

再生医療等製品の保険適用について

類 別	遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品）		
成 分 名	ボレチゲン ネパールボベク		
収 載 希 望 者	ノバルティスファーマ（株）		
販 売 名 （規格単位）	ルクスターナ注（0.5mL 1瓶（希釈液2本付））		
効 能 ・ 効 果 又 は 性 能	両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー		
主な用法・用量 又は使用方法	通常、 1.5×10^{11} ベクターゲノム（vg）/0.3mLを各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。		
算 定	算 定 方 式	原価計算方式	
	原 価 計 算	製 品 総 原 価	36,994,061円
		営 業 利 益	7,363,326円 (流通経費を除く価格の16.6%)
		流 通 経 費	733,727円 (消費税を除く価格の1.5% (収載希望者の自己申告に基づく))
		消 費 税	4,509,111円
	補 正 加 算	有用性加算（I）（A=45%）、市場性加算（I）（A=10%） 加算係数 0 (加算前) (加算後) 0.5mL 1瓶 (希釈液2本付) 49,600,226円 → 49,600,226円	
外 国 平 均 価 格 調 整	なし		
算 定 薬 価	0.5mL 1瓶（希釈液2本付） 49,600,226円		
外 国 価 格		収載希望者による市場規模予測	
0.5mL 1瓶（希釈液2本付） 英国 306,705ポンド 49,992,915円 仏国 290,000ユーロ 41,180,000円 外国平均価格 45,586,458円 (参考) 0.5mL 1瓶（希釈液2本付） 米国(AWP) 510,000ドル 69,360,000円 米国(WAC) 425,000ドル 57,800,000円 英国(NHS) 306,705ポンド 49,992,915円 独国(Lauer-Taxe) 295,000ユーロ 41,890,000円 (注1) 為替レートは令和4年7月～令和5年6月の平均 (注2) 米国(AWP)は従来参照していたRED BOOKの価格		予測年度 予測本剤投与患者数 予測販売金額 (ピーク時) 6年度 5人 5.0億円 最初に承認された国(年月) : 米国(2017年12月)	
製 造 販 売 承 認 日	令和5年6月26日	薬価基準収載予定日	令和5年8月30日

薬価算定組織における検討結果のまとめ

算定方式	原価計算方式	第一回算定組織	令和5年7月18日
原価計算方式を採用する妥当性		新 薬	類似薬がない根拠
	成分名	ボレチゲン ネパルボベク	類似の効能・効果、薬理作用等を有する既収載品がなく、新薬算定最類似薬はないと判断した。
	イ. 効能・効果	両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー	
	ロ. 薬理作用	RPE65遺伝子補充療法	
	ハ. 組成及び化学構造	ヒトRPE65タンパク質を発現する遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス	
	ニ. 投与形態 剤形 用法	注射 注射剤 網膜下投与	
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=45%) [イ. 新規作用機序 (異なる作用点) : ①-a=2p] [ハ. 治療方法の改善 (利便性/重篤な疾病) : ③-c, ③-f=2p] ----- 本品は新規作用機序を有すること、両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィーは、標準的治療法が確立されていない重篤な疾患であり、本品はそのような疾患に対して、各眼につき1回投与により、長期間にわたり改善が維持されていることが示されたものであることから、有用性加算 (I) (A=45%) を適用することが適当と判断した。	
	有用性加算 (II) (5~30%)	該当しない	
	市場性加算 (I) (10~20%)	該当する (A=10%) ----- 本品は希少疾病用医薬品に指定されていることから、加算の要件を満たす。	
	市場性加算 (II) (5%)	該当しない	
	特定用途加算 (5~20%)	該当しない	
	小児加算 (5~20%)	該当しない	
	先駆加算 (10~20%)	該当しない	
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	該当しない		
当初算定案に対する 収 載 希 望 者 の 不 服 意 見 の 要 点			
上記不服意見に 対 する 見 解	第二回算定組織	令和 年 月 日	

製品概要

販売名	ルクスターナ注
使用目的	<p>本品は、遺伝性網膜ジストロフィーの原因遺伝子の1つであるヒト <i>RPE65</i> 遺伝子を搭載した非増殖性組換えアデノ随伴ウイルスを成分とする再生医療等製品である。</p> <p>網膜下に投与された本品が患者の網膜色素上皮 (RPE) 細胞に感染することにより、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 <i>RPE65</i> 遺伝子は長期間安定して発現する。<i>RPE65</i> 遺伝子の機能欠損を補い、発現した <i>RPE65</i> タンパク質により正常な視覚サイクルを回復させることで、両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異を有する遺伝性網膜ジストロフィー患者の視覚機能の改善効果が期待される。</p>
主な使用方法	<p>【用法及び用量又は使用方法】</p> <p>通常、1.5×10^{11} ベクターゲノム (vg) /0.3mL を各眼の網膜下に単回投与する。各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6 日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。</p>
主な有用性	<p>両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー患者 31 例を対象に無治療対照群と比較した非遮蔽無作為化比較第 III 相試験において、主要評価項目である 2 眼目投与から 1 年後までのベースラインからの両眼 Multi-luminance mobility test (MLMT) (注 1) スコアの平均変化量 (標準偏差) は、介入群で 1.8 (1.1)、対照群で 0.2 (1.0) であった。平均変化量の群間差 (介入群 - 対照群) は 1.6 (95%CI : 0.72, 2.41) であり、群間で有意な差が認められた ($p = 0.001$, permutation test)。</p> <p>また、副次評価項目である 2 眼目投与から 1 年後までのベースラインからの full-field light sensitivity threshold (FST) (両眼、視標 : 白色光、単位 : $\log_{10}(\text{cd. s/m}^2)$) (注 2) の平均変化量 (標準偏差) は、介入群 ($n = 19$) で -2.10 (1.58)、対照群 ($n = 9$) で 0.04 (0.28) であった。平均変化量の群間差 (介入群 - 対照群) は -2.11 (95%CI : $-3.19, -1.04$) であり、群間で有意な差が認められた ($p < 0.001$, repeated measures model)。</p> <p>また日本人両アレル性 <i>RPE65</i> 遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー患者 4 例を対象に実施した非遮蔽非対照第 III 相試験において、主要評価項目である 2 眼目投与から 1 年後までのベースラインからの FST (両眼、視標 : 白色光、単位 : $\log_{10}(\text{cd. s/m}^2)$) の平均変化量 (範囲) は、$-1.831$ ($-3.54 \sim -0.56$) であり、日本人においても本品の有効性が期待できる結果が得られた。</p> <p>注 1) MLMT : 被験者が異なる照度レベルの環境下で、決められたコースを正確かつ妥当な速度で移動できる能力を評価した。スコアの範囲は $-1 \sim 6$ 点で、点数が高いほど低い照度レベルでコースを問題なく通過できることを示す。</p> <p>注 2) FST : 被験者の異なる輝度レベル (光の輝き) に対する知覚を測定することで、網膜全体の光感度を評価した。$1 \log_{10}(\text{cd. s/m}^2)$ の減少で感度が 10 倍改善、$2 \log_{10}(\text{cd. s/m}^2)$ の減少で感度が 100 倍改善することを示す。</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。 遺伝性網膜ジストロフィーに関する十分な知識及び経験を有する医師並びに網膜下 (黄斑下) 手術に関する十分な知識、経験及び技術を有する医師が、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、遺伝性網膜ジストロフィー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。