

先進医療合同会議(令和3年2月4日)  
(第95回先進医療会議、第112回先進医療技術審査部会)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)
146	成人T細胞白血病に対する 移植後シクロフォスファミドを用いた 非血縁者間末梢血幹細胞移植	成人T細胞白血病	・注射用エンドキサン100mg (塩野義製薬株式会社) ・注射用エンドキサン500mg (塩野義製薬株式会社) ・ウロミテキサン注100mg (塩野義製薬株式会社) ・ウロミテキサン注400mg (塩野義製薬株式会社) ・グラニセトロン点滴静注バッグ3mg/ 50mL「テルモ」 (テルモ株式会社) ・イメンドカプセル125mg (小野薬品工業株式会社) ・イメンドカプセル80mg (小野薬品工業株式会社)	国立がん研究 センター中央病院 (国家戦略特区)	4万4千円 (薬剤は研究費にて購入する ため患者負担はなし)	634万6千円	280万円	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 実施計画等評価表 (番号 B113)

評価委員 主担当： 伊藤（澄）  
副担当： 佐藤 副担当： 山中 技術専門委員： -

先進医療の名称	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>シクロフォスファミドは抗悪性腫瘍剤として承認され、成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL) を含む悪性リンパ腫等に対して使用されている。一方で、移植後シクロフォスファミド (post-transplant cyclophosphamide: PTCY) はシクロフォスファミドのリンパ球障害作用を免疫抑制剤として応用したもので、ドナーの造血幹細胞の輸注後に活性化したドナーT細胞 (移植片対宿主病 [graft-versus-host disease: GVHD] を起こす T細胞) が PTCY によって選択的に傷害される一方で、非活性化ドナーT細胞 (ウイルス特異的 T細胞、制御性 T細胞等) は温存されるという機序により、GVHD 抑制効果が強く、免疫回復には優れる特徴を持つ。海外では PTCY を用いた血縁者間ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 半合致移植は一般的な移植法の一つで、血縁・非血縁者間 HLA 完全適合/不適合移植における PTCY の開発も進んでいる。</p> <p>本試験は、ATL に対する PTCY を用いた非血縁の HLA 適合または 1 ~ 2 アリル不適合ドナーからの末梢血幹細胞移植の安全性と有効性を検討するための第 II 相試験である。</p> <p>主要評価項目：移植後 100 日までの無 grade III-IV 急性 GVHD 生存割合</p> <p>副次評価項目：1) 移植後 100 日・1 年までの急性および慢性 GVHD の発症割合、重症度、2) 移植後 100 日・1 年までの非再発死亡割合、3) 移植後 100 日・1 年までの再発/増悪割合、4) 移植後 100 日・1 年までの全生存割合および無増悪生存割合、5) 移植後 1 年時点での免疫抑制剤中止割合、6) 移植前処置開始日から移植後 100 日までの CTCAE version 5.0 で grade 3 以上の有害事象の発現状況、7) 移植後 100 日・1 年までの感染症発症割合、8) 一次性生着不全および二次性生着不全発症割合、9) 造血回復までの期間、10) 免疫能の回復</p> <p>予定試験期間：4 年間 (登録期間：jRCT 公開 ~ 2 年間、追跡期間：移植後 1 年間、解析期間：1 年間)</p> <p>目標症例数：24 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 伊藤（澄）

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
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： 佐藤

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
<p>ATL 治療のための非血縁者間末梢血幹細胞移植に伴う GVHD 予防のための技術であり、一連の治療に一定のリスクはあるものの、ATL の治療のためには正当化できる。このうち、予測されなかった健康被害に対しては医療費と医療手当との支払いがなされ、一方で補償金は支払われないが、適切と考える。なお、補償金の扱いについて、説明文書の記載がやや不明瞭であったが、改善された。説明内容、相談に応じる体制も適切である。</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。)	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山中

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。)

有効性、安全性を評価するための先進医療プロトコルとしては問題ないレベルだと評価できる。なお、主要評価項目のみならず、副次評価項目の全生存率や慢性GVHDの評価も同程度に重要と思われ、今回の症例数でそれら経時的な項目を評価することには限界があるものの、質の高いデータを期待する。

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	24 例	予定試験期間	4 年間（登録期間：jRCT 公開～2 年間、追跡期間：移植後 1 年間、解析期間：1 年間）	
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。） 一般的には、非血縁者間移植の方が血縁者間移植よりも GVHD のリスクが高く、末梢血幹細胞移植（PBSCT）の方が骨髄移植（BMT）よりも GVHD のリスクが高いとされ、最もリスクが高いと考えられる非血縁者間 PBSCT 後の GVHD 抑制にシクロフォスファミドの適応を目指した試験である。成人 T 細胞白血病（ATL）という地域性のある疾患を対象にしており、本試験単独では非血縁者間 PBSCT 全般に一般化しにくい懸念は残るが、臨床試験として適切に計画されている。				

