

# 2

## 最適使用推進ガイドラインについて

### 1. はじめに

厚生労働省は、平成28年6月2日に閣議決定がなされた「経済財政運営と改革の基本方針2016」において、社会保障分野の改革の取組として、革新的医薬品等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、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を作成することとしました。

新規作用機序医薬品のような革新的医薬品は、有効性の発現の仕方や安全性プロファイルが既存の医薬品と大きく異なることがあり、最適な使用を進めていくためには、当該医薬品を真に必要な患者や医薬品を使用する医師や医療機関の要件等を示すことが重要です。そのため、最適使用推進ガイドラインは、医薬品毎の承認に併せて、関係学会及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の協力のもと、科学的根拠に基づき策定し、当該医薬品の使用が最適だと考えられる患者の選択基準や当該医薬品を適切に使用できる医師・医療機関等の要件を定めることとしています。

なお、中央社会保険医療協議会においても、高額な薬剤への対応として、薬価制度改革に向けた取組に加え、新規作用機序医薬品の最適な使用を進めるため、最適使用推進ガイドラインが作成される医薬品については最適使用推進ガイドラインの内容を踏まえた保険適用上の留意事項（留意事項通知）が发出されることとなりました。

平成28年度は、試行的に、抗PD-1抗体製剤であるニボルマブ（遺伝子組換え）（製品名：オプジーボ点滴静注20mg, 同100mg）及びその類薬、抗PCSK9抗体製剤であるエボロクマブ（遺伝子組換え）（製品名：レパーサ皮下注140mgシリンジ, 同140mgペン）及びその類薬を対象として最適使用推進ガイドラインを策定いたしましたので、その内容について紹介します。

### 2. 最適使用推進ガイドラインに盛り込む内容

革新的医薬品を有効かつ安全に使用するためには、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、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使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要です。

そのため、最適使用推進ガイドラインでは、作成時点までに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示すこととしており、以下のような構成としています。

#### ① はじめに

最適使用推進ガイドライン作成の背景・経緯や位置づけ、当該医薬品の最適使用推進ガイドライン作成にあたって協力いただいた学会等を示しています。

#### ② 本剤の特徴，作用機序

当該医薬品の使用にあたって，その特徴を理解する必要があるため，作用機序等を示しています。

#### ③ 臨床成績

当該医薬品の製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験における有効性，安全性の情報など，最適使用推進ガイドライン作成時点までに得られた臨床成績を示しています。また，最適使用推進ガイドライン作成の参考とした情報等も示しています。

#### ④ 施設について

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使用するためには，投与が最適と考えられる患者の診断・特定や，重篤な副作用が発現した際の適切な対応等が必要となるため，それらに対応可能と考えられる医療機関等の要件を示しています。

#### ⑤ 投与対象となる患者

当該医薬品の安全性，有効性の観点から，どのような患者が投与対象となるか（使用が最適だと考えられる患者）を示しています。

#### ⑥ 投与に際して留意すべき事項

安全性，有効性確保の観点から，特徴的な副作用や有効性の評価に関する事項など，当該医薬品を使用する際に留意する必要がある事項を示しています。

### 3. 作成された最適使用推進ガイドラインの概要

平成28年度に作成した最適使用推進ガイドラインの概要は以下のとおりです。なお，各最適使用推進ガイドラインの詳細については，発出された通知をご確認ください。

#### 3-1. ニボルマブ（遺伝子組換え）及びその類薬

- ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びペムプロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について（薬生薬審発0214第1号 平成29年2月14日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（頭頸部癌）について（薬生薬審発0324第11号 平成29年3月24日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

人体において，T細胞は抗原提示している癌細胞を認識し，細胞障害活性を発揮しています。それに対して，癌細胞は，T細胞に発現するPD-1（programmed cell death-1）に結合するPD-1リガンド（PD-L1及びPD-L2）を発現させ，PD-1に結合することにより，T細胞からの攻撃等を回避していると考えられています。

抗PD-1抗体であるニボルマブ（遺伝子組換え）及びペムプロリズマブ（遺伝子組換え）は，ヒトPD-1に対するモノクローナル抗体であり，T細胞のPD-1と癌細胞のPD-1リガンドとの結合を阻害しT細胞の細胞障害活性を増強・再活性化すること等により抗腫瘍効果を発揮する，いわゆる『免疫チェック

ポイント阻害剤』であり、従来の分子標的薬や殺細胞性の抗癌剤とは全く異なる作用機序を有する医薬品です。

一方で、抗PD-1抗体は、その作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等が発現することも、従来の分子標的薬や抗がん剤とは大きく異なる特徴であり、そのような有効性、安全性プロファイルを熟知した上で、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与することが必要となります。

そこで、最適使用推進ガイドラインでは、以下のような要件等を記載しています。

## ニボルマブ（遺伝子組換え）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインの施設、投与対象となる患者についての要点

### ▷ 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、最適使用推進ガイドラインに記載されている要件を満たす施設において使用するべきである。

#### ① 施設について

①-1下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 各癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師等が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

※各癌種毎に治療の責任者の要件が異なるため、詳細は最適使用推進ガイドラインを確認してください。

など

### ▷ 投与対象となる患者

#### 【安全性に関する事項】

- 禁忌に該当する患者に投与を行わないこと
- 慎重投与等に該当する患者には本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に投与することを考慮できる

#### 【有効性に関する事項】

- 臨床試験で効果が確認されている患者について
- 有効性が確立されていない患者（他の抗悪性腫瘍剤との併用など）は投与対象とならない
- （非小細胞肺癌の場合）PD-L1発現率について

