

# CAR-T 細胞療法におけるピットフォール

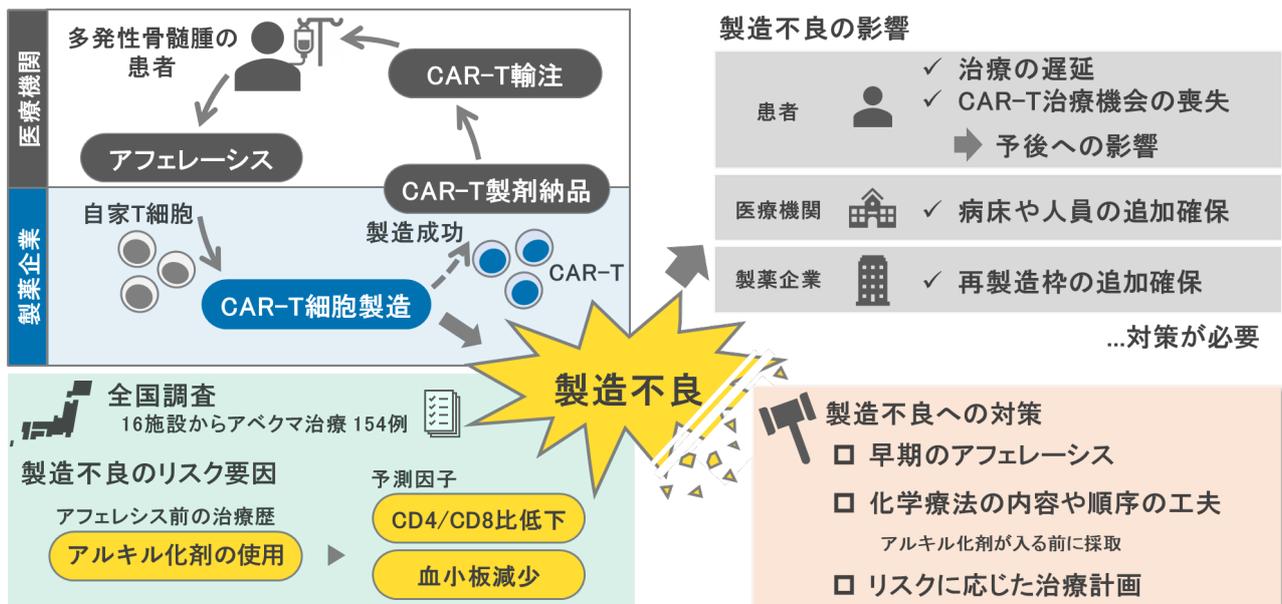
## —多発性骨髄腫に対するアベクマの製造不良に関する実態調査—

### 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ています。CAR-T 細胞は、患者さんから採取した自家 T 細胞を原料に、製薬企業の細胞調製施設で製造されますが、一部で、製品としての出荷基準を満たさない「製造不良」が認められます。製造不良が発生すると、治療が大きく遅延し、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など、治療計画に重大な影響を与えることから、製造不良の実態把握とリスク因子同定が急務となっていました。

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、新井康之同講師、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 実施施設において、実臨床において多発性骨髄腫治療を目的にアベクマ® (一般名：イデカブタゲン ビクルユーセル) の製造を実施された 154 例を解析して、製造不良の発生状況とそのリスク因子を調査しました。その結果、13 例 (8.4%) に製造不良が認められ、実臨床では臨床試験よりも高い頻度で製造不良が認められることが判明しました。また、T 細胞採取時点での血小板減少とリンパ球の疲弊 (T 細胞の CD4/CD8 比低下) が、製造不良のリスクになることが明らかになりました。また抗腫瘍薬のなかでアルキル化剤の治療歴が血小板減少、リンパ球の疲弊をもたらすことが示唆されました。本結果をもとに、症例毎に製造不良のリスクを予測することで、多発性骨髄腫に対する 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実施に寄与すると考えられます。本成果は、2024 年 10 月 25 日に、国際学術誌「*Blood Neoplasia*」にオンライン掲載されました。