評価者 構成員： 佐藤 典宏 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	成人 T 細胞白血病に対する移植後シクロホスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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 style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           他の疾患、移植法での移植後シクロホスファミド(PTCY)の承認や保険導入の状況も注視し、PTCY療法全体の位置づけの中で本疾患に対する最適な治療法を評価すべきである。         </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 · 条件付き適 · 否 コメント： PTCY は造血幹細胞移植療法として急速に普及しているが、疾患やドナーソース別に評価していく必要がある。本件は ATL という欧米のデータが期待できない疾患が対象であり、本邦発の医療技術として確立していくことは非常に意義深いと考えられる。

## 成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma:ATL)

- HTLV-1キャリアの約5%が発症する希少がん (先進国では本邦が最多)
- Aggressive ATL (急性型・リンパ腫型) は予後不良 (診断後6ヶ月で約半数は再発・PDとなる)

→ 診断から3~4ヶ月以内の同種移植が望ましい

## 移植ドナーソースと移植片対宿主病 (graft-versus-host disease:GVHD) リスクのまとめ

同種移植の成功にはGVHDのコントロールが重要

	血縁	非血縁
HLA完全適合 HLA一部不適合	<p>血縁者間 末梢血幹細胞移植</p> <p>現在の標準的なGVHD予防法 で対応可能</p>	<p>非血縁者間 末梢血幹細胞移植</p> <p>GVHDリスクが2番目に高い (HLA一部不適合は特に)</p>
HLA半合致	<p>血縁者間 HLA半合致移植</p> <p>GVHDリスクが最も高いが PTCYによりコントロール可能</p>	

← 本試験の対象

- 国内の移植の5%
- 非血縁者間骨髄移植よりドナーコーディネート期間が約3週間短い
- GVHDのリスクが高いが、至適GVHD予防法は未確立

Unmet needs 治療開発必要

## 移植後シクロフォスファミド (post-transplant cyclophosphamide:PTCY) を用いたGVHD予防

<PTCYの特徴>

- GVHD抑制効果が強い
- 移植後早期の安全性が高い (感染症が少ない)
- HLA半合致移植で国内外のエビデンスが豊富
- 国内外で使用例が急速に増加
- リンパ系腫瘍に対する抗腫瘍効果も期待
- 近年、海外では血縁/非血縁者間のHLA完全適合/一部不適合移植にも応用

<本邦の同種移植でのシクロフォスファミドの保険適用範囲>

移植前治療	ドナーソースによらず薬事承認あり
移植後のGVHD抑制 (PTCY)	薬事上適応外。社会保険診療報酬支払基金への要望提出後、2019年以降、血縁者間HLA半合致移植の場合のみ使用可能

ドナーソースによらず移植後のGVHD抑制の適応拡大・保険適用を目指す

# 薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬: 移植後シクロフォスファミド(PTCY) によるGVHD抑制 (製品名: エンドキサン)

先進医療での適応疾患: 成人T細胞白血病(ATL)

GL掲載

学会要望

## 既報の臨床研究

### <PTCYを用いた血縁者間HLA半合致移植>

- 海外: 多数の既報があり、エビデンスが豊富。急速に普及。
- 国内: 3件の第II相前向き試験の既報あり。うち1件はATLのみを対象。  
⇒ GVHD抑制効果に優れ移植後短期の安全性も高い。国内でも普及。本邦GLにHLA半合致移植の標準的GVHD予防法として掲載。

### <PTCYを用いた血縁・非血縁者間 HLA適合移植>

- 海外: 米国中心に、約10件の第II相前向き試験の既報あり。うちランダム化試験は1件のみ。
- 国内: 既報の臨床試験なし  
⇒ 国内のエビデンス不足、臨床試験での評価が必要。

## 先進医療

- 試験名: 成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミド(PTCY)を用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植(PBSCT)の安全性・有効性を検討する第II相試験
- 試験デザイン: 単群第II相試験
- 期間・被験者数: 登録期間2年、追跡期間1年、24名
- 主要評価項目: 移植後100日までの無「grade III-IV 急性GVHD」生存割合
- 副次評価項目: 全生存割合、無増悪生存割合、非再発死亡割合、慢性GVHD/感染症/生着不全の発生割合、有害事象(毒性)の発生状況、など

公知申請検討

### <PTCYの欧米での現状>

薬事承認: 米国(無)、欧州(無) GL記載: (有)

- 血縁者間HLA半合致移植の標準的GVHD予防法(UpToDate)
- 非血縁間HLA適合移植に対しても世界中で使用例が増加傾向であり、短期的には安全であることが証明されている(欧州移植学会 consensus recommendation)

進行中の臨床試験: (有) 約50試験、うち約20試験は非血縁者間移植も対象

実施国	N	デザイン	対象疾患/移植法/試験治療
米国 多施設	428	Phase III RCT	造血器腫瘍/血縁または非血縁者間PBSCT TAC/MMF/PTCY vs TAC/MTX
米国 Seattle	160	Phase II RCT	造血器腫瘍/非血縁者間PBSCT CyA/sirolimus/PTCY vs CyA/sirolimus/MMF

当該先進医療における主な選択・除外基準

- 選択基準: ATL急性型またはリンパ腫型。HLA完全適合または1~2アレル不適合の非血縁末梢血幹細胞ドナーを有する。
- 除外基準: 臓器障害、抗CCR4抗体投与の既往
- 予想される有害事象: 臓器障害(心毒性など)、GVHD、感染症

⑦

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療  
または治験の追加を検討