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）

2.4　非臨床試験の概括評価

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 3
2.4 非臨床試験の概括評価 5
2.4.1 非臨床試験計画概略 5
2.4.1.1 薬理試験 5
2.4.1.2 薬物動態試験 5
2.4.1.3 毒性試験 5
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 吸収 8
2.4.3.2 分布 8
2.4.3.3 代謝 8
2.4.3.4 排泄 9
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与毒性 10
2.4.4.2 反復投与毒性 10
2.4.4.3 遺伝毒性 14
2.4.4.4 がん原性 15
2.4.4.5 生殖発生毒性 15
2.4.4.6 局所刺激性 15
2.4.4.7 その他の毒性 15
2.4.4.8 不純物の安全性評価 15
2.4.5 総括及び結論 17
2.4.6 参考文献一覧 19

表一覧

表 2.4.2.3.2-1 ヒト及びイヌの血漿中遊離型 TAS-116 濃度及び hERG 試験適用 TAS-116 濃度の比較 7
表 2.4.4.2.1-1 TAS-116 の反復投与毒性試験及び臨床 1 日推奨用量における曝露 ..11
表 2.4.4.2.1-2 TAS-116 の反復投与毒性試験と臨床 1 日推奨用量との曝露比較（乖離幅） 12
表 2.4.4.8-1 TAS-116 の非臨床毒性試験の各用量及び臨床 1 日推奨用量における不純物A の投与用量の比較 17

略号一覧表

略号	内容
[^{14}C]TAS-116	^{14}C で放射能標識した TAS-116
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours：投与 0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
CES	Carboxylesterase：カルボキシルエステラーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮増殖因子受容体
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
GIST	Gastrointestinal stromal tumor：消化管間質腫瘍
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ−グルタミルトランスペプチダーゼ
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HER3	Human epidermal growth factor receptor 3
hERG	Human ether-a-go-go- related gene：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HNSTD	Highest non-severely toxic dose：重篤な毒性が発現しない最高投与量
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HSP90	Heat shock protein 90
HSP90α	HSP90 isoform α
HSP90β	HSP90 isoform β
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGF1R	Insulin-like growth factor-1 receptor
K_I	Concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MET	Met proto-oncogene

略号	内容
mRNA	Messenger ribonucleic acid
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmacokinetic (s)：薬物動態
RD	Recommended dose：推奨用量
STD_{10}	Severely toxic dose in 10% of the animals：供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ピミテスピブ（TAS-116）は，大鵬薬品工業株式会社が開発している経口型 heat shock protein 90（HSP90）阻害剤であり，がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍（GIST）を効能又は効果として開発中である．TAS-116 の非臨床的特徴を in vitro 及び in vivo 薬効薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験，毒性及びトキシコキネティクス試験で得られた結果より総合的に確認した．

2.4.1.1　薬理試験

In vitro の HSP90 蛋白質に対する TAS-116 の結合活性は，ヒト遺伝子組換え HSP90 蛋白質を用いて評価した．TAS-116 の HSP90 クライアント蛋白質の発現に及ぼす影響及び増殖阻害活性はヒト腫瘍細胞株を用いて評価した．In vivo での TAS-116 の抗腫瘍効果は，ヒト腫瘍細胞のヌードマウス移植モデルを用いて検討した．

安全性薬理試験では，TAS-116 が中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響について，in vivo 試験及び in vitro 試験で評価した．

2.4.1.2　薬物動態試験

TAS-116 の吸収，分布，代謝，排泄及び薬物動態学的薬物相互作用の特徴を明らかにするために，放射標識化合物及び非標識体を使用して，in vivo 試験及び in vitro 試験を実施した．毒性試験で使用されたラット及びイヌにおける血漿中濃度及び排泄経路を検討した．膜透過性は in vitro 試験で評価した．単回経口投与後の白色及び有色ラットにおける組織分布や各種動物における血漿蛋白結合率及びヒトにおける血液／血漿中濃度比を評価した．動物及びヒト試料を用いた代謝試験及び代謝物の構造推定試験を実施した．薬物動態学的薬物相互作用については，それぞれ適切な in vitro 試験で評価した．

2.4.1.3　毒性試験

TAS-116 の毒性を検討するため，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験，ラットを用いた生殖発生毒性試験及び in vitro 光毒性試験を実施した．In vivo 試験における投与経路は臨床適用経路と同じ経口とした．

TAS-116 の反復投与毒性試験は，げっ歯類としてラットを非げっ歯類としてイヌを用いて 2 週間，4 週間及び 13 週間の期間で実施した．ラット及びイヌでの 4 週間反復投与毒性試験では，4 週間の休薬による回復性を評価した．また，はじめに実施されたイヌ 13 週間反復投与毒性試験では毒性変化が認められなかったため，13 週間反復投与時の毒性を評価する目的でより高用量での 13 週間反復投与毒性試験を追加した．一部の反復投与毒性試験ではトキシコキネティクスの検討を行った．TAS-116 の遺伝毒性試験は，in vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験を，in vivo 試験としてラットにおける小核試験を実施した．生殖発生毒性試験では，TAS-116 がラットの胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した結果，催奇形性及び胚致死性が認められた．この試験結果をもって TAS-116 を妊婦及び妊娠している可能性のある女性に投与する際のリスクは十分評価できると判断し，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった．また，マウス胚由来 Balb/3T3 細胞を用いる in vitro 光毒性試験を実施した．

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」非適用で行った.

2.4.2.1.1　TAS-116 の作用機序

TAS-116 は HSP90 の選択的な阻害剤であり，細胞質型の HSP90 isoform α（HSP90α）及び HSP90 isoform β（HSP90β）に対する阻害作用を有する.

