ジェセリ錠，40 mg

（ピミテスピブ）

第 2 部（モジュール 2）：

CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

大鵬薬品工業株式会社

2.2　緒言

消化管間質腫瘍（GIST）は主に消化管に発生する間葉性腫瘍の一つで，発生頻度は 10 万人に 1～2 人の希少癌である [1].

GIST の発生には，チロシンキナーゼである V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog（KIT）や血小板由来増殖因子受容体 α（PDGFRA）の遺伝子異常が関与している．GIST の約 80%が *KIT*，約 8%が *PDGFRA* に変異を有する [2].

本邦の GIST 診療ガイドライン [1] によると，切除不能・転移性 GIST の治療には，チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）が順次投与される．すなわち，一次治療にイマチニブ，二次治療にスニチニブ，三次治療にレゴラフェニブの投与が推奨され，イマチニブ不応後のイマチニブの再投与も治療選択肢とされる．

TKI は *KIT* や *PDGFRA* の変異ステータスによって治療効果が異なり [3,4]，*KIT* や *PDGFRA* の二次変異により TKI への抵抗性を獲得し [5,6]，*KIT* 又は *PDGFRA* に変異のない GIST に対して TKI は十分な効果が期待できないことが報告されている [7]．また，安全性プロファイルが類似する TKI による治療が続くと，治療の継続性に影響を及ぼす可能性がある．そのため，TKI と異なる作用機序及び安全性プロファイルを有する GIST 治療薬の開発が望まれている．

海外では 2020 年に ripretinib が米国で GIST の四次治療として承認され，avapritinib が *PDGFRA* 変異陽性 GIST に対する治療薬として米国及び欧州で承認されたが，本申請時点でいずれも本邦では未承認である．イマチニブ，スニチニブ，レゴラフェニブに不応又は不耐となった GIST 患者の予後は極めて不良で [8]，四次治療以降の確立が喫緊の課題である．

ピミテスピブ（TAS-116，以下，本剤）は大鵬薬品工業株式会社が創製した選択性の高い Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤である [9]．HSP90 は分子シャペロンとして機能し，200 種類を超えるクライアント蛋白質と呼ばれる一群の蛋白質の安定化に寄与する．HSP90 のクライアント蛋白質の多くは受容体型チロシンキナーゼ，シグナル伝達に関与する因子，細胞周期関連因子，転写因子などの癌細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されている [10,11]．本剤は HSP90 阻害により，GIST の腫瘍化及び進展の要因である KIT を含め HSP90 クライアント蛋白質の発現量を減少させる．また，HSP90 クライアント蛋白質の減少は腫瘍細胞の生存増殖に関わる下流シグナル伝達因子の減少を導き，抗腫瘍効果やアポトーシスの誘導に寄与することが示唆されており，本剤はイマチニブ感受性ヒト GIST 株，並びに *KIT* に二次変異を有しイマチニブ及びスニチニブに対して低感受性のヒト GIST 株を皮下移植したヌードマウスにおいて抗腫瘍効果を示した [12].

イマチニブ，スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性／切除不能 GIST を有する患者を対象とした第 3 相臨床試験（10058030 試験）にて，本剤はプラセボと比較して無増悪生存期間を有意に延長するなど臨床的に意義のある有効性を示し，既承認薬であるイマチニブ，スニチニブやレゴラフェニブの効果が乏しい *KIT* の二次変異 [3,4]（エクソン 13，エクソン 14，エクソン 17 又はエクソン 18 変異）が検出された患者に対しても治療効果を示した．また，本剤の投与時の安全性データは良好な忍容性を示して許容可能であり，TKI と異なる安全性プロファイルを有していると考えられた．

以上より，本剤は既存薬に不応となった GIST におけるアンメットメディカルニーズにこたえる有益な治療法となると考え，医薬品製造販売承認申請に至った．

参考文献

1 一般社団法人日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST 研究会編．病理診断，内科治療：GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂 第 3 版．東京：金原出版株式会社；2014．p.31-40, p.55-66.

2 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. Lancet. 2007;369:1731-1741.

3 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2008;26:5352-5359.

4 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26:5360-5367.

5 Nishida T, Doi T, Naito Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. Expert Opin Pharmacother. 2014;15:1979-1989.

6 Grunewald S, Klug LR, Mühlenberg T, Lategahn J, Falkenhorst J, Town A, et al. Resistance to Avapritinib in PDGFRA-Driven GIST Is Caused by Secondary Mutations in the PDGFRA Kinase Domain. Cancer Discov. 2021;11:108-125.

7 Nishida T. Therapeutic strategies for wild-type gastrointestinal stromal tumor: is it different from KIT or PDGFRA-mutated GISTs? Transl Gastroenterol Hepatol. 2017;2:92.

8 Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:923-934

9 Yoshimura C, Nagatoishi S, Kuroda D, Kodama Y, Uno T, Kitade M, et al. Thermodynamic dissection of potency and selectivity of cytosolic Hsp90 inhibitors. J Med Chem. 2021;64:2669-2677.

10 Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? Clin Cancer Res. 2012;18:64-76.

11 Scaltriti M, Dawood S, Cortes J. Molecular pathways: targeting hsp90--who benefits and who does not. Clin Cancer Res. 2012;18:4508-4513.

12 Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, et al. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. Br J Cancer. 2020;122:658-667.