

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B149）

評価委員 主担当： 木村

副担当： 今井 副担当： 掛江 副担当： 山本

先進医療の名称	網膜色素上皮（RPE）不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植
申請医療機関	神戸市立神戸アイセンター病院
医療技術の概要	現時点で RPE 不全症に該当すると考えられる網膜変性疾患に含まれるクリスタリン網膜症、ベスト病、スターガルト病、網膜色素変性（MERTK、RPE65 遺伝子等の RPE 関連遺伝子異常を伴うもの）、近視性網膜症、色素線条でみられる RPE 不全に対しては現在確立した治療法はない。 また、高齢者における中心視力悪化の一般的な原因である加齢黄斑変性では滲出型に対して幾つかの治療方法が標準治療として実施されているが、いずれも加齢黄斑変性の滲出性病変に対する対症療法であり RPE 萎縮に対する根治的な治療とはならない。 近年、抗 VEGF 薬の長期投与に伴い、RPE 萎縮を伴う加齢黄斑変性症例が国内外で報告されており、投与プロトコルの改善等が課題となっているが、RPE 萎縮への治療方法は無く、経過観察を余儀なくされている。同様に、萎縮型にみられる RPE 萎縮領域に対する治療方法も現段階では確立されていない。 この様に、RPE 不全症に含まれる疾患に対しては、極一部の疾患に見られる RPE 機能不全に対する限定的な遺伝子治療が行われているのみで、RPE 不全症に含まれる遺伝性疾患と非遺伝性疾患の両方に共通して見られる RPE の進行性萎縮に対しては現在も治療方法がない。 本先進医療は、RPE 不全症を対象に、健常ドナー由来の iPS 細胞から分化誘導した RPE 細胞を用いた同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植を行い、安全性および有効性を検証する。 ○主要評価項目： 移植された同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞の生着による RPE 異常領域面積の減少に対する 24 週の効果判定 ○副次評価項目： 1) 移植された同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞の生着による RPE 異常領域面積に対する 8 週、24 週及び 52 週の以下の効果 ・治療部位の RPE 異常領域面積割合の変化量 ・治療部位と異常コントロール部位の RPE 異常領域面積割合の変化量の差

	・ 8 週及び 52 週の効果判定 2) 同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植の視機能（網膜感度、視野、QOL）に対する 24 週及び 52 週の以下の効果 ①網膜感度 ・ 全測定点網膜感度の変化量 ・ 全測定点の網膜感度改善判定 ・ RPE 異常領域改善点網膜感度の変化量 ・ RPE 異常領域改善点網膜感度と非 RPE 異常領域改善点網膜感度の変化量の差 ・ 網膜感度改善判定 ②視野 ・ 全測定点視感度の変化量 ・ 全測定点の平均視感度改善判定 ③QOL ・ NEI VFQ-25 スコアの変化量 ・ QOL 改善判定 ○予定試験期間：先進医療告示適用日～2033 年 1 月 ○目標症例数：15 例
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 木村

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ ☒ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） ○先進医療 B が将来の保険収載を目指すための臨床研究だとすると、本技術の有用性を主要評価項目（資料①P12 他）にある RPE 異常領域面積で評価する。という本申請はその臨床的有効性を示すうえでは弱いのではないかと。また、副次評価項目にあるマイクロペリメトリーによる網膜感度についても同様である。本研究の対象となる疾患が経時的に視野、視力の低下をもたらすものであるならば、日本の場合ヒストリカルコントロールで良いので、自然経過（あるいは旧来の治療）における、RPE 異常領域面積、マイクロペリメトリーによる網膜感度と共に、視野、視力検査の変化を、被検者におけるこれら検査項目の変化と比較するようなデザインがないと、その有用性を示すことが難しいと考える。研究者は、視野、視力検査は本人の自覚症状であるため信頼性が乏しい、という見解を述べているが、患者にとって何が有用であるか？という観点から見ると、バラツキ、主観を可能な限り廃した上でやはり臨床的な改善が自覚されるものである必要があると考えた。昔とは違って、検査値を変化させる薬剤（例えば降圧剤や高脂血症治療薬）は、それを変化させたときに起こるアウトカム（例えば心血管系イベントの減少）をもってその有用性を社会が納得する時代になっている。現在の社会的要求にマッチした有用性の示し方が今後のロードマップ実現のために必要と考える。	

【実施体制の評価】 評価者： 今井

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適 ・ ☒ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
本課題に関して、申請医療機関におけるこれまでの実績が世界的に見ても群を抜いており、提供予定の細胞品質・医療技術とも十分考慮の上、計画が練られていると拝見しています。本医療技術により必ずしも最良矯正視力の向上につながるわけではありませんが、明らかに有効な治療方法が確立していない中、病態に即して RPE 細胞を供給して、移植部位の網膜機能の維持・改善を企図する本医療技術は試みる価値が十分あると理解しています。 前回審議後の照会事項に丁寧に回答いただき、先進医療として実施後に次の試験段階に進める計画と修正くださりました。	

