

<特集「がん免疫療法に伴う免疫関連有害事象とその対策」>

## 免疫療法における CRS と ICANS とそのマネジメント

志 村 勇 司\*

京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学

### Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) in Immunotherapy

Yuji Shimura

*Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

CAR-T 細胞療法や二重特異性抗体 (BsAb) は、従来治療抵抗性の血液腫瘍に高い有効性を示す一方、特有の有害事象としてサイトカイン放出症候群 (CRS) と免疫エフェクター細胞関連神経毒性 (ICANS) を高頻度に合併する。CRS は CAR-T 細胞や内在性 T 細胞の活性化に伴う炎症性サイトカイン放出により、発熱、低血圧、低酸素血症、臓器障害を呈する全身炎症反応である。ICANS は高サイトカイン血症や血管内皮障害を背景に中枢神経系へ影響が及び、意識障害、失語、痙攣、脳浮腫などを引き起こす。これらの評価には ASTCT コンセンサスガイドラインが用いられ、CRS は発熱・循環・呼吸状態、ICANS は ICE スコアや意識・痙攣・画像所見などに基つき重症度分類される。治療は重症度に応じた早期介入が重要で、CRS ではトシリズマブを中心にステロイドを併用し、ICANS ではステロイドが治療の主体となる。適切なマネジメントが免疫細胞療法の安全な普及に不可欠である。

キーワード：CRS, ICANS, CAR-T 細胞療法, 二重特異性抗体。

#### Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy and bispecific antibodies (BsAbs) have demonstrated remarkable efficacy in patients with refractory hematologic malignancies; however, they are frequently associated with unique toxicities, namely cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). CRS is a systemic inflammatory response caused by massive cytokine release following activation and expansion of CAR-T cells or endogenous T cells, leading to fever, hypotension, hypoxia, coagulopathy, and organ dysfunction. ICANS is a neurologic toxicity characterized by encephalopathy, aphasia, seizures, and cerebral edema, potentially related to high systemic cytokine levels and endothelial injury. To standardize evaluation and management, the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) proposed consensus grading systems. CRS severity is graded based on fever, hemodynamic instability, and oxygen requirement, while ICANS grading incorporates the ICE score, level of consciousness, seizures, motor deficits, and neuroimaging findings. Early recognition and prompt intervention

令和 7 年 12 月 26 日 受付 令和 7 年 12 月 29 日 受理

\*連絡先 志村勇司 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

yshimura@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.135.02.97

according to severity are essential. Tocilizumab, an IL-6 receptor antagonist, is the cornerstone of CRS treatment, often combined with corticosteroids in more severe cases. In contrast, ICANS is primarily managed with corticosteroids. Advances in understanding pathophysiology and early therapeutic intervention have reduced the incidence of severe CRS and ICANS, making appropriate management critical for the safe expansion of immune cell therapies.

**Key Words:** CRS, ICANS, CAR-T, Bispecific antibody.

## はじめに

血液腫瘍に対する免疫細胞療法として、2018年に再発又は難治性のB細胞性急性リンパ性白血病(B-ALL)に対し二重特異性抗体(bispecific antibody: BsAb), blinatumomabが販売承認され<sup>1)</sup>, 2019年には再発又は難治性のCD19陽性B-ALL, および再発又は難治性のCD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対しCAR-T(chimeric antigen receptor-T)細胞療法としてチサゲンレクルユーセル(tisagenlecleucel: tisa-cel)が販売承認された<sup>2)</sup>. これら免疫細胞療法は一部の難治症例に対し、従来では想定できなかった劇的な臨床効果が得られる一方で、特有の有害事象が一定頻度で発生するため注意が必要である。特にCAR-T細胞療法開発のごく初期には、投与後に高熱、血圧低下、頻脈、低酸素血症、凝固能障害、各種臓器障害、意識障害、せん妄といった重症合併症が高頻度に観察され<sup>3)</sup>, 時に不可逆的、致命的な経過もたどることから、サイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS), 免疫エフェクター細胞関連神経毒性(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome: ICANS)と命名され、免疫細胞療法の特異的な有害事象として注意喚起されるようになった<sup>4)</sup>. 本稿では、CAR-T療法を始めとする免疫細胞療法、CRSおよびICANSの病態、重症度分類、対処方法について概説する。

