

薬物相互作用 (11—抗がん剤の薬物相互作用)

松永 尚, 千堂年昭*

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

はじめに

最近開発されたモノクローナル抗体や分子標的治療薬は従来の核酸合成阻害の抗がん剤と比較して、安全性は向上されている。しかしながら核酸合成阻害の抗がん剤は現在においても化学療法の重要な位置を占めており、多くのがん患者に使用されている。このような抗がん剤は、腫瘍細胞だけではなく、正常細胞にも影響を及ぼすため、それに起因する副作用を免れることはほとんどできない。

がん患者は、がん以外にも種々の疾患をもつため抗がん剤とそれらの疾患に対する薬剤も併用されている。ある調査によると、405人のがん患者のうち、109人(27%)が何らかの相互作用の可能性をもつ薬剤の投与を受けていたという報告がなされている¹⁾。特に抗がん剤においては、治療域と中毒域が狭く、重篤な細胞毒性を有していることから相互作用による致死的な副作用の危険性を孕んでいる。

がん化学療法においては、単剤での治療効果には限界がある。そこで薬理作用の異なる抗がん剤を併用することによって、治療効果の増強を図ることが一般的に行われている。従って、抗がん剤同士の相互作用、

ならびに抗がん剤と他剤と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。そこで本稿では、現在臨床で使用される主な抗がん剤の相互作用について概説する。

パクリタキセル

1. シスプラチンとの投与順序

シスプラチンとパクリタキセルの投与順序に対する研究がなされている。Rowinsky らによるとシスプラチン投与後にパクリタキセルを投与した場合と、その逆のパクリタキセルを投与した後シスプラチンを投与した場合での、好中球の比較を行った。その結果、前者で好中球減少がより誘導されることを報告している²⁾。これは、パクリタキセルのクリアランスが25%低下することによって考えられている(図1)。すなわち、シスプラチンによりパクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇し骨髄抑制が増強するおそれがあると考え

られ、パクリタキセル投与後にシスプラチンを投与するよう添付文書に記載されている。一方、シスプラチンとドセタキセルの投与順序に対する検討がなされたが、両者に有意な変化は観察されていない³⁾。

2. ドキソルビシンとの投与順序

乳がんの患者に対してドキソルビシンとパクリタキセルの投与順序に対する検討がなされている。パクリタキセル投与後にドキソルビシンを投与した場合、ドキソルビシンの最高血中濃度が、ドキソルビシン投与後にパクリタキセルを投与された場合に比べて70%高かったと報告されている⁴⁾。すなわちパクリタキセルの先行投与はドキソルビシンの先行投与に比べ血液障害や粘膜障害が増強するおそれがある。従って、パクリタキセルとドキソルビシンを併用する場合にはドキソルビシン投与後にパクリタキセルを投与するよう添付文書に記載されている(図2)。

