

第29回先進医療会議(平成27年4月2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	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)
328	多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断	同種および自己造血幹細胞移植後においてウイルス感染症が疑われる患者	6万8千円 (ウイルス定性検査:2万2千円 ウイルス定量検査:4万6千円) (※1回施行時の費用)	284万5千円	123万円	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担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。
 ※3 原則として15日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

- 【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： 宮坂 信之 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後 ウイルス感染症の早期診断
適 応 症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有 効 性	☒ 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	☒ 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 度 成 熟 度	☒ 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）	☒ 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。 ☒ 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、 ☒ 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	☒ 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： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： _____

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	多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後 ウイルス感染症の早期診断	
適 応 症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）	
有 効 性	☒ A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 ☐ B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 ☐ C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。	
安 全 性	☒ 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 度 成 熟 度	☒ 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）	☒ 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。 ☐ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。	ウイルス遺伝子検査は普及しているが、本技術（多項目同時）は普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☒ 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	☒ 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： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：本技術の主たる機器（PCR装置）は米国や欧州で承認されている。本法による診断技術の向上は明らかであるが臨床的意義（予後など）は今後の検討を要する。	

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 宮坂 信之

技術委員：

先進医療名及び適応症：多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断 同種および自己造血幹細胞移植後においてウイルス感染症が疑われる患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ (血液内科又は小児科)・不要
資格	☒ (血液専門医、造血細胞移植認定医又は小児血液・がん専門医)・不要
当該診療科の経験年数	☒ (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	☒ (1) 年以上・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 (5) 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	☒ (血液内科又は小児科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	☒ 不要 具体的内容：内科で実施の場合は血液内科が4人以上、小児科で実施の場合は小児血液内科医4人以上で、そのうち最低1名は血液内科専門医又は造血細胞移植専門医又は小児血液・がん専門医を有する者とする。
他診療科の医師数 注2)	☒ 不要 具体的内容：高度な感染症の治療ができる（透析、呼吸管理、ICU 管理）
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ (薬剤師、臨床工学技士、臨床検査技師)・不要
病床数	☒ (200 床以上)・不要
看護配置	☒ (7 対 1 看護以上)・不要
当直体制	☒ (当直 1 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	☒ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ 不要
倫理委員会による審査体制	☒ 不要 審査開催の条件：必要に応じて事前に開催する
医療安全管理委員会の設置	☒ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ (50 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）	フローサイトメトリー検査ができる（外注でも可）PCR 機器がある。

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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）・ <u>不要</u>
その他（上記以外の要件）	

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。

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断
適 応 症：同種および自己造血幹細胞移植後においてウイルス感染症が疑われる患者
内容： （先進性） ・造血幹細胞移植後は強い免疫不全状態にあるので、感染症のうちウイルス感染の診断は重要であり、診断の遅れが脳炎や間質性肺炎などの重篤な臓器障害に進展することも稀ではない。この分野における現状は、多くの医療施設では、外部の検査機関に委託されている。ウイルスを検出するための検査は抗体法とPCR法で行われているが、検査結果が得られるまでに数日間を必要とし、迅速な対応ができないのが大きな問題である。 ・また、ウイルス感染が疑われても原因ウイルスを推定することは、典型的なものを除いては困難であり、多種類ウイルスのスクリーニングが必要である。 ・この問題を解決するために少量検体で短時間のうちに多項目ウイルス検査を行うことのできる検査システムを開発した。12種類（HSV-1、HSV-2、VZV、EBV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、CMV、BK V、JCV、Parvo-B19、HBV）のウイルスを同時にスクリーニングし約3時間で結果が得られ、早期診断に通じるところに先進性と新規性がある。 （概要） <u>1）移植後多項目迅速ウイルス PCR 検査のタイミング</u> 造血幹細胞移植を受けた患者において a)発熱、b)咳・呼吸困難、c)黄疸・肝障害、d)出血性膀胱炎、e)意識障害、f)発疹、g)下痢・血便および腹痛の症状が出現した際に、血中ウイルス検査を実施する。 <u>2）多項目迅速ウイルス PCR 検査の方法</u> ・分離した血漿から自動核酸抽出装置で DNA を抽出後、あらかじめ、12 種類のウイルスに対する primer-mix を含む PCR 試薬と混合し、PCR 反応を行う。PCR 終了後、LightCycler®を用いた解離曲線分析により各ウイルスを識別する。これにより 12 種類のウイルスの有無が同時に決定できる。検査時間が DNA ウイルスであれば 75 分で検出できる。また、同じ 12 種類のウイルスに関してリアルタイム PCR 法（定量検査）を同時に行い、多項目迅速定性ウイルス PCR 法における正確度を、陽性的中率、および陰性的中率を算出することによって評価する。 <u>3）ウイルス感染症の診断</u> ウイルスが検出されたら、臨床症状、身体所見、画像診断、および臨床検査（血液、尿、髄液、喀痰、および肺胞洗浄液などの検査）により、ウイルス血症かウイルス病かの診断を行う。 （効果） ・造血幹細胞移植後に発熱、皮疹、肝機能障害、呼吸器症状などが出現した時点で、直ちにウイルス解析を行うので、多くの場合はウイルス血症の段階で診断ができることが予想され、早期先制攻撃的治療により“ウイルス血症”から臓器障害を伴う“ウイルス病”への進展を阻止できる可能性が高い。例えば、HHV-6脳炎に関しては、症状が出現してから治療開始までの時間が短いほど生存率が高いと報告されており、当検査は治療開始までの時間を大幅に短縮できる。早期診断と早期治療により、ウイルス感染症に伴う移植合併症を減少させる効果が期待される。

