

## 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 3 年 6 月 11 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。

<デリタクト注>

製造販売業者：第一三共株式会社

一般的名称：テセルパツレブ

適 応 症：悪性神経膠腫

<オキュラル>

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）口腔粘膜由来上皮細胞シート

適 応 症：角膜上皮幹細胞疲弊症

- 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 三. 遺伝子発現治療製品
一般的名称	テセルパツレブ
収載希望者	第一三共株式会社
販売名	デリタクト注
形状、成分、分量等	$\alpha$ 47 遺伝子及び2つの $\gamma$ 34.5 遺伝子を欠失し、大腸菌由来 lacZ 遺伝子の挿入により ICP6 遺伝子を不活化した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (F 株由来)
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	悪性神経膠腫
用法及び用量又は使用方法	通常、成人では1回あたり1mL ( $1 \times 10^9$ PFU) を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。投与は6回までとする。
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、「腫瘍細胞内で選択的に複製され、複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示す」及び「腫瘍反応性 T 細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示す」とされており、薬理的作用を有していること、また、腫瘍内に注射して投与する点も医薬品に類似した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。</p>	

製品概要

販売名	デリタクト注
使用目的	<p>本品は、増殖型の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）である。本品はHSV-1のF株に由来し、腫瘍細胞における選択的な複製及び抗腫瘍免疫作用の向上を目的として、正常細胞での複製に必要な <math>\gamma 34.5</math> 遺伝子及び <math>\alpha 47</math> 遺伝子の欠失とともに、<i>ICP6</i> 遺伝子がマーカーである <i>lacZ</i> 遺伝子の挿入により不活化されている。</p> <p>本品を悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与することで、1) 腫瘍細胞内で選択的に複製され、複製の過程で感染細胞を破壊して殺細胞効果を示すこと、2) 腫瘍反応性T細胞の誘導により抗腫瘍免疫効果を示すことで、悪性神経膠腫患者の生命予後を改善することが期待されている。</p>
主な使用方法	<p>【用法及び用量又は使用方法】</p> <p>通常、成人には1回あたり1 mL（<math>1 \times 10^9</math>PFU）を腫瘍内に投与する。原則として、1回目と2回目は5～14日の間隔、3回目以降は前回の投与から4週間の間隔で投与する。投与は6回までとする。</p> <p>〈用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、テモゾロミドと併用すること。</li> <li>2. 1回あたりの投与量は、脳内の病変全体に対する投与量を示す。2ヵ所以上に投与する場合には、1回投与量を分割して投与すること。</li> <li>3. 定位脳手術以外により本品を投与した臨床試験成績は得られていない。</li> <li>4. テント下の病変に本品を投与した臨床試験成績は得られておらず、投与手技に伴う合併症等のリスクを考慮した上で、本品の投与の可否を慎重に判断すること。脳幹部の病変への投与はリスクが極めて高いため避けること。</li> <li>5. 本品は遮光して融解し、融解後は速やかに投与すること。やむを得ず融解後保存する場合は、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に投与すること。また、残液は適切に廃棄すること。</li> </ol>
主な有用性	<p>放射線治療及びテモゾロミドの治療歴を有し、治療後も腫瘍が残存又は治療後に再発した病変数が1つの膠芽腫患者を対象に、本品の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照、非盲検試験を国内1施設で実施した結果、主要評価項目である1年生存割合について、中間解析時点（2018年6月14日データカットオフ）で中間解析の対象とした13例の1年生存割合<sup>注)</sup> [95%信頼区間] の結果は92.3 [64.0、99.8] %であった。また、2018年12月31日データカットオフ時点では登録被験者19例のうち14例で増悪が認められ、無増悪生存期間<sup>注)</sup> の中央値 [95%信頼区間] は4.8 [3.6、19.6] ヲ月であった。固形がんに対する免疫療法の効果判定に関するガイドラインに準じて抗腫瘍効果を治験責任医師が評価した結果、最良総合効果は部分奏効が1例、安定が18例であった（奏効割合 [95%信頼区間] : 5.3 [0.1、26.0] %）。さらに、2020年4月22日時点で3例が生存、16例が死亡しており、全生存期間<sup>注)</sup> の中央値 [95%信頼区間] は20.2 [14.5、31.4] ヲ月であった。</p> <p>注) 起算日は本品初回投与日</p>
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、悪性神経膠腫の治療及び脳神経外科手術手技に十分な知識・経験を持つ医師が、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、臨床検査等によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。</li> <li>2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。</li> <li>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。</li> </ol>

## 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）口腔粘膜由来上皮細胞シート
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	オキュラル
形状、成分、分量等	（主構成体）患者自身より採取した口腔粘膜組織から分離した口腔粘膜上皮細胞をシート状に培養して製した培養口腔粘膜上皮パッケージ （副構成体）医療機関において採取した口腔粘膜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
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
用法及び用量 又は使用方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者の口腔内の頬粘膜部から、口腔粘膜組織を 10×5 mm 程度採取し、製造業者に輸送する。</li> <li>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口腔粘膜上皮細胞シートを移植する。</li> </ol>
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、「本品は口腔粘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、既収載の角膜上皮細胞をシート状に培養し眼表面に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	オキュラル
使用目的	<p>本品は、患者自身の口腔粘膜組織を採取し、分離した口腔粘膜上皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する「自家培養口腔粘膜上皮」である。本品の適応は角膜上皮幹細胞疲弊症であり、患者の角膜輪部領域を含む眼表面に適用し、角膜上皮を修復することを目的とする。</p>
主な使用方法	
主な有用性	<p>多施設共同非遮蔽非対照試験 (COMET01試験) において、口腔粘膜上皮細胞シートが移植された6例全例で、本品移植後52週目に角膜上皮再建が認められ (100.0%)、さらに、移植後104週目 (COMET01-FU試験) に4/6例 (66.7%) で角膜上皮再建の維持が認められた。</p> <p>また、視力については、COMET01試験及びCOMET01-FU試験において、白内障の進行が認められた1症例を除いた5症例で視力の改善又は維持が認められた。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Stage I</b></p> <p><b>Stage II</b></p> <p><b>Stage III</b></p> </div> <div style="width: 45%;"> <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 &lt; 50% B: 50% ≤ 結膜化 &lt; 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 &lt; 50% B: 50% ≤ 結膜化 &lt; 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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>