

<報道関係各位>

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、2019年11月8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。

**THE LIVER MEETING® 2019 で
非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に対する
理解を深めるための機械学習の可能性を示すデータを発表**

- NASH に対する理解を向上させるというギリアドの幅広い取り組みに
寄与する肝組織像の評価のための AI ベースのツール
- NASH 患者のリスク層別化とモニタリングのための非侵襲的検査（NIT）の
有用性を裏付けるデータ
- 開発中の **firsocostat** を投与した NASH 患者において、フェノフィブラートが
血清トリグリセリドの上昇を軽減することを示す新たなデータ

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 11 月 8 日、同社の非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に関する研究開発プログラムから得られた新たなデータとして、肝組織像の評価に対する機械学習を用いたアプローチ、本疾患の重症度評価およびモニタリングを目的とした非侵襲的検査（NIT）、および本疾患に対する新たな治療法の試験結果を発表しました。これらのデータは、今週ボストンで開催されている The Liver Meeting® 2019 で発表が行われています。

「NASH 臨床開発プログラムと人工知能（AI）ベースのツールを組み合わせることにより、この複合疾患をさらに特徴付け、候補となる治療薬が疾患進行にどのような影響を与えるかについての理解を深める機会が得られることとなります。」と、ギリアドの肝疾患部門のシニアバイスプレジデントである、マニー・スブラマニアン（Mani Subramanian, MD）は述べています。「肝組織像の評価を目的として PathAI 社の深層学習研究プラットフォームを応用することで、線維化が進行した NASH に対する治療効果をさらに正確に評価できるようになるとともに、本疾患の生物学に新たな知見をもたらす可能性があります。」

NASH を対象とした機械学習

ギリアドでは病理学分野における AI を利用した研究のリーダー企業である PathAI 社と連携し、NASH の診断、疾患のステージ分類、さらに臨床試験における治療効果のモニタリング用として、肝組織像の評価を目的とした機械学習アプローチを現在行っています。第 III 相 STELLAR プログラムでスクリーニングした患者の肝生検画像の研究では、肝疾患のステージ分類および特性評価について、経験を積んだ病理医と PathAI 社の研究プラットフ

フォームによる評価を比較しました。病理医は、NASH Clinical Research Network (CRN) および Ishak Fibrosis Classification を用いて生検結果をスコア化したのに対し、畳み込み神経ネットワークである PathAI 社の研究プラットフォームでは、75 人の有資格の病理医から得た 68,000 超の評価コメントによる学習期を経てこれらの生検結果を評価しました。

その結果、機械学習モデルと個々の病理医の共通見解との間で、NASH の主な組織学的特徴について高い整合性が認められました。重要なことは、線維症のステージ分類については、機械学習モデルの予測と、中央判定病理医による NASH CRN (rs=0.83) 及び Ishak (rs=0.86) を用いたステージ分類との間に高い相関があったことです。

「NASH に対する新たな治療法の評価が、肝病態の定量的かつ再現性のある評価法を用いることで向上するかもしれません。」と、PathAI 社の共同創立者であり最高経営責任者でもあるアンディー・ベック (Andy Beck, MD, PhD) はコメントしています。「当社の研究プラットフォームを応用し、新たな治療アプローチの開発を支援していくことに大きな期待を持っています。」

別の解析では、スライドを用いて病理医の判断した Ishak Fibrosis Score による線維化ステージ評価に関して、線維症の各ステージに関連したパターンがないかを機械学習モデルを用いて確認しました。第 III 相 STELLAR-4 臨床試験に登録した代償性肝硬変 (F4) を有する 674 例の患者から得た肝生検画像から、機械学習モデルは疾患進行を予測し、NASH 肝硬変における線維化の不均一性を例証し、線維症の非侵襲的マーカーと相関することが実証されました。これらのデータは、肝硬変患者の特性評価という点で、従来の組織学的ステージ分類を超えて、機会学習モデルの可能性を浮き彫りにするものです。

