

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名： (日本語) 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)
(英語) Clinical study for the approval of defibrotide for hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic cell transplantation in Japan.
- 研究開発担当者 (日本語) 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 菊田 敦
- 所属 役職 氏名： (英語) Atsushi Kikuta, Professor
Department of Pediatric Oncology, Fukushima Medical University Hospital
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 研究開発課題名： (日本語) 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)
(英語) Clinical study for the approval of defibrotide for hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic cell transplantation in Japan.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
小児腫瘍科 科長 小川 千登世
- 所属 役職 氏名： (英語) Chitose Ogawa, Chief
Department of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学
薬理学 教授 梅村 和夫
所属 役職 氏名 : (英 語) Kazuo Umemura, Professor
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学病院
薬剤部 部長 木村 利美
所属 役職 氏名 : (英 語) Toshimi Kimura, Director
Department of Pharmacy, Tokyo Women' s Medical University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発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 福田 隆浩
所属 役職 氏名 : (英 語) Takahiro Fukuda, Chief
Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National
Cancer Center Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
血液内科 医長 森 有紀
所属 役職 氏名 : (英 語) Yuki Asano-Mori, Director
Department of Hematology, Toranomon Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター 臨床研究センター長 堀部 敬三
所属 役職 氏名 : (英 語) Keizo Horibe, Director
Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya
Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立こども医療センター
血液・再生医療科 部長 後藤 裕明
所属 役職 氏名 : (英 語) Hiroaki Goto, Division Chief
Division of Hemato-Oncology and Regenerative Medicine, Kanagawa
Children' s Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科
小児科学 教授 高橋 義行
所属 役職 氏名 : (英 語) Yoshiyuki Takahashi, Professor and Chairman
Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of
Medicine

- 研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学
内科学講座血液内科 教授 小川 啓恭
- 所属 役職 氏名: (英語) Hiroyasu Ogawa, Professor
Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo
College of Medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 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 中前 博久
- 所属 役職 氏名: (英語) Hirohisa Nakamae, Associated Professor
Hematology, Graduate School of Medicine, Osaka City University
- 研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院
血液内科 部長 大橋 一輝
- 所属 役職 氏名: (英語) Kazuteru Ohashi, Director
Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious
Disease Center, Komagome Hospital
- 研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院
先端医療開発センター 特任教授 吉村 健一
- 所属 役職 氏名: (英語) Kenichi Yoshimura, Professor
Innovative Clinical Research Center, Kanazawa University Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究の目的は、造血細胞移植の致死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 EMA 承認申請中 (2013 年 10 月治療承認)、FDA 治療承認申請準備中 (2016 年 3 月治療承認) であるオープン薬の 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、治療における薬事承認を含めた一般化を目指すことである。

第 I 相試験 (FMU-DF-001)

2013 年 3 月より 2013 年 5 月にかけて、defibrotide の日本人における安全性と薬物動態・薬力学を目的に健康成人男性 20 例を対象とした、2 用量レベル (3mg/kg、6.25mg/kg) 設定プラセボ対照非ランダム化第 I 相試験を実施した。これにより日本人における安全性に問題なく、薬物動態において海外報告と同等であり、民族差がないことを確認した。

第 II 相試験

EMA において治療に対する保険承認 (2013 年 10 月) となったことから、国内治療承認を確実にするために治療と予防の 2 試験として実施した。第 II 相予防試験 (FMU-DF-003) のデザインは多施設共同、同時対照非盲検ランダム化試験、予防群 50 例、対照群 25 例、計 75 例、対象は骨髄破壊的前処置を用いた同

種造血細胞移植を受け、一つ以上の VOD 発症リスクを有する小児と成人である。2014 年 3 月開始し、2015 年 10 月までに 50 例の登録があったが、海外において予防投与の保険承認が得られていないことから、登録を終了した。今後、データ解析を進め、治療試験における承認申請資料における安全性情報として最大限に活用する予定である。

第Ⅱ相治療試験 (FMU-DF-002)