## CAR-T細胞療法について

抗腫瘍免疫として腫瘍特異的T細胞が効果的に働くためには、樹状細胞による腫瘍特異抗原の認識、T細胞への提示、腫瘍組織へのT細胞移行、T細胞受容体を介したがん細胞認識、

攻撃などの多段階を経る必要がある。CAR-T細胞には遺伝子改変したCARが細胞表面に導入されており、上記の多段階免疫サイクルを経ずに直接腫瘍細胞を認識し抗腫瘍活性を発揮できる。優れた選択性、抗腫瘍活性を示すが、自身のリンパ球をあらかじめ採取する必要があること、製造までに数週間かかること、製造失敗のリスクがあることなどの注意点も存在する。本邦では、上述のtisa-celに加え、2021年には再発又は難治性大細胞型B細胞リンパ腫に対しaxicabtagene ciloleucel(axi-cel)とlisocabtagene maraleucel(liso-cel)<sup>5)6)</sup>が、同年に再発又は難治性多発性骨髄腫(MM)に対しidecabtagene vicleucel(ide-cel)<sup>7)</sup>が承認され、翌2022年には同じく再発又は難治性MMに対しciltacabtagene autoleucel(cilta-cel)<sup>8)</sup>が承認された。

## 二重特異性抗体(BsAb)について

腫瘍に対し免疫細胞療法として用いられるBsAbは、腫瘍特異的表面抗原とT細胞表面抗原を認識する部位を同時に有し、抗腫瘍活性を持つT細胞を物理的に腫瘍細胞に近づける。その結果、CAR-T細胞と同様に抗原提示やT細胞による認識などの多段階免疫サイクルをショートカットし抗腫瘍活性増強効果が示されると考えられている。CAR-T細胞療法に比べ、迅速に使用可能、リンパ球を採取不要などの利点もあるが、臨床効果が劣る可能性、一定期間の継続投与が必要となること、免疫抑制による感染症合併など、注意点も存在する。

国内初の承認薬であるblinatumomabは、抗体のFc領域に相当する部位は持たず、半減期が短いため持続静注を必要とする。その後、利便性を改善したBsAbが次々と開発され、B

細胞性リンパ腫に対する mosunetuzumab, epcoritamab<sup>9)10)</sup>, MM に対する teclistamab, talquetamab, elranatamab<sup>11-13)</sup> がすでに日常臨床にて用いられているほか、非血液腫瘍領域でも 2025 年に肺小細胞癌に対し tarlatamab が承認されている<sup>14)</sup>。さらに HER2 などの腫瘍抗原に対する二重特異性抗体も現在開発中であり、今後ますます種類、適応共に増加するものと思われる (表 1)。

### CRS・ICANS の病態

CAR-T 細胞療法, BsAb は共に強力な抗腫瘍免疫を惹起することから、特有の有害事象が高頻度で出現する。CAR-T 療法を例として病態を解説するが、BsAb でも基本的に病態は同じである (CAR-T 細胞の代わりに内在性 T 細胞が作用)<sup>15)</sup>。

- ① CAR-T 細胞が腫瘍部位まで移動し腫瘍細胞表面抗原を認識
- ② 腫瘍の細胞死および CAR-T 細胞ならびに腫瘍微小環境における免疫担当細胞が活性化しサイトカイン分泌, CAR-T 細胞が局所で増殖
- ③ 炎症性サイトカイン, CAR-T 細胞が末梢血

でも増加, 全身炎症反応が惹起される (血管内皮障害に伴う凝固異常, 各種臓器障害, 血圧低下, 低酸素血症など)

- ④ 高サイトカイン血症や活性化した CAR-T 細胞, 内在性 T 細胞や単球の影響が中枢神経系に波及 (血管内皮障害による脳血液関門の破綻可能性も含む)
- ⑤ 腫瘍制御と共に高炎症状態の鎮静化

