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）

2.6.1　緒言

大鵬薬品工業株式会社

2.6.1　緒言

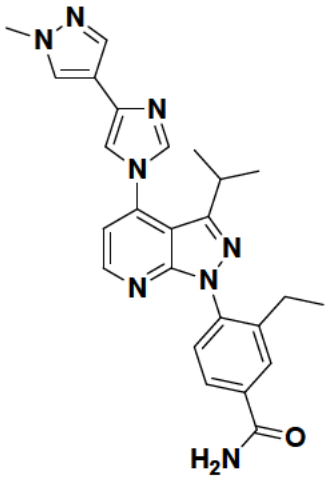
ピミテスピブ（TAS-116）は，大鵬薬品工業株式会社で創製された経口型の選択的な Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤である．

HSP90 は，癌の増殖や生存に関与するクライアント蛋白質と呼ばれる一群の蛋白質の機能的及び量的な制御を行っていることから，癌化及びその進行に必須であると考えられている [1]．

TAS-116 は，HSP90 阻害を通じてクライアント蛋白質群を減少させることで，由来の異なる幅広い癌細胞株の増殖阻害を導くと考えられ，分子標的薬や化学療法剤に耐性となった進行癌や再発癌等に対する治療効果が期待される化合物である．

TAS-116 の一般名，構造式，分子式及び分子量を表 2.6.1-1 に示した．

表 2.6.1-1　TAS-116 の一般名，構造式，分子式及び分子量

一般名（日本名）	ピミテスピブ
構造式	
分子式	$C_{25}H_{26}N_8O$
分子量	454.53

TAS-116 の予定する効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）を以下に示した．

【効能又は効果（案）】

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（案）】

通常，成人にはピミテスピブとして 1 日 1 回 160mg を空腹時に投与し，5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬し，21 日を 1 サイクルとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する．

参考文献

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

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 4
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 TAS-116 の作用機序 6
2.6.2.2.2 In vitro 薬理試験 7
2.6.2.2.3 In vivo 薬理試験 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.4.1 ラットにおける中枢神経系への影響に関する試験（試験番号 8067） 12
2.6.2.4.2 hERG 電流への影響に関する試験（試験番号 8070） 12
2.6.2.4.3 イヌにおける心血管系への影響に関する試験（試験番号 8069） 13
2.6.2.4.4 ラットにおける呼吸器系への影響に関する試験（試験番号 8068） 13
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 13
2.6.2.6 考察及び結論 13
2.6.2.7 図表 14
2.6.2.8 参考文献一覧 15

図一覧

図 2.6.2.2.1.2-1 各種細胞株における TAS-116 処理時の HSP90 クライアント蛋白質に対する作用 7
図 2.6.2.2.3.1-1 ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による体重変化の推移 9
図 2.6.2.2.3.1-2 ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による腫瘍体積の推移 9
図 2.6.2.2.3.3-1 ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による体重変化の推移 11
図 2.6.2.2.3.3-2 ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による腫瘍体積の推移 11

表一覧

表 2.6.2.2.1.1-1 HSP90α 及び HSP90β への FITC 標識ゲルダナマイシン結合に対する TAS-116 の IC_{50} 値 6

表 2.6.2.2.2.1-1　ヒト腫瘍細胞株に対する TAS-116 の増殖抑制効果 8
表 2.6.2.2.3.1-1　ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 の抗腫瘍効果 10
表 2.6.2.2.3.3-1　ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 の抗腫瘍効果 12
表 2.6.2.4.2-1　TAS-116 の安全性薬理試験成績－hERG 電流に及ぼす影響－ 13
表 2.6.2.6-1　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 14

略号一覧表

略号	内容
AKT	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FITC	Fluorescein isothiocyanate
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
FOB	Functional Observational Battery：機能観察総合評価法
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GLP	Good Laboratory Practices：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
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
HPMC	Hypromellose：ヒプロメロース
HSP90	Heat shock protein 90
HSP90α	HSP90 isoform α
HSP90β	HSP90 isoform β
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IGF1R	Insulin-like growth factor-1 receptor
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MET	Met proto-oncogene
p.o.	per os：経口投与
SD	Standard deviation：標準偏差
T/C	Treatment/Control
TV	Tumor volume：腫瘍体積

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

ピミテスピブ（TAS-116）は heat shock protein 90（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）のアデノシン三リン酸（ATP）結合部位に対して，既存の HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシンと競合的に結合した．

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 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．これらの代表として受容体型チロシンキナーゼである KIT，EGFR（L858R/T790M），MET，IGF1R，HER2，HER3 及び FLT3-ITD を発現するヒト腫瘍細胞株を用いて，TAS-116 のクライアント蛋白質の発現量に対する作用を in vitro にて評価した．その結果，TAS-116 は濃度依存的にこれら HSP90 クライアント蛋白質の発現量を減少させた．更に，消化管間質腫瘍の腫瘍化及び進展の要因である KIT を発現する GIST-T1 細胞株を用いた検討において，TAS-116 は KIT の発現量の減少に伴うリン酸化型 KIT の減少に加えて，KIT の下流シグナル因子であるリン酸化型 AKT 及びリン酸化型 p44/42 MAPK の減少を導いた．

