

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	全血中の熱帯熱マラリア HRP-2 抗原及び全マラリア抗原の検出
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患: マラリア 使用目的: マラリアを疑う症状(発熱、頭痛など)を呈する患者におけるマラリアの診断補助(患者全血中の熱帯熱マラリア原虫 HRP-2 抗原及び全マラリア原虫の抗原の検出)
対象診断薬 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象診断薬: BinaxNOW Malaria 輸入企業名: アリーア メディカル(株)
外国承認状況	米国: 2007 年 2 月 22 日付 510k 取得 【適応】 マラリア感染の徴候・症状を呈する対象者の全血中(静脈および穿刺 EDTA キャピラリー血中)の熱帯熱マラリア抗原の検出(熱帯熱マラリアに特異的な HRP- II 抗原および全マラリア抗原を検出対象物質としておりマラリア感染の診断補助および熱帯熱マラリア感染の鑑別の補助)。 注) 陰性結果では鏡検法により確認が必要 注) 無症候者を対象としたスクリーニングには適していない。 欧州: 2003 年 11 月 7 日付 CE マーク取得 【適応】 マラリア感染の徴候・症状を呈する対象者の全血中(静脈および穿刺 EDTA キャピラリー血中)の熱帯熱マラリア抗原の検出(熱帯熱マラリアに特異的な HRP- II 抗原および全マラリア抗原を検出対象物質としておりマラリア感染の診断補助および熱帯熱マラリア感染の鑑別の補助)。 注) 陰性結果では鏡検法により確認が必要 注) 無症候者を対象としたスクリーニングには適していない。
【対象医療機器の概要】 本品の測定原理は、イムノクラマトグラフィー法を用いており、全血(静脈血、穿刺血)を検体と	

して用い血中の熱帯熱マラリア HRP-2 抗原および全マラリア共通抗原の検出を行うものである。

構成としては、テストデバイス(結果判定に使用するもの)、試薬 A、キャピラリー管で構成されているが、梱包されているテストデバイスではストリップをコントローラー、T1、T2 領域に分類しており、T1 領域には、熱帯熱マラリアに特異的なヒスチジンリッチプロテイン II (HRP-2)に対する抗 HRP-2 抗原モノクローナル抗体(マウス)、T2 領域にはヒトに感染する 4 種類のマラリアに共通の全マラリア共通抗体に対する抗マラリア抗原モノクローナル抗体(マウス)が固相されており、コントローラー内に含まれているサンプルパッドには、それぞれ抗原に対する抗体を結合した金コロイド粒子(金コロイド結合抗マラリア抗体)が含まれている。

検出系では、検体がサンプルパッドに添加されると、検体中の各抗原とサンプルパッド中の金コロイド結合抗マラリア抗体が結合、テストストリップ下部に試薬 A が添加されると、抗原—抗マラリア結合抗体の複合体がテストストリップに沿って展開し、テストストリップのアック領域に固相された各抗体に補足されることにより、テストラインが形成され、結果判定が可能となる。

【対象疾患について】

マラリアはハマダラカにより媒介される原虫が原因となる急性発熱性疾患で、世界保健機関(WHO)の 2010 年の推計によると、全世界で 1.7～2.9 億人が罹患し 62～97 万人の死亡者が発生しており、サハラ以南アフリカにおける 5 歳未満の小児の死亡率が高く、その他パプアニューギニア、ソロモン、アジア、中南米など全世界において 100 カ国以上でみられる疾患である。

現社会では、交通機関の発達により海外への渡航の機会が多く、旅行者が帰国してから発症する例も年間 3 万人程度あると報告されているが、本邦では感染症法において 4 類感染症^{※1}に指定されており、同法律に基づいた調査結果によると年間 60 例程度の届出がある。

マラリアの症状としては、発熱、頭痛など非特異的なものが多いが、発熱以外に腹部症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛など)、呼吸器症状(乾性咳)がみられることがある。ヒトを固有の中間宿主として感染するマラリア原虫は 4 種類に分類されるが、中でも熱帯熱マラリア原虫は他の 3 種類に比べ重症な症状(脳症、腎機能障害、肺水腫、急性呼吸促迫症候群、出血傾向、代謝性アシドーシス等)が合併症として認められ、進行が極めて早く免疫のないヒトへの致死性が高いとされており、熱帯熱マラリアの罹患率の高い地域(サハラ以南アフリカや太洋州)への渡航者で発熱がある場合は、常に鑑別診断を実施する必要がある。これらの状況から、熱帯熱マラリアを検出・識別することは臨床上非常に重要である。

※1) 4 類感染症:国が感染症発生動向調査を行い、その結果等に基づいて必要な情報を一般国民や医療関係者に提供・公開していくことによって、発生・拡大を防止すべき感染症。発生状況の収集、分析とその結果の公開、提供が必要。

【医療上の有用性について】

本品は、流行地、非流行地それぞれにおいて感度・特異性の試験を2系統実施している。

流行地域での試験としては、まず 2001 年にペルー、タイでのマラリア様症状を呈した患者を対象とした試験が実施されている。試験方法としては静脈血を検体として用い、本品および既存検査方法である鏡検法(ギムザ染色標本)との比較により、熱帯熱マラリア、三日熱マラリアにおける感度・特異性について評価されている。なお、鏡検では無性原虫のみを検出した場合を陽性として判定している。

