

E3申請「イムニス サイトケラチン18F EIA」

○保険医療材料等専門組織委員長

では、最初にE3申請「イムニス サイトケラチン18F EIA」につきまして御審議いただきます。まずは事務局から説明をお願いいたします。

○事務局

（事務局より、保険適用原案について説明。）

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございました。

審議に先立ちまして、製造販売業者から意見表明を聞くこととなっております。

では、事務局は、株式会社特殊免疫研究所の方にウェブ会議へ参加していただきたいと思います。

（意見表明者入室）

○保険医療材料等専門組織委員長

私は、保険医療材料等専門組織委員長の小澤でございます。

早速ですが、6分以内で意見を述べてください。

○意見表明者

株式会社特殊免疫研究所の意見表明を始めます。

6ページを御覧ください。

製品名は「イムニス サイトケラチン18F EIA」です。

7ページを御覧ください。本品の概要です。

本品は、血清中のヒトサイトケラチン18フラグメント、CK18Fを定量的に測定するEIAキットです。非アルコール性脂肪性肝炎、NASH診断の補助を目的としております。

対象患者は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と診断され、その中でNASHが疑われる患者です。また、CK18Fは傷害を受けた肝細胞でアポトーシスが生じた結果、血液中に放出されることが知られています。

8ページを御覧ください。適用疾患です。

NAFLDは主にメタボリックシンドロームを有し、脂肪肝を認めた病態です。そのうちNAFLは病態がほとんど進行せず、一方、NASHは進行性で肝硬変や肝がんの発症母地にもなります。

NASHは、病理学的には脂肪化に加え、炎症、風船様変性、線維化が認められます。

NASH鑑別診断には、肝生検が必須です。

しかし、費用が高く、侵襲性などの点から、NAFLD全症例に肝生検を施行することは非

現実的で、肝生検対象患者の絞り込みが必要です。

9ページを御覧ください。現状の課題とアンメットニーズです。

線維化指標は肝がんに進展する前の高度線維化を拾いますが、肝疾患、死亡リスクが上がり始める中等度線維化、F2を見逃す危険性が問題視されています。

早期治療介入すべきアクティブなNASH症例は、中等度線維化以上及び活動性スコアであるNAS、4点以上のNASH患者です。よって、線維化指標では評価できないNASを反映するマーカーが必要です。

10ページを御覧ください。本品の有用性、臨床性能試験結果です。

病理組織診断と比較した結果、CK18FはNAFLと比較してNASHで有意に上昇しました。また、CK18Fは風船様変性及びNAS進展に伴い、有意に上昇しました。

11ページを御覧ください。

本品のNASH診断能についてFIB4 index、またはその他、線維化指標の単独判定と比較して、さらにCK18Fと組み合わせることによって感度が85%以上に上昇しました。

12ページを御覧ください。

本検査と臨床上の位置づけです。ピンク部分の従来見落とししていた線維化低・中リスクがCK18F検査の対象となり、赤枠部分がNASHの可能性ありとして、かかりつけ医から専門医に紹介する対象となります。

13ページを御覧ください。

先ほどの表をフロー図でお示ししました。NAFLD/NASHの診療ガイドラインにも、CK18FはNASHの診断に有用と記載されております。

14ページを御覧ください。医療経済上の有用性です。

NASHが疑われる患者でFIB-4 index、本検査とも低値だった場合、専門医の紹介が不要で経過観察となります。結果として□□□の医療費の削減となります。

15ページを御覧ください。希望書の概要です。

従来、NASH診断補助を目的とした検査はなく、本検査は線維化進展する前に適確な治療を行うことを可能とする点で有用な検査であり、460点を希望します。

16ページを御覧ください。総括をお示ししました。

続いて、□□□である□□□先生にコメントをお願いいたします。

○申請者（専門家）

□□□でございます。

CK18Fの意義についてお話しさせていただきます。

これまでNASHの診断薬は存在しておらず、CK18FはNASHを鑑別できる初の血清マーカーであり、臨床上有用性が高いと考えます。NASHは肝硬変や肝がん発症のリスクが高いため、診療において鑑別が重要です。NASHは肝線維化が進展すると肝硬変や肝がん発症のリスクが高くなりますが、肝線維化が進展してから治療介入しても線維化の改善は困難です。このため、肝線維化進展前のNASHに対して早期に治療介入して炎症や風船様腫大を抑制し、

