令 和 ２ 年 １１ 月 ２０ 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

［類　　別］　機械器具 07　内臓機能代用器
［一般的名称］　体外フォトフェレーシス装置
［販 売 名］　Cellex ECP　システム
［申 請 者］　Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Limited
［選任製造販売業者］　ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
［申 請 日］　令和２年５月 11 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和２年 11 月 20 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

令和 2 年 10 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［　類　別　］：　機械器具 07　内臓機能代用器

［一般的名称］：　体外フォトフェレーシス装置（新設予定）

［販　売　名］：　Cellex ECP　システム

［申　請　者］：　Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Limited

［選任製造販売業者］：　ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社

［申請年月日］：　令和 2 年 5 月 11 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

［特記事項］：　希少疾病用医療機器

［審査担当部］：　医療機器審査第二部

審査結果

令和 2 年 10 月 29 日

［　類　別　］：　機械器具 07　内臓機能代用器

［一般的名称］：　体外フォトフェレーシス装置（新設予定）

［販　売　名］：　Cellex ECP　システム

［申　請　者］：　Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Limited

［選任製造販売業者］：　ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社

［申請年月日］：　令和 2 年 5 月 11 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審査結果】

「Cellex ECP　システム」（以下「本品」という。）は、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病（以下「慢性 GVHD」という。）に対する体外フォトフェレーシス（以下「ECP」という。）治療に用いるシステムである。

本品は、本体、キット、メトキサレン溶液及び UVA ランプから構成され、ECP 治療の工程を完全閉鎖式で行うことができる。本体にキット及び UVA ランプを設置後、採取した患者の血液から、本体装置にて、白血球及び血小板を含む層の「バフィーコート」を遠心分離する。分離したバフィーコートにメトキサレン溶液を注入後、UVA を照射したものを本体の装置を用いて患者に返血する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性並びに性能に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD の患者を対象に、国内 3 施設で実施された単群非盲検多施設共同試験である TKS-01 試験（以下「本治験」という。）の成績が提出された。本治験は、慢性 GVHD 患者に、本品を用いた ECP 治療を実施した場合の有効性及び安全性を検証することを目的として実施された。

主要評価項目である「各臓器における治療効果とステロイド量変化を組合わせた判定における有効率」は、66.7%（8 例/12 例、95%信頼区間：34.9～90.1%）であり、事前に設定した閾値奏効率 5%を満たし、本品の有効性が認められた。

一方、安全性評価については、全例（15 例、106 件）で有害事象が発現しているものの、多くは原疾患及び合併症、並びにステロイド等の長期投与に伴う易感染状態により認められる有害事象であり、本治療に特有の有害事象はなかった。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

＜使用目的＞

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。

審査報告

令和 2 年 10 月 29 日

審議品目

［　類　別　］	：	機械器具 07　内臓機能代用器
［一般的名称］	：	体外フォトフェレーシス装置（新設予定）
［販　売　名］	：	Cellex ECP　システム
［申　請　者］	：	Mallinckrodt Pharmaceuticals Ireland Limited
［選任製造販売業者］	：	ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
［申請年月日］	：	令和 2 年 5 月 11 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）
［申請時の使用目的］	：	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
［特記事項］	：	希少疾病用医療機器

［目次］

1．審議品目の概要 6
2．提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要 6
イ．開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 7
ロ．設計及び開発に関する資料 10
ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 15
ニ．リスクマネジメントに関する資料 16
ホ．製造方法に関する資料 17
ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 17
ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料 33
3．総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 34
4．総合評価 34

［略語等一覧表］

略語	英語	日本語
BMT	Bone Marrow Transplant	骨髄移植
CR	Complete response	全ての臓器障害が消失
CTCL	Cutaneous T-cell Lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
DNFB	Dinitrofluorobenzene	ジニトロフルオロベンゼン
ECP	Extracorporeal Photopheresis	体外フォトフェレーシス
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GVHD	Graft Versus Host Disease	移植片対宿主病
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
NC	No Change	いずれの臓器障害において、改善も悪化も見られない
PG	Progression	障害の悪化が見られる
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	障害の改善が見られ、悪化がない
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
QOL	Quality of life	生活の質
SAL	Sterility Assurance Level	無菌性保証水準
Treg	Regulatory T cell	制御性 T 細胞
TSS	Total skin score	―
USP	The United States Pharmacopeia	米国薬局方
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波（波長 300～400nm の電磁波）

1. 審議品目の概要

「Cellex ECP　システム」（以下「本品」という。）はステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病（以下「慢性 GVHD」という。）に対する体外フォトフェレーシス（以下「ECP」という。）治療に用いるシステムである。

本品は、本体、キット、メトキサレン（20μg/ml）溶液及び UVA ランプ（紫外線 A 波）から構成され（図 1）、ECP 治療の工程を完全閉鎖式で行うことができる。本体にキット及び 300~400nm の波長を有する UVA ランプを設置後、採取した患者の血液から、本体装置にて白血球及び血小板を含む層の「バフィーコート」を遠心分離する。分離したバフィーコートにメトキサレン溶液を注入後、UVA を照射したものを本体の装置を用いて患者に返血する。メトキサレン溶液は、特に、320～400nm の波長の光に対する感受性を高めると言われており、UVA により活性化し、DNA を共有結合的に架橋することで毒性を示すことから、核を有する白血球のアポトーシスを誘導する。ECP による免疫過剰反応の抑制効果の機序は一部しか解明されていないが、白血球のアポトーシス誘導といった直接的な効果に加え、免疫反応を適切に制御する制御性 T 細胞を増加させることで、エフェクターT 細胞の応答を抑制し免疫寛容を成立させると考えられている。



＜本体＞

高さ：163cm

幅：58.4cm

奥行：79cm

重量：155kg

電源電圧：100V

電源周波数：

50/60Hz

電源入力：10A

本体



キット

＜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

＜メトキサレン溶液＞容量：10ml



UVAランプ

＜UVA ランプ＞

高さ：28.7cm

幅：8.94cm

奥行：36.4cm

重量：約 2kg

※使用時には、装置内部に設置される。

図 1：本品の構成

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ．開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 開発の経緯

移植片対宿主病（以下「GVHD」という。）は、急性白血病や再生不良性貧血等に対する治療法である同種造血幹細胞移植後の重大合併症の１つであり、造血幹細胞浮遊液中に含まれるドナー由来 T 細胞が活性化され、炎症性サイトカインが患者（宿主）血液内に放出されることで、正常細胞を異物として認識し攻撃することで発症する。GVHD は、病理組織学的又は臨床徴候により、急性 GVHD と慢性 GVHD に分類され、本品の対象疾患は慢性 GVHD である。急性 GVHD の定義が同種造血幹細胞移植後、早期にみられる皮疹、黄疸、下痢を特徴とする症候群で、移植片の宿主に対する免疫学的反応によるものとされる一方、慢性 GVHD は、ドナーの造血幹細胞から分化し成熟したリンパ球による障害により、皮膚、口腔、眼、肝臓、肺、関節、筋膜、消化器、生殖器等全身に対する異常による晩期型障害が認められ、患者の生活の質（以下「QOL」という。）を著しく低下させると言われている。現在の慢性 GVHD に対する標準的治療法は、ステロイドを中心とした薬剤の長期投与であるが、長期間のステロイド剤投与に伴う有害事象も少なくない。さらに、ステロイド治療が奏功しない慢性 GVHD 患者も一定程度存在しており、現在もステロイド抵抗例に対する標準的な治療方法は確立されていない。ECP は、体外に取り出したバフィーコートを光感受性を高めるメトキサレン溶液にて処理した後に UVA 照射を行い体内に戻すことで、白血球のアポトーシスを誘導し、免疫寛容を起こすと考えられている。また、最近の研究から、ECP による免疫過剰反応の抑制効果としては、白血球のアポトーシス誘導といった直接的な効果に加え、免疫反応を適切に制御する制御性 T 細胞（以下「Treg」という。）を増加させることで、エフェクターT 細胞の応答を抑制し免疫寛容を成立させると考えられている[1]。

本品は、平成 23 年 2 月 17 日に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において皮膚 T 細胞リンパ腫（以下「CTCL」という。）と同種造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性急性及び慢性 GVHD に対する治療法として、早期導入すべき医療機器に指定されており、本申請の使用目的である、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD に対する治療デバイスとして、平成 29 年 1 月 18 日に指定番号（29 機）第 29 号にて希少疾病用医療機器にも指定されている。

本邦における造血幹細胞移植の実施状況として、平成 30 年には、5,673 名（このうち同種造血幹細胞移植は 3,637 名）に対して実施されている[2]。慢性 GVHD の発症頻度は、末梢血幹細胞移植を受けた 60%程度、骨髄移植を受けた 40%程度で発症するといわれている。本品が適応される患者は、ステロイド抵抗性又は不耐容に限られるため、さらに少数になると考えられている。

