〈抄録〉 第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10~11日 大阪
シンポジウム7: Clinical Pharmacogenetics: 21世紀の薬物療法の幕開け

6. 抗癌剤化学療法における個別化療法 —薬物代謝酵素遺伝子多型を中心として—

安 藤 雄 一*

現在多くの抗癌剤化学療法では、理論上の体表面積によって投与量の個別化が図られている。しかし、実際の薬物の排泄や代謝に関与する腎機能や肝機能などに基づく科学的な指標によって、真の個別化を図っていくべきである。また、薬物治療における患者一人ひとりの薬物反応の多様性は、そのゲノムの多様性と関連することが明らかにされつつあり、患者個々のゲノムの個性に応じた治療、いわゆるオーダーメイド医療の発展が予想されている。今回は、抗癌剤投与量の個別化をメインテーマに行ってきた演者らの一連の研究を、とくに薬物代謝酵素の遺伝子多型解析の役割について考察しながら紹介する。

一般に薬物療法においては、体内での薬物動態、毒性や効果に個体間差が認められる。従来の抗癌剤は用量依存性に殺細胞効果を発揮するため、副作用が許容される範囲内で最大量を投与することで、その最大効果を期待する手法が一般に行われてきた。したがって、他の薬物と比較して抗癌剤の治療域は狭くなり、たとえわずかな薬物動態の個体間変動であっても生体が予想以上の薬物暴露を受けた場合、極めて重篤な副作用が引き起こされる。個体間の薬剤動態、それにつづく反応性の違いが生じる原因には様々な要因が考えられるが、その一つに薬剤代謝酵素の遺伝子多型が

挙げられる。体内で解毒代謝を受ける薬物を常用量投与した場合、遺伝子多型により酵素活性が低下した個体では薬物の解毒代謝が遅延して高い血中濃度が維持され、増加した薬物暴露により副作用が起こりやすくなる。

塩酸イリノテカン (CPT-11) による重篤な副作用は、従来の臨床医学的視点からは予測不可能であったが、その活性代謝物を解毒する薬物代謝酵素の遺伝子多型が重篤な副作用の出現と深く関わっていることが示唆されている。塩酸イリノテカンは、トポイソメラーゼⅠ阻害作用を持つカンプトテシン誘導体であり、肺がん、消化器がん、卵巣がんなどに対して幅広く使用され、臨床で極めて重要な抗がん剤である。しかし、しばしば認められる重篤な白血球減少や下痢の副作用は時に致死的となり、患者や医療スタッフのみならず、社会的にも大きな関心が寄せられてきた。塩酸イリノテカンは生体内のカルボキシシルエステラーゼによって、母化合物の数百倍高い抗腫瘍活性を示す活性代謝物 SN-38 に変換され、SN-38 は肝臓でグルクロン酸抱合酵素 (UGT) による抱合反応を受けて解毒された後、腸管に排泄される。この SN-38 の主なグルクロン酸抱合は UGT の分子種である UGT1A1 により触媒され、この UGT 活性の個体間差が生体の SN-38 への暴露量を介して塩酸イリノテカンによる副作用の個体間差を左右している。この UGT1A1 には遺伝子多型が存在し、高ビリルビン血症すなわち体質性黄疸を呈する個体は、UGT 活性の低下を来す遺伝子多型をも

* 埼玉医科大学臨床腫瘍科

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

つ、特に治療を必要としないごく軽度の黄疸を呈するギルバート症候群は一般人口の3~10%に認められるとされ、これらの患者が塩酸イリノテカンの投与を受けた場合、UGT活性が低下しているためにより重度の副作用を引き起こす可能性が高くなる。実際に、酵素活性の低下する遺伝子多型をもつ患者では塩酸イリノテカンの投与後の血中 SN-38 抱合体濃度が相対的に低下している¹⁾。また、塩酸イリノテカンの投与を受けた日本人がん患者の臨床薬理遺伝学的解析では、UGT1A1 遺伝子上流のプロモーター領域の遺伝子多型 (*UGT1A1*28*) をもつ場合には重篤な副作用の危険度が約7倍高くなり、特にエクソン1に存在する一塩基置換多型 (*UGT1A1*27*) をもつ3例では、全例で重篤な副作用が認められた²⁾。治療前のUGT1A1 遺伝子多型解析を臨床応用することで、臨床上問題となっている重篤な副作用の危険度を減らすことができるであろう。

一方、体内で薬物代謝酵素による代謝を受けた後に薬理作用を発揮する薬物(プロドラッグ)は、その関連酵素活性の低下により活性代謝物が十分に生成されないため、期待通りの治療効果が得られなくなる可能性がある。プロドラッグの薬理作用に薬物代謝酵素遺伝子多型が関連している場合も、薬理遺伝学的手法によつて的確な薬剤選択、すなわち個別化が可能となる。サリドマイドは、催奇形性のため過去に使用が中止されていたが、現在は多発性骨髄腫、カポシ肉腫や前立腺がんなどの固形がんに対する有効性が注目されている。サリドマイドの薬理作用の一部は生体内での薬物代謝による活性化が必要であるが、その薬物代謝の詳細については長い間不明であった。しかし臨床におけるサリドマイドの有用性が再認識されるにつれ、その作用メカニズムとともに薬物代謝に関する情報は臨床において重要となっている。肝ミクロソームなどを用いた薬物代謝学的手法により、チトクローム P 450 の分子種である CYP2C19

がサリドマイドの5位あるいは5'位水酸化に関わることが明らかになり³⁾、実際にサリドマイド投与後の患者血液あるいは尿中からサリドマイド5位あるいは5'位水酸化体が検出されている。これらの代謝物とサリドマイドの薬物活性との因果関係はまだ明らかではないが、米国で行われた前立腺がん患者を対象とした臨床試験では、CYP2C19 の遺伝子多型とサリドマイドの臨床効果および代謝物の薬物動態との関連が報告されている⁴⁾。治療前の遺伝子多型解析を臨床応用することで、サリドマイドの薬物効果や副作用の危険度を治療前に予想することができる可能性がある。

最後に、かりに薬物代謝酵素遺伝子多型による薬物動態の多様性が存在しても、それは必ずしも臨床的な意義をもつわけではない。臨床で汎用される薬物には治療域が広いものが多く、よほど大きな薬物動態の変動がない限り臨床上問題とはなり難い。先端技術の臨床応用には、臨床的知識や経験、臨床現場からの情報が不可欠である。

文献

- 1) Ando, Y., Saka, H., Asai, G., et al. *UGT1A1* genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol* 9:845-847, 1998
- 2) Ando, Y., Saka, H., Ando, M., et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 60:6921-6926, 2000
- 3) Ando, Y., Fuse, E., Figg, W.D. Thalidomide metabolism by the CYP2C subfamily. *Clin Cancer Res* 8:1964-1973, 2002
- 4) Ando, Y., Price, D.K., Dahut, W.L., et al. Pharmacogenetic associations of *CYP2C19* genotype with *in vivo* metabolism and pharmacological effects of thalidomide. *Cancer Biol Ther* (in press)