

血液疾患への 取り組み

日本新薬の血液疾患への取り組み

1971年、当社の血液がん領域最初の薬剤として白血病治療剤「キロサイド注」が承認を取得しました。その後も治療抵抗性となった再発・難治性急性白血病に対する大量療法用製剤「キロサイドN注」を発売、悪性リンパ腫への効能追加を行い、現在でも、急性骨髄性白血病 (AML) 治療の第一選択薬として欠かせない薬剤となっています。

「キロサイド」が広く使われるようになったのを機に、日本新薬は、血液がん領域に多く残されたアンメットメディカルニーズを充足する薬剤の開発および販売にさらに注力してきました。再発・難治性の急性前骨髄球性白血病 (APL) は、患者数の非常に少ない疾患ですが、APL治療における有用性の高い治療剤として、「トリセノックス」を2004年から、「アムノレイク」を2005年から発売しています。そして、2011年に日本で最初の骨髄異形成症候群 (MDS) の治療剤「ビダーザ」を発売しました。本剤は、MDS治療の第一選択薬として、医療に大きく貢献するだけでなく、当社の重点領域である血液がんパイプラインの重要な位置付けを担っています。

本年7月に承認された中外製薬株式会社との共同開発品「ガザイバ」(一般名: オビヌツズマブ) は、CD20陽性濾胞性リンパ腫治療剤として、臨床試験において既存治療剤を上回る有効性が示されており、新たな治

血液がんは、造血器腫瘍とも呼ばれ、血液中の白血球が無制限に増加する白血病、リンパ組織から発生する悪性リンパ腫、形質細胞ががん化して骨髄に腫瘍性増殖をきたす多発性骨髄腫などがあります。日本新薬では、「キロサイド」(一般名: シトラビン) の開発および販売を端緒に、血液がん領域の研究開発および販売に注力しています。

療の選択肢となることを期待しています。

現在、血液がん領域の開発パイプラインには、造血細胞移植後の肝中心静脈閉塞症治療剤「NS-73」、骨髄線維症治療剤「NS-018」、「ビダーザ」のAMLへの効能追加、再発・難治性AML治療剤「NS-917」、二次性AML治療剤「NS-87」があり、病気に苦しむ患者さんへ1日でも早く新薬を届けるため、開発を進めています。

日本新薬の血液疾患への取り組み

1971年	白血病治療剤「キロサイド注」発売 再発・難治性急性白血病治療剤「キロサイドN注」発売 「キロサイドN注」の悪性リンパ腫への効能追加
2004年	APL治療剤「トリセノックス」発売
2005年	APL治療剤「アムノレイク」発売
2011年	日本初のMDS治療剤「ビダーザ」発売
2018年	CD20陽性濾胞性リンパ腫治療剤「ガザイバ」(一般名: オビヌツズマブ) 承認
申請準備中	●肝中心静脈閉塞症治療剤「NS-73」
開発中	●骨髄線維症治療剤「NS-018」 ●「ビダーザ」のAMLへの効能追加
開発準備中	●再発・難治性AML治療剤「NS-917」 ●二次性AML治療剤「NS-87」

骨髄異形成症候群治療剤「ビダーザ」

MDS患者さんの生存期間を延長した唯一の薬剤、AMLへも拡大

2011年に発売された「ビダーザ」は、MDSの治療剤です。海外では2004年に米国で初めて承認され、現在は80カ国以上で販売されています。MDSは、造血細胞に異常が起きて正常な血液細胞が造られなくなる疾患です。正常な血液細胞が減少した結果、貧血や出血、感染による発熱などの症状が現れ、病状が進行すると輸血なしでは生活できない状態になります。根治の方法としては造血細胞移植がありますが、MDSは高齢者に多い病気のため、移植などの強い治療ができない患者さんも多く、極めて予後不良な疾患です。

「ビダーザ」は、MDSの異常な血液細胞の増加を抑える働きを持っています。欧州で実施された従来治療との比較試験では、生存期間を延長することが証明されました。また、国内臨床試験においては、赤血球輸血が必要な患者さんの半数を輸血が不要な状態に導きました。外来での治療が可能とも、「ビダーザ」の特徴の一つです。高齢者でも治療可能な本剤は、現在多くの患者さんに使用されており、QOLの改善に役立っています。

