

再生医療等製品の医療保険上の取扱いについて

- 再生医療等製品の保険適用に係る取扱いについては、平成 26 年 11 月 5 日の中医協総会において、以下のとおり了承されたところ。

<平成 26 年 11 月 5 日 中医協総-2-1 (抜粋)>

1. 保険適用に係る今後の対応について

- 再生医療等製品の保険適用に関する当面の間の対応
 - ・ 薬事法改正後に承認（条件・期限付承認を含む。）された再生医療等製品については、保険適用の希望のあった個別の製品の特性を踏まえ、医薬品の例により対応するか、医療機器の例により対応するかを、薬事承認の結果を踏まえて判断
 - ・ 薬価算定組織又は保険医療材料専門組織で償還価格について検討
 - ・ 上記検討の結果を踏まえ、中医協総会で薬価基準又は材料価格基準に収載するかを審議

- 再生医療等製品に関する知見が蓄積した後の対応
 - ・ 再生医療等製品の保険上の取扱いに関し、独自の体系を作るかどうかなどについて、引き続き中医協総会で検討

- 令和 2 年 3 月 19 日に以下の再生医療等製品が薬事承認され、製造販売業者より保険収載を希望する旨の申出がなされている。

<ゾルゲンスマ点滴静注>

製造販売業者：ノバルティスファーマ株式会社

一般的名称：オナセムノゲン アベパルボベク

適 応 症：脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る

<ネピック>

製造販売業者：株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

一般的名称：ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート

適 応 症：角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。

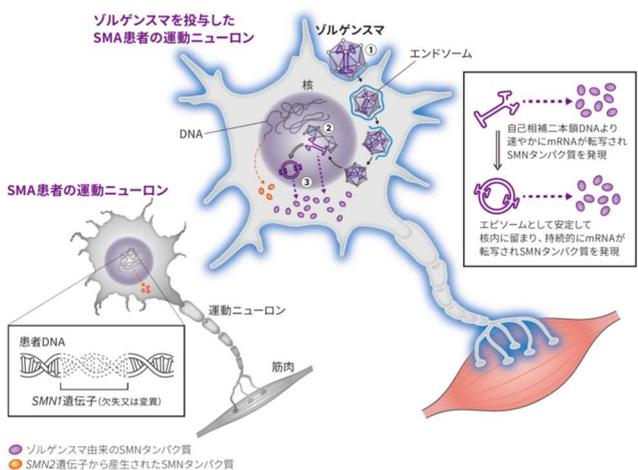
- ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者
- ・ 眼類天疱瘡の患者
- ・ 移植片対宿主病の患者
- ・ 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞の形成異常を来す疾患の患者
- ・ 再発翼状片の患者
- ・ 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者

- 今般、平成 26 年の中医協了承に基づき、これらの再生医療等製品の取扱いについて審議するもの。

再生医療等製品の取扱いについて

類別	遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品）
一般的名称	オナセムノゲン アベパルボベク
収載希望者	ノバルティスファーマ株式会社
販売名	ゾルゲンスマ点滴静注
形状、成分、分量等	1mL 中にアデノ随伴ウイルス 9 型（AAV9）のカプシドを有するヒト SMN タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 2.0×10^{13} vg（ベクターゲノム）を含有
承認区分	新再生医療等製品（希少疾病用再生医療等製品）
効能、効果又は性能	脊髄性筋萎縮症（臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む）ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る
用法及び用量又は使用方法	通常、体重 2.6kg 以上の患者（2 歳未満）には、 1.1×10^{14} ベクターゲノム (vg)/kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。本品の再投与はしないこと。本品の投与液量は下表に従い体重に基づき算出する。（表は省略） 2 歳未満で 13.6 kg 以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。
医療保険上の取扱い（案）	
<p>本品目については、審査報告書において、「本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソードとして留まり、ヒト SMN 遺伝子は長期間安定して発現する」とされ、<u>発現する SMN タンパク質が作用を発揮すること、及び本品は静脈内に注射して投与する点も医薬品のような投与方法であることを踏まえ、医薬品の例により対応することとし、薬価算定組織において償還価格について検討し、中央社会保険医療協議会総会において薬価基準への収載について審議することとしてはどうか。</u></p>	

