

201309025A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症(VOD)に対する
本邦未承認薬defibrotideの国内導入のための研究
：第Ⅰ相および第Ⅱ相試験(医師主導治験)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菊田 敦

平成26(2014)年4月

目 次

I. 総括研究報告

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬defibrotideの
国内導入のための研究：第I相および第II相試験（医師主導治験）----- 1

菊田 敦

[資料]

資料 1： 第I相試験 モニタリングレポート：試験終了 FMU-DF-001

資料 2： 健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
におけるヒト血漿中濃度測定 最終報告書

資料 3： 健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
FMU-DF-001 治験総括報告書 2013年12月10日 第1版

資料 4： HPLC法によるヒト血漿中デフィブロタイド（DF）の長期保存安定性試験 最終報告書

資料 5： 薬機審長発第 1016002 号 平成25年10月16日

資料 6： 肝中心静脈閉塞症（VOD）の治療におけるデフィブロタイド（DF）の有効性および
安全性試験 FMU-DF-002 治験実施計画書（抜粋） 2014年3月12日 Ver. 2.0

資料 7： 肝中心静脈閉塞症（VOD）の予防におけるデフィブロタイド（DF）の有効性および
安全性試験 FMU-DF-003 治験実施計画書（抜粋） 2014年3月12日 Ver. 2.0

II. 分担研究報告

1. 治験事務局、小児領域の調整、小児領域の移植 ----- 253

小川 千登世

2. 薬物動態・健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
FMU-DF-001 結果に関する報告 ----- 257

木村 利美

3. 第 I 相解析 ----- 261

梅村 和夫

4. 統計解析・造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬
defibrotideの国内導入のための研究における統計学的検討に関する研究 ----- 265

吉村 健一

5. 成人領域の調整・成人領域の移植・同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の発症割合、
リスク因子ならびに治療法に関する研究 ----- 268

福田 隆浩

6. 成人領域の移植 ----- 272

谷口 修一

7. 小児領域の移植 -----	274
後藤 裕明	
8. 小児領域の移植・HLA不適合血縁者間移植の安全性および有効性向上のための包括的研究 --	277
高橋 義行	
9. 小児および小児領域の移植 -----	281
堀部 敬三	
10. 成人領域の移植 -----	286
中前 博久	
11. 成人領域の移植 -----	290
小川 啓恭	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	295
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	301

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide の
国内導入のための研究：第 I 相および第 II 相試験（医師主導治験）

研究代表者 菊田 敦

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 病院教授

研究要旨

本研究は、造血細胞移植の重大な合併症である肝中心静脈閉塞症（VOD）に対し、唯一の治療/予防薬で、欧米では薬事承認間近であるオーファン薬の defibrotide について医師主導治験を実施し、日本人での薬物動態、安全性、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指すことを目的としている。

VOD は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合約 80%が死亡転機をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされる defibrotide は欧米オーファン指定薬で、コンパショネートユース使用されている標準薬である。2011 年 Lancet に予防投与有り無しのランダム化比較試験（EPP 試験）での有効性が報告され、日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。これまで科学研究費による医師主導で健康成人第 I 相、第 II 相試験全ての体制を構築・管理し、行う未承認薬に対する臨床開発は前例がなく、オーファン薬解消のモデル事業となりうると考えられる。

方法として、薬物動態の類似性および安全性確認を目的に健康成人第 I 相試験と第 II 相試験＋臨床薬理試験を実施し、その後 EPP 試験とのブリッジを目指し薬事承認申請を目指す予定であったが、平成 25 年 7 月 26 日 EMA 承認見込みとなり、同年 10 月 18 日に EMA で治療承認となったため、本研究でも治療承認を確実にするために予防と治療の 2 試験を実施する。

本年度は、平成 24 年度の第 I 相試験第 1 コホート試験（3mg/kg）に引き続き、①第 2 コホート試験（標準量 6.25mg/kg）を開始、海外データとの相同性確認、容量制限毒性を認めず安全性を確認、健康成人男性 20 例を対象とした 2 用量レベル設定プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験を終了し、②第 I 相試験総括報告書最終固定した。また、③薬物血中濃度測定における長期保存安定性試験を実施した。平成 25 年 6 月 12 日と 7 月 11 日に PMDA との 2 回の薬事戦略相談事前面談を経て、9 月 20 日に④PMDA と医薬品戦略相談対面助言を実施した。この結果、国内における治療承認を確実にするために治療試験を別試験として行

い、予防試験に関しては予定した試験デザインで有効性評価を行うことを確認した。これに基づき⑤第 II 相試験デザインの確定と治験計画書の作成、⑥IRB 承認と治験届提出、⑦第 II 相試験の登録を開始した。また、国内治験体制の準備として治験薬提供者の会社登記完了（平成 25 年 4 月 23 日）と治験薬の希少疾病用医薬品の指定申請を行った。

