

免疫賦活系抗がん薬

1) がんの治療薬の多様性とがん専門薬剤師

現在、様々な分類の抗がん薬があり、がんの種類に応じた薬の選択がされて治療が実施されています。また抗がん薬の多様化と共に薬剤師の臨床の場での役割が重要となり日本病院薬剤師会、日本医療薬学会、日本臨床腫瘍薬学会、緩和医療学会からそれぞれのがん専門薬剤師の資格が出てきました。私も若ければそのどれかの資格を取って医療現場に臨んでいた・・・かもしれません。

私が大学病院時代に薬剤師による病棟業務へのチャレンジが始まりました。私を含めた二人の薬剤師が白血病、肝臓病、消化器内科を扱う一つの病棟へ行くことになりました。そこはがん患者さんもいる病棟で薬剤師が病棟に行き何が出来るか?の開拓的で試行錯誤の繰り返しの出発でした。

三つの分野のそれぞれのカンファレンスへの参加、昼の配薬時の患者さんからの情報収集と薬剤師専用の患者情報のカルテへの添付、さらに週数回実施される朝の教授回診への参加がありました。朝の教授回診は新規の入院患者さんの主治医と教授の間での質疑応答になります。自分が担当する患者さんの目の前で行われる質疑応答ですが教授の質問の回答に困る若い医師もいて緊張感が伝わってきました。いつ私達に質問がくるだろうかと緊張の日々でしたが出された質問はA薬とB薬を選ぶならばどちらの薬価が安いのか?というものでした。意外な方向からの質問で即答せねばならない状況だったので「申し訳ありません。それらの薬価の違いは分かりません」と答えざるを得ませんでした。逆に言うと医師は薬の使い方や効果・副作用は十分に知っているから薬剤師が病棟に来る必要性を示せと言われていたようでした。そばにいた医師が教授はいつも答えられないような質問をしてくるから気にしないでいいよと言ってくれましたが薬物動態からのアプローチや副作用が起きた時の対応策の提言などの道具を携えて病棟へ行くべきだと感じたものです。それは今でも変わらないのではないのでしょうか?

ただその後の私の薬剤師人生は諸事情もあり全く違う分野に向かいました。いずれにせよ現在は添付文書情報を現場で直ぐに入手できますから単に添付文書レベルの提案では医療現場では役に立たず、添付文書の周辺にあるエビデンスのある情報提供や添付文書を基にした応用力が求められ、それらを出来ないような資格だけを持ったがん専門薬剤師はいずれ現場から切り捨てられていくでしょう。

2) 免疫賦活系抗がん薬 (BRM ; Biological Response Modifier)

本ニュース518号でも触れている内容ですが、私が薬剤師として病院に勤務し始めた際には抗がん薬の中の一つの分野を占めていた薬です。現在では「中原保裕編集:処方わかる医療薬理学 2024-2025」でBRM系抗がん薬としてわずかなスペースで紹介されています。人がもつ**免疫能を高めることでがん細胞の増殖を抑制もしくは寛解に導く薬**で現在の免疫チェックポイント阻害薬の先駆的な位置づけになる薬剤群と言えます。何故今更古い分野の薬を取り上げるのかと言われそうですが私の元職場であった富山医科薬科大学附属病院医薬品集 1983年版からピックアップすると以下のようになります。

①**クレステン®末**: カワラタケの菌糸体より得られたタンパク質と結合した多糖類。当初は消化器がん全般、肺がん、乳がんの適応を持っていましたが 1992年までには胃がん・大腸がん術後および小細胞肺がんでの化学療法との併用による生存期間の延長と適応範囲が具体化・縮小化されました。その後、利用数も減少し、また延命効果を示すエビデンスが乏しいとして 2018年に**薬価から削除**

