

— 原著論文 —

## 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおける がん薬物療法のレジメン審査と適正管理の動向に関する考察

高野 淳<sup>1) 2)</sup>, 住本 秀敏<sup>1) 2)</sup>, 寺本 晃治<sup>1) 2)</sup>, 醍醐 弥太郎<sup>1) 2)</sup>

1) 滋賀医科大学医学部 臨床腫瘍学講座

2) 滋賀医科大学医学部附属病院 腫瘍内科・腫瘍センター

### Recent management of Cancer Chemotherapy and its Regimen Registration at Shiga University of Medical Science Hospital

Atsushi Takano<sup>1) 2)</sup>, Hidetoshi Sumimoto<sup>1) 2)</sup>, Koji Teramoto<sup>1) 2)</sup> and Yataro Daigo<sup>1) 2)</sup>

1) Department of Medical Oncology, Shiga University of Medical Science

2) Cancer Center, Shiga University of Medical Science Hospital

#### Abstract

The use of anti-cancer drugs and their combinations are becoming complex, because various new regimens for treating different types of cancer have been developed. As demonstrated by the approval of immune check point inhibitors, the regimens for cancer chemotherapy at Shiga University of Medical Science (SUMS) Hospital are becoming more diverse. In this manuscript, we evaluated the regimens approved by the chemotherapy regimen committee at SUMS Hospital before and after 2014 and discussed the roles of chemotherapy regimen registration system for the appropriate use of new anti-cancer drugs including immune check point inhibitors.

**Keyword** Chemotherapy, regimen

#### はじめに

従来の抗がん薬と異なる作用の免疫チェックポイント阻害薬、発がん原因分子を阻害する分子標的薬の承認に伴い、レジメン運用の複雑化と副作用の多様化が進んでいる。当院では適切ながん薬物療法の実施に向けたレジメン審査を行っており、昨今のがん薬物療法の趨勢を踏まえたレジメン運用体制の構築を目指している。これまで、我々は、2014年度の本誌にて、2014年1月までに当院でプロトコール審査委員会が審査したレジメンにつき、調査報告した<sup>1)</sup>。当時、レジメン登録が多い診療科、がん種においては特に複雑なレジメンの管理面で、一方、レジメン登録が少ない診療科やがん種では、慣れないレジメン作成・運用の円滑化

と標準化の面で、レジメン審査は有効であると考えられた。そして、抗がん薬から支持療法に至るまでエビデンスと医療安全を常に心掛けたレジメン作成と運用の意識が院内のがん医療従事者に徹底されたことは重要な点であることを報告した。前回の報告以降も本委員会ではレジメン審査を行い、2010年4月～2016年12月までに累計546件の新規レジメンが登録された。最近のレジメン登録におけるトピックスとしては、免疫チェックポイント阻害剤が2014年に薬事承認されたことや、白金製剤のショートハイドレーション法等が導入されてがん薬物療法の管理が大きく変わってきたことがあげられる。そのため、2010年4月～2014年3月(2013年度まで)の210レジメンと2014年4月～2016年12月(2014年度以降)の336レジメンをこ

Received: January 13, 2017. Accepted: March 30, 2017.

Correspondence: 滋賀医科大学 臨床腫瘍学講座・腫瘍内科・腫瘍センター 醍醐 弥太郎

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 ydaigo@belle.shiga-med.ac.jp

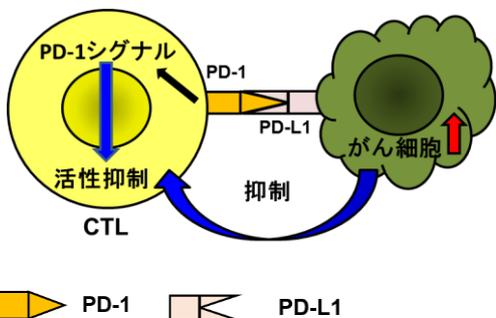
これまでのレジメン管理体制も踏まえて比較し、がん薬物療法の適正管理に向けたレジメン審査の観点から考察を行った。

### 2014 年度以降に登場したレジメン

滋賀医科大学医学部附属病院において、入院および外来での抗がん薬を主体とした化学療法は、外来で年間約 5000 件、入院で約 4500 件程度行われている。入院・外来化学療法において、新規の細胞毒性抗がん薬や分子標的治療薬に加えて、免疫チェックポイント阻害剤の登場や投与時間の短縮化も加わり、これまで以上に、がん薬物療法を適切かつ安全に行うために、がん薬物療法の適正管理が必須となっている。