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 [1,2]．そこで，代表的な HSP90 のクライアント蛋白質として知られている 7 種の受容体型チロシンキナーゼを発現するヒト腫瘍細胞株を用いて，TAS-116 処理による HSP90 クライアント蛋白質の発現量に対する作用を評価した．その結果，TAS-116 は GIST の腫瘍化及び進展の要因である KIT を含め評価したすべての HSP90 クライアント蛋白質の発現量を濃度依存的に減少させた．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た [3].

2.4.2.1.2　In vitro　薬理試験

様々なヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験において，TAS-116 は増殖抑制効果を示した.

2.4.2.1.3　In vivo　薬理試験

HSP90 のクライアント蛋白質である活性型の変異 KIT（del V560-Y578）を発現しているヒト GIST 株及び HER2 が陽性のヒト胃癌株のヌードマウス皮下移植モデルにおいて TAS-116 は抗腫瘍効果を示した．更に，KIT 阻害剤であるイマチニブ及びスニチニブの感受性が低下することが報告されている KIT（del V560-Y578, D820Y）又は KIT（del V560-Y578, D820V）が発現しているヒト GIST 株のヌードマウス皮下移植モデルを用いた検討においても TAS-116 は抗腫瘍効果を示した [3,4].

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当なし.

2.4.2.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験として，ラットを用いた中枢神経系への影響評価試験，in vitro ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）カリウムチャネルに対する影響評価試験，イヌを用いた心血管テレメトリー試験及びラットを用いた呼吸器系への影響評価試験を実施した．これらの評価は ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」及び ICH S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価」に従って実施した．また，すべての安全性薬理試験は GLP を遵守して実施した.

2.4.2.3.1　　中枢神経系

雄性ラットに，用量 4，8 及び 12 mg/kg の TAS-116 を単回経口投与し，機能観察総合評価法を用いて投与後 24 時間までの様々な時点で一般状態（体温も含む），行動及び体重に及ぼす影響を評価した．

最高用量 12 mg/kg においても中枢神経系への影響を示唆する一般状態及び行動の異常はなかったことから，TAS-116 がラットの中枢神経系に及ぼす影響はないと判断した．

2.4.2.3.2　　心血管系

In vitro での hERG カリウムチャネルに対する作用を評価するため，hERG チャネルを強制発現させた HEK293 細胞を用いて，濃度 0，1，10 及び 30 µmol/L の TAS-116 が hERG 電流に及ぼす影響を評価したところ，最高濃度 30 µmol/L で軽度（13.6%）の抑制作用が認められた．

覚醒下のテレメトリー装着雄性イヌに用量 3，6 及び 12 mg/kg の TAS-116 を単回経口投与し，投与後 24 時間まで血圧，呼吸数，心拍数及び心電図に及ぼす影響を評価した試験では，最高用量 12 mg/kg においても血圧，呼吸数，心拍数及び心電図に影響はないと判断した．

臨床第 2 相試験（10058020 試験）にて GIST 患者に TAS-116 の予定される用法での 1 日推奨用量 160 mg を投与した際の最高血漿中濃度（C_{max}）（第 5.3.5.2.1 項）と，イヌにおける 13 週間反復投与試験の初日トキシコキネティクス測定の結果から推察されるイヌテレメトリー試験の最高用量 12 mg/kg における遊離型 TAS-116 の C_{max} を，hERG 試験での TAS-116 適用濃度との比較を表 2.4.2.3.2-1 に示した．なお，TAS-116 の血漿蛋白質結合率は，濃度 2000 ng/mL では，イヌで 84.1%，ヒトで 93.1%であることから，総濃度に対する遊離型濃度比率はイヌで 15.9%，ヒトで 6.9%として遊離型濃度を算出した．

表 2.4.2.3.2-1　ヒト及びイヌの血漿中遊離型 TAS-116 濃度及び hERG 試験適用 TAS-116 濃度の比較

Species	Source	Dose	C_{max} (ng/mL)	Rate of protein binding (%)	Unbound TAS-116 concentration (ng/mL)
Human (GIST patients)	Phase 2, PK data	160 mg	3210	93.1	221.5
Dog	Study No.19CA01 (13-week repeated dose toxicity study, TK data on Day 0)	12 mg/kg	1226	84.1	194.9
hERG (In vitro study)	Study No.8070	1 µmol/L	-	-	454.5
		10 µmol/L	-	-	4545.3
		30 µmol/L	-	-	13635.9

-: Not applicable

イヌに 12 mg/kg の TAS-116 を投与した結果，心血管系への影響は認められなかった．遊離型 TAS-116 の C_{max} は，予定される用法での 1 日推奨用量を患者に投与した際は 221.5 ng/mL，イヌに 12 mg/kg を投与した際は 194.9 ng/mL であり，イヌを用いた試験は，臨床と同等の濃度域で評価が行われたと考えられた．また，hERG 試験で hERG 電流の軽微な抑制が認められた 30 µmol/L（13635.9 ng/mL）は，予定される用法での 1 日推奨用量を患者に投与した際の遊離型 C_{max} と比較すると著しく高値であり，TAS-116 による hERG 電流の抑制作用は in vitro 条件下で

のみ得られる変化であると考えられた．以上のことから，ヒトにおいて TAS-116 が心血管系に影響を与える可能性は低いものと考えられた．

2.4.2.3.3　　呼吸器系

雄性ラットに用量 4，8 及び 12 mg/kg の TAS-116 を単回経口投与し，whole-body plethysmograph 法を用いて投与後 24 時間まで呼吸器系への影響を評価した．

最高用量 12 mg/kg においても 1 分間の呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に影響は認められなかったことから，TAS-116 がラットの呼吸器系に及ぼす影響はないと判断した．

