# 1回3000万円のがん治療

-遺伝子診断とCAR-T療法について知っておくべきこと-

芦屋駅前小野内科クリニック 小野祐一郎

## 講義の目的

- ▶ がん診療における「個別化医療」とは何かを理解する.
- ▶ 日本のがん診療における最近のトピックスである
  - ✓ 新しく保険適応となった遺伝子組換え技術を応用した 細胞療法「CAR-T療法」
  - ✓ がんの遺伝子診断

について、どういう時に行うか、限界は何か、患者さんにとって のメリットなどについて理解する.

## 自己紹介



氏名:小野 祐一郎



昭和57年生まれ



平成19年 京都府立 医科大学卒業



平成22年~31年 神戸市立 医療センター中央市民病 院 血液内科で勤務



平成31年5月 芦屋市大原町に 芦屋駅前小野内科クリニックを 開業







#### 標榜科目

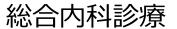
内科・血液内科・リウマチ科・緩和ケア内科

#### 診療時間

診療時間	月	火	水	木	金	±	П
8:45-12:00	0		0	0	0	0	*
15:00-19:00	0		0		0	0	

# 診療内容







貧血外来



予防接種



健康診断

# 講義の内容

1. 治療1回3000万円の超高額ながん治療 「CAR-T療法」

2. 近年のがん診療のテーマ「個別化医療」についての概要

3. がんの遺伝子診断の実際と意義

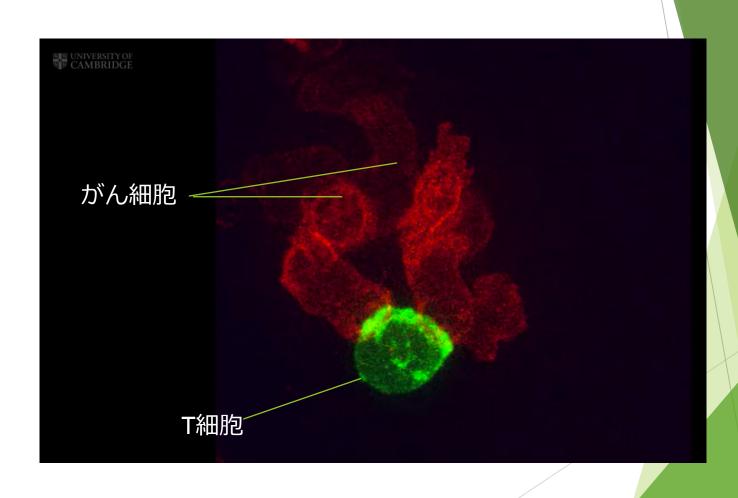
# 治療1回3000万円の超高額な がん治療「CAR-T療法」

## T細胞とは?

▶ 正常な細胞の遺伝子に傷が付き、がん細胞 に変化

▶ T細胞・NK細胞:がん細胞を「敵」と認識 し、破壊する

# T細胞ががん細胞を破壊



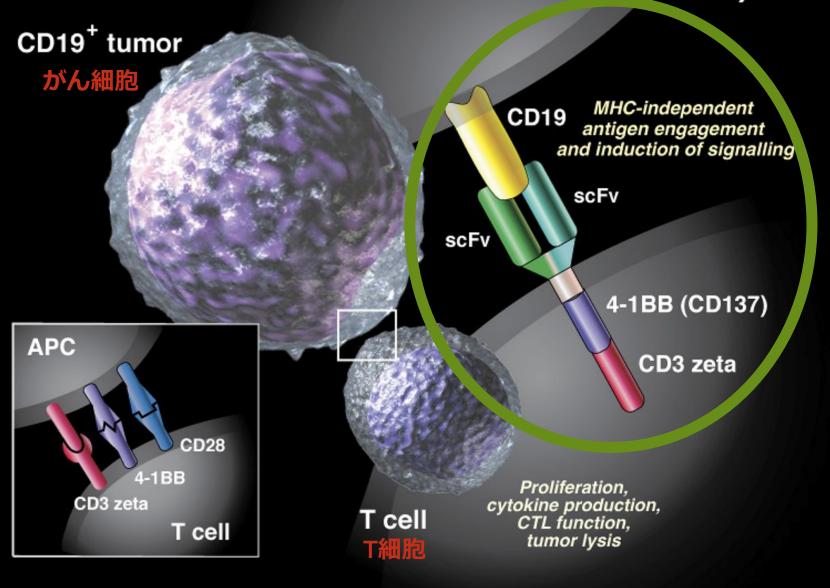
## CARとは?

# <u>C</u>himeric <u>A</u>ntigen <u>R</u>eceptor キメラ抗原受容体

Tリンパ球を活性化させる分子と、がんに特異的な標的分子(抗原)を認識する抗体を結合して、人工的に作った受容体。

CAR-T細胞とは、重要な免疫細胞であるT細胞(リンパ節や血液中にいる)にCARを遺伝子工学的に組み込んで人工的作り出した細胞。

## CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)



# なぜCAR-T療法の効果があるの?

# CAR-T療法の原理は免疫療法

正常な細胞の遺伝子に傷が入り、がん細胞に変化したとき、免疫ががん細胞を発見し、がんが大きくなる前にがん細胞を破壊してくれるため、がんになるのが抑えられている。つまり、人間の免疫は、がんを破壊する能力を本来持っている。

