



薬物相互作用 (21—分子標的薬剤 (低分子阻害剤) の 薬物相互作用)

鍛治園 誠, 前田 恵, 藤原聡子, 松永 尚, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (21. combination with molecular target drugs)

Makoto Kajizono, Megumu Maeda, Satoko Fujiwara, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

近年, 新しく開発される抗悪性腫瘍薬の大半はがん細胞あるいはがん組織の分子生物学的特性を選択的に修飾する分子標的薬に属している¹⁾. がん細胞の分子機構の解明が進み, これらを標的とした薬剤の研究開発が基礎から臨床に導入され, 分子標的治療薬として日常診療で広く用いられている²⁾ (表1). 分子標的治療とは, 遺伝子の変異により生じたがん細胞自身, あるいはがん細胞が生存・増殖するための環境を選択的に修飾することによって, 結果的に抗がん治療効果を得ようとする試みであると定義することができる³⁾. それらに用いられる分子標的治療薬は, 標的分子を想定して開発されるため, 当然標的となる対象分子を持っている. この標的分子は正常細胞とは異なる分子生物学的特性を有しており, このような開発経緯が従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬とは異なる点であると考えられる. 分子標的治療薬および殺細胞性抗悪性腫

瘍薬のいずれも, 正常細胞に対する質的あるいは量的効果と腫瘍細胞に対する効果の差を利用して治療を行っている.

分子標的治療薬は, その薬剤構造の大きさの違いから細胞表面の膜タンパク受容体またはそれに結合する分子 (リガンド) に対するモノクローナル抗体薬品と細胞内の活性分子に対しその機能を阻害する薬品 (低分子阻害剤) の2つに大別できる²⁾. 前者は高分子ゆえに作用環境は細胞外であるが, 後者はその分子量が小さいことから細胞内へ拡散浸透が可能である. 一方でその作用メカニズムに着目すると, がん細胞自身の分子生物学的特性を修飾する薬剤と, 腫瘍細胞環境の分子生物学的特性を修飾する薬剤に分類することもできる.

分子標的治療薬は従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬とは作用機序が異なるため, 開発当初は副作用のほとんどない夢の薬と表現されることも少なくなかった. しかしながら, これら分子標的治療薬も特有の有害事象や相互作用も多く報告されている. 分子標的治療薬の中には単独ではなく, 殺細胞性抗悪性腫瘍薬との併用で効果を増強させる薬剤も存在するため, 分子標的薬と他の抗がん剤の

相互作用について熟知しておくことは非常に重要なことである.

抗体薬品は代謝経路が他の薬剤と異なるものが多く, 臨床上大きな問題となる相互作用は少ないため, これらの副作用・相互作用については他稿を参照していただき, 本編では低分子阻害剤の相互作用について中心に概説する.

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤

このカテゴリーに分類される薬剤にはゲフィチニブとエルロチニブがある. この両剤はEGFR (上皮成長因子受容体: epidermal growth factor receptor) 細胞内領域のATP結合部位において, ATPと競合し結合することで, EGFRチロシンキナーゼ活性化を阻害し, その自己リン酸化を阻害することで細胞増殖を抑制する.

ゲフィチニブは切除不能又は再発非小細胞肺がんに適応のある薬剤であり, CYP3A4で代謝され, CYP2D6を阻害することが報告されている⁴⁾. CYP3A4誘導薬の併用により代謝が亢進され, 血中濃度が低下し, 効果が減弱する可能性がある. またCYP3A4阻害薬を併用することで逆の可能性も示唆される. 作用機序は不明であるが, ワルファリンとの

