

< 報道関係各位 >

2023年10月5日

ギリアド・サイエンシズ株式会社

当資料は、ギリアド・カンパニーであるKiteが、2023年9月18日（現地時間）に発表したプレスリリース（<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room>）を邦訳し、参考資料として提供するものです。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します。国内におけるイエスカルタの効能・効果および用法・用量等については、電子添文および厚生労働省発行の最適使用推進ガイドラインをご参照ください。なお本文中には、日本において未承認の薬剤や適応症に関する情報が含まれています。

**Kite の CAR T 細胞療法イエスカルタ®、
ALYCANTE 試験において、再発または難治性の大細胞型 B 細胞
リンパ腫を有する移植非適応患者さんに対する初期治療として、
高奏効率および長期寛解を示す**

－ イエスカルタは、3 カ月時点での代謝学的完全奏効（CMR）について、
ヒストリカル・コントロールによる標準治療群の予想値 12% に対し、71% を達成－
－ 本試験の結果は *Nature Medicine* で発表－

ギリアド・カンパニーである Kite（本社：米カリフォルニア州サンタモニカ、ナスダック：GILD）は 9 月 18 日、一次治療後に大量化学療法（HDCT）および自家造血幹細胞移植（ASCT）非適応と判断された、再発／難治性（R/R）大細胞型 B 細胞リンパ腫（LBCL）患者さんを対象に、キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞療法であるイエスカルタ®の使用に関して、フランスの共同研究グループ LYSA/LYSARC の計画・実施による第 II 相 ALYCANTE 試験の結果を発表しました。本試験の全結果は、[Nature Medicine](#) で発表されました。

ALYCANTE 試験は、HDCT および ASCT 非適応と判断された R/R LBCL 患者さん 62 名を対象に、二次治療としてのイエスカルタの有効性および安全性を初めて評価した、多施設共同、非盲検、第 II 相 LYSA 試験です。本試験は主要評価項目を達成し、3 カ月時点での CMR（complete metabolic response）は、標準治療群（ヒストリカル・コントロールに基づく）の 12% との予想に対し、71%（n=44、95%信頼区間 [CI]：58.1%-81.8%）でした。6 カ月時点では、59.7% の患者さん（n=37）が CMR を維持しました。CMR は、投与後の PET 試験で陰性所見が得られた場合と定義されています。

フランスのレンヌ大学病院（University Hospital of Rennes）の血液学部門長で、ALYCANTE 試験コーディネーターのロシュ・ウオ教授（Prof. Roch Houot）は次のように述べています。「アグレッシブな R/R LBCL を有する移植非適応患者さんは、予後が芳しくありません。ALYCANTE 試験は、移植非適応の R/R LBCL 患者さんに対する二次治療として、アキシカブタゲン シロルユーセルを評価する初の試験で、その結果は治療が難しいこの集団において、高い奏効率および長期寛解を示しました」

試験期間中の最良効果をカウントした客観的奏効（OR）率および完全奏効（CR）率は、それぞれ 91.9%（n=57）、82.3%（n=51）でした。追跡期間中央値 12 カ月間時点の無増悪生存期間（PFS）の中央値は 11.8 カ月で、評価対象患者さんの 48.8%（95%CI：34.0-62.0%）は、12 カ月の時点で生存かつ無増悪でした。全生存率（OS）の中央値は未達でした。12 カ月時点の OS は、78.3%（95%CI：64.7-87.1%）でした。イエスカルタは、HDCT/ASCT 非適応と考えられる本集団において、安全性は許容範囲でした。8.1%（n=5）および 14.5%（n=9）がそれぞれ、グレード 3-4 のサイトカイン放出症候群（CRS）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を発現しました。

臨床の場合において、高齢、フレイルおよび合併症などの要因により、約半数の R/R LBCL 患者さんが HDCT/ASCT 非適応と考えられています。ALYCANTE 試験には、65 歳以上（88.7%）、造血細胞移植特異的併存疾患指数（HCT-CI）が高く 3 以上（32.3%）および／または ASCT 既往歴あり（3.2%）といった理由により、HDCT/ASCT 非適応と判断された患者さんが含まれていました。

Kite の上級副社長で、臨床開発グローバルヘッドのフランク・ノイマン（Frank Neumann, MD, PhD）は次のように述べています。「ALYCANTE 試験のデータは、イエスカルタが自家造血幹細胞移植非適応と判断された患者さんにとって、治療が期待できる新たな療法の選択肢となる可能性を示しています。イエスカルタに関するデータは、さまざまな LBCL および濾胞性リンパ腫（FL）のサブタイプに苦しむ患者さんに希望をもたらす可能性をさらに支持しています」

