

PPS	per protocol set	治験実施計画書適合対象集団
PS	performance status	一般状態
PT	preferred term	基本語
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
RIA・PEG	radio immunoassay polyethylene glycol	ラジオイムノアッセイ・ポリエチレングリコール法
SOC	system organ class	器官別大分類
STS	serological test for syphilis	梅毒血清反応
TAT	thrombin-antithrombin III complex	トロンビン-アンチトロンビン III 複合体
T <sub>1/2</sub>	half-life period	半減期
TFPI	tissue factor pathway inhibitor	組織因子経路インヒビター
T <sub>max</sub>	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TP	treponema pallidum	梅毒トレポネーマ
t-PA	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲンアクチベーター
Tx-B2	thromboxane B2	トロンボキサン B <sub>2</sub>
Vd	volume of distribution	分布容積
VOD	veno-occlusive disease	静脈閉塞性疾患

## 5. 倫理

### 5.1 治験審査委員会 (IRB)

治験の実施に先立ち、2012年10月1日に開催された治験実施医療機関の治験審査委員会 (IRB) において、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から審査を受け、承認された。

実施医療機関における IRB の名称、IRB の開催日、審議結果、IRB 委員長及び委員の氏名及び職名の一覧を付録 16.1.3 に添付した。

### 5.2 治験の倫理的実施

本治験は治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 の規定並びに平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(改正 GCP。最終改正：平成 20 年 2 月 29 日厚生労働省令第 24 号) を遵守して実施した。

#### 5.2.1 被験者のプライバシー保護

本治験は、ヘルシンキ宣言及びその精神を遵守し、被験者の人権、福祉及び安全性を最大限に確保するとともに、被験者のプライバシーを尊重し、症例報告書の作成、原資料の直接閲覧及び取扱い等において機密保持に努めた。特に以下の点に留意した。

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の登録及び症例報告書における被験者の特定を被験者識別コードで行うとともに、治験の実施に係る原資料、被験者及び代諾者の同意書等の直接閲覧、並びに治験成績の公表においては、被験者の氏名、疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

本治験中は全てのデータを被験者識別コードと症例番号のみで特定する。データは解析の全過程においても同様にマスクして処理する。

### 5.3 被験者への情報及び同意

#### 5.3.1 同意・説明文書の作成

治験責任医師は、治験依頼者の協力を得て、下記の「5.3.2 説明事項」の内容を盛り込んだ同意・説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂することとした。なお、作成又は改訂された当該文書は、実施医療機関の長を経由して、予め治験審査委員会の承認を得た。

同意・説明文書の見本を付録 16.1.3 に添付した。

#### 5.3.2 説明事項

同意・説明文書には以下の事項を記載した。

- (1) 治験が研究であること
- (2) 治験の目的
- (3) 治験の方法 (治験の試験的側面、被験者の選択基準を含む)
- (4) 被験者の治験への参加予定期間
- (5) 治験に参加する予定の被験者数
- (6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- (7) 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- (8) 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと

- (9) 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること
- (10) 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- (11) モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に関わる原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名押印又は署名することによって閲覧を認めたことになること
- (12) 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- (13) 被験者の費用負担に関する内容
- (14) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- (15) 治験責任医師及び治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- (16) 被験者が、治験及び被験者の権利に関して更に情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口
- (17) 被験者が守るべき事項
- (18) 当該治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項、その他当該治験に係る治験審査委員会に関する事項

### 5.3.3 同意取得の時期及び方法

治験責任医師又は治験分担医師は、治験開始に先立ち、「5.3.2 説明事項」に示す事項が記載された同意・説明文書を用いて自由意思による同意を文書により得た。同意は被験者本人より得た。

被験者からの同意は、治験実施計画書の以下の規定に基づいて行った。

同意を得る際には、治験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問をする機会を与え、十分に質問に答えることが適切である。そのため説明の翌日以降に同意を得るのが原則であるが、本試験は健康成人ボランティア対象の試験であり、被験者（候補）に不必要な負担を課さないために、試験説明日とスクリーニング検査日を同日に計画している。そのため試験説明日に試験参加同意を得るが、スクリーニング結果により適格性確認前の「入院時検査」を実施するための入院後に、同意を再確認する。

なお、被験者が同意する場合は、説明を行った治験責任医師又は治験分担医師、及び、被験者本人は同意文書に記名・捺印又は署名し、各自日付を記入する。また、実施医療機関の長から指名された治験協力者が、被験者に補足的な説明を行った場合には、治験責任医師又は治験分担医師のほかに、治験協力者も同意文書に記名・捺印又は署名し、日付を記入する。同意文書の写し及び説明文書を被験者に渡し、同意文書の原本は実施医療機関で保存する。また、治験責任医師又は治験分担医師は、同意文書の写し及び説明文書を被験者に手渡したことを文書（同意文書の原本、診療録など）に記録する。再確認の際は、被験者本人が、この同意文書の原本に追記する形で記名・捺印又は署名し、日付を記入する。この際に追加説明をした治験責任医師又は治験分担医師もしくは治験協力者も同意文書に記名・捺印又は署名し、日付を記入する。同意文書の写しは初回同意と同様に被験者に渡し、同意文書の原本は実施医療機関で保存する。同意再確認について治験責任医師又は治験分担医師は、文書（同意文書の原本、臨床録など）に記録する。

### 5.3.4 同意・説明文書の改訂

被験者の同意の意思に影響を及ぼす可能性のある重要な情報が得られた場合には、治験責任医師は新たな適格性確認を休止し、速やかに同意・説明文書を改訂し、当該実施医療機関の長に報告し、治験審査委員会の承認を得ることとした。また、すでに治験に参加している被験者がいる場合は、改訂された同意・説明文書を用いて、上記同意取得と同じ方法で治験への参加の継続について改めて被験

