

新医療機器一覧表(平成22年10月1日収載予定)

区分C1(新機能)

No	販売名	業者名	価格(案)	算定方式	類似機能区分 補正加算等	外国平均価格との比
1	Merci リトリーバー	センチュリーメディカル株式会社	274,000円	原価計算方式		0.97倍
2	セルソーバE	旭化成クラレメディカル株式会社	126,000円	類似機能区分比較方式	0.49 白血球吸着用材料 改良加算 5%	海外における販売実績なし
3	シンカーサクションチューブ	富士システムズ株式会社	4,300円	類似機能区分比較方式	1.26 体外循環用カニューレ(3) ペントカテーテル 改良加算10%	海外における販売実績なし

区分C2(新機能・新技術)

No	販売名	業者名	価格(案)	算定方式	類似機能区分 補正加算等	外国平均価格との比
4	ストライカー脊椎専用骨セメント	日本ストライカー株式会社	544円 (1gあたり)	類似機能区分比較方式	0.79 骨セメント(2)頭蓋骨以外 改良加算 5%、市場性加算() 3%	0.70倍
5	スリープレコーダSD-101	ケンツメディコ株式会社	特定保険医療材料 に該当せず			海外における販売実績なし
6	デフラックス	光洋産業株式会社	72,100円	原価計算方式		0.93倍

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

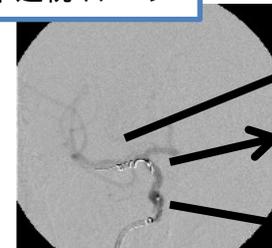
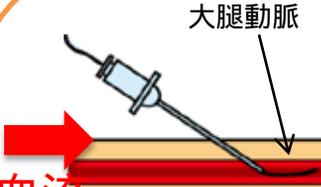
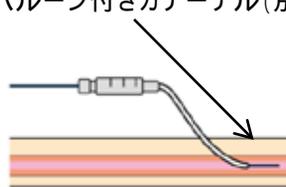
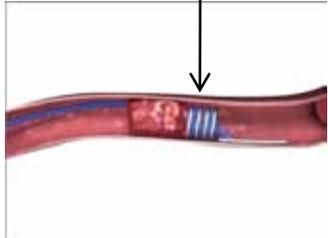
保険適用希望業者 センチュリーメディカル株式会社
販売名 Merci リトリーバー

決定区分案	主な使用目的
C 1 (新機能) (技術料は既に設定され評価すべきもの)	本品は、脳梗塞急性期において、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の経静脈内投与が適応外の患者、又は t-PA の経静脈内投与により血流再開が得られなかった患者を対象に血栓除去を目的として用いられるものであり、その遠位端にらせんループとフィラメント糸を有する、柔軟性のあるワイヤー状の医療機器である。 脳梗塞の患者に対して血栓除去を行うカテーテルはこれまで存在しなかったため、区分 C 1 と決定した。

保険償還価格 274,000円(原価計算方式)

参考(メーカー意見) 423,843円(原価計算方式)

製品概要

1 販売名	Merciリトリーバー
2 希望業者	センチュリーメディカル株式会社
3 構造・原理	<p>本品は、遠位端にらせんループを持つ、ワイヤー状の医療機器である。放射線透視下に、Merciバルーン付きガイディングカテーテル内に、Merciマイクロカテーテルを挿入し、閉塞部位の遠位側へ進め、この先端からMerciリトリーバーのらせんループを展開させる。Merciマイクロカテーテル及びMerciリトリーバーを引き戻すことにより、閉塞部位の血栓の除去が可能となる。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="335 549 749 849"> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">製品写真</p>  <p>本品 マイクロカテーテル(別売)</p> </div> <div data-bbox="728 538 1370 849"> <p style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">術中透視イメージ</p>  <p>リトリーバーのらせんループ マイクロカテーテル バルーン付ガイディングカテーテル</p> </div> </div> <div style="border: 2px solid orange; border-radius: 20px; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div data-bbox="328 890 664 1222">  <p>大腿動脈 血流</p> <p>大腿動脈にシースを留置</p> </div> <div data-bbox="678 890 978 1274">  <p>バルーン付きカテーテル(別売)</p> <p>留置したシースにバルーン付きカテーテルを挿入し、内頸動脈または椎骨動脈に留置</p> </div> <div data-bbox="992 890 1342 1274">  <p>挿入方向</p> <p>マイクロカテーテル(別売)</p> <p>バルーン付カテーテル内にマイクロカテーテルを挿入し、血栓より遠位部に留置</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div data-bbox="364 1274 692 1678">  <p>本品</p> <p>マイクロカテーテル内にリトリーバーを挿入し、先端よりループを展開します</p> </div> <div data-bbox="699 1305 1021 1678">  <p>回収方向</p> <p>ループに血栓を絡めた後、血流をコントロールするため、バルーンを膨らませる</p> </div> <div data-bbox="1028 1305 1342 1678">  <p>血栓を回収</p> </div> </div> </div>
4 使用目的	<p>本品は、脳梗塞急性期において、組織プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)の経静脈内投与(血栓溶解療法)が適応外もしくは、血流再開が得られなかった患者を対象に、血栓除去を目的として用いられる。</p>

価格調整の資料

販売名	Merci レトリバー
諸外国におけるリストプライス	
アメリカ合衆国	288,300 円 (3,100 ドル)
連合王国	259,000 円 (1,750 ポンド)
ドイツ	301,300 円 (2,300 ユーロ)
フランス	281,650 円 (2,150 ユーロ)

為替レート(平成 21 年 6 月 ~ 平成 22 年 5 月の日銀による為替レートの平均)

1 米ドル = 93 円

1 英ポンド = 148 円

1 ユーロ = 131 円

外国平均価格 282,563 円

上記諸外国(米、英、独、仏 4 カ国)の平均販売価格から平均を算出した。

価格(案)

保険医療材料専門組織における検討の結果、274,000 円と設定した。この価格は、外国平均価格 282,563 円の 0.97 倍に相当する。

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

保険適用希望業者 旭化成クラレメディカル株式会社
販売名 セルソーバE

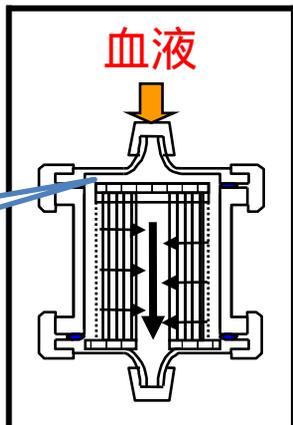
決定区分案	主な使用目的
C 1 (新機能) (技術料は既に設定され評価すべきもの)	<p>本品は、潰瘍性大腸炎患者の活動期（ただし、ステロイド治療抵抗性の重症又は中等症の全大腸炎型および左側大腸炎型）における寛解導入を目的として白血球除去療法を行う際に使用するフィルターである。既存製品と比較して容積が小さく、小児など体重が少ない患者（40kg未満を推奨）に使用する。</p> <p>本品により、小児に対して白血球除去療法が行えるようになったことが評価され、区分C 1と決定した。</p>

類似機能区分 049 白血球吸着用材料

保険償還価格 126,000円（類似機能区分比較方式、改良加算5%）

参考（メーカー意見） 138,000円（類似機能区分比較方式、改良加算15%）

製品概要

1 販売名	セルソーバE																			
2 希望業者	旭化成クラレメディカル株式会社																			
3 構造・原理	<p>本品は白血球除去療法において、血液から白血球を除去する目的で使用する。血液入口部より患者血液を流入させ、ポリエステル不織布の中を通し、血液出口部から流出させる。この不織布を血液が通過するとき白血球が除去される。</p> <p>既存製品と比較し、容積を小さくしながらも、本品内の血流速度を保つ工夫によって、開始時にあらかじめ確保する血液が少なく済み、また採血時の血流速度が低速であっても、安全に使用可能となった。このため、既存製品では適応のなかった小児や低体重の患者に対して、安全に白血球除去療法が行えるようになった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="width: 60%;"> <p>■ 体外循環治療イメージ</p>  <p style="text-align: center;">セルソーバの不織布層上に捕獲された白血球像</p>  <p style="text-align: center;">不織布繊維上に捕獲された白血球像</p> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>カラムの外側から内側に向かって血液が不織布層を通過することにより、血液中の白血球が不織布に捕捉される</p> </div> </div> <div style="width: 35%; text-align: center;"> <p>製品写真</p>  <p>内部構造</p>  </div> </div> <p>適応の違い</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>型式</th> <th>対象患者</th> <th>血液流速</th> <th>穿刺部位</th> <th>脱血方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">本品</td> <td>成人</td> <td>約30～50 mL/min</td> <td>正中静脈</td> <td>針18G</td> </tr> <tr> <td>小児・低体重者</td> <td>約30～50 mL/min</td> <td>中心静脈</td> <td>カテーテル留置</td> </tr> <tr> <td>旧式</td> <td>小児・低体重者</td> <td>約15～25 mL/min</td> <td>正中静脈</td> <td>針22G</td> </tr> </tbody> </table>	型式	対象患者	血液流速	穿刺部位	脱血方法	本品	成人	約30～50 mL/min	正中静脈	針18G	小児・低体重者	約30～50 mL/min	中心静脈	カテーテル留置	旧式	小児・低体重者	約15～25 mL/min	正中静脈	針22G
型式	対象患者	血液流速	穿刺部位	脱血方法																
本品	成人	約30～50 mL/min	正中静脈	針18G																
	小児・低体重者	約30～50 mL/min	中心静脈	カテーテル留置																
旧式	小児・低体重者	約15～25 mL/min	正中静脈	針22G																
4 使用目的	<p>本品は、潰瘍性大腸炎患者の活動期(ただし、ステロイド治療抵抗性の重症又は中等症の全大腸炎型および左側大腸炎型)における寛解導入を目的として白血球除去療法に使用するフィルターである。既存製品と比較して容積が小さく、小児など体重が少ない患者(40kg未満を推奨)に使用する。</p>																			

価格調整の資料

販売名	セルソーバE
諸外国におけるリストプライス 海外における販売実績はない。	

為替レート

海外における販売実績はない。

外国平均価格

海外における販売実績はない。

価格（案）

保険医療材料専門組織における検討の結果、126,000円と設定した。

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

保険適用希望業者 富士システムズ株式会社
 販売名 シンカーサクションチューブ

決定区分案	主な使用目的
C 1 (新機能) (技術料は既に設定され評価すべきもの)	<p>本品は、開心術時等の血液等吸引及び炭酸ガス注入を目的として、心腔内に留置して使用するものである。既存製品は、吸引のためのチューブと炭酸ガス注入のためのチューブを別に用意する必要があったが、本品は、2腔構造により、吸引とガス注入を1本で行うことが可能となった。</p> <p>本品は2本必要であったチューブを1本とした構造上の工夫が評価され、区分C 1と決定した。</p>

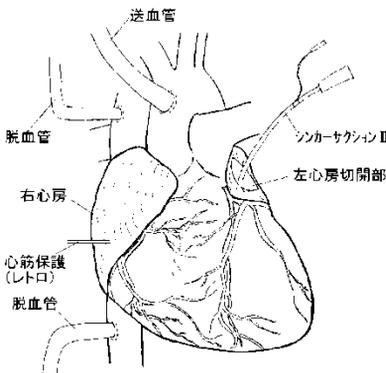
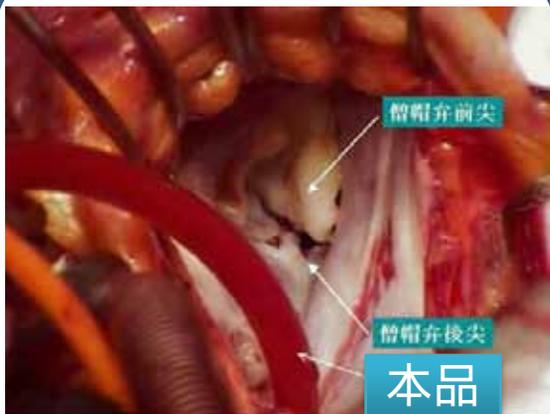
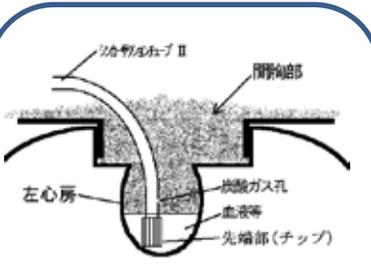
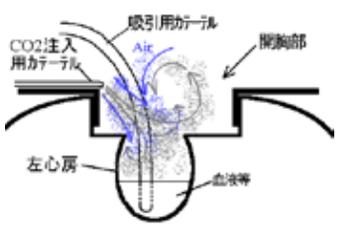
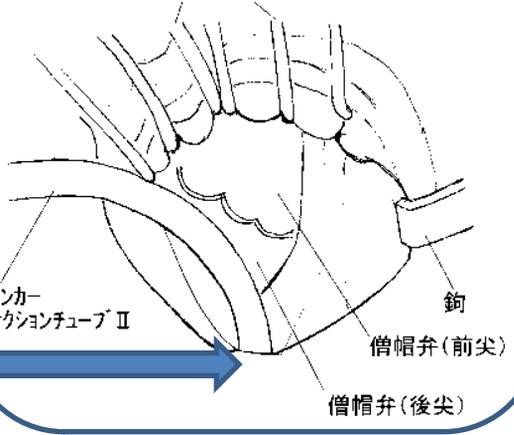
類似機能区分 1 2 6 体外循環用カニューレ (3) ベントカテーテル

保険償還価格 4,300円 (類似機能区分比較方式、改良加算10%)

参考(メーカー意見) 8,281円 (類似機能区分比較方式、有用性加算30%)

類似機能区分; 0 2 9 留置吸引カテーテル(1) 能動吸引型 創部用 ア 軟質型)

製品概要

1 販売名	シンカーサクシオンチューブ
2 希望業者	富士システムズ株式会社
3 構造・原理	<p>本品は、シリコンゴム製の2腔式のカテーテルの先端部に、ステンレス製の錘が入っている。2腔構造によって、1本のカテーテルで、心腔内の血液等の吸引と、空気塞栓を防止するための炭酸ガス術野注入が可能となった。また従来品と比較し、心腔内深部からの炭酸ガス注入が可能となったため、空気の巻き込みが少なく、効率よく炭酸ガスを充満させることができるようになった。さらに従来のポリ塩化ビニル製のカテーテルと比較し、柔軟な湾曲が可能となった。</p> <p>製品写真</p>  <p>人工心肺中の心臓の模式図</p>  <p>僧帽弁術中の術者視野</p>  <p>本品法（深部よりCO2が充満）</p>  <p>従来法（空気の巻き込みが発生）</p>  <p>シンカーサクシオンチューブ II</p> 
4 使用目的	<p>本品は、開心術時等の血液等吸引及び炭酸ガス注入を目的として、心腔内に留置して使用するものである。既存の製品は、吸引のためのカテーテルと炭酸ガス注入のためのチューブを別に用意する必要があったが、本品は、2腔構造により、吸引とガス注入を1本で行うことが可能となった。</p>

価格調整の資料

販売名	シンカーサクシヨンチューブ
諸外国におけるリストプライス 海外における販売実績はない。	

為替レート

海外における販売実績はない。

外国平均価格

海外における販売実績はない。

価格（案）

保険医療材料専門組織における検討の結果、4,300円と設定した。

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

保険適用希望業者 日本ストライカー株式会社
 販売名 ストライカー脊椎専用骨セメント

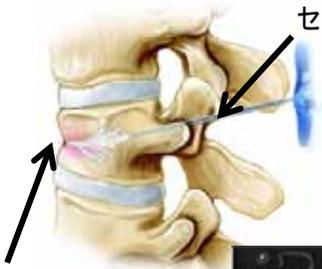
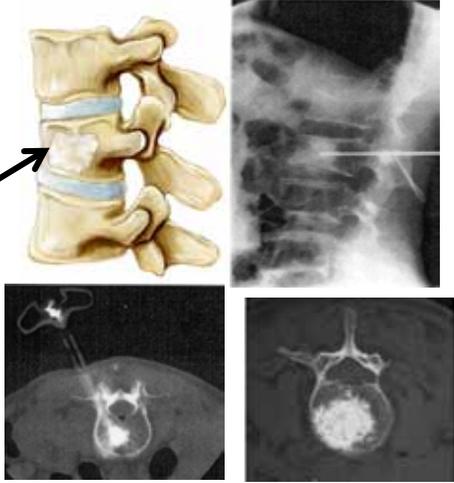
決定区分案	主な使用目的
C 2 (新機能・新技術) (新たな技術料を設定し評価すべきもの)	<p>本品は、既存療法に奏功しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折の患者に対して、経皮的椎体形成術を行う際に使用するアクリル製整形外科用骨セメントであり、疼痛の軽減を図ることを目的とする。</p> <p>このセメントを用いる技術は従前には無い新たな技術であるため、区分C 2と決定した。</p>

類似機能区分 0 7 9 骨セメント(2) 頭蓋骨用以外

保険償還価格 5 4 4 円(1 gあたり。類似機能区分比較方式、改良加算5%、市場性加算()3%)

参考(メーカー意見) 7 8 8 円(1 gあたり。類似機能区分比較方式、画期性加算50%、市場性加算()3%)

製品概要

1 販売名	ストライカー脊椎専用骨セメント
2 希望業者	日本ストライカー株式会社
3 構造・原理	<p>本品は、粉末ポリマーと液体モノマーを全量混合すると発熱性の重合体形成が生じ、軟質の練り生地状の固まりが形成される。これをシリンジに充填し、穿刺針を用いて椎体内に注入した後、重合反応が進むと硬質でセメント状の合成物が形成される。また、本品は硫酸バリウムを30%含むことによりX線不透過性を高めている。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; display: inline-block;">製品写真</div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 2px; display: inline-block;">術中の様子</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>粉末ポリマー 液体モノマー</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>X線もしくはCT透視下に、 うつぶせの状態で行う。</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;">  <p>経皮的にセメント注入針が 刺されているところ</p> </div> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>経皮的椎体形成術</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>セメント注入針</p> <p>腫瘍により 骨折した椎体</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>セメント</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>X線もしくはCT透視下に、椎弓を介して セメント注入針を椎体の前方に進める</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>セメントを注入する。 十分にセメントが分布したら、 セメント注入針を抜く。</p> </div> </div>
4 使用目的	<p>本品は、既存療法に奏功しない転移性骨腫瘍や骨髄腫などの悪性脊椎腫瘍による有痛性椎体骨折の患者に対して、経皮的椎体形成術を行う際に使用するアクリル製整形外科用骨セメントであり、疼痛の軽減を図ることを目的とする。</p>

価格調整の資料

販売名	ストライカー脊椎専用骨セメント	
諸外国におけるリストプライス（すべて1gあたりに換算）		
アメリカ合衆国	1,358 円	（14.45 ドル）
連合王国	730 円	（5 ポンド）
ドイツ	637 円	（4.9 ユーロ）
フランス	390 円	（3 ユーロ）

為替レート(平成21年2月～平成22年1月の日銀による為替レートの平均)

1米ドル	=	94 円
1英ポンド	=	146 円
1ユーロ	=	130 円

外国平均価格 779 円

上記諸外国(米、英、独、仏 4カ国)の平均販売価格から平均を算出した。

価格(案)

保険医療材料専門組織における検討の結果、544 円と設定した。この価格は、外国平均価格 779 円の 0.70 倍に相当する。

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

保険適用希望業者 ケンツメディコ株式会社
 販売名 スリープレコーダSD 101
 エスエックス・モジュールSX - 2007

決定区分案	主な使用目的
C2（新機能・新技術） （新たな技術料を設定し評価すべきもの）	<p>本品は、睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査が行える、睡眠中の呼吸波形を記録、解析する簡易検査装置である。ベッドの上に敷設することで、夜間睡眠中の呼吸状態を無拘束で連続測定・記録できる。</p> <p>本品は、従来のスクリーニング検査とは全く異なる検査方法であるため、区分C2と決定した。</p>

保険償還価格 （特定保険医療材料に該当しないため、償還価格は決定せず）

参考（メーカー意見）
なし（機器としてではなく、新規技術料として算定）

製品概要

1 販売名	スリープレコーダSD-101 エスエックス・モジュールSX-2007
2 希望業者	ケンツメディコ株式会社
3 構造・原理	<p>スリープレコーダSD-101は、被検者の寝具に設置する。本品にはセンサーシートが埋め込まれており、センサーシート上に在床した被検者の、呼吸に伴う圧力変化を圧センサーによって検出する。</p> <p>また、エスエックス・モジュールSX-2007は、スリープレコーダSD-101と組み合わせて使用し、動脈血の経皮的酸素飽和濃度及び脈拍数を測定する。</p> <p>この2つを組み合わせることで、既存の簡易検査装置より正確な睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングが可能となる。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="321 652 714 1212" style="width: 45%;"> <p>製品写真</p> <p>多点感圧センサ</p> <p>スリープレコーダSD-101</p> <p>SXモジュール</p> <p>接続ケーブルXPOD センサ</p> <p>エスエックス・モジュールSX-2007</p> </div> <div data-bbox="799 652 1356 1212" style="width: 45%;"> <p>呼吸検出の原理</p> <p>【吸気時】</p> <p>吸気時、横隔膜が腹部側へ移動することにより、腹部側の身体下の荷重が大きくなる。</p> <p>圧力の大きさ</p> <p>+</p> <p>【呼気時】</p> <p>呼気時、横隔膜が胸部側へ移動することにより、胸部側の身体下の荷重が大きくなる。</p> <p>圧力の大きさ</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div data-bbox="335 1243 828 1771" style="width: 45%;"> <p>従来の方法</p> <p>鼻呼吸センサー</p> <p>既存の簡易検査機器本体</p> <p>経皮的動脈血酸素飽和度測定 (SpO₂センサー)</p> </div> <div data-bbox="835 1243 1349 1771" style="width: 45%;"> <p>スリープレコーダSD-101の方法</p> <p>本装置</p> <p>経皮的動脈血酸素飽和度測定 (SpO₂センサー)</p> </div> </div>
4 使用目的	<p>本品は、睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査が行える、睡眠中の呼吸波形を記録、解析する簡易検査装置である。ベッドの上に敷設することで、夜間睡眠中の呼吸状態を無拘束で連続測定・記録できる。</p>

価格調整の資料

販売名	スリープレコーダーSD 101 エスエックス・モジュールSX-2007
諸外国におけるリストプライス 海外での販売実績はない。	

為替レート

海外での販売実績はない。

外国平均価格

海外での販売実績はない。

価格（案）

C2（新機能・新技術）とは、新たな機能区分が必要で、技術が評価されていないものを指す。この定義に照らし合わせ、本品は区分C2と決定し、特定保険医療材料としての償還価格は設定せず、全体を包括した技術料を設定すべきものと判断した。

医療機器に関わる価格及び保険適用決定区分案

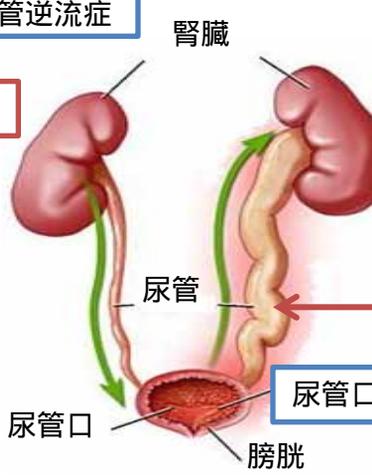
保険適用希望業者 光洋産業株式会社
販売名 デフラックス

決定区分案	主な使用目的
C 2 (新機能・新技術) (新たな技術料を設定し評価すべきもの)	<p>膀胱尿管逆流症のうち逆流グレード ~ の疾患の患者に対して、その治療に用いる膀胱尿管逆流症治療用注入剤である。本品は、膀胱内の尿管口近傍又は壁内尿管の粘膜下に注入され、組織の膨隆を形成し、その結果、膀胱充満時及び収縮時における膀胱から尿管上方への尿の逆流を防止する機構を構築するものである。</p> <p>本品を用いた手技は、従前には無い新しい技術であるため、区分C 2と決定した。</p>

保険償還価格 72,100円(原価計算方式)

参考(メーカー意見) 115,829円(原価計算方式)

製品概要

1 販売名	デフラックス
2 希望業者	光洋産業株式会社
3 構造・原理	<p>デフラックスは、膨隆形成剤であるデキストラノマーピーズと、安定化ヒアルロン酸ナトリウムから成る注入剤である。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; color: blue; font-weight: bold;">膀胱尿管逆流症</div>  <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; color: red; font-weight: bold;">正常腎</div> </div> <p>膀胱尿管逆流症があると、尿が尿管を逆流し、水腎症を引き起こす。感染を繰り返し起こしやすく、重症化すると腎機能障害を残す。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid blue; padding: 5px; color: blue; font-weight: bold;">膀胱・尿管断面図</div>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid yellow; padding: 5px; color: black; font-weight: bold;">膀胱鏡の画像</div>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid pink; padding: 5px; color: pink; font-weight: bold;">注入手技</div> <div style="border: 1px solid pink; padding: 5px; width: 30%;"> <p>1. 注入前の尿管口</p> </div> <div style="border: 1px solid pink; padding: 5px; width: 30%;"> <p>2. 尿管口付近にニードルを刺入し尿管口近傍の粘膜下に膨隆が出来るように、注入する。</p> </div> <div style="border: 1px solid pink; padding: 5px; width: 30%;"> <p>3. 膨隆が形成され、尿管口は三日月状になる。</p> </div> </div>
4 使用目的	<p>デフラックスは、小児の膀胱尿管逆流症の患者に対して、その治療に用いる。本品は膀胱鏡下で、膀胱内の尿管口近傍の粘膜下に注入され、組織の膨隆を形成する。その結果、膀胱充満時及び膀胱収縮時における、膀胱から尿管上方への尿の逆流を防止する弁の役割を果たす。</p>

価格調整の資料

諸外国におけるリストプライス

販売名	デフラックス
諸外国におけるリストプライス	
アメリカ合衆国	170,046 円 (1,809 ドル)
連合王国	44,252 円 (299 ポンド)
ドイツ	49,780 円 (380 ユーロ)
フランス	47,160 円 (360 ユーロ)

為替レート (平成 21 年 4 月 ~ 平成 22 年 3 月の日銀による為替レートの平均)

1 米ドル = 94 円

1 英ポンド = 148 円

1 ユーロ = 131 円

価格 (案)

保険医療材料専門組織における検討の結果、72,100 円と設定した。この価格は、外国平均価格 77,810 円の 0.93 倍に相当する。

1. 医科

新たな保険適用 区分A2(特定包括)(特定の診療報酬項目において包括的に評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年8月1日

業事法承認番号	販売名	保険適用希望者	特定診療報酬算定医療機器の区分
220ADBZX00011000	オルタナンス計測システム HEARTWAVE	フクダ電子株式会社	心電計()
221AGBZX00307000	経皮血中ガス分圧モニタ モデル 9200	株式会社コーケン	経皮血中ガス分圧モニタ
22200BZX00225000	パーサルパルスパワースイート	株式会社日本ルミナス	レーザー手術装置()
22200BZX00225000			レーザー手術装置()
22200BZX00552000	メデュマット・イージー	株式会社ワコー商事	人工呼吸器
22200BZX00646000	心拍出量モニター AESCULON	平和物産株式会社	パルスオキシメータ
22200BZX00646000			モニタ
22200BZX00646000			体液量等測定装置()
22200BZX00646000			非観血連続血圧計
22200BZX00657000	スーパースパイロ DISCOM - 21 FX	チェスト株式会社	呼吸抵抗計
22200BZX00657000			電子スパイロメータ
22200BZX00657000			鼻腔通気度計
22200BZX00696000	s5ix イメージングシステム	ボルケーノ・ジャパン株式会社	超音波検査装置()
22200BZX00696000			電子観血血圧計
222AABZX00110000	電子内視鏡 EG - 590WR2	富士フイルム株式会社	内視鏡
222ABBZX00116000	十二指腸ビデオスコープ OLYMPUS TJF TYPE Y0016	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	内視鏡
222ABBZX00130000	EVIS LUCERA 大腸ビデオスコープ OLYMPUS PCF TYPE Q260AZI	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	内視鏡
222ABBZX00140000	気管支ビデオスコープ OLYMPUS BF TYPE Y0001	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	内視鏡
222ADBZX00066000	エースコープ	株式会社佐多商会	内視鏡
222AFBZX00091000	ダブリンMシリーズ	キャンデラ株式会社	光線治療器()
222AGBZX00043000	ペンタックス ポータブルマルチスコープ	HOYA株式会社	内視鏡
222AGBZX00098000	フィンガーティップパルスオキシメータ OXI DATA	株式会社コーケン	パルスオキシメータ
222AGBZX00100000	長時間心電図記録器 EV - 101	株式会社パラマ・テック	ホルタ心電計
222AGBZX00100000			リアルタイム解析型心電図記録計
222AGBZX00113000	診断用X線装置 Agilita 125	株式会社ケンコー	診断用X線装置
222AGBZX00140000	超音波画像診断装置 UD	株式会社トーマコーポレーション	超音波検査装置()
222AIBZX00020000	スペシア	株式会社日本メディックス	低周波治療器

新たな保険適用 区分B(個別評価)(材料価格が個別に設定され評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年8月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格(円)
16300BZZ00642A01	CKA大腿骨ステム	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステム()	398,000
16300BZZ00644A01	人工股関節ヘッドA	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 人工骨頭用アモノホ-ラカップ	100,000
16300BZZ00645A01	CKA大腿骨ヘッド	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステムヘッド	111,000
16300BZZ00645A02	人工股関節ヘッドM	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステムヘッド	111,000
20300BZZ00241A01	CKAチタンスクリュー	日本メディカルマテリアル株式会社	059 オプション部品(3)人工関節固定強化部品	15,400
20500BZZ01044A01	人工股関節ステムT	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステム()	557,000
20500BZZ01044A02	CKA大腿骨ステムAS	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステム()	557,000
20700BZZ00357A01	CKA大腿骨ステムHA	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステム()	557,000
20700BZZ00665A01	チタニックス-FB	日本メディカルマテリアル株式会社	078 人工骨(2)専用型 椎体固定用A1椎体用	190,000
20800BZZ00612A01	CKA人工股関節用オプション部品	日本メディカルマテリアル株式会社	059 オプション部品(1)人工股関節用部品	26,900
21200BZZ00567000	泌尿器科キット	株式会社ホギメディカル	029 吸引留置カテーテル(2)受動吸引型 フィルム・チューブドレインチューブ型	923
21500BZZ00355A01	モジュラーヘッド アタッチメント	日本メディカルマテリアル株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 人工骨頭用アモノホ-ラカップの一部	
21800BZY10033000	MOSS MIAMI Expedium システム	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	064 脊椎固定用材料(7)脊椎コネクター	48,900
21800BZY10033000			064 脊椎固定用材料(8)トランスバ-ス固定器	71,300
22100BZX00246000	ネオボーン X	株式会社エム・エム・ティー	078 人工骨(2)専用型 骨盤用A腸骨稜用	75,100
22100BZX00246000			078 人工骨(2)専用型 骨盤用Iその他	197,000
22100BZX00365000	DIB-PCAシステム	三矢メディカル株式会社	019 携帯型ディスポ-ザブル注入ポンプ(2)一体型	2,650
22100BZX01010000	オプティセンスオプティムリード	フクダ電子株式会社	113 埋込式心臓ペースメーカー用リード(1)リード 経静脈リードウ誤感知防止型	162,000
22200BZX00134000	LINEAGE® A-CLASS ポリエチレンライナー	ライト・メディカル・ジャパン株式会社	057 人工股関節用材料(1)骨盤側材料 ライナー()	62,100
22200BZX00526000	フェニックス フェモラル ネイル システム	パイオメット・ジャパン株式会社	073 髄内釘(1)髄内釘 横止め型	191,000
22200BZX00526000			073 髄内釘(2)横止めスクリュー 標準型	26,000
22200BZX00526000			073 髄内釘(2)横止めスクリュー 大腿骨頸部型	56,800
22200BZX00613000	フェニックス ティピアル ネイル システム	パイオメット・ジャパン株式会社	073 髄内釘(1)髄内釘 横止め型	191,000
22200BZX00613000			073 髄内釘(2)横止めスクリュー 標準型	26,000
22200BZX00620000	GLADIATOR バイポーラカップ	ライト・メディカル・ジャパン株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 人工骨頭用ハイボ-ラカップ	134,000
22200BZX00631000	JP ロッキングプレートシステム	瑞穂医科工業株式会社	060 固定用内副子(スクリュー)(1)一般スクリュー(生体用合金)	6,790
22200BZX00631000			061 固定用内副子(プレート)(7)骨端用プレート(生体用合金)	89,200
22200BZX00641000	デナリ スパイナル システム	エム・シー・メディカル株式会社	064 脊椎固定用材料(10)椎体ワッシャー	13,800
22200BZX00641000			064 脊椎固定用材料(4)椎体フック	76,000
22200BZX00641000			064 脊椎固定用材料(5)脊椎スクリュー(固定型)	82,200
22200BZX00641000			064 脊椎固定用材料(6)脊椎スクリュー(可動型)	112,000
22200BZX00641000			064 脊椎固定用材料(7)脊椎コネクター	48,900
22200BZX00641000			064 脊椎固定用材料(8)トランスバ-ス固定器	71,300
22200BZX00649000	DYNASTY® A-CLASS ポリエチレンライナー	ライト・メディカル・ジャパン株式会社	057 人工股関節用材料(1)骨盤側材料 ライナー()	62,100
22200BZX00659000	コンファーム	セント・ジュード・メディカル株式会社	155 埋込型心電図記録計	422,000
22200BZX00664000	USIプレート	ナカシマメディカル株式会社	061 固定用内副子(プレート)(7)骨端用プレート(生体用合金)	89,200
22200BZX00666000	Sapphire PTA バルーンカテーテル	オーパスネイチメディカル株式会社	133 血管内手術用カテーテル(3)PTAバルーンカテーテル 一般型イ特殊型	108,000
22200BZX00671000	JLL マイクロワイヤ PLC	日本ライフライン株式会社	012 血管造影用ガイドワイヤ- (3)微細血管用	17,600
22200BZX00672A01	マイクロワイヤ HD	日本ライフライン株式会社	012 血管造影用ガイドワイヤ- (3)微細血管用	17,600
22200BZX00673000	アキュイティ スパイラル	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	113 埋込式心臓ペースメーカー用リード(1)リード 経静脈リードA標準型	155,000
22200BZX00673000			113 埋込式心臓ペースメーカー用リード(3)アクセリ-	6,610
22200BZX00674000	L FITメタルヘッド	日本ストライカー株式会社	057 人工股関節用材料(2)大腿骨側材料 大腿骨ステムヘッド	111,000
22200BZX00680000	V-Trak ハイドロコイルエンボリックシステム	テルモ株式会社	133 血管内手術用カテーテル(11)塞栓用コイル コイルオ特殊型	141,000
22200BZX00688000	VersaLok アンカー	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	060 固定用内副子(スクリュー)(8)その他のスクリュー 特殊型A軟骨及び軟部組織用 ス-チャーアンカー	34,300
22200BZX00689000	LEGION CR フェモラルコンポーネント	スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス株式会	058 人工膝関節用材料(1)大腿骨側材料 全置換用材料()	306,000
22200BZX00690000	XIA3 スパイナルシステム	日本ストライカー株式会社	064 脊椎固定用材料(1)脊椎ロッド	49,900
22200BZX00690000			064 脊椎固定用材料(4)椎体フック	76,000
22200BZX00690000			064 脊椎固定用材料(5)脊椎スクリュー(固定型)	82,200

新たな保険適用 区分B(個別評価)(材料価格が個別に設定され評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年8月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格 (円)
22200BZX00690000	XIA3 スパイナルシステム	日本ストライカー株式会社	064 脊椎固定用材料(6)脊椎スクリュー(可動型)	112,000
22200BZX00690000			064 脊椎固定用材料(8)トランスバース固定器	71,300
22200BZX00695000	XIA3 スパイナルシステム LE	日本ストライカー株式会社	064 脊椎固定用材料(5)脊椎スクリュー(固定型)	82,200
22200BZX00695000			064 脊椎固定用材料(6)脊椎スクリュー(可動型)	112,000
22200BZX00695000			064 脊椎固定用材料(7)脊椎コネクタ	48,900
222ADBZX00055000	メラ小型熱交換器	泉工医科工業株式会社	127 人工心肺回路(6)個別機能品 熱交換器	18,100

当該製品は、決定機能区分を満たす医療材料の一部であるため当該製品単体では算定できない。

2. 歯科

新たな保険適用 区分B(個別評価)(材料価格が個別に設定され評価されているもの) 保険適用開始年月日:平成22年8月1日

薬事法承認番号	販売名	保険適用希望者	決定機能区分	償還価格 (円)
20800BZY00095000	レマタイタンブラケット	ケイティティ株式会社	004 ダイレクトボンド用ブラケット	1個¥286
221ADBZX00033000	デーモン Q	サイブロン・デンタル株式会社	004 ダイレクトボンド用ブラケット	1個¥286

平成 22 年度・DPC 制度に関する調査等の対応について（案）

平成 21 年度調査報告に関するこれまでの議論や DPC 評価分科会（8 月 3 日実施）での検討を踏まえ、平成 22 年度の DPC 制度に関する調査等については、以下のように対応する。

1. 調査目的の考え方

- (1) DPC 制度導入影響の評価
- (2) 機能評価係数を含めた DPC 包括評価の在り方に関する調査
 新たな機能評価係数（機能評価係数）の導入に関する調査
 - ・平成 22 年改定で導入した機能評価係数（6 項目）の影響評価
 - ・今後導入を検討する評価項目に関する調査
 算定ルールの妥当性に関する調査

2. 平成 21 年度調査の追加集計

DPC 制度導入影響の評価を目的として、更に以下のような追加集計を行う。

- (1) 新たな病院類型等によるクロス（再）集計等
 病院の特性等の評価するため、次のような施設類型等により階層化した再集計を行う。

番号	類型	具体的な分類	集計項目
1-1	病床規模	100 床未満、100～199 床、200～299 床、300～399 床、400～499 床、500 床以上	平均在院日数、 救急車搬送数・率、 緊急入院数・率、 再入院率、 再転棟率（但し 1-2 のみ）、 退院時転帰、退院先、 紹介率
1-2	病床構成	DPC 算定病床比率（60%未満、60～80%未満、80～100%未満、100%）	
1-3	診療機能等	総合病院、専門病院、がん専門病院（1）、 特定機能病院、地域医療支援病院、大学病院（2）、 がん拠点病院、社会医療法人（3）	
1-4	年齢階級	1 歳未満、1～6 歳未満、6～16 歳未満、16～50 歳未満、 50～65 歳未満、65～75 歳未満、75 歳以上	

1) 総合病院、専門病院、がん専門病院の定義は次の通り。

がん専門病院：全入院患者に占めるがん患者の割合が 40%以上の病院

専門病院：がん専門病院以外で、全入院患者に占める特定の MDC の患者の割合が 40%以上の病院

総合病院：上記以外の病院

2) 大学病院のうち、特定機能病院の承認を受けているもの（大学病院本院）

3) 特定機能病院、地域医療支援病院、大学病院、がん拠点病院、社会医療法人は再掲（重複あり）

(2) 新たな視点等にもとづくクロス(再)集計等

以下のような視点に基づくクロス(再)集計等を行う。

診療内容の変化

番号	指標	評価の視点
2-1-1	再入院率×再転棟率 (DPC算定病床比率別)	○ 病床構成の特性(DPC算定病床比率)により再入院率と再転棟の関係が異なるのではないか。
2-1-2	退院時転帰×再入院率(クロス集計)	○ 退院時転帰が再入院率に影響しているか。
2-1-3	退院先×再入院率(クロス集計)	○ 退院先が再入院率に影響しているか。

診療プロセスの変化

番号	指標	評価の視点	備考
2-2-1	病床稼働率	○ 病床稼働率に施設特性や患者構成の影響はないか。	1.の新たな類型も適用
2-2-2	後発医薬品採用率(金額ベース)	○ 包括評価により後発医薬品の普及が促進されたか。	
2-2-3	化学療法、放射線療法、手術の実施	○ 予期された再入院で多数を占める化学療法・放射線療法の実態はどのように変化しているか。	
2-2-5	実施件数/実施率の経年変化 入院期間(手術の場合は術前入院日数・術後の入院日数)の経年変化 件数/実施率の高いプロトコル/術式の内訳と経年変化	○ 入院件数の拡大に合わせて手術等の必要とされている治療の実施が拡大しているか。 ○ 実施されている術式やプロトコル等が技術革新を反映しているか。	

3. 平成22年度に実施する調査

3-1. 退院患者調査(通常調査) 【調査開始済み】

調査結果の集計分析においては、以下の点に配慮。

(1) DPC制度導入影響の評価について

平成21年度の追加集計結果等を踏まえて、とりまとめ方法を再検討。

(2) 機能評価係数を含めたDPC包括評価の在り方に関する調査

平成22年改定で導入した機能評価係数(6項目)の影響評価
各指数の経年変化(機能評価係数との関連も含める)

今後導入を検討する評価項目に関する調査

(別途調査が必要な個別項目については議論の進展に応じて適宜検討)

3 - 2 . 特別調査

(1) DPC 制度導入影響の評価

診療内容の変化

【番号 3-1-1】再入院率・再転棟率及びその理由（目的）

< 評価の視点 >

包括評価導入により診療の質が低下していないか。

再入院の増加理由について、同一疾患や続発症による場合と化学療法等の目的の場合等、再入院の理由（目的）を更に評価。

< 具体的な評価手法等 >

これまで指摘された施設特性に応じた再入院率の分析等は平成 2 1 年度追加分析で実施する新たな施設類型（前述 2 . (1)）により対応。

調査票については今後、DPC 評価分科会において更に検討。

診療プロセス・診療体制の変化

【番号 3-1-2】外来における化学療法、放射線療法、短期滞在手術の実施状況（入院実施と合わせた分析・集計）

< 評価の視点 >

再入院による化学療法・放射線療法が、外来での実施を抑制していないか。

化学療法・放射線療法・短期滞在手術の入院での実施と外来での実施について、地域や施設特性による違いはないか。

< 具体的な評価手法等 >

外来での詳細な診療内容の把握は現時点では調査負担が大きいことから、一定期間内に実施された以下のような特定の診療行為に関する件数等を調査。

上記の結果を踏まえながら、更に詳細な外来での診療実績等の調査・分析の可能性について引き続き検討。

- 化学療法

特定の Regimen に関する外来での実施件数

例：大腸癌に対する FOLFOX/FOLFIRI 療法など、当該 Regimen を使用する DPC が独立して設定され、入院症例数が多く、外来においても実施可能なもの等

- 放射線療法

外来放射線療法の実施件数（「算定のべ回数」「算定人数」により把握）

- 短期滞在手術

外来において実行可能な手術（例：鼠径ヘルニア）の外来実施件数

【番号 3-1-3】医師あたり患者数等の動向調査（医師数、実施件数、入院患者数等）

< 評価の視点 >

平均在院日数の短縮等に伴い、勤務医一人当たりの業務量が増大しているのではないか。

< 具体的な評価手法等 >

施設あたりの医師数、医師一人当たりの手術数や入院患者数等について、既存の届け出数等に基づき集計（経年変化）。

複数の診療科や入院診療・外来診療の双方を含んだ施設単位の医師数だけでは業務量の質的な評価が困難なことから、実際に従事した医師数と実施件数等が特定可能な診療内容（例えば、全身麻酔実施件数と麻酔科医師数など）に関する患者数や件数等とその経年変化について、医療機関の調査負担を勘案しつつ、可能な範囲で調査。

（ 2 ）機能評価係数 を含めた DPC 包括評価の在り方に関する調査

これらについては、今後の中医協（基本問題小委員会及び DPC 評価分科会）での検討結果を踏まえ、改めて実施する。

機能評価係数

番号	調査項目	評価の視点
3-2-1	機能評価係数（6項目）に関する調査	<ul style="list-style-type: none">○ 機能評価係数（6項目）の評価は妥当か（例：外来救急医療機能も含めた医療機関の救急医療機能の評価など）。○ 機能評価係数の導入による行動変容等の影響は適切か。
3-2-2	今後更に導入を検討すべき事項に関する調査	（通常調査で得られないデータがあれば必要に応じて今後調査。）

算定ルールの妥当性に関する調査

番号	調査項目	評価の視点
3-2-3	診断群分類の妥当性	○ 現行の診断群分類の設定は妥当か。
3-2-4	包括範囲の妥当性	○ 包括範囲の設定は妥当か（特に高額薬剤の取扱い）。

平成 21 年度調査の追加集計（案）

平成 21 年度調査報告については、先般（平成 22 年 6 月 30 日）病院別の状況や診断群分類別の状況等について集計結果を報告したところ。

今回、DPC 制度導入影響の評価を目的として、更に以下のような追加集計を行うこととする。

1. 新たな病院類型等によるクロス（再）集計

Ⅰ 病院の特性等による違いを評価するため、以下のような施設類型等により階層化した再集計を行う。

番号	類型	具体的な分類	集計項目
1-1	病床規模	100 床未満、100～199 床、200～299 床、300～399 床、400～499 床、500 床以上	平均在院日数、救急車搬送数・率、緊急入院数・率、再入院率、再転棟率（但し 1-2 病床構成のみ）、退院時転帰、退院先、紹介率
1-2	病床構成	DPC 算定病床比率（60%未満、60～80%未満、80～100%未満、100%）	
1-3	診療機能等	総合病院、専門病院、がん専門病院、特定機能病院、地域医療支援病院、大学病院、がん拠点病院、社会医療法人	
1-4	年齢階級	15 歳以下、16～49 歳、50～64 歳、65～74 歳、75 歳以上	

2. 新たな視点等にもとづくクロス（再）集計等

1 以下のような視点に基づくクロス（再）集計等を行う。

(1) 診療内容の変化

番号	指標	評価の視点
2-1-1	再入院率×再転棟率	再入院率と再転棟率との間で相関があるか。
2-1-2	退院時転帰×再入院率(クロス集計)	退院時転帰が再入院率に影響しているか。
2-1-3	退院先×再入院率(クロス集計)	退院先が再入院率に影響しているか。

(2) 診療プロセスの変化

	指標	評価の視点	備考
2-2-1	病床稼働率	病床稼働率に施設特性や患者構成の影響はないか。	1.の新たな類型も適用
2-2-2	後発医薬品採用率(金額ベース)	包括評価により後発医薬品の普及が促進されたか。	
2-2-3 ~ 2-2-5	化学療法、放射線療法、手術の実施 ~ 実施件数/実施率の経年変化 入院期間(手術の場合は術前入院 日数・術後の入院日数)の経年変化 件数/実施率の高いプロトコル/ 術式の内訳と経年変化	予期された再入院で多数を占める化学療法・放射線療法の実態はどのように変化しているか。 入院件数の拡大に合わせて手術等の必要とされている治療の実施が拡大しているか。 実施されている術式やプロトコル等が技術革新を反映しているか。	
2-2-6	医療従事者あたりの労働量(入院件数、手術数等)の調査	医療従事者の業務負担は増えているのではないか。	

平成 22 年度特別調査（案）

平成 22 年度の特別調査は以下のような内容について実施する。

1 . DPC 制度導入影響の評価

(1) 診療内容の変化

番号	指標	評価の視点	備考
3-1-1	再入院率・再転棟率 及びその理由（目的）	包括評価導入により診療の質が低下していないか。 再入院の増加理由について、同一疾患や続発症による場合と化学療法等の目的の場合等、再入院の理由（目的）を更に評価。	調査票については今後、更に検討

これまで指摘された施設特性に応じた再入院率の分析等は平成 21 年度追加分析で実施する新たな施設類型（診調組 D-2）の適用により対応。

(2) 診療プロセス・診療体制の変化

番号	指標	評価の視点	備考
3-1-2	外来における化学療法、放射線療法、短期滞在手術の実施状況（入院実施と合わせた分析・集計）	再入院による化学療法・放射線療法が、外来での実施を抑制していないか。 化学療法・放射線療法・短期滞在手術の入院での実施と外来での実施について、地域や施設特性による違いはないか。	

2. 機能評価係数 を含めた診療報酬評価の在り方に関する調査

これらについては、今後の中医協（基本問題小委員会及びDPC評価分科会）での検討結果を踏まえ、改めて実施する。

(1) 機能評価係数

番号	調査項目	調査の視点
3-2-1	機能評価係数（6項目）に関する調査	機能評価係数（6項目）の評価は妥当か（例：外来救急医療機能も含めた医療機関の救急医療機能の評価など）。 機能評価係数の導入による行動変容等の影響は適切か。
3-2-2	今後更に導入を検討すべき事項に関する調査	（通常調査で得られないデータがあれば必要に応じて今後調査。）

(2) 算定ルールの妥当性に関する調査

番号	調査項目	評価の視点
3-2-3	診断群分類の妥当性	現行の診断群分類の設定は妥当か。
3-2-4	包括範囲の妥当性	包括範囲の設定は妥当か（特に高額薬剤の取扱い）。

「後発医薬品の使用状況調査」調査の概要（案）

調査目的

- ・ 保険薬局における後発医薬品の調剤状況の変化等の把握
- ・ 医療機関における後発医薬品の使用状況や医師の処方に関する意識等の把握
- ・ 患者における後発医薬品に関する意識等の把握

<調査のねらい>

- 保険薬局における「後発医薬品への変更不可」とされた処方せんの受付状況等の把握
- 保険薬局における後発医薬品への変更調剤(含量違い又は類似する別剤形の後発医薬品への変更調剤を含む)の状況、後発医薬品についての患者への説明状況等の把握
- 保険医療機関(入院・外来)における後発医薬品の使用状況(後発医薬品使用体制加算の算定状況を含む)の把握
- ・ 外来患者に対する「後発医薬品への変更不可」とする処方せんの発行割合やその理由
- ・ 入院患者に対する後発医薬品の使用状況
- ・ 後発医薬品使用体制加算の算定状況
- ・ 後発医薬品使用を進める上での課題 / 等
- 患者における後発医薬品に対する意識等の把握
- ・ 後発医薬品の使用経験・意向
- ・ 後発医薬品の使用に係る患者の意思表示の状況
- ・ 「ジェネリック医薬品希望カード」等の利用実績・意向 / 等

調査対象及び調査方法

<保険薬局調査>

- ・ 全国の保険薬局の中から無作為抽出した保険薬局を調査対象とする。調査客体数は、1,500施設とする。

<病院調査>

- ・ 保険医療機関の中から無作為抽出した病院を調査対象とする。調査客体数は、1,500施設とする。

<医師調査>

- ・ 上記「病院調査」の対象施設で外来診療を担当する医師を本調査の対象とする。1施設につき診療科の異なる医師2名を調査対象とする。
- ・ 最大客体数は3,000人(2×1,500=3,000人)となる。

< 診療所調査 >

- ・ 保険医療機関の中から無作為抽出した一般診療所を調査対象とする。調査客体数は、2,000 施設とする。

< 患者調査 >

- ・ 上記保険薬局調査の対象施設に調査日に来局した患者を調査対象とする。
- ・ 1 施設につき 4 名を本調査の対象とする。最大客体数は 6,000 人(4 × 1,500=6,000 人)となる。

< 調査方法 >

- ・ 施設調査は、自記式調査票の郵送配布・回収とする。
- ・ 患者調査は、自記式調査票で施設調査対象施設を通しての配布、郵送回収とする。

調査項目 (調査票案 参照)

調査スケジュール

	平成22年						平成23年		
	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
調査の設計・調査票の作成	→								
調査客体の選定		→							
調査票等の印刷・封入		→							
調査実施			→						
督促				→					
調査票回収・検票			→						
データ入力 データクリーニング				→					
集計・分析				→					
調査結果作成 (速報)				→					
追加分析・調査結果作成					→				
調査検討委員会開催		★			★				

平成 2 2 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査
(平成 2 2 年度調査)
調 査 票 (案)

後発医薬品の使用状況調査

- ・ 薬局調査票(様式 1) 1 頁
- ・ 薬局調査票(様式 2) 1 0 頁
- ・ 病院調査票 1 1 頁
- ・ 医師調査票 1 7 頁
- ・ 診療所調査票 2 2 頁
- ・ 患者調査票 3 2 頁

厚生労働省保険局医療課委託事業
平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査)
後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

以下のラベルに、電話番号、ご回答者のお名前をご記入ください。また、薬局名、所在地をご確認の上、記載内容に間違いまたは不備がございましたら、赤書きで修正してください。ご記入頂いた電話番号、お名前は、本調査の照会で使用するものであり、それ以外の目的のために使用することはございません。また、適切に保管・管理致しますので、ご記入の程、よろしくお願い申し上げます。

薬局名	
薬局の所在地	
電話番号	()
ご回答者名	()

＜ご回答方法＞

- ・あてはまる番号を (マル) で囲んでください。「 は1つだけ」という質問については、あてはまる番号を 1つだけ で囲んでください。
- ・() 内には具体的な数値、用語等をご記入ください。
- ・() 内に数値を記入する設問で、該当なしは「0 (ゼロ)」を、わからない場合は「-」をご記入ください。

1. 貴薬局の状況(平成22年8月末現在)についてお伺いします。

<p>①組織形態 ※法人の場合は、法人の形態にも○をつけてください</p>	<p>1. 法人 ……▶(1.株式会社 2.有限会社 3.合資会社 4.合名会社 5.その他) 2. 個人</p>		
<p>②職員数(常勤換算) ※小数点以下第1位まで</p>	<p>薬剤師</p>	<p>(.)人</p>	<p>その他(事務職員等) (.)人</p>
<p>常勤換算については、以下の方法で算出してください。また、常勤換算後の職員数は、小数点以下第1位までお答えください。 1週間に数回勤務の場合:(非常勤職員の1週間の勤務時間)÷(貴薬局が定めている常勤職員の1週間の勤務時間) 1か月に数回勤務の場合:(非常勤職員の1か月の勤務時間)÷(貴薬局が定めている常勤職員の1週間の勤務時間×4)</p>			
<p>③調剤基本料 ※○は1つだけ</p>	<p>1. 調剤基本料(40点) 2. 調剤基本料(24点)</p>		
<p>④基準調剤加算 ※○は1つだけ</p>	<p>1. 基準調剤加算1(10点) 2. 基準調剤加算2(30点) 3. 算定していない</p>		
<p>⑤後発医薬品調剤体制加算 ※○は1つだけ</p>	<p>1. 後発医薬品調剤体制加算1(6点) 2. 後発医薬品調剤体制加算2(13点) 3. 後発医薬品調剤体制加算3(17点) 4. 算定していない</p>		
<p>⑥貴薬局の処方せんの応需状況として、最も近いものは次のうち、どれですか。 ※○は1つだけ</p>	<p>1. 主に近隣にある特定の病院の処方せんを応需している薬局 2. 主に近隣にある特定の診療所の処方せんを応需している薬局 3. 主に同じ医療モール内の保険医療機関の処方せんを応需している薬局 4. 様々な保険医療機関からの処方せんを応需している薬局 5. その他(具体的に)</p>		

⑦後発医薬品調剤率(平成 21 年および平成 22 年の 1 月から 8 月までの各月について) ※小数点以下第 1 位まで							
平成 21 年:処方せんベース:1 か月間の後発医薬品の調剤件数÷1 か月間の全調剤件数×100							
1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月
(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%
平成 22 年:処方せんベース:1 か月間の後発医薬品の調剤件数÷1 か月間の全調剤件数×100							
1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月
(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%
平成 22 年:数量ベース:1 か月間に調剤した後発医薬品について薬価基準上の規格単位ごとに数えた数量÷1 か月間に調剤した全調剤について薬価基準上の規格単位ごとに数えた数量×100							
1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月
(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%	(.)%

2. 貴薬局の処方せん受付状況(平成 22 年 8 月 1 日~8 月 31 日の 1 か月間)についてお伺いします。

①上記期間中に受け付けた処方せんの発行医療機関数、また処方せん枚数を()内にご記入ください。

医療機関種別	1) 処方せん発行医療機関数	2) 1)のうち、「変更不可」欄に処方医の署名等が9割以上ある機関数		3) 2)のうち、主として先発医薬品を銘柄指定している機関数	4) 2)のうち、主として後発医薬品を銘柄指定している機関数	5) 処方せん枚数の合計
病院	()施設	()施設	()施設	()施設	()施設	()枚
一般診療所	()施設	()施設	()施設	()施設	()施設	()枚
歯科診療所	()施設	()施設	()施設	()施設	()施設	()枚
合計	()施設	()施設	()施設	()施設	()施設	()枚

② 上記①の医療機関のうち、上記期間中の処方せん枚数の最も多い1医療機関の処方せん枚数 ()枚

③ 上記期間中の営業日数は何日ですか(半日の開局は、0.5 日として計算してください)。 ※小数点以下第 1 位まで ()日

3. 貴薬局の取り扱い処方せん枚数についてお伺いします。

平成 22 年 9 月**日(*)～9 月**日(*)の取り扱い処方せん枚数について、()内に枚数をご記入ください。		
① すべての取り扱い処方せん	※③と⑮の合計数になります。ご確認ください。	()枚
② ①のうち、1品目でも後発医薬品を調剤した処方せん		()枚
③ ①のうち、「後発医薬品(ジェネリック医薬品)への変更がすべて不可」欄に <u>処方医の署名等がない</u> 処方せん(後発医薬品への変更が可能な処方せん)		()枚
④ ③のうち、1品目でも先発医薬品を後発医薬品に変更した処方せん (<u>初めての变更に限らず、以前に変更し、今回も同様に变更した場合も含む</u>)		()枚
⑤ ④のうち、後発医薬品情報提供料(10点)を算定した処方せん		()枚
⑥ ④のうち、後発医薬品分割調剤加算(5点)を算定した処方せん		()枚
⑦ ③のうち、今回は、先発医薬品を後発医薬品に変更しなかったが、以前に一度、先発医薬品から後発医薬品に変更し、これを受けて処方医が、当該後発医薬品の銘柄処方に切り替えた処方せん		()枚
⑧ ③のうち、1品目でも、後発医薬品を他の銘柄の後発医薬品に変更した処方せん		()枚
⑨ ③のうち、1品目でも、含量違いの後発医薬品に変更した処方せん		()枚
⑩ ③のうち、1品目でも、類似した別剤形の後発医薬品に変更した処方せん		()枚
⑪ ③のうち、処方せんに記載されたすべての先発医薬品について後発医薬品が薬価収載されていないために、後発医薬品に変更できなかった処方せん		()枚
⑫ ③のうち、後発医薬品のみが記載された処方せん(上記⑦に該当するものを除く。)		()枚
⑬ ③のうち、「後発医薬品についての説明」※1(P.4参照)を行ったにもかかわらず、患者が希望しなかったために、1品目も後発医薬品に変更できなかった処方せん(過去に説明した際に、患者が希望しない意思を明確にしており、今回も後発医薬品への変更をしなかった場合を含む)		()枚
⑭ ③のうち、外用剤について処方せんに記載された医薬品の剤形※に対応した後発医薬品がなかったため、後発医薬品に変更できなかった処方せん ※クリーム、ローション、軟膏はそれぞれ別剤形となります		()枚
⑮ ①のうち、「後発医薬品(ジェネリック医薬品)への変更がすべて不可」欄に <u>処方医の署名等がある</u> 処方せん		()枚
⑯ ⑮のうち、後発医薬品を銘柄指定している処方せん		()枚
⑰ ①のうち、処方せん内容の一部について変更不可としている処方せん		()枚
⑱ ⑰のうち、一部先発医薬品について変更不可としている処方せん		()枚
⑲ ⑱のうち、含量規格の変更を不可としている処方せん		()枚
⑳ ⑱のうち、別剤形への変更を不可としている処方せん		()枚
㉑ ⑰のうち、一部後発医薬品について変更不可としている処方せん		()枚
㉒ ㉑のうち、含量規格の変更を不可としている処方せん		()枚
㉓ ㉑のうち、別剤形への変更を不可としている処方せん		()枚

+ ⑮ = となります。ご確認ください

4. 後発医薬品への対応状況についてお伺いします。(平成 22 年 4 月以降)

(1) 後発医薬品の調剤に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。 ※○は1つだけ

1. 後発医薬品を積極的に患者に説明して、調剤するように取り組んでいる
2. 薬効によっては後発医薬品を患者に説明して、調剤するように取り組んでいる
3. 後発医薬品の説明・調剤にはあまり積極的には取り組んでいない
4. その他(具体的に)

→ 4-(1)-1 どのような理由によるものでしょうか。

※あてはまる番号すべてに○

1. 後発医薬品の品質に疑問があるため
2. 後発医薬品の効果に疑問があるため
3. 後発医薬品の副作用に不安があるため
4. 後発医薬品の安定供給体制が不備であるため
5. 後発医薬品の情報提供体制が不備であるため
6. 後発医薬品に関する患者への普及啓発が不足なため
7. 近隣の医療機関が後発医薬品の使用に消極的なため
8. 後発医薬品の説明に時間がかかるため
9. 後発医薬品の調剤による薬剤料減に不安があるため
10. 後発医薬品の備蓄増に伴う不良在庫の拡大など、在庫管理の負担が大きいため
11. 調剤室での薬の取り揃えの前に後発医薬品を説明する業務手順となっていないため
12. その他(具体的に)

【1~5 を選ばれた方】

4-(1)-1-1 根拠となった経験の内容や時期、問題点を具体的にお書きください。

→【10 を選ばれた方】

4-(1)-1-2 経験や問題点を具体的にお書きください。

↓
 【4-(1)-1 にお答えいただいたすべての方にお伺いします】
 4-(1)-2 上記の選択肢 1~12 のうち、最もあてはまる番号を 1つだけ お書きください。

1 「後発医薬品についての説明」とは

後発医薬品と先発医薬品とが同等であること(例えば、品質、安定性、生物学的同等性試験結果など)の説明に加え、患者の処方せんにおける**変更前の薬剤料と変更後の薬剤料の差額**等についての説明などを指します。以下の設問についても同じです。

※2 「後発医薬品への変更が可能な処方せん」とは

「後発医薬品が薬価収載されている先発医薬品」を含む処方せんのうち、「後発医薬品(ジェネリック医薬品)への変更がすべて不可」欄に処方医の署名等がなく、かつ、処方内容の一部に変更不可の指示があるとしても、処方医が変更不可の指示をしていない「後発医薬品が薬価収載されている先発医薬品」が1品目でもあるものを指します。以下の設問についても同じです。

(2) 後発医薬品への変更が可能な処方せん※2(p.4 参照)を持参した患者のうち、後発医薬品についての説明※1(p.4 参照)を行った患者は、平成 22 年 4 月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ

- | | | |
|----------------|----------------|----------------|
| 1. 10%未満 | 2. 10%以上～30%未満 | 3. 30%以上～50%未満 |
| 4. 50%以上～70%未満 | 5. 70%以上～90%未満 | 6. 90%以上 |

(3) 上記(2)で、後発医薬品についての説明をしなかった理由としては、次のうちのどれですか。
※あてはまる番号すべてに〇

1. 待っている患者が多く、説明する時間的余裕がなかったから
2. 説明をしようとしたが、患者が急いでおり、説明不要と言われたから
3. 患者が後発医薬品について十分理解していたから
4. 調剤室での薬の取り揃えの前に後発医薬品について説明する業務手順になっていないから
5. システム上、薬剤料の差額がすぐに計算できないので、患者の質問にその場で答えることができないから
6. 後発医薬品の備蓄品目数が少ないから
7. 説明しなければならないという認識が不足していたから
8. その他(具体的に)

(3)-1 上記(3)の選択肢 1～8 のうち、最もあてはまる番号を 1つだけ お書きください。

(4) 後発医薬品への変更が可能な処方せん※2を持参した患者のうち、後発医薬品について簡潔な説明(後発医薬品に関する説明を記載した文書を患者に手渡し、希望の有無等を確認した場合を含む。)だけを行った患者は、平成 22 年 4 月以降、現在までにどの程度いましたか。
※〇は1つだけ

- | | | |
|----------------|----------------|----------------|
| 1. 10%未満 | 2. 10%以上～30%未満 | 3. 30%以上～50%未満 |
| 4. 50%以上～70%未満 | 5. 70%以上～90%未満 | 6. 90%以上 |

(5) 後発医薬品への変更が可能な処方せん※2を持参した患者のうち、後発医薬品への変更をすすめた患者は、平成 22 年 4 月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ

- | | | |
|----------------|----------------|----------------|
| 1. 10%未満 | 2. 10%以上～30%未満 | 3. 30%以上～50%未満 |
| 4. 50%以上～70%未満 | 5. 70%以上～90%未満 | 6. 90%以上 |

(6) 上記(2)の後発医薬品についての説明※1を行った患者のうち、後発医薬品の使用を希望しなかった患者は、どの程度いましたか。 ※〇は1つだけ

0. 希望しなかった患者はいなかった(0%)→質問(8)へ
1. 0%超～10%未満
2. 10%以上～30%未満
3. 30%以上～50%未満
4. 50%以上～70%未満
5. 70%以上～90%未満
6. 90%以上

(7) 上記(6)で、患者が後発医薬品の使用を希望しなかった理由として、最も多いものは、次のうちのどれですか。
※〇は1つだけ

1. これまでに使っていた薬(ラベルの色や剤形など)を変えることに抵抗があったから
2. 薬剤料等(患者自己負担額)の差額が小さいから
3. 公費負担の患者であるため、経済的インセンティブがないから
4. 過去に後発医薬品を使用したか、体調不良となった経験があるから
5. 後発医薬品に対する不安があるから
6. 具体的な理由は不明(患者が理由を言わなかった)
7. その他(具体的に)

(8) 後発医薬品への変更調剤を行った患者のうち、2回目以降に後発医薬品の使用を希望しなかった患者は、平成 22 年 4 月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ

0. 希望しなかった患者はいなかった(0%)→質問(10)へ
1. 0%超～10%未満
2. 10%以上～30%未満
3. 30%以上～50%未満
4. 50%以上～70%未満
5. 70%以上～90%未満
6. 90%以上

(9) 上記(8)で、患者が2回目以降に後発医薬品の使用を希望しなかった理由として、最も多いものは、次のうちのどれですか。 ※〇は1つだけ				
1. 使用した後発医薬品の効果に疑問があったため		2. 使用した後発医薬品により体調不良となったため		
3. 使用した後発医薬品の使用感が合わなかったため		4. 後発医薬品に対する不安が消えなかったため		
5. その他(具体的に)				
(10) 後発医薬品への変更が可能な処方せん※2を持参した患者のうち、含量違いまたは類似した別剤形の後発医薬品への変更調剤について説明を行った患者は、平成22年4月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ				
10%未満	2. 10%以上～30%未満	3. 30%以上～50%未満		
50%以上～70%未満	5. 70%以上～90%未満	6. 90%以上		
(11) 上記(10)のうち、実際に、含量違いまたは類似した別剤形の後発医薬品に変更調剤を行った患者は、平成22年4月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ				
10%未満	2. 10%以上～30%未満	3. 30%以上～50%未満		
50%以上～70%未満	5. 70%以上～90%未満	6. 90%以上		
(12) 平成22年4月以前に後発医薬品への変更調剤を行った患者のうち、医療機関が、薬局で変更した当該後発医薬品の銘柄処方に切り替えた患者数の割合			約()%	
(13) 後発医薬品への変更が可能な処方せんを持参し、変更調剤を希望した患者のうち、当該後発医薬品を直に取り揃えることができずに後発医薬品に変更できなかった患者は、平成22年4月以降、現在までにどの程度いましたか。 ※〇は1つだけ				
1. 10%未満		2. 10%以上～30%未満		
3. 30%以上～50%未満		4. 50%以上～70%未満		
5. 70%以上～90%未満		6. 90%以上		
(14) 上記(13)の、当該後発医薬品を直に取り揃えることができなかった患者に対して、主にどのような対応をしましたか。 ※最も多いケース1つに〇				
1. 患者が希望する後発医薬品の備蓄がなかったことを患者に説明し後発医薬品への変更は行わなかった				
2. 患者が希望する後発医薬品の備蓄がなかったため、ただちに手配し、後から患者宅等に届けた				
3. 患者が希望する後発医薬品の備蓄がなかったため、ただちに手配し、後から再度来局していただいた				
4. その他(具体的に:)				
5. そのような(当該後発医薬品を直に取り揃えることができなかった)ケースはなかった				
(15) 医薬品の備蓄状況・廃棄額等			平成21年8月	平成22年8月
	①備蓄品目	1)全品目	約()品目	約()品目
		2)うち後発医薬品	約()品目	約()品目
	②在庫金額	1)全品目	約()円	約()円
		2)うち後発医薬品	約()円	約()円
	③医薬品廃棄額	1)全品目	約()円	約()円
		2)うち後発医薬品	約()円	約()円
④上記①-1)のうち、複数銘柄の後発医薬品を備えている先発医薬品の備蓄品目数 ※平成22年8月		約()品目 例) (先発医薬品 10mg ┌ 後発医薬品 A 10mg 先発医薬品 20mg ┌ 後発医薬品 B 10mg └ 後発医薬品 A 20mg └ 後発医薬品 B 20mg) 複数銘柄の後発医薬品を備えている先発医薬品が2品目なので、「2品目」と数えます。		
⑤上記質問(13)のようなケースがないようにするためには、合計でどの程度の後発医薬品の品目数の備蓄が必要だと思いますか。			約()品目	

(16) 含量違いまたは類似した別剤形の後発医薬品への変更調剤を行えるようになりましたが、この影響としてあてはまるものに○をつけてください。 ※あてはまる番号すべてに○

1. 後発医薬品の調剤量が増えた
2. 在庫がないため、後発医薬品に変更できないというケースが減った
3. 医薬品の廃棄額（品目）が減った
4. 信頼できる後発医薬品を調剤できるようになった
5. 含量違いまたは類似した別剤形の後発医薬品への変更調剤を行ったことはない

(16)-1 含量違いまたは類似した別剤形の後発医薬品への変更調剤を行っていない理由は何ですか。 ※あてはまる番号すべてに○

1. 処方銘柄の先発・後発医薬品の在庫があり、変更調剤の必要性がないため
2. どのように患者に説明するかなどといった薬局内での変更調剤の手順が整備されていないため
3. 患者に説明しても理解を得られないため
4. 後発医薬品へ変更調剤することに医師の理解が得られないため
5. その他（具体的に)

(17) 貴薬局で採用している後発医薬品の採用基準は何ですか。 ※あてはまる番号すべてに○

1. 後発医薬品メーカーが品質について情報開示をしていること
2. MRからの情報提供が頻繁にあること
3. 他の後発医薬品よりも薬価が安価であること
4. 大病院で採用されていること
5. 近隣の保険医療機関（病院・診療所）で採用されていること、処方銘柄であること
6. 迅速かつ安定的に製造販売業者や卸業者から入手できること
7. 患者からの評価がよいこと、クレームが少ないこと
8. 調剤がしやすい（例；容易に半割ができる、一包化調剤がしやすい）こと
9. 後発医薬品メーカー本社の問い合わせ窓口における対応が充実していること
10. 信頼できるメーカーの後発医薬品であること
11. 古くから販売されている後発医薬品であること
12. その他（具体的に)

(18) 処方せん受付時に、患者に対して、「後発医薬品についての説明」及び「薬剤服用歴を踏まえた服薬状況・副作用発現状況等の確認」の両方を行っていますか。 ※○は1つだけ

1. はい
2. いいえ → (18)-1 説明や確認を行っているのはいつですか。 ※○は1つだけ

1. 「後発医薬品についての説明」及び「薬剤服用歴を踏まえた服薬状況・副作用発現状況等の確認」のいずれについても、調剤室での薬の取り揃えの後に行っている
2. 「後発医薬品についての説明」は、調剤室での薬の取り揃えの前に行っている
3. 「薬剤服用歴を踏まえた服薬状況・副作用発現状況等の確認」は、調剤室での薬の取り揃えの前に行っている
4. その他（具体的に)

(19) 変更調剤を行う際、先発医薬品と後発医薬品の効能の違いを確認していますか。 ※○は1つだけ	
1. 確認している	2. 一部の薬剤についてのみ確認している
3. あまり確認していない	4. 確認していない
5. その他(具体的に)
(20) 後発医薬品への変更が可能な処方せんを受け付けたが、変更しなかった場合について、今後、どのような対応が進めば、薬局の立場として後発医薬品への変更を進めてもよいと思いますか。 ※あてはまる番号すべてに○	
1. 医師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底	
2. 薬剤師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底	
3. 後発医薬品メーカーによる情報提供体制の確保	
4. 後発医薬品メーカーによる安定供給体制の確保	
5. 後発医薬品に対する患者の理解	
6. 後発医薬品に関する説明の手間や後発医薬品の調剤による薬剤料の減などを考慮した調剤報酬上の一層の評価	
7. 調剤室での薬の取り揃えの前に患者に後発医薬品について説明する等、薬局における調剤手順の見直し	
8. 特に対応は必要ない	
9. その他(具体的に	
)	
(20)-1 上記の選択肢 1~9 のうち、最もあてはまる番号を <u>1つだけ</u> お書きください。	

5. 「ジェネリック医薬品希望カード」の提示など、後発医薬品の使用に関する患者からの意思表示の状況等についてお伺いします。

(1) 「ジェネリック医薬品希望カード」を知っていますか。 ※○は1つだけ	
1. 知っている	2. 知らない→質問(4)へ
(2) 「ジェネリック医薬品希望カード」を患者から提示されたことがありますか。 ※○は1つだけ	
1. 提示されたことがある	2. 提示されたことはない→質問(4)へ
(3) 平成22年4月以降、「ジェネリック医薬品希望カード」を提示された患者に対して、先発医薬品から後発医薬品に変更調剤を行った割合は、患者ベースでどのくらいですか。	
() 割	
(4) 被保険者に「ジェネリック医薬品希望カード」が配布されるようになった平成21年4月以降、後発医薬品を希望する患者は増えましたか。 ※○は1つだけ	
1. 増えた	2. 変わらない
(5) 貴薬局では、患者が後発医薬品を頼みやすくなるような工夫をされていますか。 ※あてはまる番号すべてに○	
1. 薬局内に後発医薬品に関するポスターや案内板等を掲示している	
2. 受付窓口に「ジェネリック医薬品希望カード」を用意している	
3. 薬局内に後発医薬品の普及啓発に関するリーフレット等を用意し、患者が入手できるようにしている	
4. 後発医薬品に関心がある患者のために、専用の相談窓口を設けたり、説明担当の薬剤師を配置している	
5. 薬局内で後発医薬品に関するビデオを流している	
6. 処方せん受付時に、患者の意向を容易に確認できるような資材を配布している	
7. その他(具体的に	
)	
8. 特に工夫していない	

6. 後発医薬品の使用にあたっての問題点・課題、要望等についてお伺いします。

<p>(1) 貴薬局で、後発医薬品の使用を進める上で医師に望むことはありますか。 ※あてはまる番号すべてに○</p>	
<p>1. 患者への積極的な働きかけ 2. 後発医薬品への変更調剤に関する薬剤師への信頼感 3. 後発医薬品に対する理解 4. 疑義照会への誠実な対応 5. 患者が後発医薬品の使用を希望している場合、処方せんに変更不可の署名を行わないこと 6. その他（具体的に _____） 7. 医師に望むことは特にない</p>	
<p>(1)-1 上記の選択肢 1～7 のうち、最もあてはまる番号を <u>1つだけ</u> お書きください。</p>	
<p>(2) 貴薬局で、後発医薬品の使用を進める上で後発医薬品メーカーや卸業者に望むことはありますか。 ※あてはまる番号すべてに○</p>	
<p>1. 患者1人分での量など、分割や少量での販売をしてほしい 2. MRや卸の営業担当者を増やしてほしい 3. 後発医薬品の販売名に一般的名称を使うなど、わかりやすいものにしてほしい 4. DI（DI: Drug Information）業務（副作用や調剤時に必要な品質に関する個別の照会等）に、迅速かつ適切な対応をしてほしい 5. 安定的に供給できる体制としてほしい 6. その他（具体的に _____） 7. 後発医薬品メーカーや卸業者に望むことは特にない</p>	
<p>(2)-1 上記の選択肢 1～7 のうち、最もあてはまる番号を <u>1つだけ</u> お書きください。</p>	
<p>(3) 上記(1)・(2)以外に、後発医薬品の使用にあたっての問題点・課題、ご要望等がございましたら、自由にお書きください。</p>	
Empty space for additional comments	

質問は以上です。ご協力いただきまして、ありがとうございました。

※引き続き、様式2のご記入もよろしくお願ひいたします。

厚生労働省保険局医療課委託事業 平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査) 後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

平成 22 年 9 月**日 (*) から**日 (*) までの 1 週間の状況をご記入ください。

「後発医薬品への変更がすべて不可」欄に処方医の署名等がなく、かつ実際に後発医薬品に変更したすべての処方せん(1品目でも変更した場合を含む)についてご記入ください。

上記の処方せんについて、1 から番号を振り、「処方せん番号 (NO.)」欄にご記入ください。ただし、必ずしも発行の日付順にする必要はありません。(下記に記載した処方せんの合計枚数が、**様式 1** の 3.「 のうち、1品目でも先発医薬品を後発医薬品に変更した処方せん(初めての变更に限らず、以前に一度変更し、今回も同様に变更した場合も含む)」の項の枚数と同じであることを確認してください。)

