

先進医療A評価用紙（第1-2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員：梅村 敏

先進医療名：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> （皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> （皮膚科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> （10）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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> （皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 皮膚科医2人以上、内1人は経験10年以上の皮膚科専門医
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要 内科医1人以上常勤
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"/> （臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> （100床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> （10対1以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> （皮膚科当直、オンコール対応でも可）・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"/> ・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"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要 当該医療機関で始めて実施する際に開催する。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・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：遺伝子検査の実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他（上記以外の要件）	DIHS/DRESSの診断については、厚生労働省「重症多型滲出性紅斑に関する調査研究班」にて検討の上、最終診断を行なうため、診療情報を研究班に提供すること。

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。

先進医療会議構成員（梅村構成員）からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：血清TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断

平成 29 年 12 月 19 日

所属・氏名：奈良県立医科大学皮膚科・浅田 秀夫

【1】診断基準について

1. 今回の申請書及び研究実施計画書中には、評価項目にある DIHS/DRESS に対する最終診断の診断基準が明示されていない（現在は、参考文献に示されているのみである）。これらを申請書及び研究実施計画書中に明示すること。

【回答】

ご指摘に従い、申請書及び研究実施計画書中に、DIHS/DRESS の診断基準を記載いたしました。（申請書 p13-14、研究実施計画書 p4-5）

2. DIHS/DRESS 以外の診断として、SJS/TEN と MPE では薬疹としての転帰として重症度が異なると考えるが、今回の先進医療においては、最終診断が SJS/TEN と MPE のどちらかについて、収集する必要は無いのか。もし必要な場合には、SJS/TEN か MPE の診断基準（現在は、SJS/TEN の診断基準が参考文献に示されているのみである）を含め、申請書及び研究実施計画書中に明示すること。

【回答】

DIHS との鑑別疾患として重要な MPE、SJS/TEN について、診断基準を記載しました（申請書 p14-15、研究実施計画書 p5-6）。

3. 現在の診断基準で、DIHS/DRESS、SJS/TEN のいずれにも合致する症例はないのか。もし存在する場合、今回の先進医療でそのような症例が認められた場合の判断基準及び対応等について、具体的に申請書及び研究実施計画書中に明示すること。

【回答】

ご指摘の通り DIHS/DRESS、SJS/TEN のオーバーラップ症例が存在することが知られておりますが、非常にまれであるため、現時点では、血清 TARC 値についての詳細なデータはありません。従って、両方の診断基準を満たす場合には、解析対象外として除外させていただきます。治療については、原則として SJS/TEN に準じつつ、DIHS に特有の症状にも留意して、個々の症例に応じた治療を実施するよう実施届出書や研究計画書でアドバイスしました。（申請書 p11、研究実施計画書 p3）

【2】治療について

1. 除外基準には、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とあるが、5日以内の投与であればステロイド用量によらず、組み入れ可能となると読み取れる。また、本技術の結果に基づいてDIHS/DRESSの可能性が低いと想定された患者については、主治医の判断で、例えばSJS/TENを想定して高用量ステロイドを実施される可能性がある。しかし、最終診断は皮疹出現から2か月後に、主に臨床所見に基づいたDRESSの診断基準を用いて実施されることになっている。

先に述べたような、症例ごとのステロイド投与量が異なることで、最終診断に影響する可能性がないのか、また、その点を踏まえて研究計画の修正は必要かどうかについての見解を述べられたい。

【回答】

ご指摘の通り、中等量以上のステロイド投与の場合、短期間であっても臨床経過に影響する可能性が十分に考えられます。また、低用量であっても投与期間が長くなれば、臨床経過への影響が懸念されます。従って、被験者の選定方法のステロイド投与に関する除外基準を以下のように変更させていただきました。（申請書 p12、研究実施計画書 p7）

- ・既にプレドニン換算で20mg/日以上ステロイドの全身投与を受けている患者
- ・既にプレドニン換算で20mg未満ステロイドの全身投与を5日間以上継続している患者

