

201409016A

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

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)

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菊田 敦

平成27(2015)年4月

目 次

I. 総括研究報告

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） ----- 1

菊田 敦

[資料]

資料1：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）2014年12月21日 Ver. 4.0

資料2：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 治験実施計画書（抜粋）2014年12月21日 Ver. 4.0

資料3：安全性情報の管理に関する手順書 2014年3月12日 Ver. 2.0
安全性情報取扱いマニュアル 2014年5月2日 Ver. 2.0

資料4：平成26年度 第1回 班会議資料（2014年12月21日開催）

資料5：治験安全性最新報告（DSUR） 2015年1月5日

II. 分担研究報告

1. 第I相解析 ----- 99
梅村 和夫
2. VODの治療/予防におけるDFの有効性及び安全性試験FMU-DF-002, 003における薬物動態の
検討に関する報告 ----- 102
木村 利美
3. 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 ----- 107
吉村 健一
4. 治験事務局、小児領域の調整、小児領域の移植 ----- 111
小川 千登世
5. 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 ----- 115
福田 隆浩
6. 成人領域の移植 ----- 119
森 有紀
7. 小児および成人領域の移植 ----- 121
堀部 敬三
8. 成人領域の移植 ----- 124
小川 啓恭

9. 成人領域の移植	129
中前 博久	
10. 小児領域の移植	134
高橋 義行	
11. 小児領域の移植	138
後藤 裕明	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	143
IV. 研究成果の刊行物・別刷	147

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

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）

研究代表者 菊田 敦

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科 教授

研究要旨

本研究は、造血細胞移植の重大な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、欧米では薬事承認間近であるオーファン薬の 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、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指すことを目的としている。VOD は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合、約 80%が死亡転機をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされる defibrotide は欧米オーファン指定薬で、コンパシオネートニュース使用されている標準薬である。2011 年 Lancet に予防投与有り無しランダム化比較試験（EPP 試験）での有効性が報告され、日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。これまで科学研究費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、行う未承認薬に対しての臨床開発は前例がなく、オーファン薬解消のモデル事業となりうると考えられる。

方法として、薬物動態の類似性および安全性確認を目的に健康成人第 I 相試験と第 II 相試験＋臨床薬理試験を実施し、その後 EPP 試験とのブリッジを目指し薬事承認申請を目指す予定であったが、平成 25 年 10 月 18 日に EMA で治療承認となったため、本研究でも治療承認を確実にするために予防と治療の 2 試験を実施する。また、平成 26 年 12 月に FDA へ治療に対する承認申請が提出され、現在審査中である。

本年度は、平成 26 年 2 月の IRB 承認、治験届けを提出後、第 II 相試験を開始し、予防と治療の 2 試験における症例登録を継続した。治験分担施設の IRB 承認、治験届けが順次行われ、平成 26 年 5 月末までに一施設を除いて治験開始手続きが終了し、平成 26 年 7 月には全施設で治験を開始した。並行して安全性情報取扱マニュアルの改訂をはじめ、各種手順書の作成と各施設のモニタリングを実施、治験薬の安全性情報の協議および報告と治験の進捗管理を行い、国内の定期報告として治験安全性最新報告書（平成 27 年 1 月 5 日）を作成し提出した。また、症例登録進捗の遅れを適正化するために、国内移植実績数上位施設の参加を打診し、一施設を追加し、治験開始準備を進めた。

【研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属機関における職名】

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 センター長

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 科長

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

森 有紀
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血
液内科 医長

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

小川 啓恭
兵庫医科大学 内科学講座血液内科 教授

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

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

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

吉村 健一
金沢大学附属病院 先進医療開発センター
特任教授

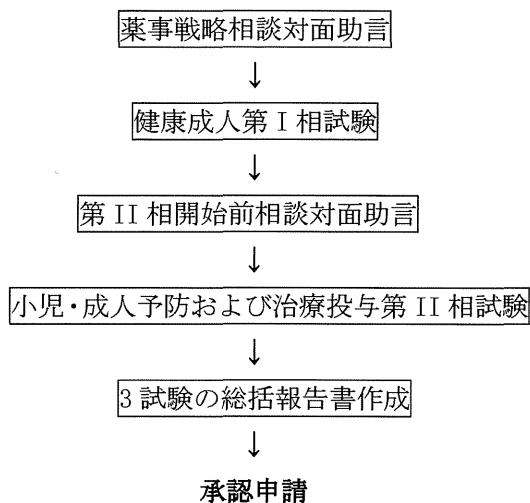
木村 利美
東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長

