

c 採血

職種	人数				件数
	1人	2人	3人	4人以上	
医師	1	1	0	0	2
保健師	2	2	0	0	4
看護師	4	0	0	0	4
検査技師	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
回答なし				4	4

d 検査

職種	人数				件数
	1人	2人	3人	4人以上	
医師	0	1	0	0	1
保健師	1	0	0	0	1
看護師	0	0	0	0	0
検査技師	4	3	0	0	7
その他	0	0	0	0	0
回答なし				4	4

e 検査後(陰性)説明

職種	人数				件数
	1人	2人	3人	4人以上	
医師	3	0	0	0	3
保健師	4	0	0	1	5
看護師	0	0	0	0	0
検査技師	0	0	0	0	0
放射線技師	0	0	0	0	0
事務	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
回答なし				4	4

f 検査後(要確認検査)説明

職種	人数				件数
	1人	2人	3人	4人以上	
医師	7	1	0	0	8
保健師	3	0	0	1	4
看護師	1	0	0	0	1
検査技師	0	0	0	0	0
放射線技師	0	0	0	0	0
事務	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
回答なし				4	4

g 確認検査結果説明

職種	人数				件数
	1人	2人	3人	4人以上	
医師	6	1	0	0	7
保健師	4	0	0	0	4
看護師	1	0	0	0	1
検査技師	0	0	0	0	0
放射線技師	0	0	0	0	0
事務	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
回答なし				4	4

③ 従事職員の総数

人数		%	母数 12
2~3	1	8.3%	
4~5	4	33.3%	
6~10	4	33.3%	
10人以上	0	0.0%	
回答なし	3	25.0%	

④ 1回あたりの平均受検者数

人数		%	母数 12
1人以内	0	0.0%	
2人以内	3	25.0%	
2~5人	1	8.3%	
5~10人	4	33.3%	
20人以上	1	8.3%	
回答なし	3	25.0%	

従事職員の内 臨時職員の総数

	件数	件数 1
1人	0	
2人	0	
3人	1	
4人以上	0	

⑤ 陰性結果返却までの平均所要時間

時間		%	母数 12
30分以内	5	41.7%	
30分~1時間	0	0.0%	
1時間	2	16.7%	
1~1.5時間	1	8.3%	
2時間以上	1	8.3%	
回答なし	3	25.0%	

⑦ 効果として何が重要か

複数回答 可 母数 12

	○	◎	%
受検者数の増加	1	1	16.7%
層の拡大	1	0	8.3%
陰性結果返却の短時間化	3	1	33.3%
結果返却率の増加	2	0	16.7%
事業の活性化	0	1	8.3%
職員の意欲の向上	0	0	0.0%
その他	1	0	8.3%
回答なし	4		33.3%

⑧ 実施して難しい点

複数回答 可 母数 12

	○	◎	%
多数の受験者への対応	0	0	0.0%
検査前の説明	0	1	8.3%
陰性時の結果説明	0	0	0.0%
陽性時の結果説明	0	0	0.0%
確認検査陽性者への対応	0	0	0.0%
確認検査陽性者受診先の確保	0	0	0.0%
相談担当職員の確保	0	0	0.0%
検査担当職員の確保	0	1	8.3%
部屋の確保	2	0	16.7%
事業費の確保	0	0	0.0%
その他	1	0	8.3%
回答なし	7		58.3%

⑨ 即日検査導入時 ガイドライン を参考にしたか(H16年3月版 参考にした時は？ 母数 3  
複数回答 可 母数 12 複数回答 可

		%
参考にした	3	25.0%
参考にしなかった	0	0.0%
知らなかった	0	0.0%
回答なし	9	75.0%
合計	12	100.0%

		%
企画時	3	100.0%
研修時	1	33.3%
実施時	1	33.3%
その他	0	0.0%
回答なし	0	0.0%

参考にした項目  
複数回答 可 母数 3

	○	◎	%
背景、利点、留意点	2	0	66.7%
診断キットの特徴	1	0	33.3%
業務の概要	0	1	33.3%
体制、リスク管理等	2	0	66.7%
Q&A	2	0	66.7%
手渡し資料	0	1	33.3%
その他	0	0	0.0%
回答なし	0		

⑩ ガイドラインにさらに充実を希望する項目  
母数 12

		%
ある	0	0.0%
ない	2	16.7%
回答なし	10	83.3%
合計	12	100.0%

問 8 イベント的に即日検査を実施した事があるか？

母数 97

		%
はい	5	5.2%
いいえ	60	61.9%
回答なし	32	33.0%

「はい」の所

① 実施時期 母数 5

		%
平成 15年	3	60.0%
平成 16年	2	40.0%
回答なし	0	0.0%

② 実施した回数及び機関数  
母数 5

	回数
1回	3
2回	1
5回	1
回答なし	0

母数 5

	機関数
1ヶ所	3
2ヶ所	1
3ヶ所	1
回答なし	0

「はい」「いいえ」双方

① 今後の実施予定 母数 65

		%
予定あり	3	4.6%
検討中	9	13.8%
予定なし	9	13.8%
検討していない	28	43.1%
回答なし	16	24.6%
合計	65	100.0%

問 9 定期的に夜間検査を実施しているか？

母数 97

		%
はい	8	8.2%
いいえ	56	57.7%
回答なし	33	34.0%

「いいえ」の所

① 今後の実施予定

母数 56

		%
予定あり	0	0.0%
検討中	7	12.5%
予定なし	11	19.6%
検討していない	26	46.5%
回答なし	12	21.4%
合計	56	100.0%

問 10 定期的に休日検査を実施しているか？

母数 97

		%
はい	3	3.1%
いいえ	60	61.8%
回答なし	34	35.1%

「いいえ」の所

① 今後の実施予定

母数 60

		%
予定あり	0	0.0%
検討中	4	6.7%
予定なし	7	11.7%
検討していない	37	61.7%
回答なし	12	20.0%
合計	60	100.0%