2.4.3　　薬物動態試験

TAS-116 の非臨床薬物動態について，目的に応じて in vitro 及び in vivo 試験を実施して評価した．In vivo 試験は，毒性試験で用いた動物種であるラット及びイヌを用いて検討した．ラット及びイヌの血漿中 TAS-116 濃度の測定には，高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた．放射標識化合物を用いた非臨床薬物動態試験での放射能の測定は液体シンチレーションカウンター又は HPLC－オンラインフローシンチレーションアナライザーを用いて測定した．

2.4.3.1　　吸収

TAS-116 をラット及びイヌに経口投与したところ，最高血漿中濃度到達時間は投与後おおよそ 2 時間から 4 時間であり，その後速やかに消失した．投与量に応じて，C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は増加した．1 日 1 回投与による反復投与後の顕著な曝露の蓄積はみられなかった．また，複数試験を通じて曝露の顕著な雌雄差はみられなかった．Caco-2 において，TAS-116 は排出トランスポーターの寄与が示唆されたが，P-glycoprotein（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の阻害剤存在下における TAS-116 の見かけの透過係数は，18.0 × 10^{-6} cm/s であり，高膜透過性化合物の透過性と同程度であった．胆管カニューレ処置したラットに ^{14}C で放射能標識した TAS-116（[^{14}C]TAS-116）を単回経口投与したところ，尿及び胆汁中に投与した放射能の 70.0%が排泄されたことから，TAS-116 の吸収率は 70.0%以上と考えられた．

2.4.3.2　　分布

白色ラットに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したとき，放射能は広く分布し，多くの組織で投与後 4 時間に最高値を示し，その後放射能は減少し，投与後 48 時間では，すべての組織で定量下限未満であった．脳や精巣などの関門組織においては，全時点で定量下限未満であった．有色ラットに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したとき，おおむね白色ラットと同様の分布を示したが，ぶどう膜及び網膜上皮細胞では，投与後 168 時間でも放射能が検出され，メラニン含有組織への分布が確認された．

TAS-116 の血漿蛋白結合率は，0.5～10 μg/mL の範囲でマウス，ラット，イヌ及びヒトでそれぞれ 95.7%～96.1%，85.5%～86.5%，82.6%～86.0%及び 93.1%～93.6%であった．TAS-116 のヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであった．ヒトにおける血液／血漿中濃度比は，0.525～0.658 であった．

2.4.3.3　　代謝

ラット及びイヌに[^{14}C]TAS-116 を単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁（ラットのみ）の代謝プロファイルを検討したところ，ラットにおける代謝経路は，アミド加水分解，一酸

化，イミダゾール環の開裂，不飽和化及び*N*-脱メチル化であった．また，イヌにおける代謝経路は，アミド加水分解，アミド加水分解後のグルクロン酸抱合及び*N*-脱メチル化であると考えられた．ラット及びイヌにおいて，血漿中での主代謝物はアミド加水分解体であった．固形癌患者にTAS-116を投与後の血漿及び尿試料の分析により検出された代謝物から推定されるTAS-116のヒトにおける代謝経路は，主にアミド加水分解によるアミド加水分解体（M3）の生成であると考えられた．

ヒト肝細胞で[^{14}C]TAS-116をインキュベーションすると，主にM3を生成した．また，*N*-脱メチル体（M2）の生成もわずかであるが確認された．これらの代謝物は，ラット及びイヌ肝細胞でも確認された．遺伝子組み換えヒトチトクローム P450（CYP）発現系及びカルボキシルエステラーゼ（CES）発現系を用いて検討したところ，M2はCYP3A4及びCYP3A5の発現系により，M3はCES1の発現系により生成が確認された．ヒト肝細胞におけるM2及びM3の生成について，代謝クリアランスを比較したところ，CYP3Aが約10%，CES1が約90%関与していると考えられた．

2.4.3.4　　排泄

[^{14}C]TAS-116を雄性ラット及び雄性イヌに単回経口投与したときの120時間（ラット）及び168時間（イヌ）までの放射能の排泄を検討した結果，どちらの種においても糞中への排泄（ラット：94.1%，イヌ：93.1%）が主であり，尿中へ排泄（ラット：2.8%，イヌ：4.3%）は少なかった．[^{14}C]TAS-116を胆管カニューレ処置した雄性ラットに単回経口投与したときの48時間までの胆汁中排泄は，64.7%であった．

2.4.3.5　　薬物動態学的薬物相互作用

CYPの阻害に関して，TAS-116は評価した濃度範囲においてCYP1A2，CYP2B6，CYP2D6及びCYP3A（テストステロン6β-水酸化活性）を阻害せず，50%阻害濃度（IC_{50}）値は100 μmol/Lより大きかった．TAS-116は，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19及びCYP3A（ミダゾラム1'-水酸化活性）に対して可逆的阻害能を示し，IC_{50}値はそれぞれ34.2，50.1，66.3及び61.2 μmol/Lであった．また，TAS-116はCYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19及びCYP2D6に対して，時間依存的阻害はみられなかった．一方で，CYP3Aに対する時間依存的阻害能が認められ，ミダゾラム1'-水酸化活性を指標としたとき最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（K_{inact}）はそれぞれ33.8 μmol/L及び0.0308 min^{-1}であり，テストステロン6β-水酸化活性を指標としたときK_I及びK_{inact}はそれぞれ185 μmol/L及び0.0609 min^{-1}であった．

CYPの誘導に関して，TAS-116は30 μmol/LまでCYP1A2，CYP2B6及びCYP3A4のmRNA発現を誘導する傾向はみられなかった．

トランスポーターの阻害に関して，TAS-116はP-gp，BCRP，organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，OATP1B3，organic cation transporter（OCT）2，organic anion transporter（OAT）1，OAT3，multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1及びMATE2-Kに対するIC_{50}値はそれぞれ28.0，13.6，8.46，28.3，24.5，71.0，6.14，3.39及び0.359 μmol/Lであった．

トランスポーターの基質性の検討から，TAS-116はP-gp及びBCRPの基質になると考えられた．また，TAS-116はOATP1B1及びOATP1B3の基質にはならないと考えられた．

