Scoop & Scope
スクープ&スコープ

オプジーボはホントにがん特効薬か？

衝撃データ全公開！

ノーベル賞で注目度アップ！タブーに挑戦!!

がん免疫療法 不都合な真実 2

比較試験データに決定的な矛盾が発覚――。免疫チェックポイント阻害剤「オプジーボ」にはメディアや患者から「夢の新薬」との期待が集まるが、どうも雲行きが怪しい。がん免疫療法の光と影を追う連載第2回では、関係者を震撼させた衝撃データを検証する。

ジャーナリスト 森 省歩

今年のノーベル医学生理学賞を受賞した本庶佑（ほんじよたすく）教授（76）（注1）が創薬した免疫チェックポイント阻害剤・ニボルマブ（商品名・オプジーボ）（注2）。多くのメディアが「夢の新薬」と持ち上げ、患者らも「がんの特効薬」と期待を寄せる同剤の有効性について、本庶教授はかつて「患者さんの視点から重要なのは生存率（治療後、何年生きているか）のはずです」と述べた上で、次のように自画自賛していた（注3）。

「抗がん剤だと、時間の経過とともにどうしても生存率は落ちていって最後はゼロに近づいていきます。ところが、ニボルマブによる治療は効果が長続きする。これが従来の抗がん剤と全く違うところなのです」

オプジーボの有効性は従来の抗がん剤をはるかに凌（しの）ぐ――。要するに本庶教授はこう豪語していたわけだが、本連載の第1回で指摘したように、オプジーボが免疫システムに働きかけるメカニズムから見れば、同剤による治療はいわば「末端の免疫療法」であり、その有効性にはおのずと原理的な限界が存在する。

実は、専門家以外にはあまり知られていないことだが、2016年8月、オプジーボの持つこの原理的な限界を巡り、関係者らを震撼（しん かん）させる〝ある出来事〟があった。しかも、メジャーながん種として患者数も多いことから、オプジーボの「主戦場」とされる「肺がん」での出来事だっただけに、がん治療の現場に与えた衝撃は大きかった。

騒動のキッカケはオプジーボを製造、販売する小野薬品工業が同年8月8日に公表した速報だった。同社は提携先のブリストル・マイヤーズスクイブ（本社・米国ニューヨーク）が「重要な結果を発表した」として、次のような事実を明らかにしたのである。

「進行期の非小細胞肺がん（注4）を対象としたニボルマブ（オプジーボ）の単剤療法を評価する国際共同試験（比較試験）において主要評価項目である無増悪生存期間（注5）を達成できなかった――」

生存率は「抗がん剤を下回る」

そして後に、世界で最も権威があるとされる医学雑誌『ニューイングランドジャーナル』に掲載された当該データがグラフ①にある無増悪生存期間で見た生存率曲線だったのだ。

この国際共同試験（日本を含む世界26カ国）に参加した進行期肺がんの被験者は合計423人。これをニボルマブ（オプジーボ）投与群（211人）と抗がん剤（ドセタキセル）投与群（212人）の二つのグループに分け、それぞれのグループにおける無増悪生存期間や生存期間などを追跡していったのだが、前者の無増悪生存期間で期待通りの結果が得られなかったことが、件（くだん）の速報によって公にされたのである。

実際、グラフ①で示された無増悪生存期間の生存率曲線を見ると、治療開始から15カ月以降こそオプジーボ投与群の無増悪生存期間生存率が抗がん剤投与群のそれを上回ってはいるものの、15カ月までの治療成績に目を転じると、オプジーボの実力は「抗がん剤を大きく下回る」、ないしは「抗がん剤と大差なし」であることが一目瞭然なのだ。がん治療医による解説。

「中でも注目すべきは生存期間より差が出やすい無増悪生存期間で差が出なかった点です。例えば、既存の抗がん剤に対する新規の抗がん剤の有効性を確かめる比較試験でも、生存期間で差は出なかったが無増悪生存期間で差が出たのだからとの理由で、新規の抗がん剤を有効としてもいいのではとの議論がよく行われます。本来は生存期間で差が出なければ無効とすべきなのですが、件の国際共同試験の場合、その無増悪生存期間ですらほとんど差が出なかったとの速報が流れたため、肝心の生存期間では全く差が出ていないのではないか、との観測が一気に広がっていったのです」

この時、小野薬品工業は「本件による当社の業績への影響はございません」とした上で、「現在日本で承認取得しております根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細

オプジーボの「生みの親」本庶佑氏

グラフ① 関係者を震撼させた速報データ（無増悪生存期間）

(出典)The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2017,VOL.376に掲載されたグラフから作成

