

E3申請「ベンタナ OptiView BRAF V600E」

○保険医療材料等専門組織委員長

では、次に、E3申請「ベンタナ OptiView BRAF V600E」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

それでは、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。

事務局はロシュ・ダイアグノスティックス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）

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

それでは、意見表明を開始いたします。

6ページを御覧ください。

本検査の概要です。

本検査はBRAF変異検出検査に含まれる検査であり、がん発生の要因の一つであるミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の原因検索に関連する検査となります。dMMRの発生要因には遺伝性のものと散発性のものがあります。本検査で検出するBRAF V600E変異はこの散発性のdMMRの原因であるMMR遺伝子プロモーター領域のメチル化と関連があると報告されています。

BRAF変異検出検査は、大きく分けると2つの手法があります。BRAF変異タンパクを染色する免疫組織化学染色法、BRAF IHC検査と、BRAF遺伝子を増幅するBRAF遺伝子検査があり、このうち、遺伝子検査は既に保険適用となっております。一方、本品はBRAF IHC検査に該当する検査であります。

7ページを御覧ください。

本品の製品概要です。

使用目的は、BRAF遺伝子検査と同様の2点としています。測定原理は、HQリンカーを使用した免疫組織化学染色法としています。

8 ページを御覧ください。

本品の検査性能について、遺伝子検査と本品の相関性を評価いたしまして、遺伝子検査と本品の結果の一致率を見えています。結果は下の表のとおり、検討した全ての検体において両方の検査結果が一致しました。

9 ページを御覧ください。

測定原理として述べましたHQリンカーについてです。

下の図にHQリンカーを使用した本品の染色像とHQリンカー未使用品の染色像を比較しております。本品は未使用品と比べて強い染色性が得られ、判定が容易な染色像となっております。

10ページを御覧ください。

ここからは本検査の使用目的を2点説明いたします。

1つ目は、リンチ症候群のスクリーニングです。リンチ症候群はMMR遺伝子の先天的な変異を原因とする遺伝性疾患です。STEP 2のMMR検査でdMMRが認められた場合、リンチ症候群の疑いありとして、より詳細な検査が行われます。この詳細な検査の中にBRAF変異検出検査があります。BRAF V600E検査は遺伝性でない、単発性のdMMRと関連し、変異型の場合はリンチ症候群が高確率で除外されます。

11ページを御覧ください。

2つ目は、大腸がんにおける化学療法の実施の補助です。切除不能な結腸・直腸がん及び切除可能な結腸がんを対象に承認を受けております。前者の切除不能例ではBRAF V600E変異陽性の場合には有効な一次治療として「FOLFOXIRI+ベバシズマブ」が本邦において推奨されるレジメンとなっております。この薬剤選択のために薬物療法の適応に問題のない切除不能大腸がん患者においては、一次治療前にBRAF変異検出検査を行うことが推奨されております。

12ページを御覧ください。

もう一方の切除可能大腸がんにおいては、術後補助化学療法を基本的には行わないが、再発高リスクの場合には行うことを推奨となっております。この再発リスク因子の一つとしてBRAF V600E変異があり、再発リスクの評価と、それに応じた治療選択の中身にBRAF変異検出検査が推奨されております。

13ページを御覧ください。

対象患者について説明いたします。

使用目的ごとに、それぞれ表のように対象患者を設定して、患者数を試算いたします。そこで□□□と想定して検査実施数を算出しております。今後の患者数推移としては□□□を想定し、保険適用後10年で検査実施数が約□□□件になると見込んでおります。

14ページを御覧ください。

本品の臨床的有用性として、遺伝子検査と比較して早期に結果取得が可能です。遺伝子検査は基本的には外注で検査となり、結果返却まで7日程度かかります。一方、本検査は

□□□であり、検体採取から1日以内に結果返却となります。そのため、がんの治療選択及び患者管理を早期に適正化することが可能になると見込んでいます。

15ページを御覧ください。

最後に、弊社が希望する本品の保険適用希望の内容を説明いたします。

保険適用区分はE3、準用検査技術はBRAF遺伝子検査が含まれる区分にて2,500点を希望しております。その根拠としては、BRAF遺伝子検査と本検査は検出可能な変異箇所・対象患者・使用目的が一致しており、したがって、医療上で期待される医療アウトカムも同等であるためです。