平成23年2月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 分子標的治療薬一覧 (2011年1月現在 日本)

| | 薬剤 | 標的 | 適応症 | 主な有害事象 | まれだが発症すると重篤化する可能性のある有害事象 |
|-------------|--|-------------------|--|--|---|
| | 一般名 | | | | |
| モノクローナル抗体製剤 | リツキシマブ Rituximab | CD20 | CD20 陽性B細胞非ホジキンリンパ種、インジウムイブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウムイブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与 | 発熱、悪寒、頭痛、白血球減少、血小板減少 | アナフィラキシー様症状、腫瘍崩壊症候群、消化管尖孔、劇症肝炎、重篤な皮膚障害（Stevens-Johnson症候群、TENなど）、進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎 |
| | イットリウムイブリツモマブチウキセタン ⁹⁰ Y-Ibritumomab | CD20 | 再発または難治性のCD20陽性低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫/マントル細胞リンパ腫 | 倦怠感、頭痛、汎血球減少、ヘモグロビン減少 | 重篤な皮膚障害（Stevens-Johnson症候群、TENなど） |
| | ゲムツズマブオゾガマイシン Gemtuzumabozogamicin | CD33 | 再発または難治性のCD33陽性急性骨髄性白血病 | infusion reaction、発熱、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、悪心/嘔吐、頭痛、倦怠感、AST上昇、LDH、フィブリノゲン増加 | 播種性血管内凝固症候群（DIC）、腫瘍崩壊症候群、肺障害、間質性肺炎 |
| | セツキシマブ Cetuximab | EGFR | EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌 | 発疹/落屑、ざ瘡、発疹、皮膚乾燥、無力症/疲労、発熱、下痢、悪心 | アナフィラキシー様症状、重度のinfusion reaction、重度の皮膚症状、重度の下痢、心不全、間質性肺炎 |
| | トラスツズマブ Trastuzumab | HER2 | HER2過剰発現の転移性乳癌 HER2過剰発現乳癌の術後補助化学療法 | 発熱、悪寒 | アナフィラキシー様症状、心障害、肝不全、脳血管障害、脳浮腫、間質性肺炎 |
| | ベバシズマブ Bevacizumab | VEGF | 治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く） | 白血球減少、高血圧 | 消化管尖孔、血栓塞栓症、可逆性後白質脳症症候群、うっ血性心不全、間質性肺炎 |
| 低分子阻害剤 | パニツムマブ Panitumumab | EGFR | K-Ras 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 | ざ瘡、皮膚乾燥、発疹、掻痒、爪周囲炎 | 重度の皮膚症状、重度の下痢、間質性肺炎 |
| | ゲフィチニブ Gefitinib | EGFR | 手術不能または再発の非小細胞肺癌 | 発疹、下痢、肝機能障害 | 間質性肺炎 |
| | エルロチニブ Erlotinib | EGFR | 切除不能の再発・進行性非小細胞肺癌で化学療法後に増悪した症例 | 発疹、下痢、口内炎、肝機能障害 | 間質性肺炎 |
| | イマチニブ Imatinib | ABL KIT PDGFR | 慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期/急性期） KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 Ph染色体陽性急性リンパ性白血病 | 発疹、眼瞼浮腫、悪心/嘔吐、好中球減少、血小板減少、肝機能障害 | 腫瘍出血（GIST）、間質性肺炎 |
| | ニロチニブ Nilotinib | ABL KIT PDGFR | イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期） | 発疹、好中球減少、血小板減少、肝機能障害 | QT延長（ECG）、間質性肺炎 |
| | ダサチニブ Dasatinib | ABL KIT PDGFR SRC | イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期/急性期） 再発または難治性のPh染色体陽性急性リンパ性白血病 | 発疹、下痢、浮腫、胸水貯留、好中球減少、血小板減少、肝機能障害 | QT延長（ECG）、間質性肺炎 |
| | ソラフェニブ Sorafenib | VEGFR PDGFR Raf | 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 切除不能肝細胞癌 | 発疹、下痢、高血圧、手足症候群、倦怠感、肝機能障害 | 間質性肺炎、急性肝代謝障害（HCC） |
| | スニチニブ Sunitinib | VEGFR PDGFR KIT | イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 | 発疹、血小板減少、好中球減少、高血圧、手足症候群、倦怠感、肝機能障害 | QT延長（ECG）、間質性肺炎、腫瘍出血 |
| | ラパチニブ Lapatinib | EGFR HER2 | HER2過剰発現の手術不能または再発の乳癌 | 発疹、下痢、肝機能障害、爪周囲炎、左室駆出率低下 | QT延長（ECG）、間質性肺炎 |
| | ボルテゾミブ Bortezomib | Proteasome | 再発または難治性の多発性骨髄腫 | 倦怠感、血小板減少、末梢神経障害 | 間質性肺炎 |
| 害剤 | エベロリムス Everolimus | mTOR | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 | 高血糖、口内炎 | 間質性肺炎 |
| | テムシロリムス Temsirolimus | mTOR | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 | infusion reaction、無力症、食欲不振、高コレステロール血症、高血糖、口内炎 | 間質性肺炎 |