大橋 一輝
東京都立駒込病院 血液内科 部長

A. 研究目的

肝中心静脈閉塞症 (VOD) は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合、約 80%が死亡転帰をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされる defibrotide (DF) は欧米オーファン指定薬で、コンパショネートユース使用される標準薬で、2012 年 Lancet に予防投与有り無しのランダム化比較試験 (EPP 試験) での有効性が報告された。日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。VOD に対し、唯一の治療/予防薬で 2013 年 10 月、欧州では予防に先駆け、治療承認され、米国でも薬事承認間近であるオーファン薬の DF 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、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指す。

B. 研究方法



- 1) 健康成人を対象とした 2 用量レベル設定プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験第 2 コホート試験
- 2) 薬物血中濃度測定長期保存安定性試験
- 3) 本薬剤はオーファン指定を前提に、ICH-E5 による FDA 承認申請パッケージを利用して、日本人への臨床情報の外挿可能性を確保するための最小限の追加臨床試験実施による承認を目指す予定であったが、平成 25 年 10 月 18 日 EMA 治療承認（予防に関しては追加試験要求）となったため PMDA 対面助言をふまえ、国内における治療適応承認を確実にするために予防試験に加えて予防試験 DF 非投与群における VOD 発症例と予防試験非参加症例からの VOD 発症例を対象とした治療試験の 2 試験を実施する。

【試験概要】

第 I 相試験

健康成人男性を対象に薬物動態の類似性と単回または 2 回連続投与の安全性の評価、

POC としての凝固・線溶系マーカーの評価と海外相同性の確認を目的とする。また、用量と PK パラメータ、マーカーへの影響（PD）の関係をみるために第 1 コホート 3mg/kg/回（約半量）と第 2 コホート 6.25mg/kg/回（標準量）の 2 コホートで実施する。

〔対象〕

健康成人男性 20 例（実薬 16 例、プラセボ 4 例）

〔試験デザイン〕

2 用量コホートによる薬物動態試験＋安全性評価試験

〔主要評価項目〕

defibrotide による用量制限毒性（Grade2（CTCAE）以上有害事象）出現の有無

〔副次的評価項目〕

defibrotide の薬物動態、有害事象

〔POC〕

線溶/凝固系（ELT、PAI、t-PA、PGF1 α 、PGE2、TXB2、TF、TFPI、PT、aPTT）への評価

〔投与方法〕

指定用量を 2 時間で静注

〔観察期間〕

投与日から観察終了時検査（7-10 日目）まで。

〔予定登録数〕

各コホートの薬物動態パラメータの推定を確実にを行うため実薬 8 例×2 とする。16 例で 1 例も G2 毒性がなければ毒性出現は 95% 信頼区間上限の 20%未満（第 II 相の重篤な有害事象⇨重症出血エピソードの出現頻度上限）であることを確認できる。

第II相試験

EMAにおける治療承認見込みが確認でき

たことから、治療承認を確実にするために治療と予防の2試験として実施。

第II相予防試験（資料1）

VOD発症リスクが20%程度と考えられるリスクを持つ患者集団を対象とし、先行知見に基づいてDF予防投与によりVOD発症が40%減少することを期待し、予防投与群のVOD発症率として12%を期待する。同時対照との直接比較を行うことを想定せずに、さらに信頼区間の精度保証に基づき、単群試験デザインによりDF投与群の精度を保証する。

