

「京都大学病院における最適使用推進ガイドラインに基づく
免疫チェックポイント阻害薬の現状調査」

（文責：京都大学医学部附属病院 薬剤部 田澤晃太郎、今井哲司、池見泰明）

1. はじめに

近年、がん免疫回避機構において重要な役割を担うPD-1-PD-L1/PD-L2経路をターゲットとするニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになり、多くのがん種において治療方針が劇的に変動している。これらの新規作用機序を有する抗体医薬品は現在でも新規薬剤開発・適応拡大のための臨床試験が数多く行われており、今後も大幅な市場規模拡大が見込まれる。一方で、これらの新規医薬品の有効性および安全性に関する情報やプロファイリングはまだ十分とは言えず、それらの情報収集・整理は今後の課題の一つである。また、免疫チェックポイント阻害薬の薬価は非常に高額であることから、医療保険財政に与える影響はこれまでの医薬品と比べて極めて大きい。したがって、不適切な使用による医療財政圧迫を回避し、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対しての使用を推進する体制の構築が重要である。「経済財政運営と改革の基本方針2016」（2016年6月2日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、免疫チェックポイント阻害薬などの革新的医薬品を、真に必要な患者に提供するために「最適使用推進ガイドライン」（以下、最適使用推進GL）が策定された。このガイドラインには、革新的医薬品の安全性および有効性の確保のために添付文書等に基づいた使用の最適化を図り、最新の科学的見地に基づく適切な使用を推進するため、投与対象となる患者や医療機関等の要件、考え方、留意事項など詳細に記載されている。

免疫チェックポイント阻害薬の使用最適化を目的として、京都大学医学部附属病院（以下、当院）では、薬剤部が主体となり最適使用推進GLに定められる「投与対象となる患者要件」を満たしているかについて事前に評価するためのチェックテンプレートを作成し、2018年1月4日より運用を開始している（図1）。

このチェックテンプレートでは、①禁忌等に該当しないか、②安全性の観点から慎重投与や他の治療選択を考慮すべき状況に該当しないか、③有効性が検証されている要件を満たすか、④有効性が検証されていない等の要件に該当しないかなどについて事前確認を行い、チェック内容について電子カルテで情報共有するとともに、適切な使用と判断できない場合には、薬剤師から医師に対して疑義照会を行うことで、免疫チェックポイント阻害薬の最適使用推進に貢献している。本稿では、最適使用推進GLの遵守に基づいた、当院におけるニボルマブの使用状況について紹介したい。

患者背景 化学療法歴： あり なし(確認事項あり) （↓化学療法歴のない患者は治療方針要確認、以下に方針記載すること）

※化学療法歴ありの場合は以下で該当する治療歴にチェックをつけること

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者(適正)
- EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陰性でプラチナ製剤を含む化学療法歴を有するⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者(適正)
- EGFR-TKI又はALK-TKIの治療歴を有し、プラチナ製剤を含む化学療法歴を有するⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者(適正)
- EGFR-TKI又はALK-TKIの未治療かつ、プラチナ製剤を含む化学療法歴を有するⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者(対象外:治療方針確認)
- ECOG PS0-1で75歳以上又はECOG PS2で第3世代抗腫瘍薬の単剤での治療歴を有する患者(適正)

※第3世代抗腫瘍薬…ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテカン、ビルルビン、ゲムシタビン、S-1、アムルピシン、ペメトレキセド等
術後補助化学療法： 該当しない 該当する(確認事項あり) ↓該当する場合、以下に治療方針記載

他の抗悪性腫瘍薬との併用： 併用なし 併用あり(確認事項あり) ↓以下に併用薬剤名及び方針記載

PD-L1発現率 1%以上

- 1%未満(→前治療なければ他の抗腫瘍薬投与優先)
- 未確認(→発現状況により有効性が異なるため検査の実施を依頼する)
- 扁平上皮癌では、有効性はPD-L1発現率によらないため検査不要。

