

< 報道関係各位 >

2022年10月21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2022年10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。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。

## ギリアドの sacituzumab govitecan-hziy について、 治療歴のある HR 陽性 HER2 陰性転移性乳がん患者さんに対する 生物製剤承認事項一部変更申請の優先審査を FDA が受理

－ 第 III 相 TROPiCS-02 試験の統計学的に有意かつ臨床的意義のある全生存期間および無増悪生存期間の結果に基づく、生物製剤承認事項一部変更申請（sBLA）－

ギリアド・サイエンシズ（本社：米国 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10月11日、sacituzumab govitecan-hziyについて、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種類以上の全身療法を受けた、切除不能な局所進行性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）の成人乳がん患者さんの治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）が、生物製剤承認事項一部変更申請（sBLA）の優先審査を受理したことを発表しました。FDAは、標準的な申請と比較して、承認された場合に安全性や有効性が大幅に改善される治療法、診断または重篤な状態の予防に対して優先審査を付与します。処方箋薬ユーザーフィー法（PDUFA）に基づく審査終了の目標期日は現在、2023年2月とされています。

ギリアドのオンコロジー部門の治療領域責任者であり、上級副社長のビル・グロスマン（Bill Grossman, MD, PhD）は、次のように述べています。「sacituzumab govitecan-hziy は、二次治療を受けた転移性トリプルネガティブ乳がんと治療歴のある転移性尿路上皮がんの治療環境に変化をもたらしており、今回のニュースは、過去2年間で3回目の生物製剤承認事項一部変更申請の受理となります。内分泌療法をベースとする治療および化学療法により疾患が進行した、治療歴のあるHR陽性HER2陰性の転移性乳がん患者さんに対する治療選択肢は限られており、FDAと協力して、sacituzumab govitecan-hziy を最も必要とする患者さんに提供できることを心待ちにしています」

今回のsBLAは、第III相試験TROPiCS-02のデータに基づいています。本試験において、sacituzumab govitecan-hziyは、医師が選択した化学療法（TPC）と比較して、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）および重要な副次評価項目である全生存期間（OS）を達成しました。PFSデータは、2022年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）年次総会や[Journal of Clinical Oncology](#)で、OSデータは2022年欧州臨床腫瘍学会（ESMO）で発表されました。本試験において、sacituzumab govitecan-hziyは、TPCと比較して、疾患進行あるいは死亡のリスクを34%減少し（PFS中央値：5.5か月 対 4か月；ハザード比（HR）：0.66；95%信頼区間：0.53-0.83； $p=0.0003$ ）、死亡リスクは21%減少しました（OS中央値：14.4か月 対 11.2か月；ハザード比（HR）=0.789；95%信頼区間：0.646-0.964； $p=0.02$ ）。

sacituzumab govitecan-hziyのTROPiCS-02試験における安全性プロファイルは過去の試験と一貫性を示しており、この患者集団において、安全性に関する新たな懸念は確認されませんでした。

sacituzumab govitecan-hziyは、HR陽性HER2陰性の転移性乳がん治療薬として、いずれの規制当局からも承認されておらず、本適応症における安全性および有効性は確立されていません。

sacituzumab govitecan-hziyは現在、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の腫瘍学臨床診療ガイドライン（NCCNガイドライン）<sup>1</sup>に含まれています。これには、転移性トリプルネガティブ乳がんの二次治療を受けた成人患者さん（2つ以上の治療歴があり、かつ転移性疾患に対して少なくとも1つの治療歴のある患者さんと定義）に対するカテゴリ-1の推奨が含まれます。また、内分泌療法、CDK 4/6阻害剤および2つ以上の化学療法を含む治療歴のあるHR陽性HER2陰性の進行乳がんの使用についても、TROPiCS-02試験から得られたPFSデータに基づき、カテゴリ-2 Aの推奨を得ました。また、プラチナ製剤およびチェックポイント阻害剤による治療後の局所進行性または転移性膀胱がんに対する使用についても、カテゴリ-2 Aの推奨を得ています<sup>ii</sup>。

sacituzumab govitecan-hziyには重度または生命を脅かす好中球減少症および重度の下痢に関する枠組み警告があります。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。

