

## 9.4.7 移動相 C : 1%アンモニア水

超純水に 28%アンモニア水 35.7 mL を加えて全量を 1000 mL とした。

## 9.4.8 移動相 D : 0.1%ギ酸含有アセトニトリル/超純水 (9/1, v/v)

0.1%ギ酸含有アセトニトリル 900 mL 及び超純水 100 mL を混合した。

## 9.5 試料の調製

## 9.5.1 検量線用試料

次表のとおり, PP 製チューブにブランク血漿をとり, 検量線用標準溶液〔ブランク試料は 50 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) 〕を加えて十分に攪拌して検量線用試料を調製した。

検量線用試料 No.	使用標準溶液 No.	標準溶液量 ( $\mu$ L)	ブランク血漿量 ( $\mu$ L)	血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)
S7	SS-7	50	50	300
S6	SS-6	50	50	250
S5	SS-5	50	50	150
S4	SS-4	50	50	100
S3	SS-3	50	50	50
S2	SS-2	50	50	25
S1	SS-1	50	50	10
ブランク試料 (SB)	*	50	50	-

\* : 50 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0)

## 9.5.2 安定性用試料

次表のとおり, PP 製チューブにブランク血漿をとり, 安定性用標準溶液を加えて十分に攪拌して安定性用試料を調製した。安定性用試料を保存する場合は, 200  $\mu$ L ずつ PP 製チューブに分取した。

安定性用試料 No.	使用標準溶液 No.	標準溶液量 ( $\mu$ L)	ブランク血漿量 ( $\mu$ L)	血漿中濃度 ( $\mu$ g/mL)
ST2	STS-2	300	5700	225
ST1	STS-1	300	5700	30

## 9.5.3 標準溶液安定性用試料

次表のとおり, 標準溶液安定性用試料を調製した。

標準溶液安定性用 試料 No.	使用標準溶液 No.	標準溶液量 ( $\mu\text{L}$ )	50 mmol/L 酢酸アンモニウム 緩衝液 (pH 9.0) 量 ( $\mu\text{L}$ )
SST3	SS-7*	50	450
SST2	SS-7	50	450
SST1	SS-1	50	450

\* : SS-7 は使用時に A-1 から希釈した。

## 9.6 試料前処理法

- 1) 検量線用試料 (SB 及び S1~S7) 100  $\mu\text{L}$  に 50 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) 400  $\mu\text{L}$  を加えて十分に攪拌した。  
安定性用試料 (ST1 及び ST2) 50  $\mu\text{L}$  に 50 mmol/L 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) 450  $\mu\text{L}$  を加えて十分に攪拌した。
- 2) 遠心ろ過 (セントリカット超ミニ, 5000 $\times$ g, 4 $^{\circ}$ C, 5 min) し, そのろ液を HPLC 測定用試料とした。

## 9.7 測定条件

### 9.7.1 HPLC 条件

分析カラム :	Waters X Bridge C8 (3.5 $\mu\text{m}$ , 2.1 mm I.D. $\times$ 100 mm, Waters 株式会社)
ガードカラム :	Waters X Bridge C8 (3.5 $\mu\text{m}$ , 2.1 mm I.D. $\times$ 10 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%アンモニア水
移動相 D :	0.1%ギ酸含有アセトニトリル / 超純水 (9/1, v/v)
ニードル洗浄液 :	移動相 C
測定波長 :	260 nm
タイムプログラム :	グラジエント (以下の容量比で行う)

時間 (min)	流速 (mL/min)	移動相 A (%)	移動相 B (%)	移動相 C (%)	移動相 D (%)
0.00	0.4	100	0	0	0
4.00	0.4	95	5	0	0
4.50	0.4	40	60	0	0
6.00	0.5	30	70	0	0

7.00	0.5	0	0	0	100
10.00	0.5	0	0	0	100
10.50	0.5	0	0	100	0
16.00	0.5	0	0	100	0
16.80	0.5	0	100	0	0
17.00	0.5	0	100	0	0
17.10	0.5	100	0	0	0
20.00	0.4	100	0	0	0

カラム恒温槽設定温度： 50℃  
 オートサンプラー設定温度： 4℃  
 注入量： 20 μL  
 測定時間： 20 分  
 測定間隔： 5 分

#### 9.8 システム適合性

各測定日の測定前に下記の試料を測定し、得られたクロマトグラムのベースライン、ピーク形状、保持時間及びピーク面積などを指標に測定系が正常に機能していることを確認した。

