

抗凝固作用を示さずに、線溶系の亢進や抗血栓作用、抗虚血作用、抗炎症作用などを示し、欧米では VOD の治療および予防に対する標準治療薬と位置付けられている。国内における治療はヘパリンもしくは低分子ヘパリンと組織プラスミノゲンアクチベーターが用いられ、エビデンスは充分ではなく、3 割弱の人に軽減効果があるとされるが、出血傾向の助長のためリスクも高く標準とはいえない。

国内においても DF の有用性が認識され、日本人健康成人男性を対象とした DF の安全性及び薬物動態の相同性確認試験(第 I 相試験)を DF (3mg/kg 群及び 6.25mg/kg 群)にて実施した (FMU-DF-001)。

FMU-DF-001 において安全性が確認されたため、小児・成人同種造血細胞移植患者における少数例の患者を対象とした VOD 患者の治療/予防における DF の有効性及び安全性の確認試験 (FMU-DF-002, 003) において、薬物動態について評価することを副次評価項目とした。

本研究では、VOD 発症時の小児・成人における DF の適切な薬物動態試験の実施方法を検討する。

## 主要目的

VOD 発症時の小児・成人における DF の体内薬物動態を評価するための適切なサンプリングポイントを検討する。血中濃度測定にあたり、検体の長期保存安定性について検証する。

## B. 研究方法

### 1. DF 血中濃度測定におけるサンプリングポイントの検討

- DF 投与時の薬物動態に関するデータ調査

- DF 薬物動態解析の至適採血プロトコール (FMU-DF-001 における薬物動態パラメータの結果解釈と FMU-DF-002, 003 への適応)

### 2. ヒト血漿中の DF の冷凍における長期保存安定性の検証

- 試料と測定頻度

ブランク血漿に標準溶液を加え、30 $\mu$ g/mL および 225 $\mu$ g/mL に調製し、調製直後、3 ヶ月 (95 日)、6 ヶ月 (192 日) および 9 ヶ月 (283 日)、冷凍保存後に DF 濃度を測定  
原液 10mg/mL は冷凍、標準溶液 (10 $\mu$ g/mL, 300 $\mu$ g/mL) は冷蔵にて 3 ヶ月後に DF 濃度を測定

- 保存条件

冷蔵 4 $^{\circ}$  C (許容範囲: 1 $^{\circ}$  C $\sim$ 8 $^{\circ}$  C)  
冷凍 -20 $^{\circ}$  C (許容範囲: -30 $^{\circ}$  C $\sim$ -10 $^{\circ}$  C)  
冷凍 -80 $^{\circ}$  C (許容範囲: -70 $^{\circ}$  C 以下)

- 血中濃度測定法; HPLC 法

分析カラム: Waters X Bridge C8 (3.5  $\mu$ m, 2.1 mm I.D.  $\times$  100 mm, Waters 株式会社)  
移動相 A: 25 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0), 移動相 B: 50 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0)/アセトニトリル/メタノール (50/45/5, v/v/v), 移動相 C: 1%アンモニア溶液, 移動相 D: 0.1% ぎ酸含有アセトニトリル/超純水 (9/1, v/v)

測定波長: 260nm

カラム恒温槽設定温度: 50 $^{\circ}$  C

- 判定基準

安定性: 100 $\pm$ 15%以内

(倫理面への配慮)

薬物動態試験の実施方法に関する検討に

際しては、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）を遵守し、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

#### C. 研究結果・D. 考察

##### 1. DF 血中濃度測定におけるサンプリングポイントの検討

・DF 投与時の薬物動態に関するデータ調査  
投与量：DF の欧米での使用実態における体重あたりの投与量は 10mg/kg/day ~ 80mg/kg/day と様々である。EBMT (the European Society for Blood and Marrow Transplantation; 欧州骨髄移植学会) における VOD 治療ガイドラインでは VOD に対する特異的治療としての第一選択が DF となっており、25mg/kg/day (4 分割投与) を 14 日間投与するレジメンが推奨されている。

