

## 先進医療の内容 (概要)

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
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、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等)
内容： (先進性) 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。 (概要) 1 手術 手術は局所麻酔又は全身麻酔下に行う。硝子体手術により、2 乳頭大の面積の RPE 異常領域あたり最大 2 本相当量 ( $\sim 4.0 \times 10^5$ 個) の同種 iPS 細胞由来 RPE 細胞凝集紐を、全体の RPE 異常領域の広さに応じて 1 眼球あたり合計で最大 4 本相当量まで網膜下へ移植し、シリコンオイルまたは気体による眼内タンポナーデを行う。投与量は病変部位の状態により、研究責任医師または研究分担医師が判断する。 2 観察期間・追跡機関 観察期間：移植後 52 週。移植手術後は 2 週間程度の入院とする。退院後は月一回程度外来で検査を行う。 追跡期間：観察期間終了後 3 年 とし、その後年 1 回程度の定期的な外来診察を行う 3 主な併用薬・併用療法

ステロイド点眼、抗菌剤点眼

シクロスポリン免疫抑制剤、ステロイド全身投与、又はトリアムシロン結膜テノン下投与 (sub-Tenon's triamcinolone acetonide injection; STTA) または硝子体腔投与 (intravitreal triamcinolone acetonide; IVTA)

#### 4 評価項目

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

副次的評価項目：

- 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
  - 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
  - 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
  - QOL
    - ・ NEI VFQ-25 スコアの変化量
    - ・ QOL 改善判定

(効果)

##### 1 加齢黄斑変性

加齢黄斑変性において、滲出型に対して抗 VEGF 薬、光線力学療法等による標準治療が実施されているが、これらの治療は主に脈絡膜新生血管を抑制するための治療であり、治療に抵抗性を示す症例も存在する。

これらの RPE 自体の変性や脱落に対しては現在も治療方法がないため、視力を維持または回復させるためには、RPE 細胞移植による組織的再建及び機能回復が有効となる可能性がある。

##### 2 遺伝性網膜ジストロフィー

- ・ クリスタリン網膜症

原因は、RPE に強く発現する遺伝子である CYP4V2 の異常による脂質代謝異常に伴う代謝副産物の異常蓄積が原因となる RPE 萎縮と、それに伴う視細胞死による網膜構造及び

視機能障害である。

したがって、正常なクリスタリン遺伝子を持つ RPE 細胞を移植することにより、網膜における脂質代謝機能の改善が期待され、移植された健常 RPE 直上の網膜構造並びに視機能の維持または改善が期待される。

- RPE65 遺伝子異常を原因とする網膜色素変性

視覚サイクルにかかわる重要遺伝子である RPE65 の異常により、視覚サイクルが機能不全に至ることで光感受性視物質が再生されないため、重度視力障害がみられる。しかしながら、視細胞死は比較的緩徐であるため、正常な RPE65 遺伝子を持つ RPE 細胞を移植することで視覚サイクルが再生し、再び視物質が生成されるため、網膜の構造維持と視機能の回復が期待される。

- MERTK 遺伝子異常を原因とする網膜色素変性

RPE 細胞の貪食能の異常により、網膜下老廃物の過剰蓄積により網膜変性が発症するとされている。同疾患ラットモデルを用いたヒト iPS 細胞由来 RPE 細胞移植に関する非臨床有効性試験において、移植群における視機能の回復を我々のグループは過去に報告した。

これらの知見を踏まえ、本研究において遺伝性疾患と非遺伝性疾患の両方に共通して網膜変性を引き起こす原因である RPE の進行性萎縮に対し RPE の再建及び機能回復を目指した同種 iPS 細胞由来 RPE 移植を実施することで、RPE 異常の改善、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る。

また、移植した RPE 細胞の生着を客観的に評価可能な眼科画像診断を有効性評価項目とすることで、同種 iPS 細胞由来 RPE 移植の有効性と安全性が客観的に検証され、RPE 不全症に含まれる他の網膜変性疾患への RPE 移植の実用化を目指した知見の蓄積が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は、15,621,440 円である、先進医療に係る費用は 14,362,230 円で患者負担は 14,754,300 円となる。

なお、保険外併用療養費については、3割負担の場合、保険者負担 867,140 円、患者負担 392,070 円となる。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

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

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)
手術顕微鏡一式	カルツァイスメディテック株式会社 〒102-0083 東京都千代田区麹町二丁目10番9号 営業部 Tel : 0570-021311	LUMERA700	13B1X00119003340	本機器は手術用の顕微鏡である	適応内
硝子体手術装置	日本アルコン株式会社 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号虎ノ門ヒルズ森タワー Tel : 03-6899-5000	コンステレーションビジョンシステム	22200BZX00923000	硝子体手術及び白内障手術に用いる機器である	適応内

②使用する医療材料 (ディスプレイザブル) 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)
コンステレーション25Gコンバインドトータルプラスチック	日本アルコン株式会社 〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7 03-3588-3300	8065752450	22200BZX00925000	硝子体手術及び白内障手術に用いる機器である	適応内

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）
ヒト（同種）iPS細胞由来RPE細胞凝集紐	-	1)外観検査、 2)生細胞率、 3)無菌、 4)マイコプラズマ、 5)エンドトキシン	-	-	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

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

手術室にて硝子体手術による網膜下挿入術により移植を行う。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	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。
-------------------------------------	---

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

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認