

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020 年 6 月 17 日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

専任講師 岩田 卓

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. IL-2 については現段階で入手先等が未確定とのことであるが、医薬品として開発されていないものが患者に投与される可能性はないか、生物由来原料基準を満たしているか等に関する見解。

【回答】

本先進医療のために提供される IL-2 は、英国 Clinigen Group plc (以下、「Clinigen 社」という。)が製造販売する抗悪性腫瘍薬として米国 FDA に承認された Proluekin[®]です。IL-2 (Proluekin[®])は、リンクヘルスケア株式会社 (以下、「LINK 社」という。)から入手することを決定し、同社の了承も得られています。LINK 社は、Clinigen 社の日本子会社であり、安定供給が可能です。

したがって、本先進医療では、米国 FDA 承認医薬品である Proluekin[®]のみが使用され、医薬品として開発されていない IL-2 (研究用試薬等)が使用されることはありません。

また、Proluekin[®]の由来は大腸菌 (アニマルフリー)であり、生物由来原料基準の対象外であることを確認しています。

2. PBMC 提供者のウイルス検査について、ウインドウピリオドに加え、PBMC への X 線照射による内在性ウイルス再活性化に関する事前検討が行われているか。
--

【回答】

PBMC への X 線照射による内在性ウイルス再活性化に関する事前検討は、特殊な実験環境や取扱い技術を必要とします。本先進医療の実施に先立ち、当該事前検討は実施しておりませんが、関連文献での検討や理論的な評価は行っています。

ご指摘のとおり、HIV では低量放射線照射により転写が促進される可能性が報告されています (*Virology*. 2015 November ; 485: 1-15.)。一方、日本赤十字社では 1998 年から輸血用血液製剤(血漿製剤を除く)に移植片対宿主病予防目的で 15~50 グレイの放射線が照射されています。特に、赤血球製剤は 3 週間の使用期限が設定されていますが、放射線照射による HBV、HCV、HIV、HTLV-1 を含むウイルス感染の増加は、これまで報告されていません。

本先進医療では、PBMC ドナーは HBV、HCV、HIV、HTLV-1 陰性を確認して細胞採取を行い、最終製品においても同様のウイルス検査を実施し、陰性であることを確認します。したがって、ウインドウピリオドや X 線照射による内在性ウイルス再活性化に対するウイルス感染リスク対策は講じられているものと考えています。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名:抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020年7月1日