（注1）本庶佑氏は京都大高等研究院の副院長・特別教授などを務めるほか、京都大名誉教授でもある。同研究院は最先端科学研究拠点

（注2）がん細胞がキラーT細胞をはじめとする免疫細胞などにブレーキをかける仕組みを阻害する。各種の新薬が開発されつつある

（注3）『文藝春秋』2016年5月号に掲載されたジャーナリスト・立花隆氏によるインタビュー対論「がんを消す免疫薬の真実」から要約

（注4）肺がんには非小細胞肺がんと小細胞肺がんがある。非小細胞肺がんは発症の頻度が高く、オプジーボの保険適用対象でもある

（注5）無増悪生存期間とは、基本的にはがんが増悪するまでの期間だが、がんが増悪した結果、被験者が死亡するまでの期間も含む

もり・せいほ　1961年、北海道生まれ。慶應義塾大文学部卒。政治をはじめ幅広いテーマで記事を発表しているが、2012年の大阪

胞肺がん患者さんへの使用に与える影響はありません」

「現在日本で承認申請中の腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんの承認審査に与える影響はありません」などと火消しに躍起だった（注6）。ところが、速報が出された直後、小野薬品工業とブリストル・マイヤーズスクイブの株価は急落したのである。

では、釈明の余地がない生存期間について、問題の国際共同試験はどのような結果を弾き出したのか。

実は、先ほど紹介した無増悪生存期間を含め、注目の国際共同試験結果の全貌が前述した『ニューイングランドジャーナル』に論文として発表されたのは件の速報から10カ月が経過した17年6月のこと。そして、前出のがん治療医をはじめとして、オプジーボに関わる関係者らの心胆を寒からしめたのが**グラフ③**に示された衝撃の生存率曲線だったのである。

事実、グラフ③にある生存率曲線を見ると、オプジーボ投与群と抗がん剤投与群の生存率曲線がピッタリと重なっていることがわかる。しかも、驚くべきことに、治療開始後20カ月を過ぎるあたりから、オプジーボ投与群の生存率は抗がん剤投与群のそれを大きく下回ってしまっているのだ。

前述した無増悪生存期間の場合、少なくとも治療開始後15カ月からはオプジーボ投与群の無増悪生存期間生存率が上回っていたが、肝心要の生存期間の場合、抗がん剤に対するオプジーボの部分的な優位性すら完全に失われているのだ。

要するにこの国際共同試験では「オプジーボの実力は抗がん剤と同等かそれ以下」という衝撃の事実が示されたわけだが、この点は厚生労働省が15年12月にオプジーボの肺がんへの保険適用を承認した際の試験データ（**グラフ②**）と見比べると、その違いが鮮明に浮かび上がってくる。

グラフ②のベースとなった海外比較試験も進行期の肺がん患者（582人）を対象としたもので、これを先と同じくニボルマブ（オプジーボ）投与群（292人）と抗がん剤（ドセタキセル）投与群（290人）の二つのグループに分け、それぞれのグループにおける無増悪生存期間や生存期間などを追跡している。

グラフ②にあるように、承認の決め手とされたこの海外比較試験では、治療開始から7カ月あたりまではオプジーボの生存率が抗がん剤のそれをやや下回っているが、それ以降はオプジーボ投与群の生存率が断然優位に立っていることがわかる。ちなみに、治療開始から1年後の生存率は、オプジーボ投与群が51％、抗がん剤投与群が39％と、オプジーボの成績が12％ほど上回っている。

また、今回は紹介しきれなかったが、この海外比較試験における無増悪生存期間のグラフを見ると、やはり治療開始から7カ月あたりまではオプジーボ投与群の無増悪生存期間生存率が抗がん剤投与群のそれをやや下回っているものの、それ以降はオプジーボの優位性が際立っている。ちなみに、治療開始から1年後の無増悪生存率は、オプジーボ投与群が19％、抗がん剤投与群が8％だった。

前出のがん治療医も指摘するように、新薬の有効性を比較試験で確かめようとする場合、最も信頼性の高い指標とされているのが生存期間である。ところが、オプジーボの場合、その主戦場とされている肺がんにおいて、肝心要の生存期間どころか無増悪生存期間をも含め、承認時に「その有効性は抗がん剤のそれを大きく上回る」とされていたものが、承認後は「その有効性は抗がん剤と同等かそれ以下」へと、評価が覆されてしまったのだ。

「期待裏切る結果に注目すべき」

では、一つの薬剤に対する比較試験において、このような矛盾する結果が示された場合、いずれを正しいと判断すればいいのか。

実は、有効性が肯定された承認時の比較試験は抗がん剤治療を受けていた肺がん患者、一方、有効性が否定された承認後の比較試験は抗がん剤治療を受けていなかった肺がん患者を、それぞれ対象としていた。しかし、母集団に抗がん剤治療の有無という違いがあるからといって、比較試験の結果に矛盾があっていいという話にはならない。

