Article

https://doi.org/10.1038/s41591-025-04185-6

CD19 CAR-T cells for treatment-refractory autoimmune diseases: the phase 1/2 CASTLE basket trial

[Nat Med. 2026 Jan 7. (Online ahead of print)]

2026年3月10日　新田美歩

背景

- 難治性自己免疫疾患で、CAR-T療法が薬剤フリー寛解をもたらし得ることが小規模報告で示されてきた。
- しかし、自己免疫疾患でCAR-T療法を検証するには、症例数が限定される、疾患ごとに多様性があることが障害になる。
- 治療抵抗性の全身性B細胞介在自己免疫疾患として、SLE・SSc・IIMをまとめ、Primary outcomeを安全性、Secondary outcomeを疾患別の有効性とした。

治療抵抗性自己免疫疾患に対するCD19 CAR-T細胞（第1/2a相試験）

試験デザイン：第1/2a相 バスケット試験デザイン（単施設）

P：治療抵抗性の全身性B細胞介在自己免疫疾患（SLE、SSc、IIM）

I：自家CD19標的CAR-T細胞（zorpocabtagene autoleucel）の単回投与
（投与前の免疫抑制中止＋フルダラビン・シクロホスファミド）

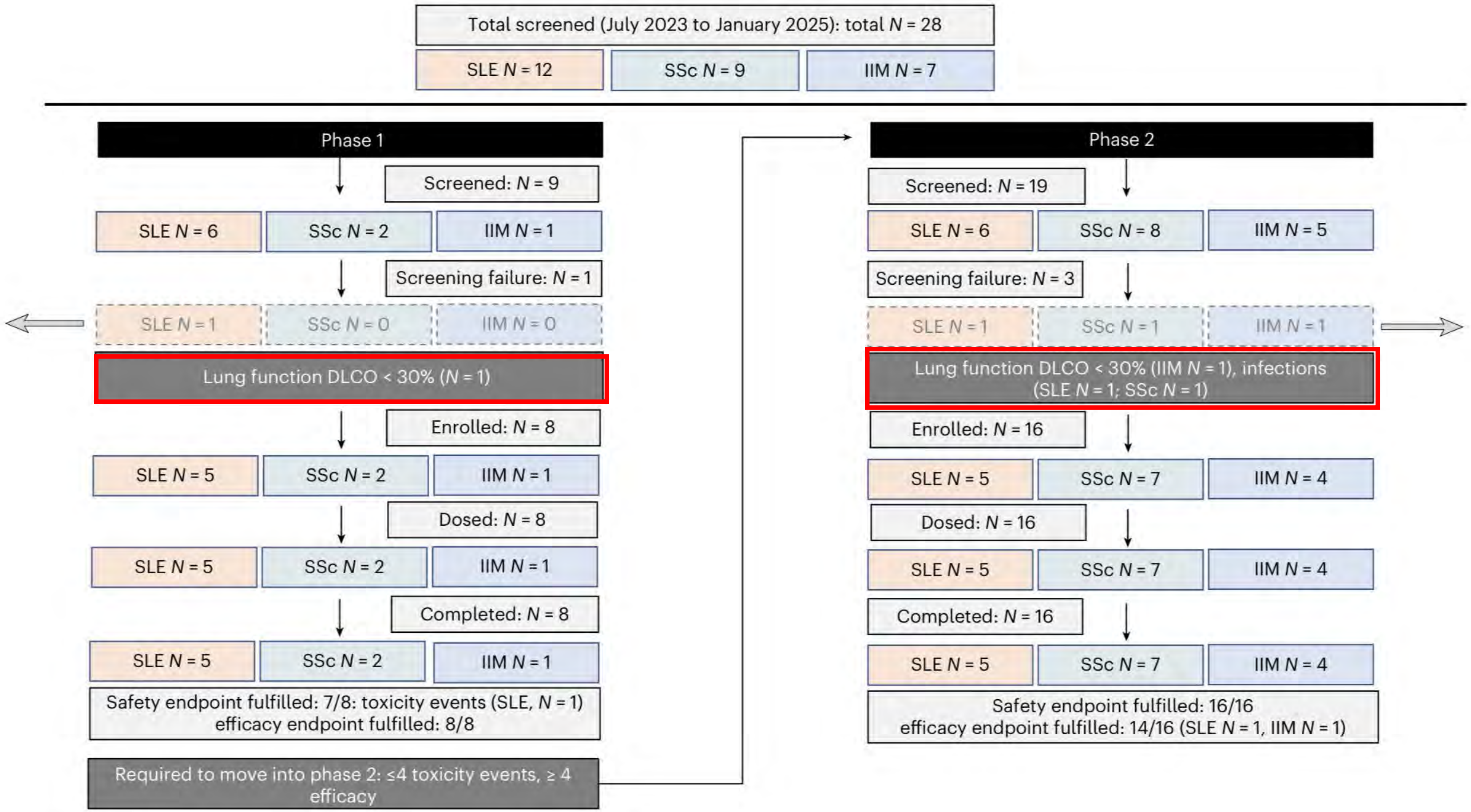
C：なし

O：安全性：CRSの発生率、ICANSの発生率

有効性：24週時点での下記項目

- SLEではDORIS基準による寛解
- SScではILDの非進行
- IIMではACR/EULAR Moderate or Major Response達成

スクリーニング



28症例のうち、感染合併2例（Salmonella spp、Cryptococcus spp）、
重度の肺機能障害2例（DLCO < 30%）はスクリーニングで除外された。

