

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) 小児の気道狭窄病変に伴う呼吸不全に対するヘリウム・酸素混合ガス (AW-PD01) の臨床第II相試験の研究総括に関する研究  
(英語) A study of the coordination and management of a phase II trial of helium / oxygen mixed gas for respiratory failure secondary to airway obstructive lesions in children

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 清水 直樹  
(英語) Naoki Shimizu

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 学校法人 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
(英語) St. Marianna University School of Medicine, Professor

## II 研究開発の概要

### 【背景】

小児の気道狭窄に伴う呼吸不全の原因となる各疾患において、現在の標準治療では救命できない患者、集中治療管理が長期にわたる患者、人工呼吸器関連の合併症を来す患者、などが多数存在する。これらの患者においては、人工呼吸療法等と併用できる有効性の高い治療法の開発が期待されている。当該治験の対象は、疾患種類も重症度も雑多にならざるを得ないため、これらの各項目はエンドポイントとして個別の有意差を示すことは困難と考えられたものの、小児の致死的な疾患群に対する個別の利益の総和は計り知れないほど大きい。

ヘリウム・酸素混合ガス（以下、AW-PD001）は、その物理学的性質によって気道抵抗を低減化させる効果を発揮するため、各疾患の標準治療と併用した際に、負の相互作用を来す可能性が極めて少なく、標準治療薬とは別のメカニズムで作用するため相加的な効果を得られやすく、かつ治験薬そのものの安全性も高い。このため、現在の各標準治療の効果を高め、特に標準治療に不応な患者への利益が高いと考えられる。

また、個々の患者においては、臨床アウトカムへの好ましい影響が得られた場合のみならず、集中治療期間の短縮や人工呼吸器合併症の回避が得られた場合には医療経済上の利益も多大である。国内外の論文報告等から有用と判断され、日本集中治療医学会、日本小児救急医学会から未承認薬・適応外薬の要望書が厚生労働省宛に提出され、2017年2月の第30回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、医療上の必要性が高い医薬品であると承認されたことは、当該治験薬の臨床現場からのニーズと社会的インパクトの大きさを裏付けるものである。

「小児の気道狭窄病変に伴う呼吸不全に対するヘリウム・酸素混合ガス（AW-PD01）の第II相臨床試験」（以下、本治験）は、平成30年度に治験審査委員会承認を得、治験届の提出をし、症例登録を開始した。令和元年度に目標症例数である15例の登録を完了した。

### 【目的】

本研究開発では、目標症例数の登録を達成した本治験を総括し、製造販売承認申請をすることを目的とする。本治験の主目的である、日本人小児の気道狭窄病変に伴う呼吸不全に対するAW-PD01の安全性を確認し、合わせて、日本人小児の気道狭窄病変に伴う呼吸不全に対するAW-PD01の有効性を、複数の評価項目の総合的評価により探索的に解析する。これらの解析結果をもとに、総括報告書を作成し、治験薬提供者との協議の上で、製造販売承認申請を目指す。

### 【計画】

本研究開発では、「1. 研究総括」、「2. 医師主導治験の調整事務」、「3. 医師主導治験の症例総括」「4. 医師主導治験の試験計画に基づく解析・評価」の分担研究を設定し、相互に連携して総括報告書の作成を進めた。

### 【成果】

#### (1) 研究総括に関する研究

主に調整事務局との連携を行い、本治験についてのデータマネジメント、統計解析、総括報告書作成、監査業務の全体を統括した。総括報告書の固定を完了し、治験薬提供者と協議し、本治験薬の製造販売承認申請の準備作業を開始した。薬事承認申請に向けて本治験で得られた総括報告書をはじめとする各種臨床データを治験薬提供者へ提供する。

#### (2) 医師主導治験の調整事務に関する研究

モニタリング、データマネジメント業務、統計解析・総括報告書作成業務、並びに、監査業務について各委託企業と連携し、治験調整委員会と業務を進めた。症例検討会の結果を受けて効果安全性評価委員会を開催した。症例の採否等について意見を得た。統計解析委託業者と議論し、統計解析計画書を策定・固定した。データマネジメント業務委託業者へ症例の採否の結果に基づいて、データ固定を依頼した。固定されたデータを研究課題（４）と連携し、統計解析業務委託業者による解析を調整・管理した。統計解析責任者、データマネジメント業務業者を含めて、データの確認並びに解析結果を行い、治験調整医師や研究課題（３）と連携し、必要な解析を追加し、総括報告書作成業務委託業社と連携して総括報告書作成を作成した。各業務を実施後に、監査業務の委託業者により全ての業務についての監査を行い、適切に実施されたことを確認した。

### （３） 医師主導治験の症例総括に関する研究：

医師主導治験の実施フィールドの立場から、症例検討会の結果を踏まえて、症例総括を行ない、効果安全性評価委員会での資料作成に参画した。研究課題（４）と連携し、統計解析の結果を臨床的に評価し、追加解析の必要性に関して意見した。総括報告書の作成作業において、内容を臨床的に評価し、助言した。

### （４） 医師主導治験の試験計画に基づく解析・評価に関する研究：

研究課題（２）と連携し、症例検討会が終了し、データが固定された以降に、統計解析責任者並びに統計解析業務委託業者と連携をして解析業務を進めた。解析業務の試験計画との適合性や手順書に基づく解析・評価がなされているかを確認した。なお、このプロセスにおいて、研究課題（３）と連携し、必要に応じて臨床的専門家からの助言を得ながら、科学的正確性を期した統計解析結果を提出した。総括報告書の作成において必要な追加解析の要否についても研究課題（２）（３）と連携して検討した。解析結果については研究課題（２）と連携し、総括報告書として固定した。