※PD-L1発現率が1%未満、または未確認の場合は治療方針を以下に記載。

■非扁平上皮癌セカンドライン治療において、肺癌診療GLではニボルマブはPD-L1発現率に関わらず推奨されているが、厚生省発布の最適用推進GLでは「PD-L1発現率が1%未満と確認された症例においては、原則ドセタキセル等の抗悪性腫瘍薬の投与を優先させること」となっていることに注意。
PD-L1測定がなければ疑義照会を行い、その旨をカルテ記載して下さい。

禁忌 禁忌該当なし

- 過敏症の既往歴あり

(→過敏症の既往がある場合、治療方針確認後、以下の項目をチェックすること)

※未承認等評価委員会申請依頼： 申請未、依頼中 承認済

※禁忌・未承認・適応外使用データベース： 登録済 未登録

慎重投与

- ・間質性肺疾患の合併又はその既往
 - なし あり(確認事項あり) ↓以下に治療方針記載
- ・胸部画像検査で間質影を認める患者および活動性の放射性肺炎や感染性肺炎等、肺に炎症性変化の有無
 - なし あり(確認事項あり) ↓以下に治療方針記載
- ・自己免疫疾患の合併、又は慢性もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴
 - なし あり(確認事項あり) ↓以下に治療方針記載
- ・臓器移植歴(造血幹細胞移植含む)
 - なし あり(確認事項あり) ↓以下に治療方針記載
- ・ECOG Performance Status 3-4
 - 該当しない 該当する(確認事項あり) (↓以下に治療方針記載)

■PS等、不明な点があれば「確認事項あり」とし、疑義照会にてカルテ記載を依頼して下さい。

図1. 当院薬剤部にて運用している免疫チェックポイント阻害薬最適使用推進GL項目のチェックプレート

(ニボルマブ 非小細胞肺癌に対する 上：有効性、下：安全性に関する事項)

2. 対象と方法

対象は当院においてニボルマブが採用となった2014年9月8日～2018年4月30日の

間に、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部がんおよび胃がんにおいてニボルマブが投与された患者とした。注射薬オーダー検索システムを用いて対象症例を抽出し、最適使用推進 GL 記載の安全性・有効性に関する事項について要件を満たしているかについて、チェックテンプレート（図1）にて評価した。ただし、このチェックテンプレートの運用開始以前の症例に関しては、個別に電子カルテより情報収集し、1クール目開始時における使用状況について同様に評価した。また、安全性・有効性それぞれについて、確認事項の該当群、非該当群間で治療継続期間の比較を行った。

3. 結果

上記方法にて抽出された対象症例は156例で、肺癌73例、悪性黒色腫45例、頭頸部がん13例、胃がん12例、腎細胞がん11例、ホジキンリンパ腫2例であった。全156例において使用状況を評価したところ、

有効性に関する確認事項に該当（必ずしも適切ではない）した割合は35%であり、その中で「PD-L1<1%または未測定」が94.4%を占め、残りの5.6%は「他の抗悪性腫瘍薬との併用」であった（図2）。安全性に関する確認事項については、要確認に該当した（必ずしも適切ではない）件数は全体の26%であり、その半数が「日常生活に支障をきたす活動制限（ECOG Performance Status のスコアリングに基づく）を有する患者への処方」（全体の13%）であった。また複数の確認事項に該当した症例は3例（全体の約2%）あった。