CAR-T 細胞療法として初期に開発された B-ALL 患者に対する臨床試験開始当初, 投与患者の約 3 分の 1 は重症 CRS を発症, およそ半数の患者で ICANS も発症していた<sup>16)</sup>。その後の重症例におけるサイトカイン解析から, IL-1 や IL-6 といった炎症性サイトカインが重要な責任分子であることが判明した。詳細な病態に関しては未解明であるが, CAR-T 細胞活性化に伴う GM-CSF, TNF, IFN $\gamma$  などの炎症性サイトカイン放出, 腫瘍細胞の炎症性細胞死 (pyroptosis) に伴う単球系細胞の活性化および IL-1, IL-6 などのサイトカイン放出が CRS の発症機序として重要と考えられている。ICANS に関してはさらに詳細な病態は不明であるものの, 末梢血の高サイトカイン血症, CAR-T 細胞や単球系細胞の増加が血管内皮障

表 1 国内で販売承認された CAR-T 細胞製剤および二重特異性抗体 (BsAb)

CAR-T細胞製剤			
製品名	一般名	標的抗原	主な適応
キムリア®	tisagenlecleucel	CD19	再発・難治性 CD19陽性 B細胞性急性リンパ性白血病 (ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)
イエスカクタ®	axicabtagene ciloleucel	CD19	再発・難治性 大細胞型B細胞リンパ腫
ブレヤンジ®	lisocabtagene maraleucel	CD19	再発・難治性 大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫
アベクマ®	idecabtagene vicleucel	BCMA	再発・難治性 多発性骨髄腫
カービクティ®	ciltacabtagene autoleucel	BCMA	再発・難治性 多発性骨髄腫
二重特異性抗体			
製品名	一般名	標的抗原	主な適応
ビーリンサイト®	blinatumomab	CD19 × CD3	再発・難治性B細胞性急性リンパ性白血病 (ALL)
エプキンリ®	epcoritamab	CD20 × CD3	再発・難治性 大細胞型B細胞リンパ腫
ルンスミオ®	mosunetuzumab	CD20 × CD3	再発・難治性 濾胞性リンパ腫
テクベイリ®	teclistamab	BCMA × CD3	再発・難治性 多発性骨髄腫
タービー®	talquetamab	GPRC5D × CD3	再発・難治性 多発性骨髄腫
エルレフィオ®	elranatamab	BCMA × CD3	再発・難治性 多発性骨髄腫
イムデトラ®	tarlatamab	DLL3 × CD3	再発・難治性 小細胞肺がん (SCLC)

害に続く脳血液関門の破綻により CNS に影響すると考えられている<sup>15)</sup>。

### CRS・ICANS の発症頻度

2018年に報告された tisa-cel の難治性 DLBCL に対する第2相臨床試験の結果では、全奏効率 52%、奏効患者における治療後1年時点での無増悪割合は 65%と難治性患者に対し高い奏効率を示した一方で、Grade 3以上 CRS 22%、ICANS 12%を認めた。疾患増悪に伴う早期死亡を3名に認めた他、CRS等の合併症に伴う死亡は認めなかった<sup>17)</sup>。

CAR-T細胞療法、BsAbによる免疫細胞療法は新しい概念の治療であり、特有の合併症である CRS や ICANS の病態も不明であったため、対症療法も確立していなかった。その後、合併症の病態解明が急速に進み、前述のように IL-6 などのサイトカイン、CAR-T細胞や免疫担当細胞増加と CRS との関連が明らかになると、対症療法としてステロイドや IL-6拮抗薬などが用いられるようになり、実際の臨床使用では想定よりも重症 CRS、ICANS の頻度は低かった。実際に、当院で tisa-cel を導入した際も、重症 CRS を想定して集中治療部、脳神経内科と事前協議を行いつつ投与を行っていたが、早期治療介入により重症化する症例は低頻度であることを経験できた後は、日常的に数多くの免疫細胞療法を施行・管理できている。ただし、製剤、疾患により CRS 頻度は異なるため注意が必要である。主に難治性 DLBCL 患者を対象とした liso-cel の臨床試験では Grade 3以上の CRS は 2%、ICANS も 10%と比較的低い割合であったのに対し、同じ難治性 DLBCL を主な対象とした axi-cel の臨床試験においては、Grade 3以上の CRS、ICANS はそれぞれ 13%、28%と比較的高い割合であった<sup>5)6)</sup>。

