



2021年1月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
国際医療福祉大学医学部
日本医療研究開発機構

子宮頸がんを対象とした腫瘍浸潤リンパ球輸注療法(TIL療法)の 先進医療実施について

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室の青木大輔教授、岩田卓専任講師、ならびに国際医療福祉大学の河上裕医学部長（同免疫学教室教授、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門特任教授を兼任）らは、「子宮頸がんを対象とした腫瘍浸潤リンパ球輸注療法（注1：TIL療法）」について、厚生労働省へ第3種再生医療等提供計画としての届け出を行い、2021年1月5日付で本臨床試験を開始いたしました。本TIL療法は、2019年11月慶應義塾特定認定再生医療等委員会により第3種再生医療等提供計画として適と判定され、2020年12月厚生労働省先進医療会議において先進医療として許可されたものです。本治療ではまず、TIL製剤の原料として、健常人ドナーから末梢血単核球を採取する必要があるため、患者への治療開始は3月を予定しています。

進行・再発子宮頸がんは、極めて難治で、有効な薬剤は限られています。TIL療法は、患者本人のがん組織に含まれるリンパ球と呼ばれる免疫細胞を採取して体外で大量に培養し、患者に戻す養子免疫療法の一つです。TIL療法の注目すべき特徴は、期待される高い奏効率に加え、TIL療法でいったんがんが消滅した場合、その後の再発は少なく、完治する可能性もあると報告されていることであり、従来の治療が効かない患者に希望をもたらす治療法の1つといわれています。しかし、この治療には、高度なTILの培養技術が必要なため、実施可能な施設は世界で約10施設程度にとどまります。河上裕教授らは、このTILの培養技術を日本で確立し、既に2016年に3例の悪性黒色腫患者にTIL療法を実施しました。この結果を踏まえ、今回、最大14名の進行子宮頸がん患者を対象として、TIL療法を実施します。

1. 研究の背景と概要

〔研究課題名〕 進行子宮頸がんに対する骨髄非破壊的前処置および低用量IL-2を用いた短期培養抗腫瘍自己リンパ球輸注療法の第II相臨床試験

〔研究責任者〕 国際医療福祉大学医学部免疫学 教授

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 特任教授 河上裕

〔実施責任者〕 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 専任講師 岩田卓

〔実施機関〕 慶應義塾大学病院

<研究の背景>

最新の全国統計によれば、我が国では年間約11,000人が子宮頸がん罹患し、約2,900人が死亡しています。子宮頸がんの罹患ピークは40代で、固形がんとしては最も若年者の割合が高く15-39才の思春期および若年成人の女性では、乳がんを次いで2番目に罹患数・死亡数の多いがんです。このため、未婚女性や子育て中の母親が罹患する場合も多く、社会的にも大きな問題になっているがんといえます。子宮頸がんの初回治療法は手術または放射線療法ですが、再発した

場合は極めて難治性で、進行を遅らせるための姑息的治療として化学療法が主に選択されます。しかしながら、子宮頸がんで有効とされる抗がん剤はプラチナ製剤とタキサン製剤に限られ、分子標的薬では **Bevacizumab** のみが保険適応で、他のがんに比べ治療薬の選択肢が極めて少ないのが現状です。近年注目されている免疫チェックポイント阻害薬は、遺伝子変異が多いマイクロサテライト不安定性 (MSI)陽性がんであれば、子宮頸がんでも適応となりますが、その割合は数%にすぎません。

腫瘍浸潤リンパ球輸注療法 (TIL 療法) は、患者本人のがん組織に含まれる腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) と呼ばれる免疫細胞を採取して体外で大量に培養し、患者に TIL を戻す養子免疫療法の一つです。TIL 療法は米国を中心に、1980 年代より主に進行悪性黒色腫に対して実施され、治療効果が報告されてきました。2015 年、米国の Rosenberg 博士らは 9 例の子宮頸がんに対して TIL 療法を行い、3 例 (33%) の患者で腫瘍が縮小し、このうち 2 例 (22%) が完全に腫瘍が消失したと報告しました (J Clin Oncol, 2015. 33: 1543-5)。米国では子宮頸がんに対する TIL 療法の企業治験も始まり、にわかに注目を集めています。TIL 療法の注目すべき特徴は、著効していったんがんが消滅した場合、その後の再発がなく完治する可能性もあることです。実際、Rosenberg 博士らの治療で腫瘍が消失した 2 例は、その後 5 年以上再発していません。このように、TIL 療法は、従来の治療が期待できなかった患者にとって、希望の灯りをともし治療といえます。しかしこの治療は、高度な TIL の培養技術が必要なため、実施可能な施設は世界でも約 10 施設程度にとどまります。河上教授らは、この TIL の培養技術を日本で最初に確立し、既に 2005 年に 3 例の悪性黒色腫患者に TIL 療法を実施しています。この経験を活かし、今回、最大 14 例の進行子宮頸がんを対象として、TIL 療法を実施します。