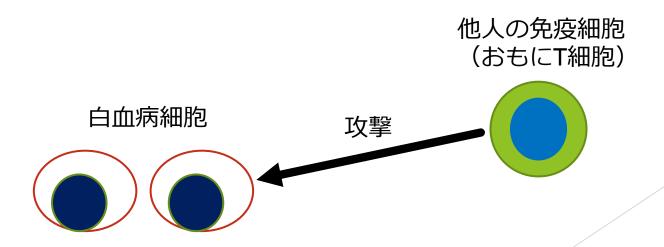
- ▶ 免疫を利用したがんの治療の例
  - 1. 同種造血幹細胞移植(骨髄移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植) 他人の免疫細胞を移植することで、がんを攻撃して治療する。

対象:主に血液がん(白血病、リンパ腫、MDSなど)

2. チェックポイント阻害薬(**オプジーボ**®、キイトルーダ®など) がんが自分が破壊されないように免疫を抑制しているのを逆に抑えることで、 免疫を活性化し、がんを攻撃する。

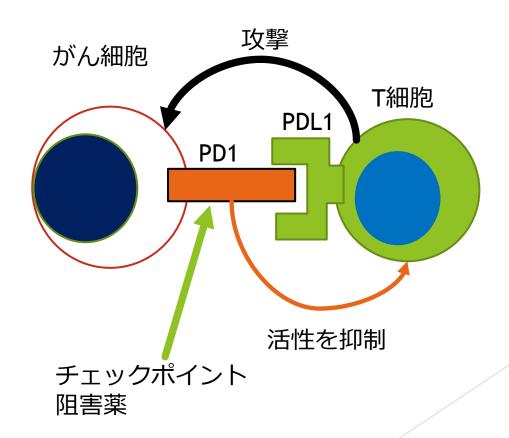
# 同種造血幹細胞移植

- いわゆる「骨髄移植・臍帯血移植」だが、他人の免疫細胞を患者さんに導入することで、通常の抗がん剤では治癒しないがんを治癒させることが出来る免疫療法の走りと捉えることが出来る。
- ▶ 副作用は強いが、難治性のがんでも治癒がありうる。



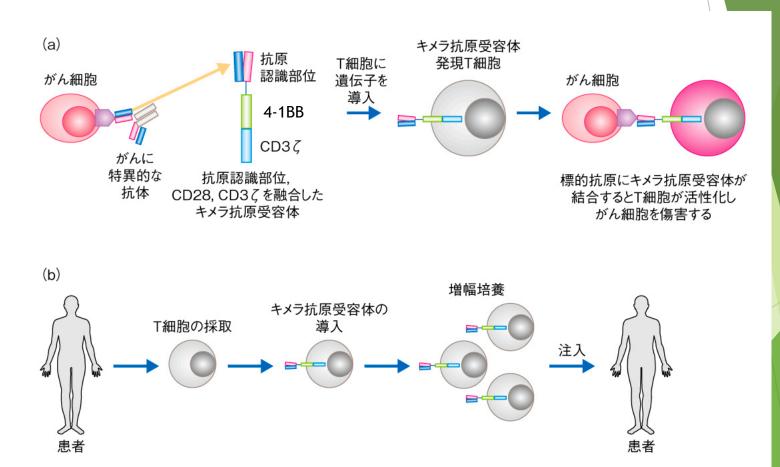
# チェックポイント阻害薬

- 日本人のノーベル賞受賞にも関係した業績が応用されて 開発された。
- ▶ 治癒には至らない。



## CAR-T療法

原理は免疫の自家移植なので、造血幹細胞移植に近い。



# CAR-T療法の他の免疫療法との違い(利点)

- ▶ 体内でT細胞が増殖して残存すれば、1回の投与で効果が 持続する可能性がある。
- ▶ 狙ったがんに効果がある(専門性のある)CAR-Tを作れるので、効果が高い可能性がある。

# CAR-T細胞製造〜投与までのスケジュール \_\_\_\_\_

体内のリンパ球を減らし、 CAR-Tの体内での増殖およ び残存を促す治療

リンパ球採取

T細胞製造

リンパ除去 化学療法

CAR-T納入

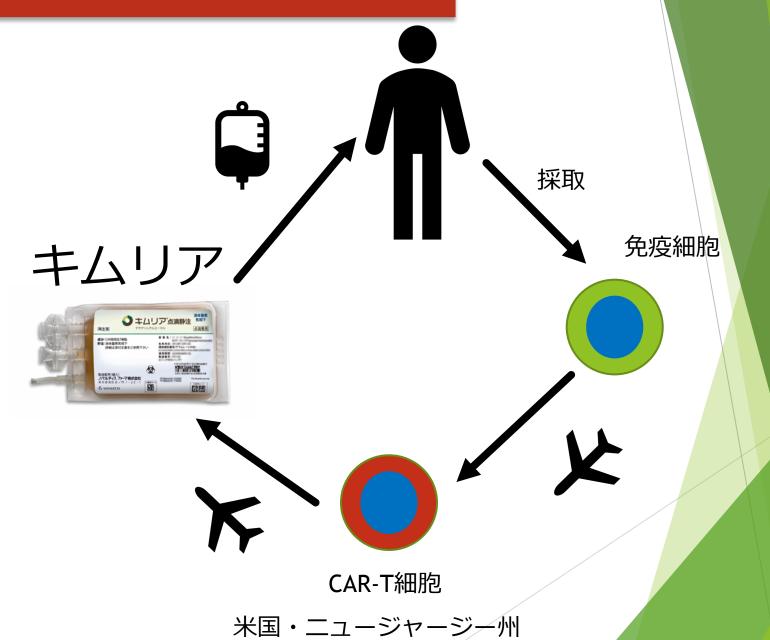
CAR-T投与

#### ブリッジング療法

CAR-Tが到着するまでに、がんが増殖して、CAR-T療法が実施できなくなるのを防ぐために行う治療。

# 1回3349万円? なぜごんなに 高いの?

# オーダーメイドだから



#### CAR-T(チサゲンレクルユーセル)



(ノバルティス)

