

## 同種造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群 全国調査(最終報告)

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科 薬師神公和  
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 福田隆浩

## 【目的】

同種造血幹細胞移植後、臨床診断基準 (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。

## 対象

- 1999年1月から2010年12月の期間に、急性白血病、慢性白血病、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、再生不良性貧血に対して同種造血幹細胞移植を行った症例
- TRUMPデータにおいて、SOS発症の有無が記載されているか、死因にSOSと記載されている症例の中から、生存などの主要データがそろっているものを抽出した結果、母集団は8319例

⇒ n=1177が二次調査対象

## 評価項目

### 主要評価項目

- 1) Seattle, Baltimore基準に基づいたSOSの発症割合

### 副次的評価項目

- 1) 全生存割合
- 2) SOS発症のリスク因子
- 3) SOS発症例における死亡リスク因子
- 4) 類洞閉塞症候群の治療とその転帰 (SOSの寛解割合)

## 二次調査について

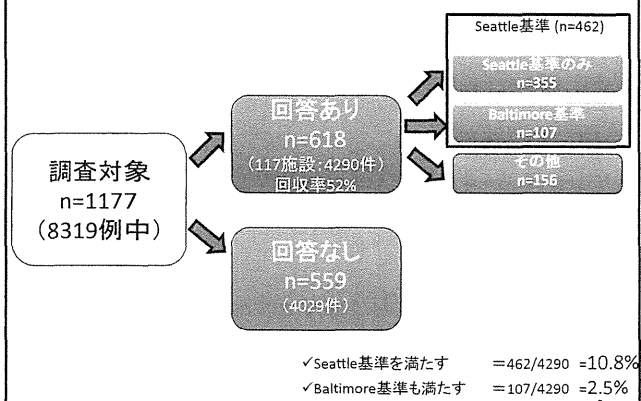


Table 1 Patient characteristics

	Total, n (%)
No. of transplants	4290
Median Age, year (range)	41 (0-76)
Male, Female	2552 (60%)
0-35 year 16-35 year	512 (377%)
Diagnosis	
AML	1575
ALL	943
MDS	431
CMML/MPD	385
Lymphoid malignancy	603
Plasmacytic malignancy	54
Blastic marrow failure	157
ATL	233
Other	37
Conditioning regimen	
MAC (n=2856)	
TBI	2087
Bu	719
Other	89
RIC (n=1397)	
Flu-Bu ± a	421
Flu-CV ± a	137
Flu-Mel ± a	551
Other	288
Unclassifiable	26
Donor source	
Unrelated	1185
Related (BM PB CB)	(561/664/1) 3124
Unrelated (BM CB)	(216/1024)
No. of Transplants	
1	1842
2 or greater	2427
ECOG PS	
0-1	3049
2-4	652
GvHD prophylaxis	
TAC-based	2268
CSP-based	1697
Other	515
hBV	
positive	165
negative	3540
hCV	
positive	45
negative	3211

Table 2. Characteristics of SOS patients No. 1

	Severe SOS	Non-severe SOS	Total SOS, n (%)
No. of patients	168	294	462 (10.8%)
Median Age, year (range)	46 (0-72)	41 (0-70)	43 (9.7%)
Male, Female	101/67	172/122	273/189
			73/389
0-15 year 16+ year	15/153	58/236	(14.2% 11.5%)
Diagnosis			
AML	69	106	175 (11.1%)
ALL	30	62	92 (9.8%)
MDS	29	39	69 (11.5%)
CML/MPD	11	35	46 (12.6%)
Lymphoid malignancy	20	34	54 (11.0%)
Plasmacytic malignancy	3	1	4 (7.4%)
Bone marrow failure	4	6	10 (6.4%)
ATL	10	16	26 (11.2%)
Other	1	4	5 (1.5%)
Conditioning regimen			
MAC	123	223	346 (12.0%)
TBI regimen	81	139	220 (10.5%)
Bu regimen	38	75	113 (16.7%)
Other	4	9	13 (14.6%)
RIC			108 (7.9%)
Flu-Bu ±α	17	18	35 (8.3%)
Flu-CY ±α	5	3	8 (5.8%)
Flu-Md ±α	16	31	47 (9.5%)
Other	5	13	18 (7.0%)
Unclassifiable	2	6	8 (2.8%)
Donor source			
Related (BM/PB)	19/23	12/51	55/74
Unrelated (BM/CB)	79/51	132/75	207/126
No. of Transplants			
1	127	237	364 (10.3%)
2 or greater	41	64	105 (14.1%)

Table 2. Characteristics of SOS patients No. 2

	Severe SOS	Non-severe SOS	Total SOS, n (%)
ECOG PS			
0-1	118	171	289 (9.5%)
2-4	27	72	99 (17.0%)
GVHD prophylaxis			
TAC-based	86	141	227 (10.0%)
CSP-based	75	147	222 (11.6%)
Other	7	6	13 (11.3%)
HBV			
positive	5	7	12 (11.4%)
negative	126	233	359 (10.1%)
HCV			
positive	2	7	9 (2.0%)
negative	0	332	332 (10.4%)

Severe SOS = SOS with renal failure (serum creatinine of  $\geq 3 \times$  the upper limit of normal or dialysis dependency) and/or respiratory failure (oxygen saturation < 90% in room air, requirement for oxygen supplementation, or ventilator dependency) at diagnosis.

Table 3. Clinical presentation at diagnosis of SOS

	Severe SOS (n=168)	Non-severe SOS (n=294)	Total (n=462)
Median time to diagnosis (range)	12 (0-28)	11 (-2 - 30)	12 (-2 - 30)
Median T-Bil at diagnosis of SOS (mg/dl, range)*	2.9 (0.4-27.8)	2.2 (0.1-30.1)	2.4 (0.1-30.1)
Weight gain	152 (90%)	269 (91%)	421 (91%)
Jaundice ( $\geq 2$ mg/dl) *	131 (78%)	187 (64%)	317 (69%)
Hepatomegaly	106 (63%)	175 (60%)	281 (61%)
Right upper abdominal pain	95 (56%)	171 (58%)	266 (58%)
Ascites **	94 (56%)	128 (44%)	222 (48%)
Encephalopathy *	43 (26%)	12 (4%)	55 (12%)
Respiratory failure	114 (68%)	0 (0%)	114 (25%)
Renal failure	108 (64%)	0 (0%)	108 (23%)

\* P<0.01, \*\*P<0.05

Table 4. Multivariate analysis of factors affecting SOS development

	n	RR	95% CI	P value
No. of HSCT				
1	3542	1		
2 or greater	747	1.35	1.01-1.51	0.036
Age				
0-15	512	1		
16-39	1473	0.67	0.50-0.90	0.008
40-	2305	0.95	0.72-1.25	0.696
PS				
0-1	3049	1		
2-4	552	2	1.57-2.54	<0.001
HCV				
Negative	3211	1		
Positive	45	2.19	1.13-4.26	0.021
Disease status				
AML/ALL/CML/MDS, Standard risk	1416	1		
AML/ALL/CML/MDS, High risk	1729	1.73	1.37-2.20	<0.001
Other hematological malignancy	907	1.09	0.50-2.38	0.823
Bone marrow failure	157	1.54	1.17-2.04	0.002
Conditioning				
RIC	1367	1		
MAC_TBI	2087	1.69	1.30-2.20	<0.001
MAC_Bu	719	2.38	1.79-3.16	0.041
MAC_other	89	1.83	1.03-3.26	<0.001

