

見本1・[細胞治療]レポート

登録：2017/02/02 更新：2019/08/19

TITLE	autologous skeletal myoblast sheets
起源会社	Terumo
構造式	-
分子式	-
分子量	-
化学名 /Description	-
最高ステージ	発売済
その他の名称	ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート，骨格筋芽細胞シート，ハートシート®，Heartsheet®，TCD-51073
関連物質名	-
CAS	-
PAT	-
薬理作用	-
薬効87	その他の循環器官用薬，細胞治療
ATC	C1X
自己/同種/異種	自己細胞
細胞(原料/製品)	骨格筋由来(原料)，骨格筋芽細胞(原料・製品)
初承認適応症	心不全(日本:2015/09/18)

■起源・特徴

本品は、患者自身から採取した骨格筋（大腿部など）に含まれる骨格筋芽細胞を培養して増殖させた後にシート状に調製し、患者の心臓表面に移植して使用する自己骨格筋由来細胞シートである。本品の調製には、東京女子医科大学で考案されたセルシードの細胞シート回収用温度応答性細胞培養器材UpCell®を用いた温度応答性培養皿が使われている。

■市場・提携

2003年、大阪大学とテルモが筋芽細胞の共同研究を開始した。

2012年3月、テルモとセルシードは、ヒト骨格筋芽細胞シートを用いた心筋再生治療の実用化に関する基本合意書を取り交わした。

本品は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の平成18～21年度の再生医療評価研究開発事業の下で、大阪大学を中心にテルモ、セルシード、東京女子医科大学などにより共同開発された。

開発の経緯と現況

【国内】

虚血性心疾患による重症心不全を適応として2014年10月30日に申請され、2015年9月18日に条件および期限付で承認された。承認条件として、①60例における治療の有効性に関する情報、②既存治療を行う群（120例）との比較で生存率における優位性の確認、③5年以内の承認申請が求められた。その後、2016年1月1日に保険適用の対象になった。

●開発中止・中断または続報なし

成人の拡張型心筋症を適応として医師主導治験が行われていた。

登録：2017/02/20 更新：2019/04/03

適応症	心不全
ステージ	発売済
ステージ出典	官報 2015/12/28
開発区分	新有効成分
製品の形状	細胞シート
適用部位	心臓
適用方法	移植
開発会社	テルモ, 大阪大学
商品名[販売]	ハートシート[テルモ]

ステージ履歴

ステージ	ステージ変更日	出典
前臨床	2006	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 website 2017/02
Phase I	2010/03	UMIN-CTR UMIN000003273
Phase II	2012/05	UMIN-CTR UMIN000008013
申請	2014/10/30	医薬品機構 website
承認	2015/09/18	厚労省 発表資料 2015/09/18
薬価収載	2016/01/01	官報 2015/12/28
発売	2016/05	-

【グローバル】

登録：2017/02/20 更新：2019/04/03

適応症	心不全			
製品の形状	細胞シート			
適用部位	心臓	適用方法	移植	
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]	ステージ出典
JP	発売済	Terumo, Osaka Univ.	Heartsheet[Terumo]	官報 2015/12/28

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
JP	前臨床	2006	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 website 2017/02
	Phase I	2010/03	UMIN-CTR UMIN000003273
	Phase II	2012/05	UMIN-CTR UMIN000008013
	申請	2014/10/30	医薬品機構 website
	承認	2015/09/18	厚労省 発表資料 2015/09/18
	発売	2016/05	-

【国内試験】

心不全<新有効成分>

◆臨床◆

適応症	慢性心不全
ステージ	Phase II
形状	-
治験ID	(UMIN000008013)
目的	安全性および有効性の評価
デザイン	-
対象	虚血性心疾患に起因する重篤な慢性心不全患者7名
投与方法	本品を移植
結果	本品は自己骨格筋芽細胞シートTCD-51073である。本品の投与により、重篤な不整脈は生じなかった。また、心室性期外収縮の発生頻度は変化しなかった。

	有効性プライマリーエンドポイントである心電図同期血液プール・シンチグラフィを用いた移植後26wkの左室駆出率（LVEF）の変化を調べたところ、5例で奏功（改善または変化なし）。また、心エコー法でのLVEF変化も調べたところ、移植後26wkで7.1±2.8%となった。6/7例でニューヨーク心臓協会機能分類に基づく1クラス以上の改善が認められた。6分間歩行距離は、移植前は410.1±136.1mであったが、移植後26wkでは455.4±103.7mに延長した。
出典	・ Sawa Y, Yoshikawa Y, Miyagawa S, et al. / Safety and efficacy of autologous skeletal myoblast sheets(TCD-51073) for the treatment of severe chronic heart failure due to ischemic heart disease. / Circ J 79(5): 991-9, 2015.