されました。結構に高価な薬だったため当時大学病院では管理薬品に指定して毎日の調剤数の出納簿まで付けていたのですが、あの金額はメーカーさんの懐に入るのみで患者さんにどれだけの恩恵を与えたのでしょうか？さらに言えば以前にも取り上げましたが1990年前後に脳梗塞後遺症改善の脳循環改善薬や脳代謝改善薬(アバン、カラン、エレン、セレポート、ヘキストール、ルシドリール、ハリドール、サブロミン、ブレンディール等)が様々なメーカーから出され、かなりの数が処方されました。ところが2000年前後に再評価が行われプラセボと差が示されず一部を除き次々と医療界から姿を消していきました。開発費を回収する位のメーカー丸儲けだったのかもしれませんが統計学的には患者さんに恩恵を与えないひどい薬だったと言えます。

②**ピシバニール®注**：*Streptococcus pyogenes* A群3型 Su株[®]ニシリン処理凍結乾燥品。当初消化器がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肺がんに適応症を持っていました。2026年6月現在も薬価収載品として存在しています。現在ではより具体的な適応となり抗がん薬の一分類として残っています。「胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長、消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少、他剤無効の頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌、リンパ管腫」となっています。

③**ベスタチン®加カセル**：ウベニメクス。放線菌の培養液中に発見されたジペプチド。大学病院では1989年版医薬品集から登場しました。適応症は「成人急性非リンパ性白血病に対する寛解導入後の維持強化化学療法剤との併用による生存期間延長」で、2026年6月現在も薬価収載されており適応症も変わりません。

④**丸山ワクチン皮下注射薬**：結核菌から抽出された多糖類です。もともと皮膚結核治療薬として故丸山千里博士が開発したワクチンでSpecial Substrate Maruyamaとも呼ばれSSMと略されました。私の大学病院時代から薬剤部の低頻度薬の棚の片隅に有償試験薬として在庫してありました。何度も製造承認申請をしたのですが大規模試験で抗がん薬としての明確な延命効果が証明されていないなどの理由から丸山博士が存命中にも保険適用にはならなかった薬です。クレスチン®(前述のように今は存在しません)が保険適用されたのに何故丸山ワクチンが認可されなかったのか、逆に丸山ワクチンが認可されないのに何故クレスチン®が認可されたのかと当時は皆で不思議に思ったものです。ただ今でも日本医科大学付属病院では細々とですが取り扱いはあるそうです。

⑤**イムノブラダー膀胱注用**：いわゆるBCGで牛型結核菌を弱毒化した生菌。適応症は表在性膀胱がん、膀胱上皮内がんです。膀胱がんへの薬価が付いたのは2003年ですが結核用BCGワクチンを1980年代半ばから膀胱がんに適応外利用していた記憶があります。

⑥**インターフェロンα**：スミフェロン®注。腎細胞がん、多発性骨髄腫、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病などに利用され現在でも適応症がついています。

3) 現在の免疫系を利用した抗がん薬、それは免疫チェックポイント阻害薬

上記の免疫賦活系抗がん薬は生体の免疫機能を高める割には実臨床での奏功率は低くさらに延命効果も限定的であった点が指摘されていました。しかし、がん細胞の性質が分かるにつれてがん細胞がヒト免疫細胞のがん細胞を攻撃する機能を抑えていく機序が分かってきました。そしてがん細胞がもつ免疫ブレーキの機構を解除すれば有効な抗がん作用に結びつく可能性も分かってきました。

この免疫を作動させるのかブレーキをかけるのかの部分**免疫チェックポイント**と呼びます。そしてがん細胞が持つ免疫細胞へブレーキをかけるチェックポイントを阻害することで免疫細胞ががん細胞を実際に攻撃しはじめることが分かり、そのチェックポイント阻害薬を利用した方が従来の免疫系を賦活するだけの薬よりも臨床効果が上がったため、従来の免疫賦活薬の利用頻度が極端に減少してきたのが現在の姿と言って良いでしょう。

(終わり)