ALYCANTE 試験について

ALYCANTE 試験は、一次治療後に HDCT および ASCT 非適応と判断された R/R LBCL 患者さんを対象に、アキシカブタゲン シロルユーセルの有効性および安全性を評価する、共同研究グループ LYSA/LYSARC の主導による第 II 相試験です（NCT04531046）。主要評価項目は、アキシカブタゲン シロルユーセル投与から 3 カ月時点の CMR でした。本試験はギリアド・カンパニーである Kite から資金提供を受け、同社製品のアキシカブタゲン シロルユーセルによる CAR T 細胞療法を用いて行われました。

共同研究グループ LYSA/LYSARC について

LYSA (The Lymphoma Study Association) は、リンパ腫に関するさまざまな分野の専門家が集結した、世界を代表する非営利の共同研究グループです。その実施部門である LYSA (The Lymphoma Academic Research Organization) は、多様な第 I~IV 相の臨床試験や登録研究を実施するための、病理学、生物学および画像検査の全ての統合機能およびプラットフォームを備えています。LYSA には 500 名を超えるメンバー、研究者および医療専門家がおり、フランス、ベルギーおよびポルトガルに約 90 カ所の臨床研究センターのネットワークを有しています。LYSA のミッションは、臨床研究の推進、患者さんの予防、ケアおよび治療の向上、ならびに全てのタイプのリンパ腫に関する知識の普及です。

イエスカルタについて

効能・効果、警告、禁忌・禁止および医薬品情報を含む [電子添付文書](#) (完全版) をご参照ください。

イエスカルタは、CD19 を標的とした遺伝子改変自家 T 細胞免疫療法で、米国においては次に挙げる患者さんの治療を適応としています。

- 一次治療の化学免疫療法に対して難治性を示した、または一次治療の化学免疫療法後 12 カ月以内に再発した LBCL 成人患者さん
- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 非特定型、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、FL 形質転換の DLBCL を含む、2 つ以上の全身療法後の R/R LBCL 成人患者さん

使用上の制限事項：イエスカルタは、原発性中枢神経系リンパ腫患者さんの治療を適応としません。

- 2 つ以上の全身療法後の R/R FL 成人患者さん。本適応症は、奏効率に基づき迅速承認されました。本適応症の承認を継続するには、検証的試験で臨床的ベネフィットを検証し、証明することが条件となります。

米国における重要な安全性情報

枠組み警告：サイトカイン放出症候群および神経毒性

- 重度または生命を脅かす反応を含むサイトカイン放出症候群 (CRS) が、イエスカルタ投与患者に発現しています。活動性感染症または炎症性疾患を有する患者にイエスカルタを投与しないでください。重度または生命を脅かす CRS は、トシリズマブまたはトシリズマブ・コルチステロイドの併用で、治療を行ってください。
- 重度または生命を脅かす反応を含む神経毒性が、CRS を同時に発現した場合または回復後を含め、イエスカルタ投与患者に発現しています。イエスカルタ投与後、神経毒

性についてモニタリングしてください。必要に応じて、支持療法および／またはコルチステロイド投与を行ってください。

- ・ イエスカルタは、リスク評価・リスク緩和戦略（REMS）である「イエスカルタ・テカルタスREMSプログラム」に基づく制限プログラムを通じてのみ、投与可能です。

サイトカイン放出症候群（CRS）について

重度または生命を脅かす反応を含む CRS が発現しています。CRS は非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の 90%（379/422）に発現し、うちグレード 3 以上は 9%でした。また、LBCL 患者の 93%（256/276）に発現し、うちグレード 3 以上は 9%でした。イエスカルタ投与後に死亡した LBCL 患者のうち 4 名が、死亡時に CRS 事象を持続していました。ZUMA-1 試験では、LBCL 患者の CRS 発現までの時間の中央値は投与後 2 日（範囲：1-12 日）、継続期間の中央値は 7 日間（範囲：2-58 日間）でした。ZUMA-7 試験では、LBCL 患者の CRS 発現までの時間の中央値は投与後 3 日（範囲：1-10 日）、継続期間の中央値は 7 日間（範囲：2-43 日間）でした。ZUMA-5 試験では、低悪性度 NHL（iNHL）患者の 84%（123/146）に CRS が発現し、うちグレード 3 以上は 8%でした。イエスカルタ投与後に死亡した iNHL 患者のうち 1 名が、死亡時に CRS 事象を持続していました。iNHL 患者について、CRS 発現までの時間の中央値は 4 日（範囲：1-20 日）、継続期間の中央値は 6 日間（範囲：1-27 日間）でした。

