

セボ2人のコホートを設定した。DFは2時間をかけて、静脈内に投与した。

なお、PK採血や管理上の問題および安全性にも配慮して、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人以上とならないようにした。また、第1回目の投与は実薬1人+プラセボ1人(計2人)、2回目投与は実薬2人+プラセボ1人(計3人)、3回目、4回目は実薬のみ各々2人、3人とした。

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、安全性を確認後、次の被験者に投与を開始した。2回目の投与間隔は30分間隔で、1人目と3人目に実薬を入れることとし、したがって2回目の実薬の投与間隔は1時間であった。3回目、4回目は実薬のみの投与で、30分間隔とした。プラセボとしては生理食塩水を使用した。

主要評価項目は、DFについての用量制限毒性の出現の有無とした。

副次的評価項目は、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・凝固系因子とした。

B-1. GCPの遵守

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た。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した。

B-2. 治験審査委員会(IRB)

実施医療機関の長は、本治験について、実施医療機関に設置された治験審査委員会(IRB)において審査された後に、審査結果に基づいて、治験実施を承認した。

B-3. 治験計画の届出

本治験においては、実施医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づいて治験の実施を了承した後に、薬事法第80条の2に基づき実施医療機関の治験責任医師が“自ら治験を実施する者”として厚生労働大臣に治験の計画を届出した上で実施した。

B-4. 被験者の同意

同意・説明文書の作成

治験責任医師は、治験への参加の同意を得るために用いる同意・説明文書およびその他の説明文書を作成した。これらの文書の使用にあたっては、あらかじめ治験審査委員会の承認を得た。

B-5. 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および危険性または不便
 - (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および治療
 - (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また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または理由
 - (11) モニター、監査担当者、治験審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること、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・捺印また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／治験分担医師の氏名、職名および連絡先
 - (16) 被験者が、治験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき、または連絡をとるべき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置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
- B-6. 被験者のプライバシー保護
- 被験者のプライバシー保護の観点から、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した。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した。
- 実施医療機関は、被験者の秘密が保全されることを条件に、原資料等の治験に関連する全ての記録について、治験責任医師から指名されたモニタリング担当者または監査担当者、あるいは必要に応じ治験審査委員会による直接閲覧に供するものとした。また、本治験は治験薬提供者による医薬品承認申請を想定して実施されるが、承認審査の過程で厚生労働省等規制当局が症例記録と原資料との照合を要求した場合には、治験責任医師等はその要求を受け入れなければならない。ただし、この場合も被験者の秘密は保全される。また、本治験の結果

公表をする場合も被験者の秘密は保全されるものとする。

治験責任医師／治験分担医師は、原資料等の上記の直接閲覧および治験責任医師／分担医師による治験結果の公表を行うこと、その際、被験者のプライバシーが侵されることはないことを、あらかじめ被験者に説明し、同意を得ておかなばならない。

その他、業務上、被験者のプライバシーに関する情報を知り得る者は、その秘密を保全しなければならない、とした。

C. 研究結果

DF6. 25mg/kg 投与においてにおいて、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} : $20.59 \pm 4.11 \mu\text{g/ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$: $42.32 \pm 9.95 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (平均 \pm 標準偏差) であった。

D. 考察

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

E. 結論

DF6. 25mg/kg において、安全性に問題なく、薬物動態も海外のそれとほぼ同程度であった。

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

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「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」

研究分担者 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

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 の国内導入のための研究として、小児・成人同種造血細胞移植患者における DF の予防効果に関しての有効性および安全性試験を実施することとし、この試験に関して統計的観点から検討を行った。その結果、統計的観点からも妥当に根拠づけることが可能な試験デザインを示すことができた。

A. 研究目的

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として、小児・成人同種造血細胞移植患者における DF の予防効果に関して有効性および安全性試験を実施するにあたって、統計的観点から適切な試験デザインについて検討を行う。

実施するにあたって、統計的観点から、以下の点について統計的観点からそれぞれ検討を行った。また必要に応じて、デザインパラメータを設定した下でシミュレーションを用いた評価も行った。

