

アベクマ[®]の治療を受けられる方へ

監修 日本赤十字社医療センター
骨髄腫アミロイドーシスセンター顧問
鈴木 憲史 先生

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

2022年1月作成
ABE/2022/A02



 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

はじめに

アベクマは、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、アベクマの治療を受ける^{たほつせいこつづいしゅ}多発性骨髄腫の患者さんとそのご家族向けに、これから始めるアベクマ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。

アベクマ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。アベクマの治療に際して、本冊子をご活用いただけましたら幸いです。

目次

1 多発性骨髄腫について	03
2 がんに対する免疫のはたらき	04
3 アベクマとは	07
4 アベクマの治療に際して	12
5 アベクマの治療の流れ	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



1

多発性骨髄腫について

多発性骨髄腫の治療

多発性骨髄腫は血液がんのひとつで、形質細胞^{けいしつさいぼう}（体内に入ってきた異物などから体を守る抗体をつくる血液細胞）に異常が起こった病気です。多発性骨髄腫では、異常な形質細胞が骨髄の中で増殖し、さまざまな症状をもたらします¹⁾。

...

多発性骨髄腫に対しては、従来の化学療法や分子標的薬などを適切に組み合わせた治療が行われます。しかし、多発性骨髄腫は治療により一度状態がよくなっても再発する可能性が高いことが知られています。再発した場合は、これまでの治療内容などを考慮して治療法を選択します。

...

治療法を変えても十分な効果が得られず、3つ以上の治療を行った多発性骨髄腫患者さんに対して、アベクマが使用できるようになりました*。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。

1) がん情報サービス 病名から探す 多発性骨髄腫
(<https://ganjoho.jp/public/cancer/MMW/index.html>) (2022年1月時点)