DIHS/DRESSの最終診断を皮疹出現から2か月後に実施する理由は、DIHSでは原因薬剤中止後もしばしば症状が遷延し数か月に及ぶ場合も少なくないこと、本症に比較的特徴的なサイトメガロウイルスの再活性化は1か月以降に見られること、原因薬の同定のための検査であるDLSTやパッチテストは初期には陰性のことが多く、2か月後に陽転化することが多いなどの点から、急性期の所見だけではなくその後の経過も含めて判断する必要があるためです。

ご指摘の通り、ステロイド全身投与などの治療がDIHS/DRESSの経過に影響を与える可能性が十分に考えられ、本来ならDIHS/DRESSと診断されるべき症例が、治療による修飾のため、厳密には診断基準を満たさなくなる可能性が懸念されます。従って、本研究では、診断が紛らわしい症例では、全症例について、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」の研究班において、個々の治療内容、臨床症状・経過、検査所見を慎重に検討し、診断を確定する計画です。申請書の「注1）DIHS/DRESSの最終診断について」、及び、研究実施計画書を修正致しました。（申請書 p13、研究実施計画書 p3）

以上

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膚疹の患者で、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膚疹の患者で、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膚疹の患者で、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、 ディスポチップ、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。

重症薬疹



診断



疾患



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。

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、医師が不適当と判断した方。

予想される有害事象：静脈採血に伴う副作用の発生。

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：2017年～2019年 (2年間を予定)
- ・ 被験者数：DIHS/DRESS 2-3症例 (協力施設合計 10-15)、非DIHS/DRESS 10-20症例 (協力施設合計 50-100)
- ・ 主要評価項目：DIHS/DRESSと非DIHS/DRESSの早期判別の有効性 (感度、特異度)
- ・ 副次評価項目：従来の一般血液検査項目との比較 (感度、特異度、ROC解析)

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

【別添 1】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・奈良県立医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」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：

- ・ 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

効能・効果：

- ・ 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いる（文献 6-9）。
- ・ 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、診断基準が確立され、治療法の検討が進められてきた(文献 10-15,22)。DIHS/DRESS では薬剤アレルギーに加え、ヒトヘルペスウイルス (HHV-6、サイトメガロウイルスなど) 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（文献 12-15）。
- ・ 薬疹の治療は、薬疹の型に応じて治療方針が異なる。即ち、SJS/TEN では、ステロイドパルス療法などのステロイド大量療法を施行することが多く、必要に応じて血漿交換療法及び免疫グロブリン大量療法の併用を考慮する。一方、DIHS/DRESS では、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（文献 13-16）。また、紅斑丘疹型薬疹 (MPE) では、抗ヒスタミン薬または短期間のステロイド全身投与にて対処することが多い。
- ・ 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、MPE 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の開発が強く求められている（文献 17-20）。
- ・ 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 の血液中の濃度が 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（文献 14,15,17-20）。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、自動免疫測定装置 HISCL と HISCL®TARC 試薬を用いて血清 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。より早期から、それぞれの患者に適した薬疹の治療を行うことにより、治療効果を向上させ、治療期間を短縮することができる。
- ・ 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。

