

## 平成 27 年より適用の 新規保険収載検査項目の解説

[Rinsho Byori 63 : 1114~1117, 2015]

### 平成 27 年 2 月より保険適用

病理遺伝子標本作製 区分 E3(新項目)

#### **BRAF V600**

【保険点数】

6,520 点

【製品名(製造販売元)】

コバス BRAF V600 変異検出キット(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

【主な対象】

根治切除不能な悪性黒色腫患者

【主な測定目的】

癌組織から抽出したゲノム DNA 中の BRAF 遺伝子変異(V600E)の検出(ベムラフェニブの悪性黒色腫患者への適応を判定するための補助に用いる)

【測定方法】

リアルタイム PCR 法

【検 体】

生体由来の組織

【有用性】

悪性黒色腫患者にみられる BRAF 遺伝子変異を検出し、BRAF 阻害薬のコンパニオン診断薬として有用である

【説 明】

セリン/スレオニンキナーゼである B-Raf(BRAF)は生存・細胞増殖に関与するが、変異により活性化状態が維持されると制御不能の細胞増殖、さらには癌化を引き起こす。BRAF 遺伝子変異は悪性黒色腫、甲状腺癌、卵巣癌、大腸癌などで認められ、本邦の悪性黒色腫患者の約 30~40%に本変異が存在すると推定されている。変異の約 90%は 600 番目のバリン(V)がグルタミン酸(E)に変化(V600E 変異)するものである。

BRAF キナーゼ阻害薬であるベムラフェニブが悪性黒色腫に対する治療薬として期待されているが、

本検査薬はベムラフェニブの適応を判定するために、検体から抽出された DNA 中の BRAF 遺伝子変異をリアルタイム PCR 法にて検出するキットである。ベムラフェニブの海外第 II 相及び第 III 相試験において、本法とダイレクトシーケンス法を比較したところ良好な相関性が示されている。また、本検査薬は V600E のほか V600K, V600D も検出可能であり本品の変異カバー率は 91.1%であるとされる。

本邦における本検査対象患者は年間 800 人程度と推定されるが、本検査による治療効果が期待できない患者への投与を回避することができ、ベムラフェニブの適正使用が期待される。

BRAF V600 は、根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、BRAF 阻害剤の投与の適応を判断することを目的として、リアルタイム PCR 法により施行した場合に、当該薬剤の投与方針決定までの間 1 回を限度として算定する。

免疫学的検査 区分 E3(新項目)

#### **IgG<sub>2</sub>**

【保険点数】

388 点

【製品名(製造販売元)】

N-ラテックス IgG サブクラス(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス株式会社)

【主な対象】

原発性免疫不全などを疑う患者

【主な測定目的】

血清または血漿中の IgG<sub>2</sub>の測定

【測定方法】

ネフェロメトリー法

【検 体】

血清、血漿

#### 【有用性】

主に原発性免疫不全を疑う患者等において、IgG<sub>2</sub> サブクラス欠損・欠乏症の診断等が可能となる。

#### 【説明】

免疫グロブリン G (IgG)は血液中に最も多く含まれ、免疫反応の主要な抗体である。IgG は H 鎖の構造の違いで IgG<sub>1</sub>~<sub>4</sub> の 4 つのサブクラスが存在する。サブクラス間では抗体活性や濃度に差があり、濃度比率は、総 IgG に対して、IgG<sub>1</sub>は約 60~70%、IgG<sub>2</sub>は 15~25%、IgG<sub>3</sub>と IgG<sub>4</sub>は合わせて 10%以下である。IgG<sub>1</sub>の減少もしくは欠損は総 IgG の測定で予測可能であるが、他の IgG は比率が低いため総 IgG 濃度に及ぼす影響が少なく、減少や欠損の把握が困難である。

海外において、小児の再発呼吸器感染(易気道感染：再発性の上気道感染、肺炎、気管支炎)では、IgG サブクラス欠乏・欠損症が多いことが知られている。年 4 回以上の感染者の 8.4%が IgG サブクラス欠乏・欠損症とされ、4%が IgG<sub>2</sub> 欠損症、3.5%が IgG<sub>3</sub> 欠損症、そして 0.9%が IgG<sub>2</sub> と IgG<sub>3</sub> 両方の欠損症であったと報告されている。また、IgG サブクラス欠乏・欠損症例の 68.4%が年 6~12 回、21.1%が年 12~24 回と約 90%が年 6 回以上の感染症を繰り返していたとされている。

