

< 報道関係各位 >

2024年6月12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、2024年5月30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。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。

ギリアド、第 III 相 TROPiCS-04 試験についてアップデートを提供

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」）は5月30日、局所進行または転移性尿路上皮がん（UC）に関する検証的 III 相 TROPiCS-04 試験のトップライン結果を発表しました。TROPiCS-04 試験は、プラチナ製剤を含む化学療法と抗 PD-(L)1 抗体薬による治療歴のある転移性 UC 患者さんを対象に、sacituzumab govitecan-hziy（SG）を単剤化学療法（医師が選択した化学療法：TPC）と比較し、評価する試験です。

本試験では、主要評価項目の Intent-to-treat (ITT) 集団における全生存期間（OS）は未達でした。OS に関しては、SG 群において数値的改善傾向が認められ、事前に規定された特定のサブグループ、ならびに副次評価項目の無増悪生存期間（PFS）および全奏効率（ORR）にも改善傾向が認められました。事前に規定されたサブグループの解析については、正式な統計学的検定のための有意水準は設定されていませんでした。これらのデータは、今後開催される医学学会で発表される予定です。

試験集団全体において、SG 群では TPC 群と比較して有害事象による死亡例数が多く認められましたが、これは主に治療初期に観察され、感染症を含む好中球減少性合併症に関連していました。ギリアドはさらにこれらのデータを研究していくとともに、好中球減少性関連の合併症予防に対する顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）使用の重要性について、治療を行う医師に繰り返し伝えていきます。SG には、重度または生命を脅かす好中球減少症に関する枠組み警告（Boxed Warning）があります。重要な安全性情報については、後述をご参照ください。

既に承認されている乳がんの適応やその他の開発中の使用について、SGの既知の安全性プロファイルに変更はありません。これまで、SGの安全性プロファイルはおおむね良好な忍容性を示しており、SGの承認済みの適応症や臨床試験における40,000人を超える患者さんでの使用と矛盾するところはありません。

ギリアドは引き続きデータを解析し、この結果および次のステップについてFDAと協議する予定です。米国において、SGはプラチナ製剤を含む化学療法および抗PD-(L)1抗体薬による治療歴のある、局所進行または転移性UC患者さんに対する適応で迅速承認を取得しています。本適応は、腫瘍奏効率（TRR）および奏効持続期間（DOR）に基づいて迅速承認されています。本適応での承認を継続するには、TROPICS-04試験を含む、検証的試験で臨床ベネフィットを検証し、証明することが条件となります。

転移性UCは、侵襲性の高い疾患で、併存疾患があり、加齢のプロセスに伴うその他の変化がある高齢患者さんに多くみられます。近年の進歩にも関わらず、生存率は依然として低く、診断後5年を超えて生存する患者さんはわずか8%です。これらの結果は、プラチナ製剤を含む化学療法およびチェックポイント阻害剤による治療歴のある転移性UC患者さんの治療が難しいことを一部反映しています。長期アウトカム改善のための新たな治療選択肢が緊急に必要とされています。

ギリアドは、この重要な試験に貢献してくださった患者さん、ご家族、治験医師、支援者の方々にお礼申し上げます。膀胱がんコミュニティのアンメットニーズを解消するため、治療の向上に引き続き取り組んでまいります。

SGは初めて承認を受けた Trop-2 を標的としたADC（抗体薬物複合体）で、2つの異なるタイプの転移性乳がんに対して生存期間の有意な延長を示しました。現在、20以上の臨床試験が行われています。

米国で承認されている適応症およびその他の重要な安全性情報については、後述をご参照ください。

転移性尿路上皮がん（UC）について

膀胱がんは世界で最も一般的ながんの一つです。この疾患と共に生きる人々は160万人以上で、UCはその90%を占めています。転移性膀胱がんは、侵襲性の高い疾患で、生存率は依然として低く、診断後5年を超えて生存する患者さんはわずか8%です。近年の進歩にも関わらず、転移性膀胱がん患者さんのうち、二次治療に進める患者さんは20%未満です。利用可能な治療法で進行が認められた転移性UC患者さんの長期的なアウトカムを改善する新たな治療選択肢が緊急に必要とされています。

