

たす VOD 発症率

- (3) VOD 発症者の重症(呼吸不全、腎障害合併)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

である。

対象は、VOD 発症率 20%程度と推定されるリスクを 1 つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける同種造血細胞移植患者で、同意取得時 18 歳以下の小児と 19 歳以上 50 歳未満の成人を組み入れる。

選択基準は、以下のとおりである。

- (1) 年齢 50 歳未満(同意取得時)
- (2) 原疾患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
 - 1) 2 回目の骨髄破壊的移植
 - 2) 非寛解期移植
 - 3) 全身状態が PS (ECOG) 2 以上

4) Bu/Mel または Bu/Cy を含む前処置での移植

5) 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

6) HCV 抗体陽性

7) 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

8) 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

である。

除外基準は、

- (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 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男性患者
- (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合など)

とした。

用法用量は、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・用量は、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。
- (3) 投与間隔は、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) 投与期間は、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。

- (5) 調製方法は、生理食塩水で希釈する。
- (6) 投与方法：治験薬を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でよく、1 日 4 回投与は必須としない。
- (8) 治験薬の再投与は、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する。

プロトコル治療中止基準

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。

- 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 被験者が投与中止を希望した場合
- ⑤ 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合が判明した場合など

治療完了基準

VOD 発症を問わず移植後 30 日までプロトコル治療中止基準に該当せず、プロトコル治療を終了した場合

併用禁止薬・併用禁止療法

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。

(1) 他の治験薬

(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、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）

薬物動態試験

(1) 目的：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

(2) 採血ポイント：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。治験薬投与後 8 日：治験薬投与前

(3) 測定物質：DF

(4) 測定パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₂₄、T_{1/2}、AUC_{0-∞}、全身クリアランス、分布容積

(5) 実施症例数：成人、小児各 8 例以上実施する。(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。)

(6) 実施医療機関：福島県立医科大学附属病院、国立がん研究センター中央病院、神奈川県立こども医療センター、国立病院機構名古屋医療センター、大阪市立大学医学部附属病院

(7) 目標症例数は、予防試験 75 例、治療試験 20 例であり、当院は、予防試験に成人 5 例、小児 3 例、治療試験に成人 1 例、小児 1 例を登録する予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は、名古屋医療センターの治験審査委員会(IRB)の承認を得たのち、適格患者および代諾者に文書で同意を得て実施する。

C. 研究結果

治験実施計画書が確定され、2014 年 3 月 5 日に当院 IRB にて審査を受けた。治験実施計画書については特に異議はなかったが、同意説明文書に関して以下の訂正が求められた。

1. 治療試験説明同意文書 4 頁 6 行目「血を固まらなくする作用を持たないので移植を受けた患者さんに安全に使える」とあるが、10 頁で「出血」という言葉が繰り返し記載されている。安全と断言できないので、「比較的安全に使える」とか「他の薬剤に比べて安全に」等、断定的な言い方を避けた方がよい。

2. 治療試験 6 頁④治療期/後観察期の本文 1 行目。誤記。「治療のスケジュールにしたがって診察が検査を」の「が」を「か」に訂正する。
3. 有害事象と副作用を見やすいように一覧表にする。
4. 治療試験 13 頁 3 行目「死亡や後遺障害まで至らない健康被害、例えば健康被害の治療で生じた医療費の自己負担」 下線部は重複しており削除でよい。予防試験も同様。

D. 考察

VOD は、肝臓の類洞静脈 (Sinusoid) の内皮障害、炎症により線溶系の低下・凝固系の亢進の結果、肝静脈血栓症をきたす。

幹細胞輸注 3-4 週間後におこり、ビリルビン上昇、有痛性肝腫大、腹水、体重増加などをきたすが、重症*では腎不全や脳症・意識障害、多臓器不全で重症 VOD の致死率が 80%以上の重篤な合併症である。

