中医協　総－３
２．５．１３

再生医療等製品の保険償還価格の算定について

類　　別		遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品）
成　分　名		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）
販　売　名 （規格単位）		ゾルゲンスマ点滴静注（１患者当たり）
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
主な用法及び用量 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。 ２歳未満で１３．６ｋｇ以上の患者には、体重に基づき投与液量を算出すること。
算定	算定方式	類似薬効比較方式（Ｉ）
	比較薬	成分名：ヌシネルセンナトリウム 会社名：バイオジェン・ジャパン（株）
		販売名（規格単位） スピンラザ髄注１２ｍｇ注） （１２ｍｇ５ｍＬ１瓶） 注）新薬創出・適応外薬解消等促進加算の対象品目 薬価（１日薬価） ９，４９３，０２４円 （７９，１０９円※） ※維持期（４ヵ月間隔）に１２ｍｇを投与した場合の１日薬価
	補正加算	有用性加算（Ｉ）（Ａ＝５０％）、先駆け審査指定加算（Ａ＝１０％） （加算前）　　（加算後） １患者当たり　１０４，４２３，２６４円　→　１６７，０７７，２２２円
	外国平均 価格調整	なし
算定薬価		１患者当たり　１６７，０７７，２２２円 ※　海外第Ｉ相試験で本品の投与を受けた患者を追跡調査した観察試験が実施されており、本品の投与から、当該観察のデータカットオフまでの日数又はヌシネルセンナトリウムの初回投与日までの日数のうち、短い方の日数の平均を用いて比較薬の薬剤費を算出し、本剤の薬価を算定した。

外国価格	収載希望者による市場規模予測
なし （参考） 米国（AWP）2,550,000ﾄﾞﾙ　２７７,９５０,０００円 米国（WAC）2,125,000ﾄﾞﾙ　２３１,６２５,０００円 （注１）為替レートは平成３１年４月～令和２年３月の平均 （注２）米国（AWP）は従来参照していたRED BOOKの価格 最初に承認された国（年月）： 米国（２０１９年５月）	予測年度　予測本剤投与患者数　予測販売金額 （ピーク時） ２年度　２５人　４２億円

製造販売承認日	令和２年　３月１９日	薬価基準収載予定日	令和２年　５月２０日

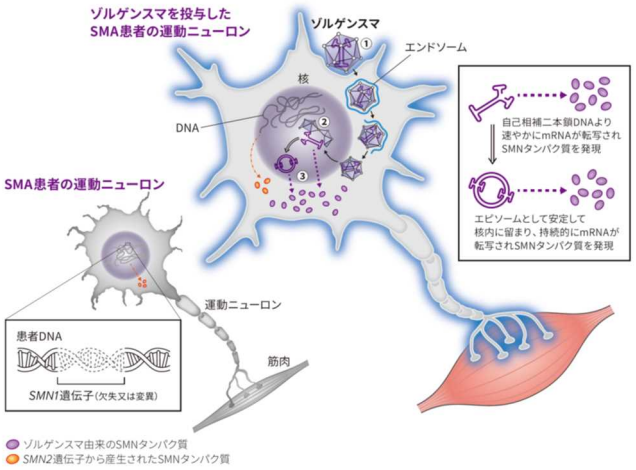
薬価算定組織における検討結果のまとめ

算定方式	類似薬効比較方式（Ⅰ）	第一回算定組織	令和２年　４月２０日

		新薬	最類似薬
最類似薬選定の妥当性	成分名	オナセムノゲン　アベパルボベク	ヌシネルセンナトリウム
	イ．効能・効果	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	脊髄性筋萎縮症
	ロ．薬理作用	*SMN*遺伝子補充作用	ＳＭＮタンパク質の発現増加作用
	ハ．組成及び化学構造	アデノ随伴ウイルス９型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’-O-（2-メトキシエチル）修飾され、ホスホロチオアートジエステル結合により連結された１８残基のアンチセンスオリゴヌクレオチド（分子量：７，５００．８９）
	ニ．投与形態 剤形 用法	注射 注射剤 静脈内投与	左に同じ 左に同じ 髄腔内投与

