

CAR-T 細胞製造を成功させるためのレシピ

—アフェレーシス前のごしらえでの工夫—

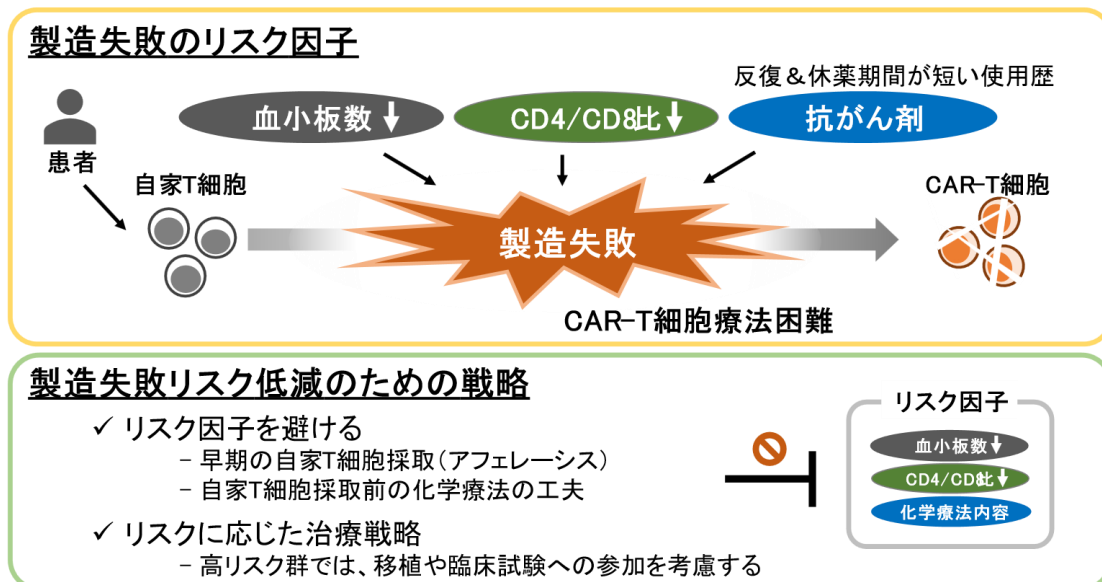
概要

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、本邦でも実施症例数が急激に増加しています。CAR-T 細胞は、患者さんからアフェレーシスで T 細胞を採取して、それを原料に製薬企業の細胞調製施設で 2~3 週間かけて製造されますが、一部の症例では細胞増殖の不良などが原因で、製品としての出荷基準を満たさない「製造失敗例」が認められます。製造失敗が発生すると、再アフェレーシスや再製造が必要となるため、治療が大きく遅延したり、またその間に病勢が進行して本治療を実施出来なくなるリスクが増えたりするなど、患者さんの治療計画に重大な影響を与えます。そのため、製造失敗を予見し、それを避ける手段の確立が急務です。

京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センターの城友泰助教、新井康之同助教 (院内講師・同副センター長)、兵庫医科大学の吉原哲教授、東京大学医科学研究所の長村登紀子教授、慶応義塾大学の田野崎隆二教授らの研究グループは、日本輸血・細胞治療学会のタスクフォース研究として、日本全国の CAR-T 細胞療法実施施設において、悪性リンパ腫治療を目的に CAR-T 細胞療法であるキムリア® (一般名: チサゲンレクルユーセル) の製造を実施された 408 例を解析して、製造失敗の発生状況とそのリスク因子を調査しました。その結果、30 例 (7.4%) に製造失敗が認められ、アフェレーシス時点での血小板減少、リンパ球の疲弊 (T 細胞の CD4/CD8 比低下)、特定の抗腫瘍剤が反復使用されアフェレーシス前の休薬期間が短いことが、製造失敗のリスクになることが明らかになりました。本結果をもとに、各症例において製造失敗リスクを予測することで、CAR-T 細胞療法に至るまでの治療計画の最適化が可能となり、最終的には、本療法の効果的な適用や予後改善に寄与すると考えられます。

