

201216006A

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

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）

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菊田 敦

平成 25 (2013) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 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）に関する研究----- 1
菊田 敦

〔資料〕

資料 1：薬機審長発第0815004号（平成24年8月15日）

資料 2：HPLC法による血漿中デフィブロタイド（DF）の濃度測定法バリデーション最終報告書

資料 3：第I相試験 第1コホート終了時モニタリングレポート FMU-DF-001

II. 分担研究報告

1. 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）に関する研究-----77
渡邊 協孝
2. 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）に関する研究-----80
小川 千登世
3. 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
国内導入のための治験の試験計画・統計解析に関する研究-----83
吉村 健一
4. 健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験に関する研究---86
木村 利美
5. 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）に関する研究-----91
田中 千賀
6. 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）に関する研究-----96
梅村 和夫

〔資料〕

資料 4：健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
FMU-DF-001 実施計画書（抜粋） 2013年2月18日 第1.7版（Ver1.7）

資料 5：デフィブロタイド（DF）の治験に関する同意説明文書・同意書
治験実施計画書番号：FMU-DF-001 2013年2月4日 Ver1.5

資料 6：健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験
FMU-DF-001 症例報告書 2012年12月20日 Ver1.0

I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

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）に関する研究

研究代表者 菊田 敦

公立大学法人福島県立医科大学 臨床腫瘍センター 小児腫瘍部門 病院教授

研究要旨

本研究は、造血細胞移植の重大な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、欧米では薬事承認間近であるオーファン薬の 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、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指すことを目的としている。

VOD は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合約 80%が死亡転機をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされる defibrotide は欧米オーファン指定薬で、コンパショネートユース使用されている標準薬である。2011 年 Lancet に予防投与有り無しのランダム化比較試験（EPP 試験）での有効性が報告され、日本でも 2010 年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。これまで科学研究費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、行う未承認薬に対しての臨床開発は前例がなく、オーファン薬解消のモデル事業となりうると考えられる。

方法として、薬物動態の類似性および高い安全性の確認を目的に健康成人第 I 相試験を平成 24 年度中に実施、その後 EPP 試験とのブリッジを目指し、小児および成人造血細胞移植患者に対する予防投与の単群第 II 相+臨床薬理試験を実施する。平成 24 年度中の治験届け、26 年度内登録終了、27 年度は追跡とデータ固定、解析、総括報告書の作成とすることで研究期間内の治験薬提供者による承認申請を目指すものである（平成 25 年度以降、研究計画の変更あり）。

本年度は、平成 24 年 4 月 11 日と 5 月 28 日に PMDA との 2 回の薬事戦略相談事前面談を経て、7 月 13 日に PMDA との医薬品戦略相談対面助言を実施した。これに基づき①非臨床情報の充足の確認と初期臨床開発戦略の確定、②健康成人第 I 相試験デザインの確定と治験計画書の作成、③臨床薬理試験デザインの確定と薬物血中濃度測定系の確立、④治験開始準備、⑤第 I 相試験開始、第 1 コホート治験薬投与を終了した。当初の予定では第 I 相試

験の第1コホート終了後、効果安全性評価委員会による第2コホート開始承認を受け、第2コホートの登録終了までを予定していたが、治験薬提供者からの治験薬搬入が遅れたため、第1コホートの治験薬投与終了までとなった。

本研究に基づく医師主導治験により欧米オーファン薬の投与機会を提供し短期的患者ニーズを満たすと共に薬事承認により将来の患者ニーズも満たすことが可能になる。速やかな薬事承認申請が可能となればドラッグラグも最小限となる。合併症減少により移植医療の安全性向上にも寄与しうると考えられ、さらに海外企業により開発・製造された本薬が被災地域の企業と国内ライセンス契約が可能となれば、被災地域の産業の発展や雇用の創出につながる事が考えられる。

【分担研究者氏名・所属研究機関名及び所属機関における職名】

梅村 和夫
国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院
臨床研究管理センター 探索的臨床研究部門 (TR) 部長

小川 千登世
公立大学法人福島県立医科大学 ふくしま
国際医療科学センター 医療・産業トランスレーショナルリサーチセンター 助手

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

谷口 修一
国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科 部長

堀部 敬三
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

後藤 裕明
地方独立行政法人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 科長

吉村 健一
京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部 特定助教

渡邊 協孝
独立行政法人国立がん研究センター東病院
臨床試験支援室 治験事務局長

木村 利美
東京女子医科大学病院 薬剤部 薬剤部長

田中 千賀
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 医員

A. 研究目的

肝中心静脈閉塞症 (VOD) は肝の類洞内皮細胞障害による静脈閉塞性肝疾患で、重症の場合約 80%が死亡転帰をとる致死性の高い造血細胞移植合併症である。現在の国

内の治療法は有効性が限定的なだけでなく、副作用としての出血リスクが高い。安全に使用できる唯一の治療/予防薬とされ defibrotide は欧米オーファン指定薬で、コンパショネートユース使用される標準薬で、2011年 Lancet に予防投与有り無しのランダム化比較試験（EPP 試験）での有効性が報告された。日本でも2010年には『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』に学会から要望が挙がり、緊急薬として国内導入が強く望まれている。VOD に対し、唯一の治療/予防薬で欧米では薬事承認間近であるオーファン薬の 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、有効性を検討し、薬事承認を含めた一般化を目指す。