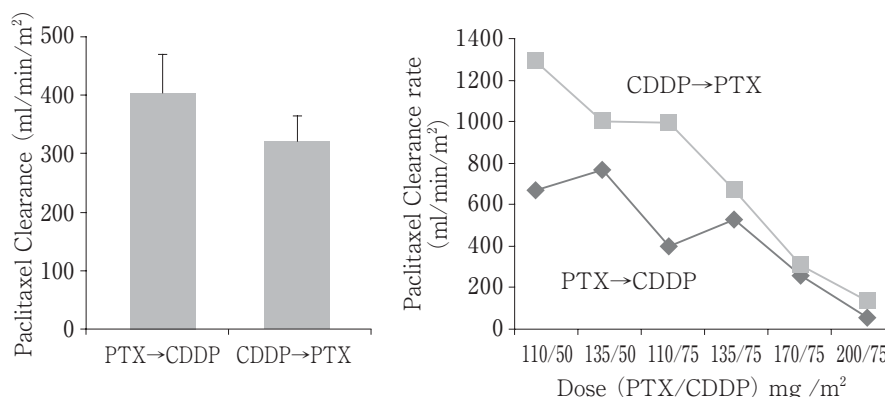


図1 投与順序によるPTXクリアランスの変化
PTX: Paclitaxel, CDDP: cisplatin

平成19年9月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7641

FAX: 086-235-7641

E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

CYP を介した相互作用

CYP は最も重要な薬物代謝酵素であり、この酵素を介して起きる薬物相互作用は、临床上重要なものが多い。抗がん剤の中にも CYP の中の一つである CYP3A4 が関与する薬剤が知られている (表1)⁵⁾。特に添付文書に記載があり汎用されている抗がん剤としては、シクロホスファミド、イリノテカン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンブラスチン、ドセタキセル、パクリタキセル、タモキシフェン、トレミフェン、アナストロゾール、レトロゾール、イマチニブ、ゲフィチニブ、などが挙げられる⁶⁾。またテガフルは CYP2A6 によりフルオロウラシルに変換される。前述したように抗がん剤は併用して使用する場合が多く、体内の CYP3A4 の量には限りがある。これらの抗がん剤が併用された場合には、代謝過程において相互作用による副作用の発現に繋がることも考慮しなければならない。

マクロライド系抗生物質は CYP3A4 を阻害することが知られており、併用により抗がん剤の血中濃度が上昇する可能性がある。一方、リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトインなどは CYP3A4 を誘

導するため、抗がん剤の代謝や排泄過程が誘導され、期待する効果が得られない可能性もある。特にカルバマゼピンやフェニトインはがん患者の疼痛コントロールの鎮痛補助剤として使用され、抗がん剤との併用の可能性も高い。

抗がん剤投与時に問題となる副作用の一つである悪心・嘔吐に対して 5-HT₃ 受容体拮抗薬が併用され、予防薬として汎用されている。その中でグラニセトロン、オンダセトロン、ラモセトロン、トロピセトロンなどは CYP により代謝される。また、新しいタイプのアプレピタントは NK-1 受容体拮抗薬であるが、CYP3A4 の基質であるため併用される抗がん剤と相互作用を示す可能性がある。Gilbert らによると、オンダセトロンとシクロホスファミドの併用によりシクロホスファミドの AUC の変化、およびオンダセトロンの有害事象 (頭痛) がコントロールに比べて高く認められたことを報告している⁷⁾。一方、Miyata らはドセタキセルの体内動態に及ぼすグラニセトロンの影響についてアジア人の肺がん患者を対象に検討している⁸⁾。その結果、ドセタキセルの体内動態について、単剤と併用群において明らかな有意差は認められないと報告している。すなわち、添付文

書に記載している CYP のデータは in vitro の結果が多く、CYP が関与するすべての薬剤が影響を受けるとは限らない。しかしながら、CYP を介した薬剤同士の併用には相互作用を誘導する可能性は否定できず注意が必要である。

イリノテカン

イリノテカンは主に肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、乳癌などに使用される抗腫瘍剤であり、その作用機序として、I 型 DNA トポイソメラーゼを阻害する制限付時間依存性の薬剤である。イリノテカンと併用される抗がん剤としては、白金製剤とフルオロウラシル系薬剤が知られている。イリノテカンは、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物 (SN-38) に変換されるが、一部 CYP3A4 により無毒化される。従って、CYP3A4 阻害剤や誘導薬によって SN-38 の生成が増減する。一方、CPT-11 とフルオロウラシルとの併用により、CPT-11 の AUC は増加するが、SN-38 の AUC は有意に減少することが報告されて

表1 CYP で代謝される主要な抗悪性腫瘍剤

薬物名	CYP 分子種
シクロホスファミド	3A4 2A6 2B6 2C8 2C9
イリノテカン	3A4
ビンクリスチン	3A4
ビノレルビン	3A4
ビンデシン	3A4
ビンブラスチン	3A4
ドセタキセル	3A4
パクリタキセル	3A4 2C8
タモキシフェン	3A4 2D6
トレミフェン	3A4
アナストロゾール	3A4 1A2 2C9
レトロゾール	3A4 2A6
イマチニブ	3A4 2D6
ゲフィチニブ	3A4 2C9