併用も注意が必要で、併用することでワルファリンの効果を増強させることが知られている。また、ゲフィチニブの溶解性の問題で胃内 pH が持続的に上昇する条件下では、吸収が低下するおそれがあるため、プロトンポンプ阻害剤や H2 受容体拮抗薬との併用も注意が必要である⁴⁾。

切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌に用いられるエルロチニブにおいてもゲフィチニブ同様、CYP3A4 で代謝される。またエルロチニブは CYP3A4 以外にも CYP1A2 でも代謝されることが知られており、喫煙との関係も示唆されている。喫煙することで大きく AUC が低下することが知られているため、患者には禁煙が必須であることを理解してもらう必要がある⁵⁾。また食事との関係も知られており、高脂肪の食事後に服用した場合、AUC が 2 倍になった報告もあり⁶⁾、空腹時に服用しなければならない薬剤である。両薬剤とも CYP3A4 によるものであるが、グレープフルーツジュースは併用注意となっている (表 2)。

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤

9 番染色体の ABL 遺伝子が 22 番染色体の BCR 領域に転座することで BCR-ABL 融合遺伝子が形成される。この BCR-ABL 融合遺伝子にコードされているキメラタンパク質である BCR-ABL チロシンキナーゼはリン酸化されることで造血幹細胞の腫瘍性増殖を来し、慢性骨髄性

白血病を発症するといわれている⁷⁾。イマチニブはこの BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤であり、初発慢性骨髄性白血病において 9 割を超える患者の長期生存をもたらす画期的な低分子阻害剤である。

イマチニブはゲフィチニブやエルロチニブと同様に、CYP3A4 で代謝される薬剤であるため、薬物-薬物間相互作用、薬物-食物間相互作用が数多く報告されている。イマチニブは慢性骨髄性白血病、KIT (CD117) 陽性消化管間質性腫瘍、Ph 染色体陽性の急性リンパ性白血病に適応のある薬剤であるが、慢性骨髄性白血病患者に併用されることの多いアゾール系抗真菌剤は CYP3A4 活性を阻害するため、特に注意が必要である。ワルファリンと CYP2C9 を介した相互作用も知られており、併用によりプロトンポンプ比が著明に上昇する。また汎用されることの多い鎮痛剤であるアセトアミノフェンとの併用で肝毒性が増強されたとの報告もあり注意が必要である⁸⁾。

イマチニブ抵抗性の慢性期の慢性骨髄性白血病に対し適応のあるニロチニブ、ダサチニブにおいてもイマチニブと同様に CYP3A4 で代謝されるため、相互作用に関しても非常に似通ってはいるが、これら 2 剤は抗不整脈薬との相互作用も知られており、QT 延長を来すおそれがあるため注意が必要である。胃内の pH が吸収に関与していることが示唆されているため、プロトンポンプ阻害剤や H2 受容体拮抗剤との併用も避

ける方が望ましい。

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の 3 剤においてもグレープフルーツジュースは併用注意となっている (表 3)。

