

第20回先進医療会議(平成26年7月3日)における第2項先進医療(先進医療A)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	受付日 ^{※3}	総評	その他 (事務的対応等)
323	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	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	2万円	32万8千円	3万9千円	H26.5.15	適	別紙2
324	Verigeneシステムを用いた敗血症の迅速診断	敗血症患者のうち、血液培養が陽性となった患者	2万1千円 (うち、患者負担は1千円、残りは研究費及び企業負担)	49万1千円	21万4千円	H26.5.20	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療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）	FOLFOLX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」の欄を記載すること。

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

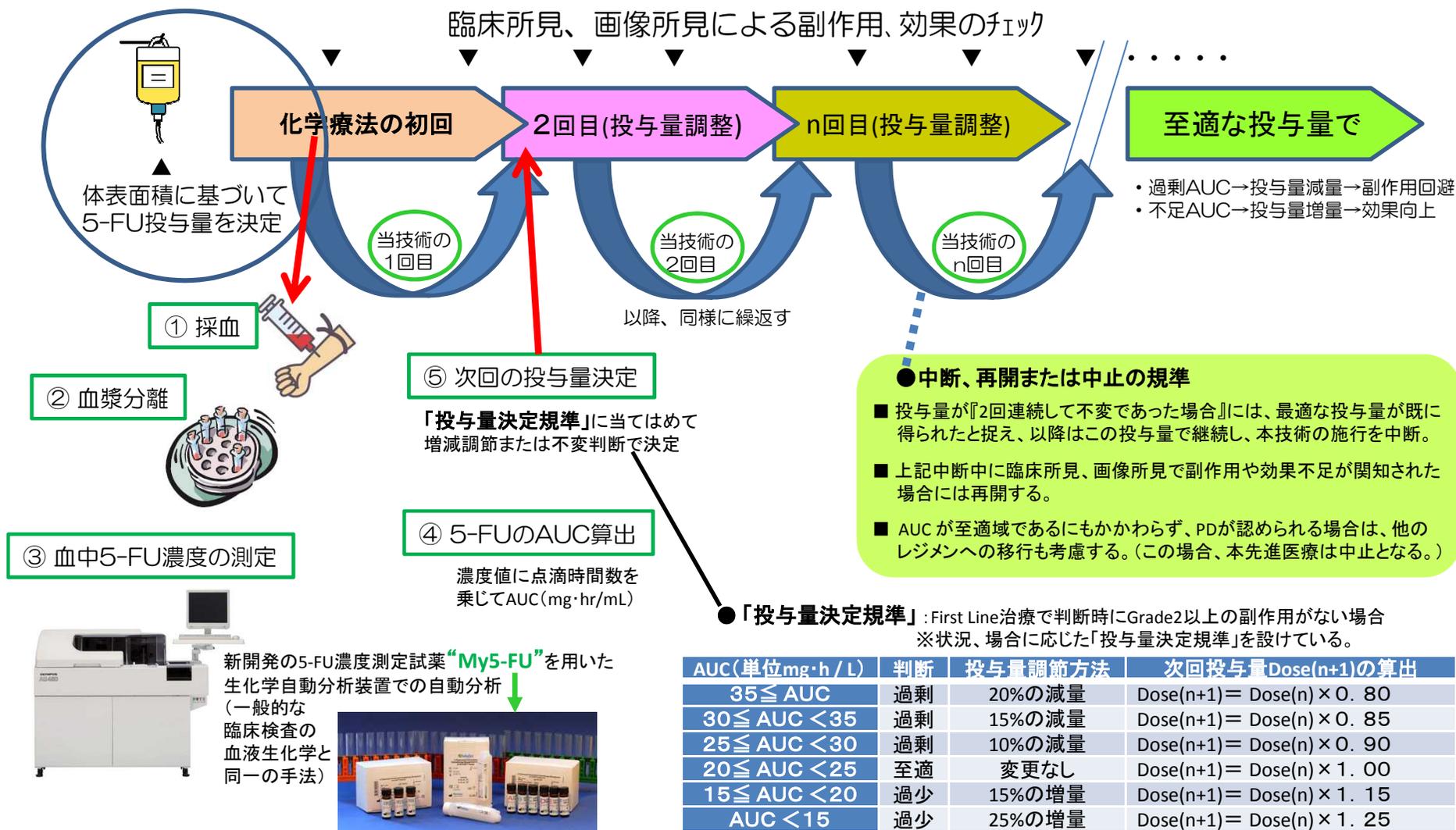
目的

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

今回の先進医療

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.*

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 プライマリー : PFS

ポイント 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

体外診断薬の
薬事申請

体外診断薬の
薬事承認取得

国内の試薬販売企業が
別途に並行時期に実施

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

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

【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 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 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・ <input checked="" type="checkbox"/> 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 か月間 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。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術委員： 村田 満 _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	Verigene®システムを用いた敗血症の迅速診断
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 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：本臨床試験の費用負担は、一部は企業、一部は研究施設、そして一部は患者となっている。 有効性、安全性、有用性は高いと思われる。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員：

先進医療名及び適応症：Verigene [®] システムを用いた敗血症の迅速診断	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（感染症内科あるいは内科）・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要（感染症内科専門医あるいは総合内科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 4 ）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（ 10 ）例以上・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）	特になし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（感染症内科あるいは内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容：感染症内科専門医あるいは総合内科専門医が 1名以上
