先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2025 年3月 31 日

所属・氏名：　神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

１．適格基準に関して、以下の事項に回答を依頼する。
1）選択基準に最良矯正視力の設定を含めない整理としている点について。加齢黄斑変性のみを対象としていた試験と異なり、RPE 不全症を対象とすることにより、候補患者には必ずしも黄斑に障害があって低視力であるとは限らないと考える。被験者の選定においては、選択基準を満たし、除外基準に該当しない上で、視力・視野・眼底所見等により総合的に判断されるとのことと設定もされている。とはいえ、最先端かつ侵襲のある研究で、選択基準に最良矯正視力の上限についての設定がないことについて、改めて見解を示して欲しい。
2）除外基準で、他の後眼部疾患を指定する必要があると考える。具体的には、本試験で対象とする RPE 不全症以外に最良矯正視力又は視野に影響を及ぼす眼疾患を有する（白内障・緑内障を除く）者を除かなくてよいか。

【回答】

1）特定認定再生医療等委員会でも同様の照会があり、以下の通り回答しました。
「対象疾患に対する効果は、RPE 細胞の変性による視細胞変性のために視力や視野、網膜感度などの視機能が低下することに対する、RPE 細胞移植による視細胞変性の抑制効果と考えております。疾患が進行して視細胞変性に至り、視力や視野の障害が進んだ症例では RPE 移植による治療効果が得られる時期を逸することになると予測しています。本研究では治療の有効性の検討のため、RPE 細胞が障害されていることに加え、治療時点で視細胞が残存、または網膜の機能が残存していることを選択基準としており、視力と視野の条件を緩和しております。」

2）ご指摘の通り、最良矯正視力又は視野に影響を及ぼす網膜視神経疾患を有する患者を除外します。

２．様式第3号9で補償金の有無は無としているが、実施計画書、説明文書では有と記載がある。どちらが正しいのか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。様式第3号9の補償金の記載を有に修正します。

３．実施計画書9　表5及び RPE 細胞凝集紐調製の概要に関し、無菌・マイコプラズマ・エンドトキシンの結果が得られるまでの所要日数はいかほどか。もし移植時に、結果が判明しない項目があるのであれば、説明文書で事前に伝えておく必要はないか（規格外と分かった場合の対応も含めて）。

【回答】

無菌・マイコプラズマ・エンドトキシンの結果が得られるまでの所要日数は、無菌試験で 14 日間程度、マイコプラズマ・エンドトキシンで 3 日間程度を要します。
移植後に無菌・マイコプラズマ・エンドトキシンの結果が陽性であった場合、患者の状態を確認して迅速かつ適切な治療を行います。説明文書にその旨を記載いたします。
※　出荷判定試験ではありませんが、工程検査として真菌、細菌、マイコプラズマ等、眼感染症の原因と

して知られている各種病原微生物の検出が可能な感染症 PCR 検査を実施しており、微生物等による汚染状況をモニタリングいたします。

【追加指摘1】「移植後に無菌・マイコプラズマ・エンドトキシンの結果が陽性であった場合、患者の状態を確認して迅速かつ適切な治療を行います。説明文書にその旨を記載いたします。」とありますが、網膜は中枢神経系とつながっておりますので、説明文書改訂のみでは不十分な対応です。具体的な対応策を、再生医療提供計画に追記して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「移植後に無菌・マイコプラズマ・エンドトキシンの結果が陽性と判明した場合、慎重に経過観察を行い、眼底に感染を疑う炎症所見を認める際には、早急に手術による移植細胞の除去および眼内の洗浄、抗菌薬による治療を実施する」を再生医療等提供計画「細胞の安全性に関する疑義が生じた場合の措置の内容」に追記します。（全眼球炎でも中枢神経に炎症が波及する割合は非常に低いです。この移植の場合、感染がおこるとしたら網膜局所のごく小さな面積の感染となります。）

【追加指摘2】具体的な各種病原微生物を提示し、どのタイミングで実施しているか、ご教授ください。また、当該 PCR の適切性を提示してください。

【回答】

感染症 PCR 検査で検出する病原微生物は以下の通りです。検査対象は、細菌全般、真菌全般、マイコプラズマ及び網膜に親和性の高いウイルス・寄生虫を網羅できるよう設定しています。

検査対象： HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8, トキソプラズマ, マイコプラズマ, 真菌 28S(全般), 細菌 16S(全般)

実施するタイミングは、RPE 細胞凝集紐（最終特定細胞加工物）の出荷前の品質管理試験時に迅速検査として実施します。

感染症 PCR 検査はメーカーで作成したキットを用いて実施しますが、キットの PCR の感度は 50copy/rxn になります。メーカーにて検出系を構築した際に、50copy/rxn の検出率が 95%以上であることを確認しております。例えば、真菌 28S の領域では、少なくとも細胞中に 2 コピー以上ありますので、理論上 25 細胞（菌体）分の DNA があれば検出されることになり、十分な感度があると考えます。

＜感染症 PCR 検査キット＞

メーカー：日本テクノサービス

製品名：ウイルス等検出用試薬セット(RM グラフト) 12strips/pack

4. 実施計画書 16.3 監査に関し、必要に応じ実施させることができる、とあるが、すでに委託先の手順書もあり経費も算定されている。監査は実施する、と明記してはいかがか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。監査を実施する記載に修正致します。

５. 画像評価手順書 4.1 判定依頼で移植後 8 週に撮影した画像の判定を依頼し、4.3 画像判定で適となるまで手順を繰り返す、とある。この手順に期限の設定が必要ではないか。移植後 24 週の造影検査が実施される前に完了していなければならないと考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。移植後 24 週の造影検査が実施される前に完了していなければならないことを追記致します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 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

2025 年3月 31 日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1．プロトコル 6.1 の効果判定において、有効例の定義が述べられており、「治療部位の移植後 24 週の RPE 異常領域面積の移植前からの変化量が異常コントロール部位における平均値よりも小さい場合（RPETChange24－平均 RPECChange24＞0）」とありますが、治療部位の変化量がコントロール部位の平均値と比べて「小さい」で正しいでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。疾患の進行による異常領域面積の変化量の方が大きくなることを前提としています。自然に進行する疾患を対象にしているため、疾患の進行による異常領域面積の変化量が治療によって小さくなることを有効例の定義としています。

【追加指摘事項1】

上記に対する回答ですが、有効の定義である「RPETChange24－平均 RPECChange24＞0」において、本試験では RPETChange24 も平均 RPECChange24 もマイナスの値を想定されていると思われましたが、そうしますと数学的には RPETChange24 の方が RPECChange24 より小さいという表現は適切ではないと思われます。

上記の理解が正しければ適切な表現に修正ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「治療部位の移植後 24 週の RPE 異常領域面積の移植前からの変化量と異常コントロール部位における平均値の差が 0 より大の場合（RPETChange24－平均 RPECChange24＞0）」と記載を修正いたしました。先行の 3 例ではすべて RPETChange24 が＋で、RPECChange24 は－でした。

【追加指摘事項2】

異常領域面積の測定によるばらつきはどの程度でしょうか。ばらつきを勘案したうえで、一定程度の変化量が得られて有効と判断すべきです。評価が blind でないため、適切性を担保する方策はどのようにされているのでしょうか。

【回答】

実施計画書 6.1 節 主要評価項目において、
24 週相対効果の有効率の 95%信頼区間の下限が 5%より大きいときに、本治療法の有効性が確認されたとする。

としているのは、異常領域面積の測定によるばらつきにより有効例の偶然による誤判定が5%程度（20例に1例の割合）存在すると想定してのことです。

ここで、実施計画書で設定した、24 週相対効果の有効率の 95%信頼区間の下限が 5%より大きいときに本治療法の有効性を検証するとする判定基準は、15 例の観察がおこわなれたときに、治療部位の移植後 24 週の RPE 異常領域面積の移植前からの変化量と異常コントロール部位における変化量の平均値の差（$RPE_{TChange24}$－平均 $RPE_{CChange24}$）が次の正規分布に従うと想定できるために、有効と判定される事象の発現確率を算出することが出来ます。

$$N(M(E_C - E_T),\ 2M*CV*Sqrt(1-r)/Sqrt(15))$$

ここで、

$M(E_C - E_T)$：治療効果の大きさ（治療部位とコントロール部位の異常領域面積の変化量の差）

CV：RPE 異常領域面積割合の変動係数

r：RPE 異常領域面積割合前後の測定の相関係数

これより、RPE 異常領域面積割合の変動係数を 0.2、前後の測定の相関係数 0.7 とした条件下で実施計画書の判定基準は、治療効果が約 10%未満のものを棄却することを意味する。また、実際の変動係数が想定よりも高めであった場合には、治療効果の大きさの棄却基準はそれに伴い拡大するため判定基準はより厳しいものとなります。

評価の適切性の担保については、実施計画書「18 章 画像評価委員会」で

画像評価委員会は、本研究の被験者診療に直接関与しない医師により構成される。フルオレセイン蛍光眼底造影検査における RPE 異常領域面積について、画像評価手順書に従い研究責任医師または研究分担医師により設定された解析部位（治療部位、異常コントロール部位及び正常コントロール部位）の妥当性を評価する。

として、RPE 異常領域面積の妥当性を評価することにしています。

2. プロトコル 7.2.5 において閾値有効率の根拠が述べられておりますが、本記載からは測定誤差以外では無効と判定されうることはないような記載と読めますが、実際本当に治療が無効に終わってしまう症例は起こり得ないでしょうか？

先行研究 3 例では同定義で全例有効とのことですが、万が一測定誤差とは考えられないような（治療部位での異常面積減少がほとんど見られないような）症例が 1 例出てしまった場合には、本閾値設定根拠とは異なる意味での 5%発現となり、結果の解釈が困難になることはないでしょうか？

【回答】

RPE 細胞が移植された症例で、移植後に免疫反応によって移植された細胞が全く観察されなくなった場合、無効と判定される可能性はあると考えられます。

【追加指摘事項】
　閾値有効率に対するご回答ありがとうございます。改めての確認ですが、本試験では「少なくとも本治療法は無効ではなさそうだ」ということを確認するという立ち位置の試験という理解で正しいでしょうか？（すなわち，有効性の検証ではないという意味です）

【回答】

実施計画書「5 章 臨床試験の目的」に

RPE 異常を来した様々な網膜変性疾患を疾患群とした 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。

と記載しています通り、有効性の検証試験として計画しており、有効性の検証については、実施計画書「6.1 節 主要評価項目」に

24 週相対効果の有効率の 95%信頼区間の下限が 5%より大きいときに、本治療法の有効性が確認されたとする。

と記載しております通りの方法で確認する計画になっています。

本研究では、上記のように先ずは先行実施のiPS細胞由来RPE細胞凝集紐移植に関する臨床研究において全例に確認された RPE 凝集紐生着および伸展による RPE 委縮面積の減少を主要評価項目とし、それを統計学的に検証し、加えて副次項目にて設定している視機能評価について、顕著な視機能回復が確認される症例の条件を検討する予定です

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：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

2025 年3月 31 日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1．患者選択基準（例：申請書類①、P9に2）年齢は 20 歳以上であるとのみ記載されています。上限は設けなくてよいのでしょうか。特に術後 2 週間の入院、が義務付けられると、高齢者によっては ADL 低下リスクの方が大きいように思います。申請書類①P10 の除外基準の 10）の“不適当と判断”あるいは申請書類⑨P31-32 で研究参加の継続が困難と医師が判断したときには参加を中止できる、という文言があり、これで十分と判断されているのでしょうか。論文の患者リストでは最高齢は 80 歳であったと思います。

【回答】

入院による ADL 低下リスクのある患者は、除外基準の 10）の“不適当と判断”にて除外するため、特定の年齢を上限とはいたしません。

【追加指摘】「入院による ADL 低下リスクのある患者」の定義が不明確です。明確に定義し、除外基準に加えてください。10）の“不適当と判断”は、想定外の場合に対処するための記載です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。除外基準として、「ADL 低下がみられ、Barthel Index による評価で 100 点中 60 点未満（部分介助、全介助）のもの。ただし視機能低下による介助を必要とする場合はこの限りではない。」を追記しました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名： 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

