

造血器腫瘍に対する治療薬の ドラッグラグ・ドラッグロス

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

伊豆津宏二



国立研究開発法人

国立がん研究センター

National Cancer Center Japan

本日の話題

- 米国/欧州既承認・日本未承認の造血器腫瘍治療薬の状況
- 日本で最近承認された造血器腫瘍治療薬の米国/欧州での承認状況
- 希少造血器腫瘍患者のレジストリ・医師主導治験・遺伝子パネル検査
 - ・ 希少造血器腫瘍の治療薬開発のための方策として

造血器腫瘍の分類(WHO分類・一部抜粋)

Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms	Lymphoid neoplasms	Lymphoid neoplasms
Myeloproliferative neoplasms (MPN)	B-cell lymphomas	T-cell and NK-cell lymphomas
Chronic myeloid leukemia	●Precursor B-cell neoplasms	●Precursor T-cell neoplasms
Polycythemia vera	B-cell lymphoblastic leukemias/lymphomas (B-LBL/L)	T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mastocytosis and subtypes	B-LBL/L, NOS	●Mature T-cell and NK-cell neoplasms
Myelodysplastic neoplasms (MDS)	B-LBL/L with BCR::ABL1	Mature T-cell and NK-cell leukemias
Childhood myelodysplastic neoplasms	B-LBL/L with BCR::ABL1-like features	Primary cutaneous T-cell lymphomas
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms	●Mature B-cell neoplasms	Intestinal T-cell and NK-cell lymphomas
Acute myeloid leukemia (AML)	Neoplastic small lymphocytic proliferations	Hepatosplenic T-cell lymphoma
AML with defining genetic abnormalities	Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML::RARA</i> fusion	Splenic B-cell lymphomas and leukemias	Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma
Acute myeloid leukemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion	Hairy cell leukemia	Other peripheral T-cell lymphomas
Acute myeloid leukemia, myelodysplasia-related	Splenic marginal lymphoma	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
AML, defined by differentiation	Lymphoplasmacytic lymphoma	EBV-positive NK/T-cell lymphomas
Myeloid neoplasms associated with germline predisposition	Marginal zone lymphoma	Extranodal NK/T-cell lymphoma
Acute leukemias of ambiguous lineage	Follicular lymphoma	EBV-positive T- and NK-cell lymphomas of childhood
Dendritic cell and histiocytic neoplasms	Mantle cell lymphoma	
	Large B-cell lymphomas	Stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues
	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	●Mesenchymal dendritic cell neoplasms
	Burkitt lymphoma	●Myofibroblastic tumor
	●Hodgkin lymphoma	
	●Plasma cell neoplasms	
	Plasma cell myeloma	

白血病 14,318人
リンパ腫 36,636人
骨髄腫 7,591人

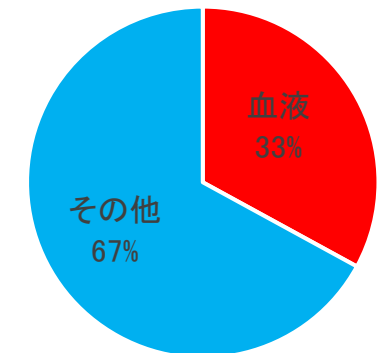
造血器腫瘍治療薬のドラッグラグ

米国か欧州で承認され、日本未承認である
がん領域の医薬品数の推移 —領域別—

	2000～2004年 に承認	2005～2009年 に承認	2010～2014年 に承認	2015～2019年 に承認	2020～現在に 承認	総計
血液	1	3	7	21	18	50
甲状腺			1		1	2
骨軟部		1			1	2
頭頸部	1					1
乳腺		1		6	5	12
肺					5	5
泌尿器	2	1	1	3	4	11
皮膚			1	5	3	9
卵巣				3		3
固形がん					1	1
肝					1	1
小児				1	3	4
子宮					2	2
GIST					2	2
神経芽腫					1	1
胆管					3	3
総計	4	6	10	39	50	109

血液疾患の種類が多い
ことを踏まえても目立って多い・・・

2012-2023年度承認の
抗悪性腫瘍薬



2022年10月31日時点での情報に基づく（のべ数）

国立がん研究センター 先進医療・費用対効果評価室「国内で薬機法上未承認・適応外である医薬品について」

<https://www.ncc.go.jp/jp/senshiniryoyiyakuhin/index.html>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構「新医薬品の承認品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>

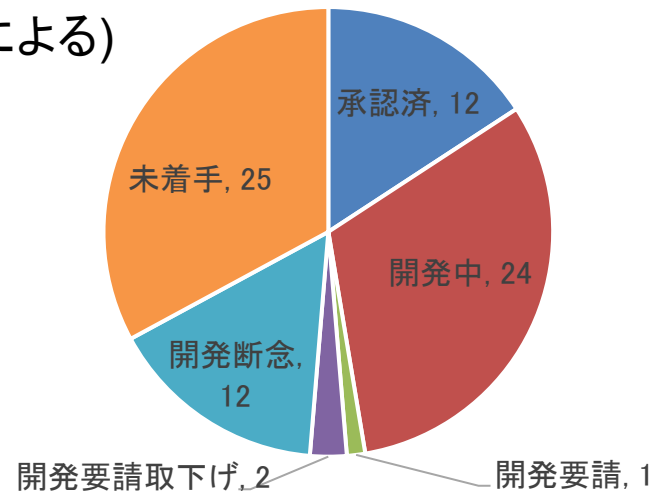
造血器腫瘍治療薬のドラッグラグ

米国か欧州で承認され、日本未承認である
がん領域の医薬品数の推移 – 開発状況の内訳 –

	2000～2004年に承認					小計	2005～2009年に承認					小計	2010～2014年に承認					小計	2015～2019年に承認					小計	2020～現在に承認					小計	2020～現在に承認					小計	総計
	開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		開発中	開発要請	要請却下	開発断念	未着手		
血液					1	1	1			1	1	3	2			5	7	7			3	11	21	8			2	8	18	18			6	26	50		

