

<報道関係各位>

2025年5月14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、2025年4月21日（現地時間）に発表したプレスリリース（<https://www.gilead.com/news>）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。

トロデルビ®とキイトルーダ®の併用療法、PD-L1 陽性の転移性トリプルネガティブ乳がん未治療の患者さんにおいて、統計学的に有意で臨床的に意義のある無増悪生存期間の改善を示す

- －転移性トリプルネガティブ乳がんの一次治療を対象としたピボタル第Ⅲ相試験において、TROP-2 を標的とする抗体薬物複合体トロデルビとキイトルーダの併用療法が標準治療（キイトルーダと化学療法の併用療法）に対して初めて優越性を示す－
- －PD-L1 陽性（CPS ≥ 10 ）の転移性トリプルネガティブ乳がん未治療の患者さんにおいて、トロデルビとキイトルーダの併用療法が標準治療と比較して全生存期間で初期の改善傾向を示す－

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4月21日、PD-L1 陽性（CPS ≥ 10 ）で手術不能（切除不能）の局所進行または転移性トリプルネガティブ乳がんの患者さんを対象に、トロデルビ®（以下「トロデルビ」、一般名：サシツズマブ ゴビテカン）とキイトルーダ®（以下「キイトルーダ」、一般名：ペムブロリズマブ）の併用療法がキイトルーダと化学療法の併用療法と比較して無増悪生存期間（PFS）を有意に改善することを示した第Ⅲ相 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 試験の良好なトップライン結果を発表しました。統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の改善を示し、本試験は主要評価項目を達成しました。

ASCENT-04 試験におけるトロデルビとキイトルーダの併用療法の安全性プロファイルは、各薬剤について明らかになっている安全性プロファイルと一貫していました。この併用療法で未知の安全性情報は報告されませんでした。

ギリアド・サイエンシズのチーフ・メディカル・オフィサーであるディートマー・ベルガー（Dietmar Berger, MD, PhD）は次のように述べています。「今回発表された結果によ

り、転移性乳がんの早期の治療ラインで抗体薬物複合体とがん免疫療法薬の併用療法には変革をもたらす可能性があることが初めて示されました。この難治性の乳がんを抱える患者さんにとっては、今回の結果により治療選択肢を見直す新たな道が開かれる可能性があります」

ASCENT-04 試験の治験責任医師を務めるダナ・ファーバーがん研究所のサラ・トレイニー医師 (Sara Tolaney, MD, MPH) は次のように述べています。「転移性トリプルネガティブ乳がんの患者さんについては、より有効な治療選択肢が強く求められています。今回発表されたデータは、サシツズマブ ゴビテカンとペムブロリズマブの併用療法が強力な抗体薬物複合体と免疫療法を組み合わせた新たな治療アプローチとなり、患者さんのアウトカムを改善する可能性があることを示唆しています」

主要な副次評価項目である全生存期間 (OS) について、PFS の主要解析の時点ではまだデータが不十分でした。しかし、ASCENT-04 試験では、トロデルビとキイトルーダの併用療法で OS に初期の改善傾向がみられました。ギリアドは患者さんの追跡調査を継続して、計画されているさらなる解析を実施し、OS の結果について引き続きモニタリングを行う予定です。

詳細な試験結果については、今後の学会で発表され、規制当局と検討される予定です。治療歴のない PD-L1 陽性の転移性トリプルネガティブ乳がん未治療の患者さんに対するトロデルビとキイトルーダの併用は開発段階にあり、その安全性および有効性はまだ確立されていません。

ASCENT-04 試験で PFS の有意かつ意義のある改善が示されたことにより、治療歴のない手術不能 (切除不能) の PD-L1 陽性局所進行または転移性トリプルネガティブ乳がんの患者さんにとってトロデルビとキイトルーダの併用療法が待望の新たな治療選択肢となる可能性がさらに高まります。

トロデルビは、二次治療以降の転移性トリプルネガティブ乳がんおよび治療歴のある転移性ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性 (HR+/HER2-) 乳がんという 2 種類の異なる転移性乳がんで意義のある延命効果を示した TROP-2 を標的とする抗体薬物複合体 (ADC) として、唯一承認を取得しています。トロデルビは、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) において、これらの両方の適応に対する治療薬としてカテゴリー 1 の推奨を受けており、mTNBC に対する ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) で最も高い 5 の評価を受けている唯一の ADC です。また、転移性 HR+/HER2-乳がんの患者さんに対して MCBS で 4 の評価を受けています。