高額療養費制度(年収500万)

40万

治療1回の薬価

3349万

差額 約3300万 円

(公的保険が負担)

# 実際に掛かっているコストはブラックボックス!

- ▶ 適正な薬価を決めるために、メーカーの申告に基づいて開発費用を見積もろうとしても、情報開示が不十分で「まるでブラックボックス」!
- ▶ 米国では「約5200万円」の薬価がついており、メーカー側からは「日本の薬価は安すぎる」という声もあるが、今後も数千万円~1億円の薬価が付く可能性がある新薬が予定されており、日本の公的医療保険制度の維持のために何らかの対策は必要。

# へ CAR-Tは、どん ながんに対して、 どの程度効果が あるのか?

# どんながんに対して使用でき るのか

現時点では、再発難治性の

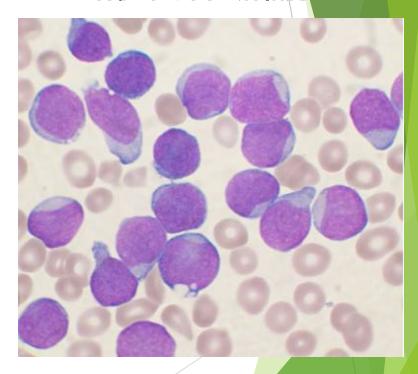
- ▶ 急性Bリンパ芽球性白血病
- ▶ びまん性大細胞型Bリンパ腫

に対して保険適応がある(キムリア)。

# 急性Bリンパ芽球性白血病 (B-ALL)の治療について

- ▶ 小児よりも成人で予後が悪い(年齢 とともに悪化する)
  - ▶ フィラデルフィア染色体陽性のALL の頻度が減るため
- ▶ 再発が多い
  - ▶ 3年以内で50-70%
- 再発・難治した場合、化学療法で寛解に入るのは、31~44%(1回の治療)、18~25%(2回の治療)。
  - ▶ 化学療法後に造血幹細胞移植を試み る必要がある

#### 骨髄中の白血病細胞



# 再発後の急性リンパ芽球性白血病の予後

▶5年生存率:7%

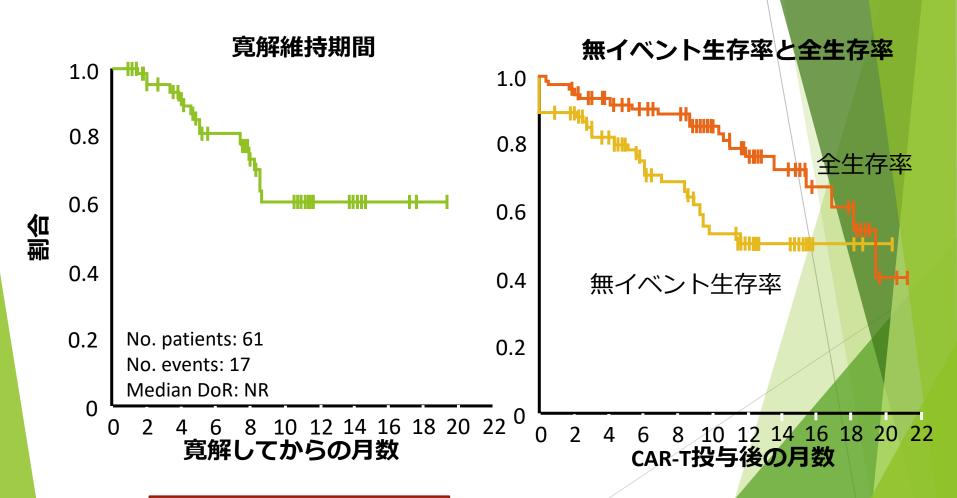
▶20歳未満:12%

▶20-34歳:7%

▶35-49歳:4%

(MRC UKALL2/ECOG2993)

# (再発難治性の)急性リンパ 性白血病に対する効果

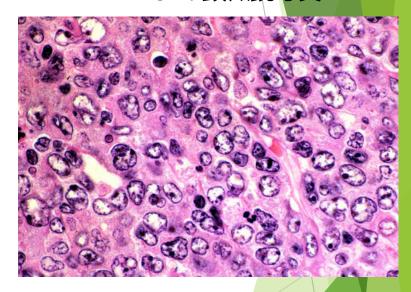


完全寛解率(CR/CRi): 81%

# びまん性大細胞型Bリンパ腫 (DLBCL) の治療について

- ▶ 「(悪性)リンパ腫」は,白血球の一種であるリンパ球ががん化する病気.
- ▶ 全身のリンパ節が腫大したり、胃腸や肺、 肝臓、脳、骨など様々な臓器に発生する。
- ▶ 全リンパ腫の30~40%を占める。
- 化学療法により治癒可能だが、3割程度は 再発する。
- 再発後は化学療法後に自家移植を行うが、 移植不能な患者さんや、移植ご再発の予 後は非常に不良。

#### DLBCLの顕微鏡写真



## DLBCLに対するCAR-Tの効果

- ▶ 最良効果: 52%
  - ▶ 完全寛解 40%
  - ▶ 部分寛解 12%
- ►無進行生存率
  - ▶ 完全寛解・部分寛解達成者では、12ヶ 月時点で83%