2.4.4　毒性試験

ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従って，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験及び光毒性試験を含む包括的毒性試験プログラムにより評価を行った．すべての主要な毒性試験は，GLP を遵守して実施した．その他の GLP 非適用試験も GLP 適合施設で実施した．

TAS-116 原薬中の 1 種類の類縁物質（不純物）については，規格限界値内において ICH Q3A（R2）「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」で設定された閾値を上回って存在することが想定されているが，TAS-116 本体化合物の毒性評価の結果から不純物の安全性を評価可能と判断し，ICH S9 ガイドラインに従って不純物の毒性試験は実施しなかった．その妥当性についても本項で述べた．

2.4.4.1　単回投与毒性

TAS-116 についての単回投与毒性試験は実施していないが，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験及びラットを用いた小核試験の成績から，投与 14 日以内に認められた顕著な毒性を急性毒性と解釈し，急性経口毒性に関する評価を行った．

雄性ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験にて 12 mg/kg 群で死亡動物が，15 mg/kg 群で瀕死動物がみられた．雌雄ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験にて 12 mg/kg 群で雌雄ともに死亡動物がみられた．雄性イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験にて 15 及び 20 mg/kg 群で瀕死動物がみられた．ラットを用いた小核試験では，最高 30 mg/kg を 2 日間投与しても死亡及び瀕死動物はみられなかったが，体重の減少が認められた．

以上の結果より，雌雄ラットにおける概略の致死量は 12 mg/kg，雄性イヌにおける概略の致死量は 15 mg/kg と推定された．

2.4.4.2　反復投与毒性

ラット及びイヌを用いた 2，4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験を実施した．ラットの供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD_{10}）は 8 mg/kg（4 週間及び 13 週間反復投与試験）であり，12 mg/kg（2 及び 4 週間反復経口投与毒性試験）で死亡動物が，12 及び 15 mg/kg（2 及び 4 週間反復経口投与毒性試験）で瀕死動物が認められた．イヌの重篤な毒性が発現しない最高投与量（HNSTD）は 6 mg/kg（4 週間反復投与試験）又は 9 mg/kg（13 週間反復投与試験）であり，12 mg/kg（13 週間反復経口投与毒性試験）並びに 15 及び 20 mg/kg（2 週間反復経口投与毒性試験）で瀕死動物が認められた．イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験では，12 mg/kg においても死亡又は瀕死動物は認められなかった．

動物における主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，雌雄生殖器系，皮膚及び骨であった．死亡及び／又は瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．13 週間反復経口投与毒性試験における毒性プロファイルに，2 週間及び 4 週間の毒性試験との明確な差は認められなかった．

ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見は，いずれも 4 週間の休薬期間終了後に回復又は回復傾向を示した．

2.4.4.2.1　　トキシコキネティクス

一部の反復投与毒性試験においてトキシコキネティクスを実施した．各用量における曝露と，臨床第 2 相試験（10058020 試験）にて GIST 患者に，予定される用法での 1 日推奨用量 160 mg を投与した際の曝露（第 5.3.5.2.1 項）を表 2.4.4.2.1-1 に示した．

表 2.4.4.2.1-1　TAS-116 の反復投与毒性試験及び臨床 1 日推奨用量における曝露

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose (mg/kg)	C_{max}[a)] (ng/mL)	Unbound C_{max}[b)] (ng/mL)	AUC[c)] (ng･hr/mL)	Unbound AUC[d)] (ng･hr/mL)
Rats	2 weeks; Male (12CB04)	6	1238	167	9820	1326
		9	2278	308	19580	2643
		12*	2795	377	21240	2867
		15*	4415	596	32960	4450
	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	1492 / 1464	201 / 198	11997 / 11502	1620 / 1553
		8 (STD_{10})	1969 / 2507	266 / 338	18749 / 23554	2531 / 3180
		12*	4132 / 3748	558 / 506	31254 / 24671	4219 / 3331
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	827 / 1114	112 / 150	6192 / 9150	836 / 1235
		4	1959 / 2489	265 / 336	12496 / 20195	1687 / 2726
		8 (STD_{10})	2851 / 4042	385 / 546	25118 / 33524	3391 / 4526
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	838 / 669	133 / 106	6022 / 5102	957 / 811
		6 (HNSTD)	832 / 796	132 / 127	7223 / 6956	1148 / 1106
		12	1323 / 1301	210 / 207	10395 / 11605	1653 / 1845
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	206 / 185	33 / 29	832 / 581	132 / 92
		3	337 / 403	54 / 64	2870 / 2199	456 / 350
		6	626 / 1010	100 / 161	6281 / 7431	999 / 1182
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	994 / 1069	158 / 170	10599 / 10696	1685 / 1701
		12*	1370 / 1108	218 / 176	14028 / 11175	2230 / 1777
Humans	Phase 2 GIST-patients (10058020)	160 (mg/body)	3210	221	38166	2633

a) Mean C_{max} on the last day of the administration period, or mean C_{max} of the steady state in the human patients.
b) Calculated unbound fraction of C_{max} with multiplying total C_{max} by unbound percentage
c) Mean AUC_{0-24} on the last day of the administration period in the non-clinical toxicity studies, or mean AUC_{0-t} of the steady state in the human patients.
d) Calculated unbound fraction of AUC with multiplying total AUC by unbound percentage
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals

また，表 2.4.4.2.1-1 に基づいて，反復投与毒性試験の各用量における遊離型 TAS-116 濃度を，患者血漿中の遊離型 TAS-116 濃度で除して，算出された乖離幅（倍数）を表 2.4.4.2.1-2 に示した．

