

■添付資料 1:新しい敗血症診断用検査薬 Verigene[®]の製品概要

1) 製品名および検出項目

①「Verigene[®]血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GP)」

-体外診断用医薬品

承認番号 22800AMI00001000、承認年月日 平成28年 4月 26日

-検出項目

- ① *Staphylococcus* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*
Streptococcus spp., *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*
S. agalactiae, *S. anginosus* group
Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*
Listeria spp. 12 項目
- ② *mecA* 1 項目
- ③ *vanA*, *vanB* 2 項目

②「Verigene[®]血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GN)」

-体外診断用医薬品

承認番号 22800EZX00025000、承認日 平成 28 年 4 月 26 日

-検出項目

- ① *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.
Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*
Proteus spp., *Pseudomonas aeruginosa*,
Serratia marcescens 9 項目
- ② CTX-M (*bla*_{CTX-M}), IMP (*bla*_{IMP}), KPC (*bla*_{KPC}), NDM (*bla*_{NDM})
OXA (*bla*_{OXA}), VIM (*bla*_{VIM}) 6 項目

2) 検査の目的

BC-GP は血液培養試験が陽性となった培養液中のグラム陽性菌の核酸同定および薬剤耐性遺伝子の検出、BC-GN は血液培養試験が陽性となった培養液中のグラム陰性菌の核酸同定および薬剤耐性遺伝子の検出を目的とし、血流中の病原性細菌感染および薬剤耐性菌感染の診断補助に用いる。

■添付資料 2：新しい敗血症診断用検査薬 Verigene® の検出性能

① BC-GP

BC-GP

表1: 菌名におけるBC-GPと従来法^{*1}との一致率

測定項目/3属8菌種1グループ	陽性一致率	陰性一致率
<i>Staphylococcus</i> spp.	98.1% (151 / 154) *2	100.0% (192 / 192)
<i>Staphylococcus aureus</i>	100.0% (58 / 58)	100.0% (288 / 288)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	95.9% (47 / 49) *3	99.3% (295 / 297) *4
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	100.0% (10 / 10)	100.0% (336 / 336)
<i>Streptococcus</i> spp.	94.5% (103 / 109) *5	100.0% (237 / 237)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100.0% (10 / 10)	100.0% (336 / 336)
<i>Streptococcus anginosus</i> group	84.6% (11 / 13) *6	100.0% (333 / 333)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	90.0% (9 / 10) *7	100.0% (336 / 336)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	90.9% (20 / 22) *8	99.1% (321 / 324) *9
<i>Enterococcus faecium</i>	97.6% (40 / 41) *10	100.0% (305 / 305)
<i>Enterococcus faecalis</i>	97.1% (34 / 35) *11	100.0% (311 / 311)
<i>Listeria</i> spp.	100.0% (6 / 6)	100.0% (340 / 340)
合計	96.5% (499 / 517)	99.9% (3630 / 3635)

*1 A社既承認体外診断用医薬品、またはB社既承認体外診断用医薬品

不一致例の解析結果は下記の通り。

*2 MALDI TOF-MSで各々 *Staphylococcus haemolyticus*、*Staphylococcus caprae*、*Staphylococcus epidermidis* と同定。

*3 MALDI TOF-MSで、各々 *Staphylococcus caprae*、*Staphylococcus epidermidis* と同定。

*4 2件共に、従来法で、*Staphylococcus* spp.、MALDI TOF-MSで *Staphylococcus epidermidis* と同定。

*5 6件の内訳は下記の通り。

1) 従来法で、*Streptococcus anginosus* group、連鎖球菌C抗原テスト: (+)

2) 検体はATCC株 *Streptococcus mitis*。

3) C社既承認体外診断用医薬品で *Streptococcus mitis* と同定。

4) C社既承認体外診断用医薬品で *Streptococcus acidominimus* と同定。

5) 検体はATCC株 *Streptococcus sobrinus*。

6) 検体はATCC株 *Streptococcus mutans*。

*6 1件は、連鎖球菌C抗原テスト: (+)

