

【2020-6】 早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

☐ 未承認医療機器等 (欧米承認品)
 ☐ 適応外医療機器等 (欧米承認品)
 ☒ 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)		
学会 (団体) 名	日本眼炎症学会	
代表者	氏 名	園田 康平
	所 属	
学会 (団体) 連絡先	住 所	〒169-0075 東京都新宿区高田馬場 2-4-7 スタッフルームタケムラ (有) 内 日本眼炎症学会事務局
	T E L	03-5287-3801
	F A X	03-5287-3802
	E-mail	jois_sec@staffroom.jp
1-2. 要望に係る担当者 (必須)		
担 当 者	氏 名	
	所 属	
担当者連絡先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
1-3. 関連する学会 (団体) 名		
学会 (団体) 名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
学会 (団体) 名		
代 表 者	氏 名	
	所 属	
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ☒ ① 海外での承認状況等について確認している
- ☒ ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ☒ ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ☒ ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ☒ ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優 先 順 位	1 位 (全 1 要望中)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製 造 国	日本
	製 品 名	ヘルペス・梅毒・トキソプラズマ症 病原体検出キット
	企 業 名	株式会社 島津製作所
	備 考	研究用試薬 (2020/12/10 PMDA プロトコル相談準備面談済、2021 年春～医師主導臨床性能試験施行予定)
要 望 す る 適 応 疾 患	感染性ぶどう膜炎疑い (下記病原体 9 項目を病因とするもの)	
	欧米承認なし	
使用目的	主要病原性ウイルス (ヘルペスウイルス 1-6 型、HTLV-1)、梅毒トレポネーマ及びトキソプラズマ病原体の同時検出。感染性ぶどう膜炎の診断補助。	
機 器 の 概 要	眼内液 (前房水または硝子体液) 中の病原体 (6 種のヒトヘルペスウイルス (単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型)、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、梅毒トレポネーマ、トキソプラズマ原虫の核酸を同時検出するマルチプレックス・リアルタイム PCR キット (添付①②)。アカデミア開発技術 (凍結乾燥・固相化技術) に島津製作所の直接 PCR 技術を組み合わせることで、20 μL と微量な眼内液で検査可能であり、簡便 (核酸抽出・試薬計量不要)・迅速 (前処理なし、 XXXXXXXXXX 、添付③) である。専用機器は不要で、COVID19 で全国に普及した汎用型リアルタイム PCR 機器に対応する。眼科微量検体・病原体に対応できる体外診断用医薬品は国内外になく、研究用試薬は、先進医療「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅	

	速診断（PCR 法）」にて 26 施設に普及（準備中含め全国 31 都道府県）する一方、有害事象は生じておらず、安全性が高い（添付④, ⑤）。大手検査センターでの受託検査も含め十分な使用実績がある（添付⑥）。 【出典】 ・ 島津製作所ウェブサイト取扱説明書（添付①②） ・ Ophthalmology, 2020（添付③） ・ 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 PCR 施行状況に関する実態調査. 日本眼科学会雑誌 2019（添付④） ・ 先進医療全国調査 2019: 第 74 回日本臨床眼科学会シンポジウム発表・論文化中（添付⑤） ・ LSI メディエンス検査項目解説（添付⑥） 【構成部品】（別紙 外観図および別添様式 1） ・ ■■■PCR 用 DNA 増幅酵素■■■とプライマー・プローブ各種（標的項目増幅用オリゴヌクレオチドおよび末端標識された検出用オリゴヌクレオチド）が固相化されたリアルタイム PCR 用 8 連 ストリップチューブ ・ キャップ ・ PCR 反応バッファーが入ったマイクロコニカルチューブ 【動作原理】 加水分解プローブ法■■■によるリアルタイム PCR 法 ・ 検体の採取方法： 前房水は外来また手術時に、眼表面を消毒後、手術顕微鏡下で房水ピペット等を用いて採取する。硝子体は眼表面を消毒後、手術顕微鏡下で硝子体手術時に採取する。 ・ キットの調製方法： 前房水または硝子体液 20μL を PCR 反応液に添加し、ピペッティングにて攪拌。 上記(1)を、チューブストリップに各 20μL ずつ分注する。 上記(2)にキャップを取り付けた後、ボルテックスで 5 秒間攪拌後、スピンドウン。 FAM・ROX の蛍光に対応するマルチプレックス・リアルタイム PCR 装置にセットし、反応開始■■■。								
国内における類似医療機器	☐ 有 ☒ 無 国内外に類似品はない 【類似医療機器の概要】（類似医療機器がある場合は、該当する製品ごとにすべて記載してください。） <table border="1"> <tr> <td>製品名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>承認番号</td> <td></td> </tr> <tr> <td>企業名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>要望品目との違い</td> <td></td> </tr> </table>	製品名		承認番号		企業名		要望品目との違い	
製品名									
承認番号									
企業名									
要望品目との違い									

