

第22回 第一三共セミナー

CAR T治療について

– axicabtagene ciloleucel 基礎と臨床 –

バイオ・癌免疫ラボラトリー 平原 一樹
臨床開発部 刑部 泰輔

2018年9月18日

将来の見通しに関する注意事項

本書において当社が開示する経営戦略・計画、業績予想、将来の予測や方針に関する情報、研究開発に関する情報等につきましては、全て将来を見込んだ見解です。これらの情報は、開示時点で当社が入手している情報に基づく一定の前提・仮定及び将来の予測等を基礎に当社が判断したものであり、これらには様々なリスク及び不確実性が内在しております。従いまして、実際の当社の業績は、当社の見解や開示内容から大きくかい離する可能性があることをご留意願います。また、本書において当初設定した目標は、全て実現することを保証しているものではありません。なお、実際の結果等にかかわらず、当社は本書の日付以降において、本書に記述された内容を随時更新する義務を負うものではなく、かかる方針も有していません。

本書において当社が開示する開発中の化合物は治験薬であり、開発中の適応症治療薬としてFDA等の規制当局によって承認されてはおりません。これらの化合物は、対象地域においてまだ有効性と安全性が確立されておらず、開発中の適応症で市販されることを保証するものではありません。

当社は、本書に記載された内容について合理的な注意を払うよう努めておりますが、記載された情報の内容の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について、当社は何ら保証するものではありません。また、本書に記載されている当社グループ以外の企業・団体その他に係る情報は、公開情報等を用いて作成ないし記載したものであり、かかる情報の正確性、適切性、網羅性、実現可能性等について当社は独自の検証を行っており、また、これを何ら保証するものではありません。

本書に記載の情報は、今後予告なく変更されることがあります。従いまして、本書又は本書に記載の情報の利用については、他の方法により入手した情報とも照合し、利用者の判断においてご利用ください。

本書は、米国又は日本国内外を問わず、いかなる証券についての取得申込みの勧誘又は販売の申込みではありません。

本書は投資家判断の参考となる情報の公開のみを目的としており、投資に関する最終決定はご自身の責任においてご判断ください。

当社は、本書に記載された情報の誤り等によって生じた損害について一切責任を負うものではありません。

◆ 基礎

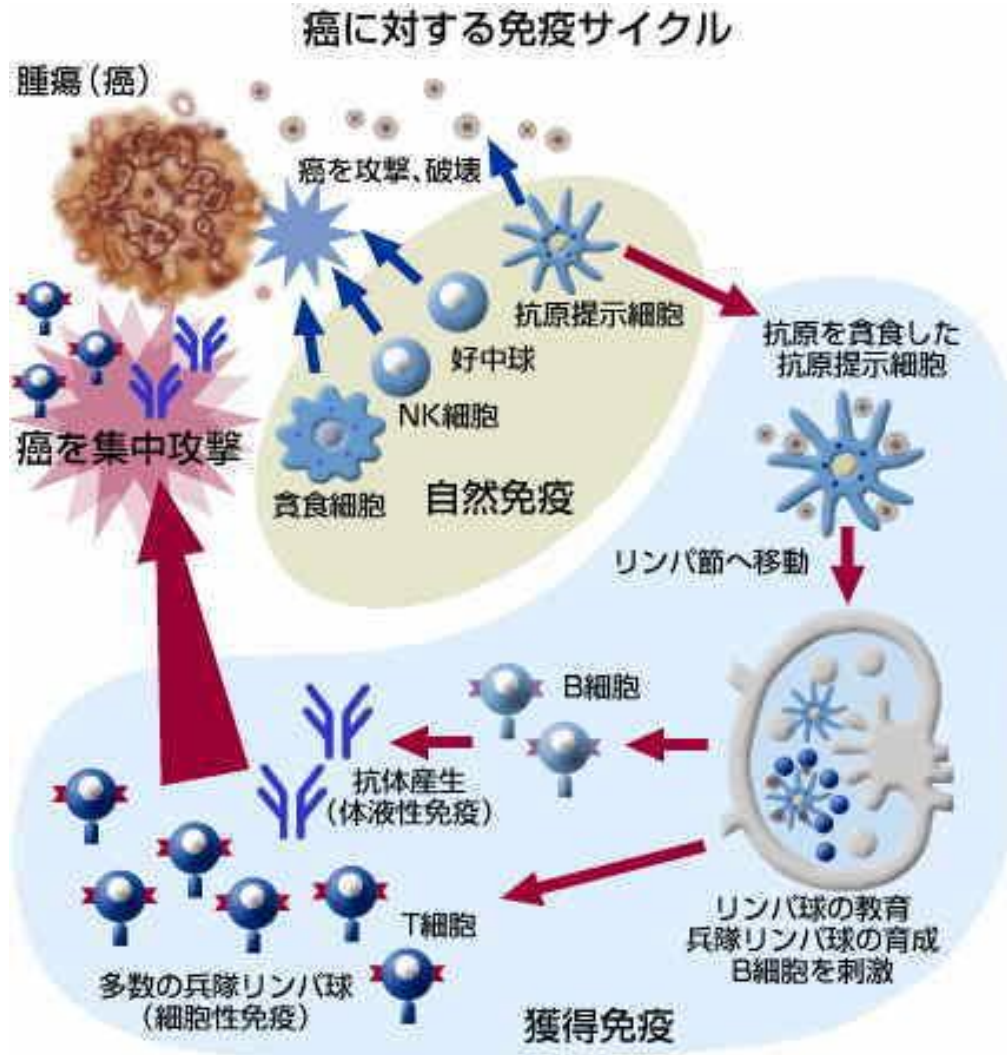
- がん免疫細胞療法
- axicabtagene ciloleucelの作用機序

◆ 臨床

- 対象疾患：悪性リンパ腫（DLBCL）
- 米国での治験成績（ZUMA-1試験）
- 国内開発について

- ◆ がん免疫細胞療法
- ◆ キメラ抗原受容体
- ◆ axicabtagene ciloleucelの作用機序
- ◆ 次世代CAR T細胞

がんに対する免疫反応



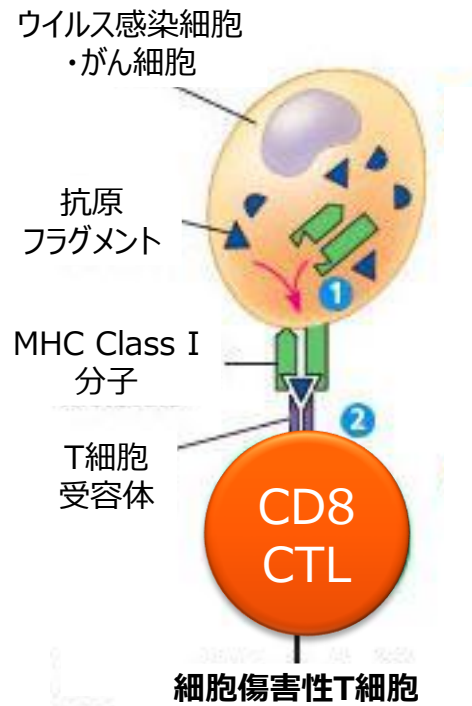
「免疫プラザ」ウェブサイトより

T細胞の種類

◆ 細胞傷害性T細胞

標的抗原

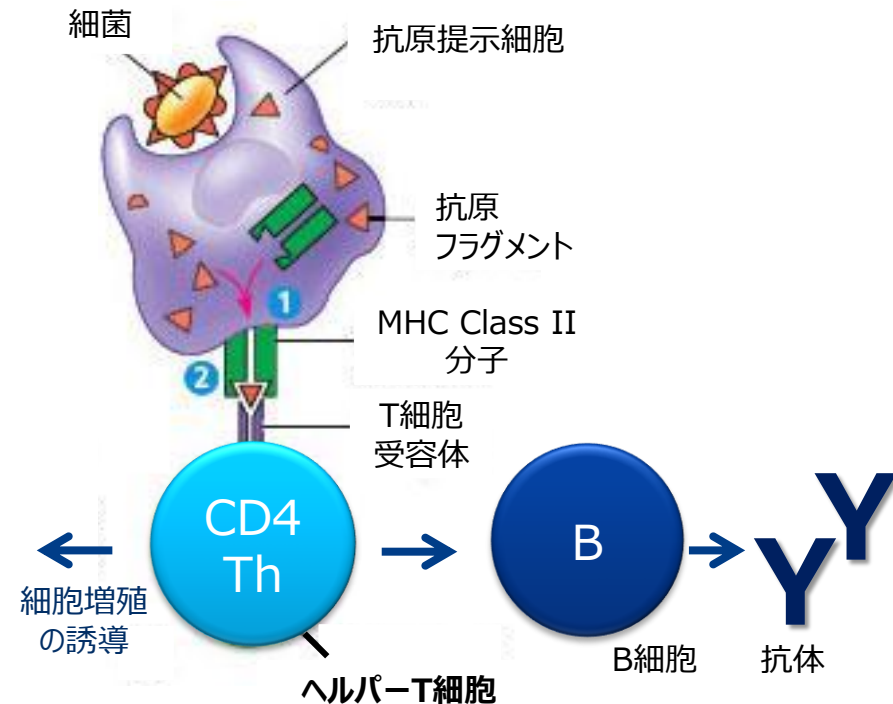
- ウイルス
- がん



◆ ヘルパーT細胞

標的抗原

- 細菌や寄生虫
- 毒素

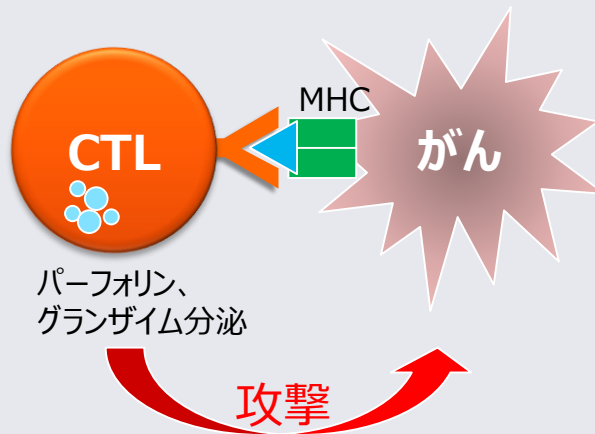
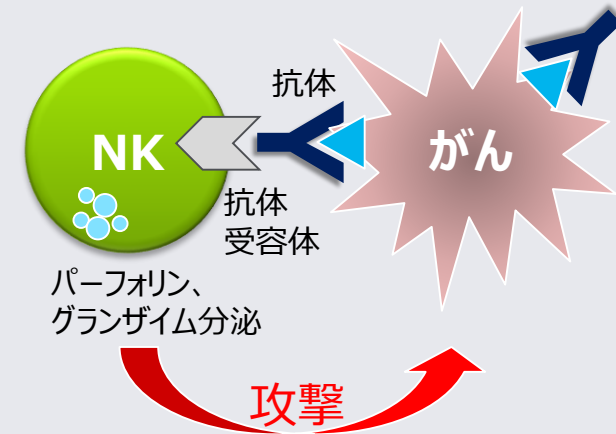


CTL : cytotoxic T lymphocyte (細胞傷害性T細胞)

MHC: major histocompatibility complex (主要組織適合遺伝子複合体)