## 多発性骨髄腫に対するアベクマ®治療のピットフォール「製造不良」



## 1. 背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法<sup>\*1</sup> は、急性リンパ芽球性白血病、悪性リンパ腫に対する治療開発が先行しましたが、再発難治性の多発性骨髄腫<sup>\*2</sup> に対する製剤としてアベクマ® (一般名: イデカブタゲン ビクルユーセル)<sup>\*3</sup> が 2022 年に承認され、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<sup>\*4</sup> で採取した自家 T 細胞を原料に細胞調製施設にて製造されますが、この製造過程において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「製造不良」が認められます。我々は、これまでに悪性リンパ腫における CAR-T 細胞療法の製造不良のリスク因子の同定と、製造不良を回避する方策の提言を行ってきました (*Br J Haematol.* 2023;202:256)。しかし、多発性骨髄腫の実臨床における製造不良の実態は把握されておらず、またリスク要因も明らかではありませんでした。製造不良が発生すると、患者さんから再度 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、製造不良を予見し、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 細胞製剤アベクマ®療法目的に、アフェレーシスによる T 細胞採取を行い、CAR-T 細胞製造を試みられた、多発性骨髄腫の症例について臨床情報を収集し、製造不良の頻度や、製造不良に関わる要因について調べました。

154 例が解析対象となり、このうち 13 例 (8.4%) に製造不良が認められました。アベクマ®の臨床試験における製造不良の頻度は 1%未満と報告されているのと比較すると高い頻度であり、実臨床では製造不良が重要な障壁であることが示唆されました。

次に製造不良 13 例と、製造成功例の臨床情報を比較したところ、アフェレーシス時点で、①末梢血中の血小板<sup>\*5</sup> の数が少ないこと、②T 細胞の CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の比率 (CD4/CD8 比)<sup>\*6</sup> が低いことが、製造不良のリスクを上昇させることが明らかになりました。これらの因子は我々の悪性リンパ腫における製造不良の検討でも抽出されており、疾患や製剤の違いを超えたリスク因子であることが示唆されました。

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が強く残り、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。実際、今回の検討でも、T 細胞採取の 6 か月以内にアルキル化剤<sup>\*7</sup> 使用歴のある患者さんでは、血小板数の減少や CD4/CD8 比の低下が起きていることが分かりました。多発性骨髄腫において、様々な標的薬剤が治療の中心となっていることから、一般にはアルキル化剤のような従来型の細胞傷害性薬剤の使用機会は少なくなっていますが、病勢のコントロールが難しいなど、アルキル化剤使用に頼らざるを得ない状況があると CAR-T 細胞療法を試みた際に製造不良のリスクが上昇することが分かりました。

これらの結果から、CAR-T 細胞療法を検討する際は、病勢コントロールが容易な段階で早期に T 細胞採取を実施し、T 細胞採取後にアルキル化剤使用を行うなど治療の内容や順序を工夫することで、治療を最適化できる可能性が示唆されました。また、リスク因子を避けることができない患者さんでは、他の治療を検討するなどの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、多発性骨髄腫の患者さんにおいて、アフエレーシスの時期や化学療法内容を工夫することで CAR-T 細胞製造不良のリスクを低減できる可能性が示唆されました。また製造不良リスクに応じて、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、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**：B 細胞由来の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 **多発性骨髄腫**：抗体産生を担う形質細胞の腫瘍である。様々な標的薬剤が開発されているが、再発難治例の予後は不良で、CAR-T 細胞療法への期待が高まっている。

※3 **アベクマ® (一般名：イデカブタゲン ビクリューセル)**：B 細胞成熟抗原 (BCMA) を標的とした CAR-T 細胞製剤で、再発・難治性の多発性骨髄腫に適応がある。本邦では 2022 年に承認された。