所属・氏名:慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

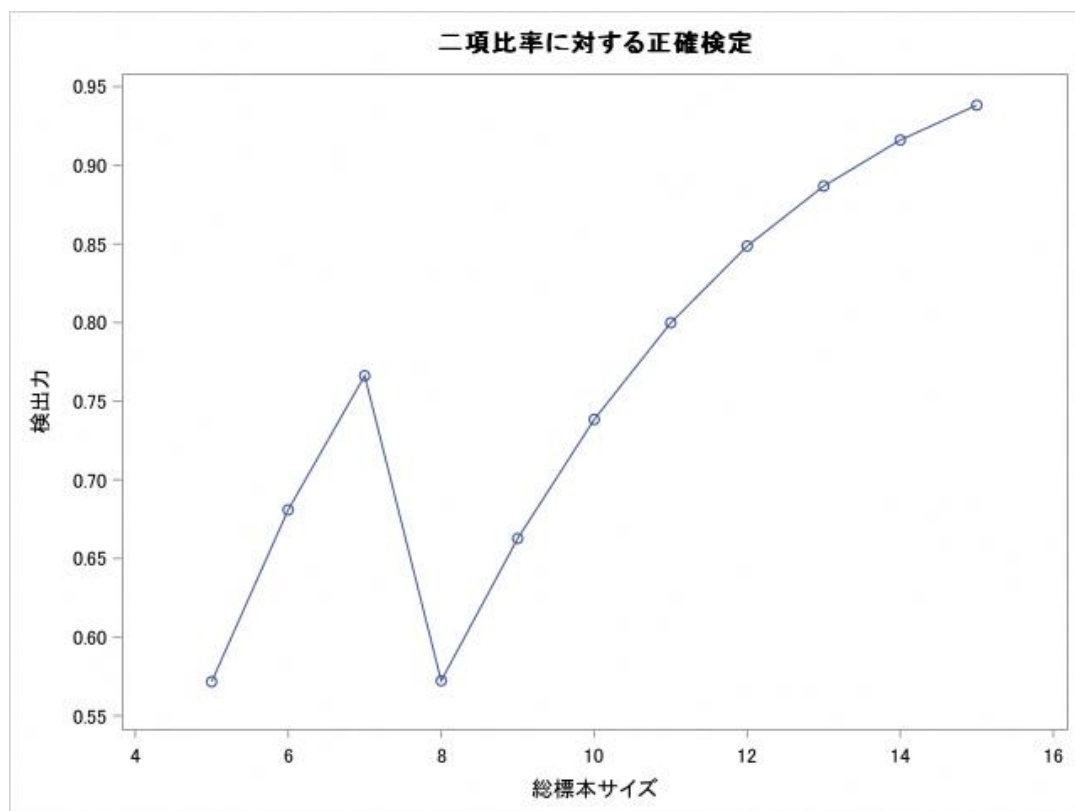
専任講師 岩田 卓

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 症例数の設計について、SAS を用いて検証すると、必要評価対象例数は 8 例となる。必要症例数の推定に誤りはないか。

【回答】 症例数設計のご確認頂きありがとうございました。症例数設計を再度確認したところ、2 項分布による正確検定に基づき症例数を計算しており、検出力 70%を達成するためには 10 例が必要です。一方で、ご提示いただいた 8 例ですと検出力が 57.2%となります。

また、主解析を正しく反映できるようにシミュレーションによる検討を行ったところ同様の結果が得られ必要症例数を10例に設定することは妥当であると考えます。ご参考までに、症例数設計をしたプログラムとシミュレーションプログラムを下記にお示します。



【SAS プログラム1】

```
proc power;  
  ods output plotcontent=PlotData;  
  onesamplefreq test=exact method=exact  
  sides = u  
  alpha = 0.05  
  nullproportion = 0.05  
  proportion = 0.35  
  ntotal = 8  
  power = .;  
  plot x=n  
  min=5  
  max=15 step=1;  
run;
```

【SAS シミュレーションプログラム2】

```
data dat01;  
  do n = 5 to 20;  
    do sim = 1 to 1000000;  
      x = rand('binomial',0.35,n);  
      if x = 0 then LL = 0;  
      else LL = x/((n - x + 1)*quantile('F',0.95,2*(n - x + 1),2*x) + x);  
      flg = (LL > 0.05);  
      output;  
    end;  
  end;  
run;  
  
ods listing close;  
ods output summary = dat02;  
proc means data = dat01 mean;  
  var flg;  
  by n;  
run;  
ods listing;
```

2. 先進医療実施届出書の中には、モニタリング業務等を委託する費用が見積られていないように思われるが、どのように支出する予定なのか。

【回答】

患者負担の軽減のため、モニタリング費用、監査費用、CRF維持料、CRC費用、臨床研究保険料、などの事務的な経費は、本年度についてはAMED資金より支出いたします。

なお、本研究をサポートするAMED研究費が本年度で終了予定ですので、来年度以降、新たな公的研究費の獲得がなかった場合は、試験実施責任者岩田の研究費でこれらの諸費用を賄います。すでに、資金は手当てしております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名: 抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020年7月3日

所属・氏名: 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

専任講師 岩田 卓

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 前処置について、TIL 輸注療法含め養子免疫療法の前処置について検討された大規模な臨床研究はおそらくないと思われるので、基本はオリジナルの方法(CY+Flu+2Gy TBI)ないしは、2GyTBI を除いた方法で Lymphoablation を行うべきである。しかし、多くは悪性黒色腫(+腎がん)に対する報告であって、子宮頸がんに対するものではない。CY 60mg/kg x2days の前処置で、どの程度の骨髄不全に陥るか不明。元々の報告では、自己 CD34 陽性造血幹細胞も同時に用いて、骨髄不全に対応している。骨髄不全が発症した際の対応・対策は十分に検討されているか。

【回答】

今回計画している子宮頸癌に対する TIL 輸注療法(以下、「本試験」という。)において骨髄前処置は、NIHと同じレジメン(TIL投与 7 日前から CY 60mg/kg/day を 2 日間、Flu 25mg/m²/day 7 日前から 5 日間)です。当該 NIH レジメンは、自己 CD34 陽性細胞の造血幹細胞輸血を併用した TIL 輸注療法であり、2Gy または 12Gy TBI を併用したものです。CY および Flu のみでの骨髄前処置では、CD34 陽性細胞は輸注されておりません(文献 1)。本試験と同じレジメンの TIL 療法における骨髄前処置は、Stevanovic らの子宮頸癌 9 例の報告があり、副作用は許容できるものでした(文献 2)。