キムリアとは別のCAR-T(axi-cel)のデータでは、27.1ヶ月の 追跡調査で、58%が完全寛解であった。 効果があった患者さんの半数以上がまだ生存中。

Frederick L Locke, et al. Lancet Oncol. 2019

# CAR-Tの重要な副作用はないのか?

# CAR-Tの重要な有害事象(副作用)

#### 重篤な有害事象

重要な有害事象, n (%)	Any Grade (n = 75)	Grade 3 (n = 75)	Grade 4 (n = 75)
全重要な副作用	67 (89)	26 (35)	30 (40)
サイトカイン放出症候群	58 (77)	16 (21)	19 (25)
神経障害	30 (40)	10 (13)	0
感染症	32 (43)	16 (21)	2 (3)
発熱性好中球減少症	26 (35)	24 (32)	2 (3)
28日以内に改善しない血球減少	28 (37)	12 (16)	12 (16)
腫瘍崩壊症候群	3 (4)	3 (4)	0

# CAR-Tの「アキレス腱」とされる有害事象

サイトカイン 放出症候群 CAR-T投与後、数時間~数日後に高熱、筋肉痛、倦怠感などが出現する。 重症例では、低酸素血症や低血圧、腎障害、凝固異常を起こすことがある。

神経障害

せん妄、失語、痙攣、脳浮腫など

B細胞の消失

免疫不全

無ガンマグロブリン血症

免疫不全

# ー なぜCAR-Tが 効かない場合 があるのか?

## CAR-Tの効果の問題点

- 奏効率(腫瘍が減ったり、消失する割合)は、 80%超と高い。
- ▶ DLBCLの場合、治癒したように見える症例もあるが、ALLでは移植を追加することが必要なほど再発が多い。

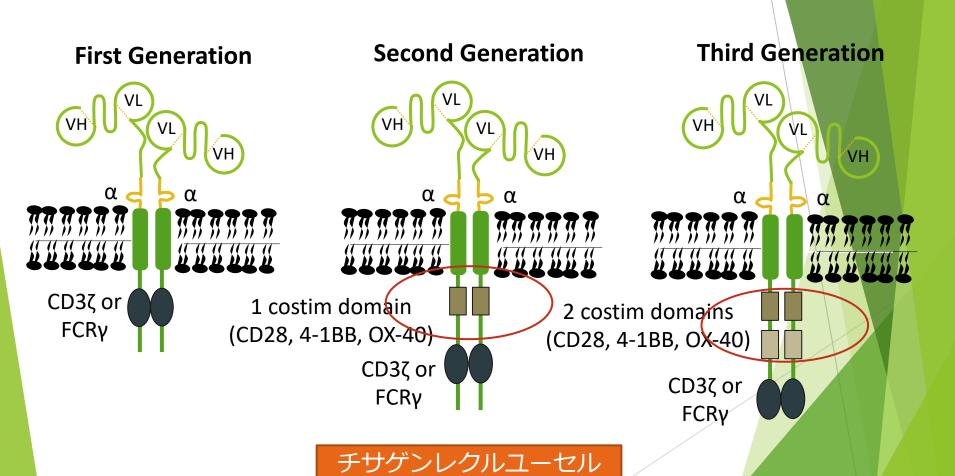
## CAR-Tの効果に影響する要因

1.投与後のCAR-Tの体内での増殖

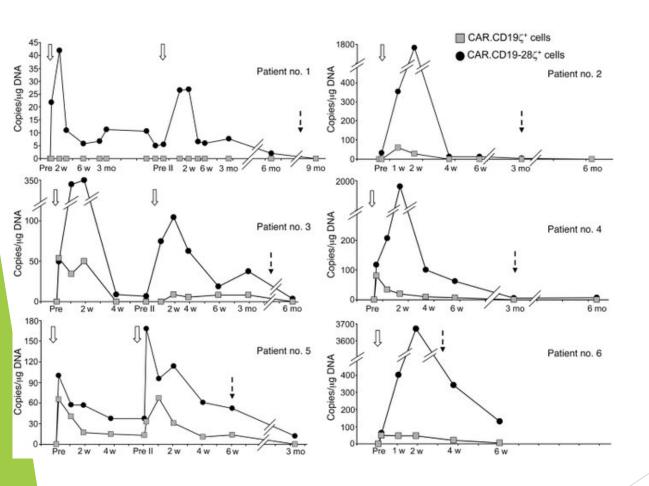
2.体内への長期間の残存

3.がん細胞表面の目印の消失

# CAR-Tの効果を向上させる工夫 「共刺激因子」



# CAR-Tの効果を向上させる工 夫:「共刺激因子」



共刺激因子 (CD28)がある CAR-Tの方が、 体内の投与後の 増殖と持続性が 良好だった。

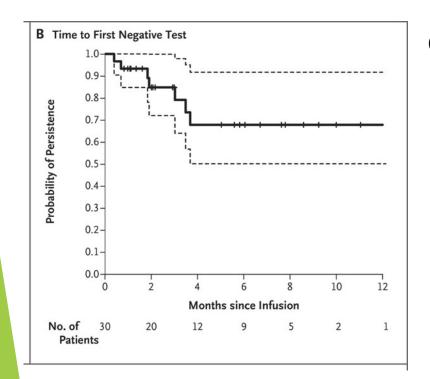
J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI46110

# CAR-Tの効果を向上させる工夫: 「共刺激因子」

#### 共刺激因子の種類

▶ 持続性: 4-1BB > CD28

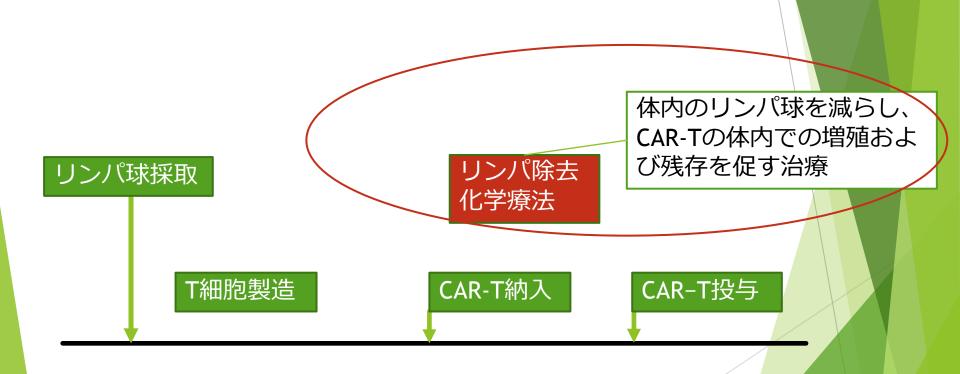
▶ 再発率:?

