

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)で
キムリアの治療を受けられる方と
そのご家族へ

監修: 北海道大学病院 血液内科

豊嶋 崇徳 先生

DLBCL



治療に関する情報は、下記のサイトにも掲載されています

<https://product.gan-kisho.novartis.co.jp/kymriah>



ノバルティス ファーマ株式会社

KYM00002GK0004

2021年4月作成

2021年11月改訂

はじめに

キムリアは、患者さんの免疫細胞（T細胞）を取り出し、がん細胞に対して攻撃力を高めるように改変した製剤で、これを患者さんに投与してがん細胞を死滅させます。キムリアによる治療は、CAR-T療法と呼ばれ、再発または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療に使われます。このような CAR-T療法は、がん免疫療法として有効性が期待される反面、重篤な副作用が起きる可能性もあり、治療を始める前に主治医とよく相談することが重要です。

この冊子は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断されてキムリアによる治療を受けられる方およびそのご家族が、病気とキムリアについて理解を深めていただけるように作成しました。治療を始めるにあたり、不安に思うことやわからないことがありましたら、遠慮なく主治医にご相談ください。

CONTENTS

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の特徴とその治療法	4
がんと免疫の関係	5
キムリアとは	6
キムリアによるがん細胞の攻撃	7
キムリアの治療対象となる患者さん	8
キムリアの治療を受ける前に	9
キムリアの治療の流れ	10
キムリアの投与後の経過	11
特に注意すべき副作用	12
その他の注意すべき副作用	16
キムリアの副作用でみられる症状の一覧	17
日常生活の注意	18
Q&A	20
キムリアの治療を受けられる病院	21
緊急受診する場合の注意	22
医療機関連絡先	23

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の特徴とその治療法

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫^{ディーエلبピーシーエル}(DLBCL)は、リンパ腫の約30~40%を占める一番頻度が高いタイプのリンパ腫です。リツキシマブと化学療法(抗がん剤を使った治療)の併用療法^{アル チョップ}(R-CHOP療法)などが標準治療として行われますが、一部の患者さんでは、効果がみられなかったり、治療効果がみられても再発してしまったりします。このような患者さんに対しては、R-CHOP療法以外の化学療法を行い、効果がみられたら自家造血幹細胞^{じ か ぞう けつ かん さい ぼう}移植併用大量化学療法を行うことが一般的です。しかし、造血幹細胞移植は大量の抗がん剤を用いるなど患者さんへの負担も大きいので、年齢制限(65~70歳以下)があったり、内臓障害がないことなどの制約があります。

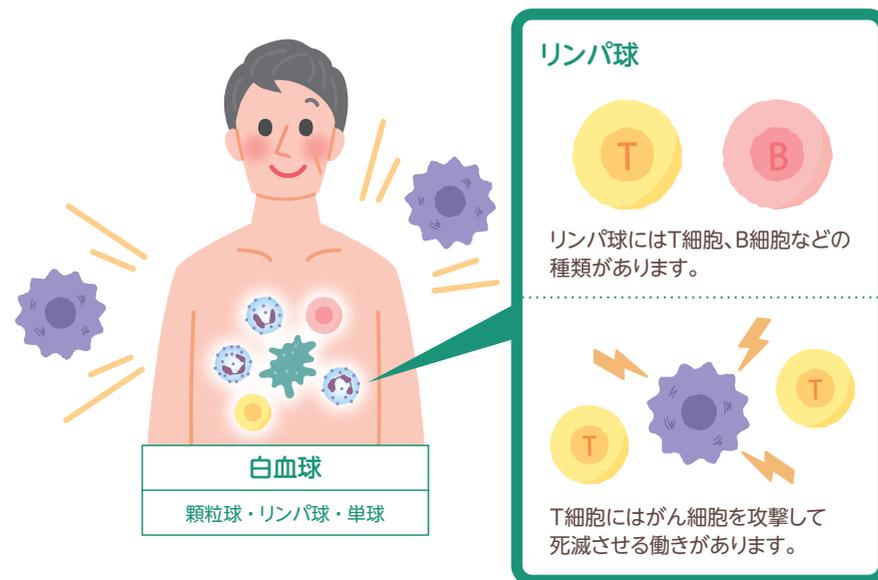
最近では、自家造血幹細胞移植を受けることができなかった、またはうまくいかなかった再発・難治性のDLBCL患者さんに対する治療として、キムリアを用いたCAR-T療法が使えるようになりました。



