

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果について(報告事項)

【申請医療機関】

慶應義塾大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B16

抗腫瘍自己リンパ球移入療法

【適応症】

子宮頸がん（切除が不能と判断されたもの又は術後に再発したものであって、プラチナ製剤に抵抗性を有するものに限る。）

【研究の概要】

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。

【医薬品・医療機器情報】

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	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
腫瘍浸潤リンパ球輸液	株式会社リプロセル	5×10^8 ~ 2×10^{11} cells	-	-	未承認
フルダラ	サノフィ株	50mg	21700AMY00037	貧血又は血小板減少症	適応外

静注用	式会社			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	21300AMY00054 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	塩野義製薬	100mg	20600AMZ01447	イホスファミド投与又	適応外

注射液	株式会社	400mg	20600AMZ01449	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	
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 造血幹細胞移植時の好 中球数の増加促進	適応外
	持田製薬株 式会社	75 μ g	22400AMX01419 000	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	

【予定研究期間】

被験者登録期間：2021 年 1 月 4 日～2028 年 6 月 30 日※

追 跡 期 間：0.5 年間

解 析 期 間：0.5 年間

研究実施期間：2021 年 1 月 4 日～2028 年 12 月 31 日※

※変更届出中

【予定症例数】

14 例

【登録症例数】

3 例 (令和 8 年 8 月時点)

【継続の可否の評価に必要な症例数】

3 例

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

子宮頸がん（切除が不能と判断されたもの又は術後に再発したものであって、プラチナ製剤に抵抗性を有するものに限る。）を対象とした抗腫瘍自己リンパ球移入療法の使用経験はないため、3 例目の治療後 4 週間経過時点のできるだけ早い時期に効果安全性評価委員会による評価を経て先進医療技術審査部会へ報告を行い、本試験の継続に関して承認を得た後、4 例目以降の登録を再開することを予め試験実施計画書に定めた。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

研究代表医師の報告によると、3 例とも適格性に問題は無く、プロトコール治療からの逸脱は認めなかった。Grade3 以上は、骨髄前処置による汎血球減少、IL-2 投与による発熱・悪寒、原病進行による倦怠感・低酸素血漿が発生し、すべて想定される有害事象であり、未知の有害事象はなかった（下表参照）。第 3 例目において、発熱（G2）のため入院期間の延長が必要となり、重篤な有害事象と判断した。本事象は TIL 製剤との因果関係ありと判断された。

なお、2 例目および 3 例目においては、TIL 療法を完遂し退院後に、原病の増悪のため他院に入院となり、その後死亡転帰となっている。

	症例 1		症例 2		症例 3		因果関係
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	
白血球減少		○		○		○	前処置
好中球減少		○		○		○	前処置
発熱性好中球減少	○						前処置
血小板減少		○		○	○		前処置
悪寒	○						IL-2投与
低血圧				○			IL-2投与
倦怠感			○				病状進行
低酸素血漿			○				病状進行

以上の安全性情報の報告を受けた効果安全性評価委員会での審議の結果、全員一致で、4 例目以降の本試験の継続は可能であると判断された。

その結果を受けて、先進医療技術審査部会構成員（主担当および生物統計家）によってご審議（メール稟議）いただいた結果、先進医療継続可との評価を得たため、新規症例登録が再開された（※）。

（※）第 59 回先進医療技術審査部会にて、評価に必要な数症例の試験結果および、その結果について独立データモニタリング委員会等で審議された結果を、評価担当構成員（申請時の主担当、副担当（生物統計担当））の先生方にご確認いただき、先進医療継続の可否についてご評価（メール稟議）いただくこと、継続可となれば速やかに試験を再開してよいこととし、後日先進医療技術審査部会に報告することが了承されている。

以上