

中央社会保険医療協議会 総会（第 405 回） 議事次第

平成31年1月16日(水)
保険医療材料専門部会終了後～
於 厚生労働省講堂（低層棟2階）

議 題

- 医療機器及び臨床検査の保険適用について
- 再生医療等製品の医療保険上の取扱いについて
- 最適使用推進ガイドラインについて
- 患者申出療養評価会議からの報告について
- 歯科用貴金属の随時改定について
- 平成31年度診療報酬改定について（諮問）
- 診療報酬調査専門組織「医療機関等における消費税負担に関する分科会」からの報告について
- 薬価専門部会からの報告（見直し案）について
- 保険医療材料専門部会からの報告（見直し案）について
- その他

中央社会保険医療協議会 総会座席表

〔 日時:平成31年1月16日(水) 保険医療材料専門部会終了後～
会場:中央合同庁舎第5号館 講堂(低層棟2階) 〕

速記

中医協関係者

中医協関係者

	中村 関	荒井 松原	野口 田辺会長	樽見局長	渡辺 審議官	山本 審議官	
松本 今村	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">中医協関係者</div> <div style="flex-grow: 1; border: 1px solid black; margin: 0 auto;"></div> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">中医協関係者</div> </div>						吉森 幸野
城守 猪口							平川 間宮
島 遠藤							宮近 松浦
安部							
<small>保険医療材料等専門組織 小澤委員長</small>				横地 吉川			

医療指導監査室長	歯科医療管理官	保険医療企画調査室長	医療課企画官	医療課長	薬剤管理官	総務課長	医療介護連携政策課長	調査課長	調査課数理企画官	医政局経済課長	医政局医療機器政策室長	医療機器審査管理課長	医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課長
----------	---------	------------	--------	------	-------	------	------------	------	----------	---------	-------------	------------	-----------------------

厚生労働省

厚生労働省

関係者席

関係者席

関係者席・日比谷クラブ

日比谷クラブ

一般傍聴席

一般傍聴席・厚生労働記者会

医療機器の保険適用について（平成31年3月収載予定）

区分C2（新機能・新技術）

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均 価格との比	頁数
①	ABTHERA ドレッシングキット	ケーシーアイ株式会社	100,536 円 (1 cm ² あたり 24 円)	類似機能区分 比較方式	有用性加算 (ハ) 10%	0.85	2
②	RFA システム	ボストン・サイエンティフィック ジャパン 株式会社	特定保険医療材料ではなく、 新規技術料にて評価する。		なし	なし	7
③	Cool-tip RFA システム E シリーズ	コヴィディエンジャパン 株式会社	特定保険医療材料ではなく、 新規技術料にて評価する。		なし	なし	10

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 ABTHERA ドレッシングキット
 保険適用希望企業 ケーシーアイ株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
ABTHERA ドレッシングキット	C2 (新機能・ 新技術)	本品は、腹部臓器の露出を伴う腹部開放創で、一次縫合による閉腹が困難なものに対して、腹腔内臓器を覆い、管理された陰圧をかけることにより、外界からの腹部臓器の保護、効率的なドレナージ、炎症の抑制、浮腫の軽減を図り、早期の筋膜閉鎖を可能とするもの。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	暫定価格
ABTHERA ドレッシングキット (キット1枚あたり 4,189cm ²)	100,536円 (1cm ² あたり 24円)	159 局所陰圧閉鎖処置用材料 1cm ² あたり22円 有用性加算(ハ)10%	0.85	92,158円 (1cm ² あたり 22円)

※ABTHERA ドレッシングキットについては、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で医療ニーズの高い医療機器に選定され、承認された医療材料であるため、機能区分の特例の対象となる。

準用技術料

- ・本品に関連した処置料（入院中の陰圧閉鎖処置又は手術室以外で材料交換のみを実施した場合）

J003 局所陰圧閉鎖処置（入院）（1日につき）

- | | | |
|---|------------------------------|--------|
| 1 | 100平方センチメートル未満 | 1,040点 |
| 2 | 100平方センチメートル以上200平方センチメートル未満 | 1,060点 |
| 3 | 200平方センチメートル以上 | 1,100点 |

- ・本品に関連した手術料（手術室で材料交換のみを実施した場合）

K000 創傷処理

- | | | |
|---|--|--------|
| 1 | 筋肉、臓器に達するもの（長径5センチメートル未満） | 1,250点 |
| 2 | 筋肉、臓器に達するもの
（長径5センチメートル以上10センチメートル未満） | 1,680点 |
| 3 | 筋肉、臓器に達するもの（長径10センチメートル以上） | |

○ 材料の算定に係る留意事項案

- (1) 本品は、関連学会の定める腹部開放管理における専用ドレッシングキットの適正使用指針に沿って使用した場合に限り初回使用から 10 日を限度に 5 枚に限り算定する。
- (2) 本品は、A300 救命救急入院料（1 日につき）「1」救急救命入院料 1 から「4」救急救命入院料のいずれか、又は A301 特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「4」特定集中治療室管理料 4 のいずれか、又は A301-4 小児特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」7 日以内の期間又は「2」8 日以上期間のいずれか、又は A302 新生児特定集中治療室管理料（1 日につき）「1」新生児特定集中治療室管理料 1 又は「2」新生児特定集中治療室管理料 2 のいずれかの施設基準の要件を満たす医療機関において算定できる。
- (3) 本品を使用した場合は、処置開始日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

○ J003 局所陰圧閉鎖処置（入院）（1 日につき）の算定留意事項変更案（下線部）

- (1) ～ (7) (略)
- (8) 腹部開放創用局所陰圧閉鎖キットを用いて算定する場合にあっては、注の加算は適用しない。
- (9) 腹部開放創用局所陰圧閉鎖キットを用いて算定する場合にあっては、10 日を限度として算定できる。
- (10) 腹部開放創用局所陰圧閉鎖キットを用いて算定する場合にあっては、処置開始日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

○ K000 創傷処理の算定留意事項変更案（下線部）

- (1) ～ (5) (略)
- (6) 腹部開放創用局所陰圧閉鎖キットの交換のみを目的として実施した場合は、本区分「1」又は「2」又は「3」の「ロ」のいずれかを準用して算定する。

推定適用患者数 1,600 人／年

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
ABTHERA ドレッシングキット	177,000 円	原価計算方式	1.49

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：8年度

本医療品使用患者数：1,400人／年

予測販売金額：7.4億円／年

○ 希望準用技術料

・本品に関連した処置料（入院中の陰圧閉鎖処置）

J003 局所陰圧閉鎖処置（入院）（1日につき）3,200cm²以上 1,100点

J000 創傷処置 500cm²以上 3,000cm²未満 90点

J002 ドレーン法 持続吸引を行うもの 50点

J010 腹腔穿刺（人工気腹、洗浄、注入及び排液を含む） 230点

J045 人工呼吸（1日につき） 819点

J063 留置カテーテル設置 40点

L003 硬膜外麻酔後における局所麻酔剤の持続的注入（1日につき）
（麻酔当日を除く） 80点

を合算した2,409点

・本品に関連した手術料

- K636 試験開腹術 5,550 点
- K636-2 ダメージコントロール手術 9,370 点
- K639 急性汎発性腹膜炎手術 14,400 点
- K724 腸吻合術 9,330 点
- K725 腸瘻、虫垂瘻造設術 7,360 点
- K726 人工肛門造設術 9,570 点
- K740 直腸切除・切断術
 - 1 切除術 42,850 点
 - 2 低位前方切除術 66,300 点
 - 3 超低位前方切除術（経肛門的結腸囊肛門吻合によるもの） 69,840 点
 - 4 切断術 77,120 点

○ 諸外国におけるリストプライス

販売名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
ABTHERA ドレッシング グシステム	1,044 米ドル (114,848 円)	794.9 ポンド (118,445 円)	890.9 ユーロ (117,598 円)	890.9 ユーロ (117,598 円)	1,447.6 豪ドル (123,191 円)	118,336 円

1 米ドル = 110 円	1 ポンド = 149 円
1 ユーロ = 132 円	1 豪ドル = 85.1 円
(平成 29 年 10 月～平成 30 年 9 月の日銀による為替レートの平均)	

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント

有用性加算 (ハ) 対象疾患の治療方法の改善

b. 対象疾患に対する標準的治療法として今後位置づけられるに 1 ポイント該当し、(1 ポイントあたり 10%換算で 10%の加算) となる。

製品概要

1 販売名	ABTHERA ドレッシングキット
2 希望業者	ケーシーアイ株式会社
3 使用目的	本品は、腹部臓器の露出を伴う腹部開放創で、一次縫合による閉腹が困難なものに対して、腹腔内臓器を覆い、管理された陰圧をかけることにより、外界からの腹部臓器の保護、効率的なドレナージ、炎症の抑制、浮腫の軽減を図り、早期の筋膜閉鎖を可能とするもの。

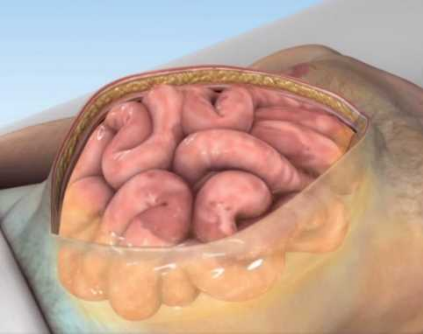
製品特徴


出典: 企業提出資料

- 本品は、腹部臓器の露出を伴う腹部開放創で術後の閉腹が困難な症例に対して使用することで、早期の閉腹を可能とする製品である。

既存の治療

腹部の傷を閉じることが困難な症例

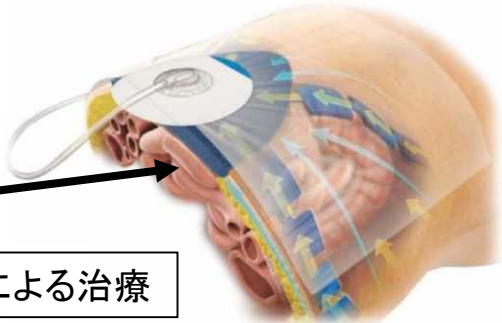




専用の医療機器がなく、ガーゼやドレーン等で管理されていた

本品:
ポリウレタン製の
フィルム・フォーム・ドレープ

本品による治療



専用の被覆材で腸管を保護しつつ、
排液を持続吸引することで、早期に
傷を閉じることが出来る

臨床試験成績

- 本品の治療は、既存の治療に比較して、術後30日間の一次筋膜閉鎖達成率^{*}と30日間の死亡率の改善が示されている。

	本品	既存の治療	P値
術後30日間の一次筋膜閉鎖達成率	77/111 (69%)	29/57 (51%)	0.03
30日間の死亡率	15/111 (14%)	17/57 (30%)	0.01

^{*}治療を実施した患者のうち腹壁及び筋膜閉鎖を達成した患者の割合

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 RFA システム
 保険適用希望企業 ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
RFA システム	C 2 (新技術)	無心体双胎における無心体への血流遮断を目的として、超音波ガイド下で経皮的に電極のカニューレ部を子宮腔内まで刺入し、無心体の臍帯付着部周囲を穿刺しラジオ波により凝固及び焼灼を行い、ポンプ児から無心体への血流を遮断する目的で使用する。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
RFA システム	特定保険医療材料としては設定せず、 新規技術料にて評価する。		

○ 準用技術料

K910-2 内視鏡的胎盤吻合血管レーザー焼灼術 40,000 点

○ 留意事項案

- (1) 無心体双胎に対するラジオ波焼灼術は、無心体双胎児に対する十分な経験を有する医師の下で行われた場合に算定する。
- (2) 本品による無心体双胎による治療は、関連学会の適正使用指針に従って使用した場合に算定できる。

○ 推定適用患者数 20 人/年

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分
RFA システム	特定保険医療材料ではなく新規技術料を希望する。	

○ 準用希望技術料

K910-2 内視鏡的胎盤吻合血管レーザー焼灼術 40,000 点

K932 創外固定器加算 10,000 点

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：初年度

本医療機器使用患者数：10 人／年

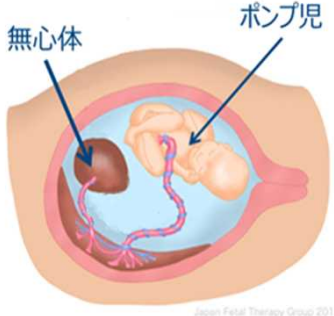


予測医療費：400 万円／年（40,000 点 x10 人／年）

○ 諸外国におけるリストプライス（ただし、単回使用デバイスに係るもの）

販売名	アメリカ 合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラ リア	外国平均 価格
RFA システム	1,418ドル (155,980 円)	1,000ポンド ^o (149,000 円)	1,410ユーロ (184,710 円)	914ユーロ (119,734 円)	1,950豪ドル (164,970 円)	154,879 円

1 米ドル = 110 円	1 ポンド = 149 円
1 ユーロ = 131 円	1 豪ドル = 84.6 円
(平成 29 年 11 月～平成 30 年 10 月の日銀による為替レートの平均)	

製品概要

1 販売名	RFAシステム						
2 希望業者	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社						
3 使用目的	無心体双胎における無心体への血流遮断を目的として、超音波ガイド下で経皮的に電極のカニューレ部を子宮腔内まで刺入し、無心体の臍帯附着部周囲を穿刺しラジオ波により凝固及び焼灼を行い、ポンプ児から無心体への血流を遮断する目的で使用する。						
4 構造・原理	<p style="text-align: right;">出典：企業提出資料（一部改変）</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>無心体双胎とは</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1つの胎盤を胎児と無心体とで共有する病態。 ・無心体は、心臓が形成されていない等、子宮外での生存見込みはない。 ・健常な胎児（ポンプ児）は無心体へ血流を供給。 ・ポンプ児は過剰な心負荷等により生存率が低い。 </div> <div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>製品特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・超音波下に腹壁から電極針を穿刺し、子宮腔内の無心体の臍入口部を穿刺する。 ・ラジオ波により、血流が完全に遮断されたことを確認し、終了する。 </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> <p>RFAシステム</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-bottom: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <p>【ラジオ波発生装置(ジェネレータ)】</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>【専用電極】</p>  </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>臨床試験成績</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外の系統的レビューでは、ラジオ波焼灼術実施群では、待機的管理に比べ、ポンプ児の生存率が良好であることが報告されている。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #4a7ebb; color: white;"> <th></th> <th>待機的管理</th> <th>ラジオ波焼灼術</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="border: 2px solid red;"> <th style="background-color: #4a7ebb; color: white;">ポンプ児生存率</th> <td>42.9%</td> <td>80.8%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>適正使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本品の使用に関して、関連学会により適正使用指針が策定された。 </div>		待機的管理	ラジオ波焼灼術	ポンプ児生存率	42.9%	80.8%
	待機的管理	ラジオ波焼灼術					
ポンプ児生存率	42.9%	80.8%					

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 Cool-tip RFA システム E シリーズ
 保険適用希望企業 コヴィディエンジャパン株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
Cool-tip RFA システム E シリーズ	C 2 (新技術)	無心体双胎における無心体への血流遮断を目的として、超音波ガイド下で経皮的に専用電極を子宮腔内まで刺入し、無心体の臍帯付着部周囲を穿刺しラジオ波により凝固及び焼灼を行い、ポンプ児から無心体への血流を遮断する目的で使用する。

○ 保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
Cool-tip RFA システム E シリーズ	特定保険医療材料としては設定せず、 新規技術料にて評価する。		

○ 準用技術料

K910-2 内視鏡的胎盤吻合血管レーザー焼灼術 40,000 点

○ 留意事項案

- (1) 無心体双胎に対するラジオ波焼灼術は、無心体双胎児に対する十分な経験を有する医師の下で行われた場合に算定する。
- (2) 本品による無心体双胎による治療は、関連学会の適正使用指針に従って使用した場合に算定できる。

○ 推定適用患者数 20 人／年

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分
Cool-tip RFA システム E シリーズ	特定保険医療材料ではなく新規技術料を希望する。	

○ 準用希望技術料

K910-2 内視鏡的胎盤吻合血管レーザー焼灼術 40,000 点

K932 創外固定器加算 10,000 点

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：初年度

本医療機器使用患者数：10 人／年

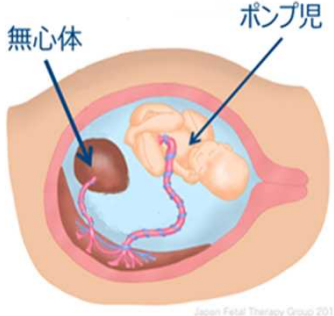


予測医療費：400 万円／年（40,000 点 x10 人／年）

○ 諸外国におけるリストプライス（ただし、単回使用デバイスに係るもの）

販売名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
Cool-tip RFA システム E シリーズ	—	1,224 ポンド [※] (182,376 円)	1,435 ユーロ (188,011 円)	1,428 ユーロ (187,068 円)	1,958 豪ドル (165,647 円)	180,776 円

1 米ドル = 110 円	1 ポンド = 149 円
1 ユーロ = 131 円	1 豪ドル = 84.6 円
(平成 29 年 11 月～平成 30 年 10 月の日銀による為替レートの平均)	

製品概要

1 販売名	Cool-tip RFAシステムEシリーズ						
2 希望業者	コヴィディエンジャパン株式会社						
3 使用目的	無心体双胎における無心体への血流遮断を目的として、超音波ガイド下で経皮的に専用電極を子宮腔内まで刺入し、無心体の臍帯 付着部周囲を穿刺しラジオ波により凝固及び焼灼を行い、ポンプ児から無心体への血流を遮断する目的で使用する。						
4 構造・原理	<p style="text-align: right;">出典：企業提出資料（一部改変）</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>無心体双胎とは</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1つの胎盤を胎児と無心体とで共有する病態。 ・無心体は、心臓が形成されていない等、子宮外での生存見込みはない。 ・健常な胎児（ポンプ児）は無心体へ血流を供給。 ・ポンプ児は過剰な心負荷等により生存率が低い。 </div> <div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">  <p>無心体 ポンプ児</p> <p style="font-size: small;">Japan Fetal Therapy Group 2013</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>製品特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・超音波下に腹壁から電極針を穿刺し、子宮腔内の無心体の臍入口部を穿刺する。 ・ラジオ波により、血流が完全に遮断されたことを確認し、終了する。 </div> <div style="border: 2px solid blue; padding: 10px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> <p>Cool-tip RFAシステムEシリーズ</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>【ラジオ波発生装置(ジェネレータ)】</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>【専用電極】</p>  </div> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>臨床試験成績</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 海外の系統的レビューでは、ラジオ波焼灼術実施群では、待機的管理に比べ、ポンプ児の生存率が良好であることが報告されている。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #4a7ebb; color: white;"> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">待機的管理</th> <th style="width: 35%; border: 2px solid red;">ラジオ波焼灼術</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d9e1f2;"> <th style="background-color: #4a7ebb; color: white;">ポンプ児生存率</th> <td>42.9%</td> <td style="border: 2px solid red;">80.8%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>適正使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本品の使用に関して、関連学会により適正使用指針が策定された。 </div>		待機的管理	ラジオ波焼灼術	ポンプ児生存率	42.9%	80.8%
	待機的管理	ラジオ波焼灼術					
ポンプ児生存率	42.9%	80.8%					

臨床検査の保険適用について（平成31年2月収載予定）

		測定項目	測定方法	参考点数	頁数
①	E 3 (新項目)	Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査	リアルタイム PCR 法	D006-7 UDP グルクロン酸転移酵素遺伝子多型 2,100 点	2

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び保険点数（案）

販売名 MEBRIGHT NUDT15 キット
 保険適用希望企業 株式会社医学生物学研究所

販売名	決定区分	主な使用目的
MEBRIGHT NUDT15 キット	E 3（新項目）	全血から抽出したゲノムDNA中のNudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型の検出(NUDT15活性低下症例における治療選択の補助)

○ 測定項目概要及び保険点数

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査	リアルタイム PCR 法	2,100点	D006-7 UDP グルクロン酸転移酵素 遺伝子多型

留意事項案

Nudix hydrolase 15 (NUDT15) 遺伝子多型検査は、難治性の炎症性腸疾患及び急性リンパ性白血病等の患者であって、チオプリン製剤の投与対象となる患者に対して、その投与の可否および投与量等を判断することを目的として、リアルタイム PCR 法により測定を行った場合、当該薬剤の投与開始前に1回を限度として算定できる。

○ 推定適用患者数 約5,100人/年

[参考]

○ 企業の希望保険点数

販売名	保険点数	準用保険点数
MEBRIGHT NUDT15 キット	3,880点	D006-4 遺伝学的検査 1 処理が容易なもの 3,880点

保険適用希望のあった新規の検査項目の概要

【区 分】 E3（新項目）

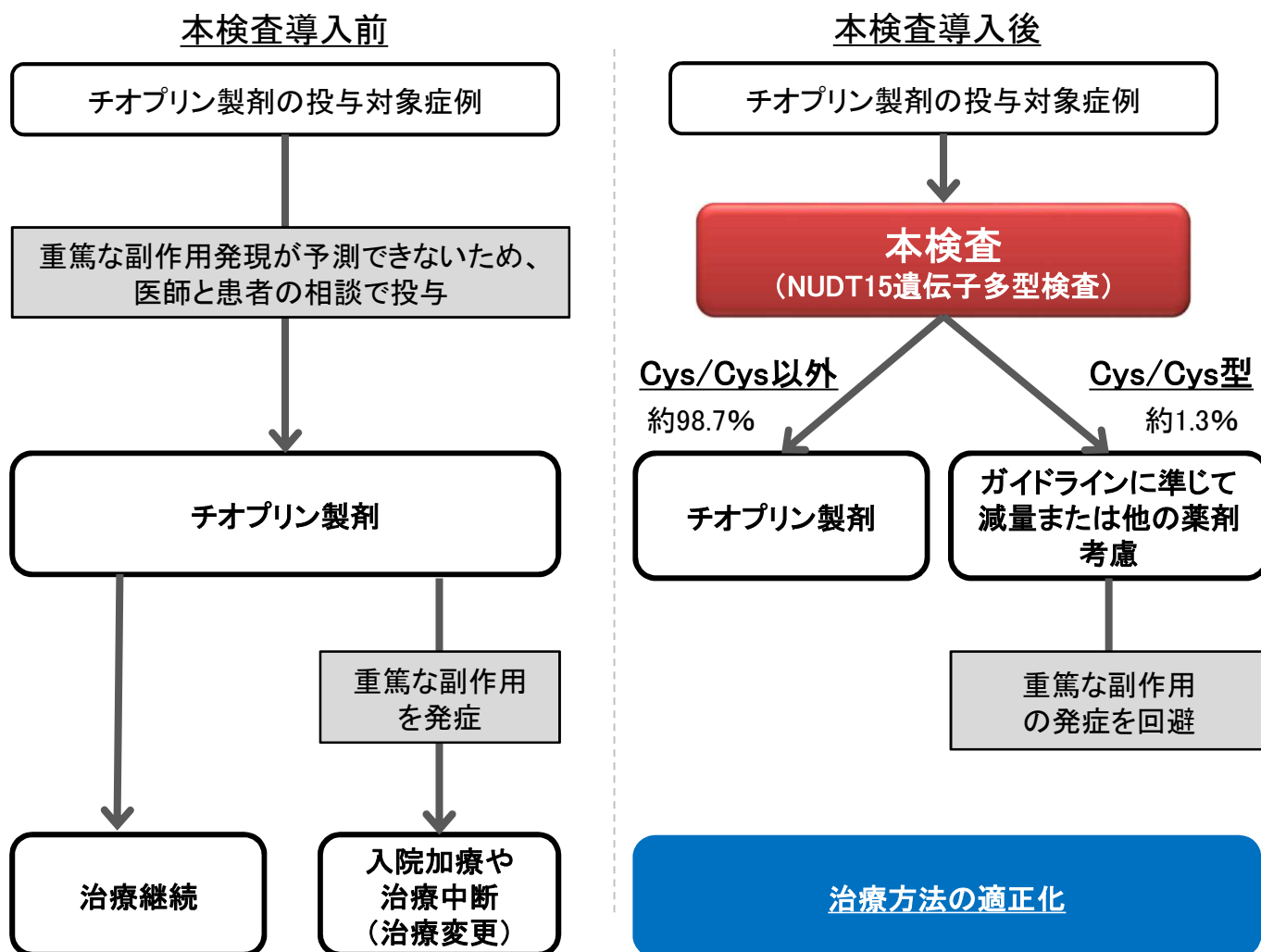
【測定項目】 Nudix hydrolase 15(NUDT15)遺伝子多型検査

【測定方法】 リアルタイムPCR法

【測定目的】 全血から抽出したゲノムDNA中のNudix hydrolase 15(NUDT15)遺伝子多型の検出(NUDT15活性低下症例における治療選択の補助)

【臨床上の位置づけ】

出典:企業提出資料



【臨床性能試験】

本検査による遺伝子多型とチオプリン製剤による重篤な副作用の発症率

遺伝子多型	重度の白血球減少症 (白血球数<2,000 cells/mm ³)	脱毛症
Cys/Cys型	4例/5例 (80%)	5例/5例 (100%)
Cys/Cys以外	0例/77例 (0%)	0例/77例 (0%)

再生医療等製品の医療保険上の取扱いについて

- 再生医療等製品の保険適用に係る取扱いについては、平成 26 年 11 月 5 日の中医協総会において、以下のとおり了承されたところ。

<平成 26 年 11 月 5 日 中医協総 - 2 - 1 (抜粋)>

1. 保険適用に係る今後の対応について

- 再生医療等製品の保険適用に関する当面の間の対応
 - ・ 薬事法改正後に承認（条件・期限付承認を含む。）された再生医療等製品については、保険適用の希望のあった個別の製品の特性を踏まえ、医薬品の例により対応するか、医療機器の例により対応するかを、薬事承認の結果を踏まえて判断
 - ・ 薬価算定組織又は保険医療材料専門組織で償還価格について検討
 - ・ 上記検討の結果を踏まえ、中医協総会で薬価基準又は材料価格基準に収載するかを審議

- 再生医療等製品に関する知見が蓄積した後の対応
 - ・ 再生医療等製品の保険上の取扱いに関し、独自の体系を作るかどうかなどについて、引き続き中医協総会で検討

- 平成 30 年 12 月 28 日に以下の再生医療等製品が薬事承認され、製造販売業者より保険収載を希望する旨の申出がなされている。

<ステミラック注>

製造販売業者：ニプロ株式会社

一般的名称：ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞

適 応 症：脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

- 今般、平成 26 年の中医協了承に基づき、これらの再生医療等製品の取扱いについて審議するもの。

再生医療等製品の取扱いについて

類別	ヒト細胞加工製品（ヒト体性幹細胞加工製品）
一般的名称	ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞
収載希望者	ニプロ株式会社
販売名	ステミラック注
形状、成分、分量等	1バッグ（20mL）又は2バッグ（40mL）中に自己骨髄間葉系幹細胞 $0.5 \sim 2.0 \times 10^8$ 個を含有
承認区分	新再生医療等製品（先駆け審査指定再生医療等製品） 【参考】条件及び期限付承認（7年）
効能、効果又は性能	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。
用法及び用量又は使用方法	<p>骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本品の原料採取時に行う事項 <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採取キットの構成体である容器（ニプロセルトリー血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ輸送する。 (2) 患者から骨髄液を採取する。採取した骨髄液は、骨髄採取キットの構成体である骨髄希釈 DMEM とともに容器（ニプロセルトリー骨髄用）に入れ、混合して密封する。骨髄液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。 2. 本品を患者に適用する際に行う事項 <p>自己骨髄間葉系幹細胞として 1 回 $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$ 個（最大投与量は体重 1 kg あたり 3.34×10^6 個）を、生理食塩液で 3 倍以上に希釈しながら、本品の流量 $0.7 \sim 1.0$ mL/分を目安に点滴静注する。</p>
医療保険上の取扱い（案）	
<p>本品目については、審査報告書において、「本品は医薬品と同様に薬理的な作用による治療効果が期待される製品」とされていることから、<u>医薬品の例により対応することとし、薬価算定組織において償還価格について検討し、中央社会保険医療協議会総会において薬価基準への収載について審議することとしてはどうか。</u></p>	

