

評価者 構成員： 柴田 大朗 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	抗腫瘍自己リンパ球輸注療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div>             (ただし、先進医療実施後に行われる予定の医師主導治験の成績が良好で、              薬事承認が取得できることが前提。           )         </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> ・ 否 コメント： 効率性については、現時点では判断が困難であるため、今後のエビ デンスに基づいて判断が変わり得る。有効性・安全性については現時 点では十分なエビデンスが存在しないためあくまで研究開発段階のも のと理解されるべきであるが、治療開発の必要な領域への取り組みで あることから将来の薬事承認取得・保険収載を目指して先進医療として 実施されることは許容しうると判断した。  (実施のための条件) 今般、先進医療技術審査部会での評価後に実施計画の変更がなさ れていることから、当該変更に関する変更申請を部会に諮り、その承認 がなされた後に先進医療開始との条件を付すことが必要と考える。

# 「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法（整理番号B104）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

慶應義塾大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

## 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：抗腫瘍自己リンパ球輸注療法
適応症：プラチナ耐性の進行・再発子宮頸癌患者
<p>内容：</p> <p>（概要）</p> <p>本先進医療で実施する腫瘍浸潤リンパ球（tumor infiltrating lymphocyte: TIL）を用いた養子免疫療法（TIL 療法）は、転移病巣等の子宮頸癌組織を外科的に切除し、腫瘍に浸潤しているリンパ球を約4週間かけて高速大量培養した後に、再度体内に輸注する治療法である。輸注の際にシクロホスファミド、フルダラビンによる化学療法によって強力に骨髄抑制を行うとともに、輸注した TIL を刺激するために IL-2 の投与を行う。なお、TIL 培養時に多量の同種異系末梢血単核球（allogenic PBMC）が必要となることから、あらかじめ PBMC を健常成人より募集して採取する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要評価項目：TIL 輸注 9 ± 1 週間までの RECIST 1.1 に基づく最良総合効果（best overall response: BOR）による奏効率</li> <li>・ 副次評価項目：TIL 輸注 9 ± 1 週間までの奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間</li> </ul> <p>予定試験期間：研究実施許可日より 2023 年 3 月 31 日まで</p> <p>予定症例数：14 例（PBMC 提供者の目標症例数：28～42 例）</p> <p>（効果）</p> <p>TIL 療法は主に悪性黒色腫を対象に実施されており、奏効率は約 35%と報告されている。Rosenberg らは進行子宮頸癌に対しても TIL 療法を実施しており、奏効率 33%（3/9）、完全奏効 22%（2/9）であった。TIL 療法の特徴としては、完全奏効例では治療後長期にわたり再発せず、完治が期待できるような症例が報告されている点である。</p> <p>（先進性）</p> <p>現在、進行子宮頸癌に対する化学療法はプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が主に行われるが、その効果は十分とはいえない。抗腫瘍自己リンパ球輸注療法は悪性黒色</p>

腫に対する新規の治療法として米国国立がん研究所（NCI）で開発された治療法で、腫瘍切除後から約4週間という短期間に抗腫瘍自己リンパ球を約1,000倍にまで増殖させる技術を必要とし、世界で米国、イスラエル、デンマーク等の一部医療機関でのみ行われている治療法である。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は8,222,330円である。先進医療にかかる費用は6,080,720円で、全額患者負担となる。

申請医療機関	慶應義塾大学病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和2年7月9日（木） 16:00～

（第102回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

慶應義塾大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第102回先進医療技術審査部会資料1－2， 1－3参照

（本会議での指摘事項及び回答）

第102回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

慶應義塾大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B104）

評価委員      主担当：松山  
副担当：掛江      副担当：伊藤（陽）      技術専門委員：      榎本

先進医療の名称	抗腫瘍自己リンパ球輸注療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>進行子宮頸癌に有効とされる抗がん剤はプラチナ製剤、タキサン製剤などに限られ、分子標的薬では Bevacizumab のみが保険適応となっている。また、2018 年にはマイクロサテライト不安定性（MSI）陽性癌に対する Pembrolizumab が保険適応となったが、子宮頸がんでの MSI 陽性率は 3 % 程度であり、対象症例は限られている。</p> <p>腫瘍浸潤リンパ球（tumor infiltrating lymphocyte: TIL）を用いた養子免疫療法（TIL 療法）は、1990 年代頃から主に悪性黒色腫症例を中心に試みられ、悪性黒色腫に対する奏効率は約 35%、少数例の検討ではあるが進行子宮頸癌に対しても奏効率 33%（3 / 9 例）および完全奏効 22%（2 / 9 例）との報告もある。</p> <p>本先進医療で実施する TIL 療法は、転移病巣等の子宮頸癌組織を外科的に切除し、腫瘍に浸潤しているリンパ球を約 4 週間かけて高速大量培養した後に、再度体内に輸注する治療法である。輸注の際にシクロホスファミド、フルダラビンによる化学療法によって強力的に骨髄抑制を行うとともに、輸注した TIL を刺激するために IL-2 の投与を行う。なお、TIL 培養時に多量の同種異系末梢血単核球（allogenic PBMC）が必要となることから、あらかじめ PBMC を健常成人より募集して採取することとしている。</p> <p>○主要評価項目：TIL 輸注 9 ± 1 週間までの RECIST 1.1 に基づく最良総合効果（best overall response: BOR）による奏効率</p> <p>○副次評価項目：TIL 輸注 9 ± 1 週間までの奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間</p> <p>○予定試験期間：～2022 年 3 月（症例登録期間）、～2023 年 3 月（総研究期間）</p> <p>○予定症例数：14 例（PBMC 提供者の目標症例数：28～42 例）</p>

