

8.ワーキンググループにおける評価結果 NUDT15 遺伝子 R139C 多型検査キット (No.28-1)

8-0. 要望品目に関する情報	
要望書受付	平成 28 年 12 月
選定候補品の名称	NUDT15 遺伝子 R139C 多型検査キット
要望学会等	日本消化器病学会
関連する企業	株式会社 医学生物学研究所
開発要請・公募	開発要請
要望区分	欧米未承認体外診断用医薬品
対象疾患 及び使用目的等	炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）患者がチオプリン製剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン）の服用で発症する完全脱毛症と高度白血球減少症の予測。 なお、チオプリン製剤の適応疾患は炎症性腸疾患以外に ・リウマチ性疾患（全身性血管炎、SLE など） ・臓器移植後 ・急性白血病 ・慢性骨髄性白血病 などがあり、他の疾患でも同様と考えられる。
体外診断用医薬品の概要	本品は、NUDT15 (nudix hydrolase 15) 遺伝子領域増幅反応試薬及び NUDT15 codon139 判別用蛍光標識プローブから構成され、リアルタイム PCR 法の原理に基づき NUDT15 codon139 の C/C 型、C/T 型、T/T 型の多型を判別する。 患者末梢血由来DNA ↓ “NUDT15遺伝子R139C多型検査キット” NUDT15 codon139 R(Arginine): CGT C(Cysteine): TGT リアルタイムPCRによる増幅と塩基多型判別 FAM蛍光値 HEX蛍光値 T/T型(リスクホモ型) C/T型 C/C型

8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

☒ ア ☐ イ ☐ ウ（該当しない）

疾患の重篤性

☐ ア ☐ イ ☒ ウ ☐ エ（該当しない）

【医療上の有用性に関するコメント】

炎症性腸疾患（IBD）は、おもに「クローン病」と「潰瘍性大腸炎」の総称で、慢性的に持続する原因不明かつ難治性の腸炎で国の指定難病である。いずれも生命予後への影響は小さいものの、若年で発症することが多く、慢性的に持続する腸炎症状（腹痛、下痢、血便など）が問題となる。患者数は近年激増しており、潰瘍性大腸炎は指定難病の中で最多で17万人を超え、クローン病を合わせるとIBD患者は国内で21万人を超えた（2014年末 難病医学研究財団・難病情報センター 特定疾患医療受給者証交付件数より）。原因不明の難病でありながら年間1万人を超えるペースで増加し続けている。

腸炎の活動性の高い活動期と、治療により活動性が低下した寛解期を繰り返すが、多くの症例では頻回に再燃を繰り返し、寛解導入に使用するステロイドによる副作用の問題、とくにクローン病では、繰り返す炎症による腸管狭窄などの不可逆的合併症、そしてそのような腸管合併症に姑息的腸管切除を繰り返すことによる短腸症候群などが問題となる。長い病悩期間とQOLの低下が問題となるが、長期経過をたどるため、維持治療が重要である。

本件の体外診断薬が関係するチオプリン製剤は、寛解維持治療法に用いることのできる数少ない薬剤の一つであり、安価かつ有効性の高い薬剤であることから、活用することが望まれるが、副作用に対する懸念があり、使用自体が受け入れられないことが少なくない。

チオプリン製剤の重篤な白血球減少等については、炎症性腸疾患に対するアザチオプリン製剤の適応追加時の審査報告書にもリスクとしての記載があるが、日本人におけるリスク因子は不明であり、予測は困難であった。

東北大学・滋賀医科大学のいずれでも
NUDT15 R139C遺伝子多型とチオプリン副作用との関係が確認された

NUDT15 (nudix hydrolase 15) 遺伝子産物の codon139 のアルギニンがシステインに置換される R139C 多型は、韓国人のチオプリン製剤服用クローン病患者 698 例を対象とした解析から高度白血球減少症と非常に強

NUDT15 R139C遺伝子型	C/C	C/T	T/T
全体での頻度	79.9%	19.1%	1.1%
東北大	80.7%	18.2%	1.1%
滋賀医大	(99.6%)	(0.4%)	(0.0004%)
全脱毛発生率	0%	0%	100%
白血球減少発生率	17.8%	39.1%	100%
投与8週以内の白血球減少	19.6%	56.0%	100%
東北大	0.93%	17.4%	100%
滋賀医大	1.6%	6.3%	100%
上記のうち重症のもの (WBC<2000)	0%	0%	100%
東北大	0.8%	3.2%	100%
滋賀医大			

Kakuta Y, et al. Pharmacogenomics J. 2015 Jun
Nishida A, et al. J Gastroenterol. 2016 Jan