Studyblue ウェブサイトから引用改変

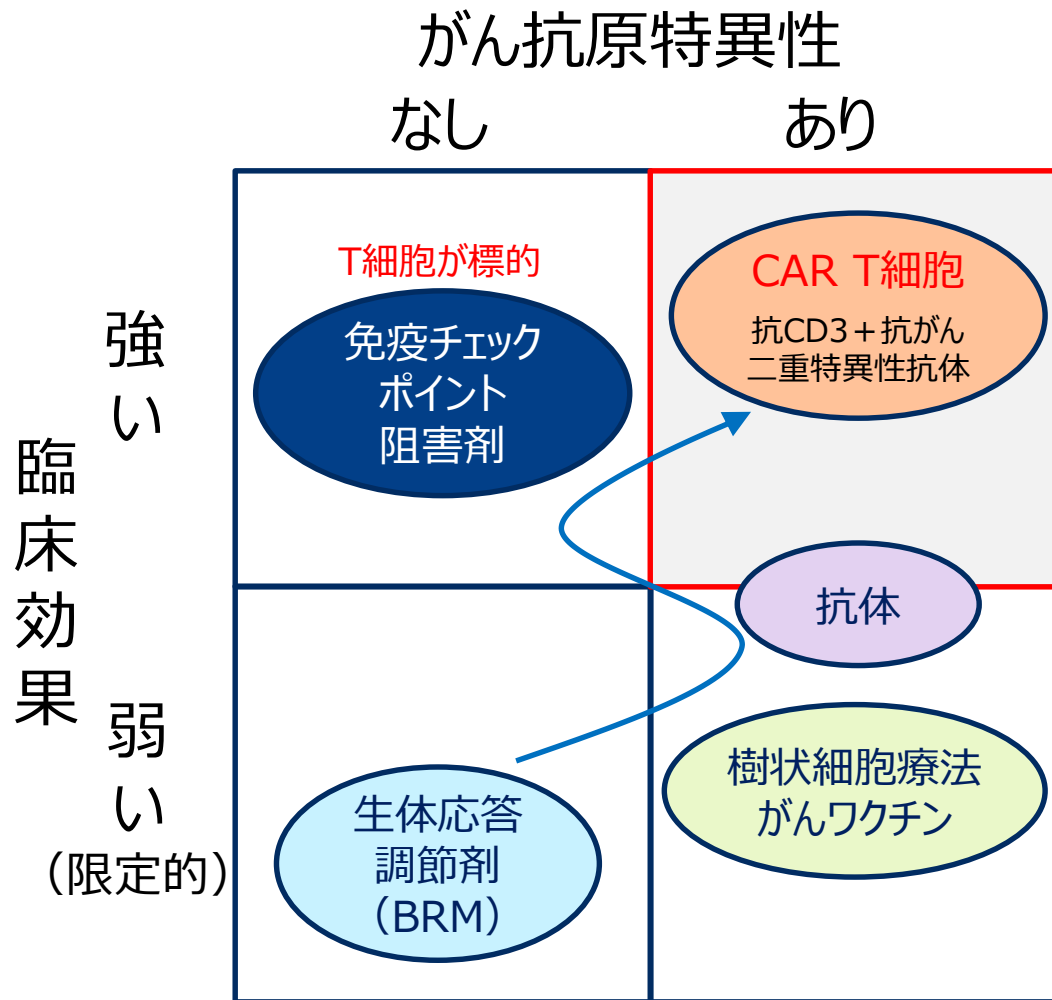
T細胞と抗体の抗がん作用の違い

	細胞傷害性T細胞	抗体 (抗体依存性細胞傷害作用)
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 直接作用で攻撃力が強い ◆ MHC Class Iの発現が低下したがん細胞は攻撃できない 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 間接作用 (NK細胞など) ◆ MHC Class Iの発現が低下したがん細胞でも攻撃可能
図例	 <p>CTL</p> <p>MHC</p> <p>がん</p> <p>パーフォリン、 グランザイム分泌</p> <p>攻撃</p>	 <p>NK</p> <p>抗体</p> <p>がん</p> <p>抗体受容体</p> <p>パーフォリン、 グランザイム分泌</p> <p>攻撃</p>

CTL: cytotoxic T lymphocyte (細胞傷害性T細胞)

NK : natural killer cell (ナチュラルキラー細胞)

がん免疫療法の展開



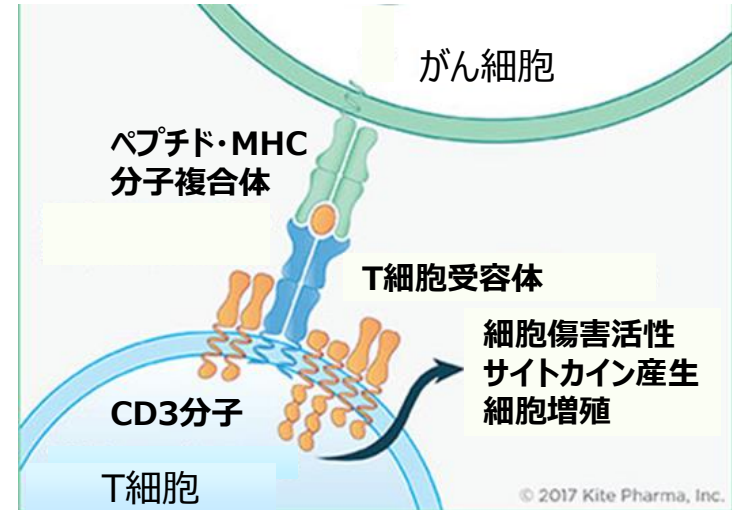
BRM: biological response modifier (生体応答調節剤)

CAR: chimeric antigen receptor (キメラ抗原受容体)

