

関係各位

2021年2月22日  
大鵬薬品工業株式会社

## TAS-116（経口HSP90阻害剤）

# GIST（消化管間質腫瘍）を対象とした第Ⅲ相臨床試験で 無増悪生存期間を有意に延長

大鵬薬品工業株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：小林将之、以下「大鵬薬品」）は、既治療の GIST（消化管間質腫瘍）患者において TAS-116（経口 HSP (Heat Shock Protein) 90 阻害剤、一般名：ピミテスピブ、以下「本剤」）とプラセボを比較した第Ⅲ相臨床試験（CHAPTER-GIST-301 試験）で、主要評価項目である無増悪生存期間（Progression-Free Survival：PFS）を有意に延長する結果が得られたことのお知らせします。

本試験の結果は今後、学術集会や学術雑誌での公表を予定しています。

大鵬薬品は、GIST での早期の申請を目指し、GIST 患者さんに新たな治療薬をお届けできるよう、準備を進めてまいります。

### 【CHAPTER-GIST-301 試験について】

本試験は、標準治療薬に不応または不耐と判断された GIST 患者において TAS-116 とプラセボを比較した無作為割付・二重盲検の第Ⅲ相臨床試験です。本試験の主要評価項目は PFS、副次評価項目は全生存期間（Overall Survival：OS）、安全性、QOL（Quality of Life）などです。本試験は、GIST に対してイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブの治療歴がある 20 歳以上の 81 名を対象に、日本で実施しました。

本試験の詳細は、JAPIC Clinical Trials Information をご覧ください（JapicCTI-184094）。

<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/Search.jsp>

CHAPTER-GIST-301 試験 : A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL OF TAS-116 IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR, CHAPTER: The molecular *CH*Aperone heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, *Pimi* *T*Espib

#### 【GIST(Gastrointestinal Stromal Tumor : 消化管間質腫瘍)について】

GIST は、消化管(胃や小腸での発生が多く大腸や食道はまれである)の壁にでき、転移、再発を起こす悪性腫瘍の一種(肉腫)で、粘膜から発生する胃がんや大腸がんとは異なる性質を示します\*1。日本における年間罹患数は、約 1500~2500 人と推定され(各国で報告されている年間発現率から算出\*2)、希少がんのひとつです。多くの GIST では、がんの増殖や生存などに関与する KIT、PDGFRA 遺伝子に変異を有しています。厚生労働省、米国食品医薬品局(FDA)および欧州医薬品庁(EMA)の3つの規制当局により承認されている GIST の治療薬はすべて KIT や PDGFRA などのチロシンキナーゼを阻害することを主な作用機序としており、これらの承認薬での治療が終了した GIST に対する治療薬の開発は、未だ高い医療ニーズがあります。

#### 【TAS-116 について】

本剤は、大鵬薬品が創製した化合物で、HSP90 を阻害することによりがんの増殖や生存などに関与する KIT、PDGFRA、HER2 や EGFR などのタンパクを不安定化し、減少させることで抗腫瘍効果を示します。

#### 【HSP(Heat Shock Protein)90 について】

細胞は生体内でさまざまなストレスにさらされており、特にがん細胞は、低酸素、低栄養、免疫系による排除、遺伝的不安定性といった多くのストレスにさらされています。HSP90 はストレスに反応して発現が上昇し、タンパク質の機能的構造の形成促進・維持を通じて細胞をストレスから守ります。

HSP90 はがん細胞および腫瘍組織に多く発現しており、活性の高い状態で存在することから、特にがんの生存・維持に重要であることが知られています。さらに、膀胱がん、急性骨髄性白血病、乳がん、非小細胞肺癌、大腸がんおよび黒色腫における HSP90 の発現は、がんの進行や患者さんの予後と相関しているといわれています。\*3

\*1 : 国立がん研究センターがん情報サービス参照

\*2 : 出典

1. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2868-2872.

2. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117:289-293.

3. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103:821-829.

4. Chan KH, Chan CW, Chow WH, Kwan WK, Kong CK, Mak KF, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2223-2228.

\* 3 : 出典

1. Li CF, Huang WW, Wu JM, Yu SC, Hu TH, Uen YH, et al. Heat shock protein 90 overexpression independently predicts inferior disease-free survival with differential expression of the alpha and beta isoforms in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7822-7831.

2. Le Bret T, Watson RW, Molinié V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, et al. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer*. 2003;98:970-977

3. Thomas X, Campos L, Mounier C, Cornillon J, Flandrin P, Le QH, et al. Expression of heat-shock proteins is associated with major adverse prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2005;29:1049-1058.

4. Pick E, Kluger Y, Giltnane JM, Moeder C, Camp RL, Rimm DL, et al. High HSP90 expression is associated with decreased survival in breast cancer. *Cancer Res*. 2007;67:2932-2937.

5. Gallegos Ruiz MI, Floor K, Roepman P, Rodriguez JA, Meijer GA, Mooi WJ, et al. Integration of gene dosage and gene expression in non-small cell lung cancer, identification of HSP90 as potential target. *PLoS One*. 2008;3:e0001722.

6. Milicevic Z, Bogojevic D, Mihailovic M, Petrovic M, Krivokapic Z. Molecular characterization of hsp90 isoforms in colorectal cancer cells and its association with tumour progression. *Int J Oncol*. 2008;32:1169-1178.

7. McCarthy MM, Pick E, Kluger Y, Gould-Rothberg B, Lazova R, Camp RL, et al. HSP90 as a marker of progression in melanoma. *Ann Oncol*. 2008;19:590-594.