

## ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	CD34 陽性細胞の標識・分離システム
対象疾患 及び使用目的等	<p>対象疾患：同種造血幹細胞移植を必要とする、難治性白血病などの高リスク造血器悪性腫瘍、重症再生不良性貧血、原発性免疫不全症候群など予後不良の先天性疾患患者で、HLA 適合又は 1 抗原不適合のドナーが存在しない症例。</p> <p>使用目的：同種造血幹細胞移植の際に移植片から T 細胞を除去することで移植片対宿主病（GVHD）を予防する。</p>
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	<p>対象医療機器： ClinMACS (欧州) CliniMACS CD34 Reagent System (米国)</p> <p>製造企業名： Miltenyi Biotec GmbH</p> <p>輸入企業名： ミルテニーバイオテク株式会社</p>
外国承認状況	<p>●米国：HDE 申請中</p> <p>●欧州：CE マーク取得</p> <p>CliniMACS Plus Instrument：1997 年 11 月 14 日</p> <p>CliniMACS Tubing Sets：1997 年 12 月 3 日</p> <p>CliniMACS CD34 Reagent：1997 年 12 月 4 日</p> <p>CliniMACS Tubing Sets LS：1999 年 5 月 28 日</p> <p>CliniMACS PBS/EDTA Buffer：1999 年 7 月 30 日</p> <p>【適応】 CD34 陽性細胞の分離</p>
<p>【対象機器の概要】</p> <p>◆構成品</p> <p>本体：CliniMACS</p> <p>付属品：CliniMACS チューブセット、CliniMACS チューブセット LS、CliniMACS CD34 試薬(以下「CD34 試薬」という。)、CliniMACS PBS/EDTA バッファー(以下「PBS/EDTA バッファー」という。)</p> <p>◆動作原理</p> <p>① 超常磁性粒子による CD34 陽性細胞の標識</p> <p>アフエレーシス採取液の入ったバッグに CD34 試薬を加えて反応させ細胞調整液とす</p>	

る。

## ② CD34 陽性細胞の分離

超常磁性粒子で標識された CD34 陽性細胞は、細胞調整液が永久磁石を配した分離カラムを流れる際に分離カラム内に保持され、その他の細胞は分離カラムを通過し、排出される。

## ③ CD34 陽性細胞の洗浄・回収

分離カラムを PBS/EDTA バッファーで洗浄した後、磁場を解除し、CD34 陽性細胞を収集バッグに回収する。

### 【対象疾患について】

#### ◆概要

白血病、悪性リンパ腫等の造血器悪性腫瘍では、初期治療として、多剤併用化学療法が用いられる。この治療による完全寛解導入率は比較的高いが、一度再発すると治癒に至る確率は極めて低い。初期治療不応例や再発例に対しては、骨髄移植を含む同種造血幹細胞移植が選択されることになる。

非腫瘍性疾患では、重症再生不良性貧血が同種造血幹細胞移植の適応となる。また、慢性肉芽腫症、Wiskott-Aldrich 症候群、X 連鎖重症複合免疫不全症の原発性免疫不全症候群等の死に至るおそれのある重篤な先天性疾患には、同種造血幹細胞移植が有効とされている。

#### ◆疫学調査

本邦では、現在年間約 3,000 例の同種造血幹細胞移植が行われている。血縁ドナー、非血縁ドナー、臍帯血ドナーなど、種々のドナーから移植することができるが、移植可能なドナーが得られない疾患が少なからず存在する。仮に、全移植数のうち 10% に適切なドナーが見つけれない場合、年間約 300 例の患者が本要望の対象となると予想される（2011 年 10 月 13 日「第 32 回 厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞移植委員会」資料）。

#### ◆既存の治療法

同種造血幹細胞移植が最適の治療であり、血縁内に HLA 適合ドナーが存在する場合には、そのドナーから移植が行われる。血縁内に HLA 適合ドナーが存在しない場合、骨髄バンクや臍帯血バンクを対象にドナー検索が行われ、移植可能なドナーが見つければ、移植が行われる。しかし、移植可能なドナーが見つからない場合、化学療法、支持療法等の治療が行われるが、一般に治癒に至る確率は低い。

HLA 適合血縁者間移植は、すでに確立した治療手段となっているが、血縁者間で HLA が適合する確率は 25% と低く、家族内でドナーが見つかる確率は 3 割程度である。一方、

骨髄バンクでは9割以上の患者にドナー候補を見つけることができるが、登録から移植までのコーディネート期間が6か月程度と長く、その間に病状が進み、移植に最適な時期を逸してしまうことが少なくないため、実際に移植が行われるものは6割程度にとどまっている。

