

中央社会保険医療協議会 総会（第 536 回） 議事次第

令和 5 年 1 月 18 日（水） 10:00～
於 オンライン開催

議 題

- 部会・小委員会に属する委員の指名等について
- 医療機器及び臨床検査の保険適用について
- 費用対効果評価専門組織からの報告について
- 再生医療等製品の医療保険上の取扱いについて
- 最適使用推進ガイドラインについて
- 先進医療会議からの報告について
- 令和 5 年度薬価制度の見直しについて
- 令和 6 年度診療報酬改定に向けた検討の進め方について
- その他

中央社会保険医療協議会委員名簿

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 佐保昌一 間宮清 眞田享 鈴木順三 末松則子	全国健康保険協会理事長 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本労働組合総連合会「患者本位の医療を確立する連絡会」委員 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 全日本海員組合組合長代行 三重県鈴鹿市長
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 茂松茂人 江澤和彦 池端幸彦 島弘志 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会副会長 日本医師会常任理事 日本慢性期医療協会副会長 日本病院会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	秋山美紀 飯塚敏晃 ◎小塩隆士 関ふ佐子 永瀬伸子 中村洋	慶應義塾大学環境情報学部教授 東京大学大学院経済学研究科教授 一橋大学経済研究所教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	羽田健一郎 吉川久美子 中村春基 田村文誉 赤名正臣 石牟禮武志 村井泰介 堀之内晴美 林利史 青木幸生	長野県長和町長 日本看護協会常任理事 チーム医療推進協議会代表 日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニック口腔リハビリテーション科教授 エーザイ株式会社常務執行役 塩野義製薬株式会社渉外部長 株式会社ビタルケエスケー・ホールディングス代表取締役社長 東レ株式会社常任理事 エドワーズライフサイエンス株式会社ガバメントアフェアーズ部長 丸木医科器機株式会社参与

◎印：会長

総会名簿

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 佐保昌一 間宮清 眞田享 鈴木順三 末松則子	全国健康保険協会理事 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本労働組合総連合会「患者本位の医療を確立する連絡会」委員 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 全日本海員組合組合長代行 三重県鈴鹿市長
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 茂松茂人 江澤和彦 池端幸彦 島弘志 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会副会長 日本医師会常任理事 日本慢性期医療協会副会長 日本病院会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	秋山美紀 飯塚敏晃 ◎小塩隆士 関ふ佐子 永瀬伸子 中村洋	慶應義塾大学環境情報学部教授 東京大学大学院経済学研究科教授 一橋大学経済研究所教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	羽田健一郎 吉川久美子 中村春基 田村文誉	長野県長和町長 日本看護協会常任理事 チーム医療推進協議会代表 日本歯科大学口腔リハビリテーション多摩クリニック口腔リハビリテーション科教授

◎印：会長

調査実施小委員会委員名簿（案）

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 佐保昌一 眞田享 鈴木順三	全国健康保険協会理事長 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 全日本海員組合組合長代行
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 江澤和彦 池端幸彦 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会常任理事 日本慢性期医療協会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	◎ 秋山美紀 飯塚敏晃 小塩隆士 永瀬伸子	慶應義塾大学環境情報学部教授 東京大学大学院経済学研究科教授 一橋大学経済研究所教授 お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授

◎印：小委員長

診療報酬基本問題小委員会委員名簿（案）

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 佐保昌一 眞田享子 末松則子	全国健康保険協会理事長 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 三重県鈴鹿市長
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 茂松茂人 島弘志 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会副会長 日本病院会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	秋山美紀 飯塚敏晃 ◎小塩隆士 関ふ佐子 永瀬伸子 中村洋	慶應義塾大学環境情報学部教授 東京大学大学院経済学研究科教授 一橋大学経済研究所教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	吉川久美子	日本看護協会常任理事

◎印：小委員長

診療報酬改定結果検証部会委員名簿

令和3年11月5日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 公益を代表する委員	秋山美紀	慶應義塾大学環境情報学部教授
	飯塚敏晃	東京大学大学院経済学研究科教授
	小塩隆士	一橋大学経済研究所教授
	○ 関ふ佐子	横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授
	◎ 永瀬伸子	お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授
	中村洋	慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授

◎印：部会長 ○印：部会長代理

薬価専門部会委員名簿（案）

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 佐保昌一 眞田享	全国健康保険協会理事長 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 江澤和彦 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会常任理事 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	○ 秋山美紀 小塩隆士 関ふ佐子 ◎ 中村洋	慶應義塾大学環境情報学部教授 一橋大学経済研究所教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	赤名正臣 石牟禮武志 村井泰介	エーザイ株式会社常務執行役 塩野義製薬株式会社渉外部長 株式会社バイタルケーエスケー・ホールディングス代表取締役社長

◎印：部会長 ○印：部会長代理

保険医療材料専門部会委員名簿（案）

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	松本真人 佐保昌一 眞田享 末松則子	健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会総合政策推進局長 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 三重県鈴鹿市長
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	茂松茂人 島弘志 林正純 森昌平	日本医師会副会長 日本病院会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	飯塚敏晃 ◎ 関ふ佐子 ○ 永瀬伸子 中村洋	東京大学大学院経済学研究科教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 お茶の水女子大学基幹研究院人間科学系教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	堀之内晴美 林利史 青木幸生	東レ株式会社常任理事 エドワーズライフサイエンス株式会社ガバメントアフェアーズ部長 丸木医科器機株式会社参与

◎印：部会長 ○印：部会長代理

費用対効果評価専門部会委員名簿（案）

令和5年1月18日現在

代表区分	氏名	現役職名
1. 健康保険、船員保険及び国民健康保険の保険者並びに被保険者、事業主及び船舶所有者を代表する委員	安藤伸樹 松本真人 間宮清 眞田享 鈴木順三 末松則子	全国健康保険協会理事長 健康保険組合連合会理事 日本労働組合総連合会「患者本位の医療を確立する連絡会」委員 日本経済団体連合会社会保障委員会医療・介護改革部会部会長代理 全日本海員組合組合長代行 三重県鈴鹿市長
2. 医師、歯科医師及び薬剤師を代表する委員	長島公之 江澤和彦 池端幸彦 島弘志 林正純 森昌平	日本医師会常任理事 日本医師会常任理事 日本慢性期医療協会副会長 日本病院会副会長 日本歯科医師会常務理事 日本薬剤師会副会長
3. 公益を代表する委員	◎ 飯塚敏晃 小塩隆士 関ふ佐子 ○ 中村洋	東京大学大学院経済学研究科教授 一橋大学経済研究所教授 横浜国立大学大学院国際社会科学研究院教授 慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授
4. 専門委員	赤名正臣 石牟禮武志 堀之内晴美 林利史	エーザイ株式会社常務執行役 塩野義製薬株式会社渉外部長 東レ株式会社常任理事 エドワーズライフサイエンス株式会社ガバメントアフェアーズ部長

◎印：部会長 ○印：部会長代理

<参考人>

- ・福田 敬（国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター長）
- ・池田 俊也（国際医療福祉大学教授）

医療機器の保険適用について（令和5年3月収載予定）

区分B3（期限付き改良加算）

	販売名	企業名	保険償還価格	算定方式	補正加算等	外国平均 価格との比	頁数
①	エドワーズ サピエン3 Ultra RESILIA 経大腿 ／経鎖骨下・腋窩システム	エドワーズライフ サイエンス株式会社	4,720,000 円	類似機能区分	改良加算 5%	—	2

医療機器に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 エドワーズ サピエン3
 保険適用希望企業 エドワーズライフサイエンス株式会社

販売名		決定区分	主な使用目的
エドワーズ サピエン3	Ultra RESILIA 経大腿 ／経鎖骨 下・腋窩 システム	B3（期 限付き改 良加算）	<p>本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁（ウシ心のう膜弁）システムであり、以下の患者に使用することを目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。ただし、慢性透析患者においては外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に限る。 外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。

○ 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
エドワーズ サピエン3	Ultra RESILIA 経大腿／経鎖骨 下・腋窩シ ステム	4,720,000 円	182 経カテーテル人工生体弁セット（1）バルーン拡張型人工生体弁セット 改良加算 5%	—	該当しない

○ 加算の定量化に関する研究班報告に基づいたポイント（試行案）

改良加算（イ）構造等における工夫により、類似機能区分に属する既収載品に比して、職業感染リスクの低減など医療従事者への高い安全性を有することが、客観的に示されていること。

c. その他の工夫により、職業感染リスクの低減など医療従事者への高い安全性を有すると保険医療材料専門組織が認める

本品は、改良加算（イ）c. の要件を満たすこと（合計1ポイント）から改良加算5%を付与する。

○ 定義案

変更なし

○ 留意事項案

変更なし

○ 関連技術料

K 5 5 5 - 2 経カテーテル弁置換術

2 経皮的動脈弁置換術 39,060 点

注 手術に伴う画像診断及び検査の費用は算定しない。

[参考]

○ 企業希望価格

販売名		償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
エドワーズ サピ エン 3	Ultra RESILIA 経大腿／経鎖 骨下・腋窩シ ステム	4,720,000 円	182 経カテーテル 人工生体弁セット (1) バルーン拡張 型人工生体弁セッ ト 改良加算 5%	—

○ 推定適用患者数 (ピーク時)

予測年度：9 年度

推定適用患者数：245,963 人

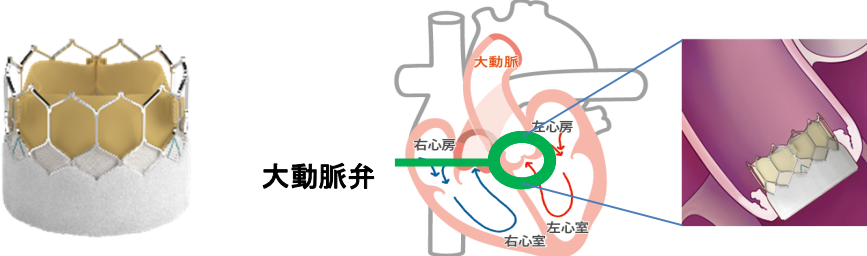
○ 本医療機器の市場規模予測 (ピーク時)

予測年度：10 年度

本医療機器使用患者数：19,630 人

予測販売金額：885 億円

製品概要

1 販売名	エドワーズ サピエン3
2 希望企業	エドワーズライフサイエンス株式会社
3 使用目的	<p>本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ウシ心のう膜弁)システムであり、以下の患者に使用することを目的とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄を有し、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。ただし、慢性透析患者においては外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に限る。 ・ 外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全(狭窄、閉鎖不全又はその複合)による症候性の弁膜症を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。
4 構造・原理	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div data-bbox="347 913 592 981" style="border: 1px solid purple; padding: 5px;">製品特徴</div> <div data-bbox="1161 958 1401 987" style="text-align: right;">出典: 企業提出資料</div> </div> <p>・本品は、経皮的心臓弁留置に用いるバルーン拡張型人工心臓弁(ウシ心のう膜弁)システムであり、自己大動脈弁弁尖の硬化変性に起因する症候性の重度大動脈弁狭窄又は外科的に留置した大動脈生体弁の機能不全による症候性の弁膜症の患者に対し、大腿動脈からカテーテルを用いて自己大動脈弁の位置に本品を留置することで弁膜症を治療するものである。</p> <p>・本品は既収載品と同機能であるが、RESILIA処理によりグルタルアルデヒドを使用しないことで医療者への健康被害の発生リスクを下げる改良が行われている。</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div>

臨床検査の保険適用について（令和5年2月収載予定）

		測定項目	測定方法	参考点数	頁数
①	E 3 (新項目)	結核菌群リファンピシン耐性遺伝子及び イソニアジド耐性遺伝子同時検出	リアルタイム PCR 法	D023 微生物核酸同定・定量検査 20 ウイルス・細菌核酸多項目同時検出 963 点	2
②	E 3 (新項目)	単純ヘルペスウイルス抗原定性（皮膚）	イムノクロマト法	D012 感染症免疫学的検査 37 単純ヘルペスウイルス抗原定性 180 点	5

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名	コバス MTB-RIF/INH
保険適用希望企業	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
コバス MTB-RIF/INH	E3（新項目）	喀痰中の結核菌群 rpoB 遺伝子、katG 遺伝子及び inhA 遺伝子中の変異の検出（リファンピシン耐性結核菌感染又はイソニアジド耐性結核菌感染の診断補助）

○ 保険償還価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
結核菌群リファンピシ ン耐性遺伝子及び イソニアジド耐性遺 伝子同時検出	リアルタイムPCR法	963 点	D023 微生物核酸同定・定量検査 20 ウイルス・細菌核酸多項目同時検出 963 点

○ 留意事項案

D023 微生物核酸同定・定量検査の留意事項に下記のとおり追記する。

結核菌群リファンピシン耐性遺伝子及びイソニアジド耐性遺伝子同時検出

ア 結核菌群リファンピシン耐性遺伝子及びイソニアジド耐性遺伝子同時検出は、塗抹検査又はその他の検査所見で結核菌感染の診断が確定した患者を対象として、薬剤耐性結核菌感染を疑う場合に、本区分「20」ウイルス・細菌核酸多項目同時検出の所定点数を準用して算定する。

イ 結核菌群リファンピシン耐性遺伝子及びイソニアジド耐性遺伝子同時検出と本区分「19」の結核菌群リファンピシン耐性遺伝子検出及び結核菌群イソニアジド耐性遺伝子検出を併用した場合は、主たるもののみ算定する。

[参考]

○ 企業希望価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
結核菌群リファンピ シン耐性遺伝子及び イソニアジド耐性遺 伝子同時検出	リアルタイム PCR 法	1,700 点	D023 微生物核酸同定・定量検査 16 結核菌群リファンピシン耐性遺 伝子検出、結核菌群イソニアジド耐性 遺伝子検出 850 点×2 回分

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：9,512 人

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：初年度

本体外診断用医薬品使用患者数：9,512 人

予測販売金額：0.88 億円

製品概要

1 販売名	コバス MTB-RIF/INH																										
2 希望企業	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社																										
3 使用目的	喀痰中の結核菌群rpoB遺伝子、katG遺伝子及びinhA遺伝子中の変異の検出(リファンピシン耐性結核菌感染又はイソニアジド耐性結核菌感染の診断補助)																										
4 構造・原理	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">製品特徴</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">出典：企業提出資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本品は、結核感染に対して、喀痰を検体として結核菌群のrpoB遺伝子、inhA遺伝子及びkatG遺伝子中の変異を検出することで、リファンピシン(以下「RIF」という。)耐性結核菌感染及びイソニアジド(以下「INH」という。)耐性結核菌感染の診断の補助に用いる体外診断用医薬品である。 ・結核菌の薬剤耐性の確認は、本邦では現在培養による方法が主流であるが、結果取得まで1～5か月程度と時間がかかるのに対し、本品は1週間程度と迅速な検査により治療選択・患者管理を早期に適正化することが可能となる。 </div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">臨床上的有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性結核菌に対する本品の検出率は下記の通りである。 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p style="font-size: small;">RIF耐性遺伝子検出と薬剤感受性検査の相関性</p> <table border="1" style="border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">RIF耐性 遺伝子検出</th> <th colspan="2">薬剤感受性試験</th> </tr> <tr> <th>耐性</th> <th>感受性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">本 品</td> <td style="text-align: center;">陽性</td> <td style="text-align: center;">67例</td> <td style="text-align: center;">3例</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">陰性</td> <td style="text-align: center;">6例</td> <td style="text-align: center;">43例</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small;">全体一致率：92.4% (110/119) RIF耐性検出率：91.8% (67/73) RIF感受性検出率：93.5% (43/46)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p style="font-size: small;">INH耐性遺伝子検出と薬剤感受性検査の相関性</p> <table border="1" style="border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">INH耐性 遺伝子検出</th> <th colspan="2">薬剤感受性試験</th> </tr> <tr> <th>耐性</th> <th>感受性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">本 品</td> <td style="text-align: center;">陽性</td> <td style="text-align: center;">77例</td> <td style="text-align: center;">2例</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">陰性</td> <td style="text-align: center;">22例</td> <td style="text-align: center;">18例</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small;">全体一致率：79.8% (95/119) INH耐性検出率：77.8% (77/99) INH感受性検出率：90.0% (18/20)</p> </div> </div> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">薬機法に基づく添付文書より引用</p>	RIF耐性 遺伝子検出		薬剤感受性試験		耐性	感受性	本 品	陽性	67例	3例	陰性	6例	43例	INH耐性 遺伝子検出		薬剤感受性試験		耐性	感受性	本 品	陽性	77例	2例	陰性	22例	18例
RIF耐性 遺伝子検出				薬剤感受性試験																							
		耐性	感受性																								
本 品	陽性	67例	3例																								
	陰性	6例	43例																								
INH耐性 遺伝子検出		薬剤感受性試験																									
		耐性	感受性																								
本 品	陽性	77例	2例																								
	陰性	22例	18例																								

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び価格（案）

販売名 デルマクイック HSV
保険適用希望企業 マルホ株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
デルマクイック HSV	E3(新項目)	皮疹（水疱・膿疱）の内容物又はびらん・潰瘍のぬぐい液中の単純ヘルペスウイルス抗原の検出（単純ヘルペスウイルス感染の診断の補助）

○ 保険償還価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
単純ヘルペスウイルス抗原定性（皮膚）	イムノクロマト法	180点	D012 感染症免疫学的検査 37 単純ヘルペスウイルス抗原定性 180点

○ 留意事項案

D012 感染症免疫学的検査

単純ヘルペスウイルス抗原定性（皮膚）

単純ヘルペスウイルス抗原定性（皮膚）は、単純ヘルペスウイルス感染症が疑われる皮膚病変を認めた初発の患者に対し、イムノクロマト法により実施した場合に本区分「37」単純ヘルペスウイルス抗原定性を準用して算定できる。なお、当該検査を2回目以降行う場合においては、本検査を実施した医学的な必要性を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。ただし、本区分「37」単純ヘルペスウイルス抗原定性及び「44」単純ヘルペスウイルス抗原定性（角膜）、単純ヘルペスウイルス抗原定性（性器）は併せて算定できない。

[参考]

○ 企業希望価格

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
単純ヘルペスウイルス抗原定性（皮膚）	イムノクロマト法	210点	D012 感染症免疫学的検査 44 単純ヘルペスウイルス抗原定性（性器） 210点

○ 推定適用患者数（ピーク時）

予測年度：初年度

推定適用患者数：3,396,522人（年間）

○ 市場規模予測（ピーク時）

予測年度：10年度

本体外診断用医薬品使用患者数：72,500人（年間）

予測販売金額：1.19億円

製品概要

1 販売名	デルマクイックHSV																																										
2 希望企業	マルホ株式会社																																										
3 使用目的	皮疹(水疱・膿疱)の内容物又はびらん・潰瘍のぬぐい液中の単純ヘルペスウイルス抗原の検出(単純ヘルペスウイルス感染の診断の補助)																																										
4 構造・原理	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-bottom: 10px;">製品特徴</div> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">出典: 企業提出資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本検査は、単純ヘルペス感染に対して、皮疹(水疱・膿疱)の内容物又はびらん・潰瘍のぬぐい液を検体としてイムノクロマト法により単純ヘルペスウイルスの抗原を測定することで、単純ヘルペスウイルス感染の診断の補助に用いる体外診断用医薬品である。 ・本検査は、単純ヘルペス感染症が疑われる皮膚病変がある初発の患者に対し行うことで、迅速な診断及び治療を行うものである。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block; margin-bottom: 10px;">臨床上の有用性</div> <ul style="list-style-type: none"> ・リアルタイムPCR法および本品と同じイムノクロマト法にて性器ヘルペス感染症用に薬事承認をうけた既承認品と本品との相関性試験の結果は下記のとおりである。 <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">リアルタイムPCR法と本品の相関性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">リアルタイムPCR法</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>陽性</th> <th>陰性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">本品</td> <td style="text-align: center;">陽性</td> <td style="text-align: center;">108例</td> <td style="text-align: center;">1例</td> <td style="text-align: center;">109例</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">陰性</td> <td style="text-align: center;">29例</td> <td style="text-align: center;">121例</td> <td style="text-align: center;">150例</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">計</td> <td style="text-align: center;">137例</td> <td style="text-align: center;">122例</td> <td style="text-align: center;">259例</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 20px;">陽性一致率：78.8% (108例/137例) 陰性一致率：99.2% (121例/122例) 全体一致率：88.4% (229例/259例)</p> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">既承認品(性器ヘルペス感染症用)と本品の相関性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">既承認品</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>陽性</th> <th>陰性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">本品</td> <td style="text-align: center;">陽性</td> <td style="text-align: center;">51例</td> <td style="text-align: center;">6例</td> <td style="text-align: center;">57例</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">陰性</td> <td style="text-align: center;">3例</td> <td style="text-align: center;">68例</td> <td style="text-align: center;">71例</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">計</td> <td style="text-align: center;">54例</td> <td style="text-align: center;">74例</td> <td style="text-align: center;">128例</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 20px;">陽性一致率：94.4% (51例/54例) 陰性一致率：91.9% (68例/74例) 全体一致率：93.0% (119例/128例)</p> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">薬機法に基づく添付文書より引用</p>			リアルタイムPCR法		計	陽性	陰性	本品	陽性	108例	1例	109例	陰性	29例	121例	150例	計		137例	122例	259例			既承認品		計	陽性	陰性	本品	陽性	51例	6例	57例	陰性	3例	68例	71例	計		54例	74例	128例
				リアルタイムPCR法			計																																				
		陽性	陰性																																								
本品	陽性	108例	1例	109例																																							
	陰性	29例	121例	150例																																							
計		137例	122例	259例																																							
		既承認品		計																																							
		陽性	陰性																																								
本品	陽性	51例	6例	57例																																							
	陰性	3例	68例	71例																																							
計		54例	74例	128例																																							

医薬品等の費用対効果評価案について

中医協 総 - 3
5 . 1 . 1 8

	品目名	効能・効果	収載時価格	うち有用性系 加算率	市場規模 (ピーク時予測)	費用対効果評価区分	総会での 指定日	頁
①	エムガルティ (日本イーライリリー)	片頭痛	45,165 円 (120mg 1 mL 1 キット) 44,940 円 (120mg 1 mL 1 筒)	なし	173 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2021/4/14	2
②	レベスティブ (武田薬品工業)	短腸症候群	79,302 円 (3.8mg 1 瓶 (溶解液付))	5%×0.2 [※] (1%)	60 億円	H 2 (市場規模が 50 億円以上)	2021/8/4	5
③	ベクルリー (ギリアド・サイエンシズ)	SARS-CoV-2 による感染症	63,342 円 (100mg 1 瓶)	なし	181 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2021/8/4	7

※ 加算係数 (製品総原価の開示度に応じた加算率) 開示度 50%未満 : 0.2

医薬品等の費用対効果評価案について

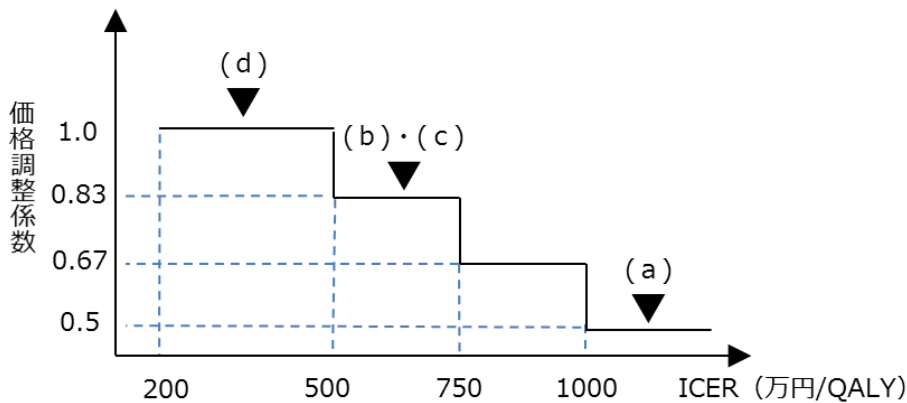
対象品目名：エムガルティ（ガルカネズマブ）
 製造販売業者名：日本イーライリリー株式会社
 効能又は効果：片頭痛発作の発症抑制

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の区分 ^{※1、2}	患者割合（%）
(a) 片頭痛予防薬の2剤目の治療又は3剤目の治療を行う反復性片頭痛患者	プロプラノロール	1,000万円/QALY以上	52.1
(b) 片頭痛予防薬の2剤目の治療又は3剤目の治療を行う慢性片頭痛患者	プロプラノロール	500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未満	46.7
(c) 片頭痛予防薬の3剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者	Best Supportive Care	500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未満	0.6
(d) 片頭痛予防薬の3剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者	Best Supportive Care	200万円/QALY以上かつ500万円/QALY未満	0.6

※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目並びに比較対照技術の最新の価格及びその価格を用いた ICER の区分を用いる。

※2 決定された ICER の区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

（補足）分析対象集団の ICER の区分（営業利益の価格調整係数）



(参考) エムガルティの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組みについて

決定された分析枠組み	対象とする疾患	(a) 片頭痛予防薬の2剤目の治療又は3剤目の治療を行う反復性片頭痛患者 (b) 片頭痛予防薬の2剤目の治療又は3剤目の治療を行う慢性片頭痛患者 (c) 片頭痛予防薬の3剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者 (d) 片頭痛予防薬の3剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者
	比較対照技術	(a) (b) : 主に2剤目・3剤目に用いられる既存の片頭痛予防薬(プロプラノロール、バルプロ酸)のうち、最も安価なもの (c) (d) : Best Supportive Care
	その他	感度分析として、以下のシナリオ分析を行う。 ① 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者 ② 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者 ③ 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者 ④ 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者 それぞれの分析対象集団に対して、以下の比較対照技術とする。 ・分析対象集団①②: 既存の片頭痛予防薬(プロプラノロール、バルプロ酸)のうち、当該集団に対して禁忌ではないもの ・分析対象集団③④: Best Supportive Care

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

分析を実施する際の対象とする患者について、既存の片頭痛予防薬の対象となる患者の他に、既存の予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない集団についても分析に含めるべきではないかという意見があり、下記の通り検討した。

(専門組織の見解)

- ・ 当該患者群について、データの収集方法等の具体的な案が示されていないことを踏まえ、参考となる分析として実施することが妥当である。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

企業分析及び公的分析結果については、双方とも一定の科学的妥当性はあるものの、費用対効果評価を行う上で必要となる以下の値の設定について、更なる検討が必要との判断から追加分析が行われた。追加分析結果を踏まえて検討を行い、公的分析による追加分析結果を評価案として採用した。なお、分析枠組みに係る専門組織で議論となった既存の予防薬が禁忌又は

副作用のため使用できない集団については分析の参考とし、結果については追加分析の結果を採用した。

○ 患者の健康状態の値（QOL 値[※]）の設定について

※ 人々の健康状態を 0 から 1 に基準化して数値化したもの。

（専門組織（1 回目）の見解）

- ・ 国内で実測された健康状態の値（QOL 値）のデータがあるのであればそれを採用する必要があるが、本品目については、その測定方法等で薬の有効性、価値が十分評価できているのかについて議論が必要ではないか。
- ・ 今回実測された健康状態の値（QOL 値）のデータには一定の課題があることから企業分析では異なる手法を用いて分析を行っており、諸外国においても同様の手法が採用されている。企業は健康状態の値（QOL 値）を求めるため英国の換算式を採用しているが、痛みに対する健康状態の値（QOL 値）への影響は、日本と他国では異なることから、英国及び日本の違いについて検討する必要があるのではないか。
- ・ 公的分析は、企業が採用した手法について、日本人の特性の観点を含め追加分析を実施し、費用対効果評価専門組織に提出すること。

（専門組織（2 回目）の見解）

- ・ 追加分析では、国内外の健康状態の値（QOL 値）の差を調整しているが、今回は限られたデータであるが日本人の特性の観点を含めた分析であり、例外的な調整方法として採用する。一定の不確実性があるものの、公的分析による追加分析案がより妥当と考える。

（企業の不服意見）

- ・ なし

<参考：本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分等を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

（以上）

医薬品等の費用対効果評価案について

対象品目名：レベスティブ皮下注用 3.8mg（テデュグルチド）

製造販売業者名：武田薬品工業株式会社

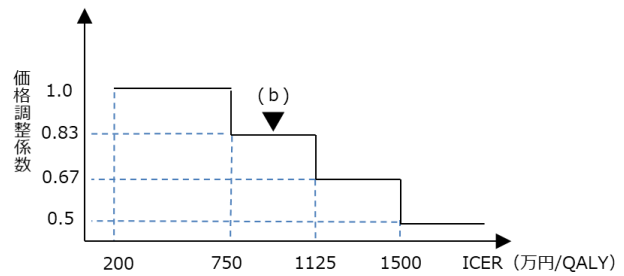
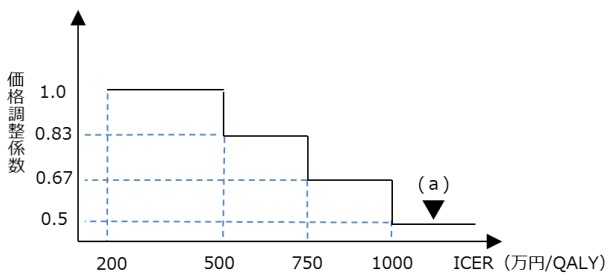
効能又は効果：短腸症候群

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の区分※1、2	患者割合（%）
(a) 成人短腸症候群患者	標準治療	1,000 万円/QALY 以上	74.1
(b) 小児短腸症候群患者	標準治療	750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満	25.9

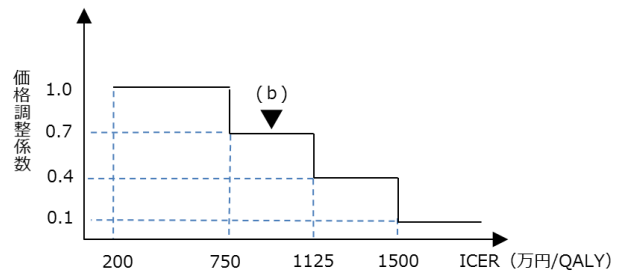
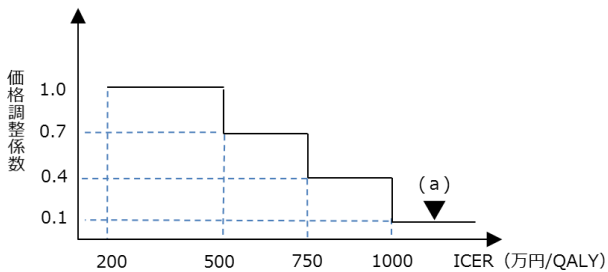
※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目並びに比較対照技術の最新の価格及びその価格を用いた ICER の区分を用いる。

※2 決定された ICER の区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

（補足）分析対象集団の ICER の区分（営業利益の価格調整係数）



分析対象集団の ICER の区分（有用性系加算等の価格調整係数）



(参考) レベスティブの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組みについて

決定された分析枠組み	対象とする疾患	(a) 成人短腸症候群患者 (b) 小児短腸症候群患者
	比較対照技術	標準治療(評価対象技術: テデュグルチド+標準治療)
	その他	該当せず

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 分析枠組みについて妥当と考えられる。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

企業分析及び公的分析結果については、双方とも一定の科学的妥当性はあるものの、費用対効果評価を行う上で必要となる以下の設定について、公的分析がより科学的に妥当と考えられることから、公的分析結果を採用した。

○ レベスティブの長期的な投与期間の設定について

(専門組織の見解)

- ・ 製造販売業者は、点滴による支持療法を離脱した患者において、成人では6年目以降、小児では3年目以降はレベスティブによる治療を中止し、その後の健康状態は一定である仮定を置いた分析を行っている。一方、複数の報告から、一部の患者においては長期的な治療継続を必要とする可能性が示唆されており、成人及び小児のそれぞれで長期的なレベスティブの投与継続を考慮した、公的分析の結果がより妥当と考える。

(企業の不服意見)

- ・ なし

<参考：本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)

医薬品等の費用対効果評価案について

対象品目名：ベクルリー点滴静注用 100mg（レムデシビル）

製造販売業者名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

効能又は効果：SARS-CoV-2による感染症

対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY) の区分 ^{※1、2}	患者割合 (%)
(a) 中等症 I ^{※3}	標準治療	1,000 万円/QALY 以上	12.5
(b) 中等症 II ^{※3}	標準治療	200 万円/QALY 未満 ^{※4}	72.6
(c) 重症 ^{※3}	標準治療	費用増加 ^{※5}	14.9

※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目並びに比較対照技術の最新の価格及びその価格を用いた ICER の区分を用いる。

※2 決定された ICER の区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

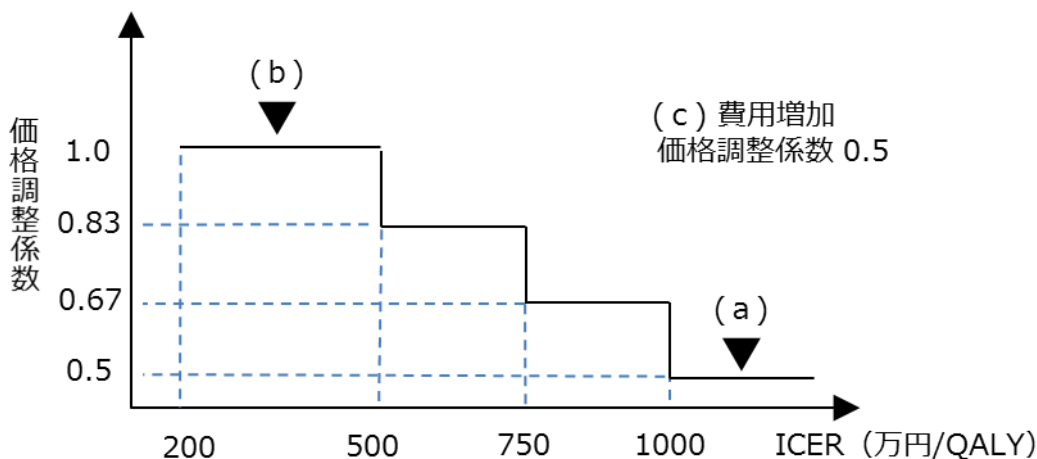
※3 重症度の定義は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 6.0 版に準ずる。

中等症 I	酸素飽和度	93% < SpO2 < 96%	臨床状態	呼吸困難、肺炎所見
中等症 II	酸素飽和度	SpO2 ≤ 93%	臨床状態	酸素投与が必要
重症			臨床状態	ICU に入室 or 人工呼吸器が必要

※4 ICER の区分について価格引き上げが検討される 200 万円/QALY 未満の区分であるが、営業利益部分の価格調整であり、価格引き上げには該当しない（薬価算定の基準（保発 0209 第 1 号令和 4 年 2 月 9 日））。

※5 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が増加するもの。当該価格調整係数については 0.5 となる（薬価算定の基準（保発 0209 第 1 号令和 4 年 2 月 9 日））。

（補足）分析対象集団の ICER の区分（営業利益の価格調整係数）



(参考) ベクルリーの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組みについて

決定された分析枠組み	対象とする疾患	SARS-CoV-2による肺炎を有する成人の患者を以下の重症度*ごとに分析対象集団とする。 (a) 中等症 I (b) 中等症 II (c) 重症 ※ 重症度の定義は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 6.0 版に準ずる。
	比較対照技術	標準治療 (評価対象技術: レムデシビル+標準治療)
	その他	以下の感度分析を実施する。 分析対象集団を、重症度で区別しない「SARS-CoV-2による肺炎を有する成人の患者」とした分析

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 分析枠組みについて妥当と考えられる。

(企業の不服意見)

- ・ なし。

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

ベクルリーの分析については、重症度による効果の違いを考慮し、中等症 I、中等症 II、重症に対象を分類し、比較対照技術としては比較となる抗ウイルス薬はなく、標準治療 (支持療法等) として分析を行った。企業分析及び公的分析結果については、双方とも一定の科学的妥当性はあるものの、以下の点について、公的分析がより科学的に妥当と考えられること、また、企業から不服意見はないことから、公的分析結果を採用した。

○ ベクルリーの重症度別の追加的有用性の評価*について

※ 分析を実施するにあたり、比較対照技術と比して追加的有用性を有するか評価を行い、分析方法等を決定する

(専門組織の見解)

- ・ ベクルリーの重症度別の追加的有用性の評価について、検討する研究の条件、文献検索期間の相違から、公的分析案は重症患者に対しては追加的有用性を有するとは判断できないと評価する等、企業分析案との相違がみられた。公的分析の結果は診療の手引きにおける臨床的な見解とも相違はなく、公的分析案がより妥当である。

(企業の不服意見)

- ・ なし。

<参考：本資料に係る留意事項>

- 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分を抜粋したものである。
- 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)

再生医療等製品の医療保険上の取扱いについて

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

<平成 26 年 11 月 5 日 中医協総 - 2 - 1 (抜粋) >

1. 保険適用に係る今後の対応について

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

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

- 令和 4 年 9 月 26 日に以下の再生医療等製品が薬事承認され、製造販売業者より保険収載を希望する旨の申出がなされている。

<カービクティ点滴静注>

製造販売業者：ヤンセンファーマ株式会社

一般的名称：シルタカブタゲン オートルユーセル

適 応 症：再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

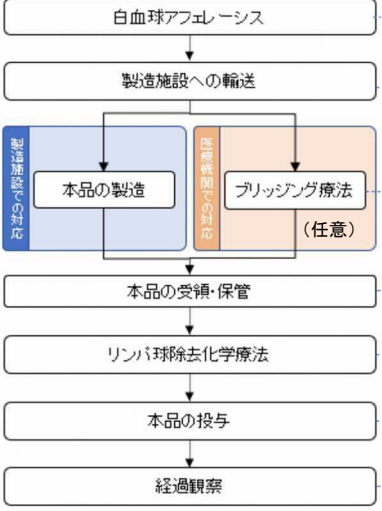
- ・ BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかった又は治療後に再発した

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

再生医療等製品の取扱いについて

類別	ヒト細胞加工製品（ヒト体細胞加工製品）
一般的名称	シルタカブタゲン オートルユーセル
収載希望者	ヤンセンファーマ（株）
販売名	カービクティ点滴静注
形状、成分、分量等	本品は B cell maturation antigen (BCMA) のキメラ抗原受容体 (CAR) をコードするレンチウイルスベクターにより <i>ex vivo</i> で遺伝子改変された自己由来ヒト T 細胞
承認区分	新再生医療等製品（希少疾病用再生医療等製品）
効能、効果 又は性能	再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 <ul style="list-style-type: none"> ・ BCMA 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない ・ 免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかった又は治療後に再発した
用法及び用量 又は使用方法	<p><医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 白血球アフェレーシス 白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。 2. 白血球アフェレーシス産物の輸送 採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。 <p><医療機関での受入れ～投与></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 本品の受領及び保存 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-120℃以下）で凍結保存する。 4. 投与前の前処置 血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。 シクロホスファミド（無水物として）300 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 5. 本品の投与 本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR発現生T細胞として、目標用量0.75×10⁶個/kg（体重）を、7 mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現生T細胞として0.5×10⁶～1.0×10⁶個/kg（体重）の範囲で投与できる（最大投与量は1.0×10⁸個）。本品の再投与はしないこと。
医療保険上の取扱い（案）	
<p>本品目については、審査報告書において、「医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品」とされており、また、静脈内に点滴で投与する点も医薬品のような投与方法であることから、医薬品の例により対応することとし、薬価算定組織において償還価格について検討し、中央社会保険医療協議会総会において薬価基準への収載について審議することとしてはどうか。</p>	

製品概要

販売名	カービクティ点滴静注
使用目的	<p>本品は、患者末梢血由来のT細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いてBCMAを特異的に認識するCAR遺伝子を導入し、培養・増殖させたT細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。</p> <p>本品に遺伝子導入されるCARは、BCMAを特異的に認識する2つのラマ由来VHH、ヒトCD8αヒンジ及び膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト4-1BB及びヒトCD3ζから構成される。本品がBCMAを発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、BCMA陽性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。</p>
主な使用方法	 <p>＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞ 白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。</p> <p>＜医療機関での受入れ～投与＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-120℃以下）で凍結保存する。 血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から7日前までに、リンパ球除去化学療法を開始する。 本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR発現生T細胞として、目標用量0.75×10⁶個/kg（体重）を、7mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。
主な有用性	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（外国人集団 97例、日本人集団 8例）を対象に実施された非盲検非対照試験（国際共同第Ib/II相試験、MMY-2001試験）において、主たる有効性評価対象集団である外国人97例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率 [95%信頼区間] は96.9% [91.2%, 99.4%] であった（最終被験者の投与から6ヵ月以上経過した2020年9月1日データカットオフ）。また、本品が目標用量範囲で投与された日本人集団8例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率 [95%信頼区間] は100.0% [63.1%, 100.0%] であった（最終被験者の投与から12ヵ月以上経過した2021年7月22日データカットオフ）。</p>
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

中医協 総-5-1
5 . 1 . 1 8

最適使用推進ガイドライン

デュルバルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg）

～非小細胞肺癌～

平成30年8月（令和4年12月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴, 作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P12
5. 投与対象となる患者	P14
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、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

(参考)

トレメリムマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量：デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 75 mg を3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として75 mg を1回60分間以上かけて点滴静注する。

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

イミフィンジ点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 500 mg（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1（PD-L1）に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（PD-1）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

少なくとも 2 サイクルの白金製剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者（WHO Performance Status 0 又は 1）713 例（本剤群 476 例、プラセボ群 237 例）（日本人 112 例 [本剤群 72 例、プラセボ群 40 例] を含む）を対象に、化学放射線療法終了後 42 日以内に本剤 10 mg/kg またはプラセボの投与を開始し、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中央判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）（中央値 [95%信頼区間]）の結果は、本剤群で 16.8（13.0～18.1）カ月、プラセボ群で 5.6（4.6～7.8）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 0.52 [0.42～0.65]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]、2017 年 2 月 13 日データカットオフ）。

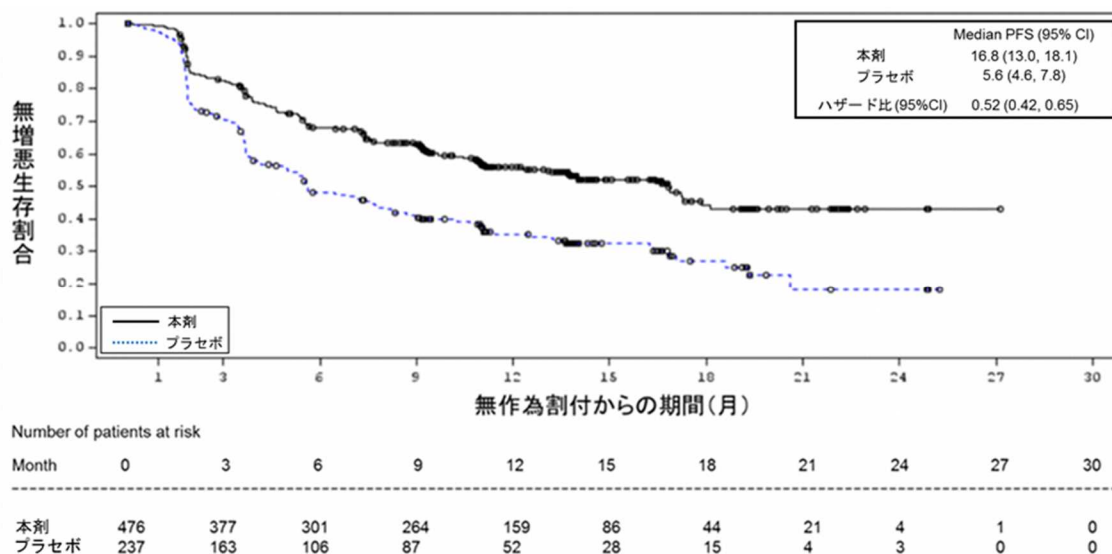


図 1 中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値 [95%信頼区間]）の 1 回目の中間解析（299 件のイベント）の結果は、本剤群で NE*（34.7～NE）カ月、プラセボ群で 28.7（22.9～NE）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 0.68 [0.53～0.87]、 $p = 0.00251$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.00274]、2018 年 3 月 22 日データカットオフ）。

*：推定不能（以下、同様）

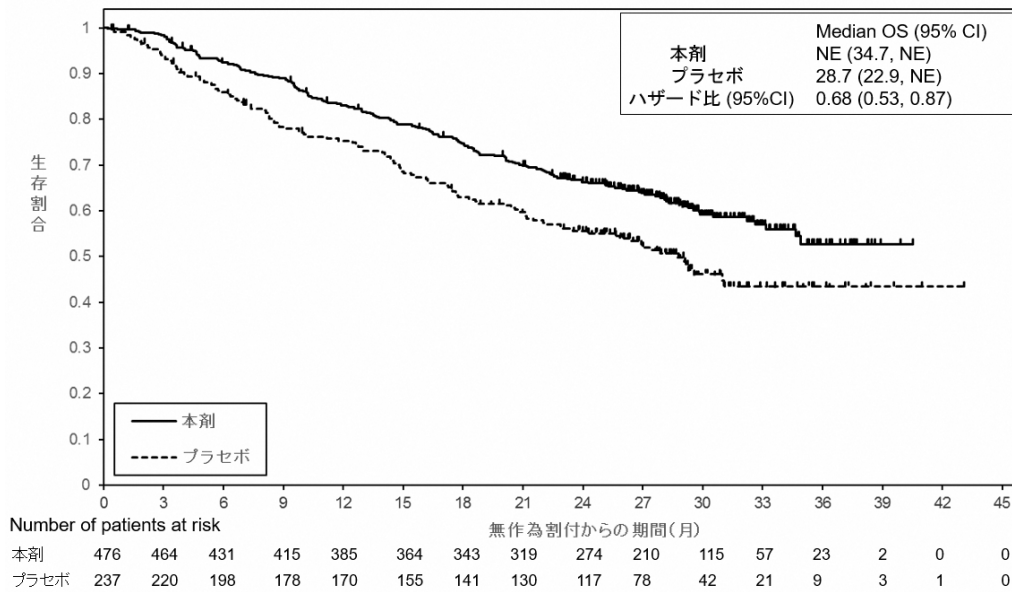


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線

日本人患者集団 112 例（本剤群 72 例、プラセボ群 40 例）の PFS（中央値 [95%信頼区間]）は本剤群で NE [10.9~NE] カ月、プラセボ群で 7.2 [2.0~18.6] カ月（ハザード比 0.49 [95%信頼区間：0.26~0.89]、2017 年 2 月 13 日データカットオフ）、OS（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で NE [NE~NE] カ月、プラセボ群で NE [NE~NE] カ月であった（ハザード比 0.96 [95%信頼区間：0.48~1.92]、2018 年 3 月 22 日データカットオフ）。

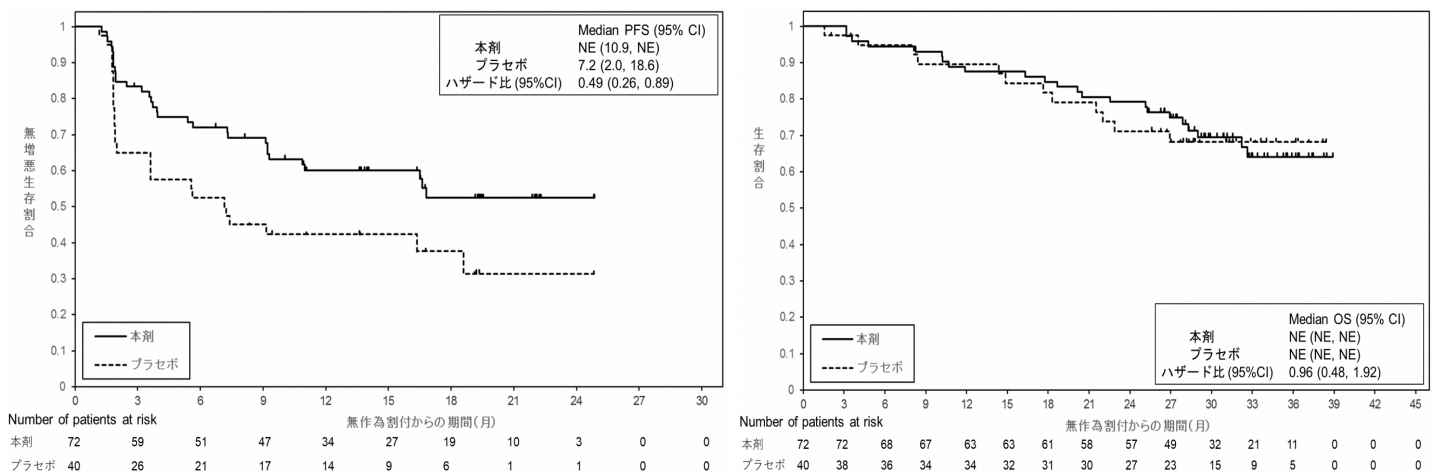


図3 日本人患者集団におけるPFS及びOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(左図：PFS、右図：OS)

(PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性)

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

有効性に関して、PFS 及び OS のいずれにおいても PD-L1 発現率が低いほどプラセボ群に対する本剤群のハザード比が大きくなる傾向が認められた (図 4)。PD-L1 発現率が 1%未満及び PD-L1 発現率が 1%以上の患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりであった。

なお、PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

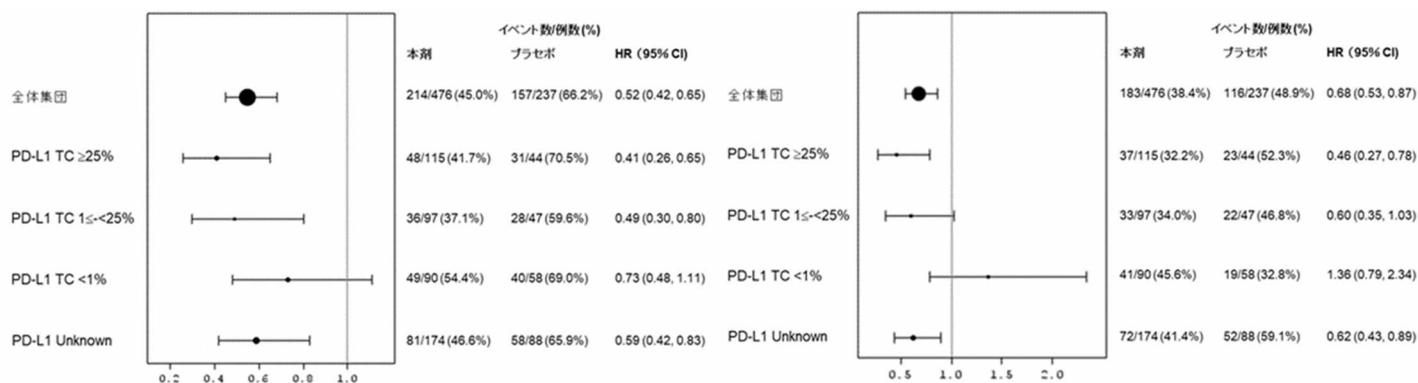


図 4 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での PFS 及び OS のフォレストプロット (左図 : PFS、右図 : OS)

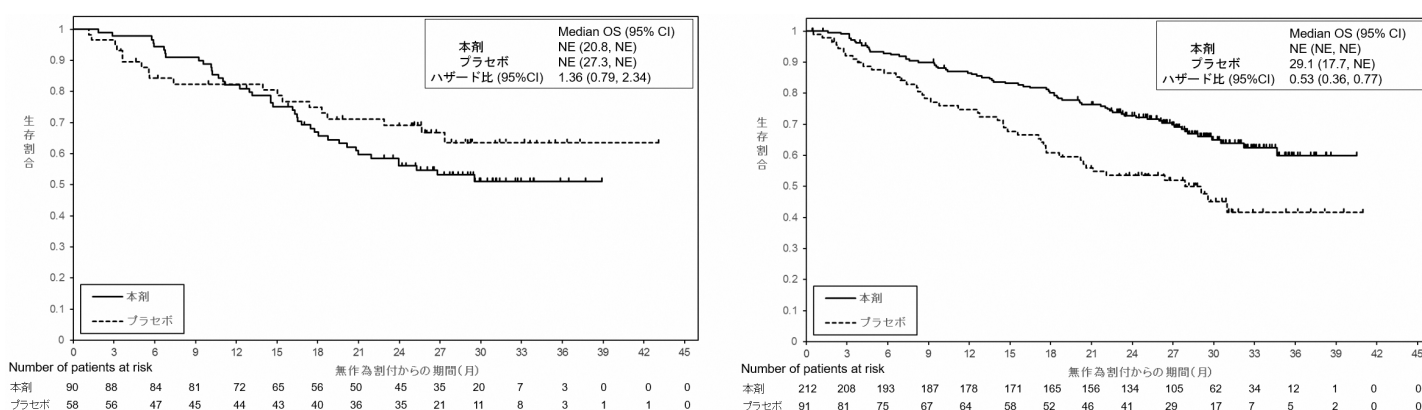


図 5 PACIFIC 試験における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線 (左図 : PD-L1 発現率 <1% の患者集団、右図 : PD-L1 発現率 ≥1% の患者集団)

② 国際共同第Ⅲ相試験 (POSEIDON 試験)

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者*1 (WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1) 675 例 (本剤*2+トレメリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「トレメリムマブ」)*2+白金製剤を含む化学療法*3 [本剤併用群 338 例]、白金製剤を含む化学療法*3 単独 [対照群 337 例] (日本人 49 例 [本剤併用群 21 例、対照群 28 例] を含む) を対象に、本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む化学療法を併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

OS (中央値 [95%信頼区間]) (536 件のイベント) の結果は、本剤併用群で 14.0 (11.7~16.1) カ月、対照群で 11.7 (10.5~13.1) カ月であり、本剤併用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 [95%信頼区間]: 0.77 [0.650~0.916]、 $p=0.00304$ [層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.00797]、2021 年 3 月 12 日データカットオフ)。

*1: 体重 30 kg 超であり、上皮増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) 遺伝子変異陰性かつ未分化リンパ腫キナーゼ (以下、「ALK」) 融合遺伝子陰性の患者が対象とされた。ただし、扁平上皮非小細胞肺癌患者又は Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ (KRAS) 遺伝子変異陽性の患者は EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子変異の検査を実施しないことが許容された。

*2: 本剤 1500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を第 0、3、6、9 週目に各 1 回投与し、その後第 12 週目から本剤 1500 mg を 4 週間間隔で投与した。また、第 16 週目にトレメリムマブ 75 mg を 1 回投与した。

*3: 3 週間を 1 サイクルとして、①パクリタキセル (アルブミン懸濁型) (第 1、8、15 日目に 100 mg/m² を投与) +カルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与)、②ゲムシタビン (第 1、8 日目に 1,000 mg/m² 又は 1,250 mg/m² を投与) +シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m² を投与) 若しくはカルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与) (扁平上皮癌のみ)、又は③ペメトレキセド (第 1 日目に 500 mg/m² を投与) +シスプラチン (第 1 日目に 75 mg/m² を投与) 若しくはカルボプラチン (第 1 日目に AUC 5 又は 6 を投与) (非扁平上皮癌のみ) のいずれかを 4 サイクル投与した。対照群では、必要と判断された場合さらに 2 サイクルまで追加可とした。③ペメトレキセド+白金製剤投与後に病勢が進行していない患者は、ペメトレキセド (500 mg/m²) 維持療法 (本剤併用群では 4 週間間隔投与、対照群では 3 週間又は 4 週間間隔投与) に移行した。

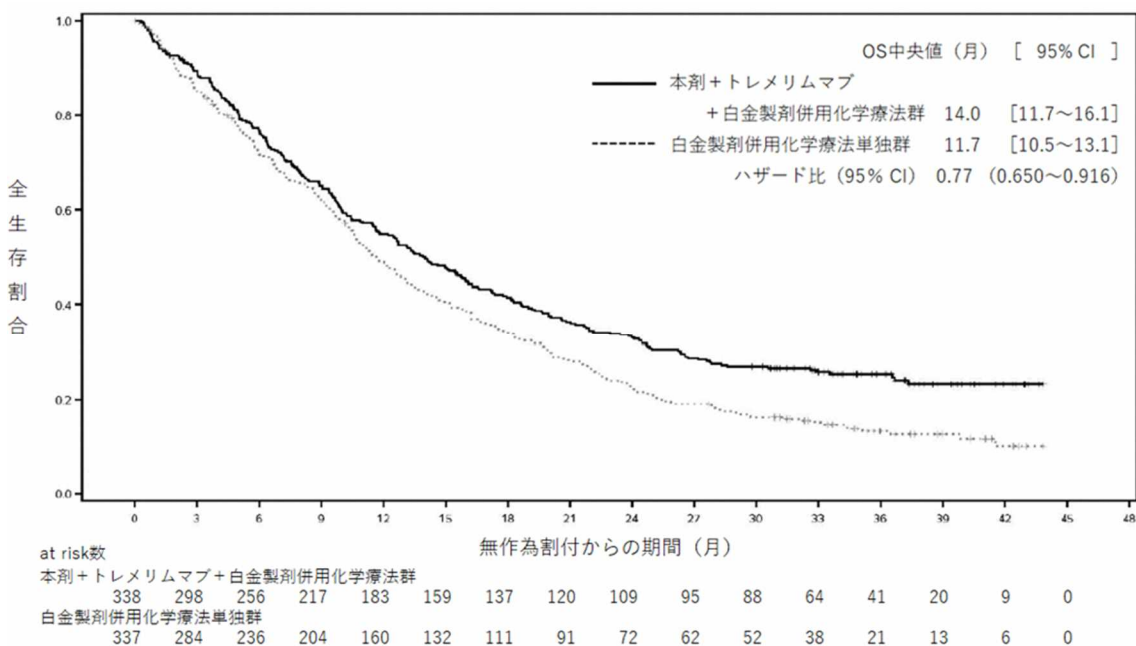


図6 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）

有害事象は本剤群 460/475 例（96.8%）及びプラセボ群 222/234 例（94.9%）に認められた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 322/475 例（67.8%）及び 125/234 例（53.4%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ 7/475 例（1.5%）及び 3/234 例（1.3%）であった。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 1 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（PACIFIC 試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 19.1)	例数 (%)					
	本剤群 (475 例)			プラセボ群 (234 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	322 (67.8)	56 (11.8)	7 (1.5)	125 (53.4)	10 (4.3)	3 (1.3)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	30 (6.3)	0	0	3 (1.3)	0	0
甲状腺機能低下症	50 (10.5)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0
胃腸障害						
下痢	46 (9.7)	2 (0.4)	0	19 (8.1)	2 (0.9)	0
悪心	26 (5.5)	0	0	14 (6.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	28 (5.9)	3 (0.6)	0	15 (6.4)	0	0
疲労	62 (13.1)	1 (0.2)	0	26 (11.1)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	27 (5.7)	0	0	7 (3.0)	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	25 (5.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
呼吸困難	28 (5.9)	3 (0.6)	0	8 (3.4)	0	0
肺臓炎	43 (9.1)	6 (1.3)	4 (0.8)	8 (3.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	33 (6.9)	0	0	5 (2.1)	0	0
発疹	37 (7.8)	1 (0.2)	0	13 (5.6)	0	0

なお、本剤群において、間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）66 例（13.9%）、甲状腺機能低下症 50 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 33 例（6.9%）、肝機能障害 20 例（4.2%）、infusion reaction 8 例（1.7%）、大腸炎 2 例（0.4%）、重度の下痢 2 例（0.4%）、腎障害（間質性腎炎等）1 例（0.2%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

② 国際共同第Ⅲ相試験（POSEIDON 試験）

有害事象は本剤併用群 321/330 例（97.3%）及び対照群 320/333 例（96.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 306/330 例

(92.7%) 及び 298/333 例 (89.5%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 11/330 例 (3.3%) 及び 8/333 例 (2.4%) であった。いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用 (安全性解析対象集団) (POSEIDON 試験)

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)					
	本剤併用群(330 例)			対照群(333 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	306 (92.7)	171 (51.8)	11 (3.3)	298 (89.5)	148 (44.4)	8 (2.4)
血液およびリンパ系障害						
貧血	144 (43.6)	57 (17.3)	0	145 (43.5)	68 (20.4)	0
好中球減少症	96 (29.1)	53 (16.1)	0	75 (22.5)	40 (12.0)	0
血小板減少症	53 (16.1)	18 (5.5)	0	53 (15.9)	17 (5.1)	0
白血球減少症	42 (12.7)	9 (2.7)	0	36 (10.8)	12 (3.6)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	35 (10.6)	0	0	3 (0.9)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	69 (20.9)	5 (1.5)	0	70 (21.0)	4 (1.2)	0
胃腸障害						
悪心	124 (37.6)	4 (1.2)	0	115 (34.5)	5 (1.5)	0
嘔吐	47 (14.2)	4 (1.2)	0	40 (12.0)	4 (1.2)	0
下痢	46 (13.9)	5 (1.5)	0	35 (10.5)	4 (1.2)	0
便秘	27 (8.2)	0	0	49 (14.7)	2 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	52 (15.8)	4 (1.2)	0	10 (3.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	65 (19.7)	5 (1.5)	0	62 (18.6)	7 (2.1)	0
無力症	41 (12.4)	8 (2.4)	0	26 (7.8)	5 (1.5)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (10.3)	4 (1.2)	0	41 (12.3)	7 (2.1)	0
好中球数減少	35 (10.6)	24 (7.3)	0	57 (17.1)	25 (7.5)	0

なお、本剤併用群において、本剤又はトレメリムマブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患 15 例 (4.5%)、大腸炎 16 例 (4.8%)、重度の下痢 2 例 (0.6%)、消化管穿孔 1 例 (0.3%)、甲状腺機能低下症 34 例 (10.3%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.4%)、副腎機能障害 6 例 (1.8%)、下垂体機能障害 5 例 (1.5%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 48 例 (14.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 2 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 2 例 (0.6%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 11 例 (3.3%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、脳

炎 1 例 (0.3%)、膝炎 7 例 (2.1%) が認められた。また、重症筋無力症及び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を含む集計結果を示す。

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、**外来腫瘍化学療法診療料 1** 又は**外来腫瘍化学療法診療料 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 肺癌の化学放射線療法を含むがん薬物療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）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（放射線肺臓炎を含む）に加え、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等）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単独投与の有効性が検証されている。
 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌（StageⅢ）に対して維持療法が行われる患者
- ② 下記の患者において本剤、トレメリムマブ及び白金製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示されている。
 - 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
- 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。
 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法の治療歴のない切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - 白金製剤を含む根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められた切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に対する本剤の投与
 - 非小細胞肺癌患者に対する術後補助療法としての本剤の投与
 - ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（PACIFIC 試験）において、全体集団でプラセボ群に対して主要評価項目とされた PFS 及び OS の優越性が検証されている。ただし、探索的な解析結果ではあるものの、PD-L1 発現率により有効性が異なることが示唆される結果が得られていることから（P7 参照）、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において本剤を投与する場合には、PD-L1 発現率も確認した上で、投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が 1%未満であることが確認された患者においては、本剤の与の必要性を慎重に判断すること。

なお、PD-L1 発現率を確認するための本剤の診断薬はベンタナ OptiView PD-L1(SP263)であるが、以下の文献等を参考に、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」又は PD-L1 IHC 28-8 pharmDx「ダコ」により PD-L1 発現率を確認し、本剤の投与の可否を検討することもできる。

文献等)

- Marianne J Ratcliffe et al. : Clin Cancer Res 2017; 3: 3585-91
- Antonio Marchetti et al. : J Thorac Oncol 2017; 12: 1654-63

- Ming Sound Tsao et al. : J Thorac Oncol 2018; 13: 1302-11

【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 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 根治的化学放射線療法により Grade 2 以上の間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）の発現が認められた患者
 - WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者
- ③ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、下記に該当する患者に対する本剤の投与については、本剤の安全性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者
- ④ 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（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限る）
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者（【安全性に関する事項】②に該当しない場合に限る）
 - 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

(注1) WHO の Performance Status (PS)

Grade	
0	まったく問題なく活動できる。鎮痛薬の使用を必要とせず、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、軽作業や坐業は行うことができる。鎮痛薬を使用すればグレード0と同じく問題なく活動できる患者も含まれる。
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、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まわ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	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。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 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、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。
 - **infusion reaction** があらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にも **infusion reaction** があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。**infusion reaction** が認められた場合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確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 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。
 - AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は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。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口

渴、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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

- ⑤ 本剤の臨床試験において、PACIFIC 試験では投与開始から 12 カ月間は 8 週毎に、POSEIDON 試験では投与開始から 12 週間は 6 週毎、その後は 8 週毎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、切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に対する本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。

最適使用推進ガイドラインの取扱いに係る通知について

平成 29 年 9 月 13 日中央社会保険医療協議会了承

1. 本制度の趣旨

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

また、革新的な新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。したがって、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応を迅速にとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

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

2. 対象医薬品

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

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

3. 手続き

- 対象となると考えられる医薬品が承認申請された場合、直近の薬事・食品衛生審議会の担当部会に報告。
 - 関係学会等及び PMDA に GL 案の検討を依頼。
 - 対象医薬品の承認について審議等を行う部会で GL 案を事務局が説明、了承を得る。
 - 対象医薬品の薬価収載の審議を行う中央社会保険医療協議会（以下「中医協」）総会で GL 案を事務局が報告、了承を得る。
- ※効能追加等の一部変更承認の場合には、中医協には事後的に報告する。
- 対象医薬品の薬価収載までに、保険適用上の留意事項と GL を通知。

最適使用推進ガイドライン

デュルバルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg）

～肝細胞癌～

令和4年12月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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、考え方や留意事項を示す。

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肝臓学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

（参考）

トレメリムマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

用法及び用量：デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の初回投与時に 300 mg を 60 分以上かけて 1 回点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 4mg/kg（体重）とする。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P4～）参照

2. 本剤の特徴、作用機序

イミフィンジ点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 500 mg（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1（PD-L1）に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（PD-1）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な肝細胞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】

国際共同第 III 相試験 (HIMALAYA 試験)

全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者^{*1} (ECOG Performance Status 0 又は 1) 1,171 例 (本剤+トレメリムマブ (遺伝子組換え) (以下、「トレメリムマブ」)^{*2} [本剤併用群 393 例]、本剤単独投与^{*3} [本剤単独群 389 例]、ソラフェニブ [対照群 389 例]) (日本人 108 例 [本剤併用群 34 例、本剤単独群 45 例、対照群 29 例] を含む) を対象に、本剤とトレメリムマブを併用投与した場合及び本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) (中央値 [95%信頼区間]) (836 件のイベント) は、本剤併用群で 16.4 [14.2~19.6] カ月、本剤単独群で 16.6 [14.1~19.1] カ月、対照群で 13.8 [12.3~16.1] カ月であり、本剤併用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 [95%信頼区間] : 0.78 [0.66~0.92]、 $p=0.0035$ [層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0398])。また、本剤単独群について、ハザード比の有意水準に対応した信頼区間の上限が事前に規定した非劣性マージンである 1.08 を下回ったことから、本剤単独群の対照群に対する非劣性が確認された (ハザード比 [95.67% 信頼区間] : 0.86 [0.73~1.02]) (2021 年 8 月 27 日データカットオフ)。

*1 : 局所療法 (経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等) の適応となる患者は除外された。

*2 : 本剤 1,500 mg 及びトレメリムマブ 300 mg を 1 回、その後 4 週間の間隔を空けて、本剤 1,500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与。

*3 : 本剤 1,500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与した。

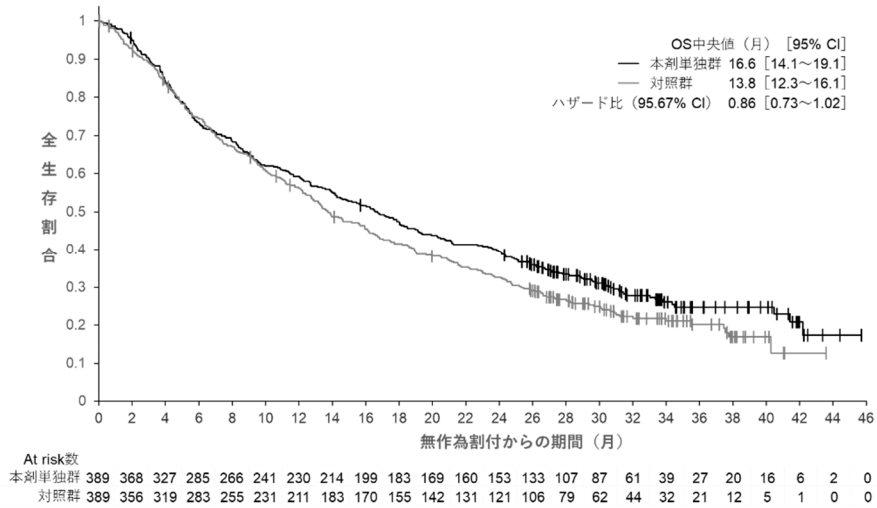
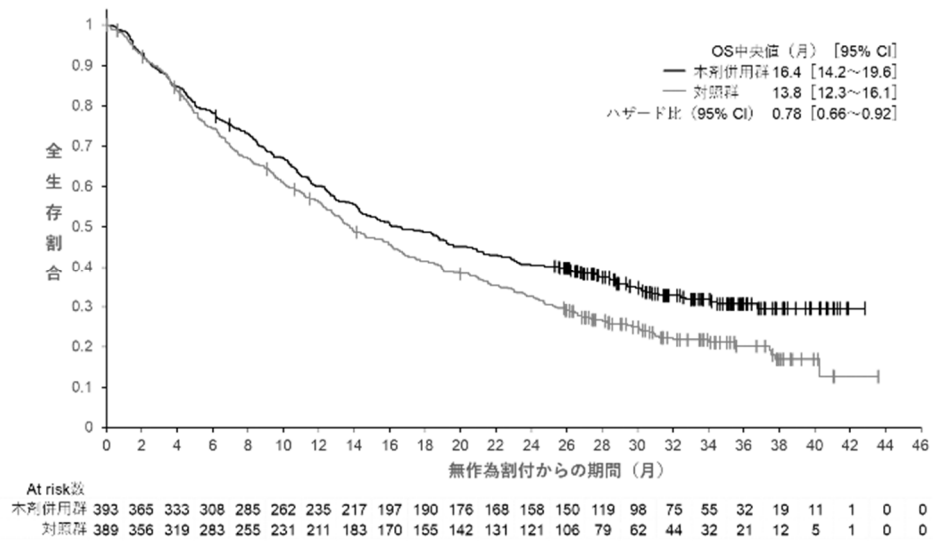


図1 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

国際共同第 III 相試験 (HIMALAYA 試験)

有害事象は本剤併用群 378/388 例 (97.4%)、本剤単独群 345/388 例 (88.9%) 及び対照群 357/374 例 (95.5%) に認められた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は、それぞれ 294/388 例 (75.8%)、202/388 例 (52.1%) 及び 317/374 例 (84.8%) に認められ、そのうち死亡例 (Grade 5) は、それぞれ 9/388 例 (2.3%)、0 例及び 3/374 例 (0.8%) であった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1 いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用 (安全性解析対象集団) (HIMALAYA試験)

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)								
	本剤併用群 (388 例)			本剤単独群 (388 例)			対照群 (374 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	294 (75.8)	95 (24.5)	9 (2.3)	202 (52.1)	50 (12.9)	0	317 (84.8)	138 (36.9)	3 (0.8)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	31 (8.0)	1 (0.3)	0	8 (2.1)	0	0	2 (0.5)	0	0
甲状腺機能低下症	42 (10.8)	0	0	15 (3.9)	0	0	8 (2.1)	0	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	21 (5.4)	1 (0.3)	0	10 (2.6)	1 (0.3)	0	45 (12.0)	2 (0.5)	0
胃腸障害									
下痢	64 (16.5)	13 (3.4)	0	23 (5.9)	5 (1.3)	0	145 (38.8)	15 (4.0)	0
悪心	20 (5.2)	0	0	13 (3.4)	0	0	36 (9.6)	0	0
嘔吐	10 (2.6)	2 (0.5)	0	7 (1.8)	0	0	19 (5.1)	1 (0.3)	0
腹痛	4 (1.0)	0	0	4 (1.0)	0	0	21 (5.6)	3 (0.8)	0
口内炎	4 (1.0)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	66 (17.0)	0	0	28 (7.2)	0	0	21 (5.6)	1 (0.3)	0
発疹	76 (19.6)	6 (1.5)	0	29 (7.5)	1 (0.3)	0	47 (12.6)	4 (1.1)	0
脱毛症	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	0	0	48 (12.8)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.5)	0	0	0	0	0	164 (43.9)	33 (8.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
疲労	30 (7.7)	6 (1.5)	0	25 (6.4)	0	0	55 (14.7)	5 (1.3)	0
無力症	11 (2.8)	2 (0.5)	0	14 (3.6)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	9 (2.4)	0
血管障害									
高血圧	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	56 (15.0)	20 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
発声障害	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	19 (5.1)	0	0

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 23.1)	例数 (%)								
	本剤併用群 (388 例)			本剤単独群 (388 例)			対照群 (374 例)		
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.6)	4 (1.0)	0	22 (5.7)	5 (1.3)	0	8 (2.1)	3 (0.8)	0
アミラーゼ増加	21 (5.4)	10 (2.6)	0	7 (1.8)	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	9 (2.3)	0	25 (6.4)	9 (2.3)	0	10 (2.7)	6 (1.6)	0
リパーゼ増加	25 (6.4)	17 (4.4)	0	12 (3.1)	8 (2.1)	0	10 (2.7)	8 (2.1)	0
体重減少	7 (1.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	27 (7.2)	2 (0.5)	0

なお、本剤併用群において、間質性肺疾患 8 例 (2.1%)、大腸炎 8 例 (2.1%)、重度の下痢 13 例 (3.4%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 57 例 (14.7%)、甲状腺機能低下症 43 例 (11.1%)、甲状腺機能亢進症 39 例 (10.1%)、副腎機能障害 6 例 (1.5%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、腎障害 (間質性腎炎等) 3 例 (0.8%)、筋炎・横紋筋融解症 4 例 (1.0%)、infusion reaction 8 例 (2.1%)、心筋炎 2 例 (0.5%)、重症筋無力症 2 例 (0.5%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 5 例 (1.3%)、腓炎 4 例 (1.0%) が認められた。1 型糖尿病、発熱性好中球減少症、脳炎、消化管穿孔、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

また、本剤単独群において、間質性肺疾患 6 例 (1.5%)、大腸炎 2 例 (0.5%)、重度の下痢 5 例 (1.3%)、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 54 例 (13.9%)、甲状腺機能低下症 15 例 (3.9%)、甲状腺機能亢進症 12 例 (3.1%)、副腎機能障害 4 例 (1.0%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 5 例 (1.3%)、心筋炎 1 例 (0.3%)、重症筋無力症 1 例 (0.3%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、腓炎 1 例 (0.3%) が認められた。腎障害 (間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、下垂体機能障害、発熱性好中球減少症、脳炎、消化管穿孔、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

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、外来腫瘍化学療法診療料1又は外来腫瘍化学療法診療料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 肝細胞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4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等）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 全身化学療法歴のない Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者において本剤とトレメリムマブとの併用投与及び本剤単独投与の有効性が示されている。
- 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しておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 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
 - 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者
- ③ 本剤の投与にあたっては、本剤とトレメリムマブとの併用投与についてはソラフェニブに対する優越性が検証されている一方で、本剤単独投与についてはソラフェニブに対する非劣性のみが示されていること等、HIMALAYA 試験の成績を十分に理解した上で、患者の状態も考慮し、用法・用量を選択する必要がある。

【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。
 - 間質性肺炎患（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び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
 - ECOG Performance Status 2-4 ^(注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Grade	
0	まった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、軽作業や坐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、自分の身のまわりのことは全て可能だが、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まわ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	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。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（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、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。
 - infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合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確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休業、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 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。
 - AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は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。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- ③ HIMALAYA 試験において、投与開始から 48 週間は 8 週毎、それ以降は 12 週毎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

デュルバルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg）

～胆道癌～

令和4年12月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

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肝胆膵外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：イミフィンジ点滴静注 120 mg、イミフィンジ点滴静注 500 mg
(一般名：デュルバルマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：治癒切除不能な胆道癌

対象となる用法及び用量：ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ (遺伝子組換え) として、3 週間間隔で、1 回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg (体重) とする。

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

(参考)

ゲムシタビン塩酸塩の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：胆道癌

用法及び用量：通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態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：胆道癌

用法及び用量：胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

I法：シスプラチンとして 25 mg/m^2 （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

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

イミフィンジ点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 500 mg（一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death ligand 1（PD-L1）に対する免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（PD-1）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Annu Rev Immunol 2008; 26: 677-704、Blood 2010; 116: 1291-8）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Nat Med 2002; 8: 793-800、J Immunol 2003; 170: 1257-66）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

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

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

治癒切除不能な胆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】

国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1 試験）

化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者*1（WHO/ECOG Performance Status 0 又は 1）685 例（本剤とゲムシタビン塩酸塩＋シスプラチン [本剤併用群 341 例]、プラセボとゲムシタビン塩酸塩＋シスプラチン [対照群 344 例]）（日本人 78 例 [本剤併用群 37 例、対照群 41 例]）を含む）を対象に、本剤、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンを併用投与した場合の有効性及び安全性を検討した*2。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値 [95%信頼区間]）（424 件のイベント）は、本剤併用群で 12.8 [11.1～14.0] カ月、対照群で 11.5 [10.1～12.5] カ月であり、本剤併用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 [95%信頼区間]：0.80 [0.66～0.97]、 $p=0.021$ [層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.03]、2021 年 8 月 11 日データカットオフ）。

*1：治癒切除が行われた場合は、6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。また、術後補助化学療法又は術後補助放射線療法が行われた場合は、終了後 6 カ月超を経過した後に再発した患者が対象とされた。

*2：3 週間を 1 サイクルとして、本剤 1,500 mg 又はプラセボを第 1 日目に、ゲムシタビン塩酸塩 1,000 mg/m² とシスプラチン 25 mg/m² を第 1、8 日目に最大 8 サイクル投与後、本剤 1,500 mg 又はプラセボを単独で 4 週間間隔で投与した。

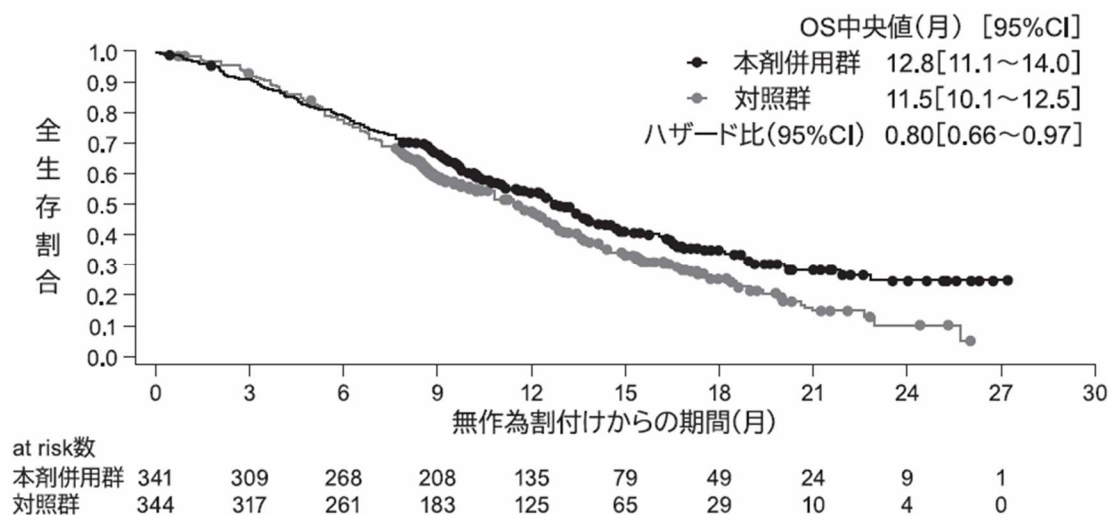


図1 OSのKaplan-Meier曲線

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（TOPAZ-1試験）

有害事象は本剤併用群336/338例（99.4%）及び対照群338/342例（98.8%）に認められた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ315/338例（93.2%）及び310/342例（90.6%）に認められ、そのうち死亡例（Grade 5）は、それぞれ2/338例（0.6%）及び1/342例（0.3%）であった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表1 いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）（TOPAZ-1試験）

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA/J ver 24.0)	例数 (%)					
	本剤併用群 (338 例)			対照群 (342 例)		
	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5	全 Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	315 (93.2)	211 (62.4)	2 (0.6)	310 (90.6)	221 (64.6)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	134 (39.6)	64 (18.9)	0	123 (36.0)	64 (18.7)	0
好中球減少症	99 (29.3)	65 (19.2)	0	98 (28.7)	69 (20.2)	0
血小板減少症	35 (10.4)	12 (3.6)	0	40 (11.7)	18 (5.3)	0
白血球減少症	19 (5.6)	7 (2.1)	0	15 (4.4)	2 (0.6)	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	22 (6.5)	0	0	8 (2.3)	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	43 (12.7)	2 (0.6)	0	55 (16.1)	2 (0.6)	0
低マグネシウム血症	24 (7.1)	5 (1.5)	0	15 (4.4)	1 (0.3)	0
神経系障害						
味覚不全	20 (5.9)	0	0	16 (4.7)	0	0
胃腸障害						
悪心	118 (34.9)	3 (0.9)	0	103 (30.1)	3 (0.9)	0
嘔吐	37 (10.9)	3 (0.9)	0	44 (12.9)	5 (1.5)	0
便秘	34 (10.1)	0	0	33 (9.6)	0	0
下痢	29 (8.6)	1 (0.3)	0	25 (7.3)	2 (0.6)	0
口内炎	17 (5.0)	0	0	15 (4.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	24 (7.1)	0	0	23 (6.7)	0	0
脱毛症	24 (7.1)	1 (0.3)	0	14 (4.1)	0	0
そう痒症	23 (6.8)	0	0	16 (4.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	74 (21.9)	9 (2.7)	0	74 (21.6)	8 (2.3)	0
無力症	37 (10.9)	4 (1.2)	0	37 (10.8)	7 (2.0)	0
発熱	22 (6.5)	1 (0.3)	0	16 (4.7)	1 (0.3)	0
臨床検査						
好中球数減少	89 (26.3)	70 (20.7)	0	104 (30.4)	87 (25.4)	0
血小板数減少	64 (18.9)	27 (8.0)	0	71 (20.8)	26 (7.6)	0
白血球数減少	34 (10.1)	14 (4.1)	0	45 (13.2)	20 (5.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (5.0)	4 (1.2)	0	18 (5.3)	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	8 (2.4)	0	0	26 (7.6)	1 (0.3)	0

なお、本剤併用群において、間質性肺疾患 4 例（1.2%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 21 例（6.2%）、甲状腺機能低下症 23 例（6.8%）、甲状腺

機能亢進症 7 例 (2.1%)、副腎機能障害 4 例 (1.2%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、infusion reaction 3 例 (0.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む) 1 例 (0.3%)、膝炎 2 例 (0.6%) が認められた。また、大腸炎、腎障害 (間質性腎炎等)、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、下垂体機能障害、脳炎、重度の皮膚障害、発熱性好中球減少症、消化管穿孔、髄膜炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象を含む集計結果を示す。

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 胆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 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、胆道癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、腎障害、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、重症筋無力症、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、化学療法併用時の発熱性好中球減少症、消化管穿孔、膵炎等）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 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者において、本剤、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 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

【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（放射線肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び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
 - WHO Performance Status 2-4^(注1) の患者

(注1) WHO の Performance Status (PS)

Grade	
0	まったく問題なく活動できる。鎮痛薬の使用を必要とせず、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、軽作業や坐業は行うことができる。鎮痛薬を使用すればグレード0と同じく問題なく活動できる患者も含まれる。
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、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まわ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	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。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（放射線肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、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。
 - infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。infusion reactionが認められた場合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確認すること。
 - 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤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）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。
 - 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。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の投与の休薬、中止又は副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
 - 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。
 - AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は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。
 - 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
 - 1型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- ④ TOPAZ-1試験において、投与開始から24週間は6週毎、それ以降は8週毎に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行

うこと。

最適使用推進ガイドライン

アキシカブタゲン シロルユーセル

(販売名：イエスカルタ点滴静注)

～大細胞型 **B** 細胞リンパ腫～

令和3年4月 (令和4年12月改訂)

厚生労働省

目次

1. はじめに	P.2
2. 本品の特徴、作用機序	P.4
3. 臨床成績	P.5
4. 施設について	P.18
5. 投与対象となる患者	P.21
6. 投与に際して留意すべき事項	P.23

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・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革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製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。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等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、当該再生医療等製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、以下の再生医療等製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、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：

イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル）

対象となる効能、効果又は性能：

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換濾胞性リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫

ただし、**CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。**

対象となる用法及び用量又は使用方法：

<医療機関での白血球アフレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフレーシス

白血球アフレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフレーシス産物の輸送

採取した白血球アフレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱で梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存

本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（-150℃以下）で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

末梢血リンパ球数等を確認し、必要に応じて前処置として、本品投与の5日前から3日間連続で、以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド（無水物として）500 mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

5. 本品の投与

通常、成人には抗 CD19 CART 細胞として 2.0×10^6 個/kg（体重）を目安に（体重 100 kg 以上の患者の最大投与量は 2×10^8 個を）、5分以上かけて 30 分を超えないように単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

製造販売業者： 第一三共株式会社

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は 1 回 8 mg/kg、
体重 30 kg 未満は 1 回 12 mg/kg を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

イエスカルタ点滴静注（一般名：アキシカブタゲン シロルユーセル。以下、「本品」という）は、患者末梢血由来の T 細胞に、遺伝子組換えガンマレトロウイルスベクターを用いて CD19 を特異的に認識するキメラ抗原受容体（以下、「CAR」という）遺伝子を導入し、培養・増殖させた T 細胞を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入される CAR は、CD19 を特異的に認識するマウス由来 scFv、ヒト CD28（細胞外ドメインの一部、膜貫通ドメイン及び細胞内ドメインの一部）、並びに細胞内シグナル伝達ドメインであるヒト CD3 ζ （細胞内ドメインの一部）から構成され、CD19 を発現した細胞を認識すると、導入 T 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、CD19 陽性の B 細胞性の腫瘍に対し、腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち白血球アフェレーシスを、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で本品の生着及び増殖を目的としたリンパ球除去化学療法（以下、「LD 化学療法」という）を行う必要があり、さらに本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「CRS」という）等の重篤な又は死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、LD 化学療法の実施中、本品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により、必要に応じて ICU 等において集学的な全身管理を含む適切な措置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「DLBCL」という）、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「PMBCL」という）、形質転換濾胞性リンパ腫（以下、「tFL」という）、高悪性度 B 細胞リンパ腫（以下、「HGBCL」という））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】

海外第 I / II 相試験（KTE-C19-101 試験）（ZUMA-1 試験）

18 歳以上の治療抵抗性又は再発の DLBCL、PMBCL 及び tFL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照海外第 I / II 相試験（KTE-C19-101 試験）（以下、「ZUMA-1 試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">組織検査で WHO 分類（2008 年）に基づき DLBCL*、PMBCL 又は tFL と診断された患者以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者<ul style="list-style-type: none">一次化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は 4 サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。二次以降の化学療法に無効（最良効果が PD と判定された、又は直前の治療を 2 サイクル以上実施した後に最良効果が SD で、SD の期間が最終投与後 6 カ月未満である）。自家造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）後 12 カ月以内に PD と判定された又は再発した。自家 HSCT 後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。抗 CD20 モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法を含む一次治療を受けた患者。中枢神経系（central nervous system: CNS）にリンパ腫病変が認められない患者。ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">CLL のリヒター形質転換の既往歴がある患者。同種 HSCT 歴がある患者。CD19 標的療法による治療歴がある患者。CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴がある患者。

*：以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。
DLBCL NOS、T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、「THRLBCL」という）、慢性炎症関連 DLBCL、加齢性 Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6 ($\pm 20\%$) 個/kg（体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg）を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録から LD 化学療法前まで）の患者の病状を安定させるための化学療法（ブリッジング化学療法）を行うことは許容されていなかった。

(1) 前処置の化学療法（LD 化学療法）

本品投与前の前処置としてリンパ球数が 100/ μ L 以上であることを確認して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/ μ L 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m²を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m²を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注）

(2) ZUMA-1 試験の臨床成績

コホート 1（DLBCL 患者）及びコホート 2（PMBCL 及び tFL 患者）について、主要評価項目とされた International Working Group 2007 基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師評価による奏効率（完全奏効（以下、「CR」という）又は部分奏効（以下、「PR」という）が達成された患者の割合）の 2 回目の中間解析時点¹⁾の結果は表 2 のとおりであった。

表 2 奏効率の 2 回目の中間解析の結果（治験責任医師判定、2016 年 8 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	コホート 1 51 例	コホート 2 11 例
CR	24 (47.1)	8 (72.7)
PR	15 (29.4)	2 (18.2)
SD	8 (15.7)	0
PD	3 (5.9)	0
評価されず	1 (2.0)	1 (9.1)
奏効 (CR+PR)	39	10
(奏効率 [95%CI ^{*1}] (%))	(76.5 [62.5, 87.2])	(90.9 [58.7, 99.8])
p 値 (片側) ^{*2}	<0.0001	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準 (片側) 0.017

また、主解析の結果は表 3 のとおりであった。

¹⁾ 早期有効中止を目的として、コホート 1（DLBCL 患者）51 例が本品の投与 3 カ月後の効果判定を受けた時点で実施することとされた。ただし、コホート 1 及び 2 への患者の組入れがほぼ完了していたことを考慮し、治験は継続された。

表3 奏効率の主解析の結果（治験責任医師判定、2017年1月27日データカットオフ）

	例数 (%)		
	コホート1 72例	コホート2 20例	コホート1及び2の併合 92例
CR	34 (47.2)	14 (70.0)	48 (52.2)
PR	24 (33.3)	3 (15.0)	27 (29.3)
SD	9 (12.5)	2 (10.0)	11 (12.0)
PD	4 (5.6)	0	4 (4.3)
評価されず	1 (1.4)	1 (5.0)	2 (2.2)
奏効 (CR+PR)	58	17	75
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(80.6 [69.5, 88.9])	(85.0 [62.1, 96.8])	(81.5 [72.1, 88.9])
p値 (片側) *2			<0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 二項分布に基づく正確検定、閾値奏効率 20%、有意水準 (片側) 0.0075

ZUMA-1 試験における組織型（施設判定又は中央判定）別²⁾の奏効率の結果は、表4及び5のとおりであった。

表4 組織型（施設判定）別の奏効率の結果
(ZUMA-1 試験、治験責任医師判定、2018年8月11日データカットオフ)

	例数 (%)		
	DLBCL 77例	PMBCL 8例	tFL 16例
CR	41 (53.2)	6 (75.0)	12 (75.0)
PR	23 (29.9)	0	2 (12.5)
SD	8 (10.4)	1 (12.5)	1 (6.3)
PD	4 (5.2)	1 (12.5)	0
評価されず	1 (1.3)	0	1 (6.3)
奏効 (CR+PR)	64	6	14
(奏効率 [95%CI*] %)	(83.1 [72.9, 90.7])	(75.0 [34.9, 96.8])	(87.5 [61.7, 98.4])

* : Clopper-Pearson 法

²⁾ ZUMA-1 試験 (101 例) の組織型 (施設判定) の内訳は、DLBCL77 例 (76.2%)、PMBCL8 例 (7.9%) 及び tFL16 例 (15.8%) であった。また、組織型の中央判定が可能であった 84 例のうち、DLBCL with small B-cell lymphoma と判定され ZUMA-1 試験の対象となる組織型以外のリンパ腫と診断された 2 例を除く 82 例の組織型の内訳は、DLBCL69 例 (68.3%)、PMBCL4 例 (4.0%)、tFL9 例 (8.9%) であり、施設判定で PMBCL であった 2 例及び tFL であった 4 例が、中央判定では DLBCL と判定された。また、WHO 分類 (2016 年) で HGBCL に該当する患者を特定するため、検体の評価が可能であった 42 例の遺伝子検査を実施した結果、中央判定で DLBCL 及び tFL と判定されたそれぞれ 4 例及び 2 例が HGBCL と判定された。

表5 組織型（中央判定）別の奏効率の結果（ZUMA-1試験、2018年8月11日データカットオフ）

	例数 (%)			
	DLBCL 65例	PMBCL 4例	tFL 7例	HGBCL 6例
CR	38 (58.5)	3 (75.0)	3 (42.9)	4 (66.7)
PR	17 (26.2)	0	2 (28.6)	2 (33.3)
SD	6 (9.2)	1 (25.0)	1 (14.3)	0
PD	3 (4.6)	0	0	0
評価されず	1 (1.5)	0	1 (14.3)	0
奏効 (CR+PR)	55	3	5	6
(奏効率 [95%CI*] %)	(84.6 [73.5, 92.4])	(75.0 [19.4, 99.4])	(71.4 [29.0, 96.3])	(100 [54.1, 100])

* : Clopper-Pearson 法

国内第II相試験（KTEC19-A-J201試験）（J201試験）

20歳以上の再発又は難治性のDLBCL、PMBCL、tFL及びHGBCL患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照国内第II相試験（KTEC19-A-J201試験）（以下、「J201試験」という）が実施された。主な選択除外基準は表6のとおりであった。

表6 主な選択・除外基準

<選択基準>

- 組織検査でWHO分類（2016年）に基づきDLBCL、PMBCL、tFL又はHGBCLと診断された患者
- 以下のいずれかに該当する治療抵抗性の患者。
 - 一次化学療法に無効（最良効果がPDと判定された、又は4サイクルの一次化学療法を実施した後に最良効果がSDで、SDの期間が最終投与後6カ月未満である）。ただし、一次治療に不耐の患者は除外した。
 - 二次以降の化学療法に無効（最良効果がPDと判定された、又は直前の治療を2サイクル以上実施した後に最良効果がSDで、SDの期間が最終投与後6カ月未満である）。
 - 自家HSCT後12カ月以内にPD又は再発した。
 - 自家HSCT後に救済治療を実施した場合は、救済治療後に効果が認められない、又は再発した。
- 抗CD20モノクローナル抗体やアントラサイクリン含有化学療法歴のある患者
- tFL患者ではFLに対する化学療法歴があり、DLBCLに形質転換し、化学療法に抵抗性が認められる患者。
- 中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められない患者。
- ECOG PSが0又は1の患者。

<除外基準>

- CLLのリヒター形質転換の既往歴がある患者。
- 同種HSCT歴がある患者。
- CD19標的療法による治療歴がある患者。
- CAR T細胞治療歴又は遺伝子修飾されたT細胞治療歴がある患者。

* : 以下の組織型のDLBCLが組入れ対象とされた。

DLBCL NOS、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、THRLBCL、慢性炎症関連DLBCL、Epstein-Barr virus陽性DLBCL NOS

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T細胞として目標用量 2.0×10^6 ($\pm 20\%$) 個/kg（体重が100 kgを超える場合には 2×10^8 個/bodyの固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6 個/kg）を30分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の5日前から3日間連続で前処置として以下のLD化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中（試験への登録からLD化学療法前まで）の患者の病状を安定させるための化学療法（ブリッジング化学療法）を行うことは許容されていなかった（ただし、副腎皮質ステロイドについては、プレドニゾン換算で5 mg/day以上の投与が本品の投与前5日間を除き許容されていた）。

(1) 前処置の化学療法（LD化学療法）

本品投与前の前処置としてリンパ球数が100/μL以上であることを確認して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が100/μL未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD化学療法を実施することとされた。なお、LD化学療法完了から本品投与までの間隔は2日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が2週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド（無水物として）（500 mg/m²を1日1回、計3日点滴静注）、及びフルダラビンリン酸エステル（30 mg/m²を1日1回、計3日点滴静注）