測定試料： 検量線用試料 (S1) 又は標準溶液安定性用試料 (SST1) , n=1  
 測定回数： 1 回

#### 9.9 濃度の算出

測定ごとに検量線用試料を分析法により測定した。ブランク試料により、妨害ピークがないことを確認し、検量線用試料の測定により得られたピーク面積を用いて、最小二乗法による一次回帰直線式から検量線 ( $Y = aX + b$ ,  $Y =$  ピーク面積,  $X$ : 濃度) を作成した。ブランク試料は検量線の回帰分析には用いなかった。安定性用試料を測定し、それらのピーク面積を検量線に当てはめて測定値を算出した。

検量線用試料	ブランク試料及び S1~S7, 各濃度 n=1
重み付け	1/X
算出値	r, 各試料の逆回帰値及び RE
検量線の判定基準	
妨害ピークのピーク面積	LLOQ 試料の標準物質ピーク面積の 20%以下
r	0.99 以上
RE	LLOQ で±20%以内, その他の濃度で±15%以内

## 9.10 分析バリデーション法

## 9.10.1 冷凍保存安定性

検量線用試料及び安定性用試料を分析法により測定し、安定性用試料を分析して得られたピーク面積を検量線に当てはめ、測定値を算出し、安定性を評価した。

保存条件	冷凍-20°C（許容範囲：-30°C～-10°C）及び冷凍-80°C（許容範囲：-70°C以下） 保存場所：冷凍室4 （保存期間2013年4月12日～2014年1月20日， 実測温度：-24.3°C～-13.7°C）*1 保存場所：超低温フリーザー4 （保存期間2013年4月12日～2014年1月20日， 実測温度：-94.8°C～-75.5°C）
測定試料	検量線用試料（SB及びS1～S7，各濃度n=1）及び安定性用試料（ST1及びST2）， 各濃度n=3
測定頻度	調製直後，3，6及び9ヵ月以上保存後
算出値	各安定性用試料の測定値，調製直後試料については濃度ごとの平均値，保存試料については濃度ごとの平均値及び安定性（%）
判定基準	
安定性	100±15%以内

\*1: 2013年6月26日9:30～17:50の間，冷凍室4の清掃のため冷凍室2に移動した。

## 9.10.2 標準溶液安定性

標準原液A-1及び標準溶液（SS-1及びSS-7）を調製し、保存した。調製直後及び保存後のA-1及び標準溶液（SS-1及びSS-7）を用いて調製した標準溶液安定性用試料を測定した。標準溶液安定性用試料のピーク面積を算出し、安定性を評価した。

保存条件	標準原液A-1：冷凍-20°C（許容範囲：-30°C～-10°C），冷凍室4 （保存期間2013年4月12日～2013年7月16日， 実測温度：-24.3°C～-13.7°C）*1 標準溶液（SS-1及びSS-7）：冷蔵4°C（許容範囲：1°C～8°C），冷蔵室3 （保存期間2013年4月12日～2013年7月16日， 実測温度：1.3°C～7.6°C）*2
測定試料	標準溶液安定性用試料（SST1～SST3），各濃度n=3
測定頻度	調製直後，3ヵ月以上保存後
算出値	各標準溶液安定性用試料のピーク面積，平均値及び安定性（%）
判定基準	
安定性	100±15%以内

\*1: 2013年6月26日9:30～17:50の間，冷凍室4の清掃のため冷凍室2に移動した。

\*2: 2013年6月19日9:30～17:10の間、冷蔵室3の清掃のため冷蔵室2に移動した。

### 9.11 計算式

次の計算式から算出した。

1) 真度 (相対誤差: RE)

$$RE (\%) = (\text{測定値} - \text{理論値}) / \text{理論値} \times 100$$

2) 安定性 (冷凍保存安定性)

$$\text{安定性} (\%) = \text{保存試料の測定値の平均値} / \text{調製直後試料の測定値の平均値} \times 100$$

3) 安定性 (標準溶液安定性)

$$\text{安定性} (\%) = \text{保存試料のピーク面積の平均値} / \text{調製直後試料のピーク面積の平均値} \times 100$$

### 9.12 数値の取扱い

数値は以下のとおり、四捨五入し、n桁で記載した。

数値	単位	表示方法
測定値及び平均値	μg/mL	有効数字4桁
安定性	%	小数点以下1桁
ピーク面積及び平均値	μV·sec.	整数

## 10. 統計学的手法

統計学的手法は用いなかった。

11. 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

該当する事項はなかった。

## 12. 結果及び考察

### 12.1 冷凍保存安定性

冷凍保存安定性について、結果の要約を以下に示す。判定基準を満たしたことから、血漿中のDFは、冷凍（許容範囲：-30°C～-10°C及び-70°C以下）で9ヵ月間（283日間）安定であることが確認された（Table 1及び2）。

