

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植
適応症：重症全身性硬化症
内容： (先進性) 予後不良の重症全身性硬化症に、従来より血液疾患に対して施行されてきた自己造血幹細胞移植を臨床応用することにより免疫学的再構築を促し、治癒や寛解を目指す治療法であり、十分に先進性を有する。 (概要) 全身性硬化症のうち高度のびまん性皮膚硬化と内臓病変を有する重症例の5年生存率は50－60％と予後不良であり、また皮膚硬化や間質性肺炎による呼吸困難などのため日常生活の質は著しく低下する。 これらの症例を治癒、寛解に導くために全身性硬化症において病態形成に大きな役割を持つ、自己反応性リンパ球を体内より一掃するため、大量免疫抑制療法に引き続き自己造血幹細胞移植を行う。 具体的には、まずシクロホスファミド$4\text{g}/\text{m}^2$と顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)を用いて、造血幹細胞の骨髓より末梢血中への動員を行う。アフエレーシスによって造血幹細胞を含む末梢血単核球を採取後、自己反応性リンパ球を除去する目的でCliniMACSシステムを用いてCD34陽性細胞すなわち造血幹細胞を免疫学的に分離する。移植前治療としてシクロホスファミド$200\text{mg}/\text{kg}$の投与を行う事により自己反応性リンパ球の根絶を目指す。シクロホスファミドの大量免疫抑制療法は骨髓破壊的であるため、アフエレーシスで採取したCD34陽性細胞($2 \times 10^6/\text{kg}$以上)の移植によって骨髓レスキューを行う。このようにCD34陽性細胞に純化した後に移植すると、CD34陽性細胞すなわち造血幹細胞より再構築された免疫系は自己寛容が回復する(自己に反応しない)と考えられる。自己造血幹細胞移植は九州大学病院内の無菌病棟において、造血幹細胞移植に習熟した血液専門医と膠原病専門医が共同で行う。 (効果) 九州大学病院でこれまでに施行した全身性硬化症 15 例の解析では、CliniMACS システムを用いて CD34 陽性細胞に純化することにより移植片中のリンパ球は 1%未満となった。臨床効果として、ほとんどの症例で皮膚硬化や間質性肺炎の改善が認められ、5 年生存率は 80.0% (2017 年 3 月 1 日時点) であり、予後の改善が認められた。治療関連死は認めていない。 海外では臨床第 II 相試験において、全身性硬化症の皮膚硬化や間質性肺炎に対し、自己造血幹細胞移植が従来の治療(1 ヶ月毎 6 回のシクロホスファミド静注療法)に比べ、有意に優れていると報告された(Burt RK, et al. Lancet 2011)。海外では現在臨床第 III 相試験を実施中で、試験終了後には本療法が難治性全身性硬化症の標準療法になると予想される。 (先進医療に係る費用) 典型的な症例の場合、本技術に係る総費用は 4,136,390 円である。先進医療にかかる費用は 923,000 円で、全額研究費で負担するため、患者負担は発生しない。 なお、重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植以外の診療については患者本人の健康保険制度を利用する。また、交通費等その他の費用については患者の自己負担とし、本試験参加に対する患者本人への金銭供与は行わない。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植

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)
CliniMACS CD34 陽性細胞分離装置	Miltenyi Biotec GmbH、 ミルテニーバイ オテク株式会社	CliniMACS 15101	未承認	—	—

② 使用する医療材料（ディスポーザブル）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)
CD34 陽性細胞分離キット (CliniMACS 抗 CD34 試薬、CliniMACS PBS/EDTA バッファー、CliniMACS チューブセット)	Miltenyi Biotec GmbH、ミルテニーバイオテク株式会社	130-017-801	未承認	—	—
注射用エンドキサン 500mg	塩野義製薬株式会社	500mg	500mg : 14000AZY 00518	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、肺癌、乳癌急性白血球病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽	適応外

					腫)、骨腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胎状奇胎、胎状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法 3. 褐色細胞腫 4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等） 5. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss 症候群、大動脈炎症候群等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を		
--	--	--	--	--	---	--	--

				伴う難治性リウマチ性疾患	
グラン	協和発酵キリン株式会社	150µg	150µg注: 20300AMZ 00752 300µg注: 21200AMZ 00154	造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症	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)
該当なし					

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
注射用エンドキサン 500mg	未申請

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法等

1) CliniMACS

自己末梢血採取産物に PBS/EDTA バッファーを加え、遠心分離器により細胞の濃度を調整する。これに抗 CD34 試薬を加えてラベリングする。バッファーを加え、遠心分離することにより余分な抗体を除去した後、CliniMACS (CD34 陽性細胞分離装置) を用いて、CD34 陽性細胞を分離する。

2) 注射用エンドキサン

末梢血幹細胞動員のため 2g/m² を 2 日間、および末梢血幹細胞移植の移植前治療として 50mg/kg を 4 日間点滴静注。

⑥ 未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

■	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

1) CliniMACS

- ・米国での薬事承認の状況：2014年1月23日承認（HUD; Humanitarian Use Device, 人道的使用機器として）

適応：急性骨髄性白血病に対する同種幹細胞移植時の GVHD 予防

- ・欧州での薬事承認の状況：1997年11月 CE マーク取得

2) 注射用エンドキサン

- ・米国での薬事承認の状況：1959年11月承認
- ・欧州での薬事承認の状況：1959年承認

但し、造血幹細胞移植の前治療に対する適応があるのはドイツ、その他は具体的な効能・効果の記載はないが使用可（全身性硬化症に対してはいずれもない）

3) グラン

- ・米国での薬事承認の状況：1991年2月24日承認
- ・欧州での薬事承認の状況（主な国）：

英 1991年4月15日承認

オランダ・デンマーク 1991年4月22日承認

ドイツ 1991年7月30日承認

仏 1991年11月15日承認