(先進医療にかかる費用)

【定性セット（スクリーニングセット）】

①DNAウイルス属迅速PCR検査（網羅的/multiplex PCR）

12 種類のDNAウイルスをセットとしてmultiplex PCRにて行う。

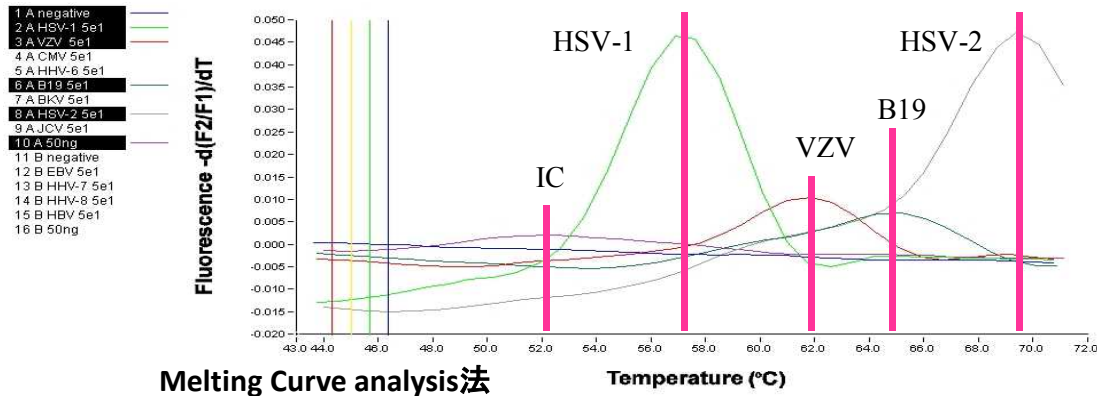
機器償却費が414円、人件費が7,640円、医療材料・医薬品費が13,884円となり、DNAウイルス属迅速PCR検査（網羅的/multiplex PCR）における患者自己負担分の合計金額は21,938円となる。

②定量検査（定量的PCR/Real-Time PCR）

定量検査（定量的PCR/Real-Time PCR）の費用として機器償却費が414円、人件費が7,432円、DNA抽出費用1,457円、12ウイルス当たり医療材料・医薬品費36,444円を加えた合計金額45,747円が患者自己負担分となる。