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（臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 20 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要（ 7 対1看護以上）・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）	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="radio"/> 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	<input checked="" type="radio"/> 要（ 10 症例以上）・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）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告） <input checked="" type="radio"/> 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」の欄を記載すること。

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：Verigene [®] システムを用いた敗血症の迅速診断
適応症：敗血症患者のうち、血液培養が陽性となった患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>敗血症の診断は、従来の方法では血液中に細菌の存在が確認された後(血液培養陽性後)、菌名、薬剤感受性が判明するまで 48-72 時間かかっていたが、この Verigene[®]システムを使えば血液培養陽性後 2-3 時間で菌名、薬剤耐性因子が判明する。</p> <p>(概要)</p> <p>【背景】敗血症は重篤で死亡率も高い病態である。この診療において、現在医療機関の細菌検査室で行われている一般的な検査方法では、血液培養提出から菌名同定・感受性試験終了まで 72-96 時間程度時間がかかってしまう。これは最適な治療の選択には 72-96 時間かかることを意味する。敗血症患者の予後改善のためには、最適な抗菌薬の速やかな投与が必要不可欠である。よって検体提出から感受性試験結果取得までの時間を如何に短縮するかが、臨床上極めて重要である。現時点では遺伝子解析装置を用いた迅速菌名同定法が可能性があるが、実現性や臨床的有効性は不明である。</p> <p>【目的】本臨床試験の目的は、全自動多項目同時遺伝子検査システムである Verigene[®]システムを用いた検査により敗血症の起病菌及び薬剤耐性遺伝子の検出及び同定を行い、その臨床的有用性を従来法の菌名同定・薬剤感受性検査と比較検討することである。</p> <p>【対象・方法】敗血症患者の血液培養陽性検体を対象に、Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査を行い、敗血症の起病菌及び薬剤耐性遺伝子を検出・同定する。比較対照として、従来の菌名同定・薬剤感受性検査を行う。以下の項目の評価を行う。</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Verigene[®]システムによる検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、Verigene[®]検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率 (結果判明時から翌日 24 時までの変更) <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 従来法による検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、従来法による検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率 (結果判明時から翌日 24 時までの変更) ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌名の一致率 ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌種の分布 ・ 血液培養陽性判明時から Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査による菌名及び薬剤耐性遺伝子同定検査開始から終了までに要した時間 ・ 血液培養陽性判明時から従来法による菌名同定・薬剤感受性検査による菌名及び薬剤耐性の同定までに要した時間 ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査で検出された薬剤耐性遺伝子及び従来法による薬剤感受性検査で検出された薬剤耐性の分布 <p>(効果)</p> <p>迅速な診断が行われることで、不要な抗菌薬の投与が減少し、最適な抗菌薬の投与が迅速に行われる。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>患者一人当たりにかかる費用は 21,222 円である。本研究においては、Verigene[®]検査に必要なキットは(株)日立ハイテクサイエンスより無償提供される。医療機器使用料及びその他の費用の一</p>

