

先進医療A評価用紙(第 3-1 号)

評価者 構成員： 五十嵐 隆 先生 技術委員：

共同実施により先進医療を実施することの適格性について

先進医療 の名称(略称)	<告示番号 23 > CYP2D6 遺伝子多型検査
委託する場合 の有効性	A. 従来の技術を用いるよりも、委託した方が大幅に有効。 B. 従来の技術を用いるよりも、委託した方がやや有効。 ☒ C. 従来の技術を用いるのと委託して実施するのとは同程度、又は劣る。
委託する場合 の安全性	☒ A. 問題なし。 B. あまり問題なし。(留意事項：) C. 問題あり
委託する場合 の 技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
他施設で実施 することの 社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
委託する場合 の効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、委託実施することは、 A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： CYP2D6遺伝子検査はグルコシルセラミド合成酵素阻害薬サデルガの肝臓での薬物代謝能を欠如する者(poor metabolizer)を治療開始前に除外するために必要で、すでに先進医療Aとして認められている。今回の申請は対象疾患の治療経験を有する医療機関(大阪市立大学医学部附属病院)であり、本先進医療を共同で実施する医療機関としての必要条件についても、特段の問題はみられない。なお、本遺伝子検査を実施する機関は先進医療Aとしてすでに承認を受けている医療機関(東京慈恵会医科大学附属病院)である。

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：CYP2D6 遺伝子多型検査
適応症：ゴーシェ病患者のうち経口投与治療薬を投与される患者
内容： （先進性） ・本邦において CYP2D6 遺伝子多型検査に用いる体外診断薬は過去に存在したが、現在は販売されていない。xTAG CYP2D6 kit v3 RUO は米国及び欧州で承認を得ている標準的な体外診断薬である。本 kit 製品は測定のために特別な機器を必要とせず、比較的汎用されている測定器（Luminex 100/200 システム）により検査が可能なものである。 ・本 kit 製品は、特定の塩基配列がビーズにカップリングされたタグ付きビーズ（xTAG）を使用する核酸アッセイ技術であり、マルチプレックス PCR で、ターゲット遺伝子のうち、測定対象の領域のみを増幅し、不要なオリゴヌクレオチドやプライマーを除去した後、PCR 産物を、アレルに特異的プライマー（タグ付のアレル特異的プライマー（ASPE））とハイブリさせ、さらに ASPE の 5' 末端塩基は xTAG ユニバーサルタグ配列と結合し、ASPE プライマーの 5 側のタグ配列とビーズの xTAG タグ上のアンチタグをハイブリさせ、蛍光標識させ Luminex 100/200 システムで各ビーズの測定対象物を識別し、蛍光強度を測定するものである。 ・ゴーシェ病の治療薬は点滴静注 2 製剤、経口投与 1 製剤が承認されているが、点滴静注の場合は患者の来院及び投与による拘束時間を考えると利便性に問題がある。本製品により CYP2D6 遺伝子多型検査を行い、経口投与治療薬の投与が可能になると患者の QOL に貢献が大きい。 （概要） 1）xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査のタイミング ゴーシェ病患者において、経口投与治療薬の投与が適切であると研究責任者が判断し、患者も希望した場合に、経口投与治療薬の投与前に本検査を実施する。 2）xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査の流れ ①治療医から本研究への参加を希望する被験者の紹介を受けて、研究責任者は、個人情報管理補助者、及び中央検査部に被験者の来院日を連絡する。 ②研究責任者又は研究分担者が被験者に対して倫理委員会で承認された患者用の説明文書を用いて、本研究の説明を行い、文書同意を取得する。 ③個人情報管理補助者は被験者から採血し、匿名化 ID ラベルを採血管に添付し、中央検査部へ送る。データの管理については、10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法に基づいて管理を行う。 ④個人情報管理補助者は個人情報分担管理者に院内患者識別番号と匿名化 ID を連絡する。 ⑤個人情報分担管理者は対応表を作成し、管理する。 ⑥中央検査部技師又は小児科学講座研究補助者は、検査を行い、結果を個人情報分担管理者へ報告する。