本研究に基づく医師主導治験により欧米オーファン薬の投与機会を提供し短期的患者ニーズを満たすと共に薬事承認により将来の患者ニーズも満たすことが可能になる。速やかな薬事承認申請が可能となればドラッグラグも最小限となる。合併症減少により移植医療の安全性向上にも寄与しうると考えられ、さらに海外企業により開発・製造された本薬が被災地域の企業と国内ライセンス契約が可能となれば、被災地域の産業の発展や雇用の創出につながる事が考えられる。

【研究分担者氏名・所属研究機関名及び所

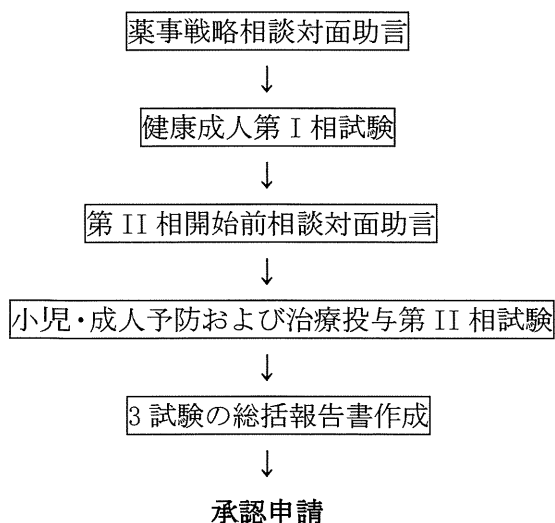
属機関における職名】

梅村 和夫 国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター長	中前 博久 公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究 科 血液腫瘍制御学 准教授
小川 千登世 独立行政法人国立がん研究センター中央病 院 小児腫瘍科 医長	高橋 義行 名古屋大学大学院医学系研究科 成長発達 医学 准教授
福田 隆浩 独立行政法人国立がん研究センター中央病 院 造血幹細胞移植科 科長	後藤 裕明 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈 川県立こども医療センター 血液・再生医療 科 部長
谷口 修一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血 液内科 部長	吉村 健一 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進セ ンター 特命准教授
堀部 敬三 独立行政法人国立病院機構名古屋医療セン ター 臨床研究センター センター長	渡邊 協孝 独立行政法人国立がん研究センター東病院 治験管理室 治験事務局（併）早期・探索臨 床研究センター 先端医療科 治験事務局長
小川 啓恭 兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授	木村 利美 東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長

A. 研究目的

肝中心静脈閉塞症（VOD）は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合約 80%が死亡転帰をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされ defibrotide (DF) は欧米オーファン指定薬で、コンパシオネートユース使用される標準薬で、2012 年 Lancet に予防投与有り無しランダム化比較試験（EPP 試験）での有効性が報告された。日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。VOD に対し、唯一の治療/予防薬で 2013 年 10 月、欧州では予防に先駆け、治療承認され、米国でも薬事承認間近であるオーファン薬の DF について医師主導治験を実施し、日本人での薬物動態、安全性、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指す。

B. 研究方法



平成 25 年度の進捗概要

- 1) 健康成人を対象とした 2 用量レベル設定プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験第 2 コホート試験
- 2) 薬物血中濃度測定長期保存安定性試験
- 3) 本薬剤はオーファン指定を前提に、ICH-E5 による FDA 承認申請パッケージを利用して、日本人への臨床情報の外挿可能性を確保するための最小限の追加臨床試験実施による承認を目指す予定であったが、平成 25 年 10 月 18 日 EMA 治療承認（予防に関しては追加試験要求）となったため PMDA 対面助言をふまえ、国内における治療適応承認を確実にするために予防試験に加えて予防試験 DF 非投与群における VOD 発症例と予防試験非参加症例からの VOD 発症例を対象とした治療試験の 2 試験を実施する。

【試験概要】

第 I 相試験

健康成人男性を対象に薬物動態の類似性と単回または 2 回連続投与の安全性の評価、POC としての凝固・線溶系マーカーの評価と海外相同性の確認を目的とする。また、用量と PK パラメータ、マーカーへの影響（PD）の関係をみるために第 1 コホート 3mg/kg/回（終了）と第 2 コホート 6.25mg/kg/回の標準量の 2 コホートで実施する。