〔対象〕

VOD リスクを1つ以上もつ骨髄破壊の前処置を受ける50歳未満の造血細胞移植患者。

〔試験デザイン〕

標準量単群での同時対照をおいた非盲検ランダム化試験＋薬物動態試験

〔主要評価項目〕

予防投与群における移植後30日までのVOD発症率

〔副次的評価項目〕

30日までのVOD発症割合、100日までのaGVDH発症割合、有害事象、薬剤関連有害事象、180日の生存割合、VOD発症例の生存割合、defibrotideによる有害事象、線溶系・凝固系因子の投与前後での測定

〔治療計画〕

予防投与は6.25mg/kg/2時間/回を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日まで静脈投与。VOD発症後は回復後まで同量を静脈内投与。

〔薬物動態解析〕

成人、小児の各8例実施を目標とする。

〔観察期間〕

defibrotide 投与開始日から30日。

〔予定登録数〕

対照群のVOD発症率が20%程度であることを考慮して、DF投与群の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。本試験では、現在国内で得られている成績を試験内でも予備的に確認する目的により、同時対照群を設定する。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。

第II相治療試験（資料2）

移植後VOD発症例に対するdefibrotideの治療効果を評価する。

〔対象〕

造血細胞移植後のVOD発症例（年齢を問わず）

〔試験デザイン〕

標準量単群の非比較オープン第II相試験＋薬物動態試験

〔主要評価項目〕

VOD発症例の移植後100日生存

〔副次的評価項目〕

重症VODの移植後100日生存、重症および全VODの180日生存、VOD寛解、有害事象、薬物動態パラメータ

〔治療計画〕

6.25mg/kg/2時間/回を1日4回（1日量25mg/kg）を21日間またはVOD寛解まで投与。

〔観察期間〕

投与開始から100日。

〔予定症例数〕

10例（最大20例、治験参加した全VOD症例を

評価)

【全体の計画と年次計画】

平成24年度に第I相試験計画作成、治験開始届け出、平成25年5月第I相試験終了。第II相試験に向けてPMDA薬事戦略相談、第II相試験計画書作成、固定、平成26年2月IRB審査承認、治験届提出、3月治験開始。

平成26年度は第II相試験継続、平成27年度上半期の登録完了を目指し、症例集積等により登録期間延長した場合にも平成27年度中には残りの追跡完了、データ固定、結果解析、総括報告書作成ができる様に進捗管理をする。平成27年度中の承認申請、平成28年内の薬事承認を目指す。

【研究体制】

第I相試験は医師主導治験経験のある施設による確実かつ安全な実施を予定し、第II相参加施設は治験管理室の協力確認の上で医師主導治験経験がある成人・小児施設各5施設を選定し分担研究施設として開始した。

試験統計家、薬物動態専門家、臨床薬理専門かつ健康成人第I相専門家、薬事承認審査経験者（PMDA 出向者）を研究分担者とし、医師主導治験調整医師および助成金代表の経験者を研究協力者とした。研究代表者は全体の調整と研究進捗管理および調整医師を行い、もう1名の治験経験分担者と合わせて2名の調整医師体制とし、代表者補助および安全性情報への対応を行う。また、第II相試験の症例登録進捗が遅れているため国内移植数上位施設の追加を検討し、成人治療施設一施設を追加し、成人施設を計6施設とした。

（倫理面への配慮）

本研究で行う臨床試験は治験として実施する。そのため「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守する。特に倫理面では、以下に留意する。

