

## MSC と CAR-T 細胞療法の現状と課題

内田 直之

同種造血幹細胞移植は、難治性造血器悪性疾患を根治できる強力な抗腫瘍効果を有する一方、移植片対宿主病を始めとする同種免疫反応に関連する重篤な合併症を伴う。近年、細胞自体を培養・遺伝子導入して「製品」化した再生医療等製品の開発が進み、2015年に造血器疾患領域で初めてヒト骨髄由来間葉系幹細胞(テムセル™)が承認され、2019年~2021年にCAR-T細胞療法製品が5つ承認された。テムセル™は免疫修飾能を有し、また全身の免疫抑制を引き起こさないなど従来のGVHD治療薬と異なる特徴を有する。CAR-T細胞療法は、これまでは同種移植以外有効な方法が無かった再発・難治性の患者集団に対しても長期生存を含む一定の効果が示されると同時に、同種移植と比べて治療関連毒性が少ない利点を有し、全体としての難治性造血器悪性疾患治療成績の向上につながる事が期待される。共に高額な製品であり、今後適切な患者集団やタイミング等最適な使用法を明らかにする必要がある。

キーワード：造血細胞移植、間葉系幹細胞、CAR-T細胞療法

### 緒 言

同種造血幹細胞移植は、難治性造血器悪性疾患を根治できる強力な抗腫瘍効果を有する一方、同種免疫反応に関連する重篤な移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)を始めとする合併症が重大な問題である<sup>1)</sup>。同種の免疫細胞による移植片対白血病(graft-versus-leukemia, GVL)効果とGVHDを分離できる可能性はマウスモデルで報告されている<sup>2)~4)</sup>ものの、実際にそれを可能にする薬剤の開発は単独でも組み合わせでも成功していない。

近年、培養・遺伝子導入された細胞が「再生医療等製品」として臨床現場に導入された。2015年にヒト骨髄由来間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell, MSC, テムセル™)が造血器疾患領域で初めて導入され、2019年以降今日までに5種類のCAR-T細胞が承認された。本稿ではこれらの再生医療等製品の現状と課題、今後について述べる。

### MSCの現状

MSCは骨髄から分離された間葉系幹細胞の製品である。米国オサイリス社が開発した技術を日本のJCR株式会社が導入し、2015年に国内での製造販売承認を取得した。allo-reactiveなT細胞の抑制作用の他、これまでのGVHD治療薬と異なり制御性T細胞(Treg)の

増殖促進など免疫修飾能を有し、また全身の免疫抑制を引き起こさないとも考えられている<sup>5)</sup>。

ステロイド抵抗性GVHDに対する薬剤を直接比較した試験はないが、国内データの後方視的解析によると、MSCの28日時点の全奏効率が61%<sup>6)</sup>、thymoglobulinは60%<sup>7)</sup>であった。ステロイド抵抗性急性GVHDに対するruxolitinibの臨床試験(REACH2)によると、ruxolitinibの全奏効率が62%<sup>8)</sup>であったが、対照群の15例中15例で様々なMSCが使用され、9例(60%)でCR+PRが得られている。以上より、ステロイド抵抗性GVHDへの二次治療として使用される他剤と比べて効果が同等と期待される(Table)。

一方、感染症合併率はMSCで45%(52週間以内)<sup>6)</sup>、thymoglobulinで59%(100日以内)<sup>7)</sup>、REACH2でのruxolitinib群は61%(28日以内)<sup>8)</sup>であった。それぞれ異なる研究結果の比較であり、直接の比較は不適切だが、テムセル使用後の感染症合併率は、他剤より少ない可能性がある(Table)。MSCは炎症のある場所に遊走し、ヘルパーT細胞の増殖抑制・制御性T細胞の増加を介して局所での免疫抑制効果を発揮すると推定されており、リンパ球そのものを直接抑制する他の免疫抑制薬と比べて全身への免疫抑制効果が軽減されることが感染症合併を抑える背景として推定される<sup>5)</sup>。国内からNagamura-Inoueらは臍帯由来のMSCを用いて急

虎の門病院血液内科

第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会教育講演論文

連絡責任者：内田 直之, E-mail: nuchida@toranomom.gr.jp

[受付日：2023年9月10日, 受理日：2023年11月14日]