様式第5号

部、人件費は研究費より支払われる。このため、1回の償却費及び検査に必要な物品代（シリンジなど）計 1,000 円が患者の自己負担となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療である。

医療技術の概要図



入院後72時間以内の敗血症患者より
採血し、血液培養開始

経験的
抗菌剤の投
与開始

1~3日程度

培養陽性を確認

文書同意取得後、
Verigene検査開始

従来法による菌名同定・
薬剤感受性試験開始

2~3時間

約2日以上

菌名同定
薬剤耐性遺伝子の同定

菌名同定
薬剤耐性有無の同定

投与中の経験的抗菌
剤変更の可能性あり

投与中の経験的抗菌
剤変更の可能性あり



薬事承認・保険収載までのロードマップ

試験体外診断薬: Verigeneシステム (BC-GN, BC-GP)
 先進医療での適応疾患: 敗血症

欧米での現状

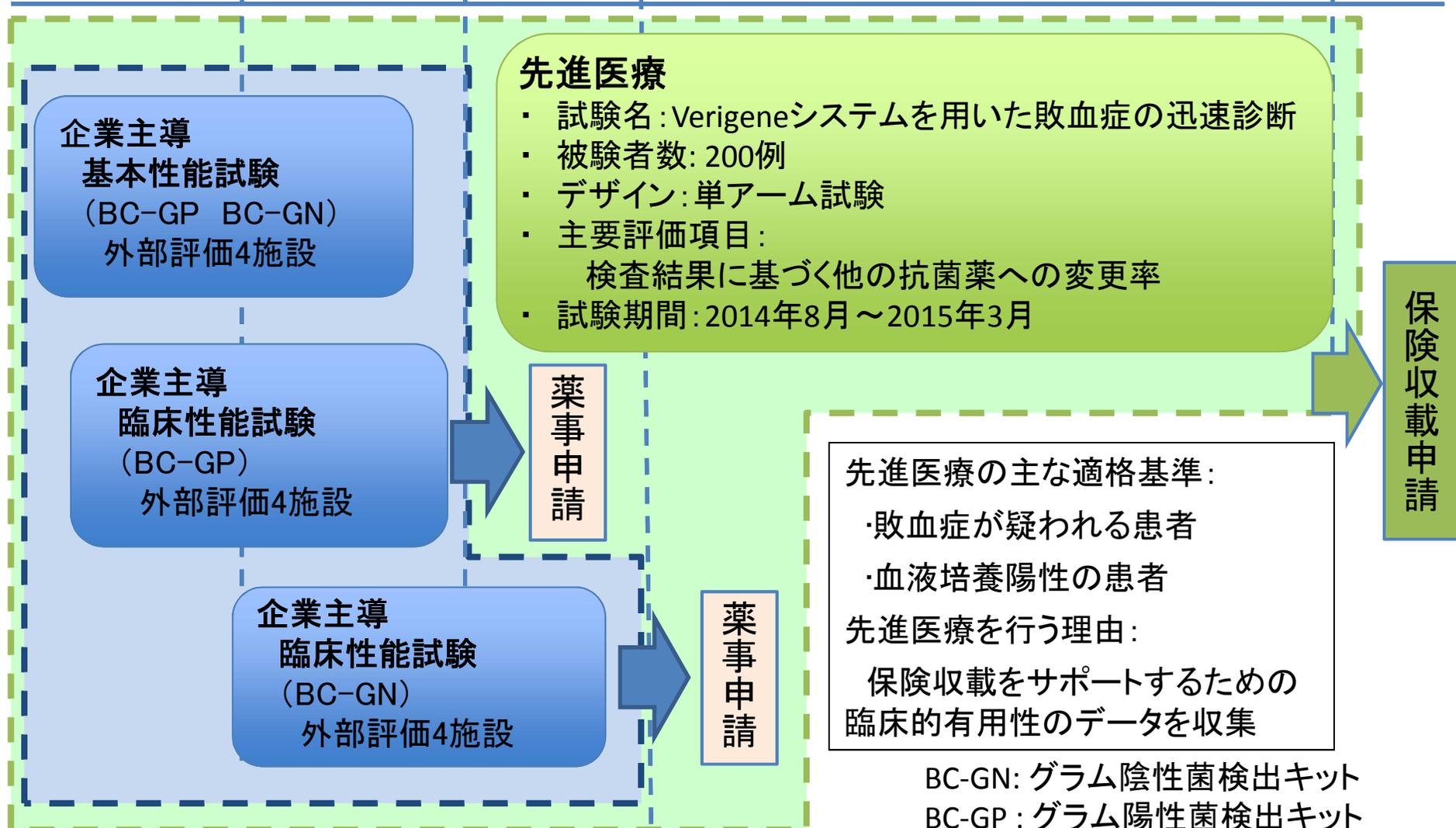
薬事承認: 米国(有) 欧州(有)
 ガイドライン記載: (無)