マルチキナーゼ阻害剤

ソラフェニブは根治切除不能又は転移性の腎細胞がん、切除不能な肝細胞がんに対し適応のあるマルチキナーゼ阻害剤である。本剤はイリノテカンの活性代謝物である SN-38 をグルクロン酸抱合し、無毒化する酵素である UGT1A1 に対し、強力な阻害作用を示す。そのため、SN-38 の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性があるため、注意が必要であるが、現在、保険適応上、同時使用は認められていないため、併用される可能性はない。ドキシソルピシンやドセタキセルとの併用でもそれらの薬剤の AUC が増加したとの報告があるが、これらも併用は認められていないため、同時に使用されることはないものと考えられる。

一方で他の低分子阻害剤同様、CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 誘導薬や阻害剤、セント・ジョーンズワートなど注意しなければならない薬剤や食物は多い⁹⁾。

イマチニブ抵抗性の消化管間質性腫瘍と根治切除不能又は転移性の腎細胞がんに適応のあるマルチキナーゼ阻害剤であるスニチニブに関しても同様に CYP3A4 で代謝される。そのため、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は、可能な限り避けること

表 2 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外に関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|---------------------|-----------------|------|--------------------------------|---------------------|--|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| ゲフィチニブ Gefitinib | イレッサ Iressa | EGFR | 手術不能または再発の非小細胞肺癌 | CYP3A4 (CYP2D6) | ワルファリン, H2 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害剤 |
| エルロチニブ Erlotinib | タルセバ Tarseba | EGFR | 切除不能の再発・進行性非小細胞肺癌で化学療法後に増悪した症例 | CYP3A4, (CYP1A2) | ワルファリン, H2 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害剤, 食事, 喫煙 (CYP1A2) |

が推奨される。

マルチキナーゼ阻害剤においてもグレープフルーツジュースは避けるように指導する必要がある（表4）。

EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害剤

ラパチニブは、HER（ErbB 受容体）ファミリーのEGFR（ErbB1）とHER2（ErbB2）の双方を阻害する経口のチロシンキナーゼ阻害剤であり、カペシタビンとの併用においてHER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳がんに適応を持つ。本剤も代謝はCYP3A4を介して行われ、CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避ける方が望ましい。また本剤はCYP2C8に対する阻害作用も示されているために注意が必要である。

一方で、*in vitro*での試験結果ではあるが、P-糖タンパク質の基質で

あることが示され、さらにP-糖タンパク質に対する阻害作用も示されている。そのため、P-糖タンパク質を阻害する薬剤（ベラパミルやイトラコナゾールなど）やP-糖タンパク質を誘導する薬剤（リファンピシンやセント・ジョーンズ・ワートなど）との併用により、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

QTを延長する薬剤との併用でQT延長を起こす又は悪化させる可能性もあり、注意が必要である。

食事による影響も知られており、低脂肪食（5%脂肪 [500カロリー]）及び高脂肪食（50%脂肪 [1,000カロリー]）とともに投与するとラパチニブの全身曝露量は空腹時と比べてそれぞれ3及び4倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ2.5及び3倍に増加することから、空腹時の内服となっている¹⁰⁾。

ラパチニブにおいても他の低分子

阻害剤同様、グレープフルーツジュースは注意が必要である（表5）。

プロテアソーム阻害剤

ボルテゾミブは、1つ以上のレジメンに対して難治性および再発性多発性骨髄腫に適応を有するプロテアソーム阻害剤である。13種類のBoronate系プロテアソーム阻害薬のうち、60種類のがん細胞NCIパネルのスクリーニングで発見された唯一の低分子化合物で、現在様々ながん種に対しての抗腫瘍効果を臨床レベルで検討されている¹¹⁾。相互作用においては、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブがCYP3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。本剤がCYP3A4あるいはCYP2C19の基質と併用される場合には注意を要し、CYP3A4の阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副