患者全体に主に見られた CRS の症状（10%以上）は、発熱（85%）、低血圧（40%）、頻脈（32%）、悪寒（22%）、低酸素症（20%）、頭痛（15%）、倦怠感（12%）でした。CRS に関連する可能性がある重篤な事象には、不整脈（心房細動、心室頻拍を含む）、腎不全、心不全、呼吸不全、心停止、毛細血管漏出症候群、多臓器不全、血球貪食性リンパ組織症／マクロファージ活性化症候群などがあります。

トシリズマブおよび／またはコルチステロイドによる CRS の発現や重症度に対する影響について、ZUMA-1 試験において、LBCL 患者を対象とした 2 つの後続コホートで評価しました。グレード 1 の継続事象に対してトシリズマブおよび／またはコルチステロイドの投与を受けた患者の 93%（38/41）が CRS を発現し、うちグレード 3 は 2%（1/41）でした。グレード 4 または 5 の事象を発現した患者はいませんでした。CRS 発現までの時間の中央値は 2 日（範囲：1-8 日）、CRS 継続期間の中央値は 7 日間（範囲：2-16 日間）でした。39 名の患者のコホートに対し、イエスカルタ投与日から 3 日間、コルチステロイドによる予防的治療が行われました。うち 31 名（79%）の患者が CRS を発現しましたが、トシリズマブおよび／またはコルチステロイドの投与により症状がコントロールされ、グレード 3 以上の CRS を発現した患者は一人もいませんでした。CRS 発現までの時間の中央値は 5 日（範囲：1-15 日）、CRS 継続期間の中央値は 4 日間（範囲：1-10 日間）でした。機序の説明については不明ですが、各患者の既存の併存疾患、ならびにグレード 4 および神経毒性

が長引くリスクの可能性を考慮した上で、コルチステロイドによる予防的治療のリスクとベネフィットを検討してください。

イエスカルタ投与前にトシリズマブの投与が2回可能であることを確認してください。少なくとも1日1回7日間は認定医療機関で、その後も4週間、CRSの徴候および症状について、患者をモニタリングしてください。CRSの徴候または症状が見られた場合、直ちに医師の診察を受けるよう、患者に助言してください。CRSの最初の徴候が見られた時点で、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・コルチステロイドの併用による治療を開始してください。

神経毒性について

重度または生命を脅かす反応を含む神経毒性（ICANSを含む）が発現しています。神経毒性はイエスカルタの投与を受けた全NHL患者の78%（330/422）に発現し、うちグレード3以上は25%でした。ZUMA-1試験では、LBCL患者の87%（94/108）が神経毒性を発現し、うちグレード3以上は31%、ZUMA-7試験では、患者の74%（124/168）が発現し、うちグレード3以上は25%でした。ZUMA-1試験では、LBCL患者の発現までの時間の中央値は4日（範囲：1-43日）、継続期間の中央値は17日間でした。ZUMA-7試験では、LBCL患者の神経毒性発現までの時間の中央値は5日（範囲：1-133日）、継続期間の中央値は15日間でした。神経毒性はiNHL患者の77%（112/146）に発現し、うちグレード3以上は21%でした。発現までの時間の中央値は6日（範囲：1-79日）、継続期間の中央値は16日間でした。LBCL患者における全神経毒性の98%、およびiNHL患者における全神経毒性の99%は、イエスカルタ投与後8週間以内に発現しています。LBCL患者の罹患者の87%およびiNHL患者の罹患者の74%が、イエスカルタ投与後7日以内に神経毒性を発現しています。

患者全体に見られた神経毒性の症状（10%以上）は、脳症（50%）、頭痛（43%）、振戦（29%）、めまい（21%）、失語症（17%）、せん妄（15%）、不眠症（10%）でした。最長173日間の遷延性脳症が認められました。失語症、白質脳症、構音障害、嗜眠、けいれん発作を含む重篤な事象が発現しています。脳浮腫および脳症（遅発性脳症を含む）の生命に関わるまたは重度の症例が発現しています。