がんと免疫の関係

私たちの生活圏^{せい かつ けん}には、細菌やウイルスなどの病原体が無数にあり、体の中に侵入してきます。また、体の中では、さまざまな部位でがんのもとになる異常細胞が発生することもあります。私たちの体内では免疫により、体の中を常に監視し、このような病原体やがん細胞など、本来、体の中にあるべきでないものを見つけると、攻撃して排除します。

顆粒球^{かりゅうきゅう}、リンパ球^{たんきゅう}、単球などの白血球が、免疫機能の中心的な役割を果たし、リンパ球には、T細胞、B細胞などの種類があります。このうちT細胞は、樹状細胞^{じゆじょうさいぼう}など他の血球の協力によりがん細胞を見つけ、攻撃をしかけます。しかし、がん細胞の中には、免疫のしくみから逃れる術を持っているものもあり、通常の免疫機能だけではがん細胞を完全に死滅させることができない場合があります。がんの発症はこうした場合に起こると考えられています。



(イメージ図)

キムリアとは

キムリアによる治療は、CAR-T療法と呼ばれ、がん細胞への攻撃力を高めるように患者さん自身の免疫細胞に遺伝子改変を行う治療法で、「がん免疫遺伝子治療」にあたります。まず、患者さんの血液から免疫細胞のひとつであるT細胞を取り出し、がん細胞を標的として攻撃するためにCARと呼ばれる分子を作り出すことができるように遺伝子を導入し、CARを発現したT細胞(CAR-T細胞)を作ります。これを患者さんの体内に戻せるように製造された製品がキムリアです。