### CRS の重症度分類・治療

CRS、ICANS といった新しい概念の有害事象に対する統一した診断基準、重症度分類が存在していなかったため、開発当初は製剤間、施設間で安全性を比較することが困難であった。そ

のため、客観的で臨床的に適用しやすい、統一された重症度分類が望まれ、現在では American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) にて提唱されたコンセンサスガイドラインが頻用されている<sup>18)</sup>。

本ガイドラインでは、CRS の重症度を治療介入の必要性に順じて規定しており、発熱、血圧低下、低酸素血症の3項目で重症度を分類している。Grade 1 は 38 度以上の発熱のみで規定され、CRS に伴う臓器障害、血管内皮障害などの併存症状有無については規定していない(それぞれ別の有害事象として判定)。原則的に Grade 1 の発熱に対しては解熱薬投与のみで様子をみるが、解熱剤に反応しない発熱や経時的な熱型悪化を認める場合、あるいは臓器障害があり重症 CRS に対する耐性が低いと考えられる場合には、早期に IL-6 作用を抑制する tocilizumab の使用も許容される。

Grade 2 は 38 度以上の発熱に加え、昇圧剤使用を要さない血圧低下、低流量 (6 L/分以下、鼻カニューレを想定) 酸素を要する程度の低酸素血症が併発した状態と定義される。さらなる重症化を防ぎ、炎症の鎮静化をはかる目的で解熱薬に加えて上述の tocilizumab 併用開始が推奨される。Tocilizumab は 8 時間空けて最大 4 回まで使用可能とされているが、経験上、3 回目以降の追加投与効果は高くはないため、複数回投与でも症状の改善を認めない場合には、ステロイド (デキサメタゾン 10 mg, 6~24 時間毎投与) の併用も検討する。これら治療でも改善がなく、急速な悪化傾向を認める場合には、ステロイド増量 (デキサメタゾン 20 mg, 6 時間毎投与) やステロイドパルスも検討される。

Grade 3 はバソプレシン以外の昇圧剤 1 剤を要する血圧低下、高流量酸素を要する状態と定義される。通常、さらなる悪化に備えて集中治療室への入室を検討される状態である。すでに tocilizumab を投与済であれば、ステロイドを grade 2 に準じて投与することが推奨されるが、病態に応じて高用量のステロイド投与を選択することも多い。Grade 4 は複数の昇圧剤を要する血圧低下、気管内挿管や陽圧換気による補助

呼吸を要する状態で、集中治療室での治療が原則となる。短期のステロイド投与では症状再燃が懸念されるため、症状改善までステロイドを投与することが望ましい。

CRS 出現時には前治療、リンパ球除去療法に伴う骨髄抑制も併発していることが多く、発熱性好中球減少症や感染症合併の鑑別も大変重要である。実臨床としては、感染症合併に備えて、発熱時に血液培養や感染巣検索、広域抗生剤投与が行われることが多い（血液疾患の場合）。臨床応用初期には、ステロイド使用による CAR-T 細胞そのものの効果減弱が懸念されたものの、早期に使用し重症化を防ぐことで総用量を抑えることができるため、現在では必要な時期に適切な介入を行うことが推奨されている<sup>19)20)</sup>。

### ICANS の重症度分類・治療

CRS と同様に ASTCT で統一した重症度分類が提唱され、臨床でも広く用いられている<sup>18)</sup>。ICANS は、免疫細胞療法に合併する脳症 (encephalopathy) として失語、意識レベル変容、認知機能障害、てんかん等の症状が出現することが比較的多く、脳症のスクリーニング検査として用いられる ICE スコア、意識レベル、てんかん発作、運動機能障害、脳圧亢進/脳浮腫の 5 項目で重症度分類される。ICE スコアは表 3 のように見当識、命名、指示理解、書字、計算を点数化したものであり、スクリーニング検査として頻用されている。