(2) J201試験の臨床成績

主要評価項目とされたInternational Working Group 2007基準（J Clin Oncol 2007; 25: 579-86）に基づく治験責任医師評価による奏効率（CR又はPRが達成された患者の割合）の第1段階の解析³⁾の結果は表7のとおりであった。

表7 奏効率の第1段階の解析の結果（治験責任医師判定、2019年7月15日データカットオフ）

	例数 (%)
	10例
CR	3 (30.0)
PR	6 (60.0)
SD	1 (10.0)
PD	0
奏効 (CR+PR)	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(90.0 [55.5, 99.7])

* : Clopper-Person法

また、追加解析の結果は表8のとおりであった。

³⁾ 本品の投与順に最初の10例を対象として実施された。10例中6例以上で奏効が認められた場合には本品を有効と判断されることとされた。

表 8 奏効率の追加解析の結果（治験責任医師判定、2019年10月23日データカットオフ）

	例数 (%)
	15 例
CR	4 (26.7)
PR	9 (60.0)
SD	1 (6.7)
PD	1 (6.7)
奏効 (CR+PR)	13
(奏効率 [95%CI*] (%))	(86.7 [59.5, 98.3])

* : Clopper-Pearson 法

J201 試験における各組織型別の有効性の結果は、以下のとおりであった。

- DLBCL14 例については、施設判定及び中央判定のいずれも 12/14 例で奏効が認められ、奏効率 [95%CI] (%) は 85.7 [57.2, 98.2] であった。
- PMBCL (施設判定) 1 例の効果判定は PR であった。
- HGBCL (中央判定) 1 例の効果判定は CR であった。
- tFL (施設判定) 1 例の効果判定は PD であった。

海外第Ⅲ相試験 (KTE-C19-107 試験) (ZUMA-7 試験)

18 歳以上の治療抵抗性又は再発の大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (KTE-C19-107 試験) (以下、「ZUMA-7 試験」という) が実施された。主な選択除外基準は表 9 のとおりであった。

表 9 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127:2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の LBCL と診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ DLBCL* ➢ tFL ➢ HGBCL (MYC 並びに BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成の有無を問わない) • 抗 CD20 モノクローナル抗体及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴があり、難治性 (PD、SD、若しくは PR 達成後、治療後 12 カ月以内の PD 又は生検による残存病変の証明) 又は再発した (一次治療により CR 達成後 12 カ月以内の再発) 患者。 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者。 • リンパ腫の中樞神経系浸潤の既往歴又は疑いのない患者。 • 救援化学療法に奏効した場合、自家 HSCT 併用大量化学療法 (以下、「HDCT」という) を施行する意思のある患者。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • 自家 HSCT 歴又は同種 HSCT 歴がある患者。 • CD19 標的療法、CAR T 細胞治療又は他の遺伝子修飾された T 細胞療法の治療歴がある患者。 • CLL のリヒター形質転換又は PMBCL の既往歴がある患者。

* : 以下の組織型の DLBCL が組入れ対象とされた。

DLBCL NOS、慢性炎症関連 DLBCL、原発性皮膚 DLBCL・下肢型、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、THRLBCL

本品の用法及び用量又は使用方法は、CAR T 細胞として目標用量 2.0×10^6 ($\pm 20\%$) 個/kg (体重が 100 kg を超える場合には 2×10^8 個/body の固定用量とし、許容最小用量は 1.0×10^6

個/kg) を 30 分以内に単回静脈内投与することとされた。

また、生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、本品投与の 5 日前から 3 日間連続で前処置として以下の LD 化学療法を行うこととされた。なお、本品製造期間中 (試験への登録から LD 化学療法前まで) に、患者の状態に応じ副腎皮質ステロイド投与が許容され、本品投与 5 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、治験責任医師の判断により救援化学療法 (R-ICE⁴⁾、R-ESHAP⁵⁾、R-GDP⁶⁾、R-DHAP⁷⁾ 又は R-DHAX⁸⁾) のいずれかを 2~3 サイクル投与 (1 サイクル 2~3 週間) し、救援化学療法 2 又は 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には HSCT 併用 HDCT を実施⁹⁾ することとされた。救援化学療法に奏効しなかった被験者は、治験実施計画書外で本品を含む既承認の CAR T 細胞療法等の後治療を受けることが可能とされた¹⁰⁾。

(1) 前処置の化学療法 (LD 化学療法)

本品投与前の前処置としてリンパ球数が 100/ μ L 以上であることを確認して以下の化学療法剤が用いられた。また、リンパ球数が 100/ μ L 未満の場合は、臨床試験のメディカルモニターに実施可否を確認の上、LD 化学療法を実施することとされた。なお、LD 化学療法完了から本品投与までの間隔は 2 日間とされ、本品の投与が延期された場合は延期が 2 週間以内であれば化学療法の再実施は不要とされた。

- シクロホスファミド (無水物として) (500 mg/m² を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注)、及びフルダラビンリン酸エステル (30 mg/m² を 1 日 1 回、計 3 日点滴静注)

(2) ZUMA-7 試験の臨床成績

主要評価項目とされた Lugano 分類 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく中央判定による無イベント生存期間 (無作為化日から病勢進行、新たなリンパ腫治療の開始又は死因を問わない死亡のいずれかが最初に確認された日までの期間、以下、「EFS」という) の主解析

⁴⁾ リツキシマブ 375 mg/m² を化学療法前に、イホスファミド (メスナ併用下) 5,000 mg/m² 24 時間持続投与を第 2 日目に、カルボプラチン AUC5 (最大用量 800 mg) を第 2 日目に、エトポシド 100 mg/m² を第 1~3 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁵⁾ リツキシマブ 375 mg/m² を第 1 日目に、エトポシド 40 mg/m² を第 1~4 日目に、メチルプレドニゾン 500 mg を第 1~4 日目又は第 1~5 日目に、シスプラチン 25 mg/m² を第 1~4 日目に、シタラビン 2,000 mg/m² を第 5 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁶⁾ リツキシマブ 375 mg/m² を第 1 日目 (又は第 8 日目) に、ゲムシタビン 1,000 mg/m² を第 1 日目及び第 8 日目に、デキサメタゾン 40 mg を第 1~4 日目に、シスプラチン 75 mg/m² (又はカルボプラチン AUC5) を第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁷⁾ リツキシマブ 375 mg/m² を化学療法前に、デキサメタゾン 40 mg を第 1~4 日目に、シスプラチン 100 mg/m² を第 1 日目に、シタラビン 2,000 mg/m² 1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁸⁾ リツキシマブ 375 mg/m² を化学療法前に、デキサメタゾン 40 mg を第 1~4 日目に、シスプラチン (又はオキサリプラチン) 100 mg/m² 24 時間持続投与を第 1 日目に、シタラビン 2,000 mg/m² 1 日 2 回を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

⁹⁾ 地域及び実施医療機関の基準に従って実施することとされた。

¹⁰⁾ 標準治療群 179 例のうち、100 例 (55.8%) が標準治療後の新たなリンパ腫治療として本品を含む既承認の CAR T 細胞療法を受けた。

の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 10 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された（片側 p 値<0.0001、層別 log-rank 検定）。

表 10 EFS の結果（中央判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
EFS イベント (%)	108 (60.0)	144 (80.4)
死亡 (%)	11 (6.1)	6 (3.4)
PD (%)	82 (45.6)	75 (41.9)
無作為化後 150 日以内の最良治療効果が SD (%)	4 (2.2)	0
新たなリンパ腫治療の開始 (%)	9 (5.0)	63 (35.2)
本品の再投与 (%)	2 (1.1)	0
中央値 [95%CI] (カ月)	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6, 2.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.398 [0.308, 0.514]	
片側 p 値*2	<0.0001	

*1：一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD 又は PR）、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発）及び sAAIPI（0 又は 1、2 又は 3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

*2：有意水準片側 2.5%、層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

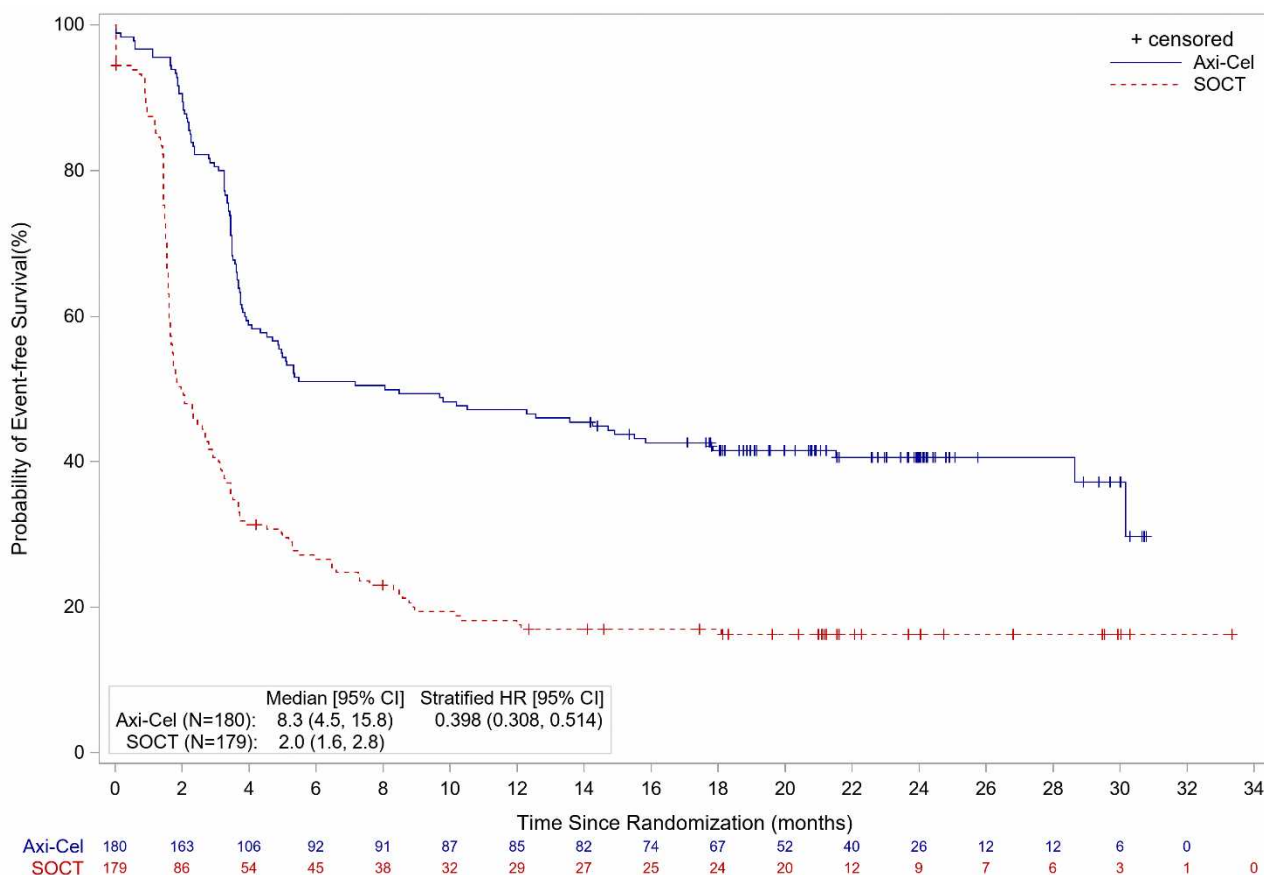


図 1 EFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

また、治験責任医師判定による PFS について、2021 年 3 月 18 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 及び図 2 のとおりであった。

表 11 PFS の結果（治験責任医師判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
死亡又は増悪数 (%)	96 (53.3)	103 (57.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.7 [5.4, NE]	3.7 [2.9, 5.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.490 [0.368, 0.652]	

* : 一次治療の治療効果（一次治療抵抗性（PD、SD 又は PR）、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発）及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

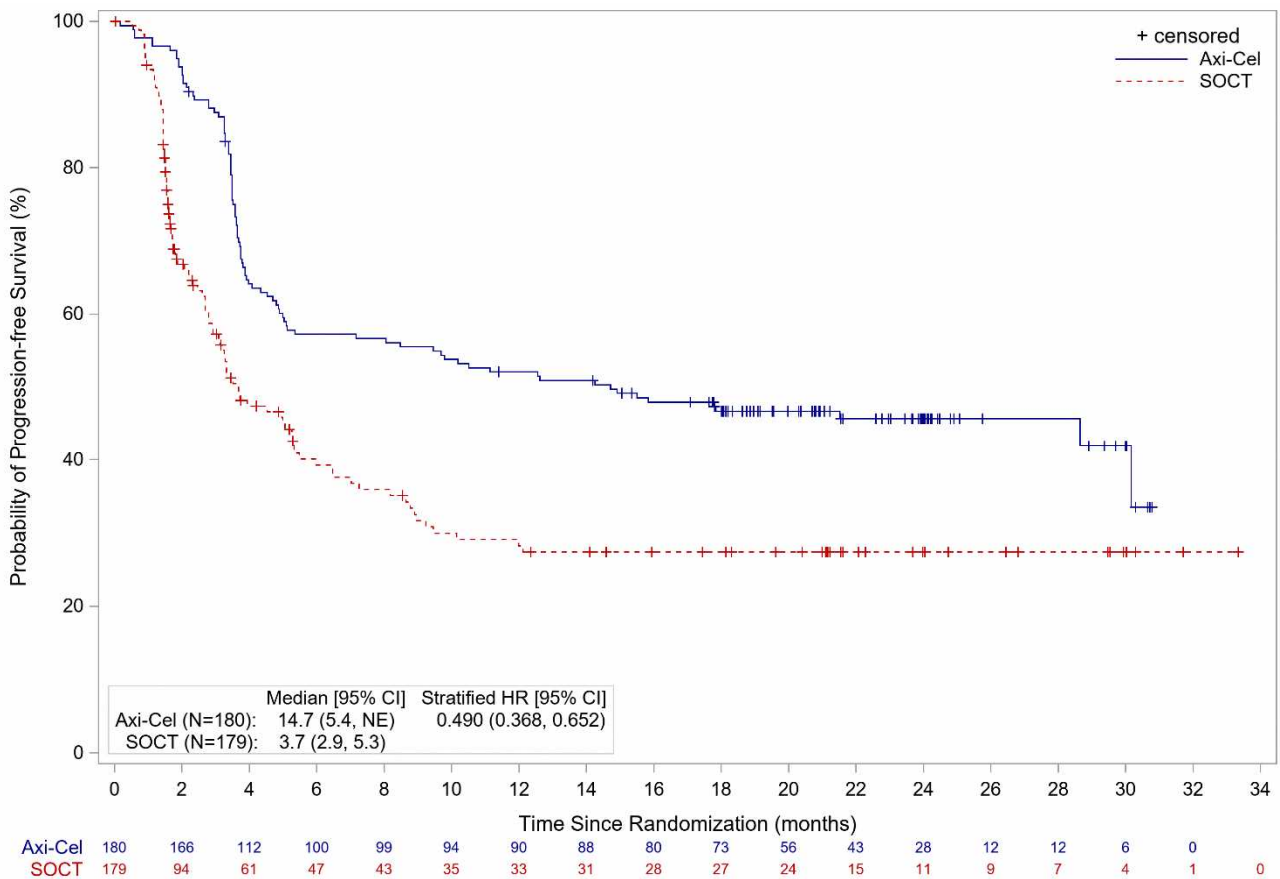


図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ）

OS について、2021 年 3 月 18 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 3 のとおりであった。

表 12 OS の結果 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ)

	本品群 180 例	標準治療群 179 例
死亡数 (%)	72 (40.0)	81 (45.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [28.3, NE]	35.1 [18.5, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.730 [0.530, 1.007]	

* : 一次治療の治療効果 (一次治療抵抗性 (PD、SD 又は PR)、一次治療により CR を達成後 6 カ月以内の再発、6 カ月超 12 カ月以内の再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

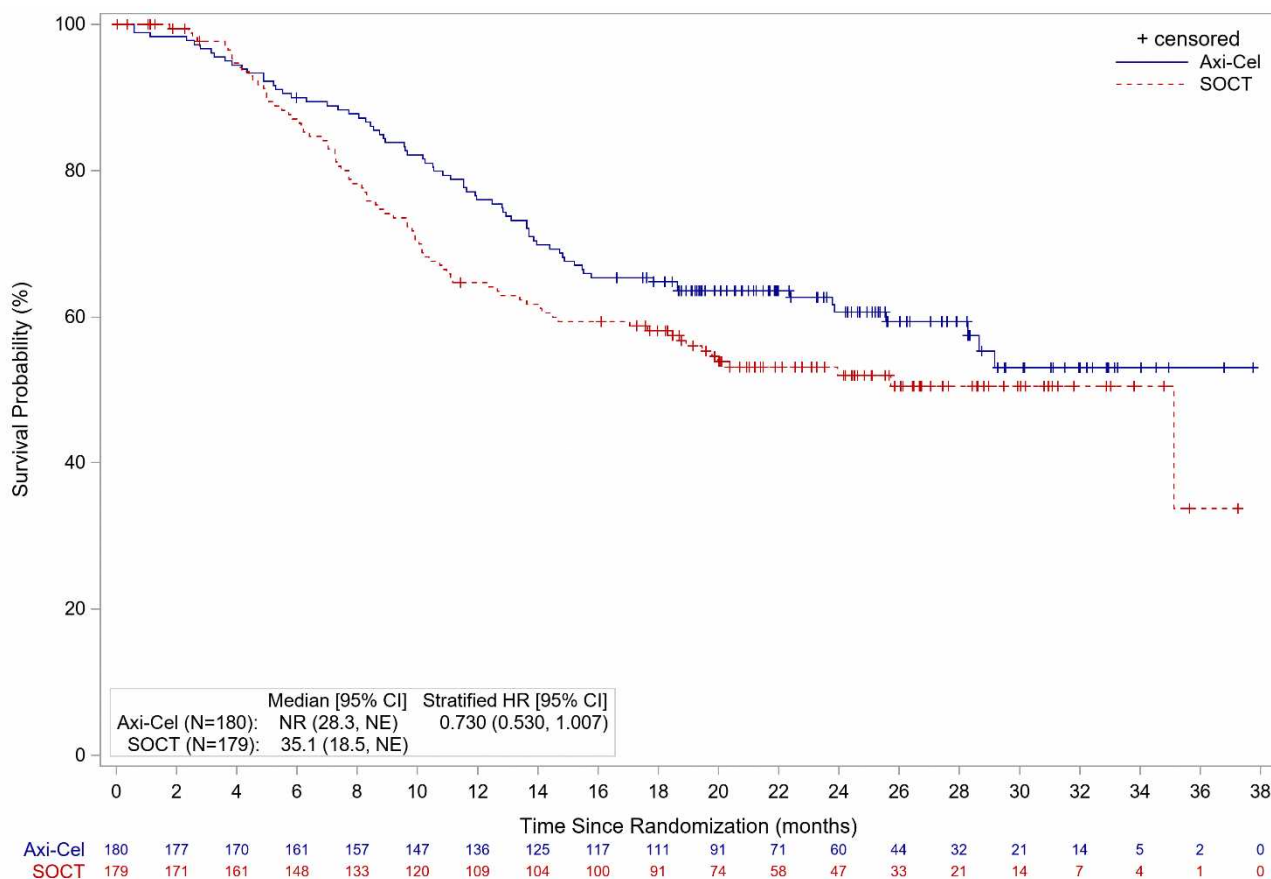


図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 18 日データカットオフ)

組織型別の有効性の結果は、表 13 のとおり¹¹⁾であった。

¹¹⁾ 標準治療群において、中央判定では形質転換 CLL、ALK 陽性 LBCL 及び ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断された症例が各 1 例ずつ組み入れられた。

表 13 組織型*1別の有効性の結果
(中央判定、有効性解析対象集団、2021年3月18日データカットオフ)

	DLBCL NOS		tFL		HGBCL	
	本品群 110例	標準治療群 116例	本品群 19例	標準治療群 27例	本品群 43例	標準治療群 27例
EFS イベント (%)	68 (61.8)	97 (83.6)	10 (52.6)	24 (88.9)	23 (53.4)	18 (66.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.4 [3.9, 14.9]	1.8 [1.6, 2.7]	28.6 [3.6, NE]	2.7 [1.6, 7.3]	21.5 [3.7, NE]	2.1 [1.5, 6.6]
完全奏効 (CR)	70	34	16	10	30	9
完全奏効割合 (%)	63.6	29.3	84.2	37.0	69.8	33.3
[95% CI*2] (%)	[53.9, 72.6]	[21.2, 38.5]	[60.4, 96.6]	[19.4, 57.6]	[53.9, 82.8]	[16.5, 54.0]
奏効 (CR 又は PR)	92	57	17	15	36	12
全奏効割合 (%)	83.6	49.1	89.5	55.6	83.7	44.4
[95% CI*2] (%)	[75.4, 90.0]	[39.7, 58.6]	[66.9, 98.7]	[35.3, 74.5]	[69.3, 93.2]	[25.5, 64.7]

	THRLBCL		Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL		原発性皮膚 DLBCL・下肢型	
	本品群 5例	標準治療群 6例	本品群 2例	標準治療群 0例	本品群 1例	標準治療群 0例
EFS イベント (%)	4 (80.0)	2 (33.3)	2 (100)	—	1 (100)	—
中央値 [95%CI] (カ月)	3.7 [3.0, NE]	NE [5.0, NE]	3.6 [2.3, NE]	—	3.3	—
完全奏効 (CR)	1	5	0	—	0	—
完全奏効割合 (%)	20.0	83.3	0	—	0	—
[95% CI*2] (%)	[0.5, 71.6]	[35.9, 99.6]	[0.0, 84.2]	—	[0.0, 97.5]	—
奏効 (CR 又は PR)	3	5	1	—	1	—
全奏効割合 (%)	60.0	83.3	50.0	—	100	—
[95% CI*2] (%)	[14.7, 94.7]	[35.9, 99.6]	[1.3, 98.7]	—	[2.5, 100]	—

*1：組織型の判定は治験責任医師による。

*2：Clopper-Pearson 法

【安全性】

海外第 I / II 相試験 (KTE-C19-101 試験) (ZUMA-1 試験) (データカットオフ日：2018 年 8 月 11 日) (本品投与からの観察期間の中央値 [範囲]：第 I 相 37.8 [35.7~38.8] カ月、第 II 相 27.1 [22.9~32.4] カ月)

第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート1及び2において、有害事象は108/108例 (100%) に認められ、副作用は107/108例 (99.1%) に認められた。発現率が10%以上の副作用は表11のとおりであった。

表 11 発現率が 10%以上の副作用
(ZUMA-1 試験 (第 I 相部分、第 II 相部分コホート 1 及び 2))

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	107 (99.1)	71 (65.7)
血液及びリンパ系障害		
貧血	12 (11.1)	9 (8.3)
好中球減少症	16 (14.8)	13 (12.0)
FN	16 (14.8)	16 (14.8)
免疫系障害		
低γグロブリン血症	13 (12.0)	0
代謝及び栄養障害		

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	108 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
食欲減退	20 (18.5)	1 (0.9)
精神障害		
錯乱状態	28 (25.9)	9 (8.3)
神経系障害		
頭痛	24 (22.2)	1 (0.9)
脳症	39 (36.1)	25 (23.1)
振戦	30 (27.8)	2 (1.9)
失語症	19 (17.6)	8 (7.4)
傾眠	17 (15.7)	8 (7.4)
心臓障害		
頻脈	34 (31.5)	1 (0.9)
洞性頻脈	16 (14.8)	0
血管障害		
低血圧	54 (50.0)	12 (11.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	30 (27.8)	9 (8.3)
胃腸障害		
悪心	18 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	11 (10.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	90 (83.3)	13 (12.0)
疲労	34 (31.5)	1 (0.9)
悪寒	36 (33.3)	0

CTCAE ver. 4.03

第 I 相部分並びに第 II 相部分のコホート 1 及び 2 において、本品の投与期間中及び投与後から 24 カ月以内の死亡は、54/108 例に認められた。疾患進行による死亡例 (46 例) 及び病勢進行が確認され次の化学療法を施行した後の死亡例 (4 例) を除く患者の死因は、脳損傷、頭蓋内出血、貪食細胞性組織球症及び肺塞栓各 1 例であり、うち、脳損傷及び貪食細胞性組織球症各 1 例では、本品との因果関係が否定されなかった。

国内第 II 相試験 (KTEC19-A-J201 試験) (J201 試験) (データカットオフ日 : 2019 年 10 月 23 日) (本品投与からの観察期間の中央値 [範囲] : 6.2 [3.0~11.0] カ月)

有害事象は16/16例 (100%) に認められ、副作用は16/16例 (100%) に認められた。発現率が10%以上の副作用は表12のとおりであった。

表 12 発現率が 10%以上の副作用 (J201 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	16 (100)	16 (100)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	2 (12.5)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	6 (37.5)	4 (25.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	6 (37.5)	6 (37.5)
FN	4 (25.0)	4 (25.0)
白血球減少症	4 (25.0)	3 (18.8)
血小板減少症	4 (25.0)	2 (12.5)
リンパ球減少症	2 (12.5)	2 (12.5)
免疫系障害		
低γグロブリン血症	3 (18.8)	2 (12.5)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	2 (12.5)	0
神経系障害		
頭痛	2 (12.5)	0
血管障害		
低血圧	2 (12.5)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
低酸素症	2 (12.5)	1 (6.3)
胃腸障害		
下痢	5 (31.3)	2 (12.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	14 (87.5)	2 (12.5)
倦怠感	4 (25.0)	0
疲労	2 (12.5)	0
臨床検査		
好中球数減少	7 (43.8)	7 (43.8)
血小板数減少	7 (43.8)	7 (43.8)
リンパ球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)
白血球数減少	5 (31.3)	5 (31.3)
ALT 増加	2 (12.5)	1 (6.3)
AST 増加	2 (12.5)	1 (6.3)
GGT 増加	2 (12.5)	2 (12.5)

CTCAE ver. 4.03

投与期間中又は追跡期間中（データカットオフ日まで）の死亡は2/16例（12.5%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

海外第Ⅲ相試験（KTE-C19-107 試験）（ZUMA-7 試験）（データカットオフ日：2021年3月18日）（本品投与からの観察期間の中央値〔範囲〕：24.9〔17.5～37.8〕カ月）

有害事象は本品群及び標準治療群の全例に認められ、副作用は本品群で163/170例（95.9%）、標準治療群で160/168例（95.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の副作用は表13のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用（ZUMA-7 試験）

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	標準治療群 168 例		本品群 170 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全副作用	160 (95.2)	131 (78.0)	163 (95.9)	112 (65.9)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	標準治療群 168 例		本品群 170 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発熱	33 (19.6)	0 (0.0)	157 (92.4)	15 (8.8)
低血圧	18 (10.7)	4 (2.4)	70 (41.2)	18 (10.6)
疲労	80 (47.6)	4 (2.4)	50 (29.4)	9 (5.3)
悪寒	8 (4.8)	0 (0.0)	45 (26.5)	1 (0.6)
頭痛	27 (16.1)	0 (0.0)	51 (30.0)	4 (2.4)
脳症	1 (0.6)	0 (0.0)	29 (17.1)	20 (11.8)
洞性頻脈	9 (5.4)	1 (0.6)	51 (30.0)	3 (1.8)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	37 (21.8)	2 (1.2)
好中球減少症	28 (16.7)	27 (16.1)	48 (28.2)	43 (25.3)
錯乱状態	1 (0.6)	0 (0.0)	35 (20.6)	8 (4.7)
低酸素症	7 (4.2)	3 (1.8)	33 (19.4)	14 (8.2)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (20.6)	12 (7.1)
食欲減退	40 (23.8)	6 (3.6)	24 (14.1)	6 (3.5)
悪心	108 (64.3)	9 (5.4)	30 (17.6)	2 (1.2)
貧血	83 (49.4)	62 (36.9)	25 (14.7)	16 (9.4)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (10.6)	4 (2.4)
下痢	52 (31.0)	6 (3.6)	24 (14.1)	2 (1.2)
低γグロブリン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	17 (10.0)	0 (0.0)
好中球数減少	45 (26.8)	45 (26.8)	22 (12.9)	21 (12.4)
嘔吐	49 (29.2)	1 (0.6)	17 (10.0)	0 (0.0)
血小板減少症	39 (23.2)	35 (20.8)	16 (9.4)	12 (7.1)
発熱性好中球減少症	43 (25.6)	43 (25.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球数減少	37 (22.0)	31 (18.5)	13 (7.6)	12 (7.1)

CTCAE ver. 4.03

本品群では、本品の投与期間中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、64/170例に認められた。死亡に至った有害事象は14例に発現し、その内訳は、B細胞リンパ腫（7例）、COVID-19（2例）、B型肝炎再活性化、肺腺癌、心筋梗塞、進行性多巣性白質脳症、及び敗血症（各1例）であった。うち、B型肝炎再活性化1例では、本品との因果関係が否定されなかった。

標準治療群では、救済化学療法による標準治療投与中及び投与後からデータカットオフ日までの死亡は、78/168例に認められた。死亡に至った有害事象は7例に発現し、その内訳は、B細胞リンパ腫（5例）、心停止及び急性呼吸窮迫症候群（各1例）であった。心停止及び急性呼吸窮迫症候群は、HDCTとの因果関係が否定されなかった。

4. 施設について

本品の製造には白血球のアフェレーシスが必要なこと、LD化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特

定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (4) のすべてに該当する施設であること。

- (1) 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。
- (2) 有害事象に対する全身管理が可能なICU等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1日につき）「1」特定集中治療室管理料 1から「4」特定集中治療室管理料 4のいずれかを届け出ている医療機関）。
- (3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ（医師、看護師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。
- (4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①-2 診断、治療、及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、以下の (1) ～ (3) のすべてに該当する医師が治療の責任者として1名配置されているとともに、(1) に該当する医師が1名以上配置されていること。

- (1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
- (2) 造血細胞移植に関する内科研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
- (3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・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。特に、サイトカイン放出症候群（CRS）の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

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不具合・副作用のモニタリングを含め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、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（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）し、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品の有効性が確認されている。なお、組織型については WHO 分類改訂第四版（表 14）に基づく。

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

- DLBCL、PMBCL、tFL、HGBCL

ただし、CD19 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 T 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

② 下記に該当する患者は、本品の投与対象とならない。

- 一次治療により CR を達成したが、治療終了後 12 カ月を超えてから再発し、二次治療として自家 HSCT の適応となる患者
- 自家 HSCT に適応がない再発の患者で、化学療法歴が 1 ラインのみの場合
- リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
- 中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変が認められる患者
- 同種造血幹細胞移植の治療歴のある患者
- 慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者
- 過去 3 年以内に他の悪性疾患（悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、上皮内がん（例：子宮頸部、膀胱、乳房）又は濾胞性リンパ腫を除く）の既往歴のある患者

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。

- 一度解凍した本品を再凍結した場合
- 本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
- 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合

② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status が 2-4¹²⁾ の患者
- 制御不能又は静注による抗菌剤投与が必要な感染症を有している患者

¹²⁾ ECOG Performance Status

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%以上をベッドが椅子で過ごす。
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。

表 14 大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類 (WHO 分類改訂第四版)

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS (DLBCL・非特定型)
<p>Other lymphomas of large B cells (その他の大細胞型 B 細胞リンパ腫)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (原発性中枢神経系 DLBCL) • Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (原発性皮膚 DLBCL・下肢型) • EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL・非特異型) • Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation (慢性炎症に伴う DLBCL) • Lymphomatoid granulomatosis (リンパ腫様肉芽腫症) • <i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement (IRF4 転座を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫)</i> • Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (原発性縦隔胸腺大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Intravascular large B-cell lymphoma (血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫) • ALK-positive large B-cell lymphoma (ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫) • Plasmablastic lymphoma (形質芽球性リンパ腫) • <i>HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (HHV8 陽性 DLBCL・非特異型)</i> • Primary effusion lymphoma (原発性体腔液リンパ腫)
<p>High-grade B-cell lymphoma (高悪性度 B 細胞リンパ腫)</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements (<i>MYC</i> および <i>BCL2</i> と <i>BCL6</i> の両方か一方の再構成に伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫) • High-grade B-cell lymphoma, NOS (高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型)
<p>B-cell lymphoma, unclassifiable (B 細胞リンパ腫・分類不能)</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型)

Provisional entities are listed in italics.

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材及び市販後の最新報告等に基づき本品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に説明し、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
 - ショック、アナフィラキシーを含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、infusion reactionを軽減するため、本品投与の約1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
 - CRSがあらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、徴候又は症状（発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等）の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新のCRS管理アルゴリズム及びCRSに対する最新の情報に従い、適切な処置（トシリズマブ（遺伝子組換え）又は副腎皮質ステロイドの投与等）を行うこと。なお、ZUMA-1試験、J201試験、及びZUMA-7試験において、本品の投与開始からCRSの初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ2.0日（1～12日）、2.0（1～11日）及び3.0日（1～10日）であり、臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表15のとおりである。

表15 CRSの管理アルゴリズム

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • 施設の標準治療による対症療法を行う。 • 神経状態を注意深くモニタリングする。 	<ul style="list-style-type: none"> • 24時間後に改善しない場合、Grade 2と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> • 3日後に改善しない場合、デキサメタゾン 10 mg を1回静脈内投与する。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 • 低血圧に対し、補液（等張液 0.5～1.0L）を行い、補液に反応しない場合には、昇圧剤の投与を行う。 • 必要に応じて酸素投与を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg/kg（最大 800 mg/body）を1時間かけて静脈内投与する。 • 静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて8時間ごとに反復投与する。 • 投与回数は、24時間で最大3回までとする。ただ 	<ul style="list-style-type: none"> • デキサメタゾン 10 mg を1日1回静脈内投与する。 • 改善した場合、Grade 1以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
		し、CRS の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大 4 回まで投与する。 <ul style="list-style-type: none"> 改善した場合、上記の Grade 1 と同様に管理する。 	
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、Grade 3 と同様に管理する。 		
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 管理治療室又は ICU での管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 と同様に管理する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン 10 mg を 1 日 3 回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、Grade 4 と同様に管理する。 		
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 と同様に管理する。 人工呼吸及び/又は腎代替療法を要する場合があります。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 と同様に管理する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾン 1000 mg を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 改善しない場合、メチルプレドニゾン 1000 mg 1 日 2~3 回静脈内投与、又は別の治療*3を検討する。 		

*1 : Lee DW, et al.: Blood. 124 (2) , 188-195, 2014

*2 : トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び市販後の副作用情報報告等を熟読すること。

*3 : 免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等（これらに限定せず）の治療の開始を考慮すること。

- 神経系事象があらわれることがあるので、徴候又は症状（脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等）の観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。臨床試験を踏まえた管理アルゴリズムは表16のとおりである。

表16 神経系事象の管理アルゴリズム

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> 施設の標準治療による対症療法を行う。 神経状態を注意深くモニタリングする。 	<p><u>CRS 合併なし</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与しない。 <p><u>CRS 合併あり</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 24 時間後に改善しない場合、Grade 2 と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン 10 mg を 1 回静脈内投与する。 2 日後に改善しない場合、再度、デキサメタゾン 10 mg を 1 回静脈内投与する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与*3を考慮 		
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて連続的に心電図及び酸素飽和度をモニタリングする。 眼底検査及びグラスゴー・コーマ・スケールを含む一連の神経学的検査を行い、神経状態を注意深くモニタリングする。神経科による診察を考慮する。 次の検査に禁忌がなければ実施する。 脳イメージング（例：MRI）、脳電図及び腰椎穿刺（初圧も測定） 痙攣発作が認められる場合は抗痙攣薬を投与する。 	<p><u>CRS 合併なし</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与しない。 <p><u>CRS 合併あり</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg（最大 800 mg/body）を 1 時間かけて静脈内投与する。 静脈内補液や酸素補充の増量に反応しない場合、必要に応じて 8 時間ごとに反復投与する。 投与回数は、24 時間で最大 3 回までとする。ただし、CRS の徴候及び症状に臨床的改善が認められない場合は、最大 4 回まで投与する。 改善した場合、上記の Grade 1 と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> デキサメタゾン 10 mg を 1 日 4 回静脈内投与する。 改善した場合、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与*3を考慮 改善しない場合、Grade 3 と同様に管理する。 		
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 管理治療室又は ICU での管理を行う。 	<p><u>CRS 合併なし</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与しない。 <p><u>CRS 合併あり</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2 と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾン 1000 mg を 1 日 1 回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与*3を考慮 改善しない場合には、Grade 4 と同様に管理する。 		
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 と同様に管理する。 人工呼吸を要する場合がある。 	<p><u>CRS 合併なし</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与しない。 <p><u>CRS 合併あり</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 2 と同様に管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> メチルプレドニゾン 1000 mg を 1 日 2 回静脈内投与する。 改善した場合、上記の相当の Grade と同様に管理し、Grade 1 以下になるまで副腎皮質ステロイド投与を継続し、その後臨床的に適切に速やかに漸減する。

重症度分類*1	対処法	トシリズマブ*2	副腎皮質ステロイド
	<ul style="list-style-type: none"> 鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与*3を考慮 改善しない場合、メチルプレドニゾロン 1000 mg 1 日 3 回静脈内投与、又は別の治療*4を検討する。 		

*1：有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）に基づく。

*2：トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド、製造販売業者が提供する最新の CRS 管理アルゴリズム及び市販後の副作用情報報告等を熟読すること。

*3：ZUMA-1 試験及び ZUMA-7 試験では痙攣予防として主にレベチラセタムが使用された。

*4：免疫グロブリン静注療法、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン等（これらに限定せず）の治療の開始を考慮すること。

- 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、徴候又は症状の観察を十分に行うこと。また、ヘルペス脳炎（HHV-6脳炎含む）及び進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。なお、本品の投与前に活動性の感染症が認められた場合は、感染症の治療を優先し、患者の状態が安定した後、本品を投与すること。
- 低ガンマグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- 本品投与後数週間以上にわたり、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血等の血球減少が報告されているので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、肝炎ウイルスの再活性化や増加による悪化の徴候又は症状に注意すること。
- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 意識変容、意識低下、協調運動障害等があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

最適使用推進ガイドライン

リソカブタゲン マラルユーセル

(販売名：ブレヤンジ静注)

～大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫～

令和 3 年 5 月 (令和 4 年 12 月改訂)

厚生労働省

目次

1.	はじめに	2
2.	本品の特徴、作用機序	4
3.	臨床成績	5
4.	施設について	22
5.	投与対象となる患者	24
6.	投与に際して留意すべき事項.....	26

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・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革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製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。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等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、当該再生医療等製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事が重要である。

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、以下の再生医療等製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、一般社団法人日本血液学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会、一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、日本血液疾患免疫療法学会、一般社団法人日本遺伝子細胞治療学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会の協力のもと作成した。

対象となる再生医療等製品：

ブレヤンジ静注（リソカプタゲン マラルユーセル）

対象となる効能、効果又は性能：

以下の再発又は難治性の**B**細胞リンパ腫

- びまん性大細胞型 **B** 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 **B** 細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度 **B** 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

ただし、**CD19** 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 **T** 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

対象となる用法及び用量又は使用方法：

<医療機関での白血球アフエレーシス～製造施設への輸送>

1. 白血球アフエレーシス

白血球アフエレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフエレーシス産物の輸送

採取した白血球アフエレーシス産物を、**1～10℃**に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

<医療機関での受入れ～投与>

3. 本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下（ -130°C 以下）で凍結保存する。
4. 投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の2日前から7日前までに以下のリンパ球除去化学療法を行う。
フルダラビンリン酸エステルとして 30 mg/m^2 を1日1回3日間点滴静注及びシクロホスファミド（無水物換算）として 300 mg/m^2 を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態（腎機能障害等）により適宜減量する。
5. 本品の投与
投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として CD8 陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）及び CD4 陽性細胞（ $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6$ 個）を、合計細胞数が体重を問わず 100×10^6 個を目標（範囲： $44 \times 10^6 \sim 100 \times 10^6$ 個）に、CD8 陽性細胞及び CD4 陽性細胞の細胞数の比が 1（範囲： $0.8 \sim 1.2$ ）となるよう、CD8 陽性細胞を静脈内投与した後に CD4 陽性細胞を静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。

製造販売業者： ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

（本品の投与による副作用の治療に用いる薬剤について）

トシリズマブ（遺伝子組換え）注の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群

用法及び用量：通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として体重 30 kg 以上は1回 8 mg/kg 、体重 30 kg 未満は1回 12 mg/kg を点滴静注する。

2. 本品の特徴、作用機序

ブレヤンジ静注（一般名：リソカブタゲン マラルユーセル、以下「本品」という）は、患者末梢血由来の **CD4** 陽性 **T** 細胞及び **CD8** 陽性 **T** 細胞に、遺伝子組換えレンチウイルスベクターを用いて **CD19** を特異的に認識する **CAR** を導入し培養・増殖させた各 **T** 細胞から構成され、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果を期待して、静脈内に投与される再生医療等製品である。

本品に遺伝子導入された **CAR** は、**CD19** を特異的に認識するマウス由来 **scFv**、ヒト **IgG4** ヒンジドメイン、ヒト **CD28** 膜貫通ドメイン、並びに細胞内シグナルドメインであるヒト **4-1BB** 及びヒト **CD3 ζ** から構成される。なお、本品には **CAR** とともに、遺伝子導入率を評価するための細胞表面マーカーとして **EGFRt** が遺伝子導入される。本品が **CD19** を発現した細胞を認識すると、導入 **T** 細胞に対して活性化、増殖、細胞傷害等のエフェクター機能の獲得をもたらす。これらの作用により、**CD19** 陽性の **B** 細胞性の腫瘍に対し腫瘍細胞を死滅させる効果が期待される。

本品の製造に先立ち、白血球アフェレーシスを、本品投与の **2** 日前から **7** 日前までに **3** 日間連続で **CAR T** 細胞の生着を向上させる目的でリンパ球除去化学療法（以下、「**LD** 化学療法」という）を行う必要がある。さらに、本品の投与によりサイトカイン放出症候群（以下、「**CRS**」という）等の重篤な死亡に至る可能性がある副作用が認められる可能性がある。したがって、アフェレーシスの実施中、**LD** 化学療法の実施中、本品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により、必要に応じて **ICU** 等において集学的な全身管理を含む適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 **B 細胞リンパ腫**（以下、「**DLBCL**」という）、**原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫**（以下、「**PMBCL**」という）、**高悪性度 B 細胞リンパ腫**（以下、「**HGBCL**」という）、**形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫**（以下、「**tNHL**」という））及び再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

3.1. 海外第 I 相試験（017001 試験）

再発又は難治性 **B 細胞性 NHL** 患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照海外第 I 相試験（以下、「**017001 試験**」という）が実施された。主な選択・除外基準は、表 1 のとおりであった。

表 1 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none">再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。<ul style="list-style-type: none">DLBCL コホート：DLBCL^{*1}、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBCL、PMBCL もしくは濾胞性リンパ腫 グレード 3B（以下、「FL3B」という）と診断され、アントラサイクリン系薬及びリツキシマブ（又は他の CD20 標的薬）による治療を受けており、かつ 2 レジメン以上の化学療法又は自家造血幹細胞移植（以下、「HSCT」という）を受けた患者。マンテル細胞リンパ腫（以下、「MCL」という）コホート：1 レジメン以上の化学療法歴がある MCL 患者。Lugano 基準（<i>J Clin Oncol</i> 2014; 32: 3059-68）に従い、PET 陽性疾患を有する患者。ECOG PS スコアが 0 又は 1 の患者^{*2}。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none">白血球アフェレーシスの実施前 90 日以内の同種 HSCT の実施歴がある患者、実施前 6 カ月以内にアテムツマブを投与された患者、実施前 3 カ月以内にフルダラビン又はクラドリビンを投与された患者。CAR T 細胞治療歴又は遺伝子修飾された T 細胞治療歴 がある患者。悪性腫瘍による病変が中枢神経系のみ患者。
--

*1：de novo 又は tNHL

*2：治験実施計画書第 5 版の改訂まで、**ECOG PS** スコアが 2 の患者も登録可能であった。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 **CD19 CAR T** 細胞として **CD8** 陽性 **T 細胞** 及び **CD4** 陽性 **T 細胞** の投与細胞数の合計が **50**、**100** 又は **150** × 10⁶ 個となるよう、**CD8** 陽性 **T 細胞**、**CD4** 陽性 **T 細胞** の順に、別々に静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法（以下、「**LD** 化学療法」という）を行い、**LD** 化学療法の終了から 2～7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療（ブリッジング化学療法）が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤（1 日あたり **300 mg/m²** 以下のシクロホスファミド等）を使用することとされ、**LD** 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の **LD** 化学療法

シクロホスファミド **300 mg/m²** 及びフルダラビン **30 mg/m²** をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態（腎機能障害等）に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の **LD** 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

(2) **017001** 試験の臨床成績

DLBCL コホートで 100×10^6 個を投与 (CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与) された主たる有効性評価集団について、主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 2 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 74.4% [66.2, 81.6] であり、95%CI の下限が事前に規定された閾値全奏効割合 40%を上回った。

表 2 主要評価項目の結果 (独立審査委員会判定、PAS 集団、2019 年 4 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)
	PAS 集団 (DL2S)
	133 例
CR	72 (54.1)
PR	27 (20.3)
SD	13 (9.8)
PD	14 (10.5)
Non-PD*	2 (1.5)
評価されず	5 (3.8)
全奏効 (CR+PR)	99
(全奏効割合 [95% CI ^a] (%))	(74.4 [66.2, 81.6])

a : Clopper-Pearson 法

* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出においては、non-PD は非奏効と扱い解析をおこなった。

また、DLBCL コホートの有効性解析対象集団における奏効割合の結果は表 3 のとおりであった。

表 3 奏効率の結果 (独立審査委員会判定、DLBCL 有効性解析対象集団、2019 年 8 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)
	256 例
CR	136 (53.1)
PR	50 (19.5)
SD	28 (10.9)
PD	28 (10.9)
Non-PD*	4 (1.6)
評価されず	10 (3.9)
全奏効 (CR+PR)	186
(全奏効割合 [95% CI ^a] (%))	(72.7 [66.8, 78.0])

a : Clopper-Pearson 法

* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出においては、non-PD は非奏効と扱い解析をおこなった。

017001 試験における組織型別の奏効割合の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 組織型別の有効性の結果
(017001 試験 DLBCL コホート、独立審査委員会判定、2019 年 8 月 12 日データカットオフ)

	DLBCL	HGBCL	tiNHL		FL3B	PMBCL	全体
			tFL*	tFL*以外			
	131 例	33 例	57 例	18 例	3 例	14 例	256 例
CR+PR	89	25	48	11	2	11	186
n (%)	(67.9)	(75.8)	(84.2)	(61.1)	(66.7)	(78.6)	(72.7)

全奏効割合	[95% CI ^a]	[59.2, 75.8]	[57.7, 88.9]	[72.1, 92.5]	[35.7, 82.7]	[9.4, 99.2]	[49.2, 95.3]	[66.8, 78.0]
CR割合	CR n (%)	64 (48.9)	20 (60.6)	36 (63.2)	7 (38.9)	2 (66.7)	7 (50.0)	136 (53.1)
	[95% CI ^a]	[40.0, 57.7]	[42.1, 77.1]	[49.3, 75.6]	[17.3, 64.3]	[9.4, 99.2]	[23.0, 77.0]	[46.8, 59.4]

a : Clopper-Pearson 法

* : 形質転換濾胞性リンパ腫

3.2. 国際共同第II相試験 (JCAR017-BCM-001 試験) (BCM-001 試験)

再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照国際共同第II相試験 (以下、「BCM-001」という) が実施された。主な選択・除外基準は、表 5 のとおりであった。