問 11 通常、即日、夜間、休日検査の中でどのような体制が必要か？ 複数回答 可

母数 97

	受検者の立場			実施者の立場		
	○	◎	%	○	◎	%
通常検査	12	2	14.4%	17	4	21.6%
迅速検査	30	20	51.5%	21	14	36.1%
夜間検査	32	8	41.2%	21	8	29.9%
休日検査	26	5	32.0%	16	1	17.5%
回答なし	16		16.5%	19		19.6%

<受検者の立場からみたら>

	○	%
非常に好ましい	18	18.6%
好ましい	33	34.0%
どちらともいえない	11	11.3%
好ましくない	0	0.0%
回答なし	35	36.1%
合計	97	100.0%

<事業実施者の立場から即日検査の必要性について>

	○	%
非常に高い	7	7.2%
高い	31	32.0%
どちらともいえない	24	24.7%
低い	1	1.0%
回答なし	34	35.1%
合計	97	100.0%

<即日検査実施にあたり重要(○)特に重要(◎)と思われるもの複数回答 可  
母数 97

	○	◎	%
人材の確保	48	1	50.5%
場所の確保	28	0	28.9%
検査、相談技術の研修	42	2	45.4%
予算の確保	48	0	49.5%
ガイドライン、資料の充実	14	0	14.4%
NGO/NPOとの連携	10	0	10.3%
医療機関との連携	34	2	37.1%
その他	1	0	1.0%
回答なし	35		36.1%

<性感染症検査について> 複数回答 可 母数 97

		%
即日検査と一緒に実施	25	25.8%
通常検査と一緒に実施	24	24.7%
STD検査をしない	5	5.2%
即日検査をしない	2	2.1%
その他	3	3.1%
回答なし	38	39.2%

即日検査と実施と回答した所のみ 母数 25

		%
即日検査優先	6	24.0%
STD検査を勧める	19	76.0%
合計	25	100.0%

STD検査を勧めると回答した所のみ 複数回答 可 母数 19

		%
HIV受検者への説明の充実	9	47.4%
STD検査広報の充実	5	26.3%
結果返却方法の向上	3	15.8%
その他	0	0.0%
回答なし	2	10.5%

問13 HIV検査体制の見直し 母数 97

		%
必要性を感じる	37	38.1%
感じない	3	3.1%
どちらともいえない	22	22.7%
回答なし	35	36.1%
合計	97	100.0%

問 14 希望する研修内容 複数回答 可 母数 97

	○	◎	%
① 経緯,実績,効果	18	2	20.6%
② 概要、ガイドライン	20	0	20.6%
③ 他機関、他地域での実施状況	12	4	16.5%
④ 検査法と結果の考え方	31	13	45.4%
⑤ 検査キットの実習	24	6	30.9%
⑥ 説明、面談の内容、方法	26	16	43.3%
⑦ 説明、相談のロールプレイ	15	4	19.6%
⑧ その他	3	0	3.1%
回答なし	38		39.2%

問 15 「HIV検査・相談マップ」は有用か 母数 97

	○	◎	%
非常に有用	20	0	20.6%
ある程度有用	35	1	37.1%
あまり有用でない	1	0	1.0%
その他	0	0	0.0%
有用でない	1	0	1.0%
回答なし	39		40.3%

問 16 「HIV検査・相談マップ」に、今後充実を希望する項目はあるか 母数 97

		%
ない	48	49.5%
ある	6	6.2%
回答なし	43	44.3%
合計	96	100.0%

## A-15. OTC 家庭用 HIV 検査キットの米国における動向

分担研究者 木村和子（金沢大学（院）自然科学研究科国際保健薬学）

研究協力者 本間隆之（金沢大学（院）自然科学研究科国際保健薬学）

### 研究概要

消費者が自由に購入できる家庭用 HIV 検査キットの米国での販売の見通しを解説する。2005 年 11 月及び 2006 年 3 月開催された米国 FDA の血液製剤諮問委員会 (BPAC) において、米国での家庭用 HIV 検査キットの FDA 承認基準が議論された。郵送検査の効果、迅速検査導入による検査の増大と結果告知率向上、血液・唾液検体使用の技術的発達、社会的背景等を踏まえ、FDA が承認基準作成に乗り出したことは家庭用 HIV 検査キットの販売に扉を開くものである。

BPAC は家庭用 HIV 検査キットの承認基準としてフェーズ I、フェーズ II、フェーズ III 試験による効果と安全性の検証を要求した。フェーズ I は検査法の分析的、臨床的パフォーマンスの検証、フェーズ II はコントロールされた環境下で予想される使用者による臨床試験、フェーズ III は使用が予定される環境における非コントロール下での予想使用者による臨床試験である。実際に家庭用 HIV 検査キットが販売されるためにはスポンサーがこの基準を満たす試験成績を収集し、FDA に申請し、承認を受ける必要がある。従って、実際の販売までには今しばらく時間を要するものと思われる。

### 目的

2005 年 10 月ごろ、米国において家庭用 HIV 自己検査キット（以下、「家庭用 HIV 検査キット」という）が OTC（注：医師の処方箋がなくても薬局で購入できる医薬品に使用される用語）で発売されると米国内や日本で話題を呼んだ。しかし、実際のところは家庭用 HIV 検査キットの市販を許可（以下、「承認」という）するための評価基準が作成されたのである。申請や承認は将来的なこととされる状況や、基準作成にいたった背景、基準に関する BPAC の意見を紹介し、家庭用 HIV 検査キットがわが国にもいずれ導入が企てられると予想されることから、参考に資する。

### 方法

米国 FDA の血液製剤諮問委員会 (Blood Products Advisory Committee : 以下 BPAC)

の 2005 年 11 月 3 日及び 2006 年 3 月 10 日の審議情報および体外診断用品の承認販売制度についての米国 FDA の情報を中心に収集・整理・解説した。<sup>1-6)</sup>

