

# 薬物相互作用 (31—乳がんホルモン療法における 薬物相互作用)

正岡康幸, 北村佳久, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

## Drug interaction (31. drug interaction in hormonal breast cancer therapy)

Yasuyuki Masaoka, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

### はじめに

わが国で新規に乳がんと診断される人は年間4万人を超え、女性のがん罹患率では胃がん、結腸がんを抜いて第1位である。また、乳がんに罹患する女性は年々増加傾向にあり、すべての年齢層において今なお増加している。一方、乳がんの罹患率は30歳代から増加し始め、50歳前後にピークを迎え、その後は加齢と共に減少へと転じる。乳がんの治療には手術療法、放射線療法、薬物療法などがあるが、基本的には手術療法と薬物療法を組み合わせるのが一般的である。薬物療法においては、点滴による抗がん剤治療、分子標的治療およびホルモン療法が選択肢となる。ホルモン療法は、ホルモン依存性に増殖する腫瘍において、がん細胞へのホルモンの供給および刺激を減らすことでがんを抑制する。ホルモン受容体陽性の患者は乳がん全体の約70%を占めており、これらの患者はホルモン療法の適応となる。ホルモン療法は、がん細胞を

直接攻撃する抗がん剤より抗腫瘍効果が穏やかであるため、患者のQOLを高く維持することができる。また、術前や術後に継続投与することで再発抑制効果が期待できることから、乳がんの標準的治療の一つとなっている。ホルモン療法で使用する薬剤は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニスト、抗エストロゲン薬、アロマターゼ阻害薬、黄体ホルモンがあるが、閉経前または閉経後で使用できる薬剤が異なるため、それぞれの薬剤の作用機序および処方意図を十分に理解しておく必要がある。本稿では乳がんのホルモン療法における薬剤と相互作用について概説する。

### 治療分類

#### 1. 閉経前乳がん

閉経前では、視床下部からLH-RHが分泌され、このLH-RHが脳下垂体でLH-RH受容体と結合し、卵巣刺激ホルモン(FSH)と黄体形成ホルモン(LH)を産生する。このFSHの刺激を受けて卵巣からエストロゲンが分泌され、乳がん細胞の中にあるエストロゲンレセプター(ER)と結びつくことにより、がん細胞の分裂・増殖を促進する。したがって、閉経前乳がんにおいては、卵巣におけるエストロゲンの産生抑制および

乳がん細胞のERを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。そのため、閉経前乳がんのホルモン療法の中心はLH-RHアゴニストおよび抗エストロゲン薬である。日本の乳癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、ホルモン療法を単独で行う場合や抗がん剤との併用療法においても、タモキシフェンを単独で5年間内服することを推奨(グレードA)している。

#### 2. 閉経後乳がん

閉経後は卵巣機能が停止しており、卵巣からのエストロゲン産生は閉経前と比較して極端に低下する。閉経後は、脳下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の刺激を受けて、副腎から分泌されたアンドロゲンが全身の脂肪細胞などにあるアロマターゼに結合しエストロゲンに変換される。このエストロゲンが乳がん細胞のERと結びつき、がん細胞の分裂・増殖を促進する。したがって、閉経後乳がんにおいては、脂肪細胞でのアロマターゼ阻害作用によるエストロゲン産生抑制および乳がん細胞のERを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。そのため、閉経後乳がんのホルモン療法の中心は、アロマターゼ阻害薬および抗エストロゲン薬である。乳癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、アロマターゼ阻害薬を5年間服用することを強く推奨

平成26年8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

(グレードA)しており、ATAC試験<sup>2)</sup>やBIG1-98試験<sup>3)</sup>からもその有用性が示されている。また、すでにタモキシフェンを2~3年内服した場合でも閉経が確認できればアロマターゼ阻害薬に切り替えて合計5年間で服用する方法も推奨(グレードA)されているが、アロマターゼ阻害薬および抗エストロゲン薬を併用して用いることは推奨されていない(グレードD)。

## ホルモン療法薬

### 1. LH-RH アゴニスト

卵巣や精巣で作られるエストロゲンやテストステロンは、視床下部から放出されるLH-RHや脳下垂体からの性腺刺激ホルモンによって制御されている。LH-RHアゴニスト製剤は、生体内LH-RHと類似した物質であり、脳下垂体に存在するLH-RH受容体のアゴニストとして作用する。そのため、初回投与時には脳下垂体からFSHとLHの分泌が増加するが、継続的に投与することによってLH-RH受容体のdown-regulationが起こり、LH-RH受容体数は減少する。そのため脳下垂体からのFSHおよびLHの分泌量は低下し、結果として卵巣からのエストロゲン分泌は抑制される。LH-RHアゴニストは、このような作用により、強制的に内科的閉経を引き起こすことによって抗腫瘍効果を発揮する。乳がんに適応のあるLH-RHアゴニストは、ゴセレリンやリュープロレリンがあり、投与期間は2年間が標準である。投与期間中は月経が停止するが、投与が終了すると再び開始する。