当院では、これまで 72 例に延べ 80 回の移植を行っており、4 例に VOD を認めた。同種移植では、64 例中 3 例(うち 2 例は JMML 症例)に認め、これら 3 例はいずれも致死性であった。

日本の現状では、VOD の標準治療はなく、ヘパリンまたは低分子ヘパリン、tPA、ウルソデオキシコール酸、トロンボモジュリンなどが用いられているが、いずれも有効性は不明または限定的である。

DF は、造血幹細胞移植時の骨髄破壊的前処置などに関連する合併症である肝 VOD の

唯一の治療・予防薬である。全身の抗凝固作用を亢進させないため、出血傾向を助長することなく (PT、aPTT、VWf、VIII、Xa 因子への影響なし)、VOD 症状を改善する。世界的には compassionate use で標準的に使用されており EMA, FDA でオーファン指定、現在 EMA 治療承認, FDA 申請予定になっている。わが国での早期の承認が待たれており、本研究の意義は大きい。

E. 結論

DF 医師主導治療の実施計画書ほか必須文書が完成した。当院治療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療参加体制が整えられた。

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
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（医師主導試験）

分担研究課題「成人領域の移植」

研究分担者 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

研究要旨

本試験は第 I 相試験（FMU-DF-001）に続き、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・治療効果を評価すべく、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、VOD 患者における移植後 100 日までの生存をそれぞれ主要評価項目として、DF の予防・治療の有効性、安全性を評価することを目的とする。予防試験は、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の前処置を受ける小児・成人の同種造血細胞移植患者を対象とした非盲検ランダム化試験多施設共同臨床試験であり、一方、治療試験は、造血細胞移植後の小児・成人の VOD 発症症例を対象とした非単群の非比較オープン第 II 相試験多施設共同臨床試験である。

A. 研究目的

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り、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。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使用されてきた。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±tPA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、本薬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。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。

このような背景から、本医師主導治験は、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・治療効果を評価すべく、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、VOD 患者における移植後 100 日までの生存をそれぞれ主要評価項目として、DF の予防・治療の有効性、安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

【予防試験 FMU-DF-003】

主要評価項目

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（VOD 診断は修正シアトル基準に従う）

治験のデザイン

- (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）

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。

治療計画

DF 群における DF の投与量は 1 回投与量 6.25mg/kg の 1 用量とする。

予防投与は 6.25mg/kg/2 時間/回、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 日まで静脈内投与する。

予防投与群からの VOD 発症例では VOD と診断後も原則として DF 投与は継続するが、併用治療は制限しない。

観察期間

観察期間は移植前処置開始前日より移植後 30 日までとする。ただし被験者が、本治験で必要とする情報提供についての同意撤回をした場合は、撤回時に観察期間終了とする。観察期間の観察・検査の実施の拒否はプロトコール治療中止であり、観察は継続される。

目標症例数

DF 予防投与群 50 例、対照（非投与）群 25 例、全 75 例

治験実施期間

平成 26 年 2 月～平成 27 年 8 月（追跡期間 6 ヶ月含む）

【治療試験 FMU-DF-002】

主要評価項目

造血細胞移植後の VOD 患者における移植後 100 日 (Day100) の生存

治験のデザイン

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第 II 相試験
- (3) 臨床薬理試験

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）

治療計画

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。

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 日までとする。

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。）

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)

(倫理面への配慮)

本治験は本治験実施計画書、薬事法および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守し、医師主導治験として実施する。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。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する。また、20 歳未満の被験者に対しては、被験者の代諾者(親権者、配偶者、後見人又はそれらに相当する人等、被験者の最善の利益を計り得る人)への同意・説明文書、並びに被験者本人へのアセント文書を作成する。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る。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。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する。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(分担)医師は、原資料等の上記の直接閲覧および治験責任(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、あらかじめ被験者または代諾者に説明し、同意を得ておかなければならない。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。