従ってこのような背景から、申請者は、本邦における本品の対象をステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD として医療機器製造販売承認申請を行った。

(2) 外国における使用状況

2019 年 12 月末までの本品の外国における使用状況を表 1 に示す。1987 年 4 月 8 日に本品の第一世代である UVAR Photopheresis System が、他の治療に奏効しない CTCL 患者の皮膚症状の緩和治療に対して米国食品医薬品局（以下「FDA」という。）の承認を受けた。欧州では、1994 年 12 月 5 日に第二世代の THERAKOS® UVAR XTS® Photopheresis System が CE マーク認証を受けた。本品は欧米承認/認証済みの第三世代品 THERAKOS® CELLEX® Photopheresis System と同一である。

欧米において、前世代品及び本品は、慢性GVHDに対する治療としての承認は得られていないが、過去の臨床試験のエビデンス等に基づき、米国骨髄移植学会の慢性GVHDに関するコンセンサスレポート[3]では、推奨レベルB[1]のステロイドに次ぐ推奨レベルC-1[2]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最も高い治療法とされている。また、英国ではCTCL、急性及び慢性GVHDの治療に用いることへのコンセンサスステートメント[4]が発出されている等、ECP治療は、実臨床において多数の慢性GVHD患者に使用されている。

表1　外国における許認可状況及び販売状況

国名	販売名		許認可年月日	使用目的又は効果	販売状況（2019年）
米国	本体（キット、UVAランプ含む）	UVAR Photopheresis System（第一世代品）	1987年4月	他の治療に奏効しない皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）患者の皮膚症状の緩和治療に用いる。	本体：[redacted]台 キット：[redacted]個 UVAランプ：[redacted]個
		THERAKOS® UVAR XTS® Photopheresis System（第二世代品）	1999年8月		
		THERAKOS® CELLEX® Photopheresis System(本品)	2009年3月		
	メトキサレン溶液（医薬品）	UVADEX® (methoxsalen) Sterile Solution, 20 mcg/mL	1999年2月	UVADEX®（滅菌メトキサレン溶液）は、他の治療法に奏効しない皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）の皮膚症状の緩和治療において、THERAKOS® UVAR XTS®又はTHERAKOS® CELLEX® Photopheresis Systemにおける体外投与を目的とする。	[redacted]ケース （1ケース12本入り）
EU	本体（キット、UVランプ含む）	THERAKOS® UVAR XTS® Photopheresis System（第二世代品）	1994年12月	THERAKOS®UVAR XTS®Photopheresis System及びTHERAKOS® CELLEX® Photopheresis Systemはフォトフェレーシス治療に用いる。	承認国のみ 本体：[redacted]台 キット：[redacted]個 UVAランプ：[redacted]個
		THERAKOS® CELLEX® Photopheresis System(本品)	2008年3月		
	メトキサレン溶液（医薬品）	UVADEX®	2000年4月	メトキサレン（20μg/mL）は、THERAKOS®UVAR XTS®Photopheresis System及びTHERAKOS® CELLEX® Photopheresis Systemと併用し、他の治療法（例えば、PUVA治療法、全身性コルチコステロイド、カリオリシン、インターフェロンアルファ）に奏効しない進行期（T2 - T4）の皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）患者の皮膚症状（パッチプラーク、広範囲のプラーク、紅皮症）の緩和治療に用いる。	承認国のみ [redacted]ケース （1ケース12本入り）

[1] 推奨レベルB：“Should generally be offered”
[2] 推奨レベルC-1：“Use in second-line treatment justified”

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

2016 年 12 月から 2019 年 12 月までに、Mallinckrodt 社に登録された本品の不具合を表 2 に示す。また、2016 年 12 月から 2019 年 1 月における文献及び自発報告による本品又は本品による治療に関連があるかもしれないと判断された有害事象を表 3 に示す。治療との関連性は、ECP 治療中又は治療後に発現した事象として、保守的に考えられていたため、医師による特記がない限り関連ありと判断された。

治療に関連した有害事象については、貧血、めまい、失神、心拍数増加、低血圧、倦怠感及び悪心が近年多くみられるが、これらは透析などの体液量の変動が伴う治療において一般的に認められる事象である。その他、血管アクセス治療でよくみられる血栓症、肺塞栓症、息切れ及び感染症が認められた。なお、血栓塞栓症については、2018 年 2 月の FDA からの指示により、血栓塞栓症発生のリスクが高いと言われている GVHD 患者を治療する際には、適切な抗凝固療法に特に注意する必要がある旨を米国の取扱説明書で注意喚起をしており、本邦においては添付文書で注意喚起を行うこととしている。また、メトキサレン溶液は、ECP 治療の一部として約 20 年間の使用実績があり、忍容性は十分であり、重大な安全性の問題が無いことが確認されている。

表 2　本品に関連性ありと判断された不具合の発生件数

（2016 年 12 月～2019 年 12 月）

不具合の内容	発生件数	発生率（%）※
圧力ドームの漏れ	105	[redacted]
チューブの漏れ	101	[redacted]
遠心ボウルの漏れ、損傷	95	[redacted]
ドライブチューブの漏れ、損傷	74	[redacted]
ポンプチューブオーガナイザーの漏れ	33	[redacted]
フォトアクティベーションプレートの漏れ	13	[redacted]
血栓の発生	13	[redacted]
血液のリーク（遠心分離チャンバー）	4	[redacted]
バッグの漏れ	2	[redacted]
血液のリーク（フォトアクティベーションチャンバー）	1	[redacted]

※2016 年 12 月～2019 年 12 月におけるキット販売数（[redacted]個）を母数として算出した。

表 3　本品又は本品による治療に関連あり※1 と判断された有害事象発生状況（文献、自発報告）

（2016 年 12 月～2019 年 1 月）

有害事象	発現数(件)	発現率([redacted]キット当たり)※2
低血圧	15	[redacted]
倦怠感	10	[redacted]
死亡※3	8	[redacted]
息切れ	7	[redacted]
血栓症	7	[redacted]

感染	6	[redacted]
肺塞栓症	6	[redacted]
悪心	5	[redacted]
腫脹	5	[redacted]
咳嗽	4	[redacted]
浮動性めまい	4	[redacted]
アレルギー反応	3	[redacted]
貧血	3	[redacted]
失神	3	[redacted]
蒼白	3	[redacted]

※1 治療との関連性は、ECP 治療中又は治療後に発現した事象として、保守的に考えられていたため、医師による特記がない限り、関連ありと判断された。
※2 発生率が[redacted]キットあたり 1（[redacted]%）以上の項目を記載した。
※3 全例において、本品及び手技との明確な因果関係は認められていない。

ロ．設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

＜提出された資料の概略＞

本品の性能及び安全性に関する規格として、以下の規格が設定された。

1) 本体について；

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、リーク検知精度、[redacted]検知精度、[redacted]精度、[redacted]、電気的安全性、警報システム、電磁両立性、及びソフトウェアライフサイクルプロセス

2) キットについて；

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]接合部リーク試験、[redacted]、生物学的安全性、無菌性の保証、エチレンオキサイド滅菌の残留物及びエンドトキシン

3) UVA ランプについて；

[redacted]試験、[redacted]、[redacted]試験

4) メトキサレン溶液について；

外観、性状、確認試験、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、エンドトキシン、[redacted]、メトキサレン含量及び生物学的安全性

5) システム全体について；

[redacted]、[redacted]、[redacted]

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について、設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、特段の問題はなく、メトキサレン溶液については前述の表 1（外国における許認可状況及び販売状況）のとおり欧米で医薬品として扱われており、医薬品相当の品質が担保さ

れていると判断した。

(2) 機器の安全性を裏付けるための試験

1) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

物理的、化学的特性に関する資料として、キットの物理的化学的特性（[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）並びにメトキサレン溶液の仕様（外観、性状、確認試験[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、エンドトキシン、[redacted]、メトキサレン含量)、含有成分の化学的特性及び有効成分以外の成分の含有量の試験成績に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

キット及びメトキサレン溶液について、ISO10993-1:2018「Biological evaluation of medical devices　Part 1:Evaluation and testing within a risk management process」に従い生物学的安全性評価を実施した。

キットの物理学的・化学的情報については、前述のロ.（2）1）物理的及び化学的特性の試験成績から説明され、生物学的安全性に関する試験として、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性/亜急性全身毒性試験、遺伝毒性試験、材料由来の発熱性試験、埋植試験及び血液適合性試験が提出され、いずれの結果も特段の問題はなかった。

