

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「特発性造血障害に関する調査研究」

分担研究報告書

課題名

骨髄異形成症候群新規治療薬の開発動向調査

研究分担者：小澤 敬也（東京大学医科学研究所・附属病院長、教授）

研究要旨

日米の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された薬剤について解析を行った。骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目として lenalidomide、azacitidine、darbepoetin alpha があり、特に lenalidomide については、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。

A．研究目的

患者数や多彩な病型により新薬開発の難しい骨髄異形成症候群において、効率的な開発を進めるためには、国際的な規制及び開発動向の調査が必須である。そこで、日本と米国で臨床開発や承認審査を早めるための規制当局の取り組みがどの程度骨髄異形成症候群に対して実施されているかを調査した。

B．研究方法

日米の各規制当局のホームページに掲載されているデータベースから、日米の各規制当局で薬事承認を得た、又は日本の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で議論された、悪性腫瘍（血液、固形両方）に対する薬剤について解析を行った。

（倫理面への配慮）

ヒト又は動物に対する研究を行っていないので、倫理面で問題はない。

C．研究結果

骨髄異形成症候群に対する治療薬で米国で迅速承認制度が活用された事例は存在しなかった。そもそも骨髄系腫瘍に対して迅速承認制度が使用された事例は gemtuzumab ozogamicin を除くと全て慢性骨髄性白血病に対する治療薬であった。日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬について公知申請を利用し、日本での治験なしで承認された品目は存在しなかった。しかし、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと判断され、日本での治験を通して承認された品目として lenalidomide、azacitidine、darbepoetin alpha があり、また、decitabine についても開発要請されたが、後に企

業側が開発断念した。本研究成果は学会発表を行うとともに、国際学術誌に掲載された。

D . 考察

米国が日本や欧州と比較して最も積極的にサロゲートエンドポイントや単群試験での承認を行っており、その傾向は骨髄異形成症候群に対する既承認品目においてもあてはまることは昨年度示したとおりだが、迅速承認制度を活用したものはなかった。一方で、日本では「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で4品目が議論され、その中で特に lenalidomide については、当該会議で医療上の必要性が高いと判断されて開発要請された後で日本での治験が開始されていることから、当該会議の枠組みが日本での開発促進につながったものと考えられた。他の3品目については日本での治験実施中に当該会議で医療上の必要性が高いと判断されていた。

E . 結論

日本では、骨髄異形成症候群に対する治療薬においても、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の枠組みが開発促進につながったものと考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- Kawabata, H., Tohyama, K., Matsuda, A., Araseki, K., Hata, T., Suzuki, T., Kayano, H., Shimbo, K., Zaike, Y., Usuki, K., Chiba, S., Ishikawa, T., Arima, N., Nogawa, M., Ohta, A., Miyazaki, Y., Mitani, K., Ozawa, K., Arai, S., Kurokawa, M., and Takaori-Kondo, A.: Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Validation of the revised International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndrome in Japan: results from a prospective multicenter registry. *Int. J. Hematol.* 2017 (in press)
- Huang, XJ, Liu, K., Ritchie, D., Andersson, B, Lu, J., Hou, J., Burguera, A.F., Wang, J., Yeoh, A., Yan, C., Zhou, D., Tan, D., Kim, D.W., Wu, D., Shpall, E., Kornblau, S., Neelapu, S., Hongeng S, Li J, Hu J, Zhang LS, Wang M, Malhotra P, Jiang Q, Qin Y, Wong R, Champlin R, Hagemeister, F.,

Westin, J., Iyer, S., Mathews, V., Wang, Y., Hu, Y., Xiao, Z., Shao, Z., Orłowski, R.Z., Chim, C.S., Mulligan, S, Sanz, M., Ozawa, K., Parmar, S., and Issaragrisil, S.: Hematology oncology practice in the Asia-Pacific APHCON survey results from the 6th international hematologic malignancies conference: bridging the gap 2015, Beijing, China. *Oncotarget* 2017 (in press)

- Nagai, S. and Ozawa, K.: New Japanese regulatory frameworks for clinical research and marketing authorization of gene therapy and cellular therapy products. *Curr Gene Ther.* 2017 (in press)

- Fujiwara, S.I., Muroi, K., Yamamoto, C., Hatano, K., Okazuka, K., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K., Suzuki, T., and Ozawa, K.: CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Hematology* 22(6):347-353, 2017.

