様式第５号

別紙２－１

先進医療の内容　（概要）

先進医療の名称：
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完全自家血管新生療法

適応症：末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）

内容：
下肢切断のリスクを有する、重症糖尿病や透析患者を含む重症末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）患者を対象に、患者自身より採取した骨髄間葉系細胞を、自己末梢血から調製した多血小板血漿を用い、細胞調製室で培養し、末梢動脈疾患患者の虚血下肢内へ筋肉注射にて移植を行う事で、下肢の血流を改善させる治療法の有効性について検討する。

（先進性）
近年、薬物治療や血行再建術に限界のある重症の末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）に対して、自己末梢血または自己骨髄由来の幹細胞を虚血四肢骨格筋へ筋肉内移植することにより、虚血部周辺の組織からの血管新生の増強や側副血行の発達を促すことで、虚血組織の血流を確保し、組織障害や壊死を軽減させようとする試みがなされている。
２０２０年現在、国内で実施されている血管再生医療は、遺伝子治療薬を用いる方法、あるいは、Ｇ－ＣＳＦ（顆粒球コロニー形成刺激因子）を投与し、アフェレーシスを用いる方法はあるが、安全性および侵襲性の点で問題が残されている。
また、２０１８年末で、わが国の透析患者は３３９,８４１名で、その４.９％、つまり１万６千人以上の透析患者が重症下肢虚血である。既存の再生医療製品では、慢性透析患者への効果が不確定で、適応外とされている場合もある。
我々は、基礎検討を経て、２０１６年から、患者自身の少量骨髄間葉系細胞を自己血より調製した多血小板血漿を用い培養し、その細胞を重症下肢虚血患者に投与する臨床研究（PB3150012）を実施してきた。この方法では動物由来の試薬を使わず患者自身の細胞を使用するために、安全性が高く免疫学的拒絶反応などを避けることが可能であり、細胞調製室を備えた施設において比較的容易に実施することが出来る治療と言える。
その結果は、投与患者数は５名、そのうち４名は重症糖尿病で、３名が慢性腎臓病ステージ５（慢性透析）であり、投与後１年間の経過観察期間を経て、その安全性は確認され、また、一定の有効性も認められた。
以上から、我々の骨髄由来培養間葉系細胞移植は、完全自家で培養可能なため高い安全性を有し、重症糖尿病や透析患者を含む重症の末梢動脈疾患に対し有用な治療法になり得ると考える。

（概要）
本技術は患者自身より採取した骨髄間葉系細胞を、自己末梢血から調製した多血小板血漿を用い、細胞調製室で培養し、末梢動脈疾患患者の虚血下肢内へ筋肉注射にて移植を行うものである。

（効果）
従来の幹細胞移植では、骨髄中に存在する幹細胞は非常に少ないために、大量の骨髄を採取することが問題とされている。その為、骨髄穿刺により患者から得た少量の骨髄液から、細胞を培養する研究が行われつつある。細胞を培養する事で、大量の骨髄を採取する必要が無く、患者への負担を軽減した低侵襲治療と言える。細胞培養には通常、ウシ胎児血清を用いることが多いが、自己末梢血から血小板を濃縮した多血小板血漿を用いる培養法が開発されている。この方法では動物由来の試薬を使わず患者自身の細胞を使用するために、安全性が高く免疫学的拒絶反応など

を避けることが可能である。本研究では、患者から少量の骨髄液を採取し、患者自身の末梢血から調製した多血小板血漿を用いて培養を行うことで治療に必要な量の細胞数を確保する事を目的としている。この方法は他施設では行っていない新しい試みである。以上から、重症糖尿病や慢性透析を受ける患者における末梢動脈疾患に対し有用な治療法になると考える。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 2,450,233 円である。先進医療に係る費用は 2,008,463 円（このうち研究者負担（研究費等）は 0 円）となり、入院費用や検査の費用を含む患者負担額は 2,144,210 円（保険外併用療養費の患者負担分 135,747 円）である。

また、被験者への謝金の支払いは行わない。

様式第３号

別紙２－２

先進医療の実施計画

１．先進医療技術の名称

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完全自家血管新生療法

２－１．使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医　療 機器名	製造販売業者名及び連絡先	型 式	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 （１６桁）	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 （注１）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 （注２）
該当なし					

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規 格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 （１６桁）	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 （注１）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 （注２）
該当なし					

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規 格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 （１６桁）	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 （注１）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 （注２）
自己骨髄由来培養間葉系細胞	東京医科大学病院 東京都新宿区西新宿6-7-1 03-3342-6111(代表)	骨髄由来培養細胞数 $1.0\times10^{7\sim9}$個	なし	なし	未承認

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
該当なし	

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

被験者より静脈血を採取。採取された血液から多血小板血漿を調製。また、局所麻酔下で被験者腸骨より骨髄液を採取。骨髄液から骨髄細胞を分離・濃縮し、多血小板血漿を用いて調製した培地にて、骨髄細胞が目標細胞数約 $1.0\times10^{7\sim9}$ 個になるまで約 1～2 週間程培養する。培養された骨髄細胞は、被験者の静脈麻酔下で虚血下肢骨格筋に約 40～60 箇所に分割して筋肉内注射を行う。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

※企業と相談した経緯はあるが、現時点で合意の取れた企業はない。

注１）医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
注２）医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

２－２．海外での承認に関する情報

米国での承認の状況

なし

欧州での承認の状況

なし