者より同意を取得することとした。

なお、本治験実施中に同意・説明文書の改訂は行われなかった。

#### 5.3.5 同意取得の結果

本治験に登録された被験者 24 名全員について、登録に先立って治験実施計画書に規定された手順に従って、本治験への参加について文書による被験者本人の同意が得られた。

## 6. 治験責任医師等及び治験管理組織

### 6.1 研究組織

#### (1) 治験責任医師及び実施医療機関

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

部長 梅村和夫

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL : ██████████

##### 【業務内容】

改正 GCP に定められた“自ら治験を実施する者”として、実施医療機関において以下の業務を行う。

治験実施計画書の作成・改訂、同意・説明文書の作成・改訂、治験薬概要書の作成・改訂、実施医療機関の長への治験実施の申請、各種手順書（モニタリング手順書、監査手順書、治験薬管理手順書等）の作成、被験者の選定及び同意の取得、治験分担医師及び治験協力者の指導及び監督、症例報告書の作成（記入）・修正、重篤有害事象の報告、被験者の健康被害の補償、必須文書の保存、厚生労働大臣に対する副作用報告、治験総括報告書の作成、その他改正 GCP に定められた業務を行うとともに、各手順書に従い各開発業務受託機関を統轄し、治験全体の進捗を管理する。

#### (2) 研究代表者

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 病院教授 菊田 敦

〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地

TE : ██████████

FAX : ██████████

##### 【業務内容】

本治験に関わる以下の業務を統括する。

治験実施計画書（案）及び改訂案の作成、同意・説明文書（案）の作成、治験薬概要書（案）の作成及び改訂案の作成、各種手順書（モニタリング手順書、監査手順書、治験薬管理手順書）の（案）の作成、厚生労働大臣に対する副作用報告協力、治験総括報告書（案）の作成、治験運営事務局の統括、治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整、治験計画の届出・変更の届出等の取りまとめ、（必要に応じ）規制当局との折衝等

#### (3) 効果安全性評価委員会

委員長：藤田保健衛生大学 薬理学 教授 近藤一直（臨床薬理の専門家）

委員： 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 薬事安全管理室長 柴田大朗  
（薬事・薬剤開発の専門家、生物統計の専門家）

委員： 奈良県立医科大学 小児科 教授 嶋 緑倫（血液凝固の専門家）

##### 【業務内容】

別途規定する手順書（「効果安全性評価委員会に関する手順書」）に従い、治験の進行及び重要なエンドポイントを評価し、治験の継続・治験計画の変更又は治験の中止について答申する。

事務局：NPO 法人小児がん治療開発サポート 治療開発支援センター

██████████  
TEL : ██████████

██████████  
FAX : ██████████

(4) 治験運営事務局

代表者: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 病院教授 菊田 敦  
公立大学法人福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター  
医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 助手 小川千登世  
〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地

TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

自ら治験を実施する者の業務を補助し、治験全体の進捗を推進する。

(5) 治験薬提供者

Gentium S.p.A  
Piazza XX Settembre, 2-22079, Villa Guardia(CO)- Italy

TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

治験薬の提供、安全性情報の提供

(6) 薬物動態解析担当者

東京女子医科大学病院 薬剤部 部長 木村利美  
〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL : ██████████

【業務内容】

本治験における薬物動態解析計画の立案並びに解析を行う。解析にあたっては、症例報告書の情報に基づき、探索的に薬力学的検討も実施する。

(7) 統計解析アドバイザー

京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 助教 吉村健一  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL : ██████████

【業務内容】

統計学専門家として、統計解析業務を請け負う開発業務受託機関へ適切に助言する。

6.2 開発業務受託機関

本治験に係る以下の(1)~(7)に関する業務は開発業務受託機関へ委託した。

(1) モニタリング業務

株式会社新日本科学 ██████████ ██████████  
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

「9.6.5 モニタリングに関する事項」参照

(2) データセンター

NPO 法人小児がん治療開発サポート 治療開発支援センター  
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

適格性確認。DLT 報告先：「9.4.1.2 治験組み入れと適格性確認」及び「9.5.1.3.2 観察・検査項目及びその時期 (2) 2) DLT 報告の方法」に記載された業務  
データマネジメント業務：症例報告書（見本）の作成、データベースの設計、データの入力・チェック・固定及びデータの検証・バリデーション等

(3) 統計解析業務

株式会社新日本科学 ██████████

██████████ ████████████ ██████████ ██████████  
TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

統計解析業務（必要に応じて統計解析計画書及び統計解析報告書の作成等）

(4) 治験総括報告書案作成業務

株式会社新日本科学 ██████████ ██████████

██████████ ████████████ ██████████ ██████████  
TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

「治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」（平成8年5月1日付薬審第335号）に従い、治験総括報告書の最終案を作成する。

(5) 監査業務

株式会社新日本科学 ██████████ ██████████

██████████ ████████████ ██████████ ██████████  
TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

実施医療機関及び他の開発業務受託機関に対する監査の実施（「9.6.6 監査に関する事項」参照）

(6) 薬物濃度測定業務

株式会社新日本科学 ██████████

██████████ ████████████ ██████████ ██████████  
TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

治験薬の血中濃度の測定、各種薬物動態パラメータの算出

(7) 治験運営事務局補助業務

株式会社CTD

██████████ ████████████ ██████████  
TEL : ██████████ FAX : ██████████

【業務内容】

治験運営事務局、研究代表者補助業務

## 7. 緒言

肝の中心静脈閉塞症 Venous Occlusive Disease (VOD) は、重症なものではその 8 割以上が死亡転帰をとる<sup>1)</sup>致死性の高い病態である。造血幹細胞移植後の比較的早期に生じることから、中等症の場合であっても他の合併症と併発することで結果として集中治療を要する事が少なくない<sup>2)</sup>。

