

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）小児血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患に対するトレオスルファン併用移植前処置の
医師主導治験のプロトコール作成
（英語）Protocol production for treosulfan-based conditioning regimen for pediatric hematological
malignancies and non-malignant diseases

研究開発実施期間：令和5年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）梅田 雄嗣
（英語）Umeda Katsutsugu

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人 京都大学 大学院医学研究科 発達小児科学 講師
（英語）Lecturer, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University

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）

一部の小児血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患では根治治療として高線量全身放射線（TBI）またはブスルファン（BU）を併用した骨髄破壊的前処置を用いた同種造血細胞移植（HCT）が実施され、生存率が向上した。しかし、早期合併症、原疾患再発、生着不全、混合キメラや、高線量 TBI と BU に関連した晚期合併症が問題として残っており、他の抗がん剤の導入による移植前処置の改善が必要である。トレオスルファン（Treo）は BU のアナログとして合成された抗がん剤であり、骨髄以外の臓器毒性が軽度なことより同種 HCT の前処置に用いる抗がん剤として期待されている。海外では、血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患に対する同種 HCT において Treo を併用した移植前処置の臨床試験が行われており、従来の移植前処置を用いた移植と比べて遜色ない生着率、再発率、完全キメラ達成率、生存率が得られている。また、移植関連合併症、特に肝類洞閉塞症候群（SOS）による早期死亡率や晚期合併症の発症頻度が低いことから、その有用性が注目されている。これらの経緯を踏まえ、2019 年以降欧州の各国で血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患を伴う成人、及び血液悪性疾患を伴う小児に対する同種 HCT の移植前処置に用いる抗がん剤として Treo の適応が承認されている。一

方、本邦では未だ他の適応も含めて承認を受けていない。

本課題の目的は、小児血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患に対する移植前処置に用いる抗がん剤として Treo の薬事承認を得るための医師主導治験の実施を目指して、PMDA とのレギュラトリーサイエンス戦略相談を進め、治験プロトコールを作成することである。

海外では、小児血液悪性疾患及び非腫瘍性疾患に対する同種 HCT の移植前処置として Treo+フルダラビン (FLU) または Treo+FLU+チオテパ (TEPA) が用いられている。また、これまでの population PK 解析の結果より、小児では体表面積 (BSA) に応じて 3 種類の異なる Treo 投与量が推奨されている (BSA<0.4 m² 群、10 g/m²/回 ; BSA ≥0.4, <0.9 m² 群、12 g/m²/回 ; BSA ≥0.9 m² 群、14 g/m²/回)。一方、本邦では小児血液悪性疾患及び小児非腫瘍性疾患に対する同種 HCT の件数が少ないため、従来の試験薬の用量を増量して最大耐量を決定する第 I 相試験のデザインを適用することが難しい。そのため、2022 年～2023 年の間に 4 回実施した PMDA との事前面談で受けた指導・助言を基に研究開発分担者、臨床薬理の専門家、製薬企業である日本メダック社と協議を重ねた結果、移植前処置を Treo+FLU に絞り、欧州での治験と同様に BSA 別に群別して海外の推奨用量の Treo を投与して安全性・有効性を検討し、population PK 解析を実施して欧州と日本の小児がほぼ同等の PK を示すことを検証する治験デザインを考案した。そして、2023 年 12 月 20 日に実施された PMDA との対面助言後に考案した治験デザインに固定した。

治験プロトコールの概要は以下のとおりである。

1. 治療概要

登録症例を BSA により ≥0.4, <0.9 m² 群、≥0.9 m² 群の 2 群に分け、Treo+FLU を前処置として投与する (Treo の投与量は BSA ≥0.4, <0.9 m² 群 : 12 g/m²/回、BSA ≥0.9 m² 群 : 14 g/m²/回)。なお、適格基準を満たす BSA<0.4 m² 群の症例があった場合は、12 例に追加して登録することを許容する (Treo の投与量は 10 g/m²/回)。用量制限毒性 (DLT) による用量移行は実施しない。BSA ≥0.4, <0.9 m² 群または ≥0.9 m² 群で DLT が 2 例発生した場合、または BSA<0.4 m² 群で DLT が 1～2 例発生した場合は 3 群の登録を中断し、効果安全性評価委員会において試験の継続を検討する。3 群いずれかで DLT が 3 例以上で発生した場合は 3 群の試験を中止し、それまでに登録された症例データのみを解析する。臨床推奨用量は、DLT の発現状況、得られたすべての安全性データ、有効性データ、薬物動態プロファイルの検討により、総合的に判断する。

