

相互作用試験を実施すべきかを判断する（図6-4，図6-5参照）。薬物を輸送することが知られているトランスポーターとしては、他にも、肝細胞の血管側に発現し、血中から肝細胞中へ薬物を取り込むトランスポーターであるOCT1，肝細胞の胆管側に発現し、肝細胞から胆汁中へ薬物を排出するMRP2などがある。さらに、OATP類，MRP2やbile salt export pump (BSEP)のように胆汁酸やビリルビンなどの内因性物質の胆汁中排泄に関わるトランスポーターの場合，薬物による阻害により，内因性物質の血中・組織中濃度の上昇が生じる可能性がある*留意事項⁽¹⁴⁾。グルクロン酸抱合体などの抱合体は胆汁中に排泄され消化管内で腸内細菌により脱抱合され，再吸収されることが多い（腸肝循環）。抱合体の胆汁中排泄における薬物相互作用が生じると血漿中での未変化体の滞留時間やAUCに影響を与える可能性がある。

6. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討方法

6.1 *In vitro* 評価において考慮すべき一般事項

トランスポーターの *in vitro* 試験系を用いた輸送評価を行う場合には，典型基質，典型阻害薬（表 6-5）を用いた検討もあわせて実施し，対象とするトランスポーターの機能が十分に観察できることを確認した試験系で，被験薬の試験を実施する。

被験薬が特定のトランスポーターの基質となる可能性を検討する試験の場合，被験薬の濃度は想定される K_m 値と比較して十分に低い濃度を用い，トランスポーターが飽和していない条件で試験を実施する必要がある。 K_m 値が正確にわからない場合などにおいては， K_m 値よりも十分に低いことが想定される濃度 2 点以上を用いて，被験薬の濃度と輸送速度との間に比例関係が確認できれば，その試験濃度範囲でのトランスポーターの飽和は否定できる。

一方，被験薬が特定のトランスポーターの阻害薬となる可能性を検討する試験の場合，異なる濃度の被験薬が典型基質の輸送に対して及ぼす作用を評価し，原則として K_i 値を算出する。基質として K_m 値が既知の薬物を用いる場合， K_m 値より十分に低い基質濃度を用いれば $IC_{50}=K_i$ とすることができる。 K_m 値が明らかでない薬物を基質として使用せざるを得ない場合には，十分に低い基質濃度 2 点以上を用いて，基質濃度と輸送速度との間に比例関係が確認できたとき，その基質濃度を用いた場合には $IC_{50}=K_i$ とすることができる。P-gp，BCRP，MATE1 及び MATE2-K のような排出トランスポーターにおいて，細胞系を用いた試験の場合には，培地中濃度を基準とした見かけの IC_{50} 値により評価する。この場合においても，基質濃度が K_m 値と比較して十分に低い濃度を用いる必要がある。

6.2 吸収に関わるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 試験系

P-gp 及び BCRP はいずれも消化管に発現し，経口バイオアベイラビリティの変動に影響を及ぼしうる重要なトランスポーターである。このため，全ての被験薬について P-gp 及び BCRP の基質となる可能性を *in vitro* 試験で検討する（図 6-1，図 6-2 参照）。なお，これらのトランスポーターは，肝臓，腎臓及び脳にも発現しているため，薬物の消失及び中枢移行性にも影響を及ぼしうることから，経口以外の投与経路の場合も検討が必要な場合がある。

In vitro 評価法としては、Caco-2 細胞又は特定のトランスポーターの過剰発現細胞株を用いる双方向性の経細胞輸送試験が望ましい。Caco-2 細胞には P-gp, BCRP, MRP2 などの数種類のトランスポーターが発現しているが、個々のトランスポーターに対する典型阻害薬を用いることができれば、それぞれのトランスポーターの関与を検討することができる。典型阻害薬を用いることができない場合は特定のトランスポーター遺伝子を過剰発現する細胞株を用いた試験が有用である。

P-gp や BCRP のような排出トランスポーターの関与について検討する際は、薬物の頂端膜側 (A) から基底膜側 (B) への透過性を、反対方向 (B から A) の透過性と比較する。B から A への透過性と A から B への透過性の比から Flux ratio (=B to A/A to B ratio) を算出する。発現細胞株を用いる場合は原則として、非発現細胞の Flux ratio を用いて補正し、Net flux ratio (= (発現細胞の Flux ratio) / (非発現細胞の Flux ratio)) を算出する。Net flux ratio (以後、Caco-2 細胞の場合は、Flux ratio と読み替える) が 2 以上の場合、あわせて対象となる排出トランスポーターの典型阻害薬を併用し、Net flux ratio が 1 付近になる、又は明らかに低下することを確認する。

また、被験薬の P-gp 及び BCRP に対する阻害を評価する場合、被験薬の消化管上皮細胞の頂端膜側における管腔内での予測最高濃度 (1 回に投与される最大用量/250mL、または溶解度が低い場合は、達成可能な最高濃度) を基に、検討濃度の設定を行う。IC₅₀ 値が 0.1 × 予測最高濃度よりも大きい場合、すなわち予測最高濃度/IC₅₀ < 10 となる場合、消化管におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる。IC₅₀ 値が 10 × 臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} (非結合形薬物と結合形薬物濃度の総和) よりも大きい場合、すなわち臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} / IC₅₀ < 0.1 となる場合、腎臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる (図 6-3)。なお、IC₅₀ 値の算出においては Net flux ratio を指標にする。発現細胞を用いた評価において、内因性トランスポーターの影響等により、非発現細胞での補正が行えない場合には、発現細胞のみの flux ratio による算出が許容できる場合もある。

被験薬が P-gp 及び BCRP の基質になる可能性を検討する場合、濃度が高すぎると、高親和性のトランスポーターを飽和させてしまう可能性があるため、用いる濃度の設定が重要である。被験薬の濃度は、K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いる。

双方向性の経細胞輸送試験を実施する際には、アクセプター側とドナー側の両方の溶液の pH を 7.4 とすることが推奨される。また、アクセプター側及びドナー側における添加薬物の回収率を求めておくことが望ましい。