B. 研究方法

本薬剤はオーファン指定を前提に、ICH-E5 による FDA 承認申請パッケージを利用して、日本人への臨床情報の外挿可能性を確保するための最小限の追加臨床試験実施による承認を目指す。PMDA 事前面談をふまえ、海外健康成人で2010年に行われた52人の循環動態への影響+薬物動態試験で Grade2 (CTCAE) 以上の有害事象はなかったため、国内でも健康成人男性で薬物動態+安全性確認試験を行い（第I相）、次いで患者対象に連続投与での実行可能性を確認すると同時に、小児薬物動態および一定精度での有効性確認を行うことで“ブリッジ”する戦略とした（第II相）。第I相は薬事戦略相談対面助言で、第II相は後期第II相開始前相談で試験詳細の最終固定を行う。

【試験概要】

第I相試験

健康成人男性を対象に薬物動態の類似性と単回または2回連続投与の安全性の評価、POC としての凝固・線溶系マーカーの評価と海外相同性の確認を目的とする。また、用量と PK パラメータ、マーカーへの影響（PD）の関係をみるために 3mg/kg/回の低用量と 6.25mg/kg/回の標準量の2コホートで実施する。

〔対象〕

健康成人男性 20 例（実薬 16 例、プラセボ 4 例）

〔試験デザイン〕

2 用量コホートによる薬物動態試験+安全性評価試験

〔主要評価項目〕

defibrotide による用量制限毒性（Grade2 (CTCAE) 以上有害事象）出現の有無

〔副次的評価項目〕

defibrotide の薬物動態、有害事象

〔POC〕

線溶/凝固系 (ELT、PAI、t-PA、PGF1 α 、PGE2、TXB2、TF、TFPI、PT、aPTT) への評価

〔投与方法〕

指定用量を2時間で静注

〔観察期間〕

投与日から観察終了時検査（7-10 日目）まで。

〔予定登録数と研究期間〕

各コホートの薬物動態パラメータの推定を確実にを行うため実薬 8 例×2 とする。16 例で1例も G2 毒性がなければ毒性出現は 95% 信頼区間上限の 20%未満（第II相の重篤

な有害事象≡重症出血エピソードの出現頻度上限)であることを確認できる。

第 II 相試験

FDA pivotal と想定される EPP 試験の外挿を重視して予防治療の対象と投与法を設定し、実行可能性は薬物有害反応が許容範囲かどうかを確認して承認前試験とする。VOD 予防・治療への有効性の前提として重篤な出血エピソードは 5%程度 (Niederwiesser ら CUP 研究) と期待し閾値を 20%とする。EPP 試験における VOD 発症割合 10%を 10%程度の信頼区間となる精度が維持できる様に症例数に幅をおく。VOD 発症例については有効性・安全性情報をできるだけ集積することを目的とする。

〔対象〕

VOD リスクを 1 つ以上もつ骨髄破壊的前処置を受ける 50 歳未満の造血細胞移植患者および年齢を問わない VOD 発症例。

〔試験デザイン〕

標準量単群実行可能性および有効性検討試験+薬物動態試験

〔主要評価項目〕

重篤な出血エピソードの発生割合 (SAE 出現割合に変更検討中)

〔副次的評価項目〕

30 日までの VOD 発症割合、100 日までの aGVDH 発症割合、有害事象、薬剤関連有害事象、180 日の生存割合、VOD 発症例の生存割合、defibrotide による有害事象、線溶系・凝固系因子の投与前後での測定

〔POC〕

第 I 相の中から適切なマーカー選択

〔治療計画〕

予防投与は 6.25mg/kg/2 時間/回を 1 日 4 回 (1 日量 25mg/kg) を移植前処置開始前日から移植後 30 日まで静脈投与。VOD 発症後は回復後まで同量を静脈内投与。

〔薬物動態解析〕

non compartment model もしくは population PK。移植前処置開始前日に投与前、2 時間 (投与終了直前)、終了後 5 分、15 分、30 分。小児では 15 分は省略。小児は 1 歳以上の ICH-E11 での各年齢層で 3 人以上に実施を目標とする。

〔観察期間〕

defibrotide 投与開始日から 6 ヶ月。

〔予定登録数と研究期間〕

主要評価項目に対して期待 5%、閾値 20%とし、片側有意水準 5%、検出力 80%とすると必要症例数は 33 例以上となる。解析除外例および年齢層コホートごとの症例数比を考慮して目標登録症例数を 35~40 例とする。VOD 発症の探索的な確認は、35 例中 VOD3 例で片側 90%信頼区間上限 18%、40 例中 VOD4 例で片側 90%信頼区間上限 19%となり、一定の推定精度を得ることができる。35-40 例であれば 1 年半以内の登録、追跡 1 年、平成 24 年春~27 年春を予定する。

〔全体の計画と年次計画〕

平成 24 年度に第 I 相試験計画作成、治験開始届け出 (秋)、試験実施、粗解析終了 (年内) とし、第 II 相試験の全施設で IRB 承認を目指す。25 年度は第 II 相試験継続、26 年度中の登録完了を目指し、症例集積等により登録期間延長した場合にも 27 年中には残りの追跡完了、データ固定、結果解析、総括報告書作成できる様に進捗管理する。27 年度中の承認申請、28 年内の薬事承認を目指す。

