

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予定の患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>(概要)</p> <p>1) xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査のタイミング</p> <p>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。</p> <p>2) xTAG CYP2D6 kit v3 RUO による CYP2D6 遺伝子多型検査の流れ</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。

様式第5号

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、グルコシルセラミドを分解するグルコセレブロシダーゼ遺伝子の変異により生じる常染色体劣性遺伝疾患であり、グルコシルセラミドの蓄積により、肝臓、脾臓、骨髄、肺等の組織障害をもたらす。日本人における発生率は 330,000 人に 1 人と報告され、約 150 例の患者が報告されている。現在、ゴーシェ病の治療薬として、隔週に点滴静脈内投与する酵素補充療法用製剤（イミグルセララーゼ及びベラグルセララーゼ アルファ）並びに経口投与治療薬であるサデルガカプセル 100mg が承認されている。本検査では、ゴーシェ病患者のうち、経口投与治療薬の投与を希望する患者の CYP2D6 遺伝子多型を測定し、その表現型が Intermediate metabolizer (IM) あるいは Extensive metabolizer (EM) であることを確認する。本検査を受ける患者数は 20 例/2 年を想定している。CYP2D6 遺伝子多型を検査する薬事承認・保険収載された体外診断薬はない。xTAG CYP2D6 kit v3 RUO を用いた検査を経口投与治療薬の国際共同治験において実施し、当該医療機関においては 2 例の検査を行い、1 例が Extensive metabolizer (EM)、1 例が Intermediate metabolizer (IM) であり、当該経口投与治療薬の投与に問

様式第 5 号

題はなかった。本検査の結果、表現型が EM 及び IM と診断されたゴーシェ病患者についてはゴーシェ病の治療法として従来の酵素補充療法の他に経口投与治療薬の投与が選択可能となる。

(先進医療にかかる費用)

医療機器使用料として、541,061 円、人件費として、35,038 円、その他費用として、15,607 円の合計 591,706 円がかかる。xTAG CYP2D6 v3 RUO については、ジェンザイム・ジャパン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、ジェンザイム・ジャパン株式会社より提供されるため、患者の負担分はない。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称 CYP2D6 遺伝子多型検査					
2-1. 使用する医薬品又は医療機器について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
xTAG CYP2D6 kit v3 RUO	ルミネックス・ジ ヤパン(株) 03-5545-7440	V3	なし	なし	未承認
Luminex 100 /200 システム	ルミネックス・ジ ヤパン(株) 03-5545-7440	40-010	11B1X10017000005 （一般医療機器/ 特定保守管理医療 機器）	使用目的：生 体試料から抽 出した核酸分 子の配列情報 を解析するた めに使用する。 効果：結果と して生体試料 中の特定核酸 分子有無を同 定できる。	適応内
②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
ベノジェクト II 真空採血管 （滅菌品）	(株)テルモ	VP-AR106K63	219ABBZX00032	本品は、血 液検査の ため、血液 検体の採 取、輸送又 は保管に	適応内

				用 いるもの である。	
ルアーアダプ ター付きセー フタッチ PSV セットホルダ ー付き	ニプロ(株)	19mm / 0.6 mm	21600BZY00074000	血液検査 のため、静 脈に穿刺 し、真空採 血管を用 いた血液 検体の採 取に用い る。	適応内

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
なし	

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用
方法等

xTAG CYP2D6 v3 RUO はわが国において研究用試薬として提供されており、その使用 方法に準じる（その他参考となる論文の3）を参照。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、 申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用
の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況：