以上、①②の合計、67,685円が本先進医療の患者負担額となる。

多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断



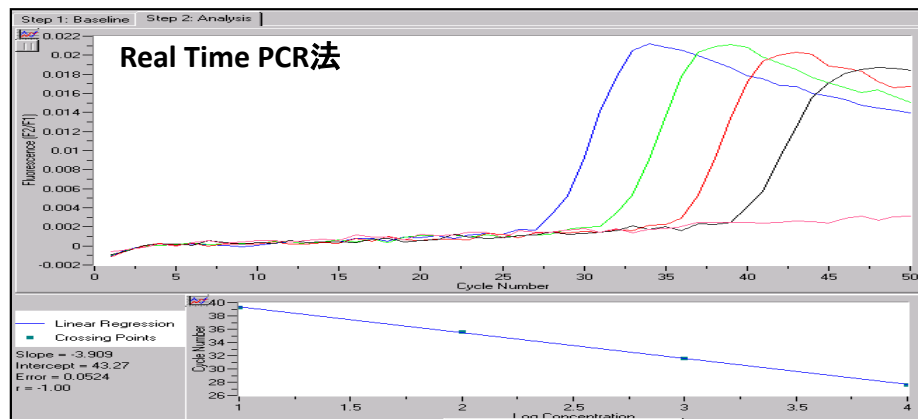
HSV-1、HSV-2、VZV、EBV、CMV、HHV-6、HHV-7、HHV-8、Parvo B-19、JCV、BKV、HBVの12種類のウイルスを同時半定量的に検出できる。(2時間以内)



多項目迅速ウイルスPCR法の正確性の評価

↓
陽性的中率、陰性的中率、感度、特異度、
偽陽性率、偽陰性率の算出

↑
リアルタイムPCR法(従来法)との比較



迅速性(2時間以内)

感度:30copy/tube

汎用性:各ウイルスのsubtypeも網羅

安全性:閉鎖系で作業者がウイルス暴露がない

(1)主要評価項目

多項目迅速ウイルスPCR法の正確度の検定
—陰性的中率、陽性的中率—

(2)副次評価項目

①全生存(OS)率

②臨床的感度

③免疫能の回復とウイルス感染症の相関

④GVHDの程度と頻度とウイルス感染症の相関

⑤ウイルス血症からウイルス感染症への進展頻度

⑥移植細胞ソースとウイルス感染症頻度

⑦各ウイルス感染症と臨床症状の相関

保険収載までのロードマップ

多項目迅速ウイルスPCR法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断

試薬の基本性能試験

日和見感染症として重要かつ頻度が高い12種類のウイルスを同時多項目PCR検査を行う試薬を開発。

感度・特異度・cross reactionの有無などの基本性能試験を行い、検査プロトコルを作成した。

病原微生物の網羅的検査系の開発と応用。医薬品の品質管理とウイルス安全性。p.287-294, 2011.

欧米での臨床試験

同時に複数ウイルスを検査、治療介入を行った試験は存在しない。CMV、HHV-6に関しては、PCRにてウイルス血症の早期診断、早期治療により感染症への進展を減少させた。

Blood 103 p2003-2008;2004
BMT 45 p129-136;2010

先行臨床研究(自験例)

血液疾患患者の肺障害、肝障害時に網羅的ウイルス解析を行い、起炎ウイルスが複数存在することを明らかにした。リアルタイムPCR法と比較し、感度、健常人での各ウイルスの陽性率(不顕性感染)を報告した。

Internal Medicine. 2013; 52:201-211.

造血幹細胞移植後のウイルス感染症の動態に関する研究: 厚生労働科学研究費補助金 再生医療等研究事業 サイトカインによる増幅培養臍帯血による臍帯血移植の臨床試験 平成19年度 総括・分担研究報告書。p.31-38, 2008.

今回の先進医療

対象: 造血細胞移植を受けた患者

目的: 造血細胞移植後、定期的に本試薬を用いて網羅的ウイルス検査を行い、従来法であるReal Time PCR法を同時に行い、定性試験の正確性を評価する。

副次評価:

- ①全生存(OS)率
- ②臨床的感度
- ③免疫能の回復とウイルス感染症の相関
- ④GVHDの程度と頻度とウイルス感染症相関
- ⑤ウイルス血症からウイルス感染症への進展頻度
- ⑥移植細胞ソースとウイルス感染症頻度
- ⑦各ウイルス感染症と臨床症状の相関

有用性の確認

保険収載の申請

企業による診断薬のキット化

体外診断薬としての
キット化
大量生産体制の整備

体外診断薬の
薬事申請

体外診断薬の
薬事承認

当該技術の欧米での現状

- ・薬事承認: 米国(有[○]無[○])、欧州(有[○]無[○])
- ・ガイドライン記載: (有[○]無[○])
- ・進行中の臨床試験: (有[○]無[○])

【別添 1】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・医療法人社団 神鋼会 神鋼病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添 2】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」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