メトキサレン溶液については、原材料情報、製造工程評価、体内動態、分解生成物及び臨床使用実績等から物理学的・化学的情報を収集し、生物学的安全性の評価が必要なエンドポイントとして、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性/亜急性/亜慢性/慢性全身毒性、遺伝毒性、材料由来の発熱性、埋植、血液適合性、発がん性、生殖発生毒性及び光毒性であると考えた。これらの項目を評価するため、急性/亜急性全身毒性試験及び血液適合性試験を実施し、いずれも結果に問題の無いことを確認した。また、細胞毒性、感作性、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性、材料由来の発熱性、光毒性、埋植及び薬物動態については試験を実施せず、文献等による評価を行った。メトキサレン溶液の細胞毒性評価については、本品臨床使用時に注入されるメトキサレン量は最大でも 200μg（血液量を 4L と仮定した場合 5ng/mL）と微量であり、薬理学的標的細胞（バフィーコートに含まれる白血球等）以外へのアポトーシス作用を示す可能性は低い。その他別途実施した急性/亜急性全身毒性試験及び血液適合性において細胞毒性を示す結果は認められなかったことから、本治療における細胞毒性発現の可能性は低いと考える。感作性については、*in vivo* マウス局所リンパ節試験において、メトキサレン単体では感作性を示す結果は認められなかったが、UVA 照射により光感作性を示すことが報告されている[5]。しかし、本品臨床使用時におけるメトキサレンの最大投与量は 200μg、0.123mg/m^2 であり、UVA 照射もバフィーコートのみであることから、患者が本治療において光感作を引き起こす可能性は低いと考えた。刺激性については、亜急性全身毒性として実施したイヌ 4 週間 ECP 処理試験において、カテーテル留置部位にメトキサレンに

特有となる病理組織所見が認められなかったこと、並びに臨床試験及び市販後の安全性情報から刺激性に関連した有害事象が認められないことから、特段の問題はないと考えた。亜慢性/慢性全身毒性については、亜急性全身毒性試験の結果及び市販後の安全性等の情報並びに本品が第 12 週までは週 1 回、それ以降は 4 週ごとの間歇治療であることから、メトキサレンの累積的な作用が長期的に認められる可能性は少ないと考えた。遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性については、メトキサレンが毒性を有することが報告されている[6]−[8]。しかしながら、これらの毒性発現量をヒト体表面積を指標とする HED（ヒト等価用量）に換算すると、いずれも本治療最大投与量（200 μg、0.123mg/m^2）の 1,300 倍～2,800 倍以上であることに鑑み、本品による遺伝毒性、発がん性及び生殖発生毒性の発現リスクは非常に低いと考えた。また材料由来の発熱性については、急性全身毒性試験等で毒性を示す結果が認められていないことから問題はないと考えた。さらに光活性化されたメトキサレンは光変異原性及び光発がん性を含む光毒性を示すことが報告されている[9]−[16]。しかしながら、本品の治療原理が当該光毒性を利用したものであり、発がん報告時のメトキサレン投与量と比べ、本品治療下における患者へのメトキサレン曝露量は少なく、曝露後の UVA 全身照射もないことから、本治療におけるメトキサレン溶液の光毒性の発現リスクは低いと考える。また、薬物動態については、メトキサレン溶液は静脈投与後速やかに血中に分散され、その後排泄されることが報告されており[17][18]、それを踏まえると、局所影響評価である埋植試験評価は不要であると考えた。その他、メトキサレン溶液の主要原材料であるメトキサレンについては、[redacted]に加え、公的規格である[redacted]に適合しており、メトキサレン以外の原材料についても公的規格［[redacted]、[redacted]］に適合していることが確認できた。メトキサレン溶液の製造工程中の不純物については、医薬品 ICHQ3B の閾値以下での管理が行われていることを確認した。その他、光反応性が認められる物質については、本品の臨床使用時には、メトキサレンの最大投与量の[redacted]以下に抑えられることから、製造工程由来の不純物の生物学的安全性に大きな問題はないと考えた。分解生成物についても、安定性試験結果より、医薬品 ICHQ3B の閾値を超える物質が認められないことが確認できた。

なお、メトキサレン溶液はすでに諸外国で約 20 年間本治療に使用され、忍容性は十分であり、重大な安全性の問題が無いことが確認されている。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

3)　電気的安全性及び電磁両立性

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた国際規格（IEC60601-1：2005＋A1：2012）及び医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項（電磁両立性）を定めた規格（EN 60601-1-2：2015）に適合することを示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

4) 安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

キットについては、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき試験の添付が省略され、2 年の安定性を担保する旨の自己宣言書が添付された。

メトキサレン溶液に関する資料として、「25℃/60%RH、36 か月間保存」及び「40℃/75%RH、24 か月間保存」の 2 条件下で保管した検体を用いた外観、[redacted]、メトキサレン含量、[redacted]、エンドトキシン、[redacted]及び[redacted]の試験成績が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準への適合が確認され、有効期間 3 年（15～30℃で保管）と設定された。

UVA ランプについては、耐久性試験が提出され、ランプの寿命が 150 時間であることが確認された。

なお、本体については、単回使用ではなく経年劣化の評価が必要になるものではないため試験は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 機器の性能を裏付けるための試験

＜提出された資料の概略＞

本品の性能を裏付ける資料として、ロ．(1)に示した規格に関連した以下 1)~4)に示す試験が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

1) 本体について；

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、リーク検知精度、[redacted]検知精度、[redacted]精度、[redacted]、警報システム及びソフトウェアライフサイクルプロセス

2) キットについて；

[redacted]接合部リーク試験及び[redacted]

3) UVA ランプについて；

[redacted]試験及び[redacted]

4) システム全体について；

[redacted]、[redacted]及び[redacted]

さらに、本品の臨床での有効性を裏付ける試験として、GVHD に対する治療メカニズムを確認するための文献 2 報と亜急性全身毒性として実施されたイヌ 4 週間 ECP 試験が提出された。

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文献[19]では、ジニトロフルオロベンゼン（以下「DNFB」という。）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（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（以下「BMT」という。）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文献[20]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。

さらに、メトキサレン溶液の生物学的安全性評価に使用したイヌ 4 週間 ECP 試験では、ECP 処理によりリンパ球生存率の低下が認められており、本品の臨床使用において白血球のアポトーシスが引き起こされる可能性が示唆された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品での紫外線照射の際における、紫外線（非電離放射線）に対する防御について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

紫外線照射部は装置の内部にあり、扉でふさがれているため、紫外線照射中は外部に紫外線が漏れないようになっている。また、当該扉が開いている時には、本体画面上に、その旨の警告が表示され、患者や使用者への紫外線被ばくのリスク低減を図っている。

さらに、紫外線照射中は、本体画面上に、紫外線照射を示すアイコンが表示され、併せて紫外線照射の残り時間が表示されることから、紫外線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。

総合機構は、上記の対応を妥当と判断した。また、その他の性能を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、本治療が、GVHD 治療に期待できることを確認でき、特段の問題はないと判断した。

ハ．法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した。

① 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(1) 性能及び安全性に関する規格」で述べるように、本品及び本品の構成品の各種の性能、機能等の規格について、妥当性が示されたと判断した。

② 医療機器の有効期間等について定めた第 4 条への適合性については､以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」の「4) 安定性及び耐久性」で述べるように、本品のキット部分、メトキサレン溶液（欧米では医薬品として扱われている。）及び UVA ランプの安定性が示されたと判断した。

③ 医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する「4.総合評価」で述べるように、本品を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）治療に用いる医療機器として、医療現場に提供することは有益であると判断した。

④ 医療機器の化学的特性等について定めた第 7 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」の「1) 物理的、化学的特性」及び「2) 生物学的安全性」で述べるように、本品及び本品の構成品（メトキサレン溶液を含む。）の安全性、品質等の妥当性が示されたと判断した。

⑤ 使用環境に対する配慮を定めた第 9 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「3) 電気的安全性及び電磁両立性」で述べるように、本品の電気的安全性及び電磁両立性の妥当性が示されたと判断した。

⑥ 非電離放射線（紫外線）に対する防御について定めた第 11 条の適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の紫外線に対する防御の妥当性が示されたと判断した。

⑦ プログラムを用いた医療機器の開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」で述べるように、ソフトウェアライフサイクルプロセスが

適切になされていることが示されたと判断した。

⑧　能動型医療機器に一つでも故障が発生した場合の危険性の除去等について定めた第 13 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「3）電気的安全性及び電磁両立性」で述べるように、本品について、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項が評価されており、単一故障状態が発生した場合における安全性が示されたと判断した。

⑨　医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「3）電気的安全性及び電磁両立性」で述べるように、本品の医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項等が評価されており、機械的安全性が示されたと判断した。