このような双方向性の経細胞輸送試験により、P-gp 及び BCRP の評価を行う場合には、典型基質 (表 6-5 参照) を用いて、P-gp 及び BCRP の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。典型基質については、Net flux ratio が 2 を超え、かつ典型阻害薬の添加により、Net flux ratio が、典型阻害薬の添加濃度と IC₅₀ 値より理論的に見積もられる程度に低下することを確認する。典型阻害薬については、用いた阻害薬の濃度と阻害薬の IC₅₀ 値より理論的に見積もられる程度、Net flux ratio が低下することを確認する。

6.3 肝臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 試験系

肝代謝又は胆汁中排泄が主要消失経路（肝代謝又は胆汁中排泄クリアランスが全身クリアランスの 25% 以上を占める）の被験薬については、肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性を検討する（図 6-1）。ただし、動物における組織分布実験の結果などによる肝臓への分布を検討し、*in vitro* 試験実施の必要性を判断できる場合がある（図 6-4）。

被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質若しくは阻害薬となる可能性を検討する場合、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株又はヒト肝細胞を用いた試験系を用いることができる。OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株又はヒト肝細胞を用いて試験を行う場合、典型基質（表 6-5 参照）を用いた検討もあわせて実施し、OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。許容可能な OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株は、典型基質の細胞内への取り込み比（トランスポーター発現細胞と非発現細胞における取り込みの比）が通常 2 以上となる。また、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。ヒト肝細胞を用いて試験を行う場合、典型基質の単純拡散に対するトランスポーターの取り込み比が発現系での基準と同程度に認められ、かつ典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。

被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質になる可能性を検討する場合、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いた試験系において、被験薬の発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を超えて高く、既知の対象とするトランスポーターの典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合、被験薬を OATP1B1 及び OATP1B3 基質と判断する（図 6-4 参照）。ただし、被験薬の吸着などにより、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みと比較して 2 倍以上の差が認められない場合でも、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、減少することをもって、基質と判断することができる。また、あらかじめ OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質を用いて、トランスポーター機能の十分な維持が確認されているヒト肝細胞を用いた取り込み試験においても、OATP1B1 又は OATP1B3 の関与を検討可能である。被験薬のヒト肝細胞への取り込みが認められた場合、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合、被験薬を OATP1B1 又は OATP1B3 基質と判断する。

被験薬の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害を検討する場合、検討時に用いる OATP1B1 及び OATP1B3 の基質は、臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質（表 6-5）の利用も可能である。この際、 K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いて検討する。あわせて、典型基質（表 6-5）を用いた検討を実施すると共に、典型阻害薬（表 6-5）を使用し、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、典型基質の取り込みが減少することを確認し、OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。阻害試験を実施する場合の濃度設定は、被験薬の K_i 値が、臨床推定用量における非結合形薬物の門脈血中最高濃度（ $[I]_{u, \text{inlet}, \text{max}}$ ）の 4 倍以上であるか否かを判断可能な濃度範囲をカバーするよう考慮する。 K_i 値が $4 \times f_u \times ([I]_{\text{inlet}, \text{max}})$ よりも大きい場合（ $f_u \times [I]_{\text{inlet}, \text{max}} / K_i < 0.25$ ）は、肝臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否

定できる (図 6-5)。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害実験における追加の留意事項について別途記載した*留意事項 (14)。

6.4 腎臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 試験系

主に腎臓の能動分泌により消失 (腎分泌クリアランスが全身クリアランスの 25%以上を占める) される被験薬については、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を *in vitro* で検討する (図 6-1)。

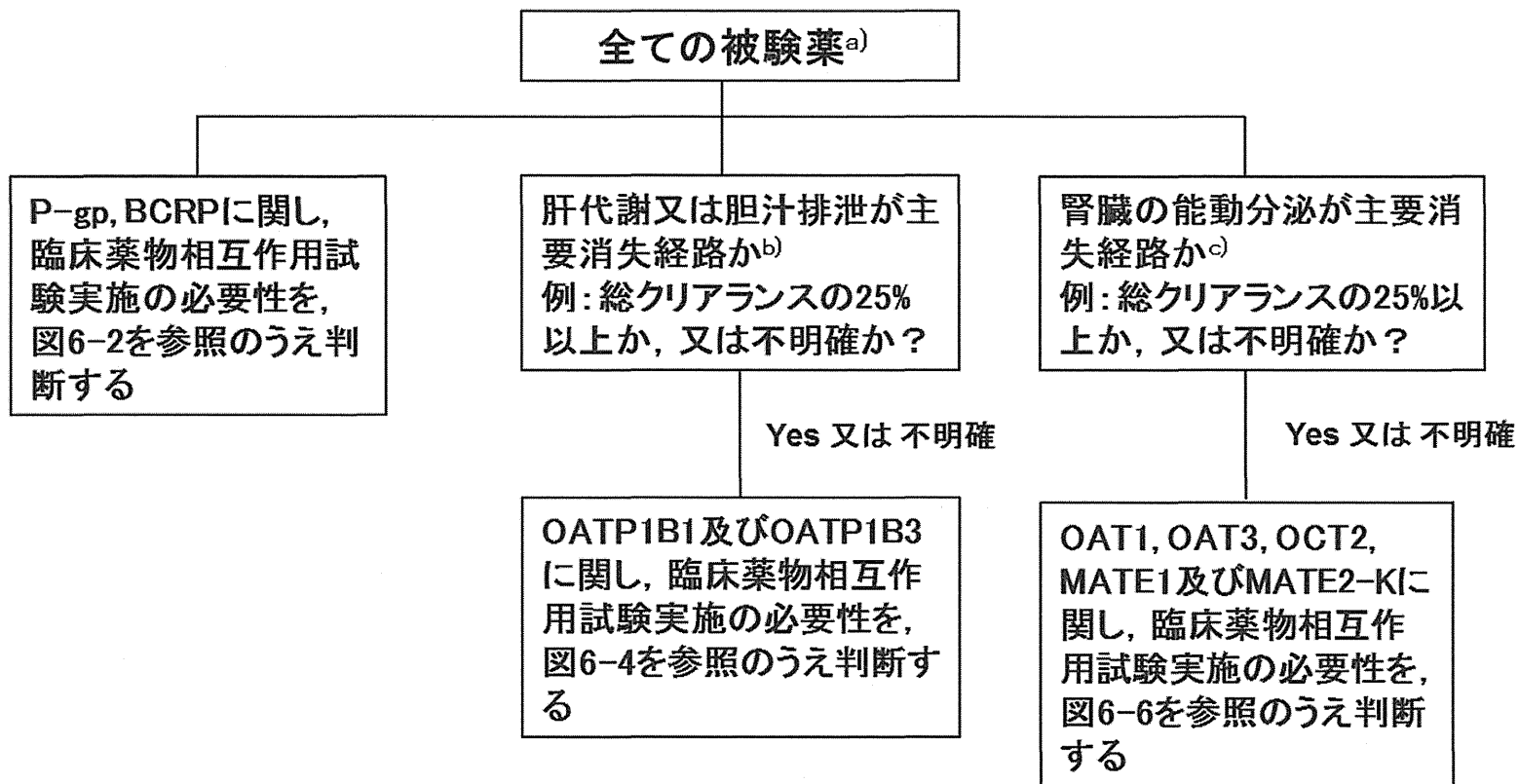
OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株を用いて試験を行う場合、典型基質 (表 6-5 参照) を用いた検討をあわせて実施し、これらのトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株による典型基質の細胞内への取り込み比 (トランスポーター発現細胞と非発現細胞における取り込みの比) は通常 2 以上となる。また、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値 (以後、MATE1, MATE2-K の場合のみ K_i 値ではなく IC_{50} 値を用いる) より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。なお、MATE1, MATE2-K については、駆動力が逆向きの H^+ 勾配であることから、細胞内を酸性化 (MATE 発現細胞を塩化アンモニウムとプレインキュベーションする、又は取り込み実験時の細胞外 pH を 8.4 程度のアルカリ性にするなど) することにより、輸送活性を細胞内への取り込みとして測定できる³⁰⁾。また、MATE1, MATE2-K 発現細胞株の代わりにこれらの細胞から調製した膜小胞を用いることも可能である³¹⁾。この場合も同様に、輸送駆動力を得るために膜小胞内を酸性化する必要がある。

