

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。） 対象患者の年齢、ADL などに関する照会事項に対しては適正に回答されている。適応症に関するあいまいな点も修正された。安全性・有効性評価、という試験の目的であるが、有効性に関しては自覚症状ではなく画像診断の値を用いることに関して適正な説明がなされた。また、自覚症状が改善しない可能性について説明同意文章に明記されている。		

【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。 一方、事前照会に丁寧に回答いただいているところではありますが、対象疾患の選定に関し、先行研究の結果が得られていないより軽症な疾患に対し、「先進医療」として当該技術を実施できる必然性には疑義が残ります。また、先進医療は臨床試験として実施するため、一部の疾患における少数例での検討結果を得て（解析は中途ではなされない以上、どのように結果を得るのか定かではありません）、次の試験段階に進めようとする計画についても同意が困難です。このため、医療技術の有用性等については現時点では、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。） 「先進医療」として対象疾患をより軽症な領域に広げたいのであれば、より軽症な疾患に対し研究を実施した先行事例をもとに適切性を説明いただきたいと思います。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は、疾患選定の視点からは可能と考えます。		

【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。）

全体として丁寧に説明されていると考えますが、分かりやすさと情報の正確さのバランスにおいて、これまでの先行研究の内容及び結果の説明がわかりにくいように感じます。どのような疾患に対してどのような形で RPE 細胞を移植したのか等を含め、これまでの先行研究の結果について表にまとめる等して、理解しやすくして頂ければと考えます。また、PRE 細胞凝集紐の移植において、1 箇所最大 2 本、最大 2 箇所に移植とありますが、料金としては変わらないとのことですが、このような極めて高額な治療においては最大 2 箇所 4 本の凝集紐を移植してもらいたいと考えるのが普通だと思います。しかし、この移植箇所や移植本数について、どのように決められるのかは説明されていません。そもそもヒト（同種）iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐の購入価 10,078,918 円が妥当であるのか、4 本でも 1 本でも同額であることも含め、価格設定の適切性について部会での確認をお願いしたいと考えます。また、これだけ高額な契約であればその内訳について丁寧に説明される必要があるように思いました。その他、同意書ならびに同意撤回書に「立会人」及び「協力者」の署名欄がありますが、これらはどういう方になるのか、どういう役割を果たすのか等について、説明文書「8. 研究への参加について」の中で説明いただく必要があるように思います。

補償についても一般的な事項は説明されていますが、「『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しません。」という説明が曖昧であるように感じます。既に説明文書において、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説明されておられるのですから、具体的にこれらの場合については健康被害の定義に含まれないことを明示されるべきかと考えます。

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。）

本研究計画の科学性等についての議論が収束したのちに、改めて説明文書において研究計画が適切に説明されているかを確認させて頂きたいと考えます。

【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	☒ 適 ・ 不適

対処方法	
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。） 本試験は先行研究にて実施された RPE 細胞凝集紐移植（3 例）に基づく検証試験として設定されているが、対象疾患の重症度や検証に足る事前情報が十分ではないと考えられる点、および本試験の途中で治験に移行する可能性があることに鑑みると検証試験として適切であるか疑問が残る。これらの点を踏まえ現状では不適と判断した。	
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。）	

【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。） 先進医療の医師・医療機関の実施体制やこれまでの基礎的研究に関しては高い評価を得ている。しかし、その基礎的研究において実際に移植を行った適応患者と、今回の申請で述べられている対象患者の間に齟齬がみられ、この先進医療の目的の一つである有効性の検討が可能であるのか、に疑義が生じている。この見解の相違は現時点では評価委員と申請者の間で解決されていない。また、患者説明文章において全くの新技術であるがゆえに、その先行研究の要約などでわかりやすくする工夫が必要である。説明に際して、価格の根拠、価格は移植する細胞紐の本数によって変わらないがその本数をどのように決定するのか、本数によって予後に影響があるのか、など、医学の素人である患者が抱きがちな素朴な疑問に答えるためにどのようにすればよいかについても検討されたい。よって、現時点で適とは出来ず、対象患者とその有効性の評価に関して、あるいは、患者説明内容に関しての更なる検討が必要であると考え、継続審議としたい。				