※アベクマの【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

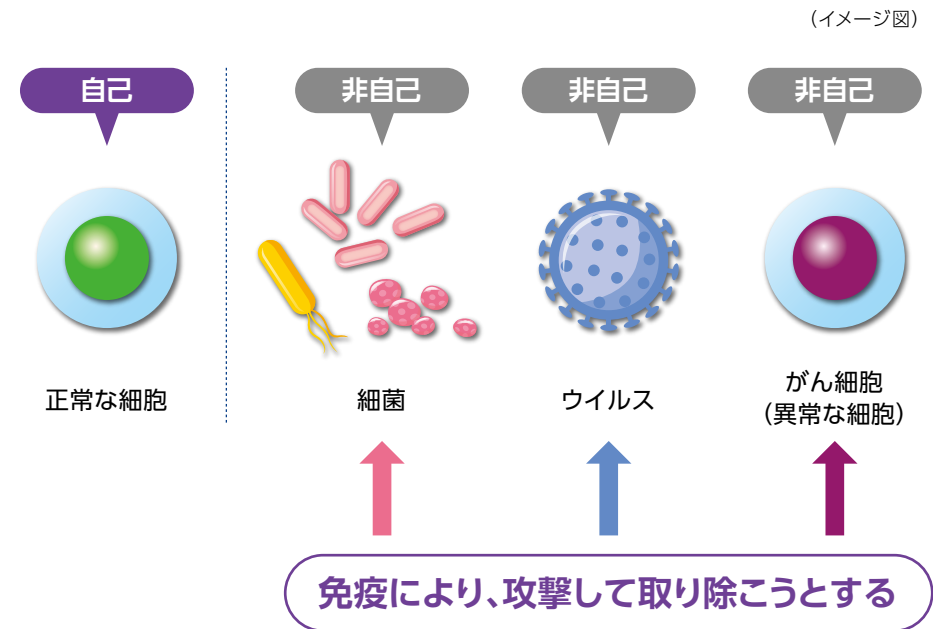
がんに対する 免疫のはたらき

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。

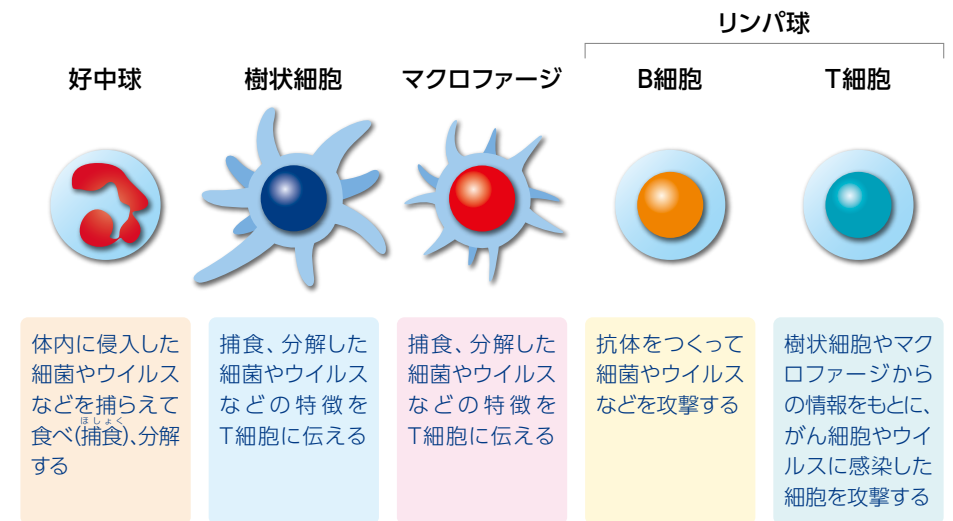
免疫のはたらきにより、自分の体と同じものを自己、異なるものを非自己と認識し、非自己を攻撃します。

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。



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。

2

がんに対する免疫のはたらき

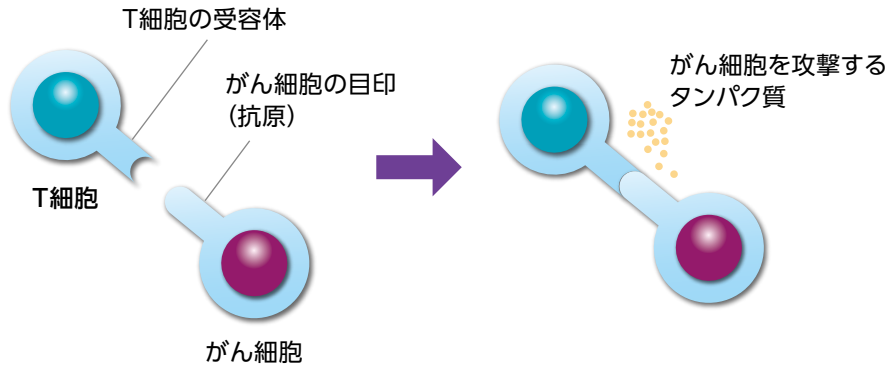
T細胞は、がん細胞を認識し、攻撃します

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。

*細胞の表面にあつて、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。

3

アベクマとは

アベクマの治療では、遺伝子改変により攻撃力を高めたT細胞を使用します

アベクマの治療は、多発性骨髄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^{カーティ}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