冷凍（許容範囲：-30°C~-10°C）

濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	安定性 (%)		
	3 ヶ月間 (95 日間)	6 ヶ月間 (192 日間)	9 ヶ月間 (283 日間)
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 ( $\mu\text{g/mL}$ )	安定性 (%)		
	3 ヶ月間 (95 日間)	6 ヶ月間 (192 日間)	9 ヶ月間 (283 日間)
30	100.3	89.8	87.3
225	108.6	106.0	103.2

## 12.2 標準溶液安定性

標準溶液安定性について、結果の要約を以下に示す。標準原液（10 mg/mL）は冷凍で、標準溶液（300 及び 10  $\mu\text{g/mL}$ ）は冷蔵で 3 ヶ月（95 日間）安定であることが確認された（Table 3）。

濃度	保存条件	安定性 (%)
		3 ヶ月間 (95 日間)
10 ( $\mu\text{g/mL}$ )	冷蔵 (4°C)	93.5
300 ( $\mu\text{g/mL}$ )	冷蔵 (4°C)	102.2
10 (mg/mL)	冷凍 (-20°C)	99.8

以上の結果から、ヒト血漿中及び溶液中 DF の長期保存安定性が確認された。

## 13. 文献

- 1) ██████████: HPLC 法によるヒト血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, 最終報告書, 2013 年

Table 1 Stability of Defibrotide in human plasma stored at -20°C

Storage period	No.	30 µg/mL		225 µg/mL	
		Concentration	Stability (%)	Concentration	Stability (%)
Shortly after preparation	1	31.69	-	232.6	-
	2	32.04	-	238.0	-
	3	31.45	-	237.1	-
	Mean	31.73	100.0	235.9	100.0
After 3 months (Actual: 95 days)	1	32.51	-	259.7	-
	2	32.84	-	252.8	-
	3	31.27	-	254.1	-
	Mean	32.21	101.5	255.5	108.3
After 6 months (Actual: 192 days)	1	27.56	-	248.1	-
	2	28.63	-	248.5	-
	3	27.24	-	250.4	-
	Mean	27.81	87.6	249.0	105.6
After 9 months (Actual: 283 days)	1	28.21	-	234.1	-
	2	27.67	-	224.4	-
	3	26.92	-	234.3	-
	Mean	27.60	87.0	230.9	97.9

- : Not calculated

Stability (%) = (Mean measured concentration of storage samples / mean measured concentration of samples shortly after preparation) × 100

Table 2 Stability of Defibrotide in human plasma stored at -80°C

Storage period	No.	30 µg/mL		225 µg/mL	
		Concentration	Stability (%)	Concentration	Stability (%)
Shortly after preparation	1	31.69	-	232.6	-
	2	32.04	-	238.0	-
	3	31.45	-	237.1	-
	Mean	31.73	100.0	235.9	100.0
After 3 months (Actual: 95 days)	1	31.46	-	256.3	-
	2	32.40	-	253.2	-
	3	31.67	-	259.0	-
	Mean	31.84	100.3	256.2	108.6
After 6 months (Actual: 192 days)	1	28.26	-	249.4	-
	2	28.58	-	252.1	-
	3	28.62	-	248.8	-
	Mean	28.49	89.8	250.1	106.0
After 9 months (Actual: 283 days)	1	27.01	-	242.9	-
	2	27.30	-	242.0	-
	3	28.82	-	245.4	-
	Mean	27.71	87.3	243.4	103.2

- : Not calculated

Stability (%) = (Mean measured concentration of storage samples / mean measured concentration of samples shortly after preparation) × 100



Table 3 Standard solution stability of Defibrotide at 4°C or -20°C

Storage period	No.	10 µg/mL	Stability (%)	300 µg/mL	Stability (%)	10 mg/mL	Stability (%)
		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)		Peak area (µV·sec.)	
Shortly after preparation	1	1455	-	1081682	-	1098419	-
	2	1299	-	1084042	-	1106998	-
	3	1361	-	1088019	-	1105827	-
	Mean	1372	100.0	1084581	100.0	1103748	100.0
After 3 months (Actual 95 days)	1	1259	-	1111703	-	1090629	-
	2	1253	-	1109372	-	1098145	-
	3	1338	-	1104595	-	1115360	-
	Mean	1283	93.5	1108557	102.2	1101378	99.8

-: Not calculated

Stability (%) = (Mean peak area of storage samples / mean peak area of samples shortly after preparation) × 100

Storage conditions: 10 and 300 µg/mL standard solutions were stored at 4°C. 10 mg/mL stock standard solution was stored at -20°C.