〔研究体制〕

第 I 相試験は医師主導治験経験のある施設による確実かつ安全な実施を予定し、第 II 相参加施設は治験管理室の協力確認の上で医師主導治験経験がある成人・小児施設各 3 施設を選定し分担研究施設とした。

試験統計家、薬物動態専門家、臨床薬理専門かつ健康成人第 I 相専門家、薬事承認審査経験者(PMDA 出向者)を研究分担者とし、医師主導治験調整医師および助成金代表の経験者を研究協力者とした。研究代表者は全体の調整と研究進捗管理を、同施設研究分担者を小児の調整医師、他に成人の調整医師として、代表者補助および安全性情報への対応を行う。

(倫理面への配慮)

本研究で行う臨床試験は治験として実施する。そのため「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)を遵守する。特に倫理面では、以下に留意する。

1. 欧米オーファン薬で有効性・安全性は知られ、欧米標準治療の導入のため試験性は乏しいが、外挿性確保のために、試験の対象選択を特定しすぎない様、採血負担、治療負担などが過度とならない様に、ヘルシンキ宣言の通り、試験計画上也患者の利益を最優先に考えて実施する。
2. 各治験参加施設での治験審査委員会(IRB)の承認を得、治験届け後実施する。
3. 被験者及び第 II 相での小児の場合の患者家族に対して治験参加登録前に IRB 承認を得た説明文書を用いて十分な説明を行った後、自発的同意を本人または代諾者より文書で得る。

4. 患者氏名等、直接個人が識別できる情報は各施設の標準手順書(SOP)に従って、個人情報(プライバシー)保護を厳守して実行する。薬物動態や凝固/線溶マーカーなどで得た検体の残余については廃棄し、2次利用を行わない。
5. 治験施設で治験を担当する医師は、その施設が定める臨床試験を実施する上での十分な教育および訓練を受け、十分な臨床経験を有する者となるように徹底する。
6. 本治験では薬剤費および輸入や管理に関する費用、治験薬の血中濃度測定等は欧米製造販売元負担と研究費補填を計画しており、治験関連治療に関しての患者負担は第 I 相試験、第 II 相試験ともない。第 II 相では治験治療以外の検査を含む医療(通常は同種・自家移植治療中)による経費は保険外併用療養として治験に参加しない場合と同様の一部自己負担があるのみである。
7. 本治験では GCP 省令の健康被害に対する保険その他の補償措置履行義務に従って治験保険の加入を第 I 相試験、第 II 相試験それぞれに行う。保険加入による補償については説明文書に記載する。

研究体制については以下である。

〔研究体制〕で示した研究者の役割分担に加えて、以下の様な体制で行う。

1. GCP 試験であるため、モニタリング、データマネジメント、統計解析、監査業務について委託を行う。また CTD 作成を視野に入れた総括報告書作成委託も予定する。
2. GCP 適合を担保できる様に研究代表者、

調整医師の研究分担者の業務を補助するため、調整業務について一部業務委託を予定する。

3. 治験薬提供や薬物測定調整には輸入代行経験があり、安全性情報管理の経験のある法人を国内管理人としているが、同法人により、欧米製造販売元の次年度（EMA、FDA 承認）を目標に治験薬提供者確保、オーファン指定手続き予定とする。このことにより安全性情報や措置情報について確実に情報取得し、承認申請および市販後体制も確実にしていく。

C. 研究結果

1. 非臨床試験の必要性和初期臨床開発の確定（資料1）

PMDA と 2 回の事前面談（平成 24 年 4 月 11 日、5 月 28 日）を施行し、治験開始にあたっての照会および機構意見・助言を受領、回答した上で対面助言（資料1）を受けた。

照会事項は①defibrotide（以下、本薬）の品質に関連する資料の提出、②イタリアにおける適応症の変更理由、および米国における承認申請取り下げの理由、③欧州申請データパッケージの一覧、④欧州並びに米国における申請効能・効果および申請用法・用量、⑤現在の本邦における VOD の医療実態と海外における医療実態、⑥本薬の有効性・安全性に関する民族的要因、VOD 発症率と有効性、⑦本邦での臨床試験の実施可能性、⑧海外第 III 相試験（2005-01 試験）および EPP 試験の詳細資料、⑨-1）VOD 予防投与における統計学的検討、⑨-2）EPP 試験における日本人との患者背景の相違に関する検討、⑨-3）日本人 VOD 発症例

に対する本薬の有効性・安全性と海外第 III 相試験の日本人に対する利用の妥当性、⑩安全性マーカーの具体的項目と安全と判断する根拠、⑪健康成人に対する海外臨床試験の結果、⑫国内第 II 相試験で予定されている検討用量に関する安全性、⑬国内第 I 相試験におけるプラセボ群設定、⑭海外第 I 相試験の追加資料、⑮予定している臨床薬理試験（薬物動態試験）に対する説明、であった。

