

<報道関係各位>

2024年1月17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12月11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・用量等に関しては、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、再生医療等製品や適応症に関する情報が含まれています。

Kite、CAR T 細胞療法イエスカルタ[®]について 高リスクの大細胞型 B 細胞リンパ腫患者さんに対する 高い持続的奏効を示す長期データを ASH 2023 で発表

—一次治療としての CAR T 細胞療法を評価する、初のプロスペクティブ
第 II 相試験における 3 年間のフォローアップ解析を実施—

- フォローアップの中央値である 40.9 カ月の時点で、イエスカルタ[®]の投与を受けた患者さんの完全奏効率は 86%、3 年時点での推定全生存率は 81% —
- 高リスクの大細胞型 B 細胞リンパ腫（LBCL）患者さんの予後は従来の治療では一般的に芳しくなく、全生存期間の中央値は 12 カ月を下回る —

ギリアド・カンパニーの Kite（本社：米カリフォルニア州サンタモニカ、NASDAQ：GILD）は 12 月 11 日、高リスクの LBCL 患者さんに対する一次治療として 2 サイクルの化学免疫療法後のイエスカルタ[®]（アキシカブタゲン シロルユーセル）を検討する第 II 相試験である、ZUMA-12 試験の 3 年間のフォローアップ解析結果を発表しました。本解析では、MYC および BCL2、ならびに／または BCL6 転座（ダブルーまたはトリプルヒット組織型としても知られる）を有する患者さんを含めて、臨床的ベネフィットの持続性（完全奏効率（CRR）および客観的奏効率（ORR）がともに高い）が示されました。同解析は、第 65 回米国血液学会（ASH）年次総会および展示において、口頭発表が行われました（抄録番号#894）。

治験責任医師である、Moffitt Cancer Center のフリオ・C・チャベス（Julio C. Chavez, MD）は次のように述べています。「高リスクの LBCL 患者さんの予後は、現在選択可能な治療法では芳しくありません。標準治療での生存期間の中央値が 1 年を下回るという点でダブルーまたはトリプルヒット組織型を有する患者さんには特にこのことが当てはまり



ます。フォローアップの中央値である 40 カ月時点での素晴らしい結果は、一次治療としての CAR T 細胞療法を評価する初のプロスペクティブ第Ⅱ相試験である ZUMA-12 試験の一次解析に基づくものであり、高いメディカルニーズを有するこの患者集団に対する、アキシカブタゲン シロルユーセル (axi-cel) の安全かつ効果的な使用の可能性を強化するものです」

ZUMA-12 試験では、評価可能な患者さんは 37 名でした。フォローアップ期間の中央値は 40.9 カ月（範囲：29.5-50.2）で、CRR は 86%（95%信頼区間 [CI]：71-95）、および ORR は 92% でした（95%CI：78-98）。ダブルーまたはトリプルーヒット組織型を有する患者さん（n=10）の CRR は 90% でした。データカットオフの時点で、73% の評価可能な患者さんにおいて、奏効が継続していました。主な副次評価項目である、奏効持続期間 (DOR)、無イベント生存率 (EFS)、無増悪生存期間 (PFS)、および全生存期間 (OS) の中央値は未達でした。36 カ月時点での DOR、EFS、PFS および OS の推定値は、それぞれ 82%、73%、75% および 81% でした。

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。「最も一般的な非ホジキンリンパ腫 (NHL) のひとつであるにも関わらず、LBCL 治療の道のりは、がん専門医、患者さん、および周りの大切な人々にとって、非常に複雑です。当社の ZUMA-7 試験では、標準治療を受けている初期の再発／難治性 (R/R) LBCL 患者さんにイエスカルタを投与したところ、大きく OS が改善し、今回 ZUMA-12 試験の解析で、リスクが高いと考えられている患者さんにおいても、一次治療としてイエスカルタの使用を支持する可能性のある結果が出ていることを心強く思っています。今後も一次治療としてのイエスカルタの研究を継続していければと思います」

治療を受けた患者さん全員に有害事象 (AE、グレードは問わない) が発現し、グレード 3 以上の AE が 88% の患者さんに発現しました。一次解析と同様、最も多く発現した AE は、発熱 (100%)、頭痛 (70%)、好中球数減少 (55%) でした。前回のデータカットオフ以降、新たにサイトカイン放出症候群 (CRS) または神経系の事象 (グレードは問わない) の発現はなく、報告された CRS および神経系の事象は全て、データカットオフの時点で回復しました。遷延性血球減少症 (グレードは問わない、投与後 30 日以降に発現) が発現した患者さんは 9 名 (うち好中球数減少は 7 名) で、データカットオフの時点で改善しました。

治療を受けた患者さんにおいて、生体内でのイエスカルタの増殖および持続性プロファイルは、過去の結果と一貫性を示しています。

ZUMA-12 試験について

ZUMA-12 試験は、高リスクの LBCL を有する 42 名の成人患者さん（18 歳以上）を登録した国際共同、多施設、非盲検、単群第Ⅱ相試験です。次の基準を満たした高リスクの LBCL 患者さんが本試験の対象となります：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) により治験医師が判断したダブルーまたはトリプルーヒットリンパ腫、または国際予後指数 (IPI) のスコア 3 以上の LBCL を有する、および抗 CD20 モノクローナル抗体およびアントラサイクリン系薬剤を含むレジメンを 2 サイクル実施後に Lugano 分類で Interim PET 陽性。患者さんは、白血球アフェレーシス（前の全身療法後 2 週間以上）、および治験医師の判断による任意の化学療法以外のブリッジング療法を受けた後、前処置として化学療法を実施しました。

本試験の主要評価項目は、Lugano 分類に基づく CRR です。主な副次評価項目には ORR、DOR、EFS、PFS、OS、AE の頻度、ならびに血中および血清中の CAR T 細胞およびサイトカイン濃度が含まれます。

大細胞型 B 細胞リンパ腫 (LBCL) について

全世界的に、LBCL は NHL の最も一般的な型です。米国においては、18,000 人以上が毎年 LBCL と診断されています。LBCL 患者さんの約 30-40%が、がんの再発、または一次治療に対する難治性（治療の効果が見られない）のため、二次治療を必要とします。

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[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、トリズマブまたはトリズマブ・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 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、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 回可能であるか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徵候や症状について、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 ウィ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、筋骨格通、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。

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、プログラムの開発中止を戦略的に決定し、結果としてこれらのプログラムがそれらの適応症について、全く商業化されない可能性、医師がイエスカルタを処方するメリットを認識しないリスク、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9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下さい。「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はなく、更新する意向もありません。