製品概要

販売名	ステミラック注															
使用目的	<p>本品は、患者本人から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を体外で培養して増殖させた後、凍結保存バッグに充填して凍結保存したものを主構成体とする再生医療等製品である。</p> <p>脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善を目的とし、医薬品と同様に薬理的な作用による治療効果を期待して、点滴で静脈内に投与される。</p>															
主な使用方法																
主な有用性	<p>従来の標準治療では、神経機能の改善度は低く予後は不良である。外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者を対象とした国内治験において、全 13 例中 12 例で ASIA 機能障害尺度 1 段階以上の改善が認められ、本品の一定の有効性が期待された。</p> <p>脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前から ASIA 機能障害尺度が 1 段階以上改善した症例の割合</p> <table border="1" data-bbox="359 1447 1406 1762"> <thead> <tr> <th>投与直前の ASIA 機能障害尺度</th> <th>例数 (1 段階以上改善した症例数/ 解析対象症例数)</th> <th>1 段階以上改善した症例の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>5/6</td> <td>83.3</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>2/2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>5/5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>12/13</td> <td>92.3</td> </tr> </tbody> </table>	投与直前の ASIA 機能障害尺度	例数 (1 段階以上改善した症例数/ 解析対象症例数)	1 段階以上改善した症例の割合 (%)	A	5/6	83.3	B	2/2	100	C	5/5	100	合計	12/13	92.3
投与直前の ASIA 機能障害尺度	例数 (1 段階以上改善した症例数/ 解析対象症例数)	1 段階以上改善した症例の割合 (%)														
A	5/6	83.3														
B	2/2	100														
C	5/5	100														
合計	12/13	92.3														
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。 															

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～悪性黒色腫～

平成29年2月（平成30年12月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P15
5. 投与対象となる患者	P17
6. 投与に際して留意すべき事項	P18

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、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ある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の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。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：悪性黒色腫

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg (一般名: ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌等の様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第 I b 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブ (遺伝子組換え) (以下「イピリムマブ」という。) を含まない 2 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例 (有効性解析対象 37 例) を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、24% (95%信頼区間: 12~41) であった。なお、事前に設定した閾値は 10% であった。

②海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002 試験)

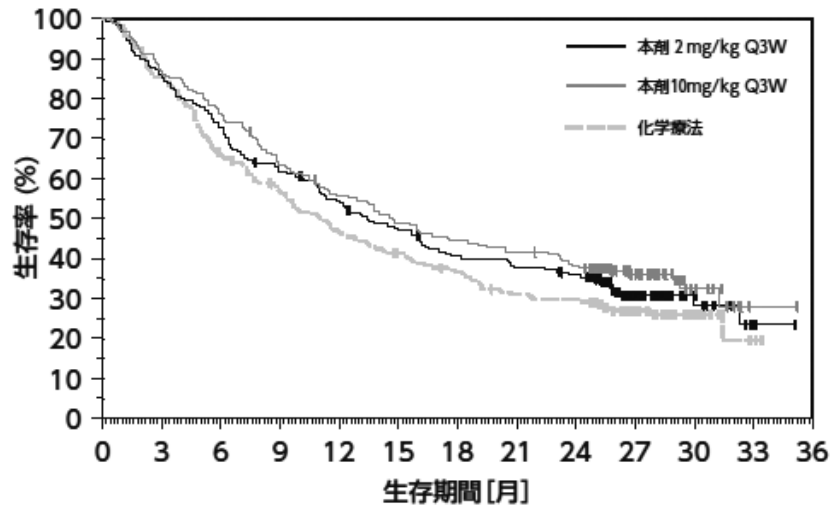
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル、以下「ICC 群」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (以下「OS」という。) 及び無増悪生存期間 (以下「PFS」という。) とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-002 試験)

		本剤 2 mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (181 例)	化学療法 (179 例)
OS	中央値 [月] (95%CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比* ² (95%CI) P 値* ³	0.86 (0.67, 1.10) 0.1173	0.74 (0.57, 0.96) 0.0106	—
	中央値 [月] (95%CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
PFS* ¹	ハザード比* ² (95%CI) P 値* ³	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	—

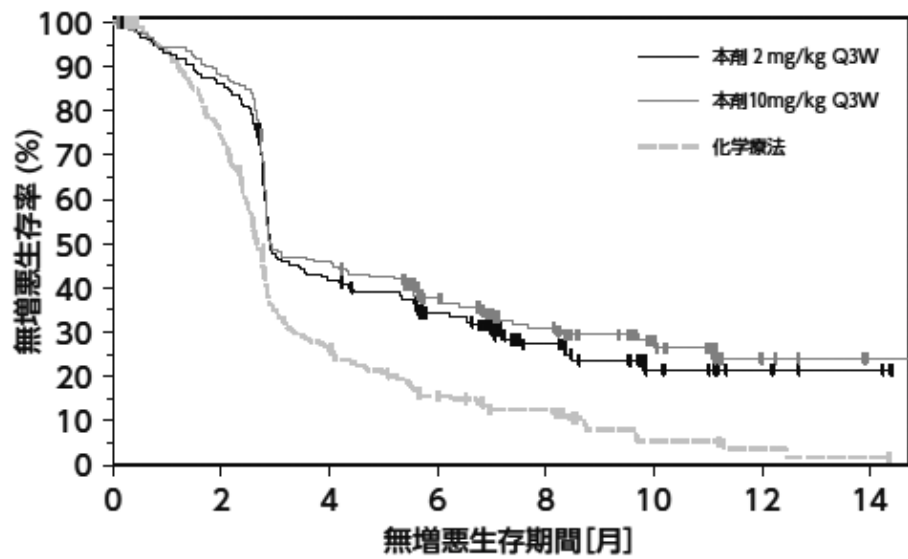
CI: 信頼区間、*1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく放射線科医及び腫瘍専門医による評価、

*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較、*3: 層別ログランク検定



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0						
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0						
化学療法	179	115	80	60	48	9	0						

図1 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)

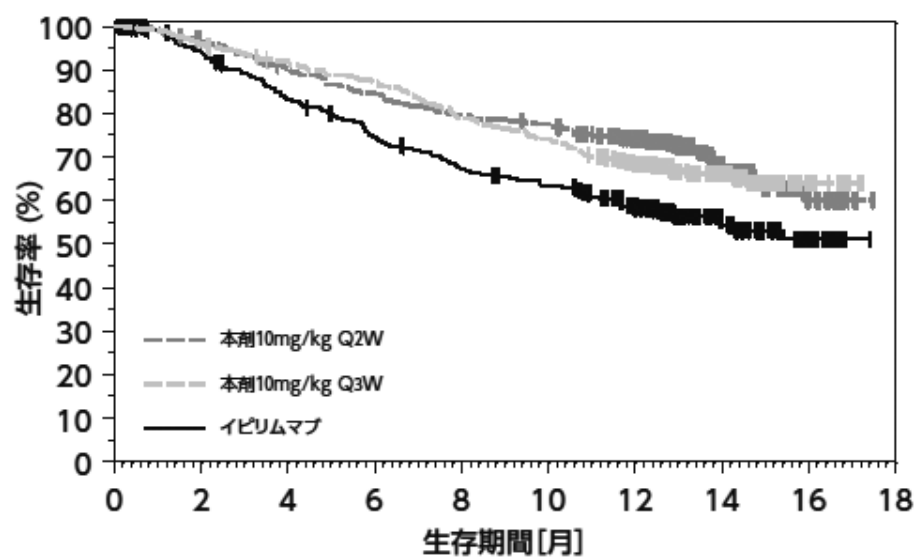
③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない 1 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 10 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

表 2 有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

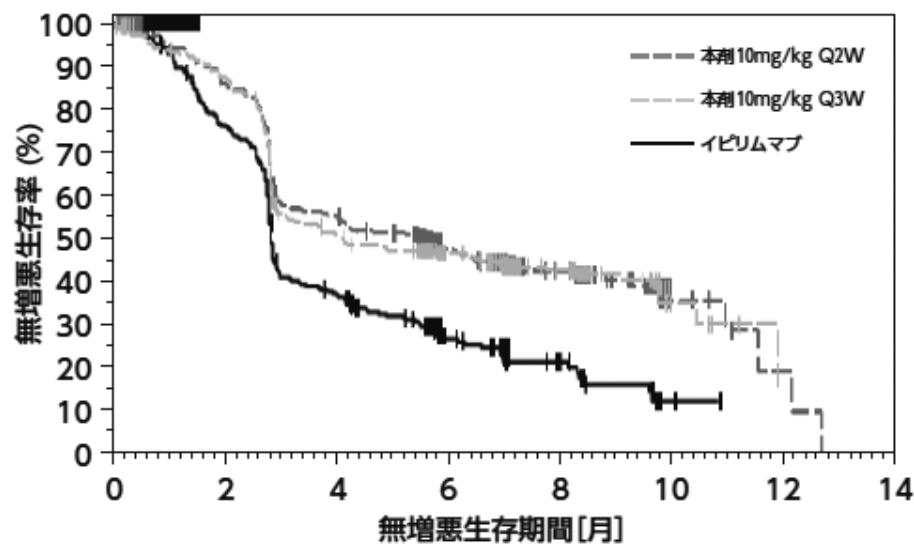
		本剤 10 mg/kg Q3W (277 例)	本剤 10 mg/kg Q2W (279 例)	イピリムマブ (278 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	—
	P 値 ^{*3}	0.00358	0.00052	
PFS ^{*4, 5}	中央値 [月] (95%CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—
	P 値 ^{*3}	<0.00001	<0.00001	

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECISTガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価、*5：中間解析時のデータ（2014年9月3日カットオフ）



at risk数	生存期間[月]									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図3 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)



at risk数	無増悪生存期間[月]							
	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図4 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006試験)

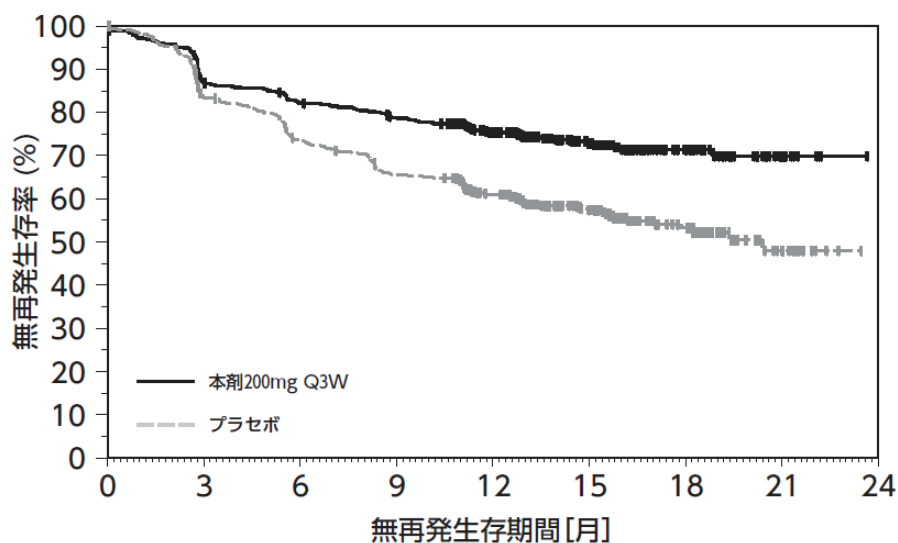
④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ^(注1)の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg Q3W投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無再発生存期間（以下「RFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。

表3 有効性成績（KEYNOTE-054試験）

		本剤200 mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS* ¹	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比* ² (98%CI)	0.57 (0.43, 0.74)	—
	P 値* ³	<0.0001	

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3：層別ログランク検定、Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図5 RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-054試験）

(注1) AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第7版）に基づく評価、ステージⅢAではリンパ節内の転移巣が1 mm 超の場合のみ。

【安全性】

①国内第I b 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

有害事象は、41/42 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、34/42 例 (81.0%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-041 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)					
	2 mg/kg Q3W群 42例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	34	(81.0)	7	(16.7)	2	(4.8)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0		0	
胃腸障害						
下痢	3	(7.1)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	5	(11.9)	0		0	
臨床検査						
AST 増加	3	(7.1)	0		0	
好酸球数増加	3	(7.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6	(14.3)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0		0	
尋常性白斑	3	(7.1)	0		0	

なお、間質性肺疾患 1 例 (2.4%)、大腸炎・重度の下痢 2 例 (4.8%)、肝機能障害 3 例 (7.1%)、下垂体機能障害 2 例 (4.8%)、甲状腺機能障害 6 例 (14.3%)、infusion reaction 1 例 (2.4%) 及びぶどう膜炎 1 例 (2.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障害、1 型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、腓炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②海外第II 相試験 (KEYNOTE-002 試験)

有害事象は、2 mg/kg Q3W 群 172/178 例 (96.6%)、10 mg/kg Q3W 群 178/179 例 (99.4%) 及び ICC 群 167/171 例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 121/178 例 (68.0%)、133/179 例 (74.3%) 及び 138/171 例 (80.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-002 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)									
	2 mg/kg Q3W群 178 例			10 mg/kg Q3W群 179 例			ICC群 171 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	121 (68.0)	20 (11.2)	1 (0.6)	133 (74.3)	25 (14.0)	0	138 (80.7)	45 (26.3)	0	
血液およびリンパ系障害										
貧血	5 (2.8)	1 (0.6)	0	7 (3.9)	0	0	35 (20.5)	9 (5.3)	0	
白血球減少症	0	0	0	0 (0.0)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0	
好中球減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0	
血小板減少症	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	16 (9.4)	4 (2.3)	0	
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	9 (5.1)	0	0	13 (7.3)	0	0	0	0	0	
胃腸障害										
便秘	5 (2.8)	0	0	9 (5.0)	0	0	14 (8.2)	0	0	
下痢	15 (8.4)	0	0	19 (10.6)	2 (1.1)	0	14 (8.2)	3 (1.8)	0	
悪心	8 (4.5)	0	0	16 (8.9)	1 (0.6)	0	56 (32.7)	4 (2.3)	0	
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	26 (15.2)	4 (2.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	6 (3.4)	1 (0.6)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0	
疲労	40 (22.5)	2 (1.1)	0	52 (29.1)	1 (0.6)	0	62 (36.3)	8 (4.7)	0	
発熱	6 (3.4)	0	0	11 (6.1)	0	0	8 (4.7)	1 (0.6)	0	
臨床検査										
血小板数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	0	13 (7.6)	5 (2.9)	0	
代謝および栄養障害										
食欲減退	8 (4.5)	0	0	17 (9.5)	2 (1.1)	0	26 (15.2)	0	0	
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	13 (7.3)	1 (0.6)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	0	9 (5.3)	1 (0.6)	0	
筋肉痛	9 (5.1)	2 (1.1)	0	7 (3.9)	0	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0	
神経系障害										
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	0	0	0	0	0	14 (8.2)	2 (1.2)	0	
錯感覚	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	11 (6.4)	0	0	
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	5 (2.8)	0	0	1 (0.6)	0	0	35 (20.5)	1 (0.6)	0	
皮膚乾燥	9 (5.1)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0	
そう痒症	37 (20.8)	0	0	42 (23.5)	0	0	6 (3.5)	0	0	
発疹	21 (11.8)	0	0	18 (10.1)	0	0	8 (4.7)	0	0	
斑状丘疹状皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	
尋常性白斑	10 (5.6)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0	

なお、2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 1 例 (0.6%) 及び 4 例 (2.2%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (0.6%) 及び 6 例 (3.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (1.1%) 及び 0 例、肝機能障害 13 例 (7.3%) 及び 15 例 (8.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 1 例 (0.6%) 及び 1 例 (0.6%)、下垂体機能障害 1 例 (0.6%) 及び 3 例 (1.7%)、甲状腺機能障害 14 例 (7.9%) 及び 15 例 (8.4%)、infusion reaction 2 例 (1.1%) 及び 3 例 (1.7%)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (0.6%) 及び 1 例 (0.6%)、膝炎 1 例 (0.6%) 及び 0 例、重症筋無力症 0 例及び 1 例 (0.6%)、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例 (0.6%)、

並びにぶどう膜炎 0 例及び 2 例 (1.1%) が認められた。また、副腎障害、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

③海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験)

有害事象は、10 mg/kg Q3W 群 264/277 例 (95.3%)、10 mg/kg Q2W 群 275/278 例 (98.9%) 及び IPI 群 239/256 例 (93.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 202/277 例 (72.9%)、221/278 例 (79.5%) 及び 187/256 例 (73.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-006 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRAver.18.0)	例数 (%)								
	10mg/kgQ3W群 277例			10mg/kgQ2W群 278例			IPI群 256例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	202 (72.9)	28 (10.1)	0	221 (79.5)	36 (12.9)	1 (0.4)	187 (73.0)	50 (19.5)	1 (0.4)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	7 (2.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	21 (7.6)	0	0	25 (9.0)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
胃腸障害									
腹痛	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	0	0	15 (5.9)	0	0
大腸炎	8 (2.9)	5 (1.8)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	0	19 (7.4)	16 (6.3)	0
下痢	40 (14.4)	3 (1.1)	0	47 (16.9)	7 (2.5)	0	58 (22.7)	8 (3.1)	0
口内乾燥	11 (4.0)	0	0	20 (7.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
悪心	31 (11.2)	1 (0.4)	0	28 (10.1)	0	0	22 (8.6)	1 (0.4)	0
嘔吐	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	1 (0.4)	0	14 (5.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	31 (11.2)	0	0	32 (11.5)	1 (0.4)	0	16 (6.3)	2 (0.8)	0
疲労	53 (19.1)	1 (0.4)	0	58 (20.9)	0	0	39 (15.2)	3 (1.2)	0
臨床検査									
AST 増加	6 (2.2)	1 (0.4)	0	14 (5.0)	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	18 (6.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	20 (7.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	32 (11.6)	1 (0.4)	0	26 (9.4)	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	0
筋肉痛	6 (2.2)	0	0	19 (6.8)	1 (0.4)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	39 (14.1)	0	0	40 (14.4)	0	0	65 (25.4)	1 (0.4)	0
発疹	37 (13.4)	0	0	41 (14.7)	0	0	37 (14.5)	2 (0.8)	0
尋常性白斑	31 (11.2)	0	0	25 (9.0)	0	0	4 (1.6)	0	0

なお、10 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 4 例 (1.4%) 及び 1 例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (3.6%) 及び 13 例 (4.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.7%) 及び 0 例、肝機能障害 14 例 (5.1%) 及び 23 例 (8.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.7%) 及び 1 例 (0.4%)、下垂体機能障害 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、甲状腺機能障害 28 例 (10.1%) 及び 33

例 (11.9%)、副腎障害 1 例 (0.4%) 及び 2 例 (0.7%)、infusion reaction 7 例 (2.5%) 及び 5 例 (1.8%)、1 型糖尿病 1 例 (0.4%) 及び 0 例、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 0 例及び 1 例 (0.4%)、膵炎 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.4%) 及び 0 例、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例 (0.4%)、並びにぶどう膜炎 3 例 (1.1%) 及び 1 例 (0.4%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-054 試験)

有害事象は本剤群では 475/509 例 (93.3%) に、プラセボ群では 453/502 例 (90.2%) に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 396/509 例 (77.8%) に、プラセボ群では 332/502 例 (66.1%) に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 7 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-054 試験) (安全性解析対象集団)

器 官 別 大 分 類 (SOC: SystemOrganClass) 基本語 (PT: PreferredTerm) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)										
	本剤群 509例					Placebo群 502例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	396	(77.8)	74	(14.5)	1	(0.2)	332	(66.1)	17	(3.4)	0
内分泌障害											
甲状腺機能亢進症	49	(9.6)	1	(0.2)	0		4	(0.8)	0		0
甲状腺機能低下症	73	(14.3)	0		0		13	(2.6)	0		0
胃腸障害											
下痢	94	(18.5)	4	(0.8)	0		82	(16.3)	3	(0.6)	0
悪心	58	(11.4)	0		0		43	(8.6)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態											
無力症	48	(9.4)	0		0		34	(6.8)	0		0
疲労	143	(28.1)	4	(0.8)	0		135	(26.9)	2	(0.4)	0
臨床検査											
ALT 増加	26	(5.1)	3	(0.6)	0		16	(3.2)	1	(0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害											
関節痛	51	(10.0)	3	(0.6)	0		47	(9.4)	0		0
筋肉痛	26	(5.1)	0		0		15	(3.0)	0		0
神経系障害											
頭痛	37	(7.3)	0		0		33	(6.6)	1	(0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
呼吸困難	27	(5.3)	1	(0.2)	0		14	(2.8)	0		0
皮膚および皮下組織障害											
そう痒症	85	(16.7)	0		0		49	(9.8)	0		0
発疹	49	(9.6)	0		0		32	(6.4)	0		0

なお、本剤群において間質性肺疾患 15 例 (2.9%)、大腸炎・重度の下痢 23 例 (4.5%)、肝機能障害 46 例 (9.0%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、下垂体機能障害 11 例 (2.2%)、甲状腺機能障害 105 例 (20.6%)、副腎機能障害 5 例 (1.0%)、

1 型糖尿病 5 例 (1.0%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.2%)、
膝炎 2 例 (0.4%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、心筋炎 1 例 (0.2%) 並びに infusion
reaction 2 例 (0.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度
の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、免疫性血小
板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関
連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び KEYNOTE-006 試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。
- 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における 200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ （定常状態における 6 週間の濃度-時間曲線下面積）の中央値 [10%点, 90%点] mg·day/mL は 2.16 [1.45, 3.04] mg·day/mL であり、2 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ (1.32 [0.722, 2.06] mg·day/mL) と類似し、10 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$ (7.49 [4.32, 11.3] mg·day/mL) を下回った。
- 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（2 mg/kg Q3W 投与、10 mg/kg Q2W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与）の範囲で $AUC_{ss,6wk}$ と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。

4. 施設について

根治切除不能な悪性黒色腫に対する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、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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、以下の①～③のすべて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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
- (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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

①-2 悪性黒色腫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（下表のいずれかに該当する医師）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。

表

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膝炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
- 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者
 - 完全切除後のステージIII^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法
- なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者においては、*BRAF* 阻害剤による治療も考慮すること。
- ② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、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、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注2)の患者

^(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - **infusion reaction** があらわれることがある。**infusion reaction** が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数ヶ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。
- ⑤ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごとに有効性の評価を行ってい

たことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。

最適使用推進ガイドラインの取扱いに係る通知について

平成 29 年 9 月 13 日中央社会保険医療協議会了承

1. 本制度の趣旨

医薬品は、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。また、昨今、革新的かつ非常に高額な医薬品が登場しているが、こうした医薬品に対して、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念されており、経済財政運営と改革の基本方針 2016 においても、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることとされている。

また、革新的な新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。したがって、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迅速に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ある。

そのため、新規作用機序を有する革新的な医薬品については、当該医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な患者及び医療機関等の要件、考え方及び留意事項を示すガイドライン（以下「GL」という。）を審査と並行して作成する。

2. 対象医薬品

本制度の趣旨を踏まえ、以下の観点を総合的に判断。投与対象となる患者数が非常に多く、多施設で使用される可能性が高い医薬品を対象とする。

- ① 薬理作用が既存の医薬品と比較して大きく異なる
- ② 安全性のプロファイルが既存の医薬品と比較して大きく異なり、使用の上で特別な注意が必要
- ③ 既存の医薬品と比較した有効性が著しく高い
- ④ 既存の医薬品と比較した臨床的位置づけが異なり、より広い患者に使用される可能性が高い
- ⑤ 他の疾患を対象とした開発（効能又は効果の追加）等による使用患者の拡大の可能性

3. 手続き

- 対象となると考えられる医薬品が承認申請された場合、直近の薬事・食品衛生審議会の担当部会に報告。
- 関係学会等及び PMDA に GL 案の検討を依頼。
- 対象医薬品の承認について審議等を行う部会で GL 案を事務局が説明、了承を得る。
- 対象医薬品の薬価収載の審議を行う中央社会保険医療協議会（以下「中医協」）総会で GL 案を事務局が報告、了承を得る。

※効能追加等の一部変更承認の場合には、中医協には事後的に報告する。

- 対象医薬品の薬価収載までに、保険適用上の留意事項と GL を通知。

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～非小細胞肺癌～

平成29年2月（平成30年12月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P19
5. 投与対象となる患者	P21
6. 投与に際して留意すべき事項	P23

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、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ある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適化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。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び *PD-L1* 陽性 (*PD-L1* を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「*TPS*」という。） $\geq 50\%$ ）^{*1}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「*Q3W*」という。）投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「*SOC*」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた^{*2}。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「*PFS*」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「*OS*」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、*PFS*、及び *OS*（中間解析）を有意に延長した。

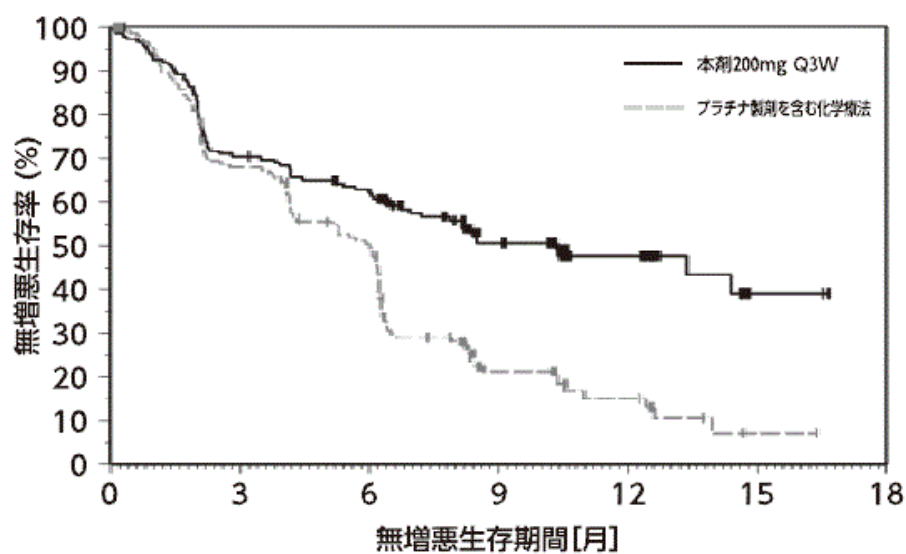
*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* 「ダコ」を用いて検査された。

*2：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。

表 1 有効性成績（KEYNOTE-024 試験）

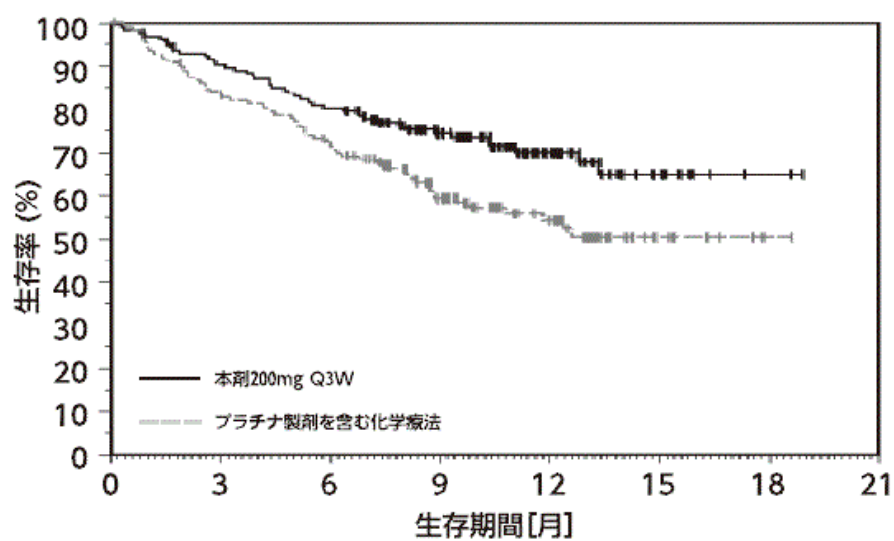
		本剤 200 mg Q3W (154 例)	プラチナ製剤を 含む化学療法 (151 例)
<i>PFS</i> ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	<i>P</i> 値 ^{*3}	<0.001	—
<i>OS</i> ^{*4}	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比 ^{*4} (95%CI)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	<i>P</i> 値 ^{*3}	0.005	—