①背景と目的

同種および自己造血幹細胞移植後の患者においては、長期にわたり免疫不全状態が持続する。これらの患者では、幼少期に感染後、不顕性に持続保持していたサイトメガロウイルスなどヘルペスウイルス属の再活性化が起これ、適切な治療を受けないと臓器障害を伴うウイルス感染症に進展し死に至ることがある。造血幹細胞移植後に再活性化するウイルスとして、ヒト単純疱疹ウイルス 1、2（HSV-1、HSV-2）、水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）、EB ウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、ヒトヘルペスウイルス 6 型、7 型（突発性発疹症の原因ウイルス）（HHV-6、HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス 8 型（カポジ肉腫の原因ウイルス）（HHV-8）、BK ウイルス（BKV）、JC ウイルス（進行性多巣性白質脳症の原因ウイルス）（JCV）、パルボウイルス（伝染性紅斑の原因ウイルス）（Parvo-B19）、および再活性化により劇症肝炎を引き起こすことのある B 型肝炎ウイルス（HBV）などが知られている。しかし、移植後のどの時期およびどの状態でウイルスが再活性化するのか、再活性化するウイルスは複数なのか否かは十分に明らかにされていない。さらに、ウイルスが再活性化し、ウイルス血症が起きてからウイルス量が増加し、臓器障害を伴うウイルス感染症（ウイルス性肺炎、脳炎、髄膜炎など；以後、ウイルス病と呼ぶ）となるまでの時間経過、症状、および検査データとの関連は不明の点が多く、実際の移植医療の現場ではウイルス病に進展してしまうことが少なくない。よく研究された移植後 CMV 感染症に関しては、CMV ウイルス病の発症率は約 30 %、CMV ウイルス血症は 50-67 %の症例で認められている。ウイルス血症の段階で抗ウイルス薬による早期先制治療を行った臨床研究においては、CMV ウイルス病を 5 %に抑制できたと報告されている。

従って、このような患者においては定期的に体内のウイルスモニタリングを行い、必要に応じて抗ウイルス薬の投与などの早期治療が不可欠である。しかし、現在、保険診療にてこれらのモニタリングを行うとすれば、ウイルス特異的 IgG のペア血清診断やウイルス特異的 IgM の検出などの方法があるが、移植時には抗体産生が抑制されていることに加え、結果を得るまでに時間がかかり、リアルタイムに治療を行うための診断には役立たない。また、ウイルス PCR 検査は検査会社によっては研究的に測定するサービスを行っているが、その費用は各医療機関が負担している。例えば、外注検査でこれらの項目をすべて依頼すれば、1 回約 25 万円の費用と約 3 日～1 週間の検査期間を必要とする。これらの問題を解決するため、本申請者らは次項に示すような多項目迅速ウイルス検査法を開発した。本研究の目的は、実臨床でウイルス感染症の罹患率も加味して、この多項目迅速ウイルス検査法の陽性的中率および陰性的中率を算出し、その有用性を証明することにある。

②多項目迅速ウイルス PCR 検査法の特徴と新規性

本検査は異なる蛍光プローブを用い、1 キャピラリーあたり 3～6 種類のウイルスゲノムを同時に PCR により増幅し、PCR 産物を外に取り出すことなくそのまま hybridprobe と呼ばれる多色蛍光プローブと反応させ、FRED 法（Fluorescence resonance energy

transfer：蛍光共振エネルギー伝達）の原理により T_m 値（2 本鎖 DNA の解離温度）がウイルス毎に異なることを利用して増幅されたウイルスを検出することができる。この反応はすべてキャピラリーと呼ばれるガラス管内で行われるため、空気中に含まれる真菌孢子など他の微生物の混入や検査施行者の感染のリスクが軽減されるメリットがある。これまでの検討では、1 キャピラリーあたり 30 copy のウイルスを検出できる感度を持ち、今回検出できる 12 種類のウイルスは全ての遺伝子型（例えば HHV-6 であれば HHV-6A 型、HHV-6B 型や肝炎であれば A 型から G 型）を適当な共通配列プローブを選ぶことにより、各ウイルスの亜型も網羅できる特徴がある。血液だけではなく髄液、尿、喀痰、気管支肺胞洗浄液、消化管組織などの検体でも測定することが可能である。従って当該施設においては、本検査法によって HHV-6 髄膜脳炎の確定診断が症状発現以前に行えるようになっており、その結果、死亡例や後遺症併発症例はほとんどなくなっている。