VOD の原因には様々なものがあるが、大半は自家・同種骨髄移植時の骨髄破壊的化学療法（大量化学療法）、高用量の全身放射線照射、Gemtuzumab Ozogamycin の治療後の前処置（大量化学療法）であり、移植後 3～4 週間後に生じる。これらの抗腫瘍治療により、類洞の内皮が障害されて炎症が生じるとともに、線溶系の低下と凝固系の亢進を引き起こした結果、肝類洞静脈内の血栓形成とそれに続く閉塞機転が生じ、ビリルビンの上昇、有痛性肝腫大、腹水、体重増加など特徴的な症状が生じる。重症例では腎不全や脳症・意識障害を伴い、最終的には多臓器不全を引き起こす。

VOD に対する国内での現在の治療選択はヘパリンもしくは低分子ヘパリンと組織プラスミノゲンアクチベーターが用いられる。3 割弱の人に軽減効果があるとされるが、出血傾向の助長のためリスクも高く標準とはいえない<sup>3)</sup>。いずれも正確な臨床使用実態は不明である。このほかウルソデオキシコール酸が併用されることもある。

デフィブロタイド (DF) は、ブタの小腸粘膜から抽出した DNA を脱重合処理し、調整した多分散系オリゴヌクレオチドの混合物である。多様な塩基配列と多様な立体構造 (unfolded 型、folded 型及びその複合) をもつ平均長約 50 mer の一本鎖のポリデオキシリボヌクレオチドの混合物 (非特異的オリゴヌクレオチドの塊) で、平均分子量は  $17 \pm 3$  kDa で、40%以上が 12 kDa 以上の分子量である。

DF は、1986 年頃から深部静脈血栓症 (DVT) 予防及び血栓性静脈炎の治療薬として用いられていたが、2000 年頃に造血幹細胞移植後に生じる VOD に対する治療としての有効性が症例報告されて以来、世界的に急速に用いられるようになった。2003 年に米国医薬品食品局 (FDA) で治療についてオーファン指定が、欧州医薬品庁 (EMA) では 2004 年に治療と予防の両方でオーファン指定がなされ、compassionate use にて使用されている。急速な普及の背景には、致死性の高い合併症であるため、臨床的な強い要請があった。VOD に対して実地診療で行われてきたヘパリンもしくは低分子ヘパリン投与及び t-PA 投与、ウルソデオキシコール酸投与などの有効性は限定的で、副作用としての出血リスクが高まる。一方、DF は出血傾向が増強しないという特徴をもっていることが有効性の期待以上に大きな普及理由となったと考えられる。重症化例での使用では救命困難であること、予防投与の有効性が相次いで報告され、FDA は 2007 年に予防についてもオーファン指定しており、DF は欧米では治療・予防ともに標準使用薬剤と考えられている。日本でも緊急薬として認識され、個人輸入によって小児・成人ともに使用実績があり、現在も VOD に対する代替薬の出現をみないことから導入が強く望まれている。

DF の開発対象は、発症例が少ない上、発症が予測できず、かつ、発症時は造血細胞移植直後の無菌的管理下にあるため、発症後の転院による治験参加も困難である。このため、小規模の造血細胞移植施設が多数存在する日本においては発症例のみの試験は実行可能性に乏しく、また、発症リスクのある症例の施設当たりの症例数も少ないため、予防であっても症例集積が困難であり、有効性及び安全性を検証する大規模試験の実施は難しい。このように十分な症例数確保が困難であることから、本邦での VOD の治療及び予防に対する適応取得をめざした DF の開発戦略は、治験実施にて高い精度の治療評価を目指すものの、海外試験の成績を最大限活用した開発とせざるを得ない。これまでの臨床薬理試験及び欧州での EMA 申請資料及び米国での FDA 申請予定資料にて得られている情報を最大限活用することとし、国内試験としては安全性を確認した後、少数例の患者を対象とした一定精度での安全性、有効性評価を目的とした第 II 相試験を実施することとし、効率的な開発を目指すこととした。

国内における VOD 患者を対象とした第 II 相試験に先立ち、健康成人男性を対象とした安全性及び薬物動態の相同性確認試験 (第 I 相試験) を行うこととした。



## 8. 治験の目的

### 8.1 主目的

日本の健康成人におけるデフィブロタイド（DF）の安全性を確認し、DF の体内薬物動態を評価することとした。

### 8.2 副次目的

体内の DF による線溶・凝固系への影響について評価することとした。

## 9. 治験の計画

### 9.1 治験の全般的デザイン及び計画－記述

#### (1) 検討した試験法（用量及び用法）

本治験は、中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化試験として実施した。

DF の投与量は、3 mg/kg（第1コホート）及び6.25 mg/kg（第2コホート）とした。

正確な投与量の DF（1バイアル 200 mg）を 4～20 mg/mL の濃度の範囲となるよう、適量の生理食塩水で希釈し、120 分で静脈内投与した。

#### (2) 検討した被験者母集団及び計画された被験者数

日本人健康成人男性のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触しない者を被験者とした。

目標被験者数を 20 名（実薬投与：16 名、プラセボ投与：4 名）とした。

#### (3) 盲検化の水準と手法

単盲検試験とした。

#### (4) 投与群への割付手法

被験者の投与薬剤への割付は、治験実施計画書の以下の規定に従い、治験責任医師が行った。

2 用量（3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg）についてそれぞれ実薬 8 名＋プラセボ 2 名のコホートを設定し、3 mg/kg、6.25 mg/kg をそれぞれ第1コホート、第2コホートとする単盲検試験とする。また、本試験では増量デザインを採用し、第1コホートでの安全性が確認できた後に第2コホートに移行する。

なお、PK 採血や管理上の問題及び安全性にも配慮して、それぞれのコホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与人数が 6 名以上としないようにする。また、第1コホートの第1回目の投与は実薬 1 名＋プラセボ 1 名（計 2 名）、2 回目投与は実薬 2 名＋プラセボ 1 名（計 3 名）、3 回目、4 回目は実薬のみ各々 2 名、3 名とする。

