

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 山口 俊晴 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療の名称	大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術委員： 高橋 信一 _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input checked="" type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：文献から本モニタリングの有効性が示されており、化学療法を受ける患者に有用な技術と考えられる。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 山口 俊晴 技術委員： _____

先進医療名及び適応症：大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (要) (外科又は腫瘍内科)・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (要) (がん治療認定医、がん薬物療法専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (要) (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input checked="" type="radio"/> (不要) [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	FULFOXレジメ10例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (要) (外科又は腫瘍内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> (不要) 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> (不要) 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> (要) (薬剤師、臨床検査技師)・不要
病床数	要 () 床以上・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
看護配置	要 (対1看護以上)・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
当直体制	<input checked="" type="radio"/> (要) () ・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="radio"/> (要)・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> (要)・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> (要)・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> (要)・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上・ <input checked="" type="radio"/> (不要)
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	「がん治療認定医研修施設」あるいは「がん薬物療法専門医の研修指定施設」であること。
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="radio"/> (要) (6月間又は 症例までは、 <input checked="" type="radio"/> (毎月報告)) ・不要
その他（上記以外の要件）	特になし

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定	
適応症：70歳以上の高齢の切除不能進行・再発大腸癌患者の FOLFOX6 単独療法	
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>大腸癌については、化学療法の発達により生存成績が向上したが、死亡原因では男性で3位、女性で1位、全体で3位、年間死亡者数は4万人強であり、治療法の更なる向上がなお必要である。大腸癌の化学療法のはほとんどは5-FUの持続静注と他の抗がん剤や分子標的薬との併用であり、5-FUは大腸癌の化学療法の基本である。いずれの化学療法においても5-FUの投与量は体表面積に基づいて決定されるのが現状である。この投与量決定法には5-FUの薬物動態の個体差が考慮できておらず、同一の5-FU投与を受けた患者でも実際の血中5-FU濃度に大きな個人差が生じ、結果的に非効果的または毒性のある投与となっていることが多い。先進的な抗体作製技術によって先ごろ開発された「免疫法による血中5-FU濃度測定法（以下「当該測定法）」によって5-FU点滴静注治療中の5-FU血中濃度のリアルタイムモニタリング、臨床実用が実施可能となった。本技術は5-FU点滴静注治療中の血中5-FU濃度を当該測定法を用いてリアルタイムに把握し、この客観的情報を指標として患者ごとの投与量の決定（変更）を行う、従来は実施できなかった個別化医療である。</p> <p>(概要)</p> <p>強力な治療が適応とならない、70歳以上の高齢の切除不能進行・再発大腸癌患者にFOLFOX6単独の化学療法を施行する場合を対象として実施し、その有用性を評価しようとするものである。5-FUの点滴持続静注開始から22時間経過以降で終了の2時間前迄の間のプラトーに達した血中5-FU濃度を当該測定法で測定し、測定した5-FU濃度から持続静注中のAUCを算出し、患者個々の5-FUの薬物動態の個体差を考慮した投与量を決定する。この投与量決定法は、海外で5-FU持続静注中のAUCの至適治療域を20~25mg・h/Lと提唱の上、構築され検証研究されたものであるが、本技術では本邦で薬事承認された5-FU投与量を考慮して改変した。FOLFOX6レジメン本来の2,400mg/m²~3,000mg/m²の可変投与量域の範囲内および減量域の投与量を血中5-FU濃度という客観的定量情報に基づいて、即ち、患者の薬物動態の個体差を考慮して決定するものである。</p> <p>(効果)</p> <p>FOLFOX6を含め、従来の5-FU点滴46時間持続静注を用いる大腸癌化学療法での投与量変更は、副作用が出現してから、あるいは長期間の治療の実施後に行う治療効果の判定において治療効果が望ましくないことが判明した時点でしか実施されなかった。本技術は、そのような事態の出現前から患者の薬物動態の個体差を捉え、それに応じた投与を行うものであり、副作用の回避や減少、また治療効果の向上が期待される。また、これにより、高額な新薬を種々試行することなく5-FU点滴静注による治療で対応できる患者を増やすことができれば、患者利益はもちろん、医療経済上の効果もある。</p> <p>(先進医療にかかる費用) 1回あたり 19,600円</p>	