1. 試験デザイン（エンドポイントと対照群の設定）
2. 症例数設計
3. biased coin 法を用いた最小化法の利用

B. 研究方法

造血細胞移植における肝中心静脈閉塞（VOD）に対する本邦未承認薬 defibrotide（DF）の国内導入のための研究として、小児・成人同種造血細胞移植患者における DF の予防効果に関して有効性および安全性試験を

C. 研究結果

1. エンドポイントと対照群の設定
本試験の主たる目的は、小児・成人同種造血細胞移植患者を対象として、VOD に対する DF の予防効果を評価することにある。

このため、「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」を主要エンドポイントとした。なおここで VOD 診断は修正シアトル基準に従うと定義した。これまでに実施された先行研究等の知見から、DF 非投与の場合にこの VOD 発症率が 20%となることが予想されるものの、分析感度を高めたかたちで DF の有効性評価することを目的として同時対照群として DF 非投与群を設定することとした。

2. 症例数設計

1. より、対照群である DF 非投与群の移植後 30 日 (Day30) までの VOD 発症率が 20%とした。また同様に先行試験等に基づき、DF 予防投与により DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日までの VOD 発症率が 40%減少することを期待し、DF 予防投与群の VOD 発症率として 12%を期待した。本試験では同時対照群を設定するものの、開発試験における本試験の位置付け及び実施可能性等を考慮し、同時対照との検証的な直接比較を主たる目的とせず、DF 予防投与群における DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日までの VOD 発症率の信頼区間の精度を統計的観点から保証することとした。以上より、DF 予防投与群において期待する DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日までの 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。同時対照群となる DF 非投与群については、現在国内で得ら

れている成績から、本試験の対象集団における DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日までの VOD 発症率として 20%を期待しているが、試験内でも予備的に参考する目的により、同時対照として設定することとした。実施可能性を考慮し、また直接比較を主たる目的としないことから効率を考慮する必要性が必ずしも存在しない。これより、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 例とした。

3. biased coin 法を用いた最小化法の利用
最小化法を用いる場合にその予見可能性を最小化するために有用な方法として、群間で割付調整因子の偏りが事前に規定した一定の許容範囲を超えた場合にも強制割付、つまり確率 1 または 0 を用いた決定論的割付を実施せずに、biased coin を用いることができる。本試験でも割付情報の予見可能性を最小化することを目的として、biased coin 法を用いることとした。しかしながら、本試験のように不均等割付を行う場合に単純な biased coin 法を用いると、事前に規定する割付比に一致しないことが知られている。本試験では、この不一致を補正する方法 (modified biased coin 法; Han B, Enas NH, Mcentegart D, Statist in Med 2009) を応用した。

本試験は実施中のため、割付情報の隠匿性の適切な保持および予見可能性の適切な

予防のため、ここでは詳細な検討の結果は示さないものの、実際に本試験のデザインパラメータの下でのシミュレーション研究の結果として、i) 単純な biased coin 法を用いると事前に規定する割付比に一致しないこと、ii) modified biased coin 法を適切に応用すれば事前に規定する割付比に期待的に一致することを確認できた。

D. 考察

血細胞移植における VOD に対する本邦未承認薬 DF の国内導入のための研究として、小児・成人同種造血細胞移植患者における DF の予防効果に関しての有効性および安全性試験を実施することとし、この試験に関して統計的観点から検討を行った。まず試験デザインとしては、同時対照群を設定するものの、同時対照との検証的な直接比較を主たる目的とせず、DF 予防投与群における DF 予防投与を受けた患者における移植後 30 日までの VOD 発症率の信頼区間の精度を統計的観点から保証することとした。これは、開発試験における本試験の位置付け及び実施可能性等を考慮したためである。本試験の対象集団の稀少性を考慮し、実施可能性の観点から行った判断であったものの、開発試験における本試験の位置付けを考慮すると適切であると考えた。症例数設計も同様であった。また本試験では割り付け比として DF 投与群 2 に対して同時対照群 1 とする不均等割付を行うこととしたが、これにより最小化法で単純な biased coin 法を利用することの妥当性が失われること

となった。biased coin 法は、予見可能性を最小化する上で鍵となるアルゴリズムであるため、大きな問題となる。本試験において、modified biased coin 法を利用することで、この問題を補正すること解決できることをシミュレーション研究を用いて確認した。本方法の一般化可能性は高く、より一般的な状況でも実際に応用可能であることも確認できた。