【実施体制の評価】 評価者：松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>数多くの TIL 臨床試験が実施されてきた。特に固形腫瘍の場合、TIL が採取不能、培養不能であるケースが多いことを鑑み、先進医療による上乗せ部分の経費負担について、検討されたい。</p> <p>投与後 TIL の活性化のために IL-2 を投与されるにあたり、当該 IL-2 は医薬品であることが望ましいと考える。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者：榎本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>前処置が大量化学療法になりますので、安全性に留意し実施してください。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 説明文書については、コメントに適切に対応して頂いたことを確認しました。</li> <li>・ 補償についても、適切に説明されていることを確認しました。</li> <li>・ 患者相談等の窓口が適切に設置されていることを確認しました。</li> </ul>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前の照会事項に対して適切な回答がなされたため、すべて「適」とした。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<div><div></div></div> 条件付き適			継続審議	不適
予定症例数	14 例		予定試験期間	登録期間：～2022 年 3 月、総研究期間：2023 年 3 月	
実施条件：					
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）					

## 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<sup>®</sup>です。IL-2 (Proluekin<sup>®</sup>)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、同社の方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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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

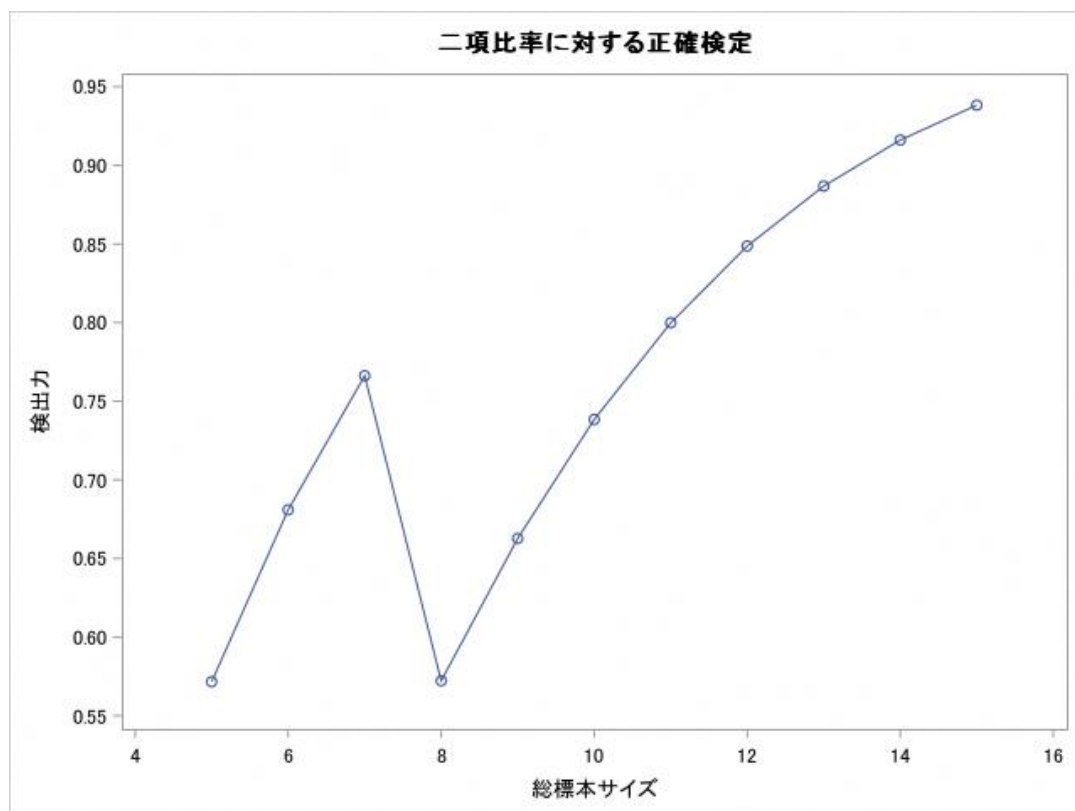
専任講師 岩田 卓

※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/m<sup>2</sup>/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  $5 \times 10^7$  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  $1 \times 10^9$  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  $5 \times 10^8$  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、同社の子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- $\gamma$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

