

Cellex ECPシステム概要

機械器具(7)内臓機能代用器
高度管理医療機器 体外フォトフェレーシス装置(46912003)
特定保守管理医療機器



Cellex ECPシステム *Immunomodulation*

【警告】

<使用方法>

- 他の療法を受けている患者に体外フォトフェレーシス(ECP)治療を実施するときは、治療スケジュールの変更等、先の療法を突然中止することにより疾患の進行が生じないよう注意すること。
- 血栓塞栓症が発生するおそれがあるため、患者の状態に応じて適切な量の抗凝固剤を本品を通じて投与すること。

【禁忌・禁止】

<使用方法>

- 再使用禁止(キット、メトキサレン溶液)
- 外部電波及び電磁妨害の生じる場所、可燃性麻醉ガスが存在する場所で本品を使用しないこと。[誤動作を起こす可能性、引火の危険がある。]

<適応対象(患者)>

以下の患者には使用しないこと。

- 体外循環による一時的な体外への血液流出を許容できない患者。[低血圧、ショック症状を生じる可能性がある。]
- メトキサレン等のソラレン化合物に対する特異体質の患者又は光線過敏症の既往歴のある患者。
- 無水晶体の患者。[網膜損傷のリスクが増大する。]
- 凝固障害の患者や脾臓摘出術の既往のある患者。[抗凝固剤を治療で使用するため。]
- 妊婦及び授乳中の患者。[胎児及び乳児に危害が生じるおそれがある。]
- 白血球数が $25,000/\text{mm}^3$ 以上の患者。[センサーの設計限界のため。]



目次

開発の経緯	2
特性	4
製品情報	
警告、禁忌・禁止	6
形状・構造及び原理等	7
使用目的又は効果	9
使用方法等	9
使用上の注意	11
臨床成績	
国内臨床試験：TKS-01試験	13
海外第Ⅱ相臨床試験：GvHD-SK1試験	17
海外臨床試験：GvHD-SK1 extension試験	20
機器の有効性及び安全性を裏付ける試験	
物理的、化学的特性	22
電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性	22
生物学的安全性	22
放射線に関する安全性	23
安定性及び耐久性	23
性能	24
保管方法及び有効期間等	25
保守・点検に係る事項	25
関連情報	25
主要文献	26
製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等	26

海外における開発の経緯

本品は、米国Therakos社によって開発された、体外フォトフェレーシス(ECP)治療を行うためのシステムであり、本体、キット、メトキサレン溶液、UVAランプからなる。患者から全血を採取し、遠心分離によるバフィーコート(白血球及び血小板を含む層)の分離、メトキサレン処理及び紫外線A波(UVA)照射を行い、患者に返血する一連の工程を完全閉鎖式に行うことができる。

本品の開発のきっかけは、1970年代にイエール大学医学部Edelson RLらが、皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)の一種であるセザリー症候群患者において、繰り返し体内から血液を取り出し、白血球を除去した後、残った血液を再び体内に戻すことと循環血中の癌細胞を除去する白血球除去療法によって、一時的な皮膚症状の改善がみられることを発見したことに始まる。ハーバード大学医学部のGilchrest Bは、同じ時期に研究されていた、メトキサレンとUVAの全身照射を組み合わせて皮膚乾癬を治療する方法(PUVA)と同様の手法を実験的に用い、CTCLの限局性皮膚病変が消失することを発見した。この実験で、メトキサレンとUVA照射の皮膚病変のT細胞への直接作用が示唆され、この発見後、Edelson RLの研究室、国立癌研究所のKraemer KH及びハーバード大学のMorison WLの研究によって、T細胞がメトキサレン及びUVAに対して非常に感受性が高いことが明らかにされた¹⁾。

Edelson RLは、これらの知見に基づき、Therakos社と協力し、ECP治療機器を開発し、37名の治療抵抗性CTCL患者を対象とした臨床試験を実施した結果、ECP治療のCTCLに対する治療効果が期待された²⁾。

本品の作用機序は一部しか解明されていないが、ECPによりバフィーコート中の白血球の一成分であるリンパ球T細胞のアポトーシスを誘導し免疫寛容が成立することが、いくつかの研究によって報告されている。メトキサレンは、単独ではアポトーシスを引き起こさないが、UVAにより活性化し、DNAを共有結合的に架橋する。つまり、赤血球及び血小板は核を有さないため影響を受けず、核を有する白血球がメトキサレンの標的となる。白血球サブタイプの中でもT細胞はアポトーシス促進作用に感受性が高く、返血後、アポトーシスがプログラミングされたT細胞が脾臓及びリンパ節に取り込まれ、抗原提示細胞(APC)により貧食され、樹状細胞の活性化を経て免疫寛容を誘導する。APCの寛容原性は処理済のバフィーコートの貧食により生じると考えられており、インターロイキン10(IL-10)などの抗炎症性サイトカインの分泌増加により炎症が抑制され、次に制御性T細胞の活性化及び産生促進により、免疫システム内の正常なT細胞のバランスを取り戻すことで免疫反応形成に寄与している^{3,4)}。

本品による治療は、その作用機序からT細胞が介在する免疫疾患に対して有効性を示す可能性があり、臨床研究が進められている。一方、欧州では、メトキサレン溶液を除く本品はECP治療を行う医療機器としてCE認証を得ており、英国においては、コンセンサスステートメントが出されている⁵⁾。また豪州においてステロイド抵抗性または不耐容の慢性GVHDの適応を取得した。

GVHD治療としてのECPの評価は、小規模非対照症例集積研究から多施設共同ランダム化比較試験へと進められてきた。ステロイド抵抗性慢性GVHDに対する効果が数多く評価されており、1994年にOwsianowski Mらが最初の症例報告を発表してから、これまでに数多くの試験が実施されている⁴⁾。米国骨髄移植学会の慢性GVHDの実臨床に関するコンセンサスレポートでは、これらのエビデンスに基づき、慢性GVHDの二次治療に対する推奨が示されている。ECPは、推奨レベルB “Should generally be offered”的ステロイドに次ぐ推奨レベルC-1 “Use in second-line treatment justified”であり、C-1として推奨される4つの治療法の中で、エビデンスレベルがIIと最も高い治療法とされている⁶⁾。

米国では、当初1987年に光増感剤として経口メトキサレンを用いたECPシステム(UVAR)が承認された。その後、1999年にメトキサレン溶液(UVADEX)を用いたECPシステムが承認され、現在も広く使用されている。また、本体に関しては、1999年にUVAR Photopheresis SystemからTHERAKOS UVAR XTS Photopheresis Systemに、2009年に本品に改良された。また、キットも2010年までは採血、返血が1本のラインで行われていたが、その年に採血しながら同時に返血することが可能なキットに改良された。Therakos社のECPシステムの改良の経緯を表に示す。本CellEx ECPシステムは、第三世代である。なお、これらの改良に伴った原理の変更はない。

本品の改良の経緯

	第一世代	第二世代	第三世代(本品)
米国及び欧州での販売名	UVAR Photopheresis System	THERAKOS® UVAR XTS® Photopheresis System	THERAKOS® Cellex® Photopheresis System(本品)
使用目的又は効果	(米国)他の治療に奏効しないCTCL患者の皮膚症状の緩和治療に用いる。 (欧州)体外フォトフェレーシス治療に用いる。		
メキサレン	経口メキサレン(UVAR)	メキサレン溶液(UVADEX®)	メキサレン溶液(UVADEX®)
キットの採血・採血ライン	シングルニードル	シングルニードル	シングルニードル又はダブルニードル いずれかを選択



本邦における開発の経緯

当機器は、「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」(2010年9月10日)において「疾病の重篤性ア：生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」「医療上の有用性イ：欧米において承認されており、有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法もしくは診断法よりすぐれている」と判断され、医療ニーズの高い医療機器に選定された⁷⁾。

Therakos社ではステロイド抵抗性慢性GVHDを対象とした導入を先行することとした。本邦における、本品の対象疾患はステロイド抵抗性または不耐容の慢性GVHDである。

本邦におけるGVHDの診断・予防・治療に関して、日本造血幹細胞移植学会(現：日本造血・免疫細胞療法学会)より造血細胞移植ガイドラインGVHD(2022年、第5版)が示されている⁸⁾。慢性GVHDに対する治療は全身療法として最初に行われる一次治療並びに抵抗性の場合の二次治療、局所療法及び支持療法に分けられる。CI(カルシニューリン・インヒビター)の維持療法中に慢性GVHDを発症した場合や急速進行性の慢性GVHDの場合はステロイドが標準的な全身療法(一次治療)である。しかし、ステロイドが標準治療法であるにも関わらず、長期投与に伴う有害事象も多く、ステロイドが奏効せず(ステロイド抵抗性)、致死的な合併症を来すこともある。慢性GVHDは同種造血幹細胞移植の深刻な合併症であり、生活の質と生存に重大な影響を及ぼす疾患である。現在、一次治療で効果不十分な慢性GVHD患者に対する治療選択肢は限られており、造血細胞移植ガイドラインGVHD(2022年、第5版)において、確立した二次治療はないとされている。

ECP治療は二次治療として紹介されているものの、本邦では臨床使用されておらず(2023年2月現在)、早期の導入が望まれていた。

本品の日本への導入にあたり、2013年11月に治験届(TKS-01「慢性GVHD患者を対象としたTC-Vの臨床試験」)を提出し、国内臨床試験を実施した。その後、2017年7月に本品の製造販売承認申請を行ったが、2017年8月、PMDAより申請資料の充足性に懸念が示されたため、一旦、承認申請を取消した。これらの項目について、改めて、全般相談などを実施し、本承認申請に至り2020年12月に承認され、2023年3月より保険適用が開始されている。

