

平成 30 年度 日本医療研究開発機構委託調査

「再生医療等製品とその競合技術の比較調査」報告書

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

目次

1. 調査概要	1
1.1. 背景	1
1.2. 目的	1
1.2.1. 対象とする製品・技術ステージ	1
1.3. 調査内容及び実施方法	1
1.3.1. 本調査の対象疾患	1
1.3.2. 再生医療等製品と競合技術の分類	2
1.3.3. 調査地域	2
1.3.4. 調査方法	2
2. パーキンソン病	5
2.1. 対象疾患	5
2.1.1. 疾患概要	5
2.1.2. 本調査における対象疾患の範囲	7
2.2. 市場環境分析	7
2.2.1. 標準治療	7
2.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ	11
2.3. 再生医療等製品	12
2.3.1. 再生医療等製品の開発状況	12
2.3.2. 主要な再生医療等製品の概要	16
2.4. 競合技術	17
2.4.1. 競合技術選定の考え方	17
2.4.2. 競合技術の開発状況	18
2.4.3. 主要な競合技術の概要	24
2.5. 考察	32
2.5.1. 再生医療等製品と競合技術の比較	32
2.5.2. 研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿	35
3. 心不全	37
3.1. 対象疾患	37
3.1.1. 疾患概要	37
3.1.2. 本調査における対象疾患の範囲	39
3.2. 市場環境分析	39
3.2.1. 標準治療	39
3.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ	44

3.3.	再生医療等製品	44
3.3.1.	再生医療等製品の開発状況	44
3.3.2.	主要な再生医療等製品の概要	47
3.4.	競合技術	55
3.4.1.	競合技術選定の考え方	55
3.4.2.	競合技術の開発状況	55
3.4.3.	主要な競合技術の概要	58
3.5.	考察	63
3.5.1.	再生医療等製品と競合技術の比較	63
3.5.2.	研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿	67
4.	重症下肢虚血	69
4.1.	対象疾患	69
4.1.1.	疾患概要	69
4.1.2.	本調査における対象疾患の範囲	70
4.2.	市場環境分析	70
4.2.1.	標準治療	70
4.2.2.	アンメット・メディカル・ニーズ	72
4.3.	再生医療等製品	73
4.3.1.	再生医療等製品の開発状況	73
4.3.2.	主要な再生医療等製品の概要	76
4.4.	競合技術	82
4.4.1.	競合技術選定の考え方	82
4.4.2.	競合技術の開発状況	82
4.4.3.	主要な競合技術の概要	84
4.5.	考察	86
4.5.1.	再生医療等製品と競合技術の比較	86
4.5.2.	研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿	89
5.	変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷	91
5.1.	対象疾患	91
5.1.1.	疾患概要	91
5.1.2.	本調査における対象疾患の範囲	93
5.2.	市場環境分析	94
5.2.1.	標準治療	94
5.2.2.	アンメット・メディカル・ニーズ	97
5.3.	再生医療等製品	98
5.3.1.	再生医療等製品の開発状況	98

5.3.2.	主要な再生医療等製品の概要.....	104
5.4.	競合技術.....	116
5.4.1.	競合技術選定の考え方.....	116
5.4.2.	競合技術の開発状況	117
5.4.3.	主要な競合技術の概要.....	121
5.5.	考察	131
5.5.1.	再生医療等製品と競合技術の比較	131
5.5.2.	研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿.....	139
6.	まとめ.....	142
6.1.	再生医療等製品の研究・開発に共通する課題	142
6.2.	再生医療等製品の研究開発における市場性・競合性評価の重要性.....	144
付属資料		145
付属資料 1 レセプトデータを用いた医療費の算出方法について		145
付属資料 2 国内・海外で販売されている再生医療等製品の価格について.....		145

1. 調査概要

1.1. 背景

2014 年 11 月に施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（再生医療安全性確保法）及び「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品医療機器等法）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、企業等において積極的に進められている。2019 年 3 月現在、条件及び期限付き承認も含めて 5 種の再生医療等製品が国内において承認されており、今後もアンメット・メディカル・ニーズを満たす再生医療等製品の創出が期待されている。

一方、再生医療等製品は原材料、製品製造、品質管理等様々な点で他の医薬品と大きく異なり、これらに掛かる製造・原価コストが高額になる傾向にあることが指摘されている。そのため、再生医療等製品には高額な費用を上回るベネフィットが要求され、適応疾患の選定に始まる適切な研究・開発戦略の策定が極めて重要であると考えられている。

1.2. 目的

本調査では、選定された 4 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）に対して、既存あるいは開発中の他の医療技術（医薬品、医療機器、遺伝子治療、生体材料等、以下、「競合技術」という）を調査し、疾患毎に各技術の有用性、技術的限界、経済性を調査した。これにより、各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、今後の研究・開発の方向付けの一助となることが期待される。

1.2.1. 対象とする製品・技術ステージ

実用化されている製品・治療技術、及び前臨床、臨床開発段階にある製品や技術を対象とした。コンセプト検証レベルの基礎的研究は調査対象としなかった。

1.3. 調査内容及び実施方法

1.3.1. 本調査の対象疾患

本調査においては、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が支援する再生医療研究の対象疾患のうち、今年度、研究が進捗する一方で競合技術が顕在化している以下の 4 疾患を対象疾患に選定した。

- ・ 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

1.3.2. 再生医療等製品と競合技術の分類

本調査の対象となる再生医療等製品とは、ヒト細胞及びヒト細胞から作製された組織等（以下、「ヒト細胞加工物」という）を主とした製品とした。ヒト細胞と生体材料等を組み合わせた製品も含まれる。また、遺伝子導入ベクター等により *ex-vivo* にて遺伝子を導入された細胞あるいはゲノム編集された細胞を治療に用いる場合も再生医療等製品の範囲に含まれた。

一方、本調査では、上記の再生医療等製品には含まれず、対象疾患や期待される効果が再生医療等製品と競合・類似するものを競合技術として定義した。既存の薬物治療、外科的治療に加え、細胞以外の生体材料もしくは人工材料で生体機能を模倣する、あるいは機能再生させる製品、医療機器等による治療も競合技術とした。なお、我が国においては遺伝子導入ベクター等を成体に *in-vivo* 投与する遺伝子治療製品は再生医療等製品に分類されるが、本調査においては、*in-vivo* 用の遺伝子治療製品は競合技術として分類した。

1.3.3. 調査地域

日本、北米、欧州、アジアを調査地域とした。

1.3.4. 調査方法

（１）再生医療等製品及び競合技術のリストアップ

対象疾患毎に、調査地域における再生医療等製品及び競合技術をリストアップした。具体的には、国内の再生医療等製品については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）「新再生医療等製品の承認品目一覧」¹及び厚生労働省「再生医療等提供機関一覧」²を参照したほか、AMED の「再生医療実現プロジェクト」³における各事業の採択案件一覧から前臨床段階の技術をリストアップした。加えて、UMIN 臨床試験登録システム⁴、米国国立医学図書館の Clinicaltrials.gov⁵を用いた検索にてリストを補完した。また、海外の再生医療等製品については、Evaluate Ltd のデータベースである EvaluatePharma、及び Clinicaltrials.gov を用いた検索にてリストアップした。競合技術については、国内・海外とも各疾患の診療ガイドライン等を参照して既存の競合技術の同定を行ったほか、Clinicaltrials.gov、EvaluatePharma を用いて前臨床及び臨床開発段階にある競合技術をリストアップした。

なお、競合技術のリストアップにあたっては、疾患毎に再生医療等製品の対象患者（疾患グレード）を想定し、原則的に、対象患者を同じくする技術のみを競合技術とした。

¹ 日本医薬品医療機器総合機構, <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/ctp/0004.html>

² 厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000186471.html>

³ 日本医療研究開発機構, <https://www.amed.go.jp/program/list/index04.html>

⁴ 医学情報・医療情報 UMIN, <https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

⁵ 米国国立医学図書館, <https://clinicaltrials.gov/>

（２） 主要な再生医療等製品及び競合技術の個別調査

（１）の手法でリストアップされた再生医療等製品及び競合技術から、国内・海外にて実用化されているもの、もしくは臨床データが公表されており研究・開発が継続されているものを「主要な再生医療等製品」または「主要な競合技術」としてピックアップし、個別調査を実施した。調査項目は、特性、上市・開発フェーズ（国内・海外）、製造販売元/研究開発機関、使用方法（投与ルート、処置方法）、対象患者（疾患グレード）、患者数、治療期間（処置期間）、治療頻度、有効性、安全性、価格・医療費、技術課題、競合優位性とし、デスクリサーチ及び後述の専門家ヒアリングを行った。

なお、価格・医療費については、技術毎に調査方法を検討した。原則的に、国内の技術で、単一の製品価格（薬価または医療材料費）が医療費の大半を占めると想定される場合にはその製品価格を医療費とみなした。一方、国内の技術で、入院手術等多項目の手技料等に関わる技術、及び、長期の治療を想定する必要がある技術については、メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータを用いて各技術の医療費を算出した（詳細な分析条件は付属資料に記述）。また、保険収載されていない技術で、先進医療等での費用が公開されている技術については、参考値としてその費用を記載した。海外でのみ使用されている技術については、海外における製品価格が明らかになっている場合はその価格を記載した。

（３） 専門家ヒアリング

（２）の個別調査の一環として、及び、各疾患の治療体系、アンメット・メディカル・ニーズ、各技術の位置づけ等に関する示唆を得る目的で、専門家ヒアリングを実施した。ヒアリングは、各疾患領域に見識のある医師、再生医療あるいは競合技術の研究・開発を行っている医師、再生医療あるいは競合技術を販売・開発する企業を対象として、疾患毎に 4～6 名、計 20 名（表 1-1）に実施した。

表 1-1 専門家ヒアリング協力者

疾患	所属	氏名
パーキンソン病	（独法）静岡てんかん・神経医療センター 診療部長 脳神経内科	小尾 智一
	京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用部門 教授	高橋 淳
	日本メドトロニック（株） ニューロモデレーション事業部 シニアプロダクトスペシャリスト	高橋 達郎
	大日本住友製薬（株） 再生・細胞医薬推進室長	土田 敦之
	自治医科大学 地域医療学センター 東洋医学部門 内科学講座 神経内科学部門 遺伝子治療研究センター 特命教授	村松 慎一

疾患	所属	氏名
心不全	岡山大学大学院 新医療研究開発センター副センター長 再生医療部 教授	王 英正
	日本メドトロニック（株） CRHF 事業部 MCS シニア プロダクトスペシャリスト	小原 大典
	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座 心臓血 管外科学分野 教授	齋木 佳克
	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外 科学 最先端再生医療学共同研究講座 特任教授	宮川 繁
重症下肢虚血	日本大学医学部 機能形態学系 細胞再生・移植医学分野 教授	松本 太郎
	京都府立医科大学大学院 医学研究科 循環器内科学 教授	的場 聖明
	新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 教授	南野 徹
	松山赤十字病院 血管外科 部長	山岡 輝年
	アンジェス（株） 代表取締役社長	山田 英
変形性膝関節 症・膝軟骨損傷・ 半月板損傷	（株） ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 執行役員 研究開発本部長/研究開発部長	井家 益和
	広島大学 学長	越智 光夫
	東海大学医学部 外科学系 整形外科 教授	佐藤 正人
	東京医科歯科大学 再生医療研究センター センター長	関矢 一郎
	大分大学 理事・副学長	津村 弘
	オリンパス RMS（株） 開発部 部長	堀井 章弘

（敬称略・疾患別五十音順）

（４） 本報告書の作成

（１）～（３）の調査内容に基づき本報告書を作成した。本報告書は疾患毎の構成とし、各疾患とも「対象疾患（疾患概要、本調査における対象疾患の範囲）」「市場環境分析（標準治療、アンメット・メディカル・ニーズ）」「再生医療等製品（再生医療等製品の開発状況、主要な再生医療等製品の概要）」「競合技術（競合技術選定の考え方、競合技術の開発状況、主要な競合製技術の概要）」「考察（再生医療等製品と競合技術の比較、研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿）」の項目から構成される。さらに、まとめとして、再生医療等製品の研究・開発戦略の策定のあり方について疾患横断的に論じる項目を設けた。

2. パーキンソン病

2.1. 対象疾患

2.1.1. 疾患概要

パーキンソン病は脳内の黒質にあるドパミン神経細胞が減少することによって発症し、運動緩慢、振戦、筋強剛を中心とした運動症状を伴う神経変性疾患である。発症年齢は 50 代～60 代に多く、高齢になるほど発症率は増加する。また、運動症状のみならず、うつ症状、睡眠障害、認知症等の非運動症状も高頻度に合併する。発症原因は不明であるが、遺伝因子ならびに環境因子の関与が重要であることが知られている。現在、パーキンソン病の進行を抑制する治療法はなく、対症療法が中心である。

日本におけるパーキンソン病の患者数は 2014 年の厚生労働省患者調査において約 16 万 3,000 人⁶とされる。米国における患者数は推計で 150 万人に上るとされている⁷。日本では高齢化に伴って高齢者の人口が増えていることから、パーキンソン病の患者数はさらに増加するものと考えられている。

パーキンソン病の進行度を示す指標は、Hoehn & Yahr の重症度分類（以下、Hoehn & Yahr）が世界的に用いられている（表 2-1）。日本では、Hoehn & Yahr が III 度以上でありかつ生活機能障害度 2 度以上（表 2-2）の患者である場合には指定難病となり、難病医療助成制度の対象となる。国際パーキンソン病・運動障害疾患学会（The Movement Disorder Society）の調査レポートによれば、罹患から 6 年以上経過した患者の約 6 割は Hoehn & Yahr 重症度 III 以上に進行していることが示されている⁸。

パーキンソン病診療においては、1987 年に発表された The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) が統一された臨床評価スケールとして用いられる（表 2-3）。UPDRS は 4 つのパートから構成され、合計 42 の項目にて評価する。今日行われるパーキンソン病治療薬や治療技術の臨床試験のほとんどは UPDRS の全項目または一部のパートが評価指標として設定されている。

パーキンソン病は、抗パーキンソン病治療薬の長期服用に伴い、「ウェアリング・オフ現象」や「ジスキネジア」と呼ばれる運動合併症を発現する。これらの運動合併症が発現し始めた時期から進行期と定義され、パーキンソン病患者の 6 割程度がこの進行期に該当するといわれている（図 2-1）。

⁶ 厚生労働省, 「患者調査」, 2014 年

⁷ 米国研究製薬工業協会, 「Parkinson's Disease 2014」

http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/old/pressroom/pressrelease/release2014/140404_us_pressrelease.pdf

⁸ Matej Skorvanek, MD, PhD, Pablo Martinez-Martin, MD, PhD, et al. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration. *Mov Disord Clin Pract.* 2017; 4:536-544.

表 2-1 Hoehn & Yahr の重症度分類ステージ

重症度	症状
I 度	片側の手足でパーキンソン症状
II 度	両側の手足でパーキンソン症状
III 度	姿勢反射障害があるが、日常生活に介助は不要
IV 度	一部生活に介助が必要であるが、歩行は介助なしに可能
V 度	車椅子または寝たきりの生活

表 2-2 生活機能障害度の分類

障害度	説明
1 度	日常生活、通院にほとんど介助を要さない
2 度	日常生活、通院に介助を要する
3 度	日常生活に全面的な介助を要し、歩行・起立が不能

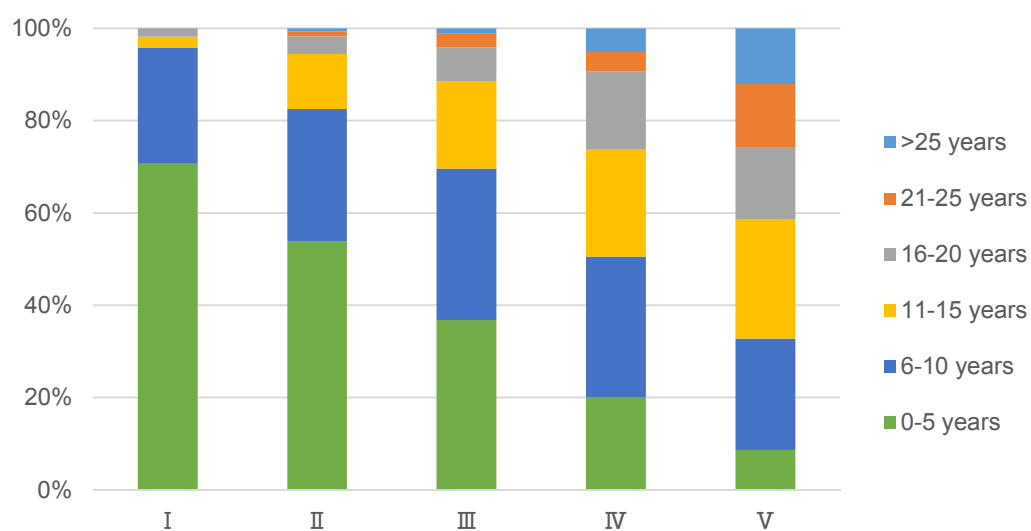


図 2-1 パーキンソン病患者の Hoehn & Yahr 重症度と罹患期間の関係⁸ (n=2,012 人)

表 2-3 UPDRS のパート別の評価項目概要

パート	評価項目（概要）	スコア	各項目の 評価スコア
I：日常生活における 非運動症状	認知障害、幻覚と精神症状、抑うつ 気分等の 13 項目	0～52	0：正常 1：ご軽度 2：軽度 3：中程度 4：重度
II：日常生活で経験 する運動症状の側面	会話、振戦、歩行等の 13 項目	0～52	
III：運動症状の調査	固縮、指タッピング、姿勢等の 18 項 目（一部の項目で身体の左右等、複 数のスコアを評価）	0～132	
IV：運動合併症	ジスキネジア出現時間、オフ時間帯 等 6 項目	0～24	

2.1.2. 本調査における対象疾患の範囲

一般的にパーキンソン病と呼ばれる場合、パーキンソン症候群のうち、特発性パーキンソン症候群を指し、レビー小体型認知症や何らかの後遺症として発症する二次性のパーキンソン症候群はパーキンソン病の定義には含まれない⁹。特発性パーキンソン症候群は、弧発性と家族性に分類され、パーキンソン病患者の 90%以上は弧発性パーキンソン病である¹⁰。血縁者にパーキンソン病発症者がおり遺伝子異常によって生じる家族性のパーキンソン病も 10%程度存在する。本調査の対象では、パーキンソン症候群のうち、弧発性及び家族性のパーキンソン症候群をパーキンソン病とし、二次性のパーキンソン症候群は含めないこととする。

2.2. 市場環境分析

2.2.1. 標準治療

パーキンソン病の標準治療としては、抗パーキンソン病治療薬である L-ドパ製剤を中心とした薬物治療と、磁気刺激によって神経細胞の活動をコントロールする脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation, DBS）が用いられる。早期のパーキンソン病患者においては、

⁹ 下濱 俊. パーキンソン症候群の臨床. 日老医誌. 2007; 44: 564-567.

¹⁰ 高橋 良輔ら. 孤発性パーキンソン病の病因：リスク遺伝子と環境因子. 臨床神経. 2009; 49: 885-887.

L-ドパ製剤を主とした薬物治療が行われ¹¹、進行期に入るとウェアリング・オフやジスキネジアといった運動症状への対処のための薬物が投与される¹¹（図 2-2）。薬物で十分な効果が得られなくなった患者に対しては、DBS や L-ドパ持続経腸療法（Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel、LCIG）が適用される¹¹（図 2-3）。DBS が登場する以前には、外科的治療法として視床や淡蒼球の破壊術によってウェアリング・オフやジスキネジアの抑制が行われてきたが、非可逆的な治療法である破壊術より、可逆的である DBS が用いられるようになった。2016 年からは、携帯型注入ポンプによって、L-ドパを直接空腸に投与することで血中濃度を維持し、運動症状の発現を抑制する L-ドパ持続経腸療法が適用された。L-ドパ持続経腸療法と DBS は Device Aided Therapy（DAT）と呼ばれ、薬物治療とは適用される患者グレードが異なっている（図 2-4）。

L-ドパ製剤は、1970 年代に日本で初めて保険適用され、現在も広く処方されている。2000 年代にかけては、MAO-B 阻害薬や COMT 阻害薬といった進行期患者への薬剤の開発が進められ、薬物治療によって長期に渡りパーキンソン病の症状抑制が可能になった。一方で、2000 年以降には、DBS や LCIG といったデバイス療法が保険適用され、患者の環境に応じて治療の選択が可能になった。

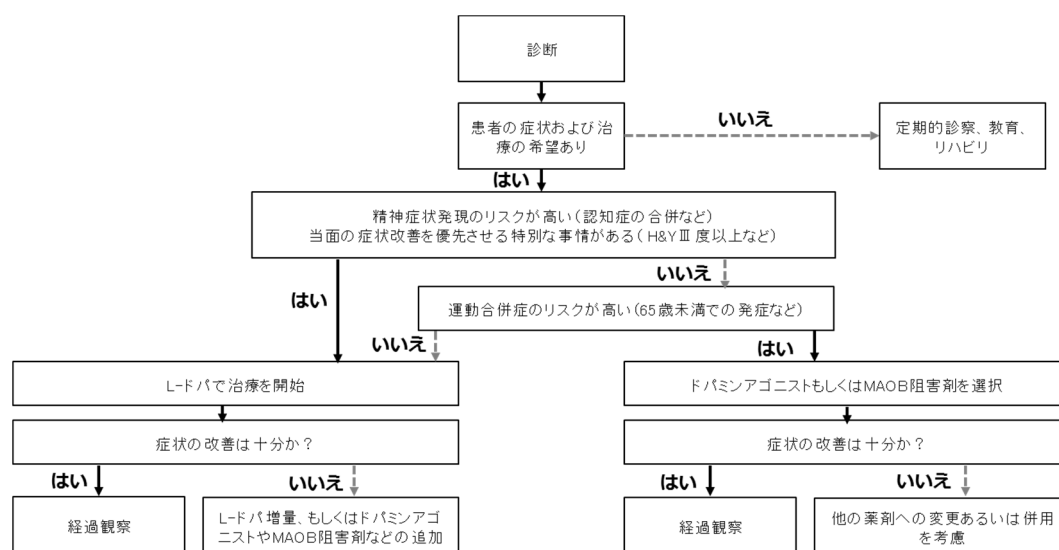


図 2-2 早期パーキンソン病の治療アルゴリズム

¹¹日本神経学会,「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」

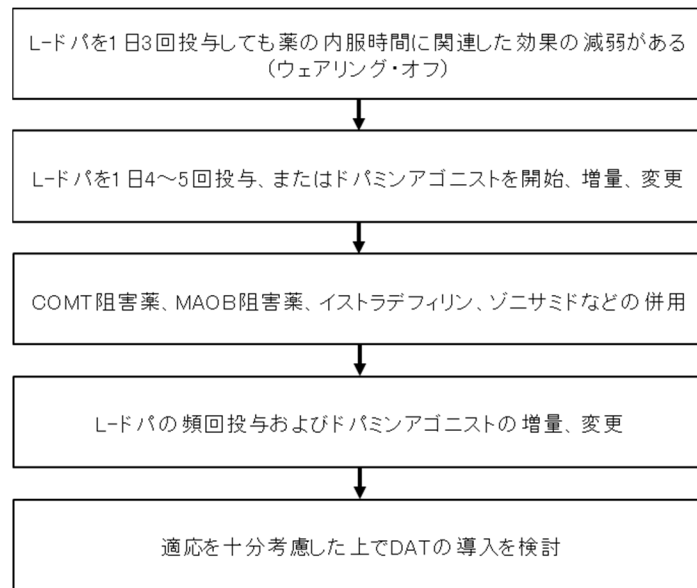


図 2-3 進行期パーキンソン病の治療アルゴリズム



図 2-4 パーキンソン病の既存治療とその対象患者

年代	薬物治療	医療機器
1972年	L-Dopa単剤の保険適用	
1975年	アマンタジンの保険適用	
1979年	ドパミンアゴニスト（プロモクリプチン）の保険適用	
1980年	L-Dopa/DCI配合剤の保険適用	
2007年	COMT阻害薬（エンタカポン）の保険適用 MAO-B阻害薬（セレギリン）の保険適用	
2009年	ゾニサミドの保険適用	2000年 DBSの保険適用
2013年	イストラデフェリンの保険適用	
		2016年 LCIG（デュオドーパ）の保険適用

図 2-5 パーキンソン病における標準治療の進展

（１）薬物治療

早期のパーキンソン病においては、一般的に L-ドパによって治療が開始され、症状の改善状況に応じて、順次 L-ドパの増量、もしくはドパミンアゴニストや MAO-B 阻害薬等の他の薬剤を追加する。一方、進行期においては、L-ドパの長期使用に関連した効果の減弱及びジスキネジアが起こる。そのため、進行期患者に対しては、L-ドパに加えて、COMT 阻害薬、セレギニン、ゾニサミド、イストラデフィリンといった進行期患者を対象とした薬剤を併用し、ウェアリング・オフの改善が図られる。

L-ドパ製剤は、抗パーキンソン病薬の中で最も効果が高く、すべての運動症状に有効である。副作用としては、長期使用によってウェアリング・オフとジスキネジア（不随意運動）を誘発する。COMT 阻害薬、MAO-B 阻害薬、ゾニサミド、イストラデフィリン等は、L-ドパ併用下において、進行期患者のウェアリング・オフにおけるオフ時間を延長させる効果を示す。一方、L-ドパの増強効果によって副作用としてジスキネジアを誘発する。ジスキネジアに対しては、アマンタジンやドロキシドパが改善効果を示す。アマンタジンの副作用としては、薬物中止後の高体温症が報告されている。

（２）DAT（Device Aided Therapy）

日本におけるパーキンソン病に対する DAT は、2000 年に DBS、2016 年に LCIG が保険適用され、標準治療として使用されている。

[DBS]

DBS は、電極刺激のリードを脳深部に埋め込み、刺激装置は多くの場合で前胸部に埋め込まれる。刺激装置は、充電式と非充電式に分かれる。充電式の刺激装置では患者自身でバッテリーの充電を行うことができ、一般的に約 1～2 時間の充電を週 1～2 回程度行う。非充電式の刺激装置では、充電が不要であるものの、充電式に比べバッテリーの寿命が短く 3 年～5 年程度（充電式では 15 年程度）でバッテリー交換のための外科手術が必要となる。また、DBS は条件付 MRI 対応型と MRI 非対応型に分かれ、条件付 MRI 対応型では、特定の検査条件や施設条件を満たす場合に MRI 検査を受けることができる。

従来の DBS リードは、電極から送出される電流に指向性を持たせることに限界があり、リードの埋め込み位置のわずかなずれによって、適切な部位を刺激することができず十分な効果が得られない事例があった。2017 年以降、多指向性刺激が可能なディレクショナルリードの製造販売承認がなされており、正確にターゲットの部位を刺激できるようになっている。

DBS の刺激部位は、主として視床下核（STN）と淡蒼球内節（Gpi）がある。STN-DBS は、オフ時の UPDRS partIII スコアを改善し、かつ、オフ時間を短縮する効果をもつ。Gpi-DBS は、オフ時の UPDRS partIII スコアの改善と、ジスキネジアの抑制効果をもつ。

[LCIG]

LCIG は 2016 年に「デュオドーパ」として日本で製造販売承認されている。造設した胃瘻と、専用ケーブルによって体外ポンプと接続し、空腸への L-ドパの持続投与を行うものである。空腸への L-ドパの持続投与によって、薬剤の血中濃度を一定に保ち、ウェアリング・オフの改善やジスキネジアの抑制に有効である。

2.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ

[診断に対するニーズ]

進行期患者に対する診療時間の多くは、患者とのコミュニケーションと認知症のケアであり、ウェアリング・オフ現象におけるオン・オフ状態の判別も患者との問診により判断される。また、患者の在宅時の状態は問診でしか把握できないという課題がある。つまり、現在は患者の主観的な申告を元にした診断に依存しており、患者によってオンまたはオフと感じる状態の程度は若干異なる。薬物治療においては、症状進行によってこまめに処方する薬剤と量を調整する必要があることから、今後はオン・オフを客観的に判別できるような新たな診断手法の開発や診断指標の検討が望まれる。

[治療に対するニーズ]

これまでは、ウェアリング・オフ現象が進行期パーキンソン病患者の最大のアンメット・メディカル・ニーズであったが、デュオドーパの登場によってウェアリング・オフに対するアンメット・メディカル・ニーズはある程度解決されている。しかしながら、デュオドーパでは体外ポンプの携帯が必要であるために患者の QOL を阻害する。

一方で、DBS の日本における浸透率は 10%に留まっている。また、患者の受容度は 30%程度である。理由としては、薬物治療を行う神経内科から DBS を施術する脳神経外科への患者のパスが悪いこと、さらに、患者の側で脳に電極を埋めることに対しての抵抗感や、覚醒下での埋込手術に対しての心理的な抵抗感が強いことが挙げられる。現在、これらの DAT に対して低侵襲な治療法として、皮下注射式またはパッチ式で L-ドパを持続投与する製品の開発が進められており、実用化に向けて大きな期待が寄せられている。

他方では、パーキンソン病の非運動症状に対する治療ニーズも高まっている。特に、近年のパーキンソン病患者の 3~4 割が認知症を合併することが明らかになっている。これは、以前は運動症状の改善が難しかったため、認知症が現れる前にベッド上での生活となって亡くなれることが多かったのに対し、今は製品が進化し運動症状が緩和され高齢に至ることで認知症を合併する患者が増えていると考えられる。パーキンソン病の認知症では、ドパミンの不足によって、日常生活において段取りが上手くできなくなるなどの前頭葉症状が出現する。パーキンソン病では運動症状だけではなく、認知症をはじめとした非運動症状に対する治療方法についても開発が望まれる。

[臨床医の観点]

臨床現場においては、選択した治療で効果が得られない、あるいはドパミンが過剰産生されるといった結果が生じた場合には、ただちに治療を中止し、その患者を元の治療以前の状態に戻すことを試みる。薬剤や DAT では、治療の中止や機器の抜去が可能であり、可逆的な治療方法である。パーキンソン病では、症状の重症度と患者の意思により治療が決定されていくため、臨床現場においては可逆的な療法が医師に選択されやすいといえる。

2.3. 再生医療等製品

2.3.1. 再生医療等製品の開発状況

現在、国内・海外ともに再生医療等製品の製品/研究の臨床試験が実施されているが、いまだ上市した製品はない（表 2-5）。

パーキンソン病における細胞移植治療は、1987 年にスウェーデンで行われた胎児中脳細胞移植の臨床試験（Lund 試験）にて良好な成績を得られたことにより欧米で着目されるようになった。特に情報が明確である 2001 年に公表された Colorado/Columbia（C/C）試験では、60 歳以下の移植群で UPDRS の有意な改善を示した。さらに、2003 年に発表された Tampa 試験では、移植前のオフ時 UPDRS スコアが 50 未満である症例において、UPDRS の有意な改善が示された。このことから、パーキンソン病に対する細胞治療の効果が注目されてきた。また、Lund 試験に対して長期追跡調査を行い、移植後 20 年に渡り細胞の生着が確認され、L-ドパを服薬せずに日常生活を送ることができたという症例が報告されている。このことから、L-ドパの反応性が乏しい重症例は移植に適さない可能性があるものの、細胞移植によってパーキンソン病の症状進行を止める、あるいは Hoehn & Yahr を改善するような効果が期待されてきた（表 2-4）。

一方、C/C 試験と Tampa 試験ではそれぞれ 15%と 56.5%の症例において副作用としてジスキネジアが認められており、どう副作用をコントロールするかが課題となっている。これは、セロトニン神経等のドパミン神経以外の細胞の混入が原因とされる。また、いずれの試験も、1 回の移植につき 4 体以上の中絶胎児が細胞を採取しており、米国を中心に倫理的面での問題を主張する反対派も根強く、米国における研究・開発は停滞している。欧州では、2010 年に TRANSEURO プロジェクトが発足し、新たな胎児細胞移植試験が進められている。

胎児細胞移植において上記の有効性・安全性・倫理面での課題を踏まえ、従来の薬物治療では効果が得られなくなった進行期の患者に対する新規治療法として、京都大学において iPS 細胞由来の神経細胞移植の研究が進められている。京都大学の研究では、iPS 細胞を利用することで倫理面の問題に対応するだけでなく、セルソーターによってドパミン神経細胞のみを選別することで副作用のジスキネジアを防止することを目指している。2017 年に発表されたモデルサルの試験において、iPS 細胞由来のドパミン神経前駆細胞の 2 年間の

生着を確認するとともに、運動機能の有意な改善を示した。また、腫瘍形成は認められず臨床応用に向けた安全性が確認された。2018 年よりヒトでの臨床試験を開始している。

海外においては、中国で ES 細胞由来の神経細胞移植の臨床試験が計画され、米国では他家の間葉系幹細胞移植を中心に臨床試験が始められている。ES 細胞由来の神経細胞移植は、胎児細胞移植と同様の作用機序を想定するものと見られるが、胎児細胞と同じく倫理的課題は残る。間葉系幹細胞移植では、多くの開発品が静脈注射を投与方法としていることから、サイトカイン等のパラクライン効果による神経保護を目的とした技術であり、iPS 細胞及び ES 細胞による細胞移植とは作用機序が異なると考えられる。

表 2-4 パーキンソン病における胎児細胞移植の主な臨床試験状況

試験タイトル	試験デザイン	目的	対象患者	有効性	安全性
C/C 試験 ¹²	・ ランダム化二重盲検プラセボ対照 RCT	・ 移植したニューロンが症状改善をもたらすか、また年齢により効果が異なるかについて評価する	・ 症例の罹患期間は平均 14 年（7 年～21 年）	・ 60 歳以下の症例において、UPDRS partIII を 34%改善した。 61 歳以上の症例では UPDRS の有意な改善はなかった。	・ 移植後、60 歳以下の症例のうち 15%でジスキネジアを発現
Tampa 試験 ¹³	・ ランダム化二重盲検プラセボ対照 RCT	・ 胎児黒質細胞の移植による、オフ時の UPDRS の改善度を評価する	・ 進行期パーキンソン病であり、薬物治療ではコントロールできない運動障害をもつ ・ L-ドパに一定の反応性をもつ	・ 移植前のオフ時 UPDRS が 50 未満の症例において、UPDRS が有意に改善した。 ・ 移植前のオフ時 UPDRS が 50 以上の症例において、UPDRS の有意な改善はなかった	・ 移植後、症例のうち 56%でジスキネジアを発現
Lund 試験 ¹⁴	・ ケースシリーズ	・ 胎児組織移植を適用した患者について、臨床的経過を評価する	・ 症例のほとんどは 40 歳代から 50 歳代で 10 年以上の罹患期間を有する	・ 18 症例のうち 2 症例で、移植後 18 年以上経過後も、細胞の生着が確認され、L-ドパを服用せずに日常生活を送っている	・ 2 症例ともにジスキネジアが見られたが重篤とはいえない
TRANSEURO プロジェクト ¹⁵	・ オープン試験	・ 胎児中脳組織移植の安全性と有効性を評価する ・ （移植後 3 年間について観察を行う）	・ 罹患期間 2 年以上 13 年以下 ・ オン時の Hoehn&Yahr が 2.5 以上	・ （試験中）	・ （試験中）

¹² FeedFreed CR, Greene PE, et al. Transplantation of Embryonic Dopamine Neurons for Severe Parkinson's Disease. N Engl J Med. 2001; 344:710-719.

¹³ Olanow CW, Goetz CG, et al. A double - blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2003; 54:403-414.

¹⁴ Kefalopoulou Z, Politis M, et al. Long-term Clinical Outcome of Fetal Cell Transplantation for Parkinson Disease Two Case Reports. JAMA Neurol. 2014; 71:83-87.