1. 欧米オーファン薬で有効性・安全性は知られ、欧米標準治療の導入のため試験性は乏しいが、外挿性確保のために、試験の対象選択を特定しすぎない様、採血負担、治療負担などが過度とならない様に、ヘルシンキ宣言の通り、試験計画上也患者の利益を最優先に考えて実施する。
2. 各治験参加施設での治験審査委員会（IRB）の承認を得、治験届け後実施する。
3. 被験者及び第II相での小児の場合の患者家族に対して治験参加登録前にIRB承認を得た説明文書を用いて十分な説明を行った後、自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。
4. 患者氏名等、直接個人が識別できる情報は各施設の標準手順書（SOP）に従って、個人情報（プライバシー）保護を厳守して実行する。薬物動態や凝固/線溶マーカーなどで得た検体の残余については廃棄し、二次利用を行わない。
5. 治験施設で治験を担当する医師は、その施設が定める臨床試験を実施する上での十分な教育および訓練を受け、十分な臨床経験を有する者となるように徹底する。
6. 本治験では薬剤費および輸入や管理に関する費用、治験薬の血中濃度測定等は欧米製造販売元負担と研究費補填を計画しており、治験関連治療に関して

の患者負担は第 I 相試験、第 II 相試験ともない。第 II 相では治験治療以外の検査を含む医療（通常は同種・自家移植治療中）による経費は保険外併用療養として治験に参加しない場合と同様の一部自己負担があるのみである。

7. 本治験では GCP 省令の健康被害に対する保険その他の補償措置履行義務に従って治験保険の加入を第 I 相試験、第 II 相試験それぞれに行う。保険加入による補償については説明文書に記載する。

研究体制補助については以下である。

【研究体制】で示した研究者の役割分担に加えて、以下の様な体制補助を行う。

1. GCP 試験であるため、モニタリング、データマネージメント、統計解析、監査業務について委託を行う。また CTD 作成を視野に入れた総括報告書作成委託も予定する。
2. GCP 適合を担保できる様に研究代表者、調整医師の研究分担者の業務を補助するため、調整業務について一部業務委託を予定する。
3. 治験薬提供や薬物測定調整には輸入代行経験があり、安全性情報管理の経験のある法人を国内管理人としているが、同法人により、欧米製造販売元の次年度（EMA、FDA 承認）を目標に治験薬提供者確保、オーファン指定手続き予定とする。このことにより安全性情報や措置情報について確実に情報取得し、承認申請および市販後体制も確実にしていく。

C. 研究結果

1. 第 I 相試験薬物動態試験

日本人健康成人男性を対象とするデフィブロタイド defibrotide (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 DF 薬物動態は 1 相性の消失を示し、DF 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。

2. 第 I 相試験第 2 コホート

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。DF6.25mg/kg 投与において、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 μ g/ml、 $AUC_{0-\infty}$: 42.32 \pm 6.95 μ g·hr/ml (平均 \pm 標準偏差) であった。

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

3. 第 I 相試験のまとめ

【実施状況】

治験開始届け提出：2012年11月20日

新日本科学による浜松医大SDV：2013年3月8日

第1コホート：

患者登録開始：2013年3月11日

薬剤投与開始：2013年3月12日

薬剤投与終了：2013年3月21日

観察終了：2013年4月2日（AST/ALT 46/58と軽度上昇者のフォロー検査。正常化）

第1コホート粗解析結果による安全性確認：2013年4月30日 効果安全性評価委員会承認

第2コホート：

患者登録開始：2013年5月8日

薬剤投与開始：2013年5月9日

薬剤投与終了：2013年5月21日

観察終了：2013年5月29日

治験終了届出：2013年5月31日

データ固定：2013年7月17日

治験総括報告書作成終了：2013年12月10日

これらの結果を第 35 回日本臨床薬理学会（平成 26 年 12 月 4 日～6 日、松山市）および第 41 回欧州骨髓移植学会（41stEBMT, 平成 26 年 3 月 22 日～25 日、イスタンブール）で発表し、現在論文文化作業中である。

【安全性の結果】

治験薬を投与した全ての被験者 20 名（第

1 コホート：DF 3 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名、第 2 コホート：DF 6.25 mg/kg 投与 8 名、プラセボ投与 2 名）を安全性の解析対象とした。

臨床検査値では、いずれの投与群でも平均値の推移で臨床的に有意な変化は認められなかったが、個々の被験者での測定値の推移では、DF 3 mg/kg 投与群の 1 名で観察終了時の検査で ALT（58 U/L）及び AST（46 U/L）の軽度増加がみられ、有害事象として報告された。