被験薬が対象となるトランスポーターの基質になる可能性を検討する場合、被験薬の発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を超えて高く、対象とするトランスポーターの既知の典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合、被験薬を対象となるトランスポーターの基質と判断する (図 6-6 参照)。ただし、被験薬の吸着などにより、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みと比較して 2 倍以上の差が認められない場合でも、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認し、基質と判断することができる。

被験薬の OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害を検討する場合、検討時に用いるトランスポーターの基質は、臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は各トランスポーターの典型基質 (表 6-5) の利用も可能である。この際、 K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いて検討する。あわせて、典型基質 (表 6-5) を用いた検討を実施すると共に、典型阻害薬 (表 6-5) を使用し、阻害薬の添加濃度と K_i 値 (MATEs の場合、 IC_{50} 値) より理論的に見積もられる程度、典型基質の取り込みが減少することを確認し、検討するトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害試験を実施する場合の検討濃度設定は、被験薬の K_i (IC_{50}) 値が、臨床推定用量における非結合形 C_{max} の 4 倍以上であるか否かを判断可能な濃度範囲をカバーするよう考慮する。 K_i (IC_{50}) 値が $4 \times$ 非結合形 C_{max} よりも大きい場合 (非結合形 C_{max}/K_i

(IC₅₀) < 0.25) は, 腎臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる (図 6-7).