¹⁵ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01898390>

表 2-5 パーキンソン病における再生医療等製品の開発状況

細胞の概要			移植 または投与方法	企業・機関（国）	開発フェーズ（国）
自家/他家	由来	細胞種類*1/製品名			
他家	ヒト iPS	★ドパミン神経前駆細胞	定位脳手術	・ 京都大学 iPS 細胞研究所 ・ 大日本住友製薬	Ph I/II（日本）
他家	ヒト ES	★神経前駆細胞	定位脳手術	・ Chinese Academy of Sciences（中国）	Ph I/II（中国）
他家	骨髄	間葉系幹細胞	静脈内投与	・ The University of Texas Health Science Center（米国）	Ph I/II（米国）
他家	臍帯血	間葉系幹細胞	静脈内投与	・ University of Jordan（ヨルダン）	Ph I/II（ヨルダン）
自家	骨髄	間葉系幹細胞	静脈内投与	・ Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command（中国）	Ph I/II（中国）
自家	臍帯血	間葉系幹細胞	静脈内投与	・ Hebei Newtherapy Bio-Pharma technology（中国）	Ph I（中国）
自家	骨髄	間葉系幹細胞	定位脳手術	・ Jaslok Hospital and Research Centre（インド）	臨床研究
他家	ヒト単為生殖細胞 （ISC-hpNSC）	神経幹細胞/ISC-hpNSC	脳内注射	・ International Stem Cell（米国） ・ Cyto Therapeutics（オーストラリア）	Ph I（オーストラリア）
自家	神経前駆細胞	ドーパミンニューロン	脳内注射	・ NeuroGeneration（米国）	Ph I/II（米国）
その他	ブタ	脈絡叢細胞/NTCELL	穿頭術	・ Living Cell Technologies（ニュージーランド）	Ph II（ニュージーランド）

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」¹、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」²、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」³採択事業から心不全を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト、UMIN 臨床試験登録システム⁴ 及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

*1 可能な限り細胞種類を特定したが、原則的に開発者の呼称に従った。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

2.3.2. 主要な再生医療等製品の概要

(1) 再生医療研究プロジェクトの概要

表 2-5 に記載したとおり、再生医療等製品の開発状況は臨床試験前期段階であり、現在は臨床データが公表されていない。そこで、表 2-4 に記載した胎児細胞移植と同等な作用機序をもち、同等の有効性を示す可能性がある製品として、iPS 細胞由来の神経細胞移植及び ES 細胞由来の神経細胞移植の 2 つに着目し、主たる再生医療等製品として以下に概要をまとめた。

・パーキンソン病に対するヒト iPS 細胞由来のドパミン神経前駆細胞移植

技術の概要	ヒト iPS 細胞由来のドパミン神経前駆細胞移植
実施機関	・ 京都大学 iPS 細胞研究所 ・ 大日本住友製薬
開発段階	Ph I/II 試験実施中（1 症例の移植を実施）
研究概要 ¹⁶	<試験の目的> パーキンソン病患者（7 例）に対して、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞を定位脳手術によって線条体に移植し、その有効性及び安全性を評価する。 <評価項目（抜粋）> ・ 移植後 24 カ月における移植片増大の有無 ・ UPDRS スコア ・ 一日平均オン時間・オフ時間 ・ 有害事象の発現頻度と程度 <選択基準（抜粋）> ・ 年齢 50 歳以上 70 歳未満 ・ 既存の薬物治療では症状のコントロールが十分に得られていない ・ パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上 ・ オンとオフの状態を有する ・ オフ時において Hoehn&Yahr 重症度 III 以上 ・ オン時において Hoehn&Yahr 重症度 III 以下 ・ L-dopa 反応性が 30%以上 <試験の経過¹⁷> ・ 50 代男性患者に 240 万個のドパミン前駆細胞移植を実施

¹⁶ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000038278

¹⁷ Nature, 2018.11.14, <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07407-9>

・パーキンソン病に対するヒト ES 細胞由来の神経前駆細胞移植

技術の概要	ヒト ES 細胞由来の神経前駆細胞移植
実施機関	Chinese Academy of Sciences (中国)
開発段階	Ph I/II 試験実施中 (中国)
研究概要 ¹⁸	<試験の目的> パーキンソン病患者 (50 例) に対して、ヒト ES 細胞由来神経前駆細胞を定位脳手術によって線条体に移植し、その有効性及び安全性を評価する。 <評価項目 (抜粋) > ・ UPDRS スコア ・ 移植片不全または免疫拒絶反応等の有害事象 <選択基準 (抜粋) > ・ 年齢 50 歳以上 80 歳未満 ・ 症状のコントロール不可、または薬剤の副作用に耐えられない ・ パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上 ・ オフ時において Hoehn&Yahr 重症度 III または IV ・ ドパミンが活性である <試験の経過> ・ 不明

2.4. 競合技術

2.4.1. 競合技術選定の考え方

2-3. 再生医療等製品での調査結果から、パーキンソン病における再生医療等製品の競合技術を選定する上での前提となる、対象患者 (疾患グレード) を検討した。

主要な再生医療等製品である 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で共通する選択基準は、「薬物治療では症状コントロールが困難」「パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上」「オフ時の Hoehn&Yahr 重症度 III 以上」であり、進行期のパーキンソン病患者を対象とするものと考えられる。Hoehn & Yahr や罹患期間による“進行期”の定義は明確ではなく、一般的には、ウェアリング・オフやジスキネジアといった L-ドパの長期服用に伴う運動症状を発現している場合に進行期パーキンソン病と呼ばれる¹⁹。そこで、本調査では、再生医療等製品が対象とする患者 (疾患グレード) は、図 2-4 で示した「進行期パーキンソン病患者」と設定し、適応が「薬物治療では症状コントロールが困難」「パーキンソン病の罹病期間が 5 年以上」「オフ時の Hoehn&Yahr 重症度 III 以上」のい

¹⁸ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03119636>

¹⁹ リノ・メディカル (株) / 協和発酵キリン (株), マックス第 41 号, 2016 年

ずれかと同等である場合には競合技術とすることとして調査を実施した。

2.4.2. 競合技術の開発状況

パーキンソン病における競合技術の開発状況を表 2-6～表 2-8 に示す。既存技術に関しては、2.2.1. 標準治療の中から再生医療等製品の対象患者に対する治療技術として、薬物治療（L-ドパ、ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬、COMT 阻害薬等）、脳深部刺激療法（DBS）及び L-ドパ配合経腸用液（LCIG）を競合技術として選定した。また、現在開発中の競合技術として、遺伝子治療（AAV ベクター、レンチウィルスベクター）、反復経頭蓋磁気刺激（repetitive Transcranial Magnetic Stimulation、rTMS）、MR ガイド下集束超音波治療（Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound、MRgFUS）、L-ドパの皮下注射/パッチ製剤、グリア細胞株由来神経栄養因子（Glial-cell Derived Neurotrophic Factor、GDNF）の直接脳内投与の各治療を競合技術として選定した。

遺伝子治療は、パーキンソン病と診断されてから 5 年程度の進行期患者を対象としている。1 回の遺伝子導入により長期の治療効果の持続が期待されており、進行期患者であっても薬物治療や侵襲性の高い DAT に依存せず、ADL の維持・改善が可能となることが見込まれる。また、LCIG で課題であった侵襲性を解決しうる治療方法として、皮下注射/パッチ製剤の L-ドパ持続投与技術が開発後期段階にある。GDNF の直接脳内投与は、脳内に定位脳手術によって数本のカテーテルを挿入し、血液脳関門をバイパスして継続的に GDNF を投与することで神経保護を行うデバイス治療法である。しかし、英国で行われた第 II 相試験において UPDRS スコアの有意な改善は示されておらず²⁰、今後更なる有効性の検証が待たれるところである。新規の薬物治療としては、血液脳関門（Blood-Brain Barrier : BBB）にブロックされずに薬物を脳内に輸送する技術が開発されている。現在は、ハンター症候群等の神経疾患以外を適用疾患として臨床試験が進められているが、合わせてパーキンソン病をはじめとした神経疾患についても薬剤の研究開発が進められており、BBB によるブロックを受けない新たな抗パーキンソン薬の実用化が期待される²¹。

修正型電気痙攣療法（modified Electroconvulsive Therapy、mECT）においては、パーキンソン病に随伴するうつ病に有効な治療法であることから再生医療等製品の競合技術としては対象外とした。また、パーキンソン病に随伴する末梢神経の損傷による痛みにも適用される脊髄電気刺激（Spinal Cord Stimulation、SCS）も競合技術の対象外に設定した。

再生医療等製品及び競合技術の対象患者を図 2-6 に整理した。なお、新規治療については、臨床試験の選択基準を元に対象患者を設定した。

²⁰ Luz M, et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain. 2019; 142: 512–525.

²¹ 藺田啓之, 血液脳関門通過技術, ファルマシア, 2016, Vol.52 No.11



図 2-6 新規治療を含めたパーキンソン病の治療法とその対象患者

表 2-6 パーキンソン病における競合技術の開発状況（既存治療、薬物治療）*1

技術	種類	機序・目的	一般名（製品名）	企業・機関（製造/販売）	対象患者
★薬物治療	L・ドパ	寡動・無動、筋強剛等を改善する	L・ドパ単剤（ドパゾール）	第一三共	早期/進行期
			L・ドパ/カルビドパ配合剤（メネシット）	MSD（米国）	早期/進行期
			L・ドパ/ベンセラミド配合剤（ネオドパゾール）	第一三共	早期/進行期
	ドパミンアゴニスト	パーキンソン病の寡動・無動、筋強剛等を改善する。L・ドパに比べ、ウェアリング・オフやジスキネジアの発現を抑制する	プロモクリプチン（パーロデル）	サンファーマ（インド）/田辺三菱製薬	早期/進行期
			ペルゴリド（ペルマックス）	協和発酵キリン	早期/進行期
			タリペキソール（ドミン）	日本ベーリンガーインゲルハイム	早期/進行期
			カベルゴリン（カバサル）	ファイザー（米国）	早期/進行期
			プラミペキソール（ミラペックス）	日本ベーリンガーインゲルハイム	早期/進行期
			ロビニロール（レキップ）	GSK（英国）	早期/進行期
			ロチゴチン（ニュープロパッチ）	大塚製薬	早期/進行期
			アボモルヒネ（アボカイン）	協和発酵キリン	抗パーキンソン病薬の増量で効果が得られない場合
	MAO-B 阻害薬	ドパミンの分解を抑制する	セレギニン（エフピー）	エフピー（日本）	L・ドパで十分な効果が得られていないもの
			ラサギリン（アジレクト）	武田薬品工業	早期/進行期
	COMT 阻害薬	ウェアリング・オフを改善する	エンタカボン（コムタン）	ノバルティス（スイス）	ウェアリング・オフが認められる進行期
			L・ドパ配合 COMT 阻害薬（スタレボ）	ノバルティス（スイス）	症状のウェアリング・オフが認められる場合
	アマンタジン	ジスキネジアを抑制する	（シンメトレル）	田辺三菱製薬	早期/進行期
	抗コリン薬	寡動・無動、筋強剛等を改善する	ビペリデン（アキネトン）	大日本住友製薬	早期/進行期
	ドロキシドパ	すくみ足、たちくらみを改善する	（ドプス）	大日本住友製薬	Hoehn & Yahr が III 程度で他剤の治療効果が不十分である場合
	ゾニサミド	ウェアリング・オフを改善する	（トレリーフ）	大日本住友製薬	L・ドパで十分に効果が得られなかった場合
	イストラデフェリン	ウェアリング・オフを改善する	（ノウリアスト）	協和発酵キリン	ウェアリング・オフが認められる場合

表 2-7 パーキンソン病における競合技術の開発状況（既存治療、DAT）*1

技術	種類	機序・目的	一般名（製品名）	企業・機関（製造/販売）	対象患者
★DBS	視床下核刺激	オフ時間を短縮する 運動症状を改善する 薬物投与を減量する	1. Aactiva 2. Vercise 3. Brio	1. 日本メドトロニック 2. ボストン・サイエンティフィック（米国） 3. アボット・メディカル（米国）	・ 薬剤でのコントロールに難渋するウェアリング・オフが出現している場合 ・ 薬剤による副作用が強く、薬剤の増量が困難である場合 ・ 患者自身が現在の薬物コントロールに満足できなくなった場合
	淡蒼球内節刺激	オフ時間を短縮する 運動症状を改善する ジスキネジアを抑制する			
★LCIG	L・ドパ経腸持続投与	ウェアリング・オフを改善する ジスキネジアを抑制する	デュオドーパ	アヅヴィ（米国）	既存の薬物治療で効果が得られない場合

表 2-8 パーキンソン病における競合技術の開発状況（新規治療）*2

技術種類	機序・目的	開発コード/製品名	企業・機関（国）	開発フェーズ	対象患者（選択基準（抜粋））
★遺伝子治療 （AAV ベクター）	AADC 酵素遺伝子を被殻へ導入し、ドパミン産生能を回復する	-	自治医科大学	臨床研究 （日本）	・ 5 年以上の L-ドパ治療歴 ・ オフ時の Hoehn & Yahr が IV ・ 薬物治療によって十分な効果が得られない場合
		VY-AADC02	Voyager Therapeutics（米国）	Ph II（米国）	・ 診断から 4 年以上
	グリア細胞株由来の神経栄養因子（GDNF）を被殻へ導入し、ドパミン神経細胞の変性を抑制する	AMT-140	uniQure（米国）	Ph II（米国）	・ 不明
		CERE-120	Sangamo Therapeutics（米国）	Ph II（米国）	・ 罹患期間 5 年以上 ・ オフ時の Hoehn & Yahr が III または IV
	グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）を視床下核に導入し、神経伝達物質（GABA）を産生する	NLX-P101	Neurologix（米国）	Ph II（米国）	・ 罹患期間 5 年以上
		AAV-GAD	MeiraGTx（英国）	Ph II（英国）	・ 不明
★遺伝子治療 （レンチウイルスベクター）	AADC, TH, GCH の 3 種類の遺伝子を同時に被殻へ導入し、ドパミン産生能を回復する	AXO-Lenti-PD	Axovant Sciences（英国）	Ph I/II （英、仏）	・ 診断から 5 年以上 ・ オフ時の Hoehn & Yahr が III または IV
反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）	磁気により大脳皮質を刺激し、運動症状を改善する 国内ではうつ病の治療として承認	NeuroStar	Neuronetics（米国）	Ph I/II （米国）	・ Hoehn & Yahr 重症度 II 以上 IV 以下
経頭蓋 MR ガイド下集束超音波治療（MRgFUS）	視床を超音波で局所的に加熱し壊死させる。本態性振戦の治療として FDA 認可	ExAblate	INSIGHTEC（イスラエル）	臨床研究 （日本、米国）	・ 重度の安静時振戦または姿勢/行動を有する
L-ドパ持続皮下注射	L-ドパ・カルビドパ液剤の持続的な皮下注射によって、ウェアリング・オフを改善、ジスキネジアを抑制する	ND0612	田辺三菱製薬 （NeuroDerm 社を買収）	Ph III （イスラエル）	・ オン時の Hoehn & Yahr が III 以上
GDNF の直接脳内投与	数本のカテーテルを被殻に挿入し、継続的に神経栄養因子（GDNF）を補充することでドパミン神経を保護する	-	Pfizer（MedGenesis 社を買収）	Ph II（英国）	・ 罹患期間 5 年以上 ・ オフ時の Hoehn & Yahr が III 以下

技術種類	機序・目的	開発コード/製品名	企業・機関（国）	開発フェーズ	対象患者（選択基準（抜粋））
薬物の血液脳関門通過技術*3	BBB のレセプターを通過するペプチドを低分子化合物と結合し、BBB をバイパスし直接脳内に化合物を投与する。	J-Brain Cargo (JR-141)	JCR ファーマ	不明*3	・ 不明

*1 既存の競合技術については「パーキンソン病診療ガイドライン 2018」を元に選定した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

*2 新規の競合技術については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

*3 現在、ハンター症候群、ポンペ病、ハーラー症候群を対象に臨床試験を実施しており、パーキンソン病に対する開発状況は不明。

★「主要な競合技術」として後述する。

2.4.3. 主要な競合技術の概要

表 2-6～表 2-8 に記載した競合技術の一覧から、実用化もしくは臨床後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。なお、薬物治療については併用が基本であることから一つの競合技術としてまとめた。

(1) 薬物治療

技術の概要	ドパミン補充を行う L-ドパ単剤・L-ドパ配合剤・ドパミンアゴニスト、ウェアリング・オフを改善する COMT 阻害薬・MAO-B 阻害薬・ゾニサミド・イストラデフェリン、ジスキネジアを抑制するアマンタジン等
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	第一三共、MSD 他 (L-ドパ単剤・配合剤) 協和発酵キリン、日本ベーリンガーインゲルハイム、GSK 他 (ドパミンアゴニスト) 武田薬品工業、ノバルティス、大日本住友製薬他 (COMT 阻害薬・MAO-B 阻害薬・ゾニサミド) 田辺三菱製薬 (アマンタジン) 協和発酵キリン (イストラデフェリン)
対象患者	L-ドパ単剤・配合剤・ドパミンアゴニストは早期及び進行期患者に、COMT 阻害薬・MAO-B 阻害薬・ゾニサミド・アマンタジン・イストラデフェリンは主に進行期患者に適用される
対象患者の人数 (国内)	国内のパーキンソン病患者約 16 万人
処置/投与方法・頻度 ²² (通常)	<L-ドパ単剤> ・ドパゾール 1 日 10 錠～18 錠を経口投与 <L-ドパ配合剤 (L-ドパ/カルビドパ) > ・メネシット 1 日 3 回経口投与 <ドパミンアゴニスト (プラミペキソール) > ・ミラペックス 1 日 1 回経口投与 <MAO-B 阻害薬 (ラサギリン) > ・アジレクト 1 日 1 回経口投与 <COMT 阻害薬 (エンタカポン) > ・コムタン 最大 1 日 8 回経口投与 <ゾニサミド>

²² 各薬剤における添付文書より引用

	・ トレリーフ 1日1回経口投与 ＜アマンタジン＞ ・ シンメトレル 1日2回経口投与 ＜イストラデフェリン＞ ・ ノウリアスト 1日1回経口投与
治療期間	L-ドパは発症以後、継続して投与される COMT 阻害薬・MAO-B 阻害薬・ゾニサミド・アマンタジンは進行期と判断された以後、継続して投与される
価格・医療費 （上限用量にて算出）	・ L-ドパ単剤 114,975 円/年（ドパゾール 18 錠/日として） ・ L-ドパ配合剤 139,722 円/年（メネシット 1500mg/日として） ・ ドパミンアゴニスト 484,209 円/年（ミラペックス 4.5 mg/日として） ・ MAO-B 阻害薬 346,203 円/年（アジレクト 1mg/日として） ・ COMT 阻害薬 1,002,144 円/年（コムタン 1600mg/日として） ・ ゾニサミド 519,322 円/年（トレリーフ 50mg/日として） ・ アマンタジン 26,499 円/年（シンメトレル 300mg/日として） ・ イストラデフェリン 571,152 円/年（ノウリアスト 40mg/日として） 進行期患者（確定診断から 5 年以上）一人当たりの薬剤費用中央値（抗パーキンソン病薬以外の疾患に関連する薬剤費用を含む）²³ 確定診断から 5 年目 約 44 万円 確定診断から 6 年目 約 44 万円 確定診断から 7 年目 約 49 万円 確定診断から 8 年目 約 65 万円 確定診断から 9 年目 約 76 万円 確定診断から 5 年以降の 5 年間で計 278 万円
有効性 ²⁴	＜L-ドパ単剤＞ ・ 無動～寡動、筋強剛、振戦に奏効し、日常生活動作を改善 ＜L-ドパ配合剤（L-ドパ/カルビドパ）＞ ・ L-ドパの投与量を 1/4～1/5 に減量する ・ 効果の発現が速やかである（至適用量への到達時間を短縮で

²³ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

²⁴ 各薬剤の医薬品インタビューフォームより引用

	きる) ・ ウェアリング・オフが少なく、1 日中安定した効果が得られる ＜ドパミンアゴニスト（プラミペキソール）＞ ・ 早期（L-Dopa 非併用）患者及び進行期（L-Dopa 併用）患者に対する有効性が確認 ＜MAO-B 阻害薬（ラサギリン）＞ ・ 早期患者に対して UPDRS（II+III）の合計スコアを改善 ・ 進行期患者に対してオフ時間を短縮 ＜COMT 阻害薬（エンタカポン）＞ ・ ウェアリング・オフを有する患者において、L-ドパの効果持続時間を一日平均 1.4 時間延長 (国内のプラセボ対照二重盲検比較試験) ＜ゾニサミド＞ ・ 抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった患者に対して症状を改善 ＜アマンタジン＞ ・ ジスキネジアを抑制 ＜イストラデフェリン＞ ・ ウェアリング・オフを有する患者において、1 日平均オフ時間を減少
安全性	＜L-ドパ単剤・L-ドパ配合剤（L-ドパ/カルビドパ）の副作用＞ ・ 悪心、嘔吐、ジスキネジア等 ＜ドパミンアゴニスト（プラミペキソール）の副作用＞ ・ 突発的睡眠、低血圧等 ＜MAO-B 阻害薬（ラサギリン）の副作用＞ ・ 悪心、嘔吐、ジスキネジア等 ＜COMT 阻害薬（エンタカポン）の副作用＞ ・ 悪心、下痢、ジスキネジア等 ＜ゾニサミドの副作用＞ ・ 眠気、ジスキネジア、食欲不振等 ＜アマンタジンの副作用＞ ・ 薬剤中止後の高体温症、透析患者には禁忌 ＜イストラデフェリン＞ ・ ジスキネジア、傾眠、幻視等

(2) 脳深部刺激療法 (DBS)

技術の概要	脳深部の視床下核 (STN) または淡蒼球内節 (Gpi) をターゲットとして電極リードを埋め込み、神経核の高頻度刺激を行い神経細胞の活動を抑制する。通常、リードはエクステンションにより刺激装置とつなぐれ、刺激装置は前胸部皮下に埋込まれる。
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	日本メドトロニック、アボット・メディカル、ボストン・サイエンティフィック
対象患者 ²⁵	① 薬剤でのコントロールに難渋するウェアリング・オフが出現した場合 ② 薬剤による副作用 (ジスキネジア等) が強く、薬剤の増量が困難になった場合 ③ 患者自身が現在の薬物コントロールに満足できなくなった場合 (認知症がある患者は適応外)
対象患者の人数 (国内)	日本において、2008 年～2018 年の間で少なくとも 480 人の患者に適用 ²⁶
処置/投与方法・頻度	頭部の CT 画像または MRI 画像を元に、予めリードの挿入ターゲットを設定し、定位脳手術によりリードを挿入する。 専用のプログラムを用いて刺激のオン・オフの切り替え及び刺激条件の調整を行うことができる。可逆的な治療である。 非充電式の場合、3 年～5 年の間隔でバッテリー機器の交換を行う。充電式の場合は 15 年程度耐用できる。
治療期間	原則的に生涯装着する
価格・医療費	患者一人当たりの平均費用は約 380 万円 (埋込手術費用及び機器費用の他、交換に関わる手術費用、検査費、入院費、関連する薬剤費を含む) ²⁷
有効性	2012 年の Weaver らのランダム化比較試験において、両側の STN 刺激と Gpi 刺激の双方において有意な改善を示している

²⁵ 日本メドトロニック, 「DBS (脳深部刺激療法) の実施を検討しているパーキンソン病患者さんへ」, 2016 年

²⁶ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

²⁷ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

	²⁸。 一方、Gpi 刺激ではジスキネジアの抑制に対して直接効果をもつ。 <STN 刺激、術後 6 カ月時> ・ オフ時の UPDRS partIII スコアを 32%改善 ・ L-ドパ投与を 35%減量 <Gpi 刺激、術後 6 カ月時> ・ オフ時の UPDRS partIII スコアを 34%改善 ・ L-ドパ投与を 18%減量
安全性	<2007-2009 年における国内 457 症例の術後合併症（追跡期間 1 年以上）>²⁵ ・ 頭蓋骨内出血：1.8% ・ 感染：2.8% ・ その他：1.8%

²⁸ Weaver FM, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease : thirty-six-month outcomes. Neurology. 2012; 79:55-65

(3) L-ドパ経腸持続投与 (LCIG)

技術の概要	L-ドパ・カルビドパ製剤を持続的に投与するデバイス補助療法。一定速度で薬を投与し続けるので、血中濃度を一定に保つことができる。
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	アッヴィ
対象患者	既存の薬物治療で効果が得られない場合
対象患者の人数 (国内)	進行期患者が対象であるが件数や適応患者数は不明
処置/投与方法・頻度	内視鏡を使用して胃瘻を造設し、空腸までチューブを挿入する。そのチューブに体外式のポンプをつなぎ、L-ドパ・カルビドパ製剤を持続的に投与する。 通常、2～6mL/時間で持続投与。1 日の最大投与時間は 16 時間。1 日の総投与量は 100mL 以内。
治療期間	原則的に生涯装着する (体外式チューブは胃瘻から取り外し可能)
価格・医療費 (用量の上限値)	・ 薬剤費用 5,476,570 円/年 (デュオドーパ 100ml/日として) ・ 手術費用 112,500 円 (胃瘻造設術、チューブ挿入術等の診療報酬点数より算出)
有効性	Hoehn & Yahr IV 以上の重度患者において一日平均オフ時間を 4.6 時間短縮した ²⁹ (国際共同第 III 相試験 (31 例))
安全性	国際共同第 III 相試験 (31 例) において、主な副作用として、切開部位痛 (13 例, 41.9%), 過剰肉芽組織 (10 例, 32.3%), 術後疼痛 (5 例, 16.1%), 切開部位紅斑 (4 例, 12.9%), ジスキネジア (4 例, 12.9%) が報告された

²⁹ 医薬品インタビューフォーム, 「デュオドーパ配合経腸用液」, 2018 年 6 月改

(4) 遺伝子治療 (AADC)

技術の概要	アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いて、被殻に芳香族アミノ酸脱炭素酵素 (AADC) を導入する遺伝子治療法
開発段階	1) 日本 臨床研究 2) 海外 Ph II (米国)
企業/研究開発機関	1) 自治医科大学 2) Voyager Therapeutics
対象患者	2) の臨床試験における選択基準 (抜粋) ・ 診断から 4 年以上
対象患者の人数 (国内)	不明
処置/投与方法・頻度	定位脳手術により遺伝子導入を行う
治療期間	手術は 1 回を想定
価格・医療費	未定
有効性	・ 自治医科大学の行った臨床研究 (6 例) において、術後 6 カ月時の評価で、オフ時の UPDRS partIII スコアが 46%改善した。 ・ 米国の第 I 相試験 (10 例) では、術後 6 カ月時の評価で、オフ時の UPDRS partIII スコアが 36%改善した。また、術後 12 カ月時にも L-ドパに対する反応性が維持された。
安全性	遺伝子導入に起因する有害事象は報告されていない

(5) 遺伝子治療 (TH/GCH/AADC)

技術の概要	レンチウイルスのうち、ウマ感染性貧血ウイルスベクター (EIAV) を用いて、AADC、チロシン水酸化酵素 (TH)、GTP cyclohydrolase I (GCH) の 3 種類の遺伝子を同時に被殻へ導入する遺伝子治療法
開発段階	Ph I/II (英、仏)
企業/研究開発機関	Axovant Sciences
対象患者	上記臨床試験の選択基準 ³⁰ ・罹患期間 5 年以上 ・オフ時の Hoehn & Yahr が III または IV
対象患者の人数 (国内)	不明
処置/投与方法・頻度	定位脳手術により遺伝子導入を行う
治療期間	不明
価格・医療費	未定
有効性	Palfi らの行った第 I/II 相オープン試験 (15 例) において、術後 12 カ月時の評価で、オフ時の UPDRS partIII スコアが 29%改善した。 ³¹
安全性	術後 12 カ月の追跡期間において、ジスキネジア (20 件、11 例)、ウェアリング・オフ (12 件、9 例) 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

³⁰ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03720418>

³¹ Palfi S, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. Lancet. 2014; 383:1138-46

2.5. 考察

2.5.1. 再生医療等製品と競合技術の比較

2.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 2.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 2-9 にパーキンソン病における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。

比較項目は、有効性については、パーキンソン病の運動症状の改善度、さらに L-ドパの薬物投与の減量効果及び効果の持続性を比較指標とした。安全性については、副作用及び侵襲性を比較した。手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

[有効性について]

競合技術である薬物治療、LCIG、DBS、遺伝子治療のいずれも、パーキンソン病の運動症状を有意に改善させている。また、LCIG、DBS (STN 刺激)、遺伝子治療においては、いずれも薬物投与量を抑える効果が臨床データから確認されている。一方で、再生医療等製品については、iPS 細胞及び ES 細胞ともに臨床試験初期段階であり、ヒトでの有効性に関するエビデンスは明らかになっていない。そこで、作用機序が類似している胎児細胞移植の有効性を参考値として記載した。胎児細胞移植では、C/C 試験において 60 歳以下の患者において UPDRS partIII スコアを 34%改善させており、Lund 試験において、少数例ではあるが 20 年という長期に渡り細胞が生着し L-ドパが不要になった例も報告されている。今後、再生医療等製品の臨床試験において、これらの胎児細胞移植と同等の有効性を示すかどうか注目される。また、細胞移植では、ドパミン神経細胞を補填することから、競合技術には無い、人が本来有する生理的なドパミン量のコントロールを行う機能を回復するという可能性がある。再生医療等製品の有効性としては、パーキンソン病の症状進行を止める、あるいは症状を巻き戻すといった根本的な効果が期待される。

[安全性について]

薬物治療においては、L-ドパの長期投与によって、副作用としてウェアリング・オフやジスキネジアを誘発することが知られている。一方、DBS や LCIG では、デバイスに起因する感染症、出血、切開部の痛み等が生じる場合があるものの、一時的な有害事象であり副作用としての重篤度は低い。しかしながら、DBS では機器の埋め込みによって MRI 検査に制限がかかり、LCIG では体外ポンプの携帯によって患者の日常生活が制限される。AAV ベクターの遺伝子治療においては、現在開発段階であるものの、いまだ重大な副作用報告はなく、安全性の問題は提示されていない。一方、胎児細胞移植においては、ドパミン以外の神経細胞の混入によって、移植後のジスキネジアが生じることがわかっている。iPS 細胞及び ES 細胞においても同様のリスクが懸念されるが、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する技術を用いており、ジスキネジアの問題を解決する可能性をもつ。

[手技・費用について]

手技については、再生医療等製品と競合技術ともに、確立された外科手技であり、施術する医療者による有効性・安全性の変動は小さいものと考えられる。

既存治療における患者一人当たりの費用は、薬物治療単独の場合は概ね 70 万円/年、DBS の場合は入院から退院までの間に約 380 万円（複数回の入退院も含む）、LCIG の場合は外科手術費用と機器費用の合計が約 11 万円であり薬剤費用が最大 550 万円/年と算出された。

細胞移植と遺伝子治療については臨床試験初期段階にあり価格の算出は困難であるため未記載としたものの、薬物治療で効果が得られなくなった進行期パーキンソン病患者を対象とする DBS に対して、両技術の対象とする患者は概ね合致している。したがって、DBS を実施した患者の生涯に渡る費用が、再生医療等製品が目指すべき費用の参考値となると考えられる。ただし、再生医療等製品と DBS の費用を比較する上では、DBS の初回手術時にかかる単回費用だけでなく、デバイス埋め込み後の予後に想定されるバッテリー交換や定期的なメンテナンスにかかる費用を含めて検討する。

表 2-9 パーキンソン病における再生医療等製品と競合技術の比較

製品 比較項目		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 I/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	・ 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・工程・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）

2.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 2.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

2.5.2. 研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿

再生医療による細胞移植では、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という意味でパーキンソン病の根本的な治療法のひとつとして位置づけられると想定される。一方で、薬物治療は、再生医療と必ずしも競合する技術ではなく、細胞の生着率を高めることや、副作用の抑制につながるようなサポートを行う補助治療法となることが期待される。京都大学のマウスを用いた iPS 細胞由来神経細胞移植の研究では、ゾニサミド（トレリーフ）を併用することで、細胞の生着率が高まることが示されている³²。また、開発フェーズとしては第 I/II 相試験の段階であり、他国の再生医療等製品の開発フェーズと比較しても比較的早期に実用化が見込まれる（表 2-5）。将来的には、再生医療単独での治療で完結するものではなく、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を実現することが期待される。

現在、パーキンソン病の再生医療等製品の臨床試験においては、進行期患者を対象としている。しかしながら、進行期では 6 割～7 割程度のドパミン神経細胞が脱落しているとされている³³。さらに、進行期ではドパミン神経細胞だけでなく自律神経系や大脳ニューロンも二次的に傷害を受け、うつ病や認知症等の非運動症状が発現する。つまり、発症初期の患者において症状進行をいち早く止めることが重要な課題である。再生医療等製品においては、臨床試験での評価を通じて、症状進行を遅らせる効果がみられれば、将来的には早期パーキンソン病患者に適応を拡大していくことが期待される。

再生医療等製品及び遺伝子治療については臨床試験初期段階にあり価格の算出は困難であるため、ここでは、既存治療の中で対象患者において競合する DBS を比較対象として考えたい。National Database を用いた DBS の医療コスト推定によれば、充電式 DBS の場合、術後 20 年間の総費用は 1,168 万円、非充電式の場合は 2,005 万円と試算されている³⁴。ただし、これらの費用には、術後にかかる薬剤や入院費等のすべての医療費の合計であり、DBS に関連しない医療費も含まれることに留意されたい。充電式と非充電式で大きく総費用が異なるのは、充電式に比べ非充電式のバッテリー交換のサイクルが短いことから、交換にかかる手術費用と機器費用といったフォローアップのコスト差が影響している。交換術による患者負担や、充電による日常生活への負担を考慮しないものとし、生涯費用におけるコストメリットの強い充電式 DBS の費用 1,168 万円を再生医療等製品の比較元とする。その場合、再生医療等製品の単回移植費用の参考値としては、少なくとも 1,168 万円未満の費用を目指すべきと考えられる。ただ、DBS と同様に再生医療等製品においても移植後にか

³² Yoshikawa T, et al. Systemic administration of valproic acid and zonisamide promotes differentiation of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013; 7: 11.

³³ Fearnley JM, et al. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114:2283-301.

³⁴ Akazawa M, et al. Cost-Minimization Analysis of Deep-Brain Stimulation Using National Database of Japanese Health Insurance Claims. *Neuromodulation*. 2018; 21:548-552.

かる薬剤投与等の生涯費用を考慮すべきであるが、パーキンソン病の再生医療等製品は現在開発段階であり、生涯費用を根拠とするデータに乏しいことから、ここでは DBS の生涯費用を再生医療等製品の単回移植費用の参考値として提示することに留めたい。今後の臨床試験によって、再生医療等製品の移植によって患者への介護負担がどれだけ軽減されるか、また薬剤投与がどの程度減少するか、早期患者の症状進行を止めうるか、といった有効性が示されるか否かが経済性においては重要な視点となる。このような視点での再生医療等製品の有効性を踏まえ、介護者のインフォーマルコスト（介護者の労働機会損失）を含めた経済性の比較検討が必要であろう。

一方で、再生医療等製品が実用化された後も、併発する非運動症状に対する患者のニーズは残る。患者によっては、ドパミン神経だけでなく自律神経系や大脳ニューロンも二次的に損傷を受けており、併発する認知症等の合併症に対しては細胞移植では対処はできない。現在、パーキンソン病の認知機能障害に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル、リバスチグミン）の臨床試験において有効性が示されているが、高齢者に対しては運動症状が悪化するという副作用が認められており、パーキンソン病診療ガイドライン（2018 年版）においても慎重投与が明記されている¹¹。今後は、認知症を含めたパーキンソン病の合併症に対する新たな治療技術の開発が望まれる。

3. 心不全

3.1. 対象疾患

3.1.1. 疾患概要

心不全とは、本来、疾患名ではなく病態を示す用語であり、「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的及び/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」³⁵を指す。成人では、虚血性心疾患、高血圧、心筋症、不整脈、弁膜症等が、小児では、先天性心疾患、川崎病、不整脈、心筋症等が心不全の原因となる。

日本における心不全の患者数は 2015 年において約 120 万人と推計されている³⁶。米国における心不全の推計患者数 570 万人³⁷に対して、日本の心不全患者数は対人口比率において米国より少なく、これは虚血性心疾患の発症率の違いによるものと推測されている³⁶。しかし、今後は、生活習慣の欧米化による虚血性心疾患の増加や、高齢化に伴う高血圧、弁膜症の増加により、日本の心不全の患者数は増加していくと考えられる。

心不全の分類にあたっては、左室機能障害が臨床症状に及ぼす影響が大きいことから、左室収縮機能の指標である左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF）が多く用いられる。日本循環器学会/日本心不全学会の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」においては、LVEF40%未満を LVEF の低下した心不全（Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF）、LVEF50%以上を LVEF の保たれた心不全（Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF）、LVEF40%以上 50%未満を LVEF が軽度低下した心不全（Heart Failure with mid-range Ejection Fraction: HFmrEF）と定義している。我が国における心不全の大規模登録研究である CHART-2 研究では LVEF50%以上の心不全患者は全体の 68.7%を占めており、この割合は欧米と比較して同程度かやや高い傾向にある³⁸。HFpEF の原因の多くは高血圧であることから、高齢化に伴う高血圧の増加により、今後も HFpEF の患者数は増加していくと考えられる。

また、心不全の病期は、ACCF/AHA（米国心臓病学会財団/米国心臓協会）の心不全ステージ分類（表 3-1）に従って分類されることが一般的である。運動耐容能を示す指標であるニューヨーク心臓協会（New York Heart Association: NYHA）心機能分類（表 3-2）も併

³⁵ 日本循環器学会/日本心不全学会、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」（2018）

³⁶ Okura Y, Ramadan MM, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J*. 2008; 72: 489-491.

³⁷ Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131: e29-e322.

