

再生医療等製品とその競合技術の比較調査業務  
報告書概要説明用資料

平成31年3月

委託元：国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

委託先：株式会社NTTデータ経営研究所

# 内容

1. 調査概要
2. パーキンソン病
3. 心不全
4. 重症下肢虚血
5. 変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷
6. まとめ

# 1. 調査概要：背景・目的・調査内容

## 背景

- 再生医療安全性確保法及び医薬品医療機器法に基づき再生医療の実用化に向けた取り組みが大学・研究機関、企業等で積極的に進められている。
- 一方で、**再生医療等製品は医薬品に比べその製造・原価コストに課題があり、費用コストを上回る高いベネフィットが要求されるため、適切な研究・開発戦略の策定が極めて重要**である。

## 目的

- 選定された4疾患に対して、再生医療以外の医療技術（競合技術）を調査し、疾患毎に各技術の有用性、技術的限界、経済性を調査する。
- 研究者や企業が個々に開発する再生医療等製品の価値や対象疾患治療における位置づけを予測し、研究・開発の方向付けの一助**とする。

## 調査内容

- 対象疾患：パーキンソン病、心不全、重症下肢虚血、変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷
- 対象ステージ：前臨床以降（基礎的研究は調査対象外）
- 調査地域：日本、北米、欧州、アジア
- 調査方法：机上調査及び専門家ヒアリング（各疾患5-6名）

# 1. 調査概要：調査アプローチ

- 再生医療等製品の対象とする疾患グレードを絞り込んだ上で、競合技術を調査した
- 再生医療等製品及び競合技術のプロファイルを机上調査にてまとめたのち、専門家ヒアリングにて深堀、補足して、再生医療等製品の位置づけを考察した

	論点	アプローチ	主な調査リソース	アウトプット
事前調査	<b>1</b> 調査対象とする再生医療等製品は？ 机上調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内の臨床開発段階又は上市済みの再生医療等製品の調査</li> <li>製品のプロファイリング</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医学情報・医療情報 UMIN</li> <li>厚生労働省 再生医療等提供機関一覧</li> <li>その他公開情報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療等製品のファクトシート（机上調査）</li> </ul>
	<b>2</b> 対象となる疾患グレードは？ 机上調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療等製品の対象とする疾患グレード</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療ガイドライン</li> <li>その他公開情報</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再生医療等製品の対象疾患グレード（疾患別）</li> </ul>
本調査	<b>3</b> 競合となる製品・技術は？ 机上調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>②の疾患グレードにおける競合となる既存治療（効果、価格など）</li> <li>②の疾患グレードにおける新規治療の調査（効果、価格以外）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医学情報・医療情報 UMIN</li> <li>ClinicalTrial.gov</li> <li>EvaluatePharma</li> <li>PubMed等論文DB（論文）</li> <li>レセプトDB（MDV（株））</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>競合技術のファクトシート（机上調査）</li> </ul>
	<b>4</b> 新規治療の効果・費用は？また、既存治療として比較してどうか？ ヒアリング調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>新規治療の効果、費用のヒアリング</li> <li>既存治療および新規治療の総合的な比較評価（臨床医等にヒアリング）</li> <li>各技術のプロファイル作成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内の医師・研究者</li> <li>国内の製造販売元企業</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒアリングエビデンス</li> <li>技術プロファイル（個票）</li> </ul>
	<b>5</b> 再生医療等製品の位置づけは？ 整理・分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>③④を元に、再生医療等製品および競合技術を比較表にプロット</li> <li>再生医療等製品の位置づけを考察</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①～④</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>技術ポートフォリオ（比較表）</li> </ul>
整理・分析				

## 2. パーキンソン病：標準治療とアンメット・メディカル・ニーズ

### パーキンソン病の既存治療とその対象患者



### アンメット・メディカル・ニーズ

#### 【診断に対するニーズ】

- 受診時以外のオン・オフの把握及びオン・オフの客観的な把握が困難

#### 【治療に対するニーズ】

- LCIGの体外設置ポンプによる患者QOLの低下
- DBSに対する患者の抵抗感
- 非運動症状（主として認知症）の治療ニーズ

#### 【臨床医の観点】

- 可逆的な治療が選択しやすい

## 2. パーキンソン病：再生医療等製品と競合技術の比較

- iPS細胞由来の神経前駆細胞とES細胞由来の神経前駆細胞の臨床試験の選択基準を参考に、「進行期パーキンソン病患者」とした競合技術を選定した
- 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

比較項目	製品	胎児細胞移植（参考）	薬物治療 （進行期対象）	DAT		遺伝子治療	
				LCIG	DBS	AAV	EIAV
有効性	運動症状の改善	・ 60歳以下の症例において、オフ時UPDRS partIIIスコアを34%改善（C/C試験）	・ 一日平均オン時間を1.4時間延長（エンタカポン）	・ 一日平均オフ時間を4.6時間短縮（デュオドーパ）	<STN刺激> ・ オフ時UPDRSpartIIIスコアを32%改善 ・ L-ドパ投与を35%減量 <Gpi刺激> ・ オフ時UPDRSpartIIIスコアを34%改善 ・ L-ドパ投与を18%減量 ・ ジスキネジアを抑制	・ オフ時UPDRS partIIIスコアを36%改善（米国第I相試験）	・ オフ時UPDRS partIIIスコアが29%改善（英仏第II相試験）
	薬物投与の減量	・ 2例において、移植後18年以上に渡りL-ドパの投与無しで日常生活を送る（Lund試験）	-	-	<STN刺激のみ、術後6カ月時> ・ L-ドパ投与を35%減量	・ L-ドパ投与を13%減量	・ L-ドパ投与を13%減量
	効果の持続性	・ 2例において、移植後18年以上細胞が生着（Lund試験）	・ 1日に1回～複数回の投与が必要	・ 長期（52週～64週）にわたって効果が持続	・ 術後3年後でもUPDRS partIIIスコアの有意な改善を確認	・ 術後6年半後でもL-ドパの反応性を確認	・ 不明
安全性	副作用	・ 移植後15%の症例でジスキネジアを発現（C/C試験） ・ 移植後56%の症例でジスキネジアを発現（Tampa試験）	・ ジスキネジア、悪心、嘔吐	・ 悪性症候群、幻覚、錯乱、抑うつ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の悪化、	・ 術後合併症として、頭蓋骨内出血（1.8%）、感染（2.8%）、デバイストラブル：（0.4%）	・ 遺伝子導入に起因する有害事象は報告されていない	・ ジスキネジア、ウェアリング・オフの増大があったものの、試験薬及び手技に関連した重篤な有害イベントは報告されていない
	侵襲性	・ 定位脳手術（1回）	・ 経口投与	・ 胃瘻造設手術 ・ 体外ポンプの携帯（不明）	・ 定位脳手術（埋込時、交換時）	・ 定位脳手術（1回）	・ 定位脳手術（1回）
手技・費用	治療手技の簡便さ	・ 確立された外科手技	・ 症状により投与量・回数の調整が必要	（不明）	・ 確立された外科手技	・ 確立された外科手技	・ 確立された外科手技
	価格・費用	（未定）	・ 確定診断から5年以降の5年間で合計約280万円	・ 薬剤費用約550万円/年 ・ 手術費用約11万円	・ 入院から退院までの平均費用は約380万円	（未定）	（未定）