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：中間解析時のデータ：2016 年 5 月 9 日カットオフ



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図1 中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1陽性 (TPS \geq 50%) の患者集団)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験)
(PD-L1陽性 (TPS \geq 50%) の患者集団)

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{*1}を有するPD-L1陽性（TPS \geq 1%）^{*2}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,033例（日本人91例を含む）を対象に、本剤2 mg/kg Q3W投与及び10 mg/kg Q3W投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物（以下「DOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた^{*3}。主要評価項目はOS及びPFSとされ、本剤はDOCと比較して、OSを有意に延長した。

*1：EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*2：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

*3：24カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。

表2 有効性成績（KEYNOTE-010 試験）

		本剤 2 mg/kg Q3W (344 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (346 例)	DOC (343 例)
OS	中央値 [月] (95%CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比 ^{*1} (95%CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
	P 値 ^{*2}	<0.001	<0.001	—

CI：信頼区間、*1：層別Cox比例ハザードモデルによるDOCとの比較、*2：層別ログランク検定

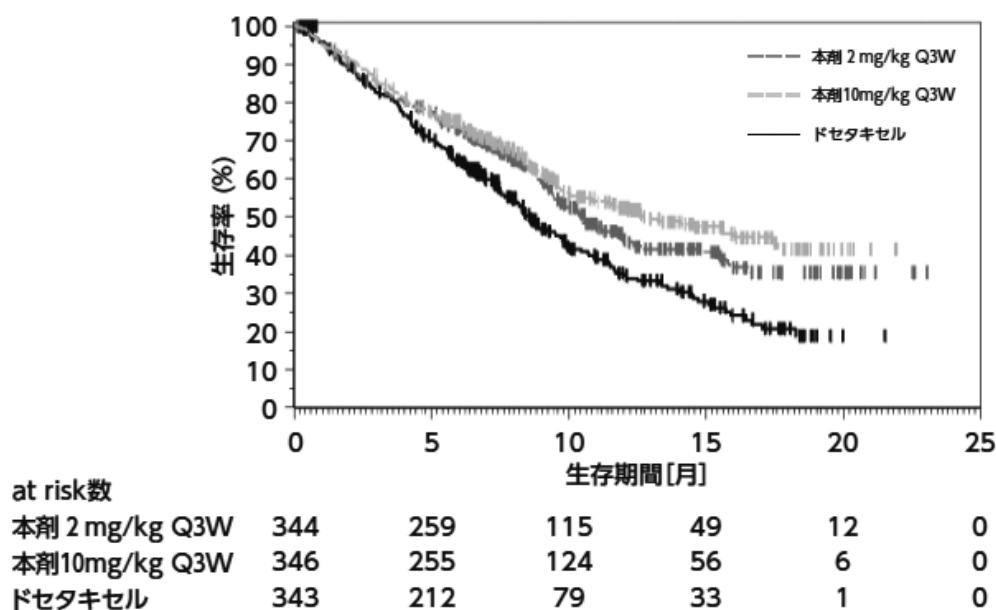


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1陽性（TPS \geq 1%）の患者集団）

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 616 例（日本人 10 例を含む）を対象に、本剤 200 mg（Q3W）、ペメトレキセドナトリウム水和物（以下「ペメトレキセド」という。）及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の併用投与（本剤併用群）^{*1}の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与（化学療法群）^{*2}を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドの併用投与を継続することが可能とされた^{*3}。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1：本剤 200 mg、ペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

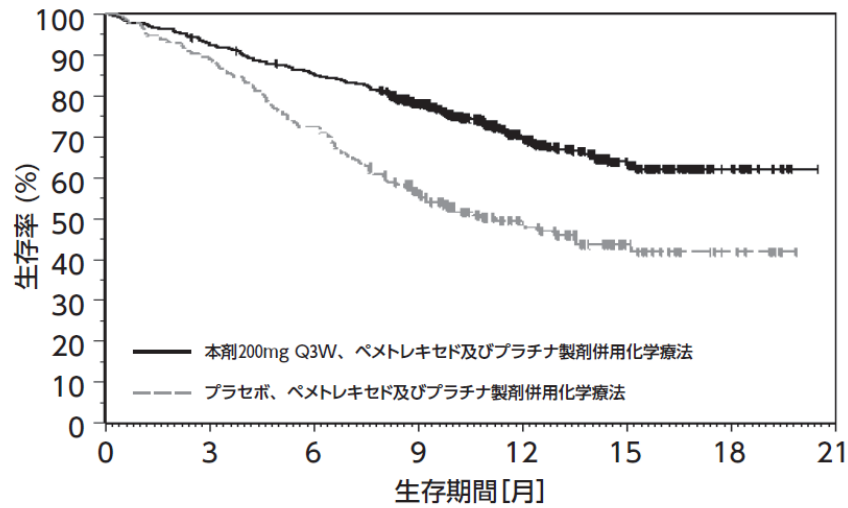
*2：プラセボ、ペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

*3：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。

表 3 有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

		本剤併用群 (410 例)	化学療法群 (206 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	11.3 (8.7, 15.1)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI)	0.49 (0.38, 0.64)	—
	P 値 ^{*3}	<0.00001	
PFS ^{*1, *4}	中央値 [月] (95%CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI)	0.52 (0.43, 0.64)	—
	P 値 ^{*3}	<0.00001	

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2017 年 11 月 8 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法の併用療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定

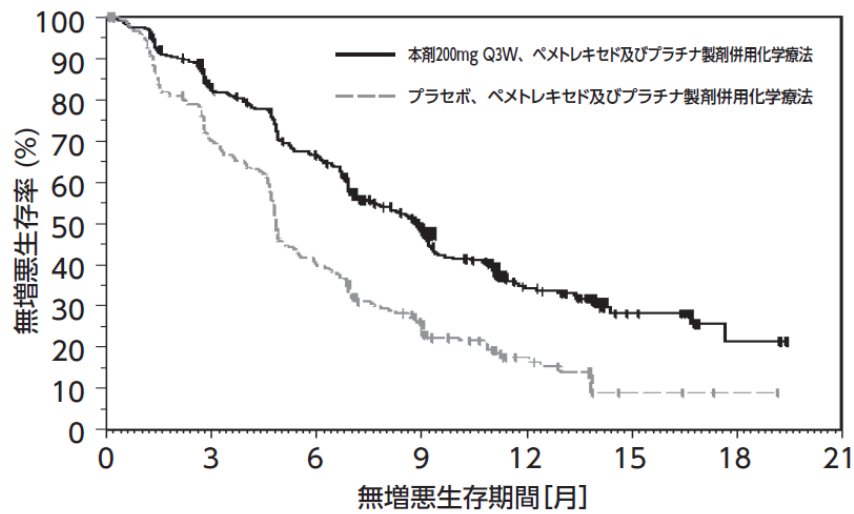


at risk数

本剤200mg Q3W、ペ
メトレキセド及びプラチ
ナ製剤併用化学療法
プラセボ、ペメトレキセ
ド及びプラチナ製剤併用
化学療法

本剤200mg Q3W、ペ メトレキセド及びプラチ ナ製剤併用化学療法	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセ ド及びプラチナ製剤併用 化学療法	206	183	149	104	59	25	8	0

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)



at risk数

本剤200mg Q3W、ペ
メトレキセド及びプラチ
ナ製剤併用化学療法
プラセボ、ペメトレキセ
ド及びプラチナ製剤併用
化学療法

本剤200mg Q3W、ペ メトレキセド及びプラチ ナ製剤併用化学療法	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセ ド及びプラチナ製剤併用 化学療法	206	141	80	40	16	3	1	0

図5 盲検下中央判定によるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例（日本人 50 例を含む）を対象に、本剤 200 mg（Q3W）、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（以下「nab-PTX」という。）の併用投与（本剤併用群）^{*1}の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与（化学療法群）^{*2}を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又は nab-PTX は、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた^{*3}。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1：本剤 200 mg、パクリタキセル 200 mg/m²又は nab-PTX 100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、nab-PTX は各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg が Q3W で投与された。

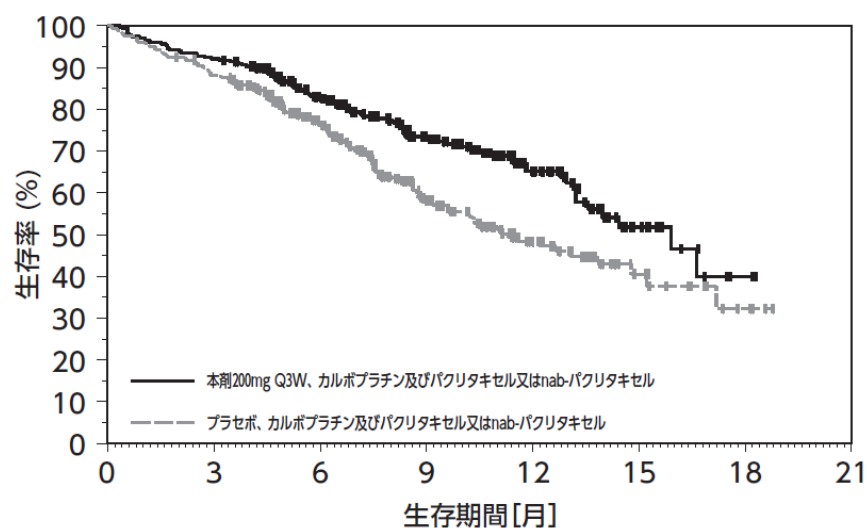
*2：プラセボ、パクリタキセル 200 mg/m²又は nab-PTX 100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、nab-PTX は各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボが Q3W で投与された。

*3：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。

表 4 有効性成績（KEYNOTE-407 試験）

		本剤併用群 ^{*1} (278 例)	化学療法群 ^{*2} (281 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	15.9 (13.2, NE)	11.3 (9.5, 14.8)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.64 (0.49, 0.85) 0.0008	—
	中央値 [月] (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.3, 5.7)
PFS ^{*1, *4}	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.56 (0.45, 0.70) <0.0001	—

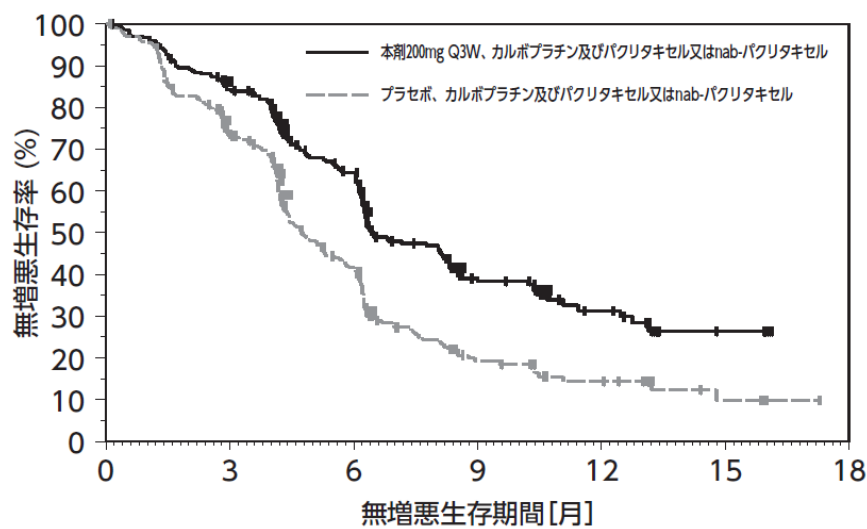
CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



at risk数

本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図6 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



at risk数

本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

図7 盲検下中央判定によるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS $\geq 1\%$) *1 の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた*2。主要評価項目は OS とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した。

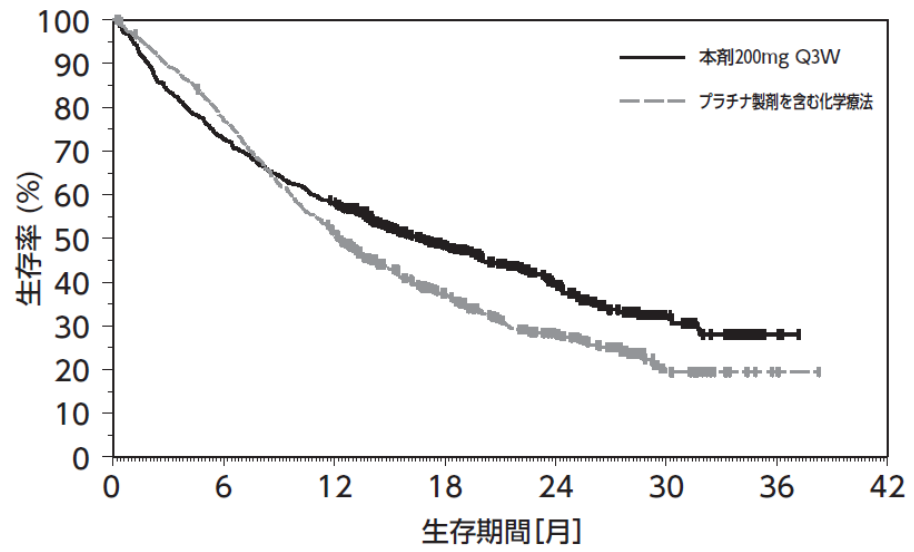
*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査された。

*2：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。

表 5 有効性成績（KEYNOTE-042 試験）（PD-L1 陽性（TPS $\geq 1\%$ ）の患者集団）

		本剤 200 mg Q3W	プラチナ製剤を含む 化学療法
TPS $\geq 1\%$ の患者集団 (全体集団)	OS*1	例数	637 例
		中央値 [月] (95%CI)	16.7 (13.9, 19.7)
		ハザード比*2 (95%CI)	0.81 (0.71, 0.93)
		P 値*3	0.002
TPS $\geq 50\%$ の患者集団	OS*1	例数	299 例
		中央値 [月] (95%CI)	20.0 (15.4, 24.9)
		ハザード比*2 (95%CI)	0.69 (0.56, 0.85)
		—	—
50 > TPS $\geq 1\%$ の患者集団	OS*1	例数	338 例
		中央値 [月] (95%CI)	13.4 (10.7, 18.2)
		ハザード比*2 (95%CI)	0.92 (0.77, 1.11)
		—	—

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較、*3：層別ログランク検定



at risk数	0	6	12	18	24	30	36	42
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

図8 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-042試験)
(PD-L1陽性 (TPS \geq 1%) の患者集団)

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

有害事象は本剤群 148/154 例（96.1%）及び SOC 群 145/150 例（96.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 113/154 例（73.4%）及び 135/150 例（90.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-024 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%）											
	本剤群 154 例			SOC 群 150 例								
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5				
全副作用	113	(73.4)	40	(26.0)	1	(0.6)	135	(90.0)	77	(51.3)	3	(2.0)
血液およびリンパ系障害												
貧血	8	(5.2)	3	(1.9)	0		66	(44.0)	29	(19.3)	0	
白血球減少症	1	(0.6)	0		0		8	(5.3)	2	(1.3)	0	
好中球減少症	1	(0.6)	0		0		34	(22.7)	20	(13.3)	0	
血小板減少症	0		0		0		17	(11.3)	8	(5.3)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	11	(7.1)	0		0		0		0		0	
甲状腺機能低下症	12	(7.8)	0		0		1	(0.7)	0		0	
胃腸障害												
便秘	6	(3.9)	0		0		17	(11.3)	0		0	
下痢	22	(14.3)	6	(3.9)	0		20	(13.3)	2	(1.3)	0	
悪心	15	(9.7)	0		0		65	(43.3)	3	(2.0)	0	
口内炎	4	(2.6)	0		0		18	(12.0)	2	(1.3)	0	
嘔吐	4	(2.6)	1	(0.6)	0		30	(20.0)	1	(0.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	5	(3.2)	1	(0.6)	0		11	(7.3)	2	(1.3)	0	
疲労	16	(10.4)	2	(1.3)	0		43	(28.7)	5	(3.3)	0	
倦怠感	1	(0.6)	0		0		9	(6.0)	0		0	
発熱	16	(10.4)	0		0		8	(5.3)	0		0	
臨床検査												
ALT 増加	10	(6.5)	0		0		7	(4.7)	0		0	
AST 増加	8	(5.2)	2	(1.3)	0		5	(3.3)	0		0	
血中クレアチニン増加	3	(1.9)	0		0		15	(10.0)	1	(0.7)	0	
好中球数減少	0		0		0		20	(13.3)	6	(4.0)	0	
血小板数減少	0		0		0		18	(12.0)	9	(6.0)	0	
白血球数減少	1	(0.6)	0		0		16	(10.7)	3	(2.0)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	14	(9.1)	0		0		39	(26.0)	4	(2.7)	0	
低マグネシウム血症	1	(0.6)	0		0		9	(6.0)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	13	(8.4)	0		0		4	(2.7)	0		0	
神経系障害												
味覚異常	1	(0.6)	0		0		15	(10.0)	0		0	
末梢性ニューロパチー	2	(1.3)	0		0		9	(6.0)	1	(0.7)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
肺臓炎	8	(5.2)	4	(2.6)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	0		0		0		12	(8.0)	0		0	
皮膚乾燥	8	(5.2)	0		0		1	(0.7)	0		0	
そう痒症	12	(7.8)	0		0		3	(2.0)	0		0	
発疹	11	(7.1)	1	(0.6)	0		3	(2.0)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 9 例 (5.8%)、大腸炎・重度の下痢 8 例 (5.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (1.3%)、肝機能障害 22 例 (14.3%)、甲状腺機能障害 21 例 (13.6%)、下垂体機能障害 1 例 (0.6%)、1 型糖尿病 1 例 (0.6%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 1 例 (0.6%)、膵炎 1 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症は 1 例 (0.6%) 及び infusion reaction 5 例 (3.2%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験)

有害事象は 2 mg/kg Q3W 群 331/339 例 (97.6%)、10 mg/kg Q3W 群 330/343 例 (96.2%) 及び DOC 群 297/309 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 215/339 例 (63.4%)、226/343 例 (65.9%) 及び 251/309 例 (81.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 7 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-010 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)								
	2 mg/kg Q3W 群 339 例			10 mg/kg Q3W 群 343 例			DOC 群 309 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	215 (63.4)	41 (12.1)	3 (0.9)	226 (65.9)	53 (15.5)	3 (0.9)	251 (81.2)	107 (34.6)	5 (1.6)
血液およびリンパ系障害									
貧血	10 (2.9)	3 (0.9)	0	14 (4.1)	1 (0.3)	0	40 (12.9)	5 (1.6)	0
好中球減少症	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	44 (14.2)	38 (12.3)	0
内分泌障害									
甲状腺機能低下症	25 (7.4)	0	0	23 (6.7)	0	0	1 (0.3)	0	0
胃腸障害									
下痢	24 (7.1)	2 (0.6)	0	22 (6.4)	0	0	56 (18.1)	7 (2.3)	0
悪心	37 (10.9)	1 (0.3)	0	31 (9.0)	2 (0.6)	0	45 (14.6)	1 (0.3)	0
口内炎	13 (3.8)	0	0	7 (2.0)	1 (0.3)	0	43 (13.9)	3 (1.0)	0
嘔吐	12 (3.5)	0	0	13 (3.8)	1 (0.3)	0	24 (7.8)	2 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	20 (5.9)	1 (0.3)	0	19 (5.5)	2 (0.6)	0	35 (11.3)	6 (1.9)	0
疲労	46 (13.6)	4 (1.2)	0	49 (14.3)	6 (1.7)	0	76 (24.6)	11 (3.6)	0
末梢性浮腫	5 (1.5)	0	0	4 (1.2)	0	0	21 (6.8)	0	0
発熱	10 (2.9)	1 (0.3)	0	14 (4.1)	0	0	17 (5.5)	1 (0.3)	0
臨床検査									
好中球数減少	0	0	0	2 (0.6)	0	0	24 (7.8)	19 (6.1)	0
神経系障害									
錯覚	3 (0.9)	0	0	3 (0.9)	0	0	17 (5.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	3 (0.9)	0	0	2 (0.6)	0	0	101 (32.7)	2 (0.6)	0
そう痒症	25 (7.4)	0	0	32 (9.3)	0	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0
発疹	29 (8.6)	1 (0.3)	0	44 (12.8)	1 (0.3)	0	14 (4.5)	0	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 15 例 (4.4%) 及び 14 例 (4.1%)、大腸炎・重度の下痢 5 例 (1.5%) 及び 2 例 (0.6%)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (0.3%) 及び 1 例 (0.3%)、

神経障害（ギラン・バレー症候群等）2例（0.6%）及び3例（0.9%）、肝機能障害23例（6.8%）及び22例（6.4%）、甲状腺機能障害32例（9.4%）及び35例（10.2%）、下垂体機能障害1例（0.3%）及び1例（0.3%）、副腎機能障害2例（0.6%）及び1例（0.3%）、1型糖尿病1例（0.3%）及び2例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4例（1.2%）及び0例、膝炎1例（0.3%）及び0例、筋炎・横紋筋融解症1例（0.3%）及び0例、infusion reaction 2例（0.6%）及び6例（1.7%）が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）

有害事象は本剤併用群 404/405 例（99.8%）及び対照群 200/202 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 372/405 例（91.9%）及び 183/202 例（90.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-189 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)											
	本剤併用群 405 例					化学療法群 202 例						
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5				
全副作用	372	(91.9)	193	(47.7)	9	(2.2)	183	(90.6)	80	(39.6)	2	(1.0)
血液およびリンパ系障害												
貧血	154	(38.0)	55	(13.6)	0		77	(38.1)	27	(13.4)	0	
発熱性好中球減少症	25	(6.2)	24	(5.9)	0		4	(2.0)	4	(2.0)	0	
白血球減少症	22	(5.4)	8	(2.0)	0		12	(5.9)	1	(0.5)	0	
好中球減少症	101	(24.9)	59	(14.6)	0		45	(22.3)	22	(10.9)	0	
血小板減少症	69	(17.0)	31	(7.7)	0		27	(13.4)	13	(6.4)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	22	(5.4)	2	(0.5)	0		3	(1.5)	0		0	
眼障害												
流涙増加	51	(12.6)	0		0		14	(6.9)	0		0	
胃腸障害												
便秘	67	(16.5)	0		0		24	(11.9)	0		0	
下痢	78	(19.3)	15	(3.7)	0		22	(10.9)	4	(2.0)	0	
悪心	187	(46.2)	12	(3.0)	0		90	(44.6)	4	(2.0)	0	
口内炎	26	(6.4)	2	(0.5)	0		15	(7.4)	1	(0.5)	0	
嘔吐	74	(18.3)	7	(1.7)	0		39	(19.3)	4	(2.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	53	(13.1)	16	(4.0)	0		31	(15.3)	3	(1.5)	0	
疲労	134	(33.1)	20	(4.9)	0		62	(30.7)	3	(1.5)	0	
粘膜の炎症	30	(7.4)	3	(0.7)	0		14	(6.9)	1	(0.5)	0	
末梢性浮腫	27	(6.7)	0		0		12	(5.9)	0		0	
発熱	24	(5.9)	1	(0.2)	0		4	(2.0)	0		0	
感染症および寄生虫症												
結膜炎	20	(4.9)	1	(0.2)	0		10	(5.0)	0		0	
臨床検査												
ALT 増加	38	(9.4)	2	(0.5)	0		16	(7.9)	3	(1.5)	0	
AST 増加	28	(6.9)	0		0		10	(5.0)	1	(0.5)	0	
血中クレアチニン増加	32	(7.9)	1	(0.2)	0		12	(5.9)	0		0	
白血球数減少	22	(5.4)	7	(1.7)	0		12	(5.9)	6	(3.0)	0	

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)							
	本剤併用群 405 例					化学療法群 202 例		
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5
代謝および栄養障害								
食欲減退	84	(20.7)	4 (1.0)	0	42	(20.8)	1 (0.5)	0
低マグネシウム血症	22	(5.4)	5 (1.2)	0	3	(1.5)	0	0
神経系障害								
味覚異常	37	(9.1)	1 (0.2)	0	14	(6.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥	11	(2.7)	0	0	12	(5.9)	0	0
そう痒症	37	(9.1)	0	0	12	(5.9)	0	0
発疹	51	(12.6)	5 (1.2)	0	17	(8.4)	3 (1.5)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 16 例 (4.0%)、大腸炎・重度の下痢 20 例 (4.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 10 例 (2.5%)、肝機能障害 62 例 (15.3%)、甲状腺機能障害 32 例 (7.9%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、副腎機能障害 1 例 (0.2%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 25 例 (6.2%)、膵炎 2 例 (0.5%) 及び infusion reaction 5 例 (1.2%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験)

有害事象は本剤群 273/278 例 (98.2%) 及び対照群 274/280 例 (97.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 265/278 例 (95.3%) 及び 249/280 例 (88.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-407 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)							
	本剤併用群 278 例				化学療法群 280 例			
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	265	(95.3)	151 (54.3)	10 (3.6)	249	(88.9)	152 (54.3)	6 (2.1)
血液およびリンパ系障害								
貧血	123	(44.2)	38 (13.7)	0	117	(41.8)	43 (15.4)	0
発熱性好中球減少症	14	(5.0)	14 (5.0)	0	10	(3.6)	10 (3.6)	0
白血球減少症	23	(8.3)	12 (4.3)	0	19	(6.8)	12 (4.3)	0
好中球減少症	97	(34.9)	59 (21.2)	0	86	(30.7)	63 (22.5)	0
血小板減少症	81	(29.1)	18 (6.5)	0	58	(20.7)	16 (5.7)	0
内分泌障害								
甲状腺機能亢進症	17	(6.1)	1 (0.4)	0	2	(0.7)	0	0
甲状腺機能低下症	16	(5.8)	0	0	3	(1.1)	0	0
胃腸障害								
便秘	31	(11.2)	1 (0.4)	0	25	(8.9)	0	0
下痢	61	(21.9)	8 (2.9)	0	47	(16.8)	4 (1.4)	0
悪心	85	(30.6)	2 (0.7)	0	71	(25.4)	3 (1.1)	0
嘔吐	36	(12.9)	1 (0.4)	0	25	(8.9)	3 (1.1)	0

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)					
	本剤併用群 278 例			化学療法群 280 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	46 (16.5)	3 (1.1)	0	41 (14.6)	6 (2.1)	0
疲労	54 (19.4)	7 (2.5)	0	52 (18.6)	7 (2.5)	0
臨床検査						
AST 増加	14 (5.0)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
好中球数減少	24 (8.6)	17 (6.1)	0	28 (10.0)	24 (8.6)	0
血小板数減少	23 (8.3)	5 (1.8)	0	16 (5.7)	6 (2.1)	0
白血球数減少	30 (10.8)	11 (4.0)	0	28 (10.0)	10 (3.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	47 (16.9)	5 (1.8)	0	57 (20.4)	4 (1.4)	0
低マグネシウム血症	15 (5.4)	1 (0.4)	0	9 (3.2)	2 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	36 (12.9)	1 (0.4)	0	24 (8.6)	2 (0.7)	0
筋肉痛	32 (11.5)	2 (0.7)	0	26 (9.3)	1 (0.4)	0
神経系障害						
味覚異常	23 (8.3)	0	0	7 (2.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	55 (19.8)	3 (1.1)	0	37 (13.2)	2 (0.7)	0
錯感覚	15 (5.4)	1 (0.4)	0	13 (4.6)	1 (0.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	31 (11.2)	0	0	36 (12.9)	2 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	126 (45.3)	1 (0.4)	0	100 (35.7)	3 (1.1)	0
そう痒症	29 (10.4)	0	0	15 (5.4)	0	0
発疹	28 (10.1)	0	0	20 (7.1)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 14 例 (5.0%)、大腸炎・重度の下痢 14 例 (5.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 55 例 (19.8%)、肝機能障害 26 例 (9.4%)、甲状腺機能障害 31 例 (11.2%)、下垂体機能障害 2 例 (0.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 6 例 (2.2%) 及び infusion reaction 6 例 (2.2%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)