第 102 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名： 抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

2020 年 7 月 17 日  
慶應義塾大学病院  
産婦人科 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. 患者説明文書の 15 ページに、「培養の成功率は、当初 6～7 割と考えていましたが、当院では悪性黒色腫 3 例と子宮頸癌 3 例で TIL 製剤の製造を行い、現在のところ全例で成功しています。ただ、培養の成功率についてはさらに症例数を蓄積しないと不明なのが現状です。」との記載があるが、TIL の培養成功率については、自施設のデータ以外にも海外からの報告も含めてより詳細に記載を行うこと。

【回答】悪性黒色腫での TIL 療法の報告では、培養成功率は 51/55 (92.7%) (文献 1)、17/19 (89.5%) (文献 2) とされています。我々は悪性黒色腫の TIL 療法（安全性試験）に先だって TIL 培養を試み 5 例中 4 例 (80%) で成功し、実際の治療でも 4 例中 3 例 (75%) が培養に成功しています。なお、今回の治療開始に先立って子宮頸癌 3 例で TIL 製剤の製造を試みたところ、3 例全例で成功しています。

このことを記載いたしました。

文献 1: Itzhaki O. et al. Establishment and Large-Scale Expansion of Minimally Cultured “Young” Tumor Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Transfer Therapy. J Immunother: 2011; 34: 212-20.

文 2: Thomas S. P. et al. Efficacy of Adoptive Cell Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes After Lymphopenia Induction for Metastatic Melanoma. J Immunother : 2012 Oct; 35: 615-20

2. 最終的に TIL が培養成功に至らず患者へ投与出来ない可能性も考えられることから、TIL が予定通り投与された場合に加えて、培養に至らない場合（病巣切除まで、抗がん剤による前処置まで、等）があることと、それぞれの場合の費用の概算についても、患者説明文書の「12. 費用負担および補償について」の項目に追記すること。

【回答】

ご指摘の通り、「12. 費用負担および補償について」に培養に至らなかった場合の

患者さまの負担額について追記致しました。

3. 事前照会事項に対する回答3-2において、「高容量 CY 投与では、・ ・ ・ (中略) ・ ・ 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。」とのことであるが、心合併症に対応出来る体制を備える観点から、先進医療実施届出書の「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件 (様式第9号)」の「II. 医療機関の要件 (他診療科の医師数)」に「日本循環器学会認定循環器専門医1人」を加えること。また、同要件のうち、「I. 実施責任医師の要件」の「日本がん治療認定医機構がん治療認定医」は削除すること (他に示された学会専門医資格とは性質が異なるため)。

【回答】

ご指摘の通り、様式第9号「II. 医療機関の要件 (他診療科の医師数)」に「日本循環器学会認定循環器専門医1人」を加筆し、実施者にも循環器専門医を加えました。「I. 実施責任医師の要件」の「日本がん治療認定医機構がん治療認定医」を削除致しました。