2025 年 3 月 31 日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

１．予定症例数の設定に関してお尋ねする。
RPE 不全症 15 例の試験規模で実施した場合の期待有効率に対する検出力を設定している。しかし、同時に、5つの網膜変性疾患に対し、探索的に有効性を評価する、各疾患 3 例ずつの内訳となっている。本技術を先進医療として進めるにあたり、5つの網膜変性疾患それぞれに有効性を評価できる体制にはなっていない（未だ実施可能性の確認となっている対象疾患も含まれる）と見受けるが、このたびの申請が先進医療として実施するに適切であると考える見解を示していただきたい。

【回答】

5つの網膜変性疾患はいずれも、網膜色素上皮細胞の機能不全により視細胞が変性することで視機能が障害されることが原因であるため、移植 RPE 細胞が生着することで視細胞が保護され視機能が維持または改善するという効果が期待されます。
先行して実施した RPE 凝集紐臨床研究の 3 症例において、RPE 不全症（2 疾患）が原因の RPE 異常領域に移植 RPE 細胞が生着することにより、全例で異常領域面積が減少（primary endpoint)しており、細胞に起因しない合併症の 1 例を除き、視機能が維持されるという目的とする効果（MOA）が確認されています。Replacement therapy としての役割を果たすことがわかりました。

これまで、最初の自家移植の前に細胞の重要品質特性（CQA）を決定し、続く臨床研究で動物モデルではわからなかった剤形の CQA を検討し最もよい剤形の最終製品が確定しました。次が最も適した症例の把握です。これまでの臨床研究では安全性のために進行した重症例を対象としていたため、この先進医療ではより早期の症例も対象とし、維持のみでなく機能回復まで得られると思われる症例を組み入れ、同じ病理の RPE 不全症の様々な疾患の中で視力回復効果の高い症例の特徴を検討し、確実な治験につなげたいと考えております。

２．ロードマップについて確認する。
先進医療の先の治験の構想について提示されている。試験名「クリスタリン網膜症に対する同種 iPS 網膜由来網膜色素上皮細胞凝集紐移植の有効性と安全性の検討（P1/2 試験）」に関して、治験開始は先進医療実施中に開始される可能性がある、とあるが、本先進医療は、15 例で実施することにより有効性の評価を得ようとしていると理解している。先進医療の試験結果が判明する前に、次の段階に進めようとする考えについて、整理してうかがいたい。

【回答】

これまでも RPE 委縮面積の減少という効果は全例で得られていますが、先進医療の中で本品のさらなる有効性が期待できる対象症例の特徴が見えてきた場合、先進医療の完了を前に、治験を開始する可能性もあると考え記載しております（よって、治験はクリスタリン網膜症が対象とは限らない）。厚労省から以前、保険収載を目指す場合、先進医療は医療（技術）を作るもので製品は薬機法を並行して通しておく方がよいというアドバイスをいただきました。先進医療と治験はその目的が異なり、並行して行うことも可能かと思います。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：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

2025 年3月 31 日

所属・氏名：神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1．対象疾患として、実施計画書「1.要約」の「目的」に、「・・・網膜色素上皮変性等」とあります。「等」という表記は対象疾患として不適切です。本文中全て、疾患を明示・限定してください。対象疾患として、実施計画書の表 3 と齟齬が無いように修正して下さい。また、各疾患の Grade を明示する必要はないのでしょうか。

【回答】

1．要約 目的の記載等；

ご指摘の通り、「等」を削除して以下の通りとします。

「RPE 異常を来した遺伝性網膜ジストロフィー（CYP4V2 遺伝子変異によるクリスタリン網膜症、RPE65、RDH5、MERTK、CHM 遺伝子変異による網膜色素変性、BEST1 遺伝子変異によるベスト病、ABCA4 遺伝子変異によるスターガルト病）、加齢黄斑変性、近視性網膜症、多発性後極部網膜色素上皮症、中心性漿液性網脈絡膜症、網膜色素線条における網膜色素上皮変性の網膜変性疾患を疾患群とした RPE 不全症を対象に、・・・」

各疾患のグレードの設定に関しまして、本治療においては、各疾患のグレードではなく、各疾患に共通して利用が可能な画像情報、視野、網膜感度等の視機能情報をもとに組み入れ基準を設定しそれらの情報をもとにスコアリングを行い、細胞移植により治療効果が期待できる症例を事前に選定する予定です。従い、この症例選定は必ずしも従来の各疾患のグレードに沿ったものではありません。今回の先進医療にて得られた症例選定の知見を、本治療の診療指針に反映させる予定です。

2．RPE 不全症という疾患概念は、成書に定義され、広く受け入れられている概念でしょうか。曖昧な概念であり、本特定細胞加工物による利益が期待されない疾患も包括されていると危惧します。また、網膜色素変性症のみならず、加齢黄斑変性まで本研究の対象疾患となることは適切でしょうか。

【回答】

RPE 不全症を設定した理由；

RPE 不全症という疾患概念は、これまで日本眼科学会総会、日本臨床眼科学会、網膜硝子体学会等の主要な学会の折に過去 8 回開催された iPS 細胞 RPE 移植研究会（全国から本治療に興味がある20大学程度参加）にて受入れられており、現在日本眼科学会と構築を進めている、本治療に適した症例選定を目的とした眼科分野再生医療データベースもこの概念に沿うものです。[1,2)]

RPE 細胞は網膜外層に存在する色素上皮細胞であり、視覚を司る網膜視細胞の機能維持等、網膜の恒常性維持における重要な役割を担っており、視機能維持に必須の細胞です。 対象疾患に記載した疾

患は、疾患名は異なりますが RPE 細胞に発現する遺伝子異常や、酸化ストレス及び老廃物の異常蓄積等の加齢に伴う病的変化が原因となり、RPE 細胞が機能不全を起こして変性し、二次的に視細胞が障害され網膜変性に至る病態は共通しております。本治療は RPE 細胞が変性した異常領域に iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植することで RPE 細胞の機能維持を図るため、疾患名によらず有効性が期待されると考えます。

＜引用文献＞

1. 前田ら、網膜疾患における再生医療　眼科 62: 655-661, 2020

2. Maeda T, et al, Strategies of pluripotent stem cell-based therapy for retinal degeneration: update and challenges. Trends Mol Med. 28: 388-404, 2022.

加齢黄斑変性を対象疾患とした理由:

加齢黄斑変性において、アクティブな滲出型は対象としません。萎縮型では RPE の地図状萎縮（GA）領域の拡大が視機能低下と関連していることが示されており、いずれにおいても RPE 細胞の機能不全が拡大することにより病態が進行するところは共通しています。従いまして RPE の異常領域への iPS 細胞由来 RPE 細胞の移植により、RPE 異常領域を減少させることで RPE 細胞の機能維持を図ることが有効であると考えますので、加齢黄斑変性を対象疾患といたしました。

3. 先行 3 例の対象疾患と、評価療養として有効性および被験者にとっての利益を示しうると考える根拠を明示してください。

【回答】

先行 3 例の対象疾患は、①萎縮型加齢黄斑変性、②網膜色素変性(MERTK 遺伝子異常)、③網膜色素変性（MERTK 遺伝子異常）です。

先行 3 例の対象疾患は本研究の対象疾患に含まれており、2. の回答の通り、RPE 細胞が機能不全を起こして変性し、二次的に視細胞が障害され網膜変性に至る病態は共通しております。従いまして RPE の異常領域への iPS 細胞由来 RPE 細胞の移植により RPE 異常領域が減少することで RPE 機能が改善・維持され、視機能の改善・維持および視機能低下の進行抑制が期待されます。

実際、これまでの 3 例全例で RPE 委縮面積が減少し、①では視機能の向上を認めました。（世界でおこなわれている他の RPE 移植では全例で RPE 委縮面積の減少があるわけではありません。凝集紐の移植は生着が確実です。） また、自家移植の例では 10 年にわたり、RPE が移植された部位でのみ視細胞と脈絡膜層が維持されています。（他の RPE 委縮部位は視細胞が完全に消失）

以上のことから、最低でも RPE 細胞移植によって確実に委縮面積が減少し、治療しなければ変性消失するはずであったその部分の視細胞が維持され視機能も維持されると考えられます。先進医療ではより軽度な症例に移植することで①の症例のように視機能回復の可能性もあると考えます。他に治療法が存在しないこれらの症例にとって、利益となると考えます。

なお、②、③の MERTK 遺伝子異常に対しては、仏国においても同様の治療が実施されており、一定の

範囲で有効性が確認されています [3)]。①の委縮型加齢黄斑変性に対しても、米国のES細胞由来RPE移植で視機能が回復するという結果が報告されています（Luxa Biotechnology 社の Wills Eye Conference での発表）。

＜引用文献＞

3. Christelle Monville, et al. Phase I/II open-label study of implantation into one eye of hESC-derived RPE in patients with retinitis pigmentosa due to monogenic mutation: first safety results. ARVO Annual Meeting Abstract, June 2023.

4. 先行 3 例のうち、安全性が確認され、かつ有効性・被検者利益が予想される疾患に限定すべきです。RPE 不全症という概念があるとしても、個別疾患の病理病態が異なっているため、安全性・有効性を予測するにたる情報が得られてないと考えます。

【回答】

RPE 不全症の概念については、2. の回答の通り、RPE 細胞変性により視細胞変性を来し、視覚障害を引き起こすことは眼科医における共通認識です。そのうえで、RPE 細胞変性が認められた症例に対して、RPE 変性領域に iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植し、網膜組織の解剖学的再構築と機能維持・回復を目指すのが本治療の概念になります。

個別疾患ごとの名称と原因は異なりますが病理病態は同様であり、RPE 変性領域に iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植して再建するという対処法は共通に適応し得ると考えます。過去に角膜上皮も同様の概念で様々な原因疾患による角膜上皮幹細胞疲弊症という疾患集団の概念を作り、角膜上皮細胞移植の対象としております。

5. 実施計画書の「表1　評価スケジュール」において、移植後観察期間が 52 週に設定されています。神戸アイセンター病院への外来 visit を担保する方策はどのようにされていますでしょうか。

【回答】

本研究の規定 visit は研究計画に記載の通りですが、規定 visit の間にも、原疾患の診療のため定期的な受診があり期間が空くわけではありません。

6. 追跡期間について、観察研究として倫理審査が行われ、承認を得られているでしょうか。得られていない場合、先進医療として評価することは適式できないと思われます。

【回答】

追跡期間（208 週）まで、再生医療等安全性確保法の再生医療等提供計画のもと、経過観察を行います。

7. 移植後の免疫惹起性についての評価項目がありません。マイナー抗原への免疫惹起性はありますので、検討してください。あるいは、不要と考えた根拠の提示（論文等含む）でも構いません。

【回答】

移植部位の局所における免疫反応は、眼科画像検査による判定が最も鋭敏と考え、その所見が得られた時点で可及的速やかに介入することで適切に管理可能と考えます。同時に 11.3 安全性評価の臨床検査で、免疫惹起性の評価として免疫学的検査（LGIR もしくは DSA）を実施することとしております。

LGIR : Lymphocyte-grafts immune reaction tests の 略で、移植患者リンパ球と移植で用いるグラフトを In vitro で培養して、拒絶反応を評価する試験

＜引用文献＞

Stem Cell Reports. 2016 Oct 11;7(4):619-634. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.011.

Prog Retin Eye Res. 2021 Sep;84:100950. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100950.

DSA : Donor-specific antibody 略で、移植患者の血清を用いてをグラフトに反応する抗体（拒絶反応特異的抗体）を同定する試験

＜引用文献＞

Stem Cell Reports. 2017 Nov 14;9(5):1501-1515. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.003.

Prog Retin Eye Res. 2021 Sep;84:100950. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100950.