熱帯熱マラリアに対する感度は、それぞれのParasitemia Level (parasites μ L)について、 >5000 では 99.7%(326/327)、1000-5000 では 99.2%(126/127)、500-1000 では 92.6%(25/27)とそれぞれ高感度であった(全体で 95.3%(531/557))。また、特異度は 94.2%(3297/3500)との結果であった、他方、三日熱マラリアに対する感度は、Parasitemia Level (parasites μ L)が >5000 では 93.5%(426/494)、1000-5000 では 81.0%(277/342)、500-1000 では 47.4%(37/78)、特異度は 99.8%(2863/2870)との結果であった。また、2003 年にタイにおいて、検体として静脈血、手指穿刺血を用い、鏡検法と比較(上述と同じく無性原虫のみ検出を陽性と評価)したところ、静脈血を検体とした評価では、熱帯熱の感度は 100%(81/81)、特異度が 94.7%(102/125)、手指穿刺血を検体とした評価では、感度が 98.8%(82/83)、特異度が 90.4%(664/701)であった。

非流行地域での試験は 2006～2007 年に米国において実施されており、発熱症状があり血液検体の提出が可能であった患者を対象とし、鏡検法との比較を実施したところ、特異度は熱帯熱が 100%、三日熱、卵形、四日熱それぞれが 99%との結果を得ている。

その他試験としては、4種のマラリアに対する検出感度試験が行われている。熱帯熱マラリアの検出感度は 310parasites/ μ L であった。交差反応試験としては、全血中に存在する可能性のある細菌(7)、原虫(5)、ウイルス(16)に対する検討が行われ、いずれも交差反応を認めなかった。阻害物質の影響評価のため、外因性阻害物質として抗マラリア薬、抗菌薬、抗炎症剤、また、内因性阻害物質としてヘモグロビン、ビリルビン(遊離型、結合型)、トリグリセライドについて検討され、いずれも阻害反応を認めなかった。

各種試験結果により、本品がマラリアに対する十分な感度・特異性を備え、また、検査時に悪影響が懸念される薬剤やその他因子からの影響も殆ど受けないという結論であることを踏まえると、当該疾患(特に熱帯熱マラリア)に対する迅速診断方法としては非常に有益な体外診断薬であると判断される。

【諸外国における使用状況について】

本品は、2007 年 2 月に米国 FDA より 510K として製造販売許可を取得しており、欧州では 2003 年 11 月に CE マークの認証を取得して製造販売されている。

2010 年度データの地域別販売数は、北米 25,000 テスト、欧州 132,000 テスト、アジア・パシフィック 42,000 テスト、中東 50,000 が販売されており、他の地域としてオーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、スイス、ドイツ、英国、スペイン、スウェーデン、インドネシア、韓国、中国など米国を含め 34 カ国において販売実績がある。

【我が国における開発状況】

マラリアを迅速に診断可能な診断薬は我が国には未導入である。

【検討結果】

交通機関の発達により海外との行き来が増加した現在、マラリア流行・非流行に関わらず渡航するケースが多く、特に流行地域からの帰国・入国者にはマラリア罹患リスクを考慮する必要性があることは WHO や各国行政機関において注意喚起されているところであり、対象者に発熱が生じた場合には、マラリアを鑑別することは非常に重要である。なかでも熱帯熱マラリアは上述した通り他のマラリアより重篤化しやすく、致死性も高いことから、迅速かつ早期の診断が求められる疾患である。その診断法としては、現在我が国では、染色した血液塗抹標本を光学顕微鏡で観察しマラリア原虫を検出する鏡検法に頼っているが、本検査方法による正確な同定には検査者の熟練を要することとが問題となり、年間の発症数が少ない本邦では、熟練者のいない施設が多数であるのが現状である。さらに、専門知識を有する医師の数および治療可能な医療機関が少数であることから、特に熱帯熱マラリアに罹患した患者が発症した場合、専門機関への転送等が迅速に行われることが必要である。専門家のいない施設や、いる施設であっても夜間、休日には、マラリアを鑑別すべき患者が生じた場合の診断や治療後の経過観察について苦慮しているのが実状である。このような状況から、より簡便で客観的な検査法が検疫や臨床現場から求められている。

本診断薬はマラリア抗原を用いたイムノクロマト法による検査方法である。イムノクロマト法はインフルエンザ等種々の感染症の迅速診断法として医療に寄与している検査原理であり、本品も特殊な技術を要さず約 15 分で結果が得られる利点を有している。熱帯熱マラリアに対する感度は 95.3%と十分な性能を有し、特異度も 94.2%と良好である。また、他の病型のマラリアについても感度は高くないが検出可能である。本検査を行って陰性の場合をはじめ、鏡検による更なる確認を要する場合はあるものの、マラリアを疑う患者の診療においては、非常に有用性の高い診断薬といえる。

以上を踏まえ、マラリアについては迅速な診断及び治療が施されないと死に至る危険性があることから、疾病の重篤性については A、また本品は既存の鏡検法のような熟練を要さず、鏡検法が実施できない施設での検査が可能であることに加え、本検査によりマラリアの迅速な診断が

可能となり、罹患した患者がいち早く治療にアクセスできること、またマラリアの抗原を対象とした検査は我が国で未導入であることを考慮すると、医療上の有用性をAとして、我が国への早期導入を実施すべきである。

適応疾病の重篤性

A

B

C

医療上の有用性

A

B

C