キムリアのCARは、

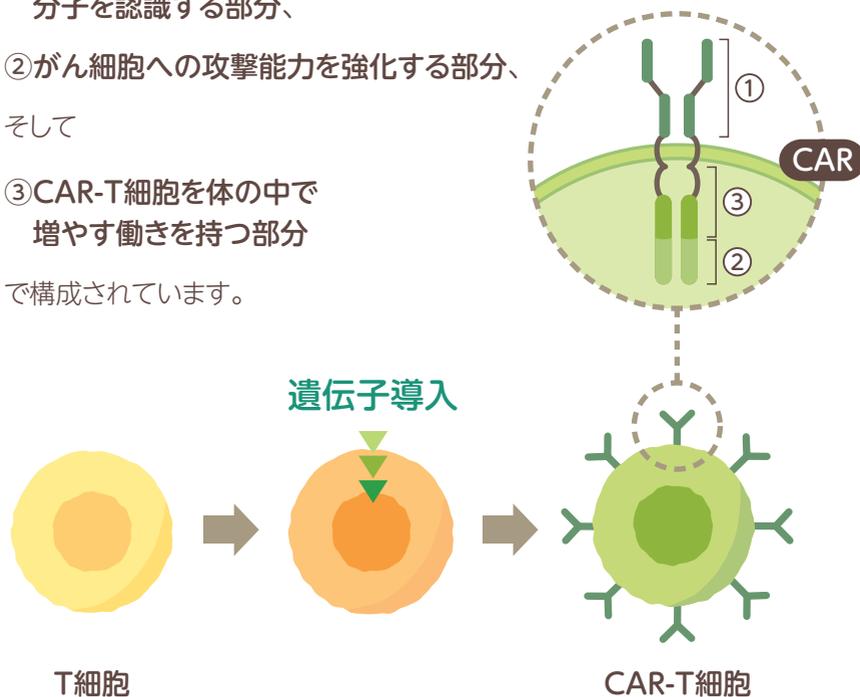
①がん細胞の表面にあるCD19と呼ばれる分子を認識する部分、

②がん細胞への攻撃能力を強化する部分、

そして

③CAR-T細胞を体の中で増やす働きを持つ部分

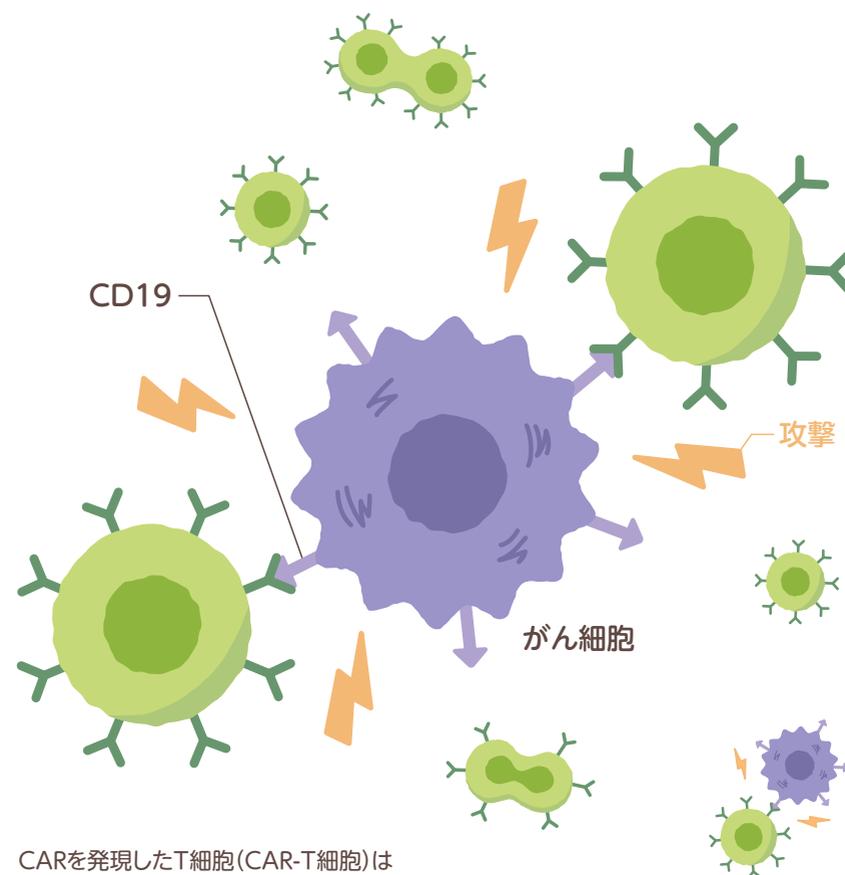
で構成されています。



(イメージ図)

キムリアによるがん細胞の攻撃

キムリアを投与すると、体中にCAR-T細胞が拡散します。CAR-T細胞は、他の血球の協力がなくてもCARを使ってがん細胞を見つけて結合し、がん細胞を攻撃し、死滅させます。また、CAR-T細胞は体の中で増えることができるため、1度だけの投与で継続的に標的のがん細胞を攻撃します。



CARを発現したT細胞(CAR-T細胞)はCD19を発現しているがん細胞を標的として攻撃します。

(イメージ図)

キムリアの治療対象となる患者さん

キムリアの治療対象となるのは、DLBCLと診断され、以下のいずれかに該当し、CD19抗原を標的としたCAR-T療法の治療歴がない、かつ自家造血幹細胞移植を受けることができない、または自家造血幹細胞移植後に再発した患者さんです。

- 初発の場合は2回以上、再発の場合は再発後に1回以上の化学療法を受けたものの、がんぜんそうこう完全奏効が得られなかった、または完全奏効が得られたが再発した
- ろほうせい濾胞性リンパ腫が形質転換した患者さんで、けいしつてんかん通算2回以上、形質転換後に1回以上の化学療法を受けたが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった、または完全奏効が得られたが再発した