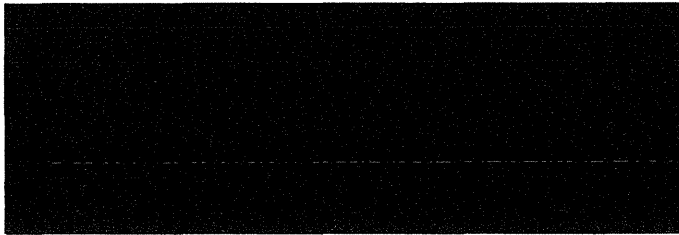
信頼性保証陳述書

試験表題： HPLC 法によるヒト血漿中デフィブロタイド (DF) の長期保存安定性試験

試験番号： PBC714-002

本報告書は、「申請資料の信頼性の基準」(薬事法施行規則第 43 条：平成 17 年 3 月 23 日厚生労働省令第 37 号) に従って生データが正確に反映されていることを確認しました。

信頼性保証部門責任者



2014年 2月 21日



受付日・番号：平成 25 年 7 月 26 日・#戦 P72  
治験成分記号：未定 (defibrotide)  
相談区分：医薬品戦略相談

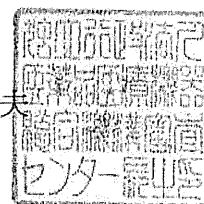
薬機審長発第 1016002 号  
平成 25 年 10 月 16 日

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 菊田 敦 殿

貴殿から平成 25 年 7 月 26 日付けで相談申込のあった defibrotide の医薬品戦略相談については、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（第二分野）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 25 年 9 月 20 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、山本史、中村龍太、朝比奈泰子、市川紗弓、岸達生、木島慎一、菅野弘美、杉田敏樹、長崎政幸、西村拓也（以上、新薬審査第二部）、井口豊崇、崎山美知代、関水匡大（以上、新薬審査第五部）、阿部喜穂（薬事戦略相談室）が出席した。

相談申込者である菊田敦側の担当者として、小川千登世、河本博、福田隆浩、藤重夫（以上、国立がん研究センター中央病院）、菊田敦（福島県立医科大学附属病院）、吉村健一（神戸大学医学部附属病院）、柏瀬しのぶ（東京女子医科大学病院）、  
、  
が出席した。

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、相談申込者である菊田敦側の担当者を「相談者」という。

##### (1) 治験薬の概要等

defibrotide（以下、「本薬」）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：予防の有効性確認試験デザイン

- ①用量選択について
- ②試験計画について
- ③薬物動態試験について

##### 1) 相談事項 1 に対する機構の意見

###### ①用量選択について

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験の粗解析結果及び外国人健康成人を対象とした欧州 R09-1425 試験の結果から、本薬 6.25mg/kg 投与時の薬物動態プロファイルは日本人健康成人と外国人健康成人で同様であったこと、バイオマーカーの変動にも臨床的に問題となるような国内外差は認められていないと考えられること、これまでの臨床試験と発現傾向が異なる有害事象等は観察されていないことを踏まえると、肝中心静脈閉塞症（以下、「VOD」）予防に関する国内臨床試験（以下、「国内予防試験」）における本薬の検討用量を、現時点までに得られている海外臨床試験成績等の情報に基づき「1 回量 6.25mg/kg、1 日 4 回投与」とすることは受入れ可能である。

###### ②試験計画について

過去に実施された医薬品戦略相談（戦 P27、平成 24 年 7 月 13 日実施）では、患者数が少ないことや臨床試験実施の困難さも考慮し、日本人患者を対象とした検証的試験を実施せず、海外で実施された EPP 試験で検証された有効性を日本人における VOD 発症予防に関する本薬の有効性の説明に利用することを前提とする、VOD 治療及び発症予防に関する臨床データパッケージについて議論した。VOD の治療及び発症予防で承認されている薬剤がないという現状に鑑み本薬の開発意義は高いと考えるが、VOD 発症予防に関する効能・効果の取得を目指すにあたって、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）より EPP 試験の信頼性が担保できないとの判断が下されたことを理由に当該試験成績が利用できなくなったことに伴い、国内予防試験の成績のみを基に VOD の発症予防の効能取得を目指す場合、国内予防試験の中で本薬群の有効性が同時対照群に比し有意に高いことを検証する必要性が生じる。したがって、