これに対して回答を提出後、PMDA からは①国内第 I 相試験を開始することに問題はないこと、②治験デザインに関して、日本人における本薬の安全性と有効性がある程度示された場合は、海外 2005-01 試験と EPP 試験の成績を利用し、本邦における VOD 治療と予防に関する臨床データパッケージを構築することも可能であること、③薬物測定に関して、予定している方法で問題がないこと、④国内第 I 相試験における用量設定を 3mg/kg と 6.25mg/kg の 2 用量とすることは受け入れ可能であること、⑤国内第 I 相試験における安全性マーカーが許容内である場合には海外臨床試験と同一用量で国内第 II 相試験を開始することは可能であるという機構意見を得た。

2. 健康成人第 I 相試験デザインの確定と試験計画書の作成

PMDA との対面助言の結果を基に「健康成人に対するデフィブロタイド（DF）の安全性試験および薬物動態試験 FMU-DF-001 実施計画書」を作成し、平成 24 年 11 月 20 日に PMDA へ提出、30 日調査を終了し、平成 25 年 12 月 25 日に計画書を固定した。

3. 臨床薬理試験デザインの確定と薬剤血中濃度測定系の確立（資料2）

臨床薬理試験デザインの確立のために、defibrotide（以下、本薬）投与時の薬物動態に関するデータ調査、既報資料による薬物動態パラメータの解析をもとに薬物動態解析のための至適採血ポイントを決定した。至適と考えられる全採血ポイントは、投与開始 0h、1h、2h（投与終了直前）、投与終了後 5 分、15 分、30 分、60 分（計 7 ポイント）、測定パラメーターは C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-24} 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、全身クリアランス、分布容積である。

また、委託業者との共同で、欧米で確立している HPLC 法での測定法を国内で再現することができた。検量線が曲線となる元の方法から標準品の濃度範囲を工夫することで検量線が直線で得られることが確認でき、同時に再現性があることを確認した。この方法にて確認試験を実施、問題がないことを確認できた。以上から濃度測定法のバリデーションを確立し、再現性のある薬物濃度測定法を確立した。

4. 治験開始準備

治験開始にあたり、治験実施医療機関である浜松医科大学医学部附属病院臨床研究管理センターの長（梅村和夫教授）は実施機関に設置された治験審査委員会に計画書を申請し、治験実施の承認を得た。また、実施医療機関の長が治験審査委員会の意見に基づいて治験の実施を了承した後に、薬事法第 80 条の 2 に基づき実施医療機関の治験責任医師が“自ら治験を実施する者”として平成 24 年 11 月 20 日に厚生労働大臣に治験の計画を届け出た。

5. 第 I 相試験開始、第 1 コホート試験薬投与（資料 3）

当初の予定では治験開始は平成 25 年 1 月 21 日であったが、海外治験薬提供者からの治験薬搬入が遅れたため、予定通りの開始はできなかった。このため、治験薬搬入を待って、平成 25 年 3 月 4 日より第 I 相試験第 1 コホートのスクリーニングを開始し、3 月 11 日より治験薬投与を開始した。Defibrotide 3mg/kg 投与においてにおいて、用量制限毒性は認められなかった。また、有害事象として、AST、ALT の軽度の異常変動（上昇）が認められ、治験薬との因果関係は否定できなかった。他の項目においては、有害事象は認められなかった。また、線溶・凝固系においては、TFPI の上昇が見られたが、他の因子は defibrotide による影響は見られなかった。薬物動態においては、血中濃度は検出限界以下であった。以上のことから 3mg/kg において、軽度の肝機能障害が認められたが安全性に問題ないと判断された。次の第 2 コホートにおける 6. 25mg/kg に進むことが可能と思われた。

6. 第 II 相試験担当施設における準備状況

各施設で 2011 年に実施された造血細胞移植数は国家公務員共済組合連合会虎の門病院 146 例（内、同種移植数 132 例）、国立がん研究センター中央病院 101 例（76 例）、国立病院機構名古屋医療センター 19 例（12 例）、神奈川県立こども医療センター 17 例（10 例）、福島県立医科大学附属病院 20 例（18 例）である。これらの施設は成人および小児分野において一定数以上の移植症例数を有し、医師主導治験への参加経験を有することから GCP に準拠した試験体制とデ

一タ管理が可能であると判断される。今後は第 II 相試験のデザインと試験計画確定に向けて意見調整を行っていく予定である。

D. 考察

本年度当初の予定では第 I 相試験の第 1 コホート終了後、効果安全性評価委員会により第 2 コホート開始承認を受け、第 2 コホートの登録終了までが予定であったが、治験薬提供者からの治験薬搬入が遅れたため、第 1 コホート治験薬投与終了までとなった。

第 1 コホートの結果は投与量 3mg/kg では血中濃度測定限界以下であり、安全性は担保できると判断され、凝固系の変動もほとんど認めなかった。今後効果安全性評価委員会の判定を受け、安全性に問題がなければ第 2 コホートへ進む予定である。

しかし、治験計画全体の遅れが生じ、第 I 相試験第 2 コホート開始は 5 月となり、5 月中に最終症例の観察を終了予定である。

また、海外製造販売企業による EMA への承認申請の結果、2013 年 3 月 21 日付で、現時点での EPP 試験による承認は困難であるという EMA からの回答を確認した。このため、戦略の変更と第 II 相試験のデザイン変更を余儀なくされており、現在、小児と成人も含めた VOD ハイリスク群を対象とし、有効性検証を目標とした国際共同治験としての実施を検討中である。今後、PMDA との対面助言を経て、25 年度中の第 II (III) 相試験開始を目指す。

