

抗がん剤治療における安全管理と医薬品適正使用

(文責：薬剤部 寺田智祐)

「ジェムザールの投与量が減量されていますが、この量で大丈夫ですか?」、「カルボプラチンの投与量を求めるカルバートの式の計算は間違っていないか?」など、多くの医師は薬剤師から疑義照会を受けた経験があると思います。実はこの疑義照会は、法律で規定されている薬剤師の最も重要な職務です。すなわち、薬剤師法の第24条(処方せん中の疑義)では、「薬剤師は、処方せんに疑わしい点があるときは、その処方せんを交付した医師、歯科医師又は獣医師に問い合わせ、その疑わしい点を確認した後でなければ、これによって調剤してはならない」と規定されています。特に抗がん剤による治療は、一歩間違えば重篤な有害事象へと繋がる可能性が高いため、薬剤部ではより慎重に疑義照会を行っています。疑義照会とともに、抗がん剤の調剤からミキシングに至るまでの薬剤業務についても、各過程で必ずダブルチェックを行い、安全管理の徹底を図っています。

このような安全管理に加えて、医薬品適正使用の推進も薬剤師の大きな役割です。一般に、医薬品適正使用とは、医薬品使用における有効性・安全性・経済性を確保する方策であり、がん薬物療法の分野では、チーム医療の一員として薬剤師の果たすべき役割は多岐に渡ります。最近では個々の患者に最も適した薬物療法について、薬剤師の視点と科学的根拠に基づいて助言・協力することも期待されるようになってきました。その一例として、平成18年から外来化学療法部や探索医療センター検証部の先生方と共同で行ってきた、グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)の遺伝子多型解析について紹介したいと思います。

UGT1A1は、抗がん剤イリノテカンの活性体SN-38の代謝を媒介する酵素です。臨床薬理学的研究の進展によって、日本人ではUGT1A1*6やUGT1A1*28の遺伝子多型が、重篤な好中球減少の発現と関連していることが明らかにされてきました。我々も、最近UGT1A1*6の重要性について報告しています。これらの成果を受けて、平成20年6月にUGT1A1の遺伝子多型情報がイリノテカンの添付文書に追記されました。その後、平成20年11月に遺伝子解析が保険適用となり(保険点数:2,000点、判断料:125点)、さらに平成21年3月に解析用キットが発売されるに至りました。

添付文書にはハイリスク遺伝子多型として、ホモ接合体(UGT1A1*6/*6とUGT1A1*28/*28)と複合ヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)が挙げられています。ハイリスク遺伝子多型を有する患者の頻度について、日本人での報告と京大病院での結果を下表にまとめてみました。

	Minami ら ²⁾	Akiyama ら ³⁾	京大病院 ⁴⁾
	N=176	N=300	N=400
遺伝子型 ¹⁾	患者数 (%)	患者数 (%)	患者数 (%)
<i>UGT1A1</i> *1/*1	85 (48.3)	135 (45.0)	190 (47.5)
<i>UGT1A1</i> *1/*6	41 (23.3)	88 (29.3)	111 (27.7)
<i>UGT1A1</i> *1/*28	34 (19.3)	47 (15.6)	66 (16.5)
<i>UGT1A1</i> *6/*6	5 (2.8)	17 (5.7)	17 (4.3)
<i>UGT1A1</i> *28/*28	4 (2.3)	2 (0.7)	4 (1.0)
<i>UGT1A1</i> *6/*28	7 (4.0)	11 (3.7)	12 (3.0)

1) *1 は*6 及び*28 を含まないアレル

2) Pharmacogenet. Genomics, 17: 497-504, 2007

3) Ann. Oncol., 19: 2089-2090, 2008

4) Int. J. Clin. Oncol., 14: 136-142, 2009 の 133 人のデータを含む。

いずれの報告でもハイリスク遺伝子多型を有する患者の割合は、約 10%となっています。すなわちイリノテカンを投与される患者の 10 人に 1 人は、ハイリスク遺伝子多型を有していることになります。これらハイリスク遺伝子多型を有する患者への初回投与量として、Minami らは 50%投与量を提案していますが、それを確認するためのプロスペクティブな研究が待ち望まれているところです。投与量の設定については患者背景や使用するレジメンによって一律に規定することは困難ですが、本遺伝子解析を行うことによって、有害事象発現リスクの予測精度は確実に向上すると考えられます。

現在、ソフト面・ハード面を含めて、京大病院で *UGT1A1* の遺伝子多型解析を保険診療の一環として行えるように体制整備を進めているところです。近い将来、薬剤師が、「*UGT1A1* の遺伝子解析の結果がでていませんが、標準投与量でイリノテカンを開始しても大丈夫ですか？」という疑義照会を行う日がくるかもしれません。