



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 <sup>®</sup> システムを用いた敗血症の迅速診断	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
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
<b>II. 医療機関の要件</b>	
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）	
<b>III. その他の要件</b>	
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 <sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>システムを用いた検査により敗血症の起原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<sup>®</sup>システムを用いた BC-GP 検査または BC-GN 検査を行い、敗血症の起原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"> <li>・ Verigene<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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)</li> </ul> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> <li>・ Verigene<sup>®</sup>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</li> <li>・ Verigene<sup>®</sup>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</li> <li>・ 血液培養陽性判明時から Verigene<sup>®</sup>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</li> <li>・ 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</li> <li>・ Verigene<sup>®</sup>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</li> </ul> <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<sup>®</sup>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

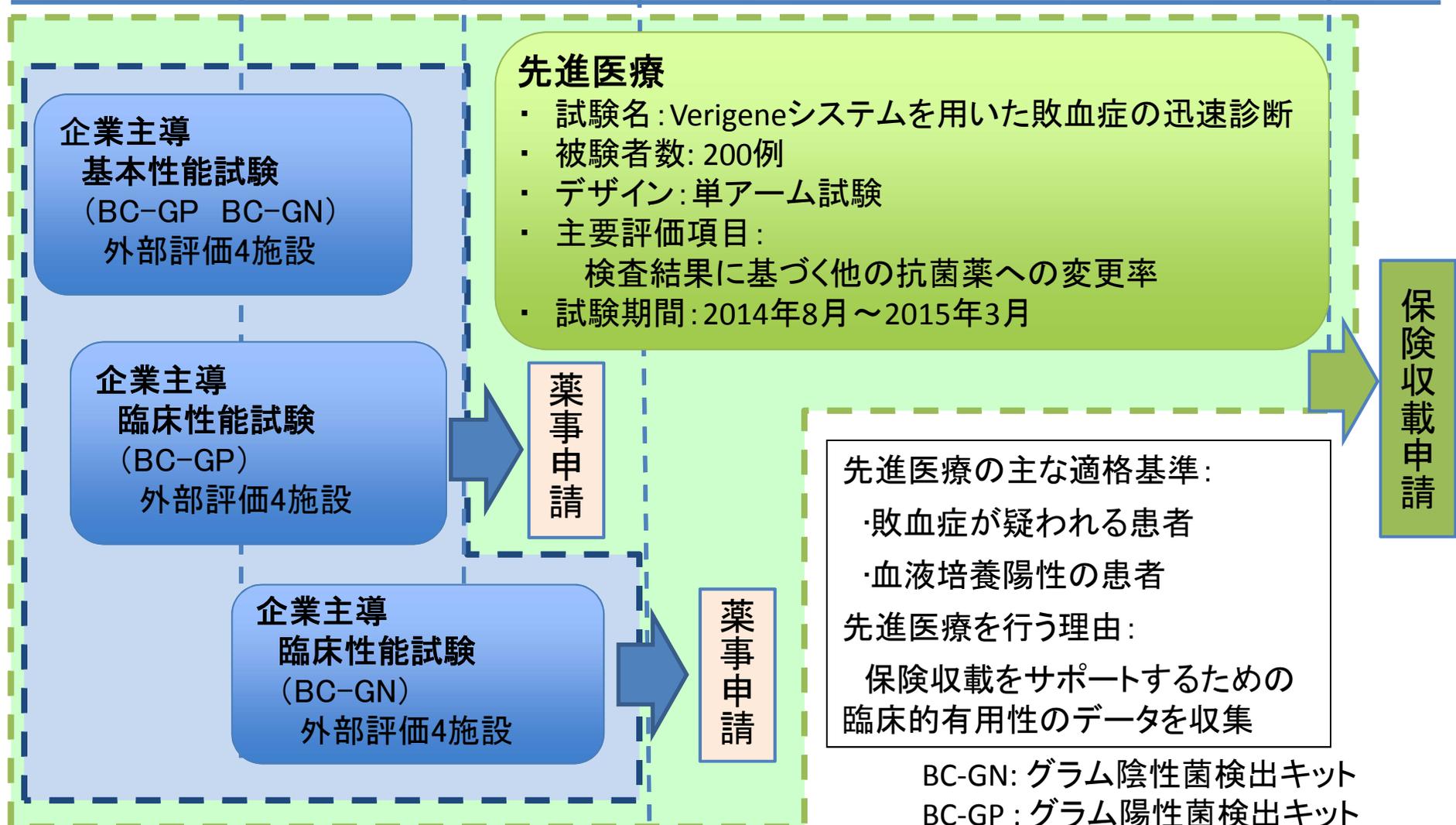
薬事承認: 米国(有) 欧州(有)  
 ガイドライン記載: (無)

2013年10月

2014年4月

2014年10月

2015年4月



## 【別添 1】「Verigene<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>、患者死亡率が約 50% 低下した<sup>5)</sup>、入院日数が 6.2 日短縮された<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。

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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 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<sup>11)</sup>による計算によると、先行研究<sup>12)</sup>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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。