

治験実施計画の要約

治験課題名	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
治験の目的	<p>[主要目的] 小児・成人での造血細胞移植後 VOD に対する DF の治療効果を評価する</p> <p>[副次的目的] DF の造血細胞移植患者における安全性を評価する VOD 発症時の小児・成人での DF の薬物動態について評価する</p>
評価項目	<p>[主要評価項目](日数の起算は移植日を Day0 と定義する) 造血細胞移植後の VOD 患者における移植後 100 日(Day100)の生存</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>(1) 有効性関連 以下の評価を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重症 VOD における移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の生存および生存期間 ・ 全 VOD における移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の生存および生存期間 ・ 重症 VOD および全 VOD における移植後 100 日(Day100)までの VOD 寛解 ・ VOD 発症後 2 日以内および 3 日以降 DF 治療開始の VOD における移植後 100 日(Day100)の生存、VOD 寛解および生存期間 <p>(2) 安全性関連</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血発現割合 ・ 有害事象プロファイル ・ 重篤な有害事象 ・ 毒性による投与中止 ・ DF の薬物動態パラメータ <p>(3) 生着日</p> <p>(4) 前観察期、治験薬投与開始後 21 日、移植後 100 日(Day100)、180 日(Day180)の悪性腫瘍患者における原病の寛解/非寛解</p>
治験デザイン	<p>(1) 中央登録制による多施設共同試験</p> <p>(2) 単群の非比較オープン第 II 相試験</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p>
治験薬	一般名「デフィブロタイド」(略称 DF)
治験薬提供者	リンク・ファーマシューティカルズ株式会社

対 象	造血細胞移植後の小児・成人の VOD 発症症例(年齢を問わず) なお、本治験における小児は同意取得時の年齢を 18 歳以下とし、成人は 19 歳以上と定義する。
選択基準 除外基準	<p>以下の「選択基準」をすべて満たし、かつ「除外基準」のいずれにも該当しない者を対象とする。</p> <p>[選択基準]</p> <p>(1) 移植後 35 日(Day35) までに黄疸(T-Bil\geq2mg/dL)かつ、以下のうち少なくとも 2 項目以上を満たす例を VOD と定義する</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝腫大* 2) 腹水* 3) 原因の説明できないベースライン**から 5%を超える体重増加 <p>* 治験責任(分担)医師は臨床症状や超音波検査にて評価し、ベースライン検査として腹部 CT を実施する。</p> <p>** ベースラインの体重は前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値とする。</p> <p>(2) 本治験参加について、被験者本人または代諾者から文書による同意が得られている。</p> <p>[除外基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 出血リスクを増強する薬剤を使用している(ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤をアスピリンは治験薬投与開始 7 日前、その他の薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止できない。ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く) (2) コントロールできない急性出血がある(出血による血液喪失を補充するために 24 時間で 15mL/kg 以上の赤血球輸血を必要とする、あるいは、量に関係なく例えば肺や脳など生命に危険を及ぼす部位からの出血) (3) 複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定、あるいは、平均心房圧(MAP)の維持不能(昇圧剤を 1 剤使用している場合は少なくとも 8 時間 MAP が安定していること。腎のための 2-5μg/kg/min の dopamine 単独の使用は MAP 測定なしに登録可) (4) ウイルス性劇症肝炎合併 (5) 造血細胞以外の臓器移植既往 (6) Grade IV の GVHD 合併 (7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者、避妊に同意できない患者 (8) その他、治験責任(分担)医師が本治験参加に不相当と判断した(来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)
目標症例数	最大 20 例 (ただし重症 VOD 症例が 10 例未満の場合、登録期間内は登録を継続する。)