1 Cellex ECP システムの概要

- Cellex ECP システムは体外フォトフェレーシス(ECP)治療を完全閉鎖式で行うシステムである。
- 体外に取り出した血液の遠心分離法による成分分離過程、分画成分として取り出された白血球成分に対するメトキサレン処理、引き続くUVAの照射、及び照射を受けた白血球成分の返血といった一連の過程から構成される。 ⇒p5
- ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病(GVHD)に対するECP治療を目的として用いる。

2 Cellex ECP システムの作動原理

患者血液を遠心分離することでバフィーコートを採取し、バフィーコートにメトキサレン溶液を注入後、紫外線A波(UVA)を照射することでアポトーシスを誘発する。アポトーシスが誘発された白血球を患者に返血することで、免疫システムを調整する。 ⇒p5

3 Cellex ECP システムの有効性

ステロイド抵抗性又は依存性あるいは不耐容の慢性GVHD患者を対象に実施されたTKS-01試験において、主要評価項目である「治療効果判定の結果及びステロイド量変化の結果を組み合わせた評価において、治療開始後24週時の有効率」は66.7%(8例/12例)であり、本品の有効性が確認されている。 ⇒p13-16

4 Cellex ECP システムの副作用

TKS-01試験において、副作用が15例中13例に37件発現し、発現率は86.7%であった。重篤な副作用は15例中1例(2件、いずれも心不全)に発現し、発現率は6.7%であった。治験期間中に死亡に至った副作用はなかった。 ⇒p16

Cellex ECP システムの構成

〈本体〉

高さ：163cm
幅：58.4cm
奥行：79cm
重量：166kg
電源電圧：100V
電源周波数：50/60Hz
電源入力：10A



〈キット〉

遠心分離ボウル：容量140mL
各ライン：内径：0.30±0.01cm
外径：0.48±0.01cm



〈メトキサレン溶液〉

容量：10mL/1バイアル
1箱：12本入り



〈UVAランプ〉

高さ：28.7cm
幅：8.94cm
奥行：36.43cm
重量：約2kg

メトキサレン溶液の材料

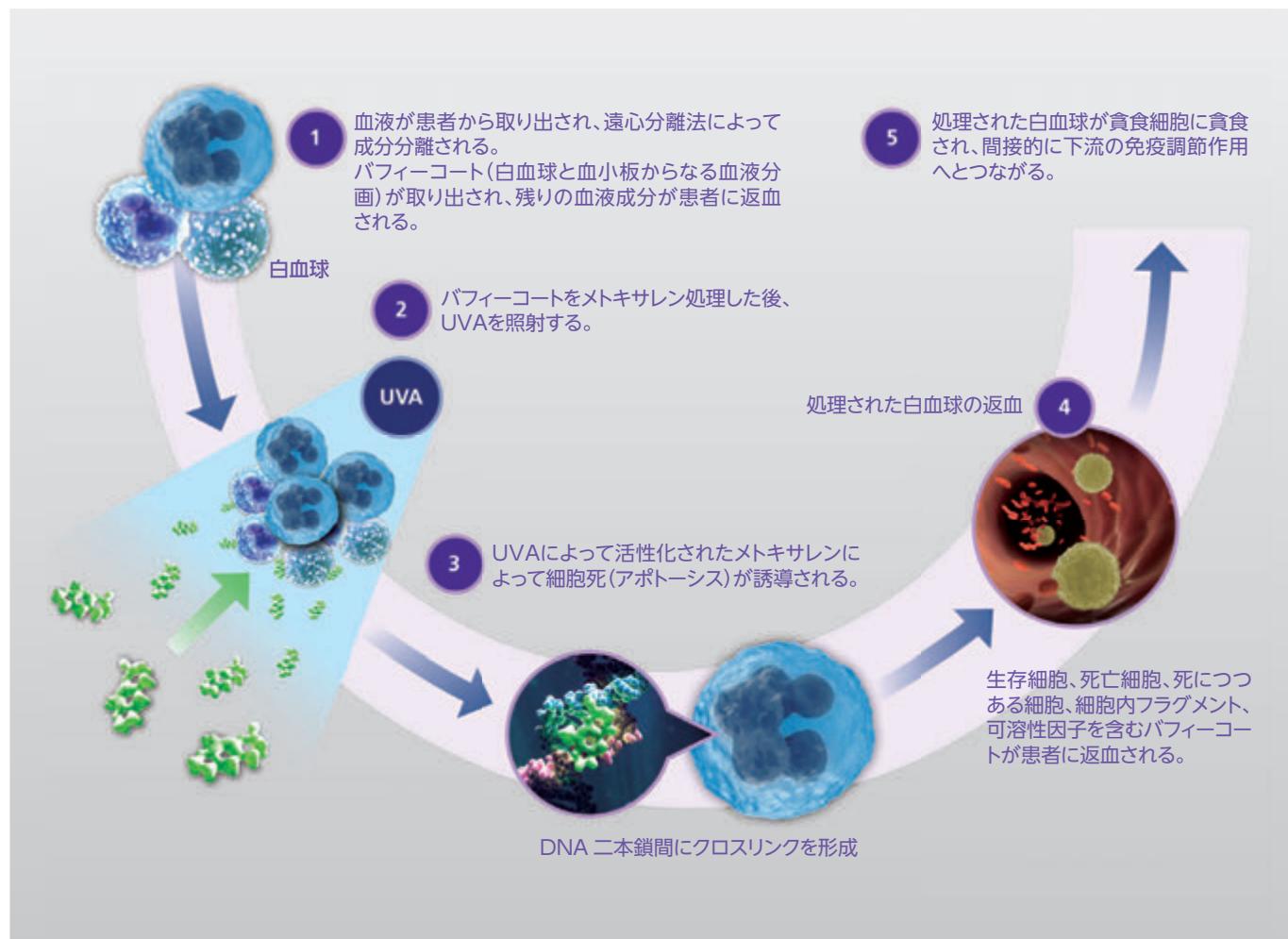
材料	含量(/1mL)	使用目的
メトキサレン	20μg	有効成分
95%エタノール	40.55mg	可溶化剤
プロピレングリコール	50mg	可溶化剤
氷酢酸	1.260mg	緩衝剤
酢酸ナトリウム三水和物	1.75mg	緩衝剤
塩化ナトリウム	8mg	等張化剤
注射用水	適量	溶媒
水酸化ナトリウム	適量	pH調節剤

Cellex ECP システムによる体外フォトフェレーシス(ECP)の原理

本品による治療は、体外に取り出した血液の遠心分離法による成分分離過程、分画成分として取り出された白血球成分に対するメトキサレン処理、引き続くUVAの照射、及び照射を受けた白血球成分の返血といった一連の過程から構成される。詳細な作用機序は不明であるものの、メトキサレン処理後のUVA照射によりアポトーシスが誘導された白血球成分は、患者の体内で、炎症性サイトカインの調節や制御性T細胞をはじめとする免疫担当細胞の制御等により免疫システムの寛容を導き、過剰になっている免疫反応を調整することが知られている。

Cellex ECP システムの作用機序⁹⁾

ECP処理された細胞において誘導された細胞死(アポトーシス)が、患者の体内に返血された後、免疫細胞やサイトカインの調節を含む免疫調節力スケードを惹起する。



警告、禁忌・禁止

【警告】

<使用方法>

1. 他の療法を受けている患者に体外フォトフェレーシス(ECP)治療を実施するときは、治療スケジュールの変更等、先の療法を突然中止することにより疾患の進行が生じないよう注意すること。
2. 血栓塞栓症が発生するおそれがあるため、患者の状態に応じて適切な量の抗凝固剤を本品を通じて投与すること。

【禁忌・禁止】

<使用方法>

1. 再使用禁止(キット、メトキサレン溶液)
2. 外部電波及び電磁妨害の生じる場所、可燃性麻酔ガスが存在する場所で本品を使用しないこと。【誤作動を起こす可能性、引火の危険がある。】

<適応対象(患者)>

以下の患者には使用しないこと。

- ・体外循環による一時的な体外への血液流出を許容できない患者。【低血圧、ショック症状を生じる可能性がある。】
- ・メトキサレン等のソラレン化合物に対する特異体質の患者又は光線過敏症の既往歴のある患者。
- ・無水晶体の患者。【網膜損傷のリスクが増大する。】
- ・凝固障害の患者や脾臓摘出術の既往のある患者。【抗凝固剤を治療で使用するため。】
- ・妊婦及び授乳中の患者。【胎児及び乳児に危害が生じるおそれがある。】
- ・白血球数が25,000/mm³以上の患者。【センサーの設計限界のため。】

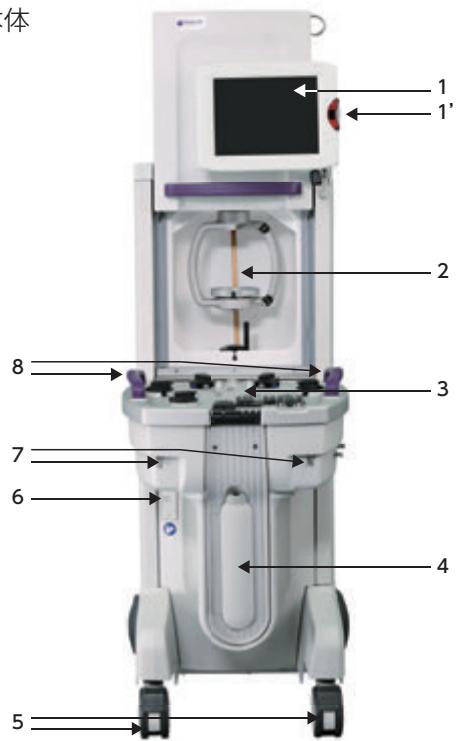
形状・構造及び原理等

1. 構成

- ・本体
- ・キット(単回使用)
- ・メトキサレン溶液(単回使用)
- ・UVAランプ

2. 形状、構造及び寸法

- ・本体



番号	名称	番号	名称
1	ディスプレイ	5	ホイールロック
1'	スマートカードポート	6	停電時警報用電池カバー
2	遠心分離チャンバー	7	荷重セルフック
3	ポンプデッキ	8	ハンドル
4	フォトアクティベーションチャンバー		

