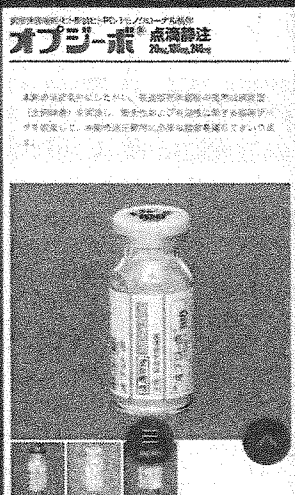


ノーベル賞で注目度アップ！**がん免疫療法**に挑戦!!
不都合な真実

ノーベル賞授賞式を終え、
医学生理学賞のメダルを手
に笑顔の本庶佑氏（共同）



オプジーボ 重篤副作用多発 「戦慄の実態」

免疫チェックポイント阻害剤「オプジーボ」に致死的な副作用——。がん免疫療法の光と影を追う連載第4回では、あらゆる保険適用がん種で副作用が発現しているという戦慄すべきデータを基に、治療の現場で起きている「不都合な真実」の核心部分に迫っていく。



ジャーナリスト 森省歩

オプジーボの本当の実力は抗がん剤以下——。前回と前々回では、本庶特別教授（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）」の有効性を巡る疑問点を摘出した。実際、厚生労働省による保険適用（製造販売）承認の前後に実施された比較試験を見ると、承認後の一部の比較試験の結果から右のような衝撃の事実（注2）が浮かび上がってきたのだ。

オプジーボの投与によるものと思えない副作用死が多発しています。安全な

機能不全、心筋梗塞、心房細動、心不全、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、大腸炎、肝障害、肺炎（とくに間質性肺炎）、敗血症、糖尿病（とくに劇症1型糖尿病）、脳出血、脳梗塞、重症筋無力症、腎障害、静脈血栓症など、重篤化すれば、否、重篤化せずとも、致死性的と恐れられている副作用のオンパレードなのだ。オプジーボの使用に懐疑的な某がん治療医も次のように指摘している。

「副作用発現数に占める重篤副作用発現数の割合が保険適用がん種合計で4割近くにも達しているのはいかにも異常です。実際、私が勤めている公立病院でも、オプジーボの投与によるものと思えない副作用死が多発しています。安全な

までの約4年間で、対象患者は最初に保険適用を受けた悪性黒色腫以下七つのがん種の患者である。対象患者の総数は不明だが、驚くべきは「副作用発現数に占める重篤副作用発現数の割合」である。実際、表1を見ると、その割合は保険適用がん種別で30%強から70%強に、保険適用がん種合計でも40%近くに達しており、まさに戦慄の実態が浮かび上がってくるのだ。

ちなみに、同じく製造販売元の小野薬品工業が公表した副作用欄を見ると、血液およびリンパ系障害、心臓障害、内分泌障害、胃腸障害、全身障害、肝胆道系障害、免疫系障害、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、良性・悪性および詳細不明の新生物、神経系障害、腎および尿路系障害、呼吸器障害、血管障害など、合計25にも上るカテゴリー別の副作用名がズ

（注1）今年のノーベル医学生理学賞を受賞した本庶氏は京都大学高等研究院の副院長と特別教授のほか、同大名譽教授なども務める。

（注2）前回と前々回で取り上げたのは非小細胞肺癌がん、悪性黒色腫（メラノーマ）、腎臓がんを対象とした臨床試験の結果

（注3）インスリンの投与の欠如によって発現する重篤な糖尿病合併症で、進行すると意識障害や昏睡などを経て死亡する危険がある

治療を第一とすべき臨床医の立場からいえば、重篤副作用発現数の割合を示すこの4割という数字は、オプジーボによる副作用致死数の割合と考えておくのが妥当なのではないでしょうか。そんな中、オプジーボに対する最初の保険適用から1年半後の16年1月には、小野薬品工業から次ページ下の「緊急警告文書」が医師らに配布されている。

表1はオプジーボの投与によって発現した副作用と重篤副作用の件数、副作用に占める重篤副作用の割合をまとめたものだ。集計期間はオプジーボへの保険適用が承認された2014年7月4日から18年10月19日

内にてトアシドーシスに陥るなど急激に重篤化するものであるため、血糖値の上昇や以下の症状（発熱、咽頭痛などの上気道炎症症状、上腹部痛、悪心、嘔吐などの消化器症状など）の発現に十分注意してください」などと書かれている。

大学病院に籍を置く某がん治療医は「この配布文書を見た時は『やはり！』と思いましたが」と前置きした上で、こう明かす。

「劇症1型糖尿病は、膵臓にあるインスリン産生細胞が免疫細胞によって破壊されることで発症します。その結果、患者はインスリンの絶対的な不足状態からケトアシドーシスに陥り、多くの患者が危機を脱することなく死亡してしまいます。やはりオプジーボはヒトの免疫システムに重大かつ深刻な影響を与えるのではないかと。少なからぬ臨床医がこのような懸念を

