抗癌剤の代謝に関与するチトクローム P450

河 城 孝 史

TAKASHI KAWASHIRO

多くの抗癌剤の体内動態には患者間で大きな個体差が認められる。したがって同一の投与量では、個々の患者で期待通りの抗腫瘍効果を得、副作用を軽度抑えることができない場合がある。また抗癌剤の一般的な薬理学的特性として、用量-反応曲線の勾配が急であり、治療域も狭いため、わずかな体内動態の変化が薬効および毒性を大きく変化させる可能性もある。この一因として薬物の酸化代謝の個体差が考えられ、これはほとんどの場合チトクローム P450 (CYP) 発現量の個体差によると考えられる。

従来、抗癌剤の酸化代謝を触媒するヒト CYP に関する報告は多くなかった。しかし最近までに、臨床で用いられている数種の抗癌剤 (cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, teniposide, tamoxifen, taxol, vinca alkaloids 等) の代謝に関与する CYP 分子種が同定されてきている¹⁾。

これらの薬物代謝酵素に関する実験結果は、抗癌剤の作用機作を考える上で有用である。プロドラッグである ifosfamide は、CYP3A4 による 4-水酸化を経て ifosfamide mustard へと活性化される。CYP3A は肝癌、肺癌等の腫瘍細胞にも発現していることが確認されているため^{2,3)}、ifosfamide は正常肝細胞での代謝活性化に加え、標的腫瘍内での局所的活性化によっても薬効を示すことが示唆される。将来的には、癌細胞における CYP3A4 発現量をマーカーにして ifosfamide による治療効果を予測できる可能性がある。

またヒトにおいて、CYP を介する抗癌剤の薬物相互作用の情報はほとんどない。しかし通常の抗癌治療は複数の抗癌剤、制吐剤等との併用で行われるため、現実には薬物相互作用が起きているが確認されていない恐れもある。近年見出された临床上重要な相互作用として、cyclosporin が doxorubicin や etoposide の血漿中濃度を著しく上昇させた例をあげることができる^{4,5)}。Cyclosporin, verapamil 等は、epipodophyllotoxins, taxol, vinca alkaloids 等の P-糖たん白を介する消失 (排泄) を阻害すると考えられるが、CYP3A の阻害剤としてこれらの抗癌剤の代謝に影響する可能性もあると予想される。

CYP3A サブファミリーは前述した抗癌剤の代謝にほとんどの場合関与する。したがって、P-糖たん白阻害

剤を含め CYP3A の基質または阻害剤となる薬物を抗癌剤と併用する場合には、適切な注意を行う必要があると同時に、この観点からの相互作用研究が今後重要であると思われる。

文 献

- 1) Kivistö, K. T., Kroemer, H. K. and Eichelbaum, M.: The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **40**: 523-530 (1995).
- 2) Murray, G. I., Paterson, P. J., Weaver, R. J., Ewen, S. W. B., Melvin, W. T. and Burke, M. D.: The expression of cytochrome P-450, epoxide hydrolase, and glutathione S-transferase in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, **71**: 36-43 (1993).
- 3) Kivistö, K. T., Fritz, P., Linder, A., Friedel, G., Beaune, P. and Kroemer, H. K.: Immunohistochemical localization of cytochrome P450 3A in human pulmonary carcinomas and normal bronchial tissue. *Histochem.*, **103**: 25-29 (1995).
- 4) Rushing, D. A., Raber, S. R., Rodvold, K. A., Piscitelli, S. C., Plank, G. S. and Tewksbury, D. A.: The effects of cyclosporin on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Cancer*, **74**: 834-841 (1994).
- 5) Lum, B. L., Kaubisch, S., Yahanda, A. M., Adler, K. M., Jew, L., Ehsan, M. N., Brophy, N. A., Halsey, J., Gosland, M. P. and Sikic, B. I.: Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporin in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J. Clin. Oncol.*, **10**: 1635-1642 (1992).

(日本化薬株式会社医薬事業本部創薬本部)