中医協　総－５－１
３１．２．２０

第58回先進医療会議(平成29年10月５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	申請医療機関	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）
333	Birt-Hogg-Dubé (BHD)症候群の遺伝子診断	BHD症候群及びBHD症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍の患者	公立大学法人横浜市立大学附属病院	発端者：2万5千円 第一度近親者：1万3千円	1万6千円	7千円	条件付き適	別紙資料1

※1　医療機関は患者に自己負担額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。（四捨五入したもの）

【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。

別紙資料１

先進医療Ａ評価用紙（第1-1号）

評価者　　構成員：　柴田　大朗

先進技術としての適格性

先進医療の名称	Birt-Hogg-Dubé（BHD）症候群の遺伝子診断
適応症	(A) 妥当である。 B．妥当でない。（理由及び修正案：　　）
有効性	A．従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 (B) 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C．従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	(A) 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） 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	(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。 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。 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）	(A) 倫理的問題等はない。 B．倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A．罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B．罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 (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、 A．大幅に効率的。 (B) やや効率的。 C．効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	(A) 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B．将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定：　適　・(条件付き適)・　否 コメント：技術には問題無いと考えるが、診断性能を評価するための指標の定義等に一部修正・記載整備が必要である。

先進医療Ａ評価用紙（第1-1号）

評価者　　技術専門委員：　矢冨　裕

先進技術としての適格性

先進医療の名称	Birt-Hogg-Dubé（BHD）症候群の遺伝子診断
適応症	(A) 妥当である。 B．妥当でない。（理由及び修正案：　　）
有効性	(A) 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 B．従来の技術を用いるよりもやや有効。 C．従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	(A) 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） 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	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。 (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。 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）	(A) 倫理的問題等はない。（適切な対応がなされている） B．倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A．罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B．罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 (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、 (A) 大幅に効率的。 B．やや効率的。 C．効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	(A) 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B．将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定：　(適)　・条件付き適・否 コメント： ・有効性、効率性に関して：遺伝子検査なしでBHD症候群を診断する場合との比較である。 ・将来の保険収載の必要性に関して：本検査は、現状では、薬事未承認検査法として保険適用せざるを得ないと思われるが、品質、性能等の保証は必須である。その点で、高い診断精度を目標とした、衛生検査所登録済の研究所との共同研究は適切と考えられる。

様式第５号

先進医療の内容　（概要）

先進医療の名称：Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断

適応症：BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍

内容：（先進性）

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群は 2002 年に遺伝子が発見された遺伝性疾患で、反復性の気胸や多発性・両側性腎癌を発生することが、近年になって分かってきた。その原因遺伝子は 17 番染色体短腕にあるフォリクリン(folliculin: FLCN) と呼ばれる蛋白質で、癌抑制分子と考えられるが、まだその機能の全容は解明されていない。BHD 症候群は現在日本国内に 300 家系以上がいると推測される。しかしこれまで疾患概念がいきわたっておらず, BHD 腎癌の患者さんを早期発見できずにいた。近年ようやく、本疾患に対する医療関係者の認知が高まりつつあるが、 BHD 症候群が疑われる様々な症状を呈する患者さんを包括的に診療し確定診断と適切な情報提供を行えるのは、現在アジアにおいて当チームのみである。 BHD 症候群の確定は遺伝子診断を持ってなされるという、国際的コンセンサスにもとづき、これまで多数例を遺伝子診断してきた。

（概要）

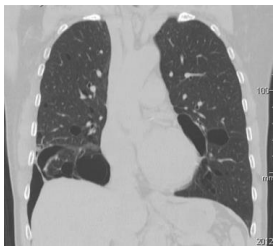
・適応：BHD 症候群及び BHD 症候群が疑われる気胸・肺嚢胞・皮膚腫瘍・腎腫瘍の患者
・効果：遺伝子診断によって腎癌の早期発見・早期治療が可能となる。また反復性気胸や皮膚腫瘍の治療にも有益で、BHD 症候群が疑われる同胞等の診断・治療にもつながる。
・手技：臨床遺伝専門医により十分なカウンセリングを行い、遺伝子検査承諾を得る。血液あるいは手術で切除された組織を検体とする。検体から DNA を抽出し、FLCN 特異的プライマーを用いて PCR を行い増幅させる。得られた PCR 産物を精製しラベリング後、シーケンサーで遺伝子配列を決定する。
・検査後：臨床遺伝専門医が結果説明とカウンセリングを行う。確定患者に対して全身症状や腎病変の有無を定期的に観察する。

（効果）

①　BHD 症候群の患者さんとそのご家族が、BHD 症候群について造詣の深い医師による
診断と診療を受けることができる施設を日本に確立することで、安心感をもって日常生活を送ることができる。
②BHD 症候群患者さんが進行腎癌になることを未然に防ぎ、早期発見早期治療を実現し、健康状態を最大限維持することができる可能性がある。
③BHD 症候群患者さんのご家族についても十分な臨床病理情報に基づくカウンセリングが可能になり、家族全体で BHD 専門医による診断と診療を受けることができる。
④将来的に腎癌になる確率が高い疾患で、厚生労働省の難病認定対象にもなっていないため、両側腎摘出による透析導入は患者さんとそのご家族の身体・精神・医療費の負担が非常に大きいが、先進医療が実現すれば、医療費の抑制と患者さんの健康状態維持に大きな効果が見込まれる。
⑤すでに両側腎摘出後の患者さんで腎癌死の危険がなくとも、遺伝子診断することで反復性気胸や皮膚腫瘍の治療に有益であるとともに、BHD症候群が疑われる同胞等に遺伝子診断を行うことで、早期治療につなげることができる。