① <申請医療機関等における実績等について>

- 申請医療機関である奈良県立医科大学で本技術（重症薬疹における血清 TARC 測定の有用性）を評価した結果（文献 2）を示す。HISCL®TARC 試薬の同等品である既承認品のアラポート®TARC 試薬を用いて DIHS/DRESS 患者（11 症例）、SJS/TEN 患者（18 症例）、MPE 症例（15 症例）を評価した結果、DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が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（図 1）、そして血清 TARC 濃度は DIHS/DRESS 患者の治療効果を鋭敏に反映することが明らかとなった（図 2）。本研究で用いたアラポート®TARC 試薬と本先進医療で用いる HISCL®TARC 試薬との相関性は $r=1.00$ ($n=91$) と極めて高く（図 3、添付資料 3）、HISCL®TARC 試薬はアラポート®TARC 試薬の同等品として承認されていることから、先進医療においては奈良県立医科大学で得られた研究結果と同じ試験結果が得られると考えられる。
- したがって、上記の研究結果に基づき HISCL®TARC 試薬を用いて血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上の場合は DIHS/DRESS の可能性を考慮し、さらに、10,000pg/ml 以上の場合には DIHS/DRESS を強く疑い、臨床所見を鑑みて、早期に疾患を判別することが可能となるものと考えられる。

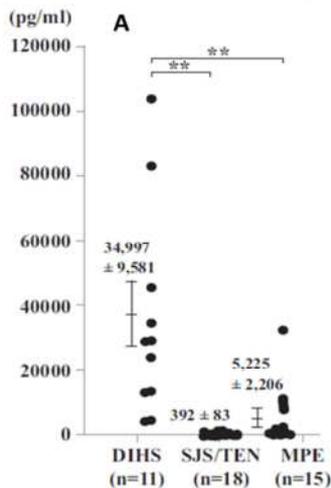


図 1

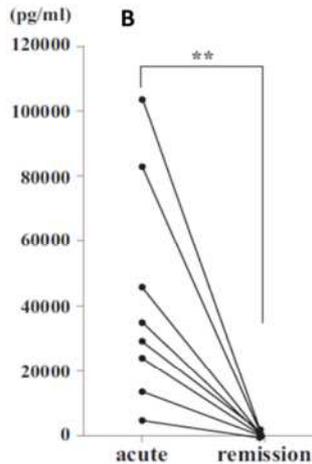


図 2

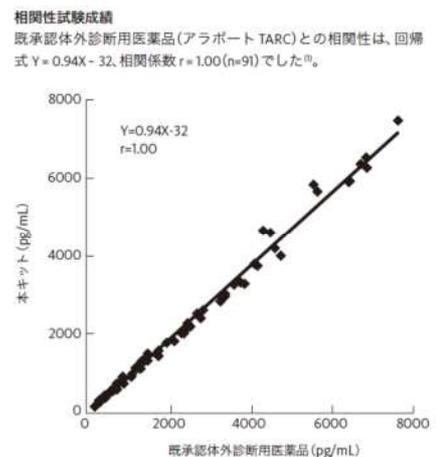


図 3

図 1： DIHS/DRESS 患者、SJS/TEN 患者、MPE 患者の血清 TARC 濃度（文献 2 より転載）

図 2： DIHS/DRESS 患者の急性期と寛解時における血清 TARC 濃度（文献 2 より転載）

図 3： アラポート®TARC 試薬と HISCL®TARC 試薬の相関性試験結果
（添付資料 3、HISCL TARC 試薬の添付文書より転載）

② <文献等において示された有効性>

- 島根大学の臨床研究（文献 3）において、全自動免疫測定装置 HISCL®800 と HISCL®TARC 試薬を用いて重症薬疹患者の血清測定を行い、前述の奈良県立医科大学と同様な結果が得られると報告している。
- 血清 TARC 濃度により、DIHS 患者（6 症例）とその他の重症薬疹患者（合計 78 症例：SJS/TEN 5 症例、MPE 14 症例、EM 37 症例、Erythroderma 5 症例、Toxicoderma 17 症例）を、感度 100% 特異度 92.3% で判別することが報告されている（図 4）。また、血清 TARC は DIHS 患者の治療効果を鋭敏に反映することも示されている（図 5）。