ベースライン

Table 1 | Baseline characteristics of the patients

	All	SLE	SSc	IIM
N	24	10	9	5
Demographic characteristics				
Age (years), median (IQR)	39 (26–53)	31 (24–55)	36 (27–56)	44 (45–69)
Sex (*N* female (%))	17 (71)	7 (70)	6 (67)	4 (80)
Disease-specific characteristics				
Disease duration (years)	4.0 (1.3–6.5)	5.0 (2.5–9.0)	2.5 (0.9–5.0)	2.3 (0.9–9.3)
Previous therapies (*N*), median (IQR)	4.0 (3.0–6.0)	5.5 (5.0–8.2)	3.0 (2.5–4.0)	2.0 (2.0–5.5)
SLEDAI (U), median (IQR)	-	11 (6.0–14.0)	-	-
mRSS (U), median (IQR)	-	-	26 (17–30.5)	-
MMT-8 (U), median (IQR)	-	-	-	117 [75.5–138]
VAS global (mm), median (IQR)	63 (53–75)	62 (54–68)	63 (58–76)	51 (42–83)
VAS physician (mm), median (IQR)	68 (54–75)	63 (56–73)	74 (61–84)	54 (45–65)
FACIT (U), median (IQR)	26 (13–48)	19 (11–40)	27 (11–48)	34 (18–48)
HAQ (U), median (IQR)	1.1 (0.1–2.0)	0.7 (0.1–1.4)	1.1 (0.3–2.1)	2.3 (0.4–2.6)
Organ involvement				
Major organs involved, *N* (%)	4.0 (3.0–4.0)	4.0 (4.0–5.0)	4.0 (3.0–5.0)	2.0 (2.0–4.0)
Skin, *N* (%)	22 (92%)	10 (100%)	9 (100%)	3 (60%)
Kidneys, *N* (%)	8 (33%)	8 (80%)	0 (0%)	0 (0%)
Lungs, *N* (%)	14 (58%)	3 (30%)	9 (100%)	2 (40%)
Heart, *N* (%)	7 (29%)	3 (30%)	4 (44%)	0 (0%)
Muscle, *N* (%)	9 (38%)	0 (0%)	4 (44%)	5 (100%)
Joints, *N* (%)	11 (46%)	7 (70%)	2 (22%)	2 (40%)
Gastrointestinal, *N* (%)	9 (38%)	1 (10%)	8 (89%)	0 (0%)
Hematology, *N* (%)	4 (17%)	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Serositis, *N* (%)	7 (29%)	7 (70%)	0 (0%)	0 (0%)
Laboratory parameters				
WBC (cells/μl×10^{-3}), median (IQR)	6.6 (4.5–9.0)	4.6 (4.0–6.8)	7.7 (6.7–10.0)	6.3 (5.3–9.7)
B cells (cells/μl), median (IQR)	45 (3–130)	43 (13–78)	39 (4–136)	50 (2–159)
IgG (mg dl^{-1}), median (IQR)	1,051 (780–1,252)	818 (701–1,218)	1,069 (929–1,187)	1,257 (813–1,312)
IgA (mg dl^{-1}), median (IQR)	168 (127–271)	168 (121–285)	153 (131–206)	212 (77–524)
IgM (mg dl^{-1}), median (IQR)	80 (66–133)	66 (45–85)	120 (78–148)	80 (47–143)
CRP (mg l^{-1}), median (IQR)	5.8 (2.7–25.6)	14.2 (4.5–27.6)	6.2 (3.2–81.0)	2.4 (0.7–4.2)
IL-6 (pg ml^{-1}), median (IQR)	6.3 (3.6–10.7)	8.4 (4.5–15.3)	6.4 (3.5–44.1)	3.7 (1.9–5.1)
Ferritin (ng ml^{-1}), median (IQR)	141 (87–219)	171 (114–500)	147 (78–208)	126 (63–201)

HAQ, health assessment questionnaire; VAS, visual analog scale; WBC, white blood cells.

- 合計24例
（SLE 10例、SSc 9例、IIM 5例）
- 罹病期間の中央値は4.0
- 活動性は中等度以上
- 臓器病変として、SScは全例ILD合併、SLEは80％で腎症を合併していた

適格条件・除外条件

適格条件

SLE

- 2019 ACR/EULAR SLE分類基準を満たす
- BILAG Aが≥1臓器またはBILAG Bが≥2臓器
- 自己抗体(抗dsDNA / 抗ヒストン / 抗ヌクレオソーム / 抗Smのいずれか)
- 免疫調整薬/免疫抑制薬 少なくとも2剤で効果不十分または不耐

SSc

- 2013 ACR/EULAR SSc分類基準
- SSc特異的自己抗体 ≥1つ陽性
- 進行性(mRSS 10–35、罹病期間最大7年、急性期反応上昇、6か月でmRSS ≥3増加)など
- 免疫調整薬または抗線維化薬少なくとも2剤で効果不十分/不耐

IIM

- 2017 ACR/EULAR IIM分類基準（probable/definite）
- 筋生検またはMRIで活動性筋炎、および/または IIM関連ILD
- 筋炎特異的自己抗体 ≥1つ陽性
- 免疫調整薬 少なくとも2剤で効果不十分/不耐

除外条件

- 18歳未満
- 重度臓器障害：
- 腎：eGFR ≤30
- 肝：Child-Pugh C
- 心：NYHA IV かつ EF ≤30%
- 呼吸：FVC と DLCO <30%
- 過去5年以内の悪性腫瘍
- 併存する重症感染症

方法

合計24例（SLE 10例、SSc 9例、IIM 5例）

day －34：免疫抑制薬中止、ステロイドは最大10mg/日まで減量（全例）

day －13：Leukapheresis（T細胞採取、CAR-T細胞製造開始）

day －5～－3：フルダラビン
day －3：シクロホスファミド
} リンパ球除去（全例）

day 0：CAR-T細胞投与（全例）

投与後：アシクロビル800 mg/日（12か月）
ST960 mg 週3回（CD4 >200/μlまで）
CRS/ICANSの確認(10日間)

安全性

Table 3 | Toxicity analysis

	All	SLE	SSc	IIM
N	24	10	9	5
CRS				
CRS (any grade), *N* (%)	18 (75%)	9 (90%)	6 (67%)	3 (60%)
CRS (grade 1), *N* (%)	17 (71%)	9 (90%)	5 (56%)	3 (60%)
CRS (grade 2), *N* (%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
CRS (grade 3), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CRS (grade 4), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Time to CRS (days), median (IQR)	1 (1–6)	1 (1–7)	1 (1–6)	2 (1–6)
Duration of CRS (days), median (IQR)	3 (1–5)	4 (2–5)	2 (1–4)	3 (2–5)
Tocilizumab, *N* (%)	14 (58%)	8 (80%)	5 (56%)	2 (40%)
Glucocorticoids, *N* (%)	4 (17%)	3 (33%)	1 (11%)	0 (0%)
ICANS				
ICANS (any grade), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ICAHT				
Early ICAHT (any grade), *N* (%)	14 (58%)	9 (90%)	3 (33%)	2 (40%)
Early ICAHT (grade 1), *N* (%)	4 (17%)	3 (30%)	1 (11%)	0 (0%)
Early ICAHT (grade 2), *N* (%)	9 (37%)	6 (60%)	1 (11%)	2 (40%)
Early ICAHT (grade 3), *N* (%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Early ICAHT (grade 4), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Late ICAHT (any grade), *N* (%)	6 (25%)	5 (50%)	1 (11%)	0 (0%)
Late ICAHT (grade 1), *N* (%)	2 (8%)	1 (10%)	1 (11%)	0 (0%)
Late ICAHT (grade 2), *N* (%)	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Late ICAHT (grade 3), *N* (%)	3 (13%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
Late ICAHT (grade 4), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
G-CSF administration	3 (13%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
LICATS				
LICATS (any grade), *N* (%)	21 (88%)	10 (100%)	6 (66%)	5 (100%)
LICATS (grade 1), *N* (%)	11 (46%)	5 (50%)	3 (33%)	3 (60%)
LICATS (grade 2), *N* (%)	9 (38%)	4 (40%)	3 (33%)	2 (40%)
LICATS (grade 3), *N* (%)	1 (4%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
LICATS (grade 4), *N* (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

