

第61回先進医療会議(平成30年1月11日)における先進医療Aの科学的評価結果

| 整理番号 | 技術名 | 適応症等 | 申請医療機関 | 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 | 総評 | その他 (事務的対応等) |
|------|--------------------------|---|------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|----|-----------------|
| 334 | 血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断 | 皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの | 奈良県立医科大学 附属病院 | 6万8千円 (検査キット費用は 研究者負担のため、 患者負担は4千7百円) | 40万1千円 | 18万4千円 | 適 | 別紙資料1 |

※1 医療機関は患者に自己負担額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。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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： 梅村 敏

先進技術としての適格性

| | |
|--------------------------------------|--|
| 先進医療 の 名 称 | 血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断 |
| 適 応 症 | <input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 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。 B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 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） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） 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。 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。 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。 B. 倫理的問題等がある。 |
| 現 時 点 で の 普 及 性 | A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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。 B. やや効率的。 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。 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： 従来は困難であった重症薬疹の早期判別、早期治療を可能にする技術で、先進技術として適格と考える。以下の質問点にも適切に対応・修正された。（1）DIHS/DRES、SJS/TENSの最終診断の診断基準の明確な提示。（2）被験者の選定方法のステロイド投与に関する除外基準の変更。等。 |

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 五十嵐 敦之

先進技術としての適格性

| | |
|----------------------------|--|
| 先進医療 の 名 称 | 血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断 |
| 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 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 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： |

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称： 血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断

適応症：重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの

①「先進性」

- ・重症薬疹として知られている Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) は死亡率が高く、なかでも TEN は最重症の薬疹である。そのため近年、厚生労働科学特別研究事業の重症薬疹研究班により SJS/TEN の診断基準ならびに治療指針が作成され、ステロイドパルス療法などのステロイド大量投与を主体とした治療法が広く行われるようになり、SJS/TEN の予後は以前よりは改善してきている。
- ・一方、あらたな重症薬疹として注目される薬剤性過敏症症候群 (DIHS/DRESS) についても、重症薬疹研究班により診断基準が確立され、治療法の検討が進められてきた。DIHS/DRESS では薬剤アレルギーに加え、ヒトヘルペスウイルスの再活性化が病態に関与しているため、SJS/TEN とは異なり長期予後が問題となる。実際、急性期のみならず回復期に症状の増悪をきたすことも少なくなく、結果として DIHS/DRESS の死亡率は 10~20%と報告されている。治療法については、SJS/TEN の場合とは異なり、ステロイドパルス療法のようなステロイド投与量の急激な変動は好ましくなく、0.5~1mg/kg から開始し、漸減する方法が推奨されている。
- ・重症薬疹の診断は、問診および臨床所見に頼るところが多く、発症早期において DIHS/DRESS、SJS/TEN、紅斑丘疹型薬疹 (MPE)、多形滲出性紅斑 (EM) を判別することは困難であった。特に、DIHS/DRESS、SJS/TEN は代表的な重症薬疹であるが、両者で治療方針が大きく異なるため、疾患の早期から判別することが治療効果の向上に重要である。しかし、これらの重症薬疹を早期に判別することは専門医においても容易ではなく、客観的かつ迅速な診断法が強く求められている。
- ・近年、Th2 型免疫反応を誘導するケモカインの 1 つである TARC が DIHS/DRESS の発症初期から著明に高値を示すのに対して、SJS/TEN や MPE では、軽度の上昇にとどまることが明らかとなった。その結果、血清 TARC 値を重症薬疹の早期診断のバイオマーカーとして使用することにより、薬疹のタイプに応じた最適な治療を早期に開始できる可能性が高まり、臨床応用が期待されている。しかし、TARC 測定を外部の検査機関に委託した場合、検査結果が得られるまでに数日間を必要とし、TARC 検査結果を活用した早期診断ができないのが問題である。
- ・本技術は、全自動免疫測定装置 HISCL を用いて血清 TARC 濃度を迅速測定することにより、従来は難しかった重症薬疹の早期疾患判別とそれぞれの疾患に適した早期治療を可能にする技術である。
- ・このような、重症薬疹の早期診断に有用な検査システムは新規のものであり他にはない。

②「概要」（血清 TARC 迅速検査についての概要）

1) 血清 TARC 迅速検査の対象患者の選択

- ・皮膚科専門医は「皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの」を選択し、院内検査室に血清 TARC 迅速検査を依頼する。

2) 血清 TARC 迅速検査の実施

- ・対象患者の静脈採血から分取された血清成分の一部 (30 μ l) を自動免疫測定装置 HISCL と HISCL® TARC 試薬を用いて血清 TARC 濃度の自動測定 (17 分) を行う。

3) 皮膚科専門医へ測定結果の迅速報告

- 臨床検査技師は血清 TARC 検査と一般血液検査（好酸球数、好中球数、白血球数、CRP、肝機能、腎機能等）の結果をまとめ、採血から 1 時間半程度で臨床医に報告する。

4) 皮膚科専門医による迅速な総合診断

- 皮膚科専門医は、病歴・薬歴・臨床所見に加え本 TARC 検査、一般血液検査を総合的に鑑みて診断を行い、治療法を選択する。

③ 「効果」

- 従来診断法（病歴・薬歴・臨床所見・一般血液検査）に迅速な血清 TARC 検査の結果を加えることにより、従来よりも迅速かつ正確に DIHS/DRESS と DIHS/DRESS 以外の薬疹（SJS/TEN、MPE 等）の鑑別が可能となる。
- 血清 TARC を用いた迅速検査により、薬疹のタイプに応じた最適な治療を早期に開始できる。即ち DIHS/DRESS と診断した場合にはウイルスの再活性化リスクに配慮したステロイド全身投与を行い、SJS/TEN と診断した場合にはステロイドパルス療法などの大量投与を開始するなど、早期に適切な治療を選択することが可能となるため、重症薬疹患者に対する治療効果を大きく向上させることが期待できる。

