

平成２９年２月薬価収載予定の新薬を１４日ルールの制限から外すことについて（案）

- １．新医薬品が、次の場合には、処方日数制限について例外的な取扱いとすることとされている（平成２２年１０月２７日中医協了承）。

疾患の特性や、含有量が１４日分を超える製剤のみが存在しているといった製剤上の特性から、１回の投薬期間が１４日を超えることに合理性があり、かつ、投与初期から１４日を超える投薬における安全性が確認されている新医薬品である場合
--

- ２．「ヤーズフレックス配合錠」（以下「本剤」という。）については、次のとおり、本条件を満たすことから、例外的に、本剤について、「処方日数の制限は設けないこと」としてはどうか。

< １回の投薬期間が１４日を超えることの合理性 >

- 本剤は、１４日を超える処方が認められているヤーズ配合錠（平成２２年９月収載）と有効成分及びその含量が同一である。
- 用法・用量について、連続投与期間は異なる※ものの、両剤ともに１日１錠を経口投与するものである。

※ ヤーズ配合錠は、２４日間の実薬投与＋４日間のプラセボ投与による２８日周期法を繰り返すこととされ、本剤は、最大１２０日間の投与＋４日間の休薬による最大１２４日周期法を繰り返すこととされている。

< 投与初期から１４日を超える投薬における安全性 >

- 月経困難症患者を対象とした、本剤とヤーズ配合錠との比較試験の結果より、本剤の長期投与に伴い、新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと判断されていること、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の結果より、本剤投与時の安全性について、特段の懸念はないと判断されていること等から、１４日を超える投薬における安全性が確認されているといえる。

新医薬品の処方日数制限の取扱いについて

平成22年10月27日

中 医 協 了 承

- 新医薬品については、薬価基準収載の翌月の初日から1年間は、原則、1回14日分を限度として投与することとされているところである。しかしながら、当該処方日数制限を行うことが不合理と考えられる下記のような場合は例外的な取扱いとする。
- ① 同様の効能・効果、用法・用量の既収載品の組合せと考えられる新医療用配合剤など、有効成分にかかる効能・効果、用法・用量について、実質的に、既収載品によって1年以上の臨床使用経験があると認められる新医薬品については、新医薬品に係る処方日数制限を設けないこととする。
- ② 疾患の特性や、含有量が14日分を超える製剤のみが存在しているといった製剤上の特性から、1回の投薬期間が14日を超えることに合理性があり、かつ、投与初期から14日を超える投薬における安全性が確認されている新医薬品については、薬価基準収載の翌月から1年間は、処方日数制限を、製剤の用法・用量から得られる最少日数に応じた日数とする。
- 例外的な取扱いとする新医薬品は、個別に中医協の確認を得ることとする。

D P Cにおける高額な新規の医薬品等への対応について

１ 新規に薬価収載された医薬品等については、DPC/PDPSにおける診療報酬点数表に反映されないことから、一定の基準に該当する医薬品等を使用した患者については、包括評価の対象外とし、次期診療報酬改定までの間、出来高算定することとしている。

- 前年度に使用実績のない医薬品等は、当該医薬品等の標準的な使用における薬剤費（併用する医薬品を含む）の見込み額が、使用していない症例の薬剤費の84%tileを超えること。
○ 包括評価の対象外とするか否かは、個別DPC（診断群分類）毎に判定するものとする。

２ 平成28年12月2日及び12月19日に新たに効能が追加された医薬品、平成28年11月24日に公知申請が受理された医薬品並びに平成29年2月15日に薬価収載を予定している医薬品等のうち以下に掲げるものは、上記基準に該当する。よって、これらの薬剤を使用した患者であって当該薬剤に対応する出来高算定対象診断群分類に該当するものについては、次期診療報酬改定までの間、出来高算定することとしてはどうか。