- CRS（全身性炎症）

grade 3/4なし、2が1例、1が多数。

発症中央値1日、持続中央値3日。

介入はトシリズマブ58%、デキサメタゾン17%。

- ICANS（中枢神経毒性）なし
- ICAHT（血球減少）

Late ICAHT grade 3はSLEの3例

発症中央値59日、G-CSFで回復。

- LICATS（臓器局在の炎症）

ほぼgrade1,2

腫瘍と比較して少ない

安全性

中止～CARーT細胞投与の間に使った免疫抑制は基本プレドニゾロンのみで、24例中14例で投与した（SLE 8、SSc 4、IIM 2）。

中央値7.5mg/日、期間中央値8.5日。

- flareは4件で、全てSLE。

① rash＋arthritis：PSL60mg

② rash＋ulcers＋alopecia：PSL280mg

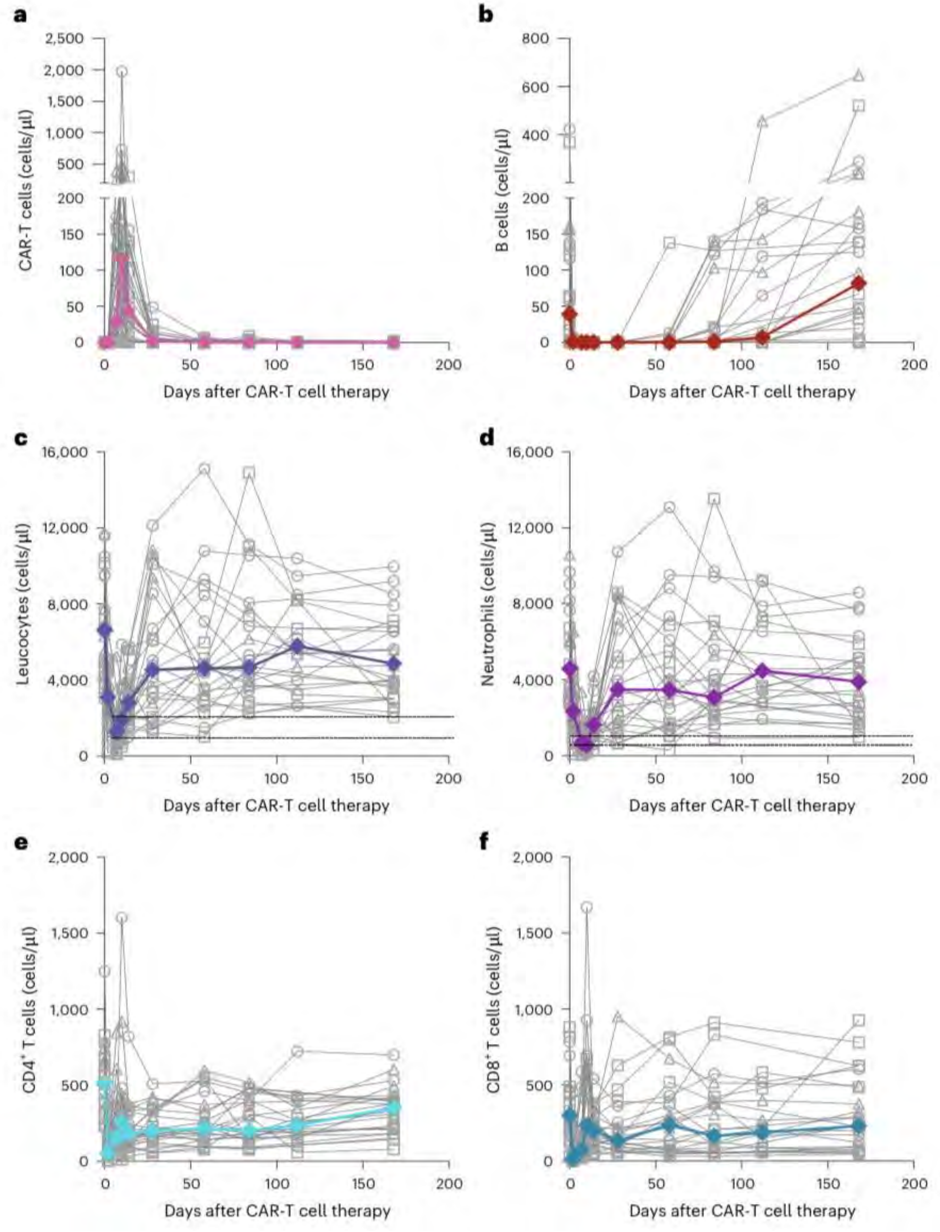
③ nephritis＋carditis：PSL500mg＋MMF（累積16g）

安全性

④ nephritis＋rash＋serositis
再燃はPSL490mgでコントロールできた。
Day0：CARーT投与
Day7：Grade3の腎機能低下
　　　　CMV活性化を認め、ガンシクロビルで加療
Day30：腎生検（被膜内出血を合併）でTMA所見を認めた。