⑩　物質を供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 機器の安全性を裏付けるための試験」、「3）電気的安全性及び電磁両立性」及び「(3) 機器の性能を裏付けるための試験」で述べるように、物質を供給する医療機器としての妥当性が示されたと判断した。

⑪　添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

本品を使用する際は、後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、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投与する旨が添付文書上で注意喚起がされており、妥当と判断した。また、後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、添付文書において、以下内容の注意喚起を適正に行うことを申請者に指示し、適切に対応されたため、使用者への情報提供の妥当性が示されたと判断した。

- 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旨
- 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旨
- 治療期間を通じて、医師の判断で治療を継続する旨

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971:2012「Medical devices－Application of risk management to medical devices」に準じ、本品

について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、容認できる対応が行われており、特段の問題はないと判断した。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目及び本品の滅菌方法に関する資料（[redacted]）が提出され、いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

本申請における臨床試験成績として、ステロイド抵抗性又は不耐容な慢性 GVHD 患者を対象とした国内臨床試験である TKS-01 試験の試験成績が添付資料として提出された。

また、米国で実施された臨床試験（以下「GvHD-SK1 試験」及び「GvHD-SK1 extension 試験」という。）が参考資料として提出された。

＜提出された資料の概略＞

（1）TKS-01 試験（添付資料）

1) 試験方法

TKS-01 試験（以下「本治験」という。）は、ステロイド抵抗性若しくは依存性、又は不耐容な慢性 GVHD 患者における本品の有効性及び安全性を評価することを目的に、国内 3 施設で実施された多施設共同単群試験である。本治験において、ステロイド抵抗性若しくは依存性は、プレドニゾロン（以下「PSL」という。）1mg/kg/日を 2 週間投与しても増悪する場合、4～8 週間 0.5 mg/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、症状再燃のため PSL を 0.5 mg/kg/日未満に減量できない場合、又は長期的（8 週間継続投与を目安とする）に PSL を 0.25 mg/kg/日以下に減量できない場合と定義され、ステロイド不耐容は、副作用のためステロイドに不耐である場合と定義された。本治験における選択基準及び除外基準は表 4 のとおりであった。

表 4：患者選択基準及び除外基準

選択基準	以下の基準を全て満たした患者を組み入れた。 1.血縁又は非血縁ドナーからの造血幹細胞移植後に、GVHD ガイドラインに従い慢性 GVHD と診断された患者

	2.ステロイド抵抗性若しくは依存性、又は不耐容とされている患者 3.治験に関する説明を受け、文書により同意をしている患者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した。 1.メトキサレンに対するアレルギー又は過敏症のある患者 2.ECP 治療に伴う血流量の変化に耐えられない患者 3.ヘパリンと Acid Citrate Dextrose Solution（ACD）の両方に過敏症又はアレルギーのある患者（いずれかのみに過敏症又はアレルギーを有する患者は除外されない） 4.妊娠又は妊娠している可能性のある、又は授乳中の患者 5.試験期間を通じて適切な避妊のできない患者 6.ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は活動性の B 型肝炎に罹患している患者 7.無水晶体症又は光線過敏症（全身性紅斑性狼瘡、ポルフィリン症、白皮症等）を伴う疾患のある患者（無水晶体症で視力が全くない又は白内障により眼内レンズを挿入された患者は除外されない） 8.使用成績調査を除く、他の治験に参加中の患者 9.過去に ECP 治療を受けている患者 10.治療の必要な感染症を有する患者 11.ブラッドアクセスが困難な患者（中心静脈からのアクセスが可能な患者は除外されない） 12.3 か月以内に腎機能の悪化があった患者（血清クレアチニンが 3.0 mg/dL を超える場合を目安とする） 13.余命が 6 か月未満であると予想される患者 14.白血球数及び血小板数が著しく減少している患者（白血球数 1,000/μL 未満、血小板数 25,000/μL 未満を目安とする） 15.Karnofsky Performance scale が 30 未満である患者 16.活動性の消化管出血（GI Bleeding）が認められる患者 17.GVHD 治療のための薬物療法において、14 日以内に新たな薬剤を投与した患者及び投与量を増やした患者（血中濃度コントロールのための増量は除く） 18.原疾患のコントロールが困難な患者 19.その他医師が不適切と判断した患者

治療期間と治療頻度は、表 5 のとおりであった。

表 5：本治験における治療期間と治療頻度

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

本治験の有効性の主要評価項目は、1）治療効果判定の結果及び 2）ステロイド量変化の結果を組合わせた評価（表 6）と設定された。

表 6：主要評価項目

		1）治療効果判定			
		CR	PR	NC	PG
2）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

①治療効果判定

ECP 治療前（1 か月以内）と ECP 治療第 24 週時の臓器別スコア（表 7）を比較し、GVHD ガイドライン[21]の治療効果判定基準に準拠し、以下の 4 段階で判定した。

- CR（Complete response）：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（Partial response）：慢性 GVHD による障害の改善が見られ、悪化がない
- NC（No change）：いずれの臓器障害において、改善も悪化も見られない
- PG（Progression）：障害の悪化が見られる

表 7：臓器別スコア

	スコア 0	スコア 1	スコア 2	スコア 3
PS	無症状（ECOG 0、KPS 100%）	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や作業はできる（ECOG 1、KPS 80～90%）	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。日中の 50%以上は起居している（ECOG 2、KPS 60～70%）	身の回りのある程度のことができるが、しばしば介助が必要であり、日中の 50%以上は就床している（ECOG 3～4、KPS ＜60%）
皮膚	無症状	＜18% BSA、硬化病変なし	19～50%BSA あるいは浅在性硬化病変（つまみあげられる）	＞50%BSA あるいは深在性硬化病変（つまみあげられない）
口腔	無症状	軽症、経口摂取に影響なし	中等症、経口摂取が軽度障害される	重症、経口摂取が高度に障害される
眼	無症状	軽度 dry eye. 日常生活に支障なし（点眼 1 日 3 回まで）、無症状の角結膜炎	中等度 dry eye 日常生活に軽度支障あり（点眼 1 日 4 回以上）、視力障害なし	高度 dry eye 日常生活に高度支障あり、眼症状のため労働不可、視力障害あり

消化管	無症状	嚥下困難、食欲低下、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、5%以上の体重減少を伴わない	5～15%の体重減少を伴う消化器症状	15%以上の体重減少を伴う消化器症状あるいは食道拡張
肝	無症状	Bil、ALP、AST、ALT の正常上限の 2 倍以内の上昇	Bil＞3mg/dL あるいは他の酵素の正常上限の 2～5 倍の上昇	Bil、他の酵素の正常上限の 5 倍以上の上昇
肺	無症状 FEV1>80% or LFS=2	階段昇降時息切れ FEV1:60～79%or LFS:3～5	歩行時息切れ FEV1:40～59%or LFS:6～9	安静時息切れ FEV1<39% or LFS:10～12
関節・筋膜	無症状	日常生活に影響しない軽度の拘縮、可動制限	日常生活に支障のある拘縮、可動制限、筋膜炎による紅斑	日常生活に高度支障をきたす拘縮、可動制限（靴紐結び、ボタンがけ、着衣など不能）
性器	無症状	内診で軽度異常あるが軽度不快程度で性交痛なし	内診で中等度異常あり、不快あり	内診で高度異常あり、内診不応、性交痛あり

②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、わずかでも増量した場合は「増」、それ以外を「同」と判定した。

本治験は、GVHD ガイドラインでは、慢性 GVHD の二次治療について確立された治療法はないものの、フォトフェレーシスを含めた各種薬剤が約 40%以上の患者に有効とされていることを踏まえ、期待奏効率を 40%と設定した。また、対象となる疾患は稀少性が高く、現在治療法が確立されておらず、予後は極めて不良であることから、閾値奏効率を 5%と設定した。有意水準片側 2.5%、検出力 80%のもとで必要な被験者数を算出し、目標被験者数を 10 例とした。なお、本治験に登録された被験者は 15 例であった。

2）患者背景

本治験における被験者背景は、表 8 のとおりであった。

表 8：被験者背景

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

3）試験結果

①　有効性評価

i)　主要評価項目

ECP 治療 24 週時で治療効果判定が実施されなかった中止例 3 例を除く PPS（Per protocol set）12 例における治療 24 週時の有効率は、66.7%（8 例/12 例）であり、両側 95%信頼区間は、34.9～90.1%となり、事前に設定した閾値奏効率（5%）を満たした。

治療効果判定とステロイド変化量の内訳は、表 9（有効と判定される部分を網掛け）に示すとおりであった。

表 9：治療効果判定とステロイド変化量（例数）

		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

同様に、中止例 3 例を含む 15 例（FAS:Full Analysis Set）においても、治療 24 週時の有効率は、53.3%（8 例/15 例）であり、両側 95%信頼区間は、26.6～78.7%となり、事前に設定した閾値奏効率（5%）を満たした。

ii) 副次評価項目

a) 経時的な治療効果判定

経時的な治療効果判定について表 10 に示す。第 4 週時の改善率は、40.0%（15 例中 6 例）であり、早い段階で改善がみられた。また、第 36 週時でも 60.0%（15 例中 9 例）の改善がみられ、治療終了後（第 24 週以降）においても改善率の上昇が認められた。

