

## 消化管がん治療における分子標的薬の導入

(文責: 消化器内科 堀松高博)

日本人の 3 人に 1 人ががんで亡くなる時代ですが、なかでも胃がん、大腸がんはそれぞれ男性がん死因の 2 位と 3 位、女性の 3 位と 1 位を占めています。罹患数でも胃がん、大腸がんは男性では 1 位、2 位を、女性では 3 位、2 位を占めており、消化器科以外の日常診療においても消化管がんが発見されることもそう珍しくないことです。

近年、大腸がんに続き胃がんの領域においても、切除不能・再発病変に対する分子標的薬治療の流れがやってきました。もうすでに大腸がんでは血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor) 阻害薬としてのベバシズマブ (アバスタ) が 4 年前に承認され、ファーストラインでの治療成績が向上しています。さらに上皮成長因子受容体阻害薬としてのセツキシマブ (アービタックス) が 3 年前に、パニツムマブ (ベクティビックス) が昨年にわが国でも承認され、NCCN ガイドラインにおいても K-ras 野生型に限りますがファーストラインから使用することが推奨されています。さらに NCCN ガイドラインではセカンドライン、サードラインにも分子標的薬が並んでおり、避けては通れない時代となってきました。

切除不能・再発大腸がんにおいては、分子標的治療薬の導入により治療効果が高まり、現在では全生存期間中央値が 2 年を越えるまでになっています。一方、分子標的治療薬は高額であり、薬剤費だけでも 2 年間で計 1000 万円弱 (3 割負担で 300 万円弱) が必要となり、金銭的負担から治療を中断、変更するケースもあり、大きな社会問題となっています。

この流れが胃がんにもおとずれる日が迫っています。厚生労働省は 3 月末にもヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2: HER2) 阻害薬としてのトラスツズマブ (ハーセプチン) を「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃がん」に効能追加承認する方向です。HER2 過剰発現している胃がんは全体の約 20% にしかすぎませんが、切除不能・再発胃がんに対する標準治療となっているフツ化ピリミジン系薬剤とシスプラチンの併用に比べてトラスツズマブ (ハーセプチン) を併用した場合は全生存期間中央値で 13.8 ヶ月 (非併用では 11.1 ヶ月) と統計学的に有意な延長が示されています (ToGA study)。トラスツズマブ (ハーセプチン) は乳がん治療においては数々の実績を出していますが、この 2 ヶ月の全生存期間の延長を胃がん治療の実臨床で感じ取ることが出来るかどうかは臨床医にとって意見がわかれるところですが (無増悪生存期間中央値は 5.5 ヶ月に対して 6.7 ヶ月と 1 ヶ月の延長)。しかし、HER2 過剰発現のなかで免疫にて中等度陽性かつ FISH 陽性及び免疫強陽性 (HER2 過剰発現群の 80% 弱、胃がん全体の 15% 程度) に限れば、全生存期間が 16.0 ヶ月と化学療法単独の 11.8 ヶ月に比べて 4 ヶ月余りの生存期間延長が示されており、患者選択を考慮のうえ実臨床に導入する必要があるものと考えます。

現在、日本における胃がん治療の標準治療は経口フツ化ピリミジン系薬剤としての TS-1 とシス

プラチンの併用療法です。TS-1 は 5FU の前駆体であるテガフル、5FU の分解を阻害して血中濃度を上昇されるギメラシル、悪心・嘔吐・下痢など消化器症状の副作用を軽減するオテラシルカリウムの 3 剤で構成されておりわが国では他がん腫も含めて多くの症例に使用されています。一方、乳がんや大腸がんの領域では経口フッ化ピリミジン系薬剤としてカペシタビン(ゼローダ)が使用されています。カペシタビン(ゼローダ)は、腸管から吸収され、肝臓及び腫瘍内で 3 段階の酵素による活性化を受けることで 5FU に変換され抗腫瘍効果を発揮します。しかし、骨髄内では活性化を起こす酵素の発現が低いいため骨髄抑制の頻度は低く、また腸管内から吸収される段階では未活性体であるため腸管毒性も低いとされています。上記で紹介した ToGA study は、わが国も参加した Global study で、フッ化ピリミジン系薬剤としてカペシタビン(ゼローダ)が使用されていますが、わが国でも本年2月に、切除不能な進行・再発胃がんに対して公知申請による承認が得られたことを受け、トラスツズマブ(ハーセプチン)の承認後は、わが国における切除不能・再発 HER2 陽性胃がんの標準治療は TS-1 ではなくカペシタビン(ゼローダ)とシスプラチンに加えてトラスツズマブ(ハーセプチン)を行うことになることが予想されています。

このように、消化管系がんにおいては、大腸がんに続いて胃がんでも分子標的治療薬による個別化治療の時代が到来することになりそうです。