

CAR-T 細胞療法 のトリセツ

改訂
2版

チームCAR-Tでの取り組み

細胞療法
運用学入門

【監修】 高折晃史

【編著】 新井康之

【著】 チームCAR-T

京都大学医学部附属病院

中外医学社

編者の言葉

—「細胞療法運用学」の実装期に寄せて—

「CAR-T 細胞療法のトリセツ」初版刊行後、多くの反響をいただきました。京都大学病院内のスタッフからは、CAR-T 細胞療法の立ち上げにあたり、他部署がどのように動いているか改めて知ることができた、との感想が寄せられました。また他の CAR-T 細胞療法認定施設の先生方からは、自施設での運用と比較することで運用改善に役立った、というありがたいお声を頂戴しました。他にも、CAR-T 紹介元のご施設から、紹介前の患者説明に役立っているとの感謝のお言葉を頂戴しました。さらに、製薬会社の担当者から「社内での勉強に役立っているだけでなく、様々な施設訪問でこの本の紹介をしています」という報告がありました（ありがとうございます、どんどん宣伝してください！）。また、日頃お付き合いのある規制当局のご担当者にも、本書を参考資料としてお渡ししました。これらの経験を通じて、本書がわずかながらも医療機関内・機関間連携や産官学連携の深化に貢献できているようで、大変うれしく感じています。中には、本書を携えて当院に来院される患者さんもおられ、本書で強調している「連携の充実」、「運用の最適化」、「治療効果の向上」をさらに推し進めていかなければならないと強く感じた次第です。

初版から2年が経ち、いろいろな変化がありました。各製剤の保険適応が拡大し、CAR-T 認定施設数も増加しました。また、CAR-T 以外の新規薬剤が登場し、これらはいずれも CAR-T 療法を最適に運用する上で重要な動きです。また、初版でも紹介した「細胞療法運用学」に基づくエビデンスもさらに蓄積されています。その一部は臨床現場に還元されてプラクティスを変え、さらにその変化が新たなエビデンスを生み出すという好循環も各所で見られるようになりました。そう考えると、2年前は生まれたばかりの「揺籃期」であった細胞療法運用学も、「実装期」ともいうべきフェーズに入りつつあると言えるでしょう。さらに、造血器悪性腫瘍のみならず固形がんや非悪性疾患に対する CAR-T 療法の臨床試験が進んでいることから考えると、

まさに「次世代細胞療法運用学」の誕生前夜といっても良いかもしれません。

このような状況を受けて、本書の内容にも改訂が必要な箇所が出てきたため、このたび改訂版を刊行する運びとなりました。初版で扱った「運用最適化」や「連携強化」といった CAR-T 細胞療法の必須テーマは引き続き取り上げつつ、内容を最新情報にアップデートしました。さらに、アフエレーション時の看護、投与後の急性期対応と集中治療、および退院後の指導体制に関しては、章立てを見直し、これまで以上に内容を充実させました。

今回の改訂にあたって、多くの方々にご協力をいただきました。現在は日本血液学会の理事長としても本書を後押ししていただいた監修者の高折晃史先生、そして内容の確認と改訂に多くの時間を割いていただいたチーム CAR-T の各部門の専門家の先生方に深く御礼申し上げます。また、編集・出版作業をお引き受けいただいた中外医学社の皆様、特に、改訂においてお世話になりました岩松宏典さんにも、改めて深謝申し上げます。

2025 年 6 月

京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター・
細胞療法科・血液内科

新井康之

1-1 ●造血器腫瘍における新規治療の必要性

1

造血器腫瘍発症のメカニズム

ここがポイント

- ✓ 現在 CAR-T 療法の保険適応が承認されている疾患は、B 細胞腫瘍である「急性リンパ性白血病」「悪性リンパ腫」「多発性骨髄腫」である
- ✓ 適切な抗原を細胞表面に発現していること、また、腫瘍が末梢血・骨髄・リンパ節といった CAR-T 細胞が容易に到達できる臓器に存在することから、B 細胞腫瘍は本治療に極めて適した疾患である

はじめに

造血器腫瘍は、固形がん同様、多くのゲノム異常の蓄積により、自律的な細胞増殖が引き起こされることで発症する。しかしながら、造血器腫瘍は、その起源細胞が造血幹細胞から各血球へ分化する段階により異なる疾患となること、また、その発症メカニズムもそれに対応して異なることから、複雑な背景を有することになる。本稿では、その総論を述べながら、現時点で CAR-T 治療の対象となる B 細胞腫瘍の発症機構に関して主に述べたい。