2022年10月31日時点での情報に基づく（のべ数）

2023/6/10時点update (演者による)

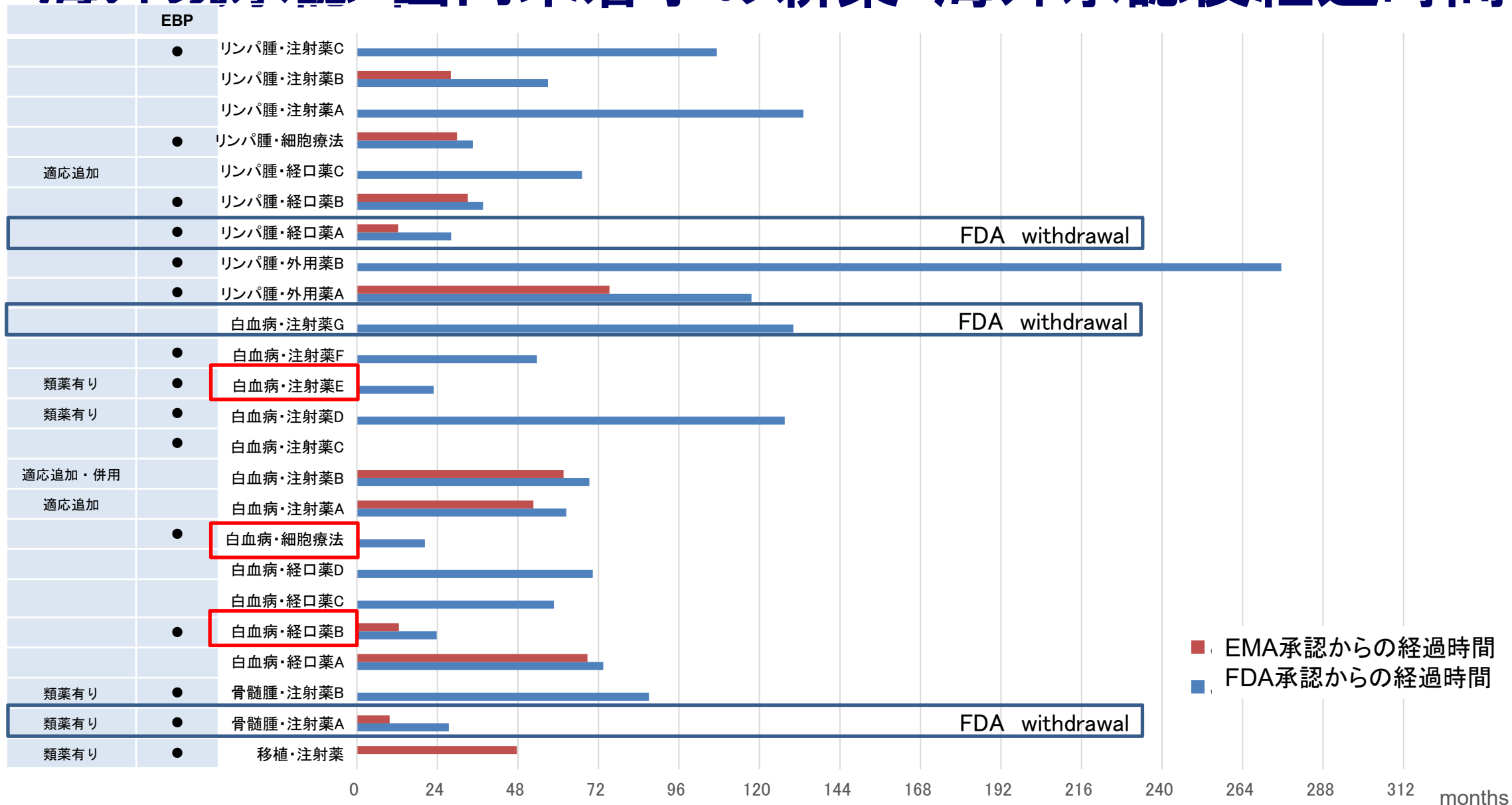


国立がん研究センター 先進医療・費用対効果評価室「国内で薬機法上未承認・適応外である医薬品について」

<https://www.ncc.go.jp/jp/senshiniryoyakuhin/index.html>

開発断念: 上記サイトと製薬企業ホームページのプレスリリース・開発パイプライン品目等より判断

海外既承認・国内未着手の新薬・海外承認後経過時間



海外既承認・国内開発中/未着手の新薬の状況

□ 分野別

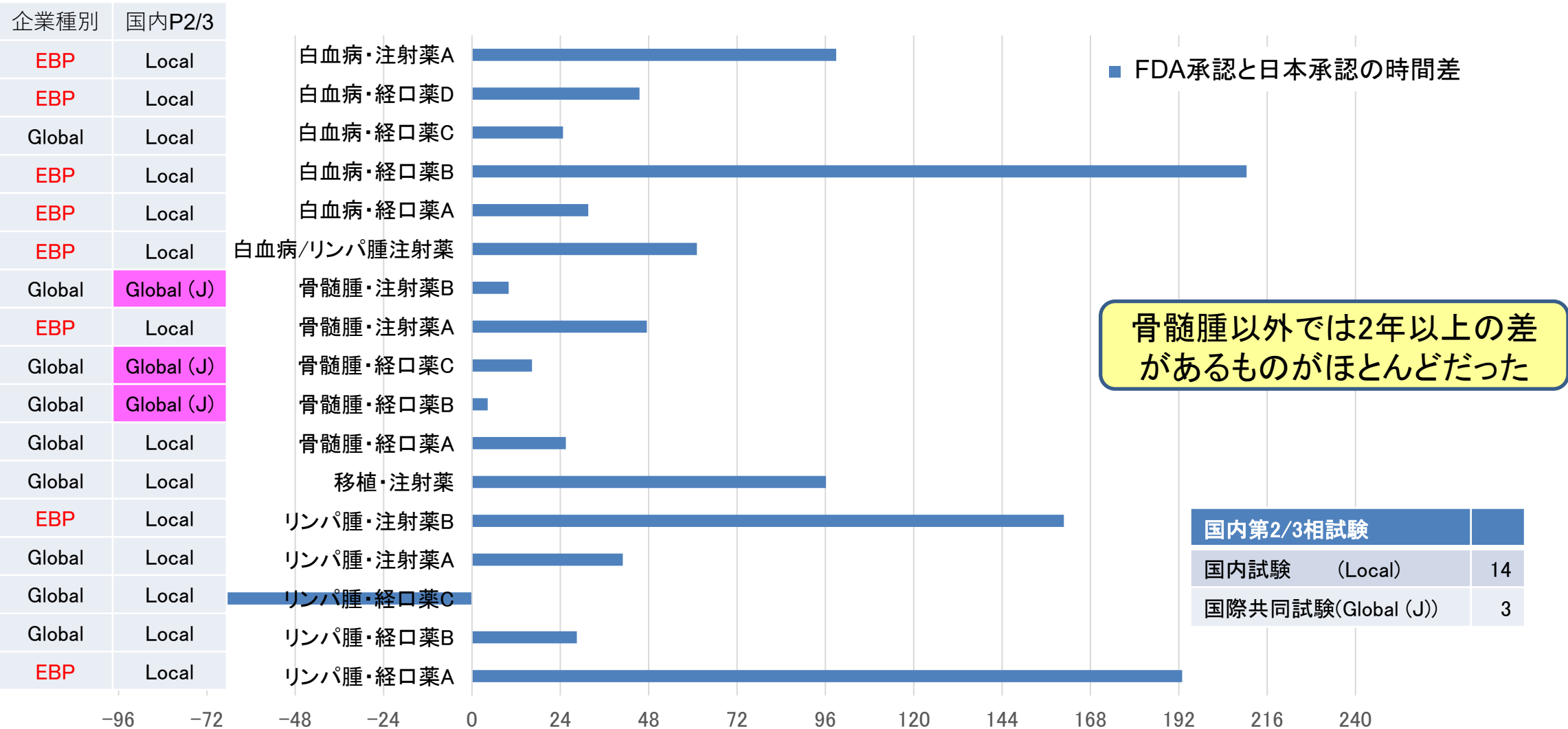
	未着手	開発中
白血病	12	7
リンパ腫	9	14
骨髄腫	2	3
移植	1	0

□ 米国・欧州開発企業種別: global vs EBP

	未着手	開発中
EBP	10	4
Global	6	20

EBP (新興バイオ医薬品企業): 確立した定義はないが、本発表では中規模の製薬企業を含めて日本に拠点・ブランチがない海外企業拠点、日本拠点で欧米に拠点・ブランチがない企業とした。

