

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）原発性、二次性骨髄線維症に対する線維化改善薬の研究開発
（英 語）Development of antifibrotic therapies for primary and secondary myelofibrosis

研究開発実施期間：令和 7 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）下田 和哉
（英 語）Kazuya Shimoda

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人宮崎大学・医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野・教授
（英 語）Division of Hematology, Diabetes, and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki・Professor

II 研究開発の概要

（和文）

研究開発の成果

開発代表者らは、2024 年度までの研究によって、骨髄線維症の病態解明において、従来想定されてきた「腫瘍細胞由来サイトカインに反応した間葉系 myofibroblast の反応性増殖」という理解に加え、JAK2 変異単球から分化する腫瘍性 fibrocyte が骨髄線維化の主要な担い手であることを明らかにした。骨髄線維症患者骨髄標本の解析により、myofibroblast と腫瘍性 fibrocyte がいずれもコラーゲン産生に関与することを示した。更に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が fibrocyte 抑制活性を有することを見出した。Jak2 変異マウスにピタバスタチンを単剤投与したところ、骨髄中 fibrocyte 数の減少、骨髄線維化の改善、貧血の改善、および骨髄造血細胞数の改善が認められた。また、骨髄線維症患者の末梢血を用いた *in vitro* 検討においても、ピタバスタチンは患者由来 fibrocyte の増殖を抑制した。これらの結果により、同薬が fibrocyte を標的として抗線維化作用を発揮し、骨髄線維化のみならず造血不全の改善にもつながり得ることを実証した。

本研究開発は 2025 年度単年度の課題であり目標は、骨髄線維症において標準治療である JAK 阻害薬では十分に改善し得ない「骨髄線維化」を治療標的とした、「JAK 阻害薬が投与されている骨髄線維症患者を対象とした、ピタバスタチン療法の安全性および有効性を検討する第 II 相医師主導治験」のプロトコール作成であった。九州大学病院 ARO 次世代医療センター(九大 ARO)の支援のもと、プロジェクトマネージャーおよび各種専門

家の助言を得ながらプロトコル案を作成し、2025 年 8 月には PMDA RS 戦略相談による対面助言を実施し、非臨床試験の充足性および試験デザインについて合意を得た。また、骨髓増殖性腫瘍患者・家族会(MPN-JAPAN)によるプロトコルレビューを行い、患者の意見も反映したプロトコルに改訂した。完成したプロトコル案は 2025 年 11 月には宮崎大学医学部附属病院治験審査委員会の事前審査を完了した。

試験デザインが希少疾患である骨髓線維症を対象とした単群試験であることを鑑み、対照データ取得のための国内レジストリ研究を立ち上げ、2025 年 12 月から症例登録を開始した。同レジストリは患者レジストリ検索システムに登録済みであり、JAK 阻害薬単剤で治療された患者データを治験データと比較する外部対照群として用いる計画である。

円滑な被験者登録を可能とするため、DCT の活用体制を整備した。2025 年 9 月に実施した患者会からの意見聴取では、治験実施医療機関への受診に伴う日程調整、交通費、受診費用などが患者リクルートの障壁となることが示された。これを踏まえ、治験参加候補患者がかかりつけ医療機関にしながら治験説明を受け、参加可否を判断できる eConsent システムの導入手順を整備した。

以上のように、開発代表者らは研究期間終了までに、企業連携、治験プロトコル作成、規制当局相談、多施設実施体制整備までを段階的に達成した。これらの成果をもとに、日本医療研究開発機構(AMED) 令和 8 年度「臨床研究・治験推進研究事業」【ステップ 2】新しい手法を活用する、臨床研究・医師主導治験の実施に関する研究、⑦特定臨床研究・医師主導治験の実施（患者レジストリ、DCT、AI を活用した治験業務支援等）に応募し、採択された。

研究成果の意義

意義は、骨髓線維症に対する治療概念を、脾腫および全身症状の緩和を中心とする治療から、疾患の本態である骨髓線維化そのものを改善する治療へと発展させる可能性を示した点にある。

骨髓線維症では、骨髓線維化、造血不全、巨大脾腫、全身症状により QOL が著しく低下し、生存期間中央値も不良である。JAK 阻害薬は脾腫および全身症状を改善し、生存期間延長にも寄与するが、骨髓線維化や造血不全の改善効果は限定的である。さらに、JAK 阻害薬自体がエリスロポエチンやトロンボポエチンなどの造血サイトカインシグナルを阻害するため、貧血や血小板減少を悪化させ、減量や中止を余儀なくされる症例も少なくない。したがって、骨髓線維化を改善し、造血を回復させる治療法の開発は、骨髓線維症診療における根本的な未充足医療ニーズである。

