

CAR-T 細胞療法に対する 薬学的管理マニュアル

目的

本章では、安全で質の高い CAR-T 細胞療法を施行するために、アフェレーシスからリンパ球除去療法、薬剤師による指導や介入までの運用方法を記す。

作成日	2026 年 1 月
最終改訂日 (版数)	第 1.1 版
最終改訂者	坂本靖宜、重村明香

1.1 CAR-T 細胞療法と病院薬剤師の関わり

1.1.1 はじめに

当院では2021年の開始以来、50名を超える患者にCAR-T細胞療法を施行し大きな治療成果を上げてきた。関東甲信越地区の一大CAR-T拠点として、県内外から数多くの患者に治療を実施している。この中で薬剤師の役割は、委員会においてリンパ球除去療法のレジメンの審査・登録、アフェレーシス時からの併用薬の確認、患者に入力されたリンパ球除去療法の投与量・休薬期間・支持療法等の確認、無菌調製、輸注前後の支持療法入力の確認、患者への指導と副作用モニタリング等多岐にわたる。

本項では、CAR-T細胞療法の概要とCAR-T細胞療法における薬剤師の役割について述べる。

1.1.2 CAR-T細胞療法とは

CAR-T細胞療法(Chimeric Antigen Receptor-T cell therapy)とは、患者自身のT細胞を用いた遺伝子改変型免疫療法である。T細胞を体外で採取・改変し、がん細胞の特定抗原を認識するCAR(キメラ抗原受容体)を導入することにより、改変T細胞が標的のがん細胞を特異的に攻撃できるようになる。現在、B細胞性血液がんに対して高い有効性が示されており、再発・難治性症例における治療選択肢として注目されている。一方で、サイトカイン放出症候群(CRS)や神経毒性といった免疫関連の有害事象が問題となることもあり、慎重な管理が必要である。

1.1.3 病院薬剤師の役割

病院薬剤師は、委員会においてリンパ球除去療法のレジメンの審査・登録、アフェレーシス時からの併用薬の確認、患者に入力されたリンパ球除去療法の投与量・休薬期間・支持療法等の確認、無菌調製、輸注前後の支持療法入力の確認、患者への指導と副作用モニタリング等多岐にわたる。次項以降で詳細に触れる。

1.2 アフェレーシス時の薬学的管理

1.2.1 はじめに

CAR-T 細胞療法におけるアフェレーシス期は、治療の起点であり、患者から自己リンパ球を採取する極めて重要な工程である。この段階において薬剤師の関与は限定的であるものの、採取効率や製造される CAR-T 細胞の品質に影響を及ぼす薬剤の使用状況を的確に把握し、必要な休薬管理や副作用予防を行うことが求められる。

当院では、紹介患者においても当院においてアフェレーシスを実施している。本項ではアフェレーシス目的に入院した際の薬学的管理について記述する。

1.2.2 主な業務の流れ

以下の通りである。2 泊 3 日での入院が多く、入院時指導と退院時指導を基本とする。

1.2.3 入院時

(1) 患者基本情報の確認

通常の患者基本に加え、治療対象疾患や感染症(HBV、HIV、CMV)、免疫抑制薬の使用可能性がある併存疾患の有無について確認を行う。

(2) 持参薬の確認

アフェレーシス効率や CAR-T 細胞の製造に影響を与える薬剤がないかを重点的に確認する。以下のよう薬剤については特に注意が必要である。

- 免疫抑制薬・ステロイド薬
 - 免疫抑制状態を回避するため、原則休薬となる。最終投与日・投与量を確認し、医師と共有する。(例:axi-cel の適正使用ガイドでは、臨床試験において PSL5mg/日以上では最低 1 週間の休薬が必要)
 - 抗凝固薬(ワルファリン、DOAC 等)、抗血小板薬
 - 採取中の出血リスクを考慮し、休薬の有無・スケジュールを確認する。

(3) 現在までの治療の副作用確認

アフェレーシス以前の化学療法施行歴を確認し、以下の副作用出現がないか確認する。

- 骨髄抑制の遷延(好中球減少、血小板減少、貧血)
 - 輸注後の遷延性骨髄抑制につながる可能性があるため、事前に把握を努める。
 - 出血性膀胱炎
 - リンパ球除去療法選択時にシクロフォスファミド投与可否に関わるため、確認を実施する。
 - 過去の CRS 様反応やアレルギー歴
 - 2 重特異性抗体を既に投与されている場合に、CRS があつたかを確認する。
 - 感染症の既往
 - 輸注後の感染予防指針決定に必要な情報であり、情報収集が必要である。
- その他、休薬期間にも関わらず持続している副作用がないかの確認も行う。

