

インテージヘルスケア オンコロジー領域専門グループ
自主企画調査レポート

CAR-T 療法の現状把握調査

2020/01/31

2019年10月に開催された第81回日本血液学会学術集会は、台風19号の影響により多数の演題が中止となりCAR-T療法を含む情報は残念ながら少数であった。一方、12月に開催されたASHでは新規あるいはフォローアップデータを含む多くのCAR-T療法や免疫細胞を腫瘍細胞へ誘導する二重特異性抗体の発表など盛り上がりを見せた。

本邦におけるCAR-T療法元年として、保険収載から半年程度が経過したタイミングで“どのように臨床医に受け入れられたのか”、期待と懸念を含め実態を全国30名の血液内科医にヒアリングした結果をまとめた。

※文章中の斜体は、弊社の見解や対象者の非言語情報から推察した事実ではない情報を示す。

CAR-T 療法に対する認識

Pros	Cons
✓ 革新的でアンメットニーズに対する有効な手段になり得る	✗ 高頻度で重篤なCRSが発現し、ICUを利用する
✓ 高い有効性で根治が目指せる	✗ 神経毒性が発現する
✓ CAR-Tによる治療自体は1回の投与で終了する	✗ 有効性に限界がある／再発してしまう
✓ 標的分子に対する免疫療法として理に適っている（機序）	✗ 長期の有効性・安全性は不明である
	✗ 対象患者が不明瞭（DLBCL）
	✗ 作製期間が長い（1-3カ月）
	✗ 作製期間中に患者がもたない可能性がある
	✗ CAR-T認可施設に限られている
	✗ （メーカーに尋ねても）情報がない
	✗ 薬価が高い

医師の回答を元にCAR-T療法に対する認識をまとめた（図1）。まだ、実際に自身で扱ったことが無い医師が多いことから伝聞の内容が多く、疑問あるいは懸念が多くあげられたが、全体的にはこれまでの治療とは一線を画した治療として期待感をもって歓迎されていた。

現時点では、国内で合計10にも満たない施設で実臨床、治験が実施されているCAR-T療法であるが、3年程度先には現在の日本造血細胞移植学会の認定施設のうち、移植件数が多く施設設備要件が満たされた中から20-30施設ほどに広がるのではないかと期待された。

図1 CAR-T療法のPros Cons

CAR-Tを施設で導入する際の施設設備・要件のうち、患者から白血球アフェレーシス後の凍結保存処理に必要な“フリーザー購入費・スペース”といったハード面、血液内科医も含めた担当部署のマンパワー、また関わる各部署間で共有する手順書の作成といったソフト面、それらが製薬会社の製造工場と同等のGMP基準が求められることがハードルとして回答された。

いずれも直ぐに解決できるような内容ではないことから、都市と地方の施設格差が患者のCAR-T療法アクセスの格差を生じる可能性が懸念された。

CAR-T 療法による治療を行う際の問題点（DLBCL）

実際に患者へCAR-T療法による治療を行う際、前述の患者アクセスの他に主に三つの問題点があげられた（図2）。

現時点で保険償還された唯一のCAR-T療法であるチサゲンレクルユーセルは、B細胞性急性リンパ芽球性白血病（ALL）において25歳以下との縛りが存在するが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）では年齢は不問となっている。そのため、DLBCLでは広くCAR-T療法による治療が受けられる可能性があるものの、臨床医は「どのような患者を選択すれば良いのか悩ましい」といった問題が生じていた。

- どのような患者を選択すればいいのか
- アフェレーシスからCAR-T細胞輸注までをどう患者を管理すればいいのか
- CRS・神経毒性にどう対処すればいいのか

図2 CAR-T療法による治療を行う際の問題点

また、DLBCLにおいて適応は“初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合（一部抜粋）”と再発・難治例が対象であり、アフレーシスからCAR-T細胞の作製-患者へ輸注といった1カ月～3カ月程度の期間に病勢をコントロールすることが難しいため、「対象となる患者を慎重に選択する必要がある」と捉えていた。“CAR-T細胞の作製ステップまで進んだのに患者に輸注することができないケースがある”と治験担当医から聞いた話として披露したうえで、**高額な治療であるが故に大きな問題**と認識していた。

