

当資料は、米国ギリアド・サイエンシズ社が、2020年7月24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。

## 米国食品医薬品局（FDA）、カイト社の再発・難治性マンترول細胞リンパ腫に対する初のCAR-T細胞療法Tecartus™を承認

ピボタルZUMA-2試験においてTecartusを1回輸注した患者の奏功率は87%

カイトは複数のCAR-T細胞療法剤の承認を得た初の企業に

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（以下「カイト」）は本日、米国食品医薬品局（FDA）より、再発・難治性マンترول細胞リンパ腫（MCL）の成人患者に対する初のキメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法剤として、Tecartus™（brexucabtagene autoleucel, 旧名称 KTE-X19）の迅速承認を取得したことを発表しました。この1回の投与で治療を行うCAR-T療法剤は、FDAよりBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受けており、ZUMA-2試験の結果に基づく優先審査が行われました。ZUMA-2試験は単群非盲検試験で、Tecartusの単回輸注で87%の患者に効果がみられ、62%の患者で完全寛解（CR）が得られました。安全性評価対象例のうち、18%にグレード3以上のサイトカイン放出症候群（CRS）がみられ、37%にグレード3以上の神経毒性がみられました。

テキサス大学MDアンダーソンがんセンター腫瘍内科リンパ腫・骨髄腫部門の教授でZUMA-2の試験責任医師であるマイケル・ワン博士（Michael Wang, MD）は、「治療法は進歩し期待がもてるものの、初回治療後に進行がみられたMCLの患者さんには未だ十分な治療法がありません。多くの患者さんはリスクの高い病態にあり、さらに治療を受けた後も進行し続ける可能性が高い状況です。再発・難治性MCLに対する初の細胞療法であるTecartusは、90%を超える奏功率が得られる重要な治療選択肢であり、初期の臨床エビデンスによれば後続の治療の際にも寛解状態が維持されることが示唆されています。」と述べています。

カイトの最高経営責任者（CEO）であるクリスティ・ショー（Christi Shaw）は、「カイトは、CAR-T療法を血液がんの患者さんにお届けするという約束を果たし、このたび2つめの細胞療法を上市できることを誇らしく思います。今回の承認を可能にした試験に参加いただいた患者さん、介護者、臨床研究者、規制当局の方々とカイトの同僚に深く感謝いたします。今後はリンパ腫コミュニティと連携し、この治療の変革をもたらす可能性のある細胞療法剤を再発・難治性MCLの患者さんにお届けできる日を楽しみにしております。」と述べています。

Tecartusの米国版添付文書の黒枠警告には、サイトカイン放出症候群（CRS）と神経毒性の危険性に関する警告が明記されています。Tecartusに関するリスク評価・リス

ク緩和戦略（REMS）がFDAによる承認を得て、Yescarta®（axicabtagene ciloleucel）のREMSと統合されました。REMSプログラムは、医療従事者に対してTecartusによる治療に伴う危険性に関する情報伝達と研修を行うものです。医療施設がTecartusの提供施設として承認を得るには、REMSプログラムでの研修と認定が必要です。REMSプログラムに関する詳細は、[www.YescartaTecartusREMS.com](http://www.YescartaTecartusREMS.com)をご覧ください。重要な安全性情報については下記をご覧ください。

MCLは、非ホジキンリンパ腫のまれな病態で、リンパ節のマントル層に存在する細胞に由来するがんです。主に60歳以上の男性に発生します。MCLは、再燃後の進行が早く、多くの患者で治療後に進行がみられます。

Lymphoma Research Foundation（リンパ腫研究財団）の最高経営責任者（CEO）であるメーガン・グティエレス氏（Meghan Gutierrez）は、「今回の承認により、マントル細胞リンパ腫の患者さんにとって初のCAR-T療法剤が実現し、本疾患の治療の新たな地平が開きました。ここ10年間に研究が大きく進み、MCLの理解が深まり、臨床試験の数も増えてきました。治療戦略がさらに向上し、MCLの患者さんの治療選択肢がますます増えることを願っています。今回のニュースは研究のさらなる進歩を示すもので、MCLの患者さんにご家族に希望をお届けできます。」と述べています。

Tecartusは、カリフォルニア州エル・セグンドにあるカイトの製品製造施設にて製造します。ZUMA-2試験において、カイトの製造成功率は96%で、白血球アフェレーシスから製品の提供までの所要時間の中央値は15日間でした。進行性疾患の患者さんは重篤な状態にあり、急速に進行する危険性もあるため、速やかな製造は特に重要です。