	要望品目の前世代品や、要望する適応疾患に対して同じ目的で使用する医療機器など、該当する類似医療機器がある場合は、要望品目との違いが明確になるように記載してください。
--	--

2-3. 海外での承認状況

- 該当するものにチェックし、必要事項を記載してください。
- 製品が複数ある場合はそれぞれ記載してください。

☐ 米国

承認年月日	
PMA / 510K / HDE Number	
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☐ 欧州

CE マーク年月日	
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☒ 欧米未承認

国内開発試薬であり、欧米で承認申請をしていない(米国特許申請中)。

- ☒ ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ☐ ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ☒ ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

(論文1・添付③) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	Multiplex Solid-Phase Real-Time Polymerase Chain Reaction without DNA Extraction: A Rapid Intraoperative Diagnosis Using Microvolumes. Nakano S, Tomaru Y, Kubota T, Takase H, Mochizuki M, Shimizu N, Sugita S; Direct Strip Polymerase Chain Reaction Project Groups. Ophthalmology. 2020 Sep 26: S0161-6420(20)30933-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.028. Online ahead of print.
試験・研究デザイン	多施設・ケースシリーズ研究
対象	511 検体

目的	感染性ぶどう膜炎の病原体検出試薬は国内外になく、眼科研究室のある施設にて限定的に行う定量 PCR が眼科のゴールドスタンダードであった。本品の基礎データ(安定性・再現性・検出下限等)および、定量 PCR と本品の一致率、相関性について、国内外 18 施設で検証を行った。 なお、当初は臨床性能試験として準備したが、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX論文とした。PMDA プロトコル相談対面助言準備面談で、眼科検体の稀少性を鑑み、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXについて対面助言での検討事項とする予定とした。
結果	- 既存の研究用定量 PCR に対して陽性一致率 98.8%-100%，陰性一致率 99.8%-100%，κ 係数 0.969-1.000，$p < 0.001-0.031$）と良好で、コピー数の相関性も良好（$\rho = 0.748$，$p < 0.001$）であった。 - 本品の最小検出感度は 25 copies/well で、定量 PCR と同等であった。 - 定量 PCR は用手操作 57 分・検査時間 90 分、検者間変動 63.6%だが、本品は初心者も結果が安定（1.8%）した。 - 定量 PCR は 100μL/項目を要し、本品は 20μL/9 項目と採取時の侵襲性が大幅に低下する。

（論文 2・添付④）

書誌事項	我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 polymerase chain reaction 施行状況に関する実態調査 高瀬 博，中野 聡子，杉田 直，外園 千恵（日本眼感染症学会理事長・当時），後藤 浩（日本眼炎症学会理事長・当時），望月 學 日本眼科学会雑誌（日本眼科学会の機関紙）123：764-770，2019
試験・研究デザイン	アンケート調査
対象	全国の大学病院，基幹研修施設，日本眼炎症学会と日本眼感染症学会の評議員が所属する計 151 施設（回答率 87%）、および当時の先進医療施行 10 施設（回答率 100%）
目的	感染性ぶどう膜炎に対する眼内液 polymerase chain reaction（PCR）の施行状況の実態を明らかにする。
結果	- 先進医療は 4 年 6 か月間で 409 件施行された。 407 例（99.5%）で有効と評価された。 - 有害事象の報告は 1 例もなかった。

2-4. 国内の承認内容

（適応外医療機器等のみ記載してください。）

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	（要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。）