用量反応性：用量探索のためのランダム化第 II 相試験結果では、25mg/kg/day (分 4) と 40mg/kg/day (分 4) での主要評価項目である完全寛解割合、副次評価項目である生存割合や有害事象発生割合に差はなく、この 2 用量を連続投与中の day1, 2, 7 のサンプルの血漿中 DF 濃度はほぼ  $20 \mu\text{g/mL}$  でほぼ変わらず、25mg/kg/day は既に効果がプラトーに達している可能性が高いと考えられている。

薬物動態：海外の健康成人における薬物動態試験 (R09-1425) では DF 6.25mg/kg (2 時間点滴投与) において以下の薬物動態パラメータが得られている全身クリアランス (CL);  $10.35 \pm 1.77 \text{ (L/h)}$ , 分布容積 (Vd);  $9934.07 \pm 3806.87 \text{ (mL)}$ , 最高血中濃度

(Cmax);  $17.27 \pm 3.83 \text{ (}\mu\text{g/mL)}$ , 半減期 ( $T_{1/2}$ );  $0.71 \pm 0.35 \text{ (h)}$ , 血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC);  $48.14 \pm 6.49 \text{ (}\mu\text{g}\cdot\text{h/L)}$ 。

・DF 薬物動態解析の至適採血プロトコール (FMU-DF-001 における薬物動態パラメータの結果解釈と FMU-DF-002, 003 への適応)

DF はオリゴヌクレオチドであり、理論的には生体内で速やかな代謝を受けることが推測され、また海外データより消失相は 1 相性と考えられたが、2 相性を示すことも考慮し、FMU-DF-001 では全 7 ポイント (投与開始前、投与開始後 1, 2hr (終了直前), 点滴終了後 5, 15, 30, 60min) の採血が行われた。対象は、年齢: 20 歳以上 45 歳以下, 体重: 50.0 kg 以上 ~ 100.0 kg 未満 (かつ BMI が 18.5 以上 25.0 未満) の健康成人で、2 用量 (3mg/kg, 6.25mg/kg) が 120 分で点滴静注された。

FMU-DF-001 で得られた薬物動態パラメータは  $CL_{\text{total}}$ ;  $9.269 \pm 1.175 \text{ (L/h)}$ ,  $V_{d_{ss}}$ ;  $7.31 \pm 1.25 \text{ (L)}$ ,  $C_{\text{max}}$ ;  $20.59 \pm 4.11 \text{ (}\mu\text{g/mL)}$ ,  $T_{\text{max}}$ ;  $2.0 \pm 0.0 \text{ (h)}$ ,  $AUC_{0-3h}$ ;  $37.09 \pm 7.82 \text{ (}\mu\text{g}\cdot\text{h/mL)}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ;  $42.32 \pm 6.95 \text{ (}\mu\text{g}\cdot\text{h/mL)}$ ,  $T_{1/2}$ ;  $0.47 \pm 0.1 \text{ (h)}$  ] である。

FMU-DF-001 試験 6.25mg/kg と R09-1425 試験 6.25mg/kg で得られたクリアランス, 分布容積,  $ACU_{0-\infty}$ , は近似しており、薬物動態に人種差はないと考えられ、また、分布容積は  $0.085 \text{ L/kg}$  であることから、ほぼ血管内に分布し、実臨床における投与量設定では、理想体重など体脂肪の補正が考慮されることが予測される。一方、小児の血液容量は体重との線形性が報告されることから、小児投与においても成人の薬物動態に近似するものと推察される。

FMU-DF-002, 003 の実施にあたり、DF の投

与は 25mg/kg/day (分 4) で連日投与がなされるプロトコルとなっている。測定する薬物動態パラメータは、Cmax, Tmax、AUC<sub>0-24</sub>、T<sub>1/2</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、CL、Vd である。

FMU-DF-002, 003 の薬物動態の検討にあたり、DF が生体内で速やかな代謝を受け投与終了後 60 分には測定限界以下となることから 6 時間投与間隔において蓄積はなく、小児と成人の薬物動態が近似すると考えられることから、投与開始前と、投与終了直前(開始 2 時間)、消失相に確実に 2~3 ポイント(15、30、60 分後)の測定値が得られるよう、全 5 ポイントを採血することとした。FMU-DF-001 で採血された 7 ポイントの内、投与開始後 1 時間、投与終了 5 分の採血は不要と考えられた。