有害事象は本剤群 610/636 例 (95.9%) 及び化学療法群 606/615 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 399/636 例 (62.7%) 及び 553/615 例 (89.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-042 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)						
	本剤群 636 例			化学療法群 615 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	399 (62.7)	104 (16.4)	13 (2.0)	553 (89.9)	246 (40.0)	14 (2.3)	
血液およびリンパ系障害							
貧血	35 (5.5)	4 (0.6)	0	229 (37.2)	80 (13.0)	0	
白血球減少症	10 (1.6)	0	0	35 (5.7)	10 (1.6)	0	
好中球減少症	5 (0.8)	1 (0.2)	0	88 (14.3)	46 (7.5)	0	
血小板減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	56 (9.1)	10 (1.6)	0	
内分泌障害							
甲状腺機能亢進症	37 (5.8)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	
甲状腺機能低下症	69 (10.8)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0	
胃腸障害							
便秘	8 (1.3)	0	0	68 (11.1)	0	0	
下痢	34 (5.3)	5 (0.8)	0	46 (7.5)	1 (0.2)	0	
悪心	31 (4.9)	0	0	184 (29.9)	7 (1.1)	0	
口内炎	7 (1.1)	0	0	31 (5.0)	0	0	
嘔吐	15 (2.4)	0	0	97 (15.8)	2 (0.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態							
無力症	27 (4.2)	3 (0.5)	0	60 (9.8)	10 (1.6)	0	
疲労	50 (7.9)	3 (0.5)	0	102 (16.6)	8 (1.3)	0	
臨床検査							
ALT 増加	45 (7.1)	9 (1.4)	0	53 (8.6)	5 (0.8)	0	
AST 増加	41 (6.4)	4 (0.6)	0	42 (6.8)	2 (0.3)	0	
好中球数減少	2 (0.3)	0	0	86 (14.0)	54 (8.8)	0	
血小板数減少	2 (0.3)	0	0	64 (10.4)	20 (3.3)	0	
白血球数減少	3 (0.5)	0	0	71 (11.5)	32 (5.2)	0	
代謝および栄養障害							
食欲減退	40 (6.3)	5 (0.8)	0	109 (17.7)	9 (1.5)	0	
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	27 (4.2)	0	0	46 (7.5)	0	0	
筋肉痛	20 (3.1)	1 (0.2)	0	50 (8.1)	0	0	
神経系障害							
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	50 (8.1)	5 (0.8)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.5)	0	0	41 (6.7)	6 (1.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
肺臓炎	43 (6.8)	19 (3.0)	1 (0.2)	0	0	0	
皮膚および皮下組織障害							
脱毛症	2 (0.3)	0	0	136 (22.1)	7 (1.1)	0	
そう痒症	46 (7.2)	2 (0.3)	0	15 (2.4)	0	0	
発疹	46 (7.2)	3 (0.5)	0	27 (4.4)	0	0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 49 例 (7.7%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (1.6%)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.2%)、肝機能障害 76 例 (11.9%)、甲状腺機能障害 92 例 (14.5%)、下垂体機能障害 3 例 (0.5%)、副腎機能障害 3 例 (0.5%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 3 例 (0.5%)、膝炎 1 例 (0.2%)、心筋炎 1 例 (0.2%) 及び infusion reaction 6 例 (0.9%) が認められた。また、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 施設について

本剤の単独投与に対して、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、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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、以下の①～③のすべて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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
- (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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

①-2 肺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（下表のいずれかに該当する医師）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。

表

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膝炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。
- 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (なお、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者)
- なお、TPSはペムブロリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) を用いて測定すること。
- ② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。
- ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与: 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者
 - カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者
- ③ 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1検査で PD-L1陽性 (TPS \geq 1%) であれば、本剤の単独投与を考慮すべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、PD-L1発現状況にかかわらず、それぞれの組織型に対して適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン (日本肺癌学会編) 等を参照すること^(注1)。
- ④ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 術後補助療法

^(注1) 例えば、肺癌診療ガイドライン (日本肺癌学会編) において、遺伝子変異陰性かつ①ECOG Performance Status 0~1^(注2) で75歳以上、又は②ECOG Performance Status 2^(注2) の患者では、第3世代抗癌剤 (ドセタキセル等) の単剤投与が推奨されており、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。

^(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

- ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、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、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注2)の患者

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - **infusion reaction** があらわれることがある。**infusion reaction** が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-024 試験及び KEYNOTE-042 試験では投与開始から 9 週ごとに、KEYNOTE-189 試験では投与開始から 6 週目及び 12 週目、以降は 48 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに、KEYNOTE-407 試験では投与開始から 6 週目、12 週目及び 18 週目、以降は 45 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～高頻度マイクロサテライト不安定性

（MSI-High）を有する固形癌～

平成30年12月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、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ある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の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。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本癌治療学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg (一般名: ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（以下「MSI-High」という。）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

なお、「MSI-High を有する患者」に関して、「PCR 法により MSI-High と判定された患者」を意図する場合（狭義）には「MSI-High (PCR 法) を有する患者」と表記し、DNA ミスマッチ修復機構の破綻がある旨を意図する場合（広義）、すなわち「PCR 法により MSI-High 又は免疫組織化学染色（以下、「IHC」という。）法によりミスマッチ修復機構の欠損（以下「dMMR」という。）と判定された患者」を意図する場合には「MSI-High を有する患者」と表記した。IHC 法による MMR 検査と PCR 法による MSI 検査の一致率は 96.6～98.7%^(注1) であること等が報告されている。

【有効性】

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High (PCR 法)^(注2) を有する結腸・直腸癌患者 61 例（日本人 7 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] について、本試験に登録された 61 例の結果等は表 1 のとおりであった。

^(注1) Lindor Naralane M et al.: J Clin Oncol. 2002; 20: 1043-8、 Bertagnoli Monica M. et al.: J Clin Oncol. 2009; 27: 1814-21、 Ferguson Sarah E. et al.: Cancer. 2014; 120: 3932-9、 Wang Yang et al.: J Mol Diagn. 2017; 19: 57-64、 Smyth Elizabeth C. et al.: JAMA Oncol. 2017; 3: 1197-203

^(注2) 腫瘍組織中において、IHC 法によりミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR、PCR 法により 2 つ以上のマイクロサテライトマーカーで対立遺伝子座のサイズの変化が検出された場合に MSI-High (PCR 法) と判定された。

表 1 最良総合効果及び奏効率 (KEYNOTE-164 試験)
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年2月10日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	61例* ¹	39例* ²
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	17 (27.9)	9 (23.1)
安定 (SD)	14 (23.0)	10 (25.6)
進行 (PD)	28 (45.9)	18 (46.2)
推定不能 (NE)	2 (3.3)	2 (5.1)
奏効 (CR+PR)	17	9
(奏効率 [95%信頼区間* ³] (%))	(27.9 [17.1, 40.8])	(23.1 [11.1, 39.3])

*1：有効性解析対象集団、*2：有効性解析対象集団のうち MSI-High (PCR 法) を有する患者、*3：正確法

②国際共同第II相試験 (KEYNOTE-158 試験)

一次治療として標準的な化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High (PCR 法)^(注2) を有する固形癌患者^(注3) を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] について、MSI-high と診断された後に本試験に登録された 83 例等 (グループ K) の結果は表 2、本試験に登録された 94 例等における癌腫別の結果は表 3 のとおりであった。

表 2 最良総合効果及び奏効率 (KEYNOTE-158 試験、グループ K)
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年4月28日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	83例* ¹	28例* ²
完全奏効 (CR)	4 (4.8)	3 (10.7)
部分奏効 (PR)	25 (30.1)	8 (28.6)
安定 (SD)	20 (24.1)	3 (10.7)
進行 (PD)	24 (28.9)	9 (32.1)
推定不能 (NE)	10 (12.0)	5 (17.9)
奏効 (CR+PR)	29	11
(奏効率 [95%信頼区間* ³] (%))	(34.9 [24.8, 46.2])	(39.3 [21.5, 59.4])

*1：有効性解析対象集団、*2：有効性解析対象集団のうち MSI-High (PCR 法) を有する患者、*3：正確法

(注3) 癌腫ごとに A~J に分けたグループ及び MSI-High の進行固形癌患者を組み入れたグループ K から構成され、グループ A では肛門癌 (扁平上皮癌)、グループ B では胆道癌 (胆嚢及び胆管の腺癌)、ただし膵臓・膵大部腫瘍を除く、グループ C では肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍 (高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍)、グループ D では子宮内膜癌 (肉腫及び間葉性腫瘍を除く)、グループ E では子宮頸癌 (扁平上皮癌)、グループ F では外陰癌 (扁平上皮癌)、グループ G では小細胞肺癌、グループ H では中皮腫、グループ I では甲状腺癌、グループ J では唾液腺癌 (肉腫又は間葉性腫瘍は除く)、グループ K では MSI-High を有する固形癌 (結腸・直腸癌を除く) 患者が組み入れられた。グループ A~J に登録された患者の MSI-High については、レトロスペクティブな解析により判定された。

表3 MSI-Highを有する固形癌の癌腫別の奏効率 (KEYNOTE-158 試験)
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年4月28日データカットオフ)

癌腫	例数 (%)	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))	例数 (%)	奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))
	94例*1		39例*2	
子宮内膜癌	24 (25.5)	13 (54.2)	11 (28.2)	6 (54.5)
胃癌	13 (13.8)	6 (46.2)	7 (17.9)	4 (57.1)
小腸癌	13 (13.8)	4 (30.8)	6 (15.4)	2 (33.3)
膵癌	10 (10.6)	1 (10.0)	1 (2.6)	0
胆道癌	9 (9.6)	2 (22.2)	4 (10.3)	1 (25.0)
副腎皮質癌	3 (3.2)	1 (33.3)	0	0
中皮腫	3 (3.2)	0	1 (2.6)	0
小細胞肺癌	3 (3.2)	2 (66.7)	0	0
子宮頸癌	2 (2.1)	1 (50.0)	2 (5.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2 (2.1)	0	0	0
甲状腺癌	2 (2.1)	0	1 (2.6)	0
尿路上皮癌	2 (2.1)	1 (50.0)	1 (2.6)	0
脳腫瘍	1 (1.1)	0	0	0
卵巣癌	1 (1.1)	0	0	0
前立腺癌	1 (1.1)	0	1 (2.6)	0
後腹膜腫瘍	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)
唾液腺癌	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)
肉腫	1 (1.1)	1 (100)	0	0
精巣腫瘍	1 (1.1)	0	1 (2.6)	0
扁桃癌	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)

*1：有効性解析対象集団、*2：有効性解析対象集団のうち MSI-High (PCR 法) を有する患者

【安全性】

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）

有害事象は 60/61 例（98.4%）に、副作用は 35/61 例（57.4%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3 発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-164 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%）		
	61 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	35 (57.4)	9 (14.8)	0
胃腸障害			
下痢	8 (13.1)	0	0
悪心	9 (14.8)	0	0
嘔吐	5 (8.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	7 (11.5)	1 (1.6)	0
疲労	6 (9.8)	2 (3.3)	0
末梢性浮腫	4 (6.6)	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	10 (16.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	7 (11.5)	0	0

なお、間質性肺疾患 1 例（1.6%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（1.6%）、肝機能障害 3 例（4.9%）、甲状腺機能障害 2 例（3.3%）、膵炎 3 例（4.9%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（1.6%）、脳炎・髄膜炎 1 例（1.6%）が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘍、infusion reaction 及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

有害事象は、91/94 例（96.8%）に、副作用は、58/94 例（61.7%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-158 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%）			
	94 例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	58 (61.7)	12 (12.8)	0	
胃腸障害				
下痢	9 (9.6)	1 (1.1)	0	
悪心	8 (8.5)	0	0	
嘔吐	5 (5.3)	0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	8 (8.5)	1 (1.1)	0	
疲労	11 (11.7)	0	0	
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	11 (11.7)	0	0	

なお、間質性肺疾患 4 例（4.3%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（3.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（2.1%）、肝機能障害 8 例（8.5%）、甲状腺機能障害 8 例（8.5%）、1 型糖尿病 1 例（1.1%）、infusion reaction 1 例（1.1%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及びびどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

承認条件として使用実態下における結腸・直腸癌を除く MSI-High を有する固形癌に対する使用成績調査が課せられている。本調査を含め、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づく本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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、以下の①～③のすべて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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
- (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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

①-2 対象となる癌腫で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（下表のいずれかに該当する医師）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。

表

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、睇炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌^(注4) (標準的な治療が困難な場合に限る)

なお、MSI-High を有することはペムブロリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: MSI 検査キット (FALCO)) を用いて測定すること。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 手術の補助療法
 - 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、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、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注5) の患者

^(注4) MSI-High を有する固形癌患者の一部はリンチ症候群であることが報告されている (Latham Alicia et al.: J Clin Oncol. 2018; JCO1800283)。

^(注5) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - **infusion reaction** があらわれることがある。**infusion reaction** が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-164 試験では 9 週間ごと、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

最適使用推進ガイドライン

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）

～非小細胞肺癌～

平成30年4月（平成30年12月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴, 作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P14
5. 投与対象となる患者	P16
6. 投与に際して留意すべき事項	P18

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、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ある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の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。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

製造販売業者：中外製薬株式会社

(参考)

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回 210 mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

テセントリク点滴静注 1200 mg (一般名：アテゾリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」) は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1 (以下、「PD-L1」) に対する免疫グロブリン G1 (以下、「IgG1」) サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する CD279 (以下、「PD-1」) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45) が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注した。

最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」）の有意な延長が認められ（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.73 [0.62, 0.87]、P=0.0003 [層別 log-rank 検定]）、中央値 [95%信頼区間] は本剤群で 13.8 [11.8, 15.7] カ月、ドセタキセル群で 9.6 [8.6, 11.2] カ月であった（図 1）。

*: 上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「ALK」）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

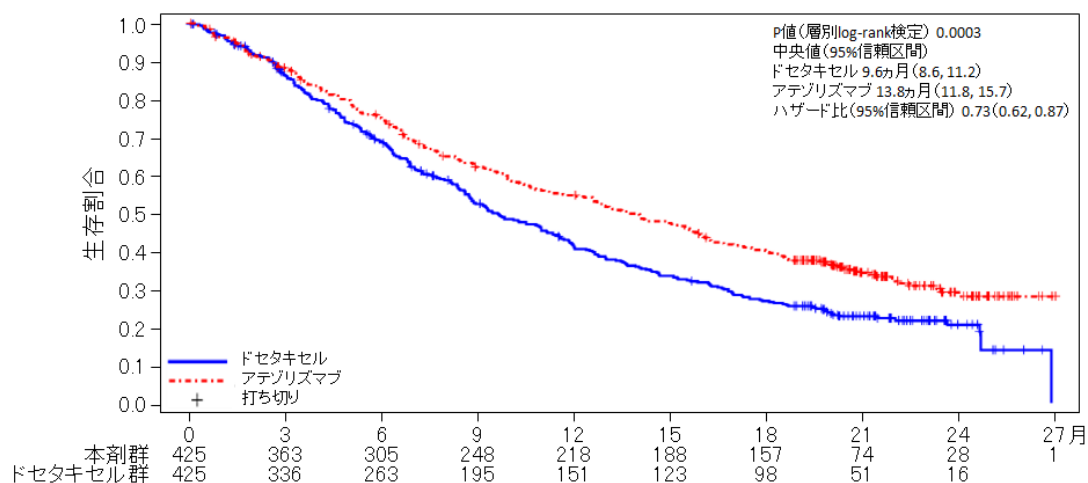


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）

②国際共同第 III 相試験 (IMpower150 試験)

化学療法歴のない*1扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,202 例 (日本人 93 例を含む) を対象に、本剤 1,200 mg と他の抗悪性腫瘍剤 (カルボプラチン+パクリタキセル [A 群、402 例] 又はカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ (遺伝子組換え) [B 群、400 例]) との併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法 (カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ (遺伝子組換え) [C 群、400 例]) と比較する第 III 相試験を実施した*2。中間解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者 (157 例) を除く 1,045 例 (日本人 67 例を含む) の ITT-WT 集団において、本剤併用群 (B 群 359 例) で対照群 (C 群 337 例) と比較して主要評価項目である OS の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.780 [0.636, 0.956]、 $P=0.0164$ 、有意水準両側 0.0184 [層別 log-rank 検定])、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群 B 群で 19.2 [17.0, 23.8] カ月、対照群 C 群で 14.7 [13.3, 16.9] カ月であった (2018 年 1 月 22 日データカットオフ、図 2)。なお、本剤併用群 (A 群 349 例) については、対照群 (C 群 337 例) に対する OS の有意な延長は認められなかった。

*1: EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

*2: カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200 mg/m²、ベバシズマブ (遺伝子組換え) は 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。

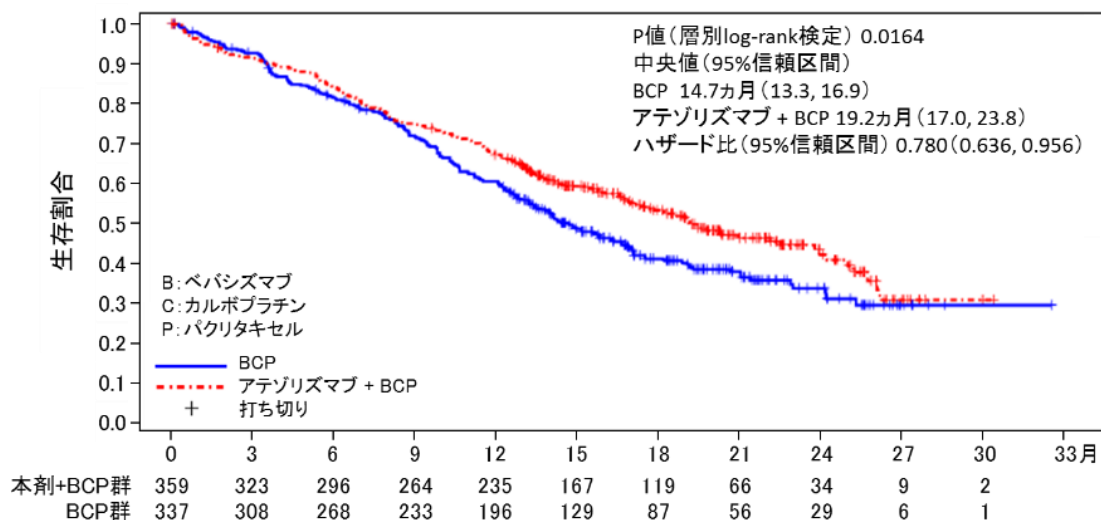


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験) (ITT-WT 集団)

また、日本人患者集団における ITT-WT 集団の OS の中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群 B 群で 19.8 [14.1,24.2] カ月、対照群 C 群で推定不能 [13.2, 推定不能] カ月、ハザード比 [95%信頼区間] : 1.311 [0.498, 3.446] であった (図 3)。

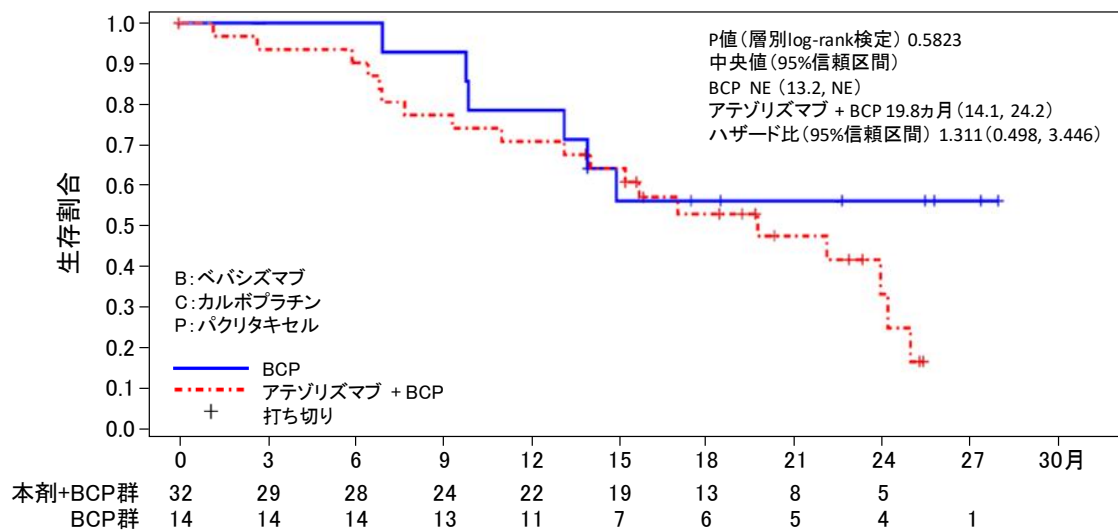


図 3 日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (IMpower150 試験)
(ITT-WT 集団)

(PD-L1発現状況別の有効性及び安全性)

①国際共同第Ⅲ相試験 (OAK試験) に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合 (以下、「PD-L1発現率」) に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況の有効性の結果は、表1のとおりであった。
 なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表1 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
 (OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ)

PD-L1 (注1)	投与群	例数	OS			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
TC 0 かつ IC 0	本薬	180	12.6 [9.6, 15.2]	0.78 [0.61, 1.01]	0.8454	
	DOC	199	8.9 [7.7, 11.5]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	241	15.7 [12.6, 18.0]	0.74 [0.58, 0.93]		
	DOC	222	10.3 [8.8, 12.0]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	290	12.7 [10.0, 15.0]	0.79 [0.64, 0.96]		0.4479
	DOC	284	9.2 [8.2, 11.1]			
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	129	16.3 [13.3, 20.1]	0.67 [0.49, 0.92]		
	DOC	136	10.8 [8.8, 12.7]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	348	12.6 [10.2, 14.2]	0.83 [0.69, 1.00]	0.0031	
	DOC	356	9.8 [8.6, 11.8]			
TC 3 又は IC 3	本薬	72	20.5 [17.5, NE]	0.43 [0.27, 0.69]		
	DOC	65	8.9 [5.6, 11.6]			

DOC：ドセタキセル、*：PD-L1発現 (IC0、IC1、IC2、IC3)、前治療のレジメン数 (1、2) 及び組織型 (扁平上皮癌、非扁平上皮癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰

(注1) TC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
 IC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合
 OAK 試験、IMpower150 試験で使用した TC0～3、IC0～3 は下表参照

PD-L1発現の分類基準		PD-L1発現 レベル
TC	PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる	TC0
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる	TC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる	TC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる	TC3
IC	PD-L1の陽性反応が認められない 又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%未満に認められる	IC0
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる	IC1
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる	IC2
	染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる	IC3

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 4~5 のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも 1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 2 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性
(OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ)

PD-L1 (注1)	投与群	例数	OS			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の p 値	
非扁平上皮癌						
TC 0 かつ IC 0	本薬	140	14.0 [10.1, 15.9]	0.75 [0.57, 1.00]	0.8364	
	DOC	150	11.2 [8.6, 13.5]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	171	17.6 [14.2, 20.4]	0.72 [0.55, 0.95]		
	DOC	162	11.3 [9.3, 13.0]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	221	14.1 [11.7, 16.3]	0.79 [0.62, 1.00]		0.2447
	DOC	212	11.3 [8.9, 13.5]			
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	89	18.7 [15.5, NE]	0.61 [0.42, 0.88]		
	DOC	99	11.3 [8.8, 13.0]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	262	14.2 [12.1, 16.1]	0.83 [0.67, 1.03]	0.0017	
	DOC	265	11.9 [9.8, 13.9]			
TC 3 又は IC 3	本薬	49	22.5 [18.0, NE]	0.35 [0.21, 0.61]		
	DOC	47	8.7 [4.7, 11.3]			
扁平上皮癌						
TC 0 かつ IC 0	本薬	40	7.6 [4.4, 12.9]	0.82 [0.51, 1.32]		0.7207
	DOC	49	7.1 [6.0, 8.6]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	本薬	70	9.9 [7.6, 15.5]	0.71 [0.48, 1.06]		
	DOC	60	8.7 [6.2, 10.9]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	本薬	69	7.8 [6.7, 11.2]	0.76 [0.52, 1.11]	0.9299	
	DOC	72	7.3 [6.3, 8.6]			
TC 2/3 又は IC 2/3	本薬	40	10.4 [7.6, 17.5]	0.76 [0.45, 1.29]		
	DOC	37	9.7 [5.6, 17.2]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	本薬	86	7.8 [6.9, 10.6]	0.79 [0.57, 1.11]		0.4902
	DOC	91	7.5 [6.3, 8.7]			
TC 3 又は IC 3	本薬	23	17.5 [7.9, 23.3]	0.57 [0.27, 1.20]		
	DOC	18	11.6 [5.6, 16.5]			

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

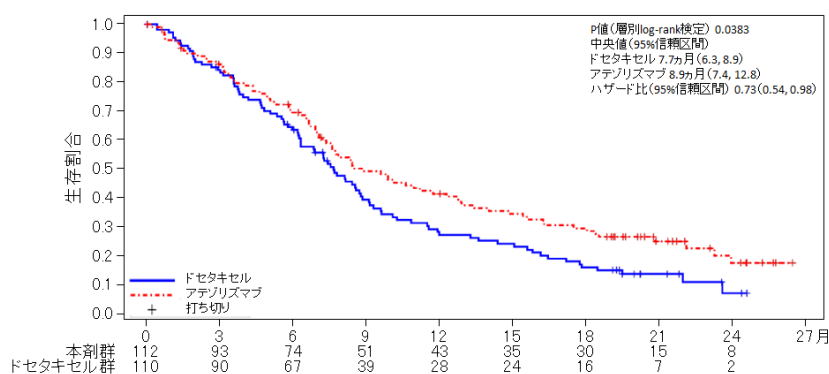


図 4 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (OAK 試験)

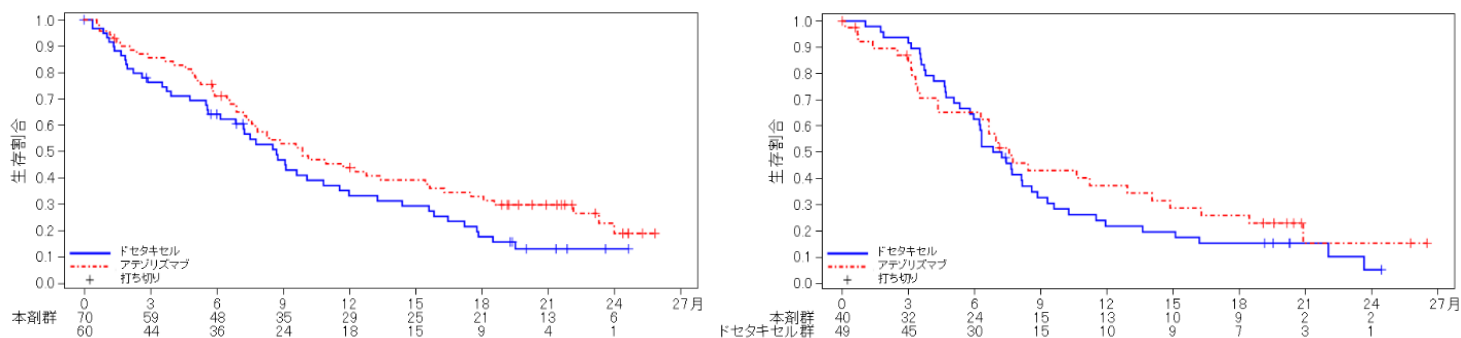


図5 扁平上皮癌患者集団におけるPD-L1発現状況別でのOSのKaplan-Meier曲線（OAK試験）
（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150試験）に組み入れられた患者のうち、PD-L1発現率に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況別の有効性の結果は、表3のとおりであった。
なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表3 腫瘍組織検体におけるPD-L1の発現状況別の有効性（OS、ITT-WT 集団）
（IMpower150試験、2018年1月22日データカットオフ）