2012-2016年度国内承認造血器腫瘍治療薬 新有効成分・日本と米国の承認時期の差

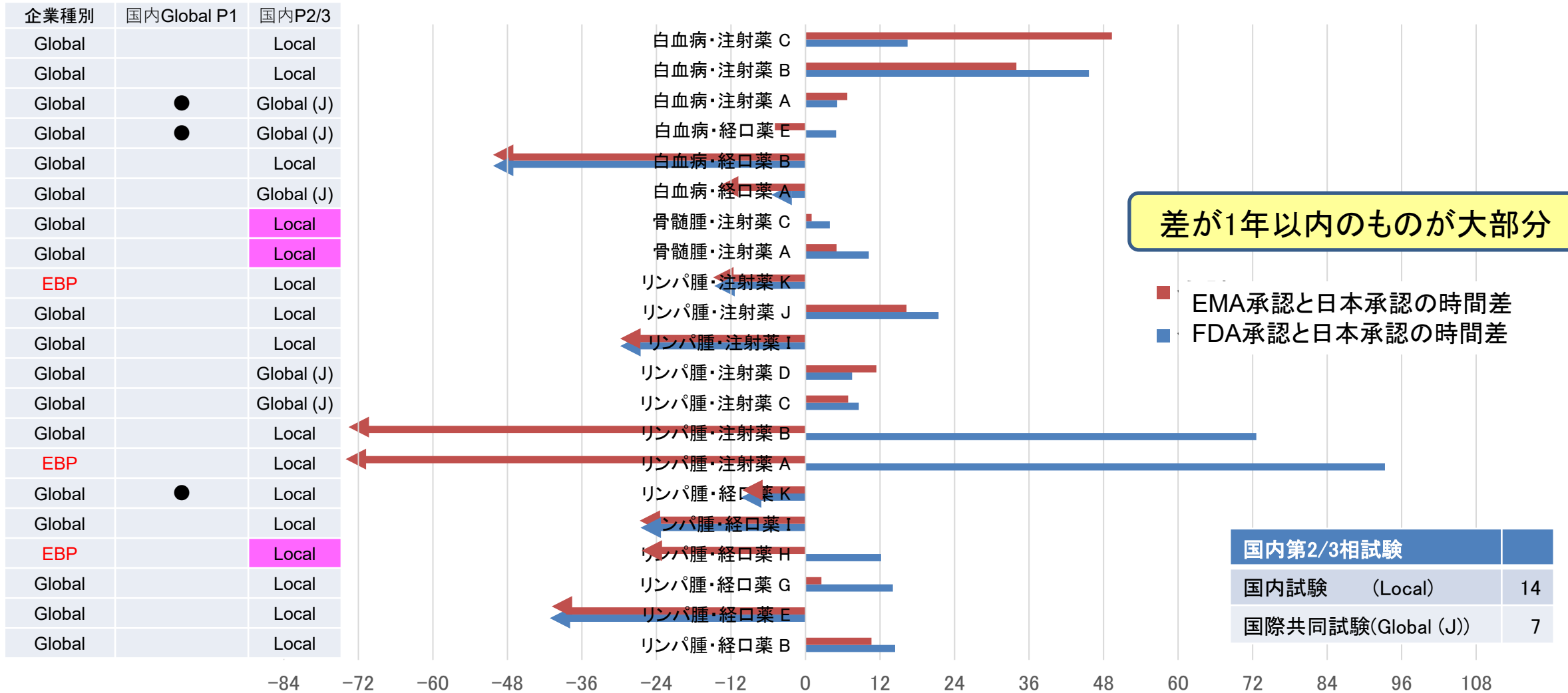


骨髄腫以外では2年以上の差があるものがほとんどだった

国内第2/3相試験		
国内試験 (Local)		14
国際共同試験(Global (J))		3

国立がん研究センター 先進医療・費用対効果評価室「国内で薬機法上未承認・適応外である医薬品について」とFDAおよびEMA Web site, PMDA審査報告書を参考として演者作成

