

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06721

研究課題名（和文）金属カチオン製剤によるロスバスタチン濃度低下メカニズムの解明と関連医薬品への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms of rosuvastatin concentration reduction by co-administration of the preparations of metal cation and application to other metal cation

研究代表者

辻本 雅之（Tsujimoto, Masayuki）

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90372739

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、マグネシウム製剤およびアルミニウム製剤が、OATPの機能抑制によりCaco-2細胞におけるロスバスタチンの吸収方向の輸送を阻害すること、クエン酸第二鉄が、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の機能亢進によりCaco-2細胞におけるロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送を促進することを明らかにした。これらの結果は、金属カチオン製剤とロスバスタチンとの相互作用にOATPが関与していることを初めて明らかにするものであり、実臨床において併用されることの多いスタチン系薬剤と金属カチオン製剤との相互作用の理解に重要な知見を与えるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、脂質代謝異常症治療薬の血中濃度が、金属カチオン製剤の併用により、顕著に低下するメカニズムを明らかにしたものである。本研究は、これまで、キレート形成や吸着のような物理化学的相互作用のみを引き起こすと信じられてきた金属カチオン製剤が、薬物トランスポーターの機能抑制および機能亢進を介した生物薬剤学的相互作用も引き起こすことを示した初めての報告である。また、本研究成果の実臨床への適用により、相互作用に基づく医薬品の増量を防ぐことに繋がり、医療費抑制にも繋がると考える。

研究成果の概要（英文）：This study demonstrated that the preparations of magnesium and aluminum inhibited the transport of rosuvastatin in the direction of absorption in Caco-2 cells by suppressing the function of organic anion transporting polypeptide (OATP). In addition, ferric citrate accelerated the transport of rosuvastatin in the direction of absorption in Caco-2 cells by enhancing the function of OATP. These results are the first report in that OATP is involved in the interaction between the preparations of metal cation and rosuvastatin, and provide important findings into the interaction between statins and the preparations of metal cation, which are often used concomitantly in a clinical setting.

研究分野：臨床薬学

キーワード：薬物相互作用 金属カチオン製剤 リン吸着薬 ロスバスタチン

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

古くから、金属含有製剤が、多くの医薬品と薬物相互作用を生じることが報告されている。例えば、種々の金属カチオン製剤は、レボフロキサシンなど様々な薬物の消化管吸収を低下させることが報告されており、実臨床においても重要な薬物相互作用として認識されている。これらのメカニズムは、一般的に、不溶性のキレート形成や金属カチオン製剤への吸着のような物理化学的相互作用に基づいていると信じられている。本研究の学術的な問いは、物理化学的相互作用に起因すると盲目的に信じられてきたこの金属カチオン製剤による相互作用が、生物薬剤学的相互作用にも起因することを明らかにする点にある。

HMG-CoA還元酵素阻害薬であるロスバスタチンもまた、水酸化アルミニウム・マグネシウム配合剤の併用により、消化管吸収が顕著に低下することが報告されているものの(図1)この相互作用メカニズムは明らかにされていない。

そのため、例えば、ロスバスタチンと酸化マグネシウム製剤との間に臨床的に重要な相互作用が生じるのか、他のスタチンと金属カチオン製剤との間に臨床的に重要な相互作用が生じるのが正確に判断することが不可能であることが、臨床現場における大きな問題点である。

本研究の目的は、水酸化アルミニウム・マグネシウム配合剤によるロスバスタチンの消化管吸収低下メカニズムを明らかにすることである。

また、同時に、水酸化アルミニウム・マグネシウム製剤同様に、酸化マグネシウム製剤、カルシウム製剤、鉄製剤、ランタン製剤などあらゆる金属カチオン製剤でもロスバスタチンの消化管吸収を下げるのか、これらがアトルバスタチンの消化管吸収も低下させるのかという点についても明らかにする。これらの説明は、実臨床におけるスタチン系薬剤と酸化マグネシウム製剤をはじめとする金属カチオン製剤の適正使用を進めることに繋がると考えられる。本研究の学術的独自性は、金属カチオン製剤による医薬品の消化管吸収低下メカニズムとして、これまで提唱されてきたキレート形成・吸着・消化管pH上昇以外の新たなメカニズムを提唱する点にある。また、本研究の結果、効果不十分によるロスバスタチンの中止・増量など、患者さんの不利益を防止することに直結すると考えられる。