< 研究の概要 >

TIL 療法では、患者は 2 度の入院が必要です。1 度目の入院では、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を入手するための腫瘍切除術を行います。そして、細胞培養センターで、切除した腫瘍から TIL を分離し、培養を開始します。最終的に TIL を約 100 億以上に増殖させ、患者に投与します。なお、この TIL の大量培養の過程では、リンパ球を増やすために他人の末梢血単核球 (PBMC) が必要になります。今回の試験では 1 人の患者当たり 3 人のボランティアの方々から PBMC を提供いただき、TIL 培養に使用します。

患者は手術から 2~3 週間後に 2 度目の入院をし、治療前の準備として、投与した TIL が体内で増えやすい状態にするために、薬剤投与による骨髄抑制処置を行います。その後で、細胞培養センターから搬送した TIL を患者に点滴投与し、さらにリンパ球を増やす IL-2 を 8 時間ごとに最大 5 回、静脈投与します。患者の骨髄抑制が回復したことを確認し、投与後およそ 10 日程度で退院となります。投与後 4 週目と 8 週目で治療効果を判定します (図 1)。

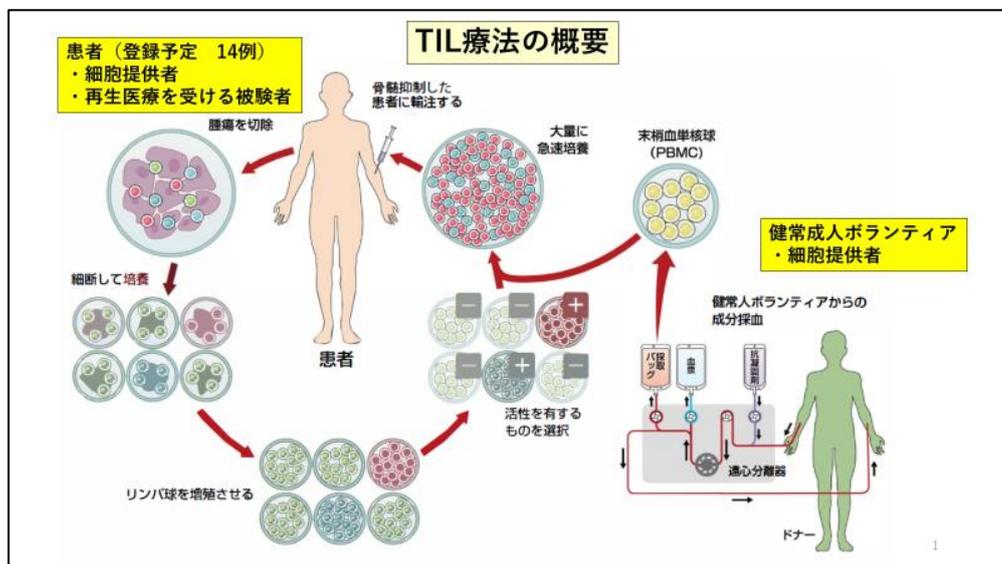


図 1 本臨床試験で実施する TIL 療法の概要

2. 本臨床研究についてご理解いただきたいこと

この治療は、子宮頸がん患者に対して TIL 療法を実施する我が国で最初の臨床研究です。そのため研究に参加される患者の安全性を最優先に行います。

3. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生医療実用化研究事業 「進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤 T リンパ球輸注療法」(研究代表者河上裕) による支援によって実施されています。

【用語解説】

(注 1) TIL (腫瘍浸潤リンパ球: Tumor Infiltrating Lymphocyte) : 腫瘍の中に浸潤するリンパ球の総称です。TIL の中には、腫瘍を認識する、腫瘍抗原特異的リンパ球が多く存在することが知られています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

専任講師 岩田卓 (いわた たかし)

TEL : 03-5363-3819 FAX : 03-3226-1667 E-mail : iwata@a8.keio.jp

<http://www.obgy.med.keio.ac.jp/index.php>

【AMED 事業に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

再生・細胞医療・遺伝子治療事業部 再生医療研究開発課

再生医療実用化研究事業事務局

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL : 03-6870-2220 E-mail : saisei@amed.go.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

国際医療福祉大学 東京広報部 : 村雲・廣瀬

〒107-8402 東京都港区赤坂 4-1-26

TEL : 03-5574-3828 FAX : 03-5574-3827 E-mail : press@iuhw.ac.jp

<https://narita.iuhw.ac.jp/gakubu/igakubu/index.html>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。