免疫抑制薬の再開は不要だったが、腎障害が残存（Cr2～3mg/dl）

CAR—T細胞と血球の動態



a:CAR-T細胞：一過性に増加して、day10でピーク値になり、3か月弱で消失する

b:B細胞：1週で速やかに枯渇、約3か月で回復する

c:白血球はday7、d:好中球はday9で最低値となり、2週でWBC＞2000、好中球＞1000まで回復する

リンパ球（e:CD4陽性細胞、f :CD8陽性細胞）
1週で200超に回復する

疾患毎のCAR―T細胞と血球の動態

Table 2 | Dynamics of CAR-T cell expansion and leukocyte changes

	All	SLE	SSc	IIM
N	24	10	9	5
CAR-T cell characteristics				
Maximum (cells/μl), median (IQR)	140 (82–360)	140 (75–358)	132 (69–546)	324 (48–398)
Time to maximum (days), median (IQR)	10 (10–10)	10 (10–14)	10 (10–11)	10 (9–10)
Time to <1 cell/μl (days), median (IQR)	56 (30–58)	56 (28–85)	56 (42–71)	43 (30–58)
Time to 0 cells/μl (days), median (IQR)	83 (56–113)	98 (63–154)	84 (43–99)	56 (37–58)
B cell characteristics				
Time to 0 cells/μl (days), median (IQR)	7 (0–7)	5 (0–7)	7 (1–7)	7 (0–7)
Recovery >1 cell/μl (days), median (IQR)	84 (58–140)	86 (43–140)	84 (65–147)	98 (65–154)
Leukocyte characteristics				
Nadir (cells/μl), median (IQR)	1,245 (735–1,845)	670 (149–1,060)	1,600 (1,075–1,980)	1,710 (1,265–2,745)
Time to nadir (days), median (IQR)	7 (7–7)	7 (7–7)	7 (7–9)	7 (7–9)
Patients <2,000 cells/μl (grade 3), *N* (%)	20 (83%)	10 (100%)	7 (78%)	3 (60%)
Time to >2,000 cells/μl (days), median (IQR)	14 (10–15)	14 (13–19)	10 (5–12)	14 (0–15)
Patients <1,000 cells/μl (grade 4), *N* (%)	11 (46%)	8 (80%)	11 (22%)	1 (20%)
Time to >1,000 cells/μl (days), median (IQR)	0 (0–14)	12 (8–14)	0 (0–6)	0 (0–8)
Neutrophil characteristics				
Nadir (cells/μl), median (IQR)	530 (243–891)	274 (80–521)	681 (430–939)	897 (276–1,229)
Time to nadir (days), median (IQR)	9 (7–10)	7 (7–10)	7 (7–10)	9 (7–10)
Patients <1,000 cells/μl (grade 3), *N* (%)	20 (83%)	9 (90%)	7 (78%)	4 (80%)
Time to >1,000 cells/μl (days), median (IQR)	14 (10–16)	15 (10–28)	14 (5–14)	14 (7–16)
Patients <500 cells/μl (grade 4), *N* (%)	11 (46%)	7 (70%)	2 (22%)	2 (40%)
Time to >500 cells/μl (days), median (IQR)	0 (0–14)	12 (0–14)	0 (0–7)	0 (0–15)
Lymphocyte characteristics				
Nadir (cells/μl), median (IQR)	88 (34–113)	54 (16–125)	92 (45–142)	84 (20–103)
Time to nadir (days), median (IQR)	2 (0–2)	2 (0–2)	2 (1–3)	2 (1–5)
Patients <500 cells/μl (grade 3), *N* (%)	24 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	5 (100%)
Time to >500 cells/μl (days), median (IQR)	10 (10–29)	14 (10–110)	10 (8–13)	10 (7–23)
Patients <200 cells/μl (grade 4), *N* (%)	23 (96%)	10 (100%)	8 (89%)	5 (100%)
Time to >200 cells/μl (days), median (IQR)	7 (7–9)	7 (7–10)	7 (3–7)	7 (5–9)

SLE
CAR-Tが0まで：98日（63–154）
白血球nadir 670
好中球nadir 274 骨髄抑制が強い

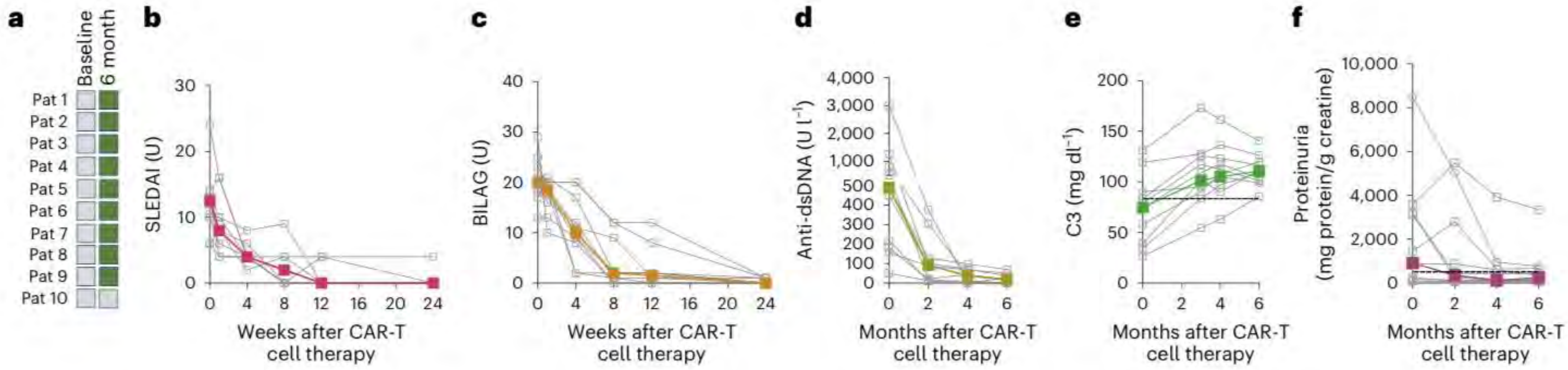
SSc
CAR-Tが0まで：84日（43–99）
白血球nadir 1600
好中球nadir 681

