

# CAR-T細胞療法とは

---

その前に・・・

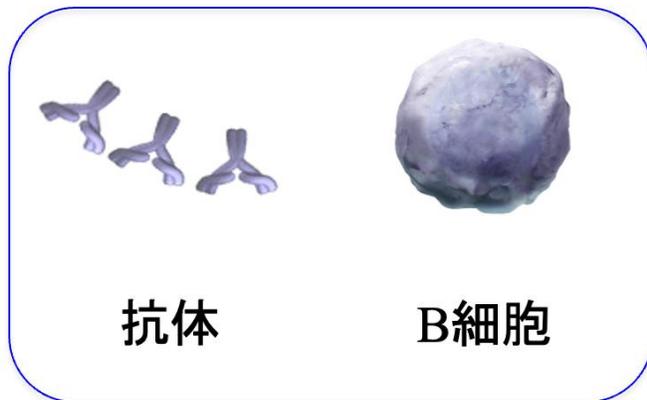
免疫とは？

# 免疫とは

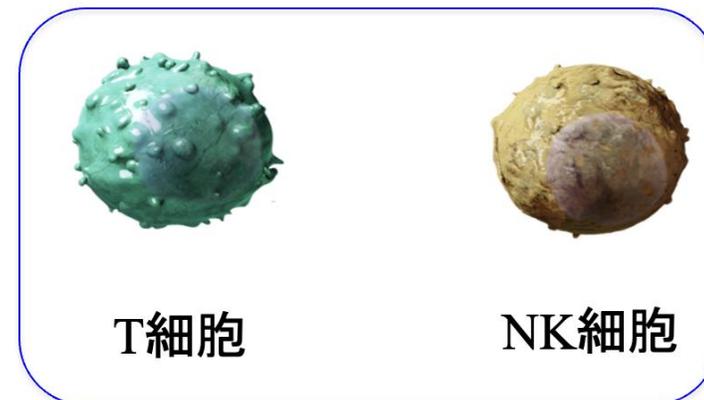
「疫」は流行性の病気、「免」はまぬがれる。  
つまり「免疫」とは、流行り病から逃れるという意味です。  
はしか等にかかると、多くの方は、2回はかかりませんね。  
これは、免疫力によるものです。

体の中の免疫システムは、大きくは、抗体という免疫物質による**液性免疫**と、免疫細胞による**細胞性免疫**とに分けられます。

## 液性免疫



## 細胞性免疫



# 液性免疫とは

## 液性免疫



抗体



B細胞

例えば、インフルエンザワクチンを打ったり、インフルエンザにかかったりすると、しばらくインフルエンザにかかりにくくなります。これは、インフルエンザに対して、抗体というタンパク質ができて、新たに体内に侵入したインフルエンザをやっつけてくれるからです。このような仕組みを液性免疫と呼びます。**Bリンパ球**が主役です。

# 細胞性免疫とは

## 細胞性免疫



T細胞



NK細胞

細胞性免疫とは、ウイルス感染細胞やがん細胞などの異常な細胞を、免疫細胞そのものが直接攻撃する免疫反応です。抗体などといった飛び道具は使いません。その中心となる免疫細胞が、**Tリンパ球**だったり、NK細胞だったりします。

