

5

輸血療法 Q&A

〔座長〕 東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 奥山美樹
〔座長〕 東邦大学医療センター大森病院 輸血部 奥田誠

(座長：奥山先生)

皆さま、こんばんは。それでは、輸血療法 Q&A を始めたいと思います。この Q&A の司会は私、駒込病院の奥山と、東邦大の奥田先生が務めさせていただきます。今回の Q&A は CAR-T 療法の話と、後半は医療法改正で、今話題になっている 2 つを取り上げます。

早速、Q&A の 1 つ目は CAR-T 治療の保険収載、輸血業務への影響について、慶應義塾大学病院 輸血・細胞療法センターの田野崎隆二先生にお話を伺いたと思います。CAR-T 療法は皆さんもご存じのように今年 5 月に保険収載されて、非常に高額なことから新聞などに載って話題なり、輸血部門が今後どのように関わるのかとざわざわしているところがあるかと思っています。今日は細胞治療に造詣の深い田野崎先生にお話を伺いたと思います。

では、先生、よろしくお願ひします。

(1) CAR-T 治療の保険収載 ～輸血業務への影響について～

慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センター 田野崎 隆二

【スライド 1】

ご紹介、ありがとうございます。私がいた
だいた課題は CAR-T 治療の保険収載、輸血療
法への影響についてです。今お話しいた
だいたように、これから CAR-T が実際に使える
ようになったときに、どのように私たちの
診療に影響があるのかについて少しまとめ
てみました。

第18回東京都輸血療法研究会
2019年11月19日(火) 18:10～18:25
なかのZERO 西館小ホール

輸血療法Q&A

CAR-T治療の保険収載
～輸血業務への影響について～

慶應義塾大学病院 輸血・細胞療法センター
田野崎 隆二

【スライド2】

私どもは治験を前にいたところでやりましたが、実際にはこれからまさにCAR-Tを使うところです。COIはありません。



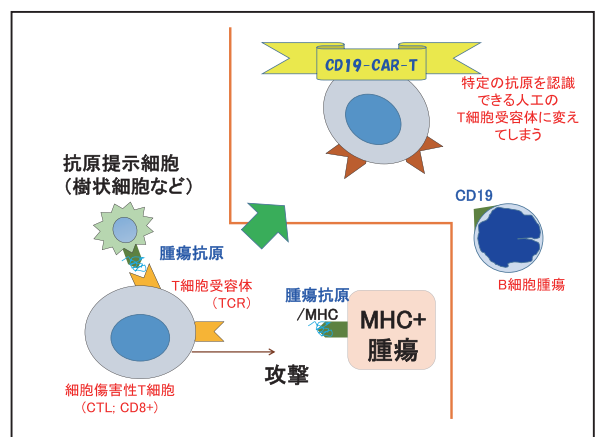
【スライド3】

皆さんもご存じのようにキムリアというCAR-Tの製剤が上市されましたが、これは非常に有効性の高いもので、実際にはB細胞性の白血病、そして、リンパ腫に対して保険が適用になります。何よりも1回投与するだけで効くのですが、1回投与するだけで3,350万円という非常に高い価格が付いたので話題になりました。私はこれまで細胞治療に関わっておりますが、非常に効きが良く有望な製剤だと信じています。



【スライド4】

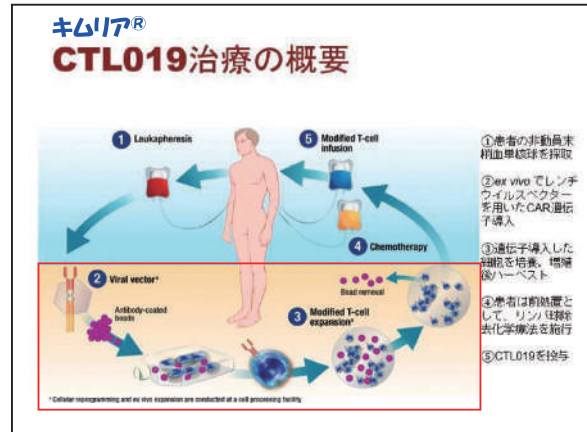
まず CD19-CAR-T については、腫瘍細胞を攻撃して、体の中の免疫細胞としては細胞傷害性 T 細胞がメジャーなプレイヤーですが、免疫による抗腫瘍効果は非常に重要であることが最近、PD-1 などの発見に関連して分かってきています。腫瘍をやっつけるためには、ある特定の T 細胞受容体が腫瘍細胞の膜表面にある腫瘍抗原なる物質を認識して、それでやっつけることになります。