肝線維化進展を阻止することが重要です。

つまり、肝線維化進展したNASHを見つけるだけでは不十分なのです。このため、肝線維化マーカーと同時にCK18Fを測定して診断することも重要です。NASHの診断マーカーであるCK18Fが保険適用され、広く認知されるようになればNASH診断のための肝生検を減らすことにも寄与すると期待されます。

以上であります。ありがとうございます。

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございました。

委員の方から御質問はございますでしょうか。

委員、お願いいたします。

○委員

9ページのアンメットニーズのところの説明なのですが、従前使用されている肝線維化指標は高度化を拾いますが、中等度を見落とすという説明はよく分かったのですが、この診断薬はいわゆるNASH以外のことで起こってきた中等度の線維化の場合ほどのような挙動を示すのでしょうか。

○申請者（専門家）

バルーニングは炎症により程度が変わってくるので、バルーニングの程度をCK18Fが捉えることができます。

つまり、中等度の炎症という程度についてはバルーニング、そして炎症が中等度であるということになりますので、線維化とは全く別の物を捉えているということになります。

そういうお答えで大丈夫でしょうか。

○委員

そうすると、線維化の指標とはちょっと違う考え方として捉えるという考え方ですか。

○申請者（専門家）

おっしゃるとおりでございます。炎症が強くなれば、その後の線維化が強くなってくる可能性があるということで、線維化は線維症の結果になるわけでありますので、炎症とは全く別のものを見ているという形になります。

○委員

了解いたしました。

以上です。

○保険医療材料等専門組織委員長

ほかに御質問ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、これで意見表明の聴取を終了いたします。意見表明者は御退室ください。

○意見表明者

ありがとうございます。

(意見表明者退室)

○保険医療材料等専門組織委員長

それでは、保険適用原案について御議論をお願いいたします。いかがでしょうか。御意見ございますか。

○委員

□□□ですけれども、コメントといたしますか、先ほどの話で、必ずしも線維化とパラレルではないという状況は確認できましたので、費用的にも妥当なところかなというふうに確認させていただいた次第です。

以上です。

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございます。

ほかに御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、先生方の御意見を集約いたしますと、「イムニス サイトケラチン18F EIA」、決定区分E3、準用保険点数194点ということでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

E3申請「ルミパルスプレスト PGE-MUM」

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございます。

では、次にE3申請「ルミパルスプレスト PGE-MUM」につきまして御審議いただきます。
まずは事務局から説明をお願いいたします。

○事務局

(事務局より、保険適用原案について説明。)

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございました。

審議に先立ちまして、製造販売業者から意見表明を聞くこととなっております。

では、事務局は富士レビオ株式会社の方にウェブ会議へ参加していただいでください。

(意見表明者入室)

○保険医療材料等専門組織委員長

私は、保険医療材料等専門組織委員長の小澤でございます。

早速ですが、6分以内で意見を述べてください。

○意見表明者

富士レビオ株式会社の意見表明を始めさせていただきます。

6ページを御覧ください。

前半は弊社より概要を説明させていただき、後半は□□□先生から本品の臨床的有用性についてお話をいただきます。

7ページです。

本品、ルミパルスプレスト PGE-MUMは、尿中のプロスタグランジンE主要代謝物、PGE-MUMを測定し、潰瘍性大腸炎の病態把握の補助を使用目的とする体外診断用医薬品です。

炎症のメディエーターとしてプロスタグランジンE2が知られていますが、急速に代謝されるため、臨床検査の対象としては不向きでした。そこで、本品では安定な尿中代謝物であるPGE-MUMを測定します。

