

石川和宏 Kazuhiro ISHIKAWA 北陸大学薬学部臨床薬学教育センター教授

1 はじめに

近年我が国は人口の超高齢化から疾病構造が大きく変化し、求められる医療は今後さらに高度化・複雑化を増すことが予想されている。このような医療の現状に対して、より貢献できる専門職能の修得を目的に、2013年12月に薬学教育モデル・コアカリキュラムが改訂された。本カリキュラムには、基礎教育から臨床教育に至るシームレスな実践型薬学教育の概念を有した教育体制が強く求められている。こうした状況を踏まえ、臨床薬剤師の活躍が大きく期待されている分野の1つである分子標的抗がん薬を用いた最新の薬物治療を取り上げ、その実践において必要とされる薬学基礎知識について述べる。

2 抗がん薬の分類

近年、新たな作用機序を有する分子標的抗がん薬が増加の一途をたどっている。臨床現場では、これらの薬剤を正確に整理して理解した上で治療に従事しなければ、対応に支障が生じかねない。図1<sup>1)</sup>に示したように、従来型抗がん薬と分子標的抗がん薬の作用機序は大きく異なっている。このような細胞増殖から薬剤までを含めた一連の事象を理解するには、薬学基礎の「生命現象の基礎」を土台に、医療薬学の「薬理・病態・薬物治療」における「がんと薬」に関する知識を積み上

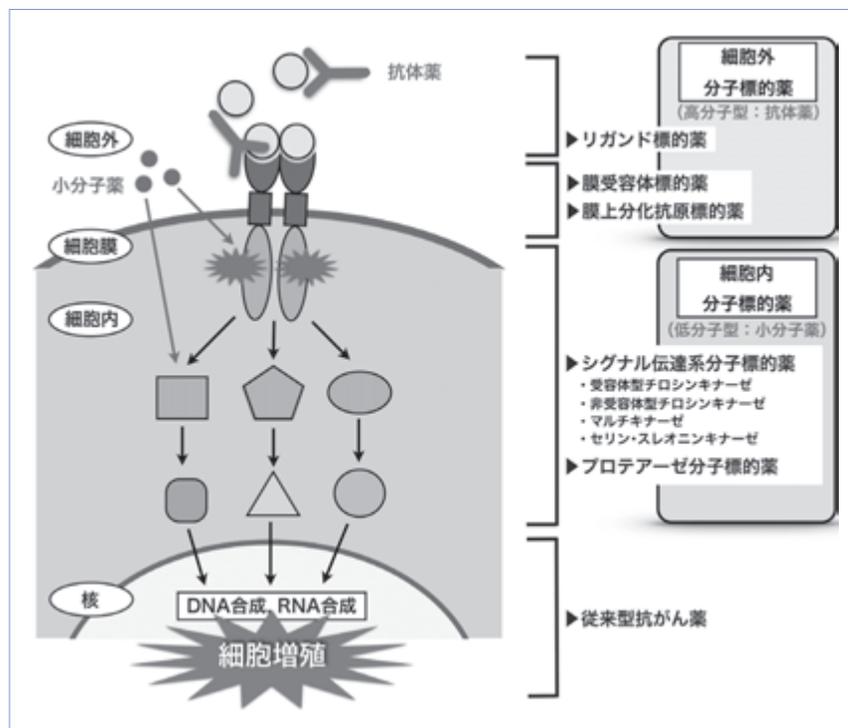


図1 抗がん薬の分類

げることが必要不可欠である。このような知識の習得は、複雑多岐にわたり難解なイメージを持ちやすい従来型抗がん薬や分子標的抗がん薬を正確に分類し整理して理解することにつながり、実践において非常に有用である。土台となる基礎知識がなければ、実践で活用できる知識には至らないことは明白である。また、様々な場面での応用力においてもこの基礎は非常に重要である。

### 3 分子標的抗がん薬の薬力学(薬物作用学：PD)とゲノム薬理学(PGx)

#### 1. EGFR 標的抗体薬<sup>2~4)</sup>

本薬剤は、効果が期待できる患者が限定されるため、使用に当たり事前に効果が期待できるか否かの判定を個別にしなければならない。図2に示したように、がん細胞は細胞表面にあるEGFRに上皮成長因子(EGF)が結合して受容体が活性化された後、その活性化シグナルがいくつかのシグナル伝達分子を介して核内に伝えられて、様々な増殖に関わる変化を引き起こす。その中には、VEGFの産生も含まれ、近傍の血管内皮細胞上にあるVEGFRに結合して活性化し、そのシグナルが核内に伝えられて細胞増殖が引き起こされる。血管内皮細胞の増殖は、血管新生として血管ががん細胞付近まで伸長して栄養や酸素の供給を容易にすることで、より活発ながん細胞の増殖を引き起こすことに寄与する。