- ・ 目的：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 35 日までにボルチモア基準を満たす 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）、21 日間または VOD 寛解まで投与（最大移植から 100 日まで投与）。
- ・ 予定症例数：最大 20 例（重症 VOD10 例を含む）。
- ・ 参加施設：9 施設。
- ・ 結果：2014 年 3 月に開始し、2016 年 7 月に終了。登録症例 19 例、この内、重症例 10 例以上を含み、海外試験と同程度の移植後 100 日生存率であった。

Hepatic veno-occlusive disease (VOD) is a potentially life-threatening complication observed after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Defibrotide has shown promising efficacy treatment and prevention of VOD. Defibrotide has been granted orphan drug status by EU and US, but has not yet approved by the EMA and the FDA on July, 2012. Aims of this study is to acquire insurance approval for hepatic VOD in Japan.

Phase 1 study (FMU-DF-001)

Phase 1 study of defibrotide to evaluate pharmacokinetics (PK) and safety was conducted in healthy subjects in Japan from March, 2013 to May. Twenty healthy male volunteers who were enrolled in the phase 1 study received single dose of 3mg/kg, 6.25mg/kg defibrotide, or placebo, in consecutive dose escalation cohort. Defibrotide was safe and well tolerated at both doses. This PK study demonstrated that PK properties of defibrotide were similar to the reports of overseas literature.

Phase 2 study

According to unauthorized for prevention of VOD in EU, we divided the phase 2 study in Japan into two studies, treatment study (FMU-DF-002) and prevention study (FMU-DF-003), to ensure insurance approval in the treatment for VOD in Japan.

In our phase 2 open-label, randomized controlled trial, we enrolled patients at 9 institutes in Japan. Patient eligibility is pediatric and adult, myeloablative conditioning before allogeneic HSCT, with one or more risk factor for VOD. Randomization is defibrotide group 50 cases, control group 25 cases, total 75 cases. Defibrotide administer 6.25mg/kg intravenously in 2 hours every 6 hours, until day 30. Primary endpoint is incidence of VOD until day 30. Because of unauthorized for prevention of VOD in EU and US, registration of study has stopped in October, 2015. Between March, 2014 and October,

2015, we enrolled 50 eligible patients to the intention-to-treat population.

