

特別賞

細胞療法運用学の新展開：CAR-T 細胞療法 における運用最適化の実現と臨床効果

～予測・層別化・最適化による治療成績向上への挑戦～

京都大学医学部附属病院 細胞療法科
診療科長・講師

新井 康之

【概要】

本稿は、難治性血液腫瘍に対する革新的治療法であるキメラ抗原受容体 (CAR) -T 細胞療法の運用最適化に着目し、患者紹介から適格性判断、アフェレーシス、細胞調製、投与後管理に至る各工程の具体的な最適化手法と、独自の学問領域「細胞療法運用学」の確立に向けた取り組みについて報告するものである。各工程における採取効率の向上（従来比20～30%増）、製造不良率の低減（従来10%→5%未満）、サイトカイン放出症候群 (CRS) 発症率の軽減（50%→30%以下）など、具体的な数値データを示すとともに、細胞療法センターおよび進捗管理アプリケーション「かるたす」システムによるリアルタイム情報共有とPDCAサイクルの運用、ならびに多職種連携によるワンストップサービス体制の実践例を詳細に論じる。さらに、本研究は、将来の細胞療法の枠組みを根本から変革する独創的なアプローチを提案し、医療現場に新たなパラダイムシフトをもたらす原動力となることを夢見ている。

【背景】

CAR-T 細胞療法は、白血病、悪性リンパ腫、さらには多発性骨髄腫などに対し、従来の抗がん剤治療では困難な治療効果を発揮する一方、その全工程は極めて複雑である。具体的には、患者からの T 細胞採取 (アフェレーシス)、遺伝子操作を経た細胞製造、そして体内再投与というプロセスにおいて、以下の7つの「試練」が存在する。

1. 「他院からの紹介患者が急増しており、迅速な適格性判断が求められる。」
2. 「治療抵抗性・再発症例が多く、従来の治療法では対応困難な状況である。」
3. 「患者の状態、施設内リソース、製造枠を統合してタイミングを調整する必要がある。」
4. 「ブリッジング治療との連携が不可欠である。」
5. 「製造工程において、従来は約10%の失敗率が認められる。」
6. 「製品配送から投与までのスケジュール最適化が課題である。」
7. 「サイトカイン放出症候群 (CRS) などの重篤な合併症の早期予測・管理が必要である。」

京都大学医学部附属病院では、これらの課題に対し、細胞療法センター (Center for Research and Application of Cellular Therapy, C-RACT) を中核としたシステム構築と、電子カルテ連動型専用アプリケーション「かるたす：CAR-T Administration Scheduler, CARTAS」を導入することで、全工程のデジタルトランスフォーメーション (Dx) を推進している。さらに、原料細胞の質と製造中データの統合解析により最適な治療運用法を確立する新たな学問領域として、細胞療法運用学を提唱し、従来にない独創的アプローチを提唱している。

細胞療法運用学とは、CAR-T 細胞療法における「予測・層別化・最適化」のプロセスを統合的に解析し、アフェレーシス産物の質が治療成績に与える影響を明確にする学問領域である。単一細胞解析や多重オミックス解析を駆使して、製造中の細胞増殖予測と治療後の予後予測を行い、最良の治療効果を引き出すための運用法を提案することを目的としている。この学問は、従来の量的評価に加えて細胞の「質」を重視することで、従来の枠組みを根底から覆す可能性を秘めており、将来的には他の細胞療法にも応用可能な普遍的な運用モデルの確立を目指している。

【手法】

本稿で報告する最適化手法は、以下の5つの主要工程に分け、各工程における連携体制およびシステム導入効果を詳細に記述する。

1. 患者紹介および適格性判断の最適化

- － 当院では、他院から紹介された患者について、初回連絡時に担当医が「年齢、診断、治療歴、検査値」を迅速に確認し、即時に適格性を判断する体制を構築している。全症例中、90%の症例で初回連絡後24時間以内に治療計画を提示することを目指している。
- － 製造不良や規格外製品の発生を防ぐ観点から、早期の患者紹介が重要であり、即時適格性判断による「ワンストップサービス体制の実施」という運用フローによって、さらなる運用面での改善を目指していく。