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

眼感染症は QOL (Quality of Life : 生活の質) に生涯影響する重要疾患である。虹彩、毛様体、脈絡膜を主座とするぶどう膜炎で、感染性は約 15%を占める(添付⑥)。感染性ぶどう膜炎の原因はウイルス、細菌、寄生虫と多岐にわたり、治療法も異なる。臨床所見のみでは鑑別困難であり、診断の遅れは不可逆的な視覚障害を生じ、本人・介護者の生活に著しい影響を及ぼす。また、非感染性ぶどう膜炎とも所見が類似し、これらに対する抗炎症・免疫抑制治療で急激に悪化するため、TNF 阻害薬使用指針(添付⑦)では、感染性ぶどう膜炎(梅毒性ぶどう膜炎、眼トキソプラズマ症、ヘルペスウイルスぶどう膜網膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎等)で悪化あるいは重篤な転帰を辿る可能性があるので使用しないと明記されている。しかし、感染性ぶどう膜炎を除外するために眼内液に対して確立された検査キットは国内外になく、研究用途の定量リアルタイム PCR 検査ができない施設では、主治医の主観による臨床診断や、時に重篤な合併症を生じる治療的診断に頼らざるを得なかった。

【出典】

- ・ Jpn J Ophthalmol. 2012(添付⑦),
- ・ 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル (第 2 版) (添付⑧)

3-2. 治療対象患者数

約 4,000-10,000 人

【推定方法】

1. 2009 年全国調査(36 の大学病院)ぶどう膜炎患者 3,830 名。
2. 眼炎症学会・眼感染症学会会員施設・大学病院・基幹病院を対象とした全国調査(回答率 86.8%)で、感染性ぶどう膜炎に対する PCR 検査は 2018 年当時、半年間で 1,616 件(3,232 件/年換算)に施行されていた。
3. 先進医療「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断 (PCR 法)」統計では、COVID19 による PCR 機器普及の影響もあり、2017.7 月-2018 年.6 月の 193 例から、2019.7 月-2020 年.6 月は 487 件と約 2.5 倍に増加した。

以上から、約 4,000-10,000 件と推測した。

【出典】

1. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012(添付⑦)
2. 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 PCR 施行状況に関する実態調査. 日本眼科学会雑誌 2019(添付④)
3. 先進医療全国調査 2019: 第 74 回日本臨床眼科学会シンポジウム発表・論文化中(添付⑤)

3-3. 既存の治療方法

キット化された眼科用 PCR 検査試薬は国内外になく、保険適応の試薬もない。一部の施設、外注で研究用試薬による定量 PCR 検査が行われている。

【出典】

- ・我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 PCR 施行状況に関する実態調査. 日本眼科学会雑誌 2019(添付④)

- ・ ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)

3-4. 既存の治療方法の問題点

【問題点】

様々な研究用試薬を用いた定量 PCR 検査は手法も統一されておらず施設間比較ができず、繁雑で、研究室検査に留まっていた。

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

☐ 治験の実施 今後、臨床性能試験を実施予定(2021 年春に PMDA との対面助言予定【出典】臨床性能試験研究計画書・添付⑩)

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	
治験プロトコルの概要	
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	
検索日	
検索式	
検索結果	

☐ 海外における臨床試験等

(論文●※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	
試験・研究デザイン	(システマティック・レビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等、エビデンスレベルが分かるように記載してください。)
対象	(対象症例について、症例数を含めて記載してください。)
目的	(試験・研究の目的について、評価項目、達成基準等を含めて記載してくだ

	さい。)
結果	

☒ 日本における臨床試験等

(論文1・添付③・再掲) 本先行多施設研究は当初臨床性能試験とする予定であったが、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX論文のみで発表した。眼科検体の稀少性を鑑み、本研究のXXXXXXXXXX PMDA と協議中。

