

2019年12月16日

<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12月16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。

ギリアド、線維性架橋形成（F3）や代償性肝硬変（F4）を伴う 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）患者を対象とした 第 II 相 ATLAS 試験のトップラインの成績を発表

--試験の主要評価項目は達成されなかったものの、開発中の firsocostat および cilofexor により線維化と肝障害に関する複数の指標が改善--

--レジメンの忍容性は良好であり、安全性はこれまでの試験と一致--

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 12 月 16 日、線維化が進行（F3-F4）した NASH を対象とした開発中の治療薬による併用療法および単独療法を用いた、48 週間におたる第 II 相 ATLAS 試験のトップラインの成績を発表しました。いずれのレジメンでも、有効性の主要評価項目である NASH が悪化することなく、1 ステージ以上の線維化の改善を達成した患者の割合に統計学的に有意な増加は認められませんでした。線維化が進行した患者において、プラセボを投与した患者と比較すると、アセチル CoA カルボキシラーゼ（ACC）阻害薬である firsocostat と選択的非ステロイド系ファルネソイド X 受容体（FXR）作動薬である cilofexor とを併用投与した患者で、線維化と肝機能に関する複数の指標で統計学的に有意な改善がみられました。

第 II 相 ATLAS 試験は、NASH による線維化が進行（F3-F4）した患者を対象として、cilofexor 30 mg、firsocostat 20 mg、および selonsertib 18 mg による単独療法と 2 剤併用療法の安全性および有効性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験です。なお、既に報告された selonsertib による STELLAR 試験の中止に伴い、selonsertib 単独療法群は中止されました。

投与を受けた 392 例の登録患者のうち、56%に代償性肝硬変がみられました。48 週間の治療後に NASH が悪化することなく 1 ステージ以上の線維化の改善がみられた患者の割合は下表のとおりです。

表：48週目の主要評価項目－組織学的反応*

評価項目 n (%)	FIR (n=33)	CILO (n=34)	SEL/FIR (n=71)	SEL/CILO (n=68)	FIR/CILO (n=67)	プラセボ (n=38)
NASHが悪化することなく線維化が改善	4 (12.1%) p=0.94	4 (11.8%) p=0.96	11 (15.5%) p=0.62	13 (19.1%) p=0.26	14 (20.9%) p=0.17	4 (10.5%)

CILO, cilofexor (FXR作動薬) ; FIR, firsocostat (ACC阻害薬) ; SEL, selonsertib [ASK1阻害薬 ; SEL単独療法群 (n=39) は試験半ばで投与中止]

* NASH臨床研究ネットワーク (Clinical Research Network : CRN) の分類に基づき、中央病理医が評価した症例分析。ベースライン時に F4 および糖尿病の有無により (プラセボとの比較で) 全ての p 値を調整。

いずれの投与群でも、線維化が悪化することなくNASHが消散した症例はほとんどみられず、プラセボ群では0%、firsocostatおよびcilofexor投与群では4.5%に過ぎませんでした (p=0.35)。

プラセボを投与した患者と比較すると、firsocostatおよびcilofexorを投与した患者では複数の副次評価項目に統計学的に有意な改善がみられました。これには、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 活動性スコア (NAS) の2ポイント以上の低下と、脂肪肝、肝細胞の風船様変性、および小葉内炎症の1ポイント以上の低下が含まれます。プラセボと比較すると、この併用レジメンで治療した患者では、ALT、AST、ビリルビン、およびELFスコアを含む、線維化、肝障害および肝機能に関する非侵襲的指標で統計学的に有意な改善もみられました。

単独および2剤併用レジメンとしたfirsocostat、cilofexor、およびselonsertibの忍容性は概ね良好でした。firsocostatおよびcilofexorを併用投与した患者で最もよくみられた有害事象は、軽度から中等度のそう痒症 (プラセボの15.4%に対し28.2% ; 投与中止例なし)、頭痛、下痢、および悪心でした。firsocostatおよびcilofexorを投与した患者では、脂質パラメータの変化はこれまでに認められた変化と同様であり、3.9%の患者に無症候性でGrade 3のトリグリセリドの上昇 (500 mg/dL超~1000 mg/dL未満) がみられました。

ATLAS試験の詳細な結果については、今後開催される学会で発表する予定です。

「NASHは複数の機序により引き起こされる複合疾患です。ATLAS試験の結果は、疾患の異なる側面を標的にすることで、線維化が進行した患者を対象とした併用療法アプローチの持つ可能性を示唆するものです。」と、Merdad Parsey, MD, PhD

(Chief Medical Officer, Gilead Sciences) は述べています。「ギリアドではATLAS試験のデータを引き続き分析し、規制当局と協力してこれらの治療薬開発に関して適切な次の段階を決定していく予定です。」

「本試験は、肝組織学的検査および非侵襲的検査で一貫した改善がみられたことを示す新たなデータを提供し、NASHの疾患重症度の重要な決定要因である線維化に著しい変化をもたらす併用アプローチの有用性を実証するものとなっています。」

と、Rohit Loomba, MD, MHS (Director of NAFLD Research Center and Director of Hepatology, University of California, San Diego) は述べています。

単剤または併用で使用するcilofexor、firsocostatおよびselonsertib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審査当局のいずれからもまだ承認されておらず、その安全性と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）または代償性肝硬変（F4）と定義される、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、NASHにより進行した線維化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FXR作動薬cilofexor、およびASK1阻害薬selonsertibなどがあります。さらに、NASH患者の治療薬としてギリアドのcilofexorおよびfirsocostatとノボ ノルディスクのsemaglutide（GLP-1アナログ）とを併用する概念実証試験をノボ ノルディスクA/Sと共同で行っています。

ギリアド・サイエンシズについて

ギリアド・サイエンシズ・インクは、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・インクの詳細については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、開発中のcilofexor、firsocostat、およびselonsertibによる単剤療法および2剤併用レジメンの評価を含め、NASHにより進行した線維化の治療薬に関する臨床試験プログラムを現在予定されている期限内に完了するギリアドの能力などがあります。また、これらの化合物に関する、現在実施中および今後行う臨床試験で好ましくない結果が得られる可能性もあります。さらに、ギリアドが同社の他のパイプライン品目と比べ製品化が困難であると判断する場合など、これらの化合物の開発中止について戦略的な決定を下す可能性があります。その結果、これら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もあります。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。