16ページを御覧ください。

総括いたします。

本検査は、大腸がんのリンチ症候群の診断の補助、大腸がんの術後補助化学療法の使用薬剤選択の補助を目的にします。臨床的有用性は、遺伝子検査と比べて3～7日の早期結果取得が可能です。希望する保険適用は、同一の使用目的にて使用される「大腸がんに対するBRAF遺伝子検査」と同じ点数での適用を希望いたします。

弊社からは以上で、最後に同席いただいている□□先生にコメントをいただきます。□□先生、よろしくお願いいたします。

○意見表明者（専門家）

よろしくお願いいたします。□□□です。

本品ですけれども、従来、大腸がんの患者さんを中心に行っているリンチ症候群の診断の補助及び大腸がんの術後補助療法の選択のためのBRAF検査。こちらが今、遺伝子検査が行われておりますが、本品、IHC検査になることにより、3日から7日の早期結果の取得が可能、あるいは使用する検体の材料の量も少なく済むところが臨床的に有用と考えております。

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した。

それでは、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。

特にないようですから、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。

（意見表明者退室）

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。御意見はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、議決とさせていただきますため、安田委員におかれましては、議決の間、一時御退席をお願いいたします。

(安田委員退室)

それでは、安田委員を除く先生の御意見を集約いたしますと「ベンタナ OptiView BRAF V600E」、決定区分E3、準用保険点数1,600点ということによろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございます。

それでは、事務局は安田委員に入室いただいでください。

(安田委員入室)

E3申請「デルマクイックHSV」

○保険医療材料等専門組織委員長

では、次に、E3申請「デルマクイックHSV」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。

それでは、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、事務局はマルホ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)

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

では、マルホの意見表明を始めます。

本品は、先月の保材専でも御審議いただきましたので、概要等の説明は省略させていただきます。

では、初めに8ページ目を御覧ください。

内示案を提示しておりますが、準用保険点数150点が適切ではないと考え、不服意見の申立てを行います。

では、9ページ目を御覧ください。

不服意見の概要は3点ございます。1点目は、マイコプラズマ抗原定性150点の準用が適切ではないと考えております。2点目は、臨床上の有用性、対象患者、対象領域の類似性、そして、医療現場での混乱のない保険診療の観点から、性器ヘルペスの210点の準用が適切と考えております。3点目は、180点の検査と比較した場合、感度と迅速性の観点で明らかに臨床上の有用性は本品が上回ることです。

それでは、順に御説明いたします。10ページ目を御覧ください。

本品とマイコプラズマ抗原定性を比較しております。測定原理は同じものの、ウイルスと細菌で測定対象も異なりますし、対象領域、検査数も大きく異なっております。よって、準用する検査としてマイコプラズマは適切ではないと考えております。

続いて、11ページ目を御覧ください。

準用を希望する性器ヘルペス210点を真ん中の列にして、右の列には水痘ウイルス抗原定性227点を入れて比較しております。これらはいずれも α ヘルペスウイルスであるHSVまたはVZVを検出する検査で、臨床上の有用性、対象患者、対象領域が非常に類似しております。

VZVの検査は、発売当初は必要ないとの意見を持たれる先生が多かったものの、現在では重要だと、その価値を認めていただいている声が多くなった検査です。

水痘ウイルス抗原定性は本品と同じ皮膚感染症が対象で、テスト数の点からも最も類似する検査であり、準用検査となり得ると考えております。ただし、この後にも説明いたします医療現場での混乱を想定して、性器ヘルペスの210点の準用を希望している次第です。

では、12ページ目を御覧ください。

性器ヘルペスは性器に病変が出現するものをいいますが、再発した際には肛門、臀部、大腿部に再発病変が出現することもあります。肛門周囲のヘルペスや少し離れた臀部や大腿部のヘルペスも、大きな視点で考えると性器ヘルペスの再発病変であると言えます。境界不明瞭な中、保険点数が異なる場合にどちらを請求すべきかの取扱いで混乱が生じることが想定されます。全く同じ単純ヘルペスウイルスによる病態である以上、同一点数であることが望ましいと考えております。