また、照会事項に対応いただき、対象疾患の選定に関し、疾患概念として構築途上の RPE 不全症との記載を除き、先行研究の結果が得られていないより軽症な疾患の症例は含めない計画とされました。このように、対象疾患を見直されるところより、改めて研究計画書案等の改訂を進め、本試験で対象としたい疾患に関する評価が得られる試験計画とされることをお勧めいたします。現時点では、医療技術の有用性等については不適とさせていただきます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

適切性について説明が十分になされた対象疾患に対する先進医療としての適用がなされるよう、研究計画の見直しが改めて必要です。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ ☒ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

これまで指摘させて頂いた事項について、再検討頂き、適宜修正を頂いていることを確認しました。一方、当該臨床研究の対象疾患について未だ議論が重ねられている状況であり、研究計画に変更が必要となる可能性があることから、現時点で説明文書の内容について適と評価することは難しいと判断いたしました。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

次の点を再度検討の上、説明文書において適切に説明もしくは修正を頂けましたらと考えます。

- 1) 評価療養として保険導入のための評価を行う段階の治療であるとして先進医療に申請されているものと理解しておりますが、「明らかな治療効果を期待するものではありません」、「期待される効果が発揮されない場合は、視機能の回復や維持が困難となり、悪化する可能性があります」という説明との間にやや乖離を感じます。当該技術は、先進医療として実施する段階にある技術と言えるのでしょうか。
- 2) 修正された説明文書において、立会人の説明と文中の「立会人」が紐づくよう、文中に＊を追記してください。
- 3) 修正された説明文書において、立会人は文書を読むことができない場合にのみ付けられるような記載になっていますが、患者が文書を読める場合で信頼をおく方が立会いをした場合には立会人の署名はするのでしょうか。そもそも対象患者が文書を読める場合には立会人を認めないという意味なののでしょうか。立会人の位置づけを再検討した上で、説明文書に分かりやすく記載してください。

なお、患者の費用負担が非常に高額となっておりますが、この患者負担額が妥当であるか否かについての検討を行うための資料が示されていない状況にあって、明らかな治療効果を期待するものではないという説明を踏まえ、患者の受けるベネフィットとリスク・不利益のバランスが取れているかどうかについて判断

することが困難であると考えておりますことを、コメントとして付記させていただきます。

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ ☐ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ ☐ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ ☐ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	☒ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	適 ・ ☐ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回の審議後の修正・照会事項対応を経て、対象疾患等も見直され、多くの点でクリアになったと考えます。一方で、先進医療として実施するにあたり、本試験における対象疾患患者と得るべき知見・目的を明確にされた上で、主要評価項目の臨床的妥当性（サロゲート性含む）についてその目的に鑑みた再検討が必要と考えられ、患者負担額の適切性については判断に足る資料が十分なかったことから、当該関連事項について現時点では不適と判断いたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 上記の点を再検討された上で、先進医療として実施されたい。	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	☐ 不適
予定症例数	15 例		予定試験期間	先進医療告示適用日～ 2033 年 1 月
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)

上記各委員の意見を総合すると、先進医療が保険収載の前提として行われている(通常の臨床研究ではない)点が重視されていると考える。すなわち

○効果判定において、視力・視野の維持ではなく、RPE 異常領域面積を主要評価項目とし、さらにマイクロペリメトリーによる網膜感度を副次評価項目としている。これらが臨床的症状の向上に必ずしもつながらない点は患者説明文章で「明らかな治療効果を期待するものではありません」、「期待される効果が発揮されない場合は、視機能の回復や維持が困難となり、悪化する可能性があります」などと説明はされているものの、対象疾患の自然経過(ヒストリカルコントロールで良い)と本先進医療を受けた後の何らかの臨床症状での優位性を示す可能性があるプロトコールが必要ではないか。

○対象疾患が議論の上絞られてきた点は評価する。それが故にリクルートされる疾患の自然史あるいは既存治療における経過が行いやすくなったとも考えられる。これらの点を考慮した主要評価項目の臨床的妥当性(サロゲート性含む)についてその目的に鑑みた再検討をぜひお願いしたい。

○先駆的研究を安全性に留意しつつ展開してきた当該グループの努力と実力を十分評価するものであるが、保険診療への導入を目指すための先進医療としては対象疾患の変更があったことから、再生医療に関する然るべき審議体で再度の審査を受けたのちに上記の点に留意された研究計画を提出されることを期待する。

(その他)

なお、評価に直接反映されたものではないが、本件の申請に際して高額であった患者負担額の適切性についての質疑応答があったが、その返答に関して判断に足る資料が十分ではなかった。この患者負担額が妥当であるか否かについての検討を行うための資料が十分に示されていない状況にあって、患者に対して明らかな治療効果を期待するものではないという説明がなされている点を加味すると、患者の受けるベネフィットと患者負担を含むリスク・不利益のバランスが取れているかどうかについての十分な説明が必要と考える。