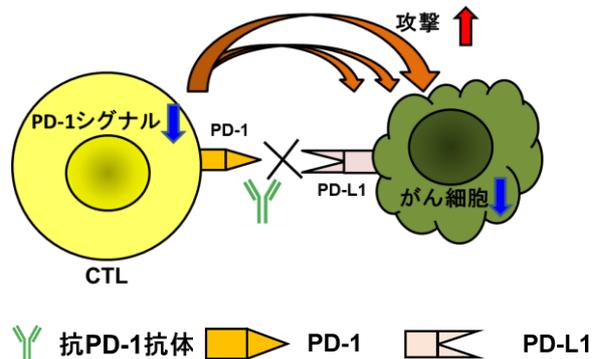
### 免疫チェックポイント阻害剤の登場

免疫療法は外科手術、抗がん薬などによる薬物療法、放射線療法に続く第 4 の治療法と期待され、1970 年代から数多くの研究がなされてきた。その一つであるニボルマブは 2014 年 7 月に国内初のがんに対する免疫チェックポイント阻害剤として悪性黒色腫への適用が承認された。ニボルマブは、がんが免疫から逃れるためのチェックポイントシグナル分子となっている細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 表面の PD-1 (Programmed Death 1) を抑制する抗体薬であり、CTL によるがん細胞への攻撃を促進する (図 1、2)。



(図 1) PD-1 と PD-L1 の相互作用

がん細胞表面の PD-L1 が、CTL 細胞表面の PD-1 と相互作用することにより PD-1 シグナルが活性化される。PD-1 シグナルの活性化により T 細胞受容体の腫瘍抗原ペプチド-HLA-Class I 分子複合体の認識を介した CTL の抗腫瘍活性が抑制される<sup>2)</sup>。その結果、がん細胞は、T 細胞からの攻撃を免れる。



(図 2) 抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) の作用機序

抗 PD-1 抗体が T 細胞表面の PD-1 とがん細胞の PD-L1 の結合を阻害する結果、T 細胞の PD-1 シグナルが低下し、T 細胞が活性化してがん細胞を攻撃する。

免疫チェックポイント阻害剤は新しい機序に基づく抗がん薬であるために、数多くの固形がんや血液系腫瘍 (白血病、悪性リンパ腫) について、その効果と安全性が研究されている。ニボルマブの奏効率は、悪性黒色腫 (28%, 26/94)、非小細胞肺癌 (18%, 14/76)、腎細胞がん (27%, 9/33) で固形がんにおいてその効果は限定的である。ただし、効果を認めた 31 症例のうち、20 症例で 1 年以上の奏功を認めている<sup>3)</sup>。一方、重篤な有害事象も報告されており、特に、間質性肺炎、甲状腺機能異常、劇症 1 型糖尿病、自己免疫性腸炎、重症筋無力症などは約 10% で認められ、死亡例の報告もある。

そのため、国内では施設要件 (適正な使用が可能な施設体制)、医師要件 (適正な使用が可能な医師配置) を厳格に定めて薬剤供給が行われている。今後、免疫チェックポイント阻害剤と化学療法を合わせた併用療法、複数の免疫チェックポイント阻害剤での適応拡大も期待されており、レジメン審査段階での十分な安全性対策が必須と考えられる。

また、表 1 に示すように 2016 年 12 月時点で使用可能ながんに対する免疫チェックポイント阻害剤のレジメンは 6 件ある。今後、更に別のがん種での適用拡大や新薬の登場が想定されており、免疫チェックポイント阻害剤のレジメン申請が増えるものと考えられる。

	薬剤名	適応疾患	承認日
抗 PD-1 抗体	ニボルマブ	悪性黒色腫	2014年7月
		非小細胞肺癌	2015年12月
		ホジキンリンパ腫	2016年3月
		腎細胞がん	2016年8月
	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫	2016年9月
抗 CTLA-4 抗体	イビリムマブ	悪性黒色腫	2015年7月