図 6-1 : 被験薬が P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの基質となる可能性の検討

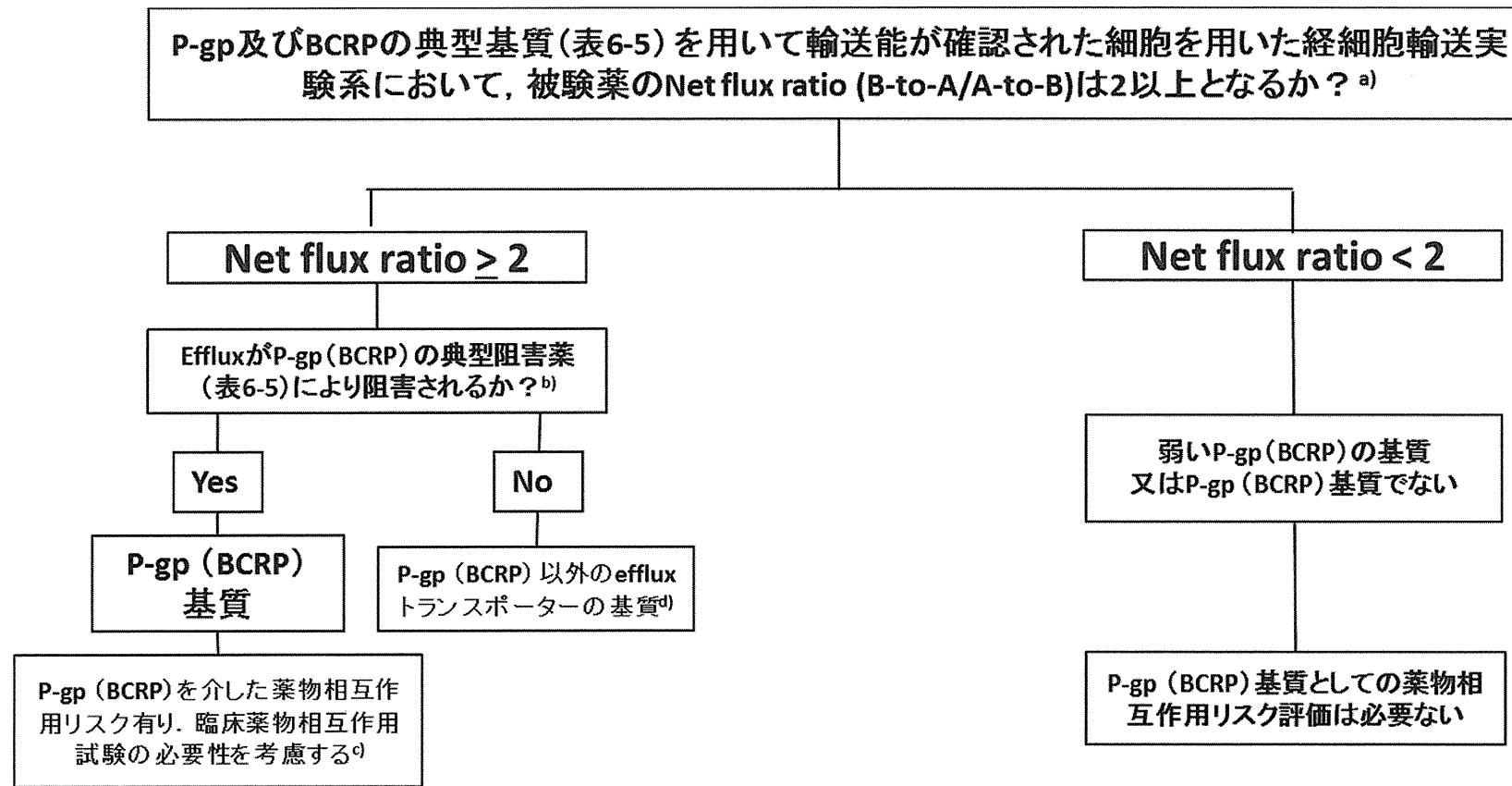


a) 4.1 及び 4.2 項の代謝物の検討を参考に、代謝物とトランスポーターの薬物相互作用についても検討することを考慮する。

b) 肝経路が重要となる被験薬（例：肝代謝又は胆汁分泌クリアランスが、総クリアランスの 25%以上）については、肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 及び OATP1B3 の基質かどうか検討する。胆汁分泌は、非臨床データ（*in vitro* 肝細胞実験又は放射標識体による *in vivo* ADME 試験）及び腎外クリアランスのデータから推定できる。

c) 腎尿細管分泌が重要となる被験薬（腎分泌クリアランスが、総クリアランスの 25%以上）については、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質かどうかを *in vitro* 実験で検討する。分泌クリアランスの割合 (%) は、 $(CL_{r,u} - f_u * GFR) / CL_{total}$ から推定する。（ CL_r : 腎クリアランス, f_u : 血中蛋白非結合形薬物分率, GFR: 糸球体ろ過速度, CL_{total} : 全身クリアランス）

図 6-2 : 被験薬が P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の検討



a) Caco-2 細胞, P-gp 発現細胞株などを用い, 典型基質 (表 6-5) の net flux ratio (Caco-2 細胞の場合は, flux ratio) を指標に輸送能を確認する. 使用する細胞系でのこれまでの経験から net flux ratio の 2 という値では結果を判断できないと考えられる場合は, 2 以外の net flux ratio のカットオフ値か, 又は陽性対照との相対比を使用してもよい. その場合は, 陽性対照 (表 6-5) の検討結果に基づき, 適切な値を設定する.

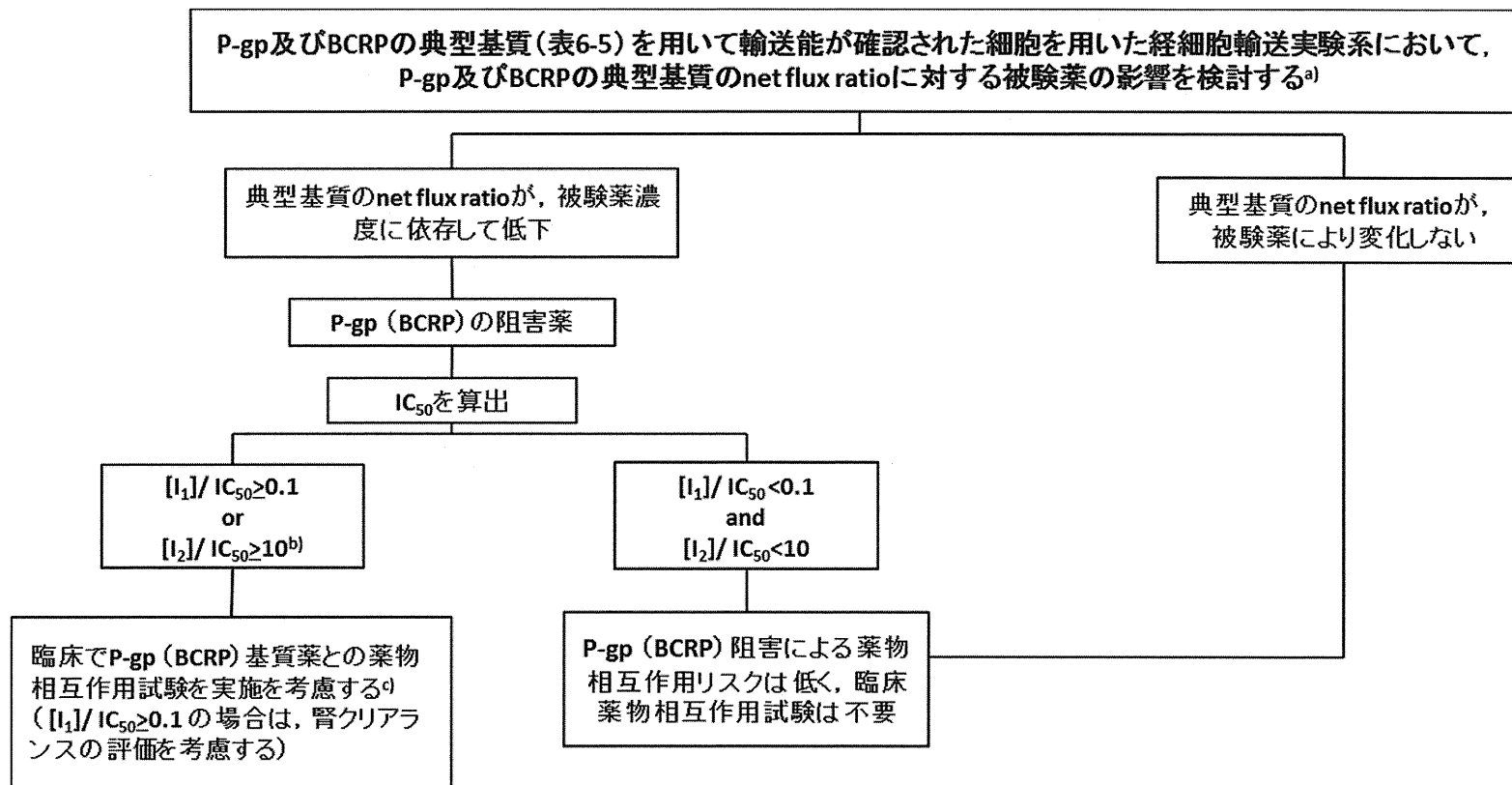
b) Net flux ratio が 1 付近になる, 又は明らかに低下する.