Table ステロイド治療後の二次治療としての治療効果の比較

治療薬	Temcell	Ruxolitinib	Thymoglobulin
試験デザイン	後方視的	非盲検, ランダム化試験	後方視的
患者数	153	152	99
年齢中央値 (範囲), y	49 (0 ~ 70)	53 (12 ~ 73)	32 (2 ~ 69)
Grade III ~ IV 急性 GVHD, %	79	64	75
OR rate on day 28, %	61	62	60
NRM, %	59 at 1y	43 at 1y	71 at 1y
OS, %	33 at 1y	49 at 1y	27 at 1y
感染症 観察期間	52 週以内	28 日以内	100 日以内
		中央値 5.04 カ月 (範囲, 0.03 ~ 24.02)	
感染症合併割合, %	45	61	59
細菌感染症, %	24	30	28
真菌感染症, %	6	9	11
CMV 抗原血症, %	22	No data	25
ウイルス感染症, %	40	43	35
文献	Murata et al. <sup>6)</sup>	Zeiser et al. <sup>8)</sup>	Murata et al. <sup>7)</sup>

性 GVHD に対する第 I 相試験を実施した。7 名に投与され、全奏効率は 71.4% と良好な成績が報告され、今後が期待される<sup>9)</sup>。

テムセルは週 2 回、4 週間の投与の後、さらに週 1 回、4 週間までの追加投与が可能であるが、1 バッグあたり 868,680 円と高額である。36kg 以上の成人には通常 2 バッグ分/回が必要となるため、1 回投与にかかる費用は約 170 万円となり、8 回投与を行った場合約 1,400 万円、12 回まで投与した場合約 2,000 万円を要する。ステロイド抵抗性 GVHD に対する二次治療薬は複数保険承認されているが、いずれかが他剤に勝るとの明確なデータはなく、過去の治療歴、治療反応性、感染症合併の有無に加え、各薬剤の医療経済的観点からの検討を駆使して選択されている。最適な治療方法を明らかにするため、今後のデータの蓄積が待たれる。

### CAR-T 細胞療法の現状

Chimeric antigen receptor (キメラ抗原レセプター, CAR) とは、抗体の単鎖可変領域と C 領域を細胞外ドメインとし、それに膜貫通領域と CD3 $\zeta$  と共刺激シグナルを伝える分子の細胞内ドメインをつないだものである。抗体の特異性を持つ CAR-T 細胞は MHC/HLA 拘束性はなく、単回投与で体内で増殖し、抗腫瘍機能を発揮できる<sup>10)</sup>。多施設での研究で、再発難治高悪性度 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、低悪性度 B 細胞リンパ腫で CR 率がそれぞれ 40~54%<sup>11)~13)</sup>、67%<sup>14)</sup>、69~74%<sup>15)16)</sup> と報告されている。再発難治性 (relapse/refractory, R/R) B 細胞性急性リンパ性白血病では 71~81% の CR 率が報告されている<sup>17)18)</sup>。さらに最近では B 細胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) を標的とする CAR-T 細胞が、R/R 多発性骨髄腫に対して

73~98% の全奏効率を示した<sup>19)~21)</sup>。本邦では 2019 年に tisagenlecleucel (キムリア<sup>TM</sup>)、2020 年に axicabtagene ciloleucel (イエスカルタ<sup>TM</sup>)、lisocabtagene maraleucel (プレヤンジ<sup>TM</sup>) が、2021 年に idocabtagene vicleucel (アベクマ<sup>TM</sup>) が、2022 年に ciltacabtagene autoleucel (カービクティ<sup>TM</sup>) が承認され、25 歳以下の R/R 急性リンパ芽球性白血病、CD19 陽性 R/R 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に新たな治療戦略が加わった。

R/R B 細胞性リンパ腫の長期成績も報告されている。8 つの研究で 24 カ月以上のフォローアップデータが報告され、全奏効率が 44~91%、CR 率が 28~68% と報告されている<sup>22)~29)</sup>。Cappell らによる 43 例の R/R B 細胞リンパ腫や CLL に対する axicabtagene ciloleucel のフォローアップ研究によると 58% で CR に到達し、うち 76% では 43~113 カ月間寛解状態を維持していた<sup>22)</sup>。以上から、R/R B 細胞リンパ腫の一部は 1 回の CAR-T 細胞療法によって、その後の追加治療なしで治癒すると考えられる。

R/R B-ALL に対する CD19-CAR-T 細胞療法の長期成績も報告されている。これらによると CR 率は 62~86% で、その多くは MRD 陰性を達成していた<sup>18)30)~41)</sup>。多くがその後同種移植を実施しており、CAR-T 細胞療法のみでの治癒がどの程度可能かがわかっていくくなっている。Laetsch らによる AYA 世代 (25 歳未満) を対象とした ELIANA 研究の 3 年時点の解析によると、tisagenlecleucel を受けた 79 例中の無再発生存期間は 47.8% (95% CI, 34.4~60) であったが、同種移植や化学療法を受けた例を中断にした場合の無再発生存期間は 52% (95% CI, 37~66) で、同種移植を実施したのは 17 例のみで、CAR-T 療法単独で治癒の可能性も示唆されている<sup>39)</sup>。CAR-T 療法後根治のために同種移植が必要