表 5 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL を有する患者。 <ul style="list-style-type: none"> コホート 1 : WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、DLBCL^{*1}、DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ (又は他の CD20 標的薬) を含む 2 レジメン以上の化学療法を受けた患者。 コホート 2 : WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、DLBCL^{*1} 又は DLBCL の形態を示す MYC 及び BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL もしくは FL3B と診断され、アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ (又は他の CD20 標的薬) を含む 1 レジメンの化学療法を受けた自家 HSCT 不適応の患者。 コホート 3 (日本のみ) : コホート 1 又は 2 の適格性基準を満たす患者。 直近の再発で組織学的に診断が確認されている患者。 ECOG PS が 0 又は 1 の患者^{*2}。 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> 過去に CD19 標的療法を受けた患者。過去に HSCT を受けた患者 (コホート 2 のみ)。 T 細胞/組織球豊富大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下、「THRLBCL」という)、原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫、PMBCL、加齢性 EBV 陽性 DLBCL 及びパーキットリンパ腫を有する患者。 	
---	--

*1 : de novo 又は形質転換濾胞性リンパ腫 (以下、「tFL」という)

*2 : 治験実施計画書第 2 版の改訂で、ECOG PS スコアが 2 の患者は、年齢、全身状態又は併存疾患により高用量化学療法及び自家 HSCT に不適応で、他の全ての選択/除外基準に適合している場合のみコホート 2 及び 3 のみに登録可能に変更された。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) が静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療 (ブリッジング化学療法) が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤 (1 日あたり 300 mg/m^2 以下のシクロホスファミド等) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の LD 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

(2) BCM-001 試験の臨床成績

2 レジメン以上の治療歴のある再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象としたコホート1及びコホート3の有効性を以下に示す。これらのコホートの有効性の主たる解析時点（2019年9月13日データカットオフ時）における主要評価項目とされた Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 6 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 58.8% [40.7, 75.4] であり、閾値 40%に対して統計的に有意であった。また、コホート3（日本人 10 例）の全奏効割合 [95%CI] は 70.0% [34.8, 93.3] であった。

表6 コホート1及び3の主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、2019年9月13日データカットオフ）

	例数		
	コホート1 24例	コホート3 10例	全体 34例
CR	7 (29.2)	5 (50.0)	12 (35.3)
PR	6 (25.0)	2 (20.0)	8 (23.5)
SD	6 (25.0)	0	6 (17.6)
Non-PD*	1 (4.2)	0	1 (2.9)
PD	4 (16.7)	3 (30.0)	7 (20.6)
全奏効 (CR+PR) (全奏効割合 [95% CI ^a])	13 (54.2) [32.8, 74.4]	7 (70.0) [34.8, 93.3]	20 (58.8) [40.7, 75.4]
片側p値 ^b	-	-	0.020

a : Clopper-Pearson 法

b : 有意水準片側 0.025、正確二項検定

* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では non-PD を非奏効とした。

2020年6月19日データカットオフ時点における奏効割合の結果は表 7 のとおりであり、全奏効割合 [95%CI] は 63.0% [47.5, 76.8] であった。また、コホート3（日本人 10 例）の全奏効割合 [95%CI] は 70.0% [34.8, 93.3] であった。

表7 コホート1及び3の主要評価項目の結果（独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ）

	例数		
	コホート1 36例	コホート3 10例	全体 46例
CR	12 (33.3)	5 (50.0)	17 (37.0)
PR	10 (27.8)	2 (20.0)	12 (26.1)
SD	7 (19.4)	0	7 (15.2)
Non-PD*	1 (2.8)	0	1 (2.2)
PD	6 (16.7)	3 (30.0)	9 (19.6)
全奏効 (CR+PR) (全奏効割合 [95% CI ^a])	22 (61.1) [43.5, 76.9]	7 (70.0) [34.8, 93.3]	29 (63.0) [47.5, 76.8]

a : Clopper-Pearson 法

* : ベースライン後の全ての評価時点で PET が評価不能又は未実施で、CT ステージの評価に基づく最良効果が CR、PR、SD の場合、独立審査委員会の判定による最良治療効果として non-PD と判定した。全奏効割合の算出では non-PD を非奏効とした。

コホート1及びコホート3における組織型別の奏効割合の結果は表 8 のとおりであった。

表 8 組織型別の有効性の結果
(BCM-001 試験コホート1及び3、独立審査委員会判定、2020年6月19日データカットオフ)

DLBCL	HGBCL	tiNHL (tFLのみ)	FL3B	全体
-------	-------	------------------	------	----

		30 例	4 例	10 例	2 例	46 例
全奏効割合	CR+PR n (%)	17 (56.7)	2 (50.0)	8 (80.0)	2 (100)	29 (63.0)
	[95% CI ^a]	[37.4, 74.5]	[6.8, 93.2]	[44.4, 97.5]	[15.8, 100]	[47.5, 76.8]
CR割合	CR n (%)	9 (30.0)	2 (50.0)	4 (40.0)	2 (100)	17 (37.0)
	[95% CI ^a]	[14.7, 49.4]	[6.8, 93.2]	[12.2, 73.8]	[15.8, 100.0]	[23.2, 52.5]

a : Clopper-Pearson 法

自家 HSCT 非適応の 1 レジメンの治療歴のある再発又は難治性のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象としたコホート 2 における有効性を以下に示す。本コホートの有効性の主要評価項目とされた Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 9 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は 63.0% [42.4, 80.6] であり、事前に設定された閾値 50.2% に対して統計学的に有意な差は認められなかった。また、コホート 2 (日本人 2 例) の全奏効割合 [95%CI] は 50.0% [1.3, 98.7] であった。

表9 コホート2の主要評価項目の結果 (独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2022年3月2日データカットオフ)

		例数 (%)
		27 例
CR		13 (48.1)
PR		4 (14.8)
SD		3 (11.1)
PD		6 (22.2)
評価されず		1 (3.7)
完全奏効 (CR)		13
完全奏効割合 [95% CI ^{*1}] (%)		48.1 [28.7, 68.1]
奏効 (CR 又は PR)		17
全奏効割合 [95% CI ^{*1}] (%)		63.0 [42.4, 80.6]
片側 p 値 ^{*2}		0.128

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 0.025、閾値奏効割合 50.2% に対する正確二項検定

コホート 2 における組織型別の奏効割合の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 組織型別の有効性の結果 (BCM-001 試験コホート 2、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2022年3月2日データカットオフ)

	DLBCL NOS		HGBCL	FL3B	全体
	de novo	tFL			
	18 例	0 例	8 例	1 例	27 例
完全奏効 (CR)	9	—	3	1	13
完全奏効割合 (%)	50.0	—	37.5	100	48.1
[95% CI*] (%)	[26.0, 74.0]	—	[8.5, 75.5]	[2.5, 100]	[28.7, 68.1]
奏効 (CR 又は PR)	11	—	5	1	17
全奏効割合 (%)	61.1	—	62.5	100	63.0
[95% CI*] (%)	[35.7, 82.7]	—	[24.5, 91.5]	[2.5, 100]	[42.4, 80.6]

* : Clopper-Pearson 法

3.3. 海外第Ⅱ相試験 (017006 試験)

アントラサイクリン系薬剤及び CD20 標的薬を含む初回治療の化学療法に難治性又は再発した自家 HSCT 非適応のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討するために非盲検非対象試験 (以下、「017006 試験」という) が実施された。主な選択基準・除外基準は表 11 のとおりであった。

表 11 主な選択・除外基準

<選択基準>
<ul style="list-style-type: none"> WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL と診断された患者。 <ul style="list-style-type: none"> DLBCL NOS (de novo 又は tFL) DLBCL の形態を示す MYC 並びに BCL2 と BCL6 の両方か一方の再構成を伴う HGBCL FL3B アントラサイクリン系薬剤及びリツキシマブ (又は他の CD20 標的薬) を含む 1 レジメンの化学療法歴がある患者。 ECOG PS が 0 から 2 の患者。 自家 HSCT 非適応の患者。
<除外基準>
<ul style="list-style-type: none"> 過去に CD19 標的療法を受けた患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後に CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療 (ブリッジング化学療法) が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤 (1 日あたり 300 mg/m^2 以下のシクロホスファミド等) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の LD 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量することができた。

(2) 017006 試験の臨床成績

本試験の有効性の主要評価項目とされた **Lugano 基準** (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会の判定による全奏効割合の結果は表 12 のとおりであった。全奏効割合 [95%CI] は **80.3% [68.2, 89.4]** であり、閾値 **50.2%** に対して統計的に有意であった。

表12 主要評価項目の結果 (独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021年9月24日データカットオフ)

	例数 (%)
	61 例
CR	33 (54.1)
PR	16 (26.2)
SD	3 (4.9)
PD	8 (13.1)
評価されず	1 (1.6)
完全奏効 (CR)	33
完全奏効割合 [95% CI*1] (%)	54.1 [40.8, 66.9]
奏効 (CR 又は PR)	49
全奏効割合 [95% CI*1] (%)	80.3 [68.2, 89.4]
片側 p 値*2	<0.0001

*1 : Clopper-Pearson 法

*2 : 有意水準片側 0.025、閾値奏効割合 50.2%に対する正確二項検定

017006 試験における組織型別の奏効割合の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 組織型別の有効性の結果
(017006 試験、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021年9月24日データカットオフ)

	DLBCL NOS		HGBCL	FL3B	全体
	de novo	tFL			
	33 例	9 例	18 例	1 例	61 例
完全奏効 (CR)	20	5	7	1	33
完全奏効割合 (%)	60.6	55.6	38.9	100	54.1
[95% CI*] (%)	[42.1, 77.1]	[21.2, 86.3]	[17.3, 64.3]	[2.5, 100]	[40.8, 66.9]
奏効 (CR 又は PR)	28	7	13	1	49
全奏効割合 (%)	84.8	77.8	72.2	100	80.3
[95% CI*] (%)	[68.1, 94.9]	[40.0, 97.2]	[46.5, 90.3]	[2.5, 100]	[68.2, 89.4]

* : Clopper-Pearson 法

3.4. 国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003 試験) (BCM-003 試験)

アントラサイクリン系薬剤及び CD20 標的薬を含む初回治療の化学療法に難治性又は 12 カ月以内に再発した自家 HSCT 適応のアグレッシブ B 細胞性 NHL 患者を対象に、本品と標準治療の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験 (以下、「BCM-003 試験」という) が実施された。主な選択基準・除外基準は表 14 のとおりであった。

表 14 主な選択・除外基準

<選択基準>

- WHO 分類 (2016 年) (Blood 2016; 127: 2375-90) に基づき、組織学的検査により以下のいずれかの組織型の B 細胞性 NHL と診断された患者。
 - DLBCL NOS (de novo 又は tiNHL)
 - DLBCL の形態を示す MYC 並びに BCL2 又は BCL6 の両方か一方の遺伝子再構成を有する HGBCL
 - PMBCL
 - THRLBCL
 - FL3B
- CD20 標的薬及びアントラサイクリン系薬剤を含む 1 レジメンの化学療法歴があり、難治性 (PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発) 又は再発した (一次治療により CR 達成後 3 カ月以上経過後かつ 12 カ月以内の再発) 患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

<除外基準>

- 自家 HSCT 非適応の患者。
- 過去に遺伝子治療製品又は CD19 標的療法を受けた患者。
- 原発性皮膚 DLBCL、Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL、パーキットリンパ腫、又は CLL 若しくは小リンパ球性リンパ腫からの形質転換を有する患者。

本品の用法及び用量又は使用方法は、抗 CD19 CAR T 細胞として CD8 陽性 T 細胞及び CD4 陽性 T 細胞の投与細胞数の合計が 100×10^6 個となるよう、CD8 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈投与した後 CD4 陽性 T 細胞 (50×10^6 個) を静脈内投与することとされた。

生体内での本品の生着と増殖を促進することを目的として、前処置として以下の LD 化学療法を行い、LD 化学療法の終了から 2~7 日後に本品を投与することとされた。また、本品の製造期間中に病勢コントロールのための抗がん治療 (ブリッジング化学療法) が許容された。ブリッジング化学療法は、低用量の抗がん剤 (R-DHAP¹⁾、R-ICE²⁾ 又は R-GDP³⁾) を使用することとされ、LD 化学療法の開始日より 7 日前までに完了することとされた。

標準治療群の用法及び用量又は使用方法は、無作為化後 1 日目より、治験責任医師の判断により、救援化学療法 (R-DHAP、R-ICE 又は R-GDP) のいずれかを 3 サイクル投与 (1 サイクル 3 週間) され、その間に自家 HSCT 用の末梢血造血幹細胞が採取された。救援化学療法 3 サイクル後に奏効が認められた被験者には自家 HSCT 併用大量化学療法) を実施するとされた。

(1) 前処置の LD 化学療法

シクロホスファミド 300 mg/m^2 及びフルダラビン 30 mg/m^2 をいずれも 1 日 1 回、3 日間点滴静脈内投与。また、患者の状態 (腎機能障害等) に応じてフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量の減量が行われた。なお、3 日間の LD 化学療法実施中に継続を妨げる有害事象が発現した場合はフルダラビン及び/又はシクロホスファミドの投与量を減量又は投与が中止された。

(2) BCM-003 試験の臨床成績

中間解析の結果、主要評価項目である Lugano 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68) に基づく独立審査委員会判定による無イベント生存期間 (無作為化日から死因を問わない死亡、PD、無作為化後 9 週までに CR/PR を未達成又は有効性の懸念による新たな抗癌療法の開始について、いずれかが最初に確認された日までの期間、以下、「EFS」という) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 15 及び図 1 のとおりであり、標準治療群に対する本品群の優越性が検証された (片側 p 値 < 0.0001、層別 Cox 比例ハザードモデル)。また、日本人 (本品群 5 例、標準治療群 4 例) の無イベント生存期間

¹⁾ リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 日目に、デキサメタゾン 40 mg を第 1~4 日目に、シタラビン $2,000 \text{ mg/m}^2$ 1 日 2 回を第 2 日目に、シスプラチン 100 mg/m^2 を第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

²⁾ リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 日目に、イホスファミド $5,000 \text{ mg/m}^2$ を第 2 日目に、エトポシド 100 mg/m^2 を第 1~3 日目に、カルボプラチン濃度曲線下面積 5 (最大用量 800 mg) を第 2 日目にそれぞれ静脈内投与。

³⁾ リツキシマブ 375 mg/m^2 を第 1 日目に、デキサメタゾン 40 mg を第 1~4 日目に、ゲムシタビン $1,000 \text{ mg/m}^2$ を第 1 目及び第 8 日目に、シスプラチン 75 mg/m^2 を第 1 日目にそれぞれ静脈内投与。

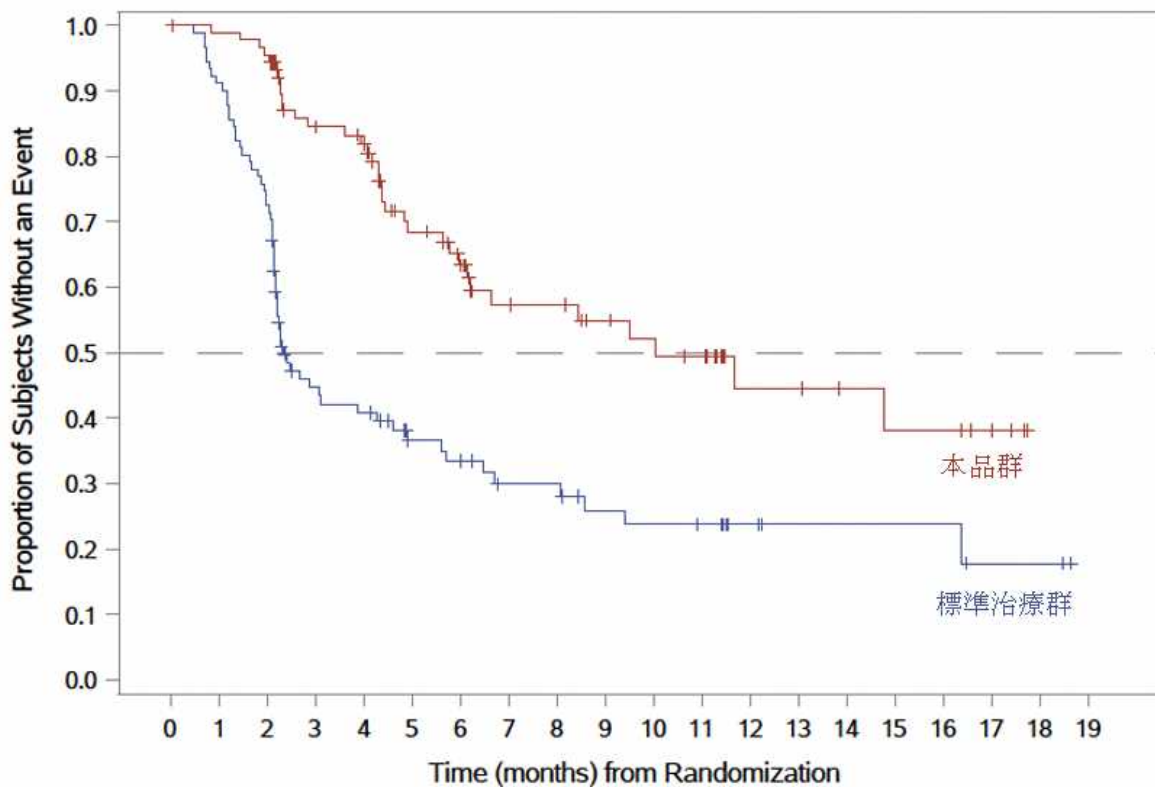
(中央値 [95% CI]) は、本品群で 4.2 [1.4, NE] カ月、標準治療群で 8.6 [2.7, NE] カ月であった。

表 15 主要評価項目の結果 (独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ)

	本品群 92例	標準治療群 92例
EFS イベント (%)	35 (38.0)	63 (68.5)
死亡 (%)	2 (2.2)	2 (2.2)
PD (%)	26 (28.3)	39 (42.4)
無作為化後 9 週までに CR/PR を未達成 (%)	4 (4.3)	17 (18.5)
有効性の懸念による新たな抗癌療法の開始 (%)	3 (3.3)	5 (5.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [6.1, NE]	2.3 [2.2,4.3]
ハザード比 [95%CI] *1	0.349 [0.229, 0.530]	
片側 p 値*1,*2	< 0.0001	

*1: 初回治療の治療効果 (PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発、CR 達成後 3 カ月経過以降に再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

*2: 有意水準片側 0.012、中間解析における仮説検定の多重性の調整方法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられ、有意水準の算出では 1 回目の有効性の中間解析での α の消費が考慮された



標準治療群	92	83	66	35	32	23	21	16	16	12	11	10	6	4	4	4	4	2	2	0
本品群	92	89	86	66	62	43	36	27	26	21	19	17	9	9	7	6	6	4	0	

図1 BCM-003試験におけるEFSのKaplan-Meier曲線 (有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ)

また、PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 16 及び図 2 のとおりであった。

表 16 PFS の結果 (BCM-003 試験、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	本品群 92 例	標準治療群 92 例
死亡又は増悪数 (%)	28 (30.4)	43 (46.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.8 [6.6, NE]	5.7 [3.9, 9.4]
ハザード比 [95%CI] *	0.406 [0.250, 0.659]	

* : 初回治療の治療効果 (PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発、CR 達成後 3 カ月経過以降に再発) 及び sAAPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

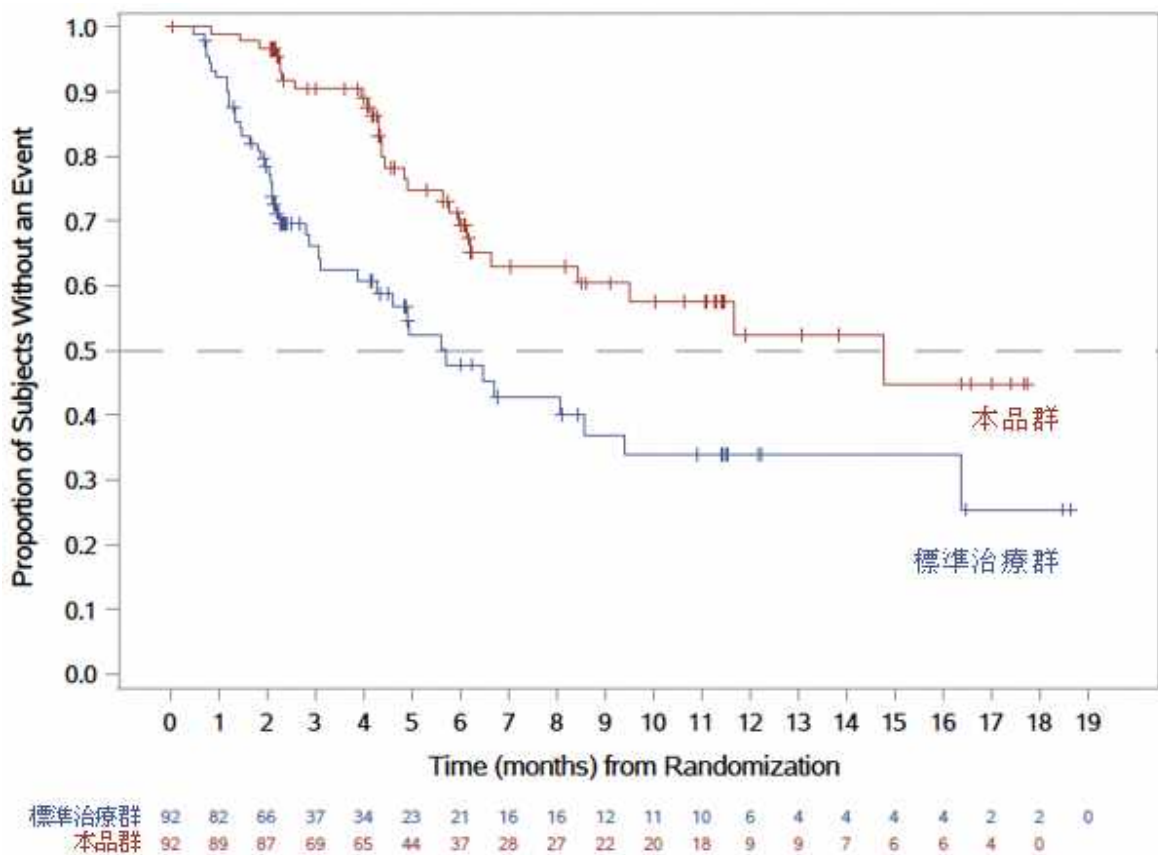


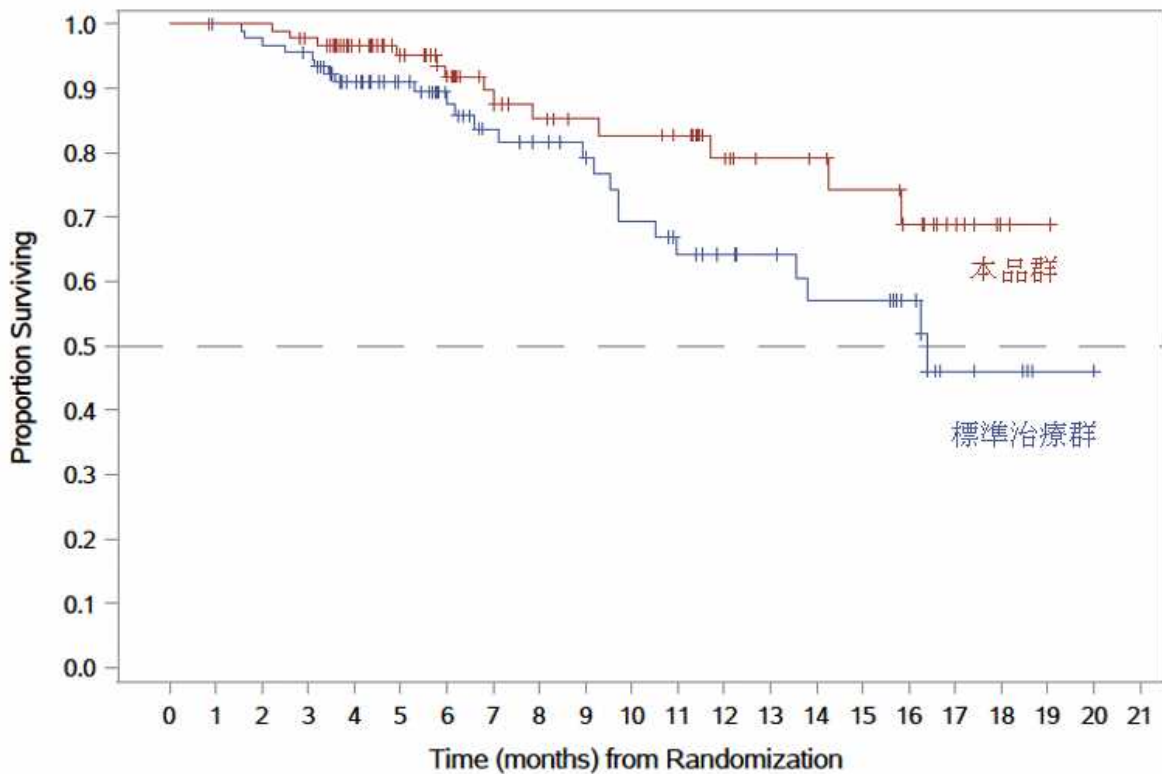
図 2 BCM-003 試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

OS について、2021 年 3 月 8 日データカットオフ時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 3 のとおりであった。

表 17 OS の結果 (BCM-003 試験、有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

	本品群 92 例	標準治療群 92 例
死亡数 (%)	13 (14.1)	24 (26.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [15.8, NE]	16.4 [11.0, NE]
ハザード比 [95%CI] *	0.509 [0.258, 1.004]	

*: 初回治療の治療効果 (PD、SD、PR 又は CR 達成後 3 カ月経過前に再発、CR 達成後 3 カ月経過以降に再発) 及び sAAIPI (0 又は 1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出



標準治療群	92	91	89	86	72	59	48	40	37	33	28	24	21	19	16	16	12	5	4	1	1	0
本品群	92	91	91	87	75	64	53	42	37	34	33	31	22	18	17	15	12	7	2	1	0	0

図 3 BCM-003 試験における OS の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団、2021 年 3 月 8 日データカットオフ)

BCM-003 試験における組織型別の有効性の結果は表 18 のとおりであった。

表 18 組織型別の有効性の結果
(BCM-003 試験、独立審査委員会判定、有効性解析対象集団、2021年3月8日データカットオフ)

	DLBCL NOS				HGBCL	
	de novo		tiNHL		本品群 22 例	標準治療群 21 例
	本品群 53 例	標準治療群 49 例	本品群 7 例	標準治療群 8 例		
EFS イベント (%)	19 (35.8)	30 (61.2)	2 (28.6)	6 (75.0)	14 (63.6)	19 (90.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.5 [6.1, NE]	3.1 [2.2, 8.1]	NE [1.9, NE]	2.1 [1.2, NE]	4.4 [4.1, 11.7]	2.2 [0.9, 3.9]
完全奏効 (CR)	37	24	5	3	12	5
完全奏効割合 (%)	69.8	49.0	71.4	37.5	54.5	23.8
[95% CI*] (%)	[55.7, 81.7]	[34.4, 63.7]	[29.0, 96.3]	[8.5, 75.5]	[32.2, 75.6]	[8.2, 47.2]
奏効 (CR 又は PR)	45	27	6	3	18	8
全奏効割合 (%)	84.9	55.1	85.7	37.5	81.8	38.1
[95% CI*] (%)	[72.4, 93.3]	[40.2, 69.3]	[42.1, 99.6]	[8.5, 75.5]	[59.7, 94.8]	[18.1, 61.6]
	PMBCL		THRLBCL		FL3B	
	本品群 8 例	標準治療群 10 例	本品群 1 例	標準治療群 4 例	本品群 1 例	標準治療群 0 例
EFS イベント (%)	0	7 (70.0)	0	1 (25.0)	0	—
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	2.2 [1.0, NE]	NE [NE, NE]	NE [2.3, NE]	NE [NE, NE]	—
完全奏効 (CR)	6	1	0	3	1	—
完全奏効割合 (%)	75.0	10.0	0	75.0	100	—
[95% CI*] (%)	[34.9, 96.8]	[0.3, 44.5]	[0.0, 97.5]	[19.4, 99.4]	[2.5, 100]	—
奏効 (CR 又は PR)	8	3	1	3	1	—
全奏効割合 (%)	100	30.0	100	75.0	100	—
[95% CI*] (%)	[63.1, 100]	[6.7, 65.2]	[2.5, 100]	[19.4, 99.4]	[2.5, 100]	—

* : Clopper-Pearson 法

【安全性】

3.5. 海外第 I 相試験 (017001 試験)

DLBCL コホートにおいて本品が投与された 269 名において、有害事象は 267 名 (99.3%) に認められ、副作用は 201 名 (74.7%) に認められた (データカットオフ日: 2019 年 8 月 12 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 19 のとおりであった。

表 19 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (017001 試験、データカットオフ日: 2019 年 8 月 12 日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 21.0)	患者数 (%) N=269	
	全グレード	グレード 3 以上
全副作用	201 (74.7)	93 (34.6)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	113 (42.0)	6 (2.2)
低γグロブリン血症	22 (8.2)	0
神経系障害		
頭痛	36 (13.4)	2 (0.7)
振戦	30 (11.2)	0
浮動性めまい	26 (9.7)	1 (0.4)
失語症	22 (8.3)	3 (1.1)
脳症	17 (6.3)	11 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	48 (17.8)	1 (0.4)
発熱	19 (7.1)	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	44 (16.4)	43 (16.0)
貧血	37 (13.8)	28 (10.4)
血小板減少症	31 (11.5)	27 (10.0)
発熱性好中球減少症	14 (5.2)	13 (4.8)
精神障害		
錯乱状態	31 (11.5)	2 (0.7)
胃腸障害		
悪心	15 (5.6)	0
心臓障害		
洞性頻脈	20 (7.4)	0
血管障害		
低血圧	28 (10.4)	4 (1.5)
代謝および栄養障害		
食欲減退	16 (5.9)	1 (0.4)

CTCAE ver. 4.03

本品の投与期間中及び投与後から 30 日以内の死亡は、3 例に認められた。死因は、びまん性肺胞障害、敗血症性ショック、心筋症が各 1 例であった。このうち、びまん性肺胞障害及び心筋症の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 30 日目までに病勢進行により 6 例が死亡した。また、本品の最終投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、8/269 例 (3.0%) に認められた。死因は、進行性多巣性白質脳症が 2 例、肺出血、多臓器機能不全症候群、白質脳症、骨髄異形成症候群、敗血症性ショック及び死亡が各 1 例であった。このうち、進行性多巣性白質脳症、肺出血、多臓器機能不全症候群の各 1 例は、本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後 31 日目以降に、病勢進行により 99 例が、その他の原因により 3 例 (試験と関連のない

脳卒中、肺炎及びびまん性腹腔内虚血)が死亡し、死因不明の4例の死亡が報告された。また、MCL コホートで本品が投与された17例において、本品の投与期間中及び投与後から30日以内の腫瘍崩壊症候群(以下、「TLS」)による死亡が1例、本品の最終投与後31日目以降にびまん性肺胞障害による死亡が1例認められており、このうち、TLSは本品との因果関係は否定されなかった。

3.6. 国際共同第II相試験(JCAR017-BCM-001試験)(BCM-001試験)

コホート1及び3

コホート1及びコホート3で本品が投与された46名において、有害事象は46名(100%)に認められ、副作用は42名(91.3%)に認められた(データカットオフ日:2020年6月19日)。全グレードの発現割合が5%以上の副作用は表20のとおりであった。

表20 全グレードの発現割合が5%以上の副作用

(JCAR017-BCM-001試験コホート1及び3、データカットオフ日:2020年6月19日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 21.0)	患者数(%) N = 46	
	全グレード	グレード3以上
全副作用	42 (91.3)	29 (63.0)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	24 (52.2)	23 (50.0)
貧血	18 (39.1)	12 (26.1)
血小板減少症	18 (39.1)	13 (28.3)
白血球減少症	11 (23.9)	10 (21.7)
発熱性好中球減少症	6 (13.0)	6 (13.0)
低フィブリノゲン血症	4 (8.7)	2 (4.3)
リンパ球減少症	3 (6.5)	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	18 (35.1)	0
疲労	6 (13.0)	0
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	19 (41.3)	2 (4.3)
低γグロブリン血症	4 (8.7)	0
神経系障害		
失語症	4 (8.7)	3 (6.5)
振戦	4 (8.7)	1 (2.2)
精神障害		
錯乱状態	7 (15.2)	3 (6.5)
胃腸障害		
悪心	3 (6.5)	0

CTCAE ver. 4.03

最終投与後30日目までの有害事象による死亡は、1例(コホート1)に認められた。死因は呼吸不全であり、本品との因果関係は否定されなかった。最終投与後30日目までに、疾患進行による死亡は認められなかった。本品の最終投与後31日目以降の有害事象による死亡は、2例(コホート1、コホート3各1例)に認められ、死因はカンジダ性敗血症、多臓器機能不全症候群が各1例であった。このうち、カンジダ性敗血症の1例は本品との因果関係が否定されなかった。その他、最終投与後31日目以降に、疾患進行により19例が死亡した。

コホート 2

コホート 2 で本品が投与された 27 例において、有害事象は 26 例 (96.3%) に認められ、副作用は 24 例 (88.9%) に認められた (データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 21 のとおりであった。

表 21 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用

(JCAR017-BCM-001 試験コホート 2、データカットオフ日：2022 年 3 月 2 日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 23.0)	患者数 (%) N = 27	
	全グレード	グレード 3 以上
全副作用	24 (88.9)	16 (59.3)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	15 (55.6)	14 (51.9)
血小板減少症	7 (25.9)	5 (18.5)
貧血	5 (18.5)	3 (11.1)
白血球減少症	4 (14.8)	3 (11.1)
リンパ球減少症	2 (7.4)	1 (3.7)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	13 (48.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	8 (29.6)	0
無力症	2 (7.4)	0
神経系障害		
振戦	2 (7.4)	0
臨床検査		
血中フィブリノゲン減少	2 (7.4)	1 (3.7)

CTCAE ver. 4.03

本品の投与後から 30 日以内の死亡は認められなかった。本品の投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は 1 例に認められた。死因は血球貪食性リンパ組織球症であり、本品との因果関係が否定されなかった。その他、投与後 31 日目以降に、疾患進行により 11 例が死亡した。

3.7. 海外第 II 相試験 (017006 試験)

本試験で本品が投与された 61 例において、有害事象は 59 例 (96.7%) に認められ、副作用は 48 例 (78.7%) に認められた (データカットオフ日：2021 年 9 月 24 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 22 のとおりであった。

表 22 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (017006 試験、データカットオフ日：2021 年 9 月 24 日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 23.0)	患者数 (%) N=61	
	全グレード	グレード 3 以上
全副作用	48 (78.7)	27 (44.3)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	23 (37.7)	1 (1.6)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 23.0)	患者数 (%) N=61	
	全グレード	グレード3以上
低γグロブリン血症	4 (6.6)	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	19 (31.1)	18 (29.5)
貧血	10 (16.4)	4 (6.6)
白血球減少症	8 (13.1)	6 (9.8)
リンパ球減少症	7 (11.5)	7 (11.5)
血小板減少症	7 (11.5)	4 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (27.9)	0
発熱	4 (6.6)	0
神経系障害		
振戦	10 (16.4)	0
浮動性めまい	4 (6.6)	0
精神障害		
錯乱状態	8 (13.1)	2 (3.3)

CTCAE ver. 4.03

本品の投与後から 30 日以内の死亡は認められなかった。本品の投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は 3 例に認められ、死因は COVID-19 肺炎、COVID-19、敗血症が各 1 例であった。このうち、COVID-19 は本品との因果関係が否定されなかった。なお、敗血症は新たな抗がん療法の開始後に発現した有害事象であった。その他、投与後 31 日目以降に、17 例が疾患進行により、1 例が有害事象とみなされない感染性腎結石により死亡した。

3.8. 国際共同第Ⅲ相試験 (JCAR017-BCM-003 試験) (BCM-003 試験)

本試験で出荷規格に適合であった本品が投与された 89 例において、有害事象は 87 例 (97.8%) に認められ、副作用は 77 例 (86.5%) に認められた (データカットオフ日：2021 年 3 月 8 日)。全グレードの発現割合が 5%以上の副作用は表 23 のとおりであった。

表 23 全グレードの発現割合が 5%以上の副作用 (BCM-003 試験、データカットオフ日：2021 年 3 月 8 日)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 23.0)	患者数 (%) N=89	
	全グレード	グレード3以上
全副作用	77 (86.5)	56 (62.9)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	47 (52.8)	44 (49.4)
血小板減少症	36 (40.4)	32 (36.0)
貧血	32 (36.0)	26 (29.2)
リンパ球減少症	9 (10.1)	8 (9.0)
白血球減少症	6 (6.7)	6 (6.7)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	44 (49.4)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	16 (18.0)	0
疲労	10 (11.2)	0
神経系障害		
頭痛	11 (12.4)	1 (1.1)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J Ver. 23.0)	患者数 (%)	
	全グレード	グレード3以上
胃腸障害		
悪心	6 (6.7)	0

CTCAE ver. 4.03

本品群に割付けられた被験者のうち本品が投与された被験者で、投与後 30 日目までの有害事象による死亡は認められなかった。投与後 30 日目までに、1 例が疾患進行により死亡した。投与後 31 日目以降の有害事象による死亡は、4 例に認められ、死因は発育不全が 1 例、COVID-19 が 3 例であった。その他、投与 31 日目以降に、5 例が疾患進行により、1 例が原因不明により死亡した。

4. 施設について

本品の製造には白血球アフェレーシスが必要なこと、LD 化学療法や本品の投与に際して重篤な有害事象が認められる可能性が高いことから、本品の投与が適切な患者を診断・特定し、本品の投与により重篤な副作用が発現した際に対応することが必要である。したがって、本品は以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(4)のすべてに該当する施設であること

- (1) 日本造血・免疫細胞療法学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科（認定カテゴリー1）又は認定カテゴリー1に準ずる診療科（認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科）を有すること。
- (2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 等を有していること（A301 特定集中治療室管理料（1日につき）「1」特定集中治療室管理料 1 から「4」特定集中治療室管理料 4 のいずれかを届け出ている医療機関）。
- (3) アフェレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）が配置されており、アフェレーシス中には少なくとも 1 名の医療スタッフ（医師、看護師、臨床検査技師又は臨床工学技士）による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。
- (4) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

①-2 大細胞型 B 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者を含めて複数名配置されていること。具体的には、表 24 の(1)～(3)のすべてに該当する医師が治療の責任者として 1 名配置されているとともに、表 24 の(1)に該当する医師が 1 名以上配置されていること。

表 24: 治療の責任者等に関する要件

(1) 医師免許取得後、6年以上の臨床経験を有し、うち3年以上は、血液悪性腫瘍の研修を行っていること。
(2) 造血細胞移植に関する研修による診療実績が通算1年以上あり、必要な経験と学識技術を習得していること。
(3) 同種造血細胞移植の診療実績が5例以上あること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する担当者が配置され、製造販売業者からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告に係る業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 不具合・副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・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。特に、**CRS**の緊急時に備えて、トシリズマブ（遺伝子組換え）の在庫が本品投与前に確保されていること。

③-2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

大細胞型 **B** 細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫の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不具合・副作用のモニタリングを含め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、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（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）し、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 下記の患者で本品の有効性が確認されている。なお、組織型については **WHO** 分類改訂第四版（表 25）に基づく。

以下の再発又は難治性の大細胞型 **B** 細胞リンパ腫

• **DLBCL**、**PMBCL**、**tiNHL**、**HGBCL**

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（※）

ただし、**CD19** 抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現 **T** 細胞輸注療法の治療歴がない患者に限る。

（※）濾胞性リンパ腫については、十分な経験を有する病理医により、**Grade 3B** と診断された患者に投与すること。

- ② 下記に該当する患者は本品の投与対象とはならない。

- 一次治療により **CR** を達成したのち 12 カ月を超えてから再発し、二次治療として自家 **HSCT** の適応となる患者
- リツキシマブ（遺伝子組換え）及びアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のない患者
- 中枢神経系原発びまん性大細胞型 **B** 細胞リンパ腫（**PCNSL**）
- 慢性リンパ性白血病のリヒター形質転換の既往歴のある患者
- 他の悪性腫瘍（ただし、以下の非浸潤性悪性疾患を除く）の既往歴があり、少なくとも 2 年間寛解が維持されていない患者
- 悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の組織学的偶発病変又は治癒可能な前立腺癌又は完全に切除された低再発リスクのステージ **1** の固形癌

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する場合は本品の投与が禁忌・禁止とされていることから、投与を行わないこと。
- 一度解凍した本品を再凍結した場合
 - 患者に本品の成分に対する過敏症の既往歴がある場合
 - 原材料として用いた非動員末梢血単核球が、患者本人以外のものである場合
- ② 下記に該当する患者に対する本品の投与については、本品の安全性が確立されておらず、本品の投与対象とならない。

- ECOG Performance Status⁴が3~4の患者（ECOG Performance Statusが2の患者については、その他の臨床状態等を考慮し、投与の可否を判断すること）

(表 25) 大細胞型 B 細胞リンパ腫の組織分類 (WHO 分類改訂第四版)

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS (DLBCL・非特定型)	
Other lymphomas of large B cells (その他の大細胞型 B 細胞リンパ腫)	
・	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (T 細胞/組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫)
・	Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS (原発性中枢神経系 DLBCL)
・	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (原発性皮膚 DLBCL・下肢型)
・	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS (Epstein-Barr virus 陽性 DLBCL・非特異型)
・	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation (慢性炎症に伴う DLBCL)
・	Lymphomatoid granulomatosis (リンパ腫様肉芽腫症)
・	Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement (<i>IRF4</i> 転座を伴う大細胞型 B 細胞リンパ腫)
・	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (原発性縦隔胸腺大細胞型 B 細胞リンパ腫)
・	Intravascular large B-cell lymphoma (血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫)
・	ALK-positive large B-cell lymphoma (ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫)
・	Plasmablastic lymphoma (形質芽球性リンパ腫)
・	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma (HHV8 陽性 DLBCL・非特異型)
・	Primary effusion lymphoma (原発性体腔液リンパ腫)
High-grade B-cell lymphoma (高悪性度 B 細胞リンパ腫)	
・	High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements (<i>MYC</i> および <i>BCL2</i> と <i>BCL6</i> の両方か一方の再構成を伴う高悪性度 B 細胞リンパ腫)
・	High-grade B-cell lymphoma, NOS (高悪性度 B 細胞リンパ腫・非特異型)
B-cell lymphoma, unclassifiable (B 細胞リンパ腫・分類不能)	
・	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う B 細胞リンパ腫・分類不能型)

⁴ ECOG Performance Status

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 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資材及び市販後の最新報告等に基づき本品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に説明し、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
 - ショック、アナフィラキシーを含む **infusion reaction** があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。**infusion reaction** のリスクを抑えるため、本品投与の約 **30～60** 分前に、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミン **H1** 受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
 - **CRS** があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査を行うなど、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の **CRS** 管理アルゴリズム及び **CRS** に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。臨床試験を踏まえた **CRS** 管理アルゴリズムは表 26 のとおりである。なお、**017001** 試験、**BCM-001** 試験コホート 1 及びコホート 3、**BCM-001** 試験コホート 2、**017006** 試験及び **BCM-003** 試験において、本品の投与開始から **CRS** の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ **5.0** 日（**1～14** 日）、**4.0** 日（**2～14** 日）、**3.0** 日（**1～8** 日）、**4.0** 日（**1～12** 日）及び **5.0** 日（**1～63** 日）であった。また、**CRS** に関連して、血球貪食性リンパ組織球症が報告されている。

表 26: CRS 管理アルゴリズム

Grade ^注	対処法
Grade 1 発熱（38.5℃以上）	本品投与後 72 時間以上経過している場合： 対症療法を行う。
	本品投与後 72 時間未満の場合： 必要に応じて、トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、 800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
Grade 2 症状が中等度の介入を必要とし、介入に反応する。 FiO ₂ 0.4 未満の酸素投与を必要とする、輸液もしくは低用量の 1 つの昇圧薬に反応する低血圧、又は	本品投与後 72 時間以上経過している場合： トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、 800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg の 12～24 時間ごとの静脈内投与の併用も考慮する。
	本品投与後 72 時間未満の場合： トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、 800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに静脈内投与する。

Grade ^注	対処法
<p>Grade 2 の臓器毒性。発熱の程度は問わない。</p>	<p>上記の治療で 24 時間以内に CRS の改善が認められない場合、又は急速に悪化する場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トシリズマブを再度投与し、デキサメタゾンの用量を 10～20 mg に漸増して 6～12 時間ごとに静脈内投与する。また、臨床的増悪の他の原因を検討する（例：敗血症、副腎機能不全）。 <p>以上の治療で CRS の改善が認められない、又は急速な悪化が継続する場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾンを最大量（20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与）とし、必要に応じて、メチルプレドニゾロン（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与、7 日以内に漸減）に切り替える。 ・トシリズマブを 2 回投与した後も CRS の持続が認められる場合は、他の免疫抑制剤の使用を検討する。なお、トシリズマブを 3 回以上投与する場合は、トシリズマブの投与は 24 時間で 3 回以内とし、合計 4 回までとする。
<p>Grade 3 症状が高度な介入を必要とし、介入に反応する。 FiO₂ 0.4 以上の酸素投与を必要とする、高用量もしくは複数の昇圧薬を必要とする低血圧、Grade 3 の臓器毒性、又は Grade 4 のトランスアミナーゼ上昇。発熱の程度は問わない。</p>	<p>トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに静脈内投与する。</p> <p>24 時間以内に改善が認められない、又は CRS が急速に悪化する場合、Grade 2 のガイダンスに従う。</p>
<p>Grade 4 生命を脅かす症状 人工呼吸器サポートが必要、又は Grade 4 の臓器毒性（トランスアミナーゼ上昇を除く）</p>	<p>トシリズマブ 8 mg/kg の静脈内投与を行う（1 時間かけて投与、800 mg を超えないこと）。また、デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。</p> <p>24 時間以内に改善が認められない、又は CRS が急速に悪化する場合、Grade 2 のガイダンスに従う。</p>
<p>他の留意事項</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ 本品投与後は CRS 症状（発熱、血行動態不安定、低酸素症等）をモニタリングし、神経学的評価を行う。また、血清 CRP、フェリチン及び凝固パラメータをモニタリングする。 □ デキサメタゾン投与を開始した場合は、少なくとも 3 回投与、又は CRS 及び関連する神経症状が消失するまで投与し、漸減を検討すること。 □ Grade 2 の場合は、発熱及び症状が消失するまで、頻回にモニタリングを実施し、神経学的評価と対症療法（酸素補給、静脈内輸液及び積極的な電解質補充、解熱薬、低用量の昇圧薬）を行う。神経系事象が認められる場合は、脳波モニタリングを検討する。 □ Grade 3 以上の場合は、ICU においてモニタリング、対症療法、血行動態及び呼吸の補助、神経学的評価を行う。神経系事象が認められる場合は、脳波モニタリングを検討する。 □ Grade 3 以上の場合は、血球貪食性リンパ組織球症の可能性を除外するため、フェリチン、トリグリセリド及びフィブリノゲンの数値を観察し、骨髄穿刺を実施して誘発因子である感染症併発の可能性を検討する。

注：Lee らの **Grade** 判定基準（Lee ら、2014 年）

* トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの添付文書、適正使用ガイド等を熟読すること。

- 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、脳症、失語症、振戦、譫妄、浮動性めまい、頭痛等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する最新の神経系事象管理アルゴリズム及び神経系事象に対する最新の情報に従い、適切な処置を行うこと。臨床試験を踏まえた神経系事象管理アルゴリズムは表 27 のとおりである。なお、017001 試験及び BCM-001 試験コホート 1 及びコホート 3、BCM-001 試験コホート 2、017006 試験及び BCM-003 試験において、本品の投与開始から神経系事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 9.0 日（1～66 日）及び 7.0 日（4～13 日）、8.0 日（2～11 日）、7.0 日（1～63 日）及び 11.0 日（7～25 日）であった。

