

## 最適使用とは何か——医学的根拠をもっと厳密に

ニボルマブやペムブロリズマブなど、非常に高価な薬剤の保険適用が保険医療経済を破綻させようとの批判に直面し、厚生労働省は薬価を半減するとともに、最適使用推進ガイドライン（以下ガイドライン）を2月14日に公表した。日本臨床腫瘍学会や日本肺癌学会など4学会の協力のもと作成されたとされる。

ニボルマブ（商品名オプジーボ）の旧価格は100mg73万円。体重が66kgの人は1回200mgとして146万円、2週間毎に用い年間3800万円を要していた。2017年2月の変更後も、年間1900万円を要する（体重50kgの人でも1500万円超）。半減してもなお、英国（MIMSデータ）の2.4倍、米国（ASP：平均卸売価格）の1.4倍の高薬価である。

PD-L1というタンパクを持っているがん細胞は、リンパ球の攻撃を免れ増殖する。ニボルマブなどは、このPD-L1の作用を止める。したがって、PD-L1を持つがん細胞の割合が多いほど、ニボルマブなどがよく効く。がん細胞の半分以上がPD-L1を持っている肺がん患者でペムブロリズマブが有効であったのは、このためだ。

添付文書は本来、適切な使用に必要な事項が記されていないなければならない。

ところが、ニボルマブでは、非小細胞肺がんについては「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とだけあり、効果の指標PD-L1の発現の程度に関する制限が全くない。ガイドラインでは、PD-L1が発現しない場合は推奨しないとしながら、理由をつければ使用できる抜け道が作られている。PD-L1発現が10%

未満の患者では全生存期間に有意の差がなかった。発現程度によっては使用すべきでない。年齢も限定すべきである。

ペムブロリズマブについては、2016年10月に、初回治療を対象とした臨床試験結果を踏まえて、米国の添付文書では、PD-L1の発現割合が50%以上の患者に適応が制限された。一方、日本の添付文書の記載は、「臨床成績の項の内容を熟知し、…PD-L1の発現が確認された患者に投与すること」と明瞭でない。しかしながらガイドラインでは、初回治療対象者としてPD-L1の発現が50%以上に限定されたので、この点では進歩といえる（32頁本文参照）。

害反応の出現は「過度の免疫反応」によるとガイドラインにはある。しかし、この認識は根本的に誤っている。

本誌で繰り返し警告しているように、自己免疫疾患が生じるのは、免疫が過剰に現れるためではない。正常の免疫細胞「制御性Tリンパ球」のPD-L1をも、ニボルマブなどが抑制する結果、免疫が「抑制」されるからである。また、抗原認識に必要な正常免疫細胞のPD-L1も抑制するため、がん細胞や病原体など異物を異物と認識できず、がんが進行し、感染症が悪化しやすい。

ガイドラインでは、施設や医師の腫瘍医療への経験年数などに関して細かい規定を設けているが、むしろ、医学的に効果があり害が少ない条件をより明瞭にし、適切な作用機序が記載されない限り、「最適医療推進ガイドライン」とは言えない。医学的根拠を厳密に反映したガイドラインとすべきである。