

OTC 薬の消化管吸収過程における 薬物相互作用リスク評価

北海道大学大学院薬学研究院 小倉 次郎

共同研究者：井関 健

(〒 060-0812 札幌市北区北 1 2 条西 6 丁目 電話番号 011-706-3235)

要旨

近年、医療の目覚ましい発展により平均寿命が大幅に延長し、世界的な高齢化社会を迎えている。一般に高齢者は複数の疾患を合併することが多く、必然的に多剤併用療法の機会も増加している。こうした中、医薬品の安全使用における薬物相互作用の重要性が高まり、薬物相互作用に関する情報は安全な医薬品の使用を担保する上で重要となる。そこで、本研究では OTC 薬の薬物相互作用リスクのデータベース化を最終目標とし、OATP2B1 に対する OTC 薬の薬物相互作用リスクを、輸送促進型の新規薬物相互作用も含めて網羅的に評価した。11 種の OTC 医薬品成分について、Mock 細胞および OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みに与える影響を確認したところ、OATP2B1 の基質であるフェキソフェナジンは有意な阻害作用を示した。一方、パラアセトアミドフェノール、クロロフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンは有意な増加作用を示した。このうち、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンは濃度依存的に OATP2B1 を介した E-3-S 取り込みを促進した。1 回服用量ならびにヒト消化管内液量および服用時の飲料水量から消化管内濃度を推定したところ、ジフェンヒドラミン、ノスカピンは消化管吸収過程において OATP2B1 基質薬物との相互作用を生じる危険性が示唆された。

1、調査研究目的

近年、医療の目覚ましい発展により平均寿命が大幅に延長し、世界的な高齢化社会を迎えている。特に我が国は世界に類を見ない水準で高齢化が進んでおり、2050 年に高齢化率が約 40% という超高齢化社会へ突入すると予測されている。高齢化の進展に伴い、国民医療費と介護保険制度に関する費用は増加の一途を辿っており、セルフメディケーションの推進が国家的な課題として挙げられ、また大きな期待を集めている。一般に高齢者は複数の疾患を合併することが多く、必然的に多剤併用療法の機会も増加している。中でも、医療費高騰の大きな原因のひとつである生活習慣病などの慢性疾患に対する医薬品のスイッチ OTC 化が急務とされており、2012 年には脂質異常症治療薬イコサペント酸エチ

ルが生活習慣病治療薬として初めてスイッチ OTC 化された。しかしながら、長期連用が基本となる生活習慣病関連領域の医薬品については OTC 化の危険性も懸念されている。こうした中、医薬品の安全使用における薬物相互作用の重要性が高まり、薬物相互作用に関する情報は安全な医薬品の使用を担保する上で重要となる。このため、OTC 医薬品の相互作用リスクを評価は OTC 薬販売時の医薬品選択の一助となり、懸念されるスイッチ OTC 化における危険性を軽減させる有益な情報となりえる。

OTC 薬の多くはその利便性から経口投与で用いられている。このため、消化管吸収過程における薬物相互作用に対するリスク評価が必要となる。Organic anion transporting polypeptide (OATP) 2B1 は有機アニオン化合物の消化管吸収に大きく寄与するトランスポーターであり、多くのアニオン性薬物の吸収に寄与している¹⁾。OATP2B1 を介した薬物相互作用は臨床上でも問題となっており、代表的なものとしてアップルジュースによるフェキソフェナジンの吸収阻害が挙げられる²⁾。また筆者は消化管 OATP2B1 を介した輸送促進型の薬物相互作用を報告している^{3,4)}。そこで、本研究では OTC 薬の薬物相互作用リスクのデータベース化を最終目標とし、OATP2B1 に対する OTC 薬の薬物相互作用リスクを、輸送促進型の新規薬物相互作用も含めて網羅的に評価した。

2、調査研究方法

2-1 使用細胞

実験には Empty vector-transfected HEK293 細胞 (Mock 細胞) および hOATP2B1-transfected HEK293 細胞 (OATP2B1 発現細胞) を用いた。培養液には 10% ウシ胎児血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) を用い、37° C、5% CO₂-95% air インキュベーター内で培養した。細胞は 60.1 cm² デイッシュで培養し、培養液の交換は 1-2 日おきに行った。継代は播種後 3-4 日目にトリプシン処理により細胞を遊離させて行った。

