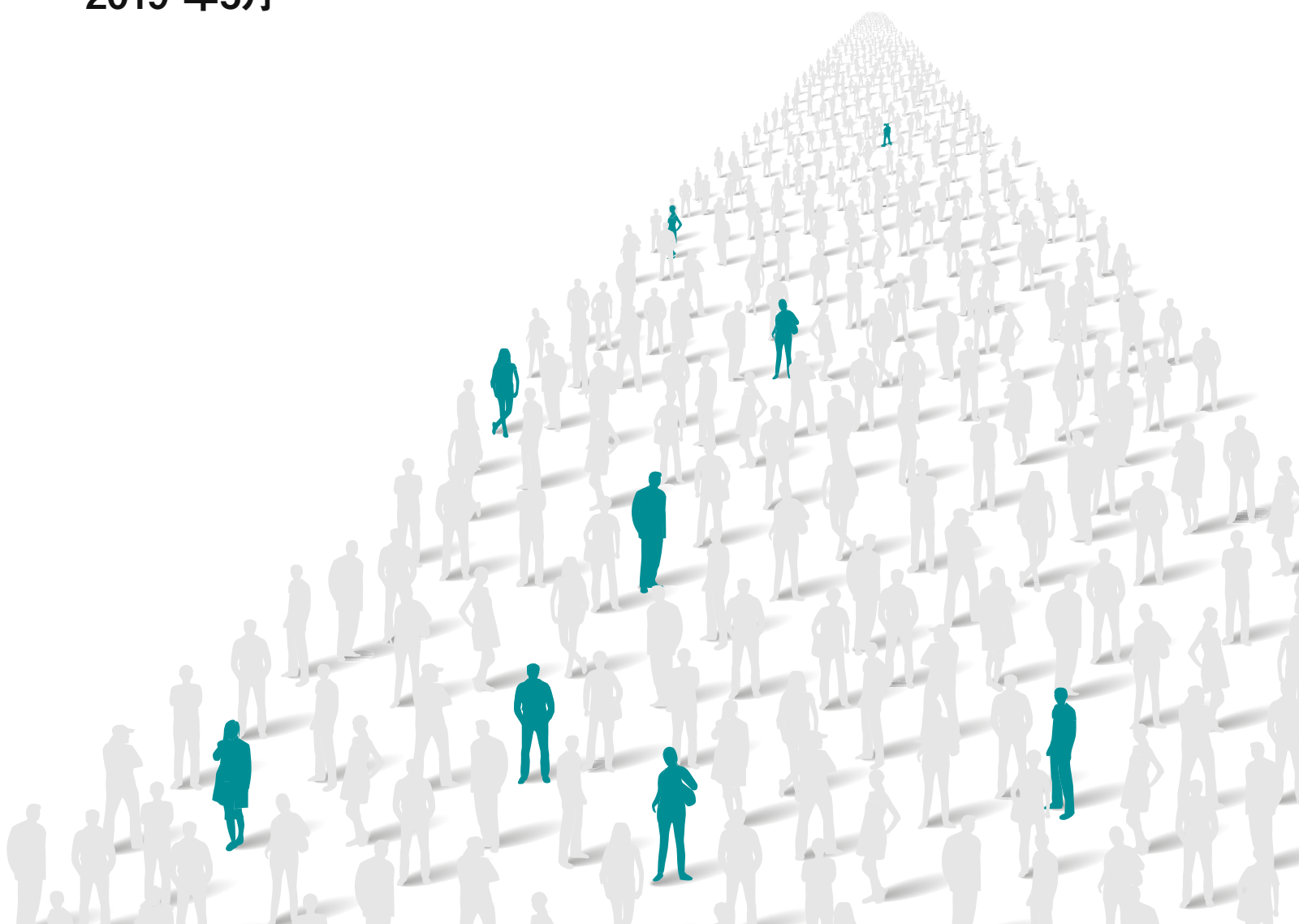


CAR-T: 恩恵を受けられるのは、少数しかいないのか

執筆者: Gemma McConnell & Alessandra Franceschetti
Ipsos Oncology Centre of Expertise

2019 年5月





Car-T: 恩恵を受けられるのは、少数しかいないのか

執筆者: Gemma McConnell & Alessandra Franceschetti
Ipsos Oncology Centre of Expertise



免疫療法の登場はがん治療を変えました。注目すべきは、PD-1/PD-L1を標的とする免疫チェックポイント阻害薬が、様々ながん種で長期の有効性を示したことです¹⁻⁶。免疫チェックポイント阻害薬の成功は、がん治療に対する他のタイプの免疫療法の期待も増加させることになりました。免疫チェックポイント阻害薬とは、異なる免疫経路と代替となる標的タンパク質を利用して、患者自身の免疫応答を誘発することでがん細胞を破壊するものです。