各々の処方せんについては、処方せんに記載された銘柄どおりに調剤した場合の薬剤料を (A) 欄に、また、実際に (後発医薬品へ変更して) 調剤した薬剤料を (B) 欄にご記入ください。薬剤料は処方せん1枚ごと、単位は「点」でご記入ください。

各々の処方せんについて、その処方せんを持参した患者の一部負担金の割合を (C) 欄にご記入ください (例: 組合健保の被保険者 3 割の場合 「3」とご記入ください)、患者の一部負担金がない場合は「0」とご記入ください。

処方せん番号 (NO.)	記載銘柄により調剤した場合の薬剤料 (A)		実際に調剤した薬剤料 (B)		患者一部負担金の割合 (C)	
	点		点		割	

処方せん番号 (NO.)	記載銘柄により調剤した場合の薬剤料 (A)		実際に調剤した薬剤料 (B)		患者一部負担金の割合 (C)	
	点		点		割	

厚生労働省保険局医療課委託事業
平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査)

後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

以下のラベルに、電話番号、ご回答者のお名前をご記入ください。また、施設名、所在地をご確認の上、記載内容に不備がございましたら、赤書きで修正してください。ご記入頂いた電話番号、お名前は、本調査の照会で使用するためのものであり、それ以外の目的のために使用することはございません。また、適切に保管・管理致しますので、ご記入の程、よろしくお願い申し上げます。

施設名	
施設の所在地	
電話番号	()
ご回答者名	()

この「病院票」は、病院の開設者・管理者の方に、貴施設における後発医薬品の使用状況やお考えについてお伺いするものです。ご回答の際は、あてはまる番号を (マル) で囲んでください。また、() 内には具体的な数値、用語等をご記入ください。() 内に数値を記入する設問で、該当なしは「0 (ゼロ)」を、わからない場合は「-」をご記入ください。特に断りのない場合は、平成22年8月末現在の状況についてご記入ください。

1. 貴施設の状況についてお伺いします。

開設者 は1つだけ	1. 国立 2. 公立 3. 公的 4. 社会保険関係団体 5. 医療法人 6. 個人 7. 学校法人 8. その他の法人															
標榜している診療科 あてはまる番号すべてに	1. 内科 2. 外科 3. 整形外科 4. 小児科 5. 産婦人科 6. 呼吸器科 7. 消化器科 8. 循環器科 9. 精神科 10. 眼科 11. 耳鼻咽喉科 12. 泌尿器科 13. 皮膚科 14. その他 (具体的に)															
病院種別 あてはまる番号すべてに	1. 特定機能病院 2. 地域医療支援病院 3. がん診療連携拠点病院 4. 臨床研修指定病院															
D P C 対応 は1つだけ	1. D P C 対象病院 2. D P C 準備病院 3. 対応していない															
オーダーリングシステム は1つだけ	1. 後発医薬品名が表示されるオーダーリングシステムを導入している 2. オーダーリングシステムを導入しているが、後発医薬品名は表示されない 3. オーダーリングシステムは導入していない															
院内・院外処方割合	院内処方 () % + 院外処方 () % = 100% 処方せん枚数ベース															
特定入院料の状況 貴施設で算定しているものすべてに	<table border="1"> <tr> <td>1. 回復期リハビリテーション病棟入院料</td> <td rowspan="7">許可病床数</td> <td>1) 一般病床 () 床</td> </tr> <tr> <td>2. 亜急性期入院医療管理料</td> <td>2) 療養病床 () 床</td> </tr> <tr> <td>3. 救命救急入院料</td> <td>3) 精神病床 () 床</td> </tr> <tr> <td>4. 特定集中治療室管理料</td> <td>4) 結核病床 () 床</td> </tr> <tr> <td>5. 小児入院医療管理料</td> <td>5) 感染症病床 () 床</td> </tr> <tr> <td>6. その他、投薬・注射に係る薬剤料が包括されている特定入院料 (精神科救急入院料等)</td> <td>6) 全 体 () 床</td> </tr> <tr> <td>7. いずれも算定していない</td> <td></td> </tr> </table>	1. 回復期リハビリテーション病棟入院料	許可病床数	1) 一般病床 () 床	2. 亜急性期入院医療管理料	2) 療養病床 () 床	3. 救命救急入院料	3) 精神病床 () 床	4. 特定集中治療室管理料	4) 結核病床 () 床	5. 小児入院医療管理料	5) 感染症病床 () 床	6. その他、投薬・注射に係る薬剤料が包括されている特定入院料 (精神科救急入院料等)	6) 全 体 () 床	7. いずれも算定していない	
1. 回復期リハビリテーション病棟入院料	許可病床数	1) 一般病床 () 床														
2. 亜急性期入院医療管理料		2) 療養病床 () 床														
3. 救命救急入院料		3) 精神病床 () 床														
4. 特定集中治療室管理料		4) 結核病床 () 床														
5. 小児入院医療管理料		5) 感染症病床 () 床														
6. その他、投薬・注射に係る薬剤料が包括されている特定入院料 (精神科救急入院料等)		6) 全 体 () 床														
7. いずれも算定していない																

後発医薬品使用体制加算の状況	1. 算定している 施設基準届出時期：平成 22 年 () 月 算定回数 () 回 平成 22 年 8 月 1 か月間 2. 算定していない		
医師数(常勤換算) 小数点以下第 1 位まで	(.) 人	薬剤師数(常勤換算) 小数点以下第 1 位まで	(.) 人
1 か月間の外来延べ患者数 (平成 22 年 8 月 1 か月間)	() 人		
1 か月間の外来診療実日数 (平成 22 年 8 月 1 か月間)	(.) 日 半日診療の場合は「0.5日」として計算してください。 小数点以下第 1 位まで		

2. 貴施設における後発医薬品の使用状況等についてお伺いします。

医薬品備蓄品目数	約 () 品目 平成 22 年 8 月末現在
上記 のうち後発医薬品の備蓄品目数	約 () 品目 平成 22 年 8 月末現在
調剤用医薬品費(購入額)	約 () 円 平成 22 年 8 月 1 か月間
上記 のうち後発医薬品費(購入額)	約 () 円 平成 22 年 8 月 1 か月間
調剤用医薬品廃棄額	約 () 円 平成 22 年 8 月 1 か月間
上記 のうち後発医薬品廃棄額	約 () 円 平成 22 年 8 月 1 か月間
後発医薬品の備蓄品目数について今後どのようにお考えですか。 は 1 つだけ	1. 増やす予定 2. 現状維持の予定 3. 減らす予定
後発医薬品の供給体制は、1 年前と比較して、どう思いますか。 は 1 つだけ	1. 改善した 2. 変化はない 3. 悪化した
後発医薬品の採用・選定の際に行ったこと あてはまる番号すべてに	1. 院内に診療部門や薬剤部門などからなる後発医薬品採用のための委員会の設置・開催 2. 後発医薬品採用基準の作成 3. 後発医薬品名が表示されるオーダーリングシステムの導入 4. 後発医薬品の価格調査 5. 医師に対する採用予定の後発医薬品の品質などについての説明 6. 薬剤師の増員 7. 地域薬剤師会・近隣薬局等への後発医薬品採用リストの提供 8. その他(具体的に) 9. 特になし
後発医薬品に関する情報の収集源 あてはまる番号すべてに	1. 後発医薬品メーカーのMRなどからの情報提供 2. 後発医薬品メーカーや関連団体のホームページ 3. 学会(学会が発行する学術雑誌・ホームページも含む) 4. 学術雑誌等(学会が発行するものを除く) 5. 他医療機関との情報交換 6. 医師会との情報交換 7. 薬剤師会との情報交換 8. その他(具体的に) 9. 特に行っていない

<p>薬剤部門が収集した後発医薬品情報の使い方 は1つだけ</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 収集した情報を評価し、その結果を薬事委員会などの検討に反映させている 2. 収集した情報は特に評価せずに薬事委員会に提出している 3. 特に情報収集は行っていない
<p>後発医薬品の採用をする際に重視すること あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療効果の同等性 2. 適応症の同一性 3. 経営的視点からの影響 4. 医療事故防止（表示、容器、品名、色調、剤形など） 5. 患者負担軽減 6. 安定供給 7. 必要な規格の整備 8. 院外処方の際の保険薬局での対応の可否 9. その他（具体的に) 10. 特になし
<p>後発医薬品導入の際に苦労したこと あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医師の理解を得ること 2. 後発医薬品チェックリストの作成 3. 後発医薬品メーカーの選定 4. 切り替える先発医薬品の選定 5. その他（具体的に) 6. 特になし
<p>貴施設で使用している後発医薬品リストを近隣の薬局や地域の薬剤師会等に提供していますか。 は1つだけ</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近隣薬局や地域の薬剤師会に提供している 2. 地域の薬剤師会に提供している 3. 近隣の薬局に提供している 4. 提供していない 5. その他（具体的に)
<p>貴施設では、患者が後発医薬品を頼みやすくなるような工夫をされていますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 院内に後発医薬品に関するポスターや案内板等を掲示している 2. 受付窓口に「ジェネリック医薬品希望カード」を用意している 3. 院内に後発医薬品の普及啓発に関するリーフレット等を用意し、患者が入手できるようにしている 4. 後発医薬品に関心がある患者のために、専用の相談窓口を設けたり、説明担当の薬剤師を配置している 5. 院内で後発医薬品に関するビデオを流している 6. 診察時に、患者の意向を容易に確認できるような資材を配布している 7. その他（具体的に) 8. 特に工夫していない
<p>後発医薬品の使用を進める上で保険薬局や薬剤師に望むことはありますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 薬剤師の後発医薬品に対する理解 2. 患者へのきちんとした説明 3. 先発医薬品と後発医薬品で効能が異なる場合の確認 4. 変更した調剤内容についての医療機関へのフィードバック 5. その他（具体的に) 6. 保険薬局や薬剤師に望むことは特になし
<p>上記 の選択肢1~6のうち、最もあてはまる番号を1つだけお書きください。</p>	

後発医薬品の使用を進める上でメーカーや卸業者に望むことはありますか。 あてはまる番号すべてに	1. 患者1人分での販売など、分割や少量での販売をしてほしい 2. MRや卸の営業担当者を増やしてほしい 3. 後発医薬品の販売名に一般的名称を使うなど、わかりやすいものにしてほしい 4. 副作用や調剤時に必要な品質に関する個別の照会に対して、迅速かつ適切に対応してほしい 5. 安定的に供給できる体制としてほしい 6. その他（具体的に _____） 7. メーカーや卸業者に望むことは特にない
上記の選択肢1~7のうち、最もあてはまる番号を1つだけお書きください。	

3. 外来患者に対する後発医薬品の使用状況等（平成22年8月末現在または平成22年8月1か月間の状況）についてお伺いします。

院外処方せんを発行している診療科のうち後発医薬品の使用割合が高い診療科 は1つだけ	1. 内科 2. 外科 3. 整形外科 4. 小児科 5. 産婦人科 6. 呼吸器科 7. 消化器科 8. 循環器科 9. 精神科 10. 眼科 11. 耳鼻咽喉科 12. 泌尿器科 13. 皮膚科 14. その他（具体的に _____）
院外処方せんを発行している診療科のうち後発医薬品の使用割合が低い診療科 は1つだけ	1. 内科 2. 外科 3. 整形外科 4. 小児科 5. 産婦人科 6. 呼吸器科 7. 消化器科 8. 循環器科 9. 精神科 10. 眼科 11. 耳鼻咽喉科 12. 泌尿器科 13. 皮膚科 14. その他（具体的に _____）
外来における院外処方せん発行枚数	（ _____ ）枚 平成22年8月1か月間
上記のうち、後発医薬品を銘柄指定した処方せん又は「後発医薬品への変更不可」欄に署名等をしなかった処方せんの割合 は1つだけ	1. 10%未満 2. 10%以上 ~ 30%未満 3. 30%以上 ~ 50%未満 4. 50%以上 ~ 70%未満 5. 70%以上 ~ 90%未満 6. 90%以上
外来患者に院内投薬する場合、後発医薬品の使用について、施設としてどのように対応していますか。 最も近い番号1つだけに	1. 後発医薬品を積極的に使用する } 2. 後発医薬品をほとんど使用しない } 具体的に理由をお書きください。 ↓ _____ 3. 個々の医師の判断による 4. その他（具体的に _____）
外来患者に院外処方する場合、後発医薬品の使用について、施設としてどのように対応していますか。 最も近い番号1つだけに	1. 後発医薬品を積極的に使用する* } 2. 後発医薬品をほとんど使用しない } 具体的に理由をお書きください。 ↓ _____ 3. 個々の医師の判断による 4. その他（具体的に _____）

* 後発医薬品の銘柄処方のほか、院外処方せんの「後発医薬品への変更不可」欄に署名等を行わない場合を含みます。

4. 入院患者に対する後発医薬品の使用状況等（平成 22 年 8 月末現在または平成 22 年 8 月 1 か月間の状況）についてお伺いします。ここでは、造影剤などの検査に用いる医薬品を含め、内服薬、注射薬および外用薬の全てを対象とします。

<p>入院患者に対する後発医薬品の使用状況は、いかがでしょうか。 最も近い番号 <u>1</u> つだけに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 後発医薬品があるものは積極的に使用 2. 後発医薬品のあるものの一部を使用 3. 後発医薬品をほとんど使用していない 4. その他（具体的に _____） <p>→ -1 上記の理由としてあてはまる番号すべてに _____ をつけてください。</p> <div style="border: 1px dotted black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者からの強い要望 2. 後発医薬品に適応がない 3. 後発医薬品の治療効果に疑問 4. 後発医薬品の副作用が心配 5. 後発医薬品の供給体制に不安 6. 作用が強く治療域がせまい医薬品 7. 患者に適した剤形が他にない 8. 処方銘柄を長く使用し信頼 9. 病院として使用する医薬品の銘柄を指定している 10. 後発医薬品の使用による薬剤料減など経営上の不安 11. 先発医薬品メーカーに対する遠慮 12. その他（具体的に _____） </div>
<p>平成 22 年 4 月以降、入院患者に後発医薬品を使用して問題が生じたことはありますか。 1 つだけ選択し、「ある」場合は、-1 の質問についてあてはまる番号すべてに _____ をつけてください。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ない 2. ある <p>→ -1 「ある」場合、その内容はどのようなものでしたか。次の中からあてはまる番号すべてに _____ をつけてください。</p> <div style="border: 1px dotted black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 後発医薬品の品質上の問題 2. 後発医薬品メーカーの情報提供体制上の問題 3. 後発医薬品の供給体制上の問題 4. その他（具体的に _____） </div>
<p>今後、どのような対応が進めば、病院として、入院患者への投薬・注射および外来患者への院内投薬における後発医薬品の使用を進めてもよいと思いますか。 あてはまる番号すべてに _____</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医師や薬剤師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底 2. 後発医薬品メーカーによる情報提供体制や安定供給体制の確保 3. 後発医薬品に対する患者の理解 4. 後発医薬品を処方する際の診療報酬上の評価 5. 後発医薬品の使用割合についての診療報酬上の評価 6. 院内で後発医薬品の情報を独自に収集し、後発医薬品の選定・採用を行える体制の整備 7. 特に対応は必要ない 8. その他（具体的に _____）
<p>上記 の選択肢 1 ~ 8 のうち、最もあてはまる番号を 1 つだけお書きください。</p>	

5. 後発医薬品の使用にあたっての問題点・課題等について、ご意見・ご要望などがありましたらご記入ください。

「病院票」の質問はこれで終わりです。ご協力いただきまして、ありがとうございました。

厚生労働省保険局医療課委託事業
 平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査)
後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

この「医師票」は、貴施設において、院外処方せんを発行している外来診療を担当する医師の方に、後発医薬品の使用状況やお考えについてお伺いするものです。

ご回答の際は、あてはまる番号を (マル) で囲んでください。また、() 内には具体的な数値、用語等をご記入ください。() 内に数値を記入する設問で、該当なしは「0 (ゼロ)」を、わからない場合は「-」をご記入ください。

ご回答頂いた調査票は、専用の返信用封筒(切手不要)にて、直接事務局までご返送いただけますよう、お願い申し上げます。特に断りのない場合は、平成22年8月末現在の状況についてご記入ください。

1. あなたご自身についてお伺いします。

性別	1. 男性	2. 女性	年齢	() 歳
主たる担当診療科 は1つだけ	1. 内科	2. 外科	3. 整形外科	4. 小児科
	5. 産婦人科	6. 呼吸器科	7. 消化器科	8. 循環器科
	9. 精神科	10. 眼科	11. 耳鼻咽喉科	12. 泌尿器科
	13. 皮膚科	14. その他(具体的に)		
(ご自身の) 1日当たり平均外来診察患者数	() 人程度 ※平成22年8月1か月間			

2. 外来診療における院外処方せん発行時の状況や後発医薬品の処方に関するお考えについてお伺いします。

後発医薬品の処方に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。 は1つだけ

1. 特にこだわりはない ……▶ 質問 へ

2. 患者からの要望がなくても後発医薬品を積極的に処方*する ……▶ 質問 へ

3. 患者からの要望があっても後発医薬品は基本的には処方しない ……▶ 質問 -1の後、質問 へ

* 後発医薬品の銘柄処方のほか、「後発医薬品への変更不可」欄に署名等を行わない場合を含みます。

<上記質問で「3.」と回答された方にお伺いします>

▶ -1 「後発医薬品は基本的には処方しない」のはどのような理由によるものでしょうか。
あてはまる番号すべてに 。また、「5. 後発医薬品の情報提供の不備」を選択された場合、必要な情報を()内に記入してください。

1. 後発医薬品の品質への疑問	2. 後発医薬品の効果への疑問
3. 後発医薬品の副作用への不安	4. 後発医薬品の安定供給体制の不備
5. 後発医薬品の情報提供体制の不備	
-1-1 どのような情報が必要ですか。	
(例：先発医薬品との同等性に関するデータ、種々の副作用の症例報告)	
6. 後発医薬品に関する患者への普及啓発不足	
7. その他 (具体的に)	

…………▶ 質問 へお進みください

1年前と比較して、後発医薬品の処方(後発医薬品への変更不可としない処方せんも含みます)は、変化しましたか。 は1つだけ		
1. 多くなった	2. 変わらない	3. 少なくなった
平成 22 年 4 月以降、「後発医薬品への変更不可」欄に署名等をした処方せんを発行したことはありますか。 は1つだけ		
1. ある 2. ない 質問 へ		
▶ -1 院外処方せん枚数全体に占める、「変更不可」欄に署名等をした(すべての医薬品について後発医薬品への変更不可とした)処方せん枚数の割合は、どの程度ありますか。 は1つだけ		
1. 10%未満	2. 10%以上 ~ 30%未満	3. 30%以上 ~ 50%未満
4. 50%以上 ~ 70%未満	5. 70%以上 ~ 90%未満	6. 90%以上
-2 「後発医薬品への変更不可」欄に署名等をしたのは、どのような理由からですか。 あてはまる番号すべてに		
1. 患者からの強い要望があったから 2. 後発医薬品に適応がないから 3. 後発医薬品の品質が不安だから 4. 後発医薬品メーカーの供給体制が不安だから 5. 後発医薬品の情報提供体制が不安だから 6. 後発医薬品の剤形が患者に適していないから 7. 薬局での後発医薬品の備蓄が不安だから 8. 後発医薬品の治療効果や副作用の違いを経験したから -2-1 いつ頃、どのような経験をしましたか。具体的にご記入ください。 ()		
9. 作用が強く治療域のせまい医薬品だから		
10. 先発医薬品を長く使用し信頼しているから		
11. 病院として使用する医薬品の銘柄を指定されているから		
12. 薬局で実際に調剤された後発医薬品名を診療録に記載するのが面倒だから		
13. 薬局でどのような薬剤に調剤されるか心配だから		
14. 薬剤料が安くないから		
15. 特に理由はない(処方方針として)		
16. その他(具体的に)		
平成 22 年 4 月以降、一部の医薬品についてのみ後発医薬品への「変更不可」と記載した処方せんを発行したことは ありますか。 は1つだけ		
1. ある 2. ない 質問 へ		
▶ -1 院外処方せん枚数全体に占める、一部の医薬品について「変更不可」と記載した処方せん枚数の割合は、 どの程度ありますか。 は1つだけ		
1. 10%未満	2. 10%以上 ~ 30%未満	3. 30%以上 ~ 50%未満
4. 50%以上 ~ 70%未満	5. 70%以上 ~ 90%未満	6. 90%以上
-2 一部の医薬品について後発医薬品への「変更不可」とするのは、どのようなケースが最も多いですか。 お考えに最も近いものの番号に をつけてください。 は1つだけ		
1. 先発医薬品から後発医薬品への変更不可とすることが多い		
2. 後発医薬品について他銘柄の後発医薬品への変更不可とすることが多い		
3. 先発医薬品・後発医薬品の区別なく変更不可とすることが多い		
4. その他(具体的に)		

-3 一部の医薬品について「変更不可」とする理由は何ですか。最も多いもの1つに をつけてください。

は1つだけ

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1. 患者からの強い要望があったから | 2. 後発医薬品に適応がないから |
| 3. 後発医薬品の品質が不安だから | 4. 後発医薬品メーカーの供給体制が不安だから |
| 5. 後発医薬品の情報提供体制が不安だから | 6. 後発医薬品の剤形が患者に適していないから |
| 7. 薬局での後発医薬品の備蓄が不安だから | |
| 8. 後発医薬品の治療効果や副作用の違いを経験したから | |

-3-1 いつ頃、どのような経験をしましたか。具体的にご記入ください。

()

9. 作用が強く治療域のせまい医薬品だから
10. 先発医薬品を長く使用し信頼しているから
11. 病院として使用する医薬品の銘柄を指定されているから
12. 薬局で実際に調剤された後発医薬品名を診療録に記載するのが面倒だから
13. 薬局でどのような薬剤に調剤されるか心配だから
14. 薬剤料が安くないから
15. 特に理由はない(処方方針として)
16. その他(具体的に)

平成22年4月以降、後発医薬品について関心がある(質問する、使用を希望する)患者は、外来患者のうち、どの程度いますか。 は1つだけ

- | | | |
|------------------|------------------|------------------|
| 1. 10%未満 | 2. 10%以上 ~ 30%未満 | 3. 30%以上 ~ 50%未満 |
| 4. 50%以上 ~ 70%未満 | 5. 70%以上 ~ 90%未満 | 6. 90%以上 |

上記の後発医薬品について関心がある(質問する、使用を希望する)患者数は、1年前と比較して、どうですか。 は1つだけ

- | | | |
|-----------|-----------|----------|
| 1. 非常に増えた | 2. 増えた | 3. 変わらない |
| 4. 減った | 5. 非常に減った | |

院外処方せん発行の際に、後発医薬品を一部又は全部銘柄指定した院外処方せんを発行したことがありますか。(平成22年8月1か月間) は1つだけ

- | | |
|--------------|--------------|
| 1. 発行したことがある | 2. 発行したことはない |
|--------------|--------------|

保険薬局で後発医薬品に変更した場合に、変更された銘柄等についての情報提供はありますか。 は1つだけ

- | | | |
|-------|-----------|-----------|
| 1. ある | 2. だいたいある | 3. まったくない |
|-------|-----------|-----------|

保険薬局で後発医薬品へ変更した場合に、どのような情報提供が望ましいと思いますか。お考えに最も近いものの番号1つだけに をつけてください。 は1つだけ

1. 変更調剤が行われた都度、保険薬局からすぐに情報が提供されればよい
2. 次の診療時に、患者を通じて情報が提供されればよい
3. 一定期間分をまとめて、保険薬局から情報が提供されればよい
4. 新たに調剤を変更した時だけ、保険薬局から情報提供がされればよい
5. 調剤内容についての情報は必要ではない
6. その他(具体的に)

投薬又は処方せんの交付を行う際、患者が後発医薬品を選択しやすくするためにどのような対応をしていますか。 あてはまる番号すべてに	
1. 患者の後発医薬品の使用意向を確認している 2. 患者に対して先発医薬品と後発医薬品の品質面での同等性や価格の違いなどを説明している 3. 患者に保険薬局で変更調剤が可能であることを伝えている 4. 患者に保険薬局で後発医薬品の使用に関する相談の対応が可能である旨を伝えている 5. その他（具体的に _____） 6. 特になし	

3. 「ジェネリック医薬品希望カード」の提示など、後発医薬品の使用に関する患者からの意思表示の状況等についてお伺いします。

「ジェネリック医薬品希望カード」を知っていますか。 _____ は1つだけ	
1. 知っている	2. 知らない 4. へお進みください
「ジェネリック医薬品希望カード」を患者から提示されたことがありますか。 _____ は1つだけ	
1. 提示されたことがある	2. 提示されたことはない 4. へお進みください
平成 22 年 4 月以降、「ジェネリック医薬品希望カード」を提示された患者に対して後発医薬品の処方又は「後発医薬品への変更不可」欄に署名等のない処方せんを発行した割合をご記入ください。 (_____) 割	
被保険者に「ジェネリック医薬品希望カード」が配布されるようになった平成 21 年 4 月以降、後発医薬品を希望する患者は増えましたか。 _____ は1つだけ	
1. 増えた	2. 変わらない

4. 後発医薬品の使用についてお伺いします。

後発医薬品について、薬事法に基づく厚生労働大臣の承認を得るためには、どのようなデータ（例えば、人での血中濃度を測定する臨床試験データなど）が必要か、ご存知ですか。 _____ は1つだけ	
1. だいたい知っている	2. 少しは知っている 3. ほとんど知らない
今後、どのような対応がなされれば、医師の立場として後発医薬品の処方を進めても良いと思いますか。 あてはまる番号すべてに	
1. 医師や薬剤師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底 2. 後発医薬品メーカーによる情報提供体制や安定供給体制の確保 3. 後発医薬品に対する患者の理解 4. 後発医薬品を処方する際の診療報酬上の評価 5. 院内で後発医薬品の情報を独自に収集し、後発医薬品の選定・採用を行える体制の整備 6. 特に対応は必要ない 7. その他（具体的に _____）	
-1 上記 の選択肢 1 ~ 7 のうち、最もあてはまるものの番号を 1 つだけお書きください。	

厚生労働省保険局医療課委託事業
 平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査)
後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

この「診療所票」は医療機関の開設者・管理者の方に、貴施設における後発医薬品の使用状況やお考えについてお伺いするものです。

ご回答の際は、あてはまる番号を (マル) で囲んでください。また、() 内には具体的な数値、用語等をご記入ください。() 内に数値を記入する設問で、該当なしは「0 (ゼロ)」を、わからない場合は「-」をご記入ください。

特に断りのない場合は、平成22年8月末現在の状況についてご記入ください。

ご回答者についてご記入ください。

性別	1. 男性	2. 女性	年齢	() 歳
主たる担当診療科 は1つだけ	1. 内科	2. 外科	3. 整形外科	4. 小児科
	5. 産婦人科	6. 呼吸器科	7. 消化器科	8. 循環器科
	9. 精神科	10. 眼科	11. 耳鼻咽喉科	12. 泌尿器科
	13. 皮膚科	14. その他 (具体的に)		

1. 貴施設の状況についてお伺いします。

医療機関名	()
所在地	() 都・道・府・県
開設者	1. 個人 2. 法人 3. その他
種別 は1つだけ	1. 無床診療所 2. 有床診療所 許可病床数 () 床
主たる診療科 は1つだけ	1. 内科 2. 外科 3. 整形外科 4. 小児科 5. 産婦人科 6. 呼吸器科 7. 消化器科 8. 循環器科 9. 精神科 10. 眼科 11. 耳鼻咽喉科 12. 泌尿器科 13. 皮膚科 14. その他 (具体的に)
オーダリングシステム は1つだけ	1. 後発医薬品名が表示されるオーダリングシステムを導入している 2. オーダリングシステムを導入しているが、後発医薬品名は表示されない 3. オーダリングシステムは導入していない
院内処方と院外処方の割合	院内処方 () % + 院外処方 () % = 100% 処方せん枚数ベース
医師数 (常勤のみ)	() 人
薬剤師数 (常勤のみ)	() 人 ゼロの場合は「0」とご記入ください。

2. 貴施設における後発医薬品の使用状況等についてお伺いします。

医薬品備蓄品目数	約()品目 平成22年8月末現在
上記のうち後発医薬品の備蓄品目数	約()品目 平成22年8月末現在
調剤用医薬品費(購入額)	約()円 平成22年8月1か月間または直近1か月分
上記のうち後発医薬品費(購入額)	約()円 平成22年8月1か月間または直近1か月分
調剤用医薬品廃棄額	約()円 平成22年8月1か月間または直近1か月分
上記のうち後発医薬品廃棄額	約()円 平成22年8月1か月間または直近1か月分
後発医薬品の備蓄品目数について今後どのようにお考えですか。は1つだけ	1. 増やす予定 2. 現状維持の予定 3. 減らす予定
後発医薬品の供給体制は、1年前と比較して、どう思いますか。は1つだけ	1. 改善した 2. 変化はない 3. 悪化した
後発医薬品の採用・選定の際に行ったことあてはまる番号すべてに	<ol style="list-style-type: none"> 1. 薬剤部門又は薬剤師が後発医薬品の品質等の情報を収集・評価し、その結果を踏まえ後発医薬品の採用を決定する体制の整備 2. 後発医薬品採用基準の作成 3. 後発医薬品名が表示されるオーダリングシステムの導入 4. 後発医薬品の価格調査 5. 薬剤師の採用又は増員 6. 地域薬剤師会・近隣薬局等への後発医薬品採用リストの提供 7. その他(具体的に) 8. 特になし
後発医薬品に関する情報の収集源あてはまる番号すべてに	<ol style="list-style-type: none"> 1. 後発医薬品メーカーのMRなどからの情報提供 2. 後発医薬品メーカーや関連団体のホームページ 3. 学会(学会が発行する学術雑誌・ホームページも含む) 4. 学術雑誌等(学会が発行するものを除く) 5. 他医療機関との情報交換 6. 医師会との情報交換 7. 薬剤師会との情報交換 8. その他(具体的に) 9. 特に行っていない
後発医薬品の採用をする際に重視することあてはまる番号すべてに	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療効果の同等性 2. 適応症の同一性 3. 経営的視点からの影響 4. 医療事故防止(表示、容器、品名、色調、剤形など) 5. 患者負担軽減 6. 安定供給 7. 必要な規格の整備 8. 院外処方の際の保険薬局での対応の可否 9. その他(具体的に) 10. 特になし

<p>後発医薬品導入の際に苦労したこと あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 後発医薬品チェックリストの作成 2. 後発医薬品メーカーの選定 3. 切り替える先発医薬品の選定 4. その他（具体的に) 5. 特になし
<p>貴施設で使用している後発医薬品リストを 近隣の薬局や地域の薬剤師会等に提供して いますか。 は1つだけ</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 近隣薬局や地域の薬剤師会に提供している 2. 地域の薬剤師会に提供している 3. 近隣の薬局に提供している 4. 提供していない 5. その他（具体的に)
<p>貴施設では、患者が後発医薬品を頼みやすくなる ような工夫をされていますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 院内に後発医薬品に関するポスターや案内板等を掲示している 2. 受付窓口に「ジェネリック医薬品希望カード」を用意している 3. 院内に後発医薬品の普及啓発に関するリーフレット等を用意し、患者が入手できるようにしている 4. 後発医薬品に関心がある患者のために、専用の相談窓口を設けたり、説明担当の薬剤師を配置している 5. 院内で後発医薬品に関するビデオを流している 6. 診察時に、患者の意向を容易に確認できるような資材を配布している 7. その他（具体的に) 8. 特に工夫していない
<p>後発医薬品の使用を進める上で保険薬局や 薬剤師に望むことはありますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 薬剤師の後発医薬品に対する理解 2. 患者へのきちんとした説明 3. 先発医薬品と後発医薬品で効能が異なる場合の確認 4. 変更した調剤内容についての医療機関へのフィードバック 5. その他（具体的に) 6. 保険薬局や薬剤師に望むことは特になし
<p>上記 の選択肢1～6のうち、最もあてはまる番号を1つだけお書きください。</p>	
<p>後発医薬品の使用を進める上でメーカーや 卸業者に望むことはありますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患者1人分での販売など、分割や少量での販売をしてほしい 2. MRや卸の営業担当を増やしてほしい 3. 後発医薬品の販売名に一般的名称を使うなど、わかりやすいものにしてほしい 4. 副作用や処方時に必要な品質に関する個別の照会に対して、迅速かつ適切に対応してほしい 5. 安定的に供給できる体制としてほしい 6. その他（具体的に) 7. メーカーや卸業者に望むことは特になし
<p>上記 の選択肢1～7のうち、最もあてはまる番号を1つだけお書きください。</p>	

3. 入院患者に対する後発医薬品の使用状況等（平成 22 年 8 月末現在または平成 22 年 8 月 1 か月間の状況）
 についてお伺いします。ここでは、造影剤などの検査に用いる医薬品を含め、内服薬、注射薬および外用薬の全てを対象とします。（無床診療所の方は、4.へお進みください。）

<p>入院患者に対する後発医薬品の使用状況は、いかがでしょうか。 最も近いものの番号 1 つだけに</p>	<p>1. 後発医薬品があるものは積極的に使用 2. 後発医薬品のあるものの一部を使用 3. 後発医薬品をほとんど使用していない 4. その他（具体的に)</p> <p>-1 上記の理由としてあてはまる番号すべてに をつけてください。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>1. 患者からの強い要望 2. 後発医薬品に適応がない 3. 後発医薬品の副作用が心配 4. 後発医薬品の効能に疑問 5. 後発医薬品の供給体制に不安 6. 作用が強く治療域がせまい医薬品 7. 患者に適した剤形が他にない 8. 処方銘柄を長く使用し信頼 9. 診療所として使用する医薬品の銘柄を指定している 10. 後発医薬品の使用による薬剤料減など経営上の不安 11. 先発医薬品メーカーに対する遠慮 12. その他（具体的に)</p> </div>
<p>平成 22 年 4 月以降、入院患者に後発医薬品を使用して問題が生じたことはありますか。 1 つだけ選択し、「ある」場合は、 -1 の質問についてあてはまる番号すべてに をつけてください。</p>	<p>1. ない 2. ある -1 「ある」場合、その内容はどのようなものでしたか。 次の中からあてはまる番号すべてに をつけてください。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>1. 後発医薬品の品質上の問題 2. 後発医薬品メーカーの情報提供体制上の問題 3. 後発医薬品の供給体制上の問題 4. その他（具体的に)</p> </div>
<p>今後、どのような対応が進めば、診療所として、入院患者への投薬・注射および外来患者への院内投薬における後発医薬品の使用を進めてもよいと思いますか。 あてはまる番号すべてに</p>	<p>1. 医師や薬剤師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底 2. 後発医薬品メーカーによる情報提供体制や安定供給体制の確保 3. 後発医薬品に対する患者の理解 4. 後発医薬品を処方する際の診療報酬上の評価 5. 後発医薬品の使用割合についての診療報酬上の評価 6. 院内で後発医薬品の情報を独自に収集し、後発医薬品の選定・採用を行える体制の整備 7. 特に対応は必要ない 8. その他（具体的に)</p>
<p>上記 の選択肢 1 ~ 8 のうち、最もあてはまる番号を 1 つだけお書きください。</p>	

4. 貴施設における院外処方せん発行状況等についてお伺いします。

貴施設では、平成 22 年 4 月以降、院外処方せんを発行していますか。 は 1 つだけ	1. 発行している 2. 発行していない
--	-------------------------

院外処方せんを発行していない場合は、8 ページの「6. 外来診療時における院内投薬の状況や後発医薬品の使用に関するお考えについてお伺いします」の設問へお進みください。

外来診療の状況についてお伺いします。	
1) 1 か月間の外来診療実日数 (平成 22 年 8 月 1 か月間) 半日診療は「0.5 日」としてください。小数点以下第 1 位まで	(.) 日
2) 1 か月間の外来延べ患者数 (平成 22 年 8 月 1 か月間)	() 人
外来における院外処方せん発行枚数 (平成 22 年 8 月 1 か月間)	() 枚

5. < 院外処方せんを発行している施設の方にお伺いします >

外来診療における処方せん発行時の状況や後発医薬品の処方に関するお考えをお伺いします。

後発医薬品の処方に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。 は 1 つだけ
--

1. 特にこだわりはない▶ 質問 へ
2. 患者からの要望がなくても後発医薬品を積極的に処方*する▶ 質問 へ
3. 患者からの要望があっても後発医薬品は基本的には処方しない▶ 質問 -1 の後、質問 へ

* 後発医薬品の銘柄処方のほか、「後発医薬品への変更不可」欄に署名等を行わない場合を含みます。

-1 「後発医薬品は基本的には処方しない」のはどのような理由によるものでしょうか。
 あてはまる番号すべてに 。また、「5. 後発医薬品の情報提供の不備」を選択された場合、必要な情報を () 内に記入してください。

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. 後発医薬品の品質への疑問 | 2. 後発医薬品の効果への疑問 |
| 3. 後発医薬品の副作用への不安 | 4. 後発医薬品の安定供給体制の不備 |
| 5. 後発医薬品の情報提供体制の不備 | |

-1-1 どのような情報が必要ですか。

〔 例：先発医薬品との同等性に関するデータ、種々の副作用の症例報告 〕

6. 後発医薬品に関する患者への普及啓発不足

7. その他 〔 具体的に 〕

.....▶ 質問 へお進みください

1 年前と比較して、後発医薬品の処方 (後発医薬品への変更不可としない処方せんも含みます) は、変化しましたか。
 は 1 つだけ

- | | | |
|----------|----------|-----------|
| 1. 多くなった | 2. 変わらない | 3. 少なくなった |
|----------|----------|-----------|

平成 22 年 4 月以降、「後発医薬品への変更不可」欄に署名等をした処方せんを発行したことはありますか。
 は 1 つだけ

- | | |
|---------------|------------|
| 1. ある 質問 -1 へ | 2. ない 質問 へ |
|---------------|------------|

-3 一部の医薬品について「変更不可」とする理由は何ですか。最も多いもの1つに をつけてください。

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1. 患者からの強い要望があったから | 2. 後発医薬品に適応がないから |
| 3. 後発医薬品の品質が不安だから | 4. 後発医薬品メーカーの供給体制が不安だから |
| 5. 後発医薬品の情報提供体制が不安だから | 6. 後発医薬品の剤形が患者に適していないから |
| 7. 薬局での後発医薬品の備蓄が不安だから | |
| 8. 後発医薬品の治療効果や副作用の違いを経験したから | |

-3-1 いつ頃、どのような経験をしましたか。具体的にご記入ください。

()

9. 作用が強く治療域のせまい医薬品だから
10. 先発医薬品を長く使用し信頼しているから
11. 診療所として使用する医薬品の銘柄を指定されているから
12. 薬局で実際に調剤された後発医薬品名を診療録に記載するのが面倒だから
13. 薬局でどのような薬剤に調剤されるか心配だから
14. 薬剤料が安くないから
15. 特に理由はない(処方方針として)
16. その他(具体的に)

……………▶ 質問 へお進みください

平成 22 年 4 月以降、後発医薬品について関心がある(質問する、使用を希望する)患者は、外来患者のうち、どの程度いますか。 は1つだけ

- | | | |
|------------------|------------------|------------------|
| 1. 10%未満 | 2. 10%以上 ~ 30%未満 | 3. 30%以上 ~ 50%未満 |
| 4. 50%以上 ~ 70%未満 | 5. 70%以上 ~ 90%未満 | 6. 90%以上 |

上記 の後発医薬品について関心がある(質問する、使用を希望する)患者数は、1 年前と比較して、どうですか。 は1つだけ

- | | | |
|-----------|-----------|----------|
| 1. 非常に増えた | 2. 増えた | 3. 変わらない |
| 4. 減った | 5. 非常に減った | |

院外処方せん発行の際に、後発医薬品を一部又は全部銘柄指定した院外処方せんを発行したことがありますか。(平成 22 年 8 月 1 か月間) は1つだけ

- | | |
|--------------|--------------|
| 1. 発行したことがある | 2. 発行したことはない |
|--------------|--------------|

保険薬局で後発医薬品に変更した場合に、変更された銘柄等についての情報提供はありますか。 は1つだけ

- | | | |
|-------|-----------|-----------|
| 1. ある | 2. だいたいある | 3. まったくない |
|-------|-----------|-----------|

保険薬局で後発医薬品へ変更した場合に、どのような情報提供が望ましいと思いますか。お考えに最も近いものの番号1つだけに をつけてください。 は1つだけ

1. 変更調剤が行われた都度、保険薬局からすぐに情報が提供されればよい
2. 次の診療時に、患者を通じて情報が提供されればよい
3. 一定期間分をまとめて、保険薬局から情報が提供されればよい
4. 新たに調剤を変更した時だけ、保険薬局から情報提供がされればよい
5. 調剤内容についての情報は必要ではない
6. その他(具体的に)

投薬又は処方せんの交付を行う際、患者が後発医薬品を選択しやすくするためにどのような対応をしていますか。
あてはまる番号すべてに

1. 患者の後発医薬品の使用意向を確認している
2. 患者に対して先発医薬品と後発医薬品の品質面での同等性や価格の違いなどを説明している
3. 患者に保険薬局で変更調剤が可能であることを伝えている
4. 患者に保険薬局で後発医薬品の使用に関する相談の対応が可能である旨を伝えている
5. その他（具体的に _____）
6. 特になし

.....▶ 9ページの「7.「ジェネリック医薬品希望カード」の提示など、後発医薬品の使用に関する患者からの意思表示の状況等についてお伺いします」の質問へお進みください。

6. < 院外処方せんを発行していない施設の方にお伺いします >

外来診療時における院内投薬の状況や後発医薬品の使用に関するお考えについてお伺いします。

後発医薬品の処方に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。 _____ は1つだけ

1. 特にこだわりはない▶ 9ページの7. の質問へ
2. 患者からの要望がなくても後発医薬品を積極的に処方する▶ 9ページの7. の質問へ
3. 患者からの要望があっても後発医薬品は基本的には処方しない

-1 「後発医薬品は基本的には処方しない」のはどのような理由によるものでしょうか。
あてはまる番号すべてに _____。また、「5.後発医薬品の情報提供の不備」を選択された場合、必要な情報を（ _____）内に記入してください。

1. 後発医薬品の品質への疑問	2. 後発医薬品の効果への疑問
3. 後発医薬品の副作用への不安	4. 後発医薬品の安定供給体制の不備
5. 後発医薬品の情報提供体制の不備	
-1-1 どのような情報が必要ですか。	
{ 例：先発医薬品との同等性に関するデータ、種々の副作用の症例報告 }	
6. 後発医薬品に関する患者への普及啓発不足	
7. 後発医薬品の使用による薬剤料減への不安	
8. その他 { 具体的に _____ }	

投薬又は処方せんの交付を行う際、患者が後発医薬品を選択しやすくするためにどのような対応をしていますか。 あてはまる番号すべてに
1. 患者の後発医薬品の使用意向を確認している 2. 患者に対して先発医薬品と後発医薬品の品質面での同等性や価格の違いなどを説明している 3. 患者に保険薬局で変更調剤が可能であることを伝えている 4. 患者に保険薬局で後発医薬品の使用に関する相談の対応が可能である旨を伝えている 5. その他（具体的に _____） 6. 特になし

7. <全施設の方にお伺いします>

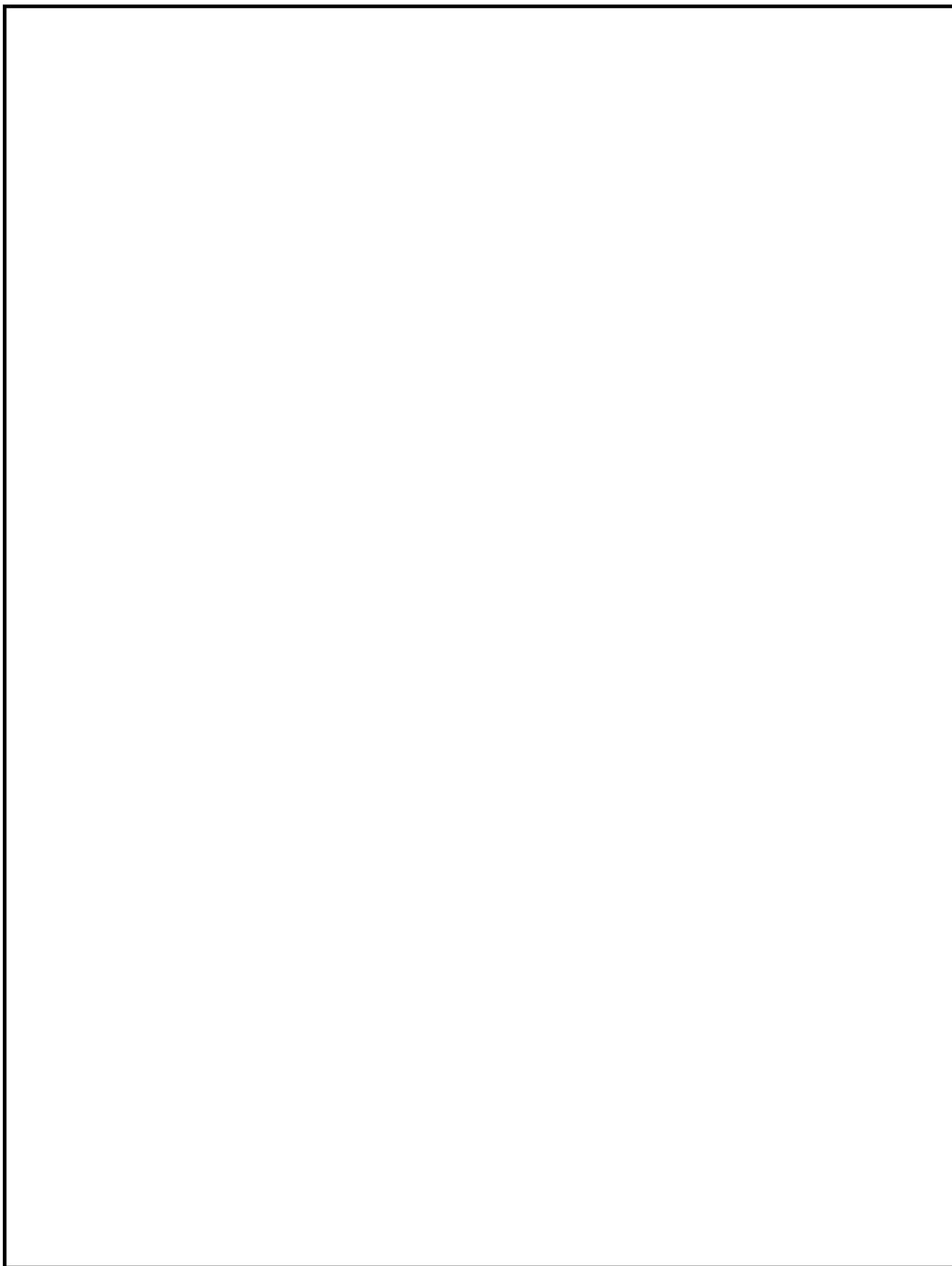
「ジェネリック医薬品希望カード」の提示など、後発医薬品の使用に関する患者からの意思表示の状況等についてお伺いします。

「ジェネリック医薬品希望カード」を知っていますか。 _____ は1つだけ
1. 知っている _____ 2. 知らない→8. の質問①へ
「ジェネリック医薬品希望カード」を患者から提示されたことがありますか。 _____ は1つだけ
1. 提示されたことがある _____ 2. 提示されたことはない→8. の質問①へ
平成22年4月以降、「ジェネリック医薬品希望カード」を提示された患者に対して後発医薬品の処方又は「後発医薬品への変更不可」欄に署名等のない処方せンを発行した割合をご記入ください。
(_____)割
被保険者に「ジェネリック医薬品希望カード」が配布されるようになった平成21年4月以降、後発医薬品を希望する患者は増えましたか。 _____ は1つだけ
1. 増えた _____ 2. 変わらない

8. 後発医薬品の使用についてお伺いします。 <全施設の方にお伺いします>

後発医薬品について、薬事法に基づく厚生労働大臣の承認を得るためには、どのようなデータ（例えば、人での血中濃度を測定する臨床試験データなど）が必要か、ご存知ですか。 _____ は1つだけ
1. だいたい知っている _____ 2. 少しは知っている _____ 3. ほとんど知らない _____
今後、どのような対応がなされれば、医師の立場として後発医薬品の処方を進めても良いと思いますか。 あてはまる番号すべてに
1. 医師や薬剤師に対する後発医薬品の品質保証が十分であることの周知徹底 2. 後発医薬品メーカーによる情報提供体制や安定供給体制の確保 3. 後発医薬品に対する患者の理解 4. 後発医薬品を処方する際の診療報酬上の評価 5. 院内で後発医薬品の情報を独自に収集し、後発医薬品の選定・採用を行える体制の整備 6. 特に対応は必要ない 7. その他（具体的に _____）
上記の選択肢1～7のうち、最もあてはまるものの番号を1つだけお書きください。

9. 後発医薬品の使用にあたっての問題点・課題等について、ご意見・ご要望などがありましたらご記入ください。



アンケートにご協力いただきまして、ありがとうございました。

厚生労働省保険局医療課委託事業

平成22年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成22年度調査)

後発医薬品の使用状況調査 調査票(案)

この「患者票」は、患者の方に、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用状況やお考えについて
 おうかがいするものです。

ご回答の際は、あてはまる番号を（マル）で囲んでください。また、（ ）内には具体的な数値、
 用語等をご記入ください。

1. あなたご自身についておうかがいします。

性別	1. 男性 2. 女性	年齢	() 歳
診療を受けた診療科 あてはまる番号すべてに	1. 内科 2. 外科 3. 整形外科 4. 小児科 5. 産婦人科 6. 呼吸器科 7. 消化器科 8. 循環器科 9. 精神科 10. 眼科 11. 耳鼻咽喉科 12. 泌尿器科 13. 皮膚科 14. その他()		
薬局への来局頻度 は1つだけ	1. 週に1回程度 2. 2週間に1回程度 3. 1か月に1回程度 4. 2か月に1回程度 5. 年に数回程度 6. その他()		
かかりつけの薬局がありますか。 は1つだけ	1. ある 2. ない		
お手持ちの健康保険証 の種類 お手持ちの健康保険証の 「保険者」名称をご確認く ださい。 は1つだけ	1. 国民健康保険（国保） 2. 健康保険組合（健保組合） 3. 全国健康保険協会（協会けんぽ） 4. 共済組合（共済） 5. 後期高齢者医療広域連合（広域連合） 6. その他（具体的に) 7. わからない		
本日、薬局の窓口で支払った自己負担額（一部 負担金）は、いくらでしたか。	() 円		
本日、医師からジェネ リック医薬品の処方を受 けましたか。 は1つだけ	1. ジェネリック医薬品の処方を受けた 2. ジェネリック医薬品の処方を受けなかった 3. わからない		
本日、薬局でジェネリ ック医薬品へ変更しま したか。 は1つだけ	1. ジェネリック医薬品へ変更した 2. ジェネリック医薬品へ変更しなかった 3. わからない		

2. ジェネリック医薬品の使用に関するお考えについておうかがいします。

後発医薬品（ジェネリック医薬品）とは

先発医薬品（新薬）の特許が切れた後に販売される医薬品で、**先発医薬品と同等であること**（例えば、品質、安定性、服用後の血中濃度の推移など）を厚生労働省が認めたものですが、価格は安くなっています。

ジェネリック医薬品を知っていますか。 は1つだけ

1. 知っている 2. 名前は聞いたことがある 3. 知らない

ジェネリック医薬品に関心がありますか。 は1つだけ

1. 関心がある 2. 関心はない 3. どちらともいえない

医師からジェネリック医薬品についての説明を受けたことがありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない 3. わからない

医師にジェネリック医薬品の処方をお願いしたことはありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない→質問⑤へ

-1 医師に「ジェネリック医薬品の処方」は頼みやすかったですか。 は1つだけ

1. 頼みやすかった 2. 頼みにくかった 3. どちらともいえない

薬剤師からジェネリック医薬品についての説明を受けたことがありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない 3. わからない

薬局で薬剤師にジェネリック医薬品の調剤をお願いしたことはありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない→質問⑨へ

-1 薬局で薬剤師に「ジェネリック医薬品の調剤」は頼みやすかったですか。 は1つだけ

1. 頼みやすかった 2. 頼みにくかった 3. どちらともいえない

薬局でジェネリック医薬品に変更してもらえなかったことはありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない→質問⑨へ

-1 薬局からはどのような説明がありましたか。 は1つだけ

1. すでにジェネリック医薬品が処方されているから
2. ジェネリック医薬品への変更が医師の指示によりできないから
3. 特に説明はなかった

-4 「ジェネリック医薬品希望カード」を今後利用したいと思いますか。 は1つだけ

1. 利用したい 質問 へ
2. 利用したいと思わない

-4-1 その理由を具体的にお書きください。

【質問 で「2.知らない」、質問 で「2.持っていない」とお答えいただいた方のみご回答ください。】

「ジェネリック医薬品希望カード」が手元があれば、それを利用したいと思いますか。
は1つだけ

1. 利用したい 質問 へ
2. 利用したいと思わない

-1 その理由を具体的にお書きください。

「ジェネリック軽減額通知（差額通知等）」とは

処方された薬をジェネリック医薬品に切り替えることにより、どのくらい薬代（薬剤料）の自己負担額が軽減されるかを健康保険組合や市町村国保などの保険者が具体的に試算して、例えば「ジェネリック医薬品に切り替えた場合の薬代の自己負担の軽減額に関するお知らせ」のような名前で通知してくれるサービスです。

【すべての方におうかがいします】

「ジェネリック軽減額通知」をもらったことがありますか。 は1つだけ

1. ある 2. ない 質問 へ

-1 「ジェネリック軽減額通知」を見て、ジェネリック医薬品を使ってみたいと思いましたが（あるいは、次回受診時に実際にジェネリック医薬品の使用をお願いしましたか）

は1つだけ

1. 使ってみたいと思った（使用をお願いした）
2. 使ってみたいとは思わなかった（使用のお願いはしなかった）
3. 内容がわからなかった
4. その他（具体的に)

質問 へお進みください。

【質問 で「2.ない」とお答えいただいた方のみご回答ください。】

「ジェネリック軽減額通知」により、ジェネリック医薬品に切り替えた場合の具体的な自己負担の軽減額がわかるのであれば、ジェネリック医薬品の使用をお願いしてみたいと思いませんか。
は1つだけ

1. お願いしてみたいと思う 2. お願いしてみたいとは思わない
3. わからない

質問 へお進みください。

【すべての方におうかがいします】

ジェネリック医薬品を使用したことがありますか。 は1つだけ

- 1. ある
- 2. ない 質問 へ

-1 ジェネリック医薬品の効果（効き目）に満足していますか。 は1つだけ

- 1. 満足している
- 2. どちらかという満足している
- 3. どちらかという不満である
- 4. 不満である

→ -1-1 不満に感じられた点を具体的にお書きください。

()

-2 窓口での薬代の負担感をお聞かせください。 は1つだけ

- 1. 安くなった
- 2.それほど変わらなかった
- 3. わからない

【すべての方におうかがいします】

ジェネリック医薬品の使用に関するお考えとして、最も近いものはどれですか。 は1つだけ

- 1. できればジェネリック医薬品を使いたい
- 2. できれば先発医薬品を使いたい
- 3. ジェネリック医薬品や先発医薬品にはこだわらない
- 4. わからない

あなたがジェネリック医薬品を使用するにあたって重要なことは何ですか。

あてはまる番号すべてに

- 1. 効果（効き目）があること
- 2. 使用感がよいこと
- 3. 副作用の不安が少ないこと
- 4. 窓口で支払う薬代が安くなること
- 5. 医師のすすめがあること
- 6. 薬剤師のすすめがあること
- 7. ジェネリック医薬品についての不安を相談できるところがあること
- 8. ジェネリック医薬品についての正確な情報が容易に入手できること
- 9. 国民皆保険（医療保険制度）を維持するため、少しでも保険料を節約するという意識を持てること
- 10. その他（具体的に)
- 11. とくにない

-1 上記 の選択肢 1～11 のうち、最も重要なことは何ですか。あてはまる番号を1つだけお書きください。

本日、薬局の窓口で支払った自己負担額がどのくらい安くなるのであれば、ジェネリック医薬品を使用したいと思いますか。 は1つだけ

- | | |
|-----------------------|------------|
| 1. 少しでも安くなるのであれば使用したい | 2. 1割程度 |
| 3. 2割程度 | 4. 3割程度 |
| 5. 4割程度 | 6. 5割程度 |
| 7. 5割以上 | 8. 使用したくない |

3 .ジェネリック医薬品を使用する上でのご意見・ご要望等がございましたら、ご自由にお書きください。

アンケートにご協力いただきまして、ありがとうございました。

公知申請とされた医薬品の取扱いについて(案)

1. 現行制度の概要

- ・ 適応外使用に係る公知申請とは、医薬品（適応追加等）の承認申請に関して、その医薬品の有効性や安全性が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行っても差し支えないもの。
- ・ 適応外薬の解消のため、国が行う検討会議で公知申請が可能であるとの報告書がまとめられた場合には、関係企業による公知申請の前に、薬食審において事前評価が行われている。
- ・ 公知申請のための薬食審の事前評価が開始された適応外薬は、評価療養の対象となる（医薬品に係る費用は保険給付外）。

2. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討状況

- ・ 国において、米英独仏国では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（未承認薬¹⁾・適応外薬²⁾）に係る要望の公募を実施。
 - 1) 医薬品として承認されていないもの（薬価基準未収載）。
 - 2) 医薬品として承認されている（薬価基準収載）が、当該適応について承認されていないもの。
- ・ 検討会議においては、医療上の必要性の評価を行い、その結果を受けて、国において企業に対して開発要請を実施。さらに、検討会議では、公知申請への該当性や承認申請のために実施が必要な試験の妥当性の確認等を実施。
- ・ 8月3日開催の検討会議において、検討会議の下部組織であるWGでの検討が終了した5成分に係る適応については公知申請可能と判断され、さらに今後、8月26日の薬食審医薬品第一部会及び8月30日の同第二部会において、公知申請に係る事前評価が行われる予定。

3 . 今後の保険上の対応案

- ・ 今般、薬食審において公知申請に係る事前評価が終了した医薬品（適応）については、今後、企業は速やかに承認申請を行うこととなり、通常、申請後6か月程度で薬事承認された後に保険適用となるものの、これまでの間は、当該医薬品（適応）は評価療養の対象であり、医薬品に係る費用は保険給付外となる。
- ・ しかしながら、当該医薬品（適応）については、これまで以下のような医学薬学的評価のプロセスを経ている。すなわち、

承認申請時に提出される予定の既存の文献、データ等に基づき、WGが、有効性や安全性が医学薬学上公知であるかどうかを検討し、認められうる効能・効果及び用法・用量を含め報告書を作成。

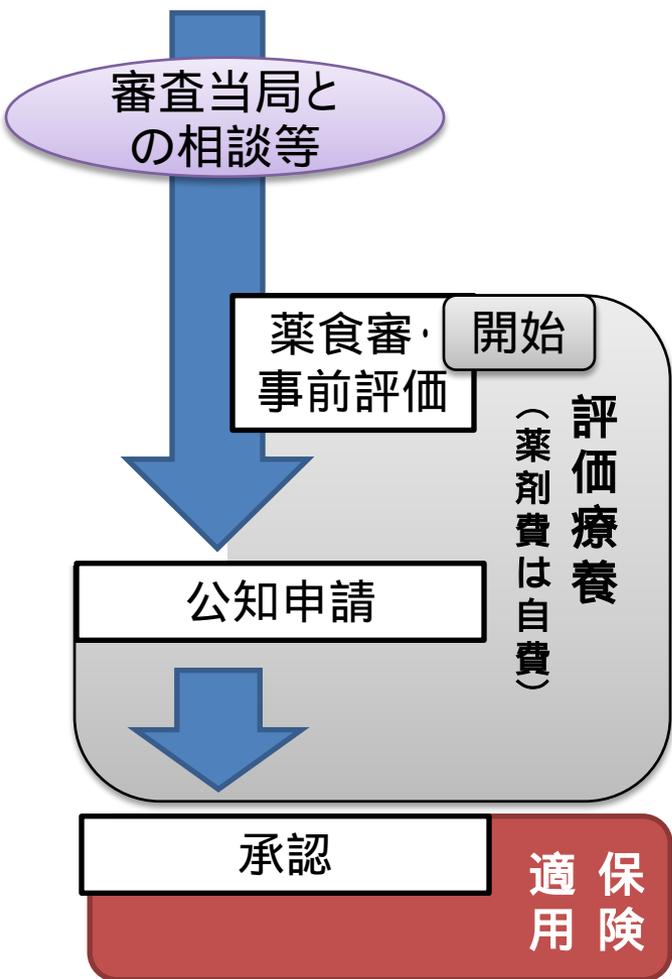
検討会議は報告書に基づき公知申請の該当性を検討・判断（報告書及び検討会議は公開）。

検討会議で公知申請が可能と判断された医薬品について、薬食審医薬品部会が事前評価を実施。
- ・ 上記のように、WG、検討会議及び薬食審における多段階での検討を経て、薬食審の事前評価が終了した時点で、適応外使用に係る有効性・安全性について公知であることが確認されたこととなる。
- ・ このため、適応外薬の保険適用を迅速に行う観点から、今般のスキームを経た適応外薬については、薬食審での事前評価が終了した段階で、薬事承認を待たずに保険適用することとしてはどうか。

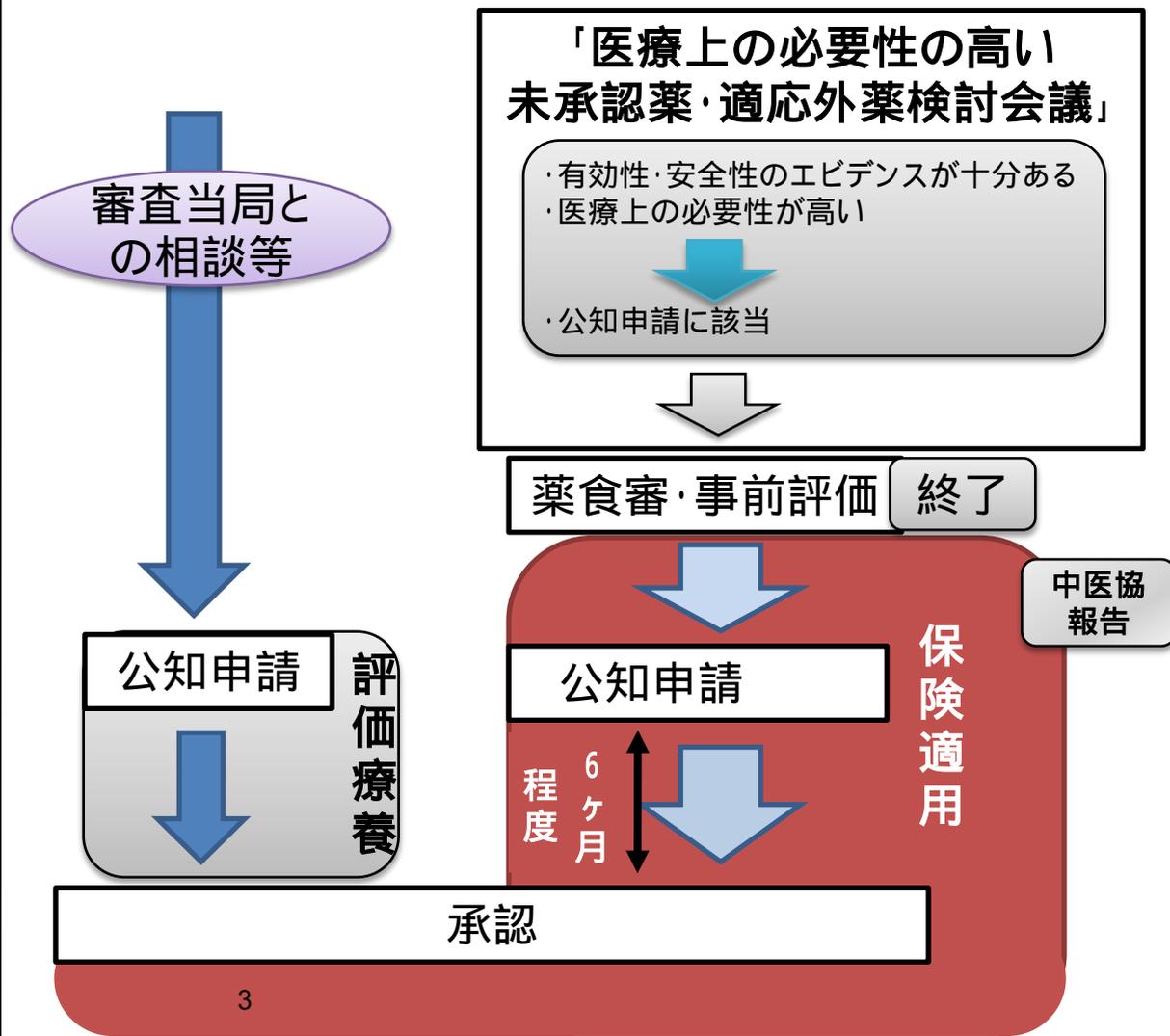
適応外薬)に係る保険上の取扱い

)医薬品として承認されている(薬価基準収載)が、当該適応については承認されていないもの。

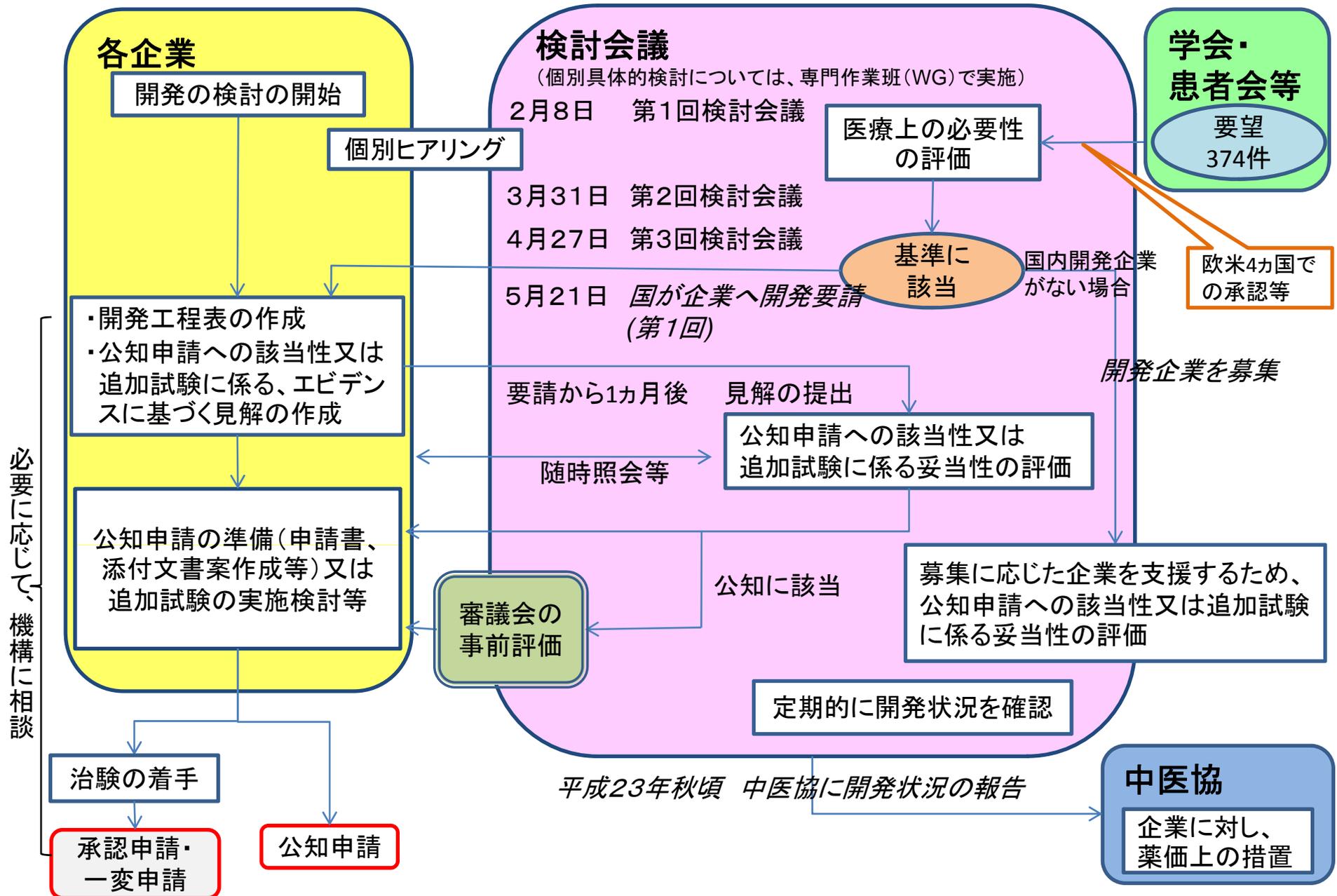
現 行



改 正 案



検討会議における検討の進め方



8月3日の未承認薬等検討会議で公知申請が可能と判断されたもの
(5成分)

1. **カペシタビン** (製品名:ゼローダ(中外製薬))

追加効能: 治療切除不能な進行・再発の胃癌

要望者: 日本胃癌学会

2. **ゲムシタビン塩酸塩** (製品名:ジェムザール(日本イーライリリー))

追加効能: がん化学療法後に増悪した卵巣癌

要望者: 日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー

3. **シクロホスファミド水和物** 静注剤・経口剤 (製品名:エンドキサン(塩野義製薬))

追加効能: 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

注) 要望適応: 全身性血管炎の寛解導入効果、全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果、多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症、強皮症、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患(若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病等)

要望者: 日本リウマチ学会(及び)、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班()、小児薬物療法検討会議(~)

4. **ノギテカン塩酸塩** (製品名:ハイカムチン(日本化薬))

追加効能: がん化学療法後に増悪した卵巣癌

要望者: 日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー、日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会

5. **ワルファリンカリウム** (製品名:ワーファリン(エーザイ))

追加効能: 血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等)の治療及び予防に係る小児適応

要望者: 日本小児循環器学会

追加効能は、公知申請が可能と判断された効能である。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 カペシタビン
 進行性胃癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カペシタビン	
	販売名：ゼローダ錠 300	
	会社名：中外製薬株式会社	
要望者名	日本胃癌学会	
要望内容	効能・効果	<p>< 欧州 ></p> <p>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen</p> <p>XELODA は白金製剤をベースとしたレジメンとの併用で、進行性胃癌に対する一次療法に用いられる。</p>
	用法・用量	<p>< 欧州 ></p> <p><u>Advanced gastric cancer</u></p> <p><u>In combination with a platinum-based compound the recommended dose of Xeloda for the treatment of advanced gastric cancer is 1000 mg/m² administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period.</u> The first dose of Xeloda should be given on the evening of day 1 and the last dose should be given on the morning of day 15. If epirubicin is added to this regimen, the recommended dose of Xeloda is 625 mg/m² twice daily continuously. Epirubicin at a dose of 50 mg/m² should be given as a bolus on day 1 every 3 weeks. The platinum-based compound (cisplatin at a dose of 60 mg/m² (triple regimen) - 80 mg/m² (double regimen) or oxaliplatin at a dose of 130 mg/m²) should be given on day 1 as a 2-hour intravenous infusion every 3 weeks.</p> <p>Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination.</p> <p><u>進行性胃癌の白金製剤との併用における治療では、XELODA 1000 mg/m²を1日2回、14日間連日投与し、その後7日間の休薬を行う。</u> XELODA は第1日目の夕食後から第15日目の朝食後まで投与する。このレジメンにエピルビシンを加える場合は、XELODA 625 mg/m²を1日2回連日投与する。エピルビシンは50 mg/m²の投与量で、3週間ごとの第1日目に急速静注を行う。白金製剤（シスプラチンの投与量 60 mg/m² [3剤併用レジメン] ~ 80 mg/m² [2剤併用レジメン]、若しくはオキサリプラチンの投与量 130 mg/m²)は3週間ごとの第1日目に2時間かけて点滴静注を行う。</p>

		XELODA とシスプラチンを併用する場合は、シスプラチンの製品特性概要に従ってシスプラチン投与前に十分な水分補給と嘔吐を防止するためにプレメディケーションを実施すること。 注) 要望内容は二重下線
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性 以下の根拠より、「ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当する。</p> <p>本邦において胃癌は検診の普及、食生活の変化等による罹患率の低下と死亡率の減少にもかかわらず、依然として罹患率及び死亡率の高い癌腫の一つである¹⁾。胃癌の罹患数は2003年の推計によると約11万人で、男性では約7万4千人と他癌腫と比べて最も多く、女性では約3万7千人と乳癌に次いで2番目に多い癌腫である。現在、日本での胃癌の5年生存率は、胃癌が発見された時点の病期(Stage)に大きく依存し、Stage の早期癌では90%前後と報告されているが、Stage の進行癌になると、17%と予後不良な疾患として、依然として治療に難渋する癌腫のひとつとなっている²⁾。</p> <p>(2) 医療上の有用性 以下の根拠より、「(2) 医療上の有用性についての該当性」の判断基準の「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。</p> <p>切除不能進行・再発胃癌に対しては第一に化学療法が推奨されるが、完全治癒は困難であり、生存期間の中央値はおよそ6~9カ月である。確立された標準療法はないものの、フッ化ピリミジン(5-FUなど)とシスプラチンを含む併用療法が標準的化学療法と考えられている²⁾。経口の5-FU系薬剤であるカペシタビンは、REAL-2試験³⁾、及びML17032試験⁴⁾の2つの無作為比較第 相試験に基づき国内外の教科書やガイドライン等において、白金製剤を含む併用療法において用いられる旨が記載されている。</p>

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または米国における開発の有)	切除不能進行・再発胃癌の効能・効果については、承認されていない。 〔開発を行っていない〕(2010年6月21日現在) カペシタビン、シスプラチン及びトラスツズマブの併用療法につい

無)	ては、トラスツズマブの HER2 陽性進行胃癌(胃食道接合部癌を含む)の効能追加として一変申請を行っている。
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>Xeloda is indicated for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage (Dukes' stage C) colon cancer.</p> <p>Xeloda is indicated for the treatment of metastatic colorectal cancer.</p> <p><u>Xeloda is indicated for first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen.</u></p> <p>Xeloda in combination with docetaxel is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline. Xeloda is also indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>Xeloda should only be prescribed by a qualified physician experienced in the utilisation of anti-neoplastic agents. Xeloda tablets should be swallowed with water within 30 minutes after a meal. Treatment should be discontinued if progressive disease or intolerable toxicity is observed. Standard and reduced dose calculations according to body surface area for starting doses of Xeloda of 1,250mg/m² and 1,000mg/m² are provided in tables 1 and 2, respectively.</p> <p>Recommended posology:</p> <p>Monotherapy Colon, colorectal and breast cancer Given as single agent, the recommended starting dose for Xeloda in the adjuvant treatment of colon cancer, in the treatment of metastatic colorectal cancer or of locally advanced or metastatic breast cancer is 1,250mg/m² administered twice daily (morning and evening; equivalent to 2,500mg/m² total daily dose) for 14 days followed by a 7-day rest period. Adjuvant treatment in patients with stage colon cancer is recommended for a total of 6 months.</p> <p>Combination therapy Colon, colorectal and <u>gastric cancer</u> <u>In combination treatment</u>, the recommended starting dose of Xeloda should be reduced to 800 – <u>1,000mg/m²</u> when administered <u>twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period</u>, or to 625mg/m² twice daily when administered continuously. The inclusion of biological agents in a combination regimen has no effect on the starting dose of Xeloda. Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the Xeloda plus cisplatin combination. Premedication with antiemetics according to the oxaliplatin summary of product characteristics is recommended for patients receiving the Xeloda plus oxaliplatin combination. Adjuvant treatment in patients with</p>

	<p>stage colon cancer is recommended for a duration of 6 months.</p> <p>Breast cancer In combination with docetaxel, the recommended starting dose of Xeloda in the treatment of metastatic breast cancer is 1,250mg/m² twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75mg/m² as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication with an oral corticosteroid such as dexamethasone according to the docetaxel summary of product characteristics should be started prior to docetaxel administration for patients receiving the Xeloda plus docetaxel combination.</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	2007年3月 切除不能進行・再発胃癌に係る小児の用法・用量の承認なし
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	"
承認年月(または独国における開発の有無)	"
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	"
承認年月(または仏国における開発の有無)	"
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>欧州で承認を取得するために企業により実施された海外臨床試験2試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。</p> <p>(1) 第 相試験 (ML17032 試験)⁴⁾ 未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象に、無増悪生存期間 (PFS) について、カペシタピン (以下、本剤) とシスプラチンの併用療法 (以下、XP) が5-FU とシスプラチンの併用療法 (以下、FP) に対して非劣性であることを検証することを目的とした非盲検無作為化多施設共同並行群間比較第 相試験である。本試験には、316例が登録された (XP 群: 160例 (うち157例に投与), FP 群: 156例 (うち155例に投与))。用法・用量は、XP については、3週間を1サイクルとして、1日目にシスプラチン80mg/m²を静注し、1日目の夜から15日目の朝まで</p>

本剤1,000mg/m²を1日2回,2週間経口投与後1週間休薬し,少なくとも2サイクル行うこととされた。FP については,3週間を1サイクルとして,1日目にシスプラチン80mg/m²を静注し,1日目から5日目まで5-FU 800mg/m²/日を持続静注し,少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果,治験実施計画書で規定された主要解析において,主要評価項目である PFS について,中央値は XP 群で5.6カ月(95%信頼区間(CI) 4.9, 7.3カ月),FP 群で5.0カ月(95%CI [4.2, 6.3カ月]), FP 群に対する XP 群のハザード比(前化学療法、性、年齢、KPS、骨転移、転移数及び血清ビリルビンを共変量とし、地域を層とした Cox 比例ハザードモデル)の点推定値は0.85,両側95%CI 上限は1.11であり,非劣性マージンとして事前に設定した1.25を下回り,有意に非劣性であることが示された(P=0.005)。また,副次評価項目である全生存期間(OS)について,中央値は XP 群で10.5カ月(95%CI[9.3, 11.2カ月]),FP 群で9.3カ月(95%CI [7.4, 10.6カ月]),奏効率について,XP 群で46.0%(95%CI[37.6, 54.7%]),FP 群で32.1%(95%CI [24.4, 40.6%])であった。

安全性の結果,いずれかの群で発現率が5%以上であった Grade 3以上の有害事象は,好中球減少症(XP 群,FP 群,以下同様,16%,19%),嘔吐(7%,8%),口内炎(2%,6%),下痢(5%,5%),及び貧血(5%,3%)であり,発現率が10%以上の Grade 3以上の臨床検査値異常は,好中球/顆粒球減少(27%,25%),ヘモグロビン減少(23%,19%),好中球減少(23%,22%),及び白血球減少(8%,11%)であった。また,いずれかの群で2%以上認められた投与中止に至った有害事象は,嘔吐(2%,1%未満),血小板減少症(2%,3%),好中球減少症(2%,1%未満),白血球減少症(0%,2%)及び無力症(1%,3%)であった。治験薬投与期間中若しくは最終投与28日後までの期間に,XP 群の15例,FP 群の10例が死亡した。死因は,XP 群では胃癌/病勢進行8例,心筋梗塞2例,突然死,自殺(既遂),イレウス,心不全,及び腫瘍出血各1例であり,FP 群では胃癌/病勢進行3例,急性呼吸窮迫症候群,呼吸不全,心肺不全,心筋梗塞,及び死亡(注:「DEAD ON 20-AUG-04 AT HOME SO THE CAUSE UNKNOWED」と報告されたため,「死亡」として集計した。)各1例であった。

(2) M66302 試験⁵⁾

未治療の進行又は転移性胃癌患者44例を対象に,本剤の奏効率を検討することを目的とした非盲検多施設共同第 Ⅲ 相試験である。用法・用量は,3週間を1サイクルとして,1,250mg/m²を1日2回2週間投与後1週間休薬し,少なくとも2サイクル行うこととされた。

有効性の結果,有効性解析対象39例中14例が部分奏効(PR)を示し,奏効率は35.9%(95%CI [21, 53%])(14/39例)であった。

安全性の結果,Grade 3以上の有害事象は,手足症候群(9%),食欲不振(5%),皮膚炎,性器発疹,下痢,嘔吐,腹痛,腹水,イレウス,上部消化管出血,食欲減退,発熱,死亡(注:「Death」と報告され,死因が特定されていないため,MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。),疲労,貧血,大発作痙攣,うつ,及び自殺(既遂)(各2%)であり,Grade 3以上の臨床検査値異常は,ナトリウム減少(3例),リンパ球数減少及び GOT 増加(各2例),ヘモグロビン減少,GPT 増加,総ビリルビン増加,クレアチニン増加,及び空腹時血糖値上昇(各1例)であった。最終投与28日後までに認められた死亡は4例(9%)であり,死因は病勢の進行が3例,自殺が1例であり,いずれも因果関係は否定された。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

- 1) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med.