当院で先行して実施された悪性黒色腫(3 例)を対象とした TIL 療法の安全性試験では、CY および Flu による前処置後、TIL 製剤輸注日に WBC が 500 未満まで全例低下し、全例で翌日より G-CSF を開始しています。Day1-2 で好中球値が最低値になりました。悪性黒色腫試験では、本試験と同様の条件「輸注翌日あるいは翌々日から G-CSF 投与(300 µg/day)を開始し、好中球数 >1,000 µL (3 日間) ないし >5,000 µL になるまで連日投与する」を設定し、悪性黒色腫試験の 3 例では、G-CSF をそれぞれ、8 回、6 回、5 回投与し、概ね 1 週間で十分な回復が認められています。重篤な出血傾向や感染症なども認められませんでした。

本試験では、血液内科の管理のもと、前処置開始時から防護環境で管理し、適切な抗菌薬、抗真菌薬、口腔ケアなどによる徹底した感染症対策を実施することにより、骨髄毒性

への万全な措置を講じています。本試験における骨髄毒性には十分な対策と対応のもと、より慎重で安全な試験実施に努めてまいります。

文献1 Dudley ME, Yang JC, et al. ; Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol. 2008;26:5233

文献2 Stevanovic, S., et al., Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. J Clin Oncol, 2015. 33: p. 1543.

2. 輸注準備について、輸注する TIL の培養不成立であっても前処置治療はすべて行うのか、前処置は途中で中止するのかが明確でない。CY は併用療法にて子宮頸がんの承認があるとはいえ、投与量は圧倒的に多い Dose である。Flu は未承認である。安全性は担保されているか。

【回答】

試験実施計画書「2.3.3.治療スケジュール (4)TIL の安全性と細胞数および投与延期、中止についての規定」に記載したとおり、高速拡大培養 6 日目において 1 フラスコあたりの TIL 細胞数が 5×10^7 個の細胞数に達しない場合は、投与する TIL 細胞数の基準である 1×10^9 細胞個の回収が期待されにくいため、翌日から予定されている化学療法を延期します。高速拡大培養 13 日目までに全フラスコの TIL 細胞数が 5×10^8 個を超えたことを確認後、培養 15 日目までに化学療法を開始し、高速拡大培養 22 日目までに TIL の輸注を行う計画としています。

高用量 CY 投与では、骨髄毒性に加えて、メスナで対応する出血性膀胱炎と心毒性が安全性における懸念点になります。本試験では、心機能に異常のある症例は除外され、被検者への CY 投与中は心電図モニター・定期的な vital sign の確認により、注意深く安全管理を行います。Flu の主な副作用は、骨髄抑制です。本試験での CY および Flu の使用量は骨髄移植の前処置と同等であり、照会事項 1 の回答に示したとおり、血液内科の管理による骨髄毒性に係る十分な対策と対応のもと、より慎重で安全な試験実施に努めることにより、本試験を安全に施行できると考えております。

3. TIL 輸注後の IL-2 の投与について、購入先が未定であることは問題。臨床面で大量療法が安全に施行できるのかも不明。日本人に対する IL-2 大量療法の最大耐用量はどの程度であるのかは検討が必要ではないか。

【回答】

本先進医療のために提供される IL-2 は、英国 Clinigen Group plc(以下、「Clinigen 社」という。)が製造販売する抗悪性腫瘍薬として米国 FDA に承認された Proluekin®です。IL-2 (Proluekin®)は、リンクヘルスケア株式会社(以下、「LINK 社」という。)から入手することを決定し、同社の了承も得られています。LINK 社は、Clinigen 社の日本子会社であり、安定供給が可能です。

IL-2 の本試験での使用量は 72,000IU/kg を 8 時間ごと、最大 5 回です。NIH の TIL 輸注療法におけるオリジナル・レジメンでは、本試験の 10 倍量の IL-2 720,000IU を 8 時間ごと、最大 15 回投与します。本試験では 1 回投与量は、NIH オリジナル・レジメンの 10 分の 1 以下であり、最大投与回数は 1/5 です。照会事項 1 の回答に示した Stevanovic らの子宮頸癌(9 例)を対象とした TIL 輸注療法では、720,000IU/kg の NIH オリジナル・レジメンで TIL 輸注療法を実施し、副作用は TIL 輸注療法として許容できるものでした(照会事項 1 の文献 2)。