キムリアの治療を慎重に検討する必要がある患者さん

次のような患者さんは、キムリアによる治療が受けられないことがあります。

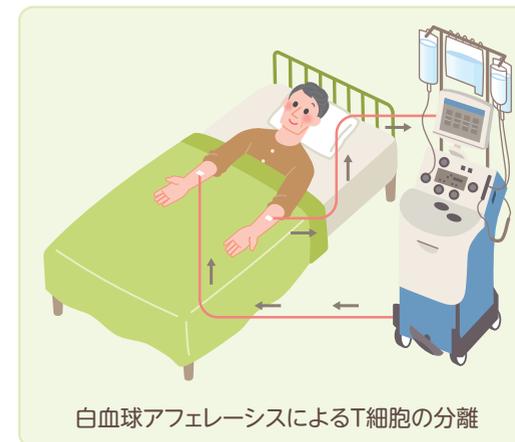
該当する方は、主治医とご相談ください。

- 妊娠中または妊娠している可能性のある患者さん
- 授乳中の患者さん
- 感染症を合併している患者さん
- 高齢者
- キムリアの成分に対して過敏症を示したことがある患者さん
- キムリアの投与前の時点で、DLBCLの進行や抗がん剤治療による副作用などにより、健康状態がよくない患者さん

キムリアの治療を受ける前に

キムリアを製造するために、白血球アフェレーシスを行います

患者さんご自身のT細胞を取り出すために、白血球アフェレーシスと呼ばれる処置を行います。アフェレーシスは、特別な装置を使用して血液を体外に取り出し、白血球を採取した後、血液を再び体内に戻す医療手技です。こうして採取された患者さん自身の白血球の中からT細胞を取り出し、キムリアを製造します。白血球アフェレーシスにかかる時間はおよそ2～4時間です。