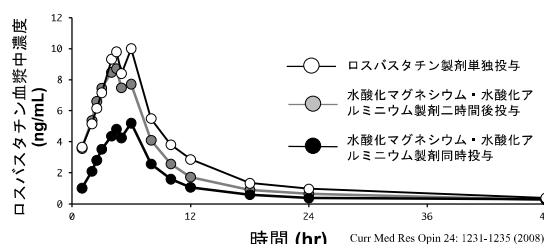


図1. 水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム製剤併用時のロスバスタチン血中濃度低下

ロスバスタチンの消化管吸収が、水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム製剤の同時投与により50%程度低下している。また、水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム製剤2時間後投与により、その影響が消失しているものの、ロスバスタチンのセカンドピークが低下していることが読み取れる。

2. 研究の目的

消化管上皮細胞には、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)2B1、乳癌耐性タンパク質(BCRP) P-glycoprotein(P-gp)が発現している。ポリフェノールの一種であるフロレチンが、OATP2B1を介したロスバスタチンの消化管吸収を阻害し、ロスバスタチンの血中濃度を有意に低下させることが報告されている。すなわち、ロスバスタチンの消化管吸収は、OATPのようなトランスポーターが重要な役割を担っていると考えられている。

そこで本研究では、金属カチオンによるロスバスタチンの消化管吸収への影響を明らかにすることを目的として、ヒト消化管上皮細胞モデルCaco-2細胞を用いて検討する。

3. 研究の方法

金属カチオン製剤とスタチン製剤共存下における物理化学的相互作用に基づくスタチン濃度の変動

本研究では、まず、ロスバスタチンおよびアトルバスタチンを中心とするスタチン製剤と経口金属カチオン製剤との物理化学的相互作用について検討する。具体的には、スタチン製剤および金属カチオン製剤を崩壊試験・溶出試験第1液(pH 1.2)第2液(pH 6.8)中で順次、崩壊・溶出させる。遠心分離・限外濾過で得た上清中のスタチン濃度は、HPLC-蛍光法にて測定する(図2)。また、上清中の金属カチオン-スタチン複合体は、紫外可視吸光度計等を用いて検出する。これら一連の検討により、一部の金属カチオン製剤は、スタチンと物理化学的な相互作用を示さないことを明らかにする。

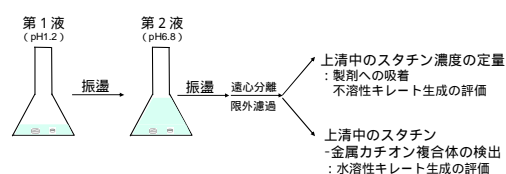


図2. 製剤から溶出したスタチンの物理化学的変化の評価方法

スタチン製剤および金属カチオン製剤を第1液にて同時懸濁後、第2液を投入し、さらに懸濁する。懸濁液を遠心分離後、限外濾過した上清を用いて、上清中のスタチン濃度を定量、金属カチオンとの複合体の検出、細胞輸送実験へと適用する。

金属カチオン製剤とスタチン製剤共存下における生物薬剤学的相互作用に基づくスタチン吸収性の変動

同様に調製した上清を用いて、ロスバスタチンおよびアトルバスタチンのヒト消化管上皮モデル Caco-2 細胞の経細胞輸送実験および取り込み実験を実施する（図3）。この際、pH変動による輸送能の変動を避けるため、上清を輸送実験用緩衝液（MES-HBSS: pH 6.8）に交換した試液を用いることとする。以上の検討により、金属カチオン製剤併用によるロスバスタチンの消化管吸収低下が、金属カチオン製剤中の成分による経細胞輸送の低下、かつ、それがOATPを介した消化管上皮細胞への取り込み低下に起因することを明らかにする。

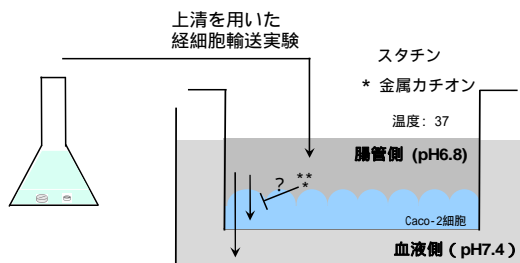


図3. 製剤から溶出したスタチンの経細胞輸送実験および取り込み実験

図2と同様にして得られた上清を輸送実験用緩衝液（MES-HBSS: pH 6.8）に置き換えて、経細胞輸送実験へと適用する。

4. 研究成果

ロスバスタチンの経細胞輸送に及ぼす金属カチオン製剤の影響

予備検討により、酸化マグネシウム製剤、水酸化マグネシウム製剤、水酸化アルミニウム・マグネシウム製剤及び水酸化アルミニウムゲル製剤の共存は、コレステロール[®]錠から放出されたロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送能を有意に低下させることを明らかにしている。これらの結果は、水酸化アルミニウム・マグネシウム製剤によるロスバスタチンの血中濃度低下を *in vitro* 実験系で再現出来たことを示している。また、他の金属カチオン製剤でも同様にロスバスタチンの血中濃度を低下させる可能性を示唆している（図4）。