Treatment of SOS

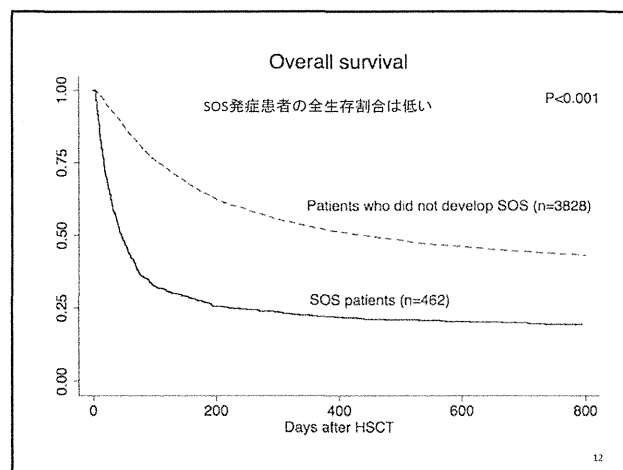
- FFP (37%)
- UDCA (37%)
- AT-III (33%)
- LMWH (29%)
- PG E1 (16%)
- heparin (13%)
- rTM (12%)
- tPA (10%)

Defibrotide was used only in 5%.

Table 5. CR rate of SOS

	Severe SOS (n=168)	Non-severe SOS (n=294)	Total SOS (n=462)
Total (n=462)	37/168 (22%)	169/294 (57%)	206/462 (45%)
Seattle Criteria*	31/110 (28%)	150/245 (61%)	181/355 (51%)
Baltimore Criteria**	6/58 (10%)	19/49 (39%)	25/107 (23%)

\*Patients with SOS diagnosis by the Seattle criteria but did not fulfill the Baltimore criteria  
\*\*Patients who fulfilled the Baltimore criteria



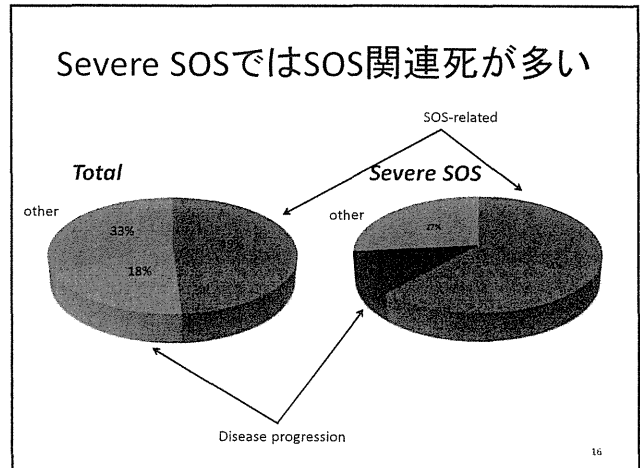
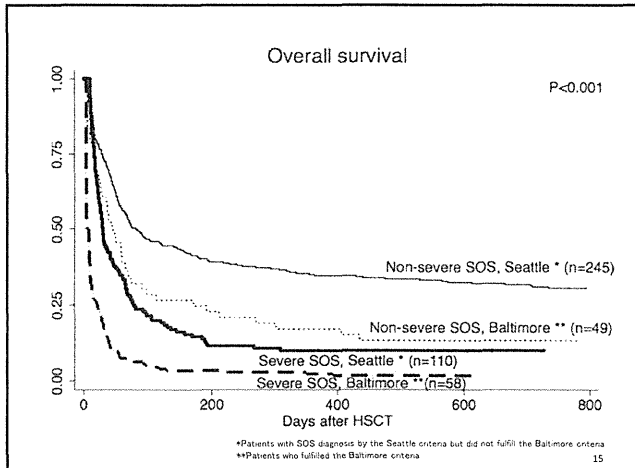
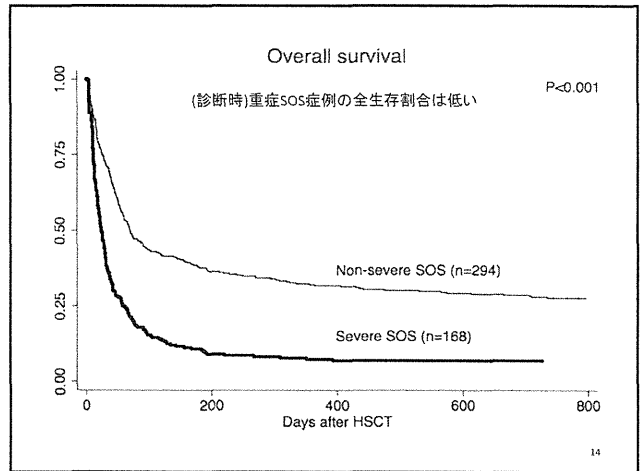
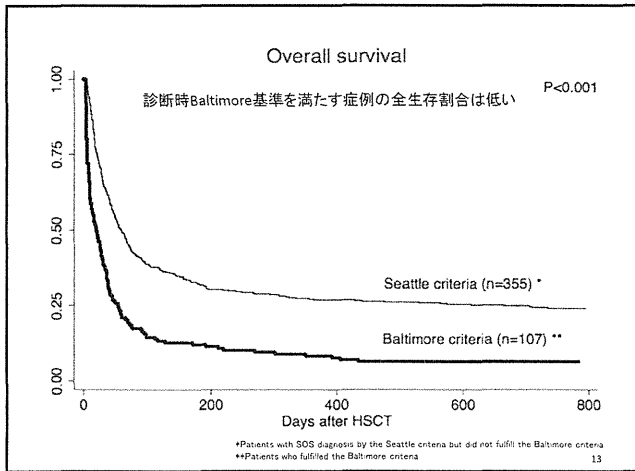


Table 6. Multivariate analyses for mortality

	No.	HR	95% CI	P value
No development of SOS	3828	1.00		
SOS	462	2.09	1.84-2.36	P <0.001
No development of SOS	3828	1.00		
Seattle without MOF	245	1.39	1.18-1.63	P <0.001
Baltimore without MOF	49	2.42	1.76-3.33	P <0.001
Seattle with MOF	110	3.77	3.06-4.65	P <0.001
Baltimore with MOF	58	5.96	4.51-7.87	P <0.001

Other predictive variables were donor sources, patients' age, performance status at transplant, advanced disease status at transplant and reduced-intensity conditioning.

### Conclusions

This retrospective survey showed that the cumulative incidence of SOS in the Japanese population was 10.8%, similar to previous reports from western countries.