書誌事項	Multiplex Solid-Phase Real-Time Polymerase Chain Reaction without DNA Extraction: A Rapid Intraoperative Diagnosis Using Microvolumes. Nakano S, Tomaru Y, Kubota T, Takase H, Mochizuki M, Shimizu N, Sugita S; Direct Strip Polymerase Chain Reaction Project Groups. Ophthalmology. 2020 Sep 26: S0161-6420(20)30933-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.09.028. Online ahead of print.
試験・研究デザイン	多施設・ケースシリーズ研究
対象	511 検体
目的	感染性ぶどう膜炎の病原体検出試薬は国内外になく、眼科研究室のある施設にて限定的に行う定量 PCR が眼科のゴールドスタンダードであった。本品の基礎データ(安定性・再現性・検出下限等)および、定量 PCR と本品の一致率、相関性について、国内外 18 施設で検証を行った。 なお、当初は臨床性能試験として準備したが、 XXXXXXXXXX 論文とした。PMDA プロトコル相談対面助言準備面談で、眼科検体の稀少性を鑑み、 XXXXXXXXXX について対面助言での検討事項とする予定とした。
結果	- 既存の研究用定量 PCR に対して陽性一致率 98.8%-100%，陰性一致率 99.8%-100%，κ 係数 0.969-1.000，$p < 0.001$-0.031) と良好で、コピー数の相関性も良好($\rho = 0.748$，$p < 0.001$)であった。 - 本品の最小検出感度は 25 copies/well で、定量 PCR と同等であった。 - 定量 PCR は用手操作 57 分・検査時間 90 分、検者間変動 63.6%だが、本品は初心者も結果が安定 (1.8%) した。 定量 PCR は 100μL/項目を要し、本品は 20μL/9 項目と採取時の侵襲性が大幅に低下する。

4-3. 先進医療における実施状況

☒ 先進医療B

先進医療の名称	先進医療 A「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断 (PCR 法)」
---------	--

適応疾患	感染性ぶどう膜炎：豚脂様角膜後面沈着物もしくは眼圧上昇の症状を有する片眼性の前眼部疾患（ヘルペス性角膜内皮炎またはヘルペス性虹彩炎が疑われるもの）、または網膜に壊死病巣を有する眼底疾患（急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎または進行性網膜外層壊死が疑われるもの）
効果	感染性ぶどう膜炎の迅速診断・早期治療、不要な治療による副作用の防止、医療費削減
実施施設	26 施設で届出済。他、11 施設で症例集積中など、申請準備中。 東京都 東京医科歯科大学医学部附属病院 鳥取県 鳥取大学医学部附属病院 大分県 大分大学医学部附属病院 宮城県 東北大学病院 島根県 国立大学法人 島根大学医学部附属病院 福岡県 九州大学病院 東京都 東京医科大学病院 東京都 東京大学医学部附属病院 福井県 国立大学法人 福井大学病院 京都府 京都府立医科大学附属病院 群馬県 群馬大学医学部附属病院 福岡県 久留米大学病院 愛媛県 愛媛大学医学部附属病院 茨城県 筑波大学附属病院 東京都 順天堂大学医学部附属順天堂医院 高知県 高知大学医学部附属病院 佐賀県 佐賀大学医学部附属病院 岡山県 川崎医科大学附属病院 愛知県 名古屋大学医学部附属病院 広島県 広島大学病院 北海道 旭川医科大学病院 宮崎県 宮崎大学医学部附属病院 東京都 国立国際医療研究センター病院 埼玉県 自治医科大学附属病院さいたま医療センター 東京都 東邦大学医療センター大森病院 愛媛県 愛媛大学医学部附属病院
実施期間と実施件数	2014 年～2020 年 6 月までの統計で 1268 件。 【出典】 ・ 先進医療全国調査 2019:第 74 回日本臨床眼科学会シンポジウム発表・論文化中(添付⑤)
実績	・ 先進医療は 2013 年度から 4 年 6 か月間で 409 例施行され、407 例(99.5%)で有効と評価された。

	- 有害事象の報告は1例もなかった。 【出典: 2013 年度～2017 年度調査】 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 PCR 施行状況に関する実態調査. 日本眼科学会雑誌 2019(添付④) - 先進医療は 2013 年度～2019 年度で 1268 件施行され, 1266 例 (99.8%) で有効と評価された。 - 有害事象の報告は1例もなかった。 【出典: 2013 年度～2019 年度調査】 - 先進医療全国調査 2019:第 74 回日本臨床眼科学会シンポジウム発表・論文化中(添付⑤)
--	---