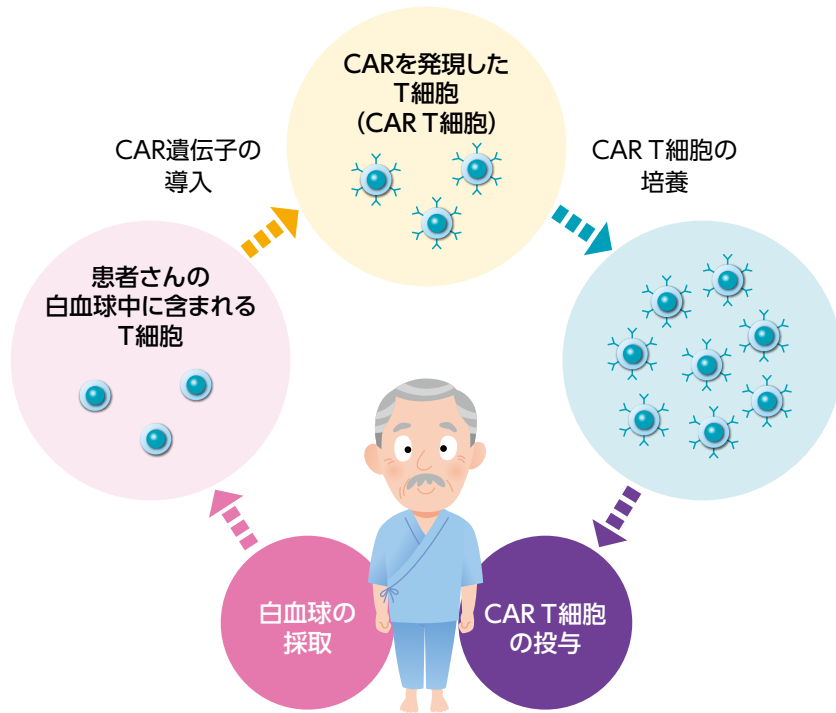
※アベクマの【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

アベクマとは

- 患者さんの血液から白血球を取り出し、T細胞にCAR遺伝子を導入します

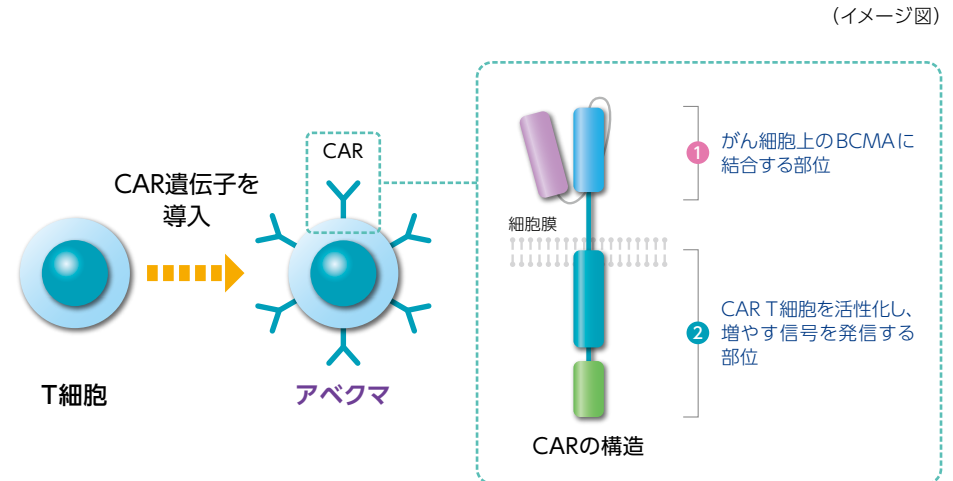


アベクマによるCAR T細胞療法では、患者さんの血液から白血球を取り出し、多発性骨髄腫のがん細胞表面にあるBCMAという抗原に結合するCARの遺伝子を導入し*、T細胞にCARを発現させます（9ページ参照）。そして、CARを発現したT細胞（CAR T細胞；アベクマ）を培養して数を増やし、がん細胞を攻撃するようにしてから、再び患者さんの体内に戻します。

*遺伝子導入技術により、T細胞にCAR遺伝子を導入します。

■ アベクマの構造

CARを発現したT細胞であるアベクマの構造を示します。



アベクマの表面に発現したCARは、多発性骨髄腫のがん細胞表面にあるBCMA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。