補正加算	画期性加算（７０～１２０％）	該当しない
	有用性加算（Ⅰ）（３５～６０％）	該当する（Ａ＝４０％） イ．新規作用機序（作用点（部位）が大きく異なる）：①-a＝2p ハ．治療方法の改善（既存治療に比べて利便性が高い）：③-c＝1p 合計：５ｐ（有用性加算（Ⅰ））＋２ｐ＋１ｐ　＝　８ｐ
		本品は正常なＳＭＮタンパク質をコードする遺伝子を組み込んだウイルスベクターであり、正常な遺伝子を細胞に直接的に導入するという新規の作用機序を有する。また、本品の臨床試験では１回の治療で長期間の有効性が認められている。以上より、有用性加算（Ⅰ）Ａ＝４０％が妥当と判断した。
	有用性加算（Ⅱ）（５～３０％）	該当しない
	市場性加算（Ⅰ）（１０～２０％）	該当しない
	市場性加算（Ⅱ）（　５　％　）	該当しない
	小児加算（５～２０％）	該当しない
	先駆け審査指定制度加算（１０～２０％）	該当する（Ａ＝１０％）
		本品は先駆け審査指定制度の対象品目に指定されているが、日本における承認の基礎となった主たる臨床試験を本邦で実施していないこと等から限定的な評価とした。
新薬創出・適応外薬解消等促進加算		該当する（主な理由：希少疾病用再生医療等製品として指定）
費用対効果評価への該当性		該当する（Ｈ３）
当初算定案に対する新薬収載希望者の不服意見の要点		算定方法について、本品投与後にヌシネルセンが投与不要となる期間の薬剤費の計算に当たって、ヌシネルセンを投与した患者のみを考慮した薬剤費ではなく、ヌシネルセンの投与が不要であった患者も考慮した薬剤費と比較すべき。また、補正加算について、本品の画期的な有効性等を追加で評価すべき。
上記不服意見に対する見解		第二回算定組織　令和２年　４月２７日
		申請者の主張を踏まえて、本品の投与後にヌシネルセンの投与が不要となる場合の薬剤費として、本邦の承認審査で提出された最新のデータカットオフ時点までの日数も考慮して薬剤費の比較を行う。また、補正加算について、本品は正常な遺伝子を細胞に直接的に導入するという原理的には根治の可能性もある新規作用機序であり、臨床上特に有用であると評価する。さらに、ヌシネルセンは導入時に頻回の負荷投与を行い、さらに４ヵ月に１回繰り返し髄腔内注射を行う必要がある一方、本品は１回の静脈内注射で投与が完結して患者負担が軽減されること等から、加算率を引き上げることが妥当と判断した。 ⇒　当初算定案を変更する。 有用性加算（Ⅰ）Ａ＝５０％ イ．新規作用機序（作用点（部位）が大きく異なる、著しく有用）：①-a, d＝3p ハ．治療方法の改善（既存治療に比べて利便性が高い、著しく有用）：③-c, e＝2p 算定薬価：１患者当たり　１６７，０７７，２２２円

製品概要

販売名	ゾルゲンスマ点滴静注
使用目的	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。
主な使用方法	＜ゾルゲンスマによる遺伝子補充療法（イメージ図）＞  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。 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。 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。 （Wang D. et al.：Nat Rev Drug Discov. 18 (5), 358, 2019. より作図）
主な有用性	○　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ヵ月齢に達した時点及び本品投与後24ヵ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。 ※　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ヵ月齢時点及び20ヵ月齢時点の「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）。 ○　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。
承認条件	1．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。 2．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。 3．「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。

再生医療等製品に係る保険適用決定区分及び価格　（案）

販売名　　ネピック
保険適用希望企業　　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

販売名	決定区分	主な使用目的
ネピック	Ｃ２（新機能・新技術）	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

○　保険償還価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比	費用対効果評価への該当性
ネピック（組織運搬セット）	4,280,000 円	原価計算方式 市場性加算　10%	－	該当しない
ネピック（培養角膜上皮パッケージ）	5,470,000 円	原価計算方式 市場性加算　10%	－	該当しない

組織運搬セット

算定	算定方式		原価計算方式
	原価計算	製品総原価	３，１６１，３７２円
		営業利益	２７１，１７０円 （流通経費を除く価格の７．９％） 出典：「医療機器産業実態調査報告書【医療機器製造販売業・卸売業】」 （厚生労働省医政局経済課）
		流通経費	１０２，５１７円
		消費税	３５３，５０６円
	外国価格調整		－
算定価格			４，２８０，０００円 （市場性加算 10%） （有効数字４桁目を四捨五入）

培養角膜上皮パッケージ

算定	算定方式		原価計算方式
	原価計算	製品総原価	３，９３５，６６０円
		営業利益	３３７，５８７円 （流通経費を除く価格の７．９％） 出典：「医療機器産業実態調査報告書【医療機器製造販売業・卸売業】」 （厚生労働省医政局経済課）
		流通経費	２４３，９２７円
		消費税	４５１，７１７円
	外国価格調整		－
算定価格			５，４７０，０００円 （市場性加算 10%） （有効数字４桁目を四捨五入）