キメラ抗原受容体発現T細胞療法（以下CAR-T療法）は免疫療法の一種で、患者自身のT細胞を抽出し遺伝子改変を行うことで、キメラ抗原受容体を発現させます。これは特定のがん抗原を標的としています。がん抗原には大きく2つの分類があり、がん細胞のみで発見される腫瘍特異抗原（TSA）と通常の細胞にも見られることがある腫瘍関連抗原（TAA）⁷です。遺伝子改変されたキメラ抗原受容体発現T細胞は、生体外（ex vivo）で増幅培養され、その後患者体内へ戻されます。そこで標的となるがん抗原を発現するがん細胞に対して免疫反応を起こします

CAR-T療法は、造血器腫瘍に対する有望な患者予後が示されました。**CD19、CD20、CD30**⁸といった多様なTAAを標的としていますが、中でも業界から最も注目を集めているのはCD19です。2019年5月1日時点で、業界出資による実施中の第2相/第3相臨床試験が、66本登録されていました⁹。これらは様々ながんの種類におけるCAR-T療法を評価するもので、業界の意欲と高い関心が、がんを治療する新しい免疫アプローチに向けられています。

2018年8月に英断がなされました。欧州委員会は欧州で初のCAR-T療法を承認しました。それはノバルティスのキムリア（tisagenlecleucel）とギリアドのイエスカルタ（axicabtagene ciloleucel）で、ともにCD19を標的としています（2019年5月現在でも、この2剤のみ）。抗腫瘍薬の承認における典型例と同様に、欧州はCAR-T療法において米国に遅れをとりました。FDAは欧州委員会よりも約1年前にキムリアを承認しました。

JULIET試験とELIANA試験の奏効率データ^{10,11}に基づき、欧州は急性リンパ性白血病（ALL）と、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に対して承認しましたが、対象となる患者タイプはかなり限定されています。ALLの承認は、具体的にはB細胞性急性リンパ性白血病の25歳以下の小児、若年層患者が適応で、難治性、移植後再発、あるいは二次治療以降が対象となります。DLBCLの承認は具体的には、再発、または二次治療以上の全身療法の治療歴を有する難治性の成人が適応となります。

第2相ZUMA-1試験の奏効率データに基づき欧州が承認した**イエスカルタ**は、再発または難治性成人DLBCLと、成人原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）に対するものであり、いずれも2ライン以上の全身療法の治療歴を有する患者が対象となっています¹²。

これまでにはなかった長期的奏効を、再発または難治性B細胞性造血器腫瘍の患者に対してCAR-T療法は示しました。しかしながら、この薬剤クラスに特有の注目すべき障壁が存在しており、普及の妨げになる可能性が考えられます。それには費用、CAR-T細胞産生を実臨床に取り入れるための物流、CAR-T細胞を産生するまでの間の疾患コントロール、そして治療効果が期待できそうな患者の特定といった懸念が含まれます。また医師にとっては、安全性もCAR-T療法実施における重要な懸念としてあげられています。サイトカイン放出症候群（CRS）－急速な免疫活性化によって起こる重度の全身性炎症反応症候群－は重大で、生死に関わるCAR-T療法の毒性となる可能性があります¹³。

CAR-T療法が直面する課題を鑑みたときに、再発・難治性B細胞性造血器腫瘍の患者に対する治療変革の可能性は果たして実現されるのでしょうか。

調査結果

CAR-T療法の使用状況を調べるため、Ipsosのチームは同社のデータソースであるグローバル・オンコロジー・モニター（Global Oncology Monitor）を使用しました。これは、本調査の期間中に薬物療法を実施する患者に関する報告を医師に依頼したもので、全がん種（固形がん及び血液悪性腫瘍）の診療録を収集しています。今回はCAR-T療法に関する洞察を得るために、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者の記録に焦点を置きました¹⁴。

興味深いことに、2019年1月1日から2月28日に記録が得られた**DLBCL患者139名**のうち、対象医師によりCAR-T療法の適応があると判断された患者は14名（10%）のみでした。CAR-T療法の適応があると判断された14名のうち、対象医師により患者の診療記録の登録時点では、CAR-T療法を受けていた患者は2名のみでした。治療に適応があると判断された残り12名のうち、7名ではCAR-T療法が承認されておらず、5名はCAR-T療法が承認されていたにもかかわらず、治療を受けられませんでした。CAR-T療法が承認されたが治療を受けられなかったDLBCL患者5名について、参加医師は、その理由を状態の悪化、患者の拒否、および物流面の問題であったと回答しています。

CAR-T療法の適応がないと判断された**DLBCL患者125名**のうち、大多数（68%）がキムリア及びイエスカルタがいずれも適応とならない一次治療中の患者でした。実際に、対象医師が担当するDLBCL患者を、CAR-T療法に適応がないと判断した理由に注目したところ、これらの患者の58%で「当該患者は治療の適応とならない」こと、24%で「臨床的に不適合」であることが理由としてあがりました。一方で、担当するDLBCL患者が、この種の治療に不適合と判断した理由として、有効性が限定的／実証されていない、安全性の懸念、入手しにくさ、従来療法を優先など、上記以外の重要な理由も挙げられました。