カイトは、その商業化済みのCAR-T療法の全プロセスを通じ、搬送中の追跡や出荷、製造の進捗状況などの情報提供や支援業務を行う統合技術プラットフォームKite Konnect®を構築しており、医療従事者よりTecartusの処方を受けた患者さんはこのプラットフォームのもとで治療を受けます。Kite Konnectは、YescartaとTecartusの治療に適した患者さんをサポートし、医療チームに情報を提供します。医療提供者や患者さん向けのKite Konnectの問い合わせ窓口には、[www.KiteKonnect.com](http://www.KiteKonnect.com)または1-844-454-KITE (1-844-454-5483)からご連絡いただけます。

KTE-X19は現在、欧州にて審査中で、再発・難治性MCLの治療薬として欧州医薬品庁よりPRIME（Priority Medicines、優先審査対象）指定を受けています。

### **Tecartusの臨床試験結果**

Tecartusの承認は、現在実施中の単群非盲検ZUMA-2ピボタル臨床試験のデータに基づきます。ZUMA-2試験には、アントラサイクリン系薬またはベンダムスチンを用いる化学療法、抗CD20抗体療法、およびブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬（イブルチニブまたはacalabrutinib）による治療経験のある再発性または難治性の成人MCL患者74名が参加しました。主要評価項目は、独立画像判定委員会（Independent Radiologic Review Committee, IRRC）がLugano分類（2014）にてCRまたは部分奏功（PR）と判定した患者の割合として算出する客観的奏成功率（ORR）としました。

試験では、有効性解析対象60例のうち87%でTecartusの単回輸注の効果がみられ、患者の62%がCRを達成しました。全ての患者において、客観的奏功がみられた後も6カ月間以上の追跡を行いました。奏効期間は、中央値に達していません。

ZUMA-2試験では、安全性解析対象例82例のうち18%にグレード3以上のCRSがみられ、37%に神経系事象がみられました。特に高頻度（10%以上）でみられたグレード3以上の副作用は、貧血、好中球減少症、血小板減少症、低血圧、低リン酸血症、脳症、白血球減少症、低酸素症、発熱、低ナトリウム血症、高血圧、詳細不明な感染体による感染症、肺炎、低カルシウム血症およびリンパ球減少症でした。FDAは、Tecartusをリスク評価・リスク緩和戦略（REMS）の遵守を条件に承認しました。TecartusのREMSはYescartaのREMSと統合し、「Yescarta（axicabtagene ciloleucel）とTecartus（brexucabtagene autoleucel）のREMSプログラム」（[www.YescartaTecartusREMS.com](http://www.YescartaTecartusREMS.com)）としています。

### Tecartusについて

Tecartusは、自家抗CD19 CAR-T細胞療法薬です。TecartusはXLP™製造法を用い、循環血中にリンパ芽球が存在することが多いB細胞性血液がんの治療に必要なステップであるT細胞濃縮などを行います。TecartusはMCL以外の治療薬としても開発中で、急性リンパ芽球性白血病（ALL）と慢性リンパ性白血病（CLL）については現在、第I/II相試験を実施しています。ALLとCLLにおけるTecartusの使用は現在開発中で、これら疾患における本治療法の安全性と有効性は確立されていません。

### Tecartusの適応症

Tecartusは、CD19を標的とする遺伝子改変自家T細胞免疫療法で、再発性または難治性のマンツル細胞リンパ腫（MCL）の成人患者を適応とします。

本適応症は、全奏功率と効果の持続性にに基づき、優先審査の指定を受け承認されました。本適応症の承認の継続には、検証的試験において臨床的有用性が検証・説明されることが条件となる可能性があります。

### 重要な安全性情報

米国添付文書の黒枠警告：サイトカイン放出症候群および神経毒性

- サイトカイン放出症候群（CRS）がTecartusの投与例で現れており、生命を脅かす重度のCRSが現れた例もあります。活動性の感染症や炎症性疾患がみられる患者には、Tecartusを投与しないでください。重症または生命が脅かされるCRSに対しては、トシリズマブまたはトシリズマブと副腎皮質ステロイド薬との併用による治療を行ってください。
- 神経毒性がTecartusの投与例で現れており、一部では生命が脅かされる毒性が表れています。また、CRSと同時またはCRSの改善後に神経毒性が現れた例もあります。Tecartusの投与後は、神経毒性について観察してください。必要に応じて、支持療法および/または副腎皮質ステロイド薬による治療を行ってください。
- Tecartusは、YescartaおよびTecartus REMSプログラムに示したリスク評価・