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

☐ 米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

☐ 欧州

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

☒ 日本

ガイドライン名	ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)
発行元	日本眼科学会雑誌(日本眼科学会の機関紙) 123: 635-696,2019
要望内容に関連する記載箇所とその概要	診療における PCR 法全般についての記載あり。(本品は PCR 試薬のひとつである。) ぶどう膜炎に対する診断と治療を兼ねた硝子体手術 細菌性眼内炎や真菌性眼内炎などでは切除された硝子体を用いた病

	原微生物の培養，塗沫鏡検などの検索が行われる．ウイルス性ぶどう膜炎では polymerase chainreaction(PCR)法によるウイルス DNA の検出が試みられる． (p 650) ヘルペス性前部ぶどう膜炎の重要な検査所見 ・ 診断目的には通常前房水が用いられるが， polymerase chain reaction(PCR)による DNA の検出や特異抗体の測定が有用である． (p 651) ヘルペス性前部ぶどう膜炎の鑑別 ・ 隅角を観察すると健眼に比べ 患眼の 色 素 脱 失 がみられ，所見的には PosnerSchlossman 症候群(ポスナー・シュロスマン症候群)と区別が困難である．このため PCR によるウイルス DNA の同定が必要になる． ヘルペス性前部ぶどう膜炎の代表症例 ・ ポスナー・シュロスマン症候群の疑いで紹介 (中略) ，初診時の前房水 PCR で CMVDNA が検出されたが，他のヘルペスウイルス DNA は検出されなかった．CMV 虹彩毛様体炎と診断(p 652) 急性網膜壊死の重要な検査所見 ・ PCR により眼内からヘルペスウイルス DNA を検出する． (p 654) 急性網膜壊死の代表症例 ・ 左眼前房水を採取して PCR によるウイルス DNA 検索を行ったところ，VZV が検出された．アシクロビルとステロイド薬の全身投与を施行(p 654) サイトメガロウイルス網膜炎の重要な検査所見 ・ PCR 法を用いた前房水や硝子体液中の CMV ゲノムの証明． (p 656) サイトメガロウイルス網膜炎の鑑別すべき疾患 ・ 急性網膜壊死や進行性網膜外層壊死など他のヘルペス性ぶどう膜炎との鑑別が必要な場合は，PCR により積極的に眼局所からのウイルスゲノムの証明を行う． (p 656) Fuchs 虹彩異色性虹彩毛様体炎 ・ CMV 虹彩毛様体炎は白色の角膜後面沈着物が少数付着し，多くは ・ 高眼圧を伴い軽度の前房細胞を認め，本症との鑑別に迷うことがある．CMV 虹彩毛様体炎の診断には前房水を用いた PCR が有用で，CMV-DNA の同定で鑑別される． (p 667) Posner-Schlossman 症候群 ・ CMV による虹彩毛様体炎では角膜浮腫などの角膜病変ははっきりせず，白色の角膜後面沈着物が数個付着し，多くは高眼圧を伴い，軽度の前房細胞がみられる．隅角を観察すると健眼に比べ患眼の色素脱失がみられることがあり，所見的にはポスナー・シュロスマン症候群と区別がつかないことがある．両者の鑑別は前房水を用いた PCR で CMV-DNA を検出することによって行う． (p 668)
--	---

	Posner-Schlossman 症候群の代表症例 - ヘルペスとの鑑別のために同意のもと前房水を採取し、PCR を施行したが、HSV や CMV などのヘルペスウイルス DNA は検出されなかった。(p 669) 水晶体起因性ぶどう膜炎の鑑別 - 水晶体起因性ぶどう膜炎では前房水から病理組織学的に水晶体成分を検出することで、感染症では細菌培養検査や PCR で菌を検出することで鑑別される。(p 670)	
--	---	--

5. 要望の妥当性について

5-1. 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

☒ 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

【根拠】（3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。）

【優位性】

手技簡便で検査の迅速性・操作性向上。微量検体対応による検体採取時の侵襲性低下。(添付③)