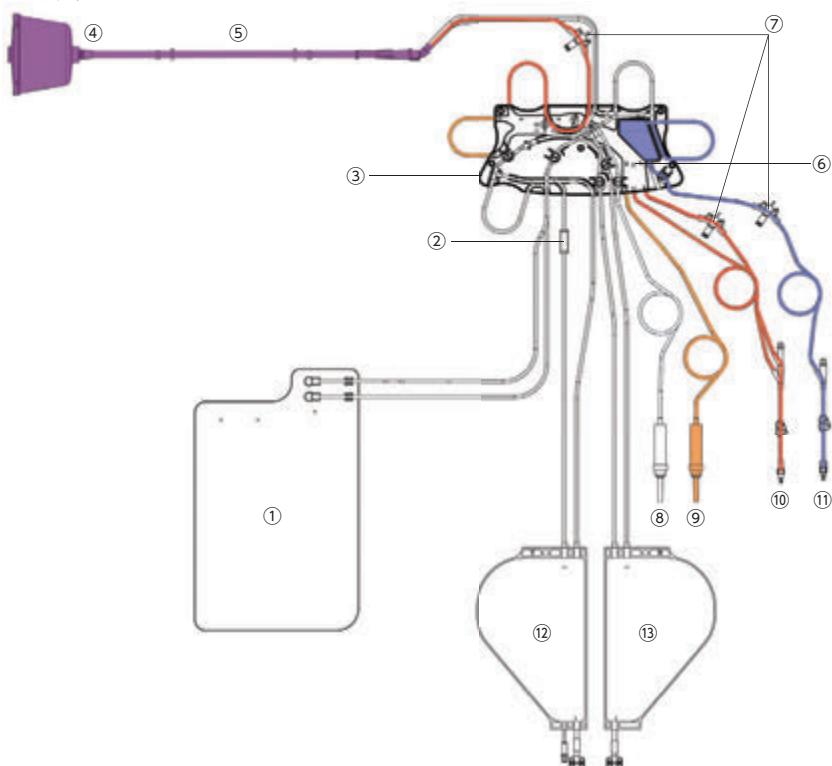
高さ : 163cm

幅 : 58.4cm

奥行 : 79cm

重量 : 166kg

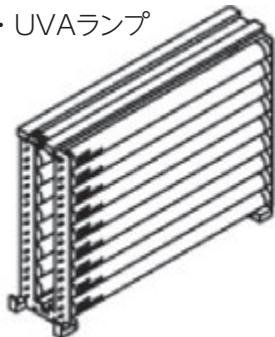
- ・キット



番号	名称
①	フォトアクティベーションプレート
②	ヘマトクリットキュベット
③	ポンプチューブオーガナイザー
④	遠心分離ボウル
⑤	ドライブチューブ
⑥	スマートカード
⑦	圧力ドーム
⑧	生理食塩液ライン(透明)
⑨	抗凝固剤ライン(橙色)
⑩	脱血ライン(赤色)
⑪	返血ライン(青色)
⑫	処理/バッグ(T)
⑬	返血/バッグ(R)

- ・メトキサレン溶液
9-Methoxy-7H-furo[3,2-g][1]-benzopyran-7-one
性状：無色～淡黄色の澄明の液
容量：10mL(メトキサレン含有量：0.2mg)
容器：褐色ガラスバイアル(ブチルゴム栓付)

- ・UVAランプ



高さ：28.7cm
幅：8.94cm
奥行：36.43cm
重量：約2kg

3. 原材料

- ・キット：

名称	原材料
フォトアクティベーションプレート	アクリル樹脂
ヘマトクリットキュベット	ポリカーボネート、アクリル樹脂
ポンプチューブオーガナイザー	ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン
遠心分離ボウル	ポリカーボネート、ポリエステルエラストマー、エチレンプロピレンゴム
ドライブチューブ	ポリエステルエラストマー
圧力ドーム	ポリカーボネート、液状シリコーンゴム
生理食塩液ライン(スパイクチャーバー)、抗凝固剤ライン(スパイクチャーバー)	ABS、ポリ塩化ビニル
脱血ライン、返血ライン、処理バッグ、返血バッグ	ポリ塩化ビニル、DEHP
接着剤	シクロヘキサン

- ・メトキサレン溶液：

名称	原材料
メトキサレン溶液	メトキサレン(有効成分) 95%エタノール プロピレングリコール 氷酢酸 酢酸ナトリウム三水和物 塩化ナトリウム 注射用水 水酸化ナトリウム
容器・施栓(接液部分)	褐色ガラスバイアル ブチルゴム栓

4. 電気的定格

電源電圧：100V
電源周波数：50/60Hz
電源入力：10A

5. 作動原理

患者血液を遠心分離することでバフィーコートを採取し、バフィーコートにメトキサレン溶液を注入後、紫外線A波(UVA)を照射することでアポトーシスを誘発する。アポトーシスが誘発された白血球を患者に返血することで、免疫システムを調整する。

● 使用目的又は効果

ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病に対する体外フォトフェレーシス(ECP)治療を目的として用いる。

● 使用方法等

1. 本体の準備

- 1)回転キャスターをロックして固定する。
- 2)電源を入れる。

2. キットの設置

- 1)包装を開封し、キットを本体に装着する。
- 2)スマートカードをスマートカードポートに挿入する。
- 3)生理食塩液及び抗凝固剤液を準備する。

3. プライミング

- 1)STARTボタンを押してプライミングを行う。
- 2)必要に応じて初期設定パラメータの確認・変更を行う。

4. アクセスの構築

- 1)シングルニードルモード又はダブルニードルモードを選択し、各モードに適したラインを構築する。
- 2)適切なラインを患者に接続する。
- 3)スクリーン上でSINGLE NEEDLEボタン又はDOUBLE NEEDLEボタンを押して確定する。

5. 処理

- 1)STARTボタンを押して処理を開始する。エアページ、脱血、返血、バフィーコート採取、遠心分離ボウル排液/再循環が行われる。

2)ディスプレイに表示された量のメトキサレン溶液を処理バッグに注入し、ボタンを押してフォトアクティベーションを開始する。フォトアクティベーションが完了すると、自動的に血液が患者に再注入される。

6. 処理の完了

- 1)ディスプレイに処理の完了が表示されたら、ラインのクランプを閉じ、患者との接続を解除する。
- 2)キットを本体から取り外し、廃棄する。
- 3)電源を切る。

＜標準的な治療スケジュール＞

治療期間*	頻度	治療日数	治療回数
第1週	—	1回/日を連続した3日間行う	3回
第2週～第12週	毎週	1回/日を連続した2日間行う	22回
第16週～第24週	4週毎	1回/日を連続した2日間行う	6回

*患者の状態に応じて医師の判断で治療を継続する。

【治療スケジュールの設定根拠】

本使用方法で実施したTKS-01試験で、本品の有効性及び安全性が評価・確認されたことから、臨床試験プロトコルに基づいて本使用方法を設定した。ただし、治療回数については、臨床試験は、被験者への安全性を考量してデザインされていた。一方、本治療の海外での臨床使用成績に関する論文では、治療回数32回以上での長期間の治療が確認されている。このため、治療スケジュールは、本疾患の重篤性を鑑み、治療の継続のベネフィットがリスクを上回るケースを考慮し、患者の状態に応じて医師の判断で治療を継続する旨の注釈を追加した。