C. 研究結果

平成 26 年 2 月 26 日に当院医薬品・食品効能評価センターにおいて、事前ヒアリングを開催して、本医師主導治験における

1. 症例確保の可能性（推定の対象症例数、同意取得の難易度など）
2. 試験実施状の検討事項
3. 安全確保方策
4. 倫理性、科学性に関する事項、費用
5. 実施体制

についての話し合いおよび、意見調整を関連部署である、医薬品・食品効能評価センタ

一（治験薬管理室・CRC）、中央放射線部、薬剤部の代表者とともに行った。今後、平成 26 年 3 月 26 日に当院 IRB への申請を予定している。

D. 考察

同種造血細胞移植後の VOD の予防や治療にウルソデオキコール酸、ヘパリン、低分子ヘパリン、プロスタグランジン E1、tPA などの既報告があるが、有効性は限定的で、副作用としての出血リスクが高まるものが多い。このような背景から日本でも緊急薬として認識されおり、個人輸入による使用実績がある。また、代替薬の出現をみないことから、同種造血細胞移植後の VOD の予防、治療に DF の適応が拡大することは、実地臨床医の強い望みであると言える。

当科では、平成 25 年には、計 41 例の同種造血細胞移植を行っている（非血縁者間骨髄移植 8 例、非血縁者間末梢血幹細胞移植 1 例、血縁者間末梢血幹細胞移植 24 例、血縁者間骨髄移植 1 例、臍帯血移植 7 例）。同種造血細胞移植の VOD の危険因子には、2 回目以降の骨髄破壊的移植、非寛解期移植、PS (ECOG) 2 以上、大量 Bu を含む前処置での移植、移植前に肝障害、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などが知られているが、当科でのこのような危険因子を有する血液疾患患者の同種造血細胞移植は、約 3 割程度と推定される。また、シアトル基準を満たす VOD の発症率は 10 数%と推定される。従って本医師主導治験の予防投与の登録予定数 13

例、治療試験登録数 3 症例は登録が十分可能な症例数であると考えている。

E. 結論

同種造血細胞移植後の VOD は重症化すると致死的であり、同種造血細胞移植後の VOD の予防、治療に DF の適応が拡大することは、かねてからの実地臨床医の強い望みである。よって、今回の多施設共同前向き臨床試験により、同種造血細胞移植後の VOD の予防、治療に DF の保険適応が拡大に結びつくような質の高い DF の予防、治療効果に関するエビデンスを発信することは、非常に重要である。

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「成人領域の移植」

研究分担者 小川 啓恭

兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

研究要旨

肝中心静脈閉塞症(VOD)は、致死率の高い同種造血幹細胞移植後合併症である。本邦には、VOD に対して保険で認可された薬剤はない。defibrotide は、VOD の予防および治療薬として、欧米で認可されている薬剤である。本試験は、defibrotide の保険適応を目指し、医師主導治験として、VOD high risk 患者に対する予防、および VOD 患者に対する治療において、本薬剤の安全性、有用性を前方向試験として行う。

A. 研究目的

肝中心静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease = VOD)は、同種造血幹細胞移植後に生じる肝臓の類洞静脈(sinusoid)の閉塞性疾患で、移植の致命的な合併症の1つである。再移植例、ブスルファン、ゲムツズマブオゾガマイシン使用例で、発生頻度が高くなるとされている。VOD を発症すると、重症なものは、80%以上の死亡率がある一方、本邦では、現在までのところ、保険で認可された薬剤は存在しない。一方、海外では、defibrotide は、VOD の予防や治療に有効であったとする報告がなされている。さらに、米国 FDA では治療について、2003 年オーファン指定がなされ、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、使用可

能になっている。そこで、本研究では、医師主導治験として、VOD を起こしやすい条件の移植患者で defibrotide の VOD の予防効果を、また VOD を生じた患者でその治療効果を解析するとともに、DF の薬物動態を解析し、本薬剤の本邦での保険適応を目指す。