表 10：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)

※1CR 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 被験者番号[redacted]。重篤な有害事象「心不全」により他院へ入院し、来院できなかったため。

b) 経時的なステロイド量変化

経時的なステロイド量の変化について表 11 に示す。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 週時より増加した。

表 11：ステロイド量増減に係る被験者数（例数）

時点	被験者数	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 被験者番号[redacted]。重篤な有害事象「心不全」により他院へ入院し、来院できなかったため。

c) 併用制限薬剤投与量

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増量を制限する等、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［被験者番号[redacted]（セルセプトカプセル）、被験者番号[redacted]（プログラフカプセル）］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。

d) QOL 評価

個々の被験者における EQ-5D[3]の効用値変化について、増減はあるものの、15 例中 9 例において、第 36 週時の EQ-5D 効用値が、スクリーニング期の効用値以上の値であった。

② 安全性評価

i) 有害事象及び副作用

本治験で発現した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）だった。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）だった。

事象別の有害事象及び副作用の発現頻度、並びに事象別重症度別の有害事象及び副作用の発現頻度をそれぞれ、表 12-1 及び表 12-2、並びに表 12-3 及び表 12-4 に示す。

表 12-1：事象別有害事象発現頻度

器官別大分類	N=15		
	発現被験者数	発現率（%）	発現件数
血液及びリンパ系障害（貧血、血小板減少症等）	7	46.7	8
心臓障害（心不全等）	2	13.3	4
眼障害（眼乾燥）	1	6.7	1
胃腸障害（便秘、下痢、悪心等）	6	40.0	7
一般・全身障害及び投与部位の状態（浮腫、発熱、カテーテル留置部位疼痛等）	6	40.0	9
肝胆道系障害（薬物性肝障害、肝機能異常）	8	53.3	9
免疫系障害（慢性 GVHD の悪化等）	2	13.3	2

[3] QOL を測定するために開発された包括的な評価尺度であり、世界各国で用いられている。5 項目の質問（「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み/不快感」及び「不安/ふさぎ込み」）からなり、回答の結果をもとに、「完全な健康=1」「死亡=0」と基準化されたスコア（効用値）が算出できる。

器官別大分類	N=15		
	発現被験者数	発現率（%）	発現件数
感染症及び寄生虫症（肺炎や鼻咽頭炎等）	13	86.7	22
傷害、中毒及び処置合併症（皮下血腫等）	1	6.7	2
臨床検査（血中乳酸脱水素酵素増加、リンパ球数減少、血小板数減少等）	7	46.7	12
代謝及び栄養障害（高カルシウム血症等）	3	20.0	3
筋骨格系及び結合組織障害（筋骨格痛、関節痛等）	6	40.0	6
良性、悪性及び詳細不明の新生物（再発前駆 T リンパ芽球性リンパ腫・白血病）	1	6.7	1
神経系障害（意識消失）	1	6.7	2
腎及び尿路障害（腎機能障害、慢性腎臓病）	2	13.3	2
呼吸器、胸郭及び縦隔障害（閉塞性細気管支炎、鼻漏等）	4	26.7	4
皮膚及び皮下組織障害（皮下出血、発疹等）	4	26.7	5
血管障害（低血圧、深部静脈血栓症等）	4	26.7	4
製品の問題（医療機器内血栓、医療機器閉塞）	2	13.3	3

安全性解析対象集団の 15 例において、発現被験者数が 7 例以上であった有害事象は、器官別大分類で、感染症及び寄生虫症（肺炎や鼻咽頭炎等）は 13 例［86.7%（発現率、以下同様）、22 件］で最も多く、肝胆道系障害（薬物性肝障害、肝機能異常）は 8 例（53.3%、9 件）、臨床検査（血中乳酸脱水素酵素増加、リンパ球数減少、血小板数減少等）は 7 例（46.7%、12 件）、血液及びリンパ系障害（貧血、血小板減少症等）は 7 例（46.7%、8 件）であった（表 12-1）。

表 12-2：事象別副作用発現頻度

器官別大分類	基本語	N=15		
		発現被験者数	発現率（%）	発現件数
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	3	20.0	3
	貧血	2	13.3	2
	鉄欠乏性貧血	1	6.7	1
心臓障害	心不全	1	6.7	2
	洞性頻脈	1	6.7	2
胃腸障害	便秘	1	6.7	1
	下痢	1	6.7	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	浮腫	2	13.3	2
	カテーテル留置部位炎症	1	6.7	1
肝胆道系障害	肝機能異常	1	6.7	1
免疫系障害	低γグロブリン血症	1	6.7	1
	帯状疱疹	1	6.7	1

器官別大分類	基本語	N=15		
		発現被験者数	発現率（%）	発現件数
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	1	6.7	1
	肺炎	1	6.7	1
	扁桃炎	1	6.7	1
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	2	13.3	2
	リンパ球数減少	1	6.7	1
	血小板数減少	1	6.7	1
代謝及び栄養障害	高カルシウム血症	1	6.7	1
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	1	6.7	1
	四肢痛	1	6.7	1
腎及び尿路障害	慢性腎臓病	1	6.7	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻漏	1	6.7	1
	喘鳴	1	6.7	1
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	1	6.7	1
	脂漏性皮膚炎	1	6.7	1
血管障害	高血圧	1	6.7	1
	低血圧	1	6.7	1
製品の問題	医療機器内血栓	1	6.7	2

本治験における副作用について、発現被験者数が 2 例以上であった事象は、血小板減少症で 3 例［20.0%（発現率、以下同様）、3 件］あり、貧血、浮腫、及び血中乳酸脱水素酵素増加、それぞれ 2 例（13.3%、2 件）であった（表 12-2）。

表 12-3：事象別重症度別※1 有害事象発現頻度※2

器官別大分類	N=15　発現被験者数（発現率%）			
	軽度	中等度	高度	全体
血液及びリンパ系障害	6(40.0)	1(6.7)	0(0.0)	7(46.7)
心臓障害	1(6.7)	0(0.0)	**1(6.7)**	2(13.3)
眼障害	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
胃腸障害	6(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(40.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5(33.3)	1(6.7)	0(0.0)	6(40.0)
肝胆道系障害	6(40.0)	2(13.3)	0(0.0)	8(53.3)
免疫系障害	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)	2(13.3)
感染症及び寄生虫症	8(53.3)	1(6.7)	**4(26.7)**	13(86.7)
傷害、中毒及び処置合併症	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
臨床検査	6(40.0)	0(0.0)	**1(6.7)**	7(46.7)
代謝及び栄養障害	3(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(20.0)
筋骨格系及び結合組織障害	6(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(40.0)

器官別大分類	N=15　発現被験者数（発現率%）			
	軽度	中等度	高度	全体
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0(0.0)	0(0.0)	**1(6.7)**	1(6.7)
神経系障害	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)
腎及び尿路障害	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)	2(13.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(6.7)	1(6.7)	**2(13.3)**	4(26.7)
皮膚及び皮下組織障害	4(26.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(26.7)
血管障害	3(20.0)	0(0.0)	**1(6.7)**	4(26.7)
製品の問題	1(6.7)	1(6.7)	0(0.0)	2(13.3)

※1 本治験における定義は以下のとおり。

軽度：容易に耐え得る程度の徴候または症状、中等度：日常生活に支障を来す程度の徴候または症状、高度：仕事または日常生活ができない程度の徴候または症状

※2 同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。

本治験における有害事象において、重症度の程度が「高度」であった事象は、感染症及び寄生虫症 4 例（肺炎 3 例、気管支炎 1 例）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 2 例（閉塞性細気管支炎 1 例、呼吸不全 1 例）、心臓障害 1 例（心不全）、臨床検査 1 例（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）1 例（再発前駆 T リンパ芽球性リンパ腫・白血病）及び血管障害 1 例（深部静脈血栓症）であった（表 12-3）。

表 12-4：事象別重症度別※1 副作用発現頻度※2

器官別大分類	基本語	N=15　発現被験者数（発現率%）			
		軽度	中等度	高度	全体
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (20.0)
	貧血	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
	鉄欠乏性貧血	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
心臓障害	心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	**1 (6.7)**	1 (6.7)
	洞性頻脈	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
胃腸障害	便秘	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	下痢	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	浮腫	1 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)
	カテーテル留置部位炎症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
肝胆道系障害	肝機能異常	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
免疫系障害	低γグロブリン血症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
感染症及び寄生虫症	帯状疱疹	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	鼻咽頭炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	肺炎	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
	扁桃炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)