表1 オプジーボによる副作用発現状況 出典：製造販売元である小野薬品工業が公表した最新データから作成

保険適用がん種	悪性黒色腫	非小細胞肺癌	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	合計
副作用発現数	3964件	9285件	1566件	240件	884件	992件	15件	1万7361件
重篤副作用発現数	1248件	3828件	642件	120件	405件	436件	11件	6821件
副作用発現数に占める重篤副作用発現数の割合	31.5%	41.2%	41.0%	50.0%	45.8%	44.0%	73.3%	39.3%

（※1）集計期間は保険適用（製造販売）が承認された2014年7月4日から2018年10月19日までの期間
（※2）副作用、重篤副作用ともオプジーボ単剤投与の場合の発現数、発現割合。また、割合については小数点第2位を四捨五入

抱くとともに、口を揃えて「こんな非人道的な薬、おっつかなくて使えない」と洩らしているのです」

しかも、前述した副作用のデータそのものに対しては、多くの臨床医から「実態が正確に反映されているかどうか疑わしい」との声が上がっているのだ。

実は、私も肺がんに対する臨床試験が行われていた某がん拠点病院での関連取材で、当時、試験を担当していた呼吸器外科の医師から以下のような話を聞かされたことがある。約束の時間を大幅に過ぎて待たされていた応接室に、その担当医師が血相を変えて駆け込んできた時のことだ。

医師 いやあ、オプジーボの臨床試験中に、患者がまた急死しちゃってね。森 そんなに頻りに亡くなってしまふのですか。医師 そう。次々とね。森 その場合、死因は「オ

「外圧に押されスピード承認か」

では、オプジーボを投与した場合、なぜこれほど多くの重篤副作用や副作用死が出てしまうのか。実は、この点について、私が話を聞くことのできたすべての免疫学者が異口同音に口にしてるのが「免疫暴走」という言葉である。オプジーボの作用メカニ

ズムに詳しい免疫学者は「免疫システムの要は制御にこそある」とした上で、次のように解説する。「免疫細胞はウィルスなどの非自己の外敵を攻撃しますが、外敵ではない自己を攻撃し始めると大変なことになる。そのため、免疫システムは非自己の外敵

プジーボによる副作用」ということになるのですか。医師 とにかく全身状態が一気に悪化してしまうからね。したがって、死因については特定できない。森 つまり、公式には「肺がん死」として報告されていくということですか。医師 そういうことだね。森 しかし、それでは正しい有害事象(副作用)報告にならないのでは。医師 そうかもしれないけれども、抗がん剤の臨床試

験などでも、そのように処理されてきたからね。要するに、承認に向けた最終的な比較試験も含め、臨床試験の死因として報告される「がん死」には「副作用死」も数多く含まれているということだ。また、このような不正確な報告が常態化しているとすれば、オプジーボの投与による重篤副作用発現数も、実際の数は報告された数よりもはるかに多い可能性があるということになってくるのだ。

だけを選択的に攻撃する仕組み、逆にいえば、免疫暴走によって自己を攻撃しない仕組みになっているのです。ちなみに、膠原病に代表される自己免疫疾患は、この制御システムのブレーキが利かなくなる免疫暴走によって起こります」ところが、連載第1回で説明したように、オプジーボは免疫細胞の表面に発現しているPD-1とがん細胞の表面に発現しているPD-L1の結合を阻害する薬剤、すなわちがん細胞が免疫細胞の攻撃から逃れようとする制御システムのブレーキを外す薬剤なのだ。

この免疫学者が続ける。「しかも、オプジーボはがん細胞を攻撃する免疫細胞の本来の能力を回復させるだけではなく、それ以外のすべての免疫細胞も賦活することが次第にわかってきています。同時に、がん細胞と同様、細胞の表面にPD-L1を発現している正常細胞は無数にあるとされており、それらの正常細胞もまたオプジーボによって攻撃、殺傷されていくと考えられているのです」そして、この免疫学者は「オプジーボが免疫暴走を引き起こすメカニズムについては、いまだ説明途上にあるが」としながらも、「今述べた二つのメカニズムをはじめとするさまざまな要因が複合的に作用することによって、劇症1型糖尿病や間質性肺炎などに代表される致死的で全身的な副作用が発現しているのだ」と推定しているのだ。

しかも、やはり連載第1回で指摘したように、オプ

(※1) 適用状況、開発状況ともに2018年12月現在の状況
(※2) 薬剤名は一般名のほかカッコ内に商品名を記してある
(※3) 製造販売元はオプジーボが小野薬品工業(日本)、キイトルーダがMSD(日本、米国)、ヤーボイが Bristol-Myers Squibb(米国)、バベンチオがメルクセロノ(スイス)、テセントリクが中外製薬(日本)、イミフィンジがアストラゼネカ(英国)