<p>プロトコル 治療計画 (用法・用量)</p>	<p>(1) VOD の診断確定、同意取得後、可及的速やかに、ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤の投与を中止する。</p> <p>(2) アスピリンは治験薬投与開始 7 日前、ヘパリン、トロンボモジュリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止し、治験薬の投与を開始する。</p> <p>(3) 用法・用量: 6.25mg/kg/回を 1 日 4 回(1 日量 25mg/kg)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与する。なお、治験薬の投与量は被験者登録時にデータセンターから通知された投与量とし、治験薬投与期間中は投与量の変更はしない。</p> <p>(4) 投与間隔: 原則として 6 時間毎に投与する。(次の治験薬との投与間隔は最低 2 時間あけ、最長でも 8 時間以内に投与する。)</p> <p>(5) 投与期間: 治験薬は少なくとも 21 日間、または、VOD 寛解まで静脈内投与する。なお、治験薬の投与は、最長でも移植後 100 日(Day100)までとする。</p> <p>(6) 調製方法: 希釈は生理食塩水とする。</p> <p>(7) 投与方法: 治験薬は単独ルートで投与する。投与ラインは末梢でも CV ラインでも可とする。ただし、薬物動態の採血を実施する初回の治験薬の投与は、採血ルートと投与ルートは別ルートとする。</p> <p>(8) 治験薬投与初日: 投与初日は少なくとも 1 回以上の治験薬を投与し、1 日 4 回は必須としない。</p> <p>(9) 治験薬の再投与: プロトコル治療中止基準に該当しない被験者に限り、治験薬の再投与を認める。ただし、投与期間は最長でも移植後 100 日(Day100)までとする。</p>
<p>プロトコル 治療中止基準</p>	<p>下記の場合には治験薬投与を中止し、適切な処置を講ずる。</p> <p>(1) 治験薬投与中あるいは投与後、治験薬に対する重篤な過敏症状を発症した場合</p> <p>(2) 重篤な出血をきたした場合</p> <p>(3) 被験者または代諾者が投与中止を希望した場合</p> <p>(4) 被験者が死亡した場合</p> <p>(5) 治験責任(分担)医師が治験薬投与の中止を必要と判断した場合</p> <p>(6) その他、登録後に理由を問わず治験薬投与が開始できない、プロトコル違反や不適格が判明した場合など</p>
<p>プロトコル治療 完了基準</p>	<p>治験薬投与後 21 日までプロトコル治療を実施した場合</p>
<p>併用禁止薬 併用禁止療法</p>	<p>次に示す薬剤・療法は治験期間を通じて併用を禁止する。(2)の薬剤投与時は、治験薬の投与を中止すること。</p> <p>(1) 他の治験薬</p> <p>(2) ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く)</p>
<p>薬物動態</p>	<p>(1) 目的:</p> <p>1) DF の小児・成人における薬物動態を評価する</p> <p>2) 患者背景や有効性・安全性データと薬物動態の関連</p> <p>(2) 採血ポイント:</p> <p>治験薬投与開始日:</p> <p>初回投与前(0 時間)、2 時間(投与終了直前)、終了後 15 分、30 分、60 分</p> <p>治験薬投与後 8 日: 治験薬投与前</p> <p>(3) 測定物質: DF</p> <p>(4) 測定パラメータ: C_{max}、T_{max}、AUC_{0-3}、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、全身クリアランス、分布容積</p>
<p>治験実施期間</p>	<p>2014 年 3 月～2015 年 8 月(症例登録期間: 2014 年 3 月～2015 年 2 月末)</p>

治験スケジュール

観察ポイント	通常診療			前観察期	プロトコル治療期/後観察期							移植後		9)VOD寛解	10)プロトコル治療中止時	10)プロトコル治療中止後	治験中止時
	前処置	移植日	VOD発症		治験薬投与[許容範囲(日)]							100日 (Day100)	180日 (Day180)				
					投与開始日 [1]	1週 [2-7]	2週 [8-14]	3週 [15-17] 21日		4週 [22-28]	5週~15週 [29-105]						
● 必須項目 ▲ 治験薬投与継続例のみ実施 ○ 該当する場合のみ実施 △ 可能な限り実施																	
許容範囲 (造血細胞移植後)	-	Day0	Day35 以内	-	-	-	-	-	-	-	-	Day 93~107	Day 173~187		投与中止日	投与中止後 7日以内	-
観察頻度(基本)	-	-	-	VOD発症後 速やかに	CT実施後 7日以内	少なくとも2回/週	少なくとも1回/週	-	少なくとも1回/週	少なくとも1回/週	-	-	-		-	-	-
通常診療	●	●	●														
同意取得				●													
患者背景					●												
登録					●2)												
プロトコル治療(治験薬の投与)1)																	
診察	臨床所見(PS、JCS等)				●2)	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
	VOD症状				●2)	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
	GVHD症状				●2)	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
身体測定	身長				●4)												
	体重				●2)	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
バイタルサイン (体温、血圧、脈拍、SpO ₂)					●2)	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
腹部CT					●3)				○5)			○8)	●	○8)		△8)	
標準12誘導心電図					●4)					○6)					●	△	
臨床検査	感染症				●4)												
	血液学検査				●	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
	生化学検査				●	●2)13)	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	△
	凝固検査				●11)	●2)	●11)	●11)	●	●11)	●11)	▲	●11)	●11)	●	●	△
薬物動態					●		●12)										
予後調査												●	●			●	
有害事象の収集																	
併用薬・療法の調査																	

- 1) 治験薬は少なくとも21日間、又はVOD寛解まで投与する
- 2) 治験薬投与開始前までに実施する
- 3) 治験薬投与開始-7日以内の測定値の代用を可能とする
- 4) 治験薬投与開始前-28日以内の測定値の代用を可能とする
- 5) 観察日以前にVODが寛解していない場合のみ実施する。-3日以内(治験薬投与後18~21日)を許容する
- 6) 治験薬投与後21日に治験薬の投与を終了した場合のみ実施する
- 7) VODが寛解していない場合は最大移植後100日(Day100)まで治験薬の投与を継続できる
- 8) 観察日以前にVODが寛解していない場合のみ実施する
- 9) 移植後100日(Day100)までにVOD寛解と診断した場合は実施する
- 10) 治験薬投与後21日以外に治験薬の投与を終了した場合は実施する
- 11) トータルPAI-1測定は、前観察期、治験薬投与後1週、2週、21日、4週、Day100、VOD寛解のみ実施
- 12) 治験薬投与後8日(7~10日可)の4回の治験薬投与のうち、いずれか1回、治験薬投与前に実施する
- 13) VOD症状の評価のためT-Bilのみ測定する

