

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 重症全身性硬化症に対する骨髄破壊的大量シクロホスファミド療法および純化 CD34 陽性自己末梢血幹細胞移植術の開発

(英語) Development of myeloablative high-dose cyclophosphamide therapy and purified CD34-positive autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe systemic sclerosis

研究開発実施期間: 平成31年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 三苦弘喜

(英語) Hiroki Mitoma

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人九州大学・九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科・講師

(英語) Department of Clinical Immunology and Rheumatology/Infectious Disease, Kyushu University Hospital

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(和文)

全身性硬化症は皮膚硬化と多臓器病変を特徴とする自己免疫疾患である。10～20%は全身の皮膚硬化および進行性の重要臓器病変を伴う重症例であり、シクロホスファミドの間欠的点滴静注療法 (IVCY)が行われるが、効果は限定的である。重症例の5年生存率は50～60%と生命予後は不良であり、また手指の巧緻運動障害や呼吸機能障害等による著しい日常生活動作 (ADL) の低下をきたすため、有効な治療法の開発が求められている。

自己反応性リンパ球の根絶と正常な免疫系の再構築を目的として自己造血幹細胞移植療法を併用した骨髄破壊的な大量化学療法が欧米を中心に開発されている。欧米の無作為化臨床第 III 相比較試験では、移植療法群が対照群 (IVCY) と比較して長期の無再発生存が有意に優れていたことが報告され、重症全身性硬化症の生命予後を改善する治療法として注目されている。同試験では自己反応性リンパ球の輸注を避ける目的で、CD34 陽性細胞を純化した自己造血幹細胞移植が行われた。

九州大学病院でも 2002 年から 2012 年まで先行研究として大量シクロホスファミド投与を移植前治療とした CD34 陽性細胞純化自己造血幹細胞移植を重症全身性硬化症 11 例で実施し、5 年間にわたる皮膚硬化の改善、間質性肺炎の進行抑制及び生存率の改善を認め、欧米の移植治療の成績と同等の結果が得られた。治療関連死はなく、重篤な有害事象や感染症の発現は欧米とほぼ同等であった。

欧米ではガイドライン等での記載も含めて自己造血幹細胞移植が重症全身性硬化症における標準療法となりつつあるが、本邦では全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の前治療としての大量シクロホスファミド療法は保険適応外であり、さらに CD34 陽性造血幹細胞の分離装置である CliniMACS も未承認である。一方で希少疾患であり、本邦において企業治験が実施される予定はない。医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談を経て、塩野義製薬株式会社、ミルテニーバイオテク社の協力を得て、2017 年 8 月から先進医療 B として臨床試験を実施する承認を得た。

本研究では先進医療 B を実施し、本邦での重症全身性硬化症患者に対するシクロホスファミド大量療法を移植前治療とした純化 CD34 陽性自己造血幹細胞移植療法の安全性、有効性を検証した。先進医療 B の結果をもって、重症全身性硬化症に対する大量シクロホスファミド療法の公知申請による適応拡大、および CD34 陽性造血幹細胞分離装置である CliniMACS の製造販売承認の取得を行うことを目標とした。有効な治療法がない重症の全身性硬化症に対する新規治療の導入を目指しており、生命予後の改善のみならず、皮膚硬化による手指巧緻機能の低下や呼吸機能障害による運動耐用能の低下等の著しく障害されうる患者 QOL に対する効果も期待される。

2019 年 4 月に本研究が開始となり、2021 年 3 月までに先進医療 B の目標症例数 12 例の被験者登録が完了した。試験デザインは単施設、単群非対照、非盲検試験であり、同意取得後、スクリーニング検査を行って適格症例を被験者登録した。試験の概要としては、シクロホスファミド 2 g/m<sup>2</sup>×2 日間および G-CSF による末梢血幹細胞動員を行い、アフエーシスを実施して末梢血幹細胞を採取した。採取した細胞から CD34 陽性細胞分離装置 CliniMACS を用いて CD34 陽性造血幹細胞の純化を行った。純化した CD34 陽性細胞の無菌試験を行い、病原微生物の混在がないことを確認した。移植前治療としてシクロホスファミド 50mg/kg×4 日間投与し、CD34 陽性細胞を輸注した。移植後 12 ヶ月後まで定期評価（移植後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月）と継続的な診療を行った。生命予後の代替指標となる「移植 12 ヶ月後のスキンスコアの変化量」を主要評価項目として、現在の標準的治療である IVCY の過去の臨床試験におけるスキンスコアの変化量に対して優越性を示すことで、有効性の評価としている。スキンスコアの評価は膠原病専門医 2 名、皮膚科専門医 1 名で行った。また、副次的に有害事象発現割合や呼吸機能の改善率、全生存期間などを評価し、有益性と安全性を確認する。

試験期間中は試験実施計画書にそってモニタリング、安全性情報の定期報告を適宜実施した。また外部評価委員会への報告を行った。再生医療等の安全性の確保等に関する法律の施行規則改正（2019 年 4 月施行予定）があり、変更手続きの対応をした。実施施設の追加も検討したが、実施基準を満たす施設に限られており、また COVID-19 の流行で施設間協力が十分に行えないと判断し、施設追加は行わず単施設のままで実施することとした。