表 2.4.4.2.1-2　TAS-116 の反復投与毒性試験と臨床 1 日推奨用量との曝露比較（乖離幅）

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose (mg/kg)	Margin from the exposure at the human RD	
			Unbound C_{max} [a)]	Unbound AUC [b)]
Rats	2 weeks; Male (12CB04)	6	0.8	0.5
		9	1.4	1.0
		12*	1.7	1.1
		15*	2.7	1.7
	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	0.9 / 0.9	0.6 / 0.6
		8 (STD_{10})	1.2 / 1.5	1.0 / 1.2
		12*	2.5 / 2.3	1.6 / 1.3
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	0.5 / 0.7	0.3 / 0.5
		4	1.2 / 1.5	0.6 / 1.0
		8 (STD_{10})	1.7 / 2.5	1.3 / 1.7
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	0.6 / 0.5	0.4 / 0.3
		6 (HNSTD)	0.6 / 0.6	0.4 / 0.4
		12	0.9 / 0.9	0.6 / 0.7
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	0.1 / 0.1	0.1 / <0.1
		3	0.2 / 0.3	0.2 / 0.1
		6	0.4 / 0.7	0.4 / 0.4
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	0.7 / 0.8	0.6 / 0.6
		12*	1.0 / 0.8	0.8 / 0.7

[a)] The value was calculated with dividing the mean C_{max} on the last day of the administration period by the mean C_{max} of the steady state at human RD.
[b)] The value was calculated with dividing the mean AUC_{0-24} on the last day of the administration period by the mean AUC_{0-24} of the steady state at human RD.
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals

ラットを用いた反復投与毒性試験で評価された用量のうち，4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の STD_{10} である 8 mg/kg における C_{max} 及び投与 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）が，患者血漿中濃度と比較して，同等又はやや上回る程度であった．また，ラットの致死用量である 12 及び 15 mg/kg における C_{max} は患者血漿中濃度と比較して，雄で最大 2.7 倍，雌で 2.3 倍であり，AUC_{0-24} は患者血漿中濃度と比較して，雄で最大 1.7 倍，雌で 1.3 倍であった．また，イヌを用いた反復投与毒性試験で評価された致死用量 12 mg/kg を含むすべての用量で，C_{max} 及び AUC_{0-24} は，患者血漿中濃度と比較して，同等又は下回った．

2.4.4.2.2　標的器官毒性

HSP90 は非ストレス下においても細胞内蛋白質の約 1%～2%を占める，最も普遍的にみられる細胞シャペロンの一つである [5]．細胞内において HSP90 はクライアント蛋白質の安定化に関与し，細胞の成長，生存，分化などの制御に重要である [6]．HSP90 の主要な機能は，環境ストレスに対応して細胞の正常な恒常性を維持することであり，それぞれの細胞において特定の機能を有しているとされる [1]．

したがって，TAS-116 は HSP90 を阻害することにより，細胞の恒常性に影響を与え，全身諸器官に毒性を示したものと考えられた．ラット及びイヌにおける主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，雌雄生殖器系，皮膚及び骨であった．死亡及び瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．

ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見は，4 週間の回復期間終了時点で回復又は回復傾向を示した．

反復投与毒性試験でみられた主要な所見を，器官毎に以下に示す．

2.4.4.2.2.1　　リンパ造血器系及び血液への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，リンパ造血器系への影響として，血小板の減少，脾臓及び胸腺重量の減少，胸腺及び脾臓の萎縮性変化，脾臓の髄外造血減少，白脾髄及び腸間膜リンパ節のリンパ球減少，パイエル板の胚中心萎縮並びに骨髄造血細胞の減少が認められた．12 mg/kg 以上でみられた死亡又は瀕死動物では，白血球及び網状赤血球の減少も認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，網状赤血球（4 週間反復投与時の 6 mg/kg 群のみ），血小板，平均赤血球容積，平均赤血球ヘモグロビン量，白血球，好中球及び単球の増加，赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球ヘモグロビン濃度，網状赤血球及びリンパ球減少，骨髄造血細胞の増加，胸腺，白脾髄及びパイエル板の萎縮並びに脾臓の髄外造血亢進が認められた．

2.4.4.2.2.2　　肝胆道系への影響

ラット及びイヌにおいて肝胆道系への影響が認められたが，肝細胞の単細胞壊死や変性／壊死はラットのみでみられ，イヌでは主に胆管及び胆嚢において影響が認められた．

ラットを用いた反復投与毒性試験では，胆管上皮の腫脹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ（ALP），総ビリルビン，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）の増加，肝臓重量の減少，肝細胞の単細胞壊死及び変性／壊死並びに小葉中間帯性の肝細胞空胞化が認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，ALP 及び γ-GTP の増加，アルブミンの減少，胆嚢粘膜の隆起，十二指腸乳頭の炎症細胞浸潤及び上皮変性／壊死巣，胆嚢粘膜の単細胞壊死又は粘液貯留並びに十二指腸総胆管部上皮における単細胞壊死増加，炎症細胞浸潤及び線維化が認められた．瀕死動物では，AST，ALT，乳酸脱水素酵素，ALP，γ-GTP，総コレステロール及び総ビリルビンの著増，総胆管拡張，胆嚢粘膜の暗赤色，肝外総胆管及び胆嚢粘膜／粘膜下組織の間質水腫，出血及び壊死性変化並びに十二指腸総胆管部の間質出血及び上皮壊死が認められた．

HSP90 阻害作用を有するゲルダナマイシンは動物で肝細胞壊死などの顕著な肝毒性を示すことが報告されている [7]．また，同様に HSP90 阻害作用を有する 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin をラット及びイヌに投与した際，AST，ALT，ALP 及び γ-GTP 等を含めた肝胆道系酵素の上昇並びに肝臓での病理組織学的所見が認められ，肝臓は毒性標的器官とされている [8]．また，AST 及び ALT を含めた肝胆道系酵素の上昇は，複数の HSP90 阻害剤の臨床試験でも認められており [9]，TAS-116 の臨床試験においても有害事象の一つとして確認されている（第 2.7.4.2.1.5.4 項）．