表3 BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外が関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|--------------------|------------------|-------------------------|--|----------------------------|---|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| イマチニブ Imatinib | グリバック Glivec | ABL KIT PDGFR | 慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期/急性期） KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 Ph染色体陽性急性リンパ性白血病 | CYP3A4 | アセトアミノフェン併用による肝障害の増強 |
| ニロチニブ Nilotinib | タシグナ Tasigna | ABL KIT PDGFR | イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期） | CYP3A4 (CYP2C8) | 食事、QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤、H2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害剤 |
| ダサチニブ Dasatinib | スプリセル Sprycel | ABL KIT PDGFR SRC | イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病（慢性期/移行期/急性期） 再発または難治性のPh染色体陽性急性リンパ性白血病 | CYP3A4 (FMO-3) (UGT) | 制酸剤、H2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害剤、QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤 |

表4 マルチキナーゼ阻害剤の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外が関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|---------------------|------------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| ソラフェニブ Sorafenib | ネクサバル Nexabar | VEGFR PDGFR Raf | 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 切除不能肝細胞癌 | CYP3A4 (UGT1A9) | イリノテカン（UGT1A1）、ドキシソルピシン、ワルファリン、ドセタキセル |
| スニチニブ Sunitinib | スーテント Sutent | VEGFR PDGFR KIT | イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能または転移性の腎細胞癌 | CYP3A4 | QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤、抗不整脈薬 |

作用又は効果の減弱について注意深く観察する必要がある¹²⁾。

また、海外臨床試験において、経口血糖降下剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラシド、塩酸メトホルミン等）を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されているため、経口血糖降下剤を併用するときには注意が必要である¹²⁾（表6）。

mTOR 阻害剤

Mammalian target of rapamycin (mTOR) は、290kDaのセリン/スレオニンキナーゼであり、増殖因子、栄養分、低酸素などの細胞ストレスに反応して、細胞の増殖や細胞周期を制御している。増殖因子受容体から mTOR への経路は PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt

シグナル経路を介して行われる¹³⁾。Hypoxia inducible factor 1 (HIF1) により誘導される VEGF や他の因子は腫瘍の血管新生において鍵となる因子であるが、mTOR の活性化は HIF1 の発現を誘導する¹⁴⁾。がん細胞のシグナル伝達において mTOR シグナル経路が重要な役割を果たしていることが、数多くの研究で明らかにされ、近年、mTOR 阻害薬の有効性が臨床試験において証明された。

mTOR 阻害作用を持つエベロリムスやテムシロリムスは根治切除不能又は転移性の腎細胞がんに対し適応のある薬剤で、その作用から生ワクチンとの併用は禁忌とされている。また主に CYP3A4 によって代謝され、P-糖タンパク質の基質でもあることから、CYP3A4 又は P-糖タ

ンパク質阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は P-糖タンパク質に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けることが示されている^{15,16)}。エベロリムスは高脂肪食及び低脂肪食の食後に投与した場合、Cmax 及び AUC が低下することが知られているため、空腹時に投与する必要がある。

mTOR 阻害剤においてもその代謝酵素の影響で、グレープフルーツジュースは併用注意となっている（表7）。

おわりに

分子標的治療薬の中で主に、臨床相互作用が問題となってくる低分子阻害剤に着目してその相互作用に

表5 EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害剤の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外が関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|--------------------|-----------------|--------------|------------------------|---|--|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| ラパチニブ Lapatinib | タイケルブ Tykerb | EGFR HER2 | HER2 過剰発現の手術不能または再発の乳癌 | CYP3A4 CYP3A5 (CYP2C19) (CYP2C8) | 食事、P-糖タンパク質を阻害、誘導する薬剤、P-糖タンパク質の基質となる薬剤、QT 間隔延長を起こすおそれのある他の薬剤、抗不整脈薬 |