TROPiCS-04試験について

TROPiCS-04 試験は、プラチナ製剤を含む化学療法とチェックポイント阻害剤による治療歴のある、局所進行または転移性 UC 患者さんを対象に、SG と TPC を比較し評価する、非盲検、国際多施設共同、無作為化、第 III 相試験です。本試験には 711 名の患者さんが登録され、SG 群または TPC 群として標準治療 (SOC) の 3 つの化学療法 (ドセタキセル、パクリタキセル、vinflunine) のいずれかを投与する群に、無作為に 1:1 の比率で割り付けられました。主要評価項目は OS でした。副次評価項目は、固形がんの治療効果判定規準 (RECIST 1.1) および盲検下独立中央判定 (BICR) に基づいて治験医師が評価した、PFS、客観的奏効率 (OSS)、臨床的有用率 (CBR) および客観的腫瘍奏効の持続期間 (DoR) でした。本試験の詳細については、clinicaltrials.gov ([NCT04527991](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04527991)) をご参照ください。

sacituzumab govitecan-hziylについて

sacituzumab govitecan-hziylは、ファースト・イン・クラスのTrop-2を標的とした抗体薬物複合体です。Trop-2は、乳がん、膀胱がんおよび肺がんの90%以上を含む複数のがん種で高発現する細胞表面抗原です。sacituzumab govitecan-hziylは、トポイソメラーゼ阻害剤であるSN-38のペイロードを独自の加水分解性リンカーで抗体に結合できるよう意図的に設計されています。この独自の組み合わせにより、Trop-2発現細胞と微小環境の両方にバイスタンダー効果を介して強力な活性をもたらします。

sacituzumab govitecan-hziylは、2つ以上の全身療法歴があり、そのうち少なくとも1つは転移性疾患に対する治療歴を有する切除不能な局所進行または転移性トリプルネガティブ乳がん (TNBC) 成人患者さんの治療薬として、約50カ国で承認されており、世界各国で規制当局による複数の審査が行われています。

sacituzumab govitecan-hziylは、治療歴のある転移性HR+/HER2-乳がん患者さんの治療薬としても、オーストラリア、ブラジル、カナダ、欧州連合 (EU)、イスラエル、アラブ首長国連邦および米国など、世界の多くの国々で承認されています。また米国では、二次治療以降の転移性尿路上皮がん (UC) の治療薬としても迅速承認されています。米国での適応の詳細については以下をご参照ください。

また、他のTNBC、HR+/HER2-乳がん、および転移性UCのほか、転移性NSCLC、頭頸部がん、婦人科がんおよび消化管がんを含むTrop-2を高発現しているさまざまながん種に対する治験薬としての検証が進められています。

米国におけるsacituzumab govitecan-hziylの適応について

米国では、以下の成人患者さんに対する治療が適応とされています。

- 2つ以上の全身療法歴があり、そのうち1つ以上は転移性疾患に対する治療歴を有する、切除不能な局所進行または転移性TNBC (mTNBC) 成人患者さん
- 内分泌療法をベースとする治療および転移性乳がんに対して2つ以上の全身療法を受けた、切除不能な局所進行または転移性ホルモン受容体 (HR) 陽性ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) 陰性 (IHCスコア0、IHCスコア1+、またはIHCスコア2+/ISH検査陰性) の乳がん成人患者さん
- プラチナ製剤を含む化学療法およびPD-1阻害剤、またはPD-L1阻害剤の投与歴がある局所進行または転移性UC成人患者さん。本適応症は、奏効率および奏効期間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、検証的試験で臨床ベネフィットを検証し、説明することが条件となります。

米国におけるsacituzumab govitecan-hziyに関する重要な安全性情報

粹組み警告：好中球減少症および下痢

- 重度または生命を脅かす好中球減少症が生じる可能性があります。好中球絶対数が1500/mm³以下の場合や発熱性好中球減少性の場合、sacituzumab govitecan-hziyの投与を延期してください。治療中は定期的に血球数を測定してください。二次予防のためにG-CSFを検討してください。発熱性好中球減少症の患者には、遅滞なく感染症治療を開始してください。
- 重度の下痢が生じる可能性があります。下痢が生じた場合には、患者の様子を観察し、必要に応じて水分と電解液を投与してください。下痢の発現時には、感染性の原因を評価し、陰性の場合には速やかにロペラミドの投与を開始してください。重度の下痢が発生した場合は、グレード1以下になるまで sacituzumab govitecan-hziy の投与を中断し、その後は投与量を減らしてください。

禁忌

- sacituzumab govitecan-hziyに対する重度の過敏症反応

警告および使用上の注意

好中球減少症：重度、生命を脅かす、または致命的な好中球減少症が発生する可能性があります。投与量の変更が必要になる場合があります。sacituzumab govitecan-hziyで治療を受けた患者の64%に好中球減少症、49%の患者にグレード3~4の好中球減少症、6%の患者に発熱性好中球減少症、1.4%の患者に好中球減少性腸炎が認められました。いずれかのサイクルの第1日目に好中球絶対数が1500/mm³以下の場合、またはいずれかのサイクルの第8日目に好中球数が1000/mm³以下の場合、sacituzumab govitecan-hziyの投与を延期してください。発熱性好中球減少が発生した場合は、sacituzumab govitecan-hziyの投与を延期してください。臨床的に必要な場合または米国の添付文書 (USPI) の表1が示す場合、G-CSFを投与してください。