PD-L1 (注1)	投与群	例数	OS			
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]	交互作用の P値	
TC 0 かつ IC 0	B 群	167	17.1 [13.5, 20.4]	0.82 [0.62, 1.08]	0.7283	
	C 群	172	14.1 [12.9, 16.3]			
TC 1/2/3 又は IC 1/2/3	B 群	192	22.5 [18.2, 26.1]	0.77 [0.58, 1.04]		
	C 群	165	16.4 [11.2, 22.9]			
TC 0/1 かつ IC 0/1	B 群	230	19.1 [15.8, 23.8]	0.77 [0.60, 0.99]		0.8585
	C 群	221	14.3 [13.3, 16.4]			
TC 2/3 又は IC 2/3	B 群	129	22.2 [17.0, 26.1]	0.82 [0.58, 1.17]		
	C 群	116	16.7 [10.5, 24.2]			
TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2	B 群	288	18.2 [16.1, 21.0]	0.81 [0.65, 1.02]	0.4630	
	C 群	272	14.4 [13.3, 16.7]			
TC 3 又は IC 3	B 群	71	25.2 [18.7, NE]	0.70 [0.43, 1.13]		
	C 群	65	15.0 [9.8, NE]			

*：非層別 Cox 回帰

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は本剤群の 573/609 例（94.1%）、ドセタキセル群の 555/578 例（96.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 390/609 例（64.0%）、ドセタキセル群 496/578 例（85.8%）に認められた。発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.19.0）	本剤群（609 例）		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数（%）	例数（%）	例数（%）
因果関係が否定できない全有害事象	390 (64.0)	90 (14.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	202 (33.2)	15 (2.5)	0
疲労	87 (14.3)	8 (1.3)	0
無力症	51 (8.4)	2 (0.3)	0
発熱	49 (8.0)	0	0
胃腸障害	136 (22.3)	6 (1.0)	0
悪心	53 (8.7)	2 (0.3)	0
下痢	47 (7.7)	3 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	119 (19.5)	8 (1.3)	0
発疹	42 (6.9)	2 (0.3)	0
そう痒症	38 (6.2)	2 (0.3)	0
代謝および栄養障害	86 (14.1)	9 (1.5)	0
食欲減退	52 (8.5)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例（1.6%）、肝機能障害 43 例（7.1%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 27 例（4.4%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）11 例（1.8%）、脳炎・髄膜炎 5 例（0.8%）、infusion reaction 8 例（1.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（0.8%）及び重度の皮膚障害 9 例（1.5%）が認められた。また、脾炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 5 のとおりであった。

表 5 発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象

(IMpower150 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	B 群 (393 例)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3-4 例数 (%)	Grade 5 例数 (%)
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	286 (72.8)	104 (26.5)	5 (1.3)
胃腸障害	141 (35.9)	25 (6.4)	1 (0.3)
下痢	65 (16.5)	10 (2.5)	0
悪心	53 (13.5)	8 (2.0)	0
便秘	28 (7.1)	0	0
嘔吐	26 (6.6)	3 (0.8)	0
口内炎	21 (5.3)	2 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	141 (35.9)	14 (3.6)	0
疲労	64 (16.3)	7 (1.8)	0
無力症	38 (9.7)	4 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	129 (32.8)	10 (2.5)	0
発疹	50 (12.7)	5 (1.3)	0
そう痒症	35 (8.9)	1 (0.3)	0
脱毛症	20 (5.1)	0	0
臨床検査	73 (18.6)	26 (6.6)	0
ALT 増加	20 (5.1)	5 (1.3)	0
代謝および栄養障害	70 (17.8)	13 (3.3)	0
食欲減退	41 (10.4)	6 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	69 (17.6)	6 (1.5)	0
関節痛	41 (10.4)	3 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	57 (14.5)	20 (5.1)	1 (0.3)
貧血	34 (8.7)	8 (2.0)	0
内分泌障害	56 (14.2)	4 (1.0)	0
甲状腺機能低下症	39 (9.9)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群 B 群において間質性肺疾患 13 例 (3.3%)、肝機能障害 32 例 (8.1%)、大腸炎・重度の下痢 18 例 (4.6%)、膵炎 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 60 例 (15.3%)、副腎機能障害 2 例 (0.5%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等を含む) 20 例 (5.1%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%)、infusion reaction 13 例 (3.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 11 例 (2.8%)、重度の皮膚障害 10 例 (2.5%) 及び発熱性好中球減少症 11 例 (2.8%) が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例 (100%)、対照群 C 群の 24/24 例 (100%) に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認めら

れ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象

(IMpower150 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	B 群 (36 例)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
本剤との因果関係が否定できない全有害事象	35 (97.2)	16 (44.4)	1 (2.8)
胃腸障害	20 (55.6)	3 (8.3)	0
便秘	9 (25.0)	0	0
悪心	9 (25.0)	2 (5.6)	0
口内炎	6 (16.7)	1 (2.8)	0
嘔吐	4 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	20 (55.6)	2 (5.6)	0
発疹	11 (30.6)	2 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (50.0)	0	0
倦怠感	14 (38.9)	0	0
発熱	7 (19.4)	0	0
臨床検査	11 (30.6)	6 (16.7)	0
好中球数減少	5 (13.9)	5 (13.9)	0
AST 増加	4 (11.1)	0	0
ALT 増加	4 (11.1)	0	0
代謝および栄養障害	10 (27.8)	5 (13.9)	0
食欲減退	9 (25.0)	3 (8.3)	0
内分泌障害	8 (22.2)	0	0
甲状腺機能低下症	5 (13.9)	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (11.1)	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (19.4)	3 (8.3)	0
発熱性好中球減少症	4 (11.1)	3 (8.3)	0
貧血	4 (11.1)	2 (5.6)	0

4. 施設について

化学療法歴のある患者に使用する場合には、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（全例調査）を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、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、以下の①～③のすべて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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）
- (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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

①-2 肺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（下表のいずれかに該当する医師）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。

表

<ul style="list-style-type: none">・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与時）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示されている。
 - 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期又は再発の非小細胞肺癌患者（*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤又は *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）
- ② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。
 - カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者
- ③ 下記に該当する非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 術後患者に対する本剤の単剤投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単剤投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
 - 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単剤投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

なお、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」）によりPD-L1発現率（注：ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬では腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合のみで判定される）を確認した扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）による再検査が困難な場合には、以

下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等)

• Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): Abstr 1296O

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、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、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
- 間質性肺疾患の合併又はその既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注2) の患者

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者においては腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、それらが確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- ⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

効能・効果の追加等に係る最適使用推進G Lに基づく
保険適用上の留意事項について

1 概要

- 最適使用推進G Lが策定された医薬品については、平成28年11月16日 中医協総会において、最適使用推進G Lの内容を踏まえた保険適用上の留意事項を通知することとされた。
- 今般、キイトルーダ点滴静注について、以下の内容に係る最適使用推進G Lの改訂及び策定が行われたので、それらに係る保険適用上の留意事項を改正した。
 - ① 「悪性黒色腫」の術後補助療法に関する効能・効果の追加及び用法・用量の変更
 - ② 「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する本剤単独投与の対象となるPD-L1発現率の変更（TPS \geq 50% \rightarrow 1%）及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の追加
 - ③ 「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能・効果の追加

2 対象品目の概要

品目	企業	留意事項を改正した効能・効果
キイトルーダ点滴静注 20mg キイトルーダ点滴静注 100mg	MSD	① 悪性黒色腫 ② 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ③ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

3 留意事項の内容

- (1) 基本的考え方として、対象品目について、最適使用推進G Lに従って使用する旨を明記。（今回の改正で変更なし）
- (2) 診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項
 - 1) 悪性黒色腫
記載を求める事項に変更なし。（所要の文言修正のみ）
 - 2) 非小細胞肺癌
本剤を単独で投与する場合には、PD-L1陽性を確認した検査の実施年月日

及び検査結果（発現率）を記載することとし、また、本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、有効性が示されている併用投与のいずれに該当するかを明記することとした。

3) 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌

以下の事項を記載するよう規定した。

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) ~高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌~ (抄)

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) (平成 30 年 4 月 1 日時点 : 437 施設)
- (2) 特定機能病院 (平成 29 年 6 月 1 日時点 : 85 施設)
- (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 (平成 28 年 7 月 1 日時点 : 2540 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 (平成 28 年 7 月 1 日時点 : 1290 施設)

② 治療の責任者の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) ~高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌~ (抄)

①-2 対象となる癌腫で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 (下表のいずれかに該当する医師) 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。

表

- | |
|--|
| ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 |
| ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。 |

③ MSI-High を確認した検査の実施年月日。

4 留意事項通知の発出日及び適用日

発出日 : 平成 30 年 12 月 21 日

適用日 : 発出日

最適使用推進G Lの医療保険制度上の取扱いについて

平成 28 年 11 月 16 日中央社会保険医療協議会了承
平成 29 年 3 月 15 日中央社会保険医療協議会了承（一部改正）

1 最適使用推進G Lの医療保険制度上の取扱い

- 最適使用推進G Lが作成される医薬品については、最適使用推進G Lを踏まえた内容を保険適用上の留意事項として医療課長が通知することとする（留意事項通知）。

※ 今年度、最適使用推進G Lが試行的に作成される医薬品は、オブジーボ点滴静注及びレパーサ皮下注（これらの類薬を含む）

- 留意事項通知においては、最適使用推進G Lをそのまま引用するのではなく、最適使用推進G Lに記載された内容から、単なる参考情報等を除いた上で、

- ① 最適使用推進G Lの実効性確保
- ② 経済性・医薬品の特性を踏まえた保険適用の在り方
- ③ 実臨床における医師の判断

に係る観点から必要な修正等を行い、医療保険制度上必要な事項を具体的に記載することとする。

2 留意事項通知発出までの手続き

- 最適使用推進G L（案）が取りまとめられた段階で、その内容について中医協総会で御議論いただき、留意事項通知を発出する。ただし、効能・効果の追加に係る最適使用推進G Lについては、当該G L及びこれに基づく留意事項通知の発出後、中医協総会に報告する。

※ オブジーボ点滴静注については、年内に最終案を作成予定

- 留意事項通知の発出から適用までは、医療機関等における在庫管理の観点から、必要な期間を経過措置として設けることとする。

効能・効果の追加等に係る最適使用推進G Lに基づく
保険適用上の留意事項について

1 概要

- 最適使用推進G Lが策定された医薬品については、平成28年11月16日中医協総会において、最適使用推進G Lの内容を踏まえた保険適用上の留意事項を通知することとされた。
- 今般、テセントリク点滴静注について、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」における他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の追加に係る最適使用推進G Lの改訂が行われたので、それらに係る保険適用上の留意事項を改正した。

2 対象品目の概要

品目	企業	留意事項を改正した効能・効果
テセントリク点滴静注 1200mg	中外製薬	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

3 留意事項の内容

- (1) 基本的考え方として、対象品目について、最適使用推進G Lに従って使用する旨を明記。(今回の改正で変更なし)
- (2) 診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項
本製剤を他の抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え))と併用する場合、その旨を明記するよう追記した。

4 留意事項通知の発出日及び適用日

発出日：平成30年12月21日

適用日：発出日

第12回患者申出療養評価会議(平成30年11月22日)における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日 並びに 告示日	医薬品・ 医療機器等情報	臨床研究 中核病院	保険給付されない 費用※1※2 (「患者申出療養に 係る費用」)	保険給付される 費用※2 (「保険外併用 療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用 療養費分に 係る一部 負担金	総評	その他 (事務的 対応等)
006	線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる 進行固形がんを有する日本人患者を対象とした インフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験	線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がん	受理日 2018/11/2 告示日 2018/12/14	インフィグラチニブ (ノバルティス ファーマ)	名古屋大学医学 部附属病院	77万2千円	10万5円	4万5千円	条件付 き適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

平成 31 年 1 月 16 日

「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験（整理番号006）」の患者申出療養評価会議における評価結果の概要について

1. 患者申出療養の概要

患者申出療養の名称：線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験	
適応症：線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がん	
<p>内容：</p> <p>（概要）</p> <p>6 ヶ月以上インフィグラチニブ投与中で、短期の安全性、有効性が確認されている 20 歳以上の FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がん患者に対し、インフィグラチニブを連日内服投与し、長期投与における安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる日本人の進行固形がん患者における、インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性、とくに、これまでの治験で高頻度に認められた高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性とする。副次的評価項目は、固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ver. 1.1 に基づく研究責任（分担）医師の評価を用いた無増悪生存期間とする。</p> <p>（効果）</p> <p>我が国における第 I 相試験では 6 例に投与され、1 例で効果が確認され継続投与されている。海外の第 I 相試験では、208 名の FGF-R 遺伝子変化陽性進行固形がんに対して投与実績があり、最大耐用量は 125 mg 1 日 1 回（QD）で、推奨用量は 125 mg 3 週内服 1 週休薬とされている。132 名の投与患者における最良総合効果は、42 名で SD、6 名で PR、1 名は unconfirmed PR（評価が 1 日早く行われた）であった。</p> <p>（患者申出療養に係る費用）</p> <p>本試験で用いる試験薬に係る費用については、試験薬の供給元であるノバルティス社または QED Therapeutics が負担する。試験薬の投与に係る人件費や検査費用及び当該試験の実施に要する費用については、全額患者の自己負担となる。</p>	
臨床研究中核病院	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

(1) 開催日時：平成 30 年 11 月 22 日（木）

第 12 回患者申出療養評価会議

(2) 審議概要及び審議結果

名古屋大学医学部附属病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申し出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を意見書等に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要)

- ・ 今回の患者申出療養は、企業側の事情によりインフィグラチニブの企業治験が中止となることを受けて、当該薬の有効性・安全性が確認されている患者が患者申出療養制度下での治療継続を希望し、申請がなされたもの。
- ・ 当該医療技術が治験や先進医療等の他の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、当該薬の新たな国内治験の準備が進められているものの、治験開始まで無治療で病勢をコントロールすることは困難であり、また、新たな治験や先進医療が実施された場合でも、既にインフィグラチニブを投与されている今回の患者は対象外となる可能性が高いとの回答を得た。また、患者申出療養制度での実施を条件に、企業から途切れない薬剤の無償提供の了解を得ているとの回答も得た。
- ・ 事前評価担当構成員からは試験実施計画書の修正等の必要性につき指摘があり、事前に医療機関より適切な回答が得られた。しかしながら、治験段階としては早期の薬剤であり、有効性・安全性は十分に確立していないため、有効性・安全性が確認されている本患者を対象として、海外の臨床試験の状況も含めて、常に最新の情報を得ながら試験を進めることを条件として「適」とされた。

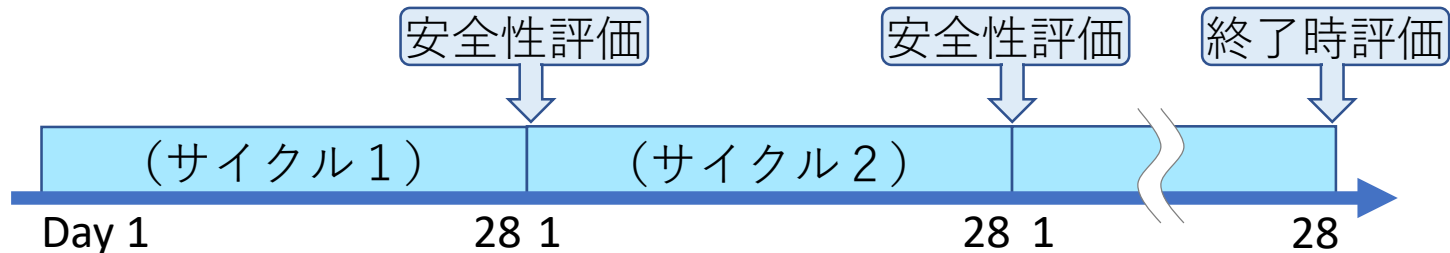
線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブの経口投与の長期安全性試験（概要図）

□ 対象と目的

- 線維芽細胞増殖因子受容体に変化を認めたインフィグラチニブ既治療の進行固形がん患者
- インフィグラチニブの長期投与における安全性を評価

□ 投与方法

- インフィグラチニブ50mg 1日1回連日経口投与
- 1サイクル28日とし、決められたサイクル毎に安全性評価等を行う。



□ 主要評価項目

- インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性を検討。特に高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性を評価。

□ 症例登録予定

- 登録期間：6カ月 追跡期間：登録終了後5年 解析期間：1年

薬事承認取得・保険収載までのロードマップ

これまでの治験状況

<国内Phase I >

- 日本人パート6名（FGFR陽性進行固形がん） : 50mg QD4名,100mg QD2名、DLTなし
 - 投与継続症例：1名（内分泌腫瘍50mgQD）
- 日本人の最大耐用量・推奨用量：未決定
 - 日本人の忍容性確認用量：50mgQD
 - 100mg QD実施途中で登録中止（症例集積困難）
- 平成30年12月国内治験終了に伴い治験薬提供停止 → 患者申出療養を希望

<海外Phase I >

- 投与実績：208名（FGFR陽性進行固形がん）
 - 最大耐用量：125mg QD
 - 推奨用量：125mg 3 weeks on/1 week off
- ### <海外投与継続症例 >
- 投与継続症例：11名
 - 米国、ドイツ、スペイン
 - 胆管がん(8)、腎細胞がん(1)、膠芽腫(2)
 - Compassionate use program(non ICH-GCP)に移行予定

患者申出療養

- 線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験
 - **対象**：線維芽細胞増殖因子受容体に変化を認めたインフィグラチニブ既治療の進行固形がん患者
 - **目的**：インフィグラチニブの長期投与における安全性評価
 - **評価項目**：高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性
 - **予定期間**：登録期間6カ月,観察期間5年,解析期間1年
 - **実施医療機関**：名古屋大学医学部附属病院

実施継続が不適切と判断した場合

患者申出療養の取り下げ

企業治験もしくは医師主導治験

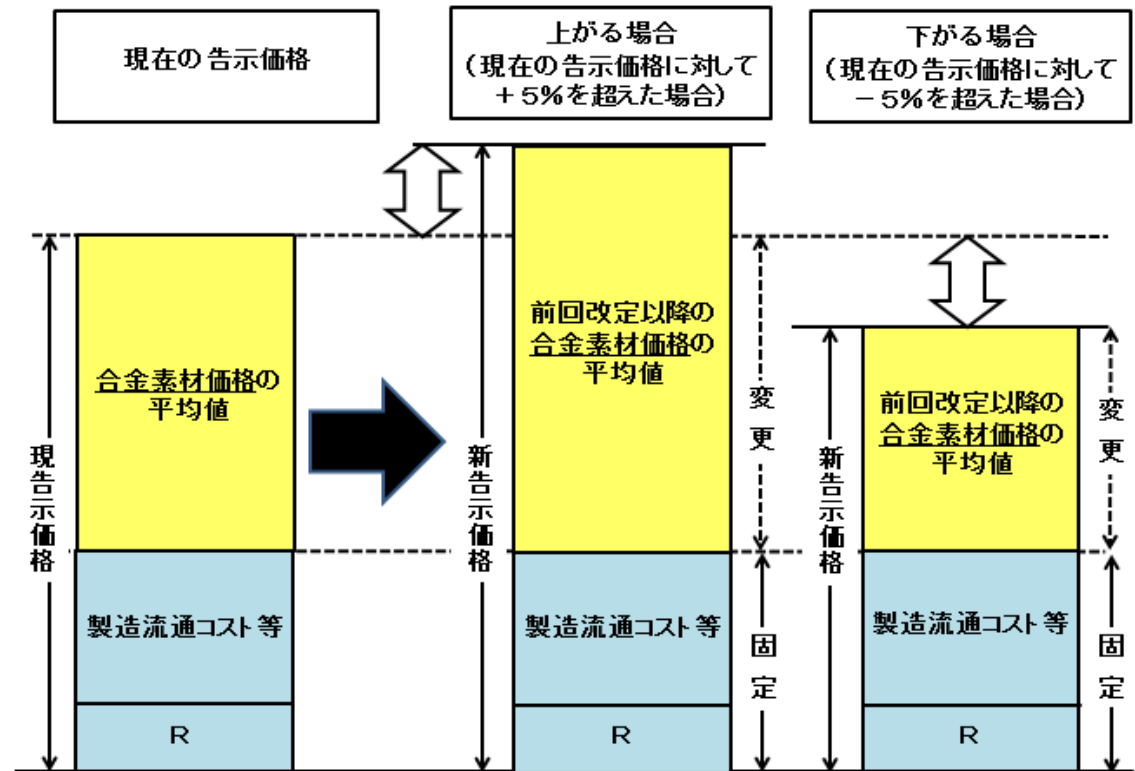
有用性が認められない場合は開発中止

薬事承認

保険収載

歯科用貴金属価格の随時改定について(平成31年4月)

歯科用貴金属価格の素材(金、パラジウム、銀)価格の変動幅がその時点の告示価格の±5%を超えた場合に、診療報酬改定時以外に6ヶ月毎に見直しを行うもの。



【今回の随時改定における対応】

すべての歯科用貴金属の変動幅が±5%を超えていないため告示価格の変更は行わない。

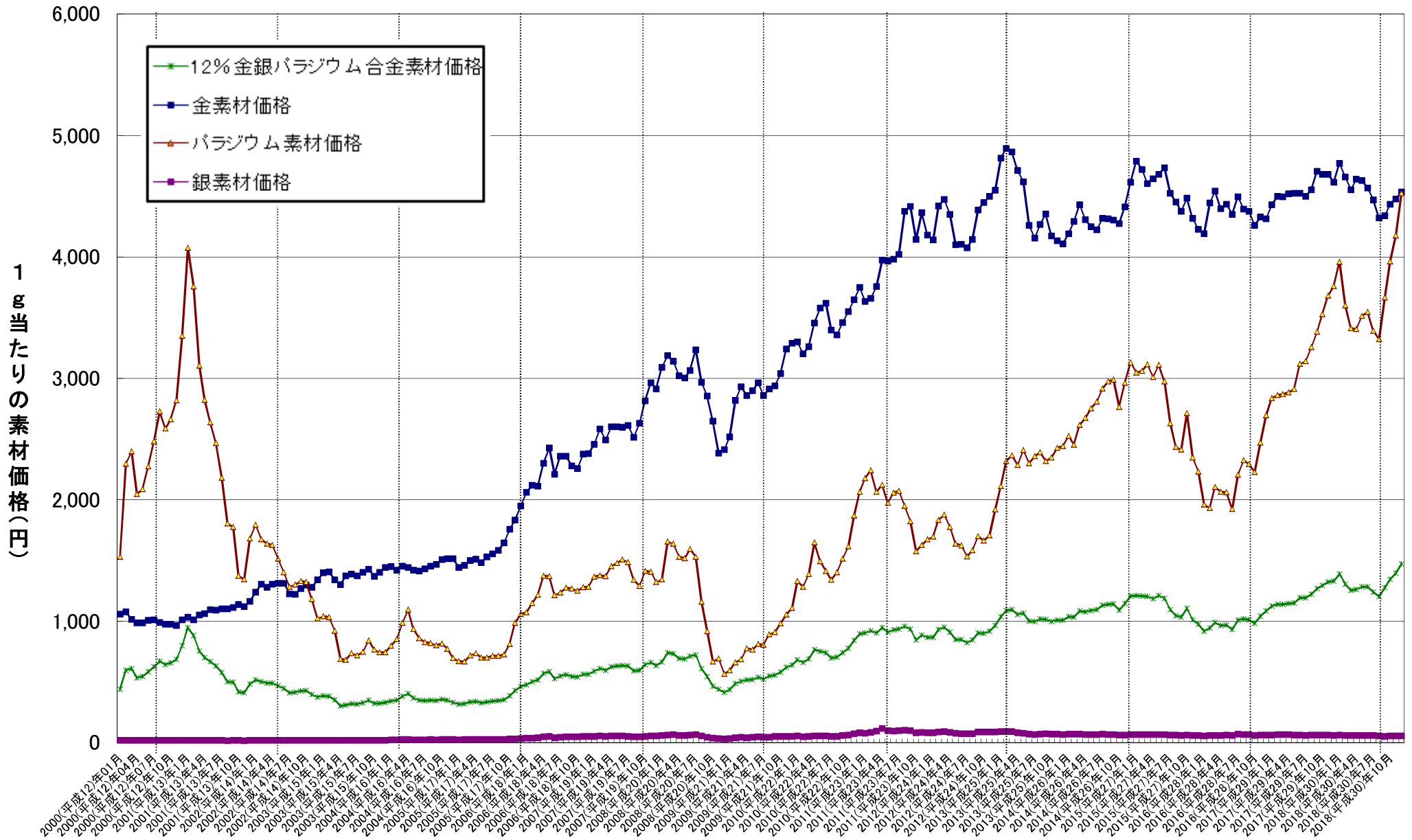
歯科用貴金属価格の随時改定について

	告示価格(円)				試算価格(円)	⑥ 変動率	告示価格案(円)
	① H29年4月 随時改定	② H29年10月 随時改定	③ H30年4月 診療報酬改定	④ H30年10月 随時改定	⑤ H31年4月 随時改定	※(⑤-④)/④	⑦ H31年4月 随時改定
1 (削除)							
2 歯科鑄造用14カラット金合金 インレー用(JIS適合品)	3,906	3,906	4,102	4,102	4,148	1.1%	4,102
3 歯科鑄造用14カラット金合金 鉤用(JIS適合品)	4,159	4,159	4,169	4,169	4,215	1.1%	4,169
4 歯科用14カラット金合金鉤用線(金58.33%以上)	4,411	4,411	4,556	4,556	4,602	1.0%	4,556
5 歯科用14カラット合金用金ろう(JIS適合品)	4,335	4,335	4,180	4,180	4,226	1.1%	4,180
6 歯科鑄造用金銀パラジウム合金(金12%以上JIS適合品)	1,279	1,414	1,458	1,458	1,498	2.7%	1,458
7 (削除)							
8 (削除)							
9 (削除)							
10 歯科用金銀パラジウム合金ろう(金15%以上JIS適合品)	2,366	2,366	2,227	2,356	2,364	0.3%	2,356
11 歯科鑄造用銀合金 第1種(銀60%以上インジウム5%未満JIS適合品)	122	122	125	125	122	-2.2%	125
12 歯科鑄造用銀合金 第2種(銀60%以上インジウム5%以上JIS適合品)	137	137	141	141	138	-2.0%	141
13 歯科用銀ろう(JIS適合品)	243	243	242	242	240	-0.7%	242
14 (削除)							
15 (削除)							

※1 平成22年4月より、変動率が±5%を超えた場合に告示価格の見直しを実施

※2 各項目は1g当たりの価格

歯科用貴金属素材価格の変動推移



厚生労働省発保0116第1号
平成31年1月16日

中央社会保険医療協議会
会 長 田 辺 国 昭 殿

厚生労働大臣
根 本 匠

諮 問 書

(平成31年度診療報酬改定について)

健康保険法（大正11年法律第70号）第82条第1項及び第88条第5項、船員保険法（昭和14年法律第73号）第59条において準用する健康保険法第82条第1項（船員保険法第58条第2項に規定する定めに係る部分に限る。）並びに高齢者の医療の確保に関する法律（昭和57年法律第80号）第71条第1項及び第78条第5項の規定に基づき、平成31年度診療報酬改定について、貴会の意見を求めます。

なお、答申に当たっては、別紙「診療報酬改定について」（平成30年12月17日）に基づき行っていただくよう求めます。

診療報酬改定について

12月17日の予算大臣折衝を踏まえ、平成31年度の診療報酬改定は、以下のとおりとなった。

1. 診療報酬改定 +0.41% (2019年10月実施)

各科改定率	医科	+0.48%
	歯科	+0.57%
	調剤	+0.12%

2. 薬価等 (2019年10月実施)