DF 6.25 mg/kg 群及びプラセボ群では有害事象は発現しなかった。

本治験では DLT は発現しなかった。

体重及びバイタルサイン、自他覚症状、並びに標準 12 誘導心電図の評価では、いずれの投与群においても異常は認められなかった。また、PS の評価においても、全ての被験者でいずれの評価時期でも 0 であった。

【結論】

DF の 6.25 mg/kg までの用量での単回静脈内投与での忍容性は極めて良好であると考えられた。今回の試験で得られた薬物動態及び薬力学プロファイルに基づく臨床効果の検討、並びに安全性の検証を目的として、VOD 患者を対象とした更なる臨床的検討が妥当かつ必要と考える。

4. 薬物血中濃度測定における長期保存安定性試験

株式会社新日本科学薬物代謝分析センターで信頼性が確認された HPLC 法をもとにヒト血漿中 DF の長期保存安定性を確認した。血漿中の DF は冷凍（許容範囲：-30° C ~ -10° C 及び -70° C 以下）で 9 ヶ月（283 日間）安定であることを確認した。

標準原液は冷凍（許容範囲：-30° C ~

-10° C)で、標準溶液は冷蔵(許容範囲:1° C ~8° C)で3ヵ月(95日)間安定であることを確認した。

以上の結果からヒト血漿中及び溶液中のデフィブロタイドの長期保存安定性が確認された。

5. 欧米における治験薬承認状況と国内治験薬提供体制および治験事務局補助業務

国内治験薬提供者としてリンク・ファーマシューティカルズ株式会社を設立、会社登記完了(平成25年4月23日)し、平成25年12月19日Gentium社とJAZZ社の合併に伴い、Gentium/JAZZ社とリンク・ファーマシューティカルズ株式会社と福島県立医科大学の3者で治験に関する同意書の再契約を行った。平成25年10月18日、EMAにて治療に関する保険適応が承認され、平成26年12月、Gentium/JAZZ社がFDAへ治療に関する承認申請を行い現在審査中である。

また、ICH-GCPに準拠した治験遂行のための補助業務として株式会社CTDと委託契約し、1)治験遂行に必要な各種手順書の作成、2)治験準備および実施中の問い合わせへの対応、3)ホームページの作成・管理、4)治験薬入手・返却に関する治験薬提供者との協議・調整、5)治験中の重篤な有害事象発生時の連絡対応・厚生労働大臣に対する副作用報告書作成提出のための実施体制を構築し、迅速に対応している。また、株式会社新日本科学と委託契約し、1)モニタリング業務、2)統計解析業務、3)監査業務、4)メディカルライティング業務の実施体制を整備し、実施中である。また、国立

がん研究センター研究支援センター 研究推進部 データ管理室(NCC-EPOC)の設備を利用し、1)治験関連書類の作成・管理、2)データベースの作成・管理、3)中央画像評価委員会事務局業務、4)効果安全性評価委員会事務局業務の実施体制を整備し、これに基づいて第II相試験を実施中である。

6. 第II相試験の進捗

平成26年2月19日福島県立医科大学IRB承認、平成26年2月21日治験届け、平成26年3月18日臨床試験登録(UMIN)し、治験を開始した。その後、順次参加施設においてIRB承認、治験届けの手続きが行われ、5月には一施設を除いて第II相試験を開始した。その後、遅れていた施設の手続きが終了し、7月には全ての参加施設で治験を開始することができた。しかし、平成26年10月の時点で、治療、予防の2試験とも症例登録の進捗が遅れており、成人施設の追加を検討し、複数の移植施設の治験参加可能性を検討したが、院内治験体制が不十分であるなどの理由で参加できず、最終的に東京都立駒込病院が参加することが決定した。平成26年12月より駒込病院の分担施設としての手続きおよび、治験参加のための申請準備を開始し、IRB承認、治験届け、院内リハーサルおよび各種契約を平成27年3月までに終了し、治験薬の搬入を含め、平成27年5月より治験開始予定である。