### HR陽性HER2陰性の転移性乳がんについて

ホルモン受容体陽性／ヒト上皮成長因子受容体2陰性（HR+/HER2-）乳がんは、乳がんの中で最も多いタイプで、全新規症例の約70%を占め、毎年、世界中で40万人近くが新たに診断されています。早期乳がんのほぼ3例のうち1例の患者さんが最終的に転移性となり、HR

陽性HER2陰性の転移性乳がん患者さんの5年相対生存率は30%です。HR陽性HER2陰性の転移性乳がん患者さんは、内分泌療法に耐性を示すようになるため、主な治療選択肢は単剤化学療法に限定されます。単剤化学療法を受けた患者さんの予後は依然として良好ではありません。

### TROPiCS-02試験について

TROPiCS-02試験は、内分泌療法とCDK4/6阻害剤および2~4つの化学療法による治療歴のあるHR陽性HER2陰性の転移性乳がん患者さんの543名を、医師が選択した化学療法（エリブリン、カペシタビン、ゲムシタビン、ビノレルビン）またはsacituzumab govitecan-hziyに1対1の割合で無作為に割り付けた国際共同、多施設、非盲検、第III相試験です。主要評価項目は、化学療法を受けた患者さんと比較し、sacituzumab govitecan-hziyを投与された患者さんにおける、盲検独立中央判定（BICR）による固形がんの治療効果判定規準（RECIST 1.1）に基づくPFSとしました。副次評価項目には、OS、ORR、奏効期間（DOR）、クリニカルベネフィット率および安全性、忍容性、生活の質（QOL）が含まれます。本試験では、ASCOおよび米国病理学会（CAP）の基準に従い、免疫組織化学（IHC）スコアが0、IHCスコア1+、またはIHCスコア2+でin situハイブリッド形成法（ISH）検査が陰性の場合をHER2陰性と定義しました。

TROPiCS-02試験の詳細については、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901339>をご参照ください。

### sacituzumab govitecan-hziyについて

sacituzumab govitecan-hziy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、乳がんおよび膀胱がんの90%以上を含む複数の腫瘍で高発現する細胞表面抗原です。sacituzumab govitecan-hziy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強力な活性をもたらします。

sacituzumab govitecan-hziy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性または転移性トリプルネガティブ乳がん（TNBC）に対する成人患者さんの治療薬として、35カ国以上で承認されており、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。米国においてsacituzumab govitecan-hziyは、プラチナ製剤を含む化学療法とプログラム細胞死受容体-1（PD-1）またはプログラム細胞死リガンド-1（PD-L1）阻害剤による治療歴のある局所進行性または転移性尿路上皮がん（UC）に対する成人患者さんの治療薬として、迅速承認制度に基づき承認されました。

また、他のTNBC、転移性UC、HR陽性HER2陰性の転移性乳がん、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）、転移性小細胞肺癌（SCLC）、頭頸部がん、および子宮内膜がんを含む Trop-2が高発現するさまざまな種類の腫瘍に対する治療薬として開発が進められています。

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

米国では、以下の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性または転移性 TNBC の成人患者。
- プラチナ製剤を含む化学療法およびプログラム細胞死タンパク質1 (programmed death receptor-1, PD-1) 阻害剤、またはプログラム細胞死リガンド L1 (programmed death-ligand 1, PD-L 1) 阻害剤の投与歴がある局所進行または転移性 UC の成人患者。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  $1500/\text{mm}^3$  以下の場合や発熱性好中球減少の場合は、sacituzumab govitecan-hziy の投与を中止してください。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。重症度を問わず初期の下痢に対して、禁忌でなければアトロピンを投与し、遅発性の下痢の発現時には、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61%に好中球減少症、47%の患者にグレード3~4の好中球減少症、7%の患者に発