## 2. パーキンソン病：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

### 競合技術との比較

#### 有効性

- 競合技術（薬物治療、LCIG、DBS、遺伝子治療）はいずれも運動症状を有意に改善
- 胎児細胞移植（参考）はUPDRS運動スコアを34%改善
- 薬物治療以外の競合技術は薬物投与量の抑制効果あり
- 胎児細胞移植（参考）においてもL-ドパが不要になった事例の報告あり

#### 安全性

- 薬物治療（L-ドパ）：長期投与によるウェアリングオフやジスキネジア
- LCIG：デバイスに起因する感染症等があるが一時的であり重篤度は低い。体外ポンプによるQOL低下
- DBS：デバイスに起因する感染症等があるが一時的であり重篤度は低い。MRI検査に制限が生じる
- 遺伝子治療：重大な副作用報告はない
- 胎児細胞移植（参考）：ドパミン神経以外の細胞の混入によるジスキネジアが生じる

#### 手技・工程・費用

- 再生医療、競合技術とも、施術する医療者による有効性・安全性の変動は小さいと考えられる
- 薬物治療：5年間で280万円
- LCIG：手術+機器11万円、薬剤費最大550万円/年
- DBS：設置時の費用380万円（入院費含む）、20年間の総費用1,168万円（充電式）

### 再生医療等製品の目指すべき姿

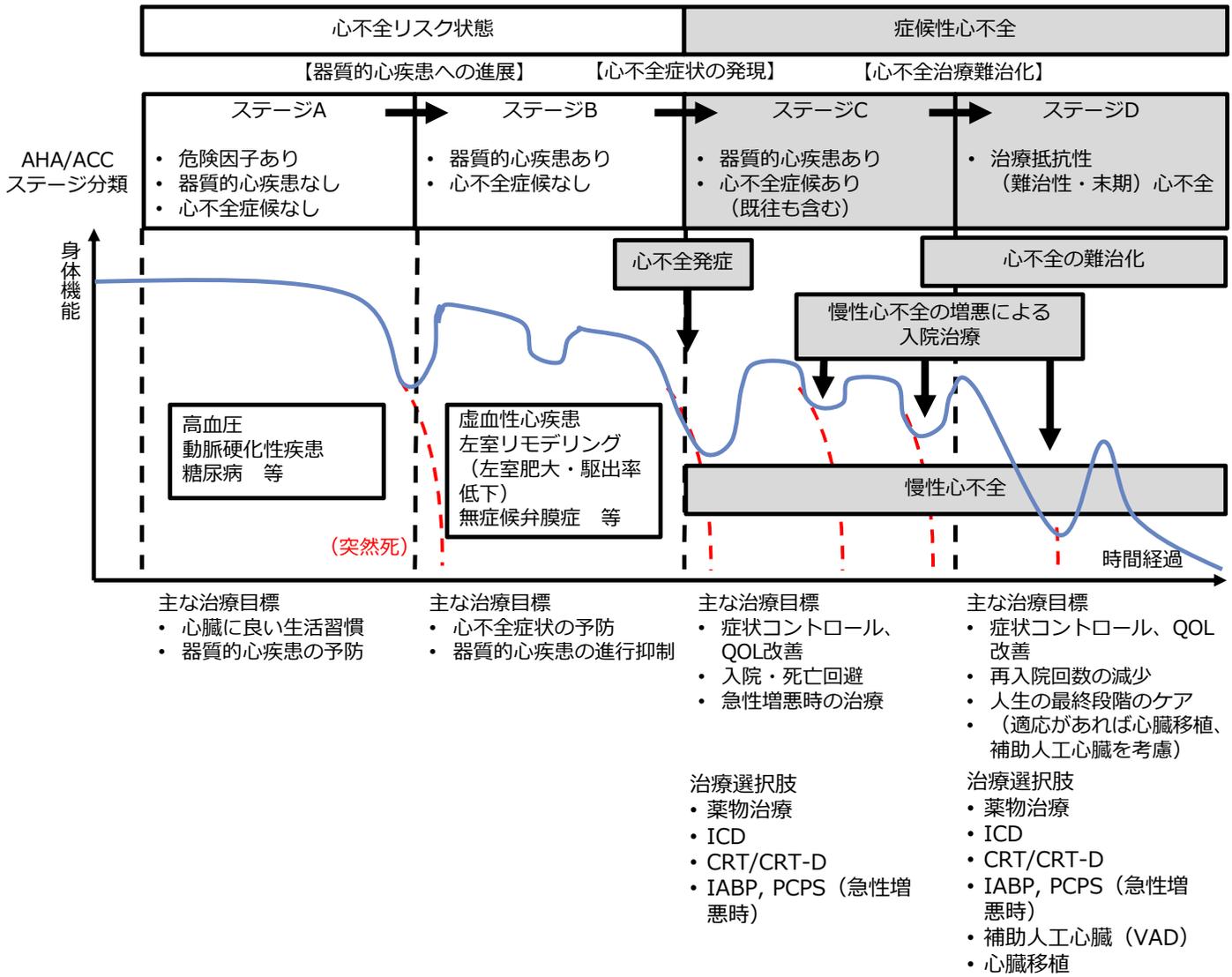
- ドパミン神経細胞を補充し、ドパミン量を生理的にコントロールできる生体環境を作る
- 病状進行を止める、症状を巻き戻すといった根本的な効果を期待
- iPS細胞、ES細胞由来の神経前駆細胞による治療が胎児細胞移植と同等の有効性を示すかが注目される
- 京都大学のiPS細胞ではセルソーターによってドパミン神経細胞を選別。ジスキネジアの問題を解決する可能性
- 充電式DBSの長期費用1,168万円をベンチマークとすると、再生医療の初期費用は少なくとも1,168万円未満を目指すべきではないか（再生医療実施後の薬物治療にかかる費用については、薬物投与量の減少効果が未定であることから考慮しない）
- 将来的には介護費用や介護者のインフォーマルコストも含めた比較検討が必要