リスク緩和戦略の下で治療する場合のみ使用可能です。

**サイトカイン放出症候群（CRS）**：Tecartusの投与後にCRSで現れており、生命を脅かす重度のCRSが現れた例もあります。ZUMA-2試験では、Tecartus投与例の91%（75/82）でCRSが現れ、18%でグレード3以上のCRSが現れました。Tecartusの投与後に死亡した患者のうち、1例はCRSイベントにより死に至りました。CRS発現までの中間値は3日間（範囲：1～13日）で、CRSの持続期間の中央値は10日間（範囲：1～50日）でした。CRSが発現した患者にみられた主な症状・徴候（>10%）は、発熱（99%）、低血圧（60%）、低酸素症（37%）、悪寒（33%）、頻脈（37%）、頭痛（24%）、疲労（19%）、悪心（13%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12%）および下痢（11%）でした。CRSに伴い現れた重篤な事象は、低血圧、発熱、低酸素症、急性腎障害および頻脈でした。

Tecartusの輸注に先立ち、各患者につきトシリズマブを2回分以上投与できるよう準備してください。本剤の輸注後は、CRSの症状・徴候について毎日観察し、少なくとも7日間は認定を受けた医療施設において観察を行い、その後も観察を4週間継続してください。患者には、CRSの症状・徴候が現れた場合には直ちに医師に連絡するよう指導してください。CRSの初発症状がみられた場合には、必要に応じて、支持療法、トシリズマブ、またはトシリズマブと副腎皮質ステロイドによる治療を開始してください。

**神経毒性**：神経毒性がTecartusの投与後に現れており、一部では生命を脅かされる神経毒性が現れています。ZUMA-2試験では、患者の81%で神経系事象が現れ、そのうち37%にグレード3以上の神経系事象が現れました。神経系事象の発現までの中央値は、6日（範囲：1～32日）でした。

神経系事象は66例中52例（79%）で消失し、消失までの期間の中央値は21日（範囲：2～454日）でした。3例では死亡時に神経系事象が持続しており、1例では重度の脳症がみられました。その他の未回復の神経系事象は、グレード1またはグレード2でした。44例（66%）では、神経系事象の発現前にCRSがみられました。5例（6%）ではCRSはなく神経系事象が現れ、8例（10%）ではCRSの改善後に神経系事象が現れました。Tecartusの投与例全体の85%では、本剤の輸注後7日以内にCRSまたは神経系事象の初発を認めました。

発現率が高かった（>10%）神経学的事象は、脳症（51%）、頭痛（35%）、振戦（38%）、失語症（23%）および譫妄（16%）等でした。重篤な事象として、脳症、失語症、痙攣発作等が現れました。

本剤の輸注後は、神経毒性の症状・徴候について毎日観察し、少なくとも7日間は認定を受けた医療施設において観察を行い、その後も観察を4週間継続してください。

**REMSプログラム**：TecartusにはCRSと神経毒性の危険性があるため、YescartaおよびTecartus REMSプログラムに示したリスク評価・リスク緩和戦略の下で治療する場合のみ使用可能です。REMSでは、下記が求められています。

- Tecartusを調剤し投与する医療機関はREMSに登録し、REMSの要件を遵守すること。認定医療機関はトシリズマブを在庫し、CRSの治療が必要となる場合に備え、患者1人あたり最低2回分のトシリズマブをTecartusの輸注後2時間以内に投与できるよう確保しておくこと。
- 認定医療機関は、Tecartus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研修を必ず受けさせること。詳細な情報については、[www.YescartaTecartusREMS.com](http://www.YescartaTecartusREMS.com) または 1-844-454-KITE (5483)をご覧ください。

**過敏症反応：**本剤に含まれるジメチルスルホキシド（DSMO）または本剤に残留するゲンタマイシンにより、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が現れるおそれがあります。

**重症感染症：**Tecartusの輸注後に、重症または生命を脅かす感染症が報告されています。ZUMA-2試験では、患者の56%に感染症（全グレードを含む）現れました。グレード3以上の感染症（細菌感染、ウイルス感染、真菌感染を含む）は、患者の30%に現れました。臨床上問題のある活動性全身性感染症のみられる患者には、Tecartusを投与しないでください。本剤の輸注前後には感染症の症状・徴候について観察し、適切な治療を行ってください。各国・地域のガイドラインに従い、抗微生物薬の予防的投与を行ってください。