E. 結論

VOD の唯一の治療/予防薬である defibrotide の薬事承認を含めた一般化の

目的のために国内開発計画を企画し、第 I 相試験を開始した。安全性が確認できれば、有効性検証を目標とした国際共同治験の実施を予定している。

F. 健康危険情報

第 I 相試験第 1 コホートにおける有害事象として AST、ALT の軽度上昇を認め、治験薬との因果関係は否定されなかった。他に有害事象は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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

※ 添付資料 1～3 について

分担研究者以外の個人を特定できる情報及び機密情報に関してはマスキングを施した。



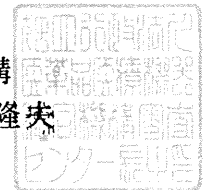
受付日・番号：平成 24 年 5 月 31 日・戦 P27
治験成分名：defibrotide
相談区分：医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）

薬機審長発第 0815004 号
平成 24 年 8 月 15 日

貴殿から平成 24 年 5 月 30 日付けで相談申込のあった defibrotide の医薬品戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることに留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長

矢守 隆夫



1. 上記の相談に対しては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第二部（第 2 分野）及び薬事戦略相談室が担当した。

2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談申込者との対面助言は、平成 24 年 7 月 13 日（金）に行われた。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者として、近澤和彦、中村龍太、井坂弘道、市川紗弓、香川仁、木島慎一、小林綾乃、佐藤玲子、菅野弘美、西村拓也（以上、新薬審査第二部）、崎山美知代、永井純正（以上、新薬審査第五部）、陰山卓哉、山下康子（以上、生物系審査第一部）、阿部喜穂、増田広之（以上、薬事戦略相談室）が出席した。

相談申込者である■■■■の担当者として、菊田敦、小川千登世（以上、福島県立医科大学）、河本博（国立がん研究センター中央病院）、梅村和夫（浜松医科大学）、木村利美（東京女子医科大学）、吉村健一（京都大学）、渡邊協孝（国立がん研究センター東病院）、後藤裕明（神奈川県立こども医療センター）、■■■■

3. 相談申込者からの相談事項は2項目あり、相談内容の詳細は別紙のとおりである。

4. 対面助言記録

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」といい、相談申込者である[]の担当者を「相談者」という。

(1) 治験薬の概要等

defibrotide（以下、「本薬」という。）の概要及び相談に至った経緯等についての詳細は別紙のとおりである。

(2) 相談事項1：治験開始可能かどうか。

機構は、以下のように述べた。提出された本薬の非臨床試験の成績や品質に関する説明等を踏まえると、相談者が提示した国内第Ⅰ相試験を開始することに特段の問題はない。ただし、初回治験届出時までに、Esperase[®]の製造工程でのウシ等由来原材料の使用の有無について確認するとともに、ウシ等由来原材料が使用されている場合には、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）*に記載されている使用禁止国及び使用禁止部位に該当しないか確認し、ウシ等の原産国及び使用部位に係る内容について機構に情報提供する必要がある。なお、Esperase[®]の製造工程に生物由来原料基準に不適合のウシ等由来原材料が使用されている場合、又は使用の有無や原産国等が不明な場合は、本薬による牛海綿状脳症（以下、「BSE」という。）伝搬リスクが否定できないことを被験者に適切に説明する必要がある。

相談者は、Esperase[®]は細菌（*Bacillus lentus*）由来のプロテアーゼであり、Esperase[®]の製造工程にウシ由来原材料は含まれていないことを確認したと述べた。

機構は、初回治験届出時には、本相談で提出されたCMC関連資料、並びに照会事項に対する回答（平成24年6月25日付）及び機構の事前意見に対する回答（平成24年7月6日付）で提出された品質関連資料（本薬の製造工程、感染性情報、Esperase[®]の製造工程も含め本薬の製造工程に生物由来原料基準に不適合のウシ等由来原材料を使用していない旨が記載された資料等）について、機構に情報提供する必要があると述べた。

相談者は、了解した。

*2004年3月30日改正（平成16年厚生労働省告示第157号）、2004年7月5日改正（平成16年厚生労働省告示第262号）、2005年3月31日改正（平成17年厚生労働省告示第177号）、2007年9月28日改正（平成19年厚生労働省告示第310号）、2009年7月1日改正（平成21年厚生労働省告示第343号）

(3) 相談事項 2：治験デザインについて

1. 有効性についてブリッジング対象とする試験が適切か？

1) 機構は、以下のように述べた。本薬の開発で「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成10年8月11日付 医薬発第739号）（以下、「ICH E5 (R1) ガイドライン」という。）に基づきブリッジングの可否を判断するためには、ブリッジング試験において用量反応関係の類似性も検討する必要がある。したがって、基本的には、国内第Ⅱ相試験及び EPP 試験における 1 用量のみの検討結果から、肝中心静脈閉塞症（以下、「VOD」という。）治療に関する海外第Ⅲ相試験（海外 2005-01 試験）及び EPP 試験の成績を ICH E5 (R1) ガイドラインに則ったブリッジング戦略により日本人における有効性の主たる根拠として外挿することはできないと考える。しかしながら、本薬の投与対象患者の数は極めて限られており、さらに VOD が重篤な疾患であることから、国内で本薬の有効性について検証可能なデザインの臨床試験を実施することが困難であることを考慮すると、本薬の有効性が示された海外の臨床試験成績を利用して開発せざるを得ないものとする。海外の臨床試験成績を利用した開発を行うために、まずは以下の点に留意して、国内での VOD 治療及び予防の臨床試験の試験デザインをそれぞれ検討する必要がある。

