

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) 脳出血超急性期患者への遺伝子組換え活性型第VII因子投与の有効性と安全性を検証する研究者主導国際臨床試験

(英語) rFVIIa for Acute Hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time

研究開発実施期間: 令和元年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 豊田 一則

(英語) Kazunori Toyoda

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター・脳血管内科・副院長

(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Deputy Director General of the Hospital

## 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)

【背景】 脳出血は、日本を含めた東アジアでとくに発症率の高い国民病であるが、急性期脳梗塞の目覚ましい治療法開発と比べてエビデンスの高い急性期治療を欠く。このうち緊急止血治療は、現時点で抗凝固薬服用中の発症に対する特異的中和薬を用いた治療のみが、推奨されている。脳出血患者全般に対してトラスネキサム酸、血小板輸血、遺伝子組換え活性化型第 VII 因子

(recombinant factor VIIa: rFVIIa) などを用いた臨床試験は、いずれも有意な転帰改善効果を得なかった。このうち rFVIIa は唯一有意な早期血腫拡大抑制効果を示し、日本人脳出血患者における良好な忍容性も確かめられてた。本試験 FASTEST の国際研究者らによる追加解析で、発症後 2 時間以内の脳出血患者に限ると、実薬群と偽薬群とで転帰良好の割合に大きな差を認めめた。

【目的】 急性期脳出血に対して、患者転帰改善効果の高い緊急薬物治療を確立し脳出血の転帰を改善させる。具体的には、国際共同の研究者主導 RCT によって、発症後 2 時間以内の脳出血患者に対する rFVIIa と偽薬投与の治療効果を比較し、rFVIIa の有効性と安全性を証明する。試験結果に基づき、国内では関連学会から厚生労働省に rFVIIa の脳出血患者への適応追加を要望し、製造販売企業からの公知申請によって承認を得ることを計画する。

(臨床試験登録： ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03496883)

【意義】 脳出血への科学的根拠の高い救急治療法を確立する。rVIIa 治療が普及すれば、脳卒中患者は全て可及的速やかに急性期治療の専門施設に搬送して脳出血・脳梗塞ともに転帰改善効果の高い治療を受け、脳卒中急性期診療が体系化される。国民病である脳卒中の治療効果を高め、国民の厚生に寄与する。また日本から多数症例を登録して国際試験を成功に導けば、脳卒中研究における日本の信頼性を高め、今後の国際的研究活動に良い影響を与える。

#### 【研究開発の成果】

1. rFVIIa を急性期脳出血治療に用いる根拠： 凝固第 VII 因子 (factor VII: FVII) は外因性凝固経路の開始因子として重要な、ビタミン K 依存性蛋白質である。活性化された同因子 (FVIIa) が血管壁の障害によって内皮細胞上に現れた組織因子と複合体を形成し、一連の凝固反応が始まる。脳は組織因子をとくに多く含有するので、FVIIa と組織因子の複合体形成を促進することで、脳出血増大阻止に有用であることが期待される。rFVIIa は、本来血友病や先天性第 VII 因子欠乏症の出血傾向を抑止する治療薬ノボセブンとして、1996 年に欧州連合、1998 年に米国、2000 年に国内で承認された。この製剤を緊急止血に転用することが、銃創を負った兵士を救命し得た報告をはじめ (Kenet G, et al: Lancet 1999)、外傷や産科大出血などの危機的出血時に緊急投与した場合の有用性などとして報告されているが、適応外使用である。rFVIIa を用いた臨床試験として、国際第 II 相 RCT (Mayer SA, et al: N Engl J Med. 2005) で主要評価項目である 24 時間後の血腫拡大率は、rFVIIa 群で用量依存性に偽薬と比べて有意な減少を認め、臨床転帰も多くの項目で rFVIIa 群が有意に良好であった。しかし国際第 III 相 RCT (FAST 試験: Mayer SA, et al: N Engl J Med 2008) で 24 時間後の血腫拡大率が rFVIIa 群で有意に低かったものの、主要評価項目である 90 日後の修正ランキン尺度 4-6 が rFVIIa 群と偽薬群で頻度に差がなく、企業主導試験は打ち切られた。これらの RCT を統合解析した結果、発症～治療開始時間を 120 分以内、年齢を 80 歳以下に限定すると rFVIIa 群の治療成績が相対的にかなり良いことが分かった。