＜使用方法等に関する使用上の注意＞

- 1) 本品の使用中は本品の前面及び背面にそれぞれ50cm以上の通気スペースを設けること。
- 2) ボウルオプティックセンサーにはレーザー光源が含まれる。ビームを直視しないこと。
- 3) 皮脂がレンズの光透過に悪影響を及ぼすおそれがあるため、ヘマトクリットキュベットの観察窓に指紋をつけること。
- 4) プライミングを開始する前に、生理食塩液バッグ、抗凝固剤バッグを正しくキットに取り付けること。[キット内の凝血、患者の失血、処理失敗に至るおそれがある。]
- 5) プライミングを開始する前に、処理バッグ及び返血バッグを正しく荷重セルフックに取り付けること。処理バッグには「T」、返血バッグには「R」とそれぞれ表示されているため、入れ違いにならないよう注意すること。また、体液バランス表示が不正確になるので、処理中はこれらのバッグをフックから外さないこと。
- 6) 患者アクセス部位のプライミングが完了する前に患者にキットを接続しないこと。
- 7) キットはプライミング終了後4時間以内に使用すること。
- 8) 本品を用いてフォトフレーヌスを実施する際の患者の臨床的状態によっては、血行動態の安定性を維持するための体外循環血液量は総血液量の15%未満が適切な場合がある。なお、体重が30kg未満の患者の最大体外循環血液量は総血液量の10%を超えないこと。
- 9) 処理中の許容可能な体外循環血液量の推定には、処理の48時間以内に測定したヘマトクリット値を用いること。
- 10) 脱血流量は5~50mL/分の範囲を超えないこと。
- 11) 処理中に環境温度が27.5°Cを超えないこと。特に流量が15mL/分以下の場合は25°C以下になるようにすること。
- 12) 患者に身体が接触している間はUSBポートやリード検知器に触れないこと。
- 13) 異常事態を除き、処理中いかなる時点でも患者と本品の接続を解除しないこと。
- 14) 処理バッグへメトキサレン溶液を注入する際、ニードルフリーポートに針をささないこと。
- 15) 処理完了の前に抗凝血剤バッグ又は生理食塩液バッグが空にならないようにすること。
- 16) フォトアクティベーションの残り時間表示後にUVAランプを交換すると、算定された光エネルギーが照射されないので、処理の途中でUVAランプを交換しないこと。UVAランプを交換する場合は、必ず電源をオフにし、電源コードを抜いておくこと。
- 17) フォトアクティベーションの残り時間が0.0になる前に、フォトアクティベーションが終了するか中断した場合は、算定された光エネルギーは照射されない。
- 18) 返血ラインで気泡の発生を検知した場合は、患者の接続を解除し、生理食塩液のボーラス投与で返血ラインに検知された気泡を全て洗い流す。気泡源が明らかとなり、除去されるまで返血を続行しないこと。
- 19) 本品にはポリ塩化ビニル製の構成品があり、可塑剤としてDEHP(フタル酸ジ-2-エチルヘキシル)が添加されているため、本品使用中にDEHPが溶出する可能性があることに留意すること。
- 20) 適切な濾過を行わずに血液製剤を手動で返血しないこと。各施設の輸血手順に従うこと。
- 21) 処理後、キットを取り外す際は、圧力ドームを取り外す前に必ず全てのポンプチューブを取り外し、チューブ内の内圧を開放すること。ディスプレイで圧力が開放されたことを確認すること。
- 22) 脱血中に何らかの理由により電源が切られた場合や遠心分離停止後に脱血を再開する場合には、処理を再開する前に遠心分離ボウルが再ページされる。遠心分離ボウル再ページ時には、血液量減少を防ぐため、処理を再開する前に必要に応じて、患者に生食ボーラス投与を行うこと。

● 使用上の注意

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 1) 局所的又は全身的に光増感剤を投与されている患者。
[メトキサレン溶液の安全性への影響が確認されていない。]
- 2) 本品による処理に関連した体液量変化に耐えられない

おそれのある患者は慎重に観察すること。腎臓透析等の処置は著しい体液量変化が起きる可能性がある(更なる抗凝固剤投与の可能性もある)ため、本品による処理と同日に行わないこと。

2. 重要な基本的注意

- 1) 標準的な救急医療設備のある施設で使用すること。全処理時間中、細胞外液補充液又は血漿增量剤もしくはその両方を使用できるように用意しておくこと。
- 2) 第24週を超える治療における有効性及び安全性は確立されていないため、第24週を超える治療の継続については、患者の状態に応じて慎重に検討すること。
- 3) 治療前に患者が本品による治療に耐えられるか十分に評価し、処理中は、低血圧、アレルギー反応、体液バランス、静脈アクセスの状態など患者を注意深く観察すること。
- 4) 本品による治療を受ける患者にはUVAを吸収し、目の周り全体を覆うことができるサングラスを処理後24時間着用し、また皮膚も直射日光から保護するよう指導す

ること。外出時であっても、窓越しであっても、直接又は間接的に日光に曝露されるときは常にサングラスを着用すること。

- 5) 本品による治療中及び治療が完了するまでは、男女問わず必ず適切な避妊をするよう指導すること。生殖能に対する影響は確立されておらず、妊娠中の女性に使用すると胎児に危害を及ぼすおそれがある。
- 6) 処理後の出血又は処理中の血液凝血を防止するため、患者によっては推奨される用量とは異なる量の抗凝固剤が必要な場合がある。患者の状態、投薬状況及び血小板数を確認し、患者に最適な抗凝固剤の用量を設定するための臨床判断を行うこと。

3. 相互作用

[併用注意] (併用に注意すること)

既知の光増感作用のある以下の薬剤との併用(全身、局所を問わず)は、メトキサレンの光線過敏性反応のリスクを上昇させるおそれがある。

- ・アントラリン
- ・コールタール又はコールタール誘導体
- ・グリセオフルビン
- ・フェノチアジン

- ・ナリジクス酸
- ・ハロゲン化サリチルアニリド(静菌性石鹼)
- ・スルホンアミド
- ・テトラサイクリン
- ・チアジド
- ・有機染料(メチレンブルー、トルイジンブルー、ローズベニガル、メチルオレンジ)

4. 不具合・有害事象

1) その他の不具合

- ・チューブ部の漏れ、ねじれ(キンク)、不適切なチューブ長
- ・ドライブチューブの漏れ、損傷
- ・遠心分離チャンバーの漏れ
- ・ポンプチューブオーガナイザーの漏れ
- ・圧力ドームの漏れ
- ・遠心分離ボトルの漏れ、破損
- ・フォトアクティベーションプレートの漏れ
- ・部品の破損

2) 重大な有害事象

- ・肺塞栓症
- ・血栓症

3) その他の有害事象

- ・体液変動による血管迷走神経性反応、浮腫、高血圧、浮動性めまい、頭痛
- ・胸痛
- ・疼痛
- ・低血圧
- ・麻痺
- ・倦怠感(不快感、悪寒、冷汗、しびれ感、ピリピリ感、悪心、嘔吐)
- ・皮膚刺激・温感・そう痒感
- ・不安・神経過敏
- ・発熱
- ・貧血(ヘマトクリット低値、ヘモグロビン低値)
- ・返血から6~8時間以内の37.7°C~38.9°Cの一過性発熱反応及び一過性の紅皮症

- ・静脈アクセス部位の感染及び疼痛

- ・アレルギー反応
- ・心血管系障害
- ・虚血性心疾患
- ・血管内カテーテル関連感染症
- ・感染症
- ・発疹・尋麻疹
- ・味覚障害
- ・熱傷
- ・静脈閉塞
- ・疲労感
- ・痙攣
- ・脱力
- ・胃痛
- ・水疱
- ・視力障害
- ・咳嗽
- ・下痢
- ・違和感(異常感)
- ・乳酸脱水素酵素増加
- ・上皮腫
- ・上皮内新生物
- ・眼痛
- ・血尿
- ・光線過敏性反応
- ・皮膚炎

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 妊婦及び授乳婦への適用

妊娠中の女性や授乳中の女性には使用しないこと。
胎児及び乳児に危害を及ぼすおそれがある。

2) 18歳未満の患者の適用

18歳未満の患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

6. その他の注意

メトキサレン経口投与後の皮膚へのUVA曝露(PUVA療法)において発がん性が認められている。本品による治療では、PUVA療法と比較してメトキサレン投与量は100分

の1以下であり、皮膚が高用量のUVA光に曝露されることはないとから、皮膚癌が発生するリスクは低いと考えられる。



国内臨床試験：TKS-01試験^{10,11)}

10) Cellex ECP システム 外国製造医療機器製造販売承認申請書 添付資料(STED) (社内資料)

11) Okamoto S. et al: Int J Hematol 2018; 108: 298-305.

利益相反：本試験はTherakos, Inc.の支援により行われた。

試験概要

目的：慢性GVHD患者にCellex ECP システムを用いたECP治療を実施した場合の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同非対照、非盲検試験

対象：造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者でステロイド抵抗性又は依存性^{※1}あるいは不耐容^{※2}とされている15例 (FAS: full analysis set; 最大の解析対象集団) (うちECP治療完了例：12例(PPS: per protocol set; 治療実施計画書に適合した対象集団、中止例：3例)

※1 プレドニゾロン(PSL) 1mg/kg/日を2週間投与しても増悪する場合、あるいは4～8週間0.5mg/kg/日以上のPSLを継続したにもかかわらず改善しない場合、又は症状再燃のためPSLを0.5mg/kg/日未満に減量できない場合。もしくは長期的(8週間継続投与を目安とする)にPSLを0.25mg/kg/日以下に減量できない場合。

※2 副作用のためステロイドに不耐容である場合。

試験方法：Cellex ECP システムを用いたECP治療を以下の通り実施した。治療期間は24週間とした。

■治療日数及び治療頻度

治療期間	頻度	ECP療法日数	治療回数
第1週	—	1回/日を連続した3日間行う	3回
第2週～第12週	毎週	1回/日を連続した2日間行う	22回
第16、20、24週	4週毎	1回/日を連続した2日間行う	6回

フォローアップ期(第25～36週)：第28、32、36週時に経過観察

評価項目：主要評価項目 治療効果判定の結果及びステロイド量変化に基づく治療開始後24週時の有効率

■有効性の評価

		治療効果判定			
		CR	PR	NC	PG
ステロイド量変化	減	有効	有効	有効	無効
	同	有効	有効	無効	無効
	増	無効	無効	無効	無効

●治療効果判定：ECP治療前(1ヵ月以内)とECP治療第24週時の臓器別スコアを比較し、GVHDガイドライン¹²⁾の治療効果判定基準に準拠し、CR(Complete response)、PR(Partial response)、NC(No change)及びPG(Progression)の4段階で判定した。

CR：慢性GVHDによる全ての臓器障害が消失(不可逆病変は進行が見られない)

PR：慢性GVHDによる障害の改善が見られ、悪化がない

NC：いずれの臓器障害において、改善も悪化も見られない

PG：障害の悪化が見られる

●ステロイド量変化：ECP治療開始直前2週間と、ECP治療第24週時の最終治療日を含む直前2週間で被験者に処方された全身療法(経口及び静脈注射投与)のステロイド量をそれぞれ累積し、PSL換算(mg/体重/日)で累積量を比較した際のステロイドの増減にて判定した。ステロイド量25%程度の減量を目標に治療を行い、25%以上の減量を目安に「減」として判定した。