局所進行（切除不能）又は転移性の食道癌，胃食道接合部癌及び胃癌患者を対象に，ECF群（エピルピシン（E），シスプラチン（C）及び5-FU（F）の併用投与），ECX群（エピルピシン，シスプラチン及び本剤（X）の併用投与），EOF群（エピルピシン，オキサリプラチン及び5-FUの併用投与），EOX群（エピルピシン，オキサリプラチン及び本剤の併用投与）の4群を比較する第Ⅲ相試験が欧州を中心に2000年6月から2005年5月に実施された。主要評価項目はOSで，本剤併用群（ECX群＋EOX群）の5-FU併用群（ECF群＋EOF群）に対するOSの非劣性，及びオキサリプラチン併用群（EOF群＋EOX群）のシスプラチン併用群（ECF群＋ECX群）に対するOSの非劣性を，2×2比較で検証することが目的とされた。

エピルピシンは3週毎に50mg/m²を全投与群にて投与，シスプラチンは3週毎に60mg/m²をECF群及びECX群にて投与，オキサリプラチンは3週毎に130mg/m²をEOF群及びEOX群にて投与された。5-FUは200mg/m²にてECF群及びEOF群に連日投与，本剤は625mg/m²にて1日2回，ECX群及びEOX群に連日投与された。

主要評価項目であるOSに関して，各群の結果は下表のとおりであり，5-FU併用群に対する本剤併用群の非劣性（ハザード比0.86，95%CI[0.80,0.99]）及びシスプラチン併用群に対するオキサリプラチン併用群の非劣性（ハザード比0.92，95%CI[0.80,1.10]）が示された。

治療群	症例数 (例)	OS 中央値(カ月)
5FU併用	508	9.6
ECF	263	9.9
EOF	245	9.3
本剤併用	494	10.9
ECX	250	9.9
EOX	244	11.2

主なGrade3以上の有害事象は，貧血，血小板減少症，好中球減少症，発熱性好中球減少症，下痢，口内炎，手足症候群，悪心・嘔吐，末梢性ニューロパチー，嗜眠，及び脱毛であった。ECF群と比較してECX群ではGrade3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが，その他，本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異はなかった。無作為化割り付け後60日時点の死亡率については4群間で大きな差は認められなかった（ECF群：7.2% [95%CI：4.7, 11.1%，以下同様]，ECX群：5.6% [3.4, 9.3%]，EOF群：5.7% [3.4, 9.5%]，EOX群：6.1% [3.8, 10.0%]）。

2) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.⁴⁾

本試験は，「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項にて記載したML17032試験と同一である。

3) A randomised multicentre phase III trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY, Kim JG, Park SR, Kang WK, Shin DB, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Baek JH, Min YJ. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.⁶⁾

切除不能な進行胃癌の高齢者を対象に本剤とS-1の有効性及び安全性の比較を目的とした，無作為化多施設共同第Ⅲ相試験が韓国にて実施された。65歳以上の患者を対象として，96例が無作為化割り付けされ，Intent-to-treat解析対象は本剤群（1,250mg/m²，1日2回，2週間投与後1週間休薬）46例，S-1群（40～60mg，1日2回，4週間投与後2週間休薬）45例の計

91 例であった。

主要評価項目である奏効率は本剤群及び S-1 群で、それぞれ 27.2% (95%CI [14.1, 40.4%]) 及び 28.9% (95%CI [15.6, 42.1%]) であった。本剤群の TTP 及び OS の中央値はそれぞれ 4.7 カ月 (95%CI [3.1, 6.4 カ月]) 及び 9.5 カ月 (95%CI [7.8, 11.3 カ月]) であり、S-1 群の 4.2 カ月 (95%CI [1.5, 6.9 カ月]) 及び 8.1 カ月 (95%CI [4.9, 11.4 カ月]) と同程度であった。

安全性の結果、いずれかの群で発現率が 5%以上であった Grade 3 以上の有害事象は、貧血、無力症、顆粒球減少症、食欲不振、手足症候群及び腹痛であった。口内炎と手足症候群の発現率が本剤群で高い傾向であった以外は、両群における発現率は同程度であり忍容性が認められた。治療関連死は本剤群では認められなかった。

- 4) Oral Fluoropyrimidines (Capecitabine or S-1) and Cisplatin as First Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Study. Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Jpn J Clin Oncol 2009;39(1)43-8⁷⁾

未治療の転移・進行再発胃癌又は胃食道接合部癌の高齢者を対象として、経口 5-FU 系薬剤である本剤又は S-1 をシスプラチンと併用した場合の有効性と安全性を検討することを目的に、レトロスペクティブな検討が実施された。70 歳以上の SP 群 (S-1 とシスプラチンの併用投与) 32 例と XP 群 (本剤とシスプラチンの併用投与) 40 例が解析対象とされた。本剤は 1,250mg/m² を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、S-1 は体表面積に応じて 50~60mg を 1 日 2 回 2 週間投与後 1 週間休薬、シスプラチンは 3 週間毎に 70 mg/m² が投与された。

SP 群と XP 群の奏効率はそれぞれ 40.6%と 55%、TTP 中央値はそれぞれ 5.4 カ月と 5.9 カ月、生存期間中央値はそれぞれ 9.6 カ月と 10.8 カ月であった。

安全性に関して、両群に認められた Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症、貧血、無力症、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、感染であり、口内炎及び手足症候群が XP 群のみで認められた。XP 群で手足症候群及び下痢の発現率が高い傾向がみられたが、それ以外の Grade 3 以上の有害事象の発現率は同程度であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

REAL-2 試験と ML17032 試験の結果が公表された 2006 年以降の文献から、メタアナリシスの報告として本剤と 5-FU を比較した文献 1 報と、最新の総説としてコクラン・システムティック・レビューにおける記載内容を以下に示す。

- 1) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1529-34.⁸⁾

進行胃食道癌患者を対象に、本剤の 5-FU に対する非劣性を示した 2 つの第 Ⅲ 相試験 (REAL-2 試験及び ML17032 試験) を用いて、メタアナリシスが実施された。それぞれの試験の概要は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」及び「5(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載している。

両試験の計 1,318 例のデータを用いて、5-FU 併用群 (664 例) と本剤併用群 (654 例) の OS 及び PFS が比較検討された。その結果、5-FU 併用群の OS の中央値は 285 日 (95%CI [265, 305 日]) である一方、本剤併用群の OS の中央値は 322 日 (95%CI [300, 343 日]) であり、本剤の 5-FU に対する優越性が示された (ハザード比 0.87 (95%CI [0.77, 0.98], P = 0.027))。PFS については、5-FU 併用群が 182 日 (95%CI [167, 197 日]), 本剤併用群が 199 日 (95%CI [180, 217 日]) であり、有意差は認められなかった (ハザード比 0.91 (95%CI [0.81, 1.02], P = 0.093))。

以上より、進行胃食道癌において本剤併用療法は 5-FU 併用療法と比較して生存期間を延長させる。

2) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.⁹⁾

コクラン・システマティック・レビューでは、経口 5-FU プロドラッグと静注 5-FU を比較検討することを目的に、ML17032 試験のみを用いて解析が実施された。REAL-2 試験は、対象患者に扁平上皮癌が 10% 程度含まれていることから、解析対象から除外されている。解析の結果、統計学的な有意差は認められないものの、静注 5-FU に対し本剤は良好な生存期間を示した（ハザード比 0.85 (95%CI [0.65, 1.11])）。この結果より、十分な腎機能と服薬遵守が期待できる胃癌患者に対しては、5-FU の代替療法として本剤が使用されるべきと結論付けている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer¹⁰⁾

本教科書では、胃癌領域における化学療法は単剤療法よりも併用療法が優れているとした上で、多くの併用療法の臨床試験を紹介している。そのうち、本剤を用いた臨床試験として REAL-2 試験及び ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

REAL-2 試験には、各群約 250 例、計 1,002 例が登録された。本試験デザインは 2×2 の比較試験である。40% の症例が胃癌であり、他は食道胃接合部又は食道癌であった。10% の症例は、食道の扁平上皮癌であった。各群間で生存期間に差は認められなかった（ECF 群：9.9 カ月、EOF 群：9.3 カ月、ECX 群：9.9 カ月、EOX 群：11.2 カ月）。1 年生存率においても、最も低い ECF 群（37.7%）と最も高い EOX 群（46.8%）で類似していた。著者らは、シスプラチンはオキサリプラチンで、5-FU は本剤にて代替可能と結論付けている。

Kang らは XP 群（160 例）と FP 群（156 例）を比較した（ML17032 試験）。XP 群は FP 群に対し、PFS で非劣性を示した（XP 群 5.6 カ月、FP 群 5.0 カ月）。OS においても有意差は認められなかった。

2) 新臨床腫瘍学¹¹⁾

本教科書では、最近の海外からの試験として ML17032 試験が引用されており、以下のとおり記載されている。

ML17032 試験は、FP 療法に対して 5-FU を経口フッ化ピリミジン製剤の本剤（X）に置き換えた XP 療法でも、PFS で同等の結果が得られるか検証する非劣性試験である。本試験により、XP 療法は FP 療法と同等の効果が認められることが確認され、以後の試験において FP 療法と XP 療法の investigator choice の理論背景になっている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN ガイドライン（北米）¹²⁾

局所進行・転移性の胃癌に対する治療として、本剤は ECF 変法（推奨レベル：Category 1）、オキサリプラチンとの併用、若しくはイリノテカンとの併用（推奨レベル：Category 2B）にて標準的治療の一つとして推奨されている。

2) ESMO ガイドライン（欧州）¹³⁾

REAL-2 試験の結果において、ECF 群と比較し EOX 群にて生存期間の延長が認められる点、血栓塞栓症のリスクが低減される点、中心静脈ポートが不要な簡便な投与が可能な点から、

ECF 3 剤併用療法を実施している施設では EOX 3 剤併用療法への変更を推奨している（エビデンスグレード： b）。

ECX 3 剤併用療法も選択肢の一つとされている。また、5-FU を含む 2 剤併用療法は本剤を含む 2 剤併用療法にて代替可能としている（エビデンスグレード： a）。

さらにメタアナリシスの結果より、2 剤併用療法又は 3 剤併用療法において本剤は 5-FU 静注より生存期間が優れていると述べている（エビデンスグレード： a，推奨グレード： A）。

3) 胃癌治療ガイドライン（日本胃癌学会）²⁾

2004 年改訂の第 2 版では、胃癌に対する標準的化学療法として、フッ化ピリミジン（5-FU 等）とシスプラチンを含む化学療法が有望であるが、国内外の臨床試験成績からも現時点で特定のレジメンを推奨することはできないと結論付けている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

企業の説明によると、進行・再発胃癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

本邦では、日本ロシュ株式会社（2002 年 10 月に中外製薬株式会社と統合）により、進行・再発胃癌を対象に本剤（828mg/m²を 1 日 2 回、3 週間投与後 1 週間休薬）を単独投与する JO15152 試験（前期第 相試験）が 1996 年 7 月から実施され、更に、同用法・用量にて JO15793 試験（後期第 相試験）が 1999 年 2 月から実施された。その後、本剤の胃癌での開発を本剤単剤ではなく併用療法を中心に進めることとし、HER2 陽性進行・再発胃癌を対象とした国際共同試験の ToGA 試験には 2006 年 2 月から国内での症例登録を開始した。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

（1）の項に記載したように、企業により国内で実施された 3 試験の成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

また、本邦にて進行・再発胃癌に本剤を用いた臨床成績の公表文献については、2) 及び 3) の試験の文献が代表的なものであった。

1) ToGA 試験（BO18255 試験）¹⁴⁾

ToGA 試験は国内からも参画した非盲検無作為化第 相比較試験であり、HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌及び胃食道接合部癌の患者を対象として、一次治療としてフッ化ピリミジン系抗がん剤（5-FU 又は本剤）とシスプラチンを併用する群（化学療法群：C 群）と、化学療法群にトラスツズマブを併用する群（トラスツズマブ併用群：H 群）の有効性及び安全性を比較した。主要評価項目は OS であり、優越性検証を目的とした。

用法・用量は、トラスツズマブ は初回 8mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg を点滴静注、シスプラチンは 80mg/m²を点滴静注、5-FU は 800mg/m²/日を 5 日間持続点滴静注、本剤は 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口で、3 週間間隔で（本剤は 2 週間投与後 1 週間休薬）投与することとされた。

登録症例数は 594 例であり、解析対象症例数は C 群 290 例（日本人 50 例）、H 群 294 例（日本人 51 例）の計 584 例（日本人 101 例）であった。

有効性の結果、OS の中央値は C 群が 11.1 カ月、H 群が 13.8 カ月、ハザード比は 0.74（95%CI [0.60, 0.91]、P=0.0046）であった。また、国内 C 群（50 例、全例本剤投与）における OS の中央値は 17.7 カ月であった。

安全性の結果、発現率が 2% 以上の投与中止に至った有害事象は血小板減少症（C 群：2%、

H 群：<1%、以下同様）であり、発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（30%、27%）、貧血（10%、12%）、発現率が 10%以上の Grade 3 以上の臨床検査値異常は、好中球減少（C 群：Grade 3；24%、Grade 4；5%、H 群：Grade 3；28%、Grade 4；7%、以下同様）、ヘモグロビン減少（14%、2%、16%、4%）、ナトリウム減少（10%、1%、13%、1%）、及び白血球減少（8%、2%、8%、3%）であった。死亡に至った有害事象は、死亡（C 群：1 例、H 群：3 例、以下同様）、敗血症性ショック（2 例、1 例）、肺炎（0 例、2 例）、肺塞栓症（2 例、0 例）、胆道性敗血症、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心不全、嚥下障害、胃出血、消化管穿孔、イレウス、意識レベルの低下、血小板減少症、腫瘍随伴症候群、及び腎不全（それぞれ 0 例、1 例）、心停止、心肺停止、脳梗塞、脳血管発作、頭蓋内出血、汎血球減少症、幽門狭窄、血圧低下、及び自殺既遂（それぞれ 1 例、0 例）であった。なお、死亡に至った有害事象のうち「死亡」とされた 4 例は「Death Cause Unknown」及び「Death」と報告されたため、MedDRA 基本語の「死亡」として集計した。また、国内 C 群において、投与中止に至った有害事象は血小板減少症、プリンツメタル狭心症、聴覚障害、末梢性運動ニューロパチー、腎機能障害、及び手足症候群（各 2%）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は好中球減少症（40%）、食欲不振（20%）、貧血（16%）、及び悪心（14%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

2) JO15152 試験¹⁵⁾

進行・再発胃癌患者（32 例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検前期第 Ⅲ 相試験である。用法・用量は、828mg/m²を 1 日 2 回、朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果、有効性解析対象 31 例中、PR が 6 例あり、奏効率は 19.4%（95%CI [7.5, 37.5%]）であった。

安全性の結果、本剤が投与された 32 例全例に有害事象が発現した。投与中止に至った有害事象は 5 例に 22 件認められ、このうち 2 件以上認められた有害事象は GOT 上昇、GPT 上昇、総ビリルビン上昇、直接ビリルビン上昇、及び黄疸（各 2 件）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は総ビリルビン上昇（21.9%）、直接ビリルビン上昇（18.8%）、GOT 上昇、ALP 上昇、及びヘモグロビン減少（各 12.5%）であった。死亡に至った有害事象はなかった。

3) JO15793 試験¹⁶⁾

進行・再発胃癌患者（60 例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検後期第 Ⅲ 相試験である。用法・用量は、828mg/m²を 1 日 2 回、朝・夕食後に 3 週間経口投与後 1 週間休薬することとされた。

有効性の結果、有効性評価対象 55 例における奏効率は 25.5%（95%CI [14.7, 39.0%]）であった。

安全性の結果、本剤が投与された 60 例全例に有害事象が発現した。発現が 2 例以上の投与中止に至った有害事象は、食欲不振、及びビリルビン値上昇（各 3 例）、血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、手足症候群、GOT 上昇、GPT 上昇、ALP 上昇、及び直接ビリルビン上昇（各 2 例）であった。発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少 32 例（53.3%）、ビリルビン値上昇 18 例（30%）、赤血球減少及び直接ビリルビン上昇各 13 例（21.7%）、食欲不振及びヘモグロビン減少各 10 例（16.7%）、LDH 上昇及び手足症候群各 8 例（13.3%）、ALP 上昇、血糖上昇、及びヘマトクリット値減少各 6 例（10.0%）であった。死亡に至った有害事象は、腹部大動脈瘤破裂及び急性心不全（各 1 例）であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の有効性の臨床成績

カペシタピンは、2002年12月に韓国で手術不能な進行・転移性胃癌の一次治療薬として、欧州では、2007年3月に白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されており、2010年2月現在、73の国及び地域で胃癌の適応を取得している。なお、本剤は、米国では胃癌の適応を取得していないが、off-label use の償還に際し参照される compendia¹⁷⁾の一つである NCCN Drugs & Biologics Compendium¹⁸⁾に記載されており、実臨床において使用されている実態がある。

海外で切除不能進行・再発胃癌に対する承認の根拠となった主な臨床試験の有効性の成績を以下に要約した。

ML17032試験

ML17032試験は未治療の進行・再発胃癌患者を対象として、FP 群及び XP 群の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化第 Ⅲ 相試験である。試験の主目的は、PFS について FP 群に対する XP 群の非劣性を検証することであり、FP 群に対する XP 群の PFS の非劣性が示された。なお、XP 群の PFS の中央値は5.6カ月、OS の中央値は10.5カ月、奏効率46.0%であった。

REAL-2試験

REAL-2試験は局所進行(切除不能)又は転移性の食道癌、胃食道接合部癌及び胃癌を対象に、2×2要因デザインとして3剤併用療法 (ECF 群、ECX 群、EOF 群、EOX 群の4群)を比較した第 Ⅲ 相試験である。主要目的は、5-FU 持続静注と本剤、及びシスプラチンとオキサリプラチンそれぞれの OS の比較である。その結果、OS に関して、5-FU 併用 (ECF + EOF) に対する本剤併用 (ECX + EOX) の非劣性が、シスプラチン併用 (ECF + ECX) に対するオキサリプラチン併用 (EOF + EOX) の非劣性が示され、3剤併用療法では、シスプラチンとオキサリプラチン、及び5-FU と本剤がそれぞれ代替え可能と考えられた。

M66302試験

M66302試験は未治療の進行又は転移性胃癌患者を対象とし、本剤単剤 (1,250mg/m²を1日2回) の奏効率を主要評価項目とした非盲検多施設共同の第 Ⅲ 相試験である。その結果、奏効率は34.1% (全例 PR) であった。

2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における有効性の評価

日本人の切除不能進行・再発胃癌患者に対する本剤単剤の有効性は、1,657mg/m²/日と要望内容に係る用法・用量よりも、1日用量としては低くなるものの、第 Ⅲ 相試験である JO15152 試験¹⁵⁾ (奏効率：19.4%) 及び JO15793試験¹⁶⁾ (奏効率：25.5%) で示されている。また、要望内容に係る用法・用量を用いた日本人の XP 療法の有効性については、国際共同第 Ⅲ 相試験である ToGA 試験¹⁴⁾において、対照群ではあるが XP 療法が設定されており、日本人集団での奏効率は50.0%と、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験での奏効率46.0%と比べても、日本人において一定の有効性が得られている。ToGA 試験で XP 療法が投与された日本人サブグループと海外患者サブグループを比較すると、OS の中央値は 17.7カ月 vs. 9.8カ月 (日本人集団 vs. 海外集団、以下同様)、PFS の中央値は5.6カ月 vs. 5.3 カ月であり、少なくとも日本人集団の有効性が海外集団に劣ることはない。また、患者背景の差異があり厳密な比較は困難であるものの ML17032試験 (OS の中央値：10.5カ月、PFS の中央値：5.6カ月) と比べても日本人で著しく劣ることはないと考えられる。

さらに、本剤及び代謝物の薬物動態に国内外で大きな差異はないと考えられる。

国内外の医療環境には一部差異がみられる。日本では、本剤と同様に経口フツ化ピリミジン製剤である S-1が胃癌患者における標準治療とされ (新臨床腫瘍学)¹¹⁾、汎用されており、

「6.(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項の内容からも、日本人胃癌患者に対する本剤の投与は、S-1と比べてごく限られた状況と考えられる。しかし、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）では、海外の教科書やガイドライン等の記載内容、及び使用実態から判断して、本剤と白金製剤の併用療法は切除不能進行・再発胃癌に対する治療選択肢の一つとして認識されているものとする。実際、HER2陽性の胃癌を対象とした ToGA 試験において、FP 療法又は XP 療法が対照群に設定され、トラスツズマブの上乗せ効果が検証されたことを踏まえると、今後、XP 療法にトラスツズマブを併用したレジメンも、本邦の HER2陽性の胃癌に対して用いられると予想される。

以上より、検討会議では、本剤は白金製剤との併用については、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対して一定の有効性が期待でき、海外での承認状況や使用実態も考慮し、当該併用療法について医学薬学上公知であると判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 切除不能進行・再発胃癌に対する海外の安全性の臨床成績

海外の切除不能進行・再発胃癌に対し、本剤と白金製剤の併用で実施された主な臨床試験の安全性成績を以下に要約した。

ML17032試験

XP 療法の主な有害事象は、手足症候群、皮膚炎、下痢等であり、種類、発現頻度及び重症度にこれまでに本剤で報告されているものと大きな差異はなく、新たに懸念される事象はなかった。XP 療法と FP 療法を比較すると、手足症候群は XP 療法で発現率が高く、口内炎は FP 療法で発現率が高い等、一部の有害事象に発現率の違いが認められたが、有害事象の発現率、死亡の発現率、有害事象による治験薬の投与中止の頻度を考慮すると、XP 療法は FP 療法と同様に忍容可能であることが示された。

REAL-2試験

「5(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項の1) で示したように、ECF 群と比較して ECX 群では Grade 3以上の好中球減少症及び手足症候群の発現頻度が高かったが、その他、本剤と5-FUの安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

2) 切除不能進行・再発胃癌に対する日本人における安全性の評価

本剤のシスプラチンとの併用療法の安全性については、国際共同第 相試験である ToGA 試験の結果、「6(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項で示したように、日本人患者において投与中止に至った有害事象の発現が多い傾向がみられているが、その他、安全性プロファイルに国内外で大きな差異は認められず、また、有害事象の種類、発現頻度及び重症度について、本剤で報告されているものと大きな差異は認められず、忍容可能と考える。

また、要望内容に係る用法・用量である2,000mg/m²/日の2週間投与後1週間休薬は既に日本においても治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で承認され、用いられており、日本人での安全性に関する多くのエビデンスが蓄積されていると考える。

以上より、がん化学療法に精通した医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、日本人切除不能進行・再発胃癌患者に対する、本剤とシスプラチンとの併用療法については、管理可能と検討会議は考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

切除不能進行・再発胃癌における本剤の有用性は ML17032 試験及び REAL-2 試験により検証されており、本剤は既に欧州で、白金製剤をベースとしたレジメンとの併用による進行性胃癌の一次治療薬として承認されている。本項の(1)に記載したとおり、国内では、類薬である S-1 が既に標準的に用いられており、本剤の臨床的位置付けを明確にするための更なるエビデンスの蓄積が望まれる状況と考える。しかし、海外では本剤が治療選択肢の一つとして既に広く用いられており、白金製剤との併用試験である ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果、HER2 陽性例を対象とした白金製剤とトラスツズマブとの併用による ToGA 試験の結果、及び ToGA 試験の白金製剤との併用治療群における国内症例の安全性プロファイルの結果より、本項の(1)及び(2)に記載した内容、並びに教科書・ガイドラインの記載内容を総合的に判断した結果、本剤と白金製剤との併用の切除不能進行・再発胃癌患者に対する有用性は医学薬学上公知として判断可能と検討会議は考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

手術不能又は再発乳癌
結腸癌における術後補助化学療法
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
治癒切除不能な進行・再発の胃癌

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

1. 手術不能又は再発乳癌に対して ~ 略
2. 結腸癌における術後補助化学療法に対して ~ 略
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(下線部追加)

効能・効果の設定(記載)の妥当性について

本剤は、海外 ML17032 試験の成績から、シスプラチンとの併用において進行・転移性胃癌患者における、一定の有用性は示されている。また、ToGA 試験の結果から、対照群ではあるが、日本人の手術不能な進行・転移性の胃又は胃食道接合部癌患者に対して、本剤とシスプラチンの併用における有用性が確認されたことから、「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」の効能・効果を設定することは適当と、検討会議は考える。また、本剤の胃癌に対する術後補助化学療法の有効性及び安全性は確認されていないことから、添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>の項に、「3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して：本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。」旨の記載を加えることが適当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の設定とするこ

とが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

手術不能又は再発乳癌には A 法又は B 法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法には B 法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で C 法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用で C 法を使用する。

A 法： ~ 略

B 法： ~ 略

C 法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回，14日間連日経口投与し，その後7日間休薬する。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。

体表面積	1回用量
1.36 m ² 未満	1,200 mg
1.36 m ² 以上1.66 m ² 未満	1,500 mg
1.66 m ² 以上1.96 m ² 未満	1,800 mg
1.96 m ² 以上	2,100 mg

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. B 法について ~ 略

2. C 法について

- (1) C 法において副作用が発現した場合には，休薬・減量を行うこと。休薬・減量の規定は B 法の規定を参考にし，減量を行う際は次の用量を参考にすること。
~ 表略
- (2) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において，本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は，【臨床成績】の項の内容を熟知した上で，患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。
- (3) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して，本剤を含むがん化学療法を実施する場合，併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

~ 脚注略

(下線部追加)

用法・用量の設定（記載）の妥当性について

本剤は既に A 法（1,657mg/m²/日を3週投与・1週休薬），B 法（2,500mg/m²/日を2週投与・1週休薬）及び C 法（2,000mg/m²/日を2週投与・1週休薬）の用法・用量の承認を取得している。

ML17032試験及び ToGA 試験において，シスプラチンとの併用による本剤の C 法での有効性及び安全性が確認されたことから，治癒切除不能な進行・再発の胃癌の用法・用量として C 法を設定することが適当と検討会議は考える。また，教科書やガイドライン等の記載からも，本剤は白金製剤での使用を医学薬学上公知として判断することが適当と考えることから，用法・用量において，白金製剤との併用での使用を明示する必要があると判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項から「7. 公知申請の妥当性について」の項に記載したように本剤は白金製剤との併用において、切除不能進行・再発胃癌に対して、ML17032 試験及び REAL-2 試験の結果より有用性が確認され、各種ガイドラインで治療選択肢の一つとして推奨されている。また、要望内容に係る用法・用量における国内の切除不能進行・再発胃癌患者に対しては、ToGA 試験（日本人 50 例）において、対照群ではあるが、XP 療法が設定されており、一定の有効性が確認されていることから、追加で実施すべき試験・調査等はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス，がんの統計'09，部位別がん罹患数（2003年）及び部位別年齢階級別がん罹患数・割合（2003年）
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/fig04.pdf>
<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/1isaa000000068m-att/date04.pdf>
- 2) 胃癌治療ガイドライン 医師用. 日本胃癌学会 / 編 第2版（2004年4月改訂）
- 3) Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 3;358(1):36-46.
- 4) Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.
- 5) Hong YS, Song SY, Lee SI, Chung HC, Choi SH, Noh SH, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. Ann Oncol. 2004 Sep;15:1344-7.
- 6) Lee JL, Kang YK, Kang HJ, Lee KH, Zang DY, Ryoo BY et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. Br J Cancer. 2008 Aug 19;99(4):584-90.
- 7) Seol YM, Song MK, Choi YJ, Kim GH, Shin HJ, Song GA, et al. Oral fluoropyrimidines (capecitabine or S-1) and cisplatin as first line treatment in elderly patients with advanced gastric cancer: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2009 Jan;39(1)43-8.

- 8) Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1529-34.
- 9) Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 3. Art. No.: CD004064.
- 10) Pisters PWT, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the Stomach. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S editors : DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p.1043-79.
- 11) 山口研成. 胃がん. In: 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 第2版. 南江堂; 2009. p.483-94.
- 12) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN clinical practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Gastric Cancer V.2. 2010.
- 13) Jackson C, Cunningham D, Oliveira J; Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20 Suppl 4:34-6.
- 14) E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). 2009 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2009;27(18s):Abstr LBA4509.
- 15) Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, Terashima M, Sakata Y, Taguchi T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003;64:232-6.
- 16) Sakamoto J, Chin K, Kondo K, Kojima H, Terashima M, Yamamuraf Y, et al. Phase II study of a 4-week capecitabine regimen in advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2006 Feb;17(2):231-6.
- 17) McGivney WT. Medicare Recognizes NCCN Compendium. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 Aug; 6 (7):635.
- 18) National Comprehensive Cancer Network®: NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium™).

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ゲムシタビン塩酸塩
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩	
	販売名：ジェムザール注射用 200mg、同 1g	
	会社名：日本イーライリリー株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー	
要望内容	効能・効果	<p>欧州における卵巣癌に関する効能・効果（Summary of Product Characteristics）： Gemcitabine is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic epithelial ovarian carcinoma, in combination with carboplatin, in patients with relapsed disease following a recurrence-free interval of at least 6 months after platinum-based, first-line therapy.</p> <p>米国における卵巣癌に関する効能・効果（USPI）： Gemzar in combination with carboplatin is indicated for the treatment of patients with advanced ovarian cancer that has relapsed at least 6 months after completion of platinum-based therapy.</p> <p>日本 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、<u>卵巣癌（追加希望）</u> 注）要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p>欧州における卵巣癌に関する用法・用量（Summary of Product Characteristics）： Gemcitabine in combination with carboplatin is recommended using gemcitabine 1,000mg/m² administered on Days 1 and 8 of each 21-day cycle as a 30-minute intravenous infusion. After gemcitabine, carboplatin will be given on Day 1 consistent with a target Area under curve (AUC) of 4.0mg/ml•min. Dosage reduction with each cycle or within a cycle may be applied based upon the grade of toxicity experienced by the patient.</p> <p>米国における卵巣癌に関する用法・用量（USPI）： Gemzar should be administered intravenously at a dose of 1,000mg/m² over 30 minutes on Days 1 and 8 of each 21-day cycle. Carboplatin AUC 4 should be administered intravenously on Day 1 after Gemzar administration. Patients should be monitored prior to each dose with a complete blood count, including differential counts. Patients should have an absolute granulocyte count $\geq 1,500 \times 10^6/L$ and a platelet count $\geq 100,000 \times 10^6/L$ prior to each cycle.</p>

		日本 通常、成人にはゲムシタピンとして1回 1,000mg/m ² 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。
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容(剤 形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

卵巣癌は、化学療法に感受性が高い癌腫の一つであり、長期間にわたり化学療法による治療が実施される。一方、卵巣癌は発見時、既に進行癌であることが多いため、再発も多く、薬剤を継続使用することで起こる耐性の問題もある。タキサン製剤であるパクリタキセル及び白金製剤であるカルボプラチンを用いた化学療法が実施されているが、両製剤が使用できない場合に十分な選択肢がなく、治療に苦慮するケースは少なくない。したがって卵巣癌に対する有益な薬剤の承認が、患者にとって新たな選択肢を提供するという観点から望まれる。

1. 適応疾病の重篤性

ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

根拠：

卵巣癌の年間罹患数は7,418名（2002年）、死亡数4,435名（2006年）であり、発生者のうち約60%が死亡しており、難治性腫瘍の一つである。

2. 医療上の有用性

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

根拠：

白金製剤感受性の再発卵巣癌に対して、ゲムシタピン（以下、本剤）とカルボプラチンの併用療法は、海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、教科書（CANCER Principles & Practice of Oncology 8th edition, LWW, 2008）、ガイドライン（NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010、NCI PDQ）等に記載され広く認知されている。また、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対しては、本剤単独投与での多くの臨床試験結果により、教科書（CANCER Principles & Practice of Oncology 8th edition, LWW, 2008）、ガイドライン（NCCN Practice Guidelines in Oncology v.2.2010、NCI PDQ）等に記載されており、有用性が認められている。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	1. 適応症及び用法 1.1 卵巣癌 ジェムザールとカルボプラチンの併用療法は、プラチナ製剤を中心と

	<p>した療法後少なくとも6カ月経過後に再発した進行性卵巣癌患者の治療に適応である。</p> <p>1.2 乳癌 ジェムザールは、パクリタキセルとの併用で、アントラサイクリンを含む補助化学療法後に再発した転移性の乳癌患者に対する第一選択療法として適応される（アントラサイクリン系薬剤が臨床的に禁忌の場合を除く）。</p> <p>1.3 非小細胞肺癌 ジェムザールは、シスプラチンとの併用で、手術不能な局所進行性（ステージ A又は B）又は転移性（ステージ ）の非小細胞肺癌に対する第一選択療法として適応される。</p> <p>1.4 膵臓癌 ジェムザールは、局所進行性（切除不能なステージ 又は ）又は転移性（ステージ ）の膵臓の腺癌に対する第一選択療法として適用される。ジェムザールは、5-FU による治療後の患者に対しても適応される。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>									
<p>用法・用量</p>	<p>2. 用量及び用法 ジェムザールは、静脈内投与専用である。ジェムザールは、外来で投与することもできる。</p> <p>2.1 卵巣癌 ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。1日目のジェムザール投与後、カルボプラチンAUC₄を静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10⁶/L以上及び100,000 x10⁶/L以上であること。</p> <p>用量調整 治療サイクル内での血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表1の基準に従って変更すること。</p> <p>表1：カルボプラチン併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準</p> <table border="1" data-bbox="491 1641 1401 1816"> <thead> <tr> <th>顆粒球数 (x 10⁶/L)</th> <th>血小板数 (x 10⁶/L)</th> <th>規定投与量に対する 用量の割合 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,500 かつ 1,000-1,499 及び / 又は</td> <td>100,000 75,000-99,999</td> <td>100 50</td> </tr> <tr> <td>≤1,000 及び / 又は</td> <td>≤75,000</td> <td>休薬</td> </tr> </tbody> </table> <p>一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。カルボプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。</p> <p>その後のサイクル内におけるジェムザールとカルボプラチンの併用</p>	顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)	血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)	1,500 かつ 1,000-1,499 及び / 又は	100,000 75,000-99,999	100 50	≤1,000 及び / 又は	≤75,000	休薬
顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)	血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)								
1,500 かつ 1,000-1,499 及び / 又は	100,000 75,000-99,999	100 50								
≤1,000 及び / 又は	≤75,000	休薬								

療法の用量調整は、観察された毒性に基づくものとする。その後のサイクル内で以下に示す血液毒性が認められる場合は、ジェムザールの投与1日目と8日目の用量を800mg/m²に減量することとする。

- ・ 顆粒球数 < 500 x 10⁶/Lが5日を超えて継続した場合
- ・ 顆粒球数 < 100 x 10⁶/Lが3日を超えて継続した場合
- ・ 発熱性好中球減少
- ・ 血小板数 < 25,000 x 10⁶/L
- ・ 毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合

初回用量減量後に上記の毒性のいずれかが再度認められた場合は、その後のサイクルではジェムザール800mg/m²を1日目に投与すること。

2.2 乳癌

ジェムザールは、21日サイクルの1日目及び8日目に1,250mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。パクリタキセルは、1日目のジェムザール投与前に175mg/m²を3時間かけて静脈内投与する。患者は、各投与前に、白血球分画を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。患者は、各サイクル開始前に、顆粒球数及び血小板数が各々1,500 x 10⁶/L以上及び100,000 x 10⁶/L以上であること。

用量調整

血液毒性によるジェムザールの用量調整は、投与8日目に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。骨髄抑制が認められた場合は、ジェムザールの用量を表2の基準に従って変更すること。

表2：パクリタキセル併用時におけるジェムザールの8日目の減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
1,200	かつ	>75,000	100
1,000-1,199	又は	50,000-75,000	75
700-999	かつ	50,000	50
<700	又は	<50,000	休薬

一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールを中止するか、50%減量する必要がある。パクリタキセルの用量調整については、製品情報を参照のこと。

2.3 非小細胞肺癌

2種の投与方法が検討されているが、最適な投与方法は未だに確立されていない[臨床試験(14.3)を参照]。4週スケジュールは28日サイクルで、1日目、8日目及び15日目にジェムザール1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m²を静脈内投与する。3週スケジュールは21日サイクルで、1日目及び8日目にジェムザール1,250mg/m²を30分以上かけて静脈内投与する。シスプラチンは1日目のジェムザール投与後、100mg/m²を静脈内投与する。シスプラチンの投与及び水分補給の基準に関しては、製品情報を参照のこと。

用量調整

血液毒性による用量調整が、ジェムザールならびにシスプラチンについて必要となる場合がある。血液毒性によるジェムザールの用量調整

は、投与日に測定した顆粒球及び血小板数に基づくものとする。ジェムザールの投与を受ける患者は、各投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合は、表3の基準に従って治療を変更するか休薬すること。シスプラチンの用量調整については、製品情報を参照のこと。一般的に、脱毛及び悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性（グレード3又は4）に対しては、担当医師の判断に基づき、ジェムザールとシスプラチンの併用投与を中止するか、50%減量する必要がある。シスプラチンとの併用投与の期間は、血清クレアチニン、血清カリウム、血清カルシウム、血清マグネシウムを注意深くモニタリングすること（ジェムザールとシスプラチンの併用でのグレード3又は4の血清クレアチニン毒性は5%であり、これに対してシスプラチン単独では2%である）。

2.4 脾臓癌

ジェムザールは、最長7週まで（又は毒性のため用量の減量又は中止を余儀なくされるまで）週1回1,000mg/m²を30分以上かけて静脈内投与し、その後、1週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4週ごとに、連続3週にわたって週1回の静脈内投与を行う。

用量調整

患者の血液毒性の程度に基づいて用量を調整する〔警告及び使用上の注意（5.2）を参照〕。女性ならびに高齢者においては、クリアランスが低下し、女性では次のサイクルへ進行することができない場合が多い〔警告及び使用上の注意（5.2）並びに臨床薬理（12.3）を参照〕。ジェムザールの投与を受ける患者は、投与前に、分画及び血小板数を含む全血球数の検査を行ってモニタリングする必要がある。骨髄抑制が認められた場合、表3の基準に従って投与量を変更するか休薬すること。

表3：用量減量に関する基準

顆粒球数 (x 10 ⁶ /L)		血小板数 (x 10 ⁶ /L)	規定投与量に対する 用量の割合 (%)
1,000	かつ	100,000	100
500-999	又は	50,000-99,999	75
< 500	又は	< 50,000	休薬

投与開始前に、トランスアミナーゼ及び血清クレアチニンを含む腎機能及び肝機能の臨床検査を行い、その後も定期的に評価を実施する必要がある。著しい腎又は肝機能低下を示す患者については、明確な推奨用量を設定するための臨床試験からの情報が不十分であるため、こういった患者にジェムザールを投与する場合は、慎重に投与すること。

ジェムザール療法の全サイクルを完了した患者に対しては、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値（Nadir）が各々1,500 x 10⁶/L及び100,000 x 10⁶/Lを超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超えないことを前提として、次のサイクルの用量を25%増加することができる。患者が次のサイクルでジェムザールの増加した用量で許容することができれば、再び、顆粒球数（AGC）及び血小板最低値が各々1,500 x 10⁶/L及び100,000 x 10⁶/Lを超えており、非血液毒性がWHOグレード1を超え

	<p>ないことを前提として、次のサイクルの用量を20%増加することができる。</p> <p>なお、CCDS によると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	2006年7月
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>ゲムシタピンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性膀胱癌の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタピンは、局所進行性又は転移性膵臓癌の患者の治療に適応である。</p> <p>ゲムシタピンは、シスプラチンとの併用により、局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の患者に対する初回化学療法として適応である。高齢患者又は Performance Status（PS）2 の患者に対しては、ゲムシタピン単剤療法も検討すること。</p> <p><u>ゲムシタピンは、局所進行性又は転移性上皮卵巣癌の患者では、カルボプラチンとの併用により、無再発期間がプラチナ製剤を中心とした初回化学療法後6ヵ月以上の患者の治療に適応である。</u></p> <p>ゲムシタピンは、切除不能な局所進行性又は転移性乳癌の患者では、パクリタキセルとの併用により、術前/術後補助化学療法後に再発した患者の治療に適応である。臨床的に禁忌でない場合、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法後の患者を対象とすること。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用量及び用法</p> <p>ゲムシタピンは、がん化学療法に十分な能力を有する医師のみが処方すること。</p> <p>推奨用量</p> <p><i>膀胱癌</i> <i>併用療法</i></p> <p>ゲムシタピンの推奨用量は 1,000mg/m² であり、30 分かけて静脈内投与する。シスプラチンとの併用においては、この用量を 28 日サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に投与する。28 日サイクルの 1 日目のゲムシタピン投与後又は 2 日目にシスプラチンの推奨用量 70mg/m² を投与する。以降、この 4 週のサイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。</p>

膵臓癌

ゲムシタピンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、7 週繰り返す、その後、1 週の休薬期間を設ける。これ以降のサイクルでは、4 週ごとに 3 週連続して週 1 回の投与を行う。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

非小細胞肺癌

単剤療法

ゲムシタピンの推奨用量は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ であり、30 分かけて静脈内投与する。この投与を週 1 回、3 週行い、その後、1 週の休薬期間を設ける。以降、この 4 週サイクルを繰り返す。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

併用療法

ゲムシタピンの推奨用量は $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ であり、21 日の治療サイクルの 1 日目及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。シスプラチンは、3 週に 1 回、 $75 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の用量範囲で投与する。

乳癌

併用療法

ゲムシタピンとパクリタキセルの併用が推奨されており、パクリタキセル ($175\text{mg}/\text{m}^2$) は、21日サイクルの1日目におよそ3時間かけて静脈内投与し、次いで1日目及び8日目にゲムシタピン ($1,250\text{mg}/\text{m}^2$) を30分かけて静脈内投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。ゲムシタピンとパクリタキセルの併用投与開始前の患者の顆粒球数は、 $1,500 (\times 10^6/\text{L})$ 以上であること。

卵巣癌

併用療法

ゲムシタピンとカルボプラチンの併用が推奨されており、21日サイクルの1日目及び8日目にゲムシタピン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ を30分かけて静脈内投与する。1日目のゲムシタピン投与後、カルボプラチンを $\text{AUC}4.0\text{mg}/\text{mL} \cdot \text{分}$ となるよう投与する。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。

毒性モニタリング及び毒性に起因する用量調整

非血液毒性に起因する用量調整

非血液毒性を検出するために、定期的に腎機能検査及び肝機能検査を実施すること。投与量は、毒性の発現状況に応じて、各サイクル又はサイクル内で減量する。一般的に、悪心・嘔吐を除く重度の非血液毒性 (グレード 3 又は 4) の場合、治療担当医師の判断に基づいてゲムシタピン治療を中断又は減量する。毒性が消失したと医師が判断するまで投与を中断する。

併用療法におけるシスプラチン、カルボプラチン及びパクリタキセル

の用量調整については、それぞれの薬剤の製品特性概要を参照のこと。

血液毒性に起因する用量調整

サイクル開始時

すべての適応症に関して、各投与前に、患者の血小板数及び顆粒球数をモニタリングすること。サイクル開始前の患者の顆粒球数は 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上、血小板数は 100,000 ($\times 10^6/L$) 以上であること。

サイクル内

以下の表に従ってサイクル内のゲムシタピンの用量調整を行う。

単剤療法又はシスプラチンとの併用療法における、膀胱癌、非小細胞肺癌及び膵臓癌に対するサイクル内のゲムシタピンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
> 1,000	及び	> 100,000	100
500-1,000	又は	50,000-100,000	75
<500	又は	< 50,000	スキップ*

*スキップした治療は、顆粒球数が 500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 50,000 ($\times 10^6/L$) に達するまでサイクル内で再開しないこと。

パクリタキセルとの併用療法における、乳癌に対するサイクル内のゲムシタピンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
1,200	及び	>75,000	100
1,000- <1,200	又は	50,000-75,000	75
700- <1,000	及び	50,000	50
<700	又は	<50,000	スキップ*

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次回のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

カルボプラチンとの併用療法における、卵巣癌に対するサイクル内のゲムシタピンの用量調整

顆粒球数 ($\times 10^6/L$)		血小板数 ($\times 10^6/L$)	ジェムザールの標準用量に対する割合 (%)
> 1,500	及び	100,000	100
1000-1,500	又は	75,000-100,000	50
<1000	又は	< 75,000	スキップ*

*スキップした治療はサイクル内で再開しないこと。顆粒球数が 1,500 ($\times 10^6/L$) 以上かつ血小板数が 100,000 ($\times 10^6/L$) に達したら、次回のサイクルの 1 日目に治療を開始する。

以降のサイクルにおける、血液毒性に起因する減量 (すべての適応症の場合)

以下の血液毒性が認められた場合には、当初サイクルの開始用量の 75%までゲムシタピン用量を減量すること。

	<ul style="list-style-type: none"> • 顆粒球数$<500 \times 10^6/L$が5日を超えて継続した場合 • 顆粒球数$<100 \times 10^6/L$が3日を超えて継続した場合 • 発熱性好中球減少 • 血小板数$<25,000 \times 10^6/L$ • 毒性発現のために1週以上サイクルが遅延した場合 <p>なお、CCDSによると小児に関しては有効性・安全性に関する十分なエビデンスがないとされている。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	2009年2月
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月(または独国における開発の有無)	2004年5月
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月(または仏国における開発の有無)	2009年5月
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外で実施された臨床試験9試験の要約として以下の内容が企業から示されている。

1) 本剤単独投与

B9E-EW-E007 試験

進行上皮性卵巣癌患者を対象として、ゲムシタピン(以下、本剤)の有効性を確認し、また毒性の特徴を評価することを目的とした第 相試験であった。本治験は初期試験及び継続試験で実施した。初期試験において、2種類までの化学療法レジメンでの前治療歴のある患者51例に本剤 $800\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。継続試験においては、化学療法未治療患者35例に本剤 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ を週1回3週連続投与し、4週目を休薬した。初期試験において、4例が治験中に死亡し、死因は原疾患進行、低カリウム血症による心停止、胃腸出血、肺梗塞各1例であった。継続試験においては、1例が頭蓋内出血のために治験中に死亡した。本治験の初期試験で認められたWHOグレード3の毒性は、好中球減少、白血

球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心/嘔吐、疼痛であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少であった。継続試験で認められた WHO グレード 3 毒性は、好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、悪心/嘔吐、肺*、心機能*、脈拍*、発熱、意識状態*であり、グレード 4 の毒性は好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、クレアチニン増加であった。継続試験では、5 例が有害事象のために治験を中止し、内訳は腎機能障害 2 例、浮腫、発熱、血尿各 1 例であった。初期試験では、37 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 21.6% (95% 信頼区間 (CI) [9.8, 38.2%]) であった。継続試験では、29 例が有効性解析の適格例であり、最終奏効率は 17.2% (95%CI [5.9, 35.8%]) であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「肺：安静時呼吸困難」、「心機能：心不全・治療により奏効」、「脈拍：多元性心室性期外収縮」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-MC-JHBU 試験

2 レジメンの前化学療法歴のある進行及び再発の上皮性卵巣癌患者 26 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 相試験であった。本剤は 28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,000mg/m² を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 25 例のうち部分奏効 (PR) は 2 例、奏効率は 8% (95%CI [1, 26%]) であった。完全奏効 (CR) はなく、不変 (SD) は 8 例 (32%)、悪化 (PD) は 11 例 (44%) であった。安全性について、有害事象のため治験を中止した患者はなく、原疾患による死亡が 1 例認められた。WHO グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球数減少、便秘、悪心/嘔吐及び意識状態*であり、グレード 4 の毒性は、好中球減少であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-UT-0026 試験

白金製剤ベースの前化学療法歴のある進行上皮性卵巣癌患者 40 例を対象とし、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,250mg/m² を点滴静注した。有効性評価例 38 例のうち CR 2 例、PR 5 例であり、奏効率は 18.4% (95%CI [7.7, 34.3%]) であった。安全性について、死亡が 3 例認められ、2 例は原疾患、1 例は肺塞栓症によるものであった。有害事象のため 2 例 (無力症、腸閉塞各 1 例) が治験を中止した。また、WHO グレード 3 の毒性として、顆粒球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、ALP 上昇、悪心/嘔吐、便秘、発熱及び脱毛が認められた。グレード 4 の毒性はなかった。

B9E-FP-0027 試験

白金製剤ベースのみの前化学療法歴のある再発進行卵巣癌患者 38 例を対象として、奏効率の検討を主要目的とした本剤単独投与の第 相試験であった。本剤は、28 日を 1 コースとし、1、8 及び 15 日目に 1,200mg/m² を点滴静注し、最大 8 コースまで投与した。有効性評価例 36 例のうち、CR が 2 例、PR が 3 例であり、奏効率は 14% (95%CI [4.7, 29.5%]) であった。不変は 17 例、悪化は 8 例であった。安全性について、死亡が 2 例認められ、死因は心停止、全身カンジダ感染症による敗血症性ショック各 1 例であった。有害事象のため 4 例 (発熱、肺水腫、肺線維症 (薬剤性肺炎) 及び閉塞性症候群 (薬剤関連性あり)) が治験を中止した。また、WHO グレード 4 の毒性は、好中球減少、貧血及び肺毒性であった。グレード 3 の毒性は、好中球減少、白血球減少、血小板減少、貧血、悪心/嘔吐、毛髪*、疼痛、肺*及び意識状態*の毒性であった。

*: WHO toxicity scale グレード 3 - 「毛髪：完全な脱毛 (回復し得る)」、「肺：安静時呼吸困難」、「意識状態：50%以上が嗜眠状態」

B9E-MC-JHAJ 試験

2 レジメン以上の前化学療法歴のある再発及び/又は転移性卵巣癌患者 21 例を対象として、

本剤の奏効率の確認及び毒性の評価を目的とした第 相試験であった。本剤は、800mg/m²を週 1 回 3 週連続投与し、4 週目を休薬した。本試験において、本剤が投与された 21 例で腫瘍縮小効果は認められなかった。WHO のグレード 3 及び 4 の貧血、顆粒球減少及び血小板減少は、それぞれ 23.8%、19.1%、19.0%の患者で報告された。また、8 例 (38.1%) は 1 回以上の赤血球輸血を受けた。最も高頻度に報告された有害事象は悪心及び嘔吐であり、無力症が 52.4%の患者で報告された。死亡及び投与中止に関する情報は不明である。

B9E-MC-JHFH 試験

進行又は白金製剤抵抗性のミューラー管由来癌患者 28 例を対象として、本剤の奏効率を確認する目的の第 相試験であった。本剤は 28 日を 1 コースとし、初回用量 2,000mg/m²を週 1 回 3 週連続で静脈内投与後 4 週目を休薬し、最大 6 コースまで投与した。本剤の最高投与量は 2,689mg/m²であった。本試験の組み入れ患者のうち 25 例が有効性解析対象例で、PR は 4 例 (16%) であった。有害事象により試験を中止したのは 2 例で、中止理由は健忘及び悪心各 1 例であった。10 例 (35.7%) 以上で報告された treatment emergent sign and symptoms (TESS) は、悪心、インフルエンザ様症状、発熱、無力症、発疹、嘔吐、下痢、疼痛、血小板減少、及び咳の増加であった。死亡に関する情報は不明である。

2) カルボプラチンとの併用投与

B9E-MC-JHQJ 試験

白金製剤をベースとする初回化学療法終了後 6 ヶ月以上経過して再発した進行上皮性卵巣癌患者 356 例を対象とした本剤とカルボプラチン併用投与 (GCb 群) とカルボプラチン単独投与 (Cb 群) の非盲検無作為化第 相群間比較試験である。1 コースを 21 日として、GCb 群は 1 及び 8 日目に本剤 1,000mg/m² 及び 1 日目にカルボプラチン AUC 4.0 を静脈内投与し、Cb 群には 1 日目にカルボプラチン AUC 5.0 を静脈内投与した。主要評価項目である無増悪期間 (TiPD: 無作為割付日から病態の悪化又はあらゆる原因による死亡日までの期間) について、中央値は GCb 群 8.6 ヶ月 (95%CI [8.0, 9.7 ヶ月])、Cb 群 5.8 ヶ月 (95%CI [5.2, 7.1 ヶ月]) であり投与群間に有意差を認めた。また、副次評価項目である生存期間について、中央値は Gcb 群 18.0 ヶ月 (95%CI [16.2, 20.0 ヶ月])、Cb 群 17.3 ヶ月 (95%CI [15.2, 19.3 ヶ月]) であり、投与群間に有意差は認められなかった。試験期間中の死亡は GCb 群 4 例 (原病死 2 例、心呼吸停止及び敗血症各 1 例)、Cb 群 3 例 (原病死 2 例、気管支吸引 1 例) に認められ、GCb 群の 1 例 (敗血症) が試験薬との因果関係が否定できないとされた。投与中止に至った有害事象は GCb 群 19 例及び Cb 群 17 例で発現し、両群で 3 例以上に認められた事象は好中球減少症 (GCb 群 7 例、Cb 群 6 例) 及び薬物過敏症 (両群各 3 例) であった。本試験において認められたグレード 3 及び 4 の血液毒性は、両投与群で好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少であったが、GCb 群で発現率が高かった。グレード 4 の非血液毒性は、GCb 群では血液 / 骨髄系、アレルギー反応 / 過敏症、疲労及び感染、Cb 群ではアレルギー反応 / 過敏症、嘔吐及び呼吸困難であった。複数例で認められたグレード 3 の非血液毒性は、GCb 群では便秘、悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、感覚性ニューロパチー及び呼吸困難、Cb 群ではアレルギー反応 / 過敏症、疲労、便秘、悪心、感覚性ニューロパチー、嘔吐、腹痛及び呼吸困難であった。

B9E-MC-JHRW 試験

進行上皮性卵巣癌患者 40 例を対象として、本剤 / カルボプラチン併用投与時の奏効率を検討する多施設共同非盲検非無作為化第 相試験であった。全例が白金製剤を含む 1 次化学療法を施行終了後、6 ヶ月以上を経過して再発した患者であった。本剤 1,000mg/m²を週 1 回 2 週連続 (1 及び 8 日目) 静脈内投与し、次の 1 週は休薬した。カルボプラチンは 1 日目の本剤投与後、目標 AUC を 4.0 とする用量を投与した。画像データが評価された患者 38 例の奏効率は 47.4% (95%CI [31, 64.2%]) であった。本試験中に死亡例は認められなかった。4 例が、試験薬との関連があるとみなされた非重篤な有害事象のために試験を中止し、その内訳は血

血小板減少/血小板数減少 2 例、好中球減少及び顆粒球減少各 1 例であった。臨床検査値毒性について、グレード 4 の毒性は、好中球減少及び血小板減少、グレード 3 の毒性は好中球減少、白血球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少及びクレアチニン上昇であった。臨床検査値以外の毒性については、グレード 4 の毒性は認められず、グレード 3 の毒性は好中球減少を伴った感染、発熱性好中球減少症、食欲不振、胃炎、鼻出血、腹痛、悪心及び嘔吐であった。

B9E-SB-O026 試験

前治療として白金製剤を含む化学療法施行後、無治療期間が 6 ヶ月以上の卵巣癌患者 25 例を対象として、2 次化学療法としての本剤とカルボプラチン併用投与の用量依存性及び投与量規制毒性を検討することを目的とした第 Ⅰ 相試験であった。本剤 800mg/m² から 1,200mg/m² まで漸増して、1 及び 8 日目に 30 分かけて静脈内投与した。カルボプラチンの計画投与量は、AUC 5.0 (mg/mL/分) で 1 日目の本剤点滴静注後に投与することとしたが、用量レベル 1 (本剤 800mg/m²) 及び 2 (本剤 1,000mg/m²) で認められた臨床検査値毒性の報告後、カルボプラチンの投与量は AUC 4.0 に減量した。治験実施計画書の最大耐用量 (MTD) の定義は満たさなかった。しかしながら、用量レベル 1 と 2 の両方で 2 コース以降において高度の血小板減少が発現したため、21 日を 1 コースとして 1 及び 8 日目に本剤 1,000mg/m² を投与し、1 日目の本剤投与後にカルボプラチン AUC 4.0 を投与する用量レベル 2a を推奨用量とした。本治療中に治験薬と関連のある死亡例はなかった。グレード 3 以上の臨床検査値毒性は好中球減少、白血球減少、血小板減少、及び貧血であった。グレード 3 以上の臨床検査値以外の毒性は便秘、疼痛、呼吸困難、浮腫、感染、及び過敏症であった。最良抗腫瘍効果 (CR/PR) が 16 例中 10 例に認められ、奏効率 62.5% (95%CI [35.4, 84.8%]) であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

< 海外文献 >

本剤単独投与

● Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2007;25(19):2811-2818¹⁾

本試験は、米国の 44 施設にて実施された多施設共同、無作為化、非盲検、第 Ⅲ 相比較試験であり、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン (PLD) での log-rank 検定による無増悪生存期間 (PFS) の比較を主目的として実施された。前化学療法は 2 レジメンまで可とされた (結果的に、99%の症例がタキサン製剤による治療歴を有していた)。白金製剤を含む前治療終了後、6 ヶ月以内に再発した進行上皮性卵巣癌患者全 195 例が無作為に割付けられた (本剤群: 99 例、PLD 群: 96 例)。本剤は 1,000mg/m² 週 1 回投与を 2 週連続後 1 週休薬し、PLD は 50mg/m² が 4 週に 1 回投与された。各群の投与は PD 又は投与中止が必要な毒性発現まで行い、その後可能な場合は、割付けられた群と異なる群の薬剤を投与することとされた。

主要評価項目である PFS について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (PFS 中央値は本剤群 3.6 ヶ月、PLD 群 3.1 ヶ月、p=0.87)。また、副次的評価項目である生存期間

と治療成功期間 (TTF) の中央値についても、統計学的に有意な差は認められなかった (生存期間中央値は本剤群 12.7 カ月、PLD 群 13.5 カ月。TTF 中央値は本剤群 2.7 カ月、PLD 群 2.5 カ月)。奏効率について Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、統計学的に有意な差は認められなかった (本剤群 9.2%、PLD 群 11.7%、 $p=0.772$)。

毒性の発現率を Fisher の直接確率検定により比較を行った結果、PLD 群でのみグレード 2 及び 3 の手足症候群が 19/96 例にみられ、またグレード 2 及び 3 の粘膜炎の発現が本剤群の 3/99 例に比し PLD 群では 15/96 例と有意に高かった ($p=0.003$)。一方、本剤群では、グレード 2~4 の便秘 ($p=0.004$)、グレード 2~4 の悪心及び嘔吐 ($p=0.008$)、グレード 2~4 の疲労 ($p=0.043$)、グレード 3 及び 4 の好中球減少 ($p=0.003$) が PLD 群に比し多く発現した。ただし、発熱性好中球減少は本剤群 4/99 例、PLD 群 4/96 例と同程度の発現であった。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないので結果解釈に注意が必要であるものの、本剤が PLD と同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

● Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scaltriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896²⁾

本試験は、イタリアの卵巣癌研究グループが実施した多施設共同、無作為化、第 3 相比較試験であり、白金製剤とパクリタキセル併用投与 1 レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤とリポソーマルドキソルビシン (PLD) での無増悪期間 (TTP) の比較を主目的として実施された。白金製剤を含む治療終了後、12 カ月以内に再発した全 153 例が無作為に割付けられた (本剤群: 77 例、PLD 群: 76 例)。本剤は $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 週 1 回投与を 3 週連続後 4 週目は休薬し、PLD は $40\text{mg}/\text{m}^2$ が 4 週に 1 回投与された。

主要評価項目である TTP について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (TTP 中央値は本剤群 20 週、PLD 群 16 週、 $p=0.411$)。また、副次評価項目について、生存期間は PLD 群で良好であった (生存期間中央値は本剤群 51 週、PLD 群 56 週、 $p=0.048$)。奏効率について両群間で統計学的に有意な差は認められなかった (奏効率は本剤群 29%、PLD 群 16%、 $p=0.056$)。

また、安全性に関して、グレード 3 及び 4 の好中球減少が PLD 群に比して本剤群で多く認められた (本剤群 22%、PLD 群 7%、 $p=0.007$)。一方、グレード 3 及び 4 の手足症候群は本剤群に比して PLD 群で多い傾向が認められた (本剤群 0%、PLD 群 6%、 $p=0.061$)。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後 12 カ月以内に再発した症例に対して、PLD と同様の有用性を示し、治療の選択肢の 1 つと考えられると結論付けている。

カルボプラチンとの併用投与

● Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707³⁾

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項の B9E-MC-JHQJ 試験を参照

その他

本剤を含むレジメンを用いて実施された比較試験成績として、以下の論文が報告されている。

● Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. J Clin Oncol. 2009;27(9):1419-1425⁴⁾

● Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2008;26(19):3176-3182⁵⁾

● Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. Br J Cancer. 2006;94(1):62-68⁶⁾

上記に加えて、卵巣癌に対する本剤単独投与の第 相試験に関する海外の公表論文についても以下にその要約を記す。

● Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003;90(3):593-596.⁷⁾

本試験は、白金及びタキサン製剤に難治性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性を確認することを目的として米国における単一の施設で実施された第 相試験である。対象は、白金及びタキサン製剤に奏効しなかった、若しくは奏効したが最終投与から疾患進行までの期間が 3 ヶ月以下 (3 ヶ月を超える場合は既治療薬を再投与) である卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌患者 51 例であった。本剤は週 1 回投与を 3 週連続で行い、その後 1 週休薬するスケジュールを 1 コースとして投与された。投与量は、当初 1,250mg/m² で開始された (n=10) が、毒性が強いため開始用量は 1,000 又は 800mg/m² に変更された (n=41)。奏効と判定する基準は、CR、PR 及び CA-125 レベルがベースラインと比べて 75%減少し、それが 4 週間以上維持されることであった。

PR の 4 例及び CA-125 レベルがベースラインと比べて 75%減少した 4 例を含む 8 例 (16%) が奏効と判定された。奏効期間中央値は 4 ヶ月、全生存期間は 7 ヶ月であった。

安全性について、1,250mg/m² での開始例、1,000 又は 800mg/m² での開始例のそれぞれにおいて、グレード 4 の好中球減少は 20%、24%、グレード 3 の血小板減少は 10%、7%、グレード 3 の疲労は 40%、10%、重度の発熱 / 悪寒は 50%、15%であった。

● Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al: Phase study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2003;88(3):266-269.⁸⁾

本試験は、白金製剤 / パクリタキセルベースの化学療法抵抗性の卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び忍容性を確認することを目的として実施された第 相試験である。対象は、1 次治療又は 2 次治療で白金製剤 / パクリタキセルに抵抗性を示した卵巣癌患者 50 例であった。治療抵抗性は、1 次治療での治療中に PD となった、若しくは治療後 6 ヶ月以内に再発した場合とした。白金製剤 / パクリタキセルで奏効したが、治療後 6 ヶ月を超えて再発した患者は試験に組み入れられる前に白金製剤 / パクリタキセルを再投与された。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,000mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 41 例において、PR が 7 例 (17.1%)、SD が 15 例 (36.6%)、PD が 19 例 (46.3%) であり、奏効率は 17.1%、臨床的有用率 (CR+PR+SD) は 53.7%であった。TTP 中央値は 18 週であった。

グレード 3 及び 4 の血液毒性は 27 例 (54%) に認められた (グレード 3 及び 4 の順に、貧血 16 及び 2%、好中球減少 24 及び 18%、血小板減少 8 及び 0%)。輸血が 15 例 (30%) で、G-CSF の投与が 4 例 (8%) で必要であった。グレード 3 の非血液毒性として、肝酵素上昇が 4 例 (8%) に認められた。

- G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(7):853-855.⁹⁾

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の奏効率及び毒性を評価することを目的として 8 施設にて実施された第 相試験である。対象は、1 又は 2 つの白金製剤ベースのレジメンによる前治療歴を有するステージ / の上皮性卵巣癌患者 40 例で、前回治療中又は治療後 1~12 ヶ月で PD となった患者であった。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,250mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 36 例において、CR が 2 例、PR が 6 例であり、奏効率は 22%であった。SD は 17 例 (47%)、PD は 11 例 (31%)であった。TTP 中央値は 3.6 ヶ月、生存期間中央値は 9 ヶ月、1 年生存率は 40%であった。

グレード 4 の毒性は認められなかった。グレード 3 の毒性として、ヘモグロビン減少が 13%、白血球減少が 16%、好中球減少が 21%、血小板減少が 3%、悪心・嘔吐が 18%、便秘、発熱、脱毛、及び ALP 上昇が各 3%認められた。重度の無力症で 1 例が試験を中止した。

- M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1343-1345.¹⁰⁾

本試験は、白金製剤ベースの化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性と毒性を評価することを目的として、フランス、オーストラリア及びスペインの 3 ヶ国 8 施設において実施された第 相試験である。対象は、1 つの白金製剤ベースのレジメンによる治療歴を有する再発性及び進行性のステージ / の上皮性卵巣癌患者 38 例であった。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,200mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 36 例において、CR が 2 例、PR が 3 例であり、奏効率は 13.9%であった。50%の患者が SD であった。生存期間中央値は 6.7 ヶ月であった。

グレード 3 及び 4 の血液毒性として、好中球減少がグレード 3 及び 4 それぞれ 21.1%及び 2.6%、グレード 3 の白血球減少が 10.5%、グレード 3 及び 4 の貧血が 10.5%認められた。敗血症性ショックで 1 例が死亡した (本剤との関連性はなし)。グレード 3 及び 4 の非血液毒性として、グレード 3 の悪心・嘔吐が 5.3%、グレード 3 の脱毛、グレード 3 の呼吸困難及びグレード 4 の肺線維症が各 1 例認められた。

- Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):89-93.¹¹⁾

本試験は、白金製剤及びパクリタキセルによる化学療法歴を有する卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として実施された試験である。対象は、少なくとも 1 つの白金製剤を含むレジメンによる化学療法歴があるステージ c/ / の上皮性卵巣癌患者 38 例で、うち 27 例はパクリタキセルによる治療歴も有していた。本剤は 4 週を 1 コースとして 1 回 1,000mg/m² を 3 週連続で投与後 1 週休薬とされた。多数の前治療歴を有する患者では開始用量は 800mg/m² に減量された (n=12)。

評価可能症例 31 例において、PR が 4 例であり、奏効率は 13%であった。SD は 6 例、PD は 21 例であった。パクリタキセルによる治療歴も有する 27 例について、評価可能症例 22 例において、PR が 3 例 (14%)、SD が 3 例 (14%)であった。全体での生存期間中央値は 9 ヶ月であった。

グレード 3 及び 4 の血液毒性が 11 例 (29%) に認められ、最も多かったのは好中球減少でグレード 3 が 16%、グレード 4 が 5%、その他グレード 4 の血小板減少が 5%、グレード 4 の貧血が 3%認められた。グレード 3 及び 4 の非血液毒性が 4 例 (11%) に認められ、グレード 3 の疲労が 8%、グレード 3 の悪心・嘔吐が 3%であった。

● Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1994;86(20):1530-1533.¹²⁾

本試験は、前治療歴のある卵巣癌に対する本剤単独投与の有効性及び毒性を評価することを目的として多施設にて実施された第 相試験である。対象は、最大 2 レジメンまでの前治療に PD となった上皮性卵巣癌患者 50 例であった。本剤は 4 週を 1 コースとして 1 回 800mg/m² を 3 週連続で投与後 1 週休薬とされた。

評価可能症例 42 例において、PR が 8 例であり、奏効率は 19%であった。TTP 中央値は 2.8 ヶ月、生存期間中央値は 6.2 ヶ月であった。

毒性の評価可能症例は 48 例であった。グレード 3 及び 4 血液毒性としては、グレード 3 の白血球減少が 10 例、グレード 3 及び 4 の血小板減少が各 5 及び 1 例、グレード 3 のヘモグロビン減少が 1 例認められた。グレード 4 の血小板減少の 1 例は、腫瘍に伴う下痢、便秘及び腎機能異常を合併し、消化管出血のために死亡した。グレード 3 及び 4 の非血液毒性としては、グレード 3 の悪心・嘔吐が 6 例、グレード 3 の ALT 上昇が 1 例認められた。

● CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. Anticancer Drugs. 2001;12(8):647-652.¹³⁾

本試験は、前治療歴のない卵巣癌に対する本剤の有効性及び毒性を評価する目的で多施設にて実施された第 相試験である。対象は、前治療歴のないステージ / の上皮性卵巣癌患者 35 例であった。本剤は 28 日を 1 コースとして 1 回 1,250mg/m² を 1、8 及び 15 日目に投与された。

評価可能症例 33 例において、CR が 1 例、PR が 5 例であり、奏効率は 18%であった。SD は 15 例 (45%)、PD は 12 例 (36%) であった。また、CA-125 レベルの 50%を超える減少が 14 例 (42%) に認められた。

グレード 3 及び 4 血液毒性としては、グレード 3 及び 4 の順に、白血球減少が 4 及び 0 例、好中球減少が 10 及び 2 例、貧血が 3 及び 1 例、血小板減少が 0 及び 2 例認められた。グレード 3 の非血液毒性としては、悪心・嘔吐が 6 例、AST 上昇及び ALT 上昇が各 3 例、呼吸困難が 2 例、ALP 上昇、無気力、脱毛及び発熱が各 1 例認められた。

< 国内文献 >

本剤単独投与では 2 報、ドセタキセルとの併用投与について 5 報、シスプラチンとの併用投与について 1 報の論文が報告されていた。なお、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなかった。以下に、数例での報告を除く論文について、要約を記す。

また、「会議録」として、本剤の卵巣癌に対する臨床試験成績及び臨床使用に関する報告は 41 件あり、うち本剤単独投与は 19 件、ドセタキセルとの併用投与は 10 件、パクリタキセルとの併用投与は 2 件、リボソーマルドキソルピシンとの併用投与は 1 件、その他 / 詳細不明 9 件であった。

本剤単独投与

● Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol. 2008;13(4):345-348¹⁴⁾

(上記の日本語文献)

江藤智磨, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第 相試験成績. 産婦人科の進歩. 2009; 61(1):31-34¹⁵⁾

日本人の多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者に対する本剤の有効性と安全性と忍容性を評価することを目的として実施された院内臨床第 Ⅲ 相試験である。本剤 1,000mg/m²を 1、8 及び 15 日目に投与し、4 週を 1 コースとした。腫瘍縮小効果を主要評価項目、生存期間と治療安全性が副次評価項目に設定された。28 例が登録され、奏効率は 17.9% (PR 5 例)、TTP 中央値は 8.8 カ月、生存期間中央値は 11.2 カ月であった。

グレード 3 以上の血液毒性は、貧血が 46.4%、顆粒球減少が 39.3%、白血球減少が 35.7%、血小板減少が 10.7%認められた。1 例でグレード 2 の肺臓炎が出現し 3 コース目に治療中止となったが、グレード 3 以上の非血液毒性は認められなかった。

また、学会報告ではあるが、用法・用量が明示されていた本剤単独投与に関する報告が 5 つあり、4 つは 1,000mg/m²の 3 週投与後 1 週休薬、1 つは 800mg/m²の 3 週投与後 1 週休薬が用いられていた。

ドセタキセルとの併用投与

● Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase / Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526¹⁶⁾

化学療法抵抗性の再発卵巣癌患者 34 例を対象として、ドセタキセルと本剤の併用化学療法の MTD を決定し、奏効率及び毒性を評価することを目的として実施された多施設共同、非盲検、第 Ⅲ 相試験である。第 Ⅲ 相試験として、ドセタキセル 70mg/m²を 1 日目に、本剤 800 又は 1,000mg/m²を 1 及び 8 日目に 3 週を 1 コースとして投与する方法で検討した結果、推奨用量は 800mg/m²と判断された。第 Ⅲ 相試験において、CR は 1 例、PR は 6 例、SD は 6 例であり、奏効率は評価可能例中 21.9% (7/32 例)、SD 症例まで含めた病勢コントロール率は 40.6% (13/32 例)であった。TTP 中央値は 4.8 カ月、生存期間中央値は 13 カ月であった。

グレード 4 の血液毒性として、好中球減少が 19 例、白血球減少が 6 例、貧血が 2 例に認められ、グレード 3 の血液毒性として白血球減少が 19 例、好中球減少が 9 例、血小板減少が 8 例、貧血が 5 例、発熱性好中球減少が 4 例に認められた。グレード 3 の非血液毒性として、悪心・嘔吐が 3 例、イレウスが 1 例に認められた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

本剤の卵巣癌に対する治療について *Annals of Oncology* で報告された最新の総説の要約を以下に記す。なお、本剤の卵巣癌に対するメタ・アナリシスの報告は認められなかった。

● Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194¹⁷⁾

< 再発卵巣癌に対する本剤単独投与 >

本剤単独投与での用法・用量は 4 週を 1 コースとして 800~1,250mg/m²を 1、8 及び 15 日目に投与する方法で行われてきた。用量規制毒性は血液毒性 (好中球減少 > 血小板減少) である。引用されている 12 試験において、対象は白金製剤抵抗性及び他剤既治療の患者がほとんどで、最近の試験ではパクリタキセルも既治療の患者である。奏効率は 11~29%、生存期間中央値は 6~9 カ月であった。

< 白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与 >

本剤とカルボプラチンの併用投与の第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相試験が紹介されている。第 Ⅲ 相試験は、カルボプラチンとの併用投与(本剤 1,000mg/m² 1 及び 8 日目、カルボプラチン AUC 4 1 日目を 3 週ごと)とカルボプラチン単独投与の比較試験で、主要評価項目である無増悪期間 (無増悪生存期間と同一)の中央値は併用群 8.6 カ月、単独群 5.8 カ月であった。安全性では、