E. 結論

血細胞移植における VOD に対する本邦未承認薬 DF の国内導入のための研究として、小児・成人同種造血細胞移植患者における DF の予防効果に関しての有効性および安全性試験を実施する事とし、この試験に関して統計的観点から検討を行った。その結果、統計的観点からも妥当に根拠づけることが可能な試験デザインを示すことができた。

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

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「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」

研究分担者 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

研究要旨

同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群（SOS）は致死的合併症の一つである。今回我々は、TRUMP データならびに二次調査により本邦における SOS の発症頻度、リスク因子等について後方視的に検討を行った。1999 年 1 月から 2010 年 12 月の期間に、造血管疾患に対して同種造血幹細胞移植を行った後、TRUMP データにおいて SOS を発症した症例および死因が SOS であった症例（n=1177）について二次調査を行った。回答が得られた施設（117 施設）で行われた移植件数は 4290 件（n=4171）あり、回答が得られた 618 件中 Seattle 基準により SOS と診断された症例は 462 件（累積発症割合は 11.0%，95%CI, 10.1-12.0）で、Baltimore 基準も満たす症例は 107 件であった。発症中央値は移植後 12 日（-2~30）で、治療は FFP（37%）、UDCA（37%）、ATIII（33%）、LMWH（29%）が多かった。寛解割合は全体で 45%（Baltimore 基準を満たす症例では 23%）であり、全生存割合は SOS 発症群で有意に低かった（40% vs 76% @100 日、24% vs 44% @2 年、 $P < 0.001$ ）。多変量解析では移植回数、年齢、PS 2-4、HCV 抗体陽性、AML、ALL、CML、MDS の高リスク群、骨髄破壊的前処置が SOS 発症の有意なリスク因子として抽出された。SOS は予後不良な合併症であり、予防法・治療法の確立が急務である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群（Sinusoidal Obstruction Syndrome: SOS）は致死的な合併症の一つである。本研究では、確立された診断基準（Seattle 基準、Baltimore 基準）に基づいた SOS の発

症頻度、SOS に対する治療法や転帰に関して二次調査を行い、SOS の発症リスク因子、死亡リスク因子などを抽出する。

B. 研究方法

1999 年 1 月から 2010 年 12 月の期間に、

造血器疾患に対して同種造血幹細胞移植を行った全症例を対象とし、日本造血細胞移植学会一元化データベース (TRUMP) において SOS を発症した症例および死因が SOS であった症例 (n=1177) について二次調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は人体から採取された試料を用いない既存試料を基にした観察研究である。調査項目は、疾患・治療に関する基本的な情報のみであり、日本造血細胞移植学会などへの報告にも含まれる。本研究の実施計画書の妥当性については、代表して国立がん研究センター中央病院および神戸大学の倫理審査委員会を審査を行った。また本研究は多施設共同研究であり、各施設の規定に従って対応を行った。

研究対象者に生じ得る不利益としては、個人データの漏洩による社会的不利益が予想される。しかしこれは研究者がデータ保管を厳重に行うことで予防でき、また個人データの守秘は研究者が守るべき第一の道義的責任である。データベースは連結可能匿名化の状態での保管される。調査結果の公表に際しては、個人の特定は不可能とし、対象者の不利益を来さないように留意する。本研究に使用する目的のみでの新たな検体採取は行われぬ。また、本研究は既存のデータベースを基にした追加調査による後方視的解析である。本研究の解析結果は造血器疾患に対する同種造血幹細胞移植治療成績の向上に寄与し社会的利益をもたらすと考えるが、対象者個人への直接の利益は

ない。

C. 研究結果

回答が得られた施設 (117 施設) で行われた移植件数は 4290 件 (n=4171) あり、回答が得られた 618 件中 Seattle 基準により SOS と診断された症例は 462 件 (累積発症割合は 11.0%, 95%CI, 10.1-12.0) で、Baltimore 基準も満たす症例は 107 件であった。移植時年齢中央値は 41 歳 (0-76) で、疾患は急性骨髄性白血病 (n=1575)、急性リンパ性白血病 (n=943)、骨髄異形成症候群 (n=433)、リンパ系腫瘍 (n=493)、形質細胞性腫瘍 (n=54)、慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍 (n=365)、骨髄不全 (n=157)、その他 (n=270) であった。1166 例が血縁者間移植 (骨髄 n=501, 末梢血幹細胞 n=664, 臍帯血 n=1)、3124 例が非血縁者間移植 (骨髄 n=2100, 臍帯血移植 n=1024) であり、移植前処置は 2809 例が骨髄破壊的前処置、1367 例が骨髄非破壊的前処置であった。