トシリズマブおよび/またはコルチステロイドによる神経毒性の発現や重症度に対する影響について、ZUMA-1試験において、LBCL患者を対象とした2つの後続コホートで評価しました。グレード1の毒性発現時にコルチステロイド投与を受けた患者の78%（32/41）が神経毒性を発現し、うちグレード3は20%（8/41）でした。グレード4または5の事象を発現した患者はいませんでした。神経毒性発現までの時間の中央値は6日（範囲：1-93日）、継続期間の中央値は8日間（範囲：1-144日間）でした。39名の患者のコホート

に対し、イエスカルタ投与日から3日間、コルチステロイドによる予防的治療が行われました。うち85% (33/39) の患者が神経毒性を発現し、グレード3は8% (3/39)、グレード4は5% (2/39) でした。神経毒性発現までの時間の中央値は6日 (範囲: 1-274日)、継続期間の中央値は12日間 (範囲: 1-107日間) でした。CRS および神経毒性のコントロールを目的としたコルチステロイドの予防的投与により、神経毒性のグレードの上昇、または神経毒性の遷延化、CRS の発現の遅延および継続期間の短縮が起こる場合があります。

少なくとも1日1回7日間は認定医療機関で、その後も4週間、神経毒性の徴候や症状について、患者をモニタリングし、速やかに治療を行ってください。

REMS について

CRS および神経毒性のリスクのため、イエスカルタは「イエスカルタ・テカルタス REMS プログラム」と呼ばれる制限プログラムを通じてのみ、投与可能です。同プログラムでは、イエスカルタを調剤・投与する医療機関の登録、REMS 要件の遵守、また CRS の治療に必要な場合、各患者に対し、トシリズマブをイエスカルタ投与後2時間以内にその場で直ちに投与できるよう2回投与分以上確保しておくことが義務付けられています。認定医療機関は、イエスカルタを処方、調剤または投与する医療提供者に対し、必ず CRS および神経毒性のコントロールについてトレーニングを行ってください。さらなる詳細については、www.YescartaTecartusREMS.com をご参照いただくか、1-844-454-KITE (5483) にご連絡ください。

過敏症反応

重度の過敏症反応またはアナフィラキシーを含むアレルギー反応が、イエスカルタ投与により発現することがあります。

重症感染症

重度または生命を脅かす感染症が発現しています。感染症 (全グレード) が NHL 患者の45%に発現しています。グレード3以上の感染症が患者の17%に発現し、内訳はグレード3以上の特定不能の病原菌による感染症 (12%)、細菌感染症 (5%)、ウイルス感染症 (3%)、真菌感染症 (1%) でした。イエスカルタは、臨床的に重篤な活動性全身性感染症患者には投与しないでください。投与前後に感染症の徴候や症状について、患者をモニタリングし、適切に治療を行ってください。各国のガイドラインに従って、予防的抗菌薬を投与してください。

発熱性好中球減少症が全 NHL 患者の 36%に認められ、CRS を同時に発現する場合があります。発熱性好中球減少症の場合、感染症について評価し、医学的に必要な場合、広域抗生物質、輸液、およびその他支持療法によりコントロールしてください。

イエスカルタの投与を受けた患者を含む免疫抑制患者において、播種性真菌感染症（例：カンジダ敗血症、アスペルギルス感染症）、ウイルスの再活性化（例：ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）脳炎、JC ウイルス進行性多巣性白質脳症（PML））をはじめとする、生命を脅かすまたは重度の日和見感染症が報告されています。神経系の事象を有する免疫抑制患者においては HHV-6 脳炎および PML の可能性を検討し、適切な診断評価を実施してください。劇症肝炎、肝不全または死に至る可能性もある B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が、イエスカルタを含む B 細胞を標的とした薬剤で治療を受けた患者に発現する可能性があります。製造に向けた細胞採取前に、臨床ガイドラインに従って、HBV、HCV および HIV についてスクリーニングを実施してください。

遷延性血球減少症

患者がリンパ球除去化学療法およびイエスカルタ投与後数週間にわたり、血球減少症を発現することがあります。イエスカルタ投与後 30 日目までに消散しなかったグレード 3 以上の血球減少症が全 NHL 患者の 39%に発現し、内訳は好中球減少症（33%）、血小板減少症（13%）、貧血（8%）でした。投与後は血球数をモニタリングしてください。

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が発現することがあります。全 NHL 患者の 14%において、低ガンマグロブリン血症が副作用として報告されています。治療後の免疫グロブリン値をモニタリングし、感染予防薬、予防的抗菌薬、免疫グロブリン補充療法を使用しコントロールしてください。イエスカルタ投与中または投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性は、まだ検証されていません。生ウイルスワクチン接種は、リンパ球除去化学療法開始の少なくとも 6 週間前、イエスカルタによる治療中、および治療後に免疫が回復するまでは推奨しません。