◆その他の文献◆

<前臨床>

・ Kondoh H, Sawa Y, Matsuda H, et al. / Longer preservation of cardiac performance by sheet-shaped myoblast implantation in dilated cardiomyopathic hamsters. / Cardiovasc Res 69(2): 466-75, Feb 2006.

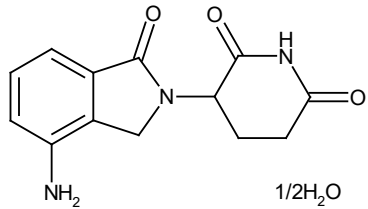
<臨床>

・ Sawa Y, Miyagawa S, Okano T, et al. / Tissue engineered myoblast sheets improved cardiac function sufficiently to discontinue LVAS in a patient with DCM: report of a case. / Surg Today 42(2): 181-4, Jan 2012.

・ Imamura T, Kinugawa K, Ono M, et al. / Improved clinical course of autologous skeletal myoblast sheet(TCD-51073) transplantation when compared to a propensity score-matched cardiac resynchronization therapy population. / J Artif Organs 19(1): 80-6, Mar 2016.

見本2・[医薬品]レポート

登録：2000/07/31 更新：2019/06/12

TITLE	lenalidomide
起源会社	Celgene
構造式	
分子式	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ ·1/2H ₂ O
分子量	268.2745
化学名 /Description	3- (4'- aminoisoindoline- 1'- one) - 1- piperidine- 2, 6- dione hemihydrate
最高ステージ	発売済
その他の薬名	レナリドミド水和物, レブラミド®, lenalidomide hydrate, IMiD, thalidomide analog, CC-5013, CDC-501, CDC-5013, NSC-703813, Revimid, Revlimid®
関連化合物名	-
CAS	191732-72-6(anhydrous)
PAT	US 5635517, US 6281230
薬理作用	tumor necrosis factor-α production inhibitor, prostaglandin-endoperoxide synthase 2 production inhibitor
薬効87	抗癌剤（その他の化学療法剤）、抗炎症剤、その他の循環器官用薬、他に分類されない代謝性医薬品
ATC	L1X2, L4B, A16A, C1D

サンエイレポート

No.	内容	延長用途	期間延長	満了日	オリジナル満了日
特許4065567	S	再発難治成人T細胞白血病リンパ腫	5年	2022/07/24	2017/07/24
特許4065567	S	剤追加、既承認効能（承認時効能）	5年	2022/07/24	2017/07/24
特許4065567	S	剤追加、既承認効能（骨髄異形成）	5年	2022/07/24	2017/07/24
特許4065567	S	多発性骨髄腫（使用制限の解除）	5年	2022/07/24	2017/07/24
特許4065567	S	承認時効能	2.5.13	2020/01/06	2017/07/24
特許4065567	S	5染長腕部欠失の骨髄異形成症候群	(2.7.8)	(2020/03/03)	2017/07/24

オーファン指定状況

地域	適応症	指定日	取下日	スポンサー	指定番号	出典
US	節性辺縁帯リンパ腫の治療	2017/01/04	-	Celgene Corporation	-	FDA website
US	脾辺縁帯リンパ腫の治療	2017/01/04	-	Celgene Corporation	-	FDA website
JP	再発または難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	2016/06/20	-	セルジーン株式会社	(28薬)第384号	厚労省 発表資料 2016/06/20
US	粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫の治療	2015/04/29	-	Celgene Corporation	-	FDA website