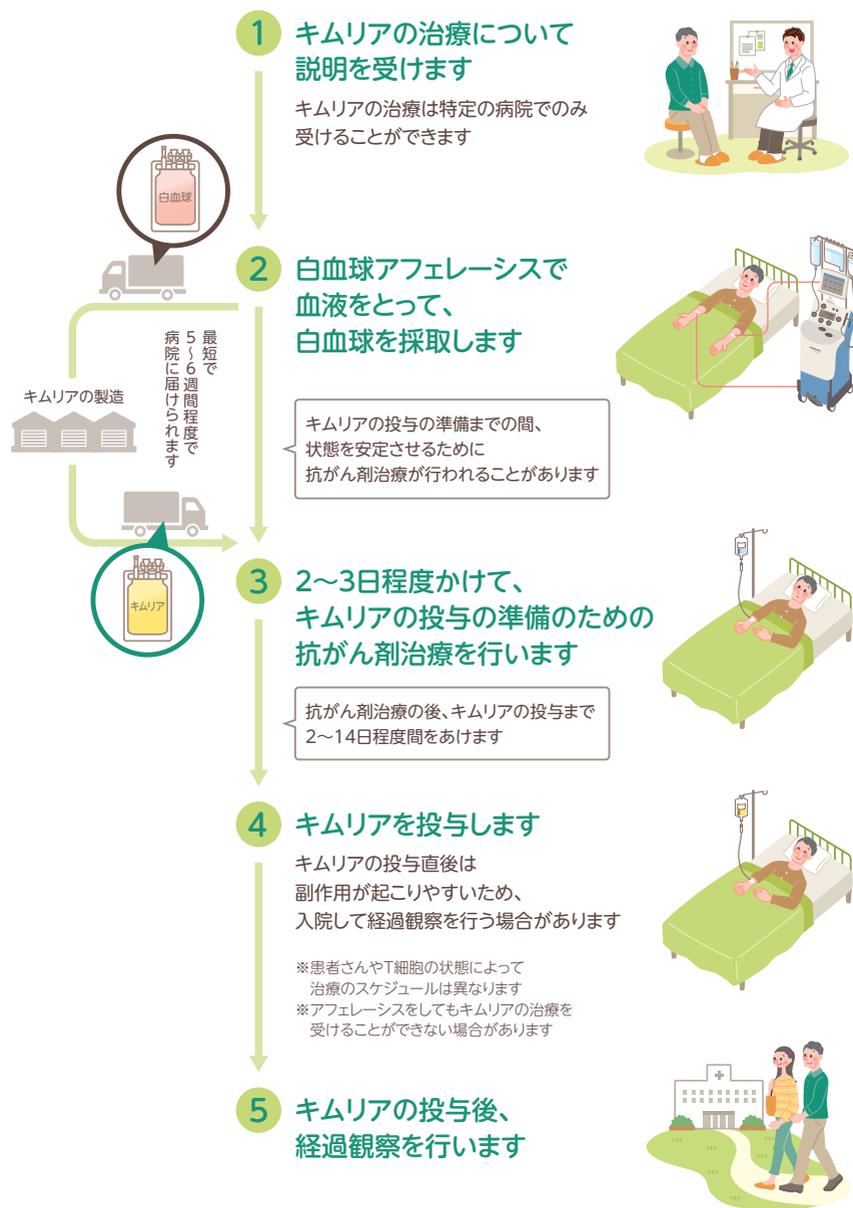
キムリアが製造され病院に届くまで最短で5～6週間程度かかります

白血球アフェレーシスを行ってから、キムリアの製造を行い、治療を行う病院に届くまで最短で5～6週間程度かかります(▶P10)。この間に、病状が悪化したり進行したりすることがあり、状況によってはキムリアの治療を受けられないことがあります。

キムリアの投与前に数日間の化学療法を行います

キムリアの投与前に、キムリアの効果が十分発揮できるように体内のリンパ球を減らす数日間の化学療法が行われます。なお、患者さんによっては、その前に病状を安定させるための別の化学療法が行われる場合もあります。この化学療法によって起こり得る副作用については、別途、説明があります。

キムリアの治療の流れ



キムリアの投与後の経過

「サイトカイン放出症候群(▶P12)」「重篤な神経系事象(▶P13)」などの重篤な副作用が起こることがあります

キムリアの投与によりサイトカイン放出症候群や重篤な神経系事象などの副作用があらわれることがあります。症状が重篤な場合には、集中治療室での治療を行うことがあります。

キムリアの投与後、入院で経過観察を行う場合があります

キムリアの治療により重篤な副作用が起きる可能性があるため、キムリアの投与後、入院で経過観察を行う場合があります。

その後、検査や診察を行うため、必ず定期的な通院をしてください。

キムリアの投与後、1年以上たっても、B細胞数の低下などが続く場合があります(▶P14)。また、重篤な感染症などが発現する可能性があります(▶P14)。どのくらいの頻度で、いつまで通院を続けるのかなど、主治医と相談してください。



キムリアの投与後、一定期間は自動車の運転や危険を伴う機械の操作などは行わないでください

キムリアの投与後、意識障害や運動機能の低下が起きる可能性がありますので、一定期間は自動車の運転や危険を伴う機械の操作などは行わないようにしてください。これら进行操作する必要がある場合は、主治医にご相談ください。

特に注意すべき副作用

サイトカイン放出症候群(CRS)^{シニアリス}

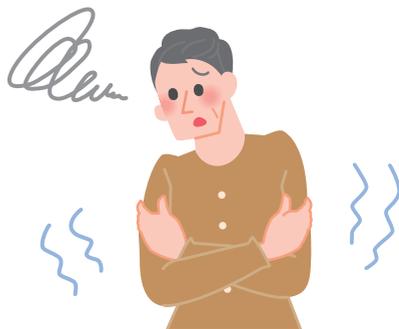
キムリアの治療によって、CAR-T細胞や他の免疫細胞の働きが活発になると、サイトカインと呼ばれる物質が放出されます。サイトカインの放出をきっかけに、腫瘍細胞への攻撃が強まりますが、大量に放出されると正常細胞まで攻撃されてしまいます。その結果、全身のさまざまな部位で起きる炎症反応がサイトカイン放出症候群です。キムリアの投与後、数時間後～数日以内にあらわれることが多い副作用です。