【対象】

健康成人男性 20 例（実薬 16 例、プラセボ 4 例）

【試験デザイン】

2 用量コホートによる薬物動態試験＋安全性評価試験

〔主要評価項目〕

defibrotide による用量制限毒性 (Grade2 (CTCAE) 以上有害事象) 出現の有無

〔副次的評価項目〕

defibrotide の薬物動態、有害事象

〔POC〕

線溶/凝固系 (ELT、PAI、t-PA、PGF1 α 、PGE2、TXB2、TF、TFPI、PT、aPTT) への評価

〔投与方法〕

指定用量を 2 時間で静注

〔観察期間〕

投与日から観察終了時検査 (7-10 日目) まで。

〔予定登録数〕

各コホートの薬物動態パラメータの推定を確実にするため実薬 8 例 \times 2 とする。16 例で 1 例も G2 毒性がなければ毒性出現は 95% 信頼区間上限の 20%未満 (第 II 相の重篤な有害事象 \equiv 重症出血エピソードの出現頻度上限) であることを確認できる。

第II相試験

EMAにおける治療承認見込みが確認できたことから、治療承認を確実にするために治療と予防の2試験として実施。

第II相予防試験

VOD発症リスクが20%程度と考えられるリスクを持つ患者集団を対象とし、先行知見に基づいてDF予防投与によりVOD発症が40%減少することを期待し、予防投与群のVOD発症率として12%を期待する。同時対照との直接比較を行うことを想定せずに、さらに信頼区間の精度保証に基づき、単群試験デザインによりDF投与群の精度を保証する。

〔対象〕

VOD リスクを1つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける50 歳未満の造血細胞移植患者。

〔試験デザイン〕

標準量単群での同時対照をおいた非盲検ランダム化試験+薬物動態試験

〔主要評価項目〕

予防投与群における移植後30日までのVOD発症率

〔副次的評価項目〕

30 日までのVOD 発症割合、100 日までのaGVDH 発症割合、有害事象、薬剤関連有害事象、180 日の生存割合、VOD 発症例の生存割合、defibrotide による有害事象、線溶系・凝固系因子の投与前後での測定

〔治療計画〕

予防投与は6. 25mg/kg/2時間/回を1日4回 (1日量25mg/kg) を移植前処置開始前日から移植後30日まで静脈投与。VOD 発症後は回復後まで同量を静脈内投与。

〔薬物動態解析〕

成人、小児の各8例実施を目標とする。

〔観察期間〕

defibrotide 投与開始日から30日。

〔予定登録数と研究期間〕

対照群の VOD 発症率が 20%程度であることを考慮して、DF 投与群の VOD 発症率 12%の周囲にて、その両側 95%信頼区間幅を片側 10%以内とするために必要な症例数を正規近似に基づいて求めると 41 例となる。本試験では、現在国内で得られている成績を試験内でも予備的に確認する目的により、同時対照群を設定する。割り付け比は DF 投与群 2 に対して同時対照群 1 とする。

以上の考察に基づき、解析除外例を考慮して、本試験の予定登録症例数はDF投与群50

例、同時対照群25例の計75例。

第II相治療試験

移植後VOD発症例に対するdefibrotideの
治療効果を評価する。

〔対象〕

造血細胞移植後のVOD発症例（年齢を問わず）

〔試験デザイン〕

標準量単群の非比較オープン第II相試験＋
薬物動態試験

〔主要評価項目〕

VOD発症例の移植後100日生存

〔副次的評価項目〕

重症VODの移植後100日生存、重症および全
VODの180日生存、VOD寛解、有害事象、薬物
動態パラメータ

〔治療計画〕

6. 25mg/kg/2 時間/回を1 日4 回（1 日量
25mg/kg）を21日間またはVOD寛解まで投与

〔観察期間〕

投与開始から100日

〔予定症例数〕

10例（最大20例、治験参加した全VOD症例を
評価）

【全体の計画と年次計画】

平成24年度に第I相治験計画作成、治験開
始届け出、平成25年5月第I相試験終了。第
II相試験に向けてPMDA薬事戦略相談、第II
相試験計画書作成、固定、26年2月IRB審査
承認、治験届提出、26年3月治験開始。
26年度は第II相試験継続、26年度末の登録
完了を目指し、症例集積等により登録期間
延長した場合にも27 年中には残りの追跡
完了、データ固定、結果解析、総括報告書
作成ができる様に進捗管理をする。27年度

中の承認申請、28年内の薬事承認を目指す。

【研究体制】

第 I 相試験は医師主導治験経験のある施
設による確実かつ安全な実施を予定し、第
II 相参加施設は治験管理室の協力確認の上
で医師主導治験経験がある成人・小児施設
各 4 施設を選定し分担研究施設とした。