特定の抗原を認識できる人工の T 細胞受容体、T 細胞受容体を遺伝子改変して人工的に変えてしまうような自家の製剤ですが、この CTL の製剤が CAR-T と言われているもので、標的とするものを B 細胞に発現された CD19 を狙って作られたのが CD19 の CAR-T です。

【スライド5】

キムリアに関しては、成分献血と同じようにアフレーシスをして、各施設でこれをプログラムフリーザーで凍結保存して、凍結保存したものを米国に送ります。そこでイムノマグネチックビーズでT細胞を純化して、そこにレンチウイルスベクターを用いて遺伝子改変を行い増殖します。そして、また凍結保存した状態まで持っていき、それを同じ施設に搬入します。



全く同じ患者さんに時機をみて、拒絶されないというよりも、しっかり着くようにリンパ球除去化学療法をして患者さんに戻すという流れです。CAR-T はどこも似たような流れになりますが、どこで細胞を製造するかは変わっていくのだと思います。

【スライド6】

さて、実際にこのようなものが使えるようになり、影響が出るのかどうかということで、まず、キムリアに関しては非常に厳しい使える施設の要件が課せられました。まず診療部門、診療する側としては、日本造血細胞移植学会が定める認定施設基準のうちのカテゴリ 1 およびそれに準ずる診療科に限定されています。また、基本的には非血縁間の移植の認定施設だけになります。

CAR-T療法を実施できる施設には規定があります

診療部門要件
 同種造血細胞移植施設(カテゴリ1、他)
 ICU又はPICU

最適使用推進ガイドライン チサゲンレクルユーセル (令和元年5月 厚生労働省)では、施設について以下のように記載されています。

① -1 下記の(1)～(5)のすべてに該当する施設であること
 (1) 日本造血細胞移植学会が定める移植施設認定基準の全ての項目を満たす診療科(認定カテゴリ1)又は認定カテゴリ1に準ずる診療科(認定基準のうち、移植コーディネーターの配置に係る基準以外を満たす診療科)を有すること。
 「認定カテゴリ1については日本造血細胞移植学会ウェブサイト https://www.jshct.com/modules/facility/index.php?content_id=1 をご参照ください。

(2) 有害事象に対する全身管理が可能な ICU 又は PICU 等を有していること
 (A301特定集中治療室管理料(1日につき)「1」特定集中治療室管理料1から「4」特定集中治療室管理料4のいずれか、又はA301-4 小児特定集中治療室管理料(1日につき)「1」7日以内の期間又は「2」8日以上の期間のいずれかを届け出ている医療機関)。

【スライド7】

そして、有害事象に対する全身管理が可能な ICU または PICU を有していることです。これはかなりの率で ICU などに患者さんが入るので、このようなことがまず大前提になりました。

もう一つは、細胞調製をする側、細胞採取をする側にも、やはり厳しい条件が付きましました。GMP に準じた細胞採取、細胞処理

ができないといけません。そして、細胞治療認定管理師と同等の熟練の医療スタッフがいないといけませんという要件が付きましました、なおかつ、キムリアに関しては企業側のオーディターが医療監視に来て、2日間にわたってチェックします。

ですから、どこでもできるものではないということになりますが、CAR-T 自体は使い慣れてくると、今後いろいろな使い方が出てくるでしょう。今は B 細胞性リンパ腫、そして、白血病に対してだけの適用ですが、もう少しいろいろな種類のものが出てきます。多発性骨髄腫あるいは普通の固形腫瘍、自己免疫疾患、もしかすると、ウイルス感染症などにも CAR-T 療法が使われる可能性があるのではないかと思います。