c) P-gp は消化管吸収や尿細管分泌, 中枢移行性に関与することから, 消化管アベイラビリティ ($F_a F_g$), 尿細管分泌の有無, 中枢毒性の懸念などを考慮し, 臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する. 例えば, $F_a F_g > 80\%$ であれば, 消化管の P-gp 阻害のみによっては, 1.25 倍以上の AUC 上昇は起こらないと考えられる. なお, BCRP 基質の場合は, *in vivo* での機能低下を示唆する, 日本人で比較的頻度の高い変異が報告されており^{32, 33)}, 基質薬の薬物動態の個人差の原因となり得ることから, 本決定樹を用いて *in vitro* 試験で基質となるか否かを検討しておくことが推奨される. 試験方法は P-gp 基質試験に準じる. 典型

基質，典型阻害薬を表 6-5 に示す。但し，BCRP 基質の場合，*in vivo* で使用可能な典型阻害薬（表 6-4）を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから，当面は，BCRP の基質であることを情報提供するのみにとどめる。

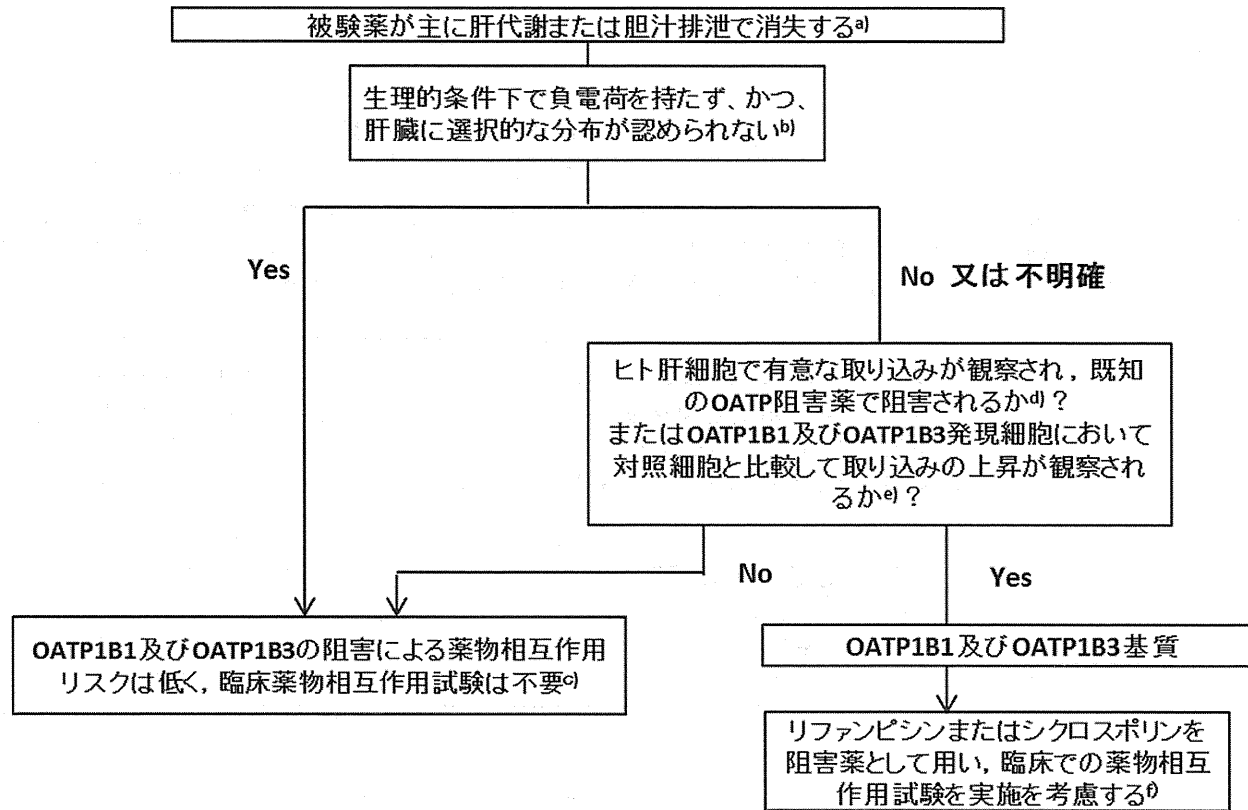
- d) その被験薬が属する薬効分類での既存の知見に基づいて，消化管における吸収や排出過程に P-gp 及び BCRP 以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼすことが示唆された場合には，Caco-2 細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて，寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し，必要に応じて，臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

図 6-3 : 被験薬が P-gp 及び BCRP の阻害薬となる可能性の検討



- a) Caco-2 細胞, P-gp 発現細胞株などを用い, 典型基質 (表 6-5) の net flux ratio (Caco-2 細胞の場合は, flux ratio) を指標に輸送能を確認する. また, 典型阻害薬の添加により, net flux ratio が, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に低下することを確認する.
- b) $[I_1]$ は予定している臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} (非結合形薬物と結合形薬物濃度の総和) の平均値を示す. $[I_2]$ = 阻害薬の投与量/250mL. この際, 典型基質の濃度は, K_m に比べて十分低く設定する (表 6-5).
- c) *In vivo* での典型基質は, 表 6-4 を参考に選択する.