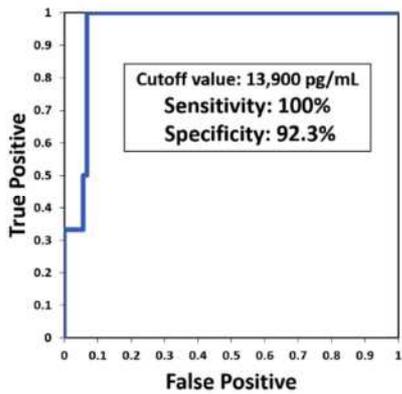


図 4

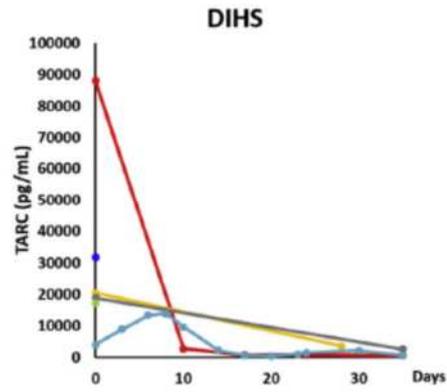


図 5

図 4: ROC カーブ曲線 血清 TARC 濃度による DIHS 診断性能 (文献 3 より転載)

図 5: DIHS 患者の血清 TARC 濃度の変化 (文献 3 より転載)

- ・奈良県立医科大学、昭和大学、杏林大学、横浜市立大学、愛媛大学の重症薬疹が疑われた患者血清を用いて TARC 測定の有用性を評価した結果(文献 4)を示す。薬疹の発症より 15 日以内の患者 (DIHS/DRESS 患者 (30 症例)、SJS/TEN 患者 (15 症例)、MPE 症例 (17 症例)) の血清 TARC 濃度を測定した結果 (図 6a)、DIHS/DRESS 患者では血清 TARC 濃度が高値を示したのに対し、SJS/TEN 患者および MPE 患者の血清 TARC 濃度は低いことが明らかとなった (DIHS/DRESS 患者 30 症例の内訳: 奈良県立医科大学 7 症例、昭和大学 8 症例、杏林大学 6 症例、横浜市立大学 2 症例、愛媛大学 7 症例)。
- ・また、薬疹の発病より 5-10 日の検体に限って評価した結果 (図 6b) においても、15 日以内と同様の結果が得られている。