ですから、この段階で皆さんにあんまり影響はないのですが、今後いつ自分のところでもできるようになるか、あるいはそのような話が出るかということで、情報だけは集めておかなければいけないと思います。

CAR-T療法を実施できる施設には規定があります(続き)**細胞採取・処理部門要件**

- GMPに準じた細胞採取、細胞処理
- 細胞治療認定管理師(と同等のスタッフ)

(3) 本品の製造に必要な細胞調製及び検査が適切に行えるよう、設備、手順書が整備されているとともに、通算2年以上かつ10件以上の細胞調製実績を有する医療スタッフ(医師、臨床検査技師、衛生検査技師、臨床工学技士、薬剤師又は看護師)が1名以上配置されていること。

(4) アフレーシス機器の使用に熟知した医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)が配置されており、アフレーシス中には少なくとも1名の医療スタッフ(医師、看護師又は臨床工学技士)による常時監視体制及び医師への連絡体制が整っていること。

(5) 本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関連学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム(レジストリ)」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている製造販売後調査を適切に実施することが可能であること。

【スライド8】

大事な保険算定ですが、3,400万円ぐらいのものが保険償還されて、実際にどのぐらい利益として病院が得られるかというと、自家造血幹細胞移植と同等のもので、末梢血単核球を採取するところは1万7,440点ですから、10倍します。移植を実際にやると、3万850点です。実際には凍結保存をしたり、採取準備をするところにも費用がかかりますが、それについての費用はここには計上されません。

ただ、細胞数が足りなかったなどの何らかの事情があり、実際に患者さんに投与されなければ、治験で行ったりすることもありますし、採取の部分だけ費用請求して、あとは支払いが生じないという仕組みになっています。

保険算定は自家PBSCTに準じて
(ただし、細胞調製費用は算定されない)**自家末梢血幹細胞移植に準じた算定方法**

- 細胞採取・処理に係る費用
- 移植に係る費用

キムリアについては、採取・処理部分と治療部分の2つに分かれています。なお、アフレーシス産物を送ったものの、何らかの事情で投与されない場合、採取部分の費用だけを支払うこととなります。

キムリア点滴静注の投与に係る技術料について

<末梢血単核球の採取>

：K921 造血幹細胞採取 (一連につき) 2 末梢血幹細胞採取

□ 自家移植の場合 17,440点

<T細胞へのCAR遺伝子の導入・細胞の培養増殖>

：製造施設(薬備)

<リンパ球除去化学療法投与>

：G004 点滴注射等 (6歳未満の乳幼児で、1日分の注射量が100mL以上であれば

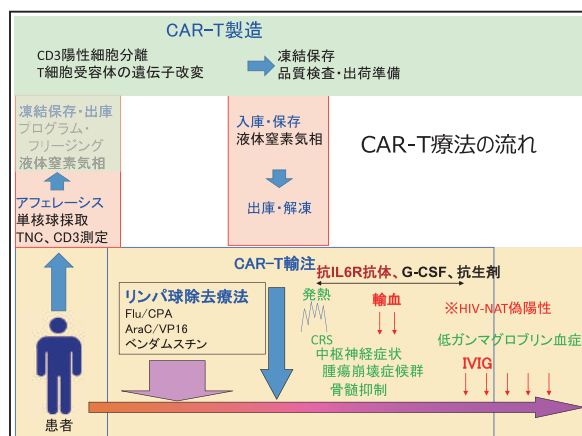
98点、それ以外の患者で1日分の注射量が500mL以上であれば97点等)

<投与>

：K922 造血幹細胞移植 2 末梢血幹細胞移植 □ 自家移植の場合 30,850点

【スライド9】

CAR-T 療法の流れをもう少し具体的に見てみると、患者さんからアフェレーシスをして、このときに各輸血部門あるいは担当する部署としては、まず単核球採取を、血算をして、CD3 をフローサイトメーターで確認します。それから、プログラムフリーザー、これは CP1 による簡易凍結法が普及しているためあまり使っていないところも多いのではないかと思います、プログラムフリーザーと安全キャビネットが必要です。