- ・ 国内で本薬の VOD 予防における有効性を検証可能な臨床試験の実施が困難である場合には、安全性を主要評価項目として評価することはやむを得ないと考えるが、有効性についても国内臨床試験において検討する必要がある。また、造血幹細胞移植後早期には移植自体による合併症が高頻度に出現すると考えられることから、対照群を設定しない試験では本薬の安全性評価が困難となることが想定されるため、既存の方法により予防を行う対照群を設定した上で、実施可能な範囲で、安全性が対照群より劣らないことを一定の基準に従い確認できるような試験デザインを検討する必要がある。
- ・ 本薬の開発では、日本人 VOD 発症例における本薬の有効性及び安全性が示唆される結果を確認する必要があるが、VOD 予防目的の対象患者と VOD 治療目的の対象患者では患者背景や検討すべきエンドポイントが異なるため同一の試験内で評価することは適切ではない。したがって、VOD 発症例における本薬の有効性及び安全性に関する情報収集は、VOD 予防試験とは別の臨床試験として行うべきであるとする。
- ・ VOD 治療については、臨床試験において VOD 発症例の集積を行うことが困難であるため、実施可能性を踏まえて、統計学的根拠に基づいた症例数設定を行わず、1 例 1 例の詳細な情報収集を行う方針とすることもやむを得ないと考える。日本人 VOD 発症例を対象とした臨床試験では、有効性及び安全性に関する詳細な検討が行えるよう、適切な評価項目を事前に設定する必要がある。

なお、海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性を評価するため

のデータとして利用するにあたって問題となるような国内外の内因性民族的要因及び外因性民族的要因（特に日本人と白人における VOD 発症率等や本薬の薬物動態や安全性プロファイル）の差異の有無については、今後得られる情報も踏まえて引き続き検討する必要がある。海外の臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性を評価するために利用できないと判断されるような内因性民族的要因及び外因性民族的要因の差異が存在せず、国内臨床試験において、日本人における本薬の安全性及び有効性がある程度示された場合には、海外 2005-01 試験及び EPP 試験の成績を利用し、本邦における VOD 治療及び予防に関する臨床データパッケージを構築することも可能になるものと考える。

2) 相談者は、以下のように述べた。VOD 予防試験で同時対照群を設定し、主要評価項目を「重篤な出血エピソードの発現割合」とした場合、試験に組み入れ可能な症例数に限りがあるため、本薬群と同時対照群の間の統計学的な検定等による群間比較において十分な精度を期待するのは困難であるものの、例えば、①本薬群において認められる重篤な出血エピソード発現割合に対して閾値（20%）に基づく評価を実施し、さらに同時対照群の情報も踏まえて試験の仮説の設定の確認及び結果の解釈を行う場合、②本薬群及び同時対照群で認められた重篤な出血エピソード発現割合の点推定値での比較を実施する場合、③重篤な出血エピソード発現割合に関する非劣性マージンを+15%と設定し、本薬群の同時対照群に対する非劣性を検討する場合について、①～③のいずれにおいても、60 例の被験者を本薬群及び同時対照群に 2:1 の比でランダム化（本薬群 40 例、同時対照群 20 例）する条件下において、本薬の安全性を一定の水準で確認できると考える。また、有効性は副次評価項目として Day30 までの VOD 発症割合を評価する。

機構は、以下のように述べた。実施可能性について十分に検討した上で、国内で本薬の有効性を検証可能な臨床試験の実施が困難と判断された場合には、安全性を主要評価項目とした臨床試験とすることはやむを得ないが、VOD 予防例を対象として本薬の有効性を検証する国内臨床試験の実施可能性については、現時点では十分に説明されていないと考えている。したがって、まずは実施可能性に関する調査結果等に基づき、選択・除外基準等も考慮した組み入れ可能な最大限の症例数がある程度明確にした上で、国内で本薬の有効性について検証可能な臨床試験の実施が困難である根拠を示す必要がある。

相談者は、以下のように述べた。実施可能性については、治験実施予定施設で 1 年間の移植症例数は 337 例であり、このうち 60%程度が VOD ハイリスク患者であり、VOD 予防対象例となると考える。ただし、この 337 例の大半を成人が占めており、小児を対象とした EPP 試験の成績との比較を考慮し、国内で実施予定の VOD 予防試験に組み入れる症例の半数は小児の症例とする計画である。組み入れ可能な小児の症例数は現時点では年間 20 例程度が限界であると考えている。