以下の順で、記述する。

1. 家庭用 HIV 検査キットの動向：伝統的な HIV 検査法以外の HIV 検査法（郵送検査、迅速検査）の販売承認にいたる背景と要件の解説である
2. 家庭用 HIV 検査キットの承認基準の作成：家庭用 HIV 検査キットの臨床試験に関する FDA 提案と血液製剤諮問委員会 (BPAC) の見解を紹介する

（付録）米国の体外診断用製品の承認制度

### 結果

1. 家庭用 HIV 検査キットの動向  
（1）家庭用検査の種類

家庭用検査とは専門家によって実施されるのではなく、一般人が家庭で行う検査である。

それには次の二種類がある。1) 家庭用検体収集キット(以下、「郵送検査キット」ともいう): 検査用の検体を自分で採取するが、検体を郵送して試験を専門の試験検査機関に委ね、結果も専門家によって判定される。電話により結果が被験者に通知され、電話でカウンセラーによるカウンセリングが行われる  
2) 家庭用自己検査キット:(単に「家庭用検査キット」とも言う。) 検体を自分で採取するだけでなく、試験および結果判定も自分で行う。検査前後のカウンセラーによるカウンセリングや医療機関への紹介は被検者からキット提供者に積極的に求めない限り付随しない。

現在、郵送検査キットはHIV、C型肝炎ウイルス用のものが承認されている。

また、家庭用自己検査キットは便潜血、血糖、コレステロール、ホルモン、尿検査、プロトンペンタイム、乱用薬物用が市販されている。

感染症の家庭用自己検査キットは、Group A Streptococcus 及び Influenza A, B 用が審査されたが、専門家による使用でも感度 55-80%、特異度 80-90%であったため偽陽性、偽陰性による危険性の考慮から、家庭用には適当でないと用具放射線健康センター (Center for Device and Radiological Health:CDRH) により判断された。

## (2) HIV 郵送検査キット市販の経緯

### 1) 専門家による使用

1986年にはすでに郵送検査キットの開発・市販について企業からFDAに打診があった。このとき、FDAとAIDS啓発グループは、訓練されていない人による検査の正確さと患者の秘密保持及び電話カウンセリングの充分さに、公衆衛生上の懸念を示した。抗HIV療法が確立していなかったこの時期には、HIVの影響を受けた人がHIV感染の意味を理解し、推奨される治療法や対処法を受けるためには

効果的なカウンセリングが極めて重要であると考えられていた。他の健康関係の政府機関や公の諮問グループと相談の上、1988年3月FDAは製造業者及びその他の関係者にHIV郵送検査キットの承認に必要な要件を文書で通告した。

1989年2月17日の官報に公示された郵送検査システムの基準は次のとおりである:

- > 使用は専門家のみ
- > 検査結果は検査機関から専門の健康管理施設に報告され、結果の報告と解釈はカウンセリングとともに受検者に提供すること
- > 承認されたHIV検査法を用いること

1989年4月6日に「ヒト免疫不全ウイルス1型抗体検査と表示された血液収集キット」に関する公聴会が開催され、郵送検査キットや家庭用検査キットの法的事項を中心に議論を重ねた。

その後収集されたデータやコメントも踏まえても、1990年7月30日付官報では、郵送検査キットは専門家による使用に引続きとどめられた。しかし、FDAは企業とともに積極的に郵送検査キットの承認要件を詰め、提出されたデータを審査することに前向きであることを表明した。

1990年7月に血液製剤委員会(BPAC)はDirect Access Diagnostics (University Hospital Laboratories)の家庭用検体収集キットについて検討し、承認に反対する勧告を行った。その理由は:

- 申請に十分なデータが添付されていない
- 陽性検体の確認試験、電話カウンセリングの充分性、患者の秘密保持と州への通報義務遵守の問題が払拭されない

### 2) HIV 郵送検査承認前の環境変化

1990年から1994年までの間にFDAは他の米国健康関連当局、スポンサーなどとHIV郵送検査キットの議論を活発に行っていたが、



周囲の環境にも次のような変化が見られた：

- ・検査の正確さの向上
- ・治療法の改善（無症候者の治療の可能性）
- ・自己健康管理に対する国民的な要求の高まり

### 3) 家庭用郵送検査キットの承認へ

1994年6月BPACは家庭用郵送検査キットについて再度検討した。その結果、郵送検査キットであればこれまで未到達であった集団に到達できるという利点がリスクの虞に優ると合意した。しかし次のような懸念も表明された：

- 郵送検査キットのターゲット集団へのアクセス
- 秘密を保持と十分なカウンセリング
- 十分な教育とフォローアップの効果

これらを検証するためのパイロットスタディが勧告された。

2/23/1995官報で、FDAは1989年2月17日官報の郵送検査キットのガイダンスの改正を次のように公示した。

- 家庭用郵送検査キットが承認可能である
- 安全性と効果を評価するデータをスポンサーは提出する必要がある。

しかし、ここでは家庭用自己検査キットについては触れられていない。

1996年には次の2件の郵送検査キットが承認された：Confide（その後、中止）、Home Access HIV-1 Test System（現在米国で承認され市販されている唯一のもの）

### 4) 郵送検査キット市販後の環境変化

1995年に家庭用郵送検査キットに市販承認の道が開かれて以降も、技術の進歩が認められた：

- 不正確な結果の危険性が極めて低くなった。すなわち、結果が操作条件や採取検体の完全性に影響されない
- 用法が単純
- 特別の保存条件が不要
- 20分で結果が判明

- 唾液を用いるためバイオハザード（血液、鋭利）が除かれる

社会環境においても変化があった：

- ・非伝統的検査施設で上記試験技術の使用経験の集積
- ・早期発見と良好な治療成績の関係の明確化
- ・HIV感染に対する社会的認識の変化

これらの背景から、家庭用HIV検査キットの承認条件を設定することは可能であると考えられるようになった。

### 4) 従来法と立寄り検査法の比較

従来型HIV検査法はクリニックか健康管理施設に次の2回行かなければならない。

- 検体採取
  - 1週間後に検査結果受領のため再来訪
- CDCによると毎年8,000人の陽性者が結果を受領しに来ていない。これに対し立寄り検査は比較的短時間で結果が分かるので、来所は1回のみでよい。