#### (5) 治験期間の順序と長さ

##### 1) 観察期間

観察期間は治験薬投与日から観察終了時検査（7～10 日目）までとした。

##### 2) 治験薬投与期間

治験薬は単回投与とし、投与前日から投与翌日までの 3 日間を入院期間とした。

**(6) 無作為化の時期**

本治験では無作為化は行わなかった。

**(7) 設置した各種委員会とその役割**

本治験では、治験の進行及び重要なエンドポイントを評価し、治験の継続・治験計画の変更又は治験の中止について検討・答申するため、効果安全性評価委員会を設置した。

「効果安全性評価委員会に関する手順書」及び検討・答申に関する記録を付録 16.1.9に添付した。

**(8) 中間解析**

本治験では、効果安全性評価委員会による第1コホートでの安全性の確認及び第2コホートへの移行の可否について検討が行うため、第1コホート終了後に中間解析を実施した。

**9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察**

VOD患者を対象とした国内での第II相試験の実施に先立ち、治験薬の安全性及び薬物動態の検討を行うために日本人健康成人男性を対象とした中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化試験を実施した。

本治験では薬力学的検討として線溶・凝固系因子への影響の評価を行ったが、線溶系因子は採血条件による変動や日内変動が存在することが知られているため、1コホートにつき2名のプラセボ対照をおくこととした。

これまでに実施された用量探索のための無作為化第II試験（RDF試験：99-118試験<sup>4)</sup>の結果、検討した用量である25 mg/kg/dayと40 mg/kg/dayで、主要評価項目である完全寛解割合、副次評価項目である生存割合や有害事象発生割合に差はなく、この2用量を連続投与中のDay 1、Day 2及びDay 7での血漿中DF濃度は約200 µg/mlでほぼ一定であり、非臨床試験で得られた有効量と一致したことから、25 mg/kg/dayが最大有効量である可能性が高いと考えられた。この結果を元に、本邦での患者を対象としたDFによるVODの予防及び治療の治験（第II相試験）においても、投与量を欧州でのEPP試験<sup>5)</sup>（EudraCT:2004-000592-33）と同様の25 mg/kg/dayとする予定である。

以上より、日本人健康成人男性を対象とした本治験においても、当初は25 mg/kg/dayの4分割投与の1回量である6.25 mg/kgの1用量での単回投与での実施を検討したが、本治験が日本人を対象として実施する初めての臨床試験であることから、安全性を考慮し、約半量（3 mg/kg）での第1コホートを実施し、その安全性を確認した後に目標用量（6.25 mg/kg）での第2コホートを実施することとした。

**9.3 治験対象母集団の選択**

日本人健康成人男性志願者とし、治験参加目的で入院後、入院時検査の結果確認以降に、以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない場合に適格とした。

**9.3.1 選択基準**

本治験の選択基準は以下のとおりとした。

- (1) 日本人男性
- (2) 同意取得時の年齢が20歳以上45歳以下の者
- (3) スクリーニング検査時の体重が50.0 kg以上96.0 kg未満で、かつBMIが18.5以上25.0未満の者
- (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者
- (5) スクリーニング検査及び、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ない者

- (6) 臨床的に異常といえる自覚症状・他覚症状がない者
- (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が再確認されている者

**【設定根拠】**

- (1) 「臨床試験の一般指針」及び「医薬品の臨床薬物動態試験について」を参考に、国内の第Ⅰ相試験における標準的な条件として設定した。
- (2) 下限（20歳）は法的に本人の同意が成立する年齢を設定した。また、年齢による検査値などのばらつきを考慮して上限（45歳）を設定した。
- (3) 体脂肪量による薬物動態への影響及び安全性評価項目（臨床検査値など）のばらつきの可能性を考慮し、日本肥満学会の「肥満の判定基準」を参考にBMIを一定の範囲に制限した。
- (4) 薬剤の交互作用による毒性増強や薬物評価への影響を防ぐ目的で設定した。
- (5)～(7) 薬剤の評価における治験デザインの内的妥当性及び倫理性の配慮のため設定した。

**9.3.2 除外基準**

本治験の除外基準は以下のとおりとした。

- (1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能等の障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題がある者
- (2) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者
- (3) アルコール又は薬物依存がある者
- (4) 感染症検査（HBs抗原、HCV抗体、梅毒検査〔STS、TP抗体〕、HIV抗原・抗体）により異常が確認された者
- (5) 採血既往について以下のいずれかに該当する者
  - ・スクリーニング検査前1年以内に合計1200 mL以上の全血採血を行った
  - ・スクリーニング検査前84日以内に合計400 mL以上の全血採血を行った
  - ・スクリーニング検査前28日以内に合計200 mL以上の全血採血を行った
  - ・スクリーニング検査前14日以内に成分採血を行った
  - ・スクリーニング検査より後、入院時検査より前に全血採血及び成分採血を行った
- (6) スクリーニング検査前120日以内及びスクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者
- (7) 治験薬投与前28日以内に他の医師からの医療行為を受けた者
- (8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に不相当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

**【設定根拠】**

- (1)～(3) 被験者の安全性を考慮するとともに、被験者としての適格性を確保するために設定した。
- (4) 健康成人を対象として実施するため、また、本治験実施者の安全確保の観点から設定した。
- (5) 「採血及び供血あつせん業取締法施行規則」別表第二をもとに、被験者の安全性を考慮して設定した。
- (6) 被験者の倫理性及び安全性評価への影響を避けるため設定した。
- (7) 被験者の安全性を考慮して設定した。
- (8) 治験責任医師又は治験分担医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

### 9.3.3 被験者の投与又は評価の打ち切り

#### 9.3.3.1 プロトコール治療中止基準

下記の場合には治験薬の投与を中止し、適切な処置を講ずることとした。適格性確認後に治験薬投与を行わなかった症例についてはプロトコール治療中止とせず、プロトコール治療未開始とした。