二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍が発現することがあります。生涯にわたり、二次性悪性腫瘍についてモニタリングしてください。発現した場合、Kite（1-844-454-KITE (5483)）に連絡し、検査用に採取する患者サンプルについて、指示を受けてください。

運転および機械使用能力に対する影響

精神状態の変化やけいれん発作などの神経系の事象が起こる可能性があるため、イエスカルタ投与後 8 週間は、患者には意識や運動能力の変容・低下のリスクがあります。この初

期の期間中、車の運転や、重機または危険を伴う機械の運転など危険を伴う仕事や活動への従事を控えるよう、助言してください。

副作用

ZUMA-7 試験において、LBCL 患者に臨床検査以外で最も多く見られた副作用（発現率 20%以上）は、発熱、CRS、倦怠感、低血圧、脳症、頻脈、下痢、頭痛、筋骨格痛、吐き気、発熱性好中球減少症、悪寒、咳、特定不能の病原菌による感染症、めまい、振戦、食欲減退、浮腫、低酸素症、腹痛、失語症、便秘、嘔吐でした。

ZUMA-1において、LBCL 患者に最も多く見られた副作用（発現率 20%以上）は、CRS、発熱、低血圧、脳症、頻脈、倦怠感、頭痛、食欲減退、悪寒、下痢、発熱性好中球減少症、特定不能の病原菌による感染症、吐き気、低酸素症、振戦、咳、嘔吐、めまい、便秘、不整脈でした。

ZUMA-5 試験において、iNHL 患者に最も多く見られた副作用（発現率 20%以上）は、発熱、CRS、低血圧、脳症、倦怠感、頭痛、特定不能の病原菌による感染症、頻脈、発熱性好中球減少症、筋骨格痛、吐き気、振戦、悪寒、下痢、便秘、食欲減退、咳、嘔吐、低酸素症、不整脈、めまいでした。

Kite について

ギリアド・カンパニーである Kite は、カリフォルニア州サンタモニカを本拠とするバイオファーマ企業です。当社は、がんの治療や治癒の可能性を追求する細胞療法に注力し、グローバルリーダーとして、最も多くの患者さんに CAR-T 細胞療法を提供してきました。Kite は、プロセスデベロップメントから、ベクター製造、臨床試験向けおよび商用向け製造にまたがる、企業が自社で保有するものとしては世界最大の細胞治療の製造ネットワークを有しています。

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、すべての人々にとって、より健康な世界の実現を目指し、30年以上にわたり医療の革新を追求し、飛躍的な進歩を遂げてきたバイオ医薬品企業です。当社は HIV、ウイルス性肝炎、COVID-19、がんなどの生命を脅かす疾患の予防と治療のため、革新的な医薬品の開発に取り組んでいます。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 カ国以上で事業を行っています。ギリアド・サイエンシズは、2017 年に Kite を買収しました。

将来予測に関する記述

本プレスリリースは、1995年「米国証券訴訟改革法」(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、いくつかのリスクや不確定要素などの要因を含む場合があります。これらのリスク等には、ギリアドおよび Kite が現在見込まれるタイムライン内に臨床試験を開始、進行、完了する能力、またはそれらが全く完了できない可能性、イエスカルタに関するものを含む進行中または追加の臨床試験から得られた結果が好ましくない可能性、ギリアドおよび Kite が現在評価中の適応症について、イエスカルタの開発中止を戦略的に決定し、結果としてイエスカルタがそれらの適応症について、全く商業化されない可能性、および上記のいずれかの根拠となる仮定も含まれます。これらのリスクやその他の不確定要素等については、米国証券取引委員会に提出している、2023年6月30日を期末とするギリアド四半期報告書(フォーム10-Q)で詳細に説明しています。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「将来予測に関する記述」で言及されたものと大きく異なる可能性があります。歴史的事実以外の全ての記述は、「将来予測に関する記述」とみなされます。このような「将来予測に関する記述」は将来の業績を保証するものではなく、リスクや不確実性を伴いますので、この記述に過度に依拠しないようご注意ください。「将来予測に関する記述」は全て、ギリアドおよび Kite が現在入手できる情報に基づいており、ギリアドおよび Kite は「将来予測に関する記述」を更新する義務を負うことなく、更新する意向もありません。