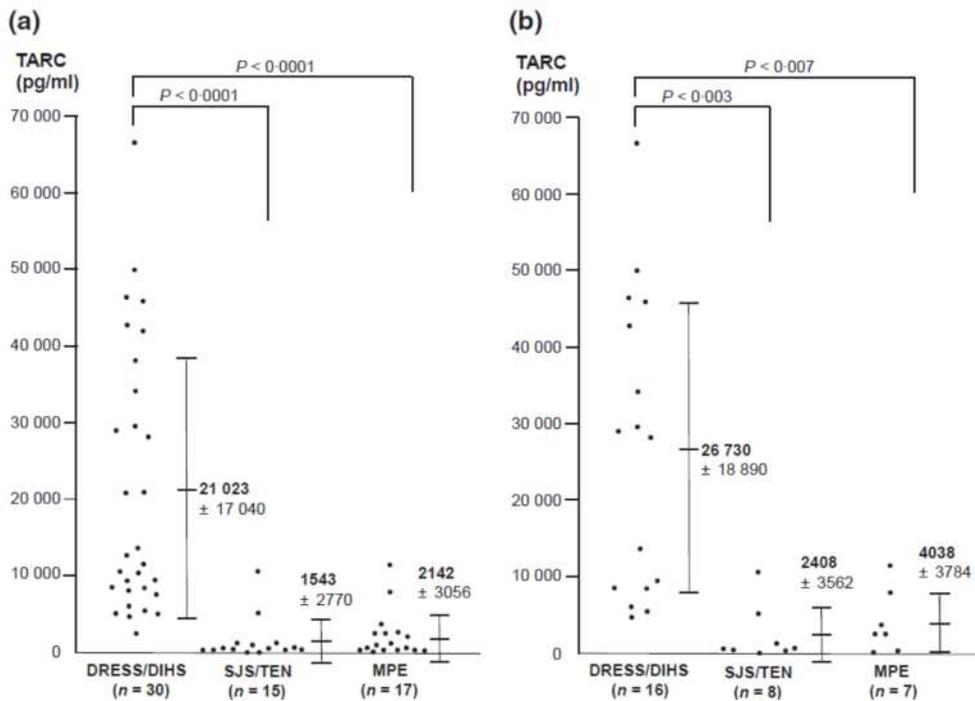


図 6 重症薬疹患者の血清 TARC 濃度 (文献 4 より転載)

(a) 発症 15 日以内の患者

(b) 発症 5-10 日の患者

③ <診断の結果がいかなる治療の選択につながるのか>

本検査（血清 TARC 濃度）と病歴・薬歴・臨床所見・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、具体例を以下に示す。

- 1) 急性期の血清中 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上の場合は DIHS/DRESS の可能性を考慮し、さらに、10,000pg/ml 以上の場合には DIHS/DRESS を強く疑う。血清 TARC 値に加え、他の所見（病歴・薬歴・臨床所見・一般血液検査）も総合的に鑑みて早期診断を行う。DIHS/DRESS と診断される場合には、HHV-6 やサイトメガロウイルス（CMV）の測定を適宜行う。症状に応じてステロイド中等量の全身投与を考慮する。また、CMV 感染に対しては、必要に応じて抗ウイルス薬を投与する。
- 2) TARC が 4,000pg/ml 未満の場合には、DIHS/DRESS 以外の薬疹（SJS/TEN、MPE など）の可能性を念頭において鑑別をすすめる。SJS/TEN では、ステロイドパルス療法など、症状に応じた治療法を選択する。
- 3) ごくまれに DIHS/DRESS と SJS/TEN のオーバーラップ症例が存在するが、その場合の TARC の推移は、現時点では不明である。従って、両方の診断基準を満たす場合には、解析対象外として除外する。オーバーラップ症例の治療については、SJS/TEN に準じた治療を開始することが一般的であるが、DIHS に特有の皮疹の再燃・遷延、多臓器障害の出現・遷延、ヒトヘルペスウイルス再活性化（特に CMV 感染症）に留意し、個々の症例に応じた治療を行うことになる。

注 1) TARC 濃度 4,000pg/ml 以上で DIHS/DRESS の可能性を考慮する根拠について

図 6 において、>4,000pg/ml の患者数が、DIHS/DRESS では 30 例中 29 例（97%）、一方、SJS/TEN では 15 例中 2 例（13%）、MPE でも 17 例中 2 例（12%）となり、4,000pg/ml を境に、DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS を比較的良好に区別できることが判明した。また、図 1 においては、>4,000pg/ml の患者数が、DIHS/DRESS : 11 例中 11 例（100%）、一方、SJS/TEN : 18 例中 0 例（0%）、MPE : 15 例中 5 例（33%）で、MPE が少なからず混入するものの DIHS/DRESS を漏れなくカバーできている。以上の結果から、DIHS/DRESS のほとんどを漏れなく拾い上げるための目安として >4,000pg/ml を設定している。

注 2) 10,000pg/ml 以上の場合に DIHS/DRESS を強く疑う根拠について

>10,000pg/ml の患者数は、図 6 において、DIHS/DRESS : 30 例中 18 例（60%）、SJS/TEN : 15 例中 1 例（7%）、MPE : 17 例中 1 例（6%）、図 1 では、DIHS/DRESS : 11 例中 9 例（81%）、SJS/TEN : 18 例中 0 例（0%）、MPE : 15 例中 2 例（13%）となり、DIHS/DRESS のカバー率は低下するものの、DIHS/DRESS 以外の薬疹の可能性がきわめて低くなる。