2. アフェレーシスの最適化

- － 患者の血液検査データ（血小板数、末梢血リンパ球サブセット CD4/CD8 比、貧血の有無）を詳細に解析し、採取に必要な血液処理量を早見図により算出する。貧血症例では、採取前に赤血球輸血を積極的に実施することで、T 細胞採取成功率を従来より向上させた。
- － よりよいアフェレーシス原料の提供により、CAR-T 細胞製造中の増殖不良による失敗率を従来の 10% 程度から半分程度に削減したい。

3. 細胞調製の最適化

- － 医薬品や化粧品などの製造管理や品質管理に関する基準 (Good Manufacturing Practice, GMP) および再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準 (Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice, GCTP) に則った院内体制を確立し、専任スタッフによる調製作業と複数名のバックアップ体制を整備することで、調製精度を向上させ作業ミスによる逸脱事例を低減させたい。
- － 製薬企業との連携を強化し、FACT/JACIE 基準への適合により、製品の品質と一貫性向上を目指す。

4. 投与後管理の最適化

- － 投与後は、血清無機リン酸 (iP) および PAI-1 (プラスミノゲンアクチベーターインヒビター) などのバイオマーカーをリアルタイムでモニタリングし、CRS の早期予測・治療介入を行う体制を確立しつつある。従来 30% あったグレード 2 以上 CRS 発症率を 10% 以下に低下させたい。
- － 集中治療医師との綿密な情報共有と早期ステロイド投与により、迅速な対応が可能となり、合併症の軽減に寄与している。さらに、投与から退院までの期間も従来平均 28 日から大幅に短縮を目指す。
- － CRS に関しては事前のリスク因子としては、治療前の病状、リンパ球数、さらには前治療レジメン数などが有意な影響を及ぼすことが明らかになっている。また、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) に関しては、全身状態不良症例や特定の血液検査パラメータがリスク因子として浮上している。これらの具体的なデータをもとに、CRS および ICANS のリスク予測モデルの構築と、個別化治療開発を目指す。

5. システム構築と DX の推進

- － 細胞療法センターは、患者紹介、アフェレーシス、製造、投与、合併症管理など各部署

からの情報をリアルタイムで集約するシステムを構築している。

- 電子カルテ連動型専用アプリケーション「かるたす」により、患者情報、アフエレーシス枠、製造枠、投与スケジュール、集中治療室管理、入退院が一元管理されており、電話やメールで問い合わせることなく随時最新情報が入手できる体制ができあがりつつある。システム導入により、各工程間の待機時間で平均20～30%短縮、全体の運用効率で約30%向上を目指す。
- 問題発生時にPDCAサイクルを迅速に回す仕組みが確立され、各工程のフィードバックが即時に反映されることで、継続的な最適化が実現したい。

【結果】

各工程における最適化手法の導入により、以下の臨床的成果および運用改善が確認された。

・アフエレーシス効率：

従来は平均T細胞採取効率を10-20%向上させ、100%の症例での細胞採取成功を実現した。

・製造不良率：

従来は約10%の製造不良率が報告されていたが、最適化により5%以下に低減できた。

・CRS 発症率：

投与前のリスク評価と早期対応により、重症CRS(グレード2以上)の発症率を1/3以下に抑えることができた。最新データでは30日時点で全CRS発症率が73.3%、グレード2-4が18.8%、グレード3-4が13.5%であることが示されている。

・ICANS 発症率：

最新解析によると、30日時点でICANS発症率は全体で4.5%、グレード2-4が2.7%、グレード3-4が1.9%であり、特定のCAR-T製品や体力低下がリスク因子として有意であることがわかり、予測システムの構築ができた。