平成27年3月末の時点で予防試験35/75例、治療試験9/20例の登録状況である。

7. 安全性情報(資料3、4、5)

平成26年3月10日より重篤な有害事象

を対象とした安全性情報管理を開始した。平成 26 年 12 月 21 日に班会議を開催し、逸脱に対する注意喚起、安全性情報に対する情報共有、進捗状況報告を行い、登録促進と治験計画の再確認および各施設における問題点の抽出、および症例検討を実施した。

これまで治験薬に関する重篤な有害事象は海外症例延べ 30 件、国内症例延べ 37 件、計 67 件の報告が有り、これらについて協議し、当局報告の判断、報告書作成と提出、効果安全性評価委員会開催の要否、および IRB 報告を行った。この結果、試験中止となった事例、および文書の改訂を必要とした事例はなかった。また、平成 27 年 1 月 5 日に第一回目の治験安全性最新報告 (DSUR) を行った。この結果、第 II 相試験の治験計画届けを独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) へ提出した平成 26 年 2 月 21 日から、開発国際誕生日 (DIBD) に基づいたデータロックポイントである平成 26 年 11 月 19 日までの期間に、国内第 I 相試験を含む 49 名の被験者が登録され、うち 37 名に治験薬が投与された。当該調査期間中に得られた情報から新たに明らかとなった安全性に関するリスクはなく、累積安全性データからも特定されたリスクはなかった。従って、本治験薬の有効性/ベネフィット・リスクのバランスに変化はない。また、この期間中に得られた情報から重要な特定されたリスクおよび潜在的リスクはない。結論として、当該期間中に安全性に特段の問題はなく、継続中の臨床試験への影響はないと判断された。

D. 考察

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相

試験において、安全性に問題なく、薬物動態においては、海外の結果とほぼ同程度であることを確認した。この第 I 相試験で得られた薬物動態及び薬力学プロファイルに基づく臨床効果の検討、並びに安全性の検証を目的として、VOD 患者を対象とした更なる臨床的検討が妥当かつ必要と考えた。この結果を国内外関連学会で発表し、現在論文化中である。

一方、国内第 II 相試験計画途中で、欧州での治療承認が確実になり、予防に関しては未承認となり追加試験が要求されたことから、PMDA との薬事戦略相談のうえ、国内治療承認を確実にするために、治療と予防の 2 試験を実施する修正を行った。これに基づき治験実施計画書の作成・固定、IRB 承認、治験届けを行い、平成 26 年 3 月登録を開始した。また、米国でも平成 26 年 12 月に FDA に対する治療承認申請が行われ、現在審査中である。平成 26 年度 3 月より症例登録を開始したが予防試験、治療試験共に進捗が遅れている。登録促進のために班会議でのアナウンス、VOD 発症例の移送と受け入れ体制の準備を整えたが、疾患自体が何時何処で発症するか不確定であるため十分な登録促進には至らなかった。また、移植施設の追加のために国内移植数上位施設でかつ医師主導治験経験施設を条件として選択したが、研究費の制限と施設内治験体制の不備などから東京都立駒込病院一施設が参加可能施設として加わった。同施設は平成 27 年 5 月より登録を開始し、上半期での予定登録数の登録終了を目指す。さらに被災地域の産業の発展や雇用の創出につながる道筋を模索中である。

E. 結論

VOD の唯一の治療/予防薬である defibrotide の薬事承認を含めた一般化の目的のために国内開発計画を企画し、第 I 相試験を終了し、第 II 相試験を開始した。症例登録の進捗が遅れており成人移植施設を追加した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Ohara Y, Hosoya M, Kikuta A. Idiopathic Hyperammonemia That Developed During Initial Treatment With Steroid in a Patient With Newly Diagnosed Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014 Sep 12, doi:10.1097/MPH.0000000000000255. [Epub ahead of print]
- 2) Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Ohara Y, Hosoya M, Ohto H, Kikuta A. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation is highly efficacious for relapsed and refractory childhood acute leukaemia. *Transfusion Med*, 24 (5) :305-10, 2014.
- 3) Kobayashi S, Waragai T, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Ohara Y, Hosoya M, Kikuta A. Malignant peritoneal mesothelioma in a child:

chemotherapy with gemcitabine and platinum was effective for the disease unresponsive to other treatments. *Anticancer Drugs*, 25(9):1102-5, 2014.