(表 1) 我が国で承認された免疫チェックポイント阻害剤

## ショートハイドレーション法レジメンの運用

シスプラチン承認当時、腎毒性の予防のため2.5L～3L以上の補液が約10時間以上かけて行われていたが、それよりも少量かつ短時間の補液法がショートハイドレーション法と定義される。腎機能が十分に維持され、飲水指示に対して十分な理解力を有し、心機能が保持され、全身状態が良好である症例に限って、1L以上飲水で補給することで補液を1.6～2.5L、4～4.5時間に短縮することが可能となっている。これは治療を受ける患者の時間的負担軽減のみならず、化学療法を行う医療施設の円滑な運用の面でもメリットは大きい。当院では、EBM (evidence-based medicine) に基づくがん薬物療法の標準化を進め、各ガイドラインに沿った安全性の向上を図り、抗がん薬の適正使用を推進する目的で化学療法プロトコル審査委員会が腫瘍センターによって運営されている。種々のがん診療科からのがんを中心とする薬物療法レジメンの登録申請を審査し、院内スタッフによる安全で円滑ながん薬物療法の実施につなげている。

## 方法

2010年度～2013年度に化学療法プロトコル審査委員会で承認した210レジメンと2014年度～2016年度(2016年度は、12月までの集計)で承認した336レジメンを比較し、文献的考察も含めて調査した。

## 結果

### 化学療法プロトコル審査委員会の活動

委員会は、腫瘍センター長(委員長、医師)、外来化学療法室専従医師(副委員長)、各診療科の医師(腫瘍内科、腫瘍センター、消化器内科、血液内科、消化器外科、乳腺外科、女性診療科、泌尿器科、小児科等)、がん化学療法専門薬剤師、がん専門認定看護師等で構成されている(表2)。本委員会は、高度に専門化、多様化するがん薬物療法の審査に対応するため、各診療科・部門長から推薦された各領域の専門家からなる少数精鋭でプロトコルの審査を行っている。2016年度は、2013年度と比較して、3名委員を増員した体制で審査を行っている。

2013年度	(人)	2016年度	(人)
看護師	1	看護師	2
血液内科	2	血液内科	1
外来化学療法室 専従医師	1	外来化学療法室専 従医師	1
腫瘍内科	3	腫瘍内科	4
		消化器外科	1
消化器内科	1	消化器内科	2
小児科	1	小児科	1
女性診療科	1	女性診療科	1
乳腺外科	1	乳腺外科	1
泌尿器科	1	泌尿器科	1
薬剤師	1	薬剤師	1
合計	13	合計	16

(表2) プロトコル審査委員の主なメンバー

## レジメン審査の流れ

レジメンには、適応がん種、対象、抗がん薬の種類、支持療法(制吐薬等)、補助薬の種類、投与量、投与順序、タイミング、手技・投与ルート、点滴時間・速度、投与時間、投与コース数を記載する。制吐薬についても制吐薬適正使用ガイドラインに従い記載する。また、1症例限定の使用であっても、レジメン登録する。

申請医師により提出されたレジメン登録票とレジメンの妥当性を示す参考文献にもとづき、レジメンのエビデンスレベル、各抗がん薬の適切性(保険適用、投与量、投与方法、配合変化、安定性)、医療安全管理上の問題点、倫理審査の有無及び必要性などが各領域の専門家により検討される。修正・承認後は、薬剤部で、電子カルテにレジメン登録がされて運用が可能となる。

### 2014年以降のレジメンの動向について

2013年度までに210件が承認され、2014年度以降は、336レジメンが登録された。15科からレジメン登録依頼があり、2014年以降は、小児科(139件)、血液内科(77件)のレジメン登録が顕著であった。整形外科(20件)、消化器内科(18件)、脳神経外科(13件)もレジメン登録が多い傾向にあった(表3)。また、同一腫瘍に対して異なる診療科から個別にレジメン申請される場合があり、これらについては各診療科の了解のもと、レジメンの統一化を図った(2件)(悪性軟部腫瘍に対するエリブリン、非小細胞肺癌に対するニボルマブは、3診療科合同でレジメンが作成された)。