Grade 1 は ICE スコアの軽度低下 (7~9 点)、かるい意識レベル低下が生じている状態であ

り、今後の重症化に備えて、抗痙攣剤の予防内服、脳神経内科へのコンサルト、必要に応じ画像検査、髄液検査、脳波検査の検討を行う。改善傾向であれば慎重に経過をみることもあるが、遷延、悪化する症状があればデキサメタゾン投与 (10 mg, 12~24 時間毎投与) も考慮する。Grade 2 では中等度の ICE スコア低下 (3~6 点)、声掛けにより覚醒する程度の意識レベル低下がある状態で、作文がうまくできない、発語がしにくいといった症状がみられる。神経症状は急速に悪化する場合も多く、この時点で集中治療室への入室を検討することが多い。Grade 1 で検討された各種検査を積極的に行うと共にステロイド投与量を病態に応じて検討する (デキサメタゾン 10~20mg, 6~12 時間毎、場合によりステロイドパルス)。

Grade 3 では ICE スコア低下 (0~2 点)、物理刺激による覚醒の状態、コントロール可能な痙攣症状や画像上の軽度脳浮腫像などもこの重症度に含まれる。発語や書字は困難であり、意思疎通も難しいため ICE スコアは計測不能となることが多い。CRS と同様に感染症合併に十分留意しつつ、専門科へのコンサルトと共に積極的にステロイドパルスを行う。ICANS が原因であった場合、奏効は比較的速やかであり、数時間後には症状が改善していることも少なくない (遷延する場合ももちろんありうる)。Grade 4 は ICE スコア測定不可、強い刺激による覚醒~昏睡、5 分以上、または繰り返す痙攣発作、運動機能障害、画像上のびまん性脳浮腫像のいずれかを示す状態であり、専門科の協力も含めた集学的治療を要する状態である。集中

表 2 ICE スコア

評価項目	内容	配点
見当識	年・月・都市・病院名を答えられる (4問)	各1点 (最大4点)
呼称	3つの物品を正しく命名できる	各1点 (最大3点)
指示理解	「2本の指を立ててください」など簡単な命令に従える	1点
書字	意味のある文章を書ける	1点
注意力	100から10ずつ引く (100→90→80…)	1点
合計		0-10点

治療が原則であり、治療は Grade 3 に準ずる。Grade 4 まで悪化させることなく、早期兆候を認めた時点で適切なアセスメント、治療介入をすることが重要である。CRS で初期治療に用いられる tocilizumab は無効であることが多いため CRS 合併がない場合には投与は推奨されない。

## おわりに

免疫細胞療法は、血液腫瘍のみならず様々な

腫瘍に対し適応を拡大していく可能性が高い。また、既存の免疫賦活化作用を持つ抗体薬との併用療法も開発されており、今後、免疫細胞療法特有の有害事象を適切にマネジメントする能力は、腫瘍を取り扱う診療科であれば必須の事項となりうる。本稿が皆様の知識整理、疾患理解の一助となれば幸いである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Kantarjian H, Stein A, Nicola G, Fielding AK, Schuh AC, Josep-Maria R, Wei A, Dombret H, Robin F, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Ewa L-M, Rambaldi A, Thomas X, Heinz-August H, Monika B, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 376: 836-847, 2017.
- 2) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneer MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, Moerlose BD, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 378: 439-448, 2018.
- 3) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Andrew C-C, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med*, 355: 1018-1028, 2006.
- 4) Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124: 188-195, 2014.
- 5) Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiezorek J, Go WY. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 377: 2531-2544, 2017.
- 6) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, Mehta A, Purev E, Maloney DG, Andreadis C, Sehgal A, Solomon SR, Ghosh N, Albertson TM, Garcia J, Kostic A, Mallaney M, Ogasawara K, Newhall K, Kim Y, Li D, Siddiqi T. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 396: 839-852, 2020.
- 7) Munshi NC, Jr. LDA, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, Raje N, Lin Y, Siegel D, Oriol A, Moreau P, Yakoub-Agha I, Delforge M, Cavo M, Einsele H, Goldschmidt H, Weisel K, Rambaldi A, Reece D, Petrocca F, Massaro M, Connarn JN, Kaiser S, Patel P, Huang L, Campbell TB, Hege K, San-Miguel J. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 384: 705-716, 2021.
- 8) Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, Stewart AK, Hari P, Htut M, Lesokhin A, Deol A, Munshi NC, O'Donnell E, Avigan D, Singh I, Zudaire E, Yeh T-M, Allred AJ, Olyslager Y, Banerjee A, Jackson CC, Goldberg JD, Schecter JM, Deraedt W, Zhuang SH, Infante J, Geng D, Wu X, Carrasco-Alfonso MJ, Akram M, Hossain F, Rizvi S, Fan F, Lin Y, Martin T, Jagannath S. Cilt-

- acabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*, 398: 314-324, 2021.
- 9) Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline SE, Giri P, Kuruvilla J, Shadman M, Cheah CY, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil LJ, Wei MC, Yin S, To I, Kaufman D, Kwan A, Penuel E, Bolen CR, Budde LE. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after  $\geq 2$  prior therapies. *Blood*, 145: 708-719, 2025.
  - 10) Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, Jurczak W, Do YR, Gasiorowski R, Lewis DJ, Kim TM, Poel M van der, Poon ML, Feldman T, Linton KM, Sureda A, Hutchings M, Dinh MH, Kilavuz N, Soong D, Mark T, Sacchi M, Phillips T, Lugtenburg PJ. Eporitamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*, 38: 2653-2662, 2024.
  - 11) Moreau P, Garfall AL, Donk NWCJ van de, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos M-V, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martínez-López J, Sidana S, Delforge M, Pei L, Trancucci D, Verona R, Girgis S, Lin SXW, Olyslager Y, Jaffe M, Uhlar C, Stephenson T, Rempelbergh RV, Banerjee A, Goldberg JD, Kobos R, Krishnan A, Usmani SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 387: 495-505, 2022.
  - 12) Veigel AJ, Loeffler BT, Lochner J, Friend R, Habib A, McKenna M, Snyder J, Green K, DiLeo R, Patrus G, Mewawalla P, Mushtaq MU, Strouse C, Tiger YKR, Ahmed N, Khan AM, Hashmi H, Paul B, Atrash S, Abdallah A-O, Shaikh H. Talquetamab in heavily pretreated patients with multiple myeloma, including BCMA-refractory. *Blood Immunol Cell Ther*, 1: 100001, 2025.
  - 13) Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Prince HM, Niesvizky R, Rodríguez-Otero P, Martínez-López J, Koehne G, Touzeau C, Jethava Y, Quach H, Depaus J, Yokoyama H, Gabayan AE, Stevens DA, Nooka AK, Manier S, Raje N, Iida S, Raab M-S, Searle E, Leip E, Sullivan ST, Conte U, Elmeliegy M, Czibere A, Viqueira A, Mohty M. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*, 29: 2259-2267, 2023.
  - 14) Ahn M-J, Cho BC, Felip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, Juan-Vidal O, Handzhiev S, Izumi H, Lee J-S, Dziadziuszko R, Wolf J, Blackhall F, Reck M, Alvarez JB, Hummel H-D, Dingemans A-MC, Sands J, Akamatsu H, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Borghaei H, Johnson ML, Huang S, Mukherjee S, Minocha M, Jiang T, Martinez P, Anderson ES, Paz-Ares L, Investigators D-301. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 389: 2063-2075, 2023.
  - 15) Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 22: 85-96, 2022.
  - 16) Pennisi M, Jain T, Santomaso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, Batlevi Y, Shouval R, Devlin SM, Batlevi C, Brentjens RJ, Dahi PB, Diamonte C, Giral S, Halton EF, Maloy M, Palomba ML, Sanchez-Escamilla M, Sauter CS, Scordo M, Shah G, Park JH, Perales M-A. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv*, 4: 676-686, 2020.
  - 17) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarz RT, Investigators J. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 380: 45-56, 2018.
  - 18) Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, Maus MV, Park JH, Mead E, Pavletic S, Go WY, Eldjerou L, Gardner RA, Frey N, Curran KJ, Peggs K, Pasquini M, DiPersio JF, Brink MRM van den, Komanduri KV, Grupp SA, Neelapu SS. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25: 625-638, 2019.
  - 19) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, Goy A, McSweeney PA, Munoz J, Siddiqi T, Chavez JC, Herrera AF, Bartlett NL, Wiecek JS, Navale L, Xue A, Jiang Y, Bot A, Rossi JM, Kim JJ, Go WY, Neelapu SS. Long-term safety