### 2. 抗エストロゲン薬

乳がんの術後や転移性乳がんを用いられるタモキシフェンは代表的な抗エストロゲン薬であり、エストロゲンに対して拮抗薬および部分作動

薬として作用する。そのため、タモキシフェンは、更年期愁訴を改善するよりもむしろ助長することの方が多いため、タモキシフェンは閉経前後に関わらず使用できる薬剤であるが、その他の抗エストロゲン薬であるトレミフェンやフルベストラントは閉経後にのみ適応のある薬剤である。フルベストラントは筋注用製剤であり、エストロゲン受容体への結合活性がタモキシフェンよりも高く、アゴニスト活性を持たないため、更年期障害のような副作用は少ない。また、乳がん細胞においてERをdownregulationさせることにより抗腫瘍効果を発揮し、タモキシフェンやアロマターゼ阻害薬のアナストロゾールとは交差耐性を示さないという特徴を有する薬剤である。

### 3. アロマターゼ阻害薬

アロマターゼ阻害薬は、前述のように副腎から分泌されたアンドロゲンが全身の脂肪細胞などにあるアロマターゼに結合しエストロゲンに変換する過程を阻害する薬剤である<sup>4)</sup>。アロマターゼ阻害薬にはアナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールがあり、いずれも閉経後乳がんのみの適応であり、閉経前患者に単独で使用することは禁忌である。術後や転移性乳がんに対して広く使用され、タモキシフェンと同じく年単位で服用する薬剤であることから、コンプライアンスの維持や骨密度低下による骨粗鬆症や骨折などの副作用に充分注意が必要である。

### 4. 黄体ホルモン

乳がん保険適応がある黄体ホルモンは、メドロキシプロゲステロンであり、抗エストロゲン薬やアロマターゼ阻害薬に奏功しなくなった場合に選択されることがある。月経異常や習慣性流産にも使用されるが、乳がん領域で使用する場合は、投与量が非常に多いため注意が必要であ

る。大量の黄体ホルモンを投与することにより血中エストロゲン濃度が低下することから、エストロゲンの代謝促進作用やアロマターゼ活性の抑制作用などが考えられているが、詳細なメカニズムは明らかではない<sup>5)</sup>。

## 薬物相互作用

タモキシフェンは、主としてCYP3A4およびCYP2D6で代謝される。未変化体からN-デスメチルタモキシフェンへの脱メチル化には主にCYP3A4が関与し、それに続く活性代謝物であるエンドキシフェン(4-OH-N-デスメチルタモキシフェン)への水酸化には主にCYP2D6が関与すると考えられている。したがって、CYP2D6阻害薬の併用により、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が低下し、タモキシフェンの作用が減弱する可能性がある<sup>6)</sup>。SSRIであるパロキセチンは主にCYP2D6で代謝され、タモキシフェンとの併用によりエンドキシフェンの血中濃度が約60%低下することが報告されている<sup>7)</sup>。さらに、併用により乳がんによる死亡リスクが増加したとの報告もある<sup>8)</sup>。したがって、CYP2D6を強力に阻害する薬剤の併用は基本的に避けるべきである。パロキセチンと同程度にCYP2D6を強力に阻害する薬剤としてはテルビナフィン、キニジン、シナカルセットなどがあり注意が必要である。それ以外にも、ワルファリンとの併用により肝臓での代謝が阻害され、PT-INRが延長する可能性があるため、併用開始時は頻回に検査をすることが望ましい。レトロゾールは主にCYP3A4およびCYP2A6で代謝されるため、これらの酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意すべきである。アゾール系抗真菌薬やメトキサレンはそれぞれCYP3A4、CYP2A6の活性を阻害することにより、レトロゾールの