MDSは、AMLへ移行することが知られていますが、「ビダーザ」は、海外においてAMLの標準的な治療剤としても用いられています。現在、国内においてもAMLの治療に使っていただくための臨床試験を実施中であり、今後も多くの患者さんの福音となることを願っています。



主な開発品

肝中心静脈閉塞症治療剤
「NS-73」

肝中心静脈閉塞症 (VOD) (肝類洞閉塞症候群とも呼ばれる) は、血液がんなどの治療で行われる造血細胞移植の後に発症する合併症の一つです。発症原因は、移植前処置として行われる骨髄破壊的化学療法 (大量の抗がん剤投与) や、全身放射線照射などに伴い起こる肝類洞の内皮障害と炎症で、最終的に移植3~4週間後にVODに至ります。VODは、同種移植を受ける患者さんの約10%に発症するとされており、多臓器不全を伴い重症化した場合の死亡率は8割を超える、予後不良の合併症です。「NS-73」は、ブタ腸粘膜から精製された一本鎖デオキシリボ核酸で、血管内皮保護作用、血液凝固・線溶系への作用などによりVODに対して有効性を示すと考えられています。欧米では、VOD治療において唯一推奨される治療剤としてガイドラインに記載されています。国内では、VODの適応を持つ医薬品はなく早期の承認が期待されています。

再発・難治性急性骨髄性白血病治療剤
「NS-917」

急性骨髄性白血病 (AML) は、血液を造る過程の未熟な血液細胞である骨髄芽球に遺伝子変異が起こり、異常に増殖する疾患です。正常な造血が抑えられることから、貧血や感染による発熱や出血などを引き起こします。通常のAMLの治療では、7+3療法 (シタラビン7日間、ダウノルピシン3日間の投与) と呼ばれる強力な化学療法が行われますが、再発・難治性AMLの高齢の患者さんにはこのような治療は不適のため、安全性と有効性に優れた薬剤が求められています。「NS-917」は、がん細胞のDNAに取り込まれた後、DNA鎖の切断を引き起こすことでがん細胞を死滅させる新たな薬剤です。本剤は、低用量の持続投与により安全性も高いことから、高齢の患者さんにも投与可能な再発・難治性AML治療剤になることが期待されます。

骨髄線維症治療剤
「NS-018」

骨髄線維症は、造血細胞に異常が起こり骨髄中に線維組織が増えた結果、正常な造血が阻害される血液疾患です。まれな疾患で、患者数は国内では約1,500人、世界でも約26,000人と少なく、貧血や脾腫 (骨髄に代わって脾臓で血液が造られるため脾臓が腫れる) によりQOLが低下し、数年で致命的な経過をたどることがあります。根治を目指して造血細胞移植が行われますが、高齢者など移植を行えない場合は、貧血を改善したり症状を和らげる治療も重要です。「NS-018」は、米国で開発中のJanus Kinase 2 (JAK2) の阻害剤です。JAK2は、血液を造る仕組みに関わる酵素の一つで、骨髄線維症の約半数の患者さんはこのタンパク質リン酸化酵素の遺伝子に変異が起きています。「NS-018」は、遺伝子変異により過剰な働きをするJAK2を選択的に抑えることで、副作用を抑えつつ、骨髄線維症によるさまざまな症状を緩和することが望まれています。

二次性急性骨髄性白血病治療剤
「NS-87」

二次性AMLは、他疾患の治療により生じたAMLや骨髄異形成症候群から移行したAMLなどの総称であり、国内に約6,000人の患者さんがおられます。治療には通常のAMLと同じく7+3療法が行われますが、二次性AMLに対しては効果が不十分であり、患者さんの予後は不良であるといわれています。「NS-87」は、特殊な技術によりシタラビンとダウノルピシンを最も効果の高い比率で保持したリポソーム製剤であり、骨髄に集積する性質を持っています。二次性AMLを対象とした海外臨床試験では、世界で初めて既存治療 (7+3療法) を上回る生存期間の延長が確認されました。米国ではすでに承認されており、国内でも初の二次性AML治療剤になることが期待されます。