# がんの治療法に、免疫療法が加わりました

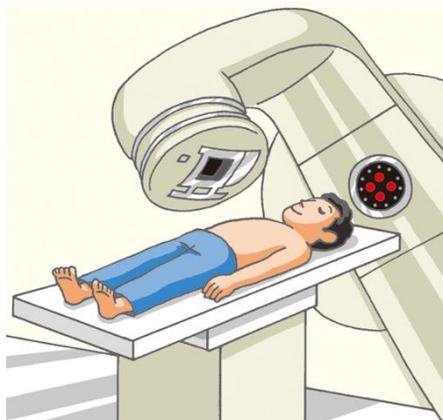
手術療法



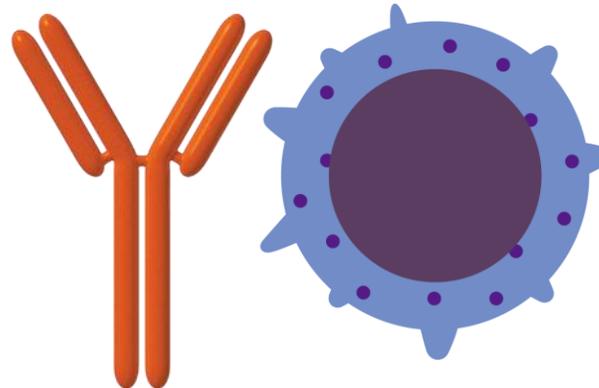
化学療法（抗がん剤）



放射線療法



免疫療法



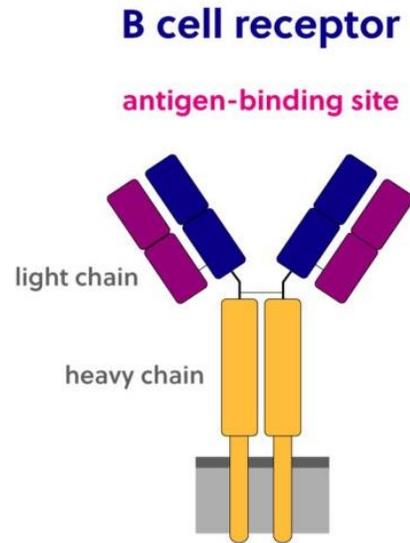
様々な抗体薬の登場

細胞療法も登場  
CAR-T細胞療法はこれ

# CAR-T細胞療法とは：BとTの合体

Chimeric Antigen Receptor T cell **キメラ抗原受容体T細胞** (Bリンパ球とTリンパ球の合体)

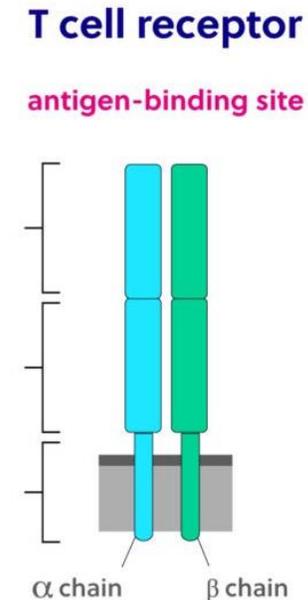
液性免疫 (主に**B細胞**が担う免疫)



**抗原に直接結合可能**

殺細胞効果は抗体単体にはない

細胞性免疫 (主に**T細胞**が担う免疫)



抗原に結合するためには制約がある

**標的細胞を直接排除することができる**

# CAR-T細胞療法とは

---

B細胞が作り出す抗体は、がん細胞を探し当てる力を持っています。  
T細胞は、がん細胞を直接傷害する力をもっています。  
**CAR-T細胞療法とは、B細胞とT細胞を合体**させた免疫細胞療法です。

細胞性免疫の主な担い手のT細胞を体外に取り出し、  
遺伝子操作技術で改良し

**がん細胞を探し出すアンテナ**（キメラ抗原レセプター：CAR、抗体の  
ようにがん細胞を探し当てる力あり）を細胞表面に作り出します。  
そのようなCAR-T細胞を増やして体内に戻すと、がん細胞を目がけ  
て特攻するわけです。

# 難治性急性リンパ性白血病へのCAR-T細胞療法



May 10

Mark Your Calendar

## Celebrating 10 Years of CAR T-Cell Therapy

On May 10, 2022 Emily Whitehead will celebrate 10 years cancer free since becoming the first pediatric patient to receive CAR T-cell therapy!

難治性の急性リンパ性白血病のエミリーさんのCAR-T細胞療法による治療成功は、CAR-T細胞療法が広がっていくきっかけの一つとなりました。



### Celebrating 10 Years Cancer Free

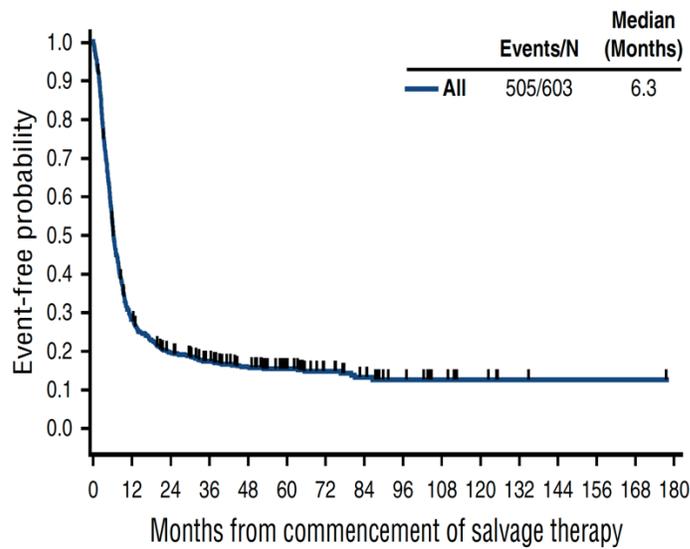
Today, Emily is 10 years cancer free! With this important milestone reached, we can now also celebrate that Emily is CURED. Ten years ago, our family received a true miracle...