TAS-116 の in vitro における細胞増殖抑制効果については，種々組織由来のヒト腫瘍細胞株を用いて評価した．TAS-116 はいずれの細胞株に対しても増殖抑制効果を示した．また，GIST-T1 細胞株を用いた検討では，TAS-116 はアポトーシスの誘導に寄与することが確認された．

TAS-116 の in vivo における抗腫瘍効果については，HSP90 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消化管間質腫瘍株 GIST-T1 及び HER2 が陽性のヒト胃癌株 NCI-N87 のヌードマウス皮下移植モデルを用いて評価した．TAS-116 はいずれのモデルにおいても抗腫瘍効果を示した．更に，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（D820Y）又は KIT（D820V）の二次変異を追加獲得した GIST-T1 細胞由来のイマチニブ耐性細胞株のヌードマウス皮下移植モデルにおいても，TAS-116 は抗腫瘍効果を示した．

安全性薬理コアバッテリーに関する試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に及ぼす TAS-116 の影響について評価した．これらの安全性薬理試験はいずれも「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）」を遵守して実施した．

中枢神経系に関する試験では，ラットに TAS-116 を経口投与し，機能観察総合評価法（FOB 法）を用いて一般状態及び行動を観察した結果，最高用量 12 mg/kg まで中枢神経系への影響を示唆する一般状態及び行動の変化は認められなかった．

心血管系に関して，in vitro 試験［ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）試験］では，1 及び 10 μmol/L で影響は認められなかったが，30 μmol/L で軽度の hERG 電流の抑制がみられた．しかしながら，hERG 電流の軽微な抑制が認められた濃度は，患者血漿中における遊離型最高血漿中濃度（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．また，覚醒下のイヌに経口投与した際に，最高用量 12 mg/kg まで血圧，心拍数，呼吸数及び心電図への影響は認められなかったことから，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．

呼吸器系に関する試験では，ラットに TAS-116 を経口投与し，whole-body plethysmograph 法を用いて投与後 24 時間までの 1 分間の呼吸数，1 回換気量及び分時換気量を測定し，最高用量 12 mg/kg まで呼吸器系への影響は認められなかった．

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　TAS-116 の作用機序

TAS-116 は HSP90 蛋白質の選択的な阻害剤である．HSP90 は分子シャペロンとして機能し，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．これまでに 200 種類を超える HSP90 クライアント蛋白質が同定されており，その多くが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]．TAS-116 は HSP90 阻害を通じて HSP90 クライアント蛋白質を減少，枯渇させることで癌細胞の増殖を阻害し，抗腫瘍効果を導く．

2.6.2.2.1.1　HSP90 に対する阻害活性

TAS-116 は HSP90 蛋白質の N 末端の ATP 結合部位に相互作用し，HSP90 を選択的に阻害する [3]．TAS-116 のヒトリコンビナント HSP90α 及び HSP90β に対する阻害活性は既存の HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシンとの競合結合試験により評価した（第 4.2.1.1.1 項）．蛍光標識したゲルダナマイシン（終濃度 5 nmol/L）と HSP90α（終濃度 25 nmol/L）及び HSP90β（終濃度 50 nmol/L）に対する TAS-116 の 50%阻害濃度（IC_{50}，平均値±標準偏差）はそれぞれ 148 ± 28 nmol/L 及び 210 ± 26 nmol/L であった（表 2.6.2.2.1.1-1）．

表 2.6.2.2.1.1-1　HSP90α 及び HSP90β への FITC 標識ゲルダナマイシン結合に対する TAS-116 の IC_{50} 値

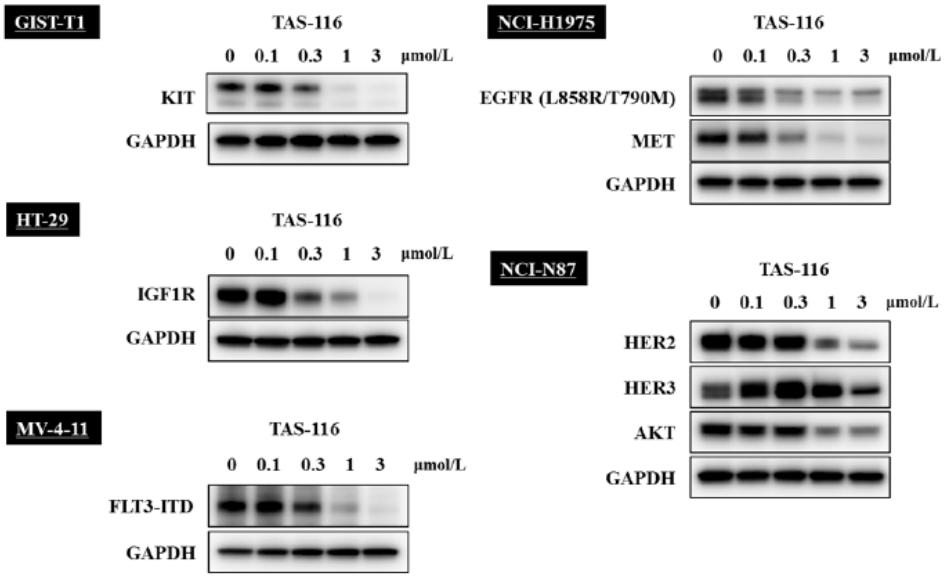
	IC_{50} (nmol/L)	
	HSP90α	**HSP90β**
Experiment 1	181	238
Experiment 2	135	186
Experiment 3	129	206
Mean ± SD	**148 ± 28**	**210 ± 26**