### 再生医療によって期待される治療体系

- 薬物治療は再生医療と必ずしも競合するものではなく、細胞の生着率を高める、副作用を抑制するなどの補助治療法となることが期待される。再生医療単独ではなく、薬物治療等の複数の医療技術を組み合わせた最適な治療体系が実現されることが期待される
- 症状進行を遅らせる効果が見られれば、将来的にはハネムーン期患者に適応を拡大することが期待される

# 3. 心不全：標準治療とアンメット・メディカル・ニーズ

## 心不全の臨床経過の概念図\*と治療法



## アンメット・メディカル・ニーズ

### 【高い死亡率】

- ・年間約8万人が心不全で死亡。重大な死因の一つ

### 【早期ステージにおける予防・治療】

- ・臨床経過の予測が困難であり、早期ステージにおける予防・治療が重要であるにもかかわらず実践されにくい

### 【心臓移植におけるニーズ】

- ・待機患者数 (700人超) を大幅に下回る実施件数 (年間50件程度)
- ・長期にわたる待機期間

### 【植込み型VADにおけるニーズ】

- ・感染症・血栓症のリスク
- ・事故やデバイスの不具合

\* 出所：厚生労働省「脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方について」(2017)

### 3. 心不全：再生医療等製品と競合技術の比較 1/2

- 国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、「ステージCに相当し、心臓移植やVADの装着の検討には至っていない心不全」を対象とした競合技術（急性増悪時の治療技術を除く）を選定した
- 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

製品 比較項目		再生医療等製品				競合技術		
		ハートシート	MyoCell	心臓内幹細胞/ JRM-001	lxmyocel-T	薬物治療	植込み型除細動器	心室再同期療法
有効性	心機能の改善	・ LVEF改善あり (単腕試験)	・ LVEF改善あり (比較試験、有意差不明)	・ 心室駆出率改善あり (比較試験、 p<0.001)	・ LVEF改善なし	-	-	-
	運動耐容能の改善	・ 6分間歩行距離改善あり ・ NYHA改善あり (単腕試験)	・ 6分間歩行距離改善あり ・ NYHA改善あり (比較試験、有意差不明)	・ データなし	・ 6分間歩行距離改善あり ・ NYHA改善あり (比較試験、p<0.05)	-	-	-
	死亡・入院・MACEのリスクの低下	・ データなし	・ データなし	・ 2年後時点で、治療群と対象群において生存率の差はなかったが、HFrEFの症例においては、治療群は対照群よりも有意に低い死亡率を示した (p=0.038)。 ・ 治療群は、遅発性不全 (p=0.022)、有害事象 (p=0.013)、カテーテル介入 (p=0.005) が対象群より有意に少なかった。	・ 複合心血管イベント (全死亡、心血管入院、救命救急室搬送) の低下 (比較試験、リスク比0.63 p=0.0344)	<ACE阻害薬> ・ 死亡率の低下 (比較試験、27%のリスク低下 p=0.003) <β遮断薬> ・ 死亡率の低下 (比較試験、65%のリスク低下 p<0.001) ・ 死亡+入院の低下 (比較試験、38%のリスク低下 p<0.001)	・ 死亡率の低下 (比較試験、23%のリスク低下 p=0.007)	・ 死亡率の低下 (比較試験、HR 0.64 p<0.001) ・ 死亡+入院の低下 (比較試験 HR 0.63 p<0.001)

### 3. 心不全：再生医療等製品と競合技術の比較 2/2

- ・ 国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、「ステージCに相当し、心臓移植やVADの装着の検討には至っていない心不全」を対象とした競合技術（急性増悪時の治療技術を除く）を選定した
- ・ 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

製品		再生医療等製品				競合技術		
		ハートシート	MyoCell	JRM-001	Ixmyocel-T	薬物治療	植込み型除細動器	心室再同期療法
安全性	合併症・有害事象	・ 心不全の悪化	・ 心不全の悪化 ・ 心室性頻脈	・ 投与日のTn-I上昇 ・ 投与日のTn-T上昇	・ 対照群との差なし	<ACE阻害薬> ・ 空咳、高カリウム血症、血圧低下等 <β遮断薬> ・ 血圧低下、徐脈、眩暈等	・ 感染症、血腫、血栓塞栓症、リード不具合等	・ リード脱落、冠状静脈洞解離、ポケット浸食、気胸、デバイス関連感染等
	侵襲性	・ 骨格筋採取が必要 ・ 開胸手術で移植	・ 骨格筋採取が必要 ・ カテーテル投与	・ 予定されている手術時に採取 ・ カテーテル投与（全身麻酔）	・ 骨髄採取（50ml） ・ カテーテル投与	・ ACE阻害薬、β遮断薬、利尿薬はいずれも1日1～2回経口投与	・ 全身麻酔または局所麻酔下で皮下に設置	・ 全身麻酔または局所麻酔下で皮下に設置
手技・工程・費用	治療手技の簡便さ	・ 採取～移植7週間 ・ 開胸手術で移植	・ 採取～移植期間不明 ・ カテーテル投与	・ 採取～投与1カ月 ・ カテーテル投与（全身麻酔）	・ 採取～移植約14日間 ・ カテーテル投与	・ ACE阻害薬、β遮断薬、利尿薬はいずれも1日1～2回経口投与	・ 認定施設のみで実施可能 ・ 数年に1度バッテリー消耗による交換を要する	・ 認定施設のみで実施可能 ・ 数年に1度バッテリー消耗による交換を要する
	価格・費用	・ 1,476万円	(未定)	(未定)	(未定)	・ ACE阻害薬11,607円/年 ・ β遮断薬約6,643円/年 ・ 診断後5年間の総医療費の一人当たり平均約312万円	・ 機材価格292万円～306万円	・ 機材価格（CRT）135万円～167万円 ・ 機材価格（CRT-D）363万円～460万円

# 3. 心不全：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

## 競合技術との比較

### 有効性

- 薬物治療、ICD、CRT/CRT-Dのいずれも、死亡、入院、MACE等のリスクを既存治療と比較して20%以上有意に減少
- Ixmyelocel-TがMACEのリスクを対象群に対して34%減少
- その他の再生医療等製品は心機能及び運動耐容能の改善データあり

### 安全性

- ICD、CRT/CRT-D：感染症、機材の不具合・脱落。設置は局所麻酔または全身麻酔で行われるが、皮下ポケットへの設置であり侵襲性は比較的小さい
- 再生医療等製品：比較対象としたものはいずれも自家組織由来であるため組織採取を要する。投与時の侵襲性については、Ixmyelocel-Tはカテーテル投与である一方、ハートシートは開胸手術を要する