続いて、13ページ目を御覧ください。

3つ目の意見として、本品と単純ヘルペスウイルス抗原定性180点を比較しております。既存検査は蛍光抗体法を原理としており、少なくとも測定に1時間程度はかかります。さらに顕微鏡が必要な検査ですので、開業医など器材を持っていない施設では検査結果を治療に反映させることができません。既存の検査は1型/2型の型判別ができるものの、臨床的に型判別の必要性は低く、それよりも確実に迅速性が優先されます。

それについては、14ページ目を御覧ください。

□□□より診断アルゴリズムを御提示いただきました。型によって治療法は変わらず、むしろ皮疹の発症後、早期に治療を開始する必要があることが記載されております。現に抗ヘルペスウイルス薬のいずれの添付文書にも早期に投与を開始する必要性が記載されております。既存の蛍光抗体法では実臨床上の有用性は非常に限定的であり、迅速診断できる本品のほうが明らかに臨床上の有用性は上回るものです。

次に、15ページ目を御覧ください。

こちらは、感度の面でもFA法より本品が有用であることが示唆される結果を示しております。

最後に、16ページ目を御覧ください。

検査実施料の内訳を示しております。

人件費を除いた試薬費は□□□円と、恐らくほかのイムノクロマト製品と比較して決して低い価格ではないかと思いますが、□□□ことや、少量生産の部材や生産ラインを使用していることが要因としてあります。

弊社は皮膚疾患の簡便な検査という新しい医療価値を生み出すことを目指しております。コストダウンは企業の使命ではありますが、市場が形成されるまでは他製品と同様のコストに抑えるのは難しい点もあることを御理解いただきたく思います。規模を大きく下回る場合、不採算となり、供給継続が難しくなる点も御留意いただきますと大変ありがたく存

じます。

私からは以上です。

続いて、専門医の先生からも意見を表明させていただきます。

○申請者（専門家）

□□□です。

今、マルホさんから説明がありましたが、やはり迅速診断は非常に重要なところがあって、特に例えばアトピー性皮膚炎と合併するカポジ水痘様発疹症という重症系があって、時に命に関わるようなこともあるわけですけれども、そういうときに確実に診断ができるツールがあることは今まで我々、臨床医が望んでいたところです。

今までのイムノクロマト法は性器ヘルペスしか使えなかったもので、それ以外のヘルペスではなかなか診断によっては難しかったのですけれども、今回、こういうキットが出て、今後、臨床で診断に困る例、先ほども出ましたが、臀部のヘルペスなどは性器ヘルペスと非常に類似しているし、区別が付きにくいところもありますので、運用上もやはり同一点数でやっていただいたほうが現場の混乱が少ないかなと。

□□□していますけれども、このアルゴリズムにも書いたように、一番上にやはり診断の決め手としてイムノクロマト法を、単純ヘルペスも帯状疱疹も掲げておりますので、ぜひ運用できるようにしていただきたいと思います。

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した。

それでは、委員の方から御質問はございますでしょうか。

○委員

今回の不服申請のときのコスト採算が合わないという話が多分あったかと思うのですけれども、内訳で試験費が1検体当たり□□□円で、人件費が□□□円ですか。これの試験費の内訳をもう少し詳しく教えていただいてもいいでしょうか。

○意見表明者

少々お待ちください。

すみません。原料費のところになります。テストカートリッジ、本体の単価が1テスト当たり□□□円ぐらいになります。それに抽出液、ノズルフィルター、滅菌綿棒、あと、包装等を入れてまして□□□が原材料費になります。

○委員

ありがとうございます。

それは、例えば将来的に数が使われるようになったらコストダウンは可能だったりしますのでしょうか。

○意見表明者

数にもよるのですけれども、それこそインフルエンザみたいに何百万キットも1年間に

出るものとは同じにはできないのですが、ある程度、増えてくることによって少しは下げられる可能性はありますけれども、ただ、成分の抗体自体が受注生産になりますので、ここがなかなかコストダウンするのが難しい形になっております。

○委員

ありがとうございました。

○委員

コストのこと、あるいは混乱のことも挙げておられましたけれども、やはり多分、一番、私は門外漢で分からないのですが、現場における有用性で、これまでに比べてどのぐらいインパクトが大きいのかという、開業医の先生方のところでも結構容易に診断がつくということも今、御説明いただきましたけれども、その実際に、逆に言うと今、それが見つからないがためにどの程度のデメリットがあって、こういったキットが出ることによってどのくらいのプラスの効果があるのかという、その辺のことを教えていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○意見表明者

