

<報道関係各位>

2020年5月29日
ギリアド・サイエンシズ株式会社

当資料は、米国ギリアド・サイエンシズ社が、2020年5月29日（現地時間）に発表した英文プレスリリースを日本語に翻訳、一部編集したものです。正式な言語は英語であり、その内容ならびに解釈については英語が優先いたします。

**再発または難治性の低悪性度非ホジキンリンパ腫に対し
Yescarta[®] (axicabtagene ciloleucel)が高い奏効率を示す**
—再発または難治性の濾胞性リンパ腫や辺縁帯リンパ腫の患者の93%でYescarta
の単回注入による効果を認め、80%で完全奏効を達成—
—データは2020年米国臨床腫瘍学会年次総会の口頭セッションで発表—

ギリアド・サイエンシズ（本社：米カリフォルニア州フォスターシティ、ナスダック：GILD、以下「ギリアド」）の子会社であるカイト社（本社：米カリフォルニア州サンタモニカ、以下「カイト」）は5月29日、2回以上の前治療歴がある再発または難治性の低悪性度（ゆっくりと進行する）非ホジキンリンパ腫（NHL）の成人患者でYescarta[®] (axicabtagene ciloleucel)を評価する、国際多施設共同、単一群、非盲検、第II相試験であるZUMA-5試験の中間解析結果を発表しました。Yescartaの単回注入後に独立審査委員会が評価したところ、患者の93%（有効性が評価可能であった者96名）で効果が認められ、80%で完全奏効（CR）を達成しました。データは5月29～31日にかけて開催された2020年米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会の口頭セッションで発表されました（抄録 #8008）。この発表は、5月30日（土）11:30 am（東部標準時）にASCOの2020 Virtual Scientific Programの一環で行われるHighlights of the Dayセッションにも選ばれました。このセッションは口頭セッションで発表された中から最もインパクトのある科学的内容を要約するものです。

12カ月時に行う主要解析の結果が出るのを待つ間、カイトでは年内にも米国食品医薬品局（FDA）に対し生物製剤承認一部変更申請（supplemental Biologic License Application, sBLA）を提出し、Yescartaの適応拡大を目指しています。Yescartaは、2回以上の前治療歴がある再発または難治性の濾胞性リンパ腫（FL）または辺縁帯リンパ腫（MZL）（2種類の低悪性度NHL）を適応として、かねてよりFDAからBreakthrough Therapy（画期的治療薬）に指定されています。承認された場合、Yescartaは、再発または難治性の低悪性度NHLに対して唯一承認された、初のキメラ抗原受容体（CAR）およびT細胞治療薬となります。

「濾胞性リンパ腫など、ある特定の低悪性度非ホジキンリンパ腫を有する患者さんの場合、利用可能な治療法を用いても時間の経過とともに再発頻度が高くなり、悪性度の高い疾患が生じることがあります。」と、ハーバード大学医学部助教授 ダナファーバーがん研究所 細胞療法プログラム メディカルディレクターのキャロン・ヤコブソン医師（Caron A. Jacobson, MD）は述べています。「従って、こういった患者さんにとって、今回の安定した全奏効率と完全奏効率は、この治療薬が極めて有望な可能性を持っていることを示すものとなります。」

9カ月以上の追跡調査後に行った独立審査委員会による評価では、2回以上の全身療法による前治療歴がある再発または難治性のFL患者（80人）の95%でYescartaによる効果が認められました。このうち、CRを達成した患者は81%であり、68%では持続的効果が得られています。1カ月以上の追跡調査後に行った独立審査委員会による評価では、再発または難治性のMZL患者（16人）のうち、81%でYescartaによる効果が認められ、75%がCRを達成しています。全患者における中央値を15.3カ月とした追跡調査では、奏効期間の中央値（DOR）は20.8カ月、無増悪生存期間（PFS）の中央値は23.5カ月でしたが、全生存期間（OS）の中央値を得るまでには至っていません。

治療を行ったFLまたはMZLの患者140例を対象とした安全性解析では、患者の8%、17%でそれぞれ、グレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）と神経学的事象が認められました。FL患者では2例でグレード5の有害事象が発現しました。具体的には、Yescartaの投与に関連したCRSという状況下での多臓器不全が1例、Yescarta投与とは無関係の大動脈解離が1例みられました。12カ月間の追跡調査による主要解析は現在進行中です。