T細胞の抗原認識メカニズム

◆ 原理

- T細胞は、CD3分子と集合体を形成しているT細胞受容体を介して、標的細胞上のペプチド/MHC分子複合体を抗原として認識する



◆ 課題

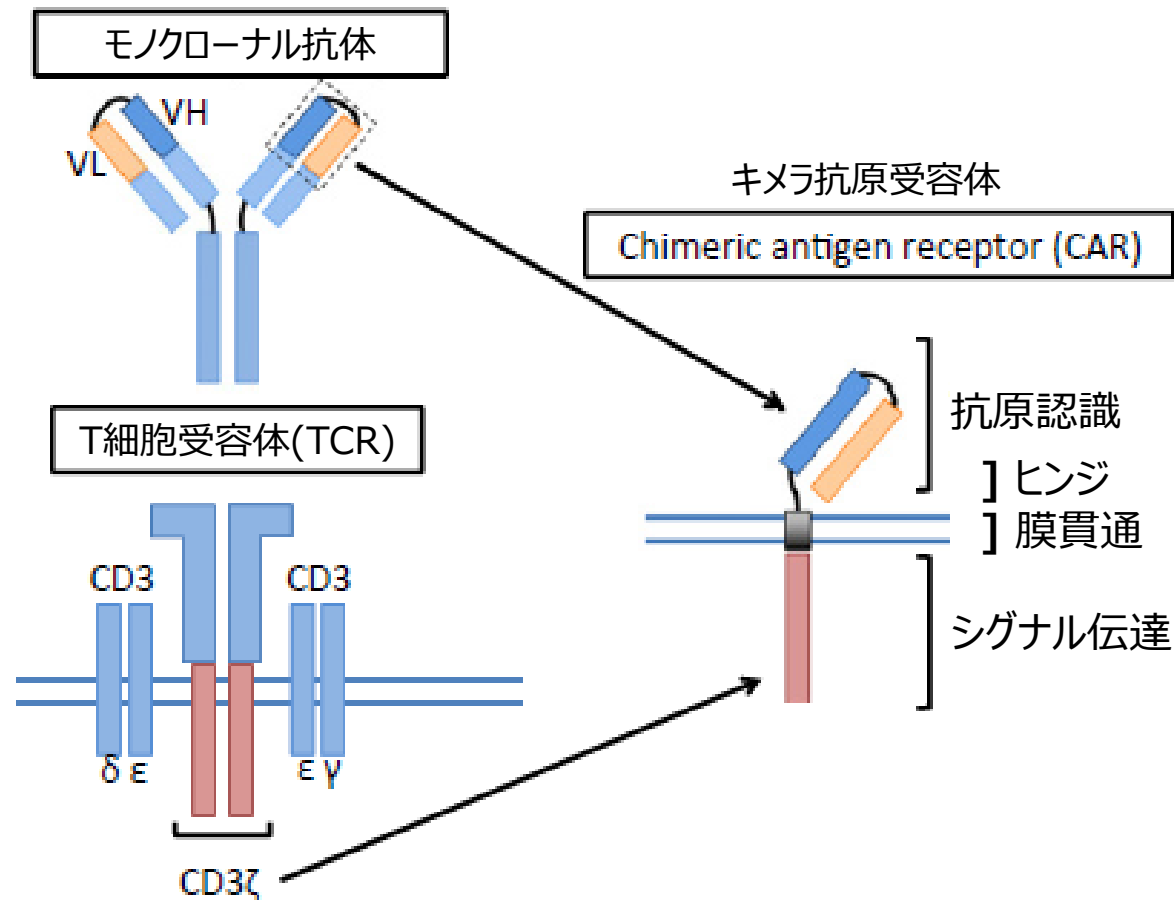
- MHC拘束性（白血球の血液型）
- がん特異的なT細胞クローンが少ない

◆ 解決アイデア

- 抗体分子の抗原認識部分を利用
- 遺伝子導入によりT細胞の特異性を変更し、多数のT細胞を動員

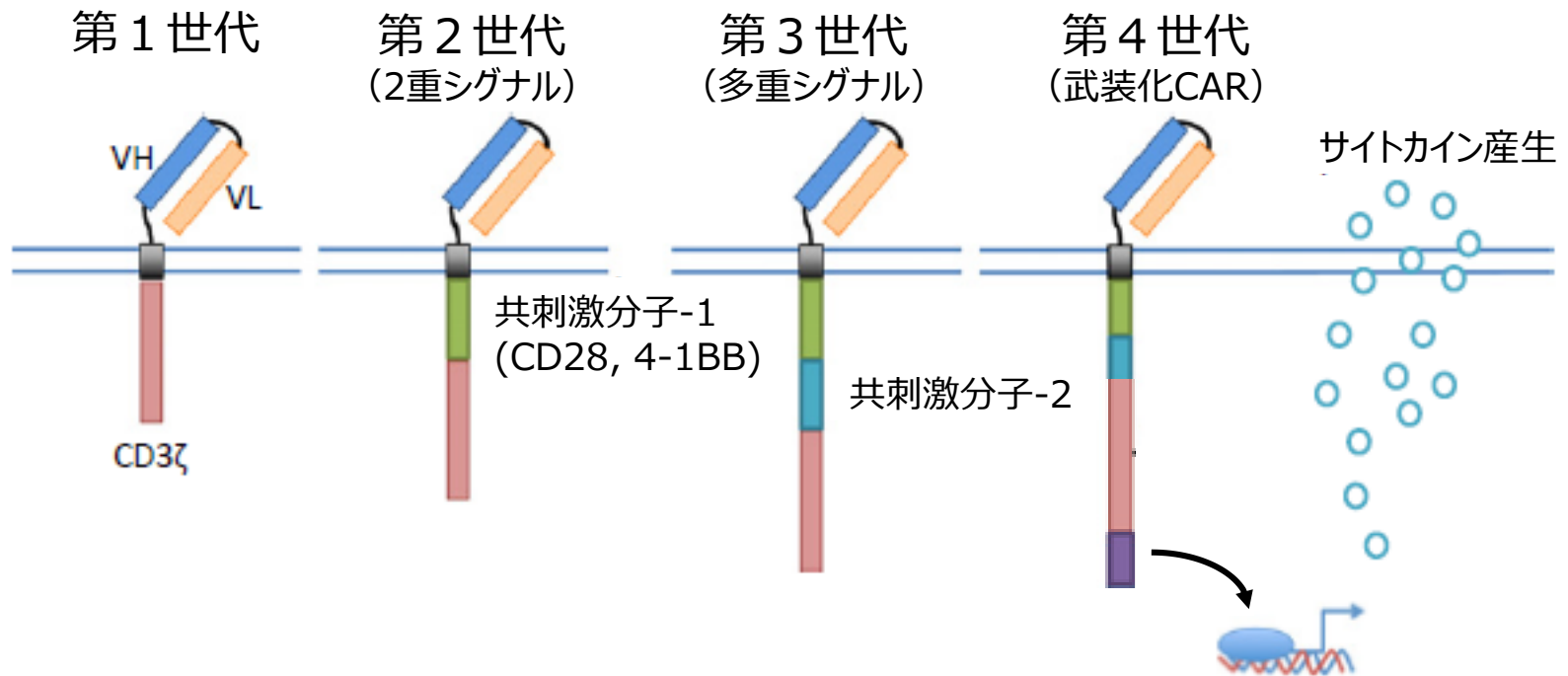
キメラ抗原受容体

- ◆ キメラ抗原受容体は、抗体の抗原結合部位とT細胞シグナル伝達分子が直鎖状に連結した融合タンパク質である



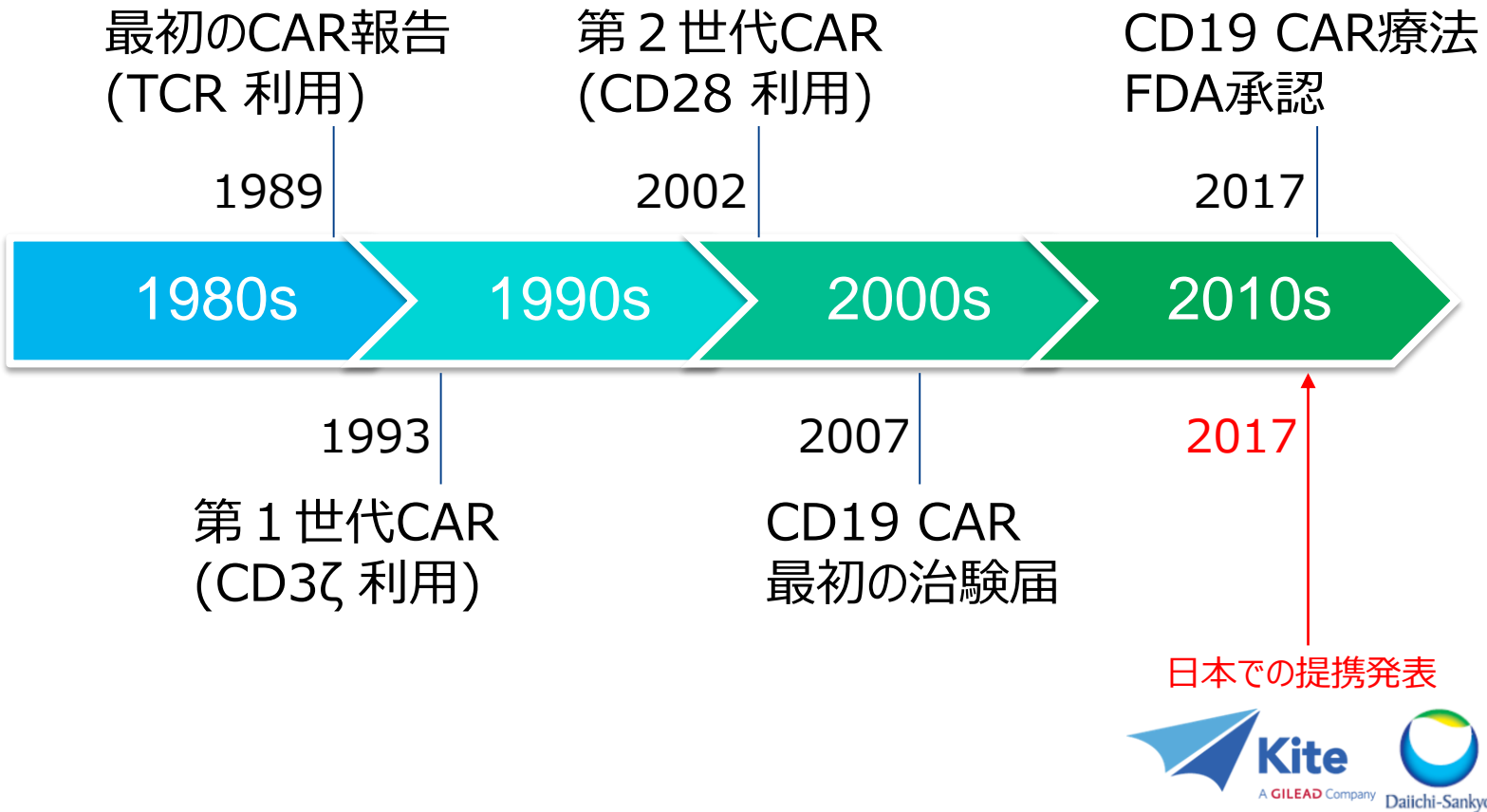
キメラ抗原受容体

- ◆ 第2世代CAR T細胞が最も多く臨床研究されている
- ◆ 共刺激分子はT細胞の活性持続に重要な分子



Makita et al, Cancer Science (2017) 108:1109 – 18.

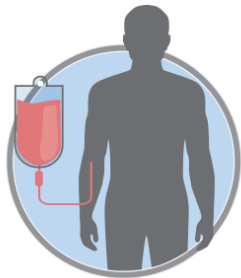
CAR T細胞の進化経緯



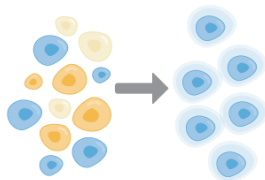
CAR T細胞療法の流れ

◆ CAR T細胞は集中型施設で製造加工される

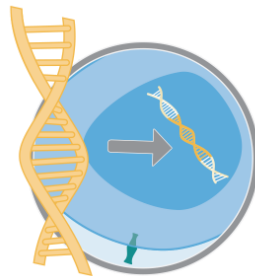
患者から白血球
を採取



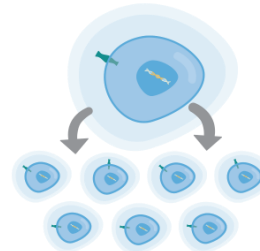
T細胞を分離し
活性化



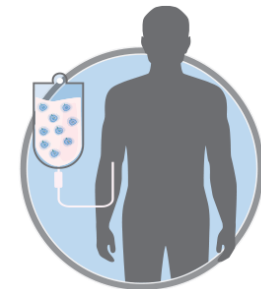
T細胞にCAR
遺伝子を導入



改変T細胞の
拡大培養



患者に改変T細胞
を移入



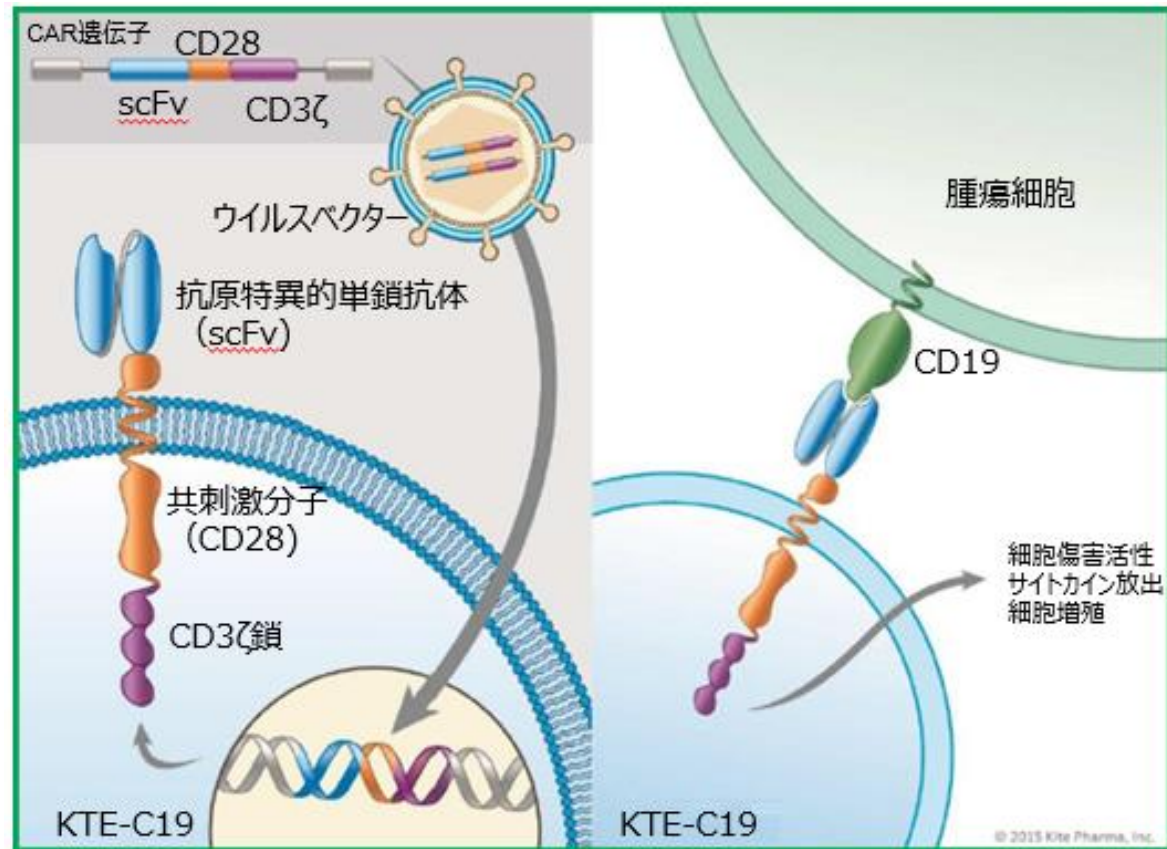
医療機関

企業（細胞加工・製造プロセス）

医療機関

axicabtagene ciloleucel の作用機序

- ◆ 作用機序
 - 遺伝子改変により、T細胞膜にCARが発現
 - CAR分子が腫瘍細胞のCD19を認識すると、CAR T細胞内に活性化シグナルが伝達
 - 細胞傷害性分子の放出等により、腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を発揮