CRSや神経毒性といった副作用は、既存抗がん剤ではほとんど発現しない症状であるため、初めの数症例は慎重に様子を見るといった対応が取られそうだが、CRSは、“昇圧剤の使用／高流量の酸素投与を要する（ASTCT grading）”となった際にICUへ患者を入れるとのことであったが、慣れない内はCAR-T細胞投与時からICUで患者を管理するといった対応を考える医師も複数存在した。CRSの対処としてステロイドと共に用いられるトシリズマブは、本調査対象者の全施設において既に他の適応で採用されており在庫もある／適宜状況に応じて購入が可能と使用に問題がなかった。

神経毒性はCRSよりも懸念が強く、神経内科医に対する情報提供も含め詳細な情報の提供が望まれていた。いずれも医療スタッフ向けの情報提供、説明冊子だけではなく、**患者・家族向けの動画**などを含めた資料も期待されていた。

CAR-T療法の情報認知経路

CAR-Tに関する情報認知経路は、主に学会（日本血液学会、米国血液学会）、主要な治験結果が載った論文であり、続いて研究会あるいは医師個人のネットワークによる治験実施医からの話があげられた。製薬メーカーあるいは商用ウェブサイト経由の情報は極一部に限定されていた。

認知情報の内容は、施設形態や都市／地方といった要素ではなく、「出身大学・医局の繋がりでCAR-T導入施設に勤務する医師と繋がっているかどうか」、「学会の場で直接あるいは、患者紹介のために自分自身で電話などを用い問い合わせをCAR-T導入施設の医師にしたかどうか」といったツテがあるか／行動力があるかどうかによって、情報の多さ・深さに差がある印象を受けた。

上記のように、現段階では医師が能動的に情報収集を行わなければ、詳細な情報が入手できない状況にあり、医師により情報格差が生じていた。また、**よりリアルな情報を多く入手したいことから、CAR-T導入施設の医師から直接的に話が得られる場の提供を欲していた。**

CAR-T導入施設への患者紹介

前述のように、現在のCAR-T療法に関する患者紹介は限定的で、医師個人の繋がりにあるいは治験を介して紹介されていた。

元々、関係性がある施設間であれば大きな問題は生じないかもしれないが、**CAR-T療法に関する情報が医師によって異なることから**、“紹介する側”の患者への説明内容や患者選択基準と“受け手側”の説明や患者要件との不一致が今後、多く生じる懸念があると感じた。また、既に週刊誌等でCAR-T療法の記事を見た患者・患者家族からの要望があると嘆く医師も複数存在し、その対応に“困っている”といった発言も認められた。

「適格患者がいれば他施設へ患者を紹介する」と自身の患者を他施設へ紹介するハードルは高くない様子であった。製薬メーカーも含めた円滑に患者を紹介することができる取り組み・システムの構築が望まれる。

多発性骨髄腫の治療にCAR-T療法は必要か？

対象者の多くは、多発性骨髄腫（MM）においてもCAR-T療法の開発が進んでいることを認知していた。そこで、「近年、新薬の登場や新しいレジメンにより以前と比べ予後も改善しているMMにおいてCAR-T療法は必要だと思うか？」と尋ねたところ、**一部の若年患者（60歳未満の主に40, 50代）に限定されるものの治療*を目指すためには必要であると90%以上の医師が回答した**。患者年齢は、「高齢者が多いMMの特徴の中で高薬価に見合うのはCAR-T療法により“社会復帰”ができ、生産性が期待できる患者を対象とするべき」との意見が多数を占めた。

*長期の無治療期間（TFI, PFS）を得ることでMMが原因で死亡しない状況

MM患者における最適なCAR-T療法の実施タイミングは、immunomodulatory drugs（IMiDs）、proteasome inhibitors（PIs）、抗CD38抗体を使い切った**主に同種移植の前（あるいは代替）**や三

