

第55回先進医療会議(平成29年7月6日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
115	重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植	重症全身性硬化症	<ul style="list-style-type: none"> ・CliniMACS CD34陽性細胞分離装置 ・CD34陽性細胞分離キット (ミルテニーバイオテック株式会社) ・注射用エンドキサン 500mg (塩野義製薬株式会社) ・グラン (協和発酵キリン株式会社) 	九州大学病院	92万3千円 (全額研究費負担のため、患者負担は0円)	224万3千円	97万円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 梅村 敏 技術専門委員:

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 治験の必要性については、海外での第 III 相試験結果や、「医慮ニーズの高い医療機器等選定品目」として CliniMACS を用いた CD34 陽性細胞移植の下肢難治性骨折への応用医師主導治験等、及び本先進医療の結果も見て、総合的に判断すべきと思います。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 移植前治療として大量のシクロホスファミド(適応外)を投与後、国内未承認機器である CliniMACS を用いて純化した自己 CD34 陽性細胞(造血幹細胞を、重症全身性硬化症患者に移植した際の有効性を明らかにすることを目的とする先進医療。シクロホスファミドの上記使用法、CliniMACS とともに、米国、欧州で薬事承認されている。申請者らによる臨床 I/II 相試験でも予後の改善を認めており、また先進医療技術審査部会以降の指摘事項にも適切に回答しており、「適」と判断する。

「重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植（整理番号 B077）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

九州大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

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、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 4g/m ² と顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)を用いて、造血幹細胞の骨髄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 200mg/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髄破壊的であるため、アフエレーシスで採取したCD34陽性細胞(2x10 ⁶ /kg以上)の移植によって骨髄レスキューを行う。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可能性もあると予想される。

(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。

申請医療機関	九州大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

- (1)開催日時：平成 29 年 4 月 17 日 (月) 16:00～17:00
(第 56 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

九州大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 56 回先進医療技術審査部会資料 2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

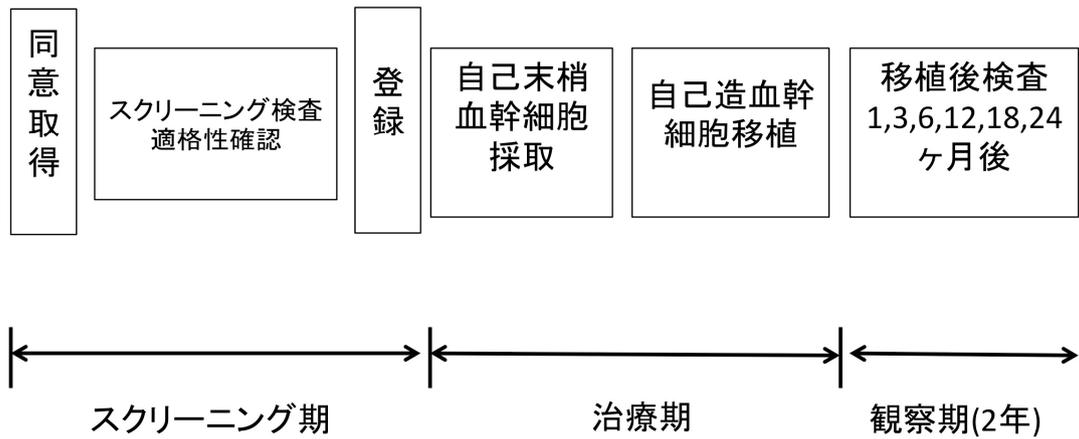
(別紙 2) 先進医療 B077 に対する第 56 回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

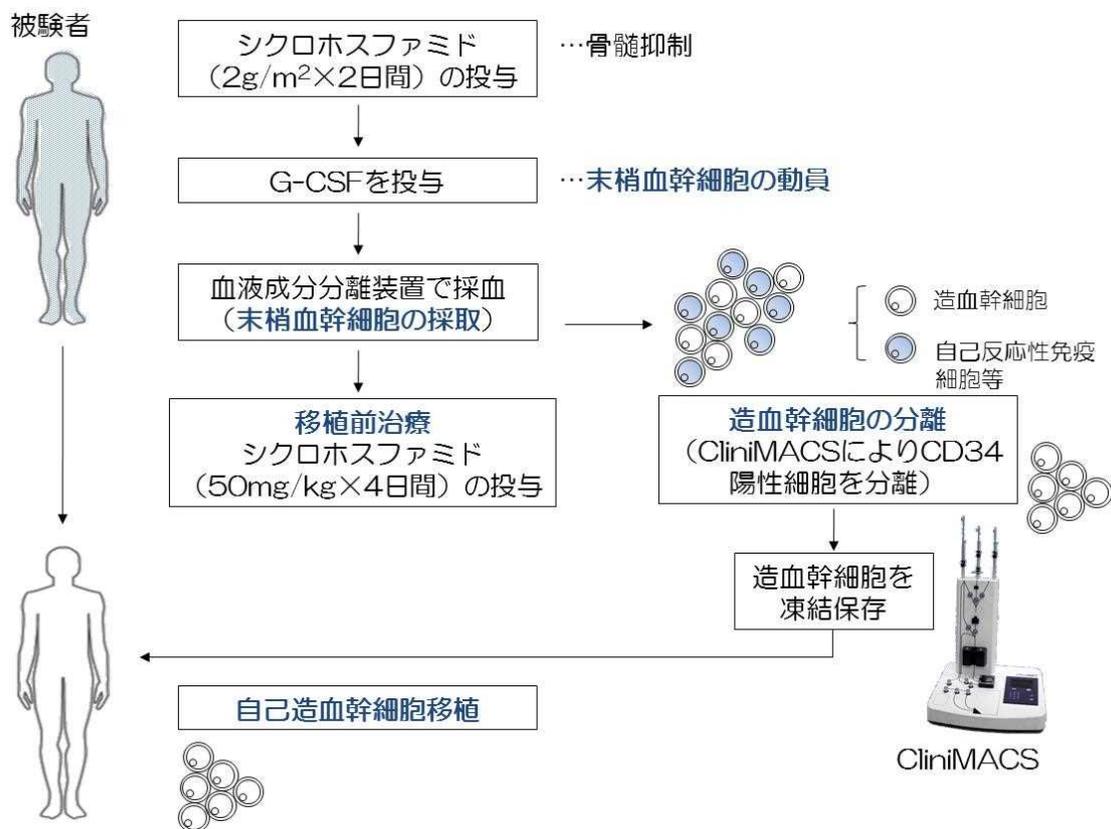
九州大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

