

—論 説—

がん医療と緩和ケア (6)

抗がん剤の薬物動態と薬力学について
～エルロチニブを例として～

鈴木 藍 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (6)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antineoplastic Agents

Ai Suzuki, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Basic research has produced a wealth of knowledge regarding the molecular mechanisms of cancer development, and antineoplastic agents that target specific molecules have been developed. These agents have the potential to revolutionize cancer management in terms of the risk/benefit ratio of treatment.

This review article provides general concepts of pharmacokinetics and pharmacodynamics data of molecularly targeted agents, e.g. erlotinib. Erlotinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor that has been used to treat nonsmall cell lung cancer and pancreatic cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 12-15)

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, antineoplastic agents, erlotinib

はじめに

近年、がん細胞の増殖、浸潤、転移にかかわる分子機構の解明が進み、それらを標的とした抗腫瘍薬が開発されている。標的とされる分子には、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、細胞周期関連因子、増殖シグナル関連因子、浸潤関連因子および、アポトーシス関連因子などがある。正常細胞や正常組織との分子生物学的な差を特異的に修飾することを目指して開発されているため、従来の薬剤と比べてより選択的かつ副作用の少ない治療となることが期待されている。

本稿では、非小細胞肺癌および肺がんの治療薬として主に用いられているエルロチニブを例に分子標的薬を安全に使用するための薬物動態データの評価方法について考えてみることにしたい。

薬物動態学的特徴の検討

薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) とは投与された薬物がどのように吸収され、組織に分布し、小腸や肝臓中の酵素により代謝され、排泄されるのかということの研究する分野であり、主に血中濃度の経時的変化を扱う。薬物の効果が発揮されるには効果発現部

Correspondence to Ai Suzuki, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: ai-s@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

位における薬物濃度推移に依存すると考えられるが、実際に効果発現部位における薬物濃度を測定することは困難であることから血中薬物濃度の推移を検討し、作用部位における薬物濃度との関係を解析することにより臨床効果を評価できる。そのため、薬物の身体の中での動きの特徴を正確にとらえておくことが、医薬品を評価する上で重要である。

エルロチニブは腫瘍細胞の上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine kinase : EGFR-TK) を選択的に阻害することにより、EGFR シグナル伝達経路を選択的に阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと推定されている (図 1)。

本邦においては切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌および治癒切除不能な腺がんに適応を有し、非小細胞肺癌においては 1 日 1 回 150 mg、腺がんの場合は 1 日 1 回 100 mg を食事の 1 時間以上前または食後 2 時間以降に投与する。

表 1 にエルロチニブ塩酸塩錠の添付文書およびインタビューフォーム (IF) に記載のある薬物動態データを示した。

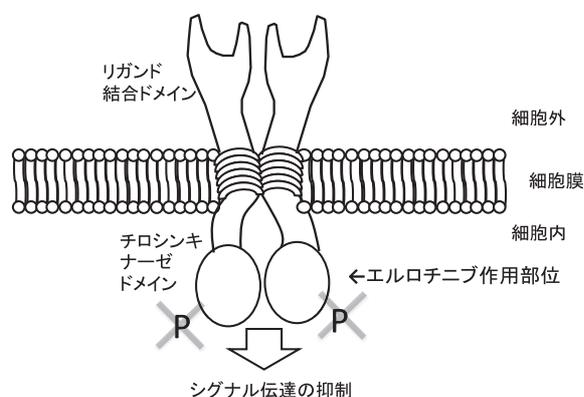


図 1 エルロチニブの作用機序

吸収

経口投与された多くの薬物は、受動拡散により消化管から吸収される。一般的に脂溶性が高く、イオン化されていないものが吸収されやすいが、トランスポーターの関与や食事により影響を受けることがある。

エルロチニブは分配係数の値から脂溶性であり消化管吸収が良いことが予測できる。高脂肪、高カロリーの食後に投与した場合、血中濃度—時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve : AUC) が増加するとの報告¹があるため、食事の 1 時間前または食後 2 時間以降に服用となっている。また、pH が高くなるほど溶解度が低下するため胃内 pH に影響を与えるプロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗薬との併用により吸収低下の可能性はある。米国添付文書にはオメプラゾールを同時投与した際にエルロチニブの AUC が 46% 低下し、ラニチジン 300 mg 投与と同時に投与した際に AUC が 33%、C_{max} が 54% 低下すると報告されている。また、ラニチジン 300 mg を 1 日 2 回、1 回 150 mg に分割しエルロチニブをラニチジン投与の 2 時間前または 10 時間後に投与した場合、AUC は 15% 低下したとの報告もあり、胃酸 pH に影響する薬剤との併用は投与スケジュールの調整を推奨している。一方、近年報告された後ろ向き研究においてはプロトンポンプ阻害剤や H₂ 受容体拮抗薬と併用していても無増悪期間や全生存率には影響しないとの報告もある²。