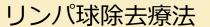


CAR-Tが体内から消失するまでの期間

N Engl J Med 2014; 371:1507-1517

# CAR-Tの効果を向上させる工夫「リンパ除去化学療法」







#### リンパ球除去療法の効果

- ・リンパ球除去 on
- T
- B



・ 免疫抑制細胞の除去

Treg



- ・腫瘍細胞への変化
- ↓↓ IDO ↑↑ Costimulatory molecules
- ・ホメオスタティックサイトカインの除去(IL-2, IL-7, IL-15)
- ・CAR-T細胞の増殖と体内残存、機能を促進

#### Favorable cytokine profile

- Higher day 0 MCP-1
- Higher peak IL-7

#### Unfavorable cytokine profile

- Lower day 0 MCP-1
- Lower peak IL-7



#### **Outcome post-CAR-T**

- Higher CR rate
- Higher PFS

#### **Outcome post-CAR-T**

- Lower CR rate
- Lower PFS

リンパ球除去療法 は、複数の機序で CAR-Tの効果を調整 すると考えられる。

Sattva S. Neelapu Blood 2019;133:1799-1800

# CAR-T療法はどこの病院で受けられるの?

## CAR-T療法へのアクセス

- ▶ 現在,日本で保険適応のCAR-T療法を実施している施設は2箇所のみ.
- ▶ 既に承認されてCAR-Tを使用している米国でも,50施設 に止まるされる.
- 製剤の製造工程に、原料となる「細胞」を採取する病院 も含まれるため、病院自体も製造工程として評価・認可 を受ける必要があるため。

#### CAR-T療法 ーまとめー

#### 利点

- ▶ 腫瘍専門のT細胞を迅速 に作ることが出来る
- ▶ GVHDのリスクが低い
- 生きた薬なので、1回の 投与で長く効果が続く
- 様々ながんに応用の可能性

#### 限界

- ▶ サイトカイン放出症候群
- ▶ 神経毒性
- ▶ B細胞の消失
- 無ガンマグロブリン血症

# がんの「個別化医療」 とは?

#### Precision Medicine Initiative

2015年1月20日のオバマアメリカ合衆国大統領の一般教書演説において、"Precision Medicine Initiative"が発表.

Precision Medicine(精密医療,個別化医療)

最先端の技術を用い、細胞を遺伝子レベルで分析し、適切な薬のみを投与し治療を行うこと

## 個別化医療

よく書いてあるような「患者さんそれぞれにあった検査,治療」とは異なり,

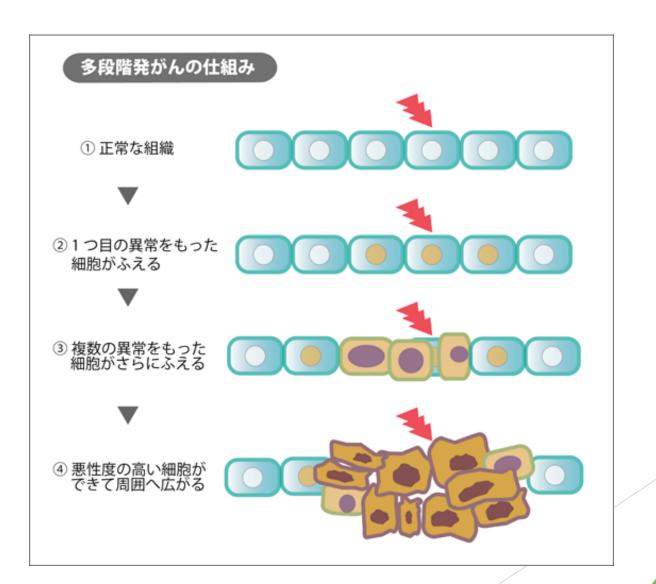
バイオテクノロジーを用いて患者の体質を決める遺伝子や,特にがんに関する遺伝子などを調べ,それに最大の効果を発揮し,また副作用が起こりにくい治療を施すことを示す.



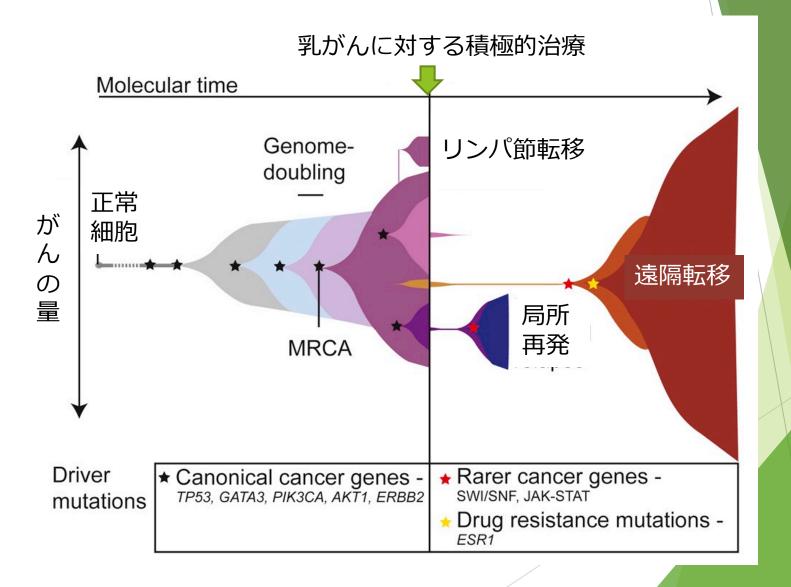
しかし、実際に体質などの遺伝子を国民全員に実施することは 医療コスト増大につながり、政策としては、国民を「ある疾患に かかりやすい集団」に分類し、それぞれに適した予防や検査法を 確立して提供.