▶がん遺伝子の活性化とがん抑制遺伝子の不活化の機序

がん遺伝子の活性化（機能獲得）、およびがん抑制遺伝子の不活化（機能喪失）は、遺伝子変異（点変異、挿入・欠失）、構造異常（転座等）、コピー数増幅・欠失により引き起こされる。B 細胞リンパ腫においては、*MYD88 L265P*、*CD79B Y196*、*EZH2 Y646* 点変異による活性化、*BCL2*、*BCL6*、*CCND1*、*MYC* 遺伝子等の転座、*PRDM1*、*TP53* の欠失等が挙げられ、これら遺伝子変化に基づいた分類が提唱されている¹⁻³⁾。一方、骨髄腫では、*CCND1*、*CCND2*、*CCND3*、*MAF*、*MAFB*、*MMSET/FGFR3* 遺伝子等の転座、1q21 増幅、17p 欠失等のコピー数変化が、その発症機構としてよく知られている⁴⁾。

1-1 ● 造血器腫瘍における新規治療の必要性

2

B 細胞リンパ腫における
化学療法の現状

ここがポイント

- ✔ B 細胞腫瘍では様々な治療薬が登場し、化学療法の成績は全体的に向上しているが、依然難治性症例が存在する
- ✔ CAR-T 細胞療法は既存の治療薬とは全く異なるメカニズムで治療効果を発揮する免疫療法であり、難治性 B 細胞腫瘍に対する貴重な選択肢となる

はじめに

造血器腫瘍に対しては、多剤併用の抗がん剤に加え様々な作用点を持つ薬剤が開発され、予後の改善がもたらされてきた。特に B 細胞腫瘍に対しては、抗体製剤や抗体薬物複合体、シグナル阻害薬、免疫修飾薬、エピゲノム修飾薬に加え、CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体が登場し、各病型の臨床経過には大きな変化が生じつつある。

▶ びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は初回化学療法で長期寛解を得ることができるかどうか治療の成否に深く関わる疾患である。長年 R-CHOP 療法が初回化学療法に用いられてきたが、ビンクリスチンをポラツズマブベドチンで置き換えた Pola-R-CHP が 2 年 PFS で R-CHOP を上回ったことが国際第Ⅲ相比較試験 (POLARIX 試験) で示され¹⁾、同レジメンも初回標準治療に加わった。

過去に様々な抗がん剤を組み合わせたレジメンの開発が行われてきたが、いずれも R-CHOP と比較して明らかな優位性は示されなかった。一方、ドキシルビシン、ビンクリスチンおよびエトポシドの 96 時間持続投与にプレドニゾン、シクロホスファミド、リツキシマブを加え、骨髄抑制の程度により薬剤量の調整を行う dose adjusted (DA) -EPOCH-R 療法は若年者に好発する縦隔

1-2 ● CAR-T の基本

1

CAR-T の構造とその作用機序

ここがポイント

- ✓ キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗体の可変領域と T 細胞受容体の細胞内領域を遺伝子組み換え技術を用いて融合させた受容体である
- ✓ 遺伝子導入技術により CAR を細胞表面に発現させた T 細胞が CAR-T 細胞である
- ✓ CAR-T 細胞は腫瘍細胞を特異的に認識して、活性化・増殖して抗腫瘍効果を発揮できる

はじめに

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法を用いた免疫療法は、特に B 細胞腫瘍 (B 前駆細胞急性白血病, B 細胞リンパ腫, 多発性骨髄腫) に対する劇的な効果により、急速に臨床応用が進んでおり、今後も様々な種類の腫瘍に対して応用されることが期待される。CAR-T 細胞療法が抗腫瘍効果を発揮し、ときとして重篤な有害事象をもたらすのは CAR の特徴的な構造と作用機序に原因がある。そこで、CAR-T 細胞の基本的な構造と作用機序について概説する。

▶ キメラ抗原受容体 (CAR) の構造と CAR-T 細胞

リンパ球は免疫機能の中枢を担う免疫細胞である。B 細胞と T 細胞はリンパ球の主要なメンバーであり、B 細胞は主に抗体を産生して液性免疫を担い、T 細胞は主に細胞性免疫を担い、直接に細胞を傷害する。キメラ抗原受容体 (CAR) は B 細胞がつくる「抗体 (B 細胞受容体) の可変領域 (抗原結合部位)」と T 細胞が有する「T 細胞受容体の細胞内領域 (シグナル領域)」を、遺伝子改変技術を用いて融合させた人工的な蛋白である **図1**。由来の異なる分子を組み合わせで作成されることからキメラと呼ばれる。