B. 研究方法

以下の前向き臨床試験は、厚労労働科学研究補助金「肝中心静脈閉塞症(VOD)の予防および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-003)(菊田班)の臨床研究の一貫として行われる。

a) 予防投与試験

13 名の移植患者に対して、予防投与群：対照(非投与)群を、2:1 のランダム割り付け

により、薬剤を投与する。

選択基準

- 1) 年齢50歳未満（同意取得時）
- 2) 原疾患が以下のいずれかである。
 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1つ以上有する
 1. 2回目の骨髄破壊的移植
 2. 非寛解期移植
 3. 全身状態がPS (ECOG) 2以上
 4. Bu/MelまたはBu/Cyを含む前処置での移植
 5. 移植前に肝障害(T-Bil, ALT, AST, gGTPがGrade 2 (CTCAE v4. 0- JCOG) 以上を有する
 6. HCV抗体陽性
 7. 移植前100日以内にゲムツズマブ オゾガマイシン投与既往
 8. 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。

除外基準

原プロトコールに定められた8項目にしたがって、実施される。

治療計画/中止基準

詳細は、原プロトコールに定められており、それを遵守する。

b) 治療投与研究

4名のVOD患者に対する治療を計画している。成人での造血幹細胞移植後VODに対するDFの治療効果を評価する。副次的には、

DFの造血細胞移植患者における安全性、ならびにVOD発症時のDFの薬物動態について評価する。

- 1) 主要評価項目：造血細胞移植後のVOD患者における移植後100日の生存
- 2) 副次的評価項目：
 1. 有効性関連：重症VODのday 100/day 180の生存、全VODのday 100/day 180の生存など。
 2. 安全性関連：出血発現割合、有害事象プロファイルなど。
 3. DFの薬物動態

選択基準

移植後35日までに黄疸(T-Bil \geq 2 mg/dL)かつ、以下のうち少なくとも2項目を満たす例をVODと定義する。

1. 肝腫大(腹部CT検査にて確認を行う)
2. 腹水(腹部CT検査にて確認を行う)
3. 原因の説明できないベースラインから5%を越える体重増加

除外基準

1. 出血リスクを増強する薬剤の使用
2. コントロールできない出血の存在
3. 複数の昇圧剤を必要とするような血行動態不安定
4. ウイルス性劇症肝炎合併 など

治療計画/中止基準

詳細は、原プロトコールに定められており、それを遵守する。

C. 研究結果・D. 考察・E. 結論

2014年4月から1年間の予定で実施するため、現在、試験の準備段階であり、未だ、研

究結果を得る状況にはない。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikegame K, Kato R, Fujioka T, Okada M, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Inoue T, Taniguchi K, Tamaki H, Soma T, Ogawa H. Detection of donor-derived CMV-specific T cells in cerebrospinal fluid in a case of CMV meningoencephalitis after cord blood stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 97: 287-290, 2013.
- 2) Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*, 22: 1159-1166, 2013.
- 3) Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Nakata J, Ishii S, Soma T, Okada M, Ogawa H. Frequency of CD4(+) FOXP3(+) regulatory T-cells at early stages after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*, 48: 859-864, 2013.
- 4) Kurosawa S, 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*, 48(9): 1198-1204. 2013.

- 5) Eguchi R, Kubo S, Ohta T, Kunimasa K, Okada M, Tamaki H, Kaji K, Wakabayashi I, Fujimori Y, Ogawa H. FK506 induces endothelial dysfunction through attenuation of Akt and ERK1/2 independently of calcineurin inhibition and the caspase pathway. *Cellular Signalling*, 25: 1731-1738, 2013.