アベクマとは

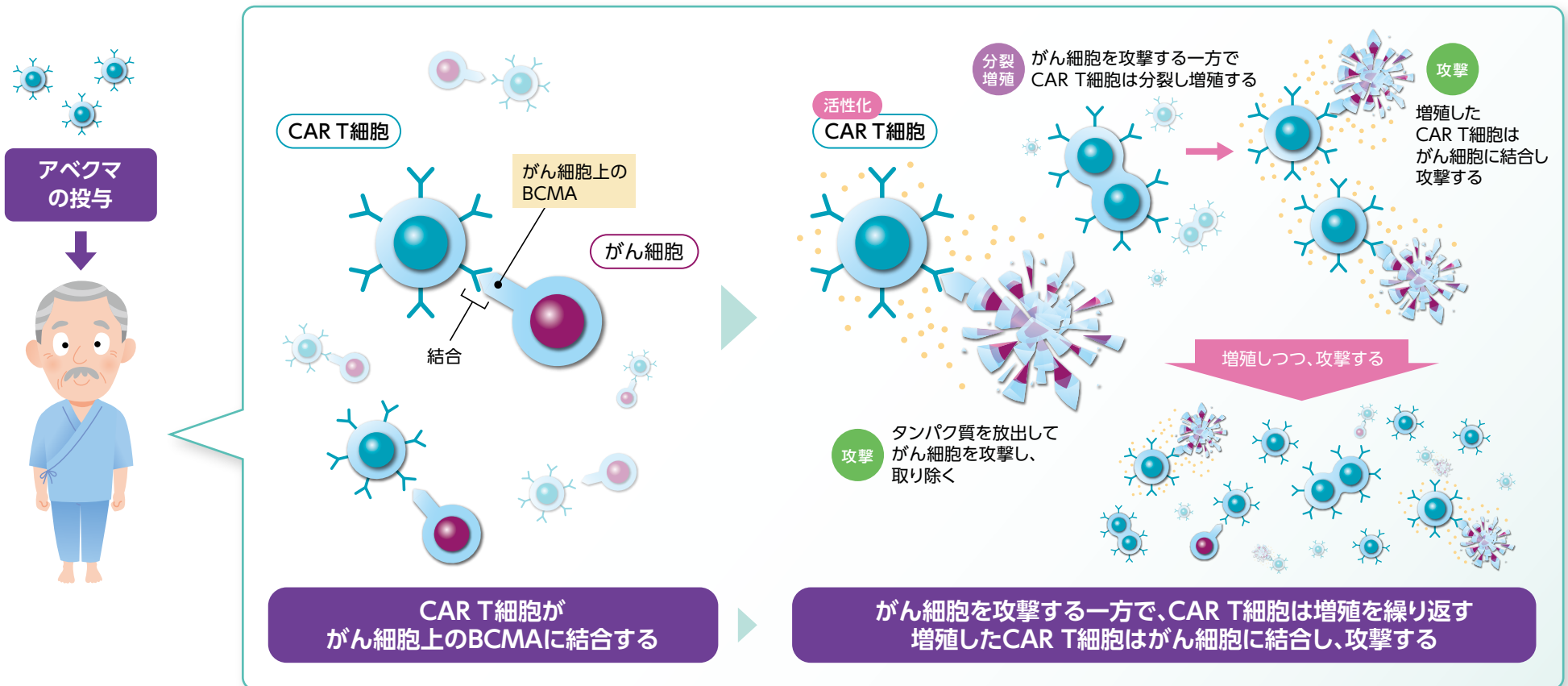
アベクマの作用

患者さんに投与されたアベクマは、体内で多発性骨髄腫のがん細胞表面にあるBCMAに結合します。

アベクマは、がん細胞表面のBCMA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)



アベクマの 治療に際して

■ アベクマ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、アベクマによる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BCMAを標的としたCAR T細胞療法を受けた患者さんは、アベクマの治療を受けることができません。

多発性骨髄腫の患者さんで、これまでに免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の治療を受け、十分な効果が得られなかった、または再発がみられた患者さん

■ アベクマ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、アベクマの治療に際して注意が必要になることや、アベクマ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。

- ✓ アベクマ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、**活動性の感染症**や**炎症性の病気**がある患者さん

