

さいぼうせい
**B細胞性リンパ腫に対して
ブレヤンジ®の治療を
受けられる方へ**

監 修

国立がん研究センター 中央病院 血液腫瘍科長

伊豆津 宏二 先生



ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社

ブレヤンジ®は、患者さんから取り出した免疫細胞(T細胞)を、がん細胞を攻撃するように改変した細胞製品です。

本冊子は、ブレヤンジ®の治療を受ける患者さんとそのご家族向けに、これから始めるブレヤンジ®の治療に際しての注意点、治療スケジュール、副作用などについて理解を深めていただくために作成しました。

ブレヤンジ®の治療を受ける前に本冊子をご一読いただき、治療についてご不明な点や不安に思うこと、さらに詳しく知りたいことなどがありましたら、主治医にご相談ください。ブレヤンジ®の治療に際して、本冊子をご活用いただければ幸いです。

目次

1 B細胞性リンパ腫について	03
2 がんに対する免疫のはたらき	04
3 ブレヤンジ®とは	07
4 ブレヤンジ®の治療に際して	12
5 ブレヤンジ®の治療の流れ	14
6 特に注意を要する副作用	20
7 日常生活での注意点	25



B細胞性リンパ腫について

ブレヤンジ®の治療対象となるB細胞性リンパ腫

大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫および辺縁帯リンパ腫は、悪性リンパ腫という血液のがんのひとつです。

悪性リンパ腫は大きく「ホジキンリンパ腫」と「非ホジキンリンパ腫」に分けられます。

ブレヤンジ®の治療対象である大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫および辺縁帯リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫のなかでも成熟B細胞由来のがんに分類され、免疫(4ページ参照)を担っている細胞のひとつであるB細胞に異常がみられ、無制限に増殖して発症します。



ブレヤンジ®は、これまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫*の患者さんに対する2回目以降の治療、辺縁帯リンパ腫に対する3回目以降の治療として使用できます*(12ページ参照)。

ご自身の病気に関する詳細については、主治医にご相談ください。

※ブレヤンジ®の【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

*マンツル細胞リンパ腫の患者さんでは、ブレヤンジ®の使用は3回目以降の治療として推奨されますが、臨床試験にはブレヤンジ®が2回目の治療として使用された患者さんも含まれていました。