【主な症状】

微熱^{びねつ}、疲れやすい、食欲不振^{じよくふぜん}、高熱^{こうねつ}、悪寒^{あくかん}、筋肉痛、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、汗を多くかく、発疹^{はっしん}、頭痛、低血圧、呼吸困難や息切れ、出血が止まりにくいといった症状がみられます。また、動悸^{どうき}や不整脈^{ふせいみやく}、むくみ、尿の減少などが起こることもあります。

【生活上の注意点】

キムリアを投与して約2週間以内に重度のサイトカイン放出症候群の症状があらわれ、集中治療室での治療が必要になることがあります。普段とは異なる気になる症状がみられた場合には、すぐに主治医または看護師に知らせてください。



重篤な神経系事象

キムリアの治療後に、精神や脳、神経の不調による症状が起こることがあります。多くの場合、こうした症状はキムリア投与後1週間程度の間に関わり、1週間程度で治まりますが、適切な検査と治療が必要です。精神神経症状は、CRSと同時、またはCRSが治まったときにあらわれることがあります。CRSが起こらなくてもあらわれることもあります。

【主な症状】

意識がぼんやりした状態で起こる錯覚・幻覚・妄想、不安、めまい・浮遊感、ふるえ、意識障害、時間や場所などがわからなくなる、錯乱、急激に感情が高ぶる、けいれん、話すことや読み書きが難しくなるといった症状があらわれることがあります。

【生活上の注意点】

これらの症状や気になる症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡してください。

また、こうした症状は、本人だけでなく周りの方が気づくこともありますので、治療前とくらべて様子が変わっていないかを周りの方に注意してもらうようにしてください。気になる症状がみられた場合は、主治医または看護師に知らせてください。



特に注意すべき副作用

血球減少／低ガンマグロブリン血症／感染症

キムリアの治療後に、白血球、好中球、リンパ球などの病原体から体を守る免疫細胞や、血小板、赤血球などの血球成分が減少し、その状態がキムリアの投与後4週間以内に回復しないことがあります。また、正常なB細胞が持続的に不足した状態になったり、免疫グロブリンという免疫にかかわるたんぱく質がうまく作れなくなり、B細胞無形成や低または無ガンマグロブリン血症があらわれることがあります。血球減少、B細胞無形成や低または無ガンマグロブリン血症が起こると免疫力が低下し、さまざまな感染症にかかりやすくなります。これを防ぐために、免疫グロブリンの補充投与を行うことがあります。キムリアの投与1年以上経っても感染症にかかりやすい状態が続くことがあります。免疫力の回復状況について定期的に主治医に確認し、回復が不十分なうちは下記の生活上の注意点を参考に、感染予防を心がけてください。また、キムリアは万全の注意を払って製造されていますが、生物由来の原材料を使用しているため、これが原因となる感染症があらわれる可能性があります。

【主な症状】

ウイルスや細菌、真菌(カビ)などの病原体に感染しやすくなり、発熱、嘔吐、下痢、咳や痰、発疹、腹痛、血尿など感染する体の部位によりさまざまな症状があらわれます。また、青あざや手足に点状の出血があらわれたり、鼻血や歯ぐきから出血して血が止まりにくくなったりします。このほか、貧血により顔色が悪い、疲れやすい、頭が重い、動悸、息切れなどの症状があらわれることがあります。