グレード 3 以上の血液毒性が併用群で多く認められた（好中球減少（併用群 vs 単独群、以下同順）：70.3% vs 12.0%、血小板減少：34.9% vs 11.4%、貧血 27.4% vs 8.0%、すべて $p < 0.05$ ）。

< 白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤の併用投与 >

本剤とシスプラチンの併用投与の報告が紹介されている。用法・用量を、3 週を 1 コースとして本剤 600 又は 750mg/m²、シスプラチン 30mg/m² を 1 及び 8 日目に投与することとした 2 つの第 Ⅲ 相試験において、奏効率はそれぞれ 42.9%、70%、TTP 中央値はともに 6 ヶ月、生存期間中央値は 12 ヶ月、20.2 ヶ月であった。

< 白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤と白金製剤以外の薬剤の併用投与 >

本剤とパクリタキセルとの併用、トポテカンとの併用及びリポソーマルドキソルピシンの併用投与等の報告が紹介されている。

< 初回化学療法例に対する本剤を含む併用投与 >

本剤とシスプラチンとの併用、カルボプラチンとパクリタキセルとの 3 剤併用投与等の報告が紹介されている。

（ 3 ）教科書等への標準的治療としての記載状況

- 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615¹⁸⁾

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）:

タキサン製剤と白金製剤の併用投与（TC 投与）と従来の白金製剤を含んだ治療法との無作為比較試験（ICON4）及び本剤とカルボプラチン併用投与（GC 投与）とカルボプラチン単独投与との無作為比較試験（B9E-MC-JHQJ 試験）が行われた結果、TC 投与及び GC 投与が勝り、白金製剤感受性の再発例に対してはカルボプラチンを含む併用投与が推奨されることとなった。なお、本邦では TC 投与が第一選択と考えられている。

初回化学療法例:

TC 投与（パクリタキセル 175mg/m²/3h + カルボプラチン AUC 5 ~ 6 併用投与）が標準治療とされる。新しい治療法の研究事例の一つとして、GOG182 試験（TC 投与を対照群とした 5 群試験。3 剤併用群は、TC 投与に本剤又はリポソーマルドキソルピシンを併用し 3 週ごと 8 コース投与。sequential doublet 群はカルボプラチンとトポテカン併用投与又はカルボプラチンと本剤併用投与 4 コース後に TC を 4 コース投与）がある。この試験の結果、3 剤併用投与や sequential doublet は、標準治療に比して有効性に差が認められなかった。

- DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). Cancer. Principles & practice of oncology 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586¹⁹⁾

再発例の取り扱い

前化学療法から 6 ヶ月未満の再発例、又は白金製剤投与中の悪化例は、白金製剤抵抗性と定義される。白金製剤抵抗性、あるいは白金製剤に耐えられない患者に対する患者に用いられる単独投与として、交叉耐性がない可能性があるリポソーマルドキソルピシン、トポテカンなどとともに本剤（用法用量記載なし）が紹介されている。

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010²⁰⁾

化学療法施行後の再発例:

再発卵巣癌に対する化学療法剤として、トポテカン、リポソーマルドキソルビシンなどとともに本剤（用法・用量記載なし）が紹介されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

診療ガイドライン

● 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第 2 版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69²¹⁾

化学療法施行後の再発例（白金製剤感受性再発例）:

白金製剤を含む併用投与が推奨される。白金製剤を含む併用投与に関する 3 つの比較臨床試験について紹介されており、うち 1 試験は本剤とカルボプラチン併用投与とカルボプラチン単独投与との無作為化比較試験（JHQP 試験）である。

化学療法施行後の再発例（白金製剤抵抗性の再発例）:

初回化学療法と交叉耐性のない薬剤の単独投与が基本である。治療選択肢の一つとして、本剤（800～1,000mg/m² 1、8 及び 15 日目投与の 28 日間隔）単独投与、本剤（1,000mg/m² 1 及び 8 日目投与の 21 日間隔）とリポソーマルドキソルビシン（30mg/m² 1 日目投与の 21 日間隔）との併用投与があげられている。

● NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. Accessed May. 31, 2010²²⁾

再発卵巣癌に受け入れ可能な治療法の Preferred Agents の項に、白金製剤感受性及び白金製剤抵抗性の卵巣癌に対し、それぞれ化学療法が記載されている。

白金製剤感受性の場合の併用投与として、カルボプラチンとパクリタキセル（category 1）の併用とともに、カルボプラチンと本剤の併用、シスプラチンと本剤の併用等の複数のレジメンが紹介されている。

白金製剤抵抗性の場合、複数の単独投与が紹介され、本剤が記載されている。

● NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010²³⁾

白金製剤感受性再発例：

カルボプラチンとパクリタキセル併用投与が標準治療と考えられるが、その他の治療選択肢の一つとしてカルボプラチンと本剤併用投与（用法用量記載なし）について紹介されている。

白金製剤不応又は抵抗性再発例：

白金製剤を含むレジメン治療後 6 ヶ月以内に再発した症例では、タキサン製剤単独、トポテカン単独、アントラサイクリン単独（特にリポソーマルドキソルビシン）投与とともに、本剤単独投与（週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬。用量の記載なし）が推奨されると記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況(経緯)等について

企業の説明によると、卵巣癌に対する開発の経緯は以下のとおりである。

日本における卵巣癌に対する治験については、1990年8月～1993年2月に実施した各種固形癌を対象とした前期第 相試験に卵巣癌の症例が含まれていた。同試験では、現在本剤が用いられる用量よりも低い用量である 800mg/m²にて検討されているが、このなかで卵巣癌に対する奏効率は 5.3% (1/19 例) であり、本試験以降は、卵巣癌における日本での開発は中断していた。なお、解析対象の 19 例の卵巣癌患者は、全例が化学療法歴を有し、約 9 割 (17/19 例) の症例で前化学療法歴 2 レジメン以上 (約 1 ヶ月以内に同一レジメンが実施された場合は 1 レジメンとし、腹腔内投与はカウントしなかった) であった。また、全身状態の指標である PS では、約半数 (9/19 例) が 2 以上であり、約 8 割 (15/19 例) の症例で、前治療終了時から本剤投与開始までの無治療期間が 6 ヶ月未満であった。

以下、中断した経緯を詳述する。

上述のとおり日本イーライリリーが国内にて実施した臨床試験において、卵巣癌患者が対象に含まれる治験は、前期第 相試験 (試験番号: B9E-JE-0201、以下 0201 試験) のステップ 1 (1990 年～1991 年) であり、用量は 800mg/m² (1、8 及び 15 日目の 4 週毎投与) を用いていた。この 0201 試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインが 1991 年 2 月に薬新薬第 9 号として通知され、その前年にもその内容が公開されていたため、同ガイドラインを参考に試験が行われた。したがって、前期第 相試験である 0201 試験では、効果が期待される癌腫の探索と安全性の検討を目的とし、卵巣癌に対しては、対象を当時の標準的化学療法による既治療例、エンドポイントを奏効率とし、単独投与を用いての検討であった。

1990 年代初頭の卵巣癌に対する化学療法は、シスプラチンを中心に、シクロホスファミド等のアルキル化剤やドキソルビシン等のアントラサイクリン系薬剤との併用療法、ビンブラスチン並びにエトポシド等の植物アルカロイドやブレオマイシン等との併用療法等が標準療法として用いられていた。また、通常これらの化学療法は、再発や再燃等に対し、期間を繰り返して繰り返用いられた。

このような状況から、0201 試験の解析対象の卵巣癌 19 例は全例が白金製剤を含む多くの前治療 (前治療 3 レジメン以上が半数以上) を受けており、その奏効率は 5.3% (95%CI [0.1, 26.0%]) であった。これは真の奏効率が 20% である可能性を否定しないものの、期待奏効率を大きく下回っていたことから、この時点で国内での卵巣癌に対する開発を中断し、より高い奏効率を示した肺癌領域の開発に移行した。また、以後の試験の用量は、海外で多く用いられるようになった 1,000mg/m² (1、8 及び 15 日目の 4 週毎投与) を採用した。

以上のことから、本剤の卵巣癌での開発は中断されていたが、2007 年に癌患者団体 (卵巣がん体験者の会スマイリー) から、要望書が厚生労働省に提出されたことを受けて、開発を再開することを決定した。その後、厚生労働省審査管理課及び機構と協議を重ね、厚生労働省審査管理課及び機構から、安全性についての明確化や公知申請の検討について提案がなされた。今回、安全性について明確化の上、公知申請を検討するに至った。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内での臨床試験の要約については以下の内容であったことが企業から示されている。

1) 国内臨床試験の要約について

上記 (1) の項に記載した国内前期第 相試験 (0201 試験) は、肺癌、胃癌、膵臓癌、大腸 / 直腸癌、子宮頸癌、卵巣癌、乳癌患者 (目標例数: 各 15 例) を対象として実施され、本剤は 800mg/m² を週 1 回 3 週連続投与後 4 週目を休薬する 1 コースを 2 コース以上繰り返すこととされた。

本試験において、卵巣癌に対する有効性は、解析対象 19 例のうち、PR 1 例、SD 5 例、PD 10 例、評価不能 3 例であり、奏効率は 5.3% (1/19 例) であった。卵巣癌 (19 例) における安全

性について、グレード3以上の副作用は、白血球数減少 31.6%、血小板数減少 15.8%、ヘモグロビン減少 26.3%、赤血球数減少 15.8%、ヘマトクリット減少 15.8%、好中球数減少 5.3%、悪心・嘔吐及び疲労感各 5.3%であった。また、死亡に至った副作用はなく、副作用による投与中止例は5例認められた。内訳は、肝機能障害、疲労感、GOT/GPT上昇、白血球数減少/血小板数減少、ヘモグロビン減少/赤血球数減少/ヘマトクリット値低下が各1例であった。また、本試験の全症例(116例、ただし好中球数のみ94例)において、5%以上に発現したグレード3以上の副作用は、白血球数減少 16.4%、好中球数減少 17.0%、ヘマトクリット値減少 14.7%、ヘモグロビン減少 16.4%、赤血球数減少 14.7%、血小板数減少 10.3%、疲労感 5.2%であった。116例中、死亡に至った副作用はなかった。また、副作用による中止例は、上記に記載した卵巣癌の5例以外に11例認められた。内訳は、食欲不振2例、悪心・嘔吐/疲労感、血小板数減少、肝機能障害/発熱/疲労感、悪心・嘔吐、白血球数減少/血小板数減少、皮疹/そう痒感/発熱、疲労感、ヘモグロビン減少/血小板数減少/GOT上昇/ALP上昇、及び白血球数減少各1例であった。

2) 本邦での臨床使用実態について

本邦における卵巣癌に対する本剤の使用実態については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書について」に記載したとおりであり、本剤の単独投与は、41件中19件と半数近くを占めていた。併用では、ドセタキセル10件、パクリタキセル2件、リポソーマルドキソルピシン1件、詳細不明9件であった。

国内の卵巣癌に対する本剤の臨床研究は、1例から数例規模の学会報告等が多いが、単独投与にて論文化されたものは2報あり、1報では1,000mg/m²、1、8及び15日目投与を用い(Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)、別の1報は800mg/m²、1、8及び15日目投与が主(8例中1例には1000 mg/m²を投与)(産婦人科の実際 2008; 57: 2049-52)であったが、いずれも対象は他剤治療後の再発卵巣癌であった。

一方、国内における併用については、再発例に対するドセタキセルとの併用の報告が5報と最も多く、そのうち4報は数症例を対象とした報告であり、1報は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者34例による併用第 / 相試験の報告であった。この併用第 / 相試験での用法・用量は800又は1,000mg/m²、1及び8日目投与の3週毎であり(Anticancer Res 2009; 29: 1521-6)、他の4報ともに本剤の用法・用量は800mg/m²、1及び8日目の3週毎投与であった。

本剤は海外において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対し、カルボプラチンとの併用投与にて承認されている。しかし、検索の結果、国内で、本剤とカルボプラチンとの併用に関する報告は、論文化されたものはなく、1例の症例報告はあったものの、用法・用量に関する記述はなかった。

国内のガイドラインについては、2007年10月に刊行された2007年版 卵巣がん治療ガイドライン(日本婦人科腫瘍学会/編)において、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対する化学療法としてJHQJ試験の結果が紹介されている。さらに、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルピシンの併用療法が海外の文献引用により記載されている。しかし、国内の文献報告や使用については記載されていない。

以上より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、用いられており、その使用方法としては、単独あるいはドセタキセル等との併用が用いられており、本剤の用法・用量としては、800~1,000mg/m²の3週連続投与後1週休薬(3投1休)又は2週連続投与後1週休薬(2投1休)と考えられた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価につ

いて

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に示した、本剤単独投与の海外第 相試験 6 試験における用量は、800～2,000mg/m²であり、用法はすべて 3 投 1 休であった。

国内 0201 試験と同じ 800mg/m² の 3 投 1 休を用いて実施された海外試験は 2 試験 (B9E-EW-E007 試験：以下 E007 試験、B9E-MC-JHAJ 試験：以下 JHAJ 試験) あり、E007 試験では 3 レジメン以上の化学療法を受けていない症例を、JHAJ 試験では 2 レジメン以上の前治療を受けた症例を対象としていた。前者では 37 例において奏効率が 21.6% (8/37 例) であり、後者の試験では、21 例中奏効はなく、奏効率 0% であった。また、国内 0201 試験では、多剤治療歴のある白金製剤抵抗性の患者が主な対象であり、その奏効率は既述のとおり 5.3% であった。

1,000mg/m² の 3 投 1 休を用いた海外試験 (B9E-MC-JHBU 試験：以下 JHBU 試験) では、2 レジメン (1 次治療として白金製剤併用療法、2 次治療としてパクリタキセル併用療法) を受け、組み入れ 3 ヶ月以内に放射線療法等の癌治療を受けていない症例 25 例を対象に実施され、奏効率は 8.0% (2/25 例) であった。また、多剤治療後再発卵巣癌を対象に 1,000mg/m² の 3 投 1 休を用いた国内臨床研究では、奏効率は 17.9% (5/28 例) と報告されている (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)。

イーライリリー社が海外で実施した本剤単独投与による 6 試験はいずれも第 相試験であったが、2006 年以降には、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態等の公表論文としての報告状況」の項に記載したとおり、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に用いられるリポソーマルドキソルピシン単独投与と本剤単独投与との比較試験が海外の研究者によって 2 試験行われている。当該 2 試験について、本剤 1,000mg/m² の単独投与を用いた Mutch ら (2 投 1 休) (J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8) 及び Ferrandina ら (3 投 1 休) (J Clin Oncol 2008; 26: 890-6) の第 相試験の全奏効率は、それぞれ 6.1% (6/99 例) 及び 28.6% (18/63 例) であった。なお、この 2 試験における奏効率の違いは、Mutch らの試験では前治療を 2 レジメンまで許容した前治療から 6 ヶ月以内の白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を、Ferrandina らの試験では前治療を 1 レジメンに限定し前治療から 12 ヶ月以内の進行または再発卵巣癌患者をそれぞれ対象としたことの違いによる可能性もある。

一方、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項に記載したとおり、海外第 相試験 (B9E-MC-JHQJ 試験：以後、JHQJ 試験) では、白金製剤感受性の再発卵巣癌患者 (前化学療法終了時より 6～12 ヶ月の症例) を対象に、本剤 (1,000mg/m² の 2 投 1 休) 及びカルボプラチン (AUC 4、3 週毎) の併用投与の有効性及び安全性が検討されているが、国内において、卵巣癌患者を対象とした本剤とカルボプラチンの併用に関する報告はなく、カルボプラチンとの併用時の日本人での有効性について考察することはできなかった。なお、当該第 相試験では、副次評価項目の OS について、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与での延長効果は不明である。

卵巣癌 (上皮性卵巣腫瘍) の分類は、日本と海外で同様であり、その治療法についても、本邦における卵巣がん治療ガイドラインと米国における NCCN ガイドラインでは、標準的化学療法 (パクリタキセルとカルボプラチン併用投与) をはじめとして、特に差異はない。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項に記載したとおり、海外の代表的な教科書である CANCER や日本における教科書である新臨床腫瘍学においても分類、治療法等は同様である。卵巣癌領域では GOG と呼ばれる卵巣癌を専門とする医師らによる世界的な自主研究グループがあり、日本からも JGOG として参画しており、国際的な交流が密で、治療法についても共有されている現状がある。

以上の内容及び教科書やガイドラインの記載内容を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では本剤単独投与について、最も汎用されている

用法・用量である $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休にて、国内外の報告では何れも一定の奏効率が認められており、上記のとおり、その治療体系に国内外で差異はないことから、本剤の白金製剤抵抗性の日本人卵巣癌患者への有効性は期待でき、医学薬学上の公知性はあると判断した。一方、白金製剤感受性の卵巣癌患者を対象とした、カルボプラチンとの併用については、JHQJ 試験の結果より OS の延長効果は不明であること、加えて、日本での使用実態が文献では確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない状況と考える。また、カルボプラチン以外との併用については、白金製剤の感受性の有無にかかわらず、いくつかの報告があることは既にあるものの、有用性は確認されておらず、他剤との併用を強く推奨できるエビデンスではないと判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

本剤の単独投与については、卵巣癌患者が対象に含まれた国内 0201 試験、日本国内で非小細胞肺癌をはじめとする 5 癌腫における治験、及び 2006 年の再審査等における有害事象情報の蓄積があるが、その主たる有害事象は骨髄抑制であり、主な非血液学的毒性は、食欲不振、悪心・嘔吐、疲労感等である。また、これらの安全性プロファイルは、卵巣癌を対象とした海外臨床試験結果 (E007 試験、JHAJ 試験、JHBU 試験) 海外公表論文 (J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8, 2008; 26: 890-6) 国内公表論文 (Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8) 及び国内学会報告においても同様である。したがって、卵巣癌患者についても、現在の添付文書に記載されているとおり、高度な骨髄抑制のある患者に対する投与は避けるべきであり、血液学的検査を頻回に行って適切な患者管理を行う必要がある、と検討会議は考える。

以下に、申請予定用法・用量である $1000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休を日本人卵巣癌患者に投与した際の安全性について考察した経緯を示す。

「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項で示した、本剤単独投与の海外第 相試験 6 試験における用法はすべて 3 投 1 休であったが、用量は $800 \sim 2,000\text{mg}/\text{m}^2$ であった。

上記の海外第 相試験のうち、国内の卵巣癌に対する治験と同じく $800\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休を用いた 2 試験 (E007 試験、JHAJ 試験) について、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、E007 試験では、好中球数減少 31%、白血球数減少 22%、血小板減少 10%、悪心・嘔吐 12% であり、JHAJ 試験では、顆粒球減少 19%、血小板減少 19%、貧血 24%、悪心・嘔吐 10% であった。 $800\text{mg}/\text{m}^2$ を用いた国内 0201 試験の 19 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 31.6%、(好中球数減少 5.3% : 測定していない症例があり、正確な数値は不明) ヘモグロビン減少 26.3%、ヘマトクリット値減少 15.8%、血小板減少が 15.8%、悪心・嘔吐 5.3%、疲労感 5.3% であった。以上の結果から、卵巣癌に対する本剤 $800\text{mg}/\text{m}^2$ の単独投与時の有害事象は、骨髄抑制が主であり、非血液学的毒性についても国内外で大きな差異はないと考える。

次に、本剤 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ の 3 投 1 休での海外の研究者による第 相試験 (J Clin Oncol 2008; 26: 890-6) の本剤群の 71 例では、グレード 3 以上の有害事象 (発現頻度 5% 以上) は、白血球数減少 21.1%、好中球数減少 22.5%、貧血 7.0%、血小板数減少 5.6%、疲労感 8.5%、肝機能障害 5.6% であった。肝機能障害については、本剤単独投与による治験で、膵癌、胆道癌のように肝胆膵系の疾患において、10~15% 前後のグレード 3 以上の有害事象が見られているが、再発卵巣癌に対しては、本剤とカルボプラチンとの併用療法による海外 JHQJ 試験においてもグレード 3 以上の肝機能障害は見られていない。Ferrandina らによる再発卵巣癌を対象にした臨床試験で、肝機能障害が 5.6% の症例に見られた理由は不明であるが、国内治験において因果関係を問わないグレード 3 以上の ALT、AST、ALP が、尿路上皮癌ではいずれも 2.3% (1/44 例) 同様に乳癌では 12.9% (8/62 例) 4.8% (3/62 例) 1.6% (1/62 例) であったことを踏まえると、卵巣癌に対して特異的に発生頻度が高いとは言えないと考える。

また、同様に 1,000mg/m² の 3 投 1 休の用法・用量で実施された国内臨床研究(Int J Clin Oncol 2008; 13: 345-8) では、多剤治療後再発上皮性卵巣癌患者 28 例に対して本剤単独投与を行い、グレード 3 以上の血液学的毒性では貧血 46.4%、顆粒球減少 39.3%、白血球減少 35.7%、血小板減少 10.7%、グレード 3 以上の非血液学的毒性はなしと報告されている。加えて、グレード 4 の顆粒球減少症が 10.7%に発現したものの G-CSF 製剤の投与を必要とする症例は認められなかったこと、血液毒性のため 800mg/m² への減量が 4 例 (14.3%) に行われたものの投与中止例は 1 例 (グレード 2 の肺臓炎) のみであったことが報告されている。

国内の製造販売後調査としては、卵巣癌患者に関する結果は得られていないものの、非小細胞肺癌 2,110 例、膵癌 854 例、胆道癌 260 例に対する安全性評価が行われており、これらのうち本剤単独投与例はそれぞれ 662 例、676 例、175 例であった。

以上より、日本人の再発卵巣癌に対する本剤 1,000mg/m² の 3 投 1 休での単独投与の安全性について、患者背景等の差異から国内外の厳密な比較は困難であるものの、海外報告と比較して国内報告で忍容性が大きく劣るものではないことを、検討会議は確認した。また、他癌腫ではあるが既に多くの本剤単独での国内使用実績があることも考慮すると、がん化学療法に精通した医師のもとで使用されるのであれば、管理可能と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

< 卵巣癌について >

卵巣癌は早期症状が非常に乏しいこと等から過半数は進行卵巣癌の状態で見られ、早期癌でもしばしば再発することから多くの症例が化学療法の対象となる。卵巣癌は白金製剤に感受性が高い癌腫として知られており、海外の NCCN ガイドライン、日本における卵巣がん治療ガイドラインともに、初回化学療法はパクリタキセルとカルボプラチンの併用療法が標準であるとしている。しかし、長期治療成績は依然として不良である。

卵巣がん治療ガイドラインによれば、一次化学療法に奏効後、再発することが多く、60% 以上の症例で二次化学療法が行われる。また、初期の進行癌においては、治療後 2 年以内に再発することが多く、1 年以内におよそ 20%、2 年以内におよそ 60%、3 年以内におよそ 70%が再発することが知られている。

上記の標準的化学療法後の再発 / 進行卵巣癌に対する化学療法は、白金製剤を含む前化学療法終了後 6 ヶ月以内の再発例を白金製剤抵抗性、6 ヶ月以上経過後の再発例を白金製剤感受性に分類している。白金製剤の感受性に応じて複数の化学療法レジメンが国内外のガイドラインに記載されている。

< 白金製剤抵抗性の卵巣癌について >

NCCN ガイドラインでは白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する標準的化学療法は定められていないが、今までの臨床試験成績より、単剤の抗がん剤が紹介されており、本剤がリポソーマルドキソルピシン等と並び紹介されている。また、日本の卵巣がん治療ガイドラインでも同様に、再発卵巣癌の化学療法として、本剤単独投与、本剤とリポソーマルドキソルピシンの併用療法が記載されている。

日本における治療実態は論文等による調査にて、本剤単独投与、ドセタキセル等との併用療法が紹介されている。これは、標準的初回化学療法であるパクリタキセル及びカルボプラチンが前化学療法として用いられることから、これらの薬剤に耐性を有する再発 / 進行卵巣癌患者には、異なる薬剤を用いた治療を行っている現状を示していると考えられる。

< 白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する結論 >

本項の (1) と (2) で述べたとおり、本剤単独投与の白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有効性について、国内外で本剤単独投与時の成績に差はなく、リポソーマルドキソルピシンとの第 Ⅱ 相比較試験が 2 報報告され、本剤が治療の選択肢となり得ることが報告されてい

る。また、安全性についても卵巣癌に対して特異な有害事象や管理困難とする報告は見られていない。

また、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する本剤単独投与（1回投与量 800～1,250mg/m²を3週連続投与後1週休薬）での海外第Ⅲ相試験は複数報告されており、奏効率は13～22%、生存期間中央値は6.2～9カ月の治療成績が示されている（Gynecol Oncol 2003; 90: 593 など8試験）。当該海外での使用実態、及び国内使用実態を考慮すると、本剤は近年、主に白金製剤耐性再発卵巣癌を対象として単独投与で用いられていると考えられる。当該使用は欧米でも同様であり、本剤単独投与は欧米でも、白金製剤耐性再発卵巣癌に対して標準的に用いられる薬剤の一つと位置づけられている。

以上より、本剤単独投与の白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を医学薬学上公知として判断することは可能と検討会議は考える。

なお、本剤は、白金製剤感受性の再発卵巣癌に対しては、JHQJ 試験（1,000mg/m²の2投1休とカルボプラチン AUC 4（3週毎）の併用とカルボプラチン AUC 5 との比較試験）の結果が報告されている。しかし、本項の（1）に示したとおり、本試験では、カルボプラチン単独投与に対する本剤とカルボプラチン併用投与でのOSの延長効果は不明であること、加えて、日本での本剤とカルボプラチンとの併用については使用実態が文献上、確認できず、医療現場でも一般的に用いられていない。このため、今回の要望に関して、白金製剤感受性の卵巣癌に対するカルボプラチンとの併用ではなく、白金製剤耐性再発卵巣癌に対する有用性を検討することが妥当であると検討会議は判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【設定の妥当性について】

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したように、海外で2つの第Ⅲ相比較試験（J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8、2008; 26: 890-6）が白金製剤抵抗性の卵巣癌患者を対象に実施された。

1つは、白金製剤抵抗性の卵巣癌に対する本剤（1000mg/m²週1回投与を2週連続し1週休薬）とリポソーマルドキソルビシン（PLD：50mg/m²を4週に1回投与）のPFSの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるPFSについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった（PFS中央値は本剤群3.6カ月、PLD群3.1カ月、p=0.87）。

筆者らは、本試験は同等性試験ではないものの、本剤がリポソーマルドキソルビシンと同様の有用性を示したことから、本剤単独投与はタキサン製剤治療歴を有する白金製剤抵抗性の再発例に対する治療の選択肢の一つとなり得ると結論付けている。

別の1つは、白金製剤とパクリタキセル併用投与1レジメンのみの前治療歴を有する卵巣癌に対する本剤(1,000mg/m²週1回投与を3週連続し1週休薬)とリポソーマルドキソルピシン(PLD:40mg/m²を4週に1回投与)でのTTPの比較を主目的として実施された。主要評価項目であるTTPについて両群間で統計学的に有意な差が認められなかった(TTP中央値は本剤群20週、PLD群16週、p=0.411)。

筆者らは、本剤は白金製剤を含む治療終了後12ヵ月以内に再発した症例に対して、リポソーマルドキソルピシンと同様の有用性を示し、治療の選択肢の一つと考えられると結論付けている。

また日本では、本剤の単独投与において、多剤治療後再発上皮性卵巣癌に対する有効性に関する臨床研究(Intl J Clin Oncol 2008; 13: 345-8)が報告されており、本剤は1回1,000mg/m²、3週連続投与後1週休薬の用法・用量にて投与された。その結果、奏効率は17.9%(5/28例)であり、奏効例は全てPRであり、TTP中央値は8.8ヵ月、生存期間中央値は11.2ヵ月であった。

以上、及び「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」、「6.(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床試用実態について」、「7. 公知申請の妥当性について」の記載内容より、本剤単独投与は、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者において、リポソーマルドキソルピシンと同様の位置付けにおいて使用されるものと考えられる。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、リポソーマルドキソルピシンと同様の内容を設定することが適当と考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/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。

【設定の妥当性について】

現在までに臨床試験成績及び臨床使用経験より、以下の知見が得られており、上記用法・用量を設定することが適当と考える。

- 海外で白金製剤耐性再発卵巣癌を対象に実施された2つの第 相試験(J Clin Oncol 2007; 25: 2811-8、J Clin Oncol 2008; 26: 890-6)では、1,000mg/m²の2週連続投与後1週休薬、及び3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 再発卵巣癌を対象に実施された、本剤単独での海外第 相試験 8 試験では、800~1,250mg/m²の3週連続投与後1週休薬の用法・用量が用いられ、一定の有効性が確認された。
- 国内の報告より、本剤は国内において、主に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して、単独投与として用いられ、その用法・用量は800~1,000mg/m²の3週連続投与後1週休薬であった。

国内使用実態、海外の主な試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000 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。」

とした。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, Wang Y, Scribner DR Jr, Marciniack M, Naumann RW, Secord AA.: Randomized Phase Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2811-2818
- 2) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, Del Medico P, Scalttriti L, Katsaros D, Priolo D, Scambia G. Phase Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896.
- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707.
- 4) Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419-1425.
- 5) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum Topotecan Combinations Versus Topotecan

- Alone for Recurrent Ovarian Cancer: Results of a Phase Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-3182.
- 6) Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, Parkin D, Symonds R, Paul J, Lewsley L, Coleman R, Reed NS, Kaye S, Rustin GJ. SCOTROC 2A: Carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(1):62-68.
 - 7) Maurie Markman, Kenneth Webster, Kristine Zanotti, et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):593-596.
 - 8) Giuseppe D'Agostino, Frederic Amant, Patrick Berteloot, et al: Phase study of gemcitabine in recurrent platinum-and paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):266-269.
 - 9) G von Minckwitz, T Bauknecht, CM Visseren-Grul and JP Neijt. Phase study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1999;10(7):853-855.
 - 10) M Friedlander, MJ Millward, D Bell, et al. A phase study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1343-1345.
 - 11) Jeremy D Shapiro, Michael J Millward, Danny Rischin, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):89-93.
 - 12) Birthe Lund, Ole Paaske Hansen, Karen Theilade, et al. Phase study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(20):1530-1533.
 - 13) CR Underhill, FX Parnis, MS Highley, et al. Multicenter phase study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs.* 2001;12(8):647-652.
 - 14) Watanabe Y, Koike E, Nakai H, Etoh T, Hoshiai H. Phase study of single-agent gemcitabine in heavily pretreated Japanese patients with recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(4):345-348.
 - 15) 江藤智麿, 渡部洋, 中井英勝, 上田晴彦, 星合昊. 多剤治療後再発卵巣癌に対する塩酸ジェムシタビンの有効性に関する院内臨床第 相試験成績. *産婦人科の進歩.* 2009; 61(1):31-34.
 - 16) Itani Y, Hosokawa K, Ito K, Takeuchi S, Tabata T, Tsubamoto H, Fujita H, Akiyama M, Adachi S. A Phase I/II Study of Docetaxel and Gemcitabine Combination for Chemotherapy-resistant Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1521-1526.
 - 17) Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F, Scambia G. Scambia: Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. *Ann Oncol.* 2006;17(Supplement 5):v188-v194.
 - 18) 日本臨床腫瘍学会編集. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版. 東京: 南江堂; 2009:p 604-615.
 - 19) DeVita VT Jr, Weinberg RA, DePinho RA, Lawrence TS (ed), Rosenberg SA (ed). *Cancer. Principles & practice of oncology* 8th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2008;p 1584-1586.
 - 20) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Treatment. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/13112.cfm>. Accessed May. 20, 2010.
 - 21) 日本婦人科腫瘍学会編. 卵巣がん 治療ガイドライン第 2 版. 東京: 金原出版; 2007:p 67-69.
 - 22) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Ovarian Cancer. V.2. 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. Accessed May. 31, 2010.
 - 23) NCI. Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>. Last Modified: May. 28, 2010. Accessed May. 31, 2010.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 シクロホスファミド水和物
 全身性血管炎の寛解導入効果 等の適応追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：シクロホスファミド水和物	
	販売名：エンドキサン錠 50mg、注射用エンドキサン 100mg・同 500mg	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、小児薬物療法検討会議 等	
要望内容	効能・効果	<p>全身性血管炎の寛解導入効果 全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果 多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症 強皮症 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病等）</p> <p>注） および は日本リウマチ学会（経口・静注剤） は厚生労働省難治性血管炎研究班（静注剤） ～ を含め および は小児薬物療法検討会議（静注剤）の要望</p>
	用法・用量	<p><日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎研究班> [経口] 連日投与 50～200mg/日、必要に応じ適宜増。 [注射] 成人、小児とも連日投与 3～6mg/kg/日；間歇投与（2～5日間歇）10～15mg/kg/日；大量間歇投与（21～28日間歇）20～40mg/kg/日、白血球が減少してきた場合には、2～3日おきに投与し、正常の1/2以下に減少した場合には一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。</p> <p><小児薬物療法検討会議> 通常、成人および小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1回 500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週とすること。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤	特になし

	形追加等)	
備考	平成 21 年 7 月 29 日に開催された小児薬物療法検討会議において、 、 、 に加え、 強皮症、 血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎、混合性結合組織病） に対し効能追加の要望が提出されているため、本報告書に併記した。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性

【日本リウマチ学会の の要望に対する見解】

本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査したところ、本疾患が大型・中型の血管に発現した場合、障害された血管に対応した臓器が障害され、腎臓の中型以上の血管障害では、急激に進行する高血圧と腎機能障害を呈すること、小型血管炎では進行すると運動障害や腎臓では重篤な腎炎が発現することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）(区分 ア)」と位置づけた。

【日本リウマチ学会の の要望に対する見解】

全身性エリテマトーデス（SLE）は、臓器病変として腎障害を 80%以上の割合で併発し（ループス腎炎）し、高率に持続性蛋白尿や細胞性円柱を認め、治療の時期を失するとネフローゼ症候群や腎不全に至ることが報告されている。その重篤性に鑑みると医療上、必要性は高いと判断し、「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）(区分 ア)」と位置づけた。

【厚生労働省研究班の の要望に対する見解】

本疾患は治療が行われないと死に至る疾患であるが、早期に診断し早期に十分な治療が行われれば寛解状態に誘導することが可能である。しかし、高度に進行した場合は腎不全となり血液透析を必要とする。その重篤性に鑑みると「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）(区分 ア)」と位置づけた。

【小児薬物療法検討会議の 、 、 、 および の要望に対する見解】

自己免疫疾患に属するこれらの疾患は、小児、成人の区別なく、多彩な臓器症状（皮膚、関節、心臓、腎臓、漿膜、神経、血管等）と炎症所見を呈し、早期診断、早期治療が重要である。治療が遅きに失すると死亡あるいは重篤な結果（腎不全、多臓器不全）に至ることから、重篤性の区分はア（生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患））と判断した。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

シクロホスファミド静注療法（IVCY）の成人リウマチ性疾患への応用は 1980 年代後半から試みられ、ループス腎炎や血管炎に対する有効性はすでに確立している（1965 年ドイツで承認されている）。びまん性増殖性ループス腎炎に対しては、1960 年代ステロイド薬単剤で治療が行われ、その 5 年生存率は 20%以下と報告されていた。IVCY はステ

ロイド薬単剤に比べ腎機能の低下を抑えること、従来の経口シクロホスファミド療法より有効性が高く副作用が少ないことより、びまん性増殖性ループス腎炎の基本的な治療法となっており、また SLE の難治性病変に対しても有効であるという報告もなされている。

小児における IVCY は、教科書的にも難治性小児リウマチ性疾患に対して、ステロイド薬と並ぶ、あるいはより優れた標準治療薬として、単剤あるいはステロイド薬との併用で有効であるとされている (Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology, 5th ed. 2006. pp379, 431, 459, 485, 515, 555-556)。ドイツでは進行性自己免疫疾患が適応とされているが、このうち小児リウマチ性疾患で適応取得が必要と考えられるものは SLE、強皮症、全身性血管炎および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患である。ドイツでは全身性血管炎 (ネフローゼ症候群を伴う場合も含む) も適応とされているが、これには大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎も含まれるべきである。更に、血管炎としての類似性と本治療の類推される作用機序、また代替治療が無くかつ個別疾患での評価が難しい希少疾病であることを踏まえ、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患、例えば若年性皮膚筋炎 (皮膚や筋肉に多発性に炎症を起こし早期に免疫複合体型血管炎を呈する) や混合性結合組織病 (SLE および若年性皮膚筋炎の臨床症状を有し血管炎が認められる) についてもあわせて適応拡大が必要と考えられる。これら疾患には、小児と成人の切り分けは困難なものが多く、小児のみを対象とした適応拡大では現場に混乱を招く可能性が高い。小児のみでなく合わせて成人の適応拡大を行うことが、我が国における進行性自己免疫疾患の適正な治療に必要であると考ええる。

2) 医療上の有用性

【日本リウマチ学会の 要望に対する見解】

成書には、全身性血管炎は適切な治療を行わなければ死に至る病であるが、早期の治療により寛解状態に至ることが多いとの記載がある。しかし腎障害が高度に進行した場合は腎不全となり血液透析が必要となる。血管炎に対しては、シクロホスファミドを含む免疫抑制剤が、欧米だけでなく国内でも日常診療における標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

【日本リウマチ学会の 要望に対する見解】

SLE は、症状が腎臓のみならず全身に及ぶため日常生活に著しい影響を及ぼす。シクロホスファミドとステロイドの併用療法、シクロホスファミド間歇大量静注投与は欧米でも標準療法に位置づけられており、医療上の有用性は「区分 ウ」と判断した。

【厚生労働省研究班の 要望に対する見解】

多発性血管炎、ヴェゲナ肉芽腫は腎臓や肺等の主要臓器に血管炎による障害を引き起こす。血管炎の活動性を完全に抑制する寛解導入治療に本剤は公知の薬剤として広く使用され、欧米においては標準的療法に位置づけられていることから、医療上の有用性は高いと判断した (区分 ウ)。

【小児薬物療法検討会議の 、 、 および の要望に対する見解】

小児薬物療法検討会議からの要望として挙げられた、SLE、強皮症、全身性血管炎、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患は、その多くが治療に抵抗して死亡率が高く、または重い障害を残すような難治性病態を特徴とする。治療の主体はステロイド剤ではあるが、ステロイド抵抗性や副作用の問題もあり、現在、寛解導入を目的としてシクロホスファミドとの併用療法が公知の療法として広く用いられている。本剤の使用により、これらの疾患の生命予後は改善し、患者のQOLの向上にも多大に貢献していることから、医療上の有用性は高いと判断した（区分ウ）。

（小児薬物療法検討会議の報告書抜粋）

わが国の全国調査によると、SLEは16歳未満の子供10万人に4.70人、若年性皮膚筋炎は1.74人、混合性結合組織病は0.33人、全身性血管炎（川崎病を除く）は0.19人、強皮症は0.10人であるが、これらの小児リウマチ性疾患がIVCYの対象となる（横田俊平、平成12年度厚生科学研究補助金（H11-子ども-003））。特に、SLEでは、ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治性病変の治療に不可欠な薬剤であり（Clin Rheumatol 2006;25:515-9, リウマチ 2003;43: 932-7, Clin Rheumatol 2004;23:395-9）実際の治療方式が提案・施行され有効性が示されている（Pediatr Clin North Am1995; 42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。また、強皮症（リウマチ 2003;43: 660-6）血管炎症候群（J Pediatr 2004;45:517-22, 小児内科 1996;28:530-5）および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患の一つである若年性皮膚筋炎（Neurology 1980;30:286-91, リウマチ 2002;42:895-902）の重症型においても、IVCYの重要性は広く周知されている。安全性についても既存の治療法と比較して優れており、本邦ではすでにリスク・ベネフィットを勘案した上で難治性の各種リウマチ性疾患に広範に使用されている。

本剤の作用機序から鑑みて、副作用の報告も少なくない。短期的なものとしては、骨髄抑制、易感染性、嘔気、脱毛、白血球・血小板減少、出血性膀胱炎、肺障害、心毒性、アレルギー反応等が報告されている。また、中・長期的なものとして、生殖腺への影響、悪性腫瘍の出現が問題にされている。結論として、疾患の重篤性と、より良い代替治療がないことから、リスク・ベネフィットを勘案した上で、臨床的にその必要性は極めて高いと考えられる。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	悪性腫瘍 シクロホスファミドは感受性悪性腫瘍に対しては単独で効果があるが、他の抗悪性腫瘍剤と同時に又は連続してよく使用される。シクロ

	<p>ホスファミド治療に感受性のある悪性腫瘍は以下のものがある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性リンパ腫 (ANN Arbor 分類での 期と 期), ホジキン病, リンパ球性リンパ腫 (小結節又は広汎性), 混合細胞型リンパ腫, 組織球性リンパ腫, バーキットリンパ腫 2. 多発性骨髄腫 3. 白血病: 慢性リンパ球性白血病, 慢性顆粒球性白血病 (急性転化には通常無効である) 小児においては急性骨髄性と単球性白血病, 急性リンパ芽球性 (stem-cell) 白血病 (寛解期に投与されるシクロホスファミドは第1寛解期の延長に効果を有する) 4. 菌状息肉腫 (進行性) 5. 神経芽腫 (播種性) 6. 卵巣癌 7. 網膜芽腫 8. 乳がん <p>非悪性腫瘍</p> <p>腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群</p> <p>シクロホスファミドは、腎生検で診断された小児の微小変化型ネフローゼ症候群の注意深く選択された症例において使用する。しかし、初回治療として使用してはならない。</p> <p>十分な副腎皮質ステロイド治療にて適切な効果が得られなかったか、副作用が認容できなかったこの疾患の小児に使用するシクロホスファミドは、寛解を導入するかもしれない。シクロホスファミドは、成人のネフローゼ症候群又は他の腎疾患への適応はない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>悪性疾患の治療 成人・小児 抗腫瘍薬として使用する場合、血液学的に異常のない患者には、40-50mg/kg を 2 日から 5 日に分割し静脈内投与する。別の静脈内投与方法として、10-15mg/kg を 7 日から 10 日毎に、あるいは 3-5mg/kg を週 2 回投与する。経口投与の場合は、初回投与および維持投与ともに 1-5mg/kg/日の範囲で投与する。静脈内投与や経口投与に関しては、他に多くの用法・用量が報告されている。用法・用量は、抗腫瘍活性の程度と白血球減少症の両方あるいはいずれかの状態を勘案して調整する。白血球数の 2000 個/mm³ 以下の一過性の減少 (短期治療後) あるいは継続した 3000 個/mm³ 以下の減少 (継続療法) は、顕著な顆粒球減少症や重篤感染のリスクが無ければ、認容する。他の細胞毒性薬と併用される場合、他の薬剤同様、本剤の減量を考慮する。</p>

	「最低限」生検で確認されている小児のネフローゼ症候群に対しては、毎日 2.5-3mg/kg を経口で 60-90 日間投与することが推奨されている。
承認年月（または米国における開発の有無）	の疾患の一部を除き、 、 、 、 ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	
2) 英国	
効能・効果	本剤は細胞障害性薬で、成人・小児の悪性腫瘍治療に用いる。単剤で幅広い悪性腫瘍の縮小にある程度の効果を有する。本剤は他の細胞障害性薬、放射線あるいは手術と併用して使用される。
用法・用量	投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。多くの適用症で用いられる用法・用量は以下のとおり。治療は明確な回復や改善が認められるまで継続する。なお、白血球減少症の程度が容認できない場合は中断する。 一般的な用法・用量：80-300mg/m ² を毎日単回静脈内投与、或は分割して経口投与する。300-600mg/m ² を週1回静脈内投与する。 高用量での用法・用量：600-1500mg/m ² を単回静脈内投与あるいは短時間の点滴で、10-20日間隔で投与する。
承認年月（または英国における開発の有無）	、 、 、 、 ともに未承認（2010年6月4日現在）
備考	
3) 独国	
効能・効果	シクロホスファミドは、他の化学療法と併用又は単独にて下記疾患に使用 白血病： 急性又は慢性リンパ性および骨髄性白血病 悪性リンパ腫： ホジキン，非ホジキン悪性リンパ腫，形質細胞腫 転移性および原発性悪性固形腫瘍： 卵巣癌，睾丸腫瘍，乳癌，肺小細胞癌，神経芽腫，ユーイング肉腫 自己免疫疾患の増悪期： 例えば、関節リウマチ，乾癬性関節炎， <u>全身性エリテマトーデス</u> ， <u>強皮症</u> ， <u>全身性血管炎</u> （例 ネフローゼ症候群），系球体腎炎の特定のタイプ（例 ネフローゼ症候群），重症筋無力症，自己免疫性溶血性貧血，寒冷凝集素疾患

	臓器移植時の免疫抑制治療
用法・用量	50mg 錠 <u>1日1-4錠(50-200mg)以上</u> 100mg、200mg、500mg、1g 注射液 <u>成人・小児とも連日投与:1日3-6mg/kg(120-240mg/m²) 間歇投与(2-5日間隔):10-15mg/kg(400-600mg/m²) 大量間歇投与(21-28日間歇):20-40mg/kg(800-1600mg/m²)</u> 白血球が減少してきた場合は、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承認年月(または独 国における開発の有 無)	、 、 、 、 ともに承認(2010年6月4日現在)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	転移性乳癌(腺癌)のアジュバント治療 卵巣癌, 肺小細胞癌および肺非小細胞癌, セミノーマ, 睾丸胎児性癌, 神経芽腫, ホジキン, 非ホジキンリンパ腫, 多発性骨髄腫, 急性白血病, 特にリンパ性白血病 高用量では、自家および同種の骨髄移植の前処置 低用量では、リウマチ, <u>全身性エリテマトーデスのいくつかの重篤な 症状</u> , ステロイド抵抗性の自己免疫ネフローゼ
用法・用量	シクロホスファミド経口投与の主な適応症は自己免疫性疾患である。 しかし、特定の抗腫瘍化学療法のプロトコールにも錠剤が記載されて いる。 成人および小児の通常用量は <u>100-200mg/m²/日(すなわち、2.5-5mg/kg/ 日)</u> の1-14日間サイクルである。投与を2-4週ごとに反復する。長期 療法では、それより低い用量 <u>40-100mg/m²/日(すなわち 1-2.5mg/kg/ 日)</u> を中断せずに使用できる。 錠剤は朝に空腹状態で服薬し、服薬時および服薬直後に十分量の飲み 物を摂取する。
承認年月(または仏 国における開発の有 無)	の疾患を除き、 、 、 、 ともに未承認 (2010年6月4日現在)
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業が申請を前提に実施した海外臨床試験は捕捉されなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

以下に文献の検索方法を示した。

進行性自己免疫疾患のうち、要望のあった疾患（全身性血管炎，SLE，多発性血管炎，ウェゲナ肉芽腫症，強皮症，若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）と皮膚筋炎と密接に関連すると考えられた多発性筋炎に対するシクロホスファミドの使用実態を調査するため、成人、小児を区別せず、海外文献についてはMEDLINE および EMBSE のデータベースを用いて検索した。MEDLINE は捕捉数が少なかったため、EMBSE での結果を検索式とともに以下に示した。

文献検索（EMBSE，1974年～2010年5月10日現在）

- Cyclophosphamide 132,657
- + Systemic Vasculitis（全身性血管炎）1,397
 - + Wegener Granulomatosis（ウェゲナ肉芽腫症）7,862
 - + Systemic Lupus Erythematosus（全身性エリテマトーデス）49,229
 - + Microscopic Polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎）587
 - + Periarthritis Nodosa（結節性動脈周囲炎）213
 - + Polyarteritis Nodosa（結節性多発動脈炎）6,180
 - + Scleroderma（強皮症）15,963
 - + Dermatomyositis（皮膚筋炎）9,192
 - + Polymyositis（多発性筋炎）153
 - + Mixed Connective Tissue Disease（混合性結合組織病）2,479

以上の検索結果に、更に human と Randomized Controlled Trial で絞込みをかけたところ、178 文献が捕捉され、うち、3 件が二重盲検比較試験の報告であった。

国内文献については医中誌のデータベースを用い検索を行った。

文献検索（医中誌，1983年～2010年5月20日現在）

- シクロホスファミド 635
- + 血管炎 53
 - + 全身性エリテマトーデス 27
 - + 皮膚筋炎 15
 - + 多発性筋炎 10
 - + 混合性結合組織病 3
 - + 強皮症 14

以上の検索結果に“無作為化試験”の検索語を加えたところ、捕捉されなかった。そこで、シ

クロホスファミドが上記の疾患の治療に用いられた文献全てを調査した。ちなみに、捕捉件数は血管炎 53 件、SLE27 件、皮膚筋炎 15 件、多発性筋炎 10 件、混合性結合組織病 3 件、強皮症 14 件であり、少数症例を対象とした報告が多かった。

小児に関しては、厚生労働省が主管する小児薬物療法検討会の報告書（平成 21 年 7 月 29 日）に、文献調査の結果が記載されていた。

文献検索（Pub Med，2007 年 1 月 28 日現在）

Cyclophosphamide 47,610

+ pulse（間歇）936

+ rheumatic disease（リウマチ性疾患）67

+ child or pediatrics（小児）11

なお、二重盲検比較試験の公表論文は捕捉されなかったとの報告であった。

1) 有効性を示す文献（二重盲検比較試験）

成人で捕捉された二重盲検比較試験は、以下の 3 つであった（小児薬物療法検討会議報告書抜粋）。

重度結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎に対し、コルチコステロイドと併用した 6 回シクロホスファミドパルス投与（1 回投与量記載なし）と 12 回シクロホスファミドパルス投与とで有効性を比較する試験を実施した。平均（±SD）フォローアップ期間は 32±21 ヶ月であった。生存分析の結果、12 回シクロホスファミドパルス投与群で再発率が有意に低く（ $p=0.02$ ，ハザード比 [HR]=0.34）、無事象生存率が有意に高かった（ $p=0.02$ ，HR=0.44）。一方で、死亡率は有意差のない（ $p=0.47$ ）ことが明らかになった。これらの結果から、6 回シクロホスファミドパルス投与の治療効果は、特に再発リスクの点で 12 回シクロホスファミドパルス投与より劣ることが判明した。シクロホスファミドパルスの副作用として、無月経、白血球減少症、軽度血小板減少症、帯状疱疹などがみられた。（*Arthritis Rheum.* 2003;49:93-100）

ループス腎炎に対する、メチルプレドニゾロンパルス療法とシクロホスファミドパルス療法（長期および短期）との比較試験。シクロホスファミドパルス群（1 回投与量 500～1000mg/m²）はメチルプレドニゾロンパルス群より、腎機能の維持に有効であり、より長期間にわたって投与されたほうが、原病の再燃回数も減少させた。長期シクロホスファミドパルス群でみられた副作用として、卵巣不全（5 例/13 例）、骨壊死（4 例/14 例）、白内障（3 例/14 例）があった。（*Lancet* 1992;340:741-5）

ループス腎炎に対し、メチルプレドニゾロンパルス療法群、シクロホスファミドパルス療法群、両者併用群について、腎性寛解の割合、血漿クレアチニンの上昇、腎不全への進行防止について、比較試験が行われた。シクロホスファミドパルス群（1 回投与量 500～1000mg/m²）は、両者併用群より低いが、メチルプレドニゾロン群より明らかに腎性寛解が図れた（62% vs 85% vs 29%）。また、副作用の出現については両者に大きな差異は認められなかった（無月経 11%、複数回の感染症 26%、帯状疱疹 15%）。

2) 有効性を示す文献 (無作為化試験およびその他)

【成人】

文献による使用実態調査で、有効性、安全性を記載した報告を疾患群ごとに纏めた。
全身性血管炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象疾患 (例数)	目的・レジメン	結論
1	Arthritis & Rheumatism 2005 Vol.52 (8) 2461-9	抗好中球 細胞質抗 体 (ANCA) 関連性血 管炎 (95) ¹	経口投与でのCYCとMTXの 有効性比較 cCYC群(46):2mg/kg/day 毎 日(最大150mg/day)寛解ま で(最低3、最高6ヵ月) MTX群(49):経口15mg/week 漸増最大20-25mg/week、12 週間継続	寛解率 cCYC群:93.5% (43/46) MTX群:89.8% (44/49) 再発率 cCYC群:46.5% MTX群:69.5% 再発までの時間は CYC群の方が長い
2	Ann Intern Med 2009 Vol.19 (150) 670-80	ANCA 関 連血管炎 (149) ²	CYCの経口投与とパルス投 与の比較 pCYC群(76):15mg/kg、2-3 週毎+PS cCYC群(73):2mg/kg 毎日 +PS	寛解到達時間 両群で差無し 寛解率(9ヵ月時点) pCYC群88.1% cCYC群87.7% 総投与量:pCYC群< cCYC群
3	Nephrol Dial Tranplant 2001 Vol.16 2018-27	ANCA 関 連血管炎 (143) ³	RCTの3試験(メタアナリシ ス)(経口とパルス比較) pCYC群 【Trial-1】15mg/kg/pulse、最 初の3回は2週毎、その後は 3週毎に投与。 【Trial-2】700mg/m ² で寛解ま で3週毎に投与。翌年は4、5、 あるいは6週毎。 【Trial-3】750mg/m ² /月で1年 間。 cCYC群 【Trial-1】2mg/kg/day、3ヵ月 (中央値) 【Trial-2】2mg/kg/day、寛解後 1年で25%まで減量し4ヵ月 毎投与とする。 【Trial-3】2mg/kg/dayの1年 間投与。	cCYC群との比較で pCYC群の寛解率 (OR 0.29; 95%CI 0.12-0.73)、感染リス ク(OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89)、白血球減 少(OR 0.36; 95%CI 0.17-0.78)、再発率 (OR 1.79; 95%CI 0.85-3.75)であった。
4	埼玉医科大学雑 誌 2002 Vol.29 (4) 221-8	MPO- ANCA 陽 性壊死性 半月体形 成性糸球 体腎炎 (20)	CYCパルス療法の有効性の 検討 MPのパルス療法(3日間、 7mg/kg)の後 pCYC群:750mg/回、4週毎 1年間、次の2年間は6ヵ月 毎。	治療3ヵ月間 MPO-ANCA値は pCYC治療群で有意 に低下。pCYC療法は 初期から実施するこ とで、腎予後、生命予 後の改善に有効。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与(IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

¹ ヴェゲナ肉芽腫症 89 例、顕微鏡的多発血管炎 6 例

² ヴェゲナ肉芽腫症 56 例、顕微鏡的多発血管炎 71 例、腎限局性血管炎 22 例

³ ヴェゲナ肉芽腫症 101 例、顕微鏡的多発血管炎 42 例

全身性エリテマトーデス

資料番号	雑誌名 公表年	対象となつた臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
5	Am J Med 2006 Vol.119 355.e25-355.e33	ループス腎炎 (212)	経口とパルス療法の有効性比較 pCYC 群 (109 例): 初回投与量 500mg/m ² 、但し 1000mg/m ² を目途。6 カ月間、毎月投与、その後は3 カ月毎に6 回投与。 cCYC 群 (103 例): 1-2mg/kg で経口投与、6-9 カ月継続。	cCYC 群の方が pCYC 群に比べ、完全寛解率は高かった (P=0.004)。 CYC の総投与量が初期治療効果と卵巣に対する毒性を決定した。cCYC は強毒性のため、high-risk 患者に適用。
6	N Engl J Med 2005 vol.353 (21):pp2219-28	ループス腎炎 (140)	ループス腎炎に対する pCYC (69 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 71 例) の有効性比較 (非劣性試験) pCYC 群: 500-1000mg/m ² 3 カ月毎+プレドニゾロン (1mg/kg/day) MMF 群: 500mg を1日2回経口投与、2週目は750mg を1日2回に増量、更に白血球数を勘案しながら最大1000mg (1日3回) に増量	24 週目の判定では、ループス腎炎に対する寛解導入効果は MMF の方が効果は高い。また安全性の面も良好。 但し、治験期間中の総有害事象数は pCYC の方が少なかった。
7	Nephrology (Carlton). 2005 Oct;10(5):504-10.	ループス腎炎 (44)	ループス腎炎に対する pCYC (25 例) と mycophenolate mofetil (MMF, 11 例) の有効性比較。 pCYC 群: 750-1000mg/m ² 毎月+プレドニゾロン (1mg/kg/day) MMF 群: 2g/day、6 カ月投与	両治療法ともに有効性、安全性は同等。 寛解率は pCYC 群 52%、MMF 群 58% (P<0.70)。臨床検査値、有害事象発現率に差なし。

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与 (IVCY)、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

強皮症

資料番号	雑誌名 公表年	対象となつた臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
8	Arthritis & Rheumatism 2007 Vol.56 (5) 1676-84	活動性の肺病変 (158)	cCYC 群と placebo 群の治療 1 年後の health-related quality of life (HRQOL) の比較	統計学的に各種の健康スコアが cCYC 群で有意に改善 (p<0.05)
9	Arthritis Research & Therapy 2008 Vol.10, R124, p1-9	間質性肺病変 (263)	CYC の経口、静注投与の有効性比較 (3 つの RCT 試験 meta-analysis と 6 つの前方向視的研究のまとめ) pCYC 療法: 投与間隔、投与量は試験ごとで異なる。投与量の範囲は 600-900mg/m ² 。 cCYC の場合: 1-2mg/kg/day	強皮症関連間質性肺炎の症状改善に CYC は有効ではなかった (12 カ月)。 努力肺活量、肺拡散能力に変化なし。

10	Arthritis & Rheumatism 2003 Vol.48 pp2256-61	間質性肺病変,皮膚硬化 (13)	cCYC (2-2.5mg/kg/day)とMP (30mg/day 隔日)の1年間にわたる併用療法の評価(特に血管内皮機能と臨床所見)	内皮機能スコア (E-selectin、トロンボモジュリン)と臨床検査値で有効性を評価。初期の強皮症に対しては、follow up 終了時、内皮機能スコア、肺機能等が有意に改善 (p<0.05)。
----	--	------------------	--	--

CYC:シクロホスファミド、pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

多発性筋炎/皮膚筋炎

資料番号	雑誌名 公表年	対象となった臓器障害 (例数)	目的・レジメン	寛解率 (再発率)
11	Rheumatology 2007;46:124-130	間質性肺炎 (17)	多発性筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎患者のpCYC療法について pCYC:300-800mg/m ² (4週毎に6回投与)+PS:0.5-1mg/kg/day(2週まで、その後は漸減)	有効性を労作性呼吸困難、肺機能試験(肺活量:VC%)、HRC-Tomographyで判定。 VC%:15%改善 (p=0.0034) HRCT異常像:24→14%に改善 (p=0.0055) 死亡も重篤な毒性も観察されなかった。
12	Inter Med 2008 Vol. 47: 1935-40)	血管炎を伴う皮膚潰瘍 (case report)	pCYC:10-15mg/kg 3-4週毎、10回投与+PS: 10→7.5→5mg/day(漸減)	pCYCの反復投与療法は血管炎を伴う皮膚筋炎の臨床的寛解に有効。
13	Pediatric Drugs 2002 Vol.4(5): pp315-21	皮膚,筋症状,及び間質性肺病変 (総説)	cCYC群:50-75mg/m ² pCYC群:≥500mg/m ²	難治性皮膚筋炎に有効。

pCYC:間歇シクロホスファミド投与、cCYC:経口シクロホスファミド投与、MP:メチルプレドニゾロン、MTX:メトトレキサート、PS:プレドニゾロン

要望のあった疾患ごとにシクロホスファミドの使用実態を文献調査したところ、本剤はステロイドとの併用で治療が困難な難治性疾患の寛解導入に広く用いられていることを確認した。投与ルートは経口あるいは静脈内(パルス)で、投与量は経口では、体重換算で1~2mg/kg/日の例が多く、最大2.5mg/kg/日であった。静脈内(パルス)では、体表面積換算で250~1000mg/m²の範囲で、500mg/m²の投与例が多かった。投与間隔は、低用量では連日、高用量では白血球数の減少を勘案しながら3~4週間隔で投与されていた。これらの投与量、投与間隔はドイツで承認されている用法・用量を逸脱するものではなかった。

【小児(小児薬物療法検討会会議報告書抜粋)】

小児については、小児薬物療法検討会議より使用経験のある疾患群ごとに、文献による使用実態調査が行われており、その報告を下表に示した。

疾患名	文献上での用量範囲	後方視的研究数 (有効報告数)	ケースシリーズ数 (有効報告数)	ケースレポート数 (有効報告数)
SLE	500~1,000 mg/m ²	2件 (2件)	11件 (11件)	9件 (9件)
強皮症	500 mg/m ²	-	-	2件 (2件)
大動脈炎症候群	1.5~2 mg/kg	-	1件 (0件)	2件 (2件)
結節性多発動脈炎	500~600 mg/m ²	1件 (1件)	-	5件 (5件)
顕微鏡的多発血管炎	500 mg	-	-	1件(1件)
若年性皮膚筋炎	500~1,000 mg/m ²	-	1件 (1件)	2件 (2件)
混合性結合組織病	700 mg/m ²	-	1件 (1件)	3件 (3件)

【有効性の疾患ごとのまとめ（成人・小児）】

疾患病態は基本的に成人と小児で同じであるが、成人については上述の文献や代表的な報告をもとに、小児については小児薬物療法検討会議の報告を引用し、有効性について以下に纏めた。

全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症）

成人の報告では、シクロホスファミドとプレドニゾロンとの併用で、抗好中球抗体（ANCA）が関与する全身性血管炎の治療報告が多数みられ、これらの疾患に対し公知の治療法と考えられた。しかしながら、シクロホスファミドの毒性が問題となることから、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートとの併用で評価が行われている。その結果、メトトレキサートの代替使用は可能だが、難治性（広範囲の病変で肺も関連している場合）の疾患の寛解誘導には不向きで、再発率もシクロホスファミドより高いとの結果であった。治療1年後も免疫抑制を継続する必要性を示唆するものであった。【Arthritis & Rheumatism 2005;52: 2461-9】

シクロホスファミドの投与方法として、ANCA 関連血管炎の患者を対象にパルス投与と連日経口投与の有効性・安全性の比較が行われている。寛解までの時間は、両投与群ともに差はなく（HR 1.098 [95%CI, 0.78-1.55]）、9ヵ月時点での寛解達成率は88.1% vs 87.7%であった。総投与量は経口投与で15.9g（11-22.5g）、パルス投与で8.2g（5.95-10.55g）であり、この投与量の差が副作用（白血球減少症）の発現件数に関わっている。【Ann Intern Med 2009;19:670-80】

シクロホスファミドの経口とパルス療法の有効性・安全性の比較が、メタアナリシスされており、上述の成績を裏付けるものであった。【Nephrol Dial Transplant 2001;16:2018-27】

その他、ケースレポートを中心に有効性を示す報告が公表されている。

小児を対象とした報告では、全身性血管炎のうち、結節性多発動脈炎（PAN）では後ろ向き研究で評価が行われており、対象のPAN 26症例（平均年齢9.3歳）のうち、無

治療が 4 例、治療例では経口プレドニゾン単独 9 例、プレドニゾンと経口シクロホスファミド (2mg/kg/日、3 ヶ月投与) の併用 13 例 (経口プレドニゾンのみ 11 例、ステロイドパルス療法と経口ステロイド投与 2 例) の生存率が検討されている。プレドニゾンとシクロホスファミドの併用群ではそれぞれ 1 年、5 年生存率は 72.5%、60% と良好で、PAN の治療には効果的であり迅速で積極的な治療が必要であることが示されている。(Pediatr Nephrol 2000;14:325-7)

SLE

成人の報告では、ステロイド薬および複数の免疫抑制薬に抵抗性の SLE 患者 14 例 (平均年齢 35±10 歳) に、50mg/kg の大量のシクロホスファミドを連続 4 日間投与した。14 例中 11 例で著明な臨床症状の改善、SLE 疾患活動性インデックス (SLEDAI) の低下およびステロイド薬の減量が図れ、各臓器に対して良好な反応を示した。この結果、5 例が完全寛解に、6 例は部分寛解に到達することができた。(Arthritis Rheum 2003;48:166-173)

また、成人の重度ループス腎炎の報告では、シクロホスファミド (0.75g/m²) とメチルプレドニゾンによる標準的なパルス療法を受けた 38 例の重度ループス腎炎患者 (平均年齢 26±11 歳) を対象に、その転帰を SLE 疾患活動性インデックスの改善度で評価し、不良な予後に関連する変数を特定する目的で前向き研究を行った。8 年間のフォローアップ期間経過時点で、患者のうち 5 例 (13%) で末期腎不全 (ESRD) が、10 例 (26%) で持続性のタンパク尿 (24 時間あたり 1g を超える) が、15 例 (39%) で少なくとも 1 回の再燃がみられた。ESRD に関連する主な変数は、高い慢性指数、間質性線維症 (p = 0.04)、持続的高血圧 (p<0.0001)、治療後の低補体血症 (p = 0.002) であった。持続性のタンパク尿と関連したのは、尿細管萎縮 (p = 0.01)、持続的高血圧 (p = 0.0001)、治療後の低補体血症 (p = 0.0281) であった。持続的な抗二重鎖 DNA 抗体陽性と治療後にも認められる低補体血症 (p = 0.0118) が、腎炎再燃と関連していることが判明した。(Lupus 2003;12:287-96)

コルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドパルス静注療法 (IVC) とミコフェノレートモフェチル (MMF) 経口療法の増殖性ループス腎炎に対する寛解誘導効果の比較が無作為化比較試験として行われている。WHO 分類クラスで および のループス腎炎患者を IVC 群 (25 例、750-1000mg/m²、毎月、6 ヶ月間) と MMF 群 (19 例、2g/日、毎日、6 ヶ月間) に分け、寛解率、臨床検査値を指標に検討したところ、寛解率は IVC 群で 52% (13/25)、MMF 群で 58% (11/19) であった (p=0.70)。なお、完全寛解は IVC 群で 12%、MMF 群で 26% であった (p=0.22)。ヘモグロビン、ESR、血清アルブミン、蛋白尿、腎臓機能、SLE 活動指標スコア等については両群で差はみられなかった。治験終了時点での腎生検では、両群ともに活動指数は顕著に低下していた。慢性化指数は両群で上昇したが、IVC 群だけが顕著であった。副作用は、両群ともほぼ同じであった。これらのことから、シクロホスファミドに代えて、MMF をステロイ

ドとの併用でループス腎炎の中等度から高度の患者に投与することにより寛解誘導が可能との報告であった。【Nephrology (Carlton) 2005;10:504-10】

小児の報告では、後ろ向き研究が 2 件ありいずれも有効性が示されている。一つ目の研究では小児期発症 SLE (30 例) を治療法 (が採用された時期) により 3 群に分類した: I 群 8 例 (平均 10.5±2.9 歳); [寛解導入] メチルプレドニゾロンパルス (mPSL) 療法 + [維持療法] プレドニゾロン (PSL) 経口単独、II 群 10 例 (平均 14.6±2.0 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法 + [維持療法] PSL 経口 + ミゾリピン (MZB) またはアザチオプリン (AZP)、III 群 12 例 (平均 11.3±2.4 歳); [寛解導入] mPSL パルス療法 + 経静脈的シクロホスファミドパルス療法 (500mg/m²) + [維持療法] PSL 経口 + MZB または AZP。治療開始から 3 年後の C3、C4、血清補体価、抗 DNA 抗体価、SLEDAI スコア、再燃回数が統計学的に比較検討され、結果としては、発症時 3 群間で C3、C4 に有意差はなかった (C3:49.0 vs 65.0 vs 35.5mg/dL、C4: 5.0 vs 8.5 vs 3.5mg/dL) が、III 群で血清補体価は有意に低く (11.7 vs 26.9 vs 10.8U/mL)、抗 DNA 抗体価は有意に上昇していた (31.0 vs 17.5 vs 255.0IU/mL)、3 年後には III 群で C3 (72.0 vs 68.0 vs 87.0mg/dL)、C4 (9.0 vs 10.0 vs 11.0mg/dL)、血清補体価 (28.4 vs 28.6 vs 32.7U/mL) は有意に上昇し、抗 DNA 抗体価 (12.0 vs 6.8 vs 6.3U/mL)、再燃回数 (1.0 vs 0.67 vs 0.33 回) は低下した (いずれも p<0.05)、このことより、小児期発症 SLE の初期および維持療法で PSL に免疫抑制剤あるいはシクロホスファミドを併用することで良好な治療効果が認められたと考えられた。(リウマチ 2003;43:632-7)

もう一つの研究では小児期発症のループス腎炎 33 例 (平均 10.4±3.1 歳) において、臨床的および血液学的データの推移が後ろ向き研究により解析されている。I 群 19 例はコルチコステロイド単独あるいは AZP の併用を行った群、II 群 14 例はコルチコステロイドに経静脈的シクロホスファミドパルス療法 (0.5g/m²) を併用した群で、前者と比較して後者が生存率 (死亡例: 6 vs 0)、腎生存率 (糸球体濾過率: 80 vs 91 mL/min/1.73m²) とともに優っており、後者では治療を中止できた症例が 1 例みられた。このことより、小児ループス腎炎の経静脈的シクロホスファミドパルス療法は有効であったと述べられている (J Nephrol 2002;15:123-9)。またこれら以外にもケースシリーズ、ケースレポートとして、有効性を報告した論文は多い。

強皮症

成人の報告では、強皮症における微小血管構造の内皮損傷は、血管内皮細胞の接着分子の増加、および E-セレクトインやトロンボモジュリンといった血管内皮細胞に関連するサイトカインの増加と関連していることから、13 例 (平均年齢 37.8±11.3 歳) の初期強皮症患者においてプレドニゾロン・シクロホスファミド (2~2.5mg/kg/日) 併用療法が、血管内皮細胞に関連する E-セレクトインおよびトロンボモジュリンの濃度と患者の臨床症状にどのような影響を与えるかについて調べられた。シクロホスファミドとプレドニゾロンの併用療法によって、E-セレクトイン値は治療前 51ng/mL が治療後

33.4ng/mL に、トロンボモジュリン値は治療前 82ng/mL が治療後 74.6ng/mL と有意に低下した（前者 $p=0.008$ 、後者 $p<0.001$ ）。また、臨床症状や血液検査においては、強皮症の治療評価に一般に使用される skin score は治療前 48 点が治療後 32 点と著明に低下し（ $p=0.007$ ）、肺拡散能（DLco）も治療前 64.3%が治療後 76.3%と有意に改善した（ $p<0.001$ ）（Arthritis Rheum 2003;48:2256-61）【資料 10 と同じ】

強皮症と間質性肺炎に罹患した患者の肺機能へのシクロホスファミドの治療効果についてシステミックレビューとメタアナリシスが行われている。治療 12 ヶ月後の強制肺活量、一酸化炭素拡散能を指標に検討したところ、それぞれ、ベースラインからの変化が 2.83%（95%CI, 0.35-5.31）、4.56%（95%CI, -0.21-9.33）であり、後者においては統計学的有意な差は認めなかった。シクロホスファミド治療は強皮症が関連する間質性肺炎に対して臨床的意義のある改善を示さないとの報告であった。【Arthritis Research & Therapy 2008;10: p1-9】

活動性の強皮症に起因する肺障害患者を対象に、シクロホスファミド治療が患者の QOL（HR-QOL）に及ぼす影響について大規模に調査されている（158 例）。79 例ずつ、強皮症の治療でシクロホスファミドの投与を受けた群（投与量の記載無し）とプラセボ群とに分け、QOL への影響を 3 つの健康指標（SF-36、HAQ-DI と Mahler's dyspnea index）と SF-60 を用いて検討した。その結果、HAQ-DI、SF-36、一般状態、精神的活力、精神衛生スコア等において、シクロホスファミドはプラセボに対して有意に改善していた（ $p<0.05$ ）。また、シクロホスファミド投与群では、プラセボ群に比べ以下の項目等で臨床的に重要な改善（MCID）が達成されている：一時的な呼吸困難指標スコア（46.4% vs 12.75%）、SF36 mental component 要約スコア（33.3% vs 18.5%）。シクロホスファミドによる 1 年間の治療により、強皮症による肺障害患者の HR-QOL は改善されたことから、本剤の有用性が示唆される。【Arthritis & Rheumatism 2007;56:1676-84】
小児では、ケースレポートのみであるが有効性を示した報告がある。

多発性筋炎 / 皮膚筋炎，混合性結合組織病

皮膚筋炎や多発性筋炎は稀な疾患であり、報告数は少ないが、シクロホスファミド（50-75mg/m²）の経口連日投与により、治療抵抗性の皮膚筋炎が寛解したとの報告がある。【Pediatric Drugs 2002;4: 315-21】

また、多発筋炎/皮膚筋炎を伴う進行性間質性肺炎の治療に本剤のパルス療法が試みられている。17 例に対し、シクロホスファミド（300-800mg/m²）と経口プレドニゾン（0.5-1mg/kg/日；後に減量）の併用投与で、肺活量の改善（10%以上、 $p=0.0034$ ）、高解像度-computed tomography（HRCT）の画像改善（10 ポイント以上、 $p=0.0055$ ）があり、有効であったとの報告がある。【Rheumatology 2007;46:124-30】

ケースレポートではあるが、プレドニゾン（10→7.5→5mg/日漸減）とシクロホスファミド（10-15mg/kg で 3～4 週毎、10 回投与）の併用投与で、血管炎と皮膚筋炎の患者の臨床的寛解の誘導に有効であったとの報告がある。【Inter Med 2008;47:1935-40】

小児では、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病）についても、先の表に示したように、有効性を示す文献が公表されている。

（ 2 ） Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Cochran Review

成人での評価はあるが、小児についての評価はない。

Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis (Review). Suarez-Almazor ME, et al.

シクロホスファミドは抗マラリア薬やサラゾピリンのような疾患修飾抗リウマチ薬と同程度に、またメトトレキサートよりは効果は弱いですが、臨床的にも統計学的にも関節リウマチ患者における疾患活動性の抑制に有効である。しかし、毒性は強く、その使用は有用性が危険性に優る場合に限る。

Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Review). Trevisani VFM, et al.

中枢神経性ループスにおいては、シクロホスファミド治療はメチルプレドニゾロンパルス治療と比較して有用性が高いことが示唆されているが、明確な結論を得るには大規模で十分なランダム化対照試験を必要とする。

Treatment for lupus nephritis (Review). Flanc RS, et al.

