

中央社会保険医療協議会 総会（第 501 回） 議事次第

令和3年12月1日(水) 費用対効果評価専門部会終了後～
於 オンライン開催

議 題

- 診療報酬改定結果検証部会からの報告について
- 最適使用推進ガイドラインについて
- 入院（その6）について
- その他

診療報酬改定結果検証部会からの報告について

中医協総会資料（第 501 回）の「総 - 1」の資料につきましては、診療報酬改定結果検証部会（第 64 回）の資料と同一の内容ですので、厚生労働省ホームページに掲載しております以下URLをご覧ください。

【診療報酬改定結果検証部会】

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000207397_00010.html

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 100 mg）
～食道癌～

令和2年8月（令和3年11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	P17

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特定非営利活動法人日本食道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：根治切除不能な進行・再発の食道癌

対象となる用法及び用量：フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。

製造販売業者：MSD 株式会社

（参考）

フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌、食道癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：食道癌

用法及び用量：食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

B法：シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、疾患、症状により適宜増減する。

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

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）、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

①がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び②化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道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-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者 628 例（日本人 152 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、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）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。）とされ、主解析対象として設定された (i) PD-L1 陽性 (CPS* \geq 10) 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT 集団における OS の結果は表 1 のとおりであり、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。

*：PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

表 1 主解析対象とされた患者集団における OS の成績 (KEYNOTE-181 試験)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
CPS \geq 10	本剤 200 mg Q3W	107	88 (82.2)	9.3 [6.6, 12.5]	0.70 [0.52, 0.94] *1	0.00855*2
	化学療法	115	103 (89.6)	6.7 [5.1, 8.2]		
扁平上皮癌	本剤 200 mg Q3W	198	166 (83.8)	8.2 [6.7, 10.3]	0.77 [0.63, 0.96] *3	0.00894*4
	化学療法	203	182 (89.7)	7.1 [6.1, 8.2]		
ITT	本剤 200 mg Q3W	314	271 (86.3)	7.1 [6.2, 8.1]	0.89 [0.75, 1.05] *1	0.08431*5
	化学療法	314	284 (90.4)	7.1 [6.3, 8.0]		

CI : 信頼区間、*1 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00853、*3 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*4 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00766、*5 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00772

一方、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者 167 例 (日本人 77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表 2 及び図 1)。なお、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果である。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

		本剤200 mg Q3W (85 例)	化学療法 (82 例)
OS	中央値 (月) [95%CI]	10.3 [7.0, 13.5]	6.7 [4.8, 8.6]
	ハザード比* [95%CI]	0.64 [0.46, 0.90]	—

CI: 信頼区間、*: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

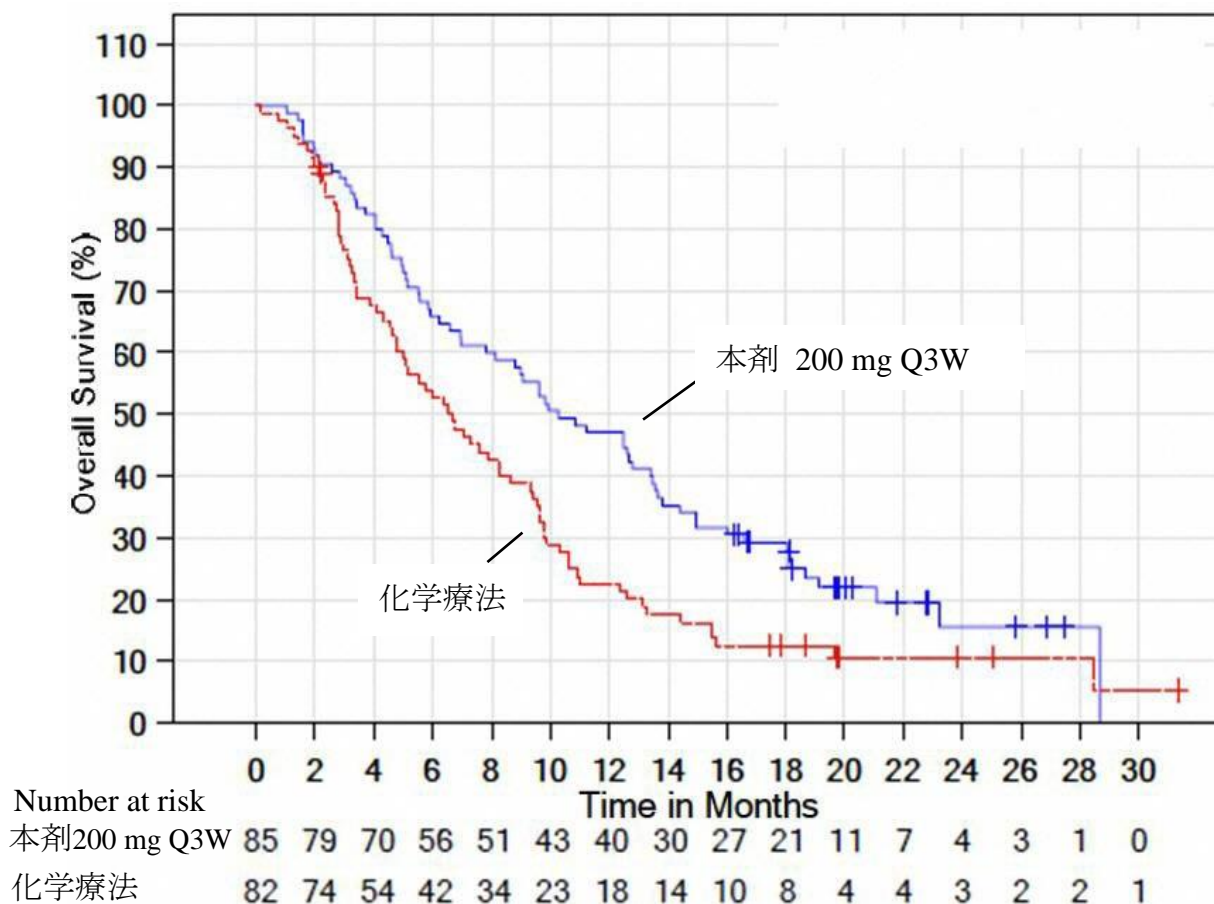


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

②国際共同第III相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*1749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法*2の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法*3を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大6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5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目はOS及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表3、図2及び図3）。

*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部（Siewert分類type I）の腺癌患者が対象とされた。

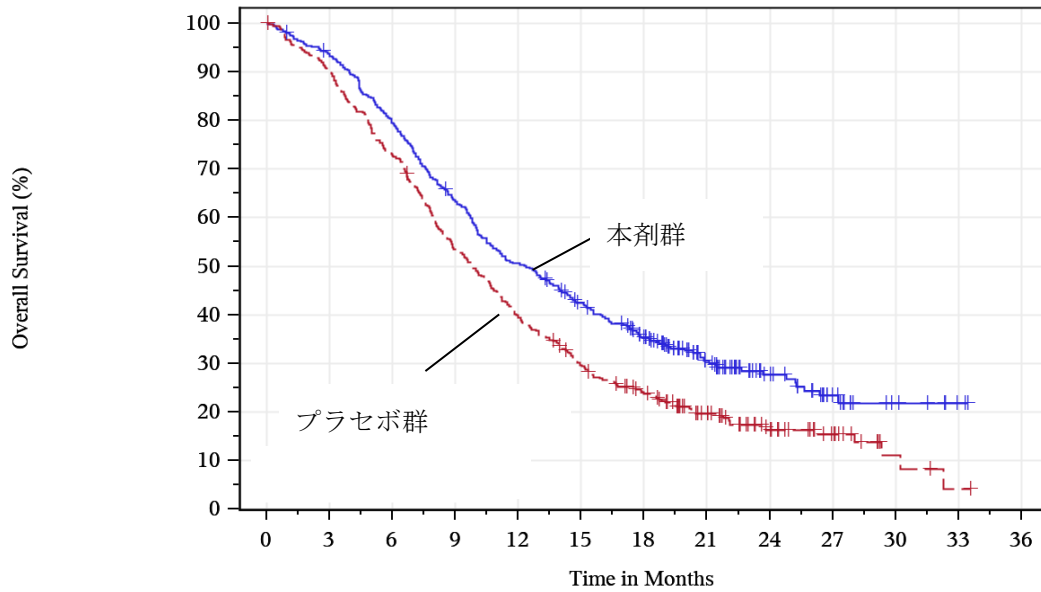
*2：本剤200 mg、シスプラチン80 mg/m²及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、本剤200 mg及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

*3：プラセボ、シスプラチン80 mg/m²及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800 mg/m²/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

表3 有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

		本剤群 (373例)	プラセボ群 (376例)
OS*1	中央値（月） [95%CI]	12.4 [10.5, 14.0]	9.8 [8.8, 10.8]
	ハザード比*2 [95%CI]	0.73 [0.62, 0.86]	—
	P値*3	<0.0001	
PFS*1	中央値（月） [95%CI]	6.3 [6.2, 6.9]	5.8 [5.0, 6.0]
	ハザード比*2 [95%CI]	0.65 [0.55, 0.76]	—
	P値*3	<0.0001	

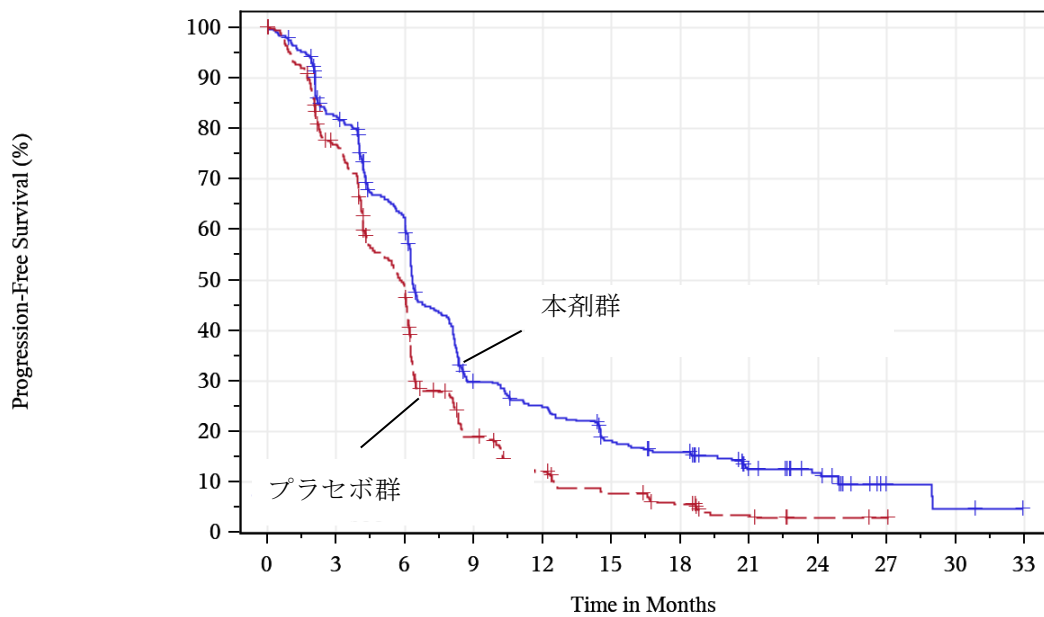
CI：信頼区間、*1：2020年7月2日カットオフ（PFSはRECIST 1.1を用いた治験担当医師による評価）、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定



Number at risk
 本剤群
 プラセボ群

373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)



Number at risk
 本剤群
 プラセボ群

373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

図3 RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づくPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)

【安全性】

①国際共同第III相試験（KEYNOTE-181試験）

PD-L1 陽性（CPS \geq 10）かつ扁平上皮癌の患者において、有害事象は本剤群 81/85 例（95.3%）、化学療法群 78/82 例（95.1%）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 55/85 例（64.7%）及び 67/82 例（81.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-181 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.21.0）	例数（%）											
	本剤群 85 例					化学療法群 82 例						
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5				
全副作用	55	(64.7)	19	(22.4)	1	(1.2)	67	(81.7)	32	(39.0)	2	(2.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	4	(4.7)	2	(2.4)	0		22	(26.8)	7	(8.5)	0	
発熱性好中球減少症	0		0		0		8	(9.8)	8	(9.8)	0	
好中球減少症	0		0		0		6	(7.3)	5	(6.1)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	7	(8.2)	0		0		0		0		0	
胃腸障害												
下痢	4	(4.7)	0		0		13	(15.9)	0		0	
悪心	5	(5.9)	0		0		17	(20.7)	1	(1.2)	0	
口内炎	3	(3.5)	0		0		11	(13.4)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	5	(5.9)	0		0		9	(11.0)	1	(1.2)	0	
疲労	10	(11.8)	0		0		16	(19.5)	0		0	
倦怠感	7	(8.2)	0		0		5	(6.1)	0		0	
発熱	5	(5.9)	0		0		9	(11.0)	0		0	
臨床検査												
好中球数減少	1	(1.2)	1	(1.2)	0		17	(20.7)	7	(8.5)	0	
白血球数減少	0		0		0		22	(26.8)	10	(12.2)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	10	(11.8)	1	(1.2)	0		16	(19.5)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害												
筋肉痛	0		0		0		8	(9.8)	0		0	
神経系障害												
味覚異常	0		0		0		6	(7.3)	0		0	
末梢性ニューロパチー	1	(1.2)	0		0		5	(6.1)	1	(1.2)	0	
末梢性感覚ニューロパチー	0		0		0		22	(26.8)	1	(1.2)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
肺臓炎	7	(8.2)	0		1	(1.2)	0		0		0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	1	(1.2)	0		0		28	(34.1)	0		0	
発疹	4	(4.7)	0		0		6	(7.3)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	2	(2.4)	0		0		6	(7.3)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (9.4%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (1.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (2.4%)、肝機能障害 9 例 (10.6%)、甲状腺機能障害 7 例 (8.2%)、1 型糖尿病 1 例 (1.2%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (1.2%) 及び infusion reaction 1 例 (1.2%) が認められた。また、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、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)、腓炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘡、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核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 (KEYNOTE-590試験)

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群370/370例 (100.0%)、プラセボ群368/370例 (99.5%) 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364/370例 (98.4%) 及び360/370例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が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割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-590 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.23.0)	例数 (%)											
	本剤群 370 例					プラセボ群 370 例						
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		
全副作用	364	(98.4)	261	(70.5)	9	(2.4)	360	(97.3)	248	(67.0)	5	(1.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	143	(38.6)	46	(12.4)	0		162	(43.8)	54	(14.6)	0	
白血球減少症	24	(6.5)	6	(1.6)	0		28	(7.6)	11	(3.0)	0	
好中球減少症	96	(25.9)	53	(14.3)	0		88	(23.8)	60	(16.2)	0	
血小板減少症	25	(6.8)	5	(1.4)	0		33	(8.9)	10	(2.7)	0	
耳および迷路障害												
耳鳴	33	(8.9)	2	(0.5)	0		25	(6.8)	0		0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(5.1)	0		0		2	(0.5)	0		0	
甲状腺機能低下症	38	(10.3)	0		0		22	(5.9)	0		0	
胃腸障害												
便秘	50	(13.5)	0		0		63	(17.0)	0		0	
下痢	97	(26.2)	11	(3.0)	1	(0.3)	85	(23.0)	7	(1.9)	0	
悪心	233	(63.0)	26	(7.0)	0		220	(59.5)	24	(6.5)	0	
口内炎	96	(25.9)	21	(5.7)	0		93	(25.1)	14	(3.8)	0	
嘔吐	110	(29.7)	23	(6.2)	0		99	(26.8)	18	(4.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	45	(12.2)	12	(3.2)	0		35	(9.5)	4	(1.1)	0	
疲労	135	(36.5)	23	(6.2)	0		107	(28.9)	20	(5.4)	0	
倦怠感	43	(11.6)	2	(0.5)	0		39	(10.5)	4	(1.1)	0	
粘膜の炎症	59	(15.9)	12	(3.2)	0		65	(17.6)	13	(3.5)	0	

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)									
	本剤群 370 例					プラセボ群 370 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
臨床検査										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	(4.9)	3	(0.8)	0	19	(5.1)	2	(0.5)	0
血中クレアチニン増加	67	(18.1)	5	(1.4)	0	70	(18.9)	1	(0.3)	0
リンパ球数減少	21	(5.7)	7	(1.9)	0	20	(5.4)	5	(1.4)	0
好中球数減少	135	(36.5)	84	(22.7)	0	109	(29.5)	62	(16.8)	0
血小板数減少	61	(16.5)	7	(1.9)	0	56	(15.1)	17	(4.6)	0
体重減少	43	(11.6)	4	(1.1)	0	47	(12.7)	8	(2.2)	0
白血球数減少	89	(24.1)	32	(8.6)	0	69	(18.6)	18	(4.9)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	145	(39.2)	13	(3.5)	0	119	(32.2)	16	(4.3)	0
脱水	20	(5.4)	8	(2.2)	0	16	(4.3)	8	(2.2)	0
低カリウム血症	34	(9.2)	17	(4.6)	0	41	(11.1)	19	(5.1)	0
低マグネシウム血症	21	(5.7)	2	(0.5)	0	14	(3.8)	3	(0.8)	0
低ナトリウム血症	32	(8.6)	20	(5.4)	0	40	(10.8)	20	(5.4)	0
神経系障害										
味覚不全	34	(9.2)	0		0	32	(8.6)	0		0
末梢性ニューロパチー	32	(8.6)	1	(0.3)	0	32	(8.6)	0		0
末梢性感覚ニューロパチー	34	(9.2)	1	(0.3)	0	29	(7.8)	1	(0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
しゃっくり	40	(10.8)	0		0	33	(8.9)	0		0
肺臓炎	20	(5.4)	6	(1.6)	1	(0.3)	0	0		0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	51	(13.8)	0		0	39	(10.5)	0		0
そう痒症	23	(6.2)	1	(0.3)	0	8	(2.2)	0		0
発疹	29	(7.8)	0		0	18	(4.9)	1	(0.3)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例 (5.9%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例 (5.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例 (12.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等) 18 例 (4.9%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 50 例 (13.5%)、副腎機能障害 4 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、膝炎 2 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 32 例 (8.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 6 例 (1.6%) が認められた。また、ぶどう膜炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核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】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度（以下「 $C_{avg,ss}$ 」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「 $C_{max,ss}$ 」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第I相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌腫における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
200 mg Q3W [†]	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W [†]	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [§] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W [†]	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

† : n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、 C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、 C_{avg} : 初回投与後の平均血清中濃度、 C_{min} : 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、 $C_{max,ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、 $C_{avg,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度、 $C_{min,ss}$: 定常状態における最低血清中濃度

‡ : 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§ : 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA : 該当なし

4. 施設について

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

①-2 食道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、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
<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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化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・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等）、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、腭炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、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、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）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 下記に該当する患者において、本剤の有効性が検証されている。
- がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性*（CPS \geq 10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者（本剤単独投与）
*：本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。
 - 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU及びシスプラチンの併用投与）
- 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

【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
 - 結核の感染又は既往を有する患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

(注1) 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、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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、投与開始から 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。

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

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～胃癌～

平成29年9月（令和3年11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	P18
5. 投与対象となる患者	P20
6. 投与に際して留意すべき事項	P22

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胃癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オブジーボ点滴静注 20 mg、オブジーボ点滴静注 100 mg、オブジーボ点滴静注 120 mg、オブジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発の胃癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 360 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、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）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん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、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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、胃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

治癒切除不能な進行・再発の胃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（ONO-4538-12試験）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3 mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」という。）（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で5.26 [4.60～6.37] カ月、プラセボ群で4.14 [3.42～4.86] カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63 [95%信頼区間：0.51～0.78]、 $p < 0.0001$ [層別log-rank 検定]）。

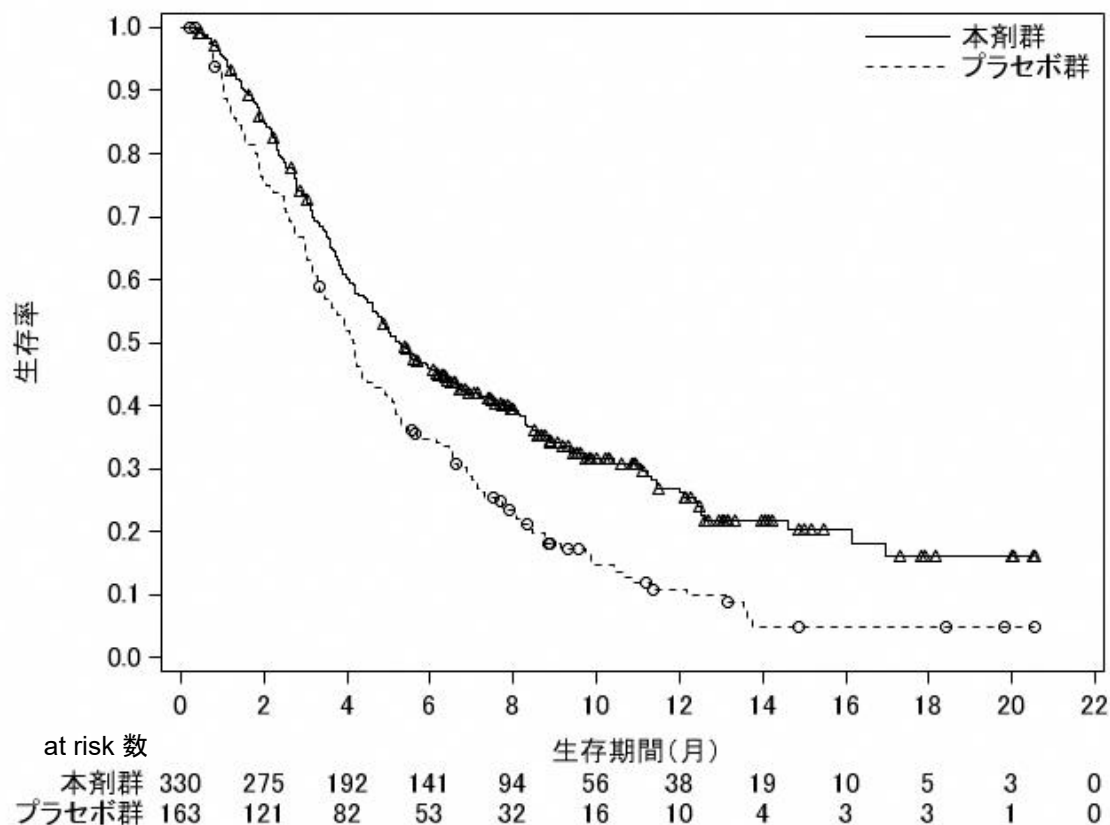


図1 OSのKaplan-Meier 曲線（ONO-4538-12 試験）

②国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

化学療法歴のないヒト上皮増殖因子受容体2型（以下、「HER2」という。）陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5 cm以内に位置する腺癌）患者^{*1}1,581例（日本人患者109例を含む。本剤+化学療法^{*2}群

789例、化学療法*2群792例)を対象に、化学療法を対照として、本剤+化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるcombined positive score*3 (以下、「CPS」という。) ≥ 5 集団における無増悪生存期間 (以下、「PFS」という。) 及びCPS ≥ 5 集団におけるOSについて、本剤+化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (表1、図2)。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS ≥ 1 集団及びITT集団におけるOSについても、本剤+化学療法は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した (表1、図3)。

*1: HER2 判定不能又は未測定 of 患者、及び食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組入れ可能とした。

*2: 以下の化学療法 (治験担当医師が選択) を投与した [①オキサリプラチン 1回 130 mg/m² (体表面積) を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン 1000 mg/m² (体表面積) を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は②オキサリプラチン 1回 85 mg/m² (体表面積)、ホリナートカルシウム 1回 400 mg/m² (体表面積) 及びフルオロウラシル 1回 400 mg/m² (体表面積) を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル 2400 mg/m² (体表面積) を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬]。本剤+化学療法群では、本剤 (①1回 360 mg を3週間間隔又は②1回 240 mg を2週間間隔で点滴静注) をそれぞれ上記①又は②の化学療法と併用した。

*3: 腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

表 1 有効性成績 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

患者集団	治療群	例数	中央値	ハザード比*3	
			[95%信頼区間] (カ月)		
PFS*1	CPS ≥ 5	本剤+ 化学療法群	473	7.69 [7.03~9.17]	0.68 [98%信頼区間: 0.56~0.81]
		化学療法群	482	6.05 [5.55~6.90]	
	CPS ≥ 5	本剤+ 化学療法群	473	14.39 [13.11~16.23]	0.71 [98.4%信頼区間: 0.59~0.86]
		化学療法群	482	11.10 [10.02~12.09]	
OS*2	CPS ≥ 1	本剤+ 化学療法群	641	13.96 [12.55~14.98]	0.77 [99.3%信頼区間: 0.64~0.92]
		化学療法群	655	11.33 [10.64~12.25]	
	ITT	本剤+ 化学療法群	789	13.83 [12.55~14.55]	0.80 [99.3%信頼区間: 0.68~0.94]
		化学療法群	792	11.56 [10.87~12.48]	

*1: 主要解析時のデータ、*2: 中間解析時のデータ、*3: 層別 Cox 比例ハザードモデル

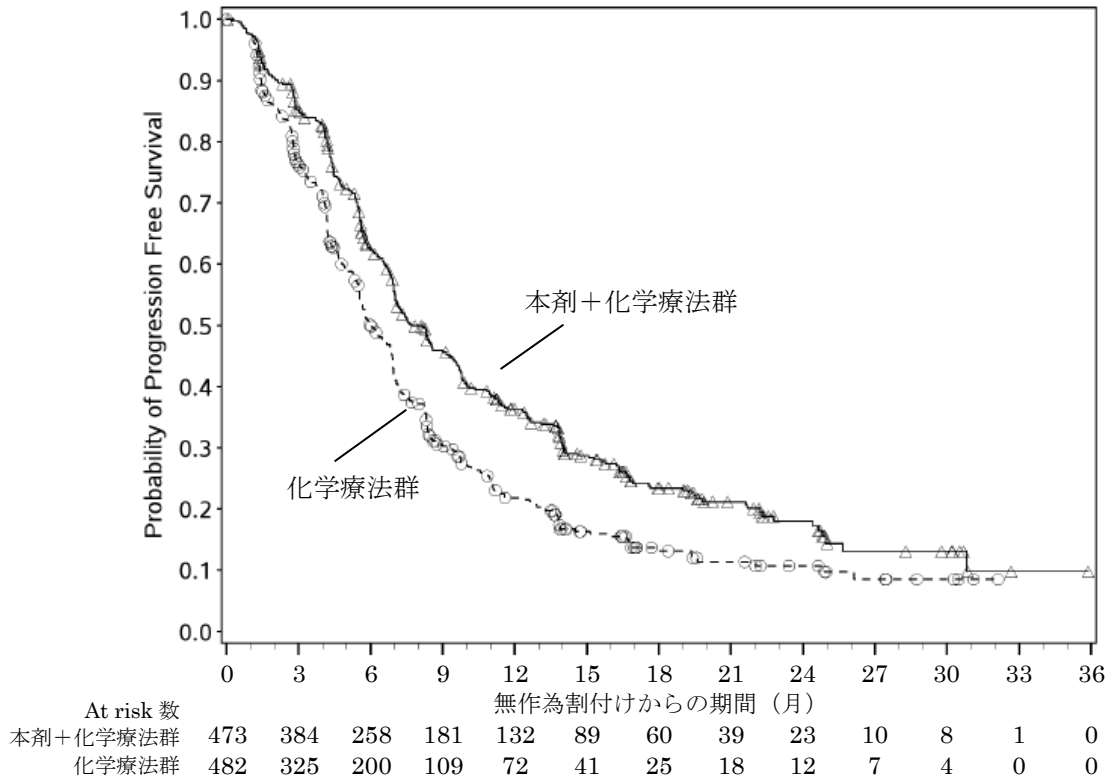


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (CPS \geq 5 集団)

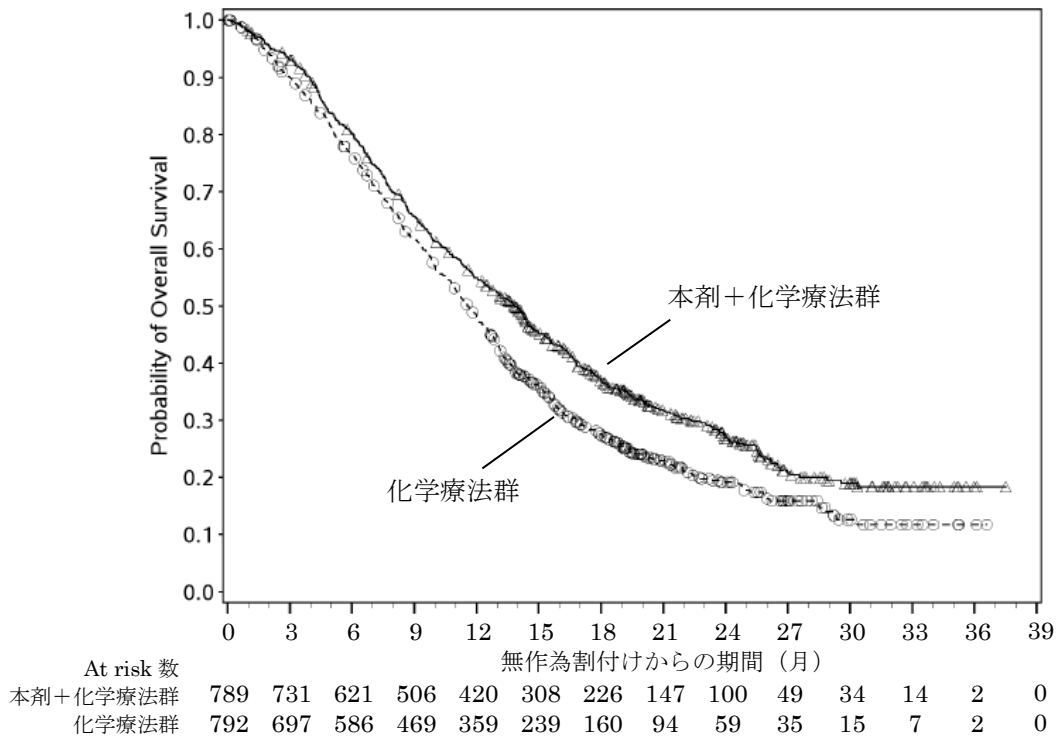


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験) (ITT 集団)

(PD-L1 発現状況別の有効性)

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-44/CA209649 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 の発現状況別に解析を行った有効性 (探索的な解析を含む) 及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤+化学療法の有効性は、CPS が 5 未満 (CPS < 1 及び 1 ≤ CPS < 5) の患者集団では、化学療法とほぼ同様であった (表 2、図 4)。

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 2 PD-L1 の発現状況別の有効性 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

PD-L1 発現	治療群	例数	中央値 [95%信頼区間] (カ月)	ハザード比*3 [95%信頼区間]	交互作用 の p 値	
PFS*1	CPS < 1	本剤+ 化学療法群	140	8.67 [6.93, 9.69]	0.93 [0.69~1.26]	0.0257
		化学療法群	125	8.11 [6.87, 9.82]		
	1 ≤ CPS < 5	本剤+ 化学療法群	168	7.16 [6.83, 8.38]	0.93 [0.73~1.20]	
		化学療法群	173	8.15 [7.03, 9.07]		
	CPS ≥ 5	本剤+ 化学療法群	473	7.69 [7.03, 9.17]	0.69 [0.59~0.80]	
		化学療法群	482	6.05 [5.55, 6.90]		
OS*2	CPS < 1	本剤+ 化学療法群	140	13.08 [9.82, 16.66]	0.92 [0.70~1.23]	0.0345
		化学療法群	125	12.48 [10.12, 13.83]		
	1 ≤ CPS < 5	本剤+ 化学療法群	168	12.29 [9.63, 14.26]	0.97 [0.76~1.24]	
		化学療法群	173	11.99 [10.87, 13.90]		
	CPS ≥ 5	本剤+ 化学療法群	473	14.39 [13.11, 16.23]	0.70 [0.60~0.81]	
		化学療法群	482	11.10 [10.02, 12.09]		

*1：主要解析時のデータ、*2：中間解析時のデータ、*3：非層別 Cox 比例ハザードモデル

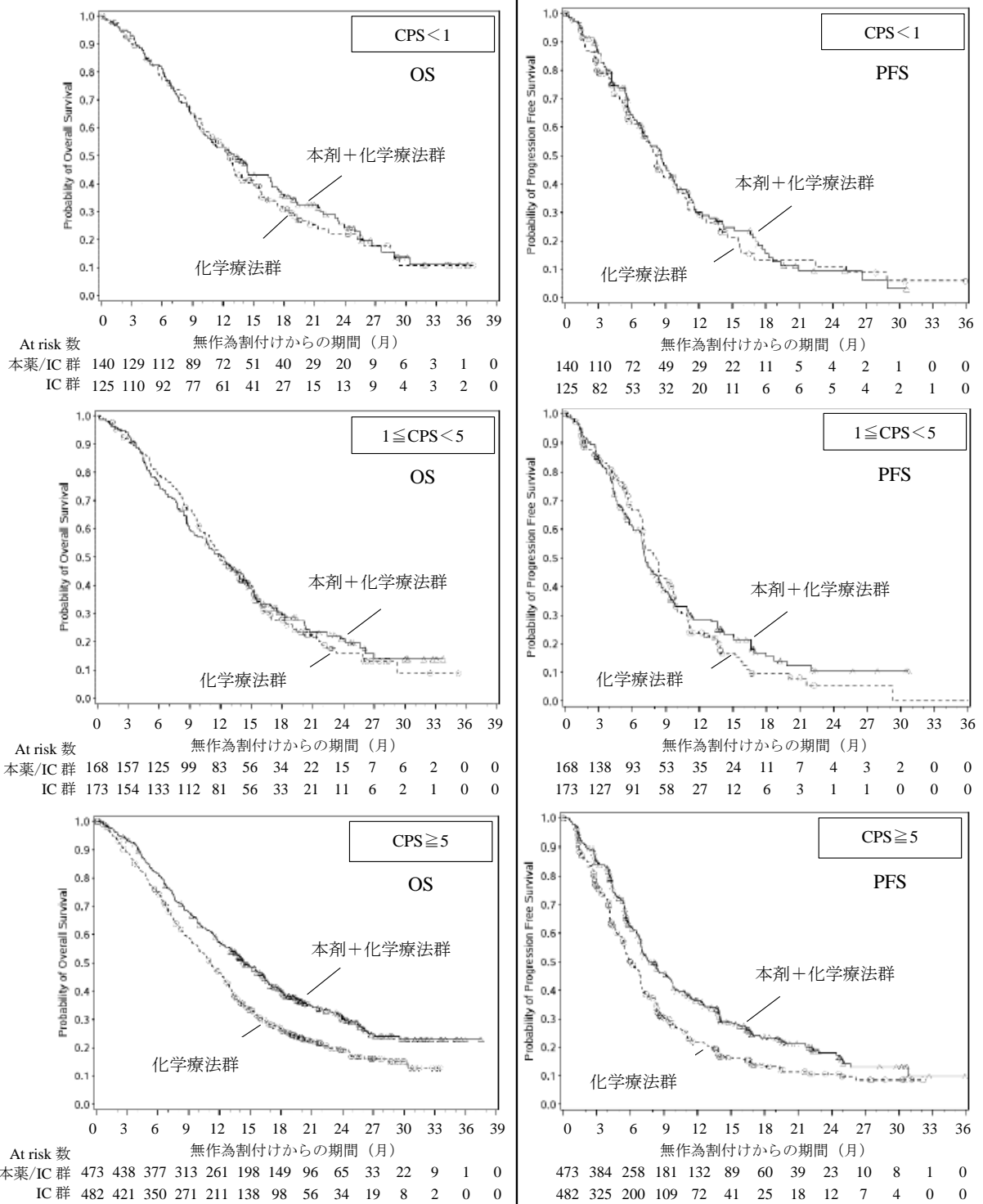


図 4 PD-L1 の発現状況別の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

(OS (左列) : 上図 CPS < 1、中央図 1 ≤ CPS < 5、下図 CPS ≥ 5)
(PFS (右列) : 上図 CPS < 1、中央図 1 ≤ CPS < 5、下図 CPS ≥ 5)

