

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	Immunomedics, Inc. (Gilead Sciences, Inc)	
要望された医薬品	要望番号	IV-105
	成分名 (一般名)	Sacituzumab Govitecan-hziy
	販売名	TRODELVY
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	☒ 未承認薬 ☒ 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 ☐ 上記以外のもの ☐ 適応外薬 ☐ 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの ☐ 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	2 レジメン以上(転移性乳癌に対して少なくとも1 レジメン)の全身治療を受けた切除不能局所進行または転移性トリプルネガティブ乳癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1 サイクルを 21 日として、第 1,8 日目に 1 回 10mg/kg を静脈内投与し、これを繰り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	☐ 小児に関する要望 (特記事項等)
	希少疾病用医薬品の該当性	約 2000 人 <推定方法> 国立がん研究センターが発表している 2017 年の乳癌罹患者数は約 9 万

IV-105

（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	名、うち 10~20%はトリプルネガティブ乳癌と考えるとトリプルネガティブ乳癌の年間罹患数は約 9,000 名から 18,000 名である。国立がん研究センターが作成したがん診療拠点病院等院内がん登録 2018 年全国集計報告書によると、乳癌の診断時のステージの割合は、Ⅰ期 41.2%、Ⅱ期 29.7%、Ⅲ期 9.8%、Ⅳ期 5.4%となり、対象者を Ⅲ/Ⅳ期から推定すると年間罹患患者数は 1500 名から 2500 名程度であると考えられる。
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 ☐ 現在開発していない ☒ 開発状況不明 （特記事項等）
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 転移・再発トリプルネガティブ乳癌の標準治療は薬物療法であるが、治療選択肢が少なく、その有効性も限定的であり、予後不良である。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☐ エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 米国で承認されており、NCCN ガイドラインにも掲載されている。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での承認内容〕
----------------	--

IV-105

(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）
		TRODELVY（Immunomedics, Inc.）
		効能・効果 1.1 <u>Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer</u> <u>TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triplenegative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, at least one of them for metastatic disease.</u> 1.2 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer TRODELVY is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have previously received a platinum-containing chemotherapy and either programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
		用法・用量
		The recommended dose of TRODELVY is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion once weekly on Days 1 and 8 of 21-day treatment cycles. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.
		備考
	英国	販売名（企業名）
		未承認
		効能・効果
	独国	用法・用量
		備考

		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	未承認	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	未承認	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	未承認	
効能・効果				
用法・用量				
備考				
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州			
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2021	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	転移性乳癌に対して少なくとも 2 レジメンの治療を受けたトリプルネガティブ乳癌	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	➤ 10mg/kg IV on day1 and 8 ➤ Cycled every 21 days	
		ガイドラインの根拠論文	N Engl J Med 2019;380:741-751.	
		備考		
	英国	ガイドライン名	該当なし	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		

IV-105

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載	

IV-105

		箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	該当なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

pubmedにて「Sacituzumab Govitecan AND clinical trial」で検索、ヒットした文献(11件)のうち、乳がんに関連する下記の2文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

要望書通り

ASCENT試験の参考資料は9) N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. に差し替える。

1) IMMU-132-01 (7)

固形がんを対象としたバスケットデザインの第1/2相臨床試験。対象は少なくとも2レジメン以上の治療歴のあるトリプルネガティブ転移乳癌患者。sacituzumab govitecan は、10 mg/kgを1日目、8日目に点滴静注し、21日を1サイクルとし、不応・不耐となるまで投与。主要評価ポイントは、奏効率。

結果、108 名が治療を受け、フォローアップ期間中央値は、9.7 ヶ月で、奏効率は 33.3% (95%信頼区間：24.6-43.1)、奏効期間中央値は 7.7 カ月 (95%信頼区間：4.9-10.8) だった。主な有害事象は、悪心 (67%)、下痢 (62%)、倦怠感 (55%)、好中球減少症 (64%)、および貧血 (50%) であり、発生率が 10%を超える Grade3 以上の有害事象は好中球減少症 (42%)、貧血 (11%) であった。上記の結果をもって、FDA で迅速承認されている。

2) ASCENT (9)

国際共同第 3 相試験 (日本不参加)。

対象は、少なくとも 2 レジメン以上の治療歴のあるトリプルネガティブ転移乳癌。患者は、sacituzumab govitecan (SG) (10 mg/kgを 1 日目、8 日目に点滴静注し、21 日を 1 サイクル) 群と主治医選択の化学療法群 (エリブリン 54%、ビノレルビン 20%、カペシタビン 13%、ゲムシタビン 12%) の 2 群に 1 対 1 の割合で割り付けられた。主要評価項目は脳転移のない患者における無増悪生存期間 (PFS)。結果 (2020 年 3 月カットオフデータ)：脳転移のない 468 名の患者が登録された。フォローアップ期間中央値は、17.7 ヶ月 (5.8 - 28.1) であり、PFS 中央値は SG 群 (235 名) で 5.6 カ月 (95%CI:4.3-6.3)、化学療法群 (233 名) は 1.7 カ月 (95%CI: 1.5-2.6) (hazard ratio [HR] = 0.41; 95%CI 0.32-0.52, $P < .0001$) と、SG 群は化学療法群に比べ、有意に PFS を改善した。また、全生存期間中央値は SG 群で 12.1 カ月 (95% CI, 10.7 - 14.0)、化学療法群は 6.7 カ月 (95% CI, 5.8 - 7.7) (HR = 0.48; CI, 0.38 - 0.59 $P < .0001$) と SG 群で有意に改善した。奏効率は、SG 群 35%、化学療法群 5%、臨床的有效率は 45%、9%であった。主な Grade3 以上の有害事象 (括弧内は SG 群) は、好中球減少症 (51%)、白血球減少症 (10%)、下痢 (10%)、貧血 (8%)、および発熱性好中球減少症 (6%) であった。

