

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



I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)

レジストリを活用した慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するエドキサバンの適応拡大のための第Ⅲ相医師主導治験

(英語)

Investigator-Initiated Clinical Trial (Phase III) for Approving Expanded Use of Edoxaban in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension by Utilizing Japan Multicenter Registry

研究開発実施期間: 令和/平成2年4月1日～令和5年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 阿部 弘太郎

(英語) Kohtaro Abe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 九州大学病院 循環器内科 講師

(英語) Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Hospital, Lecturer

II 研究開発の概要

(背景)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, CTEPH) は静脈血栓症から進展する疾患であり、器質化血栓により肺動脈の狭窄・閉塞が生じ、肺高血圧を呈する疾患で、国内 3000 人の希少疾患である。保存的加療のみでは右心不全により 5 年生存率は 40%と極めて予後不良であるが、外科的血栓摘除術や経皮的バルーン肺動脈形成術により長期生存が見込めるようになってきている。抗凝固療法は CTEPH において最も基本的かつ重要な治療であり、抗凝固療法の中絶は静脈血栓症の再発、肺動脈内の血栓増大を起こすため、抗凝固療法を生涯継続する必要がある。現在、CTEPH の診療ガイドラインで推奨されている抗凝固療法はワルファリンのみであるが、ワルファリンの管理には採血を要する用量調整が必要で、薬剤や食事の相互作用による不安定な効果など多くの問題が存在し、患者の QOL を損なっている。さらに、不安定な効果によりしばしば頭蓋内出血や喀血などの重篤な出血性合併症がみられることが問題である。2011 年以降、ワルファリンのデメリットを克服した新規経口抗凝固薬 (Direct Oral Anticoagulants, DOAC) が次々に本邦で薬事承認され、静脈血栓症を対象とした大規模臨床試験で優れた安全性と有効性を示した。そこで、本邦発の DOAC であるエドキサバンの CTEPH に対する適応拡大を実現できれば、生涯抗凝固療法が必要な CTEPH 患者の QOL を向上し、重大な出血性合併症から守ることができると考えた。

(目的)

本研究課題は、2019 年度に PMDA と合意した、代理エンドポイントを比較的小規模の治験により検証し、臨床エンドポイント (死亡、入院、肺高血圧の悪化、出血事象) を CTEPH AC レジストリ (2018 年 AMED 難治性疾患実用化研究事業「診療に直結するエビデンス創出研究」で構築) から収集するという薬事戦略に基づき、医師主導治験 (「慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象としたエドキサバンの有効性及び安全性を検証するワルファリン対照、多施設共同ランダム化比較試験 第Ⅲ相医師主導治験 KABUKI trial」) を実施することを目的とした (治験プロトコール : *BMJ open* 2022;12:e061225. doi:10.1136/bmjopen-2022-061225)。

(成果)

2020 年 4 月より治験実施計画書及び同意説明文書の最終化、標準業務手順書等の必要文書の作成、EDC 構築、開発業務受諾機関との業務調整、各実施医療機関における実施体制構築、安全性情報管理手順の策定、治験薬準備を行い、2020 年 7 月に九州大学病院の治験倫理審査委員会で承認を得た。その後、本邦を代表する CTEPH 基幹病院である東京大学医学部附属病院、神戸大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、東北大学病院、東邦大学医療センター大橋病院、杏林大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院の治験倫理審査委員会へ順次申請を行い、2021 年 1 月までに 8 実施医療機関で治験倫理審査委員会の承認を得た。2021 年 1 月に PMDA へ治験計画届を提出、2 月に治験薬の準備が完了し、3 月上旬に各実施医療機関への治験薬搬入を開始した。また同時期に EDC 本番環境を稼働開始した。2021 年 3 月末に九州大学病院で第 1 症例目の同意を取得し、以後各施設での症例登録も開始された。コロナ禍の影響を踏まえ、症例登録を加速するため、2021 年 10 月～2022 年 1 月に国際医療福祉大学三田病院、東京医科大学病院、北海道大学病院を治験実施医療機関として追加し、全 11 施設で治験を継続した。治験の実施にあたっては、GCP を遵守し、被験者の安全性確保に努めた。2022 年 4 月に目標症例数である 74 症例の登録を完了し、2023 年 3 月末に症例観察を完了した。治験期間中の重篤な有害事象の発生は 4 件であった。

また、治験結果とあわせて薬事承認申請に必要な CTEPH AC レジストリについては、直接閲覧を含むモニタリングを実施し、レジストリデータをまとめた論文が *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 誌に掲載されることが決定した。本レジストリに登録された CTEPH 患者 927 名を解析したところ、446 名 (48%) がワ

