

TOPICS



悪性リンパ腫に対するCAR-T療法

Recent advance of CAR-T therapy for malignant lymphoma

加藤 光次

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科講師

はじめに

CD19は、主にB細胞に発現する膜貫通型蛋白質で、正常B細胞に加え、多発性骨髄腫を除くB細胞性非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin lymphoma; NHL)・急性リンパ芽球性白血病(acute lymphoblastic leukemia; ALL)・慢性リンパ性白血病などの多くのB細胞性腫瘍でその発現を認める。一方、造血幹細胞や造血器以外の臓器での発現がないことより、良い治療標的と考えられている。

このCD19を標的とした、新しい養子免疫療法のアプローチとして、遺伝子改変T細胞である抗CD19キメラ抗原受容体発現T細胞(chimeric antigen receptor-T-cell; CAR-T)の開発が近年大きく進み、臨床現場におけるその期待はきわめて高い。CD19-CAR-Tは、CD19を特異的に認識するモノクローナル抗体の変領域の一本鎖抗体(single chain variable fragment; scFv)とCD3ζの細胞内シグナル伝達ドメインを連結させたCAR遺伝子を、患者末梢血から採取したT細胞に、主にウイルスベクター(レンチウイルスやレトロウイルス)によって導入する。CD19を発現する腫瘍細胞をCAR-Tが特異的に認識することでT細胞が活性化し、腫瘍細胞を直接傷害する。現在は、CD3ζの上流に、共シグナル刺激分子のCD28や4-1BBを加えた第2・3世代CAR-T、さらにサイトカイン分子によりT細胞の活性化シグナルを増強しうるように設計された第4世代CAR-Tの開発が進んでいる。なかでも、共シグナル刺激分子のCD28ないし4-1BBを加えた第2世代CAR-Tが臨床開発の主流である¹⁾²⁾。

本稿では、近年開発著しいCD19-CAR-Tの悪性リンパ腫に対する最近の動向を概説する。

再発・難治性DLBCLに対するCAR-T療法

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)は、NHLの約30%を占める最大病型である。初回免疫化学療法により約半数の患者で治癒が得られるものの、一旦再発すると、その予後は厳しい。再発・難治性DLBCL 636例を対象とした後方視的解析(SCHOLAR-1試験)では、①初回治療4サイクルまでで反応が得られない場合、②再発に対する救済化学療法2サイクルで反応が得られない場合、③自家移植後12ヵ月以内の再発を再発・難治性DLBCLと定義し、その後の治療成績は、客観的奏効割合(ORR)26%、完全奏効(CR)割合7%、全生存期間(OS)中

央値6.3ヵ月ときわめて予後不良であった(図1A)³⁾。このような再発・難治性DLBCLの状況を打開しうるCD19-CAR-T療法に対する期待は高い。

1. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)

Axicabtagene ciloleucel(axi-cel)は、CD28を共シグナル刺激分子とする第2世代CAR-Tで、米国国立がん研究所を中心に開発され、現在はKite Pharma/Gilead Sciences社が臨床開発を担っている。2017年10月、米国食品医薬品局(FDA)は、再発・難治性DLBCL、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(primary mediastinal large B-cell lymphoma; PMBCL)、高悪性度B細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫に起因するDLBCL(transformed follicular lymphoma; t-FL)に対してaxi-celを承認した。2017年12月の『The New England Journal of Medicine(NEJM)』誌に、再発・難治性高悪性度NHLに対するaxi-celの臨床試験(ZUMA-1試験)の第I相および多施設共同第II相の結果があわせて報告された⁴⁾。

第II相臨床試験では、再発・難治性DLBCL(コホート1: 81例)、再発・難治性PMBCLおよびt-FL(コホート2: 30例)の計111例が登録された。Axi-celでの治療が行われた101例の年齢中央値は58歳(範囲: 23~76歳)、77%は2レジメン以上の治療抵抗性、21%は自家移植後再発、69%は3レジメン以上の治療歴あり、26%は初回治療に抵抗性の既往ありと、きわめて予後不良な対象集団であった。登録された111例中、110例(99%)でaxi-cel作製に成功、101例(91%)で輸注を行うことができた。アフエレーシスからaxi-celの施設搬入までの期間中央値は17日と速やかであった。リンパ球除去療法はフルダラビン(Flu)30mg/m²+シクロホスファミド(CY)500mg/m²の3日間投与で、第I相臨床試験(再発・難治性NHL 7例)の結果に基づき、2×10⁶/kgのaxi-celが輸注された。第II相臨床試験でaxi-celが輸注された101例のORRは82%、CR割合も54%と、きわめて高い治療効果を示した。

サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome; CRS)や神経毒性は、CAR-T療法の特徴的な合併症であり、十分な管理を要求される。第II相臨床試験でのaxi-cel投与に関連する副作用は、発熱(85%)や好中球減少(84%)などであった。101例中94例(93%)にCRSを認めたが、grade(G)3以上は13%であり、そのうち循環作動薬が必要となった患者は17%であった。CRS発現までの期間中央値は2日(範囲: 1~12日)で、回復までの期間中央値は8日であった。2例