TOPICS

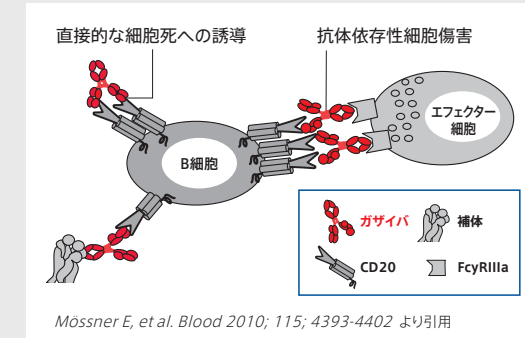
CD20陽性の濾胞性リンパ腫治療剤「ガザイバ」
(一般名：オビヌツズマブ) が2018年7月に製造販売承認を取得

濾胞性リンパ腫とは

悪性リンパ腫は、がん化するリンパ球細胞の種類や病状の進行速度などによって分類されます。濾胞性リンパ腫 (FL) は、B細胞ががん化した悪性リンパ腫の一種で、病状進行が緩やかであり、国内患者数は近年増加傾向にあります。首、わき、足の付け根などのリンパ節にしこりとして現れ、数ヶ月かけて徐々に大きくなり、全身に広がると、発熱、体重の減少、寝汗などの全身症状がみられます。

FLの治療法は、病状に応じて決められます。リンパ腫に限られた範囲にあり、進行が緩やかな患者さんには、無治療経過観察や放射線療法が実施されます。

「ガザイバ」のB細胞への作用



病状が進行、悪化している患者さんには、抗CD20抗体リツキシマブが単剤または化学療法剤との併用で投与されます。しかし、これらの治療を行ってもFLは再発を繰り返すことがあり、完全に治すことは難しいため、再発・増悪するまでの期間を延ばす新たな治療法が求められています。

「ガザイバ」の特徴

「ガザイバ」は、ロシュ社がグローバル開発、中外製薬株式会社が国内開発を行っており、日本新薬は2012年より中外製薬株式会社と国内共同開発を始めました。

「ガザイバ」もリツキシマブと同様、CD20が発現しているB細胞に作用し、B細胞を破壊して薬効を発揮します。「ガザイバ」は、抗体の糖鎖部分を改変することで強力な抗体依存性細胞傷害作用を持ち、直接的な細胞死誘導活性が強く、リツキシマブよりも優れた抗腫瘍活性を示します。低悪性度非ホジキンリンパ腫を対象としたGALLIUM試験では、化学療法剤との併用でリツキシマブより統計的有意に無増悪生存期間を延長させました。このことから、「ガザイバ」はFL治療において、標準治療となり得る薬剤として期待されています。

ドクターの声

血液がんと向き合う専門医と製薬企業

医学部を卒業し研修医であった頃、白血病などの血液がんの治療には抗がん剤しかありませんでした。受け持った若い女性の急性白血病患者さんが、抗がん剤投与を行った翌日に脳出血にてあっという間に亡くなったことに強い衝撃を受けました。以来、私は白血病の克服を目指し、血液内科を志し、やがて40年が過ぎようとしています。この間に、血液がんの分子病態の解明により病態に即した多くの分子標的治療薬が開発され、さらに、合併症に対する支持療法の進展もあり血液がんの治療成績は大幅に向上しました。血液がんは決して多い疾患ではありませんが、日本新薬は血液がんをターゲットにした薬剤開発を進める数少ない製薬企業です。固形がんと異なり、外科的治療法がない血液がんの治療には優れた薬剤の開発が必須です。アカデミアと企業がタッグを組んで、真剣に難治な血液がんの克服を目指すことが、この病気と闘う患者さんやご家族にとって大きな希望になると感じています。



埼玉医科大学副学長/大学院研究科長
埼玉医科大学総合医療センター
血液内科 教授

木崎 昌弘