

様式第 5 号

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称: 切除後の膵臓癌に対する S-1 併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 単独療法のランダム化第 II 相臨床研究
適応症: 切除後の膵臓癌
内容: (先進性) 樹状細胞は強力な抗原提示細胞として発見され、癌抗原を提示して生体内での特異的免疫応答を誘導する。この樹状細胞に、癌特異抗原のアミノ酸配列をもとに合成した人工抗原ペプチドを付加 (パルス) して抗原提示させることにより作製された樹状細胞がんワクチンの投与により、がん患者の生体内で特異的免疫応答を誘導し抗腫瘍効果を発揮する。 (概要) 血液成分採取装置を用いて患者の末梢血 4~5 L を処理して、60~120 mL の単核球を採取し (アフエレーシス)、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の構造設備基準に対応した細胞・組織調製施設 (CPC) において、特定細胞加工物概要書に従い、比重遠心法及び接着法によりディッシュ付着細胞にヒト GM-CSF と IL-4 を添加して 5 日間培養して未成熟樹状細胞を誘導する。その後、ピシバニール (OK-432) 及び PGE2 を添加、WT1 ペプチドをパルスし、約 24 時間培養された成熟樹状細胞を CPC 内で -135℃ 以下の冷凍庫又は液体窒素気相にて保管管理する。樹状細胞ワクチンの表面形質分析、品質分析 (無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験) を実施し、特定細胞加工物標準書との適合性を判断する。凍結樹状細胞を解凍及び洗浄し、補助薬として OK-432 を含む生理食塩水に懸濁する。1 回あたり 2×10^7 の樹状細胞ワクチンを患者腋窩部及び鼠径部に皮内投与する。ワクチン投与は隔週で行い、1 コース (6 回) 投与により、WT1 に反応するリンパ球分画が誘導されることを期待する。 (効果) 腫瘍抗原ペプチドである WT1 ペプチド抗原を、体外で分化誘導した強力な抗原提示細胞である樹状細胞へ取り込ませた細胞ワクチンを用いて、切除後の膵臓癌に対して、樹状細胞ワクチン療法を実施した際の全生存期間の評価により有効性を検討する。当該同一プロトコールにおいて樹状細胞ワクチン療法非実施群を対象群とし、投与群の有効性に関し以下の評価を行う。 ・主要エンドポイント - 無再発生存期間 ・副次的エンドポイント - 全生存期間 - 樹状細胞ワクチン非併用群における追加ワクチン実施の有無による全生存期間