銘 柄 名	成分名	規格単位	薬 価	効能効果	用 法 用 量	1回投与当たりの標準的な費用 (A)	出来高算定対象		平均在院日数を加味した 1入院当たり標準的費用		包括範囲薬剤 の 84%tile値
							診断群分類番号	(告示) 番号	仮想投与回数 (日数) (B)	標準的費用 (A×B)	
ペリナートP静注用500	乾燥濃縮人C1-インアクチペーター	500国際単位 1 瓶 (溶解液付)	99,483.0円	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	本剤を添付の日局注射用水全量で徐々に溶解し、直接静注するか、点滴静注する。直接静注の場合は、緩徐に行う。 通常、成人には侵襲を伴う処置前の6時間以内に1,000～1,500国際単位を投与する。	198,966円/回	全ての診断群分類番号 「侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制」は、対象DPCが特定できないため、全包括診断群分類の包括範囲薬剤費を用いて判定を行った。				
イムブルピカカプセル 140 mg	イブルチニブ	140mg1カプセル	9,367.0円	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫	通常、成人にはイブルチニブとして560mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	37,468.0円/日	130030 非ホジキンリンパ腫				
							130030xx99x2xx	3816	34.18回	1,280,656円	194,827円
							130030xx99x30x	3817	19.50回	730,626円	297,594円
							130030xx99x31x	3818	35.56回	1,332,362円	667,364円
							130030xx99x40x	3819	18.71回	701,026円	532,516円
							130030xx99x41x	3820	36.63回	1,372,453円	1,014,500円
							130030xx99x51x	3822	39.86回	1,493,474円	1,422,820円
							130030xx97x2xx	3829	69.50回	2,604,026円	1,151,770円
							130030xx97x3xx	3830	43.37回	1,624,987円	940,709円
							130030xx97x40x	3831	44.39回	1,663,205円	1,363,387円
							130030xx97x50x	3833	47.00回	1,760,996円	1,647,952円
イラリス皮下注用150mg	カナキマブ（遺伝子組換え）	150mg 1 瓶	1,420,162.0円	既存治療で効果不十分な家族性地中海熱TNF受容体関連周期性症候群 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）	家族性地中海熱及びTNF受容体関連周期性症候群 通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量体重40kg以下の患者では4mg/kg体重40kgを超える患者では300mgとする。 高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 通常、体重40kg以下の患者にはカナキマブ（遺伝子組換え）として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを、4週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1回最高用量体重40kg以下の患者では6mg/kg体重40kgを超える患者では450mgとする。	1,420,162円/回	100370 アミロイドーシス				
							100370xx99x0xx	3472	1.00回	1,420,162円	75,420円
							100370xx97x0xx	3473	2.00回	2,840,324円	312,640円

銘 柄 名	成分名	規格単位	薬 価	効能効果	用 法 用 量	1 回投与当たりの 標準的な費用 (A)	出来高算定対象		平均在院日数を加味した 1 入院当たり標準的費用		包括範囲薬剤 の 84%tile値
							診断群分類番号	(告示) 番号	仮想投与回数 (日数) (B)	標準的費用 (A×B)	
テクフィデラカプセル 120mg テクフィデラカプセル 240mg	フマル酸ジメ チル	120mg1カプセル 240mg1カプセル	2,037.2円 4,074.4円	多発性硬化症の再発 予防及び身体的障害 の進行抑制	通常、成人にはフマル酸ジメチ ルとして1回120mg 1日2 回から投与を開始し、1週間後 に1回240mg 1日2回に増 量する。なお、いずれの場合も 朝・夕食後に経口投与する。	7日目まで4,074.2円/ 日、8日目以降8,148.7 円/日	010090 多発性硬化症				
							010090xxxx00x	1715	15.45回	125,897円	63,847円
							010090xxxx01x	1716	29.31回	238,838円	106,583円
ジメンシー配合錠	ダクラタスビ ル塩酸塩／ア スナプレビル ／ペクラピ ビル塩酸塩	1錠	11,528.8円	セログループ1 (ジェノタイプ1)の C型慢性肝炎又はC 型代償性肝硬変にお けるウイルス血症の 改善	通常、成人には1回2錠を1日 2回食後に経口投与し、投与期 間は12週間とする。	46,115.2円/日	060295 慢性C型肝炎				
							060295xx99x0xx	2880	10.90回	502,656円	50,726円
							060295xx99x1xx	2881	10.53回	485,593円	101,997円
							060295xx99x2xx	2882	8.43回	388,751円	177,220円
							060295xx99x3xx	2883	10.81回	498,505円	284,902円
							060295xx97x0xx	2885	25.48回	1,175,015円	169,896円
							060295xx97x2xx	2886	25.72回	1,186,083円	636,884円