1.2.4 アフェレーシス前

把握した情報を元に、医師と共有が必要と考えられる情報についてアフェレーシス前に医師と共有する。

1.2.5 退院時

(1) 患者状態の確認

アフェレーシス時に使用するクエン酸により、クエン酸中毒症状が出現する可能性がある。クエン酸中毒は、口唇や手指のしびれ感、寒気、気分不良、恶心、嘔吐、けいれん、意識喪失があり、症状の出現がないか確認する。

(2) 退院時服薬指導

退院処方がある場合は、処方内容の説明を行う。

1.2.6 紹介元施設薬剤師との連携

併存疾患により PSL や全身性免疫抑制薬を使用する可能性があれば、お薬手帳等を利用し、かかりつけ薬剤師や薬局、紹介元薬剤師への伝達を行う。

(1) お薬手帳

併存疾患により、ステロイドや全身性免疫抑制薬を使用する可能性があれば、CAR-T 細胞療法予定である旨を記載する。ステロイドや全身性免疫抑制薬を使用する場合は、連携が必要である旨を記載する。

1.3 リンパ球除去療法・輸注前の薬学的管理

1.3.1 はじめに

CAR-T 細胞療法におけるリンパ球除去療法および輸注前の時期は、治療成功の可否を左右する重要な準備段階である。この時期における薬剤師の役割は、前処置レジメンの適正な投与支援、投与量やスケジュールの妥当性確認、併用薬や副作用の管理に加え、輸注に向けた副作用対策薬の準備と説明など多岐にわたる。多職種と連携し、治療全体の流れを見据えた薬学的介入が求められる時期である。

1.3.2 主な業務の流れ

入院翌日からリンパ球除去療法を実施することが多い。リンパ球除去療法では通常の化学療法と同様に、休薬期間や投与量、スケジュールの確認を実施する。

1.3.3 入院時

(1) 患者情報の確認

通常の患者基本に加え、治療対象疾患や感染症(HBV、HIV、CMV)、免疫抑制薬の使用可能性がある併存疾患の有無について可能な範囲で再確認する。

(2) 持参薬の確認

CAR-T 細胞療法の治療効果に影響がある薬剤がないか確認を実施する。特に以下のような薬剤については特に注意が必要である。

- 免疫抑制薬・ステロイド薬
 - 免疫抑制状態を回避するため、原則休薬となる。最終投与日・投与量を確認し、医師と共有すること。(例:axi-cel の適正使用ガイドでは、臨床試験において PSL5mg/日以上では最低 5 日間の休薬が必要)
- 抗瘙攀薬、抗てんかん薬
 - ICANS 予防でレバチラセタムが投与される可能性があり、薬剤調節が必要である。
- CYP3A で代謝される薬剤
 - アゾール系抗真菌薬等の CYP3A 阻害薬を使用する可能性があり、事前に代替薬または投与量等について検討する必要がある。
- 抗凝固薬(DOAC)
 - ICANS 予防でレバチラセタムが投与される可能性があり、DOAC の効果低下を示唆する報告があり、注意深いモニタリングを要する(Up to date)。

(3) ブリッジングセラピーにおける副作用確認

アフェレーシス以前の化学療法施行歴を確認し、以下の副作用出現がないか確認。

- 骨髄抑制の遷延(好中球減少、血小板減少、貧血)
 - 輸注後の遷延性骨髄抑制につながる可能性があるため、事前に把握する。
- 出血性膀胱炎
 - リンパ球除去療法選択時にシクロフォスファミド投与可否に関わるため、確認を実施する。
- 過去の CRS 様反応やアレルギー歴
 - 2 重特異性抗体を投与されている場合に、CRS があつたかを確認する。
- 感染症の既往
 - 輸注後の感染予防指針決定に必要な情報であり、情報収集が必要である。特に肺アスペルギ

ルス症の有無は抗真菌薬予防投与選択にも関連するため、確認する。
その他、休薬期間にも関わらず持続している副作用がないかの確認も実施する。

1.3.4 リンパ球除去療法時

入院翌日からリンパ球除去療法を実施することが多い。リンパ球除去療法では通常の化学療法と同様に、休薬期間や投与量、スケジュールの確認を実施する。

(1) 確認事項

通常の化学療法同様に以下の確認を実施する。

【確認事項】

- レジメン名・がん種
- 入力された身長・体重・BSA(レジメン登録体重と実体重の差が±10kg 以上で問い合わせ)
- 休薬期間(祝日などにより1日短いものは許容、2日以上短いときは問い合わせ)
- 投与量(減量をしており、理由が不明な場合は要確認)
- 投与スケジュール
- 累積量(薬歴フォーマットの備考欄 or 添付文書参照)
- HBV 再活性化予防のための抗体抗原検査結果
(直近5ヶ月間で未測定の項目がある場合はカルテに付箋を貼付)
- 特に注意が必要な検査値(抗がん剤の用量調節が必要と判断される場合は問い合わせ)
- 特記すべき支持療法の追加や減量