2017-2023年度国内承認の造血器腫瘍治療薬 新有効成分・日本と欧米の承認時期の差



差が1年以内のものが大部分

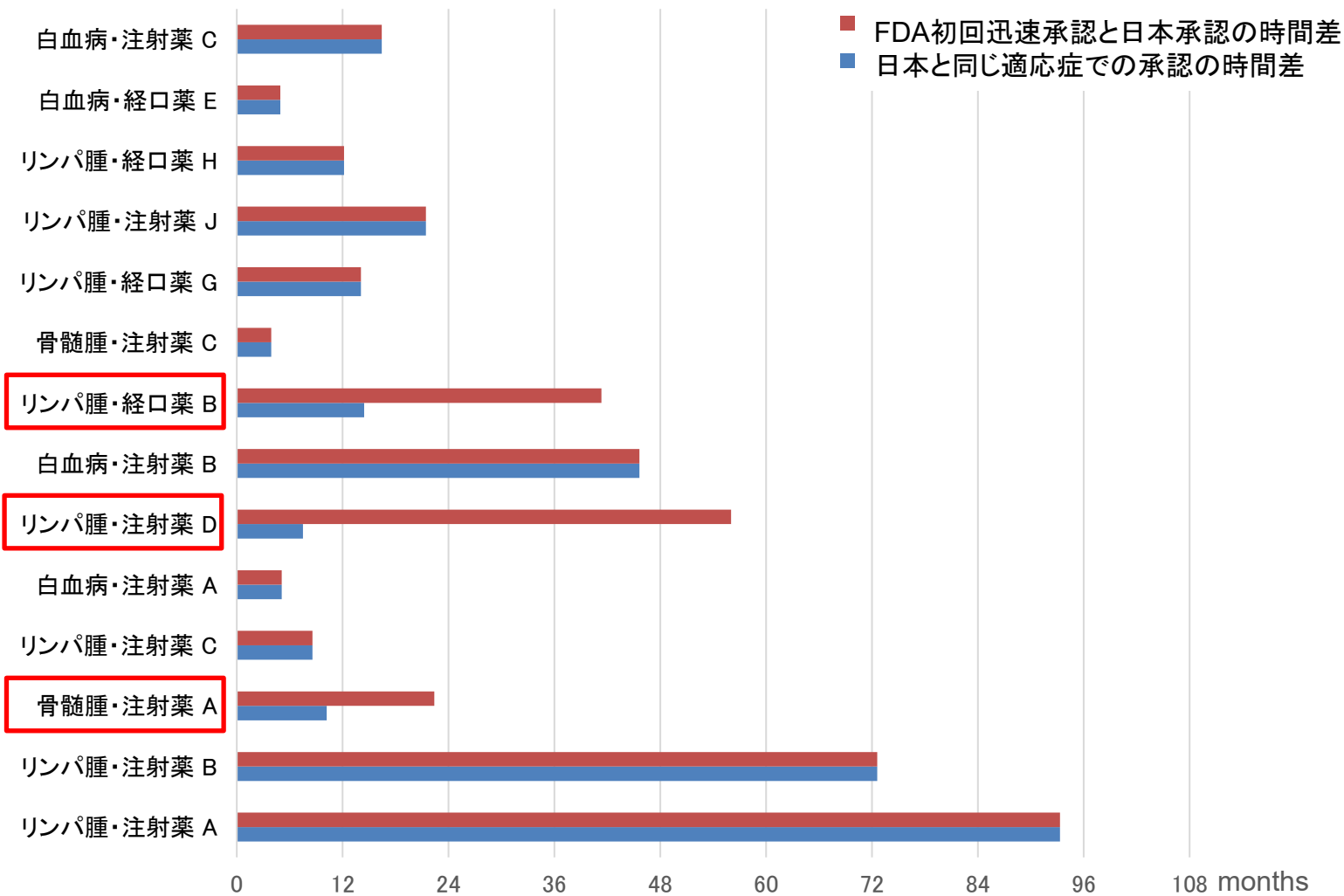
■ EMA承認と日本承認の時間差
■ FDA承認と日本承認の時間差

国内第2/3相試験		
国内試験 (Local)		14
国際共同試験(Global (J))		7

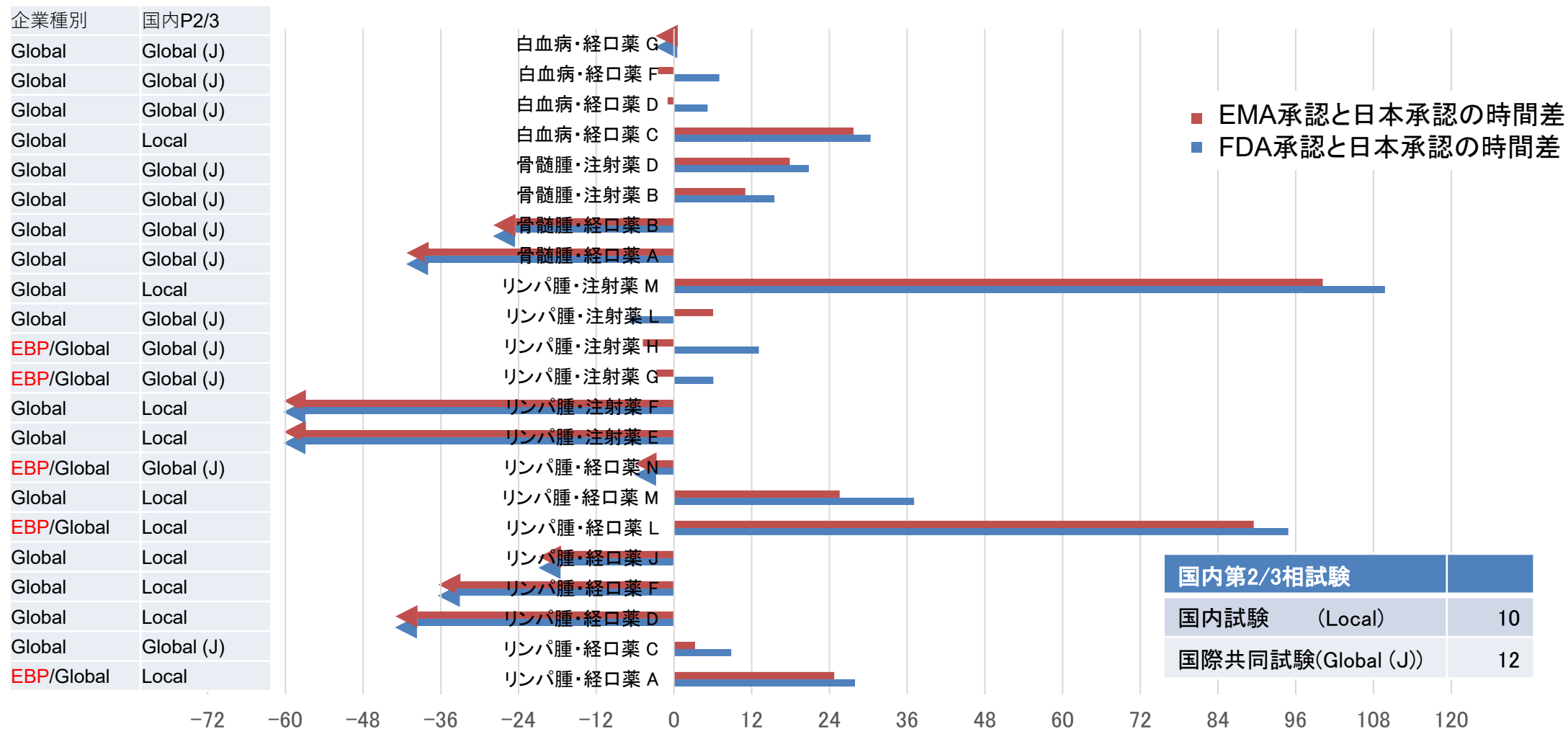
国立がん研究センター 先進医療・費用対効果評価室「国内で薬機法上未承認・適応外である医薬品について」とFDAおよびEMA Web site, PMDA審査報告書を参考として演者作成