本試験と同じ IL-2 の投与方法(72,000IU/kg, 8 時間ごと投与)で実施した日本人悪性黒色腫(3 例)における TIL 輸注療法では、Grade 3 以上の有害事象(CTCAE 4.0)として発熱、血球減少、悪心、下痢、低アルブミン血症などがみられましたが、いずれも前処置の化学療法および IL-2 投与において既知の有害事象であり、プロトコルで規定した支持療法によって対処可能でした。これらの有害事象は可逆的で、IL-2 投与終了後に改善しました。なお、この悪性黒色腫でのプロトコルでは、IL-2 は「最大 15 回まで投与」としており、実際に 3 例中 2 例が 15 回の投与を完遂しましたが、未知・重篤な有害事象の出現はありませんでした。

これらのことから、本試験において IL-2 の耐用性の検討は必要になりますが、先行する TIL 輸注療法の報告なども参考に、肺水腫などの IL-2 の副作用に十分に留意することにより、本試験を安全に実施できると考えております。

4. 実施の準備・前評価として、病巣細胞との killing assay による輸注 TIL の機能試験があるが、腫瘍細胞の培養については、明確な記載がなく、能試験実施の標準化が必要。被験者由来のがん細胞は培養により select されているか。Killing で効果が十分示されるのであれば問題ないが、適度の killing や全く効果がなかった場合に前処置・輸注は予定通り実施されるのかどうか。

期待される効果と機能試験の結果は一致しないこともありうるが、ここで killing assay が芳しくないときには、生体内でも輸注する TIL に resistant な clone がある可能性がある。この場合再発することが予想されるのではないか。このような状況で輸注療法は行うのかどうか。培養されてくる TIL の治療効果が期待できないにも関わらず危険度の高い前処置を行ってまで本治療を行うのかどうか。機能試験の結果による治療の実施の可否判断の基準設定が必要だと考える。

【回答】

本試験に用いる TIL の機能試験（以下、「機能試験」という。）では、抗 CD3 抗体刺激による IFN- γ 産生能、培養細胞数および生存率を評価します。機能試験の評価方法は標準化されています。病巣細胞との killing assay は、機能試験としての実施は予定しておりません。機能試験で不適合の場合、前処置および TIL 輸注の施行は中止されます。

機能試験以外のがん細胞に対する反応（病巣細胞との killing assay を含めた細胞傷害能など）は、付随研究で可能な範囲で行います。当該対応は、米国 NIH 等の臨床試験でも同様です。

TIL 輸注療法でも、他の抗腫瘍剤同様に反応性が低い resistant clone の存在が考えられます。奏効が認められない場合は、その後に再発する可能性は考えられます。

一方、本試験対象において、標準的な内科的治療に抵抗性を有する場合の有効な治療手段は、現時点で確立しておりません。本試験では、標準的な治療法であるプラチナ製剤の効果が期待できない症例を対象としており、TIL 輸注療法はこのような標準的な内科的治療に対する不応症例に対しても、延命や長期生存が期待できる可能性があります。

TIL 輸注療法の効果が得られない場合に生じる可能性のある患者さまの不利益につきましては、ご指摘の点や経済的なご負担も含め、説明文書を用いて十分な説明を行った後に、文書での同意取得した上で試験参加いただくよう対応しております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020年7月3日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

専任講師 岩田 卓

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. ドナー（協力者）に対する【予想される利益】の箇所について、「あなたへの医学的な利益はありません」との記載はあるのですが、「経済的利益」や「社会的利益」もないはずだと思います。

学内募集ということですので、特に職場、学習環境における優遇等はないことも明記していただく必要があるかと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいた内容をドナー用説明文書の該当箇所に追記いたしました。

2. ドナーへの説明の中、本試験に係る「参加」は、「協力」とするのが適切ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ドナー用説明文書内の「参加」と表現している箇所を「協力」に修正いたしました。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020 年 7 月 6 日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

専任講師 岩田 卓

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. (回答3-3に関連して)安全性を考慮して original よりも 1 回投与量を 1/10 量に、投与回数も少なくしたとあるが、輸注 TIL の生体内での効果に不利益はないのか。