	採血ポイント	採血の許容範囲
No. 1	初回投与前(0 時間)	-30 分
No. 2	治験薬投与後 2 時間 (終了直前)	-1 分
No. 3	終了後 15 分	±1 分
No. 4	終了後 30 分	±1 分
No. 5	終了後 60 分	±1 分

## 2. ヒト血漿中の DF の冷凍における長期保存安定性の検証

冷凍 (許容範囲: -30° C~-10° C)

濃度 (µg/mL)	安定性 (%)		
	3 ヶ月間	6 ヶ月間	9 ヶ月間
30	101.5	87.6	87.0
225	108.3	105.6	97.9

冷凍 (許容範囲: -70° C 以下)

濃度 (µg/mL)	安定性 (%)		
	3 ヶ月間	6 ヶ月間	9 ヶ月間
30	101.5	87.6	87.0
225	108.3	105.6	97.9

原液 10mg/mL (冷凍)

標準溶液 (10µg/mL, 300µg/mL) は冷蔵

濃度	保存条件	安定性 (%)
		3 ヶ月間
10 (µg/mL)	冷凍	99.8
10 (µg/mL)	冷蔵	93.5
300 (mg/mL)	冷蔵	102.2

## E. 結論

健康成人薬物動態試験 FMU-DF-001 より、VOD 発症小児・成人における DF の薬物動態試験 FMU-DF-002, 003 における至適な採血ポイントは 5 ポイントであり、DF の薬物動態の特徴を検討することが可能と考えられた。

ヒト血漿中 DF の冷凍における長期保存安定性が確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 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, 41<sup>st</sup> Annual Meeting  
of the EBMT, 2015. 3. 22-25, Istanbul.

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 「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

金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授

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 の予防効果及び治療効果に関する有効性および安全性試験を実施することとし、前年度までの整理に基づき、更にベイズ流アプローチに基づいて、この医師主導治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 の予防効果および治療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、前年度までの整理に基づき、更にベイズ流アプローチに基づいて、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。

B. 研究方法

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 の予防効果及び治療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、前年度までの整理に基づき、統計的観点から検討を行った。

前年度までに予防試験に関して整理した事項は以下であった。

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 の予防効果をそれぞれの試験で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。これま

で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。また 1:2 のランダム化を用いることとした。

## 2. 症例数設計

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 例となった。同時対照として設定したDF非投与群は、実施可能性を考慮し、割り付け比をアンバランスとした。すなわちDF投与群 2 に対して同時対照群 1 とした。

## 3. biased coin 法を用いた最小化法の利用

本試験では割付情報の予見可能性を最小化するため、biased coin 法を用いることとした。ただし、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, Mcintegart D, Statist in Med 2009) を応用した。

また治療効果を評価するために実施する治療試験については、以下のように設定し、現在、予防試験と同時に計画・実施している。

- ・ 単群試験デザイン

- ・ 主要エンドポイント

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

- ・ 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。)

本年度は、前年度までの上記検討の結果に基づき、まずベイズ流アプローチについて、特に実施可能性が制限される稀少疾患において有用となる特徴の整理を行う。また本アプローチに基づいて、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う。

(倫理面への配慮)

治験の試験計画及び統計解析に関する検討に際しては、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、倫理的な観点から十分な配慮を行う。

## C. 研究結果

### 1. ベイズ流アプローチ

1950 年頃に臨床試験の方法論がほぼ確立して以来、統計的評価の方法として、フィッシャーあるいはネイマン・ピアソンによる頻度流 (frequentist) の仮説検定・推定が主に用いられてきた。データ解析へのベイズ流統計学の適用は、物理学をはじめとする多くの自然科学分野および社会科学分野で広く行われており、医学・生物学分野においても、ベ

ズ流の統計モデルを適用したデータ解析の事例は多く存在する。しかしながら、臨床試験のデザインにベイズ流の方法（ベイズ法）を適用した事例はまだ限定的である。抗がん剤の第 I 相試験（最大耐用量を決定するための試験）での CRM（continual reassessment method）、ランダム化試験の中間解析でのベイズ流予測確率の利用事例などがあるが、未だそれほど多くない。臨床試験におけるベイズ流アプローチ、又はそれを利用したベイズ法の主な特長は以下の通りである。

