

第90回先進医療会議(令和2年9月3日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
143	抗腫瘍自己リンパ球輸注療法	プラチナ耐性の 進行・再発子宮頸癌患者	・フルダラ静注用 (サノフィ株式会社) ・注射用エンドキサン (塩野義製薬株式会社) ・Proleukin (Clinigen Healthcare Ltd.) ・メスナ注射液 (塩野義製薬株式会社) ・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、持田製薬株式会社) ・腫瘍浸潤リンパ球輸液 (テラ株式会社)	慶應義塾 大学病院	608万1千円	147万1千円	67万円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

- 【備考】
- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
 - 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

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)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ 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。 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。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ ☒ 条件付き適 ・ 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
内容： （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。 ・ 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 ・ 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 予定試験期間：研究実施許可日より 2023 年 3 月 31 日まで 予定症例数：14 例（PBMC 提供者の目標症例数：28～42 例） （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。 （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、その効果は十分とはいえない。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

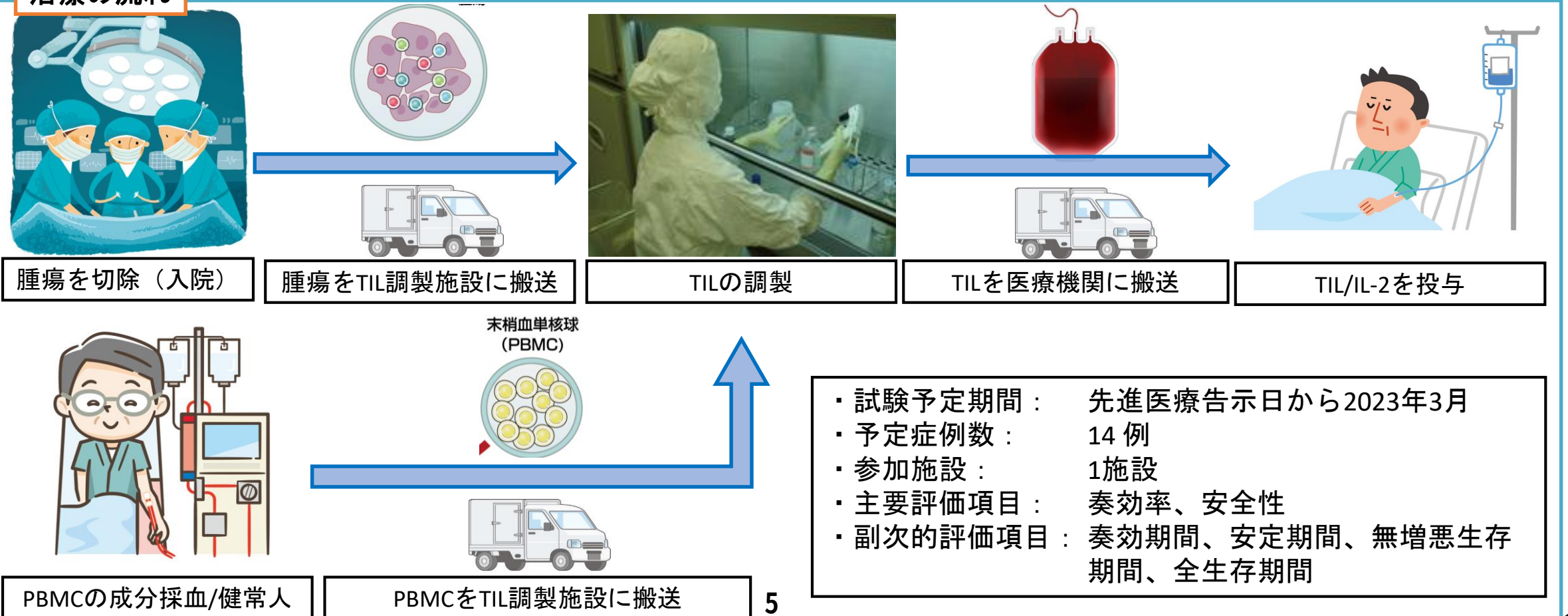
慶應義塾大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

