

# 薬物相互作用 (27—がん化学療法における制吐剤の 薬物相互作用)

蔵田靖子, 藤原聡子, 鍛冶園 誠, 青柳 恵, 北村佳久, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

## Drug interaction (27. anti-emetics during anti-cancer chemotherapy)

Yasuko Kurata, Satoko Fujiwara, Makoto Kajizono, Megumu Aoyagi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

### はじめに

化学療法における悪心・嘔吐は最も患者が辛い副作用のひとつである。半世紀以上前から化学療法で誘発される悪心・嘔吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)の機序の解明と制吐剤の開発が行われてきた。これまでの研究により、CINVの急性期にはセロトニン、遅発期にはサブスタンスPの2つの神経伝達物質が主に関与することが明らかにされた。1980年代後半～1990年代前半にかけて開発、臨床応用された5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤は急性期のCINVを著明に改善した。遅発期にはNK-1受容体拮抗剤であるアプレピタントが有効である。さらに、遅発期にも有用な第二世代の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤パロノセトロンも開発された。いずれも、本邦での開発は欧米より遅れたものの、2010年に相次いで承認され、パロノセトロン、アプレピタント、デキサメタゾンの3剤併用療法が確立された。同年5月

には日本癌治療学会が「制吐剤適正使用ガイドライン」<sup>1)</sup>を公表したことで、使用する抗がん剤に応じた適切な制吐処置が推奨されることとなった。本稿では、がん化学療法における制吐剤の適切な使い方とその際の相互作用について概説する。

### がん治療に伴う悪心・嘔吐

がん治療に伴う悪心・嘔吐の多くは、発生時期により3つに大別される。ひとつは、抗がん剤投与後24時間以内に起こる「急性」の悪心・嘔吐と投与後24時間以上経ってから起こる「遅発性」の悪心・嘔吐である。また、化学療法や放射線療法の後に起こるもの以外に、過去に吐き気や嘔吐を体験した患者は、新たに化学療法を開始する前に吐き気や嘔吐を生じることもある。これを「予測性悪心・嘔吐」と呼ぶ。

### 抗がん剤の催吐リスク分類と制吐療法

ガイドラインが推奨する制吐療法は、吐き気や嘔吐の生じやすさ(催吐リスク, 表1)によって、抗がん剤を4段階に分類し、催吐リスクの適正な評価と個々の症例の背景因子に応じた制吐剤の使用を明記している(表2)。複数の抗がん剤を使用する場合には、最もリスクが高い抗がん剤の催吐リスクに沿った制吐剤の使用を必要としている。

高度催吐性リスクに分類される抗がん剤に対しては、できる限りの予防策を講じることが重要である。そのため、3種類(アプレピタント、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤、副腎皮質ステロイド)の制吐剤をすべて併用することを推奨している。アプレピタントの発売により、従来の5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤とデキサメタゾンの2剤併用療法に比べ、アプレピタントを加

表1 抗がん剤の催吐リスク

催吐リスク	
高度	急性・遅発性の両者とも90%以上の発現率
中等度	急性が30～90%で遅発性も問題となり得る
軽度	急性が10～30%で遅発性は問題とならない
最小	急性が10%以下のため遅発性は問題とならない

(文献1から抜粋)

平成25年5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2 注射抗がん剤の催吐リスク分類

日本癌治療学会分類	薬剤・レジメン
高度催吐性リスク	シスプラチン シクロホスファミド (>1,500mg/m <sup>2</sup> ) ダカルバジン ドキソルビシン+シクロホスファミド (AC) エビルビシン+シクロホスファミド (EC)
中等度催吐性リスク	インターロイキン2 (>12~15 million units/m <sup>2</sup> ) ブスルファン (> 4 mg/day) カルボプラチン シクロホスファミド (≦1,500mg/m <sup>2</sup> ) シタラビン (>200mg/m <sup>2</sup> ) アクチノマイシンD ダウノルビシン ドキソルビシン エビルビシン イダルビシン イホスファミド インターフェロンα (≧10,000 units/m <sup>2</sup> ) イリノテカン メルファラン (≧50mg/m <sup>2</sup> ) メトトレキサート (250~1,000mg/m <sup>2</sup> ) オキサリプラチン (≧75mg/m <sup>2</sup> ) ネダプラチン エノシタビン テラルビシン アムルビシン 亜ヒ酸 テモゾロミド
軽度催吐性リスク	インターロイキン2 (≦12 million units/m <sup>2</sup> ) シタラビン (100~200mg/m <sup>2</sup> ) ドセタキセル リポソーマルドキシルビシン エトポシド 5-フルオロウラシル ゲムシタビン インターフェロンα (5,000~10,000 million units/m <sup>2</sup> ) メトトレキサート (50~250mg/m <sup>2</sup> ) マイトマイシンC ミトキサントロン パクリタキセル ベメトレキセド トポテカン ベントスタチン ニムスチン ラニムスチン
最小度催吐性リスク	L-アスパラギナーゼ ペバシズマブ ブレオマイシン ボルテゾミブ セツキシマブ クラドリビン シタラビン (<100mg/m <sup>2</sup> ) フルダラビン ゲムツズマブオゾガマイシン メトトレキサート (≦50mg/m <sup>2</sup> ) リツキシマブ トラスツズマブ ネララビン ビンブラスチン ピンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ペプロマイシン