ピタバスタチンは、既存の JAK 阻害薬とは異なる作用機序により fibrocyte を標的とする点で独自性を有する。JAK 阻害薬であるルキシソリチニブは *in vitro* で Jak2 変異 fibrocyte の増殖を十分に抑制しない一方、ピタバスタチンはメバロン酸代謝経路を介して fibrocyte を抑制し、前臨床モデルで骨髓線維化、貧血、骨髓造血細胞数を改善した。これらの効果は線維化の改善により造血スペースが回復したためと考えられ、JAK 阻害薬単剤では得られていない治療効果である。JAK 阻害薬とピタバスタチンの併用療法は、脾腫・全身症状の改善に加え、骨髓線維化および造血不全の改善を同時に目指す新たな治療戦略である。ピタバスタチンは、脂質異常症治療薬として既に広く使用されている薬剤を基盤とするドラッグリポジショニングである。そのため、安全性情報の蓄積があり、全く新規の化合物開発に比べて開発リスク、開発コスト、開発期間を抑制できる。また、経口投与可能であり、既存の JAK 阻害薬治療に併用しやすい点も臨床実装上の利点である。

本研究開発においては開発企業と、試験薬提供、安全性情報提供、将来的な導出交渉の枠組みについて交渉に着手した。これは医師主導治験後の実用化の可能性を高めるという重要な意義がある。また、患者レジスト

リと DCT を組み合わせた治験実施プロトコールを作成した点も、本研究の意義である。骨髄線維症は患者数が限られる希少疾患であり、従来型の施設来院を前提とした治験では患者リクルートが大きな課題となる。本研究では、レジストリデータを外部対照として活用し、eConsent により部分的にはなるが患者の地理的・経済的負担を軽減することで、希少疾患における効率的かつ患者中心の治験モデルを構築しようとしている。

以上より、骨髄線維症の病態に関する新規発見に基づく本研究開発は、JAK 阻害薬単剤では満たされない抗線維化治療を創出する臨床的意義、既存薬を活用して実用化を加速する創薬開発上の意義、さらに患者レジストリと DCT を活用した希少疾患治験モデルを提示する社会的意義を併せ持つ。採択された日本医療研究開発機構 (AMED) 令和 8 年度 「臨床研究・治験推進研究事業」【ステップ 2】新しい手法を活用する、臨床研究・医師主導治験の実施に関する研究、によって、第 II 相医師主導治験を完遂し、安全性と臨床 POC が確認されれば、本研究開発は、骨髄線維症に対する新たな disease-modifying therapy の確立に向けた重要な一歩となる。

(英文)

Research Achievements and Their Significance

The principal investigator and co-investigators discovered that the HMG-CoA reductase inhibitor pitavastatin possesses anti-fibrotic activity against myelofibrosis (patent application filed in January 2024). The objective of this development project is to create a protocol for a Phase II investigator-initiated clinical trial to investigate the safety and efficacy of pitavastatin therapy in combination with a JAK inhibitor in patients with myelofibrosis receiving a JAK inhibitor. The goal is to improve myelofibrosis, and consequently improve cytopenia and splenomegaly, in primary and secondary myelofibrosis, which has not been achieved with standard treatments such as JAK inhibitor monotherapy. The project was conducted over a single year with the aim of creating a protocol and completing trial preparations, with a schedule that would allow for the commencement of the investigator-initiated clinical trial in fiscal year 2026.

A memorandum of understanding regarding collaboration was signed with the manufacturing and development company of pitavastatin, and a draft protocol for the investigator-initiated clinical trial was created with support from the Kyushu University ARO Center for Next Generation Medicine. The clinical trial protocol, which incorporates reviews from the patient support group MPN-JAPAN (composed of patients and families of myeloproliferative neoplasms) and consultation records from the PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), underwent preliminary review by the Institutional Review Board of Miyazaki University Hospital in November 2025.

To initiate an investigator-initiated clinical trial in 2026, a multi-center collaborative research system was established. The selection of six clinical trial sites has been completed. Furthermore, considering that this is a single-arm trial targeting a rare disease, a Japanese domestic registry study was launched to obtain control data, and patient registration began in December 2025.

With these achievements, the planned development milestones have been almost completely achieved. The principal investigator and co-investigators applied for and were selected for funding under the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) FY2026 "Clinical Research and Clinical Trial Promotion Research Project" [Step 2]. Preparations are underway for the submission of the clinical trial notification in July 2026 and the commencement of patient registration in September 2026.

[ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載](#)