1件は、ATCC株 *Streptococcus anginosus* group。

*7 MALDI TOF-MSで *Streptococcus pyogenes* と同定。

*8 2件共に、オプトヒンテスト感受性。

*9 2件は、従来法で *Streptococcus mitis*。既知の交差反応。

1件は、従来法で *Streptococcus oralis*、オプトヒンテスト耐性。

*10 MALDI TOF-MSで *Enterococcus faecium* と同定。

*11 MALDI TOF-MSで *Enterococcus faecalis* と同定。

表2: 薬剤耐性遺伝子におけるBC-GPと従来法^{*1}との一致率

測定項目	陽性一致率	陰性一致率
<i>mecA</i> ^{*2}	95.8% (69 / 72) *3	100% (274 / 274)
<i>vanA</i>	100.0% (14 / 14)	100% (332 / 332)
<i>vanB</i>	100.0% (20 / 20)	100% (326 / 326)
合計	97.2% (103 / 106)	100% (932 / 932)

*1 A社既承認体外診断用医薬品、またはB社既承認体外診断用医薬品

*2 BC-GPは *Staphylococcus aureus*、または *Staphylococcus epidermidis* 検出の場合に判定。

*3 不一致例3件の解析結果は下記の通り。

1) BC-GPで *S. aureus*、*S. epidermidis* 未検出のため、*mecA*未判定。PCR法で *mecA*: (+)。

2) BC-GPで *S. aureus*、*S. epidermidis* 未検出のため、*mecA*未判定。PCR法で *mecA*: (+)。

3) PCR法で *mecA*: (+)。

引用元

表1: 体外診断用医薬品 製品添付文書 P4【臨床的意義】1.国内(1)細菌同定 対照法: 既承認体外診断用医薬品A社およびB社との合算値。

表2: 体外診断用医薬品 製品添付文書 P5(2)薬剤耐性遺伝子 対照法: 既承認体外診断用医薬品A社およびB社との合算値。製品添付文書の掲載先 PMDAホームページ:

http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/530555_22800AMI00001000_A_01_01.pdf

参考文献

Ken Kikuchi, et al. Potential Impact of Rapid Blood Culture Testing for Gram-Positive Bacteremia in Japan with the Verigene Gram-Positive Blood Culture Test. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2017; Article ID 4896791, 10pages

② BC-GN

BC-GN

表1: 菌名におけるBC-GNと従来法^{*1}との一致率

測定項目	陽性一致率	陰性一致率
<i>Acinetobacter</i> spp.	100.0% (33 / 33)	100.0% (375 / 375)
<i>Citrobacter</i> spp.	95.0% (19 / 20) *2	100.0% (388 / 388)
<i>Enterobacter</i> spp.	98.5% (66 / 67) *3	100.0% (341 / 341)
<i>Proteus</i> spp.	100.0% (14 / 14)	100.0% (394 / 394)
<i>Escherichia coli</i>	100.0% (88 / 88)	100.0% (320 / 320)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> +	97.8% (45 / 46) *4	100.0% (362 / 362)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	95.2% (20 / 21) *5	99.7% (386 / 387) *6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	96.2% (50 / 52) *7	100.0% (356 / 356)
<i>Serratia marcescens</i>	100.0% (20 / 20)	100.0% (388 / 388)
合計	98.3% (355 / 361)	99.97% (3310 / 3311)

*1 A社既承認体外診断用医薬品、またはB社既承認体外診断用医薬品
不一致例の解析結果は下記の通り。

*2 従来法で *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aeromonas sobria* の3菌種同定。

*3 16s rRNA解析で *Enterobacter cloacae* と同定。

*4 16s rRNA解析で *Klebsiella rhinoscleromatis* と同定。

*5 従来法で *Klebsiella oxytoca* と *Aeromonas sobria* との2菌種同定。

*6 従来法で *Raoultella ornithinolytica* と同定。既知の交差反応。

*7 2件共に、従来法で *Enterobacter cloacae* と *Pseudomonas aeruginosa* の2菌種同定。

表2: 薬剤耐性遺伝子におけるBC-GNと従来法^{*1}との一致率

	陽性一致率	陰性一致率
CTX-M	100.0% (62 / 62)	100.0% (349 / 349)
KPC	100.0% (1 / 1)	100.0% (410 / 410)
NDM	100.0% (4 / 4)	100.0% (407 / 407)
VIM	100.0% (2 / 2)	100.0% (409 / 409)
IMP	98.9% (87 / 88) *2	100.0% (323 / 323)
OXA	100.0% (3 / 3)	100.0% (408 / 408)
合計	99.4% (159 / 160)	100.0% (2306 / 2306)