がんの分野では、遺伝子解析、それによる治療選択が普及.

# がんと遺伝子異常の関係



# がんの進行と遺伝子変異



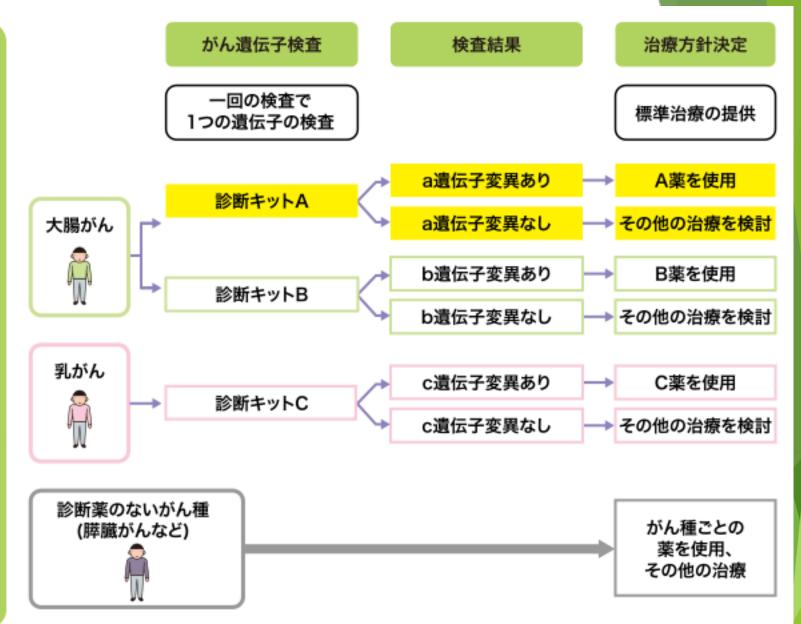
# がんの遺伝子検査の意義

- ▶ 原理として,
  がんの性質 = 遺伝情報の異常
- 同じ種類のがん(例えば肺がん)と言っても,患者さん毎にが んの性質は異なっている.すなわち,遺伝情報の異常のタイプ も異なっている.
- 従って、それぞれのがんの遺伝情報を調べることで、そのがんの性質を知ることができ、効果が高く、副作用が抑えられた最善の治療を知ることができるかもしれない。



がんの個別化医療

※現実には、遺伝情報の異常が具体的にどのような性質をがんに与えるのか、わかっていないことの方がずっと多い



(国立がん研究センター がん情報サービスより)

# がんの遺伝子診断の実際と 意義

# がんの遺伝子検査の臨床的有用性

1.診断補助または確定診断

2.治療薬の選択

## 診断補助または確定診断

1. 特定の遺伝子異常が診断の必要条件になっている場合

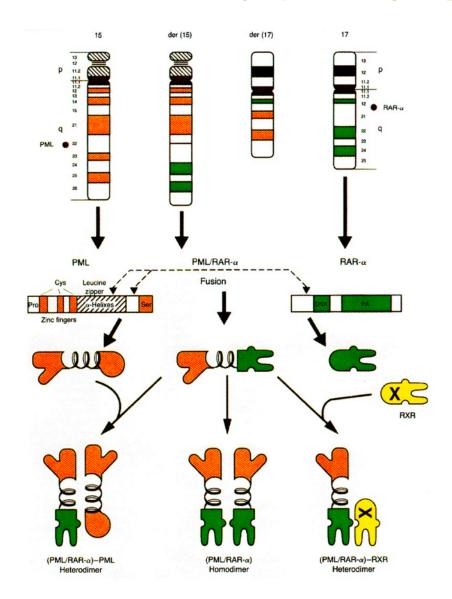
慢性骨髄性白血病(CML)---- BCR/ABL融合遺伝子 急性前骨髄球性白血病 (APL) --- PML-RARα融合遺伝子