IIM
CAR-Tが0まで：56日（37–58）
白血球nadir 1710
好中球nadir 897

有効性

有効性では、24例中22例が事前に定義した有効性評価項目を達成
全例が24週間ステロイドや免疫抑制治療を必要としなかった。

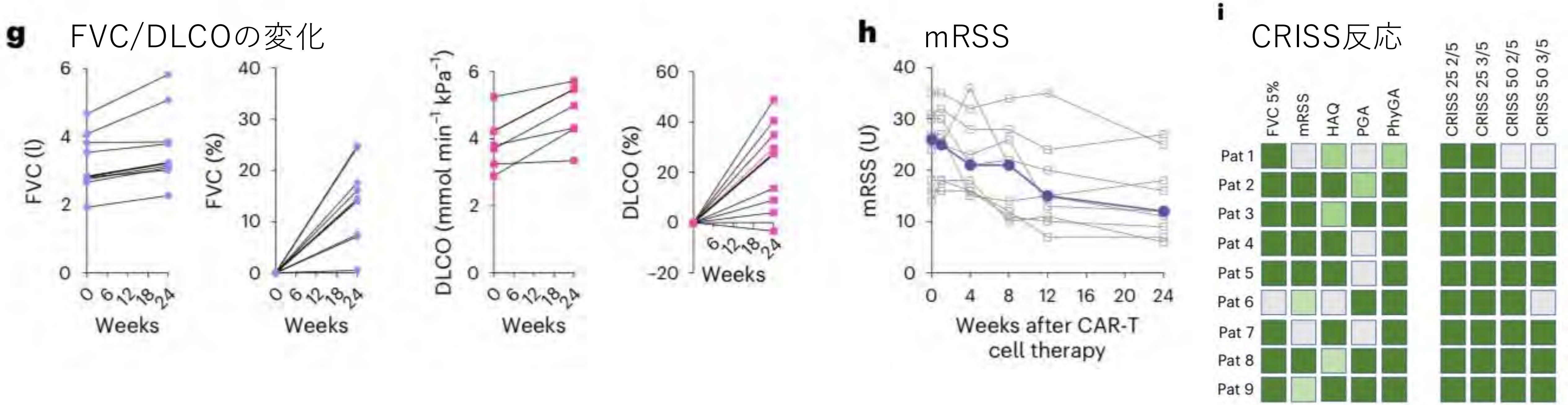
DORIS寛解　SLEDAI　BILAG　dsDNA抗体　C3　蛋白尿



- SLE：10例中9例がDORIS寛解、SLEDAIは中央値12.5→0へ低下。

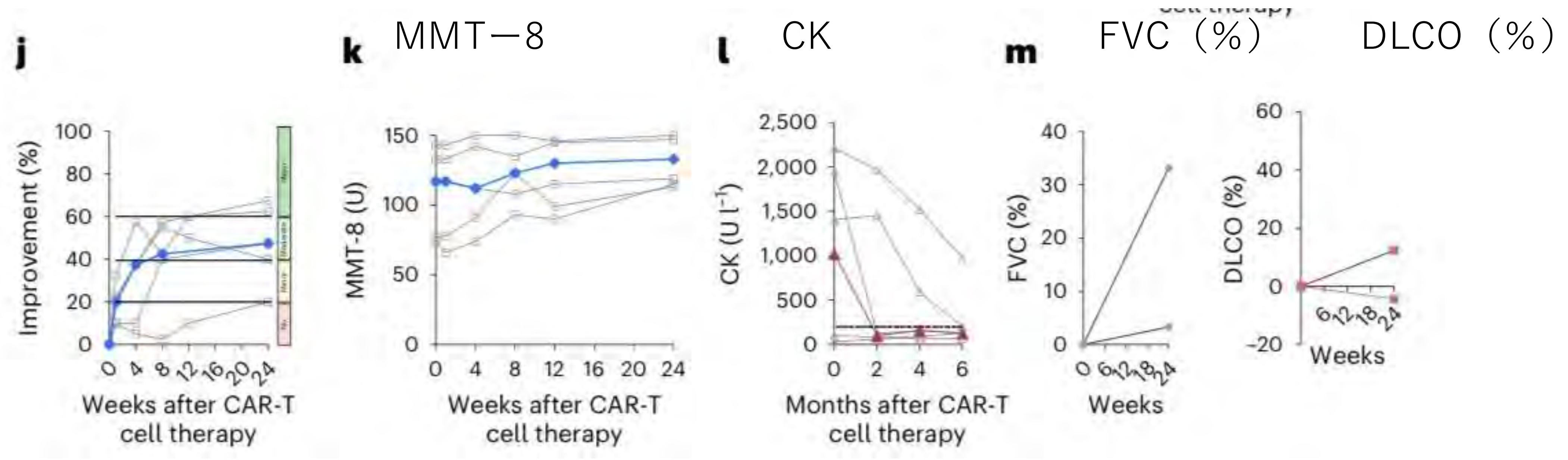
BILAG A/B活性も消失、抗dsDNAは全例陰性化、C3低値例は全例正常化。
蛋白尿は多くで改善し、新規発症・増悪はなし

有効性　SSc



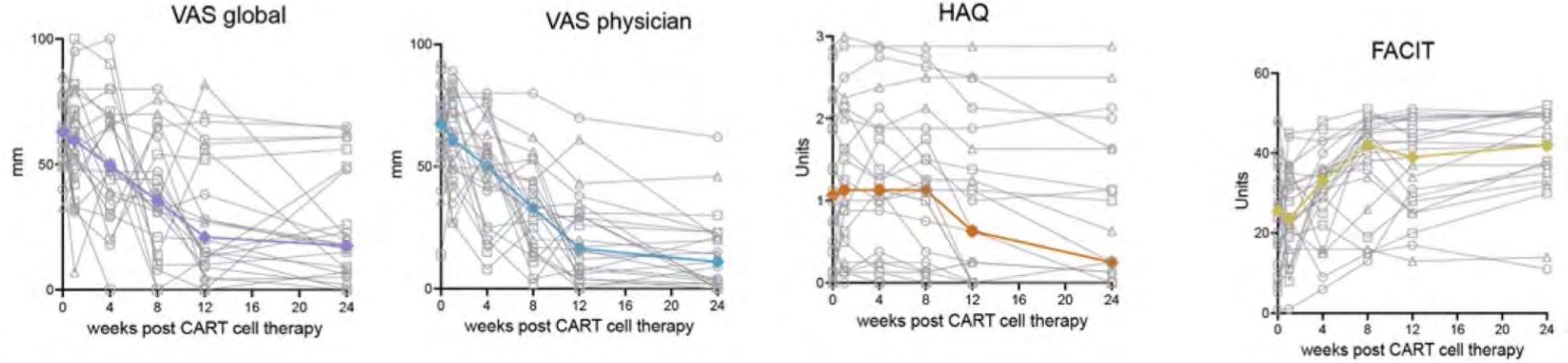
- 全例ILD進行せず
- FVCは中央値2.83L→3.23L（+14.1%）、DLCOは+29.5%と改善
- mRSSは中央値26→12へ低下
- CRISS 25は全例、CRISS 50も多くで達成。

有効性　IIM



- 5例中4例がACR/EULAR Moderate or Major Responseを達成
- MMT-8上昇
- CK高値例の多くで正常化/大幅低下
- ILD合併例の肺機能は安定。

患者報告アウトカム



E.

	Baseline	6 months	p
N	**24**	**24**	
VAS-PGA (mm), median [IQR]	63.0 [52.8; 74.8]	19.0 [7.3; 48.8]	P <0.0001
VAS-PhyGA (mm), median [IQR]	67.5 [54.0; 74.8]	12.5 [2.0; 23.0]	P <0.0001
HAQ (score), median [IQR]	1.1 [0.1; 2.0]	0.3 [0.0; 0.3]	P = 0.0030
FACIT (score), median [IQR]	25.5. [13.3; 38.3]	42.0 [37.0; 49.0]	P <0.0001

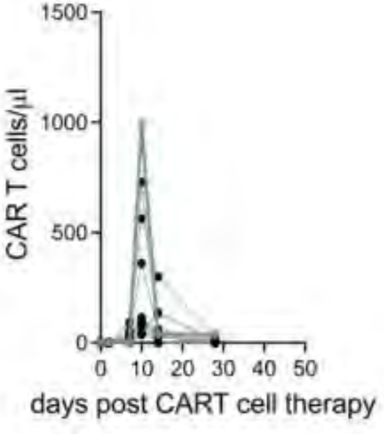
- VAS：-10mm以上で改善
- HAQ：-0.2で改善、-0.5で強い改善
- FACIT：+3～4点、+7以上は強い改善

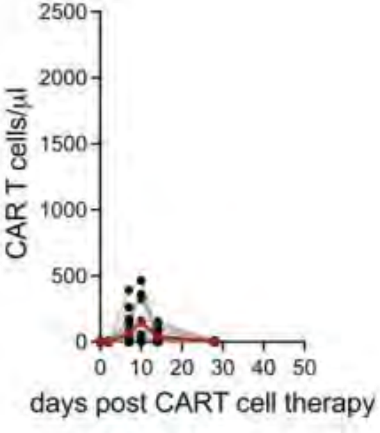
有意に改善

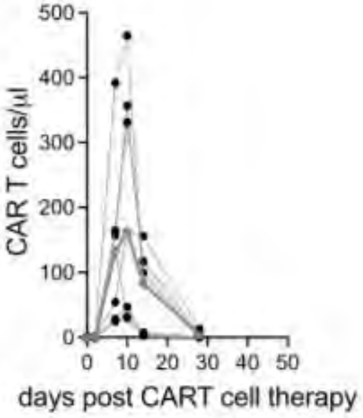
RTX投与歴の影響

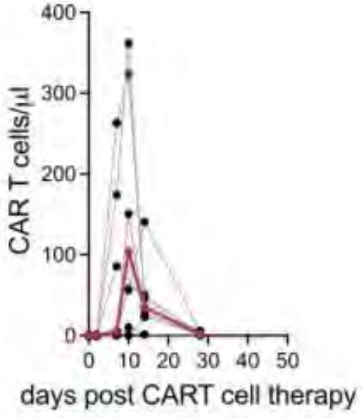
CAR-T細胞の増殖/消退： RTX歴あればCAR-T細胞の増殖が低かった

RTX歴なし(N=10)　RTX歴あり(N=14)　ベースラインでB細胞なし/低値(N=7)　ベースラインでB細胞正常(N=7)