く相関することが見出されている。また、東北大学、滋賀医科大学での炎症性腸疾患患者を対象とした同様の解析（表参照）から、R139C 多型がチオプリン製剤投与時の高度白血球減少症及び完全脱毛症に強く相関することが確認されている。本邦では引き続き「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班により R139C 多型のリスクが研究されており、本品は当該研究を踏まえて開発されている。

上記の状況を踏まえ、炎症性腸疾患の寛解維持治療法に対するチオプリン製剤の投与に有用と考えられたことから、本品の開発が要望された。

本品については、韓国人及び日本人における NUDT15 遺伝子 R139C 多型と白血球減少症及び完全脱毛症のリスクとの関連性が複数の公表論文にて示されている。R139C 多型の症例数は限られており、さらなる妥当性評価は必要と考えられるものの、これまでに得られているエビデンスレベルは高いと考えられることから、臨床上の有用性を期待できると考えられる。また本邦の炎症性腸疾患の患者は増加傾向にあり、アザチオプリンの投与がガイドラインで推奨されていることも勘案すると、早期に導入すべき体外診断用医薬品と考えられる。

以上より本品については、既存の診断法が存在しないことを踏まえ、医療上の有用性は「ア」に該当すると判断した。

【疾患の重篤性に関するコメント】

疾患の重篤性に関しては、チオプリン製剤投与時に発現する重篤な白血球減少及び完全脱毛症について WG で評価を行った。

チオプリン製剤の投与により発現する白血球減少は、医薬品の投与開始後 4 週間前後であり、服薬の中止から白血球数の回復までも 2 週間以上かかることから、その発見は遅れがちである。致死的な感染症を合併するリスクが高く、発見や治療が遅れ死亡するケースもある。ただし、当該副作用には対処法が存在し、チオプリン製剤投与時の副作用発現率は必ずしも高いものではない。

以上を勘案し WG において疾患の重篤性に係る評価基準は必ずしも一致しなかったが、最終的に、致死的な疾患とまでは言えないものの、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である、「ウ」に該当すると結論した。

なお本邦の臨床研究からは、NUDT15 遺伝子 R139C 多型 T/T と完全脱毛症の高い相関性も確認されている。完全脱毛症は一度完全脱毛に至った後、回復に数か月以上を要し、致死的な疾患ではないものの、特に女性等において日常生活に著しい影響を及ぼすと考えられる。従って当該副作用を考慮した場合にも、本品目の適応疾患の重篤性は「ウ」に該当すると考えられる。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

欧米人ではチオプリン製剤による白血球減少のリスクとチオプリン-S-メチル転移酵素遺伝子の遺伝子多型の関与が知られているが、当該遺伝子多型のアリル頻度は欧米人と比較して日本人では低いとの報告がある。一方、NUDT15 遺伝子多型のアリル頻度は日本人と比較して欧米人では低いと考えられている。要望内容の検討に際しては、このよ

うな欧米人とアジア人の遺伝子多型の相違を考慮した。
8-3. その他（今後必要と思われる評価、留意事項等）
チオプリン製剤による高度白血球減少症及び完全脱毛症の発現は炎症性腸疾患の患者に限ったものではないと考えられ、対象疾患を炎症性腸疾患に限定する必要はないと考える。
8-4. 結論
可とする。
----- 【保留又は不可の理由】

【参考】

(1) 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がないこと
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること*/**
- ウ 該当しない

(2) 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であること
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
- エ 該当しない

* 要望された医療機器等について、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比して、侵襲性の低下、合併症の発生の減少、小型化・軽量化による小児への適応、手技の安全性・簡便性の向上、耐久性の向上、操作性の向上、医療従事者への安全性の向上などが期待できる場合、医療上の有用性の評価基準イに該当するものとする。

**医療上の有用性の評価基準イについて、欧米承認医療機器等の場合は、既存の治療法、予防法もしくは診断法に比した医療上の有用性について、欧米承認時に提出された臨床試験成績等により示されていること。

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

☐ 未承認医療機器等 (欧米承認品)
 ☐ 適応外医療機器等 (欧米承認品)
 ☒ 欧米未承認医療機器等

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)		
学会 (団体) 名	日本消化器病学会	
代表者	氏 名	下瀬川 徹
	所 属	
学会 (団体) 連絡先	住 所	〒104-0061 東京都中央区銀座 8-9-13K-18 ビル 8 階
	T E L	03-3573-4297
	F A X	03-3289-2359
	E-mail	info@jsge.or.jp
1-2. 要望に係る担当者 (必須)		
担 当 者	氏 名	
	所 属	
担当者連絡先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	
1-3. 関連する学会 (団体) 名		
学会 (団体) 名	日本炎症性腸疾患学会	
代 表 者	氏 名	渡辺 守
	所 属	
連 絡 先	住 所	〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 2-12-1-502
	T E L	03-3268-6423
	F A X	03-6280-7483
	E-mail	jimukyoku@jsibd.jp
学会 (団体) 名	厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班	
代 表 者	氏 名	鈴木 康夫
	所 属	東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科
連 絡 先	住 所	
	T E L	
	F A X	
	E-mail	