分布

薬物が体循環に入った後、作用部位である組織に移行することを分布という。血中では赤血球や蛋白と結合している結合型薬物と、蛋白と結合していない遊離型が存在しており、遊離型薬物のみ血管壁を通過することができる。

エルロチニブは蛋白結合率が高く血中における遊離型が少ないが、脂溶性の高い薬物であるため組織への移行性は高いことが伺える。また、ワルファリンおよ

表 1 エルロチニブ塩酸塩錠の薬物動態

吸収	バイオアベイラビリティ (F)	約 59%
	酸塩基解離定数 (pKa)	5.64
	分配係数 (logP)	2.87 (pH 7.4)
分布	血漿蛋白結合率	約 95%
	血球移行率	34.2%
	分布容積 (Vd)	83.84 ± 17.56 L
代謝	代謝酵素	CYP3A4, CYP1A2
排泄	尿中・糞中の未変化体排泄率	2% 未満

びプロプラノロールの共存によっても血漿蛋白結合率の変化は認められなかったことから、これらの薬物より血漿蛋白への結合力が強いことが示唆される。エルロチニブの併用注意薬にワルファリンの記載があり、International Normalized Ratio (INR) 増加や胃腸出血などの報告がある。IF 上機序不明となっているがエルロチニブとワルファリンの併用によりワルファリンの遊離薬物濃度が上昇し INR 増加が引き起こされることも考えられる。

ラットでの組織内分布を検討した結果では、消化管以外では肝臓、腎臓などで比較的高く分布し、有色系ラットにおいてはメラトニン色素を含む組織（ぶどう膜系、有色皮膚）においても分布が認められている。以上より、欧米人に比べて日本人での皮膚障害やぶどう膜炎などの出現頻度が高い可能性が懸念されたが臨床試験³での出現頻度には差が認められなかった。加えて、薬物の眼組織中メラトニンへの親和性は当該組織に対する毒性を予見するものではないとの報告⁴もある。

代謝

体内に入った薬物は主に消化管や肝臓にある薬物代謝酵素により生体内変換を受け、より水溶性の代謝物となり体内から排泄される。主な薬物代謝酵素として知られるチトクローム P450 (Cytochrome P450: CYP) は主に肝臓に存在し、肝以外にも腎、肺、消化管、副腎、脳および皮膚など様々な臓器に少量ながら存在する。CYP を介した薬物相互作用についてヒト肝ミクロソームを用いた試験管内での薬物代謝反応の研究が行われており、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」の作成が進められている。

エルロチニブの代謝経路は主に 3 経路と推定されており、主に肝臓中の CYP3A4、CYP1A2 が寄与することが示唆されている。また、未変化体の一部と代謝物が UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1 による抱合を受けることが示されている。

in vitro におけるエルロチニブと CYP3A4 の誘導剤および阻害剤との併用についての検討⁵ではエルロチニブのクリアランスは誘導剤であるエファピレンツとの併用により約 2 倍に増加し、阻害剤であるリトナビルとの併用により約 16 倍減少した。また、in vitro 試験においてエルロチニブの UGT1A1 の阻害作用⁶が認められており、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物とエルロチニブ 100 mg/

日以上との併用により薬物の AUC が 30% 程度上昇する可能性が示唆されている。そのため、CYP の誘導剤および阻害剤、UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との併用の際は注意が必要である。

排泄

薬物は主に糞中あるいは尿中に排泄される。活性代謝物が糞中あるいは尿中へ排泄される場合は胆汁うっ滞や腎機能低下により薬物の血中濃度が上昇する可能性があり注意が必要である。

また、エルロチニブは主に糞中から排泄され、未変化体排泄率は投与量の 2% 未満であったことから腎機能低下時における用量調節などは必要ないと考える。

薬力学的特徴の検討

薬力学 (pharmacodynamics: PD) とは作用部位に到達した薬物が受容体や酵素などの効果器へ作用する感受性を研究する分野であり、主に血中濃度と薬効の関係を扱う。受容体と相互作用して薬物作用を發揮する薬物の場合、薬物の受容体への結合しやすさが薬力学的特徴となる。