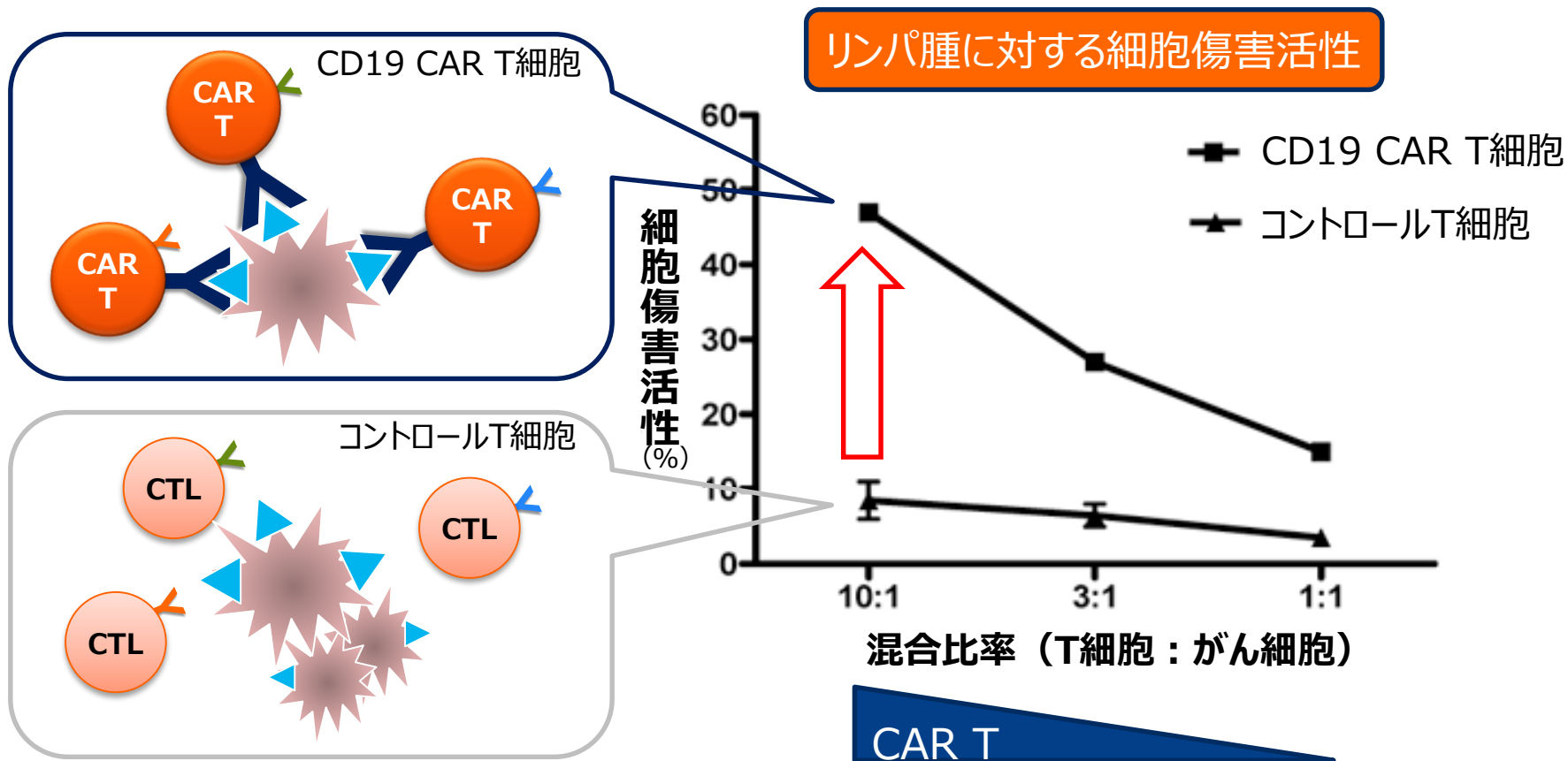


Kite社IR資料より一部改訂

細胞傷害活性

In vitro 試験

◆ CAR T細胞は、B細胞リンパ腫に対する攻撃能が高い



抗CD19 CAR T細胞

2018年9月現在

CAR構造

名称 (一般名)	Yescarta [®] (axicabtagene ciloleucel)	Kymriah [®] (tisagenlecleucel)	JCAR017 (lisocabtagene maraleucel)
開発会社	Kite / Gilead	Novartis	Juno / Celgene
対象がん (承認) ^a	DLBCL	pALL, DLBCL	DLBCL, CLL
抗原結合部位	FMC63	FMC63	FMC63
ヒンジ/膜貫通	CD28	CD8	IgG4/CD28 ^b
シグナル伝達	CD28 – CD3 ζ	4-1BB – CD3 ζ	4-1BB – CD3 ζ
細胞除去技術	-	-	EGFRt
遺伝子導入法	レトロウイルス	レンチウイルス	レンチウイルス

DLBCL: diffuse large B cell lymphoma (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)

pALL: pediatric and young adult acute lymphoblastic leukemia (若年性急性リンパ芽球性白血病)

CLL: chronic lymphocytic leukemia (慢性リンパ性白血病)

EGFRt : truncated non-functional epidermal growth factor receptor (上皮成長因子受容体 非機能的切除体)

^a 米国、欧州での承認

^b Gardner RA et al. Blood (2017) 129:3322 – 31. Suppl. Fig.1を参照

1. 安全性

- ◆ サイトカイン放出症候群
- ◆ 神経系事象

- 過剰な免疫反応に伴い発現する。
- 軽度から中程度では発熱、悪心・悪寒、低血圧症等が生じる。
- 重度では呼吸困難、頻脈・不整脈などが誘発され死に至る場合もある。

2. 再発

- ◆ CD19抗原消失

- 原因不明だが、炎症性サイトカインの濃度上昇との関連が示唆されている。
- 脳の障害として、脳症、頭痛、震え、失語症などが生じる。
- 重度の脳浮腫は死に至る場合がある。

3. 難治性がん、固形がん

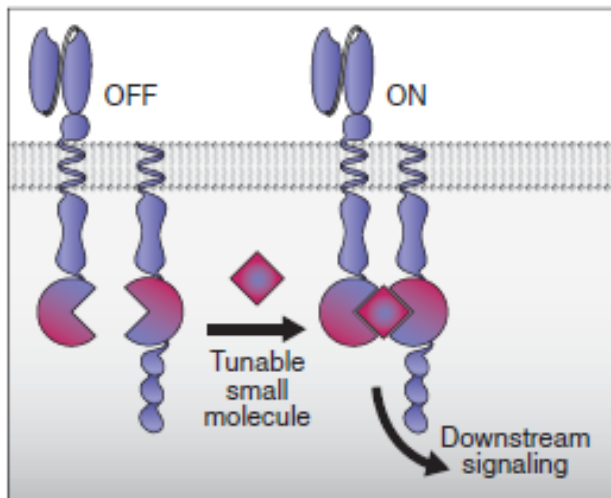
- ◆ がん特異的標的が僅少
- ◆ 生体内でのCAR T持続性
- ◆ 腫瘍環境の免疫抑制状態

◆ 次世代CAR T製品の主な開発の方向性

安全性

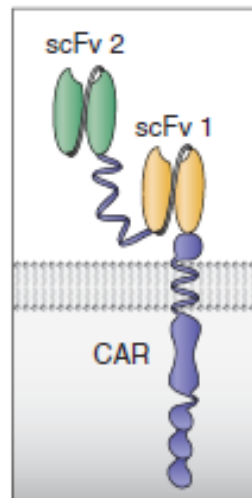
スイッチCAR T細胞

低分子化合物でCARの活性調節



再発

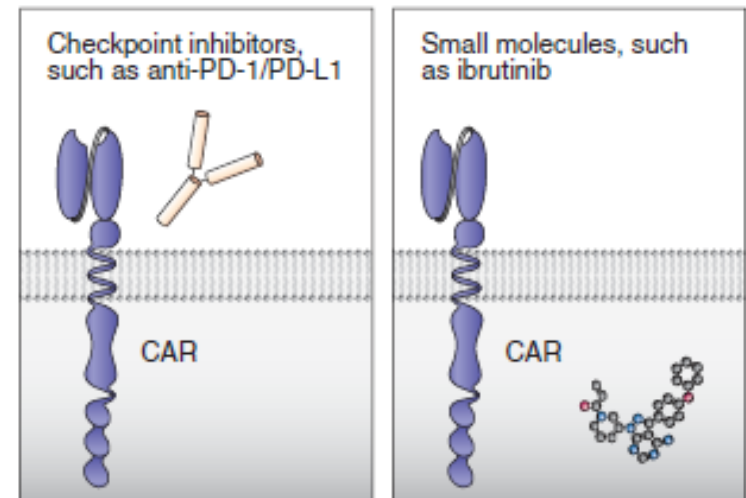
二重特異性 CAR T細胞



難治性がん

コンビネーション療法

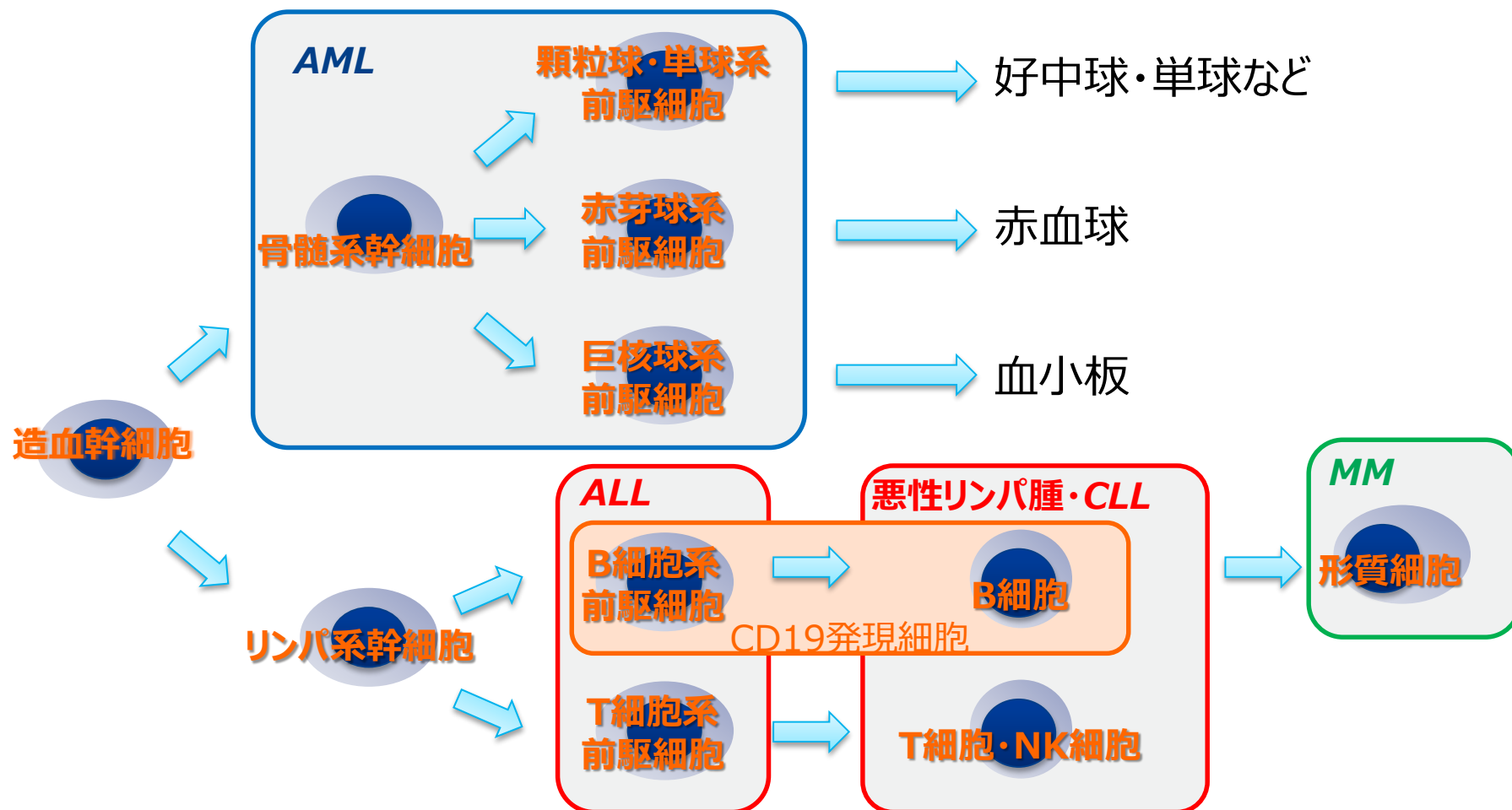
免疫チェックポイント阻害剤や低分子医薬との組合せ



CAR: chimeric antigen receptor, PD-1: programmed death receptor-1, PD-L1: programmed death receptor ligand 1, scFv: single chain variable fragment