技術内容図 大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度に基づく情報を用いた5-FU投与量の決定

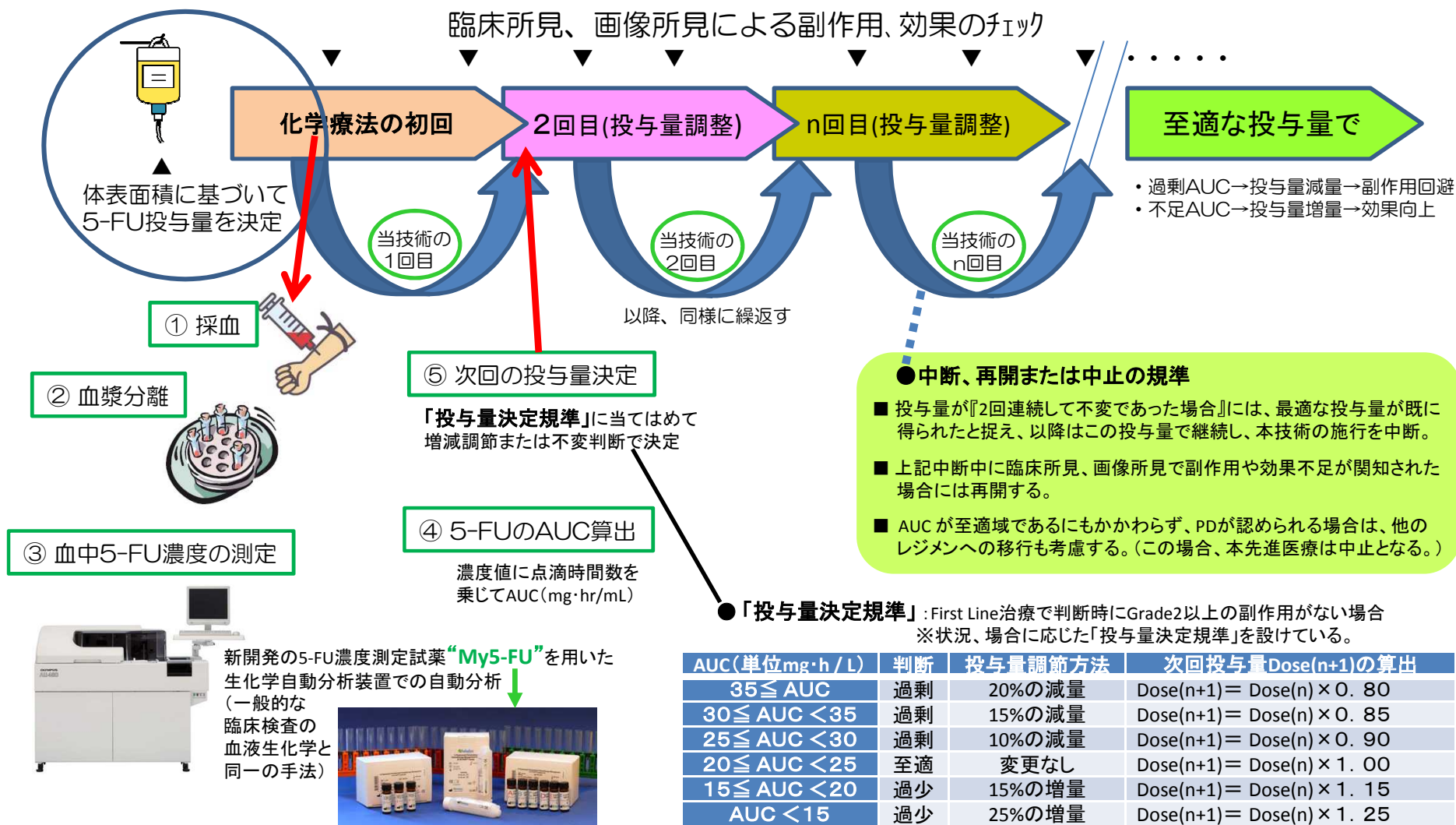
目的

強力な治療が適応とならない70歳以上の高齢の切除不能進行・再発大腸癌患者にFOLFOX6単独の化学療法を施行する場合を対象に5-FU点滴持続静注の投与量を、個々の患者の5-FU薬物動態から決定して調節することによる、副作用の減少と治療効果の向上。

概要

5-FU点滴46時間持続静注施行中に採血を行い、5-FU濃度を測定しAUC換算する。このAUCを「投与量決定規準」に当てはめて次回の5-FU点滴持続静注の投与量を決定する。以上の継続が本技術であるが、AUCの至適域到達状況や、副作用、病状等の診断所見との総合的判断で中断や再開を行う。中止して別の化学療法レジメンに変更する判断も行う。

当技術および当技術が付随する化学療法の概要図



保険収載までのロードマップ

技術名：大腸癌の化学療法における血中5-FU濃度
モニタリング情報を用いた5-FU投与量の決定

欧米の臨床研究

Phase III 多施設共同、ランダム化試験

切除不能大腸癌の5-FU-8時間持続+LVレジメンにおける5-FU投与量を、体表面積で決定した群Aと、5-FUのPK(血中5-FU濃度)に基づく調節群B 各n=104で比較

結果の概要(A vs B):
奏効率：18.3% vs 33.7% (P=0.004)