³⁸ Shiba N, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan-first report from the CHART-2 study. *Circ J*. 2011; 75: 823-833

せて用いられることが多い。上述の CHART-2 研究では、登録症例におけるステージ B（心不全のない冠動脈疾患も含む）は 53.7%、ステージ C は 45.4%、ステージ D は 0.9%であった。また、NYHA 心機能分類については、I 度は 47.4%、II 度は 46.9%、III 度は 5.3%、IV 度は 0.4%であった。上述の心不全の患者数 120 万人をステージ B 以上の患者数と想定すると、我が国における心不全患者のステージ別、NYHA 心機能分類別の人数は、ステージ B が約 65 万人、ステージ C が約 55 万人、ステージ D が約 1 万人、NYHA 心機能分類 I 度が約 57 万人、II 度が約 56 万人、III 度が約 6 万 4 千人、IV 度が約 5 千人と概算される。

表 3-1 ACCF/AHA 心不全ステージ分類³⁹

ステージ	定義
ステージ A	器質的心疾患のないリスクステージ ・ 危険因子あり ・ 器質的心疾患なし ・ 心不全症候なし
ステージ B	器質的心疾患のあるリスクステージ ・ 器質的心疾患あり ・ 心不全症候なし
ステージ C	心不全ステージ ・ 器質的心疾患あり ・ 心不全症候あり（既往も含む）
ステージ D	治療抵抗性心不全ステージ ・ 治療抵抗性（難治性・末期）心不全 （年間 2 回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療ないしは治療が考慮されたにもかかわらず NYHA 心機能分類 III 度より改善しない患者）

³⁹ 日本循環器学会/日本心不全学会、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」から改変

表 3-2 NYHA 心機能分類³⁵

分類	定義
I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
II 度	軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
III 度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

3.1.2. 本調査における対象疾患の範囲

本調査においては、原因疾患にかかわらず、3.1.1 の心不全の定義にあてはまるすべての病態を調査対象の心不全の範囲とする。ただし、急性心筋梗塞や高血圧、不整脈等、心不全の原因となる疾患に対する治療、技術は調査対象から除外した。また、後述するように、LVEF の保たれた心不全（HFpEF）に対しては現在有効性が確立された治療法がなく、HFpEF を対象とする再生医療等製品の研究・開発も行われていないことから、HFpEF に関する記述は限定的となっている。なお、特段の説明のない限りは成人の心不全を中心に記述するが、小児心不全を調査対象から除外するものではなく、後述のように小児心不全を対象とした再生医療等製品、競合技術についても調査した。

3.2. 市場環境分析

3.2.1. 標準治療

心不全の臨床経過の概念図を図 3-1 に示す。各ステージの治療目標に従って治療法が選択される。ステージ A、B は心不全の発症予防に重点が置かれ、ステージ C、D においては心不全症状の改善に加えて心不全の進行（再発）・再発予防、生命予後の改善に重点が置かれる。ステージ C 以降の心不全に対しては、薬物治療、非薬物治療、手術療法による治療法が存在する。以下、各治療法とその対象患者について記述する。

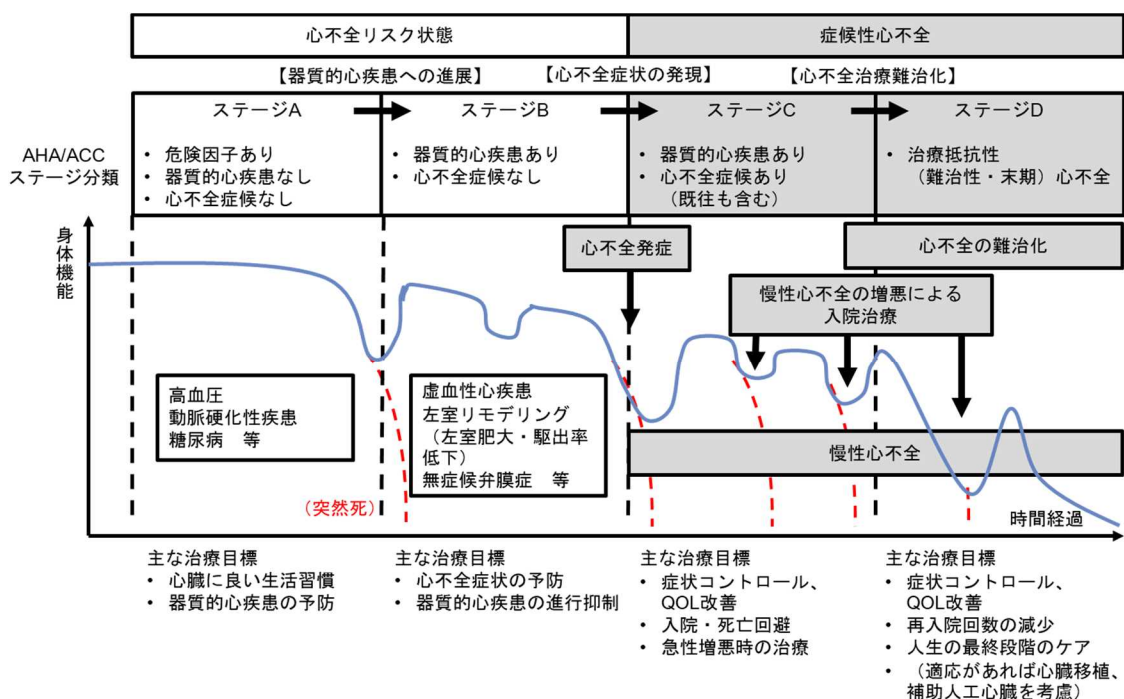


図 3-1 心不全の臨床経過の概念図⁴⁰

(1) 薬物治療

LVEF の低下した心不全（HFrEF）の治療においては、左室リモデリングの抑制を目的としたアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）、心筋の興奮の抑制を目的とした β 遮断薬、鬱血による労作時呼吸困難や浮腫等の軽減を目的とした利尿薬、不整脈による突然死の予防を目的とした抗不整脈薬、加えて血管拡張薬や強心薬（ジギタリス）等の薬剤が用いられる。ステージ C では、基本的にはいずれの患者に対しても ACE 阻害薬（忍容性等の理由で投与できない場合は ARB）及び β 遮断薬が投与され、肺鬱血や全身浮腫が見られる場合は利尿薬、LVEF35%未満の場合は MRA が追加される。さらに、必要に応じてジギタリスや血管拡張薬が用いられる。治療抵抗性であるステージ D では治療薬の見直しが行われる。

一方、LVEF の保たれた心不全（HFpEF）に関しては、死亡率やイベント発生率の低下効果が前向き介入研究によって証明された薬物治療はない。そのため、治療は高血圧等の原疾患に対して行い、心不全に対しては鬱血に伴う自覚症状を軽減する目的で利尿薬が用いられることが中心である。

⁴⁰ 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（平成 29 年 7 月）」（2017）。<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000173149.pdf>

（２） 非薬物治療

心不全に対する非薬物治療（後述の手術療法を除く）としては、不整脈による突然死の予防を目的とした植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD）、及び、伝導障害に起因する収縮不全の改善を目的とした心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy: CRT）、除細動器機能が付加された心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator: CRT-D）等の治療法が存在する。

ICD の対象患者については、「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」では、①冠動脈疾患（心筋梗塞発症から 40 日以上経過）または非虚血性拡張型心筋症、②十分な薬物治療、③NYHA 心機能分類 II 度以上の心不全症状、④LVEF35%以下、⑤非持続性心室頻脈、の条件をすべて満たす患者に対してはクラス I（“手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している”ことを示す推奨クラス）で推奨されており、①から④までの条件をみたす患者に対してはクラス IIa（“エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い”ことを示す推奨クラス）で推奨されている。

また、CRT/CRT-D の対象患者については、NYHA 心機能分類 III/IV 度で①最適な薬物治療、②LVEF35%以下、③左脚ブロック（QRS 幅 120 ミリ秒以上）、④洞調律、の条件をすべて満たす患者、及び、NYHA 心機能分類 II 度で①最適な薬物治療、②LVEF30%以下、③左脚ブロック（QRS 幅 150 ミリ秒以上）、④洞調律、の条件をすべて満たす患者に対して、同ガイドラインによりクラス I で推奨されている。

（３） 手術療法

本項の手術療法とは機械的循環補助及び心臓移植を指す。機械的循環補助としては、主に急性心不全または慢性心不全の急性増悪時に使用される経皮的補助循環である大動脈内バルーンポンプ（Intra Aortic Balloon Pumping: IABP）、経皮的心肺補助装置（Percutaneous Cardio Pulmonary Support: PCPS）、及び経皮的補助人工心臓（Ventricular Assist Device: 経皮的 VAD）、並びに、心臓移植の適応患者に対して使用される補助循環である体外設置型補助人工心臓（体外設置型 VAD）及び植込み型補助人工心臓（植込み型 VAD）が国内で使用可能である。

機械的循環補助のデバイスの選択については、重症心不全の分類である INTERMACS 分類または J-MACS 分類（表 3-3）が用いられる。

表 3-3 INTERMACS/J-MACS 分類³⁵

Profile	INTERMACS	状態
	J-MACS	
1	Critical cardiogenic shock “Crash and burn”	静注強心薬の増量や機械的補助循環を行っても血行動態の破綻と末梢循環不全をきたしている状態
	重度の心原性ショック	
2	Progressive decline despite inotropic support “Sliding on inotropes”	静注強心薬の投与によっても腎機能や栄養状態、鬱血徴候が増悪しつつあり、強心薬の増量を余儀なくされる状態
	進行性の衰弱	
3	Stable but inotrope-dependent “Dependent stability”	比較的低用量の静注強心薬によって血行動態は維持されているものの、血圧低下、心不全症状の増悪、腎機能の増悪の懸念があり、静注強心薬を中止できない状態
	安定した強心薬依存	
4	Resting symptoms “Frequent flyer”	一次的に静注強心薬から離脱可能であり退院できるものの、心不全の増悪によって容易に再入院を繰り返す状態
	安静時症状	
5	Exertion intolerant “House-bound”	身の回りのことは自ら可能であるものの日常生活制限が高度で外出困難な状態
	運動不耐容	
6	Exertion limited “Walking wounded”	外出可能であるが、ごく軽い労作以上は困難で100m程度の歩行で症状が生じる状態
	軽労作可能状態	
7	Advanced NYHA III “Placeholder”	100m程度の歩行は倦怠感なく可能であり、また最近6カ月以内に心不全入院がない状態
	安定状態	

IABP 及び PCPS は INTERMACS/J-MACS の profile 1 または 2 に対して使用が考慮される。いずれも短期的な循環補助を目的としており、心不全及び多臓器不全が改善するまで、または多臓器障害を安定させたのちに心臓移植登録やより長期的なデバイス（補助人工心臓）へのブリッジとして使用される。

経皮的 VAD のデバイスとしては、循環補助用心内留置型ポンプカテーテルである Impella2.5 及び 5.0 が国内で承認されている。我が国においては、心原性ショック（INTERMACS/J-MACS の profile 1）に使用が限定されている。

体外設置型 VAD と植込み型 VAD はいずれも重症心不全における心臓移植適応の判断に応じて使用が検討される。体外設置型 VAD の適応は、INTERMACS/J-MACS の profile 1

で PCPS 等の補助循環でも血行動態が保てない場合の次の治療ステップを判断するまでのブリッジ、もしくは、**profile 2** で心臓移植適応判断を保留する場合のブリッジとしての使用である。一方、我が国における植込み型 VAD の適応は心臓移植の待機期間のブリッジに限定されており、対象患者は心臓移植の適応に準ずる。原則として NYHA 心機能分類 IV 度、ステージ D の心不全であり、年齢は 65 歳未満、INTERMACS/J-MACS 分類で **profile 2** または 3 の患者が対象となる。

心臓移植の適応については、拡張型心筋症・拡張相の肥大型心筋症、及び虚血性心筋疾患等による重症心疾患で、不治の末期的状態にあり、a) 長期間または繰り返し入院治療を要する心不全、b) β 遮断薬及び ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA 心機能分類 III 度ないし IV 度から改善しない心不全、c) 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例のいずれかの条件を満たし、原則 65 歳未満の患者が対象となる。我が国では 1999 年に法律下で初の心臓移植が行われ、2006 年から心臓移植にかかる経費が保険適用となった。現在は年間約 50 件の心臓移植が国内で実施されている⁴¹。

心不全における標準治療の進展（薬物治療、非薬物治療、手術療法の各治療法の使用開始時期）を図 3-2 に示す。

年代	薬物治療	非薬物治療	手術療法
	主として強心薬・ループ利尿薬、血管拡張薬による治療		
1991	ACE阻害薬の保険適用		1994 体外設置型補助人工心臓の保険適用
		1996 植込み型除細動器の保険適用	1999 臓器移植法下での心臓移植開始
2002	β 遮断薬の保険適用	2004 心室再同期療法（CRT）の保険適用	
2005	ARBの保険適用	2006 ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）の保険適用	2006 心臓移植の保険適用
2010	トルパブタン（利尿薬）の保険適用		2011 植込み型補助人工心臓の保険適用

図 3-2 心不全における標準治療の進展

⁴¹ 日本臓器移植ネットワーク, <https://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>

3.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ

[高い死亡率]

我が国において心疾患は悪性新生物に次いで 2 番目に多い死因となっており、2017 年の人口動態調査では、心疾患による死亡は全死亡の約 15%を占める。心疾患による死亡のなかでは心不全による死亡が最も多く約 40%を占め、2017 年は約 8 万人が心不全で死亡した⁴²。心不全は我が国における重大な死因の一つである。

[早期ステージにおける予防・治療のニーズ]

心不全の経過は多くの場合慢性かつ長期にわたる。また、増悪は直線的ではなく、患者は増悪を繰り返しながら徐々に状態が悪化していくため、経過の予測が困難である。心不全の治療目的は、各ステージにおいて次のステージへの移行を抑制し、症状緩和、QOL の向上、長期予後の延長をもたらすことであるが、このような臨床経過の特性により、心不全においては早期ステージにおける予防・治療の重要性とその実践には乖離があるとみられる。

[心臓移植におけるニーズ]

増悪を繰り返し、標準治療に対する反応性が低下するようになると、患者は治療抵抗性/末期心不全の状態になり、心臓移植の適応が検討されるようになる。しかし、上述のように我が国における心臓移植の実施件数は年間約 50 件であり、その件数は、700 人を超える心臓移植待機患者数（2018 年 12 月末時点で 736 人⁴¹）に対して大きく下回る。そのため、患者の心臓移植までの待機期間は長期におよぶ傾向にあり、2017 年 3 月末までに国内で心臓・心肺同時移植を受けた患者の登録日から移植日までの平均待機期間は 1,079.4 日（約 2 年 11 カ月）であった⁴¹。

[植込み型 VAD におけるニーズ]

心臓移植の待機期間中、殆どの患者は植込み型 VAD を装着する。デバイスの改良が進められているものの、感染症・血栓症のリスクはゼロではなく医療的ケアを要する。またデバイスの不具合のリスクの低減も求められる。

3.3. 再生医療等製品

3.3.1. 再生医療等製品の開発状況

心不全における再生医療等製品の開発状況を表 3-4 に示す。自家骨格筋由来の筋芽細胞シートであるテルモ（株）のハートシートが、心不全を対象とする世界初の再生医療等製品として 2015 年に医薬品・医療機器等法下で条件及び期限付き承認を受けている。その他、自家心臓組織由来の心臓幹細胞、自家及び他家骨髄由来の間葉系前駆細胞・間葉系幹細胞、

⁴² 厚生労働省、「平成 29 年（2017）人口動態統計（確定数）の概況」（2018）

他家 iPS 細胞由来の心筋細胞等を用いた研究・開発が国内外で進められている。

現在心不全にて研究・開発が進められている再生医療等製品は、移植・投与される細胞が長期的に心臓組織に生着・分化することによって心機能改善効果をもたらすのではなく、移植・投与される細胞が分泌する HGF、VEGF、SDF-1 等の生理活性物質による血管新生の促進や線維化の抑制によって心機能改善効果をもたらすと考えられている。投与方法については、心臓表面への移植やカテーテル注入による心筋内、血管内投与といった局所へのアプローチが中心であるが、静脈注射による投与も一部では検討されている。

表 3-4 心不全における再生医療等製品の開発状況（急性心筋梗塞等、心不全の原因疾患に対する再生医療等製品は含まない）

細胞の概要			投与方法	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類 ^{*1} /開発コード・製品名			日本	海外（国）
自家	骨格筋	★骨格筋芽細胞シート/ハートシート	心臓表面に移植	テルモ（日本）	上市済み	-
		★筋芽細胞/MyoCell	心筋内にカテーテル注入	U.S. Stem Cell（米国）	-	Ph II/III（米国）
自家	心臓	★心臓内幹細胞/JRM-001	経皮経冠動脈投与	岡山大学・日本再生医療（日本）	Ph III	-
		心臓内幹細胞	経皮経冠動脈投与	岡山大学	Ph I	-
		心臓幹細胞	バイパス血管内カテーテル注入	榊原記念病院（日本）	臨床研究	-
他家	骨髄	間葉系前駆細胞/MPC-150-IM	心筋内注入	Mesoblast（オーストラリア）	-	Ph III（米国他）
自家	骨髄	★Ixmyelocel-T	経心内膜カテーテル注入	Vericel（米国）	-	Ph II（米国他）
		間葉系幹細胞	静脈注射	兵庫県立尼崎総合医療センター（日本）	臨床研究	-
		間葉系幹細胞	静脈注射	ヴィヴィアン美容クリニック（日本）	自由診療 ^{*2}	-
他家	iPS 細胞	心筋細胞シート	心臓表面に移植	大阪大学（日本）	Ph I/II	-
		心移植片（Heart graft）/MyCardia	不明	Avery Therapeutics（米国）	-	前臨床（不明）
		心筋細胞	不明	慶應義塾大学（日本）	前臨床	-
		心血管系細胞多層体/IHJ-301	不明	iHeart Japan（日本）	前臨床	-
他家	臍帯	間葉系幹細胞	静脈注射	Sclnow Biotechnology（中国）	-	Ph II（中国）
自家	脂肪	間葉系血管系分画/AdipoCell	心内移植	U.S. Stem Cell	-	Ph I（不明）
		間質細胞	冠動脈内カテーテル注入	金沢大学	臨床研究	-
他家	不明	中胚葉性細胞株由来前駆細胞（PML） /Myocardion	不明	Celixir（英国）	-	不明
不明	脾臓	Pathfinder Cell	不明	Pathfinder Cell Therapy（米国）	-	前臨床（不明）

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」採択事業から心不全を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品についてはEvaluatePharmaにて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト、UMIN 臨床試験登録システム及びClinicaltrials.govを用いて入手した。

*1 可能な限り細胞種類を特定したが、原則的に開発者の呼称に従った。

*2 再生医療等安全性確保法下の「第2種・治療」の枠組みにて提供されている。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

3.3.2. 主要な再生医療等製品の概要

表 3-4 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

(1) ハートシート

技術の概要	自家骨格筋由来の骨格筋芽細胞シート
開発段階	1) 日本：上市済み (2015 年 9 月条件及び期限付き承認、2016 年 5 月発売) 2) 海外：なし
企業/研究開発機関	テルモ（日本）
対象患者	＜効能効果 ⁴³ ＞ 下記の基準のすべてを満たす、薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療 ・ NYHA 心機能分類が III または IV 度 ・ 安静時における LVEF35%以下 また、現在実施中の臨床試験においては、拡張型心筋症、小児拡張型心筋症も対象とされている。
対象患者の人数 (国内)	・ ステージ D 心不全患者として約 1 万人 ・ NYHA 心機能分類 III 度及び IV 度心不全患者として約 7 万人
処置/投与方法・頻度	患者の骨格筋を大腿部（標準）から採取し、骨格筋芽細胞シートを 5～6 枚調整する。調整した骨格筋芽細胞シート 5 枚を左側開胸手術により心臓表面に移植する ⁴³ 。
治療期間	骨格筋採取から移植までの期間は標準 7 週間 ⁴³
価格・医療費	1,476 万円（特定医療保険材料費用のみ。技術料・検査・入院等にかかる費用は含まない）
有効性	虚血性心疾患による重症慢性心不全患者 7 例を対象とした臨床試験の成績は以下のとおり ⁴⁴ 。 ・ 26 週時点の LVEF 改善：+7.1±2.8% ・ 26 週時点の NYHA 心機能分類改善：7 例中 6 例 ・ 26 週時点の 6 分間歩行距離：410.1±136.1m から 455.4±103.7m に改善

⁴³ ハートシート添付文書

⁴⁴ Sawa Y, Yoshikawa Y, et al. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. Circ J. 2015; 79: 991-9.

安全性	上述の臨床試験において、製品との因果関係が否定されない心不全の悪化が1例認められた ⁴⁴ 。
-----	---

(2) MyoCell

技術の概要	自家骨格筋由来の筋芽細胞
開発段階	1) 日本 なし 2) 海外 Ph II/III 試験実施中 (米国)
企業/研究開発機関	U.S. Stem Cell (米国)
対象患者	米国で実施されている Ph II/III 試験 (MARVEL 試験) の対象患者は以下のとおり ⁴⁵ 。 ・ 急性心筋梗塞後の慢性鬱血性心不全 ・ NYHA 心機能分類 II-IV 度 ・ LVEF35%以下 ・ ACE 阻害薬 (または ARB)、 β 遮断薬、利尿剤等の薬剤治療にて 60 日以上安定的かつ最適管理下にある
対象患者の人数 (国内)	・ ステージ C 心不全患者として約 55 万人 ・ NYHA 心機能分類 II-IV 度心不全患者として約 63 万人
処置/投与方法・頻度	患者の骨格筋を大腿部から採取し、筋芽細胞を分離・培養したのち、急性心筋梗塞による心筋損傷部位に大腿動脈経由カテーテル注入する ⁴⁵ 。
治療期間	採取から投与までの期間及び投与回数は不明
価格・医療費	未定
有効性	46 例を対象とした Ph II 試験 (SEISMIC 試験) の成績は以下のとおり ⁴⁶ 。 ・ 6 カ月時点の LVEF 変化: 対象群の 57%が悪化したのに対し、治療群は 50%が改善した ・ 6 カ月時点の NYHA 心機能分類変化: 対象群の 25%が改善したのに対し、治療群は 50%が改善した ・ 6 カ月時点の 6 分間歩行距離: 対象群の 16%が変化なしまたは改善したのに対し、治療群は 84%が変化なしまたは改善した

⁴⁵ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00526253>

⁴⁶ Haider H, Lei Y, et al. MyoCell, a cell-based, autologous skeletal myoblast therapy for the treatment of cardiovascular diseases. Curr Opin Mol Ther. 2008; 10: 611-21.

	21 例を対象とした MARVEL パート 1 試験の成績は以下のとおり⁴⁷。 ・ 6 カ月時点の 6 分間歩行距離の変化：対象群-3.7±44.1m に対して低用量群 95.6±47.5m、高用量群 85.5±92.8m
安全性	SEISMIC 試験において、多臓器不全による死亡 1 件、心不全の悪化 1 件、心膜炎 1 件、心室性頻脈 6 件を含む 6 例 12 件の重篤有害事象があった（心室性頻脈 6 件のうち 5 件は治療と関連すると考えられた）⁴⁶。 MARVEL パート 1 試験において、筋芽細胞またはプラセボが投与された 20 例のうち 7 例に心室性不整脈がみられた。骨格筋採取時に予防的アミオダロン投与を行った患者には不整脈は見られなかった⁴⁷。

（３）心臓内幹細胞/JRM-001

技術の概要	自家の心臓由来の幹細胞（心臓内幹細胞）
開発段階	1）日本 Ph III 試験実施中 2）海外 なし ここでは岡山大学によって研究・開発された心臓内幹細胞（日本再生医療における開発コードは JRM-001）について記載し、心臓幹細胞を使用した他の国内研究プロジェクトについては後述する。また、海外では自家心臓幹細胞による急性心筋梗塞等の治療に関する研究・開発が大学・研究機関等によって行われているが、本調査の対象疾患外であるため記載しない。
企業/研究開発機関	岡山大学・日本再生医療（日本）
対象患者	国内で実施されている Ph III 試験（APOLLON 試験）の対象患者は以下のとおり⁴⁸。 ・ 6 歳以下の機能的単心室症患者 ・ 心室駆出率 55%以下
対象患者の人数（国内）	・ 小児単心室症患者の発症数として約 100 人/年 ⁴⁹
処置/投与方法・頻度	第 2 期または第 3 期手術時に心臓組織を一部採取し、心臓幹細胞

⁴⁷ Povsic TJ, O'Connor CM, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter study to assess the safety and cardiovascular effects of skeletal myoblast implantation by catheter delivery in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. Am Heart J. 2011; 162: 654-662.

⁴⁸ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781922>

⁴⁹ 難病情報センター「単心室症」, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4369> に基づき概算

	胞を分離・培養したのち、経皮経冠動脈的に投与する。
治療期間	採取から投与までの期間は 1 カ月 ⁵⁰
価格・医療費	未定
有効性	機能的単心室症患者 41 例を対象として岡山大学によって実施された国内 Ph II 試験（PERSEUS 試験）の成績は以下のとおり⁵¹。 ・ 3 カ月時点の心室駆出率の変化：対象群+1.3%に対し、治療群は+6.4%（$p<0.001$） ・ 12 カ月時点の心室駆出率の変化：+7.4% また、岡山大学によって実施された国内 Ph I 試験（TICAP 試験）及び PERSEUS 試験を合わせた長期フォローアップ成績（101 例）は以下のとおり⁵²。 ・ 2 年時点の心室駆出率の変化：第 2 期手術では、対象群+1.6±6.4%に対し、治療群は+8.4±10.0%（$p=0.03$）。第 3 期手術では、対象群-1.1±5.5%に対し、治療群は+7.9±7.5%（$p<0.001$）。 ・ 治療群と対象群において生存率の差はなかったが、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。また、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（$p=0.038$）。
安全性	TICAP 試験において、一過性の ST 上昇または軽微な血圧低下がみられたものの心筋虚血はみられなかった。また、1 例で CK 上昇が認められたが CK-MB の上昇はなかった⁵⁰。36 カ月後時点では、治療群に有害事象は認められなかった（腫瘍形成、腫瘍マーカー上昇含む）⁵³。

⁵⁰ Ishigami S, Ohtsuki S, et al. Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome: the TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res.* 2015; 116: 653-664.

⁵¹ Ishigami S, Ohtsuki S, et al. Intracoronary Cardiac Progenitor Cells in Single Ventricle Physiology: The PERSEUS (Cardiac Progenitor Cell Infusion to Treat Univentricular Heart Disease) Randomized Phase 2 Trial. *Circ Res.* 2017; 120: 1162-1173.

⁵² Sano T, Ousaka D, et al. Impact of Cardiac Progenitor Cells on Heart Failure and Survival in Single Ventricle Congenital Heart Disease. *Circ Res.* 2018; 122: 994-1005.

⁵³ Tarui S, Ishigami S, et al. Transcoronary infusion of cardiac progenitor cells in hypoplastic left heart syndrome: Three-year follow-up of the Transcoronary Infusion of Cardiac Progenitor Cells in Patients With Single-Ventricle Physiology (TICAP) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 150: 1198-1207.

	PERSEUS 試験において、投与時の CK-MB 上昇はなかったものの、Tn-I 及び Tn-T の投与当日の上昇が認められた。12 カ月時点で異所性組織の形成はなく、計画外のカテーテル介入の頻度について治療群と対象群で差はなかった ⁵¹ 。
--	---

(4) Ixmyelocel-T

技術の概要	自家骨髄由来の主に間葉系間質細胞とマクロファージからなる細胞群 (Ixmyelocel-T)
開発段階	1) 日本 なし 2) 海外 Ph II 試験終了
企業/研究開発機関	Vericel (米国)
対象患者	米国及びカナダで実施された Ph II 試験 (ixCELL DCM 試験) の対象者は以下のとおり ⁵⁴ 。 ・ NYHA 心機能分類 III-IV 度の虚血性拡張型心筋症 ・ LVEF35%以下 ・ 血行再建不適応 ・ ICD 装着
対象患者の人数 (国内)	NYHA 心機能分類 III 度及び IV 度心不全患者として約 7 万人
処置/投与方法・頻度	患者から約 50ml の骨髄を採取し、約 12 日の選択培養により間葉系間質細胞とマクロファージを増幅したのち、患者の左心室に経心内膜カテーテル注入する ⁵⁵ 。
治療期間	骨髄採取から投与までの期間は約 14 日間
価格・医療費	未定
有効性	ixCELL DCM 試験 ⁵⁶ (114 例) の成績は以下のとおり。 ・ 12 カ月時点の複合心血管イベント (全死亡、心血管入院、救命救急室搬送) 発生率: 対照群 49%に対し治療群 38% (リスク比 0.63 p=0.0344) 合計で 59 例を対象とした 2 つの Ph IIa 試験 (IMPACT-DCM 試験及び Catheter-DCM 試験) の成績 ⁵⁷ は以下のとおり。 ・ MACE (心血管系死亡、心停止、心筋梗塞、心室性不整脈の継

⁵⁴ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01670981>

⁵⁵ Vericel, <https://vcel.com/research-and-development/ixmyelocel-t/>

⁵⁶ Patel AN, Henry TD, et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. Lancet. 2016; 387: 2412-21.

⁵⁷ Henry TD, Traverse JH, et al. An Expanded, Autologous Multi-Cellular Therapy, in Dilated Cardiomyopathy. Circ Res. 2014; 115: 730-737.

	続、肺浮腫、心不全の悪化による入院、不安定狭心症、大出血）：虚血性心不全患者において対象群より少ない傾向 ・ NYHA 心機能分類：虚血性心不全患者において対照群より有意に改善（$p<0.05$） ・ 6 分間歩行距離：虚血性心不全患者において対照群より有意に改善（$p<0.05$） ・ LVEF 改善：ベースラインからの変化なし、対象群との有意差なし
安全性	ixCELL DCM 試験において、対象群の 75%に重篤有害事象が発生したのに対し、治療群では 53%であった（$p=0.0197$） IMPACT-DCM 試験及び Catheter-DCM 試験のカテーテル投与群*1においては対象群との有害事象の差はなかった。 *1 IMPACT-DCM 試験は外科手術による投与、Catheter-DCM 試験はカテーテル投与が行われたが、この安全性の結果に基づき ixCELL DCM においてはカテーテル投与のみが行われている。

（５） 国内の再生医療研究プロジェクトの概要

表 3-4 に記載した再生医療等製品の一覧から、国内で実施されている研究・開発については、実用化もしくは臨床後期段階より早期のものについても概要をまとめた。

・ 小児拡張型心筋症に対する自家心臓幹細胞治療（TICAP-DCM 試験）

技術の概要	自家心臓由来心臓幹細胞
実施機関	岡山大学
開発段階	Ph I
研究概要 ⁵⁸	17 歳以下の拡張型心筋症で心駆出率 40%未満の患者を対象とする Ph I 臨床試験。心臓カテーテル検査時に心臓組織を一部採取し、心臓幹細胞を分離・培養したのち、経皮経冠動脈的に投与する。投与 6 カ月後の安全性と心駆出率の変化を評価する。

・ 重症慢性虚血性心不全患者に対する自家心臓幹細胞治療（JOKER 試験）

技術の概要	自家心臓由来心臓幹細胞（c-kit 陽性細胞）
実施機関	榊原記念病院

⁵⁸ ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03129568>

開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要 ⁵⁹	成人の虚血性心疾患患者で、LVEF40%未満、2カ月以内に待機的冠動脈バイパス手術を予定している患者6例を対象とする臨床研究。 バイパス手術時に心臓組織を採取し、c-kit陽性心臓幹細胞を分離・培養したのちに、培養された心臓幹細胞をバイパス血管内にカテーテル注入する。 投与2年後まで、安全性及び心機能への影響を評価する。

・慢性心不全患者における自己骨髄由来間葉系幹細胞静脈投与の効果

技術の概要	自家骨髄由来間葉系幹細胞
実施機関	兵庫県立尼崎総合医療センター
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要 ⁶⁰	少量（40ml）の骨髄を局所麻酔下で採取し、4週間の培養により間葉系幹細胞を増幅したのち、静脈注射で患者に投与する臨床研究。 対象患者はNYHA心機能分類II-III度、LVEF45%以下の心不全患者。移植後6カ月時点でのLVEF、BNP及び高感度トロポニンを測定し、有効性と安全性を評価する。

・重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発

技術の概要	他家iPS細胞による心筋細胞シート
実施機関	大阪大学
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第1種・研究」）
研究概要 ⁶¹	虚血性心筋症の患者（目標症例数3例）に対して、他家iPS細胞から作製された心筋細胞シートを移植する。 対象患者は、NYHA心機能分類III度以上、LVEF35%以下の虚血性心筋症で、標準治療による症状の改善が現状以上に見込めない患者。 1年間の追跡期間で、新たな再生療法の実施可能性、安全性、及び心機能の変化を評価する。

⁵⁹ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000034105

⁶⁰ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000029023

⁶¹ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000037108

・ iPS 細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の実現

技術の概要	iPS 細胞由来再生心筋細胞
実施機関	慶應義塾大学
開発段階	前臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）
研究概要 ⁶²	京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）から供与される臨床用 iPS 細胞を心筋細胞へと分化誘導・純化精製し、ウイルス試験、FACS や免疫染色等を実施して再生心筋細胞の品質を評価するとともに、非臨床安全性試験（一般毒性試験、造腫瘍試験、不整脈試験）により心筋細胞移植療法の安全性を確認する。 これらにより、世界初の iPS 細胞由来心筋細胞移植療法の実現化を目指し、医師主導治験のロードマップを確立する。

・ ヒト iPS 細胞由来心血管系細胞多層体の治験開始を目指す最終段階の研究開発

技術の概要	ヒト iPS 細胞由来心血管系細胞多層体（IHJ-301）
実施機関	iHeart Japan
開発段階	前臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）
研究概要 ⁶²	iPS 細胞から作成された心筋細胞を含む心血管系細胞多層体である IHJ-301 は、その構造により移植後の長期にわたる残存が期待されている。 2020 年の治験開始を目指し、製造体制の構築や非臨床試験に取り組む。

・ 自己脂肪組織由来間質細胞を用いた再生医療に関する臨床研究

技術の概要	自家脂肪組織由来間質細胞
実施機関	金沢大学
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第 2 種・研究」）
研究概要 ⁶³	虚血性心不全患者（目標症例数 6 例）に、200～400ml の脂肪組織を局所麻酔下で採取し、間質細胞を分離したのち、冠動脈内にカテーテル注入を行う臨床研究。 対象は虚血性心疾患を原因とする心不全で、LVEF40%以下の患者。 投与後 6 カ月時点での有害事象、心機能の改善、心筋血流の改善効果等を評価する。

⁶² 日本医療研究開発機構，「再生医療研究開発 2019」（2019）

⁶³ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000010643

3.4. 競合技術

3.4.1. 競合技術選定の考え方

3-3. 再生医療等製品での調査結果から、心不全における再生医療等製品の競合技術を選定する上での前提となる、再生医療等製品の対象患者（疾患グレード）を検討した。

主要な再生医療等製品のうち、小児の機能的単心室症及び拡張型心筋症を対象とした JRM-001 を除くと、ハートシートの適応は「薬物治療や侵襲的治療を含む標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全」「NYHA 心機能分類が III または IV 度」であり、ステージ D の心不全に相当すると考えられる。一方、MyoCell の Ph III 試験の対象患者は「NYHA 心機能分類 II-IV 度」「ACE 阻害薬（または ARB）、 β 遮断薬、利尿剤等の薬剤治療にて 60 日以上安定的かつ最適管理下にある」であり、ステージ C の心不全に相当すると考えられる。また、ハートシートの対象患者に関しては、本製品の審査報告書⁶⁴に「本品は心不全の病態の進行を防止する新たな治療法として、病態の進行を抑制し、LVAD の装着や心臓移植のような治療を回避する治療法として期待できる」との申請者の説明及び「本品は LVAD の代替となることを期待して開発されたものではない」との PMDA の記述があることから、将来的には、ハートシートが現在の適応症であるステージ D に相当する重症心不全よりも早期段階の患者に対して使用されるよう研究・開発が進められる可能性もある。

以上から、本調査における心不全の再生医療等製品の競合技術を選定するにあたり、再生医療等製品が対象とする患者（疾患グレード）は、「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患者」と設定した。なお、いずれの再生医療等製品も LVEF の低下した心不全（HFrEF）を対象として研究・開発が行われてきていることから、競合技術を選定するにあたっては HFrEF に対する治療選択肢の中から選定を行った。