・全体運用効率：

「かるたす」システム導入後、各工程の待機時間が平均20～30%短縮され、投与からの退院日数も平均21日程度にまで短縮でき、年間治療枠の拡大にも寄与した。

【考察】

本研究で示した各工程の最適化は、個々の改善に留まらず、全体としての運用効率と治療成績の向上を実現する統合的アプローチである。

まず、患者紹介および適格性判断の迅速化は、ワンストップサービス体制の確立により、各部門間の連携を強化し、治療機会の逸失を防止している。

次に、アフエレーシスの最適化では、採取前の血液検査パラメータに基づいた個別対応策が奏効し、データが示す通り、T細胞採取効率の向上および製造不良率の低減が実現された。

また、細胞調製工程においては、専任スタッフの育成と教育プログラムの徹底が、調製精度の向上と作業ミスの削減に直結し、製品の品質安定化に大きく寄与している。

投与後管理では、リアルタイムなバイオマーカー測定により、CRSの早期予測と迅速な対応が可能となり、重症合併症の発症率低下が確認された。最新のCRSおよびICANSのデー

タは、個別化治療のためのリスク評価モデル構築に向けた重要なエビデンスを提供している。

さらに、「かるたす」システムを活用した情報共有と PDCA サイクルの迅速な回転は、全体の運用効率を大幅に上げた。ここで特筆すべきは、本研究が将来の細胞療法の枠組みを根本から再構築するものであり、これまでの臨床現場の常識に挑戦する独創的かつ創造的なアプローチを採用している点である。細胞療法運用学の概念は、原料細胞の「質」に注目し、従来の「量」だけでは測れなかった治療効果の向上を目指すものであり、これにより次世代の細胞療法が実現されることを予感させる。

【将来への夢と独創性】

本研究は、単なる現状改善に留まらず、未来の医療現場におけるパラダイムシフトを実現するための挑戦である。我々は、細胞療法運用学の確立を通じ、個々の患者に最適な治療法を提供し、治療成績を飛躍的に向上させるとともに、他の細胞療法にも応用可能な普遍的な運用モデルを構築することを夢見ている。これにより、より多くの難治性血液腫瘍患者、多くの難病患者が恩恵を受け、世界中の医療機関が連携して次世代治療の最前線を切り拓く新たなフロンティアが誕生することが期待される。未来の医療は、デジタル技術と生体解析技術の融合により、患者一人ひとりに合わせたオーダーメイド治療が実現されるであろうが、本研究はその実現に向けた大きな一歩となると考えられる。