第 4.2.1.1.1 項 試験報告書 No. TE2-14-19-001 Table 2 改変

2.6.2.2.1.2　HSP90 クライアント蛋白質に対する作用

受容体型チロシンキナーゼである KIT，EGFR（L858R/T790M），MET，IGF1R，HER2，HER3 及び FLT3-ITD を発現するヒト腫瘍細胞株に対して TAS-116 を 24 時間処理した後のこれら HSP90 クライアント蛋白質の発現量を評価した（第 4.2.1.1.2 項）．その結果，TAS-116 による濃度依存的な発現量の減少は，ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 における KIT，ヒト大腸癌株 HT-29 における IGF1R，ヒト白血病株 MV-4-11 における FLT3-ITD，ヒト肺癌株 NCI-H1975 における EGFR（L858R/T790M）及び MET，ヒト胃癌株 NCI-N87 における HER2，HER3 及び AKT で認められた．HSP90 クライアント蛋白質ではないことから内部標準として用いた glyceraldehyde

3-phosphate dehydrogenase（GAPDH）の発現量は，TAS-116 の処理による顕著な変化を示さなかった（図 2.6.2.2.1.2-1）.



第 4.2.1.1.2 項 試験報告書 No. 25-19-002 Figure 1.

図 2.6.2.2.1.2-1　各種細胞株における TAS-116 処理時の HSP90 クライアント蛋白質に対する作用

2.6.2.2.1.3　癌細胞の増殖・生存に関与するシグナル伝達因子に対する影響とアポトーシス誘導

ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 において，TAS-116 は HSP90 クライアント蛋白質である KIT の発現量を濃度依存的に減少させることを第 2.6.2.2.1.2 項に示した.

TAS-116 は GIST-T1 細胞株において KIT の発現量の減少に伴うリン酸化型 KIT の減少に加えて，KIT の下流シグナル因子であるリン酸化型 AKT 及びリン酸化型 p44/42 MAPK を減少させ，更にアポトーシス誘導の指標の 1 つである Caspase 3/7 の活性を亢進させた [4].

2.6.2.2.2　In vitro　薬理試験

2.6.2.2.2.1　ヒト腫瘍細胞株に対する細胞増殖抑制効果

TAS-116 の様々な組織由来のヒト腫瘍細胞株に対する in vitro での抗腫瘍効果を評価した（第 4.2.1.1.3 項）．ヒト前立腺癌株 DU145，ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1，ヒト乳癌株 Hs578T，ヒト大腸癌株 HT-29，ヒト白血病株 Kasumi-1 及び MV-4-11，ヒト肺癌株 NCI-H146 及び NCI-H1975，ヒト胃癌株 NCI-N87，及びヒト卵巣癌株 SK-OV-3 を播種したマイクロプレートに TAS-116 を添加し，3 日間接触時の IC_{50} を算出した．TAS-116 は評価したすべての細胞株の増殖を抑制し，各細胞株に対する TAS-116 の IC_{50} は 0.100-2.31 μmol/L であった（表 2.6.2.2.2.1-1）.

表 2.6.2.2.2.1-1　ヒト腫瘍細胞株に対する TAS-116 の増殖抑制効果

Cell line	Cancer type	IC_{50} values (μmol/L)
DU145	Prostate cancer	0.383 ± 0.0454
GIST-T1	Gastrointestinal stromal tumor	0.311 ± 0.0780
Hs578T	Breast cancer	0.493 ± 0.143
HT-29	Colorectal cancer	0.394 ± 0.0520
Kasumi-1	Leukemia	0.197 ± 0.0289
MV-4-11	Leukemia	0.100 ± 0.0136
NCI-H146	Small cell lung cancer	0.323 ± 0.0225
NCI-H1975	Non-small cell lung cancer	0.485 ± 0.0571
NCI-N87	Gastric cancer	0.175 ± 0.00994
SK-OV-3	Ovarian cancer	2.31 ± 0.658