IgG サブクラスの 4 つのうち、IgG<sub>1</sub>は総 IgG で代用可能である一方、IgG<sub>4</sub>はすでに保険適用されている。本検査により、原発性免疫不全症候群と潜在的原発性免疫不全症候群のうち小児に多い IgG<sub>2</sub> サブクラス欠乏・欠損症の診断が可能となり、免疫グロブリン補充療法の患者選択および効果判定のモニタリングに有用と考えられる。

本検査は、原発性免疫不全等を疑う場合に算定する。

#### 平成 27 年 4 月より保険適用

造血器腫瘍遺伝子検査 区分 E3(新項目)

#### Major BCR-ABL mRNA IS

##### 【保険点数】

2,520 点

##### 【製品名(製造販売元)】

①Ipsogen BCR-ABL1 Mbc IS-MMR DX 試薬(シスメックス株式会社)

②Major BCR-ABL mRNA 測定キット「オーツカ」(大塚製薬株式会社)

#### 【主な対象】

慢性骨髄性白血病(CML)の患者

#### 【主な測定目的】

①：血球成分より抽出した RNA からの Major BCR-ABL mRNA/ABL mRNA 比(国際標準値)の測定(CML の治療効果のモニタリング)

②：末梢血白血球より抽出した RNA からの Major BCR-ABL mRNA/ABL mRNA 比(国際標準値)の測定(CML の診断補助及び治療効果のモニタリング)

#### 【測定方法】

リアルタイム RT-PCR 法

#### 【検体】

血球成分

#### 【有用性】

Major BCR-ABL1 mRNA 及び内部標準遺伝子 ABL mRNA を測定し、その比の算出、国際標準値への変換を可能ならしめる。

#### 【説明】

慢性骨髄性白血病(CML)は Ph 転座(t(9;22)(q34;q11))に基づく BCR-ABL1 キメラ遺伝子の形成により発症する白血病で、この融合蛋白質を標的とするチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitors: TKIs)によりその生命予後は著しく改善している。CML に対する TKIs の反応性に関しては、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)および European Leukemia Net ガイドラインに治療後の経過による効果判定基準が明示されている。この治療効果判定基準には国際スケール(international scale: IS)による BCR-ABL1 の半定量的な測定法が用いられている。しかしながら、これまでの国内での承認試薬はガイドラインで用いられている国際スケールによる表記がなされておらず、また検出限界が 5 コピー未満であり分子遺伝学的寛解の判定が困難である。

本検査により、CML 患者の Major BCR-ABL1 コピー数の国際標準法による定量化と高感度な測定が可能となる。

D004-2 悪性腫瘍組織検査 1 悪性腫瘍遺伝子検査 区分 E3(新項目)

#### RAS 遺伝子検査

##### 【保険点数】

2,500 点

**【製品名(製造販売元)】**

MEBGEN RASKET キット(株式会社 医学生物学研究所)

**【主な対象】**

治癒切除不能な進行・再発の大腸癌患者

**【主な測定目的】**

大腸癌の組織中の RAS(KRAS 及び NRAS) 遺伝子変異の検出(RAS 遺伝子変異の判定の補助)

**【測定方法】**

PCR-reverse sequence specific oligonucleotide(PCR-rSSO) 法

**【検 体】**

大腸癌の組織

**【有用性】**

従来の K-ras 遺伝子検査と比べて、抗 EGFR 抗体薬の投与対象患者をより適切に判定することが可能である。

**【説 明】**

大腸癌に対して抗上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)抗体薬が使用されている(セツキシマブ, パニツムマブ)が、腫瘍の KRAS エクソン 2(コドン 12, コドン 13)変異はこの抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子となることが明らかとなり、抗 EGFR 抗体薬投与前に KRAS 遺伝子変異を測定する意義が認められている。2010 年 4 月には KRAS 遺伝子検査が保険収載され、広く普及している。