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ☒ ① 海外での承認状況等について確認している
- ☒ ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ☒ ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ☒ ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ☒ ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位 (必須)		
優先順位	1位 / 1件	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	日本
	製品名	NUDT15 遺伝子 R139C 多型検査キット
	企業名	株式会社 医学生物学研究所
	備考	
要望する 適応疾患	炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）患者がチオプリン製剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン）の服用で発症する完全脱毛症と高度白血球減少症の予測。 なお、チオプリン製剤の適応疾患は炎症性腸疾患以外に ・リウマチ性疾患（全身性血管炎、SLE など） ・臓器移植後 ・急性白血病 ・慢性骨髄性白血病 などがあり、他の疾患でも同様と考えられる。	
使用目的	炎症性腸疾患の維持治療（あるいは疾患にかかわらず）においてチオプリン製剤を使用する予定の患者のうち、 ・遺伝的に「完全脱毛症」「高度白血球減少症」を発症することがほぼ確実である患者（完全な不耐症例（日本人の約1%））を事前に判定し、投与を回避する。 ・白血球減少症の高リスク患者（日本人の約19%）を事前に判定し、慎重投与（投与量の減量）によりリスクを軽減する。 ために使用するものである。	

機器の概要	患者末梢血由来DNA “NUDT15遺伝子R139C多型検査キット” NUDT15 codon139 R(Arginine): CGT C(Cysteine): TGT リアルタイムPCRによる増幅と塩基多型判別 FAM蛍光値 HEX蛍光値 C/T型 T/T型(リスクホモ型) C/C型 【構成品】 ・ NUDT15 遺伝子領域増幅反応試薬 (プライマー、バッファー、酵素等) ・ NUDT15 codon139 判別用蛍光標識プローブ (C型=HEX 標識、T型=FAM 標識) 【動作原理】 リアルタイム PCR (加水分解プローブ) 法の原理に基づき、NUDT15 codon139 について、C/C型、C/T型、T/T型(リスクホモ型)を判別する。						
国内における類似医療機器	☐ 有 ☒ 無						
2-3. 海外での承認状況							
・ 該当するものにチェックし、必要事項を記載してください。 ・ 製品が複数ある場合はそれぞれ記載してください。 ☐ 米国 <table border="1" data-bbox="167 1691 1364 1937"> <tr> <td>承認年月日</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PMA / 510K / HDE Number</td> <td></td> </tr> <tr> <td>承認されている適応の内容</td> <td>(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)</td> </tr> </table> ☐ 欧州		承認年月日		PMA / 510K / HDE Number		承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)
承認年月日							
PMA / 510K / HDE Number							
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)						

CE マーク年月日	
承認されている適応の内容	(対象疾患、対象部位、使用目的等について記載してください。)

☒ 欧米未承認

☒ ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの

☒ ② 医師主導治験を実施中または終了したもの

☐ ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

(上記に該当すると考えた根拠を記載してください。①又は③に該当する場合は、根拠となる公表論文等を必ず記載してください。)

本体外診断薬で測定する NUDT15 遺伝子の R139C 多型は、韓国人のクローン病患者でチオプリン製剤を服用した 698 例を対象とした解析で高度白血球減少症と非常に強く相関することが発見された(論文1)。韓国で確認された相関は、日本においても、2つの別の施設(東北大学 論文2、滋賀医科大学 論文3)の炎症性腸疾患患者でも検討され、いずれの施設においても高度白血球減少症との強い相関が確認されただけでなく、新たに完全脱毛症と R139C 多型のリスクホモが、感度特異度 100%で完全一致することも確認された。

東北大学・滋賀医科大学のいずれでも
NUDT15 R139C遺伝子多型とチオプリン副作用との関係が確認された

NUDT15 R139C遺伝子型		C/C	C/T	T/T
全体での頻度	東北大	79.9%	19.1%	1.1%
	滋賀医大	80.7%	18.2%	1.1%
(白人での頻度)		(99.5%)	(0.4%)	(0.0004%)
全脱毛発生率	東北大	0%	0%	100%
	滋賀医大	0%	0%	100%
白血球減少発生率	東北大	17.8%	39.1%	100%
	滋賀医大	19.6%	56.0%	100%
投与8週以内の白血球減少	東北大	0.93%	17.4%	100%
	滋賀医大	1.6%	6.3%	100%
上記のうち重症のもの (WBC<2000)	東北大	0%	0%	100%
	滋賀医大	0.8%	3.2%	100%