生存期間中央値：16ヶ月 vs 22ヶ月 (P=0.08)
副作用：A > B (P=0.003)

Journal of Clinical Oncology 2008; 26 (13): 2099-2105.

今回の先進医療

対象と方法、目的：強力な治療が適応とならない、70歳以上の高齢の切除不能進行・再発大腸癌患者に、FOLFOX6 単独の化学療法を施行する場合を対象に、5-FU持続静注中の血中5-FU濃度を測定し、これに基づき次回の持続静注5-FU投与量を決定して調節することで5-FU薬物動態の個人差に対処するものであり、FOLFOX6 の副作用の減少と効果向上を図る。

エンドポイント
プライマリー：PFS
セカンダリー：有害事象発生率 RR OS

評価方法 FOCUS 2試験のFOLFOX群を対照として解析
Seymour MT, et al. Lancet 2011;377:1749-59

有用性が確認された場合

保険収載の申請

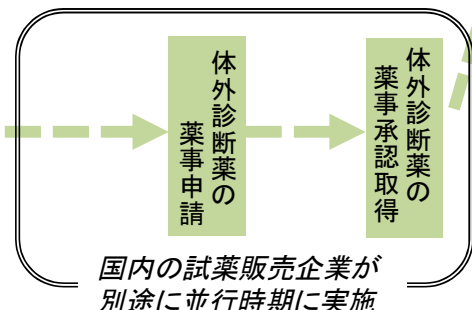
先行臨床自験例

大腸癌における5-FUを用いる各種の化学療法にて、HPLC法およびMy5-FU法で血中5-FU濃度測定を実施し、投与量決定やレジメン変更の情報、指標とすることの有用性を検証してきた。

報告論文・症例報告：
・癌と化学療法 2009; 36(1): 131-134
・癌と化学療法 2005; 32(2): 231-233
・癌と化学療法 2005; 32(2): 792-802 など