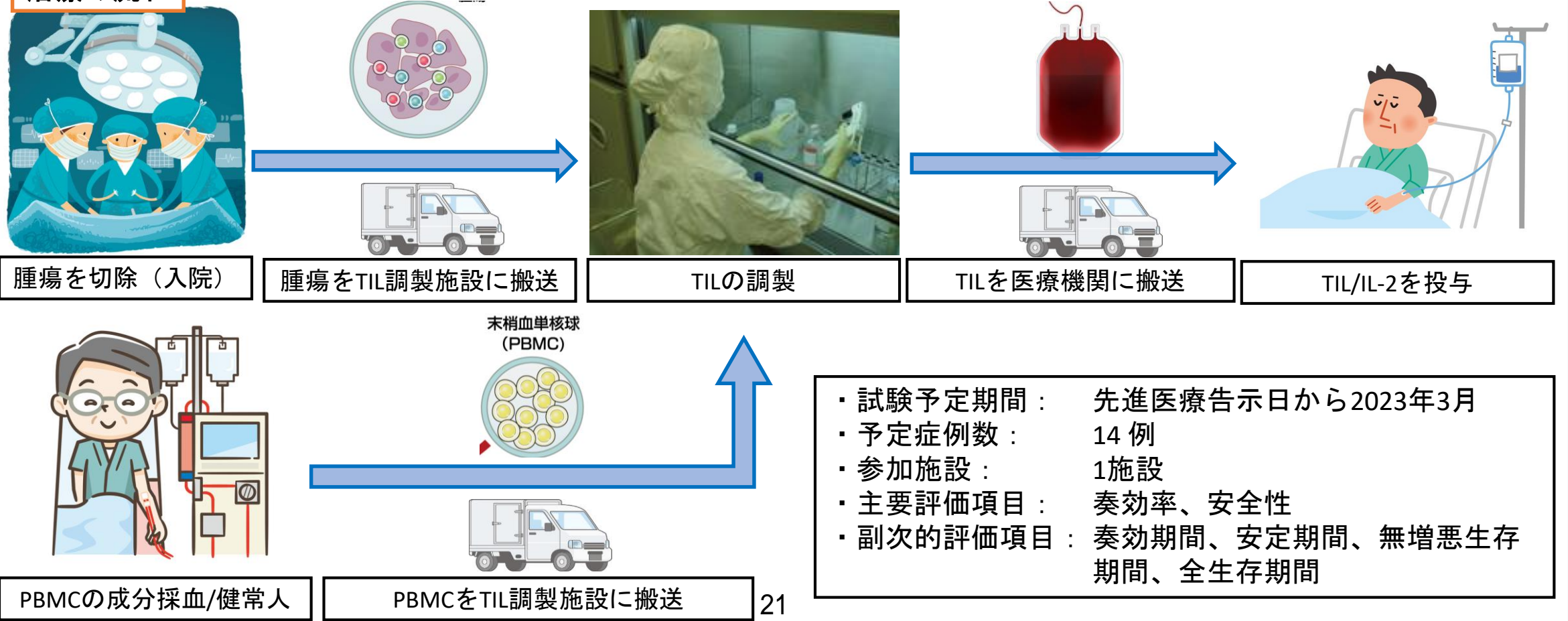
以上

# 抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

## 適応症

・ プラチナ製剤耐性の進行・再発子宮頸癌患者

## 治療の流れ



# 薬事承認申請までのロードマップ

試験製品: 以下の4種類の「薬剤および細胞製品」を試験製品とする。

- ① シクロフォスファミド(前処置薬)、② フルダラビン(前処置薬)、③ 腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)、④ IL-2

先進医療での適応疾患: プラチナ製剤抵抗性の進行・再発子宮頸癌

## 先行研究 安全性試験

試験名: 進行期悪性黒色腫に対する骨髓非破壊的前処置および低用量IL-2併用の短期培養抗腫瘍自己リンパ球輸注療法のfeasibility試験

- ・ 試験デザイン: 単群、非盲検、単施設
- ・ 主要評価項目: 治療完遂性
- ・ 期間: 2015/11/24～2019/7/31
- ・ 被験者数: 3例(3例実施済)
- ・ 結果の概要: 再生医療等に係る有害事象なし、SD (1/2)、PD (1/2)

## 先進医療

試験名: 進行子宮頸癌に対する骨髓非破壊的前処置および低用量IL-2併用の短期培養抗腫瘍自己リンパ球輸注療法の第Ⅱ相試験

- ・ 試験デザイン: 単群、非盲検、単施設
- ・ 予定期間: 先進医療告示日から2023年3月
- ・ 被験者数: 14例
- ・ 主要評価項目: 奏効率、安全性
- ・ 副次評価項目: 無増悪生存期間

## 医師主導治験

試験名: 進行子宮頸癌に対する骨髓非破壊的前処置および低用量IL-2併用の短期培養抗腫瘍自己リンパ球輸注療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験

- ・ 試験デザイン: 単群、非盲検、単施設
- ・ 予定期間: 2021年より2023年3月まで
- ・ 被験者数: 検討中

薬事承認申請検討

## 当該先進医療における選択基準

- ・ プラチナ製剤耐性の進行・再発子宮頸癌
- ・ 年齢20-65才、Performance Status (ECOG) が0/1
- ・ 主要臓器(骨髓、肝、腎など)の機能が保持されているなど

## 当該先進医療における除外基準

- ・ 骨髓非破壊的前処置の治療歴がある患者など

## 予想される有害事象

- ・ 骨髓非破壊的前処置による血液毒性、感染症
- ・ IL-2投与による発熱、肺うっ血、悪寒、倦怠感など

## 欧米での現状

保険収載: 米国(無) 欧州(無) ガイドライン記載: (無)