③国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

化学療法歴のない HER2 陰性^{*1}の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下 5 cm 以内に位置する腺癌）患者 724 例（日本人患者 395 例を含む。本剤+化学療法^{*2}群 362 例、プラセボ+化学療法^{*2}群 362 例）を対象に、プラセボ+化学療法を対照として、本剤+化学療法の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである PFS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤+化学療法群で 10.45 [8.44~14.75] カ月、プラセボ+化学療法群で 8.34 [6.97~9.40] カ月であり、本剤+化学療法はプラセボ+化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.68 [98.51%信頼区間：0.51~0.90]、 $p=0.0007$ [層別 log-rank 検定]）。

また、もう一つの主要評価項目である OS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤+化学療法群で 17.45 [15.67~20.83] カ月、プラセボ+化学療法群で 17.15 [15.18~19.65] カ月であり、本剤+化学療法はプラセボ+化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.90 [95%信頼区間：0.75~1.08]、 $p=0.257$ [層別 log-rank 検定]）。

*1：HER2 判定不能又は未測定の患者は対象外とした。

*2：本剤（1 回 360mg を 3 週間間隔で点滴静注）又はプラセボと、以下の化学療法（治験担当医師が選択）を併用した [オキサリプラチン 1 回 130 mg/m²（体表面積）を 3 週間間隔で点滴静注し、テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 40 mg/m²（体表面積）又はカペシタビン 1000 mg/m²（体表面積）を 1 日 2 回、2 週間経口投与後に 1 週間休薬]。

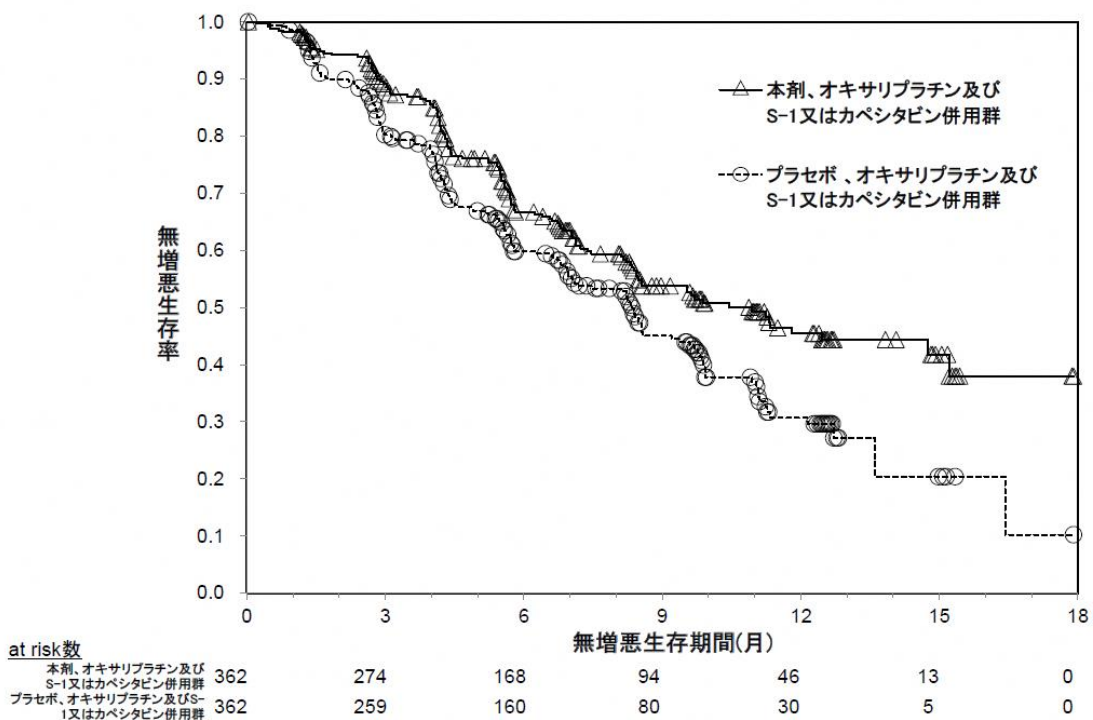
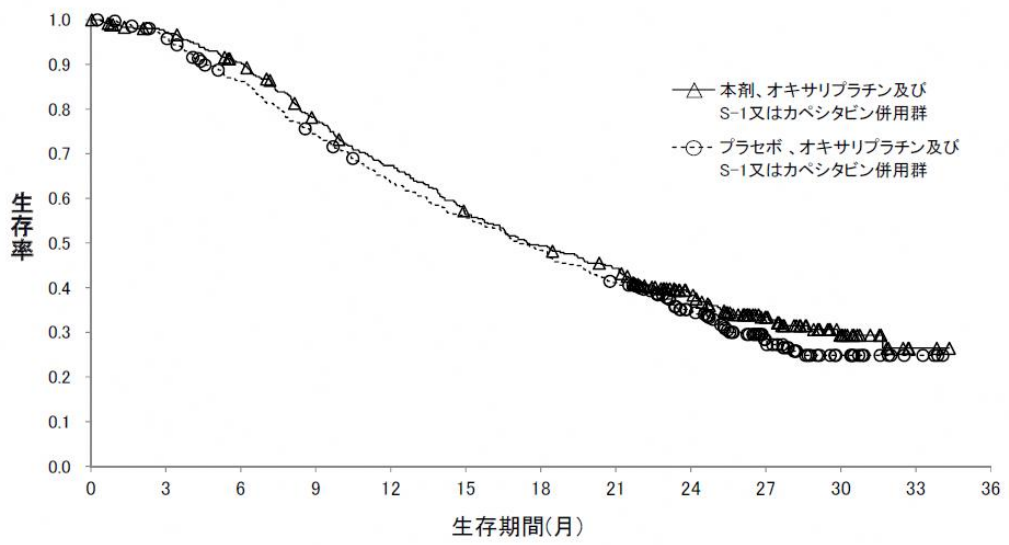


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-37 試験）



at risk数

本剤、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタビン併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボ、オキサリプラチン及び S-1又はカベシタビン併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ONO-4538-37 試験)

【安全性】

①国内第Ⅲ相試験（ONO-4538-12 試験）

有害事象は本剤群 300/330 例（90.9%）、プラセボ群 135/161 例（83.9%）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本剤群 141/330 例（42.7%）、プラセボ群 43/161 例（26.7%）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 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-12 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	本剤群 330 例			プラセボ群 161 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	141 (42.7)	34 (10.3)	4 (1.2)	43 (26.7)	7 (4.3)	2 (1.2)
胃腸障害						
下痢	23 (7.0)	2 (0.6)	0	3 (1.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	18 (5.5)	2 (0.6)	0	9 (5.6)	2 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	30 (9.1)	0	0	9 (5.6)	0	0
発疹	19 (5.8)	0	0	5 (3.1)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 7 例（2.1%）、横紋筋融解症/ミオパチー 9 例（2.7%）、大腸炎・重度の下痢 4 例（1.2%）、1 型糖尿病 3 例（0.9%）、肝機能障害 18 例（5.5%）、肝炎 1 例（0.3%）、甲状腺機能障害 13 例（3.9%）、神経障害 10 例（3.0%）、腎機能障害 1 例（0.3%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、静脈血栓塞栓症 1 例（0.3%）及び infusion reaction 1 例（0.3%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、副腎障害、重度の皮膚障害、脳炎・髄膜炎、膵炎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Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649 試験）

有害事象は本剤＋化学療法群 776/782 例（99.2%）、化学療法群 752/767 例（98.0%）に認められ、本剤又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤＋化学療法群 738/782 例（94.4%）、化学療法群 679/767 例（88.5%）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4 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (ONO-4538-44/CA209649 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 782例			化学療法群 767例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	738 (94.4)	462 (59.1)	4 (0.5)	679 (88.5)	341 (44.5)	0
胃腸障害						
悪心	323 (41.3)	20 (2.6)	0	292 (38.1)	19 (2.5)	0
下痢	253 (32.4)	35 (4.5)	0	206 (26.9)	24 (3.1)	0
嘔吐	195 (24.9)	17 (2.2)	0	166 (21.6)	24 (3.1)	0
便秘	73 (9.3)	2 (0.3)	0	61 (8.0)	0	0
口内炎	57 (7.3)	7 (0.9)	0	47 (6.1)	1 (0.1)	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー	221 (28.3)	31 (4.0)	0	190 (24.8)	22 (2.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	137 (17.5)	16 (2.0)	0	119 (15.5)	14 (1.8)	0
錯感覚	59 (7.5)	2 (0.3)	0	61 (8.0)	1 (0.1)	0
味覚不全	42 (5.4)	0	0	38 (5.0)	0	0
頭痛	40 (5.1)	2 (0.3)	0	17 (2.2)	1 (0.1)	0
臨床検査						
好中球数減少	158 (20.2)	83 (10.6)	0	118 (15.4)	67 (8.7)	0
血小板数減少	156 (19.9)	20 (2.6)	0	115 (15.0)	19 (2.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	122 (15.6)	12 (1.5)	0	69 (9.0)	5 (0.7)	0
白血球数減少	112 (14.3)	23 (2.9)	0	77 (10.0)	13 (1.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89 (11.4)	6 (0.8)	0	50 (6.5)	5 (0.7)	0
リパーゼ増加	89 (11.4)	45 (5.8)	0	34 (4.4)	16 (2.1)	0
アミラーゼ増加	71 (9.1)	21 (2.7)	0	22 (2.9)	2 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	52 (6.6)	5 (0.6)	0	34 (4.4)	2 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	48 (6.1)	4 (0.5)	0	32 (4.2)	2 (0.3)	0
体重減少	45 (5.8)	2 (0.3)	0	33 (4.3)	1 (0.1)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	203 (26.0)	47 (6.0)	0	171 (22.3)	21 (2.7)	0
好中球減少症	191 (24.4)	118 (15.1)	0	181 (23.6)	93 (12.1)	0
血小板減少症	157 (20.1)	19 (2.4)	0	145 (18.9)	13 (1.7)	0
白血球減少症	63 (8.1)	5 (0.6)	0	55 (7.2)	11 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	202 (25.8)	30 (3.8)	0	173 (22.6)	17 (2.2)	0
無力症	73 (9.3)	7 (0.9)	0	81 (10.6)	10 (1.3)	0
発熱	64 (8.2)	4 (0.5)	0	22 (2.9)	1 (0.1)	0
粘膜の炎症	62 (7.9)	6 (0.8)	0	45 (5.9)	5 (0.7)	0
倦怠感	42 (5.4)	2 (0.3)	0	36 (4.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94 (12.0)	11 (1.4)	0	81 (10.6)	6 (0.8)	0
発疹	74 (9.5)	7 (0.9)	0	12 (1.6)	0	0
そう痒症	54 (6.9)	1 (0.1)	0	8 (1.0)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	157 (20.1)	14 (1.8)	0	139 (18.1)	13 (1.7)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 23.0)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 782例			化学療法群 767例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	70 (9.0)	0	0	2 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	66 (8.4)	11 (1.4)	0	30 (3.9)	5 (0.7)	0
免疫系障害						
過敏症	48 (6.1)	4 (0.5)	0	10 (1.3)	2 (0.3)	0

なお、本剤+化学療法群において神経障害 466 例(59.6%)、肝機能障害 203 例(26.0%)、infusion reaction 111 例 (14.2%)、甲状腺機能障害 96 例 (12.3%)、横紋筋融解症 68 例 (8.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 52 例 (6.6%)、間質性肺疾患 42 例 (5.4%)、重度の皮膚障害 28 例 (3.6%)、腎機能障害 26 例 (3.3%)、心臓障害 15 例 (1.9%)、静脈血栓塞栓症 13 例 (1.7%)、肝炎 7 例 (0.9%)、下垂体機能障害 6 例 (0.8%)、副腎機能障害 4 例 (0.5%)、膵炎 3 例 (0.4%)、心筋炎 2 例 (0.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.1%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.1%)、結核 1 例 (0.1%) 及び瘻孔 1 例 (0.1%) が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、筋炎、硬化性胆管炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝不全、赤芽球癆、血球貪食症候群及び腫瘍出血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Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37 試験）

有害事象は本剤+化学療法群 358/359 例 (99.7%)、プラセボ+化学療法群 357/358 例 (99.7%) に認められ、本剤、プラセボ又は化学療法との因果関係が否定できない有害事象は本剤+化学療法群 351/359 例(97.8%)、プラセボ+化学療法群 349/358 例(97.5%) 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 (ONO-4538-37 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 351 例			プラセボ+化学療法群 349 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	351 (97.8)	205 (57.1)	3 (0.8)	349 (97.5)	174 (48.6)	2 (0.6)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチ	201 (56.0)	14 (3.9)	0	189 (52.8)	8 (2.2)	0
味覚不全	57 (15.9)	0	0	52 (14.5)	0	0
末梢性ニューロパチ	51 (14.2)	3 (0.8)	0	47 (13.1)	10 (2.8)	0
錯感覚	24 (6.7)	6 (1.7)	0	12 (3.4)	2 (0.6)	0
胃腸障害						
悪心	181 (50.4)	10 (2.8)	0	180 (50.3)	12 (3.4)	0
下痢	125 (34.8)	16 (4.5)	0	110 (30.7)	14 (3.9)	0
嘔吐	72 (20.1)	5 (1.4)	0	66 (18.4)	3 (0.8)	0
口内炎	64 (17.8)	6 (1.7)	0	46 (12.8)	4 (1.1)	0
便秘	44 (12.3)	1 (0.3)	0	26 (7.3)	0	0
腹痛	19 (5.3)	0	0	17 (4.7)	1 (0.3)	0
臨床検査						
好中球数減少	157 (43.7)	71 (19.8)	0	134 (37.4)	57 (15.9)	0
血小板数減少	144 (40.1)	34 (9.5)	0	157 (43.9)	33 (9.2)	0
白血球数減少	77 (21.4)	10 (2.8)	0	60 (16.8)	9 (2.5)	0
アスパラギン酸アミノト	54 (15.0)	4 (1.1)	0	44 (12.3)	2 (0.6)	0
ランスフェラーゼ増加						
アラニンアミノトランス	41 (11.4)	2 (0.6)	0	36 (10.1)	6 (1.7)	0
フェラーゼ増加						
血中ビリルビン増加	34 (9.5)	6 (1.7)	0	22 (6.1)	2 (0.6)	0
体重減少	22 (6.1)	0	0	19 (5.3)	0	0
γ-グルタミルトランス	21 (5.8)	6 (1.7)	0	9 (2.5)	5 (1.4)	0
フェラーゼ増加						
代謝および栄養障害						
食欲減退	187 (52.1)	29 (8.1)	0	196 (54.7)	23 (6.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	72 (20.1)	5 (1.4)	0	72 (20.1)	2 (0.6)	0
倦怠感	59 (16.4)	0	0	62 (17.3)	1 (0.3)	0
発熱	32 (8.9)	2 (0.6)	0	14 (3.9)	1 (0.3)	0
無力症	27 (7.5)	4 (1.1)	0	26 (7.3)	5 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全	53 (14.8)	5 (1.4)	0	48 (13.4)	4 (1.1)	0
症候群						
発疹	45 (12.5)	2 (0.6)	0	14 (3.9)	0	0
そう痒症	42 (11.7)	0	0	14 (3.9)	0	0
皮膚色素過剰	20 (5.6)	0	0	21 (5.9)	0	0
蕁麻疹	14 (3.9)	3 (0.8)	0	5 (1.4)	0	0
色素沈着障害	13 (3.6)	0	0	7 (2.0)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	68 (18.9)	27 (7.5)	0	66 (18.4)	19 (5.3)	0
血小板減少症	23 (6.4)	8 (2.2)	0	16 (4.5)	4 (1.1)	0
好中球減少症	19 (5.3)	8 (2.2)	0	20 (5.6)	9 (2.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
しゃっくり	20 (5.6)	1 (0.3)	0	10 (2.8)	0	0
血管障害						
血管痛	23 (6.4)	0	0	16 (4.5)	0	0
内分泌障害						

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.22.1)	例数 (%)					
	本剤+化学療法群 351例			プラセボ+化学療法群 349例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
甲状腺機能低下症	24 (6.7)	1 (0.3)	0	7 (2.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	32 (8.9)	5 (1.4)	0	16 (4.5)	2 (0.6)	0
眼障害						
流涙増加	13 (3.6)	0	0	15 (4.2)	0	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	10 (2.8)	1 (0.3)	0	14 (3.9)	1 (0.3)	0
免疫系障害						
過敏症	14 (3.9)	3 (0.8)	0	9 (2.5)	1 (0.3)	0

なお、本剤+化学療法群において神経障害 282 例(78.6%)、肝機能障害 83 例(23.1%)、infusion reaction 48 例(13.4%)、甲状腺機能障害 30 例(8.4%)、横紋筋融解症 24 例(6.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 24 例(6.7%)、間質性肺疾患 15 例(4.2%)、重度の皮膚障害 14 例(3.9%)、腎機能障害 9 例(2.5%)、副腎機能障害 6 例(1.7%)、静脈血栓塞栓症 3 例(0.8%)、1 型糖尿病 3 例(0.8%)、肝炎 2 例(0.6%)、重篤な血液障害 2 例(0.6%)、肝不全 2 例(0.6%)、心臓障害 2 例(0.6%) 及び下垂体機能障害 1 例(0.3%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、脳炎・髄膜炎、劇症肝炎、硬化性胆管炎、血球貪食症候群、結核、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔、腭炎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。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 240 mg を投与した際の曝露量は、本剤 3 mg/kg を投与した際の曝露量と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の曝露量と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{mind14} (µg/mL)	C _{avgd14} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	16.6 (10.7, 24.5)	24.3 (17.1, 33.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	23.5 (15.2, 34.6)	34.1 (25.1, 47.8)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	191 (147, 219)	61.3 (51.2, 79.2)	90.8 (79.0, 114)	398 (331, 532)	217 (184, 313)	278 (237, 386)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2週間間隔、C_{max}：初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind14}：初回投与後14日目における最低血清中濃度、C_{avgd14}：初回投与後14日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss}：定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss}：定常状態における最低血清中濃度、C_{avg,ss}：定常状態における平均血清中濃度

また、本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「C_{avg,ss}」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「C_{max,ss}」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の C_{max,ss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の C_{max,ss} と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表7 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{min,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{avg,ss} ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値 (5%点, 95%点)、Q2W : 2 週間間隔、Q4W : 4 週間間隔、C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、C_{max,ss} : 定常状態における最高血清中濃度、C_{min,ss} : 定常状態における最低血清中濃度、C_{avg,ss} : 定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

①-2 胃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

• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化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、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）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検証されている。
- 2つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（本剤単独投与）
 - 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者（化学療法*との併用投与）
- *：（i）オキサリプラチン及びカペシタビン、（ii）オキサリプラチン、ホリナートカルシウム及びフルオロウラシル、又は（iii）オキサリプラチン及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
- ② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）及び国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）において、対照薬（化学療法又はプラセボ＋化学療法）と比較して、本剤＋化学療法の有効性が示されている。ただし、本剤の上乗せにより有害事象の発現率が高くなる傾向が認められ（p11～15参照）、また、PD-L1発現状況（CPS）により本剤の上乗せ効果が異なる傾向が示唆されている（p7～8参照）。原則として、これらを踏まえ、PD-L1発現率*が5%未満（CPS5未満）であることが確認された患者においては、化学療法単独による治療についても考慮する。
- *：本剤の診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDX「ダコ」が承認されている。
- ③ 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。
- 一次治療及び二次治療を受けていない患者に対する本剤の単独投与
 - HER2 陽性の患者に対する化学療法との併用投与
 - ①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
 - 術後補助療法としての投与

【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
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

(注1) 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 本剤と化学療法との併用投与の可否を判断する場合、PD-L1 発現率も確認することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤と化学療法との併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すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、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、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）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（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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から約1年間は6週間ごと、それ以降は、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

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg）

～食道癌～

令和2年2月（令和3年11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	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

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食道学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（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根治切除不能な進行・再発の食道癌
食道癌における術後補助療法

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、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）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん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、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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、食道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

①がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌、及び②食道癌における術後補助療法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（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系抗悪性腫瘍剤（ドセタキセル水和物又はパクリタキセル）*を対照として本剤240 mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で11.17 [9.99～13.73] カ月、対照群で8.54 [7.20～9.89] カ月であり、本剤群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79 [95%信頼区間:0.63～0.99]、 $p=0.0381$ [層別log-rank検定]）。

*：ドセタキセル水和物については75 mg/m²を3週間間隔で静脈内投与、パクリタキセルについては、100 mg/m²を7週間で1サイクルとして、第1、8、15、22、29及び36日目に静脈内投与することとされた。

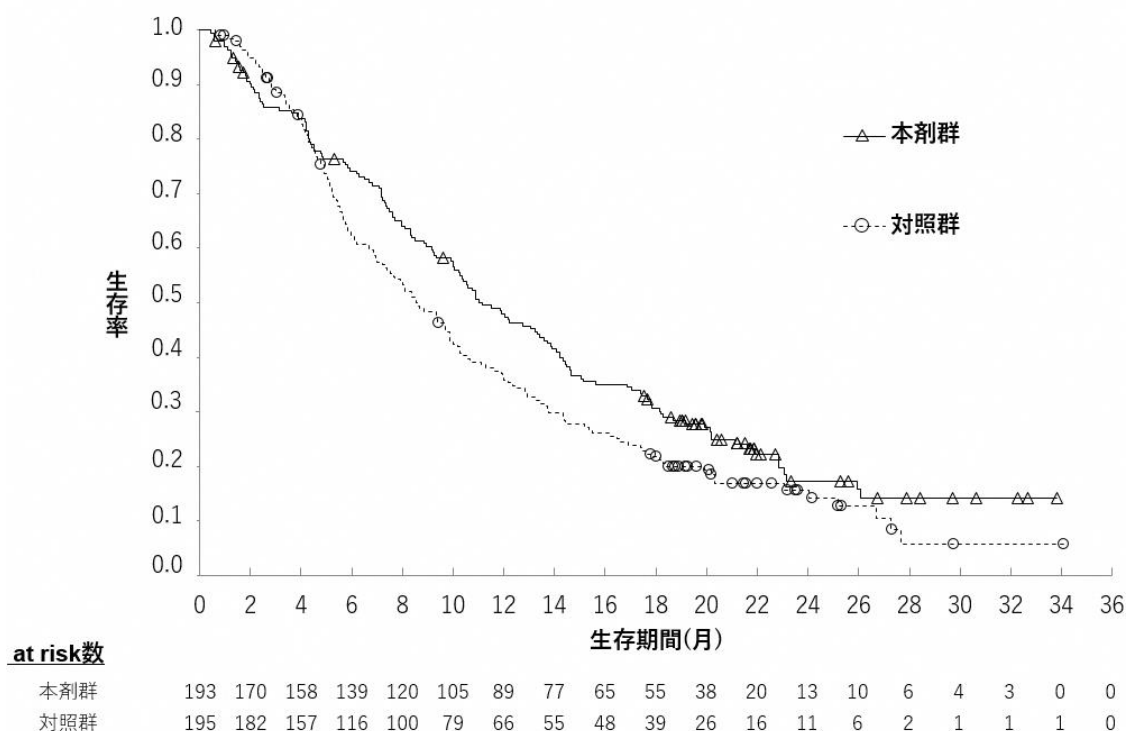


図1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

② 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）

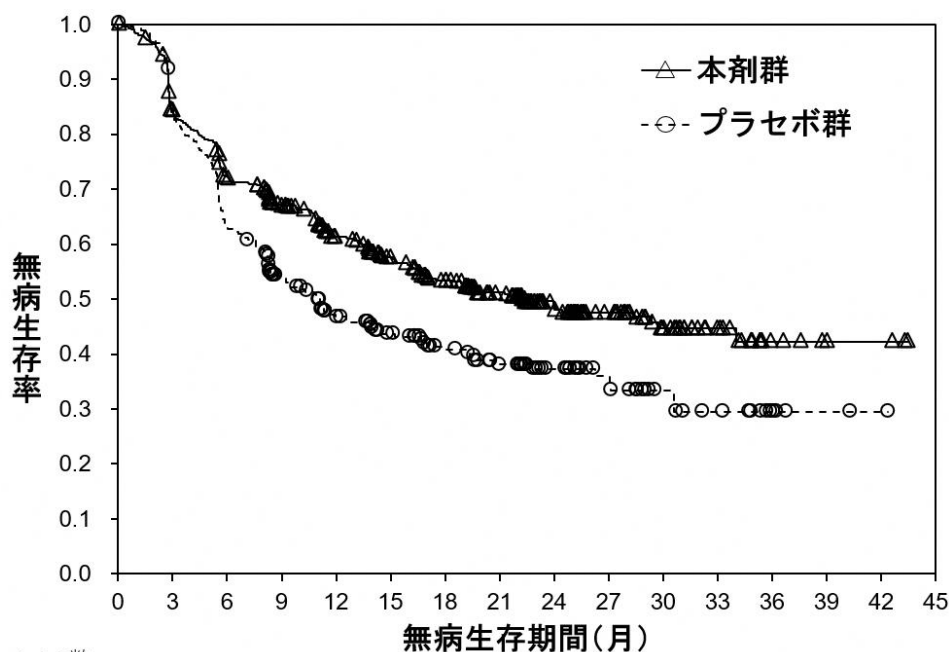
術前化学放射線療法*1により病理学的完全奏効（以下、「pCR」という。）が認められなかった*2食道癌*3の術後患者*4794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回（16週間）、その後9回目（8回目投与の2週間後）から480mgを4週間間隔で点滴静注（最長12カ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値〔95%信頼区間〕）は、本剤群で22.41〔16.62～34.00〕カ月、プラセボ群で11.04〔8.34～14.32〕カ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69〔96.4%信頼区間：0.56～0.86〕、 $p=0.0003$ 〔層別log-rank検定〕）。

*1：化学療法のレジメン及び放射線療法は、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）又はEuropean Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインに準じた本試験の実施国又は地域における標準治療を行うこととされた。ただし、化学療法は白金系抗悪性腫瘍剤を含むレジメンとされた。

*2：術後の病理組織学的検査で、American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

*3：初回診断時にAJCC病期分類（第7版）に基づく臨床病期Ⅱ期又はⅢ期の食道（頸部食道を除く）又は食道胃接合部を原発とする扁平上皮癌又は腺癌患者が組み入れられた。

*4：手術により腫瘍が完全に切除された患者が組み入れられた。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
本剤群	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
プラセボ群	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

図2 無病生存期間のKaplan-Meier曲線（ONO-4538-43/CA209577試験）

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）

有害事象は本剤群 172/192 例（89.6%）、対照群 192/194 例（99.0%）に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 129/192 例（67.2%）、対照群 185/194 例（95.4%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 1 のとおりであった。

表 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（ONO-4538-24/BMS CA209473 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver.21.1)	例数 (%)					
	本剤群 192 例			対照群 194 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	129 (67.2)	33 (17.2)	0	185 (95.4)	127 (65.5)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	23 (12.0)	1 (0.5)	0	27 (13.9)	2 (1.0)	0
そう痒症	17 (8.9)	0	0	9 (4.6)	0	0
脱毛症	3 (1.6)	0	0	97 (50.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	15 (7.8)	1 (0.5)	0	16 (8.2)	0	0
疲労	14 (7.3)	1 (0.5)	0	42 (21.6)	9 (4.6)	0
倦怠感	9 (4.7)	0	0	44 (22.7)	0	0
臨床検査						
リンパ球数減少	4 (2.1)	2 (1.0)	0	18 (9.3)	12 (6.2)	0
好中球数減少	3 (1.6)	1 (0.5)	0	75 (38.7)	58 (29.9)	0
白血球数減少	2 (1.0)	1 (0.5)	0	72 (37.1)	46 (23.7)	0
胃腸障害						
下痢	20 (10.4)	1 (0.5)	0	17 (8.8)	2 (1.0)	0
口内炎	5 (2.6)	1 (0.5)	0	24 (12.4)	1 (0.5)	0
便秘	4 (2.1)	0	0	16 (8.2)	0	0
悪心	4 (2.1)	0	0	31 (16.0)	1 (0.5)	0
嘔吐	1 (0.5)	0	0	13 (6.7)	1 (0.5)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	17 (8.9)	0	0	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症						
肺感染	3 (1.6)	1 (0.5)	0	11 (5.7)	6 (3.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15 (7.8)	2 (1.0)	0	52 (26.8)	9 (4.6)	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	4 (2.1)	4 (2.1)	0	47 (24.2)	19 (9.8)	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	0	36 (18.6)	27 (13.9)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	20 (10.3)	20 (10.3)	0
白血球減少症	0	0	0	16 (8.2)	14 (7.2)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (1.0)	0	0	21 (10.8)	1 (0.5)	0
筋肉痛	2 (1.0)	0	0	17 (8.8)	1 (0.5)	0
神経系障害						
味覚異常	3 (1.6)	0	0	14 (7.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	47 (24.2)	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	21 (10.8)	1 (0.5)	0

なお、本剤群において甲状腺機能障害 22 例（11.5%）、横紋筋融解症/ミオパチー 15 例（7.8%）、肝機能障害 13 例（6.8%）、間質性肺疾患 12 例（6.3%）、神経障害 8 例

(4.2%)、重度の皮膚障害 4 例 (2.1%)、腫瘍出血 3 例 (1.6%)、瘻孔 2 例 (1.0%)、腎機能障害 2 例 (1.0%)、肝炎 1 例 (0.5%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 1 例 (0.5%)、下垂体機能障害 1 例 (0.5%) 及び infusion reaction 1 例 (0.5%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、肝不全、硬化性胆管炎、副腎機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貧食症候群、結核、膵炎、ぶどう膜炎及び心臓障害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 (ONO-4538-43/CA209577 試験)

有害事象は本剤群 510/532 例 (95.9%)、プラセボ群 243/260 例 (93.5%) 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本剤群 376/532 例 (70.7%)、プラセボ群 119/260 例 (45.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (ONO-4538-43/CA209577 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jver.23.0)	例数 (%)					
	本剤群 532 例			プラセボ群 260 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	376 (70.7)	71 (13.3)	1 (0.2)	119 (45.8)	15 (5.8)	0
胃腸障害						
下痢	88 (16.5)	2 (0.4)	0	39 (15.0)	2 (0.8)	0
悪心	47 (8.8)	0	0	13 (5.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	53 (10.0)	2 (0.4)	0	9 (3.5)	0	0
発疹	52 (9.8)	4 (0.8)	0	10 (3.8)	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	90 (16.9)	6 (1.1)	0	29 (11.2)	1 (0.4)	0
無力症	28 (5.3)	0	0	4 (1.5)	0	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (5.5)	2 (0.4)	0	10 (3.8)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	50 (9.4)	0	0	4 (1.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	35 (6.6)	0	0	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	30 (5.6)	1 (0.2)	0	4 (1.5)	0	0

なお、本剤群において甲状腺機能障害 89 例 (16.7%)、肝機能障害 49 例 (9.2%)、神経障害 35 例 (6.6%)、横紋筋融解症 33 例 (6.2%)、間質性肺疾患 26 例 (4.9%)、心臓障害 11 例 (2.1%)、infusion reaction 10 例 (1.9%)、重度の皮膚障害 8 例 (1.5%)、腎機能障害 7 例 (1.3%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 7 例 (1.3%)、肝炎 4 例 (0.8%)、心筋炎 3 例 (0.6%)、副腎機能障害 3 例 (0.6%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、静脈血栓塞栓症 1 例 (0.2%)、瘻孔 1 例 (0.2%) 及び膵炎 1 例 (0.2%) が認められた。また、ぶどう膜炎、下垂体機能障害、劇症肝炎、肝不全、筋炎、結核、血球貧食症候群、硬化性

胆管炎、赤芽球癆、腫瘍出血、重症筋無力症、重篤な血液障害及び脳炎・髄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。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「 $C_{avg,ss}$ 」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「 $C_{max,ss}$ 」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）または 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 2 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{mind28} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avgd28} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W：2 週間間隔、Q4W：4 週間間隔、 C_{max} ：初回投与後の最高血清中濃度、 C_{mind28} ：初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、 C_{avgd28} ：初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、 $C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血清中濃度、 $C_{min,ss}$ ：定常状態における最低血清中濃度、 $C_{avg,ss}$ ：定常状態における平均血清中濃度

4. 施設について

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

①-2 食道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

• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化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、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）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検証されている。
- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用化学療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行又は再発の食道癌患者
 - 術前化学放射線療法により pCR が認められなかった食道癌の術後患者
- 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。
- 一次治療を受けていない根治切除不能な進行又は再発の患者に対する投与
 - 術前補助療法としての投与
 - 術前補助療法により pCR が認められた患者に対する投与
 - 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
 - 結核の感染又は既往を有する患者
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

(注1) 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、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すること。また、2 回目以降の本剤投与時に **infusion reaction** があらわれることもあるので、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、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）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（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。
 - 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- ④ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌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 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は 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。

- ⑤ 食道癌における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2年間は12週間ごと、それ以降は6～12カ月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。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カ月間までとすること。

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、「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に係る効能・効果の変更に伴い最適使用推進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
キイトルーダ点滴静注 100 mg	MSD (株)	根治切除不能な進行・再発の食道癌

3 留意事項の内容

(1) 共通

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と併用する場合には、その旨

4 留意事項通知の発出日及び適用日

発出日：令和3年11月25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、オプジーボ点滴静注について、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」及び「食道癌における術後補助療法」に係る効能・効果の変更・追加に伴い最適使用推進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
オプジーボ点滴静注 20mg オプジーボ点滴静注 100mg オプジーボ点滴静注 120mg オプジーボ点滴静注 240mg	小野薬品工業(株)	・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ・ 食道癌における術後補助療法

3 留意事項の内容

(1) 共通

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(変更箇所のみ記載)

1) 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

以下の事項を記載するよう規定した。

本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、その旨及びHER2陰性であることを確認した検査の実施年月日。

2) 食道癌における術後補助療法

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 ニボルマブ(遺伝子組換え)～食道癌～(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)

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

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 ニボルマブ（遺伝子組換え）～食道癌～（抄）

- ①-2 食道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

・ 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、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
・ 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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