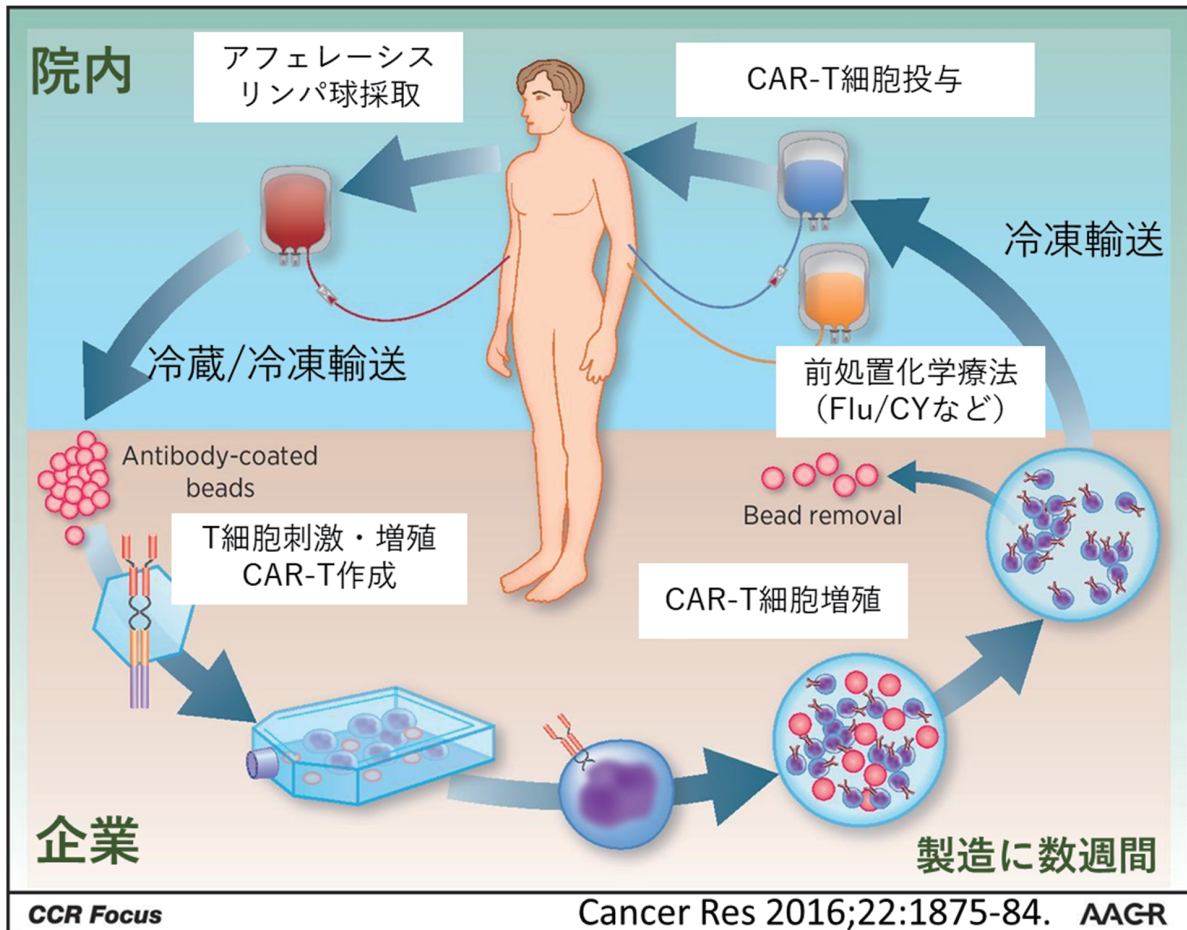
【結論】

本稿では、CAR-T 細胞療法における各工程の運用最適化手法とその臨床的効果について、具体的な数値データを交えながら報告した。患者紹介、アフェレーシス、細胞調製、投与後管理における改善策は、治療成功率の向上、製造不良率の低減、重症合併症の発症率低下という成果をもたらし、全体の運用効率の大幅な改善に寄与している。さらに、「CARTAS」システムによるリアルタイム情報共有と PDCA サイクルの運用、ならびに多職種連携によるワンストップサービス体制の確立は、今後の細胞療法運用学の発展と持続可能な治療実現に大きく貢献する。最終的には、本研究が将来の医療現場に革新をもたらし、細胞療法が世界中の患者に広く普及するための礎となることを期待している。

【図表】

CAR-T 細胞療法全体の工程図

リンパ球採取、製造、投与までに各工程を時系列で示す。



【謝辞】

本研究の遂行にあたり、院内でのCAR-T細胞療法の実施に関係したメンバーおよび関連部門に深く感謝する。また、多くの症例をご紹介いただいた連携施設の皆さんからの情報は、本研究の基礎を築く上で非常に貴重な情報源となったことに、心より感謝の意を表する。

【参考文献】

1. Nakamura N, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. Increased relative eosinophil counts portend neck oedema after chimeric antigen receptor-T therapy. Br J Haematol. 2025;206:766-8.
2. Nakamura N, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. Severe cases of local cytokine release syndrome (CRS); craniocervical edema