将来新薬剤が登場しそのランダム化対照試験が完了するまで、ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法が増殖性ループス腎炎の腎機能を保持するための治療として最良の方法である。最少有効量で最短期間の投与が生殖腺の毒性を最小限にする。

Interventions for renal vasculitis in adult (Review). Walters G, Willis NS, Craig JC

腎血管炎は急速に進行する糸球体腎炎であり、急速に腎機能の消失に至る。ステロイドとシクロホスファミドを併用した免疫抑制療法が標準的な治療として推奨される。シクロホスファミドの間歇静脈内投与は、寛解率は高いが再発のリスクもある。アザチオプリンは、寛解後の維持療法として効果がある。

2) その他のレビュー

SLE の難治性病態の解明と治療の展開 - 難治性ループス腎炎 - 最新医学 2008, 65 (5) WHO 分類 型の腎症を中心に、ステロイド大量投与に反応を示さない難治性の病態にシクロホスファミド大量間歇静注療法 (IVCY) を行った。体表面積 1m^2 あたり $500\text{mg} \sim 1000\text{mg}$ 、通常 $500 \sim 750\text{mg}$ を $1 \sim 2$ カ月に 1 回投与した。投与回数については、6 回を目処に中止するのと長期的に継続するのでは、腎不全に移行する割合に相違はないが、長期的に継続した方が再発率は有意に低くなると報告されている。しかし、重篤な副作用を呈する場合もあるので、 $3 \sim 5$ ヶ月で効果がなければ中止し、長期的にも $1 \sim 2$ 年の投与を目処とする。副作用については、IVCY の方が持続経口投与に比較して低いと報告されているが、悪性腫瘍における発症率には差がないとする別の報告もある。

ANCA-associated vasculitides; Pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. J Autoimmunity 2009;32:163-171

「臓器に障害を及ぼすステージにある疾患の寛解誘導」の項に本剤に関する記載がある。クレアチニン値が $<500\mu\text{mol/L}$ の腎障害を含めて臓器に傷害を及ぼす ANCA 関連血管炎 (AAV) を全身性疾患として定義している。1990 年に実施された幾つかのオープン試験の成績で、臓器障害性の疾患に対する本剤の有効性が示されている。3 つの無作為化対照試験で、シクロホスファミドの経口投与と静脈内投与の寛解導入効果が検討された。この治験では、寛解率はどちらもほぼ同じであり、静脈内投与はシクロホスファミドの総投与量が少なく、感染や白血球減少症などの副作用も少なかった。しかし、メタアナリシスの結果、静脈内投与は再発率が高いと報告されている。別の試験で、全身性に疾患のある 160 例の AAV 患者にコルチコステロイドとの併用で、シクロホスファミドを経口 (2mg/kg/日) あるいは静脈内 (15mg/kg で最初の 3 パルスは 2 週毎、その後は 3 週毎) のいずれかで投与したところ、寛解率はどちらもほぼ同じで、副作用も差はなかったと報告し、シクロホスファミドを全身性 AAV 患者の寛解導入のための第 1 選択薬として位置付けた。近年の研究で、経口の方が静脈内投与に比べ、より有効であることが示されたが、経口は総投与量が増え、副作用や毒性も高まる。近年、少数例 (35 例) ではあるが、Mycophenolate Mofetil (MMF) がシクロホスファミドの代替となるか検討されている。MMF とシクロホスファミドの完全寛解率と腎臓の回復率を比較したところ、それぞれ MMF で 77.8%、44%、シクロホスファミドで 47%、15%であったとの報告があったが、その後実施した大規模試験で IVCY を凌ぐ成績は得られていない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 最新 膠原病・リウマチ学 宮坂 信之 朝倉書店 2001 年

SLE

多くの症例では、副腎皮質ステロイド薬が有効である。病態に応じて、ステロイド量を決定する。重篤な病態には大量ステロイド薬を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法を実施することがある。ステロイド薬で効果がない場合には、免疫抑制薬を用いる。アザチオプリン、シクロホスファミド、ミゾリビン、シクロスポリンなどが使用される。重症例では、 $500\sim 1000\text{mg}$ のエンドキサンを点滴するエンドキサンプルス療法も行なわれる。

2) 新・膠原病 診断と治療の最新ポイント 竹原 和彦他 診断と治療社 2004 年

免疫抑制剤が膠原病疾患に応用される場合は、副腎皮質ステロイド剤治療不応性の患者に使用されることが多い。シクロホスファミドは経口投与では、通常 $1\sim 2\text{mg/kg}$ で連日投与される。点滴静注によるパルス療法では、 $500\sim 1000\text{mg}$ を半年間は月 1 回、その後は 3 か月に 1 回投与する。寛解が得られた後も 1 年程度継続することが多い。

血管炎（結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，Churg-Strauss 症候群）

結節性多発動脈炎では、免疫抑制剤の併用により再発が有意に抑えられる。シクロホスファミドまたはアザチオプリン 1～2mg/kg/日が投与される。シクロホスファミドの大量間歇療法（500～750 mg/m²/月、6 ヶ月）が経口投与と同程度に有効であり、かつ、副作用が少ない。

結節性多発動脈炎，ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，Churg-Strauss 症候群）では、診断確定後、ステロイド大量投与とシクロホスファミドが併用される。

SLE

副腎皮質ステロイドに対して抵抗性あるいは副作用のために副腎皮質ステロイドの増量を避けたい症例に対しては、免疫抑制剤（シクロホスファミド 50～100mg/日、アザチオプリン 50～100mg/日）を併用する。内服では効果発現までに 2～4 週間を要する。WHO 分類の IV 型のループス腎炎に対しては、副腎皮質ステロイド内服に加えて、シクロホスファミド 750～1000mg の点滴静注を最初の 6 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 回、その後は 3 ヶ月に 1 回を約 2 年間にわたって行う方法（シクロホスファミドパルス療法）が長期予後の面からも有用性が高いことが証明された。

強皮症

早期肺病変に対するシクロホスファミドパルス療法に期待が寄せられている。

皮膚筋炎・多発性筋炎

筋炎に対しシクロホスファミド経口療法や大量静注療法が有効であったとする少数例での報告はあるが、対照試験の報告はない。特に血管炎や間質性肺炎の合併症に対して有効と思われる。通常、経口では 50～100mg/日、大量静注療法では 500～750mg/日を 3～4 週ごとに投与する。

3) Textbook of Pediatric Rheumatology (第 5 版), pp.342-567,2006

血管炎

大動脈炎症候群：本剤について記載なし。

結節性多発動脈炎：ステロイドが不応な例では経口でシクロホスファミドあるいはアザチオプリンが使われる。IVCY は腹腔・腸間膜血管に動脈瘤を形成するような、より重症型で適応と考えられている。

顕微鏡的多発血管炎：治療の詳細な記載はない。

SLE

シクロホスファミド（500mg/m²）は重症型、特に重症ループス腎炎や中枢神経系ループスの管理のためには重要な薬剤であり、重症腎炎や中枢神経型では第 2 選択薬として位置づけられている。本薬剤には毒性があるため、SLE の軽症型には使用せず、経験豊かな臨床医がリスク・ベネフィットを思慮しながら使用すべきである。IVCY は経

ロブレドニゾロンと併用することによって、再燃の予防や腎機能の保持を図ることができ、経口シクロホスファミドより副作用が少ない。7回毎月投与したあと、3ヵ月毎に2年間IVCYを施行する方式は優れており、成人・小児例ともに適用されている。IVCYは重症の中樞神経系の治療に威力を発揮し、他剤が無効な症例でも劇的な改善をみることがある。

強皮症

シクロホスファミドは肺線維症の治療に使用されている。多くの後ろ向き研究で、その有用性が示唆されている。

若年性皮膚筋炎

シクロホスファミドはステロイド抵抗性あるいは依存性症例に対して使用する免疫抑制薬のうちの一つである。シクロホスファミド報告例は公表されているものが少ないが、ステロイドに反応しない慢性潰瘍型に対して推奨する報告がある。

混合性結合組織病

重症な筋炎、腎や臓器障害を伴う患者では大量のステロイド薬を用いるが、とりわけ肺高血圧症のような生命を脅かす状況においてはシクロホスファミドを用いる。

4) Adolescent Rheumatology (第3版), pp.119-120, 312-314, 1999

血管炎

大動脈炎症候群：通常高用量のステロイドが使用されるが、ステロイドで改善がみられない症例ではシクロホスファミドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用される。

結節性多発動脈炎：ステロイド薬の投与にかかわらず重篤な臓器障害や病態の進行が認められる場合、シクロホスファミド(2 mg/kg/日)内服かシクロホスファミドパルス療法が施行される。

顕微鏡的多発血管炎：糸球体腎炎や他の主要臓器障害を有する症例では、高用量のステロイドとシクロホスファミドの連日投与が推奨されている。ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法の併用も行われている。

SLE

ループス腎炎や大脳炎のような重篤な症例では、シクロホスファミドが通常使用される。疾患活動性や治療反応性によって、IVCY(6ヵ月連続投与後、2~3ヵ月に1度投与を行い計2年間)が行なわれている施設が多い。本薬剤による男性および女性不妊に関わる問題は十代の患者では問題とされていたが、上記の投与計画で治療すれば25歳以下の患者の80%は不妊を免れるとの報告が存在する。

強皮症

本剤に関する記載はない。

若年性皮膚筋炎

筋原性酵素が正常化しても重症な状態に依然あるような場合、3週毎のシクロホスフ

アミド静注 (500mg/m²) が考慮される。その際、適当な水分投与と膀胱保護のための薬剤の使用が必要である。

5) Rheum Dis Clin North Am 20:265-99, 1994

SLE に対する免疫抑制薬療法についての総論。

シクロホスファミドはリウマチ性疾患の治療に広く使われるアルキル化剤で、種々の論文から SLE においてループス腎炎、中枢神経症状に有効な薬剤の一つであることが示されている。小児ループス腎炎では、シクロホスファミド 0.5 ~ 1.0g/m² を 1 ヶ月に 1 回 (いくつかの症例ではその後 3 ヶ月ごとに 3 年間) 投与し、1 年後に腎機能の改善と蛋白尿の減少がみられたが、間歇的投与後に治療を中止した 5 例中 3 例では疾患活動の再燃が認められた。ループス腎炎のシクロホスファミド治療期間は月単位よりも年単位で継続することを考慮する必要もある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 血管炎症候群の診療ガイドライン (循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 2006 - 2007 年度合同研究班報告) ¹⁴⁾

血管炎症候群の治療薬として、副腎皮質ステロイド剤に加えシクロホスファミドは難治性血管炎の治療に欠かせないとの以下の記載がある。「DNA をアルキル化して DNA の複製を阻害し、細胞死をもたらす。血球減少、肝障害、感染症などに注意する。また、本薬剤の代謝産物が膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を誘発するため、投与中は水分摂取を多くし、尿排泄を頻回にするとともに、間歇静注療法に際しては、予防薬としてメスナを投与する。総投与量が 5 ~ 10g 以上になると発癌性が増加する。また、精巣・卵巣障害にも注意する。血管炎に対する保険適用はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが勧められる」。具体的には、大動脈炎 (高安動脈炎): ステロイド療法がゴールデンスターダートであるが、ステロイド抵抗例、あるいは副作用により減量を余儀なくされる症例では、シクロホスファミドの経口 (50 ~ 100mg/日) あるいは静脈内点滴投与 (300 ~ 750mg/m²) が行われる。結節性多発動脈炎: 寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン 0.5 ~ 1mg/kg/日 [40 ~ 60mg/日]) を重症度に応じて経口投与するが、ステロイド治療に反応しない場合: シクロホスファミド点滴静注療法 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 又はシクロホスファミド経口投与 (0.5 ~ 2mg/kg/日) を行う。IVCY は、シクロホスファミド 10 ~ 15mg/kg/1 回 (500mg ~ 600mg/回) + 生理食塩水または 5%ブドウ糖溶液 500ml を 2 ~ 3 時間かけて点滴静注し、4 週間間隔、計 6 回を目安に行う。IVCY 治療中は白血球減少に注意し 3000/mm³ 以下にならないように次の IVCY 量を減量する。なお、シクロホスファミドは腎排泄性のため腎機能低下に応じて減量投与を行う。小型血管炎 (顕微鏡的多発血管炎・ヴェゲナ肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群): 副腎皮質ステロイド剤に免疫抑制剤を併用する治療により、本症の生命予後は著しく改善した。本症の病型別に免疫抑制療法を行い、感染症、呼吸不全が多い点、再

発・再燃が多い点に留意し、治療・管理にあたることが重要である。

2) 全身性強皮症・診療ガイドライン [竹原和彦他 日本皮膚科学会ガイドライン：日皮会誌：2007;117: 2431-43]¹⁵⁾

全身性強皮症に対してはプレドニゾロン（初期量：20～30mg/日）での治療が基本となるが、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。なお、シクロホスファミド内服は全身性強皮症に伴う肺線維症に対する二重盲検試験において、皮膚硬化に対する有効性が示されている。

3) 血管炎・血管障害ガイドライン [日本皮膚科学会ガイドライン．日皮会誌 2008;118: 2095-2187]¹⁶⁾ p2116, 2129, 2124, 2148, 2156

ヴェゲナ肉芽腫症の治療法として、全身型で腎症状のある場合、シクロホスファミド 50～100mg/日、プレドニゾロン 40～60mg/日の 8～12 週間の経口投与が、また、限局性ヴェゲナ肉芽腫症で活動初期の例に対しては、プレドニゾロン 15～30mg/日、シクロホスファミド 25～75mg/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）合剤 2～3 錠/日を 8 週間行うことが推奨されている。また、プライマリな全身血管炎に対する治療法の記載として、「全身血管炎は元来、無治療では死に至る病気であったが、ステロイドの使用で予後は改善され、1970 年代に NIH によりシクロホスファミドとステロイドの併用療法が導入されてから死亡率は劇的に改善された。厚生労働省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコール（2004）でも、初期治療にはステロイドとシクロホスファミド併用で 6 ヶ月以内に寛解導入するのが標準的な方法とされている。ステロイド単独よりも、ステロイドとシクロホスファミドの併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ、five-factor score（FFS）2 以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる。しかし、ステロイドとシクロホスファミドの併用では特に 65 歳以上で感染症との関連が強く、シクロホスファミドは用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ、また用量依存性に生殖機能不全を誘発するので、投与期間と総投与量の少ないシクロホスファミドパルス療法が多く試みられるようになった。重要な臓器疾患のない全身血管炎患者に対しては、シクロホスファミドの代わりにメトトレキサートが推奨されている。寛解率はシクロホスファミドで 93.5%、メトトレキサートで 89.8%と差はないが、再発率はシクロホスファミドで 46.5%、メトトレキサートで 69.5%とメトトレキサートで高くなる。Goek らは、再発率が高いのは、併用するグルココルチコイドの量と継続期間が短い（12 ヶ月以内に off している）ことも関係していると述べている。結節性多発動脈炎に対しても、「免疫抑制剤の全身投与は、副腎皮質ステロイド剤を含め他の治療に抵抗性の難治例においては考慮してもよいが、副作用につい

て十分留意する必要がある」との記載がある。

4) 難病情報センター：SLE 診断・治療指針

SLE の免疫異常を是正するためには副腎皮質ステロイド剤の投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。軽症例ではプレドニゾロン換算で1日 15~30mg、腎症のあるものは 40mg 以上、治療抵抗性のものは 60~80mg が用いられる。初回量は 2~4 週間前後継続したのち、臨床症状、理学的所見、検査所見などの改善を指標として 2~4 週毎に 10%を目安に漸減する。疾患活動性の指標としては、血清補体価、C₃、C₄、抗 DNA 抗体価（特に抗体 ds-DNA 抗体）が有用であるほか、血沈、尿蛋白、尿沈渣、血算などの検査所見が参考となる。ステロイド抵抗性の症例では、メチルプレドニゾロン 1日 500~1,000mg を 3 日間点滴静注するステロイドパルス療法が用いられる。ステロイド剤の維持量には、プレドニゾロン換算で 1日 10mg 以下が望ましい。ステロイド抵抗性の症例やステロイド剤に対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、アザチオプリン（1日量 50~100mg）あるいはシクロホスファミド（1日量 50~100mg）の経口投与がよく用いられる。しかし最近では、シクロホスファミド 500~750mg を 1~3 ヶ月ごとに点滴静注するエンドキサン・パルス療法が難治性病態に対してよく用いられる。本法は有効性が高いだけでなく、出血性膀胱炎、骨髄抑制などの副作用の発現が経口投与に比較して少ない。

5) 小児薬物療法検討会議（抜粋）：Lehman TJA, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. J Pediatr 1989;114:1055-60

SLE に対する治療方式が Lehman らによって提案・施行されその治療法と有効性は国際的に専門家から支持されている。SLE の重症例は寛解導入療法として、IVCY（1回 500mg/m²）を毎月 12~24 ヶ月間を単独で施行するか、抗凝固療法とともにメチルプレドニゾロン・パルス療法により炎症抑制を行った後に同様の IVCY を導入する（Pediatr Clin North Am 1995;42:1223-38, J Pediatr 2000;136:243-7, Paediatr Drugs 2007;9:371-8, Lupus 2007;16:677-83）。SLE 以外の強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患においても、同じ治療量および治療方式が施行されている。

わが国では、現在日本小児リウマチ学会の活動計画として。SLE、強皮症、全身性血管炎、難治性リウマチ性疾患の診療ガイドラインの作成を順次行っているが、ステロイド薬に次ぐ第 2 選択薬としてシクロホスファミド（500mg/m²）を 1 月 1 回静脈内注射する治療プロトコルを周知させることを念頭においている（横田俊平，武井修治，森 雅亮。『GUIDELINE 膠原病・リウマチ - 治療ガイドラインをどう読むか』 診断と治療社。2005）

6) 難病情報センター：多発性筋炎 / 皮膚筋炎，混合性結合組織病 診断・治療指針

定型的な多発性筋炎 / 皮膚筋炎に対しては副腎皮質ホルモンの経口投与が行われる。プレドニゾロン換算で1日40～60mgが初回投与量として用いられる。2～4週間にわたって初回投与量を継続したのち、理学的所見、検査所見の改善を確認した後、2週間に10%の割合で漸減する。ステロイド剤に反応が悪い場合には、免疫抑制剤の併用が試みられる。メトトレキサート（週5～15mg、経口投与あるいは筋注）あるいはアザチオプリン（1日50～100mg経口投与）が用いられることが多い。γ-グロブリン大量静注療法の有効性も指摘されているが、保険適応ではない。進行性の間質性肺炎を合併している症例では、早期よりシクロホスファミド大量静注療法を反復して行うことが試みられている。混合性結合組織病の治療に関して本剤の記載はないが、混合性結合組織病に関する調査研究班の報告書に、「シクロスポリンとシクロホスファミドとの併用で完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったとの報告（Dahl M. J. Rheumatol 1992; 19:11, 1807-9）」が紹介されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内では要望内容に係る開発は未実施。

注射用エンドキサン 100mg・同 500mg（シクロホスファミド水和物）およびエンドキサン錠^注は1962年8月より販売され、販売開始後48年経過している。国内では当初より抗悪性腫瘍剤として開発されており、今回の要望疾患に対する開発は実施されていない。

注）エンドキサン錠は、1992年に製剤工夫したエンドキサンPとして変更発売されたが、その後、メディケーションエラー防止対策として名称変更され、現在に至っている。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

国内の成人および小児における本剤の使用実態調査の成績を記載する。

【成人】

国内の文献調査では無作為化比較試験の報告は捕捉されなかったが、少数症例での報告や研究的なケースレポートがあり、いずれの要望疾患に対しても本剤が使用されている実態があった。特に、SLEや血管炎については多数の報告があった。いずれの疾患に対しても、投与量は研究的治療を除いて、概ね、経口では1～2mg/kg、静注では250～1000mg/m²の範囲で500mg/m²を主体に、投与間隔は経口では連日、静注では2～4週間隔で投与していた。シクロホスファミドは分裂細胞に作用してDNAをクロスリンクする（アルキル化作用）ことで、ターゲット細胞の細胞分裂を阻害するが、正常細胞にも同様に作用し、リンパ球、特にB細胞を強く減少することが報告されている。このため、静注では白血球数の回復をみながら2～4週間隔で間歇投与されている。これに加え、本剤は若年患者に対し卵巣障害、無精子症など性腺への影響や発癌率の上昇も懸念されることから、寛解導入目的の使用は6ヵ月を目処とし、長期投与を控える報告が多かった。

【小児】

小児リウマチ性疾患の難治症例を中心に本剤が投与されており、症例報告として有効性を示唆するものが存在する。今回新たに行った IVCY の使用実態調査では、鹿児島大 16 例、横浜市大 83 例、大阪医大 5 例の計 104 例のうちで、IVCY 初回投与時に 15 歳未満であった 92 症例で検討を行った。診断名は、SLE 40 例、強皮症 7 例、血管炎症候群 13 例、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 32 例（若年性皮膚筋炎，混合性結合組織病を含む）であった。

投与量はほぼ全例 500mg/m²/回で、投与回数は 5～10 回が 66.3%を、投与間隔（投与開始～6 ヶ月まで）は 3～5 週未満が 95.7%を占めていた。安全性については、15 歳未満の 92 症例のうち発現した有害事象は 37 例（40.2%）62 件であった。このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が最も高く 62 件中 29 件（46.8%）でみられた。有効性に関しては、主治医の判断であるが 96.7%で有効性があったと報告している（小児薬物療法検討会議 報告書:シクロホスファミド静注用小児リウマチ性疾患 2009 年）。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

すでに 5 項で述べたように、海外ではランダム化無作為試験を含め、多くの総説や教科書、ガイドラインに ~ の要望疾患に関する記載があり、その中で、シクロホスファミドはステロイドとの併用で経口あるいは静注で上記の難治性疾患に対する寛解導入の目的で使用が推奨され、多くの文献でその有効性と安全性が検証されている。近年の難治性自己免疫疾患の治療法の進歩により、シクロホスファミドに代わる免疫抑制剤が検討されてはいるが、検討例数が少なく、有効性、安全性に関する確固たるエビデンスが得られていない。したがって、シクロホスファミドは難治性疾患の寛解導入において使用される免疫抑制剤として第 1 選択薬の座を当分の間、堅持すると考えられる。

国内では、臨床研究として少数症例での報告はあるものの、大規模な RCT 試験の報告がないためエビデンス面で若干弱い。いずれの要望疾患に対してもシクロホスファミドでの治療が試みられており、多くの奏功例が報告されている。本剤の有効性は、前述した文献や教科書のみならず、学会のガイドラインにも記載されている。国内では教科書「新・膠原病 診断と治療の最新ポイント」や「循環器病の治療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班報告）」、「血管炎・血管障害ガイドライン（日本皮膚科学会ガイドライン 日皮会誌 2008 ;118, 2095-2187）」等に記載されていることから、臨床現場では本剤は公知の治療薬として位置付けられている。

以上、海外、国内の本剤の使用状況を踏まえ総合的に評価すると、日本リウマチ学会、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班および小児薬物療法検討会議より要望のあった全身性血管炎の寛解導入効果、全身性エリテマトーデスの難治性病態の寛解導入効果、多発性血管炎およびヴェゲナ肉芽腫症、強皮症、血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患（若

年性皮膚筋炎，混合性結合組織病等）に対して、本剤は有効性を示すことが期待される。多発性筋炎については、シクロホスファミドの皮膚筋炎に対する国内外の使用実態の調査過程で、多発性筋炎と皮膚筋炎は小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例（進行性の間質性肺炎合併症例等）に対する治療法もほぼ同じであることが明らかとなった。成書や総説には、両疾患は並列で記載され、シクロホスファミドを用いた治療法も記載されていることから、多発性筋炎に対しても、有効性が期待される。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献調査では、主な副作用として脱毛、無精子症、月経障害、白血球減少、感染症、嘔気・嘔吐、出血性膀胱炎、悪性腫瘍が報告されている。文献調査で日本人に発現した副作用は、海外で報告されたものとほぼ同じであった。

本剤は安全性確保の点から、重要な基本的注意として、既に添付文書に本剤が細胞毒性薬（アルキル化剤）であり使用にあたっては、骨髄抑制、出血性膀胱炎等の重篤な副作用が起こることがある、感染症、出血傾向の発現又は増悪に注意すること、肝中心静脈閉塞の発現に注意すること、性腺に対する影響を考慮すること、二次性悪性腫瘍の発生に注意すること等を記載しており、文献調査でも特段の副作用は捕捉されなかった。

（小児薬物療法検討会会議報告書抜粋）

小児に対しておこなった使用実態調査では、有害事象が92例中37例（40.2%）で認められたが、このうち嘔気・嘔吐の出現頻度が高く29例（31.5%）で観察された。重篤例は2例で、1例は糖尿病で併用したステロイド薬による一過性尿糖、もう1例は腰椎圧迫骨折で長期のステロイド薬投与による副作用と考えられ、経過観察目的で入院加療が行なわれたが、いずれもステロイド薬漸減により回復しており、本剤との直接的な因果関係は否定的である。その他、肝機能障害、出血性膀胱炎、白血球減少、帯状疱疹、感染症合併、口唇ヘルペス、腎不全がみられたが、その程度は軽度～中等度で、全例で軽快あるいは回復していた。結論として、副作用の危惧を考慮しても、その有効性は十分に認められ、重症で生命を脅かす状態に対して使用に踏み切る必要性が強く示唆された。

以上から、リウマチ性疾患に十分な知識と経験を有する医師のもとで、リスク・ベネフィットを勘案し、副作用の発現に十分注意して使用することにより、臨床上の問題はないと考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

（１）および（２）の要望内容に係る本剤の外国人および日本人における有効性、安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点はなく、本剤とステロイドを用いた治療法は、要望疾患に対する公知の治療法として用いられていることを確認した。

日本リウマチ学会および厚生労働省調査研究班より要望のあった 、 、 および小児薬物療法問題検討会で効能追加を検討した 強皮症については、既に外国（ドイツ）で効能・

効果が承認されており、国内外の治療ガイドラインにも記載されている。 の多発性筋炎 / 皮膚筋炎、混合性結合組織病等については、ドイツの添付文書中に具体的疾患名は記載されていないが、「自己免疫疾患の増悪期」での使用を承認されていること、更に、成書や教科書に加え、使用実績を示す信頼できる文献もあることから、本剤の要望に対する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

シクロホスファミドの使用実態を海外および国内の文献、成書、ガイドライン等により調査したところ、本剤はリウマチ性疾患の SLE (特にループス腎炎)、及び ANCA 関連血管炎、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群等の全身性血管炎の寛解導入に広く用いられている実態があった。また、本剤は、多発性筋炎 / 皮膚筋炎、強皮症、及び混合性結合組織病等においても、ステロイド薬との併用で広く用いられていた。このように、これらの疾患に対する本剤の臨床上的有用性は高いと考えられることから、効能・効果は下記のとおりとすることが妥当と判断した。

なお、効能・効果の記載について、本剤の使用は、生命及び主要臓器の機能維持に必須と考えられる患者に限定されるべきであることから「治療抵抗性」の文言を設定した。全身性血管炎については、比較的使用頻度が高いと推測される ANCA 関連血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群)、結節性多発動脈炎、大動脈炎症候群の 5 疾患名を明記した。また、多発性筋炎 / 皮膚筋炎においては、小児、成人の区別なく発症し、その病態も近似し、難治症例 (進行性の間質性肺炎合併症等) に対する治療法もほぼ同じと考えられることから、要望のあった若年性皮膚筋炎については、成人とは区別せず、多発性筋炎 / 皮膚筋炎に含めることとした。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg、エンドキサン錠 50mg

【効能・効果】

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎 (顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎 / 皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、および血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

(2) 用法・用量について

用法・用量については、成人と小児で用量が異なることなどから、成人と小児で書き分けることが妥当であると判断した。また投与間隔については使用実態等を考慮し、成人、小児ともに 4 週間に設定した。

成人の注射剤の用法用量について、要望のあった用法・用量には、ドイツの用法・用量 (大量間

歇投与（21-28 日間歇）：20~40mg/kg/日（800-1600mg/m²/日）がそのまま記載されていたが、国内の文献等から評価して、500~1000mg/m²とすることが妥当と判断した。用量については、臨床現場では500~1000mg/m²（体表面積）で使われており、単位も体表面積換算で問題ないとする。

錠剤については、要望のあった用法・用量は50~200mg/日であったが、文献調査により国内では50~100mg/日の投与であったことから、50~100mg/日とすることが妥当と判断した。

注射用エンドキサン 100mg、同 500mg

【用法・用量】

成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500~1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

エンドキサン錠 50mg

【用法・用量】

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50~100mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

要望内容の疾患はいずれも希少疾患で、患者は極めて少なく、国内の発生患者数はSLE（平成8年度、43,177人）、強皮症（推定6,000人以上）、皮膚筋炎・多発性筋炎（平成15年度、6,257人）、混合性結合組織病（平成20年度、8,600人）が難病申請患者数として把握されている。

文献調査の結果、要望内容に関して公表された最も古い年代の文献は、1970年代であり、その後も論文が公表され、これらの論文により成書や治療ガイドラインでシクロホスファミドが治療薬として推奨されていることから、臨床現場では十分に使用実態があると推測される。

一方、安全性は、疾患は異なるものの既に再評価も終了しており、十分に蓄積され添付文書に反映されているものと判断しているが、現在、塩野義製薬株式会社が継続して調査中である。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧⁴

- 1) Kirsten de Groot, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52: 2461-9
- 2) Kirsten de Groot, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;19: 670-80
- 3) Kirsten De Groot, et al. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27
- 4) 高平修司 . MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形性糸球体腎炎患者における副腎皮質ステロイドホルモン単独療法とシクロホスファミド併用療法の5年間にわたる比較研究 .*埼玉医科大学雑誌* 2002;29:221-8
- 5) Chi Chiu Mok, et al. Long-term Outcome of Diffuse Proliferative Lupus Glomerulonephritis Treated with Cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119: 355.e25-355.e33
- 6) Ellen M, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28
- 7) Loke M Ong, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:504-10
- 8) Dinesh Khanna, et al. Impact of Oral Cyclophosphamide on Health-Related Quality of Life in Patients With Active Scleroderma Lung Disease. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1676-84
- 9) Carlotta Nannini, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized

⁴ 括弧【】の文献については本報告書の参考文献として11.参考文献に記載した。括弧()の文献は小児薬物療法検討会議報告書内で引用された文献を示す。

- controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 2008 ;10: 1-9
- 10) Sule Apras, et al. Effects of Oral Cyclophosphamide and Prednisolone Therapy on the Endothelial Functions and Clinical Findings in Patients With Early Diffuse Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:2256-61
 - 11) Y. Yamasaki, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* 2007;46:124-130
 - 12) Shizuyo Tsujimura, et al. Complete Resolution of Dermatomyositis with Refractory Cutaneous Vasculitis by Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy. *Inter Med* 2008;47: 1935-40
 - 13) Ann M Reed and Maricarmen Lopez. Juvenile Dermatomyositis. *Pediatric Drug* 2002;4: 315-21
 - 14) 血管炎症候群の診療ガイドライン（循環器病と治療に関するガイドライン：2006 -2007年度合同研究班報告）
 - 15) 全身性強皮症・診療ガイドライン 日皮会誌 2007;117:2431-43
 - 16) 血管炎・血管障害ガイドライン 日皮会誌 2008;118:2095-2187

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ノギテカン塩酸塩
 卵巣癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ノギテカン塩酸塩（JAN），トポテカン（INN）	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本臨床腫瘍学会 卵巣がん体験者の会スマイリー 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	<p>< 日本臨床腫瘍学会 > 米国（AHFS Drug Information 2009） Topotecan is used for the treatment of advanced ovarian cancer in patients with disease that has recurred or progressed following therapy with platinum-based (i.e., cisplatin, carboplatin) regimens.(1,34,22) The current indication for topotecan is based principally on data from 2 clinical trials (including a multicenter, randomized study comparing topotecan with paclitaxel) in patients with advanced ovarian cancer.(1,28,35,36,2252) In these clinical trials, topotecan was administered at an initial dosage of 1.5 mg/m² IV over 30 minutes once daily for 5 days (as tolerated) followed by 16 treatment-free days (total of 21 days per treatment course); dosage of topotecan in subsequent cycles was adjusted according to hematologic tolerance.(1.28.36) 日本：<u>がん化学療法後に増悪した卵巣癌</u>（追加希望）</p> <p>< 卵巣がん体験者の会スマイリー > 卵巣癌</p> <p>< 日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会 > <u>小細胞肺癌、初回化学療法が無効であった再発卵巣癌</u>（申請）</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容は二重下線</p>
	用法・用量	<p>< 日本臨床腫瘍学会、卵巣がん体験者の会スマイリー > 卵巣癌について、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日30分以上かけて点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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。（追加希望）</p> <p>< 卵巣がん体験者の会スマイリー > 1. 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注</p>

		<p>し、少なくとも 16 日間休薬する。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増減する。</p> <p><u>2. 卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m² (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。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。</u></p> <p><日本産婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会> <u>ノギテカンの推奨投与量は 1.5mg/m² であり、21 日間の治療コースの第 1 日目から 1 日 1 回、連続 5 日間、30 分間かけて点滴静注する。腫瘍の進行がない場合には、腫瘍の反応性が遅い場合があるので少なくとも 4 コースの治療を推奨する (欧米)。本邦では、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.0mg/m² (体表面積) を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。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増減する (添付文書)。</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容は二重下線</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)</p>	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」 本疾患は悪性腫瘍であることから、アに該当すると考える。</p> <p>(2) 医療上の有用性 「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」 欧米治療ガイドライン (NCCN2009 年)、NCI - PDQ^R 等の治療ガイドラインでも本剤を白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に使用することが推奨されており、該当すると考える。 以下、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌における本剤の医療上の位置付けを示す。 卵巣癌の治療には、化学療法が効果的であるものの、多くは再発を繰り返すのが現状である。一般的に、抗癌剤を使い続けると耐性を示すようになっていたり、蓄積毒性により投与の継続ができなくなったりする場合があるため、複数の抗癌剤による治療が必要となる。 ノギテカン (以下、本剤) は、交叉耐性の少ない薬剤であり、有効性が認められ世界 80 カ国以上で使用されている。本剤の主な毒性は、血液毒性 (好中球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少等) である。これらは、可逆的であり蓄積性はなく、G-CSF 製剤、血液製剤等の適切な処置により対処可能である。また、非血液毒性は、主に消化器症状であるが、可逆的で回復性が認められる。 以上のように、本剤は白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して有用であると考える。</p>

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>1) 米国</p>	<p>・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌</p> <p>・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌</p> <p>StageIVBの再発,もしくは手術+放射線治療による根治的治療が困難な難治性の子宮頸癌(トポテカン/シスプラチン併用療法)</p> <p>注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>1) 米国</p>	<p>卵巣癌及び小細胞肺癌: <u>ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数 > 1,500/mm³, 血小板数 > 100,000/mm³ でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は 1.5mg/m² で, 21 日間の治療コースの 1 日目から 1 日 1 回, 連続 5 日間, 30 分間以上かけて点滴静注する. 腫瘍の進行がない場合でも, 腫瘍反応性が遅い場合があるので, 少なくとも 4 コースの治療を推奨する. 卵巣癌に対する 3 試験における効果発現までの期間の中央値は 9~12 週間であり, 小細胞肺癌に対する 4 試験における効果発現までの期間の中央値は 5~7 週間であった. 治療コースにおいて重度の好中球数減少が発現した場合には, 次コースより投与量を 0.25mg/m² (1.25mg/m² となる) 減量する. 血小板数が 25,000/mm³ 以下の場合も同様に減量する. 一方, 重度の好中球数減少の発現に際し, 次コースの第 6 日目(トポテカンの投与終了から 24 時間後)より G-CSF を投与することもできる(減量する前に).</u></p> <p>子宮頸癌: ハイカムチンの初回コースの投与に先立ち, 患者の投与前好中球数 > 1,500/mm³, 血小板数 > 100,000/mm³ でなければならない. ハイカムチンの推奨投与量は 0.75mg/m² を, 21 日間の治療コースの 1, 2, 3 日目に 1 日 1 回, 30 分間以上かけて点滴静注し, シスプラチン 50mg/m² を 1 日目に続けて点滴静注する(21 日/コース).</p> <p>ハイカムチン/シスプラチン併用の場合, 次コースの投与量は各薬剤で設定されている.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発熱性好中球減少症 (< 1,000/mm³ であり体温が 38 又は 100.4°F) が発現した場合, 次コースのハイカムチンの投与量は 20% 減量して, 0.6mg/m² にするべきである. 血小板数が 25,000/mm³ 以下の場合も同様に 20% 減量して 0.6mg/m² にするべきである. もう一つの選択として, 重度の発熱性好中球数減少の発現に際し, 減量せずに次コースの 4 日目(ハイカムチン投与終了から 24 時間後)から G-CSF を投与することができる. G-CSF を投与したにもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は, 次コース投与量は更に 20% 減量して 0.45mg/m² にすべきである. ・ シスプラチンの投与方法, 水分負荷及び血液毒性発現時の投与量設定については製品添付文書参照. <p>特殊な患者層における投与量の調節:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害患者: 軽度の腎障害患者(クレアチンクリアランス: 40~60mL/min) の治療に際し, 特にハイカムチンの投与量を調節する必要はない. 中等度の腎障害患者(クレアチンクリアランス: 20~39mL/min) では, 投与量を 0.75mg/m² に調節することを推奨する. 重度の腎障害を有する患者についてはデータが不十分で, 推奨投与量を示すことはできない.

	<p>子宮頸癌の治療におけるハイカムチンとシスプラチンの併用は、シスプラチンが血清クレアチニンが 1.5mg/dL より高い場合には投与できないので、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者のみ用いられる。子宮頸癌においてシスプラチンが中止された後のハイカムチン単剤療法についての有用性に関する十分なデータはない。</p> <p>高齢者：高齢者では、腎機能の低下による調節を除き、特に投与量を調節する必要はない（「臨床薬理」・「使用上の注意参照」参照）。</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	1996年5月28日
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>トポテカン単剤の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌 ・初回治療レジメンでの再治療が不適当と思われる再発小細胞肺癌（5.1 参照） <p>トポテカン/シスプラチン併用療法の適応症は、放射線治療後でステージ IVB の再発子宮頸癌。シスプラチンの前治療を受けていた患者には、治療開始前に併用療法を適切に評価するための休薬期間を設ける。（5.1 参照）</p> <p>注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量</p> <p>トポテカンの使用は殺細胞性化学療法の専門のスタッフに限定し、また化学療法の経験のある医師の管理の下に投与すべきである。（6.6 参照）</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの処方情報を参照のこと。</p> <p>トポテカン 1 コース目の治療前には、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上及びヘモグロビン 9g/dL 以上であること。</p> <p>用時溶解及び希釈すること。</p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回投与量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨投与量は、$1.5mg/m^2$（体表面積）/日を5日間連続で各30分以上かけて点滴静注し、これを3週間毎に繰り返す。忍容性が得られれば、病態の悪化が認められるまで治療を継続する（4.8, 5.1 参照）。</u></p> <p><u>2 コース目以降の投与量</u></p> <p><u>トポテカンは好中球数 $< 1 \times 10^9/L$、血小板数 $< 100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $< 9g/dL$（必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。</u></p> <p><u>7 日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$）、発熱又は感染</u></p>

を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、0.25mg/m²/日の減量を行い、投与量を 1.25mg/m²/日にする（更に必要であれば、引き続き 1.0mg/m²まで減量）。

また、血小板数が 25×10⁹/L 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が 1mg/m² まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回量

トポテカンの推奨投与量は、0.75mg/m²/日を、第 1～3 日目までは 3 日間連日で 30 分以上かけて点滴静注する。シスプラチンは第 1 日目のトポテカンの投与に続けて 50mg/m²/日を点滴静注する。この治療スケジュールは 21 日毎に 6 コース行うか、又は病態が悪化するまで継続する。

2 コース目以降の投与量

トポテカンは、好中球数が 1.5×10⁹/L 未満、血小板数が 100×10⁹/L 及びヘモグロビン量が 9g/dL 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポテカンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7 日間以上の重症の好中球減少（好中球数 0.5×10⁹/L 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は 20%、即ち 0.60mg/m²/日の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 0.45mg/m²/日まで減量）。

これと同様に、血小板数が 25×10⁹/L 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害患者

単剤療法（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチンクリアランスが 20mL/min 未満の患者については十分なデータはない。限られたデータではあるが中等度の腎障害患者では減量すべきである。クレアチンクリアランスが 20～39mL/min の患者には 0.75mg/m²/日の 5 日間投与を推奨する。

併用療法（子宮頸癌）

子宮頸癌のトポテカン/シスプラチン併用療法による臨床試験においては、血清クレアチニンが 1.5mg/dL 以下の患者を対象とした。トポテカン/シスプラチン併用療法中に血清クレアチニンが 1.5mg/dL を超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対してトポテカン単剤で治療を継続する根拠となる十分なデータは得られていない。

小児癌（すべての適用）

	<p>小児の臨床データは限られており，このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない．</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
3）独国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>卵巣癌または小細胞肺癌の初回の化学療法後の再発</u> ・ <u>手術または放射線療法が適切でない進行子宮頸癌（シスプラチンとの併用療法）</u> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>卵巣癌または小細胞肺癌 1.5mg/m²/日，5日間，3週間毎に繰り返す</u></p> <p><u>進行子宮頸癌 0.75mg/m²/日（シスプラチンと併用），3日間，3週間毎に繰り返す</u></p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または独国における開発の有無）	1996年11月12日
備考	
4）仏国	
効能・効果	<p>単剤治療におけるトポテカンの効能効果は次の疾患治療である．</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ファーストライン又はそれ以降の化学療法が不十分な状態の転移卵巣癌</u> ・ <u>ファーストラインの再導入が適切でない再発小細胞肺がん</u> <p>シスプラチン併用によるトポテカンは，放射線治療後の再発の子宮頸癌又はステージ IV-B の進行癌の患者の治療に用いられる．以前にシスプラチンを投与された患者には併用治療を適切なものとするため十分な休薬期間を取る必要がある（薬動力学の項を参照）．</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p><u>トポテカンの使用は細胞毒性を有する化学療法剤投与の専門施設に限定する必要があり，化学療法に経験のある医師の監督下でのみ使用することができる（取扱及び廃棄方法参照）．</u></p> <p><u>シスプラチンと併用するときは，シスプラチンの製品概要を参照すること．</u></p> <p><u>トポテカンの初回治療の投与前，患者の好中球数は 1.5×10⁹/L，血小板数 100×10⁹/L 及びヘモグロビン量 9g/dL（必要ならば輸血後）でなければならない．</u></p> <p><u>トポテカンは投与前に溶解し，希釈して用いること（取扱及び廃棄方法参照）．</u></p> <p><u>卵巣癌及び小細胞肺癌</u></p> <p><u>初回用量</u></p> <p><u>トポテカンの推奨用量は1日体表面積当り 1.5mg であり，30分間の点滴静注により5日間連続投与し，各治療コースの初回投与の間は3週</u></p>

間の間隔とする。もし治療の忍容性があれば、その後疾患が進行するまで治療を継続してよい（副作用及び薬物動力学を参照）。

その後の用量

トポテカン[®]は好中球数が $1 \times 10^9/L$ 、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量 $9g/dL$ （必要ならば輸血後）のときは、再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7 日間以上重篤な好中球減少症（好中球数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）、発熱又は感染を伴った重篤な好中球減少症、もしくは好中球減少のために治療を遅らせた患者において、投与量を減量することを選択した場合には、 $0.25mg/m^2/日$ の減量を行い、投与量を $1.25mg/m^2/日$ にする（更に必要であれば、引き続き $1.0mg/m^2$ まで減量）。

また、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1mg/m^2$ まで減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、トポテカンの投与が中止された。

子宮頸癌

初回用量

トポテカンの推奨投与量は、1～3 日目は $0.75mg/m^2/日$ を静脈内に 30 分間で毎日投与する。シスプラチンは 1 日目のトポテカン投与後に $50mg/m^2/日$ を静脈内に投与する。この治療プロトコールは 21 日毎に 6 回又は病気が進行するまで繰り返す。

その後の用量

トポテカンは、好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 及びヘモグロビン量が $9g/dL$ 未満（必要なときは輸血後）であるときは再投与してはならない。

好中球減少の処置に関する通常の腫瘍の診療は、トポカテンを他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために投与量を減らすかのいずれかである。

7 日間以上の重症の好中球減少（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 未満）が持続する場合、発熱や感染症の併発がみられる重症好中球減少患者、あるいは好中球減少のために治療を遅らせた患者において投与量を減らすことを選択した場合には、以降のコースのために投与量は 20%、即ち $0.60mg/m^2/日$ の減量を行わなければならない（さらに、必要に応じて、その後 $0.45 mg/m^2/日$ まで減量）。

これと同様に、血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満の場合も、投与量を減らすことが推奨される。

腎機能障害の患者の用量

単剤治療（卵巣癌及び小細胞肺癌）

クレアチニクリアランスが $20mL/分$ 未満の患者において投与量を推奨するには十分なデータがない。限られたデータは中等度の腎障害患者に対して投与量を減量すべきであることを示唆している。クレアチニクリアランスが $20 \sim 39mL/分$ の卵巣癌又は小細胞肺癌の患者に対

	<p>するトポテカン単剤治療の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で 5 日間連続投与である。</p> <p>併用療法（子宮頸癌） 子宮頸癌に対するトポテカンとシスプラチン併用療法を用いた臨床試験において、血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下の患者でしか治療が開始されていなかった。もしトポテカン/シスプラチン併用治療中に血中クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ を超した場合は、用量の減量/治療継続いずれに対してもシスプラチンの製品概要を参照することを推奨する。もし、シスプラチン投与を中止するならば、子宮頸癌患者に対するトポテカン単剤治療継続に関する臨床データは不十分なものしかない。</p> <p>小児癌（すべての適用） 小児の臨床データは限られており、このためハイカムチンによる小児癌治療は推奨できない。</p> <p style="text-align: right;">注）要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996 年 11 月 12 日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験の一覧（表 4）、及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。なお、企業の説明によると、以下の試験は、スミスクライン・ピーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）により実施されたとのことである。

以下の成績をもって、既に米国、英国、独国及び仏国等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応で承認されている。なお、以下、本報告書では、ノギテカン及びトポテカンについて、本剤に統一して使用する。

表 4. 海外臨床試験一覧表

試験名 実施地域 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験者数	主な結果
010試験 アメリカ 1989年3月～1991年10月	第相	固形癌 単回投与	2.5～35.0	42	MTDは22.5 mg/m ² , DLFは好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
005試験 オランダ・デンマーク 1990年10月～1992年1月	第相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	48	MTDは1.5 mg/m ² /日, DLFは可逆的な顆粒球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
012試験 アメリカ 1991年11月～1993年10月	第相	再発卵巣癌	1.5	30	奏効率は、13.3% (4/30例)であった。主な血液毒性は、可逆的な好中球数減少であった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
033試験 アメリカ・ヨーロッパ 1994年3月～1996年10月	第相	再発卵巣癌	1.5	139	奏効率は、13.7% (19/139例)であった。血液毒性は、可逆的であり蓄積性はなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
034試験 ヨーロッパ等 1993年5月～1995年6月	第相	再発卵巣癌	1.5	111	奏効率は、13.5% (15/111例)であった。主な血液毒性は、好中球数減少であるが、臨床的に問題となる随伴症状は発現は認められなかった。非血液毒性は、いずれも耐容可能であった。
039試験 アメリカ・カナダ・ヨーロッパ 1994年2月～1996年5月	第相 (無作為 化比較試験)	再発卵巣癌	1.5	112 (ノギテカン) 114 (パクリタキセル)	奏効率は、ノギテカン群が20.5% (23/112例), パクリタキセル群が14.0% (16/114例)であった。血液毒性の発現率は、ノギテカン群の方がパクリタキセル群より高かったが、可逆的で対処可能であった。非血液毒性は比較的軽度であった。

MTD: Maximum Tolerated Dose 最大耐用量, DLF: Dose Limiting Factor 用量制限因子

< 各試験の概略 >

試験フェーズ: 第相試験 (010 試験)

固形癌を対象として、MTD 及び DLF を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、1 回 30 分間点滴静脈内投与を 3 週間毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD 及び DLT とした。試験の結果、MTD は、22.5mg/m² であり、DLF は可逆的な好中球数減少であった。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 5 例に認められ、その有害事象は、白血球数減少、血小板数減少、発熱性好中球減少及び顆粒球数減少であった。「発現率 10% 以上の Grade 3 以上の有害事象」は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び貧血であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 1 例 (病勢悪化) であった。

試験フェーズ: 第相試験 (005 試験)

固形癌を対象として、MTD, DLF 及び第相試験の推奨用量を決定することを目的に実施した (非盲検用量探索試験)。用法・用量は、5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、MTD, DLT 及び第相試験の推奨用量とした。試験の結果、MTD は 1.5mg/m²/日、DLT は白血球数減少及び顆粒球数減少であり、MTD の 1.5 mg/m²/日を第相試験の推奨用量とした。

安全性の結果、「投与中止に至った有害事象」が 3 例に認められ、その有害事象は、血小板数減少、白血球数減少、顆粒球数減少、貧血、心嚢滲出液・胸水及び狭心症・低血圧であった。「発現率 10% 以上の Grade 3 以上の有害事象」は、白血球数減少、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「死亡 (最終投与後 30 日以内) に至った有害事象」が 8 例 (7 例; 病勢悪化, 1 例; 敗血症) であった。

試験フェーズ: 第相試験 (012 試験)

再発卵巣癌 (白金製剤を含む前化学療法に抵抗性) を対象として、奏効率、奏効期間及び毒性を評価することを目的に実施した (非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の 5 日間連日投与を 3 週毎に繰り返した。主要評価項目は、奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果，奏効率は13.3%（4/30例）及び奏効期間（中央値）は28週であった。

安全性の結果，「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、顆粒球数減少及び血小板数減少であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少，貧血，悪心，嘔吐，尿路感染，下痢，体重減少，高血糖症であった。最終投与後30日以内の死亡例はなかった。

試験フェーズ：第 相試験（033 試験）

再発卵巣癌（パクリタキセルとシスプラチン/カルボプラチンを含む2レジメン以内の前化学療法を受けて再発が認められた患者）を対象として，奏効率，奏効期間及び増悪までの期間を評価することを目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，奏効率，奏効期間及び増悪までの期間とした。

有効性の結果，奏効率は13.7%（19/139例），奏効期間（中央値）は18.1週及び増悪までの期間（中央値）は12.1週であった。

安全性の結果，「投与中止に至った有害事象」が8例に認められ、その有害事象は，血小板数減少，好中球数減少，脳血管障害，徐脈，口内炎，腸閉塞，胃潰瘍及び膿瘍であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，好中球数減少，血小板数減少，貧血及び悪心・嘔吐であった。「死亡（最終投与後30日以内）に至った有害事象」は9例（全てが病勢悪化）であった。

試験フェーズ：第 相試験（034 試験）

再発卵巣癌（シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発が認められた患者）を対象として，奏効率及び奏効期間の評価を行うことを目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，奏効率及び奏効期間とした。

有効性の結果，奏効率は13.5%（15/111例）及び奏効期間（中央値）は21.7週であった。

安全性の結果，「投与中止に至った有害事象」が10例に認められ、その有害事象は，血小板数減少，貧血，心停止，無力症，肺塞栓，顆粒球数減少，感染，心筋梗塞，発疹，紅斑，急性腎不全であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，好中球数減少，白血球数減少，血小板数減少及び貧血であった。「死亡（最終投与後30日以内）に至った有害事象」が8例（5例；病勢悪化，1例；骨髓無形成，1例；心筋梗塞/心停止，1例；血栓塞栓症）であった。

試験フェーズ：第 相試験（039 試験）

再発卵巣癌（シスプラチン又はカルボプラチンを含む1レジメンの前化学療法を受けて再発の認められた患者）を対象として，パクリタキセルに対する本剤の主要評価項目の奏効率，奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った。用法・用量は，本剤（1.5mg/m²/日5日間連日投与，3週毎），パクリタキセル（175mg/m²/日の3週毎）であった。

有効性の結果，奏効率は本剤群で20.5%（23/112例，95%信頼区間（CI）[13.1, 28.0%]），パクリタキセル群で14.0%（16/114例，95%CI [7.7, 20.4%]）であった（ $p=0.196$ ）。奏効期間（中央値）は本剤群で25.9週（95%CI [22.1, 32.9週]），パクリタキセル群で21.6週（95%CI [16.0, 34.0週]）であった（ハザード比：0.778， $p=0.476$ ）。腫瘍増悪までの期間（中央値）は本剤群で18.9週（95%CI [12.1-23.6週]），パクリタキセル群で14.7週（95%CI [11.9-18.3週]）であり、優越性は検証されなかった（ハザード比：0.764， $p=0.0718$ ）。

安全性の結果，「投与中止に至った有害事象」は，本剤群13例（有害事象：肺塞栓，発熱性好中球減少，感染症，敗血症，腸閉塞，食欲不振，消化管出血，悪心，急性腎不全，呼吸障害，血小板数減少，嘔吐），パクリタキセル群8例（有害事象：関節性リウマチ，心房室ブロック，徐脈，気管支痙攣，脳血管障害，肺塞栓，疲労，神経障害，末梢神経障害，知覚障害，蕁麻疹）であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，本剤群では好中球

数減少，白血球数減少，血小板数減少，貧血，パクリタキセル群では好中球数減少，白血球数減少であった。「死亡（最終投与後 30 日以内）に至った有害事象」は，本剤群 11 例（7 例；病勢悪化，2 例；敗血症，1 例；急性呼吸障害症候群，1 例；肺塞栓），パクリタキセル群 3 例（2 例；病勢悪化，1 例；肺塞栓）であった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.¹⁾

試験フェーズ：第 Ⅲ 相試験

再発卵巣癌（白金製剤とパクリタキセル併用の1次化学療法後，12ヵ月以内に再発した患者）を対象として，トレオスルファン（7g/m²/日を3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間投与を3週毎）の主要評価項目の全生存期間（以下、OS）における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は本剤群で55.0週，トレオスルファン群で41.0週（p=0.0023）であった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，本剤群では貧血，血小板減少症，白血球数減少，好中球減少，トレオスルファン群では白血球数減少，好中球減少であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

2) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.²⁾

試験フェーズ：第 Ⅲ 相試験

再発卵巣癌（白金製剤を含む 1 次化学療法後に再発した患者）を対象として，本剤（1.25mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎）単独投与に対する本剤併用投与（本剤 1.0mg/m²/日の 1～5 日目の連日投与を 3 週毎，経口エトポシド 50mg/日の 6～12 日目投与を 3 週毎（以下，エトポシド併用投与）及び本剤 0.5mg/m²/日の 1～5 日間連日投与を 3 週毎，ゲムシタビン 800mg/m²/日を 1 日目，600mg/m²/日を 8 日目に投与し 3 週毎（以下，ゲムシタビン併用投与））の主要評価項目の OS における優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果，OS（中央値）は，本剤群 17.2 ヶ月，エトポシド併用群 17.8 ヶ月及びゲムシタビン併用群 15.2 ヶ月であり各群間での有意差はなかった。また，無増悪生存期間（以下、PFS）（中央値）は，本剤群 7.0 ヶ月，エトポシド併用群 7.8 ヶ月，ゲムシタビン併用群 6.3 ヶ月であり各群での有意差はなかった。

安全性の結果，「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は，各投与群ともに貧血，血小板減少，白血球数減少，脱毛症及び便秘症であった。なお，死亡に至った有害事象の記載はなかった。

3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.³⁾

試験フェーズ：第 Ⅲ 相試験

進行卵巣癌を対象として、パクリタキセル/カルボプラチン併用投与（パクリタキセル175mg/m²の1日目/カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル）（以下、TC群）に対するパクリタキセル/カルボプラチン併用投与+本剤（パクリタキセル175mg/m²の1日目/カルボプラチンAUC=5の1日目投与を21日毎6サイクル、本剤1.25mg/m²の1～5日目投与を21日毎4サイクル）（以下、TC Top群）の主要評価項目のOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、OS（中央値）は、TC群44.5カ月、TC Top群43.1カ月であり、各群での有意差はなかった。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の有害事象」は、TC群では、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症、TC Top（1-10コース実施例）群では、貧血、血小板減少、白血球数減少、好中球数減少、脱毛症及び便秘症であった。なお、死亡に至った有害事象の記載はなかった。

4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase , randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3. ⁴⁾

試験フェーズ：第 相試験

1つの白金製剤ベースの治療中若しくは治療後に進行した上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル（175mg/m²の3週毎）に対する本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）の主要評価項目の無増悪期間における優越性検証を行った無作為化クロスオーバー試験である。

有効性の結果、無増悪期間（中央値）は本剤群18.9週、パクリタキセル群14.7週であった。また、OS（中央値）は本剤群63.0週、パクリタキセル群53.0週であった。交替治療を受けた本剤とパクリタキセルの奏効率は、それぞれ13.1%、10.2%であり交叉耐性は殆ど示されなかった。

安全性の結果、血液毒性としてGrade 4の好中球減少が、本剤群79%、パクリタキセル群23%に認められた。主な非血液毒性は、悪心、嘔吐、下痢、便秘であったが、これらの毒性の程度は軽度又は中等度（Grade 1/2）であった。

5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22. ⁵⁾

試験フェーズ：第 相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、本剤（1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎）に対するリポソーマルドキソルピシン（50mg/m²を4週毎）の主要評価項目のPFS及びOSにおける優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、PFS（中央値）はリポソーマルドキソルピシン群16.1週、本剤群17.0週であった（p=0.095）。また、OS（中央値）はリポソーマルドキソルピシン群60週、本剤群56.7週であった（p=0.341）。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade 3以上の主な有害事象」は、リポソーマルドキソルピシン群では好中球数減少、白血球数減少及び手足症候群、本剤群では好中球数減少、貧血、血小板減少及び白血球数減少であった。「死亡に至った有害事象」は、リポソーマルドキソルピシン群では認められなかったが、本剤群で3例（好中球数減少と敗血症）に認められた。

白金製剤感受性例では、リポソーマルドキソルピシン群及び本剤群のPFSはそれぞれ28.9週及び23.3週（p=0.037）、OSはそれぞれ108週及び71.1週（p=0.008）とリポソーマルドキソルピシン群が優れていた。

6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93. ⁶⁾

試験フェーズ：第 相試験

白金製剤ベースの一次化学療法後の再発上皮性卵巣癌を対象として、パクリタキセル(175 mg/m²/日の3週毎)に対する本剤(1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎)の主要評価項目の奏効率、奏効期間及び腫瘍増悪までの期間の優越性検証を行った無作為化比較試験である。

有効性の結果、奏効率は本剤群 20.5%、パクリタキセル群 13.2%であり(p=0.138)、奏効期間(中央値)は本剤群 32.1 週、パクリタキセル群 19.7 週であり(p=0.222)、腫瘍増悪までの期間(中央値)は本剤群 23.1 週、パクリタキセル群 14.0 週であった(risk ratio=0.578 p=0.002)。また、OS(中央値)は本剤群 61.3 週、パクリタキセル群 42.6 週であった(risk ratio=1.210 p=0.515)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の有害事象」は、本剤群では白血球減少、好中球数減少、血小板減少及び貧血、パクリタキセル群では白血球数減少及び好中球数減少であった。「死亡(最終投与後 30 日以内)に至った有害事象」は、本剤群では 2 例(敗血症)、パクリタキセル群では認められなかった。

なお、この公表文献は、「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」に記載している第 相試験(039 試験)の成績である(注:039 試験は総括報告書の結果を記載しているため、本文献とは結果が多少異なる)。

7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. Int J Clin Oncol. 2002;7(3):177-86.⁷⁾

試験フェーズ: 第 相試験

日本人の固形癌を対象として、本剤を単回又は 5 日間連日投与し、MTD、DLF 及び薬物動態の検討を行った(非盲検用量探索試験)。主要評価項目は、MTD、DLF 及び第 相試験の推奨用量とした。

試験の結果、単回投与では、DLF は可逆的な白血球減少であり、MTD は 22.5mg/m² 以上であった。また、5 日間連日投与では、DLF は可逆的な白血球減少であり、MTD は 1.5mg/m²/日と推定された。血漿中本剤濃度は用量依存的に増加し、単回投与後の半減期は 3~5 時間であった。5 日間連続投与において、体内蓄積や排泄遅延は認められなかった。

なお、この公表文献は、「6.(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している第 相試験 026 試験の成績である。

8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対する本剤の後期第 相臨床試験. 日本癌治療学会誌 Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)⁸⁾

試験フェーズ: 後期第 相試験

日本人の再発卵巣癌(白金製剤を含む化学療法による前治療後に再発した患者)を対象に、本剤 1.2mg/m²/日の 30 分間点滴静脈内投与を 5 日間連日行い、16~30 日間休薬した(非盲検探索試験)。主要評価項目は、奏効率とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2%であった。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少及び赤血球数減少であった。なお、この公表文献は、「6.(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に記載している後期第 相試験 221 試験の成績である。また、当該日本癌治療学会誌には記載はないが、「死亡(30 日以内)に至った有害事象」は 1 例(病勢悪化及び敗血症)に認められた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2008 :2 (CD005589)⁹⁾

本レビューでは、6 件の臨床試験(1,323 例)に基づき卵巣癌治療に対する本剤の有用性、安全性が評価された。本剤とリポソーマルドキソルピシンの PFS(中央値)は、それぞれ 16.1 週、17.0 週であり、同等の有効性が認められた。リポソーマルドキソルピシンと本剤の OS(中央値)は、それぞれ 56.7 週、60 週とほぼ同様であった。本剤の無増悪期間(中央値)は、

パクリタキセルに比べて優れていた(23.1週 vs. 14週, $p=0.0021$)。本剤の血液毒性は、パクリタキセルとリポソーマルドキソルピシンに比べて発現頻度が高かったが、同程度の有用性が認められた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614¹⁰⁾

薬剤抵抗性再発例(初回薬物療法に非奏効,あるいは短い無治療期間(TFI: treatment free interval) < 6ヵ月)の患者に対して,欧米では,本剤,リポソーマルドキソルピシン,エトポシド(経口)が常用されている。

2) Vincent T. DeVita, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol. 2. 2008;P1584-1586¹¹⁾

再発症例の治療

白金製剤抵抗性の症例(いわゆる Platinum-free interval(PFI)が6ヵ月より短い例,Platinum-baseの化学療法中に進行がみられる例),そして Platinum-baseの二次化学療法の実施が困難な例において,白金製剤抵抗性の症例に対して恐らく交叉耐性のないリポソーマルドキソルピシン,パクリタキセル,ドセタキセル,本剤,ゲムシタピン,エトポシド(経口)の単剤による治療が行われている。

3) Jonathan S. Berek & Novak's Gynecology, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.¹²⁾

白金製剤感受性,又は抵抗性卵巣癌に対する治療選択肢である旨が記載されている。

4) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. Principles and practice of Gynecologic Oncology, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.¹³⁾

再発卵巣癌に対する 2nd line 以降の化学療法において,本剤(1.5mg/m²/日の5日間連日投与)が一つの選択肢として記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

各ガイドライン等では,以下の薬剤が挙げられている。

1) 卵巣がん治療ガイドライン(2007年) <日本婦人科腫瘍学会編>¹⁴⁾

白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法

パクリタキセル,イリノテカン,リポソーマルドキソルピシン,本剤,ドセタキセル,ゲムシタピン,エトポシド(経口),イリノテカン+エトポシド(経口),ゲムシタピン+リポソーマルドキソルピシン

2) NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009). Ovarian Cancer Acceptable Recurrence Therapies.¹⁵⁾

利用可能な再発治療

白金製剤抵抗性の場合,非白金製剤を基本にした薬剤

ドセタキセル,エトポシド(経口),ゲムシタピン,リポソーマルドキソルピシン,パクリタキセル(weekly),ペメトレキセド,本剤(何れもカテゴリー2A)

3) NCI - PDQ^R (2010年) <米国国立がん研究所>¹⁶⁾

白金製剤不応性または抵抗性患者に治療する薬剤

本剤,リポソーマルドキソルピシン,ドセタキセル,ゲムシタピン,パクリタキセル,ベバシズマブ

4) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) , 2010¹⁷⁾

再発卵巢癌の化学療法

パクリタキセル, リボソーマルドキソルピシン, 本剤

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

企業の説明によると, 本剤の卵巢癌に対する開発の経緯は以下のとおりである.

本邦では, 1992 年より単回投与及び 5 日間連日投与の第 相試験 (026 試験) を実施した. 単回投与の MTD は $22.5\text{mg}/\text{m}^2$ 以上, DLF は白血球数減少であると判断した. 5 日間連日投与の MTD は $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$, DLF は白血球数減少と判断した.

再発卵巢癌に対する治験は, 1993 年 7 月より前期第 相試験 (019 試験) を $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (途中で $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更) の用量で実施したが, 有効例は認められなかった. しかし, 20% 以上の腫瘍縮小効果が 15 例中 6 例に認められたことから, 再度, 前期第 相試験 (233 試験) を実施した. 233 試験は 1998 年 12 月より $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ (途中で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に変更) の用量で実施したが, 治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準 (3 日以上持続する Grade4 の好中球数減少)」に 12 例中 8 例 ($1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$: 4/5 例, $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$: 4/7 例) と各投与群で 4 例が抵触したことから治験を中止した. これは, 海外臨床試験の「安全性に関する基準」は, Grade 4 の好中球数減少の持続期間が「7 日あるいは 14 日以上」であったのに対し, 本治験では, Grade 4 の好中球数減少の持続期間が「3 日間以上」と短かったことが, 多数の症例で「安全性に関する基準」に抵触した要因と考えた.

しかし, 有効例は $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$, $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ のいずれの用量でも認められ (それぞれ 2/5 例, 2/7 例), 他癌腫を含む国内臨床試験で $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ における安全性は許容されると考えられたことから, $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量における後期第 相試験 (221 試験) を実施した. その結果, 本剤の再発卵巢癌に対する有効性 (奏効率: 28.2% (20/71 例)) 及び安全性が確認できたと判断し, 2007 年 5 月に「卵巢癌」の効能及び「 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の 5 日間連日投与」の用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った.

本剤の承認審査の過程で, 2008 年 6 月に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より「申請用量である本薬 $1.2\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の臨床的有用性について, 生存期間等を指標とした臨床試験成績を入手する必要があると考えます .」との見解を受け, 2008 年 10 月に一旦申請を取り下げ, 開発方針を再検討することとした.

その後, 2009 年 1 月に PMDA との医薬品申請前相談を実施した. その結果を踏まえ, $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の 5 日間連日投与で実施された海外第 相比較試験 (039 試験) の生存期間等の成績を活用することで, 海外と同じ用法・用量での承認取得を目指すこととした. そのためには日本人における本剤「 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 」での薬物動態及び安全性の成績が必要であるとの判断に至った.

2009 年 3 月より, 日本人の再発卵巢癌患者に海外承認用量である $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を投与した時の薬物動態及び忍容性を検討する臨床薬理試験を開始した. 更に, 2009 年 7 月より, 本剤 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の安全性を確認する第 相試験を開始した. その結果, 海外の承認用量 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ で実施した国内の臨床薬理試験 (6 例) 及び第 相試験 (19 例) においても海外と同様の安全性のプロファイルを示し, 忍容性が認められた. また, 臨床薬理試験の結果, 本剤の体内動態は, 欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された.

なお, 本邦での開発は, 2003 年 2 月までグラクソ・スミスクライン株式会社が実施し, 2003 年 2 月以降は日本化薬株式会社が実施した.

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験成績の一覧(表 6-1), 及び各試験成績の概略として、以下の内容が企業から示されている。

表 6-1. 国内臨床試験一覧表

試験名 実施期間	Phase	対象患者	用量 (mg/m ²)	被験 者数	主な結果
026試験 1992年1月～1992年10月	第 相	固形癌 単回投与	5.0～22.5	21	MTD:22.5 mg/m ² 以上 DLF:白血球数減少
026試験 1992年1月～1993年4月	第 相	固形癌 5日連日投与	0.5～1.5	22	MTD:1.5 mg/m ² /日 DLF:白血球数減少
019試験 1993年7月～1997年3月	前期 第 相	小細胞肺癌	1.2, 1.0	21	未治療例: 33.3% (適格例) 既治療例: 26.7% (適格例)
		非小細胞肺癌	1.2	38	未治療例: 9.1% (適格例) 既治療例: 0% (適格例)
		子宮頸癌	1.2	29	未治療例: 16.7% (適格例) 既治療例: 15.0% (適格例)
		再発卵巣癌	1.2, 1.0	15	奏効率: 0% (適格例)
233試験 1998年12月～2003年3月	前期 第 相	再発卵巣癌	1.4, 1.2	14	奏効率(1.4): 40.0% (2/5例) 奏効率(1.2): 28.6% (2/7例)
221試験 2004年7月～2006年9月	後期 第 相	再発卵巣癌	1.2	72	奏効率(RECIST): 28.2% (20/71例) 奏効率(婦人科がん): 29.6% (21/71例)
101試験 2009年3月～2009年12月	第 相 臨床薬 理試験	再発卵巣癌	1.5	6	海外承認用量である1.5mg/m ² /日を投与した場合、ノギテカンの体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、忍容性が認められた。
231試験 2009年7月～2010年4月	第 相	再発卵巣癌	1.5	19	海外承認用量である1.5mg/m ² /日の忍容性が認められた。

< 各試験の概略 >

試験フェーズ: 第 相試験 (026 試験)

固形癌を対象に本剤の単回投与及び 5 日間連日投与による安全性並びに推定される MTD について検討することを目的に実施した。主要評価項目は、MTD、DLF 及び第 相試験の推奨用量とした(非盲検用量探索試験)。

安全性の結果、「発現率 10%以上の Grade 3 以上の副作用」は、単回投与でヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び易疲労感であり、5 日間連日投与でヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及び悪心・嘔吐であった。「死亡(30 日以内)に至った有害事象」は、単回投与で 2 例(病勢悪化、悪液質及び敗血症)であり、5 日間連日投与では認められなかった。

本試験における 5 日間連続投与の MTD は 1.5mg/m²/日、DLF は白血球数減少であった。本邦の第 相試験と米国の第 相試験¹⁸⁾(米国 NCI が実施した試験)の 1.5mg/m²/日の骨髓毒性を比較すると、本邦の方が発現率・重症度とも僅かに高かった。一方、ヨーロッパで実施された第 相試験(005 試験)の 1.5mg/m²/日の骨髓毒性は発現率・重症度ともに本邦とほぼ同様であった。

欧米においては 1.5mg/m²/日の血液毒性は可逆的で、nadir 値の持続期間が短いこと、及び感染症等の合併症の発現率が低いことから、耐容可能と判断され 1.5mg/m²/日が推奨用量として採用された。一方本邦においては、安全性面に考慮した用量が選択され、海外承認用量

1.5mg/m²/日より1段階下の1.2mg/m²/日を初回用量とし、次コース以降は1.5mg/m²/日への増量を可能とした用法・用量が推奨用法・用量とされた。

試験フェーズ：前期第 相試験（019 試験）

小細胞肺癌，非小細胞肺癌，子宮頸癌及び再発卵巣癌を対象として本剤（初回用量 1.0 及び 1.2mg/m²/日の5日間連日投与）の腫瘍縮小効果及び安全性の検討を目的として実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日（途中，1.0mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性であった。

有効性の結果，再発卵巣癌（化学療法施行例）においては，PR以上の奏効例はみられなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた（再発卵巣癌以外の腫瘍縮小効果の成績は省略）。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の副作用」は，ヘモグロビン減少，白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡（30日以内）に至った有害事象」が5例（3例：病勢悪化，1例：肺炎，1例：急性腎不全）であった。

初回用量1.0及び1.2mg/m²/日の5日間連日投与で血液毒性の所見が高頻度に見られたが，無処置あるいはG-CSF投与等の処置により投与開始後3週間前後で回復又は回復傾向が認められたこと，自他覚症状（副作用）は悪心・嘔吐，食欲不振及び脱毛が多くみられたがGrade3以上の症状は少なかったことより，可逆性で耐受可能なものと考えられた。

試験フェーズ：前期第 相試験（233 試験）

019試験において，再発卵巣癌ではPR以上の奏効例は得られなかったが，適格例14例中6例に腫瘍の縮小（20%以上50%未満の縮小）が認められた。そこで，海外におけるパクリタキセルとの第 比較試験（039試験）の成績を考慮して，前期第 相試験（233試験）を実施することとした。

再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果及び推奨用量の検討を行い，更に，副次的に薬物動態を検討することを目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.4mg/m²/日（途中，1.2mg/m²/日に変更）の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は，腫瘍縮小効果及び安全性と投与量の関係及び推奨用量の検討であった。

有効性の結果，本剤の腫瘍縮小効果は1.4mg/m²/日群で5例中2例がPR（奏効率40%）であり，また1.2mg/m²/日群で7例中2例がPR（奏効率28.6%）であった。合計での奏効率は33.3%（4/12例）であった。

安全性の結果，「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は，白血球数減少，好中球数減少，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少，総ビリルビン上昇，食欲不振，悪心及びP.S.の悪化であった。30日以内の死亡例はなかった。

血液毒性及び自他覚症状の主な副作用発現状況については1.4及び1.2mg/m²/日の2用量間に明らかな違いは認められておらず，2用量間の薬物動態パラメータ（CL_p及びV_{ss}）においても明らかな差は認められなかった。

しかし，1.2mg/m²/日群で集積された症例において，「安全性に関する基準」（3日以上持続するGrade4の好中球数減少）に抵触したことが確認されたため，本治験を中止した。

試験フェーズ：後期第 相試験（221 試験）

233試験は，治験実施計画書に規定した「安全性に関する基準」に抵触したことから治験を中止したが，本剤の奏効率は，1.4mg/m²/日で40.0%（2/5例），1.2mg/m²/日で28.6%（2/7例）といずれの用量でも有効性が認められた。そこで，これまでの他癌種を含む国内臨床試験を再解析し，1.2mg/m²/日における安全性は許容されると考え，有効性の観点からは，1.0mg/m²よりも高用量が望ましいと考え，1.2mg/m²を初回投与量に設定して後期第 相試験（221試験）を実施することとした。

221試験では，再発卵巣癌を対象として本剤の腫瘍縮小効果，安全性を検討し，更に，薬物動態の検討を目的に実施した（非盲検探索試験）。用法・用量は，1.2mg/m²/日の5日間連日

投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、抗腫瘍効果とした。

有効性の結果、奏効率は、28.2% (20/71例)を示し、期待奏効率22% (閾値有効率:10%)を上回った。

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少及び食欲不振であった。「死亡(30日以内)に至った有害事象」は1例(病勢悪化及び敗血症)に認められた。

試験フェーズ：第 Ⅲ相試験 (臨床薬理試験：101試験)

再発卵巣癌(6例)を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を検討することを目的に実施した(非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、薬物動態と忍容性であった。薬物動態の結果、再発卵巣癌に対し海外承認用量である1.5mg/m²/日を投与した場合、本剤の体内動態は、日本人で欧米人と比べてAUCが低い傾向が示唆されるが、その他のパラメータについて欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された(表6-2)。

表6-2 本剤塩酸塩1.5mg/m²投与時の国内及び欧米試験における本剤の薬物動態パラメータの比較(投与1日目)

試験名 (被験者数)		パラメーター			
		AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL _p (L/hr)	V _{ss} (L)
101試験 ^{a)} (n=6) 日本人	平均値	37.5	27.5	62.8	166
	標準偏差	7.0	7.5	13.0	25
	変動係数(%)	18.7	27.3	20.7	15.1
005試験 ^{b)} (n=5) 欧米人	平均値	53.05	33.13	60.06	164.29
	標準偏差	14.29	12.49	29.70	76.07
	変動係数(%)	26.9	37.7	49.5	46.3

a): 国内臨床薬理試験(101試験), b): 海外第Ⅰ相臨床試験(005試験)

安全性の結果、「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった。「投与中止に至った有害事象」及び30日以内の死亡例は認められなかった。本試験では既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、1.5mg/m²/日の5日間連日投与は忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象4例中、PRが1例、SDが3例であった。

試験フェーズ：第 Ⅲ相試験 (231試験)

再発卵巣癌(19例)を対象として本剤の安全性を検討することを目的に実施した(非盲検探索試験)。用法・用量は、1.5mg/m²/日の5日間連日投与を3週毎に繰り返した。主要評価項目は、安全性であった。本試験は継続中であり、安全性評価の観点から、全症例の2サイクル目までの評価が終了した時点でデータカットオフしたデータを以下に示す(1例は急激な病勢進行により5日間連日投与が不可能であったため、安全性解析対象から除かれている。2サイクル以下の症例は8/18例であり、うち4例が、また全体で10例が継続投与中である。)

安全性の結果、「発現率20%以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中アルブミン減少、ALT増加、総蛋白減少、血中クレアチニン増加、AST増加、血中ナトリウム減少及び血中カリウム増加であった。「発現率10%以上のGrade3以上の有害事象」は、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少であった。「投与中止に至った有害事象」が1例に認められ、その有害事象は、血小板数減少及び好中球数減少であった。30日以内の死亡例はなかつ

た。再発卵巣癌に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した場合、既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤などの対症療法により管理可能であったことから、忍容可能と考えられた。

有効性の結果、有効性解析対象 11 例中、SD が 8 例、PD が 3 例であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1994 年から 1996 年にかけて、進行上皮性卵巣癌を対象に、パクリタキセルを対照治療群とした海外第 Ⅲ 相比較試験 (039 試験) が実施された。その結果、本剤群の奏効率は 20.5% (23/112 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 25.9 週 (6.9-83.6 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 18.9 週であり、パクリタキセル群の奏効率は 14.0% (16/114 例)、奏効期間の中央値 (最小-最大) は 21.6 週 (9.1-66.7 週)、腫瘍増悪までの期間の中央値は 14.7 週であった。この試験結果より、本剤はパクリタキセルと同程度の有効性が認められた。さらに、本剤とパクリタキセルのクロスオーバー試験を行った結果、本剤はパクリタキセルと同様の成績であり、また、交叉耐性が殆どないことが示唆された⁴⁾。

この結果を基に 1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認されている。その後、イギリス、フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている。

1997 年から 1999 年にかけて、本剤を対照治療群としたリポソーマルドキソルビシンの海外第 Ⅲ 相比較試験⁵⁾ が、再発卵巣癌患者 474 例に対して実施された。その結果、リポソーマルドキソルビシンと本剤の治療成績は、奏効率: 19.7% (47/239 例) vs 17.0% (40/235 例) (p=0.390), PFS (中央値): 16.1 週 vs 17.0 週 (p=0.095), 生存期間 (中央値): 60.0 週 vs 56.7 週 (p=0.341) であり、両薬剤で有意な差は認められなかった。これらの結果から、リポソーマルドキソルビシンは、本邦で白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して承認され、世界 80 カ国以上で再発卵巣癌患者に対する適応で承認されている。

海外承認用量 1.5mg/m²/日での日本人に対する有効性の検討を主要な目的とした臨床試験は実施されていないが、1.2 mg/m²/日で実施した国内後期第 Ⅲ 相試験 (221 試験) では再発卵巣癌患者に対し、28.2% (20/71 例) の奏効率が認められ、日本人卵巣癌患者に対しても、一定の有効性は期待できると考える。なお、再発卵巣癌 (19 例) を対象として本剤 1.5mg/m²/日での安全性を検討することを目的に実施された国内 231 試験では、奏効例は認められていないものの、本試験は、現在継続中であり有効性の評価は確定しておらず、また、本試験が奏効率を評価することを目的として計画された試験ではないことも踏まえると、本結果を以て、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。

本剤の卵巣癌における二次治療以降の治療成績としては、上記 2 つの海外第 Ⅲ 相比較試験の成績及び第 Ⅲ 相試験^{19, 20, 21)} で 13% ~ 16.3% の奏効率が得られており、海外の治療ガイドライン (NCCN¹⁵⁾, NCI - PDQ¹⁶⁾, NICE¹⁷⁾ 等) 及び国際的に標準とされる教科書の記載内容から、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する使用が推奨されると考える。また、海外と同様に本邦でも本剤は「卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版」¹⁴⁾ にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている薬剤の一つである。