免疫モニタリング（Tetramer、ELISpot、DTH）と全生存期間、無再発生存期間
有害事象発生割合

・探索的エンドポイント

血清学的解析（腫瘍マーカー、生化学）

免疫学的解析（血中サイトカインプロファイル解析、血中 IgG 解析、抗 WT1 抗体、血
球分画、リンパ球サブセット）

切除がん組織を用いた解析

リキッドバイオキシー

※ 追跡期間：治療終了後又は中止後 2 年

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 1,870,400 円である。先進医療に係る費用は 1,829,000 円で、患者
負担額は 1,841,420 円である。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
切除後の膵臓癌に対する S-1 併用 WT1 ペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法と S-1 単独療法のランダム化第 II 相臨床研究					
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）
Spectra Optia	テルモ BCT	61000	22200BZX00523000	血液を採取し遠心方式により血液成分を分離する	適応内
ベッドサイドモニタ	日本光電	BSM-1763	22500BZX00398000	○患者のバイタルサイン（心電図、観血血圧、非観血血圧、体温、酸素飽和度、呼吸、CO ₂ 、CO、BIS）を画面上に表示、アラームの発生を行うほか、無呼吸検出、不整脈のモニタリング ○他のベッドサイドモニタの入力部となり、そのホストモニタとの組み合わせでベッドサイドモニタを構成	適応内
テルフュージョン輸液ポンプ	テルモ株式会社	TE-281A	22800BZX00448000	輸液剤等の医薬品又は血液を、設定した時間あたりの流量で持続的に送液するために使用する	適応内
ABL800FLEXシステム	ラジオメーター	ABL825GL	13B2X00079000003	○全血中の2つ以上のガス又は電解質を、複数の専用電極を用いて同定及び定量する自動又は半自動の装置 ○ラフィック及びデータ出力の機能も備えている	適応内
テレメーター	日本光電	WEP-5204	22000BZX01440000	主として一般病棟、HCU、ICU、CCU、回復室などでの複数の患者の生体情報を送信機から収集し、持続的に集中モニタを行い、警告音を発することも可能な装置 本装置は不整脈の検出機能も有する	適応内
ベッドサイドモニタ（緊急個室用）	日本光電	PVM-2703	22300BZX00461000	患者のバイタルサイン（心電図、血圧、体温、酸素飽和度など）を画面	適応内

				上に表示、アラームの発生を行うほか、無呼吸検出、不整脈のモニタリング	
--	--	--	--	------------------------------------	--

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）
WT1 ペプチド (WT-KI-NO)	ペプチド 研究所	10mg	未承認		
WT1 ペプチド (WT-HE-DP)	ペプチド 研究所	10mg	未承認		
ピシバニール (OK-432) 5KE	中外製薬	500μg	21800AMX10783	○胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長 ○消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少 ○他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌 ○リンパ管腫	適応外
ピシバニール (OK-432) 1KE	中外製薬	100μg	21800AMX10782	同上	適応外
フィルグラスチム (G-CSF) 75μg	協和発酵キリン株式会社	75μg	20300AMZ00751	○同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム単独投与による動員 ○自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム投与による動員	適応外
ティーエスワン ®カプセル(S-1)	大鵬薬品工業株式会社	経口薬テガフル 20mg、経口薬テガフル 25mg	22100AMX00886000 22100AMX00887000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	適応内

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）
樹状細胞 ワクチン	-	-	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
ピシバニール 1KE	申請無し
フィルグラスチム (G-CSF) 75µg	申請無し

- 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

該当薬剤：ピシバニール 1KE

使用方法：アジュバント（免疫賦活剤）として使用

該当薬剤：フィルグラスチム 75 µg

使用方法：血液細胞の増強剤として成分採血実施前日に投与

- 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

TC-DC, eltrapuldencel-T (CLBS20, NBS20) (Caladrius Biosciences Inc.)は、転移性悪性黒色腫の患者を対象にした 樹状細胞ワクチン療法である。抗原には放射線照射した自己腫瘍細胞を用い、GM-CSF と共に投与するプロトコールで第 III 相試験が実施された。 DC-Vax-L (NCT00045968) は、膠芽腫の患者を対象にした樹状細胞ワクチン療法である。抗原には自己腫瘍溶解物を用いており安全性並びに予後延長効果の可能性について最近報告がなされた(J Transl Med. 2018)。また、固形腫瘍を対象とした DCVax-Direct (Northwest Biotherapeutics)の第 I/II 相試験が進行している。

Sipuleucel-T (Provenge)は、ホルモン不応性進行前立腺癌患者を対象として、prostatic acid phosphatase (PAP) と GM-CSF との癒合タンパクを付加した自家の樹状細胞を含む製剤である。

Sipuleucel-T を用いた臨床試験では、3 セットの 2 週毎の投与により、脳血管障害などの副作用事例を認めたが、プラセボ投与群と比較して 4.1 ヶ月の全生存期間の延長が認められた。この結果が受理され、米国 Food and Drug Administration (FDA) から薬事承認された実績を有する。

欧州での薬事承認の状況

Medigene AG（ドイツ）において、前立腺癌を対象とした第 I/II 相試験が進行している。
欧州で製品化された樹状細胞ワクチン製剤はまだない。