がんに対する 免疫のはたらき

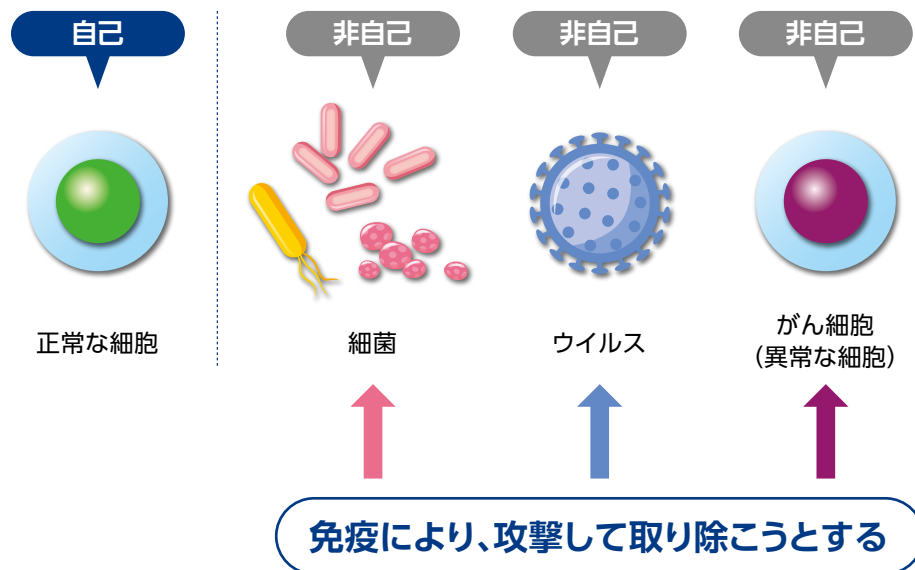
免疫のはたらきでがん細胞を取り除こうとしています

人の体には、病気を引き起こす細菌やウイルス、がん細胞などから体を守る免疫という仕組みが備わっています。

免疫のはたらきにより、自分の体と同じものを自己、異なるものを非自己と認識し、非自己を攻撃します。

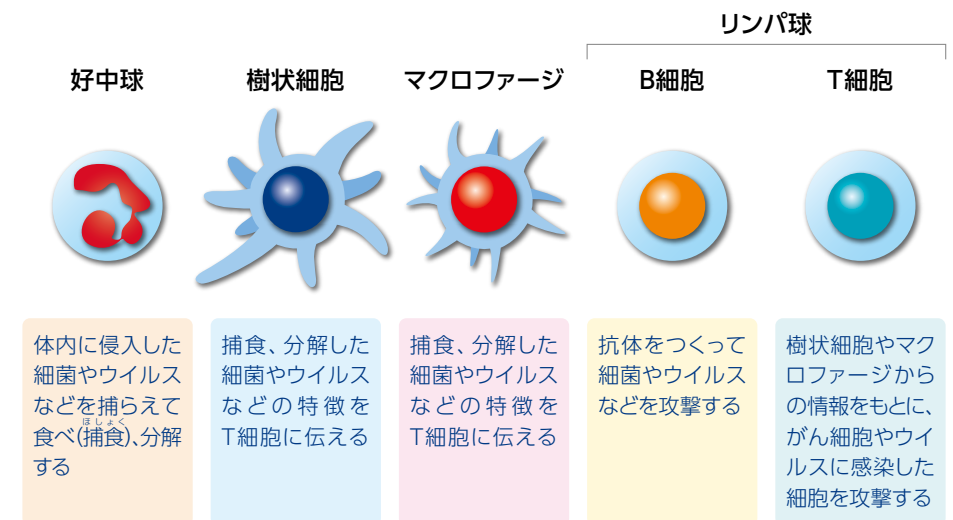
このように、人は体内に侵入してきた細菌やウイルスを非自己と認識し、攻撃して取り除こうとします。また、異常な細胞であるがん細胞も非自己と認識し、攻撃して取り除こうとします。

(イメージ図)



免疫を担っている細胞には、^{こうちゅうきゅう}好中球、^{じゅじょうさいぼう}樹状細胞、マクロファージ、リンパ球などがあります。リンパ球には、B細胞やT細胞などがあります。

(イメージ図)



なかでもT細胞は、がん細胞を取り除こうとする免疫反応の中心的な役割を担っています。

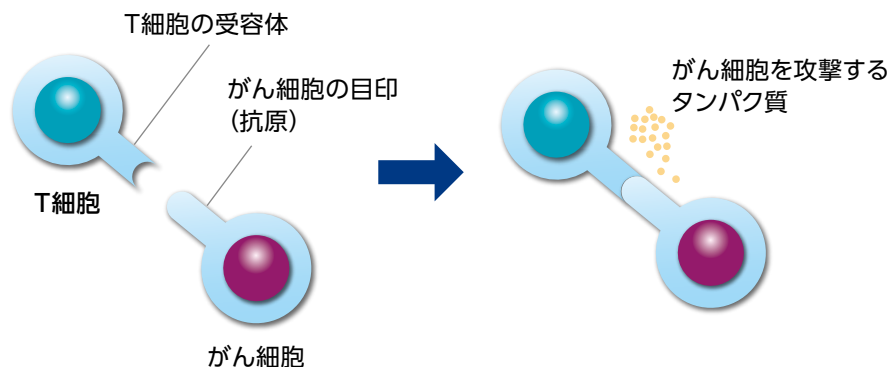
T細胞は、がん細胞を認識し、攻撃します

T細胞は、がん細胞の表面にある目印を認識します。この目印のことを抗原といいます。

T細胞の表面にある受容体*が、その抗原のあるがん細胞を見つけると、タンパク質を放出してがん細胞を攻撃し、取り除こうとします。

*細胞の表面にあって、特定の物質を認識し、情報を細胞内に伝える構造

(イメージ図)



しかし、T細胞のはたらきが弱まったり、がん細胞がT細胞のはたらきにブレーキをかけたりしていると、がん細胞を取り除ききれないことがあります。

ブレヤンジ®の治療では、 遺伝子改変により攻撃力を高めたT細胞を使用します

ブレヤンジ®の治療は、大細胞型B細胞リンパ腫*、濾胞性リンパ腫*、マンツル細胞リンパ腫*および辺縁帯リンパ腫*に対するこれまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた患者さんに対するCAR T細胞療法です。

CAR T細胞療法とは、患者さんの血液から取り出したT細胞に遺伝子改変*によりCAR (キメラ抗原受容体) を発現させた「CAR T細胞」を用いる治療法です。CAR T細胞表面のCARが、がん細胞の抗原に結合し、がん細胞を攻撃します。

*遺伝子導入技術により、別の遺伝子を導入することをいいます。



- 「**CAR**」はキメラ抗原受容体、「**T**」はT細胞を示します。
- キメラ抗原受容体とは、標的とするがん細胞の表面にある抗原に結合するように人工的に組み換えられた受容体です。

