）が問題となっていたが、特に cerivastatin と gemfibrozil との併用により横紋筋融解症による死亡が多発したため、cerivastatin は市場から撤退した<sup>2)</sup>。

本稿では、スタチン系薬剤の処方の際の参考情報に資するため、スタチンの臨床および非臨床における薬物動態学的相互作用に関するデータを収集・整理・解析して、そのメカニズムおよび各薬物の特性について現時点での知見をとりまとめた。

## 1. 構造及び代謝特性<sup>1)</sup>

我が国で治療薬として市販・使用されてきた simvastatin (SV), pravastatin (PV), fluvastatin (FV), cerivastatin(CV) (2001 年に市場から撤退), atorvastatin (AV), pitavastatin (PI), rosuvastatin (RV), 我が国では使用されていないが、海外では古くから使用されている lovastatin (LV)の8種のスタチンの構造を Fig. 1 に示した。このうち、コウジカビ類の *Aspergillus terreus* 由来の LV 及びその誘導体の SV 並びに PV は共通構造を多く有しているが、化学合成品である AV, FV, CV, PI 及び RV は全てのスタチンの構造に共通している 3,5-dihydroxyheptanoic acid 基以外は異なった構造を持っている。SV と LV は lactone 型として投与され、吸収されたのち体内で acid 型となるが、他は acid 型の塩として投与され、体内では acid 型と lactone 型の相互変換がおこっている。Acid 型が薬理作用を有しているが、lactone 型の方がチトクローム P450 (CYP) などの代謝酵素への親和性は高いと考えられている。AV, SV 及び LV は CYP3A4 により、FV は CYP2C9 により主として代謝され、CV は CYP3A4 と CYP2C8 の両酵素によって代謝されるが、PV は CYP によっては代謝されず、ほとんどが未変化体のまま主に胆汁中に排泄される。PI 及び RV は CYP2C9 により、わずかに代謝をうける。スタチンは血液中でそのほとんどが蛋白質に結合した状態で存在しているが、PV 及び RV は他のスタチンに比べて水溶性が非常に高く、また、PV の約 50%, RV の約 12%は遊離型として存在し、肝以外の組織への分布は少ない。

## 2. 臨床薬物動態学的相互作用のデータ解析

スタチンと CYP3A4 阻害剤等を併用投与した際のスタチンの血中薬物動態への影響に関する主な臨床報告を Table 1, 2 及び 3 にまとめた。

<Table 1, 2, 3 挿入>

Table 中の情報は文献に記載された AUC の平均的増減を示している。しかし、各臨床研究での条件（両薬の投与量、投与期間、採血時期）はそれぞれ違いがあるため、記載の数値は必ずしも同等に比較することは出来ない。

Table 1 に、CYP3A4 阻害剤による影響を示した。CYP3A4 で代謝される AV, SV 及び LV はその阻害剤との併用により顕著に血中濃度が増加した。AV については最高でも 4 倍程度の増加であったが、SV と LV は AV より数倍感受性が高く、その血中濃度は itraconazole との併用により 10-20 倍に増加した。一方、グレープフルーツジュースを同時に多量摂取した際のスタチンの AUC は、itraconazole を併用投与した場合と同様に CYP3A4 で代謝される AV で 3 倍、SV 及び LV で 10-15 倍に増加した。なお、CYP3A4 で代謝されない FV, PV, PI 及び RV 並びに CYP3A4 と CYP2C8 の両酵素で代謝される CV の血中濃度は CYP3A4 阻害剤併用投与の影響をほとんど受けなかった。

Table 2 には CYP3A4 阻害以外の機構で生じると考えられる臨床相互作用報告をまとめた。

Cyclosporin は臓器移植に不可欠な医薬品の一つであり、多くの臓器移植患者に使用されるが、臓器移植により高脂血症が誘発されることが多いため、スタチンを併用投与する場合

が多い。この併用投与により、8種類すべてのスタチンの血中濃度が単独投与に比べて明確に高くなることが明らかとされた<sup>62, 64, 65, 76)</sup>。Table 2 の cyclosporin との併用投与情報は移植患者から得られたデータである。Cyclosporin は CYP3A4 阻害作用のあることが知られているため、当初は代謝の抑制による可能性が考えられたが、Table 1 に示したように CYP3A4 阻害剤の影響を受けない FV, PV, CV, PI 及び RV でも同様な反応性を示したため、血中から肝への取り込み阻害も一部寄与していると考えられる<sup>76)</sup>。FV は CYP2C9 により代謝されるが、その阻害剤である fluconazole により血中濃度が増加し、また、CYP2C9 の基質である diclofenac 等のクリアランスを低下させた。PI に対する CYP2C9 阻害剤の研究報告はないが、CYP2C9 による代謝はわずかなため、大きな影響はないと推測される。

