

「生きている」抗がん剤CAR-T細胞

◆米国FDAが遺伝子改変したT細胞、CAR-Tを抗がん剤として承認

2017年8月、米国食品医薬品局（FDA）は、スイス製薬企業Novartisが開発した、キメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T、カーティ）であるKymriahをB細胞由来急性リンパ性白血病の治療薬として承認した。既存の治療が効かない白血病に対して、80%を超える治癒率を示したことから、激しい副作用や高いコストなどの問題もある中での迅速な承認となった。FDAは、今回初めて遺伝子改変を加えた「生きている」細胞を医薬品として承認したことになる。

がん細胞は、遺伝子の変異により、無限に増殖可能となった暴走した細胞である。がん細胞を検知した免疫システムが、免疫細胞の一種であるT細胞にがん細胞を攻撃するよう指示する。しかし、実際には、がん細胞と正常細胞の違いは小さく、がん細胞は免疫システムによる監視をすり抜ける機能も有している。

CAR-Tでは、患者から採取したT細胞に、がん細胞に発現している抗原を認識するキメラ抗原受容体遺伝子を導入する。作成したCAR-Tを培養増殖後、患者に戻す（図1）。通常、この操作には1週間程度を要する。

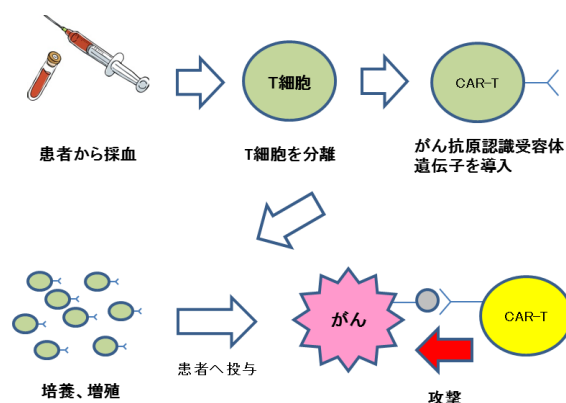


図1 CAR-Tによるがん細胞攻撃の仕組み（ARC作成）

投与されたCAR-Tは体内を循環し、がん細胞を発見すると、活性化、増殖するとともに、がん細胞を攻撃する。がん細胞がいなくなれば、CAR-Tの増殖は停止する。がんが再発すれば、再び増殖、攻撃するので、完全治癒につながる。

◆日米欧の製薬会社によるCAR-T開発競争

CAR-T療法は、発現させる受容体を変えることにより、白血病以外のがんやエイズを引き起こすHIVに感染した細胞の除去などへの応用が期待され、日米欧の製薬企業によるCAR-T開発競争が激化している（表1）。17年8月、米国製薬大手Gilead Sciencesは、CAR-T開発企業であるKite Pharmaを119億ドルという巨額で買収した。現在、Kite PharmaのCAR-Tは、米国FDAに申請中である。第一三共が、17年1月にKite Pharmaから日本での開発販売権を取得している。

表1 日米欧製薬企業によるCAR-T開発状況

商品名・開発コード他	対象がん	開発会社	開発状況他
Kymriah	B細胞由来急性リンパ性白血病	Novartis(スイス)	2017年8月FDA承認 日本で申請予定
KTE-C19	CD19陽性悪性リンパ腫	Kite Pharma(米国)	FDA申請中 日本では、第一三共が開発販売権を取得
他家CAR-T細胞 NKR-2	固型がん、血液がん	Celyad(ベルギー)	治験中 日本では、小野薬品が開発販売権を取得
次世代型CAR-T細胞	固型がん、血液がん	ノイルミューン・バイオテック(日)	研究開発中 武田薬品が包括提携

(各社発表資料を参考にARC作成)

◆課題は副作用の制御と高いコスト

CAR-Tは、時には死亡にいたる重篤な副作用を生じることがある。これは活性化したCAR-Tが放出するサイトカインという物質による免疫システムの混乱が原因だ。Kymriahの承認に合わせ、サイトカインに対する抗体医薬品の、副作用を抑える目的での適応拡大（従来は炎症性疾患）が承認された。また、Kymriahは、免疫細胞であるB細胞に存在するCD19という抗原に対する受容体を発現させたものであり、白血病細胞だけでなくB細胞をも攻撃する。そのため、CAR-T治療を受けた患者は、白血病は治癒するが、B細胞欠損状態となる。B細胞は抗体を作る細胞であるため、抗体を外部から補充する治療を行う必要がある。

CAR-T細胞療法は、コストが高い。Novartisが提示している1回あたりの薬価は、47万5千ドルである。副作用を抑えるための医薬品や、治療後の抗体補充などを加えると1回あたりの医療費が60万ドルを超えるとする試算もある。

治療法がなかった白血病患者にとって、完全に治癒するCAR-Tは、まさに医療技術の進歩を体現するものだ。一方で、高薬価を現行の医療保険制度の中でどう負担するかという点について、突きつけられた課題は重い。 【毛利光伸】