5-FU濃度測定試薬 My5-FUの開発

血中5-FU濃度測定の臨床実用を可能にする迅速性と簡便性を有する測定試薬“My5-FU”が米国で開発され、本邦にも導入され研究用試薬として市販開始



My5-FU試薬の欧米での薬事承認状況
・米国；IVDs 承認取得 ・欧州；CEマーク取得

当該技術の欧米での現状

- ・薬事承認：米国(有・~~無~~)、欧州(有・~~無~~)
- ・ガイドライン記載：(有・~~無~~)
- ・進行中の臨床試験：(有)・~~無~~

米国；Phase I , NCT01164215(mFOLFOX±Bev)
欧州；Phase II , C- II -009 FOLFOX6、AIO/FUFOX

【別添 1】「大腸癌の化学療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

70 歳以上の高齢の切除不能進行・再発大腸癌患者の FOLFOX6 単独療法

効能・効果：

副作用減少や治療効果向上

【別添 2】「大腸癌の化学療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【適格基準】

以下の選択基準①～②のすべてを満たし、除外基準①～③のいずれにも抵触しない患者を対象とする。なお、性別は問わない。

選択基準

① 実地臨床において FOLFOX6 レジメン単独の化学療法施行が決定して、以下 1)～11)のすべてに該当する患者

- 1) 手術標本もしくは生検の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 8 版における腺癌（粘液癌、印環細胞癌を含む）と診断されている。
 - 2) 画像検査で、治癒切除不能の、再発もしくは Stage IV の大腸癌と診断されている。
 - 3) 開始時の年齢と PS が、70～74 歳かつ PS 2 か、または 75 歳以上かつ PS 0～2 である。
 - 4) 内視鏡が通過しないような高度狭窄を伴う原発巣を有さない。
 - 5) 腹膜播種による消化管通過障害を示唆する所見を有さない。
 - 6) 開始前 24 週内に、腹壁または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往なし。
 - 7) 測定可能病変の有無は問わない。
 - 8) 脳転移を含む中枢神経系への転移を有さない。
 - 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれの既往もない。ただし、以下の場合には適格とする。
 - i) ホルモン療法の既往：ホルモン療法終了日から開始日まで 24 週以上経過。
 - ii) 補助化学療法の既往：無病期間が 5 年以上の異時性大腸癌もしくは、異時性重複癌（大腸癌以外）に対する術前・術後化学療法として「フルオロピリミジン療法（5-F 系薬剤単独あるいは、5-FU/LV 療法、UFT/LV 療法などの 5-FU 系薬剤と LV の併用療法）」もしくは「フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法」による治療歴を有し、補助化学療法終了日から開始日までが、フルオロピリミジン療法の場合で 6 ヶ月以上、フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法の場合で 12 ヶ月以上経過。
 - iii) 補助（化学）放射線療法の既往：根治切除された悪性腫瘍の術前・術後補助療法としての放射線治療歴を有し、照射野が骨髄の 30%以下かつ、最終照射日から開始日まで 6 ヶ月以上経過している（併用化学療法については、フルオロピリミジン療法、イリノテカン、オキサリプラチンの併用のみ適格）。
- ※ 上記の ii) 補助化学療法と iii) 補助（化学）放射線療法とを組み合わせる場合は、いずれの規定をも満たす場合のみ適格とする。

- 10) 主要臓器機能が保たれている。
 - 11) CTCAE v. 4.0 日本語訳 JCOG 版における末梢性感覚ニューロパチー、もしくは末梢運動性ニューロパチーがともに Grade 1 以下である。
- ② 本先進医療の内容について十分な説明を受け、患者本人から文書で同意が得られている。

除外基準

- ① 腎障害に伴う人工血液透析を受けている患者
- ② 血中のウラシル濃度が高値化する影響を及ぼす薬剤等を併用する患者
- ③ その他、実施責任医師が本先進医療の施行が不相当と認める患者

【選定方法】

実施責任医師または実施医師が候補の患者に、臨床治療の選択肢のひとつとして、当施設の倫理委員会で承認された説明文書を用いて当技術について十分に説明し、患者本人の

自由意思によって当技術受診についての選択をしてもらう。患者本人が自身の意思で受診を希望して決定し、その旨を患者本人の自筆署名による同意文書で示す場合にのみ被験者と確定。

