

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	体外フォトフェレーシス (Extracorporeal Photopheresis: ECP)
対象疾患 及び使用目的等	1) 同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性および慢性 GVHD(aGVHD, cGVHD)。 2) 皮膚 T 細胞リンパ腫
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	MacoPharma. THERAFLEX ^R - ECP MacoPharma(代理店:株式会社アムコ)
外国承認状況	皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、欧州で承認(詳細不明)、 米国での承認なし。適応取得に際し、臨床試験は実施されていない。
<p>【対象医療機器の概要】</p> <p>MacoPharma 社の THERAFLEX^R ECP は、既存の血球分離装置(COBE Spectra など)で単核球採取を行った後、紫外線を透過する血液バック(エチレン酸ビコポリマー)と紫外線照射を行う機械(熱量 2j/cm²の紫外線を15分間照射)のみであり、メキサレンは社外品を使用している。また本医療機器を用いた体外フォトフェレーシスは、通常、週2-3回の治療を3カ月または継続して維持療法として月2回x3カ月と長期間行う必要がある。</p>	
<p>【対象疾患について】</p> <p>白血病、骨髄異形成症候群、リンパ腫などの造血器疾患に対して、通常は化学療法を施行されるが、化学療法で治癒が期待できない場合には同種造血幹細胞移植が施行されるが、移植後の合併症死亡の主な原因は GVHD である。GVHD の種類では急性及び慢性の2種類に分類されるが、急性 GVHD が発症するメカニズムは、移植片のあるドナーリンパ球が直接患者を攻撃し、消化管、皮膚、肝臓がターゲットとなり、また、慢性 GVHD では、ドナーの造血幹細胞から分化した成熟したリンパ球による障害により、皮膚、目、口、肝臓、肺など全身の臓器がターゲットとなり、多彩な膠原病様症状を呈する。通常これら疾患に対する治療法では、ステロイドによる初期治療が行われることが一般的であるが、ステロイド治療抵抗性 GVHD に対する確立した治療法はなく、治療関連死亡や移植患者 QOL 低下の主要な原因となっている。現在、日本国内で年間 2500 例前後の症例で同種造血幹細胞移植が行われているが、急性 GVHD が約 3 割、慢性 GVHD が約 2 割に発症し、その内、ステロイドによる初期治療に抵抗性のものが 3 割と仮定す</p>	

ると、年間 400 例が本医療機器を用いた治療の対象となると考えられ、近年、移植の施行数は増加傾向にあることから、これら疾患の発症も増加が見込まれる。

なお、本邦において本医療機器を用いる必要性のある対象群としては、ステロイド抵抗性 GVHD に対する二次治療が無効な症例、GVHD に対するステロイド投与量が PSL 換算で 10mg 以下に減量できない症例、従来の免疫抑制剤が効かず致命的となりやすい肺の慢性 GVHD (Bronchiolitis obliterans) を持つ症例に限定する必要がある。

【医療上の有用性について】

同種造血幹細胞移植後の合併症として、急性および慢性 GVHD を発症した場合、通常、ステロイドによる初期治療を実施するが、本剤が有効でないステロイド抵抗性 GVHD に対しては、ATG, MMF など様々な薬物療法を二次治療として用いられている。しかし、過剰な免疫抑制により感染症発症リスクが高くなることから予後は極めて不良であり、当該疾患に対しては有効的な治療法が確立されていないのが現状である。

当該疾患に対しては、今回要望のあった機器を使用する治療法が有望視されているところであり、海外において既に導入の機運が高まっており、一部国では既に導入しているところである。しかし、本治療法である ECP の作用メカニズムの詳細は不明な部分もあり完全に確立されている技術ではないが、学術的には下記のような機序が考えられている。ECP により紫外線照射されるリンパ球は、個体内の 5~10% に過ぎないが、免疫エフェクター細胞の産生、抗炎症効果サイトカインや制御性 T リンパ球による免疫寛容などにより、病的な免疫過剰状態をネットワークの中で調整することが想定されている。

メキサレンを内服後に体外から紫外線照射を行う PUVA 療法は、皮膚 T 細胞リンパ腫やステロイド抵抗性の皮膚 GVHD に対して古くから行われてきたが、本医療機器では、体外循環中の血液にメキサレンを少量混注し紫外線照射することにより、吐気などの副作用を減らして、T リンパ球の不活化が可能となった。更に上記の免疫調整効果により、ECP を行うことにより、PUVA 療法が有効な皮膚 GVHD だけではなく、通常免疫抑制剤が効きにくい肺の慢性 GVHD (Bronchiolitis obliterans) に対する有効性も報告されている。