8ページです。

検査の対象となる潰瘍性大腸炎は難病に指定されており、患者数は年々増加し、現在22万人以上と推察されています。疾患の活動期の患者さんには寛解導入治療を行い、寛解を維持する治療が継続されます。

9ページです。

疾患活動性評価のゴールドスタンダードは大腸内視鏡検査ですが、患者負担が大きく、頻回には実施できません。血液検査としてCRPやLRGがありますが、内視鏡的活動性との相関は必ずしも高くないという報告があります。

また、便検査としてカルプロテクチン、便潜血検査がありますが、検体の取扱いが煩雑なことなど、課題があります。

本品は尿を検体として用いるため、侵襲性がなく、検査が可能です。また、臨床性能試験において内視鏡的活動性との高い相関が確認され、既存検査の課題を改善します。

10ページです。

保険点数は364点を希望させていただきました。

続きまして、□□□先生お願いいたします。

○申請者（専門家）

皆さん、こんにちは。□□□の□□□でございます。よろしくをお願いいたします。

今回の潰瘍性大腸炎のこの検査マーカーでございますが、既存のものとの比較が大切なものかと考えています。現在、保険収載されているものでは便中カルプロテクチンがあるかと思えます。便中カルプロテクチンに関しましては、臨床上のところの有用性はかなり証明されたものになってくるかと思えますが、便のサンプルを取る煩雑さがあるところからなかなか患者さんに周知できていないこと、患者さんの取り忘れも多いことが問題点となっております。

今回のこの尿中PGE-MUMは、当科のほうで2014年のときの当初の研究におきましてCRPよりも圧倒的に有意であること、そしてそのときの臨床状態の全体のカバーでいくと、AUCに関しては0.93というかなり強烈な結果を出すことができています。

今回の意見書の22ページを御覧いただければと思いますが、ここで今回カルプロテクチンとの比較試験のところの結果を我々臨床研究のデータを提示しています。

こちらにおきましては、3つのポイントを確認させていただきました。

まず、患者さんに臨床症状が寛解の方のみを限定としております。これは、症状がある場合には血便というものが出てしまいますので、血便があるときにバイオマーカーは要らないということで、患者さんの臨床症状が安定してそういう内視鏡検査をする必要があるか否かというところをバイオマーカーで測れることが重要ということで、臨床的寛解のみの検討をしております。

22ページでございますように、カルプロテクチンとPGE-MUMに関しましては、0.619と0.629ということで統計学的な非劣勢なく検討ができております。こちらに関しましては、内視鏡的な寛解、組織学的な寛解、内視鏡的かつ組織学的な寛解、両方を達成したというところで、カルプロテクチンとPGE-MUMを比較することができまして、いずれも劣勢がなかったという形で同等の検査マーカーとして有用と考えております。

もう一つ、尿のサンプルでございますが、早朝尿から随時尿、夜間尿においても一定の数字が出るということが分かっておりますので、患者さんとしましてはおうちでサンプルを取ってくることなく、病院に来てからサンプルを取ることで層化をできるというところでいきますと、臨床上の有用性があるのではないかと考えております。サンプルを家で取ってくるという手間が抜けること、採血と一緒に測ることによって同時に評価ができるものとしてこ

の検査がよいものと考えております。

現在、□□□試験というのも現在進行しているところでございますが、カルプロテクチンに関しましては22ページのところで提示しましたように非劣勢を証明しているというところでございます。

私の方から追加のコメントとしては以上になります。よろしく願いいたします。

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございました。

委員の方から御質問はございますでしょうか。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これで意見表明の聴取を終了いたします。意見表明者は御退室ください。

○意見表明者

どうもありがとうございました。

(意見表明者退室)

○保険医療材料等専門組織委員長

事務局につきまして御議論をお願いいたします。

御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、先生方の御意見を集約いたしますと、「ルミパルスプレスト PGE-MUM」、決定区分E3、準用保険点数187点ということでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)