

分子標的抗がん薬は、従来までの殺細胞性抗がん薬とは異なる副作用を有している。本研究では、ソラフェニブおよびレゴラフェニブの安全で最適な投与法の開発を目指して、未変化体および代謝物と薬物排出トランスポータとの相互作用や両薬物の細胞毒性に及ぼす代謝反応の影響について検討した。また、レゴラフェニブ治療大腸がん患者を対象に、代謝プロファイルと有害事象の関連性について精査した。その結果、ソラフェニブとその活性代謝物である N-オキシド体 (M-2)、およびレゴラフェニブとその活性代謝物である M-2 並びに N-オキサイドアミド体 (M-5) は、P-糖タンパクおよび乳癌耐性タンパクの ATPase 活性を濃度依存的に促進することを明らかにした。一方、MRP2 の ATPase 活性に対する促進効果は認められなかった。さらに、薬物代謝酵素の誘導剤としてデキサメタゾン を処置したヒト肝芽腫由来細胞株 HepG2 において、vehicle 処置のみの対照群と比較してソラフェニブの細胞毒性が増強する傾向が認められた。また、重篤な手足皮膚反応が発現したレゴラフェニブ治療大腸がん患者の代謝物プロファイル を調べた結果、M-2/M-5 の血中濃度がともに未変化体濃度と比べて顕著に上昇していることを見出した。

Structures of sorafenib and regorafenib and their respective metabolites