SOS 発症中央値は 12 日 (-2~30) であり、診断時の臨床所見は体重増加 (91%)、黄疸 (69%)、肝腫大 (61%)、右季肋部痛 (58%)、腹水 (48%)、呼吸不全 (25%)、腎不全 (23%) であった。

治療は FFP (37%)、UDCA (37%)、ATIII (33%)、LMWH (29%) が多かった。寛解割合は全体で 45% (Baltimore 基準を満たす症例では 23%) であり、全生存割合は SOS 発症群で有意に低かった (40% vs 76% @100 日、24% vs 44% @2 年, P<0.001)。主な死因は SOS 関連死亡 (49%)、原病死 (18%)、その他 (33%)

であった。

多変量解析では移植回数 (2 回以上; RR 1.35, 95%CI, 1.06-1.73, P=0.02)、年齢 (16-39 歳; RR 0.67, 95%CI, 0.50-0.90, P=0.008, >40 歳; RR 0.95, 95%CI, 0.72-1.25, P=0.70, Ref 0-15 歳), PS 2-4 (RR 2.00, 95%CI, 1.57-2.54, P<0.001), HCV 抗体陽性 (RR 2.19, 95%CI, 1.13-4.26, P=0.02), AML, ALL, CML, MDS の高リスク群 (RR 1.73, 95%CI, 1.37-2.20, P<0.001)、骨髄破壊的前処置 (TBI-based; RR 1.69, 95%CI, 1.30-2.20, P<0.001, Bu-based; RR 2.38, 95%CI, 1.79-3.16, P<0.001, Ref 骨髄非破壊的前処置) が SOS 発症の有意なリスク因子として抽出された。

さらに SOS の診断時に腎不全 (血清クレアチニンが基準値の 3 倍以上あるいは要透析) あるいは呼吸不全 (室内気で SpO₂<90%、要酸素吸入、人工呼吸器管理下) を併発した重症 SOS について解析を行った。SOS 発症例 462 例中、168 例 (36%) が重症 SOS と診断された。重症 SOS の寛解割合は 22% (Baltimore 基準も満たす場合の寛解割合は 10%) で 100 日および 2 年生存割合は 22% と 10% であり (Baltimore 基準も満たす場合は 14% と 5%)、主な死因は SOS 関連死亡 (61%)、原病死 (12%)、その他 (27%) であった。

D. 考察

近年、移植前処置の多様化、適切なドナー・幹細胞源の選択、支持療法の向上などにより、非再発死亡割合は低下し、造血幹細胞移植成績は向上している (論文発表 1,

2)。しかしながら、未だ克服しなければならない合併症は多い。その中で、SOS の発症割合は 11% と決して多くはないが、未だに致命的合併症の一つであり、SOS に関する課題は山積みである。今回の研究で SOS 発症ハイリスク群が抽出された。特にこれらのハイリスク移植例における予防法の確立は急務であり、近年報告された Defibrotide の予防効果には期待したいところである。本研究成果を基にして「肝中心静脈閉塞症 (VOD) の予防におけるデフィブロタイド (Defibrotide) の有効性および安全性試験」非盲検比較ランダム化試験の患者基準を作成した。

また、腎不全や呼吸不全を併発した重症 SOS は寛解割合、全生存割合とも低く、SOS の早期診断、早期介入が必要であると考えられる。

E. 結論

本邦における SOS 累積発症割合は 11.0% であり、未だ致命的合併症の一つである。リスクに応じた予防法ならびに治療法の確立が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki

- H, Fukuda T. Recent decrease in non-relapse mortality due to GVHD and infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in non-remission acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2013 Sep;48(9):1198-204.
- 2) Kurosawa S, Yakushijin K, Yamaguchi T, Atsuta Y, Nagamura-Inoue T, Akiyama H, Taniguchi S, Miyamura K, Takahashi S, Eto T, Ogawa H, Kurokawa M, Tanaka J, Kawa K, Kato K, Suzuki R, Morishima Y, Sakamaki H, Fukuda T. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: an analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. Bone Marrow Transplant. 2013 Apr;48(4):529-36.
- 3) Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol. 2013 Jun;88(6):477-84.
2. 学会発表
- 1) Yakushijin K, Atsuta Y, Noriko D, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, and Fukuda T. Nationwide Survey of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk factors, and Outcome: On Behalf of Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) . 2013 American Society of Hematology Annual Meeting. Dec 7-12, 2013, New Orleans, Louisiana.
- 2) 薬師神 公和, 熱田 由子, 大橋 一輝, 横田 朗, 金森 平和, 宮本 敏浩, 坂 卷壽, 矢部 普正, 森島 泰雄, 加藤 剛二, 鈴木 律朗, 福田隆浩. 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. 日本造血細胞移植学会. 2014年3月7日～9日. 沖縄.
- 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「成人領域の移植」

研究分担者 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

研究要旨

造血幹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第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験として実施する。これまで造血細胞移植に関連する合同班会議、およびキックオフミーティングに参加し意見交換を行った。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）、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）の院内 IRB 資料を作成し、院内における治験実施体制の整備を開始した。

A. 研究目的

重症肝中心静脈閉塞症Veno Occulsive Disease (VOD)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。Defibrotide(以下本薬)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いる。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、FDAは2007年に予防についてもオーファン指定されて

いる。本薬は欧米では治療・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。

B. 研究方法

造血幹細胞移植における VOD に対する本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のための第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験で行う。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）、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) の有効性及び安全性試験 (FMU-DF-002) が作成され、PMDA と戦略相談後、各施設の IRB 書類作成し、治験届を行い、医師主導治験を開始する。

平成 25 年度は 2 回の造血細胞移植に関連する合同班会議に出席し進捗の把握と第 II 相試験キックオフミーティングに参加し、計画の確認および院内における治験体制の整備と IRB 審査に向けた準備を行う。

(倫理面への配慮)

当院の IRB 審査を受ける予定である。

C. 研究結果

虎の門病院における治験センターとの十分な協力体制が難しいことから、本治験に特化したNPO法人との委託契約によりCRC担当を確保し、治験開始に向けて体制整備を行い、院内IRB申請書類の作成を行い準備中である。当院では予防試験13症例、治療試験2症例の登録を予定している。

D. 考察

造血幹細胞移植における VOD に対する本邦未承認薬 defibrotide は欧米において標準治療となっており、重症 VOD は致死的な病態であることから、国内導入が必要である。国内承認のための第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験として早急を実施することは重要であると考えます。

E. 結論

多施設共同医師主導治験を行うために、

虎の門病院として治験実施体制の整備、IRB の書類作成など準備を進めている。

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 「小児領域の移植」

研究分担者 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

研究要旨

小児白血病に対する造血細胞移植の成績を向上するために、造血細胞移植合併症に対するより有効な予防と治療法を開発するとともに、合併症の発生と移植後再発に関係する患者側要因および疾患側要因を複合的に解析する検査体制を構築する。

本年度はデフィブロタイドを造血細胞移植後の VOD 発症予防を目的に使用した症例における臨床経過を検討し、治験開始に向けた体制整備と検査体制の整備を行った。さらに小児白血病の造血細胞移植後の予後に関わる分子生物学的背景を解析する検査体制を整備した。

A. 研究目的

急性白血病は小児で最も高頻度に認められる悪性疾患であり、造血細胞移植は小児の難治性白血病に対する治療戦略の中で重要な位置をしめる。小児白血病に対する移植後の予後には、原疾患の移植後寛解状態と移植合併症の発症が関係する。小児白血病に対する移植成績を向上させるためには、移植後の重症合併症を有効に予防する方法を開発するとともに、移植後再発に関わる疾患側要因を解析し、それに対する対策を検討する必要がある。

本研究では小児の造血細胞移植患者、特

に白血病に対する移植患者の治療成績を向上させるために、重大な移植後合併症であるVODの予防法を開発することである。同時に移植後合併症に関係する患者側要因、特にVODを含めた血管内皮障害の発生に関係する要因と、移植後再発に関係する白血病細胞の分子生物学的背景を総合的に解析する。