2013年10月

2014年4月

2014年10月

2015年4月



【別添 1】「Verigene[®]システムを用いた敗血症の迅速診断」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：敗血症患者のうち、血液培養が陽性となった患者

効能・効果：敗血症の診断は、従来の方法では血液中に細菌の存在が確認された後（血液培養陽性後）、菌名、薬剤感受性が判明するまで 48-72 時間かかっていたが、この Verigene[®]システムを使えば血液培養陽性後 2-3 時間で菌名、薬剤耐性因子が判明する。

背景：感染症治療では、初期に抗菌剤による的確な治療を施行できるか否かが、患者予後に大きな影響を与えることが広く知られている。敗血症では、ショック症状を示してから 1 時間以内に適切な抗菌薬を投与することと患者予後との間に強い相関があり、適切な抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに死亡率は 7.6% 上昇する¹⁾。しかし、感染初期の敗血症では起因菌に対する抗菌薬の選択が不的確なケースが多く²⁾、起因菌に効果がない不的確な治療を実施した際、死亡率の上昇や入院日数と ICU 滞在日数の延長が示されている³⁾。

現時点における一般的な敗血症の診断法としては、培地に患者から採取した血液を混合し、一定時間培養して菌の発育を確認する血液培養法が行われている。しかし、血液培養で陽性となった検体の菌名同定には、多くの施設で最短でも 3~4 日（検体採取から菌の選択的分離：1~2 日、増菌：1 日、同定操作：1 日以上）かかる。敗血症治療では、迅速かつ確実な診断に基づき、最適な抗菌薬の投与を一刻も早く開始する必要があるにもかかわらず、実態としては、一般的な敗血症の検査診断方法では必ずしも十分に対応できていない。起因菌を迅速同定できたことにより適切な抗菌薬治療を開始するまでの時間が 25.4 時間短縮された⁴⁾、患者死亡率が約 50% 低下した⁵⁾、入院日数が 6.2 日短縮された⁶⁾等の報告がなされている。血液培養の結果に基づく抗菌薬の変更はエンピリカルな治療を継続するよりも効果的であることが報告されている⁷⁾。