表6 プロテアソーム阻害剤の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外が関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|----------------------|------------------|------------|-----------------|-----------------------------|---|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| ボルテゾミブ Bortezomib | バルケイド Velcade | Proteasome | 再発または難治性の多発性骨髄腫 | CYP3A4 CYP2C19 CYP1A2 | 血糖降下剤（グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラシド、塩酸メトホルミン等）を併用することでの血糖異常（低血糖、高血糖） |

表7 mTOR 阻害薬の相互作用

| 薬剤 | | 標的 | 適応症 | 主な代謝酵素 | 代謝酵素以外が関連する主な相互作用 (機序不明を含む) |
|-----------------------|---------------------|------|------------------|--------|---|
| 一般名 | 商品名 | | | | |
| エベロリムス Everolimus | アフィニトール Afinitor | mTOR | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 | CYP3A4 | 食事、生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）、不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） |
| テムシロリムス Temsilimus | トリーセル Torisel | mTOR | 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 | CYP3A4 | 生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）、不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等）、ACE 阻害剤（併用することで血管神経性浮腫反応） |

表8 低分子阻害剤に関連する代表的肝チトクローム分子種及びP-糖タンパク質の基質，阻害剤，誘導剤一覧

| チトクローム P-糖蛋白 | 機序 | 薬剤，飲食物，嗜好品など |
|--------------|----|---|
| CYP1A2 | 基質 | アセトアミノフェン，アミトリプチリン，イミプラミン，フルボキサミン，メキシレチン，リドカイン |
| | 阻害 | シメチジン，ニューキノロン系抗菌薬，フルボキサミン |
| | 誘導 | オメプラゾール，ランソプラゾール |
| CYP2C8 | 基質 | バクリタキセル，テルピナフィン |
| CYP2C9 | 基質 | 非ステロイド性消炎鎮痛薬，フェニトイン，ワルファリン |
| | 誘導 | アプレピタント，カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン |
| CYP2C19 | 基質 | アミトリプチリン，イミプラミン，ジアゼパム，フェニトイン，オメプラゾール |
| | 阻害 | オメプラゾール，フルボキサミン |
| | 誘導 | フェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン |
| CYP2D6 | 基質 | オキシコドン，コデイン，アミトリプチリン，イミプラミン，クロミプラミン，ノルトリプチリン，パロキセチン，フルボキサミン，ハロペリドール，メキシレチン，リスベリドン，5-HT ₃ 拮抗薬 |
| | 阻害 | シメチジン，パロキセチン，ハロペリドール，フルボキサミン |
| | 誘導 | カルバマゼピン，フェノバルビタール，リファンピシン |
| CYP3A4 | 基質 | オキシコドン，フェンタニル，アプレノルフィン，非ステロイド性消炎鎮痛薬，アミトリプチリン，イミプラミン，オメプラゾール，リドカイン，カルバマゼピン，ジアゼパム，トリアゾラム，ハロペリドール，ミダゾラム，アゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗真菌薬，副腎皮質ホルモン，アプレピタント，5-HT ₃ 拮抗薬 |
| | 阻害 | アゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗真菌薬，カルシウム拮抗薬，HIVプロテアーゼ阻害薬，アプレピタント，シメチジン，フルボキサミン，グレープフルーツジュース |
| | 誘導 | アプレピタント，オメプラゾール，カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，デキサメタゾン，リファンピシン，セントジョーンズワート |
| CYP3A5 | 基質 | ヒドロキシジン |
| P-糖タンパク | 基質 | アトルバスタチン，アミオダロン，アミトリプチリン，イトラコナゾール，オメプラゾール，オンダンセトロン，グリベンクラミド，クラリスロマイシン，クロルプロマジン，ジゴキシン，シプロフロキサシン，シメチジン，ジルチアゼム，スピロノラクトン，ニフェジピン，ビルダグリブチン，フェキソフェナジン，フェニトイン，フェンタニル，ベニジピン，ベラパミル，モルヒネ，ランソプラゾール，レボフロキサシン，ロベラミド |