CAR: chimeric antigen receptor

※ブレヤンジ®の【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

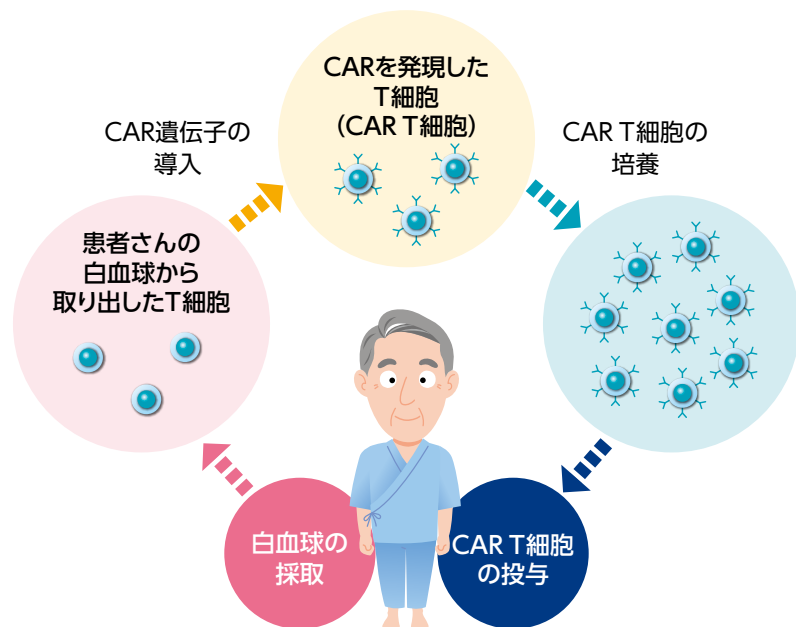
・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

患者さんの血液からT細胞を取り出し、
CAR遺伝子を導入します



ブレヤンジ®のCAR T細胞療法では、患者さんの血液から取り出したT細胞に、ブレヤンジ®の治療対象となるB細胞性リンパ腫*のがん細胞の表面にあるCD19という抗原に結合するCARの遺伝子を導入し*、T細胞にCARを発現させます(9ページ参照)。そして、CARを発現したT細胞(CAR T細胞;ブレヤンジ®)を培養して数を増やし、がん細胞を攻撃するようにしてから、再び患者さんの体内に戻します。

*遺伝子導入技術により、T細胞にCAR遺伝子を導入します。

※ブレヤンジ®の【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

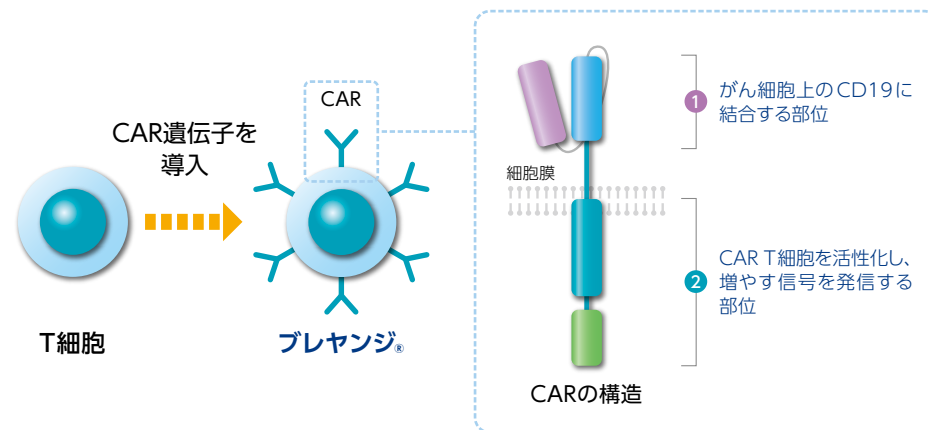
再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

ブレヤンジ®の構造

CARを発現したT細胞であるブレヤンジ®の構造を示します。

(イメージ図)



ブレヤンジ®の表面に発現したCARは、ブレヤンジ®の治療対象となるB細胞性リンパ腫*のがん細胞の表面にあるCD19に結合する部位(①)と、CAR T細胞を活性化し、増やす信号を発信する部位(②)で構成されています。