液体窒素気相にこれを保管します。後々日本で作られるようになるといわれていますが、現在はこの状態で企業側に渡して米国の施設で CAR-T が作られています。凍結保存されたものが3週間ぐらいするとまた戻ってきて、各部署で液体窒素気相にこれを保管します。

患者さんはタイミングを合わせてリンパ球除去療法で、フルダラ、シクロフォスファミド、あるいはキロサイド、ベンダムスチンなどでリンパ球などを少し減らして CAR-T を入れますと、効率よく着いてくることは知られており、最初はいろいろな免疫反応が起こります。

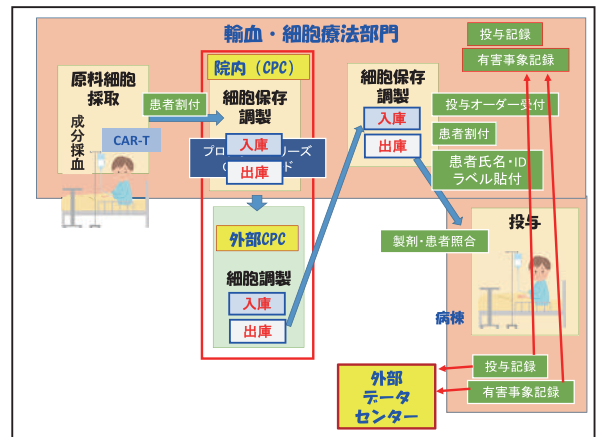
高熱が出たり、サイトカイン放出症候群（サイトカイン・リリースシンドローム：CRS）、それから中枢神経症状が出ると。これらが一番よく知られているもので、ここに関しては2～3割ぐらいの方がICU、PICUに行くといわれています。

実際のところ、ここに関してはアクテムラという抗 IL-6 レセプターの抗体であったり、ステロイドを使ったりすると、ステロイドを使いますと効果もなくなってしまい、症状も治まってしまいます。あとは腫瘍崩壊症候群、少し骨髄抑制、輸血に関係するのは若干の輸血が必要になるかなということ、それから、この後 B 細胞がやられてしまうことがずっと続くので、低ガンマグロブリン血症が続き、IVIGが必要になってくることになります。

また、レンチウイルスベクターを使うので、場合によっては HIV の NAT が偽陽性になることがあると、添付文書には書かれています。この製品については各施設での凍結が必要ですが、採ったらそのまま渡して凍結することまで要求されない製剤が次に出てくるだろうといわれています。

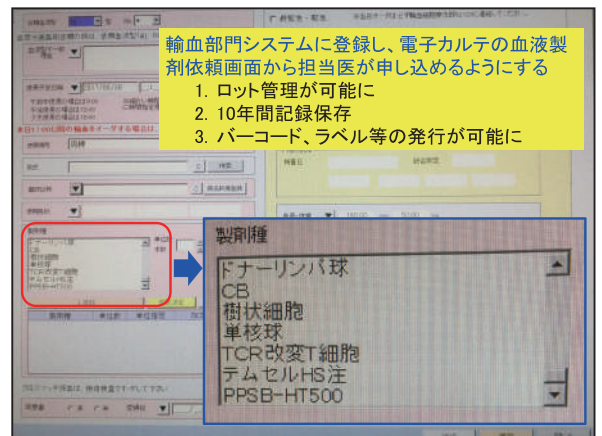
【スライド10】

ただ、ここにありますように、実際には輸血部門としては、プログラムフリーザーはGMPでやらなければいけませんし、入庫・出庫の管理、そして、ドクターからのオーダーを受けていろいろなことが発生します。これは臍帯血やテムセルでやるのも含めて、このような製剤とほとんど似たような流れにすることが可能です。