months

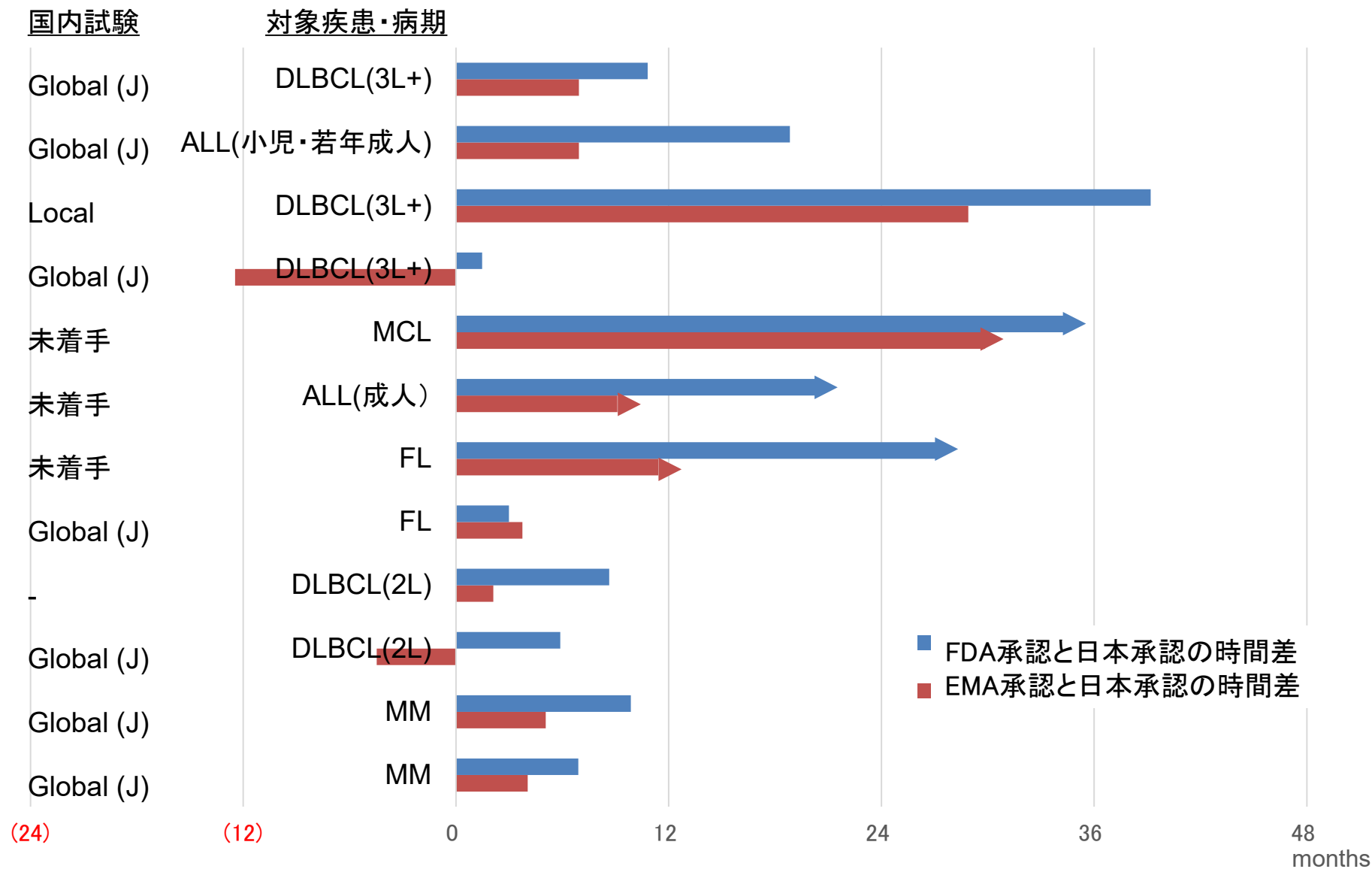
2017-2023年度国内承認の造血器腫瘍治療薬 新有効成分・日本承認とFDA初回迅速承認の時間差