4 留意事項通知の発出日及び適用日

発出日：令和 3 年 11 月 25 日

適用日：発出日

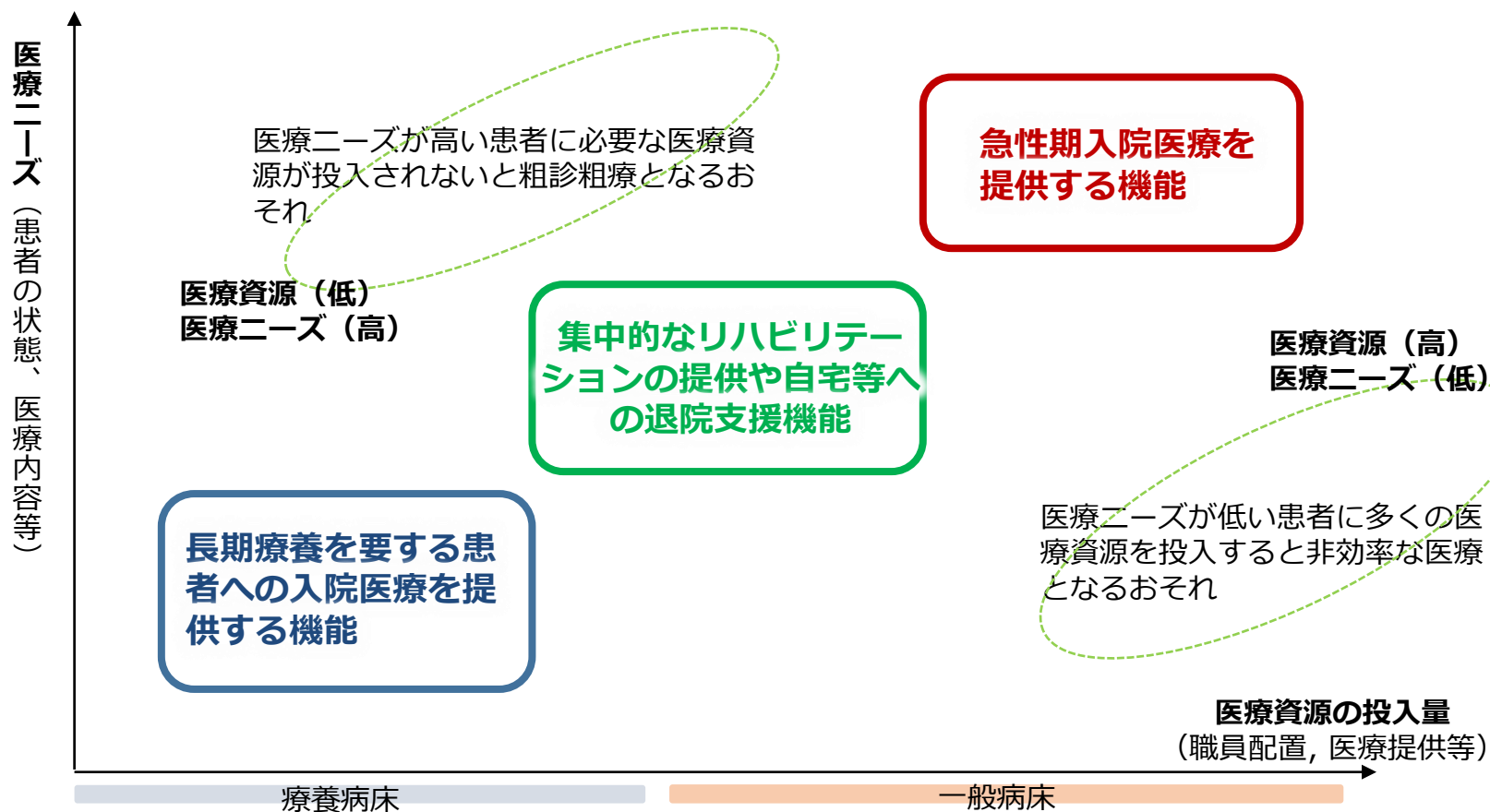
入院(その6)

急性期入院医療について（その2）

1. 急性期入院医療の現状等について
2. 急性期入院医療の評価について
3. 高度急性期入院医療に係る評価について
4. 論点

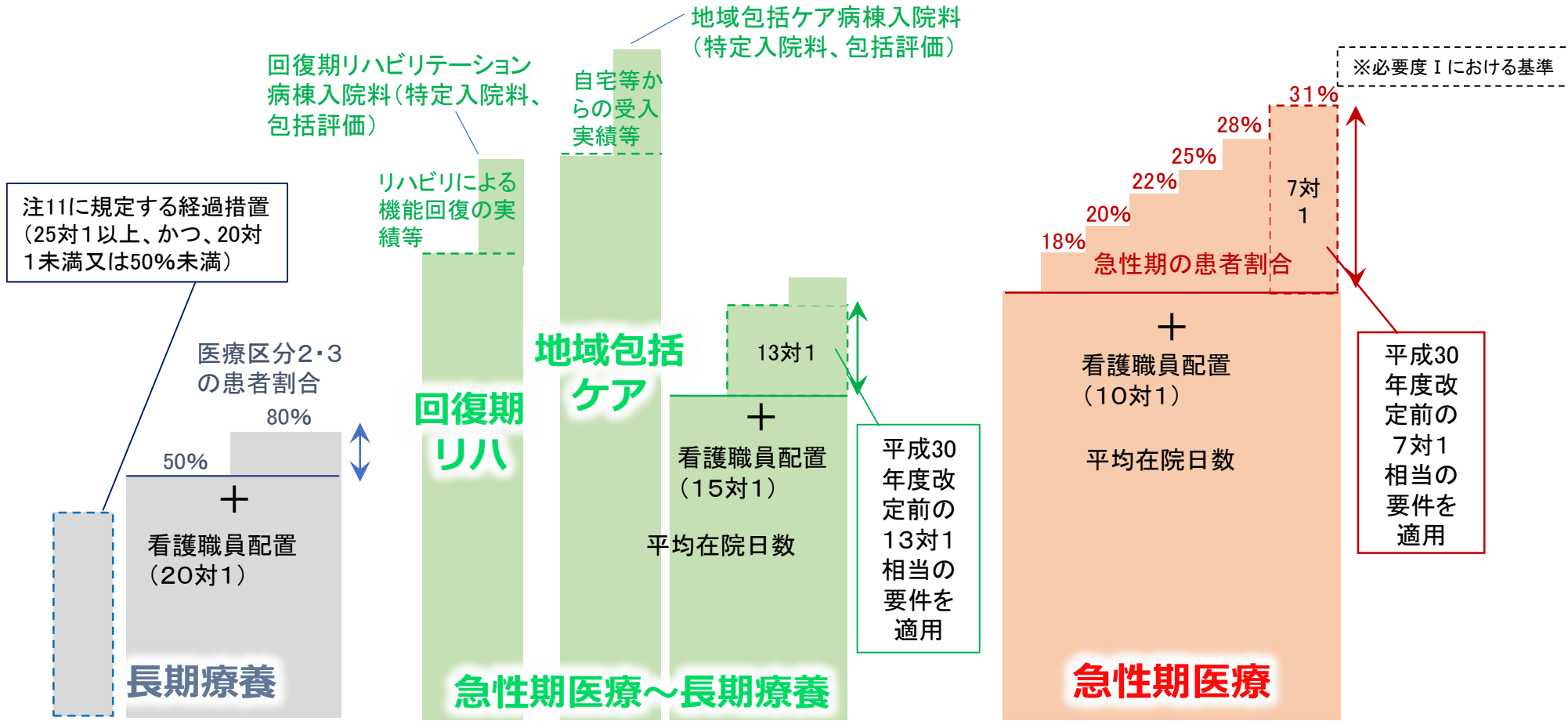
入院医療の評価の基本的な考え方（イメージ）

- 入院医療の評価の基本的な考え方としては、個々の患者の状態に応じて、適切に医療資源が投入され、より効果的・効率的に質の高い入院医療が提供されることが望ましい。
- 患者の状態や医療内容に応じた医療資源の投入がなされないと、非効率な医療となるおそれや、粗診粗療となるおそれがある。



入院医療の評価体系（イメージ）

○ 入院医療評価体系については、平成30年度改定において基本的な医療の評価部分と診療実績に応じた段階的な評価部分との二つの評価を組み合わせた新たな評価体系に再編・統合した。評価体系となる入院料は、急性期医療、急性期医療～長期療養、長期療養の機能に大別される。



療養病棟入院基本料（20対1、25対1）を再編・統合

一般病棟入院基本料（13対1、15対1）等を再編・統合

一般病棟入院基本料（7対1、10対1）を再編・統合

※ 特定機能病院、専門病院、精神病棟、結核病棟、障害者施設等、その他の特定入院料等については、特定の機能や対象患者を想定した入院料のため、上記には含めていない。

急性期一般入院料1～7の内容

- 平成30年度改定において、一般病棟入院基本料(7対1、10対1)について、入院患者の医療の必要性に応じた適切な評価を選択できるよう、実績に応じた評価体系を導入し、将来の入院医療ニーズの変化にも弾力的に対応可能とするため、急性期一般入院料1～7に再編した。

		入院料7	入院料6	入院料5	入院料4	入院料3	入院料2	入院料1
看護職員		10対1以上 (7割以上が看護師)						7対1以上 (7割以上が看護師)
患者割合	重症度、 医療・看護 必要度Ⅰ	測定していること	18%以上	20%以上	22%以上 [20%以上]※3	25%以上 [23%以上]※2	28%以上 [26%以上]※1	31%以上
	[]内は 200床未満の 経過措置	測定していること	15%以上	18%以上	20%以上 [18%以上]※3	23%以上 [21%以上]※2	26%以上 [24%以上]※1	29%以上
平均在院日数		21日以内						18日以内
在宅復帰・ 病床機能連携率		—						8割以上
その他		—				・入院医療等に関する調査への適切な参加 ・届出にあたり入院料1の届出実績が必要	医師の員数が入院患者数の100分の10以上	
データ提出加算		○(要件)						
点数		1,382点	1,408点	1,429点	1,440点	1,545点	1,619点	1,650点

【経過措置】

<全体>

令和2年3月31日時点で施設基準の届出あり

→令和3年9月30日まで基準を満たしているものとする。

<200床未満>

許可病床数200床未満の病院

→令和4年3月31日まで割合の基準値を緩和する。

※[]内は許可病床数200床未満の病院の経過措置

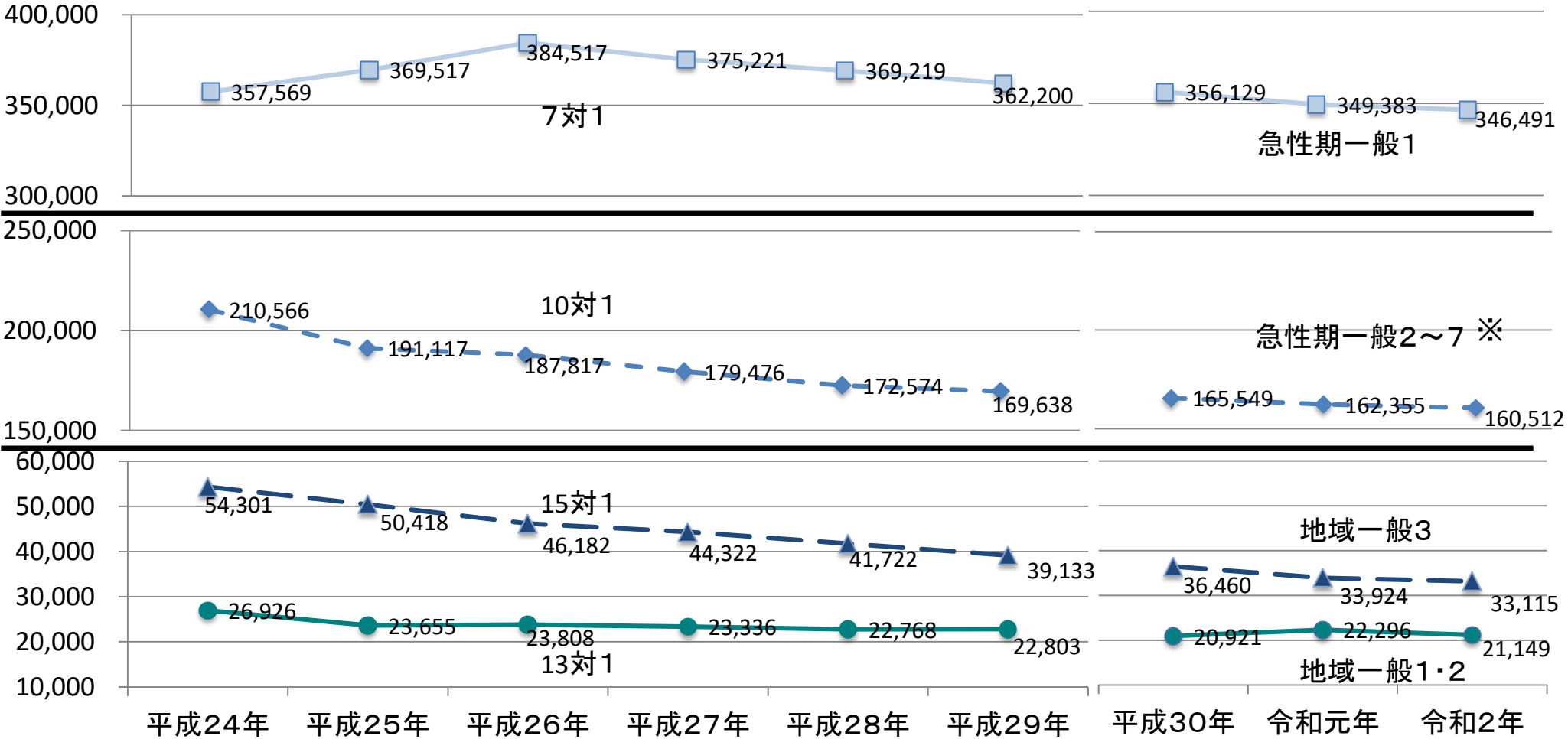
- ※1現に急性期1又は2を届け出ている病棟に限る。
 ※2現に急性期1、2又は3を届け出ている病棟に限る。
 ※3現に急性期4を届け出ている病棟に限る。

入院料別の病床数の推移（一般病棟入院基本料）

○ 届出病床数は、急性期一般入院料1が最も多いが、平成26年以降、減少傾向。その他の入院料は横ばい。

（医療保険届出病床数）

（各年7月1日時点）



※ 平成24、25年は7対1入院基本料の経過措置病棟のデータを除いた値

	平成30年	令和元年	令和2年
急性期一般2・3	5,399	10,704	14,896
急性期4~7	160,150	151,651	145,616

出典：各年7/1の届出状況。保険局医療課調べ

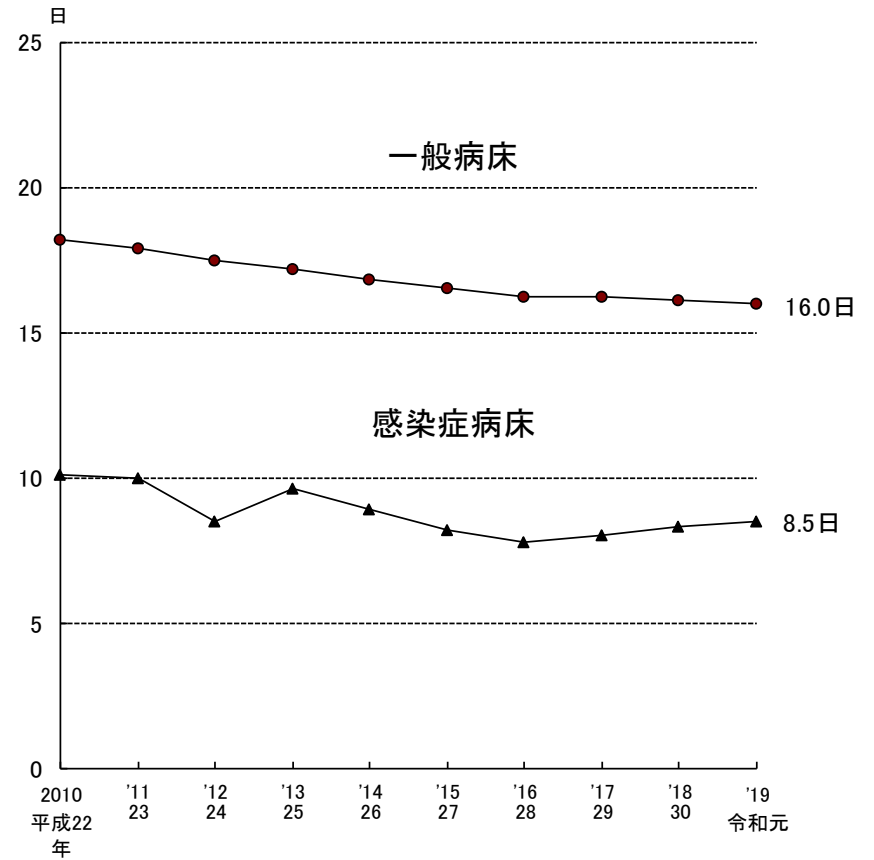
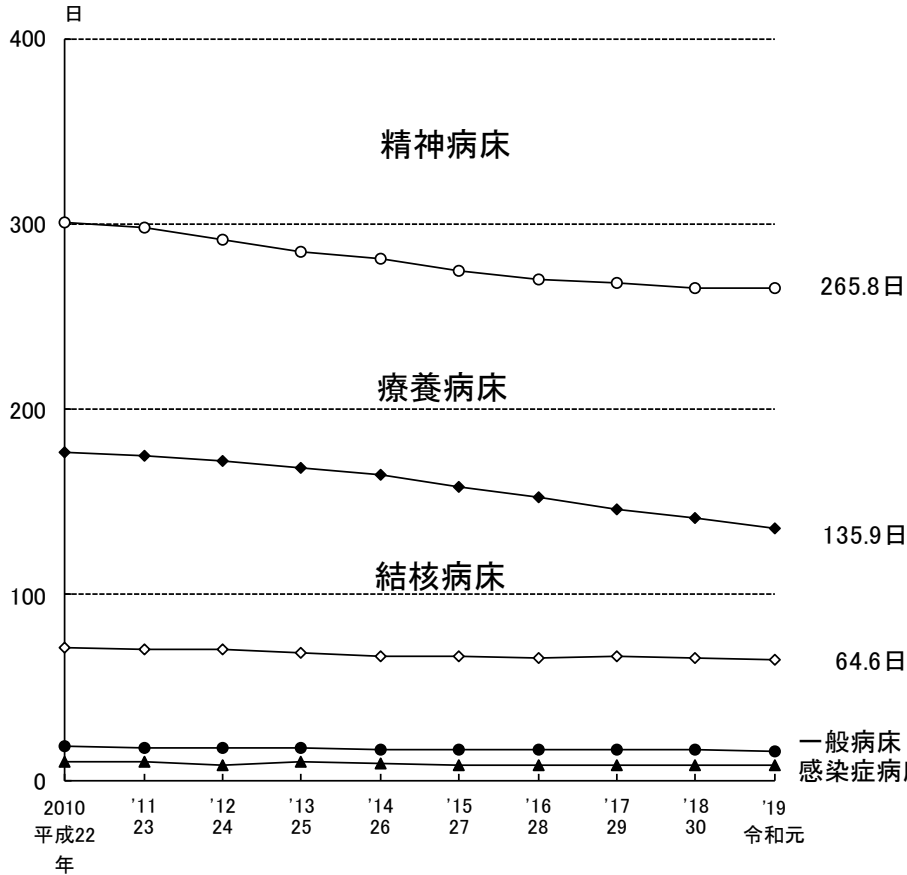
病床種類別の平均在院日数の推移

中医協 総-2
3. 8. 25

○ 平均在院日数は、いずれの病床の種類においても減少している。

病院の病床の種類別に見た平均在院日数の年次推移

各年間

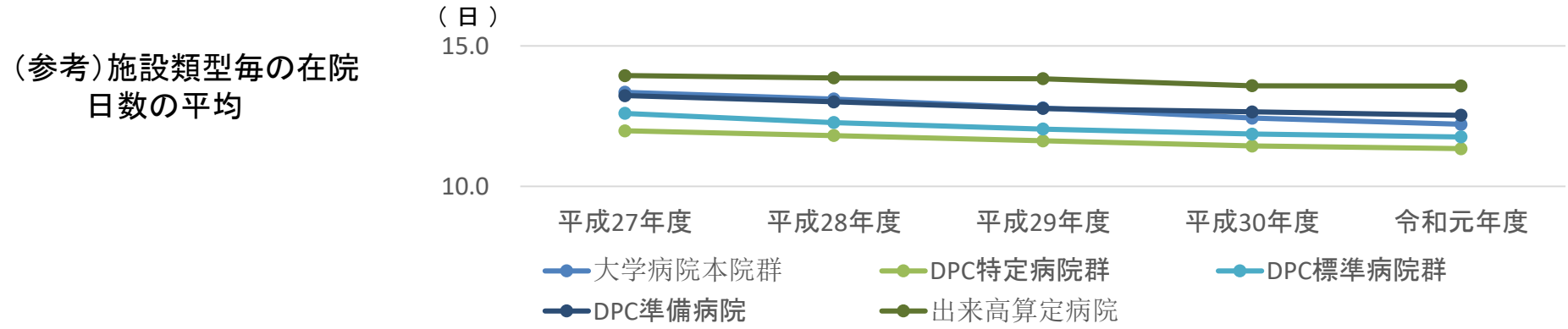
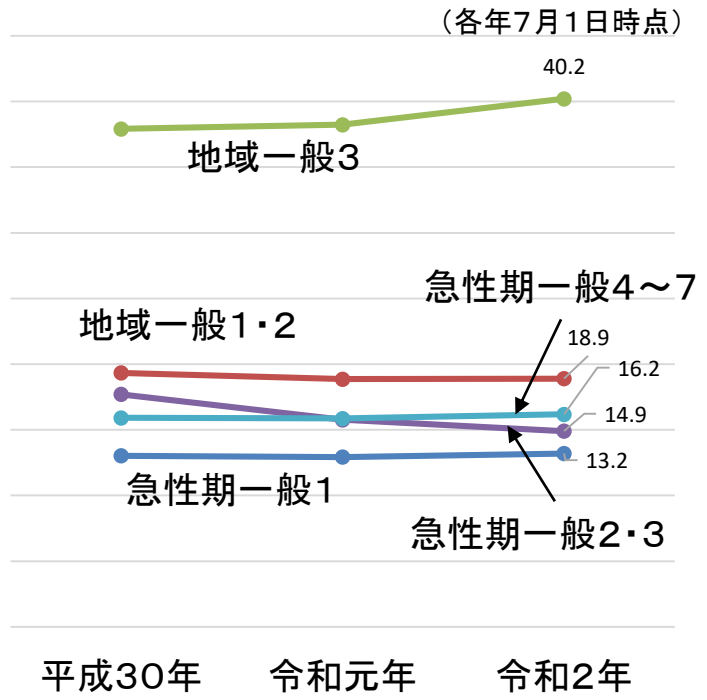
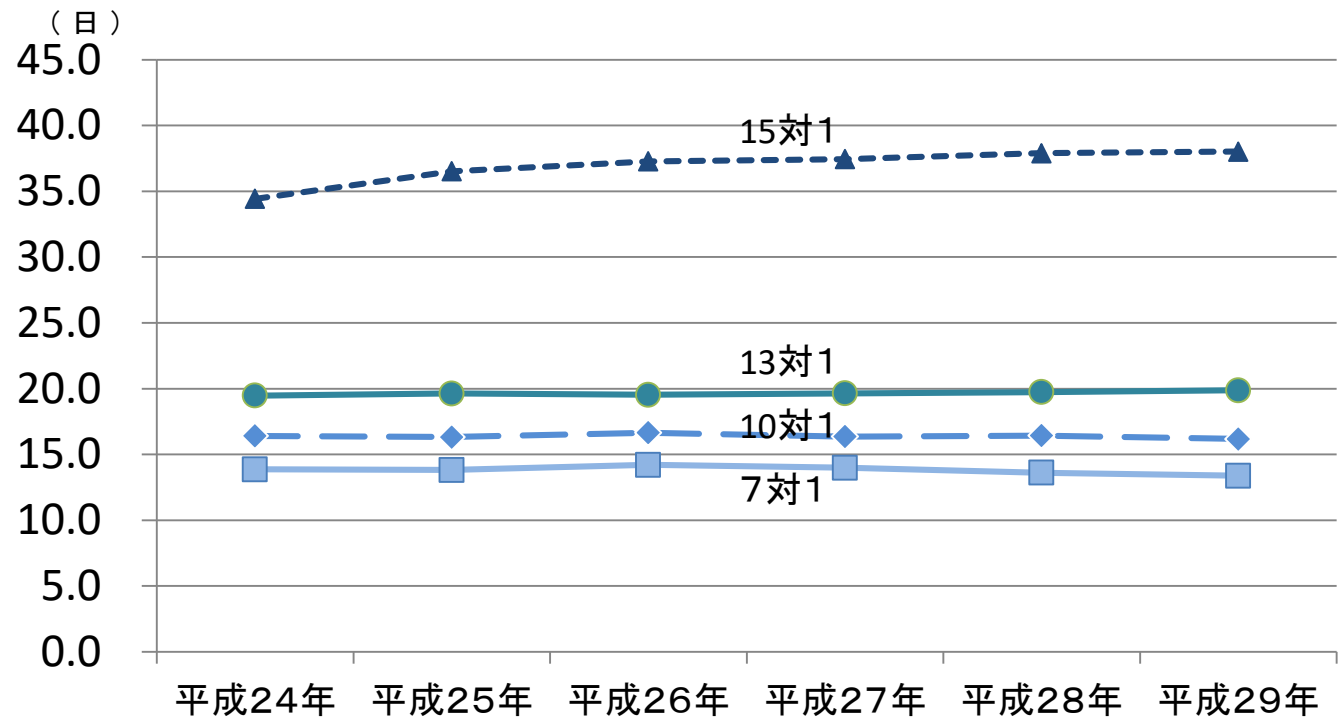


注：東日本大震災の影響により、平成23年3月分の報告において、病院の合計11施設（岩手県気仙医療圏1施設、岩手県宮古医療圏1施設、宮城県石巻医療圏2施設、宮城県気仙沼医療圏2施設、福島県相双医療圏5施設）は、報告のあった患者数のみ集計した。
熊本地震の影響により、平成28年4月分の報告において、熊本県の病院1施設（阿蘇医療圏）は、報告がなかったため除いて集計した。
平成30年7月豪雨の影響により、平成30年7月分、8月分の報告において、広島県の病院1施設（尾三医療圏）は、報告がなかったため除いて集計した。

入院料別の平均在院日数の推移（一般病棟入院基本料）

中医協 総 - 5
3. 1 1. 1 0 (改)

- 平均在院日数は、急性期一般入院料1が最も短く、全体的に、横ばいの傾向。
- DPC病院については、出来高算定病院に比べて短縮化が大きい。



出典：保険局医療課調べ

※ 平成24、25年は7対1入院基本料の経過措置病棟のデータを除いた値

入院基本料における平均在院日数に係る経緯

○ 入院基本料における、算定要件の平均在院日数については、これまで、患者像に適した適切な評価や病床の機能分化の推進を図ること等を目的として、見直しを実施してきた。

	看護配置 7対1 入院基本料	看護配置10対1 入院基本料	看護配置13対1 入院基本料	看護配置15対1 入院基本料
平成18年	(入院料再構築) <ul style="list-style-type: none"> 7対1入院基本料：19日以内 7対1特定機能病院入院基本料：28日以内 7対1専門病院入院基本料：30日以内 	(入院料再構築) <ul style="list-style-type: none"> 10対1入院基本料：21日以内 10対1特定機能病院入院基本料：28日以内 10対1専門病院入院基本料：33日以内 	(入院料再構築) <ul style="list-style-type: none"> 13対1入院基本料：24日以内 13対1専門病院入院基本料：36日以内 	(入院料再構築) <ul style="list-style-type: none"> 15対1入院基本料：60日以内
平成24年	<ul style="list-style-type: none"> 一般病棟入院基本料：<u>18</u>日以内 特定機能病院入院基本料：<u>26</u>日以内 専門病院入院基本料：<u>28</u>日以内 	—	<ul style="list-style-type: none"> 90日を超えて入院する患者を計算対象とする 	<ul style="list-style-type: none"> 90日を超えて入院する患者を計算対象とする
平成26年	<ul style="list-style-type: none"> 90日を超えて入院する患者については、以下のいずれかを選択 ア 引き続き一般病棟入院料を算定し計算対象とする イ 療養病棟入院基本料を算定する（平均在院日数の計算対象とならない） 短期滞在3の患者を計算対象から除外 		<ul style="list-style-type: none"> 短期滞在3の患者を計算対象から除外 	
平成30年	(入院料再編) <ul style="list-style-type: none"> 急性期一般入院料 1：18日以内 	(入院料再編) <ul style="list-style-type: none"> 急性期一般入院料 2～7：21日以内 	(入院料再編) <ul style="list-style-type: none"> 地域一般入院料 1、2：24日以内 	(入院料再編) <ul style="list-style-type: none"> 地域一般入院料 3：60日以内

経過措置終了に伴う急性期一般入院料等の届出状況

中医協 総-5
3. 11. 10

○ 新型コロナウイルス感染症患者の入院を受け入れていない医療機関において、令和3年9月30日に入院料に係る経過措置が終了したことによる、影響は以下のとおりだった。

新型コロナウイルス感染症に係る対応として
重点医療機関、協力医療機関、新型コロナ患者受入病床割り当て医療機関、
のいずれにも該当していなかった医療機関について、
入院料に係る経過措置が令和3年9月30日で終了したことにより、入院料を変更した医療機関の状況

変更前	変更後	医療機関数
急性期一般入院料 1	急性期一般入院料 3	1
急性期一般入院料 2	急性期一般入院料 5	1
	急性期一般入院料 7	1
急性期一般入院料 4	急性期一般入院料 7	8
急性期一般入院料 5	急性期一般入院料 6	1
	急性期一般入院料 7	10
急性期一般入院料 6	急性期一般入院料 7	8
地域包括ケア病棟入院料 2 及び／又は地域包括ケア入院医療管理料 2	—	3
回復期リハビリテーション病棟入院料 1	回復期リハビリテーション病棟入院基本料 2	4
回復期リハビリテーション病棟入院料 3	回復期リハビリテーション病棟入院料 4	1

急性期入院医療について（その2）

1. 急性期入院医療の現状等について
2. 急性期入院医療の評価について
3. 高度急性期入院医療に係る評価について
4. 論点

(10月27日 入院医療等の調査・評価分科会におけるこれまでの検討結果(とりまとめ))

【急性期入院医療の評価について】

- 急性期一般入院料1を届け出ている医療機関において、治療室の有無により手術等の実績に違いがあったが、急性期入院医療を担っている医療機関の中でも、中小病院では手術等の件数が少なくても地域で役割を果たしている場合もある、との指摘や、
急性期一般入院料1を届け出ている医療機関の中でも手術等の実績に違いが出ていることからすれば、実績に応じた評価を行うべきではないか、との指摘があった。
- 人工心肺を用いた手術については、オフポンプ冠動脈バイパス術が主流となるなど、人工心肺を用いた手術を実施できる体制・能力と、実績とは、必ずしも合わない可能性もあるのではないかと指摘があった。

急性期入院医療に係る指摘事項

【11月10日 中央社会保険医療協議会総会】

(急性期入院医療に係る評価について)

- 充実した急性期入院医療を担っている医療機関については、現行評価よりも、さらに充実した評価とする方向性で検討すべき。一方、治療室を持たない医療機関においても、看護師の配置を工夫し、急性期入院医療を担っている中小病院があり、このような医療機関に配慮することは地域の救急医療体制を維持するために必要ではないか。
- 総合入院体制加算の実績要件において人工心肺を用いた手術が定められているが、オフポンプ手術はさらに高度な技術が必要である。
- 新型コロナウイルス感染症への対応において、医療資源の集約化、医療機関の機能分化・連携が重要である。急性期入院医療の評価に一定程度段階を設けるべきではあるが、その際に、急性期一般入院料1においても手術等の実績に差があることを踏まえ対応する必要があるのではないか。

急性期医療を担う医療機関の役割(イメージ)

中医協 総-3(改)
25.11.13

高度急性期・
急性期

高度急性期・急性期
(ICU, NICU, HCU等)

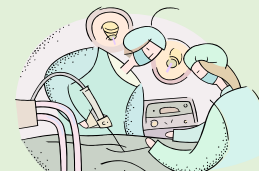
急性期医療の役割

① **重症救急患者**に対する
医療の提供

救急搬送
(24時間)

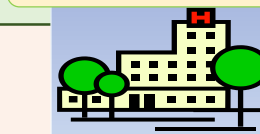


② 手術や放射線治療、化学療法、分娩、精神医療等の**総合的かつ専門的な医療**の提供



③ 急性期後の患者を自宅や後方病床等に**退院支援する機能**

亜急性期・回復期等



長期療養
介護等

介護施設等



自宅・在宅医療



急性期医療の役割として、24時間の救急受入体制、総合的かつ専門的な医療の提供、急性期後の患者の後方病床等への退院支援などが重要であると考えられる。

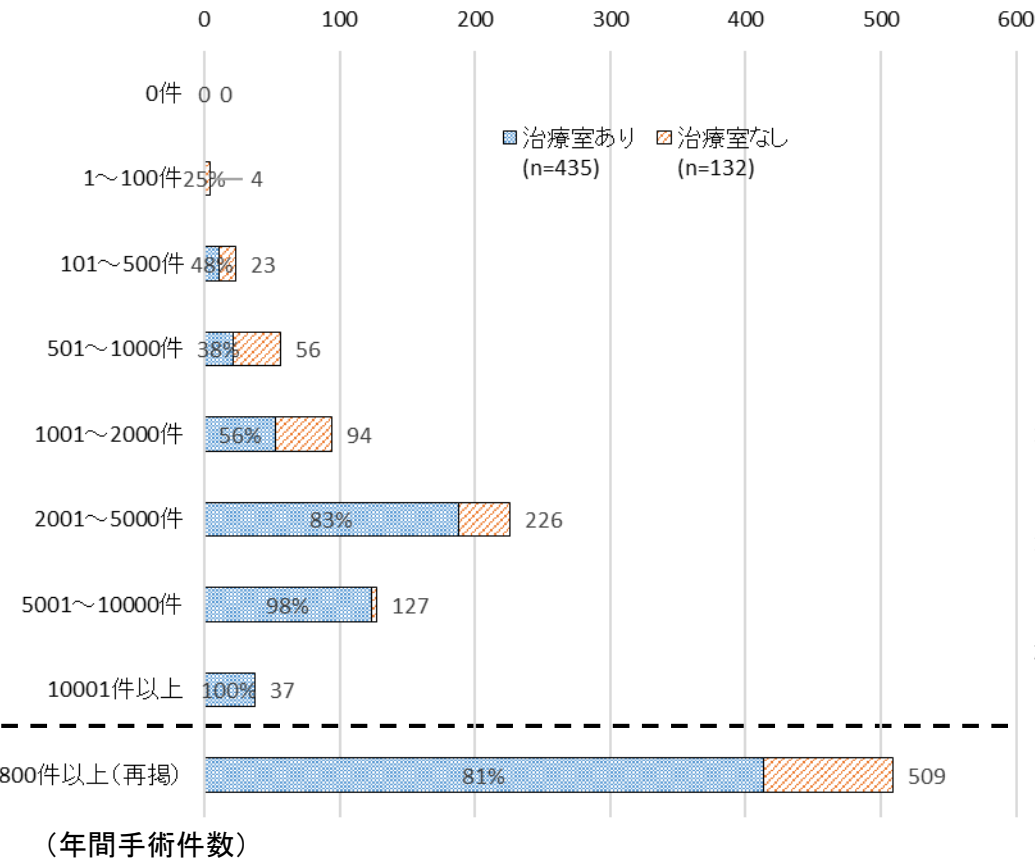
手術・放射線療法・化学療法の実施状況①

中医協 総-1-2 (改)
3 . 1 0 . 2 7

○ 急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における手術の年間実施件数の分布を見たところ、約9割の医療機関では800件以上実施されていた。また、実施件数が多いと、治療室を届け出ている医療機関の割合は高くなる傾向にあった。