【別添3】「大腸癌の化学療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

以下の項目を、英国で実施された高齢者や虚弱者などの、強力な治療が適応とならない切除不能進行・再発大腸癌患者を対象としたランダム化試験である FOCUS 2 試験における FOLFOX 群の成績を対照として統計学的評価解析を行う。

【主要評価項目】

- ・無増悪生存期間 (Progression-free survival)

【副次的評価項目】

- ・有害事象発生率
- ・全奏効率 (Overall Response Rate)
- ・全生存期間 (Overall survival)

【別添4】「大腸癌の化学療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療A申請につき、記載なし。
 予定症例数： 65 症例

うち、既に実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	S字結腸癌 同時性肝 転移	(自) 平成23年1月12日 (至) 平成23年1月15日	退院	平成20年9月17日大腸切除術を施行。同時性肝転移が存在し、肝転移巣は切除不能のため FOLF0X6 (5-FU:3600mg/body) を開始。以降、副作用出現時に療法変更を行うかたちで LV5-FU2 (5-FU:3600mg/body) を2ヶ月、ノバリス(放射線療法)、FOLFIRI (5-FU:3600mg/body) を1年、Xeloda+Bev を1年継続したが、腫瘍マカの上昇 (CEA9.4→16.9ng/mL) と肝転移巣増大を認めたため血中 5-FU 濃度を確認の上、投与量を増量した FOLFIRI+Bev (5-FU:4000mg/body) に変更したが、更に腫瘍マカの上昇を認めた。更に投与量を 4500mg/body に増量したが、5-FU の AUC は 21mg·h/L であった。これは使用するポンプの影響で AUC が低いことを疑い(後に事実と確認)、ボトル型ポンプに変更したところ、AUC が 44mg·h/L となり、Grade3 の口内炎副作用が発生した。このポンプの使用下で AUC を低下させるべく、5-FU 投与量を 4500mg/body から 4000mg/body に減量したところ、AUC が 27mg·h/L にでき、肝転移巣の縮小が認められ 3 か月後に CT で SD となった。その後 PD となったため FOLFIRI+Panitumumab に変更した。化学療法開始後 48 か月生存した。

整理番号 2 年齢 79 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	直腸癌 多発性肝 転移	(自) 平成18年1月10日 (至) 平成18年1月29日	退院	<p>平成16年11月10日 腹会陰式直腸切除術を施行した。肝転移が出現したため、平成18年1月26日 PMC 療法 (UFT400mg/day, 5-FU 1250mg/24h, 1-LV400mg/day) を施行した (Cmax は 398ng/mL であった) が、肝転移巣が増大し PD となったため、平成18年12月19日 FOLFOX4 を施行した。</p> <p>レジメンの変更にもかかわらず、肝転移巣の増大と新病変の出現を認めたため、血中5-FU濃度を測定したところ、Cmax は 245ng/mL で PMC 療法よりも低く、AUC は 8 mg·h/L であった。この 5-FU の AUC は不足と考えられたため、5-FU 投与量の増量が必要と判断し、平成19年3月27日より FOLFOX6 にレジメン変更の上、血中 5-FU 濃度をモニタリングしながら 5-FU 持続投与量も 1800mg/body から 3500mg/body へ増量した。これにより Cmax は 507ng/mL、AUC は 16mg·h/L と FOLFOX4 の2倍としたところ、2カ月後のCTで肝転移巣は縮小した。経過中に grade2 の血小板減少副作用を認めたが血中の 5-FU 濃度から継続が可能と判断できた。(本症例は、後の「19. 文献情報」にあげた 論文で症例報告をしている。)</p>
整理番号 3 年齢 61 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	直腸癌 多発性肝 転移	(自) 平成20年5月30日 (至) 平成20年6月4日	退院	<p>平成 19 年 H3 で肝切除、平成 20 年残肝切除後、平成20年4月に残肝に再発出現、5月30日より FOLFOX6 を開始した。5-FU 投与量は 500mg の急速静注と 3500 mg/body の持続静脈注射とした。Cmax は 425ng/mL で、肝転移は縮小した。後に PD となったが、血中5-FU濃度は既に十分なものであったため、平成20年11月5日より FOLFOX から FOLFIRI に変更し、更に平成21年1月9日からは、FOLFIRI+Avastin に変更した。</p>