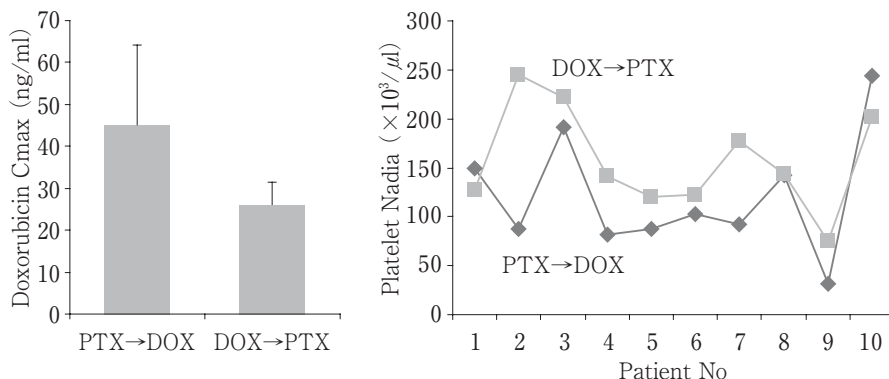


図2 投与順序による Doxorubicin Cmax の変化と血小板の変化
PTX : Paclitaxel, DOX : Doxorubicin

いる⁹⁾。また、フルオロウラシル系薬剤の TS-1 と CPT-11 との併用も同様な結果が報告されている。

イリノテカンの重篤な副作用として下痢が報告され、臨床上大きな問題となっている。イリノテカン誘発の遅延性下痢は、胆汁中に排泄された SN-38 グルクロン酸抱合体が腸内に到達すると、腸内細菌の β -グルクロニダーゼにより加水分解され、再び活性体の SN-38 に変換され、これが腸管細胞に障害を引き起こし下痢を発生すると考えられている。半夏瀉心湯にはグルクロン酸抱合体のバイカリンが含まれており、これが SN-38 グルクロン酸抱合体の身代わりとなって代謝され、その結果加水分解が阻害され下痢を予防するとされている。

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤 (TS-1)

TS-1 の対象疾患としては、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能または再発乳癌、膀胱癌に使用されている。TS-1 はフルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグであるテガフル、5-FU の解毒代謝の律速酵素の DPD (ジヒドロピリジン・デヒドロゲナーゼ) を抑制するギメラシル (CDHP)、および消化管組織に分布して orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) を選択的に拮抗阻害し、5-FU から 5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制するオテラシル (Oxo) を配合している経口抗悪性腫瘍薬である。すなわち、CDHP により 5-FU の代謝を抑制することから 5-FU の血中濃度を上昇させ、一方 Oxo により消化管での 5-フルオロヌクレオチドへの活性化を抑制することで、5-FU の強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化管毒性が軽減される薬剤である。

TS-1 は CDHP を含有しているため、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、またはそれらの薬剤との併用療法 (ホリナート・テガフル・ウラシル療法 (UFT[®]・ユーゼル[®]) など)、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、5-FU の異化代謝が阻害され、著しく血中 5-FU 濃度が上昇する。従って、それらの薬剤との併用は重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあり、併用禁忌となっている。また、本剤投与中止後においても少なくとも 7 日間以上の休薬期間を設ける必要があると添付文書に記載されている。

CDHP は腎排泄型であるため、腎障害時には CDHP が排泄されず DPH 阻害作用が遷延する。そのため 5-FU の代謝が抑制され、血中 5-FU 濃度が高濃度に維持され、有害事象が増強する可能性がある (図 3)。従って、腎障害時には TS-1 の投与量を減量することが添付文書に記載されており、血清クレアチニン値のモニタリングも必要である。

ワルファリン¹⁰⁾

R. P. Riechelmann らは 405 人のがん患者の処方せんを調べたところ、109 人 (約 27%) の患者に薬物相互作用が誘導される薬剤が処方されていたことを報告している¹⁾。その中で最も多かった薬剤は、抗がん剤とワルファリンの相互作用であった。さらに、静脈血栓症を有するがん患者は、がんでない患者と比較して抗凝固療法中に再発性血栓症および大出血を発症する確率が高いと報告されている¹¹⁾。またワルファリンは相互作用が起きやすい薬剤であり、抗がん剤との併用時には特に注意が必要である。

1. フルオロウラシル系抗がん剤

フルオロウラシル、カペシタビン、

フトラフルおよびフルオロウラシル系配合剤 (UFT[®], TS-1) との併用により、ワルファリンの作用が増強され、出血症状を呈した症例が報告されている。特にカペシタビンとの併用においては死亡例も報告されており⁹⁾、併用される場合には、血液凝固能検査を定期的に行うことが必要である。詳細な機序は不明であるが、S-ワルファリン (光学異性体の S 体) は CYP2C9 で代謝されることから、カペシタビンが CYP2C9 の酵素活性を低下していると考えられている。