2. FASTEST 試験開始までの準備： 以上の所見に基づき、申請者らと海外研究者らは国際医師主導臨床試験 (第 III 相) Recombinant Factor VIIa for Acute hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time (FASTEST) 試験を企画した。日米加西独英の 6 か国が参加し、国内からは 14 施設が参加した。統合解析結果に基づき、脳出血発症後 120 分以内に試験薬を投与可能な、20～80 歳の脳出血患者を対象に、患者を 1 : 1 の比率で 80 µg/kg の rFVIIa または偽薬に無作為に割り付け、試験薬投与 180 日後の機能転帰を主要評価項目に設定した。本試験を国内で円滑に準備し運営できるよう、申請者らは 2019～2022 年度の AMED 研究助成を得た。国内から 14 参加施設を募り、認定臨床研究委員会での承認 (2020 年 3 月)、先進医療 B の承認 (同 9 月)、国内キックオフミーティングの開催と研究者トレーニング (2021 年 1 月)、プロトコル論文の国際誌への公表 (Int J Stroke. 2022;17:806-809)、HP 開設などを行った。国内での試験開始に向けての準備は、一部

書類作成が海外と共同歩調を取らざるを得ず律速となることがあるものの、可能な範囲で順調に準備を進め、海外研究者からも日本の試験準備の手際を高く評価されてきた。しかしながら COVID19 蔓延を主因に米国中央事務局の準備が大幅に遅れ、また感染疑い患者の登録方法やモニタリング方法について再考されて英文計画書や患者登録フォームが頻繁に改定されたため、各国共通の文書登録・進捗管理システム WebDCU の米国での完成が 2021 年 9 月にずれ込み、試験開始の目途が立たない時期が続いた。

3. FASTEST 試験開始後： 海外では 2021 年 12 月にカナダで 1 例目の症例が登録され、2023 年 3 月末時点で最終目標 860 例の 17% に当たる 150 例が登録されている。一方国内では、2022 年 7 月 20 日に 1 例目が登録され、その後現在までに合計 67 例が登録されて、世界全体の 45% を占め、国別順位で首位、また施設順位でも申請者所属施設である国立循環器病研究センター（国循）が 19 例を登録して世界首位である。860 例の登録完遂のために、症例登録期間を 2025 年度末まで延長して試験を完遂させる必要がある。当初の FASTEST 試験計画段階では、日本から 150 例程度の登録を期待されていたが、現状の国別登録割合での登録が続くと、最終的に日本は 387 例の登録を求められることになる。先進医療 B には最大 300 例までの登録で承認を得ており、然るべき時期に修正を行う必要がある。また現在登録が遅れている欧州が今後登録件数を伸ばすであろうことを見越せば、国内から 350 例程度の登録で済む可能性が高い。このために 2023 年度以降の 3 年間で年間 94 例、毎月 8 例弱の登録を要するが、実現可能性は十分に高い。いずれにせよ当初予定よりも多数の日本からの登録が見込まれ、国際試験におけるプレゼンスの向上が期待できる。

症例登録のペースを維持するために、国循中央事務局では週例の世界全体の研究者ウェブ会議、月二回の定例実務担当者会議、全国内参加施設への月例報告の送付、頻回の全体会議（ウェブおよび対面）、各施設の対応困難事態へ助言・代行（トラブルシューティング）など随時相談を受ける体制を取っている。国循内に設けた中央薬局はクラウド・ベースの温湿度管理システムを活用した画期的な中央一括薬剤温度管理など、施設の負担軽減と品質の維持に貢献している。国循データサイエンス部では、クラウド型文書管理システム（アガサ）を用いた効率的な必須文書管理、モニタリングを行っており、CRC が作成したポケットプロトコルや翻訳した症例報告書などを、全国内参加施設で上手に活用している。これらの中央管理体制の成功が、わが国の登録におけるロケットスタートの大きな一因となったと考え、この体制を維持・強化する。世界全体試験運営事務局でも、症例登録促進のため、近日改訂予定の protocol 6.1 において、除外項目の脳室内血腫重症度スコア（IVH score）の基準を緩和するなどより登録しやすい条件を設定し直して、米国食品医薬品局に申請する予定であり、世界全体での登録患者増加が見込まれる。