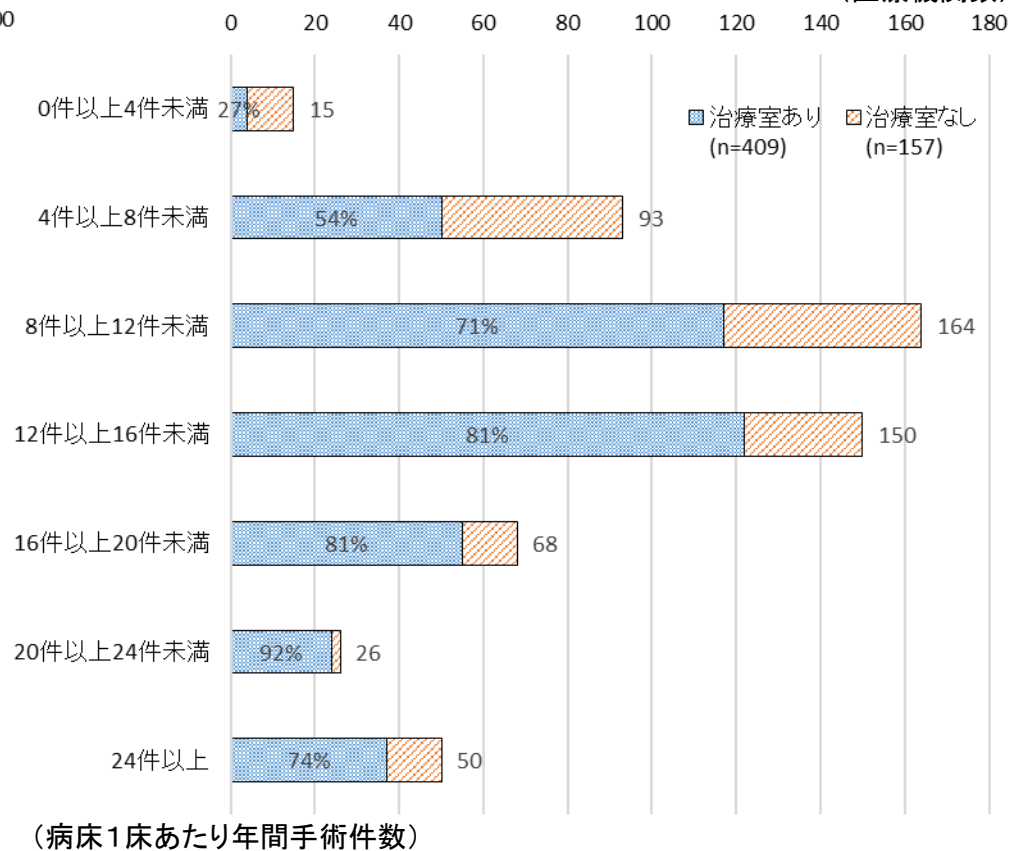
急性期一般1を届け出ている医療機関における
1施設あたりの手術の年間実施件数の分布 (n=567)

(医療機関数)



急性期一般1を届け出ている医療機関における
病床1床あたりの年間手術件数の分布 (n=566)

(医療機関数)



※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。

救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

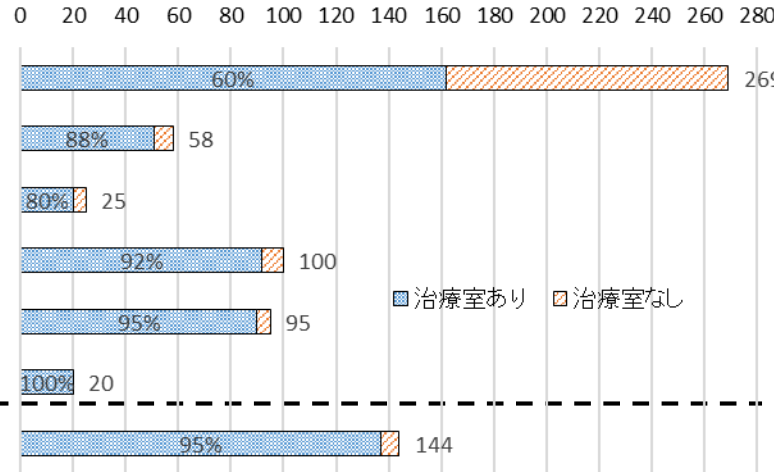
※病床数は急性期一般入院料1の届出病床数

手術・放射線療法・化学療法の実施状況②

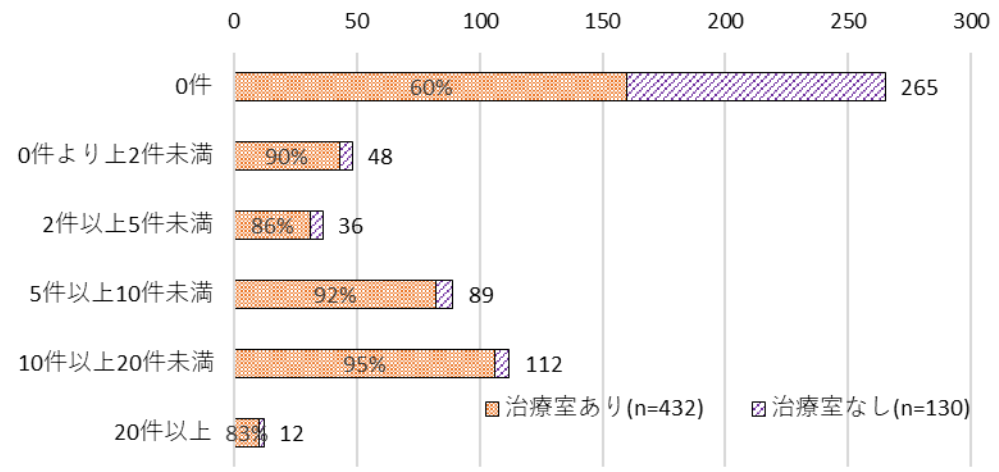
○ 放射線療法、化学療法について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、許可病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

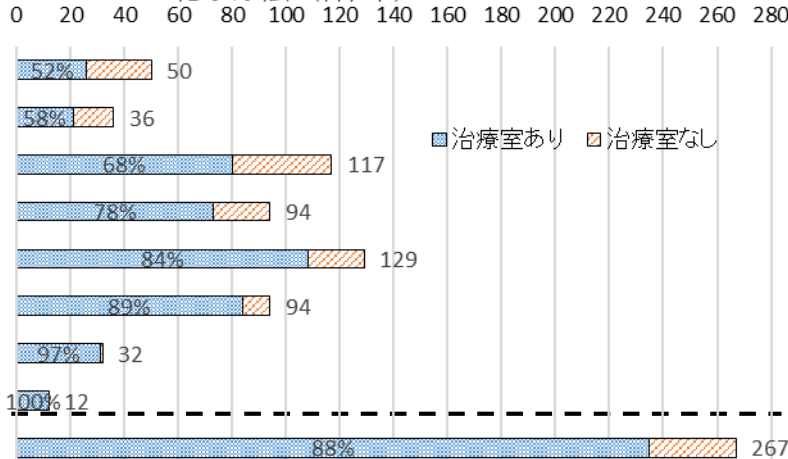
放射線療法 (件/年) (医療機関数)



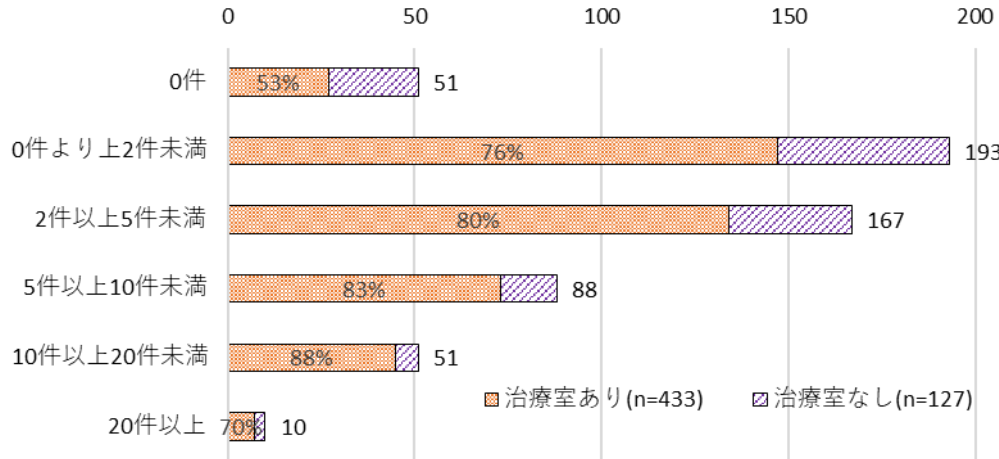
放射線療法 (件/許可病床・年)



化学療法 (件/年) (医療機関数)



化学療法 (件/許可病床・年)



※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。

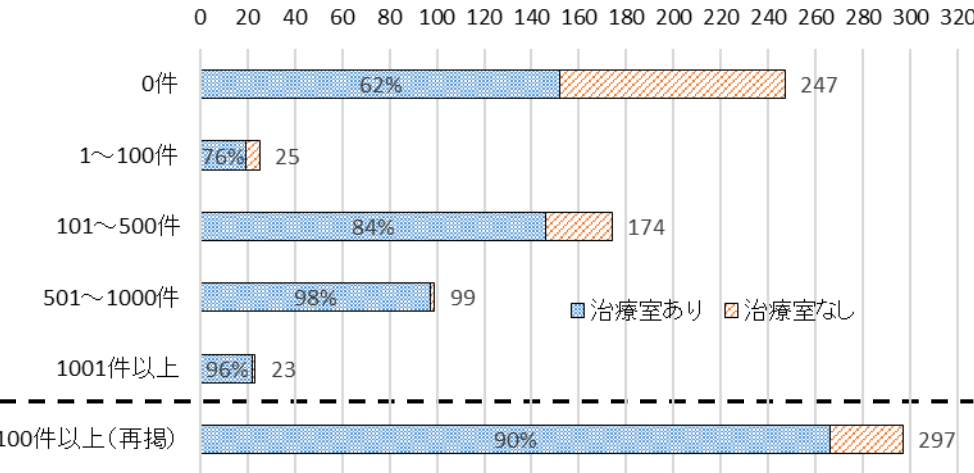
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

手術・放射線療法・化学療法の実施状況③

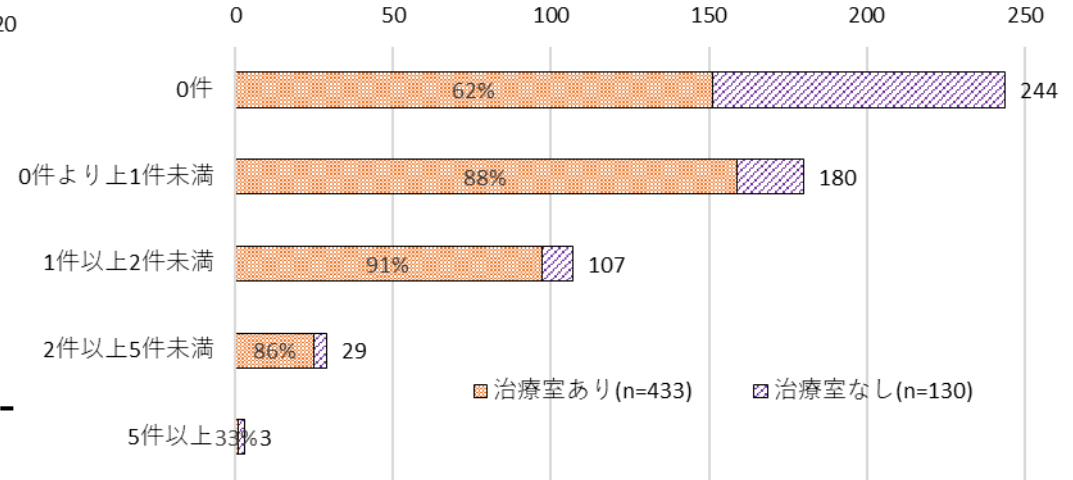
○ 分娩について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、許可病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

分娩（件/年）
（医療機関数）



分娩（件/許可病床・年）



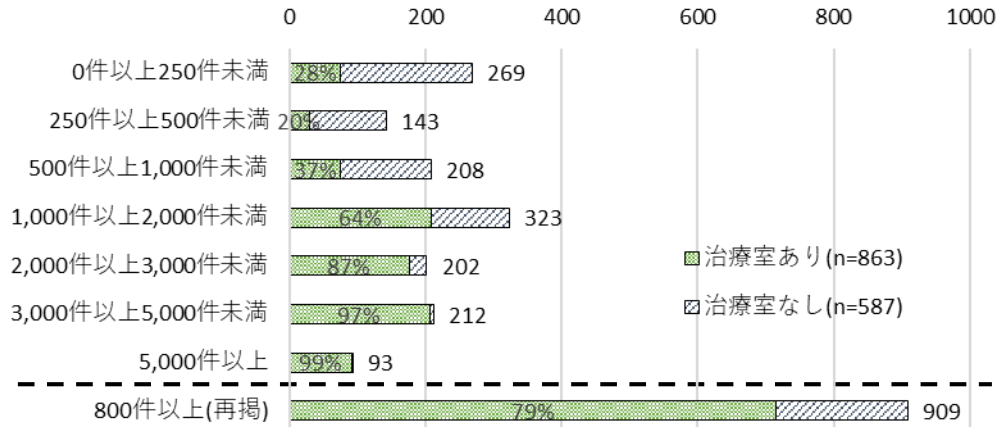
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料、総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

急性期1における治療室の有無別、手術等の状況①

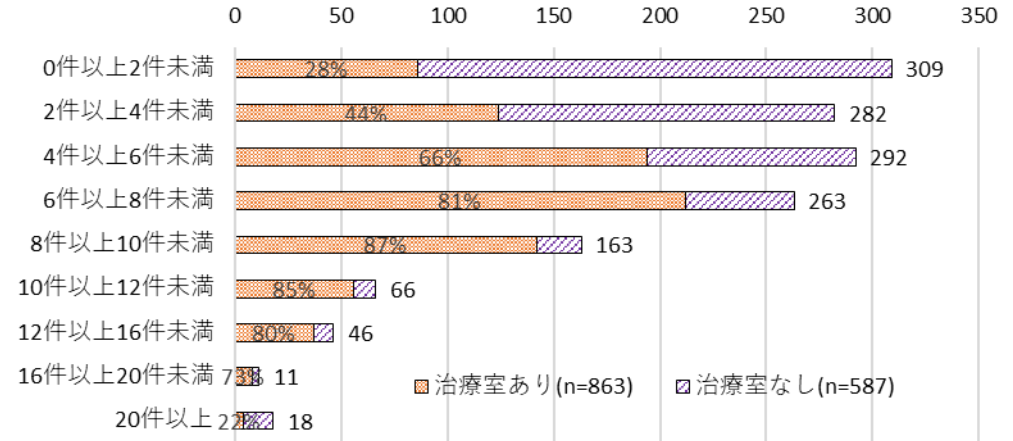
○ 全身麻酔の手術、人工心肺を用いた手術について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、医療保険届出病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

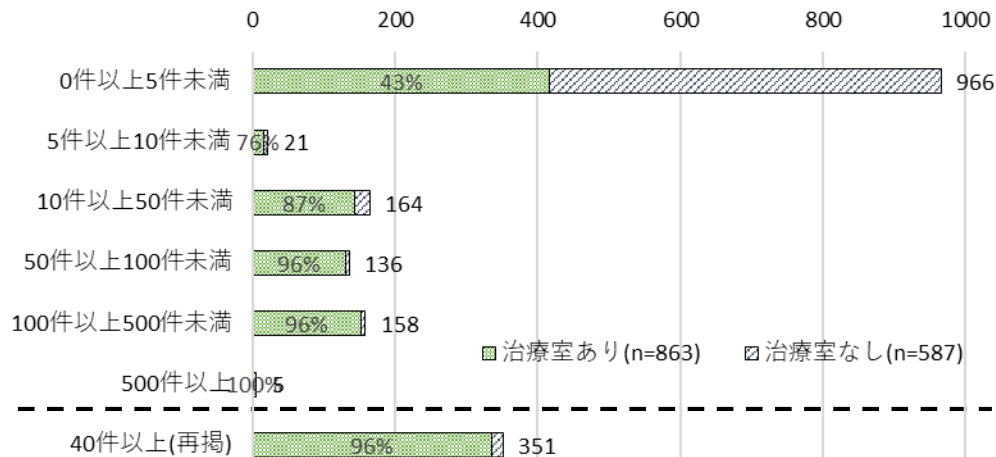
全身麻酔の手術（算定回数/年）



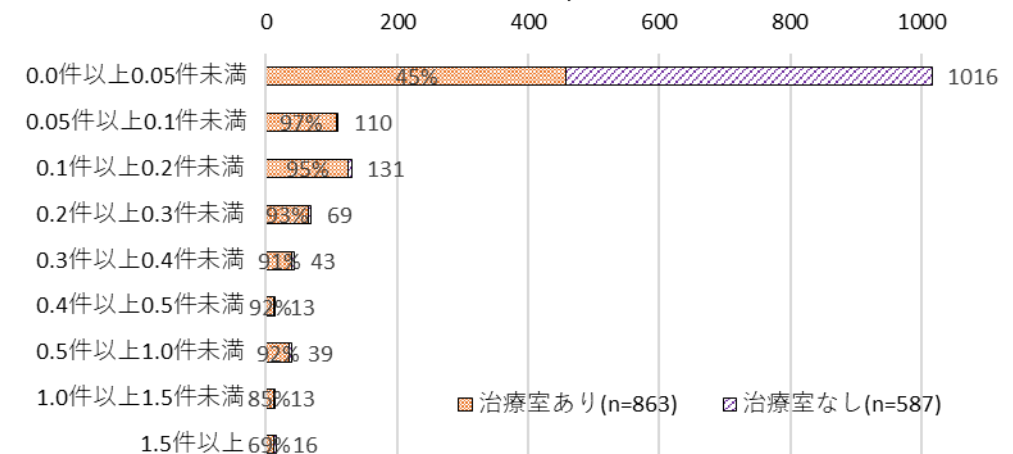
全身麻酔の手術（算定回数/医療保険届出病床・年）



人工心肺を用いた手術（算定回数/年）



人工心肺を用いた手術（算定回数/医療保険届出病床・年）



※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合産科特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

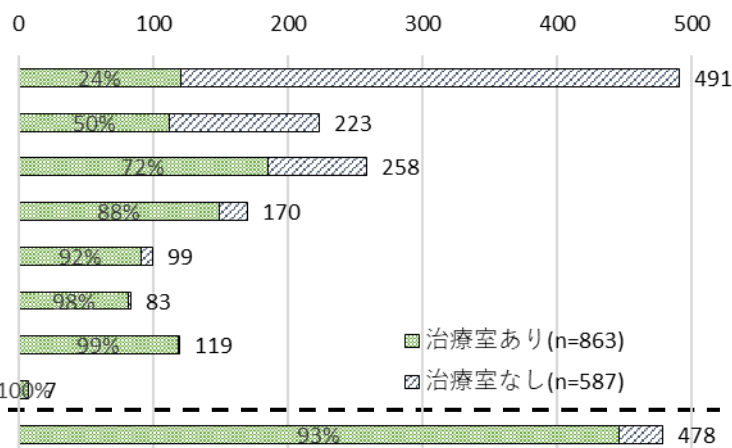
出典：DPCデータ（治療室の状況；令和2年3月時点
算定回数；令和元年度1年間の算定回数）

急性期1における治療室の有無別、病床1床あたり手術等の状況①

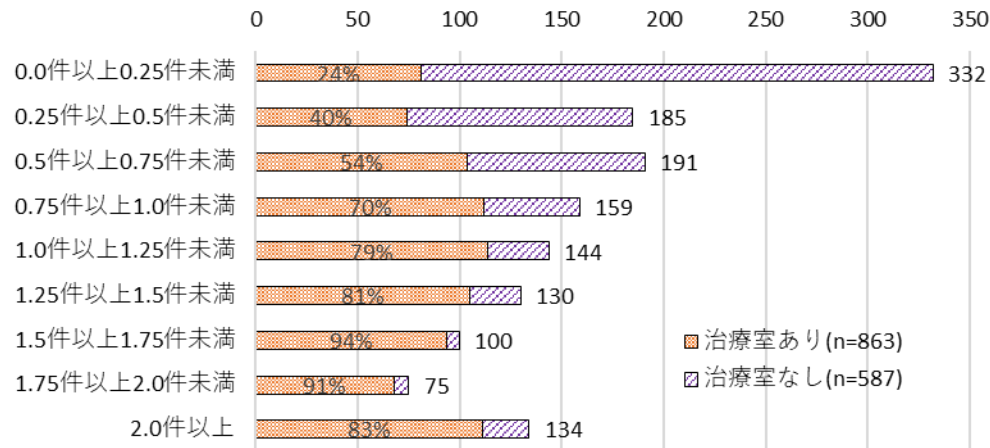
○ 悪性腫瘍の手術、腹腔鏡下手術について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、医療保険届出病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

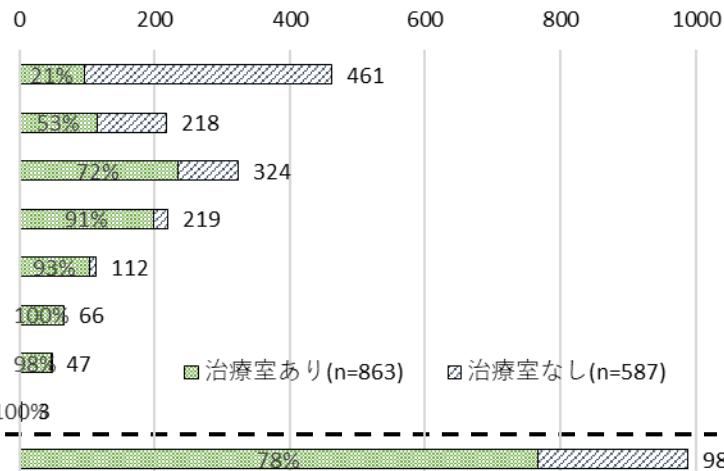
悪性腫瘍の手術（算定回数/年）



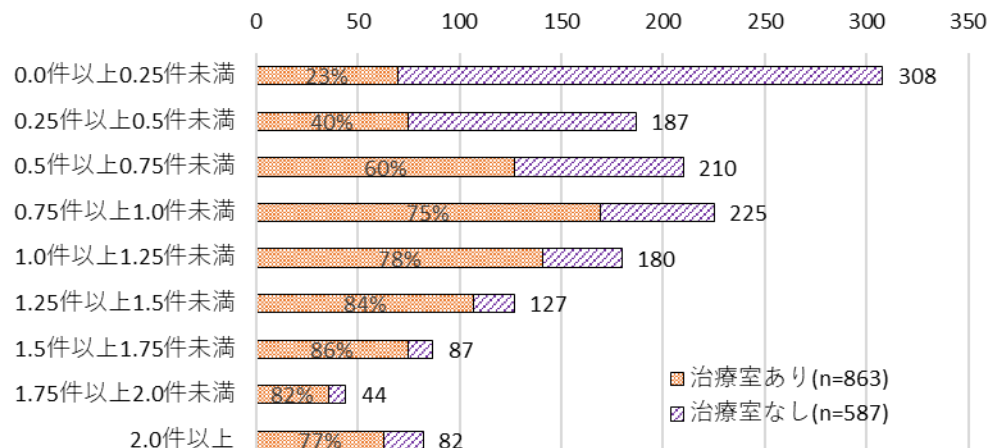
悪性腫瘍の手術（算定回数/医療保険届出病床・年）



腹腔鏡下手術（算定回数/年）



腹腔鏡下手術（算定回数/医療保険届出病床・年）



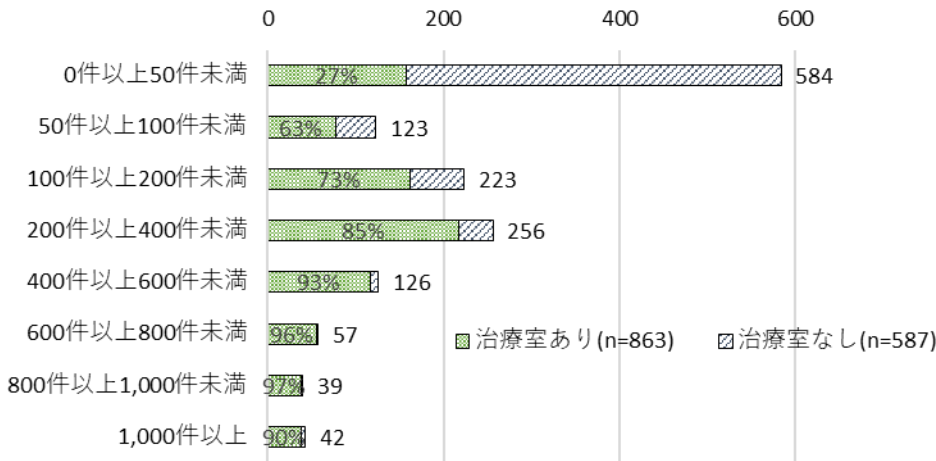
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合産科特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

急性期 1 における治療室の有無別、病床 1 床あたり手術等の状況②

○ 心臓カテーテル法手術、消化管内視鏡手術について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、医療保険届出病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

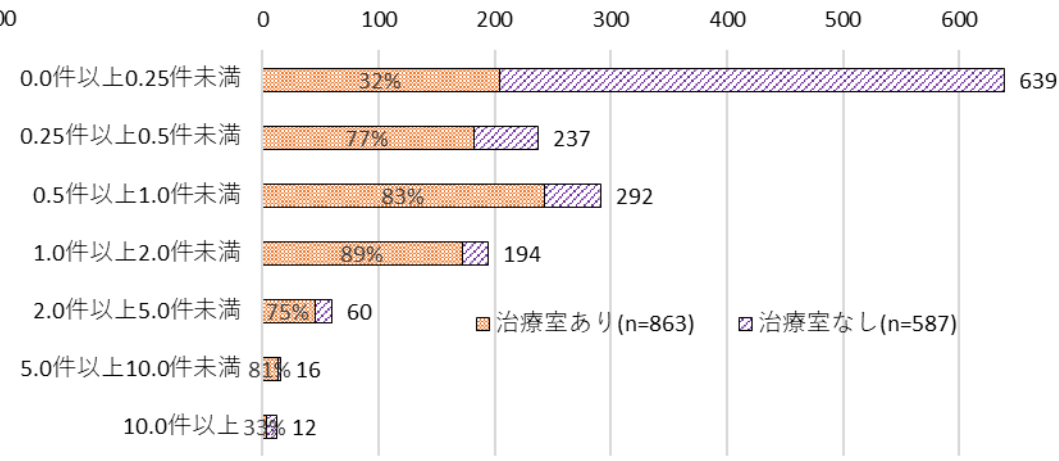
急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

心臓カテーテル法による手術（算定回数/年）

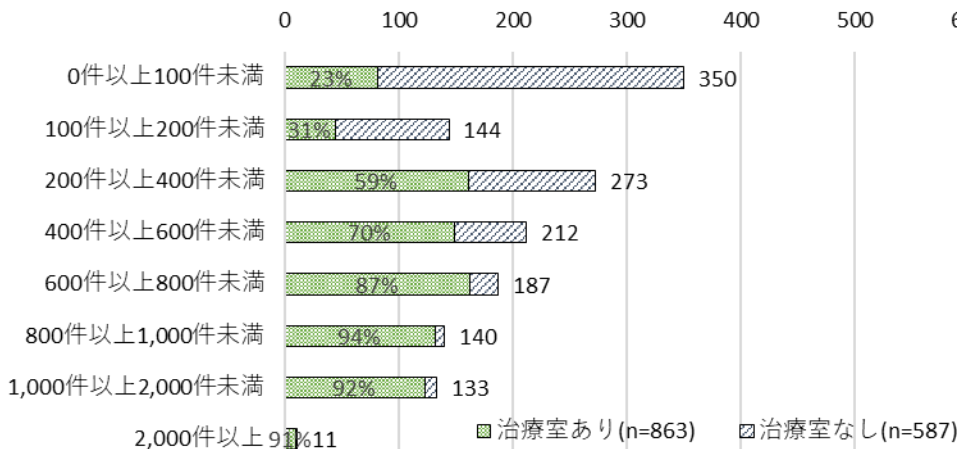


心臓カテーテル法による手術

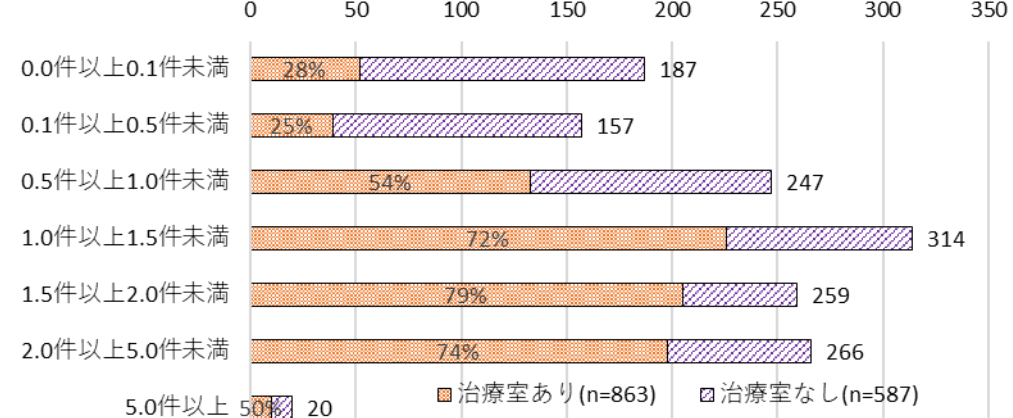
（算定回数/医療保険届出病床・年）



消化管内視鏡による手術（算定回数/年）



消化管内視鏡による手術（算定回数/医療保険届出病床・年）



※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

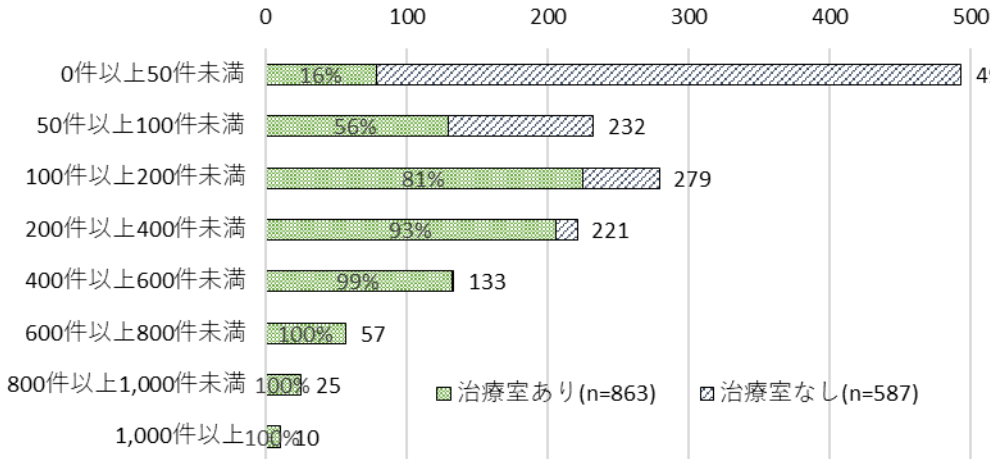
出典：DPCデータ（治療室の状況；令和2年3月時点
算定回数；令和元年度1年間の算定回数）

急性期 1 における治療室の有無別、病床 1 床あたり手術等の状況②

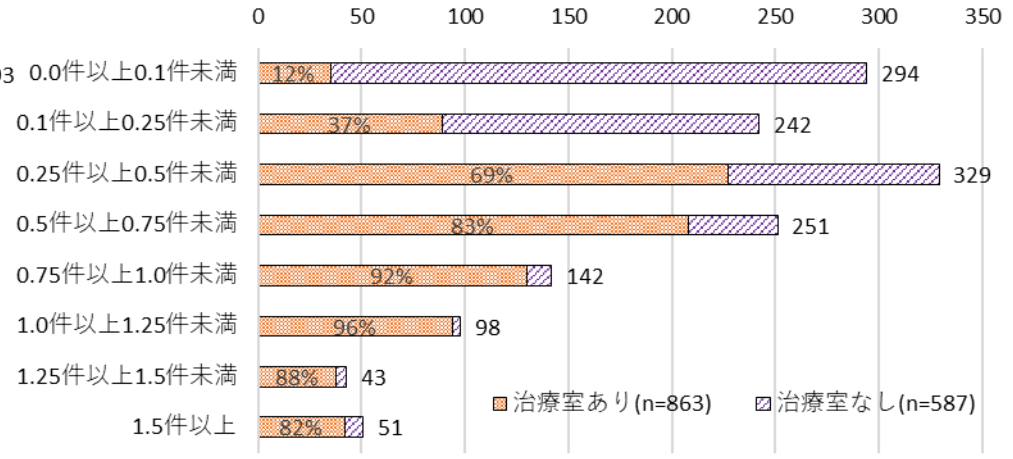
○ 時間外の手術、救急搬送受入件数について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、医療保険届出病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