(2) 医師への疑義照会

投与量、休薬期間等に疑義が生じた場合は処方医への疑義照会を行う。疑義照会した内容は薬歴および必要に応じて薬剤師記録に記入する。

(3) 留意事項

腎機能低下時にはブレヤンジ適正使用ガイドを参考にする。フルダラビンはクレアチニンクリアランス 50-70mL/min では 80%dose、30-50mL/min では 60%dose へ減量することが多い。

1.3.5 支持療法薬の開始を確認

以下に示す支持療法薬の開始を確認する。患者個別に評価されるべきものであり、絶対的な基準ではなく、患者のリスクに応じて医師と協議の上、確認を行う姿勢で臨む。感染症に関しては、CAR-Hematotox score が報告されており、遷延性好中球減少症のリスクを同定することができる。一方、早期の好中球減少に関しては予測精度が十分ではない可能性があり、特に細菌感染や真菌感染予防のリスク同定には十分ではない可能性があり、注意を要する。

(1) 抗症攣薬

患者のリスクに応じて、レバチラセタムの予防投与が検討される。レバチラセタムは適正使用ガイド等で投与に関する記載があるものの、ICANS 予防に適応を有しておらず適応外使用に関する倫理審査などが必要である点にも注意が必要である。当院では、診療科の方針で全例レバチラセタムの予防投与が実施されているため、処方がない場合は確認を行う。なお、その際には、以下のエビデンスには留意す

る。

※抗痙攣薬の予防投与に関する情報

Axi-cel では予防投与の有用性が報告されており、レベチラセタム 1 日 2 回 1 回 750mg を臨床試験では予防投与しているが、当院では添付文書記載をもとに 1 回 500mg での予防投与を実施している。

Liso-cel では臨床試験時に CRS 出現時やリスクが高い患者では予防投与が規定されていたが、全例での投与が実施されていたわけではない。

(2) 抗ウイルス薬

HSV(単純ヘルペスウイルス)と VZV(水痘・帯状疱疹ウイルス)の予防が推奨されている。移植後の予防投与に準じて、アシクロビル 200mg/日で予防投与が実施されている。

(3) 抗 PJP 薬

前治療から継続されている症例が多いが、PJP 予防薬が開始されていることを確認する。ST 合剤が第一選択で、認容性がない場合にはアトバコンやペナタミジン吸入が推奨される(NCCN ガイドライン)。ST 合剤の投与量は、連日 1 錠または、週 3 日で 1 日 2 錠が推奨されるが、エビデンスの高い報告はなく、治療医判断で投与量やスケジュールは変更される。

(4) 抗菌薬

好中球減少期間は抗菌薬の予防投与が検討されるが、感染症のリスクを考え好中球低下前から開始する症例もある。好中球 $500/\mu\text{L}$ 未満が 7 日以上になると予想される場合には、レボフロキサシンやセフェピム等の緑膿菌をカバーする抗菌薬が開始されていることを確認する。

(5) 抗真菌薬

好中球減少期間は抗真菌薬の予防投与が推奨されている。また、長期または高用量(72 時間以上)のコルチコステロイド投与中の患者、あるいは同種移植後の患者でも予防投与が推奨される。通常は、フルコナゾール(200mg/日)またはミカファンギン(50mg i.v./日)で予防投与が行われ、好中球低下前から感染症のリスクを考え好中球低下前から開始する症例もある。長期または高用量(72 時間以上)のコルチコステロイド投与中の患者、あるいは同種移植後の患者、肺アスペルギルス症の既往歴がある患者では、アスペルギルスカバーとしてポサコナゾール(300mg/日)が考慮される。

1.3.6 輸注前処置薬の確認

輸注時にはジフェンヒドラミンとアセトアミノフェンが使用される。事前の入力が行われているかの確認を行い、処方がない場合は医師へ提案する。

1.3.7 服薬指導

各薬剤の効果や内服目的、副作用について説明を実施する。

1.4 輸注後の薬学的管理

1.4.1 はじめに

CAR-T 細胞製剤の輸注後は、サイトカイン放出症候群(CRS)や免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)などの急性有害事象が高頻度で発現する可能性があるため、薬学的な管理が極めて重要となる。薬剤師は、これらの有害事象に対する治療薬の適正使用を支援し、重症化の予防と早期対応に貢献する役割を担う。また、感染予防や支持療法薬の継続的評価、患者状態に応じた投薬提案を通じて、多職種と連携しながら安全な治療経過を支えることが求められる。