定量 PCR： 用手操作 57 分・検査 90 分、ばらつき（変動係数 63.6%）。眼内液量 100μL/1 項目。

本法： XXXXXXXXXX、安定した結果（変動係数 1.8%）眼内液量 20μL/9 項目。

【意義】

- 既存法では対応できなかった感染性ぶどう膜炎主要病原体(添付⑨)を全て検査できる。
- 汎用型機器に対応し簡便で、結果の変動も少ない。また、用手操作が少なく感染性検体に対する曝露が少ない(安全性が高い)ため、研究室ではなく病院検査部や検査センター(添付⑥)で検査可能である。
- 微量検体に対応で眼内液採取時の侵襲性が低下し、角膜内皮障害などの失明を来す合併症を防止可能。

【出典】

- Ophthalmology, 2020 (添付③)
- Am J Ophthalmol. 2019 (添付⑪)
- LSI メディエンス検査項目解説 (添付⑥)

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

5-2. 適応疾病の重篤性

☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）

☒ 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 その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】（3. に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾

病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上の位置付けについても併せて記載してください。)

ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)に引用された研究では、ヘルペスウイルスによる急性網膜壊死の 53.8%(56 眼)が視力 0.1 以下と予後不良で(添付⑫)、サイトメガロウイルス角膜内皮炎の 39.4%(43 眼)が角膜内皮機能を維持できず、角膜移植に至るものもあった(添付⑬)。また、HTLV-1 関連ぶどう膜炎は 14.3%(10 人)で HTLV-1 関連脊髄症を合併し重篤化することがある。梅毒は 2010 年以降急激に患者数が増加し、HIV 患者に合併したものは 53%が神経梅毒を合併し、特に、診断まで 1 か月を要した場合に予後不良であった(添付⑭)。トキソプラズマ症も免疫不全状態で眼病変も重篤化しやすい(添付⑮)。いずれも治療法が確立しており(添付⑨)、診断キットによる迅速診断が普及すれば、予後改善が期待できる。

ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)ではヘルペス性前部ぶどう膜炎、急性網膜壊死の診断や、ポスナー・シュロスマン症候群、フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎の鑑別に PCR が有用とされているが、既存の保険診療の診断キットは、存在しないため記載はない。

【出典】

- ・ ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)
- ・ Jpn J Ophthalmol. 2013(添付⑫)
- ・ Br J Ophthalmol. 2015(添付⑬)
- ・ Sex Transm Infect. 2016(添付⑭)
- ・ Am J Ophthalmol. 2004(添付⑮)

6. 導入に際しての状況 (※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

- ・ 2013 年度から現在まで、全国 26 施設で使用されているが、有害事象の発生はない。
- ・ 本品は通常の PCR の手技をさらに簡便化したものであり、一般的な検査施設にて測定可能な仕様であることから、特段の要件は不要と考える。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- ・ なし

6-2. 使用する医師への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

- ・ 検体採取手技は、従来法(定量 PCR)と同じで、かつ、保険診療で認められた検査(D 4 1 9 - 2 眼内液(前房水・硝子体液))と同じ手技である。この検査に医師への要件はない。
- ・ 保険適応の PCR 検査キットこそ国内外になかったが、研究用試薬を用いた PCR 自体は眼科では 2000 年頃から広く使用されている(添付⑯)。
- ・ 2018 年の全国調査で、感染性ぶどう膜炎に対する眼内液 PCR は 101 施設(77%)で施行され、その 30% は自施設検査、70%は外注検査(検体採取・判定は自施設)であった。また、6 か月間の PCR 施行件数

は 1,616 件で、そのうち 674 件(42%)が網羅的 PCR であった。つまり、PCR は 2018 年時点で、77% の施設の眼科医師が常用しているものあり、検査、判定方法は熟知している。本品は、定量 PCR の手技を簡便化したものであることから、特段の要件は不要と考える。

【出典】

- ・ ぶどう膜炎診療ガイドライン(添付⑨)
- ・ Jpn J Ophthalmol. 2020(添付⑩)
- ・ 我が国の感染性ぶどう膜炎診断目的の眼内液 PCR 施行状況に関する実態調査. 日本眼科学会雑誌 2019(添付④)