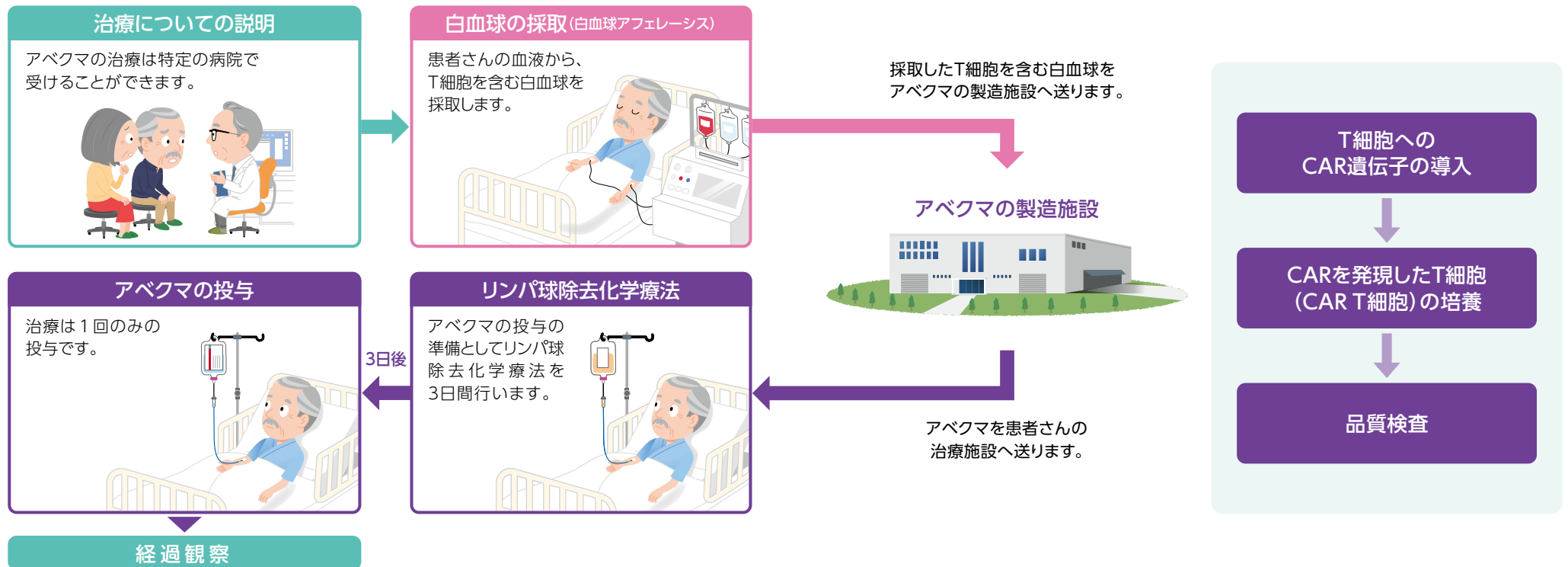
アベクマの 治療の流れ

アベクマの治療の流れ

アベクマの治療では、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アベクマの製造施設へ送ります。

製造施設では、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、品質検査を経てアベクマ（製品）になります。

しかし、場合によってはアベクマが製造できず、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アベクマが製造されて届くまで、最短で8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）。アベクマ投与の3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、アベクマを投与します。



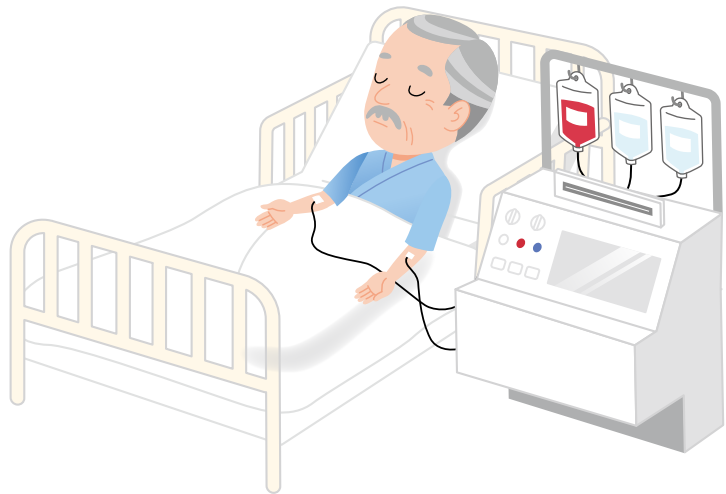
アベクマの 治療の流れ

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

アベクマ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。



アベクマの投与前には リンパ球除去化学療法を行います

アベクマの投与前には、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3日後にアベクマを投与します。



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、活動性の感染症や炎症性の病気がある患者さんでは、リンパ球除去化学療法とアベクマの投与ができません (13ページ参照)。