### 手技・工程・費用

- ICD、CRT/CRT-D：数年に一度、バッテリー消耗による交換を要する
- シート状の再生医療等製品はシート化工程を要するために作製期間が長く、高度
- 薬物治療：5年間で312万円
- ICD：292～306万円（機材本体のみ）
- CRT：135～167万円（機材本体のみ）  
CRT-D：363～460万円）機材本体のみ）
- ハートシート：1,476万円

## 再生医療等製品の目指すべき姿

- 死亡、入院、MACE等のイベントリスクの低下を示すことが望ましい
- 現在の標準治療をベンチマークにすると、既存治療に対して死亡、入院、MACE等のイベントリスクの低下20%以上が参考値となる

- カテーテル投与や、静脈注射等によって投与される再生医療等製品にはさらなる研究・開発の余地がある

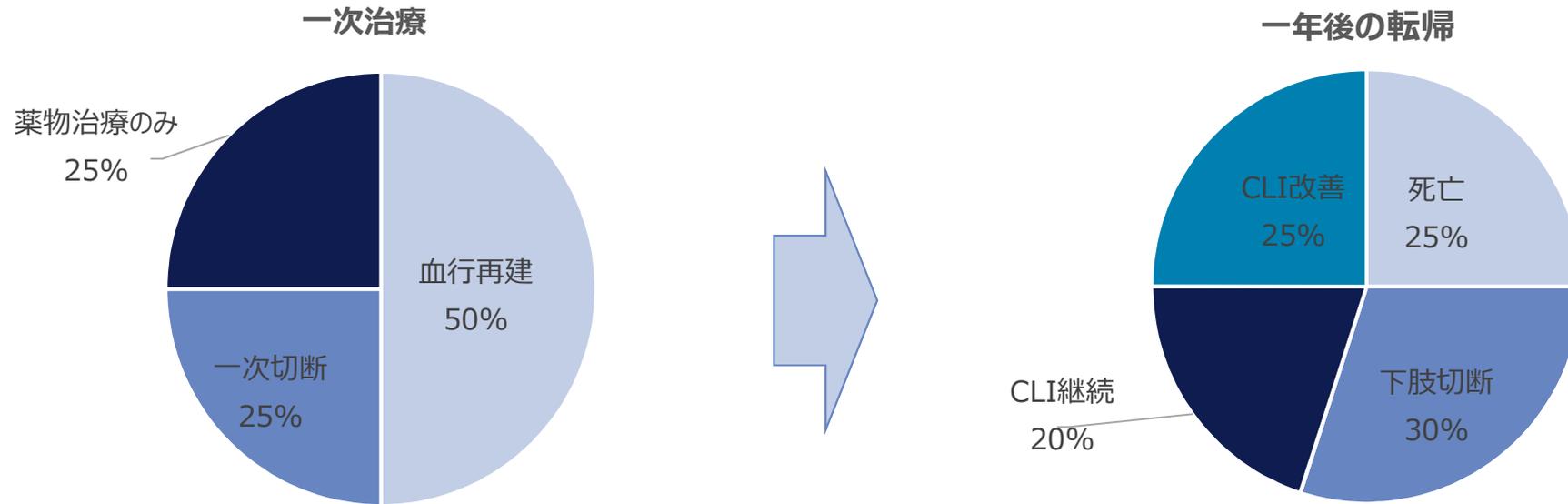
- 早期の心不全に対して再生医療が行われる場合、既存治療に対して死亡リスクを20～30%低下させたICD、CRT、CRT-Dの費用が最大460万円であることは指標となる
- 今後、医療経済学的分析に基づく比較を行い、再生医療の価格を設定することが可能となる

## 再生医療によって期待される治療体系

- 手術等による侵襲をできる限り軽減した上で、VADや心臓移植への移行を回避することや、ステージDの心不全患者における心機能を改善することが期待される
- 薬物治療、ICD、CRT/CRT-Dとの併用でステージCの心不全患者におけるベネフィットを示すことも期待される

# 4. 重症下肢虚血：標準治療とアンメット・メディカル・ニーズ

## 重症下肢虚血の一次治療と転帰\*



## アンメット・メディカル・ニーズ

### 【高い死亡率、下肢切断率】

- 重症下肢虚血発症1年後の死亡率は25%、下肢大切断率は30%

### 【血行再建不適合の治療選択肢】

- 半数の患者は血行再建が不適合であり、その場合には治療選択肢がなく保存的治療のみが行われる

### 【糖尿病を有する患者におけるニーズ】

- 我が国の重症下肢虚血患者には糖尿病を有する患者や透析例が多く、これらの患者ではより末梢の動脈に病変が出やすい
- 膝下動脈領域の病変に対しても血管内治療が行われるようになってきているものの、依然として血行再建が困難な領域である

\* 出所：Norgren L, Hiatt WR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007; 45 (Suppl S): S5-S67.

# 4. 重症下肢虚血：再生医療等製品と競合技術の比較

- 国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、「閉塞性動脈硬化症による重症下肢虚血で、血行再建が不適応または無効の患者」を対象とした競合技術を選定した
- 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

比較項目		再生医療等製品			競合技術	
		自己骨髄由来単核球	CLBS12	自己末梢血由来単核球	保存的治療	コラテジェン
有効性	症状の改善	<ul style="list-style-type: none"> <li>疼痛改善あり</li> <li>潰瘍縮小あり (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>疼痛改善あり (比較試験、有意差なし)</li> <li>潰瘍縮小なし</li> <li>Rutherford改善なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>疼痛改善あり</li> <li>潰瘍縮小あり (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>疼痛緩和率29.6% (1-12カ月)</li> <li>潰瘍治癒率44.4% (3週-6カ月) (メタ解析)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>潰瘍完全閉鎖率50% (単腕試験)</li> </ul>
	下肢切断の回避	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;救肢率&gt;</li> <li>1年後78.7%</li> <li>5年後74.0%</li> <li>10年後70.1% (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;下肢切断回避率&gt;</li> <li>12カ月後68.7%</li> <li>&lt;大切断回避率&gt;</li> <li>12カ月後68.7% (比較試験、有意差なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;救肢率&gt;</li> <li>全期間82.1% (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;救肢率&gt;</li> <li>73.9% (1-12カ月) (メタ解析)</li> </ul>	-データなし
	死亡の回避	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;生存率&gt;</li> <li>1年後92.0%</li> <li>5年後75.4%</li> <li>10年後46.6% (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;下肢切断回避生存率&gt;</li> <li>対照群と有意差あり (p=0.013)</li> <li>&lt;大切断回避生存率&gt;</li> <li>対照群と有意差なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;生存率&gt;</li> <li>2年後67.3%</li> <li>3年後45.7% (単腕試験)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;心血管死亡回避率&gt;</li> <li>97.4% (2-7カ月) (メタ解析)</li> </ul>	・データなし
安全性	合併症・有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>全有害事象16.7%</li> <li>MACE (死亡、非致死的心筋梗塞、非代償性心不全、脳卒中) 6.0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>動員中の血圧低下、重症下肢虚血の悪化、トロポニン、CK-MB、CK上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MACE (定義不明) 42.9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(処置による)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>187例中、因果関係が否定できない胃腺癌、結腸癌、胃癌、膵癌、前立腺癌、食道扁平上皮癌、子宮平滑筋肉腫が各1例</li> </ul>
	侵襲性	<ul style="list-style-type: none"> <li>全身麻酔下での骨髄採取 (600ml) が必要</li> <li>全身麻酔下で約120箇所筋肉注射</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF5日間</li> <li>腰椎麻酔下で約20箇所筋肉注射</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>末梢血アフェレシス</li> <li>適切な麻酔下で患部に筋肉注射</li> <li>2週間後に2回目投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(処置による)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患部8箇所筋肉注射</li> <li>4週間間隔で2~3回投与</li> </ul>
工程・手技・費用	治療手技の簡便さ	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄採取と投与は同日</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF投与~移植約1週間</li> <li>要入院</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>アフェレシスと投与は同日</li> <li>2週間で2回投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(処置による)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療期間4~8週間</li> </ul>
	価格・費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>約30万円 (本治療のみの費用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(未定)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(未定)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>算出不可能 (限定的と想定される)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(未定) (先進医療時は約200万円)</li> </ul>

