

第4回 札幌薬剤師会 臨床薬学講演会
平成28年2月4日 ホテル札幌さっぽろ芸文館

経口抗悪性腫瘍薬の薬物相互作用を考える

北海道医療大学薬学部
薬剤学講座 (薬剤学)
齊藤 浩司



2015年予測がん患者数：982,100人

	予測がん罹患数	10年生存率
大腸がん	135,800人	69.8%
肺がん	133,500人	33.2%
胃がん	133,000人	69.0%
前立腺がん	98,400人	84.4%
乳がん	89,400人	80.4%
肝臓がん	47,300人	15.3%
膵臓がん	38,700人	4.9%
子宮がん	30,000人	83.1%

☆がん全体での5年生存率
1997年:62.0% 2007年:68.9%

国立がん研究センター

化学療法, 放射線療法, 早期発見技術の進歩が貢献している.

国内がん死亡者数：2014年度推定値 約367,000人

☆がん治療の現状

- 60歳代から罹患率が上昇し, 高齢の患者が多い.
→ 種々の合併症を有する.
(循環器系, 神経系, 呼吸器系, 消化器系, 代謝系など)
- 新しい経口抗悪性腫瘍薬が次々に臨床に供されている.

多剤併用により, がん患者で薬物相互作用が起こる
リスクが高まっている.

※海外のある調査結果

重篤な副作用によってがん患者が死に至ったケースが
4%近くあった. ← 薬物相互作用が原因 (!?)

化学療法に望みを託して, がんと闘っている患者が
薬物相互作用に起因する事象で
命を落とすことがあってはならない!!

抗悪性腫瘍薬の投与経路の比較

分類	経口のみ	注射のみ	経口&注射
アルキル化剤	2	6	3
代謝拮抗薬	10	11	5
抗生物質	0	11	0
微小管阻害薬	0	8	0
ホルモン	12	4	0
白金製剤	0	5	0
トポイソメラーゼ阻害薬	1	2	1
サイトカイン	0	3	0
分子標的治療薬 (抗体)	0	15	0
分子標的治療薬 (低分子)	21	2	0

講演内容

- (1) 経口分子標的治療薬の体内動態と薬物相互作用の関連

☆Keywords

- シトクロムP450 (CYP)
- P-糖タンパク質 (P-gp)
- 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP)

トランスポーター情報としてIFに収載される
ようになってきた.

- (2) 既存の経口抗悪性腫瘍薬の薬物相互作用

※今日のパワーポイント資料のPDF版を薬剤学研究室の
HPにアップしますので, ダウンロードしてご利用ください.

日本における経口分子標的治療薬の薬価基準収載の流れ

- 2002 ゲフィチニブ
- 2005 イマチニブ
- 2007 エルロチニブ
- 2008 ソラフェニブ, スニチニブ
- 2009 ダサチニブ, ニロチニブ, ラパチニブ
- 2010 エベロリムス
- 2012 クリゾチニブ, アキシチニブ, パソパニブ
- 2013 レゴラフェニブ
- 2014 アファチニブ, アレクチニブ, ベムラフェニブ,
ボスチニブ, ルキシロチニブ, シロリムス
- 2015 バンデタニブ, レンバチニブ

経口分子標的治療薬の体内動態特性(1)

1) 経口投与後のバイオアベイラビリティが様々

高	イマチニブ	98%
中	ゲフィチニブ	55~60%
	エルロチニブ	59%
低	パゾパニブ	13~39%
	エベロリムス	11% (吸収率)