か否か、今後のデータの集積が必要である。

再発・難治性骨髄腫に対して承認されている2つのCAR-T細胞はB cell maturation antigen (BCMA)を標的とする。中央値6ラインの治療後の患者が対象としたciltacabtagene autoleucelの第Ib/II相試験(CARTITUDE-1 study)では、追跡期間中央値が27.7カ月で全奏効率が97.9%、82.5%が治療後2~3カ月でstringent complete responseに到達し、27カ月での無増悪生存率が54.9%、全生存率が70.4%であった<sup>20)</sup>。5~9ラインの治療歴を有する患者を対象としたidecabtagene vicleucelの第II相試験(KarMMA study)では、全奏効率が73%、33%は完全寛解以上、26%でMRD陰性を達成した。追跡期間中央値13.3カ月の段階で、無増悪生存期間中央値は8.8カ月、全生存期間中央値は未到達であった<sup>21)</sup>。共に多くの治療歴のある患者を対象としたstudyとしては有望な結果であるが、長期フォローアップ成績はまだ乏しく、他剤や自家移植との優劣や適切な実施タイミングについても今後の報告が待たれる。

CAR-T細胞療法が同種造血細胞移植と比較してここまで明らかに優るのは治療関連死亡が少ない点である。リンパ腫に対する同種造血細胞移植後の治療関連死亡は1~5年で23~56%と報告されている<sup>42)~46)</sup>。リンパ腫に対するCAR-T細胞療法の治療関連死亡はtisagenlecleucel (JULIET研究)では93名中0名<sup>13)</sup>、axicabtagene ciloleucel (ZUMA-1研究)では101名中3名<sup>11)</sup>、lisocabtagene maraleucel (TRANSCEND NHL 001研究)では269名中7名(3%)がtreatment-emergent adverse eventsで死亡<sup>12)</sup>であった。CAR-T細胞療法の特徴的な副反応であるcytokine-release syndromeは、それぞれ58%(grade 3以上が22%)、93%(同13%)、42%(同2%)であったが、これに直接起因する死亡はaxicabtagene ciloleucelの2例のみであった。

CAR-T細胞療法は、薬価が米国で373,000ドル、日本では3,349万3,407円と設定されている。CAR-T細胞療法以前の救援免疫化学療法と造血細胞移植の成績を示したSCHOLAR-1研究<sup>47)</sup>との比較で、tisagenlecleucelとaxicabtagene ciloleucel共に15万ドル/QALY未満の閾値を満たす可能性が示されてはいるが、CAR-T細胞療法の長期予後が良好であるか否かに依存している<sup>48)</sup>。

## 終わりに

従来の化学物質・化学物質含有製品ではコントロールできなかった病態・疾患を、細胞自体を用いた再生医療等製品の開発により部分的には可能となってきた。同種移植の欠点を解決する有力な方法となることが期待される。一方、その有効性は全体の中の一部に限られており、非奏効例への対策は引き続き課題として残

されている。将来的にこれらの治療開発が進み、同種移植で治療関連死亡が克服され、あるいは同種移植を行わなくても十分な抗腫瘍効果・病勢コントロールが得られる時代がくることが期待される。これらの再生医療等製品の使用実績の積み重ねにより、適切な使用方法を明らかにする必要がある。また同時に、再発難治性造血器疾患に対して最も実績のある同種造血細胞移植後のGVHDをはじめとする合併症の病態生理の解明や、腫瘍再発機序の詳細な解析により、新しい治療へ生かせる知見を継続して積み重ねていくことがこれまで以上に求められている。

著者のCOI開示：内田直之：講演料(中外製薬, アステラス製薬, 大塚製薬, 大日本住友製薬, ノバルティスファーマ), 奨学寄附金(中外製薬, 住友ファーマ株式会社, JCRファーマ株式会社)。