- ① 医師をはじめとする研究者の直感的解釈に向けた「確率」だけを用いて整合性のある推測と意思決定を行うことができる。
- ② 標本サイズに関わらず、事前分布を事後分布に更新して推測できる。
- ③ 予測分布を用いて試験結果を予測することができる。また、ベイズ流デザインの動作特性が頻度流に評価できることも 1 つの利点である。

## 2. 本治験におけるベイズ法の適用

抗がん剤開発における単群デザインを利用した第 II 相臨床試験については、1960 年代から頻度流の方法が開発され、1990 年代以降ベイズ流アプローチを用いたデザインがいくつか提案されている。その中には、効用／損失関数を明示的に用いるベイズ流決定理論に基づく手法も含まれる。

本治験のデザインを実際に想定した上で、頻度論的観点からのみではなく、ベイズ流アプローチに基づいて柔軟かつ効率的な解釈を行うことが可能かどうか検討した。予防試験及び治療試験の 2 つの試験について実際に統

計的検討を行う。

### (1) 予防試験

予防試験において、具体的に本治験のデザインを想定した上で、被験者 41 名に試験治療を行い、期待通り、VOD 発症率 12%、すなわち 41 名中の VOD 発症例が 5 例であった場合を例として考える。まず、事前情報が存在しないと仮定し、参照事前分布（無情報事前分布ともいう）を一様分布（Beta(1, 1)と表現されるベータ分布）と定める。次に、ベイズの定理を用いて、事前分布と観察データ（実際には尤度 [ゆうど] と呼ばれる形に変換されたもの）を結合し、事前分布を更新することにより事後分布 Beta(6, 37) (= Beta(1+5, 1+36)) を得ることができる。この更新された事後分布から、VOD 発症率の平均は 14% (= 6/(6+37))、VOD 発症率が 22%以下である確率は、上記ベータ分布から導出される曲線下面積から、92.5%と求めることができる。すなわち、92.5%の確率に VOD 発症率が 22%以下になると率直に解釈することができる。

本治験は 1:2 ランダム化により、単群試験デザインの情報を補足することを目的とした同時対照群を設定している。このため、事後分布を解釈する際には、更に実際に同時対照群で得られた VOD 発症率を組み込んで推論することも可能である。必要性に応じて、同時対照群の VOD 発症率に関しても、必ずしも一点分布ではなく、DF 投与群と同様にベータ分布などの事後分布を設定することも技術的に可能である。

### (2) 治療試験

治療試験に関しても、具体的に本試験のデザインを想定した上で、被験者 20 名に試験治療を行い、期待通り、その成績が 30%から 50%、すなわち 20 例中の移植後 100 日 (Day100) までの生存例が 6 例、8 例、10 例であった場合を考える。二項エンドポイントであるため、予防試験と同様の方法を用いると、事後分布はそれぞれ  $Beta(7, 15)$ 、 $Beta(9, 13)$ 、 $Beta(11, 11)$  と得られる。この場合、移植後 100 日 (Day100) までの生存率が 20%を超える確率を事後分布から求めるとそれぞれ 89%、99%、99.9%となる。同様に移植後 100 日 (Day100) までの生存率が 30%を超える確率はそれぞれ 55%、85%、97%と得ることができる。予防試験と異なり、同時対照群を設定していないものの、ここで事後分布の導出に利用した条件付確率の形式から、本推論においても更にヒストリカルデータの情報を利用することも容易である。

#### D. 考察

造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 の予防効果及び治療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前年度までの検討に引き続き、本年度はベイズ流アプローチに基づいて統計的観点から検討を深めた。

本試験のように、実施可能性に限界をもつ疾患（稀少疾患）の場合、ベイズ流アプローチを利用することによって、「確率」だけを用いて整合性のある推測と意思決定を行うこと

を可能とし、また予測分布を用いて試験結果を予測することも可能となるため、柔軟かつ効率的な推論が可能になると考えられる。

実際に本試験で計画時に期待される結果を例として、実際の推論を行ってみたところ、治療法の評価が柔軟かつ効率的に行えることが示唆された。

#### E. 結論

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 の予防効果及び治療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、前年度までの整理に基づき、更にベイズ流アプローチに基づいて、この医師主導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 および第 II 相試験（医師主導治験）  
分担研究課題 「治験事務局、小児領域の調整、小児領域の移植」