2010～2013 年度		2014～2016 年度	
診療科	件数	診療科	件数
血液内科	39	小児科	139
呼吸器内科	38	血液内科	77
乳腺外科	33	整形外科	20
小児科	33	消化器内科	18
消化器外科	10	脳神経外科	13
消化器内科	9	耳鼻咽喉科	11
耳鼻咽喉科	7	消化器外科	11
呼吸器外科	7	皮膚科	8
整形外科	7	乳腺外科	13
女性診療科	10	泌尿器科	6
泌尿器科	10	女性診療科	11
腫瘍内科	4	呼吸器内科	4
皮膚科	1	呼吸器外科	3
歯科・口腔外科	1	呼吸器内科・呼吸器外科・腫瘍内科	1
脳神経外科	1	乳腺外科・消化器内科・皮膚科	1
合計	210	合計	336

(表 3) 診療科別登録件数：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

続いて、がん種類別の登録件数（表 4）をみると、成人の造血器腫瘍（39 件→78 件）、小児造血器腫瘍（20 件→111 件）成人骨軟部腫瘍（7 件→17 件）、皮膚腫瘍（1 件→5 件）、脳腫瘍（1 件→13 件）、非腫瘍疾患（9 件→23 件）の増加が顕著であった。成人造血器腫瘍のレジメンは、65 件が、多施設共同の臨床試験であった。小児造血器腫瘍のレジメンのうち 110 件が、多施設共同の臨床試験で、1 件が特殊症例のためのレジメンであった。成人骨軟部腫瘍のレジメンのうち、14 件が多施設共同の臨床試験、2 件が特殊症例のためのレジメンであった。がん以外の疾患においても生物製剤を使用する際には、レジメン登録が必要であり、関節リウマチまたは、炎症性腸疾患が 18 件、乾癬が 3 件、強直性脊椎炎に対するレジメンが 1 件登録された。

がん種分類	2010～2013 年度	2014～2016 年度
	件数 210 件	件数 336 件
成人		
呼吸器系腫瘍	45	8
造血器腫瘍	39	78
乳腺系腫瘍	32	13
消化管腫瘍	12	24
泌尿器系腫瘍	10	6
婦人科腫瘍	8	11
頭頸部腫瘍	8	11
骨軟部腫瘍	7	17
肝胆膵腫瘍	6	2
皮膚腫瘍	1	5
脳腫瘍	1	13
小児		
造血器腫瘍	20	111
固形腫瘍	8	6
骨軟部腫瘍	4	8
非腫瘍疾患	9	23

(表 4) がん種別登録プロトコール数：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

レジメン登録の主な目的としては、①新規登録、②臨床試験としての登録、③特殊な事例に分類された(表 5)。2013 年度までと異なる点としては、臨床試験、特殊症例に関するレジメンが多い傾向にあった。また、免疫チェックポイント阻害剤、ショートハイドレーションに関するレジメンが登場し、分子標的治療薬に関するレジメンは、32→38 件と増加傾向にあった。

	2010～2013 年度	2014～2016 年度
	件数 210 件	件数 336 件
新規レジメン (EBM あり)	165	107
臨床試験	35	211
特殊症例 (限定使用)	10	18
詳細		
分子標的治療薬	32	38
免疫チェックポイント阻害剤	0	4
ショートハイドレーション	0	11

(表 5) プロトコール登録状況の比較：2013 年度までと 2014 年度以降の比較

## 考察

2010 年度より新しい腫瘍センターの体制がスター

トし、2013年度までのレジメン登録状況について、前回、筆者らは本誌で報告を行った。当院は大学病院、がん拠点病院であり、臨床試験の登録や、他院からの希少がん・難治がん症例や機能の低下した症例に対してのレジメン登録が特徴的であった。当施設のように高度に専門化・細分化された大学病院においては、臨床試験としてのがん薬物療法も多い。それぞれの施設のおかれた環境によりレジメン管理の役割は異なっている。

2014年度以降は、2013年度までと比較して、多施設共同の臨床試験でのレジメン登録が多く、レジメンが複雑化する傾向が認められた。今回登録した臨床試験に関わるレジメンでは、1つの臨床試験で細かくレジメンが細分化されており(多いものでは33レジメンで構成)、レジメン登録件数が増えたと考えられる。機能低下症例や、エビデンスのない希少がん症例に対するレジメンも18件と一定数登録され、今後も当院では他院での治療が困難な症例に対するがん薬物療法の要請に応じていく必要性が示唆された。

化学療法プロトコル審査委員会では、医療者(各診療科の医師、薬剤師、看護師)の高い専門性ととともに、多職種で連携し、質と安全性の高いレジメンを登録し、腫瘍センター化学療法室や薬剤調整室と連携して院内での運用を適宜改善している。