謝辞：本総説を執筆するに当たり、患者さん、ご家族の皆様、及び助言を頂いた当院血液内科スタッフに深謝致します。

## 文 献

- 1) Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*, 363 (22): 2091—2101, 2010.
- 2) Mammadli M, Harris R, Mahmudlu S, et al: Human Wnt/beta-Catenin Regulates Alloimmune Signaling during Allogeneic Transplantation. *Cancers (Basel)*, 13 (15): 2021.
- 3) Bleakley M, Riddell SR: Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer*, 4 (5): 371—380, 2004.
- 4) Koyama M, Hill GR: Mouse Models of Antigen Presentation in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*, 12: 715893, 2021.
- 5) Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, et al: Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease. *Cell Mol Immunol*, 20 (6): 613—625, 2023.
- 6) Murata M, Terakura S, Wake A, et al: Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. *Bone Marrow Transplant*, 56 (10): 2355—2366, 2021.
- 7) Murata M, Ikegame K, Morishita Y, et al: Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GvHD: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant*, 52 (2): 252—257, 2017.
- 8) Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 382 (19): 1800—1810, 2020.



- 9) Nagamura-Inoue T, Kato S, Najima Y, et al: Immunological influence of serum-free manufactured umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Int J Hematol*, 116 (5): 754—769, 2022.
- 10) June CH, Sadelain M: Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*, 379 (1): 64—73, 2018.
- 11) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 377 (26): 2531—2544, 2017.
- 12) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al: Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 396 (10254): 839—852, 2020.
- 13) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 380 (1): 45—56, 2019.
- 14) Wang M, Munoz J, Goy A, et al: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 382 (14): 1331—1342, 2020.
- 15) Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*, 28 (2): 325—332, 2022.
- 16) Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 23 (1): 91—103, 2022.
- 17) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al: Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 378 (5): 439—448, 2018.
- 18) Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al: KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*, 398 (10299): 491—502, 2021.
- 19) Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al: Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 380 (18): 1726—1737, 2019.
- 20) Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et al: Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*, 41 (6): 1265—1274, 2023.
- 21) Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 384 (8): 705—716, 2021.
- 22) Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al: Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol*, 38 (32): 3805—3815, 2020.
- 23) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 386 (7): 640—654, 2022.
- 24) Chong EA, Ruella M, Schuster SJ: Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*, 384 (7): 673—674, 2021.
- 25) Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al: Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 22 (10): 1403—1415, 2021.
- 26) Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al: High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*, 134 (7): 636—640, 2019.
- 27) Wang M, Munoz J, Goy A, et al: Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*, 41 (3): 555—567, 2023.
- 28) Frey NV, Gill S, Hexner EO, et al: Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*, 38 (25): 2862—2871, 2020.
- 29) Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, et al: Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood*, 139 (12): 1794—1806, 2022.
- 30) Shah NN, Lee DW, Yates B, et al: Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL. *J Clin Oncol*, 39 (15): 1650—1659, 2021.
- 31) Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al: Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood*, 133 (15): 1652—1663, 2019.
- 32) Park JH, Riviere I, Gonen M, et al: Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 378 (5): 449—459, 2018.

- 33) Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al: KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*, 138 (1): 11—22, 2021.
- 34) Roddie C, Dias J, O'Reilly MA, et al: Durable Responses and Low Toxicity After Fast Off-Rate CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Therapy in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 39 (30): 3352—3363, 2021.
- 35) Wang S, Wang X, Ye C, et al: Humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells for relapsed/refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*, 96 (5): E162—E165, 2021.
- 36) Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, et al: Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 38 (5): 415—422, 2020.
- 37) An F, Wang H, Liu Z, et al: Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*, 11 (1): 5928, 2020.
- 38) Jacoby E, Bielecki B, Hutt D, et al: Parameters of long-term response with CD28-based CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells in children and young adults with B-acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 197 (4): 475—481, 2022.
- 39) Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al: Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol*, 41 (9): 1664—1669, 2023.
- 40) Wayne AS, Huynh V, Hijiya N, et al: Three-year results from phase I of ZUMA-4: KTE-X19 in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 108 (3): 747—760, 2023.
- 41) Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al: Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. American Society of Hematology, San Diego, 2018, 895.
- 42) Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al: Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 27 (3): 426—432, 2009.
- 43) Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, et al: Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (1): 78—85, 2010.
- 44) Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, et al: A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma: a report from the CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16 (1): 35—45, 2010.
- 45) van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al: Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*, 29 (10): 1342—1348, 2011.
- 46) Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, et al: Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol*, 174 (2): 235—248, 2016.
- 47) Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130 (16): 1800—1808, 2017.
- 48) Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, et al: Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 37 (24): 2105—2119, 2019.

## **CURRENT SITUATION AND FUTURE ISSUES OF MSC AND CAR-T CELL THERAPY**

*Naoyuki Uchida*

Department of Hematology, Toranomon Hospital

**Keywords:**

Hematopoietic cell transplantation, Mesenchymal stem cell, CAR-T cell therapy

---

©2024 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>