and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 20: 31-42, 2019.

20) Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet].

Cham (CH): Springer; 2022. Part IV, Clinical Management of Patients Treated with CART Cells. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584134/>

## 著者プロフィール



志村 勇司 Yuji Shimura

所属・職：京都府立医科大学 血液内科学 准教授

略 歴：2006年3月 京都府立医科大学 医学部卒業

2006年4月 大津市民病院 研修医

2008年4月 大津市民病院 内科専攻医

2009年4月 京都府立医科大学大学院（血液・腫瘍内科学）入学

2013年3月 京都府立医科大学大学院 卒業

2013年4月 京都府立医科大学 血液内科学 病院助教

2016年4月 京都府立医科大学 血液内科学 助教

2021年4月 京都府立医科大学 血液内科学 講師

2021年4月 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部 部長

2022年4月 京都府立医科大学 血液内科学 准教授

専門分野：輸血，細胞治療，多発性骨髄腫

- 主な業績：1. Okayama Y, Takakuwa T, Shimura Y, et al. Insights into very elderly multiple myeloma treatment from Kansai Myeloma Forum. *Hematology*, 30: 2496545, 2025.
2. Shimura Y, Shibayama H, Nakaya A, et al. Real-world data on induction therapy in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: retrospective analysis of 598 cases from Kansai Myeloma Forum. *Int J Hematol*, 118: 609-617, 2023.
3. Fujii S, Shimura Y, Shigehara K, et al. A case of trisomy 9 with mixed-field ABO blood type. *Blood Transfus*, 23: 212-215, 2025.
4. Mizuhara K, Shimura Y, Tsukamoto T, et al. Tumour-derived exosomes promote the induction of monocytic myeloid-derived suppressor cells from peripheral blood mononuclear cells by delivering miR-106a-5p and miR-146a-5p in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 203: 426-438, 2023.
5. Shimura Y, Tsukamoto T, Yamaguchi J, et al. Toward further simplification of elotuzumab therapy by subcutaneous administration. *Int J Hematol*. 112: 427-428, 2020
6. Kuwahara-Ota S, Shimura Y, Steinebach C, et al. Lenalidomide and pomalidomide potently interfere with induction of myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 191: 784-795, 2020
7. Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Shimura Y, et al. Serine-227 in the N-terminal kinase domain of RSK2 is a potential therapeutic target for mantle cell lymphoma. *Cancer Med*, 9: 5185-5199, 2020.
8. Shimura Y, Horiike S, Tsutsumi Y, et al. The longitudinal analysis of large granular lymphocytosis in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with dasatinib. *Int J Hematol*. 102:426-33, 2015
9. Kuroda J\*, Shimura Y\*, Ohta K, et al. Kansai Myeloma Forum Investigators.. Limited value of the international staging system for predicting long-term outcome of transplant-ineligible, newly diagnosed, symptomatic multiple myeloma in the era of novel agents. *Int J Hematol*, 99: 441-449, 2014 (\* These authors contribute equal to this research.)
10. Shimura Y, Kuroda J, Uchiyama H, et al. Hematopoietic progenitor cell mobilization using low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for multiple myeloma. *J Clin Apher*. 28: 368-73, 2013.
11. Shimura Y, Kuroda J, Ri M, et al. RSK2 (Ser227) at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*. 11: 2600-2609, 2012.