医療従事者による使用経験の蓄積により、トロデルビは約 5 年にわたり約 50 カ国で 50,000 名以上の患者さんに臨床試験およびリアルワールド研究で使用され、一貫した成績を示しています。乳がんを対象とした 3 件の第 III 相試験でアウトカムの改善を示しており、現在はさまざまながん種および病期にわたって生存期間の延長を目指していくつかの臨床試験が行われています。

現在、ギリアドは転移性の 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）乳がんを対象にトロデルビを検討する 3 つの第 III 相試験を実施中です。これらの試験は、一次治療で PD-L1 に基づく治療が適応とならない転移性トリプルネガティブ乳がん患者さんを対象としてピボタル試験（ASCENT-03）、早期トリプルネガティブ乳がん（eTNBC）患者さんを対象とするピボタル試験（ASCENT-05）、内分泌療法による治療歴のある転移性 HR+/HER2-乳がんの患者さんを対象とするピボタル試験（ASCENT-07）です。現在、肺がんや婦人科がんなど他の疾患を対象とするトロデルビの追加の第 III 相試験が行われています。

ギリアドは、この重要な研究にこれまで、また引き続きご協力いただく患者さんとそのご家族の方々、治験責任医師の先生方、支援者の方々に感謝の意を表します。当社は乳がん患者さんのアンメット・ニーズに応えるため、診療の進歩に取り組み続けます。

キイトルーダ®は、Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ, USA) の子会社である Merck Sharp & Dohme LLC.の登録商標です。

PD-L1 陽性トリプルネガティブ乳がんについて

トリプルネガティブ乳がんは、最も悪性度が高いタイプの乳がんであり、従来は難治性とされており、乳がん全体の約 15%を占めています。比較的年齢の低い閉経前の女性で診断されることが多く、黒人やヒスパニック系の女性に多くみられます。トリプルネガティブ乳がんの細胞は、エストロゲン受容体やプロゲステロン受容体の発現がなく、HER2 発現も限定的です。トリプルネガティブ乳がんはその性質上、他のタイプの乳がんに比べて治療選択肢が極めて限られています。再発や転移の可能性も他のタイプの乳がんに比べて高いです。転移再発までの平均期間は、他の乳がんが 5 年であるのに対してトリプルネガティブ乳がんは約 2.6 年で、相対的な 5 年生存率ははるかに低くなっています。5 年生存率は、他のタイプの転移性乳がんの女性では 28%であるのに対して転移性トリプルネガティブ乳がんの女性では 12%となっています。

治療の進歩にもかかわらず、転移性トリプルネガティブ乳がんの一次治療では PD-L1 発現陽性に適応となる新規薬剤の承認が近年少なく、新たな選択肢が早急に求められています。近年の進歩にもかかわらず、50%を超える患者さんは一次治療の後に治療を受けていない

ことから、患者さんのアウトカムの改善に役立つ新たな選択肢が早急に求められていることがわかります。PD-L1 陽性乳がんは、全体的に悪性度が高く、生存期間が短くなっています。

ASCENT-04/KEYNOTE-D19 試験について

ギリアドは 2021 年、第 III 相試験である ASCENT-04/KEYNOTE-D19 試験でサシツズマブ ゴビテカンとペムブロリズマブの併用療法を検討するために、Merck & Co.と提携を結びました。ASCENT-04/KEYNOTE-D19 試験は、治療歴のない PD-L1 陽性の手術不能（切除不能）、局所進行または転移性トリプルネガティブ乳がん患者さんを対象にサシツズマブ ゴビテカンとペムブロリズマブの併用療法の有効性および安全性を化学療法とペムブロリズマブの併用療法と比較評価する国際共同、非盲検、無作為化、第 III 相試験です。この試験には複数の実施医療機関で 443 名の患者さんが登録されました。

患者さんは、サシツズマブ ゴビテカン（21 日間を 1 サイクルとして各サイクルの第 1 日目および第 8 日目に 10mg/kg を静脈内投与）とペムブロリズマブ（21 日間を 1 サイクルとして各サイクルの第 1 日目に 200mg を静脈内投与）の併用療法または化学療法とペムブロリズマブの併用療法に、1 対 1 の割合で無作為に割り付けられました。化学療法にはゲムシタビン+カルボプラチン、パクリタキセルまたはナブパクリタキセルが使用されました。投与は、盲検独立中央判定（BICR）による病勢進行または許容できない毒性の発現まで継続しました。化学療法に無作為に割り付けられた患者さんには、病勢進行時にはクロスオーバーしてサシツズマブ ゴビテカンの投与を受けることが許容されました。

この試験の主要評価項目は、BICR による RECIST v1.1 に基づく無増悪生存期間（PFS）です。副次評価項目には、全生存期間（OS）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）、患者報告アウトカム（PRO）および安全性が含まれます。