Table 3 に、digoxin に対するスタチンの影響を示す。Digoxin は CYP3A4 で代謝を受けないが<sup>77, 78)</sup>、AV または SV との併用投与によって digoxin の血中濃度が増加する。MDR-1 阻害作用のある dipyridamole との併用により、digoxin の生物学的利用率(BA)および AUC が増加することが報告されており<sup>79)</sup>、AV や SV による作用も同様の機構によると考えられる。

### 3. 非臨床研究における薬物相互作用

#### a) 薬物代謝酵素 CYP についての解析

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP に対する反応性を比較した結果が報告されてい



る。各 CYP (CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A) の代表的基質を用いた反応系に対する AV, SV, LV, FV, PV, CV の 6 種スタチンの IC<sub>50</sub> の測定では, FV による CYP2C9 反応に対する阻害作用以外は特徴的な影響は認められなかった<sup>80)</sup>。同様に, CYP3A4, CYP2D6 及び CYP2C9 反応に対する SV, LV, FV 及び PV の K<sub>i</sub> を測定した報告<sup>81)</sup> では, CYP2C9 に対する FV の K<sub>i</sub> が 0.06-0.281 μM であった以外はいずれも K<sub>i</sub> は 50μM 以上であった。このように必ずしもスタチンによる特異的な代謝阻害が示されなかった原因は, 用いたスタチンがすべて acid 型であったためと推定される。実際, Jacobsen ら<sup>82)</sup> は AV の CYP3A4 による代謝について詳細な検討を行い, AV acid の K<sub>m</sub> は 25-30μM, AV lactone では 1.5-4.0μM と lactone 型の方が CYP に対して高い親和性を有することを示した。

#### <Table 4 挿入>

Table 4 にスタチンの K<sub>m</sub>, mexazolam 代謝に対するスタチンの K<sub>i</sub>, 及びスタチン代謝に対する阻害剤の K<sub>i</sub> の主な文献値をまとめた。CYP3A4 で代謝される AV, SV 及び LV の lactone の K<sub>m</sub> はほぼ同じ濃度範囲で, 各阻害剤に対する反応性の差異は認められなかった。一方, FV acid の CYP2C9 による代謝は 2 相性を示し, 低い方の K<sub>m</sub> は他のスタチンの K<sub>m</sub> よりも一桁低い値であった。PV acid については, CYP で代謝されないため, CYP3A4 に対する K<sub>m</sub> は非常に大きい値となった。主に CYP3A4 で代謝される mexazolam (K<sub>m</sub> : 27-29μM) に対する 6 種すべてのスタチン (acid と lactone) による抑制試験の結果, lactone

の  $K_i$  の方が明確に低い値を示した。CYP3A4 の強力な阻害剤である itraconazole の  $K_i$  は、AV lactone に対しては  $0.03\mu\text{M}$ 、SV lactone に対しては  $0.06\text{--}0.08\mu\text{M}$  であった。FV acid の代謝は CYP2C9 の阻害剤である sulfaphenazole により阻害され ( $K_i$  値は  $0.25\mu\text{M}$  以下)、CYP2C9 が主要な代謝酵素と考えられた<sup>86)</sup>。PI 及び RV についての詳細なデータは確認できなかったが、CYP による代謝を殆ど受けないことや、PI については CYP2C9 の基質である tolbutamide、CYP3A4 の基質である testosterone の代謝に影響しなかったとの報告があること<sup>4)</sup>から、PV と同様の特性を有していると推定される。

#### b) 薬物トランスポータについての解析

近年、薬物間相互作用の因子として、薬物トランスポータについての研究が進んでいる<sup>87)</sup>。CYP3A4 と多剤耐性トランスポータの MDR1 (P-glycoprotein と呼ばれ、脳、肝、腎、小腸などに存在し、細胞外への薬物輸送に関与)の基質は重複しており、各薬物により程度は異なるものの、多くの薬物間相互作用に、CYP3A4 と MDR1 の両者が関与している<sup>88, 89)</sup>。MDR1 に親和性のある薬物は、小腸では粘膜上皮細胞の MDR1 により腸管腔側へ輸送される (吸収阻害) ことから、MDR1 への親和性が阻害されると吸収が促進されることになる。Wang ら<sup>90)</sup>は MDR1 を発現している 3T3 G185 細胞への daunorubicin の取り込みに対するスタチンの  $\text{IC}_{50}$  が、AV(acid)で  $270\mu\text{M}$ 、SV(lactone)で  $9\mu\text{M}$ 、LV(lactone)で  $26\mu\text{M}$  であったが、PV(acid)はその取り込みを抑制しないことを示した。また、Sakaeda ら<sup>91)</sup>は MDR1