表 27: 神経系事象管理アルゴリズム

Grade ^注	対処法
Grade 1	本品投与後 72 時間以上経過している場合：経過を観察する。 本品投与後 72 時間未満の場合：デキサメタゾン 10 mg を 12～24 時間ごとに 2～3 日間静脈内投与することを考慮する。
Grade 2	デキサメタゾン 10 mg を 12 時間ごとに 2～3 日間（症状が継続する場合はそれ以上）静脈内投与する。副腎皮質ステロイド曝露期間が計 3 日を超える場合は漸減を考慮する。 24 時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、デキサメタゾンの用量及び投与頻度を最大 20 mg の 6 時間ごとまで増量する。さらに 24 時間経過しても改善が認められない、症状の急速な進行が認められる、又は生命を脅かす合併症が認められる場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（2 mg/kg 投与後、2 mg/kg を 1 日 4 回に分割投与、7 日以内に漸減）。
Grade 3	デキサメタゾン 10～20 mg を 8～12 時間ごとに静脈内投与する。孤発性の Grade 3 の頭痛には副腎皮質ステロイドの使用は推奨されない。 24 時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（投与量及び頻度は Grade 2 のガイダンス参照）。 脳浮腫が疑われる場合は、高用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに繰り返す。臨床的に必要な場合は漸減する。）及びシクロホスファミド 1.5 g/m ² を静脈内投与し、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。
Grade 4	デキサメタゾン 20 mg を 6 時間ごとに静脈内投与する。 24 時間以内に改善が認められない、又は神経系事象が悪化した場合は、メチルプレドニゾロンを静脈内投与する（投与量及び頻度は Grade 2 のガイダンス参照）。 脳浮腫が疑われる場合は、高用量のメチルプレドニゾロンを静脈内投与（1～2 g、必要に応じて 24 時間ごとに繰り返す。臨床的に必要な場合は漸減する。）及びシクロホスファミド 1.5 g/m ² を静脈内投与し、過換気療法及び高浸透圧療法を考慮する。

注：NCI CTCAE 規準を用いる。

- 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。細菌、真菌及びウイルス等による日和見感染を含む重度の感染症（敗血症、肺炎等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、発

熱性好中球減少症があらわれることがある。また、進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査（脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等）を行うこと。本品の投与前に臨床的に重要な活動性感染症が認められた場合は、回復するまで本品の投与を延期すること。

- **B**型肝炎又は**C**型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性がある。**HIV**感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に、**B**型肝炎ウイルス、**C**型肝炎ウイルス及び**HIV**感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、**B**型肝炎ウイルスの再活性化や**C**型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 本品の投与後数週間以上にわたり、血小板減少、好中球減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 低 γ グロブリン血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。
- 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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、イミフィンジ点滴静注について、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「切除不能な肝細胞癌」及び「治癒切除不能な胆道癌」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
イミフィンジ点滴静注 120mg イミフィンジ点滴静注 500mg	アストラゼネカ (株)	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌 治癒切除不能な胆道癌

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。

(2) 診療報酬明細書の摘要欄に記載を求める事項

1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（変更箇所のみ記載）

以下の事項を記載するよう規定した。

- ① 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）
ア トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）との併用投与
- ② EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性であることを確認した検査の実施年月日

2) 切除不能な肝細胞癌

以下の事項を記載するよう規定した。

- ① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン イミフィンジ (遺伝子組換え) ~肝細胞癌~ (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、外来腫瘍化学療法診療料1又は外来腫瘍化学療法診療料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 イミフィンジ (遺伝子組換え) ~肝細胞癌~ (抄)

①-2 肝細胞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4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肝細胞癌のがん薬物療法を含む肝臓病学の臨床研修を行っていること。

3) 治癒切除不能な胆道癌

以下の事項を記載するよう規定した。

① 医療施設の要件のいずれに該当するか。

(参考) 最適使用推進ガイドライン イミフィンジ (遺伝子組換え) ~胆道癌~ (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、外来腫瘍化学療法診療料1又は外来腫瘍化学療法診療料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 イミフィンジ (遺伝子組換え) ~胆道癌~ (抄)

①-2 胆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4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、胆道癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

- ③ 本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）
ア ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用投与

4 留意事項通知の発出日及び適用日

発出日：令和4年12月23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。

先進医療合同会議(令和4年12月8日)
(第117回先進医療会議、第142回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
166	抗生薬併用腸内細菌叢移植療法 (A-FMT療法)	軽症から中等症の 左側・全大腸炎型の 潰瘍性大腸炎患者	・サワシリンカプセル250 (LTLファーマ株式会社) ・ホスミン錠500 (Meiji Seika ファルマ株式会社) ・フラジール内服錠250mg (塩野義製薬株式会社) ・腸内細菌叢溶液 (メタジェンセラピューティクス株式会社)	順天堂大学 医学部附属 順天堂医院	147万6千円 (研究者負担)	4万2千円	1万8千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

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

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B133）

評価委員 主担当： 上村（尚）
副担当： 一家 副担当： 上村（夕）

先進医療の名称	抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）
申請医療機関	順天堂大学医学部附属順天堂医院
医療技術の概要	<p>潰瘍性大腸炎（UC）の、生涯にわたって病勢をコントロールしていく必要性に鑑みると、難治例に移行させないための治療こそ重要と考えられるが、その非難治例の左側・全大腸炎型 UC に対する治療選択肢は十分とはいえない。そこで、左側・全大腸炎型 UC の場合、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは全く異なる新しい作用メカニズムを有する治療方法として、5-ASA 製剤とステロイド経口製剤の間に存在するアンメット・メディカル・ニーズを埋めることができる寛解導入療法が求められている。本研究は、軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者を対象に、多施設共同単群試験により、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法を実施した際の寛解率を主要評価指標として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法の有効性及び安全性を検討する。</p> <p>○主要評価項目： FMT 治療開始後 8 週時における寛解率</p> <p>○副次評価項目 1) MMDAI の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時） 2) Mayo Score の各サブスコアの推移（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時）</p> <p>○安全性評価項目 1) 有害事象 2) 臨床検査値 3) バイタルサイン</p> <p>○探索的評価項目 1) 腸内細菌叢メタゲノム解析およびメタボローム解析（適格性確認時、FMT 治療開始後 8 週時） 2) 患者とドナーの関係性の部分集団解析</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～2024 年 3 月（登録期間：～2023 年 9 月）</p> <p>○目標症例数：34 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 上村（尚）

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>先行する臨床研究の結果から、一定の有用性が十分期待できる医療技術である と考える。一方で、対象疾患の特殊性もあって、本試験は限られた患者数での単群 試験として計画され、有効性についてはヒストリカルデータとの比較が予定され ている。</p> <p>引用されているプラセボを使用したヒストリカルデータでの奏効率 20.5%（点推 定）を元にして、本試験での奏効率閾値が 21%に設定されている。ヒストリカル データも N が小さいため、その奏効率の信頼区間には大きな幅が存在する。申請 者によると、Clopper-Pearson 法での 90%信頼区間の上限は 33.9%となり、仮に 33.9%を閾値寛解率として採用し、期待寛解率 40%として試験を設計すると約 400 症例が必要となる。（一方で、コクランライブラリによるシステマティックレビュー におけるランダム効果モデルでのプラセボ寛解率は 12%（95%信頼区間： 9- 15%）であり、閾値寛解率 21%の妥当性は支持できる。）</p> <p>今回の研究において 21%の閾値を用いることで有効性を探索的に評価するという 目的は達成すると考えるが、ヒストリカルコントロールの考え方（取り方）によっ て、厳密な意味での優越性を検証したことにはならないことを理解しておく必要 がある。</p> <p>私見であるが、このまま小規模かつ探索的な先進医療として本試験を実施した としても、その後に検証的な治験へ移行しないことには承認申請へは至らないこ とを危惧している。本試験を実施しながらアダプティブなデザインに変更し、N を 大幅に増やすことで長期的な有効性における優越性および安全性を検証できるよ うすることも検討可能かもしれない。いずれにしても承認申請に耐えられる有効 性評価へ速やかに移行できるような開発戦略が必要であろう。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 一家

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 最初に申請された説明文書に対しては多岐に亘る修正事項を指摘したが、それらの指摘に基づいて適切に修正対応された。将来的な普及の段階でも検体提供者（ドナー）の確保に課題があるように考えるが、検体提供者の募集場面での倫理的配慮には引き続き留意して頂きたい。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村（夕）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本研究は5-ASA製剤の効果が不十分または不耐な活動期のUC患者で、ステロイド局所製剤の適応のない左側・全大腸炎型の患者37例を対象として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）の有効性及び安全性の評価を行います。FMT治療開始後8週時における寛解率を主要評価項目とし、ブデソニド注腸フォーム剤国内第3相試験のプラセボ群のデータよりヒストリカルコントロールとして設定した閾値21%と比較する多施設共同単群試験です。 単群試験であるため有効性の適切な評価には限界はあると考えるものの、適切なヒストリカルコントロールデータが存在すること、本試験の対象となる患者が本邦において約4600名程度と少なく十分な症例を集めることが難しい等の実施可能性も踏まえ、適と判断いたしました。 また、8週時のデータが収集できなかった症例における有効性評価の扱いについて不明瞭な点がございましたが、適切にご回答いただきプロトコルへの反映がされましたので、いずれも適としております。	

実施条件欄:(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	34 例	予定試験期間	先進医療告示日～2024年3月(登録期間:～2023年9月)	
実施条件:				
コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				

評価者 構成員：松山 裕 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法(A-FMT 療法)
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> A-FMT 療法の寛解維持効果の評価 腸内細菌叢溶液の安全かつ安定的供給 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・条件付き <input checked="" type="radio"/> 適・否 コメント： AFM 療法単独でもある程度の寛解率が期待できる可能性はあるが、本研究では、抗菌薬併用 FMT (A-FMT 療法) を 1 つのレジメンとした医療技術の開発を目指している。FMT 療法の安全かつ安定した実施が広く一般で可能かどうかについての検討が今後必要と思われる。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法 (A-FMT 療法)

適応症：軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者

内容：

(先進性)

本邦のガイドラインでは活動性の非難治例に対する寛解導入療法としてステロイド製剤が治療アルゴリズムの初期に設定されており、短期間で炎症を改善するために使用が推奨されているが、易感染、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、精神症状、満月様顔貌 (ムーンフェイス) などの副作用が知られており [16-18]、3 か月以内に 10mg 以下に速やかに減量することが推奨されている。しかし実臨床においては、ステロイド経口製剤の減量ですぐに炎症が悪化してしまうステロイド依存性を有する場合において、減量がままならず長期間使用される事象も多い。ステロイド製剤を投与した症例で 59% が 90 日以上継続投与されており、34.3% が 180 日以上にわたり長期投与されていることが示されている [19]。

病変範囲が限局している主に直腸炎型 UC に対しては、局所製剤である坐剤型 5-ASA 製剤・注腸型 5-ASA 製剤・ステロイド注腸製剤も適応であり、2020 年にはステロイドの血中移行を最小限に留めるブデソニド注腸製剤が承認され、ステロイド内服療法前に豊富な局所療法の治療選択肢を有するが、左側・全大腸炎型 UC には局所製剤の適応がない。

左側・全大腸炎型 UC に対するステロイド経口製剤の次の治療としては、難治例を対象とする生物学的製剤などがあり急速に充足しつつある。一方、潰瘍性大腸炎の患者 1 人ひとりの生涯にわたって病勢をコントロールしていく必要性に鑑みると、難治例に移行させないための治療こそ重要と考えられるが、その非難治例の左側・全大腸炎型 UC に対する治療選択肢は上述のとおり十分とは言えない。そこで、左側・全大腸炎型 UC の場合、5-ASA 製剤で効果不十分又は不耐となった場合に、これまでのものとは全く異なる新しい作用メカニズムを有する治療方法として、5-ASA 製剤とステロイド経口製剤の間に存在するアンメット・メディカル・ニーズを埋めることができる寛解導入療法が求められており、本治療はそのニーズに応えるものである。

UC とディスバイオーシスの関連は多くの研究で明らかになってきており、ディスバイオーシスを強制的に修正できる A-FMT 療法は、ステロイド製剤や生物学的製剤とは作用機序が全く異なる新しい治療オプションとなる。強い薬理作用の薬剤を体内に入れ込むのではなく、腸内細菌という体外の集団を制御することで、ヒト本体への影響を最小限に、最大の治療効果を発揮することができる先進的な治療法といえる。

(概要)

軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者を対象に、多施設共同単群試験により、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法を実施した際の寛解率を主要評価指標として、抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法の有効性及び安全性を検討する。FMT のための腸内細菌叢溶液の作成のために、問診およびスクリーニング検査で適格となったボランティアのドナーから献便の提供を受ける。被験者に対する治療は、まずアモキシシリン水和物 1,500 mg、ホスホマイシンカルシウム水和物 3,000 mg、メトロニダゾール 750 mg をそれぞれ 3 回/日に分割し、2 週間経口投与する。抗菌薬投与完了 2~7 日後に、大腸内視鏡による FMT を施行 (腸内細菌叢溶液 200mL) し、大腸内視鏡による FMT 実施 1 週間後および 2 週間後に、注腸 FMT を施行する (腸内細菌叢溶液

100mL)。FMT 開始から 8 週後に MMDAI に基づいて寛解率を評価する。

(効果)

本治療は、活動期の潰瘍性大腸炎に対して寛解導入効果が期待できる。本治療の有効性に関して、最新の A-FMT 療法の実績として 2022 年 4 月に A-FMT 療法 97 例における臨床的効果 (UC の症状である排便回数、血便の改善) は 63.9%、寛解率は 36.1%であることを報告している[5]。

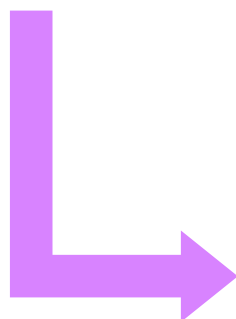
(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 1,535,230 円である。先進医療にかかる費用は 1,475,660 円で、このうち研究者負担は 1,475,660 円 (実施施設負担は 0 円、共同研究機関である企業負担は 1,475,660 円) となり、よって患者負担は 59,570 円の 3 割負担で 17,871 円である。

抗菌薬併用腸内細菌叢移植(A-FMT)療法の概要



研究責任医師



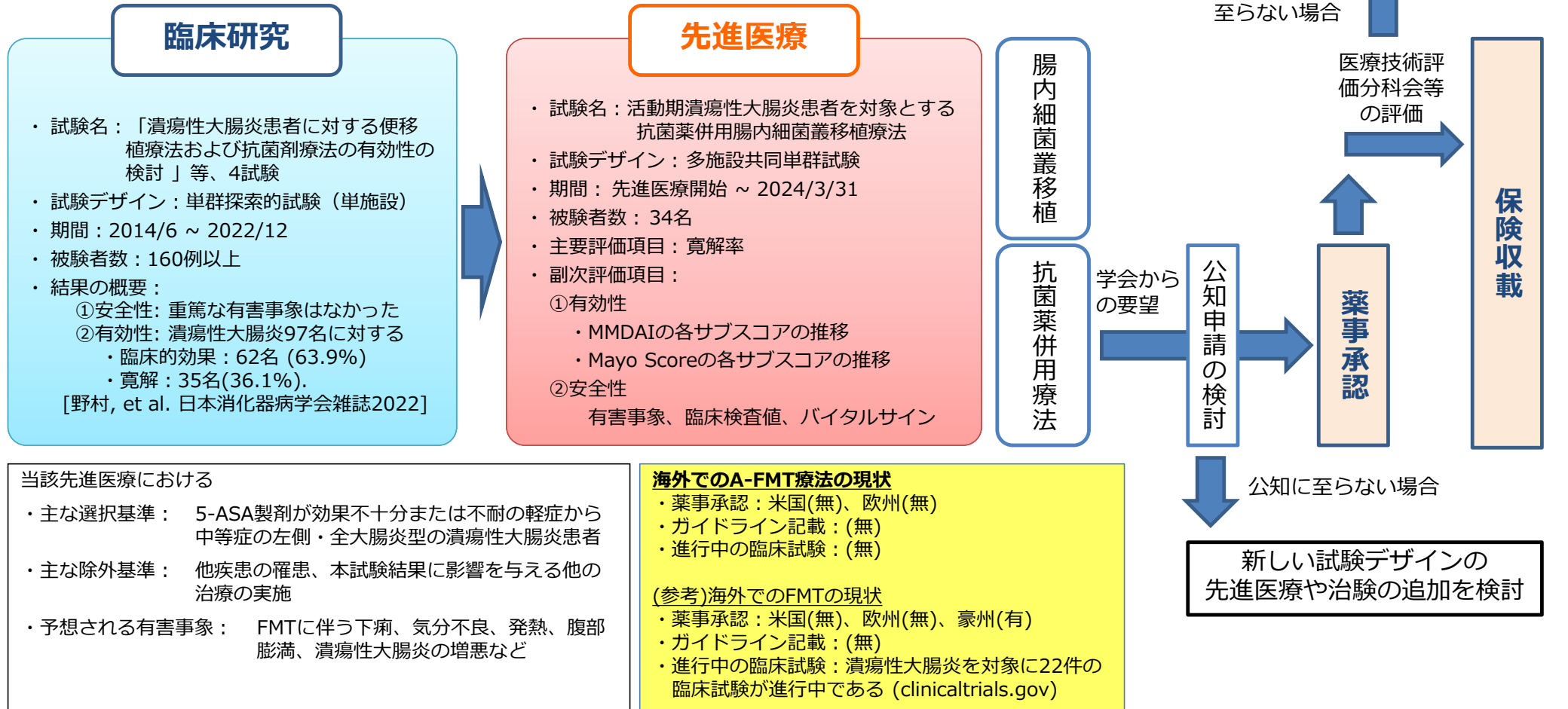
③ 治療の実施



保険収載までのロードマップ

試験技術：抗菌薬併用腸内細菌叢移植療法（A-FMT療法）

先進医療での適応疾患：軽症から中等症の左側・全大腸炎型の潰瘍性大腸炎患者



令和5年度薬価改定に係る薬価算定基準の見直しについて（案）

「令和5年度薬価改定の骨子」（令和4年12月21日中央社会保険医療協議会了解）において実施することとされた事項に関し、令和5年度薬価改定における具体的内容として、薬価算定基準を次のように改正する。また、こうした改正事項については、「薬価算定の基準について」等の改正により明確化する。

1. 対象品目及び改定方式

《骨子》

改定の対象範囲については、国民負担軽減の観点から、平均乖離率（7.0%）の0.625倍（乖離率4.375%）を超える品目を対象とする。

改定方式は、市場実勢価格加重平均値調整幅方式とし、具体的には、以下の算出式で算定した値を改定後薬価とする。

＜算出式＞

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

ただし、改定前薬価（税込み）を上限とする。

※ 調整幅は、改定前薬価の2/100に相当する額

【改正後】

第3章 既収載品の薬価の改定

第1節 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

当該既収載品の薬価を市場実勢価格加重平均値調整幅方式（別表5）により算定される額（販売量が少ないことその他の理由により、薬価調査により市場実勢価格が把握できない既収載品については、当該既収載品の最類似薬の薬価改定前後の薬価の比率の指数その他の方法により算定される額）に改定する。ただし、当該既収載品の薬価改定前の薬価を超えることはできない。

なお、令和5年度薬価改定においては、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の8分の5倍を超える既収載品（令和4年10月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。）について、本規定の対象とする。

第7節 後発品等の価格帯

1 組成、剤形区分及び規格が同一である既収載品群の価格帯

次の（1）から（3）までに定めるいずれかの要件に該当する既収載品（令和5年度薬価改定においては、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の8分の5倍を超える既収載品（令和4年10月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。））については、各号に掲げる品目ごとに、本規定の適用前の価格を加重平均する。

2 G 1 品目又は G 2 品目に係る後発品の価格帯

令和 5 年度薬価改定については、令和 4 年度薬価改定における G 1 品目又は G 2 品目に係る後発品（ただし、令和 4 年度薬価改定前において G 1 品目又は G 2 品目でないものであって、令和 4 年度薬価改定において初めて G 1 品目又は G 2 品目のいずれかに該当したものに係る後発品を除く。）のうち、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の 8 分の 5 倍を超える後発品（令和 4 年 10 月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。）について、本規定の対象とする。

2. 適用する算定ルール

《骨子》

令和 5 年度薬価改定において適用する算定ルールについては、以下のとおりとする。

(1) 基礎的医薬品

- ※ 令和 4 年度改定の際に基礎的医薬品とされたものと組成及び剤形区分が同一である品目について適用する。ただし、安定確保医薬品のカテゴリ A に位置づけられた既収載品のうち、今回新たに基礎的医薬品の要件を満たすものは適用する。
- ※ 乖離率の要件（全ての既収載品の平均乖離率以下）を満たさない品目については、対象としない。

(2) 最低薬価

(3) 不採算品再算定

急激な原材料費の高騰、安定供給問題に対応するため、不採算品再算定について臨時・特例的に調査結果（※）に基づく全品を対象に適用する。

その際、適用に当たっては、通常の不採算品再算定の取扱いの「製造販売に要する原価等が著しく上昇したと認められるもの等」における要件のうち、「（当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合には、全ての類似薬について該当する場合に限る。）」又は「（当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬（新規後発品として薬価収載されたものに限る。）がある場合には、当該全ての類似薬について該当する場合に限る。）」の規定は適用しない。

（※）令和 4 年 9 月に実施した薬価収載医薬品を供給する業者に対して実施した、物価高騰等の影響による不採算品目の状況に関する調査。

(4) 新薬創出・適応外薬解消等促進加算（加算のみ）

イノベーションに配慮する観点から、新薬創出・適応外薬解消等促進加算（新薬創出等加算）の加算額を臨時・特例的に増額し、従前の薬価と遜色ない水準とする対応を行う。

このため、通常の前記加算の算定方式に基づき加算を行った後、改定前の薬価と当該加算適用後の価格の差に相当する額の 95% を、当該加算適用後の価格に上乘せすることとする。

- ※ ただし、令和 4 年度改定以降に後発品が収載されるなどして対象から外れた品目については、同加算の対象としない。
- ※ 企業区分が定められていない場合（令和 4 年度改定後に、初めて新薬創出等加算の対象品目が収載された企業の場合）は、企業指標点数を算出し、令和 4 年度改定の際の分類の絶対値と比較して、暫定的に企業区分を判断する。

(5) 後発品等の価格帯

※ 改定の対象品目について、令和4年度改定時の価格帯集約の考え方を踏襲して適用する。

(6) 既収載品の外国平均価格調整

※ 最近の欧米における新薬の品目数の増加等の状況変化を踏まえ、令和5年度薬価改定において適用する。

(7) 新薬創出等加算の累積額控除及び長期収載品に関する算定ルールについては、令和5年度改定において適用しない。その上で、令和6年度改定において、「国民皆保険の持続可能性」と「イノベーションの推進」を両立する観点から、新薬創出等加算や長期収載品に関する薬価算定ルールの見直しに向けた検討を行う。

(8) その他の既収載品の算定ルールについては、評価に一定の時間を要することなどから、令和5年度改定において適用しない。

【改正後】（一部再掲）

第3章 既収載品の薬価の改定

薬価改定においては、改定前の薬価に対して、次の第1節から第11節までの規定を順に適用して算定される額に改定する。

ただし、令和5年度薬価改定においては、次の第1節、第7節、第8節、第9節1及び第10節の規定を順に適用して算定される額に改定する。

第7節 後発品等の価格帯

1 組成、剤形区分及び規格が同一である既収載品群の価格帯

次の(1)から(3)までに定めるいずれかの要件に該当する既収載品 (令和5年度薬価改定においては、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の8分の5倍を超える既収載品(令和4年10月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。)) については、各号に掲げる品目ごとに、本規定の適用前の価格を加重平均する。

2 G1品目又はG2品目に係る後発品の価格帯

令和5年度薬価改定については、令和4年度薬価改定におけるG1品目又はG2品目に係る後発品(ただし、令和4年度薬価改定前においてG1品目又はG2品目でないものであって、令和4年度薬価改定において初めてG1品目又はG2品目のいずれかに該当したものに係る後発品を除く。)のうち、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の8分の5倍を超える後発品 (令和4年10月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。) について、本規定の対象とする。

第8節 低薬価品の特例

1 基礎的医薬品

(1) 対象品目の要件

本規定の対象品目は、次の①又は②のいずれかに該当する既収載品（十分な収益性が見込まれるものを除く。）とする。

① 次の全ての要件に該当する既収載品

なお、令和5年度薬価改定においては、令和4年度薬価改定において以下の全ての要件に該当したものを対象とする。ただし、令和5年度薬価改定の際に以下の二の要件に該当しないものについては、この限りでない。

イ～ハ（略）

ニ 当該既収載品並びに当該既収載品と組成及び剤形区分が同一である類似薬の平均乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えないこと。

② 次の全ての要件に該当する安定確保医薬品のカテゴリA（令和3年3月26日付け厚生労働省医政局経済課公表）に位置付けられた既収載品

イ 長期収載品の薬価改定の規定に係る次のいずれにも該当しないこと。

(イ) 先発品（当該先発品に係る後発品が収載されているものに限る。）であって、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後10年を経過していないもの

(ロ) (イ)に該当する先発品と組成、剤形区分が同一である類似薬

(ハ) G1品目であって、G1品目に該当してから6年を経過した後の最初の薬価改定を受けていないもの

(ニ) G2品目であって、G2品目に該当してから10年を経過した後の最初の薬価改定を受けていないもの

ロ～ハ（略）

なお、令和5年度薬価改定においては、イ（ハ）の「G1品目であって」は、「令和4年度改定におけるG1品目であって」と、イ（ニ）の「G2品目であって」は、「令和4年度改定におけるG2品目であって」とそれぞれ読み替える。

第9節 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

1 加算

(1) 対象品目

新薬創出・適応外薬解消等促進加算（以下「新薬創出等加算」という。）の対象品目は、次に掲げる全ての要件に該当する既収載品とする。

なお、令和5年度薬価改定においては、令和4年度薬価改定においてこの1の対象品目とされた既収載品及び令和4年4月以降に新規に薬価収載された新薬のうち、薬価収載時に次に掲げる全ての要件に該当するとされたものについてのみ適用する。ただし、本節2のいずれかの要件に該当するものを除く。

第4章 実施時期等

3 経過措置

(2) 前回の薬価改定において最低薬価とみなして最低薬価に係る規定を適用することとされた既収載品及び令和5年3月31日における薬価が最低薬価を下回る既収載品の薬価については、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）を最低薬価とみなして、最低薬価に係る規定を適用する。ただし、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）が、最低薬価以上のときはこの限りでない。

(3) 令和5年度薬価改定においては、第3章第8節2イの「(当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合には、全ての類似薬について該当する場合に限る。)」及び同ロの「(当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬(新規後発品として薬価収載されたものに限る。))がある場合には、当該全ての類似薬について該当する場合に限る。」の規定については、適用しない。

(4) 令和5年度薬価改定においては、第3章第9節1(3)により改定される額に、改定前薬価と当該規定適用後の薬価の差額の100分の95を加えた額に改定する。なお、本規定による加算額は新薬創出等加算の累積額に含まれるものとする。

別表 11

3 加算係数

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

令和5年度薬価改定においては、令和4年度薬価改定における、当該対象品目に係る加算係数を用いることとする。対象品目について、令和4年度薬価改定時点における加算係数が定まっていない場合は、次に掲げる(1)のポイントの合計点数に基づき、令和4年度薬価改定において区分されたと考えられる加算係数とする。

3. その他の取扱い

(1) 規格間の価格逆転防止

《骨子》

組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の品目の規格間で価格逆転が生じる際には、可能な限り価格の逆転が生じないよう、財政中立の範囲内で、改定の対象とならない規格を含め、価格を調整する。

【改正後】

(現行の取扱いから変更無し)

(2) 今年度薬価調査において、取引が確認されなかった品目

《骨子》

類似する品目の乖離率等に基づき、改定の対象か否かを判定する。ただし、本年10月以降に薬価収載された品目は改定対象としない。

【改正後】(再掲)

第3章 既収載品の薬価の改定

第1節 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

当該既収載品の薬価を市場実勢価格加重平均値調整幅方式(別表5)により算定される額(販売量が少ないことその他の理由により、薬価調査により市場実勢価格が把握できない既収載品については、当該既収載品の最類似薬の薬価改定前後の薬価の比率の指数その他の方法により算定される額)に改定する。ただし、当該既収載品の薬価改定前の薬価を超えることはできない。

なお、令和5年度薬価改定においては、その市場実勢価格の薬価に対する乖離率が全ての既収載品の平均乖離率の8分の5倍を超える既収載品（令和4年10月以降に新規に薬価基準に収載された品目を除く。）について、本規定の対象とする。

（3）「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定の取扱い

《骨子》

再算定の対象品の選定など、「薬価改定」を区切りとして品目を選定する規定において、令和5年度薬価改定は、当該規定でいう「薬価改定」には含めない。ただし、既収載品の外国平均価格調整における規定は除く。

【改正後】

第3節 長期収載品の薬価の改定

2 後発品収載後10年を経過した長期収載品の後発品価格への引下げ

（1）対象品目

本規定の対象品目は、次のいずれかに該当する品目とする。

①（略）

② 先発品であって、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後10年を経過していないもののうち、令和2年度薬価改定以降の薬価改定において後発品置換え率が80%以上であったもので、それ以降の薬価改定（令和3年度薬価改定及び令和5年度薬価改定を除く。）において改めて後発品置換え率が80%以上であることが確認され、かつ、①のイからへまでのいずれにも該当しないもの。

（2）薬価の改定方式

① 後発品への置換えが進んでいるもの（G1）

（1）①に該当する品目のうち、最初の後発品の収載後10年を経過した以降に後発品置換え率が80%以上になったもの又は（1）②に該当する品目（先発品と後発品の効能又は効果が同一でないものを除く。以下「G1品目」という。）については、次に掲げる各号の区分に従い当該各号に掲げる額に引き下げる。

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

イ G1品目に該当してから初めて薬価改定（令和5年度薬価改定を除く。以下、この（2）において同じ。）を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2.5倍

第5節 再算定

1 市場拡大再算定

（1）市場拡大再算定対象品

□ 薬価収載の日（医薬品医療機器等法第14条第9項の規定に基づき効能又は効果の変更（以下「効能変更等」という。）が承認された既収載品については、当該効能変更等の承認を受けた日）から10年を経過した後の最初の薬価改定（令和5年度薬価改定を除く。）を受けていない既収載品

なお、基準年間販売額は、次のとおりとする。

① 薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定（令和 5 年度薬価改定を除く。）以前の場
合
（略）

② 効能変更等の承認があった場合であって、薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定
（令和 5 年度薬価改定を除く。）後の場合
基準年間販売額は、効能変更等の承認を受けた日の直前の薬価改定（令和 5 年度薬価改定を除
く。）の時点における同一組成既収載品群の年間販売額の合計額

（2）市場拡大再算定の特例

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

イ 薬価収載の日（効能変更等が承認された既収載品については、当該効能変更等の承認を受けた日）
から 10 年を経過した後の最初の薬価改定（令和 5 年度薬価改定を除く。）を受けていない既収載品

3 用法用量変化再算定

（1）用法用量変化再算定の原則

（略）

主たる効能又は効果に係る効能変更等に伴い用法及び用量に大幅な変更があった既収載品については、
市場規模が 100 億円を超え、かつ、市場規模が効能変更等の承認を受けた日の直前の薬価改定（令和
5 年度薬価改定を除く。）の時点における年間販売額（同一組成既収載品群の年間販売額をいう。）か
ら 10 倍以上となった場合に、別表 8 に定める算式により算定される額に改定する。

（略）

(別添)

薬価算定の基準について

〔 令和 4 年 2 月 9 日
中央社会保険医療協議会了解 〕

目次

第 1 章 定義

第 2 章 新規収載品の薬価算定

第 1 部 新薬の薬価算定

第 1 節 類似薬がある新薬の場合

第 2 節 類似薬がない新薬の場合

第 2 部 新規後発品の薬価算定

第 3 部 新規収載品の薬価算定の特例

第 3 章 既収載品の薬価の改定

第 1 節 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

第 2 節 新薬創出等加算対象品目等を比較薬にして算定された品目の取扱い

第 3 節 長期収載品の薬価の改定

第 4 節 既収載品の薬価改定時の加算

第 5 節 再算定

第 6 節 条件・期限付承認を受けた再生医療等製品の特例

第 7 節 後発品等の価格帯

第 8 節 低薬価品の特例

第 9 節 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

第 10 節 既収載品の外国平均価格調整

第 11 節 費用対効果評価

第 4 章 実施時期等

別表

第 1 章 定義

1 薬価

薬価とは、保険医療機関及び保険薬局（以下「保険医療機関等」という。）が薬剤の支給に要する単位（以下「薬価算定単位」という。）あたりの平均的な費用の額として銘柄毎に定める額をいう。

ただし、複数の薬剤について、次のいずれかに該当する場合には、別の銘柄として薬価算定は行わない。

- (1) 組成（有効成分又は有効成分の組合せ及びその配合割合をいう。以下同じ。）、剤形、規格及び医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確

保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 1 項又は第 19 条の 2 第 1 項の規定に基づく承認（以下単に「承認」という。）を受けた者（以下「製造販売業者」という。）の全てが同一である場合

- (2) 組成、剤形及び規格が同一であって、製造販売業者が異なる薬剤のうち、当該製造販売業者の関係が次のいずれかの要件を満たす場合
- イ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号）第 69 条（同規則第 111 条において準用する場合を含む。）の規定における承認取得者と承認取得者の地位を承継する者の関係であったこと。
 - ロ 「医薬品等の製造（輸入）承認の取扱いについて」（昭和 61 年薬発第 238 号）に規定する既承認取得者と承認申請者の関係であったこと。
 - ハ 「医薬品等の製造承認、輸入承認及び外国製造承認の取扱いについて」（昭和 62 年薬発第 821 号）に規定する既承認取得者と承認申請者の関係であったこと。
- (3) 組成、剤形及び規格が同一の日本薬局方収載医薬品、生物学的製剤基準収載医薬品、生薬その他の薬剤であって、当該薬剤の保険医療機関等における使用状況、購入状況その他の状況からみて、製造販売業者の違いに応じ別に薬価を定める必要性が乏しいと認められる場合

2 一日薬価

一日薬価とは、承認された用法及び用量（以下単に「用法及び用量」という。）に従い、通常最大用量を投与した場合における一日あたりの平均的な費用の額をいう。

3 一日通常最大単位数量

一日通常最大単位数量とは、用法及び用量に従い、通常最大用量を投与した場合における薬価算定単位あたりの一日平均の数量をいう。

4 投与形態

投与形態とは、内用、注射又は外用をいう。

5 剤形区分

剤形区分とは、別表 1 に定める投与形態及び剤形の類似性に基づく薬価算定上の剤形の区分をいう。

6 薬価収載

薬価収載とは、当該銘柄について、薬価に係る厚生労働大臣告示を定めるこ

とをいう。

7 薬価改定

薬価改定とは、厚生労働省が実施する薬価調査の結果に基づき、薬価に係る厚生労働大臣告示を全面的に見直すことをいう。

8 新規収載品

新規収載品とは、新規に薬価収載される銘柄をいう。

9 新薬

新薬とは、次の各号に掲げる新規収載品をいう。

イ 医薬品医療機器等法第14条の4第1項（同法第19条の4において準用する場合を含む。）の規定に基づき厚生労働大臣の再審査を受けなければならないとされた新規収載品

ロ 組成、投与形態及び製造販売業者が同一（共同開発されたものについては、製造販売業者が同一のものとみなす。）の既収載品（イの新規収載品として薬価収載されたもの（薬価収載された後、薬価基準から削除されたものを含む。）に限る。）がある新規収載品

10 新規後発品

新規後発品とは、新薬以外の新規収載品（バイオ後続品を含む。）をいう。

11 汎用新規収載品

汎用新規収載品とは、次の新規収載品のうち、有効成分量を基に計算した年間販売量（以下単に「年間販売量」という。）が、規格別にみて最も多くなると見込まれる規格のものをいう。

イ 組成、剤形区分及び製造販売業者が同一であって、規格が異なる類似薬（15に定義する類似薬をいう。）がない新規収載品

ロ 組成、剤形区分及び製造販売業者がイの新規収載品と同一であって、規格が異なる新規収載品（効能及び効果が類似するものに限る。）

12 非汎用新規収載品

非汎用新規収載品とは、汎用新規収載品以外の新規収載品をいう。

13 既収載品

既収載品とは、既に薬価収載されている銘柄をいう。

14 汎用規格

汎用規格とは、組成及び剤形が同一の類似薬（15に定義する類似薬をいう。）の年間販売量を、規格別にみて、最もその合計量が多い規格をいう。ただし、

新規後発品の薬価算定においては、同一剤形区分内における剤形の違いは考慮しない。

15 類似薬

類似薬とは、次の既収載品をいう。

イ 既収載品のうち、次に掲げる事項からみて類似性があると認められるもの。
ただし、新規後発品の薬価算定においては、同一剤形区分内における剤形の
違いは考慮しない。

(イ) 効能及び効果

(ロ) 薬理作用

(ハ) 組成及び化学構造式

(ニ) 投与形態、剤形区分、剤形及び用法

ロ 新薬の薬価算定においては、イの既収載品のうち、新薬として薬価収載されたものに
限るものとする。ただし、既収載品に類似性があると認められる新薬がない場合であ
って、必要と認められる場合は、イの既収載品のうち、新規後発品として薬価収載さ
れたもの以外の既収載品を含むものとする。

16 最類似薬

最類似薬とは、汎用規格の類似薬のうち、類似薬を定める際に勘案する事項
(新規後発品の薬価算定においては、同一剤形区分内における剤形の違いは考
慮しない。) からみて、類似性が最も高いものをいう。

ただし、複数の類似薬を組み合わせた場合が最も類似性が高いと認められる
ときは、当該類似薬の組合せを最類似薬とする。

17 薬理作用類似薬

薬理作用類似薬とは、類似薬のうち、次の要件を全て満たす既収載品をいう。

イ 同一の効能及び効果を有するものであって、当該効能及び効果に係る薬理
作用が類似しているものであること。

ロ 投与形態が同一であること。

18 比較薬

比較薬とは、新規収載品の薬価算定上の基準となる既収載品（新薬の薬価算
定においては、第3章第3節2（2）に規定するG1品目又はG2品目を除
く。）をいう。

19 剤形間比

剤形間比とは、剤形が新規収載品と同一の汎用規格の既収載品及び剤形が比
較薬と同一の汎用規格の既収載品（剤形が新規収載品と同一の当該既収載品と

組成及び製造販売業者が同一であるものに限る。)との、有効成分の含有量あたりの薬価の比をいう。

20 類似薬効比較方式（Ⅰ）

類似薬効比較方式（Ⅰ）とは、次の各号に掲げる区分に従い、当該各号に規定する額を新規収載品の薬価とする算定方式をいう。

イ 当該新規収載品と比較薬の剤形区分が同一である場合

当該新規収載品の一日薬価と、類似する効能及び効果に係る比較薬の一日薬価とが同一となるように算定された、当該新規収載品の薬価算定単位あたりの費用の額

ロ 当該新規収載品と比較薬の剤形区分が異なる場合

当該新規収載品の一日薬価と、類似する効能及び効果に係る比較薬の一日薬価とが同一となるように算定された、当該新規収載品の薬価算定単位あたりの費用の額に、類似薬の剤形間比（剤形間比が複数ある場合には最も類似性が高い類似薬の剤形間比とし、類似薬に剤形間比がない場合には1（必要があると認められる場合は、剤形区分間比（19中「剤形」とあるのを「剤形区分」と読み替えたものをいう。））とする。）を乗じて得た額

21 類似薬効比較方式（Ⅱ）

類似薬効比較方式（Ⅱ）とは、新規性に乏しい新薬の主たる効能及び効果に係る薬理作用類似薬（汎用規格のものに限る。この号において同じ。）を比較薬とし、次の各号に掲げる区分に従い、当該各号に規定する額（新規収載品が新薬創出等加算（第3章第9節1（1）に規定する新薬創出等加算をいう。以下同じ。）の対象外である場合であって、当該額の算出の対象となった医薬品が新薬創出等加算を受けている場合又は第3章第2節に規定する品目である場合（控除が行われた場合を除く。）は、新薬創出等加算の累積額に相当する額又は第3章第2節の規定により当該額の算出の対象となった医薬品が控除すべき額に相当する額を控除した額により求めた額）を新薬の薬価とする算定方式をいう。

なお、次の各号に規定する期間については、当該新薬が承認を受けた日の前日から起算して計算する。

（1）過去10年間に薬価収載された薬理作用類似薬がある場合

イ 当該新薬の一日薬価と次のいずれか低い額とが同一となるように算定された、当該新薬の薬価算定単位あたりの費用の額

（イ）過去10年間に薬価収載された薬理作用類似薬について、当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価を相加平均した額

（ロ）過去6年間に薬価収載された薬理作用類似薬の当該新薬と類似する効

能及び効果に係る一日薬価のうち、最も低い一日薬価

- ロ イにより算定される額が、類似薬効比較方式（I）により算定される額を超える場合には、イに関わらず、当該新薬の一日薬価と類似薬効比較方式（I）により算定される額及び次のいずれかのうち最も低い額とが同一になるように算定された、当該新薬の薬価算定単位あたりの費用の額
 - （イ）過去 15 年間に薬価収載された薬理作用類似薬について、当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価を相加平均した額
 - （ロ）過去 10 年間に薬価収載された薬理作用類似薬の当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価のうち、最も低い一日薬価

（2）過去 10 年間に薬価収載された薬理作用類似薬がない場合

- イ 当該新薬の一日薬価と、直近に薬価収載された薬理作用類似薬の当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価とが、同一となるように算定された、当該新薬の薬価算定単位あたりの費用の額
- ロ イにより算定される額が、類似薬効比較方式（I）により算定される額を超える場合には、イに関わらず、当該新薬の一日薬価と類似薬効比較方式（I）により算定される額及び次のいずれかのうち最も低い額とが同一になるように算定された、当該新薬の薬価算定単位あたりの費用の額
 - （イ）過去 20 年間に薬価収載された薬理作用類似薬について、当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価を相加平均した額
 - （ロ）過去 15 年間に薬価収載された薬理作用類似薬の当該新薬と類似する効能及び効果に係る一日薬価のうち、最も低い一日薬価

22 原価計算方式

原価計算方式とは、薬価算定単位あたりの製造販売に要する原価に、販売費及び一般管理費、営業利益、流通経費並びに消費税及び地方消費税相当額を加えた額を薬価とする算定方式をいう。

この場合において、当該算定について、日本以外の国への輸出価格の状況等の資料の提出があった場合は、日本を含む各国（原則として、アメリカ合衆国、連合王国、ドイツ及びフランスとする。）への輸出価格のうち最低の価格を日本への輸出価格とみなす。ただし、合理的な理由がある場合には、各国への輸出価格の平均価格又は 2 番目に低い価格等を日本への輸出価格とみなすことができる。

また、営業利益率は、既存治療と比較した場合の革新性の程度に応じて、平均的な営業利益率の -50%～0% の範囲内の値を用いることとする。

なお、平均的な営業利益率等の係数については、前年度末時点で得られる直近 3 か年の平均値を用いることとする。ただし、販売費及び一般管理費の係数については、希少疾病用医薬品（医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 1 項の規定

により指定されたものをいう。以下同じ。)等について、平均的な係数を超えて計算することが妥当とされる場合を除き、次のいずれにも該当する新薬については、販売費及び一般管理費の上限を70%とする。

イ 原価計算において、製品総原価に対する薬価算定組織での開示が可能な額の割合(開示度)が80%以上であり、その妥当性が確認できること

ロ バイオ医薬品でないこと。または、バイオ医薬品であって、販売費及び一般管理費のうち研究開発費のみで平均的な係数を超えるものであること(ピーク時予測売上高が50億円未満の場合に限る。)

また、再生医療等製品(医薬品の例により取り扱うものに限る。以下同じ。)の流通経費は、実費を勘案し計算された額とし、平均的な係数により計算された額を超えないこととする。

23 補正加算

補正加算とは、次に掲げる画期性加算、有用性加算(Ⅰ)、有用性加算(Ⅱ)、市場性加算(Ⅰ)、市場性加算(Ⅱ)、特定用途加算、小児加算及び先駆加算をいう。

24 画期性加算

画期性加算とは、次の要件を全て満たす新規収載品に対する別表2に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。

ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。

ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

25 有用性加算(Ⅰ)

有用性加算(Ⅰ)とは、画期性加算の3つの要件のうち2つの要件を満たす新規収載品(画期性加算の対象となるものを除く。)に対する別表2に定める算式により算定される額の加算をいう。

26 有用性加算(Ⅱ)

有用性加算(Ⅱ)とは、次のいずれかの要件を満たす新規収載品(画期性加算又は有用性加算(Ⅰ)の対象となるものを除く。)に対する別表2に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 臨床上有用な新規の作用機序を有すること。

ロ 類似薬又は既存治療に比して、高い有効性又は安全性を有することが、客観的に示されていること。

ハ 当該新規収載品により、当該新規収載品の対象となる疾病又は負傷の治療方法の改善が客観的に示されていること。

ニ 製剤における工夫により、類似薬又は既存治療に比して、高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

27 市場性加算（Ⅰ）

市場性加算（Ⅰ）とは、次の要件を全て満たす新規収載品に対する別表 2 に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 希少疾病用医薬品であって、対象となる疾病又は負傷に係る効能及び効果が当該新規収載品の主たる効能及び効果であること。

ロ 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）の適用を受けていないこと。

28 市場性加算（Ⅱ）

市場性加算（Ⅱ）とは、次の要件を全て満たす新規収載品（市場性加算（Ⅰ）、特定用途加算又は小児加算の対象となるものを除く。）に対する別表 2 に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果が、日本標準商品分類に定められている薬効分類のうち、市場規模が小さいものとして別に定める薬効に該当すること。

ロ 当該新規収載品の比較薬が市場性加算（Ⅰ）又は市場性加算（Ⅱ）の適用を受けていないこと。

29 特定用途加算

特定用途加算とは、次の要件を全て満たす新規収載品（市場性加算（Ⅰ）の対象となるものを除く。）に対する別表 2 に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 特定用途医薬品（医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 3 項の規定により指定されたものをいう。以下同じ。）であること。

ロ 当該新規収載品の比較薬が特定用途加算の適用を受けていないこと。

30 小児加算

小児加算とは、次の要件を全て満たす新規収載品（市場性加算（Ⅰ）又は特定用途加算の対象となるもの及び国内で小児効能に係る臨床試験を実施しておらず、かつ、小児用製剤など、小児に対して臨床使用上適切な製剤が供給されないものを除く。）に対する別表 2 に定める算式により算定される額の加算をいう。

イ 当該新規収載品の主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児（幼児、乳児、新生児及び低出生体重児を含む。以下同じ。）に係るものが明示的に含まれていること。

ロ 当該新規収載品の比較薬が特定用途加算（小児の疾病の治療等に係る指定を受けた特定用途医薬品について当該加算の対象となった場合に限る）又は小児加算の適用を受けていないこと。

31 先駆加算

先駆加算とは、先駆的医薬品（医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 2 項の規定により指定されたものをいい、先駆け審査指定制度の対象品目として厚生労働省に指定された品目を含む。以下同じ。）である新規収載品に対する別表 2 に定める算式により算定される額の加算をいう。なお、本加算の適用を受け算定された既収載品を比較薬として、類似薬効比較方式（Ⅰ）又は類似薬効比較方式（Ⅱ）によって算定される場合には、本加算額を控除した額を比較薬の薬価とみなす。