副次評価項目 経時的な治療効果判定、経時的なステロイド量変化、併用薬剤投与量、QOL評価(EQ-5D)

安全性評価項目 ECP治療前の観察、ECP治療中の観察、臨床検査値、一般全身状態、有害事象・副作用、不具合

患者背景

■患者背景(FAS)

項目	N=15	
年齢(歳) (スクリーニング期)	平均値	43.2
	標準偏差	14.5
	中央値(最小値—最大値)	46.0(18—66)
体重(kg) (第1週)	平均値	55.1
	標準偏差	12.1
	中央値(最小値—最大値)	55.7(28.2—74.1)
罹病期間(年)	平均値	2.2
	標準偏差	2.5
	中央値(最小値—最大値)	1.1(0.1—8.4)
性別(例)	男性	10
	女性	5
年齢層(例) (スクリーニング時)	64歳以下	14
	65歳以上	1
既往歴(例)	なし	12
	あり	3
合併症(例)	なし	1
	あり	14

治療開始後24週時の有効率(主要評価項目):PPS

12例(PPS)における治療開始後24週時の有効率は66.7%(8例)であった。

■治療開始後24週の有効率

被験者数	有効率	両側95%信頼区間	
		34.9	90.1
12	8(66.7%)		

■治療効果判定とステロイド変化量

ステロイド量 変化	減	治療効果判定			
		CR	PR	NC	PG
ステロイド量 変化	減	0	7	0	2
	同	0	1	1	0
	増	0	0	0	1

有効

経時的な治療効果判定(副次評価項目):FAS

15例(FAS)における経時的な治療効果判定における改善率は、第4週時で40.0%(6例)であった。また、第24週時の改善率は53.3%(8例)であった。第36週時では60.0%(9例)と改善率はさらに上昇した。

■経時的な治療効果判定

時点	被験者数(例)	CR	PR	NC	PG	判定不能	改善 ^{※1} 例数(割合%) ^{※2}
第4週	14	0	6	6	2	0	6(40.0)
第8週	14	0	10	3	1	0	10(66.7)
第12週	13	0	10	2	1	0	10(66.7)
第16週	12	0	10	1	1	0	10(66.7)
第20週	12	0	7	1	4	0	7(46.7)
第24週	12	0	8	1	3	0	8(53.3)
第28週	12	0	8	1	2	1 ^{※3}	8(53.3)
第32週	12	0	9	1	2	0	9(60.0)
第36週	12	0	9	1	2	0	9(60.0)

※1 CRとPRを併せた症例数とした。

※2 分母は全ての被験者(15例:FAS)とした。

※3 重篤な有害事象「心不全」により他院へ入院し、来院できなかつたため。

経時的なステロイド量変化(副次評価項目):FAS

15例(FAS)における経時的なステロイド量の変化について、第24週時にステロイド量が25%減量された被験者は9例であり、半数を上回った。また、第36週時にステロイド量が25%減量された被験者は10例であり、第24週時よりさらにステロイド量を25%減量された被験者が増加した。

■経時的なステロイド変化量(頻度集計)

時点	被験者数(例)	減	同	増	評価未実施
第4週	14	0	13	1	0
第8週	14	4	10	0	0
第12週	13	5	8	0	0
第16週	12	7	5	0	0
第20週	12	8	3	1	0
第24週	12	9	2	1	0
第28週	12	9	1	1	1 ^{※1}
第32週	12	10	1	1	0
第36週	12	10	1	1	0

※1 重篤な有害事象「心不全」により他院へ入院し、来院できなかつたため。

併用薬剤投与量(副次評価項目) : FAS

FASにおける併用薬剤投与量において、ステロイド量については前記「経時的なステロイド量変化」の通り減量が認められた。免疫抑制剤等の薬剤については、治験期間中に新たな使用を制限し、治験前から継続して使用している場合には增量を制限するなど併用制限薬剤として規定されていた。登録された15例中13例は、1種類以上の併用制限薬剤を登録前から使用しており、そのうち本品による治療効果がみられたため減量した被験者は2例(ミコフェノール酸モフェチルカプセル、タクロリムスカプセル)であった。その他の被験者は、併用制限薬剤の血中濃度維持のための投与量の増減以外の変化はなかった。その他のGVHD治療のために使用された薬剤については、特記すべき投与量の変化は認められなかった。

QOL評価(EQ-5D) (副次評価項目) : FAS

15例(FAS)におけるEQ-5D効用値の変化量の平均値は、スクリーニング期から第4週時で 0.0939 ± 0.13573 (平均値±標準偏差)まで上昇し、その後、増減はあるものの第36週時までスクリーニング期の効用値以上の値で推移した。第36週時に 0.0474 ± 0.26769 (平均値±標準偏差)と他の時点に比べて低いのは、当該時点において1例のEQ-5D効用値が重篤な有害事象「閉塞性細気管支炎」及び「肺炎」の発現に伴い低下したためである。

■EQ-5D(効用値)の変化量

時点	被験者数(例)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
第4週	14	0.0939	0.13573	-0.143	0.0800	0.295
第8週	14	0.1005	0.15749	-0.187	0.0445	0.360
第12週	13	0.0761	0.15586	-0.187	0.0000	0.360
第16週	12	0.0926	0.14185	-0.187	0.0935	0.295
第20週	12	0.1031	0.15553	-0.172	0.0905	0.360
第24週	12	0.0753	0.18495	-0.235	0.0485	0.360
第36週	12	0.0474	0.26769	-0.628	0.0585	0.404

安全性: 安全性解析対象集団

○有害事象・副作用発現率

本治験の15例における有害事象の発現率は100.0%(15例、106件)であり、副作用の発現率は86.7%(13例、37件)であった。有害事象の多くは原疾患や合併症、あるいはステロイドや免疫抑制剤等の長期使用に伴う副作用として通常認められる事象であった。発現被験者数が2例以上であった副作用は、血小板減少症が3例(20.0%)、貧血、浮腫、血中乳酸脱水素酵素増加がそれぞれ2例(13.3%)であった。

重篤な有害事象の発現率は40.0%(6例、11件)であり、重篤な副作用の発現率は6.7%(1例、2件: いずれも心不全)であった。

治験期間中に死亡に至った有害事象及び副作用はなかったものの、治験中止・終了後に2例が死亡に至った(いずれの事象も治験機器との因果関係は否定されている)。

■有害事象・副作用発現率

項目	対象 被験者数	発現 被験者数	発現率 (%)	両側95%信頼区間		発現 件数
				下限値	上限値	
有害事象	15	15	100.0	78.2	100.0	106
副作用	15	13	86.7	59.5	98.3	37
死亡に至った有害事象	15	0	0.0	0.0	21.8	0
死亡に至った副作用	15	0	0.0	0.0	21.8	0
重篤な有害事象	15	6	40.0	16.3	67.7	11
重篤な副作用	15	1	6.7	0.2	31.9	2

○不具合

本治験では不具合が21件発生した。その内訳は、治験機器本体の不具合6件、治験機器キットの不具合12件、治験機器本体又はキットの不具合3件であった。いずれの不具合でも、被験者等への健康被害は発生しなかった。

海外第Ⅱ相臨床試験：GvHD-SK1試験^{10,13)}

10) Cellex ECP システム 外国製造医療機器製造販売承認申請書 添付資料(STED) (社内資料)

13) Flowers MED. et al.: Blood 2008; 112: 2667-74.

利益相反：本試験はTherakos, Inc.の支援により行われた。

試験概要

目的：ステロイド抵抗性又は依存性あるいはステロイド不耐容の慢性GVHD患者を対象に、ECP治療と標準治療の併用療法の有効性及び安全性を標準治療単独療法と比較検討する。

試験デザイン：多施設共同、標準治療対照、無作為化、単盲検、並行群間比較試験

対象：血縁又は非血縁ドナーからの骨髄又は造血幹細胞移植後の慢性GVHD患者でステロイド抵抗性又は依存性あるいは不耐容の100例(有効性解析対象集団95例、安全性解析対象集団99例)

試験方法：ECP治療と標準治療の併用療法群(ECP群)と標準治療単独療法群(対照群)に無作為に割り付けた。治療期間は24週間とし、対照群に割り付けられた被験者で12週間の標準治療後に事前に規定した客観的な効果が認められない場合、12週時で本試験を終了してGvHD-SK-1 extension試験に移行し、非盲検下でECP治療+標準治療を受けることを可とした。

[Cellex ECP システムと同じ原理の第2世代の機器(UVAR XTS)を用いたECP治療]

■治療日数及び治療頻度

治療期間	頻度	ECP治療日数	治療回数
第1週	一	1回/日を連続した3日間行う	3回
第2週～第12週	毎週	1回/日を連続した2日間行う	22回
第16、20、24週	4週毎	1回/日を連続した2日間行う	6回

【標準治療】

メチルプレドニゾロン(又は等価のステロイド)とシクロスボリン又はタクロリムスの2剤併用、あるいはMMF(ミコフェノール酸モフェチル)使用治験実施医療機関ではこれらにMMFを加えた3剤併用療法とした。メチルプレドニゾロン(又は等価のステロイド)の用量は治験開始から6週間は一定とし、それ以降は医師の判断により減量した。ステロイド減量下でGVHDの症状悪化がみられた場合には、初期用量を上限としてステロイドの增量を可とした。シクロスボリン及びタクロリムスの用量は、承認された用法・用量の範囲内で治験担当医師が決定し、治験開始から12週間は一定とした。それ以降は、ステロイドの減量が成功した場合にはこれらの薬剤の減量も可とした。MMFは被験者に最適な用量を用いることとし、治験開始から12週間は一定とした。それ以降は、ステロイドの減量が成功した場合にはMMFの減量も可とした。