先生からお願いします。

○申請者（専門家）

例えば再発性の口唇ヘルペス。こういった病態は、典型的であればこのキットは使う必要はないと臨床的に思うのですけれども、特に初感染で、顔面で、例えば伝染性膿痂疹などと区別がつきにくい場合。それから、アトピー性皮膚炎で、さっきも言ったカポジ水痘様発疹症、乾癬などの場合、やはり迅速な診断が必要なのです。それから、単純ヘルペスと帯状疱疹の鑑別は、実は皮膚科専門医レベルでも難しいときがありまして、そういうときの適切な薬剤の使用、それから、結構、臀部が痛いとか口唇が痛い。そういったところで割と安易な臨床診断で、実は単純ヘルペスではないのに単純ヘルペスの治療をされている方を我々はよく見ますので、そういうところの陰性診断にも非常に効果を発揮するのではないかと思っております。

○委員

ありがとうございます。

○保険医療材料等専門組織委員長

ほかに御質問はございますか。よろしいでしょうか。

ほかに質問がないようですので、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。

（意見表明者退室）

では、保険適用原案につきまして、御議論をお願いいたします。

○委員

さっきも申し上げたように、本当に私自身が門外漢なのであまりあれなのですけれども、ただ、病態としてはさっき御説明いただきましたが、結構、ずばり、この疾患ではなくて、

これに類似して鑑別するような病態によっては一般臨床ではかなり頻度が高いということをお考えますと、有用性はそれなりに認めてあるのかなということ、有用性に関しては結構大きいのではないかということをお自身は感じて伺っておりました。

ただ、それがいろいろ、点数上の混乱を招くとか、供給がどうこうという、これは企業の都合ですから、私はあまりそこに重きを置いていないのですけれども、臨床的な有用性等々を考えた場合にはそこを十分考慮した上で判断したほうがいいのではないかということであえて意見を書かせていただきました。

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。

この単純ヘルペス抗原定性、皮膚と性器は境界があまりないように説明されていたようですから、そこで保険点数があまりに違うのはなかなか納得しづらい点があるかと思うのですけれども、何か御意見はございますか。

○委員

僕も専門ではないので、ただ、ちょっと気になったのは、僕はむしろコストのほうで、□□□なので、その値段がどうしても下げられないというのは言われていたのですけれども、いや、そんなこともないのではないかという気はするのですよ。□□□、それは結局、今はそうであっても、企業努力によって下げられるのではないかという気はしたのですが、それが私の印象です。すみません。

○保険医療材料等専門組織委員長

ほかに御意見はございますか。

○委員

これは有用性は間違いないと思うのですけれども、これは単純に点数だけの問題ですね。企業とどこで折り合いをつけるかという話で、一応、不服も上がってきているということですので、少しぐらい考えてあげてもいいのかなという気はしなくはありませんが、この辺は難しいところですね。

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。

この検査の有用性が、各委員は認めていらっしゃると思うのですけれども、保険点数と類似の検査での点数との差異が少し気になるところでありますが、よろしいですか。

○委員

すみません。全くの門外漢ですが、お話を伺っていて、試薬費を含めて基本が□□□円くらいで、その他諸々を足して□□□円なので、採取用の綿棒等は専用でなければ、その費用もキットに含まれているのかどうか。この評価方法からすると、少し高めの希望に感じましたが、確かに諸先生方の意見からすると、不服申し立てとなるくらいなので、企業

的に厳しい状況と推測されるので、若干の配慮が必要と感じました。

○保険医療材料等専門組織委員長

ありがとうございます。

事務局に伺いたいのですけれども、本日も欠席の委員からは特に何か追加の御意見はございませんか。

○事務局

ありがとうございます。

特に意見等をいただいておりますが、皆様の御意見をこちらで受けまして、事務局でまた議論を深めたいと考えております。

○保険医療材料等専門組織委員長

やはり再考したほうがよろしいかなと私は思います。

○事務局

ありがとうございます。

こちらでまた再考いたしまして、皆様にまた御意見を伺うことにしたいかと思っております。

○保険医療材料等専門組織委員長

事務局にもう一度お考えいただくということで、宿題になってしまいましたけれども、よろしいでしょうか。

では、そういうことで御対応をお願いいたします。ありがとうございます。