2. 学会発表

- 1) Yamahista T, Taniguchi S, Fukuda T, Ogawa H, Morishima Y, Nagamura T, Sakamaki H, Atsuta Y, Takami A. Clinical outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with intravenous busulfan-based reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study from the adult AML working group of JSHCT. The 39th EBMT annual meeting in 2013, 2013, 4.7-10, London, UK.
- 2) Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Transplantation for

- primary myelofibrosis using bone marrow, peripheral blood and umbilical cord blood: a retrospective analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The 39th EBMT annual meeting in 2013, 2013, 4.7-10, London, UK.
- 3) Tanaka J, Takahashi Y, Yabe T, Morishima Y, Oba K, Takahashi S, Taniguchi S, Ogawa H, Ohnishi Y, Miyamura K, Kato K, Kato S, Atsuta Y, Kanda Y. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction did not affect outcomes of single umbilical cord blood transplantation without ATG for acute leukemia in complete remission: A Study From the HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). The 18th congress of European Hamatology Association, 2013. 6.13-16, Stockholm, Sweden.
- 4) Kondo E, Mizuta S, Ito T, Ogawa H, Sakamaki H, Kato K, Morishima Y, Suzuki R, Suzumiya J. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for Primary Mediastinal large B-cell Lymphoma: a retrospective analysis from the Adult Malignant Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). The 12th International Conference on Malignant Lymphoma, 2013, 6.19-22, Lugano, Switzerland.
- 5) 小川 啓恭, 宮村 耕一, 岡本 真一郎. 本邦における同種造血幹細胞移植に用いる無菌室の実態調査. (一般口演) 第35回日本造血細胞移植学会総会. 2013.3. 金沢.
- 6) 池亀 和博, 海田 勝仁, 石井 慎一, 吉原 哲, 谷口 享子, 加藤 るり, 井上 貴之, 岡田 昌也, 相馬 俊裕, 小川 啓恭. 血縁HLA半合致ミニ移植 (haplo-mini) の他施設前向き臨床試験 (第I/II相試験). (一般口演) 第35回日本造血細胞移植学会総会. 2013.3. 金沢.
- 7) 石井 慎一, 池亀 和博, 海田 勝仁, 岡田 昌也, 井上 貴之, 加藤 るり, 玉置 広哉, 藤盛 好啓, 甲斐 俊朗, 相馬 俊裕, 小川 啓恭. high risk 悪性血液疾患患者に対する, 低容量ATGとステロイドを用いたHLA半合致ミニ移植の治療成績. (ポスターセッション) 第35回日本造血細胞移植学会総会. 2013.3. 金沢.
- 8) Ikegame K, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Taniguchi K, Kato R, Inoue T, Okada M, Tamaki H, Soma T, Ogawa H. Transition of conditioning regimen in haplo-mini in connection with survival results. (一般口演) 第75回日本血液学会学術集会. 2013.10. 札幌.
- 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	Epub ahead of print		2014
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	Epub ahead of print		2014
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

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	Epub ahead of print		2013
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	1587-1592	2013
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
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	48(9)	1198-1204	2013

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	48(4)	529-536	2013
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	88(6)	477-484	2013
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	19	1690-1694	2013
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	60	1513-1519	2013

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	121	862-863	2013
Ikegame K, Kato R, Fujioka T, Okada M, Kaida K, Ishii S, Yoshihara S, Inoue T, Taniguchi K, Tamaki H, Soma T, Ogawa H.	Detection of donor-derived CMV-specific T cells in cerebrospinal fluid in a case of CMV meningoencephalitis after cord blood stem cell transplantation.	Int J Hematol	97	287-290	2013
Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K, Ishii S, Ikegame K, Kodama N, Ogawa H, Domen K.	Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.	Psycho oncology	22	1159-1166	2013
Fujioka T, Tamaki H, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, Nakata J, Ishii S, Soma T, Okada M, Ogawa H.	Frequency of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T-cells at early stages after HLA-mismatched allogeneic hematopoietic SCT predicts the incidence of acute GVHD.	Bone Marrow Transplant	48	859-864	2013