臍帯血移植は、HLA-A,-B,-DRに関して、2抗原不適合まで、移植可能とされているため、容易にドナーとなる臍帯血ユニットを見出すことができる。しかし、生着不全の頻度が10~20%と高く、生着までに要する日数が長いため、重症感染症に罹患する確率も高い。成人においては、体重あたりの臍帯血の移植細胞数が少なくなるため、さらにこの傾向が強い。

### 【医療上の有用性について】

#### ◆分離性能試験

米国のHDE申請資料として添付された臨床試験における本品の性能に関する試験では、84回の細胞調整が行われた。CD34陽性細胞の回収率（中央値）は66.1%、純度（中央値）は93.0%、T細胞の対数除去率（CD34陽性細胞分離後のアフェレーシス産物中の混入T細胞）（中央値）は4.78 logであり、除去率が高いことが示されている。

小寺班研究（「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」（平成15,16年度厚生労働科学研究費補助金（研究代表者 小寺良尚））においては26回の細胞調整が行われた。CD34陽性細胞の回収率（中央値）は63.8%、純度（中央値）は82.8%、T細胞の対数除去率（中央値）は4.19 logであり、除去率が高いことが示されている。

その他、6つの文献（Schumm M, et al. *Journal of hematotherapy*. 1999 など）からも、CD34陽性細胞分離後の回収率（中央値）は60%以上、純度（中央値）は80%以上、であり、CD34陽性細胞を選択的に分離採取することが可能であり、T細胞の対数除去率（中央値）は、4.00 log以上の減少が認められおり、除去率が高いことが示されている。

#### ◆臨床データ

本品の有効性及び安全性に関する試験として、米国のHDE申請に使用された臨床試験がある。44人の第一又は第二完全寛解期の急性骨髄性白血病（AML）患者を対象にHLA一致血縁ドナーからの移植が行われ、無再発生存率を主要評価項目とした。

その結果、6か月後の無再発生存率は81.8%であり、ヒストリカルコントロール群と比較して有意な差は認められなかったが、1年後の慢性移植片対宿主病（GVHD）の発症率については、ヒストリカルコントロール群に比べ有意に低いことが示された（Bayraktar

UD, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19 (6) 898-903. 2013, Pasquini MC, et al. *J Clin Oncol.* 30 (26) 3194–3201. 2012, Devine SM, et al. *Biol Blood Marrow Transplant.* 17 (9) 1343–1351. 2011)。

その他、成人及び小児の患者に対して、以下の通り数多くの文献が報告されている。

- ① 大量 CD34 陽性細胞純化移植法を主体とした HLA 半合致移植の成績 104 例(急性骨髄性白血病 (AML) : AML 67 例、急性リンパ球性白血病 (ALL) : 37 例) をまとめた研究が報告された。移植後に免疫抑制剤を投与しないにも関わらず Grade II 以上の急性 GVHD を認めた症例は、評価可能な 100 例中 8 例のみであった。寛解期に移植を受けた症例の 2 年無イベント生存率は、AML 症例で 48 %、ALL 症例で 46 % と良好であったが、非寛解期で移植を受けた症例では 4 % と不良であった (Aversa F, et al. *J Clin Oncol* 20. 23 (15) 3447-54. 2005)。
- ② HLA 半合致血縁ドナーから T 細胞を除去した末梢血幹細胞移植を受けた急性白血病患者 266 例 (AML 173 例、ALL 93 例) を対象とした後ろ向き研究が実施された (177 例で T 細胞除去のために本品が使用された)。Grade II 以上の急性 GVHD 発症率 (AML 5 %, ALL 18 %) 及び慢性 GVHD 発症率 (AML 10 %, ALL 19 %) は極めて低かった。移植 2 年後での移植関連死亡率、再発率、無白血病生存率を調査した研究結果から、寛解期の高リスク急性白血病への HLA 半合致移植は有効であることが示された (Ciceri F, et al. *Blood.* 112 (9) 3574-81. 2008)。
- ③ HLA 半合致血縁ドナーから T 細胞を除去した造血幹細胞移植を受けた、16 歳以下の ALL 患者を対象とした後ろ向き研究においては、36 施設 127 症例 (CR1 (第一完全寛解期) 22 例、CR2 (第二完全寛解期) 48 例、CR3 (第三完全寛解期) 32 例、非寛解 25 例) が登録された。Grade II 以上の急性 GVHD を認めた症例は、102 例中 22 例 (22 %)、慢性 GVHD を認めた症例は、評価可能な 84 例中 14 例 (17 %) のみであった。移植 5 年後での無白血病生存率は、CR1 30 %、CR2 34 %、CR3 22 % 及び非寛解 0 % であり、無白血病生存率が高く、再発率が低いことが示された (Klingebiel T, et al. *Blood.* 115 (17) 3437-46. 2010)。
- ④ 小児急性白血病患者 (34 例) を対象に、HLA 半合致血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植が実施された。このうち 26 例で本品が使用された。その結果、31 例 (91 %) で生

