

2022年8月吉日

日本癌治療学会会員各位

GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループ

委員長 廣田 誠一

内科領域代表委員 澤木 明

CHAPTER-GIST-301 試験の概要ならびにイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに  
不応または不耐の転移性/切除不能 GIST に対するピミテスピブ使用に関する提言  
(GIST 診療ガイドライン速報)

本年6月20日に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 (GIST)」を適応症として製造販売承認を取得していた熱ショック蛋白 (Heat Shock Protein; HSP) 90 阻害薬であるピミテスピブ (商品名ジェセリ) (大鵬薬品工業) が8月18日に薬価収載されました。ピミテスピブは8月30日発売開始予定ですが、市販後全例調査のため、使用には大鵬薬品工業との契約が必要になります。

本件は GIST 診療ガイドライン第4版の「内科治療」の章に、GIST に対する4次治療薬として追記すべき内容であり、今後そのような対応をいたしますが、まずはその背景となる臨床試験および薬剤の概要につき、下記の通り情報提供いたします。

## 記

**CHAPTER-GIST-301 試験**

デザイン：第三相プラセボ対照比較試験

研究資金提供：大鵬薬品工業

発表論文：Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, Takahashi T, Nishida T, Doi T. Pimipib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol. in press

**試験の概要**

CHAPTER-GIST-301 試験は、プラセボを対照として HSP90 阻害薬であるピミテスピブの PFS を比較する試験である。対象はイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに不応または不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者で、ピミテスピブ群またはプラセボ群に2:1の割合でランダムに割り付けられた。盲検化中央画像判定により進行 (PD) と判定された場合は盲検を解除し、非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は、非盲検投与期間でピミテスピブの投与が可能であった。ピミテスピブ 160mg またはプラセボを1日1回5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで経口投与し、1サイクルは21日間であった。

**論文における結果の要約**

2018年10月31日から2020年4月30日までに86人の患者が登録され、ピミテスピブ群に58人、プラセボ群に28人が無作為に割り付けられた。盲検投与期間の PFS 中央値は、ピミテスピブ群 2.8 ヶ月

(95%CI : 1.6-2.9) 、プラセボ群 1.4 ヶ月 (95%CI : 0.9-1.8) で、プラセボ群に対するピミテスピブ群の優越性が検証された (片側  $p=0.006$ 、層別 log-rank 検定)。プラセボ群に対するピミテスピブ群のハザード比は 0.51 で、死亡または増悪のリスクを 49%減少させた。

OS 中央値は、ピミテスピブ群 13.8 ヶ月 (95%CI : 9.2-算出不能)、プラセボ群 9.6 ヶ月 (95%CI : 5.5-算出不能)、ハザード比は 0.63 であった (片側  $p=0.081$ 、log-rank 検定)。クロスオーバーによる OS へのバイアスを補正するための RPSFT モデルを用いた解析では、OS 中央値はピミテスピブ群 13.8 ヶ月 (95%CI : 9.2-算出不能)、プラセボ群 7.6 ヶ月 (95%CI : 5.3-14.9)、HR は 0.42 であった (片側  $p=0.007$ 、log-rank 検定)。

頻度の高い有害事象は下痢(74.1%)、食欲不振(31.0%)で、Grade3 以上で頻度の高い有害事象は下痢 (13.8%)であった。

## 本論文における結語

イマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに不応または不耐の転移性/切除不能 GIST 患者に対して、ピミテスピブはプラセボと比較して PFS および RPSFT モデルを用いて補正した OS を有意に延長し、許容できる安全性を示した薬剤である。

## GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループからの提言

ピミテスピブは HSP90 阻害薬である。HSP90 は分子シャペロンとして機能し、受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子、細胞周期関連因子、転写因子等のクライアント蛋白の安定化に寄与する。ピミテスピブは、HSP90 によるクライアント蛋白の高次構造の形成を阻害することにより、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられ、KIT や PDGFR  $\alpha$  を直接阻害する既存の薬剤とは全く異なる機序で抗腫瘍効果が期待できる薬剤である。CHAPTER-GIST-301 試験においてイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブ投与後の転移性/切除不能 GIST 患者に対する PFS および補正された OS を有意に延長したことから、転移性/切除不能 GIST の 4 次治療薬としてピミテスピブを推奨する。頻度の高い有害事象として消化器症状、倦怠感、腎障害が指摘されている。10%を超える Grade3 以上の有害事象は下痢のみで、数%以下で貧血、腎障害、倦怠感や食欲不振が報告されているが、忍容性があり既存の抗がん剤で経験されるものであった。ただし、重篤ではないが HSP90 阻害薬に特徴的な夜盲(13.8%)を含めた眼障害が報告されていることから、ピミテスピブの治療を行う際には眼科との連携を考慮すべきである。

以上