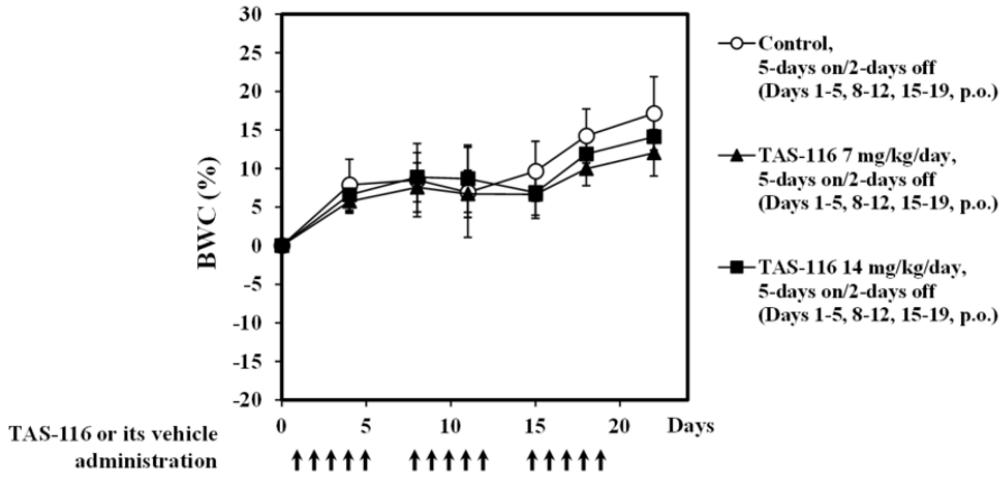
IC_{50} values were determined for the cell lines after 3 days of treatment with TAS-116.
The mean IC_{50} was 0.517 ± 0.196 μmol/L. Data are presented as mean ± standard deviation of the data obtained from three independent experiments.
第 4.2.1.1.3 項 試験報告書 No. 25-19-001 Table 1 改変.

2.6.2.2.3　In vivo　薬理試験

複数のヒト腫瘍細胞株のマウス移植モデルを用いて，in vivo における TAS-116 の抗腫瘍効果を評価した.

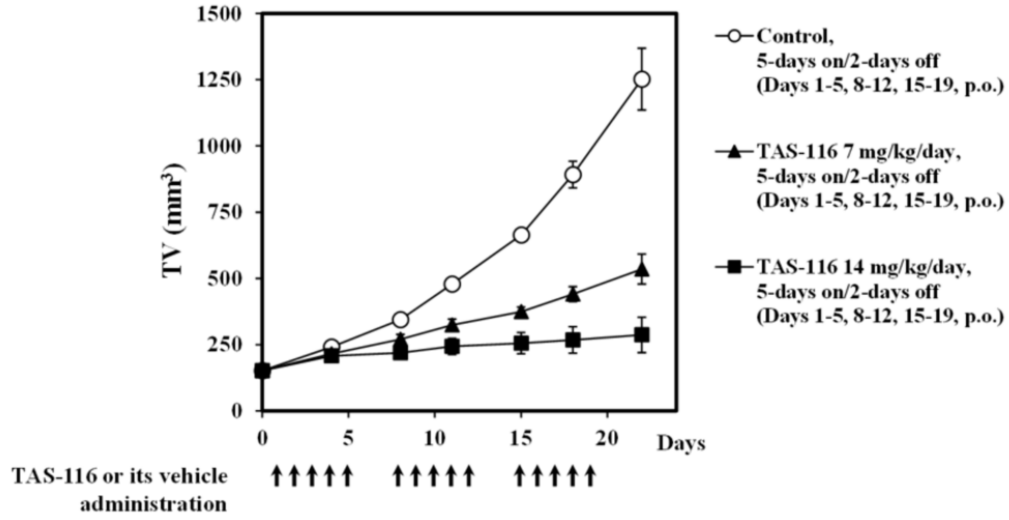
2.6.2.2.3.1　ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 に対する抗腫瘍効果

活性型の変異 KIT（del V560–Y578）を発現している消化管間質腫瘍株 GIST-T1[5] のヌードマウス皮下移植モデルを用いて，TAS-116 の抗腫瘍効果を評価した（第 4.2.1.1.4 項）．群分け日を Day 0 とし，TAS-116 を 7 mg/kg/day 及び 14 mg/kg/day の用量で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返すスケジュール（Day 1～Day 5, Day 8～Day 12 及び Day 15～Day 19）で 1 日 1 回経口投与した．いずれの用量についても評価期間中に動物の死亡，異常所見及び群分け日と比較して 20%以上の体重減少は認められず，忍容性が確認された（図 2.6.2.2.3.1-1）．Day 22 における腫瘍体積（TV）の Treatment/Control（T/C, %）は 7 mg/kg/day 及び 14 mg/kg/day の TAS-116 投与群でそれぞれ 42.7%及び 22.9%となり，いずれの用量においても抗腫瘍効果が認められた（図 2.6.2.2.3.1-2 及び表 2.6.2.2.3.1-1）.