先行 3 例の臨床研究においても、上記の通り眼科画像検査で検出し、その所見が得られた時点で可及的速やかに介入し適切に対応しております。

8. 網膜は血液脳関門を CNS 側と考えると、頭部 MRI や神経学的評価が行われていないのは、安全性担保の視点から不十分と考えます。評価項目として追加をお願いします。

【回答】

移植 RPE 細胞の過剰な増殖を検出する上で頭部 MRI が必要ということであれば、眼底の移植 RPE 細胞を直接観察、眼底写真や光干渉断層計で撮影し面積や厚みを評価することでより早期に検出することが可能と考えます。これまで 10 年以上に渡る数十回の審査で、頭部 MRI の必要性を指摘されたことはなく、RPE 細胞が異常増殖や異所性生着を認めたことはないため、視覚障害者にとって検査の負担も大きい頭部 MRI を追加する必要性は科学的に高くないと考えます。

9. 評価項目に視力がありません。適切と判断した理由を述べて下さい。

【回答】

視力は、網膜黄斑部の中心窩の変性程度に大きく依存します。従い、移植前に、すでに中心窩の網膜変性を来している症例は、本治療での視力回復は期待できません。しかしながら、中心窩が局所的に変性を来しているものの、其の周囲の視細胞が残存している症例については、残存している視機能維持または一定の範囲での機能回復を踏まえ、治療対象となると考えられることから、視力を評価項目に含めていません。

10. 移植以後の「紐」ですが、どのように網膜組織内に広がって行くのでしょうか。

【回答】

移植直後の細胞は紐状に重層化していますが、生着後は紐部分から細胞が生え出すように生着範囲を拡大し、移植時に重層化していた紐部位については徐々に平坦化していくことを動物モデル（ラット及びサル）への移植で確認しています。この時、生え　広がっている部分はいずれも単層構造で、RPE 細胞は頭頂側-基底膜側の正しい極性を持ち、隣り合う RPE 細胞とはタイトジャンクションマーカーを発現した

状態であることも確認しています。また、紐として重層化した部分についても、5 ヶ月目の標本では一番上層にある RPE 細胞だけが極性を持った単層上皮として残存することも確認しています。

また、先行 3 例の臨床研究においても、移植3カ月後には紐部分から色素を持った細胞が平面上に網膜下に広がり生着していることをカラー眼底、偏光 OCT(メラニン色素を持つ細胞を描出)、AO カメラなど複数画像機器にて確認しています。

11. 実施計画書「15. 統計解析計画」について、visit されなくなった被験者は解析から除外されるのでしょうか。ITT でないなら、ITT とすべきではないでしょうか。

【回答】

実施計画書「15.1 節 解析対象集団」において、

15.1.2 有効性解析対象集団

安全性解析対象集団のうち、以下の症例を除いた最大の解析対象集団(Full Analysis Set, FAS)を有効性解析対象集団とする。

- *登録時に有効性に関わるデータがない症例*
- *移植治療後のいずれの時点にも有効性に関わるデータがない症例*

としていますが、これは試験計画の遵守に関わらず解析可能なすべての被験者を解析の対象という意図であり、厳密な意味での ITT とは異なる概念ですので、「ICH-E9 臨床試験のための統計的原則」に従って FAS として定義しています。

12. 実施計画書「15. 統計解析計画」において、RPE 異常面積にて有効性が評価されることとなっています。RPE 異常測定手法とその手法の本臨床研究への適用の適切性をご教授ください。また、cut off 値について、RPE 不全症に包括されると申請者らが述べている疾患において、RPE 異常面積の有効性評価における有用性について述べてください。

【回答】

移植患者の主観性に影響される視力を主軸とした従来の有効性評価項目に変わり、細胞生着自体を客観的に評価可能な検査方法として、一般眼科診療で用いられる画像検査である蛍光眼底造影において RPE 異常領域の指標となる window defect(WD)や瘢痕組織染(staining)など異常過蛍光領域面積(abnormal hyperfluorescent area) を評価し、移植細胞の生着による異常過蛍光領域面積の減少を定量的に解析します。(RPE 委縮面積の変化は加齢黄斑変性に対する薬剤の primary endpoint としてすでに FDA で認められています)

WD は蛍光眼底造影検査の造影開始早期に見られる所見であり、RPE が萎縮をきたした眼底部位において、RPE より外層に位置する脈絡膜層の血管を流れる造影剤が透見され、過蛍光領域として観察されます。一方で、滲出変化による瘢痕巣はしばしば RPE 欠損部位となり、組織染としての異常過蛍光領域として観察されます。また、ドルーゼンや脈絡膜新生血管なども異常過蛍光領域として観察され、RPE 異常領域として RPE 移植治療の対象部位と考えることができます。これら蛍光眼底造影検査の異常過蛍光領域は再現性も高く、総じて RPE 異常領域の判別に有用な所見として用いられています。今回用いるプロトコルでは紐生着部位をカラー眼底での色素を指標に移植部位として評価対象領域を移植8週後に定義し、その後同じ部位を蛍光造影画像上で自動解析プログラムを用いて二値化することで、異常領域の面積変化を前向きに24週後と比較するという方法を用いることで、客観性を担保しています。同時に異常コントロール部位、コントロール部位も同様に移植8週後に定義してその変化を前向きに評価します。ここで用いている自動解析プログラムはフルオレセイン蛍光眼底造影検査画像より機械学習を用いたもので、その再現性や病態の進行の判定において妥当であることを報告しています。

参考までに、対象評価領域は以下のように設定しています。

- 治療部位：移植した RPE 細胞が最大限に含まれる 10000 pixel の範囲を移植した凝集紐 1 本につき 1 個設定する。（最少 1 個、最大 8 個）
- 異常コントロール部位：異常過蛍光領域を含み、治療部位を含まない部位に 10000 pixel の範囲を最大 3 個ランダムに設定する。
- 正常コントロール部位：異常過蛍光領域を含まない部位に 10000 pixel の範囲を最大 3 個ランダムに設定する。（撮影範囲全体が異常の場合は 0 個）

＜過蛍光領域の面積変化による評価に関する引用文献＞

Motozawa N et al, Automated evaluation of retinal pigment epithelium disease area in eyes with age-related macular degeneration. Sci Rep 12: 892, 2022

Cut off 値の設定については、回答書2 追加指摘事項2の回答を以下に再掲します。

実施計画書で設定した、24 週相対効果の有効率の 95%信頼区間の下限が 5%より大きいときに本治療法の有効性を検証するとする判定基準は、15 例の観察がおこわなれたときに、治療部位の移植後 24 週の RPE 異常領域面積の移植前からの変化量と異常コントロール部位における変化量の平均値の差（$RPE_{TChange24}$－平均 $RPE_{CChange24}$）が次の正規分布に従うと想定できるために、有効と判定される事象の発現確率を算出することが出来ます。

$$\mathcal{N}(M(E_C - E_T),\ 2M*CV*Sqrt(1-r)/Sqrt(15))$$

ここで、

$M(E_C - E_T)$：治療効果の大きさ（治療部位とコントロール部位の異常領域面積の変化量の差）

CV：RPE 異常領域面積割合の変動係数

r：RPE 異常領域面積割合前後の測定の相関係数

これより、RPE 異常領域面積割合の変動係数を 0.2、前後の測定の相関係数 0.7 とした条件下で実施計画書の判定基準は、治療効果が約 10%未満のものを棄却することを意味する。また、実際の変動係数が想定よりも高めであった場合には、治療効果の大きさの棄却基準はそれに伴い拡大するため判定基準はより厳しいものとなります。

13. 実施計画書「別紙3　参考様式2　重篤な有害事象等に関する報告書」について、重篤な有害事象の定義を当該領域にふさわしく修正してください。なお、本文 p28 記載内容と p44 の定義に差異を認めるため、適切に修正してください。

【回答】

重篤な有害事象報告は、疾病等報告とは異なり、再生医療等の提供との因果関係にかかわらず、全ての有害事象が対象となりますので、一般的な定義としております。

P28 の定義にあり、P44 のチェックボックスにない事項（上記のような結果に至らないように医療機関での医学的又は外科的処置を必要とするような重大な事象。）については、具体的な記載を要するため、「□その他（　　）」に記載することを想定しております。

14. 実施計画書の表4および5に、エンドトキシンの規格が 3 EU/mL とあります。網膜組織は髄腔内投与と同等の水準が求められますので、0.2 EU/dose に変更してください。

【回答】

3 EU/mL の規格値は、これまでに実施してきた臨床研究においても同じ規格で実施しており、エンドトキシンによる有害事象の発生はございませんでした。

エンドトキシンの規格値について、脊髄腔内投与の K 値(発熱を誘起するといわれる体重 1kg 当たりのエンドトキシン量) = 0.2 EU/kg を用いて計算した結果は以下の通りです。

エンドトキシン規格値(EU/mL) = K 値(EU/kg)/ヒト最大投与量(mL/kg)

上記の式に、本特定細胞加工物の数値を代入したエンドトキシン規格値は、2.4×10^3 EU/mL となり、規格値 3 EU/mL は十分満たしていると考えます。

エンドトキシン規格値 ＝ A/B = 0.2/(8.3×10^{-5}) =2.4×10^3 EU/mL

A. 脊髄腔内の K 値(EU/kg) = 0.2

B. ヒト最大投与量(mL/kg) = 8.3×10^{-5}(=5/60 μL/kg)　（投与量 = 5μL、成人体重 = 60kg とした）

15. 表4と5で、マイコプラズマの試験法が異なっています。誤記でしょうか。

【回答】

誤記ではありません。

表4は原材料である RPE 細胞ストックの規格であり、RPE 細胞ストックは既に作製済み（凍結）でしたので、作製時に実施した PCR 法及び染色法を記載しました。

表5は同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐の規格であり、NAT 法で実施します。

16. 実施計画書の「10.2 併用療法・支持治療」において、原則としてシクロスポリンが投与されます。トラフ採血時期の適切性についてご教授ください。また、シクロスポリン投与ですが、いつまで継続されますでしょうか。

【回答】

トラフ採血は移植後 10 日、4 週、8 週、24 週後に行うこととしております。移植後 4 週の時点で血中濃度が保たれておりましたら、臨床経験から以降の血中濃度も保たれていると予想されますので、徐々に間隔をあけて施行することとしております。

なお、投与は移植日から 6 ヶ月後まで継続します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答６．７

先進医療技術名：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

2025 年 7 月 18 日

所属・氏名： 神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1．ロードマップに先行研究、先進医療、治験と記載されているが、それぞれの研究の対象症例が異なるように見受けられる。対象が異なると安全性の連結性、有効性についての評価が困難であり、その後の治験、薬事承認に進むことが困難と考えられるがいかがか。

先行研究、先進医療、治験で対象としている RPE 不全症に含まれる疾患は、遺伝子異常、加齢、炎症等の原因は異なるものの RPE が機能不全（不可逆的な変性及び機能障害）に陥ることで、視細胞の保護や維持ができなくなった結果、視細胞が障害されるという病態は共通しています。網膜は細胞一つ一つが検査で観察でき、また原因の遺伝子も 100 以上見つかっていることから、これらの細かい病名あるいはもっと多くの病名にわかれます。 しかしながら、視細胞を保護する RPE が失われることによって、必ず視細胞が変性する RPE 不全症は、原因となる細胞や原因となる遺伝子が分からずともドーパミン神経細胞が減少する疾患をパーキンソン病と呼んでいるのと同じレベルの概念と考えます。 従って、パーキンソン病にドーパミン神経細胞移植が有用であるのと同様に RPE 不全症に RPE 細胞移植は有用であると考えます。

また、先進医療において、RPE 不全症の中で軽症な「疾患」に適応を広げるのではなく、RPE 不全症として、これまでの先行研究よりも軽症の「症例」に広げるということがわかる図を以下に示します（図1）。図の中で RPE 不全症の各疾患と対象となる症例の関係を図示しております。