図 6-4 : 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性の検討



a) 図 6-1 を参照

b) 動物における組織分布試験の結果などから、肝臓への選択的な分布の情報を得ることができる。なお、例外が存在するものの、生理的条件下で負電荷を持つ化合物で膜透過性が比較的低い化合物は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となるものが多いことにも留意すること。また、代謝により肝消失するような薬物でも、肝取り込みにはトランスポーターが関与している場合もあるので、注意が必要である。

c) 受動拡散の寄与が大きく、OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送がマスクされる場合も含まれる。

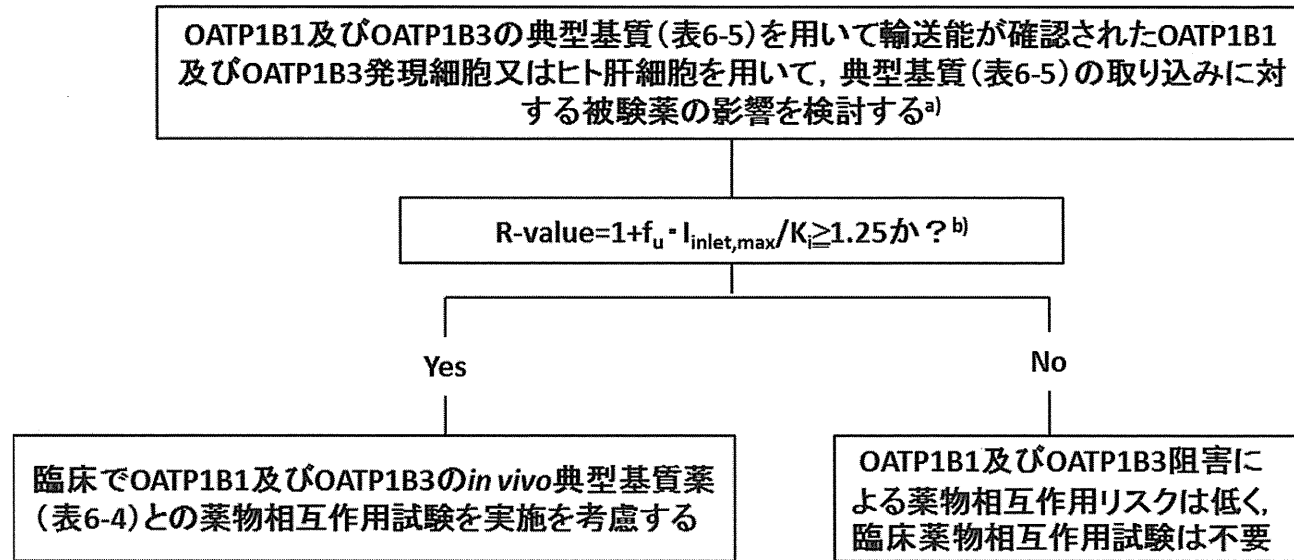
d) ヒト肝細胞は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送能が十分にあることをあらかじめ確認したものを用いる。典型基質 (表 6-5) の取り込みが認められ、かつ典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。

e) OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いる場合は、典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、かつ典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。被験薬の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以

上で、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害された場合、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると判断する。ただし、被験薬の取り込みについて、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比（トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比）が 2 という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2 以外の取り込み比を使用してもよい。脂溶性が高い化合物では、発現系細胞では取り込みが検出し難い場合があることに注意する。

f) リファンピシンについては、繰り返し投与により、誘導能を発揮するため、単回投与で行う。

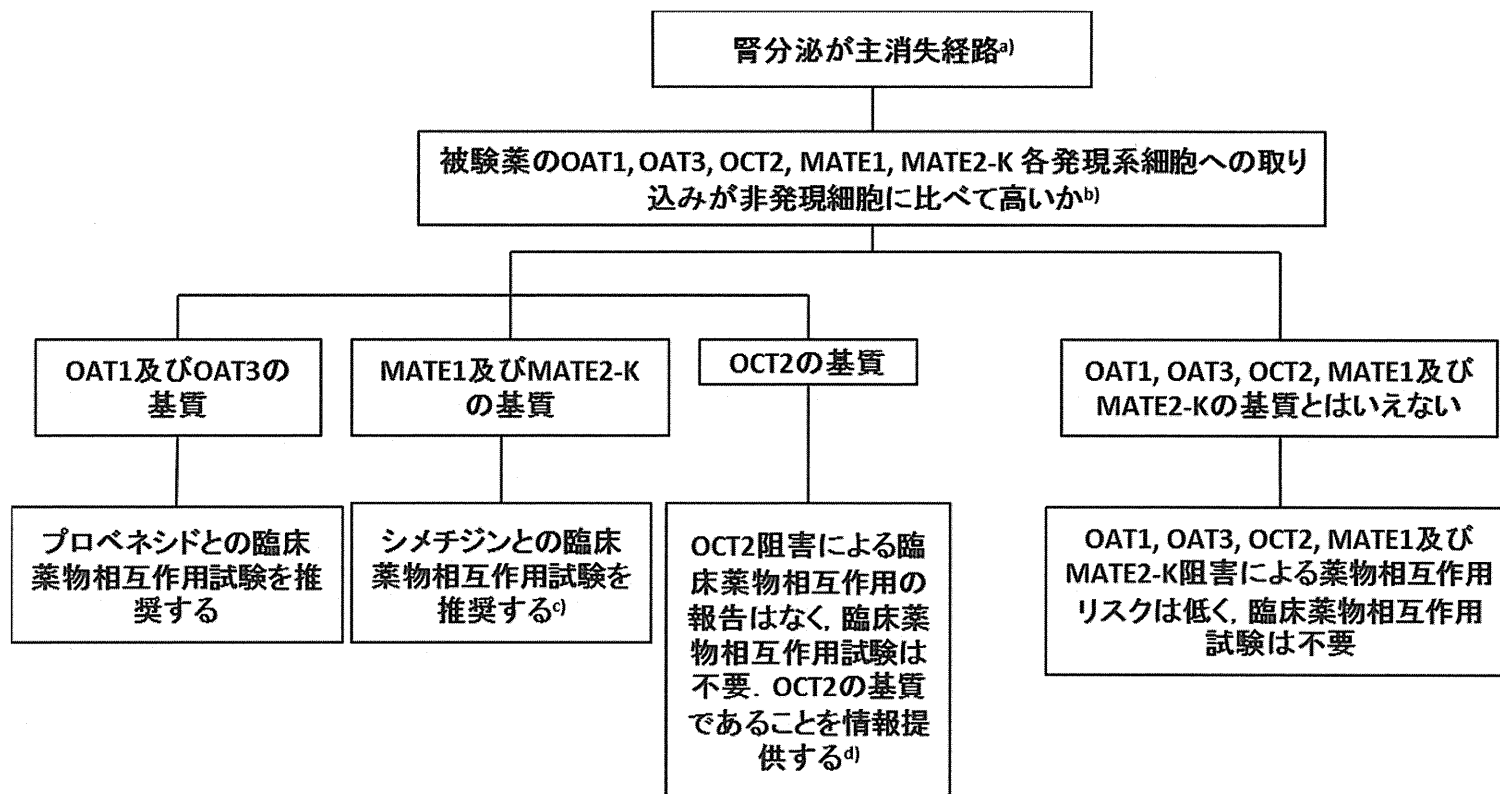
図 6-5 : 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬となる可能性の検討



a) ヒト肝細胞を用いる場合は, 典型基質 (表 6-5) の明らかな取り込みが認められ, かつ典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する. OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いる場合は, 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが, 非発現細胞の 2 倍以上で, 典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する. K_i 値を求める際の典型基質及び推奨濃度は, 表 6-5 を参照のうえ, 十分に K_m 値より低い濃度を用いる. 阻害試験に用いる被験薬の濃度範囲の設定は, OATP1B1 及び OATP1B3 に曝露される被験薬の臨床濃度 (門脈血液中濃度) を考慮して設定する.