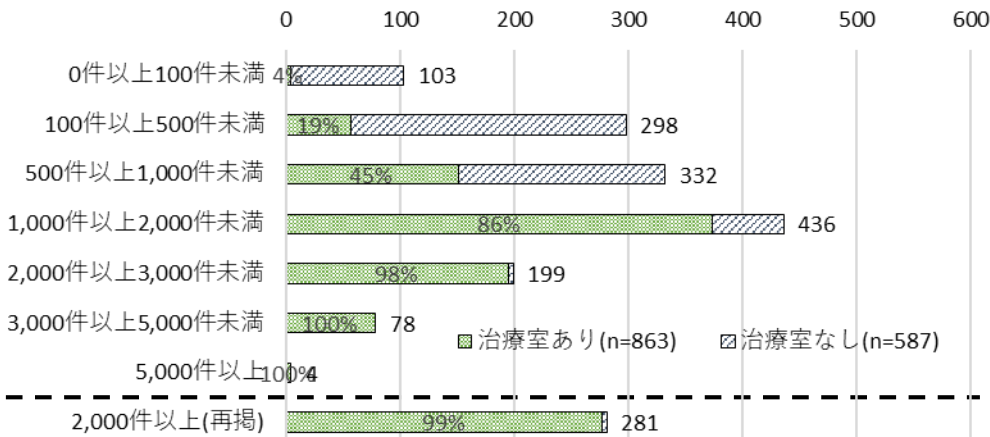
手術における時間外加算の算定件数（算定回数/年）



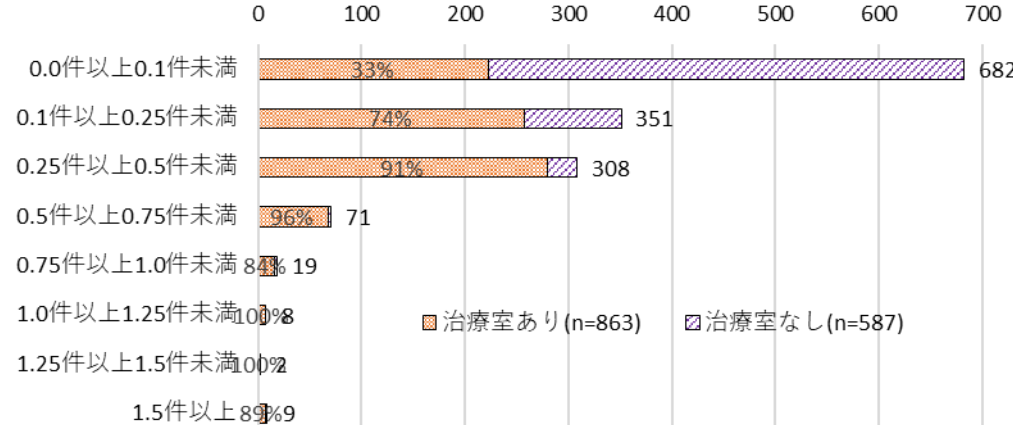
手術における時間外加算の算定回数
(算定回数/医療保険届出病床・年)



救急搬送受入件数（算定回数/年）



救急搬送受入件数（算定回数/医療保険届出病床・年）



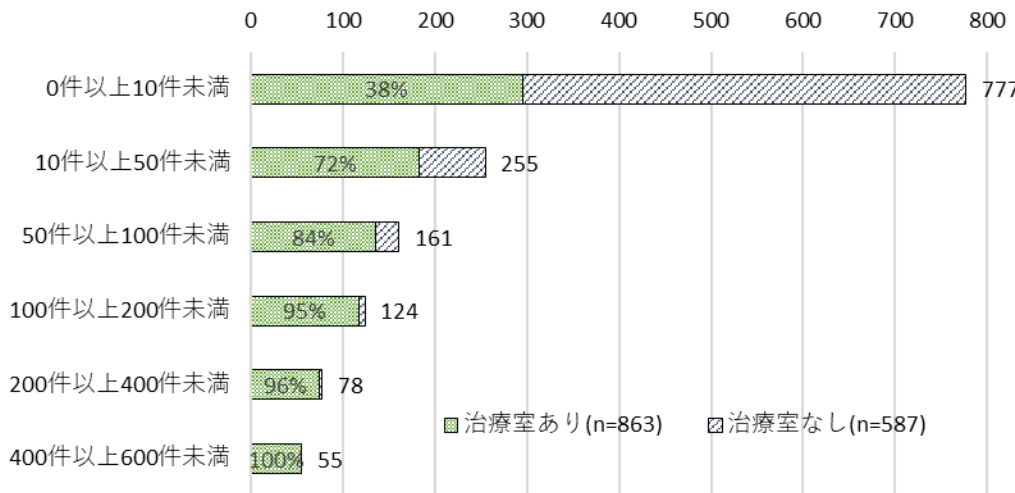
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合産科特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

急性期 1 における 6 歳未満の手術の実施状況

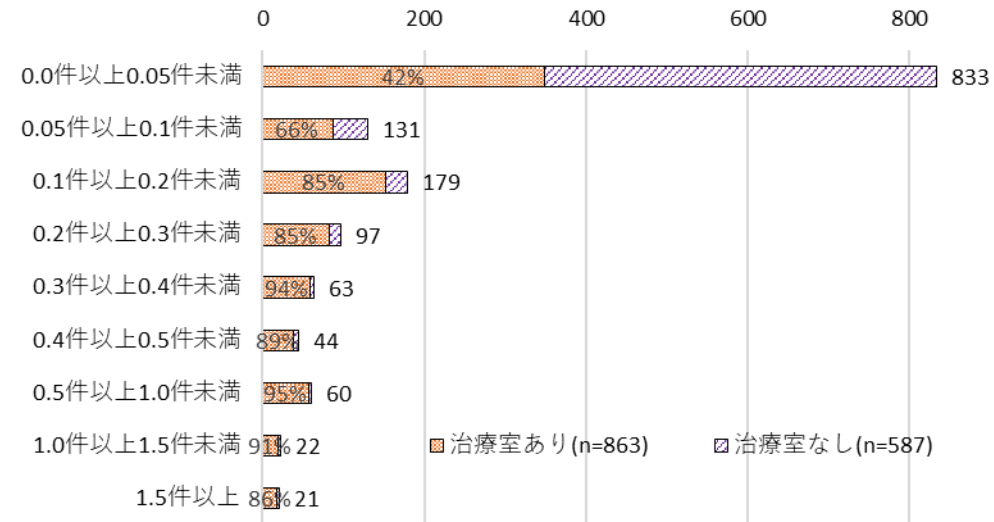
○ 6歳未満における手術について、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における年間実施件数の分布と、医療保険届出病床1床あたりの実施件数の分布を比較した。

急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、手術等の状況

手術における 6 歳未満に係る加算（算定回数/年）



手術における 6 歳未満に係る加算
（算定回数/医療保険届出病床・年）



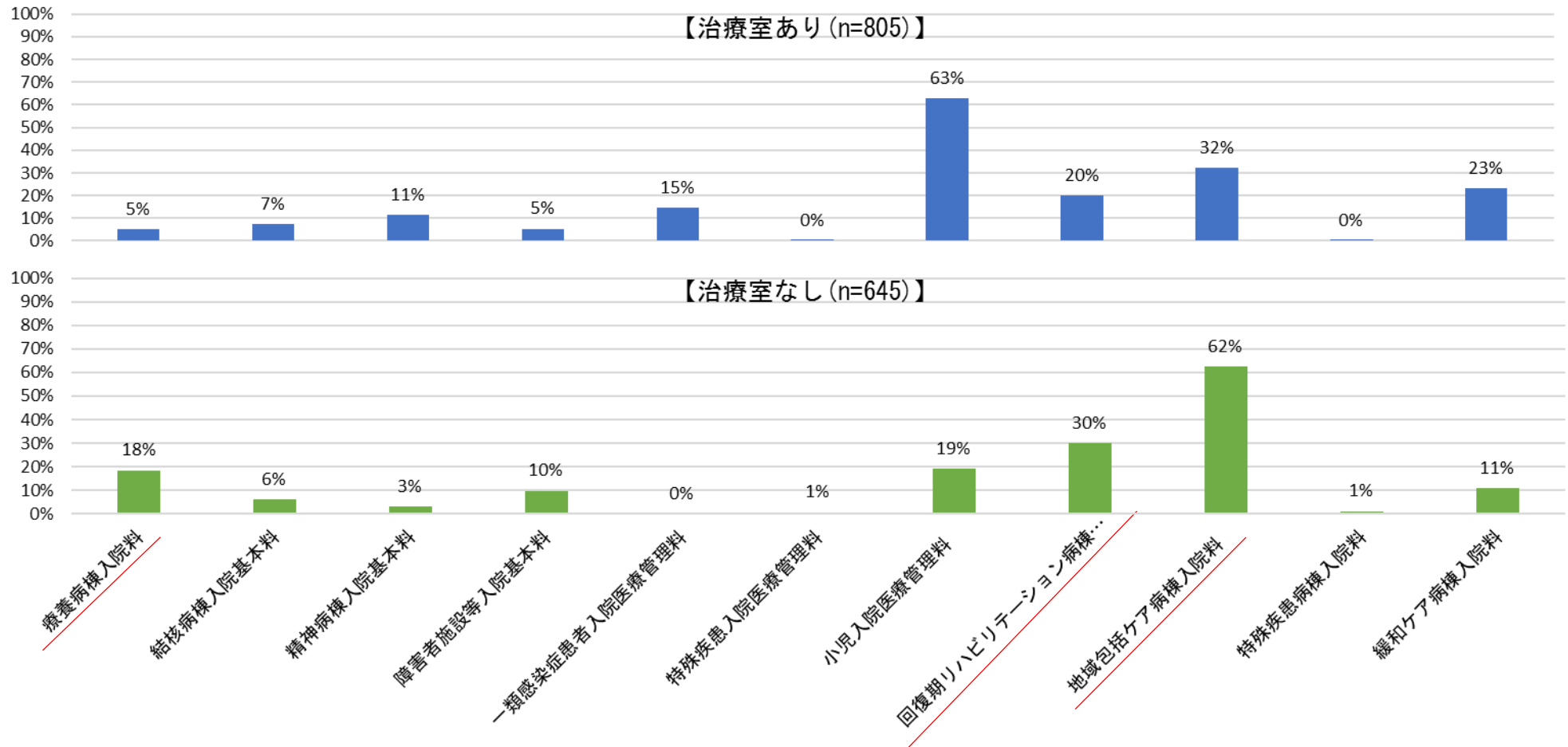
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

出典：DPCデータ（治療室の状況；令和2年3月時点
算定回数；令和元年度1年間の算定回数）

急性期 1 における治療室の有無別・届出病棟の状況

○ 急性期一般入院料1を届け出ている医療機関において、治療室(救命救急入院料、ハイケアユニット入院医療管理料、特定集中治療室のいずれか)の有無別に、他に届け出ている病棟の状況を集計したところ、治療室の届出なしの医療機関の方が届出ありの医療機関より、療養、回りハ、地ケアを届け出ている割合が高かった。

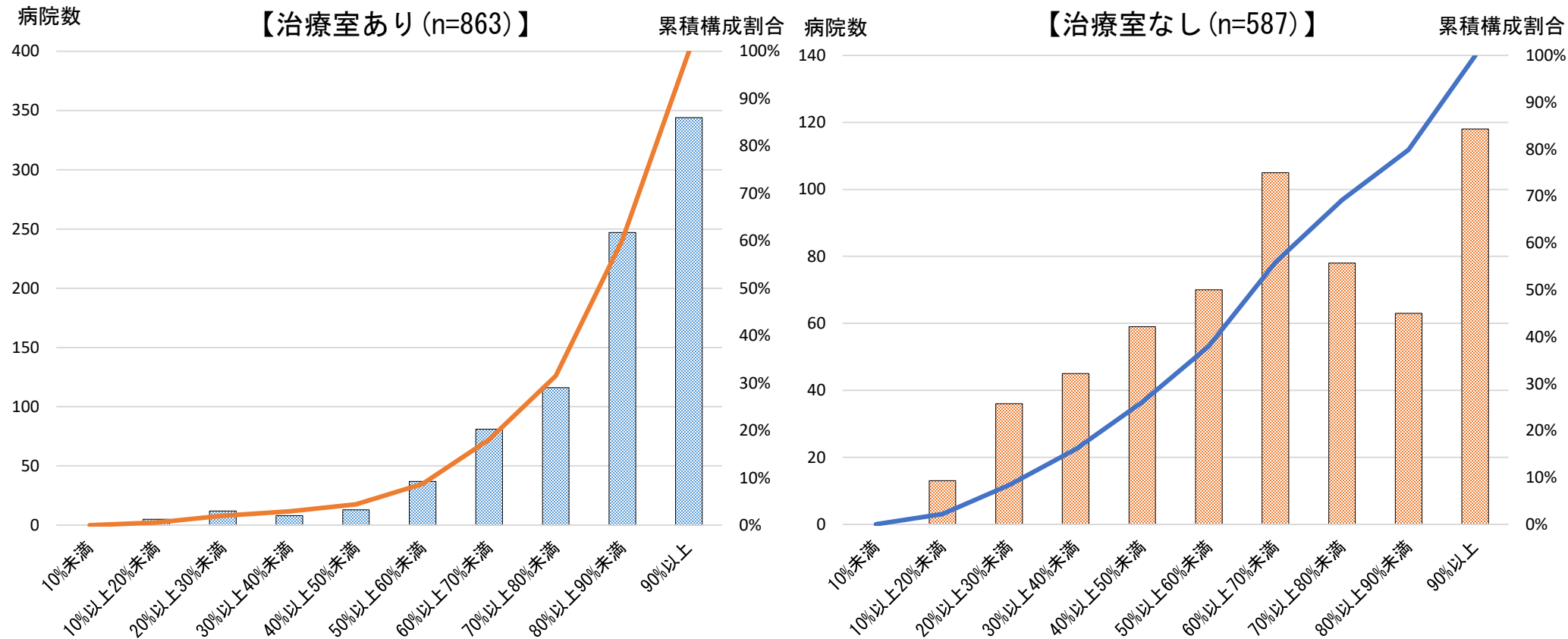
急性期一般入院料1における、治療室(救命救急入院料、ハイケアユニット入院医療管理料、特定集中治療室のいずれか)の有無別、届出病棟の状況



治療室の有無別、急性期病床が病床全体に占める割合

○ 治療室ありの医療機関の方が、当該医療機関の医療保険届出病床数に占める急性期一般入院料1及び治療室の病床数の割合が高く、治療室ありの医療機関のうち9割は60%を超えていた。

治療室の有無別、急性期一般入院料1及び治療室が、当該医療機関の医療保険届出病床数に占める割合

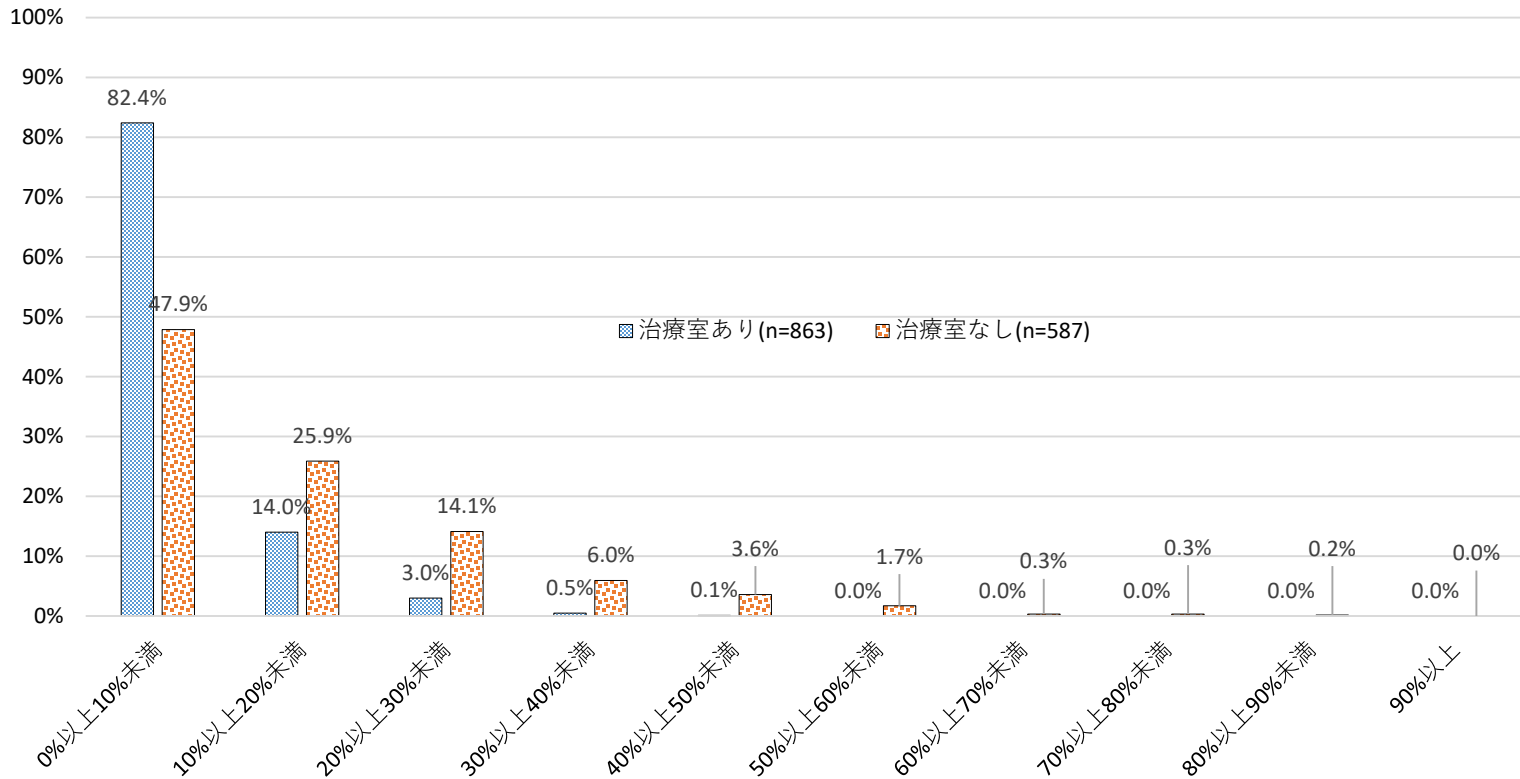


※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

急性期 1 における治療室の有無別、自院他病棟（一般病棟以外）への転棟率

○ 急性期一般入院料 1 における、治療室の有無別、一般病棟（急性期一般入院料 1 及び治療室）から自院他病棟（一般病棟以外）への転棟率は、以下のとおりであった。

急性期一般入院料 1 を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、自院他病棟（一般病棟以外）への転棟率



※ 自院他病棟(一般病棟以外)への転棟率:
急性期一般入院料1又は治療室から全ての退棟(退院)患者のうち、自院のそれ以外の病棟に転棟した割合

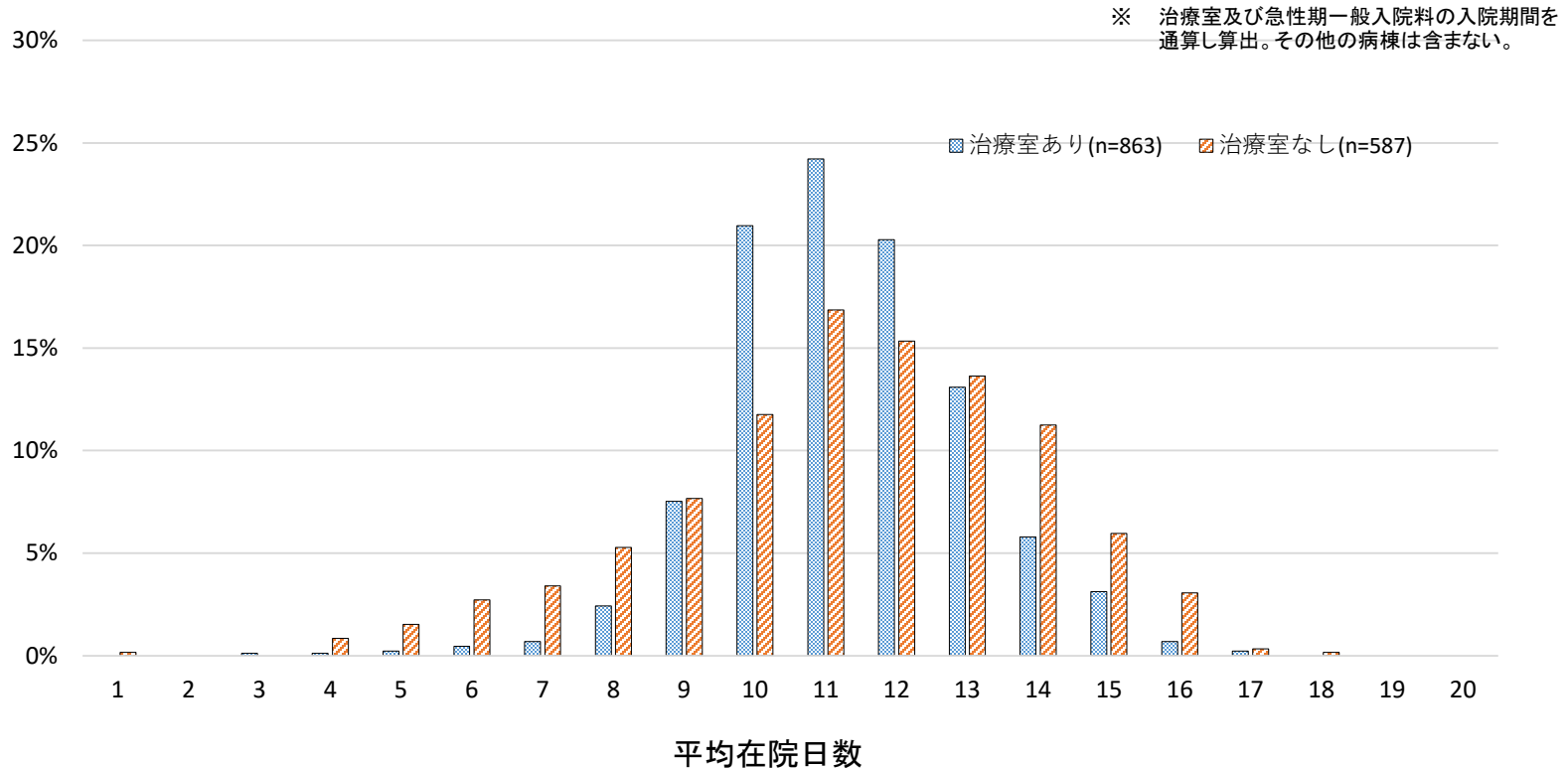
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料、総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

出典：DPCデータ（治療室の状況；令和2年3月時点
転棟率；令和元年度1年間の状況）

急性期一般入院料 1 における治療室の有無別、平均在院日数

○ 急性期一般入院料 1 における、治療室の有無別、平均在院日数の分布は、以下のとおりであった。

急性期一般入院料 1 を届け出ている医療機関における、
治療室の有無別、平均在院日数※の分布



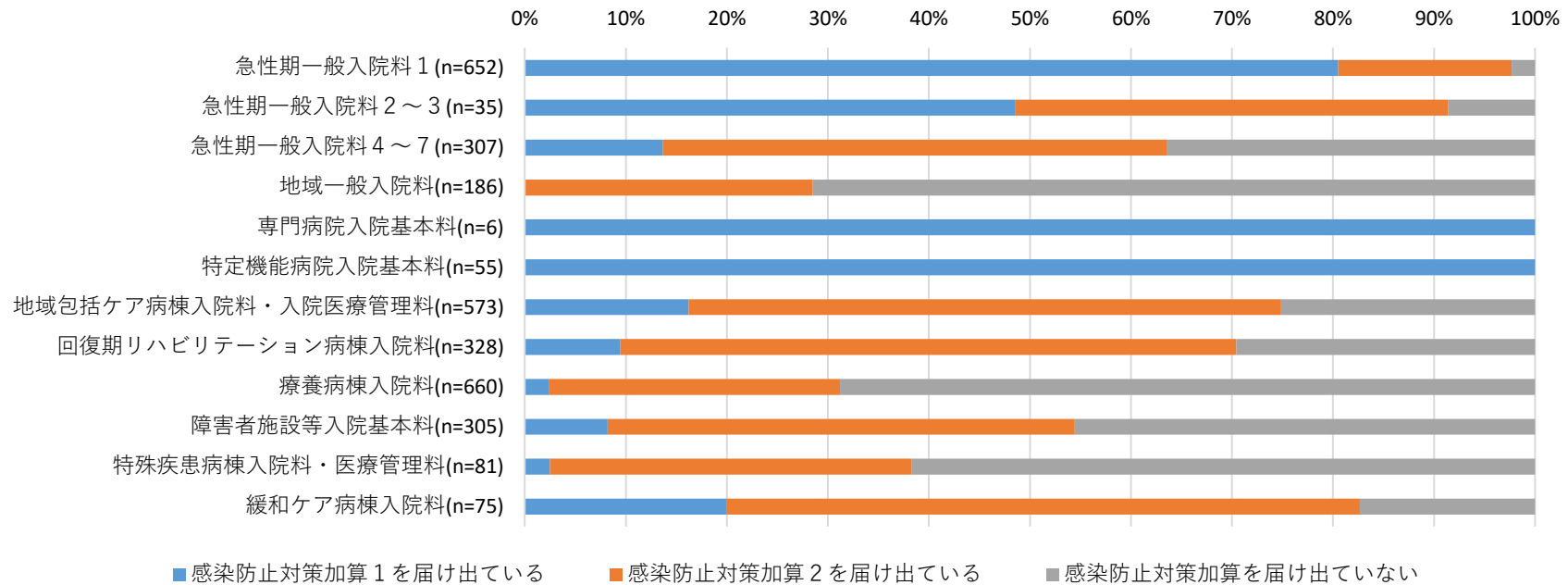
※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

出典：DPCデータ（治療室の状況；令和2年3月時点
平均在院日数；令和元年度1年間の状況）

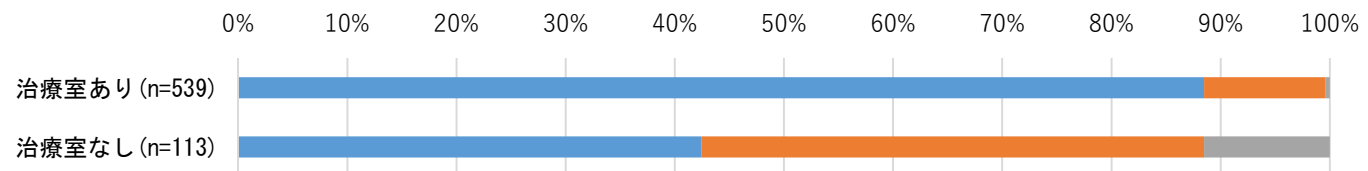
感染防止対策加算の届出状況

○ 各入院料を届け出ている医療機関における、感染防止対策加算の届出状況は、以下のとおりであった。

感染防止対策加算の届出有無



急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室の有無別、感染防止対策加算の届出状況

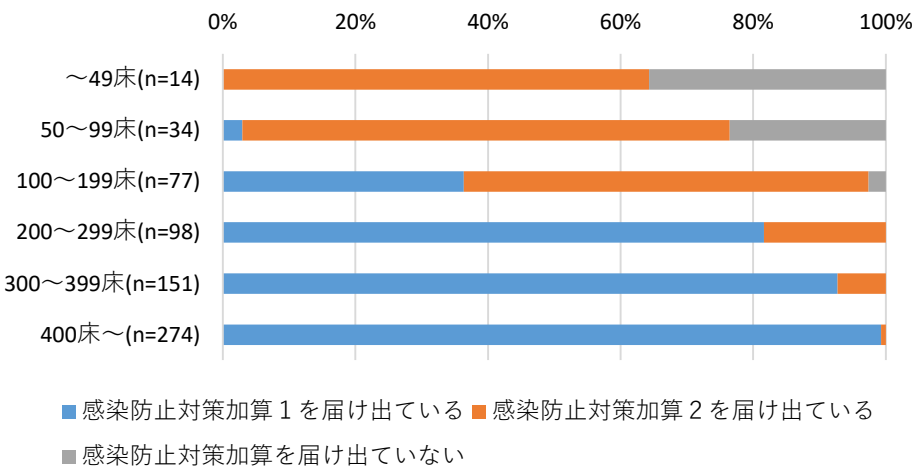


※ 「治療室」を有している医療機関とは、以下のいずれかの入院料を届け出ている医療機関。
救命救急入院料、特定集中治療室管理料、ハイケアユニット入院医療管理料、
脳卒中ケアユニット入院医療管理料、小児特定集中治療室管理料、新生児特定集中治療室管理料
総合周産期特定集中治療室管理料、新生児治療回復室入院医療管理料

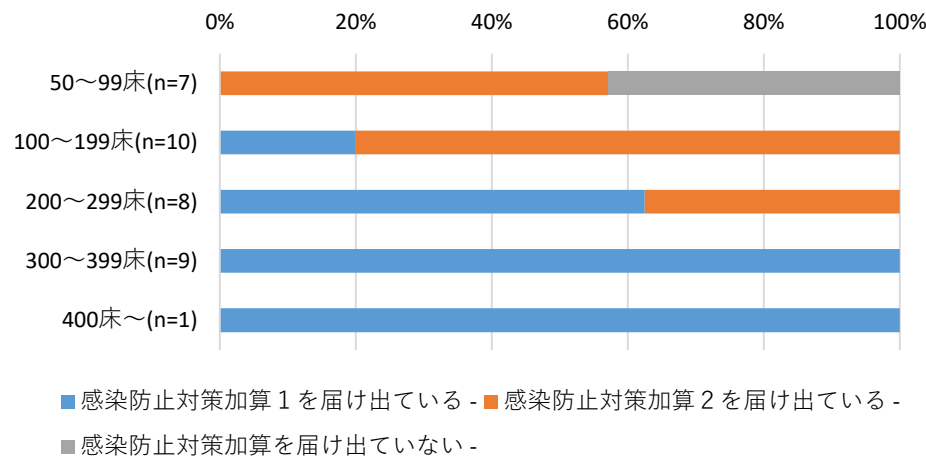
各入院料における病床規模別の感染防止対策加算の届出状況①

○ 各入院料を届け出ている医療機関における、病床規模別の感染防止対策加算の届出状況は、以下のとおりであった。

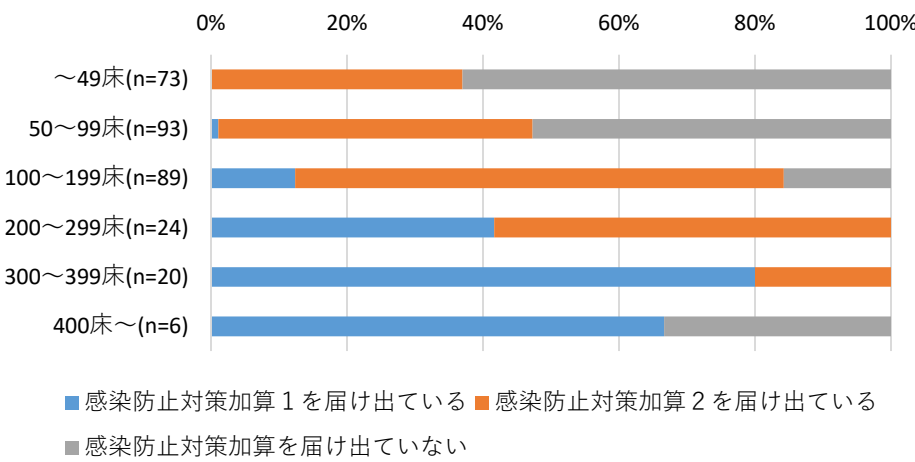
急性期一般入院料 1



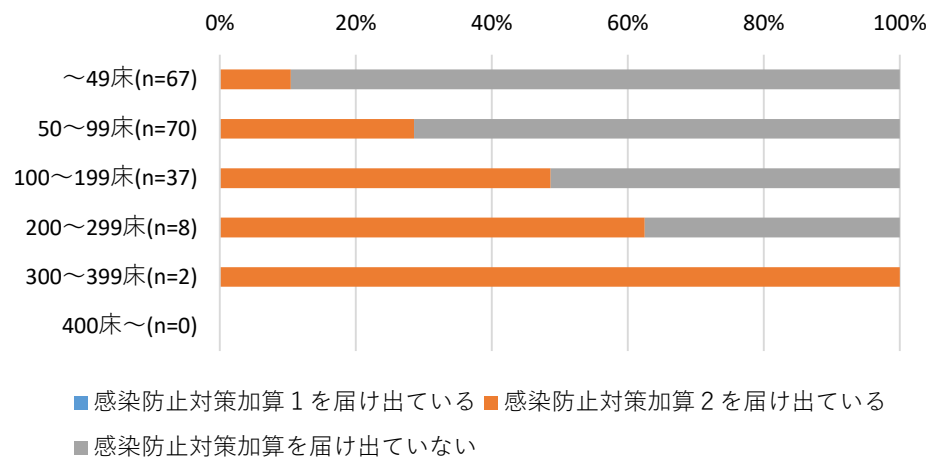
急性期一般入院料 2～3



急性期一般入院料 4～7



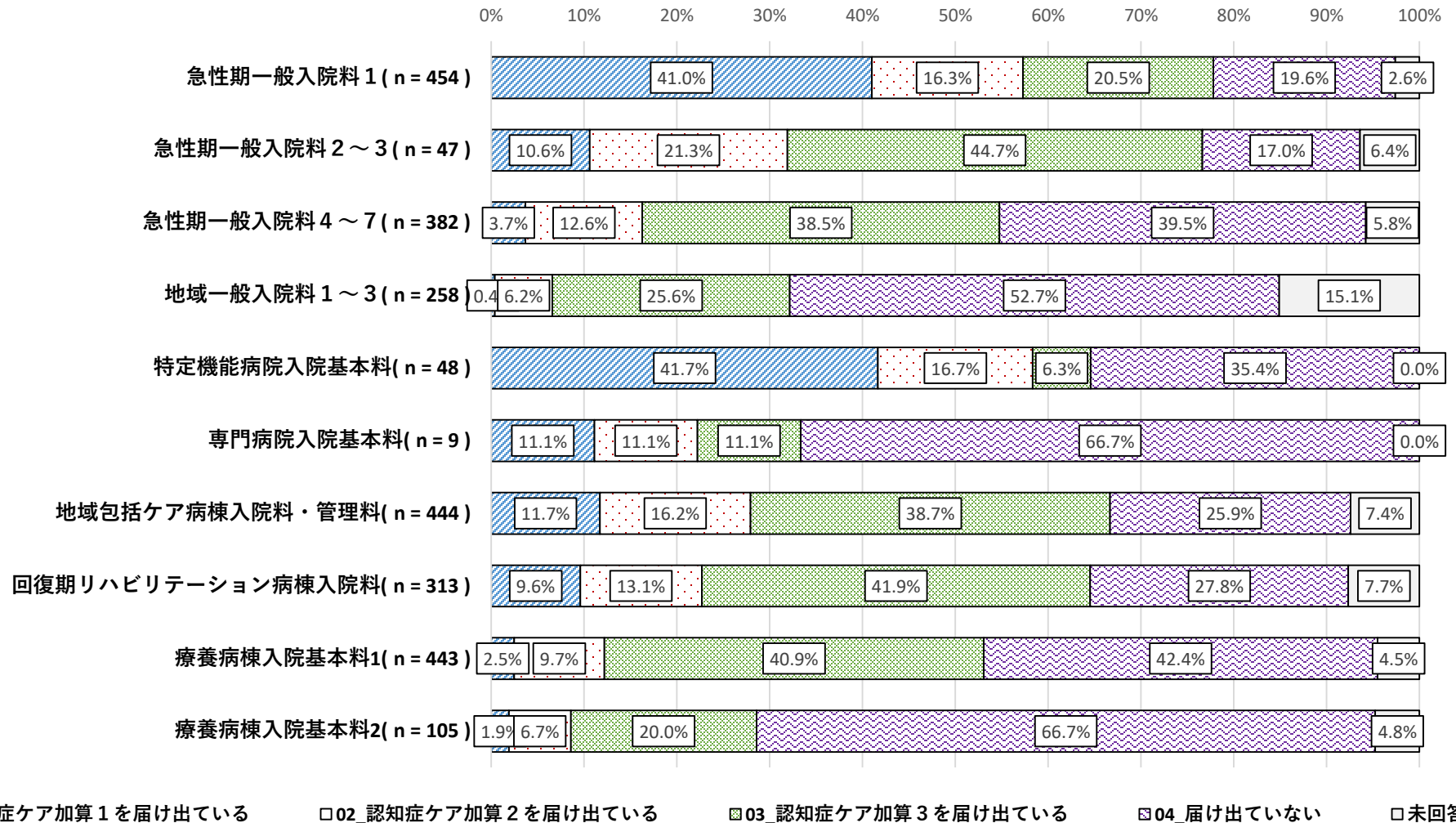
地域一般入院料



認知症ケア加算の届出状況

○ 認知症ケア加算 1 の届出は、急性期一般入院料 1 ・ 特定機能病院で多く、その他の入院料では認知症ケア加算 3 の届出が多かった。

認知症ケア加算の届出状況



01_認知症ケア加算 1 を届け出ている

02_認知症ケア加算 2 を届け出ている

03_認知症ケア加算 3 を届け出ている

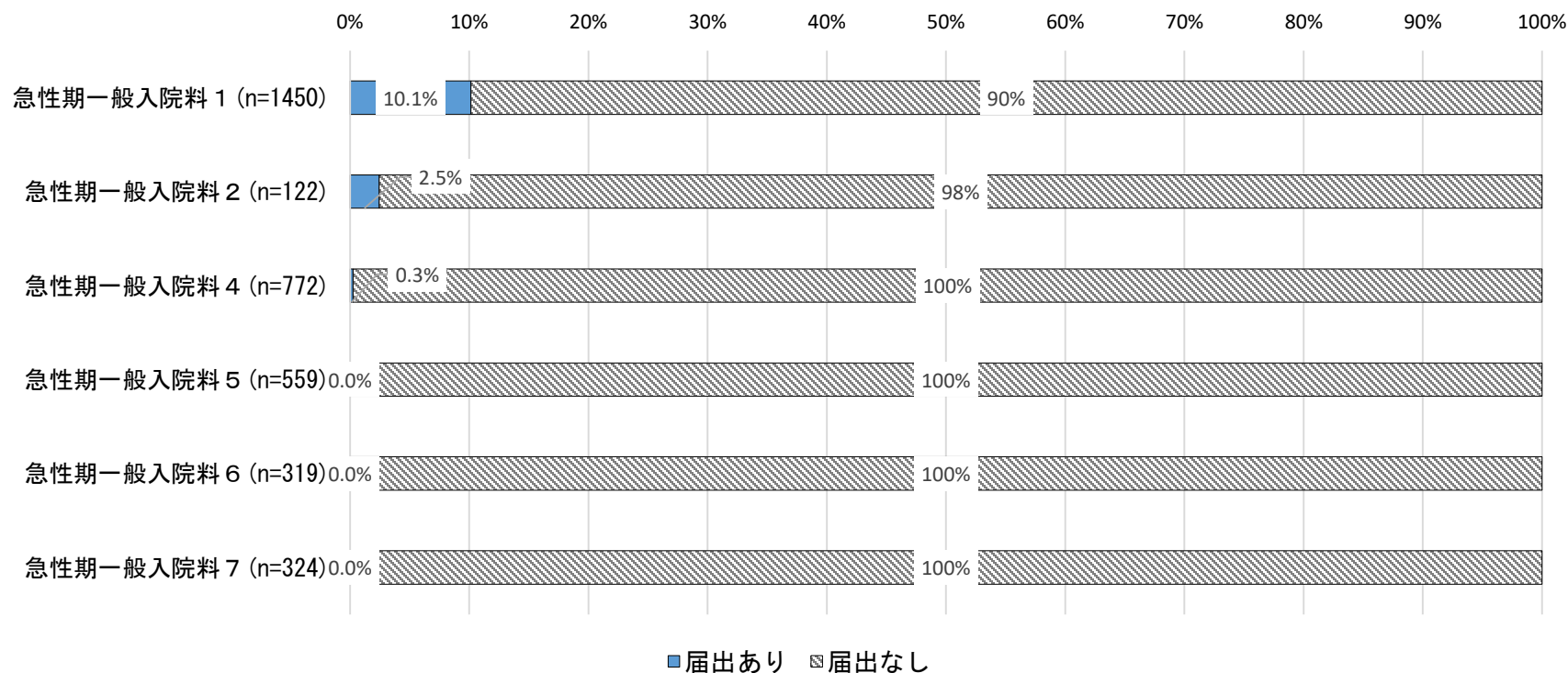
04_届け出していない

未回答

精神科リエゾンチーム加算の届出状況

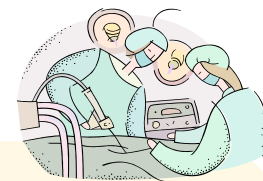
○ DPC病院における、入院料別の精神科リエゾンチーム加算の届出状況は以下のとおりであった。