※ブレヤンジ®の【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

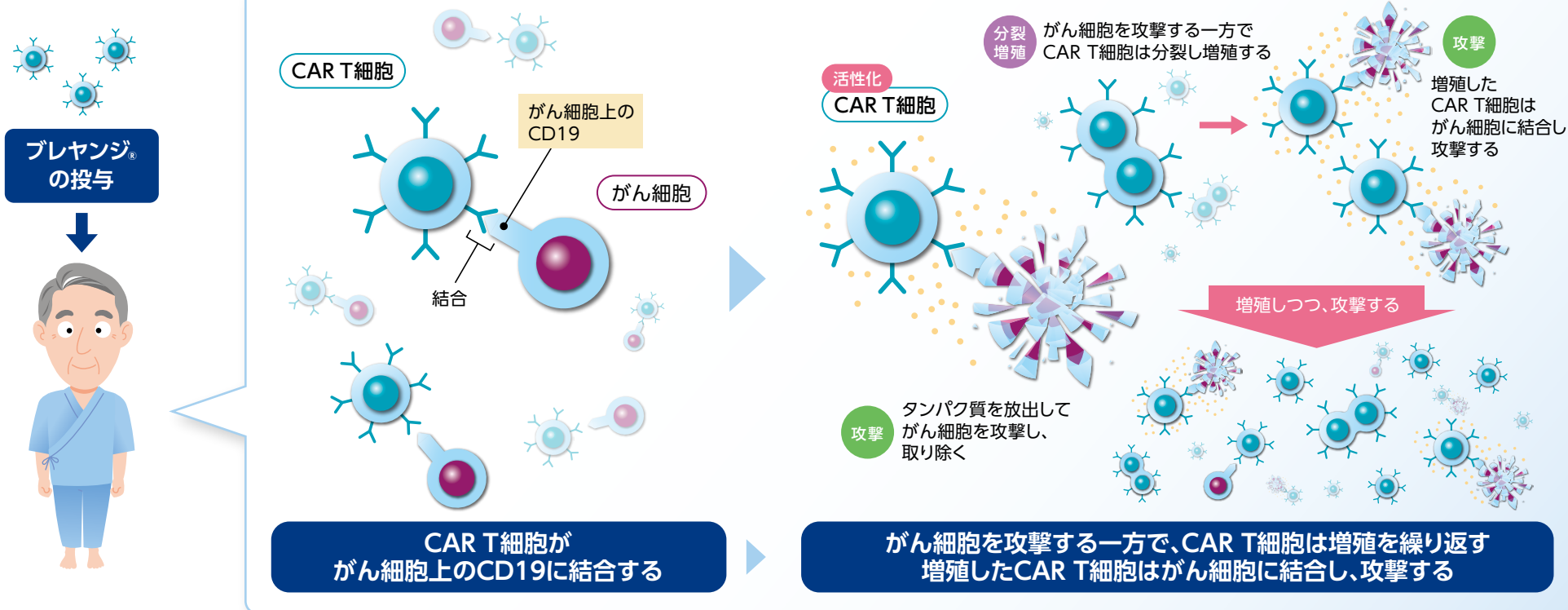
ブレヤンジ®の作用

患者さんに投与されたブレヤンジ®は、体内でブレヤンジ®の治療対象となるB細胞性リンパ腫*のがん細胞の表面にあるCD19に結合します。

ブレヤンジ®は、がん細胞表面のCD19に結合すると、タンパク質を放出して

がん細胞を攻撃し、取り除くとともに、自らは分裂して増殖します。このように体の中に残って増えることができるため、1回の投与のみで、がん細胞の攻撃を続けることができます。

(イメージ図)



※ブレヤンジ®の【効能、効果又は性能】

以下の再発又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫

・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫、
高悪性度B細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫

再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

ブレヤンジ®の 治療に際して

ブレヤンジ®の治療対象となる患者さん

下記に該当する患者さんのうち、主治医が病状などを総合的に考え、ブレヤンジ®の治療が適切と判断した患者さんが対象となります。なお、過去にCD19を標的としたCAR T細胞療法を受けた患者さんは、ブレヤンジ®の治療を受けることができません。

●大細胞型B細胞リンパ腫

- ・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- ・原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- ・形質転換低悪性度非ホジキンリンパ腫
- ・高悪性度B細胞リンパ腫

これまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた患者さんに対する2回目以降の治療として使用できます。

●濾胞性リンパ腫

これまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた患者さんに対する2回目以降の治療として使用できます（2回目の治療として使用できるのは、早期に病状が進行したり、病気の量が多く一定の症状がある場合に限られます）。

●マントル細胞リンパ腫

これまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた患者さんに対する2回目以降の治療として使用できます*。

