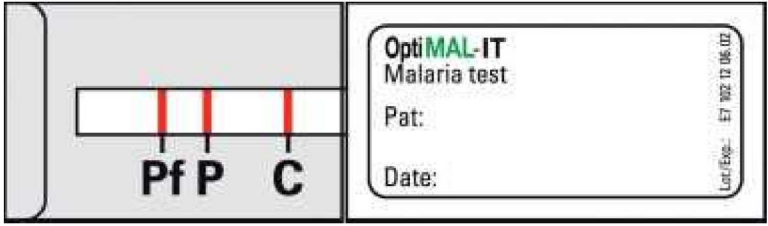
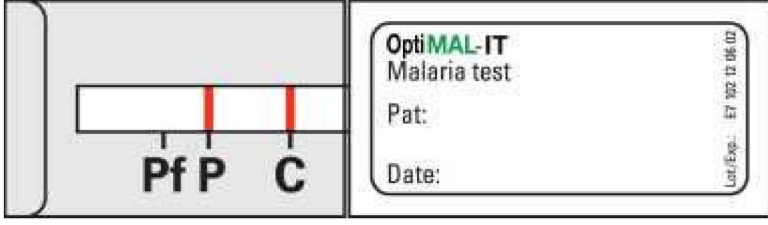


8.ワーキンググループにおける評価結果 マラリア抗原検出試薬 (No.27-2)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	平成 27 年 6 月
選定候補品の名称	OptiMAL-IT
要望学会等	厚生労働科学研究費補助金「一類感染症の患者発生時に備えた治療・診断・感染管理等に関する研究」班
関連する企業	バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社
開発要請・公募	開発要請
要望区分	未承認体外診断用医薬品
対象疾患及び使用目的等	血液検体を用いたマラリア抗原の検出 (マラリア感染の診断補助)
体外診断用医薬品の概要	<p>本品は、患者血液中からマラリア原虫の抗原 (pLDH：原虫特異的乳酸脱水素酵素) を免疫クロマトグラフィー法によって検出することを目的としている。</p> <p>使用方法は、展開液と患者全血の入ったカセット型キットのウェルにストリップを挿入し、バンドの有無を目視で判定するというものであり、20 分程度で結果が得られる。</p> <p>重症型である熱帯熱マラリアと、それ以外のマラリア (三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア) とを鑑別することができる。熱帯熱マラリアの場合は 3 本のラインが生じ (図 1)、それ以外のマラリアの場合には 2 本のラインが生じる (図 2)。</p> <p><図 1></p>  <p><図 2></p>  <p>本品については、ドイツ、英国、オーストラリア、米国において顕微鏡法との比較又は顕微鏡/PCR 法との比較による 4 つの臨床性能試験が実施されている。例えば英国では、マラリアが疑われた 633 例に対して、顕微鏡法との比較において、感度 95.3%、特異度 100% (熱帯熱マラリア)、感度 96%、特異度 100% (三日熱マラリア) の成績が得られている。他国の試験も含め、概ね感度 80%～</p>

98%、特異度 96%~100%の成績が得られている。

8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

ア イ ウ (該当しない)

疾患の重篤性

ア イ ウ エ (該当しない)

【医療上の有用性に関するコメント】

既存検査法である鏡検法は熟練した技術を要するものである。また、本邦における年間マラリア症例報告数は、年間 60 例前後であり（2010 年 74 例、2011 年 78 例、2012 年 72 例 2013 年 48 例：厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所 感染症発生動向調査より）、マラリアを経験することが少ない。本品は、特殊な技術を必要とせず、簡便かつ迅速に検査結果が得られるため、マラリアの専門家が少ない地域、夜間・休日において、マラリアの補助診断法として有用と考える。また、マラリアは発熱のある海外渡航者に疑われるため、検査対象者は年間 1000 人以上となることが予測される。

熱帯熱マラリアは、適切な治療を受けなければ重篤化し、死亡や重度の後遺症（運動障害などの神経障害等）の可能性があり、本邦におけるマラリア症例報告数の過半数を占める。本品は、熱帯熱マラリアをそれ以外のマラリアと鑑別することができる観点からも、有用性は期待できると考える。

以上より本品については、既存の診断法が存在するものの、医療上の有用性は期待できるものと考えることから、「イ」に該当すると判断した。

【疾患の重篤性に関するコメント】

マラリアは数週間の潜伏期の後、発症し、特に熱帯熱マラリアは発症後 7 日程度で、意識障害、急性腎不全、高度黄疸などの重篤な症状をきたす。急性期治療として抗マラリア薬（クロロキン等）の投与及び合併症（脱水、貧血、腎障害等）に対する治療が施される。本邦における死亡率は高いものではないが、適切な治療を受けなければ死に至る重篤な疾患であり、迅速な診断が求められる。また死亡を免れた場合であっても、治療開始が遅れた場合には重篤な後遺症を残す可能性がある。熱帯熱マラリア以外のマラリアは経過良好である。

以上を踏まえ、熱帯熱マラリアに対する迅速な診断及び疫学的措置の必要性を考慮し、適応疾患の重篤性は、生命に重大な影響を与える「ア」に該当すると判断した。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