上記、注 1)、注 2) から、DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS を見分ける目安として、DIHS/DRESS を広くカバーするためのスクリーニングの基準を >4,000pg/ml とし、非 DIHS/DRESS の混入を抑えて DIHS/DRESS を強く疑う基準として >10,000pg/ml を設定している。

【別添3】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」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

- 1) 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
- 2) 患者に本先進医療に関する事項を記載した説明文書を用いて説明を行い、本人または保護者・親族より文書（記名押印又は署名、同意年月日記載）による同意が得られていること。

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) 既にプレドニン換算で 20mg/日以上ステロイドの全身投与を受けている患者
- 3) 既にプレドニン換算で 20mg 未満のステロイドの全身投与を 5 日間以上継続されている患者
- 4) その他、医師が不相当と判断した方

【別添4】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」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

有効性の評価

- DIHS/DRESS の診断における血清 TARC 検査の有効性を主要評価項目（Primary endpoint）と副次評価項目（Secondary endpoint）の2つの観点から評価する。

主要評価項目（Primary endpoint）：

- DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における血清 TARC 検査の有効性を以下の判定基準にて評価する。

- 感度： DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 4,000pg/ml 以上である確率
有効性の判定基準： 感度 70%以上
- 特異度： 非 DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度が 10,000pg/ml 以下である確率
有効性の判定基準： 特異度 75%以上

注1) DIHS/DRESS の最終診断について

発症（皮疹出現時）から2か月後に、臨床所見や経過を DRESS の診断基準（文献 22）に照らして診断を行う。最終診断に際しては、厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」の研究班にて検討する。特に DRESS score で definite case の基準を満たさない症例（probable case）については、班会議において、治療による症状の修飾の可能性、DIHS の診断基準（文献 10）も踏まえて検討し、最終診断を行う。

DRESS の診断基準（文献 22）

Score	-1	0	1	2	Min	Max
38.5度以上の発熱	No/U	Yes			-1	0
リンパ節腫脹		No/U	Yes		0	1
好酸球増多		No/U			0	2
好酸球数			0.7~1.499×10 ⁹ /L	≧1.5×10 ⁹ /L		
好酸球数（白血球数<4.0×10 ⁹ /Lの場合）			10~19.9%	≧20%		
異型リンパ球		No/U	Yes		0	1
皮疹					-2	2
皮疹の範囲		No/U	>50%			
DRESSを示唆する皮疹	No	U	Yes			
DRESSを示唆する生検所見	No	Yes/U				
臓器障害					0	2
肝障害		No/U	Yes			
腎障害		No/U	Yes			
筋障害/心障害		No/U	Yes			
脾臓障害		No/U	Yes			
他の臓器障害		No/U	Yes			
治癒までの日数≧15日	No/U	Yes			-1	0
他の原因を否定できる			Yes		0	1
抗核抗体						
血液培養						
HAV/HBV/HCV						
クラミジア/マイコプラズマ						
スコアの合計					-4	9

U: unknown/unclassifiable

Final scoreによる判定 <2: no case, 2~3: possible case, 4~5: probable case, >5: definite case

DIHS の診断基準 (文献 10)

1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。
2. 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延する
3. 38°C以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常 : a, b, c のうち1つ以上
 - a. 白血球増多 (11,000/mm³ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1,500/mm³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1~7 全て。非典型 DIHS : 1~5 全て。ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害 をもって代えることができる。

注 2) 感度について (DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度 が 4,000pg/ml 以上である確率)

これまでの評価結果は、奈良県立医科大学 (11/11=100%)、多施設共同研究 (29/30=97%) である。ただし、本試験においては DIHS/DRESS 症例が少ないことによる変動を考慮して感度の評価基準を 70%に設定している。

注 3) 特異度について (非 DIHS/DRESS 患者の血清 TARC 濃度 が 10,000pg/ml 以下である確率)