このような流れの中で、がん細胞が有する野生型KRASは不活性化型で存在し、受容体の活性化に応じて初めて活性化する。EGFR標的抗体薬は、EGFRに作用してEGFとの結合を阻害してそれ以降のシグナル伝達を抑制することによりがん細胞の増殖抑制効果を発揮する。一方で変異型KRASを有したがん細胞では、状況は一変する。すなわち、変異型KRASは受容体からの刺激シグナルがなくても常に活性化状態となっていて、核内に増殖刺激シグナルを送り続けている。この

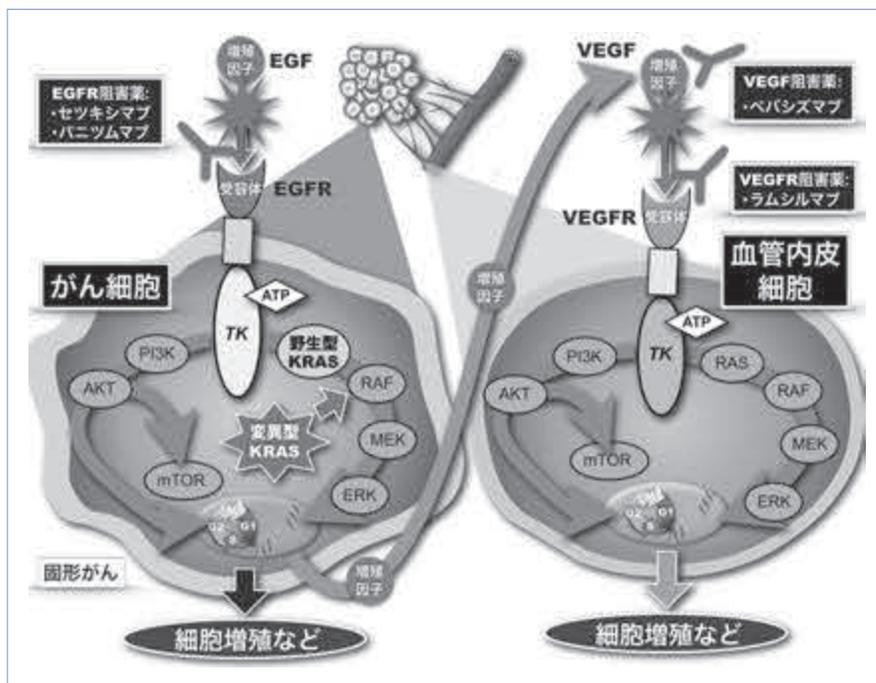


図2 EGFRおよびVEGFR標的抗体薬の作用機序

ATP：アデノシン三リン酸、EGF：上皮成長因子、EGFR：上皮成長因子受容体、TK：チロシンキナーゼ、VEGF：血管内皮増殖因子、VEGFR：血管内皮増殖因子受容体。

ような変異型 KRAS を有するがん細胞では、上述の EGFR 標的抗体薬は全く効が立たないこととなる(図 2)。そこで薬剤が奏効する患者として、がん細胞が野生型 KRAS を有する患者を特定しなければならない。大腸がんの患者では、30~40% の頻度で変異型 KRAS 遺伝子を有している。このような事象を踏まえ、EGFR 標的抗体薬を適切に使用するために、薬学基礎の「生命現象の基礎」を土台に、医療薬学の「薬理・病態・薬物治療」における「がんと薬」を積み上げた薬学知識をフル活用して実践的知識へと応用することにより、初めて実践能力に結びつけることができる。

## 2. VEGF および VEGFR 標的抗体薬<sup>3~4)</sup>

本抗体薬は、がん細胞には作用せず、血管内皮細胞に対してその増殖因子あるいは受容体に作用して血管内皮細胞の増殖を抑制し、がん細胞への栄養や酸素の供給が断たれることでがん細胞の増殖抑制効果を発揮する。しかしながら、これらの血管内皮細胞に作用する抗体薬については、使用に際して上述の EGFR 標的抗体薬のように KRAS 遺伝子を解析する必要性はない。なぜなら、血管内皮細胞は正常細胞で、がん化を引き起こす変異型 KRAS が細胞内に存在することはないためである。一方で、がん細胞が変異型 KRAS を有していてもより下流で作用することから、薬効には一切影響を受けることはない(図 2)。この現象を理解し、実践能力へと結びつけるには、上述の EGFR 標的抗体薬を適正使用する際に必要とされる薬学知識と同様のものが必要となる。

## 3. 放射性同位元素を結合させた抗体薬

B 細胞性非ホジキンリンパ腫の薬物治療には、細胞表面にある CD20 分子を標的とした抗体薬に放射性同位元素を結合させた薬剤が使用される(図 3)。<sup>5)</sup> この場合、用いられる線源は 2 種類で、半減期が 67.3 時間でガンマ線を放出するインジウム ( $^{111}\text{In}$ ) と半減期が 64.1 時間でベータ線を放出するイットリウム ( $^{90}\text{Y}$ ) である。両線源は、目的に応じて使い分けられており、細胞傷害作用を有しないインジウムは薬剤を投与した際の体内分布を確認する目的で使用される。特に有害事象の原因となるような異常な分布が認められなければ、続いて本治療として細胞傷害作用を有したイットリウムを結合させた抗体薬が投与される。放射性同位元素を結合させた抗体薬を適切に使用するに