本成果は、2023 年 4 月 25 日に、国際学術誌「*British Journal of Haematology*」にオンライン掲載されました。

CAR-T細胞における製造失敗



1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{※1}は、本邦でも 2019 年に承認されて以来、急性リンパ芽球性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に対して実施症例数が急激に増加しています。CAR-T 療法は、数多くのステップを経て完遂する治療です。CAR-T 細胞は、患者さんからアフエーシス^{※2}で T 細胞（自家 T 細胞）を採取して、それを原料にして製薬企業の細胞調製施設にて製造されますが、この製造工程において、一部の症例では細胞増殖の不良などが原因で、製品としての出荷基準を満たさない「製造失敗」が認められます。これまでは、実臨床における CAR-T 細胞製造失敗の実態は十分に把握されておらず、また製造失敗のリスク要因も明らかではありませんでした。製造失敗が発生すると、患者さんに再度アフエーシスで T 細胞を採取して再製造のスケジュールを立てる必要があり、治療が大きく遅延することや、またその間に病勢の進行のため CAR-T 細胞療法を実施することが出来なくなるなど、患者さんの治療計画や予後に重大な影響を与えます。さらに、医療機関側では病床や人員の重複した確保、製薬企業では再製造枠の追加確保が必要で医療資源に負担が発生します。そのため、製造失敗を予見し、それを避ける手段の確立が急務です。

2. 研究手法・成果

我々は、日本輸血・細胞治療学会に設けられた CAR-T 療法タスクフォースでの研究課題として、日本全国の CAR-T 細胞療法実施施設から、保険診療として CAR-T 細胞製剤キムリア[®]（一般名：チサゲンレクルユーセル）^{※3}療法目的に、アフエーシスによる T 細胞採取を行い製薬企業で CAR-T 細胞製造を試みられた、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）症例について臨床情報を収集し、製造失敗の頻度や、製造失敗に関わる要因について調べました。

408 例が解析対象となり、このうち 30 例（7.4%）に製造失敗が認められました。この 30 例と、製造成功例の臨床情報を比較したところ、アフエーシス時点で、①末梢血中の血小板数が少ないこと、②T 細胞の CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の比率 (CD4/CD8 比)^{※4}が低いこと、③抗腫瘍薬剤のベンダムスチン^{※5}を 3 コース以上反復し使用し、T 細胞採取前の休薬期間が短いことが、製造失敗のリスクを上昇させることが明らかになりました。また製造失敗を生じた 30 例では、病勢のため再製造が試みられたのは 18 例のみで、そのうち 6 例では再度製造に失敗し、その結果 CAR-T 細胞投与ができた症例は 12 例（40%）にとどまりました。

通常、CAR-T 細胞療法の対象となる患者さんは、化学療法を反復して受けておられることから、造血能（血小板などの血液細胞を造る力）や免疫細胞の機能が抑制されています。T 細胞採取時に血小板減少や T 細胞の CD4/CD8 比低下がある患者さんでは、それまでの治療の影響を強く残り、T 細胞が CAR-T 細胞製造工程で増殖しにくい性質を持つ可能性があります。このことから、患者さんの造血能や免疫機能が損なわれる前の早い段階で T 細胞採取を行う重要性が示唆されました。

ベンダムスチンは B 細胞リンパ腫に大切な治療薬で、CAR-T 細胞療法の対象患者さんでも多く使用されています。そのため、ベンダムスチンを工夫して使用することの重要性が明らかになりました。本検討では、休薬期間が 3 か月未満でかつ 3 コース以上のベンダムスチン使用がある症例では、製造失敗リスクが高い一方で、休薬期間が 2 年以上あるいは 2 コース以下の使用では製造失敗リスクにつながらないことが分かりました。このことから、CAR-T 細胞療法を検討する際は、ベンダムスチン使用が少ない段階で T 細胞採取を実施し、T 細胞採取後にベンダムスチン使用を行うことで、治療を最適化できる可能性があります。

また、リスク因子を避けることができない患者さんでは、T 細胞採取後に CAR-T 細胞製造結果が判明するまでの期間（通常 2~3 週間）に、製造失敗に備えて再アフエーシスの計画を念頭に治療を行うことや、CAR-T 細胞療法以外の治療法や臨床試験参加を検討するなど、リスクに応じた治療戦略が有用な可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、患者さん毎に、アフェレーシスの時期やアフェレーシス前の化学療法内容を工夫することで CAR-T 細胞製造失敗のリスクを低減できる可能性が示唆されました。また製造失敗リスクに応じて、次の治療戦略をたてるための有用な情報になり、CAR-T 細胞療法の運用最適化につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