評価項目：主要評価項目 ベースラインから第12週時のTSS(total skin score)変化率

●TSSの算出：被験者の皮膚を10領域(頭頸部、胸部、腹部及び陰部、背部及び臀部、右腕、右手掌、左腕、左手掌、右下肢、左下肢)に分け、それぞれについて以下のグレードに該当する病変の面積の割合を評価した。また、グレード3及び4の領域では、紅斑の占める割合も評価した。TSSは各領域のグレードに紅斑の占める割合を加え、これに病変の面積の割合をかけて当該領域のスコアとし、10領域のスコアを合計して算出した(最大スコアは50となる)。

グレード0=正常
グレード1=変色(色素減少、色素過剰又は紅斑)又は脱毛
グレード2=可動性の苔癬様プラーク又は肥厚
グレード3=可動しにくいが挾むことができる肥厚
グレード4=硬化(可動性はなく、挾むことができない)

副次評価項目 ベースラインから第24週時のTSS変化率、第12週及び第24週時の各評価時点のTSS変化率が25%以上であった被験者割合、ステロイド低減効果(ベースラインから50%以上減少した被験者割合)、ステロイド低減効果がみられTSS変化率が25%以上であった被験者割合、治験担当医師による皮膚反応評価、他の臓器のGVHD症状に対する効果、被験者によるTSAスコアのベースラインからの変化率

安全性評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

TSS及びステロイド低減効果(主要評価項目/副次評価項目/事後解析)

第12週時のTSSの変化率はECP群が-14.5%、対照群が-8.5%であり、統計学的な有意差はみられなかった($p=0.48$)。第12週時までにステロイド1日投与量が50%以上減量した被験者は、ECP群が25%(12例)、対照群が12.8%(6例)であった($P=0.13$)。第12週時に、ステロイド1日投与量の50%以上減量及びTSSの25%以上改善の両方がみられた被験者の割合は、ECP群が8.3%(4例)、対照群が0%(0例)であった($P=0.04$)。

事後解析では、第12週時までにステロイド1日投与量が50%以上減量し、10mg/日未満となった被験者の割合は、ECP群が20.8%(10例)、対照群が6.4%(3例)であった($P=0.04$)。

■第12週時及び第24週時のTSSの変化率及びステロイド低減効果

評価項目	第12週			第24週	
	ECP群	対照群	p 値	ECP群	対照群
被験者数 n (例)	48	47		48	47 ^a
ベースラインからのTSSの変化量の中央値 (主要評価項目)	-14.5	-8.5	0.48	-31.4	N/A
ステロイド1日投与量が50%以上減少した被験者数, n(%) (副次評価項目)	12(25.0)	6(12.8)	0.13	19(39.6)	N/A
ステロイド1日投与量の50%以上減少及び TSSの25%以上改善の両方がみられた被験者数, n(%) (副次評価項目)	4(8.3)	0(0.0)	0.04	11(22.9)	N/A
ステロイド1日投与量が50%以上減少し、 10mg/日未満となった被験者, n(%) (事後解析)	10(20.8)	3(6.4)	0.04	17(35.4)	N/A

N/A：該当なし(対照群において多くの被験者が治療を中止したため統計的な比較ができなかった。)

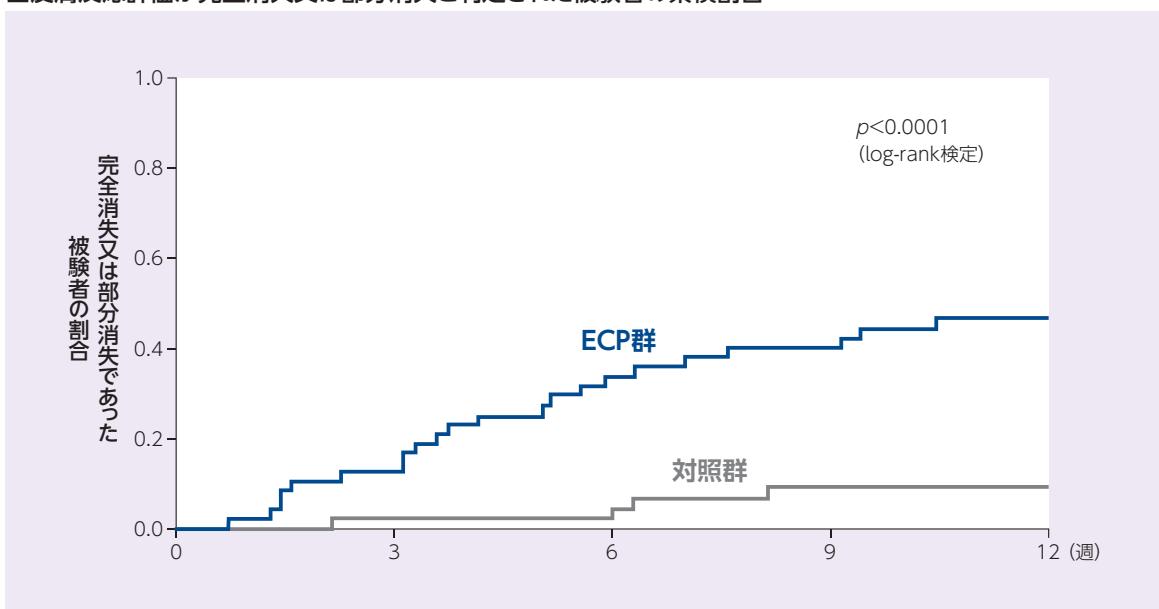
(Wilcoxonの順位和検定)

a ベースライン後のTSSの欠落があり、ステロイド投与量はLOCFにより補完された。

治験担当医師による皮膚反応評価(副次評価項目)

第12週時に治験担当医師による皮膚反応評価が完全消失又は部分消失(50%を超える病変の減少)であった被験者の割合は、ECP群が40%(17例)であったのに対して対照群では10%(4例)であった($P=0.002$)。ベースラインから第12週時までに皮膚応答が完全消失又は部分消失と判定された被験者の累積割合の推移は、ECP群で対象群と比較して有意差が認められました($P<0.001$)。

■皮膚反応評価が完全消失又は部分消失と判定された被験者の累積割合



その他の臓器のGVHD症状に対する効果(副次評価項目)

第12週時の皮膚以外の臓器に対する効果では、眼症状において消失又は改善と評価された被験者は、ECP群で30%(8/27例)、対照群で7%(2/28例)であった($P=0.040$)。また、口腔粘膜症状の改善はECP群及び対照群でそれぞれ53%(16/30例)及び27%(8/30例)の被験者に($P=0.064$)、関節の症状の改善はECP群及び対照群でそれぞれ22%(4/18例)及び12%(2/16例)の被験者に認められた($P=0.660$)。

■第12週時の皮膚以外の臓器に対する効果

臓器	改善率 ^a , n(%)		p値
	ECP群	対照群	
口腔粘膜	16/30(53)	8/30(27)	0.064
肝臓	3/14(21)	6/14(43)	0.420
肺	1/9(11)	2/7(29)	0.550
眼	8/27(30)	2/28(7)	0.040
関節	4/18(22)	2/16(12)	0.660
消化管	1/2(50)	3/9(33)	0.999

(log-rank検定)

a GVHD症状スコアの変化が「消失」、「改善」、「不变」、「悪化」で評価され、「消失」又は「改善」以上を改善とした。

安全性

治験開始後12週間の有害事象発現率はECP群49例において89.8%(44例)、対照群50例において92.0%(46例)、その後の12週以降ではECP群で85.7%(42例)、対照群で38.0%(19例)であった(対照群において12週以降も標準治療を継続した被験者は50例中33例)。副作用はECP群の65.3%(32例)に認められた。ECP群における主な副作用は貧血10例(20.4%)、頭痛5例(10.2%)であった。

ECP群の44.9%(22例)及び対照群の28.0%(14例)に治療期間中に発現した重篤な有害事象が認められた。

ECP群の16.3%(8例)及び対照群の10.0%(5例)に試験中止又は試験機器による治療中止に至った有害事象が認められた。治療期間中又は追跡期間中に計8例(ECP群2例、対照群6例)の被験者が死亡した。

海外臨床試験：GvHD-SK1 extension試験^{10,14)}

10) Cellex ECP システム 外国製造医療機器製造販売承認申請書 添付資料(STED) (社内資料)

14) Greinix HT. et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1775-82.