次治療が想起された。同種移植は、GVHD や免疫抑制剤による患者の QoL 低下といったリスクが大きく、決して治療成績も良くないことから「CAR-T 療法に替わる」と期待されていた（年間に医師一人当たり 1, 2 名程度の患者をイメージ）。

CAR-T 療法を含む抗 BCMA 治療の印象・評価

BiTE	ADC	CAR-T
<p>ORRは高くはないが、PFSは比較的長い。効く人と効かない人がはっきりしており、効く人には有効。CRS 発現、投与方法に難があり、扱いにくい</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与方法（24時間持続注）に対して扱いにくい印象（医療者側の管理、患者のQoL）であった。 ● ALLにおけるプリナツモマブの印象が強い。移植へのブリッジで短期間に用いる薬剤とのイメージで、この薬剤に肝毒性はないのか？との懸念が多くあげられた。 	<p>比較した3剤の中では中間的な位置づけ。有効性はそこそこだが、安全性はCRSや神経毒性のような激しくはなく使いやすい</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の“抗がん剤”として外来でコントロール可能との認識であった。 ● 一部の医師では、角膜異常に懸念を示し、実際の症状や対象法などの情報がないと判断ができなるとの意見も認められた。 	<p>「有効性だけを見ればCAR-T一択」との評価だが、有害事象と準備にかかる手間、時間が問題と認識。単回でTFIが得られる患者には魅力的とされた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● レイトラインの患者が対象だが、手間や費用を考慮すると、2-3年のPFSは欲しいとの意見も認められた。 ● BiTEの副作用と比較し、割合はCAR-Tの方が多いがそこまで変わらないと認識された。 ● 対象となる患者数が限られること、作製方法などが既存の治療とは全く異なるので同じ土俵での比較は難しいとの意見。

CAR-T 療法と同様に、急速に開発が進んでいる B 細胞成熟抗原 (BCMA) を標的とする“anti-BCMA bispecific T-cell engager (BiTE)”“antibody-drug conjugate (ADC)”“CAR-T”の各印象・評価 (図 3) において、仮に全ての開発品が MM で上市された場合、BiTE や ADC は幅広い患者にて使用される可能性が考えられたが、CAR-T 療法は前述のように一部の限られた患者に対するオプションとして期待された。

図 3 MM における開発品 BiTE, ADC, CAR-T の印象・評価

各開発品のフェーズ 1 データ (論文あるいは学会発表データを基に作成) を提示し、意見を聴取した。

調査を終えて

人員豊富な施設は国内に限られる中、“血液内科医として患者と接し、輸血部・科・移植科を兼任し、アフターケアや移植もこなしている”といった多忙な医師と数多く会話をする機会を得た。口々に「医療崩壊」「働き方改革のお陰で余計に仕事が増えた (無給を含め)」「オンコ対応で休んだ気がしない」など、現在の職場環境に対して不平不満を述べていたのが印象的であった。

このような環境の下、CAR-T 療法の施設導入へ向け“大量の書類作成”“リアルと e-ラーニングの講習”なども「患者の為だから」「自身で勉強や経験をしないと患者や家族にも説明ができないから」と語る医師に対して本当に頭が下がる思いがした。製薬会社からすると自社開発品・製品のことは最も大事だと思うが、主なアプローチ先となる医師や医療スタッフの現状も鑑み、お互いが happy になれるような環境が構築できることを願うばかりである。

今回、CAR-T 療法をテーマに話を聞き、約 3,300 万円といった高薬価が話題となった CAR-T 療法であるが、血液内科だけではなく ICU、神経内科その他診療科や多くの医療スタッフが関与し「やればやるほど赤になる可能性がある」と問題提起する医師も存在するように、診療報酬が伴っていない可能性も示唆され、CAR-T 療法普及のハードルとなる可能性も考えられる。

また、「CAR-T 細胞作製後に患者へ輸注できなかった場合に、費用が施設持ち出しとなる?」「細胞作製後に細胞が輸注できなかった”ケースが続いた場合に、メーカーの施設認定が取り消される?」といった本当か噂か判断が難しい医師間の情報を元に CAR-T 療法の施設導入にネガティブな医師も存在していたことから、正確な情報の共有も必要と考えられる。