アベクマの 治療の流れ

■ 治療当日の流れ

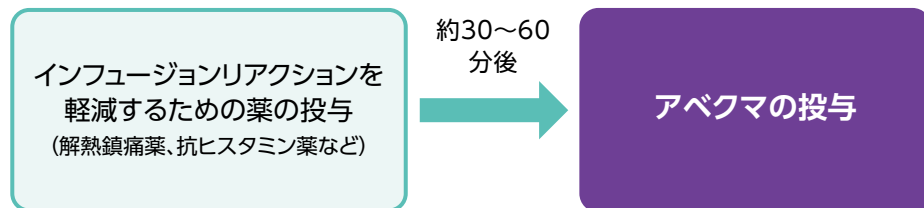
アベクマの投与中または投与後に、インフュージョンリアクション（注入に伴う反応）という副作用があらわれることがあります。インフュージョンリアクションを軽減するために、アベクマを投与する前に解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬などを使用します。これらの薬を使用した場合でもインフュージョンリアクションがあらわれることがあります。

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
おうち
- 頭痛
- 呼吸困難
- 意識障害
どうき
- 嘔吐
おうと
- 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^{ほうしゅつしょうこうぐん}や神経系事象^{しんけいけいじしょう}などの副作用が起こることがあります。

アベクマの投与後は、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。

アベクマ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、退院後であってもアベクマの投与後少なくとも4週間は、アベクマ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。

アベクマの投与後は、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

アベクマの投与後に、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。アベクマの臨床試験では、サイトカイン放出症候群はアベクマ投与当日から翌日にみられることが多く、ほとんどが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

- 発熱
 - 悪寒^{おかん}
 - 疲労
 - 低血圧
 - 呼吸困難
 - 頭がくらくなる
 - 脈が速くなる
 - 頭痛
 - 吐き気
- など

神経系事象

アベクマの投与後に、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。アベクマの臨床試験では、神経系事象はアベクマ投与当日から4週間以内に多くみられました。

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
 - 意識を失う
 - ろれつがまわらない
 - 体のふるえ、力が入らない
(体の片側が動かない)
 - 会話を理解しにくい
 - 記憶しにくい
 - 実際に存在しないものが見えたり聞こえたりする
 - 体のバランスがとれない、歩きにくい
 - 時間や日付、自分のいる場所がわからなくなる
 - けいれん発作
 - 意識の低下、過度の眠気
- など

特に注意を要する副作用

感染症

アベクマの投与後に、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
- 頭痛
- 体のだるさ（倦怠感）
- 息切れ
- 関節の痛み
- 咳
- 胸の痛み
- など

血球減少

アベクマの投与後に、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1ヵ月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] 動悸、息切れ、疲れやすさ など

低ガンマグロブリン血症

アベクマの投与後に、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形質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、アベクマ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、ガンマグロブリンを補充する治療を行う場合があります。

特に注意を要する副作用

インフュージョンリアクション

アベクマ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。

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群は、アベクマの投与後に、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

アベクマ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、アベクマ投与後は、長期間の観察が必要です。アベクマ投与後は、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。

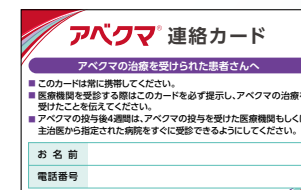
日常生活での注意点

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。

アベクマ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、アベクマ連絡カードを提示して、アベクマ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。アベクマ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お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。