急性期一般 1～7のDPC病院における、入院料別、
精神科リエゾンチーム加算の届出状況



急性期医療を担う医療機関に係るこれまでの議論(ポイントの振り返り)

高度急性期・急性期 (ICU, NICU, HCU等)



これまでの議論のポイント (例)

- 24時間の救急医療提供
- 救急搬送の受入れの一定の実績
- 緊急手術の実施
- 入院時重症の患者・家族に対する支援に係る取組



これまでの議論のポイント (例)

- 地域連携室の設置
- 充実した入退院支援
- 回復期入院医療等を担う地域の医療機関との役割分担

これまでの議論のポイント (例)

- 全身麻酔の手術、悪性腫瘍手術、腹腔鏡下手術、心臓カテーテル法による手術、消化管内視鏡による手術等の実施の一定の実績
- 専門的な知識を有する医療従事者による集中治療の提供
- 早期に回復させる取組
- 院内心停止を減らす取組を通じた安全な医療の提供を支える仕組み
- 感染防止に係る取組の実施

これまでの議論のポイント (例)

- 医療従事者の負担軽減に資する取組の実施
- 医療機関の外来機能分化に係る取組の実施



急性期入院医療に係る評価についての課題（小括）

（急性期入院医療の評価について）

- ・急性期医療を担う医療機関の具体的役割として、①救急対応等、重症患者への集中的な対応、②手術等、専門的な医療を安全に提供できる体制を確保、③急性期後の患者を自宅や後方病床等に退院支援する機能、等についてこれまでの中医協で議論を行った。
- ・急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、手術、放射線療法、化学療法、分娩、全身麻酔の手術、人工心肺を用いた手術、悪性腫瘍の手術、腹腔鏡下手術、心臓カテーテル法手術、消化管内視鏡手術、時間外の手術、救急搬送受入件数、6歳未満における手術、のいずれにおいても、年間実施件数が多いほど治療室ありの医療機関の割合が高かった。一方、1床あたりの実施件数を見ると、治療室なしの医療機関においても一定程度実施件数が多い医療機関も存在していた。
- ・治療室の有無別に、当該医療機関の医療保険届出病床数に占める急性期一般入院料1及び治療室の病床数の割合を集計したところ、治療室ありの医療機関の方が、急性期病床が病床全体に占める割合が高く、治療室ありの医療機関のうち91%は、急性期病床が60%を超えていた。
- ・急性期一般入院料1における、治療室の有無別、一般病棟から自院他病棟への転棟率を見ると、治療室ありの医療機関の方が、転棟率が低い傾向にあった。
- ・急性期一般入院料1における、治療室の有無別、平均在院日数の分布を集計したところ、治療室ありの医療機関の方が、平均在院日数が短い傾向にあった。
- ・急性期一般入院料1を届け出ている医療機関のほとんどが、感染防止対策加算1又は2を届け出ている。
- ・急性期一般入院料1を届け出ている医療機関のうち約8割は、認知症ケア加算1、2又は3を届け出ている。
- ・DPC病院のうち、精神科リエゾンチーム加算を届けている医療機関は、急性期一般入院料1又は2を届けている医療機関に分布していた。

急性期入院医療について（その2）

1. 急性期入院医療の現状等について
2. 急性期入院医療の評価について
3. 高度急性期入院医療に係る評価について
 - 3-1 重症患者対応の評価について
 - 3-2 その他
4. 論点

重症患者対応に係る指摘事項

【10月27日 入院医療等の調査・評価分科会におけるこれまでの検討結果(とりまとめ)】

- ECMO装着患者等については、2対1以上の手厚い看護配置を行っている場合があるといった実態について考慮すべき、との指摘があった。

【11月10日 中央社会保険医療協議会総会】

- 人員配置等について、専門性の高い看護師や臨床工学技士が手厚く配置され、専門的なケア・技術を実施している実態を踏まえた、メリハリのある評価を検討すべき。

簡易な報告による届出状況

重症の新型コロナウイルス感染症患者が主に入院する①救命救急入院料、②特定集中治療室管理料、③ハイケアユニット入院医療管理料等の病床を増床した場合、本来であれば、定められた様式に従って、治療室に関する詳細な状況を含め届出を行うべきところだが、今回の臨時的な取扱いでは、新型コロナウイルス感染症患者の受入れのために、特定集中治療室管理料等と同等の人員配置とした病棟において、新型コロナウイルス感染症患者又は本来当該入院料を算定する病棟において受け入れるべき患者を受け入れた場合には、それぞれの入院料に係る運用開始の日付及び人員配置等に関する「簡易な報告」を行うことにより、該当する入院料を算定できることとしている。（令和2年4月18日～）

（いずれの病床においても新型コロナの患者を受け入れることが可能）

新型コロナ対応に係る臨時的な取扱いである「簡易な報告」により増加した病床数。

診療報酬上の本来の届出による病床数。

①救命救急入院料の簡易な報告の届出数

	令和2年度	令和3年度				累積	令和元年7月1日時点の届出病床数
		4月2日 ～5月1日	5月2日 ～6月1日	6月2日 ～7月1日	7月2日 ～8月1日		
救命救急入院料	1,324	59	231	81	10	3,029	6,556
救命救急入院料1	654	26	147	47	6	1,534	3,578
救命救急入院料2	197	5	31	-9	0	421	234
救命救急入院料3	178	3	-14	92	4	441	1,663
救命救急入院料4	295	25	67	-49	0	633	1,081

②特定集中治療室管理料の簡易な報告の届出数

	令和2年度	令和3年度				累積	令和元年7月1日時点の届出病床数
		4月2日 ～5月1日	5月2日 ～6月1日	6月2日 ～7月1日	7月2日 ～8月1日		
特定集中治療室管理料	1,016	48	107	56	-6	2,237	5,383
特定集中治療室管理料1	244	24	68	-22	-5	553	1,482
特定集中治療室管理料2	95	22	20	30	-8	254	755
特定集中治療室管理料3	628	2	19	44	1	1,322	2,839
特定集中治療室管理料4	49	0	0	4	6	108	762

③ハイケアユニット入院医療管理料の簡易な報告の届出数

	令和2年度	令和3年度				累積	令和元年7月1日時点の届出病床数
		4月2日 ～5月1日	5月2日 ～6月1日	6月2日 ～7月1日	7月2日 ～8月1日		
ハイケアユニット入院医療管理料	8,819	657	1,268	471	284	20,318	5,727
ハイケアユニット入院医療管理料1	7,318	512	930	490	-8	16,560	5,388
ハイケアユニット入院医療管理料2	1,501	145	338	-19	292	3,758	339

特定集中治療室等における治療の実施状況

中医協 総-5
3. 11. 10

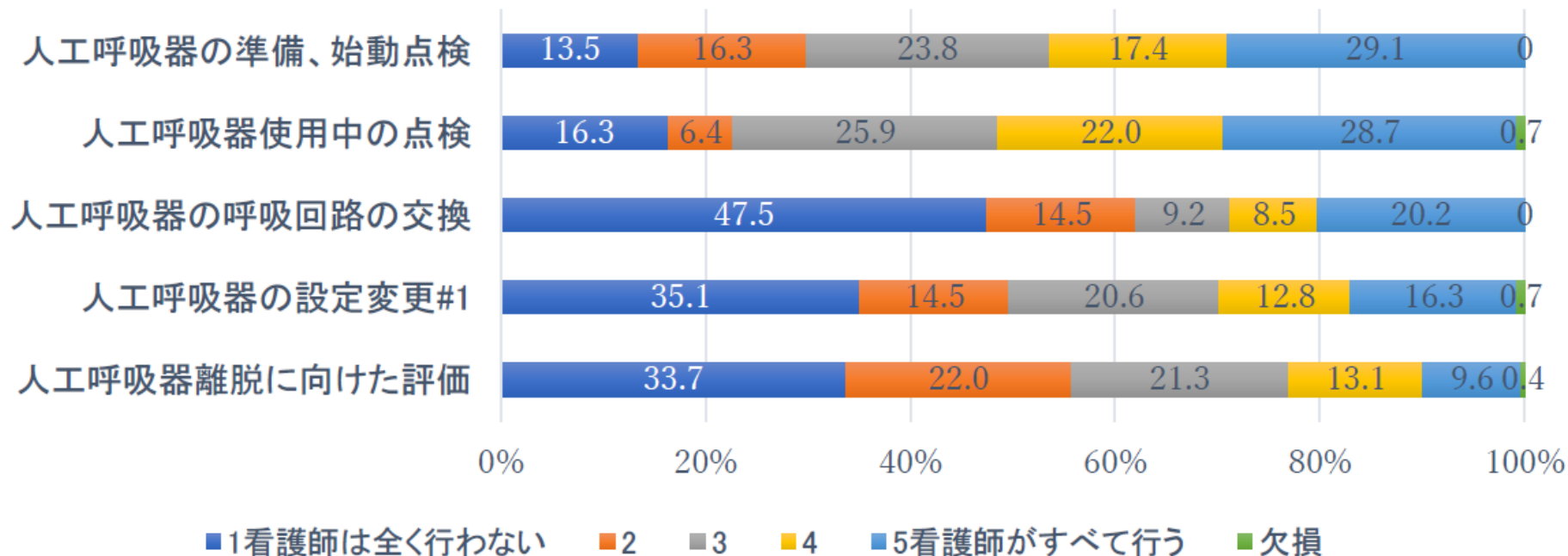
- 特定集中治療室管理料等における治療の実施状況について、まとめたものは以下のとおり。
- 人工呼吸器使用患者の割合、血液浄化療法実施患者の割合はいずれも第1四分位数-第3四分位数で約2倍の開きがみられた。ECMO実施患者数はさらに大きくばらついていた。

	中央値 (第1四分位数-第3四分位数)
人工呼吸器使用患者の割合 (NPPVは含めない) (287施設)	38.1% (24.9-50.1)
血液浄化療法実施患者の割合 (CHDF、HD、PMX-HP、PEなど) (290施設)	8.2% (5.0-12.4)
ECMO実施患者数 (V-A、V-V) (300施設)	8 症例 (3-18)

○ 人工呼吸管理に関する24時間を通じた各種業務について、「看護師は全く行わない」を「1」とし、「看護師が全て行う」を「5」とした場合の回答の割合は以下のとおりであった。

図1. 人工呼吸器に関して(n=282)

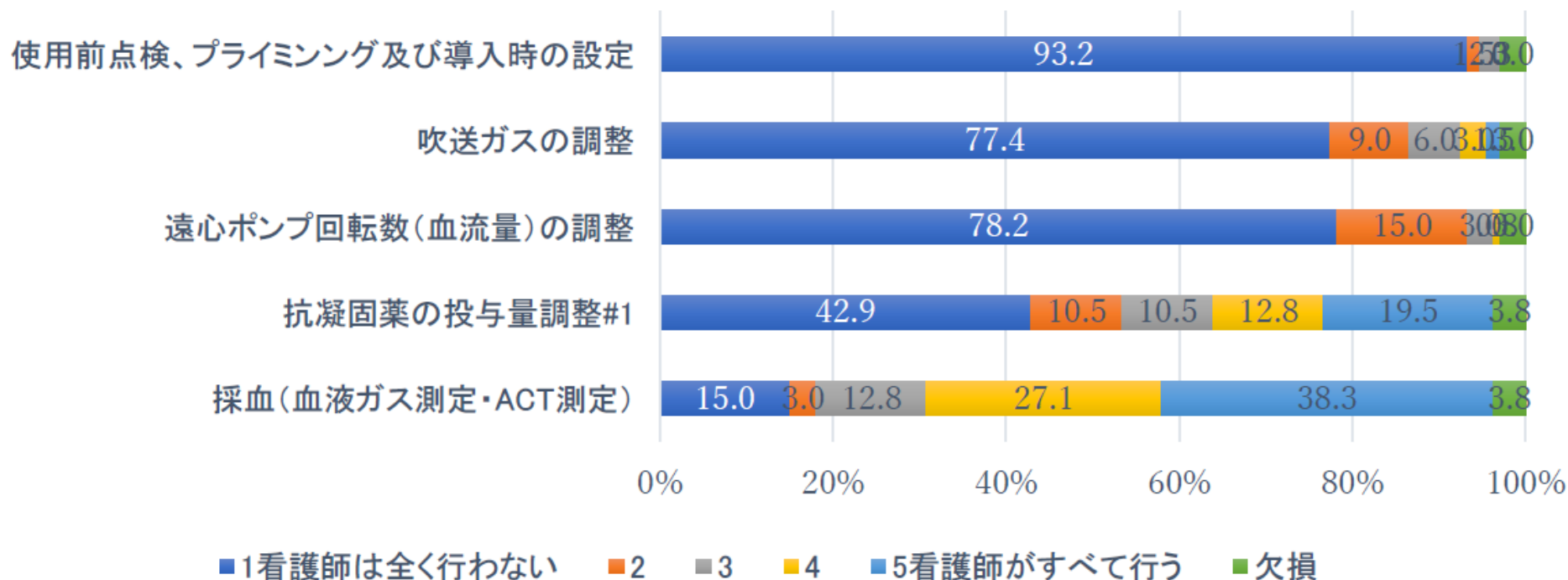
#1プロトコルや医師の包括指示等を用いた実施



○ V-V ECMOの症例経験のあったICUにおけるV-V ECMO関する24時間を通じた各種業務について、「看護師は全く行わない」を「1」とし、「看護師が全て行う」を「5」とした場合の回答の割合は以下のとおりであった。

図2. V-V ECMOに関して(n=133)

#1プロトコルや医師の包括指示等を用いた実施



治療室における適切な研修を修了した看護師に係る施設基準

中医協 総-1-2
3. 10. 27(改)

特定集中治療室管理料1・2の施設基準

- ・集中治療を必要とする患者の看護に従事した経験を5年以上
 - ・集中治療を必要とする患者の看護に係る適切な研修を修了した専任の常勤看護師
 - ・当該治療室内に週20時間以上配置
- ※専任の常勤看護師2名組み合わせることにより、週20時間以上配置しても差し支えない(重複する時間帯については1名についてのみ計上)

「適切な研修」とは、
国又は医療関係団体等が主催する600時間以上の研修(修了証が交付されるもの)であり、講義及び演習により集中治療を必要とする患者の看護に必要な専門的な知識及び技術を有する看護師の養成を目的とした研修又は保健師助産師看護師法第37条の2第2項第5号の規定による指定研修機関において行われる集中治療を必要とする患者の看護に係る研修であること

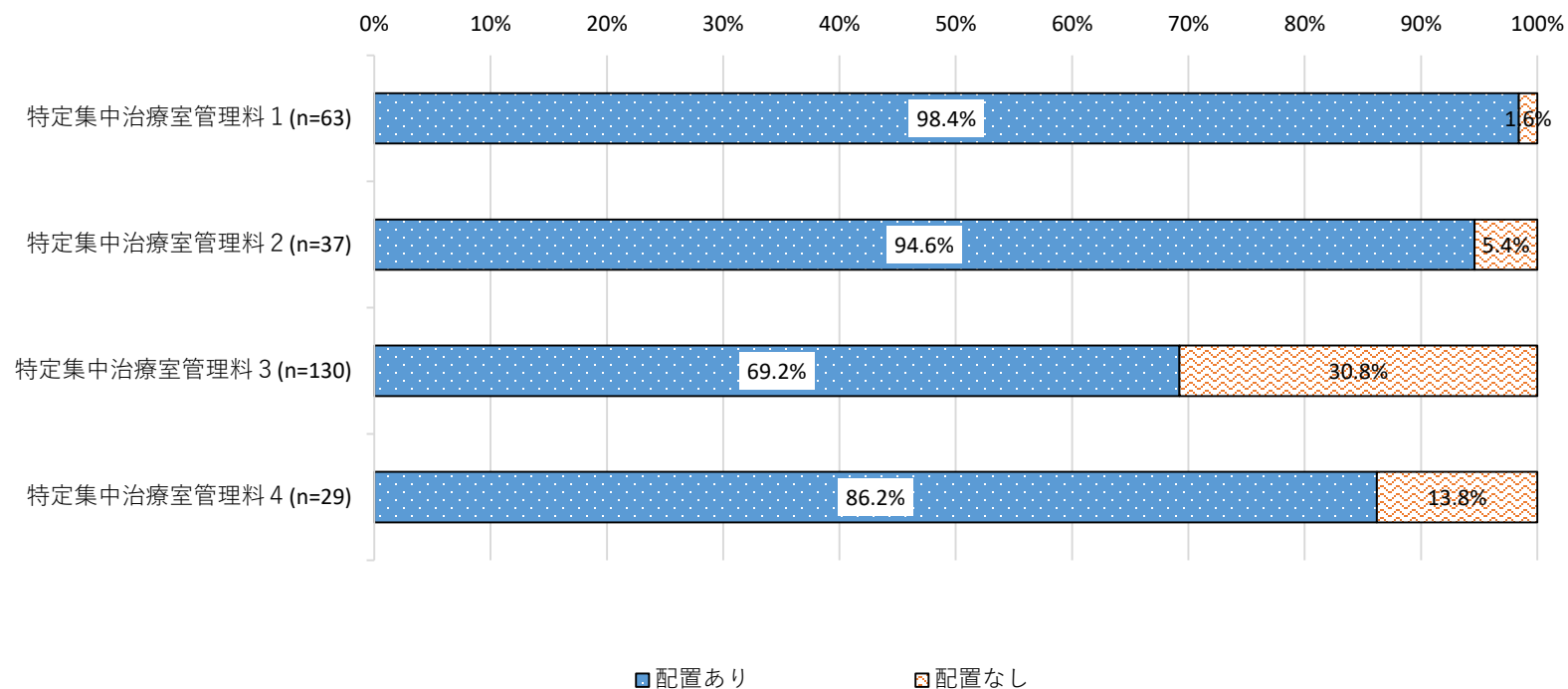
「適切な研修」の内容

		認定・専門・特定行為 における分野	2021年度～ 新たな認定看護分野
<ul style="list-style-type: none"> ■ A301 特定集中治療室管理料1 ■ A301 特定集中治療室管理料2 	14,211点 (7日以内) 12,633点 (8日以上 14日以内)	認定看護師の分野 ・救急看護 } ・集中ケア } ・新生児集中ケア } ・小児救急看護 }	認定看護師の分野+特定行為研修 ・クリティカルケア ・新生児集中ケア ・小児プライマリケア
		専門看護師の分野 ・急性・重症患者看護	
		特定行為研修において該当する区分 以下の8区分全てを研修が修了した場合 ・呼吸器(気道確保に係るもの)関連 ・呼吸器(人口呼吸療法に係るもの)関連 ・栄養及び水分管理に係る薬剤投与関連 ・血糖コントロールに係る薬剤投与関連 ・循環動態に係る薬剤投与関連 ・術後疼痛関連 ・循環器関連 ・精神及び神経症状に係る薬剤投与関連	

適切な研修を修了した看護師の配置状況

○ 適切な研修を修了した看護師の配置をみると、特定集中治療室管理料3では約7割、特定集中治療室管理料4では8割以上の施設で配置されていた。

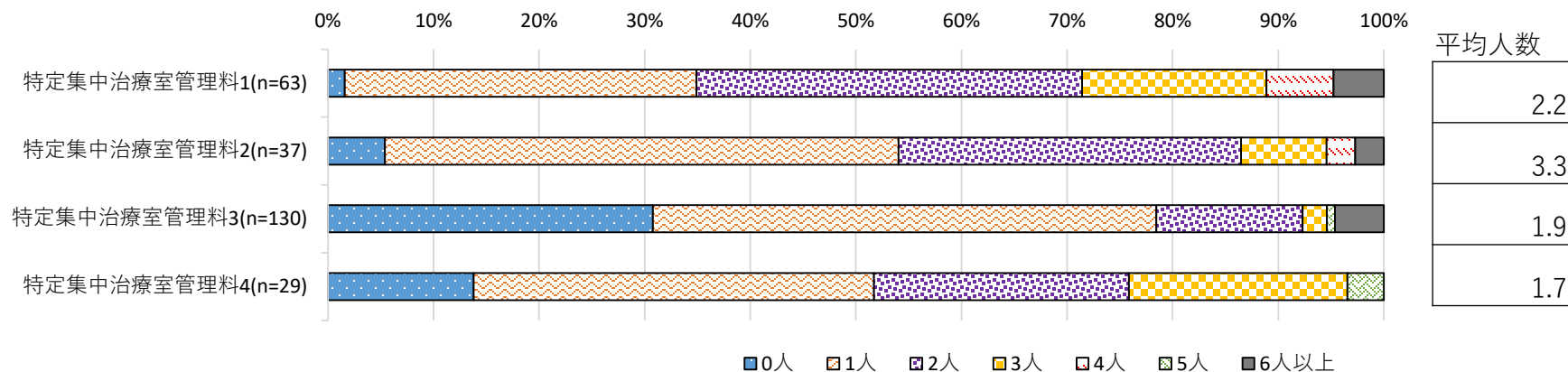
適切な研修を修了した専任の常勤看護師の配置有無



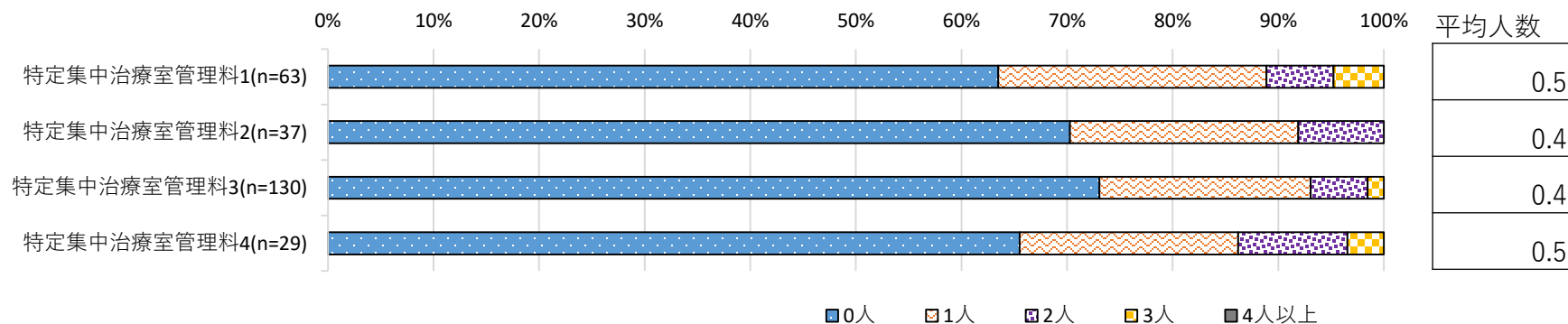
適切な研修を修了した看護師の配置人数

- 特定集中治療室管理料における適切な研修を修了した看護師の配置をみると、特定集中治療室1では平均2人を超えており、特定集中治療室2では3人を超えていた。
- 適切な研修を修了した看護師のうち、特定行為研修修了者の配置状況をみると、1人以上配置している割合が、3割前後であった。

適切な研修を修了した専任の常勤看護師の配置状況



適切な研修を修了した専任の常勤看護師のうち、
特定行為研修修了者の配置状況



臨床工学技士の配置状況①

- 臨床工学技士の配置について、特定集中治療室管理料1, 2を算定する医療施設及び調査施設全体とで「医療施設全体での在籍数」及び「100床あたりの在籍数」をみると、いずれも最大値・最小値には大きな開きがみられた。
- また、日勤・夜勤におけるICU専従臨床工学技士の配置数毎の施設割合を、特定集中治療室1, 2を算定する医療施設と調査施設全体とで比較すると、日勤・夜勤ともに、特定集中治療室管理料1, 2を算定する医療施設のほうがICU専従臨床工学技士を配置している施設割合が高かった。

臨床工学技士の在籍状況

《医療施設全体での在籍数》

	平均値	最大値	最小値
調査施設全体	20.6名	70名	2名
管理料1, 2算定施設	21.7名	58名	8名

《100床あたりの在籍数》

	平均値	最大値	最小値
調査施設全体	3.1名	8.5名	0.6名
管理料1, 2算定施設	3.1名	6.9名	1.5名

《ICU専従臨床工学技士の配置数毎の施設割合》

	配置なし	1名	2名	3名以上
日勤（調査施設全体）	39.4%	40.9%	12.9%	6.8%
日勤（管理料1, 2）	23.9%	50.7%	16.9%	8.5%

	配置なし	1名	2名	3名以上
夜勤（全体）	60.6%	35.6%	3.0%	0%
夜勤（管理料1, 2）	47.9%	47.9%	4.2%	0%

※管理料1, 2は特定集中治療室管理料1及び2を表す

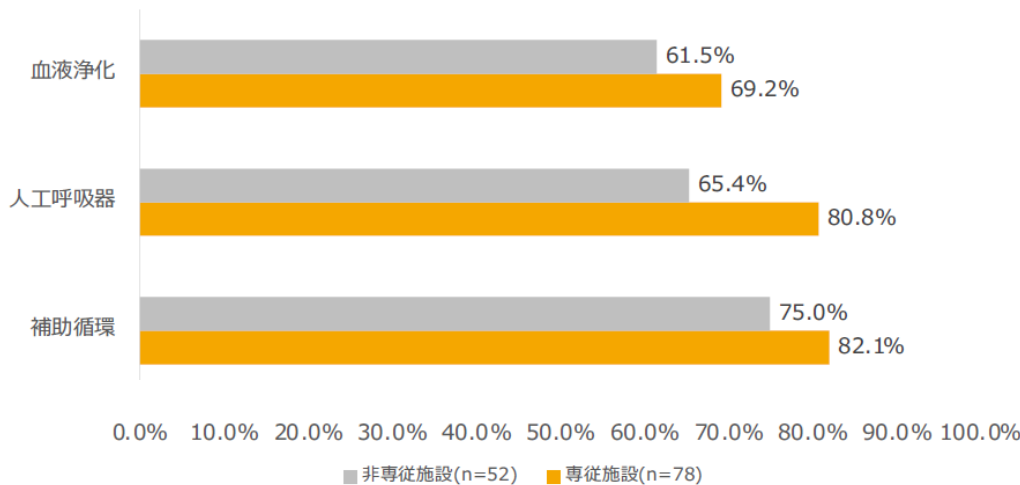
- 臨床工学技士の配置状況を入院料別に比較すると、特定集中治療室管理料1, 2を算定する医療施設においては、他の入院料を算定する医療機関と比較して専従を日勤+夜勤で配置している割合が高く、専従配置をしていない施設の割合が低かった。
- 一方で臨床工学技士の配置が要件となっていない入院料を算定する病床においても臨床工学技士を専従で配置している医療施設は一定数存在した。

臨床工学技士の専従体制

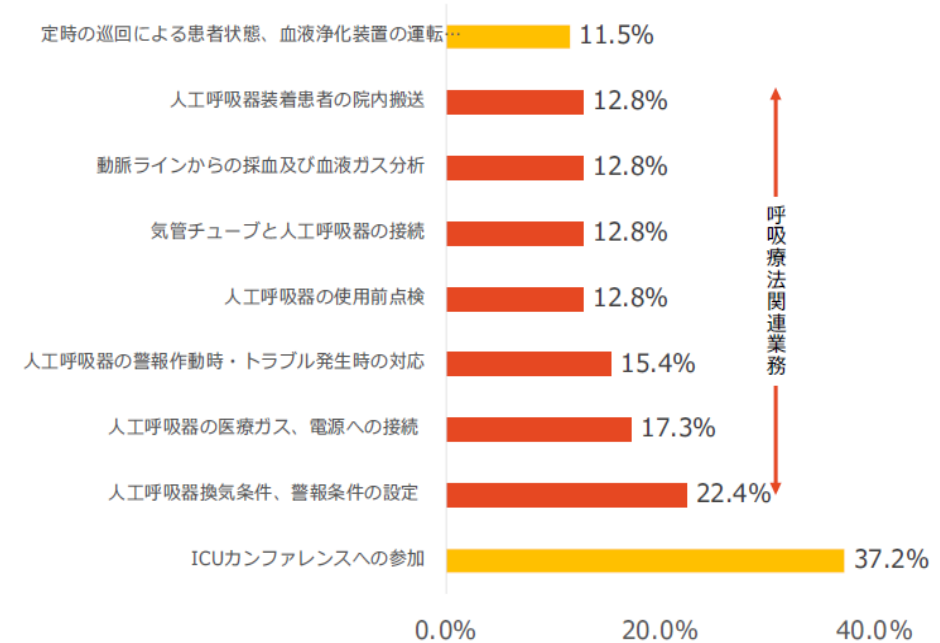
	日勤+夜勤	日勤のみ	専従なし	その他
特定集中治療室管理料1または2 (160施設)	90施設 (56.3%)	20施設 (12.5%)	48施設 (30%)	2施設 (1.3%)
特定集中治療室管理料3または4 (106施設)	16施設 (15.1%)	27施設 (25.5%)	58施設 (54.7%)	5施設 (4.7%)
救命救急入院料2または4 (67施設)	15施設 (22.4%)	15施設 (22.4%)	37施設 (55.2%)	0施設 (0.0%)
小児特定集中治療室管理料 (7施設)	1施設 (14.3%)	0施設 (0.0%)	5施設 (71.4%)	1施設 (14.3%)

- 臨床工学技士専従施設と非専従施設での警報作動時の初期対応率を比較すると、臨床工学技士専従施設では、臨床工学技士の初期対応率が高い傾向であった。
- 臨床工学技士専従施設と非専従施設の業務実施率の差異をみると、人工呼吸器に関連する業務の実施率が高く、人工呼吸器によるトラブル回避のための行動が多く取られている傾向にあった。

警報作動時の初期対応率



専従施設と非専従施設の実施率の差異



対象：日本集中治療専門医研修施設343施設の代表者
 調査実施期間：2019年11月26日～12月25日
 回答数：132件（医療機関数130施設）

地域の医療関係者を対象とした研修について

○ 特定集中治療室に配置された専門性の高い看護師が、人材育成を目的に、地域の医療関係者を対象とした研修を継続的に実施している。

開催日	研修テーマ	研修講師	参加施設(参加者)総数
2018年3月	急変対応	特定集中治療室看護師	5施設(52名)
2018年7月	心不全1	集中ケア認定看護師	10施設(57名)
2019年3月	急変対応	特定集中治療室看護師	6施設(97名)
2019年7月	フィジカルアセスメント	集中ケア認定看護師	1施設(40名)
2019年12月	心不全2	集中ケア認定看護師	19施設(56名)

※2020年1月～ COVID-19 感染拡大に伴い、研修中止

具体例

【研修名】

「再現動画」で学ぶ 急変対応に強くなる！

【研修目的】

- ・臨床において遭遇する症例に対して、バイタルサインや症状から何を考え、どう報告し、どう対応するかを学ぶことで、実際の急変でも対応できる知識・技術を習得する。
- ・基本的な急変対応と心肺蘇生法の理解を深める。