3 オブジーボについては平成29年1月11日の中医協において、平成29年2月1日より全ての診断群分類について包括対象外（出来高支払い）とすることが承認されているため、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫についても全て包括対象外（出来高支払い）としてはどうか。

銘 柄 名	成分名	規格単位	薬 価	効能効果	用 法 用 量	診断群分類番号
オブジーボ点滴静注 20mg オブジーボ点滴静注 100mg	ニボルマブ（遺伝子組換え）	20mg2mL 1 瓶 100mg10mL 1 瓶	75,100.0円 364,925.0円	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。	130020xx99x3xx 130020xx99x4xx 130020xx97x3xx 130020xx97x4xx

4 下記の薬剤については、オブジーボが類似薬として類似薬効比較方式により薬価が設定されているが、オブジーボについては平成29年1月11日の中医協において、平成29年2月1日より全ての診断群分類について包括対象外（出来高支払い）とすることが承認されているため、オブジーボと同様に全ての診断群分類について包括対象外（出来高支払い）としてはどうか。

銘 柄 名	成分名	規格単位	薬 価	効能効果	用 法 用 量	診断群分類番号
キイトルーダ点滴静注 20mg キイトルーダ点滴静注 100mg	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	20mg0.8mL1瓶 100mg4mL1瓶	84,488.0円 410,541.0円	根治切除不能な悪性黒色腫	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。	080005xx99x2xx 080005xx97x2xx
				PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。	040040xx9903xx 040040xx99040x 040040xx99041x 040040xx9913xx 040040xx9914xx 040040xx97x3xx 040040xx97x4xx

※（参考）現行のいわゆる「高額薬剤判定」の運用方法について

- 新たに保険収載・効能追加となった高額薬剤については、医療の技術革新の導入が阻害されないよう、一定の基準に該当する薬剤を使用した患者については、当該薬剤の十分な使用実績データが収集されDPC包括評価が可能となるまでの期間、包括評価の対象外としている（以下、当該対応を「高額薬剤判定」という。）。
 - 「高額薬剤判定」は、包括評価の対象外となる薬剤および当該薬剤が使用される診断群分類を告示するいわゆる「高額薬剤告示」への追加および診断群分類の定義（傷病名・手術・処置等）を定める「定義告示」への追加の2つの作業からなり、新薬の薬価収載に合わせ、年4回実施している（なお、緊急に薬価収載された新薬については、必要に応じて追加的な判定作業を実施する）。
- 高額薬剤判定の具体的な作業は次の通り。

【高額薬剤告示への追加】

- 新たに保険適用される以下の医薬品について、その効能・効果から当該医薬品を使用する可能性のある 診断群分類（14桁コード）を抽出する。
 - ① 新薬
 - ② 効能効果・用法用量の一部変更（薬事・食品衛生審議会で審査・報告されたもの）
 - ③ 事前評価済公知申請
- 各診断群分類について、該当医薬品を入院初日から退院まで添付文書に記載された用法・用量に従って投与した場合の投与回数（仮想投与回数）から、当該医薬品の1入院あたり薬剤費を算出する。
- 当該1入院あたりの薬剤費が、各診断群分類で使用されている1入院あたり薬剤費の84%tile値を超えている場合、当該医薬品を高額薬剤として指定する。

【定義告示への追加】

- 類似薬効比較方式で算定された新薬であり、当該算定の際の比較薬が該当する診断群分類の定義テーブルにおいて分岐として定義されている場合は、当該新薬を定義テーブルに追加する。