研究分担者 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

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 の国内導入のために医師主導治験として昨年、第 I 相試験を終了、第 II 相試験を開始している。本年度は被験者登録を継続し、H27 年 2 月 27 日現在、FMU-DF-002 試験に 9 例、FMU-DF-003 試験に 32 例の登録となっている。試験の円滑な実施と安全性管理のため、治験調整事務局として治験実施施設、データセンター、モニタリング担当者、海外製造販売元および国内治験薬提供者と連携し、調整業務を行った。具体的には治験実施計画書等の作成等に関する実施医療機関間の調整、治験の進行に係る調整、治験期間中に起こった事態への対応に関する実施医療機関間の調整、治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整、副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整等である。また、小児領域の調整業務および自施設での小児症例の登録、治験実施を行った。

A. 研究目的

造血細胞移植の致命的合併症である肝中心静脈閉塞症（VOD）に対し唯一の治療/予防薬で欧米標準薬である 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、薬事承認を含めた一般化を目指す。

B. 研究方法

1. 第 II 相試験調整事務局・小児領域の調整  
H25 年度に小児および成人造血細胞移植患

者を対象とした VOD 予防および治療におけるデフィブロタイドの有効性および安全性確認試験（第 II 相試験＋臨床薬理試験）である FMU-DF-002 および FMU-DF-003 を開始した。登録症例数は H27 年 2 月 27 日現在、FMU-DF-002 試験に 9 例、FMU-DF-003 試験に 32 例の登録となっている。治験の円滑な実施と安全性管理のため、治験調整事務局として治験実施施設、データセンター、モニタリング担当者、海外製造販売元および国内治験薬提供者と連携し、以下の業務を行う。

- ① 治験実施計画書等の作成等に関する実施医療機関間の調整
  - ② 治験の進行に係る調整
  - ③ 治験期間中に起こった事態への対応に関する実施医療機関間の調整
  - ④ 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
  - ⑤ 副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整
2. 治験実施施設の小児の試験担当者として治験を実施する。

(倫理面への配慮)

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、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。患者に治験関連の費用負担はなく、GCPに従い治験保険の加入下で実施する。

### C. 研究結果

#### 1. 第II相試験調整事務局・小児領域の調整:

- ① 治験実施計画書等の作成等に関する実施医療機関間の調整:

FMU-DF-002 および FMU-DF-003 の治験実施計画書の H26 年 3 月末時点での最新版は両試験とも 2.0 版 (H26 年 3 月 12 日固定) であった。本研究年度では誤記訂正、また、あいま

いな表現を明確にするための評価基準等を含む記載整備を行い、H26 年 5 月 29 日に 3.0 版に改訂、その後、治験期間を延長するための改訂を H26 年 12 月 21 日に行い、両試験とも 4.0 版とした。同意説明文書も両試験同時に H26 年 7 月 22 日に 3.0 版、同年 12 月 21 日に 4.0 版に改訂を行った。

- ② 治験の進行に係る調整:

H25 年度末には IRB 承認施設は 2 施設であったが、4 月に 4 施設が承認を得、H26 年 4 月 25 日に治験計画変更届 (1 回目) を提出した。H26 年 5 月 29 日に、予定していた残る 1 施設を追加し、治験計画変更届 (2 回目) を提出した。

治験が適切に進行されることを目的とし、H26 年 6 月より、調整事務局、データセンター、モニター、治験薬提供者の参加の定例会議を月 1 回程度の頻度で開催し、治験の進捗状況管理、逸脱発生状況の情報収集を行った。この結果、治験期間延長が必要と判断し、治験期間を 2016 年 3 月までに延長、必要な文書改訂を行った。さらに、実施施設追加も必要と判断したため、虎の門病院を追加することとし、IRB 審査・承認を待って、H26 年 7 月 31 日、治験計画変更届 (3 回目) を提出した。また、都立駒込病院の参加が検討され、年度内 IRB 予定で調整中である。

- ③ 治験期間中に起こった事態への対応に関する実施医療機関間の調整:

6 月 13 日時点において、いくつか逸脱が報告されており、その詳細を調査すると、誤ったプロトコルの解釈に基づくもの等、他の施設でも起こりうる内容であったため、各施設の逸脱の状況を把握し、必要に応じて情報共有と共に注意喚起をすることが、より質の高