Overall survival of those patients was significantly low, which was the lowest in those with severe SOS. Preventive and therapeutic strategies for high-risk SOS patients must be established to improve overall survival.

## 当院に紹介搬送にて本治験に登録した重症肝中心静脈閉塞症 (VOD) の1例

大阪市立大学医学部附属病院 血液内科  
中前博久

### 症例

【症例】 33歳男性 AML (M0)

【主訴】 肝中心静脈閉塞症の加療目的

【既往歴】 14才 虫垂炎手術

【現病歴】

2013年5月：AMLの診断にて、寛解導入(IDR/Ara-C)を行い、CR  
地固め療法4コース施行

2014年4月：再発確認し、AZA, FLAG-MIT, VAC療法行うも非寛解

2014年8月：非血縁臍帯血細胞移植

移植前処置：Flu 180mg/m<sup>2</sup>+Bu 12.8mg/kg+TBI 4Gy

移植ソース：HLA 4/6抗原一致, 4/8 アレル一致

TNC 2.2 x 10<sup>7</sup> cells/kg

CD34+ 0.47 x10<sup>7</sup> cells/kg

GVHD予防：FK+MMF VOD予防：低分子ヘパリン

ウルソデオキシコール酸

### 症例

【現病歴つづき】

移植前より肝腫大, 腹水を認める.

Day-6：粘膜障害、水様性下痢

Day26：好中球生着確認

貧血, 血小板数減少は持続し、輸血依存

Day26-27：性格変化、傾眠傾向 (HHV-6脳症疑い)

Day30：血小板輸血不応, T-bil, ALP,  $\gamma$ -GTPの急激な上昇

体重の著明増加

Day30-32：VODの診断で、リコモジュリン、AT-III製剤

FFP投与するも改善なし.

Day33：DF治験目的で、防災ヘリにて京都市立病院より当院に搬送、緊急入院

### 入院時現症

身長：160.0 cm

体重：67.5 kg

体温：35.7℃

PS: 4

血圧：141/108mmHg

脈拍：105/分, 整

SpO<sub>2</sub>: 100% (room air)

意識：JCS II-10

眼球：貧血 (+), 黄染 (+)

表在リンパ節：触知せず

心音：整、雑音なし

呼吸音：清, ラ音 (-), wheeze (-)

腹部膨満 (++) , 圧痛 (-)

下腿部浮腫 (++)

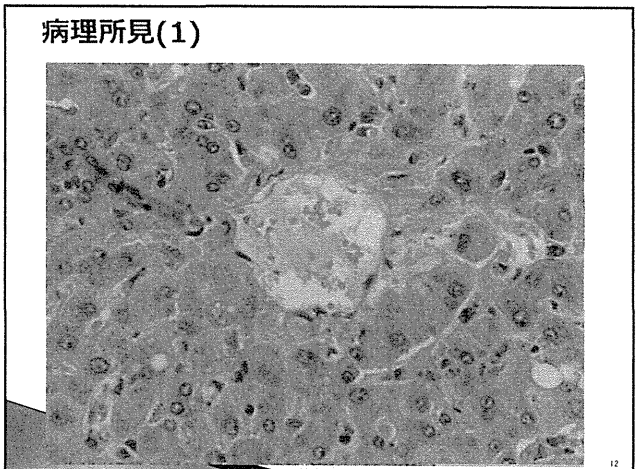
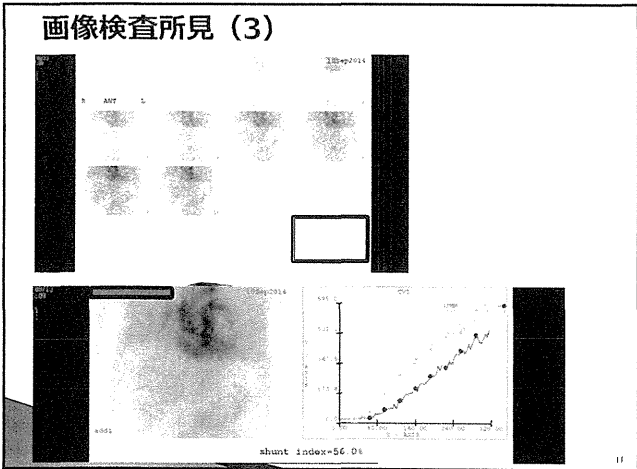
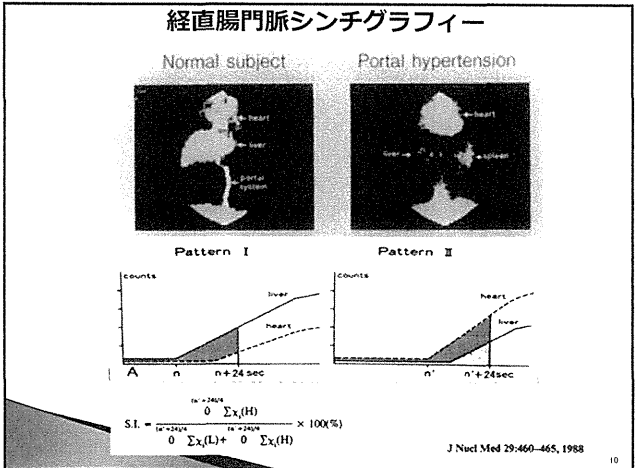
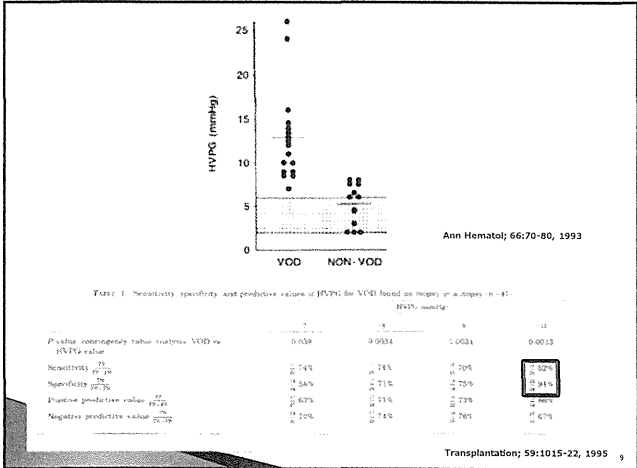
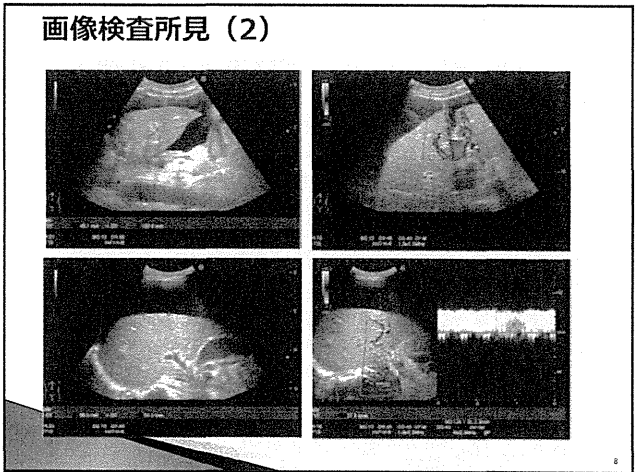
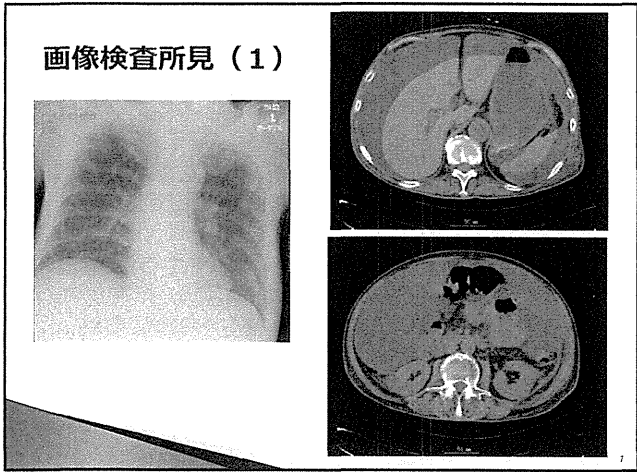
その他の神経学的所見：異常なし