2.4.4.2.2.3　消化管への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，便性状異常（軟便），消化管粘膜の萎縮性変化，空腸の菲薄化並びに消化管の暗赤色，ガス貯留及び水様／粘液様内容物が認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，消化管への影響として，嘔吐，血便や水様便を含む便性状異常並びに消化管の萎縮や変性を含む退行性変化，炎症性変化及び出血性変化が認められた．

下痢は複数の HSP90 阻害剤の臨床試験でも認められ[9]，TAS-116 の臨床試験において最も多く報告された因果関係のある有害事象であり（第 2.7.4.2.1.1 項），重要な特定されたリスクとみなされている．ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験結果より，TAS-116 による消化管粘膜に対する影響（萎縮を主とする退行性変化）が下痢の一因となった可能性が考えられた．

2.4.4.2.2.4　腎臓及び副腎への影響

ラットを用いた反復投与毒性試験において，血中無機リン増加，副腎皮質のうっ血／出血又は変性／壊死が認められた他，死亡又は瀕死動物でのみ腎皮質における近位尿細管の多巣性変性／壊死，空胞変性又は硝子滴沈着，好塩基性尿細管，血尿，並びに肉眼的大型副腎などが認められた．

イヌを用いた反復投与毒性試験では，腎臓皮質に多巣性の好塩基性尿細管が認められた他，瀕死動物でのみ血中尿素窒素及びクレアチニン増加並びに副腎におけるいくつかの所見が認められた．

2.4.4.2.2.5　生殖器系への影響

反復投与毒性試験における雄性生殖器系への影響として，ラットでは精細管変性など，イヌでは精巣上体での精子減少を伴う精巣胚上皮の変性／壊死が認められた．雌性生殖器系への影響としては，ラットで膣上皮のアポトーシス小体増加，卵巣の多巣性嚢胞，白斑，黄体減少及び間質腺増生が認められた．

2.4.4.2.2.6　その他の影響

皮膚への影響として，ラットでは皮膚毛包におけるアポトーシス小体の増加，イヌでは耳介部の脱毛，眼周囲，口周囲又は鼠径部の紅斑並びに頭部や耳介の痂皮などが認められた．

骨への影響として，ラットで骨端軟骨板の肥厚及び骨幹端における骨梁の減少が認められたが，イヌを用いた反復投与毒性試験では骨への影響はみられなかった．

また，ラットの死亡又は瀕死動物で乳腺，唾液腺及び気管上皮の萎縮性変化が認められた．

2.4.4.3　遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では，すべての試験菌株について，代謝活性化の有無に関わらず TAS-116 処理群で対照群（0 μg/plate）と比較して復帰変異コロニー数の 2 倍以上の増加は認められなかったため，TAS-116 は復帰突然変異誘発能を有さないと考えられた．

哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では，24 時間連続処理法において，0.313 及び 0.625 μg/mL 処理群での染色体の構造異常を有する細胞の出現率が対照群（0 μg/mL）に比較して有意に増加し，用量依存性も認められた．一方，数的異常を有する細胞の出現率は TAS-116 処理群で対照群と比較して明らかな増加はなかった．以上の結果から，TAS-116 は in vitro 試験では染色体異常誘発能を有すると考えられた．

ラットを用いた小核試験では，30 mg/kg 投与群では，小核を有する網状赤血球の出現率が，対照群（0 mg/kg）と比較して有意に増加した．また，総赤血球に対する網状赤血球の割合は 30 mg/kg 投与群でのみ有意に減少した．以上の結果から，TAS-116 は in vivo 試験では小核誘発能を有すると考えられた．

TAS-116 は前治療の投与歴がある局所進行性切除不能又は転移性の GIST を有する患者の治療を目的としており，リスク・ベネフィットバランスを勘案して，上記の結果は容認できるリスクと考えられた．

2.4.4.4　がん原性

予定している適応症を考慮し，ICH S9 ガイドラインに従ってがん原性試験は実施しなかった．

2.4.4.5　生殖発生毒性

生殖発生毒性試験では，TAS-116 は母体への毒性が発現する用量では胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発した．母体及び胚・胎児発生に対する TAS-116 の無毒性量は 2 mg/kg であった．これらのデータにより，TAS-116 を妊娠及び妊娠している可能性のある患者に投与すると有害作用を及ぼす可能性があることが示唆された．この試験結果をもって TAS-116 を妊婦及び妊娠している可能性のある女性に投与する際のリスクは十分評価できると判断し，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった．

TAS-116 は進行癌患者の治療を目的とした医薬品であるため，ICH S9 ガイドラインに従い雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが，反復投与毒性試験の結果から，TAS-116 が雌雄受胎能へ影響を与える可能性があると考えられた．

2.4.4.6　局所刺激性

反復投与毒性試験は経口投与により実施し，また臨床投与経路も経口であることから，局所刺激性試験は実施しなかった．

2.4.4.7　その他の毒性

2.4.4.7.1　光毒性

マウス胚由来の Balb/3T3 細胞を用いて実施した光毒性試験の結果，TAS-116 は光照射の有無にかかわらず，細胞毒性を示さなかったため，光毒性を生じる可能性はないと判断した．

2.4.4.8　不純物の安全性評価

TAS-116 原薬中には，不純物の一つである 不純物A が ICH Q3A（R2）ガイドラインで設定された基準値を超えて存在する可能性がある（第 2.3.S.4.4 項）．なお，原薬の規格に設定された限度値は 0.30%である（第 2.3.S.4.5.2.5 項）．ICH S9 ガイドラインによれば，抗悪性腫瘍薬に関しては，不純物が ICH Q3A（R2）ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を上回って存在しても許容されるが，製造販売承認申請においてその妥当性の根拠を示すべきであると明記されている．本項では TAS-116 原薬中に含まれる 不純物A の安全性について考察した．