- Takenaka, K., Shimoda, K., Uchida, N., Shimomura, T., Nagafuji, K., Kondo, T., Shibayama, H., Mori, T., Usuki, K., Azuma, T., Tsutsumi, Y., Tanaka, J., Dairaku, H., Matsuo, K., Ozawa, K., Kurokawa, M., Arai, S., and Akashi, K.: Clinical features and outcomes of patients with primary myelofibrosis in Japan: report of a 17-year nationwide survey by the Idiopathic Disorders of Hematopoietic Organs Research Committee of Japan. *Int. J. Hematol.* 105(1): 59-69, 2017.

- Nagai, S. and Ozawa, K.: Comprehensive analysis of clinical development and regulatory submission promotion schemes for oncologic drugs as the Japanese national projects. *Invest New Drugs* 34(6): 777-791, 2016.

- Ninomiya, H., Obara, N., Chiba, S., Usuki, K., Nishiwaki, K., Matsumura, I., Shichishima, T., Okamoto, S., Nishimura, J., Ohyashiki, K., Nakao, S., Ando, K., Kanda, Y., Kawaguchi, T., Nakakuma, H., Harada, D., Akiyama, H., Kinoshita, T., Ozawa, K., Omine, M., and Kanakura, Y.: Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int. J. Hematol.* 104(5): 548-558, 2016.

- Santini, V., Almeida, A., Giagounidis, A., Gröpper, S., Jonasova, A., Vey, N., Mufti, G.J., Buckstein, R., Mittelman, M., Platzbecker, U., Shpilberg, O., Ram, R., Del Cañizo, C., Gattermann, N., Ozawa, K., Risueño, A., MacBeth, K.J., Zhong, J., Séguy, F., Hoenekopp, A., Beach, C.L., and Fenaux, P.: Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J. Clin. Oncol.* 34(25): 2988-2996, 2016.

- Nagai, S. and Ozawa, K.: Clinical trial designs to obtain marketing authorization of drugs for haematological malignancy in Japan, the EU and the US. Br. J. Haematol. 174(2): 249-254, 2016.
- Kitanaka, A., Takenaka, K., Shide, K., Miyamoto, T., Kondo, T., Ozawa, K., Kurokawa, M., Akashi, K., and Shimoda, K.: Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients. Int. J. Hematol. 103(4): 423-438, 2016.
- Muroi, K., Miyamura, K., Okada, M., Yamashita, T., Murata, M., Ishikawa, T., Uike, N., Hidaka, M., Kobayashi, R., Imamura, M., Tanaka, J., Ohashi, K., Taniguchi, S., Ikeda, T., Eto, T., Mori, M., Yamaoka, M., and Ozawa, K.: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (JR-031) for steroid-refractory grade III or IV acute graft-versus-host disease: a phase II/III study. Int. J. Hematol. 103(2): 243-250, 2016.
- Nagai, S. and Ozawa, K.: Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. Int. J. Hematol. 104(1): 73-84, 2016.

2. 学会発表

- 永井純正、小澤敬也 : Feasibility of randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、横浜
- 永井純正、小澤敬也 : Feasibility of international randomized phase 3 trials for adults with relapsed and refractory lymphoid malignancy 第75回日本癌学会学術総会、2016年10月7日、横浜
- Nagai S, Ozawa K. Analysis of Drugs for Hematological Malignancy That Were Granted Accelerated Approval and Feasibility of Randomized Phase 3 Clinical Trials for Relapsed and Refractory Hematological Malignancy The American Society of Hematology 58th Annual Meeting、2016.12.3、San Diego、US

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
「該当なし」
2. 実用新案登録
「該当なし」
3. その他
「該当なし」