## 診断補助または確定診断

特定の遺伝子異常が診断の必要条件になっている

慢性骨髄性白血病(CML)---- BCR/ABL融合遺伝子 急性前骨髄球性白血病 (APL) --- PML-RARα融合遺伝子

#### PML-RARα融合遺伝子





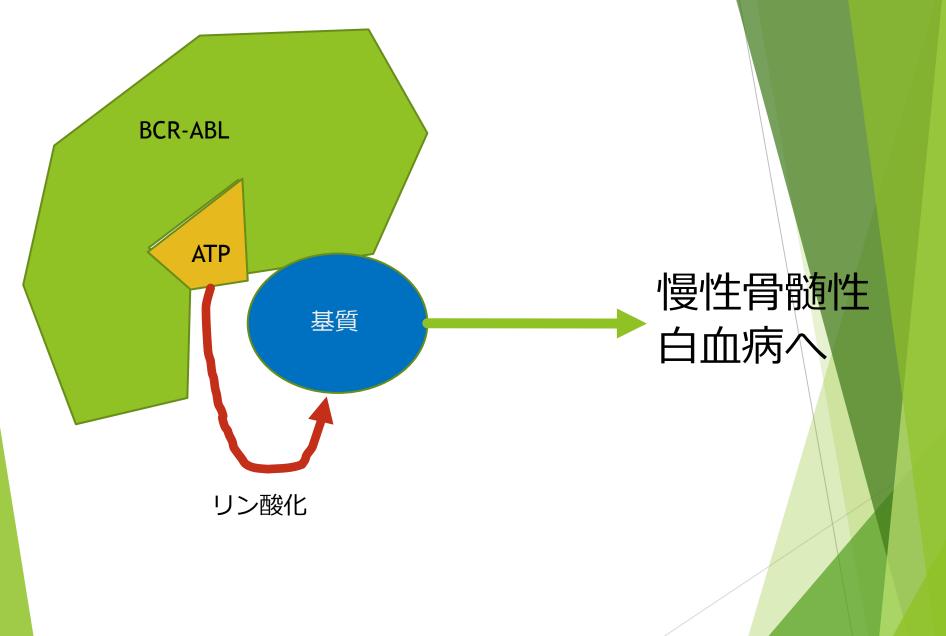
N Engl J Med 1993; 329:177-189

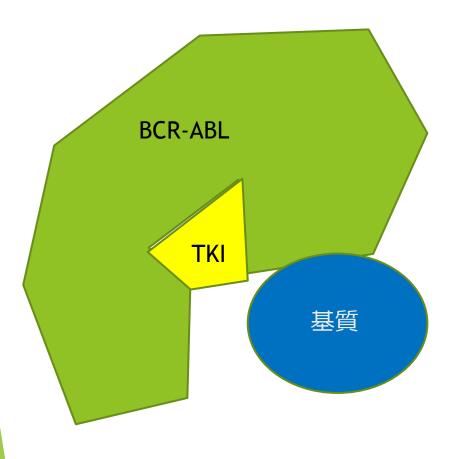
## 治療薬の選択

- 遺伝子異常を調べることは、そのがんに起こっているがん化のメカニズムを調べることに繋がる。
- ▶ 遺伝子異常によって、特定の治療薬の有効性が 変わってくることがある。



遺伝子異常の有無によって、治療薬の使い 分けが可能な場合がある





TKI: チロシンキナーゼ阻害薬

TKIという種類の分子標的薬が基質のリン酸化をブロックし、 CMLの増殖をブロックする。

BCR-ABLがあることを見つければ、TKIを使って効果的にがんを攻撃できる。

### 肺がん ーEGFRー

▶ ゲフィチニブ (イレッサ®)

発売当初、30%程度しか腫瘍縮小率がなかった。

一方で4~5%の間質性障害の発生率があり、使用が 問題視されていた。

EGFR変異陽性に基づく個別化が可能になり、 EGFR変異陽性患者では、奏効率70~80%となった。

# 薬の有効性の判断に使われるがん遺伝子検査(2018年11月時点)

がんの種類	調べる遺伝子	調べる組織	主な薬剤
悪性黒色腫	BRAF	がんの組織	ダブラフェニブ、ベムラフェニブ
胃がん	HER2		トラスツズマブ
GIST(消化管 間質腫瘍)	KIT		イマチニブ
大腸がん	KRAS		ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ
	RAS		セツキシマブ、パニツムマブ
乳がん	HER2		トラスツズマブ
肺がん	ALK融合遺伝 子		クリゾチニブ
	EGFR		ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ
	ROS1		クリゾニチブ
慢性好酸球性 白血病	FIP1L1- PDGFRA		イマチニブ

# 遺伝子解析の常識を変える技術次世代シークエンサー

- ▶ 遺伝情報が記録されているDNA/RNAなどの核酸配列の決定を行う新しい技術の総称。
- ▶ 従来の方法よりも飛躍的なコストの低下とスループット (一定時間におけるsystem処理速度)の向上を達成。
  - ▶ ヒトゲノムのサイズは約30億塩基
  - キャピラリーシークエンサーで1回読み込めるサイズは1000 塩基。
  - 最新の次世代シークエンサーでは、1回に読み込めるサイズが6兆塩基!

# 次世代シークエンサーの臨床 的有用性

1種類のがんにおいて,重要な遺伝子異常が多数見つかるようになり,それに合わせて分子標的治療薬の開発が促進されている.



1回の検査で多数の遺伝子を同時に解析する必要性(がん遺伝子パネル)



次世代シークエンサーを用いた遺伝子解析の必要

# 日本のがんゲノム医療体制の構築

学 会 等

規 制 局



#### がんゲノム医療推進コンソーシアム

#### 運営会議

- がんゲノム医療の第三者的な立場での科学的評価
- 評価に基づく、方向性の策定及び厚生労働省等への意見具申
- 国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動

コンソーシアムの 方向性決定

患者。国民

#### 大学等研究機関

• リキッドバイオプシー<sup>※1</sup>、 効果的な免疫治療※2等の 戦略的な開発推進

関係経費 23.9億円

#### ゲノム解析事業者 (民間)

質と効率性の確保 されたゲノム解析

委託契約

関係経費 0.4億円

#### 臨床研究データベース

• 治験情報等

#### がんゲノム情報管理センター

- データの標準化、収集・管理・利活用
- 医療機関、研究機関、企業等との契約

がんゲノム情報 レポジトリー

がんゲノム知識 データベース

情報 登録 技術的 支援

#### がんゲノム医療中核拠点病院

- エキスパートパネルの実施
- 遺伝カウンセリング実施・支援
- 適切な臨床情報等収集・管理・登録
- 治験・臨床試験、研究の推進
- ゲノム医療に関わる人材の育成
- がんゲノム医療連携病院等の支援

