

## 平成 24 年 4 月 1 日より適用の 新規保険収載検査項目の解説

[Rinsho Byori 60 : 477~480, 2012]

### 【病理診断】

#### ALK 融合遺伝子標本作製

区分 E-3(新項目)

### 【保険点数】

6,520 点

### 【製品名】

Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット

### 【主な対象】

未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤の投薬対象となりうる進行性非小細胞肺癌患者

### 【主な測定目的】

がん組織・細胞の ALK 融合遺伝子を検出することにより, ALK 阻害剤(クリゾチニブ)の投薬対象患者を選択する

### 【有用性】

標準化された方法により, クリゾチニブの投薬患者を的確に選別できる

### 【製造販売元】

アボットジャパン株式会社

### 【測定方法】

蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法(FISH 法)

### 【包装】

20 テスト/1 キット

### 【検体】

ヒト非小細胞肺癌患者がん組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体

### 【特徴】

肺がん患者の約 80~85%は非小細胞型で, その多くは生存率が低い進行癌として診断され, 新しい治療薬が望まれていた。本キットは, 新たに承認された非小細胞肺癌に対する分子標的薬である ALK 阻害剤(クリゾチニブ)の投薬が有効と考えられる患者の選択を目的としたコンパニオン診断薬である。こ

の新薬が有効と考えられる患者(非小細胞肺癌患者の約 3~5%)を特定するように設計されている。

本キットは, FISH 法を用いて ALK 遺伝子の 2p23 染色体の融合を検出するが, 現時点では, ALK 陽性非小細胞肺癌を検出するための唯一の標準化され, 臨床的に検証されたキットであり, 本診断薬により, 的確に新規治療薬が有効と考えられる患者を特定できる。

クリゾチニブのフェーズ II 臨床試験プロトコルに登録された組織について, フェーズ I 臨床試験で患者の選別に用いた方法との一致率の比較を行ったところ, 陽性一致率 86.40%(95%信頼区間 79.30~91.33%)・陰性一致率 94.61%(95%信頼区間 90.99~96.82%)であり, 本検査の性能は良好である。

なお, 本キットは ALK 阻害剤(クリゾチニブ)の投薬患者を選択することを目的とした体外診断用医薬品であるため, ALK 阻害剤適用の承認を受けていない癌の患者に対しての検査には用いることができない。

### CCR4 蛋白

区分 E-3(新項目)

### 【保険点数】

10,000 点

### 【製品名】

ポテリジオテスト IHC/ポテリジオテスト FCM

### 【主な対象】

再発性又は難治性成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)患者

### 【主な測定目的】

組織, 細胞における CCR4 蛋白を検出

### 【有用性】

ATL 治療剤モガムリズマブによる治療適応の患者を選択できる

【製造販売元】

協和メデックス株式会社

【測定方法】

免疫組織化学染色(IHC)法/フローサイトメトリー法

【検 体】

組織・細胞(IHC 法), 血液中の血球(フローサイトメトリー法)

【特 徴】

ATL は HTLV-1 を原因ウイルスとする T 細胞悪性腫瘍であり, いまだ, 難治性の造血器腫瘍と位置づけられている。抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体モガムリズマブ(遺伝子組換え)は, ATL 患者の約 9 割に高い発現が認められる CCR4 に結合することにより ATL 細胞を傷害する新規の作用機序を有し, 再発又は難治性の CCR4 陽性 ATL に効果を有する。なお, CCR4 蛋白が発現している ATL は, 非発現群と比較し, 明らかに予後が不良と言われている。

ポテリジオテスト FCM/ポテリジオテスト IHC は, モガムリズマブによる治療適応の患者を選択する点において臨床的有用性を認めるコンパニオン診断薬である。モガムリズマブは, 再発又は難治性の ATL において, 高い有効性が期待されているが, ATL 細胞に発現する CCR4 を標的抗原として殺細胞活性を示すため, 同薬の臨床試験においても, CCR4 発現が確認された患者のみを対象にその有効性が確認されている。

従って, CCR4 の発現が確認されない場合は, 有効性が期待できない可能性があるため, 同薬は適応とならない。モガムリズマブの添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」においても, 「CCR4 抗原は, フローサイトメトリー又は免疫組織化学染色法により検査を行い, 陽性であることが確認されている患者のみに投与すること」となっている。

「ポテリジオテスト FCM」は, フローサイトメトリーの原理に基づき, 末梢血液を検体として ATL 細胞表面上に発現している CCR4 蛋白を, フローサイトメーターを用いて測定するものである。また, 「ポテリジオテスト IHC」は, 免疫組織化学染色の原理に基づき, 固形の腫瘍組織を検体として腫瘍細胞の特徴を顕微鏡下で観察しながら, CCR4 蛋白の発現を検討するものである。