※4 **アフエレーシス**：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。

※5 **血小板**：血球のなかで止血を担う。骨髄で造られており、化学療法や血液疾患によって減少する。

※6 **CD4/CD8 比**：T 細胞は、胸腺 (Thymus) で成熟して細胞性免疫に関わるリンパ球で、表面に発現する抗原 (CD4、CD8 など) の種類によって亜集団に分類されている。CD4 を発現する T 細胞と CD8 抗原を発現する T 細胞の数の比 (CD4/CD8 比) は免疫活動性の指標となり、免疫異常では CD4/CD8 比の偏りが生じる。

※7 **アルキル化剤**：抗がん剤の一種であり、DNA をアルキル基で架橋することで腫瘍の増殖を停止させる働きがある。様々な種類のがんに使用されているが、造血機能など正常細胞に対する細胞傷害作用もみられる。代表的な薬剤にシクロホスファミド、メルファラン、イホスファミドが含まれる。

#### <研究者のコメント>

CAR-T 細胞療法は難治性多発性骨髄腫に対して有効な治療法ですが、製造不良が臨床上の大きな課題であることが分かりました。また、製造不良のリスク要因も明らかになり、これを避けることで製造不良の頻度を減らすとともに、リスクに応じた治療計画が可能になりました。我々の提唱する「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、最終的には多発性骨髄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：Low platelet counts and low CD4/CD8 ratios at apheresis increase the risk of CAR-T cell manufacturing failure in myeloma (血小板減少や CD4/CD8 比低下が多発性骨髄腫患者における CAR-T 細胞製造不良のリスクを増大させる)

著者：城友泰<sup>1,2</sup>, 吉原享子<sup>3,4</sup>, 李政樹<sup>5</sup>, 塚田信弘<sup>6</sup>, 三村尚也<sup>7</sup>, 藤井敬子<sup>8</sup>, 福島健太郎<sup>9</sup>, 藤原慎一郎<sup>10</sup>, 志村勇司<sup>11</sup>, 原口京子<sup>12</sup>, 加藤光次<sup>13</sup>, 佐竹敦志<sup>14</sup>, 吉田晶代<sup>15</sup>, 鈴木利貴央<sup>16</sup>, 池本純子<sup>3</sup>, 岩木啓太<sup>17</sup>, 武田航<sup>18</sup>, 米谷昇<sup>19</sup>, 田野崎隆二<sup>20</sup>, 藤原実名美<sup>17</sup>, 加畑馨<sup>21</sup>, 長村登紀子<sup>22</sup>, 吉原哲<sup>3,4</sup>, 新井康之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 京都大学医学部附属病院 細胞療法センター

<sup>2</sup> 同 血液内科

<sup>3</sup> 兵庫医科大学病院 輸血細胞治療センター

<sup>4</sup> 同 血液内科

<sup>5</sup> 名古屋市立大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

<sup>6</sup> 日本赤十字社医療センター 血液内科

<sup>7</sup> 千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部

<sup>8</sup> 岡山大学病院 輸血部

<sup>9</sup> 大阪大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学

<sup>10</sup> 自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部

<sup>11</sup> 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部

<sup>12</sup> がん・感染症センター 都立駒込病院 輸血・細胞治療科

<sup>13</sup> 九州大学病院 血液腫瘍心血管内科

<sup>14</sup> 関西医科大学附属病院 内科学第一講座 血液腫瘍内科

<sup>15</sup> 金沢大学附属病院 血液内科

<sup>16</sup> 東海大学医学部内科学系 血液腫瘍内科

<sup>17</sup> 東北大学病院 輸血・細胞治療部

<sup>18</sup> 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科

<sup>19</sup> 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科

<sup>20</sup> 慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センター

<sup>21</sup> 北海道大学大学院医学研究院内科系部門 血液内科学

<sup>22</sup> 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：*Blood Neoplasia* DOI: 10.1016/j.bneo.2024.100051