*1 A社既承認体外診断用医薬品、またはB社既承認体外診断用医薬品

不一致例の解析結果は下記の通り。

*2 菌名 *Acinetobacter* sp.、従来法の薬剤感受性試験結果からOXA(+)/IMP(+)^{を疑う}、BC-GNでOXA(+)/IMP(-)、PCR法ではOXA58 like(+)/IMP-1グループ(-)/IMP-2グループ(-)。

引用元

表1: 体外診断用医薬品 製品添付文書 P5 1.グループ1(1)細菌同定 対照法: 既承認体外診断用医薬品A社およびB社との合算値。

表2: 体外診断用医薬品 製品添付文書 P5 1.グループ1(2)薬剤耐性遺伝子 対照法: 既承認体外診断用医薬品A社およびB社との合算値。

製品添付文書の掲載先 PMDAホームページ:

http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/530555_22800AMI00001000_A_01_01.pdf

参考文献

- Uno N, et al. Multicenter evaluation of the Verigene gram-negative blood culture nucleic acid test for rapid detection of bacteria and resistance determinants in positive blood cultures. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2015; 83: 344-348
- Tojo M, et al. Evaluation of an automated rapid diagnostic assay for detection of gram-negative bacteria and their drug-resistance genes in positive blood cultures. *PLOS One* 2014; 9: e94064

■添付資料3：新しい敗血症診断用検査薬 Verigene®のルーチン検査における検出カバー率

「パイロットスタディー：日本の病院における血液培養最終状況および陽性率の実態調査」日本臨床微生物学雑誌 Vol.22 No.1 2012; 13-19)

血液培養検査から分離された菌 5,347 株の菌種毎検出数データを基に、BC-GP、BC-GN 両検査薬が血液培養試験陽性検体から検出・同定できる割合を試算した。全体検体数/菌株数の 8 割以上が、両パネルにより検出可能であった。

「2009 年度の検出微生物の内訳-6 施設分の合計」5,347 菌株の出現頻度データを下記表に転記し、BC-GP および BC-GN による検出可能な菌種情報を追記

血液培養陽性ボトルから検出された細菌の内訳 (2009年度, 6施設 総株数5,347株)				BC-GPとBC-GNの検出カバー率		
No.	菌名	出現頻度 A (%)	菌株数算定 (5,347×A%)	グラム陽性 (GP) グラム陰性 (GN)	BC-GP 検出項目	BC-GN 検出項目
1	Coagulase-negative staphylococci	24	1,283	GP	○	-
2	<i>Escherichia coli</i>	14	749	GN	-	○
3	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	8	428	GP	○	-
4	<i>Klebsiella</i> spp.	8	428	GN	-	○
5	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6	321	GP	○	-
6	<i>Enterococcus</i> spp.	5	267	GP	○	-
7	<i>Streptococcus</i> spp. (S.Pneumoniae を除く)	4	214	GP	○	-
8	<i>Candida</i> spp.	5	267	その他	-	-
9	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	214	GN	-	○
10	<i>Enterobacter</i> spp.	3	160	GN	-	○
11	<i>Bacteroides</i> spp.	2	107	GN	-	×
12	<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	2	107	GP	○	-
13	<i>Serratia</i> spp.	2	107	GN	-	○
14	Other gram-positive cocci	1	53	GP	×	-
15	Other anaerobic, gram-negative rods	1	53	GN	-	×
16	Gram-positive rods	5	267	GP	×	-
17	不明	6	321	不明	-	-
18	不明	1	0	不明	-	-
Total		101	5,347	カバー率	49.0%	31.0%
				総カバー率	80.0%	
				検体内訳	2,673	1,658
				総検体数	4,331	