感染症	HBs抗原、HCV抗体
血液学検査	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、リンパ球)
生化学検査	総蛋白、アルブミン、T-Bil、ALT、AST、γGTP、ALP、LDH、CK(GPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca
凝固検査	PT、APTT、Fib、D-ダイマー、トータルPAI-1
薬物動態	DFの薬物動態(治験薬投与開始日:初回投与前(0時間)、投与後2時間(終了直前)、終了後15分、30分、60分 治験薬投与後8日:治験薬投与前)

厚生労働科学研究費補助金
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)

《治験調整医師代表》

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 菊田 敦

機密情報に関する注意

本文書は機密情報です。本文書中には、治験の直接関係者等に限定して提供される情報が含まれます。このため、治験に参加される被験者から同意をいただく場合を除き、治験調整医師の事前の同意なしに、本治験と関係ない第三者に情報を開示することはできません。

作成年月日 : 2014年3月12日

版番号 : Ver.2.0

作成 2014年1月10日 Ver1.0

改訂 2014年1月17日 Ver1.1

治験実施計画の要約

治験課題名	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
治験の目的	<p>[主要目的]</p> <p>小児・成人同種造血細胞移植患者における VOD に対する DF の予防効果を評価する</p> <p>[副次的目的]</p> <p>DF の安全性を評価する</p> <p>DF の小児・成人での薬物動態を評価する</p>
評価項目	<p>[主要評価項目](日数の起算は移植日を Day0 と定義する)</p> <p>DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日(Day30)までの VOD 発症率(VOD 診断は修正シアトル基準に従う)</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>DF 予防投与群、対照群における</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 移植後 30 日(Day30)および 100 日(Day100)までの VOD 発症率 (2) 移植後 30 日(Day30)および 100 日(Day100)までのボルチモア基準を満たす VOD 発症率 (3) VOD 発症者の重症(呼吸不全、腎不全合併)割合 (4) 移植後 100 日(Day100)までの全 GVHD、grade II-IV および III-IV の急性 GVHD 発症率 (5) 移植後 100 日(Day100)および 180 日(Day180)の生存率 (6) VOD 発症例の移植後 100 日(Day100)および 180 日(Day180)の生存率 (7) 有害事象および薬剤関連有害事象発生割合と重症度 (8) 生着日 (9) 移植後 30 日(Day30)、100 日(Day100)、180 日(Day180)の悪性腫瘍患者における原病の寛解・非寛解
治験デザイン	<ol style="list-style-type: none"> (1) 中央登録制による多施設共同試験 (2) 標準量単用量での同時対照をおいた非盲検ランダム化試験 (3) 臨床薬理試験(DF の薬物動態試験)
治験薬	一般名「デフィブロタイド」(略称 DF)
治験薬提供者	リンク・ファーマシューティカルズ株式会社
対 象	VOD 発症率 20%程度と推定される VOD リスクを 1 つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける小児・成人の同種造血細胞移植患者。なお、本治験における小児は同意取得時の年齢を 18 歳以下とし、成人は 19 歳以上と定義する。

以下の「選択基準」をすべて満たし、かつ「除外基準」のいずれにも該当しない者を対象とする。

[選択基準]

- (1) 年齢 50 歳未満(同意取得時)
- (2) 原病が以下のいずれかであること
 - 1) 非寛解の悪性腫瘍
 - 2) 寛解の悪性腫瘍
 - 3) 大理石骨病
 - 4) 大理石骨病以外の非悪性腫瘍
- (3) 以下の VOD リスクを一つ以上持つ骨髄破壊的前処置を受ける同種造血細胞移植患者
 - ・ 2 回目の骨髄破壊的移植
 - ・ 非寛解期移植
 - ・ 全身状態が PS(ECOG)2 以上
 - ・ Bu/Mel または Bu/Cy を含む前処置での移植
 - ・ 移植前に肝障害(T-Bil、ALT、AST、 γ GTP が Grade2(CTCAE v4.0- JCOG)以上)を有する
 - ・ HCV 抗体陽性
 - ・ 移植前 100 日以内のゲムツズマブオゾガマイシン投与既往
 - ・ 大理石骨病
- (4) 本治験参加について、前観察期の検査前に被験者本人または代諾者から文書による同意が得られている

選択基準
除外基準

[除外基準]

- (1) 出血リスクを増強する薬剤を使用している(ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤をアスピリンは治験薬投与開始 7 日前、その他の薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止できない。ただし、通常の外用剤及び CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く)
- (2) コントロールできない急性出血がある(出血による血液喪失を補充するために 24 時間で 15mL/kg 以上の赤血球輸血を必要とする、あるいは、量に関係なく例えば肺や脳など生命に危険を及ぼす部位からの出血)
- (3) 複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定、あるいは、平均心房圧(MAP)の維持不能(昇圧剤を 1 剤使用している場合は少なくとも 8 時間 MAP が安定していること。腎のための 2-5 μ g/kg/min の dopamine 単独の使用は MAP 測定なしに登録可)
- (4) ウイルス性劇症肝炎合併
- (5) 造血細胞以外の臓器移植既往
- (6) Grade IV の GVHD 合併
- (7) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者、避妊に同意できない患者
- (8) その他、治験責任(分担)医師が本治験参加に不相当と判断した(来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)