(文献1から抜粋)

えた3剤併用療法は制吐効果の著しい改善が示されている。

そして中等度催吐性リスクに分類される抗がん剤は、一般的に、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤とデキサメタゾンの2種類の制吐剤を併用することを勧められている。しかし、一部の抗がん剤(カルボプラチン、イホスファミド、イリノテカン、メトトレキサート等)を投与する場合や過去の制吐療法の効果に応じて、アプレピタントの追加が推奨される。

軽度催吐性リスクにおいては、デキサメタゾンの単剤投与か、状況に応じてプロクロルペラジンやメトクロプラミドを使用する。最小度催吐性リスクにおいては、ルーチンでの制吐療法は基本的に推奨されておらず、必要に応じて軽度リスク抗がん薬に準じた対応を考慮する。

## アプレピタント

アプレピタントは代謝酵素CYP3A4の基質であり、CYP3A4の阻害作用および誘導作用があり、CYP2C9の誘導作用も有する。そのため、CYP3A4およびCYP2C9により代謝される薬剤は併用に注意する(表3)。従って、デキサメタゾンと併用するときに、デキサメタゾンの血中AUC(濃度時間曲線下面積)が高くなる特徴があるため、アプレピタントを含む制吐剤レジメンの場合には、デキサメタゾンの投与量を通常の半量にする必要がある。メチルプレドニゾロンも同様であるが、CHOP療法のようにコルチコステロイドが抗がん薬として使用される悪性リンパ腫などの腫瘍では減量すべきではない。

また、ワルファリン服用患者では、一時的にプロトンポンプ時間が短縮し、ワルファリンの効果が落ちるといふ報告があり、この場合にも注意が必要である。

表3 アプレピタントの相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤（イトラコナゾール，エリスロマイシン，クラリスロマイシン，リトナビル等）	強力なCYP3A4阻害剤（例：ケトコナゾール）との併用は慎重に行う。	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため，CYP3A4活性を阻害する薬剤と併用することによってアプレピタントの血中濃度が上昇する場合がある。
CYP3A4を誘導する薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン等）	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントはCYP3A4の基質であるため，これらの薬剤によりアプレピタントの代謝が促進される場合がある。
CYP3A4で代謝される薬剤（デキサメタゾン，メチルプレドニゾロン，ミダゾラム等）	これらの薬剤の効果が増強されるおそれがある。なお，デキサメタゾンを併用する場合は，デキサメタゾンの用量を減量するなど用量に注意する。	本剤の活性本体アプレピタントの用量依存的なCYP3A4阻害作用によって，これらの薬剤の代謝が阻害される場合がある。なお，その影響は静注剤よりも経口剤の方が大きい。
CYP2C9で代謝される薬剤（ワルファリン，トルブタミド，フェニトイン等）	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。	本剤の活性本体アプレピタントのCYP2C9誘導作用により，これらの薬剤の代謝が促進される場合がある。

（文献2，3から抜粋）

CYP3A4に代謝される抗がん薬にはドセタキセル，パクリタキセル，エトポシド，イリノテカン，イホスファミド，イマチニブ，ビノレルビン，ビンブラスチンおよびビンクリスチンがある。抗がん薬の投与量を調節するということも行われていないが，CYP3A4に代謝される抗がん薬を用いる際には注意を要する。