3.4.2. 競合技術の開発状況

心不全における競合技術の開発状況を表 3-5 に示す。既存技術に関しては、3.2.1. 標準治療の中から再生医療等製品の対象患者に対する治療技術を選定した。薬物治療（ACE 阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬）、植込み型除細動器（ICD）及び心臓再同期療法（CRT）を競合技術として選定し、PCPS、IABP 等急性増悪期の治療法、体外設置型 VAD 及び心臓移植は競合技術とみなさなかった。植込み型 VAD については競合技術とみなさなかったが、再生医療等製品の価値が植込み型 VAD への移行を遅らせる、もしくは回避させるところにあると想定した場合の参考技術として記載した。新規技術では、心筋細胞の再生を促進する機序を有する遺伝子治療（XC002）及び薬物治療（HBI-3802）を競合技術として選定した。

新規技術である XC002 及び HBI-3802 はいずれも前臨床段階であり、臨床上的有効性をもたらすメカニズムの情報は限定的である。XC002 は心臓発作によって機能不全に陥った心臓組織を遺伝子のリプログラミングによって再生させることによって心機能を回復させることを目指して研究・開発されている。また、HBI-3802 は幹細胞を刺激する機能をもつ

⁶⁴ 医薬品医療機器総合機構、「ハートシート審査報告書」（2015）

た低分子化合物であり、幹細胞の心筋細胞への分化を誘導して新しい心筋細胞を生成させ、心機能を改善させることを目指して研究・開発されている。

表 3-5 心不全における競合技術の開発状況

技術種類	機序・目的	一般名（製品名・開発コード） （主要なもの）	企業・機関（国）	開発フェーズ	
				日本	海外（国）
★薬物治療 （ACE 阻害薬）	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を阻害し、左室リモデリングを抑制する。	リシノプリル（ゼストリル）	アストラゼネカ他（後発品あり）	上市済み	上市済み
		エナラプリル（レニベース）	MSD 他（後発品あり）	上市済み	上市済み
★薬物治療 （β 遮断薬）	心筋の興奮を抑制する。	カルベジロール（アーチスト）	第一三共他（後発品あり）	上市済み	上市済み
		ビソプロロール（メインテート）	田辺三菱製薬他（後発品あり）	上市済み	上市済み
★薬物治療 （利尿薬）	鬱血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等を軽減する。	フロセミド（ラシックス）	サノフィ他（後発品あり）	上市済み	上市済み
		アゾセミド（ダイアート）	三和化学他（後発品あり）	上市済み	-
		トルバプタン（サムスカ）	大塚製薬	上市済み	上市済み
★植込み型除細動器 （ICD）	不整脈による突然死を予防する。	Evera	日本メドトロニック	上市済み	上市済み
		RESONATE	ボストン・サイエンティフィック	上市済み	上市済み
★心臓再同期療法 （CRT/CRT-D）	伝導障害による収縮不全を改善する。	Solara	日本メドトロニック	上市済み	上市済み
		DYNAGEN	ボストン・サイエンティフィック	上市済み	上市済み
★植込み型 VAD （参考）	心臓移植の待機期間中の血行動態を安定的に維持する。	HVAD	日本メドトロニック	上市済み	上市済み
		HeartMate II	ニプロ（日本）/Abbott（海外）	上市済み	上市済み
遺伝子治療	損傷心筋細胞のリプログラミングにより心筋細胞の再活性化を図る。	XC002	Xylocor Therapeutics（米国）	-	前臨床（不明）
薬物治療（新規）	幹細胞を刺激して心筋細胞に分化させ、損傷した心筋細胞を新しい心筋細胞で置換する。	HBI-3802	HUYA Bioscience International（米国）	-	前臨床（不明）

既存の競合技術については「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）」を参照し、現行の標準治療体系から競合技術を選定した。新規の競合技術については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

★「主要な競合技術」として後述する。

3.4.3. 主要な競合技術の概要

表 3-5 に記載した競合技術の一覧から、実用化もしくは臨床後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。なお、薬物治療については併用が基本であることから一つの競合技術としてまとめた。

(1) 薬物治療

技術の概要	RAA 系を阻害して左室リモデリングを抑制する ACE 阻害薬 (または ARB)、心筋細胞の興奮を抑制する β 遮断薬、鬱血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等を軽減する利尿薬等
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	アストラゼネカ、MSD 他 (ACE 阻害薬) 第一三共、田辺三菱製薬他 (β 遮断薬) サノフィ、三和化学、大塚製薬他 (利尿薬)
対象患者	ステージ C 以降の心不全には薬物治療が基本的に行われる
対象患者の人数 (国内)	ステージ C 以降の心不全患者として約 56 万人
処置/投与方法・頻度	<ACE 阻害薬> ・ リシノプリル (ゼストリル) 1 日 1 回経口投与 ・ エナラプリル (レニベース) 1 日 1 回経口投与 <β 遮断薬> ・ カルベジロール (アーチスト) 1 日 2 回経口投与 ・ ビソプロロール (メインテート) 1 日 1 回経口投与 <利尿薬> ・ フロセミド (ラシックス) 1 日 1 回経口投与 ・ アゾセミド (ダイアート) 1 日 1 回経口投与 ・ トルバプタン (サムスカ) 1 日 1 回経口投与
治療期間	心不全発症からの予後と一致する
価格・医療費	・ ACE 阻害薬 : 11,607 円/年 (ゼストリル 10mg/日として) ・ β 遮断薬 : 6,643 円/年 (メインテート 0.625mg/日として) ・ 利尿薬 (ループ利用薬) : 9,709 円/年 (ラシックス 40 mg/日として) ・ 利尿薬 (トルバプタン) : 709,232 円/年 (サムスカ 15mg/日として) ・ 一人当たり平均総医療費⁶⁵

⁶⁵ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより算出

	診断 1 年目 約 136 万円/年 診断 2 年目 約 48 万円/年 診断 3 年目 約 43 万円/年 診断 4 年目 約 43 万円/年 診断 5 年目 約 41 万円/年 診断後 5 年間の一人当たり平均総医療費約 312 万円
有効性	253 例を対象としたエナラプリルの大規模臨床試験 CONSENSUS 試験における成績は以下のとおり⁶⁶（平均追跡期間 188 日、強心薬、利尿薬、血管拡張薬との併用可）。 ・ 追跡期間終了時の死亡率：対象群 54% 治療群 39% (27%の減少 p=0.003) ・ 180 日時点の死亡率：対象群 44% 治療群 26% (40%の減少 p=0.002) ・ 360 日時点の死亡率：対象群 52% 治療群 36% (31%の減少 p=0.001) 1,094 例を対象としたカルベジロールとプラセボの比較試験(US Carvedilol HF 試験)における成績⁶⁷は以下のとおり⁶⁸ 追跡期間中央値は 6.5 カ月、ACE 阻害薬、利尿薬、血管拡張薬、強心薬と併用可。 ・ 死亡：カルベジロール群 3.2% プラセボ群 7.8%（リスク低下 65% p<0.001） ・ 心血管入院：カルベジロール群 14.1% プラセボ群 19.6%（リスク低下 27% p=0.036） ・ 死亡＋入院：カルベジロール群 15.8% プラセボ群 24.6%（リスク低下 38% p<0.001）
安全性	ACE 阻害薬の副作用としては、空咳、高カリウム血症、血圧低下等が、β 遮断薬の副作用としては、血圧低下、徐脈等がある。 CONSENSUS 試験において、エナラプリル治療群では脱落につながる血圧低下が 127 例中 7 例にみられた。

⁶⁶ CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 1987; 316: 1429-1435.

⁶⁷ Packer M, Bristow MR, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996; 334: 1349-55.

⁶⁸ Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003; 362: 7-13.

	US Carvedilol HF 試験において、カルベジロール群に最も多くみられた有害事象は眩暈（33%）であった。
--	--

（２） 植込み型除細動器（ICD）

技術の概要	不整脈による突然死を予防する目的で体内に設置する植込み型装置
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	日本メドトロニック、ボストン・サイエンティフィック等
対象患者	①冠動脈疾患（心筋梗塞発症から 40 日以上経過）または非虚血性拡張型心筋症、②十分な薬物治療、③NYHA 心機能分類 II 度以上の心不全症状、④LVEF35%以下、⑤非持続性心室頻脈、の条件をすべて満たす患者に対してはクラス I で推奨されており、①から④までの条件をみたま患者に対してはクラス IIa で推奨 ³⁵
対象患者の人数（国内）	新規植込み件数は約 4,000 件/年 ⁶⁹
処置/投与方法・頻度	全身麻酔下または局所麻酔下で皮下に設置する（認定施設のみで実施可能）。 数年に一度、バッテリーの消耗による交換を要する。
治療期間	原則的に生涯装着する
価格・医療費	ICD の本体価格 292 万円～306 万円
有効性	2,521 例の慢性安定鬱血性心不全（虚血性、非虚血性とも）を対象とした臨床試験（SCD-HeFT 試験）の成績は以下のとおり ⁷⁰ 。 追跡期間中央値は 45.5 カ月、薬剤治療との併用。抗不整脈薬アミオダロン、ICD、プラセボの比較。 ・全死亡：アミオダロン群 28% ICD 群 22% プラセボ群 29% （ICD はプラセボに対し死亡リスクが 23%低下。p=0.007）
安全性	ICD の合併症としては、感染症、血腫、血栓塞栓症等がある。 心筋梗塞後の心不全患者 1,232 例を対象として ICD と従来の薬物治療のみを比較した MADIT-II 試験において、1.8%にリード不具合、0.7%に感染症が生じた ⁷¹ 。

⁶⁹ 日本循環器学会、「循環器疾患診療実態調査報告書（2017 年度実施・公表）」

⁷⁰ Bardy GH, Lee KL, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005; 352: 225-37.

⁷¹ Moss AJ, Zareba W, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346:877-83.

(3) 心室再同期療法 (CRT/CRT-D)

技術の概要	伝導障害による収縮不全を改善する目的で体内に設置する植込み型装置
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	日本メドトロニック、ボストン・サイエンティフィック等
対象患者	NYHA 心機能分類 III/IV 度で①最適な薬物治療、②LVEF35%以下、③左脚ブロック (QRS 幅 120 ミリ秒以上)、④洞調律、の条件をすべて満たす患者、及び、NYHA 心機能分類 II 度で①最適な薬物治療、②LVEF30%以下、③左脚ブロック (QRS 幅 150 ミリ秒以上)、④洞調律、の条件をすべて満たす患者、に対してクラス I で推奨 ³⁵
対象患者の人数 (国内)	CRT の新規植込み件数は約 900 件/年 CRT-D の新規植込み件数は約 2,200 件/年 ⁶⁹
処置/投与方法・頻度	全身麻酔下または局所麻酔下で皮下に設置する (認定施設のみで実施可能)。 数年に一度、バッテリーの消耗による交換を要する。
治療期間	原則的に生涯装着する
価格・医療費	・ CRT の本体価格 135 万円～167 万円 ・ CRT-D の本体価格 363 万円～460 万円
有効性	813 例の伝導障害 (QRS 幅 120 ミリ秒以上) がある心不全患者 (NYHA 心機能分類 III-IV 度、LVEF35%以下、最適薬物治療) に対して、CRT と薬物治療のみを比較した CARE-HF 試験の結果は以下のとおり ⁷² 。平均追跡期間 29.4 カ月。 ・ 全死亡+主要な心血管イベントによる予定外の入院 : CRT 群 39% 薬物治療群 55% (HR0.63 p<0.001) ・ 心血管イベントによる予定外の入院 : CRT 群 31% 薬物治療群 46% (HR0.61 p<0.001) ・ 死亡 : CRT 群 20% 薬物治療群 30% (HR0.64 p<0.001)
安全性	CARE-HF 試験において、CRT 群ではリード脱落 (6%)、冠状静脈洞解離 (2%)、ポケット浸食 (2%)、気胸 (1%)、デバイス関連感染 (1%) がみられた。

⁷² Cleland JG, Daubert JC, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 352:1539-49.

(4) 植込み型 VAD (参考)

技術の概要	心臓移植の待機期間中の血行動態を安定的に維持するために体内に設置する植込み型補助人工心臓
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	日本メドトロニック、ニプロ等
対象患者	対象患者は心臓移植の適応に準ずる。原則として NYHA 心機能分類 IV 度、ステージ D の心不全であり、年齢は 65 歳未満、INTERMACS/J-MACS 分類で profile 2 または 3 の患者が対象となる ³⁵ 。
対象患者の人数 (国内)	新規装着件数は約 90 例/年 ⁷³
処置/投与方法・頻度	全身麻酔下の開胸手術で設置する (認定施設のみで実施可能)。
治療期間	心臓移植の待機期間に準ずる。平均 2~3 年 (推計 ⁷⁴)
価格・医療費	植込み型 VAD を使用する患者の総医療費 ⁷⁵ 1 年目 約 4,400 万円 2 年目 約 2,200 万円 3 年目 約 750 万円 4 年目 約 350 万円 (ただし少ない症例数のデータに基づく算出であることに留意)
有効性	国内の VAD レジストリ研究である J-MACS のレポートにおける植込み型 VAD の成績は以下のとおり ⁷⁶ (植込み型 VAD 259 例) ・ 1 年生存率: 92.6% ・ 2 年生存率: 89.8% ・ 3 年生存率: 84.6%
安全性	J-MACS のレポートでは、植込み型 VAD 装着例で、デバイス関連感染 18%、脳内出血 40%、虚血性脳梗塞 31%、一過性脳虚血発作 24%がみられた。

⁷³ 厚生労働省, 第 3 回 NDB オープンデータより集計

⁷⁴ 日本臓器移植ネットワーク, <https://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html> より、心臓移植待機患者の待機期間分布から概算した

⁷⁵ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより算出

⁷⁶ Nakatani T, Sase K, et al. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. J Heart Lung Transplant. 2017; 36:1087-1096.

3.5. 考察

3.5.1. 再生医療等製品と競合技術の比較

3.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 3.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 3-6 に心不全における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。

比較項目は、有効性については、心不全の臨床試験において多く用いられる指標である心機能（LVEF、収縮能）の改善、運動耐容能（6 分間歩行距離、NYHA 心機能分類）の改善、イベント（死亡、入院、MACE）のリスク低下とした。ただし、イベントのリスク低下を最も重要な有効性の指標としてとらえ、既存の競合技術に関してはイベントのリスク低下に関するデータのみを記載した。安全性については、合併症・有害事象及び侵襲性を比較した。手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

[有効性について]

有効性については、競合技術である薬物治療、植込み型除細動器、心室再同期療法のいずれも、大規模臨床試験において死亡、入院、MACE 等のリスクを既存治療と比較して 20% 以上有意に減少させている。再生医療等製品については、Ixmylocel-T が大規模 Ph II 試験において複合心血管イベントのリスクを対象群に対して 34%減少させている。心臓内幹細胞/JRM-001 は、治療群と対象群において生存率の差はなかったが、HFrEF の症例において治療群が対照群よりも有意に低い死亡率を示したデータを有する。その他の再生医療等製品はいずれもイベントのリスク低下に関する有効性を現時点では示しておらず、心機能の改善と運動耐容能の改善に関するデータがあるのみである。

[安全性について]

合併症・有害事象については、作用機序の異なる薬物治療や様々な侵襲度合いの外科的治療を同列に比較することは適切ではないが、長期的に体内に設置する医療器具である植込み型除細動器や心室再同期療法については、感染症や機材の不具合・脱落の合併症・有害事象があることは特筆される点である。

侵襲性については、ここで挙げた再生医療等製品はいずれも自家組織由来であるため組織採取を要する。採取時の侵襲性は、麻酔の種類、組織採取量によって影響を受ける。移植、投与、設置時の侵襲性は、同様に麻酔の種類や開胸手術、カテーテル投与等の別によって影響を受ける。植込み型除細動器及び心室再同期療法はいずれも全身麻酔または局所麻酔下で皮下に設置する。再生医療等製品においては、Ixmylocel-T は少量（50ml）の骨髄採取かつカテーテル投与であるため比較的侵襲性は低いといえるが、ハートシートは骨格筋採取が必要かつ開胸手術で移植するため、比較対象の再生医療等製品の中では最も侵襲性が高い。

[手技・工程・費用について]

再生医療等製品の手技・工程・費用は製品の形態と作製方法に最も大きな影響を受ける。ハートシートはシート化工程を有するため他の再生医療等製品と比較して作製期間が長く、かつ価格が 1,476 万円と再生医療等製品の中でも比較的高額である（6.1. 再生医療等製品の研究・開発に共通する課題参照）。薬物治療については、ACE 阻害薬 11,607 円/年、 β 遮断薬 6,643 円/年であり、薬物治療対象患者の総医療費は診断後 5 年間の総額が一人当たり平均約 312 万円と算出された。植込み型除細動器は 292 万円～306 万円（機材本体のみ）、心室再同期療法は 135 万円～167 万円（CRT）・363 万円～460 万円（CRT-D）（機材本体のみ）であった。

表 3-6 心不全における再生医療等製品と競合技術の比較

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	Ixmyocel-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)

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	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

3.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 3.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

3.5.2. 研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿

ハートシートは心不全の領域において世界で初めて承認・上市された再生医療等製品である。iPS細胞を用いた心筋細胞シートの研究・開発も世界に先駆けて我が国で進められているほか、心臓幹細胞を用いた小児心不全の治療技術の臨床試験も進められており、本疾患領域において我が国では先駆的な再生医療等製品の研究・開発が進められている。しかし、臨床試験のデータの蓄積という観点においては、米国の U.S. Stem Cell の MyoCell や Vericel の Ixmyelocel-T については既に数十例～百例規模の臨床試験による有効性や安全性のデータが蓄積されており、我が国においても今後は臨床試験のデータが質・量ともに充実し、新たな知見が提供されることが期待される。

本調査においては、心不全における再生医療等製品の対象患者を「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患者」と設定した。この対象患者は現在心不全に対して唯一承認されている再生医療等製品であるハートシートの適応症とは異なるが、他の再生医療等製品の研究・開発状況と現行の標準治療を考慮し、心不全における再生医療等製品の位置づけをより早期の患者を対象として捉えるべきと考えた。将来の再生医療等製品の目指すべき姿としては、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。

ステージ C の心不全に対しては、ACE 阻害薬/ARB、 β 遮断薬、利尿薬等による薬物治療が原則的に行われるほか、適応がある場合には植込み型除細動器、心室再同期療法が標準的に行われている。そのため、ステージ C の患者を対象に再生医療の研究・開発を進めるならば、これらの標準治療との併用において、標準治療のみが行われる場合に対してベネフィットを示すことが必要になると考えられる。

有効性の指標に関して再生医療が目指すべき目標を設定するのは容易ではないが、ACE 阻害薬、 β 遮断薬、植込み型除細動器、心室再同期療法という現在の標準治療がいずれも既存治療との比較において、死亡や入院、もしくは MACE のイベントのリスクを 20% 以上低下させたエビデンスを有している（ β 遮断薬においては死亡リスクを 65% 低下させたデータも存在する）ことは留意すべき点である。現在研究・開発が進められている再生医療等製品に関して、Ixmyelocel-T は大規模 Ph II 試験において複合心血管イベントのリスクを対象群に対して 34% 減少させており、その他の再生医療等製品についてもイベントのリスク低下に関する有効性を示していくことが望まれる。アンメット・メディカル・ニーズの大きい疾患領域において、長期的な評価を要する真のエンドポイントを承認申請のための臨床試験の評価項目に設定することには議論が必要であるが、再生医療が心不全において標準治療として確立されるためには、このような長期のイベントのリスク低下は証明される必要があると考えられる。

また、ステージ C の心不全患者において再生医療が行われることを想定する場合、安全性と侵襲性の重要性がリスク・ベネフィットのバランスの観点から相対的に大きくなるこ

とには注意が必要である。侵襲性については、植込み型除細動器、心室再同期療法のいずれも外科的手術によって患者体内に設置されるが、設置個所が皮下であるため手術は比較的 low 侵襲である。この対比において、ハートシートのように移植に開胸手術を必要とする技術の場合、開胸手術に伴う侵襲性や合併症のリスクは早期の心不全患者においては一層の考慮が必要である。現在の再生医療等製品の有効性が液性因子によるものであると考えるならば、外科的な移植を必要としない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も研究・開発の余地があると考えられる。

価格に関しては、早期の心不全患者に対する治療法として再生医療等製品を位置づける場合、薬物治療が行われた場合の診断後 5 年間の総医療費が平均約 312 万円であることを前提に、標準治療に対する再生医療による治療効果の改善度と期間を目安に価格を設定することが考えられる。また、既存治療に対して死亡リスクを 20～30% 低下させた植込み型除細動器、心室再同期療法の費用がそれぞれ 292 万円～306 万円、135 万円～167 万円（CRT）・363 万円～460 万円（CRT-D）（機材本体のみ）であることは、再生医療等製品の価格を検討するうえでの指標になり得る。これらの既存治療及び再生医療等製品について医療経済学的分析に基づく比較を行うことにより、再生医療等製品の価格を設定することが可能になると考えられる。

心不全はアンメット・メディカル・ニーズの大きい疾患領域であるとともに、今後も再生医療による新たな治療法の研究・開発が期待される分野である。特に、我が国においては心臓移植の機会が限定的であるという課題や、それに伴って長期化する待機期間中の植込み型補助人工心臓における感染症や血栓症、デバイスの不具合等のリスクに対して、再生医療による早期の心不全の治療効果の向上は解決策となり得る。しかし、早期の心不全における予防・治療の重要性は一般に十分に認識されておらず、再生医療がより早期の心不全に対する治療法として確立されるうえでの課題になると考えられる。そのような中、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（脳卒中・循環器病対策基本法）が 2018 年に成立し、心不全の予防意識の向上が期待されている。今後、早期の治療介入の必要性を啓発することも、早期の心不全の治療効果を向上させるうえで有意義であると考えられる。

4. 重症下肢虚血

4.1. 対象疾患

4.1.1. 疾患概要

重症下肢虚血（Critical Limb Ischemia: CLI）とは、末梢閉塞性動脈疾患である下肢の閉塞性動脈硬化症（Arteriosclerosis Obliterans: ASO）で重症度が高い病態を指す。閉塞性動脈硬化症では、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症等のリスクファクターによって生じる動脈硬化により下肢等末梢の動脈に閉塞が生じ、虚血による跛行、疼痛、潰瘍等の症状を呈する。下肢の閉塞性動脈硬化症の臨床症状の重症度は一般的に Fontaine 分類または Rutherford 分類(表 4-1)によって分類されるが、Fontaine 分類 III 度以上または Rutherford 分類 4 群以上を重症下肢虚血とするのが一般的である。

表 4-1 Fontaine 分類と Rutherford 分類⁷⁷

Fontaine 分類		Rutherford 分類	
度	臨床所見	群	臨床所見
I	無症候	0	無症候
IIa	軽度の跛行	1	軽度の跛行
IIb	中等度から重度の跛行	2	中等度の跛行
		3	重度の跛行
III	虚血性安静時疼痛	4	虚血性安静時疼痛
IV	潰瘍や壊疽	5	小さな組織欠損
		6	大きな組織欠損

我が国の閉塞性動脈硬化症及び重症下肢虚血の患者数に関する詳細なデータは存在しないものの、いくつかの方法で推計が行われている。国内の有症状の閉塞性動脈硬化症の患者数を 40～50 万人とする推計があり⁷⁸、それを Fontaine 分類別閉塞性動脈硬化症患者割合のデータ⁷⁹（I 度 5.4%、II 度 72.0%、III 度 10.6%、IV 度 12.0%）と併せると、国内の重症下肢虚血の患者数は約 10 万人と推計される。また、重症下肢虚血の発症率を人口 100 万人あたり 220 件/年とする報告があり⁸⁰、そこから日本における年間発症者数を計算すると

⁷⁷ 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.

⁷⁸ 重松宏「閉塞性動脈硬化症（ASO）の最新情報シリーズ第 2 回『疫学と予後』」, <http://www.radionikkei.jp/aso/entry-162041.html>

⁷⁹ 重松宏, 安田慶秀ら. 日本の現状と診断基準 ―重症虚血肢をめぐる諸問題. Therapeutic Research. 1992; 13: 4099-4109.

⁸⁰ Rothwell PM, Coull AJ, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford

約 2 万 8 千人/年となる。後述するように重症下肢虚血の予後は悪く、発症 1 年後に 25% が死亡するというデータもある⁷⁷。このことから、約 10 万人という国内の重症下肢虚血の患者数推計は概ね妥当と考えられる。

上述のように閉塞性動脈硬化症のリスクファクターは喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症等であるが、中でも糖尿病はオッズ比が 3~4 倍とされる重要なリスクファクターである⁷⁷。膝下動脈病変による重症下肢虚血患者約 1,100 人の血管内治療後の予後を追跡した J-BEAT 研究⁸¹では 73% の患者が糖尿病を有しており、日本における重症下肢虚血の 7 割以上が糖尿病患者であると想定することができる。また、同研究では 61% の患者が透析下にあったと報告されている。日本の透析患者の死亡率は欧米に比較して低く⁸²、長期にわたり透析治療を受ける患者が多いことが推測される。このことにより日本においては重症下肢虚血患者に糖尿病及び透析例が占める割合が高くなっていると考えられる。

4.1.2. 本調査における対象疾患の範囲

本調査においては、一般的な定義による重症下肢虚血（下肢の閉塞性動脈硬化症のうち Fontaine 分類 III 度以上または Rutherford 分類 4 群以上）をすべて調査対象とする。ただし、大血管症を伴わない糖尿病性足病変については、下肢症状は類似するものの、異なる疾患であるとして調査対象から除外した。また、閉塞性血栓性血管炎（Thromboangiitis Obliterans: TAO、バージャー病）も機序が異なる疾患として調査対象から除外した。

4.2. 市場環境分析

4.2.1. 標準治療

重症下肢虚血の治療の目的は、疼痛の軽減、組織欠損部位の治癒、下肢切断の回避、QOL の向上である。

重症下肢虚血の病態は血行再建なしには改善が期待されないため、血行再建は重症下肢虚血治療の一次選択である。血行再建の手技には血管内治療（Endovascular Therapy: EVT）と外科的バイパス術がある。一般的に、外科的バイパス術は適用範囲が広く、高い開存率が得られやすいが、全身麻酔を要し、侵襲性が高い。一方、血管内治療は局所麻酔で実施でき低侵襲であるが、病変部位によっては外科的バイパス術よりも開存率等の成績が不良であ

Vascular Study). Lancet. 2005; 366:1773-83.

⁸¹ Murata N, Soga Y, et al. Complex relationship of body mass index with mortality in patients with critical limb ischemia undergoing endovascular treatment. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015; 49:297-305.

⁸² Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 3270-7.

るとされる。これらの特性を踏まえたうえで、患者の全身状態、生命予後予測、動脈病変（部位、範囲、血管径等）、創傷（潰瘍範囲、感染の有無）を総合的に検討し、血行再建の適応判断と手技が選択される。

血行再建の手技の選択においては、血管内治療のデバイスの進歩が急速であるため、標準的な治療方法の変遷も急速である。「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）」⁸³に基づき、病変部位別に血行再建の標準的な治療法を述べると、大動脈腸骨動脈領域においてはステントによる血管内治療が大半の症例に対する第一選択となっている一方、総大腿動脈領域においては外科的バイパス術が第一選択となっている。また、浅大腿膝窩動脈領域においては、薬剤溶出性ステント、ステントグラフト、薬剤コーティングバルーンカテーテルといった近年のデバイスの進歩により血管内治療の適応が拡大されてきている。膝下動脈領域においては、外科的バイパス術が第一選択であるが、経験豊富な術者が行うのであれば、重篤な併存疾患を有する患者に対しては血管内治療（バルーン拡張術）を考慮してもよいとされている。

血行再建が不可能な場合や血行再建を行っても十分な血流が回復しない場合は、疼痛・潰瘍の改善を目的としたプロスタノイドの投与や局所の創傷管理等の保存的治療のみが行われる。これらの治療によっても壊死が深刻な場合、感染症や敗血症がある場合は、救命及び苦痛からの解放のために下肢切断が検討される。

また、重症下肢虚血患者においては冠動脈疾患が主要な死因であるとの報告があり⁸⁴、生命予後の改善や心血管系イベント予防の観点から、糖尿病等の併存症に対する治療介入及び抗血小板薬の投与等が行われる。

重症下肢虚血における標準治療の進展（血管内治療の新たなデバイス（主要なもの）の使用開始時期）を図 4-1 に示す。

⁸³ 2014 年度合同研究班報告、「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）」

⁸⁴ Faglia E, Clerici G, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2009; 32: 822-827.

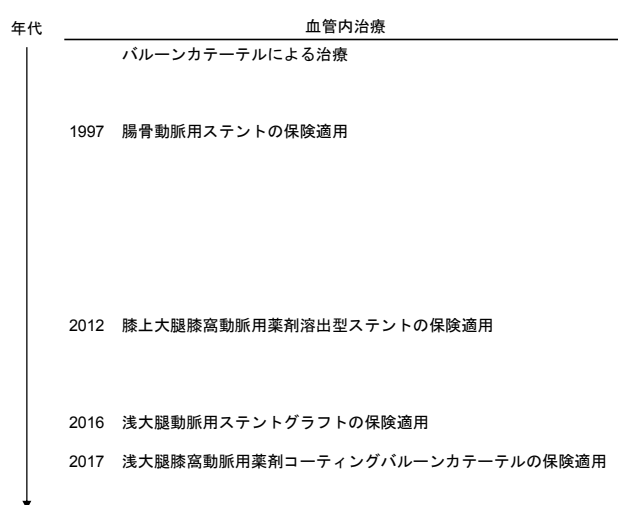


図 4-1 重症下肢虚血における標準治療の進展

4.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ

[高い死亡率、下肢切断率]

重症下肢虚血の予後は不良であり、国際的な末梢閉塞性動脈疾患の治療指針である TASC II⁷⁷によれば発症 1 年後の死亡率は 25%、下肢の大切断率は 30%とされている。

[血行再建不適合の治療選択肢のニーズ]

TASC II によれば、重症下肢虚血の治療の一次選択である血行再建は一次治療の 50%のみで実施されるとされており、半数の患者は血行再建が不適合である。血行再建が不適合の場合は他の治療選択肢がなく、保存的治療のみが行われることになるが、病変が悪化し下肢切断に至るリスクは高い。

[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、これらの患者においてはより末梢の動脈に病変が出やすいと考えられている。最近ではデバイスの改良により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おり、以前よりも血行再建の適応患者は広がっていると考えられるが、今後もより低侵襲で末梢の動脈にアプローチできる血行再建手法の開発が求められる。

4.3. 再生医療等製品

4.3.1. 再生医療等製品の開発状況

重症下肢虚血における再生医療等製品の開発状況を表 4-2 に示す。国内では自家骨髄または末梢血由来の単核球を移植する治療法が先進医療下で実施されていた経緯があり、現在も臨床研究が継続されている。また、自家末梢血由来 CD34 陽性細胞を用いた臨床試験が米国企業によって国内で実施されているほか、他家臍帯由来の間葉系幹細胞様細胞、自家骨髄由来の体外増幅赤芽球及び間葉系幹細胞、自家末梢血由来の体外増幅単核球、自家脂肪組織由来の間葉系前駆細胞、DFAT 等による研究・開発が国内外で行われている。

自家骨髄及び末梢血由来の単核球移植をはじめとして、現在研究・開発されている再生医療等製品は、移植される細胞が分泌する多様な液性因子により虚血部位における血管再生を促進することを主要な作用機序としている。検討されている投与方法は局所の筋肉注射が大半である。

表 4-2 重症下肢虚血における再生医療等製品の開発状況（バージャー病、糖尿病性足病変等に対する再生医療等製品は含まない）

細胞の概要			投与方法	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類 ¹⁾ /開発コード・製品名			日本	海外（国）
自家	骨髓	★骨髓単核球	筋肉注射	京都府立医科大学他（日本）	臨床研究	-
		赤芽球	筋肉注射	新潟大学（日本）	臨床研究	-
		間葉系細胞	筋肉注射	国立国際医療センター他（日本）	臨床研究	-
		単核球/REX-001	動脈内カテーテル注入	Rexgenero（英国・スペイン）	-	Ph III（スペイン）
		単核球＋CD34 陽性細胞	筋肉注射	Cesca Therapeutics（米国・中国・インド）	-	Ph III（米国）
		骨髓幹細胞	不明	International Stem Cell Services（インド）	-	前臨床（不明）
自家	末梢血	★CD34 陽性細胞/CLBS12	筋肉注射	Caladrius Biosciences（米国）	Ph II	Ph I/IIa（米国他）
		★単核球	筋肉注射	熊本大学（日本）	臨床研究	-
		血管新生前駆細胞（ACP）/ACP-01	筋肉注射	Hemostemix（カナダ）	-	Ph II（米国他）
		単核球生体外培養増幅細胞（MNC-QQ）	筋肉注射	順天堂大学・リィエイル（日本）	Ph I/II	-
		BGC101	筋肉注射	BiogenCell（イスラエル）	-	Ph I/II（イスラエル）
他家	臍帯	間葉系幹細胞様細胞/PLX-PAD	筋肉注射	Pluristem Therapeutics（イスラエル）	計画中 ^{*3}	Ph III（米国他）
		間葉系幹細胞様細胞/PDA-002	筋肉注射	Celularity（米国）	-	Ph II（米国）
自家	脂肪	間葉系前駆細胞	筋肉注射	名古屋大学他（日本）	臨床研究	-
		脱分化脂肪細胞（DFAT）	筋肉注射	日本大学（日本）	臨床研究	-
		間質血管細胞（SVFC）	不明	IntelliCell BioSciences（米国）	-	前臨床（不明）
		再生幹細胞	筋肉注射	熊本リハビリテーション病院（日本）	自由診療 ^{*2}	-
		再生細胞	皮下注射	上尾中央総合病院他（日本）	自由診療 ^{*2}	-
他家	骨髓	間葉系幹細胞/Biochymal	筋肉注射	Taiwan Bio Therapeutics（台湾）	-	Ph I（台湾）
		多能性成体前駆細胞（MAPC）/MultiStem	不明	Athersys（米国）	-	前臨床（不明）
他家	胎児	不死化ヒト神経幹細胞（hNSC）/ReN009	筋肉注射	ReNeuron Group（英国）	-	Ph I（英国）
他家	iPS 細胞	間葉系幹細胞/CYP-001	不明	Cynata Therapeutics（オーストラリア）	-	前臨床（不明）
不明	骨髓	CD133 陽性細胞/REX-003	不明	Rexgenero（英国・スペイン）	-	Ph II（不明）

細胞の概要			投与方法	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類 ^{*1} /開発コード・製品名			日本	海外（国）
不明	脂肪	間葉系幹細胞/REX-002	不明	Rexgenero（英国・スペイン）	-	Ph II（不明）
その他	その他	小口径 Scaffold free 細胞人工血管	不明	サイフューズ（日本）	前臨床	-

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」採択事業から重症下肢虚血を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト、UMIN 臨床試験登録システム及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

*1 可能な限り細胞種類を特定したが、原則的に開発者の呼称に従った。

*2 再生医療等安全性確保法下の「第2種・治療」の枠組みにて提供されている。

*3 2015年12月、日本における臨床試験の実施計画について PMDA と合意している。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

4.3.2. 主要な再生医療等製品の概要

表 4-2 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

(1) 自己骨髄由来単核球移植

技術の概要	自家骨髄由来単核球（培養なし）
開発段階	1) 日本 臨床研究 2) 海外 なし 日本では先進医療にて本治療法が実施されてきたが、現在は先進医療 A での評価は一旦終了しており、バージャー病に対してのみ先進医療 B で実施中である。下記の研究・開発機関を含む複数の施設が再生医療等安全性確保法下で臨床研究を行っている。海外では、自己骨髄を使用した類似の臨床研究は実施されている。
企業/研究開発機関	京都府立医科大学他（日本）
対象患者	国内の臨床研究における本治療法の対象患者は以下のとおり ⁸⁵ 。 ・ Fontaine 分類 III-IV 度の重症下肢虚血で、従来の治療法では回復がみられない患者、もしくは血行再建の適応がないと判断され、今後肢切断が余儀なくされる患者
対象患者の人数（国内）	約 5 万人（重症下肢虚血患者 10 万人のうち約半数が血行再建不適応または無効であると想定）
処置/投与方法・頻度	全身麻酔下で患者から約 600ml の骨髄を採取し、単核球を分離・濃縮したのち、全身麻酔下で患部約 120 箇所筋に筋肉注射する ⁸⁶ 。原則的に単回治療であるが、複数回実施する場合は骨髄造血能の回復を待つ必要がある。
治療期間	骨髄採取と投与は同日に実施される
価格・医療費	約 30 万円（血管再生療法費用のみ。麻酔費用や入院にかかる費用は含まない） ⁸⁷ + 入院費用
有効性	本臨床研究の長期追跡データ ⁸⁸ （追跡期間中央値 31.7 カ月）の成績は以下のとおり（ASO による重症下肢虚血は 168 例）。

⁸⁵ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000026841

⁸⁶ 的場聖明. 総説 末梢動脈閉塞症に対する血管再生医療. 京都府立医科大学雑誌. 2016; 125: 759-767.

