

IV. 薬効薬理・体内動態・同効薬比較のポイントとは？

a. 薬効薬理のポイントとは？

★ 疾患は？

- 悪性黒色腫とは、メラノーマとも呼ばれる皮膚癌の一種である。皮膚の色素（メラニン）を作る細胞（メラノサイト）やほくろの細胞（母斑細胞）が癌化し、足の裏や手のひら、爪、顔、胸、腹、背中など様々な部位に発現する。原因は明らかになっていないが、紫外線、皮膚への摩擦及び圧迫といった外からの刺激が関係していると考えられている。
- 肺癌は、細胞の形や組織の違いにより、小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分類される。非小細胞肺癌は肺癌全体の約 85% を占めており、癌細胞の発生部位によって、腺癌、扁平上皮癌及び大細胞癌に分類される。肺癌では、咳、胸痛、血痰、息切れ、喘鳴、声枯れといった症状がみられる。

★ メカニズムは？

- PD-1 (Programmed cell death-1) は、活性化したリンパ球および骨髄系細胞に発現する受容体であり、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 および PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。この PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃などを回避する機序の一つとして考えられている。
- ニボルマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 および PD-L2 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化、細胞傷害活性の増強などにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

② 薬効薬理の特徴は？ を参照 (p. 24)

b. 体内動態のポイントとは？

★ 消失（代謝・排泄）は？

- ヒト型モノクローナル抗体のため、他のタンパク質と同様に生体内ではペプチドおよびアミノ酸に分解されると考えらる。
- 消失半減期は約 320~520 時間と長い [日本人悪性腫瘍患者、単回静脈内持続投与]。

★ 吸収は？

- Tmax は約 1.0~9.0 hr であった [日本人悪性腫瘍患者、単回静脈内持続投与]。

★ 分布は？

- 分布容積は 64.6~96.8 mL/kg であった [日本人悪性腫瘍患者、単回静脈内持続投与]。

★ バイオアベイラビリティは？ 初回通過効果は？ 線形性は？

- 静脈内投与製剤であり、絶対的バイオアベイラビリティは 100% である。
- Cmax および AUC は 0.3~10 mg/kg の範囲内において概ね投与量に比例して増加した [外国人悪性腫瘍患者、単回静脈内持続投与]。

★ P-糖タンパク質などのトランスポーターの関与は？

- トランスポーターに関するデータはない。

③ 体内動態の特徴は？ を参照 (p. 27)

c. 同効薬比較のポイントとは？

＜悪性黒色腫＞

- 注射製剤としてニボルマブおよびイピリムマブ、経口製剤としてベムラフェニブ、ダブラフェニブがある。
- ニボルマブはヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル抗体で、PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害し、癌抗原特異的な T 細胞の増殖および細胞傷害の活性化により抗腫瘍作用を示す。イピリムマブは、細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対するヒト型モノクローナル抗体で、CTLA-4 とそのリガンドとの結合を阻害することにより活性化 T 細胞の抑制的調節を遮断し、抗腫瘍作用を示す。ベムラフェニブおよびダブラフェニブは、*BRAF* 遺伝子変異を有する *BRAF* キナーゼを阻害することにより、抗腫瘍作用を示す。
- いずれも *BRAF* 遺伝子変異がある患者に対して適用可能である。
- ニボルマブは非小細胞肺癌に対する適応があるが、イピリムマブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブには非小細胞肺癌に対する適応はない。
- ニボルマブおよびイピリムマブは抗体医薬品であるため、CYP による代謝は受けない。一方、ベムラフェニブは CYP3A4 を誘導し、CYP1A2、CYP2C9、P-糖タンパク質を阻害する。また、ダブラフェニブは、CYP2C8 および CYP3A4 の基質であり、CYP2C9 および CYP3A4 を誘導する。

＜非小細胞肺癌＞

- 注射製剤としてニボルマブ、経口製剤としてゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、オシメルチニブがある。
- ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブは EGFR (上皮成長因子受容体) チロシンキナーゼを阻害することにより抗腫瘍作用を示す。クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブは、ALK (未分化リンパ腫キナーゼ) の発癌性変異体である ALK 融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、抗腫瘍作用を示す。
- ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブは *EGFR* 遺伝子陽性、クリゾチニブ、アレクチニブは *ALK* 融合遺伝子陽性でなければ適用することができない。
- オシメルチニブは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の *EGFR* T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に適用する。
- セリチニブはクリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に適用する。
- ゲフィチニブは CYP3A4 の基質で、CYP2D6 を阻害する。エルロチニブは CYP3A4 および CYP1A2 の基質である。アファチニブは P-糖タンパク質の基質である。オシメルチニブは CYP3A の基質であり、BCRP を阻害する。クリゾチニブは CYP3A4/5 の基質であり、CYP3A および CYP2B6 を阻害する。アレクチニブは CYP3A4 の基質であり、P-糖タンパク質および BCRP を阻害する。セリチニブは CYP3A の基質である。

⑩ 同効薬はあるか？ 同効薬との違いはどこにあるか？ を参照 (p. 47)