【スライド11】

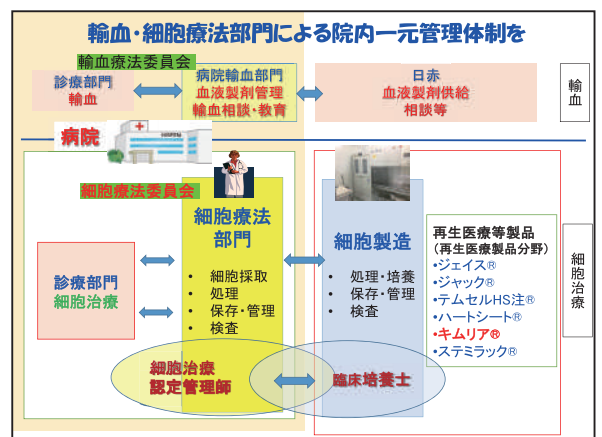
皆さんのところに輸血部門システムがあると思います。まず私どもは輸血部門システムに細胞製剤が書いていませんが、登録すると、ロット管理が可能になります。自家の製剤は10年間の記録保存が必要であり、バーコード、ラベル等の発行が可能になりますので、輸血部門の方々が今まで扱っている製剤と同じように扱えるのではないかと思います。



【スライド12】

再生医療等分野の再生医療等製品は今のところ全部で6つ入ってきています。テムセルやキムリアがありますし、ステミラックは間葉系幹細胞であり、こういうものは私たちにすごく扱い慣れているものではないかと思ひます。

これは細胞製造されたら、病院の施設側では細胞療法部門、輸血部門がきちんと一元管理をして、ちょうど血液製剤を日赤で製造して、私たち輸血部門が病院での管理として日々行っているように、細胞療法部門が同じようにきちんと細胞療法委員会のようなものを持って



行っているように、細胞療法部門が同じようにきちんと細胞療法委員会のようなものを持って

管理されるといいのではないかと思います。

輸血専門のメンバーがいるのと同じように、細胞治療認定管理師、あるいは臨床培養士というトレーニングされた方々がこれをしっかりと管理できるようにすることが必要だと思います。

【スライド13】

どのような影響があるかということに対する答えとしては、CAR-T療法は厳しい要件を満たした施設のみで実施され、頻度も高くないと推定されているので、今すぐ何か直接は関係ありませんが、そうは言いながらも、患者さんは良い治療を受けたいと思いますから、その準備がいつでもできるようにしておかなければいけません。

CAR-T実施施設では、血液製剤と同等の取り扱い体制を早急に院内に整備する必要があると思いますし、診療チーム、企業との密な連携が必要で、通常の輸血業務にはあまり影響がないのではないかと思います。

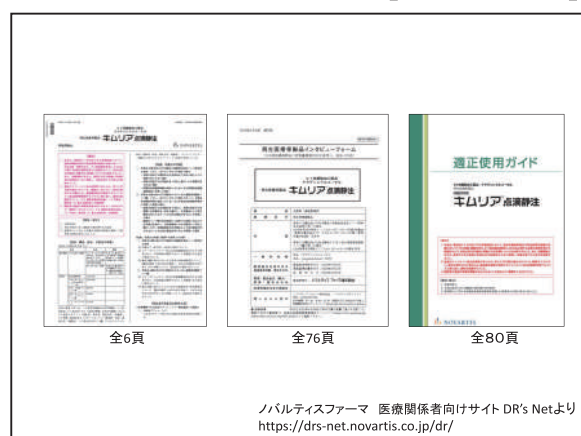
Q. CAR-T治療の保険収載は輸血業務にどのような影響があるでしょうか？

Answer

1. CAR-T療法は厳しい要件を満たした施設でのみ実施され、頻度も高くないと推測されるので、多くの施設には直接関係はありません。
2. CAR-T実施施設では、血液製剤と同等の取り扱い体制を早急に院内に整備する必要があります。
3. 診療チーム（診療科、ICU等）、企業との密な連携が必要です。
4. 通常の輸血業務にはあまり影響はないでしょう。