モガムリズマブを投与すべきATL患者を選択することは, 適切な患者に適切な医療を提供することを可能とし, 医療経済上も有用である。

【病理診断】

HER2 遺伝子標本作製

準用区分先: N005 区分E-2(新方法)(測定方法が新しい品目)

【保険点数】

2,700 点

【製 品 名】

ヒストラ HER2 CISH キット

【主な対象】

トラスツマブ製剤投与を考慮する乳癌患者

【主な測定目的】

ヒト乳癌組織・細胞における HER2 遺伝子の増幅度の測定

【有 用 性】

乳癌患者における, トラスツマブ製剤投与の選択に用いる。既存の FISH 法と比較し, 光学顕微鏡で観察が可能, 将来的には自動化が可能, かつ長期間の標本の保存(少なくとも 3 年間)が可能, 組織形態と同時に遺伝子異常を観察できる等の有用性がある

【製造販売元】

株式会社 常光

【測定方法】

Chromogenic in situ hybridization(CISH)法

【検 体】

ヒト乳癌組織・細胞

【正 確 性】

CISH 法(本品)と FISH 法(既存品)の相関性は, 陽性一致率=98.0%(50 検体/51 検体), 陰性一致率=98.6%(73 検体/74 検体)と良好

【特 徴】

本品は, ヒト乳癌組織・細胞における HER-2/neu 遺伝子の増幅度の測定を目的とする試薬である。乳癌組織・細胞において HER2 遺伝子および蛋白質が過剰発現することが知られており, これを確認することは, 乳癌治療における分子標的治療薬トラスツマブ(抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体)投与の適応を判断するために必須である。ホルマリン固定パラフィン包埋乳癌組織切片を用いて HER2 遺伝子増幅を判定することは, FISH(Fluorescence in situ

hybridization)法により既に可能となっている。この FISH 法による HER2 遺伝子増幅の判定は、従来からの IHC 法(免疫組織化学法)以上の定量性を有し、再発乳癌の治療対象となる患者を的確に選別するための検査として、既に保険適用されている。

ヒストラ HER2 CISH キットは、FISH 法同様、乳癌組織切片を用いた HER2 遺伝子増幅を検出するものであるが、この両者の相関は良好である(全体一致率が 98.4%)。さらに、本品の CISH 法は FISH 法と比べ、①高額で操作が難しい蛍光顕微鏡を必要としない、②シグナルは永久的で、測定したい時に測定、再測定が可能である、③シグナルの結果は組織形態と関連して観察できるため、組織形態と遺伝子異常型を同時に観察できる、などの優れた点を有する。

#### ノロウイルス抗原定性

感染症免疫学的検査 D012 21 区分(新規項目であるが、医療技術評価分科会からの答申を踏まえて新規検査項目として保険収載されたため、便宜上、E1 とされている)

#### 【保険点数】

150 点 判断料：144 点

#### 【製品名】

クイックナビ TM-ノロ

#### 【主な検査目的】

糞便中のノロウイルス(NV)抗原の検出(NV 感染の診断の補助)

#### 【製造販売元】

デンカ生研株式会社 TEL 03-6214-3231

#### 【測定法】

免疫クロマト法

#### 【包装単位】

10 テスト/1 キット

#### 【結果が出るまでの時間】

検体調製など含めて約 20 分(反応時間 15 分) 自動化：不可

#### 【検体】

糞便

#### 【同時再現性試験】

- 1) 管理用 G I 強陽性及び弱陽性検体での同時 5 回の試験では、全て陽性と判定された。
- 2) 管理用 G II 強陽性及び弱陽性検体での同時 5 回の試験では、全て陽性と判定された。

3) 管理用陰性検体での同時 5 回の試験では、全て陰性と判定された。

\*G I, G II はそれぞれノロウイルス遺伝子群 I, II を意味する。

#### 【正確性試験】

1) 管理用 G I 強陽性及び弱陽性検体での試験では、それぞれ陽性と判定された。

2) 管理用 G II 強陽性及び弱陽性検体での試験では、それぞれ陽性と判定された。

3) 管理用陰性検体での試験では、陰性と判定された。

#### 【検出感度】

遺伝子型により異なるが、最も流行している遺伝子型 G II/4 については、組換えウイルス(ウイルス様中空粒子；VLPs) 1.56ng/mL を検出可能であった(ノロウイルスについては in vitro 培養系が確立されておらず、ウイルスの活性単位を用いて検出感度を示すことができない)