※IFにヒトでのデータが記載されていないものも多い。

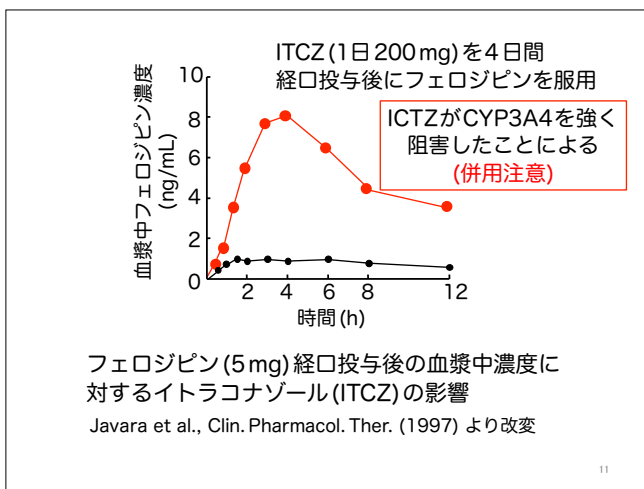
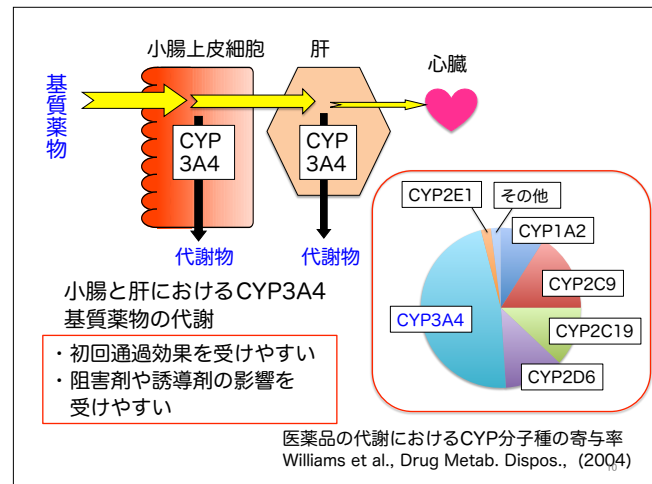
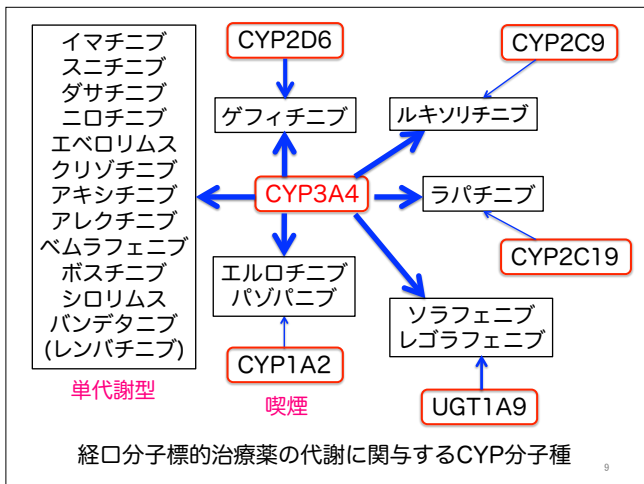
2) 胃内pHが上昇すると、溶解度が低下し、吸収率が下がるものが存在する。

ゲフィチニブ, エルロチニブ, ダサチニブ, ニロチニブ, ラパチニブ, ポスチニブ

3) 食事の影響を大きく受けるものがある。 **エルロチニブ**
ラパチニブ

経口分子標的治療薬の体内動態の特性(続き)

- タンパク結合率が**90%以上**のものが多い。
(例外) シロリムス 74%, エベロリムス 60%
- 組織移行性が高い(V_d が大きい)
- ほぼすべてが**CYP3A4の基質**になる。
→ 代謝過程での**薬物相互作用**が起こりやすい。
(例外) アファチニブ (非代謝型)
- 中枢移行性が低い。
→ P-糖タンパク質 (P-gp) や、乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質になるものが多い。
- 主に代謝物として**糞**中に排泄されるものが多い。
(例外) アファチニブ (未変化体のまま)



CYP3A4の阻害剤と誘導剤

阻害剤		誘導剤
強	中	
ケトコナゾール イトラコナゾール ポリコナゾール クラリスロマイシン リトナビル サキナビル テラプレビル	アプレピタント ジルチアゼム エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール アタザナビル アミオダロン シプロフロキサシン GFJ	リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール デキサメタゾン ポセンタン エファレンツ SJW

Thomas-Schoemann et al., Clin. Rev. Oncol. Hepatol. (2014)

FDAはCYP3A4の基質になる新薬について、**阻害と誘導の影響を検証**することを製薬企業に求めている。

CYP3A4の誘導と阻害の影響の比較
(強く影響されるもの)

	誘導による AUCの減少率	阻害による AUCの増加
ゲフィチニブ*	83%	1.8倍
クリゾチニブ	82%	3.2倍
シロリムス	82%	9.9倍
ダサチニブ	82%	5.0倍
ニロチニブ	80%	3.0倍
ボスチニブ	94%	8.6倍

阻害剤：ケトコナゾール又はイトラコナゾール
誘導剤：リファンピシン又はカルバマゼピン

*CYP3A4とCYP2D6によって代謝される(多代謝経路薬).
単代謝経路薬の方が阻害の影響を大きく受ける.