オプジーボの作用メカニズムに詳しい研究者も次のように指摘している。

「そもそも、オプジーボの作用原理は、がん細胞の表面に発現しているPD-L1と免疫細胞の表面に発現しているPD-1の結合を阻害することにあります。その結果、結合によって無能化されていた免疫細胞が再び活性化し、免疫細胞がが細胞を攻撃し始めるという仕組みです（第1回参照）。ところが、抗がん剤もまた免疫細胞を破壊することがよく知られています。したがって、抗がん剤治療を受けたことのない肺がん患者に対するオプジーボの有効性が、抗がん剤治療を受けたことのある肺がん患者に対する有効性より劣るとされた試験結果は、オプジーボの作用原理そのものにも矛盾しているということになってしまいます。だとすれば、オプジーボの作用原理自体に何か大きな欠陥なり、見落としなりがあると考え直すのが妥当なのではないでしょうか」

また、承認時と承認後の比較試験で完全に矛盾した結果が出た点については別の見方もある。再び前出のがん治療医の解説。

「私も抗がん剤の比較試験に携わったことがありますが、意識的であるか無意識的であるかは別として、ほぼ例外なく、試験の関係者らには『いい結果を出したい』とのバイアスがかかります。中でも承認時の比較試験の場合には、そのようなバイアスが強くかかります。二重盲検（注7）の場合でも、経過を診ている医師は患者がどちらのグループに属しているのかを察知できますから、自然と良好な結果を導く方向への力が働くことになるのです」

このがん治療医は「だからこそ、期待を裏切る結果が出た比較試験こそ大いに注目しなければならない」とした上で、次のように指摘しているのである。

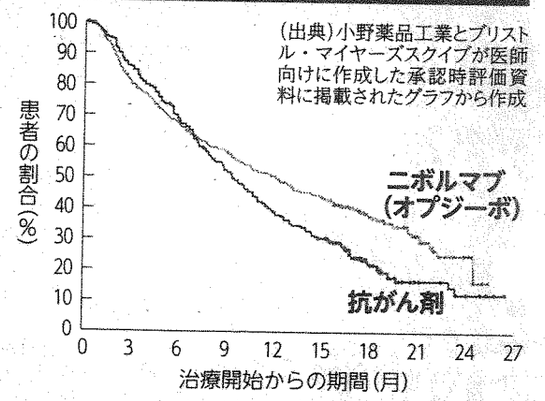
「関係者によるバイアスがかかってもダメだったわけですから、どちらの試験結果を尊重、信頼すべきかと言えば、やはり良好な結果が出なかった場合ということになります。しかも、新薬に限らず、薬剤の使用には患者の生命がかかっています。その意味でも、優先されるべきは良好な結果が出た比較試験ではなく、良好な結果が出なかった比較試験なのです。オプジーボの場合で言えば、承認時の比較試験で有効性が肯定されたからオーケーと考えるのではなく、承認後の比較試験で有効性が否定されたからノーグッドと考えるのが、科学的な態度と言えるのではないでしょうか」

しかし、日本における薬事行政の歴史を見ると、厚労省がいったん与えた承認を取り消すことはほとんどない。しかも、オプジーボの有効性については、肺がん以外でも大きな疑問符が投げかけられているのである。次号に、その衝撃の事実を披露したい。

（注6）現在は悪性黒色腫、非小細胞肺がんに続き、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫で承認済み

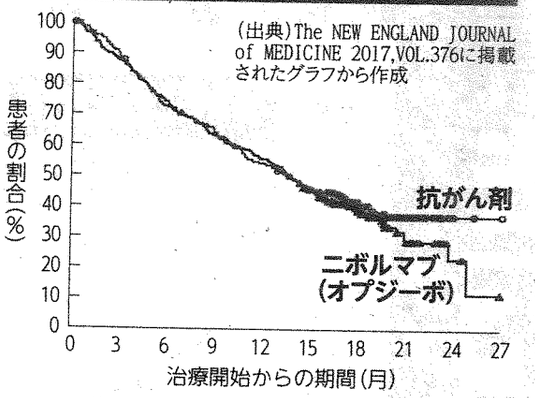
（注7）医師にも被験者にも「どちらのグループに属しているか」が伏せられている比較試験。最も確度の高い試験と考えられている

グラフ② 承認時の比較試験データ（生存期間）



(出典)小野薬品工業とブリストル・マイヤーズスクイブが医師向けに作成した承認時評価資料に掲載されたグラフから作成

グラフ③ 承認後の比較試験データ（生存期間）



(出典)The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2017,VOL.376に掲載されたグラフから作成

サンデー毎日増刊 2019年度版 大学入試に勝つ！ 全国500校 展望と対策 税込570円 好評発売中