加えて図2は、さまざまな原因疾患によって角膜上皮幹細胞が機能不全に陥り、その結果として角膜上皮の維持が困難になる病態を角膜上皮幹細胞疲弊症としているように、個々の原因疾患ではなく RPE 不全症（RPE の機能不全）という横断的な疾患概念を認めてほしいという RPE 移植研究会(網膜の専門家からなり 9 回にわたり検討してきた研究会）からの要望を添付しております。

安全性及び有効性評価については、RPE 不全症に含まれる全ての網膜変性において、共通して評価ができる項目を設定することで、安全性の連結性、有効性についての評価は可能です。具体的には、安全性については眼底画像検査により免疫反応及び移植細胞の異常増殖が詳細に検出可能であり、有効性については、移植した RPE 細胞の生着による RPE 変性面積の減少の画像検査による客観的評価を主要評価項目とし、網膜感度等の視機能検査及び QOL の改善を副次評価項目することで評価可能です。

図１

RPE不全症に含まれる網膜変性疾患例

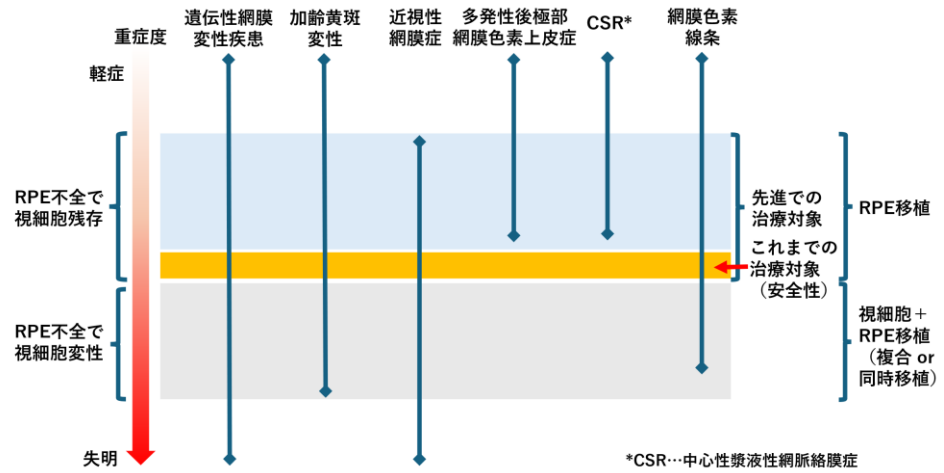


図２

RPE移植研究会からの要望

角膜上皮移植において原疾患に関わらず角膜上皮幹細胞疲弊症が対象となっていることと同様に、RPE移植においては原疾患に関わらずRPEが機能不全となっている状態を移植対象とすることが望ましいと考え、ここに先進医療の対象をRPE不全症とすることを要望します。

2025年4月18日
RPE移植研究会一同（右一覧参照）

本年度より、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班」の班会議において、RPE不全症に関するガイドラインを作成予定

所属（略称）	氏名（順不同）	役職
鹿児島大学	坂本泰二	教授
広島大学	坂口　裕和	教授
千葉大学	馬場 隆之	教授
東邦大学大橋	石田政弘	教授
琉球大	古泉 英貴	教授
藤田医科大学	伊藤 逸毅	教授
杏林大	厚東 隆志	准教授
東京大学	東 恵子	講師
九州大学	園田 康平	教授
九州大学	森 賢一郎	医員
高知大学眼科	山城健児	教授
兵庫医大	五味　文	教授
旭川医大	横田 陽匡	准教授
滋賀医科大学	澤田 修	教授
愛知医大	瓶井 資弘	教授
JCHO中京病院	加賀達志	部長
東京医科大学	臼井　嘉彦	准教授
藤田医科大学東京	小沢洋子	部長
関西医科大学	今井尚徳	教授
横浜市大市民総合医療センター	北畑 将平	助教
千葉大学	秋葉龍太朗	助教

アドバイザー　Thomas Jefferson 大学　Wills Eye Hospital
Jose Pulido 教授

（追加照会）

１－２. RPE 移植研究会一同の諸先生方は、本申請先進医療の研究計画書や申請書をすべて確認されているか。

過去に実施した RPE 移植研究会において、研究計画書や申請書自体は共有してはおりませんが、内容については概要を説明しています。先行研究(3 例)の計画については jRCT(jRCTa050210178)からの一般公開、また結果については論文*として既に発表されており、過去に実施した RPE 移植研究会においても説明しています。

*Daiki Sakai, et al. Transplant of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium Strips for Macular Degeneration and Retinitis Pigmentosa. Ophthalmol Sci. 2025 Mar 18;5(4)

（追加照会）

1－3. 図 1 にあるように、先進医療での評価対象が RPE 不全で視細胞残存とされている。これは加齢黄斑変性症でも同様とされているところだが、例えば抗 VEGF 抗体のように、本技術より安価で有効性の確認された医薬品が既に上市されているところである。本試験に参加することによって、既存保険収載技術の選択肢が損なわれる危惧があるが、併用は可能なのか。もし併用可能であるならば、endpoint にどのような効果（positive / negative ともに）をもたらすのか、先行研究成績においては検討されていないと考えるが、いかがか。 また、保険収載を目指すに当たっては、費用面で勝っている上述のような既存保険収載技術と有効性・安全性に関して優勢である等の比較検討が重要になると考えられるが、そのような研究は検討されないか。

ご指摘をいただきありがとうございます。抗 VEGF 抗体は黄斑部の新生血管を伴う加齢黄斑変性(滲出型加齢黄斑変性)では第一選択として使用され、新生血管からの網膜下液の貯留、網膜浮腫を抑制しますが、新生血管が長期間消失せず反復投与を必要とした症例では治療開始後に RPE 萎縮が新たに発生、または既存の RPE 萎縮が進行することが報告されております（実施計画書文献 20）。抗 VEGF 抗体は RPE 萎縮およびそれに続く視細胞の変性による視機能の低下に対しては有効ではないため、本先進医療で対象とするのは事前照会事項 5 の 2 でも回答しておりますが、まったく治療法の存在しない RPE 萎縮に至った症例であり、既存保険収載技術の選択肢を損なうことにはなりません。RPE 萎縮およびそれに続く視細胞の変性による視機能の低下に対して有効な治療は存在せず、主要評価項目である RPE 異常領域の減少に影響しないと考えます。むしろ、承認後に加齢黄斑変性でそのような既存治療が有効な症例に本治療が施されないための先進医療でもあります。

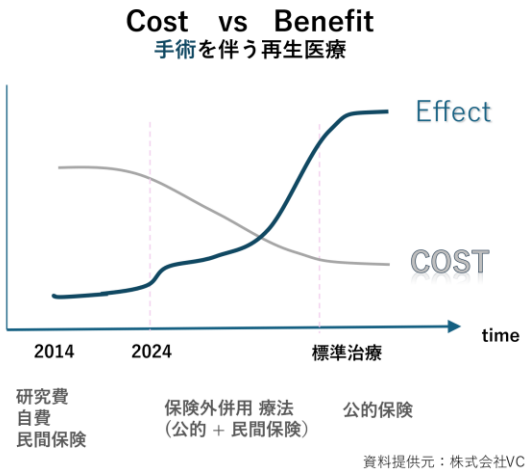
2. 本研究の途中から治験を実施する可能性があると記載されているが、本研究で有効となる疾患群を検証して対象を決定すると記載されている。本研究で適切に対象を検証し終えた上で治験に進むべきと考えるがいかがか。

これまでの厚労省先進医療担当官との事前面談を踏まえ、保険収載を目指すのであれば細胞については治験を並行して承認を得ておく必要があるとの認識のもとで「治験」を記載しましたが、本治療が標準治療となるためには、細胞が承認されることと並行して、手術手技の成熟や実施環境の整備等を含めた「普及性」の確保が重要となりますが、普及性が確保されるまでには長い期間を要するところです。図3に示すように、この先進医療の中で、保険収載までの治療づくりを網膜のエキスパートたちで早く行い、最速で標準治療にすることを考えています。再生医療のように新しく効果が安定しない治療については経済財政運営と改革の基本方針 2024 に「イノベーションの進展を踏まえた医療や医薬品を早期に活用できるよう民間保険の活用も含めた保険外併用療養費制度の在り方の検討を進める」とあるように、民間保険が導入されている先進医療はこの方針に沿う最も模範的な（保険外診療部分を含む）検証型診療*であり、再生医療推進のための最も重要なトラックとなる可能性があります。

従来の治験だけでは完成しない手術治療である再生医療においては、先進医療で多施設へと広げていき、膵島移植のように治療として完成していくのがよいと考えています。そのため最初は 50 例を申請したものの、特定認定再生医療等委員会での審査の中で指摘をいただき 15 例となりましたが、この後多施設に展開すべく 20 以上の大学が参加する RPE 移植研究会を 5 年にわたり開催し準備してきています。

また出口は、政策や国際的なハーモナイゼーションも踏まえた今後の再生医療の規制の議論の状況によって今後最適な形ができてくると思われますが、別途治験を行って薬事承認を得た上で、最終的に標準治療となった場合は公的保険につながるものと考えています。

図３



資料提供元：株式会社VC Cell Therapy 髙橋政代

*検証型診療…医薬品医療機器等法（PMD Act）に基づく製造販売承認を取得していない加工細胞や核酸等を用いる治療であり、独立した第三者レジストリに臨床データを蓄積し、治療前後に検証型研究（Explorative Study）を実施するものになります。第 24 回日本再生医療学会総会において採択された「YOKOHAMA 宣言 2025」内で定義された診療のカテゴリーです。 https://www.jsrm.jp/news/news-16112/

（照会事項）

２－１. RPE 不全症として一括りに先進では評価しようとしているなか、なぜ治験では疾患ごとに有効性の評価を得ようとするのか。申請者の回答通りに RPE 不全症とみるのであれば、治験も RPE 不全症として進めればよいのではないか。その場合、順当な流れとして、先進医療の結果を得てから、RPE 不全症として治験を実施することになるのではないか。

他の照会事項でのご指摘を踏まえて、本先進医療で対象とする疾患は、RPE 不全症に含まれる網膜変性疾患のうち、先行研究で投与実績のある遺伝性網膜ジストロフィーと加齢黄斑変性に修正します。治験の実施タイミングについては、頂いたご指摘に沿って、先進医療の結果を踏まえて治験を実施するというロードマップに修正いたします。

（追加照会）

２－２. 回答内に「再生医療のように新しく効果が安定しない治療」と記載があるが、本申請技術は「効果が安定しない治療」であると認識しているか。そうすると、「保険給付の対象とすべきものであるか否かについて適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要」である「評価療

養」として実施するには適切では無いと考えるが、いかがか。

ご指摘をいただきありがとうございます。本申請技術は RPE 変性領域に iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植して再建するもので、医療技術としては再現性を持って治療提供が可能です。先行研究においても、移植した iPS 細胞由来 RPE 細胞が生着することにより、RPE 萎縮の部位（異常領域面積）が縮小することは全例で確認できております。視機能の維持、回復に対する効果は、対象とする症例における残存する視細胞の機能障害の程度に左右されるという点で、「効果が症例によって差が生じる可能性がることが安定しない」という表現になるかと思いますが、これまでの先行研究の結果から、視細胞の機能障害の程度が軽度である症例においては、視機能の維持、回復の安定した効果が期待できると考えられ、これまで治療法のなかった対象疾患において、治療を効率的に提供することが可能となると考えます。

（追加照会）

２－３. RPE 不全症の定義がひろく、その病態生理が多種多様に亘ることより、「効果が安定しない治療」であるのではないかと危惧する。効果があるかわからない広範囲の疾患を対象とするのでは無く、効果があると考えられる疾患に対して投与することが、被験者にとっても利益となると考えるが、いかがか。