整理番号 4 年齢 81 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	上行結腸癌 腹膜転移	(自) 平成18年8月13日 (至) 平成18年8月21日	退院	平成18年4月19日右半結腸切除術施行後、外来加療中の平成18年8月13日に腹膜転移が出現し、FOLFOX 4 を施行した。血中5-FU 濃度モニタリングから、5-FU 投与量は500mg×2の急速静注と1500mg/bodyの持続静脈注射としたところ、Cmax は178ng/mL となり、腹膜転移は3カ月後のCTで消失した。以後、FOLFOX4 を継続していたが、平成19年5月15日に末梢神経障害 (grade3) が出現し、LV5FU2 (5-FU 2500mg/body を持続静脈注射) に変更した。CT 上 CR を維持し腹膜転移再発も認められないため、平成21年11月15日患者の希望により Xeloda に変更した。
整理番号 5 年齢 82 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	S状結腸癌 多発性肝転移	(自) 平成17年6月14日 (至) 平成17年6月21日	退院	平成17年5月24日に右半結腸切除術を施行した。後に、多発性肝転移のため、平成17年6月14日より PMC 療法を開始した (5-FU 1500mg/body を持続静脈注射)。Cmax は422ng/mL で、十分な血中5-FU 濃度であるにもかかわらずPD となったため平成18年5月9日FOLFOX4に変更した。5-FU 投与は500mg/body の急速静注と1750mg/body の持続静脈注射として施行し、肝転移巣の縮小を認めた。
整理番号 6 年齢 68 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	上行結腸癌 多発性肝転移	(自) 平成18年9月27日 (至) 平成18年10月6日	退院	平成18年9月27日左半結腸切除術を施行したが、切除不能な多発性肝転移のため、平成18年12月15日より PMC 療法を開始した。Cmax が139ng/mL と低かったため、5-FU 投与量を1000mg/body から1250mg/body へ増量したが、なおも肝転移巣の増大が認められたため、5-FU のAUC 増を狙い、平成19年2月13日からFOLFOX4 を施行。Cmax は209ng/mL でAUC も増加し、肝転移巣はいったん縮小した。しかし、再び増大した。血中5-FU 濃度モニタリングから5-FU 投与量の増量、AUC 増も可能と判断できたので、平成19年6月15日よりFOLFOX6 (5-FU 投与量は1750mg/body →3000mg/body へ増量) に変更した。

整理番号 7 年齢 74 歳 性別 男・女	直腸癌 多発性肝 転移	(自) 平成17年11月17日 (至) 平成17年11月21日	退院	平成17年4月6日に低位前方切除術 D3 郭清、肝切除を施行したが、残肝に多発性肝転移が出現した。平成17年11月17日に PMC 療法を施行した(Cmax は 165ng/mL であった)。PD となったため、平成19年3月26日に FOLFOX4 を開始し、血中 5-FU 濃度モニタリングから、5-FU の持続静注の投与量を 2000mg/body から 3000mg/body へ増量したところ、Cmax は 345ng/mL となり、6 か月の間、肝転移巣の増大はなかった。
整理番号 8 年齢 55 歳 性別 男・女	盲腸結腸 癌 多発性肝 転移	(自) 平成17年3月30日 (至) 平成17年4月10日	退院	平成14年11月25日に右半結腸切除術、平成15年7月25日に肝左葉切除術を施行。後に肝転移出現のため、平成17年3月31日から PMC 療法を施行した(Cmax は 235ng/mL であった)。肝転移巣は増大せず、5 カ月間 SD であったが、その後増大した。十分な 5-FU 血中濃度であると考えられたので、PMC 療法は終了とする判断ができた。更に 5-FU の AUC を増大化できるレジメンへの変更を含めて検討した結果、患者希望で CPT-11 の投与に変更した。