Kakuta Y, et al. Pharmacogenomics J. 2015 Jun
Nishida A, et al. J Gastroenterol. 2016 Jan

3つの独立した研究のいずれにおいても、NUDT15 遺伝子 R139C 多型をホモで持つ症例は全例がチオプリンの服用で高度の白血球減少症を発症し、(韓国の症例は脱毛に関する記載はないが、少なくとも日本人では) 完全脱毛症も必発である。日本での炎症性腸疾患に関する2つの検討から、本遺伝子検査の完全脱毛と、高度白血球減少の感度特異度を計算すると右図の通りである。

感度・特異度・正診率

東北大と滋賀医大の結果を合計したものから算出

副作用	完全脱毛	WBC<2000 (8w以内)
カットオフ	TT	TT
陽性的中率	100.0%	100.0%
陰性的中率	100.0%	99.3%
感度	100.0%	77.8%
特異度	100.0%	100.0%
正診率	100.0%	99.3%
陽性の相対リスク	∞	145.5

本検査は、①予測される副作用が重篤で、必発であること②頻度が100人に一人と決して稀ではないことから、臨床応用が急務であると考えられる。十分なエビデンスはそろいつつあるが、より確実なデータを得るための追加研究として、大規模多施設共同の確認試

験が「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班のもとで全国32施設が参加し開始された。本来であればRCTなどの前向き研究も検討されるが、すでにリスクホモ症例はチオプリンを服用禁忌であることは明らかで前向き試験は困難であり、後ろ向きに相関性を再確認している。試験は、検査キットの開発と並行して行われており、本年度中にNUDT15 R139C多型とチオプリン副作用に関する検討は終了する予定である。

(論文1※) ※要望書において根拠として引用する公表論文の通し番号を●に記載してください。

書誌事項	A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. Yang SK, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, Haritunians T, Ye BD, Kim KJ, Park SH, Park SK, Yang DH, Dubinsky M, Lee I, McGovern DP, Liu J, Song K. Nat Genet. 2014 Sep;46(9):1017-20.
試験・研究デザイン	多施設共同ゲノムワイド相関解析
対象	韓国人クローン病でチオプリンを服用した症例698例
目的	チオプリン関連の白血球減少症を発症する遺伝子多型を同定する
結果	NUDT15-R139C多型(rs116855232)が最も強い相関があることがわかった。この変異をホモで持つ症例は100%Grade3以上の白血球減少をおこすことが示された。

(論文2)

書誌事項	NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Pharmacogenomics J. 2016 Jun;16(3):280-5 Epub 2015 Jun 16.
試験・研究デザイン	単施設候補遺伝子解析
対象	日本人炎症性腸疾患患者でチオプリンを服用した症例 142例
目的	NUDT15 R139C多型が日本人においてチオプリン関連の副作用と相関するか確認する。
結果	韓国人と同様に、NUDT15-R139C多型をホモで持つ症例はチオプリン服用でGrade3以上の白血球減少を100%服用から8週以内に発症することが確認された。さらに、リスクホモ症例は100%の完全脱毛を引き起こすこと、逆にそれ以外の症例で完全脱毛に至ることはないこと(感度・特異度100%)であることを新たに発見した。また、ヘテロ症例は、通常よりも少ない量で服用した症例では、治療継続率が高いことも示した。

(論文3)

書誌事項	NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease.
------	--

	Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A. J Gastroenterol. 2016 Jan;51(1):22-9. Epub 2015 Nov 21
試験・研究デザイン	単施設候補遺伝子解析
対象	日本人炎症性腸疾患患者でチオプリンを服用した症例 161 例
目的	NUDT15 R139C 多型が日本人においてチオプリン関連の副作用と相関するか確認する。
結果	日本人炎症性腸疾患患者でチオプリンを服用した症例のうち、NUDT15 R139C 多型が T/T のリスクホモであった症例 (2 例) はいずれも高度の白血球減少症と全脱毛をきたしていた。ヘテロの患者でも高頻度で白血球減少症が認められ高リスクであることが示された。

2-4. 国内の承認内容

(適応外医療機器等のみ記載してください。)

承認年月日	
承認番号	
製造販売業者	
承認されている適応の内容	(要望品目の添付文書等に記載されている「使用目的又は効果」の内容を転記してください。)

