

関係各位

2021 年 9 月 14 日
大鵬薬品工業株式会社

HSP90阻害剤 ピミテスピブ (TAS-116)

GIST(消化管間質腫瘍)に対する製造販売承認申請のお知らせ

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、経口 HSP (Heat Shock Protein) 90 阻害剤（一般名：ピミテスピブ、開発コード：TAS-116）について本日、厚生労働省に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」に対する製造販売承認申請を行いましたのでお知らせします。

今回の承認申請は、既治療の GIST 患者を対象に、ピミテスピブとプラセボの有効性および安全性を比較した第Ⅲ相臨床試験（CHAPTER-GIST-301 試験）の結果に基づき行いました。本試験においてピミテスピブは主要評価項目の無増悪生存期間（Progression-Free Survival : PFS）を有意に延長し、また安全性において特に問題となるような事象は観察されませんでした。なお、本試験の結果は、本年 6 月、米国臨床腫瘍学会（ASCO）において発表されています*1。

大鵬薬品は、患者さんに新たな治療薬をお届けできるよう、承認取得に向けて取り組んでまいります。

【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>

【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*2。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*3）、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、GIST、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。*4

*1 : 出典

1. Honma Y, Kurokawa Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Baba H, et al. Randomized, double-blind, placebo (PL)-controlled, phase III trial of pimitespib (TAS-116), an oral inhibitor of heat shock protein 90 (HSP90), in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to imatinib (IM), sunitinib (SU) and regorafenib (REG). *J Clin Oncol* (2021) 39(15):11524. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11524

*2 : 国立がん研究センターがん情報サービス参照

*3 : 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, Gislason 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.

*4: 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. Lebreton 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, Giltzane 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.