

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植

適応症：成人 T 細胞白血病

内容：

(先進性)

シクロフォスファミドはもともと抗悪性腫瘍剤として承認され、成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma : ATL) を含む悪性リンパ腫など様々な悪性腫瘍に対して使用されているが、移植後シクロフォスファミド (post-transplant cyclophosphamide : PTCY) はシクロフォスファミドのリンパ球障害作用を免疫抑制剤として応用したものである。ドナーの造血幹細胞の輸注後に活性化したドナー T 細胞 (移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) を起こす T 細胞) が PTCY によって選択的に傷害される一方で、非活性化ドナー T 細胞 (ウイルス特異的 T 細胞、制御性 T 細胞など) は温存されるという機序によって、GVHD 抑制効果が強い一方で免疫回復には優れるという特徴があり、この点は既存の免疫抑制剤とは大きく異なり新規性がある。

海外では、PTCY を用いた血縁者間ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) 半合致移植はすでに一般的な移植法の一つとなっており、現在は血縁・非血縁者間 HLA 完全適合/不適合移植における PTCY の開発が進んでいる。

(概要)

本試験は、ATL に対する PTCY を用いた非血縁の HLA 適合または 1~2 アリル不適合ドナーからの末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討するための第 II 相試験である。本研究におけるプロトコール治療とは、『フルダラビン・メルファラン・全身放射線照射を用いた移植前処置による非血縁者間末梢血幹細胞移植、および移植後シクロフォスファミド、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルによる急性 GVHD 予防』と定義する。プロトコール治療は①移植前処置、②非血縁末梢血幹細胞の輸注、③GVHD 予防、④生着までの顆粒球コロニー形成刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 投与よりなる。移植後 100 日生存をもってプロトコール治療完了と定義する。

主要評価項目：移植後 100 日までの無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合

予定症例数：24 例

登録期間：2 年間

追跡期間：移植後 1 年間

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 4 年となる。

(効果)

標準 GVHD 予防法であるタクロリムス+短期メソトレキセートに比較して、grade III-IV の重症急性 GVHD および慢性 GVHD が減少することが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本研究に係る総費用は 9,190,211 円である。このうち先進医療に係る費用は 44,021 円で、すべて研究費で負担する。よって、患者負担額は、2,799,876 円である (3 割負担の場合)。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称：

成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロfosファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)
該当なし					

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
注射用 エンドキサン 100mg	塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 3-1-8 06-6202-2161	1 瓶中、シクロホスファミド水和物 106.9 mg (無水物として100 mg に相当)を含有	21300AMY00054	1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 肺癌, 乳癌, 急性白血病, 真性多血症, 子宮頸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 神経腫瘍(神経芽腫, 網膜芽腫), 骨腫瘍 ただし, 下記の疾患については, 他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 咽頭癌, 胃癌, 膵癌, 肝癌, 結腸癌, 睾丸腫瘍, 絨毛性疾患(絨毛癌, 破壊胞状奇胎, 胞状奇胎), 横	適応外

				紋筋肉腫，悪性黒色腫 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌(手術可能例における術前,あるいは術後化学療法) 3. 褐色細胞腫 4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 重症再生不良性貧血, 悪性リンパ腫, 遺伝性疾患(免疫不全, 先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血, Wiskott-Aldrich 症候群, Hunter 病等) 5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス, 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, 結節性多発動脈炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 高安動脈炎等), 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症, 混合性結合組織病, 及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	
注射用 エンドキサン 500mg	同上	1 瓶中、シクロホスファミド水和物 534.5 mg(無水物として 500 mg に相当)を	14000AZY00518	同上	適応外

		含有			
ウロミ テキサ ン 注 100mg	塩野義製 薬株式会 社 大阪府大 阪市中央 区道修町 3-1-8 06-6202- 2161	1 管 (1m L) 中メス ナ 100 mg を含有	20600AMZ01447	イホスファミド投与又 はシクロホスファミド (造血幹細胞移植の前 治療)投与に伴う泌尿器 系障害(出血性膀胱炎, 排尿障害等)の発現抑制	適応内
ウロミ テキサ ン 注 400mg	同上	1 管 (4m L) 中メス ナ 400 mg を含有	20600AMZ01449	同上	適応内
グラニ セトロ ン点滴 静注バ ッグ 3m g/50m L「テ ルモ」	テルモ株 式会社 東京都渋 谷区幡ヶ 谷 2-44-1 03-3374- 8111	1 バッグ (50mL) 中、グラ ニセトロ ン塩酸塩 として 3. 35 mg(グ ラニセト ロンとし て 3.00 m g)を含有	22400AMX00986	抗悪性腫瘍剤(シスプラ チン等)投与及び放射線 照射に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐)	適応内
イメン ドカプ セル 12 5mg	小野薬品 工業株式 会社 大阪府大 阪市中央 区久太郎 町 1-8-2 06-6263- 5670	1 カプセ ル中、ア プレピタ ント 125 mg を 含有	22100AMX02252	抗悪性腫瘍剤(シスプラ チン等)投与に伴う消化 器症状(悪心、嘔吐)(遅 発期を含む)	適応内
イメン ドカプ セル 80	同上	1 カプセ ル中、ア プレピタ	22100AMX02251	同上	適応内

mg		ント 80 mg を 含有			
----	--	---------------------	--	--	--

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
注射用エンドキサン 100mg	なし
注射用エンドキサン 500mg	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

シクロフォスファミド(エンドキサン) 50 mg /kg /day を移植後 3 日目及び 4 日目に投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD) 予防目的での移植後シクロフォスファミド(post-transplant cyclophosphamide: PTCY) 投与は薬事承認されていない。しかし、保険の弾力

的な運用で標準的な GVHD 予防法の一つとして広く用いられている。

欧州での薬事承認の状況

GVHD 予防目的での PTCY 投与は薬事承認されていない。しかし、保険の弾力的な運用で標準的な GVHD 予防法の一つとして広く用いられている。