

< 報道関係各位 >

2024年2月16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1月22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 EVOKE-01 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1月22日、治療歴のある転移性非小細胞肺癌（NSCLC）に関する第Ⅲ相 EVOKE-01 試験において、主要評価項目の全生存期間（OS）が未達であったことを発表しました。EVOKE-01 試験は、プラチナ製剤ベースの化学療法やチェックポイント阻害剤による治療中または治療後に症状が進行した、転移性または進行性の NSCLC 患者さんを対象に、sacituzumab govitecan-hziy（SG）を docetaxel と比較し、評価する試験です。

本試験では、扁平上皮型および非扁平上皮型の患者さんを含め、OS については SG 群において、良好な数値的改善が認められました。SG の安全性プロファイルは過去の試験でのプロファイルと一貫性を示していました。忍容性は概ね良好で、この患者集団において新たな安全性シグナルは認められませんでした。

試験集団の 60%を超える、直近の抗 PD-(L)1 抗体薬に奏効しなかった患者さんのサブグループでは、SG 群における OS の中央値には 3 カ月以上の差が認められました。本解析は、試験実施計画書に事前規定されていましたが、正式な統計学的検定のためのアルファ値による制御は設定されていませんでした。直近の抗 PD-(L)1 抗体薬に奏効した患者さんのサブグループでは、これほどの差は見られませんでした。ギリアドは高いアンメットメディカルニーズのある患者さんのために、SG が果たし得る役割をさらに理解するため、研究を進めていきたいと考えています。

ギリアドは本試験の結果について規制当局との議論を予定しています。また、データは今後開催される医学学会で発表する予定です。

ギリアドのチーフ・メディカル・オフィサーのマーダッド・パーシー（Merdad Parsey, MD, PhD）は次のように述べています。「今回の結果は、転移性 NSCLC および当社の広範にわたる肺がんに関する臨床開発プログラムにおける SG の可能性に引き続き自信を与えてくれるものです。プラチナ製剤ベースの化学療法による治療中または治療後に症状が進行した転移性 NSCLC の治療には大きな課題があり、安全かつ効果的な治療へのニーズ対応は依然として急務です。SG から恩恵を受ける可能性のある転移性 NSCLC 患者集団をさらに特定するため、今後も尽力していきます」

ギリアドの転移性 NSCLC に関する臨床開発プログラムは広範にわたり、複数の登録第 III 相試験と複数の第 II 相試験が現在進行中です。世界肺癌学会議（WCLC 2023）で発表された pembrolizumab との併用による SG に関する第 II 相 EVOKE-02 試験から得られた有効性および安全性の有力な予備データに基づき、ギリアドは、PD-L1 高発現の転移性 NSCLC の一次治療に関する現在進行中の第 III 相 EVOKE-03 試験に引き続き自信を持っています。EVOKE-03 試験は現在登録中です。さらにギリアドは、開発中の初の Fc-Silent 抗 TIGIT 抗体である domvanalimab を用いた、肺がんに関する広範にわたる臨床開発プログラムを行っています。

昨今、転移性 NSCLC の一次治療として、多くの免疫療法による治療選択肢が進歩しているにも関わらず、大半の人々のがんは最終的に進行します。一次治療において、免疫療法ベースの併用療法で奏効した患者さんは約 35-55% に過ぎず、特に免疫療法で奏効しなかった患者さんに対しては、進行後の治療選択肢は限定されます。プラチナ製剤ベースの化学療法やチェックポイント阻害剤による治療で症状が進行した患者さんに対する新たな治療選択肢の開発は、これらの患者さんに対する治療の進歩が限定されている中、大きな課題です。

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。

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、二次治療を受けた一定の転移性尿路上皮がん（UC）患者さんの臨床アウトカムを向上させています。

SG は転移性 NSCLC の治療薬として、いかなる規制当局にも承認されていません。本適応症に対する同剤の安全性および有効性は確立されていません。SG 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。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。

転移性非小細胞肺癌（NSCLC）について

2020年、世界では200万人以上が肺がんに罹患しています。NSCLCは肺がんの中で最も多いタイプで、全症例の最大85%を占めています。また、NSCLCの症例の約半数（57%）が、治療が特に難しい転移期にあると診断されています。早期発見の患者さんでも、半数は最終的に5年以内に転移期に移行しています。新たに診断された患者さんには、プラチナ製剤ベースの治療、チェックポイント阻害剤、および標的療法など複数の治療選択肢があります。しかしながら、プラチナ製剤ベースの化学療法やチェックポイント阻害剤による治療中または治療後にNSCLC患者さんの症状が進行した場合、治療選択肢は限られます。

EVOKE-01試験について

EVOKE-01試験は、プラチナ製剤ベースの化学療法やチェックポイント阻害剤による治療中または治療後に症状が進行した、進行性または転移性のNSCLC患者さんを1:1に無作為に割り付け、docetaxelと比較してsacituzumab govitecan-hziyを評価する、国際共同、多施設、非盲検、第III相試験です。本試験には、603名が登録されました。主要評価項目は、全生存期間（OS）です。主な副次評価項目は、固形がんの治療効果判定規準（RECIST 1.1）に基づいて治験医師が評価した無増悪生存期間（PFS）、客観的奏効率（ORR）、奏効持続期間（DoR）および病勢コントロール率（DCR）、ならびに安全性です。その他有効性評価項目として、非小細胞肺癌症状評価質問票（NSCLC-SAQ）のスコアで測定した息切れドメインの最初の悪化までの時間、およびNSCLC-SAQの合計スコアによる最初の悪化までの時間が含まれます。本試験の詳細については、clinicaltrials.gov（[NCT05089734](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05089734)）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、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-hziyは、トポイソメラーゼII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に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-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-hziy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

国連邦および米国で承認されています。また米国では、二次治療を受けた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-hziy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

副作用警告：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 $1500/\text{mm}^3$ 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 $1000/\text{mm}^3$ 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、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、EVOKE-01 試験、sacituzumab govitecan-hziy および domvanalimab 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、ならびに domvanalimab 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、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、たとえば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リスク、ギリアドが、転移性 NSCLC の治療薬としての sacituzumab govitecan-hziy、ならびに domvanalimab 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なく、更新する意向もありません。