【生活上の注意点】

手洗いやうがいをし、人ごみを避けるなどの感染症予防を心がけましょう。感染の兆候を知るために、毎日体温を測定しましょう。感染症が重症化すると入院が必要になる場合がありますので、発熱や気になる症状があらわれたら、すぐに主治医または看護師に知らせてください。



腫瘍崩壊症候群

キムリアの治療後に、腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。これは、治療後に腫瘍が急速に死滅し、壊れた腫瘍細胞の成分が血液中に放出され、体内の尿酸値があがったり、カリウムやリン、カルシウムなどの電解質のバランスが大きく崩れる、血液が酸性になる、腎臓からの尿の産生が減少するといった異常を示す状態です。

【主な症状】

尿の減少、むくみ、呼吸困難、頭痛、けいれん、意識障害、吐き気、不整脈などが起こることがあります。

【生活上の注意点】

尿酸値やカリウムの値が高いなど、血液検査でこの副作用の兆候がみられる場合には、点滴や尿酸を分解する治療などを行います。腎機能が悪化し、腎不全となる場合には血液透析を行います。尿の量や回数が減ったら主治医または看護師に知らせてください。

その他の注意すべき副作用

脳浮腫

CAR-T療法中に、脳浮腫があらわれたことが報告されています。脳浮腫は、脳の中に水分が異常に溜まることで脳が膨張する状態で、頭痛、吐気や嘔吐、意識障害や手足の麻痺、話すことが難しくなるなどの症状があらわれます。このような症状に気づいたらすぐに主治医または看護師に知らせてください。

二次性悪性腫瘍

理論上、遺伝子導入された細胞は、体内の細胞増殖を監視するしくみから逃れて、異常に増殖する可能性があります。そのため、キムリアの投与後にも、新たながんがあらわれる可能性が考えられます。早期発見のために定期的に検査を受診してください。

新たな血液の病気

悪性リンパ腫に対する抗がん剤の影響によって、後に骨髓異形成症候群などが発症することはよく知られていますが、理論上、キムリアの投与後に免疫環境が変化し、再生不良性貧血、骨髓機能不全などの新たな血液の病気があらわれる可能性が考えられています。早期発見のために定期的に検査を受診してください。

キムリアの治療で効果がみられないことや、一度効果がみられても再発することがあります。

キムリアの副作用でみられる症状の一覧

キムリアによる治療によって、次の症状があらわれたら、すぐに主治医または看護師に知らせてください。

■ 顔

- ・ 顔色が悪い
- ・ 鼻血や歯茎などからの出血

■ 頭

- ・ 頭痛
- ・ 錯覚、幻覚
- ・ 妄想、興奮
- ・ 不安
- ・ めまい、浮遊感
- ・ 立ちくらみ
- ・ 意識障害
- ・ 興奮
- ・ けいれん
- ・ 錯乱
- ・ 頭が重い
- ・ 話すことや読み書きが難しくなる

■ 全身

- ・ 筋肉痛
- ・ 関節痛
- ・ 微熱
- ・ 発熱
- ・ 悪寒
- ・ 汗を多くかく
- ・ 発疹
- ・ 疲れやすい
- ・ 出血が止まりにくい
- ・ むくみ
- ・ かゆみ
- ・ ふるえ
- ・ 低血圧

■ 肺

- ・ 息切れ
- ・ 呼吸困難
- ・ 咳・痰

■ 心臓

- ・ 動悸
- ・ 不整脈

■ 胃・腸

- ・ 悪心
- ・ 嘔吐
- ・ 下痢
- ・ 食欲不振

■ 肝臓

- ・ 黄疸
(皮膚や眼球が黄色くなる)