■起源・特徴

lenalidomideは、IMiD®（Immunomodulatory Drugs）と呼ばれるthalidomideアナログである。

■市場・提携

2017年7月、BeiGene社とCelgene社は、世界的な戦略的提携契約を締結した。これにより、Celgene社は、BeiGene社よりアジア以外の国（アメリカ、ヨーロッパを含む）および日本における固形癌を適応とするBGB-A317の権利を取得した。なお、BeiGene社は、BGB-A317について血液腫瘍を適応とする世界的な権利および固形癌を適応とするアジアにおける権利（日本を除く）を保有する。また、BeiGene社は、Celgene社より中国における本剤、Abraxane®、Vidaza®の独占的販売権および中国におけるCC-122の権利をライセンスされるとともに、さらに前払い金、BGB-A317のマイルストーンペイメントおよびロイヤリティを受け取ることとなった。

売上高データ

地域/商品名/会社名	年(度)				
	2018	2017	2016	2015	2014
US/ Revlimid/ Celgene	\$ 6469M	\$ 5426M	\$ 4416.9M	\$ 3534.9M	\$ 2915.7M
WL/ Revlimid/ Celgene	\$ 9685M	\$ 8187M	\$ 6973.6M	\$ 5801.1M	\$ 4980M
International/ Revlimid/ Celgene	\$ 3216M	\$ 2761M	\$ 2556.7M	\$ 2266.2M	\$ 2064.3M

開発の経緯と現況

【国内】

再発または難治性の多発性骨髄腫（MM）（治療歴を有する例に限る）を適応として、2008年2月18日にオーファンドラッグに指定された。少なくとも1つの前治療を受けた経験のある再発または難治性のMM患者におけるdexamethasoneとの併用療法を適応として2009年6月26日に申請され（日刊薬業 2009/07/14）、2010年6月25日に承認された。

●開発の状況と適応症

再発・難治性の低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫を適応として、2019年5月に申請が発表された（日刊薬業 2019/05/23）。

5番染色体長腕部欠失を伴わないMDSを適応としても開発されている。未治療のABC型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応として開発されている。

再発または難治性のマントル細胞リンパ腫を適応として2015年11月に厚生労働省より開発要請が行われた。

●開発中止・中断または続報なし

末梢性T細胞リンパ腫の適応でも検討されていた。

登録：2006/12/15 更新：2019/02/13

適応症	多発性骨髄腫
ステージ	発売済
ステージ出典	官報 2010/07/16
開発区分	新有効成分
剤型	カプセル剤
開発会社	セルジーン
商品名[販売]	レブラミド[セルジーン]

ステージ履歴

ステージ	ステージ変更日	出典
臨床準備中	2006/07	厚労省 発表資料 2006/10/27
Phase I	2007/07	ClinicalTrials.gov NCT00555100
申請準備中	2009/03	日刊薬業 2009/03/31
申請	2009/06/26	日刊薬業 2009/07/14
承認	2010/06/25	官報 2010/06/25
薬価収載	2010/07/16	官報 2010/07/16
発売	2010/07/20	-

適応症	末梢性T細胞リンパ腫
ステージ	Phase I(続報なし)
開発区分	新効能
開発会社	セルジーン

ステージ履歴

ステージ	ステージ変更日	出典
Phase I	2010/07	ClinicalTrials.gov NCT01169298
Phase I(続報なし)	2016/11	-

【海外】

●開発の状況と適応症

多発性骨髄腫（MM）、骨髄異形成症候群（MDS）、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MZL）、急性骨髄性白血病（AML）および未治療のABC型びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応として開発されている。imatinibとの併用で慢性骨髄性白血病（CML）の適応でも開発されている。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応として、2010年5月28日に米国FDAのオプティオン・ドラッグに指定された。EUでは、2011年5月13日にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応としてオーファンドラッグに指定された。

●開発中止・中断または続報なし

炎症性疾患を適応とした開発が検討されていた（Scrip 2001/10/12, p23）。うっ血性心不全、グリオーマを含む中枢神経系悪性腫瘍、転移性メラノーマ、腎細胞癌、結腸直腸癌などの固形癌、原発性アミロイドーシスなどを適応として開発されていた。メラノーマの適応では、Phase III試験で有効性が認められなかったため開発は一時中断されたが、その後新たな条件で試験は再開され、2012年に完了した。また、前立腺癌の適応でも開発されていた。前立腺癌の適応では、去勢抵抗性前立腺癌患者におけるdocetaxelおよびprednisoneと本剤の併用療法試験ではプラセボ群に比して全生存における十分な治療効果を得られない可能性からPhase III-MAINSAIL(R)試験は中止された。結腸直腸癌の適応では、proof of concept試験において非安全性がみられPhase II b試験は中止された。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応として、R-CHOP後の維持療法が開発されていたが、Phase III（REMARC）試験の中間解析結果においてセカンダリーエンドポイントである全生存期間に本剤群の有用性が示されなかったことから、開発は中止された。