目標症例数	75 例(DF 予防投与群 50 例、対照(非投与)群 25 例)
割付方法	以下の因子にて DF 予防投与群と対照群に 2:1 のランダム化割付を行う。 (1) 小児/成人 (2) 非寛解の悪性腫瘍とそれ以外 (3) 大理石骨病/それ以外の疾患
プロトコル治療 (DF 予防投与群)	治療計画 (用法・用量)
	中止基準
	完了基準

DF 予防投与群に割り当てられた被験者に対し、次のとおり治験薬を投与する。

- (1) アスピリンは治験薬投与開始 7 日前、ヘパリン、トロンボモジュリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤は治験薬投与開始 12 時間前までに中止し、治験薬の投与を開始する。
- (2) 用法・用量: 6.25mg/kg/回 を 1 日 4 回 (1 日量 25mg/kg)、1 回あたり 2 時間かけて静脈内投与する。なお、治験薬の投与量は被験者登録時にデータセンターから通知された投与量とし、治験薬投与期間中は投与量の変更はしない。
- (3) 投与間隔: 原則として 6 時間毎に投与する。(次の治験薬との投与間隔は最低 2 時間あけ、最長でも 8 時間以内に投与する。)
- (4) 投与期間: 前処置開始 1 日前から移植後 30 日(Day30)まで連日投与する。ただし、VOD 発症例は VOD 寛解まで治験薬投与を継続可能とする。なお、治験薬の投与は、最長でも移植後 100 日(Day100)までとする。
- (5) 調製方法: 希釈は生理食塩水とする。
- (6) 投与方法: 治験薬は単独ルートで投与する。投与ラインは末梢でも CV ラインでも可とする。ただし、薬物動態の採血を実施する初回の治験薬投与は、採血ルートと投与ルートは別ルートとする。
- (7) 治験薬投与初日(前処置開始 1 日前): 投与初日は少なくとも 1 回以上の治験薬投与を実施し、1 日 4 回の投与は必須としない。
- (8) 治験薬の再投与: 治験薬の最終投与から次の治験薬投与までの投与間隔が、8 時間以上 24 時間未満となり、1 日投与回数が 4 回に満たない場合は、治験薬投与スキップとする。なお、治験薬の最終投与から 24 時間以上の投与間隔となった場合は、プロトコル治療中止とし、理由を問わず再投与はできない。

DF 予防投与群において、下記のプロトコル治療中止基準に該当する場合には治験薬投与を中止し、適切な処置を講ずる。

- (1) 治験薬投与中あるいは投与後、治験薬に対する重篤な過敏症状を発症した場合
- (2) 治験薬の最終投与から 24 時間以内に治験薬を投与できない場合
- (3) 重篤な出血をきたした場合
- (4) 治験薬投与中、被験者が投与中止を希望した場合
- (5) 治験責任(分担)医師が治験薬投与の中止を必要と判断した場合
- (6) その他、登録後に理由を問わず予定した治療(前処置及び移植)が開始できない、プロトコル違反や不適格が判明した場合など

DF 予防投与群において移植後 30 日(Day30)までプロトコル治療を実施した場合

併用禁止薬・併用禁止療法	<p>次に示す薬剤・療法は治験期間を通じて併用を禁止する。ただし、VOD 発症後は、(1)を除き、併用薬及び併用療法の制限はしない。(2)の薬剤投与時は、DF 予防投与群は治験薬の投与を中止すること。</p> <p>(1) 他の治験薬</p> <p>(2) ヘパリン、トロンボモジュリン、アスピリンなどの抗凝固、血栓溶解、血小板凝集抑制作用を有する薬剤 (ただし、外用剤及び通常の CV カテーテル管理、CV ライン閉塞に対する溶解、間欠的または持続透析に使用される場合を除く)</p>
VOD の評価 (修正シアトル基準)	<p>治験責任(分担)医師は、修正シアトル基準に従い VOD の評価をする。以下のうち二つ以上を満たす場合 VOD と診断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ T-Bil\geq2mg/dL ・ 肝腫大* ・ 右季肋部痛 ・ 腹水貯留* ・ 他の理由を説明できないベースライン**から 5%を超える体重増加 <p>*治験責任(分担)医師は、臨床症状や超音波検査で VOD を診断する。</p> <p>ベースライン検査としての腹部 CT は前処置開始 14 日前から 2 日前までに実施する。また、移植後 100 日(Day100)までに臨床症状や超音波検査で VOD を診断した場合、腹部 CT を実施する。また、移植後 100 日(Day100)までに VOD と診断されない場合、移植後 30 日(Day30)と 100 日(Day100)に評価のための腹部 CT を実施する。</p> <p>**体重のベースラインは前処置開始 14 日前から 2 日前までの最も前処置に近い日の値とする。</p>
薬物動態	<p>(1) 目的:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) DF の小児・成人における薬物動態を評価する 2) 患者背景や有効性・安全性データと薬物動態の関連性を評価する <p>(2) 採血ポイント:</p> <p>治験薬投与開始日 : 初回投与前(0 時間)、2 時間(投与終了直前)、終了後 15 分、30 分、60 分</p> <p>治験薬投与後 8 日 : 治験薬投与前</p> <p>(3) 測定物質:DF</p> <p>(4) 測定パラメータ:C_{max}、T_{max}、AUC_{0-3}、$T_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、全身クリアランス、分布容積</p> <p>(5) 実施症例数:成人、小児各 8 例以上実施する。</p> <p>小児については、次の年齢層「①2 歳未満、②2 歳以上 12 歳未満、③12 歳以上 18 歳以下」において、それぞれ 3 例以上を目標とする。年齢層を問わず、8 例実施した段階で、3 例に満たない年齢層がある場合には、実施症例数を追加する。</p>
治験実施期間	2014 年 3 月～2015 年 8 月 (症例登録期間:2014 年 3 月～2015 年 2 月末)