（先進医療にかかる費用）

本研究で先進医療に係る費用は発端者の場合24,800円、第一度近親者の場合13,100円である。これらの金額は全額患者負担となる。

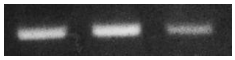


多発性肺嚢胞・気胸
皮膚線維毛包腫
多発性腎腫瘍
気胸の家族歴 (+)
特異な病理組織像 (+)

前医でBHD症候群が疑われる

先進医療

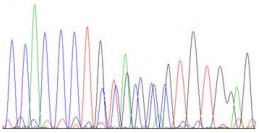
横浜市大附属病院へ紹介受診



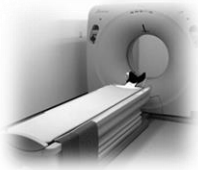
・疾患の説明・遺伝カウンセリング
・遺伝子検査同意の確認と採血.白血球DNA抽出

・FLCN プライマーを用いてPCR

・ラベリングPCR

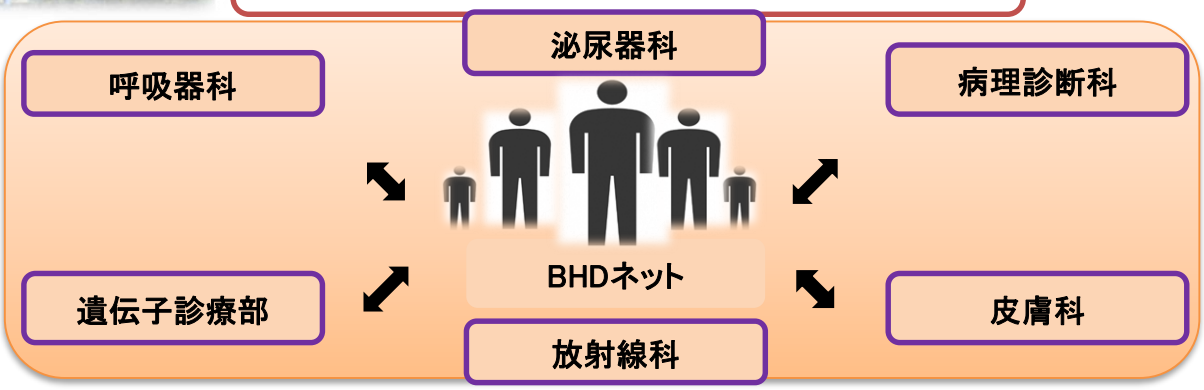


・シーケンス解析、遺伝子変異部位の同定
・変異かどうかデータベースから確認



・遺伝子検査結果の詳細な説明
・検診の必要性とスケジュールの説明
・ご家族の検査希望有無の話合い
・かかりつけ医・紹介元医療機関との連携

患者さんとそのご家族の定期検査・観察



保険収載までのロードマップ

・試　　験：胚細胞遺伝子検査
・対象疾患： Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群

臨床研究

- 試験名： Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断
- 試験デザイン：1群臨床試験
- 期間：2010年～2018年11月現在
- 被験者数：BHD症候群疑い症例　200例（発端者）
- 結果の概要：220例中200例に遺伝子変異を認め確定した
- 腎癌情報: BHD症候群200家系内に102名の腎癌罹患者
  :うち4名は診断後の全身精査で発見
  :うち5名はフォロー期間内に発症

先進医療

- 試験名： Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断
- 試験デザイン：前向き観察研究(A:腎腫瘍有り, B：腎腫瘍無し)
- 期間：承認日から3年間
- 被験者数：BHD症候群疑い症例60例（年間20家系）
- 被験対象基準をみたす家系内同胞を含め200例
- 評価項目(評価には、既診断例を含む)

主)：　確定診断時腎腫瘍有病率とフォロー中の腎腫瘍有病率
副-1)：臨床病理診断との一致率.
副-2): 確定診断例での5年生存率(担癌群)と腎腫瘍発症率(未担癌群)

保険収載の検討へ

欧米での現状
・薬事承認　米国（無）　欧州（無）　ガイドライン記載（無）
・進行中の臨床試験　（無）

企　業

現行のダイレクトシークエンス変異陰性例の中にはエクソン欠失や重複など希少型バリアントが含まれている可能性がある. 企業連携における診断法開発では全変異パターンに対応することに加えて、陰性例中に存在しうる希少型バリアントの可能性を次世代シーケンサーで正確に同定し、陽性と陰性を100%の精度で診断することを目標に共同研究を行う. (2017年よりかずさDNA研究所と研究開始)

キット化の場合 薬事承認

当該診療における
選択基準：年齢が20歳以上、定期腎検査遂行が可能な方
除外基準：年齢が20歳未満で、腫瘍性疾患の既往がない
予想される有害事象：なし
社会的意義: 腎癌高リスク者を効率的に診断し、腎機能温存が見込める
エンドポイント：BHD症候群診断被験適応基準及び診断法の確立

保険収載に至らなければ

症例追加を検討