これまで、RAS 遺伝子変異は最も変異が多いとされる KRAS エクソン 2 で行われてきたが、近年、KRAS エクソン 3,4 領域および NRAS エクソン 2,3,4 領域の遺伝子変異を有する症例に対しても抗 EGFR 抗体薬が無効であることが報告され、すでに欧米では抗 EGFR 抗体薬投与前に確認すべき RAS 遺伝子変異は KRAS, NRAS 遺伝子エクソン 2,3,4 変異となっている。なお、KRAS エクソン 2 変異は大腸癌の 35-40%とされ、これが野生型の約 20%が KRAS エクソン 3,4, NRAS エクソン 2,3,4 変異であるとされている。

本試薬は、PCR-rSSO 法により、大腸癌組織中の RAS 遺伝子変異を検出する試薬であるが、従来の KRAS 遺伝子エクソン 2 の変異に加え、KRAS 遺伝子エクソン 3,4, NRAS 遺伝子エクソン 2,3,4 に存在する 36 種類の変異を検出することが可能である。国内の臨床性能試験における大腸癌臨床検体を用い

た解析により、本試薬は標準法との比較で高い一致率を示した。しかも、本試薬により、標準法による検査の約 3 分の 1 のコストで RAS 遺伝子エクソン 2,3,4 の変異を確認することができる。従って、進行大腸癌において新規に抗 EGFR 抗体薬の投与を検討するにあたり、本試薬により低コストで有益な情報を得ることができると考えられる。

**平成 27 年 6 月より保険適用**

D012 感染症免疫学的検査 区分 E3(新項目)

**デングウイルス抗原定性**

**【保険点数】**

233 点

**【製品名(製造販売元)】**

プラテリア デング NS1 Ag キット(バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社)

**【主な対象】**

デング熱を疑い、入院を要する患者

**【主な測定目的】**

血清中のデングウイルス NS1 抗原の検出(デングウイルス感染の診断補助)

**【測定方法】**

酵素免疫測定法(ELISA 法)

**【検 体】**

血清

**【有用性】**

感染初期のデング熱を診断することができるため、入院を要するような患者において速やかに重点的な治療を開始できる。

**【説 明】**

デング熱は、熱帯・亜熱帯地域に広く分布する蚊媒介ウイルス性疾患であり、全数把握が必要とされる第 4 類感染症に指定されている。従来、日本国内では、海外の流行地で感染し帰国した症例が毎年 200 名前後報告されていたが、日本国内で感染した症例は過去 60 年以上報告されていなかった。しかし、2014 年 8 月以降、東京都立代々木公園に関連する患者 160 名の発生が報告されている。デングウイルスは、蚊(ネッタイシマカ、ヒトスジシマカ)によって媒介され、4 つの血清型(1-4 型)に分類される。1 型にかかった場合、1 型に対しては終生免疫であるが、他の血清型に対する交叉防御免疫は数ヶ月で消失し、その後は他の型に感染しうる。この二度目の感染時に重症化する確率が高くなるといわれてい

る。

本検査キットは、血清中に存在するデングウイルス NS1 抗原をサンドイッチ ELISA で検出するものである。デングウイルス NS1 抗原は、感染初期から発症 7 日目程度まで血清中に出現し、ウイルスの型が異なっても同様に産生される。海外における本検査の試験結果では、デング熱陰性の無病正診率は約 99.0%、有病正診率は約 70.0%と良好な結果であった。国内で行われた臨床試験では、167 検体について本検査と PCR 法との相関が検討され、一致率は 91.6%(陰性一致率は 90.3%、陽性一致率は 97.0%)であった。重篤なデング出血熱を予測するために、

デングウイルス感染を診断することは必要なことであり、本検査は有用性が高いといえる。

本検査は、国立感染症研究所が作成した「デング熱・チクングニア熱の診療ガイドライン」に基づきデング熱を疑う患者のうち、当該患者の集中治療に対応できる機関として別に定める保険医療機関に入院を要する場合に限り算定できる。感染症の発生の状況、動向及び原因を明らかにするための積極的疫学調査を目的として実施された場合は算定できない。

(文責 東京大学医学部 矢富 裕)