# リンパ腫へのCAR-T細胞療法：最初は再発難治例へ

びまん性大細胞B細胞リンパ腫

再発すると非常に  
 厳しい病気です



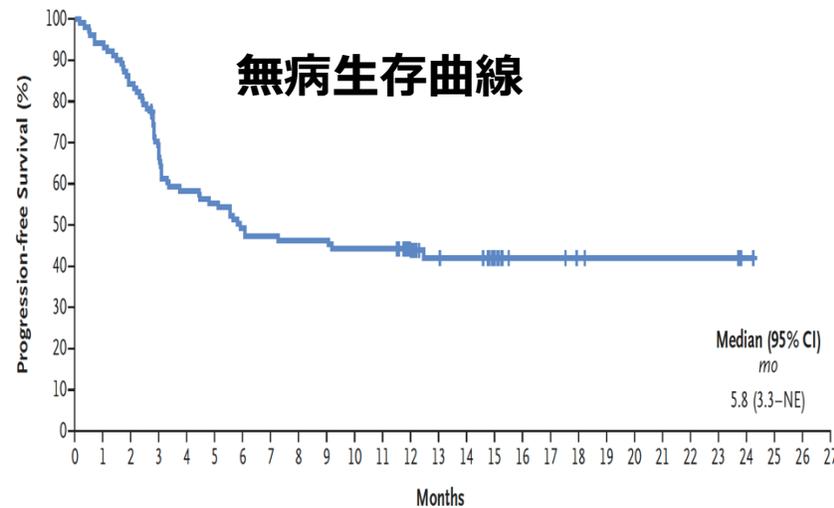
**SCHOLAR-1試験  
 (Blood 2017)**

CAR-Tは、最初は、この再発難治例に対して、導入されました

イエスカルタ

ブレヤンジ

B Progression-free Survival

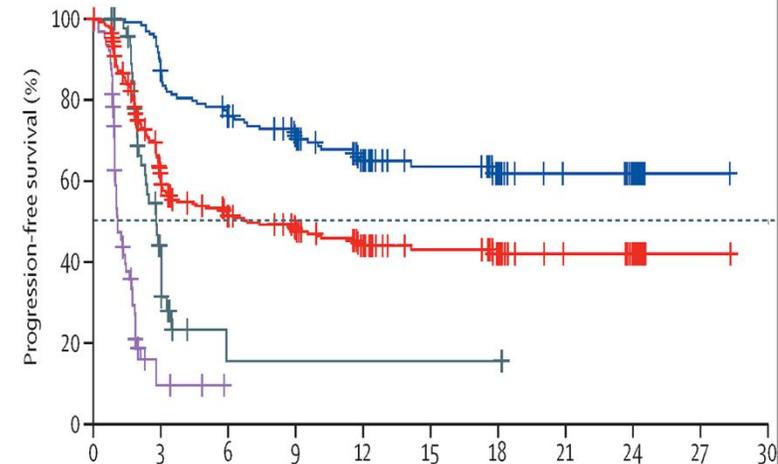


無病生存曲線

**ZUMA-1 試験  
 (NEJM 2017)**

B Progression-free survival

- Complete response (median NR, 95% CI NR-NR)
- Total (median 6.8 months, 95% CI 3.3-14.1)
- Partial response (median 2.8 months, 95% CI 2.1-3.0)
- Stable disease and progressive disease (median 1.1 months 95% CI 1.0-1.6)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Number at risk	136	116	98	85	63	45	31	23	14	1	0
Complete response	136	116	98	85	63	45	31	23	14	1	0
Partial response	50	14	2	2	2	2	2	0	..	..	..
Stable disease and progressive disease	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
Total	256	133	100	87	65	47	33	23	14	1	0