- (1) 治験薬投与中、DF によると思われる用量制限毒性が生じた場合
- (2) 治験薬投与中に、被験者が投与中止を希望した場合
- (3) その他、プロトコール違反が判明したり、不適格が判明したりした場合など

#### 9.3.3.2 被験者ごとの治験の中止・中断

「9.3.3.1 プロトコール治療中止基準」に従い治験が中止又は中断された場合は、治験責任医師又は治験分担医師は被験者に対し速やかにその旨通知するとともに、適切な処置を行うこととした。

#### 9.3.3.3 治験の中止・中断

以下の(1)、(2)、(4)に該当する場合は、効果安全性評価委員会の審査・勧告を確認後、(3)に該当する場合は勧告結果を元に、治験責任医師は研究代表者と協議の上治験の中止を検討することとした。治験中止を決定した場合は、データセンター及び治験薬提供者へ通知することとした。治験責任医師は、速やかに治験の中止及びその理由を実施医療機関の長へ文書にて通知することとした。実施医療機関の長は、速やかに治験審査委員会へ文書にて通知することとした。また、データセンターは以後の適格性確認を中止することとした。

- (1) 新たな情報（海外の情報を含む）により、本治験の実施の妥当性が否定された場合
- (2) モニタリング等により指摘を受ける等、実施医療機関が改正 GCP 又は治験実施計画書に違反し、適正な治験実施に支障を及ぼし、適切な措置を行っても結果解釈が困難となった場合
- (3) 効果安全性評価委員会による治験中止が勧告された場合
- (4) その他、治験の実施が医学的・倫理的に妥当ではないと判断された場合

## 9.4 治験の方法

### 9.4.1 治験の方法

#### 9.4.1.1 治験のデザイン

本治験は、中央適格性確認による単施設プラセボ対照非ランダム化単盲検試験として実施した。

#### (1) 評価項目

##### 1) 主要評価項目

DF の 2 用量（3 mg/kg、6.25 mg/kg）についての用量制限毒性の出現の有無

用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）の定義：

DF 投与後、観察期間終了時（7～10 日目）の治療期間評価までの期間で以下のいずれかに該当する場合に DLT とする。

- ・ 2 日以上続く Grade 2（CTCAE ver.4-JCOG）以上の有害事象
- ・ Grade 3、4（CTCAE ver.4-JCOG）の有害事象
- ・ 原因によらない死亡

##### 2) 副次的評価項目

- ① DF による有害事象プロファイル

- ② DF の体内薬物動態
- ③ 体内線溶・凝固系因子
  - ・ 海外のデータと比較する項目：  
PAI-1 antigen (total PAI-1)、Protein C antigen、PF-4、TAT、Tx-B2、6-keto PGF
  - ・ 日本での試験で追加を予定している項目：  
Fibrinogen、FDP、D-dimer、 $\alpha$ 2-PI、PIC、PT、APTT、plasminogen 活性、TFPI

## (2) 試験デザイン

2 用量 (3 mg/kg 及び 6.25 mg/kg) について、それぞれ実薬 8 名 + プラセボ 2 名のコホートを設定し、3 mg/kg、6.25 mg/kg をそれぞれ第 1 コホート、第 2 コホートとする単盲検試験とした。また、本試験では増量デザインを採用し、第 1 コホートでの安全性が確認できた後に第 2 コホートに移行することとした。

なお、PK 採血や管理上の問題及び安全性にも配慮して、それぞれのコホートで投与機会を 2 回以上に分けて実施し、1 回の投与人数が 6 名以上としないようにした。また、第 1 コホートの第 1 回目の投与は実薬 1 名 + プラセボ 1 名 (計 2 名)、2 回目投与は実薬 2 名 + プラセボ 1 名 (計 3 名)、3 回目、4 回目は実薬のみ各々 2 名、3 名とした。

また、2 回目の実薬投与は第 1 回の 1 人目の投与終了約 48 時間後に、安全性を確認の後、投与を開始した。2 回目の投与間隔は 30 分間隔、1 人目と 3 人目に実薬を入れることとし、2 回目の実薬の投与間隔は 1 時間とした。3 回目、4 回目は実薬のみの投与で、30 分間隔とした。

### 【第 1 コホート終了後の安全性確認の判断基準】

- 1) 全例で DLT が出現しなかった場合でも、凝固因子・線溶系因子の変動、有害事象の状況等につき粗解析を実施し、効果安全性評価委員会へ諮問し、承認が得られた場合に安全性確認とする。
- 2) 1 例以上で DLT が出現した場合は、治験責任医師は治験を一時中断し、研究代表者と相談して、DLT 発現症例に対しての詳細と治験継続の可否について検討する。DLT と治療との関連等から治験継続可能と考えた場合は、効果安全性評価委員会に諮問する。治験継続可能と考える基準は、用量制限毒性で定義した有害事象が出現したが、治験薬との関連がない、もしくは、否定的な場合、もしくは、用量に依存する毒性ではないと想定される場合であり、具体的には以下のような場合を想定する。

薬剤による影響ではなく、治療の手技等に起因すると考えられる場合などの「注入部位血管外漏出」「注射部位血腫」「注射部位出血」「注射部位反応」「静脈穿刺部痛」や、過去に報告がなく起こりやすいと示唆するエビデンスがあると考えにくく、個人特異的である可能性がある場合、例えば「アナフィラキシー」が 1 例生じた場合など。

なお、この際に増量して第 2 コホートに移行する事が適切と考え、了承が得られた場合に安全性確認とする。

#### 9.4.1.2 治験組み入れと適格性確認

治験組み入れと適格性確認は以下の手順で行った。

##### (1) 初回治験参加同意とスクリーニング検査

治験責任医師又は治験分担医師は、被験候補者に対して、本治験参加に対するの同意を得る。

同意が得られた被験者に、スクリーニング検査（「9.5.1.3.2 観察・検査項目及びその時期 (1) 適格性確認前に必要な観察・検査項目」）を行う。なお、スクリーニング検査の結果は「9.4.1.2 治験組み入れと適格性確認 (3) 適格性確認」の症例番号割り当て例については、症例報告書用紙（CRF）に記載する。