器官別大分類	基本語	N=15　発現被験者数（発現率%）			
		軽度	中等度	高度	全体
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.3)
	リンパ球数減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	血小板数減少	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
代謝及び栄養障害	高カルシウム血症	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	四肢痛	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
腎及び尿路障害	慢性腎臓病	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻漏	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	喘鳴	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	脂漏性皮膚炎	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
血管障害	高血圧	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
	低血圧	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
製品の問題	医療機器内血栓	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (6.7)

※1 本治験における定義は以下のとおり。

軽度：容易に耐え得る程度の徴候または症状、中等度：日常生活に支障を来す程度の徴候または症状、高度：仕事または日常生活ができない程度の徴候または症状

※2 同一被験者で同一事象が複数回発現し、程度が異なる場合には、最も重い程度で 1 例として頻度を示した。

本治験における副作用について、「高度」は 15 例中 1 例、「中等度」は 15 例中 3 例、「軽度」は 15 例中 12 例で発現した。本治験における副作用について、程度が「高度」であった事象は、被験者番号[redacted]に発現した心不全であった（表 12-4）。

当該被験者は、[redacted]年 8 月 26 日の ECP 治療開始以降、治験期間中に「心不全」を 2 度発現した（[redacted]年 12 月 18 日～[redacted]年 1 月 6 日、[redacted]年 3 月 1 日～[redacted]年 5 月 13 日）。当該事象の原因として、治療前から認められる収縮性心膜炎が悪化し、心不全に至ったことが強く疑われることから、治験機器との因果関係は極めて低いと考えられるが、治験機器による心負荷を否定しきれないため、治験機器との因果関係は「関連あるかもしれない」と治験責任医師及び治験分担医師により判断されている。

ii）不具合

本治験における不具合は、21 件発生し、治験機器本体の不具合は 6 件、キットの不具合は 12 件、本体又はキットの不具合は 3 件であった。

本治験において発生した不具合は、いずれも治療開始前に医療従事者の目視又は聴音にて確認可能であった。なお、キットの不具合は、チューブが通常よりも長い、チューブの折損等であり、治療時のリスクを最小限にするための措置として治療には使用せず、不具合として報告された。

これらの不具合による被験者等への健康被害はなく、健康被害に結び付くおそれがある不具合も認められなかった。

(2) 参考資料として提出された臨床データ

1) GvHD-SK1 試験

GvHD-SK1 試験は、ステロイド依存性、抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD 患者を対象に ECP 治療と標準治療（メチルプレドニゾロン（又は等価のステロイド）とシクロスポリン又はタクロリムスの 2 剤併用、若しくは、ミコフェノール酸モフェチルを加えた 3 剤併用療法）の併用療法（以下「ECP 治療群」という。）の安全性及び有効性を標準治療単独（以下「対照群」という。）と比較評価するための単盲検、無作為化、臨床試験として実施された。

本試験では、95 例（ECP 治療群 48 例、対照群 47 例）に治療が実施された。

本試験において、主要評価項目である 12 週時点の Total Skin Score（以下「TSS」という。）改善には、ECP 治療群と対照群との間に統計学的に有意な差はみられなかった（表 13）。一方、ステロイド 1 日投与量の 50%以上の減量及び TSS の 25%以上改善の両方がみられた被験者の割合は ECP 治療群で有意に認められる等、ECP 治療の有効性が示唆された。

表 13：第 12 週時の TSS の変化率及びステロイド低減効果（GvHD-SK1 試験）

	Week 12		
	ECP 治療群	対照群	p
例数	48	47	
ベースラインからの TSS の変化量の平均（主要評価項目）	-14.5	-8.5	0.48
ステロイド 1 日投与量が 50%以上減少した被験者数（%）	12 (25.0)	6 (12.8)	0.13
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（%）	4 (8.3)	0 (0.0)	0.04
ステロイド 1 日投与量が 50%以上減少し、10 mg/日未満となった被験者（%）　（事後解析）	10 (20.8)	3 (6.4)	0.04

ECP 治療群における皮膚以外のその他の臓器の GVHD 症状に対する効果としては、第 24 週時で治験担当医師により各臓器の GVHD 症状が消失又は改善と判定された被験者の割合は、口腔粘膜が 30 例中 13 例（43%）、眼が 27 例中 7 例（26%）、肝が 14 例中 4 例（29%）、肺が 9 例中 2 例（22%）及び関節が 18 例中 9 例（50%）であった。

安全性について、ECP 治療群では、治療期間の最初の 12 週間に 90%の被験者に有害事象が発現したが、貧血（ECP 群：24.5% vs 対照群：6.0%）を除き、各有害事象の頻度は対照群と概ね同程度であった。重篤な有害事象は ECP 治療群で 14 例（28.6%）に発現し、最もよくみられた重篤な有害事象は感染症 9 例（18.4%）であった。治験担当医師により ECP 治療に関連すると判断された重篤な有害事象はなかった。12 週間の観察期間中に ECP 治療群で 1 例（2%）及び対照群で 3 例（6%）の死亡が認められたが、ECP 治療群の死亡は ECP 治療との関連性なしと判断された。

2) GvHD-SK1extension 試験

GvHD-SK1extension 試験は、GvHD-SK1 試験の対照群に登録され、GVHD の増悪がみられた又は適切な改善がみられなかった被験者を対象に ECP 治療を実施する目的で、多施設共同、非盲検、単群試験として実施された。

皮膚症状に対する効果として、第 12 週及び第 24 週時に、それぞれベースライン時から 7.9%及び 25.8%の TSS 減少を認めた。また、第 12 週及び第 24 週時にステロイド 1 日使用量が 50%以上減少した被験者は、それぞれ 24 例中 4 例（16.7%）及び 24 例中 8 例（33.3%）であった。

皮膚以外のその他の臓器の GVHD 症状に対する効果としては、治験担当医師により各臓器の GVHD 症状が消失又は改善と判定された被験者は、口腔粘膜が 20 例中 14 例（70%）、眼が 15 例中 7 例（47%）、肝が 6 例中 3 例（50%）、肺が 4 例中 2 例（50%）及び関節が 12 例中 5 例（42%）であった。

ECP 治療との関連が否定できないと判断された重篤な有害事象は 3 例（大腸菌による膀胱炎、気管支肺炎、右頸動脈血栓症及び右鎖骨下静脈血栓症）だった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ、審査を行った。

（1） 本品の有効性及び安全性について
（2） 本品の対象患者について
（3） 治療期間と治療頻度について
（4） 製造販売後安全対策について

（1）本品の有効性及び安全性について

1）有効性について

総合機構は、以下の理由から、本試験の主要評価項目の設定、及び本品の有効性に関する試験成績は、本品の有効性を示す根拠となると判断した。

- 主要評価項目である治療効果判定について、GVHD ガイドラインに基づいた判定基準があらかじめ規定されており、臨床的に意味のある改善が判定可能であること。また、ステロイド量の変化において、25%程度の減量を有効としている点についても、本品の対象がステロイド抵抗性又は不耐容であることを踏まえると、臨床的に意味のある改善であること。
- 本治験成績は、事前に規定した閾値奏効率（5%）を満たしており、閾値奏効率を 5%としたことについては、以下点を踏まえ妥当であると判断した。
  - ✓ 本品の対象患者であるステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD 患者の予後に関する正確なデータは存在しないものの、本邦では、慢性 GVHD 患者の二次治療に使用可能な既承認品は限られており、標準的な二次治療が確立されていない点
  - ✓ 当該患者では自然軽快により症状が改善する可能性は極めて低く、予後が極めて不良な点
  - ✓ 希少疾病であり、組み入れ人数に限界があることから、試験結果のばらつきが大きい点

2）安全性について

申請者は、全例で有害事象が発現していることについて、以下のとおり説明した。

全例で有害事象が発現しているものの、多くは原疾患や合併症、又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有害事象である。

また、本品との因果関係が否定できない重篤な副作用としては、15 例中 1 例（2 件、いずれも「心不全」）において発現し、発現率は 6.7%であった。なお、当該「心不全」は、2 件とも治験機器との因果関係が否定できない事象として治験依頼者に報告されているが、当該事象の原因としては ECP 治療前から認められる収縮性心膜炎の悪化も強く疑われることから、本品との因果関係は極めて低いと治験責任医師及び治験分担医師により判断されている。

以上より、原疾患の重篤性及び免疫抑制剤等の長期使用に伴う副作用等を考慮すると、本治験における有害事象の特性は許容されるものである。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、以下のように考え、安全性に関する成績について臨床的には許容可能であると判断した。

