

先進医療の内容（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
内容： （先進性） 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、その効果は十分ではない。抗腫瘍自己リンパ球輸注療法は悪性黒色腫に対する新規の治療法としてアメリカNCIで開発された治療法で、子宮頸癌に対する奏効率は33%(3/9)とされ、完全奏効も22%(2/9)と報告されている。この治療は、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が必要とする点、世界でアメリカ、イスラエル、デンマークなどの一部医療機関でのみ行われている治療である点で先進性がある。 （概要） 本試験で実施するTIL療法は、病巣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、再度体内に戻す治療法である。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。 （効果） 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療法の特筆すべき特徴は、完全奏効例ではその後、長期にわたり再発せず、完治が期待できる点である。実際、彼らの報告では悪性黒色腫の完全奏効の20例中19例が治療後5年以上再発せず¹、子宮頸癌でも完全奏効の2例は5年以上再発していない²。 (1) Rosenberg SA et al. Science.2015 ;348(6230):62-8 (2) Stevanović S et al. J Clin Oncol. 2015 ;33(14):1543-50 （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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

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）

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）
フルダラ 静注用	サノフィ株式会社	50mg	21700AMY00037	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病、再発又は難治性の下記疾患（低悪性度 B 細胞性	適応外

					非ホジキンリンパ腫、マント ル細胞リンパ 腫)、下記疾患 における同種 造血幹細胞移 植の前治療(急 性骨髄性白血 病、骨髄異形成 症候群、慢性骨 髄性白血病、慢 性リンパ性白 血病、悪性リン パ腫、多発性骨 髄腫)、腫瘍特 異的 T 細胞輸 注療法の前処 置	
	注射用エ ンドキサ ン	塩野義製薬 株式会社	100mg, 500mg	100mg:21300AMY00054 500mg:14000AZY00518	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	適 応 外

					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、膀胱癌、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	
	Proleukin	Clinigen Healthcare Ltd.	18mio IU			未承認
	メスナ注射液	塩野義製薬株式会社	100mg 400mg	20600AMZ01447 20600AMZ01449	イホスファミド投与又はシクロホスファ	適応外

				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	
フィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液	協和キリン株式会社	75 μ g 150 μ g 300 μ g	20300AMZ00751 20300AMZ00752 21200AMZ00154	造血幹細胞の末梢血中への動員	適応外
	持田製薬株式会社	75 μ g	22400AMX01419000	造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 先天性・特発性好中球減少症	

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）
腫瘍浸潤リンパ球輸液	テラ株式会社	5×10^8 ～ 2×10^{11} cells	-	-	未承認

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
フルダラ静注用	未
注射用エンドキサン	未
Proleukin	未
腫瘍浸潤リンパ球輸液	未
メスナ注射液	未
フィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液	未

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

フルダラ静注用は腫瘍浸潤リンパ球輸液(TIL)投与の7日前より3日前まで25 mg/kg/日を静脈内投与する。注射用エンドキサン（CPA）はTIL投与の7日前より5日前まで60 mg/kg/日を静脈内投与する。TILは30分かけて静脈内投与する。ProleukinはTIL投与日及び翌日にかけて7.2万IU/kg/8hrを最大5回、静脈内投与する。シクロホスファミドの40%量のメスナを生理食塩水で希釈・溶解し、シクロホスファミド投与後・投与終了4時間後・8時間後に30分かけて点滴静注する。フィルグラスチム注射液はTIL投与翌日もしくは翌々日より5 µg/kg/日の皮下注射を開始する。好中球数>1000/µL（3日間）、もしくは>5000/µLになるまで連日投与する。

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

Proleukin は米国において、悪性黒色腫および腎癌の治療薬として承認されている。

欧州での薬事承認の状況

Proleukin は欧州において、腎癌の治療薬として承認されている