2. 試験治療内容

移植前処置は以下の概要図の通り。幹細胞輸注日 (移植日) を day 0 とする。移植片対宿主病 (GVHD) 予防は各施設の方法に委ねるが、抗胸腺細胞グロブリンを投与する場合は総投与量 2.5～5 mg/kg とする。

	投与量	day -7	day -6	day -5	day -4	day -3	day -2	day -1	day 0
Treo	10/12/14 g/m ²		▲	▲	▲				
FLU	30 mg/m ²	●	●	●	●	●			
移植									☆

3. 評価項目

主要評価項目

移植後 28 日までの DLT の発現

なお、DLT は Treo の副作用で、以下のいずれかに当てはまる場合とする。

DLT 評価期間は前処置開始日 (day-7) から移植後 28 日までとする。

- Grade 3 以上の腎毒性
- Grade 3 以上の神経毒性
- Grade 3 以上のその他の非血液毒性 (grade 3 の嘔気/嘔吐、感染症、口腔粘膜炎、および下痢を除く)
- FLU やその他の併用治療に関連する副作用として説明できない場合

副次的評価項目

- 1) 移植後 30 日・100 日生着割合
- 2) 生着までの日数
- 3) 移植後 30 日・100 日完全キメラを達成した患者の割合
- 4) 移植後 30 日・100 日全生存率
- 5) 肝 SOS 発症の有無
- 6) 移植後 Grade II-IV および III-IV の急性 GVHD の発症割合
- 7) Treo の薬物動態

以後は確定した治験デザインを基に、電子的データ収集システムを用いたデータマネジメント、施設訪問モニタリングの実施などを規定した治験プロトコル素案の作成を完了した。さらに、統計解析計画書素案、品質管理に関する標準業務手順書素案の作成を完了した。今後は、製薬企業（日本メダック社）や外部機関との折衝、治験に関連する書類（説明同意文書、アセント文書、治験概要書など）の作成、電子的データ収集システムの構築、治験参加施設と情報共有、治験倫理審査過程の対応を実施し、Treo の薬事承認を目指した可能な限り早期の医師主導試験を目指す。

本研究の成果により医師主導治験が実施され、Treo が薬事承認されれば、治療成績の向上と晩期合併症の回避を両立した移植前処置の確立につながり、高い QOL を維持しつつ病気を治すという「患者側から見た真の成功」をより多くの小児患者にもたらすことが可能となる。

(英文)

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) using high-dose total body irradiation (TBI)- or busulfan (BU)-based myeloablative conditioning regimen has been performed as the curative therapy for a part of pediatric patients with hematological malignancies and nonmalignant diseases, resulting in increased survival rate. However, death after HCT due to early adverse events, relapse of the disease, graft failure, mixed chimerism, and TBI or BU-related late adverse effects are serious problems: therefore, incorporating other anti-cancer drugs is required to improve the conditioning regimen. Treosulfan (Treo), an analogue of BU, is expected as an anti-cancer drug for conditioning regimen before allogeneic HCT, due to lower incidence of severe non-hematological toxicities. Recent clinical trials of allogeneic HCT for hematological malignancies and non-malignant diseases using Treo-based conditioning regimens showed similar incidence of engraftment, complete chimerism, and relapse as well as survival rate compared to those using conventional conditioning regimens. Of note, transplant-related mortality, especially that of hepatic sinusoidal obstruction (SOS), was significantly lower. Based on these circumstances, several European countries have approved Treo as an anti-cancer drug for conditioning regimen in allogeneic HCT for adult patients with hematological malignancies and non-malignant diseases, and pediatric patients with hematological malignancies since 2019. By contrast, Treo has not been

approved in Japan.

The objective of this study is to establish a protocol for investigator-initiated study to obtain pharmaceutical approval of Treo in Japan, through regulatory science consultation in PMDA. Because we have already started a negotiation with Nippon Medac Co., Ltd. To share the direction on research and development, the possibility of realizing the clinical study is high.

In foreign countries, Treo+fludarabine (FLU) or Treo+FLU+thiotetepa (TEPA) has been used as a conditioning regimen for pediatric patients with hematological malignancies and non-malignant diseases. Furthermore, body surface area (BSA)-adapted dose of Treo (i.e., BSA < 0.4 m² group, 10 g/m²/dose; BSA ≥ 0.4, < 0.9 m² group, 12 g/m²/dose; BSA ≥ 0.9 m² group, 14 g/m²/dose) has been recommended according to the previous result of population PK analysis. On the other hand, there are few pediatric patients with hematological malignancies and non-malignant diseases undergoing allogeneic HCT in Japan, it will be hard to accomplish the conventional phase I trial design which determines maximum tolerated dose by dose-escalation study. We repeated discussions with co-investigators, a clinical pharmacology expert, and Nippon Medac Co. Ltd., based on the guidance and advice from PMDA through four preliminary interviews between 2022 and 2023, and devised the trial design to investigate the safety and efficacy of the conditioning regimen comprising BSA-adapted dose of Treo+FLU, and to verify the equivalency of Treo PK between European and Japanese children by population PK analysis, similar to European trials. The trial design was finally finalized after the PMDA consultation meeting on December 20, 2023.