臨床検査の保険適用について(平成29年2月収載予定)

		測定項目	測定方法	参考点数	頁 数
①	E3 (新項目)	PD-L1 タンパク免疫染色(免疫抗体法) 病理組織標本作製	免疫組織化学染色法(免疫抗体法)	N005 HER2 遺伝子標本作製 1 単独の場合 2,700 点	3

〈余白〉

体外診断用医薬品に係る保険適用決定区分及び保険点数（案）

販売名 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」、PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」
 保険適用希望企業 アジレント・テクノロジー株式会社

販売名	決定区分	主な使用目的
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	E 3（新項目）	がん組織・細胞中のPD-L1発現率の測定 （非小細胞肺癌患者におけるペムブロリズマブ （遺伝子組換え）の適切な投与を行うための補 助に用いる。）
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」	E 3（新項目）	がん組織・細胞中のPD-L1発現率の測定 （非扁平上皮非小細胞肺癌患者におけるニボル マブ（遺伝子組換え）の適切な投与を行うため の補助に用いる。）

○ 測定項目概要及び保険点数

測定項目	測定方法	保険点数	準用保険点数
PD-L1 タンパク免疫染色 （免疫抗体法）病理組織標 本作製	免疫組織化学染色法 （免疫抗体法）	2,700点	N005 HER2 遺伝子標本作製 1 単独の場合

留意事項案

- PD-L1 蛋白の免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製は、抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製を行った場合に、当該抗悪性腫瘍剤の投与方針の決定までの間に1回を限度として算定する。

○ 推定適用患者数

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」： 38,000 人/年
 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」： 11,000人/年

[参考]

○ 企業の希望保険点数

販売名	保険点数	準用保険点数
PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」	5,980 点	D006-4 遺伝学的検査 3,880 点 D004-2 悪性腫瘍組織検査 1 悪性腫瘍遺伝子検査 ハ K-ras 遺伝子検査 2,100 点
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」		