⁸⁷ 京都府立医科大学, <http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/group/rinsho/r-04.html>

⁸⁸ Kondo K, Yanishi K, et al. Long-Term Clinical Outcomes Survey of Bone Marrow-Derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia in Japan. Circ J. 2018; 82: 1168-1178.

	・ 生存率：1 年 92.0% 5 年 75.4% 10 年 46.6% ・ 救肢率：1 年 78.7% 5 年 74.0% 10 年 70.1% また、追跡期間中央値 25.3 カ月時点のデータ⁸⁹では、上肢/下肢 血圧比 (ABI)、潰瘍径、安静時痛 (VAS スケール)、下肢痛出現 までの歩行距離も示されており、ABI に有意差はみられなかつ たが、安静時痛、潰瘍径、歩行距離は有意に改善した。
安全性	長期追跡データにおいて、投与後 6 カ月以内の全有害事象は 16.7%、MACE (死亡、非致死的心筋梗塞、非代償性心不全、脳 卒中) は 6.0%に発生した ⁸⁸ 。

(2) CD34 陽性細胞/CLBS12

技術の概要	自家末梢血由来 CD34 陽性細胞 (培養なし)
開発段階	1) 日本 Ph II 試験実施中 2) 海外 Ph I/IIa 試験終了 日本の先駆け審査指定制度を活用して日本での開発を先行させて いる。
企業/研究開発機関	Caladrius Biosciences (米国)
対象患者	国内 Ph II 試験の対象患者は以下のとおり (ASO 主試験)⁹⁰。 ・ ASO による重症下肢虚血患者で Rutherford 分類が 4 群または 5 群 ・ 虚血性安静時疼痛、罹患肢の動脈不全による非治癒性潰瘍またはその他の組織喪失のエビデンス、客観的基準として罹患肢の 足関節の収縮期血圧<60 mmHg 及び/または足趾収縮期血圧 < 40 mmHg (測定可能な場合) であること (足趾切断または 足趾潰瘍により足趾血圧を測定できない患者においては、 TcPO₂< 50 mmHg あるいは SPP<50 mmHg で代替しても 良い)、のいずれか ・ 血行再建不能 (病変が広汎であるか最小の末梢動脈にあるため に血管形成術及びバイパス手術の適応がない) である病変を有 する患者あるいは難治性 (従来 of 治療法での治療後も Rutherford 分類 4 群または 5 群を呈する) の病変を有する患

⁸⁹ Matoba S, Tatsumi T, et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. Am Heart J. 2008; 156: 1010-1018.

⁹⁰ 日本医薬情報センター, <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=19709>

	者
対象患者の人数 (国内)	約 5 万人 (重症下肢虚血患者 10 万人のうち約半数が血行再建不適応または無効であると想定)
処置/投与方法・頻度	5 日間の G-CSF 投与後、アフエレンシスによって単核球成分を採取したのち、磁気細胞分離装置を用いて CD34 陽性細胞を分離する。分離された CD34 陽性細胞を、アフエレンシス後 90 日以内に腰椎麻酔下で患部 20 箇所筋肉注射する ⁹¹⁹² 。
治療期間	G-CSF 投与から CD34 陽性細胞の投与まで約 1 週間 (入院)
価格・医療費	未定
有効性	28 例の重症下肢虚血患者 (Rutherford 分類 4-5 群、血行再建不適応) を対象にして米国にて実施された Ph I/IIa 試験 (ACT34-CLI 試験⁹³) の成績は以下のとおり。(追跡期間最大 12 カ月) ・ 6 カ月時点の下肢切断率: 対照群 66.7% に対して治療群 31.3% (p=0.125) ・ 6 カ月時点の大切断率: 対照群 33.3% に対して治療群 31.3% (p=1.000) ・ 12 カ月時点の下肢切断率: 対照群 75.0% に対して治療群 31.3% (p=0.054) ・ 12 カ月時点の大切断率: 治療群 50.0% に対して治療群 31.3% (p=0.441) ・ 救肢率: 1 年 78.7% 5 年 74.0% 10 年 70.1% ・ 6 分間歩行距離: 対照群に対して治療群の方が改善した割合が高かった ・ 潰瘍径: 群間に違いはみられなかった ・ 疼痛: すべての群で疼痛スコアの減少がみられた ・ Rutherford 分類スコア: 改善はみられなかった
安全性	ACT34-CLI 試験において、60 件の重篤有害事象が 22 例 (79%) に発生し、そのうち 59 件は筋肉注射後、1 件は動員中であった。2 件が治療と関係があるとみなされ、1 件は動員中の血圧低下、もう 1 件は筋肉注射後の重症下肢虚血の悪化であった。トロポニン、CK-MB、及び CK 値は、動員及び筋肉注射中に 56.3%、54.2%、15.4% においてそれぞれ上昇し、追跡期間中は 27.8%、

⁹¹ Caladrius Biosciences, <https://www2.tri-kobe.org/clbs12/participation.html>

⁹² Caladrius Biosciences, <https://www.caladrius.com/product-candidates/clbs12/>

⁹³ Losordo DW, Kibbe MR, et al. A randomized, controlled pilot study of autologous CD34+ cell therapy for critical limb ischemia. Circ Cardiovasc Interv. 2012; 5: 821–830.

	30.8%、17.9%においてそれぞれ上昇した。
--	--------------------------

(3) 自己末梢血由来単核球移植

技術の概要	自家末梢血由来単核球（培養なし）
開発段階	1) 日本 臨床研究 2) 海外 なし 日本では先進医療にて本治療法が実施されてきたが、現在は先進医療での評価は終了しており、下記の研究開発機関が再生医療等安全性確保法下で臨床研究を行っている。海外では、自己末梢血を使用した類似の臨床研究は実施されている。
企業/研究開発機関	熊本大学（日本）
対象患者	国内の臨床研究における本治療法の対象患者は以下のとおり ⁹⁴ 。 ・慢性閉塞性動脈硬化症またはバージャー病の患者（従来の内科的治療及び外科的治療が無効であるものに限る）
対象患者の人数（国内）	約 5 万人（重症下肢虚血患者 10 万人のうち約半数が血行再建不適応または無効であると想定）
処置/投与方法・頻度	アフエレスिसによって患者末梢血から単核球を採取したのち、適切な麻酔下で患部に筋肉注射する。2 週間後に 2 回目の治療を行う。
治療期間	アフエレスिसと投与は同日に実施される。2 回の治療を行うのに必要な期間は 2 週間
価格・医療費	未定
有効性	先進医療で行われていた本治療法の成績 ⁹⁵ は以下のとおり（投与後 3 年までの後ろ向き解析。ASO による重症下肢虚血は 28 例）。 ・生存率：2 年 67.3% 3 年 45.7% ・救肢率：全期間 82.1% ・疼痛改善：72.2%（ただし TAO 症例も含む） ・潰瘍縮小：66.7%（ただし TAO 症例も含む）
安全性	先進医療で行われていた本治療の成績において、MACE（定義不明）は 3 年間の追跡期間中 42.9%に発生した。

⁹⁴ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000033817

⁹⁵ Moriya J, Minamino T, et al. Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. Circ Cardiovasc Interv. 2009; 2: 245-254.

(4) 国内の再生医療研究プロジェクトの概要

表 4-2 に記載した再生医療等製品の一覧から、国内で実施されている研究・開発については、実用化もしくは臨床後期段階より早期のものについても概要をまとめた。

・重症虚血肢患者に対する体外増幅自己赤芽球移植による血管新生療法

技術の概要	自家骨髄由来赤芽球（培養あり）
実施機関	新潟大学
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要 ⁹⁶	Fontaine 分類 III 度以上の重症下肢虚血で、血行再建術が不適応または無効の患者を対象とする臨床研究。 局所麻酔下で 40～60ml の骨髄採取を行い、赤芽球を主成分とするほか間葉系幹細胞、マクロファージ等から構成される細胞混合物を 14 日間で作製したのち、硬膜外麻酔または全身麻酔下で患部約 100 箇所筋肉注射を行う。その後 5 日間エリスロポエチン製剤を筋肉注射する。投与 1 年後まで、有効性（皮膚灌流圧、潰瘍径等）及び安全性を評価する。

・自己骨髄由来培養間葉系細胞移植による末梢動脈疾患に対する血管新生治療

技術の概要	自家骨髄由来間葉系細胞（培養あり）
実施機関	国立国際医療センター他
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要 ⁹⁷	重症下肢虚血（Fontaine 分類 III-IV 度、Rutherford 分類 4-6 群）で、血行再建術が不適応の患者を対象とする臨床研究。 200ml の採血及び局所麻酔下での 10ml の骨髄採取を行い、約 2 週間の培養により間葉系細胞からなる骨髄細胞液を作製したのち、全身麻酔下で患部約 40～60 箇所筋肉注射を行う。投与 1 年後まで、安全性及び有効性を評価する。

・複数回投与自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞（MNC-QQ）

技術の概要	自家末梢血由来単核球（培養あり）
実施機関	順天堂大学・リエイル

⁹⁶ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000024652

⁹⁷ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000024200

開発段階	Ph I/II 臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第 2 種・研究」）
研究概要 ⁹⁸	Rutherford 分類 5 群の閉塞性動脈硬化症による重症下肢虚血で、血行再建術が不適応の患者を対象とする臨床研究。 100ml の採血を行い、約 1 週間の培養により血管内皮前駆細胞を含む単核球を分離・培養したのち、適切な麻酔下で患部約 50 箇所筋肉注射を行う。1 カ月毎に 3 回の採血と移植を行う。 最初の投与から 1 年後まで、安全性及び有効性を評価する。

・ ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法

技術の概要	自家脂肪由来間葉系前駆細胞（培養なし）
実施機関	名古屋大学他
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第 2 種・研究」）
研究概要 ⁹⁹	Fontaine 分類 III-IV 度の重症下肢虚血で、従来の治療法では回復がみられない、もしくは血行再建が不適応の患者を対象とする臨床研究。 適切な麻酔下で患者腹部より皮下脂肪 300ml を採取し、間葉系前駆細胞を分離・濃縮したのち、患部約 40～60 箇所筋肉注射を行う。 投与 6 カ月後まで、安全性及び有効性を評価する。

・ 重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞（DFAT）を用いた細胞治療の実用化

技術の概要	自家脂肪由来脱分化脂肪細胞（DFAT）（培養あり）
実施機関	日本大学
開発段階	臨床研究（計画中）
研究概要 ¹⁰⁰	間葉系幹細胞の課題である患者の年齢や基礎疾患に影響を受けて性能が低下する点を克服すべく、成熟脂肪細胞より得られ、間葉系幹細胞と類似した高い増殖能と多分化能を有する均質な細胞群である脱分化脂肪細胞（DFAT）を用いた重症下肢虚血の細胞治療を実用化する。DFAT は少量（約 10ml）の脂肪組織から大量調製可能である。 First-in-Human 試験が計画されている。

⁹⁸ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000039483

⁹⁹ UMIN 臨床試験登録システム, https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000011825

¹⁰⁰ 日本医療研究開発機構「再生医療研究開発 2019」（2019）

4.4. 競合技術

4.4.1. 競合技術選定の考え方

4.3. 再生医療等製品での調査結果から、重症下肢虚血における再生医療等製品の競合技術を選定する上での前提となる、再生医療等製品の対象患者（疾患グレード）を検討した。

主要な再生医療等製品はいずれも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て研究・開発が進められている。このことは重症下肢虚血の治療においては血行再建が第一選択となることとも整合性があり、既存治療が不適応または無効の患者に対して再生医療による新規治療の研究・開発が行われている状況であるといえる。

以上から、本調査における重症下肢虚血の再生医療等製品の競合技術を選定するにあたり、再生医療等製品が対象とする患者（疾患グレード）は、「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」と設定した。

4.4.2. 競合技術の開発状況

重症下肢虚血における競合技術の開発状況を表 4-3 に示す。既存技術に関しては、4.2.1. 標準治療の中から再生医療等製品の対象患者に対する治療技術を選定したが、再生医療等製品の対象が血行再建不適応の患者であるため、そのような患者に現在行われている治療である保存的治療を競合技術とみなした。また、重症下肢虚血の主要な治療目的の一つが下肢切断の回避であるため、下肢切断は治療法とはみなさず、競合技術としなかった。新規技術では遺伝子治療（コラテジェン、DVC1-0101、JVS-100）等を競合技術として選定した。遺伝子治療は、HGF、FGF-2 または SDF-1 という血管新生を促進する単独の因子の遺伝子を局所に投与することで虚血部位の血管再生を促進することを目指して研究・開発が行われている。

なお、血行再建の適応範囲はデバイス等による血行再建手技、特に低侵襲の血管内治療の改良によって拡大されてきた経緯があり、今後も改良が続けられると考えられる。そのため、血行再建を競合技術とはみなさなかったものの、参考技術として記載した。

表 4-3 重症下肢虚血における競合技術の開発状況

技術種類	機序・目的	一般名（製品名・開発コード） （主要なもの）	企業・機関（国）	開発フェーズ	
				日本	海外（国）
★保存的治療	疼痛・潰瘍の改善を目的としたプロスタノイドの投与や局所の創傷管理等を行う。	アルプロスタジル（リプル）	田辺三菱製薬他（後発品あり）	上市済み	上市済み
		アルプロスタジルアルファデクス（プロスタンディン）	丸石製薬他（後発品あり）	上市済み	上市済み
★遺伝子治療 （HGF 遺伝子）	HGF を発現する遺伝子を投与することで血管新生を促進する。	ベペルミノゲンペルプラスミド（コラテジェン）	アンジェス（日本）	承認済み	Ph III*1（米国）
遺伝子治療 （FGF-2 遺伝子）	FGF-2 を発現する遺伝子を投与することで血管新生を促進する。	DVC1-0101	ID ファーマ（日本）	Ph II	Ph I/IIa（オーストラリア） Ph I（中国）
遺伝子治療 （SDF-1 遺伝子）	SDF-1 を発現する遺伝子を投与することで血管新生を促進する。	JVS-100	Juventas Therapeutics（米国） アステラス製薬（日本）*2	-	Ph II（米国他）
生物製剤	ブタ由来の小腸粘膜下組織（SIS）を注射可能な形状にして患部に投与することで組織修復を促進する。	Micronized SIS	Cook Biotech（米国）	-	臨床研究（カナダ）
★血行再建 （参考）	血管内治療または外科的バイパス術により虚血部位の血行を再建する。	イリアックウォールステント	ボストン・サイエンティフィック	上市済み	上市済み
		Zilver PTX 薬剤溶出型末梢血管用ステント	クック・ジャパン	上市済み	上市済み
		IN.PACT Admiral 薬剤コーティングバルーンカテーテル	日本メドトロニック	上市済み	上市済み

既存の競合技術については「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」を参照し、現行の標準治療体系から競合技術を選定した。新規の競合技術については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイト及び Clinicaltrials.gov を用いて入手した。

*1 途中で中止されている

*2 2018 年 11 月、アステラス製薬は Juventas と JVS-100 に関する中国を除く全世界におけるオプション及びライセンス契約を締結した。便失禁の開発を対象としているとされ、重症下肢虚血を含むその他の疾患に関する開発計画は不明。

★「主要な競合技術」として後述する。

4.4.3. 主要な競合技術の概要

表 4-3 に記載した競合技術の一覧から、実用化もしくは臨床後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

(1) 保存的治療

技術の概要	疼痛・潰瘍の改善を目的としたプロスタノイドの投与や局所の創傷管理等を行う。
開発段階	1) 日本 上市済み 2) 海外 上市済み
企業/研究開発機関	田辺三菱製薬、丸石製薬他（プロスタグランジン製剤）
対象患者	重症下肢虚血患者
対象患者の人数 (国内)	約 10 万人
処置/投与方法・頻度	処置による
治療期間	不明（重症下肢虚血の発症から下肢切断または死亡までの期間に準ずると考えられる）
価格・医療費	算出不可能（保存的治療のみの医療費は限定的と考えられる）
有効性	重症下肢虚血におけるプロスタノイドの有効性・安全性を検証した 33 試験のメタアナリシス ¹⁰¹ （症例数合計 4,477 人）におけるプロスタノイド群の成績は以下のとおり。 ・ 2-7 カ月時点の心血管死亡率：2.6% ・ 1-12 カ月時点の下肢切断率：26.1% ・ 1-12 カ月時点の疼痛緩和：29.6% ・ 3 週間-6 カ月時点の潰瘍治癒率：44.4%
安全性	重症下肢虚血におけるプロスタノイドの有効性・安全性を検証した 33 試験のメタアナリシス（症例数合計 4,477 人）において、プロスタノイド群の 67.4%に有害事象が発生した。

(2) コラテジェン

技術の概要	肝細胞増殖因子 (HGF) を発現する遺伝子を投与することで血管新生を促進する。
開発段階	1) 日本 承認済み（2019 年 3 月条件及び期限付承認） 2) 海外 Ph III 試験（途中で中止されている）
企業/研究開発機関	アンジェス（日本）

¹⁰¹ Vietto V, Franco JV, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 1: CD006544.

対象患者	標準的な薬物治療の効果が不十分で、血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善
対象患者の人数（国内）	不明
処置/投与方法・頻度	虚血部位 1 箇所あたり 0.5ml を 8 箇所に 4 週間間隔で 2 回筋肉注射する。臨床症状が残る場合にはさらに 4 週間後に 3 回目の投与を行うこともできる。
治療期間	4～8 週間
価格・医療費	未定（本治療が先進医療で施行されていた時の医療費は 214 万 6,000 円（医療材料、医薬品費のみ）であった ¹⁰²⁾ ）
有効性	国内臨床試験における成績は以下のとおり。 ・初回投与から 12 週時点の潰瘍の完全閉鎖率 50%（7 例/14 例）
安全性	国内及び外国での検討で、因果関係の否定できない悪性腫瘍は、187 例中胃腺癌、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 例認められた。

（３） 血行再建（参考）

技術の概要	血管内治療または外科的バイパス術により虚血部位の血行を再建する。
開発段階	1) 日本 実用化 2) 海外 実用化
企業/研究開発機関	・外科的バイパス術：該当なし ・血管内治療：ボストン・サイエンティフィック、クック・ジャパン、日本メドトロニック等
対象患者	重症下肢虚血治療における第一選択であるため、適応があれば対象患者となる
対象患者の人数（国内）	約 5 万人（重症下肢虚血患者 10 万人のうち約半数が血行再建不適応または無効であると想定）
処置/投与方法・頻度	・外科的バイパス術：全身麻酔下で病変部を切開し、自家静脈または人工血管を用いてバイパスを形成する。 ・血管内治療：局所麻酔下で経皮的にバルーンカテーテルまたはステントを用いて病変部の血行を回復させる。
治療期間	・外科的バイパス術：入院期間 2-3 週間

¹⁰²⁾ 厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000053763.pdf>

	・ 血管内治療：入院期間 2-3 日
価格・医療費	病変部位、範囲、患者の状態等によって異なるが、治療開始後 3 カ月間の治療費を比較した研究 ¹⁰³ において、血行再建の治療費は平均約 191 万円、外科的バイパス術の治療費は平均約 162 万円と算出されている。
有効性	「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」においては新規デバイスの治療達成目標が静脈グラフトによるバイパス術の RCT データに基づいて下記のとおり策定されている（血管内治療のデバイスの進歩が急速であり、ガイドラインの策定・改訂が追い付かないため策定されたもの。血行再建が目指すべき標準的な治療目標として引用する）。 ・ 1 年後時点の救肢率：84%以上 ・ 1 年後時点の生存率：80%以上 ・ 1 年後時点の切断回避生存率：71%以上
安全性	「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015 年改訂版）」においては新規デバイスの治療達成目標が静脈グラフトによるバイパス術のランダム化比較試験データに基づいて下記のとおり策定されている（血管内治療のデバイスの進歩が急速であり、ガイドラインの策定・改訂が追い付かないため策定されたもの。血行再建が目指すべき標準的な治療目標として引用する）。 ・ 30 日時点の MACE：8%以下 ・ 30 日時点の大切断：3%以下

4.5. 考察

4.5.1. 再生医療等製品と競合技術の比較

4.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 4.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 4-4 に重症下肢虚血における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。

比較項目は、有効性については、血行再建不適応または無効の重症下肢虚血を対象とした臨床試験において現在多く用いられる指標である症状（潰瘍、疼痛、Rutherford 分類スコア）の改善、下肢切断の回避、死亡の回避とした。安全性については、合併症・有害事象及び侵襲性を比較した。手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

¹⁰³ 土田博光，青柳幸江ら．末梢動脈疾患の治療法別費用．脈管学．2006；46：571-576．

[有効性について]

有効性については、いずれの治療法も疼痛改善、潰瘍縮小・潰瘍治癒、救肢率、生存率のデータを示しているが、治療選択肢がない患者群を対象とする治療法であるため単腕試験が多く、有効性の比較評価は困難である。また、CLBS12 について 28 例を対象としたプラセボ比較試験が実施されているが、下肢切断回避生存率を除き、プラセボに対して有意な有効性は示していない。

[安全性について]

合併症・有害事象については、自己骨髄由来単核球や自己末梢血由来単核球は治療に起因する有害事象のデータが示されていない。CLBS12 は 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)がみられたほか、トロポニン、CK-MB、CK の上昇が見られた。遺伝子治療であるコラテジェンに関しては、治療との因果関係が否定できない癌の発生が見られている。

再生医療等製品の侵襲性については、血球系の幹細胞を分離する技術であるため、骨髄や末梢血の採取方法や採取量が侵襲性を決定する因子となる。自己骨髄由来単核球は全身麻酔下で大量(600ml)の骨髄を採取する。CLBS12 はアフエレスिसにより末梢血を採取するのに先立ち G-CSF を 5 日間投与する必要がある。

[手技・工程・費用について]

治療手技の簡便さについては、再生医療等製品及びコラテジェンのいずれも患部に筋肉注射を行う。投与箇所が多い自己骨髄由来単核球は全身麻酔下で投与するが、他の治療法は局所麻酔または無麻酔で投与可能である。治療回数は、自己末梢血由来単核球が 2 週間間隔で 2 回投与、コラテジェンが 4 週間間隔で 2~3 回投与を必要とする。

価格・費用については、自己骨髄由来単核球は現在約 30 万円で提供されているが、他の治療法に関する価格・費用は未定もしくは不明である。保存的治療に関しては、併存病の管理や心血管イベント回避のための抗血小板薬等の投与がなされていると考えられるが、保存的治療のみにかかる費用は創傷管理やプロスタグランジン製剤の投与であり、限定的であると考えられる。

表 4-4 重症下肢虚血における再生医療等製品と競合技術の比較

製品 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	・ 疼痛改善あり ・ 潰瘍縮小あり （単腕試験）	・ 疼痛改善あり （比較試験、有意差なし） ・ 潰瘍縮小なし ・ Rutherford 改善なし	・ 疼痛改善あり ・ 潰瘍縮小あり （単腕試験）	・ 疼痛緩和率 29.6% （1-12 カ月） ・ 潰瘍治癒率 44.4% （3 週-6 カ月）（メタ解析）	・ 潰瘍完全閉鎖率 50% （単腕試験）
	下肢切断の回避 ^{*1}	< 救肢率 > ・ 1 年後 78.7% ・ 5 年後 74.0% ・ 10 年後 70.1% （単腕試験）	< 下肢切断回避率 > ・ 12 カ月後 68.7% < 大切断回避率 > ・ 12 カ月後 68.7% （比較試験、有意差なし）	< 救肢率 > ・ 全期間 82.1% （単腕試験）	< 救肢率 > ・ 73.9%（1-12 カ月） （メタ解析）	・ データなし
	死亡の回避 ^{*2}	< 生存率 > ・ 1 年後 92.0% ・ 5 年後 75.4% ・ 10 年後 46.6% （単腕試験）	< 下肢切断回避生存率 > ・ 対照群と有意差あり （p=0.013） < 大切断回避生存率 > ・ 対照群と有意差なし	< 生存率 > ・ 2 年後 67.3% ・ 3 年後 45.7% （単腕試験）	< 心血管死亡回避率 > ・ 97.4%（2-7 カ月） （メタ解析）	・ データなし
安全性	合併症・有害事象	・ 全有害事象 16.7% ・ MACE（死亡、非致死的心筋梗塞、非代償性心不全、脳卒中）6.0%	・ 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	・ MACE（定義不明）42.9%	・ （処置による）	・ 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
	侵襲性	・ 全身麻酔下での骨髄採取（600ml）が必要 ・ 全身麻酔下で約 120 箇所筋肉注射	・ G-CSF5 日間 ・ 腰椎麻酔下で約 20 箇所筋肉注射	・ 末梢血アフレシス ・ 適切な麻酔下で患部に筋肉注射 ・ 2 週間後に 2 回目投与	・ （処置による）	・ 患部 8 箇所筋肉注射 ・ 4 週間間隔で 2～3 回投与
程・手技・費用	治療手技の簡便さ	・ 骨髄採取と投与は同日	・ G-CSF 投与～移植約 1 週間 ・ 要入院	・ アフレシスと投与は同日 ・ 2 週間で 2 回投与	・ （処置による）	・ 治療期間 4～8 週間
	価格・費用	・ 約 30 万円 （本治療のみの費用）	（未定）	（未定）	・ 算出不可能 （限定的と想定される）	（未定） （先進医療時は約 200 万円）

3.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 3.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

*1 切断率のデータは切断回避（救肢）率に換算した。 *2 死亡率のデータは生存率に換算した。

4.5.2. 研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿

重症下肢虚血はアンメット・メディカル・ニーズの大きい疾患であり、特に、重症下肢虚血患者の半数が該当するといわれる血行再建が不適応または無効の症例に対しては現在有効な治療選択肢が存在しないため、このような患者に対する再生医療の研究・開発は新たな治療法を提供するものとして大いに期待される。

重症下肢虚血の再生医療は我が国が世界に先駆けて研究を進めてきた治療技術であり、自己骨髄及び自己末梢血由来の単核球移植は 2000 年代前半から臨床試験が行われてきた実績をもつ。また、Caladrius Biosciences は先駆け審査指定制度を活用して CLBS12 の開発を日本で先行させて進めており、日本は重症下肢虚血の再生医療の研究・開発において先進的な立場にあるといえる。

一方、今後、重症下肢虚血患者に対する再生医療の研究・開発を一層促進するにあたっては、臨床試験の設計、実施において以下の課題があることを認識し、対応していくことが望まれる。

臨床試験の設計、実施における課題の一つは、血行再建不適応の重症下肢虚血患者の臨床像が多様であることである。重症下肢虚血の治療においては血行再建が第一選択であるが、その適応判断と手技の選択は、患者の全身状態、生命予後予測、動脈病変（部位、範囲、血管径等）、創傷（潰瘍範囲、感染の有無）を総合的に検討したうえで症例毎に決定される。血行再建が不適応であると判断される要因としては、動脈病変が広範または末梢である等血行再建が手技的に不可能な状態であること、全身状態や生命予後により血行再建（特に外科的バイパス術）の侵襲性に不耐容であること、潰瘍、壊死、感染の状態により切断リスクが非常に高いため血行再建の有効性が期待できないこと、等があると考えられるが、これらの要因のいずれによって血行再建が不適応であると判断されたのかにより患者の臨床像は異なる。再生医療等製品及び競合技術の臨床成績の比較評価が困難である要因には、これらの試験の多くが単腕試験であったことに加え、多様な臨床像を有する患者を対象として実施されたと考えられることも挙げられる。今後の再生医療等製品の研究・開発においては、対象患者を客観的な指標で明確化することが必要であると考えられる。

もう一つの臨床試験の設計、実施における課題は、評価指標の設定である。重症下肢虚血において臨床的に意義がある評価項目は救肢であるが、下肢切断の判断は患者のライフスタイルや意向等の要因によっても影響を受けるため、救肢率を主要評価項目に設定することには客観性の観点で限界がある。そのため、創傷・疼痛の改善や血行の回復を示す指数（皮膚灌流圧や足関節上腕血圧比）を評価項目として用いることが必要となる。ただし、上述のように多様な患者を対象とした臨床試験においては、創傷や疼痛、虚血の状態のベースラインも多様になると考えられるため、適切な評価項目の設定は対象患者の明確化とも関連する。

また、重症下肢虚血において、治療の侵襲性は重要な要素である。血行再建の適応判断において患者の全身状態や生命予後予測は判断に影響を与える因子の一つであり、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。従って、再生医療においてもより侵襲性の低い治療法が望ましいことは言うまでもなく、現在研究・開発が進められている再生医療等製品についても、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。

再生医療の費用については、現在治療選択肢がない患者に対する新たな治療法となるため、適切な費用を設定することは困難である。現在行われている保存的治療の費用も限定的であると想定される。間もなく保険適用されることが期待されているコラテジェンの価格は一つの指標となると考えられるが、一方、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になると考えられる。

最後に、重症下肢虚血における再生医療の研究・開発において、血管内治療のデバイスの改良等により血行再建の適応範囲が拡大されてきたことには十分な考慮が必要である。浅大腿膝窩動脈領域においては2017年に薬剤コーティングバルーンカテーテルが承認・保険適用されており、浅大腿膝窩動脈領域における血管内治療の有効性の向上が期待されている。また、膝下動脈領域に関しては、糖尿病を有する重症下肢虚血患者において動脈病変が発現しやすい部位であるにもかかわらず低侵襲の血管内治療の適用は困難かつ有効性に課題があったが、2018年、薬剤コーティングバルーンカテーテルが下腿足部領域の病変に対して通常のカテーテルよりも良好な成績を示したことが学会発表されており¹⁰⁴、膝下動脈領域においても血管内治療の有効性の向上が期待されている。これら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ると、再生医療の有効性が期待される対象患者は、動脈病変の部位、範囲、全身状態や生命予後予測においてより重篤度が高い患者となる。重症下肢虚血において再生医療の研究・開発を行うにあたっては、この状況を踏まえた将来のアンメット・メディカル・ニーズを想定し、そのニーズを満たすために再生医療が研究・開発されていくことが期待される。

¹⁰⁴ 血管医学インターベンション会議（VIVA）, <https://vivaphysicians.org/news-article?id=419>

5. 変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷

5.1. 対象疾患

5.1.1. 疾患概要

当調査では、変形性膝関節症を中心に、その原因疾患ともなる膝軟骨損傷及び半月板損傷を対象に含めて調査を行った。

a. 変形性膝関節症

変形性膝関節症（**Knee Osteoarthritis**: 膝 OA）は、加齢や過剰負荷による膝関節軟骨の劣化・変性によって誘発され、膝関節の炎症、構造変化による疼痛や機能障害をきたす疾患である。摩耗した軟骨が関節内に遊離することで滑膜炎、滑膜水腫や滑膜肥厚等が生じるとともに、軟骨の摩耗により軟骨下骨への負荷が増大して軟骨下骨の硬化や骨棘形成等が誘発され、これらの結果として関節全体の構造変化が生じることが発症の機序となる。原因が明らかでなく、加齢等によって徐々に進行・発症する一次性膝 OA と、後述する膝軟骨損傷や半月板損傷等に続発する二次性膝 OA に分けることができる。

症状としてはまず歩行時や階段昇降時等の疼痛があり、進行すると疼痛の出現頻度と強度が増す。さらに膝関節の伸展制限や屈曲制限が生じるようになると、歩行速度の低下や正座困難につながり、患者 QOL の低下を招く。

進行度の分類については、X 線画像所見に基づく **Kellgren & Lawrence 分類 (K/L 分類)** が一般的に用いられる。これは主に関節軟骨の減少程度と骨棘の形成程度により重症度分類を行うもので、関節軟骨の減少程度については大腿骨と脛骨の軟骨下骨間距離をもって評価する。K/L 分類では **Grade 0: none, Grade I: doubtful, Grade II: minimal, Grade III: moderate, Grade IV: severe** の 5 段階で重症度分類され、**Grade II 以上** が膝 OA と診断される¹⁰⁵（表 5-1）。

¹⁰⁵ KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. Ann Rheum Dis. 1957; 16: 494-502.

