

ベネトクラクスとCYP阻害薬



先日私が関わっている薬局の薬剤師さんと立ち話をしていた時に白血病患者さんの処方箋で質問をいくつか受けたのですが、その中にP I S C Sと関連しそうな話題があったのでまとめてみました。

1) ベネトクラクスとは →商品名も含めて読みづらく覚えづらい!

商品名はベネクレクスタ[®]錠で白血病用の抗悪性腫瘍剤になります。本薬はBCL-2という蛋白質を選択的に阻害する薬で白血病細胞のアポトーシスを誘導させて抗腫瘍作用を示す薬になります(機序の詳細はインタビューフォームなど参照)。急性骨髄性白血病に使用する際は漸増して維持量を1日1回400mgにするのですが、ベネトクラクスはCYP3Aで代謝されるため、中程度以上のCYP3A阻害剤と併用する場合は、その血中濃度上昇を防ぐために本剤を半量以下に減量することになっています。製造販売元アヅヴィ合同会社からの資料にも維持量を200mg以下にするような解説と共にCYP3A阻害薬の強中弱作用別の一覧表が用意されています。その中で今回問題となったのはCYP3Aの中程度阻害剤アプレピタント(イメンド[®]カ[®]セル)になります。

2) アプレピタントとは

癌化学療法ではよく処方される薬ですが、通常、抗癌剤注射を受けた当日を含め3日間にわたって内服する抗嘔吐剤になります。中等度のCYP3A阻害剤にもなりますが、中等度とは相手の薬のAUCを2倍以上5倍未満に上昇させる薬になります(アヅヴィ資料から)。イメンド[®]の添付文書では「本剤は、主としてCYP3A4で代謝され、かつCYP3A4を阻害し、かつ誘導もし、おまけにCYP2C9を誘導する」とありますので、相互作用の面からみるとなかなかの“くせ薬”になります。

今回の患者さんは病院外来でアザシチジン(ビダーザ[®])の注射を5日間受け、初日にアプレピタントを院内処方、残り2日分は院外処方されるパターンでした。同時に投与されるベネトクラクスは本来400mg/日ですが、CYP3A4中等度阻害薬でもあるアプレピタントの併用があるため200mg/日で連日投与の指示が出ています。

アプレピタントの血中濃度半減期はおよそ10時間とありますから、3日目の投与終了後から5半減期経過後の2日後には血中濃度はほぼ0と考えてよいでしょう。CYP3A4阻害作用は「用量依存的」との記載があるので可逆的な阻害作用と考えると阻害作用も2日後にはほぼ無くなっていると考えられます。という背景からの質問が「アプレピタント終了後3日目以降からはベネトクラクスの1日量を200mgから400mgに増量してもよいのではないか?」です。連日投与薬ならまだしも、3日間投与だけなのでベネトクラクスを増量した方が効果は上がりそうな印象をもちます。

3) アプレピタントの相互作用について

ここからは本ニュース404号、405号で紹介した「これからの薬物相互作用マネジメント第2版2021年(以下、資料)」からの引用になります。資料にはアプレピタントに関するCYP3A4寄与率(CR)やCYP3A4阻害率(IR)の記載はありませんが、資料180p~185pにアプレピタントに関する記事が掲載されています(添付文書にも一部記載あり)。その中でCYP3A4の基質ミダゾラム(CR=0.92:「極めて高度」な寄与率)とアプレピタントの併用結果が次のように紹介されています(①はミダゾラム経口のAUC変化、②はミダゾラム注射のAUC変化)。

①アプレピタントを5日間連続投与での併用(アプレピタント投与前日のAUCを1.0とする)

前日：1.0 1日目：2.27 5日目：3.30

②アプレピタントを3日間連続投与での併用(同上)