b) R 値 = $1 + (f_u \times I_{inlet,max} / K_i)$. 式中, $I_{inlet,max}$ は門脈血液中での推定最大阻害薬濃度であり, $C_{max} + (k_a \times \text{用量} \times F_a F_g / Q_h)$ として計算される. C_{max} は阻害薬の最高血中濃度, 用量は阻害薬の投与量, $F_a F_g$ は投与した阻害薬の消化管アベイラビリティ, k_a は阻害薬の吸収速度定数, Q_h は肝血流速度である (例: 97 L/hr). $F_a F_g$ 値及び k_a 値が不明の場合は, 理論的な最高値を使用することで偽陰性の予測が避けられるため, $F_a F_g$ 及び k_a にそれぞれ 1 及び 0.1 min^{-1} を使用する³⁴⁾. f_u 値が 0.01 未満か, 又は蛋白結合率が大きく (f_u 値が 0.01 未満) f_u 値が正確に測定できない薬物については, 偽陰性な予測を避けるため, $f_u = 0.01$ と仮定して計算する.

図 6-6: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性の評価



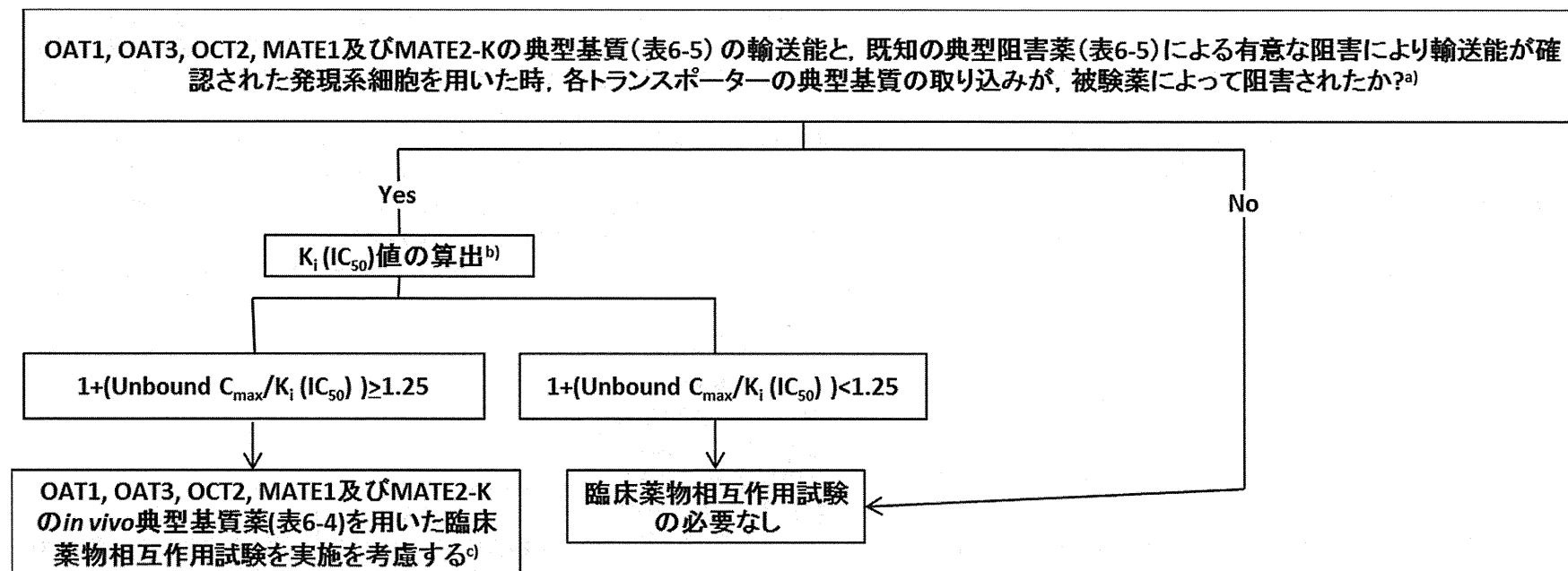
a) 図 6-1 を参照

b) 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。被験薬の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、かつ典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害された場合、対象とするトランスポーターの基質であると判断する。ただし、被験薬の取り込みについて、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比 (トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比) が 2 という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2 以外の取り込み比を使用してもよい。脂溶性が高い化合物では、発現系細胞では取り込みが検出し難い場合があることに注意する。

c) MATE1 及び MATE2-K は、腎臓からの排出を担っているトランスポーターであることから、被験薬の血中濃度は、阻害薬の共存により変化しないが、腎臓中濃度が上昇する可能性があることに留意する。

d) OCT2 基質の場合、*in vivo* で使用可能な典型阻害薬 (表 6-4) を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから、当面は、OCT2 の基質であることを情報提供するのみにとどめる。

図 6-7: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の阻害薬となる可能性の評価



a) 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。 $K_i (IC_{50})$ 値を求める際の典型基質及び推奨濃度は、表 6-5 を参照のうえ、十分に K_i 値より低い濃度を用いる。阻害試験に用いる被験薬の濃度範囲の設定は、対象トランスポーターに曝露される被験薬の臨床濃度 (血漿中非結合形濃度) を考慮して設定する。

b) MATE1 及び MATE2-K について細胞系を用いた阻害試験を行った場合は、 K_i 値に代わり、medium 中濃度基準の IC_{50} 値を用いてよい。

c) 排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の阻害は、血中濃度には変化を及ぼさず、腎臓中濃度のみを上昇させる場合があるため、留意が必要である。