保険適用希望のあった新規の検査項目の概要

【区 分】 E3（新項目）

【測定項目】 PD-L1タンパク

【測定方法】 免疫組織化学染色法

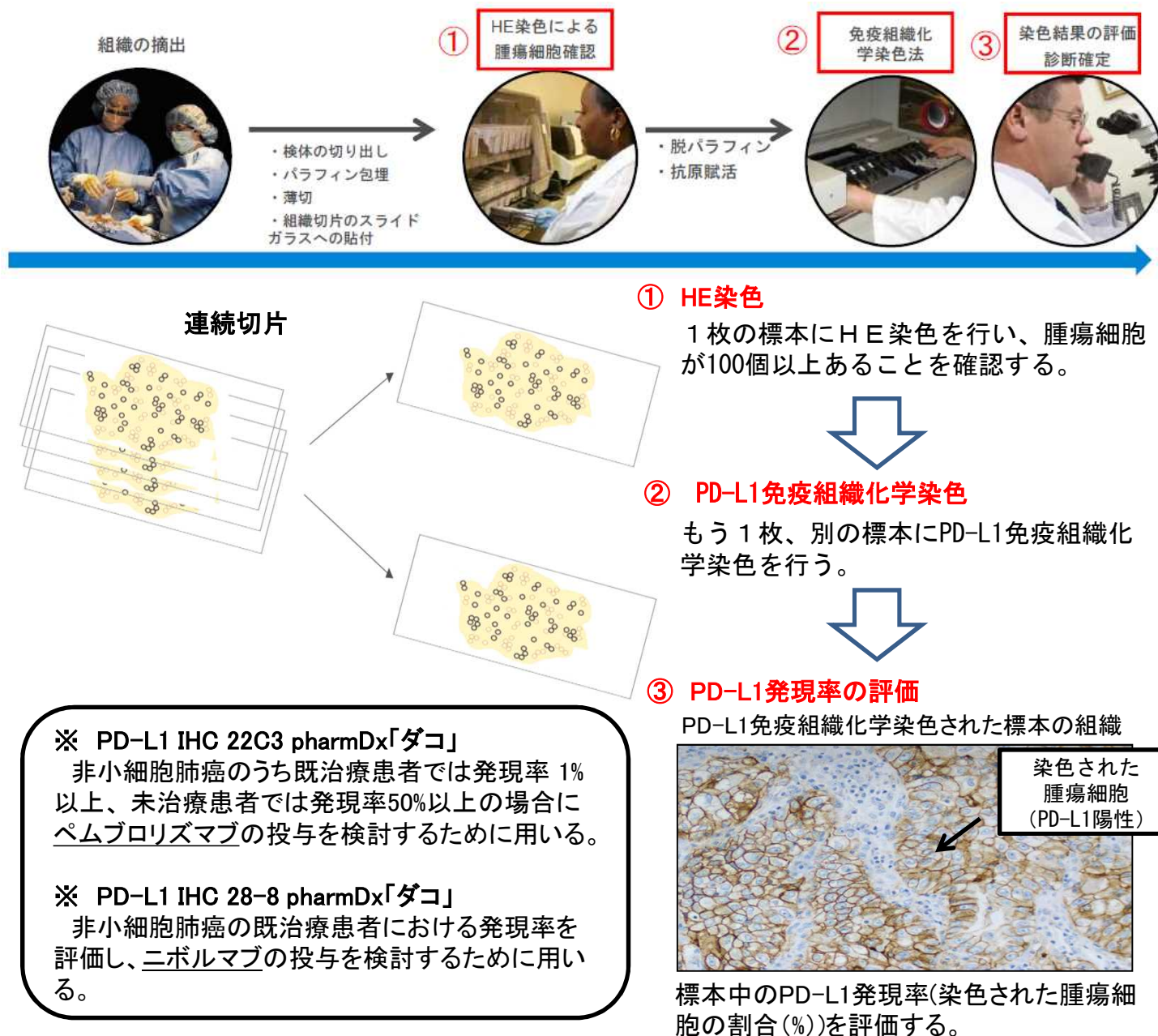
【測定目的】 がん組織・細胞中のPD-L1発現率の測定

【主な対象】 非小細胞肺癌患者

【有 用 性】 PD-L1発現を確認することで抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応判断を補助する。

【本検査について】 出典：企業資料（一部改変）

本検査は以下の流れに沿って、病理組織標本に免疫組織化学染色法を行い、がん組織・細胞中のPD-L1タンパクの検出する。



最適使用推進ガイドライン（案）

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性黒色腫～

平成〇〇年〇月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P3
2. 本剤の特徴、作用機序	P4
3. 臨床成績	P5
4. 施設について	P11
5. 投与対象となる患者	P13
6. 投与に際して留意すべき事項	P14

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、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

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

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

対象となる効能又は効果：根治切除不能な悪性黒色腫

対象となる用法及び用量：＜化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔で点滴静注する。

＜化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合＞

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 3mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。

製 造 販 売 業 者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127ra37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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

根治切除不能な悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

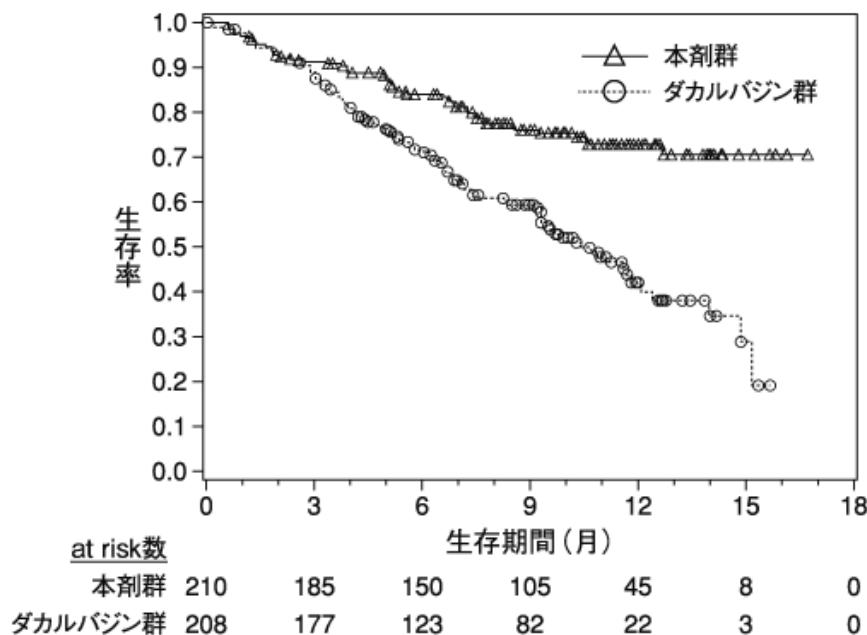
ダカルバジン（以下、「DTIC」）による化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）24 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾

v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」） V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群は NE [NE～NE] カ月、DTIC 群で 10.84 [9.33～12.09] カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間：0.25～0.73]、 $p<0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。



OS の Kaplan-Meier 曲線

④海外第Ⅲ相試験（CA209037 試験）²⁾

イピリムマブ（遺伝子組換え）又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）405 例（本剤群 272 例、化学療法（DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群 133 例）を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）について 182 例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群は 15.47 [12.39～NE] カ月、化学療法群で 13.67 [11.50～NE] カ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比 0.93 [95%信頼区間：0.68～1.26]、 $p=0.6299$ [層別 log-rank 検定]）。

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 30/35 例（85.7%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

発現率が 5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
胃腸障害		
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)
口内炎	2 (5.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (14.3)	0
倦怠感	2 (5.7)	0
発熱	3 (8.6)	0
肝胆道系障害		
肝障害	2 (5.7)	2 (5.7)
臨床検査		
ALT 増加	4 (11.4)	1 (2.9)
AST 増加	5 (14.3)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0
血中 CK 増加	5 (14.3)	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0
血中ブドウ糖増加	2 (5.7)	0
血中 LDH 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
血中 TSH 減少	3 (8.6)	0
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0
CRP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
好酸球数増加	4 (11.4)	0
γ-GTP 増加	4 (11.4)	4 (11.4)
尿中ブドウ糖陽性	2 (5.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球数減少	5 (14.3)	1 (2.9)
好中球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
酸素飽和度低下	2 (5.7)	0
血小板数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
赤血球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
白血球数減少	6 (17.1)	0
遊離 T3 増加	2 (5.7)	0
遊離 T3 減少	8 (22.9)	0
遊離 T4 減少	6 (17.1)	0
遊離 T4 増加	2 (5.7)	0
リウマチ因子増加	3 (8.6)	0
血中 ALP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
抗甲状腺抗体陽性	3 (8.6)	0
細胞マーカー増加	2 (5.7)	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0
サーファクタントプロテイン増加	4 (11.4)	0
血中 CK 減少	2 (5.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙攣	2 (5.7)	0
神経系障害		
味覚障害	2 (5.7)	0
末梢性ニューロパチー	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害		
白斑	6 (17.1)	0
そう痒症	11 (31.4)	0
発疹	2 (5.7)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.7)	0
脂漏性皮膚炎	2 (5.7)	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0

なお、間質性肺疾患 1 例（2.9%）、大腸炎・重度の下痢 1 例（2.9%）、神経障害 4 例（11.4%）、肝機能障害 5 例（14.3%）、腎機能障害 2 例（5.7%）、甲状腺機能障害 8 例（22.9%）、副腎障害 1 例（2.9%）、重度の皮膚障害 1 例（2.9%）及びぶどう膜炎 1 例（2.9%）で認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

有害事象は 22/24 例（91.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 18/24 例（75.0%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

発現率が 5%以上の副作用		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)	
	24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	6 (25.0)	0
胃腸障害		
悪心	2 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	4 (16.7)	0
臨床検査		
体重減少	2 (8.3)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	2 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
白斑	5 (20.8)	0
そう痒症	5 (20.8)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	0