B. 研究方法

1. 小児造血細胞移植患者における VOD に対するデフィブロタイドを用いた予防試験に参加することを想定し、治験管

理室などの研究体制を整備する。

2. 患者家族の希望により、デフィブロタイドを個人輸入し造血細胞移植時に予防投与を行った症例を経験したので、この症例における臨床経過を検討する。その臨床経過をつうじて、デフィブロタイド治験開始後に当施設で行う臨床検査等の計画を考案する。
3. 小児白血病細胞の移植後予後に関わる分子生物学的背景を解析するため、①白血病細胞の *in vitro* 薬剤感受性検査、②白血病細胞における CGH マイクロアレイ法を用いた遺伝子コピー数異常、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異の網羅的検査を行う。

(倫理面への配慮)

方法2における症例では、デフィブロタイドは患者家族の希望により、個人輸入によって入手した。同薬は日本では未承認であるため副作用被害救済制度の対象にはならないことなどを十分に説明した。

方法3では、白血病臨床検体の使用について、施設倫理委員会での研究計画承認を得た。患者検体の使用にあたっては患者家族からの文書による同意を得る。

C. 研究結果

1. 神奈川県立こども医療センター治験管理室内にデフィブロタイド治験事務局を設定し、治験参加に向けた体制を整備した。
2. 症例は第3寛解期の急性骨髄性白血病に対し HLA 不一致ドナーからの骨髄移

植を施行した12歳男児である。2回目の骨髄破壊的前処置（ブスルファンを含む）を用いること、移植前の gemtuzumab ozogamicin (GO) 使用があることが、VOD 発症の危険因子であった。GO 使用後に血管内皮障害による血小板輸注不応を経験しており、患者家族がデフィブロタイドの使用を強く希望した。デフィブロタイドは移植 day -5 から day 29 まで使用し、急性 GVHD、VOD を含む血管内皮障害の発生は認めなかった。本症例において、VOD の早期マーカーとして報告されている Protein C 活性、PAI-1 値を day -3 から1週間毎に測定した。Protein C 活性は day 2 から day 53 まで一貫して100%以上であり、PAI-1 値は前処置中 (day -3) に 58.4 ng/ml と軽度高値を示したものの、以降は 50 ng/ml 未満で経過した。

3. 今年度までに試験的に白血病細胞株を用いて CGH マイクロアレイ、次世代シーケンサーによる白血病関連遺伝子の変異検索を行った。急性リンパ性白血病の移植後予後に関わる IKZF1 遺伝子欠失を効率よく検出する検査方法を確立した。

D. 考察

デフィブロタイドの予防投与を行った症例では、複数の VOD 発症リスクを有しており、移植前の GO 投与後に血管内皮障害の発生が認められていたが、デフィブロタイド

予防投与を行った移植後は VOD を含む血管内皮障害の発症はみとめなかった。デフィブロタイドの投与により血中 protein C 値の上昇がみられることが報告されているが、本症例でも移植後に protein C 活性の高値がみられた。protein C 活性の低下は移植後の血管内皮障害の発症に関連すると報告されており、protein C 活性の誘導はデフィブロタイドによる肝中心静脈閉塞症予防効果に関係していることが示唆された。この経験にもとづき、デフィブロタイド治験参加後は、当施設では移植症例における protein C 活性を経時的に測定し、デフィブロタイドによる VOD 発症予防に関する薬理作用を考察する計画とした。

本症例では HLA 不一致ドナーからの移植であったにも関わらず急性 GVHD の発症は認めなかった。デフィブロタイドには抗炎症作用があるため、同薬の使用が GVHD の発症に影響した可能性がある。GVHD の発症は白血病の再発率にも関係するため、疾患側の予後因子とともにデフィブロタイド使用後の疾患再発率について考察する必要がある。

E. 結論

デフィブロタイド治験参加に向けて体制を整備し、平成 26 年 3 月に治験計画書の施設 IRB 提出予定、同年 4 月から治験参加が可能となる予定である。

デフィブロタイド予防投与を行った症例を経験し、今後、当施設においてデフィブロタイド治験に参加する小児移植患者にお

いては protein C 活性、PAI-1 値を移植経過中に測定し、VOD 発症率との関連性を検討することとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 永井 淳一, 後藤 裕明, 他. Micro Array CGH 法による B precursor ALL の解析—特に IKZF1, p14 遺伝子欠損について—. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2013. 11. 福岡.