## 【実用化に向けての今後の見通し・戦略・方向性・意義】

本試験から、小児の気道狭窄病変に伴う呼吸不全に対する AW-PD01 は安全であることが確認された。また、AW-PD01 により気道抵抗は改善し、PaCO<sub>2</sub> 及び一回換気量は改善の方向にあるが大きな変動はなかったことから、AW-PD01 は総合的に有効であることが確認された。薬事承認申請に向けて本治験で得られた総括報告書をはじめとする各種臨床データを治験薬提供者へ提供する。

今後、医薬品医療機器総合機構への医薬品申請前相談については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の要望内容をベースに、申請する効能効果、用法用量について治験薬提供者と協議しする。その結果を踏まえて、治験薬提供者より医薬品承認申請の届出をする予定し、実用化に繋げる予定である。また、本治験薬の上市後の実際の使用時に現場の医師が参考にできるようなガイドラインの策定についても治験薬提供者と治験調整医師や日本集中治療学会や日本小児救急学会、日本省に集中治療研究会などと連携して準備を進める。

本研究開発で開発を進めた AW-PD01 は、各国において局方として掲載されているものの、適応症を有している国は現時点ではない。本治験の結果に基づいて薬事承認申請が届出され、承認された場合、世界で初めて「気道狭窄病変に伴う呼吸不全」という適応症を持った医薬品となる。医薬品開発は主に、海外でなされた上で国内で追認されることが多い。加えて、小児の医薬品開発は進まないという大きな課題を持った領域

である。しかし、今回、日本で初めて承認される医薬品が小児を対象とし、かつ、医師主導治験で実施されたことの意義は非常に大きい。今後の小児の医薬品開発の一つのモデルケースになりうるものであり、日本における正日件の推進に寄与することができる研究開発であると考えらる。

英文：1 ページ程度

#### [Background]

The helium-oxygen mixture (AW-PD01) is effective in reducing airway resistance because of its low density. Since it works according to a mechanism that differs from that of the standard treatments, it can augment the positive effects of the standard therapies by reducing airway resistance and ameliorating respiratory failure and is extremely safe. Therefore, the AW-PD01 is expected to enhance the efficacy of the current, standard therapies, especially in patients who are refractory to these therapies.

The “Phase II trial of helium / oxygen mixed gas for respiratory failure secondary to airway obstructive lesions in children” (hereinafter referred to as “the trial”) was approved by the Clinical Trial Review Committee following submission of the clinical trial notification, and case enrollment was begun in FY 2018. The enrollment target of 15 cases was achieved in FY2019.

#### [Objectives]

The present research and development (R&D) study aims to summarize the trial and request regulatory approval for manufacturing and marketing of AW-PD01. In addition to confirming its safety for respiratory failure associated with airway obstructive lesions in Japanese children, which is the main objective of the trial, we will also conduct an exploratory analysis of its effectiveness in the same group of patients by comprehensively evaluating multiple endpoints. Based on the results of these analyses, we will prepare a clinical study report (CSR) and proceed with the application for manufacturing and marketing approval following our consultation with the investigational drug provider.

#### [Methods]

We examined the following facets of the trial: (1) research supervision; (2) administrative coordination; (3) case summaries; and (4) analysis and evaluation based on the study plan for the trial.

#### [Results]

We studied the research supervision method in cooperation mainly with the Coordination Office and supervised the overall data management, statistical analysis, preparation of CSR, and auditing of the trial. We discussed the content of the CSR with the investigational drug provider and began preparing for the application for manufacturing and marketing approval of the investigational drug.

In collaboration with Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, we conducted research on the following facets of the trial: (2) coordination of administrative work; (3) case summaries; and (4) analysis and evaluation based on study plans for the trial. We summarized the cases based on the results of a case review conference, at which the Data and Safety Monitoring Board reviewed the cases and decided on their eligibility. In addition, we discussed the statistical analysis with a contractor and proceeded to make the necessary adjustments in our statistical analysis plan. We locked the database through collaboration with data management services contractor, then proceeded to coordinate and manage the analysis of the data through collaboration with a statistical analysis contractor. In addition, we prepared the CSR in cooperation with the CSR preparation contractor. In these tasks, we clinically evaluated the content of the data and the results of the statistical analysis and gave our opinion as to the necessity for additional analysis. After completing these tasks, we conducted an audit of the trial in collaboration with the audit contractor. We also confirmed that there were no serious deviations in the trial. The CSR were finalized and the materials were compiled to provide various clinical data

to the investigational drug provider.

[Conclusion]

The trial confirmed the safety of AW-PD01 for the treatment of respiratory failure associated with airway obstructive lesions in children. In addition, airway resistance improved with AW-PD01 use, and the PaCO<sub>2</sub> and tidal volume showed improvement despite the change being statistically non-significant. The CSR and other clinical data obtained in the trial will be provided to the investigational drug provider for their application for regulatory approval.

In the future, we will discuss with the investigational drug provider the indications, usage, efficacy, and dosage of AW-PD01 for which we hope to obtain regulatory approval pursuant to the request of the special committee for the use of unapproved and off-label drugs for high unmet medical needs. To this end, we will hold pre-application consultations with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Based on the results, the investigational drug provider will apply for approval of the drug, which will hopefully open the way for its commercialization. In addition, preparations will be made through cooperation with the investigational drug provider, the coordinating physicians, the Japanese Society of Intensive Care Medicine, the Japanese Society of Pediatric Emergency Medicine, and the Japanese Society for Intensive Care in Ministry of Health and Welfare to formulate guidelines that can be used by physicians once the investigational drug becomes available.