○　留意事項案

150 ヒト自家移植組織の留意事項に（４）を追加する。

（１）～（３）（略）

（４）自家培養角膜上皮

ア　角膜上皮幹細胞疲弊症（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を除く。）であって、重症度 StageⅡA（結膜瘢痕組織の除去（必要に応じて羊膜移植）を行ったにもかかわらず角膜上皮の再建に至らない場合に限る。）、重症度 StageⅡＢ又はⅢの患者に対して使用した場合に、片眼につき１回に限り算定できる。

イ　次のいずれにも該当する医師が使用した場合に限り算定する。

ⅰ　眼科の経験を５年以上有しており、角膜移植術を術者として５例以上実施した経験を有する常勤の医師であること。

ⅱ　所定の研修を修了していること。なお、当該研修は、次の内容を含むものであること。

①　自家培養角膜上皮の適応に関する事項

②　角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度判定に関する事項

③　角膜採取法に関する事項

④　移植方法に関する事項

ウ　ヒト自家移植組織（自家培養角膜上皮）を使用した患者については、診療報酬請求に当たって、診療報酬明細書に角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度を含めた症状詳記を添付する。

○　準用技術料

K259　角膜移植術　　54,800 点

○　留意事項案

K259　角膜移植術の留意事項に（５）及び（６）を追記する。

（１）～（４）（略）

（５）自家培養角膜上皮移植を行った場合は本区分の所定点数を準用して算定する。この場合にあっては、「注１」に規定するレーザー使用加算及び「注２」に規定する内皮移植加算は適用しない。

（６）自家培養角膜上皮移植の実施に際して、自家培養角膜上皮用角膜採取のみに終わり角膜移植術に至らない場合については、区分番号「Ｋ２４６」角膜・強膜縫合術に準じて算定する。

［参考］

○　企業希望価格

販売名	償還価格	類似機能区分	外国平均価格との比
ネピック（組織運搬セット）	6,340,000 円	原価計算方式 市場性加算　10%	－
ネピック（培養角膜上皮パッケージ）	7,860,000 円	原価計算方式 市場性加算　10%	－

○　本医療機器（当該機能区分）の市場規模予測（ピーク時）

予測年度：７年度

本医療機器使用患者数：54 人／年

＜組織運搬セット＞

予測販売金額：2.3 億円／年

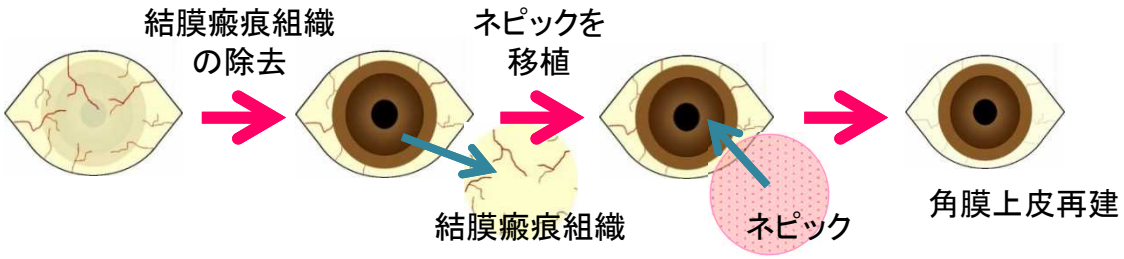
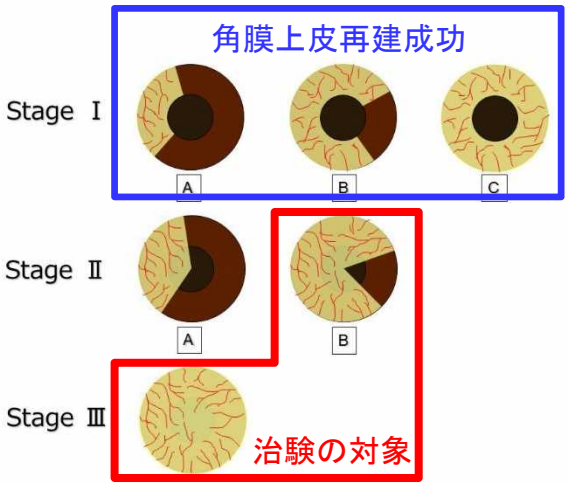
＜培養角膜上皮パッケージ＞

予測販売金額：3.0 億円／年

○　諸外国におけるリストプライス

販売名	アメリカ合衆国	連合王国	ドイツ	フランス	オーストラリア	外国平均価格
ネピック	販売実績なし					－

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	
主な有用性	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。 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。  Stage Ⅰ: 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 Stage Ⅱ: 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% Stage Ⅲ: 角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。
承認条件	1. 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。 2. 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。 3. 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。