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例（8.3%）、肝機能障害 1 例（4.2%）、下垂体機能障害 1 例（4.2%）及び甲状腺機能障害 7 例（29.2%）で認められた。また、間質性肺疾患、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、infusion reaction、1 型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾

有害事象は本薬群 192/206 例（93.2%）、DTIC 群 194/205 例（94.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 153/206 例（74.3%）、DTIC 群 155/205 例（75.6%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 206 例		DTIC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
血小板減少症	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
胃腸障害				
便秘	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
下痢	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
悪心	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
嘔吐	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
疲労	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
発熱	15 (7.3)	0	10 (4.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	11 (5.3)	0	19 (9.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	12 (5.8)	0	3 (1.5)	0
神経系障害				
頭痛	9 (4.4)	0	14 (6.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	13 (6.3)	0	4 (2.0)	0
光線過敏性反応	3 (1.5)	0	11 (5.4)	0
そう痒症	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
発疹	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
尋常性白斑	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例 (1.5%)、大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 28 例 (13.6%)、肝機能障害 7 例 (3.4%)、腎機能障害 4 例 (1.9%)、下垂体機能障害 4 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 13 例 (6.3%)、infusion reaction 15 例 (7.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.5%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.5%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.5%) で認められた。また、副腎障害、腓炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) ²⁾

有害事象は本薬群 265/268 例 (98.9%)、化学療法群 98/102 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 199/268 例 (74.3%)、化学療法群 85/102 例 (83.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	199 (74.3)	33 (12.3)	85 (83.3)	35 (34.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (6.7)	3 (1.1)	24 (23.5)	5 (4.9)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球減少症	1 (0.4)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
好中球減少症	0	0	20 (19.6)	16 (15.7)
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (11.8)	6 (5.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0
胃腸障害				
便秘	11 (4.1)	0	15 (14.7)	1 (1.0)
下痢	42 (15.7)	1 (0.4)	16 (15.7)	2 (2.0)
悪心	33 (12.3)	0	39 (38.2)	2 (2.0)
嘔吐	12 (4.5)	1 (0.4)	21 (20.6)	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	14 (5.2)	0	7 (6.9)	0
疲労	82 (30.6)	3 (1.1)	41 (40.2)	4 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (8.8)	0
臨床検査				
ALT 増加	14 (5.2)	3 (1.1)	1 (1.0)	0
AST 増加	15 (5.6)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
好中球数減少	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)
血小板数減少	1 (0.4)	0	8 (7.8)	3 (2.9)
白血球数減少	3 (1.1)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	18 (6.7)	0	17 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	15 (5.6)	0	13 (12.7)	1 (1.0)
筋肉痛	11 (4.1)	0	8 (7.8)	0
神経系障害				
末梢性ニューロパシー	1 (0.4)	0	10 (9.8)	1 (1.0)
錯感覚	3 (1.1)	0	10 (9.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	13 (4.9)	0	8 (7.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (0.7)	0	28 (27.5)	0
そう痒症	51 (19.0)	0	2 (2.0)	0
発疹	34 (12.7)	1 (0.4)	5 (4.9)	0
斑状丘疹状皮疹	16 (6.0)	0	2 (2.0)	0
尋常性白斑	24 (9.0)	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (3.0%)、大腸炎・重度の下痢 4 例 (1.5%)、神経障害 33 例 (12.3%)、肝機能障害 22 例 (8.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 5 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、infusion reaction 10 例 (3.7%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.4%)、膵炎 2 例 (0.7%) 及びぶどう膜炎 3 例 (1.1%) で認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

- 1) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)
- 2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 施設）

①-2 悪性黒色腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 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 年の初期研修を終了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

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 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）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

【安全性】

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

【有効性】

- ① 化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。
- なお、BRAF遺伝子変異を有する患者においては、BRAF阻害剤による治療も考慮すること。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 術後補助化学療法。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の **infusion reaction** に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に **infusion reaction** があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、**infusion reaction** を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 3 ヶ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。