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

3-1. 対象疾患の概要

本体外診断薬の対象疾患は主に炎症性腸疾患であり、まず炎症性腸疾患の概要と、チオプリンの位置づけについて記載する。

＜炎症性腸疾患について＞

炎症性腸疾患 (IBD) は、おもに「クローン病」と「潰瘍性大腸炎」の総称で、慢性的に持続する原因不明かつ難治性の腸炎で国の指定難病である。いずれも生命予後への影響は小さいものの、若年で発症することが多く、慢性的に持続する腸炎症状 (腹痛、下痢、血便など) が問題となる。患者数は近年激増しており、潰瘍性大腸炎は指定難病の中で最多で 17 万人を超え、クローン病を合わせると IBD 患者は国内で 21 万人を超えた (2014 年末 難病医学研究財団・難病情報センター 特定疾患医療受給者証交付件数より)。原因不明の難病でありながら年間 1 万人を超えるペースで増加し続けている。

腸炎の活動性の高い活動期と、治療により活動性が低下した寛解期を繰り返すが、多くの症例では頻回に再燃を繰り返し、寛解導入に使用するステロイドによる副作用の問題や、とくにクローン病では、繰り返す炎症による腸管狭窄などの不可逆的合併症、そしてそのような腸管合併症に姑息的腸管切除を繰り返すことによる短腸症候群などが問題となる。長い病悩期間と QOL の低下が問題となるが、長期経過をたどるため、維持治療をい

かに行っていくかが重要である。

本件の体外診断薬が関係する「チオプリン製剤」は、寛解維持治療法に用いることのできる数少ない薬剤の一つであり、安価かつ有効性の高い薬剤であることから、活用することが望まれるが、副作用に対する懸念があり、使用自体が受け入れられないことが少なくない。

<NUDT15 遺伝子関連のチオプリン不耐症について>

これまでの報告から、NUDT15 遺伝子の R139C 多型をリスクホモで持つ患者は遺伝的にチオプリン不耐であり、その症状は「投与後数日―3 週前後に現れる高度の白血球減少症と完全脱毛症」である。原因、病態については詳細なところはわかっていないが、NUDT15 遺伝子多型によって NUDT15 の機能（活性）が低下し、チオプリンの薬効を示す最終代謝産物である 6-TGTP を 6-TGMP に戻す活性が低下して、薬効が強く出てしまうという可能性が報告されている。予後は、薬剤の中止によって白血球減少症は約 2―3 週間かけて正常化するが、脱毛は中止後も進行し、一度完全脱毛に至ったのち、数か月後間正常な発毛が見られないこともあり、回復に数か月以上かかることも多い。白血球減少症では重篤な感染症を合併することがあり、致死的になりうる。

なお、厳密には対象疾患は炎症性腸疾患にかかわらず、チオプリン製剤を使用する患者はすべて対象となると考えられる。特に、小児血液腫瘍の分野でも、チオプリン製剤である 6MP の効果や投与量の予測に NUDT15 R139C 多型が使用できるという報告が複数あり、他の疾患でも本体外診断薬は安全な薬剤の使用のために必要な診断薬となる。

・対象疾患について、原因、病態、症状、予後等の情報を記載してください。

3-2. 治療対象患者数

(検査対象患者数と読み替え記載する)

約 21 万人 (炎症性腸疾患患者)

【推定方法】

2014 年末現在の患者数 21 万人をそのまま記載した。

ただし、チオプリンには既に使用されている症例が多数あるはずであり、それらは除外すべきであるが具体的なデータはない。東北大学では全患者の約 3 割がチオプリンを使用中であつたが、使用歴を含めると半数近くになる。欧米でのデータではクローン病患者の約 4 割の患者が使用しているというデータがあり、潜在的に半数程度の患者はチオプリンの使用が検討される可能性がある。

既存の患者の組成を予測することは困難であるが、少なくとも年間約 1 万人を超える新規発症者数があることを考えると、年間で新規に 5 千人程度は検査対象となると考えられる。また、チオプリンの適応疾患はほかにもあるため、他分野での利用もありうる。ただし、遺伝子検査の性質上、一人一度だけの検査でよいため、繰り返しの検査はない。

【出典】

文献

4. 厚生労働省 平成26年度衛生行政報告例の概況 特定疾患（難病）関係（1）特定疾患医療受給者証所持者数

5. Lichtenstein, Gary R et al. “Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn’s Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREATM Registry.” The American Journal of Gastroenterology 107.9 (2012): 1409-1422.