熱性好中球減少症が認められました。いずれかのサイクルの第1日目に好中球絶対数が1500/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>以下の場合、sacituzumab govitecan-hziyの投与を中止してください。発熱性好中球減少が発生した場合は、sacituzumab govitecan-hziyの投与を中止してください。

**下痢：**sacituzumab govitecan-hziyを投与された全患者の65%に下痢の症状がみられました。12%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。好中球減少性大腸炎は0.5%の患者に認められました。グレード3~4の下痢が認められた場合、sacituzumab govitecan-hziyの投与を中止し、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、陰性の場合には速やかに初回に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、37%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0.3%でした。アナフィラキシー反応の発現率は0.3%でした。前投薬が推奨されません。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。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。注入を伴うグレード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66%に悪心が発現し、このうち4%にグレード3の悪心がみられました。39%の患者に嘔吐が認められ、このうち3%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-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬またはNK<sub>1</sub>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-グルクロノ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67%、UGT1A1\*28対立遺伝子がヘテロ接合体の患者では46%、野生型対立遺伝子がホモ接合体の患者では46%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25%、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11%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、または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

**ASCENT試験 (IMMU-132-05)** において、最も多くみられた副作用（発現率25%以上）は、倦怠、好中球減少症、下痢、悪心、脱毛症、貧血、便秘、嘔吐、腹痛、食欲減退でした。1%以上の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。

**TROPHY試験 (IMMU-132-06)** 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、好中球減少症、悪心、感染症、脱毛、貧血、食欲減退、便秘、嘔吐、腹痛、発疹でした。5%以上の頻度で認められた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への曝露量が大幅に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。

**梓組み警告文を含む完全な処方情報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の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、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年の「民事証券訴訟改革法」に記載されている「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、臨床試験を予定されたスケジュールで開始、進行および完了するギリアドの能力、sacituzumab govitecan-hziyに関する進行中および追加の臨床試験から好ましくない結果が得られる可能性、sacituzumab govitecan-hziyの適応拡大に向けた生物製剤承認一部変更申請や、転移性TNBC、転移性尿路上皮がん（mUC）、HR陽性HER2陰性の乳がん、NSCLC、SCLC、頭頸部がんおよび子宮内膜がんの治療薬として進行中もしくは将来の申請を含め、規制当局へのsacituzumab govitecan-hziyに関する申請および承認を現在予定しているスケジュールで進められるかについての不確実性、ギリアドがこれらの適応に対して適時に承認を得る能力、または全く得られない可能性、あるいは、そのような承認が使用に関して重大な制限を受ける可能性が含まれます。また、ギリアドがこのような適応症に対するsacituzumab govitecan-hziyの開発中止を戦略的に決定し、結果としてsacituzumab govitecan-hziyの本適応症が全く商業化されない可能性、または上記いずれかの根拠となる仮定も含まれます。これらの、またその他のリスク、不確実性、その他の要

因については、米国証券取引委員会に提出済の2022年6月30日を期末とするギリアドの四半期報告書（フォーム10-Q）に詳しく記載されています。これらのリスクや不確実性、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」と著しく異なる可能性があります。歴史的な事実以外の全ての記述は「将来予測に関する記述」と見なされる可能性があります。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、リスクと不確実性を含むものであり、「将来予測に関する記述」に過度に依拠することのないよう注意してください。「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」を更新する義務は負わず、更新する意向もありません。

<sup>i</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) for Breast Cancer Version 4.2022より、許可を得て引用。© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. 2022年10月アクセス。

最新かつ完全版のガイドラインを参照するには、[NCCN.org](https://www.nccn.org)にアクセスしてください。NCCNは、その内容、使用または適用に関して、いかなる種類の保証も行わず、いかなる形であれ、その適用または使用に対していかなる責任も負いません。

<sup>ii</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) for Bladder Cancer Version 2.2022より、許可を得て引用。© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. 2022年10月アクセス。

最新かつ完全版のガイドラインを参照するには、[NCCN.org](https://www.nccn.org)にアクセスしてください。NCCNは、その内容、使用または適用に関して、いかなる種類の保証も行わず、いかなる形であれ、その適用または使用に対していかなる責任も負いません。