本品は、カナダ、アジア太平洋、中南米地域で、年間計 18,500 キット販売されている。海外においても、本検査は補助診断の位置付けである。

8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）

要望書では、本検査薬は補助診断法のため、標準法の末梢血塗抹標本の鏡検を実施できる医療機関で行われるのが望ましいとされているが、一方で本品は、特に鏡検法の実施が困難な施設においても有用性が高いものと考えられる。従って、本品の開発に際しては、本邦の臨床現場で適正かつ有効に使用できる方策を関連学会において検討し、その位置付けについて関連学会のガイドラインにおいて明確化すべきと考える。

また、本品については、本邦でのデータの取得は困難と考えられることから、開発時及び承認審査時には、海外データを積極的に活用すべきと考える。

8-4. 結論

可とする。

【保留又は不可の理由】

【参考】

(1) 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること*/**
- ウ 該当しない

(2) 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）であること
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- エ 該当しない

* 要望された医療機器等について、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比して、侵襲性の低下、合併症の発生の減少、小型化・軽量化による小児への適応、手技の安全性・簡便性の向上、耐久性の向上、操作性の向上、医療従事者への安全性の向上などが期待できる場合、医療上の有用性の評価基準イに該当するものとする。

**医療上の有用性の評価基準イについて、欧米承認医療機器等の場合は、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比した医療上の有用性について、欧米承認時に提出された臨床試験成績等により示されていること。

2. 要望品目に関する情報

優先順位 (必須)		
優先順位	1/1	
製品情報		
機器関連情報	製造国	チュニジア
	製品名	OptiMAL-IT
	企業名	Bio-Rad
	備考	
機器の概要	<ul style="list-style-type: none"> 本検査試薬（マラリア抗原検出試薬）は、患者血液中からマラリア原虫の抗原（原虫特異的乳酸脱水素酵素）を免疫クロマトグラフィー法によって検出することを目的としている。とくに、熱帯熱マラリア原虫の検出に優れる。 本検査試薬は、特殊な技術を必要としないため、標準法である末梢血塗抹標本の鏡検（顕微鏡法）が行いにくいマラリアの専門家が少ない地域、夜間・休日において、マラリアの補助診断法として、極めて有用と考えられる。 展開液と患者全血の入ったカセット型キットのウェルにストリップを挿入し、バンドの有無を目視で判定する。陽性の場合、コントロールと合わせて2本以上のバンドが生じる（熱帯熱マラリア原虫の場合3本）。20分程度で結果が得られるため、迅速性に優れている（英文の使用取扱書を添付）。 	
適応疾患	マラリア	
使用の目的及び方法	<p>マラリアが疑われる患者に対して、血液中のマラリア原虫抗原を検出することによって、マラリアを診断することを目的とする。</p> <p>マラリアの補助診断として用い、原虫種の特定など確定診断は顕微鏡法によるものとする。</p>	
海外での承認状況	米 国	未承認
	欧 州	<ul style="list-style-type: none"> CE マーク取得年月日：2010年1月 適応の内容：マラリア、血液による診断目的
	そ の 他	世界保健機関による評価で基準に合致
対象疾患の概要		
<p>マラリアはハマダラカが媒介する原虫感染症で、サハラ以南アフリカなどの熱帯・亜熱帯地域を中心に広く分布している。原虫は、熱帯熱、三日熱、四日熱、卵形マラリアに分類されるが、熱帯熱マラリア原虫によるものが最も多い。毎年数万人の海外渡航者が罹患すると考えられ、日本国内では年間60人程度の報告が見られる。数週間の潜伏期の後、高熱で発症する。熱帯熱マラリアは発症後7日程度で、意識障害、急性腎不全、高度黄疸などを来し、治療が行われない場合は死亡する。このため、迅速な診断が重要である。</p>		

治療対象患者数	
<ul style="list-style-type: none"> 国内のマラリア患者報告数は年間約 60 である。アフリカに渡航歴がある 30～40 歳代の男性に多いが、あらゆる年齢層で患者が見られる。 マラリアは発熱のある海外渡航者に疑われる。検査対象者は、年間 1000 人以上と予測される。 	出典／根拠 厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所：感染症発生動向調査
既存の治療方法	
ギムザ染色を施した患者末梢血塗抹標本を鏡検すること（顕微鏡法）によってマラリア原虫を検出、同定するのが標準法である。	
既存の治療方法の問題点	
<ul style="list-style-type: none"> 末梢血塗抹標本の鏡検には、熟練した技術を要する。マラリアは稀少疾患であるため、診断の経験がある臨床検査技師、医師は日本国内に少ない。 末梢血塗抹標本の作成には、スライドガラスによる切創事故などの血液曝露リスクがある。エボラ出血熱が同時に疑われる場合など、感染性の高い血液を処理する場合には、実施が困難である。 末梢血塗抹標本の作成および鏡検には、1 時間以上の時間を要する。特に、医療スタッフの少ない夜間・休日に検査をすぐ実施することは困難である。 	
各国の学会によるガイドライン等の有無とその概要	
日 本	※有無：(<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無) ← (該当する項目の <input type="checkbox"/> を <input checked="" type="checkbox"/> に変更) ※概要：
米 国	※有無：(<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無) ← (該当する項目の <input type="checkbox"/> を <input checked="" type="checkbox"/> に変更) ※概要：疾病管理予防センターが他社製のマラリア抗原検出試薬の適切な使用方法に関する動画資料を公開している。
欧 州	※有無：(<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無) ← (該当する項目の <input type="checkbox"/> を <input checked="" type="checkbox"/> に変更) ※概要：英国血液学会によるマラリアの実験室診断ガイドラインによれば、マラリア抗原検出試薬は、顕微鏡法の補助として利用されるべきであり、顕微鏡法の経験が少ない医師や検査技師、多忙な夜間休日などに利用される際に利点があると記載されている。顕微鏡法を含めた総合的なマラリアの実験室診断の公式トレーニングはロンドンとリバプールの熱帯医学校で提供されている。 ※国名：英国