### 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤

5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤のなかでもパロノセトロンは，従来の第一世代であるオンダンセトロンや，グラニセトロンなどに比べて5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性が高いこと，薬理学的に非常に半減期が長くなっている（T<sub>1/2</sub>では40時間というデータ）という特徴がある。従って，従来は毎日使用しなければいけなかった5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤が，パロノセトロンの場合には，第1日目に使えば，その効果が長く持続するようになった。また，前述のアプレピタントとパロノセトロン，デキサメタゾンの併用療法が高度催吐性リスクの化学療法時に考慮されるが，注射製剤の

ホスアプレピタントは，パロノセトロンと配合変化（白濁・分解物生成）が認められていることから注意が必要である。

現在，本邦で承認されている5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤の一覧と相互作用を表4に示す。

### 予測性悪心・嘔吐

予測性悪心・嘔吐に対する最善の対策は，がん薬物療法や放射線療法の際に，最初から悪心・嘔吐を生じさせないことである。このためには，計画している治療の催吐グレードより下位の不適切な制吐療法を行ってはならない。予測性悪心・嘔吐の予防にロラゼパム，予測性悪心の予防にアルプラゾラムが有効である（表5）。いずれの薬剤も中枢神経抑制作用のある薬剤との併用は作用の増強に注意が必要である。また，アルプラゾラムはCYP3Aにより代謝されるため，CYP3A阻害作用のある薬剤との併用で代謝が阻害され，中枢神経抑制作用が増強すると報告されている。

### 予防対策を行っても悪心・嘔吐が発現・継続した場合

一般原則は作用機序の異なるその他の制吐薬を追加投与することになる。これまで述べてきた薬剤以外で悪心・嘔吐を改善させる薬物としては，ドパミン受容体拮抗薬，フェノチアジン系抗精神病薬，ブチロフェノン系抗精神病薬（ハロペリドール）などが報告されている。主な制吐剤と相互作用の一覧を表6に示す。ただし，ドパミン受容体拮抗薬を除いては，本邦において悪心・嘔吐に対しては保険診療適応外となる。

### おわりに

がん化学療法における制吐療法について，「制吐剤適正使用ガイドライン」に沿った制吐剤併用療法を紹介し，その相互作用を概説した。がんの制御が治療の主な目的であるため，悪心・嘔吐が化学療法遂行の妨げにならないよう，制吐療法を適切に実施して患者の苦痛を除いていくことが肝心である。

表4 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤と相互作用

	国内承認用量		主な代謝酵素	代謝酵素以外が関連する相互作用
	静注	経口		
グラニセトロン	3 mg/body or 0.04mg/kg	2 mg	CYP3A	—
パロノセトロン	0.75mg	—	CYP2D6 (CYP3A4, CYP1A2)	—
ラモセトロン	0.3mg	0.1mg	CYP1A2 CYP2D6	—
オンダンセトロン	4 mg	4 mg	CYP3A4 CYP2D6 CYP1A2	トラマドールの鎮痛作用減弱
トロピセトロン	—	5 mg	CYP2D6	—
アザセトロン	10mg	10mg	CYP3A4 FMO3	—
インジセトロン	—	8 mg	CYP1A1 CYP2D6 CYP3A4 CYP2C9	—

(文献4～14から抜粋, 改変)

表5 予測性悪心・嘔吐に用いられる薬剤

分類	薬剤名	主な代謝酵素	代謝酵素以外が関連する相互作用
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	ロラゼパム	—	中枢神経抑制作用のある薬剤併用による作用増強
	アルプラゾラム	CYP3A	中枢神経抑制作用のある薬剤併用による作用増強

(文献15, 16から抜粋, 改変)

表6 制吐療法に用いられる薬剤

分類	薬剤名	作用機序	主な代謝酵素	代謝酵素以外が関連する相互作用
ドパミン受容体拮抗薬	メトクロプラミド	抗ドパミン作用	—	—
	ドンペリドン	抗ドパミン作用	CYP3A4	制酸剤, 抗コリン剤, ジゴキシシン
フェノチアジン系抗精神病薬	クロルプロマジン*	抗ドパミン作用	CYP2D6	アドレナリン, アトロピン様作用を有する薬物, 中枢神経抑制剤
	プロクロルペラジン*	抗ドパミン作用	—	アドレナリン, 抗コリン作用を有する薬物, 中枢神経抑制剤, アルコール
ブチロフェノン系抗精神病薬	ハロペリドール*	抗ドパミン作用	CYP2D6 CYP3A4	アドレナリン, 抗コリン作用を有する薬物, 中枢神経抑制剤, アルコール
多受容体作用抗精神病薬 (MARTA)	オランザピン*	セロトニン, ドパミン, ヒスタミン等の受容体拮抗作用	CYP1A2 CYP2D6 UGT FMO	アドレナリン, 抗コリン作用を有する薬物, 中枢神経抑制剤, アルコール
抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミン*	前庭神経の刺激	CYP2C11 CYP2B1 CYP2D6	中枢神経抑制剤, 抗コリン作用を有する薬物, アルコール, MAO 阻害剤

