

CAR-T アフェレーシスの製剤間の相違を可視化

—白血球アフェレーシス手順の標準化を目指して—

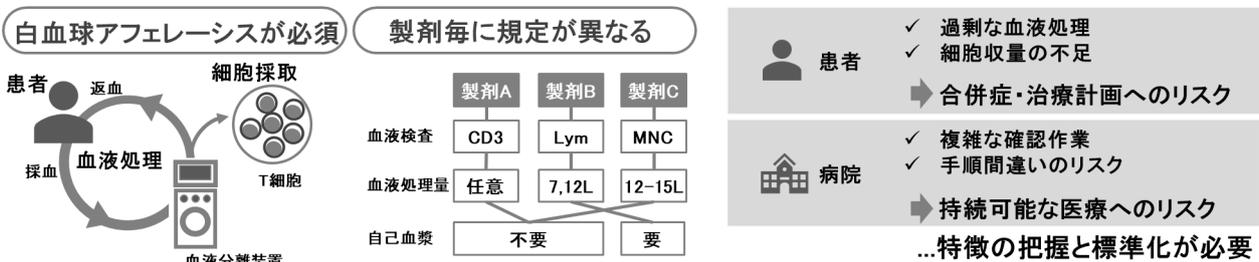
概要

再発・難治性造血器腫瘍に対する治療の切り札としてキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法が期待され、複数の製剤が市販されています。CAR-T 細胞療法では、まず原料となる T 細胞を患者さんから採取 (白血球アフェレーシス) することは共通しますが、採取手順における規定に製剤間で相違点が多く存在するため、規定確認に多くの労力が必要で、また製剤毎の特徴に沿って白血球アフェレーシスを効率的に運用する必要があります。

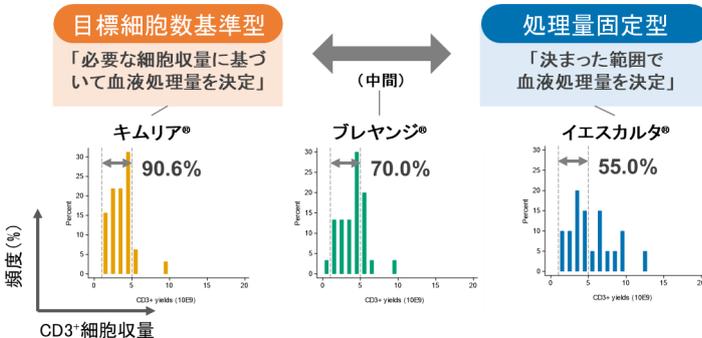
京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター・細胞療法科の城友泰助教、新井康之講師 (診療科長)、長尾美紀教授 (センター長)、血液内科の北脇年雄助教 (病院講師)、山下浩平准教授 (診療科長)、高折晃史教授 (病院長) らの研究グループは、再発・難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CD19 標的 CAR-T 細胞療法の 3 つの製剤 (キムリア®、ブレヤンジ®、イエスカルタ®) の白血球アフェレーシス 80 例について、製剤毎の特徴を比較しました。白血球アフェレーシス終了までに、イエスカルタ®では他の製剤よりも多くの血液処理量と処理時間を要していることが明らかになりました。また、白血球アフェレーシスによって採取された細胞収量は、イエスカルタ®で他の製剤よりも多いものの、症例毎にばらつきが大きく、末梢血 T 細胞数が十分に多い症例では、血液処理が過剰になっている可能性が示唆されました。本結果をもとに、CAR-T 細胞療法における白血球アフェレーシスの計画を製剤種毎に最適化できるとともに、将来的には製剤種間の規定の相違を少なくし標準化するための臨床的なデータになることが期待されます。

本研究成果は、2025 年 6 月 6 日に、国際学術誌「*Cytotherapy*」にオンライン掲載されました。

CAR-T アフェレーシスの製剤間の相違を可視化



京都大学医学部附属病院の80症例で3つの製剤を比較検討



処理量固定型 では、

- 血液処理量、処理時間が大きい
- 細胞収量の変動が大きい
- 症例毎の個別化が難しい

目標細胞数基準型 では、

- 個別化による患者負担軽減が可能

白血球アフェレーシスの標準化に期待

1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法^{*1} は、再発・難治性造血器腫瘍に対する画期的な治療法として、世界中で急速に普及しています。この治療法では、まず CAR-T 細胞の原料となる患者自身の T 細胞^{*2} を 白血球アフェレーシス^{*3} によって採取するステップで必須であり、その効率が CAR-T 細胞製造の成功や治療効果に大きく影響します。白血球アフェレーシスでは、血液処理量を多くすることによって、採取できる細胞収量を増やすことができますが、処理時間が長くなり合併症などの患者負担が増加するため、適切な血液処理量の設定が重要で、我々はその効率化に取り組んできました (Transplant Cell Ther. 2022;28:365.e1-e7. [2022 年 6 月 20 日本学プレスリリース「キメラ抗原受容体 T 細胞療法におけるリンパ球採取効率化の取り組み—最適な治療戦略策定への貢献に期待—」])。