32 外国平均価格

組成及び剤形区分が新規収載品と同一であって、規格及び使用実態が当該新規収載品と類似している外国（アメリカ合衆国、連合王国、ドイツ及びフランスに限る。以下同じ。）の薬剤の国別の価格（当該国の薬剤に係る価格表に収載されている価格（アメリカ合衆国についてはメディケア又はメディケイドにおける価格表に収載されている価格。いずれにも収載されている場合は、それらの平均価格）をいう。以下同じ。）を相加平均した額をいう。ただし、外国平均価格調整にあたっては、外国の薬剤の国別の価格が 2 ヶ国以上あり、そのうち最高の価格が最低の価格の 2 分の 5 倍を上回る場合は、外国の薬剤の国別の価格のうち最高の価格を除いた外国の薬剤の価格を相加平均した額（外国の薬剤の国別の価格が 2 ヶ国のみある場合は、外国の薬剤の国別の価格のうち最高の価格を除いた外国の薬剤の価格）を、また、外国の薬剤の国別の価格が 3 ヶ国以上あり、そのうち最高の価格がそれ以外の価格を相加平均した額の 2 倍を上回る場合は、外国の薬剤の国別の価格のうち最高の価格をそれ以外の価格を相加平均した額の 2 倍に相当する額とみなして各国の外国の薬剤の価格を相加平均した額を、外国平均価格とみなす。

33 外国平均価格調整

外国平均価格調整とは、外国平均価格がある場合（32 のただし書により、外国平均価格調整に当たって外国平均価格とみなすこととした場合は、当該外国平均価格）において、次の各号に掲げる区分に従い、別表 3 に定めるところにより調整する方式をいう。

- (1) 類似薬効比較方式（Ⅰ）（薬理作用類似薬がない場合に限る。）又は原価計算方式によって算定される場合であって、算定値（補正加算を含む。以下同じ。）が、外国平均価格の 4 分の 5 に相当する額を上回る場合（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の複数の新規収載品が同時に薬価収載される場合であって、当該新規収載品のうち一以上が当該要件を満たす場合を含む。）

ただし、次の全ての要件に該当するものを除く。

- イ 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「未承認薬等検討会議」という。）における検討結果を踏まえ、厚生労働省が開発を要請又は公募した新規収載品であること。
- ロ 外国（外国の薬剤の国別の価格が2ヶ国以上ある場合は、承認日が直近のもの）での承認後10年を経過したものであること。
- ハ 算定値が外国平均価格の3倍を上回ること（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の複数の新規収載品が同時に薬価収載される場合であって、当該新規収載品のうち一以上が当該要件を満たす場合を含む。）。

(2) 類似薬効比較方式（I）（薬理作用類似薬がない場合に限る。）又は原価計算方式によって算定される場合であって、算定値（補正加算を含む。以下同じ。）が、外国平均価格の4分の3に相当する額を下回る場合（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の複数の新規収載品が同時に薬価収載される場合であって、当該新規収載品のうち一以上が当該要件を満たす場合を含む。）

ただし、次のいずれかに該当する場合を除く。

- イ 組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合であって、次のいずれかに該当する場合
 - (イ) 汎用新規収載品の算定値が当該汎用新規収載品の外国平均価格を上回り、かつ、非汎用新規収載品の算定値が当該非汎用新規収載品の外国平均価格を下回る場合
 - (ロ) 汎用新規収載品の算定値が当該汎用新規収載品の外国平均価格を下回り、かつ、非汎用新規収載品の算定値が当該非汎用新規収載品の外国平均価格を上回る場合
 - (ハ) 一の非汎用新規収載品（以下「特定非汎用新規収載品」という。）の算定値が特定非汎用新規収載品の外国平均価格を上回り、かつ、特定非汎用新規収載品以外の非汎用新規収載品の算定値が当該非汎用新規収載品の外国平均価格を下回る場合
 - (ニ) 非汎用新規収載品の算定値が当該非汎用新規収載品の外国平均価格の4分の3に相当する額を下回り、かつ、汎用新規収載品の算定値が当該汎用新規収載品の外国平均価格の4分の3に相当する額以上である場合
- ロ 外国平均価格が1ヶ国のみの価格に基づき算出されることとなる場合

34 規格間調整

規格間調整とは、次の各号に掲げる区分に従い、当該各号に規定する薬価及び有効成分の含有量の関係と、非汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量の関係とが、別表4に定める当該非汎用新規収載品の類似薬の規格間比と同じとなるように非汎用新規収載品の薬価を算定する調整方式をいう。

- イ 組成、剤形区分及び製造販売業者が当該非汎用新規収載品と同一の最類似

- 薬がない場合 汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量の関係
- ロ 組成、剤形区分及び製造販売業者が当該汎用新規収載品と同一の最類似薬がある場合 最類似薬の薬価及び有効成分の含有量の関係

35 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

市場実勢価格加重平均値調整幅方式とは、薬剤の市場実勢価格、消費税率及び薬剤流通の安定性を考慮した別表5に定める算式により行う原則的な薬価の改定方式をいう。

第2章 新規収載品の薬価算定

第1部 新薬の薬価算定

第1節 類似薬がある新薬の場合

1 新薬が補正加算の対象となる場合

イ 薬価算定の原則

当該新薬の最類似薬（以下「新薬算定最類似薬」という。）を比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額（共同開発その他の理由により、組成及び剤形が同一の新薬算定最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（I）によって算定される額を当該新薬算定最類似薬の年間販売量で加重平均した額）に、補正加算を行った額を当該新薬の薬価とする。

新薬算定最類似薬は、当該新薬が承認を受けた日の前日から起算して過去10年間に薬価収載されたものであって、当該新薬算定最類似薬に係る後発品が薬価収載されていないものとするが、必要と認められるときは、それ以外の新薬算定最類似薬を用い、それ以外の場合は、第2節の規定により算定される額を当該新薬の薬価とする。

ロ 外国平均価格調整

当該新薬について、外国平均価格調整を行う要件に該当する場合には、これにより調整される額を薬価とする。

ただし、新薬算定最類似薬が、当該新薬と組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の場合を除く。

ハ 規格間調整

イ及びロに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

(イ) 当該新薬の有効成分の含有量

(ロ) イ及びロにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含

有量

(ハ) 類似薬の規格間比

2 新薬が補正加算の対象にならない場合

(1) 組成が当該新薬と同一の薬理作用類似薬（当該新薬の主たる効能及び効果に係るものに限る。）がない場合

イ 薬価算定の原則

新薬算定最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額（共同開発その他の理由により、組成及び剤形が同一の新薬算定最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を、当該新薬算定最類似薬の年間販売量で加重平均した額）を当該新薬の薬価とする。

新薬算定最類似薬は、当該新薬が承認を受けた日の前日から起算して過去 10 年間に薬価収載されたものであって、当該新薬算定最類似薬に係る後発品が薬価収載されていないものとするが、必要と認められるときは、それ以外の新薬算定最類似薬を用い、それ以外の場合は、第 2 節の規定により算定される額を当該新薬の薬価とする。

ロ 薬価算定の特例

イに関わらず、新薬（既収載品と組成が同一であって、医療上の必要性から、当該既収載品の用法及び用量を変更した新規収載品を除く。）の薬理作用類似薬（当該新薬の主たる効能及び効果に係るものに限る。）の組成の種類が 3 以上である場合には、類似薬効比較方式（Ⅱ）によって算定される額を当該新薬の薬価とする。

ハ 外国平均価格調整

当該新薬について、外国平均価格調整を行う要件に該当する場合には、これにより調整される額を薬価とする。

ニ 規格間調整

イ又はロ及びハに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

(イ) 当該新薬の有効成分の含有量

(ロ) イ又はロ及びハにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

(2) 組成が当該新薬と同一の薬理作用類似薬（当該新薬の主たる効能及び効果

に係るものに限る。)がある場合

① 組成、剤形区分及び製造販売業者が新薬と同一の新薬算定最類似薬がない場合

イ 薬価算定の原則

新薬算定最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を当該新薬の薬価とする。

ただし、共同開発その他の理由により、組成及び剤形が同一の新薬算定最類似薬が複数となる場合には、次の各号に掲げる区分に従い、当該各号に規定する額を当該新薬の薬価とする。

(イ) 組成、投与形態及び製造販売業者が当該新薬と同一の新薬算定最類似薬がある場合

当該新薬算定最類似薬を比較薬として類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額

(ロ) 組成、投与形態及び製造販売業者が当該新薬と同一の新薬算定最類似薬がない場合

複数の新薬算定最類似薬それぞれについて類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を当該新薬算定最類似薬の年間販売量で加重平均した額

新薬算定最類似薬は、当該新薬が承認を受けた日の前日から起算して過去 10 年間に薬価収載されたものであって、当該新薬算定最類似薬に係る後発品が薬価収載されていないものとするが、必要と認められるときは、それ以外の新薬算定最類似薬を用い、それ以外の場合は、第2節の規定により算定される額を当該新薬の薬価とする。

ロ 規格間調整

イに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

(イ) 当該新薬の有効成分の含有量

(ロ) イにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

② 組成、剤形区分及び製造販売業者が新薬と同一の新薬算定最類似薬がある場合

イ 薬価算定の原則

当該新薬の薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

- (イ) 当該新薬の有効成分の含有量
- (ロ) 当該新薬算定最類似薬の薬価及び有効成分の含有量
- (ハ) 類似薬の規格間比

ロ 薬価算定の特例

イに関わらず、新薬算定最類似薬と組成及び投与形態が同一であって、医療上の必要性から、当該新薬算定最類似薬の用法及び用量を変更した新薬（イの規格間調整による薬価算定が不適切と認められる場合に限る。）については、当該新薬算定最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額（共同開発その他の理由により、組成及び剤形が同一の新薬算定最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（I）によって算定される額を、当該新薬算定最類似薬の年間販売量で加重平均した額）を当該新薬の薬価とする。

新薬算定最類似薬は、当該新薬が承認を受けた日の前日から起算して過去 10 年間に薬価収載されたものであって、当該新薬算定最類似薬に係る後発品が薬価収載されていないものとするが、必要と認められるときは、それ以外の新薬算定最類似薬を用い、それ以外の場合は、第 2 節の規定により算定される額を当該新薬の薬価とする。

第 2 節 類似薬がない新薬の場合

イ 薬価算定の原則

原価計算方式によって算定される額（補正加算の対象となる場合は、当該補正加算を行った額）を新薬の薬価とする。

ロ 外国平均価格調整

当該新薬について、外国平均価格調整を行う要件に該当する場合には、これにより調整される額を薬価とする。

第 2 部 新規後発品の薬価算定

1 新規後発品として薬価収載された既収載品の中に、新規後発品の最類似薬がない場合

イ 薬価算定の原則

新薬として薬価収載された既収載品中の当該新規後発品の最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額（共同開発その他の理由により、組成及び剤形区分が同一の最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（I）によって算定される額を当該最類似薬の年間販売量で加重平均した額）に 100 分の 50 を乗じて得た額を当該新規後発品の薬価とする。ただし、内用薬については、当該新規後発品及び同時期の薬価収載が予定される組成、剤形区分及び規格が当該新規後発品と同

一の後発品（効能及び効果が当該新規後発品と類似しているものに限る。）の銘柄数が10を超える場合は、100分の40を乗じて得た額を当該新規後発品の薬価とする。

ロ バイオ後続品等に係る特例

当該新規収載品がバイオ後続品である場合には、イのうち「100分の50を乗じて得た額」及び「100分の40を乗じて得た額」をそれぞれ、「100分の70を乗じて得た額」及び「100分の60を乗じて得た額」に読み替えて算定される額に、当該バイオ後続品の製造販売業者が承認を申請するに当たって患者を対象に実施した臨床試験の充実度に応じて、100分の10を上限とする割合を当該額に乗じて得た額を加えた額を当該新規後発品の薬価とする。

また、当該新規収載品が、先発品と組成及び剤形区分が同一のバイオ医薬品（バイオ後続品を除く。）である後発品の場合は、イのうち「100分の50を乗じて得た額」及び「100分の40を乗じて得た額」をそれぞれ、「100分の70を乗じて得た額」及び「100分の60を乗じて得た額」に読み替えて算定される額を当該新規後発品の薬価とする。

ハ 有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合

当該新規収載品が有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合には、イ又はロの規定により算定される額に、有用性加算（Ⅱ）を加えた額を当該新規後発品の薬価とする。

ニ 規格間調整

イからハマまでに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

（イ）当該新規後発品の有効成分の含有量

（ロ）イからハマまでにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

（ハ）類似薬の規格間比

ホ 薬価算定の特例

当該新規後発品に、新薬として収載された既収載品中の最類似薬と有効成分の含有量が同一の規格がない場合は、当該最類似薬と有効成分の含有量が同一の規格があるものとして、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額に100分の50（イのただし書に該当する場合は、100分の40）を乗じて得た額（当該新規後発品がバイオ後続品等に係る特例又は有用性加算（Ⅱ）の適用を受ける場合には、適用後の額）を算定値とし、当該算定値から規格間調整により算定される額を当該新規後発品の薬価とする。

へ 最類似薬が新薬創出等加算を受けたことがあり、新薬創出等加算の累積額の控除を受けていない場合又は最類似薬が第3章第2節に規定する品目であり、同規定に基づく控除を受けていない場合は、最類似薬の薬価から、新薬創出等加算の累積額又は第3章第2節の規定により控除すべき額を控除した額を当該最類似薬の薬価とみなして、イからホまでの規定を適用する。

2 新規後発品として薬価収載された既収載品の中に、新規後発品の最類似薬がある場合

(1) 新規後発品として薬価収載された既収載品中に、組成、剤形区分及び規格が新規後発品と同一の類似薬がある場合

イ 薬価算定の原則

組成、剤形区分及び規格が当該新規後発品と同一の類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を当該新規後発品の薬価とする。

なお、当該類似薬が複数となる場合には、薬価が最も低い額のもの（製造販売業者が同一の類似薬がある場合には、当該類似薬のうち薬価が最も低い額のもの）を比較薬とする。

ロ 薬価算定の特例

次の（イ）から（ハ）に掲げる内用薬について合計した銘柄数が初めて10を超える場合には、次の（ロ）に該当する後発品が薬価改定を受けるまでの間は、1のイのただし書に該当するものとして算定した額を当該新規後発品の薬価とする。

（イ）当該新規後発品

（ロ）組成、剤形区分及び規格が当該新規後発品と同一の後発品

（ハ）当該新規後発品と同時期の薬価収載が予定される組成、剤形区分及び規格が当該新規後発品と同一の薬剤（効能及び効果が当該新規後発品と類似しているものに限る。）

ハ 有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合

当該新規後発品が有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合には、イ又はロの規定により算定される額に、有用性加算（Ⅱ）を加えた額を当該新規後発品の薬価とする。

(2) 新規後発品として薬価収載された既収載品中に、組成、剤形区分及び規格が新規後発品と同一の類似薬がない場合

イ 薬価算定の原則

当該新規後発品の最類似薬と有効成分の含有量が同一の規格があるものとして、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を算定値とし、当

該算定値から規格間調整により算定される額を当該新規後発品の薬価とする。

なお、当該最類似薬が複数となる場合には一日薬価が最も低い額のもの（製造販売業者が同一の類似薬がある場合には、当該類似薬のうち薬価が最も低い額のもの）を比較薬とする。

ロ 有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合

当該新規後発品が有用性加算（Ⅱ）の対象となる場合には、イの規定により算定される額に、有用性加算（Ⅱ）を加えた額を当該新規後発品の薬価とする。

第3部 新規収載品の薬価算定の特例

1 キット製品である新規収載品の薬価算定

イ キット製品に係る特例

第1部及び前部の規定に関わらず、キット製品（「注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて」（昭和61年薬審2第98号）に規定するキット製品をいう。以下同じ。）である新規収載品の薬価は、当該キット製品に含まれる薬剤について第1部又は前部の規定により算定される額に、薬剤以外の部分のうちキット製品としての特徴をもたらしている部分の製造販売に要する原材料費を加えた額とする。

ロ 有用性の高いキット製品の薬価算定の特例

当該キット製品が次のいずれかの要件を満たす場合（既収載品のキット製品と比較して、キットの構造、機能に新規性が認められる場合に限る。）には、イにより算定される額に、別表2に定める市場性加算（Ⅱ）の算式を準用して算定される額を加えた額を当該キット製品の薬価とする。

（イ）既収載品（キット製品である既収載品を除く。以下この号において同じ。）を患者に投与する場合に比して、感染の危険を軽減すること

（ロ）既収載品を患者に投与する場合に比して、調剤時の過誤の危険を軽減すること

（ハ）既収載品を患者に投与する場合に比して、救急時の迅速な対応が可能となること

（ニ）既収載品を患者に投与する場合に比して、治療の質を高めること

2 類似処方医療用配合剤の薬価算定

イ 類似処方医療用配合剤の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、類似処方医療用配合剤（製造販売業者が同一のものに限る。）である新規収載品の薬価は、新薬又は類似処方医療用配合剤として薬価収載された最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式

(I) によって算定される額（処方類似性が同様である最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（I）によって算定される額を当該最類似薬の年間販売量で加重平均した額）を当該類似処方医療用配合剤の薬価とする。

ロ 規格間調整

イに関わらず、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

(イ) 当該類似処方医療用配合剤の有効成分の含有量

(ロ) イにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

ハ 最類似薬がイに規定する類似処方医療用配合剤（製造販売業者が同一のものを除く。）に該当する医療用配合剤については、第1部及び前部の規定に関わらず、類似薬効比較方式（I）により算定される額に100分の70を乗じて得た額を当該医療用配合剤の薬価とする。

3 規格間調整のみによる新薬の薬価算定

イ 算定の特例

第1部第1節2（2）②の規定の適用を受けたもののうち、当該新薬が次の（イ）の要件を満たす場合には、当該規定により算出される額に、別表2に定める市場性加算（II）の算式を準用して算定される額を加えた額を、当該新薬が次の（ロ）の要件を満たす場合には、当該規定により算出される額に、別表2に定める小児加算の算式を準用して算定される額を加えた額を当該新薬の薬価とする。

(イ) 類似薬に比して、投与回数の減少等高い医療上の有用性を有することが、客観的に示されていること。

(ロ) 第1章29の特定用途加算又は30の小児加算の要件。

4 不採算品再算定の要件に該当する既収載品について安全対策上の必要性により製造方法の変更等を行い、新規に収載する医薬品の薬価算定

イ 算定の特例

第3章第8節2の不採算品再算定の要件に該当する既収載品（製造販売業者が同一のものに限る。）について安全対策上の必要性により製造方法の変更等を行い、新規に収載する医薬品であって、当該既収載品の薬価に基づく類似薬効比較方式（I）又は類似薬効比較方式（II）により算定したのでは不採算となり、緊急性がある場合には、原価計算方式によって算定される額を当該新規収載品の薬価とする。

5 新医療用配合剤の薬価算定

(1) 特例の対象となる新医療用配合剤

本号の対象となる新医療用配合剤は、次の全ての要件に該当するものとする。ただし、抗 HIV 薬並びに臨床試験の充実度又は临床上のメリットが明らかな注射用配合剤及び外用配合剤を除く。

- イ 当該新医療用配合剤の全ての有効成分について、当該有効成分のみを有効成分として含有する既収載品（配合剤（単剤が薬価収載されていない有効成分を含有する配合剤に限る。）を含む。以下「単剤等」という。）があること（ただし、薬価基準に収載されていない有効成分のうち、一般用医薬品の有効成分等新規性がないと判断される有効成分が配合されている場合には、当該有効成分についてはこの限りでない）。
- ロ 効能及び効果が、当該新医療用配合剤に係る単剤等の効能及び効果の組合せと同様であると認められること（薬価基準に収載されていない有効成分に係る効能及び効果を除く。）。
- ハ 当該新医療用配合剤の投与形態及び当該新医療用配合剤に係る全ての単剤等の投与形態が同一であること。

(2) 新医療用配合剤の特例

- ① 新医療用配合剤に係る全ての単剤等について、製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一のものがある場合（④の場合を除く。）

イ 算定の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、新医療用配合剤に係る全ての単剤等（製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一のものを用いるものとする。）の組合せを比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額に100分の80を乗じて得た額（補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）を当該新医療用配合剤の薬価とする。

ロ 単剤等の一日本薬価との調整

イに関わらず、イにより算定される薬価に基づき計算した一日本薬価が、比較薬とした単剤等の一日本薬価のうち最も高い額を下回る場合には、当該単剤等の一日本薬価と当該新医療用配合剤の一日本薬価とが同一となるように、当該新医療用配合剤の薬価を算定する。

ハ 規格間調整

イ及びロに関わらず、有効成分の組合せ、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、有効成分ごとに次の数値を用いた規格間調整による算定額を求め、その合計により算定する。

- (イ) 当該新医療用配合剤の有効成分の含有量

- (ロ) イ及びロにより算定される当該汎用新規収載品の薬価のうち、当該有効成分の価格に相当する部分及び当該汎用新規収載品における当該有効成分の含有量
- (ハ) 類似薬の規格間比

② 新医療用配合剤に係る単剤等の一部について、製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一のものがある場合（④の場合を除く。）

イ 算定の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、次のいずれか低い額を当該新医療用配合剤の薬価とする。

- (イ) 新医療用配合剤に係る全ての単剤等（製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一のものがある場合には当該単剤等を、また、同一のものがない場合には薬価が最も高い額の単剤等を用いるものとする。）の組合せを比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額に100分の80を乗じて得た額（補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）
- (ロ) 次の各号に掲げる額の合計額（補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）
 - (い) 製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一の単剤等がある有効成分について、当該単剤等を比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額に100分の80を乗じて得た額
 - (ろ) 製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一の単剤等がない有効成分について、薬価が最も低い額の単剤等を比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額

ロ 単剤等の一日本薬価との調整

イに関わらず、イの規定により算定される薬価に基づき計算した一日本薬価が、比較薬とした単剤等の一日本薬価のうち最も高い額を下回る場合には、当該単剤等の一日本薬価と当該新医療用配合剤の一日本薬価とが同一となるように、当該新医療用配合剤の薬価を算定する。

ハ 規格間調整

イ及びロに関わらず、有効成分の組合せ、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、有効成分ごとに次の数値を用いた規格間調整による算定額を求め、その合計により算定する。

- (イ) 当該新医療用配合剤の有効成分の含有量
- (ロ) イ及びロにより算定される当該汎用新規収載品の薬価のうち、当該有効成分の価格に相当する部分及び当該汎用新規収載品における当該

有効成分の含有量
(ハ) 類似薬の規格間比

③ 新医療用配合剤に係る単剤等について、製造販売業者が当該新医療用配合剤と同一のものがない場合（④の場合を除く。）

イ 算定の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、新医療用配合剤に係る全ての単剤等（薬価が最も低い額のものを用いるものとする。）の組合せを比較薬として、類似薬効比較方式（I）によって算定される額（補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）を当該新医療用配合剤の薬価とする。

ロ 単剤等の一日本価との調整

イに関わらず、イの規定により算定される薬価に基づき計算した一日本価が、比較薬とした単剤等の一日本価のうち最も高い額を下回る場合には、当該単剤等の一日本価と当該新医療用配合剤の一日本価とが同一となるように、当該新医療用配合剤の薬価を算定する。

ハ 規格間調整

イ及びロに関わらず、有効成分の組合せ、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、有効成分ごとに次の数値を用いた規格間調整による算定額を求め、その合計により算定する。

(イ) 当該新医療用配合剤の有効成分の含有量

(ロ) イ及びロにより算定される当該汎用新規収載品の薬価のうち、当該有効成分の価格に相当する部分及び当該汎用新規収載品における当該有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

④ 有効成分の組合せ、剤形区分及び製造販売業者が新医療用配合剤と同一の最類似薬がある場合

イ 算定の特例

当該新医療用配合剤の薬価については、有効成分ごとに次の数値を用いた規格間調整による算定額を求め、その合計により算定する。

(イ) 当該新医療用配合剤の有効成分の含有量

(ロ) 当該最類似薬の薬価のうち、当該有効成分の価格に相当する部分及び当該最類似薬における当該有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

- ⑤ 薬価基準に収載されていない有効成分が配合された新医療用配合剤であって、当該有効成分に新規性が認められない場合

イ 算定の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、薬価基準に収載されていない有効成分が配合されていない新医療用配合剤とみなして、①～④のいずれかにより算定する。

6 臨床上併用されない単剤等の組合せを比較薬とする新医療用配合剤の薬価算定

第1部及び前部の規定に関わらず、臨床上併用されない単剤等の組合せを比較薬とする新医療用配合剤（抗HIV薬を除く。）については、第1部第1節の規定により算定される額が当該比較薬の単剤等ごとの一日薬価の合計額を超える場合には、当該合計額を当該新医療用配合剤の薬価とする。

7 組成及び投与形態が同一で効能及び効果が異なる既収載品がある新薬の薬価算定

イ 算定の特例

第1部及び前部の規定に関わらず、組成及び投与形態が同一で効能及び効果が異なる既収載品がある新薬（未承認薬等検討会議における検討結果を踏まえ、厚生労働省が開発を要請又は公募した医薬品等及び主たる効能及び効果又は当該効能及び効果に係る用法及び用量に小児に係るものが明示的に含まれているものを除く。）については、類似薬がある場合であっても、原価計算方式によって算定される額を当該新薬の薬価とする。

ただし、当該原価計算方式によって算定される額が、新薬算定最類似薬を比較薬として、類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額（共同開発その他の理由により、組成及び剤形が同一の新薬算定最類似薬が複数となる場合には、それぞれについて類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額を当該新薬算定最類似薬の年間販売量で加重平均した額。また、補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）又は類似薬効比較方式（Ⅱ）によって算定される額を超える場合には、当該類似薬効比較方式（Ⅰ）又は類似薬効比較方式（Ⅱ）によって算定される額を当該新薬の薬価とする。

ロ 外国平均価格調整

当該新薬について、外国平均価格調整を行う要件に該当する場合には、これにより調整される額を薬価とする。

ハ 規格間調整

イ及びロに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整によ

り算定する。

(イ) 当該新薬の有効成分の含有量

(ロ) イ及びロにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

8 ラセミ体又は先行品が存在する新薬の薬価算定

(1) 特例の対象となる新薬

本号の対象となる新薬は、次のいずれかの要件に該当するものとする。

イ 光学分割した成分を新有効成分とする新薬であって当該成分を含むラセミ体の既収載品と投与経路、効能及び効果等に大きな違いがないもの。

ただし、光学分割を行ったことにより当該ラセミ体に比し高い有効性又は安全性を有することが客観的に示されている場合を除く。

ロ 製造販売業者、主たる効能及び効果、薬理作用、投与形態並びに臨床上の位置付けが同一、又は同一とみなせる既収載品（以下「先行品」という。）があり、当該先行品の薬価収載の日から5年を経過した後に薬価収載されるもの。

ただし、補正加算に該当する場合又は開発の経緯や臨床試験等から臨床的意義が認められる場合を除く。

(2) ラセミ体又は先行品が存在する新薬の特例

イ 算定の特例

第1部の規定に関わらず、当該ラセミ体の既収載品又は当該先行品を比較薬とした類似薬効比較方式（Ⅰ）によって算定される額に100分の80を乗じて得た額（補正加算の対象となる場合には当該額に補正加算を行った額）を当該新薬の薬価とする。ただし、類似薬効比較方式（Ⅱ）の要件にも該当し、当該算定額がより低い場合は、類似薬効比較方式（Ⅱ）によって算定される額を当該新薬の薬価とする。

ロ 規格間調整

イに関わらず、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用新規収載品と非汎用新規収載品とが同時に薬価収載される場合には、非汎用新規収載品に該当するものの薬価については、次の数値を用いた規格間調整により算定する。

(イ) 当該新薬の有効成分の含有量

(ロ) イにより算定される当該汎用新規収載品の薬価及び有効成分の含有量

(ハ) 類似薬の規格間比

9 最低薬価を下回る新規収載品の薬価算定の特例

第1部、第2部又は前号の規定によって算定される額が、別表9の左欄に掲

げる薬剤の区分に従い、同表の右欄に掲げる額（以下「最低薬価」という。）を下回る場合には、同部の規定に関わらず、原則として、最低薬価を当該新規収載品の薬価とする。

第3章 既収載品の薬価の改定

薬価改定においては、改定前の薬価に対して、次の第1節から第11節までの規定を順に適用して算定される額に改定する。

第1節 市場実勢価格加重平均値調整幅方式

当該既収載品の薬価を市場実勢価格加重平均値調整幅方式（別表5）により算定される額（販売量が少ないことその他の理由により、薬価調査により市場実勢価格が把握できない既収載品については、当該既収載品の最類似薬の薬価改定前後の薬価の比率の指数その他の方法により算定される額）に改定する。ただし、当該既収載品の薬価改定前の薬価を超えることはできない。

第2節 新薬創出等加算対象品目等を比較薬にして算定された品目の取扱い

新規に薬価収載された際に新薬創出等加算の対象外であった場合であって、以下のいずれかを比較薬として算定された品目（類似薬効比較方式（Ⅱ）により算定された品目を除く。）は、薬価収載の日から4年を経過した後の最初の薬価改定の際、薬価収載された時点における比較薬の新薬創出等加算の累積額に相当する額又は本規定により比較薬が控除すべき額に相当する額を控除する。ただし、現に新薬創出等加算の対象となっている場合又は薬価改定に際し、新薬創出等加算の対象となる場合はこの限りでない。

（イ）新薬創出等加算を受けたことのある既収載品（第9節2の控除が行われたものを除く。）

（ロ）本節に規定する品目（本規定による控除が行われたものを除く。）

第3節 長期収載品の薬価の改定

1 後発品への置換えが進まない既収載品の薬価の改定

（1）対象品目

本規定の対象品目は、医薬品医療機器等法の規定により昭和42年10月1日以降に承認された既収載品（新規後発品として収載されたものを除く。以下「先発品」という。）であって、当該先発品に係る最初の後発品（当該先発品と組成及び剤形区分が同一のもので最も早く薬価収載された類似薬をいう。以下同じ。）の新規収載後5年を経過し、10年を経過しないもののうち、後発品置換え率（組成及び剤形区分が同一である類似薬のうち後発品であるものへの数量ベースでの置換え率をいう。以下同じ。）が80%未満であって、次のいずれにも該当しないものとする。

イ 日本薬局方収載医薬品（銘柄毎に薬価収載されているものを除く。）

- ロ 生物学的製剤（血液製剤を含む。）
- ハ 漢方製剤及び生薬
- ニ 希少疾病用医薬品であって、希少疾病以外の疾病に対する効能を有しない医薬品
- ホ 第8節の低薬価品の特例のいずれかに該当する医薬品
- へ 後発品価格（組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬のうち後発品であるものの価格をいう。以下同じ。）のうち最も低いものを下回る医薬品

（2）薬価の改定方式

（1）に該当する品目については、本規定の適用前の価格に対して、次の各号に掲げる区分に従い当該各号に掲げる割合を乗じて得た額を引き下げる。ただし、改定後の後発品価格のうち最も高いものを引下げの下限とする。

- イ 後発品置換え率が60%未満 100分の2
- ロ 後発品置換え率が60%以上80%未満 100分の1.75

2 後発品収載後10年を経過した長期収載品の後発品価格への引下げ

（1）対象品目

本規定の対象品目は、次のいずれかに該当する品目とする。

- ① 先発品であって、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後10年を経過したもののうち、次のいずれにも該当しないもの。
 - イ 日本薬局方収載医薬品（銘柄毎に薬価収載されているものを除く。）
 - ロ 生物学的製剤（血液製剤を含む。）
 - ハ 漢方製剤及び生薬
 - ニ 希少疾病用医薬品であって、希少疾病以外の疾病に対する効能を有しない医薬品
 - ホ 第8節の低薬価品の特例のいずれかに該当する医薬品
 - へ 後発品価格のうち最も低いものを下回る医薬品
- ② 先発品であって、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後10年を経過していないもののうち、令和2年度薬価改定以降の薬価改定において後発品置換え率が80%以上であったもので、それ以降の薬価改定（令和3年度薬価改定を除く。）において改めて後発品置換え率が80%以上であることが確認され、かつ、①のイからへまでのいずれにも該当しないもの。

（2）薬価の改定方式

① 後発品への置換えが進んでいるもの（G1）

（1）①に該当する品目のうち、最初の後発品の収載後10年を経過した以降に後発品置換え率が80%以上になったもの又は（1）②に該当する品目（先発品と後発品の効能又は効果が同一でないものを除く。以下「G1品目」という。）については、次に掲げる各号の区分に従い当該各号に掲

げる額に引き下げる。

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

- イ G1品目に該当してから初めて薬価改定（令和3年度薬価改定を除く。以下、この（2）において同じ。）を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2.5倍
- ロ G1品目に該当してから2年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2倍
- ハ G1品目に該当してから4年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の1.5倍
- ニ G1品目に該当してから6年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値

② 後発品への置換えが困難なもの（G2）

（1）に該当する品目のうち、G1品目以外のもの（以下「G2品目」という。）については、次に掲げる各号の区分に従い当該各号に掲げる額に改定する。ただし、本規定の適用前の価格を超えないこととし、改定後の後発品価格のうち最も高いものを引下げの下限とする。

- イ G2品目に該当してから初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2.5倍
- ロ G2品目に該当してから2年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2.3倍
- ハ G2品目に該当してから4年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の2.1倍
- ニ G2品目に該当してから6年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の1.9倍
- ホ G2品目に該当してから8年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の1.7倍
- へ G2品目に該当してから10年を経過した後に初めて薬価改定を受けるもの 後発品価格の加重平均値の1.5倍

（3）補完的な引下げ（C）

（2）の規定により算定される額が、次に掲げる各号の区分に従い当該各号に掲げる額を上回る品目については、（2）の規定に関わらず、当該各号に掲げる額に改定する。ただし、改定後の後発品価格のうち最も高いものを引下げの下限とする。

また、バイオ医薬品については、（2）の規定は適用せず、本規定を適用

することとする。ただし、第2章第2部1ロに該当する後発品が収載されたバイオ医薬品については、(2)の規定及び本規定のいずれも適用する。

イ 後発品置換え率が60%未満 本規定の適用前の価格から、当該額に100分の2を乗じて得た額を控除した額

ロ 後発品置換え率が60%以上80%未満 本規定の適用前の価格から、当該額に100分の1.75を乗じて得た額を控除した額

3 既収載の内用配合剤の薬価の改定の特例

(1) 対象品目

本規定の対象品目は、第2章第3部5の規定により薬価算定されることとなる内用配合剤（補正加算の対象とならないものに限る。）に相当すると認められる既収載品であって、当該内用配合剤の有効成分の単剤等（当該既収載配合剤の比較薬に限る。）が第3節1又は2に該当するものとする。

(2) 薬価の改定方式

(1)に該当する品目については、次により算定される額のうち、いずれか低い額に改定する。

イ 当該内用配合剤の収載時の算定方式に基づき、当該内用配合剤の有効成分のそれぞれの単剤等について薬価改定後の額を反映し、算定した額

ロ 本規定を適用しなかった場合の薬価改定後の額

4 円滑実施措置

本節2の規定の適用について次に掲げる措置を講じる。

(1) 品目ごとに、本規定の適用による引下げ率（本規定の適用前の価格からの本規定の適用後の価格への変化率をいう。以下同じ。）が50%を超えるものについては、50%を上限として本規定を適用する。

(2) 企業ごとに、本規定の適用による影響率（当該企業の医療用医薬品の総売上に対する、本規定の適用により減少すると見込まれる売上の割合をいう。）が5%を超える企業については、当該企業の本規定の適用を受ける全ての品目については、本規定の適用による引下げ率が、次の円滑実施係数を乗じた率となるように本規定を適用する。

$$\text{円滑実施係数} = \frac{\text{影響率} \times 0.5 + 2.5\%}{\text{影響率}}$$

第4節 既収載品の薬価改定時の加算

(1) 対象品目

本規定の対象品目は、次のいずれかに該当する品目とする。

① 小児に係る効能又は効果等が追加された既収載品

医薬品医療機器等法第14条第9項（同法第19条の2第5項において準用

する場合を含む。以下同じ。)の規定に基づき小児に係る効能又は効果又は用法及び用量が追加されたもの。ただし、当該効能又は効果等の追加の承認の申請に当たって、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であることその他の合理的な理由により、臨床試験その他の試験の全部又は一部を新たに実施することなく、文献等を添付することにより申請が可能であった場合など、当該既収載品の製造販売業者の負担が相当程度低いと認められるものを除く。

② 希少疾病に係る効能又は効果等が追加された既収載品

医薬品医療機器等法第 14 条第 9 項の規定に基づき希少疾病に係る効能又は効果又は用法及び用量が追加されたもの（希少疾病用医薬品又はそれに相当すると認められるものに限る。）とする。ただし、当該効能又は効果等の追加の承認の申請に当たって、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であることその他の合理的な理由により、臨床試験その他の試験の全部又は一部を新たに実施することなく、文献等を添付することにより申請が可能であった場合など、当該既収載品の製造販売業者の負担が相当程度低いと認められるものを除く。

③ 先駆的な効能又は効果等が追加された既収載品

医薬品医療機器等法第 14 条第 9 項の規定に基づき効能又は効果又は用法及び用量が追加された先駆的医薬品とする。ただし、当該効能又は効果等の追加の承認の申請に当たって、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であることその他の合理的な理由により、臨床試験その他の試験の全部又は一部を新たに実施することなく、文献等を添付することにより申請が可能であった場合など、当該既収載品の製造販売業者の負担が相当程度低いと認められるものを除く。

④ 特定用途に係る効能又は効果等が追加された既収載品

医薬品医療機器等法第 14 条第 9 項の規定に基づき効能又は効果又は用法及び用量が追加された特定用途医薬品とする。ただし、当該効能又は効果等の追加の承認の申請に当たって、当該申請に係る事項が医学薬学上公知であることその他の合理的な理由により、臨床試験その他の試験の全部又は一部を新たに実施することなく、文献等を添付することにより申請が可能であった場合など、当該既収載品の製造販売業者の負担が相当程度低いと認められるものを除く。

⑤ 市販後に真の臨床的有用性が検証された既収載品

市販後に集積された調査成績により、真の臨床的有用性が直接的に検証されていることが、国際的に信頼できる学術雑誌への論文の掲載等を通じて公表されたものとする。ただし、その根拠となる調査成績が大学等の研

究機関により得られたものである場合など、当該既記載品の製造販売業者の負担が相当程度低いと認められるものを除く。

(2) 薬価の改定方式

(1) に該当する品目については、本規定の適用前の価格に、別表2に定める有用性加算(Ⅱ)の計算方法を準用して算定される補正加算率を乗じて得た額を加えた額に改定する。ただし、(1)の①から④までの複数に該当する場合は、それらのうち補正加算率が最も大きなものを用いる。

第5節 再算定

次に掲げる再算定のいずれか複数に該当する品目については、最も価格の低いものを適用する。

1 市場拡大再算定

(1) 市場拡大再算定対象品

次の要件の全てに該当する品目(以下「市場拡大再算定対象品」という。)については、別表6に定める算式により算定される額に改定する。ただし、本規定の適用前の価格の方が低い額となる場合は、当該額に改定する。

イ 次のいずれかに該当する既記載品

(イ) 薬価記載される際、原価計算方式により薬価算定された既記載品

(ロ) 薬価記載される際、原価計算方式以外の方式により薬価算定されたものであって、薬価記載後に当該既記載品の使用方法の変化、適用対象患者の変化その他の変化により、当該既記載品の使用実態が著しく変化した既記載品

ロ 薬価記載の日(医薬品医療機器等法第14条第9項の規定に基づき効能又は効果の変更(以下「効能変更等」という。)が承認された既記載品については、当該効能変更等の承認を受けた日)から10年を経過した後の最初の薬価改定(令和3年度薬価改定を除く。)を受けていない既記載品

ハ 次のいずれかに該当する既記載品

(イ) 年間販売額(組成及び投与形態が当該既記載品と同一の全ての類似薬(以下「同一組成既記載品群」という。)の薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額の合計額をいう。以下同じ。)が150億円を超え、基準年間販売額の2倍以上となるもの

(ロ) 年間販売額が100億円を超え、基準年間販売額の10倍以上となるもの(イ)を除き、原価計算方式により算定された既記載品に限る。)

なお、基準年間販売額は、次のとおりとする。

- ① 薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定（令和 3 年度薬価改定を除く。）以前の場合

基準年間販売額は、同一組成既収載品群が薬価収載された時点における予想年間販売額の合計額

ただし、当該同一組成既収載品群が、前回の薬価改定以前に、市場拡大再算定（（3）①に規定する市場拡大再算定類似品の価格調整を含む。）又は 3 に規定する用法用量変化再算定（主たる効能又は効果に係る効能変更等に伴い用法及び用量に大幅な変更があった既収載品（類似品を含む。）に対するものに限る。）の対象となっている場合には、直近に当該再算定を行った時点における同一組成既収載品群の年間販売額の合計額とする。

- ② 効能変更等の承認があった場合であって、薬価収載の日から 10 年を経過した後の最初の薬価改定（令和 3 年度薬価改定を除く。）後の場合

基準年間販売額は、効能変更等の承認を受けた日の直前の薬価改定（令和 3 年度薬価改定を除く。）の時点における同一組成既収載品群の年間販売額の合計額

ただし、当該同一組成既収載品群が、前回の薬価改定以前（効能変更等の承認後に限る。）に市場拡大再算定（（3）①に規定する市場拡大再算定類似品の価格調整を含む。）又は用法用量変化再算定（主たる効能又は効果に係る効能変更等に伴い用法及び用量に大幅な変更があった既収載品（類似品を含む。）に対するものに限る。）の対象となっている場合には、直近に当該再算定を行った時点における同一組成既収載品群の年間販売額の合計額とする。

（2）市場拡大再算定の特例

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

イ 薬価収載の日（効能変更等が承認された既収載品については、当該効能変更等の承認を受けた日）から 10 年を経過した後の最初の薬価改定（令和 3 年度薬価改定を除く。）を受けていない既収載品

ロ 次のいずれかに該当する既収載品

（イ）年間販売額が 1,500 億円を超え、基準年間販売額の 1.3 倍以上となるもの

（ロ）年間販売額が 1,000 億円を超え、基準年間販売額の 1.5 倍以上となるもの（（イ）を除く。）

（3）類似品の価格調整

次のいずれかに該当する既収載品については、別表6に定める算式により算定される額に改定する。ただし、本規定の適用前の価格の方が低い額に改定される場合は、当該額に改定することとし、(1)又は(2)に該当する既収載品については、(1)又は(2)により算定される額とする。

① 市場拡大再算定の場合

次のいずれかに該当する既収載品（以下「市場拡大再算定類似品」という。）

イ 当該市場拡大再算定対象品の薬理作用類似薬である既収載品

ロ 市場拡大再算定対象品又は市場拡大再算定類似品と組成が同一の既収載品

ただし、市場規模、薬価基準への収載時期、適応の範囲等を考慮し、市場拡大再算定対象品と市場における競合性が乏しいと認められるものを除く。

② 市場拡大再算定の特例の場合

特例拡大再算定対象品の薬理作用類似薬であって、次のいずれかに該当する既収載品（以下「特例拡大再算定類似品」という。）

イ 薬価収載の際の比較薬が当該特例拡大再算定対象品である既収載品

ロ 薬価収載の際の比較薬が特例拡大再算定類似品である既収載品

ハ 特例拡大再算定対象品又は特例拡大再算定類似品と組成が同一の既収載品

ただし、市場規模、薬価基準への収載時期、適応の範囲等を考慮し、特例拡大再算定対象品と市場における競合性が乏しいと認められるものを除く。

ただし、特例拡大再算定対象品又は特例拡大再算定類似品として改定を受けた品目は、当該改定の適用日の翌日から起算して4年を経過する日までの間、一回に限り、①又は②に該当した場合であっても、市場拡大再算定類似品又は特例拡大再算定類似品として取り扱わないものとする。

2 効能変化再算定

(1) 主たる効能変化品の再算定

次の全ての要件に該当する汎用規格の既収載品については、別表7に定めるところにより算定される額に改定する。ただし、別表7の1(1)に該当する場合は本規定を適用しない。

イ 効能変更等がなされた既収載品であって、当該効能変更等が、薬価算定上、主たる効能及び効果の変更と認められる既収載品

ロ 当該変更後の主たる効能及び効果に係る類似薬（新薬として薬価収載されたものに限り、当該既収載品と組成及び投与形態が同一のものを除く。）

がある既収載品

(2) 主たる効能変化品の再算定の特例

次の全ての要件に該当する汎用規格の既収載品（以下「特例効能変化再算定対象品」という。）については、別表7に定めるところにより算定される額に改定する。ただし、別表7に定めるところにより算定される額が当該既収載品について効能変化再算定の適用前の額を上回る場合は本規定を適用しない。

- イ 効能変更等がなされた既収載品であって、当該効能変更等が、薬価算定上、主たる効能及び効果の変更と認められる既収載品
- ロ 当該変更後の主たる効能及び効果に係る薬理作用類似薬（当該既収載品と組成及び投与形態が同一のものを除く。）がない既収載品
- ハ 当該変更後の主たる効能及び効果と同一又は類似する効能及び効果を有する既収載品であって、治療上の位置づけ等が類似するもの（以下「参照薬」という。）があり、当該変更後の主たる効能及び効果に係る一日薬価が、参照薬の一日薬価の10倍以上となるもの
- ニ 参照薬の年間販売額が150億円以上である既収載品
- ホ 主たる効能及び効果の変更に伴い適用対象患者が現に使用されている患者数から最大で10倍以上に拡大すると認められる既収載品であって、適用対象患者が最大で5万人以上と認められる既収載品
- ヘ 当該変更後の主たる効能及び効果が根治的治療法に該当する既収載品、生命に重大な影響のある重篤疾患、指定難病、血友病又は抗HIVの効能及び効果を追加した既収載品でないこと。

(3) 主たる効能変化品の類似薬の価格調整

次のいずれかに該当する既収載品については、別表7に定める算式より算定される額に改定する。

- イ 主たる効能変化品（特例効能変化再算定対象品を含む。以下、本節において同じ。）と、組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の汎用規格の既収載品（主たる効能変化品と同様の効能変更等があったものに限る。）
- ロ (1)又は(2)の効能変化再算定を行った後に、当該主たる効能変化品と組成及び投与形態が同一である類似薬について、同様の効能変更等があった既収載品

3 用法用量変化再算定

(1) 用法用量変化再算定の原則

医薬品医療機器等法第14条第9項の規定に基づき、主たる効能又は効果に係る用法及び用量に変更があった既収載品（主たる効能変化品及び主たる効能変化品の類似薬の価格調整の対象となる既収載品並びに副作用の発生の防止等安全対策上の必要性により主たる効能及び効果に係る通常最大用量が減

少した既収載品を除く。)については、別表8に定める算式により算定される額に改定する。

主たる効能又は効果に係る効能変更等に伴い用法及び用量に大幅な変更があった既収載品については、市場規模が100億円を超え、かつ、市場規模が効能変更等の承認を受けた日の直前の薬価改定(令和3年度薬価改定を除く。)の時点における年間販売額(同一組成既収載品群の年間販売額をいう。)から10倍以上となった場合に、別表8に定める算式により算定される額に改定する。

これらの規定は、当該規定の対象となった医薬品(類似品を含む。)が薬価収載の際の比較薬である医薬品(用法及び用量の変更後に比較薬とした場合に限る。)についても、類似品として適用する。

(2) 用法用量変化再算定の特例

薬価収載時又は効能又は効果の追加の際に定めた保険適用上の投与期間及び適用対象となる患者の範囲が変更された既収載品については、別表8に定める算式により算定される額に改定する。ただし、(1)に該当する既収載品については、(1)により算定される額に改定する。

4 薬価改定の際以外の再算定

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

(2) 効能変更等がなされた既収載品であつて、当該効能変更等が、薬価算定上、主たる効能及び効果の変更と認められる既収載品のうち、本節2に定める要件に該当する既収載品について、当該効能変更等の前の年間販売額が350億円を超える場合は、薬価改定の際に限らず、年4回、薬価を改定する。