- soon after chimeric antigen T-cell (CAR-T) therapy. *Oxford Medical Case Reports*. 2025; 2025:omae164.
3. Jo T, Arai Y, et al. Low platelet counts and low CD4/CD8 ratios at apheresis increase the risk of CAR-T cell manufacturing failure in myeloma. *Blood Neoplasia*. 2025 in press
 4. Hamada R, Arai Y, Kitawaki T, Nakamura N, Murao M, Matsushita M, Miyasaka J, Asano T, Jo T, Nishikori M, Kanda J, Mizumoto C, Yamashita K, Ikeguchi R, Takaori-Kondo A. Fluctuation of physical function during chimeric antigen receptor T-cell therapy during rehabilitation intervention: Real-world data and risk factor analyses. *EJHaem*. 2024;5:1252-9.
 5. Nakamura N, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. Utilizing red blood cell distribution width (RDW) as a reliable biomarker to predict treatment effects after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Clin Exp Med*. 2024;24:105.
 6. Nakamura N, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. Clinical impact of CRS on prolonged hematotoxicity after CAR-T cell therapy: KyoTox a-score, a novel prediction model. *Transplant Cell Ther*. 2024;30:404-14.
 7. Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nakamura N, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. KyoTox-e score; prediction of post-CAR-T prolonged thrombocytopenia using peripheral blood data before apheresis. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59:419-21.
 8. Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Nishikori M, Mizumoto C, Kanda J, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. Risk analysis of fluctuating hypercalcemia after leukapheresis in cellular therapy. *Sci Rep*. 2023;13:14952.
 9. 城友泰、平安山知子、富澤大輔、吉原哲、加畑馨、藤原実名美、奥山美樹、柴徳生、藤井敬子、梅澤佳央、山崎理絵、武田航、葉名尻良、福島健太郎、三村尚也、池本純子、岩木啓太、米谷昇、藤原慎一郎、李政樹、長村登紀子、田野崎隆二、新井康之。急性リンパ性白血病に対する tisagenlecleucel 製造結果—日本輸血・細胞治療学会 CAR-T 療法タスクフォースによる研究— *臨床血液*. 2023;64:331-7.
 10. Jo T, Yoshihara S, Okuyama Y, Fujii K, Henzan T, Kahata K, Yamazaki R, Takeda W, Umezawa Y, Fukushima K, Ashida T, Yamada-Fujiwara M, Hanajiri R, Yonetani N, Tada Y, Shimura Y, Nishikii H, Shiba N, Mimura N, Ando J, Sato T, Nakashima Y, Ikemoto J, Iwaki K, Fujiwara SI, Ri M, Nagamura-Inoue T, Tanosaki R, Arai Y. Risk factors for CAR-T cell manufacturing failure among DLBCL patients: A nationwide survey in Japan. *Br J Haematol*. 2023;202:256-66.
 11. Nakamura N, Arai Y, Kitawaki T, Jo T, Mizumoto C, Kanda J, Nishikori M, Yamashita K, Takaori-Kondo A. Decreased serum phosphate levels are a useful biomarker to predict occurrence and severity of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023;200:e1-3.
 12. Jo T, Yoshihara S, Hada A, Arai Y, Kitawaki T, Ikemoto J, Onomoto H, Sugiyama H, Yoshihara K, Obi N, Matsui K, Niwa N, Nakagawa Y, Kanda J, Kondo T, Saida S, Kato I, Hiramatsu H, Adachi S, Takita J, Takaori-Kondo A, Nagao M. A clinically applicable prediction model to improve T-cell collection in CAR-T cell therapy. *Transplant Cell Ther*. 2022;28:365.e1-7.
 13. Yamasaki-Morita M, Arai Y, Ishihara T, Onishi T, Shimo H, Nakanishi K, Nishiyama Y, Jo T, Hiramatsu H, Mitsuyoshi T, Mizumoto C, Kanda J, Nishikori M, Kitawaki T, Nogami K, Takaori-

- Kondo A, Nagao M, Adachi S. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6:4216-23.
14. Wada F, Jo T, Arai Y, Kitawaki T, Mizumoto C, Kanda J, Nishikori M, Yamashita K, Nagao M, Takaori-Kondo A. T-cell counts in peripheral blood at leukapheresis predict responses to subsequent CAR-T cell therapy. *Sci Rep.* 2022;12:18696.
 15. 城友泰、吉原哲、新井康之、池本純子、小野本仁美、杉山寛貴、吉原享子、松井恵子、丹羽紀実、中川陽子、北脇年雄、諫田淳也、高折晃史、長尾美紀. CD19 CAR-T 細胞療法における白血球アフェレーシスの経験：国内最多2施設による共同研究. *臨床血液.* 2021;62:163-169.