(文献17~20を一部改変)

ついて概説した。そのほとんどが肝チトクロームで代謝されるため，低分子阻害剤と関与する可能性のある分子種について一覧を示した(表8)。各薬剤の項の一覧表と比較し，併用に注意する薬剤の確認として使用，参照していただければ幸甚である。低分子阻害剤は抗体薬品と異なり，一部を除いてはほとんどが経口剤であるという特徴を持つ。がん化学療法は入院治療から外来治療へと移行している現状において，経口剤はますます需要が高まる薬剤であるといえる。一方で，手軽に内服できるがゆえに，その副作用や相互作用について十分熟知しておかなければ，致死的な有害事象を見逃す危険性も孕んでいることを認識しておか

なければならない。複数の医療機関から処方を受けることの多い現在の医療状況を鑑み，患者の状況を注意深く観察しながら有害事象の早期発見に努めなければならない。

文 献

- 1) 西條長宏：分子標的治療の潮流。医薬ジャーナル(2010)46, 65-70。
- 2) 中根 実：分子標的薬と低分子阻害剤。薬局(2010)61, 13-19。
- 3) 田村研治：がんの分子標的治療 2009-2010, 西條長宏監修，株式会社ディーインパクト，大阪(2010)pp1-4。
- 4) イレッサ[®]錠250総合製病情報概要 2002年11月，アストラゼネカ株式会社(2002)。
- 5) 松井礼子：ゲフィチニブ，エルロチニ

ブ 服薬指導と副作用モニタリング。薬局(2010)61, 32-37。

- 6) タルセバ[®]錠医薬品インタビューフォーム 2007年12月(第2版)，中外製薬株式会社(2007)。
- 7) 齋藤 健，薄井紀子：イマチニブ，ニロチニブ，ダサチニブ 薬理作用と治療の実際。薬局(2010)61, 38-44。
- 8) グリベック[®]錠100mg医薬品インタビューフォーム 2006年6月(第2版)，ノバルティス ファーマ株式会社(2006)。
- 9) ネクサバル[®]錠200mg医薬品インタビューフォーム 2009年5月(第4版)，バイエル薬品株式会社(2009)。
- 10) タイケルブ[®]錠250mg医薬品インタビューフォーム 2009年4月(第1版)，グラクソ・スミスクライン株式会社(2009)。
- 11) Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G,

- Richardson PG, Anderson KC: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* (2007) 7, 585-598.
- 12) ベルケイト®注射用 3 mg医薬品インタビューフォーム 2006年12月 (第2版), ファイザー株式会社 (2006).
- 13) 松本和子, 西尾和人: 最新の分子標的治療 mTOR 阻害薬などのシグナル伝達と阻害薬の開発動向. *医薬ジャーナル* (2010) 46, 73-77.
- 14) Wouters BG, Koritzinsky M: Hypoxia signaling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. *Nat Rev Cancer* (2008) 8, 851-864.
- 15) アフィニトール®錠 5 mg総合製品情報概要 2010年6月, ノバルティス ファーマ株式会社 (2010).
- 16) トーリセル®点滴静注液25mg医薬品インタビューフォーム 2010年9月 (第2版), ファイザー株式会社 (2010).
- 17) 加藤裕久: オピオイドと抗がん薬との相互作用. *薬局* (2010) 61, 65-69.
- 18) 高瀬久光: がん疼痛治療薬の相互作用マネジメント 支持療法を併用しているとき. *薬局* (2010) 61, 70-78.
- 19) 薬物と飲食物・嗜好品との相互作用: 治療薬マニュアル 2010 付録, 北原光夫, 上野文昭, 越前宏俊編, 高久史麿, 矢崎義雄監修, 医学書院, 東京 (2010) pp72-95.
- 20) 平田純生: クラリスロマイシンとP-糖蛋白基質. *薬局* (2010) 61, 98-107.