2 免疫チェックポイント阻害剤の適用状況と開発状況

用別薬剤名	保険適用	開発中または申請中
抗PD-1抗体薬		
ニボルマブ(オプジーボ)	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃癌、悪性胸膜中皮腫	食道がん、小細胞肺癌、胃食道接合部がん、肝細胞がん、膵臓腫瘍、尿路上皮がん、卵巣がん、大腸がん、中枢神経系原発リンパ腫・精巣原発リンパ腫、多発性骨髄腫、膵臓がん
ペムブロリスマブ(キイトルーダ)	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん	MSI-Highがん(申請中)のほか、乳がん、大腸がん、食道がん、胃癌、頭頸部がん、肝細胞がん、腎細胞がん、小細胞肺癌、卵巣がん、前立腺がん
抗CTLA-4抗体薬		
イピリムマブ(ヤーボイ)	悪性黒色腫、腎細胞がん	なし
抗PD-L1抗体薬		
アベルマブ(バベンチオ)	メルケル細胞がん	卵巣がん、尿路上皮がん、頭頸部がん
アテゾリスマブ(テセントリク)	非小細胞肺癌	小細胞肺癌(申請中)のほか、乳がん、尿路上皮がん、卵巣がん、腎細胞がん、前立腺がん、肝細胞がん、頭頸部がん
デュルバルマブ(イミフィンジ)	非小細胞肺癌	小細胞肺癌、胃癌、頭頸部がん、膀胱がん、肝臓がん、卵巣がん

出典：各製造販売元が公表している最新データから作成

ジーボの持つ本来の作用部分についても、免疫細胞に対してがん細胞への攻撃命令を下すはずの樹状細胞そのものが、がん細胞によって無能化されてしまったため、攻撃部隊である免疫細胞がオプジーボの投与によって本来の能力を取り戻したとしても、その効果は一時的

かつ限定的なのである。とすれば、オプジーボを投与されたがん患者が手にすることのできるベネフィット(作用部分)はリスク(副作用部分)に比べてはるかに小さい、ということになってくる。先述したように、多くの臨床医が「おっつかなくて使えない」と洩

らすゆえんなのだ。さらにいえば、同様の懸念が指摘されている免疫チェックポイント阻害剤はオプジーボだけではない。事実、上の表2に一覧で示したように、現在、日本ではオプジーボを筆頭とする六つの免疫チェックポイント阻害剤への保険適用がすでに承認され、さらなる適用拡大へ向けた各種の臨床試験が異例のスピードで進められているのだ。

これらのうち、ペムプロリスマブ(商品名・キイトルーダ)はニボルマブ(商品名・オプジーボ)と同じ作用機序を持つ抗PD-1抗体薬。また、アベルマブ(商品名・バベンチオ)とアテゾリスマブ(商品名・テセントリク)とデュルバルマブ(商品名・イミフィンジ)は、がん細胞側のPD-L1にキャップをかぶせて免疫細胞上のPD-1との結合を阻害する抗P

DL-1抗体薬である。このように現状への懸念を口にしている「加えて、この二つの抗体

残るイピリムマブ(商品名・ヤーボイ)は、免疫細胞の表面に発現しているCTLA-4と呼ばれる分子にキャップをかぶせる抗CTLA-4抗体薬で、がん細胞が妨害している樹状細胞から免疫細胞への連絡機能(攻撃命令)を回復させるとされる別タイプの抗体薬だ。ちなみに、CTLA-4を発見したテキサス大学MDアンダーソンがんセンターのジェームズ・アリソン教授は、本庶教授とともに今年のノーベル医学生理学賞を受賞している。前出の免疫学者は「抗PD-L1抗体薬も抗CTLA-4抗体薬も、免疫システムの司令塔である樹状細胞が無能化されたままという点で、その効果は一時的かつ限定的とされている」とした上で、次のように現状への懸念を口にしている。

「加えて、この二つの抗体薬の副作用は抗PD-1抗体薬以上であることもわかってきています。にもかかわらず、厚生省は次から次へと開発、申請される免疫チェックポイント阻害剤への承認を手あたり次第に与えています。しかも、その多くは海外の製薬会社によって開発、製造されたもので、何やら外圧に押されているの国策としてスピード承認されている感すらあります。日本人のがん患者からこれ以上の犠牲者を出さないためには、厚生省や医療界はいったん立ち止まって考えるべきでしょう」ノーベル賞の授賞式から帰国した本庶教授は、この痛切な現場の訴えを何と聞くのか。(次号へ続く)