##### (2) 入院対象者選定

治験責任医師又は治験分担医師は、スクリーニング検査の結果から、選択基準（9.3.1参照）、除外基準（9.3.2参照）を考慮して、入院時検査後に適格となることが期待される入院対象者を選定し入院調整をする。

なお、一度に投与する予定人数については「9.4.1.1 治験のデザイン (2) 試験デザイン」の規定に準じて決定し、更に入院時検査で不適格となる可能性等を考慮して入院対象者が投与予定人数よりも2名程度多くなるように選定する。

##### (3) 適格性確認

治験責任医師又は治験分担医師は、入院日（原則として投与前日）に入院時検査を実施し、スクリーニング検査結果も参考にして、選択基準（9.3.1参照）を全て満たし、除外基準（9.3.2参照）に該当しないことを確認する。その後、治験への参加の書面での同意の再確認を行う。再確認が得られたら、被験者に症例番号を割り当てる。

実施医療機関にあらかじめ配布してある症例報告書用紙（CRF）セットで症例番号に一致した番号のセット内の適格性確認票に必要事項を記入し、治験責任医師又は治験分担医師もしくは治験協力者がFAXにてデータセンターへ送付する。同日の投与予定者全員に対して個々に「適格性確認票」をFAXするが、適格性確認漏れを防ぐため、個々の適格性確認票をFAXする前に、適格性確認を行う被験者のリスト（被験者識別コードと症例番号の一覧）をFAXする。

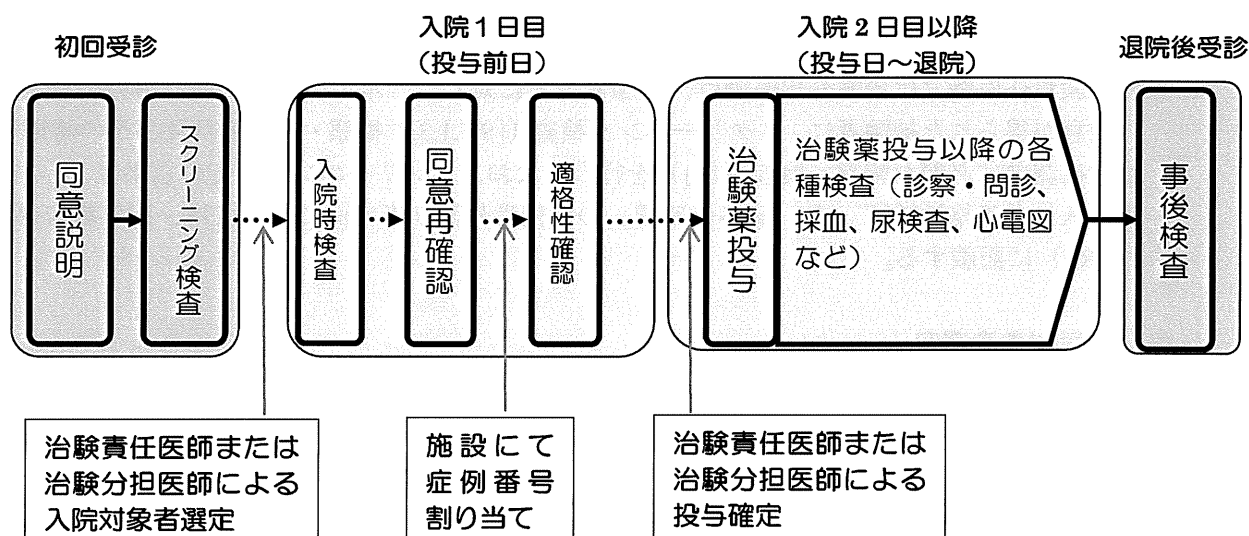
<p><b>データセンター</b></p> <p>NPO 法人小児がん治療開発サポート 治療開発支援センター</p> <p>TEL: [REDACTED]</p> <p>FAX: [REDACTED]</p> <p>受付時間: 月曜日～金曜日 10:00～17:00 (土、日、祝祭日、年末年始[12月29日～1月3日]を除く)</p>
--

データセンターは、「適格性確認票」の内容を基に、当該被験者が選択基準を全て満たし、除外基準に該当しないかどうかをチェックし、適格性を判定、必要に応じて（印字が不明瞭であるなどの場合）実施医療機関に問い合わせる。適格な被験者については、「適格性確認票」に記載された体重より、DFの初回投与量（mg/body）を計算する。

データセンターは「適格性確認通知」に被験者の適格性確認結果と適格な被験者についてはDFの初回投与量（mg/body）を、不適格である場合にはその理由を記載し、実施施設にFAXにて連絡する。

データセンターは「適格性確認通知」をFAXする前に、適格性確認を実施した被験者の一覧（被

験者識別コードと被験者番号の一覧)を送信する。



#### 9.4.1.3 投与量及び投与スケジュール

データセンターからの「適格性確認通知」により適格性を確認し、投与予定日当日に治験責任医師が最終検査・診察にて投与決定した被験者について、下記の通り DF の投与を実施した。なお、DF の投与量はデータセンターからの「適格性確認通知」に記載の投与量を参考に、施設で再確認を行った。また、適格性確認後に DF 投与を行わなかった（「9.3.3.1 プロトコル治療中止基準」）場合は、プロトコル治療開始とはせず、症例報告書用紙の「背景因子-投与群」の「DF 投与の有無」のなしにチェックし、観察、追跡終了とした。

##### (1) 治療計画

DF 投与に際しては、体重の小数点 1 桁を四捨五入して、第 1 コホートの場合は 3 を乗じて小数点 1 桁を四捨五入した値、第 2 コホートの場合は 6.25 を乗じて小数点 1 桁を四捨五入した値を投与量 (mg) とした。「9.4.2.6 治験薬の調製方法」に従って薬剤を調整し、必ず 120 分で投与することとした。投与は採血ルートからは行わないこととした。なお前後で生理食塩水 5 mL 以上を静脈注射した。