④ 「先進医療にかかる費用」

- 本先進医療（検査、治療、入院費用を含む）にかかる総費用は 653,660 円である。（様式第 6 号参照）
- 本血清 TARC 検査に係る総費用は一人あたり 68,420 円である。

その内訳は、検査キット費用 63,720 円と検査技師の人件費 4,700 円を合算した 68,420 円である。ただし、検査キット費用の 63,720 円は奈良県立医科大学の研究者が負担する。

- したがって、患者負担額は臨床検査技師の人件費分の 4,700 円である。

【血清 TARC 検査の費用内訳】

1) 血清 TARC 測定に係わる検査キットの費用

検査対象の「皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発性皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの」を 1 ヶ月に 3 名と仮定すると、1 検体あたりの検査キット費用は 63,720 円である。

| 品名 | 価格 | 1 検体あたりの費用 |
|---|-----------|------------|
| HISCL® TARC 試薬 (開封後有効期間 30 日) | 126,000 円 | 42,000 円 |
| HISCL® TARC キャリブレーター (開封後有効期間 90 日) | 32,400 円 | 10,800 円 |
| HISCL® TARC コントロール (開封後有効期間 14 日×3 本) | 32,400 円 | 10,800 円 |
| 共通試薬類 (発光基質、洗浄液、ライン洗浄液、プローブ洗浄液、 ディスプレイ、キュベット、検体希釈液) | — | 120 円 |
| 合計 | | 63,720 円 |

注 1) HISCL® TARC 試薬キットは、大量測定のための検査センター用に開発されていることから、構成試薬の開封後の有効期限が 14 日～90 日と短い。そのため、少数検体測定の場合は試薬が有効期限切れとなり、試薬を廃棄することになる。つまり、少数検体測定の場合は、1 検体あたりの検査試薬費用が非常に高くなる。現状では医師が本 TARC 検査の迅速測定を院内の中央検査室に依頼しても、検査室の経費負担が大きいことから断られるケースが多く、TARC 検査の 99% は検査センターへの外注検査となっている（シスメックス社内資料）。

注 2) 全自動 免疫測定装置 HISCL は医療機関の検査室で使用する免疫測定装置として賃借（装置リース）するため、費用は含まれない。

2) 検査に係わる人件費

・本検査に係わる人件費は、4,700 円である。

1. 実施者：臨床検査技師 1 名
2. 臨床検査技師の 1 時間あたりの人件費は 3,094 円
3. 臨床検査技師の本検査に係わる所要時間は 1 時間 30 分
4. 人件費は、臨床検査技師の時給 3,094 円×1.5 時間=4,641 円≒4,700 円である。

医療技術の概要図
 血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断
 申請医療機関：奈良県立医科大学

【概要】

本技術は、「自動免疫測定装置 HISCL と HISCL®TARC試薬」を用いて薬剤性過敏症症候群のバイオマーカーであるTARC (Th2ケカイン) を迅速測定することにより、従来は難しかった重症薬疹の型判別を早期に行う医療技術である。



薬事承認申請までのロードマップ(診断薬・医療機器)

試験装置および試薬名： 自動免疫測定装置 (製品名：自動免疫測定装置 HISCL)
Th2ケモカイン・TARCキット (製品名： HISCL® TARC 試薬)

適応疾患： 皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの

臨床研究

- ・ 試験名：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究
- ・ 試験デザイン：多施設共同 後向き臨床試験
- ・ 期間：2013年～2015年
- ・ 被験者数：DIHS (30例)、SJS/TEN (15例)、MPE (17例)
- ・ 結果の概要：DHIS患者の血清TARC濃度が顕著に高値を示すのに対して、SJS/TEN 患者およびMPE患者の血清TARC濃度が低いこと、また血清TARC濃度はDIHS患者の治療効果を鋭敏に反映することが明らかとなり、DIHSの早期診断の可能性が強く示唆された。

先進医療

- ・ 試験名：血清TARC迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断
- ・ 試験デザイン：前向き臨床試験
- ・ 期間：2018年～2019年 (2年間を予定)
- ・ 被験者数：DIHS 2-3症例 (協力施設合計 10-15)、非DIHS 10-20症例 (協力施設合計 50-100)
- ・ 主要評価項目：DIHSと非DIHSの早期判別の有効性 (感度、特異度)
- ・ 副次評価項目：従来的一般血液検査項目との比較 (感度、特異度、ROC解析)

欧米での現状

薬事承認の状況 (無) , ガイドライン記載 (無) , 進行中の臨床試験 (無)

当該先進医療における

選択基準：1) 重症あるいは重症化の可能性があると判断した汎発型皮疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの。2) 文書による同意。

除外基準：1) 重症アトピー性皮膚炎患者、悪性リンパ腫の患者、GVHDの疑いがある患者。2) 既に15mg/日以上ステロイド治療が5日間以上行われている患者。3) その他、医師が不相当と判断した方。

予想される有害事象：静脈採血に伴う副作用の発生。

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

薬事承認申請検討