相談者が提示する、同時対照との比較を目的としない臨床試験によって得られた試験成績のみに基づいて本薬が承認される可能性は低い。現時点で、国内外に本薬の有効性を説明可能な無作為化比較試験の成績はないこと等も踏まえ、日本単独の開発で、本邦での VOD 発症予防に関する効能・効果を取得するための医薬品製造販売承認申請を目指すにあたっては、「戦 P72 (defibrotide) に係る照会事項に対する回答」(平成 25 年 9 月 4 日提出)(以下、「回答書」) p4 で相談者が示したように、同時対照群を設定した上で本薬群の VOD 発症予防における有効性の統計学的な検証を目的とした臨床試験を実施する必要がある。

### ③薬物動態試験について

国内予防試験中での薬物動態プロファイルの検討について、回答書 p17 で相談者が提示したように、「測定ポイントは 0h (投与前：移植前処置開始前日)、2h (投与終了直前)、終了後 15 分、30 分。成人は 8 例、小児は 8 例以上(可能であれば 1 歳以上の ICH-E11 での各年齢層で 3 例以上に実施を目標)とする。」との設定でデータを収集することは受入れ可能である。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

### ①用量選択について

機構の意見を了解した。

### ②試験デザインについて

同時対照群を設定した臨床試験で本薬群の VOD 発症予防における有効性を検証する必要があることは理解した。しかしながら、同時対照群を設定した上で主要評価項目(30 日までの VOD 発症割合)の期待値を 10%、閾値を 20%とし、本薬群の VOD 発症予防における有効性を検証する臨床試験を実施するためには、片側有意水準を 5%とした場合でも 354 例の症例が必要となる。現時点で、国内予防試験参加施設として、移植実施数が上位でかつ医師主導治験が実施可能な施設を既に選定しており、さらに試験実施施設数を増やした場合でも症例集積の大幅な増加は望めないこと等を踏まえると、VOD 発症予防での検証試験の実施には少なくとも 4 年を超える症例登録期間が必要となる。以上より、予防投与については、一定期間で集積可能な症例数で同時対照群をおいた比較試験及び薬物動態試験を実施する計画としたい。

### ③薬物動態試験について

機構の意見を了解した。

## 3) 対面助言における議論等

### ②試験デザインについて

機構は、以下のように述べた。本薬の VOD 発症予防における開発で、相

談者が提示するような有効性の比較が十分にできない臨床試験を実施したとしても、探索的な試験にしかなりえないと考える。将来的に検証的な試験と位置付けて利用できる臨床試験が実施されることを想定して、国内予防試験を探索的な試験として実施するという選択肢もあるが、当該検証的臨床試験の対象患者の背景、用法・用量、治療体系等が国内予防試験と異なる場合、結果的に当該検証的試験の成績を主要な評価資料として利用することは困難となる点には留意する必要がある。

VOD 発症予防に関する本薬の臨床データパッケージの変更は、VOD 治療に関する本薬の臨床データパッケージにも影響を及ぼすため、相談事項 2 に関する議論もあわせて本薬の開発方針を検討することを勧める。

相談者は、以下のように述べた。相談事項 2 に関する議論もあわせて本薬の開発方針を検討することに合意する。なお、EMA から求められた追加試験（成人及び小児を対象に、本薬の VOD 発症予防における有効性を検証することを目的とした検証的試験）が 2014 年下半期以降に開始される計画となっており、日本から国際共同試験として参加することも検討したが、資金の目処が立たず断念した。

### (3) 相談事項 2：治療群の設定方法と評価方法

- ①治療の有効性につき海外データは利用可能か
- ②試験設定について
- ③治療の有効性評価方法について

#### 1) 相談事項 2 に対する機構の意見

##### ①治療の有効性につき海外データは利用可能か

VOD 治療における臨床試験の実行可能性に鑑みると、国内臨床試験において日本人での本薬の有効性が外国人と大きく異なることが示されれば、海外 2005-01 試験の成績を国内の医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージの主要な試験成績と位置付けて利用することは可能と考える。ただし、海外 2005-01 試験ではヒストリカルコントロールを対照としているため、本薬投与時の情報と対照の情報との比較の確度が、前方視的に情報収集された対照と比較する場合に比し劣ると考えられる。したがって、VOD 治療に関する国内臨床試験（以下、「国内治療試験」）及びその実施に伴い前方視的に収集する観察研究のデータは、試験規模は限られることが想定されるものの、海外 2005-01 試験と同程度の重要性をもつものと考ええる。