「Yescartaは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫など、ある特定の再発または難治性のがんを有する患者さんの転帰を大幅に改善しつつあります。」と、カイトのグローバル臨床開発の責任者であるケン・タケシタ（Ken Takeshita, MD）は述べています。「ZUMA-5試験から得られた今回の結果は、Yescartaが低悪性度NHL患者さんに有益となる可能性があるという我々の評価を裏付けるものです。年内にも再発または難治性の疾患を有する患者を対象とした主要解析の結果をお伝えできることを期待しています。」

Yescartaについては、濾胞性リンパ腫や辺縁帯リンパ腫を含む、低悪性度非ホジキンリンパ腫の治療薬としての承認はいずれの規制当局からも得られておらず、こういったリンパ腫を対象とした安全性と有効性はまだ確立されていません。

Yescartaは、2回以上の全身療法による前治療歴がある再発または難治性の大細胞型B細胞リンパ腫を有する成人患者の治療薬としてFDAが承認した、初のCAR-T細胞治療薬です。これには、別に指定されない限り、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）、高悪性度B細胞リンパ腫、およびFLから発生したDLBCLなどがあります。原発性中枢神経系リンパ腫を有する患者の治療はYescartaの適応に入っていません。Yescartaの米国の添付文書には、CRSおよび神経毒性のリスクに関する黒枠警告が記載されています。こういったリスクがあることから、Yescartaはリスク評価・リスク軽減戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS）の遵守を条件として承認されています。重要な安全性情報については以下をご覧ください。

低悪性度非ホジキンリンパ腫について

濾胞性リンパ腫（FL）と辺縁帯リンパ腫（MZL）はいずれも低悪性度非ホジキンリンパ腫（NHL）の一種であり、悪性腫瘍の増殖はゆっくりですが、時間の経過とともに悪性度が高くなる可能性があります。FLは低悪性度リンパ腫では最もよくみられ

る病態であり、世界的には二番目に多い種類のリンパ腫です。全世界でリンパ腫と診断された全患者の約22%がこれに該当します。MZLは三番目に多いリンパ腫であり、全てのB細胞NHL患者の8～12%がこれに当たります。

治療が進歩し、長期生存率が大幅に改善されたにもかかわらず、FL患者の転帰は同様ではありません。2回以上の前治療歴がある再発または難治性のFLを対象とした標準治療はなく、再発または難治性のMZLの治療選択肢は限られています。

ZUMA-5試験について

ZUMA-5試験は、単一群、多施設共同、非盲検、第II相試験であり、アルキル化剤とCD20モノクローナル抗体との併用を含む2回以上の全身療法による前治療歴がある、濾胞性リンパ腫（FL）または辺縁帯リンパ腫（MZL）のいずれかのサブタイプである、再発または難治性のiNHLを有する成人患者（18歳以上）を160例まで登録することを目標としています。本試験の目的は、本患者集団におけるYescartaの単回注入の有効性及び安全性を評価することにあります。主要評価項目は2014年のLugano国際会議分類（Lugano Classification）に従い独立審査委員会が評価した奏効率（ORR）です。副次評価項目には、CR率、DOR、PFS、OS、安全性、CAR-T細胞濃度やサイトカイン濃度などがあります。本試験は現在進行中です。

Yescartaに関する重要な安全性情報（米国版）

黒枠警告：サイトカイン放出症候群および神経毒性のリスク

- ・ Yescarta投与患者の一部に、致命的または生命を脅かす症状をはじめとするサイトカイン放出症候群（CRS）の発現が報告されています。活動性感染症または炎症性疾患の患者にはYescartaを投与しないでください。重症または生命を脅かすCRSが発現した場合、tocilizumab投与、またはtocilizumab＋副腎皮質ステロイド併用療法を実施してください。
- ・ Yescarta投与患者の一部に、致命的または生命を脅かす症状をはじめとする神経毒性の発現が報告されています。CRSと同時、またはCRS回復後の発現の報告もあります。Yescarta投与後は、神経毒性発現の有無を注視してください。神経毒性が発現した場合、必要に応じて支持療法、副腎皮質ステロイド投与のいずれかもしくは両方を実施してください。
- ・ Yescartaは、使用条件を限定するリスク評価・リスク軽減戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：REMS）制度に基づくYescarta REMSプログラムの範囲内でのみ使用できます。