# 4. 重症下肢虚血：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

## 競合技術との比較

### 有効性

- 再生医療等製品、保存的治療、コラテジェンのいずれも疼痛改善、潰瘍縮小・潰瘍治癒、救肢率、生存率のデータ（のいずれか）を示している
- 治療選択肢がない患者を対象とする試験であるため単腕試験が多い

### 安全性

- 自己骨髄由来単核球、自己末梢血由来単核球：治療に起因する有害事象のデータは示されていない
- CLBS12：G-CSFによる動員や筋肉注射に起因すると考えられる有害事象（血圧低下、重症下肢虚血の悪化）
- コラテジェン：治療との因果関係が否定できない癌
- 再生医療等製品：採取及び投与による侵襲性あり（骨髄採取、採血、麻酔など）

### 手技・工程・費用

- 自己骨髄由来単核球：1回投与、30万円（及び入院費）
- 自己末梢血由来単核球：2週間間隔2回投与、費用未定
- コラテジェン：4週間間隔で2～3回投与、費用未定
- 保存的療法：費用は限定的と考えられる

## 再生医療等製品の目指すべき姿

- 対象患者を明確に設定した臨床試験において、客観的な評価指標（創傷・疼痛の改善、血行回復の指標など）にて有効性を示すことが望まれる

- 全身状態が悪い、もしくは生命予後予測が短い患者においては侵襲性の高い治療法は避けられるため、再生医療においても、骨髄採取、採血の量や麻酔の方法のさらなる改善が望まれる

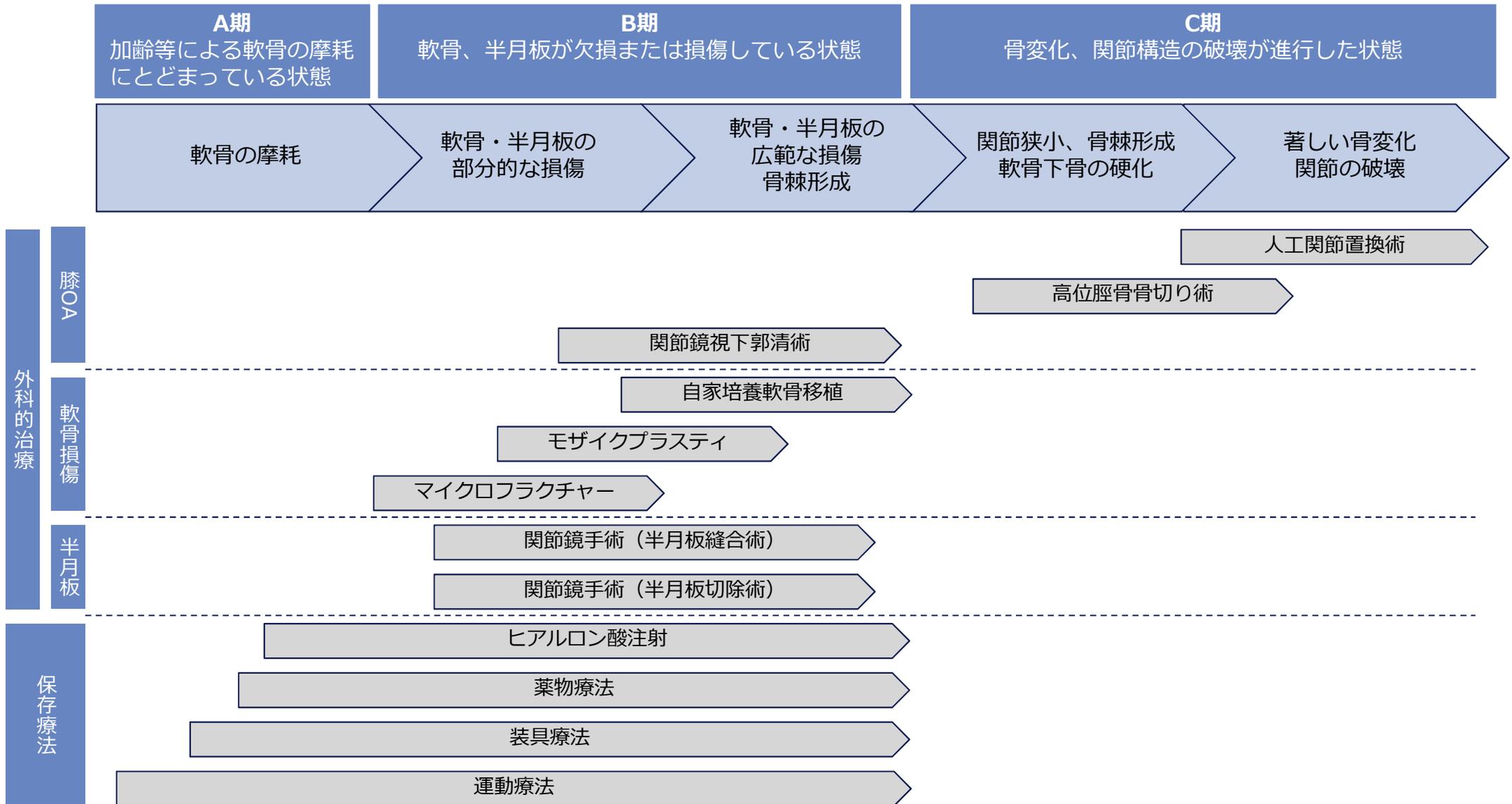
- 治療選択肢がない患者に対する新たな治療法であるため、適切な費用を設定することは困難
- 間もなく保険償還されるコラテジェンの価格は一つの指標となる
- 医療経済学的な観点では、重症下肢虚血の患者の生命予後は一般的に短いことを考慮した価格の設定が必要