(3) 薬価改定の際の再算定(市場拡大再算定、効能変化再算定又は用法用量変化再算定をいう。以下同じ。)又は薬価改定の際以外の再算定を連続して行う場合は、これらの改定が施行される前の年間販売額に基づく再算定は、行わないこととする。ただし、次のとおりとする。

イ 薬価改定の際以外の再算定が施行される前に実施された薬価調査に基づき薬価改定を行う場合は、当該再算定が施行される前の薬価を改定前薬価とする薬価改定後の額が当該再算定後の額より低い場合は、当該薬価改定後の額に改定する。

- ロ 薬価改定（再算定が行われたものを除く。）が施行される前の年間販売額に基づき薬価改定の際以外の再算定を行う場合は、当該薬価改定が施行される前の薬価を再算定前薬価とする再算定後の額が当該薬価改定後の額より低い場合は、当該再算定後の額に改定する。

第6節 条件・期限付承認を受けた再生医療等製品の特例

1 対象品目

医薬品医療機器等法第23条の26第1項の規定により条件及び期限を付して承認（以下「条件・期限付承認」という。）を受けた再生医療等製品であって、同条第5項に基づき期限内に承認申請を行い、承認を受けたもの。

2 改めて評価を行う場合の取扱い

対象品目の条件・期限付承認を受けた効能及び効果について、条件・期限付承認を受けた時点では明らかでなかった医療上の有用性が改めて承認を受けた際に客観的に示された場合は、改めて補正加算の該当性を決定し、薬価改定の際に限らず、年4回、価格調整を行う。その際、補正加算額は別表2に定める算式により算定する。

第7節 後発品等の価格帯

1 組成、剤形区分及び規格が同一である既記載品群の価格帯

次の（1）から（3）までに定めるいずれかの要件に該当する既記載品については、各号に掲げる品目ごとに、本規定の適用前の価格を加重平均する。

ただし、改定前の薬価が、各号に掲げる品目の本規定の適用前の価格の加重平均値を下回る品目については、各号ごとに、本規定の適用前の当該品目の価格を別途加重平均する（（1）に掲げる品目を除く。）。

- （1）組成、剤形区分及び規格が同一である全ての類似薬のうち、本規定の適用前の価格が最も高いものに100分の50を乗じて得た額以上の算定額となる既記載の後発品。ただし、改定前の薬価が、本号に掲げる既記載品の本規定の適用前の価格の加重平均値を下回る既記載品であって、前回の薬価改定において（2）又は（3）に該当したものを除く。

- （2）次のいずれかに該当するもの。

- イ 組成、剤形区分及び規格が同一である全ての類似薬のうち、本規定の適用前の価格が最も高いものに100分の30を乗じて得た額以上かつ100分の50を乗じて得た額を下回る算定額となる既記載の後発品。ただし、改定前の薬価が、本号に掲げる既記載品の本規定の適用前の価格の加重平均値を下回る既記載品であって、前回の薬価改定において（3）に該当したものを除く。

- ロ 組成、剤形区分及び規格が同一である全ての類似薬のうち、本規定の適用前の価格が最も高いものに100分の50を乗じて得た額以上の算定額

となる既収載品のうち、改定前の薬価が（１）に掲げる既収載品の本規定の適用前の価格の加重平均値を下回るものであって、前回の薬価改定において本号に該当したものの。

（３）次のいずれかに該当するもの。

イ 組成、剤形区分及び規格が同一である全ての類似薬のうち、本規定の適用前の価格が最も高いものに 100 分の 30 を乗じて得た額を下回る算定額となる既収載品。

ロ 組成、剤形区分及び規格が同一である全ての類似薬のうち、（１）及び（２）に該当しない既収載の後発品。

ただし、第 2 章第 2 部 1 イの規定により比較薬の薬価に 100 分の 50 を乗じて算定された後発品の額が、同部 2（１）ロの規定により比較薬の薬価に 100 分の 40 を乗じて算定された後発品（薬価調査により市場実勢価格が把握できないものに限る。）のみからなる価格帯に入る場合、前者の額は、後者の本規定の適用前の価格に集約する。

2 G 1 品目又は G 2 品目に係る後発品の価格帯

（１）G 1 品目に係る後発品の価格帯

1 の規定に関わらず、G 1 品目のうち、市場から撤退する予定の先発品に係る後発品については、当該 G 1 品目が撤退を決めた後の最初の薬価改定（当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後 12 年を経過した後の薬価改定に限る。）の際、次に掲げる各号の区分に該当する企業が製造販売する後発品ごとに加重平均により価格を集約する。

ただし、ロの企業が製造販売する後発品については、改定前の薬価が加重平均値（組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬ごとに本規定の適用前の価格を加重平均した値。以下本節において同じ。）以上の品目と加重平均値を下回る品目のそれぞれで改めて加重平均を行い、価格を集約する。なお、集約した価格が最低薬価を下回る場合、当該加重平均に含まれる各後発品について、当該後発品に係る最低薬価を適用する。また、ロの企業が製造販売する後発品の価格はイの企業が製造販売する後発品の価格を超えないこととする。

イ 当該 G 1 品目に係る後発品について増産対応する企業であって、合算して後発品生産量が全後発品の 50% を超える単一又は複数の企業

ロ イ以外の企業

（２）G 2 品目に係る後発品等の価格帯

1 の規定に関わらず、G 1 品目のうち、市場から撤退しない予定の先発品に係る後発品及び G 2 品目に係る後発品については、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後 12 年を経過した後の薬価改定において、改定前の薬価

が加重平均値以上の品目と加重平均値を下回る品目のそれぞれで改めて加重平均を行い、価格を集約する。なお、集約した価格が最低薬価を下回る場合、当該加重平均に含まれる各後発品について、当該後発品に係る最低薬価を適用する。

第8節 低薬価品の特例

1 基礎的医薬品

(1) 対象品目の要件

本規定の対象品目は、次の①又は②のいずれかに該当する既収載品（十分な収益性が見込まれるものを除く。）とする。

① 次の全ての要件に該当する既収載品

- イ 過去に不採算品再算定が適用された有効成分を含有する既収載品、病原生物に対する医薬品、医療用麻薬、生薬、軟膏基剤又は歯科用局所麻酔剤のいずれかに該当すること。
- ロ 医療上の位置付けが確立し、広く臨床現場で使用されていることが明らかであること。
- ハ 当該既収載品並びに組成及び剤形区分が同一である全ての類似薬のうち、薬価収載の日から25年を経過しているものがあること。
- ニ 当該既収載品並びに当該既収載品と組成及び剤形区分が同一である類似薬の平均乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えないこと。

② 次の全ての要件に該当する安定確保医薬品のカテゴリA（令和3年3月26日付け厚生労働省医政局経済課公表）に位置付けられた既収載品

- イ 長期収載品の薬価改定の規定に係る次のいずれにも該当しないこと。
 - (イ) 先発品（当該先発品に係る後発品が収載されているものに限る。）であって、当該先発品に係る最初の後発品の新規収載後10年を経過していないもの
 - (ロ) (イ)に該当する先発品と組成、剤形区分が同一である類似薬
 - (ハ) G1品目であって、G1品目に該当してから6年を経過した後の最初の薬価改定を受けていないもの
 - (ニ) G2品目であって、G2品目に該当してから10年を経過した後の最初の薬価改定を受けていないもの
- ロ 当該既収載品並びに当該既収載品と組成及び剤形区分が同一である全ての類似薬のうち、薬価収載の日から25年を経過しているものがあること。
- ハ 当該既収載品並びに当該既収載品と組成及び剤形区分が同一である全ての類似薬（イを満たすものに限る。）の平均乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えないこと。

(2) 薬価の改定方式

① (1)の要件に該当する既収載品について、当該既収載品並びに当該既収載品と組成、剤形区分及び製造販売業者が同一である類似薬(1)の要件に該当する品目に限る。)の平均乖離率が、全ての既収載品の平均乖離率を超えない場合は、次の各号に掲げる区分に従い当該各号に掲げる額に改定する。

イ 前回の薬価改定において(1)の要件に該当した既収載品

薬価改定前の薬価(本規定適用前の額が薬価改定前の薬価を上回る場合には、当該額。以下この(2)において同じ。)

ロ 前回の薬価改定において(1)の要件に該当しなかった既収載品

薬価改定前の薬価(ただし、当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合は、薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額が最も大きい銘柄の薬価改定前の薬価(以下「汎用銘柄薬価」という。))

② ①以外の場合には、(1)の対象となった既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一の類似薬であって、①に該当しない全ての当該類似薬の本規定の適用前の価格の加重平均値に改定する。ただし、改定前薬価を超える場合は当該額とする。

③ ①の規定に関わらず、前回の薬価改定において②に該当した既収載品が①に該当する場合は、当該既収載品については、当該既収載品の薬価改定前の薬価と汎用銘柄薬価の相加平均値に改定する。ただし、当該相加平均値が、当該既収載品の改定前薬価を下回る場合には、当該薬価とする。また、これまでに本規定の対象となったことがある品目について、本規定適用後の額がその際の改定後の薬価を上回る場合には、当該薬価とする。

2 不採算品再算定

1 (1)の要件に該当しない既収載品又は1(1)の要件に該当する既収載品のうち、製造販売に要する原価等が著しく上昇したと認められるもの等について、次のいずれかの要件に該当する場合は、原価計算方式によって算定される額(当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬がある場合には、それぞれについて原価計算方式によって算定される額のうち、最も低い額)を当該既収載品の薬価とする。

ただし、営業利益率は、製造販売業者の経営効率を精査した上で、100分の5を上限とする。

イ 保険医療上の必要性が高いものであると認められる既収載品であって、薬価が著しく低額であるため製造販売業者が製造販売を継続することが困難であるもの(当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬があ

る場合には、全ての類似薬について該当する場合に限る。)

- ロ 新規後発品として薬価収載された既収載品のうち、薬価が著しく低額であるため製造販売業者が製造販売を継続することが困難であるもの（当該既収載品と組成、剤形区分及び規格が同一である類似薬（新規後発品として薬価収載されたものに限る。）がある場合には、当該全ての類似薬について該当する場合に限る。）

なお、安全対策上の必要性により製造方法の変更等を行ったものであって、当該既収載品の薬価をそのまま適用しては不採算となり、緊急性があるものについては、薬価改定の際に限らず、当該薬価を改定することができる。

3 最低薬価

薬価改定の際、1又は2の要件に該当しない既収載品について、本規定の適用前の価格が、別表9の左欄に掲げる薬剤の区分に従い、同表の右欄に掲げる額（以下「最低薬価」という。）を下回る場合には、最低薬価に改定する。

なお、本規定の適用前に価格帯集約を受けた医薬品であって、価格帯のうちいずれかの品目が最低薬価を下回る場合は、同一の価格帯に含まれる既収載品の中で最も高額な最低薬価を当該価格帯に含まれる全ての医薬品の最低薬価とする。

第9節 新薬創出・適応外薬解消等促進加算

1 加算

(1) 対象品目

新薬創出・適応外薬解消等促進加算（以下「新薬創出等加算」という。）の対象品目は、次に掲げる全ての要件に該当する既収載品とする。

イ 新薬として薬価収載され、当該品目に係る後発品が薬価収載されていないこと（薬価収載の日から15年を経過していないものに限る。）

ロ 次のいずれかの要件に該当すること

- ① 希少疾病用医薬品として指定された効能又は効果について承認を受けている医薬品
- ② 未承認薬等検討会議における検討結果を踏まえ、厚生労働省が開発を公募した医薬品
- ③ 薬価収載の際、画期性加算、有用性加算（Ⅰ）、有用性加算（Ⅱ）若しくは営業利益率のプラスの補正の対象となった医薬品（第3章第6節の規定により画期性加算、有用性加算（Ⅰ）若しくは有用性加算（Ⅱ）の対象となった再生医療等製品を含む。）、薬価改定までに、これらの加算（有用性加算（Ⅱ）の要件ニのみに該当する場合を除く。）に相当すると認められる効能又は効果が追加されたもの（既存の効能又は効果の対象患者の限定を解除したもの等、既存の効能と類似性が高いと認められる効能追加等の場合を除く。）又は薬価改定の際、市販後に真の臨

床的有用性が検証された既収載品の薬価の改定の特例を受けた医薬品（以下「加算適用品」という。）

- ④ 新規作用機序医薬品（薬価収載時に薬理作用類似薬がなしとされた医薬品をいう。）又は新規作用機序医薬品に相当すると認められる効能若しくは効果が追加されたもの（既存の効能又は効果の対象患者の限定を解除したもの等、既存の効能と類似性が高いと認められる効能追加等の場合を除く。）であって、別表 10 の基準に該当する医薬品
 - ⑤ 薬価収載時に薬理作用類似薬が 1 又は 2 であり、かつ最も早く収載された薬理作用類似薬の収載から 3 年以内に収載された医薬品であって、薬理作用類似薬のうち最も早く収載された医薬品が加算適用品又は別表 10 の基準に該当するもの
 - ⑥ 先駆的医薬品であって、当該医薬品の指定に係る効能又は効果又は用法及び用量について承認を受けているもの
 - ⑦ 特定用途医薬品であって、当該医薬品の指定に係る効能又は効果又は用法及び用量について承認を受けているもの
 - ⑧ 薬剤耐性菌の治療に用いる医薬品
- ハ 第 2 章第 3 部 5 の規定により薬価算定されることとなる配合剤（補正加算の対象とならないものに限る。）に相当すると認められるものについては、薬価収載の日から 15 年を経過した既収載品の有効成分又は後発品が薬価収載されている既収載品の有効成分を含有するものでないこと
- ニ 第 5 節の再算定（薬価改定の際の再算定に限る。）のいずれにも該当しないこと

（2）対象企業

新薬創出等加算の対象企業は、未承認薬等検討会議における検討結果を踏まえ、厚生労働省から開発を要請された品目について、開発の拒否、合理的な理由のない開発の遅延等、適切に対応を行わなかった企業以外の企業とする。

（3）薬価の改定方式

（1）に該当する品目については、（2）に掲げる企業が製造販売するものに限り、本規定の適用前の価格に、別表 11 に定める額を加えた額に改定する。

2 控除

これまで新薬創出等加算を受けたことのある既収載品について、初めて次の要件のいずれかに該当した場合は、これまで受けた新薬創出等加算の累積額を本規定の適用前の価格から控除する。

- イ 当該既収載品に係る後発品が薬価収載されていること
- ロ 薬価収載の日から 15 年を経過していること

- ハ 第2章第3部5の規定により薬価算定されることとなる配合剤（補正加算の対象とならないものに限る。）に相当すると認められるものについては、薬価収載の日から15年を経過した既収載品の有効成分又は後発品が薬価収載されている既収載品の有効成分を含有するものであること
- ニ 未承認薬等検討会議における検討結果を踏まえ、厚生労働省から開発を要請された品目について、開発の拒否、合理的な理由のない開発の遅延等、適切に対応を行わなかった企業が製造販売するものであること

第10節 既収載品の外国平均価格調整

次の全ての要件に該当する品目（平成30年3月以前に薬価収載された品目については、再算定の対象となったものに限る。）については、本規定の適用前の価格に外国平均価格調整（引上げ調整を除く。）を行う。

- イ 原薬・製剤を輸入していること
- ロ 薬価収載の際、原価計算方式により算定されたこと
- ハ 薬価収載の際、参照できる外国価格がなかったこと
- ニ 薬価収載の後、いずれかの外国価格が初めて掲載されたこと

第11節 費用対効果評価

1 対象品目

費用対効果評価に基づく価格調整の対象品目は、「医薬品、医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価に関する取扱いについて」（令和4年2月9日医政発0209第5号、保発0209第6号。以下「費用対効果評価通知」という。）に基づき費用対効果評価の対象品目に指定され、中央社会保険医療協議会総会において費用対効果評価の結果が決定された医薬品とする。

2 価格調整方法

対象品目について、費用対効果評価の結果及び別表12に定める算式により、薬価改定の際に限らず、年4回、価格調整を行う。なお、薬価改定と費用対効果評価に基づく価格調整を同時に行う場合には、各品目のICER（対象品目の増分費用効果比をいう。以下同じ。）等は、当該医薬品及び比較対照技術（比較対照品目を含む。以下同じ。）の改定後の価格に基づき算出したものを用いることとする。

第4章 実施時期等

1 実施時期

- (1) 新規収載品に係る薬価算定基準は、平成12年4月に承認を受けた薬剤に係る通常の薬価収載時から適用する。
- (2) 効能変化再算定、用法用量変化再算定は、平成12年4月以降に医薬品医療

機器等法の承認を受けたものその他の当該各号に定める要件を満たしたものについて適用し、当該要件を満たした時期に応じ、平成 12 年度薬価改定以降の最初の薬価改定又は当該薬価改定後の薬価改定の際に実施する。

- (3) 第 3 章第 2 節の規定は、令和 2 年度薬価改定以降に薬価収載されたものに適用する。第 3 章第 3 節 2 (1) ②の規定は令和 2 年度薬価改定以降の薬価改定より施行する。また、第 3 章第 9 節 1 (1) ロの④の新規作用機序医薬品に相当すると認められる効能又は効果が追加されたものに関する規定並びに⑥及び⑧の規定は、令和 2 年度薬価改定以降に薬価収載又は効能追加等されたものに適用する。
- (4) 第 3 章第 9 節 1 (1) ロの③の効能又は効果が追加されたものに係る規定は、令和 4 年 4 月以降に追加された効能又は効果に係る医薬品医療機器等法の承認を受けたものに適用する。

2 改正手続

薬価算定基準の改正は、中央社会保険医療協議会の承認を経なければならない。

3 経過措置

- (1) 薬価算定基準の実施にあたっては、平成 12 年 3 月 31 日において薬価収載されているものについては、当該既収載品が新規に薬価収載された際に新薬の定義に該当すると認められる場合には、新薬として薬価収載された既収載品とみなし、当該既収載品が新規に薬価収載された際に新規後発品の定義に該当すると認められる場合には、新規後発品として薬価収載された既収載品とみなす。
- (2) 前回の薬価改定において最低薬価とみなして最低薬価に係る規定を適用することとされた既収載品及び令和 4 年 3 月 31 日における薬価が最低薬価を下回る既収載品の薬価については、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）を最低薬価とみなして、最低薬価に係る規定を適用する。ただし、当該薬価（再算定により薬価が引き上げられた場合には、当該再算定後の薬価）が、最低薬価以上のときはこの限りでない。
- (3) 令和 4 年度薬価改定においては、第 3 章第 8 節 1 (2) 中、「前回の薬価改定において (1) の要件に該当」とあるのは、「前回の薬価改定において「薬価算定の基準について」（令和 3 年 2 月 10 日付け保発 0210 第 3 号厚生労働省保険局長通知別添）第 3 章第 8 節 1 (1) イ、ロ及びハのすべての要件に該当」と、「前回の薬価改定において②に該当した」とあるのは、「前回の薬価改定において「薬価算定の基準について」（令和 3 年 2 月 10 日付け保

発 0210 第 3 号厚生労働省保険局長通知別添) 第 3 章第 8 節 1 (2) の適用を受けた」と読み替えるものとする。

別表 1

剤形区分

内用薬

- 内-1 錠剤、口腔内崩壊錠、分散錠、粒状錠、カプセル剤、丸剤
- 内-2 散剤、顆粒剤、細粒剤、末剤
- 内-3 液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、経口ゼリー剤（成人用）
- 内-4 液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、経口ゼリー剤（小児用）
- 内-5 チュアブル、バッカル、舌下錠

注射薬

- 注-1 注射剤（キット製品でないもの）
- 注-2 注射剤（キット製品）

外用薬

- 外-1 軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、液剤、スプレー剤、ゼリー剤、パウダー剤、ゲル剤
- 外-2 吸入剤（吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤）
- 外-3 眼科用剤（点眼剤、眼軟膏）
- 外-4 耳鼻科用剤（点鼻剤、点耳剤、耳鼻科用吸入剤・噴霧剤）
- 外-5 パップ剤、貼付剤、テープ剤、硬膏剤
- 外-6 坐剤、膣剤
- 外-7 注腸剤
- 外-8 口嗽剤、トローチ剤（口腔内に適用するものを含む。）
- 外-9 外-1 から外-8 までのそれぞれの区分のキット製品

(注) ただし、上記で同一の剤形区分とされる薬剤であっても、組成及び規格が同一であって、製剤の工夫により効能、効果、用法又は用量が明らかに異なる場合は、別の剤形区分とみなす。

別表 2

補正加算の計算方法

1 基本的考え方

(1) 一つの補正加算に該当する場合

$$\text{加算額} = \text{算定値} \times \alpha \quad (\text{補正加算率})$$

(2) 複数の補正加算に該当する場合

$$\text{加算額} = \text{算定値} \times (\alpha_1 + \alpha_2 + \dots)$$

ただし、原価計算方式の場合は、加算額に対して、開示度に応じた加算係数を乗ずる。

$$\text{開示度} = \frac{\text{製品総原価のうち薬価算定組織での開示が可能な額}}{\text{製品総原価}}$$

$$\text{加算係数} = 1.0 \quad (\text{開示度} \geq 80\%)$$

$$\text{加算係数} = 0.6 \quad (50\% \leq \text{開示度} < 80\%)$$

$$\text{加算係数} = 0 \quad (\text{開示度} < 50\%)$$

2 各補正加算率の計算方法

(1) 補正加算における補正加算率 (α) の算式

$$\alpha = \frac{A}{100}$$

(注) A : 当該新規収載品目に対して適用される率 (%)

ただし、Aの範囲は次のとおり。

・画期性加算	$70 \leq A \leq 120$
・有用性加算 (I)	$35 \leq A \leq 60$
・有用性加算 (II)	$5 \leq A \leq 30$
・市場性加算 (I)	$10 \leq A \leq 20$
・市場性加算 (II)	$A = 5$
・特定用途加算	$5 \leq A \leq 20$
・小児加算	$5 \leq A \leq 20$
・先駆加算	$10 \leq A \leq 20$

(2) 補正加算前の価格が1,000万円を超える再生医療等製品（年間販売額（収載時にあっては本規定適用前のピーク時予測売上高）が50億円を超えるものに限る。）における補正加算率 (α) の算式

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log\left(\frac{P}{10,000,000}\right) / \log\left(\frac{5,000,000}{10,000,000}\right)}$$

(ただし、 $P > 10,000,000$)

(注) A：当該再生医療等製品に対して適用される率(%) (2(3)に該当する再生医療等製品の場合は、2(3)により算出された α に100を乗じた値。)

P：補正加算前の価格

(3) 第3章第6節に定める条件・期限付承認を受けた再生医療等製品の特例における補正加算率(α)の算式

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log(\frac{X}{20})/\log(\frac{10}{20})}$$

(ただし、 $0.5A/100 \leq \alpha \leq 1.5A/100$)

(注) α ：補正加算率

A：当該再生医療等製品に対して適用される率(%)

X：億円単位で示した当該再生医療等製品の同一組成既収載品群の薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額の合計額

(4) 別表6において有用性加算(Ⅱ)の計算方法を準用する場合における補正加算率(α)の算式

イ) 内用薬及び外用薬

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log(\frac{X}{50})/\log(\frac{25}{50})}$$

(ただし、 $2.5/100 \leq \alpha \leq 15/100$)

ロ) 注射薬

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log(\frac{X}{20})/\log(\frac{10}{20})}$$

(ただし、 $2.5/100 \leq \alpha \leq 15/100$)

(注) A：当該市場拡大再算定対象品、当該特例拡大再算定対象品又は当該類似品に対して適用される率(%)

X：億円単位で示した当該市場拡大再算定対象品又は当該特例拡大再算定対象品の同一組成既収載品群の薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額の合計額

ただし、 $0.5A/100 \leq \alpha \leq 1.5A/100$ とする。

(5) 第3章第4節に定める既収載品の薬価改定時の加算において、有用性加算(Ⅱ)の計算方法を準用する場合における補正加算率(α)の算式

イ) 内用薬及び外用薬

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log(\frac{X}{50})/\log(\frac{25}{50})}$$

(ただし、 $2.5/100 \leq \alpha \leq 15/100$)

ロ) 注射薬

$$\alpha = \frac{A}{100} \times 1.5^{\log(\frac{X}{20})/\log(\frac{10}{20})}$$

(ただし、 $2.5/100 \leq \alpha \leq 15/100$)

(注) A：当該既収載品に対して適用される率 (%)

X：億円単位で示した当該既収載品の同一組成既収載品群（当該薬価の改定の特例の対象となるものに限る。）の薬価改定前の薬価を基に計算した年間販売額の合計額

ただし、 $0.5A/100 \leq \alpha \leq 1.5A/100$ とする。

別表 3

外国平均価格調整の計算方法

- 1 当該新規収載品の算定値が、外国平均価格の4分の5に相当する額を超える場合（当該新規収載品の有効成分の含有量が、類似している外国の薬剤を上回る場合を除く。）

次の算式により算定される額

$$\left(\frac{1}{3} \times \frac{\text{算定値}}{\text{外国平均価格}} + \frac{5}{6} \right) \times \text{外国平均価格}$$

- 2 当該新規収載品の算定値が、外国平均価格の4分の3に相当する額未満の場合（当該新規収載品の有効成分の含有量が、類似している外国の薬剤を下回る場合を除く。）

次の算式により算定される額（ただし、算定値の2倍に相当する額を超える場合には、当該額とする。）

$$\left(\frac{1}{3} \times \frac{\text{算定値}}{\text{外国平均価格}} + \frac{1}{2} \right) \times \text{外国平均価格}$$

- 3 組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の複数の新規収載品が、同時に薬価収載される場合

当該新規収載品のうち、上記1又は2の場合に該当するものについて、下記の算式により算定された変化率を、全ての新規収載品の数で相加平均した数値を用いて、薬価を求める算式により算定される額

<変化率を求める算式>

$$\text{変化率} = \frac{1 \text{ 又は } 2 \text{ の算式により算定される額}}{\text{算定値}} - 1$$

<薬価を求める算式>

$$\text{算定値} \times (1 + \text{変化率の相加平均値})$$

別表 4

規格間調整の計算方法

1 類似薬の規格間比を求める算式

$$\log (Q2/Q1) / \log (Y2/Y1)$$

Q1＝汎用規格の類似薬中、年間販売量が最も多い既収載品の薬価

Q2＝当該既収載品と別の規格の類似薬（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一のものに限る。）のうち、年間販売量が2番目のものの薬価

Y1＝汎用規格の類似薬中、年間販売量が最も多い既収載品の有効成分の含有量

Y2＝当該既収載品と別の規格の類似薬（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一のものに限る。）のうち、年間販売量が2番目のものの有効成分の含有量

（注）組成、剤形区分及び製造販売業者が当該非汎用新規収載品と同一の最類似薬がある場合であって、当該最類似薬に別の規格の類似薬（組成、剤形区分及び製造販売業者が同一のものに限る。）があるときは、当該最類似薬と、当該類似薬のうち最類似薬に次いで2番目の年間販売量のもの（剤形区分内における剤形の違いは考慮しない。）とで規格間比を計算する。

2 非汎用新規収載品の薬価（P2）を求める関係式

$$\log (P2/P1) / \log (X2/X1) = \text{類似薬の規格間比}$$

P1＝汎用新規収載品又は最類似薬の薬価

P2＝当該非汎用新規収載品の薬価

X1＝汎用新規収載品又は最類似薬の有効成分の含有量

X2＝当該非汎用新規収載品の有効成分の含有量

（注）類似薬の規格間比が複数ある場合には最も類似性が高い類似薬の規格間比とし、規格間比が1を超える場合及び類似薬の規格間比がない場合は1とする。ただし、内用薬については、 $X2 > X1$ （ $X2$ が通常最大用量を超える用量に対応するものである場合に限る。）であって、最も類似性が高い類似薬の規格間比が0.5850を超える場合及び類似薬の規格間比がない場合は0.5850とする。

また、製剤上の工夫をすることなく、投与期間の延長のみを目的として含有量が増加した製剤に対し、規格間調整が適用される場合は、規格間比の上限を0.5850とする。

別表 5

市場実勢価格加重平均値調整幅方式の計算方法

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品の保険医療} \\ \text{機関等における薬価算定} \\ \text{単位あたりの平均的購入} \\ \text{価格（税抜き市場実勢価} \\ \text{格の加重平均値）} \end{array} \right] \times \{ 1 + (1 + \text{地方消費税率}) \times \text{消費税率} \} + \text{調整幅}$$

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

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

調整幅：薬剤流通の安定のための調整幅とし、改定前薬価の 2/100 に相当する額

別表 6

市場拡大再算定対象品等の計算方法

1 市場拡大再算定対象品及び市場拡大再算定類似品に係る計算方法

$$\text{薬価改定前の薬価} \times \{ (0.9)^{\log X / \log 2} + \alpha \}$$

ただし、原価計算方式により算定され、年間販売額の合計額が 100 億円を超え 150 億円以下、かつ基準年間販売額の 10 倍以上となる場合

$$\text{薬価改定前の薬価} \times \{ (0.9)^{\log X / \log 10} + \alpha \}$$

(注) 上記算式による算定値が、原価計算方式により薬価を算定した対象品及びその類似品については薬価改定前の薬価の 75/100 に相当する額を下回る場合、原価計算方式以外の方式により薬価を算定した対象品及びその類似品については薬価改定前の薬価の 85/100 を下回る場合には、当該額とする。

第 3 章第 2 節の新薬創出等加算対象品目等を比較薬にして算定された品目の取扱い及び第 9 節 2 の新薬創出等加算の控除の対象となる品目については、薬価改定前の薬価については、当該規定に基づく控除を行った後の額とする。以下同じ。

2 特例拡大再算定対象品及び特例拡大再算定類似品に係る計算方法

(1) 年間販売額の合計額が 1,000 億円を超え 1,500 億円以下、かつ基準年間販売額の 1.5 倍以上となる場合

$$\text{薬価改定前の薬価} \times \{ (0.9)^{\log X / \log 1.5} + \alpha \}$$

(2) 年間販売額の合計額が 1,500 億円を超え、かつ基準年間販売額の 1.3 倍以上となる場合

$$\text{薬価改定前の薬価} \times \{ (0.9)^{\log X / \log 1.3} + \alpha \}$$

(注) 上記算式による算定値が、(1) については薬価改定前の薬価の 75/100 に相当する額を下回る場合、(2) については薬価改定前の薬価の 50/100 に相当する額を下回る場合には、当該額とする。

$$X \text{ (市場規模拡大率)} = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{市場拡大再算定対象品又は特例拡大再算定対象品} \\ \text{の同一組成既収載品群の薬価改定前の薬価を基に} \\ \text{計算した年間販売額の合計額} \end{array} \right)}{\text{当該同一組成既収載品群の基準年間販売額}}$$

3 過去に市場拡大再算定を受けた品目の特例

直近に市場拡大再算定を行った際、上記1又は2の算式による算定値が下表の下限値を下回った場合、改めて再算定を行う際の計算方法において用いる市場規模拡大率は以下の算式により得た値とする。

$$\left[\begin{array}{l} \text{再算定後薬価の計算} \\ \text{方法で用いる市場規} \\ \text{模拡大率}(X) \end{array} \right] = \text{年間販売額の合計額} / \text{基準年間販売額} \times \text{調整係数}$$

直近の再算定	下限値	調整係数
年間販売額の合計額が150億円を超え、かつ基準年間販売額の2倍以上となる場合の再算定（原価計算方式以外の方式により算定されたもの及びその類似品）	薬価改定前の薬価の85/100に相当する額	$0.85 / \{(0.9)^{\log X_p / \log 2} + \alpha_p\}$
年間販売額の合計額が150億円を超え、かつ基準年間販売額の2倍以上となる場合の再算定（原価計算方式により算定されたもの及びその類似品）	薬価改定前の薬価の75/100に相当する額	$0.75 / \{(0.9)^{\log X_p / \log 2} + \alpha_p\}$
年間販売額の合計額が100億円を超え150億円以下、かつ基準年間販売額の10倍以上となる場合の再算定（原価計算方式により算定されたもの及びその類似品）	薬価改定前の薬価の75/100に相当する額	$0.75 / \{(0.9)^{\log X_p / \log 10} + \alpha_p\}$
年間販売額の合計額が1,000億円を超え1,500億円以下、かつ基準年間販売額の1.5倍以上となる場合の市場拡大再算定の特例	薬価改定前の薬価の75/100に相当する額	$0.75 / \{(0.9)^{\log X_p / \log 1.5} + \alpha_p\}$
年間販売額の合計額が1,500億円を超え、かつ基準年間販売額の1.3倍以上となる場合の市場拡大再算定の特例	薬価改定前の薬価の50/100に相当する額	$0.50 / \{(0.9)^{\log X_p / \log 1.3} + \alpha_p\}$

(X_p : 前回の市場拡大再算定の際の市場規模拡大率)

(α_p : 前回の市場拡大再算定の際の補正加算率)

α (補正加算率) : 個別の市場拡大再算定対象品、特例拡大再算定対象品又は当該類似品について、第3章第4節(1)①から④までに定めるいずれかの要件に該当する場合に有用性加算(Ⅱ)の計算方法を準用して算定される補正加算率のうち最も大きな率及び市販後に集積された調査成績により、真の臨床的有用性が直接的に検証されている場合に有用性加算(Ⅱ)の計算方法を準用して算定される補正加算率。ただし、それぞれ $5 \leq A \leq 10$ とする。

別表 7

効能変化再算定の計算方法

1 主たる効能変化品に係る計算方法

(1) 次のいずれかに該当する場合には、効能変化再算定を適用しない。

(イ) AがBより大きい場合であって下記の算式により算定される額が当該既収載品について効能変化再算定の適用前の額を上回る場合

(ロ) AがBより小さい場合であって下記の算式により算定される額が当該既収載品について効能変化再算定の適用前の額を下回る場合

(2) (1) 以外の場合には、下記の算式により算定される額

$$\frac{A \times \frac{X}{X+Y} + B \times \frac{Y}{X+Y}}{P \times \frac{X}{X+Y} + Q \times \frac{Y}{X+Y}}$$

A = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日薬価（効能変化再算定の適用前の額を基に計算）

B = 当該既収載品の効能変更等の後の最類似薬の当該効能及び効果に係る一日薬価（最類似薬の薬価改定後の薬価を基に計算）

(注) 効能変更等の後の最類似薬が複数となる場合には、一日薬価とあるのは、それぞれの一日薬価を当該最類似薬の年間販売量で加重平均した額とする。

P = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日通常最大単位数量

Q = 当該既収載品の変更後の主たる効能及び効果に係る一日通常最大単位数量

X = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る薬理作用類似薬（当該既収載品と組成が異なるものに限る。）の年間販売額の合計額

Y = 当該既収載品の変更後の主たる効能及び効果に係る薬理作用類似薬（当該既収載品と組成が異なるものに限る。）の年間販売額の合計額

(注) この場合、年間販売額は薬価改定後の薬価を基に計算する。

2 効能変化再算定の特例に係る計算方法

下記の算式により算定される額

$$\frac{C \times \frac{M}{M+N} + D \times \frac{N}{M+N}}{P \times \frac{M}{M+N} + Q \times \frac{N}{M+N}}$$

C = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日薬価

D = 参照薬の一日薬価

P = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る一日通常最大単位数量

Q = 当該既収載品の変更後の主たる効能及び効果に係る一日通常最大単位数量

M = 当該既収載品の従前の主たる効能及び効果に係る類似薬（当該既収載品と組成が異なるものに限る。）及び当該既収載品（直近の薬価調査後に当該効能変更等が行われた場合に限る。組成、剤形区分及び製造販売業者が同一の非汎用規格の既収載品を含む。）の年間販売額の合計額

N = 参照薬の年間販売額の合計額

（注）参照薬が複数となる場合には、一日薬価とあるのは、それぞれの一日薬価を当該参照薬の年間販売量で加重平均した額とする。

3 主たる効能変化品の類似薬の価格調整の計算方法

（1）主たる効能変化品が、1（1）に該当した場合には、効能変化再算定を適用しない

（2）（1）以外の場合には、下記の算式により算定される額

$$\left(\frac{\text{当該既収載品の}}{\text{薬価改定前の薬価}} \right) \times \frac{\left(\frac{\text{当該主たる効能変化品の1又は2の}}{\text{算式により算定される額}} \right)}{\left(\frac{\text{当該主たる効能変化品の}}{\text{薬価改定前の薬価}} \right)}$$

別表 8

用法用量変化再算定の計算方法

1 用法用量変化再算定の原則の場合

$$\left(\begin{array}{l} \text{当該既収載品に係る} \\ \text{本規定の適用前の価格} \end{array} \right) \times \frac{\left(\begin{array}{l} \text{当該既収載品の従前の一日通常最大単位数量} \\ \text{(主たる効能又は効果に係るもの)} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{当該既収載品の変更後の一日通常最大単位数量} \\ \text{(主たる効能又は効果に係るもの)} \end{array} \right)}$$

2 用法用量変化再算定の特例の場合

$$\left[\begin{array}{l} \text{当該既収載品に係る} \\ \text{本規定の適用前の価格} \end{array} \right] \times \text{当該既収載品の使用量変化率}$$

(注) 上記算定式による算定値が、薬価改定前の薬価の 75/100 に相当する額を下回る場合は、当該額とする。

$$\text{当該既収載品の使用量変化率} = \frac{A \times B}{C \times D}$$

- A : 当該既収載品の保険適用上の取扱い変更前の投与期間
- B : 当該既収載品の保険適用上の取扱い変更前の推計患者数
- C : 当該既収載品の保険適用上の取扱いの変更後の投与期間
- D : 当該既収載品の保険適用上の取扱いの変更後の推計患者数

別表 9

最低薬価

区 分		最低薬価
日本薬局方収載品		
錠剤	1 錠	10.10 円
カプセル剤	1 カプセル	10.10 円
丸剤	1 個	10.10 円
散剤（細粒剤を含む。）	1g※1	7.50 円
顆粒剤	1g※1	7.50 円
末剤	1g※1	7.50 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	97 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	115 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	152 円
坐剤	1 個	20.30 円
点眼剤	5mL1 瓶	89.60 円
	1mL	17.90 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものを除く。）	1 日薬価	9.80 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものに限る。）	1mL※2	10.20 円
外用液剤 （外皮用殺菌消毒剤に限る。）	10mL※1	10.00 円
貼付剤	10g	8.60 円
	10cm×14cm 以上 1 枚	17.10 円
	その他 1 枚	12.30 円
その他の医薬品		
錠剤	1 錠	5.90 円
カプセル剤	1 カプセル	5.90 円
丸剤	1 個	5.90 円
散剤（細粒剤を含む。）	1g※1	6.50 円
顆粒剤	1g※1	6.50 円
末剤	1g※1	6.50 円
注射剤	100mL 未満 1 管又は 1 瓶	59 円
	100mL 以上 500mL 未満 1 管又は 1 瓶	70 円
	500mL 以上 1 管又は 1 瓶	93 円
坐剤	1 個	20.30 円
点眼剤	5mL1 瓶	88.80 円
	1mL	17.90 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものを除く。）	1 日薬価	6.70 円
内用液剤、シロップ剤 （小児への適応があるものに限る。）	1mL※2	6.70 円
外用液剤 （外皮用殺菌消毒剤に限る。）	10mL※1	6.60 円
貼付剤	10g	8.60 円
	10cm×14cm 以上 1 枚	17.10 円
	その他 1 枚	12.30 円

※1 規格単位が 10g の場合は 10g と読み替える。

※2 規格単位が 10mL の場合は 10mL と読み替える。

別表 10

新規作用機序医薬品の革新性及び有用性に係る基準

1 新規作用機序により既存治療で効果不十分な疾患に有効性を示したものであること

当該疾患に対する標準療法で効果不十分又は不耐容の患者を含む臨床試験（当初の承認を目的として実施されたもので、効果不十分又は不耐容の患者の目標症例数が事前に設定された企業治験に限る。）において有効性が示されることなどにより、添付文書の効能・効果、使用上の注意、臨床成績の項において、これらの患者に対して投与可能であることが明示的になっているものであること。

2 新規作用機序により既存治療に対して比較試験により優越性を示したものであること

対象疾患に対する既存治療（本邦における治療方法として妥当性があるものに限る。）を対照群（プラセボ除く）に設定した臨床試験（当初の承認を目的として実施されたもので、優越性を検証することを目的とした仮説に基づき実施された企業治験に限る。）を実施し、主要評価項目において既存治療に対する本剤の優越性が示されていること。

また、製造販売後において、当初の承認時の疾患を対象とした製造販売後臨床試験も同様に取り扱うものとする。

注）既存治療を対照群とし、既存治療に本剤を上乗せした比較試験によって優越性が検証された場合は除く。

用法・用量を変更した群を対照とした場合や、同一有効成分の医薬品を対照としたものは除く。

製剤改良など、活性本体に明確な変更がない新薬は除く。

製造販売後臨床試験の場合においても、既存治療は本邦における治療方法として妥当性があるもの限り、優越性を検証することを目的とした仮説に基づき実施された試験に限る。

3 新規作用機序により認められた効能を有する他の医薬品が存在しないこと

薬事承認時点において、本剤と効能・効果が一致するものがなく、対象疾患に対して初めての治療選択肢を提供するもの、又は類似の効能・効果を有する既存薬と比べて、治療対象となる患者の範囲が拡大することが明らかであるもの。

別表 11

新薬創出・適応外薬解消等促進加算の計算方法

1 平均乖離率以内の品目の場合

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

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

2 平均乖離率を超える品目の場合

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

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

3 加算係数

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

(1) 企業指標

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

	指標の内容	
A-1	国内試験（日本を含む国際共同試験を含む） （実施数）（Phase II 以降）	上位 25% 4 ポイント 中位 50% 2 ポイント
A-2	新薬収載実績（収載成分数） （過去 5 年）	上位 25% 4 ポイント 中位 50% 2 ポイント
A-3	革新性のある新薬の収載実績 （過去 5 年）	実績あり 2 ポイント

A-4	薬剤耐性菌の治療に用いる医薬品 (過去5年)	1品目について2ポイント
A-5	新型コロナウイルスの治療等に用いる医薬品 (過去5年)	1品目について4ポイント
B-1	開発公募品(開発着手数) (過去5年)(B-2分を除く)	1品目について2ポイント
B-2	開発公募品(承認取得数) (過去5年)	1品目について2ポイント
C-1	世界に先駆けた新薬の開発(品目数) (過去5年)	1品目について2ポイント
C-2	特定の用途に係る医薬品の開発(品目数) (過去5年)(A-4分を除く)	1品目について2ポイント

- ※ A-1 については、令和3年9月末時点の数値とし、それ以外の指標については、令和3年9月末時点までの数値とする。
- ※ A-1 については、成分数単位とし、効能追加を含む。(一の成分について、複数の効能に係る試験を実施している場合であっても、「1」と計上する。)
- ※ A-1 については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言の相談記録により、海外試験の試験成績のみをもって承認申請して差し支えない旨が確認できる場合には、当該海外試験を計上する。
- ※ A-2 については、新薬創出等加算対象品目又は新規作用機序医薬品を1成分相当、それ以外の新薬を2/3成分相当として計上する。
- ※ A-3 については、新薬創出等加算対象品目又は新規作用機序医薬品の収載実績とする。
- ※ A-4 については、薬剤耐性菌の治療に用いるもので、薬事審査において薬剤耐性菌に対する治療効果が明確になったものに限る。
- ※ A-5 については、新型コロナウイルスによる感染症の治療又は予防に用いるもので、薬事審査において新型コロナウイルスによる感染症に対する治療又は予防効果が明確になったものに限り、ワクチンを含む。
- ※ B-1 については、治験を実施していることを開発着手とみなす。
- ※ C-1 については、先駆的医薬品の指定数とする。
- ※ C-2 については、特定用途医薬品の指定数とする。

(2) 分類方法

新薬創出等加算の対象品目を有する企業について、(1)のポイントの合計が次の表の中欄に掲げる範囲に該当する企業について、下欄に掲げる値を加算係数とする。

区分	I	II	III
範囲	上位25%※	I、III以外	2pt以下
加算係数	1.0	0.9	0.8

- ※ 上位25パーセントの企業指標点数の企業が複数存在する場合、当該点数までの企業数が全体の企業数の30%を超えないことを限度として、当該点数の企業は区分Iとして取り扱う。

ただし、次の全ての要件に該当する企業については、区分IIIに分類された場合であっても、区分IIとみなす。

- ① 中小企業であること（従業員数 300 人以下又は資本金 3 億円以下）
- ② 他の法人が株式総数又は出資総額の 1/2 以上の株式又は出資金を有していないこと
- ③ 複数の法人が株式総数又は出資総額の 2/3 以上の株式又は出資金を有していないこと
- ④ 新薬創出等加算の対象となる成分が 1 つのみであって、当該品目の承認のあった年の前事業年度（過去 5 年間に限る）において、当期利益が計上されていない又は当期利益は計上されているが事業収益がないこと

別表 12

費用対効果評価に基づく価格調整の計算方法

1 価格調整の対象範囲

(1) 類似薬効比較方式により算定された医薬品

類似薬効比較方式により算定された医薬品については、画期性加算、有用性加算（Ⅰ）又は有用性加算（Ⅱ）（以下「有用性系加算」という。）の加算部分割合を費用対効果評価による価格調整前の価格に乗じて得た額（以下「有用性系加算部分」という。）を価格調整対象とする。

加算部分割合は、薬価収載時における算定薬価（外国平均価格調整を受けた品目については、当該価格調整前の価格をいう。）に対する有用性系加算の加算額の割合とする。

(2) 原価計算方式により算定された医薬品

原価計算方式により算定された医薬品については、次のいずれかを価格調整対象とする。

- ① 開示度が 50%以上の品目であって、有用性系加算の加算対象となるものについては、有用性系加算部分を価格調整対象とする。
- ② 開示度が 50%未満の品目については、価格調整前の価格に薬価収載時における営業利益率を乗じて得た額を価格調整対象とする。ただし、令和 4 年 3 月 31 日以前に薬価収載された品目のうち、有用性系加算の加算対象となるものについては、有用性系加算部分及び価格調整前の価格から有用性系加算部分を除いた額に薬価収載時における営業利益率を乗じて得た額を価格調整対象とする。
- ③ 平成 30 年 3 月 31 日以前に薬価収載された品目であって、営業利益率のプラスの補正の対象になったものについては、価格調整前の価格に薬価収載時における営業利益率に対する補正率の割合を営業利益率に乗じて得た割合（以下「補正割合」という。）を乗じて得た額を価格調整対象とする。

薬価収載時から価格調整までの間に行われた薬価改定時の加算の対象となった品目については、当該加算を受けた際の、当該加算額及び当該加算を除いた額に薬価収載時における補正割合を乗じて得た額の合計額を新たな加算額とし、価格調整前の価格に当該加算を受けた直後の価格に対する当該新たな加算額の割合を乗じて得た額を価格調整対

象とする。

2 価格調整の計算方法

(1) 類似薬効比較方式等により算定された医薬品

① 費用対効果評価による価格の算式

1 (1) 並びに 1 (2) ①及び③に該当する品目は、次の算式により価格調整後の価格を算出する。なお、価格調整係数 (β) は、②に定めるとおりとする。

価格調整後の価格

$$= \text{価格調整前の価格} - \text{価格調整対象} \times (1 - \beta)$$

ただし、当該対象品目が複数の分析対象集団を持つ場合にあっては、分析対象集団ごとに ICER を算出し、それぞれの ICER に応じた価格調整係数 (β) を用いて分析対象集団ごとの価格 (②ア i の場合において、価格調整による引上げ額については、価格調整前の価格の 5% を上回らない額とし、かつ価格調整後の価格で算出するそれぞれの分析対象集団の ICER が 200 万円/QALY 以下となる額とし、②イの場合において、価格調整による引上げ額については、価格調整前の価格の 10% を上回らない額とし、かつ対象品目の比較対照技術と比較した当該分析対象集団における患者 1 人当たりの費用削減額について、価格調整後の価格で算出する費用削減額が価格調整前の価格で算出する費用削減額の 2 分の 1 に相当する額を下回らない額とする。) を算出し、それらを当該分析対象集団の患者割合等で加重平均して算出したものを価格調整後の価格とする。

