

関係各位

2022 年 6 月 20 日
大鵬薬品工業株式会社

HSP90阻害剤 ジェセリ。錠 40mg（ピミテスピブ）

GIST(消化管間質腫瘍)に対する製造販売承認取得のお知らせ

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、厚生労働省より経口 HSP (Heat Shock Protein) 90 阻害剤「ジェセリ。錠 40mg」（一般名：ピミテスピブ、開発コード：TAS-116、以下「本剤」）について、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」の効能・効果で本日、製造販売承認を取得したことをお知らせします。

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。

今回の承認は、既治療のGIST患者を対象に、本剤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、以下「本試験」）の結果に基づいたものです。本試験において本剤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、有害事象は管理可能でした。なお、本試験の結果は、*Annals of Oncology*に掲載されました^{*1}。

大鵬薬品は、アンメット・メディカル・ニーズの高いGISTに対して、本剤が患者さんや医療関係者に貢献できるよう、適正使用の推進に努めてまいります。

【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 患者において本剤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。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、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 GIST 患者を対象とし、日本の GIST 専門施設 6 施設から 2018 年 10 月～2020 年 4 月の期間に 86 名が登録されました。

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 chaperone heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, Pimipib

【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、いまだ高いアンメット・メディカル・ニーズがあります。

【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、非小細胞肺がん、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関連しているといわれています。*4

*1 : 出典

Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, et al. Pimipib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2022. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.518.

*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, 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.

*4：出典

- 1.Li CF, Huang WW, Wu JM, Yu SC, Hu TH, Uen YH, et al. Heat shock protein 90 overexpressionindependently 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.Lebret T, Watson RW, Molinié V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, et al. Heat shock proteinsHSP27, 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 isassociated 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 ofgene 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 ofhsp90 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 amarker of progression in melanoma. Ann Oncol. 2008;19:590-594.

【製品情報】

製 品 名	ジェセリ [®] 錠 40mg
一 般 名	ピミテスピブ
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
用法及び用量	通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。