なお、RPE の「どのような機能不全」なのかという病態生理の理解から、iPS 細胞由来 RPE 紐状凝集塊が「どのように RPE 不全症の治療となるのか」を推定し、先進医療申請を評価しているところだが、その観点において、iPS 細胞由来 RPE 紐状凝集塊の品質規格の作り込みが不十分であると感じている。現状の計画書では iPS 細胞由来 RPE 紐状凝集塊が、「移植後網膜で native な「RPE」と全く同一の機能をしているのか」という点が不明瞭であるので、説明をいただきたい。

他の照会事項でのご指摘を踏まえて、本先進医療で対象とする疾患は、RPE 不全症に含まれる網膜変性疾患のうち、先行研究で投与実績のある遺伝性網膜ジストロフィーと加齢黄斑変性に修正します。照会事項回答5の3でも回答しました通り、3 例全例でRPE萎縮面積が減少し、うち 1 例では視機能の向上を認めました。治療の効果については、照会事項 1 の回答と重なりますが、遺伝性網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性ともに、RPE 萎縮から視細胞の機能不全、視機能の低下という機序は同じであり、移植した RPE 細胞が委縮した RPE 細胞の機能を補完して視細胞の保護の効果があるという点で共通しています。追加照会 2-2 でも回答いたしましたが、効果が安定しない治療との表現は、疾患の原因によらず、症例ごとの移植前の残存する視細胞の機能障害の程度が効果に影響するためです。

RPE 細胞凝集紐は、移植後に紐状から細胞が生え出して広がり、極性を持った単層のRPEシートになります。これは生体内の RPE と同じ構造であり、1 例目の自家 iPS 細胞由来 RPE 細胞シートとも同じ状態になります（10 年間 視細胞を維持する効果を示しています）。

凝集紐は、製造（封入）後 24 時間以内に投与する必要があるので、RPE 細胞としての機能評価は凝集紐の作製時ではなく、RPE 細胞懸濁液の作製時に評価しました。RPE 細胞懸濁液を検体として、以下の品質試験項目により機能の確認を行っております。

1）細胞形態

単層のシート状の RPE 細胞は、その細胞形態が六角形またはそれに近い多角形の形態を示します。

RPE 細胞の懸濁液をディッシュ上に播種して、1～4 週間経過後に顕微鏡観察により多角形の形態を示していることを確認しています。

2）色調

成熟 RPE は茶褐色の色素を持つため、色調を確認することで RPE 細胞と同定することが可能であり、RPE 細胞ストックにて色調を確認しています。

3）RPE 関連遺伝子発現

成熟 RPE に発現する *RPE65*（オールトランスレチノールを 11-シスレチナールに変換する酵素）、*CRALBP*（11-シスレチナールに結合する細胞内輸送タンパク）、*MERTK*（視細胞外節の貪食に必須な酵素）、*Best1*（Bestrophin1、RPE 細胞膜上に発現する Cl-チャネル）の各遺伝子の発現を、RT-PCR 法により確認しています。

4）サイトカイン分泌

RPE は様々な増殖因子を分泌することが知られていますが、中でも PEDF（色素上皮由来因子）は、抗血管新生/抗腫瘍形成能を持つ神経栄養因子であり、網膜側(apical; 頂端側)に分泌されて神経網膜の維持に寄与していると考えられており、VEGF(血管内皮増殖因子)は血管新生作用を持つ増殖因子であり、脈絡膜側(basal; 基底膜側)に分泌されて脈絡膜血管の維持に寄与していると考えられています。RPE 細胞ストックにて、ELISA を用いて PEDF および VEGF を測定して、分泌していることを確認しています。

5）貪食能

RPE の持つ重要な機能の一つに、視細胞外節の貪食が挙げられます。光を電気信号に変換している視細胞外節は常にストレスにさらされているため、細胞体側より毎日少しずつ新生されるとともに先端側が RPE により貪食されて、常に更新され続けています。豚眼より抽出した視細胞外節を用いて、RPE 細胞ストックの貪食能を評価して、RPE 細胞が視細胞外節を貪食していることを確認しています。

（追加照会）

2－4.「民間保険が導入されている先進医療」が示すものは、民間保険の先進医療特約であると想

定するが、先進医療として適となった際には、それらの民間保険についても被験者が適切に活用されることも考えられるところであるが、活用の有無については被験者が決定するところであり、申請者が勧めるものではないと認識しているが、齟齬はないか。

民間保険の活用の有無については被験者が決定するという点、齟齬はありません。病院としては、治療の提供に向けて、被験者と支払い等の事務的確認をする中で、先進医療特約等の被験者が活用出来うる制度等の存在について言及することは想定しています。

（追加照会）

2－5. 図 3 について、本文中で説明が無いため、説明をいただきたい。

患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、患者が早期に治療にアクセスできるスキームである先進医療（保険外併用療養費制度）を活用することで、リアルワールドエビデンスの集積及び手術手技の成熟や実施環境の整備等が促進され、最大限の効果が発揮される標準治療として確立されていくこと、また、その過程において、治療に係る諸々のオペレーションが効率化され、治療に係るコストが低下していくことが、手術治療を伴う再生医療の望ましい推進方法であるという我々の考えを表した図になります。

（追加照会）

2－6.「YOKOHMA 宣言」について、株式会社 VCCT 代表：高橋政代氏は日本再生医療学会の理事も務められていることから、COI が危惧されるが、いかがか。

神戸アイセンター病院としては、日本再生医療学会にてCOIは適切に管理しているものと認識しております。

3.「RPE 不全症」は、病態生理学的に起こっている事象が異なる疾患群であり、sub category 毎にばらつきがあるように見受けられるが、それをひとまとめにして先進医療を行うことは妥当と考えている根拠を示されたい。

実施計画書 4. 緒言の表 3 に示しておりますとおり、RPE 不全症は、視細胞を守る RPE 細胞が遺伝子異常、加齢、炎症等の様々な原因で変性・脱落した結果、必ず網膜視細胞の変性により視機能の低下につながる過程が共通しているため、RPE 細胞の補充（移植）によって視機能の維持または回復が得られる可能性があることもまた、共通していると考えております。

過去にも、角膜と結膜の境界部分（角膜輪部）に存在する角膜上皮の幹細胞がスティーブンス・ジョンソン症候群、熱傷や化学外傷、類天疱瘡など様々な原因で失われた結果、角膜の透明性が損なわれ視力が低下した状態である「角膜上皮幹細胞疲弊症」に対する培養口腔粘膜上皮移植による治療が先進医療として実施されています。

1. の回答の再掲になりますが、図1の中で RPE 不全症の各疾患と対象となる症例の関係を図示して

おり、対象としてはパーキンソン病や角膜上皮幹細胞疲弊症のように個々の原因ではなく RPE 不全症（RPE の機能不全）という横断的な疾患概念が妥当であると考えます。

（追加照会）

３－２．１の回答で添付いただいた図によると、「本年度より厚生労働省難治性疾患政策研究事業の班会議にて、RPE 不全症に関するガイドラインを作成予定」とあるが、これは RPE 不全症の病態生理や治療法、それらの層別化など、本先生医療申請の対象者、評価指標などが未だ医科学的に確定しないことを示唆すると考えられ、回答5の2で照会したとおり、RPE 不全症の疾患概念が曖昧なのではないかと考えるが、いかがか。

RPE 不全症の疾患概念について多くの専門家が賛同していることは先の要望のとおりで、明確に定義できる状態をさすことは共通認識となっています。これまでそれぞれの原因別の疾患として分類されておりましたが、原因の病態生理の相違に関わらず RPE 萎縮に至った状態は同じであり、RPE 萎縮に対しての治療法がなかったために RPE 不全症の疾患概念は新規ではあるものの、定義可能であると考えております。本申請の審査如何に関わらず、再生医療の適応等を含めたガイドラインを班会議にて作成予定です。

（追加照会）

３－３．角膜上皮幹細胞疲弊症では、幹細胞の果たすべき機能は明確であり、作用機序も理解できるものではあるが、本申請は幹細胞ではないこともあり、同列に論じることはできないと考えるが、いかがか。

ご指摘をいただきありがとうございます。追加照会 2-3 の回答にてお示ししましたように、移植する RPE 細胞は RPE 萎縮に至った網膜において RPE 細胞の機能を補完していると考えられますので、移植による機能再生という作用機序は同列に論じることができると考えます。

４．有効性評価として閾値設定されている値が5%とされているが、先行研究で全例について効果が認められたのであれば、5%は低いのではないか。もう少し高い閾値を設定するべきと考えるがいかがか。

「24 週相対効果の有効率の 95%信頼区間の下限が 5%より大きいときに、本治療法の有効性が確認されたとする。」としているのは、異常領域面積の測定によるばらつきにより有効例の偶然による誤判定（無治療の領域で効果ありと判定される）が 5%程度（20 例に 1 例の割合）存在すると想定してのことであり、本試験でも基本的に全例で有効性が確認されるものと考えております。

５．主要評価項目が、RPE 異常領域面積の減少と定義されており、視機能や QOL の改善については副次評価項目として位置づけられているが、今後保険収載を目指すのであれば、主要評価項目では患者メリットがないと思慮する。一つのアイデアとして、主要評価項目と副次評価項目を入れ替えるこ

とも考えられるがいかがか。

RPE 細胞は網膜外層に存在する色素上皮細胞であり、視覚を司る網膜視細胞の機能維持等、網膜の恒常性維持における重要な役割を担っており、視機能維持に必須の細胞です。 RPE 細胞に発現する遺伝子異常や、酸化ストレス及び老廃物の異常蓄積等の加齢に伴う病的変化が原因となり、RPE 細胞が機能不全を起こして変性し、二次的に視細胞が障害される網膜変性疾患群を RPE 不全症と呼んでおり、網膜色素変性や加齢黄斑変性が代表的な疾患です。進行すると重度の視力低下や網膜感度低下をきたし、失明に至る場合もあります。網膜色素変性において、RPE 異常領域と視野障害の範囲は強く相関し、さらに視野障害は網膜上の RPE 異常領域に対応することが報告されております。萎縮型加齢黄斑変性でも、RPE の地図状萎縮（GA）領域の拡大が視機能低下と関連していることが示されています。これらのことから、RPE 不全症の自然経過においては、RPE 異常が視機能障害に寄与していると考えられます。我々は過去に滲出型加齢黄斑変性に対して、自家 iPS 細胞由来 RPE シート移植の臨床研究（UMIN000011929）として 2014 年に移植を1例に行いました。移植後 4 年間の観察で治療眼の視力は維持されており、さらには OCT を用いた網膜構造の詳細な検討では、移植された RPE シート上で視細胞層が維持されることが確認され、視機能への有効性を示唆する所見が得られたと考えています。さらに移植 10 年後の経過観察において、RPE 異常領域では必ず無くなるはずの視細胞が RPE 細胞シート移植により 10 年間残り、また視機能も維持したことは、移植以外では考えられない維持効果を示していると考えております。先進医療では剤型が凝集紐になりますが、凝集紐は移植後に生着して単層のシート状に広がりますので 1 例目の細胞シートと同様に視細胞を守ると考えられます。

SYFOVRE™ （Apellis） および IZERVAY™(アステラス製薬） は、本 RPE 細胞移植と同じく RPE 不全症である加齢黄斑変性に伴う GA に対する新規の医薬品で、補体経路の阻害により RPE 萎縮の進行を抑制することが期待されております。これら医薬品の P3 試験では RPE 萎縮面積がプライマリーエンドポイントに設定されました。このうち SYFOVRE™ の P3 試験では、治療 1 年後にプラセボ群と比較して有意な萎縮面積拡大の抑制が示され、プライマリーエンドポイントを達成しました。治療 2 年後には、複数の評価方法で視機能障害の進行抑制に対する有効性について解析が行われ、マイクロペリメトリー（微小視野計）を用いて測定した RPE 萎縮領域辺縁部の網膜感度でのみ進行抑制が示されています。

これらのように RPE 不全症に対する治療は、疾患により進行する RPE 異常の進行抑制または改善を目指すもので、長期的には患者の視機能維持に有効であることは確からしいと考えられます。しかし、期待される視機能への効果は基本的には進行抑制であり、有効性を確認するためには長期間の試験が必要となることが予想されるために、専門家の間でも直接の治療ターゲットとなる RPE の解剖学的評価をエンドポイントとすることのコンセンサスが得られつつあります。