い治験の実施のために重要と考え、治験期間中に逸脱が発生した際の報告を行うための報告記録用紙を作成し、依頼することとした。また、治験専用 Web 上で注意喚起を行った。

④ 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整：

上記定例会議にて、治験薬提供者と治験の進捗に応じた各施設への治験薬の納品と在庫管理について協議を行うと共に、施設内及び輸送中の温度等の管理につき、認識を共有した。

また、海外製造販売元と米国血液学会会期中に意見交換を行い、進捗状況報告と、オフアン申請、治験薬提供についての問題点等につき協議した。

⑤ 副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整：

各実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知及び厚生労働大臣への副作用等報告に関する業務を、別途定める「安全性情報の取扱いに関する手順書」に従い実施した。

具体的には、治験薬提供者より提供される海外の安全性情報、および、実施中の当該治験における重篤な有害事象報告につき、調整医師見解をまとめ、各施設の治験責任医師と協議、合意の上、報告義務のある事象については期限内に当局報告を行った。また、治験専用 Web 上で注意喚起を行った。

さらに、治験開始から H26 年 11 月 19 日までを調査対象期間とした治験安全性最新報告 (DSUR) を作成、H27 年 1 月 5 日に固定、1 月 16 日に当局提出、受理された。

⑥ その他：

評価対象の CT 画像の回収、管理、評価の問

題点の有無の確認のため、初めの 6 例の画像がそろった段階で、施設に画像提出を依頼、回収、画像評価委員会にて評価を行い、問題なく実施できることを確認した。

また、開始から 6 カ月を経過した時点で、当初の予定通り、PK 検体を回収、測定施設に送付、測定結果の報告を受けた。

## 2. 小児領域の移植

治験実施施設の分担医師として、小児の VOD 症例より FMU-DF-002 試験への同意を取得、治験への登録、試験治療実施、終了した。

## D. 考察

厚生労働科学研究費補助金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・管理して行う未承認薬に対するの臨床開発は前例がない。欧米での VOD に対する予防・治療の標準薬でありながら国内未承認薬である defibrotide の国内導入に向け、本研究における医師主導治験実施は、オフアン薬解消の一つのモデルにもなりうる。

昨年度、健康成人での安全性及び薬物動態確認の第 I 相試験は終了し、総括報告書も固定し、患者を対象とした第 II 相試験が開始となった。本年度は治験を継続している。両試験とも、予定症例数の約半数が集積され、問題となる有害事象はなく治験継続中である。次年度内で症例集積完了するよう治験を継続し、薬事承認を含めた一般化を目指す。欧州承認は現在治療のみの薬事承認であるが、予防における有効性が示されれば、欧米に先駆けた VOD 予防に対する薬事承認の可能性もある。

E. 結論

本邦未承認薬 defibrotide の国内導入のために医師主導治験治験実施体制を構築し、第 I 相試験は終了、総括報告書も固定し、第 II 相試験も開始、継続中である。

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、造血器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 10.8%, 95%CI, 9.9 - 11.7）で、Baltimore 基準も満たす症例は 107 件であった。462 件中 168 件（36%）で、SOS の診断時に既に腎不全や呼吸不全を合併する重症 SOS と診断された。SOS 発症中央値は移植後 12 日（-2~30）で、治療は、FFP（37%）、UDCA（37%）、アンチトロンビン（33%）、低分子ヘパリン（29%）が多かった。寛解割合は全体で 45%、重症 SOS では 22%であり、SOS 発症例の 100 日生存割合は 32%で、重症 SOS においてはわずか 15%であった。多変量解析では移植回数、年齢、PS2-4、HCV 抗体陽性、白血病・MDS の高リスク群、骨髄破壊の前処置が 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、診断基準（Seattle 基準、Baltimore 基準）に基づいた類洞閉塞症候群（Sinusoidal Obstruction Syndrome; 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、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。

(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で審査を行った。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と保管される。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腫瘍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 10.8%, 95%CI, 9.9 - 11.7) 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、全生存割合は SOS 発症群で有意に低かった (32% vs 76% @100 日,  $P < 0.001$ )。