試験統計家、薬物動態専門家、臨床薬理専
門かつ健康成人第 I 相専門家、薬事承認審
査経験者(PMDA 出向者)を研究分担者とし、
医師主導治験調整医師および助成金代表の
経験者を研究協力者とした。研究代表者は
全体の調整と研究進捗管理および調整医師
を行い、もう 1 名の治験経験分担者と合
せて 2 名の調整医師体制とし、代表者補助
および安全性情報への対応を行う。

（倫理面への配慮）

本研究で行う臨床試験は治験として実施
する。そのため「医薬品の臨床試験の実施
の基準に関する省令」（GCP）を遵守する。
特に倫理面では、以下に留意する。

1. 欧米オーファン薬で有効性・安全性は
知られ、欧米標準治療の導入のため試
験性は乏しいが、外挿性確保のために、
試験の対象選択を特定しすぎない様、
採血負担、治療負担などが過度となら
ない様に、ヘルシンキ宣言の通り、試
験計画上也患者の利益を最優先に考え
て実施する。
2. 各治験参加施設での治験審査委員会
（IRB）の承認を得、治験届け後実施す
る。
3. 被験者及び第 II 相での小児の場合の
患者家族に対して治験参加登録前に
IRB 承認を得た説明文書を用いて十分

な説明を行った後、自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。

4. 患者氏名等、直接個人が識別できる情報は各施設の標準手順書 (SOP) に従って、個人情報 (プライバシー) 保護を厳守して実行する。薬物動態や凝固/線溶マーカーなどで得た検体の残余については廃棄し、二次利用を行わない。
5. 治験施設で治験を担当する医師は、その施設が定める臨床試験を実施する上での十分な教育および訓練を受け、十分な臨床経験を有する者となるように徹底する。
6. 本治験では薬剤費および輸入や管理に関する費用、治験薬の血中濃度測定等は欧米製造販売元負担と研究費補填を計画しており、治験関連治療に関しての患者負担は第 I 相試験、第 II 相試験ともない。第 II 相では治験治療以外の検査を含む医療 (通常は同種・自家移植治療中) による経費は保険外併用療養として治験に参加しない場合と同様の一部自己負担があるのみである。
7. 本治験では GCP 省令の健康被害に対する保険その他の補償措置履行義務に従って治験保険の加入を第 I 相試験、第 II 相試験それぞれに行う。保険加入による補償については説明文書に記載する。

研究体制については以下である。

【研究体制】で示した研究者の役割分担に加えて、以下の様な体制で行う。

1. GCP 試験であるため、モニタリング、データマネージメント、統計解析、監査業務について委託を行う。また CTD 作成を視野に入れた総括報告書作成委

託も予定する。

2. GCP 適合を担保できる様に研究代表者、調整医師の研究分担者の業務を補助するため、調整業務について一部業務委託を予定する。
3. 治験薬提供や薬物測定調整には輸入代行経験があり、安全性情報管理の経験のある法人を国内管理人としているが、同法人により、欧米製造販売元の次年度 (EMA、FDA 承認) を目標に治験薬提供者確保、オーファン指定手続き予定とする。このことにより安全性情報や措置情報について確実に情報取得し、承認申請および市販後体制も確実にしていく。

C. 研究結果

1. 第 I 相試験薬物動態試験

日本人健康成人男性を対象とするデフィブロタイド defibrotide (DF) の薬物動態試験 (FMU-DF-001) において、健康成人に DF を 2 用量 (3 mg/kg, 6.25 mg/kg) 投与した。ヒト血漿中 DF 濃度の採血は点滴開始直前、投与開始後 1 時間、2 時間 (終了直前)、投与終了後 5 分、15 分、30 分、60 分 (計 7 ポイント) で実施した。3 mg/kg 投与群の血中濃度は定量下限 (10 μ g/mL) 未満であり、6.25mg/kg 得られた血中濃度からノンコンパートメントモデル解析および母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを算出した。ノンコンパートメントモデル解析により得られた DF 薬物動態は 1 相性の消失を示し、DF Gentium study R09-1425 における 6.25mg/kg (2 時間投与) の薬物動態解析結果と相同性が認められ、DF の薬物動態に人種差はないと考えられた。

2. 第 I 相試験第 2 コホート

日本人健康成人男性を対象として、DF 6.25mg/kg を 8 人に、またプラセボを 2 人に投与した。DF6.25mg/kg 投与において、用量制限毒性は認められなかった。また、有害事象も認められなかった。線溶・凝固系においては、TFPI の上昇が見られたが、他の因子は DF による影響は見られなかった。薬物動態においては、 C_{max} : $20.59 \pm 4.11 \mu\text{g/ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$: $42.32 \pm 6.95 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。