- ◆ axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel[®]) の治療ターゲットと標準治療
- ◆ Axi-Cel の海外臨床試験成績と適応症
- ◆ Axi-Cel の国内開発

血液細胞の分化と造血器腫瘍



AML: 急性骨髄性白血病、ALL: 急性リンパ性/リンパ芽球性白血病
CLL: 慢性リンパ性白血病、MM: 多発性骨髄腫

◆ CD19を発現している腫瘍

➤ 成熟B細胞由来非ホジキンリンパ腫

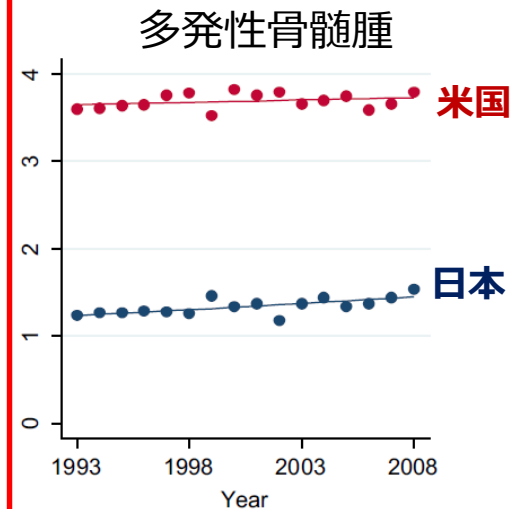
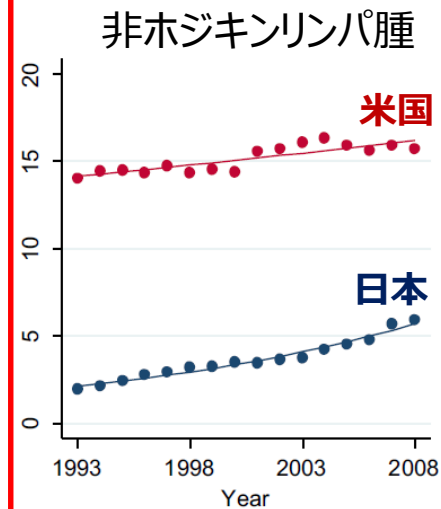
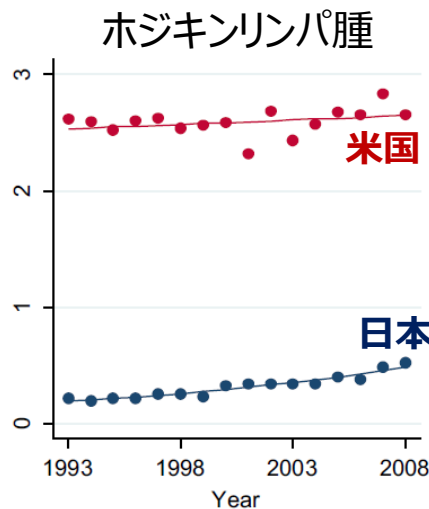
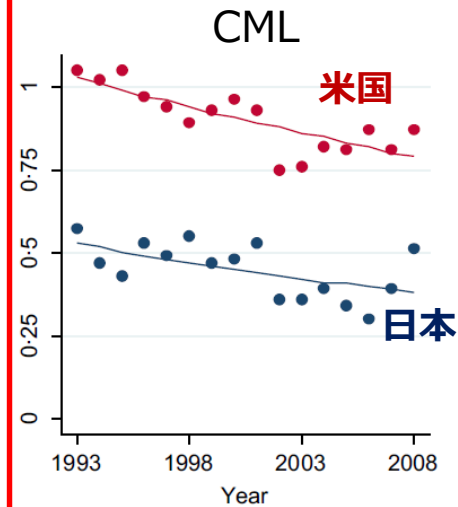
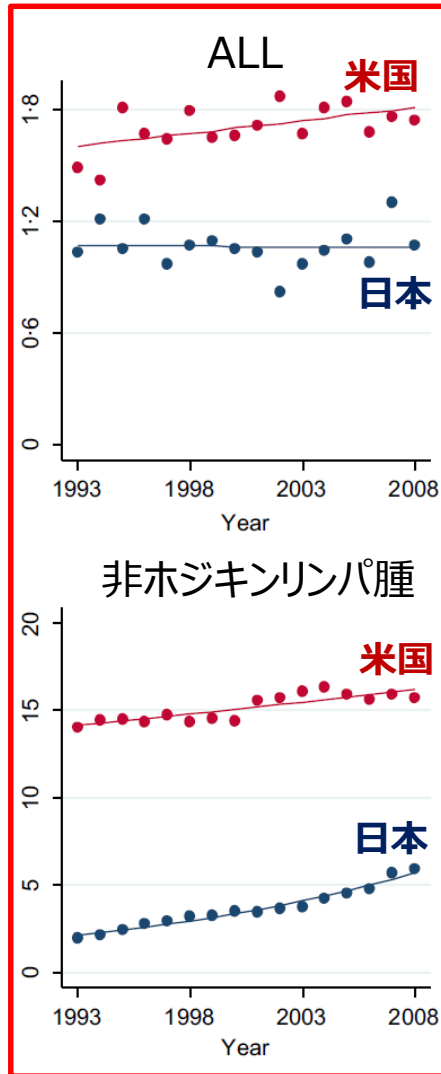
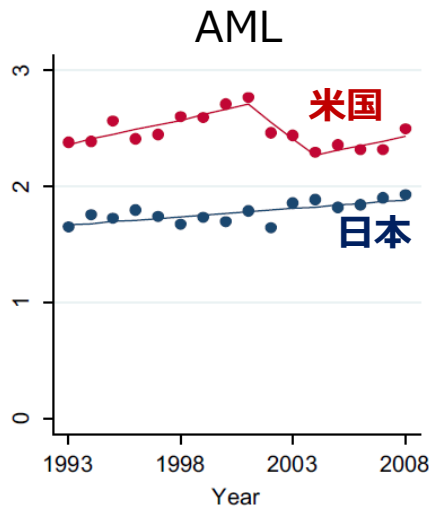
- ✓ **びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)**
- ✓ 濾胞性リンパ腫 (FL)
- ✓ マントル細胞リンパ腫 (MCL)
- ✓ Burkittリンパ腫
- ✓ 慢性リンパ性白血病 (CLL/SLL)
など

➤ 前駆B細胞由来

- ✓ 急性リンパ性・リンパ芽球性白血病 (ALL)

造血器腫瘍の疫学（1993年～2008年）

1993年～2008年の年間発現率（10万人あたり）の推移の日米比較



AML: 急性骨髄性白血病、ALL: 急性リンパ性/リンパ芽球性白血病、CML: 慢性骨髄性白血病
(British Journal of Haematology, 2014, 164, 536-545より引用)

造血器腫瘍の疫学

2003年～2008年における各造血器腫瘍の発現頻度の割合

病型	米国 (%)	日本 (%)	本州 (%)	九州 (%)	
HL	11.6	5.9	7.4	3.4	ホジキンB細胞リンパ腫
DLBCL	27.9	45.3	46.2	27.3	
FL	15.1	13.5	13.8	7.7	非ホジキンB細胞リンパ腫
CLL/SLL	24.1	3.2	4.6	4.6	
BL	1.5	1.3	1.9	0.7	
MCL	3.0	2.0	1.9	1.3	
MZBCL	6.8	7.2	6.1	5.4	
PTCL-NOS	1.7	4.1	4.0	3.8	T細胞リンパ腫
MF	2.2	1.0	1.2	0.9	
CTCL	1.0	0.4	0.5	0.7	
ALCL	1.0	1.1	1.0	1.2	
AITL	0.5	2.0	1.7	1.7	
NKTCL	0.2	1.2	1.0	0.5	
ATLL	0.2	8.3	5.5	36.8	
Others	3.6	3.8	3.8	3.9	

HL: ホジキンリンパ腫、DLBCL: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、FL: 濾胞性リンパ腫、CLL/SLL: 慢性リンパ性リンパ腫/小細胞型リンパ性リンパ腫、BL: バーキットリンパ腫、MCL: マントル細胞リンパ腫、MZBCL: 濾胞辺縁帯リンパ腫、PTCL-NOS: 原発性T細胞リンパ腫、MF: 菌状息肉腫、CTCL: 皮膚T細胞リンパ腫、ALCL: 未分化大型T細胞リンパ腫、AITL: 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、NKTCL: NKT細胞リンパ腫、ATLL: 成人T細胞白血病/リンパ腫

(British Journal of Haematology, 2014, 164, 536-545より引用)

DLBCLの特徴と標準治療

特徴

- ◆ 全リンパ腫の1/3～1/2程度を占める
- ◆ 中高年に頻度が高いが全年齢から起こる
- ◆ リンパ節のみならずすべての臓器から発生する

標準治療：R-CHOP療法（3週間隔で6～8回）

			0日目	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
リツキシマブ	375mg/m ²	点滴静注	↓					
シクロホスファミド	750mg/m ²	点滴静注		↓				
ドキソルビシン	50mg/m ²	点滴静注		↓				
ビンクリスチン	1.4mg/m ² (最大 2mg)	静注		↓				
プレドニゾン	100mg (40mg/m ²)	経口		↓	↓	↓	↓	↓

※再発難治例に対しては多剤併用化学療法を行い、
反応がある場合には自家造血幹細胞移植も考慮する

化学療法抵抗性のDLBCLに対する治療と予後

Scholar-1試験 (Blood. 2017;130(16):1800-1808)