- 全例で有害事象が発生しているものの、原疾患及び合併症、並びにステロイド等の長期投与に伴う易感染状態により認められる有害事象がほとんどであるとの申請者の考えは受入れ可能と考える。
- 本治療のためのカテーテルを挿入したことが誘因と考えられる「深部静脈血栓症」が 15 例中 1 例（6.7%）で見られており、懸念される事象であるが、添付文書上で、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投与する旨の注意喚起が図られていることも踏まえ、安全性に関する試験成績について、現段階で対応しうる適切なリスク低減措置が講じられていると判断した。

（2）本品の対象患者について

本治験では、18 歳～66 歳（平均年齢 43.2 歳）の患者が被験者として含まれており、18 歳未満の患者は組み入れられていないことから、本品について、18 歳未満の患者に用いる場合の有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

ECP 治療は、改良され続けながら、30 年以上も世界中で実施されており、多数の臨床経験が存在している。比較的最近（2018 年 1 月以降）の文献（表 14）から、小児 86 症例を集積、分析した結果、本品の安全性に影響を与えるような情報は確認されなかった。

さらに、[redacted]年から[redacted]年にかけて、米国において、急性 GVHD の小児患者を対象とした本品の第Ⅲ相試験が実施されている。本試験デザインが、急性 GVHD 患者、単群、29 症例と少数例であった点は考慮すべきものであるものの、試験自体は成功し、主要評価項目は達成され、安全性の結果は小児患者に対する忍容性が全般的に良好であったことを示すものであったことからも、18 歳未満の患者に対して有効性及び安全性が担保可能と判断している。

表 14：GVHD の小児に対する ECP 治療に関連する文献（2018 年以降）

1	Al QAM. **Sclerodermatous chronic graft versus host disease at sultan qaboos university hospital**. In: *Oman Medical Journal*.Vol 33.; 2018:44.
2	Bilgen H, Anak S, Yaman Y, Ozdilli K, Kokrek A, Payalan K, Hizli H, Elli M. **Extracorporeal photopheresis in the management of graft-versus-host disease in children**. In: *Vox Sanguinis*.Vol 113.; 2018:336-337.
3	Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, Weisdorf DJ, Johnston L, Costa LJ, Kitko CL, Bolanos-Meade J, Sarantopoulos S, Alousi AM, Abhyankar S, Waller EK, Mendizabal A, Zhu J, O'brien KA, Lazaryan A, Wu J, Nemecek ER, Pavletic SZ, Cutler CS, Horowitz MM, Arora M. **A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801**. *Haematologica*. 2018;103(11):1915-1924.
4	Conrad A, Perry M, Langlois M, Labussiere-Wallet H, Barraco F, Ducastelle-Lepretre S, Larcher M, Balsat M, Boccard M, Chidiac C, Ferry T, Roure-Sobas C, Salles G, Valour F, Ader F, Lyon HSG. **Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;1(1083-8791).
5	Culurgioni F, Floris R, Musiu C, Orofino MG, Piroddi A, La NG. **Photopheresis off-line with technique macopharma: Evaluations of technical parameters in adults and pediatric patients**. In: *Haematologica*.Vol 104.; 2019:171.
6	Feldreich N, Ringden O, Emtestam L. **Photochemotherapy and Graft-versus-Leukemia Reaction in Acute Leukemia: Tumor Immunity and Survival Are Dependent on Timing of Photochemotherapy of the Skin**. *Dermatology*. 2018;233(4):303-313.
7	Hackstein H, Amoros JV, Bein G, Woessmann W. **Successful treatment of refractory chronic graft versus host disease with mini photopheresis**. In: *Transfusion Medicine and Hemotherapy*.Vol 45.; 2018:50.
8	Malalasekera V, Soosay RT, Routledge D, Hill A, Marino P, Badman J, Mechinaud F, Harrison S. **Extracorporeal photopheresis for pediatric patients with graft-vs-host disease after haematopoietic stem cell transplantation: An Australian experience**. In: *HemaSphere*.Vol 3.; 2019:1046-1047.
9	Okamoto S, Teshima T, Kosugi-Kanaya M, Kahata K, Kawashima N, Kato J, Mori T, Ozawa Y, Miyamura K. **Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease.** *Int J Hematol*. 2018;108(3):298-305.
10	Rushton C, Burton C, Goddard K, Basran A, Alfred A. **Monitoring lung function in patients with chronic graft versus host disease: a pilot study.** *Br J Nurs*. 2019;28(18):1196-1200.
11	Schwinger W, Sperl D, Lackner H, Perwein T, Seidel M, Karastaneva A, Benesch M. **Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease, experience of the pediatric transplant center in Graz**. In: *Transplant International*.Vol 32.; 2019:20-21.

12	Shreberk-Hassidim R, Neumark M, Greenberger S, Goldstein G, Hassidim A, Dukler Y, Maly A, Stepensky P, Molho-Pessach V. **Cutaneous Chronic Graft Versus Host Disease Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: A Retrospective Study.** *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):206-211.
13	Subbotina N, Daylidite V, Dolgopolov I, Boyarshinov V, Mentkevich G. **Treatment of long-lasting aggressive gvhd by donor-derived immune system reset**. In: *Pediatric Blood and Cancer*.Vol 65.; 2018:S231.
14	Verdu-Amoros J, Woessmann W, Maecker-Kolhoff B, Schulz A, Strauss G, Bein G, Hackstein H. **Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents.** *Transfusion*. 2018 11;58(11):2495-2500.
15	Winther-Jorgensen S, Nygaard M, Heilmann C, Ifversen M, Sorensen K, Muller K, Masmas T. **Feasibility of extracorporeal photopheresis in pediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.** *Pediatr Transplant*. 2019 06;23(4):e13416.
16	Zecca M, Pagliara D, Fagioli F, Rovelli A, Lanino E, Prete A, Calore E, Boghen S, Merli P, Compagno F, Ripaldi M, Porta F, Locatelli F. **Steroid-refractory acute GVHD in children: Retrospective analysis of the aieop HSCt registry**. In: *Blood*.Vol 132.; 2018:no pagination.

総合機構は、申請者の回答に対しては、以下のように考える。

18 歳未満の患者は、本治験には含まれていなかったものの、文献や海外での使用実績等において、当該患者での有効性及び安全性が確認できるとの申請者の考えは、一定程度理解ができる。

一方、18 歳未満については、本治験での有効性及び安全性に係るデータはないことも踏まえ、添付文書上に、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旨を注意喚起した上で、18 歳未満の患者への使用を制限しないことが妥当と判断した。

（3）治療期間と治療頻度について

慢性 GVHD に対する ECP 治療の最適な治療期間・回数は確立されておらず、本治験における治療期間及び治療頻度（表 5）については、海外で実施された臨床試験の治療期間・回数を参照し、被験者の負担を最低限にしつつ、本品の有効性及び安全性を評価可能と考えられる治療期間・回数を設定したと申請者は説明している。

一方、申請者は、上市する際には、第 24 週を超える期間においても、患者の状態に応じて医師の判断で治療を継続することを可能にしたいと考えている。

総合機構は、実臨床において、本治験での治療期間（24 週）を超えた治療を可能としたい申請者の考えについて理解はできるものの、本品が漫然と使用される状況は避けるべきであると考え、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旨の注意喚起を図るよう申請者に対応を求めた。また、同様に、24 週以前であっても、本治療において、臓器障害の改善がなく、ステロイドの増量が必要な症例に対して、治療期間の週数を順守しようとして本治療

を漫然と繰り返すことは不適切であり、医師が本治療の有効性を治療途中で判断する等、患者に見合った適切なタイミングで治療継続の適否を確認する必要があることについても併せて添付文書上で注意喚起を図るよう申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書に、「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。」及び「治療期間を通じて、医師の判断で治療を継続すること。」と記載することで対応すると回答した。総合機構は、その対応を適切なものと判断した。

（4）製造販売後安全対策について

総合機構は、本品の安全性に関する試験成績について、前述のヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）＜総合機構における審査の概要＞「(1) 本品の有効性及び安全性について」、「2) 安全性について」で述べるとおり、現段階で対応しうる適切なリスク低減措置が講じられており、臨床上許容可能であると判断した。また、前述のヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）＜総合機構における審査の概要＞「(2) 本品の対象患者について」及び「(3) 治療期間と治療頻度について」で述べるとおり、本品の使用上における注意喚起についても添付文書において適切に情報提供が図られた。さらに、本治療に用いる手技は、一般的な血液浄化療法と同等であり、新規性の高い手技ではないことを踏まえると、本品が患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本品使用に際し特段問題を生じる可能性は低いと考えられる。また、対象疾患が、慢性 GVHD であることを踏まえると、本治療の実施医・実施施設は、骨髄移植等が可能な医者、施設に限定されることが想定される。以上のことから、総合機構は、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定は不要であり、当該要件の遵守を求める承認条件の付与も不要と判断した。