## 再生医療によって期待される治療体系

- 血管内治療のデバイスの改良により血行再建の適応範囲が拡大されてきたことを考慮し、将来のアンメット・メディカル・ニーズに対して再生医療が新たな治療法を提供することが期待される
- 血行再建が不適応または無効の患者を客観的な指標で明確化し、その患者に対して再生医療がベネフィットを示すことが期待される

# 5. 膝OA・膝軟骨損傷・半月板損傷：標準治療

膝関連疾患の病態と治療体系の概念図



# 5. 膝OA・膝軟骨損傷・半月板損傷：アンメット・メディカル・ニーズ

## a. 変形性膝関節症

---

### 【早期診断のニーズ】

- ・ 国内の潜在患者3,000万人に対して自覚症状のある患者は1,000万人。未診断の患者が多く存在すると推測
- ・ 症状を訴えて受診するときには既に病期が進行していることがある

### 【B期の診断・治療におけるニーズ】

- ・ B期（軟骨・半月板に欠損または損傷しているものの骨変化や関節構造の破壊には至っていない状態）の患者の大半が保存療法のみで治療されていると推測される
- ・ X線診断ではB期の膝OAを的確に診断することが困難

### 【C期の治療におけるニーズ】

- ・ 人工関節置換術は60代以降に行われることが多く、高位脛骨骨切り術の実施は少ない（人工関節置換術7.7万件に対して高位脛骨骨切り術は6,700件）
- ・ そのため、50代未満の中年層の患者における治療選択肢が限定的

## b. 膝軟骨損傷

---

### 【有効性と侵襲性のニーズ】

- ・ マイクロフラクチャーは手技が比較的簡便であるが、長期の治療効果に課題
- ・ モザイクプラスティは長期的な治療成績が比較的良好だが、自己組織を採取する必要があるため適応できる欠損サイズに限界あり
- ・ 自家培養軟骨移植は採取と移植の2回の手術が必要であり、患者・医師双方にとって負担となっている

## c. 半月板損傷

---

### 【半月板切除術におけるニーズ】

- ・ 半月板縫合術は半月板を温存できるため好ましい治療選択肢であるが、適応例が限られることに加えて、縫合後の再断裂リスクが高いという課題がある
- ・ 半月板切除術では、半月板の面積が縮小するため軟骨への負荷を増大しやすく、膝OAのリスクを高める要因となる

# 5-a. 膝OA：再生医療等製品と競合技術の比較

- ・ 国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、「C期（骨変化や関節構造の破壊が進行した状態）」を対象とした競合技術を選定した
- ・ 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

製品 比較項目		再生医療等製品		競合技術	
		RMSC法 (骨切り術+自己細胞シート)	遺伝子治療 (例：Invossa)	高位脛骨骨切り術	人工関節置換術
有効性	臨床効果 (機能スコア)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ KOOSの各サブスコア 30ポイント以上の改善 (36カ月後)</li> <li>・ Lysholmスコア 約40ポイントの改善 (36カ月後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IKDCスコア 23.3ポイント改善 (24カ月後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IKDCスコア 16.8ポイント改善 (12.4カ月後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IKDCスコア 12.99ポイント改善5 (80.9カ月後) (NexGen LPS-flex)</li> </ul>
	軟骨修復効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟骨修復効果あり (硝子軟骨)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟骨修復効果あり (動物実験では硝子軟骨様)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟骨修復効果あり (線維軟骨)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟骨修復効果なし</li> </ul>
安全性	有害事象・副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な有害事象の報告なし</li> <li>・ 疼痛、白血球増加、CRP上昇、腫脹、発熱 (高位脛骨骨切り術又は前十字靭帯再建術に関連)</li> <li>・ ウシ胎児血清使用、抗生剤使用、感染のリスクあり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 関節の炎症、関節痛、関節滲出液等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術部位感染率1~5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術部位感染率1.36%</li> </ul>
	侵襲性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術</li> <li>・ 自身の軟骨採取が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 関節内単回注射</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 手術</li> <li>・ 膝関節の置き換えが必要 (保存不可)</li> </ul>
手技・工程・費用	治療手技の簡便さ	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 約30日の入院</li> <li>・ 細胞シートの製造が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入院不要</li> <li>・ 遺伝子導入細胞の作製が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 約3~4週間の入院</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平均30.93日の入院</li> <li>・ 再置換の手術に大きな手間</li> </ul>
	価格・費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 約400万円 (先進医療に係る費用)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 600万ウォン (約60万円)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 22万6,800円 (骨切り術 (下腿) の保険償還額)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平均約197万円 (入院から退院まで)</li> <li>・ 37万6,900円 (人工関節置換術 (膝) の保険償還額)</li> </ul>

# 5-a. 膝OA：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

## 競合技術との比較

### 有効性

- 高位脛骨骨切り術：IKDC16.8ポイント改善、線維軟骨による修復
- 人工関節置換術：IKDC12.99ポイント改善、軟骨再生は期待されない
- RMSC法：KOOS各サブスコア30ポイント以上、Lysholmスコア約40ポイント改善、硝子軟骨での修復
- Invossa：IKDC23.3ポイント改善、硝子軟骨様組織での修復

### 安全性

- 高位脛骨骨切り術：手術部位感染1～5%、膝を大きく展開しての手術
- 人工関節置換術：手術部位感染1.36%、侵襲性高い
- RMSC法：重篤な有害事象の報告はない。膝を大きく展開しての手術に加えて組織採取あり
- Invossa：関節の炎症、関節痛及び関節滲出液の副作用。関節内注射による投与

### 手技・工程・費用

- 高位脛骨骨切り術、人工関節置換術、RMSC法のいずれも約1カ月の入院を要する
- RMSC法：細胞シートの製造工程が必要
- Invossa：ex-vivoの遺伝子導入を要するが投与に際する入院は不要
- RMSC法は先進医療下で約400万円であり他と比較して高額