◆ 試験概要：

欧米で実施された4つの臨床研究から化学療法抵抗性の基準に合致したDLBCL患者（636例）を抽出し、その後の治療に対する長期予後を評価した後方視的臨床研究

◆ 対象疾患：

DLBCL（PMBCLおよびTFLを含む）

◆ 化学療法抵抗性の基準

1. 4サイクル以上一次治療を行ってPD
2. 2サイクル以上の二次もしくはそれ以降の治療においてSD
3. 自家造血幹細胞移植後12ヵ月以内の再発

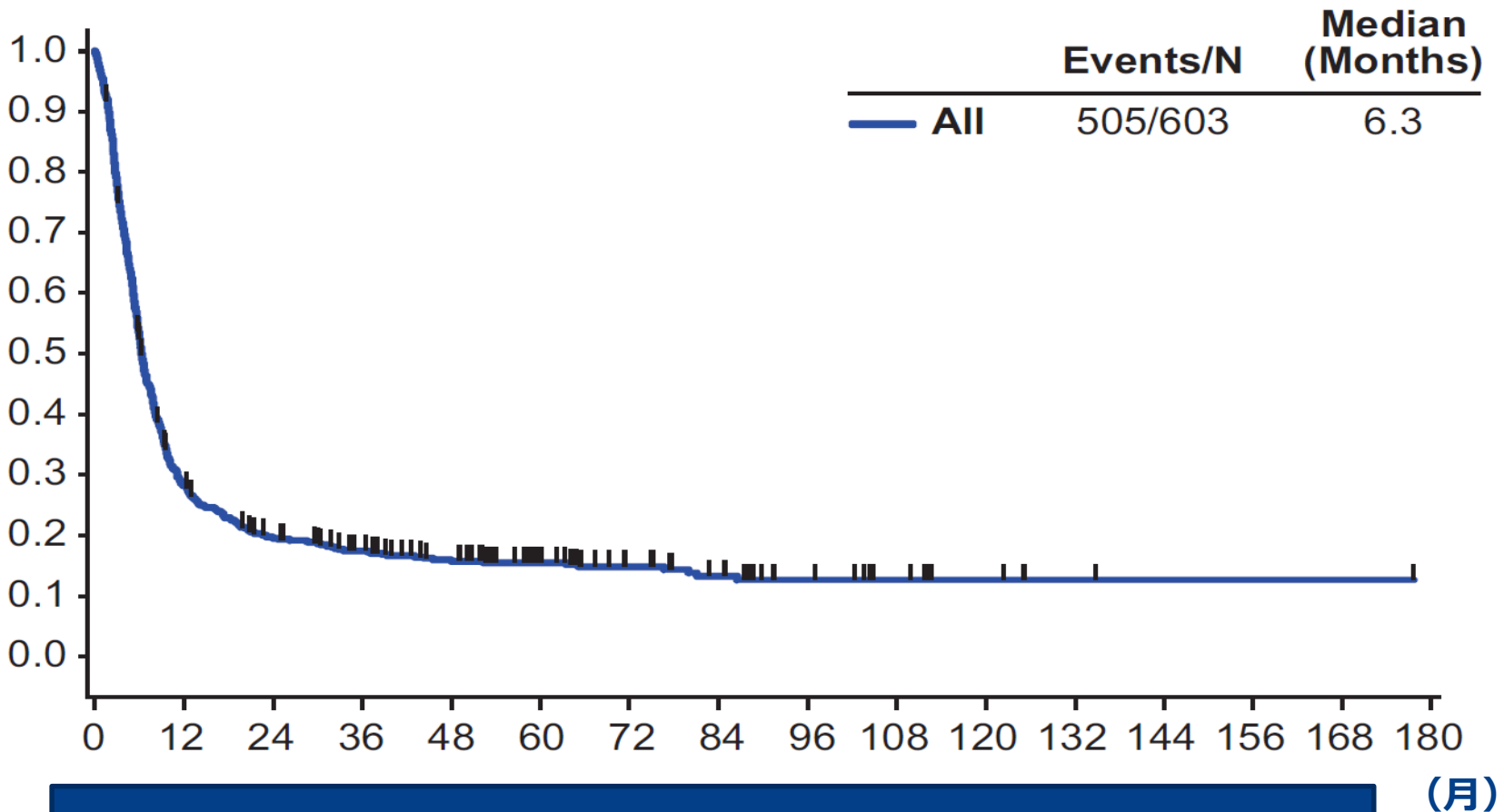
（但し、抗CD20抗体およびアンスラサイクリンによる治療が前治療に含まれていること）

化学療法抵抗性のDLBCLに対する治療と予後

Scholar-1試験 (Blood. 2017;130(16):1800-1808)

完全奏効率および客観的奏効率 (ORR; 完全奏功又は部分奏功) : 7%および26%

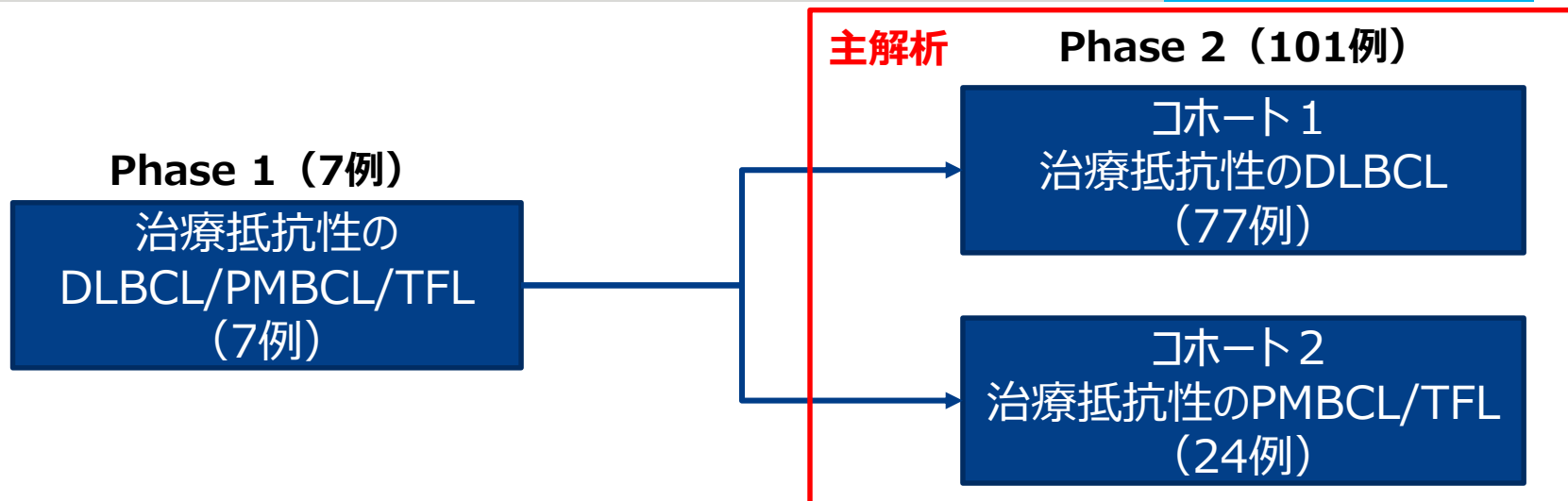
全生存期間 (Overall survival; OS)



治療抵抗性DLBCLの生命予後は非常に悪い

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験：試験デザイン



主な登録基準

- 最終ラインの治療に奏功しない、又は自家造血幹細胞移植から12ヵ月もしくはそれ以内に再発した患者
- 過去に抗CD20抗体およびアンスラサイクリンによる治療が行われている患者

解析対象：108例

データカットオフ：2017年8月11日

追跡期間（中央値）：15.4ヵ月

コンディショニング化学療法

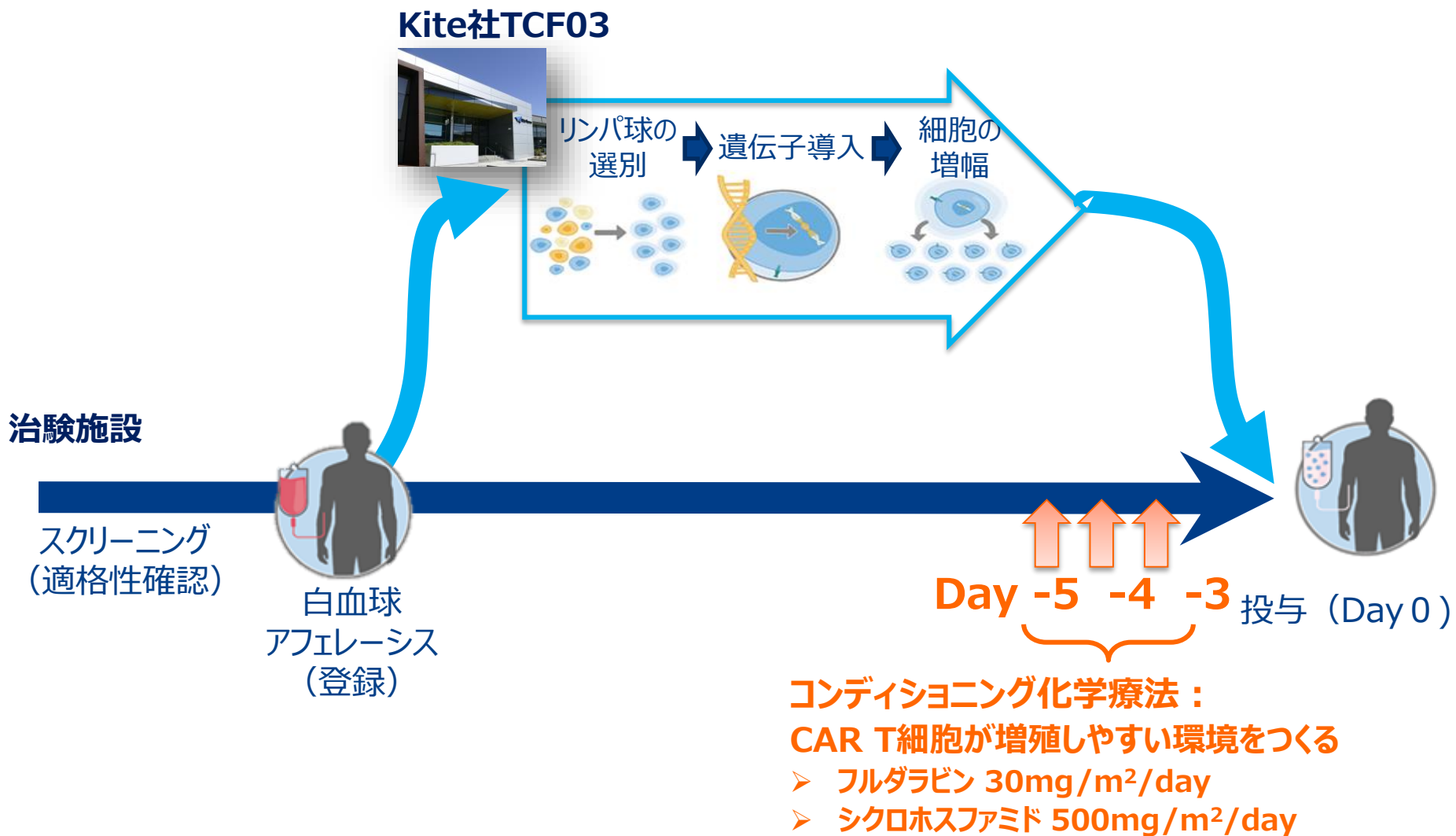
- シクロfosファミド 500mg/m²
 - フルダラビン 30mg/m²
- Axi-Cel投与の5日前から3日間

Axi-Cel: 2 x 10⁶CAR陽性細胞/kg

- 登録患者の99%で製造、91%に投与

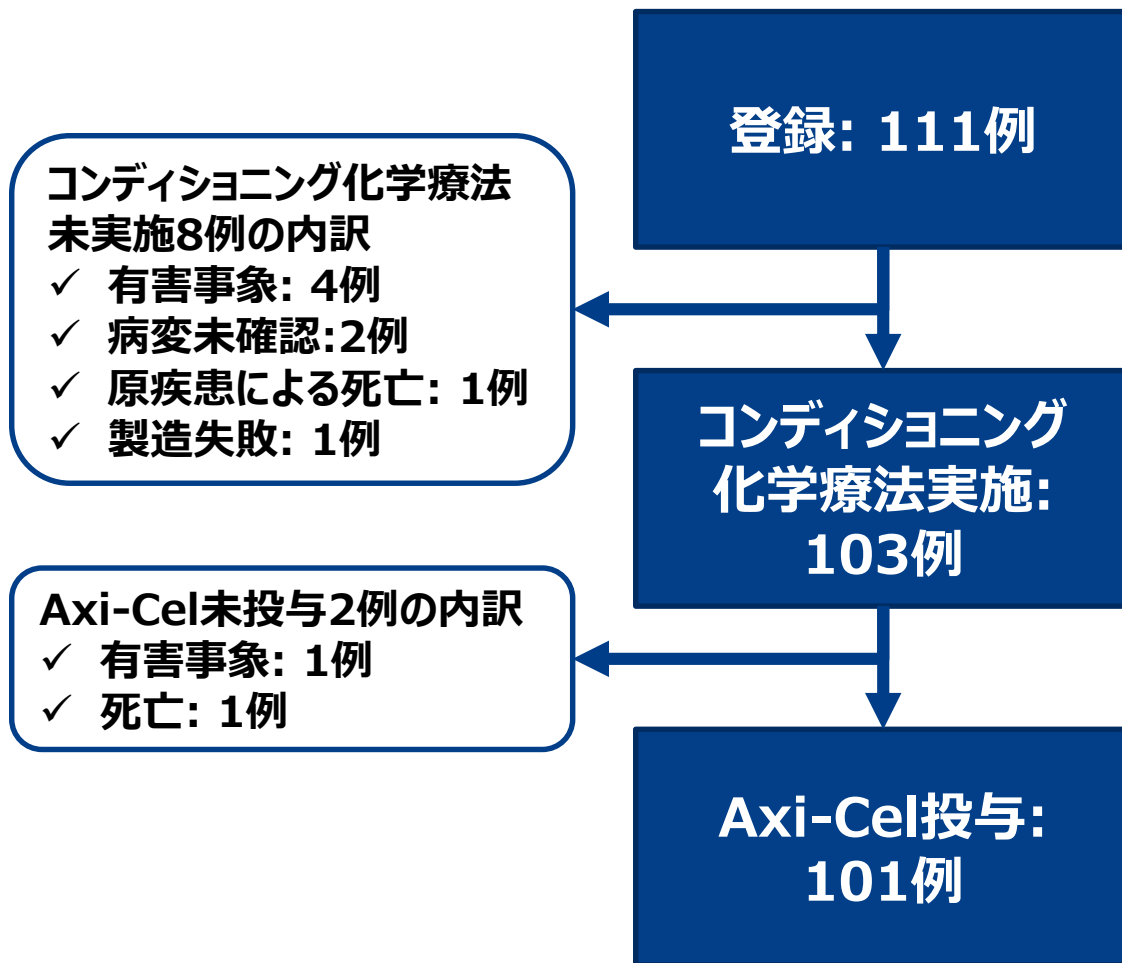
治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験：試験手順