薬物と受容体との反応速度は酵素反応の速度式として知られるミカエリス・メンテン式をあてはめ検討することができる。薬力学的パラメータとして重要な受容体結合親和性 (Kd) は式 (1) で表される。

$$Kd = \frac{[D] \cdot [R]}{[DR]} \quad (1)$$

薬物の濃度が [D]、受容体の濃度が [R]、薬物と受容体の複合体の濃度が [DR] である。

薬物の効果を検討するために受容体近傍の薬物濃度と Kd を加味したパラメータとして受容体占有率 (ϕ) があり式 (2) で表される。

$$\phi = \frac{[D]}{[D] + Kd} \cdot 100 \quad (2)$$

ϕ を用いることにより薬物の受容体への結合しやすさと薬物濃度の変化による影響を検討することができ、同効薬間での比較においても有用である。

エルロチニブは EGFR-TK に対する選択的阻害作用を検討した非臨床試験⁷において、EGF で誘導された全長型 EGFR の TK 活性を IC₅₀ 値 2 nM で濃度依存的な阻害作用が示されており、解離定数 (Ki) は 2.7 nM であった。また、同報告においてエルロチニブの阻害作用は ATP 量の増加に伴い減少することから ATP に対する競合阻害作用であることが示唆されている。これらのデータよりエルロチニブの ϕ を計算し、薬

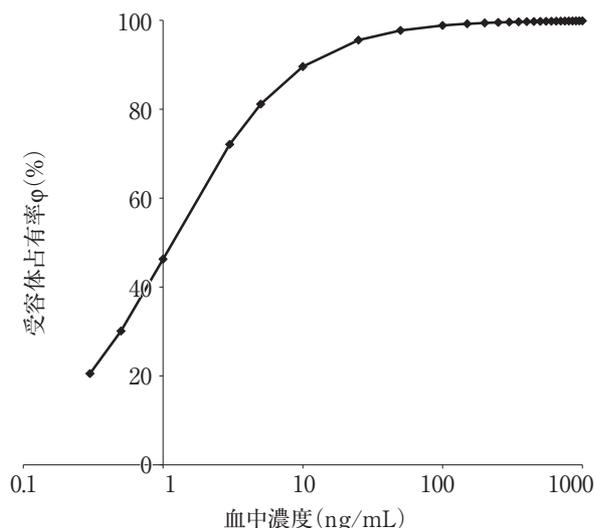


図2 エルロチニブにおける受容体占有率と血漿中濃度の関係

物濃度との関係を図2に示した。

図2から分かる通り、エルロチニブは低い血中濃度においても高い受容体占有率を示し、薬物濃度の変化は作用に影響を与えない可能性も考えられるが、生体内においてエルロチニブと競合するATPの存在があるため実際には作用—濃度曲線は右側にシフトし、薬物濃度の変化は作用にも影響を与えると予測される。そのため、薬物動態学的特徴の検討において記述した相互作用などによる血中濃度の変化によりエルロチニブの作用が増強または減弱する可能性が考えられる。

おわりに

従来の殺細胞性抗がん剤は骨髄毒性や脱毛、消化器毒性など副作用が比較的共通しているのに対し、分子標的治療薬の副作用は薬剤ごとに異なっている。分子標的治療薬は正常細胞への毒性が比較的少ないが、有害事象のために治療の継続が困難となる場合や頻度は低くとも致死的な副作用の報告もある。そのため、薬

物の吸収・分布・代謝・排泄による特徴を把握し適切な投与方法や支持療法を行っていくことが重要である。

なお、本稿に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

1. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A: Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor tyrosinekinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 209-216.
2. Hilton JF, Tu D, Sevmour L, Shepherd FA, Bradbury PA: An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer* 2013; 82: 136-142.
3. Yamada K, Takayama K, Kawakami S, et al: Phase II trial of erlotinib for Japanese patients with previously treated non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: results of Lung Oncology Group in Kyusyu. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 629-635.
4. Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C: Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1998; 28: 124-132.
5. Pillai VC, Venkataramanan R, Parise RA, et al: Ritonavir and efavirenz significantly alter the metabolism of erlotinib—an observation in primary cultures of human hepatocytes that is relevant to HIV patients with cancer. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 1843-1851.
6. Liu Y, Ramirez J, House L, Ratain MJ: Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 32-39.
7. Moyer JD, Barbacci EG, Arnold L, et al: Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997; 57: 4838-4848.

(受付：2014年9月17日)

(受理：2014年11月12日)