- ・ 本品の対象となる患者数を推定してその根拠を示し記載してください。
- ・ 性別、年齢などの特徴があれば記載してください。
- ・ 記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料（医学書、教科書の場合は該当する部分）を添付してください。
- ・ ウェブサイトで公開されている資料を根拠とする場合は、その資料が特定できる情報を記載してください。また、未公開の資料に関しては別に資料の添付を求めることがあります。

3-3. 既存の治療方法

本体外診断薬は治療法ではないため、チオプリン製剤の使用と、それにかかわる既存の検査方法と読み替えて記載する。

- ・ 炎症性腸疾患におけるチオプリン製剤の位置づけについて

潰瘍性大腸炎、クローン病ともにチオプリン製剤は寛解維持治療として用いられる。寛解維持治療の薬物治療は、5ASA製剤、免疫調節剤（チオプリン）、抗TNF α 抗体製剤の3つに限定されている。薬価の観点や、数少ない選択肢の一つであることを考えると重要な治療選択肢である。

炎症性腸疾患の薬物治療

	寛解導入療法	寛解維持療法	薬価/月*
5ASA	△	△	18,480円
ステロイド	○	×	-
チオプリン	△	○	4,158円
タクロリムス	△	×	-
抗TNF α 抗体	○	○	134,304円

○…両疾患に有効 ×…無効・適応外
 △…どちらか一疾患に有効あるいは効果が限定的
 *…体重50kgの患者が標準的な維持治療を行った場合の薬価

- ・ チオプリン不耐症の検査方法について

現在、チオプリン製剤の副作用に対する事前に行える検査は一つもない。また、チοπリンの使用法について、現在の炎症性腸疾患治療指針には、

「アザチオプリンや6-MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、脾炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MPでは30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い（投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき）、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。」

という記載があり、投与後の頻回の血液検査で白血球減少症などに注意するというのが現状の検査方法となる。

【出典】

文献

6. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針（平成27年度改訂版）

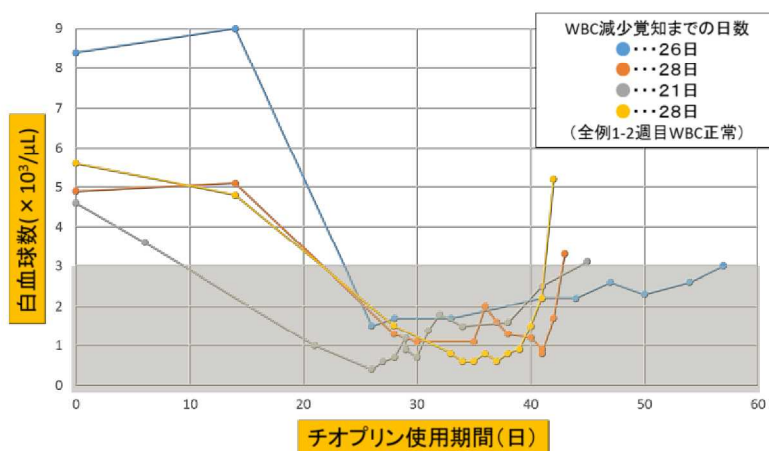
- ・対象疾患に対する既存の治療方法（手技の内容や現在使用されている医療機器等の情報等）の情報について記載し、その有効性及び安全性について説明してください。
- ・記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料（医学書、教科書の場合は該当する部分）を添付してください。

3-4. 既存の治療方法の問題点

（既存の検査方法の問題点と読み替えて記載する）

既存の、頻回の血液検査によるモニタリングは、治療指針通り投与開始後1～2週間以内に一度は採血し、そこから1～2週間後にもまた採血するということはかかさず行われているが、一部の症例は、それでもチオプリン関連の高度白血球減少症や、脱毛症を発症してしまう。特に脱毛を伴う白血球減少症については、白血球減少や、

白血球数の推移(R139Cリスクホモ症例)



脱毛に気付いた時点で薬剤を中止しても、症状は遷延する。とくに脱毛は全脱毛に至るまで進行し、しばらくは正常な発毛もなく、数か月から半年以上かけて元の毛髪が生えてくるようになる。本診断薬で発見可能である遺伝的なチオプリン不耐症例（NUDT15 R139C リスクホモ症例）が実際にどのような経過をたどったか、東北大で経験されたうち詳細な経過が追うことができた4例についてまとめた。その結果、やはり薬剤を投与後1～2週後の採血検査では異常がないため内服を継続していたがその後、3週目ごろに白血球減少が発症、発症を確認したところで全例で薬剤はすぐに中止しているが、しばらく血球減少は持続している。さらに、脱毛はすべての症例でこの間にも進行し、全脱毛に至っていた。

少なくとも日本人の100人に1人いる潜在的な遺伝的チオプリン不耐症例（NUDT15 R139C リスクホモ症例）において、このような重篤な副作用を避けるためには、本品により事前の遺伝子検査をして投与自体を避ける以外に方法はないと考える。