治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験 Phase 2: 症例の内訳



治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験 Phase 2: 患者背景

背景因子		全体 (101例)	参考: SCHOLAR-1
年齢	中央値	58 (23-76)	55 (19 – 81)
性別	男性 (%)	68 (67)	64%
身体活動性	ECOG:1	59 (58)	(ECOG: 0-1: 73%)
病期ステージ	Ⅲ または Ⅳ	86 (85)	72%
予後	IPI: 0-2	53 (52)	0-3: 49%
治療抵抗性の分類	1次治療抵抗性	2 (2)	28%
	2次治療以降に抵抗性	78 (77)	50%
	自家移植後の再発	21 (21)	22%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (米国東海岸癌臨床試験グループ)

(N Engl J Med 2017;377:2531-44.)

0: まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。

1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例: 軽い家事、事務作業

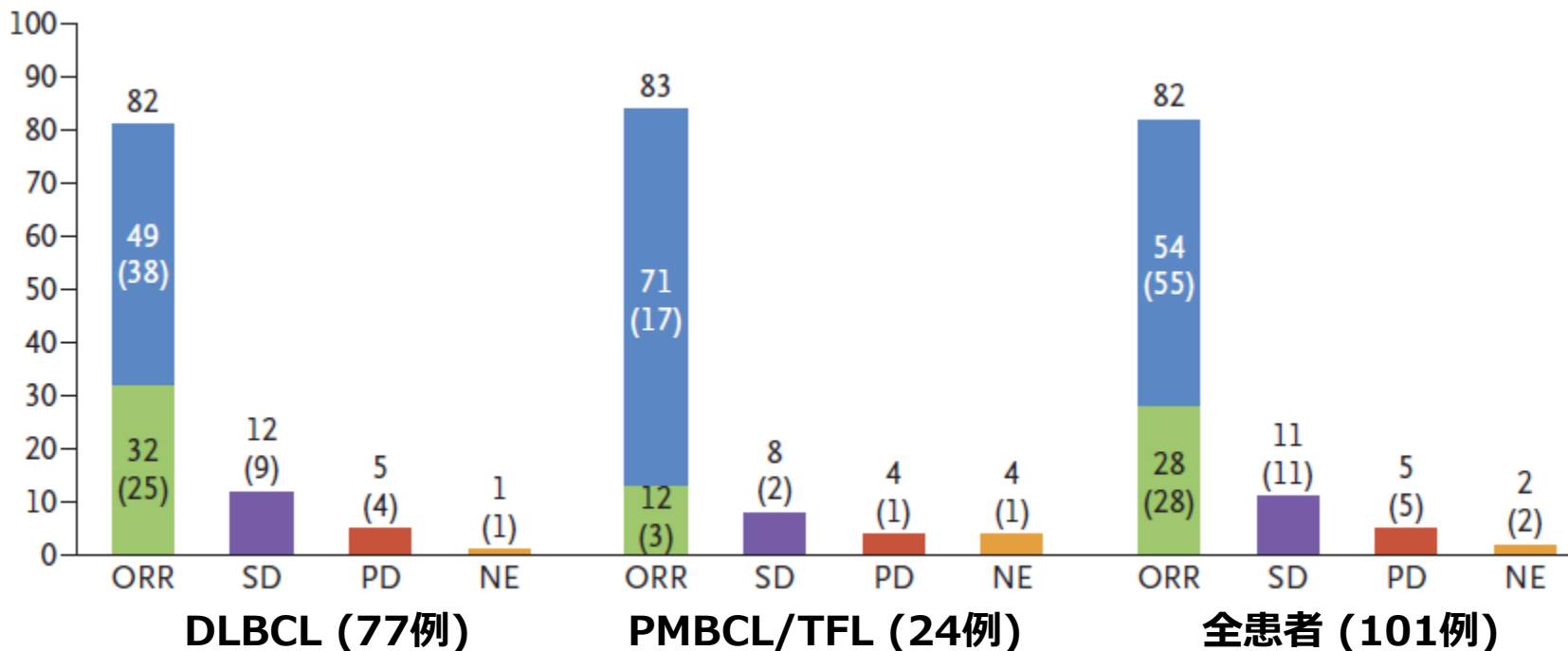
IPI: International Prognostic Index (国際予後指標)

予後因子0 または1: 低リスク (Low risk)、予後因子2: 低中間リスク (Low-Intermediate risk)、予後因子3: 高中間リスク (High-Intermediate risk)

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験 Phase 2: 有効性解析

最良効果 (%)



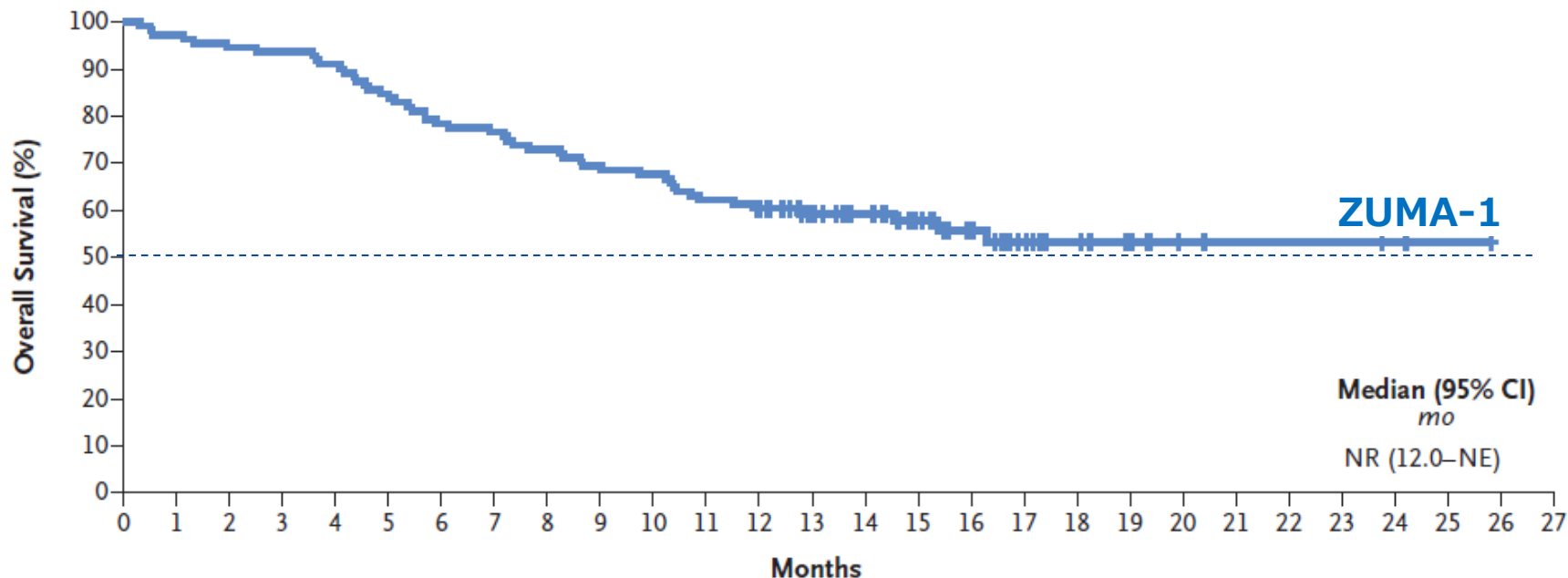
ORR=CR (完全奏功; 青) + PR (部分奏功; 緑)
SD (安定)、PD (進行)、NE (未評価)

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験: 有効性副次解析 – 全生存期間 (OS)

- ◆ 解析項目 : 全生存期間 (Overall survival; OS)
- ◆ 解析対象 : Phase 1コホート+Phase 2コホート (108例、追跡期間中央値 : 15.4ヵ月)

Overall Survival



評価対象の例数 108 105 102 101 98 91 84 82 78 74 72 66 63 51 40 30 23 16 11 8 4 3 3 3 2 1 0

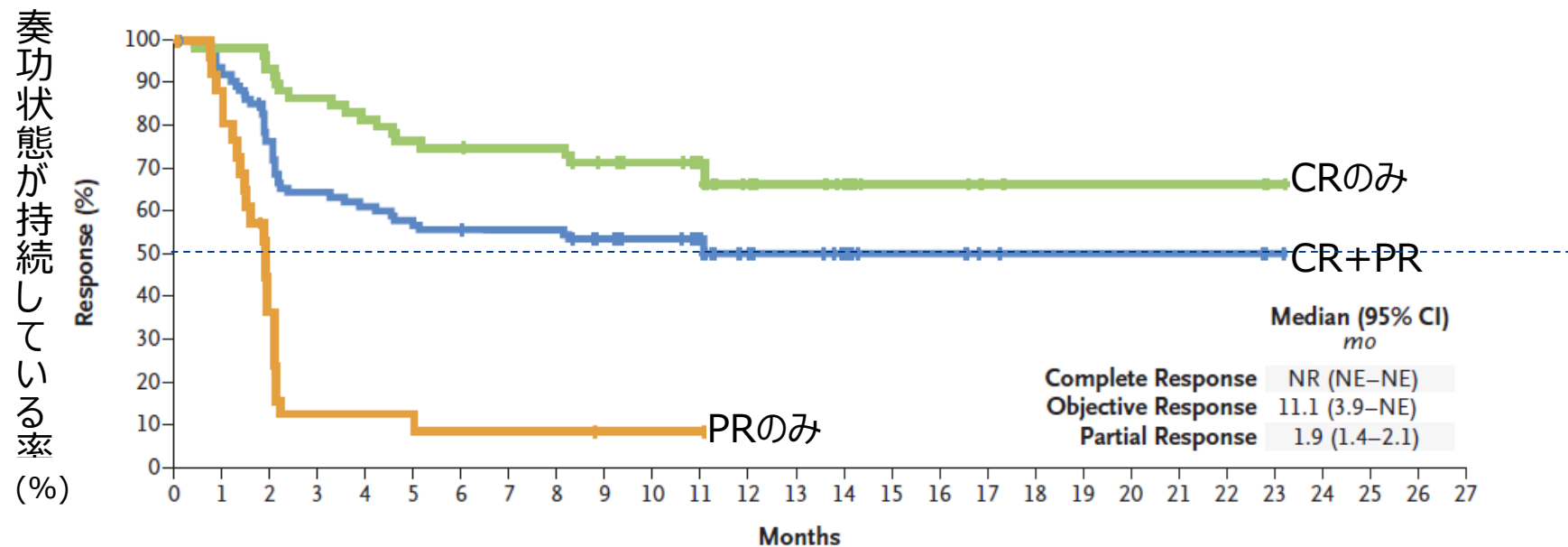
治療抵抗性DLBCLへのCAR T細胞治療は生命予後を大幅に改善する

(N Engl J Med 2017;377:2531-44.)