このように、敗血症患者の予後改善のためには、菌名同定のための検体提出から薬剤感受性試験の結果判明までの時間をいかにして短縮するかが、臨床上極めて重要である。Nanosphere 社（米国）が開発した Verigene[®]システムは、遺伝子検査装置と各種専用試薬キットから構成された自動多項目同時遺伝子検査システムであり、検体からの核酸抽出からハイブリダイゼーションまでを全自動で処理することができる。DNA マイクロアレイを用いているため、1 度に多項目を同時に検出することができる。本システムを用いる遺伝子検査では、グラム陽性菌及びグラム陰性菌別に 2 種類の試薬を使い分ける。すなわち、グラム陽性菌には BC-GP キット、グラム陰性菌には BC-GN キットをそれぞれ用いる。Verigene[®]システムによる検査では、血液培養陽性後 3 時間程度で敗血症の起因菌と薬剤耐性遺伝子を検出・同定することが可能である。本システムを用いた検査が既存の菌名同定・薬剤感受性検査と比較して同等以上の菌種同定性能を有することが確認できれば、新たな迅速微生物検査法として利用価値は大きく、敗血症治療における迅速かつ適切な抗菌薬選択に貢献し得ることが期待される。

BC-GP キット及び BC-GN キットはそれぞれ 2012 年 6 月、2014 年 1 月に米国 FDA の薬事

承認を取得し、欧州においても CE マークを取得済みである。国内では、2013 年 3 月に Verigene[®]検査装置が医療機器としての承認を取得しており、2013 年 12 月には BC-GP キットが体外診断薬として承認申請がなされた。BC-GN キットについては、現在、薬事承認をめざし臨床性能試験を実施中である。

参考文献

1. Kumar A, *et al.* Crit Care Med. 2006; 34 (6): 1589-96.
2. Bouza E, *et al.* Clin Infect Dis. 2004; 39 (8): 1161-9.
3. Ibrahim EH, *et al.* Chest. 2000; 118 (1): 146-55.
4. Carver PL, *et al.* J Clin Microbiol. 2008; 46 (7): 2381-3.
5. Ly T, *et al.* Ther Clin Risk Manag. 2008; 4 (3): 637-40.
6. Bauer KA, *et al.* Clin Infect Dis. 2010; 51 (9): 1074-80.
7. Weinstein MP, *et al.* Clin Infect Dis. 1997; 24 (4): 584-602.

【別添 2】「Verigene[®]システムを用いた敗血症の迅速診断」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

【選択基準】以下のすべてを満たす患者を本臨床試験の対象とする。

1. 血液培養採取時に敗血症（一次感染）が疑われる入院後 72 時間以内の患者または即日入院予定の患者
2. 同意取得時に血液培養検査で陽性が確認されている患者。ただし、グラム陰性菌の場合は 1 セット、グラム陽性菌の場合には同日に採取された血液培養で 2 セット以上の血液培養で陽性であること。
3. 血液培養検査が陽性と判定されてから 24 時間以内に Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査が実施可能な患者
4. 本人または代諾者による同意が得られている患者

【除外基準】以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。

1. Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査を過去に実施したことがある患者
2. 精神的または法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者

【別添3】「Verigene[®] システムを用いた敗血症の迅速診断」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

- ・ Verigene[®]システムによる検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、Verigene[®]検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率（結果判明時から翌日 24 時までの変更）

【副次評価項目】

- ・ 従来法による検査結果判明直前まで使用していた抗菌薬から、従来法による検査結果に基づく他の抗菌薬への変更率（結果判明時から翌日 24 時までの変更）
- ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌名の一致率
- ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査及び従来法による菌名同定・薬剤感受性検査によりそれぞれ同定された菌種の分布
- ・ 同意取得後、Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査による菌名及び薬剤耐性遺伝子同定検査開始から終了までに要した時間
- ・ 血液培養陽性判明時から従来法による菌名同定・薬剤感受性検査による菌名及び薬剤耐性の同定までに要した時間
- ・ Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査で検出された薬剤耐性遺伝子及び従来法による薬剤感受性検査で検出された薬剤耐性の分布

【別添4】「Verigene[®] システムを用いた敗血症の迅速診断」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： 8ヶ月間