着が得られ、このうち 9 例 (29 %) で急性 GVHD (Grade II 以上は 4 例 13 %) を発症した。慢性 GVHD は 25 症例中 3 例 (12 %) で見られ、生存率は 2 年で 26 %、3 年で 23 %であった。26 例の死因の内訳は、再発 14 例、感染症 10 例、肺炎 1 例及び脳・肺出血 1 例であった (*Marks DI, et al. Br J Haematol. 134 (2) 196-201. 2006*)。

⑤ 小児 39 例の造血器悪性腫瘍及び原発性免疫不全症候群などの非腫瘍性疾患に対して、HLA 半合致血縁ドナーから、CD34 陽性細胞純化移植が実施された。36 例で、CD34 陽性細胞 ( $20.7 \times 10^6$ ) /kg、CD3 陽性 T 細胞 ( $15.5 \times 10^3$ ) /kg が投与された。36 例で、ドナー由来の生着が認められた。GVHD に関しては、Grade I 5 例、Grade II 1 例であった。評価可能な 38 例のうち、15 例は無病生存しているが、13 例は再発で死亡、10 例は移植関連で死亡した。移植可能なドナーが得られない小児においては、CD34 陽性細胞純化移植は、有望な治療手段と考えられた (*Handgretinger R, et al. Bone Marrow Transplant. 27 (8) 777-83. 2001*)。

⑥ 小寺班研究 (「骨髄等を利用した効率的な造血幹細胞移植の運用・登録と臨床試験体制の確立に関する研究」(平成 15,16 年度厚生労働科学研究費補助金 (研究代表者 小寺良尚)) においては、HLA 不適合血縁患者移植の課題である生着不全及び GVHD の現行リスクを回避させるため、本品を用いて CD34 陽性細胞を選択的に分離し、T 細胞を除去することで HLA2,3 抗原不一致血縁患者間移植の安全性及び有効性の検討が行われた。移植後 35 日以内の生着率を主要評価項目として評価したところ、移植後 35 日の生着率 : 6/6 例 (100 %) であり、GVHD の発症頻度及び程度は、急性 GVHD 2/6 例 (Grade I) であった。早急に移植が必要な患者や、適当なドナーが存在しない患者に対する HLA2,3 抗原不一致血縁ドナーからの移植は、CD34 陽性細胞純化法を適用することで、GVHD 発現率が改善でき、十分な生着が得られることが示された。

以上、海外においては数多くの文献により、本品による CD34 陽性細胞の高い分離性能が認められ、医療上の有用性が示されている。また、小寺班研究から日本人において、有用な治療法であることが示されている。

移植可能なドナーが見つからない場合には化学療法、支持療法等の治療が行われるが、一般に治癒に至る確率は低いことから、移植可能なドナーが見つからない場合については、本品の医療上の有用性は高いものと評価できる。

【諸外国における使用状況について】

- ・装置本体は累計で 757 台が販売されている（2011 年末現在）。
- ・2012 年においては、全世界で本体が 36 台、チューブセットが 1,787 製品、チューブセット LS が 1,639 製品、CD34 試薬が 2,770 製品、PBS/EDTA バッファーが 11,664 製品、販売されている。

【我が国における開発状況】

現在、本邦において薬事承認された CD34 陽性細胞分離装置は存在しない。

【検討結果】

本品の対象となる難治性白血病などの高リスク造血器悪性腫瘍、重症再生不良性貧血、原発性免疫不全症候群など予後不良の先天性疾患患者は、生命に重大な影響がある致死的な疾患であることから、適応疾病の重篤性は A と判断される。

また、GVHD の原因となるドナー T リンパ球を体外で除去する装置は、現在本邦において薬事承認された CD34 陽性細胞分離装置は存在しないことに加え、血縁内に HLA 適合ドナーが存在しないことが多いため、一般に治癒に至る確率は低い。これらのことから、移植可能なドナーが存在せず、また、臍帯血移植等が適用されない場合については、従来の化学療法や支持療法等も十分な効果が期待されないため、医療上の有用性は A と判断される。

本品は、米国において HDE 申請中であり、欧州では CE マークを取得している。回収率、CD34 陽性細胞の純度、T 細胞除去率が優れており、医療上の有用性は高いと判断されることから、本邦においても早期導入に対する医療上のニーズは高いと考えられる。ただし、本品の導入に当たっては、実施施設要件、医師に対する技術要件等についても学会等と協力して検討すべきである。

適応疾病の重篤性

(A)

B

C

医療上の有用性

(A)

B

C