

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立循環器病研究センター

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B44

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅲ因子製剤静脈内投与療法

### 【適応症】

脳出血（発症から二時間以内のものに限る。）

### 【試験の概要】

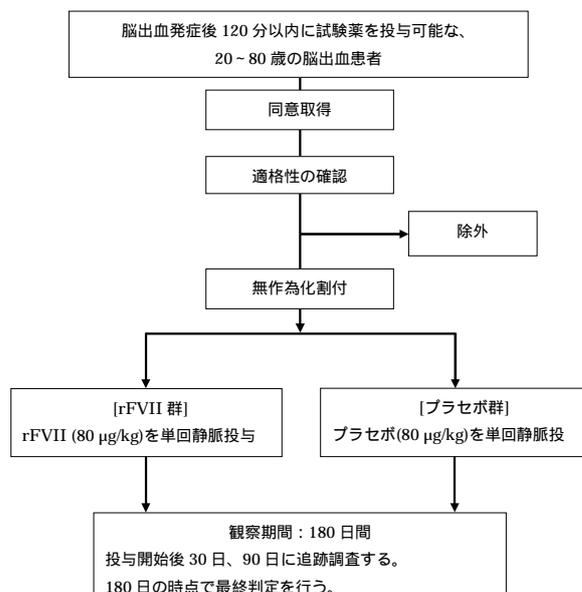
発症後2時間以内の非外傷性脳出血患者を対象にした、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅲ因子製剤（rFVIIa）の有効性、安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相国際多施設共同二重盲検偽薬対照無作為化並行群間比較臨床試験。米国シンシナティ大学脳神経内科のJoseph Broderick教授を国際研究代表者とし、日米加独西英の6か国が参加。

#### ○主要有効性評価項目

180日時点での順位修正ランキンスコア（modified Rankin Scale: mRS）の分布0~2, 3, 4~6。

#### ○主要安全性評価項目

試験薬完了後最初の4日間の生命を脅かす血栓塞栓性合併症（急性心筋虚血、急性脳梗塞、急性肺塞栓症）の発現



【医薬品・医療機器情報】

| 品目名        | 製造販売業者名及び連絡先  | 規格                       | 医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)  | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)  | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2) |
|------------|---|--------------------------|--|---|------------------------|
| ノボセブ<br>ン® | ノボ ノル<br>ディスク<br>ファーマ<br>Novo<br>Nordisk<br>A/S,<br>Novo<br>Allé,<br>2880<br>Bagsværd,<br>Denmark<br>+45 4444<br>8888 | 1mg<br>2mg<br>5mg<br>8mg | 22600AMX00908000<br>22600AMX00909000<br>22600AMX00910000<br>22600AMX01282000 | 血液凝固第 因子又は第 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制・後天性血友病患者の出血抑制・先天性第 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制・血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 | 適応外                    |

【実施期間】

被験者登録期間：jRCT 公表日（2020 年 11 月 1 日）～2024 年 3 月 31 日

研究実施期間：jRCT 公表日（2020 年 11 月 1 日）～2026 年 3 月 31 日

【予定症例数】

860 名（rFVII 群 430 例、プラセボ群 430 例）

（国内からは 300 例を登録予定）

【現在の登録状況】

日本国内 107 症例（2023 年 7 月 31 日現在）

## 【主な変更内容】

### 1. 実施期間の延長

|         | 変更前           | 変更後           |
|---------|---------------|---------------|
| 被検者登録期間 | 2024年3月31日まで  | 2026年6月30日まで  |
| 症例観察期間  | 2024年10月14日まで | 2026年12月31日まで |
| 予定試験期間  | 2026年3月31日まで  | 2027年3月31日まで  |

2. 日本の登録症例見込みを 300 から 400 に修正。同意説明文書内の記載も同様に修正

### 3. 除外基準の変更

| 除外基準     | 変更前                  | 変更後                                       |
|----------|----------------------|---|
| 4)       | 脳室内出血 (IVH) スコアが 7 超 | 片側の側脳室の 2/3 以上、もしくは両側の側脳室ともに 1/3 以上を満たす   |
| 12)として追加 |                      | 試験登録前 24 時間以内の凝固促進剤 (トラネキサム酸やアミノカプロン酸) 使用 |

4. 中間解析 (無益性判定) の追加

## 【変更申請する理由】

- COVID 感染蔓延を主因に、米国中央事務局の準備が遅れ、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、英文計画書や患者登録フォームの改定がなされ、世界全体の症例登録開始が遅延した。これにともない、試験期間を延長した。
- 日本の症例登録実績を踏まえて上方修正した。2022 年 7 月に国内初症例の症例登録以来、2023 年 7 月末までで累計 107 症例を登録した。これは世界全体の登録数の年間約 45% に当たる。今後、日本国内から年間約 100 例の登録が見込まれ、世界全体の目標症例数 860 例の約 45% を登録したと仮定すると、390 例程度の症例登録が期待されるため、最大 400 例に修正した。
- 米国の試験全体のプロトコル改定に対応して修正した。脳室内血腫量基準については、新旧基準の厳密な比較はできないが、変更後は除外基準が緩和されている。変更前は、脳出血軽症例においても、旧基準により除外となる症例が散見された。変更後は適格症例数が増加すると考えられる。凝固促進剤の使用については、脳内出血の治療として標準治療ではないトラネキ

サム酸や他の凝固促進剤の使用を除外基準に追加した。

- 4 . 当初の、430 例時点での中間解析に加え、200 例の追跡が完了した時点での無益性判定の為の中間解析計画が追加された。また、データ安全性及びモニタリング委員会の裁量により中間解析が追加される可能性について追記された。

**【試験実施計画の変更承認状況】**

本変更内容について、2023 年 7 月 31 日に京都大学臨床研究審査委員会にて承認された。