### 入院時検査所見 (1)

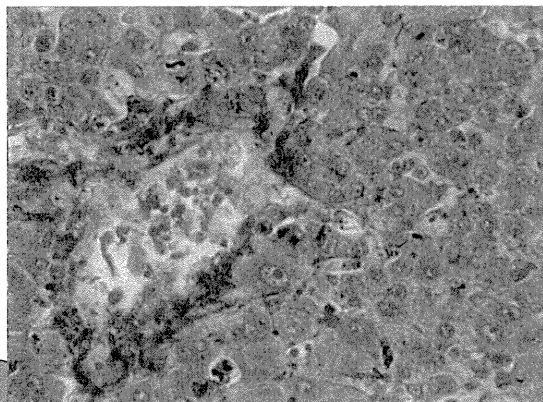
WBC	4,800 /mm <sup>3</sup>	CRP	5.92 mg/dl
Lymph	12.8 %	AST	16 U/L
Mono	28.3 %	ALT	9 U/L
Eosino	0.2 %	ALP	455 U/L
Baso	0.2 %	$\gamma$ GTP	126 U/L
Net	58.2 %	LDH	179 U/L
RBC	2.63 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	T-Bil	7.4 mg/dl
MCV	86 fl	D-Bil	6.1 mg/dl
MCH	29.7 pg	TP	4.3 g/dl
MCHC	34.7 %	Alb	2.4 g/dl
網赤血球	2.9 %	BUN	103 mg/dl
Hb	7.8 g/dl	Cr	1.75 mg/dl
Ht	22.5 %	UA	6.3 mg/dl
Pit	0.3 x 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	155 mEq/L
		K	4.3 mEq/L
		Cl	115 mEq/L
		Ferritin	3275.4 ng/ml
		HP	62 mg/dl

### 入院時検査所見 (2)

PT%	36 %	HBs抗原	(-)
APTT	61.1 sec	HBs抗体	(-)
FBG	401 mg/dl	HbC抗体	(-)
FDP	25.2 $\mu$ g/ml	HCV抗体	(-)
D-ダイマー	9.3 $\mu$ g/ml		
AT-III	68 %	FK	13.9 ng/ml
		BNP	209.8 pg/ml
PIC	<0.3 $\mu$ g/ml		
TAT	6.0 ng/ml	$\beta$ -D glucan	5.2 pg/mL
tPAI-1	154 ng/mL	アスペルギルス抗原	0.1 C.O.I
プロテインC		C7HRP	3/50,000
活性	45 %		
抗原量	40 %		
P-III-P	1.6 U/ml		



## 病理所見(2)



13

## 担当医が本治験の存在を知った経緯

カンファレンスでVOD発症が疑われた際、残された治療方法はDFしかないという結論に至る。

>>>主治医の上司がインターネットでDFに関する臨床研究を検索。UMINで本治験の存在を知り、PIである菊田先生へ直接、問い合わせられ、最も近くの当院へ紹介転院となった。

14

**Noonan症候群に伴った急性骨髄性白血病に対して  
非寛解期に臍帯血移植を施行した1例**

神奈川県立こども医療センター  
血液・再生医療科  
更科 岳大 後藤 裕明

【症例】 13歳 男児

【診断】 #1 急性骨髄性白血病 (FAB M5a, FLT3-ITD陽性)  
#2 Noonan症候群 (PTPN11変異)  
#3 自閉性障害

【現病歴】

2013年6月、菌肉出血があり近医を受診し白血球24,100/μL (Blast 84%)で白血病が疑われた。精査目的で当院へ紹介入院となった。

【既往歴】

早産低出生体重児(36w0d, 2108g)、生後に脳室内出血・脳室拡大を認め、出生時に血小板減少があり輸血(血小板値は生後1か月に正常化)。生後4か月でVPシャント術施行。4歳時に脱力発作で入院歴あり。

【家族歴】

父・母・弟と同居。父の従弟が小児期に白血病で死亡。

**入院時検査所見**

Hb 10.3 g/dl	Na 138 mEq/l	BMA
WBC 19,400/μl	K 4.0 mEq/l	NCC 92,200/μl
Blast 74.0%	Ca 8.8 mg/dl	blast 83.4%
St. 0.0%	IP 4.3 mg/dl	Meg. 0/μl
Seg. 1.5%	T-Bil 0.7 mg/dl	POD 3%
Bas. 0.0%	AST 35 IU/l	Esterase 8%
Eos. 2.0%	ALT 83 IU/l	FCM analysis
Lym. 18.5%	LDH 371 IU/l	陽性
At-lym. 0.0%	r-GTP 76 IU/l	CD4,13,33,34,117,
Mon. 3.0%	TP 8.4 g/dl	HLA-DR
Plt 2.2 x 10 <sup>4</sup> /μl	Alb 4.4 g/dl	陰性
PT(INR) 1.55	BUN 16.4 mg/dl	CD2,3,5,7,8,10,20,
aPTT 37.3 sec	Cr 0.73 mg/dl	22,56
Fibrinogen 342 mg/dl	UA 5.8 mg/dl	G-banding
AT 88.1%	CRP 1.51 mg/dl	46, XY
D-dimer 0.58 μg/ml		RT-PCR
FDP <3.0 μg/ml		FLT3-ITD +

**【入院後経過】**

AML99プロトコルで治療を開始

→ 寛解導入療法で血液学的寛解(blast2%)

→ 強化療法第1コース後に増悪(blast8%)