### (3) 迅速検査

#### 1) 迅速検査の技術的特徴

迅速検査の技術的特徴は以下のようである。

- ・20分以内に結果
- ・実施手順が少ない；視覚で判読可能
- ・特別な貯蔵や特別な器具は不要
- ・HIV抗体を検出
- ・検査はHIV感染診断用であり、献血者のスクリーニング用ではない

現時点で4つの迅速検査がFDA承認で承認されている。

#### 2) 迅速検査の承認要件と基準

##### 2)-1. パフォーマンス

パフォーマンスの基準と臨床試験/非臨床試験の要求事項は2005年6月15日にBPACが議論し以下のように合意した。

- 感度 98%（95%信頼区間の信頼限界）
- 特異度 98%（95%信頼区間の信頼限界）

現在米国で承認されている4種の迅速

検査の感度及び特異度を表に示す（章末参照）。

## 2)-2. 迅速検査の解釈

- 非反応性＝陰性
- 反応性＝偽陽性

反応があった場合は必ず確認検査により確認すること。これは「スクリーニング検査はたとえ正確であっても、反応性であった場合は確認試験で確認しなければならない」というコンセプトに合致するものである。

## 2)-3. 迅速検査の制限

- ・次の臨床検査施設のみに販売できるものとする。
  - 十分な品質保証プログラムを有する
  - 操作する者が指示書を受領し、使用できることが保証される
- ・臨床検査施設職員のみ使用が許されるただし、自己使用してはならない
- ・被検者は被検者用情報パンフレットを与えられ、検体採取に先立って検査前カウンセリングを受け、検査結果の告知時にも適切なカウンセリングを受ける。
- ・血液スクリーニングや組織提供に対する検査使用が認められたものではない。
- ・以下のようなお客様向け文書がすべてのキットに添付されること：本器購入にあたっては臨床検査施設の職員として購入し、貴殿を含むすべての荷受人は販売・頒布、使用制限に従うこと

## 2)-4. 迅速検査へのアクセス

迅速検査法により再度来訪しなくても結果が告知されるスクリーニング検査は、CLIA 免除（付録（5）参照）によりさらに検査提供できる施設の制限が少なくなり、広範に使用されるようになった。FDA は 2001 年 6 月 14 日の BPAC で HIV 迅速検査の免除適用の展望を示した。

現在の CLIA 免除の HIV 迅速検査は次のとおりである：

OraQuick<sup>®</sup> 全血用 (1/31/03)

OraQuick<sup>®</sup> 唾液用 (6/25/04)

Uni-Gold<sup>™</sup> 静脈穿刺全血用 (6/23/04)

Uni-Gold<sup>™</sup> 指穿刺全血用 11/5/04)

なお、CLIA 免除 HIV 迅速検査にも販売制限・使用制限は適用される。

## (4) 家庭用 HIV 検査キットの利点とリスク

FDA は家庭用 HIV 検査キットの利点を次のように考えている：

- 匿名検査によりより多くの人々が HIV 感染状況を知る
  - 早期診断と早期介入
  - 消費者の自己健康管理能力の向上
  - 行動及び公衆衛生への影響
- 一方、リスクとしては次のようなことが考えられる：
- 検査の不適切な施行による不正確な検査結果または不正確な結果解釈により、患者や公衆衛生上に相当程度の有害な危険の可能性
  - 検査や検査結果の不適切な使用
  - 解釈間違い（最近の暴露にも正確な結果を与えると検査結果を信じてしまう）
  - 生きたカウンセリングが行われず検査結果を得た後、悪い成果に結びつく可能性
  - フォローアップのための接触やパートナー告知を行うことが不可能
  - 強制的検査に使用される可能性
  - 未成年による検査が行われる可能性

## 2. 家庭用 HIV 検査キットの承認基準の作成

### (1) 経緯

2005 年 11 月 3 日、FDA は家庭用 HIV 検査キットの、OTC 販売の可否を検証するためのアプローチを BPAC に付託した。委員会では FDA の経緯説明に続き、本審議のきっかけを作った OraSure Technologies 社が、現在承認されている唾液を検体とする CLIA 免除の OraQuick Advance Rapid HIV1/2 抗体検査法

を基本とする家庭用検査キットについて臨床的パフォーマンスや研究計画の説明を行った。

引続き、治療施設、非治療施設での HIV 迅速検査の役割、迅速検査の結果返しの効果、家庭用 HIV 郵送検査の市販後調査結果、検査・カウンセリング勧告の変化（以上 CDC）、使用者、使用環境、材料などの包括的な品質システムの構成（CDC）、HIV 検査の陽性告知による自殺死亡率の実質的増加が認められないこと（専門家）、OTC 体外診断用具の審査方法（CDRH）について説明がなされた。

さらに家庭用検査キットに賛成、反対、慎重アプローチを提唱する 18 名が公聴会で陳述した。その後委員会は家庭用 HIV 検査キットを FDA が承認するために、基準を設定することに合意した。

2006 年 3 月 10 日に開催された血液製剤諮問委員会に対して、FDA は先の委員会のコメントに基づき、家庭用 HIV 検査キットの承認に必要な次のような一連の試験研究案を作成し、提案した。

- 家庭用 HIV 検査キットの予想される使用者の定性的同定
- 検査パフォーマンスの信頼限界(分析学的及び臨床的な感度・特異度)
- 分析感度と特異度の決定
- 予想使用者による検査パフォーマンスのモニター及び専門ヘルスケアワーカーによる併行検査のパフォーマンスの検証
- 予定された使用場所での予想使用者によるモニターなしの検査パフォーマンス
- 予想使用者による情報資料の包括性の検証
- 検査前および検査後に十分なカウンセリングを提供する情報資料の検証
  - －検査の正確さに関する情報
  - －正しい検査の解釈
  - －検査キットの限界
  - －有害な心理的影響の予防
  - －検査及び治療のフォローアップのため医療