TAS-116 の非臨床毒性試験にて投与されたロット（ロット番号 12B001）中には 0.65%の 不純物Aが存在していた（第 2.3.S.4 項）．反復投与毒性試験において動物に投与されたと推定される不純物A量を，FDA のガイダンス「Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers[10]」を参照し，体表面積に基づいてヒト等価用量

に換算し，表 2.4.4.8-1 に示した．また，予定されている用法での 1 日推奨用量 160 mg の TAS-116 原薬中に，規格限界値の 不純物A が含まれると仮定した場合のヒトへの 不純物A 投与量も同表に示した．

動物を用いた反復投与毒性試験において，非致死量であるラットの STD_{10} 8 mg/kg 及びイヌの HNSTD 6 mg/kg（4 週間反復時）～9 mg/kg（13 週間反復時）における 不純物A のヒト等価用量はそれぞれ 0.00832 及び 0.02106～0.03159 mg/kg であった．また，予定されている用法での TAS-116原薬中に含まれる規格限界値の 不純物A 投与量は 0.00800 mg/kg であった．したがって，動物に投与された 不純物A の量はヒトと同等又はそれ以上（ラットの STD_{10} と比較して 1.04 倍，イヌのHNSTD と比較して 2.63～3.95 倍）であり，動物を用いた反復投与毒性試験の結果を以て，TAS-116 原薬中に規格限界値まで 不純物A が含まれていた場合の毒性は十分に評価されたと考えられた．

また，TAS-116 は in vitro 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験の結果，染色体異常誘発能及び小核誘発能を有すると考えられた．したがって，原薬中に存在する不純物が ICH Q3A（R2）ガイドラインに設定された安全性確認の閾値を超えていても，不純物についての遺伝毒性評価は不要と判断された．

以上を総合して，規格限界値内の TAS-116 原薬中に存在する 不純物A の毒性について適切に評価され，重大な懸念はないと判断した．

表 2.4.4.8-1 TAS-116 の非臨床毒性試験の各用量及び臨床 1 日推奨用量における 不純物A の投与用量の比較

Animal species	Administration period; Sex (Study No.)	Dose of TAS-116 (mg/kg)	Content percentage of Impurity A (%)	Dose of Impurity A		
				Animal dose[a] (mg/kg)	Human equivalent dose[b] (mg/kg)	Margin from Human dose (fold)
Rats	4 weeks; Male/Female (12CA04)	4	0.65[c]	0.0260	0.00416	0.52
		8 (STD_{10})		0.0520	0.00832	1.04
		12*		0.0780	0.01248	1.56
	13 weeks; Male/Female (13CA30)	2	0.65[c]	0.0130	0.00208	0.26
		4		0.0260	0.00416	0.52
		8 (STD_{10})		0.0520	0.00832	1.04
Dogs	4 weeks; Male/Female (12CA03)	3	0.65[c]	0.0195	0.01053	1.32
		6 (HNSTD)		0.0390	0.02106	2.63
		12		0.0780	0.04212	5.27
	13 weeks; Male/Female (16CA02)	1	0.65[c]	0.0065	0.00351	0.44
		3		0.0195	0.01053	1.32
		6		0.0390	0.02106	2.63
	13 weeks; Male/Female (19CA01)	9 (HNSTD)	0.65[c]	0.0585	0.03159	3.95
		12*		0.0780	0.04212	5.27
Humans	-	2.6667	0.30[d]	-	0.00800	-

a) Calculated dose of Impurity A with multiplying dose of TAS-116 by content percentage of Impurity A.
b) Converted human equivalent dose with multiplying animal dose of Impurity A by the following factor: 0.16 and 0.54 for doses in rats and dogs, respectively.
c) The content percentage of Impurity A within the batch used in the non-clinically repeated-dose toxicity studies
d) The specification limit percentage of Impurity A within the drug substance
*Dose level that led to dead or moribund state in the animals

2.4.5　総括及び結論

TAS-116は癌細胞の生存に必要な様々な蛋白質を安定化することが報告されているHSP90を阻害することで，種々の癌の治療に貢献することが期待されている新規の経口剤である．

GISTを含む様々なヒト腫瘍細胞株を用いた非臨床試験で，TAS-116はHSP90クライアント蛋白質であるKIT，変異型EGFR，MET，IGF1R，HER2，HER3，及びFLT3-ITDの発現量を減少させ，腫瘍細胞の増殖を阻害した．TAS-116は，ヒトGIST細胞株を移植したヌードマウスで抗腫瘍効果を示し，中枢神経系，呼吸器系，及び心血管系に対し重大な作用を及ぼさなかった．

ラット及びイヌにおけるTAS-116の曝露量（C_{max}及びAUC）は投与量に応じて増加した．また，反復投与による顕著なTAS-116の蓄積は認められず，ラット及びイヌでは雌雄差も認められなかった．白色ラットに[^{14}C]TAS-116投与後の放射能は，広く分布し，多くの組織で投与後4時間に最高値を示し，その後放射能は減少し，投与後48時間では，すべての組織で定量下限未満であった．脳や精巣などの関門組織においては，全時点で定量下限未満であった．有色ラットに[^{14}C]TAS-116を経口投与したとき，おおむね白色ラットと同様の分布を示したが，ぶどう膜及び