【出典】

- ・対象疾患に対する既存の治療方法での問題点（安全性のリスク、手技、施設の限定、適用できない患者群、有効性の限界等）を示し、要望品目が既存の医療機器と比較してどのような点が優れているかについて記載してください。
- ・記載内容の根拠となる医学書、教科書、公表論文等を【出典】に記載し、当該資料（医学書、教科書の場合は該当する部分）を添付してください。

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況

☐ 治験の実施

- ・ 治験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。

治験機器	(要望品目と同一である場合はその旨を記載してください。要望品目と異なる場合は差分を説明してください。)
治験実施国	
治験実施期間	
治験デザイン	(ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、単腕試験等の治験デザインを記載してください。)
治験プロトコルの概要	(対象症例、症例数、評価項目等を含む治験プロトコルの概要を記載してください。)
治験成績の概要	

4-2. 公表論文としての報告状況

- ・ 要望品目に係る公表論文の検索方法について、検索を行ったデータベースごとに記載してください。
- ・ 引用する公表論文を添付してください。
- ・ 各論文の臨床試験の概要を記載し、要望品目の有効性及び安全性について説明してください。
- ・ 有効性及び安全性について懸念が示されている論文がある場合は、必ず当該論文についても記載してください。

【検索方法】

データベース	PubMed
検索日	2016年6月9日
検索式	nudt15 and (thiopurine or 6-mp or azathiopurine) and inflammatory bowel disease
検索結果	5件

☒ 海外における臨床試験等

(論文1)(前述)

☒ 日本における臨床試験等

(論文2)(前述)

(論文3)(前述)

4-3. 先進医療における実施状況

☐ 先進医療B

先進医療の名称	
適応疾患	
効果	
実施施設	
実施期間と実施件数	
実績	(「2-3. 海外での承認状況」の「欧米未承認」において記載した公表論文を基に当該先進医療の実績を記載してください。)

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

- ・ ガイドラインの内容(要件等)について記載してください(ガイドラインがあれば添付してください)。
- ・ 研修・トレーニングプログラム等があれば、その内容についても記載してください。

☐ 米国

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

☐ 欧州

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

☐ 日本

ガイドライン名	
発行元	
要望内容に関連する記載箇所とその概要	

概要

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

- ☒ ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- ☒ イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】(3. 及び4. の内容を基に詳細に記載してください。)

本体外診断薬は、チオプリン製剤に対する「遺伝的な不耐症」を判別するものであり、既存の検査方法ではこの遺伝的不耐症を事前に察知することはできない。また、前述(項目3)のとおり、投与後にモニタリングを行い副作用を察知した時に薬剤を即座に中止しても回復はせず、しばらく血球減少症は進行し、さらに脱毛に至っては完全に脱毛するまで止まらず、しばらく正常な発毛も認められない。

- ・安全性の観点から、この遺伝的副作用は重篤化すると致死的事であること
- ・患者の精神的・肉体的な負担としては、脱毛による負担は長期にわたること
- ・薬物によって、本来不要な入院加療を要すること

などが、問題である。これが、単一遺伝子多型による症状であり、しかも高頻度であることから、本診断薬で NUDT15 R139C 多型を事前に調べることは、上記のすべてを回避できる唯一の方法であると考えられる。

(右表は NUDT15 R139C リスクホモ症例のチオプリン内服後の副作用の症状と入院日数、医療費などのまとめ)

症例	最低白血球数	症状	入院日数	治療	入院医療費*
A	400	完全脱毛・発熱・腹痛・肺炎・敗血症性肺血栓	51	G-CSF、抗生剤 抗真菌薬	148万320円
B	1500	完全脱毛・発熱・腹痛・原疾患悪化	63	抗生剤、鉄剤、抗TNF α 抗体治療	259万2850円
C	600	完全脱毛・発熱・下血・汎血球減少	22	G-CSF、鉄剤、抗生剤、 抗真菌薬、輸血	200万3470円
D	800	完全脱毛・発熱・コントロール困難な貧血	87	G-CSF・輸血など	320万9280円

*一部原疾患治療含む

(欧米未承認医療機器等の場合は、要望品目の安全性について記載してください。)

本診断薬は欧米未承認であるが、そもそも欧米には存在しない遺伝子多型であるため、アジア人でのみ適応がある。また、事前に薬剤の不耐症例を見分ける診断薬であり、診断薬そのものの安全性に問題はない。

5-2. 適応疾病の重篤性

- ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】(3. に記載した内容を基に詳細に記載してください。「ウ」に該当する場合は、適応疾

病の重篤性は比較的低いものの、多くの患者に有用であるなど、臨床上の位置付けについても併せて記載してください。)