代謝を阻害し血中濃度を上昇させる可能性がある<sup>9)</sup>。一方、タモキシフェンやリファンピシンなどのCYP3A4を誘導する薬剤との併用により血中濃度が低下する可能性がある。レトロゾールとタモキシフェンの反復併用投与により、レトロゾールのAUCが約40%低下したとの報告はあるものの、相互作用に起因する効果の減弱および副作用の報告はない。表1に乳がんホルモン療法における各薬剤の適応と代謝酵素について、表2および表3に代謝酵素に関する注意すべき相互作用を記載する<sup>6,9-16)</sup>。

表1 乳がん領域で用いられるホルモン療法薬

分類	薬剤名	適応	関与する代謝酵素
LH-RH アゴニスト	ゴセレリン	閉経前	—
	リユープロレリン		—
抗エストロゲン薬	タモキシフェン	閉経前後	CYP3A4 CYP2D6
	トレミフェン	閉経後	CYP3A4
	フルベストラント		CYP3A4
アロマターゼ阻害薬	アナストロゾール	閉経後	—
	エキセメスタン		CYP3A4
	レトロゾール		CYP3A4 CYP2A6
黄体ホルモン	メドロキシプロゲステロン	閉経前後	—

(文献6, 9～16から抜粋, 改変)

表2 タモキシフェンの薬物相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用が増強することがあるので、抗凝血剤を減量するなど、慎重に投与すること。	タモキシフェンがワルファリンの肝臓での代謝を阻害する可能性が考えられている。
リトナビル	本剤のAUCが上昇することが予想される。	リトナビルのチトクロームP-450に対する競合的阻害作用により、本剤のAUCが上昇することが予想される。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	リファンピシンにより、CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) パロキセチン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	CYP2D6阻害作用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が低下したとの報告がある。

(文献6から抜粋)

表3 レトロゾールの薬物相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2A6を阻害する薬剤 (メトキサレン等)	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	メトキサレン等の薬剤はCYP2A6活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 (アゾール系抗真菌剤等)	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	アゾール系抗真菌剤等の薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 (タモキシフェン、リファンピシン等)	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。本剤とタモキシフェンの反復併用投与により、本剤のAUCが約40%低下したとの報告がある。ただし、相互作用に起因する効果の減弱及び副作用の報告はない。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。

(文献9から抜粋)

## おわりに

近年の乳がん罹患数の増加に伴い、抗がん剤治療やホルモン療法を受ける患者数は急激に増加している。乳がんは、比較的早期の段階からリンパ節や肺・肝臓・脳などへ転移するケースも多いため、転移の有無が予後を大きく左右する。一方で、早期発見・治療ができれば予後の良いがんとしても位置づけられており、乳房を温存することも充分可能である。前述したように、手術後の乳がんにおけるホルモン療法は長期投与になることが避けられず、薬物相互作用による作用の増強および減弱は、治療継続を阻む要因となりうることを充分認識しておくべきである。

## 文 献

- 1) 乳癌診療ガイドライン, 一般社団法人日本乳癌学会編, 金原出版, 東京 (2013).
- 2) Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M : Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer : 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* (2008) 9, 45-53.
- 3) BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD, et al. : Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. *N Engl J Med* (2009) 361, 766-776.
- 4) Buzdar A, Howell A : Advances in Aromatase Inhibition : Clinical Efficacy and Tolerability in the Treatment of Breast Cancer. *Clin Cancer Res* (2001) 7, 2620-2635.
- 5) Mattsson W : Current status of high dose progestin treatment in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (1983) 3, 231-235.
- 6) ノルバデックス®錠10mg医薬品インタビューフォーム (改訂版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2014).
- 7) Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA : Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* (2003) 95, 1758-1764.
- 8) Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, Paszat LF : Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen : a population based cohort study. *BMJ* (2010) 340, c693.
- 9) フェマーラ®錠2.5mg医薬品インタビューフォーム (新様式第4版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2010).
- 10) ゼラデックス®1.8mgデボ医薬品インタビューフォーム (改訂第7版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2011).
- 11) リュープリン®注1.88mg医薬品インタビューフォーム (改訂第7版), 武田薬品工業株式会社, 大阪 (2013).
- 12) フェアストン®錠40mg医薬品インタビューフォーム (改訂第7版), 日本化薬株式会社, 東京 (2013).
- 13) フェソロデックス®筋注250mg医薬品インタビューフォーム (改訂第3版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2012).
- 14) アリミデックス®錠1mg医薬品インタビューフォーム (改訂第17版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2014).
- 15) アロマシン®錠25mg医薬品インタビューフォーム (改訂第8版), ファイザー株式会社, 東京 (2013).
- 16) ヒスロン®H錠200mg医薬品インタビューフォーム (改訂第3版), 協和発酵キリン株式会社, 東京 (2014).