【内容】

急変場面を再現した動画教材を視聴し、急変対応の基礎知識と対応方法を学ぶ

【方法】

・講義・症例検討グループワーク 等

【参加施設】

- ・病院・診療所
- ・訪問看護ステーション
- ・居宅介護支援事業所 等

ポスターの配布・張り出し・Facebook等で広報

**「再現動画」で学ぶ
急変に強くなる！**

2018年3月11日(日)
13:00~16:00 (受付開始 12:30)

【会場】 公立陶生病院 南棟5F 第1会議室
〒489-8642 愛知県瀬戸市西道分町160番地

【対象】 看護師

【定員】 60名 (定員になり次第、申し込み順の限りとなりますので、お早めにお申し込み下さい)

【講師】 福家 寛樹 水野 滝太 (公立陶生病院 集中治療室)

【お申込方法】
Email: tosei.icu.fm@gmail.com
FAX: 0561-82-9139 公立陶生病院 集中治療室 行き

※参加費氏名、連絡先(郵便番号・住所・電話番号)、所属施設名(学校含む)をご記入下さい
申込みに関連する個人情報、本セミナー以外では使用することはありません
別途参加券などの郵送はございません
申込み人数の都合で当日、参加いただけない場合がございます

参加費 無料

2020年4月～ 急変対応スペシャリスト(ARS :Advanced Resuscitation Specialist) 養成コース(基礎研修810分 + シミュレーション研修720分)を開始

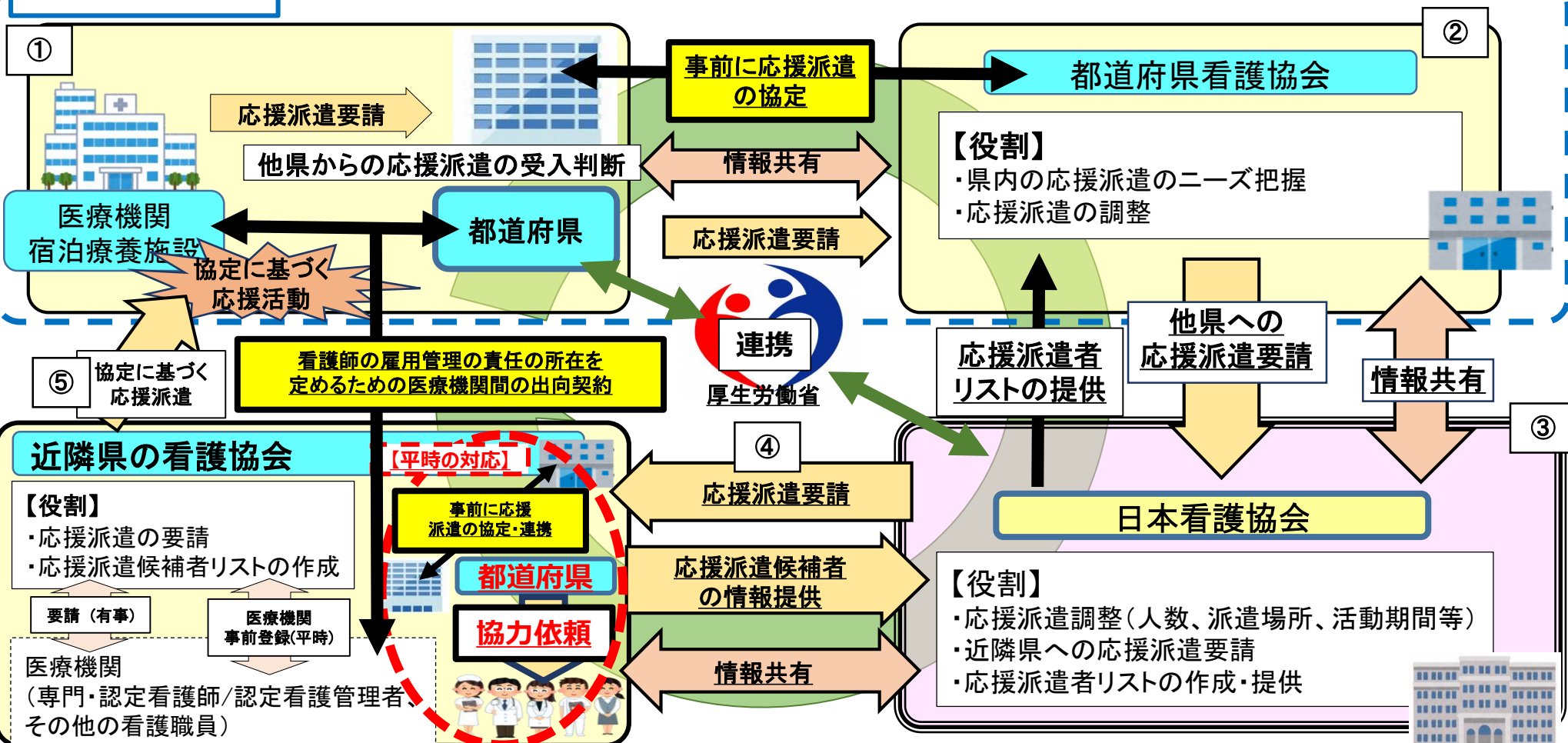
2022年4月～ 地域の看護師への募集を開始予定

○ 地域の医療提供体制確保のための看護職員の派遣調整事業 (日本看護協会へ委託:令和2年度第1次補正予算 2.7億円)

- ・ 潜在看護職員が新型コロナウイルス感染症関連業務に就業するために必要な研修等の実施に要する経費等を支援
- ・ クラスタ発生時に感染管理認定看護師などを派遣し、初動支援を行う場合の仕組みを整理
- ・ 広域での看護職員の応援派遣要請をする仕組みを整理

日本看護協会における県外看護職員の応援派遣調整の仕組み

派遣要請県



注) 派遣調整に係る経費は「地域の医療提供体制確保のための看護職員の派遣調整事業」、応援派遣に係る経費は「DMAT・DPAT等医療チーム派遣事業」で対応

特定集中治療室等に係るこれまでの議論(ポイントの振り返り)

- 特定集中治療室においては、ECMOを使用する新型コロナウイルス感染症患者等、生命の危機にある重症患者に対する専門的な治療が24時間体制で実施されている。
- 特に、今般の新型コロナウイルス感染症拡大のような、有事における重症患者の増加に備え、専門性の高い看護師や臨床工学技士の配置による重症患者への対応を強化することが求められている。

特定集中治療室における重症患者の対応強化



特定集中治療室

重症患者に対する 24時間体制の医療提供

特定集中治療室管理料の対象患者

- ・ 意識障害又は昏睡
- ・ 急性期呼吸不全又は慢性呼吸不全の急性増悪
- ・ 急性心不全(心筋梗塞を含む)
- ・ 急性薬物中毒
- ・ ショック
- ・ 重篤な代謝障害(肝不全、腎不全、重症糖尿病等)
- ・ 広範囲熱傷
- ・ 大手術後
- ・ 救急蘇生後
- ・ その他外傷、破傷風等で重篤な状態

これまでの議論のポイント(例)

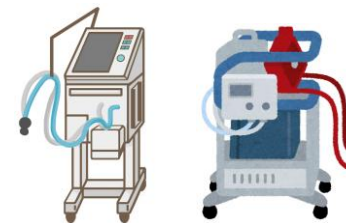
- ・ 重症患者に対する24時間体制の医療提供の一定の実績
- ・ 人工呼吸器管理やECMO等に係る管理業務の役割分担
- ・ ICUにおける専門性の高い看護師(認定・専門・特定行為)の活用
- ・ 高度な医療機器の管理等を実施する臨床工学技士の活用
- ・ 有事における機動的な人員配置等

(簡易な報告による届出数:救命救急入院料3,029床、ICU2,237床、HCU20,318床)



【十分な能力】

- ・ 高水準のケアを維持するために必要な研修等の受講
- ・ 人工呼吸器やECMO使用患者への対応力向上を目的とした、院内・院外に向けた研修等の実施



重症患者対応についての課題(小括)

- ・ 特定集中治療室等における、人工呼吸器使用患者の割合、血液浄化療法実施患者の割合、ECMO実施患者数は医療期間ごとに大きくばらついていた。
- ・ 人工呼吸管理やECMO管理に関する24時間を通した各種業務については、業務内容によって看護師が実施する割合が異なっており、他職種との連携のもと実施されている。
- ・ 特定集中治療室管理料1・2以外においても、適切な研修を修了した看護師が配置されており、特定集中治療室管理料3では約7割、特定集中治療室管理料4では8割以上の施設で配置されていた。
- ・ 特定集中治療室管理料における適切な研修を修了した看護師の配置をみると、特定集中治療室1では平均2人を超えており、特定集中治療室2では3人を超えていた。
- ・ 臨床工学技士の配置状況を入院料別に比較すると、特定集中治療室管理料1・2を算定する医療施設においては、他の入院料を算定する医療機関と比較して専従を日勤+夜勤で配置している割合が高く、専従配置をしていない施設の割合が低かった。
- ・ 一方で臨床工学技士の配置が要件となっていない入院料を算定する病床においても臨床工学技士を専従で配置している医療施設は一定数存在した。
- ・ 臨床工学技士専従施設と非専従施設での警報作動時の初期対応率を比較すると、臨床工学技士専従施設では、臨床工学技士の初期対応率が高い傾向であった。
- ・ 臨床工学技士専従施設と非専従施設の業務実施率の差異をみると、人工呼吸器に関連する業務の実施率が高く、人工呼吸器によるトラブル回避のための行動が多く取られている傾向にあった。

急性期入院医療について（その2）

1. 急性期入院医療の現状等について
2. 急性期入院医療の評価について
3. 高度急性期入院医療に係る評価について
 - 3-1 重症患者対応の評価について
 - 3-2 その他
4. 論点

その他高度急性期入院医療に係る指摘事項

(10月27日 入院医療等の調査・評価分科会におけるこれまでの検討結果(とりまとめ))

- 医療の高度化に伴い、治療室滞在日数が延長している実態を踏まえると、診療報酬により設定している算定上限日数についても検討することが考えられるのではないか、との指摘があった。
- ECMO装着患者等については、2対1以上の手厚い看護配置を行っている場合があるといった実態について考慮すべき、との指摘があった。

(10月27日 中央社会保険医療協議会 診療報酬基本問題小委員会)

- ICUの算定日数及び専門性の高い医療職の配置について、実態を反映させるべき、という指摘だと理解しているが、要件の変更によって実態が歪められることがないように、さらなるデータの集積が必要ではないか。

救命救急入院料等の算定上限日数

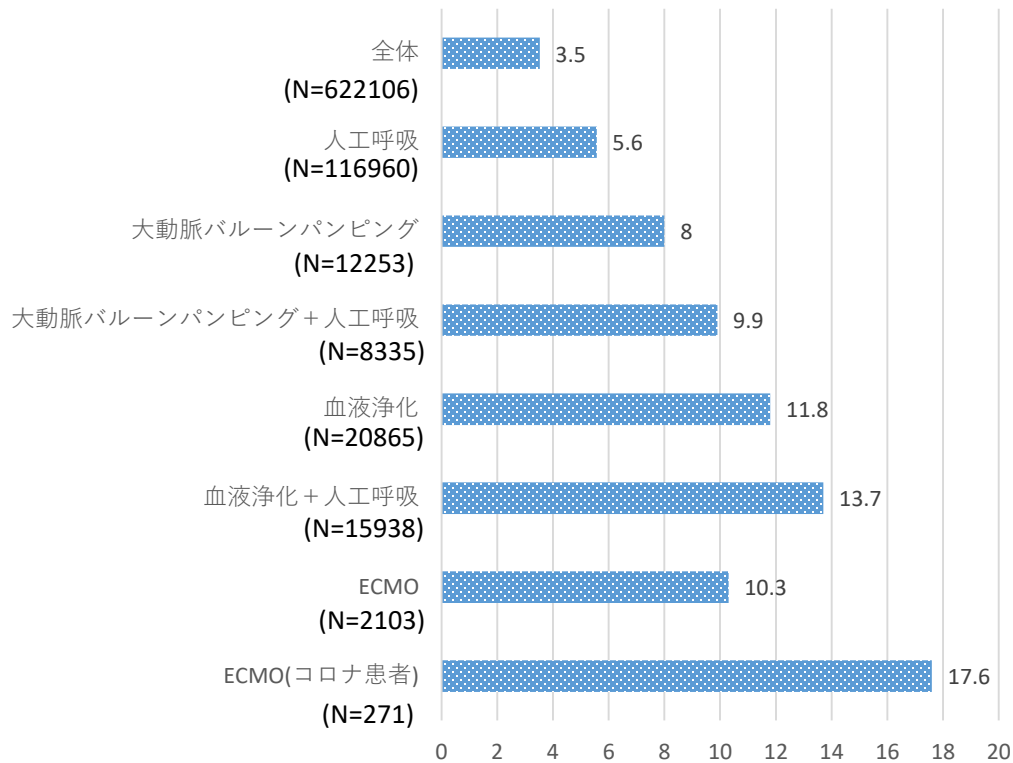
中医協 総-1-2
3 . 1 0 . 2 7

入院料	算定上限日数	例外
A300救命救急入院料	14日	広範囲熱傷特定集中治療管理が必要な患者： <u>(60日)</u>
A301特定集中治療室管理料	14日	広範囲熱傷特定集中治療管理が必要な患者： <u>(60日)</u>
A301-2ハイケアユニット入院医療管理料	21日	
A301-3脳卒中ケアユニット入院医療管理料	14日	
A301-4小児特定集中治療室管理料	14日	心臓手術ハイリスク群、左心低形成症候群、急性呼吸窮迫症候群又は心筋炎・心筋症のいずれかに該当する小児： <u>(21日)</u> 体外式心肺補助を必要とする状態の小児： <u>(35日)</u>
A302新生児特定集中治療室管理料	21日	出生時体重が1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患を主病として入院している新生児： <u>(35日)</u> 出生時体重1000～1499g： <u>(60日)</u> 出生時体重1000g未満： <u>(90日)</u>
A303総合周産期特定集中治療室管理料	(妊産婦) 14日 (新生児) 21日	出生時体重が1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患を主病として入院している新生児： <u>(35日)</u> 出生時体重1000～1499g： <u>(60日)</u> 出生時体重1000g未満： <u>(90日)</u>
A303-2新生児治療回復室入院医療管理料	30日	出生時体重が1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患を主病として入院している新生児： <u>(50日)</u> 出生時体重1000～1499g： <u>(90日)</u> 出生時体重1000g未満： <u>(120日)</u>

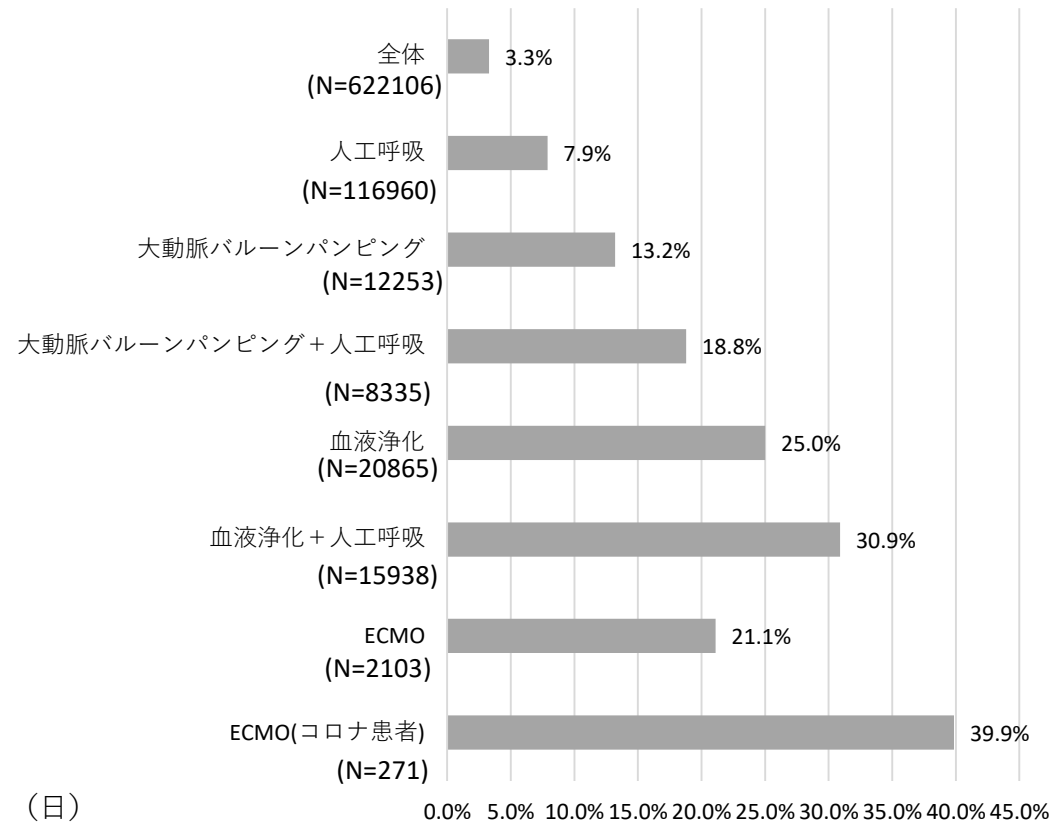
ICU滞在日数の比較①

○行われた処置別に滞在日数の平均を比較すると、「血液浄化+呼吸器」を行っている患者の平均が最も長く、13.6日であった。
○滞在日数が14日を超える割合を処置別に比較すると、「血液浄化+呼吸器」を行っている患者の割合が最も高く約30%を占めていた。

※
ICU平均滞在日数



ICU滞在日数が14日以上割合



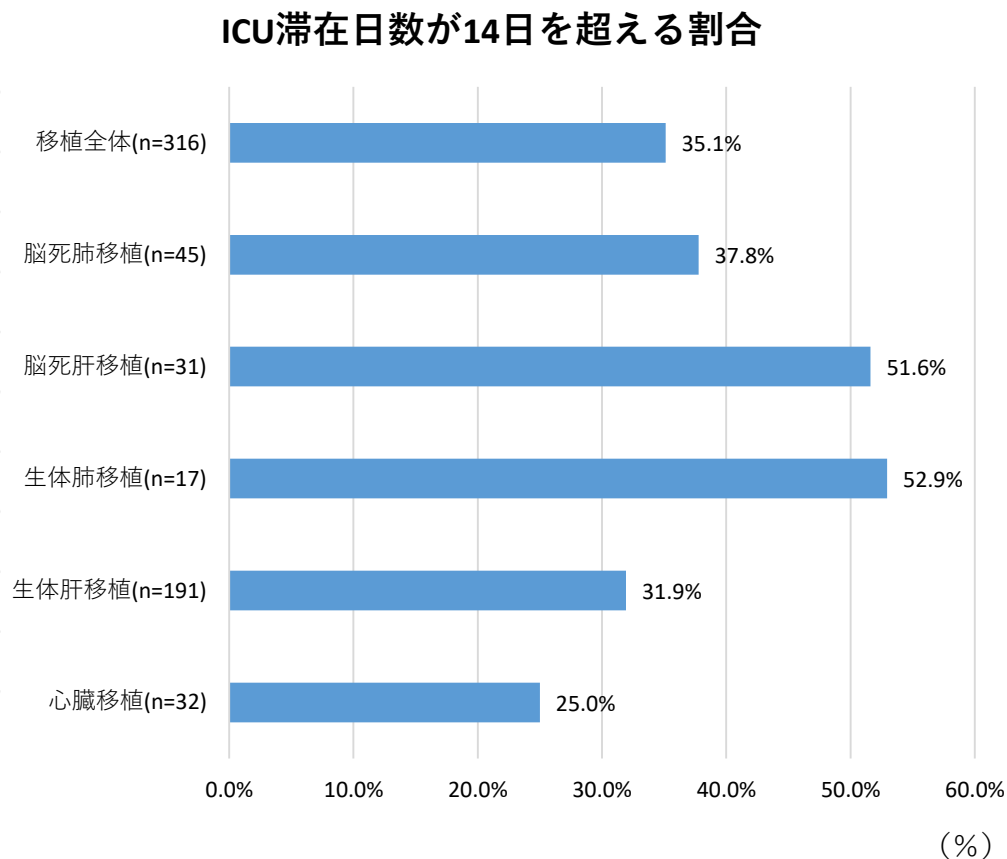
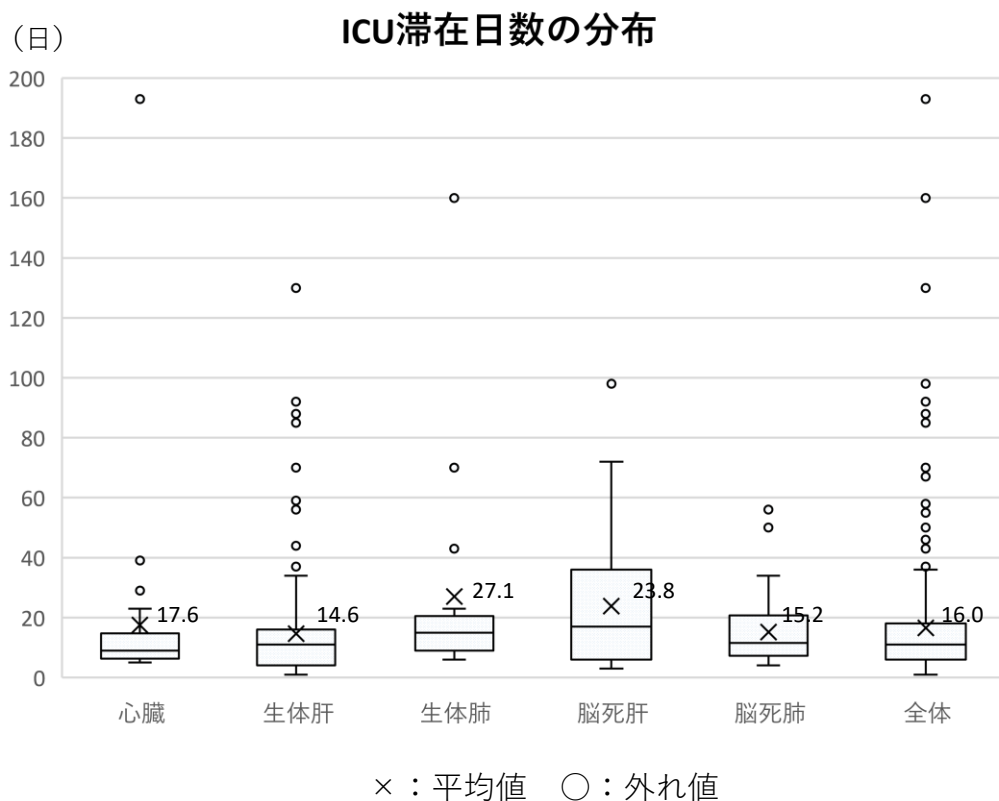
出典：令和元年度DPCデータ
コロナ患者については
日本集中治療医学会JIPADデータ

※コロナ患者については人工呼吸器装着日数の平均。
※特定集中治療室管理料1～4又は救命救急入院料1～4を算定する患者について集計を行った。

※ここにおいてECMOは「K601人工心肺」、「K602経皮的な心肺補助法」又は「K602-2経皮的な心肺補助法」をICU入室2日目以降も算定している患者を指す
※血液浄化は「J38-2持続緩徐血液濾過」、「J039血漿交換」、「J040局所灌流」、「J041吸着式灌流」又は「J041-2血球成分除去」の患者を指す

ICU滞在日数の比較②

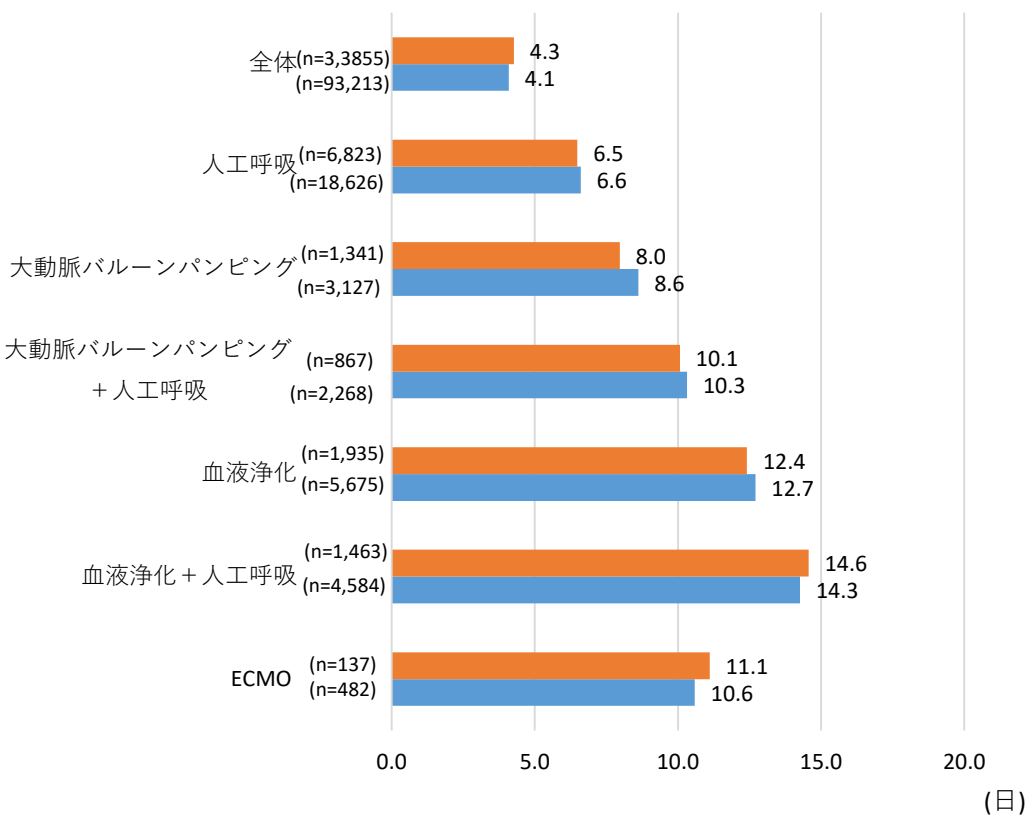
- 臓器移植が行われた患者におけるICU平均滞在日数を移植臓器別に比較すると、いずれの平均ICU滞在日数についても14日を超過していた。ICU滞在日数は症例によるばらつきが大きかった。
- ICU滞在日数が14日を超える割合を移植臓器別に比較すると、「脳死肝移植」「生体肺移植」において、50%以上の患者が14日を超過してICUに滞在していた。



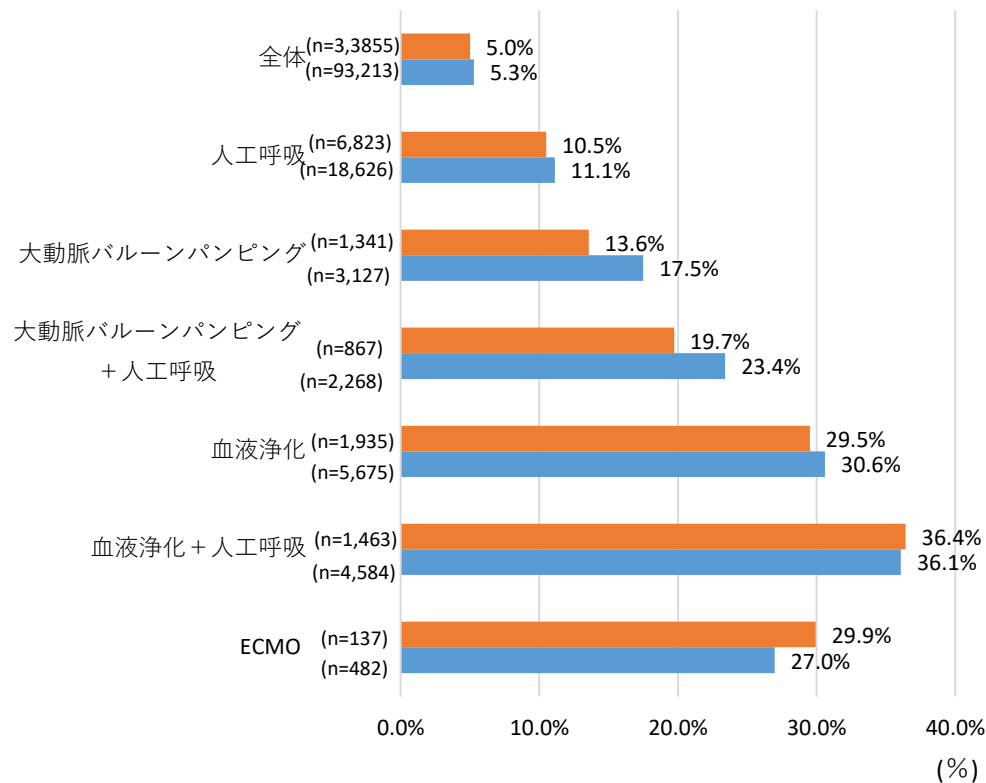
ICU滞在日数の比較③

○ 早期離床・リハビリテーション加算を算定した患者及び早期栄養介入管理加算を算定した患者について、ICU滞在日数の比較を行った。治療早期からの回復に向けた取組を行っている患者であっても、滞在日数は長い傾向にあった。

ICU平均滞在日数



ICU滞在日数が14日以上の場合



■ 早期栄養介入管理加算あり ■ 早期離床・リハビリテーション加算あり

※ここにおいてECMOは「K601人工心肺」、「K602経皮的な心肺補助法」又は「K602-2経皮的な心肺補助法」をICU入室2日目以降も算定している患者を指す
 ※血液浄化は「J38-2持続緩徐血液濾過」、「J039血漿交換」、「J040局所灌流」、「J041吸着式灌流」又は「J041-2血球成分除去」の患者を指す

- JIPAD (Japan Intensive care Patient Database) は日本集中治療医学会が運営するデータベースで、データベース登録を行うことで、「ベンチマークを構築し、それを元に各医療機関でシステムや医療の質が改善すること」、「データの二次利用による新たな知見の創出とそれによる患者アウトカムが改善すること」等が期待される。(2021年日本集中治療医学会学術集会発表資料より抜粋)
- JIPADに登録されたデータを元に、精度の高い死亡予測モデルが構築され、集中治療における治療の選択にも役立てられるようになった。(Endo et al. Journal of Intensive Care (2021) 9:18)
- 集中治療専門医研修施設343施設のうち25.1%の86施設がJIPADに参加している。JIPAD未参加施設のうち、「準備・検討中」と回答した医療施設が46.6%であり、「データ入力負担」と回答した施設が36.4%であった。(出典:2019年度集中治療専門医研修施設調査報告)

【JIPADで構築された予測死亡率機能のデモ画面】

入室区分
予定手術, 緊急手術, 非手術

入室形式
予定, 緊急

入室経路
手術室, 救急外来, 病棟, 他のICU, CI*

疾患分類
心血管, 神経系, 呼吸器, 消化管, 筋骨*

年齢
0 ~ 118

性別
女性, 男性

APACHE IIIスコア
1 ~ 232

APACHE III-院内予測死亡率 (%)
0 ~ 100

JROD予測死亡率 (%)
0 ~ 96.8

Japan Risk of Death (JROD)

これまでに広く使われてきたAPACHE III[†]などから算出される予測死亡率は、日本のICU患者に当てはめた場合、過大に死亡リスクを予測してしまうため、日本の現状に合わせた日本版死亡予測モデル (Japan Risk of Death: JROD) を構築し、そのモデルに基づきリスクの評価を行った。解析対象集団は、再入室・ICUでの手技入室は除外した成人とした。PICU入室症例も除外とした。

患者背景

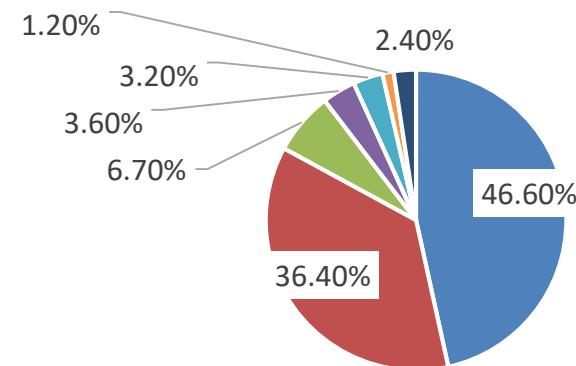
	全施設	貴施設
症例数, n	34351	800
年齢, median [IQR], years	70 [60, 78]	70 [59, 78]
男性, n (%)	20979 (61.1)	464 (58.0)
身長, median [IQR], cm	161.0 [153.6, 167.7]	161.0 [152.4, 167.8]
体重, median [IQR], kg	58.0 [50.0, 67.1]	58.0 [49.9, 67.8]
BMI, median [IQR], kg/m ²	22.5 [20.1, 25.1]	22.4 [20.1, 25.2]
緊急コール [†] (%)	733 (2.1)	9 (1.1)
入院-入室, median [IQR], days	6 (16)	6 (10)
心停止蘇生後, n (%)	985 (2.9)	27 (3.4)

BMI: body mass index, 入院-入室: 入院からICU入室までの期間

[†]緊急コールは、コードブルー、RRT/METを含み、全館放送やPHSによる連絡など、各施設で運用されている緊急コールシステムが活用されて患者がICUに入室した場合に選択されている。現時点では本学会公式の定義¹に依拠していない。また、データクレンジングの際、入力データ同士で矛盾が生じる場合は、適宜データ項目を修正した。

BMIカテゴリー - 低体重: BMI < 18.5, 普通体重: 18.5 ≤ BMI < 25, 過体重: 25 ≤ BMI < 30, 肥満: 30 ≤ BMI < 40, 病的肥満: 40 ≤ BMI; BMI (kg/m²), RRT: rapid response team, MET: medical emergency team, 入院-入室: 入院からICU入室までの期間。

JIPAD未参加の理由 (未参加施設=253)