前日：1.0 4日目：1.25 8日目：0.81 15日目：0.96

①からアプレピタント投与中にミダゾラムを投与するとCYP3A4阻害作用によりミダゾラムのAUCは上昇していますが、②からアプレピタントを中止すると4日目(中止後1日目)はCYP3A4の阻害作用の影響が残りミダゾラムのAUCは高い状態ですが、8日目では逆に低いAUCを示しています。これはアプレピタント投与中に起きたCYP3A4誘導作用で合成されたCYP3A4が分解されずに残存している結果で、さらに②の結果は誘導分の効果は2週間近くで無くなることを示しています。おそらく追加合成されたCYP3A4は2週間までに分解されたとも考えられます。

4) 併用によるAUC変動率の予測

ベネトクラクスのアプレピタント併用時と併用後の血中濃度(AUC)の推移を予測するためにPISCISの式から算出したパラメーター値を右表に示します(ゴシック体は資料の既知数値)。計算式は本ニュース404, 405号を参考にしてもらい計算の基になったデータを列記します。

| 成分名 | CR | IR | IC |
|---------|-------------|------------|------|
| ミダゾラム | 0.92 | — | — |
| アプレピタント | — | 0.76 | 0.25 |
| ベネトクラクス | 0.84 | — | — |
| ケトコナゾール | — | 1.0 | — |

添付文書より：ベネトクラクスとCYP3A4阻害薬ケトコナゾール併用のAUC変動率 6.4

3)項-①より：ミダゾラムとCYP3A4阻害薬アプレピタント併用のAUC変動率 3.3

3)項-②より：ミダゾラムとCYP3A4誘導薬アプレピタント併用のAUC変動率 0.81

計算例として：ベネトクラクスのCRはケトコナゾール(IR=1.0)と併用時AUC変動率6.4を利用すると、 $CR = (1 - 1/R_{inh}) / IR = (1 - 1/6.4) / 1 = 0.84$ となります。ミダゾラムほどではないですが「高度」な寄与率に分類される基質になります。その他の値も同様にして求めますが略します。

①ベネトクラクスとアプレピタントの併用時のAUC変動率(アプレピタントの酵素阻害効果)

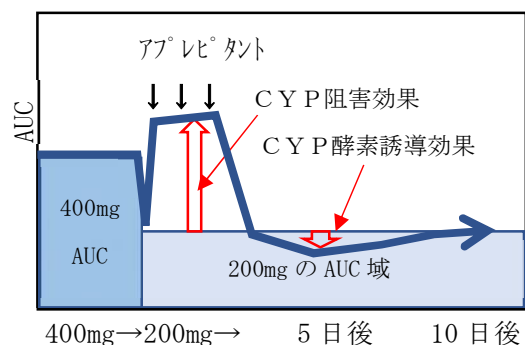
$$AUC_{inh} = 1 / (1 - CR \times IR) = 1 / (1 - 0.84 \times 0.76) = 2.77$$

②ベネトクラクスとアプレピタントの併用終了後のAUC変動率(アプレピタントの酵素誘導効果)

$$AUC_{ind} = 1 / (1 + CR \times IC) = 1 / (1 + 0.84 \times 0.25) = 0.83$$

5) ベネトクラクスとアプレピタント併用の血中濃度的理解

ベネトクラクスとアプレピタントを3日間併用している間のベネトクラクスのAUCは2.8倍前後まで上昇するので、50%以下に減量する推奨は理にかなっていません。さらにアプレピタント投与終了して5日目前後のAUCは減量した用量で示すAUCの0.8倍まで減少しますが、アプレピタント投与終了後10日目前後で減量した用量が本来示すAUCレベルに復活するというイメージが浮かび上がります(右図)。



このイメージ図からアプレピタント投与終了後は投与量を200mgから400mgに戻しても良さそうですが、実は今回の患者さんはアプレピタント投与以前から200mg維持量だったので、以前疑義照会をした際には骨髄抑制発症予防のため200mgを維持継続するという回答を得ていました。であるならば、この患者さんの場合はアプレピタント投与中はベネトクラクスの血中濃度が2倍以上になるかもしれないので併用期間は血中濃度が高くなることで起こりうる副作用発現に注意を喚起するような服薬指導、副作用確認のケースになるのではないかという話になりました。

(終わり)