③多項目迅速ウイルス PCR 検査の適応と方法

今回、免疫不全症の代表的モデルとして血液疾患のため造血細胞移植（自家、同種骨髄、同種末梢血幹細胞移植、臍帯血移植）を受けた患者を対象とし、移植後 a) 発熱、b) 咳・呼吸困難、c) 黄疸・肝障害（T-Bil. 2.0 mg/dl 以上、AST>60 IU/ml、ALT>60 IU/ml）、d) 出血性膀胱炎、e) 意識障害、f) 発疹、g) 下痢・血便・腹痛の臨床症状が現れた時に、血液検体の多項目迅速ウイルス PCR 法を実施する。本ウイルス解析法は定性試験である網羅的ウイルス解析と、リアルタイム PCR を用いたウイルス定量試験の 2 つで構成されるが、ウイルス定量試験の感度および特異度は確立されているので、ウイルス定量結果をもとに本定性試験の正確度を評価し、当該多項目迅速ウイルス PCR 検査の総合的陽性的中率および陰性的中率を算出する。すなわち、この多項目迅速ウイルス PCR 法が臨床的に真に有用であるか否かを評価する。

④期待される効果

上記病態において、同時に 12 種類の DNA ウイルスの有無を約 4 時間（DNA 抽出 1 時間、測定 3 時間）で測定することができるので（後述の検査計画参照）、ウイルス感染の早期診断が可能である。このことにより、早期に抗ウイルス薬や免疫グロブリン製剤の投与を行うことができ、一方、無駄な抗生剤の投与を回避することができる。すなわち、感染症診断と治療をこれまでよりの確に行うことが可能で、ウイルス血症からウイルス病への進展を予防することに貢献できる。

また、これまでサイトメガロウイルスや帯状疱疹ウイルス以外の免疫不全状態に再活性化するウイルスの臨床症状、ウイルス量と重症度の相関、あるいは重複ウイルス感染の頻度などは十分に解明されていなかった。また、ウイルス血症からウイルス病への進展を阻止する pre-emptive therapy を将来的に実施するためにも、本ウイルス解析法の感度、特異度、陽性的中率、および陰性的中率の算出は多項目迅速ウイルス定性試験の正確度を評価する上で、重要な指標となる。

【別添 3】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」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

同種および自己造血幹細胞移植適応のある患者で以下の基準を満たすものとする。

- 1) 移植の種類は自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植、同種骨髄移植、同種末梢血幹細胞移植、および臍帯血移植。
- 2) 年齢基準は設けない。
- 3) 移植前処置の種類に制限を設けない。
- 4) GVHD 予防方法に制限を設けない。
- 5) informed consent (IC) が文書で得られている患者（同意説明文書別添）。

患者が未成年の場合は保護者からも IC を得る。

【別添 4】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」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

(1) 主要評価項目

多項目迅速ウイルス定性 PCR 法の正確性の評価、およびリアルタイム PCR 法との比較による臨床的ウイルス感染の陽性的中率および陰性的中率

(2) 副次評価項目

①全生存（OS）率

②多項目迅速ウイルス定性 PCR 法の検出感度の算出、すなわち試験管的感度テスト(copy/試験 tube)から血漿 1 ml 中における最低検出ウイルスコピー数

③ウイルス血症とウイルス病の頻度

④免疫能の回復とウイルス血症・ウイルス病の頻度

⑤GVHD の程度とウイルス血症・ウイルス病の頻度

⑥移植細胞ソース（自家移植、同種末梢血幹細胞移植、骨髄移植、臍帯血移植）とウイルス血症・ウイルス病の頻度

⑦各ウイルス検出と臨床症状の関係：a)発熱、b)咳・呼吸困難（血液とともに痰も採取）、

c)黄疸・肝障害（T-Bil. 2.0 mg/dl 以上、AST>60 IU/ml、ALT>60 IU/ml）、d)出血性膀胱

炎（血液、尿を採取）、e)意識障害、f)発疹、g)下痢・血便・腹痛とウイルス検出の関係

先進医療として実施するウイルス解析は原則 1 回で、上記症状出現時に実施されるものであるが、医学的理由から追跡ウイルス解析が複数回必要になる場合がある。この場合の検査費用は、多項目迅速ウイルス定性試験に関しては先進医療として算定し、定量検査については研究費から拠出するものとする。なお、同一患者で複数回のウイルス検査が行われた場合、その複数の検査結果もデータ解析に加える。