試験スケジュール

観察ポイント ● 必須項目 ▲ 試験薬投与継続例のみ実施 ○ 該当する場合のみ実施 △ 可能な限り実施	前観察期	プロトコル治療期/後観察期													8)VOD 発症・ 診断時	9)プロトコ ル治療 中止時	9)プロトコ ル治療 中止後	試験 中止時	
		前処置 開始1日前 (試験薬 投与開始日)	前処置 開始日	試験薬 投与後 8日	移 植 日	移植後													
						1週	2週	3週	4週	Day30	6週	7-13週	Day 100	Day 180					
許容範囲	前処置開始 14~2日前	前処置 開始1日前	-	試験薬 投与後 7-10日	Day0	Day 1-7	Day 8-14	Day 15-21	Day 22-28	Day 30	Day 36-42	Day 43-91	Day 93-107 (±7日)	Day 173-187 (±7日)	-	投与 中止日	投与 中止後 7日以内	-	
観察頻度(基本)	-	-	-	-	-	少なくとも2回/週				-	-	少なくとも1回/週 (試験薬投与継続例のみ実施)	-	-	-	-	-	-	
同意取得	●																		
患者背景	●																		
登録・割り付け	●2)																		
プロトコル治療(試験薬の投与)1)		—————→										-----→ 6)							
移植前処置		●																	
同種造血細胞移植					●														
診察	臨床所見(PS、JCS等)	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	VOD症状	●	●13)		●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	GVHD症状	●	●13)		●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
身体 測定	身長	●			●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	体重	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
バイタルサイン(体温、血圧、脈拍、SpO ₂)	●	●13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
腹部CT	●								○4)				○7)		●	○7)		△7)	
標準12誘導心電図	●3)										○5)						●	△	
臨床 検査	感染症	●3)																	
	血液学検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	生化学検査	●	●11) 13)	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	●	●	●	●	△	
	凝固検査	●10)	●13)	●	●10)	●	●10)	●	●	●10)	●	▲	●10)	●	●10)	●	●	△	
薬物動態		○		○12)															
予後調査													●	●				●	
有害事象の収集		—————→										-----→							
併用薬・療法の調査		—————→										-----→							

- 1) DF 予防投与群のみ投与する
- 2) 前処置開始 1 日前も可能とする
- 3) 前処置開始 28 日前から 2 日前までの測定値の代用を可能とする
- 4) 観察日以前に VOD と診断されていない場合のみ実施する。-3 日以内(Day27~30)を許容する
- 5) 対照群及び移植後 30 日に試験薬の投与を終了した DF 予防投与群のみ実施する
- 6) DF 予防投与群のうち、VOD と診断した症例は最大移植後 100 日まで試験薬の投与を継続できる
- 7) 観察日以前に VOD と診断されていない場合のみ実施する
- 8) 移植後 100 日までに VOD と診断した場合は実施する
- 9) 移植後 30 日以外に試験薬の投与を終了した DF 予防投与群のみ実施する
- 10) トータル PAI-1 測定は、前観察期、移植日、移植後 2 週、Day30、Day100、VOD 発症診断時のみ実施する
- 11) VOD 症状の評価のため T-Bil のみ測定する
- 12) DF 予防投与群において試験薬投与後 8 日(7~10 日可)の 4 回の試験薬投与のうち、いずれか 1 回、試験薬投与前に実施する
- 13) DF 予防投与群は試験薬初回投与開始までに実施する

感染症	HBs 抗原、HCV 抗体
血液学検査	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、リンパ球)
生化学検査	総蛋白、アルブミン、T-Bil、ALT、AST、γGTP、ALP、LDH、CK(CPK)、BUN、Cre、Na、K、Cl、Ca
凝固検査	PT、APTT、Fib、D-ダイマー、トータル PAI-1
薬物動態	DF の薬物動態(試験薬投与開始日：初回投与前(0 時間)、投与後 2 時間(終了直前)、終了後 15 分、30 分、60 分 試験薬投与後 8 日：試験薬投与前)

II. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

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）
分担研究課題 「治験事務局・小児領域の調整・小児領域の移植」