機構は、以下のように述べた。上記の相談者の説明に用いた数値の根拠が示

されることが前提であるが、国内で本薬の有効性を検証可能な臨床試験の実施が困難である場合には、主要評価項目を「重篤な出血エピソード」とすることはやむを得ないと考える。「重篤な出血エピソード」については、本薬群の安全性が同時対照群と比較して劣らないことを一定の基準を設けた上で示す必要があると考えており、相談者が提示した上記①～③の検討方針のうち、③で示した非劣性試験における本薬群と同時対照群の比較であれば受入れ可能と考えるが、一定の基準として提示された「+15%」については、想定される重篤な出血エピソードの発現率（5%）に比べると大きすぎると考える。国内における対照群の重篤な出血エピソードの発現頻度に関する情報も踏まえて、設定根拠を示し、臨床的な観点からの妥当性を説明した上で当該基準を設定する必要がある。

相談者は、以下のように述べた。「+15%」との基準は、EPP 試験における全ての出血事象の発現割合が 20%程度であり、重篤な有害事象の発現割合が 3～5%であったことから、重篤な有害事象を重篤な出血事象と読み替えた場合、本薬により重篤な出血事象が全ての出血事象の発現割合と同程度に発現するような出血傾向が認められることは許容できないと考えて設定した。非劣性マージン「+15%」の臨床的な妥当性は説明できない。実施可能な規模の試験では検出力が低くなるため「+15%」より小さい基準を設定することはできないと考えるものの、上記②で示した点推定値に基づく群間比較においては、結果的に同時対照群と本薬群でほとんど異なる成績が確認できると想定している。仮に、明らかに本薬群と同時対照群の点推定値が異なる結果が得られた場合は、非劣性の検討において事前に設定した基準を満たしたとしても、本薬群の安全性が対照群と比較して劣らないとは判断できないと考えている。さらに、有効性の観点からも、点推定値の比較ではあるが、対照群との比較から本薬の有効性を評価することは可能と考える。以上のように、提示した安全性における非劣性の基準を満たすことは、あくまで達成すべき必要条件であると考えている。

機構は、以下のように述べた。本薬の開発では、現在の医療現場で行なわれている予防方法を同時対照群とした直接の比較は必要であると考えている。今後得られる調査の結果や本薬において期待される安全性及び有効性の成績を踏まえて、臨床的に解釈可能な一定の基準を設定する必要がある。また、相談者が認識しているように国内で実施予定の VOD 予防試験で設定した一定の基準を達成することは必要条件であり、得られた成績から総合的に日本人において本薬の安全性が同時対照群と比べて劣らず、また EPP 試験の成績を日本人における本薬の有効性及び安全性の根拠とすることが妥当と判断できる必要がある。

相談者は、了解し、今後実施される予定の VOD の発症に関する移植学会の調査の結果も踏まえて、VOD 予防試験開始前までにより適切な非劣性マージンを検討したいと述べた。

3) 相談者は、以下のように述べた。VOD 発症例は非常に少ないこと、VOD 発症後に治験実施施設へ転院することは不可能であること等から、VOD 発症例を対象とした臨床試験を単独で実施することは非常に困難であると考えている。一方、

VOD 予防試験の同時対照群からの VOD 発症例に本薬を投与すれば、本薬の薬力学的効果の指標として報告されている PAI-1 等の凝固・線溶マーカーやビリルビン値等の治療開始前後での変化や、重篤な有害事象の発生等について本薬投与前後での変化について情報を収集し、有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、VOD 予防試験の実施を予定している施設において VOD 予防対象となる患者のうち、どの程度の割合の患者で当該試験への参加に同意が得られると想定されるのかと尋ねた。

相談者は、有害事象の発現率が高い薬剤であれば、予防的に使用することを拒む被験者も多いと考えるが、本薬には重篤な有害事象は想定されないため、VOD 予防の対象となる患者のほぼ全例から同意が得られるものと考えていると述べた。

機構は、VOD 予防試験の同時対照群において VOD を発症した症例全例が本薬による治療を受けるような規定とすることを想定しているのかと尋ねた。

相談者は、VOD 予防試験における VOD 発症例については全例に本薬による治療を行うこととする予定であると述べた。

機構は、以下のように述べた。先述のとおり、VOD 予防目的の対象患者と VOD 治療目的の対象患者では患者背景や検討すべきエンドポイントが異なるため同一の試験内で評価することは適切ではないこと、さらに VOD 予防目的の試験と VOD 治療目的の臨床試験を別試験とすれば、VOD 予防試験への参加に同意しなかった症例で VOD を発症した症例も VOD 治療の臨床試験に組み入れることが可能となり、VOD 治療の臨床試験の組み入れ症例数が増やせることも考慮し、VOD 治療の臨床試験は別試験とすることを提案した。VOD 予防試験からの継続試験のような試験デザインで VOD 発症例に対する本薬の有効性及び安全性を評価する計画とした場合、結果的に VOD 発症例が全く存在しないことも想定されるが、その場合、VOD 治療における本薬の有効性及び安全性の説明は非常に困難になると考えられる。しかしながら、VOD 予防試験を実施する施設において VOD 予防対象となる患者のうちほぼ全例が VOD 予防試験に組み入れられ、かつ VOD 予防試験において VOD を発症した症例にはもれなく本薬による VOD 治療が施されるということであれば、VOD 予防効果と VOD 治療効果を相談者の提案のように一つの臨床試験で検討することも可能と考える。なお、有効性については、PAI-1 やビリルビン値等の治療開始前後での変化だけでなく、VOD 治療効果を評価する項目として、完全寛解、再発等を設定し、安全性については、事前に設定した凝固系マーカー等の変化、重篤な有害事象の発生等だけでなく、全ての有害事象も収集し、海外 2005-01 試験の成績等と大きく異なることがないか確認することが必要である。

