

第33回先進医療会議(平成27年8月6日)における先進医療Aの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
329	CYP2D6遺伝子多型検査	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	59万2千円 (企業より提供されるため、患者の負担分はなし。)	1千円	400円	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

※3 原則として15日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	CYP2D6遺伝子多型検査
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：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な検査である。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術委員： 村田 満 _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	CYP2D6遺伝子多型検査
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的 成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。 <input type="radio"/> 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。
社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 <p style="text-align: right;">評価不能</p>
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

<p>総 評</p>	<p>総合判定： (適) ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント： 本医療技術では、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、その結果によって経口薬サデルガの投与を決めようとする計画である。サデルガは保険適応されたものの、遺伝子多型検査が保険収載されていない状態であり、これを先進医療の枠組みで対応するものである。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外に経口投与治療薬の投与が選択可能となる。</p> <p>適応症は妥当と考えられる。有効性についてはサデルガの有用性を投与前に評価する方法が他にないことから大幅に有効、安全性については採血という軽微な侵襲に留まる。技術的にはキット化された検査試薬を用いることで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と考えられる。pharmacogenomics検査の一つであり、しかるべき手順を踏めば倫理的問題が生じる可能性は低い。罹患率、有病率が低く、現時点では本検査は普及していない。効率性については既に保険導入されている同様な検査は存在せず、評価不能である。将来は所謂コンパニオン診断薬として保険収載されることが妥当と思われる。</p> <p>費用については、使用機器の使用頻度が少ないため使用料が1検査あたり541,061円と高くなっているが、患者数が少ないことからやむを得ないと思われる。</p>
------------	---

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員：

先進医療名及び適応症：CYP2D6遺伝子多型検査 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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> （小児科）・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> （小児科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> （1）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上 <input checked="" type="radio"/> 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. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> （小児科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> ・不要（1名以上） 具体的内容：ゴーシェ病患者の診療経験を有する医師
他診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="radio"/> （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	<input checked="" type="radio"/> （200床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> （10対1）・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="radio"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> ・不要 審査開催の条件：必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> ・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） <input checked="" type="radio"/> 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（ ） <input checked="" type="radio"/> 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。

先進医療会議構成員（五十嵐座長代理）の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：CYP2D6 遺伝子多型検査

日付：平成 27 年 7 月 17 日

所属：東京慈恵会医科大学附属病院

小児科 医師：井田 博幸

先進医療実施届出書の 8 頁の 3 の記載について、経口投与治療薬の投与を希望する患者に何故本検査を行うかについての理由が読み取れません。以下の様な説明が必要と考えます。

グルコシルセラミド合成酵素を阻害する経口治療薬であるサデルガはグルコシルセラミドアナログで、グルコシルセラミド合成酵素を阻害し、グルコシルセラミドの産生を減少させるため、ゴーシェ病の経口治療薬として有効性が明らかにされている。

サデルガはチトクローム P450 2D6 にて分解・代謝される。チトクローム P450 2D6 の遺伝子 CYP2D6 には多型があり、多型によりチトクローム P450 2D6 の活性値が変化する。遺伝子多型の組み合わせにより、人は本酵素活性度の観点から、3 つのタイプに分類される。即ち、代謝活性が欠如する poor metabolizer、低下する intermediate metabolizer、亢進する extensive metabolizer の 3 型である。poor metabolizer の人にサデルガを投与するとサデルガのクリアランスが悪いため、様々な障害を引き起こす。特に、サデルガには心毒性があり、鬱血性心不全、虚血性心疾患、心筋症、徐脈、電動障害などの患者には慎重投与することとなっている。そのため、グルコセレブロシダーゼの経口投与は poor metabolizer の人には行わず、intermediate metabolizer あるいは intermediate metabolizer の人にのみ投与することが必要である。そのため、CYP2D6 遺伝子多型検査がサデルガによる治療開始前に必要とされる。

【回答】

ご確認、ご指摘いただきまして、ありがとうございます。下記の内容を届出書に反映するよう修正いたします。

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P450 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、本年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るものである。 ・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 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。 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。 <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。