●辺縁帯リンパ腫

これまでの治療で十分な効果が得られなかった、あるいはこれまでの治療後に再発がみられた患者さんに対する3回目以降の治療として使用できます。

*マントル細胞リンパ腫の患者さんでは、ブレヤンジ®の使用は3回目以降の治療として推奨されますが、臨床試験にはブレヤンジ®が2回目の治療として使用された患者さんも含まれていました。

ブレヤンジ®の治療に際して注意が必要な患者さん

下記の項目に該当する方は、ブレヤンジ®の治療に際して注意が必要になることや、ブレヤンジ®の治療を受けられないことがあります。これらの項目に該当する方は主治医と相談してください。

- ✓ ブレヤンジ®に含まれる成分に対して、過敏症（アレルギーなどの症状）があらわれたことのある患者さん
- ✓ 感染症にかかっている患者さん
- ✓ B型またはC型肝炎のウイルスキャリア、B型またはC型肝炎に過去に感染したことがある、または現在感染している患者さん、HIVに感染している患者さん
- ✓ 妊娠している、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
- ✓ 以前に行われた薬物療法により強い副作用が続いている患者さん、感染症や炎症性の病気に対して治療をしても症状が治まらない患者さん、造血幹細胞移植による移植片対宿主病*の症状がある患者さん

*ドナー（造血幹細胞の提供者）由来のリンパ球が、患者さんを非自己と認識して攻撃する病態をいいます。

ブレヤンジ®の治療の流れ

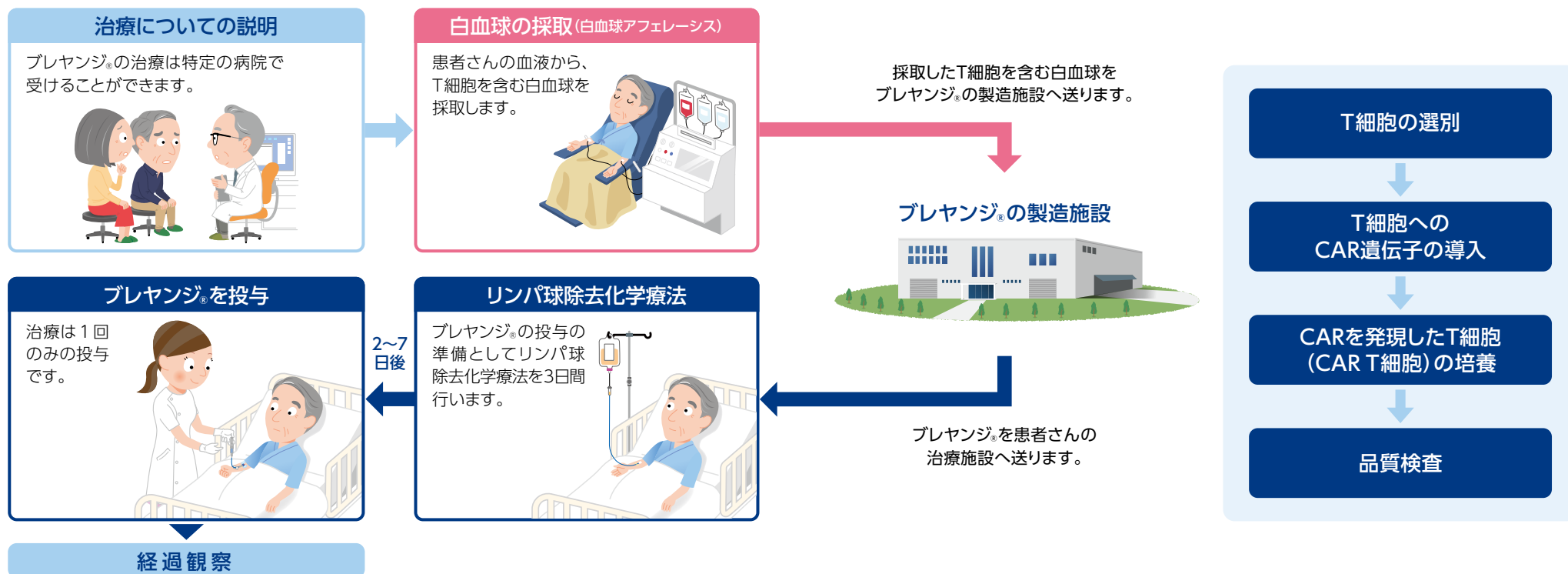
ブレヤンジ®の治療では、最初に白血球の採取（白血球アフェレーシス；16ページ参照）を行い、患者さんの血液から採取したT細胞を含む白血球をブレヤンジ®の製造施設へ送ります。