以上のことから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (以下、検討会議) では、本剤は、本邦においても海外と同様に白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の治療選択肢の一つであり、その有用性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

039 試験における安全性の結果は以下のとおりであった。

自覚症状(副作用)の発現率は、本剤群で 96.4%(108/112 例)、パクリタキセル群で 97.4%(111/114 例)であった。最も高頻度に発現した自覚症状は両群とも脱毛症であった。それ以外の非血液毒性として、本剤群で悪心、嘔吐及び疲労、パクリタキセル群では悪心、関節痛及び錯感覚が高頻度に認められた。血液毒性について、本剤群では全ての患者で少なくとも 1 コースに Grade 1 以上の白血球数減少及び貧血(ヘモグロビン減少)が認められた。また、血小板数減少及び好中球数減少が本剤群の殆どの患者でみられ、好中球数減少は Grade 4 の発現率が高かった(80.2%, 89/111 例)。本剤群で Grade 3 以上の白血球数減少は 85.5%(94/110 例)、好中球数減少は 95.5%(106/111 例)、血小板数減少は 49.5%(55/111 例)、ヘモグロビン減少は 41.4%(46/111 例)に認められた。パクリタキセル群では Grade 3 以上の白血球数減少は 19.6%(22/112 例)、好中球数減少は 51.8%(58/112 例)、血小板数減少は 4.5%(5/112 例)、ヘモグロビン減少は 6.3%(7/112 例)に認められた。好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少及びヘモグロビン減少について Nadir の中央値はパクリタキセル群に比較して本剤群で低値を示した。

当該成績では、血液毒性の発現率は高かったが、これらの毒性は可逆的であり蓄積性もなく、管理可能であり重症となる頻度も低かった。また、非血液毒性は比較的軽度であった。

本剤を対照としたリポソーマルドキソルピシンとの海外第 Ⅲ 相比較試験⁵⁾では、再発卵巣癌患者 474 例に対して実施され、本試験での安全性の結果は以下のとおりであった。

血液毒性は本剤群(235 例)で 90.2%であり、この 2/3 が Grade 3 以上の症状であった。このため、リポソーマルドキソルピシン群と比べ、本剤群では造血成長因子の使用頻度が高かった(G-CSF 又は GM-CSF 29.1% vs 4.6%, エリスロポエチン 23.1% vs 6.3%)。輸血、用量調節の頻度も本剤群の方が高かった(輸血 57.8% vs 14.9%, 用量調節 78.3% vs 57.3%)。本剤群では多くの患者で血液毒性に関連する副作用が認められ、治験薬との因果関係を否定できない敗血症が 9 例(3.8%)あり、うち 3 例が死亡した。リポソーマルドキソルピシン群では、治験薬との因果関係を否定できない敗血症及び発熱性好中球減少はみられなかった。

1.5mg/m²/日(海外承認用量)では Grade 3 又は 4 の血液毒性及び発熱性好中球減少症の発現率が高く、1998 年には、本剤による血液毒性に対処し、適切な用量で効果的な治療を行うための臨床ガイドライン²²⁾が作成されている。その中で、骨髄機能や腎機能の低下が認められるハイリスク患者には、減量や G-CSF 製剤の使用が推奨され、赤血球数や血小板数の少ない患者にはオプションとして輸血を考慮するように示されている。

2004 年には、本剤の用量ガイドライン²³⁾が公表され、血液毒性が発現しやすい危険因子として「前化学療法による骨髄ダメージ、放射線治療歴、高齢、腎機能障害」を挙げ、それぞれのリスクに応じた用量が記載されている。

一方、国内で再発卵巣癌患者に対し海外承認用量である 1.5mg/m²/日を投与した臨床薬理試験(101 試験)(6 例)及び第 Ⅲ 相試験(231 試験)(19 例)の結果、Grade 3 以上の白血球数減少は 83.3%(5/6 例)及び 72.2%(13/18 例)、好中球数減少は 100%(6/6 例)及び 88.9%(16/18 例)、血小板数減少は 0%(0 例)及び 44.4%(8/18 例)、ヘモグロビン減少は 16.7%(1/6 例)及び 27.8%(5/18 例)に認められた。高頻度に発現した非血液毒性は、悪心、疲労、下痢、食欲減退、脱毛であり、何れも軽度であった。既知の副作用以外の新たな副作用の発現はなく、G-CSF 製剤、血液製剤及び抗生剤等の対症療法により管理可能であった。また、海外 039 試験における本剤の投与サイクル数中央値は、全体で 5 サイクル(範囲: 1~17 サイクル)、1.5mg/m²/日で 4 サイクル(範囲: 1~12 サイクル)であるが、101 試験では、5/6 例が減量することなく 4 サイクルの治療を完遂しており(1 例は 4 サイクル目のみ 1.25mg/m²/日に減量)(注: 231 試験は現在も継続中のため評価できず)、本剤 1.5mg/m²/日の日本人卵巣癌患者における忍容性は認められる。

以上の内容より、検討会議では日本人の安全性プロファイルは海外試験で得られた安全性

プロファイルと大きく異ならず，また本邦においても再発卵巣癌患者に対し海外承認用量 1.5mg/m²/日で投与した場合に，本剤の体内動態は，欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆された（「6.（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照）ことから，がん化学療法に精通した医師及び医療機関において，現時点の水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され，必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば，日本人でも海外既承認用量である 1.5mg/m²/日の用量による本剤の使用は，管理可能であると判断した。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤の再発卵巣癌の適応に対する公知申請の妥当性について以下に示す。

- 1) 再発卵巣癌の適応は，海外では 1.5mg/m²/日の用量でパクリタキセルを対照とした第 相 比較試験を実施し，有効性及び安全性が示され，1996 年に FDA で承認されている．その後イギリス，フランス及びドイツ等の海外 80 カ国以上で承認され市販されている．
- 2) 海外で当該適応症が承認され，欧米治療ガイドライン（NCCN¹⁵⁾，NCI - PDQ^{R16)}，NICE¹⁷⁾等）及び国際的に標準とされる教科書においても，白金製剤抵抗性の再発卵巣癌患者への使用が推奨されており，海外では 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で多くの使用実績がある．また，海外同様に本邦でも「卵巣がん治療ガイドライン 2007 年版」¹⁴⁾にて白金製剤抵抗性の再発卵巣がんに対する治療薬として推奨されている．
- 3) 国内では2000年に小細胞肺癌の適応が1.0mg/m²/日の用量で承認され，再発卵巣癌に対しても用量1.2mg/m²/日での前期及び後期第 相試験を実施しており，文献報告も含め，1.0～1.2mg/m²/日の用量での使用実績がある．しかし，海外承認用量1.5mg/m²/日での使用実績が少なかったため，2009～2010年に新たに臨床薬理試験（6例）及び第 相臨床試験（19例）を実施した．その結果，日本人再発卵巣癌患者に1.5mg/m²/日を投与した場合に，本剤の体内動態は，欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され，海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく，管理可能と考えられる．

以上のことから，検討会議は，白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対して本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断することは妥当と考えた。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については，効能・効果に関連する使用上の注意とともに以下の記載が適切と検討会議は考える．その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与を行う場合には，白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし，白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で，本剤の投与を開始すること。

【設定の妥当性について】

本剤は，039 試験成績を主な根拠として，1996 年に米国で「初回又はそれ以降の治療が無効になった転移性卵巣癌」の適応にて承認され，その後，イギリス，フランス及びドイツ等の 80 カ国以上において再発卵巣癌に対する適応にて承認されている．

その後、本剤を対照としたリポソーマルドキソルピシンとの比較試験を含む複数の比較試験により、本剤の有効性が検討されている。海外の教科書である”DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer”では、再発例の治療に対し、白金製剤抵抗性の症例(いわゆる Platinum-free interval (PFI) が6ヵ月より短い例、白金製剤ベースの化学療法中に進行がみられる例、そして白金製剤ベースの二次化学療法に耐えるのが困難な例)には、恐らく交叉耐性がないとされるリポソーマルドキソルピシン、パクリタキセル、ドセタキセル水和物(以下、ドセタキセル)、本剤、エトポシド(経口)等の単剤による治療が行われていると記載されている。加えて”Berek & Novak’s Gynecology”, ”Principles and practice of Gynecologic Oncology”等の教科書にも白金製剤感受性、又は抵抗性卵巣癌に本剤が使用される旨が記載されている。

NCCN Practice Guidelines in Oncology (v.2 2009).には、白金製剤抵抗性の場合に利用可能な再発治療の薬剤として、パクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタピン塩酸塩(以下、ゲムシタピン)、リポソーマルドキソルピシン等と共に本剤(カテゴリー2A)の記載があり、NCI - PDQ^R (2010年)でも、白金製剤不応性又は抵抗性患者に使用される薬剤として、リポソーマルドキソルピシン、ドセタキセル、ゲムシタピン、パクリタキセル、ペバシズマブと共に本剤が使用できるとの記載がある。

本邦では、『新臨床腫瘍学』の中で、「欧米ではTC療法(白金製剤/タキサン系薬剤)に抵抗を示す症例に対して本剤、リポソーマルドキソルピシン、エトポシド(経口)が多用されている。」との記載がある。『卵巣がん治療ガイドライン(2007年)』での、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌の化学療法として、パクリタキセル、イリノテカン塩酸塩、リポソーマルドキソルピシン、ドセタキセル、ゲムシタピン、エトポシド(経口)等と共に本剤も記載がある。

本邦では、2009年より海外承認用量1.5mg/m²/日での薬物動態及び忍容性の検討を行う目的で、臨床薬理試験及び第Ⅲ相試験が実施されており、その結果、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考えられた。

以上から、国内で海外承認用量1.5mg/m²/日で実施した臨床試験で、海外臨床試験と同様の忍容性が認められたこと、また海外の公表文献、国内外の治療ガイドラインや国際的に標準とされる教科書等の記載内容により、白金製剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と考えられ、本剤はリポソーマルドキソルピシンと同様の位置付けにおいて使用されるものとする。したがって、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は、国内のリポソーマルドキソルピシン(販売名：ドキシル注20mg)と同様の内容を設定することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

【用法・用量】

ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤投与により、重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。

<減量の目安>

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m ²
1段階減量	1.25mg/m ²
2段階減量	1.0mg/m ²

- 腎障害（クレアチニンクリアランス 20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は 0.75mg/m²/日とする。なお、クレアチニンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。

【設定の妥当性について】

海外では、本剤はパクリタキセルと比較した第 Ⅲ 相比較試験（039 試験）の成績を基に、既にアメリカ、イギリス、ドイツ、フランス等の 80 カ国以上で再発卵巣癌に対する適応にて 1.5mg/m² の用量にて承認されている。また、海外の公表論文等から、海外では 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で多数の使用実績がある。

一方、国内で実施した臨床薬理試験及び第 Ⅲ 相臨床試験の結果、日本人の再発卵巣癌患者に対し 1.5mg/m²/日（海外承認用量）で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容可能と考えられた。検討会議としては、がん化学療法に精通した医師及び医療機関において、現時点の医療水準での支持療法が適切に行われることで副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬が適切に行われるのであれば、同用量での本剤の使用については、管理可能であると考えられる。

したがって、検討会議では用法・用量を海外と同様に「再発卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に 1 日 1 回、1.5mg/m²（体表面積）を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。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。」の内容を設定することは適切であると判断した。

また、減量の目安や腎障害のある患者に対する開始用量に関する注意喚起については、現行の小細胞肺癌（1.0mg/m²）での注意喚起内容、並びに海外の設定内容及びその設定根拠を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に設定する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

- （1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内で 1.5mg/m²/日での使用した経験は少ないが、国内で 1.5mg/m²/日の用量で実施した臨床薬理試験及び第 Ⅲ 相試験の結果、再発卵巣癌に対し 1.5mg/m²/日で投与した場合に、本剤の体内動態は、欧米人と日本人で明確な違いのないことが示唆され、海外臨床試験と安全性プロファイルに大きな差異はなく、忍容性が認められた。これらのことから、本邦でも海外と同様に使用が可能であると考えられる。したがって、現時点での国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点はないと考える。

- （2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

- （3）その他、製造販売後における留意点について

国内で 1.5mg/m²/日での使用経験は少ないことから、国内外で得られた 1.5mg/m²/日使用に係る適正使用情報提供（安全性情報、減量・休薬基準、支持療法に関する情報等）や、本剤の添付文書警告欄に記載されている「本剤の骨髄抑制性が強いため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもと

で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与する」旨の再度の注意喚起等が必要と考えられた。

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) Meier W, du Bois A, Reuss A, et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):199-205.
- 2) Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3176-82.
- 3) Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1036-45.
- 4) ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, et al. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):100-3.
- 5) Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
- 6) ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2183-93.
- 7) Kobayashi K, Hino M, Fukuoka M, et al. Phase I studies of nogitecan hydrochloride for Japanese. *Int J Clin Oncol.* 2002;7(3):177-86.
- 8) 勝俣範之, 青木大輔, 中西透, 再発卵巣癌に対するノギテカン(トポテカン)の後期第相臨床試験. *日本癌治療学会誌* Vol.44 No.2 P564 (2009.09.14)
- 9) Peng L H, Chen X Y, Wu T X, Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008 :2 (CD005589)
- 10) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 2009年 p612-614
- 11) Vincent T. DeVita .DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology* 8th edition Vol. 2 . 2008;P1584-1586
- 12) Jonathan S. Berek & Novak's *Gynecology*, Fourteenth Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2006;p1492-1495, 1499-1500.
- 13) Willam JH, Carios AP, Robert CY, et al. *Principles and practice of Gynecologic Oncology*, Fourth Edition: Lippincott Williams & Wilkins.p965-6.
- 14) 第2章 上皮性卵巣腫瘍 .再発卵巣癌の治療. In: 日本婦人科腫瘍学会/編. *卵巣がん治療ガイドライン - 2007年版 -* . 東京: 金原出版; 2007; p. 67-72.
- 15) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer) Version 2.* 2009 [O-V, MS-10].
- 16) cancer.gov [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ovarian

Cancer: Treatment [health professional]. Ovarian Epithelial Cancer Treatment (PDQ®); [updated 2009 Apr 16; cited 2010 May 26], Recurrent Ovarian Epithelial Cancer [Web page]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessional/page7>.

- 17) nice.org.uk [homepage on the Internet]. The National Institute for Clinical Excellence (UK). Ovarian cancer (advanced) - paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan (review); [issued 2005 May; cited 2010 May 26]. Guidance [Web format]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA91/Guidance>.
- 18) Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan : a novel topoisomerase I inhibitor. J Clin Oncol. 1992;10(4):647-56.
- 19) Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol. 1996;14(5):1552-7.
- 20) Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. J Clin Oncol. 1996;14(12):3056-61.
- 21) Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. J Clin Oncol. 1998;16 (10):3345-52.
- 22) Armstrong D, O'Reilly S. Clinical guidelines for managing topotecan-related hematologic toxicity. Oncologist. 1998;3(1):4-10.
- 23) Armstrong DK . Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer: reduction and management of hematologic toxicity. Oncologist. 2004;9(1):33-42.

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ワルファリンカリウム
 小児適応の追加

1．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ワルファリンカリウム（JAN）	
	販売名：ワーファリン錠 0.5mg、同 1mg、同 5mg	
	会社名：エーザイ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防
	用法・用量	生後 12 ヶ月未満：0.32mg/kg/日 1～10 歳：0.10～0.20mg/kg/日 11～18 歳：0.09mg/kg/日
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	要望内容は、既承認効能・効果の一部である血栓塞栓症の治療及び予防における小児の用法・用量の追加。	

2．要望内容における医療上の必要性について

<p>1) 適応疾患の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）</p> <p>ワーファリン錠（以下、「本剤」）の適応疾患である血栓塞栓症は全身性に認められるが、脳内に発症した場合には、脳梗塞及び脳卒中、心臓に発症した場合には心筋梗塞につながり、いずれも生命に重大な影響を及ぼす重篤性の高い疾患となる。小児においても、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症が発症した場合には、重篤性が高く、生命に重大に影響があると考え。したがって、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、本剤の適応疾患は生命に重大な影響がある疾患であると考え。</p> <p>2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）</p> <p>現在、血栓塞栓症の治療には、静脈注射剤であるヘパリン（低分子ヘパリンを含む）と経口</p>
--

剤であるワルファリンが国内外ともに最も一般的に使用されている。ワルファリンは、小児において、川崎病心臓血管後遺症、人工弁置換術、フォンタン手術等に伴う血栓塞栓症の予防にも有効な薬剤として、本邦及び欧米において標準的療法に位置づけられており、小児における血栓塞栓症の治療及び予防に対するワルファリンの医療上の有用性は高いと考えられている。したがって、検討会議は、ワルファリンに小児に対する用法・用量を追加することの医療上の有用性は高いと考える。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (COUMADIN (ワルファリンナトリウム)、Bristol-Myers Squibb 添付文書 ¹⁾ の記載より)	
<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓症及びその進行並びに肺塞栓症の予防及び治療 ・ 心房細動及び心臓弁置換に伴う血栓塞栓性合併症の予防及び治療 ・ 心筋梗塞後の死亡、再発性心筋梗塞、及び脳卒中、全身性塞栓症等の血栓塞栓性イベントのリスク低下
<p>用法・用量</p>	<p>初回投与量</p> <p>COUMADIN の用量は、プロトンピン時間国際標準化比 (以下、「PT-INR」) のモニタリングに基づき、個別化すべきである。ワルファリンの個体差の原因はすべて明かになっていない。目標 PT-INR 到達に必要な維持投与量には、以下の要因が影響する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢、人種、体重、性別、併用薬や合併症等の臨床要因 ・ 遺伝的要因 (CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型) <p>上記の要因を考慮に入れて、予測される維持投与量に基づいた開始用量を選択すること。もし、患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型が不明であれば、COUMADIN の初回投与量は通常 2～5mg/日とすること。患者の特別な臨床的要因を考慮して用量を調整すること。患者の CYP2C9 及び VKORC1 遺伝子型の情報があれば、表*「Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes」を参考に初期用量を選択すること。</p> <p>*表は省略。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2～10mg/日とするが、個別の用量及び投与間隔は、患者のプロトンピン反応により決定する。</p>
<p>承認年月 (または米国における開発の有</p>	<p>1mg 錠：1990 年 4 月 30 日発売</p> <p>2mg 錠：1982 年 1 月 31 日発売</p>

無)	2.5mg錠、5mg錠、7.5mg錠、10mg錠：1987年11月30日発売 3mg錠、6mg錠：1997年2月28日発売 4mg錠：1993年10月31日発売 5mg注：1995年5月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
2) 英国 (Marevan (ワルファリンナトリウム) Goldshield Pharmaceuticals Ltd 添付文書 ²⁾ の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> リウマチ性心疾患及び心房細動による全身性血栓塞栓症の予防 人工弁置換術後の血栓予防 静脈血栓症及び肺塞栓症の予防及び治療 一過性脳虚血発作
用法・用量	<p>導入量</p> <p>通常、10mg/日を2日間投与するが、個々の患者に応じ調整すべきである。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、毎日同じ時間に3～9mg/日を投与する。正確な維持量はプロトロンビン時間(以下、「PT」)又は他の適切な凝固能検査に応じて決定する。定期的に凝固能検査を行い、その結果に従って維持量を調整すべきである。</p>
承認年月(または英国における開発の有無)	0.5mg錠：1999年4月30日発売 1mg錠、3mg錠、5mg錠：1958年7月31日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
3) 独国 (Coumadin (ワルファリンナトリウム) Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{3、4)} の記載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症の予防及び治療 血栓塞栓性合併症リスクが上昇している場合の心筋梗塞に対する長期療法
用法・用量	<p>初回投与量</p> <p>通常、2.5～5mg/日を投与するが、PT-INRに基づき調整する。開始後3日目以降は、定期的にPT-INRの測定を実施する。Coumadin[®]5mg療法の安定的調節が行われた患者では、定期的間隔で(少なくとも3～4週間毎に)凝固能の検査を実施する。</p> <p>維持投与量</p> <p>通常、2.5～10mg/日を投与するが、個々の用量や投与期間は、PT-INR</p>

	を測定することにより決定する。
承認年月（または独 国における開発の有 無）	5mg 錠：1961 年 1 月 31 日発売
備考	小児の用法・用量の承認なし
4) 仏国 (COUMADINE (ワルファリンナトリウム) Bristol-Myers Squibb 添付文書 ^{5, 6)} の記 載より)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 血栓塞栓性心疾患：一部の心房細動、一部の僧帽弁疾患、人工弁 に関連する血栓塞栓性合併症の予防 • 心筋梗塞： <ul style="list-style-type: none"> • 壁在血栓、重度左心室機能不全、塞栓性ジスキネジー等合併心筋 梗塞の血栓塞栓性合併症の予防 • アスピリン不耐性の場合、心筋梗塞の再発予防 • 深部静脈血栓症及び肺塞栓の治療及び再発予防 • 腰部手術における静脈血栓症及び肺塞栓の予防 • カテーテル留置による血栓症の予防
用法・用量	<p>投与間隔： 1 日 1 回投与する。</p> <p>用量の選択： 初回投与量 通常、5mg を投与するが、PT-INR の結果に応じて調整する。</p> <p>維持投与量 PT-INR に応じて初回投与量を調整して決定する。 用量の調整は 1mg 単位で行う。</p> <p>小児での使用： 小児での経口抗血液凝固剤の使用経験は限られている。治療の開始及 びモニタリングは専門の診療科で行う。 1 ヶ月未満の乳児ではできるだけビタミン K 拮抗薬の使用を避ける べきである。 本経口抗血液凝固剤に関して小児での用量は実地経験と文献デー タの両方に基づく。 PT-INR を 2~3 にする平均維持投与量は年齢と体重の両方に関係す る。 3 歳以上の小児での用量 (mg/kg) は成人での値に近い。</p>

	<p>3歳未満の小児、特に1歳未満では、年長児に比べて平均投与量が高く、バラツキも大きい。</p> <p>PT-INR2～3の平衡に達するための経口平均維持投与量(mg/kg/日)を参考までに下記の表に示す：</p> <p style="text-align: center;">ワルファリン平均維持投与量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>平均維持用投与量(mg/kg/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12ヵ月未満</td> <td>0.32</td> </tr> <tr> <td>12ヵ月～10歳</td> <td>0.10～0.20</td> </tr> <tr> <td>11歳～18歳</td> <td>0.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与間隔(1日1～2回)及び1日用量の調整を可能にするPT-INRによる生物学的モニタリングは成人の場合と同じ原理に基づいて決定される。一旦目標PT-INRが達成された後において、PT-INR検査間の間隔は15日を超えてはならない。</p>	年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)	12ヵ月未満	0.32	12ヵ月～10歳	0.10～0.20	11歳～18歳	0.09
年齢	平均維持用投与量(mg/kg/日)								
12ヵ月未満	0.32								
12ヵ月～10歳	0.10～0.20								
11歳～18歳	0.09								
承認年月(または仏国における開発の有無)	<p>2mg錠：1960年5月29日発売</p> <p>5mg錠：2001年8月31日発売</p> <p>小児：2002年より添付文書記載あり。</p>								
備考									

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当なし。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

MEDLINE(1966年以降の英文記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかったが、プロスペクティブな試験として以下の3報の文献報告が得られた。

また、JMED plus(1981年以降の日本語記載の文献)に対して、「warfarin」AND「小児OR乳幼児OR新生児」AND「原著OR症例報告」の条件で検索を実施した(検索日：2010年5月13日)。その結果、本要望内容に係る無作為化比較試験は得られなかった。

1) Streifらの報告(1999)⁷⁾

生後1ヵ月～18歳までの小児319例を対象に、血栓塞栓症の一次予防及び二次予防のための

ワルファリン投与（延べ 352 例）について 391 患者年^{**}の調査を実施した。その結果、1 歳以下では他の年齢と比べて必要なワルファリンの用量（mg/kg）が高く、用量調整のためにより頻繁に PT-INR 検査を行う必要があった。ワルファリンの維持用量は、1 歳以下（43 例）では 0.33 ± 0.20 mg/kg、1 歳超 6 歳未満（123 例）では 0.15 ± 0.10 mg/kg、6 歳以上 13 歳未満（74 例）では 0.13 ± 0.06 mg/kg、13 歳以上 18 歳以下（112 例）では 0.09 ± 0.05 mg/kg であった。重篤な出血が 2 例に認められた（患者年あたり発現率：0.5%）。また、血栓塞栓症の二次予防のためにワルファリンが投与された 144 例中 8 例で血栓性の事象が報告された。このうち 2 例はワルファリン投与中の再発であった（患者年あたりの発現率：1.3%）。

^{**}患者年（patient-year）：1 症例 1 年を一つの単位として換算したもの。

2) Andrew らの報告（1994）⁸⁾

生後 1 ヶ月～18 歳までの小児 115 例（1 歳未満：19 例、1～5 歳：33 例、6～10 歳：20 例、11～18 歳：43 例）で、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防のためにワルファリンが投与された。115 例中 94 例が目標 PT-INR2～3 での治療を受けていた。PT-INR2～3 に対して必要なワルファリンの維持用量は、1 歳未満では 0.32 ± 0.05 mg/kg であったが、11～18 歳では 0.09 ± 0.01 mg/kg であった。合併症の発現は稀であり、重篤な出血が 2 例（1.7%）に認められた。また、ワルファリン投与中に血栓塞栓症の再発は認められなかったが、投与終了後に 4 例（7%）で深部静脈血栓症（以下、「DVT」）の再発が報告された。ワルファリンの投与量は小児の年齢及び体重に依存し、必要量が変化するので PT-INR のモニタリングを確実に実施しなければならないとしている。

3) Bradley らの報告（1985）⁹⁾

生後 3 ヶ月～19 歳（平均 7.9 歳）の人工心臓弁置換を行った患者 28 例（重複例を含め、延べ 30 例）を対象に、血栓塞栓症の予防のためにワルファリン単独（20 例、平均 0.16 mg/kg/日：PT 比 1.5～2.5）又は抗血小板薬の 2 剤併用（10 例、アスピリン（平均 6.1 mg/kg/日）及びジピリダモール（平均 1.9 mg/kg/日））投与を行った。抗血小板薬 2 剤併用群では出血性事象が認められなかったのに対し、ワルファリン単独投与群では 20 例中 5 例（25%、100 患者年あたり 22 件）に出血性事象が認められた。5 例で認められた出血性事象はいずれも生命の危険を伴う出血ではなかったが、2 例は輸血又は治療の変更が必要な出血であり、3 例は軽度の出血であった。一方、抗血小板薬 2 剤併用群では 10 例中 2 例（20%、100 患者年あたり 12 件）に生命の危険を伴う血栓塞栓症が認められたのに対し、ワルファリン単独投与群では血栓塞栓症は認められなかった。これらの結果から、ワルファリン投与は出血リスクの増加を伴うものの、抗血小板薬の併用と比較して血栓塞栓症の予防に有効であると結論している。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

MEDLINE（1966 年以降の英文記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナ

リシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

JMED plus（1981年以降の日本語記載の文献）に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「総説」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「メタアナリシス」の条件で検索を実施した（検索日：2010年5月13日）。その結果、本要望内容に係る総説、メタアナリシスの報告は得られなかった。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

海外の教科書

1) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、p.2955-99¹⁰⁾

・血栓症

用法・用量：初回投与量 0.2mg/kg を経口投与する。維持投与量は概ね 0.1mg/kg/日。増量は、PT と目標 PT-INR に基づいて行う。

2) Pediatric Dosage Handbook 12th ed. Lexi-Comp: 2005. p1308-11¹¹⁾

・DVT 及び肺塞栓症の予防及び治療、人工心臓弁又は心房細動による動脈内血栓塞栓症の予防及び治療、急性の心筋梗塞後の死亡・全身塞栓症等の血栓塞栓及び心筋梗塞再発の予防。

用法・用量：PT-INR を 2～3 に維持するように経口投与する。

1 日目の負荷投与量は、PT-INR が 1～1.3 の場合、0.2mg/kg（最大 10mg 投与）を投与する。患児に肝機能不全がある場合、0.1mg/kg を投与する。2～4 日目の負荷投与量及び維持投与量は、患児の PT-INR により調整する。

国内の教科書

1) 臨床発達心臓病学（改訂 3 版）、高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27¹²⁾

・川崎病治療薬

1～5mg/日、経口、分 1～2。トロンボテストにて増量・減量。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

海外のガイドライン

1) 米国：Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. (1998)¹³⁾

ワルファリンは、北米において小児に使用される唯一の経口抗凝固剤である。ベースラインの PT-INR が正常なら、ワルファリン 0.2mg/kg の負荷投与が初期治療として投与される。

維持投与量は年齢に依存し、乳児では最も高い（0.32mg/kg）、10 代の小児での維持投与量（0.09mg/kg）は、成人と同じになる。

2) 米国：Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians

ワルファリンを含むビタミン K 拮抗薬（以下、「AVK」）に関して、以下の疾患に対する有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 小児における DVT
 - 特発性血栓塞栓症の再発に対する無期限の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 1A (高いエビデンスレベルに基づく強い推奨)
 - 特発性血栓塞栓症に対する 6 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] 又は低分子ヘパリン (以下、「LMWH」) 投与 : Grade 2C (低いエビデンスレベルに基づく弱い推奨、以下同様)
 - リスクファクターが解消している二次的血栓塞栓症に対する 3 ヶ月以上の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] 又は LMWH 投与 : Grade 2C
 - 中心静脈ライン関連の初発 DVT 後、3 ヶ月間の二次的血栓症管理後の予防的 AVK 投与 (PT-INR1.5 ~ 1.9) 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児におけるフォンタン手術後の血栓塞栓症の一次予防
 - アスピリン又は未分画ヘパリン(以下、「UFH」) 治療に続けての AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 1B (中等度のエビデンスレベルに基づく強い推奨、以下同様)
- 小児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 3 ヶ月以上の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 1B
- 新生児及び小児における中心静脈ライン設置時の血栓塞栓症の一次予防
 - 家庭での長期間完全非経口栄養摂取時の AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] による血栓症予防 : Grade 2C
- 新生児及び小児における拡張型心筋症に対する血栓塞栓症の一次予防
 - 心臓移植までの AVK 投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 原発性肺高血圧症
 - 他の治療開始時の AVK 投与開始 : Grade 2C
- 心室補助装置
 - 設置後、臨床的に安定した後での、UFH 治療から心移植又は心室補助装置を外すまでの LMWH 投与又は AVK 投与への切り替え [PT-INR2.5 ~ 3.5 (目標 3.0)] : Grade 2C
- 川崎病
 - 巨大冠動脈瘤に対する血栓塞栓症の一次予防としての低用量アスピリンと併用したワルファリン投与 [PT-INR2.0 ~ 3.0 (目標 2.5)] : Grade 2C
- 新生児における脳静脈洞血栓症
 - 重大な頭蓋内出血を伴わない場合に、UFH 又は LMWH 治療に続く 6 週間以上 3 ヶ月以内の AVK 又は LMWH 投与 : Grade 2C
- 小児における動脈性虚血性脳卒中 (以下、「AIS」)

- 解離又は心原性塞栓による二次性 AIS に対する、放射線学的評価に基づく治療と併用した 6 週間以上の AVK 又は LMWH 投与：Grade 2C
- AIS 再発又は一過性脳虚血発作に対してアスピリンを投与されている小児へのクロピドグレル硫酸塩、AVK 又は LMWH 投与への変更：Grade 2C

また、小児のワルファリンの用量に関して、プロスペクティブな試験^{5, 6)}の成績に基づき、初期投与量 0.2mg/kg として用量調整を行うこと、及び PT-INR を 2.0~3.0 にする維持用量として、乳児では 0.33mg/kg、13 歳以上の小児では 0.09mg/kg であったことが記載されている。

国内のガイドライン

1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告)、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009 年改訂版)¹⁵⁾

小児に関して、以下の疾患に対するワルファリンの有効性がエビデンスレベルに基づいて評価されている。

- 弁疾患
 - 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法：クラス (有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般的に同意されている、以下同様)
 - 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用：クラス a(有益/有効であるという意見が多いもの、以下同様)
 - Ross 手術後約 3 ヶ月~1 年間のワルファリン投与：クラス a
 - 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与：クラス b (有益/有効であるという意見が少ないもの、以下同様)
- 心房細動、心房粗動
 - 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与：クラス
 - フォンタン手術後の症例に対するワルファリン投与：クラス b
- 川崎病
 - 高度狭窄病変及び閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用：クラス a

2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2007 年度合同研究班報告)、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン(2008 年改訂版)¹⁶⁾

「適応は中~巨大冠動脈瘤形成例、急性心筋梗塞発症既往例、冠動脈の急激な拡大に伴う血栓様エコーの出現、などに限られる。このような症例には、ワルファリンが投与されることが多い。緊急性を要する場合は経静脈的にヘパリンを併用し、慢性期の長期投与としてワルファリンが選択される。巨大冠動脈瘤症例における血栓性閉塞予防には、アスピリンとワルファリンを併用する」と記載されている。また、用法・用量については、「緊急維持量として

0.05mg～0.12mg/kg/日、分1を使用し、PT-INR1.6～2.5、トロンボテスト10～25%を目標にして、過剰投与による出血傾向に十分に配慮し調整する。小児領域では個人差が大きい」と記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内で要望内容に係る開発は未実施であった。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

厚生労働科学研究補助金事業において、下記の2報の報告書でワルファリンの使用実態が報告されている。

1)「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究（主任研究者：石川洋一）平成16～18年度 総合研究報告書」¹⁷⁾

日本の小児医療現場では、ワルファリンは川崎病冠動脈後遺症や人工弁置換術後、フォンタン手術後等に一般的に広く使用されている。

2)「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について（主任研究者：石川洋一）平成14年度 総合研究報告書」¹⁸⁾

平成14年11月1日から11月30日の1ヵ月において、調査協力施設32施設（国立病院療養所9施設、都道府県立こども病院14施設、国公立私立大学病院9施設）の全診療科における16歳以下の患者のワルファリンの使用実績について調査した結果、回答があった25施設において、201症例のワルファリン使用の報告があった。このうち、年齢、体重、及び投与量が報告された161例について、年齢別の平均維持投与量（mg/kg/日）を下表にまとめた。本要望内容に係る小児（15歳未満）における平均維持投与量については、1歳以上の小児では年齢による大きな違いはなく、1歳～15歳未満に対しては0.04～0.10mg/kg/日、12ヵ月未満に対しては0.16mg/kg/日であった。

年齢別平均維持投与量

年齢	例数	投与量 (mg/kg/日)
12 ヲ月未満	4	0.16
1 歳	12	0.09
2 歳	12	0.08
3 歳	16	0.07
4 歳	13	0.10
5 歳	13	0.07
6 歳	9	0.08
7 歳	7	0.08
8 歳	7	0.08
9 歳	9	0.08
10 歳	8	0.06
11 歳	7	0.05
12 歳	9	0.07
13 歳	7	0.05
14 歳	6	0.04
15 歳以上	22	0.04

有効性に関しては、担当医師判断により、「著効、有効、やや有効、無効、その他」の4段階5区分で評価された。201例中「その他」37例を除く164例の内訳は、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。安全性に関して、皮下出血及び鼻出血各2例、出血傾向1例、月経過多1例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓1例、トロンボテスト低下1例が報告された。

また、JMED plus (1981年以降の日本語記載の文献) に対して、「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「原著 OR 症例報告」、又は「warfarin」AND「小児 OR 乳幼児 OR 新生児」AND「学会抄録 OR 会議録」の条件で検索を実施した(検索日:2010年5月13日)。その他に副作用報告に関連して要望先企業で収集された文献と合わせ、本邦におけるワルファリンの臨床使用実態として、患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録、計43報が得られた。下表にその要約を示す。

患者の体重あたりの投与量又は安全性に関する情報が報告されている原著論文、症例報告及び学会抄録の要約(計43報)

参考文献番号	対象患者	年齢	例数	投与量	安全性
19	川崎病巨大冠動脈瘤患者	0.2~17歳 平均 4.6±4.1 歳	83 例	目標 PT-INR 値 1.5 : 5 例 1.5-2.0 : 31 例 2.0 : 27 例 2.0-2.5 : 11 例 2.5 以上 : 4 例 不明 : 5 例	急性心筋梗塞 5 例 8 件、うち 1 例が死亡 出血 5 例 8 件、うち 1 件が硬膜下出血

20	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 0.1 ~ 14.4 歳 平均 2.8 ± 3.4 歳	19 例	初期用量 0.1 mg/kg INR 1.5 ~ 2.5 を維持	突然死なし 重大な出血なし
21	IgA 腎症患者	平均 11.5 ± 3.2 歳	40 例	トロンボテスト 30 ~ 50%を維持	大腿骨無腐性壊死 1 例 緑内障 2 例 頭痛 3 例 白血球減少症 4 例 出血 1 例 貧血 1 例 トランスアミナーゼ 上昇 2 例
22	血栓症予防目的 でワルファリン 長期投与中の患 者	1 ~ 76 歳	小児 38 例 (1 ~ 11 歳) 思春期患児 15 例 (12 ~ 18 歳) 成人 81 例 (37 ~ 76 歳)	小児 平均 0.081 mg/kg/日 思春期患児 平均 0.055 mg/kg/日 成人 平均 0.058 mg/kg/日	
23	弁置換後又はフ ォンタン手術後 患者	3 カ月 ~ 23 歳 11 カ月	弁置換後 9 例 フォンタン 手術後 6 例	開始用量 0.05 ~ 0.20 mg/kg 報告時の維持用量 0.05 ~ 0.11 mg/kg	血栓症 3 例
24	川崎病冠動脈後 遺症患者	1 歳 ~ 16 歳 平均 5.1 ± 3.5 歳	6 例	0.05 ~ 0.3 mg/kg	副作用の報告なし
25	弁置換術後患者	1 歳 2 カ月 ~ 15 歳	9 例		6 例に出血あり 血栓塞栓症はなし
26	腎疾患患者	2 ~ 17 歳	49 例	ワルファリンを長期 使用した IgA 腎症患 者 33 例の結果 トロンボテスト 50% を示す用量：ステロ イド併用群で 0.05 ± 0.02 mg/kg、非併用群 で 0.10 ± 0.04 mg/kg トロンボテスト値 10%を示す用量：ス テロイド併用群で 0.08 ± 0.02 mg/kg、非 併用群で 0.14 ± 0.04 mg/kg	数例に出血斑や持続 する鼻出血等がみら れた
27	弁置換術後患者	6 カ月 ~ 14 歳	7 例 (8 件)		頭蓋内出血 2 例 3 件
28	腎疾患患者	2 ~ 15 歳 平均 9.6 歳	17 例	トロンボテスト 10 ~ 30%を目標 維持用量：0.04 ~ 0.15 (平均 0.08 ± 0.04) mg/kg/日	副作用の報告なし
29	急性熱性皮膚粘 膜リンパ節症候 群患者	4 カ月 ~ 6 歳	35 例	トロンボテスト 5 ~ 25%を治療域 初回用量 0.052 ~ 0.91 mg/kg 維持用量 0.02 ~ 0.28 mg/kg	副作用と思われる出 血傾向が 35 例中 14 例 にみられた そのうち 3 例が貧血 のため輸血を必要と し、うち 1 例がショッ ク状態となった

30	左心補助人工心臓装着後患者	7歳、11歳	2例		2例とも脳梗塞の合併がみられた
31	川崎病再発患者	10歳	1例	3.5 mg (0.106 mg/kg)	副作用の報告なし
32	IgA腎症患者	12歳	1例	0.5 mg (0.009 mg/kg)	副作用の報告なし
33	川崎病巨大冠動脈瘤患者	15歳	1例	PT値 20~40%	2回の卵巣出血
34	紫斑病性腎炎患者	10歳	1例	1 mg (0.041 mg/kg)	副作用の報告なし
35	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢77日	1例	トロンボテスト10%前後を目標	下血がみられたため投与が中断された
36	フォンタン手術後患者	2歳、11歳	2例	2歳の患者： 0.04 mg/kg/日で投与を開始し、0.09 mg/kg/日まで漸増 (INR 1.35~2.69) 11歳の患者： 0.03 mg/kg/日を投与 (INR 1.24~5.14)	副作用の報告なし
37	全身性エリテマトーデス患者	11歳	1例	トロンボテスト40%前後を目標 1 mg/日(0.019 mg/kg/日)の投与を開始 2 mg/日(0.038 mg/kg/日)に増量	副作用の報告なし
38	先天性プロテインC欠損症患者	日齢2日	1例	0.1 mg/kg/日で投与開始 採血後に止血しにくい症状で0.03 mg/kg/日に減量 その後最終的に0.15~0.16 mg/kg/日まで増量	採血後に止血しにくい症状がみられた その他の副作用の報告はなし
39	先天性プロテインC欠損症患者	2ヵ月	1例	0.35~0.4 mg/kg/日を投与 凝固活性は安定(INR 3~4)	副作用の報告なし
40	抗リン脂質抗体症候群	15歳	1例	1 mg/kg	副作用の報告なし
41	IgA腎症患者	7歳、13歳	4例 (7歳2例、13歳2例)	1.5 mg 隔日~3.0 mgの範囲 (トロンボテスト20%前後となるように維持)	ワルファリンによると思われる鼻出血及び歯肉出血がみられたが、他に重篤な副作用なし
42	大動脈弁置換術を施行した小児	10ヵ月~14歳	10例	トロンボテスト20~40%を指標	血栓塞栓症、溶血、異常出血等の報告なし
43	SLE腎症患者	8歳	1例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし

44	Falot 四徴症兼僧帽弁狭窄症患者	3 歳	1 例	0.1 mg/kg から開始 ヘパラスチンテスト 15~20%となるように漸増	副作用の報告なし
45	ネフローゼ症候群患者	5 ヶ月	1 例	0.1 mg/kg/日	副作用の報告なし
46	先天性プロテインC欠損症患者	3 歳	1 例		転倒による脳出血
47	紫斑病性腎炎患者	5 歳 7 ヶ月	1 例		血小板減少症がみられ、原因薬剤として併用薬のシクロスポリンが疑われた
48	小児生体肝移植後患者		11 例	0.1 mg/kg/日で投与開始 INR 1.8~2.5 でコントロール	副作用の報告なし
49	川崎病後両側巨大冠動脈瘤患者	2 歳	1 例		抗凝固療法を実施中、発症後 2 年で突然死
50	先天性プロテインC異常症患者	7 ヶ月	1 例		9 ヶ月時に上部消化管出血により死亡
51	川崎病巨大冠動脈瘤患者	発症時 2 ヶ月~14 歳 (中央値 1 歳)	24 例	INR 2.0 を目標	出血性合併症 2 例 脱毛 1 例
52	先天性プロテインC欠乏症患者	日齢 47 日	1 例	0.07 mg/kg/日	副作用の報告なし
53	無脾症候群姑息術後患者	3 歳	1 例	0.9 mg (0.115 mg/kg)	副作用の報告なし
54	房室弁置換術(機械弁置換)	3 ヶ月~ 11 歳 1 ヶ月	8 例	INR 2.0~3.0 を目標 維持用量 0.11~0.22 mg/kg/日	早期合併症として、血栓弁 2 例で血栓溶解療法が施行され、1 例は改善したが 1 例は脳内出血で死亡 遠隔期(10 ヶ月~4 年 9 ヶ月:中央値 2 年 1 ヶ月)に合併症及び死亡例の報告なし
55	川崎病後遺症患者	11 ヶ月~28 歳 平均 16.1 歳	16 例	0.1~0.2 mg/kg	血栓性合併症 3 例 右巨大冠動脈瘤閉塞 2 例 突然死 1 例 重篤な出血 1 例 手術時に止血に苦慮した症例 2 例 女性は過多月経、貧血がほぼ全例みられた
56	肺高血圧症患者	4 歳	1 例		下血のためワルファリン投与を中止
57	川崎病巨大冠状動脈瘤患者	3.1 ± 3.5 歳	20 例	トロンボテスト 20~40% 又は INR 1.5~2.5 を目標	心筋梗塞 1 例 重篤な出血による合併症はなし
58	川崎病巨大冠動脈瘤患者		22 枝	PT 値 40%を目標	閉塞 1 枝

59	進行性IgA腎症患者		26例		成長障害5例 高眼圧症2例 高尿酸血症1例
60	先天性プロテインC欠損症患者	日齢5日	1例	ヒト血漿由来複合型凝固9因子製剤との併用でトロンボテスト5%に維持	ワルファリンの過量(INR 5.6)によると思われる頭蓋内出血
61	フォンタン手術後患者	平均手術時年齢5.4歳	56例	トロンボテスト20~30%を目標 0.06 ± 0.03 mg/kg	静脈血栓症は術後早期に2例 5年後に精査した8例に還流欠損なし 1例が外傷性出血のために一時的にワルファリン投与を中止
	対照：川崎病冠動脈瘤小児患者		4例	0.12 ± 0.07 mg/kg	

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

- 仏国において、「血栓塞栓症（血栓塞栓性心疾患、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺塞栓症）の治療及び予防、並びにカテーテル留置による血栓症予防」に対し、小児の用法・用量が承認されている。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」、「Pediatric Dosage Handbook」に、血栓症・心房細動による血栓塞栓症予防等の治療薬として、初回投与量は0.2mg/kgとし、PT-INRをモニタリングして用量を調節するよう記載されている。
- 国内の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」及び「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン」の抗凝固薬として記載されている。
- 海外の「Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients」及び「Antithrombotic therapy in neonates and children」で小児に使用される抗凝固薬として記載され、小児に対するワルファリンの用量に関しては、海外のプロスペクティブな臨床試験に基づき、静脈内血栓塞栓症の二次予防及び血栓塞栓症の一次予防について、初期投与量0.2mg/kgとすること、及び目標PT-INRを2.0~3.0として維持用量を調節していたことが示されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」により、本邦におけるワルファリンの使用実態が調査され、国内25施設から201症例が収集された。その結果、本邦では、川崎病冠動脈後遺症、人口弁置換術後、フォンタン手術後等にワルファリンが一般的に使用されていた。また、平均維持投与量については、生後12ヵ月未満の患児では0.16mg/kg/日、1歳~15歳未満の患児では0.04~0.10mg/kg/日であり、有効性については、「著効」18例、「有効」139例、「やや有効」7例、「無効」0例であった。

以上より、検討会議は、ワルファリンを小児における「血栓塞栓症の治療及び予防」に使用する「用法・用量」に関する情報は十分にあるものと判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書では、ワルファリンの有害事象として「出血」「皮膚壊死」「咯血」等の記載がある。また、「Nelson Textbook of Pediatrics」において「ワルファリンの最も重篤な副作用は「出血」であり、薬物の投与量又は薬物代謝の変化に関係することが多い。患者の治療に特定の薬物を追加又は削除する治療は、経口抗凝固療法に著明に影響を与えることがある。」との記載がある。
- 標準的教科書・ガイドライン・論文報告において、ワルファリンの投与量は、小児の年齢及び体重に依存し、必要量が患者個々に異なるので、PT や PT-INR 等のモニタリング結果を見ながら調整する必要性が記載されている。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について 総合研究報告書」において、調査に対する回答のあった 25 施設で報告された 201 症例のうち、安全性に関する報告は皮下出血及び鼻出血各 2 例、出血傾向 1 例、月経過多 1 例、両側冠動脈瘤→右冠動脈瘤内血栓 1 例、トロンボテスト低下 1 例であり、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 国内外の文献報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなかった。
- 要望先企業にて集積した 15 歳未満における副作用報告においても、小児に特異的な副作用の報告はなく、成人と比較して発現数が多いということもなかった。
- 新生児については、本邦における使用経験に関する情報は少なく、欧米 4 カ国で唯一小児適応を有する仏国において「1 ヶ月未満の乳児にはできるだけ AVK の使用は避けるべきである。」との記載がある。

以上より、検討会議は、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督して適正使用することで、本剤により受ける有益性が危険性を上回ると考える。一方、新生児については、有効性及び安全性の情報が十分あるとは言えないが、疾患の重篤性も勘案し、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨注意喚起する必要があると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

- 仏国において、既に小児の用法・用量が承認されており、相当の使用実績がある。
- 小児における薬物療法等に関する国内外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics」に小児の用法・用量が記載されている。
- 国内の循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドラインに小児領域での使用の有効性が示されており、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン

に小児の用法・用量の記載がある。

- オープン試験ではあるものの、海外の臨床試験において、有効性が示されたとの報告がある。
- 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究 総合研究報告書」に記載されているように、日本の小児医療現場においてワルファリンは一般的に広く使用されている。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

8．効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

血栓塞栓症の治療及び予防であり、変更はない。

(2) 用法・用量について

検討会議は、小児の用法・用量について、ワルファリンに対する感受性には個体間差が大きいこと、ワルファリンの投与量は、病態、凝固能検査結果等に基づき個別に設定されること、及び要望のあった用法・用量の根拠となる仏国の添付文書においても実地経験と文献データに基づき平均維持投与量が小児の用量の参考情報として記載されていることを踏まえ、国内使用実態調査における小児の維持投与量を用法・用量に追加することが妥当と判断した。

用法・用量への追加部分

小児における維持投与量 (mg/kg/日) の目安を以下に示す。

12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上～15 歳未満：0.04～0.10mg/kg/日

9．要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関してエビデンスに不足している点はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

(3) その他、市販後における留意点について

10. 備考

7.(2)で示したとおり、小児へのワルファリンの投与に関しては、添付文書において、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- 小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。
- 新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [使用経験が少ない]

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (COUMADIN)
- 2) 英国添付文書 (Marevan)
- 3) 独国添付文書 (Coumadin)
- 4) 独国添付文書 (Coumadin) 和訳
- 5) 仏国添付文書 (COUMADINE)
- 6) 仏国添付文書 (COUMADINE) 和訳
- 7) Streif W、Andrew M、Marzinotto V、Massicotte P、Chan AK、Julian JA、et al.、Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood. 1999 Nov 1;94(9):3007-14.
- 8) Andrew M、Marzinotto V、Brooker LA、Adams M、Ginsberg J、Freedom R、et al. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. Thromb Haemost. 1994 Mar;71(3):265-9.
- 9) Bradley LM、Midgley FM、Watson DC、Getson PR、Scott LP 3rd. Anticoagulation therapy in children with mechanical prosthetic cardiac valves. Am J Cardiol. 1985 Sep 15;56(8):533-5.
- 10) Nelson textbook of pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2076-81、 p.2955-99
- 11) Pediatric Dosage Handbook 12th edition Lexi-Comp、 1308-11、 2005
- 12) 臨床発達心臓病学 (改訂 3 版) 高尾篤良、門間和夫、中澤誠、中西敏雄編、中外医学社、2005. p.916-27

- 13) Andrew M、 Michelson AD、 Boville E、 Leaker M、 Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575-88.
- 14) Monagle P、 Chalmers E、 Chan A、 DeVeber G、 Kirkham F、 Massicotte P、 et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
- 15) 日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、日本血栓止血学会、日本小児循環器学会、日本神経学会、日本心血管インターベンション学会、日本人工臓器学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2008 年度合同研究班報告、【ダイジェスト版】循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版)。日本循環器学会ホームページ(2010年5月現在、ダイジェスト版のみ公開)
- 16) 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本小児科学会、日本小児循環器学会、日本胸部外科学会、循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2007 年度合同研究班報告、川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン、(2008年改訂版)。日本循環器学会ホームページ
- 17) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークの実用性と応用可能性に関する研究(主任研究者:石川洋一)平成16~18年度 総合研究報告書」
- 18) 厚生労働科学研究補助金事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について(主任研究者:石川洋一)平成14年度 総合研究報告書」
- 19) Suda K、 Kudo Y、 Higaki T、 Nomura Y、 Miura M、 Matsumura M、 et al. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ J*. 2009 Jul;73(7):1319-23.
- 20) Sugahara Y、 Ishii M、 Muta H、 Iemura M、 Matsuishi T、 Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Mar;29(2):398-401.
- 21) Yoshikawa N、 Honda M、 Iijima K、 Awazu M、 Hattori S、 Nakanishi K、 et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized、 controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 May;1(3):511-7.
- 22) Takahashi H、 Ishikawa S、 Nomoto S、 Nishigaki Y、 Ando F、 Kashima T、 et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;68(5):541-55.
- 23) 篠原徹、 横山達郎. 小児心疾患におけるワルファリン療法の実態. *小児科診療* 1996;59(3):416-20.

- 24) 加藤克治、藤原優子、小川潔、簡瑞祥、森彪. 川崎病冠動脈後遺症例における抗血栓療法の検討. 埼玉県医学会雑誌 1988;23(5):1007-10.
- 25) 青柳成明、原洋、島弘志、柳泉、小須賀健一、大石善六ら. 小児期弁置換術の問題点：特に術後抗凝固療法について. 日本小児外科学会雑誌 1987;23(3):539-44.
- 26) 丸山剛史、生駒雅昭、宮平つね子、小板橋靖、水原春郎、清水興一. 小児期腎疾患におけるワーファリンカリウムの使用経験. 腎と透析 1986;21(5):747-55.
- 27) 曲人伸、横田通夫、青嶋實、白石義定、北野満、島田一郎ら. 乳幼児および小児に対する僧帽弁置換術の検討. 胸部外科 1985;38(1):5-9.
- 28) 井碩孝博、池田秀子、近藤万智、水野新一、守田雅弘、吉岡加寿夫. 小児腎疾患に対する経口抗凝固剤（Warfarin）の投与方法についての検討. 小児科臨床 1982;35(10):2237-40.
- 29) 和田恵美子、木口博之、永井蓉子、浅井利夫、草川三治. 急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群（MCLS）における抗凝固剤（Warfarin）の治療経験について. 治療 1974;56(12):2249-54.
- 30) 伊藤康男、棚橋紀夫、荒木信夫、大久保毅、古屋大典、服部公彦ら. 左心補助人工心臓装着後に脳梗塞を合併した4症例の検討. 脳卒中 2007;29(3):457-62.
- 31) 中島啓介、東賢良、佐々木章人、脇本博子、土井庄三郎、鈴木淳子. 循環器・川崎病 川崎病再発時に Toxic Shock Syndrome と診断され、後に巨大冠動脈瘤が確認された1例. 小児科臨床 2006;59(10):2168-74.
- 32) 佐古まゆみ、中西浩一、尾鼻美奈、吉川徳茂、中尾幸子、重里敏子. 急速進行性糸球体腎炎症候群で発症した IgA 腎症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2006;26:218-20.
- 33) 高田秀実、檜垣高史、村上至孝、森谷友造、千坂俊行、高橋由博ら. 巨大冠動脈瘤に対するワルファリンコントロール中に卵巣出血を認めた1例. Prog Med 2005;25(7):1873-6.
- 34) 永迫博信、大川俊哉、垣花泰之. 発症2週間後に透析を要した紫斑病性腎炎の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2003;23:77-9.
- 35) 中村昌徳、寺島慶太、高島能文、天野功二、堀越泰雄、三間屋純一. 乾燥濃縮ヒト活性型プロテインC製剤の投与下に脳室腹腔短絡術を行った先天性プロテインC欠乏症. 日本小児血液学会雑誌 2002;16(5):317-21.
- 36) 大津修、足沢美都、佐々木智子、石川健、佐々木美香、小山耕太郎ら. ステロイド療法が著効した Fontan 型手術後の蛋白漏出性腸症の2例. 岩手医学雑誌 2001;53(5):373-9.
- 37) 黒沢洋一、小松陽樹. 抗リン脂質抗体症候群の合併が疑われた全身性エリテマトーデ

スの1男児例. 自衛隊札幌病院研究年報 1999;40:7-12.

- 38) 肥田野洋、鈴木千鶴子. 電撃性紫斑症で発症した先天性プロテインC欠損症の1例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1998;8(2):S77-8.
- 39) 土居敏明、吉川邦彦、松岡太郎、大和谷淑子. 広範囲皮膚壊死をきたした先天性プロテインC欠損症(ホモ接合体型)の1例. 皮膚 1996;38(3):323-9.
- 40) 松尾康史、塚田周平、森川和要、福住明夫、村上智彦、寺田茂紀ら. 脳梗塞を契機に発見された抗リン脂質抗体症候群の2女児例. 日本小児科学会雑誌 1995;99(12):2170-7.
- 41) 武田以知郎、山下隆司、今中康文、久世晋徳、上辻秀和、高橋綾子ら. ステロイド・抗凝固療法が有効と思われたIgA腎症の4例. 小児科臨床 1991;44(2):257-60.
- 42) 大橋秀隆、山口真弘、今井雅尚、大嶋義博、佐藤達朗、三戸寿ら. 小児大動脈弁置換術の検討 弁輪拡大新術式の報告. 日本心臓血管外科学会雑誌 1990;20(1):116-8.
- 43) 安田純也、丸岡達也、柳下肇、沖野栄蔵、高橋弘昭、四家正一郎ら. 軽微な浮腫で発症したSLE腎症の8歳女児例. 小児科臨床 1990;43(3):490-4.
- 44) 小林敏宏、曾根克彦、小須田貴史、小林富男、小野真康、田端裕之ら. アスピリン、ジピリダモール、ワーファリンの併用療法にて左房内血栓の縮小をみたFallot四徴症兼僧帽弁狭窄症の1幼児例. 心臓 1990;22(11):1285-9.
- 45) 服部益治、東沢忠輝、上野山文子、林嘉盛、和田博義. 多剤併用療法が有効であったと思われる乳児期ネフローゼ症候群の1例. 小児科診療 1985;48(8):1466-9.
- 46) 三好義隆、小森功夫、秋山類、松本真輔、平本龍吾. ワルファリンカリウム内服中に脳出血を発症し、後遺症なく救命し得た先天性プロテインC欠損症の1例. 日本小児救急医学会雑誌 2009;8(2):229.
- 47) 植村篤実、平松美佐子、三ヶ田智弘、菊池博、服部新三郎. 紫斑病性腎炎の治療中に薬剤性と考えられる血小板減少をきたした女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2009;22(1):150.
- 48) 眞田幸弘、川野陽一、林田真、江上聡、水田耕一、河原崎秀雄ら. 小児生体肝移植後晩期門脈狭窄に対する Balloon dilatation 後の抗凝固療法の工夫. 移植 2008;43:372.
- 49) 本田隆文、東浩二、江畑亮太、遠山貴子、安川久美、浜田洋通ら. 発症後2年で突然死した川崎病後両側巨大冠動脈瘤の1例. 日本小児循環器学会雑誌 2006;22(2):121.
- 50) 市野隆、井口まり、水戸野裕之、井出進、大畑淳. 先天性プロテインC異常症患者に対する開心術の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌 2005;25(6):S331.
- 51) 工藤嘉公、須田憲治、伊藤晋一、籠手田雄介、江上公康、菅原洋子ら. 川崎病巨大冠動脈瘤に対するワーファリン内服中の合併症. 日本小児循環器学会雑誌

2005;21(3):321.

- 52) 遠藤あゆみ、児玉美沙子、白倉幸宏、五十嵐健康、山本晃子、松村昌治ら。眼底検査で偶然発見された先天性プロテイン C 欠乏症の 1 例。日本未熟児新生児学会雑誌 2004;16(3):458.
- 53) 須田憲治、松村正彦、松本雅彦。閉塞した modified BT シヤントに対し、組織プラスミノゲンアクチベータとバルーンによる再開通術が有効であった 1 例。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(5):573.
- 54) 小泉敬一、杉山央、星合美奈子、丹哲士、戸田孝子、中沢真平ら。小児における房室弁置換術の適応と経過。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):325.
- 55) 村尾紀久子、檜垣高史、山本英一、村上至孝、中野威史、松田修ら。川崎病後遺症に対するワーファリン療法における問題点。日本小児循環器学会雑誌 2004;20(3):250.
- 56) 高橋実穂、堀米仁志、吉田尊雅、須磨崎亮、福島敬、松井陽ら。鉄剤不応性貧血と先天性全盲に合併した肺高血圧症の 4 歳男児例。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(3):395.
- 57) 石井正浩、菅原洋子、牟田広実、江上公康、赤木禎治、加藤裕久ら。巨大冠状動脈瘤のマネジメント 抗血栓療法の検討。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):324.
- 58) 津田悦子、小野安生、藤田秀樹、鶏内伸二、黒崎健一、越後茂之ら。川崎病による巨大冠動脈瘤に対するワーファリン併用療法について。日本小児循環器学会雑誌 2002;18(2):189.
- 59) 川崎幸彦、鈴木順造、星野玲子、野沢ルリ子、鈴木重雄、鈴木仁。進行性 IgA 腎症に対するプレドニゾンとミゾリピン併用療法の有効性に関する検討。日本腎臓学会誌 2002;44(3):220.
- 60) 沖本由理、落合秀匡、角田治美、衣川直子。先天性プロテイン C 欠損症に対する抗凝固療法の経験。日本小児血液学会雑誌 2002;16(4):200.
- 61) 西村真二、城尾邦隆、肘井孝之、舎川康彦、神田岳、瀬瀬顕ら。Fontan 型手術後の抗血栓療法についての検討。日本小児循環器学会雑誌 2000;16(3):382.
- 62) 国内添付文書 (ワーファリン)

平成21年度 医療費の動向

【調査結果のポイント】

平成21年度の医療費は、前年度に比べて約1兆2千億円増加し、過去最高の35.3兆円となった。医療費の増加は7年連続。【表1-1】

医療費の伸び率(対前年度比、以下同じ)は3.5%(稼働日数補正後3.6%)で、伸び率は概ね従来と同水準(3%台)。【表3-2】

受診延日数(延患者数に相当)の伸びは0.6%、1日当たり医療費の伸びは4.1%、となっている。【表4-2、表5-2、参考2】

近年、受診延日数(延患者数に相当)は減少傾向にある。一方、1日当たり医療費は増加しており、医療費総額の増加につながっている。

平成21年度の医療費、1日当たり医療費と受診延日数の伸び率を、大きな制度改正や診療報酬改定の影響を受けていない平成19年度の伸び率と比較してみると、その差は、医療費0.4%ポイント(稼働日数補正後0.6%ポイント)、1日当たり医療費0.0%ポイント、受診延日数は0.3%ポイントとなっている。【下の(表)参照】

(表) 医療費の動向

(単位：%)

平成	18年度	19年度	20年度	21年度	差
					-
医療費	0.1	3.1	1.9	3.5	0.4
稼働日数補正後	0.0	3.0	2.2	3.6	0.6
1日当医療費	0.8	4.1	3.2	4.1	0.0
受診延日数	0.7	0.9	1.3	0.6	0.3

平成21年度 医療費の動向

制度別の概算医療費

表1-1 医療費の推移

(単位：兆円)

	総計	医療保険適用							公費
		70歳未満			70歳以上				
		被用者 保険	本人	家族	国民 健康保険	(再掲) 75歳以上			
平成16年度	31.4	17.3	9.3	4.8	4.5	8.0	12.8		1.4
平成17年度	32.4	17.5	9.4	4.9	4.5	8.1	13.5		1.4
平成18年度	32.4	17.2	9.4	4.9	4.5	7.9	13.8		1.4
平成19年度	33.4	17.4	9.5	5.0	4.5	7.9	14.5		1.5
平成20年度	34.1	17.7	9.8	5.2	4.6	7.9	14.8	11.4	1.6
(構成割合)	(100%)	(51.9%)	(28.7%)	(15.2%)	(13.5%)	(23.2%)	(43.5%)	(33.5%)	(4.6%)
平成21年度	35.3	18.1	10.0	5.3	4.7	8.1	15.5	12.0	1.7
(構成割合)	(100%)	(51.2%)	(28.3%)	(14.9%)	(13.3%)	(23.0%)	(44.0%)	(34.2%)	(4.8%)
-	1.19	0.38	0.19	0.10	0.10	0.19	0.68	0.63	0.12

注1. 社会保険診療報酬支払基金及び国民健康保険団体連合会における審査分の医療費（算定ベース）である。

注2. 医療保険適用者70歳以上には、後期高齢者医療の対象（平成19年度以前は老人医療受給対象）となる65歳以上70歳未満の障害認定を受けた者を含む。

医療保険適用75歳以上は、後期高齢者医療の対象となる者に係る計数である。

注3. 「公費」欄には、医療保険との併用分を除く、公費負担のみの医療費を計上している。

表1-2 医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	総計	医療保険適用							公費
		70歳未満			70歳以上				
		被用者 保険	本人	家族	国民 健康保険	(再掲) 75歳以上			
平成16年度	2.0	0.5	0.6	0.9	0.2	0.5	3.8		3.8
平成17年度	3.1	1.1	1.2	2.1	0.4	0.9	5.7		4.1
平成18年度	0.1	1.3	0.2	0.2	0.3	2.6	2.0		0.9
平成19年度	3.1	1.2	2.1	3.5	0.6	0.1	5.4		3.3
平成20年度	1.9	1.4	2.3	2.5	2.0	0.3	2.1	-	4.4
平成21年度	3.5	2.2	2.0	1.9	2.1	2.4	4.6	5.5	8.0

表2-1 1人当たり医療費の推移

(単位：万円)

	総計	医療保険適用						
		70歳未満	被用者保険			国民健康保険	70歳以上	(再掲) 75歳以上
			本人	家族				
平成16年度	24.6	15.7	12.8	12.6	12.9	21.4	73.9	
平成17年度	25.4	16.0	12.9	12.8	13.1	21.9	75.4	
平成18年度	25.4	15.8	12.9	12.6	13.2	21.8	74.2	
平成19年度	26.2	16.1	13.0	12.8	13.3	22.5	75.8	
平成20年度	26.7	16.4	13.3	12.9	13.7	23.1	75.7	86.3
平成21年度	27.6	16.8	13.6	13.3	14.0	23.7	77.6	88.2
-	1.0	0.4	0.3	0.3	0.3	0.7	1.9	1.9

注：人数が未確定の制度もあり、数値が置き換わる場合がある。

表2-2 1人当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	総計	医療保険適用						
		70歳未満	被用者保険			国民健康保険	70歳以上	(再掲) 75歳以上
			本人	家族				
平成16年度	1.9	0.9	1.0	0.6	1.4	0.7	0.2	
平成17年度	3.1	1.5	1.2	1.1	1.4	2.3	2.0	
平成18年度	0.1	0.9	0.6	1.7	0.6	0.4	1.5	
平成19年度	3.1	1.6	1.2	1.5	0.9	3.2	2.1	
平成20年度	1.9	1.9	2.0	1.4	2.6	2.6	0.1	-
平成21年度	3.6	2.7	2.4	2.6	2.2	3.0	2.5	2.3

診療種類別の概算医療費

表3-1 医療費の推移

(単位：兆円)

	総計	計	診療費			調剤	(参考) 入院外 + 調剤
			医科		歯科		
			入院	入院外			
平成16年度	31.4	27.2	12.7	11.9	2.5	4.2	16.1
平成17年度	32.4	27.8	13.0	12.2	2.6	4.6	16.8
平成18年度	32.4	27.6	13.0	12.1	2.5	4.7	16.9
平成19年度	33.4	28.2	13.4	12.4	2.5	5.2	17.5
平成20年度	34.1	28.6	13.6	12.4	2.6	5.4	17.8
(構成割合)	(100%)	(83.8%)	(39.9%)	(36.4%)	(7.5%)	(16.0%)	(52.3%)
平成21年度	35.3	29.3	14.0	12.7	2.5	5.9	18.6
(構成割合)	(100%)	(83.1%)	(39.8%)	(36.1%)	(7.2%)	(16.7%)	(52.8%)
-	1.19	0.75	0.43	0.35	0.02	0.43	0.78

注1. 入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額が含まれる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

注2. 総計には、訪問看護療養の費用額を含む。

表3-2 医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	総計	計	診療費			調剤	(参考) 入院外 + 調剤
			医科		歯科		
			入院	入院外			
平成16年度	2.0	1.1	1.2	1.3	0.3	7.8	2.9
平成17年度	3.1	2.2	2.2	2.5	1.1	8.7	4.1
平成18年度	0.1	0.4	0.0	0.3	2.8	3.4	0.7
平成19年度	3.1	2.1	2.8	1.8	0.2	8.9	3.8
平成20年度	1.9	1.2	1.9	0.2	2.6	5.3	1.7
平成21年度	3.5	2.6	3.1	2.8	0.7	7.9	4.3

表4-1 受診延日数の推移

(単位：億日)

	総計	計	診療費			調剤
			医科		歯科	
			入院	入院外		
平成16年度	27.3	27.2	5.0	18.1	4.2	6.5
平成17年度	27.2	27.1	5.0	17.9	4.2	6.6
平成18年度	27.0	26.9	4.9	17.9	4.2	6.9
平成19年度	26.7	26.7	4.9	17.7	4.1	7.1
平成20年度	26.4	26.3	4.8	17.4	4.1	7.2
(構成割合)	(100%)	(99.8%)	(18.2%)	(66.0%)	(15.6%)	
平成21年度	26.2	26.2	4.8	17.3	4.1	7.3
(構成割合)	(100%)	(99.7%)	(18.3%)	(65.8%)	(15.6%)	
-	0.15	0.16	0.00	0.14	0.02	0.10

注1. 診療実日数を取りまとめている。調剤については、処方せん枚数を取りまとめている。
 注2. 総計には、訪問看護療養の実日数を含み、調剤の処方せん枚数を含めずに計上している。

表4-2 受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	総計	計	診療費			調剤
			医科		歯科	
			入院	入院外		
平成16年度	0.1	0.1	0.3	0.0	0.8	4.5
平成17年度	0.3	0.3	0.2	0.7	1.1	2.4
平成18年度	0.7	0.7	1.4	0.5	1.0	3.9
平成19年度	0.9	1.0	0.8	0.9	1.4	2.6
平成20年度	1.3	1.3	1.1	1.6	0.1	1.8
平成21年度	0.6	0.6	0.1	0.8	0.5	1.5

表5-1 1日当たり医療費の推移

(単位：千円)

	総計	計	診療費			調剤	(参考) 入院外 + 調剤
			医科		歯科		
			入院	入院外			
平成16年度	11.5	10.0	25.6	6.6	6.1	6.5	8.9
平成17年度	11.9	10.2	26.2	6.8	6.1	6.9	9.4
平成18年度	12.0	10.3	26.6	6.8	6.0	6.9	9.5
平成19年度	12.5	10.6	27.5	7.0	6.1	7.3	9.9
平成20年度	12.9	10.8	28.3	7.1	6.2	7.6	10.2
(総計=1)	(1.00)	(0.84)	(2.20)	(0.55)	(0.48)	(0.59)	(0.79)
平成21年度	13.4	11.2	29.2	7.4	6.2	8.0	10.8
(総計=1)	(1.00)	(0.83)	(2.18)	(0.55)	(0.46)	(0.60)	(0.80)
-	0.5	0.4	0.9	0.3	0.0	0.5	0.5

注1. 1日当たり医療費とは、診療実日数当たりの医療費。

調剤では、処方せん1枚当たりの医療費。「(参考)入院外+調剤」では、入院外及び調剤の医療費を入院外の受診延日数で除して得た値を計上する。

注2. 入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額が含まれる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

表5-2 1日当たり医療費の伸び率(対前年度比)

(単位：%)

	総計	計	診療費			調剤	(参考) 入院外 + 調剤
			医科		歯科		
			入院	入院外			
平成16年度	1.9	1.1	1.5	1.3	0.6	3.1	2.9
平成17年度	3.4	2.5	2.4	3.1	0.0	6.2	4.8
平成18年度	0.8	0.3	1.4	0.1	1.8	0.5	1.1
平成19年度	4.1	3.1	3.6	2.7	1.2	6.1	4.7
平成20年度	3.2	2.5	3.0	1.8	2.8	3.4	3.4
平成21年度	4.1	3.3	3.2	3.6	0.3	6.3	5.2

(参考) 休日数等の影響を補正した医療費総額の伸び率

参考1 制度別の医療費の補正後の伸び率(対前年度比)

(単位: %)

	総計	医療保険適用					公費	対前年度差(日)		
		70歳未満				70歳以上		日祭日	土曜日	閏日
		被用者 保険	本人	家族	国民 健康保険					
平成16年度	2.5	1.0	1.3	0.6	1.0	4.3	4.3	0	+ 2	- 1
平成17年度	3.0	1.2	2.0	0.3	0.8	5.6	4.0	0	- 1	0
平成18年度	0.0	0.3	0.3	0.4	2.7	1.9	0.8	0	- 1	0
平成19年度	3.0	2.1	3.5	0.6	0.0	5.3	3.2	+ 1	0	+ 1
平成20年度	2.2	2.6	2.8	2.4	0.7	2.5	4.7	0	+ 1	- 1
平成21年度	3.6	2.1	2.0	2.2	2.5	4.7	8.1	0	+ 1	0

医療費の伸び率(対前年同月比)に対する休日数等1日当たりの影響補正係数

(単位: %)

日曜・祭日等	2.3	2.8	2.5	3.1	2.2	1.7	2.3
土曜	1.2	1.0	1.1	0.9	1.3	1.2	1.2
閏日	3.3	2.9	2.9	3.0	3.5	3.2	3.3

注. 医療保険医療費の平成4～8年度各月の制度別1人当たり医療費の伸び率を、日曜・祭日等(年末については、12月29日～1月3日を日曜として扱っている)の数の対前年同月差、土曜日の対前年同月差、各月の日数の対前年同月差、感染症サーベイランス調査の1定点当たりインフルエンザ報告数対前年同月差を説明変数として回帰分析した結果を用いて補正したものである。

なお、総計及び公費の補正係数については、医療保険計の計数を用いている。

参考2 診療種類別の医療費の補正後の伸び率(対前年度比)

(単位: %)

	総計	医科		歯科	調剤	対前年度差(日)		
		入院	入院外			日祭日	土曜日	閏日
平成16年度	2.5	1.6	1.8	0.5	8.4	0	+ 2	- 1
平成17年度	3.0	2.1	2.4	1.0	8.5	0	- 1	0
平成18年度	0.0	0.1	0.4	2.9	3.2	0	- 1	0
平成19年度	3.0	2.6	1.7	0.1	8.9	+ 1	0	+ 1
平成20年度	2.2	2.2	0.6	2.7	5.8	0	+ 1	- 1
平成21年度	3.6	3.2	2.9	0.6	8.1	0	+ 1	0

医療費の伸び率(対前年同月比)に対する休日数等1日当たりの影響補正係数

(単位: %)

日曜・祭日等	2.3	1.3	2.8	3.6	3.9
土曜	1.2	1.0	1.3	1.3	2.1
閏日	3.3	3.1	4.0	0.2 *	3.6

注1. 医療保険医療費の平成4～8年度各月の1人当たり医療費の伸び率を、日曜・祭日等(年末については、12月29日～1月3日を日曜として扱っている)の数の対前年同月差、土曜日の対前年同月差、各月の日数の対前年同月差、感染症サーベイランス調査の1定点当たりインフルエンザ報告数対前年同月差を説明変数として回帰分析した結果を用いて補正したものである。

注2. *については、回帰分析を行った結果、閏日について有意な結果が得られなかったため、日曜・祭日及び土曜については補正を行っているが、閏日については補正していない。

医療機関種類別の概算医療費

(1) 入院・入院外計

表6-1 医療費の推移

(単位：兆円)

	総計	医科							診療所	歯科		保険薬局	
		病院	大学				公的	法人		個人	病院		診療所
			大学	公的	法人	個人							
平成16年度	31.4	24.6	17.1	1.75	6.59	8.21	0.50	7.6	2.55	0.12	2.43	4.23	
平成17年度	32.4	25.2	17.4	1.80	6.67	8.49	0.48	7.8	2.58	0.12	2.46	4.59	
平成18年度	32.4	25.1	17.4	1.86	6.53	8.56	0.42	7.8	2.51	0.11	2.39	4.75	
平成19年度	33.4	25.7	17.8	1.94	6.62	8.86	0.36	7.9	2.50	0.11	2.39	5.17	
平成20年度	34.1	26.0	18.0	2.02	6.62	9.08	0.31	8.0	2.57	0.12	2.45	5.44	
(構成割合)	(100%)	(76.3%)	(52.9%)	(5.9%)	(19.4%)	(26.7%)	(0.9%)	(23.4%)	(7.5%)	(0.3%)	(7.2%)	(16.0%)	
平成21年度	35.3	26.8	18.7	2.14	6.83	9.38	0.30	8.1	2.55	0.12	2.43	5.87	
(構成割合)	(100%)	(75.9%)	(52.9%)	(6.1%)	(19.4%)	(26.6%)	(0.9%)	(23.0%)	(7.2%)	(0.3%)	(6.9%)	(16.7%)	
-	1.19	0.77	0.62	0.11	0.22	0.30	0.01	0.15	0.02	0.00	0.02	0.43	

注1. 医科病院は、経営主体別に分類している。

注2. 「大学病院」には、病院のうち、医育機関である医療機関を分類している。

注3. 「公的病院」には、病院のうち、国(独立行政法人を含む)の開設する医療機関、公的医療機関(都道府県、市町村等)

及び社会保険関係団体(全国社会保険協会連合会等)の開設する医療機関を分類している。但し、医育機関を除く。

注4. 医療費には、入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額が含まれる。

表6-2 医療費の伸び率(対前年度比)

(単位：%)