## 再生医療等製品の目指すべき姿

- 中年層への使用を前提とした場合、疼痛スコアや関節機能スコアの短期的な改善だけではなく、長期の有効性指標（人工関節置換術への移行度等や長期の関節機能の回復）のデータを構築することが望まれる

- RMSC法については、他家由来の細胞を用いるなど、組織採取にかかる侵襲性が低減されると望ましい

- 60歳以上の患者においては人工関節置換術の満足度が相対的に高いことに加えて、寿命の観点からも高額な治療の費用対効果は低くなるが、60代未満の患者であれば、高額な治療に対しても費用対効果が期待される

## 再生医療によって期待される治療体系

- RMSC法は、現在あまり治療選択肢のない60代未満の中年層のC期膝OA患者に対してより有望な治療選択肢となると考えられる（60代以上のC期の膝OAにおいては人工関節置換術の満足度が相対的に高い）
- B期の膝OAへの診断・治療のアンメット・メディカル・ニーズに対しても再生医療の開発が望まれる（ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングはジャックの適応を二次性膝OAに拡大する治験計画届をPMDAに提出している）

# 5-b. 膝軟骨損傷：再生医療等製品と競合技術の比較

- ・国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、対象患者を限定せず、膝軟骨損傷全般を対象とした競合技術を選定した
- ・臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

製品 比較項目		再生医療等製品	競合技術		
		培養軟骨移植術 (ジャック)	マイクロフラクチャー	モザイクプラスティ	軟骨スキャフォールド (生体材料) 移植 (MaioRegen)
有効性	臨床効果 (機能スコア)	・ Lysholmスコア 63.0 (術前) から86.4 (術後1年) に改善	・ Lysholmスコア 38.4 (術前) から55.2 (術後6.7年) に改善	・ Lysholm スコア 49 (術前) から72 (術後5~9年) に改善	・ Lysholm スコア 49.7 (術前) から86.6 (術後2年) に改善
	軟骨修復効果 (画像評価)	・ MOCART : 13.2 (術前) から62.5 (術後1年) に改善 ・ 軟骨修復効果は不明 (Carticelは硝子軟骨様修復)	・ MOCART : 39.4ポイント改善 (術後88カ月後) ・ 線維軟骨で修復	・ MOCART : 41.2ポイント改善 (術後88カ月後) ・ 硝子軟骨で修復	・ MOCART : 改善なし (術後2.5年後) ・ 動物実験では硝子軟骨様で修復
安全性	有害事象・副作用	33 例中 ・ 適用部位疼痛3 件 ・ 移植片剥離2件 ・ 関節可動域低下2件 ・ 処置後腫脹2件 ・ 移植片肥大1 件 ・ 自殺企図1 件 ・ 抑うつ症状1 件	・ 関節痛 (63.9%) ・ 関節腫脹 (5.6%) ・ 関節滲出液 (5.6%) ・ 処置痛 (5.6%)	・ 有痛性の関節血種 (36 /831例) ・ 深部感染 (4 /831例)	・ 疼痛 ・ 関節の癒着/不安定性 ・ 炎症 ・ 発熱 ・ 腫れ ・ 関節炎
	侵襲性	・ 関節鏡下 (採取時)、切開 (移植時) ・ 自身の軟骨採取が必要 (侵襲の機会が2回発生)	・ 関節鏡下かつ膝の切開が不要 ・ 自身の軟骨採取が不要	・ 関節鏡下、損傷の大きさ次第で小切開 ・ 自身の軟骨採取が必要 ドナー部位に欠損部形成	自身の軟骨採取が不要
手技・工程・費用	治療手技の簡便さ	・ 平均61.71日 (1回目の入院から2回目の入院の退院日までの日数) ・ 手術2回 ・ 形状加工が必要 ・ スポーツ復帰まで18.9か月	・ 平均28.8日の入院 ・ 手術1回 ・ スポーツ復帰まで6.9か月	・ 平均32.36日の入院 ・ 手術1回 ・ 形状加工 (凹凸、曲率整合) が必要 ・ スポーツ復帰まで12.9か月	・ 約30日の入院と推定 ・ 手術1回 ・ 形状加工が必要
	価格・費用	・ 平均約442万円 (1回目の入院から2回目の入院の退院日まで)	・ 平均約124万円 (入院から退院まで)	・ 平均約139万円 (入院から退院まで)	・ 不明 (マイクロフラクチャーの費用に材料費が上乗せされると推定される) (グンゼのCHONDROVEILは10万円程度/1枚 (3cm×3cm) )

# 5-b. 膝軟骨損傷：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

## 競合技術との比較

### 有効性

- 培養軟骨移植術、モザイクプラスティ、軟骨スキャフォールド移植術のいずれもLysholmスコアを20ポイント以上改善したが、マイクロフラクチャーは術後長期（6.7年）の成績で約17ポイントの改善
- マイクロフラクチャーは線維軟骨による修復、モザイクプラスティは硝子軟骨による修復
- 培養軟骨移植術は高いMOCARTスコアの改善を示したが、軟骨スキャフォールド移植では改善が認められず

### 安全性

- 培養軟骨移植術：適用部位の疼痛や移植片剥離の有害事象。手術時は膝の切開が必要
- マイクロフラクチャー：関節痛、処置痛の有害事象。関節鏡下の手術
- モザイクプラスティ：有痛性の関節血腫や深部感染の有害事象。組織採取量が培養軟骨移植術より多い

### 手技・工程・費用

- いずれの技術も1～2カ月の入院を要するが、自家培養軟骨移植術は2回の入院・手術が必要
- 自家培養軟骨移植術、軟骨スキャフォールド移植術は複雑な製造工程を有する
- 自家培養軟骨移植術はスポーツ復帰までの期間が18.9カ月と最長
- 自家培養軟骨移植術（ジャック）：約442万円、マイクロフラクチャー・モザイクプラスティ：130万円前後

## 再生医療等製品の目指すべき姿

- 二次性膝OAへの進行を抑制することを示す長期の有効性のデータを構築することが望ましい

- 低侵襲化での軟骨細胞移植（オリンパスRMS）、磁気ターゲティングによる関節鏡下投与技術（広島大学）が国内で研究・開発されているほか、採取工程が不要な他家細胞による治療技術の研究・開発も進められており、再生医療の低侵襲化が期待される

- 再生医療の長期の有効性エビデンスが確立されれば、再生医療の費用対効果が競合技術に匹敵する可能性がある

## 再生医療によって期待される治療体系

- 自家培養軟骨移植はモザイクプラスティよりも大きい欠損に対応でき、組織採取部位が小さくて済むという既存治療に対する利点を有する
- 再生医療により二次性膝OAへの進行が抑制されることが期待される