13

CYP3A4の誘導と阻害の影響の比較(続き)

	誘導による AUCの減少率	阻害による AUCの増加
アキシチニブ	79%	2.1倍
アレクチニブ	73%	1.8倍
イマチニブ	74%	1.4倍
エベロリムス	63%	15倍
エルロチニブ	69%	1.7倍
スニチニブ	46%	1.5倍
ソラフェニブ	37%	1.0倍
パゾパニブ	54%	1.7倍
バンドタニブ	40%	1.0倍
ラバチニブ	72%	3.6倍
ルキシソリチニブ	71%	1.9倍
レゴラフェニブ	50%	1.4倍

14

CYP3A4阻害剤としての経口分子標的治療薬

- 2002 ゲフィチニブ
- 2005 イマチニブ
- 2007 エルロチニブ
- 2008 ソラフェニブ, スニチニブ
- 2009 ダサチニブ, ニロチニブ, ラバチニブ
- 2010 エベロリムス
- 2012 クリゾチニブ, アキシチニブ, パゾパニブ
- 2013 レゴラフェニブ
- 2014 アファチニブ, アレクチニブ, ベムラフェニブ, ボスチニブ, ルキシソリチニブ, シロリムス
- 2015 バンデタニブ, レンバチニブ

赤：IFに記載あり(6剤)
青：論文報告あり(2剤)

15

経口分子標的治療薬とCYP3A4基質薬物との相互作用例

加害薬	被害薬	AUCの増加
イマチニブ	シンバスタチン	3.5倍
イマチニブ	レボチロキシシン	1.2倍
ダサチニブ	シンバスタチン	1.2倍
ラバチニブ	ミダゾラム	1.4倍
ニロチニブ	ミダゾラム	1.3倍
パゾパニブ	ミダゾラム	1.4倍
クリゾチニブ	ミダゾラム	3.7倍

CYP3A4に対する経口分子標的治療薬の阻害効果は、
一般に中程度と見なされる。

16

CYP3A4の基質となる代表的医薬品

抗不整脈薬	アミオダロン, キニジン, ジソピラミド, ベラパミル, リドカイン
抗生物質	エリスロマイシン, クラリスロマイシン
抗てんかん薬	カルバマゼピン, ゾニサミド, エトスクシמיד
催眠・抗不安薬	ジアゼパム, ミダゾラム, トリアゾラム, ソルピデム
免疫抑制剤	シクロスポリン, タクロリムス
エイズ治療薬	インジナビル, リトナビル, サキナビル
ホルモン類	コルチゾール, エストラジオール, デキサメタゾン, メチルプレドニソロン
Ca拮抗薬	ニフェジピン, ジルチアゼム, フェロジピン, アムロジピン
抗精神病薬	ハロペリドール, クエチアピン, リスペリドン
その他	オメプラゾール, シンバスタチン, ドネペジル, アトルバスタチン, シルデナフィル, イベルメクチン

17

☆経口分子標的治療薬がCYP3A4の基質の場合

CYP3A4阻害薬
CYP3A4 → ~~→~~ 経口分子標的治療薬 代謝
作用増強
副作用発現

☆経口分子標的治療薬がCYP3A4の基質及び阻害剤の場合

CYP3A4阻害薬
CYP3A4 → ~~→~~ 経口分子標的治療薬 代謝
作用増強
副作用発現
阻害剤として機能

併用薬にCYP3A4の基質となるものがある場合、
経口分子標的薬はその併用薬の作用増強や副作用
発現のリスクを増大させるおそれがある。

18

CYP3A4以外の代謝酵素に対する
経口分子標的治療薬の阻害作用

ゲフィチニブ	CYP2D6
イマチニブ	CYP2C9, CYP2D6
エルロチニブ	UGT1A1
ソラフェニブ	CYP2C9
パゾパニブ	UGT1A1
レゴラフェニブ	CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1
アフアチニブ	CYP2C9, UGT1A1
ベムラフェニブ	CYP1A2, CYP2C9

あるCYP3A4阻害剤によって代謝が阻害されると、
これらの酵素に対する**阻害効果が増強**される (!?)