	総計	医科							診療所	歯科		保険薬局	
		病院	大学				公的	法人		個人	病院		診療所
			大学	公的	法人	個人							
平成16年度	2.0	1.2	0.7	1.2	0.6	2.1	6.6	2.5	0.3	0.7	0.3	7.8	
平成17年度	3.1	2.3	2.2	2.9	1.1	3.4	4.6	2.5	1.1	0.5	1.1	8.7	
平成18年度	0.1	0.2	0.4	3.0	2.0	0.9	12.6	0.3	2.8	6.7	2.6	3.4	
平成19年度	3.1	2.3	2.4	4.2	1.4	3.5	12.3	2.0	0.2	0.1	0.2	8.9	
平成20年度	1.9	1.1	1.4	4.6	0.0	2.4	14.1	0.3	2.6	4.4	2.5	5.3	
平成21年度	3.5	3.0	3.4	5.6	3.3	3.4	4.2	1.9	0.7	1.9	0.9	7.9	

表7-1 主たる診療科別 医科診療所 医療費の推移

(単位：億円)

	医科診療所	診療科									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他	
平成16年度	75,603	37,125	3,363	5,372	6,848	2,855	2,511	6,075	3,638	7,816	
平成17年度	77,512	37,861	3,352	5,318	7,191	2,887	2,520	6,317	3,686	8,381	
平成18年度	77,742	38,018	3,430	5,151	7,278	2,856	2,496	6,085	3,740	8,689	
平成19年度	79,332	38,837	3,349	5,138	7,575	2,858	2,510	6,148	3,775	9,141	
平成20年度	79,543	38,581	3,429	5,015	7,716	2,930	2,504	6,249	3,839	9,280	
(構成割合)	(100%)	(48.5%)	(4.3%)	(6.3%)	(9.7%)	(3.7%)	(3.1%)	(7.9%)	(4.8%)	(11.7%)	
平成21年度	81,063	39,613	3,422	5,051	8,031	2,938	2,448	6,294	3,761	9,507	
(構成割合)	(100%)	(48.9%)	(4.2%)	(6.2%)	(9.9%)	(3.6%)	(3.0%)	(7.8%)	(4.6%)	(11.7%)	
-	1,520	1,031	7	35	315	8	56	45	78	227	

注. 医科診療所ごとの主たる診療科別に医科診療所を分類して、医療費を集計している。

表7-2 主たる診療科別 医科診療所 医療費の伸び率(対前年度比)

(単位：%)

	医科診療所	診療科									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他	
平成16年度	2.5	2.3	4.0	0.8	2.1	3.0	1.3	3.4	5.1	5.0	
平成17年度	2.5	2.0	0.3	1.0	5.0	1.1	0.3	4.0	1.3	7.2	
平成18年度	0.3	0.4	2.3	3.1	1.2	1.1	0.9	3.7	1.5	3.7	
平成19年度	2.0	2.2	2.4	0.3	4.1	0.1	0.5	1.0	0.9	5.2	
平成20年度	0.3	0.7	2.4	2.4	1.9	2.5	0.2	1.6	1.7	1.5	
平成21年度	1.9	2.7	0.2	0.7	4.1	0.3	2.3	0.7	2.0	2.4	

表8-1 受診延日数の推移

(単位：億日)

	総計	医科							歯科			保険薬局
		病院	診療所				病院	診療所				
			大学	公的	法人	個人						
平成16年度	27.3	23.0	10.0	0.71	3.43	5.45	0.40	13.0	4.18	0.16	4.02	6.48
平成17年度	27.2	22.9	9.8	0.71	3.32	5.44	0.37	13.1	4.22	0.16	4.06	6.64
平成18年度	27.0	22.8	9.6	0.71	3.17	5.40	0.32	13.2	4.18	0.15	4.02	6.90
平成19年度	26.7	22.6	9.4	0.71	3.04	5.39	0.28	13.1	4.12	0.15	3.97	7.07
平成20年度	26.4	22.2	9.2	0.71	2.91	5.36	0.24	13.0	4.12	0.15	3.96	7.20
(構成割合)	(100%)	(84.2%)	(34.9%)	(2.7%)	(11.0%)	(20.3%)	(0.9%)	(49.2%)	(15.6%)	(0.6%)	(15.0%)	
平成21年度	26.2	22.1	9.2	0.72	2.86	5.37	0.22	12.9	4.10	0.15	3.94	7.31
(構成割合)	(100%)	(84.1%)	(34.9%)	(2.7%)	(10.9%)	(20.5%)	(0.8%)	(49.2%)	(15.6%)	(0.6%)	(15.0%)	
-	0.15	0.14	0.05	0.01	0.05	0.01	0.02	0.09	0.02	0.00	0.02	0.10

注1. 診療実日数を取りまとめている。保険薬局については、処方せん枚数を取りまとめている。
 注2. 総計には、訪問看護ステーションの実日数を含み、保険薬局の処方せん枚数を含めずに計上している。

表8-2 受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	総計	医科							歯科			保険薬局
		病院	診療所				病院	診療所				
			大学	公的	法人	個人						
平成16年度	0.1	0.1	1.7	1.0	2.8	0.4	9.1	1.2	0.8	0.7	0.8	4.5
平成17年度	0.3	0.6	1.6	0.6	3.3	0.2	8.0	0.2	1.1	1.0	1.1	2.4
平成18年度	0.7	0.7	2.4	0.5	4.6	0.7	13.6	0.7	1.0	1.9	1.0	3.9
平成19年度	0.9	0.9	1.8	0.1	3.9	0.0	14.2	0.2	1.4	1.8	1.4	2.6
平成20年度	1.3	1.5	2.2	0.3	4.4	0.6	13.9	1.0	0.1	0.8	0.2	1.8
平成21年度	0.6	0.6	0.6	1.0	1.7	0.2	7.3	0.7	0.5	1.0	0.5	1.5

表9-1 主たる診療科別 医科診療所 受診延日数の推移

(単位：万日)

	医科診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	130,430	53,470	6,711	9,825	19,659	7,062	3,888	9,860	10,113	9,843
平成17年度	130,736	52,785	6,669	9,500	20,324	7,126	3,854	10,095	10,101	10,281
平成18年度	131,591	52,909	6,918	9,177	20,584	7,240	3,854	10,073	10,102	10,734
平成19年度	131,277	52,437	6,658	8,895	20,988	7,233	3,829	10,161	9,981	11,095
平成20年度	129,958	51,304	6,733	8,504	21,051	7,390	3,754	10,146	9,918	11,157
(構成割合)	(100%)	(39.5%)	(5.2%)	(6.5%)	(16.2%)	(5.7%)	(2.9%)	(7.8%)	(7.6%)	(8.6%)
平成21年度	129,070	50,953	6,587	8,302	21,441	7,393	3,637	9,979	9,520	11,258
(構成割合)	(100%)	(39.5%)	(5.1%)	(6.4%)	(16.6%)	(5.7%)	(2.8%)	(7.7%)	(7.4%)	(8.7%)
-	888	351	147	202	390	3	118	167	398	101

表9-2 主たる診療科別 医科診療所 受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	1.2	0.9	2.2	2.5	1.1	2.4	1.8	2.2	2.0	4.8
平成17年度	0.2	1.3	0.6	3.3	3.4	0.9	0.9	2.4	0.1	4.4
平成18年度	0.7	0.2	3.7	3.4	1.3	1.6	0.0	0.2	0.0	4.4
平成19年度	0.2	0.9	3.8	3.1	2.0	0.1	0.7	0.9	1.2	3.4
平成20年度	1.0	2.2	1.1	4.4	0.3	2.2	1.9	0.2	0.6	0.6
平成21年度	0.7	0.7	2.2	2.4	1.9	0.0	3.1	1.7	4.0	0.9

表10-1 1施設当たり医療費の推移

(単位：万円)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	186,835	1,134,945	376,411	127,478	63,738	9,191	6,968	3,722	9,432
平成17年度	191,852	1,170,562	383,413	131,082	66,208	9,337	6,953	3,735	9,926
平成18年度	192,034	1,200,364	379,742	131,185	64,736	9,291	6,474	3,616	10,045
平成19年度	199,176	1,249,080	392,512	135,755	65,421	9,424	6,488	3,592	10,758
平成20年度	203,835	1,295,178	401,165	138,511	64,441	9,443	6,826	3,676	11,085
平成21年度	212,423	1,367,609	419,624	143,355	66,566	9,605	7,025	3,634	11,778
-	8,588	72,431	18,460	4,844	2,126	162	198	42	693

表10-2 1施設当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	1.4	0.8	0.3	1.5	3.9	1.5	1.2	0.7	5.0
平成17年度	2.7	3.1	1.9	2.8	3.9	1.6	0.2	0.3	5.2
平成18年度	0.1	2.5	1.0	0.1	2.2	0.5	6.9	3.2	1.2
平成19年度	3.7	4.1	3.4	3.5	1.1	1.4	0.2	0.7	7.1
平成20年度	2.3	3.7	2.2	2.0	1.5	0.2	5.2	2.3	3.0
平成21年度	4.2	5.6	4.6	3.5	3.3	1.7	2.9	1.1	6.3

表11-1 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり医療費の推移

(単位：万円)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	9,191	9,341	7,112	9,530	11,243	7,511	5,842	9,605	7,446	11,577
平成17年度	9,337	9,512	6,963	9,634	11,533	7,466	5,927	9,794	7,507	11,691
平成18年度	9,291	9,520	7,015	9,549	11,353	7,290	5,967	9,446	7,554	11,507
平成19年度	9,424	9,707	6,793	9,744	11,546	7,130	6,105	9,566	7,573	11,608
平成20年度	9,443	9,665	6,938	9,744	11,657	7,212	6,240	9,661	7,708	11,475
平成21年度	9,605	9,922	6,907	9,972	11,997	7,186	6,220	9,670	7,534	11,541
-	162	257	31	228	340	26	20	8	174	66

表11-2 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	1.5	2.1	1.6	0.7	0.1	0.9	0.1	1.0	4.4	0.8
平成17年度	1.6	1.8	2.1	1.1	2.6	0.6	1.4	2.0	0.8	1.0
平成18年度	0.5	0.1	0.7	0.9	1.6	2.4	0.7	3.6	0.6	1.6
平成19年度	1.4	2.0	3.2	2.0	1.7	2.2	2.3	1.3	0.2	0.9
平成20年度	0.2	0.4	2.1	0.0	1.0	1.2	2.2	1.0	1.8	1.1
平成21年度	1.7	2.7	0.4	2.3	2.9	0.4	0.3	0.1	2.3	0.6

表12-1 1施設当たり受診延日数の推移

(単位：万日)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	11.0	46.0	19.6	8.5	5.2	1.59	0.91	0.62	1.45
平成17年度	10.8	45.8	19.1	8.4	5.2	1.57	0.91	0.62	1.43
平成18年度	10.6	45.9	18.4	8.3	5.0	1.57	0.89	0.61	1.46
平成19年度	10.6	45.9	18.0	8.3	5.0	1.56	0.88	0.60	1.47
平成20年度	10.4	45.4	17.6	8.2	4.9	1.54	0.90	0.59	1.47
平成21年度	10.4	45.8	17.5	8.2	4.9	1.53	0.91	0.59	1.47
-	0.0	0.4	0.1	0.0	0.0	0.01	0.02	0.00	0.00

表12-2 1施設当たり受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	1.0	1.4	1.9	1.1	1.1	0.2	1.2	0.1	1.8
平成17年度	1.2	0.4	2.5	0.8	0.1	0.7	0.3	0.3	0.9
平成18年度	2.0	0.0	3.6	1.5	3.3	0.1	2.2	1.6	1.7
平成19年度	0.5	0.0	2.0	0.1	1.1	0.8	1.5	1.8	0.9
平成20年度	1.3	1.1	2.3	1.0	1.2	1.1	1.6	0.4	0.4
平成21年度	0.2	1.0	0.5	0.3	0.0	0.9	2.0	0.8	0.1

表13-1 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり受診延日数の推移

(単位：日)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	15,856	13,454	14,193	17,429	32,275	18,581	9,045	15,588	20,700	14,580
平成17年度	15,748	13,262	13,854	17,212	32,596	18,426	9,065	15,652	20,572	14,342
平成18年度	15,727	13,249	14,147	17,012	32,112	18,481	9,213	15,638	20,405	14,216
平成19年度	15,595	13,107	13,505	16,869	31,988	18,043	9,313	15,811	20,020	14,089
平成20年度	15,427	12,852	13,626	16,522	31,801	18,191	9,356	15,687	19,911	13,796
平成21年度	15,293	12,763	13,297	16,392	32,030	18,081	9,241	15,332	19,071	13,667
-	134	89	329	130	230	110	114	355	840	130

表13-2 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	0.2	0.6	0.2	1.0	0.9	0.4	0.4	0.2	1.3	1.0
平成17年度	0.7	1.4	2.4	1.2	1.0	0.8	0.2	0.4	0.6	1.6
平成18年度	0.1	0.1	2.1	1.2	1.5	0.3	1.6	0.1	0.8	0.9
平成19年度	0.8	1.1	4.5	0.8	0.4	2.4	1.1	1.1	1.9	0.9
平成20年度	1.1	1.9	0.9	2.1	0.6	0.8	0.5	0.8	0.5	2.1
平成21年度	0.9	0.7	2.4	0.8	0.7	0.6	1.2	2.3	4.2	0.9

(2) 入院

表14-1 入院 医療費の推移

(単位：兆円)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	12.7	12.3	1.3	4.6	6.1	0.4	0.39	0.039	0.039
平成17年度	13.0	12.6	1.3	4.7	6.3	0.3	0.39	0.039	0.038
平成18年度	13.0	12.6	1.3	4.6	6.4	0.3	0.38	0.038	0.037
平成19年度	13.4	13.0	1.4	4.7	6.7	0.3	0.37	0.038	0.038
平成20年度	13.6	13.2	1.4	4.7	6.9	0.2	0.38	0.040	0.040
平成21年度	14.0	13.7	1.5	4.8	7.1	0.2	0.37	0.041	0.041
-	0.43	0.43	0.07	0.14	0.23	0.01	0.01	0.00	0.00

注：入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額が含まれる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

表14-2 入院 医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	1.2	1.3	1.3	0.2	2.9	5.7	2.3	1.2	1.3
平成17年度	2.2	2.3	1.4	1.0	3.8	4.2	0.4	1.1	1.1
平成18年度	0.0	0.1	2.7	1.6	1.5	12.7	2.7	3.0	3.1
平成19年度	2.8	2.9	4.0	1.9	4.0	11.7	0.5	2.6	2.5
平成20年度	1.9	1.9	4.0	0.6	3.1	13.7	0.6	4.1	4.1
平成21年度	3.1	3.3	4.5	3.0	3.4	4.6	1.7	1.9	2.3

表15-1 入院 受診延日数の推移

(単位：億日)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	5.0	4.7	0.28	1.39	2.85	0.19	0.27	0.010	0.010
平成17年度	5.0	4.7	0.28	1.36	2.89	0.18	0.26	0.010	0.010
平成18年度	4.9	4.6	0.28	1.31	2.91	0.16	0.25	0.010	0.010
平成19年度	4.9	4.6	0.27	1.27	2.93	0.14	0.24	0.010	0.010
平成20年度	4.8	4.6	0.27	1.23	2.95	0.12	0.23	0.010	0.010
平成21年度	4.8	4.6	0.27	1.22	2.98	0.11	0.21	0.010	0.010
-	0.00	0.01	0.00	0.01	0.03	0.01	0.01	0.00	0.00

表15-2 入院 受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	0.3	0.1	0.3	1.4	1.1	7.4	3.5	0.8	0.8
平成17年度	0.2	0.0	1.4	1.9	1.4	6.3	3.7	1.7	1.7
平成18年度	1.4	1.2	0.3	3.9	0.6	12.5	4.7	2.8	2.8
平成19年度	0.8	0.6	1.0	2.6	1.0	12.8	4.0	0.5	0.5
平成20年度	1.1	0.9	0.4	3.1	0.5	11.4	4.7	1.2	1.1
平成21年度	0.1	0.2	1.1	1.1	0.9	6.3	4.9	0.5	0.1

表16-1 入院 1日当たり医療費の推移

(単位：円)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	25,569	26,200	45,935	33,197	21,374	18,372	14,481	37,704	37,727
平成17年度	26,192	26,808	47,264	34,168	21,878	18,789	14,966	37,949	37,957
平成18年度	26,562	27,160	48,666	34,982	22,056	18,733	15,273	37,850	37,814
平成19年度	27,512	28,111	51,145	36,613	22,706	18,967	15,821	38,995	38,954
平成20年度	28,336	28,909	53,418	38,007	23,277	18,476	16,696	40,105	40,102
平成21年度	29,240	29,800	55,202	39,594	23,859	18,813	17,264	41,080	41,068
-	904	891	1,783	1,587	583	336	568	975	967

注：入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額が含まれる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

表16-2 入院 1日当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科							歯 科	
	病 院	病 院				診 療 所	病 院	病 院	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	1.5	1.4	1.7	1.2	1.8	1.8	1.3	0.4	0.4
平成17年度	2.4	2.3	2.9	2.9	2.4	2.3	3.4	0.7	0.6
平成18年度	1.4	1.3	3.0	2.4	0.8	0.3	2.1	0.3	0.4
平成19年度	3.6	3.5	5.1	4.7	3.0	1.3	3.6	3.0	3.0
平成20年度	3.0	2.8	4.4	3.8	2.5	2.6	5.5	2.8	2.9
平成21年度	3.2	3.1	3.3	4.2	2.5	1.8	3.4	2.4	2.4

表17-1 入院 1施設当たり医療費の推移

(単位：万円)

	医科病院				
		大 学	公 的	法 人	個 人
平成16年度	135,095	833,168	262,975	94,540	44,759
平成17年度	138,780	846,751	267,610	97,572	46,667
平成18年度	139,532	865,197	266,114	98,215	45,572
平成19年度	145,364	898,828	276,621	102,042	46,363
平成20年度	149,528	926,958	284,432	104,741	45,912
平成21年度	155,574	968,845	296,885	108,474	47,233
-	6,046	41,887	12,453	3,733	1,320

表17-2 入院 1施設当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科病院				
		大 学	公 的	法 人	個 人
平成16年度	2.0	0.9	0.7	2.2	4.9
平成17年度	2.7	1.6	1.8	3.2	4.3
平成18年度	0.5	2.2	0.6	0.7	2.3
平成19年度	4.2	3.9	3.9	3.9	1.7
平成20年度	2.9	3.1	2.8	2.6	1.0
平成21年度	4.0	4.5	4.4	3.6	2.9

表18-1 入院 1施設当たり受診延日数の推移

(単位：万日)

	医科病院				
		大 学	公 的	法 人	個 人
平成16年度	5.16	18.14	7.92	4.42	2.44
平成17年度	5.18	17.92	7.83	4.46	2.48
平成18年度	5.14	17.78	7.61	4.45	2.43
平成19年度	5.17	17.57	7.56	4.49	2.44
平成20年度	5.17	17.35	7.48	4.50	2.48
平成21年度	5.22	17.55	7.50	4.55	2.51
-	0.05	0.20	0.01	0.05	0.03

表18-2 入院 1施設当たり受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科病院				
		大 学	公 的	法 人	個 人
平成16年度	0.6	0.8	0.5	0.4	3.1
平成17年度	0.4	1.2	1.1	0.8	1.9
平成18年度	0.8	0.8	2.9	0.2	2.1
平成19年度	0.7	1.1	0.7	0.9	0.5
平成20年度	0.0	1.3	0.9	0.1	1.7
平成21年度	0.9	1.1	0.2	1.0	1.0

(3)入院外

表19-1 入院外 医療費の推移

(単位：兆円)

	医 科							歯 科			保険薬局
	病 院	診 療 所					病 院	診 療 所			
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	11.9	4.7	0.47	1.99	2.12	0.15	7.2	2.51	0.08	2.43	4.23
平成17年度	12.2	4.8	0.50	2.01	2.17	0.14	7.4	2.54	0.08	2.46	4.59
平成18年度	12.1	4.7	0.52	1.95	2.15	0.12	7.4	2.47	0.07	2.39	4.75
平成19年度	12.4	4.8	0.54	1.95	2.20	0.11	7.6	2.46	0.07	2.39	5.17
平成20年度	12.4	4.8	0.58	1.93	2.21	0.09	7.6	2.53	0.08	2.45	5.44
平成21年度	12.7	5.0	0.62	2.00	2.28	0.09	7.7	2.51	0.08	2.43	5.87
-	0.35	0.19	0.05	0.07	0.07	0.00	0.16	0.02	0.00	0.02	0.43

表19-2 入院外 医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科							歯 科			保険薬局
	病 院	診 療 所					病 院	診 療 所			
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	1.3	0.9	1.0	1.8	0.1	8.8	2.8	0.3	0.4	0.3	7.8
平成17年度	2.5	2.1	7.1	1.3	2.3	5.4	2.7	1.1	1.2	1.1	8.7
平成18年度	0.3	1.5	4.0	2.9	0.8	12.4	0.5	2.8	8.3	2.6	3.4
平成19年度	1.8	1.2	4.6	0.0	2.3	13.7	2.2	0.3	1.4	0.2	8.9
平成20年度	0.2	0.0	6.0	1.5	0.6	15.2	0.3	2.6	4.6	2.5	5.3
平成21年度	2.8	3.9	8.3	3.8	3.1	3.3	2.1	0.8	1.7	0.8	7.9

表20-1 主たる診療科別 医科診療所 入院外 医療費の推移

(単位：億円)

	医科 診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻 咽喉科	その他
平成16年度	71,722	35,869	3,345	4,811	6,289	2,847	1,928	5,792	3,605	7,235
平成17年度	73,648	36,639	3,334	4,778	6,619	2,882	1,951	6,032	3,652	7,761
平成18年度	73,983	36,887	3,415	4,656	6,727	2,850	1,913	5,791	3,703	8,041
平成19年度	75,593	37,747	3,334	4,651	7,018	2,852	1,932	5,838	3,741	8,480
平成20年度	75,782	37,506	3,414	4,542	7,142	2,923	1,915	5,940	3,803	8,598
(構成割合)	(100%)	(49.5%)	(4.5%)	(6.0%)	(9.4%)	(3.9%)	(2.5%)	(7.8%)	(5.0%)	(11.3%)
平成21年度	77,366	38,545	3,407	4,593	7,455	2,932	1,883	5,981	3,722	8,849
(構成割合)	(100%)	(49.8%)	(4.4%)	(5.9%)	(9.6%)	(3.8%)	(2.4%)	(7.7%)	(4.8%)	(11.4%)
-	1,584	1,040	7	51	313	9	32	41	81	251

表20-2 主たる診療科別 医科診療所 入院外 医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科 診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻 咽喉科	その他
平成16年度	2.8	2.5	4.0	0.5	2.4	3.0	1.0	3.8	5.2	5.4
平成17年度	2.7	2.1	0.3	0.7	5.2	1.2	1.2	4.1	1.3	7.3
平成18年度	0.5	0.7	2.4	2.6	1.6	1.1	1.9	4.0	1.4	3.6
平成19年度	2.2	2.3	2.4	0.1	4.3	0.1	1.0	0.8	1.0	5.5
平成20年度	0.3	0.6	2.4	2.4	1.8	2.5	0.9	1.7	1.7	1.4
平成21年度	2.1	2.8	0.2	1.1	4.4	0.3	1.7	0.7	2.1	2.9

表21-1 入院外 受診延日数の推移

	医 科							歯 科			保険薬局
	病 院	病 院					診 療 所	病 院	診 療 所		
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	18.1	5.3	0.43	2.05	2.60	0.21	12.8	4.17	0.15	4.02	6.48
平成17年度	17.9	5.1	0.43	1.96	2.55	0.19	12.8	4.21	0.15	4.06	6.64
平成18年度	17.9	4.9	0.43	1.86	2.49	0.17	12.9	4.17	0.14	4.02	6.90
平成19年度	17.7	4.8	0.44	1.77	2.46	0.14	12.9	4.11	0.14	3.97	7.07
平成20年度	17.4	4.6	0.44	1.67	2.41	0.12	12.8	4.11	0.14	3.96	7.20
平成21年度	17.3	4.6	0.44	1.64	2.39	0.11	12.7	4.09	0.14	3.94	7.31
-	0.14	0.06	0.00	0.04	0.02	0.01	0.08	0.02	0.00	0.02	0.10

(単位：億日)

表21-2 入院外 受診延日数の伸び率（対前年度比）

	医 科							歯 科			保険薬局
	病 院	病 院					診 療 所	病 院	診 療 所		
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	0.0	3.0	1.4	3.7	2.0	10.6	1.3	0.8	0.7	0.8	4.5
平成17年度	0.7	3.0	0.0	4.2	2.0	9.5	0.3	1.1	1.2	1.1	2.4
平成18年度	0.5	3.5	1.1	5.2	2.2	14.6	0.8	1.0	1.9	1.0	3.9
平成19年度	0.9	2.9	0.9	4.8	1.2	15.5	0.2	1.4	1.9	1.4	2.6
平成20年度	1.6	3.5	0.2	5.4	2.0	16.3	0.9	0.1	0.8	0.2	1.8
平成21年度	0.8	1.3	0.9	2.2	0.7	8.2	0.6	0.5	1.1	0.5	1.5

(単位：%)

表22-1 主たる診療科別 医科診療所 入院外 受診延日数の推移

	医科診療所	主たる診療科別								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	127,750	52,442	6,700	9,366	19,228	7,057	3,517	9,813	10,104	9,523
平成17年度	128,154	51,799	6,658	9,069	19,905	7,122	3,493	10,050	10,093	9,965
平成18年度	129,130	51,980	6,909	8,777	20,195	7,236	3,492	10,028	10,093	10,422
平成19年度	128,914	51,557	6,648	8,512	20,616	7,229	3,472	10,115	9,974	10,791
平成20年度 (構成割合)	127,705 (100%)	50,471 (39.5%)	6,724 (5.3%)	8,150 (6.4%)	20,692 (16.2%)	7,386 (5.8%)	3,404 (2.7%)	10,102 (7.9%)	9,911 (7.8%)	10,866 (8.5%)
平成21年度 (構成割合)	126,928 (100%)	50,159 (39.5%)	6,578 (5.2%)	7,966 (6.3%)	21,094 (16.6%)	7,389 (5.8%)	3,304 (2.6%)	9,935 (7.8%)	9,513 (7.5%)	10,990 (8.7%)
-	777	311	146	184	402	4	100	166	398	124

(単位：万日)

表22-2 主たる診療科別 医科診療所 入院外 受診延日数の伸び率（対前年度比）

	医科診療所	主たる診療科別								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	1.3	1.0	2.2	2.4	1.2	2.4	1.8	2.2	2.0	5.0
平成17年度	0.3	1.2	0.6	3.2	3.5	0.9	0.7	2.4	0.1	4.6
平成18年度	0.8	0.3	3.8	3.2	1.5	1.6	0.0	0.2	0.0	4.6
平成19年度	0.2	0.8	3.8	3.0	2.1	0.1	0.6	0.9	1.2	3.5
平成20年度	0.9	2.1	1.1	4.3	0.4	2.2	1.9	0.1	0.6	0.7
平成21年度	0.6	0.6	2.2	2.3	1.9	0.0	2.9	1.6	4.0	1.1

(単位：%)

表23-1 入院外 1日当たり医療費の推移

(単位：円)

	医 科						診療所	歯 科			保険薬局
	病 院	病 院				病 院		病 院	診 療 所		
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	6,584	8,925	10,827	9,715	8,153	6,941	5,614	6,027	5,514	6,045	6,517
平成17年度	6,791	9,399	11,593	10,278	8,516	7,257	5,747	6,029	5,515	6,047	6,921
平成18年度	6,800	9,593	11,932	10,518	8,638	7,446	5,729	5,921	5,152	5,948	6,884
平成19年度	6,986	9,996	12,376	11,052	8,949	7,606	5,864	5,989	5,176	6,018	7,305
平成20年度	7,113	10,359	13,148	11,509	9,183	7,702	5,934	6,153	5,372	6,181	7,555
平成21年度	7,370	10,903	14,118	12,215	9,539	8,117	6,095	6,135	5,405	6,161	8,034
-	257	544	970	707	355	415	161	19	33	20	479

表23-2 入院外 1日当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科						診療所	歯 科			保険薬局
	病 院	病 院				病 院		病 院	診 療 所		
		大 学	公 的	法 人	個 人						
平成16年度	1.3	2.1	2.4	2.0	2.1	2.1	1.5	0.6	0.2	0.6	3.1
平成17年度	3.1	5.3	7.1	5.8	4.4	4.6	2.4	0.0	0.0	0.0	6.2
平成18年度	0.1	2.1	2.9	2.3	1.4	2.6	0.3	1.8	6.6	1.6	0.5
平成19年度	2.7	4.2	3.7	5.1	3.6	2.2	2.3	1.2	0.5	1.2	6.1
平成20年度	1.8	3.6	6.2	4.1	2.6	1.3	1.2	2.7	3.8	2.7	3.4
平成21年度	3.6	5.3	7.4	6.1	3.9	5.4	2.7	0.3	0.6	0.3	6.3

表24-1 主たる診療科別 医科診療所 入院外 1日当たり医療費の推移

(単位：円)

	医科診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	5,614	6,840	4,993	5,137	3,271	4,034	5,484	5,902	3,568	7,597
平成17年度	5,747	7,073	5,008	5,269	3,325	4,046	5,586	6,002	3,619	7,788
平成18年度	5,729	7,096	4,943	5,305	3,331	3,939	5,479	5,775	3,669	7,716
平成19年度	5,864	7,321	5,015	5,464	3,404	3,945	5,564	5,772	3,751	7,859
平成20年度	5,934	7,431	5,077	5,573	3,452	3,958	5,625	5,880	3,837	7,913
平成21年度	6,095	7,685	5,179	5,766	3,534	3,968	5,699	6,020	3,912	8,052
-	161	253	102	193	82	10	74	140	75	139

表24-2 主たる診療科別 医科診療所 入院外 1日当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所	診療科								
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	1.5	1.5	1.8	2.0	1.2	0.6	0.7	1.5	3.1	0.4
平成17年度	2.4	3.4	0.3	2.6	1.7	0.3	1.9	1.7	1.4	2.5
平成18年度	0.3	0.3	1.3	0.7	0.2	2.7	1.9	3.8	1.4	0.9
平成19年度	2.3	3.2	1.4	3.0	2.2	0.2	1.5	0.1	2.2	1.9
平成20年度	1.2	1.5	1.2	2.0	1.4	0.3	1.1	1.9	2.3	0.7
平成21年度	2.7	3.4	2.0	3.5	2.4	0.2	1.3	2.4	2.0	1.8

表25-1 入院外 1施設当たり医療費の推移

(単位：万円)

	医科					診療所	歯科		保険薬局
	病院						病院	診療所	
		大学	公的	法人	個人				
平成16年度	51,740	301,777	113,436	32,938	18,979	8,719	4,693	3,722	9,432
平成17年度	53,072	323,811	115,803	33,510	19,541	8,871	4,719	3,734	9,926
平成18年度	52,501	335,166	113,628	32,971	19,164	8,842	4,315	3,616	10,045
平成19年度	53,812	350,252	115,891	33,713	19,058	8,980	4,267	3,592	10,758
平成20年度	54,306	368,220	116,733	33,771	18,528	8,996	4,497	3,676	11,085
平成21年度	56,848	398,764	122,739	34,881	19,334	9,167	4,618	3,634	11,778
-	2,542	30,544	6,007	1,110	805	171	120	42	693

表25-2 入院外 1施設当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科					診療所	歯科		保険薬局
	病院						病院	診療所	
		大学	公的	法人	個人				
平成16年度	0.2	0.5	0.9	0.6	1.5	1.8	0.9	0.7	5.0
平成17年度	2.6	7.3	2.1	1.7	3.0	1.7	0.5	0.3	5.2
平成18年度	1.1	3.5	1.9	1.6	1.9	0.3	8.6	3.2	1.2
平成19年度	2.5	4.5	2.0	2.3	0.6	1.6	1.1	0.7	7.1
平成20年度	0.9	5.1	0.7	0.2	2.8	0.2	5.4	2.3	3.0
平成21年度	4.7	8.3	5.1	3.3	4.3	1.9	2.7	1.1	6.3

表26-1 入院外 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり医療費の推移

(単位：万円)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	8,719	9,025	7,074	8,535	10,326	7,491	4,486	9,157	7,379	10,716
平成17年度	8,871	9,205	6,927	8,657	10,615	7,452	4,589	9,352	7,438	10,826
平成18年度	8,842	9,237	6,984	8,631	10,494	7,276	4,573	8,990	7,480	10,650
平成19年度	8,980	9,435	6,763	8,821	10,695	7,115	4,698	9,084	7,504	10,769
平成20年度	8,996	9,395	6,908	8,824	10,789	7,196	4,771	9,183	7,634	10,632
平成21年度	9,167	9,655	6,877	9,068	11,136	7,171	4,784	9,190	7,455	10,742
-	171	259	30	244	347	25	13	6	179	110

表26-2 入院外 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり医療費の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	1.8	2.2	1.6	1.0	0.4	1.0	0.4	1.4	4.5	0.4
平成17年度	1.7	2.0	2.1	1.4	2.8	0.5	2.3	2.1	0.8	1.0
平成18年度	0.3	0.3	0.8	0.3	1.1	2.4	0.3	3.9	0.6	1.6
平成19年度	1.6	2.1	3.2	2.2	1.9	2.2	2.7	1.0	0.3	1.1
平成20年度	0.2	0.4	2.1	0.0	0.9	1.1	1.6	1.1	1.7	1.3
平成21年度	1.9	2.8	0.4	2.8	3.2	0.4	0.3	0.1	2.4	1.0

表27-1 入院外 1施設当たり受診延日数の推移

(単位：万日)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	5.8	27.9	11.7	4.0	2.7	1.55	0.85	0.62	1.45
平成17年度	5.6	27.9	11.3	3.9	2.7	1.54	0.86	0.62	1.43
平成18年度	5.5	28.1	10.8	3.8	2.6	1.54	0.84	0.61	1.46
平成19年度	5.4	28.3	10.5	3.8	2.5	1.53	0.82	0.60	1.47
平成20年度	5.2	28.0	10.1	3.7	2.4	1.52	0.84	0.59	1.47
平成21年度	5.2	28.2	10.0	3.7	2.4	1.50	0.85	0.59	1.47
-	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.01	0.02	0.00	0.00

表27-2 入院外 1施設当たり受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医 科					診療所	歯 科		保険薬局
	病 院						病 院	診療所	
		大 学	公 的	法 人	個 人				
平成16年度	2.3	1.8	2.8	2.6	0.5	0.3	1.2	0.1	1.8
平成17年度	2.6	0.2	3.5	2.6	1.5	0.6	0.5	0.3	0.9
平成18年度	3.1	0.6	4.1	3.0	4.4	0.0	2.1	1.6	1.7
平成19年度	1.6	0.7	2.9	1.3	2.6	0.8	1.6	1.8	0.9
平成20年度	2.6	1.0	3.3	2.4	4.0	1.0	1.6	0.4	0.4
平成21年度	0.5	0.9	0.9	0.6	1.0	0.8	2.0	0.8	0.1

表28-1 入院外 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり受診延日数の推移

(単位：日)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	15,530	13,195	14,168	16,615	31,567	18,569	8,182	15,515	20,682	14,106
平成17年度	15,437	13,014	13,832	16,431	31,924	18,417	8,215	15,581	20,555	13,901
平成18年度	15,433	13,017	14,127	16,270	31,504	18,472	8,347	15,568	20,387	13,803
平成19年度	15,314	12,887	13,485	16,143	31,420	18,034	8,445	15,740	20,005	13,703
平成20年度	15,160	12,643	13,606	15,834	31,259	18,181	8,482	15,618	19,897	13,436
平成21年度	15,039	12,564	13,279	15,727	31,511	18,072	8,396	15,265	19,057	13,341
-	121	79	328	107	253	109	87	353	840	95

表28-2 入院外 主たる診療科別 医科診療所 1施設当たり受診延日数の伸び率（対前年度比）

(単位：%)

	医科診療所									
		内科	小児科	外科	整形外科	皮膚科	産婦人科	眼科	耳鼻咽喉科	その他
平成16年度	0.3	0.7	0.1	0.9	0.8	0.4	0.4	0.1	1.4	0.8
平成17年度	0.6	1.4	2.4	1.1	1.1	0.8	0.4	0.4	0.6	1.5
平成18年度	0.0	0.0	2.1	1.0	1.3	0.3	1.6	0.1	0.8	0.7
平成19年度	0.8	1.0	4.5	0.8	0.3	2.4	1.2	1.1	1.9	0.7
平成20年度	1.0	1.9	0.9	1.9	0.5	0.8	0.4	0.8	0.5	1.9
平成21年度	0.8	0.6	2.4	0.7	0.8	0.6	1.0	2.3	4.2	0.7

都道府県別の概算医療費（平成21年度）

表29 - 1 医療費総額

（単位：億円）

	総計	医科計		歯科	調剤	訪問看護 療養	（参考）	
		医科入院	医科入院外				医科入院外 + 調剤	
全国計	352,501	267,615	140,324	127,291	25,473	58,695	719	185,985
北海道	18,542	14,172	8,504	5,669	1,179	3,161	29	8,830
青森	3,991	2,984	1,585	1,398	228	770	10	2,168
岩手	3,692	2,714	1,476	1,238	253	720	5	1,958
宮城	6,199	4,597	2,408	2,189	417	1,174	11	3,363
秋田	3,422	2,448	1,389	1,059	211	760	4	1,819
山形	3,339	2,543	1,342	1,201	217	574	6	1,775
福島	5,667	4,240	2,278	1,962	352	1,066	9	3,028
茨城	7,035	5,177	2,634	2,543	511	1,337	10	3,879
栃木	5,134	3,995	1,923	2,072	361	772	6	2,845
群馬	5,328	4,264	2,200	2,064	348	706	10	2,770
埼玉	15,186	11,081	5,484	5,597	1,261	2,818	25	8,415
千葉	13,798	10,092	5,057	5,034	1,151	2,535	21	7,569
東京	35,958	25,747	12,477	13,270	3,065	7,070	76	20,340
神奈川	20,766	14,707	7,245	7,462	1,735	4,287	37	11,749
新潟	6,370	4,649	2,470	2,179	466	1,246	10	3,424
富山	3,041	2,475	1,349	1,126	181	382	3	1,508
石川	3,522	2,829	1,635	1,193	196	492	5	1,685
福井	2,275	1,908	1,010	898	126	234	7	1,131
山梨	2,258	1,672	900	772	156	426	5	1,198
長野	5,638	4,294	2,256	2,039	361	970	13	3,009
岐阜	5,383	4,068	1,933	2,135	397	904	15	3,039
静岡	9,373	7,071	3,380	3,691	644	1,646	12	5,337
愛知	18,293	13,987	6,538	7,450	1,518	2,744	43	10,193
三重	4,730	3,686	1,777	1,910	332	703	9	2,612
滋賀	3,349	2,561	1,343	1,218	232	547	9	1,765
京都	7,522	5,987	3,148	2,839	495	1,022	17	3,862
大阪	26,645	20,498	10,385	10,113	2,273	3,796	79	13,909
兵庫	15,305	11,524	5,793	5,731	1,167	2,579	35	8,310
奈良	3,743	2,986	1,479	1,507	259	489	9	1,996
和歌山	3,095	2,536	1,243	1,293	196	352	11	1,644
鳥取	1,829	1,420	823	597	115	291	3	888
島根	2,197	1,706	953	753	122	363	5	1,117
岡山	6,029	4,848	2,628	2,220	407	762	11	2,982
広島	9,125	6,969	3,612	3,358	635	1,498	24	4,855
山口	4,747	3,691	2,132	1,559	277	769	10	2,328
徳島	2,625	2,134	1,167	967	173	311	7	1,279
香川	3,168	2,453	1,315	1,138	207	505	3	1,643
愛媛	4,432	3,617	1,909	1,709	260	541	14	2,250
高知	2,806	2,269	1,389	880	143	389	6	1,269
福岡	16,625	12,982	7,602	5,380	1,155	2,450	39	7,830
佐賀	2,676	2,029	1,198	831	169	474	5	1,305
長崎	4,855	3,792	2,250	1,542	287	768	8	2,310
熊本	5,908	4,765	2,752	2,013	322	810	12	2,823
大分	4,002	3,175	1,854	1,321	212	607	7	1,928
宮崎	3,519	2,731	1,543	1,188	205	575	8	1,763
鹿児島	5,696	4,612	2,803	1,809	283	790	11	2,599
沖縄	3,662	2,929	1,755	1,174	212	514	7	1,688

注1. 医療機関所在地の都道府県で、都道府県別の分類を行っている。

注2. 医療費には、入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額を含んでいる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

表29 - 2 医療費総額の伸び率（対前年同期比）

（単位：％）

	総計	医科計			歯科	調剤	訪問看護 療養	(参考) 医科入院外 + 調剤
		医科計	医科入院					
			医科入院	医科入院外				
全国計	3.5	3.0	3.1	2.8	0.7	7.9	10.8	4.3
北海道	3.1	2.4	2.5	2.2	2.1	8.7	8.2	4.4
青森	2.3	1.5	1.0	2.0	2.6	7.4	7.5	3.9
岩手	2.2	1.4	0.8	2.1	1.5	6.5	14.4	3.7
宮城	3.0	2.4	2.3	2.5	0.5	7.0	15.5	4.0
秋田	2.4	1.9	1.6	2.2	1.5	5.2	5.9	3.5
山形	3.0	2.4	3.0	1.8	1.0	7.4	6.7	3.6
福島	2.2	1.3	1.1	1.6	2.2	7.3	6.5	3.6
茨城	3.4	3.0	2.9	3.1	0.7	6.9	7.4	4.4
栃木	3.2	2.5	2.4	2.5	0.1	8.8	7.6	4.2
群馬	3.5	2.8	2.9	2.6	0.4	10.1	7.7	4.4
埼玉	4.9	4.4	5.2	3.5	0.3	9.0	12.0	5.3
千葉	4.5	4.2	4.2	4.2	0.0	7.9	14.4	5.4
東京	3.9	3.5	3.6	3.3	0.1	7.1	9.3	4.6
神奈川	4.0	3.6	3.7	3.6	0.4	7.1	8.3	4.8
新潟	2.2	1.9	1.8	2.0	2.1	5.3	3.8	3.2
富山	2.7	1.9	2.2	1.5	0.5	9.8	19.9	3.5
石川	2.6	1.7	1.7	1.6	2.4	10.5	7.3	4.1
福井	3.5	3.0	3.0	3.0	1.7	10.6	1.7	4.5
山梨	3.0	2.3	2.1	2.6	1.7	7.8	8.2	4.4
長野	2.9	2.4	2.5	2.2	1.7	7.0	7.0	3.7
岐阜	3.8	3.6	4.4	3.0	1.9	6.8	19.9	4.1
静岡	2.8	2.4	2.4	2.5	1.9	6.2	8.8	3.6
愛知	4.3	3.8	4.5	3.2	0.0	9.2	19.7	4.8
三重	3.1	2.8	2.8	2.7	1.1	7.1	17.0	3.8
滋賀	4.0	3.3	3.9	2.7	0.9	8.4	5.0	4.4
京都	3.6	2.8	3.4	2.2	0.2	10.0	9.0	4.1
大阪	3.9	3.4	4.2	2.5	0.6	9.4	19.1	4.3
兵庫	3.5	2.9	3.4	2.3	0.7	8.7	11.8	4.2
奈良	4.6	3.9	5.6	2.2	0.9	13.0	10.3	4.7
和歌山	2.2	1.7	1.9	1.5	2.4	9.2	8.7	3.0
鳥取	2.9	2.8	3.2	2.1	1.4	5.6	9.1	3.2
島根	2.0	0.8	0.7	1.1	1.7	9.3	5.6	3.6
岡山	3.3	2.9	2.7	3.2	0.2	7.6	8.0	4.3
広島	3.3	3.0	3.7	2.4	1.4	6.9	7.1	3.7
山口	3.3	2.4	3.2	1.4	1.5	9.4	7.0	3.9
徳島	2.8	2.2	2.3	2.1	0.6	8.7	1.2	3.6
香川	2.4	1.7	1.0	2.5	0.4	7.0	6.8	3.9
愛媛	3.1	2.9	2.5	3.3	2.4	7.3	8.8	4.3
高知	2.6	1.8	1.6	2.0	2.4	10.2	7.9	4.4
福岡	3.5	3.2	3.1	3.2	0.8	7.7	9.1	4.6
佐賀	3.7	3.5	3.6	3.2	1.1	6.2	8.8	4.3
長崎	2.7	2.3	2.1	2.6	1.7	6.4	14.5	3.8
熊本	3.3	2.8	2.8	2.8	0.7	8.3	9.2	4.3
大分	3.7	3.2	3.0	3.4	0.0	7.8	14.7	4.8
宮崎	2.7	2.0	1.2	3.0	0.6	7.1	5.0	4.3
鹿児島	3.0	2.6	2.4	2.9	0.9	6.6	8.3	4.0
沖縄	4.0	3.2	2.9	3.6	0.2	11.0	3.7	5.8

表30 - 1 受診延日数

(単位：万日)

	総計	医科計		歯科	訪問看護 療養	調剤	
		医科入院	医科入院外				
全国計	262,371	220,707	47,990	172,717	40,958	706	73,056
北海道	11,595	9,862	2,983	6,879	1,705	29	3,351
青森	3,035	2,662	573	2,088	363	10	970
岩手	2,664	2,285	566	1,719	375	5	820
宮城	4,492	3,794	791	3,003	688	11	1,491
秋田	2,337	2,024	513	1,510	310	4	813
山形	2,492	2,140	477	1,663	346	5	697
福島	4,061	3,462	828	2,634	590	9	1,207
茨城	5,108	4,244	935	3,310	854	10	1,510
栃木	3,945	3,328	680	2,649	611	6	975
群馬	3,990	3,358	747	2,611	623	10	848
埼玉	11,944	9,749	1,870	7,879	2,170	25	3,592
千葉	10,387	8,480	1,667	6,813	1,886	20	3,170
東京	27,016	21,886	3,591	18,295	5,056	74	9,004
神奈川	15,772	12,969	2,147	10,822	2,767	36	5,640
新潟	4,554	3,814	865	2,949	731	9	1,488
富山	2,197	1,890	495	1,396	303	3	418
石川	2,378	2,061	583	1,478	312	5	462
福井	1,680	1,471	365	1,106	203	7	226
山梨	1,630	1,374	325	1,049	252	4	479
長野	3,891	3,262	707	2,555	617	12	1,040
岐阜	4,152	3,478	624	2,854	660	13	1,098
静岡	6,948	5,837	1,091	4,746	1,100	11	2,081
愛知	14,335	11,869	2,042	9,827	2,427	39	3,542
三重	3,757	3,198	630	2,568	550	9	878
滋賀	2,440	2,035	423	1,612	396	8	645
京都	5,459	4,626	983	3,644	816	16	1,025
大阪	20,478	16,992	3,318	13,674	3,405	80	4,501
兵庫	11,798	9,983	1,880	8,102	1,781	35	3,353
奈良	2,702	2,265	464	1,801	428	9	607
和歌山	2,383	2,058	440	1,619	314	11	416
鳥取	1,276	1,094	284	810	179	3	344
島根	1,561	1,370	344	1,026	186	4	429
岡山	4,319	3,695	875	2,819	612	11	1,028
広島	7,003	6,040	1,281	4,759	940	23	2,030
山口	3,601	3,145	849	2,296	447	10	1,018
徳島	1,998	1,736	472	1,264	256	7	363
香川	2,419	2,107	491	1,617	309	3	604
愛媛	3,430	2,973	716	2,257	443	14	657
高知	1,909	1,684	551	1,133	219	6	421
福岡	12,584	10,648	2,774	7,874	1,897	39	3,619
佐賀	2,201	1,912	512	1,400	284	5	714
長崎	3,764	3,290	924	2,366	466	8	1,020
熊本	4,551	3,966	1,146	2,820	573	11	1,122
大分	2,819	2,476	726	1,750	336	7	765
宮崎	2,639	2,300	633	1,667	331	8	778
鹿児島	4,275	3,764	1,194	2,570	499	11	1,106
沖縄	2,401	2,052	616	1,436	341	7	690

注1. 医療機関所在地の都道府県で、都道府県別の分類を行っている。

注2. 診療実日数を取りまとめている。調剤については、処方せん枚数を取りまとめている。

注3. 総計については、調剤の処方せん枚数を含めずに計上している。

表30 - 2 都道府県別受診延日数の伸び率（対前年同期比）

（単位：％）

	総計	医科計		歯科	訪問看護 療養	調剤	
		医科入院	医科入院外				
全国計	0.6	0.6	0.1	0.8	0.5	10.2	1.5
北海道	0.8	0.8	0.4	1.0	1.2	8.0	1.6
青森	2.1	2.2	2.1	2.2	2.0	8.3	0.3
岩手	2.1	2.2	2.4	2.1	1.6	12.2	0.0
宮城	0.9	1.0	0.2	1.2	0.2	15.3	0.0
秋田	1.9	2.0	1.5	2.1	1.5	5.4	2.0
山形	1.2	1.4	0.1	1.7	0.2	7.1	1.2
福島	1.8	1.9	1.9	1.8	1.6	6.2	0.7
茨城	0.5	0.6	0.2	0.7	0.4	6.9	1.1
栃木	0.9	1.1	0.8	1.2	0.2	8.4	1.6
群馬	0.5	0.6	0.7	0.6	0.0	7.3	3.3
埼玉	0.6	0.6	1.2	0.4	0.6	11.8	2.4
千葉	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	13.5	1.2
東京	0.2	0.1	0.3	0.2	0.5	9.1	1.0
神奈川	0.4	0.4	0.7	0.3	0.3	7.9	1.0
新潟	2.0	1.9	1.0	2.2	2.5	3.5	1.0
富山	1.9	2.1	1.6	2.2	0.7	17.9	2.7
石川	1.5	1.6	0.9	1.8	1.6	6.5	4.9
福井	1.1	1.1	0.3	1.3	1.2	1.5	5.5
山梨	0.2	0.2	1.1	0.0	0.1	8.4	1.8
長野	1.4	1.5	0.8	1.7	1.1	7.1	1.4
岐阜	1.3	1.3	0.2	1.6	1.3	15.6	0.7
静岡	0.9	1.0	0.0	1.2	0.8	8.2	0.3
愛知	0.3	0.3	0.6	0.5	0.2	16.4	3.0
三重	0.8	0.9	0.4	1.0	0.8	16.7	0.9
滋賀	0.4	0.6	0.6	0.9	0.7	4.7	1.4
京都	0.8	0.9	0.3	1.2	0.9	8.2	4.1
大阪	0.4	0.4	1.8	1.0	0.7	18.8	3.3
兵庫	0.9	0.9	0.3	1.2	0.8	10.9	1.5
奈良	0.4	0.4	1.2	0.8	0.3	9.3	5.1
和歌山	1.3	1.4	0.3	1.7	0.9	7.2	4.4
鳥取	1.1	1.2	0.2	1.7	0.8	9.3	1.1
島根	1.8	1.8	1.8	1.8	1.3	5.3	3.2
岡山	1.1	1.1	1.0	1.2	0.6	7.7	0.7
広島	1.0	0.9	0.2	1.2	1.4	5.6	0.6
山口	1.1	1.1	0.4	1.7	0.8	6.6	1.9
徳島	1.3	1.4	0.4	1.7	0.6	1.3	2.6
香川	1.2	1.3	1.7	1.2	0.4	5.8	0.9
愛媛	1.2	1.2	0.4	1.4	1.4	7.8	1.5
高知	1.3	1.3	0.4	1.7	1.5	7.3	3.7
福岡	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	8.4	1.5
佐賀	0.6	0.7	0.4	1.1	0.2	9.6	0.1
長崎	1.0	1.1	0.9	1.3	0.6	15.2	0.0
熊本	0.1	0.2	0.1	0.4	0.4	9.5	1.5
大分	0.3	0.4	0.8	0.2	0.2	13.0	1.3
宮崎	0.6	0.7	1.2	0.5	0.5	3.5	0.9
鹿児島	0.7	0.7	0.3	1.0	0.7	7.8	0.6
沖縄	0.5	0.5	0.9	1.1	0.7	3.2	4.3

表31-1 1日当たり医療費

(単位：円)

	総計	医科計			歯科	調剤	訪問看護 療養	(参考)
		医科入院	医科入院外	医科入院外 + 調剤				
全国計	13,435	12,125	29,240	7,370	6,219	8,034	10,187	10,768
北海道	15,991	14,371	28,506	8,241	6,918	9,434	10,156	12,836
青森	13,153	11,209	27,648	6,695	6,289	7,940	9,868	10,381
岩手	13,857	11,877	26,065	7,202	6,752	8,780	10,401	11,393
宮城	13,799	12,117	30,452	7,290	6,070	7,871	10,079	11,198
秋田	14,641	12,095	27,053	7,012	6,797	9,346	10,576	12,042
山形	13,401	11,883	28,104	7,226	6,255	8,233	10,525	10,677
福島	13,954	12,248	27,498	7,451	5,966	8,830	10,197	11,498
茨城	13,773	12,197	28,187	7,682	5,987	8,854	10,253	11,721
栃木	13,014	12,003	28,294	7,823	5,901	7,921	10,389	10,739
群馬	13,353	12,699	29,458	7,904	5,584	8,330	10,178	10,610
埼玉	12,714	11,367	29,336	7,103	5,811	7,846	10,245	10,680
千葉	13,285	11,900	30,341	7,389	6,101	7,998	10,377	11,109
東京	13,310	11,764	34,747	7,254	6,062	7,851	10,187	11,118
神奈川	13,166	11,340	33,742	6,895	6,270	7,601	10,127	10,857
新潟	13,986	12,188	28,540	7,388	6,373	8,371	10,372	11,612
富山	13,842	13,092	27,269	8,068	5,964	9,133	9,963	10,803
石川	14,808	13,722	28,038	8,073	6,291	10,641	10,121	11,401
福井	13,535	12,973	27,695	8,117	6,218	10,332	10,036	10,229
山梨	13,854	12,174	27,722	7,363	6,177	8,892	10,480	11,421
長野	14,489	13,164	31,908	7,979	5,847	9,331	10,652	11,776
岐阜	12,966	11,696	30,963	7,481	6,007	8,232	11,078	10,648
静岡	13,490	12,114	30,974	7,777	5,858	7,911	10,245	11,247
愛知	12,761	11,785	32,013	7,581	6,257	7,747	10,999	10,373
三重	12,591	11,527	28,196	7,437	6,041	8,004	9,897	10,174
滋賀	13,724	12,583	31,721	7,556	5,850	8,480	10,556	10,950
京都	13,779	12,942	32,031	7,793	6,066	9,971	10,239	10,599
大阪	13,012	12,063	31,296	7,396	6,676	8,434	9,788	10,172
兵庫	12,973	11,544	30,810	7,073	6,554	7,691	10,185	10,256
奈良	13,853	13,185	31,869	8,369	6,059	8,055	9,959	11,084
和歌山	12,987	12,319	28,274	7,987	6,261	8,445	10,059	10,159
鳥取	14,334	12,981	28,972	7,370	6,423	8,457	9,880	10,967
島根	14,077	12,454	27,693	7,341	6,586	8,463	10,353	10,883
岡山	13,960	13,122	30,027	7,873	6,647	7,412	9,862	10,576
広島	13,030	11,539	28,192	7,056	6,749	7,379	10,217	10,203
山口	13,180	11,736	25,118	6,789	6,208	7,548	10,110	10,137
徳島	13,136	12,295	24,748	7,651	6,757	8,580	9,709	10,112
香川	13,096	11,643	26,808	7,041	6,692	8,351	10,004	10,164
愛媛	12,922	12,169	26,666	7,571	5,855	8,236	9,907	9,971
高知	14,697	13,473	25,222	7,767	6,511	9,234	9,757	11,195
福岡	13,211	12,191	27,405	6,832	6,087	6,768	10,091	9,943
佐賀	12,159	10,614	23,394	5,939	5,928	6,634	9,970	9,323
長崎	12,898	11,526	24,357	6,517	6,161	7,528	10,074	9,761
熊本	12,984	12,014	24,008	7,138	5,621	7,216	10,252	10,010
大分	14,198	12,823	25,540	7,547	6,330	7,941	10,294	11,018
宮崎	13,334	11,873	24,382	7,125	6,200	7,394	10,057	10,573
鹿児島	13,326	12,254	23,482	7,038	5,672	7,138	9,958	10,111
沖縄	15,255	14,272	28,493	8,175	6,222	7,447	10,404	11,750

注1. 医療機関所在地の都道府県で、都道府県別の分類を行っている。

注2. 1日当たり医療費とは、診療実日数当たりの医療費である。

調剤は、処方せん1枚当たりの医療費。

「(参考)医科入院外+調剤」では、医科入院外及び調剤の医療費を医科入院外の受診延日数で除して得た値。

注3. 医療費には、入院時食事療養の費用額及び入院時生活療養の費用額を含んでいる。医科分は医科入院へ、歯科分は歯科へ含めている。

表31-2 1日当たり医療費の伸び率（対前年同期比）

(単位：%)

	総計	医科計		歯科	調剤	訪問看護 療養	(参考)	
		医科入院	医科入院外				医科入院外 + 調剤	
全国計	4.1	3.6	3.2	3.6	0.3	6.3	0.6	5.2
北海道	4.0	3.2	2.8	3.3	0.9	7.0	0.2	5.5
青森	4.6	3.8	3.2	4.4	0.6	7.7	0.8	6.3
岩手	4.3	3.7	3.4	4.3	0.1	6.5	1.9	5.9
宮城	4.0	3.4	2.5	3.8	0.2	6.9	0.1	5.3
秋田	4.4	3.9	3.1	4.5	0.0	7.3	0.4	5.7
山形	4.3	3.9	3.1	3.6	0.8	6.1	0.4	5.4
福島	4.1	3.3	3.1	3.5	0.6	6.6	0.3	5.5
茨城	4.0	3.6	3.1	3.8	0.3	5.7	0.5	5.1
栃木	4.1	3.6	3.2	3.8	0.3	7.0	0.7	5.4
群馬	4.0	3.4	3.6	3.2	0.4	6.6	0.4	5.0
埼玉	4.2	3.8	4.0	3.1	0.3	6.4	0.2	4.9
千葉	4.1	3.9	3.9	3.9	0.4	6.6	0.8	5.0
東京	4.1	3.6	3.3	3.6	0.4	6.1	0.2	4.9
神奈川	3.6	3.2	3.0	3.2	0.7	6.0	0.3	4.5
新潟	4.3	3.9	2.8	4.3	0.3	6.4	0.3	5.5
富山	4.6	4.0	3.9	3.8	0.2	6.9	1.7	5.9
石川	4.2	3.3	2.7	3.5	0.8	5.3	0.8	6.0
福井	4.6	4.1	3.3	4.4	0.5	4.8	0.2	5.9
山梨	3.2	2.6	3.2	2.6	1.7	5.9	0.2	4.4
長野	4.4	4.0	3.3	4.0	0.6	5.5	0.1	5.5
岐阜	5.1	5.0	4.6	4.6	0.6	6.1	3.7	5.8
静岡	3.7	3.4	2.4	3.7	1.1	5.9	0.5	4.8
愛知	4.6	4.2	3.9	3.8	0.2	6.0	2.8	5.3
三重	4.0	3.7	3.3	3.7	0.3	6.1	0.2	4.9
滋賀	4.4	4.0	3.3	3.6	0.2	6.9	0.3	5.4
京都	4.4	3.7	3.1	3.4	0.8	5.6	0.7	5.4
大阪	4.3	3.8	2.3	3.5	0.0	5.9	0.2	5.3
兵庫	4.5	3.8	3.1	3.6	0.1	7.1	0.8	5.5
奈良	5.0	4.3	4.3	3.1	0.6	7.5	0.9	5.5
和歌山	3.6	3.1	2.2	3.2	1.5	4.6	1.4	4.8
鳥取	4.1	4.0	3.1	3.8	0.6	6.8	0.2	5.0
島根	3.8	2.7	2.5	3.0	0.4	5.9	0.2	5.6
岡山	4.4	4.1	3.7	4.5	0.4	6.8	0.3	5.6
広島	4.4	4.0	3.5	3.6	0.0	6.3	1.4	5.0
山口	4.4	3.6	2.9	3.1	0.7	7.4	0.3	5.7
徳島	4.1	3.7	2.8	3.9	0.0	6.0	0.2	5.5
香川	3.6	3.0	2.8	3.7	0.0	6.1	0.9	5.1
愛媛	4.3	4.1	3.0	4.8	1.0	5.7	1.0	5.7
高知	4.0	3.1	2.0	3.8	0.9	6.2	0.6	6.2
福岡	3.6	3.3	3.2	3.4	0.8	6.1	0.7	4.8
佐賀	4.3	4.2	3.3	4.4	0.9	6.4	0.7	5.5
長崎	3.8	3.5	3.0	3.9	1.1	6.4	0.7	5.2
熊本	3.4	3.0	2.7	3.1	1.1	6.7	0.3	4.7
大分	4.0	3.6	3.8	3.7	0.1	6.4	1.5	5.0
宮崎	3.3	2.7	2.4	3.6	0.1	6.2	1.4	4.9
鹿児島	3.7	3.4	2.7	3.9	0.2	5.9	0.5	5.0
沖縄	3.5	2.7	3.9	2.5	0.5	6.5	0.4	4.6

平成21年度 調剤医療費（電算処理分）の動向

【調査結果のポイント】

- 平成21年度の処方せん1枚当たり調剤医療費（電算処理分。以下同じ。）は、8,034円であり、対前年度比は6.3%となっている。また、その内訳は、技術料が25.0%、薬剤料が74.8%となっている。【概要表1、表2】
- 処方せん1枚当たり調剤医療費を年齢階級別にみると、年齢とともに高くなり、75歳以上では10,041円と、0歳以上5歳未満の3,129円の約3倍となっている。【概要表3】
- 内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料の伸び率8.1%を（3要素に）分解すると、処方せん1枚当たり薬剤種類数の伸び率0.4%、投薬日数の伸び率4.5%、1種類1日当たり薬剤料の伸び率3.0%となっており、投薬日数及び1種類1日当たり薬剤料の伸びの影響が大きい。【概要表4】
- 後発医薬品の割合は、薬剤料ベースでは6.9%（前年度より0.6%ポイント上昇）、数量ベースでは18.9%（前年度より0.9%ポイント上昇）となっている。【概要表10】
- 都道府県別に内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料をみると、石川県が7,289円と最も高く、一方で、佐賀県が3,970円で最も低い。また、後発医薬品割合については、薬剤料ベース、数量ベースともに沖縄県が最も高く、それぞれ10.9%、31.0%となっている。一方、薬剤料ベース、数量ベースともに徳島県が最も低く、それぞれ4.8%、15.0%となっている。【概要表13、概要表14】

最近の調剤医療費(電算処理分)の動向の概要 ～平成21年度版～

1. 調剤医療費の全数と電算処理分の比較

平成21年度の電算処理割合は、医療費ベース、処方せん枚数ベースとも99%に達している。処方せん1枚当たり調剤医療費について、調剤レセプト全体と電算処理分を比較すると、その差は0.1%未満と小さい。

表1 調剤医療費の全数と電算処理分の比較

		実数					対前年度比(%)			
		平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
全数	調剤医療費(億円)	45,927	47,468	51,673	54,402	58,695	3.4	8.9	5.3	7.9
	処方せん枚数(万枚)	66,363	68,955	70,739	72,008	73,056	3.9	2.6	1.8	1.5
	1枚当たり調剤医療費(円)	6,921	6,884	7,305	7,555	8,034	▲0.5	6.1	3.4	6.3
電算 処理 分	調剤医療費(億円)	25,658	33,305	41,803	49,630	58,124	29.8	25.5	18.7	17.1
	電算化率(%)	55.9	70.2	80.9	91.2	99.0	—	—	—	—
	処方せん枚数(万枚)	36,777	48,106	57,089	65,638	72,345	30.8	18.7	15.0	10.2
	電算化率(%)	55.4	69.8	80.7	91.2	99.0	—	—	—	—
	1枚当たり調剤医療費(円)	6,977	6,923	7,322	7,561	8,034	▲0.8	5.8	3.3	6.3
	電算処理分/全数	1.008	1.006	1.002	1.001	1.000	—	—	—	—

2. 調剤医療費の内訳

処方せん1枚当たり調剤医療費(以下、電算処理分に限る。)の内訳をみると、技術料の割合が25.0%、薬剤料の割合が74.8%となっている。

対前年度比は、技術料が1.3%、薬剤料が8.0%となっており、処方せん1枚当たり調剤医療費全体では6.3%となっている。

表2 処方せん1枚当たり調剤医療費の内訳

	実数					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
調剤医療費(円)	6,977	6,923	7,322	7,561	8,034	▲0.8	5.8	3.3	6.3
技術料(円)	1,897	1,901	1,924	1,984	2,010	0.2	1.2	3.1	1.3
構成割合(%)	27.2	27.5	26.3	26.2	25.0	—	—	—	—
薬剤料(円)	5,069	5,011	5,387	5,565	6,011	▲1.2	7.5	3.3	8.0
構成割合(%)	72.7	72.4	73.6	73.6	74.8	—	—	—	—
内服薬薬剤料(円)(再掲)	4,301	4,245	4,573	4,713	5,092	▲1.3	7.7	3.0	8.1
特定保険医療材料料(円)	10	11	12	12	13	7.5	8.2	3.7	9.8
構成割合(%)	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	—	—	—	—

3. 年齢階級別の状況

処方せん1枚当たり調剤医療費を年齢階級別にみると、年齢とともに高くなり、75歳以上では10,041円と、0歳以上5歳未満の3,129円の約3倍となっている。

表3 年齢階級別処方せん1枚当たり調剤医療費

	実数(円)					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
総数	6,977	6,923	7,322	7,561	8,034	▲0.8	5.8	3.3	6.3
0歳以上5歳未満	2,892	2,865	2,929	3,005	3,129	▲0.9	2.2	2.6	4.1
5歳以上10歳未満	3,838	3,750	3,875	3,993	4,278	▲2.3	3.3	3.1	7.1
10歳以上15歳未満	4,556	4,359	4,545	4,672	4,929	▲4.3	4.3	2.8	5.5
15歳以上20歳未満	4,558	4,492	4,694	4,902	5,064	▲1.5	4.5	4.4	3.3
20歳以上25歳未満	4,668	4,604	4,828	5,042	5,221	▲1.4	4.9	4.4	3.6
25歳以上30歳未満	4,892	4,856	5,103	5,316	5,540	▲0.7	5.1	4.2	4.2
30歳以上35歳未満	5,193	5,167	5,430	5,667	5,941	▲0.5	5.1	4.4	4.8
35歳以上40歳未満	5,664	5,643	5,957	6,231	6,572	▲0.4	5.6	4.6	5.5
40歳以上45歳未満	6,230	6,195	6,535	6,828	7,241	▲0.6	5.5	4.5	6.1
45歳以上50歳未満	6,824	6,767	7,120	7,376	7,796	▲0.8	5.2	3.6	5.7
50歳以上55歳未満	7,351	7,275	7,635	7,881	8,320	▲1.0	5.0	3.2	5.6
55歳以上60歳未満	7,828	7,751	8,133	8,345	8,809	▲1.0	4.9	2.6	5.6
60歳以上65歳未満	8,065	7,998	8,423	8,665	9,151	▲0.8	5.3	2.9	5.6
65歳以上70歳未満	8,290	8,192	8,600	8,817	9,326	▲1.2	5.0	2.5	5.8
70歳以上75歳未満	8,552	8,446	8,875	9,111	9,611	▲1.2	5.1	2.7	5.5
75歳以上	8,817	8,751	9,220	9,491	10,041	▲0.7	5.4	2.9	5.8

4. 処方せん1枚当たり薬剤料の3要素分解

内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料5,087円を、処方せん1枚当たり薬剤種類数、投薬日数、1種類1日当たり薬剤料に分解すると、各々2.87、19.7日、90円となっている。

また、内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料の伸び率8.1%を、処方せん1枚当たり薬剤種類数の伸び率、投薬日数の伸び率、1種類1日当たり薬剤料の伸び率に分解すると、各々0.4%、4.5%、3.0%となっている。処方せん1枚当たり薬剤料の伸びは、投薬日数及び1種類1日当たり薬剤料の伸びの影響が大きい。

表4 処方せん1枚当たり薬剤料の3要素分解

	実数					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
内服薬 処方せん1枚当たり 薬剤料(円)	4,296	4,243	4,571	4,706	5,087	▲1.2	7.7	3.0	8.1
処方せん1枚当たり薬剤種類数	2.77	2.80	2.83	2.85	2.87	1.0	1.1	0.8	0.4
投薬日数(日)	16.7	17.3	17.9	18.8	19.7	3.2	3.5	5.3	4.5
1種類1日当たり薬剤料(円)	93	88	90	88	90	▲5.3	2.9	▲3.0	3.0

5. 薬効分類別の状況(1)(処方せん1枚当たり薬剤料)

内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料を薬効大分類別にみると、循環器官用薬が1,497円と最も高く、次いで中枢神経系用薬が658円となっている。対前年度比は、血液・体液用薬が12.2%で最も高く、抗生物質製剤が▲2.2%で最も低い。

表5 内服薬 薬効分類別処方せん1枚当たり薬剤料

	実数(円)					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
内服薬 総数	4,296	4,243	4,571	4,706	5,087	▲1.2	7.7	3.0	8.1
11 中枢神経系用薬	485	500	555	596	658	3.2	11.1	7.2	10.5
112 催眠鎮静剤、抗不安剤	74	74	78	84	89	▲0.5	5.2	7.3	6.6
114 解熱鎮痛消炎剤	81	76	81	84	91	▲5.4	6.5	3.9	8.4
116 抗パーキンソン剤	61	60	62	62	66	▲2.0	2.7	1.3	5.4
117 精神神経用剤	168	183	209	220	240	8.7	14.3	5.1	9.2
119 その他中枢神経系用薬	71	78	95	113	136	10.1	21.6	19.0	20.0
21 循環器官用薬	1,276	1,260	1,360	1,371	1,497	▲1.3	7.9	0.9	9.2
212 不整脈用剤	92	85	87	84	86	▲7.0	2.3	▲4.0	2.2
214 血圧降下剤	532	546	605	614	677	2.6	10.9	1.6	10.3
217 血管拡張剤	286	275	286	275	282	▲3.9	4.0	▲3.8	2.6
218 高脂血症用剤	283	272	294	309	352	▲4.0	8.2	5.0	13.9
22 呼吸器官用薬	90	82	78	74	73	▲8.7	▲4.3	▲5.3	▲1.6
23 消化器官用薬	470	457	487	492	530	▲2.9	6.8	0.9	7.7
232 消化性潰瘍用剤	357	341	364	366	395	▲4.5	7.0	0.5	7.9
239 その他の消化器官用薬	53	54	58	60	65	2.7	7.1	2.7	9.9
25 泌尿生殖器官および肛門用薬	114	111	125	134	148	▲3.0	13.0	6.7	10.6
31 ビタミン剤	115	108	111	106	109	▲6.4	2.5	▲3.8	2.3
32 滋養強壮薬	57	58	62	64	69	1.0	7.0	2.9	7.7
325 蛋白アミノ酸製剤	50	50	54	56	60	1.2	7.5	3.3	8.3
33 血液・体液用薬	224	229	260	281	316	1.8	13.6	8.3	12.2
39 その他の代謝性医薬品	405	420	471	490	537	3.6	12.1	4.2	9.5
396 糖尿病用剤	151	158	179	187	205	4.6	13.0	4.9	9.5
399 他に分類されない代謝性医薬品	172	180	207	221	247	5.0	14.5	6.9	12.0
42 腫瘍用薬	208	215	233	243	260	3.0	8.3	4.5	7.0
422 代謝拮抗剤	82	78	79	76	74	▲3.9	1.2	▲3.7	▲2.8
429 その他の腫瘍用薬	122	131	146	159	178	7.3	11.5	8.6	11.7
44 アレルギー用薬	312	300	324	341	353	▲4.0	8.1	5.2	3.5
52 漢方製剤	88	86	93	98	106	▲1.6	8.1	5.4	8.1
61 抗生物質製剤	171	161	157	149	146	▲5.5	▲2.5	▲5.3	▲2.2
613 グラム陽性・陰性菌に作用するもの	89	79	77	73	68	▲11.4	▲2.8	▲5.3	▲6.3
614 グラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	72	73	70	66	67	0.3	▲3.2	▲6.4	1.5
62 化学療法剤	194	176	173	182	195	▲9.1	▲1.6	5.2	7.0
624 合成抗菌剤	53	52	54	52	52	▲2.9	4.3	▲3.3	▲0.8
625 抗ウイルス剤	75	70	70	81	96	▲6.6	▲0.0	15.1	19.1

注)表示していない項目(薬効)があるので、内訳を足し上げても総数と一致しない。

6. 薬効分類別の状況(2)(処方せん1枚当たり薬剤種類数)

内服薬の処方せん1枚当たり薬剤種類数を薬効大分類別にみると、循環器官用薬が0.62と最も多く、次いで消化器官用薬が0.49となっている。対前年度比は、化学療法剤が6.5%で最も高く、呼吸器官用薬が▲5.2%で最も低い。

表6 内服薬 薬効分類別処方せん1枚当たり薬剤種類数

	実数					対前年度比(%)				
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	
内服薬 総数	2.77	2.80	2.83	2.85	2.87	1.0	1.1	0.8	0.4	
11 中枢神経系用薬	0.44	0.45	0.46	0.45	0.45	1.7	2.6	▲ 1.5	0.1	
112 催眠鎮静剤、抗不安剤	0.14	0.14	0.15	0.14	0.14	2.8	3.2	▲ 3.5	0.4	
114 解熱鎮痛消炎剤	0.11	0.11	0.11	0.10	0.10	▲0.8	▲0.2	▲ 0.9	▲ 1.5	
116 抗パーキンソン剤	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	▲0.4	1.0	▲ 2.7	▲ 0.7	
117 精神神経用剤	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13	4.3	4.3	▲ 0.4	1.1	
119 その他中枢神経系用薬	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	12.3	16.6	14.6	13.2	
21 循環器官用薬	0.55	0.56	0.58	0.60	0.62	2.0	3.1	3.1	4.1	
212 不整脈用剤	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	▲3.0	▲0.1	▲ 0.5	0.6	
214 血圧降下剤	0.17	0.18	0.19	0.20	0.21	4.8	5.4	5.6	5.6	
217 血管拡張剤	0.16	0.16	0.17	0.17	0.17	0.2	0.7	0.4	1.3	
218 高脂血症用剤	0.09	0.09	0.10	0.11	0.12	4.2	7.0	7.8	9.2	
22 呼吸器官用薬	0.29	0.29	0.27	0.27	0.25	▲1.3	▲4.7	▲ 1.7	▲ 5.2	
23 消化器官用薬	0.49	0.50	0.50	0.49	0.49	1.1	0.3	▲ 1.1	▲ 0.2	
232 消化性潰瘍用剤	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.1	0.4	▲ 0.5	0.7	
239 その他の消化器官用薬	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	6.0	1.0	▲ 3.1	0.2	
25 泌尿生殖器官および肛門用薬	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	7.4	4.0	4.6	5.1	
31 ビタミン剤	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	▲1.5	1.4	0.7	0.6	
32 滋養強壮薬	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.8	1.8	0.5	2.1	
325 蛋白アミノ酸製剤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	6.1	7.0	6.3	7.8	
33 血液・体液用薬	0.11	0.12	0.12	0.13	0.13	4.1	4.7	4.3	3.1	
39 その他の代謝性医薬品	0.18	0.19	0.20	0.21	0.21	4.6	5.1	3.3	4.0	
396 糖尿病用剤	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	8.5	7.1	6.1	6.6	
399 他に分類されない代謝性医薬品	0.03	0.04	0.04	0.05	0.05	10.7	16.3	7.5	8.2	
42 腫瘍用薬	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.3	0.4	0.2	1.0	
422 代謝拮抗剤	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	▲3.8	▲2.7	▲ 3.8	▲ 3.7	
429 その他の腫瘍用薬	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.1	2.6	3.4	4.8	
44 アレルギー用薬	0.20	0.20	0.20	0.21	0.20	▲0.3	0.2	2.4	▲ 4.9	
52 漢方製剤	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	2.4	7.3	6.5	5.9	
61 抗生物質製剤	0.14	0.14	0.13	0.13	0.12	▲1.2	▲4.3	▲ 2.1	▲ 5.0	
613 グラム陽性・陰性菌に作用するもの	0.09	0.08	0.08	0.08	0.07	▲5.5	▲4.0	▲ 2.9	▲ 7.1	
614 グラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	7.5	▲4.2	▲ 0.2	▲ 1.4	
62 化学療法剤	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	▲3.8	▲5.3	3.6	6.5	
624 合成抗菌剤	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	3.8	1.6	▲ 2.5	▲ 2.6	
625 抗ウイルス剤	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	▲16.6	▲21.0	18.5	39.6	

(注)表示していない項目(薬効)があるので、内訳を足し上げても総数と一致しない。

7. 薬効分類別の状況(3)(投薬日数)

内服薬の投薬日数を薬効大分類別にみると、最も長いのは腫瘍用薬の33.5日であり、最も短いのは抗生物質製剤の5.8日である。対前年度比は、アレルギー用薬が5.2%で最も高く、化学療法剤が▲2.1%で最も低い。