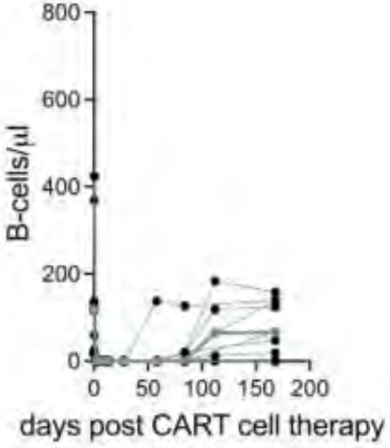


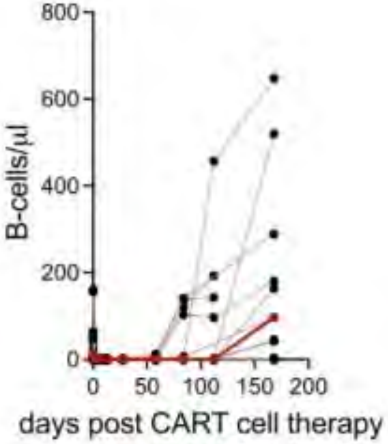


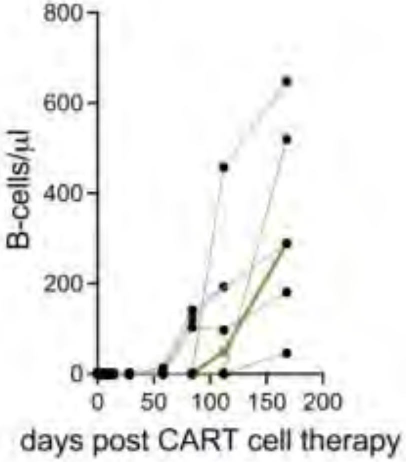


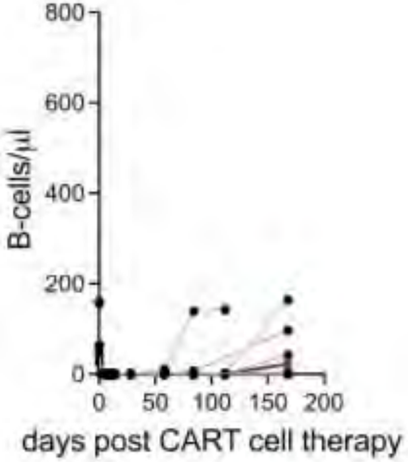
B細胞回復：RTX歴、ベースラインのB細胞数で大きな差はなかった

RTX歴なし(N=10)　RTX歴あり(N=14)　ベースラインでB細胞なし/低値(N=7)　ベースラインでB細胞正常(N=7)