## 進行中の臨床試験(有)

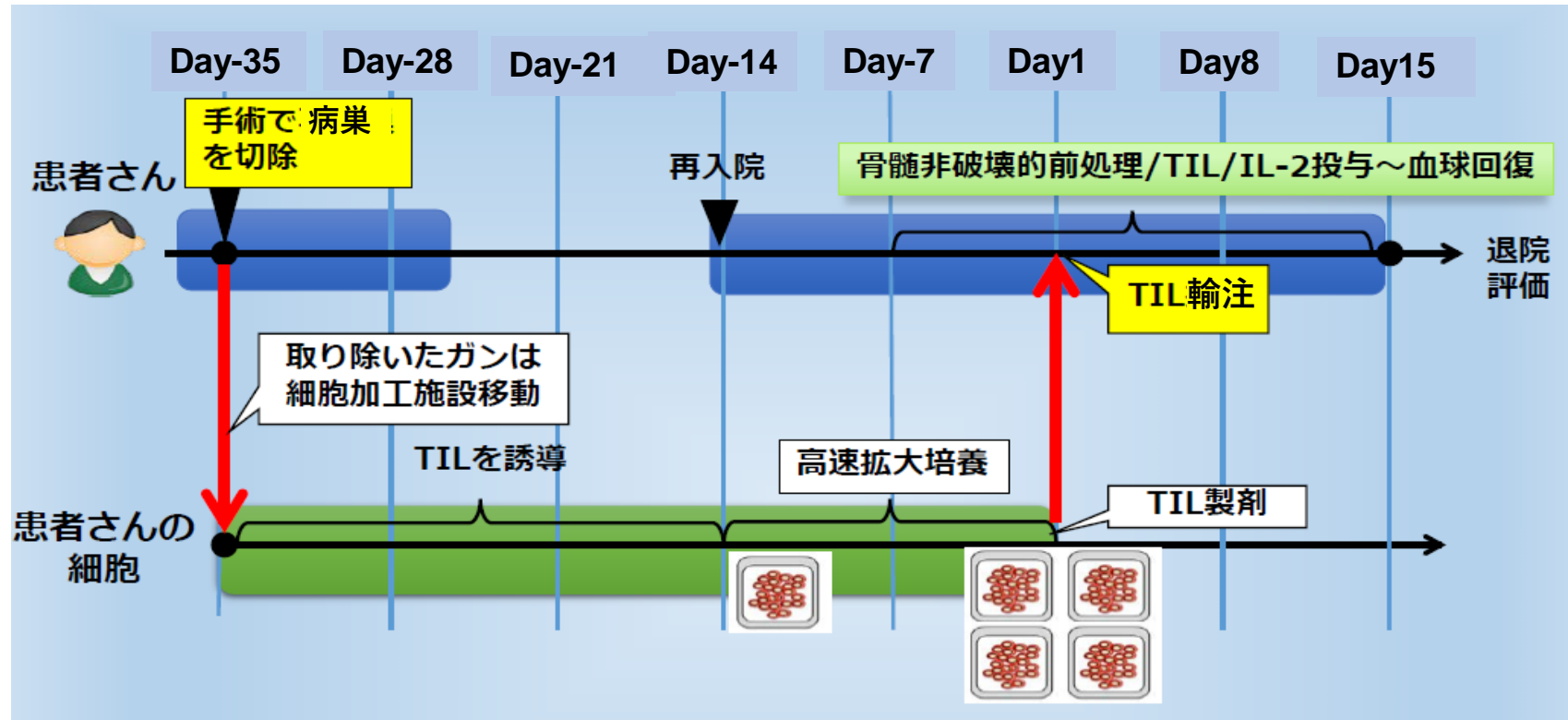
概要: ① 進行子宮頸癌およびに対する抗腫瘍自己リンパ球輸注療法(2018年4月～登録中)(米国 NCT03108495)

2019年5月のpress releaseでは27例の進行子宮頸癌に対してTIL療法を実施し、奏効率44%(3例のCRと9例のPR)、病勢制御率は89%であった

② HPV関連腫瘍における抗腫瘍自己リンパ球輸注療法(2017年3月～登録中)(米国 NCT01585428)

# 抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

## TIL療法のスケジュール



1. 子宮頸癌患者から病巣を切除し、病巣に浸潤しているT細胞（TIL）を抽出する。
2. 腫瘍を認識するTILを選択誘導し、 $1.0 \times 10^9$ 個以上に増殖させる（高速拡大培養）。
3. 患者を化学療法（フルダラビン＋シクロフォスファミド）で骨髄抑制した状態でTILを輸注する。
4. 輸注した患者にTILの増殖と抗腫瘍効果を促すため、IL-2を最長で5回投与する。

本治療は単回投与であり、複数回投与は行わない。

【別添 1】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・ 慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