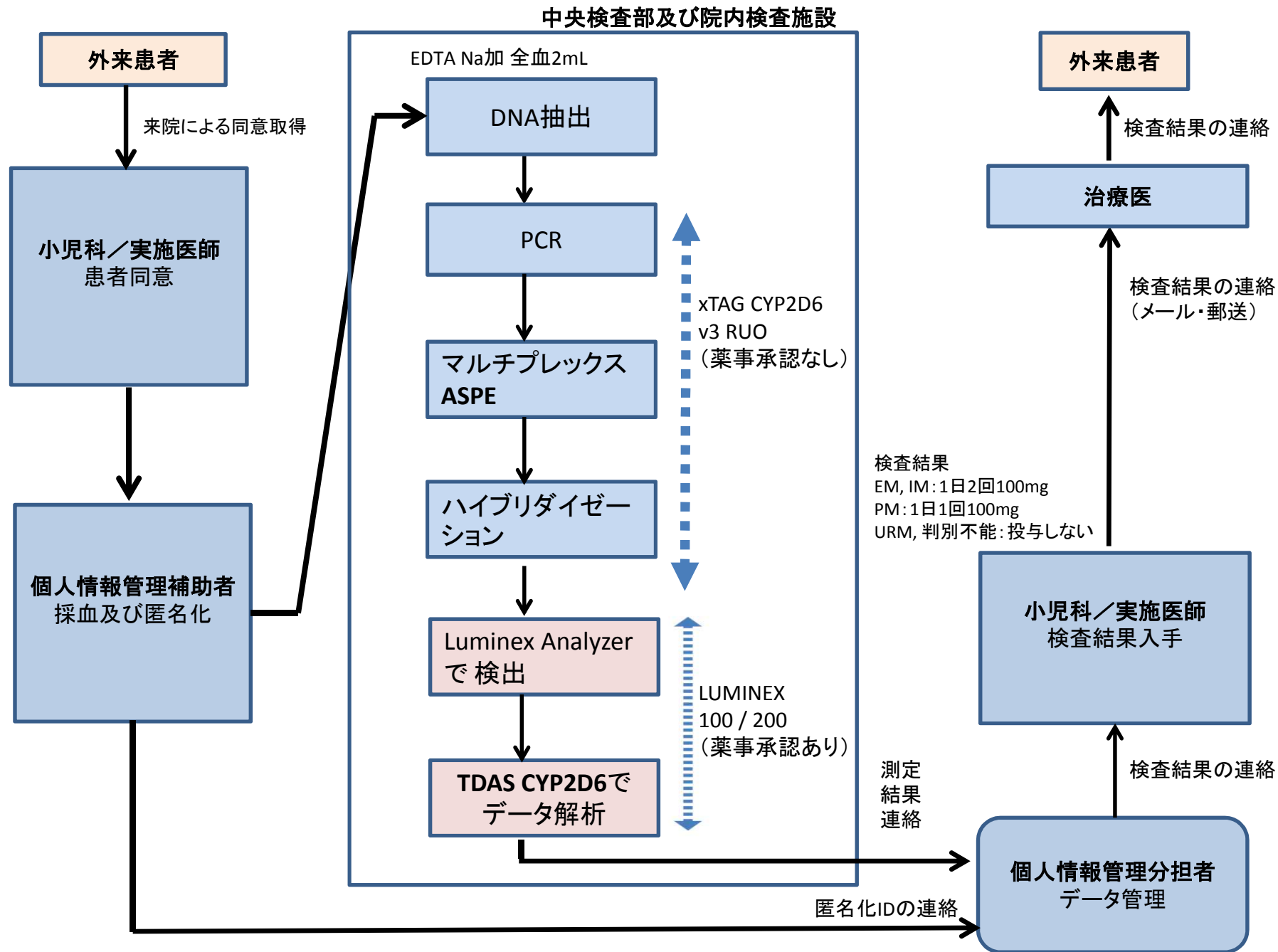
(効果)