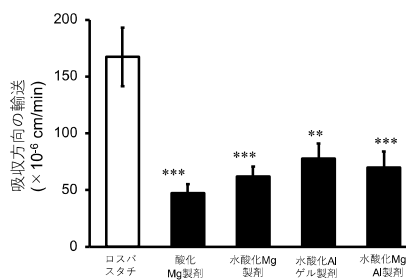


図4. Caco-2 細胞 (pH 6.8) におけるロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送に及ぼす金属カチオン製剤の影響

あらゆる金属カチオン製剤が、ロスバスタチン製剤との懸濁により、上清を用いたロスバスタチンの経細胞輸送を有意に低下させた。

金属カチオン製剤とロスバスタチンとの物理化学的相互作用の関与について

更なる予備検討は、酸化マグネシウム製剤、水酸化マグネシウム製剤及び水酸化アルミニウム・マグネシウム製剤の共存が、いずれも上清中のロスバスタチン濃度に影響せず、水酸化アルミニウムゲル製剤のみが、上清中のロスバスタチン濃度を有意に低下させることを明らかにしている。また、Mg イオンの添加が、キレート形成が認められるキノロンの一つであるナリジクスの極大吸収波長を低波長側にシフトさせる一方で、ロスバスタチンの極大吸収波長をシフトさせないことを明らかにしている。すなわち、これらの結果は、水酸化アルミニウムゲル製剤のみが吸着と思われる物理化学的相互作用により、ロスバスタチンの消化管吸収を低下させているが、ほとんどの金属カチオン製剤は、ロスバスタチンとキレート形成をはじめとする物理化学的相互作用はほとんど生じていない可能性を示している。

以上の成果を基に、金属カチオン製剤とロスバスタチンとの相互作用が、物理化学的相互作用ではなく、消化管上皮細胞に発現しているトランスポーターを介した生物薬剤学的相互作用に起因している可能性を検討した。

ロスバスタチン製剤とアトルバスタチン製剤との比較

脂溶性スタチンであるアトルバスタチンは、水溶性スタチンであるロスバスタチンとは異なり、消化管上皮細胞における取り込みトランスポーターの寄与が小さいとされている。そこで、本相互作用におけるトランスポーターの寄与を明らかにするため、金属カチオン製剤が両製剤から放出されるスタチンの経細胞輸送への影響を評価した。

酸化マグネシウム製剤及び水酸化アルミニウム・マグネシウム製剤は、ロスバスタチン製剤より放出されたロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送量を、4°C で実施した検討と同程度まで低下させた。一方で、アトルバスタチン製剤は、金属カチオン製剤の影響を認めなかった（図5）。これらの結果は、金属カチオン製剤によるロスバスタチンの血中濃度低下に、消化管上皮細胞に発現する取り込みトランスポーターの機能抑制が関与していることを示唆している。

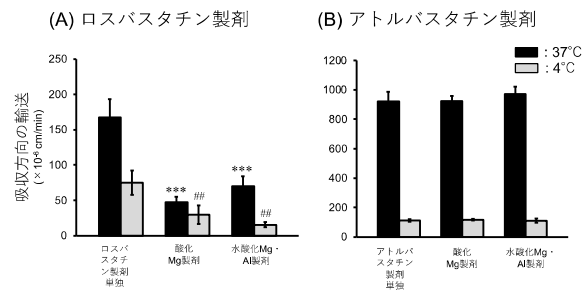


図5. Caco-2 細胞 (pH 6.8) におけるロスバスタチンおよびアトルバスタチンの吸収方向の経細胞輸送に及ぼす金属カチオン製剤の影響

金属カチオン製剤によるロスバスタチンの経細胞輸送は、4°C で実施した検討と同程度まで低下した。一方で、アトルバスタチン製剤では金属カチオン製剤の影響が認められなかった。