The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
TAS-116 and its vehicle were orally administered once daily according to a schedule of 5-days on and 2-days off every week for 3 weeks.
Data are shown as the mean ± SD (each group, n = 6).
第 4.2.1.1.4 項 試験報告書 No. 19TA01 Figure 1 改変

図 2.6.2.2.3.1-1　ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による体重変化の推移



The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
TAS-116 and its vehicle were orally administered once daily according to a schedule of 5-days on and 2-days off every week for 3 weeks.
Data are shown as the mean ± SD (each group, n = 6).
第 4.2.1.1.4 項 試験報告書 No. 19TA01 Figure 1 改変

図 2.6.2.2.3.1-2　ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による腫瘍体積の推移

表 2.6.2.2.3.1-1　ヒト消化管間質腫瘍株 GIST-T1 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 の抗腫瘍効果

Group	Dose (mg/kg/day)	TV[a] (mm^3) Mean ± SD	P-value[b] Versus Control	T/C[c] (%)
Control	-	1251.7 ± 116.4	-	100.0
TAS-116	7	535.0 ± 56.4	< 0.0001	42.7
TAS-116	14	286.8 ± 66.5	< 0.0001	22.9

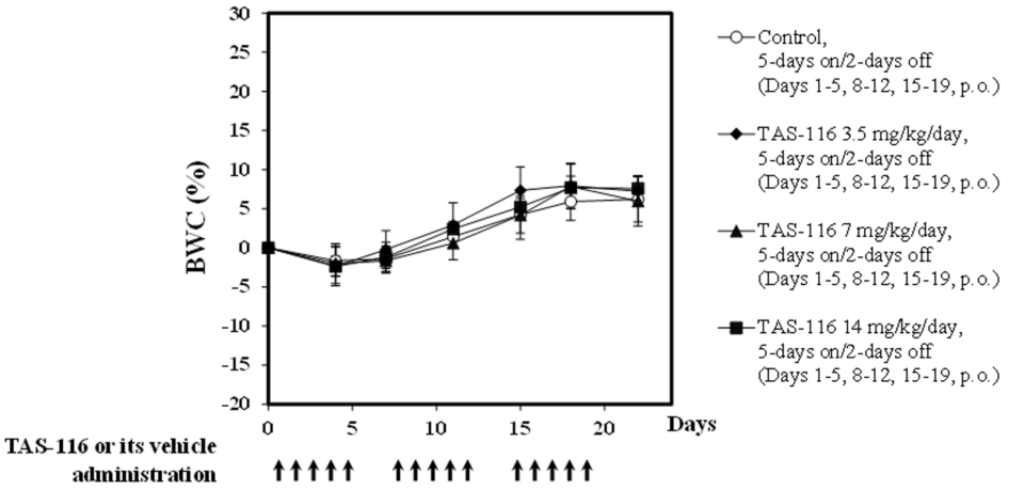
The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
a: TV on Day 22 was calculated according to the following formula: TV (mm^3) = (length) × (width)× (width) / 2
b: P-values were calculated using the Dunnett test, compared with the control group.
c: The ratio of the TV values for the T/C on Day 22 was calculated for each group using the following formula:
T/C (%) = (mean TV in TAS-116 administration group) / (mean TV in the control group) × 100
n = 6
第 4.2.1.1.4 項 試験報告書 No. 19TA01 Table 2 改変

2.6.2.2.3.2　イマチニブ耐性ヒト消化管間質腫瘍株に対する有効性

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消化管間質腫瘍株のヌードマウス皮下移植モデルを用いて，TAS-116 の抗腫瘍効果を評価した．このモデルにおいて，イマチニブ（100 mg/kg/day を 1 日 2 回分割投与で 21 日間連日投与）は抗腫瘍効果が認められなかったが，TAS-116（14 mg/kg/day で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返す）は，抗腫瘍効果が認められた [4,6].

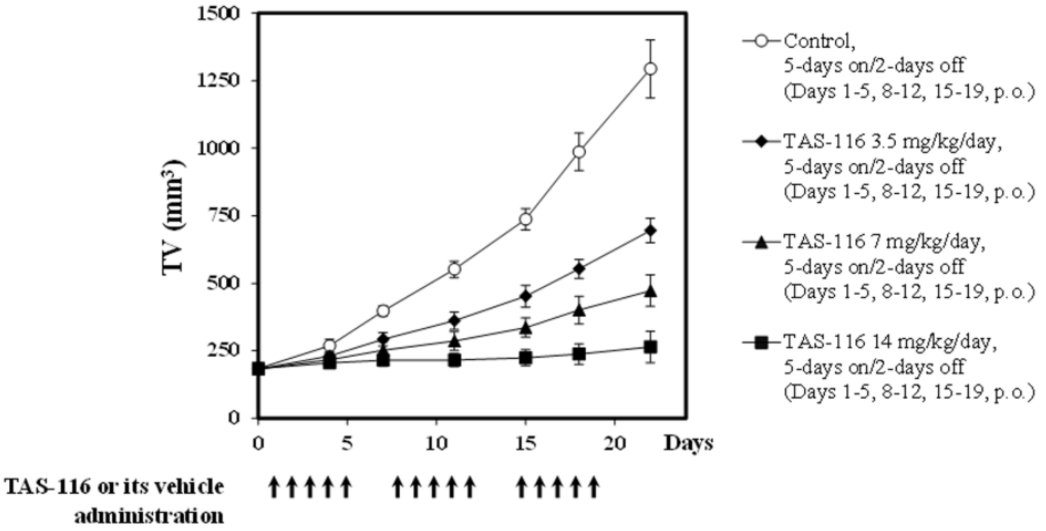
2.6.2.2.3.3　HER2 陽性ヒト胃癌株 NCI-N87 に対する抗腫瘍効果