2017-2023年度国内承認の造血器腫瘍治療薬 適応拡大・日本と欧米の承認時期の差



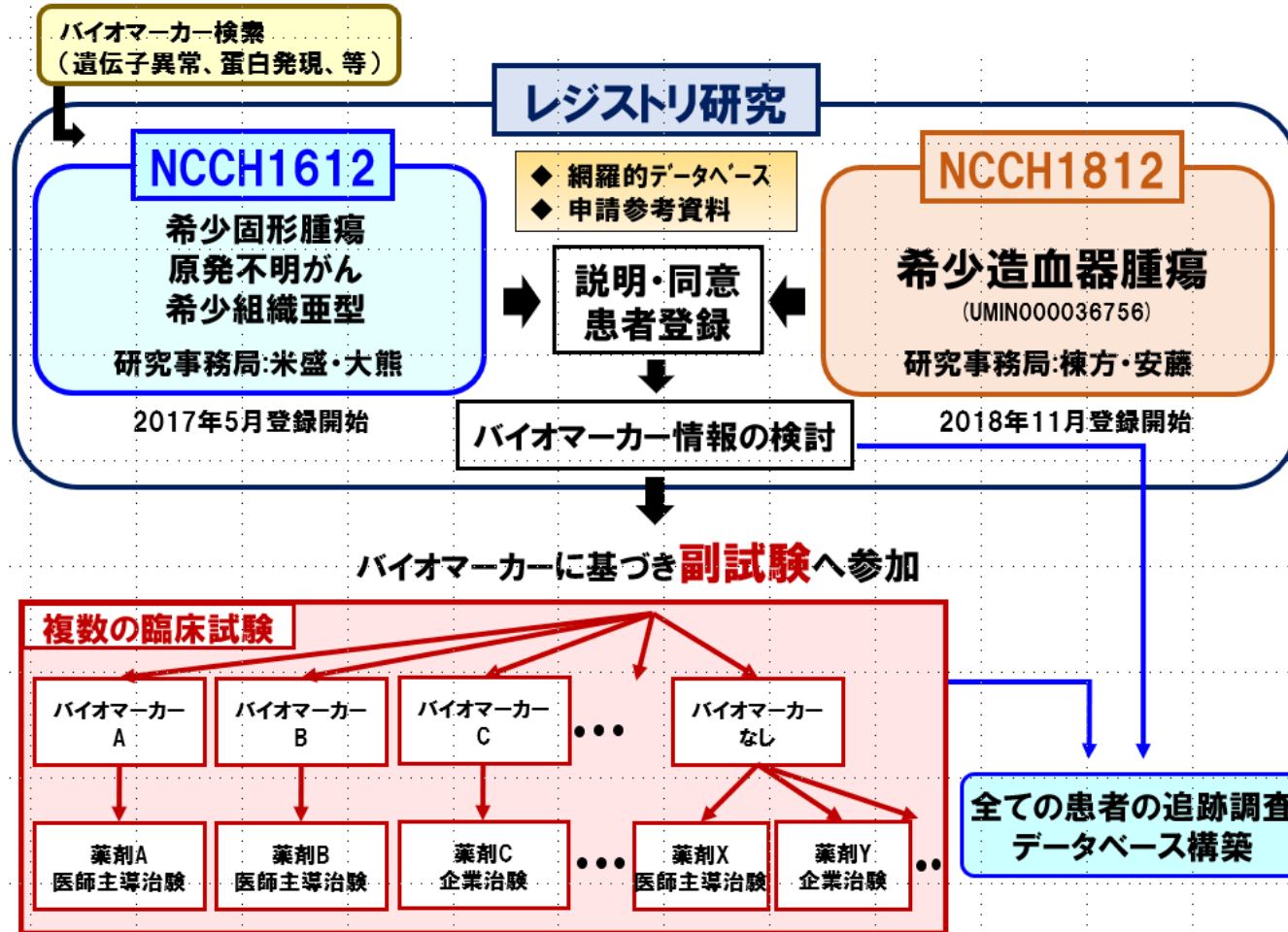
商用CAR-T製品の日本と欧米の承認時期の差



MASTERKEY-HEM



- 希少造血器腫瘍患者の背景・治療・予後のデータを網羅的に収集
- バイオマーカー情報に基づき副試験（医師主導治験・企業治験）に振り分け
- 信頼性の高いヒストリカルコントロールデータの確立



MASTERKEY-HEM参加医療機関



MASTERKEY-HEM副試験 -希少造血器腫瘍に対する医師主導治験

- 再発・治療抵抗性節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型に対する抗PD-L1抗体 [phase 2]
 - ・ NCCH1903/MK006試験 (jRCT2031190177) “ATTACK試験”
 - ・ 国内4施設で実施中(登録終了)
- 再発・治療抵抗性二次性中枢神経系リンパ腫に対するBTK阻害薬 [phase 2]
 - ・ NCCH2201/MK013試験 (jRCT2031220529) “CRYSTAL試験”
 - ・ 国内6施設で実施中

希少造血器腫瘍に対する医師主導治験の役割

企業主導の開発が進みにくい
造血器腫瘍の希少病型・フラクション
に対する治療薬の開発

希少造血器腫瘍に対する医師主導治験の課題

- ・ 併用療法の開発
- ・ 探索的な臨床試験
- ・ 承認に向けての戦略
- ・ 継続的な研究資金
- ・ 実施施設

造血器腫瘍に対するゲノム医療に向けて



一般社団法人

日本血液学会
J S H JAPANESE SOCIETY OF HEMATOLOGY

造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン

2021年度一部改訂版

ホーム

このガイドラインについて

疾患・病期別パネル検査推奨度

遺伝子・疾患別エビデンスレベル

検索

フリーワード検索 (全項目)

検索する

▼ 項目別検索 (複数の項目で絞り込みが可能です)

遺伝子 A-Z Index

A	B	C	D	E
F	G	H	I	J
K	L	M	N	O
P	R	S	T	U
V	W	X	Z	

1028 件のデータが検索されました。

1 / 21 ページ中

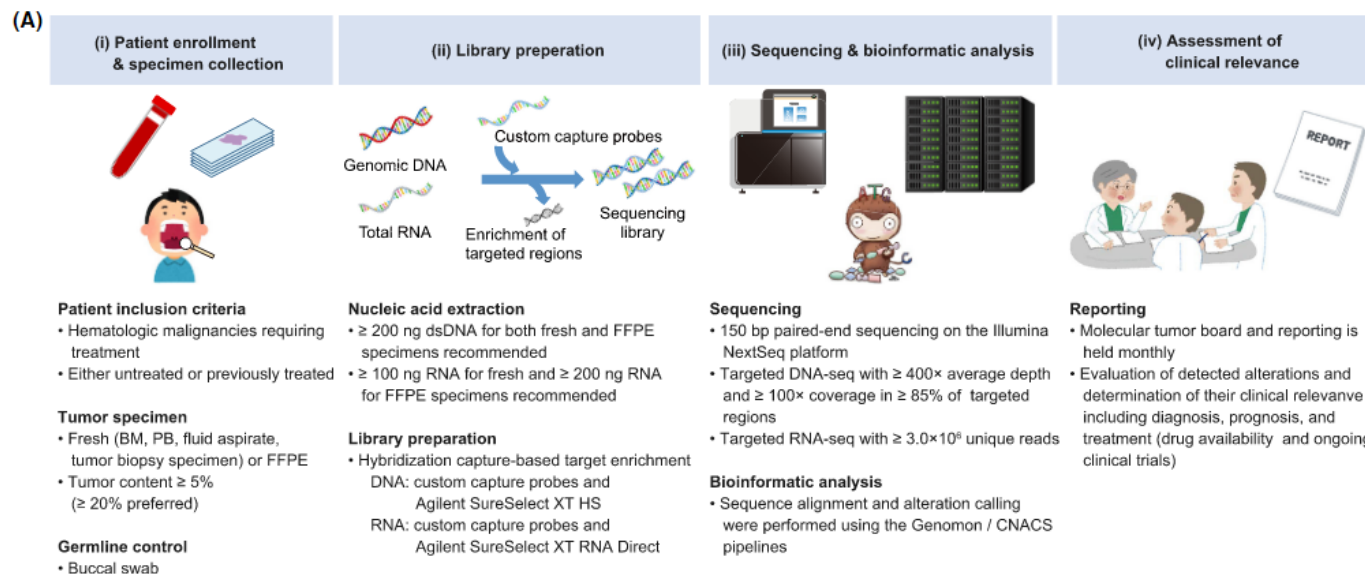
※項目名をクリックすると降順または昇順に並び替わります。

◆ 遺伝子	◆ 別名	◆ 該当する造血器疾患	◆ 臨床的有用性	◆ 遺伝子変異の機能的意義とその種類	◆ 関連する染色体構造変化	◆ Fast-track 対象遺伝子異常
> ABL1		MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	1	機能獲得 (融合: BCR/ABL1)	t(9;22)(q34;q11)	
> ABL1		MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	1	機能獲得 (変異: T315I など)		T315I/A, G250E, Y253H, E255K/V, V299L, F317L/V/I/C, F359V/C/I
> ABL1		CML, BCR-ABL1+	2	機能獲得 (融合、再構成: BCR/ABL1以外)		
> ABL1		CML, BCR-ABL1+	1	機能獲得 (融合: BCR/ABL1)	t(9;22)(q34;q11)	
> ABL1		CML, BCR-ABL1+	1	機能獲得 (変異: T315I など)		T315I/A, G250E, Y253H, E255K/V, V299L, F317L/V/I/C, F359V/C/I