の cDNA を LLC-PK1 細胞に組み込んだ実験で, digoxin の排泄方向の輸送を 100 $\mu$ M の SV(lactone)は 41%, LV(acid)は 25%抑制したが, PV(acid)は抑制しないことを明らかとした。これらの結果から, SV による digoxin の AUC の増加には, 小腸の MDR1 における相互作用が関与していると考えられるが, AV については, MDR-1 の  $K_i$  値が高く, 寄与について確認するためには他の発現系での試験による確認が必要と考えられる。

Smith ら<sup>92)</sup>はラットに高用量の SV, LV 及び PV を投与すると筋症が発現するが, cyclosporin との併用投与により筋症の発現が中用量から生じることを示した。そこで, ラット肝ミクロソームを用いて, cyclosporin の 10-200 $\mu$ M 存在下で LV(lactone) 100 $\mu$ M の代謝速度を測定したが, 抑制は認められなかった。一方, ラットに cyclosporin (10mg/kg/day) とスタチンを 4 週間併用投与すると, 血中及び筋組織中の HMG-CoA 還元酵素阻害活性は PV (100mg/kg)で約 10 倍, SV (50mg/kg)で 1.5 倍, LV (100mg/kg)で約 10 倍となった。これらの結果から, この HMG-CoA 還元酵素阻害活性の増加は代謝阻害ではなく, スタチンの血中からの排泄阻害のためと考えられた。その後, Hsiang ら(1999)<sup>93)</sup>はヒト又はラットの OATP2 (OATP-C, SLC21A6 と呼ばれ, 主に肝細胞の基底膜上に存在して, 血液からの取り込みに関与する有機アニオントランスポータ<sup>94)</sup>) の cDNA を組み込んだ 293c18 細胞を用いて, 0.5 $\mu$ M の PV(acid)の取り込みに対する 50 $\mu$ M のスタチンによる阻害率を測定した結果, AV(acid), SV(acid), LV(acid)及び 2 つの AV の代謝物はほぼ 100%, PV(acid)は 30%の抑制を示した。さらに, Shitara ら<sup>95)</sup>は, ヒト肝細胞において cyclosporin が

CV(acid)の取り込み( $K_m$ : 3-18 $\mu$ M)を抑制すること( $K_i$ : 0.3-0.7 $\mu$ M), また, OATP2 を発現させた MDCKII 細胞でも cyclosporin が CV(acid)の取り込みを抑制すること( $K_i$ : 0.2 $\mu$ M)を示した. なお, cyclosporin の CV(acid)代謝に対する  $IC_{50}$  は 30  $\mu$ M 以上であった. PI は, MDR の基質とならず, 阻害作用も示さないが<sup>96)</sup>, OATP2 及び OATP8 (OATP1B3, SLC21A8 と呼ばれ, OATP2 と同様に主に肝細胞の基底膜上に存在するトランスポーター<sup>97)</sup>) の基質となることが報告されている<sup>98)</sup>. これらの結果から, cyclosporin によるスタチンの血中濃度増加は, スタチンの OATP2 による肝細胞への取り込み阻害の結果と考えられた.

一方, Vavricka らは, *in vitro* 発現系の試験で, rifampicin が OATP2 及び OATP8 による sulfobromophthalein の取り込みを阻害することを報告している<sup>99)</sup>. Rifampicin には CYP 誘導作用があり, *in vivo* の相互作用試験 (Table 2) での SV や FV の AUC の大きな低下はこれにより説明されるが, CYP による代謝を受けない PV もその程度は小さいものの, AUC の低下が認められている. OATP ファミリーには, 小腸内腔からの薬剤等の取り込みに関与する OATP-B (SLC21A9 と呼ばれ, 肝臓や小腸上皮細胞管腔側などに発現し, pH 依存的に薬物輸送を行う<sup>100)</sup>) の存在が知られており, PV はその基質となることが報告されている<sup>101, 102)</sup>ことから, rifampicin はスタチンの OATP-B を介する小腸からの取り込みを阻害している可能性も考えられる. 今後, 各種薬剤の OATP ファミリータンパクへの選択性についての研究が望まれる.

一方, グルクロン酸抱合化反応に関しては, Prueksaritanont ら<sup>103)</sup>が肝ミクロソームを