HSP90 クライアント蛋白質である HER2 が陽性のヒト胃癌株 NCI-N87[7] のヌードマウス皮下移植モデルを用いて，TAS-116 の抗腫瘍効果を評価した（第 4.2.1.1.5 項）．群分け日を Day 0 とし，TAS-116 を 3.5 mg/kg/day，7 mg/kg/day 及び 14 mg/kg/day の用量で 5 日間連日投与後 2 日間休薬を 3 週間繰り返すスケジュール（Day 1～Day 5, Day 8～Day 12 及び Day 15～Day 19）で 1 日 1 回経口投与した．いずれの用量についても評価期間中に動物の死亡，異常所見及び群分け日と比較して 20%以上の体重減少は認められず，忍容性が確認された（図 2.6.2.2.3.3-1）．Day 22 における TV の T/C（%）は 3.5 mg/kg/day，7 mg/kg/day 及び 14 mg/kg/day の TAS-116 投与群でそれぞれ 53.7%，36.5%及び 20.4%となり，いずれの用量においても抗腫瘍効果が認められた（図 2.6.2.2.3.3-2 及び表 2.6.2.2.3.3-1）.



The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
TAS-116 and its vehicle were orally administered once daily according to a schedule of 5-days on and 2-days off every week for 3 weeks.
Data are shown as the mean ± SD (each group, n = 6).
第 4.2.1.1.5 項 試験報告書 No. 19TA02 Figure 1 改変

図 2.6.2.2.3.3-1 ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による体重変化の推移



The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
TAS-116 and its vehicle were orally administered once daily according to a schedule of 5-days on and 2-days off every week for 3 weeks.
Data are shown as the mean ± SD (each group, n = 6).
第 4.2.1.1.5 項 試験報告書 No. 19TA02 Figure 1 改変

図 2.6.2.2.3.3-2 ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 投与による腫瘍体積の推移

表 2.6.2.2.3.3-1　ヒト胃癌株 NCI-N87 ヌードマウス皮下移植モデルにおける TAS-116 の抗腫瘍効果

Group	Dose (mg/kg/day)	TV[a] (mm^3) Mean ± SD	P-value[b] Versus Control	T/C[c] (%)
Control	-	1293.6 ± 107.4	-	100.0
TAS-116	3.5	695.0 ± 45.4	< 0.0001	53.7
TAS-116	7	472.8 ± 58.8	< 0.0001	36.5
TAS-116	14	264.2 ± 58.0	< 0.0001	20.4

The control group was given the vehicle for TAS-116 (0.5 w/v% HPMC solution).
a: TV on Day 22 was calculated according to the following formula: TV (mm^3) = (length) × (width)× (width) / 2
b: P-values were calculated using the Dunnett test, compared with the control group.
c: The ratio of the TV values for the T/C on Day 22 was calculated for each group using the following formula:
T/C (%) = (mean TV in TAS-116 administration group) / (mean TV in the control group) × 100
n = 6
第 4.2.1.1.5 項 試験報告書 No. 19TA02 Table 2 改変

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.2.4　安全性薬理試験

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，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」に従い評価した．すべての試験では，GLP を遵守した.

TAS-116 の安全性薬理試験成績の一覧は第 2.6.3.4 項に示す.

2.6.2.4.1　ラットにおける中枢神経系への影響に関する試験（試験番号 8067）

1 群 5 匹の雄性ラット（6 週齢，Sprague-Dawley 系）に媒体［5 mg/mL ヒプロメロース（HPMC）］又は用量 4，8 及び 12 mg/kg の TAS-116 を単回経口投与し，FOB 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.

4 及び 8 mg/kg 投与群で一過性の軟便が認められたが，この変化は毒性試験において TAS-116 の投与で認められた消化器系への影響に関連するものと考えられた（第 2.6.6.3.1 項）．本試験では，いずれの用量においてもその他に一般状態，行動及び体重に影響はなかったことから，12 mg/kg までの用量では中枢神経系に対する影響はないと判断した.