DF6.25mg/kg において、安全性に問題なく、薬物動態においては、海外の結果とほぼ同程度であった。

3. 第 I 相試験のまとめ

【実施状況】

治験開始届け提出：2012年11月20日

新日本科学による浜松医大SDV：2013年3月8日

第1コホート：

患者登録開始：2013年3月11日

薬剤投与開始：2013年3月12日

薬剤投与終了：2013年3月21日

観察終了：2013年4月2日 (AST/ALT 46/58と軽度上昇者のフォロー検査。正常化)

第1コホート粗解析結果による安全性確認：2013年4月30日 効果安全性評価委員会承認

第2コホート：

患者登録開始：2013年5月8日

薬剤投与開始：2013年5月9日

薬剤投与終了：2013年5月21日

観察終了：2013年5月29日

治験終了届出：2013年5月31日

データ固定：2013年7月17日

治験総括報告書作成終了：2013年12月10日

【安全性の結果】

治験薬を投与した全ての被験者 20 名 (第 1 コホート：DF 3 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名、第 2 コホート：DF 6.25 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名) を安全性の解析対象とした。

臨床検査値では、いずれの投与群でも平均値の推移で臨床的に有意な変化は認められなかったが、個々の被験者での測定値の推移では、DF 3 mg/kg 投与群の 1 名で観察終了時の検査で ALT (58 U/L) 及び AST (46 U/L) の軽度増加がみられ、有害事象として報告された。

DF 6.25 mg/kg 群及びプラセボ群では有害事象は発現しなかった。

本治験では DLT は発現しなかった。

体重及びバイタルサイン、自他覚症状、並びに標準 12 誘導心電図の評価では、いずれの投与群においても異常は認められなかった。また、PS の評価においても、全ての被験者でいずれの評価時期でも 0 であった。

【結論】

DF の 6.25 mg/kg までの用量での単回静脈内投与での忍容性は極めて良好であると考えられた。今回の試験で得られた薬物動態及び薬力学プロファイルに基づく臨床効果の検討、並びに安全性の検証を目的として、VOD 患者を対象とした更なる臨床的検

討が妥当かつ必要と考える（資料 1, 2, 3）。

4. 薬物血中濃度測定における長期保存安定性試験

株式会社新日本科学薬物代謝分析センターで信頼性が確認された HPLC 法をもとにヒト血漿中 DF の長期保存安定性を確認した。血漿中の DF は冷凍（許容範囲：-30° C ~ -10° C 及び -70° C 以下）で 9 ヶ月（283 日間）安定であることを確認した。

標準原液は冷凍（許容範囲：-30° C ~ -10° C）で、標準溶液は冷蔵（許容範囲：1° C ~ 8° C）で 3 ヶ月（95 日）間安定であることを確認した。

以上の結果からヒト血漿中及び溶液中のデフィブロタイドの長期保存安定性が確認された（資料 4）。

5. 国内治験薬提供体制の準備状況と欧米における治験薬承認状況

EMA による negative opinion（異議申し立て中）に対する対応として、DF 製造企業である Gentium 社との協議により、治験薬無償提供の確認と追加試験としてのグローバル臨床試験について検討した。また、国内治験薬提供者としてリンク・ファーマシューティカルズ株式会社を設立し、会社登記完了した（平成 25 年 4 月 23 日）。また、治験薬の希少疾病用医薬品の指定申請を行った。また、平成 25 年 12 月 19 日 Gentium 社と JAZZ 社の合併に伴い、Gentium/JAZZ 社とリンク・ファーマシューティカルズ株式会社と福島県立医科大学の 3 者で治験に関する同意書の再契約を行った。

また、ICH-GCP に準拠した治験遂行の補

助業務として株式会社 CTD と委託契約し、1) 治験実施医療機関（浜松医科大学）との協議・調整、2) 治験準備および実施中の問い合わせへの対応、3) 厚生労働省または PMDA との協議・調整、4) 治験薬入手・返却に関する治験薬提供者との協議・調整、5) 治験中の重篤な有害事象発生時の連絡対応・厚生労働大臣に対する副作用報告書作成提出のための実施体制を構築した。また、株式会社新日本科学と委託契約し、1) モニタリング業務、2) 統計解析業務、3) 監査業務、4) メディカルライティング業務の実施体制を整備した。また、NPO 法人小児がん治療開発サポートと委託契約し、1) 治験関連書類の作成・管理、2) データベース作成・管理、3) ホームページの作成・管理、4) 効果安全性評価委員会事務局業務の実施体制を整備した。