製品概要

販売名	ゾルゲンスマ点滴静注
使用目的	<p>本品は、脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子であるヒトSMN遺伝子を搭載した非増殖性組換えアデノ随伴ウイルス（AAV）を成分とする再生医療等製品である。本品が患者の運動ニューロンや筋細胞に感染し、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒトSMN遺伝子は長期間安定して発現する。SMAの原因であるSMN1遺伝子の機能欠損を補い、発現したSMNタンパク質によって筋細胞の死滅を防ぎ、神経や筋肉の機能を高めることで、SMA患者の生命予後の改善が期待される。</p>
主な使用方法	<p><ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法（イメージ図）></p>  <p>①血液脳関門・血液脳髄液関門を通過したゾルゲンスマが運動ニューロン等に侵入する。細胞内に導入されたゾルゲンスマは核内に移行し、ヒトSMN遺伝子をコードしたDNAを放出する。</p> <p>②放出されたDNAからmRNAに転写され、SMNタンパク質を発現する。</p> <p>③ヒトSMN遺伝子をコードしたDNAは、患者のゲノムDNAに組み込まれることなくエピソームとして核内に留まり、ヒトSMNタンパク質を安定して発現する。</p> <p>(Wang D. et al. : Nat Rev Drug Discov. 18 (5), 358, 2019. より作図)</p>
主な有用性	<p>○ I型SMA患者（SMN2遺伝子コピー数：2）15例を対象に実施された海外の非盲検非対照第I相試験では、主要な有効性評価項目である「出生から永続的な呼吸補助が必要となる又は死亡までの期間」について、全被験者が13.6カ月齢に達した時点及び本品投与後24カ月のフォローアップを完了した時点（月齢中央値（範囲）28.1（25.3～32.4））のいずれでも、永続的な呼吸補助を必要とせず生存していた。</p> <p>※ 比較対照として設定したPediatric Neuromuscular Clinical Research（PNCR）データセットから抽出したI型脊髄性筋萎縮症患者の自然経過データでは、13.6カ月齢時点及び20カ月齢時点の「永続的な呼吸補助が不要又は死亡しなかった患者の割合」は、それぞれ25%及び8%であった（Neurology. 2014; 83: 810-7）。</p> <p>○ 遺伝子検査によりI、II又はIII型と考えられるSMA患者を対象に実施された非盲検非対照の国際共同第III相試験においても、臨床的な症状を発症前の患者に対する有効性を支持する結果が得られた。また、同試験に参加した日本人患者3名においても本品の有効性が期待され、日本人特有の安全性上の懸念も認められなかった。</p>
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。 脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。 「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成15年法律第97号）」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。

再生医療等製品の取扱いについて

類別	ヒト細胞加工製品 二. ヒト体性幹細胞加工製品
一般的名称	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート
収載希望者	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
販売名	ネピック
形状、成分、分量等	(主構成体) 患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養角膜上皮パッケージ (副構成体) 医療機関において採取した角膜輪部組織を運搬するための組織運搬用チューブ及び保管用血液を運搬するための血液保管用チューブからなる組織運搬セットと、角膜上皮細胞シートを培養皿から剥離するために用いる前処理液ボトル
承認区分	新再生医療等製品（希少疾病用再生医療等製品）
効能、効果又は性能	角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。 <ul style="list-style-type: none"> • スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 • 眼類天疱瘡の患者 • 移植片対宿主病の患者 • 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 • 再発翼状片の患者 • 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者
用法及び用量又は使用方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患者の採取眼（本品を移植予定の眼の対側眼）から、角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取し、製造業者に輸送する。 2. 眼表面に存在する結膜癒痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。
医療保険上の取扱い（案）	
<p>本品目については、審査報告書において、「本品は角膜上皮細胞をシート状に培養し眼表面に移植する製品である」とされており、既収載の骨格筋由来細胞や表皮細胞をシート状に培養し移植する再生医療等製品と同様に、医療機器に類似した使用方法であることを踏まえ、医療機器の例により対応することとし、保険医療材料等専門組織において償還価格について検討し、中央社会保険医療協議会総会において材料価格基準への収載について審議することとしてはどうか。</p>	

製品概要

販売名	ネピック
使用目的	患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製造したヒト体性幹細胞加工製品であり、角膜上皮幹細胞疲弊症患者の眼表面に移植することにより、角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮を再建することを目的として使用される。
主な使用方法	<p style="text-align: center;"> 結膜瘢痕組織の除去 ネピックを移植 角膜上皮再建 </p>
主な有用性	<p>多施設共同非遮蔽非対照試験 (EYE-01M試験) において、角膜上皮細胞シートが移植された10例のうち、6例で移植52週目の重症度がStage I Aに改善し、角膜上皮再建成功率は60%であった。移植104週目 (FU試験) では、さらに1例がStage I Bに改善し、角膜上皮再建成功率は70%であった。</p> <p>また、ETDRS視力検査では、移植52週目において、8例で視力の改善、うち5例で臨床的に意義のある改善 (LogMAR換算値が0.2以上減少) を認めた。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center; color: blue;">角膜上皮再建成功</p> <p>Stage I</p> <p>Stage II</p> <p>Stage III</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p><u>Stage I:</u> 角膜中心部 (直径5mm) に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。 A: 結膜化 < 50% B: 50% ≤ 結膜化 < 100% C: 100% 結膜化</p> <p><u>Stage II:</u> 角膜中心部 (直径5mm) に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。 A: 結膜化 < 50% B: 50% ≤ 結膜化 < 100%</p> <p><u>Stage III:</u> 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。</p> </div> </div>
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。 治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。 本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来3T3-J2細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を30年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。