製造施設では、白血球からT細胞を選別し、そのT細胞にCAR遺伝子を導入します。CARを発現したT細胞（CAR T細胞）を培養して、がんと闘うために十分な数になるまで増やし、品質検査を経てブレヤンジ®（製品）になります。

しかし、場合によってはブレヤンジ®が製造できず、投与できないことがあります。白血球アフェレーシスからブレヤンジ®が製造されて届くまで、最短で5週間程度かかります。患者さんによっては、この間に病気をコントロールする目的で抗がん剤治療が行われることもあります（ブリッジング療法）。

ブレヤンジ®投与の2～7日前までにリンパ球除去化学療法^{じょきょかがくりょうほう}（17ページ参照）を3日間行い、その後、ブレヤンジ®を投与します。

ブレヤンジ®の治療では、このような流れを患者さんごとに行います。

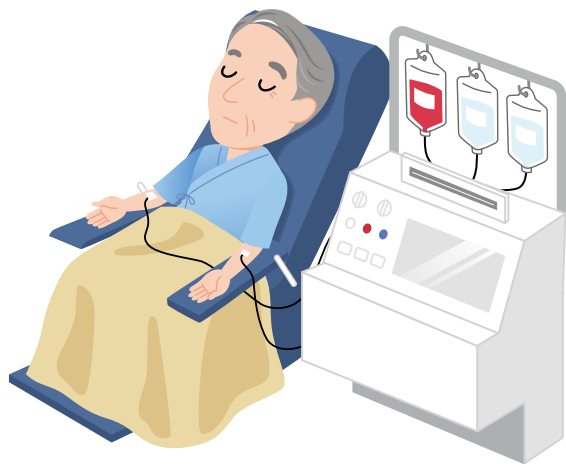


白血球アフェレーシスにより T細胞を含む白血球を採取します

ブレヤンジ®の原材料となる患者さんのT細胞を採取するため、白血球アフェレーシスを行います。

白血球アフェレーシスでは、専用の機器を用いて患者さんの血液を体の外で循環させ、白血球を集めて、残りの血液を体内に戻します。白血球アフェレーシスは約3～4時間かけて行います。その後、患者さんから採取した白血球を製造施設へ送ります。

白血球アフェレーシスに関連して、全身倦怠感^{けんたいかん}や、手足・口の周りのしびれ、めまい、吐き気などの症状があらわれることがあります。これらの症状がみられた場合は、医療スタッフに伝えてください。



ブレヤンジ®の投与前には リンパ球除去化学療法を行います

ブレヤンジ®の投与前には、治療の効果を十分に発揮させるために、リンパ球除去化学療法（フルダラビンとシクロホスファミドという抗がん剤治療にも使われる薬剤を投与します）を3日間行います。

リンパ球除去化学療法が終了してから2～7日後にブレヤンジ®を投与します。



なお、以前に行われた抗がん剤治療（ブリッジング療法[15ページ参照]を含む）によって強い副作用が続いている患者さん、治療をしても感染症、炎症性の病気による症状が治まらない患者さん、造血幹細胞移植による移植片対宿主病の症状がある患者さんでは、リンパ球除去化学療法とブレヤンジ®の投与ができない場合があります(13ページ参照)。

治療当日の流れ

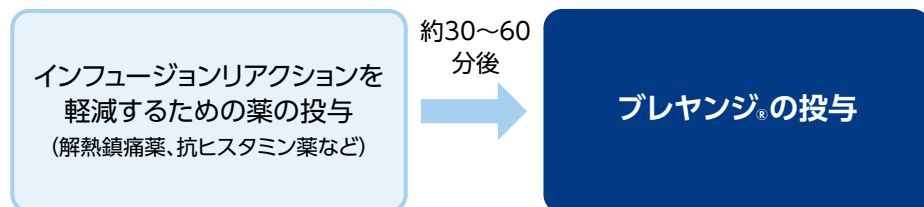
ブレヤンジ®の投与中または投与後に、インフュージョンリアクション（注入に伴う反応）という副作用があらわれることがあります。インフュージョンリアクションを軽減するために、ブレヤンジ®を投与する前に解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬などを使用します。これらの薬を使用した場合でもインフュージョンリアクションがあらわれることがあります。

そのため、投与前から投与後まで、医療スタッフが適切に観察します。下記のような症状があらわれた場合は、すぐに主治医または医療スタッフに伝えてください。

インフュージョンリアクションの主な症状

- 発熱 あうと
- 頭痛
- 呼吸困難
- 意識障害
- 嘔吐
- 発疹
- 血圧低下
- 動悸 どうき
- など

● 治療当日の流れ



治療後の注意点

 **サイトカイン放出症候群^{ほうしゅつしやうこうぐん}や神経系事象^{しんけいけいじしやう}などの副作用が起こることがあります。**

ブレヤンジ®の投与後は、サイトカイン放出症候群（20ページ参照）や神経系事象（21ページ参照）などの重い副作用があらわれることがあります。そのため、投与後一定期間は入院で経過観察を行います。