への紹介

(2) FDA から BPAC への質問と BPAC の対応

FDA の承認申請用試験研究の提案に対し、BPAC は論議し採決を行った。以下の質問 2、質問 3 および質問 4 については投票とともに、FDA が考慮すべき意見を付加することができることとされた。

【質問 1】フェーズ I 試験：家庭用 HIV 検査キットの実際の使用者による検査パフォーマンスに関する FDA 提案：臨床的感度及び特異度は、迅速検査の基準 98%ではなく 95% 信頼区間の信頼限界である 95%。試験は訓練された試験者により、人間の誤操作などストレス環境下における感度、特異度をみる。キットが考えられるすべてのシステムエラーに対しても、十分な感度を有するようにデザインされていることを確認する。

【BPAC の採決】:委員全員が FDA 提案に合意。

【質問 2】フェーズ II 試験では、コントロールされた環境下に次の (a) – (e) を検証する：(a) 未訓練使用予定者による検体採取の効果と安全性 (b) 未訓練の予想使用者が検査を正しく行う能力 (c) 未訓練予想使用者が検査結果を読み、解釈する能力 (d) 未訓練予想使用者による検査パフォーマンス (感度、特異度) (e) 未訓練予想使用者による検査結果に対する反応。フェーズ II では訓練された使用者に依る参照検査も含まれる。

【BPAC の採決とコメント】全会一致で賛成。次のようなコメントが付され FDA に考慮を求めた。

- －きちんと評価するためには配布予定のパンフレットを見る必要がある。
- － FDA はフェーズ II に登録する集団、特にハイリスク低感染率並びに低リスク高感染率の集団に対してガイダンスを行うこと。低収入集団及び教育レベルの低い集団、非英語使用者、静脈注射薬物使用者も含める。読解レベル 8 グレードは高すぎるので 5 グレードぐらいで行う。

- フェーズ II では科学的な回答が出るよう被検者を選択すべきであり、社会的側面についてはフェーズ III のほうがよく取り上げることができる。
- 被検者はインフォームドコンセントに署名すること。インフォームドコンセントでは自殺願望が生じたら 24 時間いつでも戻ってこられることを告げ、医師リストも渡す。往々にして患者は自分が手にしようとするものや勧告事項を理解していないものである。
- フェーズ II 試験は既存の公衆衛生の構造に組み込んだものを計画すること、及び本検査へのアクセスギャップはどこにあるのか、どうしたらアクセシビリティを増すことができるのか、この検査の長所を最高に発揮するためには公衆衛生上のアクセスをどのように変更すべきかを提案すること。

【質問 3】フェーズ III 試験は非観察、非コントロール状態で家庭用 HIV 検査キットの予定された使用環境下で行うことを目的とする。範囲の異なる次の三提案からどれを勧告するか？

#### 案 1.

- 試験参加者による検査パフォーマンス(感度、特異度)の評価
- 検査後の参加者の反応
- 情報資料の検証: 検査の適性使用、検査の限界、フォローアップ検査の追求、ケアへの紹介、カウンセリングへの効果的導入、
- カウンセリングシステムの検証

未訓練予想使用者による感度、特異度について 95% 信頼区間の両側信頼限界が 95%以上となる十分な試験参加者を得なければならない。HIV 有病率に関し、最低三つの地理的に異なる臨床試験サイトを取り上げること。米国の有病率からは、この感度の検証には大勢の非訓練予想使用者が必要である。既知の感染者も臨床試験に参加する可能性がある。

感染に気づかずに臨床試験に参加した非訓練予想使用者から最低 10 名の陽性者を同定する。

案 2. フェーズ III は次の情報資料の検証のみ行えばよい: 検査の適性使用、検査の限界の伝達、フォローアップ検査の追求と医療への連携、カウンセリングへの効果的導入、カウンセリングシステムの検証。

感度、特異度はフェーズ II で決定されており、またフェーズ II で導かれる検査パフォーマンスは予定される検査環境であるという前提に立つ。

案 3. フェーズ III は不要。これはフェーズ II が予定される検査環境の検査パフォーマンスを確立し、情報資料の効果の検証に十分であるとの前提に立つ。

【BPAC の採決と意見】案 1 賛成: 9 名、案 2: 4 名、案 3、1 名。案 1 と案 2 の中間案: 1 名、必ずしも必要としない: 1 名。

#### 案 1 賛成者の意見

- 異なった三つの地理的グループと三つの人口集団で行うべき。一度 OTC として承認されると市販後調査は不可能であり、データ収集する唯一の機会である。
- 現実の生活条件にできるだけ近い状況で行うべきである。検証された検査が本当に真実かどうかの決定を後になって遡ることは不可能である。
- フェーズ II の結果が分からないので案 1 を選ぶ。フェーズ II のデザインと結果によっては案 2 でもよい。
- どうしたら効果的に実施できるかわからないが、フェーズ III の質問はフェーズ II とは異なっており、どんなにフェーズ II を上手にデザインし実施してもフェーズ III から得られる情報はフェーズ II からは得られない。
- 偽陽性結果の出る患者が大勢出現すると考えられる。この種の問題に対処するためのデータはどんなに厳格に科学的にコン

トロールされたフェーズ I やフェーズ II よりもフェーズ III により得ることができる。

#### 案 2 賛成者の意見

- － フェーズ II の結果による。
- － 案 1 の達成は非常に困難。

#### 案 3 投票者の意見

- － フェーズ II 試験の結果によってはフェーズ III 試験が必要になる。

#### 案 1 と案 2 の中間案

- － FDA が考案するように。

#### 必ずしも必要ない

- － フェーズ II が適切に行われればフェーズ III は必ずしも必要ない

【質問 4】家庭用 HIV 検査キットの情報資料の内容

- － 検査の正確さ
- － 検査の正しい解釈
- － 陽性結果確認のための補足検査の重要性
- － 心理的社会的問題の管理
- － 医療への紹介

#### 【BPAC の採決と付加意見】

全員（16 名）賛成。1 名欠席。

- － 医療だけでなく非医療との連携も付け加えること。

#### 考察

米国 FDA は家庭用医療用具の承認は、過去においても段階的に広げており、まず医師の処方せんによる使用を許可し、その使用経験に基づいて一般的使用（OTC）に拡大している<sup>1)</sup>。