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 1.32, 95%CI, 1.03-1.71,  $P = 0.03$ )、年齢 (16-39 歳; RR 0.68, 95%CI, 0.51-0.90,  $P = 0.007$ , >40 歳; RR 0.93, 95%CI, 0.71-1.22,  $P = 0.62$ , Ref 0-15 歳), PS 2-4 (RR 1.88, 95%CI, 1.47-2.40,  $P < 0.001$ ), 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 1.70, 95%CI, 1.34-2.16,  $P < 0.001$ ), 骨髄破壊的前処置 (TBI-based; RR 1.73, 95%CI,

1.32-2.27,  $P < 0.001$ , Bu-based; RR 2.43, 95%CI, 1.83-3.22,  $P < 0.001$ , Ref 骨髓非破壊的前処置)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  $SpO_2 < 90\%$ 、要酸素吸入、人工呼吸器管理下) を合併した重症 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 日生存割合は 15%であり (Baltimore 基準も満たす場合は 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と言われている。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、本邦における SOS の発症割合は 10.8%と欧米と同程度であり、未だに致死性の合併症の一つである。今回の研究で SOS 発症ハイリスク群が抽出された。特にこれらの移植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。また、腎不全や呼吸不全を合併した重症 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 10.8%であり、未だ致死性の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) Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Miyamura K, Suzuki R, Fukuda T. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2014 Dec;49(12):1505-12.
- 2) Maie K, Fuji S, Tajima K, Tatsuno M, Yamagata S, Takahashi N, Ueda R, Hashimoto H, Takano K, Inoue Y, Ito A, Hayashi Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Heike Y, Yamashita T, Fukuda T. A higher number of infused CD34<sup>+</sup> cells has a positive impact on the clinical outcome after related PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014 Aug;49(8):1113-5. May 5.
- 3) Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Oohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host

disease in adult patients in Japan.  
Clin Transplant. 2014 Sep;28(9):980-9.

## 2. 学会発表

- 1) Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, 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) Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Sakamaki H, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Poor Prognosis of Patients with Severe Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japanese population: On Behalf of Complications Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). 19th Congress of European Hematology Association (June 12-15, 2014, Milan, Italy).
- 3) 薬師神 公和, 熱田 由子, 大橋一輝, 横田 朗, 金森 平和, 宮本 敏浩, 坂巻 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 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

研究協力者 高木 伸介

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科

研究要旨

2014年8月から2014年12月までに、虎の門病院で本治験に登録した症例（予防12例、治療3例）を対象に患者背景を検討した。予防試験に参加した12例のうち、5例が対照群、7例が投与群に割り付けられた。治療試験に参加したのは3例であった。予防試験参加者の多くは非寛解期で2回目の骨髄破壊的前処置を行っていた。再発や移植関連毒性などVOD以外の理由で早期死亡の危険性が高い症例を多く含んでいるため、このことを考慮した注意深い解析が必要と思われた。

A. 研究目的

虎の門病院の治験登録症例（予防12例、治療3例）の患者背景を明らかにする。

B. 研究方法

2014年8月から2014年12月までに、虎の門病院で本治験に登録した症例（予防12例、治療3例）を対象に患者背景をまとめた。

（倫理面への配慮）

治験参加症例を匿名化し、研究対象者の個人情報施設外にできることのないように配慮した。

C. 研究結果

予防試験に参加した12例のうち、5例が対照群、7例が投与群に割り付けられた。12例の基礎疾患は、急性骨髄性白血病4例、急性混合性白血病1例、急性リンパ性白血病2例、ホジキンリンパ腫2例、非ホジキンリンパ腫3例だった。移植前病期は、完全または部分寛解2例、寛解導入不能1例、移植後再発8例、無治療1例だった。治験参加のための各条件を満たした症例数の分布は以下の通りだった。2回目の骨髄破壊的移植（8例）、非寛解期移植（11例）、performance status 2以上（0例）、BU/MEL or BU/CY レジメン（10例）、

肝障害 grade 2 以上 (1 例)、6 か月以内のマイロターグ使用歴 (0 例)。ドナー細胞は、血縁末梢血 (4 例)、非血縁骨髄 (3 例)、非血縁臍帯血 (5 例) だった。前処置は 12 例中 9 例が FLU 180mg/m<sup>2</sup>, ivBU 12.8mg/kg, MEL 80mg/m<sup>2</sup> を含むものだった。