相談者は、了解した。

(4) 相談事項 2：治験デザインについて

2. 健康成人における第 I 相試験について

i) 薬物動態について

機構は、国内第 I 相試験において、海外と同様の測定方法で測定した物質の薬物動態の結果を、海外と同一用量で国内第 II 相試験を実施することの妥当性を判断するための根拠の 1 つとして利用することは可能と考えると述べた。

相談者は、了解した。

(5) 相談事項 2：治験デザインについて

2. 健康成人における第 I 相試験について

ii) 第 I 相試験デザインについて

機構は、以下のように述べた。国内外の第 I 相試験における同一用量は 6.25 mg/kg のみであることもあり、相談者が提示した 2 用量の検討では日本人と外国人の薬物動態の類似性を十分に検討することはできず、また、日本人での AUC 又は Cmax の線形性（用量との比例関係）の有無の確認については 2 用量での検討では十分とは言い難いと考える。しかしながら、国内第 I 相試験において海外臨床試験と同様の方法で血中濃度を測定する本薬の関連物質が薬理活性をもっていることに確信がないとの相談者の説明、及び測定する薬力学的マーカーについては健康成人においては意味のある変化はないとの相談者の説明から、これらに関する国内外の結果の比較には限界があると考える。また、これまでに得られた情報を基に 25 mg/kg/day を国内第 II 相試験の検討用量とすることを想定し、国内第 I 相試験では、その 1 回量 (6.25 mg/kg) を選択し、安全性に最大限配慮して、さらに半量の 3 mg/kg から開始することとしたとの相談者の説明も踏まえると、国内第 I 相試験における検討用量を 3 及び 6.25 mg/kg とすることは受入れ可能である。なお、これまでの日本人患者における本薬の使用経験を踏まえると、反復投与試験を実施することが必須とまでは考えないが、反復投与試験を実施せずに国内第 II 相試験を行う場合には、本薬反復投与時の安全性に関する情報は使用実績からしか得られていないことを国内第 II 相試験に参加する被験者に適切に情報提供する必要がある。

相談者は、了解した。

(6) 相談事項 2：治験デザインについて

2. 健康成人における第 I 相試験について

iii) 第 I 相試験結果の評価と第 II 相試験開始について

機構は、以下のように述べた。上記 (5) で述べたとおり、薬物動態や薬力学的マーカーの国内外の結果の比較には限界があると考えるものの、国内第 I 相試験において検討される薬力学的マーカー、薬物動態及び忍容性（重篤な有害事象以外も含めて）の結果が海外臨床試験の結果と少なくとも異ならないことが確認され、安全性マーカーが事前に規定した範囲内である場合には、海外

2005-01 試験及び EPP 試験と同一の用量で国内第Ⅱ相試験を実施することは可能と考える。ただし、国内第Ⅰ相試験のいずれかの評価項目において、海外臨床試験の結果と異なる結果が得られた場合には、内因性要因の民族差が存在する可能性を示唆する結果でないか十分検討した上で、日本人における本薬の至適用量を再度検討する必要がある。

相談者は、了解した。

(7) その他

相談者は、申請時まで成績を得ておくべき非臨床情報について充足しているかと尋ねた。

機構は、以下のように述べた。承認申請時に必要とされる非臨床試験については、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日付 薬食密査発0219第4号）（以下、「ICH M3（R2）ガイドライン」という。）で要求されているとおりである。提示された非臨床試験成績がICH M3（R2）ガイドラインで要求されている非臨床試験を充足しているかどうか説明されていないため、現時点では、承認申請時に必要とされる非臨床試験が充足しているか否かの判断はできないが、提示された資料から気づいた範囲で意見を述べる。本薬について予定された臨床使用期間に応じた静脈内反復投与毒性試験が必要であるため、げっ歯類及び非げっ歯類の静脈内反復投与試験における最大の投与期間が13週間で十分であることを説明する必要がある。また、基本的には毒性試験は臨床投与経路で試験を実施すべきであるため、臨床投与経路以外の投与経路での試験成績から毒性を評価する場合には、臨床投与経路以外の投与経路での試験成績から毒性を評価することの妥当性について説明する必要がある。さらに、非GLP（Good Laboratory Practice）試験を毒性評価の根拠とする場合には、根拠とする試験の成績の信頼性を担保できることを説明する必要がある。以上の点は、承認申請時に限らず、相談者が提示した国内第Ⅰ相試験後の臨床試験を開始する際には説明できる必要がある。


相談者は、了解した。

以上

最終報告書

試験表題： HPLC 法によるヒト血漿中デフィブロタイド (DF) の濃度測定法バリデーション


試験番号： PBC714-001


試験責任者： 

当該資料は原本を正確に複写したものであり、原本と相違ないことを保証いたします。

日付 2013 年 3 月 22 日

署名

 2013 年 3 月 22 日


本最終報告書は表紙を含む 45 ページ