\*本邦において, 悪心・嘔吐に対しては保険診療適応外

(文献17～23から抜粋, 改変)

## 文 献

- 1) 制吐薬適正使用ガイドライン2010年5月(第1版), 一般社団法人日本癌治療学会編, 金原出版, 東京(2010).
- 2) イメント®カプセル125mg医薬品インタビューフォーム 2012年7月(第6版), 小野薬品工業株式会社, 大阪(2012).
- 3) プロイメント®点滴静注用150mg医薬品インタビューフォーム 2012年9月(第5版), 小野薬品工業株式会社, 大阪(2012).
- 4) アロキシ®静注0.75mg医薬品インタビューフォーム 2012年12月(第5版), 大鵬薬品工業株式会社, 東京(2012).
- 5) カイトリル®注1mg医薬品インタビューフォーム 2011年12月(改訂第20版), 中外製薬株式会社, 東京(2011).
- 6) カイトリル®錠1mg医薬品インタビューフォーム 2011年12月(改訂第9版), 中外製薬株式会社, 東京(2011).
- 7) ナゼア®注射液0.3mg医薬品インタビューフォーム 2012年11月(改訂第9版), アステラス製薬株式会社, 東京(2012).
- 8) ナゼア®OD錠0.1mg医薬品インタビューフォーム 2012年11月(改訂第13版), アステラス製薬株式会社, 東京(2012).
- 9) ゴフラン®注2mg医薬品インタビューフォーム 2010年3月(改訂5版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京(2010).
- 10) ゴフラン®錠2mg医薬品インタビューフォーム 2010年3月(改訂5版), グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京(2010).
- 11) ナボバン®カプセル5mg医薬品インタビューフォーム 2010年3月(第8版), ノバルティス ファーマ株式会社, 東京(2010).
- 12) セロトーン®静注液10mg医薬品インタビューフォーム 2011年4月(改訂第4版), 鳥居薬品株式会社, 東京(2011).
- 13) セロトーン®錠10mg医薬品インタビューフォーム 2011年4月(改訂第5版), 鳥居薬品株式会社, 東京(2011).
- 14) シンセロン®錠8mg医薬品インタビューフォーム2008年10月(第4版), 株式会社ヤクルト本社, 東京(2008).
- 15) ワイパックス®錠0.5mg医薬品インタビューフォーム 2013年1月(改訂第12版), ファイザー株式会社, 東京(2013).
- 16) ソラナックス®0.4mg錠医薬品インタビューフォーム 2012年10月(改訂第8版), ファイザー株式会社, 東京(2012).
- 17) プリンベラン®錠5mg医薬品インタビューフォーム 2012年10月(改訂第9版), アステラス製薬株式会社, 東京(2012).
- 18) ナウゼリン®錠5mg医薬品インタビューフォーム 2012年11月(第10版), 協和醗酵キリン株式会社, 東京(2012).
- 19) コントミン®糖衣錠12.5mg医薬品インタビューフォーム 2012年3月(第11版), 田辺三菱製薬株式会社, 東京(2012).
- 20) ノバミン®錠5mg医薬品インタビューフォーム 2012年11月(改訂第10版), 塩野義製薬株式会社, 大阪(2012).
- 21) セレネース®錠0.75mg医薬品インタビューフォーム 2011年4月(改訂第21版), 大日本住友製薬株式会社, 大阪(2011).
- 22) ジプレキサ®錠2.5mg医薬品インタビューフォーム 2013年3月(改訂第16版), 日本イーライリリー株式会社, 神戸(2013).
- 23) ポララミン®錠2mg医薬品インタビューフォーム 2010年10月(改訂第4版), MSD 株式会社, 東京(2010).