

血小板増加薬Eltrombopagと併用薬との薬物間相互作用機構

○竹内 和也¹, 杉浦 智子¹, 松原 和貴¹, 梅田 沙希¹, 中道 範隆¹, 加藤 将夫¹
(¹金沢大院薬)

【目的】Eltrombopag(ELT)は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の新規治療薬として用いられる低分子経口血小板増多薬である。最近、我々は、ELTの体内からの消失は肝取り込み律速であり、肝への取り込みにはOATP1B1やOCT1など複数のトランスポーターが関与することを報告した。そのことから、併用薬との間で、肝取り込みトランスポーターを介した薬物間相互作用が懸念される。実際、臨床において、ELTとの併用によるRosuvastatinの血漿中濃度の上昇が報告されているが、その機序は不明である。我々は、ELTの適正な臨床使用を目指し、併用薬との肝トランスポーターを介した薬物間相互作用の有無について定量的検討を実施した。

【方法】凍結ヒト肝細胞、OATP1B1発現細胞及びOCT1発現細胞を用い、併用薬の取り込みに対するELTの影響、またはELTの取り込みに対する併用薬の影響を検討した。また、生理学的モデルを用いて*in vivo*での薬物間相互作用を予測した。

【結果・考察】凍結ヒト肝細胞及びOATP1B1発現細胞へのRosuvastatinの取り込みをELTは阻害した($IC_{50}=0.1 \mu\text{M}$)。そこで、ELTの門脈中最大非結合型濃度を用いて、RosuvastatinのAUC上昇率を計算したが、肝取り込みの阻害だけでは臨床で認められる相互作用を説明できなかった。一方、OCT1の基質薬物の取り込みに対するELTの阻害作用は弱く、相互作用の可能性は低いと考えられた。さらに、ELTのOATP1B1を介した取り込みに対する種々の併用薬の影響を検討した。その結果、RosuvastatinとAtorvastatinによって強く阻害された。そこで、生理学的モデルを用いて*in vivo*での相互作用を検討したが、いずれのスタチンでもELTのAUC上昇はわずかであると考えられた。以上より、OATP1B1を介した相互作用の可能性は低く、現在、消化管吸収等他のメカニズムの相互作用への関与を検討中である。