#### がんゲノム医療拠点病院(新設)

- エキスパートパネルの実施
- 適切な臨床情報等収集・管理・登録
- がんゲノム医療連携病院等の支援

関係経費 19.5億円

情報集約

・管理

#### 企業等

- 医薬品開発
- 医療機器開発

関係経費 3.3億円

関係経費

- 遺伝カウンセリング実施

#### がんゲノム医療連携病院

- 遺伝カウンセリング実施
- 適切な臨床情報等収集・管理・登録

6.1億円

第1回がんゲノム医療推進コンソーシアム 運営会議(平成30年8月1日)資料1より抜粋・一部改変



※1:がん組織でなく血液でのがんゲノム診断 ※2:生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療



#### がんゲノム医療提供の流れ

中核拠点病院等が十分な説明を行い、同意を得た上で、検体 を採取する

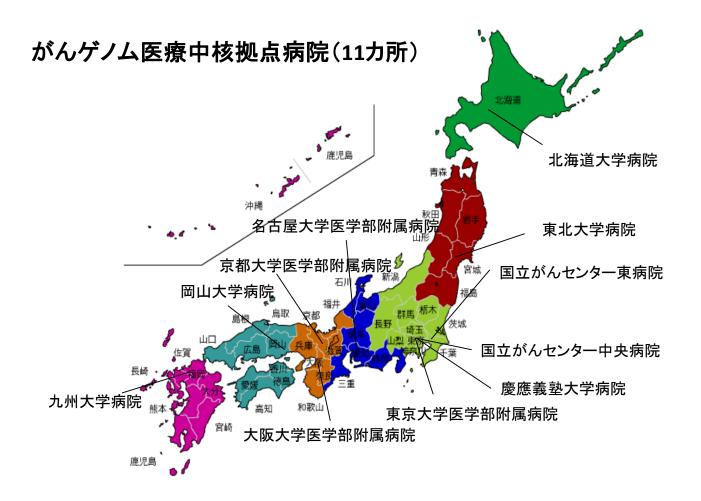
検体をもとに、衛生研究所などで「遺伝子情報」(塩基配列など)を分析し、「がんゲノム情報管理センター」(C-CAT)に送付する

中核拠点病院等は、患者の臨床情報(患者の年齢や性別、がんの種類、化学療法の内容と効果、有害事象の有無、病理検査情報など)をC-CATに送付する

C-CATでは、保有するがんゲノム情報のデータベースに照ら し、当該患者のがん治療に有効と考えられる抗がん剤候補や 臨床試験・治験情報などの情報を中核拠点病院の専門家会議 (エキスパートパネル)に返送する

# がんゲノム医療中核拠点病院

- ▶ 2018年2月に厚生労働省が11病院を選定.
- ▶ がんゲノム医療の中核を担う.



# がんゲノム医療連携拠点病院

- 中核拠点病院と連携し、検体を採取したり、遺伝子解析 結果に基づいて治療を行うことができる。
- 全国に135病院が選定.

#### 兵庫県

- 神戸市立医療センター中央市民病院
- 神戸大学医学部附属病院
- 兵庫医科大学病院
- 姫路赤十字病院
- 兵庫県立がんセンター関西労災病院

# 国内で保険承認されているがん遺伝子パネル

	OncoGuide™	FoundationOne® CDx
検査対象遺伝子数	114	324
検査対象融合遺伝子数	12	36
検査期間(最短)	4~6週間	4~5週間

# がん遺伝子パネルを受ける際 の注意点(1)

- ▶ 最適な治療法が見つかる確率は10-20%程度(がん種や遺伝子/パネル検査の種類で異なる)にとどまる.
  - ▶ 遺伝子異常が検出されても、がんの生存などのと関連が不明な場合
  - ▶ がんとの関連のある遺伝子だが、有効な治療薬がまだない場合
- ▶ 基本的に、保険診療としてがん遺伝子パネルを受けられるのは、
  - ▶ 標準治療\*がない固形がん(原発不明がん\*や希少がん\*など)、又は標準治療が終了となった固形がん(終了が見込まれる者を含む)患者
  - ▶ がん遺伝子パネル検査の結果後に、見つかった遺伝子にあった治療を 受けられる可能性が高い、全身状態や血液検査で問題のない患者さん
- 保険でがん遺伝子検査を受けられない患者さんが増え, 巷で保険外で 行なわれる

# がん遺伝子パネルを受ける際 の注意点(2)

- ▶ 偶発的に、別の病気になりやすくなり、子孫に遺伝する可能性がある遺伝子異常が見つかる可能性がある。
  - ▶ 約1%にそういう異常が見つかると推定
  - 異常が見つかっても、予防法や治療法がない場合や、その異常があっても全員が別の病気を発病する訳ではない時など、不安を煽ることになる。
  - 患者さんは、そのような異常が見つかったときに、知らされないことを希望する権利がある。
  - ▶ また,専門家に遺伝カウンセリングを受けることができる.

## がんの遺伝子診断 ーまとめー

「次世代シーケンス」という技術により,低コストでゲノム (細胞の持つ全遺伝情報)を全て解析可能になった.

患者さんのがん細胞の多数の遺伝子を調べることで,その患者 さんに有効な治療薬が見つかる可能性が10~20%ある.

保険外で行われている「がんの遺伝子検査」は、検査自体の質 や結果の解釈の質などが不確かであるものも多い。インター ネットの普及でそのような検査を見る機会も増えているが、十 分な注意が必要である(個人的には受けないほうが良いと思い ます) お疲れ様でした!

これで終わりです!

ご静聴ありがとうございました