以上のことから、今後保険収載を目指す上でも、現在設定している主要評価項目の妥当性は説明できると考えております。

（追加照会）

５－２.「専門家の間でも直接の治療ターゲットとなる RPE の解剖学的評価をエンドポイントとすることのコンセンサスが得られつつあります」と記載されているが、 ①成書・文献などの根拠を示されたい。 ②「得られつつある」とあるので、まだコンセンサスに至っていない、と認識したが、齟齬はないか。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4（2025 年 3 月 31 日提出）の照会1でも記載の通り、先行研究(凝集紐移植 3 例)において、RPE 異常領域に移植 RPE 細胞が生着することにより、全例で RPE 異常領域面積の減少が確認され、RPE 細胞が再建されたことで 3 例のうち 2 例で視機能の維持が確認されています。疾患による視機能低下の進行が緩徐であるため、移植による視機能の維持、回復に対する統計的な有意差を検出するためには長期間の観察が必要になります。加えて、視機能の維持、回復に対する効果は、対象とする症例における残存する視細胞の機能障害の程度に左右されること、また QOL での評価は、患者の主観に大きく依存するため、評価のばらつきが大きくなる可能性があることから、統計的な有意差を出すためには多くの症例数が必要となりますので現実的な試験の実施が困難となります。

前述の理由から、定量評価が可能な異常領域面積の減少を主要評価項目として移植の成否を確認し、視機能の評価は副次評価項目としたいと考えます。

RPE の解剖学的評価をエンドポイントとすることについて、眼科領域における臨床エンドポイントについて論じた文献*において、以下の内容が述べられています。

この内容に沿った形で、照会 5 の回答で述べた 2 製品は RPE 萎縮面積をプライマリーエンドポイントとして P3 試験を実施し、承認を取得しています。

- 代替エンドポイントは臨床的ベネフィットを予測或いは相関させることができる必要があり、眼科においては、代替エンドポイントが視機能喪失と強く相関している必要があることを意味する。
- 規制当局が代替エンドポイントを認めている例として、地図状萎縮（GA）がある。GA の進行は、視力（Visual Acuity）では十分に反映されないため、VA は明らかにピボタル試験のエンドポイントとしては不十分であり、構造的エンドポイントは VA よりも疾患の進行をより適切に予測しうる。
- 光受容体喪失と視覚機能の間には確立された関連性があるため、光受容体喪失の予防は臨床的に意義のあるエンドポイントであると考えられる。

一方で、臨床評価方法に関するガイドラインといった形で明示された成書・文献は確認できていないことから、コンセンサスが「得られつつある」という表現を致しました。

*Endpoints for clinical trials in ophthalmology. Schmetterer L, Scholl H, Garhöfer G, Janeschitz-Kriegl L, Corvi F, Sadda SR, Medeiros FA. Prog Retin Eye Res. 2023 Nov;97:101160. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101160. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36599784

6. 先行研究で移植した細胞と、今回の先進医療で使用する iPS 細胞株が同一である必要がある。また、原材料や分化誘導工程が異なっており、同一性がないように見受けられる。先行研究とは異なる研究ではないか。

先行研究(凝集紐移植 3 例)と今回の先進医療について、概要書に記載の通り、iPS 細胞株、原材料、分化誘導工程は同一です。

また、分化誘導工程以外の製造工程および品質管理規格も同一です。

【追加照会】

６－２. 先行 3 例と本申請の特定細胞加工物概要書、標準書の評価が必要と考えるので、お示しされたい。

先行研究(3例)と同一ですが、先行研究の特定細胞加工物概要書と標準書を提出致します。

（追加照会）

６－３. 通知にて iPS 細胞由来特定細胞加工物では、癌関連遺伝子についての検討が求められているところ、記載いただいた品質規格に無いので、追加いただきたい。 また、変異あるいは核型構造異常が認められない特定細胞加工物のみが投与されるように、計画などを含めて修正されたい。今までにも、再生医療等安全性確保法下で実施され、癌関連遺伝子に遺伝子変異がみいだされ、臨床臨床研究が打ち切りになった iPS 細胞由来特定細胞加工物に関し、我が国から論文報告がされた例があり、ご留意いただきたい。

凝集紐は、製造（封入）後 24 時間以内に投与する必要があるので、癌関連遺伝子の評価は凝集紐の品質規格とはせずに RPE 細胞懸濁液の作製時に評価を行っています。

癌関連遺伝子を含む造腫瘍性の検討として、RPE 細胞懸濁液を検体として以下の評価を実施し、安全性を確認しております。

1）癌関連遺伝子の評価

①分化誘導した RPE 細胞を用いて、長期培養（9 継代）後のSNP Array 解析を実施しましたが、癌関連遺伝子も含め、新規のCNVは検出されませんでした。

②ゲノム解析により、RPE 細胞の遺伝子に造腫瘍等のリスクを増大させる変異が発生していないことを確認しました。

2）未分化 iPS 細胞の評価

RPE 細胞ストックにおいて、定量リアルタイム PCR により未分化 iPS 細胞マーカーである Lin28 の残存検出試験を行い、測定の結果 Lin28 は検出されませんでした。

3）造腫瘍性試験の評価

本 RPE 細胞を NOG マウス皮下およびヌードラット網膜下へ移植し、NOG マウスでは最長 71 週、ヌードラットでは最長79週の観察を行い腫瘍形成が無いことを確認しました。

7. 費用の内訳及びその妥当性について示されたい。

また、RPE 細胞凝集紐が1本でも4本でも費用が同じように見受けられるが、その認識で正しいか。もし費用が同じなのであれば、患者は4本移植した方が効果がありそうに感じ、対象患者は4本の移植を希望するのではないか。紐の本数について、どのような患者に対して何本移植する、という基準を示されたい。また、その内容を患者説明文書にも盛り込むべきではないか。なお、実際に移植する予定の紐の数と、移植した紐の数は研究対象者に伝えるべきではないか。

また、RPE 細胞凝集紐の原料としての RPE 細胞は、複数被験者のために製造されていると推定される。積み上げた費用は、複数被験者に用いられる1ロットの製造費用ではないか。

＜費用の内訳と妥当性について＞

先進医療にかかる費用 12,130,270 円の内、ヒト（同種）iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐にかかる費用は 10,078,918 円です。ヒト（同種）iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐にかかる費用の内、約 2 割は製造に使用する当院細胞培養加工施設の設備の償却費、管理費及びエネルギー費、残りの約 8 割は細胞培養加工施設の管理・運用および細胞製造をする株式会社 VC Cell Therapy への委託費になります。株式会社 VC Cell Therapy からは、委託費用の内訳は細胞製造に係る企業機密に当たる情報であり開示することはできない、との回答を受けています。厳格な製造管理、品質管理が求められる細胞培養を伴う製造プロセスであることを考慮すると、社会通念上相当な額であると認識しております。

＜移植する紐の本数について＞

RPE 細胞凝集紐の移植手術は次の通りです。経毛様体扁平部硝子体切除術を実施し、続いて後部硝子体剥離を行う。その後、38G 網膜下投与カニューレを使用して、Opti-MEM を注入することにより、移植予定部位に人工網膜剥離（網膜ブレブ）を慎重に生成する。引き続き、移植用の 31G カニューレが挿入できるように、緩やかに円を描くように注入口を少し広げる。31G カニューレの挿入部位の反対側の網膜ブレブの基底部近くにドレナージ用の穿刺穴を作成する。31G カニューレを使用して、媒体に充填された RPE 細胞凝集紐を網膜ブレブに静かに注入する。

上述の移植手術において、移植する RPE 細胞凝集紐の本数については、2乳頭大の面積の RPE 異常領域あたり最大2本相当量、1眼球あたり合計で最大4本相当量までという基準を設けています。移植手術に先立ち、RPE 異常領域及び病変部位の状態により、移植適合領域及び最大投与予定本数を決めておきますが、合併症のリスクを避ける観点から、術中の人工網膜剥離が可能な範囲（移植可能範囲）に応じて投与する本数を減らす場合があります。

上述の通り、移植する RPE 細胞凝集紐の本数は、患者毎の RPE 異常領域の面積及び術中の人工網膜剥離が可能な範囲（移植可能範囲）に応じて変動するため、一律の基準を設定することは本治療に適しません。

2乳頭大の面積の RPE 異常領域あたり最大2本相当量、1眼球あたり合計で最大4本相当量までという規定を設けていること、移植手術に先立ち、RPE 異常領域及び病変部位の状態により、移植適合領域及び最大投与予定本数を決めておきますが、合併症のリスクを避ける観点から、術中の人工網膜剥離が可能な範囲（移植可能範囲）に応じて投与する本数を減らす場合があることを、患者さんにとって理解

しやすい表現に直し、同意説明文書「14.費用について」に以下の通り記載致します（赤字が追記箇所）。また、術後に、研究対象者の希望に応じて、実際に移植した紐の数を伝えるように致します。

＊ 先進医療に係る費用 :12,130,270 円

＊ RPE 細胞凝集紐は、最大4本まで移植します。移植場所や移植本数は、RPE 細胞に異常がみられる部位の範囲及び状態に応じて、移植手術前にあらかじめ決めておきます。しかしながら、手術の際に予定していた RPE 細胞凝集紐を移植するだけの十分なスペースを網膜下に作成することができない可能性があり、合併症（移植した RPE 細胞の硝子体内への漏出による網膜前膜の形成など）のリスクを避けるために、移植本数を減らす場合があります。

＊ RPE 細胞凝集紐の移植本数によって費用が変わることはありません。

＜製造費用について＞

ヒト（同種）iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐にかかる費用 10,078,918 円は 1 ロットの製造費用です。1 ロットの製造で 1 症例分（最大 4 本相当量）より多い RPE 細胞凝集紐を製造することができます。一方、現在得られている RPE 細胞凝集紐の安定性試験データに基づき担保できる使用期限は、製造完了後 24 時間です。上記の状況から、1 症例の移植に対して 1 ロットの製造費用を計上しています。

（追加照会）

7－2. 8 割の VC Cell Therapy への委託費について「企業機密」と記載いただいているが、先進医療が目指している保険収載においては、保険点数（費用）についても検討されるものと思慮するため、それを見据えて委託費の内訳について記載いただきたい。 また、アイセンターの設備の償却費は何年何症例で計算されているか。

【VC Cell Therapy への委託費の内訳については、後日、別途ご回答いたします。】

施設に係る部分については、アイセンター全体の減価償却費をもとに、アイセンター内の細胞加工施設の面積及び紐製造用に施設を使用する期間に応じて按分し算出しています。施設内の機器に係る部分については、償却期間（5 年）及び紐製造用に施設を使用する期間に応じて按分し算出しています。

（追加照会）

7－3.「ヒト（同種）iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐にかかる費用 10,078,918 円は 1 ロットの製造費用です。1 ロットの製造で 1 症例分（最大 4 本相当量）より多い RPE 細胞凝集紐を製造することができます。一方、現在得られている RPE 細胞凝集紐の安定性試験データに基づき担保できる使用期限は、製造完了後 24 時間です。上記の状況から、1 症例の移植に対して 1 ロットの製造費用を計上しています。」とありますが、本回答が正しいのか否か、特定細胞加工物概要書、製品標準書にて確認させていただきたいと考えているので、提供いただきたい。

特定細胞加工物概要書及び製品標準書を提出いたします。

8.「立会人」及び「協力者」とは患者にとってどのような関係性の者を想定しているか。法的な位置付けも含めて示されたい。

GCP 省令及びガイダンス（https://www.pmda.go.jp/files/000266246.pdf）を参照とし、本臨床研究での想定は以下の通りです。