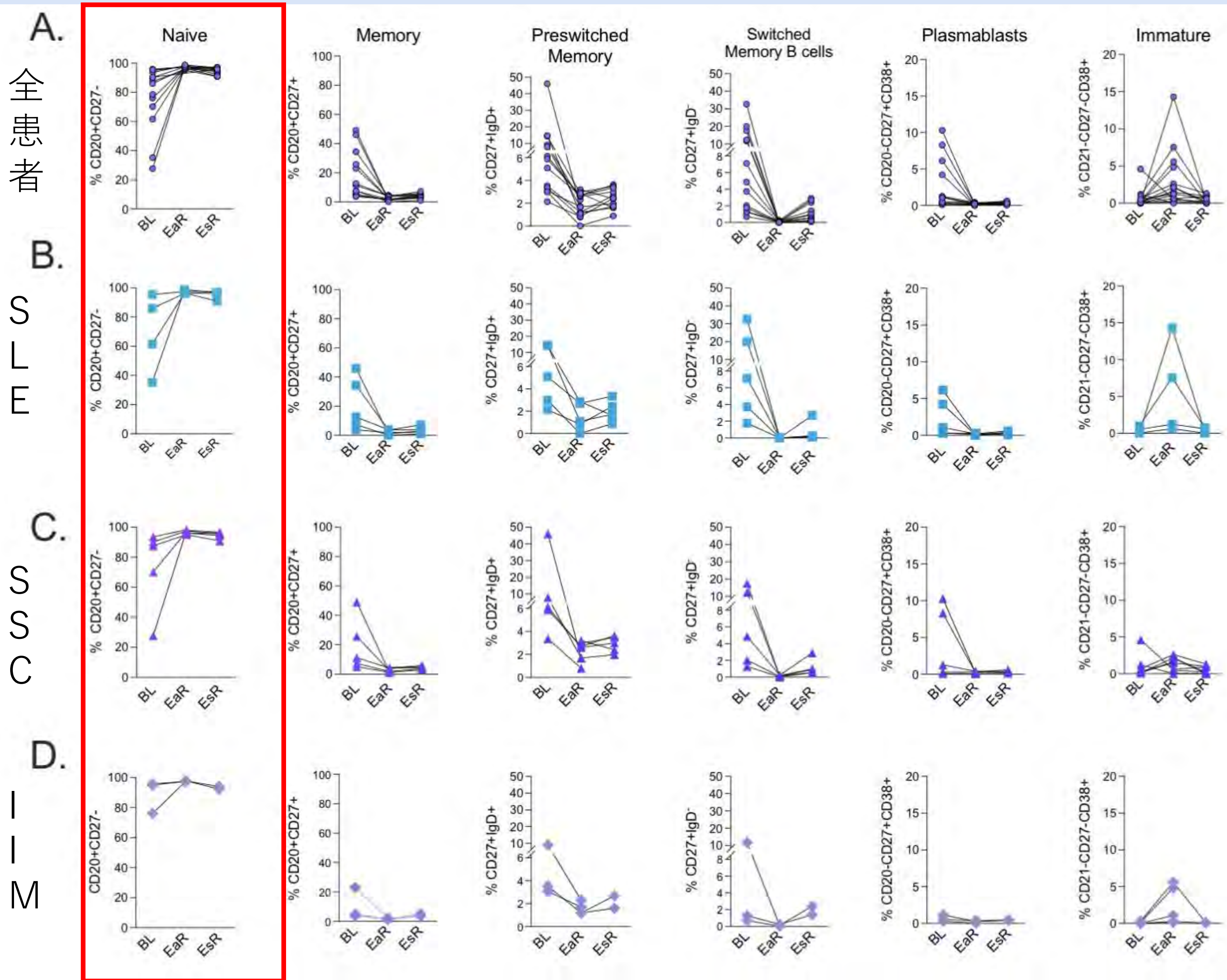








治療前後のB細胞サブセット



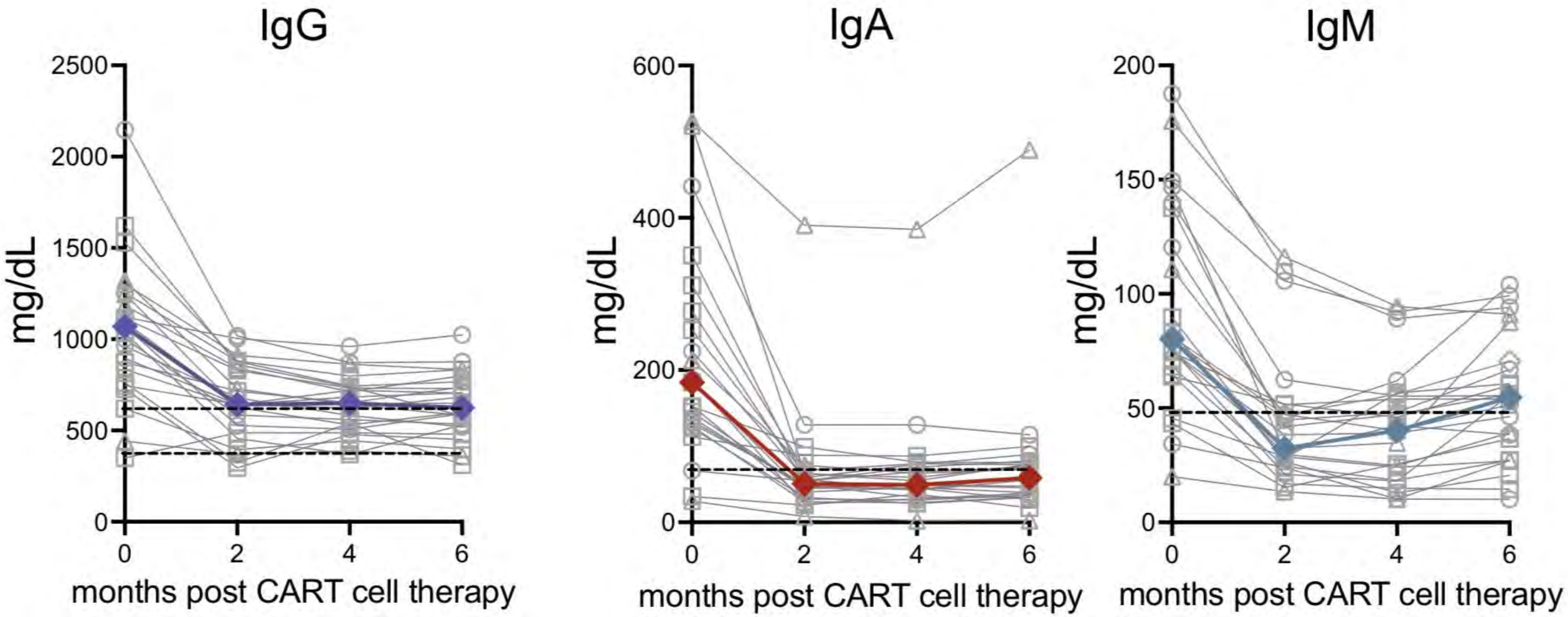
BL(Base line)：CAR-T投与前

EaR：B細胞が回復し始めた時

EsR：B細胞再構築が進行した時

再構築後のB細胞は
ナイーブが優位、
メモリーや形質芽細胞が乏しい

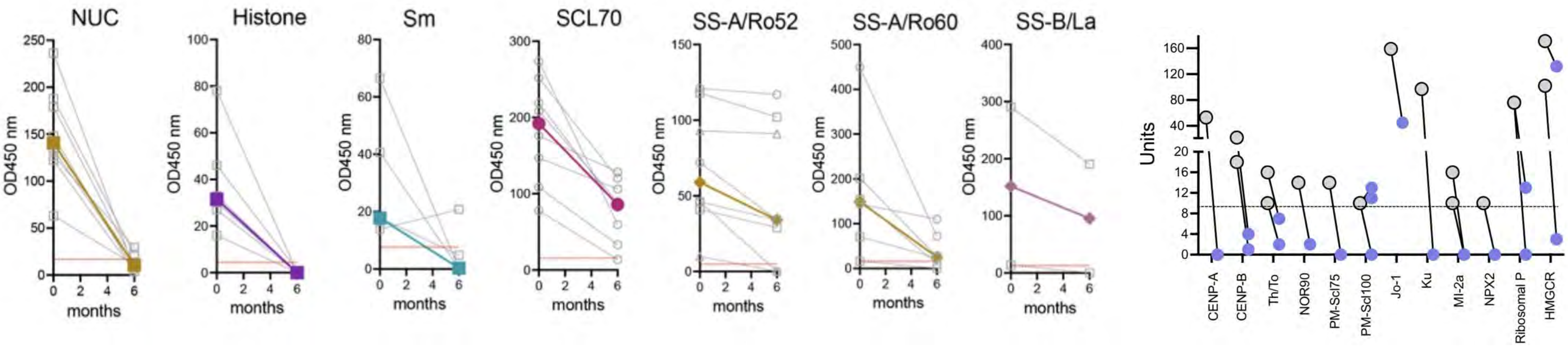
免疫グロブリンの変化



Extended Data Fig. 5 | Immunoglobulin levels. Serum levels of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM) (N = 24). Dashed lines indicate lower level of normal; the lower dashed line in the IgG graph shows the limit of immunoglobulin substitution (400 mg/dL).

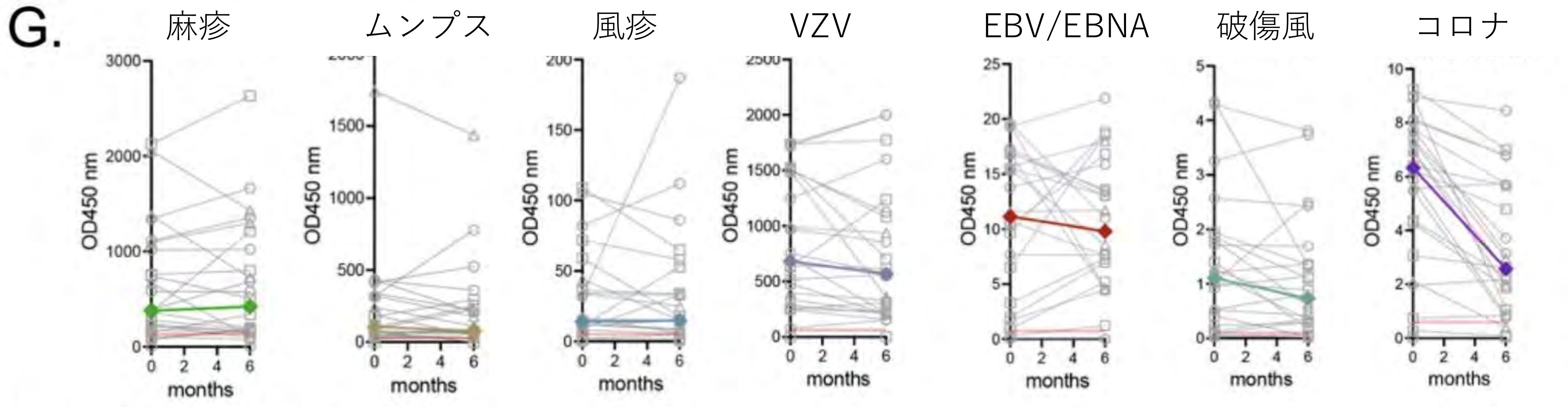
重度の低IgG血症や反復する軽い感染のため、
7例/24例（約29%）でIVIG補充が行われた。