研究分担者 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

研究分担者 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

研究要旨

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 の国内導入のために医師主導治験としての第 I 相試験の実施およびまとめ、また、第 II 相試験を行うための研究責任者の研究統括業務を補助し、治験事務局として研究体制整備を行った。具体的には 25 年 5 月に実施した健康成人に対する第 I 相試験第 2 コホートの解析結果より、総括報告書を作成、固定した。患者対象の第 II 相試験については、治験デザインについて医薬品医療機器総合機構にての薬事戦略相談を行い、2 回の薬事戦略相談事前面談のうち、対面助言を行い、計画を修正、再度の面談を経て治験計画を固定した。また、治験事務局として、データセンターの選定、効果安全性評価委員会の設置、薬物動態に関わる薬物測定委託先選定、モニタリングおよび監査の委託先選定などの研究総括業務補助を行った。また、第 II 相試験における小児領域の移植施設選定および体制整備を行った。研究代表者施設の治験審査委員会審査、承認を経て、26 年 2 月 21 日に医薬品医療機器総合評価機構へ第 II 相試験治験計画届出を行った。

A. 研究目的

造血細胞移植の致死的合併症である肝中心静脈閉塞症（VOD）に対し唯一の治療/予防薬で欧米標準薬である 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、薬事承認を

含めた一般化を目指す。

B. 研究方法

1. 薬物動態の類似性および高い安全性の確認を目的に実施中の健康成人第 I 相試験を完了、総括報告書の作成、固定

を調整事務局として補助する。

2. 小児および成人造血細胞移植患者を対象とした VOD 予防および治療の有効性、安全性確認のための第 II 相試験+臨床薬理試験実施にむけ、海外製造販売元、国内治験薬提供者および国内分担研究者との会議を開催し、治験計画を検討、医薬品医療機器総合評価機構との協議を経て、治験計画を固定、開始する。
3. また、第 II 相試験における医師主導治験実施体制の整備を行い、平成 25 年度中の治験計画届出を完了、治験開始となるよう治験調整事務局業務を実施する。

(倫理面への配慮)

本治験は本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2 の規定ならびに平成 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、医師主導治験として実施し、実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守して、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。患者に治験関連の費用負担はなく、GCP に従い治験保険の加入下で実施する。

C. 研究結果

1. 第 I 相試験の完了：
平成 24 年 11 月 20 日に治験計画届出後、実施中の健康成人を対象とした第 I 相

試験 FMU-DF-001 の第 2 コホートを H25 年 4 月 25 日より開始、5 月 29 日に終了した。第 I 相試験完了後、安全性評価および薬物動態解析を実施し、第 I 相試験のデータを 25 年 7 月 17 日に固定、第 I 相総括報告書を作成、25 年 12 月 10 日に固定した。

2. 第 II 相試験計画作成、固定：
小児および成人造血細胞移植患者を対象とした VOD 予防および治療の有効性、安全性確認のための第 II 相試験+臨床薬理試験実施にむけ、海外製造販売元、国内治験薬提供者および国内分担研究者との会議を開催し、治験計画を検討した。検討した第 II 相試験計画につき、医薬品医療機器総合評価機構にて薬事戦略相談事前面談を 25 年 6 月 12 日、25 年 7 月 11 日に実施、当初予定していた予防試験の対照群からの VOD 発症例に対し、治療を実施し、症例集積を行う計画を修正し、予防と治療を別試験として、2 本の治験を実施することとし、対面助言を 25 年 9 月 20 日に実施した。高い検証レベルでの検証試験の実施は実行可能性に乏しいことから、予防試験は同時対照をおくものの直接比較を実施しない試験デザイン、治療試験は単群試験とすることとし、25 年 11 月 8 日の再度の薬事戦略相談事前面談を経て、26 年 1 月 10 日治験計画書 1.0 版を作成、26 年 1 月 17 日 1.1 版を固定した。治療試験名は「肝中心静脈閉塞症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（治験実施計画書番号：FMU-DF-002）」、また、予防試験名は「肝中心静脈閉塞症の予防におけるデフィブロタイド（DF）の有効性及び安全性試験（治験実施計画書番号：FMU-DF-003）」である。詳細は別紙、治験計画概要に示す。26年3月15日現在の最新版は両試験とも2.0版（26年3月12日固定）である。

3. 第II相試験(多施設共同医師主導治験)実施体制整備：

治験事務局として、第II相試験における治験体制の構築（治験実施施設選定、データセンターの選定、効果安全性評価委員会の設置、効果安全性評価委員の選任、薬物動態に関わる薬物測定委託先選定、モニタリングおよび監査の委託先選定等）業務を行い、治験実施体制を整備した。また、第II相試験における小児領域の移植施設選定および体制整備、小児における薬物動態測定の方法の検討を行った。

4. 施設治験審査および治験計画届出：

研究代表者施設である福島県立医科大学治験審査委員会に両試験の審査依頼を提出、26年2月19日承認となった。研究代表者施設のIRB承認を持って、26年2月21日、医薬品医療機器総合評価機構へ治験計画届出を行った。国立がん研究センター中央病院においても26年2月26日のIRBにおいて承認を得た。臨床試験登録データベースへの登録を完了した。年度内に、治験薬搬入後より

患者登録を開始する。

D. 考察

厚生労働科学研究費補助金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・管理して行う未承認薬に対しての臨床開発は前例がない。欧米でのVODに対する予防・治療の標準薬でありながら国内未承認薬である defibrotide の国内導入に向け、本研究における医師主導治験実施は、オーファン薬解消の一つのモデルにもなりうる。