これまでの評価結果は、奈良県立医科大学 (31/33=94%)、多施設共同研究 (30/32=94%) である。ただし、本試験においてエントリー数が多いと考えられる MPE 患者に限って評価すると奈良県立医科大学 (16/17=94%)、多施設共同研究 (13/15=86%) であることを考慮して特異度の評価基準を 75%に設定している。

注 4) SJS/TEN、MPE の診断について

本研究において DIHS/DRESS の主な対照疾患となる SJS/TEN、MPE について、これらの診断基準を以下に示す。

SJS の診断基準

主要所見 (必須)

1. 皮膚粘膜移行部 (眼, 口唇, 外陰部など) の広範囲で重篤な粘膜病変 (出血・血痂を伴うびらん等) がみられる。
2. 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮, 膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の 10%未満である。但し, 外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。
3. 発熱がある。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。
5. 多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) を除外できる。

副所見

1. 紅斑は顔面, 頸部, 体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず, 中央が暗紅色の flat atypical targets を示し, 融合傾向を認める。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感, 自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため, 種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見 5 項目を全て満たす場合、SJS と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

TEN の診断基準

主要所見 (必須)

1. 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10%を超える水疱・びらんがみられる。外力を加えると表皮が容易に剝離すると思われる部位はこの面積に含める。(なお、国際基準に準じて体表面積の 10~30%の表皮剝離は、SJS/TEN オーバーラップと診断してもよい)
2. 発熱がある。
3. 以下の疾患を除外できる。
 - ・ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS)
 - ・トキシックショック症候群
 - ・伝染性膿痂疹
 - ・急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)
 - ・自己免疫性水疱症

副所見

1. 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で、その特徴は隆起せず、中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である。紅斑は顔面、頸部、体幹優位に分布する。
2. 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
3. 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
4. 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましい。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見 3 項目の全てを満たすものを TEN とする。全経過を踏まえて総合的に判断する。

MPE の診断について

典型的には、大小の紅斑や紅色小丘疹がほぼ対照的に全身性、播種性に生じる。すべての薬疹中で最も頻度の高い病型である。DIHS や SJS/TEN も発症初期にはこの病型を呈することがあるが、その後の経過で鑑別可能である。

副次評価項目 (Secondary endpoint) :

- ・ DIHS/DRESS と非 DIHS/DRESS との鑑別における従来的一般血液検査(好酸球数、白血球数、CRP、肝機能、腎機能等) に対する血清 TARC 検査の優位性を以下の方法で評価する。
 - 1) 感度、特異度、正確度の比較
(血清 TARC 濃度 4,000pg/ml と 10,000pg/ml の 2 つのカットオフ値での比較)
 - 2) ROC 解析による AUC の比較

安全性の評価について

- 本検査は、薬疹診療において通常実施する採血検体の一部（血清 30 μ L）を用いた検査であり、本検査を実施することにより患者への新たな負担はほとんどなく、特記すべき有害事象もないものと考えられる。
- 万一、採血に伴い被験者に健康被害が生じた場合には、可能なかぎりの治療を行う。

**【別添5】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」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： 先進医療の承認日から2年間

予定症例数： 奈良県立医科大学病院で「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」の内、DIHS/DRESS 症例および非 DIHS/DRESS 症例の予定症例数は以下のとおりである。

- 1) DIHS/DRESS 症例： 2-3 症例
(協力施設症例数合計：10-15 症例)
- 2) 非 DIHS/DRESS 症例： 10-20 症例 (SJS/TEN、MPE 等)
(協力施設症例数合計：50-100 症例)

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	DIHS/ DRESS	(自) 2015年6月29日	軽快	カルマバゼピン内服開始約3か月後に全身紅斑と発熱が出現。TARC 28,710pg/ml。ステロイド 30mg 内服を開始。皮疹、発熱は軽快し、ステロイドを漸減中止するも再燃なし。HHV-6 再活性化あり。
年齢 73 歳 性別 女		(至) 2015年8月19日		
整理番号 2	DIHS/ DRESS	(自) 2015年9月29日	軽快	カルマバゼピン内服開始約2か月後に発熱、その後紅斑が出現。TARC 26,420pg/ml。ステロイド 30mg 内服を開始。皮疹、発熱は軽快し、ステロイドを漸減中止するも再燃なし。HHV-6 再活性化あり。
年齢 39 歳 性別 男		(至) 2015年10月16日		