体外診断薬として承認されている (IVD-US)。

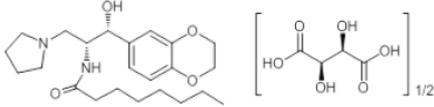
欧州での薬事承認の状況：

体外診断薬として承認されている (EU IVD)。

新医薬品の薬価算定について

整理番号	15-05-内-5		
薬効分類	399 他に分類されない代謝性医薬品 (内用薬)		
成分名	エリグルスタット酒石酸塩		
新薬収載希望者	ジェンザイム・ジャパン (株)		
販売名 (規格単位)	サデルガカプセル100mg (100mg 1カプセル)		
効能・効果	ゴーシェ病の諸症状 (貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状) の改善		
主な用法・用量	通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として1回100mgを1日2回経口投与。なお、患者の状態に応じて適宜減量。		
算定	算定方式	原価計算方式	
	原価計算	製品総原価	52,908.20円
		営業利益	13,476.00円 (流通経費を除く価格の20.3%)
		流通経費	4,843.50円 (消費税を除く価格の6.8%) 出典:「医薬品産業実態調査報告書」 (厚生労働省医政局経済課)
		消費税	5,698.20円
	外国調整	なし	
算定薬価	100mg 1カプセル	76,925.90円	
外国価格		新薬収載希望者による市場規模予測	
米国 510.00ドル 54,570.00円 独国 566.33ユーロ 79,286.20円 外国平均価格 66,928.10円 (注) 為替レートは平成26年4月~平成27年3月の平均 最初に承認された国(年月) : 米国 (2014年8月)		予測年度 予測本剤投与患者数 予測販売金額 (ピーク時) 4年度 40人 23億円	
製造販売承認日	平成27年3月26日	薬価基準収載予定日	平成27年5月20日

薬価算定組織における検討結果のまとめ

算定方式	原価計算方式	第一回算定組織	平成27年 4月 17日
原価計算方式を採用する妥当性		新薬	類似薬がない根拠
	成分名	エリグルスタット酒石酸塩	類似の薬理作用、組成及び化学構造等を有する既記載品がなく、新薬算定上最類似薬はないと判断した。
	イ. 効能・効果	ゴーシェ病の諸症状（貧血・血小板減少症・肝脾腫及び骨症状）の改善	
	ロ. 薬理作用	グルコシルセラミド合成酵素阻害作用	
	ハ. 組成及び化学構造		
ニ. 投与形態 剤形 用法	内用 カプセル剤 1日2回		
営業利益率	<p>平均的な営業利益率（16.9%）^{（注）} × 120% = 20.3% （注）出典：「産業別財務データハンドブック」（日本政策投資銀行） [革新性（改善）：a-3（2p）+ 希少疾病用医薬品：b-1（2p）= 4p]</p> <hr/> <p>本剤は新規の作用機序を有する治療薬であること、既存治療の酵素補充療法は注射であるが本剤は経口治療薬であることから、ゴーシェ病患者に新たな選択肢を提供する薬剤であると評価し、平均的な営業利益率の+20%を適用することが妥当と考える。</p>		
当初算定案に対する新薬収載希望者の不服意見の要点			
上記不服意見に対する見解	第二回算定組織	平成 年 月 日	

(参考) ゴーシェ病の病態

ゴーシェ病について

- ゴーシェ病は、常染色体劣性遺伝様式をとるライソゾーム病の一つで、ライソゾーム内の酵素であるグルコセレブロシダーゼの欠損または低下が原因で、分解されるべき糖脂質(グルコセレブロシド)がマクロファージに進行性に蓄積する疾患である。
- 主な症状として、肝脾腫、貧血、血小板減少、骨症状、神経症状が認められる。
- ゴーシェ病は、その症状や発症時期から3つの病型に分類され、神経症状を伴わない慢性非神経型のⅠ型、急速に神経症状が進行し乳児期に発症するⅡ型、神経症状を伴うがその発症が遅い亜急性神経型のⅢ型に分けられる。
- 欧米諸国、特にユダヤ人では大多数の患者がⅠ型であるが、日本人患者では、Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型の頻度が37.4%、27.9%、34.7%¹と報告されている。
- 肝脾腫と貧血、血小板減少が認められた場合、グルコセレブロシダーゼ酵素活性を皮膚線維芽細胞により測定し、活性低下を証明することにより、確定診断とされる。

既存治療について

- ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善を目的として酵素補充療法(イミグルセラゼ(遺伝子組換え)及びベラグルセラゼ アルファ(遺伝子組換え))が使用されている。
- 骨髄移植も実施されているが、適応される症例は限定される。

¹ 厚生労働省難治性疾患克服事業ウェブサイト(http://www.japan-lds-mhlw.jp/lds_doctors/gaucher.html)