##### (2) プロトコル治療完了基準

「9.3.3.1 プロトコル治療中止基準」に該当せず、治験薬の投与を終了した場合はプロトコル治療完了とした。

##### (3) 被験者の管理

###### 1) 運動、安静、入浴

検査値への影響を考え、治験期間中は激しい運動は制限したが、それ以外は治験実施医療機関の規則に従うこととした。

###### 2) 避妊について

男性への投与により、精液へ移行しパートナーへの影響があり、精子形成にも影響がある可能性を否定しきれないため、投与終了後 7 日間の非常に有効な避妊法を実施する避妊期間を設定し

た。非常に有効な避妊法とは、パールインデックス 1%以下の避妊法とし、具体的には「低用量ピル」又は「薬物添加 IUS」を単独あるいは他の方法と併用で実施することとした。避妊期間の受精と想定されるパートナーの妊娠判明の場合は、参加者から治験責任医師に報告することとした。

#### 9.4.2 治験薬の同定

##### 9.4.2.1 治験薬及び治験薬提供者

(1) 一般名：defibrotide

(2) コード名：DF-01

(3) 剤型：200 mg/バイアル

1 バイアルには溶媒 2.5 mL 中 defibrotide 200 mg (80 mg/mL) を含有する。溶媒中にはクエン酸ナトリウム二水和物 25 mg を含み、pH 調整物質として水酸化ナトリウム 1 M 又は塩酸 1 M で調整後、注射用蒸留水で総量 2.5 mL に調整されている。使用時は希釈して用いる。

(4) 保存条件：凍結を避けて室温で保存する。

(5) 治験薬提供者：Gentium S.p.A

Piazza XX Settembre, 2-22079, Villa Guardia (CO)- Italy

TEL [REDACTED] FAX [REDACTED]

##### 9.4.2.2 包装形態

バイアルには以下の項目を記載した。

(1) 治験用である旨

(2) 化学名、開発コード

(3) 主薬の含有量

(4) 貯蔵方法、Lot. No.、使用期限

(5) 自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所

##### 9.4.2.3 治験薬の入手

治験薬は、治験薬提供者より白箱（治験用）として無償提供を受けた。提供は、厚生労働大臣への治験計画の届出提出後 30 日を経過した後とした。治験薬提供者から治験薬の製造の記録、品質試験の記録もあわせて提供された。

##### 9.4.2.4 治験薬の管理及び保存方法

治験薬管理者は、治験責任医師が作成した治験薬の管理に関する手順書に従い、治験薬の受領、在庫管理、被験者ごとの使用状況及び未使用治験薬の廃棄に関する記録を作成し、保存した。これらの記録には日付、治験薬コード、数量、ロット番号並びに症例番号を含むものとした。

本治験薬は治験審査委員会で承認後、治験開始前に、想定される全被験者分が治験薬提供者より治験薬管理者宛に配布された。治験薬管理者は、搬入された全ての治験薬について、適切に治験薬が処方され、治験薬の数量が正しく管理されたことを示す記録を作成し、保存した。

##### 9.4.2.5 未使用治験薬の廃棄

治験責任医師は、治験終了後、未使用の治験薬を適切に廃棄した。被験者への処方数量から算出される未使用数量と実際の残薬の数量が一致しない場合には、その理由を文書にて治験薬提供者へ報告



することとした。

#### 9.4.2.6 治験薬の調製方法

治験薬投与に際しては、正確な投与量の DF (1 バイアル 200 mg) を 4~20 mg/mL の濃度の範囲となるよう、適量の生理食塩水で希釈し使用した。一旦希釈された DF は、24 時間以内に使用した。ただし希釈後 2 時間を超える場合は 2~8℃ の冷所保存とした。混和する際には、その他の薬剤を混入してはならないこととした。

#### 9.4.3 投与群への被験者の割付方法

投与群への被験者の割付方法については、「9.4.1.2 治験組み入れと適格性確認」に記載した。

#### 9.4.4 治験における用量の選択

これまでに欧米で実施された臨床試験及び compantionate use で使用された投与量は、10~80 mg/kg/day で、その多くは 25 mg/kg/day 又は 40 mg/kg/day であった。用量探索のために実施された無作為化第 II 相試験 (RDF 試験<sup>4)</sup>) の結果より、25 mg/kg/day (分 4) と 40 mg/kg/day (分 4) では主要評価項目の完全寛解割合に差はなく、副次評価項目である生存割合や有害事象発生割合にも差はなく、この 2 用量を連続投与中の Day 1、2、7 での血漿中 DF 濃度は約 200 µg/mL でほぼ一定であり、動物実験で導かれた有効量と一致したことから、25 mg/kg/day が最小有効量である可能性が高いと考えられた。これらの結果を元に、欧州で実施された小児を対象とした非盲検無作為化比較試験 (EPP 試験<sup>5)</sup>) における用量も 25 mg/kg/day に設定された。この結果を受け、本邦での患者を対象とした DF による VOD の予防及び治療の治験 (第 II 相試験) においても、投与量は 25 mg/kg/day とする予定である。

以上より、健康成人を対象とした本治験も、当初は 25 mg/kg/day に相当する 1 回投与量である 6.25 mg/kg の 1 用量での実施を検討したが、本治験が日本人を対象として実施する初めての臨床試験となることから、安全性を考慮し、約半量である 3 mg/kg 投与による第 1 コホートでの安全性を確認した後、目標用量である 6.25 mg/kg 投与による第 2 コホートを実施することとした。