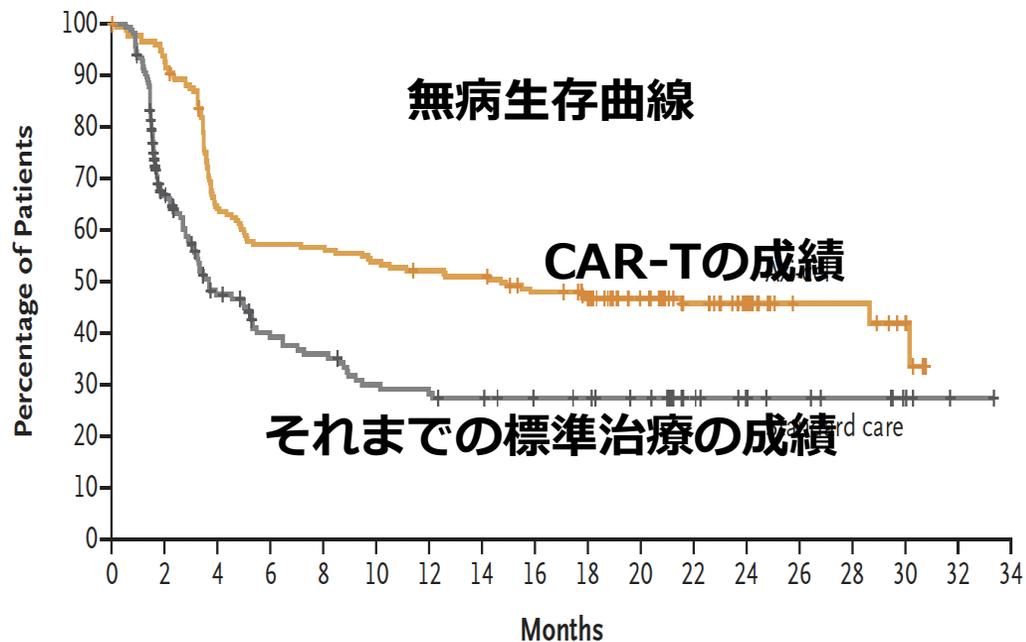
**TRANSCEND-NHL001 試験  
 (LANCET 2020)**

# リンパ腫へのCAR-T細胞療法：次は初回再発例へ

CAR-Tは、初回再発DLBCL例に対して、自家移植による標準治療よりも良好な成績

## イエスカルタ

B Progression-free Survival



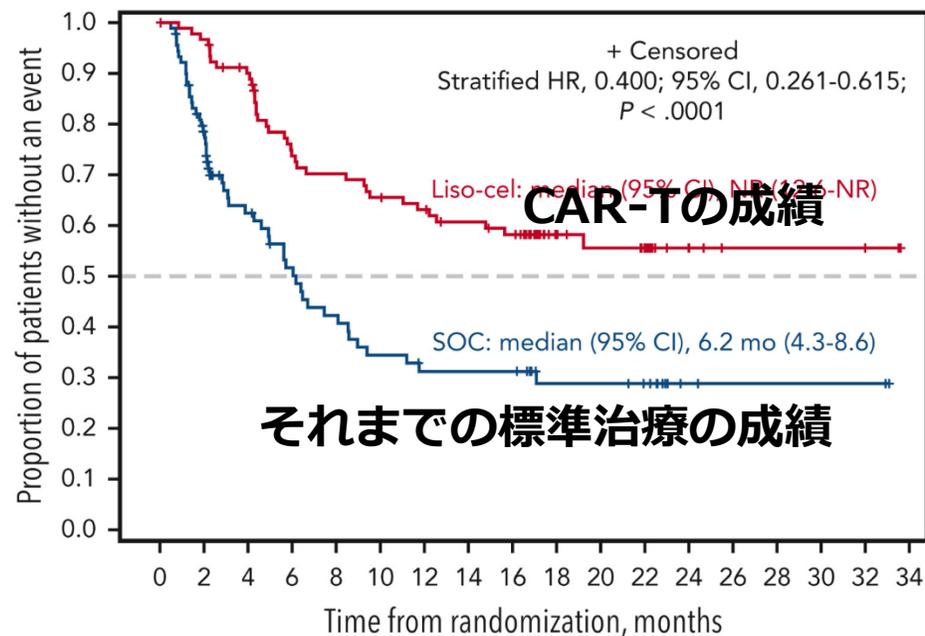
No. at Risk

Axi-cel	180	166	112	100	99	94	90	88	80	73	56	43	28	12	12	6		
Standard care	179	94	61	47	43	35	33	31	28	27	24	15	11	9	7	4	1	0

ZUMA-7 試験  
(NEJM 2022)

## ブレヤンジ

B



No. at risk

SOC	92	66	42	33	27	22	19	19	19	12	12	10	3	2	2	2	2	0
Liso-cel	92	88	79	63	60	56	53	49	46	25	21	18	6	3	3	3	3	0