##### ②試験設定について

戦 P27（平成 24 年 7 月 13 日実施）相談時には、少なくとも VOD 発症予防に関しては EPP 試験の成績も利用した上で本薬の日本人患者に対する有効性が十分に説明可能であるとの前提のもと、VOD 治療に関する情報収集につい

て「予防を目的とした試験において、本薬予防投与を行わない対照群からの VOD 発症者に対し、診断確定後に本薬投与を行う」との設定はやむをえないと判断した。しかしながら、前述のとおり、現時点で提示されている臨床データパッケージは、VOD 発症予防に関する有効性を説明するための臨床データパッケージとして不十分なものになると判断せざるを得ない。国内予防試験のデザインを本薬の有効性を統計学的に検証することが可能なデザインに変更しないのであれば、VOD 治療に関する効能・効果を取得するための臨床データパッケージを構築するためには、VOD 治療に関する有効性の根拠をより頑健なものとする必要がある。以上より、基本的には海外 2005-01 試験を利用することに加え、国内でも海外試験成績等を基に設定した適切な閾値に基づいて日本人における本薬の有効性を評価する臨床試験等を実施する必要性が生じる。

一方で、試験実施施設における症例集積の困難さ等の理由から、国内治療試験の実施が困難であることも理解できる。まずは、国内での本薬の有効性の説明における海外 2005-01 試験成績の利用可能性を高めるために、国内治療試験の対象を海外 2005-01 試験と同一の「重症 VOD 患者」とした上で、日本人患者での有効性を示すための試験を実施する場合の実現可能性について、組入れ症例数を増やす方法等も含めて検討することを勧める。

### ③治療の有効性評価方法について

国内治療試験での有効性評価項目については、相談事項 1 並びに 2-①及び②に対する機構意見も踏まえ、試験の目的も含め、デザインを再度検討する必要がある。なお、相談事項 2-②に対する機構意見で述べたような、適切な閾値に基づいて日本人における本薬の VOD 治療に関する有効性を評価する臨床試験を実施する場合は、国内で本薬の有効性を説明するにあたっての海外 2005-01 試験成績の利用可能性を高めるために、主要評価項目を海外 2005-01 試験と同一の「100 日目の寛解割合」とすることが望ましい。

国内治療試験の中で同時対照群を設定することが困難であることを踏まえると、相談者が回答書 p16 で提示したように、国内治療試験の実施と同時期に、当該試験不参加施設で本薬以外の治療を受けた VOD 治療例での治療成績、経過等のデータを収集し、当該試験の成績と比較することは、当該試験で得られた本薬の有効性の臨床的意義や海外 2005-01 試験成績の利用可能性を評価する上で有用と考える。一方で、施設間の患者背景や治療介入等の違いが有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため、相談者が主張するように観察研究のデータが「同時対照に代わる補助データとなりうる」とまでは考えておらず、国内治療試験の成績と観察研究のデータの比較時の解釈に限界がある点には留意する必要がある。なお、国内治療試験不参加施設での情報収集においては、可能な限り当該試験で評価予定の項目のデータをもれなく収集できるような体制の構築及び診断基準等の統一をはかることが望ましい。

## 2) 機構の意見に対する相談者の回答

### ①治療の有効性につき海外データは利用可能か

国内臨床試験において日本人での本薬の有効性が外国人と大きく異ならないことが示された場合、海外 2005-01 試験成績を国内申請における臨床データパッケージの主要な試験成績と位置付けて利用することが可能と理解した。

### ②試験設定について

国内での VOD 治療効果を検討する臨床試験の対象を海外 2005-01 試験と同一の「重症 VOD 患者」とした上で、国内でどの程度本薬の有効性を示すことができるかと想定されるのか検討すべきである点については理解した。しかしながら、国内の VOD 発症症例として見積もられた年間 452 例程度のうち、海外 2005-01 試験の対象と同じ「Baltimore 基準を満たしかつ重症 VOD」の症例は年間 66 例と推計されるが、これらの患者は転院による症例集積が事実上不可能であり、現時点の治験参加施設において見込める適格症例は年間 0～16 例（平均 8 例）にすぎない。以上より、適切な閾値に基づいた評価の観点から症例数設定を行った試験の実行可能性は低く、海外 2005-01 試験と同一の対象の有効性検討には精度ベースでの有効性評価（本薬投与症例の成績の点推定値及び信頼区間に基づく評価）が望ましいと考える。

対象患者について、海外 2005-01 試験と同一の対象の有効性は評価するが、海外 2005-01 試験の対象よりもやや重症度の低い VOD 症例（Seattle 基準を満たす重症例又は Baltimore 基準を満たすが重症でない症例等）も含む VOD 症例全体を治療対象とし、より治療の恩恵を受けられる集団を探索したい。