19

IFの「VII 薬物動態に関する項目」に「**トランスポーターに関する情報**」として、薬物相互作用に関連する重要な内容が記載されている場合がある。

☆ラパチニブ

*in vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-gp及びBCRPの基質であることが示された。また、*in vitro*試験において、ラパチニブはP-gp, BCRP及びOATP1B1を臨床血漿中濃度付近で阻害した。

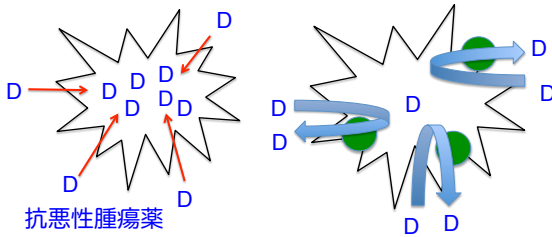
☆ボスチニブ

ボスチニブはP-gp, 乳癌耐性タンパク質(BCRP)及び多剤耐性タンパク質(MRP)の基質であった。また、ボスチニブのヒト肝細胞への取り込みは受動拡散を介しており、肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1及びOATP1B3の寄与は小さいと示唆された。

20

がん化学療法の問題点

感受性がん細胞 → 多剤耐性化

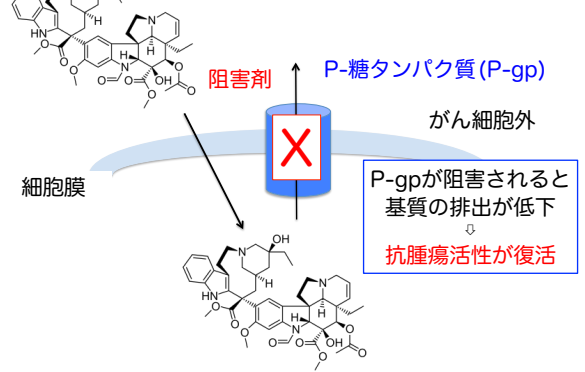


● 多剤排出トランスポーター

- ・ P-糖タンパク質 P-gp
- ・ 乳がん耐性タンパク質 BCRP
- ・ 多剤耐性関連タンパク質 MRP2

21

ビンクリスチン



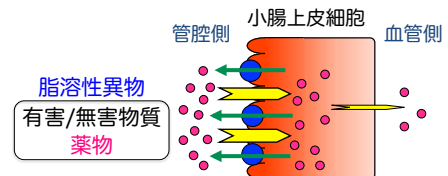
22

P-gpの正常組織における主な存在部位とその機能

組織	明らかになっている機能
小腸・大腸	吸収バリアー、糞便中への異物の排出
肝	異物及びその代謝物の胆汁中排泄
腎	異物の尿中排泄 (尿細管分泌)
脳	脳内への異物侵入を阻止 (血液脳関門)
精巣	精巣への異物移行を阻止 (血液精巣関門)
胎盤	胎児への異物侵入を阻止 (血液胎盤関門)
副腎	生理活性ホルモンの分泌

P-gpは血液脳関門の本体

23



種々の多剤排出トランスポーターが小腸壁に存在

- ・ P-糖タンパク質 (P-gp, MDR1)
- ・ 多剤耐性関連タンパク質 (MRP2)
- ・ 乳がん関連タンパク質 (BCRP)

上皮細胞内に侵入した脂溶性異物を管腔側に汲み出して、吸収されるのを抑制する。

24

Possible Involvement of Multiple P-Glycoprotein-Mediated Efflux Systems in the Transport of Verapamil and Other Organic Cations Across Rat Intestine

Hiroshi Saitoh^{1,2} and Bruce J. Aungst^{1,3}

Received February 17, 1995; accepted April 24, 1995

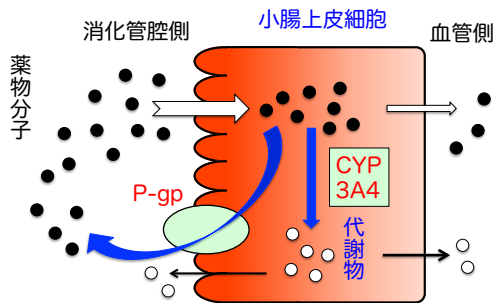
Purpose. We investigated the intestinal transport of verapamil, chlorpromazine, and propantheline, particularly their P-glycoprotein-mediated transport. **Methods.** Determination of net intestinal transport

liver, is like
tion (4). Alt
tein in the g
this protein
tially toxic
coprotein c
drugs. Seve
coprotein-m
bioavailabi
9). These st
derived cell
the studying
ently no ii
mediated ef
monly used
Recentl