The outline of the protocol is as shown below:

1. Trial overview

Subjects will be divided into groups by BSA, and 6 subjects for each group will receive the dose of Treo approved in European countries (12 g/m²/dose for BSA ≥ 0.4-0.9 m² group, 14 g/m²/dose for BSA ≥ 0.9 m² group), in combination with FLU. If patients with BSA < 0.4 m² meet enrollment criteria, they will be enrolled into the trial on top of 12 patients described above (10 g/m²/dose for BSA < 0.4 m² group), after confirming that dose limiting toxicity (DLT) does not occur in at least one subject both in the BSA ≥ 0.4-0.9 m² and BSA ≥ 0.9 m² groups. DLT-based dose modification of Treo is not carried out.

If DLT occurs in 2 subjects in the BSA ≥ 0.4, < 0.9 m² and BSA ≥ 0.9 m² group, the study will be once stopped in both groups and Data and Safety Monitoring Board (DSMB) considers the continuance of the trial. If DLT occurs in the BSA < 0.4 m² group, the study will be once stopped in all groups and DSMB considers the continuance of the trial. If DLT occurs in 3 or more subjects, the trial will be discontinued in the BSA group and only data of subjects enrolled by that time will be analyzed. A clinically recommended dose should be comprehensively determined by evaluating the incidence of DLT, and all the safety data, efficacy data, and pharmacokinetic profile obtained.

2. Treatment overview

All subjects will receive Treo+FLU, as shown in the following Table. Although graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis is determined by each institution, the total anti-thymocyte globulin dose of 2.5 to 5 mg/kg is recommended.

	Dose	day -7	day -6	day -5	day -4	day -3	day -2	day -1	day 0
Treo	10/12/14 g/m ²		▲	▲	▲				
FLU	30 mg/m ²	●	●	●	●	●			
HCT									☆

Investigational medicinal product:

Treo i.v. : 10 g/m²/d (1 x 10 g/m²/d), 12 g/m²/d (1 x 12 g/m²/d) or 14 g/m²/d (1 x 14 g/m²/d) 2-h i.v. infusion on Days -6 to -4.

Mandatory co-medication:

FLU i.v. : 30 mg/m²/d (1 x 30 mg/m²/d) i.v. infusion on Days -7 to -3.

On Days -6, -5 and -4, when Treo is also infused, FLU will be infused about 1 hour after completion of Treo infusion.

3. Endpoint

Primary endpoint

DLT at day 28 after HCT

DLT is defined as any of the following Treo-related toxicities: (1) nephrotoxicity \geq grade III, (2) neurotoxicity \geq grade III, (3) other nonhematological toxicity \geq grade III (excluding nausea/vomiting, infections, oral mucositis, and diarrhea), all of which cannot be explained as a toxicity, related to concomitant treatment.

Secondary endpoint

- 1) Engraftment rate at 30 and 100 days after HCT
- 2) Days to engraftment
- 3) Proportion of patients with complete chimerism at 30 and 100 days after HCT
- 4) Overall survival rate at 30 and 100 days after HSCT
- 5) Occurrence of hepatic SOS
- 6) Occurrence rate of grade II-IV and III-IV acute GVHD
- 7) PK of Treo

We subsequently completed drafts of trial protocol, including the description about the data management using an electronic data collection system and facility visit monitoring, based on the finalized trial design. We also completed drafts of statistical analysis and standard operating procedures.

Our goal is to start the investigator-initiated study as soon as possible to obtain pharmaceutical approval of Treo in Japan. Specifically, we will accomplish negotiating with the pharmaceutical company (Nippon Medak Co., Ltd.) or external agencies, creating trial-related documents, including informed consent form, ascent document, and investigator's brochure, constructing electronic data capture, holding the information sharing meeting with participating facilities, and responding to review processes. This investigator-initiated study will provide

the evidence for pharmaceutical approval of Treo, which will aid to develop a conditioning regimen to improve clinical outcome without late adverse events and contribute to achievement of cure with better quality of life (i.e., the real success) for a considerable portion of pediatric patients.