表7 内服薬 薬効分類別投薬日数

	実数(日)					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
内服薬 総数	16.7	17.3	17.9	18.8	19.7	3.2	3.5	5.3	4.5
11 中枢神経系用薬	15.6	16.0	16.4	18.0	18.9	2.6	2.4	10.1	4.5
112 催眠鎮静剤、抗不安剤	16.0	16.2	16.4	19.4	20.4	1.1	0.9	18.7	5.0
114 解熱鎮痛消炎剤	11.3	11.6	12.1	12.7	13.3	2.9	3.9	4.9	4.7
116 抗パーキンソン剤	21.2	21.7	21.8	23.2	23.8	2.4	0.5	6.0	3.0
117 精神神経用剤	18.7	19.1	19.5	20.8	21.4	2.3	2.0	6.6	3.0
119 その他中枢神経系用薬	21.0	21.6	22.1	23.0	23.4	2.6	2.4	4.1	1.7
21 循環器官用薬	24.1	24.9	25.6	26.5	27.3	3.4	2.8	3.7	2.9
212 不整脈用剤	24.9	25.7	26.4	27.3	28.1	3.1	2.7	3.7	2.7
214 血圧降下剤	24.7	25.6	26.3	27.3	28.0	3.5	2.8	3.6	2.7
217 血管拡張剤	24.3	25.1	25.8	26.7	27.5	3.2	2.8	3.6	2.8
218 高脂血症用剤	25.2	26.1	26.8	27.9	28.8	3.6	2.7	4.0	3.3
22 呼吸器官用薬	7.4	7.4	7.6	7.7	7.9	0.0	1.5	1.6	3.3
23 消化器官用薬	17.2	17.5	18.1	19.0	19.8	2.3	3.0	5.3	4.2
232 消化性潰瘍用剤	18.5	19.1	19.6	20.5	21.2	2.8	2.7	4.6	3.6
239 その他の消化器官用薬	15.6	15.8	16.4	17.7	18.5	1.2	3.7	7.6	4.6
25 泌尿生殖器官および肛門用薬	24.8	24.8	25.9	27.1	28.0	0.2	4.3	4.9	3.3
31 ビタミン剤	20.2	20.9	21.5	22.3	23.0	3.5	2.7	4.0	3.2
32 滋養強壮薬	20.8	21.3	21.8	22.5	23.1	2.3	2.2	3.4	2.6
325 蛋白アミノ酸製剤	17.7	18.0	18.4	18.9	19.3	2.0	1.8	2.9	2.2
33 血液・体液用薬	22.0	22.7	23.3	24.2	24.9	3.1	2.8	3.6	3.1
39 その他の代謝性医薬品	19.8	20.6	20.8	21.2	21.7	4.0	1.3	1.8	2.5
396 糖尿病用剤	25.8	26.6	27.4	28.4	29.0	3.2	3.1	3.6	2.1
399 他に分類されない代謝性医薬品	20.1	20.1	17.6	15.5	14.7	▲0.0	▲12.2	▲11.8	▲5.1
42 腫瘍用薬	28.7	29.9	31.3	32.5	33.5	4.2	4.4	4.0	3.2
422 代謝拮抗剤	21.7	21.5	21.0	20.5	20.1	▲0.9	▲2.4	▲2.0	▲2.3
429 その他の腫瘍用薬	35.9	37.8	40.3	42.2	43.4	5.3	6.6	4.7	3.0
44 アレルギー用薬	11.6	11.9	12.3	13.0	13.7	2.5	4.1	5.6	5.2
52 漢方製剤	16.1	16.5	16.9	17.7	18.4	2.5	2.7	4.5	4.1
61 抗生物質製剤	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	1.5	2.2	2.1	1.4
613 グラム陽性・陰性菌に作用するもの	4.2	4.3	4.3	4.4	4.4	1.2	1.1	1.3	0.6
614 グラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	6.7	6.7	6.9	7.1	7.1	▲0.5	3.5	2.5	0.9
62 化学療法剤	8.6	8.8	9.1	9.5	9.3	2.9	3.6	4.1	▲2.1
624 合成抗菌剤	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	▲0.4	0.4	1.6	▲0.3
625 抗ウイルス剤	5.7	6.5	7.6	7.8	7.4	14.5	18.0	2.5	▲6.2

注)表示していない項目(薬効)がある。

8. 薬効分類別の状況(4)(1種類1日当たり薬剤料)

内服薬の1種類1日当たり薬剤料を薬効大分類別にみると、最も高いのは腫瘍用薬の1,300円であり、最も低いのは呼吸器官用薬の36円である。

対前年度比は、中枢神経系用薬が▲5.5%で最も高く、漢方製剤が▲1.8%で最も低い。

表8 内服薬 薬効分類別1種類1日当たり薬剤料

	実数(円)					対前年度比(%)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
内服薬 総数	93	88	90	88	90	▲5.3	2.9	▲ 3.0	3.0
11 中枢神経系用薬	71	70	74	73	77	▲1.2	5.7	▲ 1.2	5.5
112 催眠鎮静剤、抗不安剤	34	32	33	31	31	▲4.3	1.1	▲ 6.4	1.1
114 解熱鎮痛消炎剤	67	62	64	64	67	▲7.3	2.8	▲ 0.0	5.1
116 抗パーキンソン剤	151	145	147	144	148	▲3.9	1.1	▲ 1.8	3.0
117 精神神経用剤	77	78	84	83	87	1.9	7.4	▲ 1.1	4.9
119 その他中枢神経系用薬	442	423	430	429	448	▲4.4	1.7	▲ 0.2	4.3
21 循環器官用薬	96	90	92	87	88	▲6.3	1.8	▲ 5.7	2.0
212 不整脈用剤	129	120	119	111	110	▲7.0	▲0.2	▲ 7.0	▲ 1.1
214 血圧降下剤	125	119	121	113	115	▲5.4	2.4	▲ 7.1	1.6
217 血管拡張剤	72	67	67	62	61	▲7.1	0.4	▲ 7.6	▲ 1.4
218 高脂血症用剤	126	112	110	103	104	▲11.1	▲1.5	▲ 6.3	0.9
22 呼吸器官用薬	41	38	38	36	36	▲7.5	▲1.1	▲ 5.2	0.5
23 消化器官用薬	56	53	54	53	54	▲6.2	3.3	▲ 3.1	3.6
232 消化性潰瘍用剤	76	71	73	71	73	▲7.3	3.7	▲ 3.4	3.4
239 その他の消化器官用薬	88	85	87	85	89	▲4.2	2.2	▲ 1.5	4.8
25 泌尿生殖器官および肛門用薬	161	145	151	147	150	▲9.8	4.2	▲ 2.7	1.9
31 ビタミン剤	55	51	50	46	45	▲8.1	▲1.6	▲ 8.1	▲ 1.4
32 滋養強壮薬	115	112	116	114	118	▲2.1	2.9	▲ 1.0	2.8
325 蛋白アミノ酸製剤	734	687	678	640	629	▲6.5	▲1.3	▲ 5.6	▲ 1.7
33 血液・体液用薬	90	85	90	90	95	▲5.1	5.6	0.3	5.5
39 その他の代謝性医薬品	113	108	113	112	115	▲4.8	5.3	▲ 0.9	2.8
396 糖尿病用剤	90	84	86	82	83	▲6.6	2.2	▲ 4.6	0.5
399 他に分類されない代謝性医薬品	246	233	262	295	322	▲5.1	12.2	12.8	9.0
42 腫瘍用薬	1,240	1,221	1,262	1,266	1,300	▲1.5	3.4	0.3	2.7
422 代謝拮抗剤	1,459	1,469	1,564	1,598	1,651	0.7	6.5	2.2	3.3
429 その他の腫瘍用薬	1,147	1,122	1,144	1,147	1,186	▲2.1	1.9	0.3	3.4
44 アレルギー用薬	132	124	128	125	129	▲6.0	3.6	▲ 2.8	3.5
52 漢方製剤	111	104	102	97	95	▲6.1	▲1.9	▲ 5.4	▲ 1.8
61 抗生物質製剤	223	210	210	199	202	▲5.8	▲0.3	▲ 5.2	1.6
613 グラム陽性・陰性菌に作用するもの	241	223	223	215	215	▲7.5	0.1	▲ 3.8	0.4
614 グラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	226	212	207	189	193	▲6.2	▲2.4	▲ 8.5	2.0
62 化学療法剤	576	529	531	518	531	▲8.2	0.3	▲ 2.5	2.6
624 合成抗菌剤	501	470	481	470	480	▲6.2	2.3	▲ 2.3	2.2
625 抗ウイルス剤	1,259	1,232	1,320	1,252	1,139	▲2.1	7.1	▲ 5.2	▲ 9.0

注)表示していない項目(薬効)がある。

9. 薬効分類別の状況(5)(後発医薬品割合(薬剤料ベース))

内服薬の薬剤料ベースでみた後発医薬品割合を薬効大分類別にみると、ビタミン剤の45.0%が最も高く、次いで呼吸器官用薬の14.4%となっている。

対前年度差は、腫瘍用薬が2.4%ポイントで最も高く、中枢神経系用薬が0.1%ポイントで最も低い。

表9 内服薬 後発医薬品割合(薬剤料ベース)

	実数(%)					対前年度差(%)				
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	
内服薬 総数	4.6	5.2	5.5	6.3	7.0	0.6	0.3	0.8	0.7	
11 中枢神経系用薬	2.3	2.4	2.6	3.0	3.1	0.2	0.1	0.5	0.1	
112 催眠鎮静剤、抗不安剤	3.0	3.6	4.1	5.0	5.2	0.5	0.5	0.8	0.3	
114 解熱鎮痛消炎剤	4.3	4.9	5.1	5.8	6.0	0.6	0.2	0.7	0.2	
116 抗パーキンソン剤	2.0	2.3	2.5	2.8	2.9	0.3	0.2	0.3	0.1	
117 精神神経用剤	1.2	1.2	1.5	2.1	2.4	0.0	0.2	0.7	0.3	
119 その他中枢神経系用薬	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0	▲0.0	▲0.0	▲0.0	
21 循環器官用薬	2.7	3.2	3.4	4.7	5.9	0.5	0.2	1.3	1.1	
212 不整脈用剤	3.4	3.7	4.1	5.0	5.6	0.3	0.4	0.9	0.6	
214 血圧降下剤	1.0	1.2	1.3	1.5	1.6	0.2	0.1	0.2	0.1	
217 血管拡張剤	1.5	2.1	2.6	7.4	13.2	0.6	0.5	4.9	5.7	
218 高脂血症用剤	5.3	6.3	6.4	6.7	6.5	1.0	0.2	0.2	▲0.2	
22 呼吸器官用薬	13.2	13.4	13.2	14.2	14.4	0.2	▲0.3	1.1	0.1	
23 消化器官用薬	6.5	7.9	8.5	9.9	11.1	1.3	0.6	1.4	1.2	
232 消化性潰瘍用剤	4.2	5.3	5.9	7.3	8.7	1.2	0.6	1.3	1.4	
239 その他の消化器官用薬	1.2	1.3	1.2	1.4	1.8	0.1	▲0.1	0.2	0.3	
25 泌尿生殖器官および肛門用薬	3.6	5.4	4.9	4.4	4.8	1.8	▲0.5	▲0.6	0.4	
31 ビタミン剤	41.9	42.6	43.4	44.6	45.0	0.8	0.7	1.2	0.4	
32 滋養強壮薬	2.0	2.3	2.2	2.7	2.8	0.3	▲0.1	0.5	0.1	
325 蛋白アミノ酸製剤	1.5	1.7	1.5	1.8	1.9	0.2	▲0.2	0.3	0.1	
33 血液・体液用薬	6.6	7.4	7.5	8.3	8.7	0.9	0.1	0.8	0.4	
39 その他の代謝性医薬品	4.1	5.3	5.7	6.7	7.1	1.2	0.4	1.0	0.4	
396 糖尿病用剤	2.7	4.8	5.6	7.4	8.2	2.1	0.8	1.7	0.8	
399 他に分類されない代謝性医薬品	1.8	2.8	3.2	3.7	4.0	1.0	0.3	0.5	0.3	
42 腫瘍用薬	1.3	1.3	1.3	1.4	3.8	▲0.0	▲0.0	0.1	2.4	
422 代謝拮抗剤	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	▲0.0	▲0.0	▲0.0	▲0.0	
429 その他の腫瘍用薬	2.1	2.0	1.9	2.0	5.4	▲0.1	▲0.1	0.1	3.4	
44 アレルギー用薬	2.9	2.9	3.6	4.6	5.2	0.0	0.7	0.9	0.7	
52 漢方製剤	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
61 抗生物質製剤	1.1	2.5	4.1	5.0	5.6	1.4	1.6	0.9	0.6	
613 グラム陽性・陰性菌に作用するもの	1.2	1.4	1.9	2.2	3.0	0.3	0.4	0.3	0.8	
614 グラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	0.4	3.3	6.4	8.0	8.2	2.9	3.1	1.6	0.2	
62 化学療法剤	4.1	4.9	5.5	5.6	6.2	0.8	0.5	0.1	0.7	
624 合成抗菌剤	0.9	1.0	1.2	1.0	4.5	0.0	0.2	▲0.2	3.5	
625 抗ウイルス剤	4.7	4.5	3.7	2.7	2.0	▲0.3	▲0.7	▲1.0	▲0.7	

注)表示していない項目(薬効)がある。

10. 後発医薬品割合

後発医薬品割合は薬剤料ベースが6.9%、数量ベースが18.9%、後発医薬品調剤率は44.0%となっている。対前年度差は、薬剤料ベースが0.6%ポイント、数量ベースが0.9%ポイント、後発医薬品調剤率が1.0%ポイントとなっている。

表10 後発医薬品割合

	実数(%)					対前年度差(%ポイント)			
	平成 17年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度	平成 18年度	平成 19年度	平成 20年度	平成 21年度
後発医薬品割合 (薬剤料ベース)	4.9	5.4	5.6	6.4	6.9	0.5	0.2	0.7	0.6
参考:後発医薬品割合 (数量ベース)	14.1	15.4	16.1	18.0	18.9	1.3	0.7	1.9	0.9
参考:後発医薬品調剤率	37.9	39.4	40.1	43.1	44.0	1.5	0.7	3.0	1.0

11. 都道府県別の状況(1)(処方せん1枚当たり調剤医療費)

処方せん1枚当たり調剤医療費を都道府県別にみると、石川県が10,641円で最も高く、最も低いのは佐賀県の6,634円である。

表11 都道府県別 処方せん1枚当たり調剤医療費(全数及び電算処理分) 平成21年度

	電算化率(%)	処方せん1枚当たり調剤医療費		
		全数(円)	電算処理分(円)	電算処理分/全数
全 国	99.0	8,034	8,034	1.000
北海道	99.4	9,434	9,446	1.001
青 森	99.3	7,940	7,937	1.000
岩 手	99.4	8,780	8,782	1.000
宮 城	99.1	7,871	7,892	1.003
秋 田	99.4	9,346	9,354	1.001
山 形	99.3	8,233	8,232	1.000
福 島	99.4	8,830	8,831	1.000
茨 城	98.2	8,854	8,815	0.996
栃 木	98.5	7,921	7,910	0.999
群 馬	98.9	8,330	8,329	1.000
埼 玉	99.1	7,846	7,843	1.000
千 葉	98.9	7,998	7,993	0.999
東 京	98.9	7,851	7,850	1.000
神 奈 川	99.0	7,601	7,605	1.000
新 潟	99.3	8,371	8,371	1.000
富 山	98.8	9,133	9,116	0.998
石 川	99.2	10,641	10,646	1.000
福 井	98.4	10,332	10,309	0.998
山 梨	98.5	8,892	8,890	1.000
長 野	98.8	9,331	9,320	0.999
岐 阜	99.2	8,232	8,226	0.999
静 岡	99.3	7,911	7,912	1.000
愛 知	99.2	7,747	7,740	0.999
三 重	99.1	8,004	7,995	0.999
滋 賀	99.1	8,480	8,474	0.999
京 都	98.8	9,971	9,973	1.000
大 阪	99.1	8,434	8,440	1.001
兵 庫	99.2	7,691	7,691	1.000
奈 良	99.1	8,055	8,052	1.000
和 歌 山	99.0	8,445	8,448	1.000
鳥 取	99.4	8,457	8,458	1.000
島 根	99.5	8,463	8,468	1.001
岡 山	99.0	7,412	7,411	1.000
広 島	98.5	7,379	7,375	0.999
山 口	99.4	7,548	7,548	1.000
徳 島	98.6	8,580	8,575	0.999
香 川	99.0	8,351	8,341	0.999
愛 媛	99.1	8,236	8,232	1.000
高 知	98.9	9,234	9,230	1.000
福 岡	98.3	6,768	6,774	1.001
佐 賀	99.2	6,634	6,635	1.000
長 崎	98.8	7,528	7,522	0.999
熊 本	99.2	7,216	7,220	1.000
大 分	99.5	7,941	7,949	1.001
宮 崎	99.3	7,394	7,397	1.000
鹿 児 島	99.5	7,138	7,140	1.000
沖 縄	99.2	7,447	7,444	1.000

12. 都道府県別の状況(2)(処方せん1枚当たり調剤医療費の報酬別内訳)

処方せん1枚当たり調剤医療費の報酬別内訳を都道府県別にみると、処方せん1枚当たり調剤医療費が最も高い石川県では、技術料の割合が21.3%、薬剤料の割合が78.5%となっている。一方、最も低い佐賀県では技術料の割合が29.6%、薬剤料の割合が70.4%となっている。

表12 都道府県別 処方せん1枚当たり調剤医療費の報酬別内訳

平成21年度

	調剤医療費(円)	技術料(円)		薬剤料(円)		特定保険医療材料料(円)	
		構成割合(%)	構成割合(%)	構成割合(%)	構成割合(%)		構成割合(%)
全国	8,034	2,010	25.0	6,011	74.8	13	0.2
北海道	9,446	2,146	22.7	7,287	77.1	13	0.1
青森	7,937	2,011	25.3	5,904	74.4	22	0.3
岩手	8,782	2,057	23.4	6,714	76.5	11	0.1
宮城	7,892	1,999	25.3	5,882	74.5	11	0.1
秋田	9,354	2,108	22.5	7,229	77.3	17	0.2
山形	8,232	2,039	24.8	6,164	74.9	29	0.4
福島	8,831	2,129	24.1	6,691	75.8	11	0.1
茨城	8,815	2,076	23.6	6,727	76.3	12	0.1
栃木	7,910	1,980	25.0	5,919	74.8	12	0.1
群馬	8,329	1,974	23.7	6,341	76.1	13	0.2
埼玉	7,843	1,967	25.1	5,863	74.8	12	0.1
千葉	7,993	1,965	24.6	6,015	75.3	13	0.2
東京	7,850	1,945	24.8	5,893	75.1	12	0.1
神奈川	7,605	1,918	25.2	5,674	74.6	12	0.2
新潟	8,371	2,077	24.8	6,284	75.1	9	0.1
富山	9,116	2,160	23.7	6,942	76.2	14	0.2
石川	10,646	2,272	21.3	8,354	78.5	20	0.2
福井	10,309	2,172	21.1	8,095	78.5	42	0.4
山梨	8,890	2,068	23.3	6,801	76.5	20	0.2
長野	9,320	2,192	23.5	7,114	76.3	14	0.1
岐阜	8,226	2,089	25.4	6,125	74.5	13	0.2
静岡	7,912	1,989	25.1	5,907	74.7	16	0.2
愛知	7,740	1,980	25.6	5,748	74.3	13	0.2
三重	7,995	2,031	25.4	5,952	74.4	12	0.2
滋賀	8,474	1,994	23.5	6,456	76.2	24	0.3
京都	9,973	2,170	21.8	7,773	77.9	30	0.3
大阪	8,440	2,044	24.2	6,376	75.6	19	0.2
兵庫	7,691	1,997	26.0	5,683	73.9	11	0.1
奈良	8,052	2,103	26.1	5,941	73.8	8	0.1
和歌山	8,448	2,016	23.9	6,420	76.0	12	0.1
鳥取	8,458	2,139	25.3	6,303	74.5	16	0.2
島根	8,468	2,162	25.5	6,288	74.3	18	0.2
岡山	7,411	2,001	27.0	5,400	72.9	10	0.1
広島	7,375	1,990	27.0	5,373	72.9	12	0.2
山口	7,548	2,016	26.7	5,522	73.2	10	0.1
徳島	8,575	2,082	24.3	6,477	75.5	16	0.2
香川	8,341	2,056	24.6	6,251	74.9	35	0.4
愛媛	8,232	2,026	24.6	6,191	75.2	15	0.2
高知	9,230	2,167	23.5	7,051	76.4	12	0.1
福岡	6,774	1,952	28.8	4,813	71.1	9	0.1
佐賀	6,635	1,962	29.6	4,668	70.4	5	0.1
長崎	7,522	1,989	26.4	5,523	73.4	10	0.1
熊本	7,220	1,946	27.0	5,262	72.9	11	0.2
大分	7,949	2,028	25.5	5,916	74.4	5	0.1
宮崎	7,397	1,996	27.0	5,392	72.9	9	0.1
鹿児島	7,140	2,021	28.3	5,112	71.6	7	0.1
沖縄	7,444	1,919	25.8	5,508	74.0	17	0.2

13. 都道府県別の状況(3)(処方せん1枚当たり薬剤料の3要素分解)

内服薬の処方せん1枚当たり薬剤料を都道府県別にみると、石川県が7,289円と最も高く、処方せん1枚当たり薬剤種類数、投薬日数、1種類1日当たり薬剤料の3要素に分解すると、3.27、23.5日、95円となっている。一方、佐賀県が3,970円と最も低く、3要素に分解すると、2.89、15.7日、88円となっており、投薬日数が最も低くなっている。

表13 都道府県別 内服薬 処方せん1枚当たり薬剤料の3要素分解 平成21年度

	処方せん1枚当たり薬剤料(円)			
	処方せん1枚当たり 薬剤種類数	投薬日数(日)	1種類1日当たり 薬剤料(円)	
全 国	5,087	2.87	19.7	90
北海道	6,192	3.20	22.6	86
青森	5,019	2.91	19.9	87
岩手	5,811	2.84	23.5	87
宮城	4,987	2.83	20.5	86
秋田	6,222	3.13	22.9	87
山形	5,201	2.78	21.6	87
福島	5,781	3.08	21.0	89
茨城	5,794	2.94	21.6	91
栃木	5,095	2.89	19.6	90
群馬	5,428	2.88	20.4	92
埼玉	5,014	2.78	20.0	90
千葉	5,086	2.70	20.8	90
東京	4,965	2.76	19.5	92
神奈川	4,784	2.62	19.8	92
新潟	5,358	2.71	22.6	87
富山	5,995	2.88	23.2	90
石川	7,289	3.27	23.5	95
福井	6,899	3.15	23.5	93
山梨	5,801	2.87	22.3	91
長野	6,103	2.87	24.0	89
岐阜	5,203	3.00	18.7	93
静岡	4,984	2.73	20.0	91
愛知	4,831	2.81	18.4	94
三重	5,063	2.83	19.6	91
滋賀	5,451	2.81	20.5	95
京都	6,558	3.06	22.3	96
大阪	5,311	3.03	18.7	94
兵庫	4,738	2.80	18.7	91
奈良	4,975	2.79	20.4	88
和歌山	5,419	2.97	20.5	89
鳥取	5,403	2.97	20.0	91
島根	5,487	3.08	20.4	87
岡山	4,633	2.97	17.9	87
広島	4,526	2.92	16.8	92
山口	4,687	2.76	18.3	93
徳島	5,612	3.05	19.1	96
香川	5,263	2.92	18.9	95
愛媛	5,220	2.84	19.9	92
高知	6,088	3.16	21.2	91
福岡	4,033	2.93	16.0	86
佐賀	3,970	2.89	15.7	88
長崎	4,672	3.01	18.1	86
熊本	4,408	3.09	16.9	85
大分	5,055	3.12	18.3	89
宮崎	4,471	2.84	18.2	86
鹿児島	4,311	2.88	17.9	83
沖縄	4,468	2.70	20.4	81

14. 都道府県別の状況(4)(後発医薬品割合)

後発医薬品割合を都道府県別にみると、薬剤料、数量ベースともに沖縄県が最も高く、10.9%、31.0%となっている。一方、薬剤料ベース、数量ベースともに徳島県が最も低く4.8%、15.0%となっている。

表14 都道府県別 後発医薬品割合

平成21年度

	後発医薬品割合		(参考)後発医薬品調剤率(%)
	薬剤料ベース(%)	(参考)数量ベース(%)	
全 国	6.9	19.0	44.0
北 海 道	8.3	20.9	49.0
青 森 県	8.5	21.8	50.7
岩 手 県	9.6	22.2	49.7
宮 城 県	8.2	21.5	48.0
秋 田 県	5.7	15.6	41.9
山 形 県	8.0	21.0	47.1
福 島 県	6.7	18.8	47.1
茨 城 県	6.5	18.0	42.2
栃 木 県	7.2	19.6	45.1
群 馬 県	6.9	20.0	43.5
埼 玉 県	7.2	19.4	44.1
千 葉 県	7.1	19.4	42.7
東 京 都	6.1	16.4	38.3
神 奈 川 県	6.6	17.8	39.1
新 潟 県	7.5	19.0	45.3
富 山 県	7.6	20.7	49.6
石 川 県	6.2	19.2	44.8
福 井 県	6.1	19.2	45.8
山 梨 県	6.2	17.6	40.2
長 野 県	7.3	18.9	40.9
岐 阜 県	6.4	18.1	45.1
静 岡 県	7.1	19.2	44.2
愛 知 県	6.3	17.4	44.3
三 重 県	7.0	19.2	46.0
滋 賀 県	5.5	16.6	41.5
京 都 府	6.3	19.5	43.7
大 阪 府	6.2	18.6	43.1
兵 庫 県	6.6	19.0	43.5
奈 良 県	7.8	20.6	44.4
和 歌 山 県	6.3	17.4	40.4
鳥 取 県	6.1	18.1	42.6
島 根 県	6.7	17.9	43.6
山 口 県	7.1	20.5	46.7
広 島 県	6.8	18.1	45.1
山 口 県	7.0	19.1	45.8
徳 島 県	4.8	15.0	38.2
香 川 県	5.6	17.7	42.4
愛 媛 県	6.0	19.3	46.5
高 知 県	5.9	17.0	42.5
福 岡 県	7.2	19.8	47.3
佐 賀 県	7.0	18.9	46.6
長 崎 県	7.1	20.2	48.3
熊 本 県	7.8	21.5	50.7
大 分 県	7.3	20.6	47.9
宮 崎 県	7.1	20.8	47.5
鹿 児 島 県	9.0	23.3	51.8
沖 縄 県	10.9	31.0	58.6

	附帯意見の内容	主な検討、検証の場	1号側意見	2号側意見	対応案
1	再診料や外来管理加算、入院基本料等の基本診療料については、その在り方について検討を行うこととするほか、財政影響も含め、平成22年度診療報酬改定における見直しの影響を検証するとともに、その結果を今後の診療報酬改定に反映させること。	検証部会 基本問題小委員会	<p>(1) 外来に関わる初・再診料、外来診療料、各種加算(外来管理加算、地域医療貢献加算等)の意義や位置づけを検討すべき。(1-1-)</p> <p>(2) 急性期医療の充実強化や病床の機能分化の推進に資する入院基本料等のあり方ならびに医療機関の特性に応じた加算や特定入院料によるメリハリのつけ方、それらの整理・合理化について検討すべき。(1-1-)</p> <p>【診療側の提案に対する意見】</p> <p>・基本診療料のあり方や内容等について議論することは賛成だが、診療側の提案では、基本診療料の中で「技術」と「モノ」の評価の分離、キャピタル・コストや人件費等の積算根拠の明確化まで含めて具体的に検討すべきとされている。しかしながら、これらの項目については、技術料設定の考え方や基本診療料についての考え方など、さまざまな検討課題が考えられるため、検討の対象を絞り込むなど、慎重に検討すべき。(1-1-)</p> <p>【主な調査内容】</p> <p>・外来管理加算と地域医療貢献加算の算定状況と効果検証(1-1-1)</p> <p>・一般病棟入院基本料の入院早期加算引上げに伴う影響(1-1-2)</p> <p>・亜急性期・回復期の病床機能や患者増の実態把握(1-1-3)</p> <p>・回復期リハビリテーション病棟入院料の算定状況、効果検証(1-1-4)</p> <p>・救急入院医療に関わる加算、特定入院料充実による影響(1-1-5)</p> <p>・各種加算の算定状況と創設時の目的と現状比較(1-1-6)</p>	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <p>・「技術」と「モノ」の評価の分離 (1-2-)</p> <p>・基本診療料に含まれるとされる建物・設備等のキャピタル・コストや人件費等のオペレーティング・コストや技術料の積算根拠の明確化、原価計算による根拠に基づく点数設定 (1-2-)</p> <p>・加算ではなく基本診療料及び特掲診療料本体の引き上げによる対応 (1-2-)</p> <p>・病院における複数科同時受診の再診料の算定(1-2-)</p> <p>医科歯科共通項目</p> <p>【今後実施すべき調査内容(検証部会実施分を除く)】</p> <p>・技術評価の調査(医療技術評価分科会) (1-2-1)</p> <p>・基本診療料及び技術料に係る中間消耗材料費等を含むコスト分析調査(医療機関のコスト調査分科会) (1-2-2)</p> <p>・消費税に関わる損税の実態調査 (1-2-3)</p> <p>・病院における複数科同日受診の実態調査(1-2-4)</p> <p>・再診料の意味合いに関する調査 (1-2-5)</p> <p>医科歯科共通項目</p>	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <p>・1-1- 、1-1- 、1-1- 、1-2- 、1-2- 、1-2- 、1-2-</p> <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <p>・なし</p> <p>【既存の調査等で対応】</p> <p>・平成21年度検証部会調査 1-1-3</p> <p>・社会医療診療行為別調査(平成22年6月実施、平成23年6月結果予定)</p> <p>・施設基準等の届出状況調査(平成22年7月1日実施、平成23年3月結果予定) 1-1-6</p> <p>・受療行動調査(平成20年度調査) 1-2-4</p> <p>【今後調査予定】</p> <p>・平成22年度検証部会調査(平成22年11月実施、平成23年2月結果予定) 1-1-1、1-1-5、1-2-5</p> <p>・平成23年度検証部会調査(平成23年6月実施、平成23年9月結果予定) 1-1-4</p> <p>・技術評価分科会調査(平成23年2月実施、平成24年1月結果予定) 1-2-1</p> <p>【現時点では調査予定なし】</p> <p>・1-1-2、1-2-2、1-2-3</p>
2	慢性期入院医療の在り方を総合的に検討するため、一般病棟や療養病棟、障害者病棟を含めた横断的な実態調査を行い、その結果を今後の診療報酬改定に反映させること。	基本問題小委員会 (慢性期入院評価分科会)	一般病床における長期入院患者への医療区分・ADL区分に基づく包括評価の導入及び特定患者の定義および特定入院基本料のあり方を検討すべき。(2-1-)	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <p>・各病期別機能分化の推進において、慢性期入院医療の在り方・機能を明確化(2-2-)</p> <p>・認知症患者の状態像に応じた評価の在り方(2-2-)</p>	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <p>・2-1- 、2-2- 、2-2-</p> <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <p>・なし</p>

		<p>【主な調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般病床・療養病棟等における長期入院患者の実態把握（2-1-1） ・有床診療所入院患者の実態把握、有床診療所入院基本料引上げによる影響（病床数、入院期間、医療必要度等）（2-1-2） ・療養病棟入院基本料の再編に伴う影響（患者像や退院・転棟等の状況）（2-1-3） 	<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般病床や療養病棟、障害者病棟、介護施設を含めた横断的な実態調査（慢性期入院評価分科会）（2-2-1） ・療養病棟や精神病棟における認知症患者の入院状況、介護施設や在宅を含む認知症患者の分布状況等の実態調査（慢性期入院評価分科会）（2-2-2） 	<p>【既存の調査等で対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性期医療と介護の横断調査（平成22年6月実施、平成22年夏頃速報予定） 2-1-1、2-1-2（療養病床のみ）、2-1-3、2-2-1、2-2-2（療養病床について） ・平成23年度検証部会調査（平成23年6月実施、平成23年9月結果予定） 2-2-2（精神科病棟について） <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし 	
3	<p>新生児集中治療の評価や小児救急医療の評価、有床診療所・療養病床の後方病床機能の評価を含め、平成22年度診療報酬改定で重点課題として評価した事項については、見直しにおける影響を検証するとともに、その結果を今後の診療報酬改定に反映させること。</p>	検証部会		平成22年度検証部会調査（平成22年11月実施、平成23年2月結果予定）	
4	<p>平成22年度診療報酬改定で講じたこととした、厳しい勤務実態にある病院勤務医の負担軽減及び処遇改善に係る措置の効果を検証するとともに、その結果等を踏まえ、いわゆるドクターフィーの導入の是非も含め、更なる取組の必要性について、検討を行うこと。</p>	<p>検証部会 基本問題小委員会</p>	<p>改定の効果や影響の検証結果、国の政策や予算上の措置等の関連情報の提供を受け、負担軽減に向けたさらなる見直しを検討すべき。（4-1- ）</p> <p>【診療側の提案に対する意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ドクターフィーの導入については、診療報酬のあり方に大きな影響を及ぼすため、十分に慎重な検討を図るべき。（4-1- ） 	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「技術」と「モノ」の評価の分離（再掲）（4-2- ） ・「ドクターフィー」導入の是非（4-2- ） ・手術料における外保連試案の適切な活用（共通部分の歯科における活用を含む）（4-2- ） ・内科系の技術評価の在り方（内保連の検討）（4-2- ） ・歯科の技術評価の在り方（歯科医学会の活用）（4-2- ） ・診療所の医師による病院診療に対する評価の充実（4-2- ） ・診療報酬以外での政策的対応（保険局、医政局、労働基準局等による統一的な取り組みが必要）（4-2- ） 	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4-1- 、4-1- 、4-2- 、4-2- 、4-2- 、4-2- 、4-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4-2- 、4-2-
		<p>【主な調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師事務作業補助者の配置状況や勤務医への負担軽減効果（4-1-1） ・勤務医の負担軽減及び処遇改善に資する具体的計画の実施状況（4-1-2） 	<p>【今後実施すべき調査内容（検証部会実施分を除く）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術料の評価の引き上げによる労働環境の改善度調査（検証部会）（4-2-1） ・診療所医師による病院診療の実施状況の調査（4-2-2） ・歯科病院および病院における歯科の役割と採算性の調査（4-2-3） 	<p>【既存の調査等で対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本歯科医学会が実施予定 4-2-3 <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成23年度検証部会調査（平成23年6月実施、平成23年9月結果予定） 4-1-1、4-1-2 <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・4-2-1、4-2-2 	

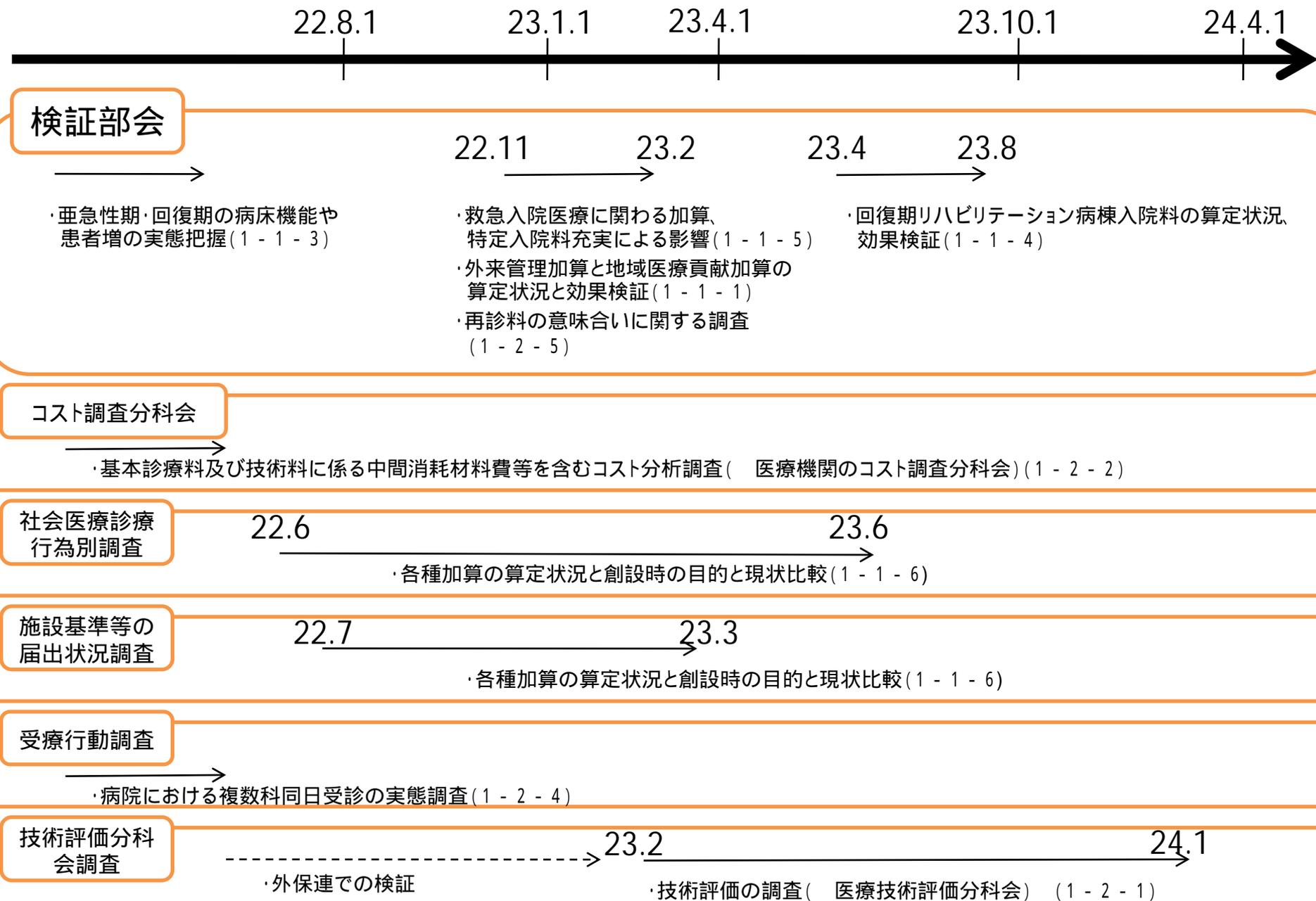
5	救急医療機関の勤務医の負担を軽減する観点から、保険者や地方公共団体をはじめとする各関係者は、医療機関の適正受診に関する啓発を行うこと。また、その効果が現れない場合には、更なる取組について検討を行うこと。	基本問題小委員会		【具体的に検討すべき主な項目】 ・医療機関の適正受診の促進方策（5-2-）	【中医協で議論可能なもの】 ・5-2-（診療報酬や選定療養に関するものに限る） 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・なし
				【今後実施すべき調査内容】 ・救急病院等における軽症患者の受診の実態、保険者や地方公共団体等による適正受診の啓発活動の実施状況等の調査（5-2-1）	【既存の調査等で対応】 ・なし 【今後調査予定】 ・保険者に対する調査を実施予定 5-2-1 【現時点では調査予定なし】 ・なし
6	看護職員の厳しい勤務実態等を十分把握した上で、看護職員の配置や夜勤時間に関する要件の在り方を含め、看護職員の負担軽減及び処遇改善に係る措置等について、検討を行うこと。	基本問題小委員会	看護職員の確保・定着、医療安全の確保等に向けた検討をすべき。（6-1-）	【具体的に検討すべき主な項目】 ・入院基本料における夜勤72時間要件の抜本的な見直し（6-2-） ・看護師の多様な雇用形態および労働形態の検討（6-2-） ・潜在看護師の復職支援策（6-2-）	【中医協で議論可能なもの】 ・6-2- 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・6-1-、6-2-、6-2-
			【主な調査内容】 ・看護職員および看護補助職員の勤務実態調査（夜勤等の実態、看護補助者の配置等）（6-1-1） ・7：1、10：1特別入院基本料および看護補助加算の算定状況（6-1-2）	【今後実施すべき調査内容】 ・看護職員の勤務実態調査（6-2-1） ・現場の看護職員からのヒアリング（6-2-2）	【既存の調査等で対応】 ・社会医療診療行為別調査（平成22年6月実施、平成23年6月結果予定） 6-1-1、6-1-2 ・施設基準等の届出状況調査（平成22年7月1日実施、平成23年3月結果予定） 6-1-1、6-1-2、6-2-1 （看護要員の夜勤受け持ち患者数や月平均夜勤時間に限る） 【今後調査予定】 ・なし 【現時点では調査予定なし】 ・6-2-2
7	薬剤師の病棟配置の評価を含め、チーム医療に関する評価について、検討を行うこと。	基本問題小委員会		【具体的に検討すべき主な項目】 ・薬剤師の病棟配置の評価の在り方（7-2-） ・多職種チーム（歯科を含む）での取り組みに対する評価の充実（7-2-）	【中医協で議論可能なもの】 ・7-2-、7-2- 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・なし
				【今後実施すべき調査内容】 ・全病院における薬剤師の病棟配置の実態（病棟配置数、総数、患者や医療従事者へのベネフィット等）の調査（日本病院薬剤師会で実施）（7-2-1） ・脳卒中および頭頸部疾患等における歯科医療の関わりの実態調査（7-2-2）	【既存の調査等で対応】 ・日本歯科医学会が実施予定 7-2-2 【今後調査予定】 ・新規調査を実施予定（平成23年度） 7-2-1 【現時点では調査予定なし】 ・なし
8	訪問看護については、診療報酬と介護報酬の同時改定に向けて、訪問看護ステーションの安定的な経営や、患者の病状に合わせた訪問に対する評価の在り方について、検討を行うこと。	基本問題小委員会		【具体的に検討すべき主な項目】 ・訪問看護ステーションの意義の見直しと充実のための方策（8-2-） ・訪問看護の適切な提供のための医療保険と介護保険の間の整理（医療保険への一本化も含めた検討）（8-2-） ・慢性的ケアを要する患者への訪問回数の制限撤廃（8-2-）	【中医協で議論可能なもの】 ・8-2-（診療報酬や訪問看護療養費に関するものに限る）、8-2- 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・8-2-

				<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二次医療圏ごとの訪問看護ステーションの設置・運営状況（規模別、24時間体制の当否、医療保険と介護保険の利用状況、対象患者の状況、経営実態等）の調査（8-2-1） 	<p>【既存の調査等に対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・社会医療診療行為別調査（平成22年6月実施、平成23年6月結果予定） ・平成21年度介護サービス・事業所調査（平成21年9月実施、平成22年10月結果予定） ・平成22年度介護サービス・事業所調査（平成22年9月実施、平成23年10月結果予定） <p>8-2-1（二次医療圏ごとは除く）</p> <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし
9	リハビリテーションや精神医療など、平成22年度診療報酬改定で大幅な見直しを行った分野については、その影響を検証するとともに、その結果を今後の診療報酬改定に反映させること。	検証部会			平成23年度検証部会調査（平成23年6月実施、平成23年9月結果予定）
10	平成22年度診療報酬改定以降順次実施するDPCの調整係数の廃止・新たな機能評価係数の導入については、その影響を十分に評価するとともに、これを踏まえながら、今後、最終的に設定する調整係数廃止後の評価方法等について引き続き検討を行うこと。また、併せて高額薬剤の取り扱い等についても検討を行うこと。	基本問題小委員会（DPC評価分科会）	調整係数から新たな機能評価係数への円滑な置換えを検討するとともに、今回導入が見送られた項目の継続的検討を進める。（10-1-）	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新機能評価係数の決定プロセスの可視化（10-2-） ・調整係数廃止後の評価方法の在り方（10-2-） ・DPCにおける高額薬剤（抗がん剤等）の適切な取り扱いの検討（10-2-） 	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10-1-、10-2-、10-2-、10-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし
			<p>【主な調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな機能評価係数導入後の影響（10-1-1） 	<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調整係数の廃止・新機能評価係数の導入の影響の調査（DPC評価分科会）（10-2-1） ・クリニカルリサーチにおけるDPCの弊害の調査（10-2-2） 	<p>【既存の調査等に対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成22年度特別調査（平成22年10月実施、平成23年2月結果予定） 10-1-1、10-2-1 <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10-2-2
11	診療報酬と介護報酬の同時改定に向け、必要な医療・介護サービスが切れ目無く円滑に提供されるよう、検討を行うこと。	基本問題小委員会	検証部会での検証（在宅医療の実施状況及び医療と介護の連携状況）も含め、医療・介護サービスの連携、患者の療養環境等の実態を把握した上で、医療と介護の機能分担と連携、整合性、利用者の立場に立ったシームレスなサービス提供、サービスの重複・空白部分 - 等の問題点を整理し、診療報酬・介護報酬体系の整理も含め、早期に診療報酬上の評価の在り方を検討すべき。（11-1-）	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療保険と介護保険の給付対象の整理（11-2-） ・特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、居住系サービスにおける医療提供の整合性（11-2-） ・退院調整におけるリハ継続の確保などの連携強化（11-2-） ・IT化や日本版RHIO（Regional Health Information Organization）などの取り組みを通じたシームレスな地域連携の促進（11-2-） ・施設等における口腔管理の充実と評価（11-2-） <p>医科歯科共通項目</p>	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・11-1-、11-2-、11-2-、11-2-、11-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・11-2-

			<p>【主な調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療機関と介護施設等の連携状況（各種加算等の算定状況と効果）（11-1-1） ・在宅医療・看護のサービス提供に関わる実態調査（11-1-2） 	<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療保険、介護保険のサービス提供の実態、患者・利用者負担の整合性等の調査（11-2-1） ・地域連携の実態調査（11-2-2） 医科歯科共通項目 	<p>【既存の調査等での対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成23年度検証部会調査（平成23年6月実施、平成23年9月結果予定） 11-1-1、11-1-2 <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・11-2-1、11-2-2
12	地域特性を踏まえた診療報酬の在り方について、検討を行うこと。	基本問題小委員会	<p>【診療側の提案に対する意見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地域特性を踏まえた、診療報酬の在り方については、現行の地域加算との整合性、見直しを含めて、指標とすべきデータの検討、地域の実態等を精査した上で、地域特性を考慮した診療報酬の在り方について慎重に検討すべき。（12-1-） 	<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療資源（医師数・看護職員数等）の過少な地域における算定要件緩和（12-2-） ・都道府県に対する裁量権付与の是非の検討（12-2-） 	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12-1-、12-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12-2-
				<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・地域ごとの医療提供、医療需要の調査（需要と供給の実態に基づいた地域特性の把握）（12-2-1） 	<p>【既存の調査等での対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・12-2-1
13	診療報酬体系の簡素・合理化について引き続き取り組むとともに、個々の診療報酬項目の名称について国民に分かりやすいものになるよう検討を行うこと。	基本問題小委員会		<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・加算ではなく基本診療料の引き上げによる対応（再掲）（13-2-） ・名称の平易化の目的と適正な範囲の検討（13-2-） 	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・13-2-、13-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし
				<p>【今後実施すべき調査内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・名称の分かりやすさに関する患者意識調査（13-2-1） 	<p>【既存の調査等での対応】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし <p>【今後調査予定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平成22年度検証部会調査（平成22年11月実施、平成23年2月結果予定） 13-2-1 <p>【現時点では調査予定なし】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし
14	診療報酬における包括化やIT化の進展等の状況変化を踏まえて、診療報酬の請求方法や、指導・監査等適切な事後チェックに資するための検討を引き続き行うこと。	基本問題小委員会	<p>医療費の適正化、事務の効率化、中医協における検討に必要なエビデンスの確保のために、電子請求の全面的な普及を目指し、未コード化傷病名の解消や標準傷病名での請求の徹底など、電子化に対応したレセプト様式の見直しを検討すべき。（14-1-）</p>		<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・14-1- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし
15	明細書発行の実施状況等を検証するとともに、その結果も踏まえながら、患者への情報提供の在り方について検討を行うこと。	検証部会		<p>【具体的に検討すべき主な項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・明細書発行の目的と意義の再確認（15-2-） ・明細書の書式の改善、効率的な提供方法の検討（15-2-） ・明細書の項目の文言変更等（例えば、「悪性腫瘍」「腫瘍」への変更など）の可否（15-2-） 	<p>【中医協で議論可能なもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・15-2-、15-2-、15-2- <p>【中医協の議論だけでは対応できないもの】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・なし

			【今後実施すべき調査内容（検証部会実施分を除く）】 ・明細書発行に対する患者ニーズ調査（15-2-1）	【既存の調査等に対応】 ・なし 【今後調査予定】 ・検証部会調査 15-2-1（平成22年11月実施、平成23年2月結果予定） 【現時点では調査予定なし】 ・なし	
16	平成22年度診療報酬改定の実施後においては、特に以下の項目について調査・検証を行うこと。 (1) チーム医療に関する評価創設後の役割分担の状況や医療内容の変化及び病院勤務医の負担軽減の状況 (2) 在宅医療の実施状況及び医療と介護の連携状況 (3) 在宅歯科医療及び障害者歯科医療の実施状況 (4) 義歯修理の実施状況、義歯に関する患者の満足度の状況及び歯科技工士の雇用状況 (5) 後発医薬品の処方・調剤の状況	検証部会	22年度改定で要件を見直した後発医薬品調剤体制加算、新設した後発医薬品使用体制加算について、算定状況、効果や影響等を検証、検討すべき。 (16-1-)	【中医協で議論可能なもの】 ・16-1- 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・なし	
	その他		【附帯意見以外の項目】 22年度薬価制度改革の検証については、薬価専門部会において、新薬創出・適応外薬解消等促進加算の検証（財政影響、未承認薬・適応外薬の開発状況等）を制度の進捗状況等を踏まえながら、確実に実施すべき。（他-1- ）	【その他、具体的に検討すべき主な事項】 （診療報酬体系の全体的なあり方に関する事項） ・医療行為に見合った診療報酬の評価（他-2- ） ・診療報酬で評価する部分と補助金でカバーする部分の整理（他-2- ） ・各種加算の設定根拠の明確化（人件費等のコスト計算）（他-2- ） ・終末期医療についての国民的議論（他- - ） （診療報酬の個別の点数設定等に関する事項） ・4疾病5事業への評価の充実（がん登録に対する診療報酬上の評価等）（他-2- ） ・総合入院体制加算の要件緩和（他-2- ） ・主訴に適切に対応する歯科医学管理のあり方の検討（他-2- ） ・在宅歯科診療の適切な評価（他-2- ） ・後発医薬品の薬価の逆転現象への対応（薬価専門部会）（他-2- ） （審議の進め方に関する事項） ・医療経済実態調査等の見直しと充実（他-2- ） ・パブコメ、公聴会のあり方と時期、場所の検討（他-2- ） ・答申と施行の時期の見直し（現場での対応に必要な時間の確保）（他-2- ）	【中医協で議論可能なもの】 ・他-1- 、他-2- 、他-2- 、他-2- 、他-2- 、他-2- 、他-2- 、他-2- 、他-2- （答申の時期の見直しに限る） 【中医協の議論だけでは対応できないもの】 ・他-2- 、他-2- 、他-2- （施行の時期の見直しに限る）

1. 再診料や外来管理加算、入院基本料等 (調査スケジュール)



2. 慢性期入院医療(調査スケジュール)



検証部会

23.4 23.8
→

・療養病棟や精神科病棟における認知症患者の入院状況、
介護施設や在宅を含む認知症患者の分布状況等の実態調査
(精神科病棟について)(2 - 2 - 2)

慢性期医療と 介護の横断調査

23.6 23.9
→ ----->

- ・一般病床・療養病棟等における長期入院患者の実態把握(2 - 1 - 1)
- ・有床診療所入院患者の実態把握、有床診療所入院基本料引上げによる影響(病床数、入院期間、医療必要度等)(療養病床について)(2 - 1 - 2)
- ・療養病棟入院基本料の再編に伴う影響(患者像や退院・転棟等の状況)(2 - 1 - 3)
- ・一般病棟や療養病棟、障害者病棟、介護施設を含めた横断的な実態調査(2 - 2 - 1)
- ・療養病棟や精神科病棟における認知症患者の入院状況、介護施設や在宅を含む認知症患者の分布状況等の実態調査(療養病床、介護施設、在宅について)(2 - 2 - 2)

3. 周産期医療(調査スケジュール)



検証部会



・新生児集中治療や小児救急医療の評価、急性期後の受け皿としての後方病床機能の評価など、救急医療の充実・強化のための見直しの影響

4. 勤務医の負担軽減(調査スケジュール)



検証部会

23.4 → 23.8

- ・医師事務作業補助者の配置状況や勤務医への負担軽減効果(4-1-1)
- ・勤務医の負担軽減及び処遇改善に資する具体的計画の実施状況(4-1-2)
- ・チーム医療に関する評価創設後の役割分担の状況や医療内容の変化及び病院勤務医の負担軽減の状況

技術評価分科
会調査



・外保連での検証

・技術評価の調査(医療技術評価分科会) (1-2-1)

日本歯科医学会

・歯科病院および病院における歯科の役割と採算性の調査(4-2-3)

5. 救急医療機関の勤務医の負担軽減(調査スケジュール)



23.4 → 23.8

・救急病院等における軽症患者の受診の実態、保険者や地方公共団体等による適正受診の啓発活動の実施状況等の調査(5 - 2 - 1)

各保険者に対し、それぞれ保険課、国保課、高医課から適正受診に係る普及啓発の通知を发出済み。

6. 看護職員の勤務実態(調査スケジュール)



社会医療診療 行為別調査

22.6

23.6

- ・看護職員および看護補助職員の勤務実態調査(夜勤等の実態、看護補助者の配置等)(6-1-1)
- ・7:1、10:1特別入院基本料および看護補助加算の算定状況(6-1-2)

施設基準等の 届出状況調査

22.7

23.3

- ・看護職員および看護補助職員の勤務実態調査(夜勤等の実態、看護補助者の配置等)(6-1-1)
- ・7:1、10:1特別入院基本料および看護補助加算の算定状況(6-1-2)
- ・看護職員の勤務実態調査(6-2-1)
(看護要員の夜勤受け持ち患者数や月平均夜勤時間に限る)

7. チーム医療評価(調査スケジュール)



基本問題小委員会

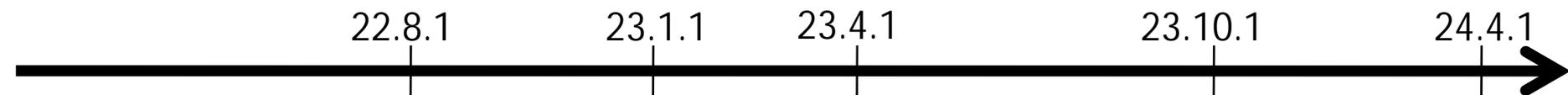
23.4 → 23.8

・【新規】全病院における薬剤師の病棟配置の実態(病棟配置数、総数、患者や医療従事者へのベネフィット等)の調査(7 - 2 - 1)

日本歯科医学会

・脳卒中および頭頸部疾患等における歯科医療の関わりの実態調査(7 - 2 - 2)

8. 訪問看護(調査スケジュール)



社会医療診療
行為別調査

22.6

23.6

・二次医療圏ごとの訪問看護ステーションの設置・運営状況(規模別、24時間体制の可否、医療保険と介護保険の利用状況、対象患者の状況、経営実態等)の調査(8-2-1)(二次医療圏ごとは除く)

介護サービス・
事業所調査

21.9

22.10

22.9

23.10

・二次医療圏ごとの訪問看護ステーションの設置・運営状況(規模別、24時間体制の可否、医療保険と介護保険の利用状況、対象患者の状況、経営実態等)の調査(8-2-1)(二次医療圏ごとは除く)

9. 22年改訂で大幅見直しを行った事項(調査スケジュール)



検証部会

22.11 → 23.2

・回復期リハビリテーションにおける質の評価、がん患者リハビリテーションの創設など、リハビリテーションの見直しの影響

10 . DPC(調査スケジュール)



DPC導入の影響評価に係る調査(通常調査)

22.7

退院患者に関する調査

24.4

・新たな機能評価係数導入後の影響
(10-1-1)(10-2-1)

特別調査

22.10 23.1

第一弾特別調査
(第二弾以降は適宜実施)

11. 介護報酬との関連事項(調査スケジュール)

22.8.1

23.1.1

23.4.1

23.10.1

24.4.1

検証部会

23.4 → 23.8

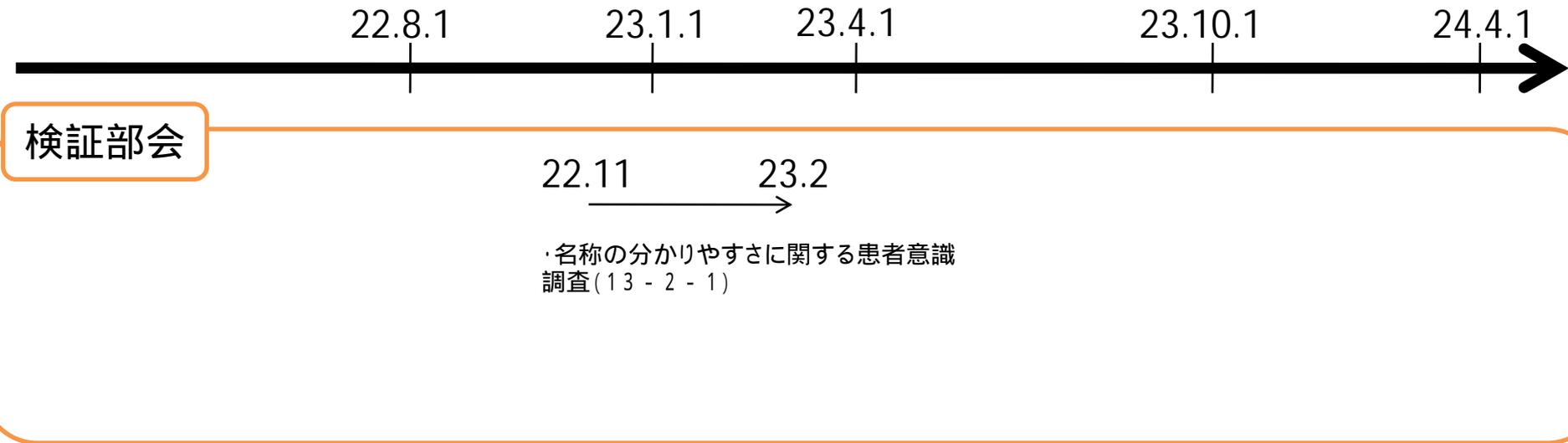
- ・医療機関と介護施設等の連携状況(各種加算等の算定状況と効果)(11-1-1)
- ・在宅歯科医療及び障害者歯科医療の実施状況(11-1-1)
- ・在宅医療・看護のサービス提供に関わる実態調査(在宅医療)(11-1-2)
- ・在宅医療の実施状況及び医療と介護の連携状況
- ・在宅歯科医療及び障害者歯科医療の実施状況

慢性期医療と介護の横断調査

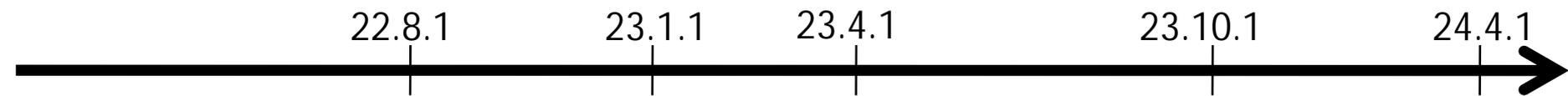
22.6 → 22.夏

- ・医療保険、介護保険のサービス提供の実態、患者・利用者負担の整合性等の調査(11-2-1)
- 医科歯科共通項目

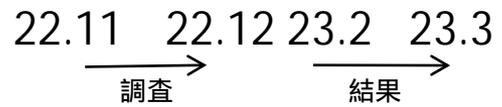
13. 診療報酬体系の簡素化(調査スケジュール)



15. 明細書(調査スケジュール)

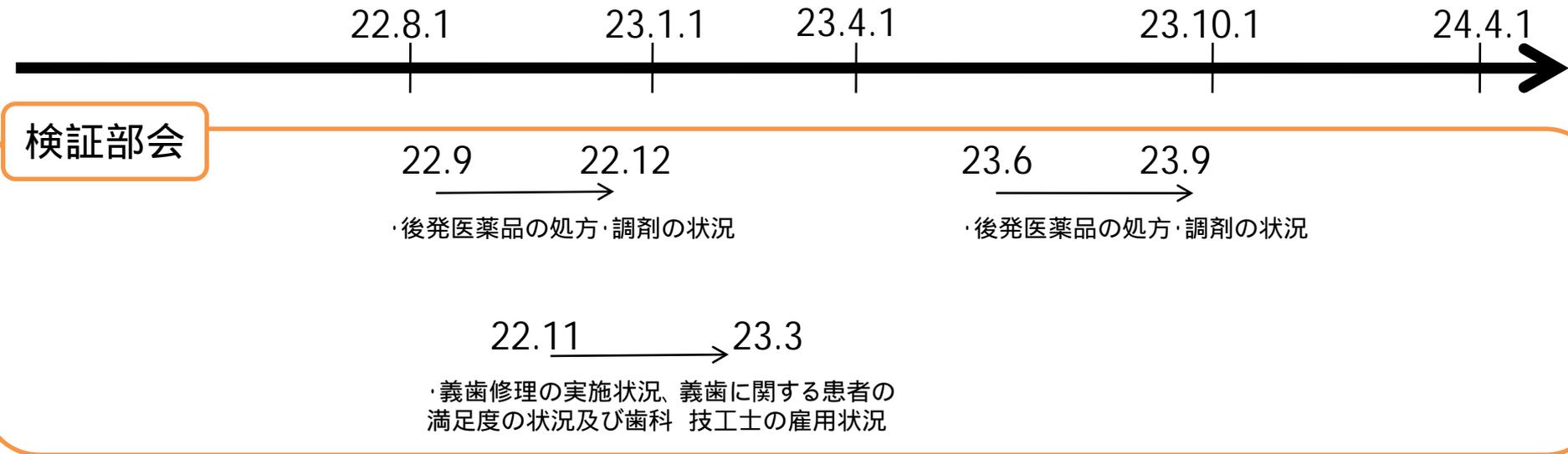


検証部会



・ 明細書発行に対する患者ニーズ調査
(15 - 2 - 1)

16. 後発医薬品、義歯関連 (調査スケジュール)



中医協・今後の議論の進め方についての1号側（支払側）意見

平成22年8月25日

中医協における今後の議論の進め方については、6月23日の総会に附帯意見の項目に対する支払側の考え方を示したが、その中でも、特に優先的に、早期に議論を開始する必要性がある項目などについての意見を以下に示す。早急に各側の意見も踏まえた、優先検討項目や全体的な検討スケジュール等を含めた整理案を作成・決定し、検討を開始すべきと考える。

I. 特に優先的に、早期に議論を開始すべき附帯意見の項目

○基本診療料関連

附帯意見1「再診料や外来管理加算、入院基本料等の基本診療料について～」

【理由】

- ・ 基本診療料は、非常に広範かつ多岐にわたる項目であり、加算等を含め、複雑化している。また、見直しによる財政影響も非常に大きい。基本診療料のあり方全体を議論し、次期改定に反映していくためには、論点整理を早急に行い、検討課題を絞り込む必要がある。
- ・ 検討にあたっては、①分野別の軸（外来・入院、基本料・加算等）と、②検討の時間軸（次期改定で取り組むべき課題、中長期的に取り組むべき課題）とで課題を整理した上で、審議方針、スケジュール等を定めるべき。その後、今次改定における各種の影響調査結果を踏まえ、具体的項目に関わる審議を進めるべき。

【主な検討内容】

- ・ 初・再診料、外来診療料、各種加算の意義や位置付け
- ・ 再診料と外来管理加算の関係
- ・ 入院基本料の意義や位置付け（入院機能や体制、急性期・慢性期、出来高・包括等）
- ・ 入院基本料等加算の在り方、考え方

【調査に関わる留意点および要望】

- ・ 外来管理加算の要件変更による財政影響について、検証部会調査でカバーできるのか否かを明確化すべき。カバーできない場合には、どのように算出できるか、具体的な対応案を検討する必要がある。
- ・ 地域医療貢献加算を検証する際に、①時間外加算、夜間・早朝加算の算定状況とのクロス集計、②加算を算定している診療所と地域連携夜間・休日診療料算定病院との連携状況等、他の加算項目との整合性を確認するとともに、③救急搬送件数の推移等、地域の救急対応への貢献度等にも着目すべき。
- ・ 7.28 総-5 の対応案の【既存の調査等に対応】部分に関し、▽社会医療診療行為別調査は、

23年6月の結果予定とされているが、電子レセの活用等により、早期集計、早期報告を実施すべき、▽施設基準等の届出状況調査（23年3月結果予定）も、早期に集計し、報告を行うべき。

○医療・介護の連携など同時改定関連

附帯意見2「慢性期入院医療の在り方を総合的に検討～」

附帯意見8「訪問看護については、診療報酬と介護報酬の同時改定に向けて、～」

附帯意見11「診療報酬と介護報酬の同時改定に向け、必要な医療・介護サービスが～」

【理由】

- ・ 現在、社会保障審議会介護保険部会で、介護保険法改正に関する報告書を22年11月を目途に取りまとめの予定である。同審議会では、療養病床の再編成や介護施設における医療サービス提供、在宅における訪問看護・介護等が論点に含まれることから、中医協も課題及び論点を共有しつつ、報酬改定の議論につなげる必要がある。
- ・ 医療と介護の連携・整合性、給付調整、シームレスなサービス提供、重複・空白部分などの問題点、課題の整理は早期に検討できるものである。全体的な整理等を踏まえて、必要な調査等の実施、診療報酬上における対応について速やかに検討すべき。

【主な検討内容】

- ・ 医療療養病床と機能が近接している部分を含めた慢性期入院医療の在り方
- ・ 慢性期入院医療と介護との連携

慢性期医療と介護の横断調査の速報値等を用い、慢性期入院評価分科会で論点整理を行い、速やかに検討に着手すべき。また、調査の速報値や慢性期入院評価分科会での検討状況については、早い段階から、基本小委員会に説明願いたい。

- ・ 在宅医療、リハビリテーションの推進・充実
- ・ 訪問看護・介護など医療・介護サービスの整理

医療サービスモデルと介護サービスモデルは異なるとともに、24時間体制でのサービスが必要なことなど、多角的な視点で検討していくべきである。利用者に必要なサービスを確実に届ける視点から、介護保険適用および医療保険適用、ミックス型など、総合的な議論が求められる。

【調査に関わる留意点および要望】

- ・ 附帯意見2「慢性期入院医療の在り方～」の対応案において、介護との横断調査は「療養病床のみ」と特記されているが、有床診療所入院患者の実態把握（病床数・入院期間等）も含め、もれなく調査分析を行うべき。
- ・ 老健局が実施する「療養病床の転換意向等調査」結果についても、併せて情報提供願いたい。

Ⅱ. 十分な検討が必要な重要項目や“対応案”部分の整理に対する意見など

附帯意見 4「～厳しい勤務実態にある病院勤務医の負担軽減及び処遇改善に係る措置の効果～」

- ・ 診療報酬上だけでは解決できない問題であることは共通した認識であり、他の政策や予算上の措置等様々な関連を踏まえた検討をすべき。

附帯意見 5「～、医療機関の適正受診に関する啓発を行うこと。～」

- ・ 医療機関の適正受診に関する啓発を行う関係者として、地方公共団体も含まれているが、今回の附帯意見は地方公共団体へどのように伝えられているのか教示願いたい。また、対応案には保険者に対する調査を実施予定とあるが、地方公共団体への調査についても実施する必要がある。

附帯意見 10「～DPCの調整係数の廃止・新たな機能評価係数の導入について～」

- ・ 次回改定までの検討方針、調査（H21 調査の再集計、H22 特別調査）、課題（22年度改定で導入した機能評価係数Ⅱの影響、次期改定で導入する新たな機能評価係数の考え方、項目の選定、高額薬剤の取り扱い等）の整理、中医協（総会、基本小委）、DPC 評価分科会における検討スケジュール等を早期に検討すべき。

附帯意見 14「診療報酬における包括化や IT 化の進展等の状況変化を踏まえて、～」

- ・ 医療費の適正化、事務の効率化、必要なエビデンスの確保のため、電子請求の全面的な普及を目指すべき。そのため、未コード化傷病名の解消や標準病名での請求の徹底など、電子化に対応したレセプト様式の見直しを速やかに検討すべき。
- ・ DPC の請求に関して、コーディングデータ（包括評価部分に係る診療行為の内容が分かる情報）の位置づけ、活用についても検討すべき。

平成22年8月16日

厚生労働省
保険局医療課長
鈴木 康裕 殿

次期診療報酬改定に向けた今後の議論の進め方についての
「対応案」（平成22年7月28日）に対する二号側意見

中央社会保険医療協議会

二号側委員

安達 秀樹

嘉山 孝正

鈴木 邦彦

西澤 寛俊

邊見 公雄

渡辺 三雄

三浦 洋嗣

さる平成22年7月28日に開催された中央社会保険医療協議会総会において事務局より今後の議論の進め方についての「対応案」が提示されたところ、下記の通り、同案に対する二号側の意見を提出します。

記

1. 検討項目について

(1) 項目分類

事務局の「対応案」においては「中医協で議論可能なもの」と「中医協の議論だけでは対応できないもの」に分類されているが、いずれに分類されるにしても二号側が提案した事項は国民のためにより良い医療制度を実現していく上できわめて重要な項目ばかりであり、たとえ「中医協の議論だけでは対応できない」としても、まずは中医協で議論できる内容からでも率先して議論を始めるべきであると考えている。

したがって、「中医協で議論可能なもの」も含め、これらの項目について今後どのようなタイムスケジュールで議論を進めていくのか、さらに「中医協だけでは対応できないもの」については他の審議会等とどのような形で連携して議論していくことができるのか、といった点についても事務局案として整理していただきたい。

なお、「中医協で議論可能なもの」に分類されている項目については、「中医協で議論可能」と判断する以上、例えば地域特性を踏まえた診療報酬の在り方に関する一号側意見（1-2-1-①）などの項目についても、それに値するだけのデータがあるという理解でよいか。もし現時点ではデータがないということであるならば、「中医協で議論可能」になるだけのデータを早急に準備していただきたい。

（2）議論に当たっての優先順位

二号側の考える全体の優先順位は、5月26日の総会に提出した資料の順番の通り（附帯意見の番号で示すと、1→4→10→12→6→7→8→11→2→15→13→5の順番）である。今後の議論のタイムスケジュールを設定するにあたっては、二号側から提案した事項はいずれも然るべき時期に十分な議論を行うことができるようにしていただきたいが、その中でも、診療報酬体系のあり方の本質に関わるような大きなテーマについてはとりわけ議論に相当な時間が必要となること、さらに次回診療報酬改定は6年に一度の介護報酬との同時改定に当たる重要な改定であること等に鑑み、次の項目について優先的な議論をお願いしたい（別途今後の検討課題について整理を行っているDPCに関連する事項を除く）。なお、技術評価の在り方に関しては、昨年11月18日の基本問題小委員会でも議論した通り、縫合糸などの「モノ」の評価の分離が必要になると考えられるので、その点も含めた検討を行うべきである。

※印は医科歯科共通項目

① 診療報酬体系のあり方の本質に関わる事項

- 「技術」と「モノ」の評価の分離※（1-2-①）
- 基本診療料に含まれるとされる建物・設備等のキャピタル・コストや人件費等のオペレーティング・コストや技術料の積算根拠の明確化、原価計算による根拠に基づく点数設定※（1-2-②）
- 医療行為に見合った診療報酬の評価（他-2-①）
- 加算ではなく基本診療料及び特掲診療料本体の引き上げによる対応※（1-2-③）
- 病院における複数科同時受診の再診料の算定（1-2-④）

【技術評価の在り方】

- 手術料における外保連試案の適切な活用（共通部分における歯科の活用を含む）（4-2-③）
- 内科系の技術評価の在り方（→内保連の検討）（4-2-④）
- 歯科の技術評価の在り方（→日本歯科医学会の活用）（4-2-⑤）

【地域特性を踏まえた診療報酬の在り方】

- 医療資源（医師数・看護職員数等）の過少な地域における算定要件緩和（1-2-2-①）

- 都道府県に対する裁量権付与の是非の検討（1 2 - 2 - ②）
- ② 診療報酬・介護報酬の同時改定に関連する事項
 - 医療保険と介護保険の給付対象の整理※（1 1 - 2 - ①）
 - 特別養護老人ホーム、介護老人保健施設、居住系サービスにおける医療提供の整合性※（1 1 - 2 - ②）
 - 退院調整におけるリハ継続の確保などの連携強化※（1 1 - 2 - ③）
 - 在宅歯科診療の適切な評価（他 - 2 - ⑧）
 - 施設等における口腔管理の充実と評価（1 1 - 2 - ⑤）
 - 訪問看護ステーションの意義の見直しと充実のための方策（8 - 2 - ①）
 - 訪問看護の適切な提供のための医療保険と介護保険の間の整理（医療保険への一本化も含めた検討）（8 - 2 - ②）
 - 各病期別機能分化の推進において、慢性期入院医療の在り方・機能を明確化（2 - 2 - ①）
 - 認知症患者の状態像に応じた評価の在り方（2 - 2 - ②）

2. 調査項目について

事務局の「対応案」においては「既存の調査等で対応」、「今後調査予定」、「現時点では調査予定なし」に分類されているが、エビデンスに基づいた議論を進めていくためには、「現時点では調査予定なし」とされている項目についても、今後何らかの調査が不可欠になってくると考えられるので、必ず実施するようお願いしたい。

なお、個別の調査内容に関する現時点における意見は下記の通り。

（1）二号側から提出可能なデータ

「既存の調査等で対応」とされている「病院における複数科同日受診の実態調査」（1 - 2 - 4）や「今後調査予定」とされている「療養病棟や精神病棟における認知症患者の入院状況、介護施設や在宅を含む認知症患者の分布状況等の実態調査」（2 - 2 - 2）などは、日病協でも調査を実施中ないし今後実施予定であり、これらを含め二号側から提出可能なデータについては今後積極的に出して、議論に役立てたいと考えている。

（2）民間の調査結果活用検討

「現時点では調査予定なし」とされている項目のうち、「手術料の評価の引き上げによる労働環境の改善度調査」は今年度改定の重点課題であり、今後の議論にとって不可欠な調査であると考えるが、もし厚生労働省で調査ができないのであれば、民間の調査結果の活用なども考えられるのではないかと。また、その他の「現時点では調査予定なし」の項目についても、民間調査を活用できるものは活用すべきであると考えます。

（3）その他

「基本診療料及び技術料に係る中間消耗材料費等を含むコスト分析調査」が「現時点では調査予定なし」とされているが、7月14日の総会において医療機関のコスト調査

分科会が今年度実施する調査内容を了承しており、今年度は当該調査内容で実施するとしても、「中間消耗材料費等を含むコスト分析調査」は今後必要になる調査であると考えられるので、その実施に向けたスケジュールを検討していただきたい。併せて、今年度の調査結果がいつ頃報告されるのかというスケジュールも示していただきたい。

また、「二次医療圏ごとの訪問看護ステーションの設置運営状況の調査」(8-2-1)について「二次医療圏ごとは除く」形ならば「既存の調査等で対応」とされているが、二次医療圏ごとの調査・分析こそが必要であると考えます。

3. その他

5月26日の総会において二号側から今後の検討課題に関する提案を行った後も、審議の過程で、いわゆる「55年通知」に関連した諸問題など、「提案」には含まれていなかった新たな検討項目を提起している。問題の重要性に鑑み、これらについてもできるだけ早急に十分な議論の機会を確保するようお願いしたい。

以上

テオフィリンの後発医薬品回収について

1 . 対象製品の概要

一般名：テオフィリン徐放錠（気管支ぜん息の治療薬）

販売名：1）テルダン錠 100，テルダン錠 200、

2）テオスロー錠 100mg、テオスロー錠 200mg

製造販売業者：1）大洋薬品工業(株)

2）共和薬品工業(株)

（注）大洋薬品工業(株)が販売しているテルダン錠 100、同錠 200 は、共和薬品工業(株)が製造・販売しているテオスロー錠 100mg、同錠 200mg の小分け製品である。

2 . 回収に至った経緯等

- (1) 大洋薬品工業(株)は3月に業務停止を受けたことを踏まえ、自社製品の自主検査を強化した。その自主検査の中で自社保存品の品質試験を実施したところ出荷時には合格していたが、長期保存試験でその溶出率が承認規格に合致しなくなっているものがあることが判明した。
- (2) この結果を受け、大洋薬品工業(株)は共和薬品工業(株)と協議し、この不具合は特定ロットに限定されるものではないと判断したことから、当該ロットを含め全ロットの自主回収を7月23日（テルダン錠 200）及び26日（テルダン錠 100）に開始している。同様に共和薬品工業(株)もテオスロー錠 100mg、同錠 200mg の自主回収を開始した。
- (3) なお、回収理由は(1)で述べたとおり溶出率が承認規格に合致しなかったためであり、副作用報告を原因としての回収ではない。