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	48(9)	1198-1204	2013 (*)
Eguchi R, Kubo S, Ohta T, Kunimasa K, Okada M, Tamaki H, Kaji K, Wakabayashi I, Fujimori Y, Ogawa H.	FK506 induces endothelial dysfunction through attenuation of Akt and ERK1/2 independently of calcineurin inhibition and the caspase pathway.	Cellular Signalling	25	1731-1738	2013

* : 他の研究分担者と重複する為、「IV. 研究成果の刊行物・別刷」には再録せず。

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ORIGINAL RESEARCH

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)

Daisuke Asai¹, Toshihiko Imamura¹, Yuka Yamashita², So-ichi Suenobu³, Akiko Moriya-Saito², Daiichiro Hasegawa⁴, Takao Deguchi⁵, Yoshiko Hashii⁶, Mikiya Endo⁷, Naoki Hatakeyama⁸, Hirohide Kawasaki⁹, Hiroki Hori⁵, Keizo Horibe², Keiko Yumura-Yagi¹⁰, Junichi Hara¹¹, Arata Watanabe¹², Atsushi Kikuta¹³, Megumi Oda¹⁴, Atsushi Sato¹⁵ for the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) & Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG)

¹Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan

²Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

³Division of General Pediatrics and Emergency Medicine, Department of Pediatrics, Oita University, Oita, Japan

⁴Department of Hematology/Oncology, Hyogo Prefectural Children's Hospital, Kobe, Japan

⁵Department of Pediatrics, Mie University, Tsu, Japan

⁶Department of Pediatrics, Osaka University, Osaka, Japan

⁷Department of Pediatrics, Iwate Medical University, Iwate, Japan

⁸Department of Pediatrics, Sapporo Medical University of Medicine, Hokkaido, Japan

⁹Department of Pediatrics, Kansai Medical University, Hirakata, Japan

¹⁰Department of Pediatrics, Osaka General Medical Center, Osaka, Japan

¹¹Department of Pediatrics, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

¹²Department of Pediatrics, Nakadori General Hospital, Akita, Japan

¹³Department of Pediatrics, Fukushima Medical School, Fukushima, Japan

¹⁴Department of Pediatrics, Okayama University, Okayama, Japan

¹⁵Department of Pediatric Hematology/Oncology, Miyagi Children's Hospital, Sendai, Japan

Keywords

IKZF1 deletion, pediatric acute lymphoblastic leukemia, *TCF3-PBX1*

Correspondence

Toshihiko Imamura, Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajji-cho, Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan.

Tel: 81-75-252-5571; Fax: 81-75-252-1399;

E-mail: imamura@koto.kpu-m.ac.jp

Funding Information

This work was supported by grants for Clinical Cancer Research and Research on Measures for Intractable Diseases from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare and by grants-in-aid for scientific research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

Abstract

This study reviewed the clinical characteristics of 112 pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) patients with *TCF3-PBX1* fusion treated according to the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL02 protocol ($n = 82$) and Children's Cancer and Leukemia Study Group (CCLSG) ALL 2004 protocol ($n = 30$). The 3-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were $85.4 \pm 3.9\%$ and $89.0 \pm 3.5\%$ in JACLS cohort, and the 5-year EFS and OS were $82.8 \pm 7.0\%$ and $86.3 \pm 6.4\%$ in CCLSG cohort, respectively, which are comparable to those reported in western countries. Conventional prognostic factors such as age at onset, initial white blood cell count, and National Cancer Institute risk have also no impact on OS in both cohorts. Surprisingly, the pattern of relapse in JACLS cohort, 9 of 82 patients, was unique: eight of nine patients relapsed during the maintenance phase and one patient had primary induction failure. However, bone marrow status and assessment of minimal residual disease on days 15 and 33 did not identify those patients. Interestingly, the two patients with *IKZF1* deletion eventually relapsed in JACLS cohort, as did one patient in CCLSG cohort. International collaborative study of larger cohort is warranted to clarify