本邦では CD19 標的 CAR-T 細胞療法ではキムリア[®]、ブレヤンジ[®]、イエスカルタ[®]の 3 つの製剤が使用可能となっています。これらは、製剤間で手順の規定が大きく異なります。なかでも、白血球アフェレーシスについて、キムリア[®]では必要な T 細胞収量に基づいて末梢血 T 細胞数から血液処理量を算出する (目標細胞数基準型) のに対して、イエスカルタ[®]では決まった範囲で血液処理量を決定する運用 (処理量固定型) となっています。製品ごとに白血球アフェレーシスの実施に関する規定が異なっており、統一的な運用が困難です。そのため各製剤の白血球アフェレーシスの特徴を明らかにする必要があります。

2. 研究手法・成果

我々は、京都大学医学部附属病院で、再発難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、キムリア[®]、ブレヤンジ[®]、もしくはイエスカルタ[®]を目的に白血球アフェレーシスを実施された 80 例を対象に、患者背景と白血球アフェレーシス時の血液処理量、処理時間、採取効率、細胞収量について比較検討しました。

白血球アフェレーシス時の末梢血 T 細胞数の分布や、採取効率は 3 製剤間で差は認められませんでした。イエスカルタ[®]は血液処理量の中央値が 12L で他の製剤より多く、また処理時間は中央値 240 分で、キムリア[®] やブレヤンジ[®]より約 40 分間長いことが分かりました。全症例の採取効率の中央値は 62% で製剤間に有意差は認められませんでした。その結果、白血球アフェレーシスの結果、採取された細胞収量は単核球、リンパ球、T 細胞のいずれについてもイエスカルタ[®] (処理量固定型) で有意に多い結果でした。また、イエスカルタ[®] (処理量固定型) では T 細胞収量の標準偏差が有意に大きく、症例毎に細胞収量の変動が大きいことが分かりました。一般的には、末梢血中の T 細胞数が多い症例では少ない血液処理量でも十分数の T 細胞が採取できますが、イエスカルタ[®] (処理量固定型) の手順では、白血球アフェレーシス血液処理量の決定に、末梢血中 T 細胞数が反映されず、一部の症例では過剰に血液処理を実施している可能性が示唆されました。これらの結果から、製剤毎に白血球アフェレーシスの実施状況が大きく異なることが分かりました。目標細胞数基準型の運用は、患者毎に最適な血液処理量を設定できることから、患者負担を減らすことに有用な可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

白血球アフェレーシスの最適化は、患者負担の軽減や医療資源の効率的な配分に重要です。本研究結果をもとに白血球アフェレーシス規格の標準化が実現すれば、患者の負担を軽減しつつ、製造効率を維持する治療運用をつなぎ、拡大する CAR-T 細胞療法に対して持続可能な体制の構築に資することが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医学部附属病院 細胞療法科、血液内科、検査部・細胞療法センターが計画して、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)」と科研費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**：抗体抗原結合部位と T 細胞受容体シグナル領域を人工的に融合させたキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) を、遺伝子改変技術によって T 細胞に発現させた CAR-T 細胞を投与することで、腫瘍細胞などの標的細胞に対する免疫応答を誘導する治療。

※2 **T 細胞**：体内に侵入したウイルスやがん細胞などを見つけて排除する働きを持つ免疫細胞の一種で体内に侵入したウイルスやがん細胞などを見つけて排除する働きを持つ免疫細胞の一種です。胸腺 (Thymus) で成熟することから「T 細胞」と呼ばれます。CAR-T 細胞の原料となります。

※3 **白血球アフェレーシス**：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 細胞を採取します。一般に処理する血液量 (血液処理量) が多いと、得られる細胞収量が多くなりますが、必要な時間は長くなります。また、処理された血液から実際に採取できる細胞割合 (採取効率) を高めることが重要です。

<研究者のコメント>

「CAR-T 細胞療法では複数の製剤が使用可能になっていますが、それぞれで白血球アフェレーシス手順が異なることから、確認作業に労力がかかり、それぞれで計画最適化が必要です。今回の検討によって、目標細胞数基準型の手順によって、個別化の点で有利な可能性が示されました。将来的に、白血球アフェレーシスの標準化によって、患者や医療機関の負担軽減につながることを期待しています。」(城友泰、新井康之)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Yield-driven approach optimizes apheresis of CD19 CAR-T cell therapy for patients with lymphoma (目標細胞数基準型のアプローチが、リンパ腫症例に対する CD19 標的 CAR-T 細胞療法の白血球アフェレーシスを最適化する)

著者：城友泰^{1,2,3}，北脇年雄²，阪本貴士²，水本智咲²，諫田淳也²，錦織桃子^{2,4}，山下浩平²，長尾美紀³，高折晃史^{2,3}，新井康之^{1,2,3}

¹ 京都大学医学部附属病院 細胞療法科

² 同 血液内科

³ 同 細胞療法センター

⁴ 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学科

掲載誌：Cytotherapy DOI: 10.1016/j.jcyt.2025.06.002