6. 第 II 相試験に向け PMDA 薬事戦略相談
平成 25 年 6 月 12 日と平成 25 年 7 月 11 日の事前面談を経て、平成 25 年 9 月 20 日に対面助言を実施し、平成 25 年 11 月 8 日にフォロー面談を行った。この結果、研究期間内のグローバル試験の開始・終了は困難であること、7 月 11 日の事前面談後の 7 月 26 日に Gentium 社からの報告で、EMA 見解として治療について承認見込みとなり、予防に関しては未承認、追加試験要求が確定した。このため本試験を国内試験として実施し、国内治療承認を確実にするために治療試験を別試験として実施し、予防と治療の 2 試験の設定に修正した。予防に関しては一定期間で集積可能な症例数で同時対照群をおいた比較試験および薬物動態試験とし、治療に関しては重症 VOD を対象とし、

薬物動態試験と有効性を探索的に評価することが了解された（資料5）。

7. 第 II 相試験デザインの確定と治験計画書の作成

PMDA との薬事戦略相談結果を基に平成 25 年 12 月 26 日予防試験「肝中心静脈閉塞症 (VOD) の治療におけるデフィブロタイド (DF) の有効性および安全性試験 FMU-DF-002」および治療試験「肝中心静脈閉塞症 (VOD) の予防におけるデフィブロタイド (DF) の有効性および安全性試験 FMU-DF-003」の治験実施計画書を作成し、平成 26 年 1 月 10 日治験実施計画書初版固定した（資料 6, 7）。

8. 第 II 相試験治験届けと進捗

平成 26 年 2 月 19 日福島県立医科大学 IRB 承認、平成 26 年 2 月 21 日治験届け、平成 26 年 3 月 18 日臨床試験登録 (UMIN) し、治験を開始した。

D. 考察

本年度は日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験第 2 コホートを終了し、DF6. 25mg/kg において、安全性に問題なく、薬物動態においては、海外の結果とほぼ同程度であることを確認した。今回の第 I 相試験で得られた薬物動態及び薬力学プロファイルに基づく臨床効果の検討、並びに安全性の検証を目的として、VOD 患者を対象とした更なる臨床的検討が妥当かつ必要と考えた。

一方、国内第 II 相試験計画途中で、欧州での治療承認が確実になり、予防に関しては未承認となり追加試験が要求されたこと

から、PMDA との薬事戦略相談のうえ、国内治療承認を確実にするために、治療と予防の 2 試験を実施する修正を行った。これに基づき治験実施計画書の作成・固定、IRB 承認、治験届けを行い、平成 26 年 3 月登録を開始した。また、米国でも今年度中に FDA に対する治療承認申請が行われる予定である。平成 26 年度は症例集積に努め、平成 27 年上半期での予定登録数の登録終了を目指す。さらに被災地域の産業の発展や雇用の創出につながる道筋を模索中である。

E. 結論

VOD の唯一の治療 / 予防薬である defibrotide の薬事承認を含めた一般化の目的のために国内開発計画を企画し、第 I 相試験を終了し、第 II 相試験を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asai D, Imamura T, Yamashita Y, Suenobu S, Moriya-Saito A, Hasegawa D, Deguchi T, Hashii Y, Endo M, Hatakeyama N, Kawasaki H, Hori H, Horibe K, Yumura-Yagi K, Hara J, Watanabe A, Kikuta A, Oda M, Sato A for the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) & Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). Outcome of TCF3-PBX1 positive pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in Japan: a collaborative study of Japan

- Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG). *Cancer Medicine*. 2014 Feb 28. doi: 10.1002/cam4.221. [Epub ahead of print]
- 2) Kobayashi S, Kikuta A, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Ohara Y, Ogawa C, Ono S, Ohto H, and Hosoya M. Loss of Mismatched HLA in Myeloid/NK Cell Precursor Acute Leukemia Relapse After T Cell-Replete Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan 25. doi: 10.1002/pbc.24962. [Epub ahead of print]
 - 3) Hyakuna N, Shimomura Y, Watanabe A, Taga T, Kikuta A, Matsushita T, Kogawa K, Kawakami C, Horikoshi Y, Iwai T, Okamoto Y, Tsurusawa M, Asami K ; for The Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. Assessment of Corticosteroid-induced Osteonecrosis in Children Undergoing Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36(1):22-29. 2014.
 - 4) Ikeda K, Ohto H, Kanno T, Gonda K, Suzuki Y, Ono T, Saito S, Takahashi H, Kimura S, Harada-Shirado K, Yamauchi H, Hoshino Y, Mashimo Y, Nollet KE, Kikuta A, Ogawa K, Takeishi Y. Peripheral blood progenitor cell collection by two programs for autologous and allogeneic transplantation. *Transfusion*, Oct 9 doi:10.1111/trf.12437, 2013. [Epub ahead of print]
 - 5) Yamashita Y, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Asami K, Saito AM, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 60, 1587-92, 2013.
 - 6) Hakozaiki M, Hojo H, Tajino T, Yamada H, Kikuchi S, Kikuta A, Konno S, Abe M. Therapeutic cytodifferentiation in alveolar rhabdomyosarcoma without genetic change of the PAX3-FKHR chimeric fusion gene: a case study. *Hum Cell*, 26(4):149-54, 2013.
 - 7) Kato M, Matsumoto K, Suzuki R, Yabe H, Inoue M, Kigasawa H, Inagaki J, Koh K, Hashii Y, Tauchi H, Suminoe A, Kikuta A, Sakamaki H, Kawa K, Kato K, Fukuda T. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplant*, 48, 1173-8, 2013.
 - 8) Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Hosoya M, Kikuta A. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatr Int*.55, 65-71,

2013.

