サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

ギリアド・サイエンシズ株式会社

目次

頁

略号一覧表 3
1　緒言 4
2　参考文献 5

略号一覧表

略号	英語	日本語
ADC	antibody drug conjugate	抗体薬物複合体
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
Trop-2	trophoblast cell surface antigen-2	―

1　緒言

ギリアド・サイエンシズ株式会社は、化学療法歴を有する成人のホルモン受容体（HR）陰性かつヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）の製造販売承認申請の資料として、本資料を提出する。

サシツズマブ　ゴビテカン（SG、識別記号：GS-0132、IMMU-132）は抗体薬物複合体（ADC）であり、転移・再発トリプルネガティブ乳癌（転移・再発 TNBC）及び HR 陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌を含む様々な上皮性腫瘍を有する患者を対象に評価が進行中である。

本製造販売承認申請における SG の安全性及び有効性を支持する主要な試験成績は、転移・再発 TNBC 患者を対象とした海外第 3 相試験である IMMU-132-05 試験（ASCENT）及び、国内第 1/2 相試験である GS-US-569-6172 試験（ASCENT-J02）の転移・再発 TNBC コホート（第 2 相パート）から得られている。

本資料には、本製造販売承認申請を支持する完全な品質データ、非臨床データ及び臨床データが含まれている。

SG は、以下の 3 つの成分より構成される。

1）ヒト化モノクローナル抗体 hRS7 IgG1κ：細胞表面受容体である trophoblast cell surface antigen-2（Trop-2）に結合する
2）カンプトテシン誘導体 SN-38：イリノテカンの活性代謝物であり、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有する
3）加水分解性リンカーCL2A：SN-38 と hRS7 IgG1κ を結合させる

親抗体が Trop-2 に結合することにより、抗体が標的細胞内に内在化し、プロセシングを受けることが示されている[8,9]。加水分解性リンカーが切断されると、SG のペイロード（SN-38）が腫瘍微小環境の細胞内外へと放出される[3, 4, 7]。SG から細胞外へ放出される SN-38 により、複合体が結合しなかった腫瘍細胞に対してもバイスタンダー殺傷効果を示す[5, 6, 11]。こうした機序により、SG は従来の標準的な化学療法と比較して高濃度の細胞傷害性化学療法薬を隣接する癌細胞を含む腫瘍部位へ送達可能であり、一方で標的非発現の正常組織に対する毒性を低減できる可能性がある。TNBC 及び HR 陽性 HER2 陰性の両サブタイプを含め、乳癌細胞では Trop-2 タンパク質が高発現していることがポリクローナル抗体 IHC 検査で示されている[1]。Trop-2 タンパク質は TNBC で高発現（90%超）していることがモノクローナル抗体のデータから示されており、腫瘍の進行及び予後不良との関連が報告されている[2]。また、近年の研究では、全ての乳癌サブタイプで *TROP2* 遺伝子が高発現しており、発現の様相も類似していることが示された[10]。

本製造販売承認申請における申請効能又は効果は「化学療法歴のあるホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」、申請用法及び用量は「通常、成人には、サシツズマブ　ゴビテカン（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を、21 日間を 1 サイクルとし、各サイクルの 1 日目及び 8 日目に点滴静注する。投与時間は 3 時間とし、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は 1～2 時間に短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2　参考文献

1 Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. PLoS ONE 2014;9 (5):e96993.

2 Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Ann Oncol 2021;32 (9):1148-56.

3 Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Goldenberg DM. Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. Clin Cancer Res 2011;17 (10):3157-69.

4 Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). Oncotarget 2015;6 (26):22496-512.

5 Lopez S, Perrone E, Bellone S, Bonazzoli E, Zeybek B, Han C, et al. Preclinical activity of sacituzumab govitecan (IMMU-132) in uterine and ovarian carcinosarcomas. Oncotarget 2020;11 (5):560-70.

6 Perrone E, Lopez S, Zeybek B, Bellone S, Bonazzoli E, Pelligra S, et al. Preclinical Activity of Sacituzumab Govitecan, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 (Trop-2) Linked to the Active Metabolite of Irinotecan (SN-38), in Ovarian Cancer. Front Oncol 2020;10:118.

7 Sharkey RM, McBride WJ, Cardillo TM, Govindan SV, Wang Y, Rossi EA, et al. Enhanced Delivery of SN-38 to Human Tumor Xenografts with an Anti-Trop-2-SN-38 Antibody Conjugate (Sacituzumab Govitecan). Clin Cancer Res 2015;21 (22):5131-8.

8 Shih LB, Thorpe SR, Griffiths GL, Diril H, Ong GL, Hansen HJ, et al. The processing and fate of antibodies and their radiolabels bound to the surface of tumor cells in vitro: a comparison of nine radiolabels. J Nucl Med 1994;35 (5):899-908.

9 Stein R, Goldenberg DM, Thorpe SR, Basu A, Mattes MJ. Effects of radiolabeling monoclonal antibodies with a residualizing iodine radiolabel on the accretion of radioisotope in tumors. Cancer Res 1995;55 (14):3132-9.

10 Vidula N, Yau C, Rugo H. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. Journal of Clinical Oncology ASCO Abstracts 2017.

11 Zeybek B, Manzano A, Bianchi A, Bonazzoli E, Bellone S, Buza N, et al. Cervical carcinomas that overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) are highly sensitive to the antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan. Sci Rep 2020;10 (1):973.