- ⑦個人情報分担管理者は、匿名化 ID と結果を統合する。
- ⑧研究責任者又は研究分担者からの匿名化解除の依頼を受けて、個人情報分担管理者は研究責任者又は研究分担者へ、結果を開示する。
- ⑨研究責任者又は研究分担者は、治療医、被験者に結果を連絡する。
- 3) xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査の方法
- CYP2D6 遺伝子多型検査キット、xTAG CYP2D6 kit v3 RUO を使用する。詳細は取扱説明書に準ずる。
- ①抗凝固剤 EDTA またはクエン酸塩存在下で採血した全血から、ゲノム DNA を抽出、精製する（本キットで使用する DNA サンプル量の範囲： 24 ng - 1800 ng）。
- ②マルチプレックス PCR を行う。精製した DNA を用い、PCR A と、PCR B の 2 種類の PCR を行う。
- ③2 種の PCR 産物、PCR (A)と PCR (B)を混合する。
- ④dNTP とプライマー不活化のため、混合した PCR 産物を、アルカリフォスファターゼ (SAP; Shrimp Alkaline Phosphatase) /エクソヌクレアーゼ処理 (SAP-EXO 処理) する。
- ⑤SAP-EXO 処理した PCR 産物を用いて、マルチプレックスプライマーエクステンション (ASPE; Allele Specific Primer Extension) を行う。
- ⑥ASPE 反応液とビーズミックスをハイブリダイゼーションする。
- ⑦ビーズハイブリダイゼーション後、Streptavidin R-Phycoerythrin (SA-PE) で蛍光標識する。
- ⑧Luminex 100/200 システムを用いて検出、解析する。
- 4) xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査結果の解析
- 研究責任者又は研究分担者は遺伝子型から判断して表現型を特定する。表現型が Intermediate metabolizer (IM)又は Extensive metabolizer (EM) の場合には、経口治療薬 1 回 100mg、1 日 2 回の投与が可能となる。Ultra Rapid Metabolizer (URM) 、及び Poor Metabolizer (PM) の患者には投与を避けることが望ましい。経口治療薬の用法用量は、添付文書の記載に従う。
- 5) 研究責任者又は研究分担者は CYP2D6 遺伝子多型から判断された表現型を被験者に伝える。被験者のゴーシェ病の治療医が研究責任者（又は研究分担者）ではない場合、研究責任者（又は研究分担者）は治療を担当する医師にも伝える。電子媒体で伝える場合は、パスワードを設定し電子媒体の暗号化を図る。パスワードは電子媒体とは別に連絡する。
- 6) 本研究によって得られた日本人患者における CYP2D6 遺伝子多型の分布の傾向を過去に報告されている日本人データ^{4) 5)} と比較を行い、傾向の類似性を確認する。これらのデータは海外データと共に薬事申請時の資料とすることを計画している。

(効果)

ゴーシェ病は糖脂質の代謝障害のため、グルコシルセラミドが種々の臓器に蓄積し、発症する極めて稀な先天性代謝異常症である。その治療薬としてグルコシルセラミドの合成を抑制する経口薬サデルガが 2015 年 3 月に我が国で製造販売承認を取得した。サデルガの効果には用量依存傾向があり、かつ中毒閾値をこえると心毒性を呈することが報告されている。サデルガはチトクローム P 450 2D6 (以下 CYP2D6) にて分解・代謝される。そして CYP2D6

遺伝子には多型が存在し、その分解能力という観点から ultra-rapid metabolizer (URM)、extensive metabolizer (EM)、intermediate metabolizer (IM)、Poor metabolizer (PM) の 4 つのタイプに分類されている。したがって、サデルガを患者に投与する場合、適正な投与量を決定するためには、CYP2D6 の遺伝子多型を投与前に同定しておくことは必須である。しかしながら、本邦において CYP2D6 遺伝子多型検査に用いる体外診断薬は過去に存在したが、2015 年 3 月に販売中止となり現在は使用できない状況である。xTAG CYP2D6 kit v3 RUO (以下 xTAG) は米国及び欧州で承認を得ている CYP2D6 遺伝多型のための標準的な体外診断薬であるが、国内では現在のところ未承認の研究用試薬である。この xTAG を用いてサデルガによる治療を希望するゴーシェ病患者の CYP2D6 遺伝子多型を確認することにより、用法用量設定が可能となると共に、日本人のデータを集積することができる (20 例/2 年を予定)。

(先進医療にかかる費用)

医療機器使用料として、582,929 円、人件費として、35,038 円、その他費用として、31,267 円の合計 649,234 円がかかる。xTAG CYP2D6 v3 RUO については、サノフィ株式会社より提供される。また、本検査により発生する費用、並びにその他人件費を含む費用について、サノフィ株式会社より提供されるため、患者の負担分はない。

様式第 11-1 号

共同実施による先進医療を実施可能とする委託側医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：	
I. 委託側医療機関の実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要 (小児科) ・ 不要
資格	☐ 要 (小児科専門医) ・ 不要
当該診療科の経験年数	☐ 要 (1) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ ☐ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	ゴーシェ病の診療経験を有すること
II. 委託側医療機関の要件	
診療科	☐ 要 (小児科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要 ・ 不要 具体的内容：ゴーシェ病の診療経験を有する医師
他診療科の医師数 注 2)	要 ・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要 (常勤の薬剤師が 1 名以上) ・ 不要
病床数	☐ 要 (200 床以上) ・ 不要
看護配置	☐ 要 (10 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	要 () ・ ☐ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ ☐ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要 ・ ☐ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要 ・ ☐ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：必要に応じて事前に開催する。
医療安全管理委員会の設置	☐ 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) ・ ☐ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリング [*] の実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ ☐ 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

様式第 11 - 2 号

共同実施による先進医療を実施可能とする受託側医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：	
I. 受託側医療機関の実施責任医師の要件	
診療科	☐ 要 (小児科) ・ 不要
資格	☐ 要 (小児科専門医) ・ 不要
当該診療科の経験年数	☐ 要 (1) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ ☐ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ ☐ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	ゴーシェ病の診療経験を有すること
II. 受託側医療機関の要件	
診療科	☐ 要 (小児科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	☐ 要 ・ 不要 具体的内容：ゴーシェ病の診療経験を有する医師
他診療科の医師数 注 2)	要 ・ ☐ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	☐ 要 (臨床検査技師及び薬剤師がそれぞれ常勤 1 名以上) ・ 不要
病床数	☐ 要 (200 床以上) ・ 不要
看護配置	☐ 要 (10 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	☐ 要 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ ☐ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	☐ 要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要 ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：必要に応じて事前に開催する。
医療安全管理委員会の設置	☐ 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) ・ ☐ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリング [※] の実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ ☐ 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。