2. 学会発表

- 1) Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Kobayashi S, Waragai T, Ohto H, Kikuta A, Allogeneic T-cell-replete HLA-haploidentival hematopoietic stem cell transplation for relapsed philadephia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Society of Pediatric Oncology SIOP, Hong kong , 2013.
- 2) 菊田 敦, 大戸 斉, 再発・難治性小児癌に対するハプロ移植, 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013
- 3) Sano H, Kikuta A, Ohto H, et al, Allogeneic T-cell replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with acute leukemia relapsed after hematopoietic stem cell transplantation, 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013.
- 4) 菊田 敦, 再発・難治性白血病に対するハプロ移植, 第 23 回山梨造血細胞移植研究会, 甲府, 2013.
- 5) 菊田 敦, VOD に対する国内新規治療開発, 第 16 回 Interactive Lectures for Young Hematologist, 東京, 2013.
- 6) 菊田 敦, 佐野 秀樹, 大戸 斉, 第 22 回日本組織適合性学会, 未処理 HLA 半合致造血細胞(ハプロ)移植の現状と問題点, 福島, 2013.
- 7) 菊田 敦, ハプロ移植の治療成績向上に向けて-難治性白血病に対するハプロ移植-, 第 11 回小児白血病カンファランス, 岡山, 2013.
- 8) 菊田 敦, ハプロ移植の治療成績向上に向けて, 第 10 回 HLA 不適合移植研究会, 郡山, 2013.
- 9) 菊田 敦, ハプロ移植の治療成績向上に向けて, 第 57 回千葉造血細胞移植研究会, 千葉, 2013.
- 10) 菊田 敦, ハプロ移植の未来を考える, 第 17 回小児血液セミナー, 福岡, 2013.
- 11) Sano H, Kikuta A, Ohto H, et al, Allogeneic T-cell replete HLA haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for relapsed pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, 第 35 回日本造血細胞移植学会総会, 金沢, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

※ 添付資料 1～7 について

研究分担者以外の個人を特定出来る
情報及び機密情報に関してはマスキ
ングを施した。

モニタリングレポート：試験終了

FMU-DF-001

健康成人に対するデフィプロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験

治験責任医師：梅村和夫

国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院
臨床研究管理センター 探索的臨床研究部

試験進捗：全症例観察追跡終了

研究代表者：菊田敦

公立大学法人福島県立医科大学
臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門

登録開始日：2013年3月11日

薬物濃度測定業務：[REDACTED]

データセンター：SUCCESS 治療開発支援センター

終了日：2013年5月29日

データマネージャー：[REDACTED]

研究代表者への報告日：2013年7月10日

研究概要

○目的

日本の健康成人におけるデフィプロタイド（DF）の安全性を確認し、DFの体内薬物動態を評価する

○対象集団

健康成人男性

○選択基準

- (1) 日本人男性
- (2) 同意取得時の年齢が20歳以上45歳以下
- (3) スクリーニング検査時の体重が50.0kg以上96.0kg未満で、かつBMIが18.5以上25.0未満
- (4) スクリーニング検査前6日以内に薬剤投与の既往がない
- (5) スクリーニング検査および、スクリーニング検査後に別に実施した入院時検査で臨床的に異常があるとはいえない。

検査項目は10-2-1にて指定

- (6) 臨床的に異常といえる自他覚症状・他覚症状がない
- (7) 本治験参加について、スクリーニング検査前に被験者本人から文書による同意が得られており、治験参加のための入院後に同意を再確認している

○評価項目

主要評価項目：DFによる2用量（3mg/kg、6.25mg/kg）についての用量制限毒性の出現の有無

副次的評価項目：1) DFによる有害事象プロファイル

投与日、投与翌日、投与後7日-10日（計3ポイント）に観察および検査

2) DFの体内薬物動態

測定ポイント0h, 1h, 2h, 終了後5分, 15分, 30分, 60分（計7ポイント）

3) 体内線溶・凝固系因子 測定ポイントは0h, 2h, 24h（計3ポイント）

①海外のデータと比較する項目：

PAI-1antigen (total PAI-1) , Protein C antigen, PF-4, TAT, Tx-B2, 6-keto PGF

②日本での試験で追加予定項目

Fibrinogen, FDP, D-dimer, α 2-PI, PIC, PT, APTT, plasminogen 活性, TFPI

○目標症例数

1用量につき実薬8例、プラセボ2例、全20例

実施状況

第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ投与症例 : 10例 (適格性確認症例: 14例)

