

イエスカルタ治療を受けた患者さんを診療する先生へ

イエスカルタは、抗CD19キメラ抗原受容体(CAR)を導入した自家由来のT細胞製品です。

副作用に関する注意事項

投与直後のサイトカイン放出症候群(CRS)・神経系事象/ICANS*(以下、神経系事象)、その他注意が必要な副作用について数ヵ月～数年にわたり注意深く観察を行ってください。



*ICANS: CAR T細胞療法を始めとする特定の種類の免疫療法によって発現する可能性のある神経系事象は、Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群)という名称で呼ばれることもあります。

サイトカイン放出症候群

- CAR T細胞は、患者体内のCD19発現細胞を認識し、標的細胞に対して細胞傷害作用を発揮するとともに、増殖、活性化し、サイトカインを放出します。それに伴って他の免疫細胞も活性化され、さらにサイトカインが放出されます。CRSはこれらの過剰な免疫反応によって放出されたサイトカインによって引き起こされる全身性炎症反応です。
- CRSの臨床症状として、発熱、低血圧、頻脈、低酸素症、悪寒、倦怠感、頻呼吸、不整脈、心不全、腎不全、呼吸困難、毛細血管漏出症候群、血球貪食性リンパ組織球症等があります。

神経系事象

- 神経系事象の臨床症状として、脳症、振戦、錯乱状態、失語症、傾眠、激越、感覚鈍麻、記憶障害、構語障害、幻覚、精神状態変化等があります。
- 本品投与後に神経系事象を発現した患者には、医師が完全に回復したと判断してから一定期間が経過するまで、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないでください。

感染症

- 本品投与により細菌、ウイルス、あるいは真菌等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあります。また、臨床試験において、発熱性好中球減少症が認められています。
- B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性があります。
- 真菌による播種性感染症やヘルペスウイルス(VSV、HSV、HHV-6)等の再活性化による日和見感染があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されています。
- ヘルペス脳炎(HHV-6脳炎含む)及び進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されていることから、神経症状があらわれた場合は鑑別のための適切な検査(脳脊髄液検査やMRIによる画像診断等)を実施してください。

低ガンマグロブリン血症

- 本品投与によって低ガンマグロブリン血症があらわれることがあります。正常B細胞の持続的な枯渇は本品の作用機序から想定される副作用であり、CAR T細胞が患者の体内で持続する限り、低ガンマグロブリン血症が持続する可能性があり、その結果、重篤な感染症があらわれることがあります。

血球減少症

- 本品投与後数週間以上にわたり白血球減少、好中球減少(発熱性好中球減少症を含む)、血小板減少、貧血等の血球減少があらわれることがあり、感染症リスクを増大させるおそれがあります。また、リンパ球除去化学療法後の骨髄抑制から回復した後も、遷延性血球減少症が起こることがあります。
- 発熱性好中球減少症は、血液疾患や悪性腫瘍の治療中に好中球が減少し発熱を伴うもので、時として急速に病態が進行し、致命的な状況に陥ることがあります。
- 感染症の症状のほか、貧血に起因する各種症状や血小板減少による易出血性の症状があらわれることがあります。

二次性悪性腫瘍

- 化学療法等に起因した免疫抑制や遺伝毒性により、非ホジキンリンパ腫患者に二次性悪性腫瘍が発生するリスクがあることが知られています。
- 本品の製造にはレトロウイルスベクターを使用しており、本品の投与には、レトロウイルスベクターによる意図しない挿入変異あるいは増殖性ウイルスに起因する二次性悪性腫瘍が発現する理論的リスクがあります。
- 本品投与後は、長期にわたって患者の観察及び各種検査を実施するようにしてください。

イエスカルタ適正使用ガイド(2023年6月改訂)に基づき作成

その他の注意事項

- 本品による治療を受けた患者さんには、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないようお伝えください。
- 妊娠する可能性のある女性には、リンパ球除去化学療法終了後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を指導してください。

イエスカルタ適正使用ガイド(2023年6月改訂)に基づき作成

イエスカルタによる治療を受けた患者さんの長期フォローアップについて

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

イエスカルタによる治療を受けた患者さんの長期フォローアップにおいては、画像検査など原病であるリンパ腫のフォローアップに加えて、イエスカルタによる長期的な影響の可能性をふまえて、以下の点に注意して頂くようお願い致します。

- 投与後早期にはCRS、神経系事象などのリスクがあり、専門的な治療が必要となります。具体的には症状に応じた酸素療法、血圧管理を行うとともに、グレードに応じて速やかなトシリズマブやステロイドの投与を行います。神経系事象では鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）の投与を考慮します。重症時には集中治療室（ICU）での対応が必要です。
- 長期間持続する副作用として血球減少症が報告されています。数ヵ月以内に回復する場合がありますが、その後も未回復の症例が報告されています。血球減少症は、しばしばリンパ球除去化学療法後の骨髄抑制からいったん回復した後に生じ、遷延性血球減少症とよばれます。定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要があります。
- 長期間持続する副作用として低ガンマグロブリン血症が報告されています。定期的にIgG等を測定し、必要に応じて定期的な免疫グロブリン補充療法をご検討ください。
- 好中球減少症、リンパ球減少症と低ガンマグロブリン血症を背景とする感染症のリスクにも注意が必要です。好中球数やリンパ球数（CD4陽性細胞数）に対応した感染症予防が必要です。発熱等の症状がみられた際には各種感染症の検査を行うとともに、抗生物質の投与等の適切な処置を行ってください。
- 現時点ではイエスカルタが投与された患者さんでの二次性悪性腫瘍に関する情報は十分ではありません。長期フォローアップに際しては、二次性悪性腫瘍の可能性を念頭において患者さんの観察及び検査を実施していくことが必要です。

患者さんの長期的な副作用管理には、フォローアップ施設と治療施設の医師間の十分な連携が欠かせません。患者さんに気になる徴候がみられた際には治療施設に問い合わせるなど、継続的な連携をおすすめします。

患者さんには、イエスカルタ連絡カードを常時携帯頂くようお願いいたします。

イエスカルタ連絡カード（患者向け資料の巻末に付属）

The image shows two versions of the Yescarta contact card. The left card is for patients and includes instructions on how to use it, a list of symptoms to watch for (fever, difficulty breathing, coughing, etc.), and fields for the patient's name and contact information. The right card is for medical staff and includes instructions on how to use it, a list of symptoms to watch for, and fields for the medical facility's name and contact information. Both cards are for Gilead Sciences.

本品承認条件により、全症例を対象とした製造販売後データ調査を実施の上で、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な情報提供を実施致します。本品治療後の観察にて転院が生じる場合、一般社団法人日本造血細胞移植データセンターへお知らせ頂きますようお願い致します。連絡先：jdchct-dc@jdchct.or.jp

ギリアド・サイエンシズ株式会社 G-STATION Plus もご活用ください。

<https://www.g-station-plus.com/ta/car-t/yescarta/>



有害事象の発生が疑われるときは、下記お問い合わせ先へもご連絡頂き、有害事象の報告にご協力ください。

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル：0120-506-295

受付時間：9:00-17:30（土日祝日及び会社休日除く）

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウウサウスタワー 16階

<https://www.gilead.co.jp/>

資料請求先

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル：0120-506-295 9:00-17:30（土日祝日及び会社休日除く）