今回の患者サンプルにおけるCAR-T適応患者およびCAR-T受療患者の低割合に加えて、139例のDLBCLの患者のうち、患者から具体的にCAR-T療法について質問がされたのは、わずか4%でした。このことは、新しい治療薬としての、この新しい薬剤クラスに対する患者の認知が限られていることが示唆されます。

結論

CAR-T療法はB細胞性造血器腫瘍の治療に革新をもたらす見込みがある一方で、Ipsosのデータは、普及の妨げになり得るいくつかの因子が存在することを示しています。適応患者がいらないことは重要な問題の1つです。本調査における患者サンプルは小さいですが、今回の初期の徴候は、適応があるすべての患者がこの治療を受けるわけではない可能性からさらに問題を深めていく可能性が示唆されます。CAR-T療法を受ける患者が少ないことは、今後医師がこの新しい治療法に対する慣れへの妨げとなる可能性があります。実際、CAR-T療法に関する知識を深め、慣れていくことは、医師にとって安全性や有効性に関する懸念を克服するために極めて重要となります。それは医師が患者の治療効果を直接観察することに加えて、この薬剤クラスに関連した毒性の徴候を認識し、管理する上でより自信を持つようになるためです。

バルティスとギリアドは、欧州市場に新規免疫療法薬の成功をもたらしました。しかしながら、メディアからのポジティブな注目と、免疫療法、特にCAR-T薬剤クラスを取り巻く高い関心にもかかわらず、本記事で示唆されることは、CAR-T療法の恩恵を受ける患者人口は限られており、キムリアとイエスカルタの早期発売段階におけるインパクトは限定的だということです。CAR-T療法に適した患者を特定することは、普及していく上での主要な障壁であると考えられますが、製薬会社は、普及を最大化するために治療の物流体制、安全性の懸念、および有効性の信頼をめぐる問題に取り組む必要があります。

継続的かつ急速に進展し続ける治療環境に支配されるオンコロジー時代に、CAR-T療法は市場において強力な足がかりを得られるでしょうか？CAR-T療法の普及が遅いために、CAR-T療法は、さらに新しい治療法に取って代わられてしまうのでしょうか？現在市場に出回っている2種類のCAR-T療法と、それよりも多いCAR-T療法パイプラインから、医師はどのように選択すれば良いのでしょうか？

これらはIpsosのチームが、答えを追い求めている疑問のいくつかに過ぎず、答えを探し出すために、リアルワールドエビデンスと患者、医師、KOLの認知を組み合わせた新たな調査を進めています。

参考文献:

1. Ascierto PA et al. Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):187-194
2. Hodi FS et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-1492
3. Reck M et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833
4. Motzer R et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277-1290
5. Amraee A et al. Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. *Clin Transl Oncol.* 2019 Feb 9. doi: 10.1007/s12094-018-02032-4
6. Socinski MA et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288-2301.
7. Durgeau A et al. Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018 Jan 22;9:14. doi: 10.3389/fimmu.2018.00014. eCollection 2018.
8. Zhao Z et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018 Jul;8(4):539-551.
9. Clinicaltrial.gov, accessed May 1, 2019. Search criteria: [Condition: chimeric antigen receptor; Other terms: leukemia OR lymphoma OR myeloma OR cancer OR leukaemia OR hematological OR haematological OR malignancy OR malignancies; Trial status: Recruiting, enrolling by invitation, active not recruiting; Phase: 2 and 3; Industry-sponsored]
10. Schuster SJ et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):45-56.
11. Maude SL et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):439-448.
12. Locke FL et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):31-42
13. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Feb 28;15:323-335.
14. Ipsos Oncology Therapy Monitor (67 sampled Oncologists/Hematologists reporting on 139 DLBCL patients across the EU5 between January and February 2019). EU5 comprises of UK, France, Germany, Italy and Spain; physicians' sample split across these regions, with each one reporting a similar number of DLBCL patients.

*調査について

薬物治療のパターンは、グローバル・オンコロジー・モニター（Global Oncology Monitor）からEU5のデータを用いて調べています。このオンコロジーモニターは商標登録のされたシンジケート患者記録のデータベースです。具体的には、調査期間中に医師が診察し薬物治療を行った患者です。日時とサンプルサイズは下記（参考文献14）をご参照ください。調査はオンラインで実施されました。引用されているすべての結果はピアソンのカイニ乗検定を用いた有意性でテストされました（有意水準0.05）。Data are © Ipsos, all rights reserved.



About Ipsos

Ipsos' Healthcare Service Line uses data fluency, advanced analytics and human understanding to deliver actionable truths, perspectives and guidance on the healthcare industry. Operating in over 50 countries, our 1000+ experts partner with pharma, biotech and medical technology clients to deliver our shared vision: inspiring better healthcare.