ルファリン、481名(52%)がDOACsであった。1, 2, 3年複合エンドポイント(死亡、入院、肺高血圧の悪化)は、DOAC群とワルファリン群で同等であった(2.6% vs 3.1%, 4.2% vs 3.0%, 4.8% vs 5.9%, $p = 0.52$)。また、多変量Cox比例ハザード回帰モデルでは、DOACs群ではワルファリン群に比べて臨床的に関連する出血のリスクが低いことが明らかになった(ハザード比0.35、95%CI 0.13-0.91; $p = 0.032$)。

(今後の展望)

今後はデータクリーニングを行い、治験総括報告書の作成を進める予定である。医師主導治験について期待された治験成績がえられていれば、第一三共株式会社より、エドキサバンをCTEPHに適応拡大するための承認申請を行う予定である。同時に我々は試験成績を論文化して国内外へ公表するとともに、日本循環器学会、日本肺高血圧肺循環学会に情報提供を行い、診療ガイドラインの改定を働きかける。

Background: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) is a disease that occurs from venous thrombosis, in which an organic thrombus causes pulmonary artery occlusion, resulting in pulmonary hypertension. The prognosis is extremely poor with a 5-year survival rate of 40% without treatment due to right heart failure, but surgical pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary artery angioplasty are now being performed to improve long-term survival. Anticoagulation therapy is the essential treatment for CTEPH, and should be continued throughout life for preventing recurrent venous thrombosis and increased thrombus in the pulmonary artery. Currently, warfarin is recommended to be the first-line anticoagulant therapy in CTEPH clinical guidelines, although its management requires blood sampling for dose adjustment and has many problems, including unstable effects due to drug-diet interactions, which impairs patient quality of life. Since 2011, a number of new oral anticoagulants (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) that overcome the disadvantages of warfarin have been approved in Japan, DOACs have demonstrated their safety and efficacy in large-scale clinical trials for venous thrombosis. Therefore, we considered that if edoxaban, a DOAC originating in Japan, could be extended to CTEPH, it would improve the quality of life of patients with CTEPH who require lifelong anticoagulation therapy and protect them from serious bleeding complications.

Objective: This research proposal was agreed with PMDA in 2019 to validate the surrogate endpoints through a relatively small clinical trial and to collect clinical composite endpoints (death, hospitalization, worsening pulmonary hypertension) and bleeding events from the CTEPH AC registry (2018 AMED). The aim of the present study was to investigate the efficacy and safety of edoxaban in CTEPH patients in the investigator-initiated Phase III clinical trial (KABUKI trial) (Clinical trial protocol: BMJ open 2022;12:e061225. doi:10.1136/bmjopen-2022-061225).

Results: Since April 2020, the study protocol and consent documents were finalized, standard operating procedures and other documents were prepared, EDC was constructed, and preparation of the investigational drug was conducted. In July 2020, the ethical committee of the Kyushu University Hospital approved the protocol. Subsequently, each ethical committee in Tokyo University Hospital, Kobe University Hospital, Chiba University Hospital, Tohoku University Hospital, Toho University Ohashi Medical Center, Kyorin University Hospital, and Nagoya University Hospital. In January 2021, we submitted the clinical trial plan notification to PMDA, completed preparation of the investigational drug in February, and started delivery of the investigational drug to each institution. At the end of March 2021, Kyushu University Hospital obtained consent for the first case, and since then, case

enrollment has started at each site. To accelerate case enrollment, Mita Hospital of International University of Health and Welfare, Tokyo Medical University Hospital, and Hokkaido University Hospital were added as investigational sites from October 2021 to January 2022, and the clinical trial continued at all 11 sites. In conducting the clinical trial, we complied with GCP and made efforts to ensure the safety of subjects. 74 cases, the target number of cases, were enrolled in April 2022, and case observation was completed at the end of March 2023. The number of serious adverse events during the clinical trial period was 4. In addition, the CTEPH AC registry, which is required for regulatory application together with the clinical trial results, was monitored on-site and off-site, and a first paper regarding the data of anticoagulation in this registry is accepted in the Journal of Thrombosis and Haemostasis. In this paper, 927 CTEPH patients were enrolled in the registry, 446 (48%) were on warfarin and 481 (52%) on DOACs. The 1-, 2-, and 3-year composite endpoints (death, hospitalization, worsening pulmonary hypertension) were similar in the DOAC and warfarin groups (2.6% vs 3.1%, 4.2% vs 3.0%, 4.8% vs 5.9%, $p = 0.52$). Multivariate Cox proportional hazards regression models also revealed a lower risk of clinically relevant bleeding in the DOACs group compared to the warfarin group (hazard ratio 0.35, 95% CI 0.13-0.91; $p = 0.032$).

Future Prospects: We plan to conduct data cleaning and prepare a clinical trial summary report in the future. If the results of the investigator-initiated clinical trial meet positive results, we plan to submit an application to Daiichi Sankyo Company, Limited for approval to expand the indication of edoxaban to CTEPH. At the same time, we will publish the results of the study in a paper and provide information to the Japanese Society of Cardiology and the Japanese Society of Pulmonary Hypertension and Pulmonary Circulation to encourage them to revise their clinical guidelines.