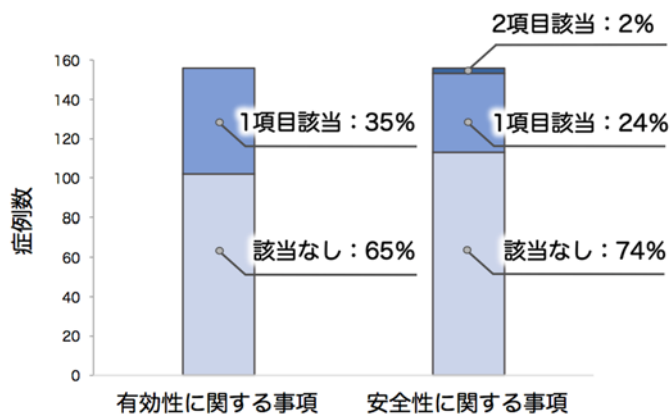


図2. 全がん種における最適使用推進 GL 要確認事項該当個数別割合
 図3. 安全性に関する事項で要確認事項に該当・非該当した症例での平均治療継続期間の比較

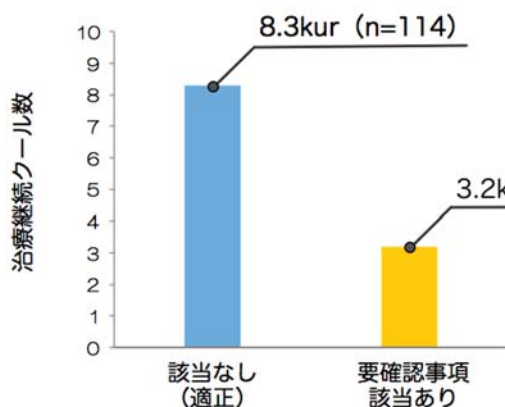


図3. 安全性に関する事項で要確認事項に該当・非該当した症例での平均治療継続期間の比較

ニボルマブ使用症例 (全がん種) における平均治療継続期間は、安全性に関する確認事項非該当群 (適切な使用) で 8.3 クールであったのに対し、確認事項該当群 (必ずしも適切ではない使用) では 3.2 クールであった (図 3)。

一方、有効性に関する確認事項非該当群では 7.4 クールであったのに対し、確認事項該当群では 6.2 クールであった。

4. 考察

通常、医薬品は添付文書等に準じた適正使用が求められるが、それに加えて免疫チェックポイント阻害薬については、最適使用推進 GL という更なる治療根拠が求められることとなった。この最適使用推進 GL は、免疫チェックポイント阻害薬の不適切な使用による医療財政圧迫を回避する目的だけでなく、革新的医薬品の安全性および有効性の確保のために使用の最適化を図ることも主な目的としている。

安全性に関する確認事項該当群における平均治療継続期間は、非該当群と比較して短い傾向にあった。すなわち、今回の調査では各群でのニボルマブ投与の中止理由、副作用の発現状況についての検証をしていないものの、安全性に関する確認事項に該当する患者においては、比較的早期に免疫チェックポイント阻害薬の投与中止を余儀なくされる可能性があることが示唆された。

今回、有効性に関する確認事項該当・非該当群での平均治療継続期間に大きな差は認められなかった。有効性に関する確認事項の 9 割以上を「PD-L1 発現率が 1%未満である又は未確認患者への使用」が占めていた。有効性に関する確認事項該当群と非該当群の治療継続期間への影響については、PD-L1 発現状況に基づくがん種ごとの治療法を選択する上での解釈が異なるなど、様々な因子を内包していることから、さらなる詳細な検討が必要と考える。

本調査で示唆されたように、最適使用推進 GL の確認項目該当如何によって治療継続期間に影響する可能性があるため、網羅的にチェックを行う体制は重要と考える。前述したチェックテンプレートの運用開始前には、間質性肺炎を既往に持つ患者に対するアセスメント・薬剤指導時の記録がされていない等、免疫チェックポイント阻害薬の最適使用推進への取り組みとして不十分なケースも散見された。テンプレート運用開始後は、有効性・安全性ともに、ほぼ漏れなく情報収集・アセスメントすることができており、薬剤部として当該薬の使用最適化の推進に貢献できていると考える。今後は、このテンプレートの運用により、最適使用推進や臨床的アウトカムにどのような影響をもたらしたかについても評価を行なっていきたい。