#### 9.4.5 各被験者の用量の選択及び投与時期

各被験者の用量の選択及び投与時期については、「9.4.1.2 治験組み入れと適格性確認」に記載した。

#### 9.4.6 盲検化

本治験は単盲検試験として実施した。

#### 9.4.7 前治療及び併用療法

入院 14 日前から事後検査 (又は追跡検査) 終了まで、有害事象に対する処置以外の目的で、今回用いられる治験薬以外の薬剤 (サプリメントを含む) の使用及びその他の治療を禁止した。有害事象に対する処置に制限は設けなかったが、必要最低限の使用とした。なお、本治験薬はデオキシリボヌクレオチドの集合製剤のため、CYP を阻害又は誘導するものの摂取 (グレープフルーツなど) に制限は設けなかったが、有害事象出現の可能性を考慮し、入院 2 日前から退院時までのカフェイン含有食品・飲料の摂取及び入院前日から事後検査 (又は追跡検査) 終了までのアルコールは禁止した。



薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた場合は、症状あるいは検査値が回復するまで経過の追跡を行うこととした。なお、観察期間終了前に被験者が観察・検査の実施を拒否し、試験参加同意を撤回した場合のみ、その時点で観察を打ち切ることとした。観察を打ち切った場合には、その理由を症例報告書へ記載することとした。

#### 9.5.1.3.2 観察・検査項目及びその時期

##### (1) 適格性確認前に必要な観察・検査項目

入院前のスクリーニング検査と入院時投与前日検査として以下の項目について実施した。なお、5)、8)及び6)の身長はスクリーニング検査のみとした。

##### 1) 被験者背景

生年月日、性別、薬物に対する過敏症もしくは特異体質の有無及び内容、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無、アルコール摂取の有無、薬物依存の有無、既往歴の有無及び内容、服薬歴、合併症の有無及び内容、合併症に対する処置の有無及び内容、スクリーニング検査1年以内の採血歴、治験参加歴、投与前28日以内の他の医師の医療行為の有無

##### 2) 血液生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、 $\gamma$ GTP、ALP、LDH、CK (CPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、総コレステロール、TG、グルコース (血糖)

##### 3) 血液学的検査

白血球数、血小板数、血中ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)

##### 4) 尿検査

比重、pH、蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血

##### 5) 標準12誘導心電図

##### 6) バイタルサイン・身体計測

体重、身長、血圧、脈拍数 (仰臥位で測定)、体温 (腋窩)

##### 7) 臨床所見

Performance Status (PS)、自覚症状

##### 8) 感染症検査

HBs抗原、HCV抗体、梅毒検査 (STS、TP抗体)、HIV抗原・抗体

##### (2) DLT 報告

##### 1) 用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity : DLT) の定義

① DF投与後、観察期間終了時 (7~10日目) の治療期間評価までの期間で以下のいずれかに該当する場合に DLT とした。

- ・ 2日以上続く Grade 2 (CTCAE v4.0-JCOG) 以上の有害事象
- ・ Grade 3、4 (CTCAE v4.0-JCOG) の有害事象
- ・ 原因によらない死亡

② DF投与1週間後 (7~10日目) の治療期間評価までの期間に上記のいずれにも該当しない場合には DLT なしとした。ただし、適格性確認後、DFの投与完了までの間にプロトコール治療中止となった場合は DLT 評価不能とした。

##### 2) DLT 報告の方法

DLT出現を確認した後24時間以内にデータセンターに電話及びFAXにてDLT報告を行う

こととした。データセンターは研究代表者にその旨を伝え、研究代表者は速やかに治験責任医師に報告することとした。治験責任医師は新規の被験者の適格性確認を休止し、DF 投与前の被験者に対してはDF 投与を休止することとした。

なお、DLT については、研究代表者、治験責任医師で試験の継続の可否を協議し、効果安全性評価委員会で審査を行うこととした。

### (3) 治療日以降、観察期間中に必要な観察・検査項目

DF 投与日、投与翌日、7～10 日後（観察期間終了時）の計 3 ポイントについて、以下を観察して症例報告書に記録した。治験薬投与日は 5)～8)のみとした。

#### 1) 血液生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、ALT、AST、 $\gamma$ GTP、ALP、LDH、CK (CPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca、総コレステロール、TG、グルコース（血糖）

#### 2) 血液学的検査

白血球数、血小板数、血中ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）

#### 3) 尿検査

比重、pH、蛋白定性、糖定性、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血

#### 4) 標準 12 誘導心電図（観察期間終了時のみ）

#### 5) バイタルサイン・身体計測

血圧、脈拍数（仰臥位で測定）、体温（腋窩）

#### 6) 臨床所見（CTCAE Grade のある項目は最悪値を記載）

PS、体温（1 日の最高値）、血圧、体重（観察終了時のみ）

注入に伴う反応、注射部位反応、注入部位血管外漏出、皮膚硬結、蕁麻疹、喘鳴の有無、錯感覚、潮紅、頭痛、灼熱感、熱感、異常感覚、悪心、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、振戦、嘔吐  
なお、自他覚症状として、上記以外のもも含め、有害事象が出現した場合は、7 日間の観察期間を過ぎても消失するまで、原則として Grade の最悪値を連日記載することとした。

#### 7) 治験薬の投与状況（投与時間、投与量）

#### 8) 併用薬及び併用療法の内容及び目的

### (4) 事後検査・追跡検査

入院期間中の検査及び観察終了時検査で異常が認められた場合は、必要な追跡検査を行うこととした。

## 9.5.1.4 有害事象

### 9.5.1.4.1 有害事象の評価

治験責任医師又は治験分担医師は、臨床検査値あるいは自他覚所見に関する有害事象を以下の(1)～(3)に従い評価した。

#### (1) 有害事象の定義

有害事象とは、「治験薬投与開始から事後検査までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動、バイタルサインの異常変動を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係は問わない」と定義した。

治験薬投与前より発現している症状や疾病及びスクリーニング時に認められた事象は合併症とし、有害事象としないこととした。ただし、治験薬投与中に合併症の Grade が 1 段階以上悪化した