- ① 薬価 ▲0.51%
 - ※ うち、消費税対応分 +0.42%
 - 実勢価改定等 ▲0.93%

- ② 材料価格 +0.03%
 - ※ うち、消費税対応分 +0.06%
 - 実勢価改定 ▲0.02%

財源配分等に係る論点について

【1】改定率（消費税率8－10%の2%分）

（財源額の表示は満年度分）

全体改定率	+0.88%	（約4,100億円）
診療報酬本体改定率	+0.41%	（約1,900億円）
各科改定率		
医科	+0.48%	（約1,600億円）（※1）
歯科	+0.57%	（約200億円）
調剤	+0.12%	（約100億円）
薬価・材料価格改定率	+0.47%	（約2,200億円）（※2）
薬価	+0.42%	（約1,900億円）
材料価格	+0.06%	（約300億円）

（※1）医科改定財源は、訪問看護の改定財源（約6億円）を含む。

（※2）四捨五入の関係で、改定率の内訳と合計が一致していない。

【2】改定率の計算式（消費税率8－10%の2%分）

（課税経費率は2016年度の実績）

<報酬本体>

$$\{ 22.74\% \text{ (課税経費率)} - 0.55\% \text{ (給食材料費分)}(\ast) \} \times 2/108 = 0.41\%$$

<薬価>

$$22.52\% \text{ (医薬品費分)} \times 2/108 = 0.42\%$$

<材料価格>

$$3.03\% \text{ (特定保険医療材料費分)} \times 2/108 = 0.06\%$$

（※）食料品が軽減税率の対象（消費税率8%のまま）となるため、課税経費率から給食材料費分を除く。

【3】消費税率5－8%の3%分の見直しを含めた今回の改定財源額（本体のみ）

（財源額の表示は満年度分）

診療報酬本体改定財源額	約4,700億円
医科	約4,000億円
歯科	約400億円
調剤	約300億円

【4】報酬本体における医科の病院・診療所間の財源配分

- 病院・診療所間の財源配分は、「議論の整理」に基づき、

＜病院・診療所それぞれの医療費シェア＞ × ＜病院・診療所それぞれの課税経費率＞

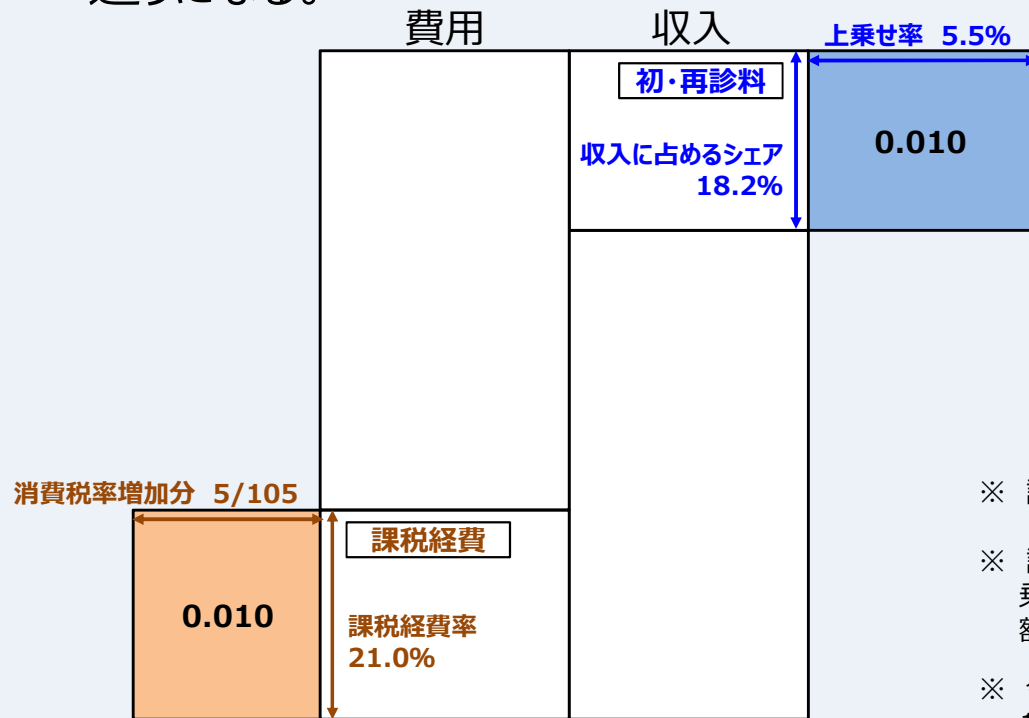
の比に応じて行う。ただし、食料品が軽減税率の対象であるため、課税経費率のうち給食材料費について、消費税率5－8%部分の計算には含めるが、消費税率8－10%の部分の計算からは除く。

（医療費シェア、課税経費率は2016年度の実績）

	消費税率	病院	診療所	
【配分比】	5－8%	52.8%×27.8%	20.7%×22.2%	≒ 76.1 : 23.9
	8－10%	52.8%×26.9%	20.7%×21.8%	≒ 75.8 : 24.2
【財源額】	5－8%	約1,800億円	約600億円	
	8－10%	約1,200億円	約400億円	
	合計	約3,000億円	約1,000億円	

【5】 初・再診料の配点について

- 「議論の整理」において、初・再診料については、「診療所に配分される財源について、ほぼ全額を初・再診料に充てるのではなく、まず無床診療所（補てん項目は初・再診料のみ）の補てんを考慮して、初・再診料に配分を行うこととし、病院における初・再診料と入院料の比率を変え、入院料の割合を高めることとする。」とされたところ。
- 「議論の整理」に基づいて、無床診療所の収支構造を踏まえると、初・再診料の上乗せ率は以下の通りになる。



＜費用面＞	
課税経費率	21.0%
消費税率増加分	5/105
＜収入面＞	
収入に占める初・再診料のシェア	18.2%
よって、初・再診料の上乗せ率は、	
$(21.0\% \times 5/105) \div 18.2\% \doteq 5.5\%$	

- ※ 課税経費率及び初・再診料シェアは、2016年度の実績。
- ※ 課税経費率及び初・再診料のシェアについては、今回は消費税率5-10%部分の補てん上乗せを見直すものであるため、費用及び収入から、消費税率5%超部分の消費税負担相当額及び診療報酬補てん額を除外した上で算出する。
- ※ 今回補てん対象となる消費税率増加分は、5/105（分母となる補てん前の費用が、税抜100%の金額ではなく、5%までの税込105%の金額であるため。）。

- なお、実際の配点においては、点数を整数化する等の調整により、上乗せ率が本資料で示された数値と若干異なる可能性がある点には留意。

【6】 配点に際しての入院基本料・特定入院料の分類

- 「議論の整理」において、「入院料に充てられる財源について、病院種別や入院料別ごとの入院料シェアも考慮して、消費税負担に見合う補てん点数を決定することとする。」とされたが、入院基本料と特定入院料の補てん点数の決定方法の詳細等については、検討事項となっていたところ。
- 入院基本料については、
 - ・ 一般病棟入院基本料・療養病棟入院基本料について、療養病床の割合で病院を分類して課税経費率をみる
 - ・ 精神病棟入院基本料について、精神科病院の課税経費率をみる
 といった見直しを行うことで、より実態に即した形で、課税経費率の算出が可能。
- それぞれの課税経費率に応じて、入院料シェアをみていくことになるが、特定入院料については、種類が多く、病院ごとに算定する項目も様々。この点、入院基本料及び特定入院料に係る入院料シェア及びそれぞれの上乗せ率を算出するに当たっては、①特定入院料の機能を踏まえて一定の分類を行い、それらと親和性の高いと考えられる入院基本料と同じ分類とみなして、特定入院料の入院料シェア及び上乗せ率を算出した上で、②入院基本料ごとの入院料シェア及び上乗せ率を算出することとしてはどうか。

<入院基本料と特定入院料の対応関係に基づく分類>

- | | | |
|------|---------------------------------|-----------------------|
| I. | 急性期一般入院料（旧一般病棟7対1、10対1入院基本料）と同一 | 救命救急入院料 1 等 |
| II. | 地域一般入院料（旧一般病棟13対1、15対1入院基本料）と同一 | 回復期リハビリテーション病棟入院料 1 等 |
| III. | 精神病棟10対1、13対1入院基本料と同一 | 精神科救急入院料 1 等 |
| IV. | 精神病棟15～20対1入院基本料と同一 | 精神療養病棟入院料 等 |

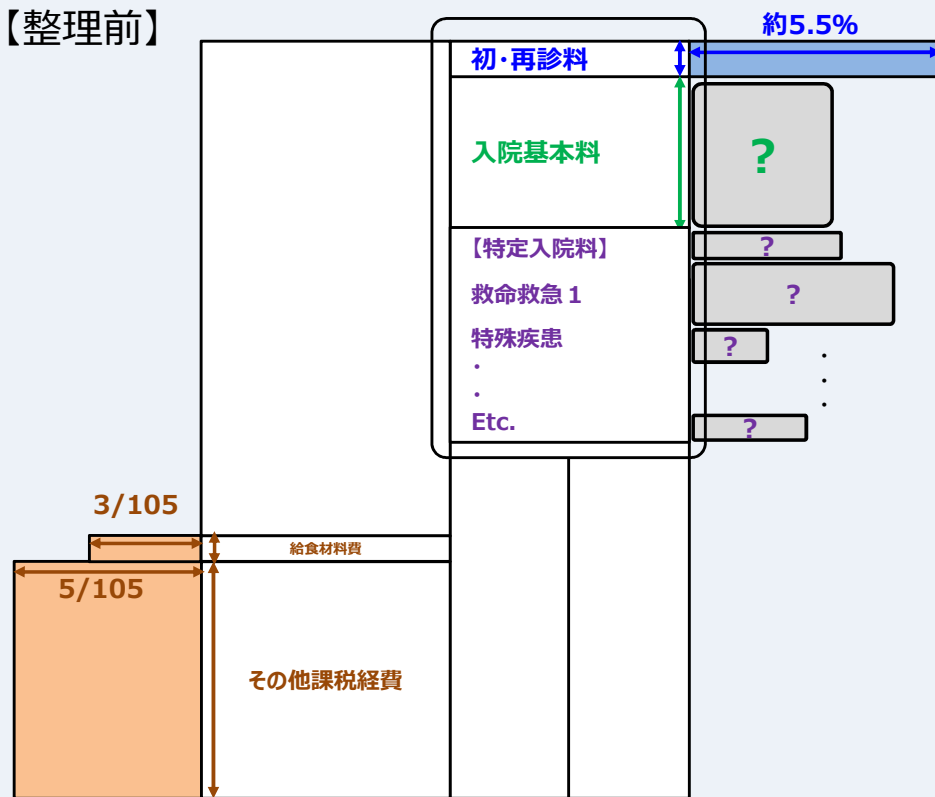
※特定入院料の具体的な分類案については、別添を参照。

入院基本料・特定入院料の配点について

- 特定入院料は種類が多く、病院ごとに算定する項目も様々であり、消費税負担と入院料シェアのバランスをみながら、個別の特定入院料ごとに上乘せ率を算出することは困難。そのため、前頁で説明の通り、特定入院料を大きく4分類に括ることで、以下の図のように病院の収入構造を整理する。

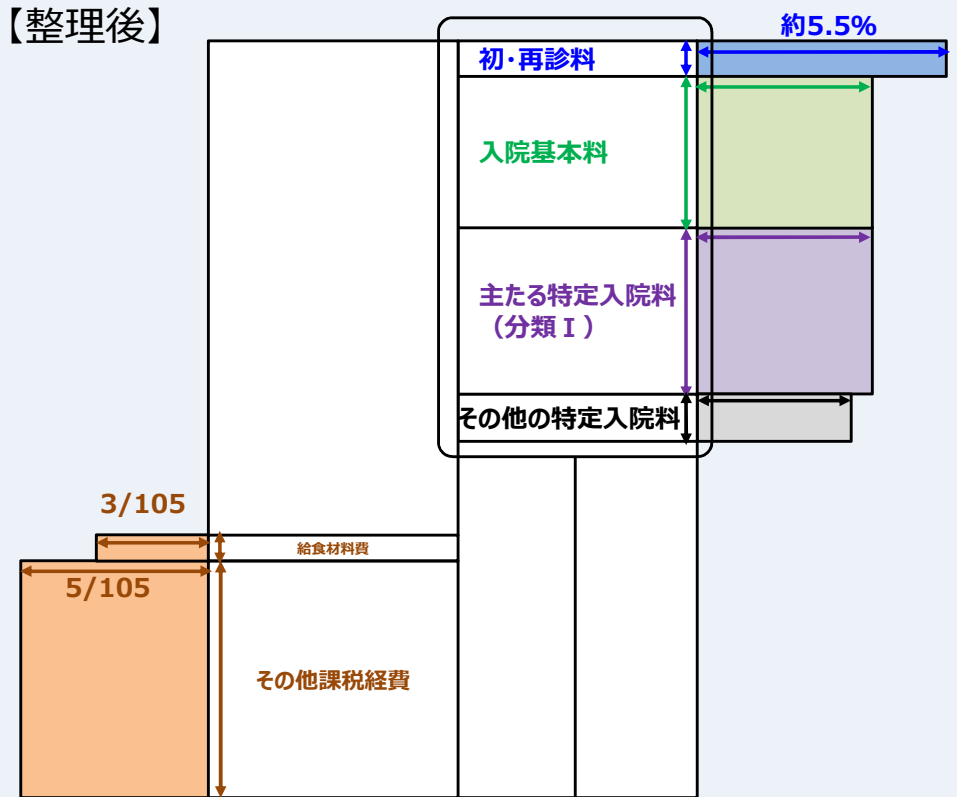
<一般病院（急性期一般入院料届出）の場合>

【整理前】



多数の特定入院料が混在し、収入に占めるシェアも異なる。個々に上乘せ率を算出することが困難。

【整理後】



特定入院料を、当該医療機関で算定する主たる分類（図では分類Ⅰ）とその他の2つにまとめることができ、補てん対象の収入項目を初・再診料、入院基本料、主たる特定入院料、その他の特定入院料の4種類に集約。上乘せ率の算出が容易になる。

入院基本料・特定入院料の配点について

- 消費税補てんの収入と費用の構造は以下の表の通り。費用面の負担面積と、収入面の補てん面積が一致し、それに見合う各補てん項目の補てん面積と上乗せ率を求めることになる。

【整理前】

特定入院料が多数混在し、個々に上乗せ率を算出することが困難。

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	○%	○○
入院基本料	?	□%	??
特定入院料(救命1)	?	△%	??
特定入院料(特殊疾患)	?	×%	??
⋮	⋮	⋮	⋮
E t c.	?	⋮	??
合計	—	◎%	▲▲
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	◆%	◆◆
その他の課税経費	5/105	●%	●●
合計	—	▲%	▲▲

【整理後】

特定入院料が2種類になり、補てん項目が4種類に集約され、上乗せ率の算出が容易になる。

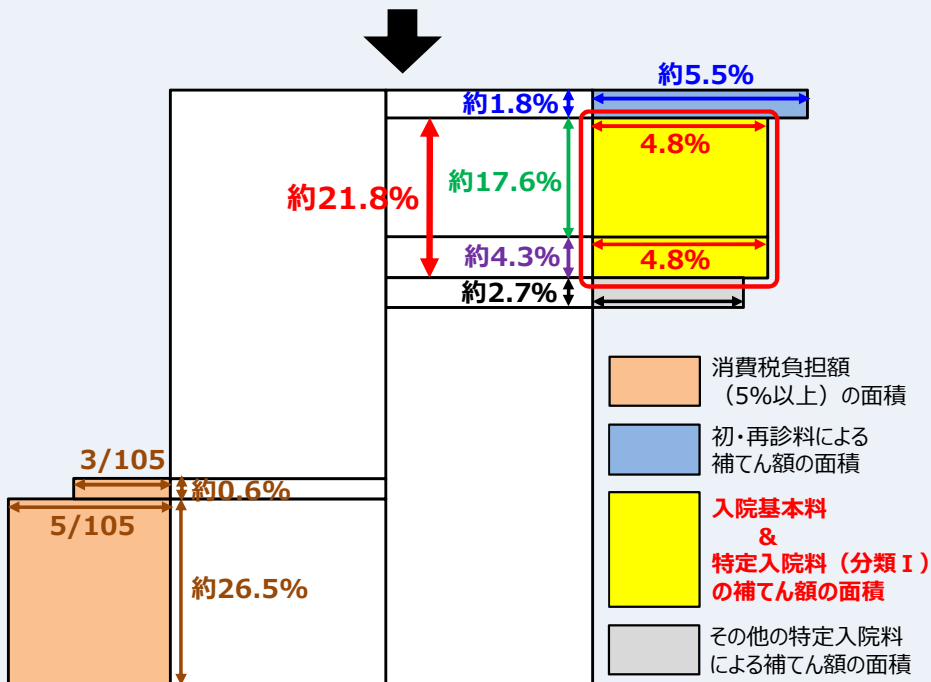
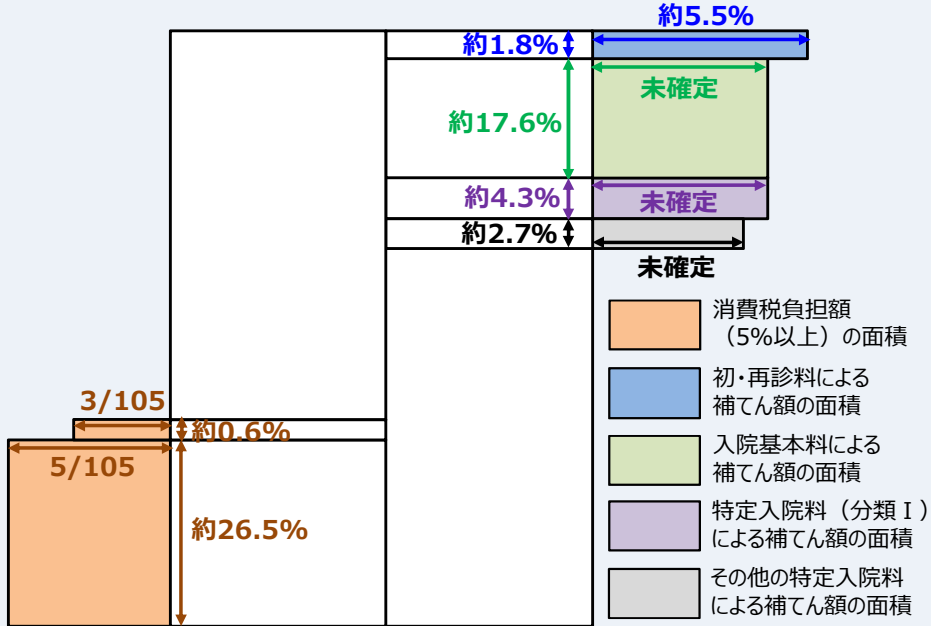
収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	○%	○○
入院基本料	?	□%	□□
特定入院料(I)	?	△%	△△
その他の特定入院料	?	×%	××
合計	—	◎%	▲▲
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	◆%	◆◆
その他の課税経費	5/105	●%	●●
合計	—	▲%	▲▲

一定の条件の下、面積を算出（次頁参照。）

- 課税経費率及び入院料シェアについては、5 - 10%部分の補てん上乗せの土台となるため、費用および収入から、消費税率5%超部分の消費税負担相当額及び診療報酬補てん額を除外して算出する。
- 今回補てん対象となる消費税率増加分は、給食材料費については3/105、その他の課税経費については5/105（分母となる補てん前の費用が、税抜100%の金額ではなく、5%までの税込105%の金額であるため）。

入院基本料・特定入院料の配点について

例：急性期一般入院料 & 特定入院料（分類Ⅰ）の上乗せ率を算出する場合



急性期一般入院料 & 特定入院料（分類Ⅰ）

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.8%	0.00097
入院基本料	未確定	17.6%	未確定 ①
特定入院料(Ⅰ)	未確定	4.3%	未確定 ②
その他の特定入院料	未確定	2.7%	未確定 ③
合計	—	26.4%	0.01281
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.2%	0.01281

(1) 入院基本料と特定入院料(分類Ⅰ)をまとめて、収入を占めるシェアを合算する。

$$17.6\% + 4.3\% = 21.8\%$$

急性期一般入院料 & 特定入院料（分類Ⅰ）

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.8%	0.00097
入院基本料	4.8%	21.8%	0.01051
特定入院料(Ⅰ)			
その他の特定入院料	—	2.7%	0.00132
合計	—	26.4%	0.01281
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.2%	0.01281

(3) ①②をまとめた補てん面積を、収入に占めるシェアで除し、上乗せ率を算出。

$$0.010151 \div 21.8\% = 4.8\%$$

(2) 未確定①～③の面積合計は、

$$0.01281 - 0.00097 = 0.01183$$

うち、①②を一つとみなし、収入に占めるシェアの比(21.8% : 2.7%)を用いて①～③の面積合計を按分。①②の面積は、

$$0.01183 \times 21.8\% / (21.8 + 2.7) = 0.01051$$

※四捨五入の関係で各数値の内訳と合計の表記が一致しない場合有り。

入院基本料・特定入院料の配点について

- 前頁と同様の手法を用いて、分類Ⅱ～Ⅳに該当する入院基本料と特定入院料についても、上乗せ率が算出できる。分類Ⅰ～Ⅳの上乗せ率は以下の通り。
- なお、一般病棟入院基本料については、今回の改定においては急性期一般入院料1～7又は地域一般入院料1～3についての上乗せ率となる点に留意。
- また、実際の配点においては、点数を整数化する等の調整により、上乗せ率が本資料で示された数値と若干異なる可能性がある点にも留意。

急性期一般入院料 & 特定入院料(分類Ⅰ)

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.8%	0.00097
入院基本料 特定入院料(分類Ⅰ)	4.8%	21.8%	0.01051
その他の特定入院料		2.7%	0.00132
合計	—	26.4%	0.01281
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.1%	0.01281

地域一般入院料 & 特定入院料(分類Ⅱ)

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	2.4%	0.00134
入院基本料 特定入院料(分類Ⅱ)	4.0%	24.7%	0.00933
その他の特定入院料		3.8%	0.00153
合計	—	30.9%	0.01281
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.1%	0.01281

精神病棟入院基本料(10対1・13対1) & 特定入院料(分類Ⅲ)

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.1%	0.00058
入院基本料 特定入院料(分類Ⅲ)	2.6%	27.3%	0.00721
その他の特定入院料		11.9%	0.00313
合計	—	40.2%	0.01092
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	3.3%	0.00094
その他の課税経費	5/105	21.0%	0.00998
合計	—	24.3%	0.01092

精神病棟入院基本料(15対1以下) & 特定入院料(分類Ⅳ)

収入	上乗せ率	収入に占めるシェア	補てん面積
初再・診料	5.5%	1.0%	0.00053
入院基本料 特定入院料(分類Ⅳ)	2.2%	40.8%	0.00876
その他の特定入院料		7.6%	0.00163
合計	—	49.3%	0.01092
費用	消費税率増加分	課税経費率	負担面積
給食材料費	3/105	3.3%	0.00094
その他の課税経費	5/105	21.0%	0.00998
合計	—	24.3%	0.01092

※四捨五入の関係で各数値の内訳と合計の表記が一致しない場合有り。

入院基本料・特定入院料の配点について

- 特定入院料4分類の上乗せ率が全て決まると、4分類以外の残る入院基本料について上乗せ率の算出が自動的に可能となる。
- なお、実際の配点においては、点数を整数化する等の調整により、上乗せ率が本資料で示された数値と若干異なる可能性がある点には留意。

急性期・地域一般入院料（※1）

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.8%	0.00099
入院基本料	4.9%	17.7%	0.00868
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	4.2%	0.00200
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	2.7%	0.00109
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	0.1%	0.00002
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.1%	0.00002
合計	—	26.5%	0.01281
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.1%	0.01281

療養病棟入院基本料

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.4%	0.00075
入院基本料	1.5%	42.8%	0.00627
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	0.9%	0.00041
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	7.6%	0.00306
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	0.0%	0.00000
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.0%	0.00000
合計	—	52.6%	0.01049
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	1.5%	0.00043
その他の課税経費	5/105	21.1%	0.01005
合計	—	22.6%	0.01049

精神病棟入院基本料（※2）

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.0%	0.00053
入院基本料	1.9%	20.0%	0.00383
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	0.5%	0.00022
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	0.0%	0.00000
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	7.1%	0.00188
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	20.8%	0.00446
合計	—	49.3%	0.01092
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	3.3%	0.00094
その他の課税経費	5/105	21.0%	0.00998
合計	—	24.3%	0.01092

特定機能病院入院基本料

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.0%	0.00055
入院基本料	8.8%	13.3%	0.01171
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	4.6%	0.00224
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	0.0%	0.00001
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	0.1%	0.00002
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.0%	0.00000
合計	—	19.0%	0.01452
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	0.3%	0.00010
その他の課税経費	5/105	30.3%	0.01442
合計	—	30.6%	0.01452

結核病棟入院基本料

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.4%	0.00076
入院基本料	5.1%	19.3%	0.00991
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	4.2%	0.00201
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	1.4%	0.00057
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	0.0%	0.00000
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.1%	0.00002
合計	—	26.4%	0.01327
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	27.5%	0.01309
合計	—	28.1%	0.01327

専門病院入院基本料

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	0.8%	0.00042
入院基本料	5.9%	17.4%	0.01026
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	4.4%	0.00213
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	0.0%	0.00000
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	0.0%	0.00000
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.0%	0.00000
合計	—	22.6%	0.01281
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	0.6%	0.00018
その他の課税経費	5/105	26.5%	0.01263
合計	—	27.1%	0.01281

障害者施設等入院基本料

収入	上乗せ率	収入シェア	補てん面積
初・再診料	5.5%	1.4%	0.00076
入院基本料	2.9%	26.0%	0.00751
特定入院料(Ⅰ)	4.8%	2.5%	0.00119
特定入院料(Ⅱ)	4.0%	5.2%	0.00208
特定入院料(Ⅲ)	2.6%	1.0%	0.00027
特定入院料(Ⅳ)	2.2%	0.9%	0.00018
合計	—	36.9%	0.01200
費用	消費税率 増加分	課税 経費率	負担 面積
給食材料費	3/105	1.2%	0.00033
その他の課税経費	5/105	24.5%	0.01167
合計	—	25.7%	0.01200

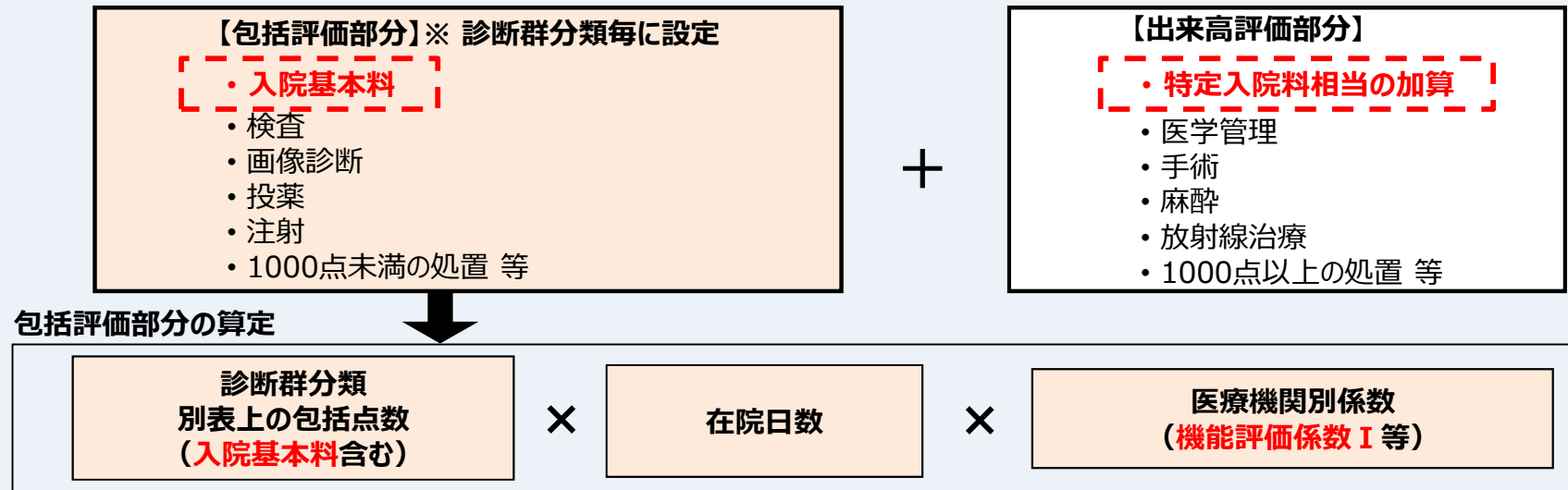
（※1）データ抽出対象は、分類Ⅰと分類Ⅱの急性期・地域一般入院料を算定している病院。ここで算出される入院基本料の上乗せ率は、分類Ⅰと分類Ⅱ以外の急性期・地域一般入院料（特別入院基本料）に適用。