CYP3A4とP-gpの同時基質となる医薬品例

抗不整脈薬	アミオダロン, キニジン, ジソピラミド, ベラパミル, リドカイン
抗生物質	エリスロマイシン, クラリスロマイシン
抗てんかん薬	カルバマゼピン, ソニサミド, エトスクシミド
催眠・抗不安薬	ジアゼパム, ミダゾラム, トリアゾラム, ソルビデム
免疫抑制剤	シクロスポリン, タクロリムス
エイズ治療薬	インジナビル, リトナビル, サキナビル
ホルモン類	コルチゾール, エストラジオール, デキサメタゾン, メチルプレドニゾン
Ca拮抗薬	ニフェジピン, ジルチアゼム, フェロジピン, アムロジピン
抗精神病薬	ハロペリドール, クエチアピン, リスベリドン
その他	オメプラゾール, シンバスタチン, ドネベジル, アトルバスタチン, シルденаフィル, イベルメクチン

CYP3A4の基質薬物には、同時にP-gpの基質になるものが多く存在する。



小腸上皮細胞におけるCYP3A4とP-gpの協働作業

じきにタクローしばくP子ピンピン

P-gp基質の覚え方のゴロ

じ	ジゴキシン
きに	キニジン
タクロー	タクロリムス
しば	シクロスポリン
く	ベラパミル
P	P-タンパク質
子	抗がん剤
ピン	ピンクリスチン
ピン	ピンプラスチン

注射剤として投与される抗悪性腫瘍薬

アントラサイクリン	ピンカルカロイド	タキサン
ドキシソルピシン ダウノルピシン ピラルピシン エピルピシン アムルピシン	ピンクリスチン* ピンプラスチン* ビンデシン* ピノレルピン*	パクリタキセル* ドセタキセル*
ピリミジン拮抗薬	白金製剤	その他
エノシタピン ゲムシタピン	シスプラチン オキサリプラチン カルボプラチン ネダプラチン	イリノテカン* エトポシド

*主にCYP3A4によって代謝される

注射剤として投与される抗悪性腫瘍薬

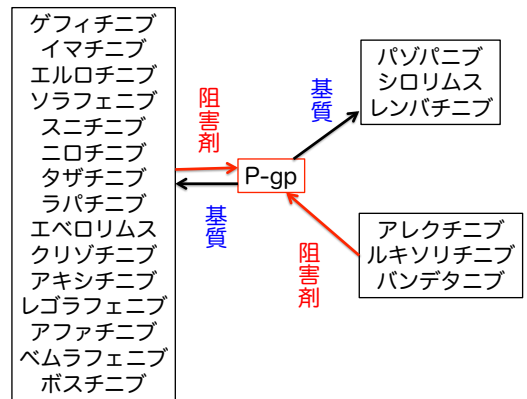
アントラサイクリン	ピンカルカロイド	タキサン
ドキシソルピシン ダウノルピシン ピラルピシン エピルピシン アムルピシン	ピンクリスチン* ピンプラスチン* ビンデシン* ピノレルピン*	パクリタキセル* ドセタキセル*
ピリミジン拮抗薬	白金製剤	その他
エノシタピン ゲムシタピン	シスプラチン オキサリプラチン カルボプラチン ネダプラチン	イリノテカン* エトポシド

吸収率が低いために、経口投与で利用できない
P-gpやBCRPによる吸収抑制が原因

IFにP-gpに関する情報がある経口分子標的治療薬

- 2002 ゲフィチニブ *「相互作用」の項に記載
- 2005 イマチニブ 青字：文献上の報告有り
- 2007 エルロチニブ
- 2008 ソラフェニブ, スニチニブ
- 2009 ダサチニブ, ニロチニブ*, ラパチニブ
- 2010 エベロリムス
- 2012 クリゾチニブ*, アキシチニブ, パゾパニブ
- 2013 レゴラフェニブ*
- 2014 アファチニブ, アレクチニブ, ベムラフェニブ, ボスチニブ, ルキシソリチニブ, シロリムス
- 2015 パンデタニブ, レンパチニブ