下痢：sacituzumab govitecan-hziyを投与された全患者の64%に下痢の症状がみられました。11%の患者において、グレード3～4の下痢が認められました。1名の患者に下痢の後の腸管穿孔がみられました。脱水およびその後の急性腎障害に至る下痢は、全患者の0.7%で認められました。グレード3～4の下痢が認められた場合、sacituzumab govitecan-hziyの投与を中断し、グレード1以下に回復した時点で投与を再開してください。発現時には感染性の原因を評価し、陰性の場合は速やかに初回に4mg、その後は下痢のたびに2mg、最大で1日16mgまでロペラミドを投与してください。下痢が治まってから12時間後にロペラミドを中止してください。臨床的に必要であれば、追加の支持療法（例：水分と電解液の補給）を受けることができます。治療に対して過剰なコリン作動性反応を示す患者は、その後の治療のために適切な前投薬（例：アトロピン）を受けることができます。

過敏症および注入に伴う反応：sacituzumab govitecan-hziyで、生命を脅かすアナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応が発現しています。重篤な徴候・症状には、心停止、低血圧、喘鳴、血管性浮腫、腫脹、肺臓炎、皮膚反応などがあります。投与後24時間以内に、35%の患者において過敏症反応が発現しました。グレード3～4の過敏症は、患者の2%に発現しました。sacituzumab govitecan-hziy投与の永続的な中止に至った過敏症反応の発現率は0.2%でした。アナフィラキシー反応の発現率は0.2%でした。前投薬が推奨されません。このような反応を治療するための薬や緊急用の器具をすぐに使用できるようにしてください。投与中および投与終了後少なくとも30分間は、過敏症および注入に伴う反応について患者を注意深く観察してください。注入に伴うグレード4の反応がみられた場合は、sacituzumab govitecan-hziyの投与を永続的に中止してください。

悪心および嘔吐：sacituzumab govitecan-hziyの投与を受けた全患者の64%に悪心が発現し、このうち3%にグレード3～4の悪心がみられました。35%の患者に嘔吐が認められ、このうち2%の患者にグレード3～4の嘔吐がみられました。化学療法誘発性の悪心・嘔吐（CINV）の予防のために、2剤または3剤の併用療法（例：デキサメタゾンと5-HT₃受容体拮抗薬またはNK₁受容体拮抗薬のいずれか、および適応となる他の薬剤）で前投薬するようにしてください。グレード3の悪心またはグレード3～4の嘔吐に対してはsacituzumab govitecan-hziyの投与を中止し、グレード1以下に回復した時点で追加の支持療法を用いて再開してください。臨床的に必要な場合には、制吐剤およびその他の支持療法を追加することができます。全ての患者に対し、悪心と嘔吐の予防および治療に関する明確な指示とともに、自宅で服用する薬剤を処方してください。

UGT1A1活性の低下した患者における副作用リスクの上昇：ウリジンニリン酸-グルクロンシルトランスフェラーゼ1A1（UGT1A1）*28対立遺伝子がホモ接合体の患者において、好中球減少症、発熱性好中球減少症および貧血のリスク、sacituzumab govitecan-hziyによるその他の副作用のリスクも高くなる可能性があります。グレード3～4の好中球減少症の発現

率は、UGT1A1*28対立遺伝子がホモ接合体の患者で58%、UGT1A1*28対立遺伝子がヘテロ接合体の患者では49%、野生型対立遺伝子がホモ接合体の患者では43%でした。グレード3～4の貧血の発現率は、UGT1A1*28対立遺伝子がホモ接合体の患者では21%、UGT1A1*28対立遺伝子がヘテロ接合体の患者では10%、野生型対立遺伝子がホモ接合体の患者では9%でした。UGT1A1の活性の低下が認められた患者については、副作用を注意深く観察してください。UGT1A1の機能低下を示す可能性がある、急性の早期発症または異常に重度の副作用が認められた患者においては、観察された副作用の発現、持続時間および重症度の臨床的評価に基づいて、sacituzumab govitecan-hziyの投与を中断、または永続的に中止してください。

胚・胎児への毒性：その作用機序から、妊婦に投与すると催奇形性および／または胚・胎児致死を引き起こす可能性があります。sacituzumab govitecan-hziyには遺伝毒性成分であるSN-38が含まれており、急速に分裂する細胞を標的としています。妊婦や妊娠可能な女性には、胎児への潜在的なリスクについて説明してください。妊娠可能な女性には、sacituzumab govitecan-hziyの投与中および最終投与後6カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導してください。妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者には、sacituzumab govitecan-hziyの投与中および最終投与後3カ月間は有効な避妊法を使用するよう指導してください。