・ なし

3. 予定協力医療機関

・ なし



**【別添 2】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の期待される適応症、効能及び効果  
(申請書類より抜粋)**

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： プラチナ耐性の進行・再発子宮頸癌患者

効能・効果： 上記疾患に対し、抗腫瘍効果による腫瘍縮小・消失、生存期間の延長が期待できる。米国 NIH では、進行子宮頸癌に対して、我々が実施するのと同様の TIL 輸注療法を 9 例に実施し、奏効率 33% (2 例の CR、1 例の PR) を得ている<sup>1)</sup>。また、米国 Iovance Biotherapeutics 社は 2018 年より子宮頸癌の第 II 相試験を実施中で、27 例の進行子宮頸癌に対して TIL 療法を実施し、奏効率 44% (3 例の CR と 9 例の PR)、SD を含む病勢制御率は 89% の好成績を得ている (同社の 2019.5.31 の press release)。

1) Stevanović et al, J Clin Oncol. 2015; 33:1543

**【別添3】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

**5. 被験者の適格基準及び選定方法**

**選択基準**

- (1) 病理組織学的に子宮頸癌であることが証明されている症例
- (2) プラチナ抵抗性の再発あるいは進行子宮頸癌の症例
- (3) 根治的手術および放射線療法の対象とならない症例
- (4) 測定可能な病変に加えて、1～2週間程度入院で切除可能な、転移または再発・残存病変に最低1箇所TILを採取するのに足る大きさの病変（最低1cm以上）を有する症例
- (5) 年齢20歳以上65歳以下
- (6) 登録日より3ヶ月以上の生存が期待される症例
- (7) Performance Status (P.S. ECOGの基準)：0～1の症例
- (8) 主要臓器(骨髄、肝、腎など)の機能が保持されている症例
  - 1) 白血球数  $\geq 2000/\mu\text{L}$
  - 2) 好中球数  $\geq 1000/\mu\text{L}$
  - 3) 血小板数  $\geq 75000/\mu\text{L}$
  - 4) 血色素量  $\geq 8.0\text{g/dL}$
  - 5) AST  $5.0 \times \text{ULN}$  以下および ALT  $5.0 \times \text{ULN}$  以下
  - 6) 総ビリルビン  $3 \times \text{ULN}$  以下
  - 7) 推算糸球体ろ過量(eGFR<sub>creat</sub>)  $50\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$  以上
- (9) 手術予定日までに化学療法等の治療が中止された場合、前治療から最低4週間経過し、前治療による副作用がgrade 1以下となっている症例
- (10) TILの培養に必要なドナー由来の末梢血単核球が確保されている症例
- (11) 妊娠の意志のある女性の場合は、同意取得後から試験製品の最終投与後120日まで、適切な避妊法を使用することに同意した症例
- (12) 本試験の参加について本人の同意が文書にて得られた症例

**除外基準**

- (1) 骨髄非破壊的前処置または骨髄破壊的前処置の治療歴がある症例
- (2) 症状を伴う中枢神経浸潤のある症例
- (3) 妊娠中または授乳中の症例
- (4) 免疫抑制剤または副腎皮質ホルモン\*を内服している症例
 

\* 但し、抗PD-1抗体、抗CTLA4抗体を用いた前治療などによる副腎不全があり、ステロイド補充のための維持投与が必要な場合を除く。
- (5) 重度の精神障害のため説明文書の理解が困難な症例
- (6) 重篤な合併症(感染症、凝固異常、心疾患、呼吸器疾患、腎疾患、肝疾患、コントロール困難な糖尿病など)を有する症例
- (7) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。但し、局所療法により治癒したと判断された上皮内がんもしくは粘膜内がん相当の病変は活動性重複がんに含まない)を有する症例

- (8) 活動性の自己免疫疾患を有する症例
- (9) シクロホスファミド、フルダラビンまたは IL-2 製剤に対する重篤なアレルギーの既往がある症例
- (10) 左室駆出率 (LVEF) が 50% 以下の症例
- (11) 治療を要する胸水、心嚢液貯留のある症例
- (12) 1 秒率 (FEV 1.0%) が 60% 以下の症例
- (13) 以下のいずれかに当てはまる症例
  - 1) HBsAg 陽性
  - 2) HBs 抗体あるいは HBc 抗体が陽性の場合、追加検査で HBV-DNA 陽性
  - 3) HCV 抗体陽性の場合、追加検査で HCV-RNA 陽性
  - 4) HIV-Ab 陽性
  - 5) HTLV-1 抗体陽性
- (14) その他、担当医が本試験の対象として不適当と判断した症例

選定方法：上記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者

**【別添 4】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

**7-1. 有効性及び安全性の評価**

**有効性の評価**

1) 被験者における試験製品投与後の RECIST Ver1.1 に基づく最良総合効果における奏効率を主要評価項目とする。有効性の評価は試験製品投与の前週を起点として行う。

① TIL 投与 5±1 週後に初回評価を行い、9±1 週後に 2 回目の評価を行う。

② 腫瘍の大きさは、原発巣およびその他の評価病変(治療開始前に規定したもの)、個々について画像診断(CT など)により評価する。

③ 奏効率は、CT などの画像診断で評価対象とした一般的な基準で、腫瘍が完全に消失した「完全奏効 (CR)」と、30%以上小さくなった「部分奏効 (PR)」の合計を指す。腫瘍マーカーは、腫瘍縮小効果の評価に単独では使用しない。