抗腫瘍自己リンパ球輸注療法

適応症

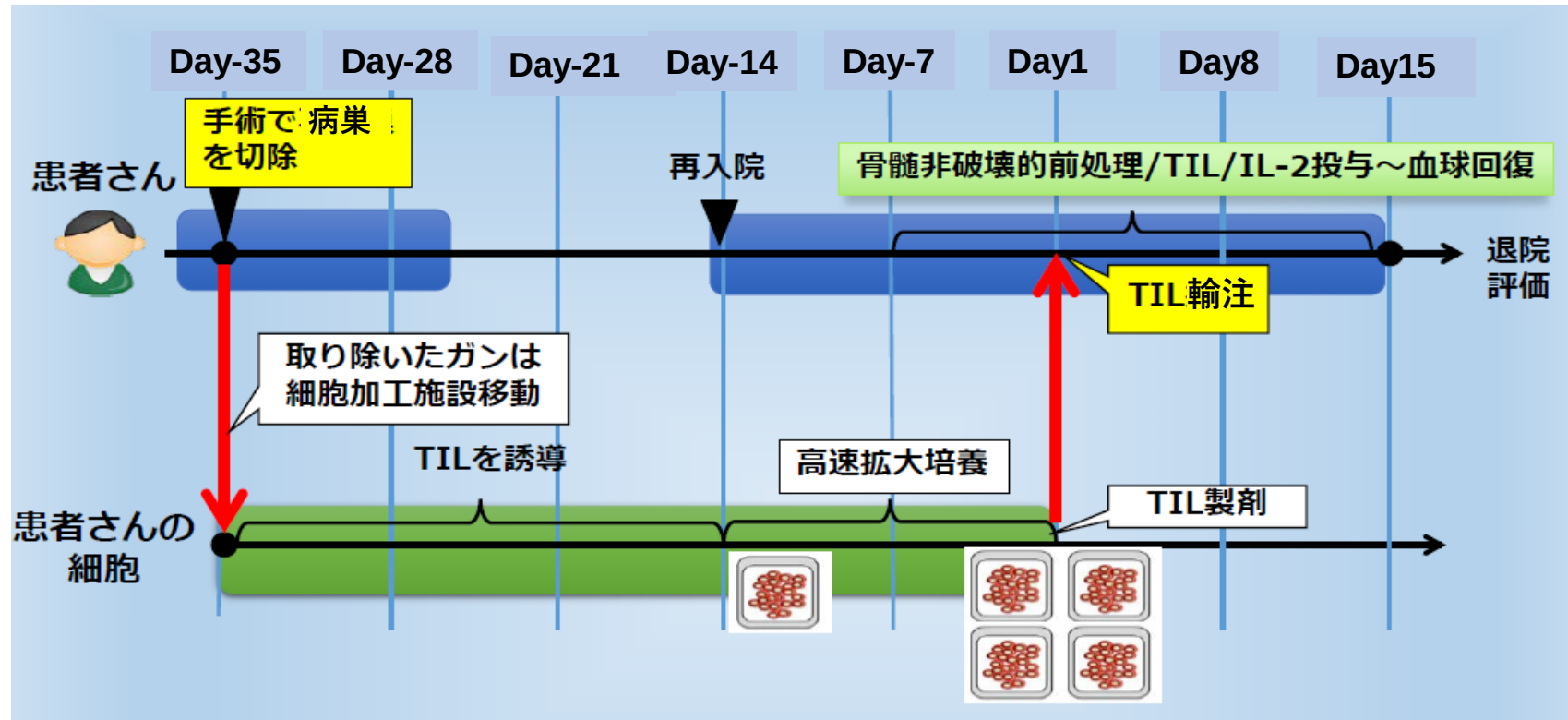
- ・ プラチナ製剤耐性の進行・再発子宮頸癌患者

治療の流れ



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、 1.0×10^9 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。

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

- ・ 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(骨髄、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

- ・ 骨髄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

- ・ 骨髄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)