② 価格調整係数 (β)

ア 対象となる医薬品の費用及び効果が費用対効果評価における比較対照技術 (比較対照品目を含む。以下同じ。) より増加し、ICER が算出可能な場合、価格調整係数 (β) は次に掲げる品目ごとに、それぞれ次に定める係数とする。

i ICER が 200 万円/QALY 未満の品目であって、価格調整時点において、次の (一) 及び (二) のいずれにも該当するもの 1.25

(一) 対象品目に係るメタ解析及びシステマチックレビューを除く臨床研究が、次のいずれにも該当すること。

(ア) 対象品目に係る新規の臨床研究に関する論文が、impact factor (Clarivate analytics 社の “InCites Journal Citation Reports” により提供されている impact factor をいう。) の平均値 (当該論文の受理又は論文掲載時から過去 5 年

間の平均値)が15.0を超える学術誌に原著論文として受理されていること。

(イ) 当該論文を受理した学術誌が、レビュー雑誌又は創刊10年以内の学術誌でないこと。

(ウ) 当該臨床研究において、比較対照技術より効果が増加することが日本人を含むアジア人を対象とした集団において統計学的に示されていること。

(二) 対象品目の薬理作用等が比較対照技術と著しく異なること。

- ii ICERが200万円/QALY未満の品目であって、価格調整時点において、上記(一)若しくは(二)のいずれかに該当しないもの又はいずれにも該当しないもの 1.0
 - iii ICERが200万円/QALY以上500万円/QALY未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされたICERが200万円/QALY以上750万円/QALY未満の品目 1.0
 - iv ICERが500万円/QALY以上750万円/QALY未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされたICERが750万円/QALY以上1,125万円/QALY未満の品目 0.7
 - v ICERが750万円/QALY以上1,000万円/QALY未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされたICERが1,125万円/QALY以上1,500万円/QALY未満の品目 0.4
 - vi ICERが1,000万円/QALY以上の品目又は総合的評価で配慮が必要とされたICERが1,500万円/QALY以上の品目 0.1
- イ 対象となる医薬品の効果が比較対照技術に対し増加又は同等であり、かつ費用が削減され、ICERが算出不可能な場合、価格調整係数(β)は次に掲げる品目ごとに、それぞれ次に定める係数とする。
- i 価格調整時点において、次の(一)及び(二)のいずれにも該当する品目 1.5
 - (一) 対象品目の効果が比較対照技術に対し増加又は同等であることが、メタ解析及びシステマチックレビューを除く臨床試験により示されていること。
 - (二) 対象品目の薬理作用等が比較対照技術と著しく異なること。
 - ii 価格調整時点において、上記(一)若しくは(二)のいずれかに該当しない品目又はいずれにも該当しない品目 1.0
- ウ 対象となる医薬品の効果が比較対照技術に対し同等であり、かつ費用が増加し、ICERが算出不可能な場合、価格調整係数(β)は0.1とする。
- エ 製造販売業者による分析期間を超過した場合には、事前に製造販売業者に対して遅れた理由を確認した上で、その理由が妥当性を欠く場合は、上記のアからウまでの取扱いに関わらず、価格調整係数(β)

は 0.1 とする。

(2) 原価計算方式により算定された医薬品（開示率が低いものに限る。）

① 費用対効果評価による価格の算式

1 (2) ②に該当する品目は、次の算式により価格調整後の価格を算出する。なお、対象品目の有用性系加算部分に係る価格調整係数 (γ) 及び価格調整対象のうち営業利益率を乗じて得た額の部分（以下「営業利益部分」という。）に係る価格調整係数 (θ) は、②に定めるとおりとする。

$$\begin{aligned} & \text{価格調整後の価格} \\ = & \text{価格調整前の価格} & - & \text{有用性系加算部分} \times (1 - \gamma) \\ & & - & \text{営業利益部分} \times (1 - \theta) \end{aligned}$$

ただし、当該対象品目が複数の分析対象集団を持つ場合にあっては、分析対象集団ごとに ICER を算出し、それぞれの ICER に応じた価格調整係数 (γ 及び θ) を用いて分析対象集団ごとの価格（(1) ②ア i の場合において、価格調整による引上げ額については、価格調整前の価格の 5% を上回らない額とし、かつ価格調整後の価格で算出するそれぞれの分析対象集団の ICER が 200 万円/QALY 以下となる額とし、(1) ②イの場合において、価格調整による引上げ額については、価格調整前の価格の 10% を上回らない額とし、かつ対象品目の比較対照技術と比較した当該分析対象集団における患者 1 人当たりの費用削減額について、価格調整後の価格で算出する費用削減額が価格調整前の価格で算出する費用削減額の 2 分の 1 に相当する額を下回らない額とする。）を算出し、それらを当該分析対象集団の患者割合等で加重平均して算出したものを価格調整後の価格とする。

② 価格調整係数 (γ)

価格調整係数 (γ) は、(1) ②アからエまでに掲げる品目ごとに、それぞれ (1) ②アからエまでに定める係数とする。

③ 価格調整係数 (θ)

ア 対象となる医薬品の費用及び効果が比較対照技術より増加し、ICER が算出可能な場合、価格調整係数 (θ) は次に掲げる品目ごとに、それぞれ次に定める係数とする。

i ICER が 500 万円/QALY 未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされた ICER が 750 万円/QALY 未満の品目 1.0

ii ICER が 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされた ICER が 750 万円/QALY 以上 1,125 万円

/QALY 未満の品目 0.83

iii ICER が 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満の品目又は総合的評価で配慮が必要とされた ICER が 1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満の品目 0.67

iv ICER が 1,000 万円/QALY 以上の品目又は総合的評価で配慮が必要とされた ICER が 1,500 万円/QALY 以上の品目 0.5

イ 対象となる医薬品の効果が比較対照技術に対し増加又は同等であり、かつ費用が削減され、ICER が算出不可能な場合、価格調整係数 (θ) は 1.0 とする。

ウ 対象となる医薬品の効果が比較対照技術に対し同等であり、かつ費用が増加し、ICER が算出不可能な場合、価格調整係数 (θ) は 0.5 とする。

エ 製造販売業者による分析期間を超過した場合には、事前に製造販売業者に対して遅れた理由を確認した上で、その理由が妥当性を欠く場合は、上記のアからウまでの取扱いに関わらず、価格調整係数 (θ) は 0.5 とする。

(3) 価格調整後の価格の下限

(1) 又は (2) により算出された価格が、次に掲げる品目ごとに、それぞれ次に定める価格を下回る場合には、それぞれ当該価格を価格調整後の価格とする。ただし、価格調整後（引下げに相当するものに限る。）の価格については、当該価格に基づき算出した ICER が 500 万円/QALY（総合的評価で配慮が必要とされたものについては 750 万円/QALY）を下回らない額とする。

なお、1 (2) ③に該当する品目については、薬価収載時における補正割合を有用性系加算の加算率とみなして、本規定を適用する。

① 有用性系加算の加算対象とならない品目又は有用性系加算の加算対象となる品目であって、有用性系加算の加算率（別表 2 に規定する加算係数を乗じる前にかつ別表 2 の 2 (2) の算式を適用する前の加算率をいう。以下同じ。）が 25%以下のもの

価格調整前の価格を 10%引き下げた額

② 有用性系加算の加算対象となる品目であって、有用性系加算の加算率が 25%を超え 100%未満のもの

価格調整前の価格を、次の算式により算出された引下率で引き下げた額

引下率

$$= 10 + \frac{\text{当該品目の有用性系加算の加算率 (\%) - 25}}{15} (\%)$$

- ③ 有用性系加算の加算対象となる品目であって、有用性系加算の加算率が100%以上のもの

価格調整前の価格を15%引き下げた額

- (4) 費用対効果評価通知に規定するH5区分に該当する品目の価格調整

H5区分に該当する品目の価格調整については、対象品目の薬価収載時における比較薬に係る費用対効果評価に基づく価格調整前の価格に対する価格調整後の価格の比率を、対象品目の価格調整前の価格に乗じて得た額を価格調整後の価格とする。配合剤については、各成分の価格調整前の価格に対する価格調整後の価格の比率を各成分の1日薬価相当額で加重平均した値を、対象品目の価格調整前の価格に乗じて得た額を価格調整後の価格とする。

令和6年度診療報酬改定に向けた検討の進め方について（案）

1. 背景

令和6年度の診療報酬改定に向けては、下記の人口動態や社会情勢の変化や医療提供体制改革等を踏まえ、検討を進めることとしてはどうか。

- 令和6年度の診療報酬改定は、ポスト2025年も見据えた介護報酬及び障害福祉サービス等報酬との同時改定であること
- 2025年に向けて地域医療構想の取組を進めるとともに、さらに医療介護総合確保促進会議で「ポスト2025年の医療・介護提供体制の姿」がとりまとめられること
- 感染症法・医療法改正により新たに追加された「新興感染症への対応」を含む5疾病6事業等の見直しを行う第8次医療計画が令和6年度から開始になること
- 医師の働き方改革として2024年4月に労働時間上限規制等、改正労働基準法および改正医療法が施行すること
- 医療DXの実現に向けて、医療DX推進本部等において議論が進められていること
- 革新的な医薬品や医療ニーズの高い医薬品の日本への早期上市や医薬品の安定的な供給を図る観点から、「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」において、流通、薬価制度、産業構造の検証など幅広く議論し、とりまとめが行われること
- プログラム医療機器（SaMD）の評価体系を検証し、今後のあり方について検討が求められていること

2. 検討項目と検討の場

令和4年度の診療報酬改定の検証などは、例年通り検証部会などを中心に検討を行いつつ、新たな検討項目等を含めたそれぞれの検討項目を、下記の通り、検

討の場で議論することとしてはどうか。

検討項目	検討の場
答申附帯意見に関する事項	改定結果検証部会等
入院および外来医療等の評価	入院・外来医療等の調査・評価分科会
医療経済実態調査	調査実施小委員会
薬価制度	薬価専門部会
医療技術の評価	医療技術評価分科会
医療材料制度	保険医療材料専門部会
第8次医療計画 医師の働き方改革 医療DX	総会等にて検討
介護報酬制度および障害福祉サービス等報酬制度との同時改定	令和6年度の同時報酬改定に向けた意見交換会（仮）
プログラム医療機器（SaMD）の取り扱い	SaMD ワーキンググループ（仮）（保険医療材料等専門組織の下に設置）

3. スケジュール

上記の検討事項および検討の場に関して、総8－参考を目安として、特に例年とは異なる検討事項については下記の通りに検討してはどうか。

- 令和6年度の同時報酬改定に向けた意見交換会（仮）は、総－8－2の通り、令和5年3月頃より数回程度開催することとしてはどうか。
- 中医協総会において、まずは第8次医療計画、医師の働き方改革、医療DXについて、その後、入院、外来、在宅、歯科、調剤、感染症、個別事項等についてを、4月頃から夏頃までに、広く意見交換を行うこととしてはどうか。
- また、SaMD ワーキンググループについては、保険医療材料等専門組織の下に設置次第、検討を開始することとしてはどうか。
- その後に、秋頃より、個別具体的な改定項目について、議論を深めることとしてはどうか。

令和6年度の同時報酬改定に向けた意見交換会（案）

○目的

令和6年度の診療報酬等の改定に向けて、中央社会保険医療協議会及び介護給付費分科会において、それぞれ改定内容に係る検討が行われるところ、各報酬がより有機的に連携したものとなるよう、それぞれが具体的な検討に入る前に、同時改定に関する議題に主に関係する委員等で意見交換を行う。

なお、この懇談会では、関係者において新型コロナウイルス感染症の流行を踏まえた今後の健康危機管理やポスト2025および2040年を見据えた際の課題や方向性の共有を目的とし、具体的な報酬に関する方針を決めないこととする。

○議題（案）

議題は、各報酬の対象者が今後直面すると考えられる課題（以下）を念頭に今後調整を行う。

1. 地域包括ケアのさらなる推進のための医療・介護・障害サービスの連携
2. 高齢者施設・障害者施設等における医療
3. 認知症
4. リハビリテーション・口腔・栄養
5. 人生の最終段階における医療・介護
6. 訪問看護
7. 薬剤管理
8. その他

○開催時期と頻度：令和5年3月以降、3回程度の開催を予定

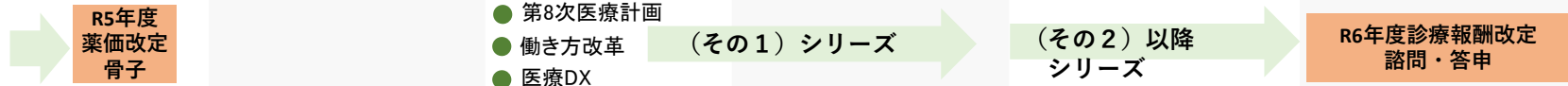
○会議の運営

- 1) 会議は、老健局及び保険局の共同事務局による有識者会議とする。
- 2) 会議で出された意見は、中央社会保険医療協議会及び介護給付費分科会に報告する。加えて、障害福祉サービス等報酬についても令和6年度に改定されることから、障害福祉サービス等報酬改定検討チームにも報告することとする。
- 3) 会議の議事は原則公開とする。

令和6年度診療報酬改定に向けた中医協等の検討スケジュール（案）

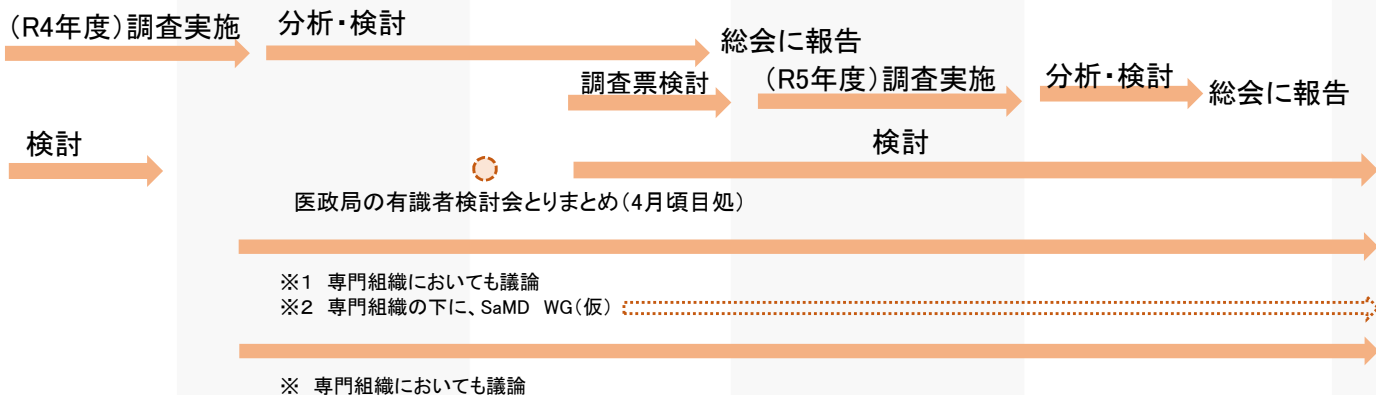
令和4年 令和5年 令和6年
12月 1月 2月 3月 4月 5月 6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月 1月 2月 3月

中医協総会



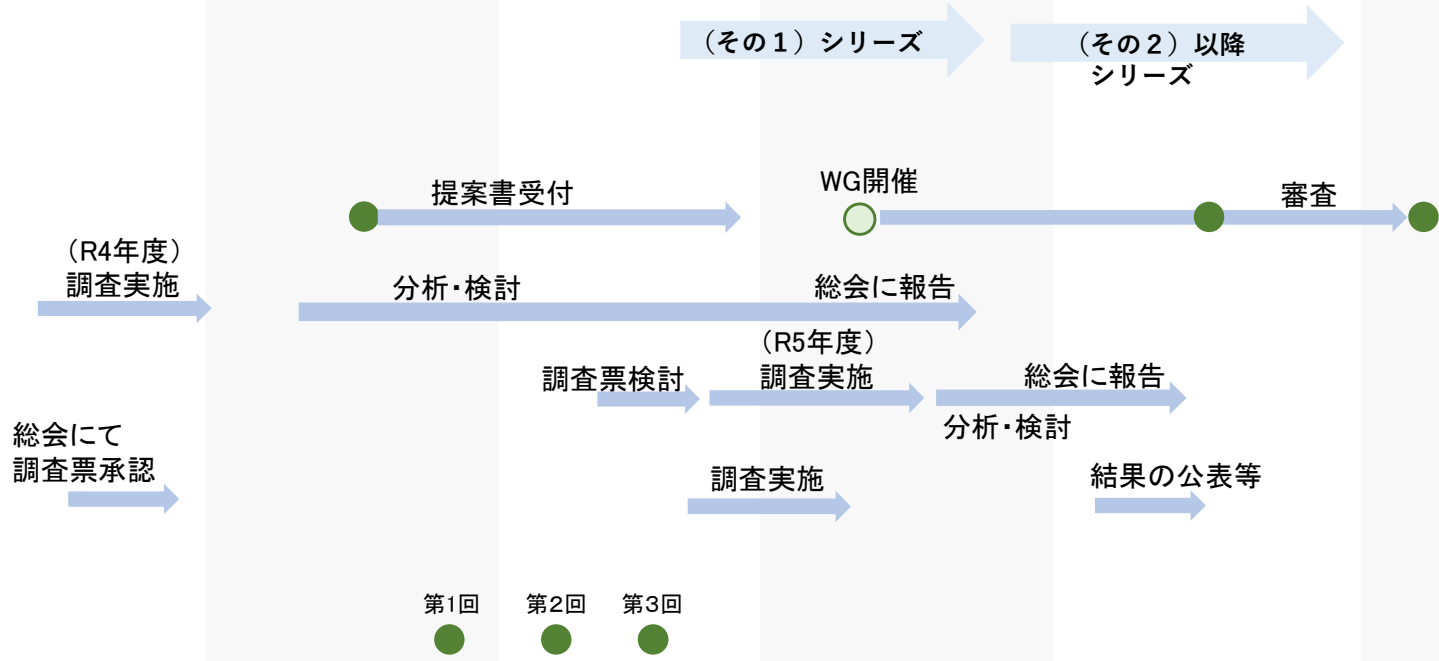
専門部会

- 診療報酬改定結果検証部会
- 薬価専門部会
- 保険医療材料専門部会
- 費用対効果評価専門部会



小委員会

- 診療報酬基本問題小委員会
 - 診療報酬調査専門組織
 - 医療技術評価分科会
- 入院・外来医療等の調査・評価分科会
- 調査実施小委員会



令和6年度同時報酬改定に向けた意見交換会

報道関係者 各位

令和5年1月17日

【照会先】

保険局医療課医療指導監査室

室長補佐 関 勝利 (内線 3286)

室長補佐 半間 渉 (内線 3887)

(代表電話) 03 (5253) 1111

(直通電話) 03 (3595) 2578

令和3年度における保険医療機関等の 指導・監査等の実施状況について(概況)

1 指導・監査等の実施件数

個別指導	1,050件	(対前年度比	747件減)
新規個別指導	4,453件	(対前年度比	1,538件増)
適時調査	33件	(対前年度比	28件増)
監査	51件	(対前年度比	5件増)

特徴等

- 令和3年度は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止の観点から実施を見合わせていた新規個別指導については、十分な感染防止対策を講じた上で令和2年度の未実施分も含めて実施することとしたため実施件数は増加しているが、個別指導については、一部の指導が実施できなかったため実施件数は減少している。

2 取消等の状況

保険医療機関等	26件	(対前年度比	7件増)
(内訳) 指定取消	: 9件	(対前年度比	2件減)
指定取消相当	: 17件	(対前年度比	9件増)
保険医等	16人	(対前年度比	2人減)
(内訳) 登録取消	: 13人	(対前年度比	5人減)
登録取消相当	: 3人	(対前年度比	3人増)

特徴等

- 保険医療機関等の指定取消処分(指定取消相当を含む)の原因(不正内容)を見ると、架空請求、付増請求、振替請求、二重請求、その他の請求など不正の内容は多岐にわたっている。
- 監査拒否による保険医療機関等の指定取消処分(指定取消相当を含む)の件数が増加している。
- 指定取消処分(指定取消相当を含む)に係る端緒としては、保険者、医療機関従事者、医療費通知に基づく被保険者等からの通報が19件と指定取消処分(指定取消相当を含む)の件数の大部分を占めている。

3 返還金額

保険医療機関等から返還を求めた額は、約48億4千万円(対前年度比約11億2千万円減)
(内訳)

- 指導による返還分 : 約14億7千万円(対前年度比 約14億0千万円減)
- 適時調査による返還分 : 約20億7千万円(対前年度比 約5億4千万円減)
- 監査による返還分 : 約13億0千万円(対前年度比 約8億2千万円増)

※ 返還金額には、令和2年度以前に指導、適時調査及び監査を実施し、令和3年度中に確定した金額が含まれる。

<保険診療における指導・監査 HP>

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/shidou_kansa.html

令和3年度における保険医療機関等の指導・監査等の実施状況

1. 指導の実施状況

(1) 個別指導

区分	医科	歯科	薬局	合計
保険医療機関等	307件	372件	371件	1,050件
保険医等	439人	521人	586人	1,546人

(2) 新規個別指導

区分	医科	歯科	薬局	合計
保険医療機関等	1,524件	1,084件	1,845件	4,453件
保険医等	1,807人	1,303人	3,030人	6,140人

(3) 集団的個別指導

区分	医科	歯科	薬局	合計
保険医療機関等	6,579件	5,235件	4,476件	16,290件

2. 適時調査の実施状況

区分	医科	歯科	薬局	合計
保険医療機関等	18件	1件	14件	33件

3. 監査の実施状況

区分	医科	歯科	薬局	合計
保険医療機関等	20件	24件	7件	51件
保険医等	51人	36人	17人	104人

4. 保険医療機関等の指定取消等及び保険医等の登録取消等の状況

区分	医科	歯科	薬局	合計	
保険医療機関等	指定取消	2件	6件	1件	9件
	指定取消相当	6件	8件	3件	17件
	計	8件	14件	4件	26件
保険医等	登録取消	3人	10人	0人	13人
	登録取消相当	0人	3人	0人	3人
	計	3人	13人	0人	16人

5. 保険医療機関等の指定取消等に係る端緒

- (1) 保険者等からの情報提供 19件 ※保険者、医療機関従事者、医療費通知に基づく被保険者等
 (2) その他 7件 ※警察の摘発、個別指導、県立入検査

6. 返還金額の状況

返還金額は、48億4051万円であった。

- ・ 指導による返還分 14億7010万円
- ・ 適時調査による返還分 20億7423万円
- ・ 監査による返還分 12億9617万円

7. 指導・監査等の実施状況等の年度推移

区分	保険医療機関等 (単位:件)					保険医等 (単位:人)						
	年度	29	30	1	2	3	年度	29	30	1	2	3
個別指導	医科	1,628	1,653	1,639	530	307	医師	6,611	9,210	9,601	688	439
	歯科	1,314	1,332	1,348	525	372	歯科医師	1,803	2,993	2,480	621	521
	薬局	1,675	1,739	1,728	742	371	薬剤師	2,440	2,657	2,794	1,101	586
	計	4,617	4,724	4,715	1,797	1,050	計	10,854	14,860	14,875	2,410	1,546
新規個別指導	医科	2,231	2,355	2,199	982	1,524	医師	3,042	3,640	2,476	1,120	1,807
	歯科	1,558	1,533	1,500	781	1,084	歯科医師	1,975	1,853	1,900	918	1,303
	薬局	2,356	2,074	2,012	1,152	1,845	薬剤師	3,323	3,138	3,111	1,720	3,030
	計	6,145	5,962	5,711	2,915	4,453	計	8,340	8,631	7,487	3,758	6,140
集個別指導	医科	4,426	4,505	4,443	0	6,579						
	歯科	4,971	4,705	4,707	0	5,235						
	薬局	3,827	4,056	4,008	0	4,476						
	計	13,224	13,266	13,158	0	16,290						
適時調査	医科	3,632	3,623	3,519	3	18						
	歯科	10	11	10	0	1						
	薬局	1	2	15	2	14						
	計	3,643	3,636	3,544	5	33						
監査	医科	25	16	18	16	20	医師	68	36	63	25	51
	歯科	33	28	28	23	24	歯科医師	59	48	45	36	36
	薬局	8	8	9	7	7	薬剤師	40	18	21	21	17
	計	66	52	55	46	51	計	167	102	129	82	104
取消 (取消相当含む)	医科	8	9	7	4	8	医師	5	5	6	4	3
	歯科	19	12	11	15	14	歯科医師	13	12	9	14	13
	薬局	1	3	3	0	4	薬剤師	0	3	0	0	0
	計	28	24	21	19	26	計	18	20	15	18	16

取消の端緒	年度	取消保険医療機関等数 (単位:件)				
		29	30	1	2	3
保険者等からの情報提供		21	17	12	12	19
その他		7	7	9	7	7
合計		28	24	21	19	26

年度	返 還 金 額 (単位:万円)				対前年度比増▲減
	指導によるもの	適時調査によるもの	監査によるもの	合計	
29	312,641	367,539	39,709	719,888	▲169,647
30	327,869	493,272	52,699	873,840	153,952
1	342,498	504,652	240,205	1,087,355	213,515
2	286,594	260,872	48,459	595,925	▲491,430
3	147,010	207,423	129,617	484,051	▲111,874

8. 保険医療機関等の指導・監査等の実施状況（都道府県別）

（単位：件）

都道府県	個別指導				新規個別指導				集団的個別指導				適時調査				監査			
	医科	歯科	薬局	合計	医科	歯科	薬局	合計	医科	歯科	薬局	合計	医科	歯科	薬局	合計	医科	歯科	薬局	合計
01 北海道	18	16	11	45	50	36	21	107	243	222	171	636	0	0	0	0	0	2	0	2
02 青森	1	5	5	11	7	5	14	26	45	45	50	140	0	0	0	0	0	0	0	0
03 岩手	0	0	4	4	10	4	23	37	58	46	47	151	0	0	0	0	0	0	0	0
04 宮城	4	14	9	27	40	22	48	110	113	86	90	289	1	0	0	1	0	1	0	1
05 秋田	0	4	8	12	9	6	16	31	46	36	40	122	0	0	0	0	0	0	0	0
06 山形	3	2	4	9	17	9	28	54	55	41	46	142	0	0	0	0	0	0	0	0
07 福島	2	3	3	8	19	22	29	70	66	70	67	203	1	0	0	1	0	1	1	2
08 茨城	7	10	12	29	41	22	42	105	94	111	96	301	0	0	0	0	1	0	1	2
09 栃木	6	4	1	11	17	11	38	66	87	75	68	230	0	0	0	0	0	0	0	0
10 群馬	6	11	8	25	26	17	44	87	90	74	67	231	0	0	1	1	0	0	0	0
11 埼玉	24	52	31	107	121	65	120	306	301	276	211	788	5	0	8	13	0	1	0	1
12 千葉	14	12	3	29	66	80	30	176	229	251	188	668	1	0	0	1	3	2	0	5
13 東京	30	32	20	82	119	45	159	323	807	798	500	2,105	2	0	0	2	7	3	2	12
14 神奈川	27	27	47	101	113	144	157	414	445	381	294	1,120	0	0	1	1	3	2	0	5
15 新潟	2	8	11	21	20	17	41	78	86	92	86	264	0	0	1	1	0	2	2	4
16 山梨	1	4	17	22	16	8	17	41	41	34	35	110	0	1	0	1	0	0	0	0
17 長野	4	7	8	19	26	5	24	55	97	80	73	250	2	0	0	2	0	0	0	0
18 富山	6	10	4	20	12	7	27	46	34	34	36	104	0	0	0	0	0	0	0	0
19 石川	1	1	6	8	12	8	31	51	45	39	38	122	0	0	0	0	1	0	0	1
20 岐阜	19	5	16	40	27	19	43	89	92	56	73	221	0	0	1	1	0	1	0	1
21 静岡	17	6	13	36	53	40	66	159	164	135	138	437	0	0	0	0	0	0	0	0
22 愛知	25	25	26	76	136	85	169	390	340	296	242	878	0	0	0	0	0	1	0	1
23 三重	2	4	7	13	27	16	34	77	91	65	60	216	0	0	1	1	1	1	1	3
24 福井	0	1	0	1	7	11	16	34	27	24	23	74	0	0	0	0	0	0	0	0
25 滋賀	4	3	4	11	21	17	20	58	66	45	48	159	0	0	0	0	0	1	0	1
26 京都	1	3	1	5	34	19	40	93	176	104	82	362	0	0	0	0	0	1	0	1
27 大阪	17	20	8	45	100	70	101	271	640	432	324	1,396	0	0	0	0	2	1	0	3
28 兵庫	5	14	4	23	59	49	48	156	352	236	206	794	0	0	0	0	0	0	0	0
29 奈良	1	1	0	2	13	15	14	42	83	36	42	161	0	0	0	0	0	0	0	0
30 和歌山	1	1	0	2	17	8	16	41	71	37	35	143	0	0	0	0	0	0	0	0
31 鳥取	4	1	2	7	7	2	10	19	28	20	21	69	0	0	0	0	0	0	0	0
32 島根	0	4	2	6	9	2	13	24	34	18	23	75	0	0	1	1	0	0	0	0
33 岡山	5	0	0	5	11	17	22	50	104	0	58	162	1	0	0	1	1	0	0	1
34 広島	12	13	24	49	38	23	37	98	175	121	112	408	0	0	0	0	0	1	0	1
35 山口	4	2	5	11	19	20	28	67	70	50	59	179	0	0	0	0	0	0	0	0
36 徳島	3	1	1	5	6	6	8	20	51	36	30	117	0	0	0	0	0	0	0	0
37 香川	3	2	5	10	10	10	10	30	59	39	41	139	1	0	0	1	0	0	0	0
38 愛媛	2	4	0	6	14	12	21	47	81	56	46	183	0	0	0	0	0	0	0	0
39 高知	7	2	2	11	5	1	13	19	35	29	29	93	4	0	0	4	0	0	0	0
40 福岡	10	17	9	36	50	27	77	154	338	245	220	803	0	0	0	0	0	0	0	0
41 佐賀	0	0	0	0	6	11	11	28	45	33	39	117	0	0	0	0	0	0	0	0
42 長崎	1	4	2	7	20	14	29	63	92	60	57	209	0	0	0	0	1	0	0	1
43 熊本	0	4	13	17	21	20	23	64	100	69	65	234	0	0	0	0	0	1	0	1
44 大分	1	2	5	8	26	14	15	55	65	42	44	151	0	0	0	0	0	0	0	0
45 宮崎	0	3	3	6	15	5	21	41	65	41	45	151	0	0	0	0	0	0	0	0
46 鹿児島	1	5	7	13	20	9	23	52	92	68	68	228	0	0	0	0	0	0	0	0
47 沖縄	6	3	0	9	12	9	8	29	61	51	43	155	0	0	0	0	0	2	0	2
合計	307	372	371	1,050	1,524	1,084	1,845	4,453	6,579	5,235	4,476	16,290	18	1	14	33	20	24	7	51

9. 保険医療機関等取消等状況

都道府県名	保 険 医 療 機 関 等					保 険 医 等																															
	名 称	区分	指定取消年月日 () は取消相当	返還額	主な事故内容	氏 名	登録取消年月日 () は取消相当																														
1 北海道	医療法人社団慈翔会ソア-歯科	歯	(R3. 9. 2)	—	監査拒否	武川 真文	(R3. 9. 2)																														
2 北海道	医療法人社団東彩会元町駅前歯科	歯	(R4. 3. 18)	—	監査拒否	今村 琢也	(R4. 3. 18)																														
3 宮城	おばた皮膚科クリニック	医	(R3. 7. 15)	精査中	架空請求、付増請求 振替請求、その他の請求	—	—																														
4 福島	石井じゅんデンタルクリニック	歯	R3. 12. 23	1,334千円	付増請求、振替請求 二重請求	石井 淳	R3. 12. 23																														
5 福島	共創未来松川薬局	薬	(R3. 12. 23)	精査中	その他の請求	—	—																														
6 埼玉	ユリ・デンタルクリニック	歯	(R3. 5. 20)	精査中	その他の請求	—	—																														
7 千葉	ひばり歯科医院	歯	R3. 11. 19	2,282千円	付増請求	加藤 哲夫	R3. 11. 19																														
8 東京	医療法人社団 友翔会 矢野クリニック	医	(R3. 4. 23)	5,651千円	付増請求、振替請求 その他の請求	—	—																														
9 東京	恵比寿ブエナビスタクリニック	医	R3. 5. 21	5,032千円	その他の請求	—	—																														
10 東京	山本皮フ科・形成外科	医	R3. 9. 17	4,620千円	付増請求、振替請求 その他の請求	山本 宏三	R3. 9. 17																														
11 東京	かさまつ歯科	歯	R3. 6. 25	3,132千円	架空請求、付増請求 振替請求、二重請求 その他の請求	笠松 健	R3. 6. 25																														
12 東京	平和島デンタルクリニック	歯	(R3. 10. 22)	—	監査拒否	武笠 広伸	R3. 10. 22																														
13 東京	小林歯科医院	歯	(R4. 2. 18)	—	監査拒否	小林 弘幸	(R4. 2. 18)																														
14 東京	判治歯科	歯	(R3. 11. 19)	—	監査拒否	判治 泰光	R3. 11. 19																														
15 神奈川	生麦歯科医院	歯	R4. 2. 18	953千円	架空請求 二重請求	笠間 徹	R4. 2. 18																														
16 新潟	共創未来 黒崎山田薬局	薬	(R4. 3. 18)	1,808千円	振替請求、その他の請求	—	—																														
17 新潟	共創未来 下門前薬局	薬	(R4. 3. 18)	888千円	振替請求、その他の請求	—	—																														
18 新潟	抹茶歯科	歯	(R3. 9. 22)	—	監査拒否	松田 孝志	R3. 9. 22																														
19 富山	共創未来 うおづすみれ薬局	薬	R3. 8. 19	2,689千円	その他の請求	—	—																														
20 石川	医療法人社団 博洋会 藤井病院	医	(R3. 8. 6)	1,017,576千円	虚偽の届出	—	—																														
21 大阪	大正ファミリークリニック	医	(R3. 7. 26)	—	振替請求 監査拒否	瓦林 佳子	R3. 7. 26																														
22 大阪	かつらぎ歯科	歯	R3. 4. 1 【執行停止中】	精査中	架空請求 監査拒否	葛城 秀彦	R3. 4. 1																														
23 大阪	やまざき歯科医院	歯	(R4. 2. 4)	精査中	架空請求、付増請求 二重請求	山崎 幸次	R4. 2. 4																														
24 福岡	いのうえクリニック	医	(R3. 12. 27)	精査中	架空請求、付増請求 振替請求、その他の請求	井上 勉	R3. 12. 27																														
25 福岡	増田歯科医院	歯	R3. 10. 25 【執行停止中】	精査中	付増請求、二重請求 その他の請求	増田 光雄	R3. 10. 25																														
26 鹿児島	りんどう心のクリニック	医	(R4. 1. 5)	精査中	架空請求	—	—																														
<table border="0" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%; vertical-align: top;">○保険医療機関等</td> <td style="width:15%; vertical-align: top;">指定取消</td> <td style="width:15%; vertical-align: top;">指定取消相当</td> <td style="width:25%; vertical-align: top;">○保険医等</td> <td style="width:15%; vertical-align: top;">登録取消</td> <td style="width:15%; vertical-align: top;">登録取消相当</td> </tr> <tr> <td>医科</td> <td>2件</td> <td>6件</td> <td>医 師</td> <td>3人</td> <td>0人</td> </tr> <tr> <td>歯科</td> <td>6件</td> <td>8件</td> <td>歯科医師</td> <td>10人</td> <td>3人</td> </tr> <tr> <td>薬局</td> <td>1件</td> <td>3件</td> <td>薬 剤 師</td> <td>0人</td> <td>0人</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>9件</td> <td>17件</td> <td>計</td> <td>13人</td> <td>3人</td> </tr> </table>								○保険医療機関等	指定取消	指定取消相当	○保険医等	登録取消	登録取消相当	医科	2件	6件	医 師	3人	0人	歯科	6件	8件	歯科医師	10人	3人	薬局	1件	3件	薬 剤 師	0人	0人	計	9件	17件	計	13人	3人
○保険医療機関等	指定取消	指定取消相当	○保険医等	登録取消	登録取消相当																																
医科	2件	6件	医 師	3人	0人																																
歯科	6件	8件	歯科医師	10人	3人																																
薬局	1件	3件	薬 剤 師	0人	0人																																
計	9件	17件	計	13人	3人																																

※ 返還額は、令和4年10月末現在のものである。

10. 保険医療機関等の取消等に係る主な事例

【医科】

保険医療機関等名	(石川県) 医療法人社団 博洋会 藤井病院	【令和3年7月31日廃止】
不正の区分	虚偽の届出	(返還金額 1,017,576千円)
不正の内容等	<p>1. 監査に至った経緯</p> <p>東海北陸厚生局石川事務所に対し、適時調査を受けた藤井病院について、病棟の看護師が不足しており、勤務表、タイムカード、病棟管理日誌等を作り替えていた旨の情報提供があった。</p> <p>後日、適時調査を実施したところ、適時調査の事前提出資料として提出された勤務表等と看護記録等を突合したところ、複数の看護要員の氏名が相違していることや検査部等に所属している職員が、勤務表等において病棟勤務として記載されていることが判明したため、当時の事務長に確認したところ、勤務表等の改ざんを認め、改ざん前の勤務表の提出があり、虚偽の届出の疑いが生じたことから適時調査を中断した。</p> <p>後日、個別指導の実施及び適時調査の再開を行い、先に提出された資料の確認をしたところ、多数の計算誤りがあったことから、再提出を指示し、個別指導及び適時調査を中断した。</p> <p>さらに、適時調査の中断後に提出された資料等を確認したところ、過日に実施した適時調査について、病棟に勤務していない職員を病棟に勤務している看護要員として書類を作成し、適時調査を受けていたこと、過年度の定例報告や施設基準の届出について、事実と異なる内容で報告されていることや改ざんした勤務表等を作成して届け出ていることが確認されたことから、施設基準の虚偽の届出による不正請求の疑義が濃厚となったため、個別指導及び適時調査を中止し、監査を実施した。</p> <p>2. 監査結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・夜勤の看護要員の配置が施設基準の要件を満たしていないにもかかわらず、実際の勤務実態とは異なる勤務時間等を記載した届出を行い、診療報酬を不正に請求していた。 ・不正請求分に係る一部負担金を受領していた。 ・月平均1日看護職員配置数、月平均1日看護補助者配置数及び1日平均入院患者数について事実と異なる報告を行っていた。 <p>3. 処分等</p> <p>令和3年8月6日 元保険医療機関の指定取消相当</p> <p>※ 当該保険医療機関は、令和3年7月31日付で廃止していることから、指定の取消相当の取扱いとしている。</p>	

【歯科】

保険医療機関等名	(東京都) かさまつ歯科	【令和3年6月25日指定取消】
不正の区分	架空請求、付増請求、振替請求、二重請求、その他の請求	(返還金額 3,132千円)
不正の内容等	<p>1. 監査に至った経緯</p> <p>患者の家族からの情報提供により個別指導を実施したところ、歯科技工指示書及び歯科技工納品書の確認ができないもの、診療録と歯科技工指示書及び歯科技工納品書の有床義歯に係る記載内容に相違があるものがあり、当該歯科医師に説明を求めたところ、行っていない歯冠修復及び欠損補綴の診療報酬を請求した旨の回答があったため個別指導を中断し、患者調査を実施した。</p> <p>その後、個別指導を再開し、患者調査結果に係る診療録及び関係書類等の精査結果について当該歯科医師に確認したところ、不正請求及び診療録の不実記載について認めたことから指導を中止し、監査を実施した。</p> <p>2. 監査結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実際には行っていない保険診療を行ったものとして診療報酬を不正に請求していた。 ・実際に行った保険診療に行っていない保険診療を付け増して、診療報酬を不正に請求していた。 ・実際に行った保険診療を保険点数の高い別の診療に振り替えて、診療報酬を不正に請求していた。 ・自費診療として患者から費用を受領しているにもかかわらず、同診療を保険診療したとして、診療報酬を不正に請求していた。 ・保険診療と認められないものを、保険診療を行ったものとして、診療報酬を不正に請求していた。 ・実際に行った診療とは異なる部位に保険診療を行ったものとして、診療報酬を不正に請求していた。 <p>3. 処分等</p> <p>令和3年6月25日 保険医療機関の指定取消、保険医の登録取消</p>	

【薬局】

<p>保険医療 機関等名</p>	<p>(富山県) 共創未来うおづすみれ薬局</p> <p style="text-align: right;">【令和3年8月19日指定取消】</p>
<p>不正の区分</p>	<p>その他の請求</p> <p style="text-align: right;">(返還金額 2,689 千円)</p>
<p>不正の 内容等</p>	<p>1. 監査に至った経緯</p> <p>東海北陸厚生局富山事務所に、共創未来うおづすみれ薬局を開設する株式会社ファーマみらいの職員が来所し、共創未来うおづすみれ薬局において処方箋の不正操作が行われていた旨の報告があり、個別指導を実施したところ、不適切な処方箋の取扱い及び調剤報酬の不正請求の事実が一部確認できたことから、内容を精査する必要が生じたため個別指導を中断した。</p> <p>後日、個別指導を再開し、実際には他の保険薬局で施設入所者の処方箋に係る調剤を行い、薬剤を交付していたにもかかわらず、共創未来うおづすみれ薬局で調剤したものとして調剤録を作成し、調剤報酬を請求していたことを確認できたため、不適切に操作した処方箋に基づき調剤報酬を請求していたことが強く疑われたため、個別指導を中止し監査を実施した。</p> <p>2. 監査結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実際には、同一開設者の他の保険薬局で行った調剤を当該保険薬局で調剤を行ったものとして、調剤報酬を不正に請求していた。 ・施設基準について虚偽の届出を行い、調剤報酬を不正に請求していた。 ・不正請求分に係る一部負担金を受領していた。 <p>3. 処分等</p> <p>令和3年8月19日 保険薬局の指定取消</p>

(用語解説)

I 全般的事項

1 保険医療機関等

保険医療機関及び保険薬局の総称。医療機関又は薬局からの申請に基づき、地方厚生(支)局長が指定する。医療機関又は薬局は、保険医療機関等として指定を受けることにより、いわゆる保険診療(保険調剤を含む。以下同じ。)を提供できることとなる。

2 保険医等

保険医及び保険薬剤師の総称。医師、歯科医師又は薬剤師からの申請に基づき、地方厚生(支)局長が登録する。医師、歯科医師又は薬剤師は、保険医等として登録を受けることにより、いわゆる保険診療に従事できることとなる。

3 不正請求

診療報酬(調剤報酬を含む。以下同じ。)の請求のうち、詐欺や不法行為に当たるもの。架空請求、付増請求、振替請求、二重請求、その他の請求に区分される。

① 架空請求

実際に診療(調剤を含む。以下同じ。)を行っていない者につき診療をしたごとく請求すること。診療が継続している者であっても当該診療月に診療行為がないにもかかわらず請求を行った場合、当該診療月分については架空請求となる。

② 付増請求

診療行為の回数(日数)、数量、内容等を実際に行ったものより多く請求すること。

③ 振替請求

実際に行った診療内容を保険点数の高い他の診療内容に振り替えて請求すること。

④ 二重請求

自費診療を行って患者から費用を受領しているにもかかわらず、保険でも診療報酬を請求すること。

⑤ その他の請求

a 医師数、看護師数等が医療法の標準数を満たしていないにもかかわらず、入院基本料を減額せずに請求した場合

b 入院患者数の平均が基準以上であるにもかかわらず、入院基本料を減額せずに請求した場合

c 施設基準の要件を満たしていないにもかかわらず、虚偽の届出を行った場合

d 保険診療と認められないものを請求した場合(患者の依頼のない往診、健康診断、無診察投薬、自己診療等)等。

4 不当請求

診療報酬の請求のうち、算定要件を満たしていない等、その妥当性を欠くもの。

例:「指導の要点」を診療録(カルテ)に記載することを条件に算定が認められている診療報酬について、カルテに指導の要点を記載していない。

5 返還金額

個別指導、新規個別指導、適時調査又は監査の結果、不正又は不当な請求が確認された場合に、同様の請求の有無について保険医療機関等において全患者等を自主点検のうえ、返還金関係書類として地方厚生(支)局に提出した金額。

本資料における返還金額は、指導に関するものであれば、令和3年度及び令和2年度以前に個別指導又は新規個別指導を行ったもののうち、保険医療機関等が実施した自主点検結果について、令和3年度中に地方厚生(支)局において返還金関係書類を保険者に通知したもの。

II 指導関係

1 指導

保険医療機関等、保険医等に対して、保険診療・保険調剤の質的向上及び適正化を図ることを目的として、療養担当規則等に定められている診療方針、診療報酬・調剤報酬の請求方法、保険医療の事務取扱等について周知徹底する。(健康保険法第73条等)

実施対象や方法等により集団指導、集団的個別指導、個別指導に分類される。

2 個別指導

指導の一類型であり、地方厚生(支)局及び都道府県が共同で指導対象となる保険医療機関等を一定の場所に集めて又は当該保険医療機関等において個別に面接懇談方式により行う。なお、個別指導にはこのほか、厚生労働省が主体となって実施する(特定)共同指導がある。

なお、指導完了後、その内容に応じ、必要な措置(概ね妥当・経過観察・再指導・要監査)が採られる。

3 新規個別指導

個別指導のうち、新たに指定された保険医療機関等を対象として行われるもの。

4 集団的個別指導

指導の一類型であり、地方厚生(支)局及び都道府県が共同で指導対象となる保険医療機関等を一定の場所に集めて個別に簡便な面接懇談方式により行う。

III 適時調査関係

1 施設基準

一定の人員要件や設備要件を充足している場合に、地方厚生(支)局長へ所定の届出を行うことにより、診療報酬の算定において通常よりも高い点数が算定可能となるもの。具体的には、看護師の配置を手厚くすることにより算定が認められる入院基本料等、約500種類の施設基準がある。

2 適時調査

施設基準を届け出ている保険医療機関等について、地方厚生(支)局が当該保険医療機関等に直接赴いて、届け出られている施設基準の充足状況を確認するために行う調査。

IV 監査関係

1 監査

保険医療機関等の診療内容又は診療報酬の請求について、不正又は著しい不当が疑われる場合等において、的確に事実関係を把握するために行う(健康保険法第78条等)

なお、監査完了後、確認された事実に応じ、必要な措置(取消処分・戒告・注意)が採られる。本資料における監査件数(人数)は、令和3年度中に1回以上、監査を実施した保険医療機関等(保険医等)の件数(人数)を計上している。

2 取消

監査後に採られる行政上の措置の一つ。保険医療機関等の指定取消処分及び保険医等の登録取消処分のことであり、次のいずれかに該当する場合に取消処分の対象となる。

- ① 故意に不正又は不当な診療を行った場合
- ② 故意に不正又は不当な診療報酬の請求を行った場合
- ③ 重大な過失により、不正又は不当な診療をしばしば行った場合
- ④ 重大な過失により、不正又は不当な診療報酬の請求をしばしば行った場合

取消処分を受けると、その旨が公表されるほか、原則として5年間、保険医療機関等の再指定及び保険医等の再登録を受けることができないこととなる。

3 取消相当

本来、取消処分(保険医療機関等の指定取消、保険医等の登録取消)を行うべき事案について、保険医療機関等が既に廃止され、又は保険医等が既にその登録を抹消している等のため、これら行政処分を行えない場合に行われる取扱いであり、取消処分の場合と同様、取消相当である旨が公表されるほか、原則として5年間、再指定(再登録)を受けることができないこととなる。

(参考) 厚生労働省ホームページ：保険診療における指導・監査

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuhoken/shidou_kansa.html