予定症例数：200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	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 50歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	くも膜下出血、敗血症	(自) 25年3月19日 (至) 25年4月2日	軽快	くも膜下出血にて入院中に敗血症発症。Verigene [®] システムによってOXA型のアシネトバクターによるものと判明した。抗菌薬等の治療により軽快し退院。
整理番号2 年齢 74歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	盲腸癌、敗血症	(自) 24年12月29日 (至) 25年2月21日	軽快	血便で当院受診し、精査の結果盲腸癌と判明した。手術直前に敗血症を発症し、Verigene [®] システムによって基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生性の大腸菌が原因と判明。適切な抗菌薬の選択等で軽快し、盲腸癌の手術を行い退院となった。
整理番号3 年齢 89歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	緊張性気胸、慢性閉塞性肺疾患、敗血症	(自) 25年1月18日 (至) 25年3月29日	軽快	緊張性気胸、肺炎にて当院入院。入院中尿路感染症を発症し、Verigene [®] システムにて基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生性の大腸菌が原因と判明。適切な抗菌薬の選択等で軽快した。慢性閉塞性肺疾患の療養目的で他院へ転院となった。

他 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 71歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	急性心不全、敗血症	(自) 24年11月18日 (至) 25年2月22日	軽快	急性心不全にて当院入院。入院中に敗血症発症し、Verigene [®] システムでは緑膿菌のみ検出したが、従来の培養法では緑膿菌と肺炎桿菌を検出した。緑膿菌に効果のある広域な抗生剤が肺炎桿菌にも有効だったため敗血症は軽快した。心不全も改善し退院となった。

整理番号 2 年齢 87 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	濾胞性リンパ腫、敗血症	(自) 25 年 4 月 1 日 (至) 25 年 4 月 27 日	死亡	濾胞性リンパ腫にて当院入院。入院中に敗血症発症し、Verigene [®] システムでは菌を検出しなかったが、従来の培養法では緑膿菌を検出した。従来法の結果に基づき抗生剤を選択し、血液培養陰性となり敗血症自体は改善したが、原疾患である濾胞性リンパ腫が進行し死亡した。
整理番号 3 年齢 89 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・女	胆嚢炎、敗血症	(自) 25 年 4 月 16 日 (至) 25 年 5 月 15 日	軽快	胆嚢炎にて当院入院。入院中に敗血症発症し、Verigene [®] システムでは菌を検出しなかったが、従来の培養法では肺炎桿菌を検出した。従来法の結果に基づき抗生剤を選択し、敗血症は改善し胆嚢炎も改善したため退院となった。

他 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：

本試験の実施施設は国立国際医療研究センター1施設のみである。2012年に国立国際医療研究センター病院が取り扱った全血液培養検体は国立国際医療研究センターでは年間約600例であり、このうち4.1 選択基準に合致し4.2 除外基準に抵触しない症例は約400例程度と推定される。このうち約8割の患者(年間約320例)で同意が得られると想定すると、予定試験登録期間8ヵ月で集積可能な症例数は213例となる。

本試験に200例が組み入れられたとの仮定のもとで、主要評価項目である1標本二項比率に基づいて推定された変更率の正確な両側信頼区間とその幅はClopper-Pearsonの方法¹¹⁾による計算によると、先行研究¹²⁾より35%の変更率が見込まれた場合、区間幅0.14の信頼区間が得られる確率が約96%である。つまり、95%の確率で0.28から0.42の間に真の変更率があるということが出来るため、この変更率を推定するには十分な精度を得られる症例数といえる。また、副次評価項目の変更率および一致率についても、上記の図を参照すると50%付近の推定値であっても、80%以上の確率で区間幅0.1の信頼区間を得られる確率が80%以上確保される。また、非常に低い比率が真値であった場合でも1%以上が真値であればその95%信頼区間にゼロが含まれる確率は5%未満となる。

【別添5】「Verigene[®] システムを用いた敗血症の迅速診断」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

敗血症患者の血液培養陽性検体を対象に、Verigene[®]システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査を行い、敗血症の起因菌及び薬剤耐性遺伝子を検出・同定する。比較対照として、従来の菌名同定・薬剤感受性検査を行う。Verigene[®]システムを用いた検査結果判明後の抗菌薬変更率を主要評価項目として、BC-GP 検査及び BC-GN 検査の臨床的有用性を評価する。