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- ・ なし

6-3. 研修・トレーニング

☒ 必要 ☐ 不要

【必要／不要と思われる理由】

- ・ 遺伝子検査の知識や経験を全く持たない場合、検査結果の判定を誤る可能性がありうるので、本品の使用にあたっては、遺伝子検査の知識、経験を有した技術者の指導を受けて検査を実施すること。
- ・ 先進医療では、メーカーまたは大分大学担当者により、1 時間程度の研修・トレーニング(Web 含む)を行っている。操作方法の説明書、映像などの研修資料は大分大学ホームページに掲載され、トレーニング環境が整っている。
- ・ 標準作業手順書、試薬等管理台帳等も、大分大学ホームページに公開されており、入手可能である。
- ・ 精度管理のための陽性・陰性コントロールが発売されている(研究用試薬)。

【出典】

大分大学ホームページ 研修資料案内・標準作業手順書等_公開資料(添付⑪⑫)

<http://www.med.oita-u.ac.jp/ganka/pcr/index5.html>

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- ・ なし

6-4. 診療ガイドラインの策定

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

- ・ PCR は 2018 年時点で、77% の施設の眼科医師が常用しているものあり、本品は、定量 PCR の手技を簡便化したものであることから、特段の要件は不要と考える。
- ・ すでに、ぶどう膜炎診療ガイドラインで、診療における PCR 法全般についての記載がある。(本品は PCR 試薬のひとつである。) また、現在、本要望提出者の高瀬博を座長として、ぶどう膜炎診療ガイドライン第 2 版が策定中である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

- ・ なし

6-5. 学会による使用症例の収集

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

- ・ 2013 年度以降の長期にわたって、先進医療、先行多施設研究で多数の症例集積がある。先進医療では全国 26 施設で使用されているが、99%以上で有効、かつ有害事象はないため、有効かつ安全に使用できると考えられる。

【対象とする使用症例】

☐ 全例 ☐ 一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

6-6. その他学会が取り組むべき事項

(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

7. 国内の開発状況

7-1. 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
企業名	株式会社 島津製作所
企業に関する情報	住所：〒604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1番地 [redacted] [redacted] [redacted]

7-2. 国内での開発状況

【学会等から企業に対する開発要請の有無】

☒ 有 ☐ 無

【要請の時期】(複数回実施した場合は、全て記載してください)

【結果】

【1回目】2017年12月から打ち合わせを開始し、日本眼炎症学会(後藤浩理事長・当時、望月學元理事長)、日本眼感染症学会(外園千恵理事長・当時)から、厚生労働省保険局長・医政局長・保険局医療課長・医政局経済課長宛に学会要望書を出す準備を行い、文面を完成させた。また、2017年夏に、企業担当者と共に、臨床性能試験実施について東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センターへの支援相談、プロトコル作成は株式会社CTDへの依頼相談を行った。2018年12月に学会要望書の理事への最終回覧にあたり、企業に開発スケジュール提出を求めたが、できなかったとの回答であった。理由としては、[redacted]

、次回改定迄に学会要望書は提出に至らなかった。

【出典】

- ・ 感染性ぶどう膜炎 PCR 保険収載_学会要望書・未提出(添付⑨)

【2 回目】2019 年 1 月 16 日に臨床性能試験について、企業同行で RS 戦略相談事前面談を行った。眼科臨床検体は微量で収集が困難、かつ稀少感染症もあることから、臨床性能試験と論文を兼ねる計画で、必要検体数、収集した検体の保管方法について相談した。面談では、先進医療の実績があり、検体収集も進んでいることから、次回は直接プロトコル相談準備面談に進むことを勧められた。そのため、先進医療主幹施設である東京医科歯科大学の高瀬らで企業に最終製品の提供を求めたが、まだ検討事項があり、難しいとの回答であった。他企業への導出、分業は不可とされた。そのため、臨床性能試験で想定する方法で評価した結果で、論文発表のみを行い、眼科で最もインパクトファクターが高い雑誌へ掲載された。海外の施設からの研究用試薬として入手希望の問い合わせもあったが(米国・ブラジル・フランス・イスラエル・南アフリカ・中国・ドイツの眼科)、国内承認前で販売困難であった。