2-2 取り込み実験

37° C に保った水浴上で、培養液を除去し、37° C の Hank's balanced salt solution (HBSS) (137 mM NaCl, 25 mM D-Glucose, 4.2 mM NaHCO₃, 5.4 mM KCl, 0.44 mM KH₂PO₄, 0.34 mM Na₂HPO₄, 1.3 mM CaCl₂, 0.81 mM MgSO₄, 10 mM HEPES; pH 7.4) 0.5 mL で 1 回洗浄し、再度 HBSS 0.5 mL を添加し 10 分間静置した。HBSS を除去後、細胞に 5 nM [3H] estrone-3-sulfate (E-3-S) と各種薬物を含む溶液を 0.5 mL 添加し、37° C で各時間静置し、基質を取りこませた。基質溶液を除去後、氷冷した HBSS にて細胞を 2 回洗浄し、取り込みを停止させた。その後、0.2 N NaOH-1% SDS 溶液を 0.5 mL 加えて細胞を溶解させた。[3H]E-3-S の定量は液体シンチレーションカウンター (ACS II, Amersham) でラベル化した基質の放射活性を測定することにより評価した。また、タンパク質定量は bovine serum albumin (BSA) を標準タンパク質とした BCATM protein assay kit (Pierce) に準拠

して行った。

3、調査研究成果

3-1 OTC 医薬品成分による OATP2B1 を介した E-3-S 取り込みへの影響

11 種の OTC 医薬品成分について、Mock 細胞および OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みに与える影響を確認した。OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みは 1 分まで直線性を示した (Fig. 1)。OATP2B1 の基質であるフェキソフェナジンは OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みを 1 分まで有意に阻害した (Fig. 1G)。一方、パラアセトアミドフェノール (Fig. 1A)、クロルフェニラミン (Fig. 1C)、ジフェンヒドラミン (Fig. 1D)、ロキソプロフェン (Fig. 1J)、ノスカピン (Fig. 1K) は OATP2B1 発現細胞の E-3-S 取り込みを有意に増加させた。

3-2 OTC 医薬品成分の OATP2B1 の輸送活性促進効果に対する濃度依存性

続いて、3-1 の検討で OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みを増加させた 5 種について、その効果の濃度依存性を検討した。その結果、ジフェンヒドラミン (Fig. 2C)、ロキソプロフェン (Fig. 2D)、ノスカピン (Fig. 2E) は濃度依存的に OATP2B1 を介した E-3-S 取り込みを促進した。一方、パラアセトアミドフェノール (Fig. 2A)、クロルフェニラミン (Fig. 2B) は濃度依存性を示さなかった。パラアセトアミドフェノールは検討した濃度範囲 (0.01-100 μM) の全てで E-3-S 取り込みを増大させたが、その効果は弱いものだった (Fig. 2A)。また、ロキソプロフェンは低濃度 (0.01 μM) および高濃度 (100 μM) で取り込み量が増大する一方、0.1-10 μM の濃度範囲ではほとんどその効果を示さなかった (Fig. 2B)。

4、考察

フェキソフェナジンは OATP2B1 の代表的な基質薬物であり 5)、本研究においてもフェキソフェナジン (100 μM) は OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みを有意に阻害したことから、基質認識部位における競合阻害が生じたものと考えられる。フェキソフェナジンの 1 回服用量ならびにヒト消化管内液量および服用時の飲料水量から推定される消化管内濃度は約 250 μM であり、フェキソフェナジンは消化管吸収過程において OATP2B1 の基質薬物と相互作用を起こす可能性が示唆される。実際、柑橘系ジュースとフェキソフェナジンの OATP2B1 を介した薬物相互作用も実臨床で報告されている 6)。

パラアセトアミドフェノール、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンの 5 つの OTC 医薬品成分はフェキソフェナジンとは異なり、OATP2B1 発現細胞における E-3-S 取り込みを有意に促進した。中でも、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンの 3 種は OATP2B1 を介した E-3-S 輸送を濃度依存的に促進し、それぞれ 100 μM で 1.3 倍、100 μM で 1.15 倍、10 μM 以上で 1.5-2.0 倍の促