第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ投与症例 : 10例 (適格性確認症例: 14例)

実施医療機関

施設名	診療科	初回IRB承認日
国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院	臨床研究管理センター	2012年10月1日

進捗状況

投与症例 : 第1コホート 実薬8例 プラセボ2例 全症例観察追跡終了

第2コホート 実薬8例 プラセボ2例 全症例観察追跡終了

中止症例 : 0例

モニタリング作業

モニタリングの対象 : 第1コホート 全10例

第2コホート 全10例

1. 作業内容

- 1) CRF 回収管理
- 2) マニュアルチェック
- 3) CRF 記載内容問合せ (CLF 発行)
- 4) 集計

2. CRF 回収状況

第1コホート : 全症例回収完了

第2コホート : 全症例回収完了

データ集計・解析結果

1. 患者背景

年齢

第1コホート

年齢分布	適格性確認群 (症例数)	投与群 (症例数)
20-30	11	8
31-40	1	1
41-45	2	1
計	14	10
中央値	22.5	21.5
最小値-最大値	20-43	20-41

第2コホート

年齢分布	適格性確認群 (症例数)	投与群 (症例数)
20-30	7	4
31-40	4	4
41-45	3	2
計	14	10
中央値	30.5	31
最小値-最大値	22-45	22-43

背景因子（入院時投与前日検査）

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】10例

背景因子	なし	あり
薬物過敏症特異体質	10	0
薬物依存	10	0
飲酒習慣	4	6
喫煙習慣	8	2
アルコール摂取(検査前日0時以降)	10	0
カフェイン含有食品飲料摂取(2日前0時以降)	10	0
除外基準(5)に抵触する採血歴	10	0
治験参加歴	10	0
投与前28日以内の他の医師の医療行為	10	0
既往歴	10	0
服薬歴	10	0
合併症	10	0

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】10例

背景因子	なし	あり
薬物過敏症特異体質	10	0
薬物依存	10	0
飲酒習慣	6	4
喫煙習慣	9	1
アルコール摂取(検査前日0時以降)	10	0
カフェイン含有食品飲料摂取(2日前0時以降)	10	0
除外基準(5)に抵触する採血歴	10	0
治験参加歴	9	1
投与前28日以内の他の医師の医療行為	10	0
既往歴	10	0
服薬歴	10	0
合併症	10	0

2. プロトコール逸脱の可能性のある症例

症例	項目	詳細	事務局検討結果(2013/7/9)
212	投与前報告 1年以内の採血歴	スクリーニング検査(4/25)実施後、入院時検査(5/20)の間(5/17)に13.8mlの採血を行った。 (データセンターコメント) 6/13に詳細(下記)を担当モニターに確認した。 13.8mlの採血は全血採血には当たらないため、適格性に問題は無く逸脱に該当しないことを責任医師に確認済である。	責任医師に見解通り全血採血に当たらないため逸脱としない。
212	投与前報告 治験参加歴	入院時検査(5/20)前(5/17)に他の治験に参加している。(参加期間 5/17-5/17) (データセンターコメント) 6/13に詳細(下記)を担当モニターに確認した。 5/17に他の治験に参加しているが、治験薬の投与には至っていないので適格性に問題は無く、逸脱に該当しないことを確認済である。	治験薬の投与に至っていないため適格性に問題なく逸脱に該当しない。

3. 安全性の評価

1. 重篤な有害事象

発現なし

2. 有害事象

【第1コホート 3mg/kg 実薬またはプラセボ】

症例	薬剤 種類	有害事象の内容	重症度	因果 関係	有害事象に 対する処置	転帰	事務局検討結果 (2013/4/19)
104	実薬	AST 上昇 投与前日：26u/l 投与翌日：20u/l 7-10 日後：46u/l フォローアップ：18u/l	軽度	あり	なし	回復	第2コホートの実施の際には当該臨床検査値の推移に十分注意して治験を実施する。
		ALT 上昇 投与前日：24u/l 投与翌日：21u/l 7-10 日後：58u/l フォローアップ：18u/l	軽度	あり	なし	回復	第2コホートの実施の際には当該臨床検査値の推移に十分注意して治験を実施する。

【第2コホート 6.25mg/kg 実薬またはプラセボ】

発現なし