経口分子標的治療薬とP-gpとの関わり



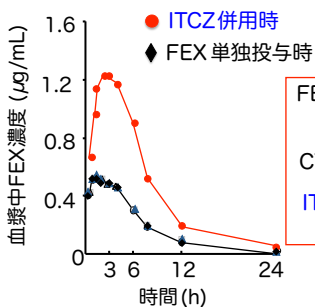
P-gpの阻害剤と誘導剤

阻害剤	誘導剤
ベラパミル	リファンピシン
アミオダロン	フェニトイン
キニジン	カルバマゼピン
アジスロマイシン	リトナビル
エリスロマイシン	SJW
クラリスロマイシン	
イトラコナゾール	
ケトコナゾール	
カプトプリル	
カルベジロール	
シクロスポリン	
ジルチアゼム	
ニフェジピン	

P-gpの阻害剤と誘導剤

阻害剤	誘導剤
ベラパミル	リファンピシン
アミオダロン	フェニトイン
キニジン	カルバマゼピン
アジスロマイシン	リトナビル
エリスロマイシン	SJW
クラリスロマイシン	
イトラコナゾール	
ケトコナゾール	
カプトプリル	
カルベジロール	
シクロスポリン	
ジルチアゼム	
ニフェジピン	

CYP3A4の阻害剤・誘導剤とP-gpの阻害剤・誘導剤はかなり重複している



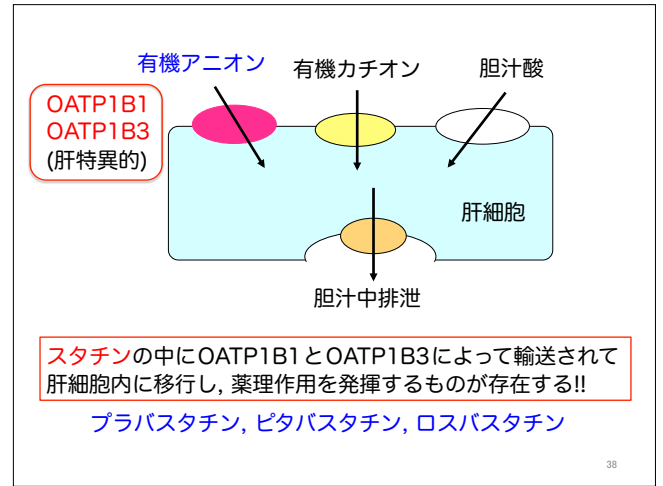
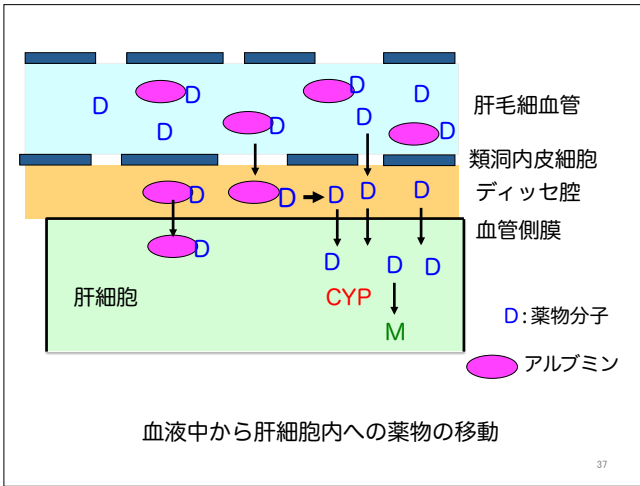
FEXはCYP3A4で代謝されない
P-gpの基質
CYPに基づく相互作用ではない
ITCZがP-gpを阻害することでFEXの吸収量が増大
P-gpを介する相互作用

フェキソフェナジン (FEX) の血中濃度推移に対するイトラコナゾールの影響
Shimizu et al., Br. J. Clin. Pharmacol. (2006) より改変

イトラコナゾール：CYP3A4とP-gpを阻害する
リファンピシン：CYP3A4とP-gpを誘導する
SJW：CYP3A4とP-gpを誘導する

☆ アゾール系抗真菌薬, リファンピシン, SJWで報告される薬物相互作用

- 1) CYP3A4のみが関与するタイプ
トリアゾラム, ミダゾラム, リドカインなど
- 2) P-gpのみが関与するタイプ
ジゴキシン, フェキソフェナジンなど
- 3) CYP3A4とP-gpの両方が関与するタイプ
経口分子標的治療薬を含めた多くの薬物