【別添 5】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」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：なし

予定症例数：なし

なお、新規申請医療機関である当院においては、本検査法の有用性を示すため、移植を行う患者に対し 50 回ほどのウイルス PCR 解析を行えば、陽性的中率、陰性的中率などの目標値を算出できると考えられる。その結果は学術誌に論文の形で発表することを検討している。

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 年齢 49 歳 性別 男・ 	急性骨髄性白血病/ ヒトヘルペスウイルス-6 型ウイルス (HHV-6) 脳炎 (移植前) / サイトメガロウイルス (CMV) 感染症 (汎血球減少症)	(自) 2012. 1. 30 (至) 2012. 6. 1	無病 生存	急性骨髄性白血病に対する地固め療法中に意識障害を来した。MRI は異常なかったが、髄液および血液から本法により HHV-6 が検出され、HHV-6 脳炎と診断。foscavir による治療の結果、後遺症なく、その後に造血細胞移植が行えた。移植後の血球生着後、汎血球減少がみられたが、血中より CMV が検出され、ganciclovir を投与した結果、血球回復し、退院した。
整理番号 2 年齢 63 歳 性別 男・ 	急性リンパ性白血病/ サイトメガロウイルス (CMV) 血症/ ヒトヘルペスウイルス-6 型ウイルス (HHV-6) 血症 (無症状)	(自) 2012. 2. 27 (至) 2012. 5. 3	その後、 白血病再 発で死 亡	Ph+ALL に対し、臍帯血移植を行った。B 型肝炎キャリアのため、移植による HBV 量のモニタリングを行い、entecavir 内服により、安全に移植できた。また生着後 HHV-6 および CMV ウイルス血症を認めたが、ガンマグロブリン製剤の投与によりウイルス病の発症を防ぐことができた。
整理番号 3 年齢 51 歳 性別 男・ 	急性骨髄性白血病/ サイトメガロウイルス (CMV) 感染症 (汎血球減少症) / アデノウイルス出血性膀胱炎	(自) 2014. 1. 24 (至) 2014. 3. 10	無病 生存	TBI+CY の前処置のもと、HLA 一致の姉より同種末梢造血幹細胞移植を行った。Day 11 で生着。生着後、CMV ウイルス血症あり、それによる汎血球減少が出現し、ganciclovir 投与により血球は回復した。また血尿が出現し、尿よりアデノウイルスが検出された。ガンマグロブリン製剤投与により、血尿および症状は軽快した。

整理番号 4	急性骨髄性白血病/ ヒトヘルペスウイルス-6 型ウイルス (HHV-6) 血症	(自) 2013. 9. 25 (至) 2013. 12. 20	無病 生存	急性骨髄性白血病の第 2 寛 解期に臍帯血移植を施行し た。移植後、ウイルス量の モニタリングを行い、移植 後 12 日目に血液の HHV-6 が 陽性化し、定量にて 2.0×10^5 copy/mL 検出。foscavir 投与を開始し、移植後 18 日 目に HHV-6 のウイルス量が、 5.9×10^2 copy/mL に減少し たため、投与を終了した。
年齢 67 歳 性別 男・女				
整理番号 5	難治性急性骨髄性白 血病/ヒトヘルペス ウイルス-6型ウイル ス (HHV-6) 血症	(自) 2013. 11. 19 (至) 2014. 6. 15	無病 生存	難治性急性骨髄性白血病に 対して、骨髄破壊の前処置 にて骨髄移植を行った。移 植後 11 日目に好中球が生 着。18 日目に血液中の HHV-6 が陽性化し、定量にて 4.1×10^5 copy/mL 検出された ため、foscavir 投与を開始 した。移植後 39 日目に 4.3×10^3 copy/mL に減少したた め、投与を終了した。その 後ウイルス量のモニタリン グを行い、HHV-6 の消失を確 認した。
年齢 47 歳 性別 男・女				
整理番号 6	難治性再発性悪性リ ンパ腫/B型肝炎ウイ ルス (HBV) による肝 炎 (移植前: HBs 抗 原陰性、HBc 抗体陰 性、HBV-DNA 陰性)	同種移植後 外来通院中	無病 生存	難治性悪性リンパ腫に対し て、血縁者間末梢血幹細胞 移植を施行。移植後、皮膚、 口腔内の慢性 GVHD 症状が持 続し、プレドニン内服中、 移植後 10 か月目に肝酵素の 上昇を認め、多項目迅速ウ イルス PCR 法を行ったとこ ろ、定性検査にて HBV が陽 性であり、定量にて、HBV 7.2×10^4 copy/mL 検出された。 直ちに entecavir 投与を開 始し、肝炎は重症化するこ となく、1 か月後に HBV-DNA の消失を確認した。
年齢 65 歳 性別 男・女				