立会人： 同意説明が適切に行われたことを第三者の立場で確認し、証明する任意項目です。同意説明の場に同席し、説明内容や患者さんの理解度、患者さんが自由な意思に基づいて同意していることを確認することを想定しています。被験者となりうる方が信頼をおける方（家族、友人、ソーシャルワーカー等）が望ましいと考えますが、第三者的な立場を取れる人（すなわち、臨床試験に関して説明する側の立場である研究責任医師、研究分担医師及び研究協力者を除く）であれば、医療機関の事務職員であってもよいと考えております。

協力者： 担当医師の説明を補足する役割を担う説明補助者の任意項目です。移植に関する詳細な説明など、担当医師の説明を補足する必要がある場合に、臨床研究コーディネーターや専門知識を有する医師等が協力者として同席することを想定しています。必ずしも署名が必要となる状況を想定しているものではなく、説明補助者として設定しております。

（追加照会）

8－2. 立会人について、医療機関の事務職員であってもよいと考えているとのことだが、同意説明が適切に行われたことを第三者の立場で確認し、証明するという目的を考えた場合、同一機関の職員で、かつ上下関係もしくは立場の強弱があるような者が、説明の内容が適当ではない場合に、第三者の立場として公平に意見をできるとは思い難いと考えるが、いかがか。

患者さんにとって、必ずしも家族、友人、ソーシャルワーカー等が同席できない場合もあり、職員を希望される可能性もあると思われ、予備的な意味合いもあり医療機関の事務職員も記載しましたが、ご指摘をふまえ、必要であれば削除いたします。

（追加照会）

8－3.「協力者」は研究者サイドで研究に協力する（説明を補足する）人のことであれば、その人の署名が独自に必要な理由はない（説明者である担当医師の署名で十分）と考える。研究計画書などにも「協力者」に関する記述はなく、すなわち実際の運用が定められていないので、運用の混乱を避けるためにも、「協力者」の欄は削除しても良いのではないか。

ご指摘ありがとうございます。それでは「協力者」の欄は削除いたします。

（追加照会）

8－4. 立会人、協力者について、どのような立場の者か、またそれらの方々が関与する可能性について患者説明文書に説明が記載されていない。説明文書内に適切に記載していただきたい。

ご指摘頂きありがとうございます。上述の通り、「協力者」に関しては削除いたします。「立会人」に関しては説明文書「はじめに」に以下の説明を補足し、同意書には立会人の署名枠に（おられる場合）という記載を行います。

立会人がおられる場合は、立会人にもご署名いただきます。

＊「立会人」とはあなたが説明文書を読むことができない場合に、同意説明の場に同席され、説明内容に関して、あなたの理解度や、あなたが自由な意思に基づいて同意していることを確認される方のことです。　あなたが信頼をおく方（ご家族、ご友人、ソーシャルワーカーの方など）を想定しております。

9. 患者説明文書における補償の記載について、やや曖昧に感じられる。本研究では「視機能の回復や維持が困難となり、悪化する可能性」があることや「結果として、移植前より見えにくくなる可能性」があることについて、健康被害の定義に含まれないことを明示するべきではないか。

再生医療等臨床研究における健康被害補償に関するガイドライン（https://www.jsrm.jp/cms/uploads/2014/10/20141005.pdf）を参照とし、ご指摘の点をふまえ、患者同意文書「15.あなたの健康に被害が生じた場合」欄に例として追記します。以下改定案です。（赤字が追記箇所）

研究期間中の研究行為に起因して健康被害が発生した場合に、再生医療等臨床研究保険により補償（補償金、医療費、医療手当）を受けることができます。重い健康被害（後遺障害１級・２級、死亡）が生じた場合には、補償金の給付を受けることができます。入院治療を要する程度の場合には医療費（自己負担分）、医療手当をお支払いします。なお、他の手術同様、視機能の回復や維持が困難となり、結果として、移植前より見えにくくなる可能性は否定できません。こういった「再生医療などの治療でなくとも起きうる事故原因によるもの」や「効果が出なかった」とされた場合については健康被害とみなされません。詳細につきましては、担当医師にお尋ねください。

（追加照会）

９－２. 「他の手術同様」とありますが、具体的にはどのような手術を想定されているか。もし想定する手術がない場合には、適切な表現に修正いただきたい。

ご指摘をいただきありがとうございます。特定の手術を想定しているのではなく、医療行為全般において、治療によっても予期された通りの効果が得られず、原疾患による症状の進行が止められなかった場合と同様であるとの説明を意図しておりますので、以下のように記載を修正いたしました。

なお、研究行為の結果、「6.予期される利益」の通りの効果が得られず、視機能の回復や維持が困難となり、結果として、移植前より見えにくくなる可能性は否定できません。こういった「再生医療などの治療でなくとも起きうる事故原因によるもの」や「効果が出なかった」とされた場合については健康被害とみなされません。詳細につきましては、担当医師にお尋ねください。

10. 患者説明文書が、視力の低い方に対して読みやすいもの、理解しやすいものとなるよう工夫していただきたい。

視力の低い方が広く一般的に使用されているスマートフォンやタブレットによる同意説明文書読み上げ等の音声サポートにより、視力の低い方の理解を補助いたします。

（追加照会）

10－2. スマートフォンやタブレットによる同意文書読み上げ等の音声サポートについても、特定認定再生医療等委員会で再審査していただきたい。

現時点では同意取得の折、丁寧に個々の症例に対して説明を行う予定であり、十分対応が可能と考えますが、患者さんによっては日常的にご自身で活用されている音声サポート等を利用されている方がいらっしゃいますので、上記の回答とさせていただきました。本研究の仕組みとして研究者側から音声サポートを提供するわけではありません。誤解を招く回答となり申し訳ございません。

11. 同意説明文書において、対象となる患者の状態（どのような病態の患者を対象とするのか）について明記するとともに、その状態（病態）を改善するためにどのような治療を行うかを具体的に記述してほしい。

対象となる患者の状態は説明文書「3.網膜色素上皮(RPE)不全症について」、どのような治療を行うかは説明文書「4.臨床研究の内容と方法」に記載が分かれており、わかりにくかったかと存じますので、説明文書「2.研究の目的」にそれらをまとめた記述を追記いたします。

2.研究の目的（p.4 赤字部分を追記）

そこで、今回の研究では、この治療を次の段階に進めるために、網膜色素上皮(RPE)不全症の患者さんを対象として、細胞を移植することで、どのような状態の患者さんに RPE 細胞移植の効果があるのかを調べていくことを主な目的としています。

RPE 細胞の遺伝子に異常があったり、近視がとても強かったり、加齢によるストレス、または炎症が起きたりすることで RPE 細胞が働かなくなり、続いて、RPE 細胞に保護されなくなった視細胞も働かなくなるために、視力や視野などの視機能が低下している RPE 不全症の患者さんに対して、働きの失われた RPE 細胞の代わりに iPS 細胞から作製した RPE 細胞を移植する手術によって、RPE 細胞の働きを修復させることで、視機能を維持・回復させることができる可能性があります。

（追加照会）

11－2. 追記部分が非常にわかりにくいと感じた。RPE 不全症にこだわるあまり、被験者に混乱を生じる懸念がある。疾患を絞り込み、わかりやすく説明できるような文書を作成するのが良いのではないか。このままだと研究計画全体に齟齬が生じる懸念がある。

また、「RPE 細胞を移植することによって RPE 細胞の働きを修復させる」という記載について、機序が記載されていないため理解しがたい文章であると感じる。修正されたい。

ご指摘をいただきありがとうございます。既出の記述をつなげたために長文で分かりにくい文章になっておりましたので、追記部分について以下のように RPE 不全症の説明と RPE 細胞移植の説明を分けて記載し、機序についての説明を追記しました。

RPE 不全症では、RPE 細胞の遺伝子に異常があったり、近視がとても強かったり、加齢によるストレス、または炎症が起きたりすることの結果、RPE 細胞がなくなり、続いて、RPE 細胞に保護されなくなった視細胞も働かなくなるために、視力や視野などの視機能の低下が進行します。

こうした RPE 不全症の患者さんに対して、失われた RPE 細胞の代わりに iPS 細胞から作製した RPE 細胞を移植する手術によって、失われた RPE 細胞の働きを移植された RPE 細胞が補うことで、残存する視細胞が維持され、視機能を維持・回復させることができる可能性があります。

12. ロードマップによると先進医療として実施し薬事承認を目指すことが示されているが、先進医療を実施後に薬事承認を求める際に本技術は特許第 6518878 号に係る特許侵害に当たらないのか（参考：https://safe.menlosecurity.com/doc/docview/viewer/docN06BE98696A53d3dc41563a9025d97580b6466106f9657fda9a62f295dd6fb5c80425f18b0cd5）。もし当たらないのであれば、それを証明する書類等を示されたい。

他家 iPS 細胞由来 RPE 細胞の製造においては、当該特許を使用しない製造工程を採用しているため、当該特許の侵害には当たらないと、株式会社 VC Cell Therapy より回答を受けています。

（追加照会）

12－2.「当該特許を使用しない製造工程を採用していれば当該特許の侵害には当たらない」というのは、十分条件では無い。株式会社 VCCT の認識は適切でないため、再検討していただきたい。

※なお、本先進医療技術評価部会において先進医療 B として適であると判断されたとしても、知財紛争に関し、本部会による承認を与えるものではない。

当該特許を使用しない製造工程を採用しているため、VCCT より提供された弁護士の見解書の通り当該特許の侵害には当たらないことを確認しています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答８

先進医療技術名： 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

2025 年８月６日

所属・氏名： 神戸市立神戸アイセンター病院　栗本康夫

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

【実施計画書について】

１．予定している適応症に関し、「RPE 不全症に含まれる網膜変性疾患（遺伝性網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性）」と修正されていますが、RPE 不全症との疾患概念が未だ確立されていない状況にあっては認めがたいところです。「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究班（研究代表者 近藤峰生） 網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン作成ワーキンググループ」より、「網膜ジストロフィーの原因となる主な遺伝子」（https://www.jrvs.jp/guideline/jrvs_announce202305.pdf）との資料が公開されており、指定難病についてすべてのサブ疾患について対応が明示されております。遺伝性網膜ジストロフィーは、指定難病として代替記載可能ですので、ご検討ください。

対象疾患に関連する「RPE 不全症」の記載は削除します。予定している適応症に関して、ご提案頂きました通り、遺伝性網膜ジストロフィーを指定難病（網膜色素変性、黄斑ジストロフィー）の記載に置き換えます。

具体的には、以下のように記載を修正します。下記以外の該当箇所も合わせて修正します。

実施計画書の変更例：

項目	変更前	変更後
試験の標題	網膜色素上皮（RPE）不全症に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療	網膜変性疾患に対する同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐移植に関する先進医療
予定している適応症	RPE 不全症に含まれる網膜変性疾患（遺伝性網膜ジストロフィー、加齢黄斑変性）	網膜変性疾患（網膜色素変性、黄斑ジストロフィー、加齢黄斑変性）
目的	RPE 異常を来した遺伝性網膜ジストロフィー（*CYP4V2* 遺伝子変異によるクリスタリン網膜症、*RPE65*、*RDH5*、*MERTK*、*CHM* 遺伝子変異による網膜色素変性、*BEST1* 遺伝子変異によるベスト病、*ABCA4* 遺伝子変異によるスターガルト病）、加齢黄斑変性を対象に、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	*CYP4V2*、 *RPE65*、*MERTK*、*CHM*、*RDH5* 遺伝子変異による網膜色素変性、 *ABCA4* 、*BEST1* 遺伝子変異による黄斑ジストロフィー、加齢黄斑変性を対象に、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。