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「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」

研究分担者 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

研究要旨

造血幹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第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験で行う。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）、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）を作成し、名古屋大学先端医療支援センターと連携して薬剤承認を目指した医師主導治験を行うため、IRB の書類作成など準備を進めた。

A. 研究目的

重症肝中心静脈閉塞症 Venous Occlusive Disease (VOD) 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。Defibrotide (以下本薬) 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いる。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、FDA は 2007 年に予防についてもオーファン指定されて

いる。本薬は欧米では治療・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。

B. 研究方法

造血幹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第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験で行う。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)、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)が作成され、PMDAと戦略相談後、各施設のIRB書類作成し、治験届を行い、医師主導治験を開始する。

名古屋大学医学部附属病院は、厚生労働行政の施策である国際水準の臨床研究の実施に中心的な役割を担う「臨床研究中核病院」に、さらに平成25年2月には「小児がん拠点病院」に選定され、とりわけ臨床研究で高い評価を受けている。本治験においては、名古屋大学医学部附属病院においては先端医療支援センターがCRC業務を行い、小児科と連携して治験を進める。

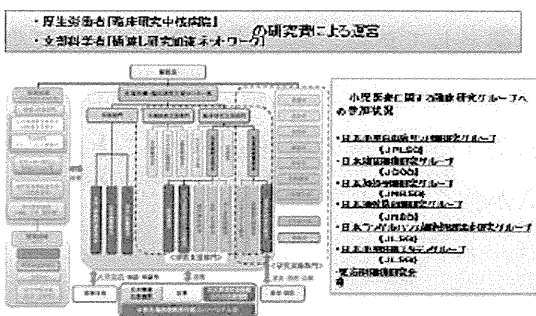
(倫理面への配慮)

当院のIRB審査を受ける予定である。

C. 研究結果

名古屋大学医学部附属病院の臨床研究支援体制

CRF内で実施する臨床研究(治験を含む)を支援する部署として、先端医療・臨床研究支援センターを設置している。治験に必要となる治験計画書、治験計画書、治験計画書、治験計画書などの文書作成支援や治験実施計画書の作成支援、治験計画書の作成支援、治験計画書の作成支援などを行っている。



名古屋大学医学部附属病院先端医療支援センターから本治験にCRC担当を決め、小児科と連携してIRB申請書類の作成を行い準備中である。

D. 考察

造血幹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 は欧米において標準治療となっており、重症 VOD は致死的な病態であることから、国内導入が必要である。国内承認のための第 I 相および第 II 相試験を医師主導治験で行う。

E. 結論

多施設共同医師主導治験を行うために、名古屋大学先端医療支援センターと連携して薬剤承認を目指した医師主導治験を行うため、IRBの書類作成など準備を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Ito Y, Shimada A, Saito M, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Kimura H and Kojima S. Long-Term Parvovirus B19 Infections With Genetic Drift After Cord Blood Transplantation Complicated by Persistent CD4+ Lymphocytopenia. J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Jan;36(1):e65-8.
- 2) Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, Ogawa A, Okada K, Cho Y, Takita J, Goto H, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Kudo K, Kato K. Comparison of intravenous with oral busulfan in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative

- conditioning regimens for pediatric acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013. Dec;19(12):1690-4 .
- 3) Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook L, Ramos C, Tawab A, McCoy JP Jr, Read EJ, Khuu HM, Bolan CD, Joo J, Geller N, Leitman SF, Calandra G, Dunbar C, Kurlander R, Childs RW. Differences in the Phenotype, Cytokine Gene Expression Profiles, and In Vivo Alloreactivity of T Cells Mobilized with Plerixafor Compared with G-CSF. *J Immunol.* 2013 Dec 15 ;191(12):6241-9.
 - 4) Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Takahashi M, Kon A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Makishima H, Wang X, Xu Y, Doisaki S, Hama A, Nakanishi K, Takahashi Y, Yoshida N, Maciejewski JP, Miyano S, Ogawa S and Kojima S. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet.* 2013 Aug;45(8):937-941.
 - 5) Narita A, Muramatsu H, Sakaguchi H, Doisaki S, Tanaka M, Hama A, Shimada A, Takahashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Kato K, Kudo K, Furukawa-Hibi Y, Yamada K and Kojima S. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jul;35(5):e219-223.
 - 6) Hirabayashi Y, Takahashi Y, Xu Y, Akane K, Villalobos IB, Okuno Y, Hasegawa S, Muramatsu H, Hama A, Kato T and Kojima S. Lack of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells is associated with resistance to intravenous immunoglobulin therapy in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2013 Jun;172(6):833-837.
 - 7) Daikoku T, Saito K, Aihara T, Ikeda M, Takahashi Y, Hosoi H, Nishida T, Takemoto M, Shiraki K. Rapid detection of human cytomegalovirus UL97 and UL54 mutations for antiviral resistance in clinical specimens. *Microbiol Immunol.* 2013 May;57(5):396-9.
 - 8) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H, Koh K, Kato K, Ohta H, Kigasawa H, Kitoh T, Ogawa A, Takahashi Y, Sasahara Y, Kato S, and Adachi S. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1513-9.
 - 9) Kato K, Otake H, Tagaya M, Takahashi Y, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S and Nakashima T.

Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. Am J Otolaryngol. 2013 Jan-Feb;34(1):89-92.

- 10) Takahashi Y, Muramatsu H, Sakata N, Hyakuna N, Hamamoto K, Kobayashi R, Ito E, Yagasaki H, Ohara A, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Kudo K, Watanabe K, Ohga S, Kojima S and Japan Childhood Aplastic Anemia Study G. Rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine as first-line therapy for children with acquired aplastic anemia. Blood. 2013 Jan 31;121(5):862-863.

2. 学会発表

- 1) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Nakanishi K, Hama A, Kojima S. HLA haploidentical stem cell transplantation for children with aplastic anaemia in urgent need of stem cell transplantation. 39th Annual Meeting of the EBMT. Apr. 9, 2013. London, UK.
- 2) Takahashi Y, Kawashima N, Narita A, Sakaguchi H, Muramatsu H, Hama A, Kojima S. Unmanipulated HLA Haploidentical Bone Marrow Transplantation Combined With PBSC With The Options Of Donor Virus Specific CTLs and Mesenchymal Stem

Cells Infusion. The 55th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec. 7, 2013. New Orleans, USA.

- 3) 高橋 義行, 川島 希, 成田 敦, 坂口 大俊, 土居崎 小夜子, 村松 秀城, 中西 康詞, 濱 麻人, 小島 勢二. HLA haploidentical SCT with the options of donor's virus specific CTLs and mesenchymal stem cells. 第75回日本血液学会学術集会. 2013年10月13日. 札幌.
- 4) 高橋 義行. 小児重症再生不良性貧血に対する代替ドナーからの造血幹細胞移植:HLA不一致非血縁ドナー vs HLAハプロ一致血縁ドナー. 第36回日本造血細胞移植学会総会. 2014年3月8日. 沖縄.

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「小児および成人領域の移植」

研究分担者 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

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 (DF) の国内導入のため計画された 2 つの医師主導治験（治療試験 FMU-DF-002、予防試験 FMU-DF-003）の実施に向けて実施計画書ほか必須文書が完成した。当院治験審査委員会にて審査を終え小児および成人領域における治験参加体制が整えられた。

A. 研究目的

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 (DF) の国内導入のため医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

以下の 2 つの医師主導治験を実施する。

1. 肝中心静脈閉塞症の治療における DF の有効性及び安全性試験 FMU-DF-002
 2. 肝中心静脈閉塞症の予防における DF の有効性及び安全性試験 FMU-DF-003
- 治験薬は、リンク・ファーマシューティカルズ株式会社から提供される。

治験は、いずれも中央登録制による多施設共同オープン第 II 相単群試験で、FMU-DF-002 では、臨床薬理試験も合わせて

行う。

主要目的は、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ことであり、副次目的は、DF の造血細胞移植患者における安全性を評価することと、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ことである。

主要評価項目は、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) で評価する。

副次的評価項目として、DF 予防投与群、対照群における

- (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