【回答】

臨床試験実施計画書「1.2.3. 本試験での IL-2 投与量の根拠」で記載した内容を補足いたします。

悪性黒色腫において、IL-2 投与量を検討した Phase I study の報告があります(文献 1)。この報告では 18 人の患者を 6 人ずつ、IL-2 の 1 回投与量を 0(投与無し群)、72,000IU /kg (LD 群)、720,000IU/kg(HD群)の 3 群に分け、IL-2 を 8 時間ごと、最高 15 回投与しました。この結果、PRやCRと判定された症例はなかったものの、HD群 6 人中 3 人、LD群では 6 人中 2 例で腫瘍縮小を認めました。一方で IL-2 を投与しなかった群では腫瘍が縮小した症例はありませんでした。またデンマークのグループは、本試験より低用量の 200 万 IU/日の IL-2 を 14 日間皮下投与する TIL 輸注療法を 6 例に実施し、CR が 2/6 例(33%)、SD が 2/6 例の結果でした(文献 2)。この試験結果をもとに、第 I/II 相試験として、IL-2 の漸減投与法が実施されました(文献 3)。この試験では、TIL 輸注後 12 時間以内に 1,800 万 IU/m² の持続点滴投与を開始し、Day 0 は 6 時間かけて、Day 1 は 12 時間、Day 3 は 24 時間、Day 4 から Day 6 は 450 万 IU/m² を 24 時間かけて投与しました。その結果は CR 3/25 例、PR 7/25 であり、症例数は少ないものの、従来より実施されてきたHDの IL-2 投与法と比較し同等の結果を得ております。

なお、我々が以前実施した 3 例の悪性黒色腫患者に対す TIL 輸注療法では、IL-2 の 1 回投与量は 72,000IU/kg でしたが、3 例中 1 例の PR を認めております。

これらのことから、IL-2 の投与量は従来の 1/10 量の 72,000 IU であっても従来の DH 法と同等の効果が期待できると考えております。

文献 1: Dudley ME et al. A Phase I Study of Nonmyeloablative Chemotherapy and Adoptive Transfer of Autologous Tumor Antigen-Specific T Lymphocytes in Patients With Metastatic Melanoma. J Immunother. 2002;25 :p243.

文献2: Ellebaek, E., et al., Adoptive cell therapy with autologous tumor infiltrating lymphocytes and low-dose Interleukin-2 in metastatic melanoma patients. J Transl Med, 2012. 10: p169.

文献 3: Andersen, R., et al., Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen. Clin Cancer Res, 2016. 22(15): p3734.

2. (回答3-4に関連して)申請者の回答にある[文献2]によると、輸注する培養 T 細胞に HPV 反応性の T 細胞が存在することが、臨床効果と関連していた、という結果が abstract に記載されている。(The HPV reactivity of T cells in the infusion product (as measured by interferon gamma production, enzyme-linked immunospot, and CD137 upregulation assays) correlated positively with clinical response (P=0.0238 for all three assays))

今回の臨床試験において、効果の期待できる症例を選択するような工夫を行わないのか。

【回答】

HPV 反応性が治療効果と相関するとのデータ(回答 3-4 文献 2)も報告されていますが、現時点で HPV 抗原特異的 T 細胞が生体内の癌細胞の排除に直接関与している証拠はありません。Stevanovic らは文献2の続報として、完全奏功であった 2 例を対象として、詳細な T 細胞解析を行っています(文献)。この中で彼らは、患者特有の DNA 突然変異由来のネオ抗原や癌特異抗原を認識する T 細胞のほうが、HPV タンパクを認識する T 細胞よりも、腫瘍排除により重要であることを報告しています。

また、HPV 抗原反応性を検討するには、患者の自己樹状細胞の樹立が必要です。加えて TIL 製剤が完成してから投与までは 24 時間以内と定めており、HPV タンパクに対する反応性を検討して臨床に用いるには時間的、技術的に極めて困難です。

以上のように、実際に腫瘍を攻撃する T 細胞の多くは HPV 抗原以外を認識していること、HPV 反応性で投与 T 細胞の臨床適応を決定する科学的根拠は存在しないこと、技術的にも臨床応用することは困難であることから、本試験において HPV 抗原反応性を患者選択の指標として用いることは予定していません。

なお、我々は子宮頸癌から作成した TIL の HPV 反応性を前臨床研究で検討し、多くのケースで検出できることを確認しており、本試験でも、付随研究として HPV 反応性を検討する予定です。

(文献) Stevanovic S, Pasetto A, Helman SR, Gartner JJ, Prickett TD, Howie B, et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer. Science. 2017;356:200.