進作用を示した。ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンの推定される消化管内濃度は 200-400 μM 、550 μM 、100-150 μM であり、これらを含む OTC 医薬品は消化管吸収過程において OATP2B1 の基質薬物と相互作用を生じる可能性が示唆された。しかしながら、ロキソプロフェンは頓服で用いられており、またその促進作用は弱いため、相互作用のリスクは低いと考えられた。

2011 年にジクロフェナク、イブプロフェン等の NSAIDs が肝臓の OATP1B1、OATP1B3 の輸送を促進することが報告されて以降、トランスポータを介した輸送促進型の薬物相互作用に対する注目が高まっている 7)。筆者らは抗不整脈薬アミオダロンによるトランスポータを介した輸送促進型の薬物相互作用が生じるメカニズムとして、OATP2B1 の急速な細胞膜移行を誘導することを明らかとしている 3)。このメカニズムで生じる輸送促進は基質依存性がなく、検討した全ての基質の輸送が促進される。一方、Koenen らはプロゲステロン等のステロイドホルモンによる OATP2B1 輸送促進型の薬物相互作用を報告している 7)。この相互作用では E-3-S、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) の輸送は促進されるが、bromosulphthalein (BSP)、atorvastatin、glibenclamide の輸送に変化は生じない。このことから、プロゲステロンは OATP2B1 のアロステリック部位に結合することで OATP2B1 のコンフォメーションを変化させると推察される。本検討で見出された OTC 医薬品がどちらのメカニズムにより、OATP2B1 を介した輸送を促進させているかは不明である。今後、E-3-S 以外の基質化合物との相互作用を検討することで明らかにする予定である。

5、まとめ

本研究により、OATP2B1 の基質輸送を促進する OTC 医薬品として、パラアセトアミドフェノール、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、ノスカピンが見出された。このうち、ジフェンヒドラミン、ノスカピンは消化管吸収過程において OATP2B1 基質薬物との相互作用を生じる危険性が示唆された。

6、引用文献

- 1) Sai Y, Kaneko Y, Ito S, Mitsuoka K, Kato Y, Tamai I, Artursson P, Tsuji A. Predominant contribution of organic anion transporting polypeptide OATP-B (OATP2B1) to the apical uptake of estrone-3-sulfate by human intestinal Caco-2 cells. *Drug Metab. Dispos.* 2006; 34: 1423-1431.
- 2) Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, Shirasaka Y, Tamai I, Tateishi T, Ohashi K. The effects of the SLCO2B1 c.1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011; 21: 84-93.
- 3) Segawa M, Ogura J, Seki S, Itagaki S, Takahashi N, Kobayashi M, Hirano T,

- Yamaguchi H, Iseki K. Rapid stimulating effect of the antiarrhythmic agent amiodarone on absorption of organic anion compounds. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2013; 28: 178-186.
- 4) Ogura J, Koizumi T, Segawa M, Yabe K, Kuwayama K, Sasaki S, Kaneko C, Tsujimoto T, Kobayashi M, Yamaguchi H, Iseki K. Quercetin-3-rhamnoglucoside (rutin) stimulates transport of organic anion compounds mediated by organic anion transporting polypeptide 2B1. *Biopharm. Drug Dispos.* 2014; 35: 173-182.
 - 5) Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 308, 438-445.
 - 6) Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, Ieiri I, Uno T, Yasui-Furukori N. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014, 70, 1087-1095.
 - 7) Kindla J, Müller F, Mieth M, Fromm MF, König J. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1- and OATP1B3-mediated drug transport. *Drug Metab. Dispos.* 2011, 39, 1047-1053.
 - 8) Koenen A, Köck K, Keiser M, Siegmund W, Kroemer HK, Grube M. Steroid hormones specifically modify the activity of organic anion transporting polypeptides. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012, 47, 774-780.