副作用

安全性解析対象集団において、臨床検査値異常を含め最も多くみられた副作用（発現率25%以上）は、白血球数減少（84%）、好中球数減少（75%）、ヘモグロビン減少（69%）、下痢（64%）、悪心（64%）、リンパ球数減少（63%）、倦怠感（51%）、脱毛（45%）、便秘（37%）、ブドウ糖増加（37%）、アルブミン減少（35%）、嘔吐（35%）、食欲減退（30%）、クレアチニン・クリアランス減少（28%）、アルカリホスファターゼ増加（28%）、マグネシウム減少（27%）、カリウム減少（26%）およびナトリウム減少（26%）でした。

ASCENT試験（局所進行または転移性TNBC）において、最も多くみられた副作用（発現率25%以上）は、倦怠感、下痢、悪心、脱毛、便秘、嘔吐、腹痛および食欲減退でした。1%を超える頻度で認められた重篤な副作用（SAR）は、好中球減少症（7%）、下痢（4%）、肺炎（3%）でした。27%の患者においてSARが報告され、5%の患者が副作用により治療を中止しました。ASCENT試験で最も多く認められたグレード3～4の臨床検査値異常（発現率25%以上）は、好中球数、白血球数、リンパ球数の減少でした。

TROPiCS-02試験（局所進行またはHR+/HER2-転移性乳がん）において、最も多くみられた副作用（発現率25%以上）は、下痢、倦怠感、悪心、脱毛および便秘でした。1%を超える頻度で認められた重篤な副作用（SAR）は、下痢（5%）、発熱性好中球減少症（4%）、好

中球減少症（3%）、腹痛、大腸炎、好中球減少性腸炎、肺炎および嘔吐（それぞれ2%）でした。28%の患者においてSARが報告され、6%の患者が副作用により治療を中止しました。TROPICS-02試験において、最も多く認められたグレード3～4の臨床検査値異常（発現率25%以上）は、好中球および白血球の減少でした。

TROPHY試験（局所進行または転移性UC）において、最も多くみられた副作用（発現率25%以上）は、下痢、倦怠感、悪心、感染症、脱毛、食欲減退、便秘、嘔吐、発疹、腹痛でした。最も高頻度（5%以上）で認められたSARは、感染症（18%）、好中球減少症（12%、うち発熱性好中球減少症は10%）、急性腎障害（6%）、尿路感染（6%）、敗血症または菌血症（5%）でした。SARは44%の患者で報告され、10%が副作用により治療を中止しました。TROPHY試験で最も多かったグレード3～4の臨床検査値異常（発現率25%以上）は、好中球数、白血球数、リンパ球数の減少でした。

薬物相互作用

UGT1A1阻害剤：UGT1A1阻害剤とsacituzumab govitecan-hziyを併用すると、SN-38の全身曝露量が増加する可能性があるため、副作用の発現率が高まる可能性があります。UGT1A1阻害剤とsacituzumab govitecan-hziyの併用は避けてください。

UGT1A1誘導剤：UGT1A1誘導剤を併用している患者において、SN-38への曝露量が減少する可能性があります。UGT1A1誘導剤とsacituzumab govitecan-hziyの併用は避けてください。

枠組み警告文を含む[添付文書（完全版）](#)を参照してください。

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、すべての人々にとって、より健康な世界の実現を目指し、35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、sacituzumab govitecan-hziy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、転移性および他の TNBC、HR+/HER2-転移性乳がん、転移性 UC、転移性 NSCLC、頭頸部がん、婦人科がんおよび消化管がんの治療薬としての sacituzumab govitecan-hziy に関して、進行中または将来の申請に関連するものを含め、規制当局への承認申請および関連する申請や承認のタイムラインに関連する不確実性、局所進行または転移性 UC の治療薬としての sacituzumab govitecan-hziy について、FDA が承認を見送る、または迅速承認を撤回するリスクを含め、ギリアドが規制当局から現在評価中のプログラムおよび／または適応症について承認を適時に得る能力、たとえ規制当局から承認を得たとしても、その使用に関して重大な制約が課される、および当該規制当局による撤回またはその他敵対的行動の対象となるリスク、ギリアドが、転移性 UC の治療薬としての sacituzumab govitecan-hziy を含む、現在評価中の適応症に関する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当該の適応症について、全く商業化されない、または商業化中止となる可能性、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リスク、不確定要素やその他の要因については、米国証券取引委員会に提出している、2024 年 3 月 31 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、ギリアドが現在入手できる情報に基づいており、ギリアドは「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。