(本診断薬で診断できる NUDT15 R139C 多型のリスクホモ症例が、チオプリンを服用した場合を「適応疾病」として記載する。)

前項の表にあるように、NUDT15 R139C リスクホモ症例に対してチオプリンを内服した場合、発熱や脱毛だけでなく、白血球減少症や肺炎、肺血栓、貧血などさまざまな合併症を引き起こす。とくに、白血球数が高度に減少しているときの感染症の合併は、非常に危険であり、特に高齢者や、ほかの免疫抑制（ステロイドなど）が加わっている場合など、場合によっては致死的な副作用になりうる。

さらに、生命への影響はないが、日常生活に著しい影響を及ぼすものとして、リスクホモ症例全例で必発する完全脱毛症がある。薬剤を中止しても脱毛は進行し、一度全部抜けてしまう。その後1－2か月は、正常な毛髪は生えてこず、すぐに抜けるような毛が生え続ける。徐々に通常の毛髪が生え始めるが、元の髪の長さに戻るまでは時間がかかる。特に女性での精神的負担は大きく、日常生活ではカツラを要するなど、影響は大きい。本体外診断薬でリスクホモ症例へのチオプリン投与が回避できれば、このような完全脱毛症に関してはほぼ完全に予防できる。

6. 導入に際しての状況 (※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

体外診断薬であり、とくに特別な施設や機器などは必要としない。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-2. 使用する医師への要件

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

体外診断薬であり、医師が特別な手技などは必要としない

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-3. 研修・トレーニング

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

検査結果でチオプリン投与を回避することに特にトレーニングなどは不要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

6-4. 診療ガイドラインの策定

☒ 必要 ☐ 不要

【必要／不要と思われる理由】

現在の治療指針の記載では副作用は予防できないため、NUDT15 R139C 遺伝子検査を前提としたチオプリンの投与方法について、加筆修正が必要である。

【要件を設定する際に考慮すべき点】

チオプリンの使用法、目的は、治療する疾患特異的な部分もあるため、各疾患ごとの検証が必要である。

6-5. 学会による使用症例の収集

☐ 必要 ☒ 不要

【必要／不要と思われる理由】

すでに多施設共同での症例収集がすすんでいるため。

【対象とする使用症例】

☐ 全例 ☐ 一部の症例

(一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)

6-6. その他学会が取り組むべき事項

(上記以外で学会が取り組むべき事項があれば記載してください。)

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等

企業の有無	☒ 有 ☐ 無
企業名	株式会社 医学生物学研究所
企業に関する情報	〒460-0008 名古屋市中区栄四丁目5番3号 KDX 名古屋栄ビル 10 階 [REDACTED] [REDACTED]
7-2. 国内での開発状況	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】 ☒ 有 ☐ 無 【要請の時期】（複数回実施した場合は、全て記載してください） 2016 年 3 月に、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班より株式会社医学生物学研究所に対し、NUDT15 遺伝子 R139C 多型検査キットの開発要請が行われた。 【結果】 株式会社医学生物学研究所は、NUDT15 遺伝子 R139C 多型検査キットの開発要請を承諾し、既に検査キットの開発作業に着手している。 （開発要請の結果を踏まえ、国内での開発状況を記載してください。） ☐ 承認申請済み 承認申請年月日： ☒ 承認申請準備中 承認申請予定時期：今年度中を予定 ☐ 承認申請検討中 検討状況・検討内容： ☐ 治験実施中 治験計画届の提出年月日： ☐ 承認申請予定なし 理由：	
7-3. 学会による協力	
・ 要望する医療機器等の承認申請のために新たなデータ収集が必要になった場合など、国内開発に対する学会による協力の可否についてチェックしてください。 ☒ 可 ☐ 否	

(別添様式1)

(以下、事務局記入欄)

8. ワーキンググループにおける評価結果

8-1. 要望の妥当性について

医療上の有用性

☐ ア ☐ イ ☐ ウ (該当しない)

疾患の重篤性

☐ ア ☐ イ ☐ ウ ☐ エ (該当しない)

【医療上の有用性に関するコメント】

- ・ 4. に示されている根拠資料のエビデンスレベルについて記載する。

【その他要望の妥当性に関するコメント】

(記載例)

- ・ 対象疾患は非常に重篤であり、できるだけ早期に導入する必要がある。
- ・ 対象疾患に対する治療法の選択肢として臨床的意義がある。

8-2. 要望内容に係る国内と海外の医療実態の違いについて

8-3. その他 (今後必要と思われる評価、留意事項等)

- ・ 欧米未承認医療機器等であって、安全性について懸念する事項がある場合は、留意事項として記載する。

8-4. 結論

可／保留／不可

【保留又は不可の理由】