家庭用 HIV 検査として最初に承認された HIV 郵送検査も最初は専門施設での使用に限られており、家庭用郵送検査の承認まで 6 年の歳月を要した。本稿で取り上げた家庭用 HIV 検査キットの母体となる迅速検査キットも現在まで医療施設および非医療施設でのみ使用が許されているものである。家庭用として販売の可能性を開くために承認審査基準を

作成するのはこれまでの家庭用医療用具の承認の進め方の流れに沿うものである。

FDA が家庭用 HIV 検査キットの承認基準の作成を進めた背景には以下のような事情がある。

十分な技術的裏づけが家庭用医療用具承認の前提であることは言うまでもなく、インフルエンザやストレプトコッカスの自己検査キットが承認されなかった理由もそこにあった。本件に関してはすでに施設での使用で HIV 迅速検査のパフォーマンスは十分な感度、特異度を達成し、用法や保存も簡単で、使用による危険性も低くなったことが承認基準作成の開始につながったと考えられる。<sup>1) 7)</sup>

FDA の承認基準の作成にあたって注目すべきことは、単に使い捨て注射器や診断用試薬として、システム中の部分的な技術評価にとどまらず、一般人による誤操作、誤判定、カウンセリングや医療機関との繋がり、結果認知の心理的影響など、HIV 検査システムが及ぼす影響を、医学的、公衆衛生的、心理的、社会的側面から総合的に評価しようとしていることである。

米国では今でも年間 4 万人が新規に HIV に感染しており、従来検査法では陽性者の 31% が結果を聞きに来ないが迅速検査では 97% 近くが結果告知を受けているなど、予防や早期治療への扉となる HIV 検査の普及、特に迅速検査による感染状況の自己認識が急務である。<sup>1), 6)</sup> また、カリフォルニア州の調査では、三分の 1 の回答者が家庭用 HIV 検査キットの使用を希望しており<sup>8)</sup>、HIV 郵送検査の市販後調査では受検した 58% が過去に検査を受けたことがなかった。<sup>9)</sup> これらの情報から家庭で行える検査システムの導入により、一層多くの被検者が検査に臨み、感染状況を把握すると期待し、承認基準作成に FDA が積極的になる一因にもなっている。

また、インターネットや新聞雑誌により多数の無承認家庭用 HIV 検査キットの宣伝が横

行し、医学的根拠のない検査キットを販売し有罪判決を受けるものまで現れている。<sup>10)</sup> これに対して本当に承認されている家庭用検査システムは郵送検査キットの Home Access Express HIV-1 Test System 1 件のみという状況であることも、家庭用検査キットの早期承認を後押しするものと思われる。

家庭用 HIV 検査の社会的な受容も変わってきている。1986 年当時には AIDS 活動家は家庭用 HIV 検査導入は差別を助長すると反対したが、現在では関連団体が公聴会で導入に積極的な意見を述べるなど変化が見られる。<sup>11)、6)</sup>

ここで注目されるのは、家庭用 HIV 検査キット導入への期待はかなり高まっているという背景がありながらも、BPAC は新システムに対する技術的要求水準を下げることなく、承認基準には予想使用者による包括的な臨床試験を含めることを求めたのだ。

OraSure 社は 3 月 13 日に記者発表し、「FDA が承認基準を提案し、BPAC が回答を示したことに対し、OTC 家庭用 HIV 検査キット承認の法的行程が明確になったと歓迎し、早速臨床試験にとりかかる。近い将来多くの人が自分の HIV 感染状態を知る力が与えられる日が来ることを期している」と表明した。<sup>11)</sup>

以上から明らかかなように遠くない将来に、米国で家庭用 HIV 検査キットが OTC として承認され、販売されることは十分期待できるが、すでに承認されたり、販売されているわけではない。

米国以外の海外の状況は米国と前後している。香港、マカオで、2005 年に MedMira 社が血液による家庭用 HIV 検査キットを販売開始した。香港では少数のコントロール下の OTC 販売により使用者からデータが収集されている。<sup>6) 12)</sup>

英国でもかつて家庭用検査は差別につながると活動家などが反対し、承認しない法令が成立したが、昨今、効果・安全性の確立して

いないキットをインターネットで海外から購入する者が現れ、むしろ信頼できる製品を国内で承認し供給する必要性が認識されるようになった。<sup>13)</sup>

わが国でも家庭用 HIV 検査キットの導入がいずれ計られることになると予想されるが、米国の取り組みは大変参考になると考える。

#### 参考文献

1. USFDA, Blood Products Advisory Committee November 3-4, 2005 Transcript, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4190t1.html>
2. USFDA, Blood Products Advisory Committee November 3-4, 2005, Slides, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4190s2-index.html>
3. USFDA, Quick Minutes for the Blood Products Advisory Committee 8th Meeting November 3-4, 2005, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4190M1\\_quick20%minutes.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4190M1_quick20%minutes.pdf)
4. USFDA, Issue Summary, Blood Products Advisory Committee 82nd Meeting, March 9-10 2006, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4206B2\\_1.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4206B2_1.pdf)
5. USFDA, Blood Products Advisory Committee March 9-10, 2006, Slides, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4206S2-index.pdf>
6. USFDA, Blood Products Advisory Committee March 9-10, 2006, Transcripts, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4206t2.pdf>
7. Delaney, K.P., et.al., Ability of

Untrained Users to Perform Rapid HIV Antibody Screening Tests, CDC Studies of Rapid HIV Testing, late breaker abstract American Public Health Association Annual Meeting, October 2002