表 6-1 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた阻害薬の例

トランスポーター	遺伝子	阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone Azithromycin Carvedilol Clarithromycin Cyclosporine Darunavir/Ritonavir Diltiazem Dronedarone ^{a)} Itraconazole Lapatinib Lopinavir/Ritonavir Quercetin ^{b)} Quinidine Ranolazine ^{a)} Verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Elacridar (GF120918) ^{a), c)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Atazanavir/Ritonavir Clarithromycin Cyclosporine Darunavir/Ritonavir Gemfibrozil ^{a)} Lopinavir/Ritonavir Rifampicin ^{d)}
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Probenecid
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{a)}

a) 日本未承認

b) サプリメント

c) P-gp, BCRP の dual inhibitor

d) 反復投与すると、逆に誘導の効果が強く出るので、結果が異なってくることに注意が必要である。

表 6-2 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた誘導薬の例

トランスポーター	遺伝子	誘導薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Carbamazepine Phenytoin Rifampicin St. John's Wort ^{a)} Tipranavir/Ritonavir ^{b, c)}
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Rifampicin Efavirenz

a) サプリメント

b) 日本未承認

c) *in vitro* 実験の結果に基づくと、ritonavir は、P-gp の阻害能を有し、tipranavir は、P-gp の阻害能は弱い一方で、誘導能は強く、それらの効果が混合されたものとして見えていることに注意を要する。

表 6-3 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた基質薬の例

トランスポーター	遺伝子	基質薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren Ambrisentan ^{a)} Colchicine Dabigatran etexilate Digoxin Everolimus ^{a)} Fexofenadine Imatinib ^{a)} Lapatinib ^{a)} Maraviroc ^{a)} Nilotinib Ranolazine ^{a, b)} Saxagliptin ^{a)} Sirolimus ^{a)} Sitagliptin ^{a)} Talinolol ^{b)} Tolvaptan ^{a)} Topotecan ^{c)}
BCRP	<i>ABCG2</i>	Diflomotecan ^{b)} Imatinib Rosuvastatin Sulfasalazine
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1,</i> <i>SLC01B3</i>	Atorvastatin Atrasentan ^{b)} Bosentan Ezetimibe Fexofenadine Fluvastatin Glibenclamide Nateglinide Olmesartan Pitavastatin ^{d)} Pravastatin Repaglinide Rosuvastatin ^{d)} Simvastatin acid SN-38 (active metabolite of irinotecan) Telmisartan ^{e)} Toremide Valsartan
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Metformin
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1,</i> <i>SLC47A2</i>	Cephalexin Cisplatin Metformin

OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Adefovir ^{f)} Bumetanide ^{g)} Cefaclor Cidofovir ^{b, f)} Ciprofloxacin ^{g)} Famotidine ^{h)} Fexofenadine Furosemide Ganciclovir ^{f)} Methotrexate ^{g)} Penicillin G ^{g)} Zalcitabine ^{b)} Zidovudine
------------	------------------------------------	---

- a) CYP3A 基質でもあることから、P-gp の阻害とともに、CYP3A の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である。
- b) 日本未承認
- c) BCRP 基質でもあることから P-gp の阻害とともに、BCRP の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である。
- d) *in vitro* 試験の結果、肝取り込みに OATP1B1 の寄与率が高いことが報告されている。
- e) *in vitro* 試験の結果、OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1) であることが示唆されている。
- f) *in vitro* 試験の結果、OAT1 選択的基質 (vs. OAT3) であることが示唆されている。
- g) *in vitro* 試験の結果、OAT3 選択的基質 (vs. OAT1) であることが示唆されている。
- h) OCT2 基質でもある。

表 6-4 トランスポーターの *in vivo* 典型基質薬, 典型阻害薬の例

in vivo 典型基質薬

トランスポーター	遺伝子	典型基質薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Dabigatran etexilate Digoxin Fexofenadine ^{a)}
BCRP	<i>ABCG2</i>	Rosuvastatin ^{b)} Sulfasalazine
OATP1B1	<i>SLC01B1</i>	Pitavastatin ^{c)} Pravastatin ^{d)} Rosuvastatin ^{b)}
OATP1B3	<i>SLC01B3</i>	Telmisartan ^{e)}
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Acyclovir Adefovir Cidofovir ^{f)} Ganciclovir
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Benzylpenicillin Ciprofloxacin Pravastatin ^{g)} Rosuvastatin ^{g)} Sitagliptin
MATE1, MATE-2K, OCT2	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i> , <i>SLC22A2</i>	Metformin N-methylnicotinamide (NMN) ^{f, h)}

- a) 肝消失に OATP1B1, OATP1B3, MRP2, MRP3 並びに腎排泄には, OAT3, MATE1, MATE2-K の関与が報告されていることに注意が必要.
- b) 消化管吸収に BCRP, 肝取り込みに OATP1B1, OATP1B3, NTCP 並びに腎排泄には OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要. また, *in vitro* 実験では P-gp, MRP2 の基質薬でもある.
- c) *in vitro* 実験では P-gp, MRP2, BCRP の基質薬でもある.
- d) 胆汁排泄に MRP2, 腎排泄に OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要.
- e) 消化管・肝臓の UGTs による抱合代謝を受けることが知られている.
- f) 日本未承認
- g) 腎クリアランスを分離評価することにより, OAT3 の機能を推定することが可能である.
- h) 内因性基質. 食事やサンプリング時間の影響を受けるため, 腎クリアランスとして評価する必要あり.

in vivo 典型阻害薬

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone Clarithromycin ^{a)} Cyclosporine ^{a)} Itraconazole Quinidine Ranolazine ^{b)} Verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Cyclosporine ^{c)} Rifampicin ^{d)}
OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{b, e)}

- a) 臨床血中濃度で OATP1B1 及び OATP1B3 も阻害することが報告されていることに注意が必要.
- b) 日本未承認
- c) 臨床血中濃度で消化管の P-gp も阻害することが報告されていることに注意が必要.
- d) 反復投与すると, 誘導効果が出てくるので, 単回投与での適用.
- e) 日本では, 単剤の承認薬がない (スルファドキシンの合剤のみ承認).