（※2）データ抽出対象は、分類Ⅲと分類Ⅳの精神病棟入院基本料を算定している病院。ここで算出される入院基本料の上乗せ率は、分類Ⅲと分類Ⅳ以外の精神病棟入院基本料（特別入院基本料）に適用。

※四捨五入の関係で各数値の内訳と合計の表記が一致しない場合有り。

【7】DPCの取扱いについて

- DPCの消費税補てんの構造は以下の通り。赤字部分に消費税補てん要素が含まれると整理されている。



入院基本料については、診断群分類上の包括点数に含まれる。また包括点数上は一般病棟10：1入院基本料をベースとした点数になっているが、機能評価係数 I により、実際に届け出ている入院基本料の出来高の補てん点数へ補正がされる。

特定入院料については、入院基本料（包括点数に内包）と特定入院料相当の加算を合わせて、出来高の特定入院料と同様の消費税補てん点数が含まれる。

- 以上の構造を踏まえて、DPCの入院料見合いの消費税引上げ対応については、2014年度改定と同様としてはどうか。つまり、出来高の各入院料と同じ上乗せ相当分を、DPCの点数と係数に含めることとしてはどうか。

【8】 訪問看護への財源配分

- 訪問看護の医療費シェアは、各科の財源配分において医科の医療費シェアに含まれており、上記財源は、従前と同様に医科の財源から配分する。
- 補てん対象の項目については、過去の改定と同様に、訪問看護ステーションが算定する「訪問看護管理療養費」について、引き上げを行うこととしてはどうか。
- 上乗せ金額については、2014年度改定時は、訪問看護管理療養費全体の算定回数を勘案し、月の初日の訪問の場合は一律100円、月の2日目以降の訪問の場合は30円の上乗せとしていたが、2019年度改定に当たっては、各項目自体に金額差があることを踏まえて、消費税補てん上乗せ金額についても、一定程度の金額差を設けることも検討してはどうか。

＜参考＞ 訪問看護管理療養費（現行）

単位：円

項目	金額	消費税分
訪問看護管理療養費 イ 機能強化型訪問看護管理療養費 1（月の初日の訪問の場合）	12,400	100
訪問看護管理療養費 ロ 機能強化型訪問看護管理療養費 2（月の初日の訪問の場合）	9,400	100
訪問看護管理療養費 ハ 機能強化型訪問看護管理療養費 3（月の初日の訪問の場合）	8,400	(※) 100
訪問看護管理療養費 ニ イからハまで以外の場合（月の初日の訪問の場合）	7,400	100
訪問看護管理療養費（月の2日目以降の訪問の場合）	2,980	30

(※) 訪問看護管理療養費 ハ 機能強化型訪問看護管理療養費3（月の初日の訪問の場合）については、平成26年度改定時には存在しなかった項目。月の初日の訪問の場合の他の項目と同様の金額としている。

中医協	総	-	7	-	3
3	1	.	1	.	16

診調組	税	-	1	-	3
3	1	.	1	.	9

DPC/PDPS の消費税の補てん点数に係る対応について

1. 概要

- DPC/PDPS における診療報酬改定においては、診断群分類点数表（包括点数）や医療機関別係数（係数）を設定する。
- 今回の消費税引き上げに係る DPC/PDPS の対応について、薬価や材料価格に係る対応や、DPC/PDPS に係る改定は全医療機関のデータを用いるため一定の処理期間が必要である等を踏まえて具体的な対応を整理する。

2. 対応に係る検討

(1) DPC/PDPS に係る診療報酬改定

- DPC/PDPS に係る診療報酬改定においては、臨床的知見に基づき見直した分類体系や医療機関から提出される直近の DPC データ及び 1 年に 1 回係数設定のために行う調査（定例報告）データを用いて包括点数や係数を設定している。
- 包括点数や係数を設定するにあたり、基礎となる個々の点数をデータに反映させるためには一定の処理期間が必要である。通常の 4 月に行われる診療報酬改定において、改定後の点数を、包括点数や係数に反映することは困難であり、改定率を踏まえて改定前の医科点数や薬価に基づき設定している。
- 2014 年度の消費税の対応においては、改定前の個別点数に基づく実績点数をベースとして、消費税引き上げ分の入院基本料、薬価、材料価格については、出来高相当点数を上乗せすることで改定している。ただし、薬価、材料価格は、上述の理由から、改定後の価格ではなく、一定の算出方法（※）に基づき設定を行った。

※ 一定の算出方法 = (包括点数に含まれる薬価・材料価格) × (1 - 平均乖離率) × 3/105

(2) 消費税引き上げに係る今回の診療報酬改定における位置づけ

- 今回の消費税引き上げに係る対応において設定する包括点数及び医療機関別係数を用いる期間は、2019 年 10 月から 2020 年 3 月までの 6 か月である。
- この 6 か月の点数及び係数について、全く新たな包括点数や係数を設定することは、
 - ・ 今回の改定は新規の医療技術の追加等を行っておらず、DPC/PDPS における分類体系の見直し等を行っていないこと
 - ・ 包括点数の大幅な入れ替わりが発生する可能性があること
 - ・ 医療機関に対し新たな調査（定例報告）を行う必要があること
 等の課題がある。
- 他方、今回の消費税引き上げに係る対応においては、従来 4 月に実施する診療報酬改定とは異なり、点数表等は 10 月から適応となるため、改定後の入院基本料、薬価、材料価格を踏まえて、包括点数や係数の設定を行う十分な期間を確保できる。

3. 対応方針（案）

- 今回改定の位置づけを踏まえ、今回の消費税引き上げ対応に係る DPC/PDPS の対応は、医療機関への新たな調査は行わずに、2018 年 4 月の包括点数の設定や 2019 年 4 月の係数設定で使用了実績や手法を基本とし、上乗せ分については、2014 年と同様の手法で対応する。つまり、入院基本料、薬価や材料価格については、出来高の上乗せ相当分を包括点数と係数に含める。なお、その際には改定後の薬価、材料価格を踏まえて設定する。

消費税引上げに伴う薬価改定に係る薬価算定基準の見直しについて（案）

平成 31 年 10 月に予定されている消費税率の引上げに伴い、適正な消費税の転嫁を行う観点から市場実勢価格を踏まえて行う平成 31 年度の薬価改定について、「消費税引上げに伴う薬価改定の骨子」（平成 30 年 12 月 12 日中央社会保険医療協議会総会にて了承）において実施することとされた事項に関し、具体的に次のような内容で改正を行う。

また、こうした改正事項については、「薬価算定の基準について」等の改正により明確化する。

I 適用する算定ルール

1. 適用する算定ルール

《骨子》

今回の改定は、2019 年 10 月に予定されている消費税率の引上げに伴い、適正な消費税の転嫁を行う観点から市場実勢価格を踏まえて薬価改定を行うものであり、通常の薬価改定とは異なる臨時的な改定である。

このため、市場実勢価格に基づき行うこととなる算定ルール及び実勢価改定と連動し、その影響を補正するための算定ルールを適用することを基本に、上記の改定の趣旨に沿った改定内容とすべきである。具体的には、既記載医薬品に係る現行の薬価算定方式を基本とし、薬価専門部会で審議してきた以下の点等を踏まえ、消費税引上げに伴う薬価改定を行うこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第 3 章 既記載品の薬価の改定

薬価改定においては、改定前の薬価に対して、次の第 1 節から第 8 節までの規定を順に適用して算定される額に改定する。

ただし、平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定においては、次の第 1 節、第 5 節 1、第 6 節 1 及び 3 並びに第 7 節 1 の規定を順に適用して算定される額に改定する。この場合において、第 6 節 1（1）については、平成 30 年度薬価改定において基礎的医薬品とされた既記載品（平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定の際に同節 1（1）二の要件に該当しないものを除く。）についてのみ適用する。

II 既記載医薬品の薬価改定

1. 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

《骨子》

現行では、以下の算出式により算定し、改定前の薬価を超えないこととされている。

<算出式>

$$\text{新薬価} = \left(\begin{array}{l} \text{医療機関・薬局への販売} \\ \text{価格の加重平均値（税抜} \\ \text{の市場実勢価格）} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} 1 + \text{消費税率} \\ \text{（地方消費税分含む）} \end{array} \right) + \text{調整幅}$$

ただし、改定前薬価（税込み）を上限とする。

※ 調整幅は、改定前薬価の 2/100 に相当する額

2019 年 10 月に予定されている消費税率変更に伴い、今回改定では、消費税率を 10% で計算するとともに、改定前薬価に 108 分の 110 を乗じた額を超えないこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第 3 章 既記載品の薬価の改定

第 1 節 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

当該既記載品の薬価を市場実勢価格加重平均値調整幅方式により算定される額（販売量が少ないことその他の理由により、薬価調査により市場実勢価格が把握できない既記載品については、当該既記載品の最類似薬の薬価改定前後の薬価の比率の指数その他の方法により算定される額）に改定する。ただし、当該既記載品の薬価改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額 を超えることはできない。

2. 基礎的医薬品

《骨子》

実勢価改定と連動し、その影響を補正する基礎的医薬品のルールについては、適用することとする。

具体的には、平成 30 年度改定の際に基礎的医薬品とされた品目について、引き続き当該ルールを適用することとする。ただし、個別品目に係る乖離率の要件（全ての既記載品の平均乖離率以下）を満たさない品目については、対象から外すこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第 3 章 既記載品の薬価の改定

第 6 節 低薬価品の特例

1 基礎的医薬品

- (1) 薬価改定の際、次の全ての要件に該当する既記載品（十分な収益性が見込まれるものを除く。以下「基礎的医薬品」という。）については、薬価改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額（本規定適用前の額が薬価改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額 を上回る場合には、当該額）（当該既記載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合には、薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額が最も大きい銘柄の薬価改定前の薬価に 108 分の 110 を乗

じた額（本規定適用前の額が薬価改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額を上回る場合には、当該額）とする。

3. 最低薬価

《骨子》

実勢価改定と連動し、その影響を補正する最低薬価のルールについては、適用することとする。

また、平成 26 年度改定の消費税率変更に伴う取扱いに準じて、最低薬価の額については、現行の額に消費税引上げ分の上乗せを反映する改定を行うこととする。

【改正案】（下線部を変更）

別表 9 最低薬価

区 分		最低薬価
日本薬局方収載品		
錠剤	1 錠	<u>10.10</u> 円
カプセル剤	1 カプセル	<u>10.10</u> 円
丸剤	1 個	<u>10.10</u> 円
散剤（細粒剤を含む。）	1g※ 1	<u>7.50</u> 円
顆粒剤	1g※ 1	<u>7.50</u> 円
末剤	1g※ 1	<u>7.50</u> 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	<u>97</u> 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	<u>115</u> 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	<u>152</u> 円
坐剤	1 個	<u>20.30</u> 円
点眼剤	5mL1 瓶	<u>89.60</u> 円
	1mL	<u>17.90</u> 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものを除く。）	1 日薬価	<u>9.80</u> 円
	1mL※ 2 （小児への適応があるものに限る。）	<u>10.20</u> 円
外用液剤 （外皮用殺菌消毒剤に限る。）	10mL※ 1	<u>10.00</u> 円
	貼付剤	10g
貼付剤	10cm×14cm 以上 1 枚	<u>17.10</u> 円
	その他 1 枚	<u>12.30</u> 円
	その他の医薬品	
錠剤	1 錠	<u>5.90</u> 円

カプセル剤	1 カプセル	<u>5.90</u> 円
丸剤	1 個	<u>5.90</u> 円
散剤（細粒剤を含む。）	1g※ 1	<u>6.50</u> 円
顆粒剤	1g※ 1	<u>6.50</u> 円
末剤	1g※ 1	<u>6.50</u> 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	<u>59</u> 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	<u>70</u> 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	<u>93</u> 円
坐剤	1 個	<u>20.30</u> 円
点眼剤	5mL1 瓶	<u>88.80</u> 円
	1mL	<u>17.90</u> 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものを除く。）	1 日薬価	<u>6.70</u> 円
	内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものに限る。）	1mL※ 2
外用液剤 （外皮用殺菌消毒剤に限る。）	10mL※ 1	<u>6.60</u> 円
	貼付剤	10g
	10cm×14cm 以上 1 枚	<u>17.10</u> 円
	その他 1 枚	<u>12.30</u> 円

※ 1 規格単位が 10g の場合は 10g と読み替える。

※ 2 規格単位が 10mL の場合は 10mL と読み替える。

（現行の取扱い）

別表 9 最低薬価

区 分		最低薬価
日本薬局方収載品		
錠剤	1 錠	9.90 円
カプセル剤	1 カプセル	9.90 円
丸剤	1 個	9.90 円
散剤（細粒剤を含む。）	1g※ 1	7.40 円
顆粒剤	1g※ 1	7.40 円
末剤	1g※ 1	7.40 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	95 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	113 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	149 円
坐剤	1 個	19.90 円
点眼剤	5mL1 瓶	88.00 円

	1mL	17.60 円
内用液剤、シロップ剤 (小児への適応があるものを除く。)	1 日薬価	9.60 円
内用液剤、シロップ剤 (小児への適応があるものに限る。)	1mL×2	10.00 円
外用液剤 (外皮用殺菌消毒剤に限る。)	10mL×1	9.80 円
貼付剤	10g	8.40 円
	10cm×14cm 以上 1 枚	16.80 円
	その他 1 枚	12.10 円
その他の医薬品		
錠剤	1 錠	5.80 円
カプセル剤	1 カプセル	5.80 円
丸剤	1 個	5.80 円
散剤 (細粒剤を含む。)	1g×1	6.40 円
顆粒剤	1g×1	6.40 円
末剤	1g×1	6.40 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	58 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	69 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	91 円
坐剤	1 個	19.90 円
点眼剤	5mL1 瓶	87.20 円
	1mL	17.60 円
内用液剤、シロップ剤 (小児への適応があるものを除く。)	1 日薬価	6.60 円
内用液剤、シロップ剤 (小児への適応があるものに限る。)	1mL×2	6.60 円
外用液剤 (外皮用殺菌消毒剤に限る。)	10mL×1	6.50 円
貼付剤	10g	8.40 円
	10cm×14cm 以上 1 枚	16.80 円
	その他 1 枚	12.10 円

※ 1 規格単位が 10g の場合は 10g と読み替える。

※ 2 規格単位が 10mL の場合は 10mL と読み替える。

【改正案】(下線部を変更)

第 4 章 実施時期等

3 経過措置

(2) 平成 30 年度薬価改定において最低薬価とみなして最低薬価に係る規定を適用することとされた既収載品及び平成 31 年 9 月 30 日における薬価が最低薬価を下回る既収載品の薬価については、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）を最低薬価とみなして、最低薬価に係る規定を適用する。ただし、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）が、最低薬価以上のときはこの限りでない。

(現行の取扱い)

(2) 平成 28 年度薬価改定において最低薬価とみなして最低薬価に係る規定を適用することとされた既収載品及び平成 30 年 3 月 31 日における薬価が最低薬価を下回る既収載品の薬価については、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）を最低薬価とみなして、最低薬価に係る規定を適用する。ただし、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）が、最低薬価以上のときはこの限りでない。

4. 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

《骨子》

新薬創出・適応外薬解消等促進加算（以下「新薬創出等加算」という。）の加算については、実勢価改定の影響を補正するものであり、実施することとする。

また、平成 30 年度改定以降に後発品が収載されるなどして対象から外れた品目については、同加算の対象としないこととする。なお、累積加算額の控除は、市場実勢価格から追加的に薬価を引き下げる仕組みであり、2020 年度の通常改定で実施することとする。

企業区分については、平成 30 年度改定時点のものを継続することとする。また、企業区分が定められていない場合（平成 30 年度改定後に、初めて新薬創出等加算の対象品目が収載された企業の場合）は、企業指標点数を算出し、平成 30 年度改定の際の分類の絶対値と比較して、暫定的に企業区分を判断することとする。

【改正案】（下線部を追加）

○別表 11 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の計算方法

1 平均乖離率以内の品目の場合

対象品目の市場実勢価格の薬価に対する乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えないもの場合、次の算式により算定される額（ただし、加算後の薬価が改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額を超えないようになる額を上限とし、下限は 0 とする。）に加算係数を乗じた額

$$\left(\frac{\text{新薬創出等加算の適用前の価格}}{\text{適用前の価格}} \right) \times \left(\text{全ての既収載品の平均乖離率} - \frac{2}{100} \right) \times \frac{80}{100}$$

2 平均乖離率を超える品目の場合

対象品目の市場実勢価格の薬価に対する乖離率が、全ての既記載品の平均乖離率を超えるもの場合、次の算式により算定される額（ただし、加算後の薬価が改定前の薬価に 108 分の 110 を乗じた額 を超えないようになる額を上限とし、下限は 0 とする。）に加算係数を乗じた額

$$\left(\begin{array}{c} \text{新薬創出等加算の} \\ \text{適用前の価格} \end{array} \right) \times \left(\text{全ての既記載品の平均乖離率} - \frac{2}{100} \right) \times \frac{50}{100}$$

3 加算係数

1 及び 2 における加算係数は、次に掲げる企業指標及びこれに基づく分類方法に従って定める。

平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定においては、平成 30 年度薬価改定における、当該対象品目に係る加算係数を用いることとする。対象品目について、平成 30 年度薬価改定時点における加算係数が定まっていない場合は、次に掲げる（1）のポイントの合計点数に基づき、平成 30 年度薬価改定において区分されたと考えられる加算係数とする。

（現行の取扱い）

3 加算係数

（1）企業指標

次の表の各項目ごとに、右欄に掲げるポイントを合計したポイントを企業指標に基づくポイントとする。

	指標の内容	
A-1	国内試験（日本を含む国際共同試験を含む）（実施数）（Phase II 以降）	上位 25% 4 ポイント 中位 50% 2 ポイント
A-2	新薬収載実績（収載成分数） （過去 5 年）	上位 25% 4 ポイント 中位 50% 2 ポイント
B-1	開発公募品（開発着手数） （過去 5 年）（B-2 分を除く）	1 品目について 2 ポイント
B-2	開発公募品（承認取得数） （過去 5 年）	1 品目について 2 ポイント
C	世界に先駆けた新薬の開発（品目数） （過去 5 年）	1 品目について 2 ポイント

※ A-1 については、平成 29 年 9 月末時点の数値とし、それ以外の指標については、平成 29 年 9 月末時点までの数値とする。

- ※ A-1 については、成分数単位とし、効能追加を含む。（一の成分について、複数の効能に係る試験を実施している場合であっても、「1」と計上する。）
- ※ A-1 については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言の相談記録により、海外試験の試験成績のみをもって承認申請して差し支えない旨が確認できる場合には、当該海外試験を計上する。
- ※ B-1 については、治験を実施していることを開発着手とみなす。
- ※ C については、先駆け審査指定制度による指定数とする。

Ⅲ その他

1. 後発品等の価格帯

《骨子》

市場実勢価格を踏まえて行うこととなる後発品等の価格帯の集約のルールについては適用することとする。

【改正案】

（現行の取扱いから変更無し）

2. 「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定の取扱い

《骨子》

現行ルールでは、再算定の対象品を選定などの、「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定があるが、今回の改定は通常の薬価改定とは異なる臨時的な改定であるとの趣旨を踏まえ、当該規定でいう「薬価改定」には含めないこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第3章 既収載品の薬価の改定

第2節 長期収載品の薬価の改定

2 後発品収載後10年を経過した長期収載品の後発品価格への引下げ

（2）薬価の改定方式

① 後発品への置換えが進んでいるもの（G1）

（1）に該当する品目のうち、最初の後発品の収載後10年を経過した以降に後発品置換え率が80%以上になったもの（先発品と後発品の効能又は効果が同一でないものを除く。以下「G1品目」という。）については、次に掲げる各号の区分に従い当該各号に掲げる額に引き下げる。

ただし、本規定の適用前の価格を超えないこととし、改定後の後発品価格のうち最も高いものを引下げの下限とする。また、下記②に規定するG2品目に該当したことのある品目については、次に掲げる各倍率については、②イからへまでの適用されたことのある倍率のうち最も低い倍率を

上限とする。

イ G 1 品目に該当してから初めて薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。以下、この節において同じ。) を受けるもの 後発品価格の加重平均値の 2.5 倍

第 4 節 再算定

1 市場拡大再算定

(1) 市場拡大再算定対象品

- 薬価収載の日（医薬品医療機器等法第 14 条第 9 項の規定に基づき効能又は効果の変更（以下「効能変更等」という。）が承認された既収載品については、当該効能変更等の承認を受けた日）から 10 年を経過した後の最初の薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。) を受けていない既収載品

なお、基準年間販売額は、次のとおりとする。

- ① 薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。) 以前の場合
(略)
- ② 効能変更等の承認があった場合であって、薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。) 後の場合
(略)

(2) 市場拡大再算定の特例

次の全ての要件に該当する既収載品（以下「特例拡大再算定対象品」という。）については、別表 6 に定める算式により算定される額に改定する。ただし、本規定の適用前の価格の方が低い額に改定される場合は、当該額に改定する。また、(1) に該当する既収載品については、(1) 又は (2) のいずれか低い額とする。

- イ 薬価収載の日（効能変更等が承認された既収載品については、当該効能変更等の承認を受けた日）から 10 年を経過した後の最初の薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。) を受けていない既収載品

第 5 節 後発品等の価格帯

2 G 1 品目又は G 2 品目に係る後発品の価格帯

(1) G 1 品目に係る後発品の価格帯

1 の規定に関わらず、G 1 品目のうち、市場から撤退する予定の先発品に係る後発品については、当該 G 1 品目が撤退を決めた後の最初の薬価改定 (平成 31 年度の消費税引上げに伴う薬価改定を除く。) の際、次に掲げる各号の区分に該当する企業が製造販売する後発品ごとに加重平均により価格を集約する。ただし、ロの企業が製造販売する後発品の価格はイの企業が製造販売する後発品の価格を超えないこととする。

- イ 当該 G 1 品目に係る後発品について増産対応する企業であって、合算して後発品生産量が全

- 後発品の 50%を超える単一又は複数の企業
□ イ以外の企業

3. その他

その他、上記にあわせて記載の明確化の観点から所要の修正等を行う。

【改正案】（下線部を追加）

第3章 既収載品の薬価の改定

第4節 再算定

4 薬価改定の際以外の再算定

効能変更等又は主たる効能若しくは効果に係る用法及び用量の変更が承認された既収載品及び薬価収載時に2年度目の予想販売額が、原価計算方式により算定された品目にあつては100億円以上、それ以外の品目にあつては150億円以上であるもののうち、本節1又は3に定める要件に該当する既収載品について、薬価改定の際に限らず、年4回、薬価を改定する。ただし、1に該当する品目については、1（1）ハの150億円及び100億円とあるのは、いずれも350億円と読み替えて適用する。

第7節 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

1 加算

（1）対象品目

- 二 第4節の再算定（薬価改定の際の再算定に限る。）のいずれにも該当しないこと

消費税引き上げに伴う材料価格基準の見直しについて（案）

「消費税引き上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子」（平成 30 年 12 月 12 日中央社会保険医療協議会総会にて了承）に基づき、2019 年 10 月に予定されている消費税率の引上げに伴い、次のような内容で材料価格基準の見直しを行う。

（1）市場実勢価格加重平均値一定幅方式について

《骨子》

現行では、以下の算式により算定し、改定前の価格を超えないこととされている。

$$\text{新材料価格} = \left[\begin{array}{l} \text{医療機関における購入価格の} \\ \text{加重平均値（税抜の市場実勢価格）} \end{array} \right] \times \left[\begin{array}{l} 1 + \text{消費税率} \\ \text{（地方消費税分含む。）} \end{array} \right] + \text{一定幅}$$

※ 一定幅は、改定前の価格の 4/100 に相当する額

2019 年 10 月に予定されている消費税率変更に伴い、今回改定では、消費税率を 10% で計算するとともに、改定前の価格の 110/108 を乗じた額を超えないこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第 4 章 既存機能区分の基準材料価格の改定

1 基準材料価格改定の原則

基準材料価格改定においては、当該機能区分の基準材料価格を市場実勢価格加重平均値一定幅方式により算定される額（販売量が少ないことその他の理由により、材料価格調査により市場実勢価格が把握できない既存機能区分については、当該機能区分の属する分野の基準材料価格改定前後の基準材料価格の比率の指数その他の方法により算定される額）に改定する。ただし、当該機能区分の基準材料価格改定前の基準材料価格に 108 分の 110 を乗じた額 を超えることはできない。

なお、供給が著しく困難で十分償還されていない特定保険医療材料に係る機能区分の基準材料価格の改定については、上記の規定にかかわらず、別表 5 に定める方式により改定する。

(2) 再算定や機能区分の見直し等について

《骨子》

今回は臨時的な改定であるという趣旨を踏まえ、再算定や機能区分の見直し等については行わないこととする。

【改正案】(下線部を追加)

第4章 既存機能区分の基準材料価格の改定

1 基準材料価格改定の原則

基準材料価格改定においては、当該機能区分の基準材料価格を市場実勢価格加重平均値一定幅方式により算定される額（販売量が少ないことその他の理由により、材料価格調査により市場実勢価格が把握できない既存機能区分については、当該機能区分の属する分野の基準材料価格改定前後の基準材料価格の比率の指数その他の方法により算定される額）に改定する（平成31年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定においては、2の規定は適用しない。）。ただし、当該機能区分の基準材料価格改定前の基準材料価格を超えることはできない。

なお、供給が著しく困難で十分償還されていない特定保険医療材料に係る機能区分の基準材料価格の改定については、上記の規定にかかわらず、別表5に定める方式により改定する。

(既存機能区分の見直しに係る現行の取扱い)

既存機能区分の見直しに係る手続きは、①既存機能区分の見直しが必要な場合は、基準材料価格改定にあわせて見直しを行う。②既存の機能区分の見直しにあたっては、保険医療材料等専門組織の検討を経て、中医協において審議する。検討にあたっては、必要に応じ製造販売業者からの意見聴取を実施する。

(3) その他のルールについて

《骨子》

ア 「機能区分特例」、「期限付き改良加算」、「再算定」のルールにおける『改定』の取扱い

今回は臨時的な改定であるという趣旨を踏まえ、「機能区分特例」、「期限付き改良加算」、「再算定」のルールにおける『改定』にはカウントしないこととする。

【改正案】（下線部を追加）

第1章 定義

（略）

15 改良加算

改良加算とは、次のいずれかの要件を満たす新規収載品の属する新規機能区分（画期性加算又は有用性加算の対象となるものを除く。）に対する別表1に定める算式により算定される額の加算をいう。

なお、客観的に示されているとは、臨床的な知見が示されていることをいう。ただし、臨床的な効果が直接的に示されていない場合であっても、臨床的な有用性が高い蓋然性をもって示されている場合には、別表1に別に定める算式により算定される額を加算する。

また、新規機能区分の設定により既収載品と区別して評価する場合には該当しないが、既収載品から一定程度の臨床的な有用性が高い蓋然性をもって示されている場合には、別表1に別に定める算式により算定される額を当該材料が新規収載されてから2回の改定（平成31年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定を除く。）を経るまで、改良加算を限定的に加算することができる。（以下「期限付改良加算」という。）

第3章 新規機能区分の基準材料価格の算定

第5節 機能区分の特例

（略）

2 基準材料価格改定及び再算定における取扱い

他の記載にかかわらず、機能区分の特例の対象となる医療材料については、当該材料が新規収載されてから2回の改定（平成31年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定を除く。）を経るまで、当該機能区分に属する他の既収載品とは別に基準材料価格改定及び再算定を行う。