健康成人での安全性及び薬物動態確認の第I相試験は終了し、総括報告書も固定した。患者を対象とした第II相試験の実施体制は整備済みであり、治療および予防に対する二つの試験計画書は固定され、治験計画届出も完了した。次年度は症例集積を行い、薬事承認を含めた一般化を目指す。欧州承認は現在治療のみの薬事承認であるが、予防における有効性が示されれば、欧米に先駆けたVOD予防に対する薬事承認の可能性もある。

E. 結論

本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のために医師主導治験治験実施体制を構築し、第I相試験は終了、総括報告書も固定した。第II相試験も治験計画書を作成、固定、2施設がIRB承認を得て、治験届を提出した。その後、誤字、誤記修正の改訂第2版を3月12日に固定した。3月中に患者登録を開始する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

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）

分担研究報告書

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）

分担研究課題「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」

研究分担者 木村 利美

東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長

研究要旨

日本人健康成人男性を対象とするデフィブロタイド(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薬物動態パラメータ [C_{max}; 20.59 \pm 4.11(μ g/mL), T_{max}; 2.0 \pm 0.0(h), AUC_{0-3h}; 37.09 \pm 7.82(μ g \cdot h/mL), AUC_{0- ∞} ; 42.32 \pm 6.95(μ g \cdot h/mL), CL_{total}; 9.269 \pm 1.175(L/h), V_{dss}; 7.31 \pm 1.25(L), K_{el}; 1.55 \pm 0.33(/h), T_{1/2}; 0.47 \pm 0.1(h)]。母集団薬物動態解析に得られた推定パラメータと変動係数 [CL; 0.145(L/hr/kg), V_d; 0.085(L/kg)] , ω CL;15.4(%), ω V_d;20.5 (%), σ ;0.80(μ g/mL)] (Mean \pm SD)。

DF の薬物動態は 1 相性の消失を示し、デフィブロタイド 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。

A. 研究目的

致死性の高い肝中心静脈閉塞症 Veno Occulsive Disease (VOD) に対し、欧米では全身性の抗凝固作用を示さずに、線溶系の亢進や抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用などを示すデフィブロタイド

(Defibrotide: DF) が使用されている。国内でもその有用性が認識され個人輸入による使用実績があり、国内試験としては健康成人を対象とした安全性を確認した後、有効性評価を目的とした第 II 相試験を実施することが必要である。

本研究では、日本人健康成人男性を対象としたDFの安全性及び薬物動態の相同性確認試験(第I相試験)を実施し、ノンコンパートメントモデル法および母集団薬物動態解析法により体内薬物動態を評価する。

B. 研究方法

- ・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
- ・選択基準：同意取得時の年齢が20歳以上45歳以下の日本人男性で、スクリーニング検査時の体重が50.0 kg以上96.0 kg未満、かつBMIが18.5以上25.0未満。
- ・投与プロトコール
2用量(3mg/kg, 6.25mg/kg)についてそれぞれ実薬8人+プラセボ2人ずつのコホートを設定し、3mg/kg, 6.25mg/kgをそれぞれ第1コホート、第2コホートとする。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。DFはシリンジポンプにて12.5mL/h(120分)で投与。
- ・血中濃度採血スケジュール
投与開始前(No.1)、投与開始後1時間(No.2)、2時間(点滴終了直前)(No.3)、点滴終了後5分(No.4)、15分(No.5)、30分(No.6)、60分(No.7)
- ・血中濃度測定法；HPLC法
分析カラム：Waters X Bridge C8(3.5 μ m, 2.1 mm I.D. \times 100 mm, Waters 株式会社)
移動相 A：25 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液(pH 9.0)、移動相 B：50 mmol/L 酢酸

アンモニウム緩衝液(pH 9.0)/アセトニトリル/メタノール(50/45/5, v/v/v)、移動相 C：1%アンモニア溶液、移動相 D：0.1%ギ酸含有アセトニトリル/超純水(9/1, v/v)

測定波長：260nm

カラム恒温槽設定温度：50 $^{\circ}$ C

- ・薬物動態解析(ノンコンパートメントモデル解析)
解析ソフト；WinNonlin ver.5.2.1(Pharsight Corporation)
解析モデル：コンパイルドモデル・ライブラリーのノンコンパートメント解析(線形台形法)
薬物動態パラメータ；最高血中濃度(C_{max})及びその到達時間(T_{max})、投与開始後24時間までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-24})、無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)、全身クリアランス(CL_{total})、分布容積(V_{dss})、半減期($T_{1/2}$)、消失速度定数(K_{el})。
- ・薬物動態解析(母集団薬物動態解析)
解析ソフト：Nonlinear Mixed Effects Model (NONMEM)プログラム(Ver. VI)
解析モデル：間歇的持続点滴静注1コンパートメントモデル式(ADVANI, TRANS2)
使用薬物動態パラメータ：クリアランス(CL)、分布容積(Vd)
血中濃度測定は、株式会社新日本科学薬物代謝分析センターに委託した。
(倫理面への配慮)
薬物動態試験の実施方法に関する検討に際しては、臨床研究に関する倫理指針(平