8. Phillips K.A. et al., Willingness to use instant home HIV tests, Am. J. Prev. Med. 24(4) 340-248 2003
9. Branson B., Home Sample Collection tests for HIV Infection, JAMA 280. 1699-1701, 1998
10. USFDA, Testing Yourself for HIV-1, the Virus that Causes AIDS, <http://www.fda.gov/cber/infosh eets/hiv-home2.htm>
11. OraSure technologies News Release 3/13/2006
12. medmira for immediate release, MedMira Files Patent for Over-the-Counter Testing System, [www.medmira.com](http://www.medmira.com)
13. Interview with Ms Lisa Power, 12.12 2005, at Light House(London)

#### (付録) 米国の体外診断用製品(IVDs)の販売規制

医薬品や医療用具は、人の健康に直接影響するものであることから効能・効果・安全性を確保するために法令により規制されている。これらは政府の承認という法的手続きを経て、初めて当該国での販売が認められる。

米国では現在 817 の家庭用検査キットが OTC で認められているが、感染症用で承認されたものは未だない。

##### (1) 体外診断用製品の定義

体外診断用製品(以下 IVDs と記すこともある。In Vitro Diagnostic Device の頭文字である。)に健康状態の判定など疾

病等の診断に用いられる試薬、機器、システムを指す。これらの製品はヒトの体からの検体の採取、調整及び試験に用いられるものである。[21CFR809.3]

##### (2) 規制法令

IVDs は、連邦食品医薬品化粧品法(以下 FFDCA と記す。the Food, Drug and Cosmetic Act の頭文字) 201 条(h)で定義される医療機器の一種である。生物製品の場合は公衆衛生サービス法(PHSA: the Public Health Service Act) 351 条である。

FFDCA で定義する医療機器とは、所期の目的達成のために、人の体内、体表の化学反応によらずまた、代謝にもよらずに人の構造や機能に影響を与えることを目的とする用具、装置、機械、体外試薬などである。これらは市販前及び市販後ともに法令の規制を受ける。IVD は臨床検査改善改正法(Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988:以降 CLIA' 88) の規制も受ける。

##### (3) 体外診断用製品の分類

体外診断用製品も含め、医療機器は安全性、効果を確保するために必要とされる規制のレベルによって I 類, II 類, III 類に分類されている。その分類区分によって IVDs その他の医療機器の市販前の手続きが決まっている。

I 類:最低限の法規制がかかる医療機器。使用者に有害作用を及ぼす可能性は非常に小さく、デザインも II 類、III 類より単純。次の一般規制を遵守する。これは II 類、III 類も共通である:

- 1) 製造業者、流通業者、再包装業者、再表示業者の登録
- 2) 市販する医療機器のリストへの搭載
- 3) 第 21 連邦法(以降 21CFR と称す) 第 820 部の GMP 遵守による医療機

器の製造

- 4) 表示規則(21CFR 801-809 部)による表示
- 5) 医療機器市販前に市販前通告 [510(k)]の提出。

市販前通告 [510(k)]とは市販前承認(後出)が不要とされ、合法的に販売されている医療機器と同様に安全かつ有効、すなわち実質的に同等な機器として市販できることを示すため FDA へ市販前に一定様式の文書を提出する制度。[510(k)]の審査は分析学的パフォーマンスを対象と比較する。

I 類の医療機器の例としては、伸縮バンド、検査用手袋、手で持つ外科用具などがある。

II 類：一般規制だけでは安全性、有効性の確保に不十分であることから、一般規制に加えて特別の規制を必要とするもの。たとえば、特別規制には特別表示、成績基準、市販後サーベイランスなどが含まれる。II 類には動力付車椅子、注入ポンプ、外科用ドレープなどが含まれる。

III 類：最も厳しい規制がかかる医療機器。一般規制、特別規制だけでは安全性と有効性の担保に不十分なものが分類される。

生命支援・維持のための医療機器や、健康被害防止に非常に重要なもの、または不具合があると疾病や障害の危険性に曝される恐れが甚だしいものが含まれる。

III 類は通常、安全性と有効性確保のため科学的評価に基づく市販前承認(PMA: Premarket Approval)が必要とされている。市販前承認を必要とする III 類としては代替心臓弁、シリコンゲル豊胸剤、埋込み型小脳刺激装置など。

分類の定まっていない製品は自動的に III 類に分類され、PMA が要求される。いったん III 類になると他の分類への移行

には煩瑣な手続きが必要である。前例による評価が定まっていない新製品の分類方法として、FDA から非同等の手紙を受領した者はリスクに基づく分類を要求する新たな仕組みも作られた。

#### (4)市販前承認制度 (PMA)

PMA を取得するには III 類医療機器の市販または市販継続の承認申請を FDA に提出する。

PMA は当該医療機器の安全性、有効性が意図された用法において合理的な範囲で担保されることが科学的証明されれば与えられる。体外診断機器の有効性と安全性の関連は独特である。なぜなら、機器の安全性は機器と患者の直接の接触に依らないからである。体外診断機器の安全性は機器のパフォーマンスに関係し、特に、偽陰性、偽陽性が患者の健康に及ぼす影響が問題になる。

PMA の申請が提出されると、180 日以内に FDA はレビューする。もし、取り上げられていない科学的問題があれば評価者が追加情報を要求し、暫定的に保留になる。製品がその種のものとして初めての場合(家庭用 HIV 検査キットはこれに該当する)や安全性、有効性に特別の問題がある場合には、一般に、外部専門家による諮問パネル(家庭用 HIV 検査キットがかかるのであれば血液製剤諮問委員会(BPAC)が担当)で承認前に、審査を行う。承認には販売前の試験成績の包括的な審査に加えて、製造工程審査、製造施設の査察、臨床試験サイトのバイオリサーチモニタリング監査が行われる。

