

## トピックス

## 分子標的薬

奥羽大学歯学部口腔外科学講座 浜田 智弘

肺がん治療薬「イレッサ」の副作用を十分に知らせなかったとして、死亡患者の遺族らが、輸入販売元の製薬会社アストラゼネカ（大阪市）と国に賠償を求めて東京と大阪で起こした2件の訴訟（いわゆるイレッサ訴訟）は、2013年4月12日、最高裁で原告側（遺族ら）の「全面敗訴」が確定した。イレッサは2002年7月の承認・販売直後から、呼吸困難などの症状が出る間質性肺炎で死亡する患者が続出。添付文書には当初、間質性肺炎で死に至る危険性が明記されていなかった。しかし今回の裁判において、イレッサの副作用は当初、他の抗がん薬と同程度と認識されており、急速に重くなる間質性肺炎は承認・販売時点で予見できなかったとして、アストラゼネカと国の賠償責任は否定された。ただし、補足意見として「患者だけに重い副作用の受忍を求めるのは疑問。リスクを社会で広く分担する被害者保護も考えられてよい。」と述べられた。

イレッサ（gefitinib）は「分子標的薬」の1つである。がん細胞の異常増殖には遺伝子変異などに起因する様々な増殖因子やサイトカイン、およびそれらの受容体の過剰発現、機能異常による細胞内シグナル伝達の亢進、さらには細胞周期調節因子の発現異常が関与している。分子生物学研究の急速な進歩によりこれらの分子機構が明らかになってきた。その中で、異常をきたした特定の分子のみを標的にして亢進したシグナル伝達を抑制することによりがん細胞を制御することが可能になった。これが分子標的薬である。特定の分子のみを標的とするため副作用は少ないというイメージが先行して「夢の新薬」と謳われたが、結果は前述の通りである。

しかし、今まで治療の術がなかったがんに対して治療効果をあげていることも事実である。そのため現在、多くの分子標的薬が使用されている。進行期の濾胞性リンパ腫において従来の化学療法

（CHOP療法）では生存率向上が期待できないため無治療となっていた症例も、分子標的薬のリツキサン（rituximab）が開発されてからは、リツキサンを加えたR-CHOP療法により完全緩解が期待できるようになった。他にも、肝細胞・腎細胞がんに対するネクサバル（sorafenib）、多発性骨髄腫に対するベルケイド（bortezomib）、乳がんに対するハーセプチン（trastuzumab）、結腸・直腸がんに対するアバスタチン（bevacizumab）など多くの分子標的薬が生存期間の延長に寄与している。無論これらも重篤な副作用を起こす可能性があるため、その適応は手術不能あるいは再発進行症例などに限られている。イレッサも間質性肺炎のリスクを患者に説明した上で進行非小細胞肺がん症例に対し現在も使用されている。

本邦において、頭頸部がんについては分子標的薬の適応外であった。しかし、昨年12月に大腸がんの治療薬であったアービタックス（cetuximab）が頭頸部がんについて適応拡大された。アービタックスは、腫瘍細胞の増殖に関与するEGFR（上皮増殖因子受容体）に結合して、増殖を抑える作用を持つ分子標的薬である。今まで積極的な治療が出来なかった進行症例や再発転移症例に対する治療効果が期待される。ただし、間質性肺炎、血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）、痙攣など重篤な副作用を起こす可能性もある。こうした重篤な副作用を起こすことも分子標的薬の特徴である。われわれは「イレッサ訴訟」を教訓にして、常に新しい情報を入手することに努め、患者との信頼関係を失うことなく「夢の新薬」を治療手段の1つに加える義務がある。