

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究 1) 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第 2 相試験

研究分担者 前田 嘉信 岡山大学病院・助教

研究要旨

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (GVHD) 患者に対して、合成レチノイドであるタミバロテンを投与して有効性を検討し、慢性 GVHD の治療薬としての適応拡大を目的とする。

我々は慢性 GVHD 発症の新たなメカニズムとして、Th1 細胞と Th17 細胞の関与を発見し、タミバロテンがこれらの細胞を抑制してマウスモデルにおける慢性 GVHD を改善することを見出した。この結果をもとに、タミバロテンの慢性 GVHD に対する医師主導多施設共同第 2 相非対照オープンラベル試験を実施することで臨床応用を検討する。目標症例数は合計 18 例で本学目標症例数は 3 例である。治験実施期間は平成 25 年 11 月から平成 28 年 10 月とし、平成 25 年度から 27 年度上半期で症例登録、平成 27 年度下半期から平成 28 年度を症例観察期間とする。平成 28 年度に有効性、安全性を解析して、平成 29 年度には総括報告書を作成し、論文発表の上でタミバロテンの慢性 GVHD への適応拡大取得をめざす。投与方法はタミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。

本研究により、タミバロテンの慢性 GVHD に対する効果が証明され、適応が取得されれば、難治性慢性 GVHD に対する新たな治療法の選択肢が増えて、慢性 GVHD に罹患している患者様にとって非常に有益である。また、付随研究として患者 Th 細胞等の解析を予定しており、更なる慢性 GVHD の基礎研究が加速し、慢性 GVHD メカニズムの全容解明が期待される。

A . 研究目的

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 患者に対して、急性前骨髄性白血病の治療薬として適応のある合成レチノイドであるタミバロテンを投与して、有効性を証明し、本薬剤の慢性 GVHD 治療の適応

拡大を取得することを目的とする。

B . 研究方法

本臨床研究は、多施設共同医師主導臨床第 2 相非対照オープンラベル試験である。目標症例数は合計 18 例で岡山大学病院の目標症例数は 3 例である。治験実施期間は

平成 25 年 11 月から平成 27 年 10 月とし、症例登録期間を 2 年間、最終症例のタミバロテン投与終了後 1 年間は経過観察を行う。タミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。投与は 1 日 3mg/m² 相当(通常 4mg) を朝夕食後 2 回(朝夕 2mg 錠 1 錠ずつ) で開始する。副作用が軽度(Grade0-1) の場合は 4 週間継続後から 1 日 5mg/m² (2 mg 錠を 4 錠) まで増量可能とする。Grade2 又は予期されうる Grade3 の有害事象を認める場合は、1 日 2mg (朝食後 1 錠の 1 回) に減量して継続する。または、2 週間の休薬の後、1 日 2mg から再開、継続する。また、24 週間終了以前に十分な治療効果が認められた場合、終了まで、1 日 2mg での維持継続を可能とする。本研究代表者(治験責任医師)または分担者(治験分担医師)は、被験者からの同意取得後、登録前検査を行い、その結果を登録事務局へ送付し、被験者の登録事務局への登録が完了した後、原則として 14 日以内に治験実施計画書に従った治験薬による治療を開始する。

本治験での主要評価項目は、タミバロテン治療終了時点(24 週)での Failure-free survival : FFS、治療奏効維持生存率、すなわち治療不成功(死亡・再発・慢性 GVHD に対する追加治療施行)のない状態での生存率)かつ奏効率(Complete response; CR + Partial response; PR)である。本治験での副次的評価項目は、以下の通りである。

- (ア)タミバロテン投与開始 12 週時点での FFS かつ奏効率(CR + PR)
- (イ)タミバロテン治療開始 24 週後より 1 年後の生存率及び FFS
- (ウ)タミバロテン治療開始 24 週時点での

の FFS かつプレドニゾロンを 50% 以上減量できた被験者の割合

評価に際しては、National Institutes of Health (NIH) が提唱した慢性 GVHD 診断基準を用いる。また、特にタミバロテンが皮膚、粘膜に対して効果を発揮することが基礎実験から明らかとなっていることより、皮膚に関しては NIH の診断基準による評価だけでなく、Total skin score、すなわち体表を 10 の領域に細分化してそれぞれの領域における皮膚慢性 GVHD grade を 0~4 に分類して、それぞれの範囲の割合を記載して評価する。

治験期間中に観察された自覚症状・他覚所見及び臨床検査値からの有害事象及び副作用の発現頻度を評価する。なお、本治験で報告された有害事象は、有害事象共通用語規準 v4.0 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v15.1) 対応] に準じて判定を行う。治験の中止は、(1)12 週での治療効果判定時に、1 日 4mg 以上のタミバロテン投与を 1 ヶ月以上継続して、かつ、ステロイドの減量を行っていない症例で、効果判定が progressive disease (PD) の場合、(2)予期されない grade3~4、または予期される grade4 の有害事象出現時、(3)再移植、ドナーリンパ球輸注、抗がん剤治療を行った場合、(4)被験者から治験中止の申し入れがあった場合、(5)被験者の死亡、(6)重大な治験実施計画書違反が判明した場合、(7)開始後に治験対象として不適格と判明した場合、などである。本研究協力者は、有害事象確認のための各種検査、治療評価の時期などを確認して適宜本研究代表者、分担者へ報告してプロトコルの逸脱なく研究を遂行するよう協力す

る。

(倫理面への配慮)

慢性 GVHD 患者への本薬剤の投与実績はこれまでになく、人での有効性、有害事象は不明であるが、急性前骨髄性白血病における市販後調査で多くのものが把握されているため予測可能なものが多い。また、治験のための血液検査や問診などの手間や身体的負担も懸念されるため、治験に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、責任をもって治療にあたる。補償や賠償については、施設基準に従い適切な補償を行う。本研究代表者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害の補償責任・賠償責任の履行を確保するため、保険に加入しその他必要な措置を講じる。説明と同意については別途書面を用いて行い、同意を得られた患者に対してのみ試験を行う。

C . 研究結果

平成 25 年度における進捗として、平成 25 年 5 月に本学の IRB 承認を得た。それに引き続き 8 月には PMDA に治験届を提出(受付番号:25-2191)し、15 日調査案件として特に照会事項なく受理された。11 月 18 日には本学において治験スタートアップミーティングを開催した。岡山大学病院新医療研究開発センターにあるデータセンター、モニタリング機能を活用して本治験を実施する。12 月 11 日には治験薬の納入を完了した。現在、本学以外の治験実施施設が決定(北海道大学病院、慶応義塾大学病院、安城厚生病院、大阪市立大学医学部附属病院、九州大学病院)し、各施設において IRB 申請準備中である。また、本

研究の付随研究についても本学 IRB 申請中であり、承認次第、他施設で IRB 申請の運びとなる。

D . 考察/ E . 結論

治験スタートアップミーティング後、約 4 か月経過したが、いまだ登録症例がない理由として、本対象が希少疾患であること、他施設での IRB 通過がなされていないことが挙げられる。今後、周囲の医療機関にも呼びかけて患者登録を積極的にすすめていく。

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