【スライド14】

今ご説明した内容も含めて企業側からは非常に細かい説明文書が出されていますし、



【スライド15】

日本輸血・細胞治療学会では会員サイトで、近くCAR-T Discussion Loungeを立ち上げて解説する予定にしており、

CAR-T Discussion Lounge

CD19-CAR-T療法は、CD19を発現するB細胞腫瘍に対して特異的に作用する極めて有効な治療法であることが報告されており、我が国でも再生医療等製品としてキムリア（ノバルティスファーマ社）が保険承認され発売となりました。国内の多くの施設で本治療を受けられることが期待されますが、当該製品を使用するためには、いくつかの厳しい施設要件が必要であることが判明してきました。他社CAR-T製品を含め、これが国内の多くの施設で使用できるように各施設の準備作業を支援することは、アカデミアである輸血・細胞治療学会としての任務のひとつと考え、この度、「CAR-T療法タスクフォース」をad hocにて立ち上げました。

なお、本事業は関連する製薬企業と連携しながら進める必要がありますが、アカデミアとしての公平性を維持できるように配慮しております。

＜CAR-T療法タスクフォース委員（2019年7月～2021年新体制まで）＞

氏名（敬称略）	所属
長村 登紀子（担当理事）	東京大学医科学研究所 セル3Dセンシング・輸血部
日野 尚二（委員長）	慶応大学医学部 輸血・細胞療法センター
藤原 実名美（副委員長）	東北大学 輸血・細胞治療部
新井 謙之	京都大学 輸血細胞治療部
沼本 純子	兵庫県大 輸血・細胞療法センター
若木 啓太	東北大学 輸血・細胞治療部
上村 知恵	慶応大学医学部 輸血・細胞療法センター
加藤 優	北海道大 輸血・細胞療法センター
小島 悠	国立がん研究センターがん情報院 造血幹細胞移植科
橋本 尚子	神戸医療都市推進機構 細胞療法研究開発センター
藤原 慎一郎	自治医科大学 血液内科
高橋 悠	兵庫医大 輸血・細胞療法センター
米谷 昇	神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科
李 政樹	名古屋大学 血液・腫瘍内科

【スライド16】

Eメールなどでの問い合わせやQ&Aを出すことにしていますので、ここをご参照いただけるといいかと思えます。以上です。



（座長：奥山先生）

ありがとうございました。新しい治療について詳しく説明していただきましたが、どなたかフロアからのご質問、お願いします。

（質問者）

関東甲信越ブロック血液センターの日野です。ご講演、ありがとうございました。輸血部門を担当している人がすぐに細胞治療分野に対する管理が必要になるわけではないが、一方でCAR-Tの有用性がどんどん広がっていく中で、今後はそのようなものが求められる時代が来るかもしれないというお話がありました。

輸血のことに少し触れられていましたが、将来的に輸血の量が減っていくというわれわれの予測があります。またグロブリンの話も少し出ていましたが、CAR-Tが広がっていく中で血液製剤の使用量が若干増えるなどの影響があるのか、情報がありましたら教えてください。

(田野崎先生)

基本的に血液製剤はそんなに増えないと思いますが、何か影響がないかというところであえて書かせていただきました。ただ、免疫グロブリンはCD19においては定期的に必要になると思っていますが、それもそんなに多量でないだろうと考えています。

(質問者)

ありがとうございます。

(座長：奥山先生)

他によろしいでしょうか。非常に画期的な治療法だと思いますが、現段階ではまだいろいろな制約があるので、例えば他のいろいろな治療法に抵抗性のある患者さんが適用になりますが、アフレーシスに耐えるぐらいの元気さがなければならず、かつ細胞の製造を待てるぐらいの状態が必要となります。

それほど急に適用となる患者さんがどんどん出てくることはないと思いますが、田野崎先生がおっしゃったようにどんどん展開していく可能性があるので、各施設では、先を見据えて考えていくことが大切かと思います。では、田野崎先生、どうもありがとうございました。