治療試験に参加したのは 3 例で、基礎疾患は急性骨髄性白血病 1 例、急性リンパ性白血病 1 例、非ホジキンリンパ腫 1 例だった。移植前病期は第一再発期 1 例、移植後再発 2 例だった。前処置は全例が FLU 180mg/m<sup>2</sup>, ivBU 12.8mg/kg, MEL 80mg/m<sup>2</sup> を含むものだった。

ドナー細胞は全例が非血縁臍帯血だった。肝中心静脈閉塞症 (VOD) の発症日は移植後 8, 34, 35 日だった。発症前の抗凝固療法は全例がダルトパリンを使用していた。

#### D. 考察

予防試験参加者の多くは非寛解期で 2 回目の骨髄破壊的前処置を行っていた。再発や移植関連毒性など VOD 以外の理由で早期死亡の危険性が高い症例を多く含んでいるため、このことを考慮した注意深い解析が必要と思われた。

#### E. 結論

虎の門病院の予防試験参加者の多くは VOD high risk 症例を多く含んでいた。

#### 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 「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）を実施した。予防試験において 3 例を登録した。寛解導入遅延の T 細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)7 歳女児で DF 投与群、grade 2 肝障害を認めたため適格症例となった。移植経過は敗血症をきたしたこと以外は順調で DF による合併症を認めなかった。2 例目も寛解導入遅延の T-ALL7 歳男児で DF 投与群、grade 2 肝障害を認めたため適格症例となった。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 との関連性はないと考えられた。3 例目は、T cell rich B 細胞性リンパ腫第三寛解期の 46 歳男性で DF 非投与群、皮膚 grade2 GVHD を認めるもその後経過良好である。治療試験の登録例はなかった。引き続き治験実施を継続して症例集積に努める。

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。

効性および安全性試験 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。

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 の有効性および安全性試験 FMU-DF-002
2. 肝中心静脈閉塞症の予防における DF の有

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 歳未満の成人を選択基準および除外基準に適合した患者を組み

入れる。

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、治験実施計画書に則って治験薬を投与する。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。

薬物動態試験は、DF の小児・成人における薬物動態と患者背景や有効性・安全性データと薬物動態の関連性の評価を目的に、成人、小児各 8 例以上で実施する。

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

平成 26 年 3 月 5 日に当院 IRB 審査により承認が得られ、治験を開始した。今年度これまでに予防試験に 3 例を登録した。治療試験の登録例は今のところない。以下、予防試験登録例について報告する。

寛解導入遅延の T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) 7 歳女児例、最終の強化療法後の AST/ALT が 128/114 IU と Grade2 の上昇を認めため適格症例となった。予防試験に参加し DF 投与群となった。

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 も認めず、T-Bil や  $\gamma$ -GTP の上昇は認めなかった。

2 例目も寛解導入遅延の T-ALL 7 歳男児例で最終の強化療法後の AST/ALT が 411/876 IU/L と Grade3 の上昇を認めため適格症例となった。予防試験に参加し DF 投与群となった。

HLA 完全一致の非血縁者から骨髄破壊的骨髄移植を行った。Day8 より Grade3 の Febrile Neutropenia、Grade2 の aGVHD をきたしたが軽快した。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 は徐々に改善したため、これらの異常は CMV 再活性化によるものと思われ、DF との関連性はないと考えられた。

3 例目は、T cell rich B 細胞性リンパ腫第三寛解期の 46 歳男性でブスルファンを含む前処置のため適格症例となった。予防試験に参加し DF 非投与群となった。HLA 完全一致の非血縁者から骨髄移植をフルダラビン 25mg/m<sup>2</sup>、ブスルファン 9.6mg/kg、シクロホスファミド 120mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 2.5 mg/kg (いずれも総投与量) の前処置で行った。生着は順調で皮膚 grade2 GVHD を認めるも経過良好である。

### D. 考察

DF 予防試験に 3 例を登録し、うち 2 例を DF 予防投与群で治療した。いずれも比較的安全に遂行できた。1 例で 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。

予防試験に 3 例登録できたものの治療試験