

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

カルタヘナ法と再生医療等製品、 薬剤師の関わり

現在、急速に発展している遺伝子組換え技術は、医療や農業等の多くの産業で利用されている。医薬品においては微生物にヒトの生体に必要なタンパク質等を生成させること、農作物においては病原菌や害虫への耐性獲得や栄養価の向上等を目的にこの技術が応用されている。一方で、遺伝子組換え生物等（農産物、微生物等）が意図せずに周辺環境へ広がってしまうと、周辺の生態系に影響を及ぼしてしまうことも考えられる。

そこで日本では、遺伝子組換え生物等の環境への影響（生物多様性への影響）について、関係省庁が評価して承認する制度を策定している。この制度の基礎となる法律が「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」で、通称、カルタヘナ法と呼ばれる。生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書が発効されたのに伴い、この議定書の実施を目的として2004年に施行された。遺伝子組換え生物等を使用する際に適切な措置を講ずることで、生物の多様性への悪影響を未然に防ぐ目的がある。

遺伝子組換え生物等の使用形態に応じて「第一種使用等」「第二種使用等」に分けられ、それぞれの使用に応じて、とるべき措置が定められている。「第一種使用等」とは、遺伝子組換え生物等の環境中への拡散を完全には防止しないで行う行為（遺伝子組換え農作物の輸入等）で、「第二種使用等」は、遺伝子組換え生物等の環境中への拡散を防止しつつ行う行為（遺伝子組換えマウスの工場内での飼育、繁殖等）になる。

この法律に基づき承認された第一種使用規程が定められた再生医療等製品として、ゾルゲンスマ点滴静注がある。ゾルゲンスマ点滴静注は、脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy：SMA）の原因遺伝子であるヒト運動神経細胞生存（Survival Motor Neuron：SMN）タンパク質をコードする遺伝子が組み込まれた、野生型のアデノ随伴ウイルス9型（AAV9）を利用した遺伝子治療用ベクター製品である。効能、効果または性能は、「脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9抗体が陰性の患者に限る」である。ただし、使用上の注意として、2歳未満が対象である旨、疾患の症状や各種検査に関する項目がある。

表 カルタヘナ法に基づく第一種使用規定の承認内容の製品の保管、調製等に関する箇所の概要

溶液の保管	密封された状態で遺伝子組換え生物等である旨を表示し、適切に管理された冷蔵庫／冷凍庫で保管
溶液の調製	治療施設の他の区画と明確に区別された作業室内で実施
運搬	密封した状態で行う
患者への投与	治療施設の他の区画と明確に区別された治療室内で投与 投与時は治療室内での本遺伝子組換え生物等の拡散を最小限に留める
感染性廃棄物等の処理	本遺伝子組換え生物等を含む溶液は、不活化処理を行ったうえで廃棄物の処理および清掃に関する法律と施設で定めた医療廃棄物の管理規定に従い廃棄

添付文書上の承認条件として「カルタヘナ法に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。」が求められている。そのため使用の際、医療機関にはカルタヘナ法の第一種使用規程に従った対応が求められると共に、医師に対しては日本小児神経学会認定の小児神経専門医であること等、日本小児神経学会作成のゾルゲンスマ適正使用指針の要件を満たす必要がある。

調製は、施設の他の区画と明確に区別された作業室内で行う必要がある、本製品を調製中は他の薬剤の調製は行わない。また、作業室内での製品の拡散を最小限に留めるために、閉鎖式接続器具を使用してバイアルからの吸引操作を行うことや、安全キャビネットの使用を考慮する。調製時の漏出や調製後の清拭は次亜塩素酸ナトリウム等のエタノール以外の消毒薬を用いる（1～10%の次亜塩素酸ナトリウムで不活化が可能とされている）。調製後の製品は密封した状態で投与患者のもとに運搬し、他の区画と明確に区別された治療室内で患者に静脈投与することと定められている。

薬剤師は抗がん剤等の調製を通じて、漏出対策等の安全面に配慮した調製を行うことができる。環境への曝露に対し注意が必要な再生医療等製品の調製も薬剤師が積極的に関与することが、安全な医療を患者に提供するうえで重要と思われる。

参考資料

- ・農林水産省ホームページ カルタヘナ法に基づく生物多様性の保全に向けた取組 (<https://www.maff.go.jp/j/syouan/nouan/carta/torikumi/index.html>)
- ・経済産業省ホームページ 安全審査に関する情報（カルタヘナ法、バイオレメディエーション利用指針） (https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/anzen-shinsa2.html)
- ・ゾルゲンスマ点滴静注 インタビューフォーム 2021年3月改定 ノバルティスファーマ株式会社
- ・ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用ガイド 2021年3月作成 ノバルティスファーマ株式会社
- ・ゾルゲンスマ点滴静注 適正使用指針 2021年3月30日改訂 一般社団法人日本小児神経学会

（東京医科大学病院 宮澤 祐輝）

新たな金属を含有する医薬品 ～ジルコニウム (Zr) 含有医薬品 について～

金属元素を含有する医薬品といえば、どの様なものが思い浮かぶでしょうか？

金属元素は118ある元素のうちで単体の物質が金属的性質をもつものと定義され、実際には多くの医薬品に含有されている。代表的なものとしては、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、マグネシウム (Mg)、カルシウム (Ca)、鉄 (Fe) などの電解質補正用製剤がある。その他には、制酸剤のアルミニウム (Al)、抗リウマチ薬の金 (Au)、胃潰瘍治療剤の亜鉛 (Zn) など多数あり、また、躁病・躁状態治療剤のリチウム (Li)、造影剤のバリウム (Ba)、抗がん剤の白金 (Pt)、リン吸着剤のランタン (La) といった希少金属（レアメタル）を含有する医薬品も存在する。

このような中、2020年5月に新しい金属元素を含有する医薬品として、高カリウム血症改善剤の「ロケルマ® 懸濁用分包」が上市された。一般名は「ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物」であり、希少金属の「ジルコニウム (Zr)」を含有する。ジルコニウムは原子番号40の元素で、名前の由来となった宝石のジルコン ($ZrSiO_4$) は無色透明のものはダイヤモンド類似石として、古くから装飾用宝石として用いられている。

本剤は、体内に吸収されない均一な微細孔構造を有する非ポリマー無機陽イオン交換化合物であり、1価の陽イオン (K^+ , NH_4^+) を選択的に捕捉し、2価の陽イオン (Mg_2^+ , Ca_2^+) へ影響を与えずに H^+ 及び Na^+ と交換し、糞中に排泄させ、消化管内腔における遊離カリウム濃度を下げることにより、血清カリウム濃度を低下させる。このように K^+ への選択性が高いことで、従来使用されている樹脂製剤（ポリスチレンスルホン酸 Na およびポリスチレンスルホン酸 Ca）で報告がある血中 Mg や血中 Ca への影響の回避が期待される。また、その他の特徴として、承認された効能効果がしぼり表現の無い「高カリウム血症」であること、開始用量と維持量があり、透析患者では用法・用量が変わること、そして1回ごとに水で懸濁して服用する懸濁用製剤であることなどが挙げられる（表）。

本剤の有効性としては、高カリウム血症患者を対