登録症例 12 例中 10 例は本研究の期間中に移植 12 ヶ月後までの観察期間を終了した。うち 1 例は自己末梢血幹細胞が十分量採取できず、その時点で試験実施計画書に従って試験が中断となった。予測しえない重篤な有害事象はなく、死亡例はみられなかった。観察期間が終了していない 2 例はそれぞれ 2022 年 4 月、2022 年 6 月に自己末梢血幹細胞移植を実施しており、その 12 ヶ月後に観察期間が終了する。2023 年 6 月に最終被験者の観察期間が終了するため、その後にデータの固定、統計解析を行う。それを基に解析報告書、総括報告書を作成して先進医療 B を完了する予定であり、最終的に本邦における本療法の保険収載を目指す。

(英文)

Systemic sclerosis is an autoimmune disease characterized by scleroderma and multiorgan involvement. 10-20% are severe cases with systemic scleroderma and progressive major organ involvement. Intermittent intravenous infusion therapy of cyclophosphamide (IVCY) is performed, but the effect is limited. The 5-year survival rate for severe cases is 50 to 60%. In addition, it causes a significant decline in activities of daily living (ADL) due to defect of fine motor skills of the fingers and respiratory dysfunction, etc., therefore,

development of effective treatments is required.

Myeloablative high-dose cyclophosphamide combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation is being developed mainly in Europe and U.S.A. for the purpose of eradicating autoreactive lymphocytes and reconstructing a normal immune system. The randomized comparative phase III clinical trials in Europe and U.S.A. reported that the long-term recurrence-free survival and life prognosis of the transplantation therapy group was significantly superior to that of the control IVCY group in severe systemic sclerosis. CD34-positive hematopoietic stem cells were purified to avoid re-infusion of autoreactive lymphocytes in these studies.

At Kyushu University Hospital, from 2002 to 2012, as a preceding study, CD34-positive cell purified autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-PBSCT) was performed in 11 cases of severe systemic sclerosis with high-dose cyclophosphamide treatment, and improved scleroderma over 5 years. Suppression of progression of interstitial lung disease and improvement of survival rate were observed. There were no treatment-related deaths, and the incidence of serious adverse events and infections was similar to that in Europe and U.S.A.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation is becoming a global standard therapy for severe systemic sclerosis, including the description in guidelines. However, this therapy is not covered by insurance, and CliniMACS, a device for purification of CD34-positive hematopoietic stem cells, has not yet been approved in Japan. On the other hand, it is a rare disease, and there are no plans to conduct commercial clinical trials in Japan. After consulting with PMDA, the clinical trial as advanced medical treatment B was approved from August 2017.

In this study, advanced medical treatment B was performed to verify the safety and efficacy of purified CD34-positive autologous hematopoietic stem cell transplantation with high-dose cyclophosphamide for patients with severe systemic sclerosis in Japan. Based on the results of advanced medical treatment B, we aimed to expand the indications of high-dose cyclophosphamide therapy for severe systemic sclerosis by applying for medical insurance, and to obtain manufacturing and marketing approval for CliniMACS, a CD34-positive hematopoietic stem cell purification device. We aim to introduce a new treatment for severe systemic sclerosis, for which there was no effective treatment until now.

This study started in April 2019, and by March 2021, 12 patients has been enrolled. The study was designed as a single-center, single-group, uncontrolled, open-label study. After obtaining informed consent, a screening test was performed, and eligible cases were enrolled. Peripheral blood stem cells were mobilized with cyclophosphamide 2 g/m<sup>2</sup> x 2 days and G-CSF and were collected by performing apheresis. CD34-positive cells were purified from the collected cells using a CD34-positive cell separator CliniMACS. A sterility test was performed on the purified CD34-positive cells to confirm the absence of contamination with pathogenic microorganisms. Cyclophosphamide was administered at 50 mg/kg for 4 days as a pre-transplant treatment, and CD34-positive cells were transfused. Periodic evaluations (3 months, 6 months, 12 months after transplantation) and continuous medical care were performed until 12 months after transplantation. The primary endpoint is the change in skin score 12 months after transplantation, which is a surrogate indicator of life prognosis. Skin score was evaluated by two rheumatologists and one dermatologist. In addition, the incidence rate of adverse events, improvement rate of respiratory function, overall survival time, etc. was evaluated secondarily to confirm the benefit and safety.

During the study period, monitoring and safety information were regularly reported. We also reported to the external evaluation committee. In addition, we dealt with procedures for changes in accordance with

the revision of the Enforcement Regulations of the Act on Ensuring the Safety of Regenerative Medicine (scheduled to come into effect in April 2019). We also considered adding more facilities, but the number of facilities that met the implementation standards was limited, and cooperation between facilities would not be sufficient due to the COVID-19 pandemic. Therefore, we decided not to add other facilities to this clinical study.

Ten of the 12 enrolled patients completed the follow-up period up to 12 months after transplantation during this study period. One patient was unable to harvest sufficient autologous peripheral blood stem cells, and the study was discontinued at that time according to the study protocol. There were no unexpected serious adverse events and no deaths. Two patients who have not completed the observation period underwent autologous peripheral blood stem cell transplantation in April 2022 and June 2022, respectively, and the observation period will end 12 months later after transplantation. Since the observation period for the final subject will end in June 2023, data will be fixed, and statistical analysis will be performed after that. Based on this, we plan to create a summary report to complete advanced medical care B, and ultimately aim to have this therapy covered by insurance in Japan.