【出典】

- ・ Ophthalmology, 2020(添付③)

【3 回目】約 2 年間進展がなかったが、論文掲載により、国内の先進医療導入施設が急増し、「令和 3 年度 AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム」シーズ preB または B について東北大学臨床研究推進センター開発推進部門の協力を得られることになった。申請に必要な PMDA プロトコル相談対面助言について、まず準備面談を 2020 年 12 月 9 日に行い、企業も参加した。但し、とのことで、企業の負担を軽減するため、相談費用およびプロトコル作成(株式会社アクセライズ)はアカデミアが負担し、臨床性能試験は医師主導(参加施設の無償協力体制)で構築した。すべく、プロトコル相談対面助言もアカデミアで対応している。検体収集も順調である。しかし、不透明とのことである。

(開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。)

- | | |
|--|--------------|
| ☐ 承認申請済み | 承認申請年月日： |
| ☐ 承認申請準備中 | 承認申請予定時期： |
| ☐ 承認申請検討中 | 検討状況・検討内容： |
| ☐ 治験実施中 | 治験計画届の提出年月日： |
| ☒ 承認申請予定なし | 理由：枠外に記載。 |

理由：

本キットは先進医療として実績があり、優れた多施設臨床試験成績が論文公表され、医療ニーズが高い。

株式会社島津製作所主導で国内(2019年)・米国(2020年)に特許出願済で、製造販売の意向がある。しかし、RS 戦略相談事前面談時は(2019年1月16日)、企業に薬事申請の経験がなく進展できなかった。今回、COVID-19 に対する Ampdirect™ 2019-nCoV 検出キット(2020年9月8日承認)にて[]体外診断用医薬品製造販売[]などの社内体制を構築、薬事[]した。しかし、本キットの実用化には課題がある。

1. []

(解決策) 先行多施設臨床研究(2015～2018年, 18施設, 511検体)の実績と枠組を持つアカデミアが臨床性能試験を主導し(橋渡し研究戦略的推進プログラム補助事業申請)、2020年12月10日にPMDA プロトコル相談準備面談・臨床性能試験(企業同行)を行った結果に基づき、プロトコルを完成(添付⑩)、2020年2月に主幹施設である大分大学 IRB の承認を得た。対面助言に提出予定である。

【出典】

- ・ 臨床性能試験研究計画書(添付⑩)
2. 臨床性能試験開始までに[]臨床性能試験への最終製品供給体制を整える必要がある。全国調査で算出した対象患者数にて[]されるも、先進医療時点では全額患者負担で、[]。薬事承認の展望が開けない状況では、本試薬の薬事申請に関する社内体制構築が進展困難とされている。
- (解決策) 関連学会より本要望書を提出、実用化を加速化。

7-3. 学会による協力

- ・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。

☒ 可

☐ 否

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

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】

- ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。

【その他要望の妥当性に関するコメント】

(記載例)

- ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。
- ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。

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

8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)

- ・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。

8-4. 結論

可／保留／不可

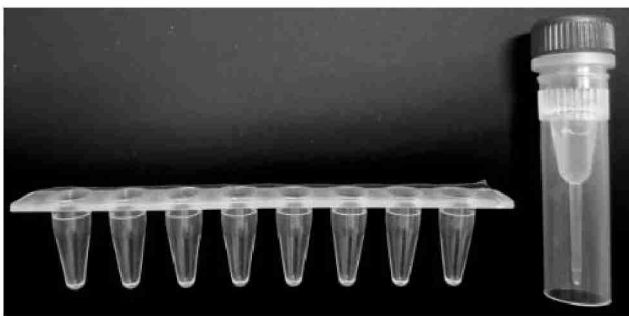
【保留又は不可の理由】

- ・ 外観図



(島津製作所 ヘルペス・梅毒・トキソプラズマ症 病原体検出キット ウェブサイトより引用)

- ・ PCR 用 8 連チューブストリップ・PCR 反応液



(Nakano et al. Ophthalmology, 2020 より引用)