自己抗体の変化



- SLE関連（ヌクレオソーム、ヒストン、Smなど）は多くで陰性化。dsDNAは全例が6か月以内に陰性化した。
- SScのScl-70は6か月で66%低下
- SS-A/Ro52、SS-A/Ro60、SS-B/Laは低下するも陰性化はしなかった

ワクチン抗体の変化

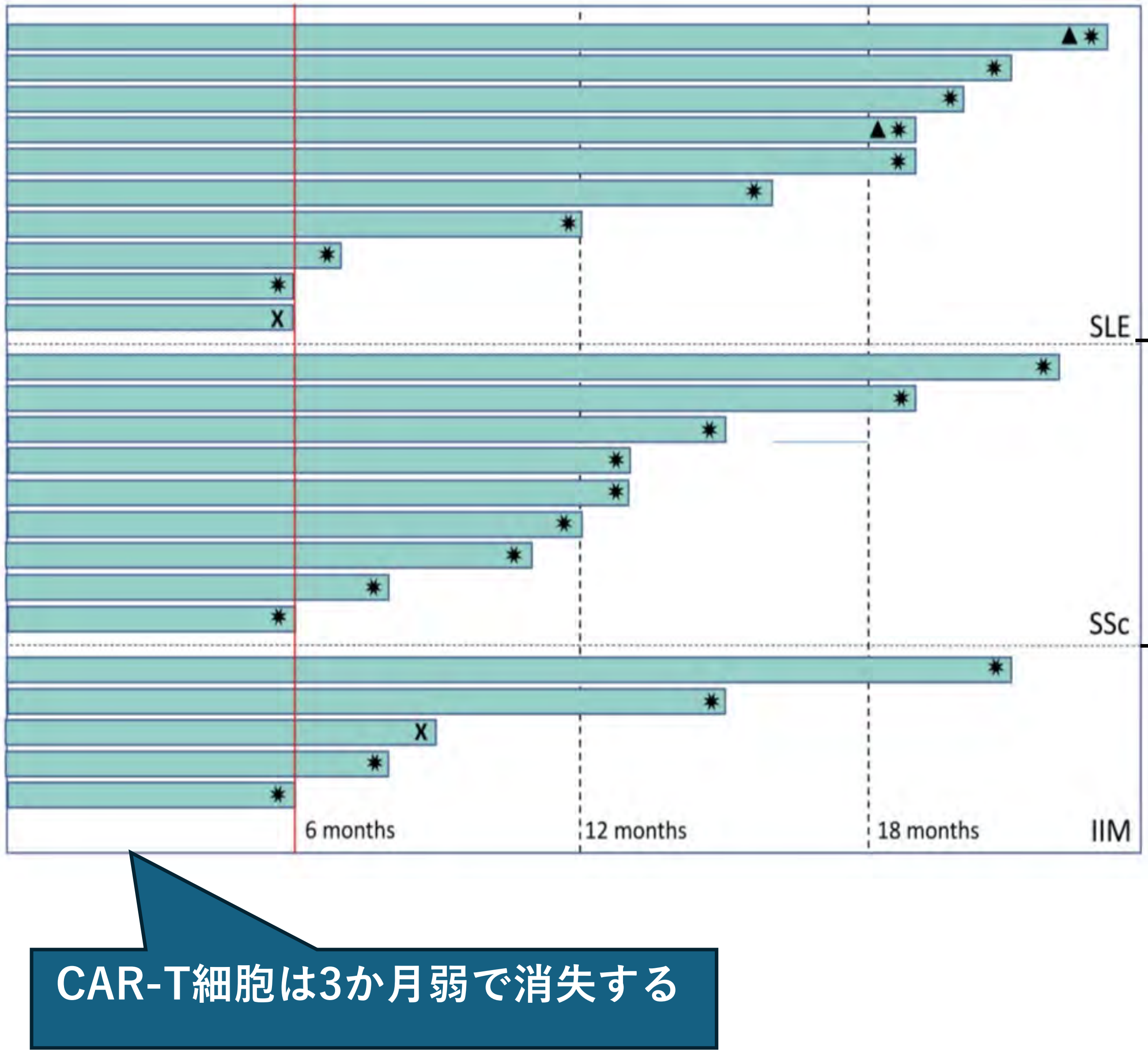


Extended Data Fig. 8 | See next page for caption.

- ワクチン抗体のIgGは概ね維持された
- コロナ抗体のみ中等度低下。

自己抗体は多くで陰性化あるいは低下した一方で、ワクチン抗体はほぼ保たれた

Drug freeの期間



★ ：DORIS寛解を達成

▲：腎障害　#1：蛋白尿

#4：Cr/BUNなどの悪化

×：#10は6か月時点で蛋白尿あり達成せず

★：ILDの非進行を達成

★：2016 ACR/EULAR Moderate or Major Responseを達成

×：#3は筋力低下で達成できず

考察

- 重症・治療抵抗性のSLE/SSc/IIMにおける自家CD19 CAR-T（Zorpo-cel）の実用性、安全性、有効性が示された。
  単回治療で、免疫抑制薬・ステロイドを必要としない期間が長期維持された。
- 対照群がないものの、重症・難治例で自然に薬剤を要しない寛解が得られる可能性は低く、本治療効果は偶然とは考えにくい

- CAR-T療法前の免疫抑制薬中止に伴い、腎障害残存例を含む再燃例を認めた。
  CAR-T投与前の疾患活動性制御、免疫抑制薬中止期間の短縮のために、
  CAR-T製造期間の短縮や、採取前後の免疫抑制を必ずしも止めない方法も検討される。
- Late ICAHTやB細胞再構築遅延は、感染リスクとなり得るため注意が必要。

注目度が高い理由

- 単回治療で、追跡中央値13か月（最大23か月）においても再燃・進行、免疫抑制・ステロイドの再開がなかった

- 腫瘍と比較して、重度のCRSやICANSも見られなかった。
- B細胞介在の全身性自己免疫疾患であるSLE/SSc/IIMの3疾患24例中、24週時点で22例が有効性を達成した。
- B細胞再構築後にナイーブB細胞がほとんどで、メモリー/形質芽細胞の消失が示された。
- 自己抗体は多くで陰性化あるいは低下した一方で、ワクチン抗体はほぼ保たれた。