また、後述のト項（医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料）で述べるように、使用成績評価で得られる情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低く、使用成績評価の指定は不要と判断した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

本品は、(1) 本治験において、少数例ではあるものの、日本人に対しての治療実績が確認されており、安全性の試験成績において特段の懸念はなく、製造販売後に引き続き検討すべき事項はないこと、(2) 本品の治療対象が希少疾病であり、使用成績評価で収集できる症例数が限定されることが予測されること、(3) 海外における臨床使用実績が十分にあることを踏まえると、使用成績評価で得られる情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低く、総合機構は、使用成績評価の指定は不要と判断した。

なお、本邦の若年層患者及び 24 週を超える本治療の成績等に関する情報は限られていることから、早期導入の要望を行った関連学会（日本造血細胞移植学会）と申請者が連携し、市販後の本品治療に関する詳細情報を収集調査し、必要に応じて、医療現場への情報提供を行うこととして

いる。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、ステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD に対する ECP 治療に用いるシステムである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性について、(2) 本品の対象患者について、(3) 治療期間と治療頻度について、及び (4) 製造販売後安全対策についてであり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

本品の有効性については、本治験において、事前に規定した閾値奏効率を上回り、臨床的に意味のある改善と判断した。本品の安全性については、全例で有害事象が発生しているものの、原疾患及び合併症、並びにステロイド等の長期投与に伴う易感染状態により認められる有害事象がほとんどであり、本治療のためにカテーテルを挿入したことが誘因となり血栓が形成されたと考えられる深部静脈血栓症についても、患者の状態に応じて抗凝固剤を投与する旨の注意喚起が、添付文書上に記載されており、リスク低減措置がはかられた。

以上の状況から総合的に鑑み、他に有効な治療法のないステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD に対し期待される効果と比較し、治験中に発生した有害事象、不具合等残存するリスクは許容できる程度と考え、有効性及び安全性に関する評価は受入れ可能と判断した。

(2) 本品の対象患者について

本治験においては、18 歳未満が含まれていないものの、文献や海外での使用実績等から、18 歳未満の患者での有効性及び安全性が確認できることも踏まえ、添付文書上で、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旨を注意喚起した上で、18 歳未満の患者への使用を制限しないことが妥当と判断した。

(3) 治療期間と治療頻度について

本治験における治療期間及び治療頻度については、海外で実施された臨床試験の治療期間・回数を参照し、被験者の負担を最低限にしつつ、本品の有効性及び安全性を評価可能と考えられる治療期間・回数を設定しており、上市する際には、第 24 週以降についても、患者の状態に応じて医師の判断で治療を継続することを可能にしたいと申請者は説明した。

総合機構は、慢性 GVHD に対する ECP 治療の最適な治療期間・回数は確立されておらず、本治験での治療期間（24 週）を超えて実臨床上での治療を可能としたい申請者の考えについて理解はできるものの、本品が漫然と使用される状況は避けるべきであると考え、第 24 週を超えての治療の継続については、患者の状態に応じて慎重に検討される必要がある旨の注意喚起を図るよう

申請者に対応を求めた。また、本治療において、臓器障害の改善がなく、ステロイドの増量が必要な症例に対して、治療期間の週数を順守しようとして本治療を漫然と繰り返すことは不適切であり、医師が本治療の有効性を治療途中で判断する等、患者に見合った適切なタイミングで治療継続の適否を確認する必要があることについても併せて注意喚起を図るよう申請者に対応を求め、適切に添付文書上で注意喚起が図られたと判断した。

（4）製造販売後安全対策について

本品の安全性については、本治験及び海外使用実績にて報告された有害事象はいずれも臨床上許容可能であり、本品の使用上における注意喚起についても添付文書において適切に情報提供が図られた。また、本治療に用いる手技は、一般的な血液浄化療法と同等であり、新規性の高い手技ではないことを踏まえると、本品が患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本品使用に際し特段問題を生じる可能性は低いと考えられる。さらに、対象疾患が、慢性 GVHD であることを踏まえると、本治療の実施医・実施施設は、骨髄移植等が可能な医者、施設に限定されることが想定される。以上のことから、総合機構は、実施医・実施施設要件及び適正使用指針の策定は不要であり、当該要件の遵守を求める承認条件の付与も不要と判断した。

また、前述のト項（医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料）で述べたように、使用成績評価で得られる情報により、新たな安全性上の懸念が特定される可能性は低く、使用成績評価の指定は不要と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

＜使用目的＞

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。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

＜引用文献＞

[1] *Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2013; 320-34.*

[2] *日本における造血細胞移植　2019 年度　全国調査報告書　日本造血細胞移植データセンター／日本造血細胞移植学会.*

[3] *Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17: 1-17.*

[4] *Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol 2008; 158: 659-78.*

[5] *Vohr HW, Homey B, Schuppe HC, Kind P. Detection of photoreactivity demonstrated in a modified local lymph node assay in mice.Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1994; 10: 57-64.*

[6] *TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 8-METHOXYPSORALEN (CAS No. 298-81-7) IN F344/N RATS(GAVAGE STUDIES) (Study No. NTP TR 359).*

[7] *DEVELOPMENTAL TOXICITY OF 8-METHOXYPSORALEN (CASNo. 298-81-7) ADMINISTERED BY GAVAGE TO SPRAGUEDAWLEY(CD®) RATS ON GESTATIONAL DAYS 6 THROUGH 15(Study No. NTP-TER-91-017).*

[8] *DEVELOPMENTAL TOXICITY OF 8-METHOXYPSORALEN (CASNo. 298-81-7) IN New ZEALAND WHIT (NZW) RABBITS(Study No. NTP-TER-91-016).*

[9] *Chetélat A, Albertini S, Dresp JH, Strobel R, Gocke E. Photomutagenesis test development: I. 8-Methoxypsoralen, chlorpromazine and sunscreen compounds in bacterial and yeast assays. Mutat Res. 1993; 292: 241-50.*

[10] *Chetélat A, Dresp JH, Gocke E. Photomutagenesis test development: II. 8-Methoxypsoralen, chlorpromazine and sunscreen compounds in chromosomal aberration assays using CHO cells. Mutat Res. 1993; 292:251-8.*

[11] *Negishi T, Tanabe F, Hayatsu H. The genotoxicity of UVA irradiation in drosophila melanogaster and the synergistic action of 8-methoxypsoralen and UVA. Carcinogenesis. 1992: 13: 1433-6.*

[12] *Dunnick JK, Forbes PD, Davies RE, Iverson WO. Toxicity of 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsorlen, 3-carbethoxypsoralen, or 5-methylisopsoralen with ultraviolet radiation in the hairless (HRA/Skh) mouse. Toxicol Appl Pharmacol. 1987; 89: 73-80.*

[13] *Barker FM, Dayhaw-Barker P, Forbes PD, Davies RE. Ocular effects of treatment with various psoralen derivatives and ultraviolet-A (UVA) radiation in HRA/Skh hairless mice. Acta Ophthalmol. 1986; 64: 471-8.*

[14] *O'Neal MA, Griffin AC. The effect of oxypsoralen upon ultraviolet carcinogenesis in albino mice. Cancer Res. 1957; 17: 911-6.*

[15] *Rodighiero G, Chandra P, Wacker A. Structural specificity for the photoinactivation of nucleic acids by furocoumarins. FEBS Lett. 1970;10: 29-32.*

[16] *Musajo L, Rodighiero G. The skin-photosensitizing furocoumarins.Experientia. 1962; 18: 153-61.*

[17] *Tian W, Cai J, Xu Y, Luo X, Zhang J, Zhang Z, et al. Determination of xanthotoxin using a liquid chromatography-mass spectrometry and its application to pharmacokinetics and tissue distribution model in rat. Int J Clin Exp Med. 2015; 8: 15164-72.*

[18] *Kolis SJ, Williams TH, Postma EJ, Sasso GJ, Confalone PN, Schwartz MA. The metabolism of ^{14}C-methoxsalen by the dog. Drug Metab Dispos. 1979; 7: 220-5.*

[19] *Maeda A, Schwarz A, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Peritt D, et al. Intravenous infusion of syngeneic apoptotic cells by photopheresis induces antigen-specific regulatory T cells. J Immunol. 2005; 174: 5968-76.*

[20] *Gatza E, Rogers CE, Clouthier SG, Lowler KP, Tawara I, Liu C, et al. Extracorporeal photopheresis reverses experimental graft-versus-host disease through regulatory T cells. Blood. 2008; 112: 1515-21.*

[21] *GVHD　第2版　（2008年7月改訂）　一般社団法人日本造血細胞移植学会*