OATP1B1とOATP1B3の基質となる抗悪性腫瘍薬

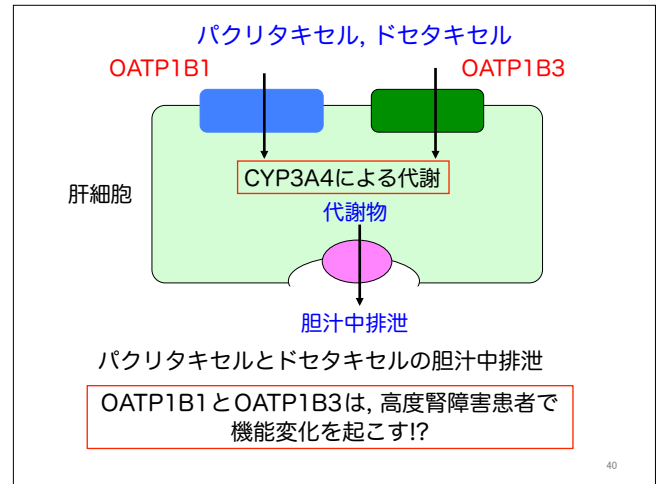
OATP1B1	OATP1B3
パクリタキセル	パクリタキセル
ドセタキセル	ドセタキセル
SN-38	SN-38
ドキシソルピシン	ドキシソルピシン

これらの抗悪性腫瘍薬は、OATP1B1やOATP1B3によって肝細胞内に輸送されて、代謝される。

ゲフィチニブ, イマチニブ, ニロチニブ, ソラフェニブ, スニチニブ, クリゾチニブ, ダサチニブ, パゾパニブ, バンデタニブ, シロリムス

これらの経口分子標的治療薬もOATP1B1又はOATP1B3の基質になる

39



OATP1B1に対する阻害効果の比較 (in vitroでの評価)

強	中	弱
ソラフェニブ	エルロチニブ	イマチニブ
ニロチニブ	ゲフィチニブ	クリゾチニブ
アキシチニブ	ダサチニブ	スニチニブ
パゾパニブ	ボスチニブ	バンデタニブ
	ベムタフェニブ	ルキシソリチニブ
	ラパチニブ	
	レゴラフェニブ	

Hu et al., Br. J. Cancer (2014)

41

OATPによって肝細胞内に輸送される薬物例

OATP1B1	OATP1B3
プラバスタチン	フルバスタチン
アトルバスタチン	ピタバスタチン
セリバスタチン	ロスバスタチン
フルバスタチン	エナラプリル
ロスバスタチン	ボセンタン
ピタバスタチン	オルメサルタン
エナラプリル	バルサルタン
テモカプリル	セフォペラゾン
	リファンピシン
	フェキシソフェナジン
	サキナビル
	ベンジルペニシリン
	テルミサルタン
	ジゴキシン
	フェキシソフェナジン
	エリスロマイシン

ロスバスタチン, ピタバスタチン
シクロスポリン(CYA)と併用禁忌

CYAが臨床濃度でOATP1B1とOATP1B3を阻害する。

42

がん細胞におけるOATP1B1とOATP1B3の発現変化

OATP1B1

- 肝がん ⇩
- 大腸がん ⇩
- 卵巣がん ⇩

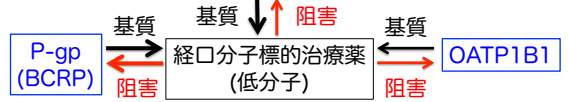
OATP1B3

- 肝がん ⇩
- 大腸がん ⇩
- 卵巣がん ⇩
- 膵臓がん ⇩
- 肺がん ⇩
- 前立腺がん ⇩
- 乳がん ⇩
- 精巣がん ⇩

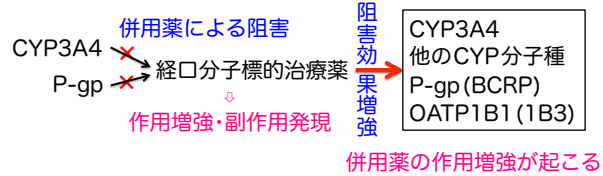
がんの発生や進行に関連していると推察されている。

※卵巣がん細胞内へのパクリタキセルの移行に、**OATP1B1**が関与する (Svoboda et al., 2011).
→がん治療のターゲットになり得る!?