2) 被験者における奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間を副次的評価とする。

これらの評価のために、2 回目の評価以降は 3 ヶ月ごとを目安に画像ないし臨床的増悪の有無を確認する。

**安全性の評価**

被験者における本試験の安全性評価(CTCAE v4.0)を主要評価項目とする。安全性の評価は腫瘍切除術を起点とし、TIL 投与 9±1 週間後の画像評価日まで、あるいは中止時までを観察する。有害事象とは、手術以降に被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとをいう。すなわち、手術以降に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、手術や当該試験製品との因果関係の有無は問わない。また、副作用（因果関係が否定できない有害事象）とは、手術および試験製品との因果関係が「関係なし」と判定された事象以外のすべての有害事象とする。病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱う。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状もあわせて有害事象として扱う。手術時から TIL 投与 9(±1)週間後の効果判定時までの有害事象を確認し、その評価は NCI-CTC ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版 (<http://www.jcog.jp/>) に基づいて実施する。

**【先進医療の継続の可否の判定】**

① 被験者（患者）3 例が TIL 投与後 4 週間経過したところで、安全性評価委員会において治療開始後の安全性を評価する。3 例中 2 例で、未知かつ直接因果関係のある重篤有害事象が発生した場合には、試験継続不可とする。安全性評価委員会における判定を踏まえて結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の継続について承認を得る。

**【別添 5】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

**7-2. 予定の試験期間及び症例数**

予定試験期間：研究実施許可日（通知書発行日）より 2023 年 3 月 31 日まで

予定症例数：14 例

既の実績のある症例数：現時点で子宮頸癌は実施していないが、悪性黒色腫に対して 3 例の実績がある。既に実施した悪性黒色腫での feasibility 試験（「進行期悪性黒色腫に対する骨髄非破壊的前処置および低用量 IL-2 併用の短期培養抗腫瘍自己リンパ球輸注療法の feasibility 試験」）では既に 3 例実施しており、3 例ともに再生医療等製品である TIL の規格は基準を満たしていることを確認でき、また再生医療等製品に係る疾病の報告もなく経過した。試験期間中の有害事象はいずれもプロトコル内で規定した支持療法で対応可能であり、安全性に関して担保され则认为。副次評価項目である抗腫瘍効果に関しては PR 1 例 SD 1 例、PD 1 例（原疾患の増悪によりプロトコルオフとなったため参考データ）であった。

**①有効性が認められた事例**

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

**②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例**

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験実施施設である慶應義塾大学病院は子宮頸癌の年間新規治療数が 120 例と我が国で最多の子宮頸癌症例数を誇っており、対象となる再発患者は自施設のみで年間 15 例程度であり、試験期間内に 14 人の治療は十分に可能である。

NCI が実施した子宮頸癌に対する TIL 療法の奏効率は 33.3%である。期待奏効率 35%、閾値奏効率 5%、有意水準片側 5%の下、検出力を 70%以上とすると、10 例が必要評価対象例数となる。細胞の不完全な培養等により解析除外率を 25%と仮定し、本試験の目標組入れ症例数は 14 例と設定した。

## 【別添6】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

#### （概要）

患者の腹腔内、皮膚、皮下、リンパ節、肺、肝臓など、約 1-2 週間程度の入院で切除可能な病巣を切除する。切除された腫瘍から、約 4 週間かけて腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を誘導培養する。TIL の培養に必要な末梢血単核球は患者 1 人に対して 3 人のボランティアドナーから事前に成分採血（アフエレーシス）によって採取し、凍結保存しておく。TIL の培養の経過に合わせて、患者は投与予定日の 2 週間前に再入院する。TIL 投与に先立ち、シクロホスファミド、フルダラビンの投与を行う。TIL の投与後、IL-2 を最大 5 日間投与し、骨髄抑制から回復し次第退院となる。

#### （詳細）

##### 1)患者病変の切除

腹腔内、皮膚、皮下、リンパ節、肺、肝臓など、約 1-2 週間程度の入院で切除可能な病巣を切除する。

##### 2) 健常人ドナーからの末梢血単核球の採取

細胞提供者（ボランティアドナー）は輸血・細胞療法センターにてアフエレーシス(成分採血)を受ける。具体的には体重 1kg 当たり約 100mL の血液を循環させ、約 2～3 時間かけて末梢血単核球を採取する。アフエレーシス後に単核球数を確認した上で凍結保存する。