表 5-1 Kellgren & Lawrence 分類¹⁰⁶

Grade	X 線画像所見
0	正常
I	疑わしい関節裂隙狭小、骨棘の可能性
II	明確な骨棘、関節裂隙狭小の可能性
III	中等度の複数の骨棘、明確な関節裂隙狭小と一部の硬化、骨端変形の可能性
IV	大きな骨棘、著しい関節裂隙狭小と重度の硬化、明確な骨端変形

国内の膝 OA の患者数については、X 線画像による潜在的患者数は 3,000 万人、そのうち自覚症状を有する患者数は 1,000 万人と推定されている¹⁰⁷。40 代以降の中高年に多く発症し、男女比では 1 : 4 で女性に多い疾患である。

b. 膝軟骨損傷

膝軟骨損傷は、主に関節内骨折や脱臼、靱帯損傷等の外傷や、スポーツでの過度な負荷により生じる。関節軟骨は血管組織を有さないため損傷すると自然には治癒・再生せず、放置すると二次性膝 OA のリスクが高まるとされる。

自覚症状は様々であり、小さな損傷では、安静時には無症状で、動作時の軽い疼痛や違和感程度のこともある。損傷が進むと疼痛が増し、関節の屈伸の際に違和感を覚える、屈伸が困難になるといった症状もみられる。

診断は MRI 等の画像検査や関節鏡検査で行われる。MRI は軟骨損傷の形状的及び質的評価に有用で、損傷部位や大きさ、損傷部の骨髄変化（浮腫性、囊腫、変形等）をとらえることができるが、小さな軟骨損傷や部分損傷（関節軟骨層の部分欠損）は MRI では診断できない場合もある。

国内の外傷性軟骨損傷の潜在患者数は、正確な数の推定は難しいものの、毎年 1.3～1.6 万人と推定された報告がある¹⁰⁸。

c. 半月板損傷

半月板は大腿骨と脛骨の間にある軟骨様の組織で、主にクッションの役割を果たしている。半月板損傷はスポーツ等による外傷に起因するものと、加齢のため傷つきやすくなった状態に軽微な外力が加わって損傷する場合とがある。症状は膝の屈曲時の疼痛や違和感であるが、急に膝が動かなくなり歩けないほどの疼痛を伴って発症する場合もある。

¹⁰⁶ John Ball, et al. 「The epidemiology of chronic rheumatism; Volume 2: Atlas of standard radiographs of arthritis.」 (1963)

¹⁰⁷ 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会, 「介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について 報告書」 (2008)

¹⁰⁸ (株) シード・プランニング, 「平成 24 年度中小企業支援調査 (再生医療の実用化・産業化に係る調査事務等) 報告書」 (2013)

診断に際しては、症状や徒手検査から半月板損傷を疑った場合は X 線または MRI 撮影を行う。X 線画像では半月板そのものを描出できないため、正確な診断には MRI が有用である。

半月板損傷は、損傷の形状により変性断裂、水平断裂、縦断裂、横断裂に分類される。断裂を放置すると膝軟骨損傷や二次性膝 OA の原因になる場合もある。

国内の半月板手術は年間約 3 万 5,000 件実施されている¹⁰⁹。保存療法（後述）の対象となる患者も含めると、半月板損傷の患者総数は 3 万 5,000 人より多いと考えられる。

5.1.2. 本調査における対象疾患の範囲

変形性膝関節症、膝軟骨損傷、半月板損傷はそれぞれ異なる疾患であるが、いずれも膝関節の軟骨や半月板の変性・損傷に伴って生じる病態であり、膝軟骨損傷及び半月板損傷は二次性膝 OA のリスク要因であるという点においてこれら 3 疾患には相互に関連がある。そのため、本調査においては、これら 3 疾患の病態の進行を統合的にとらえた A～C 期の病期区分を設定し、各疾患を当てはめた（図 5-1）。

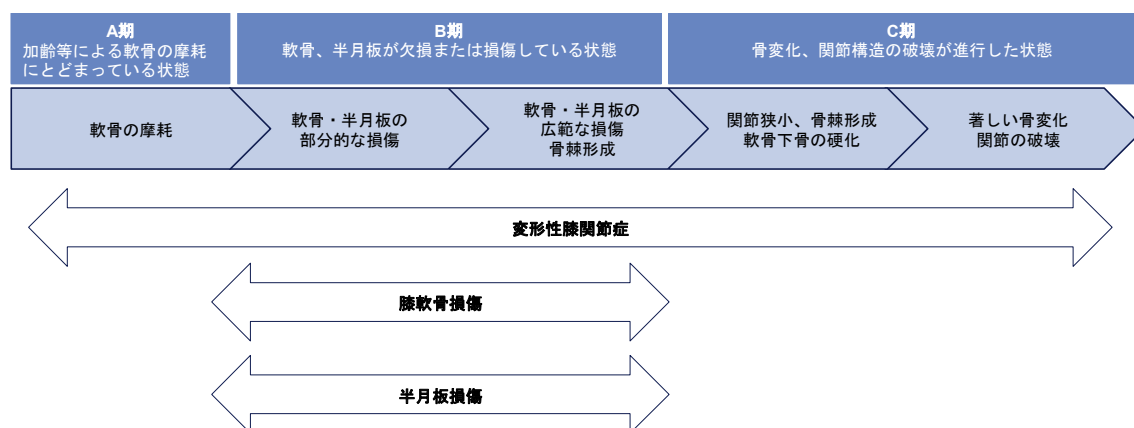


図 5-1 膝関節疾患の病態と対象疾患の範囲

なお、この調査における疾患の整理として、膝軟骨損傷及び半月板損傷とは外傷等の要因によって顕在的に発症するものを指し、A 期からの経過をたどった膝 OA の B 期において生じていると想定される関節軟骨及び半月板の欠損・損傷とは区別する。また、膝軟骨損傷においては、骨まで損傷が及んだ状態である離断性骨軟骨炎は調査対象に含めなかった。

¹⁰⁹ 厚生労働省、第 3 回 NDB オープンデータより集計

5.2. 市場環境分析

5.2.1. 標準治療

3 疾患それぞれで治療アプローチが異なるため、疾患別に標準治療を示す。

a. 変形性膝関節症

膝 OA の治療は、保存療法（非外科的治療）と外科的治療に大別される。膝 OA の有症状者約 1,000 万人に対し、最も一般的な外科的治療である人工膝関節置換術は年間約 7 万 7,000 件であり¹¹⁰、大部分の患者は保存療法で治療されている。疼痛を緩和しながら病期の進行を遅らせることが保存療法の目的であり、外科的治療では疼痛緩和とともに関節の機能回復を主たる目的とする。

保存療法は非薬物治療と薬物治療からなり、膝周囲の筋力強化等に向けた運動療法、患部への過重負荷を軽減するための足底板や膝装具を用いる装具療法、炎症や疼痛を緩和するための薬物治療、ヒアルロン酸注射等がある。

外科的治療は保存療法で効果が十分に得られない場合に検討され、大きくは関節鏡手術、高位脛骨骨切り術、人工関節置換術に分けられる。関節鏡手術は膝に小さな穴を開け、内視鏡下で傷んだ軟骨や剥離した組織片の除去等を行う、比較的低侵襲の手術であり、主に中等度の膝 OA が対象となる。高位脛骨骨切り術は、より病態が進行した症例で検討され、脛骨を骨切りし人工骨やボルトを用いて矯正することで骨への荷重を調整する術式である。保存療法を行っても症状の改善が得られなかった内側型膝 OA 症例で、MRI 上外側関節軟骨が保たれている症例等が対象となる¹¹¹。日本では年間約 6,700 件実施されている¹¹²。人工関節置換術は、関節全体を人工物に置き換える全置換術と、部分的に置き換える単顆（片側）置換術がある。置換によって患者は疼痛緩和と関節の機能回復を得ることができ、米国では人工関節置換術による治療が普及しているほか、我が国でも上述のとおり年間約 7 万 7,000 件と外科的治療の中では件数が最も多い。

b. 膝軟骨損傷

膝軟骨損傷の治療は、保存療法（非外科的治療）と外科的治療に大別される。まずはリハビリテーションや抗炎症剤等による保存療法が検討されるが、効果不十分の場合は手術が行われる。手術療法には関節鏡下骨髄刺激法（マイクロフラクチャー）、自家骨軟骨柱移植術（モザイクプラスチック）及び自家培養軟骨移植術が国内で保険適用となっている。原則として適応は欠損の大きさにより分かれており、2 cm²未満の欠損には関節鏡下骨髄刺激法（マイクロフラクチャー）、2 cm²以上 4 cm²未満の欠損には自家骨軟骨柱移植術（モザイクプラス

¹¹⁰ 厚生労働省、第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹¹¹ 丸山盛貴ら、若年性変形性膝関節症に対する高位脛骨骨切り術症例の検討. 東北膝関節研究会会誌. 2018; 27: 51-55

¹¹² 厚生労働省、第 3 回 NDB オープンデータより集計

ティ)、4 cm²以上の欠損には自家培養軟骨移植術が適応とされている¹¹³。

関節鏡下骨髄刺激法（マイクロフラクチャー）は軟骨下骨に小さな穴を開け、骨髄液を関節内に灌流させることで軟骨の修復促進を図る方法である。自家骨軟骨柱移植術（モザイクプラスティ）は、患者自身の膝関節以外の部位から健康な骨軟骨を採取し、それを膝の損傷部に移植する手術である。自家培養軟骨移植術は、患者の患部から採取した軟骨を培養し移植するもので、（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの再生医療等製品「自家培養軟骨ジャック」が用いられる。

c. 半月板損傷

半月板損傷の治療は、保存療法（非外科的治療）と外科的治療に大別される。まずはリハビリテーションや抗炎症剤等による保存療法が検討されるが、効果不十分の場合は手術が行われる。手術療法には半月板切除術と半月板縫合術があり、通常いずれも関節鏡下で行われる。半月板を切除すると膝 OA に至るリスクが高まるため、可能であれば半月板を温存できる縫合術が第一選択となる。しかし、縫合術が適応となる症例は損傷部位や大きさが限定されており、実際には 40 代以上では 8 割以上の患者において切除術が実施されている¹¹⁴。

なお、損傷の種類によっては、部分的にも半月板を温存できず、半月板そのものを除去する患者も一定数存在する。半月板を完全に、または大部分を除去した後の患者に対する治療選択肢として、海外では人工半月板、同種半月板移植による治療法が存在するが、日本では承認されておらず、標準治療となっていない。同種半月板の治療後の患者の 3 割以上で、10 年以内に再手術の必要性があることが確認されており¹¹⁵、長期的に見た場合、半月板移植術が有効な治療選択肢となりうるかは疑問視されている。

以上をまとめた 3 疾患の治療体系の概念図を図 5-2 に示す。ただし、実際の治療方法は症状の強さやライフスタイル等に基づいて症例毎に決定されており、必ずしも図のとおりにならないことには注意が必要である。また、膝 OA における保存療法の対象について明確な範囲はなく、基盤的治療として幅広く実施されていると考えられる。

¹¹³ 医薬品医療機器総合機構, 「ジャック審査報告書」(2012)

¹¹⁴ 厚生労働省, 第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹¹⁵ Noyes FR, Barber-Westin SD, et al. Meniscal Transplantation in Symptomatic Patients Under Fifty Years of Age: Survivorship Analysis. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97: 1209-19.

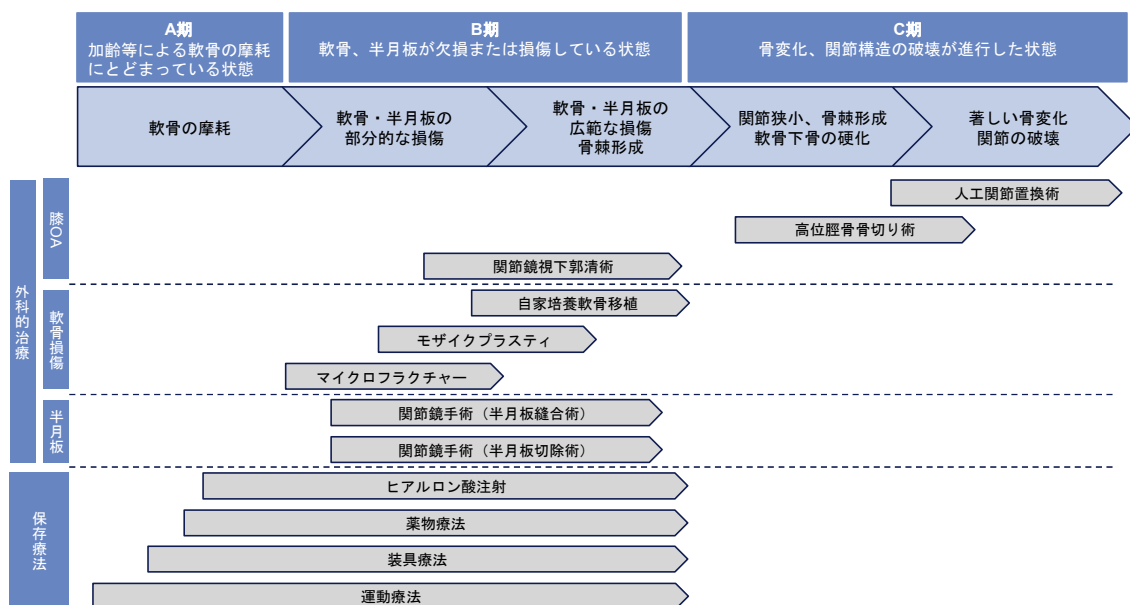


図 5-2 膝関連疾患の病態と治療体系の概念図

また、変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷における外科的治療の進展を図 5-3 に示す。

年代	変形性膝関節症	膝軟骨損傷	半月板損傷
1961	高位脛骨骨切り術の手術法が Jackson らによって初めて報告される		1962 関節鏡視下半月板切除が渡辺正毅らによって世界で初めて実施される
1970年代	現在主流となっている金属とポリエチレンによる表面置換型の人工関節が開発され始める	1980年代前半 マイクロフラクチャーの方法論が Pridie らによって報告され、実施され始める 1987 自家培養軟骨移植が Brittberg および Peterson によって世界で初めて実施される 1990年代前半 モザイクプラスティの技術が L. Hangony らによって報告される	1979 半月板縫合術の手法が池内らによって初めて報告される

図 5-3 変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷における外科的治療の進展

5.2.2. アンメット・メディカル・ニーズ

各疾患のアンメット・メディカル・ニーズを以下に記述する。

a. 変形性膝関節症

[早期診断のニーズ]

上述のように、国内の膝 OA の潜在患者は 3,000 万人と推定されている一方、自覚症状を有する患者は約 1,000 万人と推定されている。特に初期の膝 OA においては患者の自覚症状が乏しい場合も多く、そのために未診断の患者が多く存在するものと推察される。膝 OA においては早期の段階から治療を開始して病期の進行を遅らせることが重要となるが、患者が症状を訴えて受診するときには既に病期が進行しており、外科的治療が必要な段階になっていることがある。早期段階での受診を促進し、早期の治療開始を可能にするための診断方法の確立が望まれる。

[B 期の診断・治療におけるニーズ]

膝 OA の外科的治療において、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）に対しては関節鏡手術が治療選択肢として存在するが、人工関節置換術と比較すると関節鏡手術の実施件数は少なく（実施件数は年間約 1 万 6,000 件¹¹⁶⁾、B 期の患者の大半が保存療法のみで治療されているのが実態であると推測される。また、膝 OA の診断に一般的に用いられる K/L 分類は X 線画像所見に基づくものであり、X 線画像では関節軟骨や半月板の状態を詳細に把握することができないため、B 期の膝 OA を的確に診断することが困難になっていると考えられる。これらの要因により B 期の膝 OA においては十分な病態把握や治療が行われていない状態であると想定され、このことにより、より高度かつ侵襲的な治療を要する C 期（骨変化や関節構造の破壊が進行した状態）に移行するリスクが増大していると考えられる。既存の診断・評価技術と比べ、より病態を精緻に診断・評価できる技術を確立し、患者の病態に即した的確な治療が提供されることが望まれる。

[C 期の治療におけるニーズ]

人工関節置換術は疼痛緩和と関節の機能回復をもたらすが、置換後も屈曲の範囲やかけられる負荷に制限が残るという点や、材料の劣化により置換後 15 年ほどで約 1 割の患者で再置換が必要¹¹⁷⁾になるという点、再置換の場合には大がかりな処置が必要であるという点で課題がある。そのため、人工関節置換術は一般的に 60 代以降に行われることが多く、50

¹¹⁶⁾ 厚生労働省、第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹¹⁷⁾ 津村弘. 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）. 日本内科学会雑誌. 2017; 106: 75-83

歳代未満の中年層の患者において人工関節置換術は積極的な治療選択肢となっていない¹¹⁾。また、高位脛骨骨切り術は人工関節置換術と比較し後療法に時間がかかる、合併症が多い、長期成績の信頼性が比較的低い等の理由¹¹⁸⁾から、国内での高位脛骨骨切り術の実施件数は約 6,700 件と人工関節置換術と比較して少ない。そのため、中年層の患者においては C 期の治療選択肢が限定的になっているという課題がある。

b. 膝軟骨損傷

[有効性と侵襲性のニーズ]

膝軟骨損傷は膝 OA のリスク要因であり、膝軟骨損傷の治療においては長期的に膝 OA への進行を抑制することが求められる。2 cm³未満の損傷を適応とするマイクロフラクチャーは手技が比較的簡便だが、線維軟骨による修復であり長期的には摩耗するため、長期の治療効果に課題がある。また、モザイクプラスチックの長期的な治療成績は比較的良好であるが、自己の健康な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があることに課題がある。また、自家培養軟骨移植では、マイクロフラクチャー及びモザイクプラスチックの上記の課題を解消できるが、軟骨組織の採取と移植のため 2 回の手術が必要になる点が患者・医師双方にとって負担になっており、より負担の少ない治療法が望まれる。

c. 半月板損傷

[半月板切除術におけるニーズ]

半月板損傷は膝 OA のリスク要因であるが、特に半月板切除術による治療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 への進行リスクを高める要因となっている。半月板縫合術では半月板を温存できるため膝 OA への発症リスクを抑えることができるが、縫合後の再断裂のリスクが高いことや、半月板縫合術の適応例が限られるという課題が存在する。半月板を温存しつつ損傷部位の修復成績を維持・向上する治療法が望まれる。

5.3. 再生医療等製品

5.3.1. 再生医療等製品の開発状況

a. 変形性膝関節症

膝 OA における再生医療等製品の開発状況を表 5-2 に示す。

自家及び他家の軟骨細胞を由来とする細胞シートを用いた治療技術が東海大学で開発されている。本技術は、高位脛骨骨切り術の治療と同時に軟骨細胞シートを移植することによ

¹¹⁸⁾ 末永英慈ら. 高位脛骨骨切り術後の早期荷重・運動療法. 整形外科と災害外科. 2004; 53: 596-600

り、膝 OA の軟骨欠損を治療する技術である。

TGF- β 1 遺伝子導入の軟骨細胞を利用した遺伝子治療薬として韓国で承認を受けている Invossa は、日本においてもムンディファーマ（株）で開発が進められている。Invossa を関節内注射することにより、疼痛を緩和すると共に、関節腔の免疫環境を改善して関節の自己回復力を高めることができるとされる¹¹⁹。

海外では間葉系幹細胞を関節内注射することにより治療する製品が多数上市されている。本技術については、間葉系幹細胞から分泌される液性因子の効果によって疼痛緩和することが期待される。投与方法は主に関節内注射であり、保存療法に位置づけることができる。

b. 膝軟骨損傷

膝軟骨損傷における再生医療等製品の開発状況を表 5-3 に示す。本疾患領域では国内外で活発に開発が進められており、上市・開発されている技術は、自家または他家由来で作製した培養軟骨を、軟骨欠損部に移植する方法が主となっている。技術の主な対象患者は、軟骨が広範に欠損しており、軟骨組織の再建や再生が必要な状態の患者である。

日本では、ヒト由来細胞・組織加工医療機器として、自家培養軟骨ジャックが 2012 年に承認を受けている。ジャックは自家軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を緩和する治療である。本製品は、膝関節における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）、かつ軟骨欠損面積が 4cm² 以上の軟骨欠損部位を有する患者を対象とする。

c. 半月板損傷

半月板損傷を対象とした再生医療等製品・技術のリスト及び開発状況を表 5-4 に示す。本疾患領域における再生医療等製品の研究・開発は限定的であった。自家滑膜幹細胞移植を用いた技術が東京医科歯科大学で開発されている。本技術は、一般的には半月板切除術の適応となる半月板損傷を有する患者を対象として、半月板縫合術を行い、その際に、採取した膝関節内の滑膜から細胞を分離し、生体外で培養拡大後、再び半月板に移植することで、半月板切除の対象となる半月板損傷において半月板の温存を目指すものである。

¹¹⁹ ムンディファーマ（株）, <http://mundipharma.co.jp/1414>

表 5-2 変形性膝関節症における再生医療等製品の開発状況

細胞の概要			投与方法	開発コード/ 製品名	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類 ^{*1}				海外	日本
他家	-	軟骨細胞	高位脛骨骨切り術	★同種細胞シート	東海大学医学部付属病院（日本）	-	臨床研究 ^{*2}
自家	-	軟骨細胞	+軟骨細胞移植	★自己細胞シート	（セルシードと共同開発）	-	臨床研究 ^{*3}
他家	-	軟骨細胞	TGF-β1 遺伝子導入軟骨細胞を混合して関節内注射	★Invossa Tonogenchancel-L	Kolon Life Science（韓国） ムンディファーマ（日本）	上市済み（韓国） Ph III（米国）	Ph I 開始前
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	ジャック	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（日本）	-	試験開始前 （適応拡大）
自家	脂肪	間葉系幹細胞	関節内注射	JointStem	Biostar（韓国）	上市済み	-
他家	臍帯	間葉系幹細胞	関節内注射	Cartistem	Medipost（韓国）	上市済み	-
自家	羊膜	-	関節内注射	BioDRestore	Integra LifeSciences（米国）	上市済み	-
自家	脂肪	-	関節内注射	HiQCell	Regeneus（オーストラリア）	上市済み	-
他家	骨髄	間葉系幹細胞	関節内注射	Stempeucel	Stempeutics Research（インド）	承認済	-
自家	-	-	注射	Osteoarthritis Research Program	VivaTech International（米国）	Ph II 完了	-
自家	脂肪	間葉系前駆細胞	関節内注射	ReJoin	Cellular Biomedicine Group（米国）	Ph IIb	-
他家	-	間葉系幹細胞	関節内注射	MSC-75-IA	Mesoblast（オーストラリア）	Ph IIa 完了	-
-	-	-	-	AdipoCell	Invitrx Therapeutics（米国）	Ph II	-
自家	脂肪	脂肪由来再生細胞	関節内注射	ECCO-50	Cytori Therapeutics（米国）	Ph II	-
他家	脂肪	間葉系幹細胞	関節内注射	Progenza	Regeneus（オーストラリア）	Ph II 準備中	-
自家	骨髄	間葉系間質細胞	ex-vivo で増殖し、関節内注射	XCEL-M-ALPHA	Banc de Sang i Teixits（スペイン）	Ph I/II	-
他家	骨髄	間葉系幹細胞	関節内注射	Chondrogen	Osiris Therapeutics（米国）	Ph I/II	-
他家	臍帯血	間葉系幹細胞	関節内または静脈注射	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells	Translational Biosciences（パナマ）	Ph I/II	-
他家	脂肪	間葉系前駆細胞	関節内注射	AlloJoin	Cellular Biomedicine Group（米国）	Ph I	-
-	ES 細胞	ヒト胚性軟骨前駆体	-	OTX-CP07	BioTime（米国）	Ph I	-
-	ES 細胞	-	-	OTX-CP03	BioTime（米国）	Ph I	-
自家	骨髄	-	-	Osteoarthritis Stem Cell Project	Cesca Therapeutics（米国）	Ph I	-

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」¹、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」²、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」³採択事業から変形性膝関節症を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。

- *1 可能な限り細胞種類を特定したが、原則的に開発者の呼称に従った。
- *2 再生医療等安全性確保法下の「第 1 種・研究」の枠組みにて提供されている。
- *3 再生医療等安全性確保法下の「第 2 種・研究」の枠組みにて提供されている。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

表 5-3 膝軟骨損傷の再生医療等製品・技術一覧

細胞の概要			投与方法	開発コード/ 製品名	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類*1				海外	日本
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	★ジャック	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（日本）	-	上市済み
他家	滑膜	間葉系幹細胞	MSC の三次元人工組織を移植	gMSC1	中外製薬/ツセル（日本）	-	Ph III
自家	-	軟骨細胞	コラーゲングル（足場）で培養した後、コラーゲンマトリクスを移植	IK-01	ひろさき LI（日本）	-	Ph III
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	★CCI キット	オリンパス RMS（日本）	-	治験実施中
他家	-	iPS 細胞	-	-	旭化成（日本）	-	Pre-clinical
自家	-	軟骨細胞	-	MDNT-01 （NeoCart）	メディネット（日本） Histogenics（米国）	-	Pre-clinical
自家	脂肪	間葉系幹細胞	★幹細胞構造体を作成し移植	-	九州大学（日本） （サイフューズと共同開発）	-	臨床研究*2
自家	骨髄	間葉系細胞	★関節鏡視下にて関節内注射	-	広島大学病院（日本）	-	臨床研究*2
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	★Chondrospere	co.don（ドイツ）	上市済み	-
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植（ブタ由来コラーゲン膜の上に培養した後）	★MACI	Vericel（米国）	上市済み	-
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	★Carticel	Genzyme（米国）	上市済み	-
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植	★Chondron	Sewon Cellontech（韓国）	上市済み	-
自家	-	軟骨細胞	軟骨細胞移植（コラーゲン膜と組み合わせ）	★CartiGro	CellGenix（ドイツ）	上市済み	-
-	脂肪または臍帯血	間葉系幹細胞	-	CB-AC-03	CHA Bio & Diostech（韓国）	Ph II	-

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」¹、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」²、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」³採択事業から膝軟骨損傷を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。

*1 可能な限り細胞種類を特定したが、原則的に開発者の呼称に従った。

*2 再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」の枠組みにて提供されている。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

表 5-4 半月板損傷の再生医療等製品・技術一覧

細胞の概要			投与方法	開発コード/ 製品名	企業・機関（国）	開発フェーズ	
自/他	由来	細胞種類				海外	日本
自家	滑膜	幹細胞	★形成的修復術＋滑膜幹細胞移植	-	東京医科歯科大学（日本）	-	医師主導治験

国内の再生医療等製品については、PMDA「新再生医療等製品の承認品目一覧」¹、厚生労働省「再生医療等提供機関の一覧」²、及びAMED「再生医療実現プロジェクト」³採択事業から半月板損傷を対象としたものを抽出した。海外の再生医療等製品については EvaluatePharma にて検索し、各社ウェブサイト、Clinicaltrials.gov 等にて開発が確認されたものを掲載した。

★「主要な再生医療等製品」として後述する。

5.3.2. 主要な再生医療等製品の概要

a. 変形性膝関節症

表 5-2 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。なお、表 5-2 に記載した MSC 注射による治療については、国内では主に第 2 種再生医療として提供されており活発に開発している大学・研究機関、企業も存在しないこと、治療対象者の症状が幅広く一様でないことから本項にて取り扱う対象から除外した。

(1) Invossa

技術の概要	通常のヒト軟骨細胞 (hChonJ) とヒト TGF- β 1 遺伝子導入ヒト軟骨細胞 (hChonJb #7) の組成比を 3 : 1 とする遺伝子細胞治療薬
開発段階	1) 日本 : Ph I 開始前 2) 海外 : 上市済み (韓国)、Ph III (米国)
企業/研究開発機関	ムンディファーマ (日本) , Kolon Life Science (韓国)
対象患者	3 カ月以上の保存的治療 (薬物治療、理学療法等) にもかかわらず持続する症状 (例、痛み) を伴う中等度変形性膝関節症 (K/L 分類 Grade III) ¹²⁰
対象患者の人数 (国内)	年間約 6,700 人以上 (高位脛骨骨切り術の実施件数より)
処置/投与方法・頻度	関節内注射
治療期間	単回投与
価格・医療費	< 価格 > ・ 600 万ウォン/回 (韓国) ¹²¹ (約 60 万円)
有効性	米国におけるプラセボ対照の Ph II 試験の成績は以下の通り ¹²²¹²³ 。 < 臨床評価 : IKDC 主観スコア* (24 カ月後) > ・ TG-C (Invossa) 群 : 23.3 ポイント改善 ・ プラセボ群 : 9.9 ポイント改善

¹²⁰ KOLON Life Science, Inc.,

http://www.kolonls.co.kr/eng/02business/bio02_01_01.php

¹²¹ The Korean Doctors' Weekly Co., Ltd.,

<http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=2004>

¹²² The Innovation Observatory, <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2017/12/6496-TissueGene-C-for-degradation-of-the-cartilage.pdf>

¹²³ Kolon TissueGene, Inc., Corporate Overview June 2015

<http://www.jefferies.com/CMSFiles/Jefferies.com/files/TissueGene.pdf>

	<構造学的評価：MRI 評価> ・軟骨の欠損を補填したことが示唆されている（6 カ月） <軟骨修復効果> ・動物実験では硝子軟骨様で再生¹²⁴
安全性	上記の米国 Ph II 試験での成績は以下の通り <有害事象の総件数> ・TG-C 群で 67 例中 7 例（10.45%） ・プラセボ群で 35 例中 4 例（11.43%） <主な副作用> ・関節の炎症、関節痛、関節の滲出液

* 国際膝記録委員会の膝診断用紙により評価されるスコア¹²⁵

（２） 国内の再生医療研究プロジェクトの概要

表 5-2 に記載した再生医療等製品の一覧から、国内で実施されている研究開発については、実用化もしくは臨床後期段階より早期のものについても概要をまとめた。

・同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究¹²⁶

技術の概要	多指症患者の組織から取り出した細胞（同種）を用いて細胞シートを製後、軟骨損傷部へ移植を行い、軟骨損傷を修復・再生させる技術
実施機関	東海大学医学部附属病院
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第 1 種・研究」）
研究概要	・20 歳～60 歳で膝手術（骨切り術、靱帯再建術、関節鏡視下で行う手術等）の適応となり、軟骨損傷（Outerbridge 分類* Grade III 以上）を有する患者 10 名を対象とした臨床研究 ・移植用組織としての同種細胞シートの安全性と性状を評価した後に、膝軟骨疾患を有する患者へ移植したときの安全性を検討し、副次的に有効性を検討

* 関節鏡所見による軟骨損傷の分類

¹²⁴ K. Choi, H. Lee, et al. Invossa™ (TISSUEGENE-C) induces an anti-inflammatory environment in the arthritic knee joints via macrophage polarization. Osteoarthritis and Cartilage. 2017; 25: S157

¹²⁵ 日本理学療法士協会, 「理学療法診療ガイドライン第 1 版ダイジェスト版」(2015)

¹²⁶ 東海大学医学部 整形外科, 「同意説明文書 同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究 ver.3」(2017)

・自己細胞シートによる軟骨再生治療（RMSC 法）¹²⁷¹²⁸

技術の概要	高位脛骨骨切り術と合わせ、自身の軟骨組織及び滑膜組織をもとに作製した軟骨細胞シートを移植することにより、変形性膝関節症の軟骨欠損を治療する技術
実施機関	東海大学医学部附属病院
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要	・ 20 歳以上 80 歳未満で、変形性膝関節症の診断が確定した患者のうち高位脛骨骨切り術が適応かつ軟骨欠損を有し、Outerbridge 分類で Grade III 以上を対象とした臨床研究。先進医療 B として認可済。 ・ 軟骨細胞シート移植法は、関節軟骨欠損部位にある変性した不良な組織を除去⇒骨髄刺激法⇒軟骨細胞シートを軟骨欠損部位に被覆する手順（RMSC 法）で実施される。入院期間は約 1 カ月 ・ 膝関節機能の改善並びに本来の膝関節軟骨を構成する硝子軟骨で修復再生させる効果を有する。これにより、再び膝関節の内側にも荷重を受けることが可能な状態となり、硝子軟骨の特性である優れた粘弾性や摺動性といった本来の関節機能を取り戻すことで、長期予後においてより良好な治療効果が期待できると考えられている ・ 変形性膝関節症患者を対象として RMSC 法を施行した試験での臨床成績¹²⁹では、有効性について KOOS 各サブスコア^{*1}では平均 30 ポイント以上の改善（術後 36 か月）、Lysholm スコア^{*2}では約 40 ポイントの改善が認められている。また、生検の結果から、硝子軟骨での再生が示唆されている。安全性について、重篤な有害事象は認められていない。有害事象は計 26 件（疼痛 8/8 例、白血球増加 8/8 例、CRP 上昇 8/8 例、腫脹 1/8 例、発熱 1/8 例）確認されており、これらは軟骨細胞シート移植に伴う高位脛骨骨切り術または前十字靱帯再建術に関連しており、軟骨細胞シートの移植に関連していないと考えられている。なお、リスクとしては、軟骨細胞シート作製時に使用するウシ胎児血清（FBS）のリスク、抗生剤使用のリスク、感染のリスクが挙げられる

¹²⁷ 東海大学医学部附属病院、「同意説明文書 自己細胞シートによる軟骨再生治療 ver.5」（2018）

¹²⁸ 厚生労働省 先進医療合同会議（第 71 回先進医療会議、第 80 回先進医療技術審査部会）、「先進医療 B に係る新規技術の科学的評価等について」（2019） 東海大学医学部附属病院、「同意説明文書 自己細胞シートによる軟骨再生治療 ver.5」（2018）

¹²⁹ M. Sato et al. Combined surgery and chondrocyte cell-sheet transplantation improves clinical and structural outcomes in knee osteoarthritis. npj Regenerative Medicine. 2019; Article 4.

	・費用としては、先進医療に係る費用が約 400 万円とされている
--	----------------------------------

- * 1 Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score の略。症状（5 項目）、膝関節の硬さ（2 項目）、疼痛（9 項目）、日常生活活動（17 項目）、スポーツ・レクリエーション活動（5 項目）、生活の質（4 項目）、以上 42 項目を質問紙法にて評価する¹²⁵
- * 2 跛行、支持装具、階段昇降、しゃがみこみ、歩行・走行・ジャンプ、大腿四頭筋の萎縮の 6 項目からつけられる評価¹²⁵

b. 膝軟骨損傷

表 5-3 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

（1）ジャック¹³⁰

技術の概要	軟骨細胞を含むアテロコラーゲンゲルを欠損部に移植することにより、臨床症状を緩和する
開発段階	1) 日本：上市済み (2012 年 7 月承認、2013 年 3 月保険適用) 2) 海外：なし
企業/研究開発機関	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（日本）
対象患者	膝関節における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）の臨床症状の緩和。ただし、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が 4cm ² 以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限る
対象患者の人数（国内）	年間約 1.3～1.6 万人 (ジャックの施術実績は年間約 300 人)
処置/投与方法・頻度	・ 2 回の手術（採取時は関節鏡下、移植時は切開） ・ 膝関節の健全な軟骨組織で、採取後に機能障害等が生じないと担当医師が診断した部位より関節鏡視下で軟骨組織を採取する。移植に当たっては、欠損部周囲の変性した軟骨を除去し、移植部を整形したのち、移植部の形に合わせて本品を整形し、移植する移植部は脛骨近位前内側面等から採取した骨膜で被覆する
治療期間	・ 1 回目の入院日から 2 回目の入院における退院日まで平均 61.71 日 ¹³¹

¹³⁰ ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング, <http://www.jppte.co.jp/Professional/JACC/>

¹³¹ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

	・ リハビリ期間は 6 カ月～1 年程度 ・ 膝関節軟骨損傷に対する外科的治療を行った研究¹³²によるとスポーツ復帰までの期間は 18.9 カ月
価格・医療費	<保険償還価格（使用した個数に係わらない）> 1）採取・培養キット 87 万 9,000 円 2）調製・移植キット 125 万円 <医療費> ・ 平均約 442 万円¹³³（1 回目の入院日から 2 回目の入院における退院日まで）
有効性	軟骨欠損移植を受けた患者の追跡調査¹³⁴において <臨床評価：Lysholm Knee スコア> ・ 63.0（術前）から 86.4（術後 1 年）に有意に上昇 <構造学的評価：MOCART*スコア（平均）> ・ 13.2（術前）から 62.5（術後 1 年）に有意に上昇 <軟骨修復効果> ・ 軟骨の再生を裏付けるデータは示されていない¹¹³
安全性	軟骨欠損を有する患者を対象とした J-TEC002 試験¹¹³において <有害事象> ・ 22/33 例（66.7%）64 件 <不具合> ・ 5/33 例（15.2%）13 件 <重篤な有害事象> ・ 5/33 例（15.2%）12 件（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 件及び抑うつ症状 1 件）。 ・ このうち不具合は 3/33 例（9.1%）10 件（適用部位疼痛 3 件、移植片離層 2 件、関節可動域低下 2 件、処置後腫脹 2 件及び移植片肥大 1 件）

* MRI を用いた関節軟骨再生に関する評価¹³⁵

¹³² 平田和彦ら. 膝関節軟骨修復術後のスポーツ復帰状況—マイクロフラクチャー, 骨軟骨柱移植, 自家培養軟骨移植の比較—. 理学療法学. 2012; Supplement Ca0233

¹³³ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹³⁴ Takazawa K, Adachi N, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging and clinical outcome after tissue-engineered cartilage implantation: prospective 6-year follow-up study. J Orthop Sci. 2012; 17: 413-24.

¹³⁵ 医薬品医療機器総合機構, 「ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生に関する評価指標」

(2) Chondrospere¹³⁶¹³⁷

技術の概要	関節軟骨から単離した自己由来の軟骨細胞を加工して作製した軟骨球を損傷部に移植する
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：上市済み
企業/研究開発機関	co.don AG (ドイツ)
対象患者	最大 10cm ² の欠損サイズを有する大腿顆及び膝蓋骨の症候性関節軟骨欠損を有する成人 (ICRS grade III または IV)
対象患者の人数 (国内)	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	・ 2 回の手術 ・ 損傷を受けていない関節軟骨から軟骨細胞を単離し in-vitro で拡張後、5～7 週間で軟骨球を作製。その後損傷部に移植する
治療期間	移植後に 3 日間入院
価格・医療費	< 価格 > ・ 1 万ポンド/培養 (英国) (約 147 万円)
有効性	37 例を対象に Chondrospere を移植した前向き試験 ¹³⁸ の成績は以下の通り < 臨床評価：Lysholm スコア (中央値) > ・ 48.0 (移植前) から 82.5 (移植後 12 カ月) に増加 < 構造学的評価：2 人の読影者 (R1、R2) で MOCART 評価 > ・ R1：58.75 (移植 3 カ月) から 68.92 (移植後 12 カ月) に増加 ・ R2：60 (移植 3 カ月) から 71.07 (移植後 12 カ月) に増加
安全性	上記の前向き試験の成績は以下の通り < 重篤な有害事象の発生率 > ・ 7/37 例 (18.9%) < 重篤な有害事象の内訳 > ・ 腫れ、関節液滲出、関節ブロック、表在性血栓症、感染、深部静脈血栓症、肺塞栓症

¹³⁶ co.don AG, <http://www.codon.de/patients/articular-cartilage-defects/treatment>

¹³⁷ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 「[TA508] Final appraisal determination」 (2017)

¹³⁸ Stefan Fickert, et al. One-Year Clinical and Radiological Results of a Prospective, Investigator-Initiated Trial Examining a Novel, Purely Autologous 3-Dimensional Autologous Chondrocyte Transplantation Product in the Knee. Cartilage. 2012; 3: 27–42.

(3) MACI¹³⁹

技術の概要	損傷部にブタ由来コラーゲン膜スキャフォールド上に自家培養軟骨細胞を生着させたシートを移植することで軟骨に成長させる
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：上市済み
企業/研究開発機関	Vericel (米国)
対象患者	膝の症候性の全層軟骨欠損 (単一または複数の欠損)
対象患者の人数 (国内)	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	・ 2 回の手術 ・ 採取された患者自身の軟骨細胞を膜の上に播種させた後、欠損部の形状に合わせてシートを作製し、フィブリン糊で固定
治療期間	移植後 1～2 日間の入院 ¹⁴⁰
価格・医療費	< 価格 > ・ 17,740 ポンド (英国) ¹⁴¹ (約 260 万円)
有効性	1) マイクロフラクチャー (MFX) 対照の SUMMIT 試験 ¹⁴² で < 臨床評価：KOOS 疼痛スコア (平均) > ・ MACI 群：37.0 (術前) から 82.5 (術後 2 年) ・ MFX 群：35.5 (術前) から 70.9 (術後 2 年) < 臨床評価：KOOS 機能スコア (平均) > ・ MACI 群：14.9 (術前) から 60.9 (術後 2 年) ・ MFX 群：12.6 (術前) から 48.7 (術後 2 年) < 臨床評価：KOOS 日常活動スコア (平均) > ・ MACI 群：43.5 (術前) から 87.2 (術後 2 年) ・ MFX 群：42.6 (術前) から 75.8 (術後 2 年) < 臨床評価：KOOS 膝関連 QOL (平均) > ・ MACI 群：18.8 (術前) から 56.2 (術後 2 年) ・ MFX 群：17.2 (術前) から 47.3 (術後 2 年) < 臨床評価：KOOS その他の症状 (平均) >

¹³⁹ Vericel Corporation, <https://www.maci.com/healthcare-professionals/about-the-procedure/defect-types.html>

¹⁴⁰ Cartilage Repair Center, 「MACI_handout」 (2018)

¹⁴¹ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 「[TA477] Appraisal consultation document」 (2015)

¹⁴² Saris D, Price A, et al. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. Am J Sports Med. 2014; 42: 1384-94.