ASCENT-04/KEYNOTE-D19 試験の詳細については、ClinicalTrials.gov（NCT05382286）をご参照ください。

トロデルビについて

トロデルビ®（サシツズマブ ゴビテカン）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。トロデルビは、トポイソメラーゼⅠ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 発現細胞と腫瘍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。

トロデルビは現在、二次治療以降の転移性トリプルネガティブ乳がんに対する治療薬として 50 カ国以上で承認されており、治療歴のある転移性の HR+/HER2-乳がんの特定の患者さんに対する治療薬としても 40 カ国以上で承認されています。

トロデルビは現在、他のトリプルネガティブ乳がんおよび HR+/HER2-乳がん患者さんのほか、TROP-2 を高発現する様々ながん種を対象として試験が実施されており、特に proof-of-concept 試験の TROPiCS-03 試験では進展型小細胞肺癌、同じく proof-of-concept 試験の EVOKE-02 試験では一次治療の転移性非小細胞肺癌で臨床効果を示しています。

適応

トロデルビ® (サシツズマブ ゴビテクン) は、TROP-2 を標的とする抗体とトポイソメラーゼ阻害剤の複合体で、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トリプルネガティブ乳がん
- 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 種類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のホルモン受容体 (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

重要な安全性情報

粹組み警告：好中球減少症および下痢

- トロデルビは重度、生命を脅かす、または致命的な好中球減少症を引き起こす可能性があります。好中球絶対数が 1500/mm³ 以下の場合や好中球減少性発熱の場合は、トロデルビ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。発熱性好中球減少症のリスクが高い全ての患者には、G-CSF による一次予防が推奨されます。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。
- トロデルビは重度の下痢を引き起こす可能性があります。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質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 以下になるまでトロデルビの投与を中断し、その後は投与量を減らしてください。

禁忌

- トロデルビ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早ければ初回の投与サイクルで発現する可能性があり、投与量の変更が必要になる場合があります。トロデルビ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。高齢患者、好中球減少症の既往歴のある患者、全身状態の不良な患者、臓器障害のある患者、複数の併存疾患のある患者など、発熱性好中球減少症のリスクが高い全ての患者に対しては、初回の投与サイクルからG-CSFによる一次予防が推奨されます。治療中は好中球絶対数（ANC）を測定してください。いずれかのサイクルの第1日目にANC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ANCが1000/mm³以下の場合、トロデルビの投与を中止してください。好中球減少性発熱が発生した場合は、トロデルビの投与を中止してください。好中球減少症の治療としてG-CSFを投与し、その後のサイクルでは、臨床的に必要な場合またはUSPIの表2の記載に従って予防投与を行ってください。

下痢：トロデルビ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、トロデルビの投与を中止し、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、陰性の場合は速やかに初回到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。下痢が収まってから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：水分と電解質の補給）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：トロデルビは、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を引き起こす可能性があります。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。トロデルビ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す。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、トロデルビの投与を永続的に中止してください。

悪心および嘔吐：トロデルビは、催吐性があり、重度の悪心および嘔吐を引き起こす可能性があります。トロデルビ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 の嘔吐に対してはトロデルビの投与を中止し、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：ウリジン二リン酸-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、トロデルビ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 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、トロデルビの投与を中断、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。トロデルビ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、トロデルビ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、トロデルビ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トリプルネガティブ乳がん）において、最も多くみられた副作用（発現率 25%以上）は、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%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。

TROPiCS-02 試験（局所進行または転移性 HR+/HER2-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。

薬物相互作用

UGT1A1 阻害剤：UGT1A1 阻害剤とトロデルビを併用すると、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 阻害剤とトロデルビ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 誘導剤とトロデルビの併用は避けてください。

枠組み警告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、全ての人々にとって、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、不確実要素、その他の要因を含む場合があります。これらのリスク等には、臨床試験または臨床研究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、トロデルビに関するもの（ASCENT-03 試験、ASCENT-04 試験および ASCENT-05 試験など）を含む、進行中および追加の臨床試験または臨床研究から好ましくない結果が得られる可能性、プログラムおよび／または現在評価中の適応に関する将来の申請を含め、規制当局への申請と関連する申請および承認のスケジュールについての不確実性、ギリアドがこれらのプログラムの開発中止を戦略的に決定し、結果として現在評価中の適応症に対するこれらのプログラムが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、またその他のリスク、不確実性および要因については、米国証券取引委員会に提出済の 2024 年 12 月 31 日を期末とするギリアドの年次報告書（フォーム 10-K）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」を更新する義務を負わず、更新する意向もありません。