他 59 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1 年齢 歳 性別 男・女	記載なし	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠：先進医療 A 申請につき、設定 (記載) なし。

予定症例数の設定根拠：対照群 (FOCUS 2 試験の FOLFOX 群の成績) の閾値 PFS (無増悪生存期間) が 5.8 ヶ月で、本先進医療における期待 PFS が 8.0 ヶ月^{*}であることから、 $\alpha = 0.05$ (片側) $\beta = 0.2$ の条件で、SWOG Statistical Tools の one arm survival にて 61 例程度と算定し、脱落例、また除外例を考慮して、65 例を集積目標とした。 ※ GERCOR study の median PFS

【別添5】「大腸癌の化学療法における血中 5-FU 濃度モニタリング情報を用いた 5-FU 投与量の決定」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画 ※詳細は添付資料「実施計画書」に記載。

FOLFOX6 の初回コースを、本来の施行方法のとおり患者の体表面積から算出した 5-FU 点滴持続静注投与量 (2,400mg/m²) で施行する。初回コース施行中の 5-FU 点滴持続静注の開始 22 時間経過以降、終了の 2 時間前までの間に末梢血採血を 1 度実施し、血中 5-FU 濃度をすみやかに測定する。得られた 5-FU 濃度値に点滴持続時間である 46 時間を乗じた値を点滴持続時間中の AUC 値とし、これを本技術として定める「5-FU 点滴持続静注の投与量決定規準」に当てはめて、次回すなわち第 2 回目コースの 5-FU 点滴持続静注投与量を決定する。

第 2 回目コースの 5-FU 点滴持続静注は、上記で決定した投与量で施行し、初回コースで実施したのと同様に、第 2 回目コースでも末梢血採血と 5-FU 濃度測定および AUC 算出の上「5-FU 点滴持続静注の投与量決定規準」に基づいて、次回すなわち第 3 回目コースの 5-FU 投与量を決定する。

以降のコースでも、そのコースの直前のコース施行中の血中 5-FU 濃度測定値から決定した投与量で点滴持続静注を施行しつつ、施行中の血中 5-FU 濃度を測定して次コースの 5-FU 点滴持続静注投与量を決定することを繰り返す。

ただし、「5-FU 点滴持続静注の投与量決定規準」に基づいて得た、“次回コースのための 5-FU 点滴持続静注投与量”が『2 回連続して不変であった場合』には、当該患者の現状に最適な投与量が得られたものと捉え、以降のコースではこの投与量での施行を継続するものとし、施行中の採血と 5-FU 濃度測定および AUC 算出、そして「5-FU 点滴持続静注の投与量決定規準」に基づいた次回コースのための 5-FU 投与量の決定は実施しない、つまり『本先進医療の施行を中断する』ものとする。しかし、中断中の診療情報において有害事象の発生や病状増悪すなわち本先進医療の有効性の低下が疑われる場合には、当該患者の病状等の変化に伴って投与量の最適性が損なわれている可能性があるものと考え、直後の施行コースから『本先進医療を再開する』ものとする。

再開後の 5-FU 濃度測定において AUC が至適域内であることが確認されるにもかかわらず PD である場合には、他のレジメンへの移行を考慮する。

なお、対象患者に関わる診療において「5-FU 注射薬」の添付文書に記載された『投薬を中止すべき事態が生じた場合や、本先進医療が付随するところの化学療法自体が中止される場合』には、本先進医療を中止する。