【グローバル】

登録：2000/07/31 更新：2019/06/05

剤型：カプセル剤, 経口剤, 錠剤

適応症	骨髄異形成症候群			
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]	ステージ出典
CA	発売済	Celgene	Revlimid[Celgene]	Health Canada website
JP	発売済	Celgene JAPAN	Revlimid[Celgene JAPAN]	セルジーン press release 2010/08/20
US	発売済	Celgene	Revlimid	Celgene press release 2006/01/26
CH	承認済	Celgene	-	Celgene press release 2011/11/21
EU	承認済	Celgene	Revlimid[Celgene]	European Medicines Agency website

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
CA	申請	2007/02/12	Health Canada website
	承認	2008/01/17	Health Canada website
	発売	2008/02/27	Health Canada website
JP	臨床準備中	2006/07	厚労省 発表資料 2006/10/27
	Phase I	2007/02	日刊薬業 2008/02/04
	Phase II	2007/09	ClinicalTrials.gov NCT00812968
	申請	2010/07/01	医薬品機構 website
	承認	2010/08/20	セルジーン website 2010/08
	発売	2010/08/20	セルジーン press release 2010/08/20
US	発売	-	Celgene press release 2006/01/26
	臨床	2003/01	Celgene press release 2003/01/30
	申請	2005/04	Celgene press release 2005/04/08
	承認	2005/12/27	Celgene press release 2005/12/28
CH	申請	-	Celgene press release 2006/01/09

	承認	2011/11/21	Celgene press release 2011/11/21
EU	申請	2005/09/25	European Medicines Agency website
	申請後中断	2008/06	Celgene press release 2008/06/02
	申請	2012/02/17	European Medicines Agency website
	承認	2013/06/13	European Medicines Agency website

適応症	濾胞性リンパ腫			
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]	ステージ出典
US	承認済	Celgene	Revlimid[Celgene]	FDA website
EU	申請中	Celgene	-	Celgene Form 10-Q 2019/04/25
JP	Phase III	Celgene JAPAN	-	日刊薬業 2014/02/21

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
US	Phase II	2008/07	ClinicalTrials.gov NCT00783367
	Phase III	2011/11	ClinicalTrials.gov NCT01476787
	申請、	2018/12/27	FDA website
	承認	2019/05/28	FDA website
EU	Phase III	2013/11	EU-CTR EudraCT 2011-002792-42
	申請	2019/01	Celgene Form 10-Q 2019/04/25
	最終状況確認：2019/04（Celgene Form 10-Q 2019/04/25）		
JP	Phase III	2014/02	日刊薬業 2014/02/21
	最終状況確認：2018/03（ClinicalTrials.gov NCT01476787）		

適応症	慢性骨髄性白血病			
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]	ステージ出典
AU	Phase I	Celgene	-	ANZCTR ACTRN1261500116953 8

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
AU	Phase I	2015/11	ANZCTR ACTRN12615001169538
	最終状況確認：2016/10（ANZCTR ACTRN12615001169538）		

【国内試験】

多発性骨髄腫<新有効成分/カプセル剤>

◆Phase II◆

適応・ステージ	多発性骨髄腫、Phase I / II
目的	MTD、有効性、安全性およびPKの評価
デザイン	二段階試験（MTDステージ、治療ステージ）
対象	日本人の再発性/難治性の多発性骨髄腫患者15名
投与方法	MTDステージ:本剤（10、25mg）を1日1回21日間投与、治療ステージ:本剤を単独またはdexamethasoneと併用により1サイクル28日間として投与
結果	10mg群ではDLTはなく、25mg群の6例中1例にグレード3の低酸素血症が認められたが、次期用量として25mgが推奨された。有効性評価において、dexamethasoneが併用された6例全例が良好な反応を示し、CR2例、PR4例であった。10mgの1例はMR、25mg群の3例はPR、1例はMRを示した。安全性評価において、併用群1例にグレード3の高血糖症が報告されたが、グレード4の有害事象や血栓塞栓事象はなかった。PKプロファイルは日本人と白色人種の患者で同様であり、dexamethasoneは本剤のPKに影響しなかった ¹⁾ 。

◆引用文献◆

1) Phase I/II study of lenalidomide ± Dex in japanese patients with rel/ref multiple myeloma. / 第71回日本血液学会総会 : No. OS-1-18, 2009年10月, 京都.