網膜上皮細胞では，投与後168時間でも放射能が検出され，メラニン含有組織への分布が確認された．TAS-116の血漿蛋白結合は，いずれの種においても比較的高く，結合率に大きな種差はみられなかった．また，検討した濃度範囲（0.5～10 μg/mL）において結合率は，ほぼ一定であった．ヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであった．ヒトにおける血液／血漿中濃度比は，0.525～0.658であり，TAS-116は主に血漿に分布すると考えられた．ラットにおける代謝経路は，アミド加水分解，一酸化，イミダゾール環の開裂，不飽和化及び*N*-脱メチル化であった．また，イヌにおける代謝経路は，アミド加水分解，アミド加水分解後のグルクロン酸抱合及び*N*-脱メチル化であると考えられた．ラット及びイヌにおいて，血漿中での主代謝物はアミド加水分解体であった．ヒトにおいても，アミド加水分解が主な代謝経路であると考えられた．ヒト肝細胞でM2及びM3生成におけるCYP3A及びCES1の寄与を代謝クリアランスから推定したところ，ヒト肝細胞における代謝の約10%にCYP3Aが，約90%にCES1が関与しており，TAS-116のヒト肝細胞における代謝にはCES1が大きく寄与していると考えられた．ラットの排泄経路を検討したところ，尿中への放射能の排泄率は投与量の2.8%であり，低かった．糞中へは94.1%が排泄され，胆管にカニュレーションを施したラットでの胆汁中への排泄は投与量の64.7%であったことから，TAS-116は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた．イヌにおいても同様に尿中への排泄率は低く，主に糞中に排泄された．TAS-116はin vitroでCYP2C8，CYP2C9，CYP2C19及びCYP3A（ミダゾラム1'-水酸化活性）を可逆的に阻害した．また，CYP3Aに対する時間依存的な阻害も観察された．凍結ヒト肝細胞を用いたCYP1A2，CYP2B6及びCYP3A4の誘導作用について検討したが，TAS-116は30 μmol/Lまでこれらの分子種のmRNA発現を誘導する傾向はみられなかった．TAS-116はP-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1及びMATE2-Kを阻害した．TAS-116はP-gp及びBCRPの基質であると考えられたが，OATP1B1及びOATP1B3の基質にはならないと考えられた．

TAS-116の反復投与毒性試験は，げっ歯類としてラット，非げっ歯類としてイヌを用いて2週間，4週間及び13週間の期間で実施した．また，一部の反復投与試験ではトキシコキネティクスの検討を行った．動物における主な毒性標的器官はリンパ造血器系，肝胆道系，消化管，腎臓，副腎，雌雄生殖器系，皮膚及び骨であり，死亡及び／又は瀕死動物では，唾液腺，乳腺及び気管においても変化がみられた．13週間反復経口投与毒性試験における毒性プロファイルに，2週間及び4週間の毒性試験との明確な差は認められなかった．ラット及びイヌで4週間の投与期間終了時に認められた所見は，4週間の休薬期間終了後に回復又は回復傾向を示した．

TAS-116の遺伝毒性試験として，復帰突然変異試験，染色体異常試験及び小核試験を実施した．復帰突然変異試験ではTAS-116の影響はみられなかった．染色体異常試験では，24時間処理により染色体構造異常を有する細胞の割合が増加し，小核試験では，最高用量で小核を有する網状赤血球の頻度が増加した．これらの結果からTAS-116は，染色体異常誘発能及び小核誘発能を有すると考えられた．ただし，TAS-116はがん化学療法後に増悪したGISTを有する患者の治療を目的としており，リスク・ベネフィットバランスを勘案して，上記の結果は容認できるリスクと考えられた．

生殖発生毒性試験でTAS-116は，母体への毒性が発現する用量で胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死を誘発した．ICH S9ガイドラインに従い雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが，TAS-116が雌雄受胎能へ影響を与える可能性があると考えられたことから，TAS-116を妊娠及び妊娠している可能性のある患者に投与すると有害作用を及ぼす可能性があることが示唆された．

光毒性試験の結果，濃度100 μg/mLまでのTAS-116は光照射の有無にかかわらず，明らかな細胞毒性を示さなかったことから，光毒性を生じる可能性はないと判断した．

TAS-116原薬中の1種類の類縁物質（不純物）については，規格限界値内においてICH Q3A（R2）ガイドラインで設定された閾値を上回って存在することが想定されている．TAS-116本体化合物の毒性評価の結果から不純物の安全性を評価可能と判断し，ICH S9ガイドラインに従った毒性試験は実施しなかったが，その妥当性について考察し，不純物の毒性について適切に評価され，重大な懸念はないと判断した．

以上のTAS-116を用いた一連の非臨床毒性試験の結果から，TAS-116の毒性学的プロファイルが明らかにされ，ICH S9ガイドラインに記載されている抗悪性腫瘍薬としての安全性に関して十分評価されたと考えられた．

各ガイダンス又はガイドラインに従い非臨床試験を実施し，TAS-116の薬理，代謝，薬物動態及び毒性学的な特徴を明らかにした．得られた非臨床試験の結果から，TAS-116に関連する毒性所見も認められるものの，適切な注意を講じて使用することにより，GIST患者に投与することは妥当と判断された．

2.4.6　参考文献一覧

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

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

3 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.

4 Serrano C and Fletcher JA. Overcoming heterogeneity in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. Oncotarget. 2019;10:6286-6287.

5 Welch WJ, Feramisco JR. Purification of the major mammalian heat shock proteins. J Biol Chem. 1982;257:14949-14959.

6 Burrows F, Zhang H, Kamal A. Hsp90 activation and cell cycle regulation. Cell Cycle. 2004;3:1530-1536.

7 Supko JG, Hickman RL, Grever MR, Malspeis L. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent. Cancer Chemother Pharmacol. 1995;36(4):305-315.

8 Glaze ER, Lambert AL, Smith AC, Page JG, Johnson WD, McCormick DL. Preclinical toxicity of a geldanamycin analog, 17-(dimethylaminoethylamino)-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG), in rats and dogs: potential clinical relevance. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:637‑647.

9 Jhaveri K, Taldone T, Modi S, Chiosis G. Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers. Biochim Biophys Acta. 2012;1823:742‑755.

10 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.