ブレヤンジ®の投与後にあらわれる副作用の中には、処置を速やかに行う必要がある副作用があります。そのため、退院後であってもブレヤンジ®の投与後少なくとも4週間は、ブレヤンジ®の投与を受けた医療機関もしくは主治医から指定された医療機関をすぐに受診できるようにしてください。

 **神経系事象として精神状態の変化やけいれんなどが起こる可能性があります。**

ブレヤンジ®の投与後は、精神状態の変化やけいれんなどが起こる可能性がありますので、主治医と相談のうえ、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。

特に注意を要する副作用

下記の症状があらわれた場合は、速やかに主治医または医療スタッフに連絡してください。

サイトカイン放出症候群

ブレヤンジ®の投与後に、サイトカイン放出症候群による症状がみられることがあります。サイトカイン放出症候群では、活性化したCAR T細胞や他の免疫細胞からサイトカインとよばれる炎症にかかわる物質が放出され、血中のサイトカイン濃度が上昇することにより、下記のようなさまざまな症状が引き起こされます。なかには重症化し、血圧低下、呼吸困難などが起こり、集中治療室での治療が必要な場合もあります。ブレヤンジ®の臨床試験では、サイトカイン放出症候群のほとんどは、ブレヤンジ®投与後数日から2週間以内にみられました。

また、マクロファージという免疫細胞が活性化する血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）^{どんしよくせい}が起こり、血球の減少や肝臓の障害がみられることがあります。

普段と異なる症状がみられた場合には、すぐに主治医または医療スタッフに連絡してください。

主な症状

- 高熱（38℃以上）
- 悪寒^{おかん}
- 疲労
- 呼吸困難
- 吐き気
- 動悸
- 低血圧
- 頭がくらくらする

など

神経系事象

ブレヤンジ®の投与後に、精神や神経に関連する症状がみられることがあります。症状はさまざまで、軽症で数日で回復するものから、重症化してしまうものまであります。ブレヤンジ®の臨床試験では、神経系事象のほとんどは、ブレヤンジ®投与後数日から8週間以内にみられました。

普段と異なる症状がみられた場合は、すぐに主治医または医療スタッフに連絡してください。また、神経系事象の症状は、患者さん本人よりもご家族など周囲の方が気づくことがあります。治療前と比べて変わった様子がないか、注意してみてもらうことも大切です。

主な症状

- 混乱する
- 時間や日付、自分のいる場所がわからなくなる
- 注意力が低下する
- しゃべりにくい
- ろれつが回らない
- 眠気が強くなる
- 体のバランスを保てず、まっすぐ立てなくなったり、歩行時にふらつく
- めまい
- ふるえが起きたり、筋肉の力が弱くなる
- てんかん（発作） など

特に注意を要する副作用

感染症

ブレヤンジ®の投与後に、重度の感染症が起こることがあります。発熱や体のだるさ（倦怠感）など感染症と思われる症状がみられる場合には、主治医または医療スタッフに連絡してください。

また、過去にB型肝炎やC型肝炎にかかったことのある方では、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化が起こる可能性があります。そのため、定期的に検査を行い、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの状態を確認することが大切です。

主な症状

- 発熱
- 悪寒
- 関節の痛み
- 体のだるさ（倦怠感）
- 息切れ
- 胸の痛み
- 咳
- 頭痛
- など

血球減少

ブレヤンジ®の投与後に、血小板、好中球、赤血球などの血液中の細胞（血球）が減少し、その状態が4週間以上続くことがあります。

血球の状態を確認するため、定期的に血液検査を行います。重度の血球減少がみられる場合には、輸血や好中球を増やす薬による治療を行うことがあります。

主な症状

- 〔血小板減少症〕 あおあざができやすい、歯ぐきや鼻の粘膜からの出血、皮膚の点状の出血 など
- 〔好中球減少症〕 感染症にかかりやすくなる
- 〔貧血〕 皮膚や粘膜が青白くみえる、動悸・息切れ など

低ガンマグロブリン血症

ブレヤンジ®の投与後に、ガンマグロブリンという免疫にかかわるタンパク質をつくる正常なB細胞が不足した状態になり、低ガンマグロブリン血症があらわれることがあります。低ガンマグロブリン血症になると感染症にかかりやすくなります。