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験: 有効性副次解析 – 奏功期間 (DOR)

- ◆ 解析項目 : 奏功期間 (Duration of Response; DOR)
- ◆ 解析対象 : Phase 1コホート+Phase 2コホート (108例、追跡期間中央値 : 15.4ヵ月)



評価対象の例数

Complete response	63	61	58	53	50	47	46	45	45	41	37	30	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	1	0	
Objective response	89	82	67	56	53	49	48	47	47	42	38	31	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	3	1	0
Partial response	26	21	9	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0													

CAR T治療によってCRとなった症例では奏功状態が長期間持続する

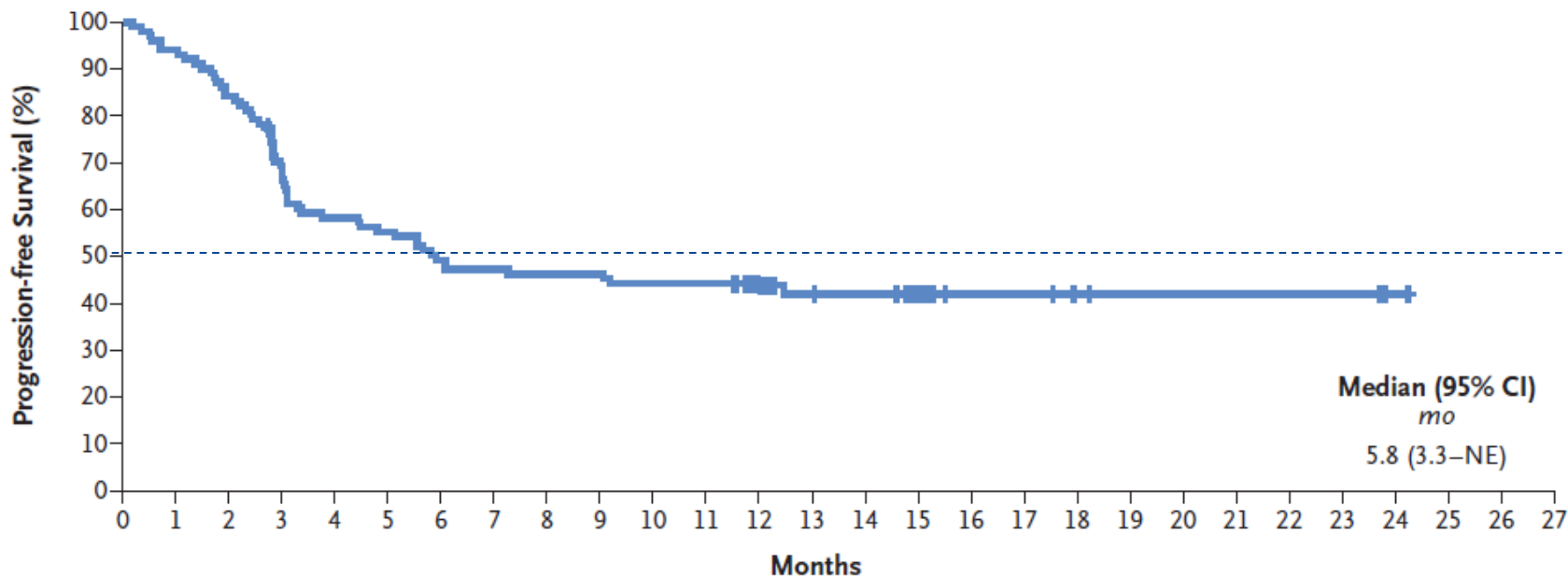
(N Engl J Med 2017;377:2531-44.)

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験: 有効性副次解析 – 無増悪生存期間 (PFS)

- ◆ 解析項目 : 無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)
- ◆ 解析対象 : Phase 1コホート+Phase 2コホート (108例、追跡期間中央値 : 15.4ヵ月)

Progression-free Survival



評価対象の例数 108 101 90 71 61 58 52 50 49 49 47 47 34 21 20 12 6 6 4 3 3 3 3 3 1 0

治療抵抗性DLBCLに対するAxi-Celによる治療

ZUMA-1試験: 安全性

- ◆ サイトカイン放出症候群 (Cytokine release syndrome; CRS) および神経学的有害事象 (Neurologic event; NE)はAxi-CelなどCAR T細胞治療に共通する注意すべき有害事象である
- ◆ CRSおよびNEに対して重症度 (グレード) に応じた管理方法が設定されており、グレード2以上のCRSおよびCRSを伴うグレード2以上の神経系事象に対してはトシリズマブ (IL-6受容体抗体) の投与が推奨される

有害事象	Phase 2コホート (101例)	Phase 1+Phase 2 (108例)
グレード3以上の有害事象	96 (95)	105 (97)
グレード3以上の重篤な有害事象	43 (43)	50 (46)
グレード3以上のCRS	13 (13)	13 (12)
グレード3以上のNE	28 (28)	33 (31)
グレード5 (死亡) の有害事象	3* (3)	4** (4)

* 3例中2例 (HLHおよび心停止) はAxi-Celの投与に関連、1例 (肺塞栓症) は関連なし

** 上記以外の1例はPhase1で発現した頭蓋内出血でAxi-Celとの関連はなし

- ◆ 一般名 : axicabtagene ciloleucel
- ◆ 2017年10月 米国で承認取得
- ◆ 2018年 8月 欧州で承認取得
- ◆ 米国における適応 :
Adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) not otherwise specified, primary mediastinal large B-cell lymphoma, high grade B-cell lymphoma, and DLBCL arising from follicular lymphoma.
Limitation of Use: YESCARTA is not indicated for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma.
(2次もしくはそれ以上の全身治療において再発もしくは抵抗性となったDLBCL、PMBCL、高悪性度B細胞リンパ腫、およびTFL。ただし中枢神経原発のリンパ腫への適応はない。)
DLBCL: diffuse large B cell lymphoma (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)
PMBCL: primary mediastinal B cell lymphoma (原発性縦隔B細胞リンパ腫)
DLBCL arising from follicular lymphoma: 濾胞性リンパ腫が形質転換によりDLBCLとなったもの (TFLと呼ばれる)
- ◆ 治療費: US\$ 373,000

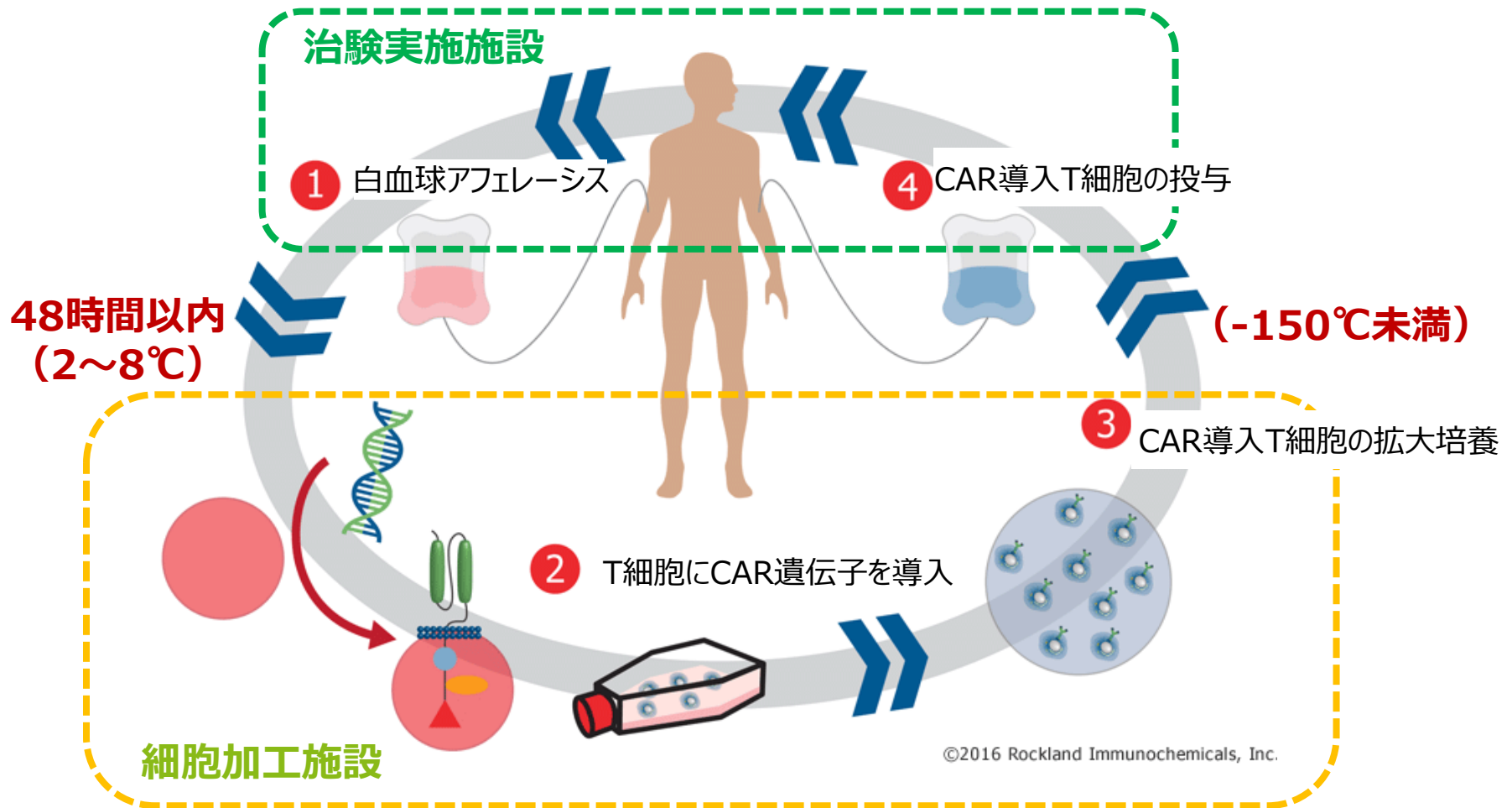
国内におけるAxi-Celの開発

国内Phase 2試験の概要

JAPIC CTI-No	183914
試験名	治療抵抗性又は再発の大細胞型B細胞リンパ腫日本人患者を対象としたAxi-Celの多施設共同、非盲検、単群、第II相試験
試験概要	治療抵抗性又は再発の大細胞型B細胞リンパ腫日本人患者におけるAxi-Celの有効性を客観的奏効率（ORR）により評価する。また、Axi-Celの安全性を評価する。
対象疾患	治療抵抗性又は再発（移植後再発もしくは移植適応とならない薬物療法後再発）のDLBCL、PMBCL、TFL及びHigh-grade B cell lymphoma
試験デザイン	単群、非盲検
目標症例数	10例
治療抵抗性の基準	1次治療に無効 2次治療以降の治療に無効 自家造血幹細胞移植12か月以内の再発
主要評価項目	有効性：ORR、安全性：有害事象

国内におけるAxi-Celの開発

Cell Journey





Daiichi-Sankyo
cancerenterprise



Daiichi-Sankyo

cancerenterprise

Care. Compassion. Science.
It's Our Obligation.