- 4) Kobayashi S, Kikuta A, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, Ohara Y, Ogawa C, Ono S, Ohto H, 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*, 61(10):1880-2, 2014.
2. 学会発表
- 1) 佐野 秀樹, 伊藤 正樹, 望月 一弘, 赤井畑 美津子, 小林 正悟, 藁谷 朋子, 大戸 斉, 細矢 光亮, 菊田 敦, 同種造血幹細胞移植後再発小児急性白血病に対する T 細胞充満 HLA 半合致同種造血細胞移植. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会. 2014 年 3 月. 沖縄.
- 2) Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Kobayashi S, Waragai T, Ohara Y, Ito M, Hosoya M, Ohto H, Kikuta A, Allogeneic HLA haploidentical HSCT for relapsed or refractory pediatric Ph+ALL. 第 76 回日本血液学会学術集会. 2014 年 10 月. 大阪.
- 3) 菊田 敦, 造血細胞移植・GVHD, 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2014 年 11 月. 岡山. シンポジウム.
- 4) Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Kobayashi S, Waragai T, Ohara Y, Ono S, Ohto H, Kikuta A, Relapse of

pediatric acute leukemia following allogeneic T-cell replete HLA-haploidentical stem cell transplantation. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2014 年 11 月. 岡山.

- 5) 梅村 和夫, 岩城 孝行, 菊田 敦, 小川 千登世, 福田 隆浩, 谷口 修一, 堀部 敬三, 後藤 裕明, 吉村 健一, 渡邊 協孝, 木村 利美, 仁谷 千賀, 医師主導治験における日本人健康成人男性を対象とした defibrotide の安全性、薬物動態学的並びに薬力学的検討. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会. 2014 年 12 月. 愛媛.
- 6) Kimura T, Umemura K, Iwaki T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, Horibe K, Goto H, Yoshimura K, Watanabe Y, Nitani C, Kikuta A. Phase I study evaluating the pharmacokinetics and safety of Defibrotide for the treatment of veno occlusive disease in healthy male volunteers in Japan , 41st Annual Meeting of the EBMT, 2015.3.22-25, Istanbul.

H. 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

※ 添付資料 1～5 について

研究分担者以外の個人を特定出来る
情報及び機密情報に関してはマスキ
ングを施した。

資料1

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。

最新版 作成年月日 : 2014年12月21日

版番号 : Ver.4.0

作成 2014年1月10日 Ver.1.0

改訂 2014年1月17日 Ver.1.1

改訂 2014年3月12日 Ver.2.0

改訂 2014年5月29日 Ver.3.0

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)の有効性及び安全性試験
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> <p>(1) 移植後 30 日(Day30)および 100 日(Day100)までの VOD 発症率</p> <p>(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</p> <p>(3) VOD 発症者の重症(呼吸不全、腎不全合併)割合</p> <p>(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</p> <p>(5) 移植後 100 日(Day100)および 180 日(Day180)の生存率</p> <p>(6) VOD 発症例の移植後 100 日(Day100)および 180 日(Day180)の生存率</p> <p>(7) 有害事象および薬剤関連有害事象発生割合と重症度</p> <p>(8) 生着日</p> <p>(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</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) 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</p> <p>(3) 臨床薬理試験(DF の薬物動態試験)</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	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 回目以降の骨髄破壊的移植
 - ・ 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、平均動脈圧(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適当と判断した(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～2016 年 3 月