3. 臨床に関する情報

医療上の必要性
(1) 適応疾病の重篤性 ← (該当する項目の <input type="checkbox"/> を <input checked="" type="checkbox"/> に変更) <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

ウ その他

(2) 医療上の有用性 ← (該当する項目の□を■に変更)

ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない

イ 欧米において承認されており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれている

ウ その他

・根拠

熱帯熱マラリアが進行の早い致死的な疾患である。本検査試薬は顕微鏡法と採血量は異ならず、顕微鏡法の経験が少ない医療機関や夜間休日などでも速やかな診断につながることから、患者への利益は大きいと考えられる。また、マラリアの流行するサハラ以南アフリカではエボラ出血熱等の血液で媒介される致死的な感染症も常在しているため、医療機関における感染防止上も本検査試薬の導入が望ましいと考える。

治験実施の有無等 (海外)

※実施の有無：(■有 □無) ← (海外において実施されている場合は有を■に変更)

※実施企業名：Bio-Rad

※実施国：詳細不明

※治験の概要 (プロトコール、対象疾患、実施施設数等の情報)：詳細不明

臨床試験成績

【概要】

- ・ ドイツの3医療機関においてマラリアが疑われた231例に対して、顕微鏡法/PCR法との比較では感度88.5%、特異度99.4%(熱帯熱マラリア)であった。¹
- ・ 英国の1専門病院においてマラリアが疑われた636例に対して、顕微鏡法との比較では感度95.3%、特異度100%(熱帯熱マラリア)、感度96%、特異度100%(三日熱マラリア)であった。²
- ・ オーストラリアの研究所においてマラリアが疑われた144例に対して、顕微鏡法/PCR法との比較では感度85%、特異度96%(熱帯熱マラリア)、感度80%、特異度97%(三日熱マラリア)であった。³
- ・ 米国の6医療機関においてマラリアが疑われた216例に対して、顕微鏡との比較では感度98%、特異度100%であった。⁴

【出典/根拠】

1. Jelinek T, et al. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. J Clin Microbiol 1999;37:721-3.
2. Moody A, et al. Performance of the OptiMAL malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring at the Hospital for Tropical Diseases, London. Br J Haematol 2000;109:891-4.
3. Playford EG, Walker J. Evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v and the OptiMal rapid diagnostic

tests for malaria in febrile returned travelers. J Clin Microbiol 2003;40:4166-71.

4. Palmer CJ, et al. Multicenter study to evaluate the OpitiMAL test for rapid diagnosis of malaria in US hospitals. J Clin Microbiol 2003;41:5178-82.

主要諸外国での使用状況

カナダ、アジア太平洋、中南米地域で販売されている。

4. 導入に際しての状況

実施施設要件

※必要性の有無：(■要 □不要) ← (国内導入に際し策定の必要性がある場合には要を■に変更)
※必要と思われる理由：本検査試薬は補助診断法のため、標準法の末梢血塗抹標本の鏡検を実施できる医療機関で行われるのが望ましい。

医師に対する技術要件

※必要性の有無：(□要 ■不要) ← (医師に対し技術的要件の必要性がある場合には要を■に変更)

研修・トレーニングの必要性

※必要性の有無：(□要 ■不要) ← (研修・トレーニングの必要性がある場合には要を■に変更)

学会ガイドライン策定の必要性

※必要性の有無：(□要 ■不要) ← (導入に際しガイドライン策定が必要な場合には要を■に変更)

その他学会が取り組むべき事項

特になし

市販後調査の必要性

※必要性の有無：(□要 ■不要) ← (承認後の市販後調査が必要な場合には要を■に変更)

その他必要と思われる対策

特になし

5. 国内の開発状況

国内での申請状況

- 申請済み (年 月 日にPMDAに提出)
申請準備中 (年 月 日にPMDAに提出予定)
申請検討中
国内治験中 (年 月 日にPMDAに提出)

申請予定なし
理由：

早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等

企業の有無 有 無 ← (企業がある場合には有をに変更)

企業名 バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社

企業に関する情報
バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]