	紐移植を行い、安全性および有効性を検証する。	
対象疾患、主な選択基準	－RPE 不全症に該当する網膜変性疾患と診断されている。 ※遺伝性網膜ジストロフィー（*CYP4V2* 遺伝子変異によるクリスタリン網膜症、*RPE65*、*RDH5*、*MERTK*、*CHM* 遺伝子変異による網膜色素変性、*BEST1* 遺伝子変異によるベスト病、*ABCA4* 遺伝子変異によるスターガルト病：遺伝学的検査により原因遺伝子が確認されているもの。病的バリアントの判定は遺伝専門家による会議で行う。）、加齢黄斑変性	－ 網膜変性疾患と診断されている。 ※*CYP4V2*、 *RPE65*、*MERTK*、*CHM*、*RDH5* 遺伝子変異による網膜色素変性、 *ABCA4* 、*BEST1* 遺伝子変異による黄斑ジストロフィー（遺伝学的検査により原因遺伝子が確認されているもの。病的バリアントの判定は遺伝専門家による会議で行う。）、加齢黄斑変性

2. RPE65 遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーに関しては、国内又は海外で承認された有効な治療法があります。倫理的な観点から、RPE65 遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーを研究参加者とすることの適切性はいかがでしょうか。特定認定再生医療等委員会にて議論されていないのであれば、改訂ヘルシンキ宣言も考慮に入れて、対象とすべきか、再検討の必要があります。

ご指摘の治療法はルクスターナ®注かと存じますが、ルクスターナ®注が適応となる患者は本研究の対象とならないことは、実施計画書 4.2.2 に記載の通りです。

遺伝性網膜ジストロフィーのうち、*RPE65* 遺伝子異常を原因としたタンパク欠失型の病態によるものに対しては、より根治的な欠損タンパクを補充する目的での遺伝子治療が 2017 年に FDA 承認を受けており、その有効性が報告されています。本邦でも 2023 年に両アレル性 *RPE65* 遺伝子の変異による遺伝性網膜ジストロフィーの患者に対する遺伝子補充療法として、ルクスターナ®注（一般名：ボレチゲン ネパルボベク）が薬事承認されましたが、添付文書にも記載の通り、「適切な検査により十分な生存網膜細胞を有することが確認された患者に投与すること」と記されております。すなわち、遺伝子治療の対象となる十分な網膜色素上皮細胞及び視細胞を有している早期の段階でなければ効果が得られません。従い、視細胞が残存しているにも関わらず、すでに網膜色素上皮細胞が変性・消失をきたした進行症例の場合、遺伝子の導入対象の細胞が消失しているため遺伝子治療を実施しても残存する視細胞の維持及び機能回復は期待できません。網膜色素上皮細胞及び視細胞が十分残存しルクスターナ®注において充分効果が期待される患者は本研究では除外します。視細胞の残存を認めるが RPE 細胞が変性・脱落している進行症例の場合はルクスターナ®注では効果が期待されず、本治療の対象となる可能性があります。

上記の内容は、同意説明文書でも記載をしており、本研究参加への同意取得の折、その時点での患者の網膜の状態とそれを踏まえての遺伝子治療及び本研究への参加について、わかりやすく説明をし、患者が理解さたことを確認したうえで、患者本人の自由意志から選択いただきます。

3. CYP4V2/RPE65/MERTK/CHM/ABCA4 の各遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーに関しては、少なくとも遺伝子治療治験が行われています。倫理的な観点から、これら遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーを研究参加者とすることの適切性はいかがでしょうか。特定認定再生医療等委員会にて議論されていないのであれば、対象とすべきではありません。参加者に将来的な適切な医療の提供機会の逸失する可能性について、非倫理性の観点での議論も十分に行われるべきです。

CYP4V2/RPE65/MERTK/CHM/ABCA4 の各遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーに関して、現在、海外で治験が実施されていること、将来的に国内への導入の可能性もあり得ることを同意説明文書に追記し、患者に選択の機会を提供できるよう配慮します。

CYP4V2/RPE65/MERTK/CHM/ABCA4 の各遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーに関して、現在海外で治験が実施されていることから、将来的に国内への導入の可能性もあり得ますが、既に国内で薬事承認されている *RPE65* を除く、4 つの遺伝子異常に対する遺伝子治療の開発で現在進行中のものは *ABCA4* のみであり、他のものはすでに開発が止まっていることから、治験の再開及び日本国内への導入は限定的と考えることも可能です。加えて、照会事項2の *RPE65* 遺伝子異常による遺伝性網膜ジストロフィーに対する遺伝子治療と同様、治療の対象となる充分な網膜色素上皮細胞及び視細胞が残存する早期症例でないと十分な治療効果は期待されず、すでにこれらの細胞が変性をきたした進行症例では遺伝子治療の効果は期待されません。従い、本研究では、これらの対象疾患のうち、網膜色素上皮細胞が変性・脱落を広範囲に認めながらも網膜色素上皮細胞の移植により残存する視細胞の保護と機能維持が期待される症例を症例検討会にて適切に選定します。また、同意説明文書の「現在の治療法について」の記載の通り、現在保険適用となっているルクスターナ®注の治療対象のことを説明し、患者に選択の機会を提供できるよう配慮します。–

4. 遺伝性網膜ジストロフィーと加齢黄斑変性が、本申請の適応症とされています。投与される特定細胞加工物に期待される機能が不明です。これは、特定細胞加工物の品質規格が十分に検討されていないため、有効性を支える品質項目・規格と対象疾患の病理病態・治療介入作用点の連結が不十分で、科学的合理性を満たしていると言えないと考えます。特定認定再生医療等委員会でこの論点について十分な議論がなされているのであれば、ご提示ください。

品質規格の項目については、回答書7の追加照会2－3で回答した通りですが、これらの規格項目は、同種 iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標(薬食機参発 0912 第 2 号 平成 26 年 9 月 12 日)に照らし合わせましても、RPE 細胞としての品質試験項目は充足していると考えます。

疾患の進行初期においては、疾患ごとに RPE 細胞の萎縮程度や原因遺伝子により障害される RPE 細胞の機能は異なりますが、疾患が進行した段階では、疾患によらず RPE 細胞それ自体が委縮して RPE の機能がすべて失われ機能不全に至り、視細胞が2次的に必ず消失してしまいます。本治療は、RPE 細胞が消失してしまった RPE 異常領域に iPS 細胞由来 RPE 細胞を移植し、消失した RPE 細胞を本来の機能をすべて有した RPE 細胞に置き換えることにより、RPE の再建および機能回復を図ります。

5. RPE 不全症という疾患概念が将来的に認められたとしても、本申請に用いられる iPS 細胞由来 RPE 細胞紐がどのような機序で病態を修復/治療するのかが不明です。「不全」に質的異常が含まれるなら、endpoint の再考が必要です。

本治療の対象は、疾患が進行し RPE 細胞が委縮して、RPE 細胞が消失してしまった段階になりますので、質的異常は含まれません。物理的に消失しているかどうかが問題ですので、再建するというエンドポイントを設定しています。

6. 治験の名称について、クリスタリン網膜症から RPE 不全症に変更されていますが、上記理由により変更を求めます。なお、先進医療技術評価部会での審議内容は、適用法令が異なることから薬機法下での規制において、全てが根拠として用いうるできるわけではないこともご留意ください。

治験の内容は先進医療の結果を踏まえて設定することから“治験”とだけの記載に修正します。

【特定細胞加工物概要書・標準書について】

7. VCCT 社に関し、その役割に関する記載がありません。特定細胞加工物概要書・標準書における記載部位についてご教授ください。

ご指摘ありがとうございます。特定細胞加工物の細胞培養加工施設は神戸アイセンター病院 fRR であり、VCCT 社は、その細胞培養加工施設の管理・運用および細胞製造を担います。

VCCT 社の役割については、実施計画書の別紙1 研究実施体制に、[細胞培養加工施設の管理・運用および細胞製造を担う]と記載しております。

また、概要書・標準書につきましては、課長通知において[委託の範囲]を記載することとなっているため、概要書は p18 に[製造委託の範囲]の欄を設け、範囲を記載しており、標準書につきましては委託する項目に[委託]の記載をしております(p11)。なお、標準書において記載漏れがございましたので、該当箇所に[委託]を追記いたしました(p9)。

8. 特定細胞加工物原料として、理化学研究所で製造した iPS 細胞由来 RPE 細胞を入手して、神戸アイセンターにて特定細胞加工物を製造することと理解しております。特定細胞加工物原料であっても、再生医療等法の趣旨から、適切に製造されていることが求められます。適切性についてご説明ください。なお、自動培養装置「まほろ」を使用するかしないかでの品質の同等性についてもお示しください。

原材料である理化学研究所で製造した iPS 細胞由来 RPE 細胞が適切に製造されているかについて、細胞懸濁液の特定細胞加工物標準書に従い、RPE 細胞が適切に製造されていることを確認しております。また、神戸アイセンター病院の加工施設への受け入れ検査手順書([KECfRR-E-S071_RPE 細胞ストック受け入れ検査手順書])に従い、受入試験として RPE 細胞が品質規格を満たしていることを確認しております。

受入試験では、RPE 関連遺伝子、純度、未分化 iPS 細胞マーカーの検出試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、HLA 検査の項目を確認しております。また受入試験項目には含まれていないが、RPE 細胞の生物活性として、貪食能およびサイトカイン分泌も確認しております。

まほろは、人の作業動作を基にプログラムして再現させているので、作業内容や使用器具は人と同じとなります。まほろを使用する工程は、RPE 細胞ストックの回復培養工程であり、解凍後の RPE 細胞の培

地交換作業を行います。培地交換時には工程管理として、細胞形態、生細胞率にて異常が無いことを確認しています。また、まほろ製造と人製造の品質の同等性については、以下の論文に記載しておりますのでご参照ください。

Motoki Terada, et al. Robotic cell processing facility for clinical research of retinal cell therapy. SLAS Technology Volume 28, Issue 6, December 2023, Pages 449-459.

9. 特定細胞加工物原料である iPS 細胞由来 RPE 細胞は、細胞懸濁液による先行研究で安全性を確認したとされる細胞とされています。であれば、特定細胞加工物原料の受け入れ基準として細胞懸濁液先行研究の品質規格を明示して下さい。なお、原料受け入れ規格については、がん関連遺伝子異常を有しない細胞として再生医療等評価部会で了承を受けていることから、細胞懸濁液先行研究の規格に過不足なく反映してください。

細胞懸濁液先行研究での RPE 細胞の品質規格は以下の通りです。

1） 生細胞率及び生細胞密度

2） RPE 関連遺伝子（RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1）

3） 純度（①免疫染色および色素の確認、②目的外細胞の確認）

4） 未分化 iPS 細胞マーカー

5） 細菌・真菌

6） マイコプラズマ

7） エンドトキシン

8） HLA 検査

また、品質試験（モニタリング項目）として以下の試験を実施しており、がん関連遺伝子異常を有していないことは、ゲノム解析にて確認しています。

・色調確認

・PEDF、VEGF 分泌量確認

・貪食能確認

・ゲノム解析

10.（公財）京都大学 iPS 細胞研究財団より、「iPS 細胞ストック「QHJI01s04 株」を使用した臨床研究に関するお知らせ（https://www.cira-foundation.or.jp/j/news/2025/01/14-001027.html）」がリリースされています。ここで、「水疱性角膜症に対する iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞を用いた臨床研究」で、第 1 例目の移植に用いた iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞にがん関連遺伝子に変異が見つか

り、臨床研究が中止されています。特定細胞加工物原料の原料細胞である iPS 細胞ストックは「QHJI01s04 株」でしょうか。iPS 細胞株の出荷段階での試験では、がん関連遺伝子データベースに掲載されている遺伝子変異は検出されていなかったとのことです。このような事例もあることから、少なくとも特定細胞加工物原料である iPS 細胞由来 RPE 細胞についても、がん関連遺伝子の探索は不可欠です。

使用する iPS 細胞ストックは、QHJI01s04 株になります。

照会にご記載の通り、CiRA_F の全ての出荷株については、EP300 を含むがん関連遺伝子データベースに掲載されている遺伝子変異は全ゲノム解析で検出されていません。また、本研究における特定細胞加工物原料である iPS 細胞由来 RPE 細胞（RPE 細胞ストック）の品質試験において、当該遺伝子変異は確認されておらず造腫瘍試験においても異常は確認されていません。

以上