NASH 患者のリスク層別化およびモニタリングのための NIT

第 III 相 STELLAR 臨床試験の分析は、NIT が NASH 患者のリスク層別化およびモニタリングを行う際に重要な役割を果たす可能性を示すものです。ポスター発表の結果から、NIT [例：Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 検査や NAFLD Fibrosis Score (NFS)] で評価した場合に、ベースライン時の進行した線維化に加え、これらのマーカーの経時的な上昇の両方が、疾患進行のリスク増加と関連していることが示されました。追加分析では、トランジェント・エラストグラフィ (TE) による肝硬度または ELF の改善と定義した線維化が進行した NASH 患者における治療効果は、肝生化学検査値、肝硬度、血糖指数を含むその他の臨床パラメータの改善と関連がみられたのに対し、肝組織像で評価した奏効例では組織学的パラメータのみが改善しました。これらのデータは、NASH 患者のモニタリングに加え、臨床試験の評価項目としても NIT が有用性である可能性を裏付けるものとなっています。

開発中の firsocostat を投与した NASH 患者においてフェノフィブラートとの併用療法がトリグリセリドの上昇を軽減

ギリアドでは、NASH の治療においてアセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬が果たす役割を現在検討しています。レートブレーキング・セッションでギリアドは、高トリグリセリド血症で線維化が進行した NASH を有する患者に ACC 阻害薬である firsocostat を投与した際に見られる血清トリグリセリド (TG) の上昇の軽減を目的として、フェノフィブラートの安全性および有効性を検討した結果を発表する予定です。フェノフィブラート 48 mg または 145 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与した後に、24 週間にわたり、各用量のフェノフィブラートと firsocostat 20 mg とを 1 日 1 回併用投与する群に患者を無作為化しました。その結果、48 mg 群 (p = 0.09) と 145 mg 群 (p = 0.99) のいずれでも、24 週間にわたって TG にベースライン時との有意差がなかったことが示されました。これらの結果は、線維化

が進行した NASH 患者では、フェノフィブラートが firsocostat による TG の上昇を軽減することを示すものです。firsocostat とフェノフィブラートを併用した場合にも、肝脂肪、肝生化学検査値、および線維化マーカーに有意な改善がみられました。フェノフィブラート単独療法および firsocostat との併用療法の忍容性は良好であり、グレード 3 または 4 の有害事象、治療に関連した試験の中止や肝毒性は認められませんでした。

firsocostat は開発中の化合物であり、米国食品医薬品局（FDA）をはじめとする各国の規制当局のいずれからもまだ承認されておらず、その安全性および有効性は確立されていません

ギリアドによる NASH を対象とした臨床プログラムについて

NASH は慢性進行性肝疾患の一種で、肝臓内に脂肪沈着（脂肪肝）や炎症が生じ、瘢痕組織がつくられ（線維化と呼ばれます）、肝機能障害が現れるおそれがあります。線維性架橋形成（F3）や肝硬変（F4）と定義される、肝線維化が進行した患者では肝疾患による死亡リスクと総死亡リスクが著しく高くなります。

ギリアドは、線維化が進行した NASH の治療薬として複数の新規化合物の開発を進め、NASH の主な病態である肝細胞の脂肪毒性、炎症と線維化に対する単剤療法と併用療法の評価を行っています。現在開発中の化合物には、ACC 阻害薬 firsocostat、選択的非ステロイド系ファルネソイド X 受容体作動薬 cilofexor、および ASK1 阻害薬 selonsertib などがあり、現在、線維化が進行した NASH を対象とした第 II 相 ATLAS 試験で検討が行われています。

これらは開発中の化合物であり、米国食品医薬品局（FDA）をはじめとする各国の規制当局のいずれからもまだ承認されておらず、その安全性および有効性は確立されていません。

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 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については、同社ウェブサイト www.gilead.com をご覧ください。

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、ギリアドと PathAI 社が今回の提携から潜在的利益を得られないことなどが含まれます。さらに、firsocostat による臨床試験を含め、NASH を対象とした進行中の、および今後行われるギリアドによる臨床プログラムが好ましくない結果となる可能性や、ギリアドが現在予定している期限内にこれらの臨床試験を完了できない、または試験自体ができない可能性もあります。さらに、例えば、他のパイプライン品目に比べ製品化が困難であるとギリアドが考えた場合には、firsocostat や NASH の治療を目的としたその他開発中の化合物の開発を中止するという戦略的判断を下す可能性があり、その結果、こういった化合物が製品化に至らない可能性もあります。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、2019 年 9 月 30 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、ギリアドは将来予想に関する記述を更新する義務を負いません。

###