利益相反：本試験はJohnson & Johnsonの一部門であるTherakos, Inc.の支援により行われた。本論文の著者のうち、1名がJohnson & Johnsonの社員であり、1名がTherakos, Inc.のアドバイザリーボードのメンバーである。

試験概要

目的：GvHD-SK1試験の対照群(標準治療単独療法群)に登録され、GVHDの増悪がみられた又は無作為化後3カ月時点にGVHDの皮膚症状に適切な改善がみられなかつた被験者にECP治療の機会を提供する。また、ECP治療と標準治療の併用療法の安全性及び有効性に関する情報をさらに得る。

試験デザイン：多施設共同、非盲検、単群試験

対象：GvHD-SK1試験の対照群に無作為化された慢性GVHD患者のうち試験期間中にGVHDの皮膚症状に増悪がみられた患者(TSSがベースライン時から25%を超えて悪化)又は無作為化後12週時にGVHDの皮膚症状に適切な反応が得られなかつた患者(TSSの改善がベースライン時から15%未満又はステロイド量の減少が25%以下)29例(有効性解析対象集団24例、安全性解析対象集団29例)

試験方法：GvHD-SK1試験で実施していた標準治療を継続し、これにECP治療を併用した。治療期間は24週間とした。本試験におけるCellex ECP システムと同じ原理の第2世代の機器(UVAR XTS)を用いたECP治療の方法はGvHD-SK1試験と同じであった。

評価項目：**主要評価項目** ベースラインから第12週及び24週時のTSS(total skin score)変化率(TSSの算出についてはGvHD-SK1試験の試験概要参照)

副次評価項目 ステロイド量がベースライン時から50%以上減少した被験者割合、第12週及び24週時の治験担当医師による皮膚反応評価、その他の臓器のGVHD症状に対する効果

安全性評価項目 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン

解析計画：追加解析としてGvHD-SK1試験で標準治療を行いECP治療+標準治療に移行した本試験の被験者集団とGvHD-SK1試験の対照群(標準治療)との比較を行った。TSSに対する効果の比較では、本試験の被験者集団29例がGvHD-SK1試験時に標準治療を行った際のデータを抽出して比較対象とした。

皮膚反応及びステロイド低減効果(主要評価項目/副次評価項目)

治験担当医師による皮膚反応評価が完全消失又は部分消失(50%を超える病変の減少)であった被験者は、第12週時が27例中7例(26%)、第24週時が29例中9例(31%)であった。ステロイド1日投与量が50%以上減量した被験者は、第12週時が24例中4例(17%)、第24週時が24例中8例(33%)であった。また、ステロイド1日投与量が50%以上減量し、試験終了時のステロイド1日投与量が10mg未満であった被験者は、第12週時が24例中4例(17%)、第24週時が24例中6例(25%)であった。

■皮膚反応及びステロイド低減効果

	ECP治療開始後	
	第12週	第24週
被験者数 n (例)	24 ^a	24 ^a
皮膚反応		
完全消失又は部分消失(50%を超える病変の減少)であった被験者の割合, n(%) (副次評価項目)	7/27 ^b (26)	9/29 ^c (31)
ベースラインからのTSSの変化率の中央値(主要評価項目)	-7.9	-25.8
ステロイド低減効果		
ステロイド1日投与量が50%以上減少した被験者数, n(%) (副次評価項目)	4/24 (17)	8/24 (33)
ステロイド1日投与量が50%以上減少し、10mg/日未満となった被験者, n(%)	4/24 (17)	6/24 (25)

a 29例中24例にベースライン時のTSS and/or ステロイド投与量の記録が存在した。

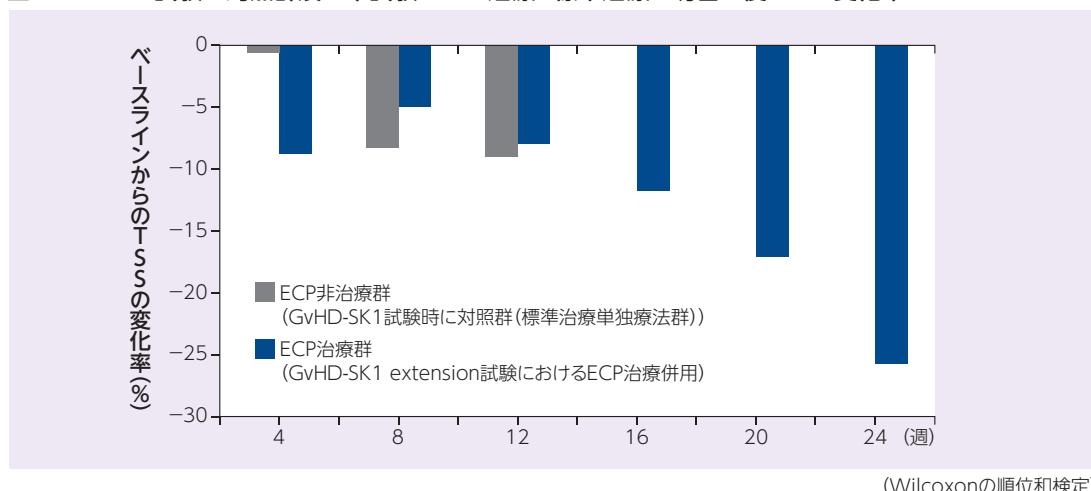
b ベースライン時のTSSが欠落しており治験担当医師によるベースライン時と12週時の評価が行われた3例を含む。

c ベースライン時のTSSが欠落しており治験担当医師によるベースライン時と24週時の評価が行われた5例を含む。

TSS変化率(追跡解析)

29例の被験者のTSSの変化率をGvHD-SK1試験の対照群として標準治療のみを受けた時と本試験でECP治療+標準治療を受けた時で比較検討した。TSSのベースラインからの変化率は12週間の標準治療で-8.5%、12週間のECP治療+標準治療で-7.9%とわずかであった($P=0.90$)が、ECP治療+標準治療では第16週～第24週でもTSSのさらなる改善が認められ、時間の経過に伴って効果が蓄積することが示唆された。

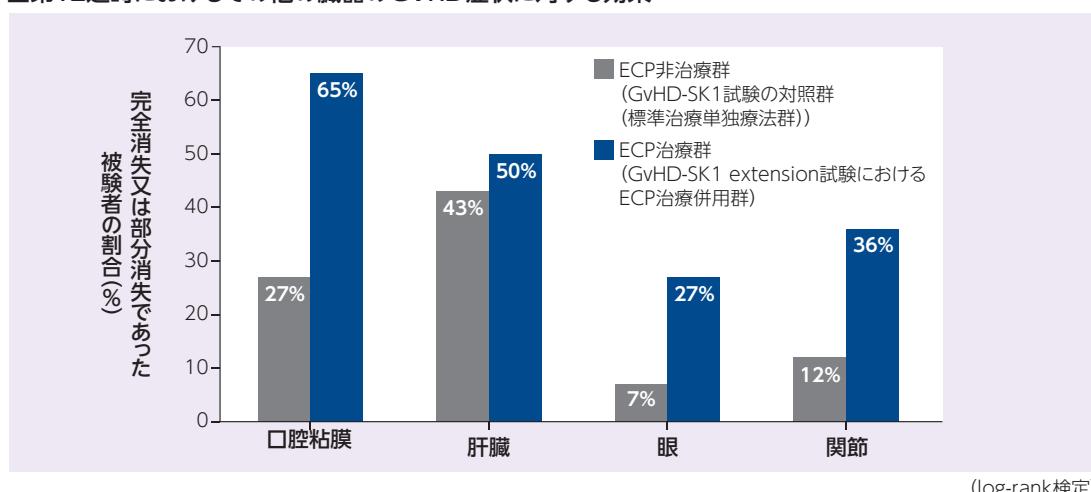
■GvHD-SK1試験の対照群及び本試験のECP治療+標準治療に切替え後のTSS変化率



他の臓器のGVHD症状に対する効果(追跡解析)

他の臓器のGVHD症状に対する効果を本試験でECP治療+標準治療を受けた群とGvHD-SK1試験の対照群(標準治療単独療法群)で比較検討した。第12週時にGVHDの症状が完全消失又は部分消失(50%を超える病変の減少)であった被験者の割合は、ECP治療+標準治療及び標準治療でそれぞれ口腔粘膜症状で65%、27%($P=0.009$)、眼症状で27%、7%($P=0.04$)であった。

■第12週時における他の臓器のGVHD症状に対する効果



安全性

全29例の治療期間中に100%(29例)に有害事象が、82.8%(24例)に副作用が認められた。主な副作用は四肢痛、恶心、体重増加、貧血がそれぞれ4例(13.8%)であった。

治療期間中に41.4%(12例)に重篤な有害事象が、10.3%(3例)に重篤な副作用が認められた。

1例に試験中止に至った有害事象(皮膚のGVHD)が認められた。また、2例の被験者が死亡した(いずれもECP療法とは関連しないと判断された)。

物理的、化学的特性¹⁰⁾

1) キット

医療機器の原材料の物理的化学的特性(ISO 10993-18 及びISO 10993-19)に適合することを確認するため、物理的化学的試験[USP(米国薬局方)661]を実施し、規格に適合することを確認した。

2) メトキサレン溶液

メトキサレン溶液(UVADEX)の仕様への適合性確認、UVADEX含有成分の化学的特性及びUVADEXの有効成分以外の成分の化学的特性について、自社規格に適合することを確認した。

電気の安全性及び電磁両立性、機械的安全性¹⁰⁾

本体の電気の安全性、警報システム及び電磁両立性の評価を行うため、それぞれIEC 60601-1:2005(Third Edition) +CORR. 1:2006+CORR. 2:2007+A1:2012、IEC 60601-1-8:2006(Second Edition) +Am. 1:2012及びEN 60601-1-2:2015に準拠した試験を実施した。その結果、これらの規格に適合したことから、本品の電気の安全性、警報システム及び電磁両立性が担保されていることを確認した。

本試験により機械的安全性についても問題ないことを確認した。

生物学的安全性¹⁰⁾

1) キット

本キットは体内と体外とを連結する機器／循環血液／長期的接触(単回又は複数回使用され、その累積接触期間が30日を超える)の医療機器に分類される(医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について、薬食機発0301第20号、平成24年3月1日)。したがって、生物学的安全性試験として細胞毒性試験／感作性試験／皮内反応試験／急性及び亜急性全身毒性試験／遺伝毒性試験／発熱性物質試験／埋植試験／血液適合性試験を行った。その結果、キットの生物学的安全性が確認された。