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および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		(自) 年 月 日 (至)		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2	本申請案件は検査法のため、効果がなかった例というの はございません。また、安全上の問題についても発生 0 例のた め、事例としてはございません。			
年齢 歳 性別 男・女				

	整理番号 3		(自)			
	年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日			
他 例 (病名ごとに記載すること)						

【別添 6】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療（検査）計画

上記（（5. 被験者の適格基準及び選定方法））1)～4)を満たし、説明が十分になされて、同意書が文書で得られた患者を本先進医療の適応とし、登録票に登録する。

- ・分離した血漿から自動核酸抽出装置で DNA を抽出後、あらかじめ、12 種類のウイルスに対する primer-mix を含む PCR 試薬と、個々のウイルスを識別するための hybriprobe-mix を特殊な毛細管（キャピラリー）中に注入する。この場合、両者が混合しないようにあらかじめミネラルオイルで区画した後、PCR 反応を行う。PCR 終了後、毛細管を遠心することにより PCR 産物と probe を反応、発色させてウイルスを検出する。この場合、各ウイルスに hybridize させた probe をある特定の温度で解離するよう設定してあるので、LightCycler®を用いた融解曲線分析により各ウイルスを識別できる。これにより HSV-1、HSV-2、VZV、CMV、HHV-6、BKV、JCV、Parvo-B19 からなる A セットと、EBV、HHV-7、HHV-8、HBV からなる B セットの 2 本の毛細管で、12 種類のウイルスが同時検索できる。検査時間が DNA ウイルスであれば 75 分で検出できる。

なお、以上のようなキャピラリー法ではなく、96 穴ストリップに PCR 試薬を固相化し、同様に蛍光 hybridize された probe を発色させ、高性能リアルタイム PCR 装置で検出させる方法においても同じ原理を用いており、解析可能である。

また、同種類のウイルスに関してリアルタイム PCR 法を同時に行い、多項目迅速ウイルス定性 PCR 法における正確度を、感度、陽性的中率および陰性的中率を算出することによって評価する。

- ・ウイルス解析のタイミングは上記のとおり、発熱、咳嗽、呼吸困難、肝機能障害、下痢、意識障害などが認められる場合、直ちに血液検体のウイルス解析を行う。

なお、検査精度と品質を保つため、始業前に機器較正を毎日行い、人為誤差や機器間誤差を最小限にするため、検査結果の信頼度テストを定期的に行う。また、プラスミドによるポジティブコントロールの結果を毎回参照することにより、検査結果の妥当性が評価できるような体制を取ることにする。

【別添 7】「多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断」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

先進医療名及び適応症： 『多項目迅速ウイルス PCR 法を用いた造血幹細胞移植後ウイルス感染症の早期診断』 同種および自己造血幹細胞移植後においてウイルス感染症が疑われる患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	②（血液内科又は小児科）・不要
資格	②（血液専門医、造血細胞移植認定医又は小児血液・がん専門医）・不要
当該診療科の経験年数	②（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	②（1）年以上・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（5）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	②（血液内科又は小児科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	②・不要 具体的内容：内科で実施の場合は血液内科が 4 人以上、小児科で実施の場合は小児血液内科医 4 人以上で、そのうち最低 1 名は血液内科専門医又は造血細胞移植専門医又は小児血液・がん専門医を有する者とする。
他診療科の医師数 注 2)	②・不要 具体的内容：高度な感染症の治療ができる（透析、呼吸管理、ICU 管理）
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	②（薬剤師、臨床工学技士、臨床検査技師）・不要
病床数	②（200 床以上）・不要
看護配置	②（7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	②（当直 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査（24 時間実施体制）	②・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・② 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	②・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：必要に応じて事前に開催する

医療安全管理委員会の設置	☒ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☒ 要（ 50 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）	フローサイトメトリー検査ができる（外注でも可）PCR 機器がある。
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件）	

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。