→ Mito-FLAG、azacytidine + sorafenib施行後も非寛解

→ 前処置; Bu 12.8mg/kg + Mel 140 mg/m<sup>2</sup>を用いて  
同胞ドナーより末梢血幹細胞移植施行

→ day+22に生着、Day+30の骨髓検査でCRを確認

→ day+45に再発

→ 免疫抑制剤中止やGO単剤療法に不応

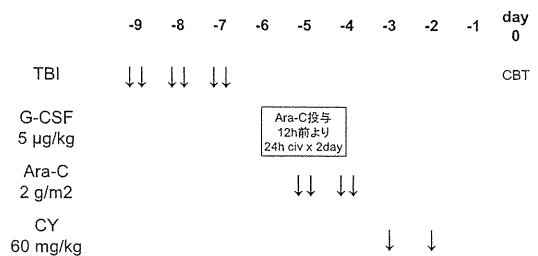
azacytidine + sorafenib療法でblast control

初回移植から8か月が経過し、2回目の造血細胞移植を臍帯血で行うこととした。

**前処置開始時検査所見**

Hb 6.1 g/dl	Na 140 mEq/l	PT(INR) 1.14
WBC 400/μl	K 3.5 mEq/l	aPTT 32.1 sec
Blast 2.0%	Ca 8.9 mg/dl	Fibrinogen 343 mg/dl
St. 0.0%	IP 2.3 mg/dl	AT 104.8%
Seg. 4.0%	T-Bil 1.0 mg/dl	D-dimer 1.34 μg/ml
Bas. 0.0%	AST 40 IU/l	Protein-C 75.9%
Eos. 0.0%	ALT 122 IU/l	PAI-1 18.7ng/ml
Lym. 87.0%	LDH 195 IU/l	TAT 5.0ng/ml
At-lym. 3.0%	r-GTP 106 IU/l	PIC 0.8μg/ml
Mon. 3.0%	ALP 594 IU/l	
Plt 2.0 x 10 <sup>4</sup> /μl	TP 5.9 g/dl	
	Alb 3.4 g/dl	
	BUN 11.3 mg/dl	
	Cr 0.22 mg/dl	
	UA 1.7 mg/dl	
	CRP 5.36 mg/dl	

**TBI + G-CSF + HD-CA + CY**



Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:396-401  
"Single-unit CBT after G-CSF Combined myeloablative conditioning for myeloid malignancies not in remission"を参考

## CBT

### Donor

HLA 7/8 allele match unrelated (A allele mismatch)

### Conditioning

TBI 12Gy/6fr, CA 2g/m<sup>2</sup> x 4, CY 60mg/kg x 2, G-CSF

### GVHD prophylaxis

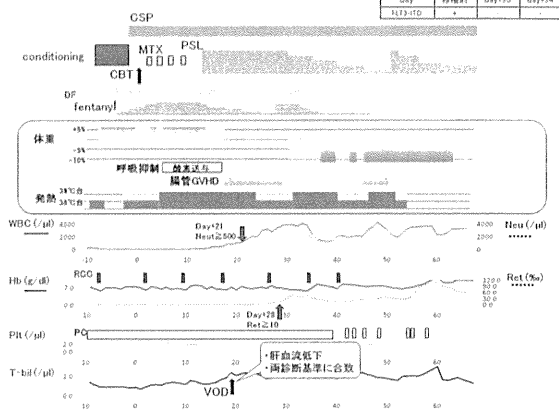
sMTX (day+1,+3,+6,+11) + CSP (3hr div x 2)

### VOD prophylaxis

also, defibrotide; 200 mg (6.25 mg/kg) x 4/d (d-10 ~ d+30)

7

## 移植経過



8

### 生着

WBC > 1000/ $\mu$ l; day +21

ANC > 500/ $\mu$ l; day +21

Ret. > 1%; day +28

Ret. > 2%; day +30

Plt. > 20K/ $\mu$ l; -

RCC最終輸血; day +40

PC最終輸血; day +57

### 有害事象

粘膜・皮膚障害; grade III (CTCAE)

呼吸障害; grade III (CTCAE)

aGVHD; Grade III

(gut stage2, liver stage1)

VOD; moderate VOD (day13:修正アトル基準 2/5,

day19:ホルチモア基準 2/3+T-bil値)

9

## VODマーカーの推移

day	-9	0	5	11	14	18	21	26	35	39	47	53	60
Protein C (%)	60.6	57.5	57.2	50.5	46.7	43.4	39.9	91.5	94.2	56.3	55.6	89.2	100.2
PAI-1 (ng/ml)	10.1	<10.0	24.7	25.5	41.2	73.9	25.7	28.8	10.1	13.8	13.3	25.0	13.0

day19 VOD

10

## Cut-off values of VOD in our center

(14-28 days after HCT)

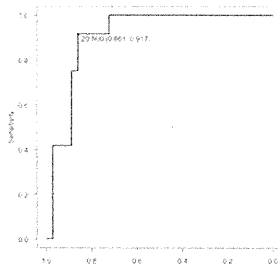
PAI-1 min > 20.8 and PC min < 56.5

Sensitivity 86.1%

Specificity 91.7%

A case of VOD meets this criterion

0~9 (mean 3.5) days before diagnosis.



11

## VODマーカーの推移

day	-9	0	5	11	14	18	21	26	35	39	47	53	60
Protein C (%)	60.6	57.5	57.2	50.5	46.7	43.4	39.9	91.5	94.2	56.3	55.6	89.2	100.2
PAI-1 (ng/ml)	10.1	<10.0	24.7	25.5	41.2	73.9	25.7	28.8	10.1	13.8	13.3	25.0	13.0

Cut-off  
Protein C min < 56.5  
PAI-1 min > 20.8

day19 VOD

12



#### 考察1;VOD risk

- 2回目のmyeloablative SCT
- 非寛解期移植
- 移植前に肝障害
- (GO投与後118日でCBT)

#### 考察2;DF投与中のVOD診断

- 右季肋部痛なし
- エコー所見の悪化
- T-bil値上昇で両診断基準に合致
- マーカー

## DF予防投与群で移植したT-ALLの2例

国立病院機構 名古屋医療センター  
小児科<sup>1)</sup> 臨床研究センター<sup>2)</sup>

堀部敬三<sup>1)2)</sup> 市川大輔<sup>1)</sup> 花田 優<sup>1)</sup> 秋田直洋<sup>1)</sup>  
市川瑞穂<sup>1)</sup> 服部浩佳<sup>1)2)</sup> 前田尚子<sup>1)</sup>

## 症例1:7歳女児

## 【病歴】

2013年7月発症のT-ALL。初発時白血球数218,000/ $\mu$ L (芽球 92%)。JPLSG ALL-T11臨床試験に参加し寛解導入療法を行ったが、day 15BM blast 92%, day 36BM blast 78.8%と非寛解であった。続く早期強化療法後には完全寛解を達成した。その後、ネララビンを含む強化療法を7コース行い、この間寛解を維持していた。寛解導入遅延例であり、超高危険群として造血幹細胞移植の適応となった。今回、最終回の強化療法後のAST/ALTが128/114 IUとGrade2の上昇を認め、DF予防試験参加となった。T-Bilや $\gamma$ -GTPの上昇は認めなかった。