- 準備・検討中
- データ入力負担
- 費用労力が不明
- 他データベースを採用
- JIPADを知らない
- 手続きが分からない
- その他

救命救急入院料等の主な施設基準①

中医協 総-1-2
3. 10. 27

		点数	医療機関数 病床数	主な施設基準	看護配置	必要度	その他
救命救急入院料	入院料1	～3日 10,223点 ～7日 9,250点 ～14日 7,897点	183 3,528床	・専任の医師が常時勤務 ・手術に必要な麻酔科医等との連絡体制	4対1	ICU用 測定評価	救命救急センターを有していること ※「イ」は救命救急入院料「ロ」は広範囲熱傷特定集中治療管理料を指す
	入院料2	～3日 11,802点 ～7日 10,686点 ～14日 9,371点	25 196床	・救命救急入院料1の基準を満たす ・特定集中治療室管理料1又は3の基準を満たす	2対1	ICU用 8割	
	入院料3	イ・ロ：～3日 10,223点 イ・ロ：～7日 9,250点 イ：～14日 7,897点 ロ：～60日 8,318点	80 1,666床	・救命救急入院料1の基準を満たす ・広範囲熱傷特定集中治療を行うにふさわしい設備・医師	4対1	ICU用 測定評価	
	入院料4	イ・ロ：～3日 11,802点 イ・ロ：～7日 10,686点 イ・ロ：～14日 9,371点 ロ：～60日 8,318点	82 902床	・救命救急入院料2の基準を満たす ・広範囲熱傷特定集中治療を行うにふさわしい設備・医師	2対1	ICU用 8割	
特定集中治療室管理料 (ICU)	管理料1	～7日 14,211点 ～14日 12,633点	140 1,397床	・専任の医師が常時勤務(うち2人がICU経験5年以上) ・専任の専門性の高い常勤看護師が治療室内に週20時間以上 ・専任の臨床工学技士が常時院内に勤務 ・バイオクリーンルームであること	2対1	ICU用 8割	※「イ」は特定集中治療室管理料「ロ」は広範囲熱傷特定集中治療管理料を指す
	管理料2	イ・ロ：～7日 14,211点 イ：～14日 12,633点 ロ：～60日 12,833点	70 797床	・特定集中治療室管理料1の基準を満たす ・広範囲熱傷特定集中治療を行うにふさわしい設備・医師			
	管理料3	～7日 9,697点 ～14日 8,118点	349 2,390床	・専任の医師が常時勤務 ・バイオクリーンルームであること		ICU用 7割	
	管理料4	イ・ロ：～7日 9,697点 イ：～14日 8,118点 ロ：～60日 8,318点	64 618床	・特定集中治療室管理料3の基準を満たす ・広範囲熱傷特定集中治療を行うにふさわしい設備・医師			
ハイケアユニット入院医療管理料 (HCU)	管理料1	6,855点	582 5,779床	・専任の常勤医師が常時勤務 ・病床数30床以下	4対1	HCU用 8割	/
	管理料2	4,224点	30 305床		5対1	HCU用 6割	
脳卒中ケアユニット入院医療管理料 (SCU)		6,013点	180 1,479床	・神経内科・脳外科5年以上の専任の医師が常時勤務 ・所定要件を満たした場合、神経内科・脳外科の経験を3年以上有する専任の医師が常時勤務すれば可 ・専任の常勤理学療法士又は常勤作業療法士が配置 ・病床数30床以下	3対1	一般病棟用(I) 測定評価	脳梗塞、脳出血、くも膜下出血が8割以上

※医療機関数及び病床数は令和3年9月15日中医協総-13-1「主な施設基準の届出状況等」より引用

救命救急入院料等の主な施設基準②

中医協 総-1-2
3. 10. 27

		点数	医療機関数 病床数	概要	主な施設基準	看護 配置	その他
小児特定集中治療室 管理料 (PICU)		～7日 16,317点	9 116床	15歳未満(小児慢性特定疾病医療支援の対象であれば20歳未満)であって、定められた状態にあり、医師が必要と認めたものが対象。 算定は14日(急性血液浄化、心臓手術ハイリスク群、左心低形成症候群、急性呼吸窮迫症候群又は心筋炎・心筋症の児は21日、ECMOを必要とする状態の患者にあっては35日)を限度とする。	・専任の医師が常時当該治療室内に勤務(専任の医師にはPICU勤務経験を5年以上有する医師を2名以上) ・8床以上設置 ・以下のいずれかを満たしていること ア:他の医療機関から転院してきた急性期治療中の患者が直近1年間20名以上 イ:他の医療機関から転院してきた患者が直近1年間で50名以上(そのうち、入院後24時間以内に人工呼吸を実施した患者が30名以上)	2対1	小児入院医療管理料1の医療機関であること
		8日～ 14,211点					
新生児特定集中治療室 管理料 (NICU)	管理料 1	10,539点	84 797床	定められた状態にあり、医師が必要と認めた患者が対象。 算定は通算して21日(出生体重1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患で入院している児は35日、出生時体重1000g未満の児は90日、出生体重1000～1500gの児は60日)を限度とする。	・専任の医師が常時、当該治療室内に勤務 ・以下のいずれかを満たしていること ア:直近1年間の出生体重1000g未満の患者が4件以上 イ:直近1年間の開胸/開腹手術が6件以上	3対1	/
	管理料 2	8,434点	145 832床				
総合周産期 特定集中治療室管理料 (MFICU)	管理料 1	7,381点	133 851床	疾病のため母体又は胎児に対するリスクの高い妊娠と認められる妊産婦であって、定められた状態にあり、医師が必要であると認めた者に対して算定する。算定は14日を限度とする。	・専任の医師が常時当該治療室内に勤務 ・帝王切開が必要な場合、30分以内に児の娩出が可能となるよう医療機関内に各職員を配置 ・3床以上設置	3対1	総合/ 地域周産期母子医療センターであること
	管理料 2	10,539点	133 1,720床	定められた状態にあり、医師が必要と認めた患者が対象。 通算して21日(出生体重1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患で入院している児は35日、出生時体重1000g未満の児は90日、出生体重1000～1500gの児は60日)を限度とする。	・新生児特定集中治療室管理料1の基準を全て満たす ・6床以上設置		
新生児治療回復室 入院医療管理料 (GCU)		5,697点	202 2,899床	定められた状態にあり、医師が必要と認めた患者が対象。算定は30日(出生時体重が1500g以上で厚生労働大臣が定める疾患で入院している児は50日、出生体重が1000g未満の児は120日、出生体重が1000～1500gの児は90日)を限度とする。	・医療機関内に専任の小児科の常勤医師又は週3日以上を常態として勤務しており、かつ、所定労働時間が22時間以上の勤務を行っている専任の小児科の非常勤医師が常時1名以上配置	6対1	/

治療室における集中治療医の運用について

- 特定集中治療室管理料3, 4においては、他の治療室と比較し、「主治医から依頼があった患者のみ、集中治療医は介入する」という運用体制をとっている医療施設が多い傾向であった。
- High intensity ICUにおいては、Low intensity ICUと比較して、院内死亡リスクが有意に低いことが示されている。

各治療室における集中治療医の運用体制の状況

	High intensity		Low intensity	
	Closed ICU	Mandatory critical care consultation	Elective critical care consultation	No critical care physician
特定集中治療管理料 1,2 (178 施設)	23.6% (42 施設)	58.4% (104 施設)	18.0% (32 施設)	0.0% (0 施設)
特定集中治療管理料 3,4 (97 施設)	12.4% (12 施設)	48.5% (47 施設)	39.2% (38 施設)	0.0% (0 施設)
救命救急入院料 2,4 (72 施設)	43.1% (31 施設)	36.1% (26 施設)	20.8% (15 施設)	0.0% (0 施設)
小児特定集中治療室管理料 (8 施設)	75.0% (6 施設)	25.0% (2 施設)	0.0% (0 施設)	0.0% (0 施設)
全体 (355 施設)	25.6% (91 施設)	50.4% (179 施設)	23.9% (85 施設)	0.0% (0 施設)

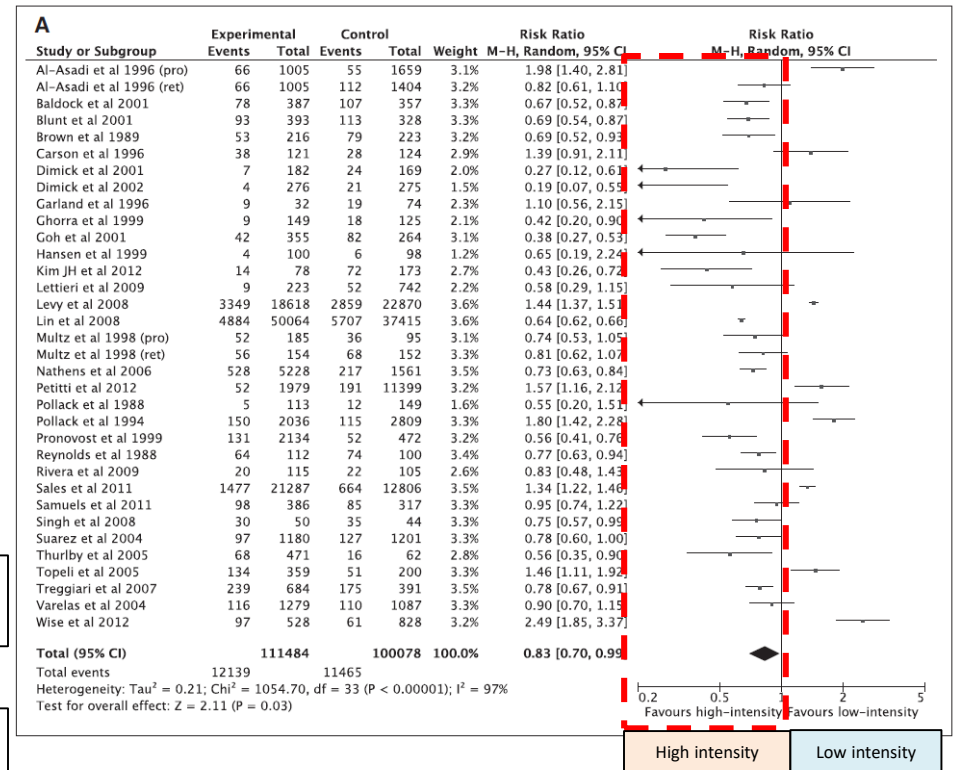
High intensity

Closed ICU (集中治療医が治療方針をすべて決定する)
Mandatory critical care consultation (集中治療医は全患者に介入する)

Low intensity

Elective critical care consultation (主治医から依頼があった患者のみ、集中治療医は介入する)
No critical care physician (集中治療医がいない)

High intensity ICUとLow intensity ICUで院内死亡リスクを比較したシステマティックレビュー



(出典: M. Elizabeth Wilcox et al. (2013). Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analyses. Critical Care Medicine, Vol40・Number10)

Tele-ICUについて

○ 救急・集中治療室領域において、集中治療室における重症入院患者の治療は昼夜を問わない手厚い医療提供体制が必要であることを踏まえ、特に夜間休日等において、遠隔より集中治療専門医が適切な助言を行い、現場の集中治療が専門ではない医師をサポートすることで、集中治療の質が担保されるようにする取組が行われている。

Tele-ICU体制整備促進事業 令和3年度予算額 545,789千円 【運営費: 95,789千円 設備整備費:450,000千円】
 (令和2年度予算額 545,789千円 【運営費: 95,789千円 設備整備費:450,000千円】)

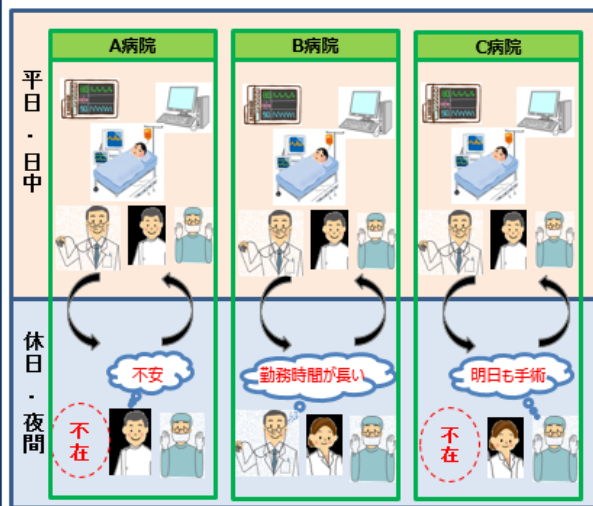
背景

救急・集中治療室領域において、集中治療室における重症入院患者の治療は昼夜を問わない手厚い医療提供体制が必要であり、各診療科の主治医(心臓血管外科等)が外来・手術等の本来業務に加え、夜間も集中治療室において重症患者の治療にあたらなくてはならない等、医師の長時間労働の一因となっている。

事業内容

本事業は、「遠隔ICU支援を行う側」に勤務する集中治療を専門とする経験豊富な医師が、「遠隔ICU支援を受ける側」に入院する複数の患者を集中的にモニタリングし、若手医師等に対し適切な助言等を行う体制を整備するために必要な設備整備費、運営経費を支援する事業であり、令和元年度から実施している。

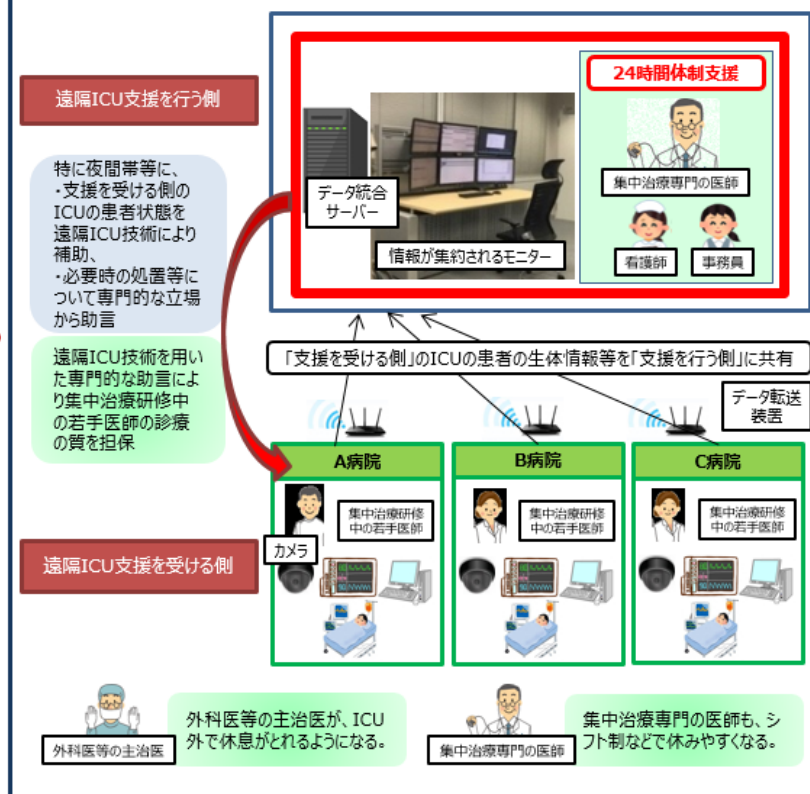
整備前のICUの診療体制



- 特に重症患者を扱う救命救急センターや大学病院等のICUでは、集中治療専門の医師、集中治療研修中の若手医師や外科等主治医が昼夜を問わず患者の治療にあたっている。
- 外科医等主治医が集中治療室での治療を任すことのできる集中治療専門の医師は不足しており、夜間は不在のことも多い。
- 集中治療専門の医師の診療補助が得られない状況で、外科医等の主治医が夜間も集中治療室の診療を主体的に行うことは翌日の手術等の本来業務に影響を及ぼす。



遠隔ICU体制イメージ



Tele-ICUについて

- Tele-ICUの有効性を検討するために実施されたメタ解析では、ICU死亡リスク及び院内死亡リスクが減少したという結果が得られている。
- 遠隔集中治療支援システムを導入した例においては、遠隔集中治療支援システム導入後で、ICU内死亡率と院内死亡率の減少がみられた。

ICU死亡リスク

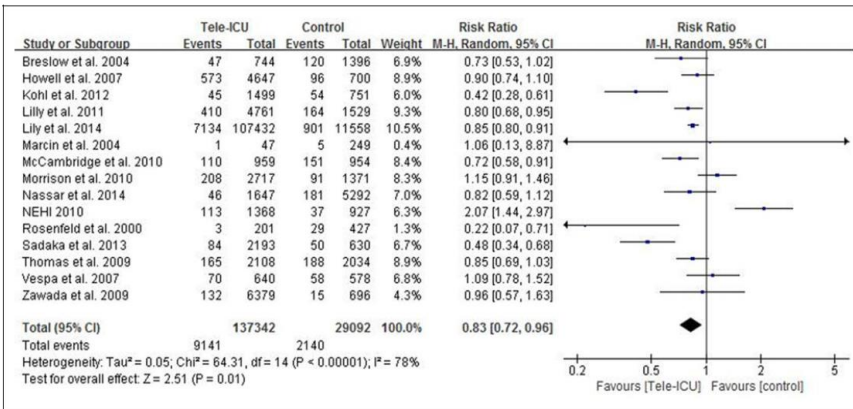


Figure 2. Forest plot of comparisons: intensive care unit telemedicine (Tele-ICU) care versus conventional critical care. Outcome: ICU mortality. Weight is the relative contribution of each study to the overall treatment effect (risk ratio and 95% confidence interval) on a log scale assuming a random-effects model.

院内死亡リスク

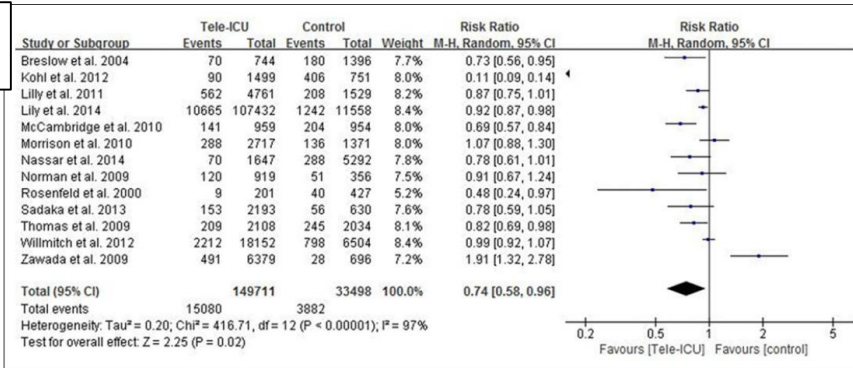


Figure 3. Forest plot of comparisons: intensive care unit telemedicine (Tele-ICU) care versus conventional critical care. Outcome: hospital mortality. Weight is the relative contribution of each study to the overall treatment effect (risk ratio and 95% confidence interval) on a log scale assuming a random-effects model.

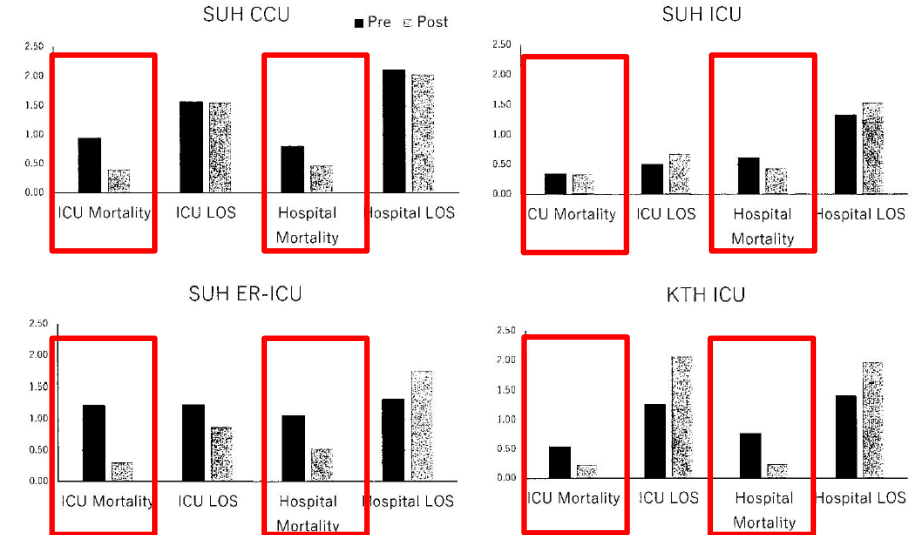


図3 eCareManager™ で得られた入室患者の死亡率比と滞在日数比
比はICU入室時のAPACHE-IVスコアで予測される値で実測値を除き求めた。Pre: ICU運用前 (2016年1-3月期)。Post: ICU運用後 (2019年1-3月期)。LOS: length of stay (滞在期間)。SHU: 昭和大学院, KTH: 江東豊洲病院。

出典: 医機学 Vol.91, No.1(2021)(25)

遠隔ICU実施に関する指針

- 日本集中治療医学会において、科学的で質の担保された医療サービスを提供するために、遠隔ICUの設置と運用指針の構築のため、「遠隔ICU設置と運用に関する指針」の策定が行われた。
- 遠隔ICUは、現場医療に代わるものではなく、医療資源の活用とプロセスの標準化を通じて現場医療を強化するよう設計されている。
- この指針では、遠隔ICU施設基準や遠隔ICUの実施方法、システムの技術的指針等を定めている。

遠隔ICU設置と運用に関する指針 —2021年4月— (抄)

日本集中治療医学会 ad hoc 遠隔ICU委員会

1. 概要
2. 遠隔ICUの定義
 2. 2 遠隔ICU・・・遠隔ICUは遠隔医療のひとつで、集中治療における診療支援システムである。すなわち、専門家同士で協力して重症患者における医療体制を提供する、ビデオ音声通話やコンピューターシステムのネットワークである。遠隔ICUは現場医療に代わるものではなく、医療資源の活用とプロセスの標準化を通じて現場医療を強化するよう設計されている。
3. 遠隔ICU施設基準
遠隔ICUを導入する上では、①支援医療施設の施設基準（人的・技術要件）、②被支援医療施設の施設基準、③運用開始の取り決め事（組織体制や運用マニュアル）、④導入前トレーニング（必要に応じ遠隔ICU専門スタッフの認定など）が必要となる。
4. 遠隔ICUクリニカルプラクティス
 4. 13 質/プログラムのパフォーマンス
（中略）遠隔ICUのプログラムを提供する組織は、成果管理のための組織的、規制的、または認定制度に準拠した体系的な品質改善と成果管理のできるプロセスを持つ必要がある。（中略）遠隔ICUのリーダーは、成果データの意義について、被支援医療施設チームに教育と解釈のガイダンスを提供する必要がある。
5. 遠隔ICUシステムの技術的指針
6. おわりに

高度急性期入院医療（その他）についての課題（小括）

（算定上限日数について）

- ・ 特定集中治療室管理料等の入院料においては、例外として算定上限日数が延長される病態がある。
- ・ 特定集中治療室等において、ECMOや血液浄化等の特殊治療が行われた患者及び臓器移植が行われた患者においては、ICU滞在平均日数が長く、算定上限日数を超過してICUに滞在した患者が一定数存在した。
- ・ 治療室での治療の質の向上のため、早期からのリハビリテーションや栄養管理による介入、データベースへの登録等の取組が行われている。

（Tele-ICUについて）

- ・ 治療室内の集中治療医の配置状況を治療室別に比較すると、特定集中治療室管理料3,4においては、「主治医から依頼があった患者のみ、集中治療医は介入する」という運用体制を取っている医療機関が多い傾向であった。
- ・ 集中治療医が常に主治医である、又は全てのICU入室患者に集中治療医がコンサルタントを行っている場合、院内死亡リスク及びICU内死亡リスクが有意に低くなる。
- ・ 遠隔より集中治療専門医が適切な助言を行い、現場の集中治療が専門ではない医師をサポートするTele-ICUと呼ばれる取組が行われており、Tele-ICUを導入することで、院内死亡リスク及びICU内死亡リスクが低下することが報告されている。
- ・ 日本集中治療医学会において、科学的で質の担保された医療サービスを提供することを目的とした、遠隔ICU実施に関する指針が定められている。

急性期入院医療について（その2）

1. 急性期入院医療の現状等について
2. 急性期入院医療の評価について
3. 高度急性期入院医療に係る評価について
 - 3-1 重症患者対応の評価について
 - 3-2 その他
4. 論点

急性期入院医療についての論点

【急性期入院医療について】

- 急性期入院医療を担う医療機関の役割として、重症救急患者への対応や手術等の総合的かつ専門的な医療の提供、退院支援が重要であることから、急性期一般入院料1を届け出ている医療機関における、治療室のほかの入院料の届出状況や、救急搬送受入件数、手術（緊急手術等を含む）等の実績、平均在院日数や自院他病棟への転棟率等の実態、感染防止対策加算、認知症ケア加算、精神科リエゾンチーム加算の届出状況等を踏まえ、充実した急性期入院医療を担っている医療機関に対する評価の在り方について、どのように考えるか。

【高度急性期入院医療について】

（重症患者対応の評価について）

- 人工呼吸器やECMO等を実施する場合に、専門性の高い看護師や臨床工学技士が手厚く配置された上で、専門的なケア・技術を実施している実態があることや、新型コロナウイルス感染症の感染拡大下において、重要な役割を担ったことから、平時から有事に備えた人員・拠点体制整備の重要性が認識されたことも踏まえ、こういった対応に係る評価の在り方について、どのように考えるか。

（その他）

- 患者の病態によって、より長期の集中治療管理が必要となる場合がある実態を踏まえ、治療室の適正な評価を行う観点から、その評価の在り方について、どのように考えるか。
- Tele-ICUにより、ICU内死亡リスクと院内死亡リスクの低下が示されてることを踏まえ、特定集中治療室における治療の質向上への取組に係る評価の在り方について、どのように考えるか。

「オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム」 に係る保険適用の取扱いについて（案）

<経緯>

○ 医療機器の「オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム」について、令和3年11月10日中医協総会において保険適用が了承され、12月1日保険適用予定であったところ。

○ 令和3年11月30日、製造販売業者のエグザクトサイエンス株式会社から、以下のように当該医療機器の供給が開始できない旨の申し出があった。

- ・ 本プログラムのソフトウェア上の必要な機能が揃っておらず、11月30日時点でも本プログラムの開発は完了しておりません。本プログラムの上市は保険収載予定日である12月1日より遅延する見込みです。
- ・ 本プログラムの開発が完了し、上市の準備が整った場合には、改めて報告させていただきます。

○ 医療機器の供給については、以下のとおり、保険適用後遅滞なく供給を開始することとされている。

※ 「医療機器の保険適用等に関する取扱いについて」（令和2年2月7日医政発0207第3号、保発0207第4号）

9 その他

（2）医療機器の供給について

- ① 製造販売業者は、その販売等を行う医療機器が保険適用となった場合は、特にやむを得ない正当な理由がある場合を除き、当該保険適用後遅滞なく、販売等を行い、当該医療機器の医療機関への供給を開始するとともに、安定して供給するものとする。

<対応案>

○ 当該医療機器について、12月1日からの保険適用を保留することとし、今後、当該医療機器のプログラムの開発の完了が確認された段階で、中医協において、保険適用日について改めて検討することとしてはどうか。

厚生労働省

医政局経済課 御中

保険局医療課 御中

『オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム』の保険適用に関する申出書

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、このたび12月1日付で保険適用が決定しました、弊社の『オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム』の今後の発売に関して申し出させていただきます。

本プログラムは、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した21遺伝子のRNA発現の定量値に基づき再発スコアを算出する医療機器プログラムとして、8月6日に厚生労働省より製造販売承認をいただき、11月10日に中央社会保険医療協議会にて12月1日からの保険適用を了承されました。

しかしながら、本プログラムのソフトウェア上の必要な機能が揃っておらず、11月30日時点でも本プログラムの開発は完了しておりません。本プログラムの上市は、保険収載予定日である12月1日より遅延する見込みです。

今後は可及的速やかに保険診療下で使用できるよう一層の努力をして参ります。本プログラムの開発が完了し、上市の準備が整った場合には、改めて報告させていただきます。

謹白

2021年11月30日

エグザクトサイエンス株式会社
代表取締役 ジェフリー ヘイゼマー

医療機器の保険適用について（令和3年12月収載予定）

区分C1（新機能）

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
Euloc Fixation システム	Euloc 橈側コ ンポーネント	ハンソン・イノベーション株 式会社	30,400 円	原価計算方式	-	-
	Euloc 背側コ ンポーネント					
	Euloc 尺骨コ ンポーネント					
ULTRASCORE Scoring PTA バル ーンカテーテル 0350TW	株式会社メディコン	97,100 円	類似機能区分 比較方式	-	0.97	6

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
オンコタイプDX 乳がん再発 スコアプログラム	エグザクトサイエンス株式会 社	特定保険医療材料として設定せず、 新規技術料として評価する。		-	-	10
術中MR イメージング装置 OPERADA Open	富士フイルムヘルスケア株式 会社	特定保険医療材料として設定せず、 新規技術料として評価する。		-	-	14

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 オンコタイプ DX 乳がん再発スコアプログラム
 保険適用希望企業 エグザクトサイエンス株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
オンコタイプ DX 乳がん再発スコア プログラム	C2（新機能・新技術）	本品は、ホルモン受容体陽性かつHER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子のRNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出する。再発スコアは、浸潤性乳がん患者における遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を補助する。 検査対象は、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移1～3 個の患者とする。

○ 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	費用対効果評価への該当性
オンコタイプ DX 乳がん再発スコア プログラム	特定保険医療材料として設定せず、 新規技術料として評価する。			

○ 準用技術料

D004-2 悪性腫瘍組織検査

1 悪性腫瘍遺伝子検査

イ処理が容易なもの

（1）医薬品の適応判定の補助等に用いるもの 2,500 点 3 回分

注1 イ 2 項目 4,000 点 2 回分

注1 ハ 4 項目以上 8,000 点 2 回分

D006-19 がんゲノムプロファイリング検査

1 検体提出時 8000 点

D409-2 乳がんセンチネルリンパ節生検

1 併用法 5000 点

合計 44,500 点

○ 留意事項案

D004-2 悪性腫瘍組織検査の留意事項に以下を追加する。

(26) 乳癌悪性度判定検査

ア ホルモン受容体陽性かつ **HER2** 陰性であって、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移 1～3 個の早期浸潤性乳癌患者を対象に、遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を目的として、腫瘍組織から抽出した 21 遺伝子の RNA 発現の定量値に基づき乳癌悪性度判定検査を実施した場合は、本区分の「1」の「イ」の(1)医薬品の適応判定の補助等に用いるものの所定点数3回分、「注1」の「イ」2項目の所定点数2回分、「ハ」4項目以上の所定点数2回分、区分番号「D006-19」がんゲノムプロファイリング検査の「1」検体提出時の所定点数及び区分番号「D409-2」乳がんセンチネルリンパ節生検の「1」併用法の所定点数を合算した点数を準用して、原則として患者1人につき1回に限り算定できる。なお、医学的な必要性から患者1人につき2回以上実施した場合は、診療報酬明細書の摘要欄にその医学的な理由を記載すること。

イ 本検査の実施に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄にホルモン受容体、**HER2** の検査結果及びリンパ節転移の状況について記載すること。

[参考]

○ 企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分
オンコタイプ DX 乳がん再発スコア プログラム	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

D004-2 悪性腫瘍組織検査

1 悪性腫瘍遺伝子検査

ロ処理が複雑なもの

5,000 点 3 回分

注 2 イ 2 項目

8,000 点 2 回分

注 2 ロ 3 項目以上

12,000 点 2 回分

合計 55,000 点

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：10 年度

推定適用患者数：63,000 人／年間

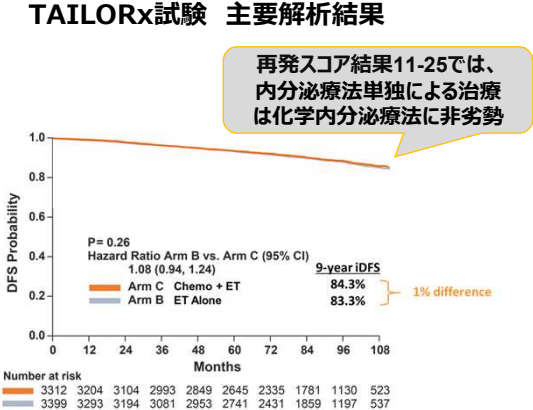
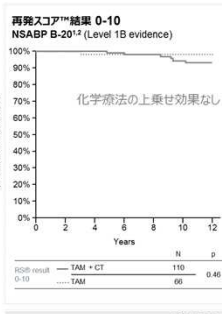
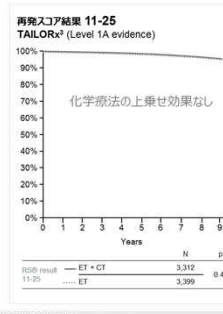
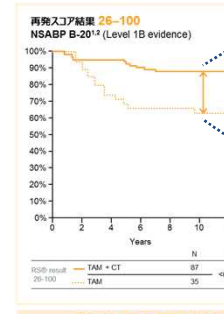
○ 本医療機器の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：9 年度

本医療機器使用患者数：18,700 人／年間

予測販売金額：83.2 億円／年間

製品概要

1 販売名	オンコタイプDX 乳がん再発スコアプログラム
2 希望業者	エグザクトサイエンス株式会社
3 使用目的	<p>本品は、ホルモン受容体陽性かつHER2 陰性の早期浸潤性乳がん患者の腫瘍組織から抽出した21 遺伝子のRNA 発現の定量値に基づき再発スコアを算出する。再発スコアは、浸潤性乳がん患者における遠隔再発リスクの提示及び化学療法の要否の決定を補助する。</p> <p>検査対象は、リンパ節転移陰性、微小転移又はリンパ節転移1～3 個の患者とする。</p>
4 構造・原理	<div style="text-align: right;">出典：企業提出資料</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <h3 style="text-align: center;">製品特徴</h3> <ul style="list-style-type: none"> 本品は、オンコタイプDX乳がん再発スコア[®]検査から得られる遺伝子増幅曲線を、専用ウェブサイトを介して医師に提示し、医師が照査、承認後に再発スコア[®]結果が記載された最終報告書が発行されるソフトウェアプログラムである。 <small>※ 医療従事者からの依頼をもとに、バリデートされたラボプロセスから得られたデータを集約、正規化し、医療従事者がデータの照査と承認を行うことで、本品は再発スコア結果を生成する。再発スコア結果は、浸潤性乳がん患者における化学療法の要否の判断を補助する遠隔再発のリスクと化学療法の上乗せ効果を提供する数値である。</small> 本品を用いることで術後化学療法の要否についての客観的な指標が得られることにより、過剰治療および過小治療のリスクを低減することが可能である。 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <h3 style="text-align: center;">臨床上的有用性</h3> <ul style="list-style-type: none"> ホルモン受容体陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳がん患者を対象としたTAILORx試験では、再発スコア結果0-10の患者に対して、ホルモン療法単独を行った場合の9年無遠隔再発率は96.8% ±0.7%と推定された。また、再発スコア結果が11-25の患者における無遠隔再発期間、無再発期間、及び全生存期間について、内分泌療法単独による治療は化学内分泌療法に非劣勢であった。 NSABP B-20試験のHER2陰性サブグループ解析では、再発スコア結果が26-100の患者における10年無遠隔再発率の推定値が、術後化学療法なしの場合は62%、術後化学療法ありの場合は88%となった。 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>TAILORx試験 主要解析結果</p>  <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin-left: auto;">再発スコア結果11-25では、内分泌療法単独による治療は化学内分泌療法に非劣勢</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>NSABP B-20試験 (HER2陰性サブグループ解析) とTAILORx試験の結果</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 30%;"> <p>再発スコア[®]結果 0-10 NSABP B-20¹² (Level 1B evidence)</p>  <p>約 80% の患者さん¹³⁻⁸</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>再発スコア結果 11-25 TAILORx² (Level 1A evidence)</p>  <p>約 80% の患者さん¹³⁻⁸</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>再発スコア結果 26-100 NSABP B-20¹² (Level 1B evidence)</p>  <p>約 20% の患者さん¹³⁻⁸</p> </div> </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> 術後化学療法あり 10年無遠隔再発率推定値 88% </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 5px; text-align: center;"> 化学療法の上乗せ効果 26% </div> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 5px; text-align: center;"> 術後化学療法なし 10年無遠隔再発率推定値 62% </div> </div> </div>
	<ul style="list-style-type: none"> 日本乳癌学会「乳癌診療ガイドライン」において、「ホルモン受容体陽性HER2 陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDXのRSが25以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。」とされている。