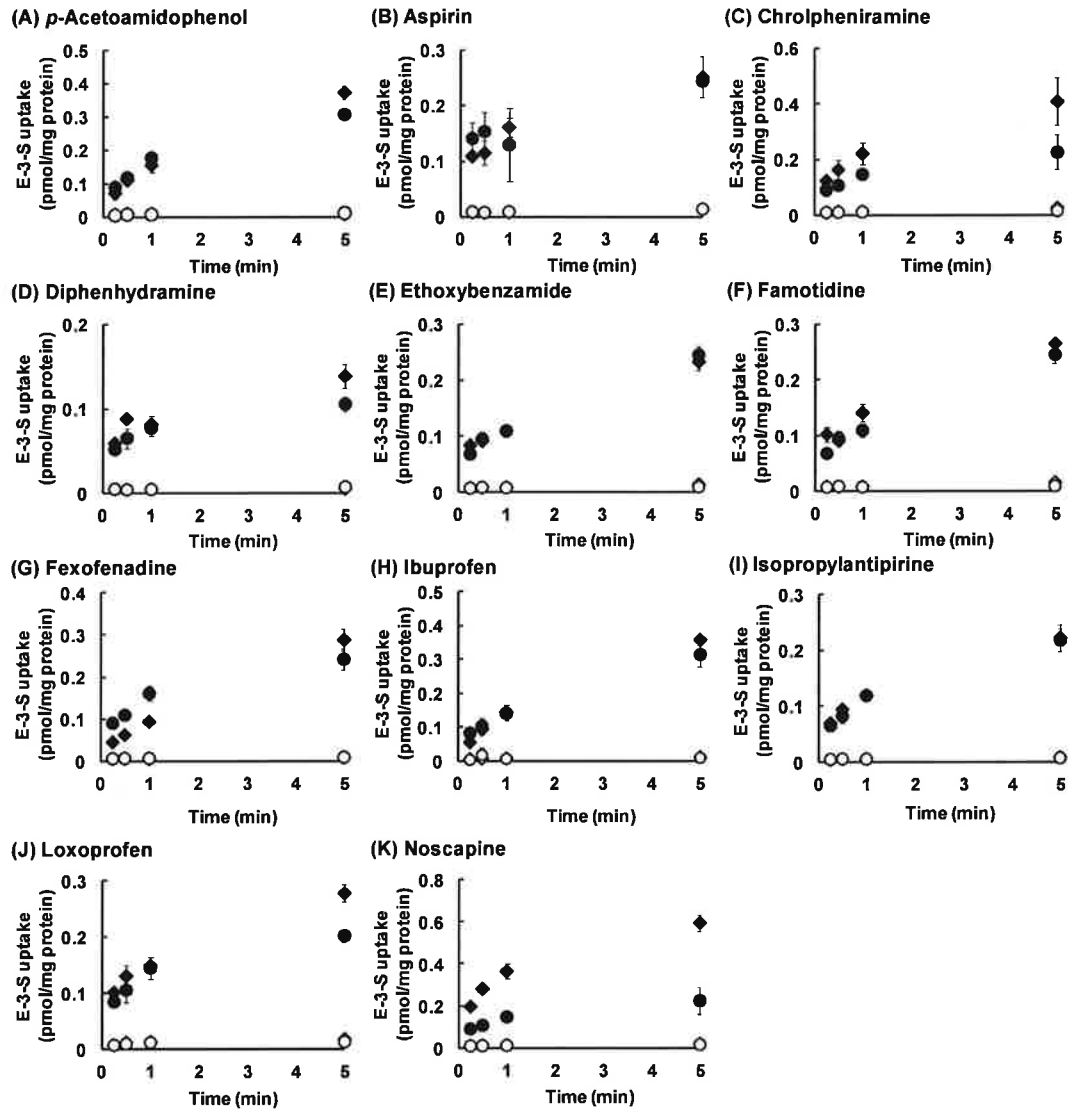


Fig. 1. Time course of E-3-S uptake by mock cells and OATP2B1 expressing-cells
 The uptake of E-3-S (5 nM) was measured at pH7.4 at 37°C in the presence or absence of various drugs (100 μ M).
 Data are expressed as mean with S.D. of 3 measurements.