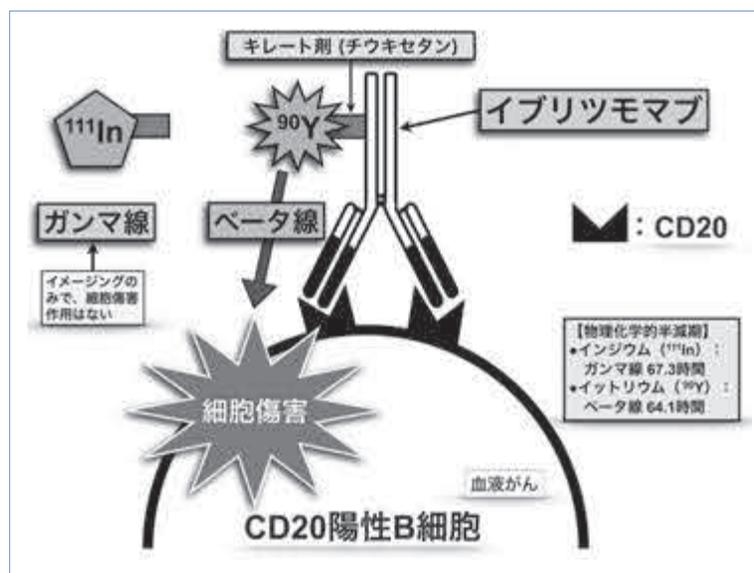


図 3 放射性同位元素を結合させた CD20 標的抗体薬(イブリツモマブ・チウキセタン)の作用機序

当たり、薬学基礎の「物質の物理的性質」における「放射線と放射能」を土台にして、医療薬学の「薬理・病態・薬物治療」における「がん薬」を積み上げた薬学知識をフル活用して実践的知識へと応用することが、実践能力として求められる。特に本抗体薬については、病院で本剤の使用に際して薬剤師が直前の調製業務を担っていることから、薬学基礎の知識を踏まえた無菌的な調製に関わる技能がさらに求められる。この業務には、薬学基礎にて習得した知識に支えられた臨床実践能力が必要不可欠であることは、明白である。

#### 4 分子標的抗がん薬の薬物動態学(PK)

小分子薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)は、胃内での溶解性を向上させて腸管からの吸収を促進させるために弱塩基性となっていることから、胃内の酸性条件は非常に重要である。<sup>6)</sup> そこでヒスタミン H2 受容体拮抗、プロトンポンプ阻害薬および制酸薬との併用は、TKIの吸収低下によりバイオアベイラビリティが低下してしまうため、できるだけ避けなければならない。このような事象に対して、薬学基礎の「人体の成り立ちと生体機能の調節」における「消化器系」を土台にして医療薬学の「薬の作用と体の変化」における「薬の作用」を積み上げた薬学知識が、その理由を理解し十分な注意を払いながら治療を進めていくという実践能力を支える重要な柱となる。

#### 5 おわりに

臨床薬剤師は、臨床現場に欠かせない知識・技能・態度を十分に統合した実践能力を患者個々の状況に応じて適切に発揮することが求められる。そのためには、臨床事象について思考(推論)することにより、習得された全ての基礎知識が十分に統合されてその表現系である臨床実践能力として反映されなければならない。すなわち、習得した全ての基礎知識をフル活用できる統合力が必要とされる。<sup>7)</sup> そこで薬学教育においては、薬学基礎と専門教育である臨床関連教育が常に深いつながりを持たせて、薬学基礎分野の内容が薬剤師の臨床実践能力に非常に役に立つことを意識させるよう教授する(一体型教育・総合型教育)ことが、今後求められる教育の在り方ではないかと確信している。さらに臨床現場での思考(推論)を介して習得した多くの基礎知識を統合し、その表現系である知識・技能・態度との連動をスムーズにさせることで実践能力の育成がより速やかに図れるのではないかと、大いに期待しているところである。

#### 参考文献

- 1) 石川和宏, 月刊薬事, 58, 1693-1699(2016).
- 2) 石川和宏, “基本まるわかり! 薬理遺伝学”, 南山堂, 東京, 2012, pp. 69-73.
- 3) 石川和宏, “絵でまるわかり 分子標的抗がん薬”, 南山堂, 東京, 2016, pp. 22-36.
- 4) 室 圭, 石川和宏, “薬がみえる vol. 3”, メディックメディア, 東京, 2016, pp. 398-417.
- 5) 石川和宏, “絵でまるわかり 分子標的抗がん薬”, 南山堂, 東京, 2016, pp. 37-43.
- 6) van Leeuwen R. W. *et al.*, *Lancet Oncol.*, 15, e315-e326(2014).
- 7) 石川和宏, 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月.

キーワード 思考を介して基礎知識を統合し表現する能力(実践能力), 薬学基礎知識, 臨床実践能力, 一体型(統合型)教育, 臨床思考(臨床推論)