

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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）
2. 研究開発代表者：菊田 敦（公立大学法人福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科 教授）
3. 研究開発の成果：

研究の背景・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 8 割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、安全に使用できる唯一の治療/予防薬は defibrotide のみであり、欧米オーファン指定薬で、コンパッションネートユース使用される標準薬で、2013 年 10 月 EMA 治療適応承認となり、2016 年 3 月 FDA でも治療に対する保険適応が認められた。本研究の目的は、defibrotide について医師主導治験による一般化を目指すことである。

平成 27 年度研究成果の内容：

- ・ 第Ⅰ相試験は既に終了し、現在論文化を進めており、欧文誌(Clinical Pharmacology in Drug Development) に受理、in press 状態にある。
- ・ 第Ⅱ相試験は国内承認を確実にするために予防と治療の 2 試験に分け実施、継続した。2 試験とも症例登録進捗が遅れているため、平成 27 年 7 月 30 日 PMDA と薬事戦略相談を実施し、「予防、治療試験共に途中中止する理由はなく、予定通り症例確保できたところまで継続すべきである」との回答を得た。PMDA 相談結果をもって平成 27 年 9 月 10 日 AMED と面談し、「治療試験については海外既承認であり、継続する意義はあるが、一方、現時点で海外未承認の予防試験については、データが承認申請資料として不十分であるため、継続すべきかの判断はしかねる」との回答を基に、研究班内で試験継続について検討した。
- ・ 次年度以降の研究継続に向けて、AMED 以外の研究資金獲得の為に海外企業と交渉し、前向きな返答を得、契約等について検討したが契約には至らなかった。
- ・ 上記の結果、予防試験は平成 27 年 10 月末の時点で予定登録数 75 例中 50 例（成人 38 例、小児 12 例）に達していたが、今年度が予定研究期間の最終年度であるため、10 月末をもって登録終了することを決定した。治療試験は AMED ヒアリング審査の結果、試験継続となり、平成 28 年 3 月末の時点で予定登録数 20 例中 15 例（成人 13 例、小児 2 例）の症例登録状況にある。
- ・ 月 1 回定例テレビ会議を実施し、症例集積状況を共有すると共に、モニタリング状況、データマネジメント状況、治験薬在庫状況について進捗管理を行った。
- ・ 試験終了後の申請に向け、治験薬製造販売元と国内代理人および治験薬提供者とオーファン申請提出に関する協議を行った。
- ・ 治験薬提供者を介して週 1 回提供される海外安全性情報及び国内の本治験にて発生した有害事象に対し、調整医師としての評価を行い、各施設治験責任医師との協議を行った。平成 27 年度は評価を行った海外安全性情報は 96 件、このうち未知のものが 25 件、また、本治験からの SAE 報告は 22 件、このうち未知の事象は 5 件であった。治験薬との因果関係と重篤度等を評価の上、全 118 件中 43 件の IRB 報告を行った。このうち 1 件を平成 27 年 9 月 14 日付で健康危険情報として厚生労働省に提出したが、治験継続は差し支えない旨の回答を得ている。また、定期の DSUR 報告も実施し、IRB 報告を行った。
- ・ 予防試験登録 50 症例の統計解析方法について、統計担当分担者、薬理学担当分担者と協議し、統計解析計画書、図表仕様書を作成し、薬物血中濃度のデータに関する検討を行った。
- ・ 治療試験症例登録を促進させるために、日本造血細胞移植学会へ登録協力をお願いし、学会ホームページと評議員メーリングリストで治験に関する広報を全国へ行った。
- ・ 海外承認状況の変化に伴い「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ学会から再度要望提出を目的に、学会社保委員会へ説明を行い、承認の上、要望書の作成を開始した。