<http://www.jshem.or.jp/genomgl/>

造血器腫瘍を対象とした包括的遺伝子パネル検査

- JSH造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン準拠遺伝子パネル
 - 有用性を検証する前向き臨床研究を実施



大塚製薬プレスリリース (2020/6/19)
国内初の造血器腫瘍遺伝子パネル検査
「先駆け審査指定制度」対象品目指定について

Received: 12 February 2022 | Revised: 26 April 2022 | Accepted: 12 May 2022
DOI: 10.1111/cas.15427

ORIGINAL ARTICLE

Cancer Science WILEY

Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies

Suguru Fukuhara¹ | Yuji Oshikawa-Kumade^{2,3} | Yasunori Kogure² | Sumito Shingaki² | Hirokazu Kariyazono^{2,3} | Yoshiya Kikukawa^{2,3} | Junji Koya² | Yuki Saito^{2,4} | Mariko Tabata^{2,5} | Kota Yoshifuji^{2,6} | Kota Mizuno^{2,7} | Akiko Miyagi-Maeshima⁸ | Hiromichi Matsushita⁹ | Masanaka Sugiyama¹⁰ | Chitose Ogawa¹⁰ | Yoshihiro Inamoto¹¹ | Takahiro Fukuda¹¹ | Masato Sugano¹² | Nobuhiko Yamauchi¹³ | Yosuke Minami¹³ | Makoto Hirata¹⁴ | Teruhiko Yoshida¹⁴ | Takashi Kohno¹⁵ | Shinji Kohsaka¹⁶ | Hiroyuki Mano¹⁶ | Yuichi Shiraishi¹⁷ | Seishi Ogawa¹⁸ | Koji Izutsu¹ | Keisuke Kataoka^{2,7}

FoundationOne Heme

Received: 12 August 2022 | Revised: 20 January 2023 | Accepted: 29 January 2023
DOI: 10.1111/cas.15746

ORIGINAL ARTICLE

Cancer Science WILEY

Clinical utility of genomic profiling of AML using paraffin-embedded bone marrow clots: HM-SCREEN-Japan 01

Naoko Hosono¹ | SungGi Chi² | Takahiro Yamauchi¹ | Kentaro Fukushima³ | Hirohiko Shibayama³ | Seiichiro Katagiri⁴ | Akihiko Gotoh⁴ | Motoki Eguchi⁵ | Takano Morishita⁵ | Reiki Ogasawara⁶ | Takeshi Kondo⁶ | Masamitsu Yanada⁷ | Kazuhito Yamamoto⁷ | Tsutomu Kobayashi⁸ | Junya Kuroda⁹ | Kensuke Usuki⁹ | Yoshikazu Utsu¹⁰ | Makoto Yoshimitsu¹¹ | Kenji Ishitsuka¹¹ | Takaaki Ono¹² | Naoto Takahashi¹³ | Satoshi Iyama¹⁴ | Kensuke Kojima¹⁵ | Yukinori Nakamura¹⁶ | Suguru Fukuhara¹⁷ | Koji Izutsu¹⁷ | Hikaru Abutani¹⁸ | Nobuhiko Yamauchi² | Junichiro Yuda² | Yosuke Minami² | All HM-SCREEN-Japan 01 Investigators

Fukuhara S et al. Cancer Sci 2022; 113:2763-2777
Hosono N et al. Cancer Sci 2022; 114:2098-2108

血液腫瘍の臨床開発の問題点(私見)

- 血液内科の中での専門分化
 - ・ 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 骨髄増殖性腫瘍, リンパ腫, 骨髄腫
- 疾患毎の患者数が少ない(希少がんの集合体)
- Standard of careの変化
 - ・ ブリッジ試験のデザイン
 - ・ Enrollment
- 進行が急速な疾患が多い
- 治療施設の分散(諸外国との比較)
 - ・ 入院での化学療法が多い

造血器腫瘍に対する治療薬のドラッグラグ・ドラッグロス まとめ

- 造血器腫瘍は多くの希少疾患の集合体であり、最近の治療薬の効能・効果は疾患毎に細かく規定されている。
- がん領域の中でも造血器腫瘍治療薬のドラッグラグが目立つが、グローバル・ピボタル試験への参加が増え、ドラッグラグは改善しつつある。
 - ・ 適応拡大では、グローバル第3相試験によって欧米より日本で早く承認されることもみられている
 - ・ グローバル第I相試験への参加や、国内第I相試験の早期開始・早期終了により新有効成分のグローバル・ピボタル試験への参加が増えたと、新有効成分の新薬承認も早くなると期待される
- 日本に拠点がない新興バイオ医薬品企業による開発品目は、開発開始が遅れたり、開発が行われていないといった事例が目立つ。
 - ・ EBPとして日本での開発、日本企業による開発権の導入：モチベーションを高めるには？
- 希少造血器腫瘍対象のレジストリ研究 (MASTERKEY-HEM)
 - ・ 希少フラクション対象の新薬の承認申請の際のヒストリカルコントロールにできることを目指している
 - ・ 副試験：希少造血器腫瘍対象の医師主導治験
- 造血器腫瘍に対する包括的遺伝子パネル検査
 - ・ 遺伝子変化で定義される希少フラクションの同定が日常診療で可能になる可能性がある