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。

CYP2D6検査の概要図



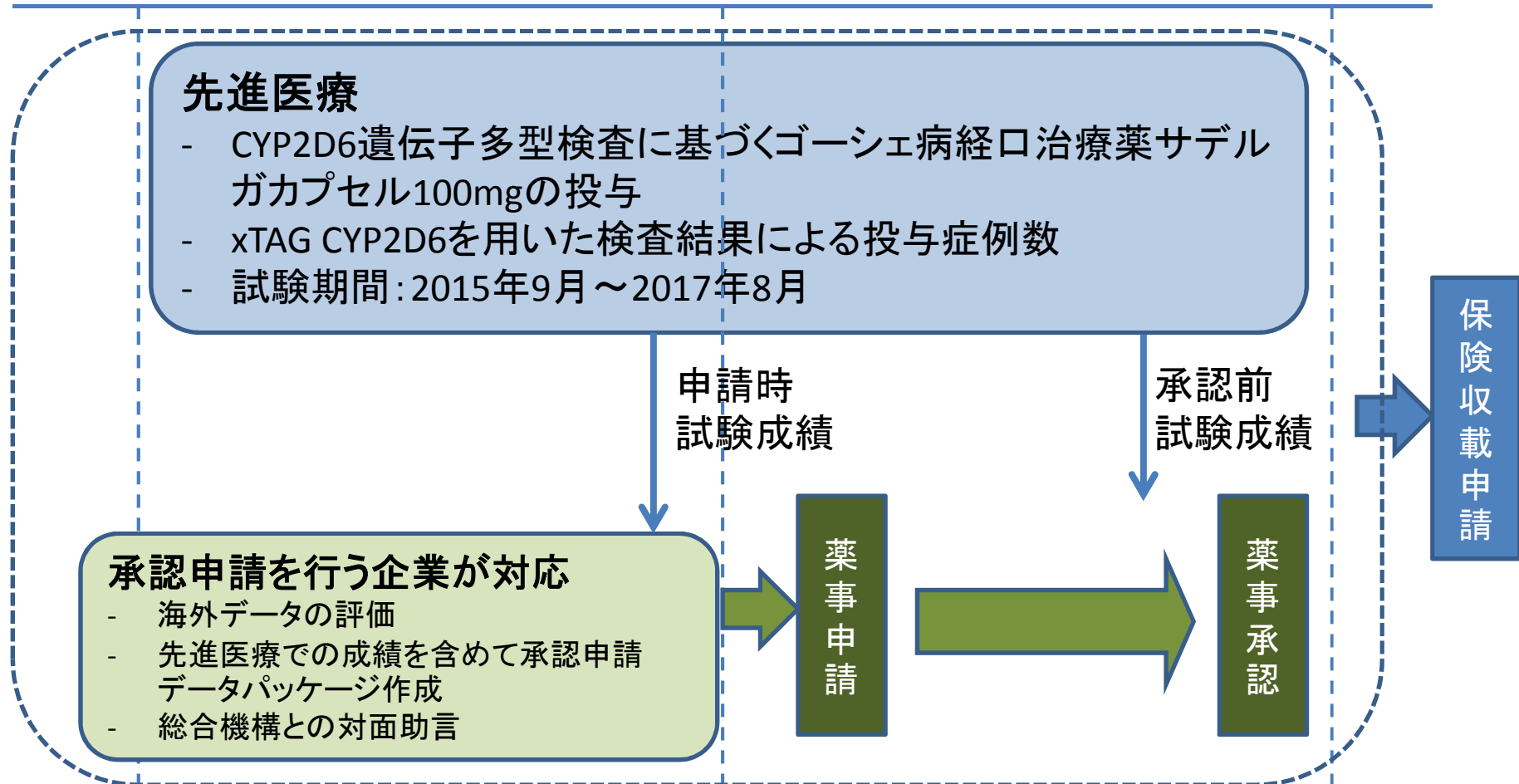
薬事承認・保険収載までのロードマップ

2015年9月

2016年8月

2017年8月

サデルガカプセル100mg発売



【別添 1】「GYP2D6 遺伝子多型検査」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東京慈恵会医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添 2】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

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

効能・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¹⁾。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（イミグルセラゼ及びベラグルセラゼ 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外に経口投与治療薬の投与が選択可能となる。

【別添 3】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

ゴーシェ病の確定診断（グルコセレブロシダーゼの活性低下（健康成人の 10%以下）²⁾）がなされた患者のうち、本人の希望及び担当医師の判断で経口投与の薬剤による治療が適切であると判断された患者を対象とする。

【別添 4】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

xTAG CYP2D6 kit v3 RUO を用いて患者の CYP2D6 表現型を検査する。本検査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。CYP2D6 の遺伝子表現型とサデルガカプセル 100mg の血中濃度との相関性は臨床試験において確認されている。

【別添5】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

予定症例数：

既の実績のある症例数：2例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	ゴーシェ病	(自) 年 月 日	-	Extensive metabolizer と診断された。経口投与治療薬投与は問題ないと判断した。
年齢 68 歳 性別 男		(至) 年 月 日		
整理番号2	ゴーシェ病	(自) 年 月 日	-	Intermediate metabolizer と診断された。経口投与治療薬投与は問題ないと判断した。
年齢 33 歳 性別 女		(至) 年 月 日		

他 0例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号	本申請案件は検査法のため、有効性が認められなかった事例及び安全上の問題が発生した事例はありません。			
年齢 歳 性別 男・				
整理番号				
年齢 歳 性別 男・女				年 月 日

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

【別添6】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療（検査）計画

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³⁾

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。

【別添7】「CYP2D6 遺伝子多型検査」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険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： 先進医療名：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (小児科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (小児科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (1) 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 (1) 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)	先天代謝異常の診療経験を5年以上有する
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (小児科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：小児科専門医が1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (臨床検査技師)・不要
病床数	要 () 床以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要 ())・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要 ())・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査(24時間実施体制)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (1 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)・ <input checked="" type="checkbox"/> 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。