など

### 3-2. エボロクマブ（遺伝子組換え）及びその類薬

- エボロクマブ（遺伝子組換え）製剤及びアリロクマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドラインについて（薬生薬審発0331 第1号 平成29年3月31日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）

血漿低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）の肝細胞内への取込みには、肝細胞表面の低比重リポタンパク受容体（LDL-R）が必要であり、プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型（PCSK9）はLDL-Rに直接結合し、低比重リポタンパク（LDL）及びLDL-Rと共に肝細胞内に取り込まれた後、LDL-Rの分解を引き起こし、循環血中のLDL-Cを上昇させると考えられています。

抗PCSK9抗体であるエボロクマブ（遺伝子組換え）及びアリロクマブ（遺伝子組換え）は、PCSK9に対するモノクローナル抗体であり、PCSK9と結合することにより、循環血液中のPCSK9の肝細胞表面上のLDL-Rへの結合を阻害し、LDL-Rの分解を阻害しリサイクルを促進することによって肝細胞表面上のLDL-R数を増やし、最終的に血漿中LDL-C値を低下させる医薬品であり、従前の高コレステロール血症治療薬と異なる作用機序の抗体製剤です。

高コレステロール血症の治療を必要とする患者の多くは、長期的な使用が必要となる可能性が高いため、新規作用機序の注射剤である抗PCSK9抗体の使用に当たっては、適用の前に十分な診察及び検査を実施し、食事療法、運動療法等に加え、既存治療薬による治療も十分に実施・検討した上で、使用するべき患者の選択及び投与開始の判断を適切に行うことが必要となります。

そこで、最適使用推進ガイドラインでは、以下のような要件等を記載しています。

#### エボロクマブ（遺伝子組換え）及びアリロクマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインの施設、投与対象となる患者についての要点

##### ▷ 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び本剤の投与を開始する判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる患者の多くは、長期的な使用が必要となる可能性が高いため、本剤使用の継続にあたっては、医療機関へのアクセスの利便性は確保される必要がある。

##### 1) 投与開始にあたって

##### ① 施設について

- 本剤の使用にあたっての十分な知識を有し、動脈硬化性疾患の包括的リスク評価を行うとともに、リスク因子としての脂質異常症、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病などの病態を十分に理解し、動脈硬化性疾患の発症予防・治療のための診療を担当している、一定の能力（注1）を有する医師が所属する施設であること  
（注1）医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有すること。また、6年のうち3年以上は循環器診療又は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有すること。
- JASガイドライン2012（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版）の内容を熟知し、動脈硬化性疾患のハイリスクを抽出し、適切な治療を行うことができる医師が所属する施設であること。
- 家族性高コレステロール血症患者への適応については、当該疾患の患者の診療経験を十分に有する医師が所属する施設であること。
- 医薬品リスク管理計画（RMP）の中で、本剤の製造販売後の安全性と有効性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

##### ② 院内の医薬品情報管理の体制について

## 2) 投与開始にあたって

「1) 投与の開始にあたって」に記載された要件を満たす施設であること、又は1) の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

- ① 施設について
- ② 院内の医薬品情報管理の体制について

### ▷ 投与対象となる患者

#### 【患者選択について】

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量（注2）を一定期間服用しているにもかかわらず、JAS ガイドライン2012の脂質管理目標値に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。

本剤の最適投与対象は、主として脂質管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症患者、冠動脈疾患の既往のある患者が想定される。上記に該当しない心血管イベントの発現リスクが高いと考えられる非家族性高コレステロール血症患者に対する使用にあたっては、スタチンのアドヒアランスや動脈硬化性疾患に関する他のリスクファクターの管理の状況を慎重に評価すること。

本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下の要件を確認する必要がある。

- 1) 非家族性高コレステロール血症患者では、心血管イベントの発現リスクが高いこと。リスク評価にあたっては、以下のリスク因子を1つ以上有することを目安とする。
  - ① 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
  - ② 非心原性脳梗塞の既往歴
  - ③ 糖尿病
  - ④ 慢性腎臓病
  - ⑤ 末梢動脈疾患
- 2) 最大耐用量（注2）のスタチンを一定期間（家族性高コレステロール血症患者、上記の①又は②に該当する患者の使用については、担当医師が臨床上十分な観察期間と判断する期間。それ以外の患者の使用については、原則として3ヶ月以上）投与しても、脂質管理目標値に到達していないこと。また、本剤投与前には、スタチンに加えて、エゼチミブを併用することも考慮すること。
- 3) 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。

※なお、最大耐用量のスタチンを服用しているにもかかわらず脂質管理が不良な高コレステロール血症患者では、家族性高コレステロール血症を疑うことが重要である。家族性高コレステロール血症患者の診療経験を十分に有する医師と相談することも検討すること。

（注2）最大耐用量とは、増量による副作用発現のリスクや患者背景（年齢、腎機能障害等）などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量を指す。

## 4. おわりに

これまでに、試行的な取り組みとしてニボルマブ（遺伝子組換え）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）並びにエボロクマブ（遺伝子組換え）及びアリロクマブ（遺伝子組換え）について、最適使用推進ガイドラインを策定いたしました。今後は、革新的な医薬品が新たに承認される際に併せて最適使用推進ガイドラインを策定していくこととなります。

また、策定した最適使用推進ガイドラインは、製造販売後に得られる有効性、安全性の情報に基づき、必要に応じて改訂していくこととしております。

革新的な医薬品を、真に必要とする患者に、有効かつ安全に使用していただくためにも、最適使用推進ガイドラインが策定された医薬品の使用にあたっては、各医薬品の最適使用推進ガイドラインの最新の内容をご理解いただき、最適な使用に努めていただきますようお願いいたします。