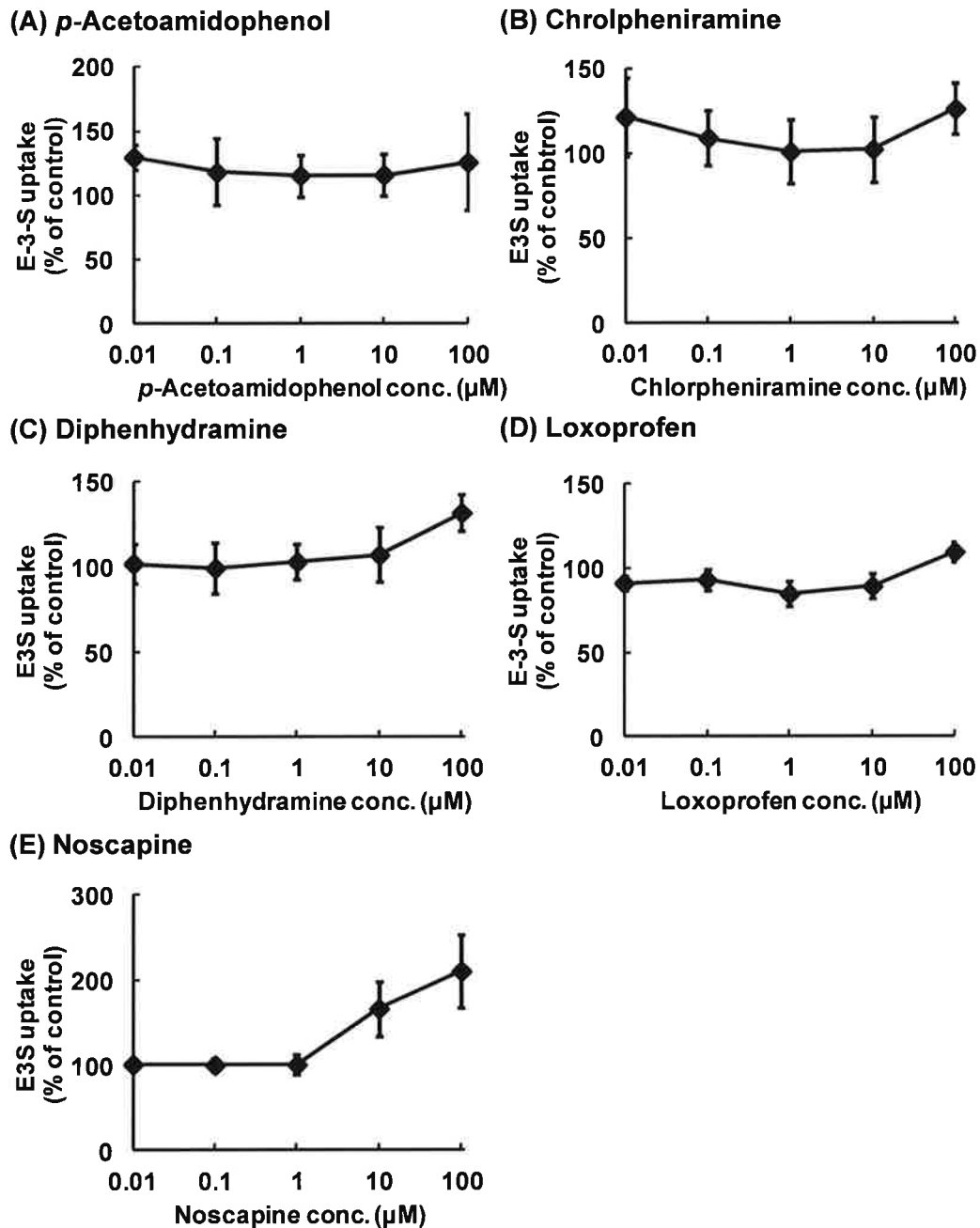


Fig. 2. Concentrate-dependence of various drugs on the OATP2B1-mediated E-3-S uptake

The uptake of E-3-S (5 nM) was measured at pH7.4 at 37°C in the presence or absence of various drugs (0-100 μM).

Net uptake was calculated as the difference between E-3-S uptake into OATP2B1-expressing cells and uptake into mock cells.

Data are expressed as mean with S.D. of 3 measurements.