2

## 移植情報

身長:123cm 体重:28kg

【病期】 T-ALL 第1寛解期

【移植Source】 非血縁臍帯血

【血液型】 A+(ドナー) → O+(レシピエント)

【性別】 Female → Female

【HLA】 Full match

	A	B	Cw	DR
レシピエント	11(11:02) 24(24:01)	62(15:01) 52(52:01)	4(04:01) 12(12:02)	4(04:06) 15(15:02)
ドナー	11(11:02) 24(24:01)	62(15:01) 52(52:01)	4(04:01) 12(12:02)	4(04:06) 15(15:02)

## 【前処置】

VP-16 (60mg/kg/回) Day-7

CY (60mg/kg/回) Day-5,-4

TBI 12Gy Day-3~-1

3

## 移植情報

【移植細胞数】  $3.40 \times 10^7$ /kg

【GVHD予防】 Tac + sMTX

【VOD予防】 Defibrotide 6.25mg/kg/回  $\times$  4 Day-8~30

## 【移植後経過】

Day6にStreptococcus mitisによる敗血症を合併したが、抗菌薬投与により速やかに解熱し、検査データも改善した。その他の合併症を認めず。aGVHDも認めなかった。

## 【生着】

WBC > 1,000/ $\mu$ L Day15 PLT > 2万/ $\mu$ L Day38

Neut > 500/ $\mu$ L Day15 PLT > 5万/ $\mu$ L Day46

Reti > 10% Day25

DF投与による合併症を認めず。

4

## 症例2:7歳男児

## 【病歴】

2013年2月発症のT-ALL。初発時白血球8,600/ $\mu$ L (芽球 39%)。JPLSG ALL-T11臨床試験に参加し寛解導入療法を行った。PSL反応性は良好であったが、day 15BM blast 52%, day 36BM blast 8%と非寛解であった。続く、早期強化療法後に血液学的寛解を達成した。その後、ネララビンを含む強化療法を4コース行い、寛解を維持していた。

寛解導入遅延例であり、超高危険群として造血幹細胞移植の適応となった。

今回、最終回の強化療法後のAST/ALTが411/876 IU/LとGrade3の上昇を認め、DF予防試験参加となった。

T-Bilや $\gamma$ -GTPの上昇は認めなかった。

5

## 移植情報

身長:111cm 体重:19.2kg

【病期】 T-ALL 第1寛解期

【移植Source】 非血縁骨髄

【血液型】 A+(ドナー) → O+(レシピエント)

【性別】 Female(ドナー) → Male(レシピエント)

【HLA】 Full match

	A	B	Cw	DR
レシピエント	26(26:03) 24(24:02)	7(07:02) 52(52:01)	7(07:02) 12(12:02)	1(01:01) 15(15:02)
ドナー	26(26:03) 24(24:02)	7(07:02) 52(52:01)	7(07:02) 12(12:02)	1(01:01) 15(15:02)

## 【前処置】

VP-16 (60mg/kg/回) Day-5

CY (60mg/kg/回) Day-3,-2

TBI 12Gy Day-8~-6

6

## 移植情報

【移植細胞数】  $0.54 \times 10^8/\text{kg}$  (単核球分離後)

【GVHD予防】 Tac + sMTX

【VOD予防】 Defibrotide 6.25mg/kg/回 × 4回/日 Day-9～29

### 【移植後経過】

- Day8よりGrade3のFebrile Neutropeniaを発症。種々の抗菌薬を使用し、好中球回復とともに鎮静化した。
- aGVHDはDay13にGut Stage3、Day15にSkin Stage3を認めGrade II。Day18よりPSLの投与を開始し軽快した。
- Day25よりGrade3の肝酵素上昇、Grade4の $\gamma$ -GTP上昇を認めた。CMVの再活性化が原因と考えGCV投与を開始した。Day27になりCMVアンチゲネミアが陽性となった。その後、肝酵素と $\gamma$ -GTPは徐々に改善した。CMVアンチゲネミアも陰性化し、Day55でGCVを終了した。

7

## 移植情報

### 【生着】

WBC > 1,000/ $\mu\text{L}$	Day21	PLT > 2万/ $\mu\text{L}$	Day41
Neut > 500/ $\mu\text{L}$	Day19	PLT > 5万/ $\mu\text{L}$	Day105
Reti > 10%	Day32		

経過中 $\gamma$ -GTP上昇、肝酵素の上昇を認めた。しかし、その後CMVアンチゲネミア陽性となり、GCV投与開始後改善を認めていることから、DF投与との関連はないと考えられた。

8

## まとめ

- T-ALL第1寛解期における骨髄破壊的移植の2例において、本治験に参加しDF予防投与群で治療した。いずれも強化療法後の肝機能障害による治験適格例であった。
- 1例は敗血症以外の合併症なく経過した。
- 1例はGrade3の肝酵素上昇、Grade4の $\gamma$ -GTP上昇を認めたが、CMV再活性化によるものと思われ、DFとの関連はないと考えられた。

9

## VODとGVHDが合併し治療困難であった 若年性慢性骨髄単球性白血病の1例

名古屋大学医学系研究科  
成長発達医学/小児科学准教授  
高橋 義行

## 背景

### 当院のVOD予防:

- 1)ヘパリン持続注
  - 2)PGE1
  - 3)ウルソ内服
- 以上の予防により、最近8年間でVODの発症はsubclinicalの3例のみ。

### 当院のHLA haploidentical SCTの特徴:

- 1) 骨髄+末梢血幹細胞
  - 2) ATG 合計15mg/kg
  - 3) ドナー由来細胞療法の併用
- virus specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and mesenchymal stromal cells (MSCs).

## Case: 2-year-old male

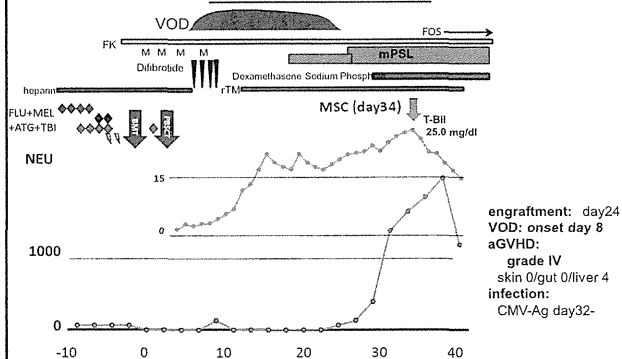
201X年2月、肝脾腫主訴に前医受診、若年性骨髄単球性白血病(JMML)と診断された。  
同年6月に移植目的のため当院に転院  
8月9日、HLA一致非血縁者より同種骨髄移植を施行