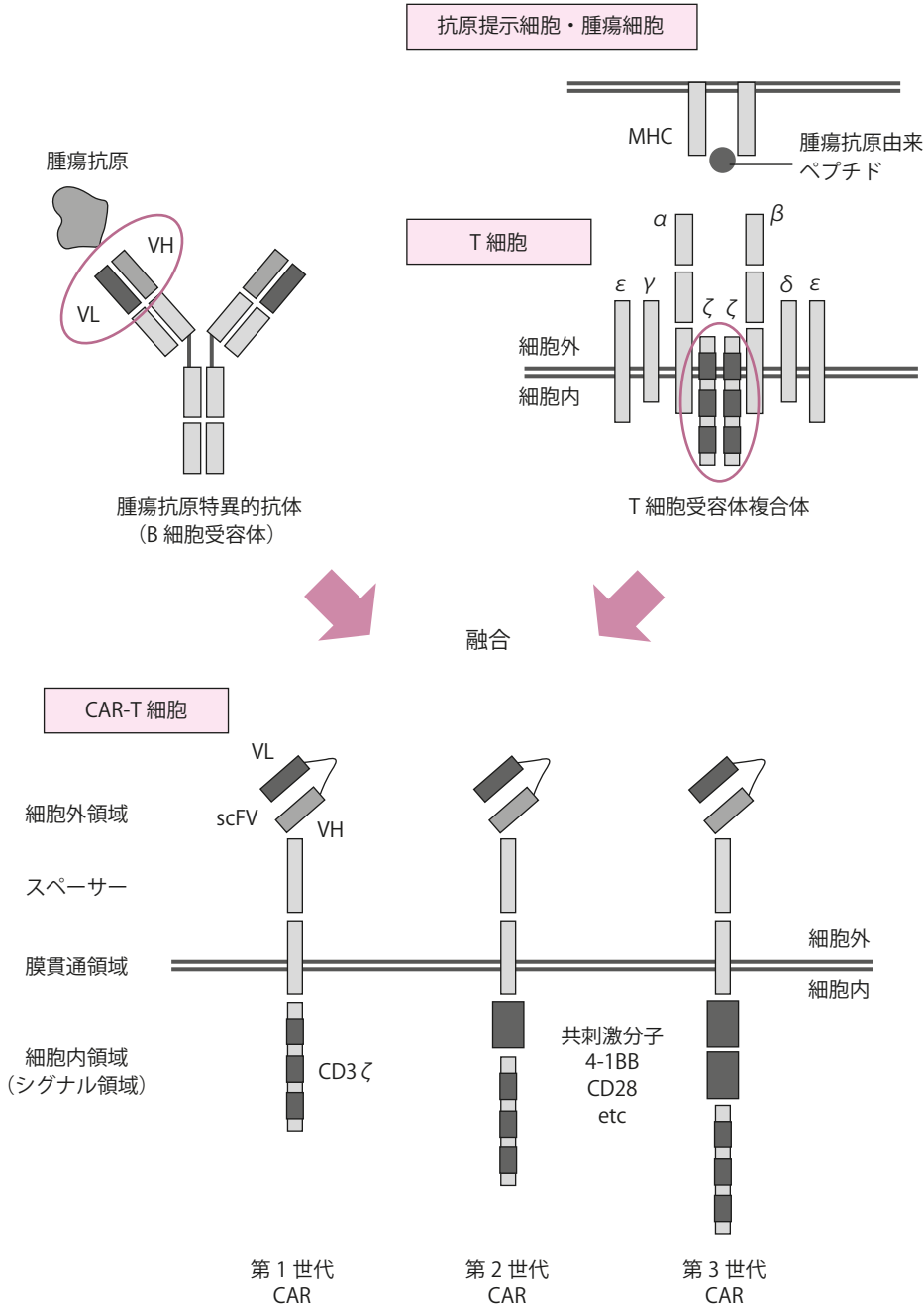


図1 キメラ抗原受容体 (CAR) の構造

3-1 ●アフェレーシス

2

アフェレーシスの計画と効率化

ここがポイント

- ✓ 各 CAR-T 製剤の、手順や産物の規格基準に対応したアフェレーシス計画が必要である
- ✓ 末梢血 T 細胞が減少している症例では、必要な血液処理量が多く、採取困難な場合がある
- ✓ 採取効率を高めるとともに、アフェレーシス計画を最適化する取り組みが重要である

はじめに

白血球アフェレーシスによる自家 T 細胞採取は、CAR-T 細胞療法の初めの第一歩である。CAR-T 細胞療法における白血球アフェレーシスは、自家末梢血幹細胞採取やドナーリンパ球採取と共通する手技であるが、CAR-T 細胞療法の対象患者は化学療法を反復して受けているため、通常末梢血 T 細胞減少を伴っており、十分数の T 細胞を得る工夫が必要な症例がある。また、CAR-T 細胞療法の対象は再発難治症例であるため、病勢制御が困難でアフェレーシスを実施できる機会が限定されており、少ないチャンスで確実に必要な T 細胞数を採取する必要がある。そのため、患者背景に応じて、アフェレーシス計画を最適化する必要がある。

▶ アフェレーシスの計画

CAR-T 細胞療法では、製剤毎にアフェレーシス手順とアフェレーシス産物の適格基準が少しずつ異なるため、当該製剤について製薬企業と病院の契約締結後に製薬企業から提供される詳細な手順書に沿ってアフェレーシス計画を立てる必要がある。しかし、すべての製剤において共通する部分も多い。