2.6.2.4.2　hERG 電流への影響に関する試験（試験番号 8070）

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．試験成績を表 2.6.2.4.2-1 に示した.

1 及び 10 µmol/L では hERG 電流への影響はみられなかったが，30 µmol/L では軽度の抑制作用が認められた（13.6%抑制）.

表 2.6.2.4.2-1　TAS-116 の安全性薬理試験成績－hERG 電流に及ぼす影響－

Cell line	HEK293			
Test article	TAS-116			
Concentration (μmol/L)	0	1	10	30
Relative peak tail currents (%) [a)]	97.9 ± 2.3	97.8 ± 1.6	97.7 ± 3.1	86.4 ± 2.3**
hERG channel inhibition	-	-	-	13.6% inhibition

[a)] Mean ± SD
Statistical analysis: Dunnett's test (0 μmol/L vs 1, 10, and 30 μmol/L), **p < 0.01
-: There was no inhibition of hERG channel.
第 4.2.1.3.2 項　試験報告書 No. 8070 Table 1 改変

2.6.2.4.3　イヌにおける心血管系への影響に関する試験（試験番号 8069）

覚醒下のテレメトリー装着雄性イヌ（9～10 箇月齢，ビーグル犬）4 匹に媒体（5 mg/mL HPMC）又は用量 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．

いずれの用量においても，血圧，呼吸数，心拍数及び心電図［PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc 間隔（Fridericia 法）］に影響はないと判断した．

2.6.2.4.4　ラットにおける呼吸器系への影響に関する試験（試験番号 8068）

1 群 6 匹の雄性ラット（7～8 週齢，Sprague-Dawley 系）に媒体（5 mg/mL HPMC）又は用量 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 時間までの 1 分間の呼吸数，1 回換気量及び分時換気量を測定し，呼吸機能に及ぼす影響を評価した．

いずれの用量においても，1 分間の呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に影響はなかったことから，12 mg/kg までの用量では呼吸器系に対する影響はないと判断した．

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし．

2.6.2.6　考察及び結論

TAS-116 は HSP90α 及び HSP90β 阻害作用を有する，経口投与可能な新規 HSP90 阻害剤である．TAS-116 は HSP90α 及び HSP90β の阻害を介した HSP90 クライアント蛋白質の減少及びそれに伴う癌細胞の生存増殖シグナル伝達の阻害により，抗腫瘍効果を発揮すると考えられた．TAS-116 は in vitro において，由来の異なる複数の腫瘍細胞株のクライアント蛋白質を減少させそれら細胞株の増殖を抑制したことから，広い抗腫瘍スペクトラムを示すことが期待される．

In vivo では，HSP90 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消化管間質腫瘍株及び 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 TAS-116 を経口投与したところ，用量依存的な抗腫瘍効果が認められた．更に，KIT に二次変異を有することでイマチニブ及びスニチニブの感受性が低下しているヒト消化管間質腫瘍株に対しても，TAS-116 は抗腫瘍効果を示した．

以上のように，TAS-116 は HSP90 の阻害を通じて，既存の治療に対して低感受性を示す変異を獲得した腫瘍を含む多くのヒト癌細胞株に対して増殖抑制効果及び抗腫瘍効果を示したことから，TAS-116 を用いた治療法は，分子標的薬や化学療法剤に耐性・不応答である進行癌や再発癌を含む種々の腫瘍に対する有用性が期待できると考えられた．

安全性薬理試験では，種々の in vitro 及び in vivo 試験で TAS-116 を評価した．TAS-116 をラットに経口投与した際，中枢神経系及び呼吸器系に影響は認められなかった．心血管系に関して，in vitro 試験（hERG 試験）では 1 及び 10 μmol/L において影響は認められなかったが，30 μmol/L で hERG 電流に対して軽度の抑制がみられた．

臨床第 2 相試験にて消化管間質腫瘍患者に，予定される用法での 1 日推奨用量 160 mg を投与した際の 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 TK 測定の結果（第 4.2.3.2.7 項）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 2.6.2.6-1 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（第 2.6.4.4.2 項），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 2.6.2.6-1　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 (Male)	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

第 5.3.2.1 項　総括報告書 10058020 Table 37 改変，第 4.2.2.3.3 項　試験報告書 No. 19DB20 Table 2 改変，
第 4.2.3.2.7 項　試験報告書 No. 19CA01 Table 12-1 改変，第 4.2.1.3.2 項　試験報告書 No. 8070 Table1 改変

患者血漿中における遊離型 TAS-116 の C_{max} は 221.5 ng/mL であり，イヌに 12 mg/kg を投与した際の遊離型 TAS-116 の C_{max} は 194.9 ng/mL であった．したがって，イヌを用いた試験では，患者血漿中における遊離型 C_{max} と同等の濃度域で評価が行われたと考えられ，その結果，心血管系への影響は認められなかった．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，患者血漿中における遊離型 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．

これらの非臨床薬理試験成績は，消化管間質腫瘍の治療における TAS-116 の有効性及び安全性を裏付けるものと考えられた．

2.6.2.7 図表

本文中に記載した.