<日本における臨床試験等>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 11th edition

Sacituzumab govitecan is an antibody-drug conjugate that targets trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2), commonly overexpressed in many TNBCs, for the delivery

of SN-38, the active metabolite of irinotecan. In a study of 108 patients with heavily pretreated metastatic TNBC, the ORR was 34 percent, median PFS was 5.5 months, and median OS was 13 months which compare very favorably to typical chemotherapies used. Primary toxicities were hematologic and diarrhea. Additional comparative studies are ongoing. Bardia et al. N Engl J Med 2019; 380:741-751

2) Uptodate : Later line option

Sacituzumab govitecan — Sacituzumab govitecan is an antibody-drug conjugate that targets Trop-2 for the selective delivery of SN-38, the active metabolite of irinotecan. It is approved by the FDA for the treatment of adult patients with metastatic TNBC who have received at least two prior therapies for metastatic disease. Severe neutropenia and diarrhea may occur with this agent, including cases of neutropenic colitis. (7)

A randomized trial enrolled patients with metastatic TNBC that was relapsed or refractory to two or more previous standard chemotherapy regimens; previous therapy had to include a taxane (for any indication) (9). Among 468 patients, those assigned to sacituzumab govitecan had improved OS compared with those assigned to clinician's choice of chemotherapy (12.1 versus 6.7 months; HR 0.48, 95% CI 0.38-0.59). They also experienced improvements in PFS (5.6 versus 1.7 months; HR 0.41, 95% CI 0.32-0.52) and objective response rate (35 versus 5 percent). The rates of key grade ≥ 3 treatment-related adverse events were as follows: neutropenia (51 percent with sacituzumab govitecan and 33 percent with chemotherapy), leukopenia (10 and 5 percent), diarrhea (10 and <1 percent), anemia (8 and 5 percent), and febrile neutropenia (6 and 2 percent).

<日本における教科書等>

1) 日本臨床腫瘍学 改訂第6版：記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) NCCN (前述)
- 2) ABC5 : 記載なし

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 記載なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記(1)以外)について

- 1) 本邦での臨床試験は未実施。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 欧米のデータ(日本人含まず)ではあるが、第III相試験で2レジメン以上の治療歴のある転移・再発乳癌に対する治療として有効性が示されており、要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 欧米の試験の用法・用量について、日本人での有効性と安全性の評価が必要と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 転移・再発トリプルネガティブ乳癌

トリプルネガティブ乳癌は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、ヒト上皮増殖因子受容体2(HER2)すべてが陰性の乳癌で、全乳癌の15-20%を占める。トリプルネガティブ乳癌は増殖能力が高く、予後不良である。特に転移・再発乳癌は現行の薬物療法では根治困難であり、治療の目的は生存期間の延長とQOLの改善である。転移・再発トリプルネガティブ乳癌の治療の主体は薬物療法であり、これまで使用可能な殺細胞性薬剤の種類は限られていた(一次治療はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む治療、タキサン系抗悪性腫瘍剤のいずれか。ただし、S1はパクリタキセルとの非劣性が示されている。パクリタキセル使用時はベバシズマブとの併用の選択肢あり。二次治療以降は、一次治療で使用されなかったアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む治療、タキサン系抗がん剤、S1に加えて、エリブリン、カペシタビン。)

近年、生殖細胞系列BRCA病的変異陽性であれば、PARP阻害剤であるオラパリブ、PD-L1陽性乳癌であれば免疫チェックポイント阻害剤であるアテゾリズマブ(ナブパクリタキセルとの併用下)が薬事承認されたものの、治療効果は限定的であり、更なる有効な治療薬の開発が求められている。このような中、2020年4月、Sacituzumab Govitecanが第1/2相試験であるIMMU-132-01試験結果をもとにFDAで迅速承認され、第3相試験(ASCENT試験)によりその有効性が確認されたことにより、新たな標準治療の一つと考えられている。このような背景から、「2レジメン以上の治療歴のあるトリプルネガティブ転移乳癌」におけるSacituzumab govitecanの治療効果は有望であり、日本人での開発を要望することは妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人での有効性と安全性を評価する第I/II相試験。

IV-105

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

A. Bardia, S.A. Hurvitz, S.M. Tolaney, D. Loirat, K. Punie, M. Oliveira, A. Brufsky, S.D. Sardesai, K. Kalinsky, A.B. Zelnak, R. Weaver, T. Traina, F. Dalenc, P. Aftimos, F. Lynce, S. Diab, J. Cortés, J. O'Shaughnessy, V. Diéras, C. Ferrario, P. Schmid, L.A. Carey, L. Gianni, M.J. Piccart, S. Loibl, D.M. Goldenberg, Q. Hong, M.S. Olivo, L.M. Itri, and H.S. Rugo. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.