201X+1年、1月に再発、DLI×2回行うも芽球消失せず。  
201X+1年、5月21日にHLAハプロ一致の母より2回目の移植を施行した。

## Case1 Bone marrow transplantation

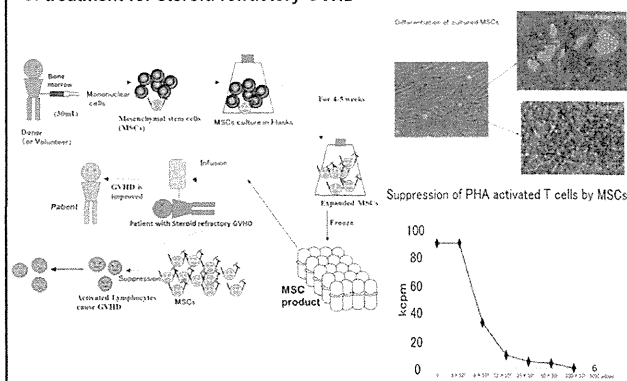
preconditioning	Flu	30mg/m <sup>2</sup> /day × 4days		
	L-PAM	70mg/m <sup>2</sup> /day × 2days		
	ATG	2.5mg/kg/day × 4days +5mg/kg/day × 1days		
	TBI	12Gy (4分割)		
donor	Mismatched family (mother)			
HLA	A	B	Cw	DR
patient	3303/1101	4403/4001	1403/0702	1302/0803
donor	3101/1101	5101/4001	1402/0702	0901/0803
Blood type	patient: B(+)		donor: A (+)	
Transplanted cell	Nucleated cell		CD34+ cell	
	5.1 × 10 <sup>8</sup> /kg		1.6 × 10 <sup>5</sup> /kg	
GVHD prophylaxis	FK506+short-MTX			

## Clinical course



## (2) Preparation of donor mesenchymal stem cells (MSCs)

prior to HLA haploidentical stem cell transplantation for the option of treatment for steroid refractory GVHD



## まとめ

- 1) ヘパリン、PGE2、ウルソ内服中にVODを発症したため、治療の規定に従って、ヘパリン、PGE2を中止してから Defibotideを投与したものの本症例には無効であった。
- 2) PGE2の再投与およびリコモジュリン、オルガランの投与後にVODは改善し、体重増加も消失した。
- 2) その後の経過で、体重増加、腹痛を伴わない、TBの上昇が見られ、VODの再燃かGVHDか判別が困難であった。生検が困難であったが、ステロイド抵抗性GVHDとしてMSC投与を行い著効が得られた。

7

## まとめ2

- 1) 本治療において、VODを発症した後に、それまで使用しているVOD治療薬を中止しなければならないため、一定の効果があった場合に、VODの悪化を招く可能性が懸念された。
- 2) VODとGVHDの発症時期はオーバーラップしており、診断と治療には慎重な判断が必要であった。

8

## Acknowledgments

Nagoya University Graduate  
School of Medicine  
Department of Pediatrics

Seiji Kojima  
Asahito Hama  
Hideki Muramatsu  
Nobuhiro Nishio  
Tusuke Okuno  
Masahiro Irie  
Michi Kamei  
Atsushi Narita  
Nozomu Kawashima  
Yuko Sekiya

Nagoya Univ. Hospital  
Cell Processing Center

Naoki Ishiguro  
Masaaki Mizuno  
Satoshi Suzuki

Nagoya University  
Graduate School of Medicine  
Dept. Pediatrics

Virology Study Group  
Yoshinori Ito

Laboratory of Virology  
Hiroshi Kimura

9

虎の門病院の治療登録症例  
(予防12例、治療3例)の患者背景

予防試験

PL #	年齢性別	疾患名	病期	2回目の青髄移植的移植	非寛解期移植	PS ≥2	BU/MEL or BU/CY	肝障害 >G2 or HCV+	GO
1	39F	t-AML	untreated	-	⊙	-	⊙	-	-
3	27M	HL	RL post ASCT	⊙	⊙	-	⊙	-	-
7	36M	HL	RL post ASCT	⊙	⊙	-	⊙	⊙	-
8	47F	AML/MRC	CR1	-	-	-	⊙	-	-
10	48M	DLBCL	RL post ASCT	⊙	⊙	-	⊙	-	-
2	33F	DLBCL	RL post ASCT	⊙	⊙	-	⊙	-	-
4	36M	B-ALL	RL post CBT	⊙	⊙	-	⊙	-	-
5	36M	T-LBL	RL post uBMT x2/CBT	⊙	⊙	-	-	-	-
6	45M	ENKTL	PR	-	⊙	-	⊙	-	-
9	41M	MPAL	RL post rPB SCT	⊙	⊙	-	-	-	-
11	37M	AML	PIF	-	⊙	-	⊙	-	-
12	31M	AML	RL post uBMT	⊙	⊙	-	⊙	-	-

対照群

投与群

予防試験 (つづき)

PL #	年齢性別	疾患名	ドナー	前処置	GVHD予防
1	39F	t-AML	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC
3	27M	HL	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC/MMF
7	36M	HL	rPB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	CsA/sMTX
8	47F	AML/MRC	rPB	CY120/ivBU12.8/HDaraC	CsA/sMTX
10	48M	DLBCL	rPB	FLU180/ivBU12.8/MEL80	CsA/sMTX
2	33F	DLBCL	uBM	FLU180/ivBU12.8/MEL80	TAC/sMTX
4	36M	B-ALL	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80	TAC
5	36M	T-LBL	rPB(mn)	FLU125/MEL150/HDaraC/ATG2.5	TAC/MMF/mPSL
6	45M	ENKTL	uBM(mn)	FLU180/ivBU12.8/MEL80/ATG2.5	TAC/sMTX
9	41M	MPAL	uBM	TB112/FLU180/ETP30	TAC/sMTX
11	37M	AML	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC/MMF
12	31M	AML	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC/MMF

対照群

投与群

治療試験

PL #	年齢性別	疾患名	病期	発症日移植後 day	T-Bil, mg/dL	肝腫大	腹水	体重増加	total PAI-1, ng/mL
1	36F	B-ALL	RL post uBMT	d35	3.1	⊙	⊙	⊙	461(d34)→937(d37)
2	55M	ENKTL	RL1	d34	2.2	⊙	⊙	-	224(d33)→391(d35)
3	50F	AML	RL post uCBTx2	d9	3.1	⊙	⊙	⊙	17(d9)→52(d16)

PL #	年齢性別	疾患名	ドナー	前処置	GVHD予防	VOD発症前抗凝固療法
1	36F	B-ALL	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC	dalteparin
2	55M	ENKTL	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80	TAC/MMF	dalteparin
3	50F	AML	uCB	FLU180/ivBU12.8/MEL80/HDaraC	TAC/MMF	dalteparin

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

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

検査値Gradingの問い合わせについて

国立がん研究センター 研究支援センター  
データ管理室  
木原 美和

## CRF回収後の問い合わせ

CRFを回収後に問い合わせ事項があった場合、データセンターより問い合わせを致します。

### <問い合わせの種類>

- ① 通常の問い合わせ (誤記や未記入に対してなど)
- ② 検査値のGradingに対する問い合わせ

### <検査値のGradingに対する問い合わせを行う場合>

- 有害事象の観察期間中に検査値のGradingに変動があり、有害事象に記入がない検査項目
- ベースライン(前観察期)の検査値が、Grade1以上で合併症に記入がない項目