	・ MACI 群：48.3（術前） から 83.7（術後 2 年） ・ MFX 群：44.4（術前） から 72.2（術後 2 年） 以上の臨床評価で MFX に比べ有意に改善 <構造的評価：MRI 評価> ・ 修復組織の質はいずれの群も良好（処置間での差なし） 2） 65 例を対象に MACI 移植した前向き試験¹⁴³で <臨床評価：Lysholm スコア（平均）> ・ 28.5（術前） から 76.6（24 カ月）に増加
安全性	上記の SUMMIT 試験の成績は以下の通り <副作用の発生件数> ・ MACI 群：72 例への治療で 13 件 ・ MFX 群：72 例への治療で 25 件 <主な副作用> ・ MACI 群：関節痛（51.4%）、腰痛（11.1%）、及び関節腫脹（9.7%） ・ MFX 群：治療失敗、軟骨損傷及び関節痛

（4） Carticel¹⁴⁴

技術の概要	患者由来の軟骨細胞を培養後、患部に細胞浮遊液として移植し、骨膜にて被覆（自家培養軟骨細胞懸濁液）
開発段階	1） 日本：なし 2） 海外：上市済み（1997 年に承認）
企業/研究開発機関	Genzyme（米国）
対象患者	関節鏡または外科的処置不応の、急性または反復外傷性症候性大腿顆部軟骨欠損の修復
対象患者の人数（国内）	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	・ 2 回の手術 ・ 生検により軟骨組織を採取し、3～5 週間培養。薄い骨膜をパッチとして利用し、その下に軟骨細胞を移植
治療期間	不明
価格・医療費	<価格>

¹⁴³ Basad E, Wissing FR, et al. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI) in the knee: clinical outcomes and challenges. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015; 23: 3729-35.

¹⁴⁴ Vericel Corporation, 「REHABILITATION GUIDELINES Autologous Chondrocyte Implantation using Carticel (autologous cultured chondrocytes)」 (2015)

	・ 1 万 5,000 ドル (米国) ¹⁴⁵ (約 165 万円)
有効性	若年及び活発な中年患者を対象とした約 12 年の長期試験¹⁴⁶で <臨床評価: IKDC スコア (平均) > ・ 37.20 (術前) から 76 (平均 148 カ月後) に有意に改善 <臨床評価: Tegner スコア (平均) > ・ 2.33 (術前) から 4.93 (平均 148 カ月後) に有意に改善 <構造学的評価: MOCART (平均) > ・ 59.29 (術前) から 43.5 (平均 148 カ月後) に有意な減少 <軟骨修復効果> ・ 硝子軟骨様で修復 ¹¹³
安全性	STAR 試験 ¹⁴⁴ にて <主な重篤な有害事象 (5%以上の被験者で確認) > ・ 関節線維症/関節癒着、移植片過成長、軟骨軟化症または軟骨症、軟骨損傷、移植片合併症、半月板病変、移植片層間剥離

(5) Chondron

技術の概要	自己培養軟骨細胞をフィブリン糊と混合し、軟骨欠損部に移植
開発段階	1) 日本: 合併会社のオリンパス RMS を通じ、事業化中 (下記「膝関節軟骨欠損症患者を対象とした CCI キットの有効性及び安全性に関する探索的臨床試験」参照) 2) 海外: 上市済み (2001 年に承認)
企業/研究開発機関	Sewon Cellontech (韓国)
対象患者	膝関節の軟骨欠損
対象患者の人数 (国内)	年間約 1.3~1.6 万人
処置/投与方法・頻度	・ 2 回の手術 ・ 1 回目の手術で自己軟骨を採取し、軟骨細胞を培養。2 回目の手術でフィブリンと混合培養した自己由来軟骨細胞 (1:1) を欠陥領域に移植
治療期間	・ 1 回目の手術から 2 回目の手術まで 4~6 週間 ・ 2 回目の手術から全体重の負荷開始まで 6~8 週間
価格・医療費	不明

¹⁴⁵ Washington State Dept. of Labor & Industries, 「Technology Assessment Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) 2002 Update」

¹⁴⁶ Donato Rosa, Giovanni Balato, et al. Long-term clinical results and MRI changes after autologous chondrocyte implantation in the knee of young and active middle aged patients J Orthop Traumatol. 2016; 17: 55-62.

有効性	Chondron を移植した 98 例の追跡調査¹⁴⁷において、 ＜臨床評価：tKSS*-A（平均）＞ ・ 43.52（術前）から 89.71（術後）に有意な改善（平均 24.35 カ月後） ＜臨床評価：tKSS-B（平均）＞ ・ 50.66（術前）から 89.38（術後）に有意な改善（平均 24.35 カ月後） ＜臨床評価：tKSS-Total（平均）＞ ・ 94.18（術前）から 179.10（術後）に有意な改善（平均 24.35 カ月後）
安全性	上記の追跡調査において ＜ゲル型自家培養軟骨移植に関連する有害事象＞ ・ 疼痛を伴うひっかかり感が 98 例中 2 例（2.04 %）に認められたが、NSAID 投与により鎮静

* Telephone Knee Society Scoring system の略。KSS 推定用の電話スコアフォーマットを標準化したものを使用し、電話で患者の膝の状態をスコアリング。tKSS は疼痛（tKSS-A）と機能（tKSS-B）の 2 種類あり、各 100 点満点で評価。

（6） CartiGro

技術の概要	ブタ由来の I / III 型コラーゲンマトリックスの足場に培養軟骨細胞を播種し、損傷部へ移植 ¹⁴⁸
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：上市済み
企業/研究開発機関	CellGenix（ドイツ）
対象患者	不明
対象患者の人数（国内）	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	ブタ由来の I / III 型コラーゲンマトリックス足場上に自家軟骨細胞を播種し、損傷部に設置
治療期間	不明
価格・医療費	不明
有効性	不明

¹⁴⁷ Nam-Yong Choi et.al, Gel-type autologous chondrocyte (Chondron™) implantation for treatment of articular cartilage defects of the knee. BMC Musculoskelet Disord. 2010; 11: 103.

¹⁴⁸ Casper Bindzus Foldager, et al. Cell Seeding Densities in Autologous Chondrocyte Implantation Techniques for Cartilage Repair. Cartilage. 2012; 3: 108-117.

安全性	不明
-----	----

(7) 国内の再生医療研究プロジェクトの概要

表 5-2 に記載した再生医療等製品の一覧から、国内で実施されている研究開発については、実用化もしくは臨床後期段階より早期のものについても概要をまとめた。

・磁気ターゲティングによる関節軟骨再生の実用化に関する研究¹⁴⁹

技術の概要	関節鏡を使った手術で自己骨髄間葉系細胞を関節内へ注射し、さらに磁力で注射した細胞を軟骨欠損部へ集める治療
実施機関	広島大学病院
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要	・ 関節軟骨欠損のため疼痛があり関節軟骨欠損を修復する必要があると斑岩され、骨髄刺激法の治療が適当と診断された患者 5 例を対象とする臨床研究 ・ 患者自身の骨髄液から骨髄間葉系細胞を分離、培養する際にリゾビストを細胞に取り込ませて磁性化。骨髄刺激法による手術時に、磁場発生装置を体外に設置した状態で関節内に細胞を注入し、注入した細胞を磁力で集める ・ 安全性を主目的として、48 週間後まで有害事象、MRI、IKDC 主観スコア、全身・局所の臨床症状、一般血液検査、レントゲン検査等を確認する

・高密度スキャフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体を用いた骨軟骨組織再生の探索的臨床研究¹⁵⁰

技術の概要	モザイクプラスティ手術にてできた欠損部へ、皮下脂肪から採取した幹細胞をもとに作製された細胞構造体を移植することで骨と軟骨を再生させる技術
実施機関	九州大学
開発段階	臨床研究（再生医療等安全性確保法下の「第2種・研究」）
研究概要	・ 軟骨損傷、離断性骨軟骨炎、遊離期の骨軟骨骨折もしくは膝関節特発性骨壊死症と診断された患者 5 名を対象に、技術の安全性の評価を主目的とした臨床研究。以下の流れにて現在試験を実施中

¹⁴⁹ 広島大学、「同意説明文書 自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復」

¹⁵⁰ 九州大学病院、「同意説明文書 脂肪由来幹細胞構造体を用いた骨軟骨組織再生の臨床研究 第1回同意説明（臨床研究参加・脂肪組織採取）第6.1版」（2018）

	1) 皮下脂肪の採取 2) 細胞構造体の製造 (6～8 週間) 3) 細胞構造体の移植 4) 退院後の検査・観察 5) 追跡調査 (細胞構造体移植後 6 カ月から 5 年まで)
--	--

・ 膝関節軟骨欠損症患者を対象とした CCI キットの有効性及び安全性に関する探索的臨床試験

技術の概要	CCI (Cultured Chondrocyte Implantation/自家培養軟骨細胞) を、生体組織接着剤 (フィブリン糊) を用いて軟骨欠損部位へ移植する ¹⁵¹
実施機関	オリンパス RMS
開発段階	治験実施中
研究概要	・ 膝関節軟骨欠損症患者を対象とし、大幅に簡便な移植方法を用いることで患者への負担をできる限り少なくすることを目的とし、CCI キットを用いた臨床試験を実施中¹⁵² ・ 患部を大きく切開する手法と比べ、手術にかかる時間を大幅に短縮できることが期待されている。また、本治療法では、患部に小さい穴を開けて培養した軟骨細胞を注入するため、患者の体の負担は少ないとみられている¹⁵³

c. 半月板損傷

表 5-4 に記載した再生医療等製品の一覧において、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものはない。

(1) 国内の再生医療研究プロジェクトの概要

表 5-3 に記載した再生医療等製品の一覧から、国内で実施されている研究開発については、実用化もしくは臨床後期段階より早期のものについても概要をまとめた。

¹⁵¹ 日本医薬情報センター, <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=22244>

¹⁵² オリンパス (株), ニュースリリース「自家培養軟骨による治験を開始～膝関節の軟骨欠損の治療法開発に向け～」(2018), https://www.olympus.co.jp/news/2018/contents/nr01002/nr01002_00000.pdf

¹⁵³ 日本経済新聞, <https://www.nikkei.com/article/DGXMZO38334240Z21C18A1XB0000/>

・滑膜幹細胞による半月板・関節軟骨の治癒促進・再生¹⁵⁴¹⁵⁵¹⁵⁶¹⁵⁷

技術の概要	一般的には半月板切除術の適応となる半月板損傷に対して縫合術を行い、その際に、採取した膝関節内の滑膜から細胞を分離し、生体外で培養拡大後、再び、半月板に移植する医療技術
実施機関	東京医科歯科大学
開発段階	医師主導治験
研究概要	・半月板切除術の適応となる半月板損傷患者に対して、新たな治療法を提供することが期待し実施されている臨床研究 ・患者自身の膝の滑膜から滑膜幹細胞を分離・培養して再生医療等製品（治験製品）を2週間かけて製造し、半月板の再生医療の安全性や効果を調べる。治療後50週間まで、10例を検査・観察 ・過去の臨床研究では有害事象（CRP高値、関節水腫、関節熱感、リンパ球高値）が発生したが、本治療法は安全だと結論づけられている ・滑膜採取のための手術が1回、移植のための手術が1回の計2回の手術がある。いずれの手術も関節鏡下で実施可能な治療法であり、移植後は数日後に退院可能となっている

5.4. 競合技術

5.4.1. 競合技術選定の考え方

5-3. 再生医療等製品での調査結果から、再生医療等製品の競合技術を選定する上での前提となる、再生医療等製品の対象患者（疾患グレード）を検討した。各疾患での選定について、以下に示す。

a. 変形性膝関節症

主要な再生医療等製品及び国内の再生医療研究プロジェクトでは、いずれも本調査におけるC期患者（骨変化、関節構造の破壊が進行した状態）を対象としていた。そのため、C期患者に対する治療選択肢の中から、再生医療等製品に対する競合技術の選定を行った。

¹⁵⁴ 日本医療研究開発機構，プレスリリース「自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験」開始のお知らせ—国内で初めての半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験開始—（2017），https://www.amed.go.jp/news/release_20170729.html

¹⁵⁵ 東京医科歯科大学医学部附属病院，「同意説明文書 半月板形成的修復術後に治験製品の移植ができなかった半月板損傷患者を対象とした滑膜幹細胞移植について 第1.1版」（2017）

¹⁵⁶ 科学技術振興機構，プレスリリース「変形性膝関節症の進行を抑えるのに滑膜幹細胞の定期的関節内注射が有効」（2016），<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20160212/>

¹⁵⁷ 小田邊浩二，関矢一郎ら．滑膜幹細胞の採取．Organ Biology. 2014; 21: 254-259

b. 膝軟骨損傷

主要な再生医療等製品及び国内の再生医療研究プロジェクトでは、比較的軽度な損傷から広範囲な損傷まで幅広い患者を対象に研究・開発が進められていた。そのため、膝軟骨損傷においては対象疾患を限定せず、膝軟骨損傷全般に対する治療選択肢の中から再生医療等製品に対する競合技術の選定を行った。

c. 半月板損傷

半月板損傷に関する国内の再生医療研究プロジェクトでは、半月板切除術の対象となる半月板損傷患者を対象としていた。また、本技術は半月板縫合術との併用によって実施される治療法である。そのため、半月板損傷においては、半月板切除術及び半月板縫合術が対象となる半月板損傷患者に対する治療選択肢の中から、再生医療等製品に対する競合技術の選定を行った。なお、部分的にも半月板を温存できず、半月板そのものを除去する患者は貴競合技術を選定するうえでの対象患者から除外した。

5.4.2. 競合技術の開発状況

a. 変形性膝関節症

膝 OA における競合技術の開発状況を表 5-5 に示す。既存技術については 5.2.1 標準治療の中から C 期を対象とした治療技術である高位脛骨骨切り術及び人工関節置換術を競合技術として選定した。いずれの技術も既に確立された技術として国内外で実用化されている。新規技術について、C 期の膝 OA を対象として研究・開発されているものは見出せなかった。

b. 膝軟骨損傷

膝軟骨損傷における競合技術の開発状況を表 5-6 に示す。既存技術については 5.2.1 標準治療の中から膝軟骨損傷患者を対象とした治療技術であるマイクロフラクチャー及びモザイクプラスティを競合技術として選定した。いずれの技術も既に確立された技術として国内外で実用化されている。

なお、膝軟骨損傷を対象とした治療技術として同種軟骨移植法が存在する。本技術は欧米では商業ベースで同種骨軟骨が入手可能であり広く行われているが、日本では組織バンクが完備されておらず施行は不可能と考えられているため¹⁵⁸、本調査では競合技術とはみなさなかった。

新規技術については、膝軟骨損傷を治療対象とする軟骨再生スキャフォールド（生体材料）を競合技術として選定した。ヨーロッパを中心とした海外の一部では実用化されているが、日本では実用化されていない。

¹⁵⁸ 脇谷滋之. YAKUGAKU ZASSHI. 関節軟骨再生の現状と将来. 2007; 127: 857-863

c. 半月板損傷

半月板損傷における競合技術の開発状況を表 5-7 に示す。既存技術については 5.2.1 標準治療の中から半月板損傷患者を対象とした治療技術である半月板切除術及び半月板縫合術を競合技術として選定した。いずれの技術も既に確立された技術として国内外で実用化されている。

新規技術については、半月板損傷を治療対象とする半月板スキャフォールド（生体材料）を競合技術として選定した。ヨーロッパを中心とした海外の一部では実用化されており、日本でもコラーゲン半月板による治療が先進医療として実用化・開発されている。

なお、5.2.1 標準治療で述べた半月板移植術（同種・人工）については、半月板が完全に欠損した患者を対象とした治療法であるため競合技術とは見なさなかった。

表 5-5 変形性膝関節症における競合技術の開発状況

技術種類	機序・目的	一般名（製品名）・開発コード （主要なもの）	企業・機関（国）	開発フェーズ	
				日本	海外（国）
★高位脛骨骨切り術	変形性膝関節症の患者に対し、骨を切って変形を矯正する	-	-	実用化済み	実用化済み
★人工関節置換術	変形性膝関節症の患者に対し、機能回復のため人工材料を使って関節を置き換える	Scorpio	Stryker（米国）	上市済み	上市済み
		NEXGEN	Zimmer Biomet（米国）	上市済み	上市済み
		LCS	Depuy Synthes	上市済み	上市済み

人工関節置換術の製品については日本人工関節学会レジストリ統計¹⁵⁹より選定した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイトを用いて入手した。

★「主要な競合技術」として後述する。

表 5-6 膝軟骨損傷における競合技術の開発状況

技術種類	機序・目的	一般名（製品名）・開発コード （主要なもの）	企業・機関（国）	開発フェーズ	
				日本	海外（国）
★マイクロフラクチャー	軟骨損傷部に対し、軟骨下骨及び骨髄に穴をあけて細胞を動員し、軟骨細胞（線維軟骨）で修復する。	-	-	実用化済み	実用化済み
★モザイクプラスチック	患者自身の患部以外の部位から健康な軟骨を採取し、それを軟骨損傷部に移植し修復する	-	-	実用化済み	実用化済み
軟骨再生スキャフォールド	損傷した部位に足場材料を移植することで周辺環境を刺激し、軟骨の再生を促す	★CHONDROVEIL	グンゼ（日本）	-	欧州で承認済み
		★MaioRegen	Finceramica（イタリア）	-	承認済み
		Chondrotissue Graft	BioTissue Technologies（ドイツ）	-	承認済み
		Biocollagen MeRG	Bioteck S.p.A.（イタリア）	-	承認済み

軟骨再生スキャフォールドの製品については、ICRS ウェブサイト¹⁶⁰より選定した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイトを用いて入手した。

★「主要な競合技術」として後述する。

¹⁵⁹ 日本人工関節学会、「TKA/UKA/PFA レジストリー統計」（2018）

¹⁶⁰ International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society (ICRS), <https://cartilage.org>

表 5-7 半月板損傷における競合技術の開発状況

技術種類	機序・目的	一般名（製品名）・開発コード （主要なもの）	企業・機関（国）	開発フェーズ	
				日本	海外（国）
★半月板切除術	半月板損傷の患者に対し、損傷した部分の半月板を取り除く	-	-	実用化済み	実用化済み
★半月板縫合術	半月板損傷の患者に対し、損傷した部分の半月板を縫い合わせる	-	-	実用化済み	実用化済み
半月板スキャフォールド	損傷した部位に足場材料を移植することで周辺環境を刺激し、半月板の再生を促す	★コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法	大阪大学	承認済み （先進医療）	-
		自己組織置換型半月板	グンゼ	開発中	-
		★Actifit	Orteq（米国）	-	承認済み
		CMI	Ivy Sports Medicine（米国）	-	承認済み

半月板スキャフォールドの製品については、各種論文及び Clinical Trial.gov の情報をもとに選定した。各製品の情報は、各社・機関ウェブサイトを用いて入手した。

★「主要な競合技術」として後述する。

5.4.3. 主要な競合技術の概要

a. 変形性膝関節症

表 5-5 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

(1) 高位脛骨骨切り術 (HTO)

技術の概要	脛骨を切って、傾斜を変化させることを通じ、変形を矯正して痛みを取り除く手術
開発段階	1) 日本：実用化済み 2) 海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	変形性膝関節症の症状が中程度であり、日常の活動性が高い患者 (目安は 60 歳以下)
対象患者の人数 (国内)	年間約 6,700 人
処置/投与方法・頻度	手術 (膝を大きく展開)
治療期間	約 3～4 週間程度の入院
価格・医療費	<保険償還価格> ・骨切り術 (下腿)：22 万 6,800 円
有効性	併用治療 (HTO+MSC 注射) と HTO 単独治療の比較試験 ¹⁶¹ で <臨床評価：IKDC スコア (平均) > ・HTO 群：38.4 (術前) から 55.2 (術後 12.4 カ月) に有意に増加 (16.8 ポイント改善) ・HTO+MSC 群：36.5 (術前) から 62.7 (術後 12.7 カ月) に有意に増加 <臨床評価：Lysholm スコア (平均) > ・HTO 群：56.7 (術前) から 79.6 (術後 12.4 カ月) に有意に増加 ・HTO+MSC 群：55.7 (術前) から 80.6 (術後 12.7 カ月) に有意に増加 <軟骨修復効果>

¹⁶¹ Kim YS, Koh YG, et al. Comparative Matched-Pair Analysis of Open-Wedge High Tibial Osteotomy With Versus Without an Injection of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for Varus Knee Osteoarthritis: Clinical and Second-Look Arthroscopic Results. Am J Sports Med. 2018;46: 2669-2677.

	・ 線維軟骨にて修復 ¹⁶²
安全性	<手術部位感染の発生率> ・ 手術部位感染率 1～5% ¹⁶³

(2) 人工関節置換術

技術の概要	変形した膝関節を取り除き、金属等の人工物でできた人工関節に置き換える手術
開発段階	1) 日本：実用化済み 2) 海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	膝 OA や関節リウマチで膝関節が変形し、保存療法で十分な効果が見込まれない患者に検討される。(目安は 60 歳以上)
対象患者の人数 (国内)	年間約 7 万 7,000 人
処置/投与方法・頻度	手術 (置換後 15 年ほどで約 1 割で交換が必要 ¹¹⁷)
治療期間	入院から退院まで平均 30.93 日 ¹⁶⁴
価格・医療費	<保険償還価格> ・ 人工関節置換術 (膝) : 37 万 6,900 円 <医療費 (入院から退院まで) > ・ 平均約 197 万円 ¹⁶⁵
有効性	NexGen LPS-flex を使用した 80 人を対象とした追跡研究 ¹⁶⁶ で <臨床評価 : IKDC 主観スコア (平均) > ・ 30.54 (術前) から 53.53 (術後 80.9 カ月) に有意に増加 <臨床評価 : KOOS スコア (平均) > ・ 75.33 (術前) から 115.0 (術後 80.9 カ月) に有意に増加 <臨床評価 : WOMAC スコア* (平均) > ・ 59.81 (術前) から 15.98 (術後 80.9 カ月) に有意に増加 <臨床評価 : 関節可動域 (ROM) (平均) > ・ 115.0° (術前) から 131.76° (術後 80.9 カ月) に有意に増加

¹⁶² Fujisawa Y et al. The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee. An arthroscopic study of 54 knee joints. Orthop Clin North Am 1979; 10: 585-608

¹⁶³ 荒木貴士ら, プレートを抜去せず、沈静化が得られた脛骨骨切り術後感染の 2 例. 整形外科と災害外科. 2014; 63: 463-468

¹⁶⁴ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

¹⁶⁵ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

¹⁶⁶ Yoon Sang Jeon, Joong Sup Shin, et al. Total knee arthroplasty using NexGen LPS-flex® improves clinical outcomes without early loosening: minimum 6-year follow-up results. J Orthop Surg Res. 2016; 11: 83.

安全性	<手術部位感染の発生率> ・ 134/9,882 例 (1.36%) ¹⁶⁷
-----	--

* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index の略。膝関節症や変形性股関節に特異的な QOL の尺度¹⁶⁸

b. 膝軟骨損傷

表 5-6 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。

(1) マイクロフラクチャー

技術の概要	軟骨損傷部の母床の軟骨下骨に小さな孔をあけることで損傷部に血液と骨髄液の流出を促し、骨髄に含まれる間葉系幹細胞を誘導して損傷部を修復させる治療法
開発段階	1) 日本：実用化済み 2) 海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	外傷性軟骨病変や離断性骨軟骨炎等による 2 cm ² 未満の軟骨欠損のある患者
対象患者の人数(国内)	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	手術（関節鏡下、膝の切開が不要） ¹⁶⁹
治療期間	・ 入院から退院まで平均 28.8 日 ¹⁷⁰ ・ 膝関節軟骨損傷に対する外科的治療を行った研究 ¹³² によるとスポーツ復帰までの期間は 6.9 カ月
価格・医療費	<保険償還価格> ・ 骨穿孔術：1 万 7,300 円 <医療費（入院から退院まで）> ・ 平均約 124 万円 ¹⁷¹
有効性	1) 単一の症候性関節軟骨病変患者を対象とした手術の無作為

¹⁶⁷ 日本整形外科学会, 日本骨・関節感染症学会「骨・関節術後感染予防ガイドライン 2015 改訂第 2 版」

¹⁶⁸ 楊鴻生ら. 変形性膝関節症における膝関節内注射による QOL 評価. 臨床リウマチ. 2006; 18:175-180

¹⁶⁹ 聖路加国際病院, http://hospital.luke.ac.jp/guide/32_orthopedics/autograft.html

¹⁷⁰ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

¹⁷¹ メディカル・データ・ビジョン (株) のレセプトデータより集計

	3 群比較試験¹⁷²で <臨床評価：Lysholm スコア（平均）> ・ マイクロフラクチャー（MF）群：38.4（術前）から 55.2（術後 6.7 年）に有意に増加 ・ 自家骨軟骨移植（OAT）群：36.5（術前）から 62.7（術後 5.8 年）に有意に増加 ・ 自家軟骨細胞移植（ACI）群：36.5（術前）から 62.7（術後 5.2 年）に有意に増加 2）全層軟骨欠損患者を対象にモザイクプラスティまたはマイクロフラクチャーを実施した中長期の追跡調査¹⁷³で <臨床評価：MOCART スコア（平均）> ・ マイクロフラクチャー群：39.4 ポイント改善（術後 88 カ月後） ・ モザイクプラスティ群：41.2 ポイント改善（術後 88 カ月後） <軟骨修復効果> ・ 線維軟骨で再生¹¹³
安全性	SUMMIT 試験における成績は以下の通り¹⁴² <主な有害事象> ・ MACI 群：関節痛（51.4%）、関節腫脹（9.7%）、関節滲出液（6.9%）、処置痛（4.2%） ・ MFX 群：関節痛（63.9%）、関節腫脹（5.6%）、関節滲出液（5.6%）、処置痛（5.6%）

（2）モザイクプラスティ

技術の概要	患者自身の大腿骨非荷重部から、正常軟骨と軟骨下骨を一塊にして円柱状に採取し、患部に移植する手術
開発段階	1）日本：実用化済み 2）海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	外傷性軟骨病変や離断性骨軟骨炎等による 4 cm ² 未満の軟骨欠損のある患者

¹⁷² Hong-Chul Lim, MD, PhD, Ji-Hoon Bae, MD, et al. Current Treatments of Isolated Articular Cartilage Lesions of the Knee Achieve Similar Outcomes. Clin Orthop Relat Res. 2012; 470: 2261-2267.

¹⁷³ Marquass B, Mahn T, et al. [Clinical and radiological mid-term results after autologous osteochondral transplantation under consideration of quality of life]. Z Orthop Unfall. 2012; 150: 360-7.

対象患者の人数 (国内)	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	手術（関節鏡下、損傷の大きさ次第で膝の小切開が必要） ¹⁶⁹
治療期間	・ 入院から退院まで平均 32.36 日¹⁷⁴ ・ 膝関節軟骨損傷に対する外科的治療を行った研究¹³²によるとスポーツ復帰までの期間は 12.9 カ月
価格・医療費	＜保険償還価格＞ ・ 骨移植術（軟骨移植術を含む、自家骨移植）：16 万 8,300 円 ＜医療費（入院から退院まで）＞ ・ 平均約 139 万円¹⁷⁵
有効性	1) 全層軟骨病変を有する患者を対象にモザイクプラスティを実施した追跡調査¹⁷⁶で ＜臨床評価：Lysholm スコア（平均）＞ ・ 49（術前）から 72（術後 5～9 年）に有意に増加 2) 全層軟骨欠損患者を対象にモザイクプラスティまたはマイクロフラクチャーを実施した中長期の追跡調査¹⁷³で ＜臨床評価：MOCART スコア（平均）＞ ・ モザイクプラスティ群：41.2 ポイント改善（術後 88 カ月後） ・ マイクロフラクチャー群：39.4 ポイント改善（術後 88 カ月後） ＜軟骨修復効果＞ ・ 硝子軟骨で再生¹¹³
安全性	- モザイクプラスティを受けた患者の 10 年の追跡調査¹⁷⁷で ＜有害事象＞ ・ 深部感染 4/831 例 ・ 有痛性の関節血腫 36/831 例

（３） CHONDROVEIL（軟骨スキヤフォールド（生体材料）移植）¹⁷⁸

技術の概要	ポリグリコール酸をもとに、細胞が定着しやすいように布状に加工した製品を患部に貼り付けることで軟骨が再生するための足場として機能。基材と体内にある自らの細胞のみで軟骨を再生す
-------	--

¹⁷⁴ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹⁷⁵ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹⁷⁶ Solheim E, Hegna J, et al. Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee. Knee. 2013; 20: 287-90.

¹⁷⁷ Hangody L, Füles P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2:25-32.

¹⁷⁸ グンゼ（株）, <http://www.gunze.co.jp>

	る
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：欧州で承認済み（2018 年）
企業/研究開発機関	ゲンゼ
対象患者	マイクロフラクチャー法を用いた手術の適用患者（軟骨欠損）
対象患者の人数（国内）	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	手術（マイクロフラクチャー手術時に、形状加工した製品を移植）
治療期間	不明（マイクロフラクチャーと同等の約 30 日の入院期間が必要と推定される）
価格・医療費	< 価格（材料費） > ・ 10 万円程度/1 枚（縦 3cm×横 3cm） < 医療費 > ・ 不明（マイクロフラクチャーの費用に上記の材料費が上乗せされると推定される）
有効性	不明
安全性	不明

（４） MaioRegen（軟骨スキャフォールド（生体材料）移植）

技術の概要	損傷した部位に足場材料を移植することで周辺環境を刺激し、軟骨の再生を促す。
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：上市済み
企業/研究開発機関	Finceramica（イタリア）
対象患者	骨軟骨炎を有する患者（Outerbrige Grade III～IV）
対象患者の人数（国内）	年間約 1.3～1.6 万人
処置/投与方法・頻度	手術（マイクロフラクチャー手術時に、形状加工した素材を移植）
治療期間	不明（マイクロフラクチャーと同等の約 30 日の入院期間が必要と推定される）
価格・医療費	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）
有効性	1) MaioRegen の治療を受けた患者の追跡調査 ¹⁷⁹ で < 臨床評価：Lysholm スコア（平均） >

¹⁷⁹ Berruto M, Ferrua P, et al. Can a biomimetic osteochondral scaffold be a reliable alternative to prosthetic surgery in treating late-stage SPONK? Knee. 2016; 23: 936-941

	・ 49.7（術前）から 86.6（術後 2 年）に改善 2）骨軟骨病変を有する 10 人を対象にした追跡調査¹⁸⁰で ＜構造学的評価：MOCART スコア＞ ・ 2.5 年の追跡調査で改善を示さなかった 3）マイクロフラクチャー（MF）対照の MaioRegen のランダム化比較試験¹⁸¹で ＜軟骨修復効果＞ ・ 動物実験では硝子軟骨様の修復
安全性	上記 3）の試験で ＜有害事象＞ ・ 疼痛、関節の癒着/不安定性、炎症、発熱、腫れ、関節炎等

c. 半月板損傷

表 5-7 に記載した再生医療等製品の一覧から、実用化もしくは臨床開発後期段階にあり、臨床データが公表されているものについて、以下に概要をまとめた。なお、コラーゲン半月板補填剤による修復療法は半月板スキャフォールド技術の一種であるが、先進医療として日本で実用化されていることから、別に概要をまとめた。

（1）半月板切除術

技術の概要	損傷した部位の半月板を切り取る手術
開発段階	1）日本：実用化済み 2）海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	半月板縫合術が適応にならない半月板損傷患者
対象患者の人数（国内）	年間 約 2.5 万人（半月板切除術の件数より） ¹⁸²
処置/投与方法・頻度	手術（半月板切除）
治療期間	入院から退院まで平均 13.78 日間 ¹⁸³
価格・医療費	＜保険償還価格＞ ・ 関節鏡下半月板切除術：15 万 900 円 ＜医療費（入院から退院まで）＞

¹⁸⁰ Christensen BB1, Foldager CB, et al. Poor osteochondral repair by a biomimetic collagen scaffold: 1- to 3-year clinical and radiological follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24: 2380-7.

¹⁸¹ Finceramica, <http://www.finceramica.it/>

¹⁸² 厚生労働省, 第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹⁸³ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

	・ 平均約 77 万円 ¹⁸⁴
有効性	変性半月板裂傷に対する部分半月板切除術と偽手術の比較試験 ¹⁸⁵ で <臨床評価：Lysholm スコア> ・ 切除群：60.2（術前）から 82.2（術後 12 カ月）に有意に改善 ・ 偽手術群：60.1（術前）から 83.4（術後 12 カ月）に有意に改善
安全性	英国のデータベース研究報告 ¹⁸⁶ によると、稀に肺塞栓症及び感染症を含む重篤な合併症のリスクあり

（２） 半月板縫合術

技術の概要	損傷した部位の半月板を縫い合わせる手術
開発段階	1) 日本：実用化済み 2) 海外：実用化済み
企業/研究開発機関	-
対象患者	血行が存在する部位の変性のない縦断裂（円周方向の断裂）の半月板損傷患者
対象患者の人数	年間約 1 万人（半月板縫合術の件数より） ¹⁸⁷
処置/投与方法・頻度	手術（半月板縫合）
治療期間	入院から退院まで平均 13.78 日間 ¹⁸⁸
価格・医療費	<保険償還価格> ・ 関節鏡下半月板縫合術：18 万 8,100 円 <医療費（入院から退院まで）> ・ 平均約 77 万円 ¹⁸⁹
有効性	半月板縫合術を実施した患者を対象とした後ろ向き研究 ¹⁹⁰ で <臨床評価：Lysholm スコア（平均）>

¹⁸⁴ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹⁸⁵ Sihvonon R, Paavola M, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. N Engl J Med. 2013; 369: 2515-24.

¹⁸⁶ Abram SGF, Judge A, et al. Adverse outcomes after arthroscopic partial meniscectomy: a study of 700 000 procedures in the national Hospital Episode Statistics database for England. Lancet. 2018 392: 2194-2202.

¹⁸⁷ 厚生労働省、第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹⁸⁸ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹⁸⁹ メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータより集計

¹⁹⁰ Uğur Tiftikçi and Sancar Serbest, Does the location of placement of meniscal sutures have a clinical effect in the all-inside repair of meniscocapsular tears? J Orthop Surg Res. 2017; 12: 87.

	・ 61.19（術前） から 79.75（術後 6 カ月） に改善 ＜臨床評価：IKDC スコア（平均）＞ ・ 50.45（術前） から 78.98（術後 6 カ月） に改善
安全性	＜再断裂率＞ ・ 約 30%¹⁹¹

（３） コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法¹⁹²¹⁹³

技術の概要	ウシ由来のコラーゲンを用いて半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を作成し、この補填材を半月板の欠損部位に移植して縫合することで、補填材を足場として半月板の組織を再生させる技術
開発段階	1) 日本：先進医療として承認済み 2) 海外：なし
企業/研究開発機関	大阪大学医学部附属病院
対象患者	半月板損傷（関節鏡検査により半月板の欠損を有すると診断された患者に係るものに限る。）
対象患者の人数（国内）	年間 3.5 万人（半月板手術の件数より） ¹⁹⁴
処置/投与方法・頻度	以下の通り 1) 本登録前に関節鏡視下で、半月板の損傷形態を確認する。 2) 本登録されたのを確認した後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成する。 3) 試験物を半月板欠損部に補填後、半月板を縫合する。 4) 関節鏡下で試験物の補填後、術翌日から 24 週間、リハビリテーションを実施する。
治療期間	入院から退院まで平均 32.5 日
価格・医療費	＜医療費＞ ・ 総費用：約 120 万円 ・ 先進医療に係る費用：26 万 1,937 円

¹⁹¹ 関矢一郎，「滑膜幹細胞を用いた軟骨再生医療」，

http://www.tmd.ac.jp/grad/rege/imgs/report/Labcab_vol.10.pdf

¹⁹² 厚生労働省，「平成 29 年 6 月 30 日時点における先進医療 B に係る費用 平成 29 年度実績報告」，<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000192081.pdf>

¹⁹³ 厚生労働省，「先進医療の内容（概要）」<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000078136.pdf>

¹⁹⁴ 厚生労働省，第 3 回 NDB オープンデータより集計

有効性	不明
安全性	<予想される有害事象> ・ 移植部位の炎症・感染、組織癒着及び関節拘縮、筋移植、局所の出欠、全身アレルギー症状、腓骨神経麻痺、関節軟骨損傷、術後関節血腫、術後関節水腫、血栓症

(4) Actifit (半月板スキヤフォールド) ¹⁹⁵

技術の概要	損傷した部位に足場材料を移植することで周辺環境を刺激し、半月板の再生を促す
開発段階	1) 日本：なし 2) 海外：上市済み
企業/研究開発機関	Orteq (米国)
対象患者	痛みを伴う修復不可能な部分半月板欠損を有する患者
対象患者の人数 (国内)	年間 3.5 万人 (半月板手術の件数より) ¹⁹⁶
処置/投与方法・頻度	手術にて移植 (試験物を半月板の欠損に合うよう適切なサイズに加工し、関節鏡下で欠損部に補填後、縫合)
治療期間	外来または 1 日～2 日間の入院
価格・医療費	<価格> ・ 2,000 ユーロ (EU) ¹⁹⁷ (約 25 万円)
有効性	Actifit 使用患者の追跡調査¹⁹⁸で <臨床評価：Lysholm スコア> ・ 60.1 (術前) から 80.7 (術後 24 カ月) に有意に改善 <臨床評価：IKDC スコア> ・ 45.4 (術前) から 70.1 (術後 24 カ月) に有意に改善 <臨床評価：KOOS 症状> ・ 64.6 (術前) から 78.3 (術後 24 カ月) に有意に改善 <臨床評価：KOOS 疼痛> ・ 57.5 (術前) から 78.6 (術後 24 カ月) に有意に改善 <臨床評価：KOOS 日常生活>

¹⁹⁵ Orteq Sports Medicine Ltd , <http://orteq.com/innovation-and-products/what-is-actifit/>

¹⁹⁶ 厚生労働省, 第 3 回 NDB オープンデータより集計

¹⁹⁷ Baynat C, Andro C, et al. Actifit synthetic meniscal substitute: experience with 18 patients in Brest, France. Orthop Traumatol Surg Res. 2014; 100: S385-9.