サイトカイン放出症候群（CRS）

Yescarta投与例の94%がCRSを発症し、うち13%は重症度がグレード3以上でした。Yescarta投与後に死亡した患者のうち、4例が死亡時にCRSを発症していました。CRS発症までの期間（中央値）は2日（範囲：1～12日）であり、症状の発現期間（中央値）は7日間（範囲：2～58日間）でした。主な症状は、発熱（78%）、低血圧（41%）、頻脈（28%）、低酸素症（22%）および悪寒（20%）でした。CRSと関連している可能性のある重篤な有害事象は、不整脈（心筋梗塞および心室頻拍を含む）、心停止、心不全、腎不全、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、および血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群です。Yescarta投与前に、tocilizumabの2回投与量を用意してください。投与後はCRSの兆候または症状の有

無を、認定医療機関で 7 日間以上、毎日観察してください。また投与後 4 週間は CRS の兆候および症状について観察が必要です。投与患者には、CRS の兆候または症状が現れた場合、直ちに医師の診察を受けるよう指導してください。CRS の兆候が 1 つでも確認された段階で、支持療法、tocilizumab 投与、あるいは tocilizumab + 副腎皮質ステロイド併用療法を規定に従い実施してください。

神経毒性

投与例の 87% に神経毒性が発現しました。神経毒性全例のうち、98% は投与後 8 週間以内に発現し、発現までの期間（中央値）は 4 日（範囲：1~43 日）でした。症状の発現期間（中央値）は 17 日間でした。31% の患者は重症度がグレード 3 以上でした。最も多くみられた神経毒性症状は、脳症（57%）、頭痛（44%）、振戦（31%）、浮動性めまい（21%）、失語症（18%）、せん妄（17%）、不眠（9%）および不安感（9%）でした。173 日間に及ぶ長期脳症が報告されています。また、Yescarta 投与後、白質脳症および発作など重篤な有害事象が報告されています。Yescarta 投与後、致命的または重篤な脳浮腫の発現が報告されています。神経毒性の兆候または症状の有無を、認定医療機関で 7 日間以上、毎日観察してください。また投与後 4 週間は神経毒性の兆候および症状について観察が必要であり、神経毒性発現時には直ちに治療を実施してください。

REMS

Yescarta には CRS および神経毒性のリスクがあるため、REMS 制度に基づき使用条件を定めた Yescarta REMS プログラムの範囲内でのみ使用できます。Yescarta REMS の指定条件は次のとおりです。1. Yescarta を調剤および投与する医療機関は Yescarta REMS に登録し、REMS の要件を遵守すること。2. 認定医療機関は、緊急使用のため tocilizumab を院内に常備し、CRS の治療が必要となった場合には、患者 1 人あたり最低 2 回分の投与量の tocilizumab を Yescarta 投与後 2 時間以内に投与できるよう確保すること。3. 認定医療機関は、Yescarta を処方、調剤、または投与する医療従事者に CRS および神経毒性の治療に関する訓練を必ず受けさせること。詳細情報は www.YESCARTAREMS.com または 1-844-454-KITE (5483) で確認できます。

過敏性反応

Yescarta 投与により、アレルギー反応が発生する場合があります。アナフィラキシーなどの重篤な過敏性反応は、Yescarta に含まれるジメチル・フルソホキシド（DMSO）または残留ゲンタマイシンに起因する可能性があります。

重症感染症

Yescarta 投与例の一部に、重症または生命を脅かす感染症が報告されています。38% に感染症（重症度を問わない）が発現し、23% は重症度がグレード 3 以上でした。16% に病原体不明のグレード 3 以上の感染症、9% に細菌性感染症、4% にウイルス性感染症が発現しました。Yescarta は、臨床的に重大な活動性の全身性感染症患者に投与しないでください。Yescarta 投与前後に感染症の兆候および症状の有無を確認し、感染症が発現した場合には適切な治療を実施してください。各国または各地域のガイドラインに従い、予防抗菌薬を投与してください。36% の患者に発熱性好中球減少症がみとめられ、CRS を伴う可能性があります。発熱性好中球減少症が発現した場合には、感染症かどうか検討し、広域抗生物質、水分補給、その他支

持療法で適切な治療を実施してください。B 細胞に作用する治療薬の使用歴がある場合、B 型肝炎ウイルスの再活性化により劇症肝炎、肝不全および死亡に至ることがあります。治療薬製造にあたっては、細胞採取前に、臨床ガイドラインに従って B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の検査を行ってください。