第4章 既存機能区分の基準材料価格の改定

（略）

2 再算定

（略）

ただし、直近2回の材料価格改定（平成31年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定を除く。）を通じて保険償還価格の下落率が15%以内である場合については、外国の医療材料の国別の価格が2か国以上あり、そのうち最高の価格が最低の価格の2.5倍を上回る場合、外国の医療材料の国別の価格のうち最高の価格を除いた外国の医療材料の価格を相加平均した額（外国の医療材料の国別の価格が2か国のみある場合は、外国の医療材料の国別の価格のうち最高の価格を除いた外国の医療材料の価格）を既存品外国平均価格とみなし、また、外国の医療材料の国別の価格が3か国以上あり、そのうち最高の価格がそれ以外の価格を相加平均した額の1.8倍を上回る場合、外国の医療材料の国別の価格のうち最高の価格をそれ以外の

価格を相加平均した額の 1.8 倍に相当する額とみなして各国の外国の医療材料の価格を相加平均した額を、既存品外国平均価格とみなすこととする。

なお、外国における価格が把握できない機能区分については、当該機能区分が属する分野の各機能区分の市場実勢価格加重平均値と既存品外国平均価格の比率の指数その他の方法により算定した額を当該機能区分の基準材料価格とする。

《骨子》

イ 小数点以下の取扱い

今回の改定においては、改定前の価格が 54 円未満のものに限り、小数第 1 位を四捨五入することとする。

【改正案】（下線部を追加）

別表 3 市場実勢価格加重平均値一定幅方式の計算方法

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該機能区分に属する全} \\ \text{ての既収載品の保険医療} \\ \text{機関等における平均的購} \\ \text{入価格（税抜市場実勢価} \\ \text{格の加重平均値）} \end{array} \right] \times \left[1 + (1 + \text{地方消費税率}) \times \text{消費税率} \right] + \text{一定幅}$$

消費税率：消費税法(昭和 63 年法律第 108 号)第 29 条に定める率

地方消費税率：地方税法(昭和 25 年法律第 226 号)第 72 条の 83 に定める率

(注) 1 平成 31 年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定における一定幅は、改定前の基準材料価格の 4 / 100 に相当する額とする。

2 機能区分の見直しが行われた区分における一定幅については、改定後の基準材料価格の基礎となる算定値（税抜市場実勢価格の加重平均値に消費税及び地方消費税を加えた額）の 4 / 100 に相当する額とする。

3 平成 31 年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定においては、改定前の基準材料価格が 54 円未満のものに限り、小数第 1 位を四捨五入する。

別表7 歯科用貴金属機能区分の基準材料価格改定の計算方法

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該機能区分に属する全} \\ \text{ての既掲載品の保険医療} \\ \text{機関等における平均的購} \\ \text{入価格（税抜市場実勢価）} \end{array} \right] + \text{補正幅} \times \left[1 + (1 + \text{地方消費税率}) \times \text{消費税率} \right] + \text{一定幅}$$

補正幅 = X - Y

X = 当該機能区分の基準材料価格の前回改定以降における金、銀及びパラジウムのそれぞれの取引価格の平均値に、別表6に定める当該機能区分に属する特定保険医療材料の標準的な金、銀及びパラジウムの含有比率をそれぞれ乗じて算定される額の合計額（以下「平均素材価格」という。）

Y = 材料価格調査の調査対象月における平均素材価格

(注) 平成 31 年度の消費税引上げに伴う基準材料価格改定における歯科用貴金属機能区分の一定幅は、改定前の基準材料価格の 4/100 に相当する額とする。

平成31年度診療報酬改定について、皆様からのご意見をお聞かせ
いただきたいと思います。

「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理」 等に関するご意見の募集について

平成31年 月 日
中央社会保険医療協議会
〔事務局：厚生労働省保険局医療課〕

平成31年度診療報酬改定については、平成31年1月16日に厚生労働大臣から当協議会に対し、昨年末の予算編成過程で決定された改定率に基づいて診療報酬点数の改定案を作成するよう、諮問が行われました。

現在、当協議会では、平成31年度診療報酬改定に向けて、「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理、「消費税引上げに伴う薬価改定の骨子」及び「消費税引上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子」（以下まとめて「議論の整理等」といいます。）を取りまとめています。

今後は、議論の整理等を基に改定案について議論を行っていくこととしておりますが、医療の現場や患者等国民の皆様のご意見を踏まえながら、幅広く議論を進めるという観点から、今般、以下の要領により議論の整理等に対するご意見を募集することといたしました。

いただいたご意見については、今後、当協議会の場等で公表させていただく場合があります（個人が特定されるような情報は秘匿いたします。）。

また、ご意見に個別に回答することは予定しておりませんので、ご了承下さい。

参考1 「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理
(PDF: OKB)

参考2 消費税引上げに伴う薬価改定の骨子(PDF: OKB)

参考3 消費税引上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子(PDF: OKB)

参考4 平成31年度診療報酬改定について(改定率)(PDF: OKB)

※厚生労働省のホームページは[こちら](#)

-----【意見提出用様式】----- (Excel: OKB) (PDF: OKB)

【ご意見受付期間】

平成31年 月 日()～ 月 日() [必着]

1週間程度

【提出先】

○ 電子メールの場合

- ・31kaitei@mhlw.go.jpまでお寄せ下さい。
- ・メールの題名は「平成31年度診療報酬改定に関する意見」として下さい。
- ・ご意見につきましては、必ず上に示す様式に記入の上、ファイルを電子メールに添付して提出していただきますようお願いいたします。

○ 郵送の場合

送付先

〒100-8916

東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省保険局医療課 平成31年度診療報酬改定への意見募集担当宛

郵送による場合も、ご意見につきましては必ず上に示す様式に記入の上、提出していただきますようお願いいたします。

※ 電話によるご意見はお受けできかねますので、あらかじめご了承下さい。

意見提出様式

「医療機関等における消費税負担に関する分科会」 における議論の整理」等への意見募集

このたびは、『「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理』、『消費税引上げに伴う薬価改定の骨子』及び『消費税引上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子』にご意見を提出いただき、ありがとうございます。以下の要領に沿ってご意見を提出いただきますよう、よろしくお願いいたします。

提出されたご意見の内容について、確認させていただく場合がございますので、連絡先のご記入をお願いします。

氏名 _____ 郵便番号 _____

住所 _____

電話番号 _____

1. ご自身の属性について (※ ①・②に必ず全てご記入ください。)

①年齢: _____ (※ 下記1～5より対応する番号をご記入ください。)

- | | | |
|------------|------------|------------|
| 1. 20歳未満 | 2. 20歳～39歳 | 3. 40歳～64歳 |
| 4. 65歳～74歳 | 5. 75歳以上 | |

②職業: _____ (※ 下記1～11より対応する番号をご記入ください。)

- | | |
|--------------|-----------------|
| 1. 医師 | 2. 歯科医師 |
| 3. 薬剤師 | 4. 看護師 |
| 5. その他の医療従事者 | 6. 会社員(医療関係の企業) |
| 7. 会社員(6以外) | 8. 自営業 |
| 9. 学生 | 10. 無職 |
| 11. その他() | |

2. ご意見について

○ ご意見を提出される点

(※ 次ページの項目一覧をごらんになり、番号を一つ選択の上、ご記入ください。
なお、複数の項目についてご意見をいただける場合は、様式をコピーの上、項目番号ごとにシートを分けてご記入ください。)

◆項目番号: _____

◆内容 : _____ について

※(項目番号・内容を必ずご記入ください。)

○ 上記項目に対するご意見

項目一覧

項目番号	内容
1	「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理
2	消費税引上げに伴う薬価改定の骨子
3	消費税引上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子

「医療機関等における消費税負担に関する分科会」における議論の整理

1. はじめに

- 当分科会では、医療機関等の仕入れに係る消費税負担について、2019年10月に予定されている消費税率10%への引上げに向けて、診療報酬制度における対応（本体報酬部分（※））に関する検討を行ってきた。

これまでの議論を踏まえ、消費税率10%への引上げ時の対応としては、原則として以下の「2. 消費税率10%への引上げ時の対応について」にあるとおりとする。

※ 消費税率10%への引上げに向けた薬価改定及び保険医療材料価格改定については、それぞれ薬価専門部会及び保険医療材料専門部会において議論されている。

- なお、2015年11月に開催された第13回分科会において、2014年度補てん状況調査が公表され、「補てん状況にばらつきは見られたものの、マクロでは概ね補てんされていることが確認された」旨が報告された。その後、2018年まで調査は行われなかった。
- そして、2018年7月に開催された第16回分科会において、2014年度補てん状況調査に誤りがあったことが報告された。あわせて、2016年度補てん状況調査も公表され、全体の補てん不足及び医療機関種別ごとの補てん率のばらつきがみられることが報告された。
- 補てん状況調査は、診療報酬改定による補てんが的確に機能しているかどうかを確認するために行われるものであり、厚生労働省は、データの誤りにより、補てん状況について誤った認識を生じさせていたことになる。この点について、厚生労働省から当分科会において謝罪があったが、当分科会として、誠に遺憾であり、再発防止の徹底を求める。

2. 消費税率10%への引上げ時の対応について

- 消費税率10%への引上げ時の診療報酬改定について、改定項目の詳細や具

体的な引上げ幅は、今後、内閣により決定される改定率を踏まえて、中医協総会で検討すべき事項である。このため、当分科会では、特に補てん状況調査により明らかとなった、全体の補てん不足及び医療機関種別ごとの補てん率のばらつきに係る要因分析を行い、これを解消するための配点方法等の見直しについて議論を行った。なお、2019年度改定に当たっては、消費税率が5%から8%に引き上がった部分も含めた、消費税率5%から10%の部分について、補てん状況が是正される配点とする方針である。

(1) 医科

① 課税経費率について

- 医療経済実態調査の病院分類に基づき、①一般病棟入院基本料について、一般病院のうち許可病床数に占める療養病床の割合が6割未満の病院における課税経費率を、②療養病棟入院基本料について、一般病院のうち許可病床数に占める療養病床の割合が6割以上の病院における課税経費率を、③精神病棟入院基本料について、精神科病院における課税経費率を、それぞれ算出したところ、療養病棟入院基本料や精神病棟入院基本料の課税経費率に年度ごとの変化がみられた。
- この点、実態に即したより適切な補てんを行う観点から、2019年度改定に当たっては、一般病棟入院基本料・療養病棟入院基本料について、療養病床の割合で病院を分類して課税経費率をみる、精神病棟入院基本料について、精神科病院の課税経費率をみるように見直すこととする。
- その他の課税経費率に係る取扱いについては、以下のとおり基本的に2014年度改定時の整理を踏襲することとする。
 - ・ 看護配置基準別に課税経費率を把握すると、一般病棟入院基本料、療養病棟入院基本料、特定機能病院入院基本料等においては、一定のサンプル数があった。一方で、看護配置基準別の課税経費率を比較したところ、それぞれの数値について特定の傾向は確認できなかった。
これを踏まえ、当該入院基本料の課税経費率の平均をみることとする。
 - ・ 当該入院基本料のみを届け出ている場合の課税経費率を抽出すると、そのほとんどが、抽出前に比べサンプル数が大きく減少することが分かった。これは、病院において、複数の入院基本料を届け出ていることが多いという実態を示していると考えられる。

これを踏まえ、当該入院基本料以外の入院料を届け出ている病院も含んだ課税経費率の平均をみることとする。

- ・ サンプル数が少ない「専門病院入院基本料」等については、一般病院全体の課税経費率を適用する等、従前の取扱いとする。

② 入院料の配点について

- 2014 年度改定時においては、入院料で補てんするに当たって、病院種別や入院料別ごとに異なる入院料シェア（総収入に対する入院料の収入額の割合。以下単に「入院料シェア」という。）を考慮せずに、（課税経費率のみを考慮して）補てん点数を決定することとされた。このため、入院料シェアが相対的に高い病院種別は補てん超過の傾向に、入院料シェアが相対的に低い病院種別は補てん不足の傾向になったものと考えられる。

- 2019 年度改定に当たっては、入院料に充てられる財源（※）について、病院種別や入院料別ごとの入院料シェアも考慮して、消費税負担に見合う補てん点数を決定することとする。

※ 医科、歯科、調剤間及び病院、診療所間の財源配分は、2014 年度改定と同様の考え方に基いて行う。その上で、病院に配分される財源のうち、以下の③の見直しに基いて算定される初・再診料に係る財源分を除いたものが、入院料に充てられる財源となる。

- ・ 医科、歯科、調剤間での財源配分
〈医科、歯科、調剤ごとの医療費シェア〉 × 〈医科、歯科、調剤ごとの課税経費率〉
- ・ 病院、診療所間での財源配分
〈病院、診療所ごとの医療費シェア〉 × 〈病院、診療所ごとの課税経費率〉

③ 初・再診料と入院料の配分について

- 2014 年度改定時においては、診療所に配分される財源をほぼ初・再診料で使い切る配点方法としていたところ、病院と診療所の初・再診料の点数が同一であることから、結果として、病院に配分される財源のうち初・再診料と入院料に充てられるそれぞれの割合が自動的に決まっていた。

- 2019 年度改定に当たっては、診療所に配分される財源について、ほぼ全

額を初・再診料に充てるのではなく、まず無床診療所（補てん項目は初・再診料のみ）の補てんを考慮して、初・再診料に配分を行うこととし、病院における初・再診料と入院料の比率を変え、入院料の割合を高めることとする。

④ 使用するデータについて

- 要因分析の結果、補てん点数項目の年間の算定回数の見込みについて、社会医療診療行為別調査の単月実績からの推計を用いていたが、全体的に見込みと実績に差が生じていることが分かった。これが全体の補てん不足にも影響を及ぼしていると考えられる。
- また、病院、診療所間の医療費シェアの差が若干拡大し、課税経費率の変動についても、病院の課税経費率の割合が若干上昇している。病院、診療所間の医療費シェアの差の拡大と、病院の課税経費率の上昇が、病院、診療所間の補てん状況に影響を及ぼしていると考えられる。
- これらを踏まえ、2019年度改定に当たっては、
 - ・ 課税経費率について、直近の医療経済実態調査の結果を用いる
 - ・ 補てん点数項目に係る算定回数について、直近のNDBデータの通年の実績データを用いることで、可能な限り実態を踏まえた形で補てん点数の計算を行うこととする。

⑤ 個別項目について

- 基本診療料以外の、いわゆる個別項目への補てんについては、診療側の委員からは、
 - ・ 基本診療料に補てんするという方針は、前回の消費税率引上げ時に中医協で合意している。消費税率0～5%の際に個別項目につけたが、改定が繰り返されて補てん点数が分からなくなってしまったことも踏まえると、個別項目にはつけるべきではない、
 - ・ 個別項目を対象にしたら、どこまで細かくみるのかという問題があるし、どこまで精緻化されるかも分からないので、まずは基本料の精緻化で対応すべき、
 - ・ 実際の診療では初・再診料のみが算定されるわけではなく、個別項目も合わせて算定されており、そこには補てん点数が乗っていないのだから、患者側の理解が得られないということはない。初・再診料という分かりや

すい項目に補てんされている方が、理解が得られるのではないか、
支払側の委員からは、

- ・ 診療所が補てん超過となっていたが、初・再診料だけで補てんすることとしたのが問題ではないか。診療所の算定項目と課税経費率のデータをみて、個別項目を検討するべきではないか、
- ・ まず全体として本当にばらつきがでないのかを検証してみないと、個別項目でやるかどうか結論がでない。不公平感がなくなるなら個別項目も必要ない、
- ・ 2014年度改定時に初・再診料のみで補てんした結果、消費税率が3%分(5→8%)引き上がったのに対し、初・再診料は4%以上補てんされている。患者側の視点からみると、受けた個別の診療行為に直接対応する消費税分を負担することにならず、理解が得られないことから、個別項目への補てんも組み合わせるべきではないか、
といった意見が述べられた。

○ この点、病院に係るデータを分析したところ、

- ・ 個別項目のうち、「検査」と「手術」の占める割合が高い、
- ・ 各個別項目の変動係数(個々の病院の診療報酬に占める各個別項目の割合の相対的なばらつき度合い)をみたところ、「検査」の占める割合は、入院基本料、特定入院料に次いで病院ごとのばらつきが小さい一方、「手術」の占める割合は、病院ごとでばらつきがみられる、
- ・ 「検査」、「画像診断」、「投薬」等の項目に係る報酬については、DPC対象病院においてはそのほとんどが包括点数の中に含まれているため、これらの個別項目への補てんにより医療機関ごとの細やかな補てんを行うことは難しい。また、事後的に補てん状況を把握することも困難であるため、補てん項目として適切ではない、
- ・ 「手術」について、各病院における診療報酬収入に占める「手術」の割合と課税経費率との相関関係があるかをみたところ、特段の相関関係はみられない、
ことが確認されている。

○ また、診療所が算定する個別項目について、病院と同様に項目群で分析することも考えられるが、データの入手や分析に一定の期間を要する上、仮に病院と診療所で何らかの傾向の違いがあったとしても、例えば検査や処置、手術等の個別の診療行為について、病院が算定する場合と診療所が算定する場合で異なる点数とすることは適切ではないと考えられる(同じ検査等を受

けた場合について、病院と診療所で患者負担が違うことになる。)

- さらに、上記①～④の基本診療料に係る配点方法等の見直しを行った場合に補てん状況がどの程度改善されるかについて、シミュレーション(※)を行ったところ、医療機関種別、病院種別ごとのばらつきは相当程度是正されると見込まれることが確認された。

※ 今回の見直しに基づく配点をしていた場合、消費税負担3%分の補てんがどのようになっていたかを、2016年度の実績数値に基づき、過去にさかのぼってシミュレーションしたもの。①医療機関種別(病院、診療所、歯科診療所、保険薬局)、②病院のうち、入院基本料と特定入院料の構造の類型化が比較的容易な精神科病院と特定機能病院を対象として実施。

※ 仮に過去、今回の見直しに基づく配点をしていた場合、本来は課税経費率や算定回数が変化していた可能性があるが、今回は便宜的に、2016年度の課税経費率や算定回数がそのままであったとして、同年度の補てん率がどうなっていたかを機械的に算出したものであり、精度に限界がある推計だという点に留意が必要。

- 以上より、
 - ・ 個別項目については、これまでの議論の経緯があること
 - ・ 「検査」、「画像診断」、「投薬」等の項目に係る報酬については、DPC対象病院においてはそのほとんどが包括点数の中に含まれているため、これらの個別項目への補てんにより医療機関ごとの細やかな補てんを行うことは難しく、事後的に補てん状況を把握することも困難であるため、補てん項目として適切ではないこと
 - ・ 「手術」について、各病院における診療報酬収入に占める「手術」の割合と課税経費率との相関関係があるかをみたところ、特段の相関関係はみられないこと
 - ・ 今回の基本診療料に係る配点方法等の見直しによって、医療機関種別、病院種別ごとの補てん率のばらつきが相当程度是正されると見込まれること

等を踏まえると、2019年度改定に当たっては、2014年度改定と同様の整理で、「基本診療料・調剤基本料に点数を上乗せすることを中心に対応し、「個別項目」については、基本診療料・調剤基本料との関係上、上乗せしなければ不合理になると思われる項目等に補完的に上乗せする」こととする。

(2) 歯科

- 2014 年度改定時には、歯科の各医療機関に共通した報酬であることや、消費税対応分を簡潔かつ明確にする観点から、歯科診療報酬における財源は、原則として初・再診料に配分することとされた。
- 2019 年度改定に当たっては、基本的にこの考え方を踏襲することとする。
なお、補てん点数の設定に当たっては、直近の通年実績の NDB データを使用して、より適切な配点を行うこととする。

(3) 調剤

- 2014 年度改定時には、各保険薬局に共通した報酬であることや、消費税対応分を簡潔かつ明確にする観点から、調剤報酬における財源は、原則として調剤基本料に配分することとされた（その他、一定の設備が必要な調剤に係る加算に上乘せ）。
- 2019 年度改定に当たっては、基本的にこの考え方を踏襲することとする。
なお、補てん点数の設定に当たっては、直近の通年実績の NDB データを使用して、より適切な配点を行うこととする。

3. おわりに

- 厚生労働省は、誤った補てん状況調査を公表していたことを真摯に受け止め、まずは当然のことながら、今後このようなことが起こらないよう、他のデータによる確認、複数の職員による重層的なチェック等による正確な調査を徹底するべきである。
- その上で、医療機関等の課税経費率や医療費シェア等については、経年で変化するものであり、消費税率 10%への引上げ時の対応として診療報酬改定を行った後も、適切な補てんがなされているかについて、調査することが重要である。よって、消費税率 10%への引上げ後の補てん状況については、必要なデータが揃い次第速やかに、かつ継続的に調査することとする。

消費税引上げに伴う薬価改定の骨子

第1 基本的考え方

今回の改定は、2019年10月に予定されている消費税率の引上げに伴い、適正な消費税の転嫁を行う観点から市場実勢価格を踏まえて薬価改定を行うものであり、通常の薬価改定とは異なる臨時的な改定である。

このため、市場実勢価格に基づき行うこととなる算定ルール及び実勢価格改定と連動し、その影響を補正するための算定ルールを適用することを基本に、上記の改定の趣旨に沿った改定内容とすべきである。

具体的には、既記載医薬品に係る現行の薬価算定方式を基本とし、薬価専門部会で審議してきた以下の点等を踏まえ、消費税引上げに伴う薬価改定を行うこととする。

第2 具体的内容

1. 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

現行では、以下の算出式により算定し、改定前の薬価を超えないこととされている。

$$\begin{array}{l}
 \text{＜算出式＞} \\
 \text{新薬価} = \left(\begin{array}{l} \text{医療機関・薬局への販売} \\ \text{価格の加重平均値(税抜} \\ \text{の市場実勢価格)} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} 1 + \text{消費税率} \\ \text{(地方消費税分含む)} \end{array} \right) + \text{調整幅} \\
 \text{ただし、改定前薬価(税込み)を上限とする。}
 \end{array}$$

※ 調整幅は、改定前薬価の 2/100 に相当する額

2019年10月に予定されている消費税率変更に伴い、今回改定では、消費税率を10%で計算するとともに、改定前薬価に108分の110を乗じ

た額を超えないこととする。

2. 基礎的医薬品

実勢価改定と連動し、その影響を補正する基礎的医薬品のルールについては、適用することとする。

具体的には、平成 30 年度改定の際に基礎的医薬品とされた品目について、引き続き当該ルールを適用することとする。ただし、個別品目に係る乖離率の要件(全ての既収載品の平均乖離率以下)を満たさない品目については、対象から外すこととする。

3. 最低薬価

実勢価改定と連動し、その影響を補正する最低薬価のルールについては、適用することとする。

また、平成 26 年度改定の消費税率変更に伴う取扱いに準じて、最低薬価の額については、現行の額に消費税引上げ分の上乗せを反映する改定を行うこととする。

4. 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

新薬創出・適応外薬解消等促進加算(以下「新薬創出等加算」という。)の加算については、実勢価改定の影響を補正するものであり、実施することとする。

また、平成 30 年度改定以降に後発品が収載されるなどして対象から外れた品目については、同加算の対象としないこととする。なお、累積加算額の控除は、市場実勢価格から追加的に薬価を引き下げる仕組みであり、2020 年度の通常改定で実施することとする。

企業区分については、平成 30 年度改定時点のものを継続することとする。また、企業区分が定められていない場合(平成 30 年度改定後に、初めて新薬創出等加算の対象品目が収載された企業の場合)は、企業指標点数を算出し、平成 30 年度改定の際の分類の絶対値と比較して、

暫定的に企業区分を判断することとする。

5. その他のルール

(1) 後発品等の価格帯

市場実勢価格を踏まえて行うこととなる後発品等の価格帯の集約のルールについては適用することとする。

(2) 「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定の取扱い

現行ルールでは、再算定の対象品の選定などの、「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定があるが、今回の改定は通常の薬価改定とは異なる臨時的な改定であるとの趣旨を踏まえ、当該規定でいう「薬価改定」には含めないこととする。

6. 改定期期に応じた適用ルールの修正等

改定の時期については、最終的には政府の予算編成過程で定まることになるが、中医協としては、実勢価改定と消費税引上げ相当分の転嫁を同時に行うことが自然であるとの認識の下、適用すべき算定ルール等について検討を行った。

この上で、実勢価改定と消費税引上げ相当分の転嫁が同時に行われない場合には、異なる対応が必要な事項について、改定の時期が定まった際に速やかに検討、修正等を行うこととする。

第3 その他

今回の改定が通常の薬価改定とは異なる臨時的な改定であることや近年例のない年度途中の改定になり得ることに鑑み、厚生労働省は医療現場の負担や円滑な流通の確保に十分留意した上で改定に取り組むこととする。

消費税引上げに伴う保険医療材料価格改定の骨子

第1 基本的な考え方

今回の改定は、2019年10月に予定されている消費税率の引上げに伴い、適正な消費税の転嫁を行う観点から、市場実勢価格を踏まえて材料価格改定を行うものであり、通常の方法とは異なる臨時的な改定である。

このため、市場実勢価格に基づく価格調整を基本に、上記の改定の趣旨に沿った改定内容とすべきである。

具体的には、既収載品に係る現行の算定ルールを基本とし、保険医療材料専門部会で審議してきた以下の点等を踏まえ、消費税引上げに伴う材料価格改定を行うこととする。

第2 具体的内容

(1) 市場実勢価格加重平均値一定幅方式について

現行では、以下の算式により算定し、改定前の価格を超えないこととされている。

$$\text{新材料価格} = \left[\begin{array}{c} \text{医療機関における購入価格の} \\ \text{加重平均値 (税抜の市場実勢価格)} \end{array} \right] \times \left[\begin{array}{c} 1 + \text{消費税率} \\ \text{(地方消費税分含む。)} \end{array} \right] + \text{一定幅}$$

※ 一定幅は、改定前の価格の 4/100 に相当する額

2019年10月に予定されている消費税率変更に伴い、今回改定では、消費税率を10%で計算するとともに、改定前の価格の110/108を乗じた額を超えないこととする。

(2) 再算定や機能区分の見直し等について

今回は臨時的な改定であるという趣旨を踏まえ、再算定や機能区分の見直し等については行わないこととする。

(3) その他のルールについて

ア 「機能区分特例」、「期限付き改良加算」、「再算定」のルールにおける『改定』の取扱い

今回は臨時的な改定であるという趣旨を踏まえ、「機能区分特例」、「期限付き改良加算」、「再算定」のルールにおける『改定』にはカウントしないこととする。

イ 小数点以下の取扱い

今回の改定においては、改定前の価格が 54 円未満のものに限り、小数第 1 位を四捨五入することとする。

(4) 改定時期に応じた適用ルールの修正等について

改定の時期については、最終的には政府の予算編成過程で定まることになるが、中医協としては、当面、実勢値改定と消費税引上げ相当分の転嫁を同時に行うことが自然であるとの認識の下、適用すべき算定ルール等について検討を行った。

この上で、実勢値改定と消費税引上げ相当分の転嫁が同時に行われない場合には、異なる対応が必要な事項について、改定の時期が定まった際に速やかに必要な検討、修正等を行うこととする。

第 3 その他

今回の改定が通常の方法による改定とは異なる臨時改定であることや近年例のない年度途中の改定になり得ることに鑑み、厚生労働省は医療現場の負担や円滑な流通の確保に十分留意した上で改定に取り組むこととする。

診療報酬改定について

12月17日の予算大臣折衝を踏まえ、平成31年度の診療報酬改定は、以下のとおりとなった。

1. 診療報酬改定 +0.41%
(2019年10月実施)

各科改定率	医科	+0.48%
	歯科	+0.57%
	調剤	+0.12%

2. 薬価等
(2019年10月実施)

- ① 薬価 ▲0.51%
※ うち、消費税対応分 +0.42%
実勢価改定等 ▲0.93%
- ② 材料価格 +0.03%
※ うち、消費税対応分 +0.06%
実勢価改定 ▲0.02%