2. ゲフィチニブ、イマチニブ

分子標的治療薬であるゲフィチニブ、またはイマチニブの併用により、ワルファリンの作用が増強され、INR が上昇した症例が報告されている¹⁰⁾。作用機序としてイマチニブは CYP2C9 を阻害することが知られているが、ゲフィチニブについては不明である。

3. タモキシフェン、トレミフェン

乳がんの治療薬であるタモキシフェン、およびトレミフェンとの併用によりワルファリンの作用が増強し出血症状を呈した症例が報告されている¹²⁾。

他にもメルカプトプリンやフルタミドにもワルファリンとの相互作用

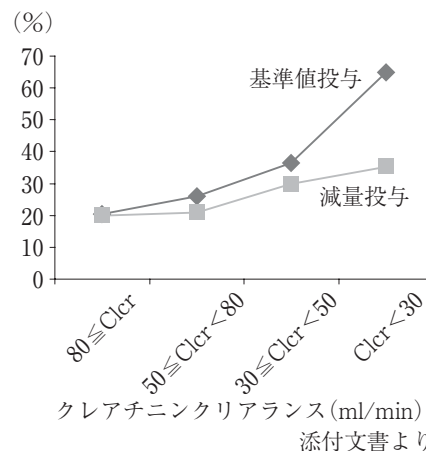


図 3 TS-1 投与時における腎障害時の grade 3 以上の副作用発現率

が報告されている。メルカプトプリンにおいてはワルファリンの作用を減弱することが知られており、これらの薬剤との併用時には血液凝固能検査の推移を見ながらワルファリンの投与量を決めていくことが必要である。

おわりに

臨床で繁用されている抗がん剤の相互作用について概説した。本文でも述べたように抗がん剤は併用されて使用される場合が多く、また使用される対象患者には高齢者も多い。1993年、抗ウイルス薬のソリブジンと5-FUとの相互作用により、重篤な骨髄抑制が誘導され死亡に至る事件が起きた(ソリブジン事件)。この薬剤は発売当初から添付文書には、両者の併用を避けることの記載があったにも関わらず、不幸な結果をもたらした^{13,14)}。

医療従事者、特に薬剤師はこのことを肝に銘じ癌化学療法における薬物間相互作用に対してより一層の注意を払うとともに、適正な情報の収集に努めるべきであろう。また抗がん剤投与中の患者に対しては、症状の変化や臨床検査値に対して注意深

くモニタリングを行い有害事象の早期発見に努めなければならない。

文 献

- 1) Riechelmann RP, et al. : Potential drug interaction and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* (2007) **99**, 592-600.
- 2) Rowinsky EK, et al. : Sequences of taxol and cisplatin : a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* (1991) **9**, 1692-1703.
- 3) Pronk LC, et al. : Phase I and pharmacologic study of docetaxel and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* (1997) **15**, 1071-1079.
- 4) Holmes FA, et al. : Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (1996) **14**, 2713-2721.
- 5) 吉村力勇 : チトクローム P 450 (CYP) を介した薬物相互作用と制吐剤—特に化学療法での薬物相互作用について—. *医薬の門* (2004) **44**(3), 50-55.
- 6) Baumhake M, et al. : Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes. *Int J Clin Pharmacol*

Ther (2001) **39**, 517-528.

- 7) Gilbert CJ, et al. : Pharmacokinetic interaction between ondansetron and cyclophosphamide during high-dose chemotherapy for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* (1998) **42**(6), 497-503.
- 8) Miyata M, et al. : The influence of granisetron on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel in Asian lung cancer patients. *Cancer J* (2006) **12**(1), 69-72.
- 9) Sasaki Y, et al. : Simultaneous administration of CPT-11 and fluorouracil : alteration of the pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38 in patients with advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* (1994) **86**, 1096-1098.
- 10) ワルファリン添付文書
- 11) Prandoni P, et al. : Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and thrombosis. *Blood* (2002) **100**, 3484-3488.
- 12) Carabino J, et al. : International normalized ratio fluctuation with warfarin-fluorouracil therapy. *Am J Health Syst Pharm* (2002) **59**, 875.
- 13) 有吉範高, 他 : 抗がん剤の薬物間相互作用. *薬局* (2004) **55**(3), 1468-1480.
- 14) 水谷佳代, 他 : 癌化学療法領域. *臨床薬理* (2007) **38**(1), 23-28.