### ③治療の有効性評価方法について

治験不参加施設では治験参加施設と同一の症例報告書で Seattle 基準における VOD 疑いを含む VOD 症例の前方視的観察を行う予定である。

有効性評価項目としては、海外 2005-01 試験と同一の適格基準を満たす症例における「100 日目の寛解割合」のほか、100 日目までの VOD 寛解割合、多臓器不全（MOF）症状合併割合、総ビリルビン、クレアチニン、ベースラインからの体重増加（%）、血中酸素飽和度の最悪値の重症度、VOD 診断から総ビリルビン < 2mg/dL となるまでの期間、VOD 診断から肝腫大消失までの期間、VOD 診断から腹水消失までの期間、有害事象及び薬剤関連有害事象発生割合と重症度、100 及び 180 日目での生存率を設定し、Seattle 基準のみを満たす VOD と Baltimore 基準も満たす VOD 各々における重症、非重症群にて本薬の有効性を探索的に検討したい。

## 3) 対面助言における議論等

### ②試験設定について

機構は、以下のように述べた。試験デザインについて、「適切な閾値に基



づいて症例数を設定し、有効性を評価する試験」を実施するには 65 例程度の症例集積が必要である一方で、現在の治験実施予定施設での該当症例（Baltimore 基準を満たす重症例）の集積は年間 0～16 例（平均 8 例）程度と見込まれるという相談者の説明を踏まえると、国内治療試験を「適切な閾値に基づいて症例数を設定し、有効性を評価する」デザインとした場合の実行可能性は症例集積の面から低いとの相談者の説明も理解できる。そのため、VOD 治療に関しては、海外 2005-01 試験成績を利用することを前提とし、国内治療試験での本薬の VOD 治療に関する有効性の検討において前述のような閾値に基づく評価ができないこともやむをえない。ただし、成功基準を設けない試験を実施した場合は試験成績の評価が困難と考えられること、また、現在までに得られている本邦での学会調査結果によると本薬以外の治療を受けた Baltimore 基準を満たす重症 VOD 症例の寛解率は 15.6%である一方、海外 2005-01 試験におけるヒストリカルコントロール群の寛解率は 9%であり、本薬非投与時の患者の治療成績には国内外差がないとはいえないことを考慮すると、「海外 2005-01 試験と同一の対象の有効性検討には精度ベースでの有効性評価が望ましい」との相談者の考え方は適切とは言えない。限られた症例数ではあっても国内治療試験の実施に先立っては、あらかじめ試験の成功基準を定めた上で、当該試験において日本人での本薬の有効性が少なくとも本薬非投与時の成績を上回ることが示唆され、安全性が忍容可能であることを説明する必要がある。また、現時点では本薬非投与時の患者の治療成績には国内外差がないとはいえないため、外因性民族的要因、内因性民族的要因を検討した上で、海外 2005-01 試験成績を利用したデータパッケージが構築可能か検討する必要がある。

さらに、閾値に基づく評価が困難である場合、国内治療試験の治療成績を評価する上で、国内治療試験の実施と同時期に当該試験不参加施設において収集した本薬非投与時の VOD 治療例でのデータを当該試験の成績と比較することの重要性はさらに増すと考える。したがって、国内治療試験不参加施設で収集された結果との比較可能性をどのように高めるかについてもあらかじめ検討し、当該比較による国内治療試験成績の評価の詳細についても可能な限り試験計画時に規定しておく必要があると考える。

相談者は、患者背景が海外 2005-01 試験と多少異なっても、より本薬が有効な対象集団が見出せれば、その集団において本薬は有効であると評価されるのかと尋ねた。

機構は、以下のように述べた。海外 2005-01 試験を国内の医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージでの主要な試験と位置付けて利用するのであれば、国内治療試験の対象患者は海外 2005-01 試験と同一の対象とすることが必要と考える。海外 2005-01 試験では評価されていない、Seattle 基準を満たす重症例や Baltimore 基準を満たすが重症でない症例等の適応取得も目指すのであれば、適応取得を目指す集団を対象とした国内臨床試験において、本薬の VOD 治療における有効性が同時対照群に比して統計学的

に上回っていることを示す必要がある。なお、現在相談者が検討中の国内治療試験のみで本薬の医薬品製造販売承認申請を目指すのではなく、当該試験を日本の開発で将来的に適応取得を目指す患者集団を探索的に検討する位置付けで実施するという方針もありうると考える。