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 3	紅皮症型 中毒疹	(自) 2013年11月18日	軽快	初診の10日前より39度の発熱が出現。5日前より全身に紅斑落屑が出現。TARC 76,830pg/ml。ステロイド 30mg 内服治療を開始し、皮疹、発熱は軽快。HHV-6 再活性化なし。
年齢 71 歳 性別 女		(至) 2013年12月22日		

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：

- 一般的には有効性の評価としては評価群 50-100 症例（DIHS/DRESS 患者）と対象群 50-100 症例（DIHS/DRESS 以外の重症薬疹患者）が必要であると考えられるが、本試験の対象である DIHS/DRESS は薬剤による極めて稀な重篤副作用疾患であることから十分な症例数を短期間で評価することは困難である。
- 厚生労働省 薬疹研究班の DIHS の患者数推計結果（文献 21）では、2012 年の 1 年間に DIHS で全国の病院を受診した患者数は典型 DIHS 220 人であると報告されている。したがって、多数の DIHS 症例による本技術の有効性の評価を実施することは極めて難しい。
- しかし、既に重症薬疹に対する血清 TARC 検査の臨床的有用性については、奈良県立医科大学（DIHS/DRESS 患者 7 症例）のみならず、島根大学医学部附属病院（DIHS 6 症例）、その他の大学（昭和大学（8 症例）、横浜市立大学（2 症例）、杏林大学（6 症例）、愛媛大学（7 症例）の DIHS/DRESS 患者）にて全て同様の結果（文献 2-4）が得られていることから、本試験においては少数の DIHS/DRESS 患者 10-15 症例と DIHS/DRESS 以外（SJS/TEN、MPE 等）の薬疹患者 50-100 症例を用いて、血清 TARC 検査の有効性の確認を実施することは妥当であると考えられる。評価症例数の妥当性については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と体外診断用医薬品プロトコル相談（臨床性能試験）を行い、本試験の妥当性について合意を得ている。（参考資料「体外診断用医薬品プロトコル相談（臨床性能試験）の相談記録」）
- また、本技術の導入により重症薬疹患者の QOL を大きく向上させることは明らかであり、保険収載の早期実現が強く望まれていることから、試験期間を 2 年と設定している
（本申請内容に示す全自動免疫測定装置 HISCL と HISCL@TARC 試薬は既に本邦において薬事承認されており、血清 TARC の迅速検査の成熟度は高いことから、直ちに重症薬疹の診療に用いることが可能である。）
- なお、本試験は厚生労働省厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）：重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」の医療機関と協力して実施する予定である。

【別添6】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画 (検査の場合は、検査概要)

- 1) 血清 TARC 迅速検査の対象患者の選択
 - ・ 皮膚科専門医は「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、被疑薬を中止の上、治療法の選択を行う。

【別添7】「血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名： 血清 TARC 迅速測定法を用いた重症薬疹の早期診断	
適応症： 皮膚科専門医が重症あるいは重症化の可能性があるかと判断した汎発型皮膚疹の患者で、かつ薬疹が疑われるもの	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 皮膚科 ）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 皮膚科専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 10 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 皮膚科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 皮膚科医2人以上（うち1人は経験年数10年以上の皮膚科専門医）
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：内科医が1人以上常勤
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（臨床検査技師）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 100 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（皮膚科当直、オンコール対応でも可）・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： 当該医療機関で初めて実施する際に開催する。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	DIHS/DRESS の診断については、厚生労働省「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班」にて検討の上、最終診断を行うため、診療情報を研究班に提供すること。

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。