そのため、ブレヤンジ®の投与後は、定期的に観察を行い、感染症を予防する目的で、免疫グロブリンを補充する治療を行う場合があります。

インフュージョンリアクション

ブレヤンジ®の投与中または投与後に、ショックやアナフィラキシーを含むインフュージョンリアクション（注入に伴う反応）という副作用があらわれることがあります（18ページ参照）。

発熱、嘔吐、頭痛、発疹、呼吸困難、血圧低下、意識障害、動悸などの症状があらわれたときは、すぐに主治医または医療スタッフに伝えてください。

しゅようほうかいしょうこうぐん
腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、ブレヤンジ®の投与後に、がん細胞が急速に破壊され、壊れたがん細胞内の物質が血液中に放出されることで起こります。体内の尿酸が増える、カリウム・カルシウム・リンなどの電解質のバランスが崩れる、血液が酸性になる、腎臓で尿の産生が減少する、不整脈などの異常が認められます。

● その他の注意すべき事象

二次発がん

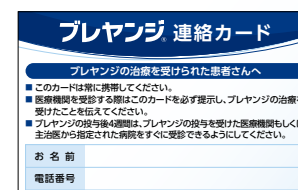
ブレヤンジ®は遺伝子導入された細胞であり、理論上、遺伝子導入に用いた技術の影響で新たながんが発現する可能性があります。そのため、ブレヤンジ®投与後は、長期間の観察が必要です。ブレヤンジ®投与後は、二次発がんの早期発見のため、定期的に検査を受けるようにしてください。

規則正しい生活を心がけましょう

バランスの良い食事、十分な睡眠時間をとるといった、規則正しい生活を心がけましょう。規則正しい生活は、体力の維持や回復につながります。

ブレヤンジ®連絡カードは常に携帯しましょう

緊急時や、他の病気で診察を受ける場合には、ブレヤンジ®連絡カードを提示して、ブレヤンジ®の治療を受けたことを伝えてください。



血圧と体温を測定しましょう

副作用を早期に発見するために、毎日決まった時間に血圧と体温を測定し、記録しましょう。

周囲の方に協力してもらいましょう

精神症状や神経症状が起こることがあります。ブレヤンジ®による治療の副作用でこうした症状が起こる可能性について、ご家族をはじめ周囲の方々に理解していただき、症状がないか注意してもらうよう協力をお願いしましょう。異常がみられたら、すぐに主治医に連絡できるよう、周囲に連絡先を伝えておくことも忘れないようにしましょう。

日常生活での注意点

血液、臓器、組織および細胞を提供しないでください

献血や、移植のドナーとして臓器、組織および細胞の提供をしないでください。

ワクチンの接種について

ブレヤンジ®の投与前後に生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCGなど)を接種すると、ワクチンによる感染症を発症する可能性があります。ブレヤンジ®の治療前から、治療後、免疫機能が回復するまで、生ワクチンの接種は避けてください。また、ワクチンの接種については、事前に主治医に相談してください。

ブレヤンジ®投与後の妊娠および授乳について

ブレヤンジ®の投与後、一定期間は適切な避妊をしてください。期間については主治医に相談してください。また、ブレヤンジ®の投与後の授乳についても、主治医に相談してください。

その他の注意

ブレヤンジ®の投与後にHIV検査を行った場合、HIVに感染していないのに陽性と判定される可能性があります(偽陽性といいます)。そのため、HIV検査を受ける際は、ブレヤンジ®の投与を受けたことを伝えてください。

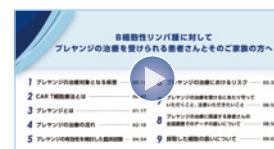
MEMO

ブレヤンジの治療を受けられる患者さんと そのご家族の方のための動画のご案内

ブレヤンジでの治療開始に際し、ブレヤンジ治療の流れや副作用、注意点等について、患者さんとそのご家族で繰り返し確認することができる動画です。

以下の内容を確認することができます。

- CAR T細胞療法とは
- ブレヤンジの治療の流れ
- ブレヤンジの治療におけるリスク 等



(イメージ図)

動画冒頭に各項目の開始時間が表示されるため、確認したい項目のみを繰り返し視聴することもできます。

動画の視聴方法

お手持ちのスマートフォン、タブレット端末、PC等で視聴することができます。

右記二次元コード、もしくはURLより視聴してください。

URL: <https://www.breyanzi.car-t.jp/movie/movie-01>



医療機関名：

【お問い合わせ先】

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 患者さん専用ダイヤル

TEL：0120-363-959(フリーダイヤル) 受付時間：9:00～17:30／土日祝日および当社休日を除く