2.6.2.8 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. 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.
4. 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.
5. Mühlenberg T, Ketzer J, Heinrich MC, Grunewald S, Marino-Enriquez A, Trautmann M, et al. KIT-dependent and KIT-independent genomic heterogeneity of resistance in gastrointestinal stromal tumors — TORC1/2 inhibition as salvage strategy. Mol Cancer Ther. 2019;18:1985-1996.
6. Serrano C, Fletcher JA. Overcoming heterogeneity in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. Oncotarget. 2019;10:6286-6287.
7. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. Int J Oncol. 2005;27:681-685.

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）

2.6.3　薬理試験概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: pimitespib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Section Location
Primary Pharmacodynamics					
Binding activity for HSP90α/HSP90β	Human recombinant HSP90α/HSP90β	in vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	TE2-14-19-001	4.2.1.1.1
Effects on the expression of HSP90 client proteins in human cancer cell lines	Human cancer cell lines: Gastrointestinal stromal tumor, GIST-T1 Colorectal cancer, HT-29 Leukemia, MV-4-11 Non-small cell lung cancer, NCI-H1975 Gastric cancer, NCI-N87	in vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	25-19-002	4.2.1.1.2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Section Location
Growth inhibitory activity in human cancer cell lines	Human cancer cell lines: Gastrointestinal stromal tumor, GIST-T1 Colorectal cancer, HT-29 Leukemia, MV-4-11 Leukemia, Kasumi-1 Small cell lung cancer, NCI-H146 Non-small cell lung cancer, NCI-H1975 Gastric cancer, NCI-N87 Prostate cancer, DU145 Breast cancer, Hs578T Ovarian cancer, SK-OV-3	in vitro	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	25-19-001	4.2.1.1.3
Antitumor effect on human gastrointestinal stromal tumor cell line xenografts in nude mice	BALB/cAJcl-*nu*/*nu* mice bearing GIST-T1 xenograft tumor	Oral (gavage)	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	19TA01	4.2.1.1.4
Antitumor effect on HER2-positive human gastric cancer cell line xenografts in nude mice	BALB/cAJcl-*nu*/*nu* mice bearing NCI-N87 xenograft tumor	Oral (gavage)	Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.	19TA02	4.2.1.1.5
Secondary Pharmacodynamics					
No studies conducted	-	-	-	-	-
Safety Pharmacology					
Effects on the central nervous system	Male rats (Crl:CD(SD))	Oral (gavage)	NISSEI BILIS Co., Ltd.	8067	4.2.1.3.1
Effects on the cardiovascular system	hERG channel transfected cells (HEK293)	In vitro	NISSEI BILIS Co., Ltd.	8070	4.2.1.3.2
Effects on the cardiovascular system	Male dogs with a telemetry device (Beagle)	Oral (gavage)	NISSEI BILIS Co., Ltd.	8069	4.2.1.3.3

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Section Location
Effects on the respiratory system	Male rats (Crl:CD(SD))	Oral (gavage)	NISSEI BILIS Co., Ltd.	8068	4.2.1.3.4
Pharmacodynamic Drug Interactions					
No studies conducted	-	-	-	-	-

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

関連する図表は第 2.6.2.2 項に記載した.

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし.

2.6.3.4 安全性薬理試験

Test Article: pimitespib

Organ Systems Evaluated	Species / Strain	Method of Admin.	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Section Location
Central nervous system	Male rats (Crl:CD(SD))	Oral (gavage)	0, 4, 8, 12	5 males	TAS-116 at up to 12 mg/kg had no effect on the central nervous system through the functional observational battery and body temperature measurement in rats.	Yes	8067	4.2.1.3.1
Cardiovascular system	hERG channel transfected cells (HEK293)	In vitro	0, 1, 10, 30 μmol/L	5 cells/tested concentration	TAS-116 had no effect on the hERG channels up to 10 μmol/L, but TAS-116 at the concentration of 30 μmol/L slightly inhibited hERG channels.	Yes	8070	4.2.1.3.2

Organ Systems Evaluated	Species / Strain	Method of Admin.	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Section Location
Cardiovascular system	Male dogs with a telemetry device (Beagle)	Oral (gavage)	0, 3, 6, 12	4 males	TAS-116 up to 12 mg/kg had no effect on the PR, QT, QTc intervals and QRS duration in the electrocardiogram, blood pressure, heart rate and respiratory rate in dogs.	Yes	8069	4.2.1.3.3
Respiratory system	Male rats (Crl:CD(SD))	Oral (gavage)	0, 4, 8, 12	6 males	TAS-116 up to 12 mg/kg had no effect on the tidal volume, respiratory frequency, and minute volume through the whole-body plethysmography in rats.	Yes	8068	4.2.1.3.4

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.