1.4.2 主な業務の流れ

輸注後は継続的な薬学的管理を通して、副作用の評価や必要に応じて処方提案を実施する。支持療法薬の継続期間の確認も行う。

1.4.3 CRS (サイトカイン放出症候群)

発熱を伴う CRS では、感染症との鑑別が必要である。また、ICANS 合併がないかを確認し、合併がある場合にはデキサメタゾンが選択される。そのため、ICANS 合併がないかを検討した上で治療薬選択がおこなわれているかを確認する必要がある。

(1)評価

米国移植細胞治療学会(ASTCT)コンセンサスを元に評価を実施する。

(2)治療

アセトアミノフェンでの治療が基本となる。症状に応じて、トリリズマブやデキサメタゾンを使用する。最新の ASCO ガイドラインを参考に、Grade に基づいて治療が実施されているか確認する。(J Clin Oncol. 2021 Dec 10;39(35):3978-3992.)

(3)CRS 時のサイトカイン薬物相互作用

CRS 時に放出されるインターロイキン 6(IL-6)が CYP1A2・CYP2C19・CYP3A の活性を低下させることが報告されている。(Clin Pharmacokinet. 2010; 49(8): 493-507., Clin Pharmacol Ther. 2009; 85(4): 434-8.)機序としては、IL-6 による CYP 発現量の低下と考えられており、CRS の発現や改善後も 1-2 週間は血中濃度変化に注意が必要である。

1.4.4 ICANS (免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群)

看護師が ICE スコアを用い、副作用モニタリングしているため、スコアを確認する。服薬指導時に意識レベルの低下等が見られる場合は、ICE スコアを確認するとともに、医師・看護師と速やかに情報共有を行う。

(1)評価

ICE スコアを中心に、米国移植細胞治療学会(ASTCT)コンセンサスを元に評価を実施する。

(2)治療

血液脳関門の移行性を考慮し、デキサメタゾンでの治療が基本となる。最新の ASCO ガイドラインを参考に、Grade に基づいて治療が実施されているか確認する。(J Clin Oncol. 2021 Dec 10;39(35):3978-3992.)

1.4.5 感染症

CRS 好発時期に発熱した場合には、CRS または感染症の区別に難渋するため、免疫抑制薬を併用しながら感染症を想定した治療が必要となる。特に好中球減少がある場合には、抗綠膿菌活性がある抗菌薬を FN に準じて使用する。

(1) 評価

各種培養の採取や、感染源の検討が行われているか確認する。

(2) 治療

最新の発熱性好中球減少症のガイドラインを元に治療を実施する。リンパ球除去療法や CAR-T 細胞療法の特性上、ウイルス感染が多く、CMV 感染の可能性も念頭におく必要がある。

治療にも関わらず、改善が見込まれない場合には、D-index を用いて肺アスペルギルス症の可能性についても検討する。

1.4.6 その他

低ガンマグロブリン血症や血球減少の遷延が見られることが多い。適宜、グロブリン製剤の投与や輸血等が行われているか確認する。

1.4.7 服薬指導

各薬剤の効果や内服目的、副作用について説明を実施する。抗ウイルス薬や抗 PJP 薬は、感染予防が長期的に必要となるため、数ヶ月～年単位で継続が必要なる旨を説明し、アドヒアラנסを維持できるように説明を実施する。

1.5 退院後の薬学管理および薬薬連携

1.5.1 はじめに

CAR-T 細胞療法における退院後の薬学管理は、治療効果の維持と重篤な有害事象の早期発見のために極めて重要である。CRS や ICANS の遅発性発現、感染症、B 細胞再構築の遅延など、多様なリスクを抱える患者に対し、継続的な服薬支援とモニタリングが必要となる。また、地域薬局との密接な薬薬連携を通じて、患者の生活背景に即したフォローアップ体制を構築することが、安全かつ効果的な長期管理に寄与する。

1.5.2 退院服薬指導

各薬剤の効果や内服目的、副作用について説明を実施する。抗ウイルス薬や抗 PJP 薬は、感染予防が長期的に必要となるため、数ヶ月～年単位で継続が必要なる旨を説明し、アドヒアランスを維持できるように説明を実施する。抗痙攣薬や抗菌薬、抗真菌薬を退院時も継続している場合は、外来で医師と継続の必要性を相談することを患者へ指導する。

1.5.3 薬薬連携

CAR-T 細胞療法を投与した旨について、お薬手帳に記載を行い、退院後の施設・薬局等でフォローが実施できるようにする。