◆その他の文献◆

<臨床>

・ Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. / Int J Hematol 92(1): 118, Jul 2010.

【海外試験】

◆前臨床◆

多発性骨髄腫に対する本剤とrapamycinとの併用効果をin vitroで検討した。Chou-Talaly法を用いると、本剤とrapamycinとの併用は強力な相乗効果を示した。従来の化学療法に抵抗性を示す多発性骨髄腫細胞株に対する薬剤抵抗性は、これらの併用により回復した。さらに、これらの併用はIL-6やIGF-1による多発性骨髄腫細胞の増殖や骨髄間質細胞への接着作用を阻害し、多発性骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導した。これらの薬剤はMAPKやPI3K/Akt等のシグナル伝達経路に単独または併用により作用することから、多発性骨髄腫細胞の増殖および生存を阻害する分子メカニズムが示唆された¹⁾。

◆臨床◆

適応・ステージ	Phase I
目的	-
デザイン	-
対象	-
投与方法	-
結果	本剤投与ではthalidomideの副作用である鎮静は発現しなかった。また、T細胞の増殖およびIL-2産生の増加がみられ、TNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインの抑制および抗炎症性サイトカインIL-10産生の増加がみられた。

◆引用文献◆

1) Raje N, Kumar S, Anderson KC, et al. / Combination of the mTOR inhibitor rapamycin and CC-5013 enhances anti-tumor activity in a severe combined immunodeficiency (SCID) mouse model. *Journal of Clinical Investigation*. 2018.

◆その他の文献◆

<前臨床>

・ Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N, Holkova B. / Addition of immunomodulatory drugs CC5013 or CC4047 to rituximab enhances anti-tumor activity in a severe combined immunodeficiency (SCID) mouse model. *Journal of Clinical Investigation*. 2018.

angiogenic inhibition inhibits endothelial cell migration and phosphorylation. *Microvasc Res* 69(1-2): 56-63, Jan 2005.

<臨床>

Richardson P, Jagannath S, Anderson K, et al. / A multi-center, randomized, phase II study to evaluate the efficacy and safety of two CDC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone (Dex) for the treatment of relapsed and primary multiple myeloma (MM). / 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), December 6-10, 2012, San Francisco, CA.

with R-CHOP or R²-CHOP in subjects with previously untreated, high-risk DLBCL. / 55th ASCO, Chicago: Abs 7520, May-Jun 2019.

■治験中止・中断事例

更新：2015/03/20

適応・ステージ	慢性リンパ性白血病、Phase III (ORIGIN試験)
目的	有効性の評価
デザイン	オープンラベル試験
対象	高齢のCLL未治療の患者
試験国	26ヶ国
状況	本剤群と chlorambucil投与群での死亡数に不均衡がみられたことを受け（本剤死者数34/210例、chlorambucil死者数18/211例）、FDAから2013/07/12に clinical holdの措置を受け、試験は中止された。
出典	Celgene press release 2013/07/18

適応・ステージ	結腸直腸癌、Phase II
目的	Phase II a：MTDの決定。安全性評価。Phase II b：cetuximabとの併用投与の有効性評価、proof of concept
デザイン	多施設共同、オープンラベル試験
対象	前治療歴のあるKRAS変異陽性転移性結腸直腸癌患者50名
投与方法	Phase II a（8例）：1サイクルを28dayとし、本剤（開始用量25mg/day）を連日po投与し、cetuximab（400mg/m ² →250mg/m ² /wk）をday1、8、15および22に投与。Phase II b：Phase II a試験の併用投与スケジュール（第1群：21例、または本剤25mg/dayを連日単剤po投与（第2群：21例）
状況	本剤群において有効性が欠如し、予定していた奏功に達しなかったため、本試験への登録はPhase II b試験前に中止となった。
出典	PLoS One 8(11): e80437, Nov 2013.
治験db ID	NCT01032291