##### 3) 摘出した腫瘍の輸送

外科的に摘出された腫瘍は、研究責任医師または研究責任医師に任命された者がテラ株式会社細胞プロセッシングセンター(京都市山科区)に輸送する。輸送する際に腫瘍が汚染しないように滅菌容器に入れ、SOP に基づき輸送する。

##### 4)TIL の培養

切除病変より 2-3mm 辺の断片を 24 個作製する。作製された断片は、インキュベーターにて 5 日間培養し、TIL の誘導を行う。継代を行い最低 10 系列の TIL が 1 系列あたり  $5 \times 10^6$  細胞個以上が確保できるまで培養を継続する。1 フラスコに対し選択された 1 系列の  $5 \times 10^6$  個の TIL と放射線照射処理を施した  $2.5 \times 10^8$  個～ $1.0 \times 10^9$  個の末梢血単核球を培養する。この培養系を 1 ラインとし、合計 6-10 ラインの培養系を調製し、 $37^\circ\text{C}$ ・5%  $\text{CO}_2$  インキュベーターにて 14 日間高速拡大培養し、投与産物を調製する。

##### 5) 機能的 TIL、腫瘍反応性 TIL と細胞分画の解析

TIL の誘導開始から 12 日以降で、抗 CD3 抗体(OKT-3)に対する反応性と腫瘍細胞に対する反応性を確認することで機能的かつ腫瘍反応性 TIL を解析する。

##### 6) TIL の安全性と細胞数

TIL の安全性の確認は TIL 誘導 5 日目に微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、高速拡大培養 5 日目に微生物限度試験、7 日目に細胞病理試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、13 日目にグラム染色とエンドトキシン試験、14 日目に最終製品の無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験をそれぞれの培養上清、細胞を用いて行い、製品の安全性を確認する。細胞数については、高速拡大培養 6 日目に計測する

培養中の TIL が感染症に感染していることが判明した場合、もしくはその他の事象において投与産物が患者にとって有害となると判断された場合、事態を研究責任医師と倫理委員会へ即時報告する。また、事態を患者へ説明し病変の再切除の検討、凍結細胞がある場合には TIL の再培養の検討、再入院または化学療法の延期もしくは中止等の措置を取り、治療計画を再考する。

#### 7) TIL の投与

高速拡大培養 14 日目にて、培養している全細胞を回収し、生理食塩水にて洗浄処理を行った後、最終濃度 2.5% ヒトアルブミン、50IU/ml IL-2 含有の生理食塩水 200ml に懸濁する。研究責任医師または研究責任医師に任命された者が SOP に基づきテラ株式会社セントラル CPF から慶應義塾大学病院に常温で直ちに輸送する。準備でき次第、30 分かけて患者に投与する。

#### 8) 骨髄非破壊的化学療法

TIL の投与日から 14 日前に無菌室に入院し、骨髄非破壊的化学療法の準備を開始する。TIL 投与日を day 1 とし、day -7 までに中心静脈カテーテルを留置する。day -6 から-5 まで 2 日間、シクロホスファミドは 60mg/kg/日を生理食塩水 500mL に溶解して 2 時間以上かけて点滴静注する。day -6 から-2 まで 5 日間、フルダラビン 25mg/m<sup>2</sup>/日を生理食塩水 100mL に溶解し、30 分以上かけて点滴静注する。

#### 9) IL-2

細胞移入を行った日より、8 時間毎に最大 5 日間（合計 5 回まで）、IL-2 を投与する。1 回あたり 72,000IU/kg を 5%ブドウ糖液 50mL に溶解し、15 分以上かけて静脈内に投与する。



**【別添 7】「抗腫瘍自己リンパ球輸注療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）**

先進医療名及び適応症：抗腫瘍自己リンパ球輸注療法 適応症：プラチナ耐性の進行・再発子宮頸癌患者	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（日本産科婦人科学会産婦人科専門医かつ日本婦人科腫瘍学会婦人科腫瘍専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（ 6 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科及び、血液内科及び、呼吸器内科及び、一般消化器外科及び、呼吸器外科、及び循環器内科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本産科婦人科学会産婦人科専門医 3 人及び、日本血液学会認定血液専門医 2 人及び、日本造血細胞移植学会造血細胞移植認定医 2 人
他診療科の医師数 注 2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本呼吸器学会呼吸器専門医 2 人及び、呼吸器外科専門医合同委員会呼吸器外科専門医 2 人及び、日本消化器外科学会消化器外科専門医 2 人、日本循環器学会認定循環器専門医 1 人
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（薬剤師2名以上、臨床検査技師2名以上、診療放射線技師2名以上）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（ 400 以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（ 7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科当直またはオンコール体制あり かつ 内科系医師当直体制あり）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（            症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	画像診断実施について 24 時間体制あり
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	<input type="checkbox"/> 要（3 か月ごと報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（    ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。