## 検査値Gradingの問い合わせ

検査時期、検査項目、検査日、検査値、Gradeを時系列に縦に表示しています。

左側に記載されている検査値を有害事象とするか、しないかを判断し、チェックする欄となります。

記入者と治験責任医師の署名または記名・捺印の欄です。

## 例)

### <観察時期、検査項目、検査日、検査値、Gradeの列>

観察時期	検査項目	検査日	検査値	Grade
前観察期	ケトシウム	2014-03-03	140	0
前観察期+1日目	ケトシウム	2014-03-10	139	0
前観察期+3日目	ケトシウム	2014-03-17	138	0
検査日 (Day0)	ケトシウム	2014-03-18	138	1
検査日+1日目	ケトシウム	2014-03-19	138	1
検査日+2日目	ケトシウム	2014-03-20	134	1
検査日+3日目	ケトシウム	2014-03-21	132	1
検査日+4日目	ケトシウム	2014-04-01	125	2
検査日+5日目	ケトシウム	2014-04-04	134	1
検査日+6日目	ケトシウム	2014-04-07	130	1
検査日+7日目	ケトシウム	2014-04-11	130	0
検査日+8日目	ケトシウム	2014-04-13	140	0
検査日+9日目	ケトシウム	2014-04-17	139	0
検査日+9日目	ケトシウム	2014-04-24	140	0

①Gradeの列で、Gradeの変動を確認する。

<検査値Grade変動の判定の列>

検査項目	Grade変動	有害事象でない	有害事象
①		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
②		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
④		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

②Grade判定された項目を「有害事象」、「有害事象ではない」とするかを判定し、どちらかにチェック下さい。

③「有害事象」と判定した場合は、同封した有害事象のCRFへ追記ください。

7

<有害事象でない理由の列>

理由	生理的変動	その他
①	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
②	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

④「有害事象でない」と判定する場合にその理由をチェック下さい。「生理的変動」以外の場合は、「その他」に詳細を記入ください。

8

<署名または記名・捺印の欄>

検査項目	有害事象でない	有害事象
①	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
②	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
④	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⑤記入が完了したら、治験責任医師および記入者の署名または記名・捺印をお願いします。

9

⑥以上の①～⑤までが終了後、

- 有害事象と判定する検査項目があり、有害事象のCRFへ記入を行った場合  
→モニターによるSDVを受けて下さい。
- 有害事象判定する項目が無かった場合  
→記入した検査値Grade判定の用紙をデータセンターまで郵送ください。

何卒、よろしくお願い致します。

10



(別紙様式1)

## 治験安全性最新報告概要

治験成分記号	DF-01	初回届出年月日	2012年11月20日
成分名	デフィブロタイド(Defibrotide)	開発国際誕生日	2012年11月20日
販売名	-	国際誕生日	-
		承認年月日	-
分量及び剤型	【分量】 1バイアル2.5mL中にデフィブロタイド200mg を含有する。 【剤型】 注射剤	報告回数	1
予定される 効能又は効果	① 肝中心静脈閉塞症 ② 肝中心静脈閉塞症の予防		
予定される 用法及び用量	① 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。 ② 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。		
調査単位期間	2014年2月21日～2014年11月19日		
開発の相	①第II相 ②第II相		
主要先進国における 承認状況	欧州医薬品庁:2013年		
重篤副作用等 症例発現状況	別添のとおり		
重篤副作用及びその他の安全 性情報の集積評価(非臨床 試験データ、外国臨床試験デ ータ及び市販後データ等)を 踏まえた見解及び安全対策	当該調査対象期間中に得られた情報やこれまでの累積安全性データを総合的に評価した結果、本治験薬の有効性及び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した。 引き続き、有害事象に十分留意して治験を実施する。		
備考	治験薬提供者の名称:	リンク・ファーマシューティカルズ株式会社	
	同一の実験計画書で実施している 他施設の治験責任医師の氏名 及び所属:	国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 虎の門病院 血液内科 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 名古屋大学医学部附属病院 小児科 国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター小児科 大阪市立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科 兵庫医科大学病院 血液内科	
	担当者連絡先:	[Redacted]	

上記により治験安全性最新報告を行います。

2015年 1月 14日

住所: 福島県福島市光が丘1番地  
公立大学法人 福島県立医科大学附属病院  
氏名: 菊田 敦



独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿



(別紙様式2)

### 国内重篤副作用等症例の発現状況一覧

副作用等症例の種類	副作用等症例の種類別件数	
	調査単位期間	累計
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1	1
肺胞出血	1	1
<b>臨床検査</b>	1	1
γ -GTP上昇	1	1
備考		

当該調査単位期間:2014年2月21日~2014年11月19日

累積被験者概数:49人

副作用等の用語:MedDRA/J version( )を使用

# 治験安全性最新報告(DSUR)

報告書番号： 1  
治験薬名： デフィブロタイド (Defibrotide)  
調査対象期間： 2014年2月21日 ～ 2014年11月19日

報告日：	2015年1月5日
自ら治験を実施した者の 氏名及び所在地：	福島県福島市光が丘1番地 公立大学法人 福島県立医科大学附属病院 臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門 菊田 敦

## 秘密保持に関する陳述

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。

## エグゼクティブサマリー

### 緒言

本報告は第1回目の治験安全性最新報告(DSUR)であり、調査対象期間は、現在継続中の「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(治験実施計画書番号:FMU-DF-002)」および「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(治験実施計画書番号:FMU-DF-003)」の治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出した2014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2014年11月19日までである。

### 治験薬

#### 作用機序

作用機序は複雑であるが、*vivo* およびヒトでも確認されているのは線維素溶解促進、抗血栓、抗虚血、抗炎症、抗接着活性作用などで、これにより内皮保護作用を示すと考えられ、全身に抗凝固作用を惹起することなく(PTおよびaPTTに変化なし、vWF、VIII、Xa因子への影響なし)これら作用を発揮する<sup>1-3)</sup>ためVODへの治療薬として用いられるようになった。非臨床試験ではDFが化学療法剤の抗腫瘍作用を損なうことなく、化学療法誘導性の細胞死および活性化から内皮細胞を保護することが示されている<sup>3)</sup>。また、非臨床および臨床試験からは、1) プラスミノゲンをプラスミンに活性化することなくプラスミン活性を増強、2) t-PA およびTFPIのアップレギュレーションを介して線維素溶解促進、3) PAI-1の循環濃度を低下させる、4) aGVHDのリスクを増大させるヘパラーゼの遺伝子発現および蛋白濃度、活性をダウンレギュレートすることなどが確認されている。

#### 薬効分類

血液凝固阻止剤

#### 適応症

肝中心静脈閉塞症

#### 用量

6.25 mg/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。

#### 投与経路

静脈内

#### 剤型

黄～琥珀色液状で、溶媒2.5mL中デフィブロタイド200mg(80mg/mL)を含有するガラスバイアル製剤である。