イタリアからの初期の報告によると、ステロイド抵抗性の急性 GVHD および慢性 GVHD を合併した小児患者に対して ECP が実施された (Salvaneschi et al., Transfusion, 2001; 41: 1299-1305)。急性 GVHD を合併した 9 例中 7 例は ECP により CR となり、うち 3 例は免疫抑制剤からの離脱が可能であった。慢性 GVHD を合併した 14 例中 4 例が CR、5 例が PR、うち 6 例

では免疫抑制剤からの離脱が可能であった。

米国の多施設共同試験(Randomized Phase 2 Study)では、95例のステロイド+CSP投与により14日以内に改善しない慢性GVHD患者を対象とした(Flowers et al., Blood, 2008; 112: 2667-2674)。ECP治療群とコントロール群を比較したところ、主要評価項目である治療開始後12週の10か所の皮膚領域のTotal Skin Score (TSS)の改善割合は両群間に有意差はなかった(ECP群14.5%、コントロール群8.5%, p=0.48)。しかし治療開始後12週までにTSSが25%以上改善しステロイド投与量を50%以上減少できた患者の割合は、ECP群で有意に高く(ECP群8.3%、コントロール群0%, p=0.04)、安全性の面からもECP治療を行うことができた。

また全米の多施設共同研究で、慢性GVHD治療としてSirolimus+ステロイドに、ECPまたはCalcineurin阻害剤を加えるランダム化Phase II/III試験が進行中である(BMT-CTN 0801)。

【諸外国における使用状況について】

主にアメリカではTherakos TM CellEx Photopheresis Systemが、イタリア・フランスなどの欧州ではMacoPharma. THERAFLEX[®]- ECPが使用されている。

両医療機器ともGVHDに対する治療としての保険承認は得られていないが、過去の臨床試験のエビデンスに基づき、保険の弾力的運用により使用されている。

MacoPharma社の調査によると、欧州各国での納入実績は、紫外線照射装置本体が2008年以降、5カ国で9台、照射用血液バッグが24施設で年間40~1060個である。

後に評価予定のTherakos社製品では、企業によると、今年度、新型が発売され100台以上が販売される予定である。

【我が国における開発状況】

国内での使用実績はない。国内に同等品も存在しない。

【検討結果】

ステロイド抵抗性 GVHD は、同種造血幹細胞移植後の致死的な合併症であり、生命に重大な影響を及ぼす疾患である。当該疾患に対しては様々な免疫抑制剤による二次治療が試みられているものの、感染症リスクの増加により、治療反応性が低く有益な治療方法の開発が待ち望まれているところである。本医療機器(ECP)は、患者の白血球を体外へ無菌的に取り出し紫外線処理を行った後に体内へ戻すことにより、活性化されたTリンパ球を抑制し病的な免疫過剰状態をネットワークの中で調整するユニークな治療法であるが、医療上の有用性の項でも述べた通り、海外での研究結果でも理解できるように一定程度の成績を発揮している状況下であり、本装置を用いる治療法を該当疾患に対し使用すべきものと考えられる。

また、欧米で皮膚T細胞リンパ腫に対する医療機器として既に承認されており、同種造血幹細胞移植後の GVHD 治療においても有効性・安全性に関するエビデンスがある。既存の免疫抑制剤と全く異なるカテゴリーの治療法であり、同種移植後のステロイド抵抗性 GVHD が致死的な合併症であることを鑑みると、本医療機器の国内における必要性は高い。しかし、該当患者が年間400例以下の希少疾病であることを考慮すると、国内で治験を実施する企業をサポートするシステムの構築が望まれる。

また国内で本医療機器を導入する際には、全国各ブロック1-2施設の合計10施設で、慢性GVHDの治療に経験を積んだ医師が本医療機器を使用するための研修を受けた上で開始することが望ましい。本医療機器を用いた治療は、通常、週2-3回の頻度で3か月以上と長期間行う必要があるため、血球分離装置へのブラッドアクセスに難渋する場合は、透析用のダブルルーメンカテーテルの挿入も想定しておく必要がある。

適応疾病の重篤性 A B C

医療上の有用性 A B C