医療技術の概要図

先進医療の流れ



治療期の概要



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器：CliniMACS・適応追加
 適応疾患：重症全身性硬化症

医療ニーズの高い医療機器等 選定品目
 (日本造血幹細胞移植学会より要望)
 下肢難治性骨折に対するCD34陽性細胞移植の
 医師主導治験(2018年終了予定)

保険収載

臨床研究

- ・ 試験名：難治性自己免疫疾患に対する大量免疫抑制療法と自己末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：2002～2012
- ・ 被験者数：18例(うち全身性硬化症 15例)
- ・ 結果の概要：全身性硬化症について、移植後皮膚硬化の著明な改善とともに間質性肺炎の有意な改善、自己抗体の有意な低下を認めた。5年生存率は85.5%であった(従来の治療では50-60%)。移植関連死は認めず。皮膚筋炎に対する有効性と安全性も確認した。

PMDA事前面談実施

先進医療B

- ・ 試験名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の有効性に関する検討：探索相臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：先進医療Bの届出受理日より5年間
- ・ 被験者数：12例
- ・ 主要評価項目：移植12ヶ月後のスキンスコア変化量
- ・ 副次評価項目：
 - 移植12ヶ月後のスキンスコア変化率<25%未満の症例の割合
 - 移植12ヶ月後の努力肺活量(FVC)の変化量
 - 移植12ヶ月後のKL-6の変化量
 - 安全性、無イベント生存期間、全生存期間

適応追加

可能な場合

治験実施

薬事承認申請

欧米での現状

薬事承認：米国(有：Humanitarian use device 2014) 欧州(有：CEマーク取得 1997)

ガイドライン記載：(無)

進行中・実施済みの臨床試験：(有)米国 SCOT study(Isoplex®使用・CD34+細胞使用), 欧州 ASTIS trial(CliniMACS®使用)

概要：重症全身性硬化症に対するCD34純化自己造血幹細胞移植群と従来治療群の第III相ランダム化比較試験。

対象患者数はSCOT study114例, ASTIS trial156例。

当該先進医療における

選択基準：年齢16歳以上65歳未満、Performance status 0-2、ステロイド剤/免疫抑制剤抵抗性有、発症4年以内スキンスコア15点以上+心肺腎いずれかの症状など

除外基準：重症の臓器合併症の既往有、悪性新生物、感染症既往、過去のシクロホスファミド使用量10g以上など

予想される有害事象：シクロホスファミド使用による臓器障害、骨髄不全・免疫不全による感染症など

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
 または治験の追加を検討

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：シクロホスファミド・公知申請

適応疾患：全身性硬化症における造血幹細胞移植の前治療

臨床研究

- ・ 試験名：難治性自己免疫疾患に対する大量免疫抑制療法と自己末梢造血幹細胞移植の安全性と有効性を検討する臨床第I/II相試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：2002～2012
- ・ 被験者数：18例（うち全身性硬化症 15例）
- ・ 結果の概要：全身性硬化症について、移植後皮膚硬化の著明な改善とともに間質性肺炎の有意な改善、自己抗体の有意な低下を認めた。5年生存率は85.5%であった（従来の治療では50-60%）。移植関連死は認めず。皮膚筋炎に対する有効性と安全性も確認した。

PMDA
事前
面談
実施

先進医療

- ・ 試験名：重症全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の有効性に関する検討：探索相臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群オープン試験
- ・ 期間：先進医療Bの届出受理日より5年間
- ・ 被験者数：12例
- ・ 主要評価項目：移植12ヶ月後のスキンスコア変化量
- ・ 副次評価項目：
 - 移植12ヶ月後のスキンスコア変化率-25%未満の症例の割合
 - 移植12ヶ月後の努力肺活量（FVC）の変化量
 - 移植12ヶ月後のKL-6の変化量
 - 安全性、無イベント生存期間、全生存期間

公知
申請
検討

欧米での現状

薬事承認：承認されている。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）

ガイドライン記載：（無）

進行中・実施済みの臨床試験：（有）米国 SCOT study (Isoplex®使用・CD34+細胞使用)、欧州 ASTIS trial (CliniMACS®使用)

概要：重症全身性硬化症に対するCD34純化自己造血幹細胞移植群と従来治療群の第III相ランダム化比較試験。

対象患者数はSCOT study 114例、ASTIS trial 156例。

当該先進医療における

選択基準：年齢16歳以上65歳未満、Performance status 0-2、ステロイド剤/免疫抑制剤抵抗性有、発症4年以内スキンスコア15点以上+心肺腎いずれかの症状など

除外基準：重症の臓器合併症の既往有、悪性新生物、感染症既往、過去のシクロホスファミド使用量10g以上など

予想される有害事象：シクロホスファミド使用による臓器障害、骨髄不全・免疫不全による感染症など