CYP3A4



☆CYP3A4とP-gpの基質・阻害剤・誘導剤には共通するものが多い
→複数の要因が複雑に絡んだ薬物相互作用が起こる可能性がある。



IFにおけるGFJ, SJWとの相互作用の記載

GFJ&SJWが記載

- イマチニブ
- ゲフィチニブ
- エルロチニブ
- スニチニブ
- ダサチニブ
- ニロチニブ
- ラパチニブ
- エベロリムス
- アキシチニブ
- シロリムス
- ボスチニブ
- バンデタニブ

SJWのみ記載

- ソラフェニブ
- アファチニブ*
- ルキシロチニブ
- レンパチニブ*

GFJのみ記載

- パゾパニブ

記載なし

- クリゾチニブ
- レゴラフェニブ
- アレクチニブ
- ベムラフェニブ

*P-gpとの相互作用の観点で記載

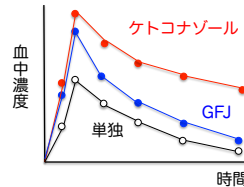
→実際の情報が記載されているのはニロチニブのみ

☆IFにおけるニロチニブとGFJの相互作用に関する記述

健康成人21例にGFJ 240 mLとニロチニブ 400 mgを単回投与したところ、水 240 mLで投与した場合と比較してC_{max}及びAUC_{0-inf}が60% (1.6倍)及び29% (1.3倍)増加した。

☆IFにおけるニロチニブとケトコナゾールの相互作用に関する記述

本剤とケトコナゾールとの併用により、C_{max}及びAUC_{0-inf}はそれぞれ1.8倍及び3倍上昇した。



GFJはCYP3A4を阻害するが、P-gpへの阻害効果は限定的。

- レモン
 - ライム
 - ブタン
 - オレンジ
- ⇨P-gp阻害

経口投与される抗悪性腫瘍薬 (分子標的治療薬を除く)

アルキル化剤	代謝拮抗薬	ホルモン
シクロホスファミド	フルオロウラシル	アナストロゾール
ブスルファン	ドキシフルリジン	エキセメスタン
メルファラン	カベシタピン	レトロゾール
プロカルバジン	テガフル	タモキシフェン
テモゾロミド	S-1	トレミフェン
	メトトレキサート	フルタミド
	メルカプトプリン	ビカルタミド
	フルダラビン	
	ヒドロキシカルバミド	

カベシタピンとフェニトインの相互作用

41歳女性。乳がん脳転移によるてんかん発作のため、フェニトイン (200 mg/日) の服用を開始。3ヶ月後に、カベシタピン (2,400 mg/日) とラパチニブ (1,250 mg/日) による化学療法を開始。10週後に、悪心・嘔吐、ふらつきを訴えた。このとき、血清中フェニトイン濃度が40 µg/mLに上昇していた。
田口ら, Brain Nerve., 67 (2015)

54歳女性。フェニトイン (200 mg/日) により小児期からのてんかんを治療中に乳がんを併発。カベシタピン (1,800 mg/日) の併用を開始。3週間後に眠気、脱力感を訴えた。このとき、血清中フェニトイン濃度は41.1 µg/mLに上昇していた。
池西ら, TDM研究, 28 (2011)

カベシタピンがCYP2C9によるフェニトインの代謝に影響を与える。

カペシタピンとワルファリンの相互作用

カペシタピンが、ワルファリンの作用を
増強して、PT-INR値を**3~5倍上昇**させる。

CYP2C9を介する**重大な相互作用**(死亡例あり)

⇓
CYP2C9を直接阻害するのではなく、
CYP2C9の合成を**低下**させる。

影響が持続する(14日間)

悪さをする本体は**5-FU**なので、
テガフル、ドキシフルリジン、S-1にも
共通する薬物相互作用

49

CYP2C9の基質として、**ナテグリニド、グリメピリド、トル
ブタミド、ジクロフェナク、イブプロフェン**などが挙げられ
るが、これらの薬物とカペシタピンとの相互作用は報告さ
れていない!?

タモキシフェンとワルファリンの併用

出血傾向が増強される

⇓
タモキシフェンが**CYP2C9**を阻害する。

タモキシフェン自体は**CYP3A4**と**CYP2D6**の基質

⇓
CYP3A4やCYP2D6を阻害する併用薬があると、
CYP2C9を介する薬物相互作用のリスクが高まる。

50