CAR-T 療法導入のハードルとして副作用の対応など“輸注後の対応”も示されたが、最大の懸念は CAR-T 細胞の作製・納入に関わるロジスティクスであった。この点に関しては、世界的なニーズに対する対応や技術的な面など問題が山積みで、CAR-T 療法の浸透には開発が始まった allogenic CAR-T などもう 1, 2 つの技術革新が必要と感じた。

医療者そして患者・家族の期待が高い CAR-T 療法の今後についても引き続き注目していきたい。

調査概要

調査方法	1対1対面インタビュー
調査地域	全国
調査対象	医師（血液内科）
有効回答数	30 サンプル
対象者条件	<ul style="list-style-type: none"> 日本造血細胞移植学会が定める移植施設認定基準の認定カテゴリー1 又はカテゴリー2 に指定された施設に所属する医師 所属施設に ICU または HCU を有している 主治医として血液がん（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫）の治療方針決定に携わっている
調査実施期間	2019 年 11-12 月
調査主体	株式会社インテージヘルスケア メディカル・ソリューション部
調査内容	CAR-T 療法の現状把握調査

【本調査に関するお問い合わせ先】

■株式会社インテージヘルスケア
メディカル・ソリューション部
オンコロジー領域専門グループ

担当：森田（もりた）、安達（あだち）

TEL：03-5294-8393(代) E-mail：ant-onc@intage.com

オンコロジー領域の疑問は、インテージヘルスケアへ！

オンコロジー領域における確かな専門知識で疑問に答え

**頼れるパートナーとして
知を提供します。**

プロジェクトの課題をクリアに

市場の未来を見据えた視点とリサーチの知識をもとにプロジェクトの疑問点をあぶり出し、調査すべき課題を一緒に考察します。

効果的な insights を提供

調査結果の分析はもちろん、貴社の戦略や資料に活用できる形になるまで、調査後もサポートします。

**Research を
ブラッシュアップ**

オンコロジー特有の治療姿勢や過去トレンドの知識をもとに最適な調査を提案します。

**オンコロジー領域の
専門部署を設置**

他のオンコロジー領域 マルチクライアント調査

- 2017** **血液がん患者ボリューム把握調査**
現ADMの基になった詳細な疾患別患者数把握調査
- 2018** **多発性骨髄腫治療における医師タイプ別・症例情報把握調査**
◆ RRMMの処方薬剤 × 症例情報の把握
<有効サンプル数> 医師: 185サンプル、症例: 2nd-line (515サンプル)、3rd-line (182サンプル)
NSCLC IO治療アクセスと中止に関する情報収集
◆ Non-SQ、ドライバー遺伝子変異陰性における一次・二次治療における症例毎のICと治療レジメン選択に至る理由等の把握
<有効サンプル数> 医師: 243サンプル、症例: 1st-line (489サンプル)、2nd-line (300サンプル)
- 2019** **NSCLC治療アクセスに関する調査**
◆ Non-SQ、ドライバー遺伝子変異陰性における一次・二次治療における症例毎の治療レジメン選択に至る理由の把握
<有効サンプル数> 医師: 265サンプル、症例: 1st-line (746サンプル)、2nd-line (343サンプル)
- 2019** **CAR-T療法の実態把握調査 (2019年11-12月)**
◆ 新規治療薬として活発な開発がなされているCAR-T療法の実態を主にDLBCL、MM領域にフォーカスし、医師の認識/施設の状況に関してインタビュー形式で聴取
<有効サンプル数> 医師: 30サンプル
- 2019** **がんゲノム診療に関する調査 第1回 (2019年7月、11月)**
◆ 直近1年間に固形がん患者5名以上に対して抗がん剤治療を実施した臨床医におけるがんゲノム医療、遺伝子パネル検査に関する認知・実態などを把握
<有効サンプル数> 医師: 1,298サンプル