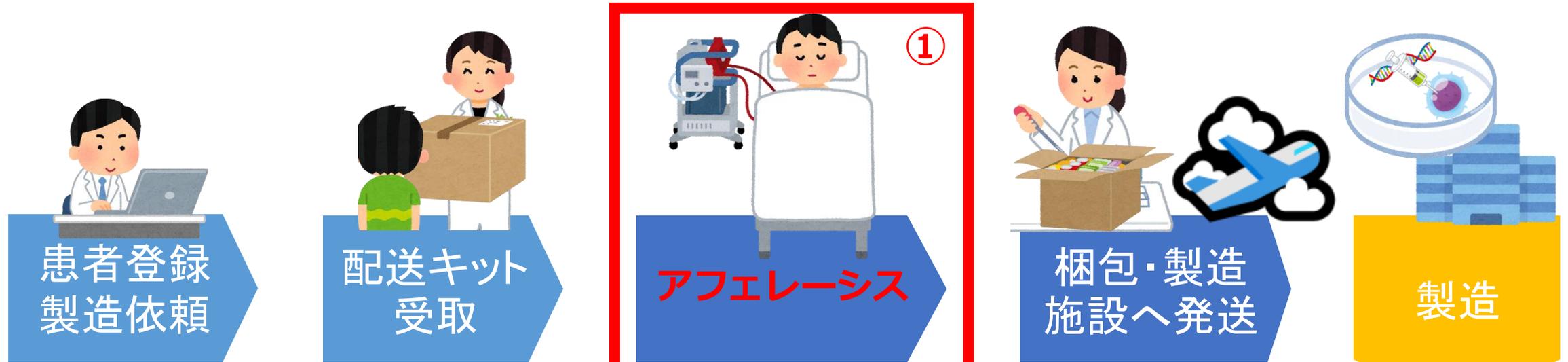
TRANSFORM 試験  
(Blood 2023)

# 日本で現在認められているCAR-T細胞療法

製品名	一般名	製造販売元	適応	標的抗原
キムリア	Tisagenlecleucel	Novartis	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	CD19
ブレヤンジ	Lisocabtagene maraleucel	Bristol Myers Squibb	悪性リンパ腫	CD19
イエスカルタ	Axicabtagene ciloleucel	第一三共	悪性リンパ腫	CD19
アベクマ	Idecabtagene vicleucel	Bristol Myers Squibb	多発性骨髄腫	BCMA
カービクティ	Ciltacabtagene autoleucel	Janssen	多発性骨髄腫	BCMA

浜の町病院では 上記の3剤を採用しています  
(2024年12月現在)

# CAR-T細胞療法の流れ



CAR-Tの一連の流れにおいて  
患者さんは最低2回の入院が必要です。

- ① 1回目はアフエレーシスといって、リンパ球採取のための入院。
- ② 2回目がCAR-T投与のための入院です。

①②の間に、つなぎの治療で入院することもあります（ブリッジング）



# CAR-T投与後に生じうる特異な合併症

---

## 1. サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome : CRS)

- ・ CAR-T投与後、数日～2週間の間に発症し得る
- ・ 活性化したT細胞がサイトカインを過剰に放出することによって生じる一連の症候群
- ・ 病態としては敗血症性ショック/SIRSに近い (サイトカイン放出の原因が 感染かCAR-Tかの違い)
- ・ 治療はアクテムラを用いるが、ICU管理が必要になることもあります

## 2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

(Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome : ICANS)

- ・ CAR-T投与後、数日から数週間で生じ得る (CRSより若干タイミングは遅い)
- ・ 詳細不明ではあるが、CRSで産生されたサイトカインや、リンパ球・単球などが、脳を刺激することが原因
- ・ ふるえや字が書けない、うまく喋れない、傾眠、せん妄、認知機能低下など。痙攣や昏睡をきたすことも
- ・ 治療はステロイドを使うことが多い

# CAR-T細胞療法：参考資料

---



一般社団法人

日本造血・免疫細胞療法学会

Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

学会HPのCAR-T細胞療法の欄に 医療費も含め詳細にまとめられています

[https://www.jstct.or.jp/modules/cart\\_t/index.php?content\\_id=1](https://www.jstct.or.jp/modules/cart_t/index.php?content_id=1)

# CAR-T細胞療法：まとめ

---

21世紀に入り、がん治療の中で、免疫療法が非常に発展してきています。その中で、**液性免疫的**な特性も持つ（がん細胞に突進する）**細胞性免疫療法**の**CAR-T細胞療法**が臨床応用されてきました。

再発、難治の急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に保険適応があり、浜の町病院でも、ブレヤンジ（悪性リンパ腫）・イエスカルタ（悪性リンパ腫）・アベクマ（多発性骨髄腫）を導入しています。

有害事象で特徴的なものに、以下の2つがあります。

- サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome : **CRS**)
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (Immune effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome : **ICANS**)

その他に、血球減少や感染症など、さまざまな合併症も起こりえます。

その適応は厳しく取り決めがあります。主治医の先生とよく相談してください。