長期血球減少症

リンパ球除去化学療法および Yescarta 投与を受けた例では、治療後数週間にわたり血球減少症を呈す場合があります。28%の症例で、Yescarta 投与後 30 日目までに重症度グレード 3 以上の血球減少症が回復しませんでした。そのなかには、血小板減少症（18%）、好中球減少症（15%）および貧血（3%）などが認められました。Yescarta 投与後は血球数を観察してください。

低ガンマグロブリン血症

B 細胞形成不全および低ガンマグロブリン血症の発現の可能性があります。15%の症例で低ガンマグロブリン血症が発現しました。治療後は、免疫グロブリン量を観察し、感染症予防対策をとり、予防抗菌薬および免疫グロブリン補充療法で管理してください。Yescarta による治療中または治療後の生ウイルスワクチン使用について、その安全性は検証されていません。リンパ球除去化学療法開始までの 6 週間以内、Yescarta による治療中および治療後、免疫が回復するまでは生ウイルスワクチンの使用は推奨されていません。

二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍の発現の可能性があります。二次性悪性腫瘍について、生涯にわたり観察してください。二次性悪性腫瘍が発現した場合は、カイト 1-844-454-KITE (5483) に連絡し、検査に必要な検体採取について確認してください。

車の運転および機械操作に関する注意

Yescarta の投与により、意識障害や発作を含めた神経系の事象が発現する可能性があるため、投与後 8 週間は意識または感覚統合の変容あるいは低下のリスクがあります。この期間中、車の運転および危険な業務や活動（大型または危険が伴う機械の操作等）を控えるよう患者に注意してください。

副作用

主な副作用（20%以上の発症率）は、CRS、発熱、低血圧、脳症、頻脈、疲労感、頭痛、食欲低下、悪寒、下痢、発熱性好中球減少症、病原体不明の感染症、悪心、低酸素症、振戦、咳嗽、嘔吐、浮動性めまい、便秘および不整脈です。

カイト社について

ギリアドの子会社であるカイト社は、カリフォルニア州サンタモニカを拠点とするバイオファーマ企業です。革新的ながん免疫療法の開発を行っており、特にキメラ抗原受容体（CAR）および T 細胞受容体遺伝子改変細胞療法に注力しています。詳細はカイト社ウェブサイト（www.kitepharma.com）をご参照ください。

ギリアド・サイエンシズについて

ギリアド・サイエンシズは、医療ニーズがまだ十分に満たされない分野において、革新的な治療を創出、開発、製品化するバイオファーマ企業です。会社の使命は、生命を脅かす病を抱える世界中の患者さんのために医療を向上させることです。カリフォルニア州フォスターシティに本社を置き、世界 35 以上で事業を行っています。ギリアド・サイエンシズ・インクに関する詳細は当社ウェブサイト (www.gilead.com) をご参照ください。

ギリアドの将来予想に関する記述

本プレスリリースは、1995 年米国民事証券訴訟改革法 (Private Securities Litigation Reform Act of 1995) で定義される「将来予測に関する記述」に該当し、いくつかのリスク、不確定要素、およびその他の要因を含む場合があります。これには、再発または難治性の iNHL を有する成人患者の治療薬とした Yescarta の適応拡大を目的として FDA に対し sBLA を現在見込まれる日程内に提出するという Kite の能力またはそれを全く提出できない可能性、現在見込まれる日程内に sBLA が FDA に承認されないまたは全く承認されないというリスクに加え、どういった製造販売承認であれ、たとえ承認されたとしてもその使用に関して重大な制約が課される可能性があるといったリスクなどがあります。さらに、再発または難治性の iNHL やその他の適応に対する治療薬とした Yescarta による現在実施中および今後行う臨床試験で好ましくない結果が得られる可能性や、カイトがそういった試験を現在見込まれる日程内に完了できないまたは全くできない可能性もあります。歴史的事実以外の全ての記述は、将来予想に関する記述とみなしてください。これらのリスク、不確定要素、およびその他の要因により、実際の結果が「将来予想に関する記述」と著しく異なったものとなる可能性があります。将来予想に関する記述のみに依拠することはお控えください。これらのリスクやその他のリスクについては、米国証券取引委員会に提出している、2020 年 3 月 31 日を期末とするギリアド社四半期報告書 (フォーム 10-Q) で詳細に説明しています。将来予想に関する記述は全て、ギリアドおよびカイトが現在入手できる情報に基づいており、ギリアドおよびカイトでは将来予想に関する記述を更新する義務を負わないものとします。

###