新たに使用可能となった免疫チェックポイント阻害剤は、4レジメンが登録されたが、その特徴としては、奏功例の一部で効果が長期に認められる場合もあり、長期投与が必要となってくる。一過性に腫瘍増大をきたした後、腫瘍縮小を認める場合もあり、RECIST以外の評価判定が必要であり、そのため従来のRECIST基準やWHO基準の評価ではなく、免疫療法の新たな効果評価基準として immunerelated response criteria (irRC) による効果判定が必要であった<sup>4), 5)</sup>。「病勢増悪」においては、直近の評価時点と比較して25%以上の腫瘍量の増大を見た場合とし、新規病変も腫瘍量の一部として含め(新規病変出現を即「病勢増悪」とは判定しない)、複数回(少なくとも二回)の効果判定で確認されなければならないとなっており、病勢増悪の判断を、かなり慎重に行う必要がある。従来の細胞傷害性抗がん剤とは異なる副作用(血圧上昇、手足症候群、間質性肺炎、甲状腺炎、下垂体炎、1型糖尿病等)にも注意が必要である。また、新規に承認された薬剤では、一定の安全性、有効性が確認されているが、限られた期間、限られた症例での検討であり、今後、使用例の累積と共に治験で得られた情報から予測できない有害事象が起こる可能性がある。当院でも、上記を考慮して、承認した免疫チェックポイント阻害剤のレジメンについても、運用上の修正がなされ、間質性

肺炎、甲状腺機能について注意書きがなされた。また、投与中止基準として、irPDを用いることも徹底した。副作用はいつどの患者に起きるか予測が難しく、早期対応が最重要になるため、コメント欄を活用することで副作用の発症予測と早期発見の重要性を喚起している。こういった試みが今後増えてくる免疫チェックポイント阻害剤等の新薬の適正使用に寄与することを期待しているが、今後その効果についても検証が必要である。

一方、2015年より、各学会から白金製剤を使用したショートハイドレーション法のガイドラインが提示され、安全性が確保された白金製剤の外来化学療法も可能となりつつある。当院においても、ショートハイドレーション法を用いたレジメンは、11レジメンが申請、承認された。白金製剤を用いた化学療法を行う際にも、入院から外来化学療法へ移行することが可能となっており、ショートハイドレーション法の適正使用は入院期間短縮にもつながり有用であると考えられた。また、共通の薬剤を用いたレジメンが複数の診療科で運用される場合は、診療科の合意の下、可能な範囲で統一レジメンとする方向で審査が行われている。

2013年度以前と2014年度以降を比較することで、当院でのレジメン審査の動向について検討を行った。当院では、難治・希少がんも幅広く受け入れ、多施設臨床試験に参加するなど、滋賀県のがん拠点病院、大学病院として、多種多様な対応が必要であることに変わりはないが、更に、2014年以降、免疫チェックポイント阻害剤、白金製剤のショートハイドレーション法が導入され、レジメン登録申請は、これまで以上に複雑になってきていると考えられた。今後も、レジメン審査を行う委員会として、新規抗がん剤の導入や臨床試験参加時のサポート、抗がん剤、制吐薬の使用に慣れていない診療科への助言、希少がん症例、機能低下症例のレジメン作成支援、各専門領域の特性を踏まえた医療者間連携を構築することで、適切ながん薬物療法の管理と運用を目指している。

## 文献

- [1] 高野淳、醍醐弥太郎 滋賀医科大学医学部附属病院腫瘍センターにおけるがん薬物療法管理とレジメン審査についての考察. 滋賀医大誌 27(1), 4-8, 2014
- [2] Okazaki, T., Chikuma, S., Iwai, Y. et al.: A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat. Immunol.*, 14, 1212-1218, 2013.
- [3] Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., et al, *N Engl J Med* 2012; 366:2443-2454.
- [4] 高遼、宿谷威仁、高橋和久. 変化する肺癌治療. 日

呼吸誌 3 (1), 43-49, 2014.

- [5] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immunerelated response criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-20, 2009.

## 和文抄録

2013年度以前、2014年度以降とも、高い専門性を持った他科の医師、薬剤師、看護師と連携することで、汎用性、安全性の高いレジメン登録がなされていることが確認できた。

キーワード：化学療法、レジメン、免疫チェックポイント阻害剤