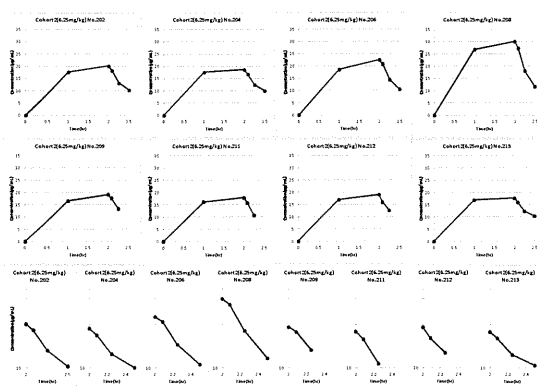
成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行った。

C. 研究結果

- ・ Defibrotide 血中濃度推移

個々の被験者の DF 血中濃度推移の実数【図 1 上段】ならびに消失相の対数変換を【図 1 下段】に示す。

【図 1】



- ・ ノンコンパートメントモデル解析によるパラメータ算出(Mean±SD)

[Cmax ; 20.59±4.11(μg/mL) , Tmax ; 2.0±0.0(h) , AUC_{0-3h} ; 37.09±7.82(μg·h/mL) , AUC_{0-∞} ; 42.32±6.95(μg·h/mL) , CL_{total} ; 9.269±1.175(L/h) , Vd_{ss} ; 7.31±1.25(L) , Kel ; 1.55±0.33(/h) , T_{1/2} ; 0.47±0.1(h)]

- ・ 母集団薬物動態解析による推定パラメータと変動計数

母集団平均値 [CL (L/hr/kg) : 0.145]

母集団平均値 [Vd (L/kg) : 0.085]

個体間変動 [ω CL (%) : 15.4]

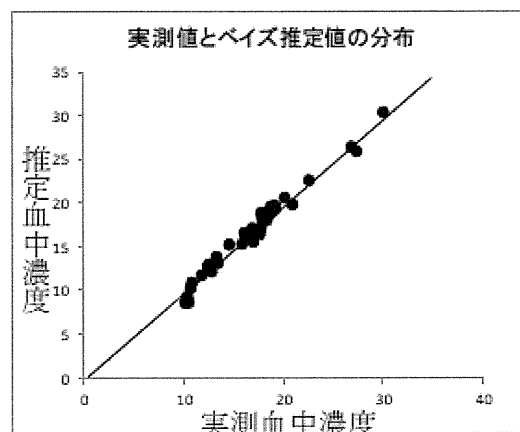
個体間変動 [ω Vd (%) : 20.5]

個体内変動 [σ (μg/mL) : 0.80]

- ・ モデル推定で得られた実測値とベイズ推

定値の散布図

【図 2】



D. 考察

DF はオリゴヌクレオチドであり、生体内で速やかな代謝を受けることが推測され、また消失相は海外データより 1 相性と考えられたが、当該試験では 2 相性を示すことも考慮し、終了直後から 5 ポイントの採血を実施した。日本人健常人における DF の Cmax, Tmax は点滴静注直後に認められ、消失は半減期が 0.47±0.1h と短く 1 相性で、6 時間毎の投与間隔では蓄積しないと考えられた。

海外試験 Gentium study R09-1425 における 6.25mg/kg (2 時間投与) の薬物動態解析から得られた薬物動態パラメータは CL ; 10.35 ± 1.77(L/h) , Vd ; 9934.07 ± 3806.87(mL) , Cmax ; 17.27 ± 3.83 (μg/mL) , T_{1/2} ; 0.71±0.35(h) , AUC ; 48.14±6.49(μg·h/L) であり、当該試験 6.25mg/kg の結果と近似しており、薬物動態に人種差はないと考えられた。

母集団薬物動態解析結果は実測値と推定値の相関が良く解析結果に大きな歪は認め

られなかった。個体間変動も比較的小さく、健常人ではあるが、個体差の少ない薬物動態であることが推察される。一方で、分布容積は0.085L/kgであることから、DFほぼ血管内に分布し、実臨床における投与量設定では、肥満患者においては理想体重など体脂肪の補正が考慮されることが予測される。また、DFが生体内で速やかな代謝を受けること、小児(9.8±4.6歳)の血液容量は体重との線形性が報告され、男児 52.3±8.3mL/kg (R=0.944)、女児 47.9±7.7mL/kg (R=0.943)であることから、今後行われる第二相試験の小児投与においても成人の薬物動態に近似するものと考えられた。

なし

3. その他

なし

E. 結論

DFの薬物動態は1相性の消失を示し、速やかに代謝され、海外の薬物動態試験 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

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）

分担研究報告書

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）

分担研究課題「第 I 相解析」

研究分担者 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

研究要旨

日本人健康成人男性を対象として、DF6. 25mg/kg を 8 人に、またプラセボを 2 人に投与した。その結果、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それとほぼ同程度と思われた。

A. 研究目的

肝中心静脈閉塞症 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。Defibrotide (DF) は 1986 年ごろから深部静脈血栓症 (DVT) 予防およ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 とし

て使用されている。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。

・主要目的

日本の健康成人における DF の安全性を確認し、DF の体内薬物動態を評価する。

・副次目的

DF による線溶・凝固系への影響について評価する。

B. 研究方法

日本人健康成人男性を対象として、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第 I 相試験および薬物動態試験を実施した。

DF6. 25mg/Kg について、実薬 8 人+プラ