発熱性好中球減少症は、Tecartusの輸注後の患者の6%に認められており、CRSと併発する場合があります。発熱性好中球減少症が現れた場合には、感染症の有無を評価し、必要に応じて広域スペクトル抗菌薬、補液およびその他の支持療法を行ってください。

### ウイルス再活性化

B細胞を標的とする治療を受けた患者では、B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が現れる可能性があり、一部の例では劇症肝炎、肝不全や死亡に至る場合もあります。細胞療法剤の製造のための採血に先立ち、臨床ガイドラインに従ってHBV、HCV、HIVのスクリーニング検査を行ってください。

**長期にわたる血球減少症：**リンパ球除去化学療法やTecartusの輸注後、数週間にわたり血球減少症が持続するおそれがあります。ZUMA-2試験では、55%の患者にTecartusの輸注後30日時点でも持続するグレード3以上の血球減少症がみられ、このうち38%に血小板減少症、37%に好中球減少症、17%に貧血がみられました。本剤の輸注後は、血球数のモニタリングを行ってください。

**低 $\gamma$ グロブリン血症：**Tecartusの投与例では、低 $\gamma$ グロブリン血症とB細胞無形成が現れるおそれがあります。ZUMA-2試験では、患者の16%に低 $\gamma$ グロブリン血症が現れました。Tecartusの投与後は免疫グロブリン値のモニタリングを行い、感染症予防対策、抗生物質の予防的投与や、免疫グロブリン補充療法にて管理してください。Tecartusの投与中及び投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性については、検討されていません。リンパ球除去化学療法の開始前の6週間、Tecartusによる治療中、およびTecartus治療後に免疫系が回復するまでの期間中の生ウイルスワクチンの接

種は推奨されていません。

二次性悪性腫瘍が現れるおそれがあります。生涯にわたり、二次性悪性腫瘍の有無を観察してください。二次性悪性腫瘍がみられた場合は、カイト1-844-454-KITE(5483)に連絡し、検査用試料の採取に関する説明を得てください。

**自動車の運転や機械の操作に及ぼす影響：**Tecartusにより精神状態の変化や痙攣発作などの神経系事象が現れる可能性があるため、本剤の輸注後8週間は、意識や協調機能の変化や低下が現れる危険性があります。患者には、この期間中は、自動車の運転や危険な作業（大型機械や危険を伴う機械の操作等）を行わないよう指導してください。

**副作用：**主な副作用（発現率20%以上）は、発熱、CRS、低血圧、脳症、疲労、頻脈、不整脈、詳細不明な感染体による感染症、悪寒、低酸素症、咳嗽、振戦、筋骨格痛、頭痛、悪心、浮腫、運動機能障害、便秘、下痢、食欲減退、呼吸困難、発疹、不眠、胸水、失語症でした。重篤な副作用は、患者の66%に認められました。発現率が高かった重篤な副作用（>2%）は、脳症、発熱、詳細不明な感染体による感染症、CRS、低酸素症、失語症、腎機能不全、胸水、呼吸不全、細菌感染、呼吸困難、疲労、不整脈、頻脈、ウイルス感染でした。

詳細については、添付文書の全文と**黒枠警告**、およびメディケーションガイドをご覧ください。

### カイトについて

ギリアドの子会社であるカイトは、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](http://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、製品化するバイオ医薬品企業です。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か国以上で事業を行っています。ギリアド・サイエンシズに関する詳細は、[www.gilead.com](http://www.gilead.com)をご参照ください。

### 将来予想に関する記述

本プレスリリースは、1995年米国民証券訴訟改革法（Private Securities Litigation Reform Act of 1995）で定義される「将来予測に関する記述」に該当するものがふくまれており、再発・難治性MCLや他疾患の成人患者を対象としたTecartusの継続中または追加の臨床試験で本治療法の有用性が認められない可能性があることを含め、いくつかのリスクや不確定要素などの要因に左右される場合があります。また、欧州委員会がKTE-X19を再発・難治性MCLの治療法として承認する時期が遅れたり承認しない場合、また承認された場合もその使用に大きな制限が課される場合もあります。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。これらのリスクや不確定要素、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の四半期報告書（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すべて、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は将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###