相談者は、以下のように述べた。国内治療試験の対象を海外 2005-01 試験と同一の対象とした場合、患者が組み入れられないことを懸念している。該当症例は施設あたり年間 0~2 例と説明したが、ほとんどの施設が 0 例であり、去年は全対象施設で 2 例であった。したがって、実行可能性の面から「Baltimore 基準を満たしかつ重症の VOD 症例」を対象とすることは避けたい。なお、海外 2005-01 試験成績を利用する場合は国内治療試験についても同一の対象患者とすることの重要性は理解していたため、国内のみで VOD 治療の検証的試験を実施することについても検討はしたが、同時対照をおいて比較を行うことは困難であるため実行可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように述べた。仮に、国内治療試験実施施設では同時対照をおいた試験の実施が不可能なほど本薬が使用されている現状がある場合には、対象患者の範囲をより広い VOD 症例に拡大する場合の治療について、同時対照を置かず海外 2005-01 試験のように外部データとの比較によって評価するという選択肢もありうると考える。ただし、その場合には、本薬が投与されない治療による VOD 治療例の成績との比較可能性を高めるために、国内治療試験不参加施設でも同等の診断基準を用いて同一の対象を選択し、該当するすべての症例において国内治療試験で得る予定の情報をもれなく前向きに収集する必要がある。一方で、対照となる医療施設は、国内治療試験に参加しない施設のうち学会に協力を申し出た施設であり、患者背景や医療環境（治療介入等）が当該試験参加施設とは異なる可能性も懸念されることから、VOD の病態や有効性・安全性評価に及ぼし得る背景要因が評価できるような情報を詳細に記録すること、各国内治療試験不参加施設から独立した評価者を設け、国内治療試験の被験者と患者背景等をマッチングさせた国内治療試験不参加施設の症例データを抽出する等の方策が必要である。マッチングを行う場合は予めどのような因子を用いて実施するのか試験計画段階から詳細に規定しておく必要があり、比較に十分な規模の対照群の情報を収集する必要があると考える。

相談者は、以下のように述べた。国内治療試験不参加施設での情報収集に関して、学会データベースで収集する情報項目としてより詳細な項目を設定することは可能だが、独立の評価者が評価できるような、国内治療試験参加施設と同等に質の高いデータを収集することは困難であると考え。また、外部対照との比較を行う場合、海外 2005-01 試験のように propensity score を用いるデザインとすることには、あらかじめ精度を保證することの困難さ等が伴うと考える。海外臨床試験を利用せずに対象患者の範囲をより広い VOD 症例に拡大して日本のみで検証的試験を実施する場合、主要な評価は学会調査結果等に基づく閾値による評価とし、補足的に外部対照と

の比較を行う、という評価方法の適切性を確認したい。

機構は、以下のように述べた。国内治療試験不参加施設で本薬以外の治療を受けた VOD 治療例を外部対照とすることについて、国内治療試験の実施と同時期に、統計学的な比較に十分な規模の症例数を確保することの困難さを踏まえると、主要な評価として適切な閾値に基づく評価を行った上で、外部対照データとの比較により結果を補足するという方法は国内治療試験成績の評価方法としてありうるが、その場合に試験デザインの適切性を評価するにあたっては、閾値の妥当性を説明できるかが焦点になる。また、当該試験において、海外 2005-01 試験の対象よりも広い VOD 症例を対象とするのであれば、VOD 重症度別の部分集団解析による有効性の評価も可能となるような規模の症例数が確保されることが望ましい。

相談者は、VOD 治療と VOD 発症予防の効能・効果の申請が同時ではなくても、片方を先行して申請し、承認を取得した後に、もう一方の効能・効果を追加で申請することは可能という理解でよいかと尋ねた。

機構は、可能と考えると述べた。

相談者は、機構の意見は理解したため、本日の議論を踏まえ、開発対象も含めて本薬の開発の方針を再度検討したいと述べた。

以上

厚生労働科学研究費補助金  
肝中心静脈閉塞症(VOD)の治療における  
デフィブロタイド(DF)の有効性及び安全性試験  
FMU-DF-002

治験実施計画書(抜粋)

《治験調整医師代表》

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 菊田 敦

機密情報に関する注意

本文書は機密情報です。本文書中には、治験の直接関係者等に限定して提供される情報が含まれます。このため、治験に参加される被験者から同意をいただく場合を除き、治験調整医師の事前の同意なしに、本治験と関係ない第三者に情報を開示することはできません。

最新版 作成年月日 : 2014年3月12日

版番号 : Ver.2.0

作成 2014年1月10日 Ver1.0

改訂 2014年1月17日 Ver1.1