■ 膀胱・腎臓

- ・ 尿の減少
- ・ 尿の色が濃くなる
- ・ 血尿

■ 手・足

- ・ 青あざ
- ・ 手足に点状の出血



日常生活の注意

● 異常を感じたらすぐに主治医に連絡する

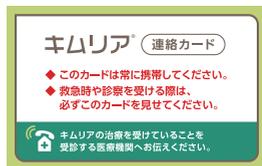
もし、体に異常を感じたら、すぐに主治医に連絡しましょう。

● 周囲の方に協力してもらおう

意識障害や幻覚・混乱など、精神神経の不調による症状が起こることがあります。治療の副作用でこうしたことが起きる可能性を周囲の方に理解していただき、注意してもらおうように協力を依頼しましょう。もし、異常がみられたら、すぐに主治医に連絡できるように連絡先を伝えておくといいでしょ。

● キムリア連絡カードを活用

緊急時などに適切な処置を受けられるように、キムリア連絡カードをいつも持ち歩き、医療関係者に提示できるようにしておきましょう。



● 血圧測定や体温の記録

血圧の変化や感染症などの副作用が起きていないか確認するためにも、毎日決まった時間に血圧と体温を測定し、記録することを心がけましょう。



● 転倒やけがに注意

出血が止まりにくいことがありますので、けがに注意しましょう。疲れたり、立ちくらみが起きたり、めまいを感じやすくなっています。そのような症状を感じたら、無理に動かず、安静にして転倒やけがに気をつけましょう。

● 規則正しい生活を心がける

十分な睡眠時間を取り、バランスの取れた食事をできるだけ決まった時間取るようにしてください。規則正しい生活により、疲労から回復しやすくなったり、胃腸の調子が整って食欲が増したりして、体力の維持や回復につながります。

● 妊娠を避ける

理論上、キムリアの治療が胎児の免疫力を低下させる可能性があります。キムリアの治療後は、男性も女性も有効な避妊について主治医と相談してください。

● 血液、臓器、組織および細胞を提供しない

移植のためにドナーとして血液、臓器、組織および細胞を提供しないようにしてください。

その他の注意

キムリアの投与後、HIV検査で偽陽性(HIVに感染していないのに陽性となること)となることがあります。別の病院でHIV検査を受ける際には、キムリアの治療を受けたことを伝えるようにしてください。

Q&A

● 他の病気で病院にかかるときはどうしたらよいですか？

その病気の診察を受ける医師に、キムリア連絡カードを提示してキムリアによる治療を受ける予定である、または受けたということを、キムリア治療の主治医の連絡先と共に伝えましょう。

● ワクチンを受けてもよいですか？

生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCGなど)の接種後に、これらの疾患が発症する可能性があるため、免疫機能が回復するまではこれらのワクチン接種はできません。ワクチンの接種について検討される場合には、事前に主治医と相談してください。

● 今後、仕事に復帰できますか？

十分な経過観察により、キムリアの効果が確認され、副作用の症状も改善されて体力が回復してきたと主治医が判断すれば、外出の回数を増やす、軽い運動を試みるなど、少しずつ行動範囲を広げていきましょう。仕事に復帰する場合、職場に日常生活の注意点などを伝えておき、無理のない業務や就労時間で開始できるように協力してもらいましょう。



キムリアの治療を受けられる病院

キムリアの治療は特定の病院でのみ受けることができます。詳細は、現在の主治医または医療スタッフにお問い合わせください。



緊急受診する場合の注意

キムリア治療後に緊急受診しなければならない場合に備えて、誰に連絡すべきか、病院に連絡する際に何を伝えればよいか、などを考えておきましょう。

誰に連絡するか

- 緊急時に手助けしてもらえる、身近な人の連絡先

- 家族など連絡しておくべき人の連絡先

緊急受診の際にはキムリア連絡カードを持参し、以下の点を伝えましょう

- 氏名、年齢、キムリアの治療を行った病院と診療科、主治医の名前
- DLBCLでキムリアによる治療を受けたこと、投与日
- いつから、どのような症状が出ているのか
- 処方されたお薬があれば、緊急受診時に持参してください。

医療機関連絡先

キムリア治療前のDLBCLの治療施設：

連絡先：

担当医師：

キムリアの治療施設：

連絡先：

担当医師：

キムリア治療後のDLBCLの治療施設：

連絡先：

担当医師：