# 5-c. 半月板損傷：再生医療等製品と競合技術の比較

- ・ 国内外の再生医療等製品の対象患者を参考に、半月板縫合術及び半月板切除術が対象となる半月板損傷患者を対象とした競合技術を選定した
- ・ 臨床データがある再生医療等製品と競合技術のデータを比較した

製品 比較項目		再生医療等製品	競合技術			
		形成的修復術＋ 自己滑膜幹細胞移植	半月板切除術	半月板縫合術	半月板スキャフォールド	
					コラーゲン半月板補填剤 (日本・先進医療)	半月板スキャフォールド (海外・Actifit)
有効性	臨床効果 (機能スコア)	・ 不明	・ Lysholm スコア 60.2 (術前) から82.2 (術 後12カ月) に改善	・ Lysholmスコア 61.19 (術前) から79.75 (術後6カ月) に改善	・ 不明	・ Lysholmスコア 60.1 (術前) から80.7 (術 後24カ月) に改善
	半月板温存 ・ 組織修復効果	・ 温存可能 ・ 組織修復可 (滑膜幹細胞の 増殖・軟骨分化能)	・ 温存不可 ・ 組織修復不可	・ 温存可能 ・ 再断裂や逸脱のリスクがあ り、半月板切除術に至る可 能性がある	・ 温存可能 ・ 組織修復可 (足場を起点と して組織修復反応を誘導)	・ 温存可能 ・ 組織修復可 (足場を起点と して組織修復反応を誘導)
安全性	有害事象・副作用	・ CRP高値 ・ 関節水腫 ・ 関節熱感 ・ リンパ球高値	・ 稀であるが、肺塞栓症及び 感染症を含む重篤な合併症 のリスク	・ 再断裂による再手術の確率 が約30%	・ 移植部位の炎症、感染、組 織癒着及び関節拘縮、関節 血腫等の有害事象の発生リ スク	・ 再手術 (治療失敗) 9/52例 (17.3%) (内側半月板欠陥3例) (外側半月板欠陥6例)
	侵襲性	・ 関節鏡下 (採取時、移植 時) ・ 自身の滑膜採取が必要 ・ (侵襲の機会が2回発生)	・ 関節鏡下	・ 関節鏡下	・ 関節鏡下	・ 関節鏡下
手技・ 工程・ 費用	治療手技の簡便さ	・ 手術2回 ・ 培養に2週間 ・ 数日で退院可	・ 手術1回 ・ 平均13.78日の入院	・ 手術1回 ・ 平均13.78日の入院	・ 手術1回 ・ 素材が必要 ・ 形状加工の必要あり ・ 平均32.5日の入院	・ 手術1回 ・ 素材が必要 ・ 形状加工の必要あり
	価格・費用	・ 未定 (縫合術に、細胞加工 分のコストの上乗せが想 定)	・ 平均約77万円 (入院から退 院まで)	・ 平均約77万円 (入院から退 院まで)	・ 約120万円 (総費用)	・ 2,000ユーロ (約25万円)

# 5-c. 半月板損傷：再生医療の位置づけ・目指すべき姿

## 競合技術との比較

### 有効性

- 半月板切除術、半月板縫合術、半月板スキャフォールド製品はいずれもLysholmスコアを20ポイント程度改善している
- 形成的修復術+自己滑膜幹細胞移植、半月板スキャフォールドでは半月板の温存が可能
- 半月板縫合術では半月板の温存が可能であるが長期の有効性には課題
- 半月板切除術では半月板を完全に温存することができない

### 安全性

- 形成的修復術+自己滑膜幹細胞移植：関節水腫、関節熱感。自己の軟骨採取のため手術が2回必要であり、高侵襲
- 半月板縫合術、半月板スキャフォールド：再手術率が約30%、17.3%
- 半月板切除術：稀ではあるが肺塞栓症や感染症のリスクが報告されている

### 手技・工程・費用

- 形成的修復術+自己滑膜幹細胞移植：2回の入院を要するが、いずれも数日で退院可能
- 半月板スキャフォールド：形状加工したものを移植する技術であるため製造工程は複雑
- 半月板縫合術・半月板切除術：約80万円
- 半月板スキャフォールド：国内約120万円（先進医療、総費用）、海外約25万円

## 再生医療等製品の目指すべき姿

- 半月板スキャフォールドについて、再手術の発生率や二次性膝OAへの移行など長期の治療成績は得られていない。再生医療が競合優位性をもつためには長期の有効性のデータを構築していくことが望ましい

- 半月板スキャフォールドとの比較において、再生医療は手技の簡便化が求められる

- 国内の半月板スキャフォールド製品の費用120万円（先進医療における費用）が指標となりうる

## 再生医療によって期待される治療体系

- 現在、40代以上の患者では8割以上が半月板切除術で治療されており、二次性OAのリスクを増加させている。再生医療により二次性膝OAへの進行が抑制されることが期待される

# 6. まとめ：再生医療等製品の研究・開発の戦略構築スキーム

ステップ	概要	考慮すべき点
1 対象疾患の選定	<ul style="list-style-type: none"><li>再生医療等製品の特性に基づき、研究・開発の対象とする疾患を選定する。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>研究・開発しようとする再生医療等製品の科学的特性はその疾患の治療に有用か？</li></ul>
2 対象患者の選定	<ul style="list-style-type: none"><li>対象疾患において、再生医療等製品が特に有用であると考えられる対象患者を選定する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>対象疾患の標準治療とアンメット・メディカル・ニーズは何か？</li><li>対象患者の人数はどの程度の規模か？</li></ul>
3 競合状況の分析	<ul style="list-style-type: none"><li>競合技術（同じ患者を対象とする既存治療、開発品）の特性（開発段階、有効性、安全性、投与方法、価格等）を調査・分析する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>競合技術は対象患者のアンメット・メディカル・ニーズをどの程度満たすか？</li><li>競合技術の課題は何か？</li></ul>
4 TPPの設定	<ul style="list-style-type: none"><li>再生医療等製品のTPP（Target Product Profile; 目指すべき有効性、安全性、投与方法、価格等の指標）を設定する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>再生医療等製品が競合優位性を有するために達成すべき有効性、安全性、投与方法、価格等の指標は何か？</li></ul>
5 臨床試験の設計・実施	<ul style="list-style-type: none"><li>TPPを実現するための臨床試験のデザインを設計、実施する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>臨床試験の設計はTPPを実現できるか？</li><li>効率的に実施可能な臨床試験の設計になっているか？</li></ul>
6 実用化に向けた製造・輸送プロセスの確立	<ul style="list-style-type: none"><li>設定した製造コストを実現するための実用化後の製造・輸送プロセスを確立する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>外部化、自動化等により、設定した製造コストを実現できるか？</li></ul>