関連研究機関：日本輸血・細胞治療学会、日本全国の CAR-T 細胞療法実施機関（下に記載）

本研究は、文部科学省「世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム（L-INSIGHT）」と日本輸血・細胞治療学会より資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法**：キメラ抗原受容体（CAR）は、抗体由来の抗原認識部位と、T細胞受容体由来のシグナル伝達部位を結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識しT細胞を活性化できる受容体である。患者さん自身のT細胞を取り出し、遺伝子改変技術によりCARを発現させたT細胞（CAR-T細胞）を患者さんに投与することで、難治性がんを治療するのがCAR-T細胞療法である。

※2 **アフェレーシス**：患者さんから血液を連続的に体外に取り出し、血液成分分離装置を用いてリンパ球を採取する手技であり、これを用いてCAR-T細胞の原料となるT細胞を採取する。

※3 **キムリア®（一般名：チサゲンレクルユーセル）**：CD19を標的としたCAR-T細胞製剤で、再発・難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病とB細胞リンパ腫に適応がある。本邦では2019年にCAR-T細胞製剤として初めて承認された。

※4 **CD4/CD8比**：T細胞は、主に胸腺（Thymus）で成熟して細胞性免疫に関わるリンパ球で、CAR-T細胞の原料となる。T細胞は、表面に発現する抗原（CD4、CD8など）の種類によって様々な亜集団に分類されている。CD4を発現するT細胞（CD4陽性細胞）とCD8抗原を発現するT細胞（CD8陽性細胞）の数の比（CD4/CD8比）は免疫活動性の指標として知られ、免疫異常ではCD4/CD8比の偏りが生じる。

※5 **ベンダムスチン**：アルキル化剤と代謝拮抗剤の両方の化学構造を併せ持つ化合物で、様々なB細胞リンパ腫に対する治療効果が示され、臨床でひろく用いられている

<研究者のコメント>

CAR-T細胞療法は難治性のB細胞リンパ腫に対して有効な治療法ですが、約7%で製造失敗がみられ、今なお、臨床上の課題であることが分かりました。本研究において、製造失敗のリスク要因も明らかになり、リスク要因を避けることで製造失敗の頻度を減らすとともに、リスクに応じた治療計画立案が可能になりました。このようなCAR-T細胞療法の運用最適化に資するデータは、われわれの提唱する「細胞療法運用学」において重要なエビデンスになるとともに、最終的にはB細胞リンパ腫の治療成績向上につながることを期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Risk factors for CAR-T cell manufacturing failure among DLBCL patients: A nationwide survey in Japan (リンパ腫患者における CAR-T 細胞製造失敗のリスク因子の解析：本邦の全国調査)

著者：城友泰^{1,2}，吉原哲^{3,4}，奥山美樹⁵，藤井敬子⁶，平安山知子⁷，加畑馨⁸，山崎理絵⁹，武田航¹⁰，梅澤佳央¹¹，福島健太郎¹²，芦田隆司¹³，藤原実名美¹⁴，葉名尻良¹⁵，米谷昇¹⁶，多田雄真¹⁷，志村勇司¹⁸，錦井秀和¹⁹，柴徳生²⁰，三村尚也²¹，安藤純²²，佐藤貴之²³，中嶋康博²⁴，池本純子⁴，岩木啓太¹⁴，藤原慎一郎²⁵，李政樹²⁶，長村登紀子²⁷，田野崎隆二⁹，新井康之^{1,2}

¹ 京都大学医学部附属病院 細胞療法センター

² 同 血液内科

³ 兵庫医科大学病院 輸血細胞治療センター

⁴ 同 血液内科

⁵ がん・感染症センター 都立駒込病院 輸血・細胞治療科

⁶ 岡山大学病院 輸血部

⁷ 九州大学病院 遺伝子細胞療法部

⁸ 北海道大学大学院医学研究院内科系部門 血液内科学

⁹ 慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センター

¹⁰ 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

¹¹ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 先端医療開発学系・血液内科学分野

¹² 大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学

¹³ 近畿大学病院 血液・膠原病内科

¹⁴ 東北大学病院 輸血・細胞治療部

¹⁵ 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

¹⁶ 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科

¹⁷ 大阪国際がんセンター 血液内科

¹⁸ 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部

¹⁹ 筑波大学 血液内科

²⁰ 横浜市立大学附属病院 輸血・細胞治療部

²¹ 千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部

²² 順天堂大学医学部附属順天堂医院 輸血・細胞療法室

²³ 倉敷中央病院 血液内科

²⁴ 大阪公立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科

²⁵ 自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部

²⁶ 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

²⁷ 東京大学医科学研究所附属病院 セルプロセッシング・輸血部

掲載誌：*British Journal of Haematology*

DOI：10.1111/bjh.18831