他の金属カチオン製剤であるリン吸着薬の検討

炭酸ランタン (0.27 mM) 及びスクロオキシ水酸化鉄 (0.32 mM) は、定常状態におけるロスバスタチンの取り込み量に影響しなかった。一方で、炭酸カルシウム (5 mM) は、酸化マグネシウム (8.2 mM) と同様に、定常状態におけるロスバスタチンの取り込み量を有意に低下させた (図 6)。これらの結果は、37°C で実施したロスバスタチンの初期取り込み速度を評価した際も認められ、4°C で実施した同実験時は認められなかった。以上の結果は、酸化マグネシウム同様に炭酸カルシウムもまた、消化管上皮細胞における取り込みトランスポーターの機能抑制により、ロスバスタチンの血中濃度を低下させる可能性を示唆している。一方で、炭酸ランタン及びスクロオキシ水酸化鉄は、ロスバスタチンの消化管吸収に影響しない可能性を示唆している。

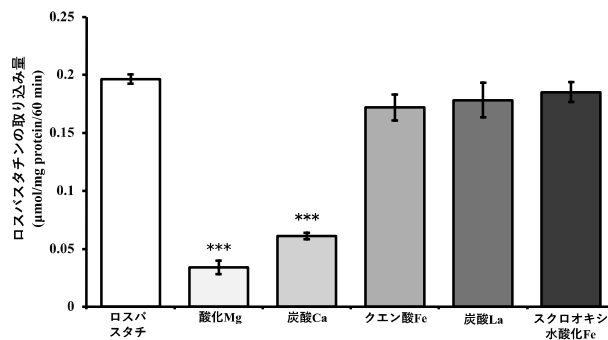


図 6. Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの取り込みに及ぼす酸化マグネシウムおよびリン吸着薬の影響

金属カチオン製剤によるロスバスタチン取り込み増強に及ぼす OATP の関与

ロスバスタチンは、消化管上皮細胞に発現する有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) により輸送されることが知られている。そこで、本検討では、OATP の調整薬であるバイカリンを用いた検討を実施した。OATP が活発に働く pH6.0 条件下において、バイカリンは、Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの取り込みを有意に促進し、炭酸カルシウムは、その促進を完全に抑制した。一方で、OATP の働きが弱い pH7.4 条件下ではそれらの影響が認められなかった (図 7)。以上の結果は、金属カチオン製剤によるロスバスタチンの消化管吸収の低下に、OATP の機能抑制が関わっていることを示唆している。

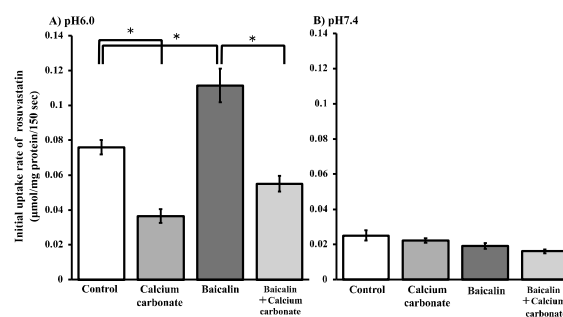


図 7. Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの初期取り込み速度に及ぼす炭酸カルシウムおよびバイカリンの影響

クエン酸第二鉄によるロスバスタチン取り込みの増強作用

クエン酸第二鉄は、ロスバスタチンの初期取り込み速度を、その濃度依存的に促進することを明らかにした。また、クエン酸第二鉄は、他の OATP の基質物質である 2,7-ジクロロフルオレセインの取り込みの有意に促進した。以上の結果は、他の金属カチオン製剤とは異なり、クエン酸第二鉄は、OATP の機能促進を引き起こすことを示唆している。

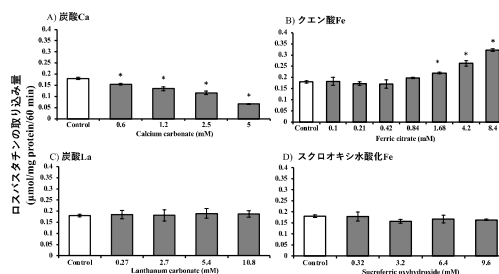


図 8. Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの取り込みに及ぼす酸化マグネシウムおよびリン吸着薬 (濃度依存性実験) の影響

以上の結果は、マグネシウム製剤およびアルミニウム製剤が、OATP の機能抑制により Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送を阻害すること、クエン酸第二鉄が、OATP の機能亢進により Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの吸収方向の経細胞輸送を阻害することを示した。これらの結果は、実臨床において併用されることの多いスタチン系薬剤と金属カチオン製剤との相互作用の理解に重要な知見を与えるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小菅真広, 辻本雅之, 今宿夏野, 川本真由香, 中村紗英, 西口工司
2. 発表標題 消化管上皮Caco-2細胞におけるロスバスタチンの細胞内取り込みに及ぼすリン吸着剤の影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	西口 工司 (Nishiguchi Kohshi) (80379437)	京都薬科大学・薬学部・教授 (34306)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------