¹⁹⁸ Verdonk P, Beaufils P, et al. Successful treatment of painful irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold: two-year safety and clinical outcomes. Am J Sports Med. 2012;40: 844-53.

	・ 68.8（術前） から 84.2（術後 24 カ月） に有意に改善 ＜臨床評価：KOOS スポーツ＞ ・ 30.5（術前） から 59.0（術後 24 カ月） に有意に改善 ＜臨床評価：KOOS 生活の質＞ ・ 33.9（術前） から 56.6（術後 24 カ月） に有意に改善
安全性	上記の Actifit 使用患者の追跡調査で ＜再手術率（治療失敗率）＞ ・ 9/52 例（17.3%） ＜再手術の原因＞ ・ 内側半月板欠陥 3 例（8.8%） ・ 外側半月板欠陥 6 例（33.3%）

5.5. 考察

5.5.1. 再生医療等製品と競合技術の比較

a. 変形性膝関節症

5.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 5-8 に変形性膝関節症における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。

比較項目は、有効性については、膝 OA の臨床評価において一般的に用いられる膝関節機能の評価スコア（IKDC スコア）の改善度、さらに軟骨修復効果の有無と質を比較指標とした。安全性については、有害事象・副作用及び侵襲性を比較した。手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

[有効性について]

IKDC スコアの改善に関して、高位脛骨骨切り術では 16.8 ポイントの改善、人工関節置換術では 12.99 ポイントの改善という成績が認められている。また、再生医療等製品である Invossa については、IKDC スコアを 23.3 ポイント改善した成績がある。RMSC 法については KOOS 各サブスコアで 30 ポイント以上、Lysholm スコアで約 40 ポイント改善した成績がある。軟骨修復効果については、再生される軟骨が線維軟骨か硝子軟骨かによって長期的な摩耗の度合い、予後が異なると言われており、硝子軟骨の方が予後は良いとされる¹¹³。RMSC 法では臨床試験にて硝子軟骨による修復が示唆されており、Invossa では動物実験にて硝子軟骨様組織での修復が認められている。また、高位脛骨骨切り術単体では線維軟骨での修復が認められ、人工関節置換術は軟骨の再生が期待されない治療技術である。

[安全性について]

有害事象・副作用については、RMSC 法では重篤な有害事象は認められていない。Invossa では主な副作用として関節の炎症、関節痛及び関節滲出液が認められている。手術部位感染率について、高位脛骨骨切り術では 1～5%、人工関節置換術では 1.36%である。

侵襲性については、RMSC 法、高位脛骨骨切り術単体、人工関節置換術のいずれも膝を大きく展開しての手術を要するが、Invossa は関節内注射による投与である。また、RMSC 法では組織採取のプロセスが必要になる分、高位脛骨骨切り術単体よりも侵襲性は高く、人工関節置換は関節構造自体の入れ替えとなるため特に侵襲性が高い。

[手技・工程・費用について]

治療・手技の簡便さに関しては、RMSC 法、高位脛骨骨切り術、人工関節置換術のいずれも約 1 カ月の入院を要する。加えて RMSC 法には細胞シートの製造工程が必要となる。Invossa は製品作製において ex-vivo の遺伝子導入を要するが、治療に際して入院は不要である。また、費用・価格に関しては、RMSC 法の治療費が約 400 万円と他の治療法と比較して高額になっている（ただし先進医療下での費用）。

b. 膝軟骨損傷

5.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 5-8 に膝軟骨損傷における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。ただし、再生医療等製品については国内で承認・上市されているジャックのみを比較対象として、他国で承認・上市されている他の製品については割愛した。また、競合技術の軟骨スキャフォールドについては、上市されている MaioRegen を代表的な比較対象とし、その他の製品については割愛した。

比較項目は、有効性については、膝軟骨損傷や半月板損傷の臨床評価において一般的に用いられる関節機能の評価スコア（Lysholm スコア）の改善度、さらに軟骨修復効果の質として MOCART スコアによる評価を比較指標とした。安全性については、有害事象・副作用及び侵襲性を比較した。手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

[有効性について]

Lysholm スコアの改善に関しては、培養軟骨移植術、モザイクプラスチック、軟骨スキャフォールド移植術のいずれも 20 ポイント以上の改善を示している。マイクロフラクチャーについては、術後長期（6.7 年）の成績で約 17 ポイントの改善であった。また軟骨修復効果に関しては、マイクロフラクチャーは線維軟骨による修復となるのに対し、モザイクプラスチックは硝子軟骨での修復が可能である。培養軟骨移植術に関し、ジャックでは軟骨の再生を裏付けるデータは示されていないが、Carticel では硝子軟骨様での軟骨修復効果が認めら

れている。軟骨修復の指標である MOCART スコアについては、他の技術と比べ培養軟骨移植術で最も高い改善を示しており、約 50 ポイントの改善が認められている。軟骨スキャフォールド移植では、MOCART スコアの改善が認められず、修復能力が不十分であることを示す報告が見られた。

[安全性について]

有害事象・副作用に関しては、培養軟骨移植術では適用部位の疼痛や移植片剥離等、移植に関連する事象が認められている。マイクロフラクチャーについては関節痛や処置痛、モザイクプラスティについては有痛性の関節血腫や深部感染、軟骨スキャフォールド移植については疼痛や炎症等関節全体にかかる事象が認められている。

侵襲性に関しては、培養軟骨移植術、モザイクプラスティで膝の切開が必要である一方、マイクロフラクチャーは関節鏡下での治療である。また、培養軟骨移植術及びモザイクプラスティは自己の軟骨採取を要するが、採取量はモザイクプラスティの方が多く¹¹³、より高侵襲である。

[手技・工程・費用について]

治療・手技の簡便さに関しては、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においては培養前後に軟骨採取と移植の工程が分かれるため 2 回の入院・手術が必要である。また、培養軟骨移植術及び軟骨スキャフォールド移植術は形状加工したものを移植する技術であるため、製造工程は複雑になる。

また、スポーツ復帰までの期間を比較すると、マイクロフラクチャーでは 6.9 カ月、モザイクプラスティでは 12.9 カ月、自家培養軟骨移植では 18.9 カ月であった。長期の回復・リハビリ期間は治療効果にも影響を及ぼす。

価格・費用に関しては、マイクロフラクチャー及びモザイクプラスティは 1 回の治療費用は約 130 万円前後と比較的近似した金額である一方で、自家培養軟骨移植術は 1 回の治療費用が約 442 万円であり、マイクロフラクチャー、モザイクプラスティと比較して高額である。なお、軟骨スキャフォールド移植のコストについては、マイクロフラクチャー技術との併用で治療する製品の場合、マイクロフラクチャーのコストに材料費が上乗せされると推定される。

c. 半月板損傷

5.3.2. 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要に基づき、表 5-8 に半月板損傷における再生医療等製品と競合技術の比較を記載した。

比較項目は、有効性については、膝軟骨損傷や半月板損傷の臨床評価において一般的に用いられる関節機能の評価スコア (Lysholm スコア) の改善度、さらに半月板の修復効果・温存可能性を比較指標とした。安全性については、有害事象・副作用及び侵襲性を比較した。

手技・工程・価格については、治療・手技の簡便さ及び価格・費用を比較した。

[有効性について]

Lysholm スコアの改善に関しては、半月板切除術、半月板縫合術及び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及びコラーゲン半月板補填剤については Lysholm スコアをはじめとして有効性のデータが不明である。半月板の修復効果・温存可能性については、形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植では半月板の温存が可能で、滑膜幹細胞の増殖・軟骨分化能により組織修復が可能であると考えられる。半月板スキャフォールドも半月板の温存が可能であり、スキャフォールドを起点とした組織修復が可能である。半月板縫合術では半月板の温存が可能であるが、再断裂や逸脱のリスクがあるため長期の有効性には課題があると考えられる。半月板切除術は半月板を完全に温存することは不可能である。

[安全性について]

有害事象・副作用については、形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植では関節水腫、関節熱感が過去に認められている。半月板切除術では、稀はあるが肺塞栓症や感染症のリスクが報告されている。半月板縫合術と半月板スキャフォールドでは、再手術率がそれぞれ約 30%、17.3%であり、比較的高い確率で再治療する必要があるとなる。侵襲性については、いずれの技術も関節鏡視下で施術することができる。また、形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植では自己の軟骨採取を要すること、及び手術が 2 回必要であり、他の競合技術と比べ高侵襲となっている。

[手技・工程・費用について]

治療・手技の簡便さに関しては、いずれの技術も外科手術を要する治療法であり、入院を要する。形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植は採取と移植の 2 回の入院・手術を要するが、数日で退院可能となっており、他の技術と比べ入院期間は短い。また、半月板スキャフォールドは形状加工したものを移植する技術であるため、製造工程は複雑になる。

価格・費用に関しては、半月板縫合術及び半月板切除術では約 80 万円であるが、半月板スキャフォールドについて、先進医療で国内のコラーゲン半月板補填剤は総費用が約 120 万円、海外の半月板スキャフォールド製品は約 25 万円となっている。

表 5-8 変形性膝関節症における再生医療と競合技術の比較

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)	・ KOOS の各サブスコア 30 ポイント以上の改善 (36 カ月後) ・ Lysholm スコア 約 40 ポイントの改善 (36 カ月後) 不明	・ IKDC スコア 23.3 ポイント改善 (24 カ月後)	・ IKDC スコア 16.8 ポイント改善 (12.4 カ月後)	・ IKDC スコア 12.99 ポイント改善 5 (80.9 カ月後) (NexGen LPS-flex)
	軟骨修復効果	・ 軟骨修復効果あり (硝子軟骨)	・ 軟骨修復効果あり (動物実験では硝子軟骨様)	・ 軟骨修復効果あり (線維軟骨)	・ 軟骨修復効果なし
安全性	有害事象・副作用	・ 重篤な有害事象の報告なし ・ 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) ・ ウシ胎児血清使用、抗生剤使用、感染のリスクあり	・ 関節の炎症、関節痛、関節滲出液等	・ 手術部位感染率 1～5%	・ 手術部位感染率 1.36%
	侵襲性	・ 手術 ・ 自身の軟骨採取が必要	・ 関節内単回注射	・ 手術	・ 手術 ・ 膝関節の置き換えが必要 (保存不可)
手技・工程・費用	治療手技の簡便さ	・ 約 30 日の入院 ・ 細胞シートの製造が必要	・ 入院不要 ・ 遺伝子導入細胞の作製が必要	・ 約 3～4 週間の入院	・ 平均 30.93 日の入院 ・ 再置換の手術に大きな手間
	価格・費用	・ 約 400 万円 (先進医療に係る費用)	・ 600 万ウォン (約 60 万円)	・ 22 万 6,800 円 (骨切り術 (下腿) の保険償還額)	・ 平均約 197 万円 (入院から退院まで) ・ 37 万 6,900 円 (人工関節置換術 (膝) の保険償還額)

5.3.2 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

表 5-9 膝軟骨損傷における再生医療と競合技術の比較

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	軟骨スキファールド (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%)	・ 有痛性の関節血腫 (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 カ月	・ 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 カ月	・ 約 30 日の入院と推定 ・ 手術 1 回 ・ 形状加工が必要

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)
	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) (ゲンゼの CHONDROVEIL は 10 万円程度 /1 枚 (3cm×3cm))

5.3.2 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

表 5-10 半月板損傷における再生医療と競合技術の比較

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)

5.3.2 主要な再生医療等製品の概要及び 5.4.3. 主要な競合技術の概要から比較項目に沿った内容を抜粋した。

5.5.2. 研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿

膝 OA、膝軟骨損傷、半月板損傷はいずれも膝関節の軟骨や半月板の変性・損傷に伴って生じる病態であり、膝軟骨損傷及び半月板損傷は二次性膝 OA のリスク要因であるという点においてこれら 3 疾患には相互に関連がある。これらの疾患に共通するニーズは、膝 OA の発症・進行を抑制し、膝 OA の末期である C 期（骨変化、関節構造の破壊が進行した状態）への移行を回避することである。このことを前提に置きながら、各疾患における研究・開発の方向性及び再生医療の目指すべき姿を考察する。

a. 変形性膝関節症

東海大学・セルシードによって研究・開発が進められている高位脛骨骨切り術＋軟骨細胞移植術（RMSC 法）は C 期（骨変化や関節構造の破壊が進行した状態）の膝 OA を対象としている。韓国の Kolon Life Science によって韓国で既に上市されており、日本ではムンディファーマ（株）が臨床試験の準備を進めている Invossa も K/L 分類の Grade III、つまり C 期を対象とする技術であるが、現在膝 OA において研究・開発されている再生医療等製品で C 期を対象とするのはこれらの 2 技術のみであり（対象患者が確認できたものに限る）、他の再生医療等製品はいずれもより早期の患者を対象とするものであることから、C 期の膝 OA を対象とする再生医療等製品の研究・開発において我が国は先進的な状況にあるといえる。

5.2.2. アンメット・メディカル・ニーズの項で述べたとおり、C 期の膝 OA の治療選択肢は、特に人工関節置換術が積極的に行われない 60 歳未満の患者において限定的である一方、60 歳以上の患者においては人工関節置換術の治療満足度は相対的に高く、これらの患者において人工関節置換術の代替として再生医療を用いるニーズは低いと考えられる。このことから RMSC 法は、先進医療で 80 歳までの適応があるものの、60 歳未満の患者においてはより有望な治療選択肢となると考えられる。

中年層への使用を前提とした場合、特に長期の有効性及び安全性のデータを構築していくことが望まれる。現在、膝 OA 治療の有効性は主に疼痛スコアや関節機能スコアの短期的な改善度によって評価されているが、今後は関節の長期温存（人工関節置換術への移行度等）や関節機能の長期的な回復といった有効性指標による評価も必要であると考えられる。

先進医療における RMSC 法の現在の治療費は約 400 万円と他の治療法と比較して高額であるが、この費用の妥当性も対象患者によって異なると考えられる。60 歳以上の患者においては人工関節置換術の治療満足度が相対的に高いことに加え、寿命の観点から高額な治療の費用対効果は低くなる。一方、中年層の患者においては、治療選択肢が限られていることに加えて、長期の有効性を有する治療については高額であってもそれに見合う費用対効果が期待できる。

一方、C 期の膝 OA に対して再生医療による治療が可能になった場合も、B 期の膝 OA の診断・治療に関するアンメット・メディカル・ニーズは残る。現在保存療法のみで治療され

ている膝 OA 患者の中には、B 期に相当し、関節軟骨や半月板への治療が必要な潜在的な患者が相当数存在すると考えられるが、そのような患者の診断、治療が十分に実施されているとは言い難い。B 期の患者を確実に把握できる診断技術と治療方法の開発が求められる。2018 年 7 月、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（株）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 に提出したと発表しており¹⁹⁹、B 期を対象とした再生医療の今後の研究・開発が期待される。

また、さらに早期の患者（A 期）に関しては、多くの患者が未受診、未診断の状態にあると考えられており、早期診断及び早期の治療開始のニーズが存在する。このニーズに対しては、膝 OA の診断学の進展に加えて、健常者を対象とした膝健診等の取り組みも必要になると考えられる。

b. 膝軟骨損傷

膝軟骨損傷は再生医療（軟骨細胞移植）の研究・開発が比較的古くから行われてきた疾患領域であり、海外では日本より先行して軟骨細胞移植の再生医療等製品が上市されてきた。ジャックを含む自家組織由来の軟骨細胞移植による治療は長期の有効性が期待されるとともに、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すむ¹¹³という利点を有する一方、培養期間の前後で 2 回の入院・手術を要するという手技・工程上の課題がある。この課題に対しては、低侵襲下での軟骨細胞移植（オリンパス RMS（株））や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、採取工程が不要の他家細胞による治療技術の研究・開発も進められており、本疾患領域における再生医療の低侵襲化が期待される。

膝軟骨損傷の治療においては、二次性膝 OA の発症を抑制することが長期的な治療ゴールとなるため、再生医療の研究・開発においては長期の有効性のデータを構築することが望ましい。現在、自家培養軟骨移植術の費用（約 442 万円）はマイクロフラクチャー及びモザイクプラスティの費用（約 130 万円前後）の 3 倍以上であるが、長期的な有効性の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と考えられる。

c. 半月板損傷

半月板損傷において研究・開発が行われていると確認できた技術は東京医科歯科大学による形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植のみであった。半月板損傷の治療においては半月板を温存できる縫合術が望ましいが、適応が限られるため、40 代以上の患者では 8 割以上が切除術によって治療されており、二次性膝 OA のリスクを増加させている。そのため、半

¹⁹⁹ ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、ニュースリリース「外傷等に起因する二次性の変形性膝関節症への適応拡大に向けて再生医療等製品「自家培養軟骨ジャック®」の治験計画届書を提出」（2018 年）, <http://www.jppte.co.jp/news/20180719.pdf>

半月板切除術が対象となる患者に対して半月板温存の可能性を高める本治療技術はアンメット・メディカル・ニーズに合致したものであるといえる。

ただし、形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植と同様の患者を対象とする競合技術である半月板スキャフォールドとの比較において、形成的修復術＋自己滑膜幹細胞移植は採取と移植の２回の入院・手術が必要になる点が課題であり、手技の簡便化が求められる。

また、膝軟骨損傷と同様に、半月板損傷の治療における長期的なゴールは二次性膝 OA の発症を抑制することである。新規技術である半月板スキャフォールドについて、現在、再手術の発生率等長期予後に関する治療成績は得られていないが、再生医療等製品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。

6. まとめ

6.1. 再生医療等製品の研究・開発に共通する課題

本調査では、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・半月板損傷を対象として、再生医療等製品と競合技術の比較を行い、再生医療が各疾患において目指すべき姿を考察した。ここでは、これらの考察から、疾患領域にかかわらず再生医療等製品の研究・開発に共通すると考えられる課題について補足する。

[長期の有効性について]

再生医療等製品の研究・開発の歴史は競合技術と比較すると浅く、長期的な有効性のデータについては現在構築が進められている段階である。いずれの疾患領域においても、特に疾患の早期段階の患者や若年層の患者を対象として再生医療が標準治療として位置づけられるためには、競合技術との比較において長期的な有効性のデータを確立していく必要があると考えられる。

[安全性・侵襲性について]

安全性・侵襲性についても、再生医療のリスクが競合技術との比較において可能な限り低減されていることが必要である。自家組織由来の再生医療等製品の場合には、組織採取の箇所、量、工程等を考慮し、場合によっては他家組織を使用する可能性も検討することが必要である。また、投与方法についても、製品の特性を考慮した上で可能な限り低侵襲な方法を開発していくことが望ましい。

[価格について]

再生医療等製品の製造原価は、一般的に、製造工程の複雑性、培養期間、形状化等特殊技術の必要性、製造にかかるライセンスコスト、品質検査の方法・回数、といった要因によって影響を受ける。また、市場価格が決定される際には、製造にかかるコストに加えて、対象疾患の患者数といった市場性の要因によっても影響を受けると考えられる。参考資料として、国内・海外で販売されている再生医療等製品の価格を、製造工程に影響を及ぼす要素である細胞種類及び対象疾患の患者数別に表 6-1 にまとめた(表 6-1 の算出方法と出典は付属資料 2 に記載した)。

再生医療等製品の研究・開発においては、上記の要因が価格に影響を及ぼすことを認識し、製造・検査工程の自動化等製造にかかるコストの低減を目指すとともに、費用対効果の面で競合優位性を示していくことが望まれる。

表 6-1 再生医療等製品の細胞種類別・患者数別の概算費用（国内・海外含む）（算出方法と出典は付属資料 2 に記載）

患者数	患者数・少 ～5 万人	・ 該当なし	・ テムセル (JRC/GvHD) <u>2,085 万円 (日)</u> ・ Aloficel (TiGenix/ クローン病による難 治性肛門周囲瘻孔) <u>794 万円 (英)</u>	・ 該当なし	・ ジェイス (J-TEC/ 重症熱傷等) <u>1,042 万円 (日)</u> ・ ハートシート (テル モ/重症心不全) <u>1,476 万円 (日)</u> ・ ステミラック (ニブ ロ/脊髄損傷) <u>1,496 万円 (日)</u>	・ 該当なし	・ 該当なし	・ Kymriah (Novartis/ALL, DLBCL) <u>5,225 万円 (米)</u> ・ Zalmoxis (MolMed/HLA 半 合致造血幹細胞移 植) <u>4,261 万円 (独)</u> ・ Strimveils (GSK/ア デノシン・デアミナ ーゼ欠損) <u>7,722 万円 (伊)</u>
	患者数・多 5 万人～	・ 自己骨髄由来幹細胞 (重症下肢虚血) <u>30 万円 (日)</u> ・ 自己多血小板注入法 (効能多種) <u>5 万円/単位 (日)</u>	・ Cartistem (Medipost/変形性 膝関節症) <u>220 万円 (韓)</u> ・ Apligraf (Organogenesis/静 脈性下腿潰瘍、糖尿 病性足潰瘍) <u>102 万円 (不明)</u> ・ EpiFix (Mimedx/急 性及び慢性創傷) <u>18 万円 (不明)</u>	・ 該当なし	・ ジャック (J-TEC/軟 骨損傷) <u>213 万円 (日)</u> ・ Chondrosphere (co.don/軟骨欠損) <u>147 万円 (英)</u> ・ Carticel (Genzyme/ 軟骨欠損) <u>165 万円 (米)</u> ・ Hearticellgram (Pharmicel/急性心 筋梗塞) <u>209 万円 (韓)</u>	・ 該当なし	・ Invossa (Kolon/変 形性膝関節症) <u>60 万円 (韓)</u>	・ 該当なし
	細胞種類/ コスト要因	・ 培養なし (自家のみ) ・ プロセス個別管理	・ 他家・iPS 以外 ・ バンク作成 ・ 培養	・ 他家・iPS ・ iPS 製造ライセンス ・ iPS 関連検査費 ・ バンク作成 ・ 培養	・ 自家・iPS 以外 ・ プロセス個別管理 ・ 培養	・ 自家・iPS ・ iPS 製造ライセンス ・ iPS 関連検査費 ・ プロセス個別管理 ・ 培養	・ Ex-vivo 遺伝子導入 (他家) ・ ウィルスベクター関 連 (ライセンス、設 備) ・ 培養	・ Ex-vivo 遺伝子導入 (自家) ・ ウィルスベクター関 連 (ライセンス、設 備) ・ プロセス個別管理 ・ 培養

細胞種類

国内・海外で販売されている再生医療等製品で価格が判明しているものを細胞種類別、対象疾患の患者数別に一覧にした。保険診療、自費診療の別は問わない。海外製品については、価格が判明した国における価格を記載した。細胞種類に加えて製品の投与量・形状も製造工程に影響を及ぼし、価格に影響を与えることに注意が必要である。

6.2. 再生医療等製品の研究開発における市場性・競合性評価の重要性

我が国では、2014 年 11 月に施行された再生医療安全性確保法及び医薬品医療機器等法に基づき、再生医療の実用化に向けた取り組みが大学・研究機関、企業等において積極的に進められている。これらの法整備により、日本は再生医療の研究・開発環境において世界で最も先進的な国の一つになっている。

しかし、再生医療が真に実用化され、患者が再生医療による治療の恩恵を受けるためには、再生医療の研究・開発においても、他の医療技術の研究・開発と同様に、疾患のアンメット・メディカル・ニーズを考慮し、既存治療に対して有効性、安全性のベネフィットを提供し、医療経済学的に適正な価格で製品を提供することが必要となる。このような再生医療等製品を開発するためには、研究・開発の早期段階から市場性・競合性評価を取り入れた戦略立案を行うことが重要である。本事業は、4 疾患に対してこれらの観点から調査を行い、各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、今後の研究・開発の方向付けの一助となることを期待して実施されたが、同様の考え方による調査・戦略立案は疾患領域や治療技術の種類にかかわらず有用であると考えられる。本調査の手法に基づき、再生医療等製品の研究・開発における市場性・競合性評価を取り入れた戦略構築スキームを図 6-1 に示す。再生医療等製品においては、大学・研究機関において積極的に新規技術が創出されていることから、特に大学・研究機関においてこのような視点を取り入れた戦略が策定され、研究・開発が進められることが期待される。

ステップ	概要	考慮すべき点
1 対象疾患の選定	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。	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？
2 対象患者の選定	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	- 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？ - 対象患者の人数はどの程度の規模か？
3 競合状況の分析	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	- 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？ - 競合技術の課題は何か？
4 TPPの設定	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	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？
5 臨床試験の設計・実施	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	- 臨床試験の設計はTPPを実現できるか？ - 効率的に実施可能な臨床試験の設計になっているか？
6 実用化に向けた製造・輸送プロセスの確立	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	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？

図 6-1 再生医療等製品の研究・開発の戦略構築スキーム

付属資料

付属資料１ レセプトデータを用いた医療費の算出方法について

本調査では、下記の再生医療等製品及び競合技術について、メディカル・データ・ビジョン（株）のレセプトデータを用いて医療費を算出した。

- ・ パーキンソン病：薬物治療、脳深部刺激法（DBS）
- ・ 心不全：薬物治療、植込み型 VAD
- ・ 重症下肢虚血：なし
- ・ 変形性膝関節症・膝軟骨損傷・半月板損傷：人工関節置換術（変形性膝関節症）、マイクロフラクチャー（膝軟骨損傷）、モザイクプラスチック（膝軟骨損傷）、自家培養軟骨移植術（膝軟骨損傷）、半月板切除・縫合術（半月板損傷）

分析においては、まず該当疾患に対して各技術が実施されている患者のレセプトデータを抽出し、さらに患者選択条件、集計期間、及び医療費算出の起点と終点を設定した（表 付属-1）。その上で、分析対象として集められたすべての医療行為及び処方薬剤から該当疾患以外の疾患に実施されたと考えられるものを除外した（1%未満の患者に対してのみ行われた医療行為及び処方薬剤は一律除外するとともに、残る医療行為及び処方薬剤についてはすべて照合し、明らかに当該疾患と異なる疾患に対して行われたと考えられるもの（抗悪性腫瘍薬等）を除外した）。パーキンソン病の薬物治療、心不全の薬物治療及び植込み型 VAD については最大 5 年間の医療費を年毎に算出した。集計期間が 2016 年 4 月～2018 年 3 月の前後を含む場合は、その期間の医療費は 2016 年 4 月～2018 年 3 月の診療報酬に補正した。

なお、本レセプトデータは病院毎に提出されているものであるため、同一患者に転院があった場合には追跡不能もしくは異なる患者のデータとして扱われる。そのため、上記の最大 5 年間追跡対象とした技術については、年次が増すにつれ対象患者数が減少していることに注意が必要である。

付属資料２ 国内・海外で販売されている再生医療等製品の価格について

表 6-1 に記載した国内・海外で販売されている再生医療等製品の価格の算出方法と出典を表 付属-2 に記載する。

表 付属-1 レセプトデータを用いた医療費集計の分析設計

疾患	治療	集計期間	患者選択条件	対象患者数	算出の起点	算出の終点	備考
パーキンソン病	薬物治療	2012 年 4 月～ 2018 年 3 月	以下の条件をすべて満たす患者 ・ 対象疾患同月の最終受診日が初回確定診断日+6 年以降 ・ 初回確定診断日+5 年及び+6 年が集計期間内 ・ 該当薬剤が初回確定診断日+5 年～+6 年にあり	894	初回確定診断日+5 年	初回確定診断日+6 年 以降の対象疾患同月の 最終受診日	年毎の患者数 5-6 年：894 6-7 年：568 7-8 年：226 8-9 年：49 9-10 年：6
	DBS	2008 年 4 月～ 2018 年 3 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した入院の入院日が集計期間内にある患者	480	該当手術を実施した入院の入院日	該当手術を実施した入院の退院日	
心不全	植込み型 VAD	2008 年 4 月～ 2018 年 11 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した初回入院の入院日が集計期間内にある患者	6	該当手術を実施した初回入院の入院日	入院日+5 年	年毎の患者数 0-1 年：6 1-2 年：2 2-3 年：1 3-4 年：1 4-5 年：0
	薬物治療	2008 年 4 月～ 2018 年 11 月	初回確定診断日から初回確定診断日+5 年までに該当薬剤の処方がある患者	81,155	初回確定診断日	初回確定診断日+5 年	年毎の患者数 0-1 年：81,142 1-2 年：39,606 2-3 年：24,009 3-4 年：14,474 4-5 年：8,069
膝 OA・膝軟骨損傷・半月板損傷	人工関節置換術	2016 年 4 月～ 2018 年 3 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した入院の入退院日が集計期間内にある患者。ただし該当技術にて複数回の入院、一入院で複数回の手術を行っている患者は除外	11,540	該当手術を実施した入院の入院日	該当手術を実施した入院の退院日	
	マクロフラクチャー	2008 年 4 月～ 2018 年 11 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した入院の入退院日が集計期間内にある患者。ただし該当技術にて複数回の入院、一入院で複数回の手術を行っている患者は除外	421	該当手術を実施した入院の入院日	該当手術を実施した入院の退院日	

疾患	治療	集計期間	患者選択条件	対象 患者数	算出の起点	算出の終点	備考
膝 OA・ 膝軟骨損 傷・半月 板損傷	モザイクプラ スティ	2016 年 4 月～ 2018 年 3 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した入院の入退院日が集計期間内にある患者。ただし該当技術にて複数回の入院、一入院で複数回の手術を行っている患者は除外	2,238	該当手術を実施した入院の入院日	該当手術を実施した入院の退院日	
	自家培養軟骨 移植術	2012 年 4 月～ 2018 年 11 月	集計期間中に K126-02（採取）⇒K0594（移植）を 1 度のみ実施した患者かつ移植を実施した入院の退院日が集計期間内にある患者。ただし該当技術にて複数回の入院、一入院で複数回の手術を行っている患者は除外	24	採取を実施した入院の入院日	移植を実施した入院の退院日	
	半月板切除・ 縫合術	2016 年 4 月～ 2018 年 3 月	集計期間中に該当手術を実施した患者かつ該当手術を実施した入院の入退院日が集計期間内にある患者。ただし該当技術にて複数回の入院、一入院で複数回の手術を行っている患者は除外	7,361	該当手術を実施した入院の入院日	該当手術を実施した入院の退院日	

表 付属-2 国内・海外で販売されている再生医療等製品の価格の算出方法と出典

製品	企業	種類	適応症	日本円換算	国	価格
Kymriah	Novartis	ex-vivo 遺伝子導入・自家	25歳以下の CD19 陽性再発または難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、成人の CD19 陽性再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	5,225 万円	米国	47 万 5,000 ドル ^{*1}
Zalmoxis	Molmed	ex-vivo 遺伝子導入・自家	重症造血器腫瘍により HLA 半合致ドナーから造血幹細胞移植を受ける患者	4,261 万円	ドイツ	16 万 3,900 ユーロ/回（2 回投与） ^{*2}
Strimvelis	GlaxoSmithKline	ex-vivo 遺伝子導入・自家	アデノシン・デアミナーゼ欠損による重症免疫不全症	7,722 万円	イタリア	59 万 4,000 ユーロ ^{*3}
Invossa	Kolon Life Science	ex-vivo 遺伝子導入・他家	変形性膝関節症による疼痛	60 万円	韓国	600 万ウォン ^{*4}
ジェイス	J-TEC	自家・iPS 以外	重症熱傷、先天性巨大色素性母斑、栄養障害型表皮水泡症及び接合部型表皮水泡症	1,042 万円	日本	採取・培養キット 438 万円 調製・移植キット 15 万 1,000 円（40 枚使用） ^{*5}
ハートシート	テルモ	自家・iPS 以外	標準的な薬物治療や侵襲的治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全、NYHA III-IV、LVEF35%以下	1,476 万円	日本	採取・継代培養キット 636 万円 回収・調製キット 168 万円/枚（5 枚使用） ^{*5}
ステミラック	ニプロ	自家・iPS 以外	脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善	1,496 万円	日本	1,495 万 7,755 円 ^{*6}
ジャック	J-TEC	自家・iPS 以外	膝関節における外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨円（変形性膝関節症を除く）の臨床症状の緩和	213 万円	日本	採取・培養キット 87 万 9,000 円 回収・移植製キット 125 万円 ^{*5}
Chondrosphere	co.don AG	自家・iPS 以外	最大 10cm ² の欠損サイズを有する大腿顆及び膝蓋骨の症候性関節軟骨欠損を有する成人	147 万円	英国	1 万ポンド ^{*7}
Carticel	Genzyme	自家・iPS 以外	関節鏡または外科的処置不応の、急性または反復外傷性症候性大腿顆部軟骨欠損の修復	165 万円	米国	1 万 5,000 ドル ^{*8}
Heaerticellgram・AMI	Pharmicell	自家・iPS 以外	急性心筋梗塞	209 万円	韓国	1 万 9,000 ドル ^{*9}
テムセル	JRC	他家・iPS 以外	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	2,085 万円	日本	86 万 8,680 円/バッグ（2 バッグ/回・12 回投与） ^{*10}
Alofisel	TiGenix/Takeda	他家・iPS 以外	非活動期/軽度活動期の成人のクローン病患者において、既存治療または生物学的製剤による治療を少なくとも 1 回以上実施したにもかかわらず効果不十分な肛門複雑瘻孔	794 万円	英国	1 万 3,500 ポンド/バイアル（4 バイアル使用） ^{*11}

製品	企業	種類	適応症	日本円換算	国	価格
Cartistem	Medipost	他家・iPS 以外	変形性膝関節症による軟骨損傷	220 万円	韓国	2 万ドル ^{*12}
Apligraf	Organogenesis	他家・iPS 以外	静脈性下腿潰瘍、糖尿病性足潰瘍（既存治療が 3 週間（VLU）または 4 週間（DFU）奏効しない場合）	102 万円	不明	9,276 ドル ^{*13}
EpiFix	MiMedx	他家・iPS 以外	急性及び慢性創傷	18 万円	不明	1,669 ドル ^{*13}
自己骨髄由来単核球移植	-	自家・培養なし	血行再建不適応・無効の重症下肢虚血	約 30 万円	日本	約 30 万円 ^{*14}
自己多血小板注入法	-	自家・培養なし	多岐にわたる	約 5 万円～	日本	約 5 万円/単位～ ^{*15}

< 出典 >

*1 ロイター, <https://www.reuters.com/article/us-novartis-fda-price/profit-on-475000-novartis-cancer-drug-could-be-a-while-coming-idUSKCN1BB2EA>

*2 Molmed, https://www.molmed.com/sites/default/files/uploads/press-releases/3231/3231_1516085497.pdf

*3 NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/documents/evaluation-consultation-docum>

*4 Korea Biomedical Review, <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=2004>

*5 特定保険医療材料価格

*6 厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000481001.pdf>

*7 NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta508/documents/final-appraisal-determination-document>

*8 U.S. Washington State Department of Labor & Industries, <http://www.lni.wa.gov/ClaimsIns/Files/OMD/AciUpdate.pdf>

*9 BioInformant, https://bioinformant.com/price-of-cell-therapy-products/#_ftn12

*10 薬価基準

*11 NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/documents/appraisal-consultation-document>

*12 Stem Cells Freak, <http://www.stemcells-freak.com/2015/01/cartistem-price.html>

*13 NICE, <https://www.nice.org.uk/advice/mib139/resources/epifix-for-chronic-wounds-pdf-2285963404096453>

*14 京都府立医科大学, <http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/group/rinsho/r-04.html>

*15 自己多血小板注入法実施施設ウェブサイトに記載の価格表等の情報から

換算レート：1 ドル＝110 円、1 ユーロ＝130 円、1 ポンド＝147 円、1 ウォン＝0.100 円

「再生医療等製品とその競合技術の比較調査」報告書

2019 年 3 月

株式会社 NTT データ経営研究所
先端技術戦略センター
TEL 03-5213-4171