2) メトキサレン溶液

ISO 10993-1:2018に従い、既存のデータによりメトキサレン溶液の生物学的安全性を評価した。メトキサレン溶液は体内植込み機器(主として血液と接触する医療機器)／長期的接触(単回又は複数回使用され、その累積接触期間が30日を超える)分類される。この分類結果から、細胞毒性、感作性、刺激性、急性／亜急性／亜慢性／慢性全身毒性、遺伝毒性、材料由来発熱性、埋植、血液適合性、発がん性について生物学的安全性評価が求められる。また、メトキサレンは、発がん性及び生殖発生毒性が示唆されており、光反応性を有することも知られていることから、メトキサレン溶液の生殖発生毒性及び光毒性(光変異原性及び光発がん性含む)についても評価した。その結果、細胞毒性、刺激性、急性／亜急性／亜慢性／慢性全身毒性、遺伝毒性、材料由来発熱性、埋植、血液適合性、発がん性及び生殖発生毒性の各項目に関しては、本品におけるメトキサレン溶液の使用方法及び限定的なヒト曝露量を考慮すると、メトキサレン溶液は生物学的に安全又は生物学的リスクは許容できると判断したが、(光)感作性(光線過敏症を含むアレルギー反応)及び光毒性(光発がん性含む)については、生物学的リスクが否定できないと考えられた。これらのリスクについては、米国及び欧州での臨床試験並びに継続的な製造販売後調査及び自発報告による安全性データにおいて、メトキサレン溶液の安全性に関して危惧される有害事象は報告されていないことから、本邦においても、添付文書により安全に関する情報を提供することでコントロール可能と判断した。

放射線に関する安全性¹⁰⁾

本品はUVA(非電離放射線)を照射する機器であるが、UVA照射部は装置の内部にあり、その入り口は扉でふさがれている。そのため、UVA照射中は外部にUVAが漏れない設計となっている。また、当該扉が開いているときには、アラームが発生し本体画面上にその旨の警告を表示することにより、患者や使用者への放射線被曝のリスク低減を図っている。アラーム発生時の対処方法は取扱説明書に記載する。

さらに、UVA照射中は、本体画面上に、UVA照射を示すアイコンが表示され、併せてUVA照射の残り時間が表示されることがから、UVAが照射されていることが視覚的にわかるようになっている。

以上より、本品の放射線に関する安全性に問題はないと判断した。

安定性及び耐久性¹⁰⁾

1) キット

キットの安定性評価を行った。実施した安定性試験の結果を踏まえ、有効期間を2年と設定した。

2) メトキサレン溶液

Ben Venue社において実生産スケールで製造したメトキサレン溶液(UVADEX)を加速条件下(40°C/75%RH)で24ヶ月間及び長期保存条件下(25°C/60%RH)で36ヶ月間保存し、安定性を評価した。また、Patheon社におけるメトキサレン溶液(UVADEX)のプロセスバリデーションロットを、加速条件下(40°C/75%RH)で6ヶ月間及び長期保存条件下(25°C/60%RH)で18ヶ月間保存し、安定性を評価した。さらに、Ben Venue社において実生産スケールで製造したメトキサレン溶液(UVADEX)をICH Q1Bガイドライン「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日付 薬審第422号)のオプション2の光源を用いて、総照度120万lux·hr及び総近紫外放射エネルギー200W·hr/m²の光に曝し、光安定性試験を行った。

光安定性試験の結果から、メトキサレン溶液の安定性が確認された。

加速及び長期保存条件での安定性試験の結果から、15~30°Cの条件下で有効期間3年とすることが妥当であることを確認した。

3) UVAランプ

150時間耐久性試験を実施し、規格に適合することを確認した。

性能¹⁰⁾

1) 本体

遠心分離性能、ポンプ流量精度、液体流路バルブ位置の制御、圧力測定精度、気泡検知精度、リーコ検知精度、フォトアクトイティベーションチャンバーの温度センサー検知精度、体液バランス(ボリューム管理)精度及びボウルオプティックセンサーについて自社規格に基づいて試験し、規格に適合することを確認した。

2) キット

キットの性能に関連する蒸発残留物、強熱残分、重金属、緩衝能については、物理的化学的試験[USP(米国薬局方)661]を実施し、規格に適合することを確認した。

チューブ接合部リーコ試験及びヘマトクリットキュベット透過性について自社規格に基づいて試験し、キットが仕様どおりに設計されていることを確認した。

3) UVAランプ

1時間通電試験、最大照射部位(ホットスポット)及び150時間通電試験を実施し、いずれも規格に適合することを確認した。

4) システム全体

システムによる溶血についてASTM F1841-97:2013に従い試験を実施し、溶血が認められないことを確認した。また、キット中の残血量及び採取したバフィーコート中の白血球濃度を確認する試験について自社規格に基づいて実施し、規格に適合することを確認した。

5) アラーム

自社規格に基づいて試験を行い、本品の安全装置が正しく作動し、アラームが仕様どおりに作動することを確認した。

6) 動物試験

本品を用いた動物モデルによる性能試験は実施していないが、文献調査により、ECP処理で惹起されたリンパ球のアポトーシスにより誘導された免疫寛容が、GVHD治療に対する本品の治療メカニズムにおいて重要であることが示唆されている。

DNFB誘発接触皮膚炎マウスモデルに対する作用^{10,15)}

細胞性免疫応答に対するECPの作用を、接触皮膚炎マウスモデルを用いて検討した試験では、ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)で感作したドナーマウスの脾臓及びリンパ節細胞をECP処理し、これらの細胞をレシピエントマウスに注入することによりレシピエントマウスのDNFB誘発接触過敏反応が抑制された。CD11c⁺細胞(樹状細胞)を除去してECP処理した細胞は、接触過敏反応を抑制しなかった。また、ECP処理細胞を注入したレシピエントマウスの脾細胞を、DNFBに感作したナイーブマウスに移植(養子移入)したところ、ナイーブマウスのDNFB誘発接触過敏反応は顕著に抑制されたが、別の抗原oxazoloneに対する接触過敏反応は維持された。また、CD4⁺又はCD25⁺細胞(制御性T細胞:Treg)を除去した細胞の移植では接触過敏反応が抑制されなかったことから、ECP処理細胞による免疫調節作用には抗原特異的なTregの誘導が関与していることが示唆された。

骨髄移植によるGVHDマウスモデルに対する作用^{10,16)}

骨髄移植(BMT)後のGVHD発症に対するECPの効果をGVHDモデルマウスを用いて検討した試験では、ECP処理細胞注入によりBMTレシピエントマウスのGVHD臨床スコア及び生存率が改善した。また、ECP処理を受けていないドナーエフェクターT細胞の反応抑制並びにドナー及び移植骨髄由来Tregの増加が認められた。Treg増加はECP処理細胞注入後早期から認められ、数週間持続したことから、BMT後のGVHD及び生存率の改善に寄与していることが示唆された。これらの結果は、メトキサレン/UVA照射処理で惹起されたリンパ球のアポトーシスにより誘導された免疫寛容(Tregの産生など)が、GVHD治療に対する本品の治療メカニズムに重要であることを示唆している。

保管方法及び有効期間等

- ・キット

有効期間：2年[自己認証(自社データ)による]

- ・メトキサレン溶液

保管方法：15～30°Cで保管すること

有効期間：3年

保守・点検に係る事項

保守点検スケジュール

内容	頻度	使用後毎回	必要時	週1回	3ヶ月毎	12ヶ月毎
<清掃>						
システム外装		○	○			
フォトアクチベーションチャンバー			○			
遠心分離チャンバー	毎日			○		
気泡検知器			○		○	
圧力センサー			○		○	
ヘマトクリットセンサー			○		○	
ボウルオプティックレンズ	毎日		○		○	
リーク検知器(遠心器) (酢酸による)			○		○	
<業者による保守点検>						○

点検方法等の詳細については、取扱説明書を参照すること。

電源異常警報電池の交換：1回/年、又は必要時

UVAランプの交換：使用開始から150時間で交換が必要となる。

残り時間が10時間未満になった時点で交換すること(推奨)。

関連情報

承認番号：30200BZI00035000

承認年月：2020年12月

保険適用年月：2023年3月

販売開始年月：2023年3月

製造販売後調査等の計画：使用成績調査は実施しない。

主要文献

- 1) Edelson RL.: Sci Am 1988; 259: 68-75.
- 2) Edelson R. et al.: N Engl J Med 1987; 316: 297-303.
- 3) Bruserud Ø. et al.: Cancer Immunol Immunother 2014; 63: 757-77.
- 4) Hart JW. et al.: Ther Adv Hematol. 2013; 4: 320-34.
- 5) Scarisbrick JJ. et al.: Br J Dermatol 2008; 158: 659-78.
- 6) Wolff D. et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17.
- 7) 第14回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会. 資料4: 学会等からの要望と要望内容の概要一覧
(平成22年4月30日～6月15日分)
- 8) 日本造血・免疫細胞療法学会: 造血細胞移植ガイドライン GVHD(第5版). 2022年11月
- 9) マリンクロット ファーマ株式会社 社内資料
- 10) Cellex ECP システム 外国製造医療機器製造販売承認申請書 添付資料(STED) (社内資料)
- 11) Okamoto S. et al.: Int J Hematol 2018; 108: 298-305.
- 12) 日本造血細胞移植学会: 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 2008年7月
- 13) Flowers MED. et al.: Blood 2008; 112: 2667-74.
- 14) Greinix HT. et al.: Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1775-82.
- 15) Maeda A. et al.: J Immunol 2005; 174: 5968-76.
- 16) Gatza E. et al.: Blood 2008; 112: 1515-21.

製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等

●選任外国製造医療機器等製造販売業者

ヴォーバル・テクノロジーズ株式会社
〒161-0034 東京都新宿区上落合3-10-8 オーバル新宿ビル

●外国製造医療機器等特例承認取得者

Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Limited(アイルランド)

●販売業者

株式会社アムコ
〒102-0072 東京都千代田区飯田橋4-8-7
TEL 03-3265-4262

●文献請求先

Therakos Japan株式会社
<https://therakosecp.jp>