本研究開発課題は、症例登録にさらに 3 年間、その後の成果発表に 1 年間の期間が必要であるが、2023～2026 年度に「急性期脳出血への新規止血治療開発のための研究者主導国際臨床試験」（研究開発代表者：国循 古賀政利）として助成をうけることが決まった。また、2022～2024 年度の AMED 研究公正高度化モデル開発支援事業「脳卒中超急性期臨床試験における適切な同意手続きの確立に関する研究」研究班（研究開発代表者 福田真弓）とも逐次情報共有を実施し、本助成期間内にも脳卒中救急患者に対して、新たなアプローチで適切に同意を取得し、試験が実施できるか検討する。本研究の国内外における運営実態に関する知見が、希少な研究者主導国際共同試験のモデルケースとして集積されることによって、今後のわが国における脳卒中超急性期臨床試験における品質の向上が期待できる。

(英文)

The strategies of acute therapy for intracerebral hemorrhage (ICH) have not been established, and their impact is far behind that for acute ischemic stroke. Hematoma enlargement after ICH onset occurs in nearly 50% for patients who undergo CT scanning within the first few hours of symptom onset, and then rapidly declines. Factor VIIa (FVIIa) activates the process of extrinsic coagulation in conjunction with tissue factor that exists abundantly in the brain. Recombinant FVIIa (rFVIIa) has been in clinical use in Japan for patients with hemophilia and others. rFVIIa reduced hematoma enlargement when injected within 4 hours of ICH onset in company-initiated phase II and phase III trials in late 2000's but did not improve clinical outcomes. A post-hoc analysis indicated that rFVIIa was effective for selected patients with onset-to-needle time <120 minutes,  $\leq 80$  years old, and hematoma size <60 mL.

We have planned and performed an investigator-initiated randomized placebo-controlled double-blinded trial involving Japan, the United States, Canada, Germany, Spain, and the United Kingdom and tested the hypothesis that treatment with rFVIIa within 2 hours of onset in appropriately selected patients with spontaneous ICH improves clinical outcome. The maximum 860 patients overall, including those from 14 hospitals in Japan, will be enrolled. Inclusion criteria include age 18-80 years, CT-confirmed ICH, and enrollment within two hours of last known well. Exclusion criteria include Glasgow Coma Scale <8, a secondary cause of ICH (e.g., vascular malformation), hematoma volume <2 or  $\geq 60$  mL, pre-existing mRS>2, ischemic event (e.g., myocardial infarction) or revascularization within 90 days, acute myocardial ischemia, brainstem hematoma, thrombocytopenia, other severe illness, heparin use with elevated PTT, low-molecular weight heparin within 24 hours, refusal to participate, limitations in medical care, pregnancy, or previous enrollment.

The primary efficacy outcome is the distribution of the ordinal modified Rankin Scale at 180 days. Per recommendations from the US Food and Drug Administration, the mRS will be categorized as 0-2, 3, or 4-6. The primary safety outcome is life-threatening thromboembolic complications during the first 4 days (acute myocardial infarction, cerebral infarction, or pulmonary embolism) and mortality at 90 days.

The present trial drug and placebo are freely provided by the global Headquarter of Novo Nordisk, although the company will not contribute to the design, management and statistical analysis. We got approval of the trial protocol in Japan from both the Kyoto University Certified Review Board and Advanced Medical Care B in the Ministry of Health, Labour and Welfare in 2020. Although we tried to complete patient randomization within the grant period of AMED (FY 2019 – 2022), the global COVID-19 pandemic caused the large delay in the trial preparation especially in the US. The first patient-in was December 2021 in Canada, and the first patient-in in Japan was July 2022. However, Japanese sites succeeded in more speedy patient randomization than other participating countries then; 67 patients, 45% of the global randomization number, were randomized from Japan by the end of FY 2022. For the maintenance of high registration speed in Japan, the National Cerebral and Cardiovascular Center has played a role in the domestic central office, the central pharmacy, and the central monitoring center, and supported domestic participating sites.

Fortunately, we succeeded in receiving another fund for this trial by AMED between FY 2023 and 2026. The trial, named as the rFVIIa for Acute Hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time (FASTEST), is expected to provide evidence of rFVII use for acute ICH patients and establish emergent pharmacotherapy for ICH, our national disease. After completing the trial, a petition by relative societies will be submitted to the Ministry of Health, Labour and Welfare to approve the use of rFVII for ICH and finally it will be approved by Application Based on Public Knowledge from the pharmaceutical company. Success in the trial will also facilitates future participation in international stroke studies from Japanese institutes.