

2019年11月度がんサボード教育講演トピックス

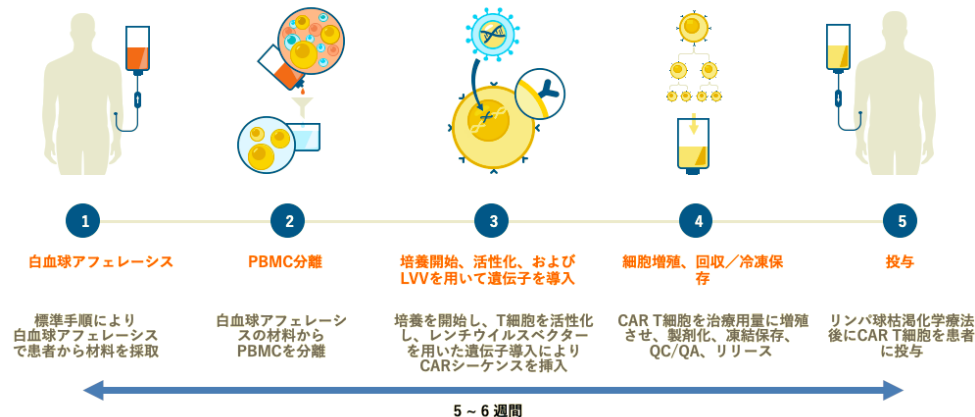
教育講演 血液・腫瘍内科学 豊崎 誠子 先生

Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

再発・難治性 DLBCL 成人患者への CAR-T 細胞療法 Tisagenlecleucel : 第 II 相 JULIET 試験

背景

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法のチサゲンレクルユーセル (tisagenlecleucel) は、患者自身の血液から採取した T 細胞を、主に B 細胞に発現する CD19 を認識して B 細胞由来のがん細胞を攻撃するように遺伝子を導入した免疫細胞療法である。各々の患者に合わせて製造するため、高度な個別化医療を実現している反面、治療費が高くなることが懸念されている。



投与に当たって、無菌室は不要である。現在多くの癌腫において標的抗原を変え開発が進められている。

一次治療と二次治療に抵抗性を示すびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、また

は幹細胞移植後に再発したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の患者の予後は不良である。チサゲンレクルユーセルは CD19 発現 B 細胞を標的として除去し、単一施設での第 2a 相試験では B 細胞リンパ腫に対して有効性を示した。

方法

再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者で、自家造血幹細胞移植不適応例または自家造血幹細胞移植後に病勢が進行した例を対象に、中央で製造されたチサゲンレクルユーセルの国際第 2 相ピボタル試験を行った。主要評価項目は最良全奏効率（完全奏効または部分奏効が得られた患者の割合）であった。

結果

93 例が対象となった。注入からデータカットオフまでの期間の中央値は 14 ヶ月（範囲 0.1~26）であった。最良全奏効率は 52% (95%信頼区間 41~62) であり、内訳は 40%が完全奏効、12%が部分奏効であった。奏効率は予後サブグループ全体で一貫していた。初回奏効後 12 ヶ月の時点での無再発生存率は 65%（完全奏効が得られた患者の 79%）と推定された。とくに注目していたグレード 3 または 4 の有害事象で頻度が高かったのはサイトカイン放出症候群 (22%)、神経学的イベント (12%)、28 日を超えて持続する血球減少症 (32%)、感染症 (20%)、発熱性好中球減少症 (14%) などであった。3 例が注入後 30 日以内に病勢進行により死亡した。チサゲンレクルユーセル、サイトカイン放出症候群、脳浮腫に起因する死亡はなかった。奏効群では腫瘍における CD19 や免疫チェックポイント関連蛋白の発現量に差は認められなかった。

結論

成人の再発または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する CAR-T 細胞療法の国際試験ではチサゲンレクルユーセルの使用により高い持続的奏効率が得られた。

2019年11月度がんサボード特別講演トピックス

特別講演 血液・腫瘍内科学 原 隆二郎 先生

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

(Diffuse large B cell lymphoma = DLBCL) の治療について

悪性リンパ腫の30~40%がDLBCLで、国内で最多のリンパ腫である。月の単位で進行する中悪性度リンパ腫で、5年生存率60%程度ある。B細胞の分化段階に応じて2種に分類されABC型の予後が悪い。分子標的薬の反応性が異なる特徴がある。

①DLBCLの標準療法について

初期治療はR-CHOP療法である。分子標的薬である抗CD20抗体リツキシマブと、4種の抗がん剤 C：シクロホスファミド、H：ドキソルビシン（ヒドロキシダウノルビシン）、O：ビンクリスチン（オンコビン）、P：プレドニンを投与する。

様々な治療法が比較されてきたが、現時点ではR-CHOPに勝る治療法はない。再発・難治DLBCLに対する救済化学療法では、R-CHOPで使った薬剤に加え、シタラビン、白金製剤、ゲムシタビン、エトポシドなどを加えたレジメンが存在するが、それらに優劣はない。

②造血幹細胞移植について

造血幹細胞移植とは、骨髄がなくなるくらい大量の抗がん剤＋放射線によって、通常の抗がん剤では倒せない病気を倒し、ドナーのリンパ球による免疫反応で病気を倒す一方、ドナーリンパ球が患者を攻撃する合併症がある。

再発DLBCL症例に救済化学療法を行い奏功した症例に、①自家移植、もしくは

②そのまま化学療法を継続した結果、有意①の無病生存率および全生存率の改善を認めた。

再発・難治性DLBCLの治療法は①救済化学療法→②大量抗がん剤治療→③自家末梢血幹細胞移植である。救済化学療法が奏功しなかったDLBCLの予後は1年生存率が自家移植群では41.6%、非自家移植群では16.3%であった。

大量化学療法後に再発したDLBCLの予後は大量化学療法から増悪までの期間の中央値は7.1ヶ月であり、3rd lineの救済療法の奏功割合は44%であった。

③新規抗体療法について

1. ADCC活性を増強した抗CD20抗体：オビヌツズマブ

抗CD20抗体の作用機序は抗体依存性細胞障害活性（ADCC活性）、補体依存性細胞障害活性（CDC活性）、直接的な細胞障害が挙げられる。

ADCC活性を高めるには①腫瘍のCD20の発現を高める、②ADCC活性を強めた抗体を使う（オビヌツズマブ）、③免疫細胞の数、機能を高めることが挙げられる。

DLBCL患者をリツキシマブ＋CHOP療法で治療した時の末梢血NK細胞数と治療予後は、High NK cell群で有意に無病生存率、全生存率の改善が見られた。初発DLBCL患者を①リツキシマブ＋CHOP療法、②オビヌツズマブ＋CHOP療法で治療したところ、無病再発率および全生存率は非劣勢を示した。

2. 免疫チェックポイント阻害薬

血液腫瘍の中で、nivolumabの保険適応となるのは、悪性リンパ腫の5%を占めるホジキンリンパ腫のみである。

さいごに

DLBCLの標準療法はR-CHOP療法だが、3~4割の症例は再発する。

再発例に大量抗がん剤治療、移植治療が行われるが予後は不良である。

免疫チェックポイント阻害薬の効果は明らかではない。

再発・難治性DLBCLに対する新規治療薬が待たれる。