In our phase 2 open-label, non-randomized, single arm trial, we enrolled patients at 9 institutes in Japan. This phase 2 study investigated safety and efficacy of defibrotide in patients with established VOD and advanced MOF (severe VOD). Defibrotide administer 25mg/kg per day at least 21 days or until achievement of complete remission or 100 days after HSCT. Diagnosis of VOD is modified Baltimore criteria, plus by day35 post HSCT are eligible. Primary endpoint is survival rate at day100 in all VOD patients. Secondary endpoint is survival rate at day100 in severe VOD and include CR rate of VOD, survival at day180 post-HSCT, safety profile and PK study. Sample size is 20 cases, including 10 cases of severe VOD. Between March, 2014 and July, 2016, we enrolled 19 VOD patients, including more than 10 severe VOD patients. Survival rate at day100 post-HSCT was approximately equivalent to the report of overseas literature.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 4件)
- (2) Umamura K, Iwaki T, Kimura T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, Horibe K, Goto H, Yoshimura K, Watanabe Y, Nitani C, Kikuta A. Pharmacokinetics and Safety of Defibrotide in Healthy Japanese Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev, 2016, 5(6), 548-551.
- (3) 菊田 敦, 薬師神 公和. 造血細胞移植後における肝中心静脈閉塞症 (SOS/VOD) の診断と治療. 日本造血細胞移植学会雑誌, 2016, 5(4), 124-137.
- (4) Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Dignan F, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Okamoto S, Pagliuca A, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Duarte RF, Carreras E. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(7), 906-912.
- (5) Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Ohwada C, Miyamura K, Nawa Y, Kurokawa M, Mizuno I, Mori T, Onizuka M, Taguchi J, Ichinohe T, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors, and outcomes. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3), 403-409.
- (6) Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, Baron F, Bazarbachi A, Blaise D, Ciceri F, Corbacioglu S, Dalle JH, Duarte RF, Fukuda T, Huynh A, Masszi T, Michallet M, Nagler A, NiChonghaile M, Pagliuca T, Peters C, Petersen FB, Richardson PG, Ruutu T, Savani BN, Wallhult E, Yakoub-Agha I, Carreras E. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6), 781-789.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. デフィブロタイド、トロンボモジュリン製剤の遅発性類洞閉塞症候群に対する治療効果. 口頭, 薬師神 公和, 福田 隆浩, 他. 第 39 回日本造血細胞移植学会, 2017/3, 国内.
2. Defibrotide or Thrombomodulin Treatment for Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adults. ポスター, Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Kagawa K, Kikuta A, Fukuda T. 21st Congress of APBMT, 2016/10, 国外.
3. Early initiation of defibrotide or thrombomodulin treatment for sinusoidal obstruction syndrome. 口頭, Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ikebe T, Onishi Y, Morishita Y, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10, 国内.
4. 類洞閉塞症候群に対する早期治療戦略. 口頭, 薬師神 公和, 福田 隆浩, 他. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10, 国内.
5. Nationwide Survey of Defibrotide and Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for Treatment of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 口頭, Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, Kudo K, Okamura H, Goto H, Yabe H, Yasumoto A, Kuwabara H, Fujii S, Kagawa K, Ikebe T, Onishi Y, Morishita Y, Watamoto K, Uoshima N, Nakamura D, Ota S, Ueda Y, Oyake T, Koike K, Mizuno I, Iida H, Katayama Y, Ago H, Kato K, Okamura A, Kikuta A, Fukuda T. 42nd Annual Meeting of the EBMT, 2016/4, 国外.
6. Clinical study for the approval of defibrotide for hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic cell transplantation in Japan. 口頭, Kikuta A. Jazz Pharmaceuticals Defibrotide Advisory Board, 2016/3, 国内.
7. 小児の造血幹細胞移植における移植後に集中治療を必要とする患者の危険因子と予後. ポスター, 宮原 直之, 岩崎 史記, 杉山 正伸, 慶野 大, 宮下 倫江, 福田 邦夫, 横須賀 とも子, 浜之上 聡, 塩味 正栄, 後藤 晶子, 後藤 裕明. 第 57 回日本小児血液・がん学会, 2015/11, 国内.
8. Phase I study evaluating the pharmacokinetics and safety of Defibrotide for the treatment of veno occlusive disease in healthy male volunteers in Japan. ポスター, Kimura T, Umemura K, Iwaki T, Ogawa C, Fukuda T, Taniguchi S, Horibe K, Goto H, Yoshimura K, Watanabe Y, Nitani C, Kikuta A. 41st Annual Meeting of the EBMT, 2015/3, 国外.
9. 造血細胞移植後の肝 VOD に対する Defibrotide の第 1/2 相試験. 口頭, 菊田 敦, 小川 千登世, 梅村 和夫, 木村 利美, 福田 隆浩, 谷口 修一, 小川 啓恭, 堀部 敬三, 中前 博久, 高橋 義行, 後藤 裕明, 吉村 健一, 仁谷 千賀, 渡邊 協孝. 第 37 回日本造血細胞移植学会総会, 2015/3, 国内. (ワークショップ)

10. 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. ポスター, 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. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 2014/12, 国内.
11. 造血幹細胞移植における肝中心静脈閉塞症の発症予測因子の解析. 口頭. 飯島 弘之, 岩崎 史記, 溝部 吉高, 関水 匡大, 宮川 直将, 更科 岳大, 福田 邦夫, 横須賀 とも子, 浜之上 聡, 塩味 正栄, 後藤 晶子, 後藤 裕明. 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2014/11, 国内.
12. 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 相及び第 II 相試験 (医師主導治験). 口頭, 菊田 敦, 佐野 秀樹, 望月 一弘, 赤井畑 美津子, 藁谷 朋子, 大原 喜裕, 小川 千登世. 第 64 回東北小児白血病研究会, 2014/4, 国内.
13. VOD に対する国内新規治療開発. 口頭, 菊田 敦. 第 16 回 Interactive Lectures for Young Hematologist, 2013/11, 国内. (特別講演)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願
該当なし。