#### 【判定】

判定は15分間の反応時間経過後、速やかに行う

1) 陽性：判定部に青色のコントロールラインと青色のテストラインが出現した場合、陽性と判定する。反応時間内であっても、両ラインが出現した場合は陽性と判定することができる。

2) 陰性：判定部にコントロールラインのみが出現した場合、陰性と判定する。

3) 無効：テストラインの出現の有無によらず、コントロールラインが出現しない場合、検査は無効と判定し、再度検査を行う。

#### 【特徴】

ノロウイルスは腸管感染症の主要な原因ウイルスで、以前は小型球形ウイルス(SRSV)といわれていたものである。嘔吐、腹痛、下痢、発熱などを主症状として、我が国では冬季を中心に発症する。原因は 2 枚目の生食や汚染された食品の摂食とされているが、ウイルス粒子の便への排出は感染から 2 週間にわたり継続するとされ、吐物や便からの接触感染や飛沫感染などの感染様式もとる。その伝播力 感染力は非常に強く、わずかなウイルス量(≤100 コピー)でも容易に感染するため、乳幼児施設や小学校、高齢者施設、医療機関などの集団生活施設で、しばしば集団感染として爆発的な拡大がみられる。しかし、ノロウイルス感染症の診断においては、本ウイ

ルスが多く、遺伝子型を有しているため簡便な検査法が確立されておらず、これまでは EIA 法や遺伝子検査法に依存している状況にあった。

今回新規保険収載された「クイックナビ TM-ノロ」はすでに 2008 年 11 月に体外診断用医薬品として製造販売承認されており、糞便中のノロウイルス抗原を免疫クロマト法により検出するキットであるが、これまでノロウイルスの検出に使用されてきた EIA 法や電子顕微鏡法による抗原検査、RT-PCR 法などによる遺伝子検査に比較し、操作手順は簡便で且つ特殊な機器 器具を必要とせず、所要時間も約 20 分と大幅に短縮可能である。また、RT-PCR 法との相関性試験成績は、陽性一致率 81.6%、陰性一致率 98.9% で、全体一致率としては 89.3% と良好であった。

ノロウイルス感染症を含む感染性胃腸炎では一般的に症状は軽症で、補液 輸液などによる対症療法のみで軽快することがほとんどである。しかし、乳幼児や高齢者、免疫不全状態にある患者などでは重症化するリスクがあり、経験的に抗菌薬投与が行われる場合がある。従来はノロウイルス感染症であっても診断が困難であることから抗菌薬が使われることが多かったが、早期に診断することにより無駄な治療が避けられ、また、培養検査や他の病原体検査等を省略できる場合も想定される。さらに、感染患者を早期に検出することは、二次感染対策を早期に執る根拠ともなり、感染拡大防止に有効な手段となる。本検査法の意義は、ハイリスク者への適切な処置判断が可能となること、感染拡大防止の手段となること、の二点が考えられ、これにより医療費削減効果も期待される。

ノロウイルスは遺伝的に多様性のあるウイルスであるが、外殻タンパクの遺伝子配列による抗原性の

推測にもとづき分類される。ヒトに感染性を有するものとして二つの遺伝子群(G I, G II)があり、さらに細分類された計 36 の遺伝子型が知られている。ヒトからの検出頻度が最も高い遺伝子型は G II/4 であり、大流行がみられた 2006～2007 年シーズンでは検出報告中の約 9 割を占め、またその変異株が存在したことも確認されている。クイックナビ TM-ノロはそれら変異株もふくめ、25 の遺伝子型との反応性が確認されており(残りの遺伝子型については試験されていない)、報告されている患者の 98% 以上に対応すると考えられる。検体は糞便であるが、自然排泄された便が対象となる。浣腸便や綿棒等で直腸拭いにより採取した便では非特異反応が高率で発生する。また、新生児便でも非特異反応が発生することも報告されている。嘔吐物中にも相当量のウイルスが含まれることが遺伝子検査等のより確認されているが、本法での性能は確認されておらず、検体としては適用外である。使用に当たっては添付文書の注意に従う必要がある。

#### 【保険請求上の注意】

ノロウイルス抗原定性は、以下のいずれかに該当する患者について、当該ウイルス感染症が疑われる場合に算定する。

- ア 3 歳未満の患者
- イ 65 歳以上の患者
- ウ 悪性腫瘍の診断が確定している患者
- エ 臓器移植後の患者
- オ 抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、又は免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者

(文責 東京大学医学部 矢富 裕)