FDA が申請品を有効で安全だと認めれば米国内の市販が公式に承認される。もし FDA が安全・有効でないと判断すれば、承認されない。

なお、Pre-IDE プロセス(IDE は Investigational Device Exemption の頭



文字で臨床試験を承認前の機器を用いて行うための手続き。)で、分析試験、臨床試験のプロトコルを試験開始前に FDA に送り、レビューとコメントを求めたり、あるいは FDA と会合しプロトコルや法的手続きについて議論する非公式な過程である。最先端の技術や、法的手続きの助言が必要な場合、複雑なデータや統計的アプローチ、複雑な研究デザインを含む場合には、pre-IDE 会合をもつことが適当である。ただし、プレ IDE の提出は自発的なものであり、この過程でなされたコメントや勧告は製造業者、当局どちらに対しても拘束力をもつものではない。

FDA に対する家庭用 HIV 検査キットについてはスポンサーが FDA に相談したことをきっかけに、承認基準作成に到ったものである。

#### (5) CLIA 免除とは

臨床検査は検査の複雑さに応じて実施検査施設の満たすべき施設基準が異なっている。1988 臨床検査改善改正法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: CLIA) により定められたものである。

複雑さにより医療機器は高、中、低に分類されている。

また、CLIA 免除検査の分類条項が整備され、法で定められた条件に合致すれば当該検査は法律による規制が免除される。

CLIA 免除の検査を行おうとするものは次の要件をみたさなければならない：

-CLIA プログラムへの応募

-免除証書を取得

-2 年分の参加料

-製造業者の指示の遵守

-州の要求事項への合致

一方、スポンサーは CLIA 免除に申請することができる。ただし、条件は

-CLIA 免除の申請前に承認されている

こと及び

-機器が予定された使用者によって簡単且つ正確に使用されることを示す試験

付録出典：(1)-(4)章：USFDA, Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety, Overview of IVD Regulation, <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/regulatory-overview.html>

(5) 章 : USFDA/CDRH, CLIA-Clinical Laboratory Improvement Amendments, <http://www.fda.gov/cdrh/cli/>

迅速検査パフォーマンス：感度*				
	全血 (%)	プラズマ (%)	血清 (%)	唾液 (%)
OraQuick	99.6	99.7	-	99.3
Reveal	-	99.8	99.8	-
Uni-Gold	100	100	100	-
Multispot	-	100	100	-
*承認用臨床試験データの点推定				
迅速検査パフォーマンス：特異度*				
	全血 (%)	プラズマ (%)	血清 (%)	唾液 (%)
OraQuick	100	99.9	-	99.8
Reveal	-	98.6	99.1	-
Uni-Gold	99.7	98.8	99.8	-
Multispot	-	99.9	99.9	-
*承認用臨床試験データの点推定				

表 1:米国で承認されている迅速検査の感度及び特異度

**B. HIV 検査陽性者(感染者)のケアのためより効果的な  
HIV のフォローアップ検査体制を構築するための研究**

## B-1. 各種サブタイプに対応可能な HIV-1 プロウイルス定量法

分担研究者 近藤真規子（神奈川県衛生研究所）  
研究協力者 田中理恵、加藤真吾（慶応義塾大医学部）  
相楽裕子（横浜市立市民病院）、岩室紳也（厚木市立病院）  
向出雅一（エスアールエル）、武部豊（国立感染症研究所）  
嶋貴子、須藤弘二、今井光信（神奈川県衛生研究所）

### 研究概要

各種 HIV-1 サブタイプに対応できるプロウイルス HIV-1 定量法の開発を目的に、degenerate プライマー（deSK145、deSKCC1B）、TaqMan MGB プローブ（deKK-MGBprobe）を用いた Real time PCR 法の検討を行った。

既知濃度の HIV-1 DNA の希釈系列を用いた検討により、本法は 4～5000 コピーの範囲で良好な直線性（slope: -3.43、 $R^2=0.984$ ）が認められ、定量限界はサブタイプ B、A/E ともに 4 コピー/0.5ugDNA であった。

6 種類の HIV-1 サブタイプ（B、A/E、A、C、F、G）、19 検体の Real time PCR 法による定量値は、ポアソン分布法での計算値とほぼ一致しており、両方法の間には非常に良好な相関が認められた（ $R^2=0.988$ 、回帰係数=0.983）。これら 19 検体について再現性を検討した結果、実験内変動係数は 7.0～35.3%、実験間変動係数は 1.0～35.9% であった。

本法は定量感度、直線性、再現性、正確性に優れており、HIV-1 グループ M のプロウイルスの定量に有用であると考えられた。

### A. 研究目的

HIV 感染者の末梢血単核球（PBMC）中のプロウイルス量は HAART 療法の長期的治療効果やサルベージ療法の治療効果を予測する有力な指標となることが報告されている。我々は、有効なプロウイルス HIV-1 の定量法の検討を行い、昨年度までに、サブタイプ B について Real time PCR の定量法を用いたプロウイルス HIV-1 の定量系を確立した。今年度はサブタイプ B だけでなく非サブタイプ B についても測定可能なプロウイルス HIV-1 の定量法を開発することを目的に、TaqMan MGB プローブを用いた Real time PCR 法の検討を行った。

### B. 研究方法

1) プライマーおよび TaqMan MGB プローブの

作製（図 1、図 2）

血中 HIV-1 RNA 定量キット、アンプリコア HIV-1 モニター ver. 1.5（ロシュ・ダイアグノスティックス）で使用しているプライマー（SK145、SKCC1B）およびプローブ（SK102）領域について、Los Alamos の HIV データベース検索を行い、HIV-1 グループ M に対応できるよう数箇所の塩基を degenerate にしたプライマー（deSK145、deSKCC1B）、プローブ（deKK-probe）を作製した。

deKK-probe は 5' 末端に蛍光物質 FAM を、3' 末端に Tm エンハンサーである MGB (Minor Groove Binder) を修飾し、TaqMan MGB プローブ（deKK-MGBprobe）とした。

2) 試料

患者 PBMC より分離した 19 の HIV-1 分離株