

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 B27

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ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】

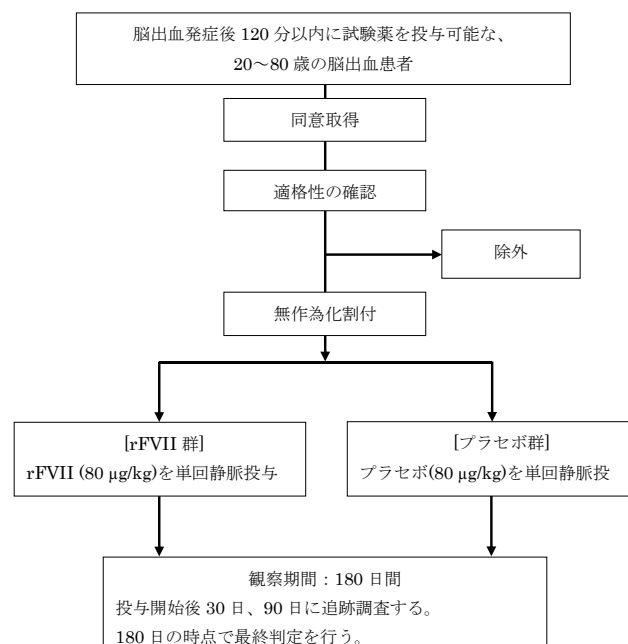
発症後2時間以内の非外傷性脳出血患者を対象にした、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤（rFVIIa）の有効性、安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相国際多施設共同二重盲検偽薬対照無作為化並行群間比較臨床試験。米国シンシナティ大学脳神経内科の Joseph Broderick 教授を国際研究代表者とし、日米加独西英の6か国が参加。

○主要有効性評価項目

180日時点での修正ランキンスコア（modified Rankin Scale: mRS、0～6の7段階）を0～2, 3, 4～6の3段階に組み直した場合の順序尺度の分布。

○主要安全性評価項目

試験薬投与完了後最初の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 ン®	ノボ ノル ディスク ファーマ Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Denmark +45 4444 8888	1mg 2mg 5mg 8mg	22600AMX00908000 22600AMX00909000 22600AMX00910000 22600AMX01282000	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ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Ⅷ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ト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 6 月 30 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】

世界全体で 860 名（rFVII 群 430 例、プラセボ群 430 例）

（国内からは 400 例を登録予定）

【現在の登録状況】

世界全体で 626 例、日本国内 276 症例（2025 年 1 月 10 日現在）

【主な変更内容】

1. 【試験の目的】 従来の目的である「発症後 2 時間以内の脳出血患者に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子(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検証する」を本試験 Part 1 の目的とする。新たに本試験 Part 2 を計画し、その目的として、「発症後 2 時間以内の脳出血で

CTA スポットサインが陽性の患者に対する遺伝子組換え活性型第 VII 因子（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検証する」を加える。

2. 【選択基準】 Part 2 の選択基準として、新たに「CTA スポットサインが陽性」であることを加える。
3. 【主要評価項目】 Part 2 の主要有効性評価項目を、従来の 180 日時点ではなく、90 日時点での mRS の順序分布（0～2、3、4～6）とする。
4. 【追跡調査の方法】 上記主要評価項目の変更に伴い、Part 2 では 90 日時点で判定し、30 日後および 180 日後に電話で遠隔評価する。
5. 【予定登録症例数】 860 例の登録を予定していたが、今回 Part 1 について 626 例で症例登録を停止し、Part 2 として最大 350 例を登録予定とする。
6. 【実施期間の延長】

以下のように延長する。

	変更前	変更後
症例登録期間	2026 年 6 月 30 日まで	2030 年 6 月 30 日まで
症例観察期間	2026 年 12 月 31 日まで	2030 年 12 月 31 日まで
予定試験期間	2027 年 3 月 31 日まで	2031 年 3 月 31 日まで

【変更申請する理由】

本臨床試験で無作為化された被験者の約半数（約 430 名）が主要評価項目について評価された後に予定していた中間解析において、米国国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）および独立データ安全性モニタリング委員会から全体的な無益性（先進医療実施届出書様式第 3 号 7 頁の表 1 参照）のためいったん登録を中止するよう勧告された。同時に、ベースライン CT 血管造影でスポットサイン（脳出血の血腫拡大の予測因子と見做される）が認められた被験者に rFVIIA を投与した場合、偽薬と比べて明らかな脳出血拡大の低下（同表 2）と臨床的有效性（表 3）が認められることを指摘された。このため、中止前の試験成績を Part 1 として纏め、スポットサイン陽性を選択基準に加えた Part 2 の研究を企画し遂行することへの、FDA、NINDS の承認を得た。Part 2 を新たに企画したことに伴い、予定登録症例数が増え、実施期間が延長された。

同じく中間解析において、主要評価項目の判定時期として、180 日よりも 90 日で明瞭な結果を得られることも示された（表 4）。このため Part 2 では、主要評価項目の判定時期が変更された。

今回 Part 2 試験を新規申請するのではなく、Part 1 試験からの変更として申請する理由は、今回の変更は CT 血管造影におけるスポットサイン陽性を新たな組み入れ基準として追加した点を除き、他の組み入れ・除外基準、投与方法、患者管理、フォローアップについての変更はなく、Part 1 の結果を本試験全体に資する解析手法を用いる予定であることから、「2 部構成の 1 つの臨床試験」と

して考えていることによる。今回、中間解析により、最も効果が見込まれる患者サブグループを特定し、対象を絞った研究計画に修正した。薬剤の投与方法や患者管理、フォローアップについての変更はない。そのため、京都大学臨床研究審査委員会では Part 1 と Part 2 を同じ試験に含まれるものとして、同一の課題番号で取り扱っている。海外の研究参加国（米加西独英）のすべてで同じ試験の中で試験方法が改訂されたと試験審査委員会で認められ、このうち米加英では規制当局の承認も得て患者登録が再開されているところである。

日本は Part 1 試験で世界全体の 44% を登録している。これは、脳出血が日本を含めた東アジアで特に発症率の高い疾患であり、本邦においては救急医療体制が充実していることと、保険制度により患者が早期に医療機関を受診しやすいこと等により、脳出血の発症から 1.5 時間以内（2 時間以内に試験薬を投与するために必要と考えられる発症から来院までの時間の上限）で医療機関に受診できているためと考えられる。本邦において既に Part 1 として 276 症例が登録されており、Part 1 の結果は、先述の通り、本試験全体に資するよう、解析を行う予定である。具体的な解析方法は現在米国においてプロトコル改訂中であり、米国のプロトコルが改訂され次第、すぐに本邦の研究計画書にも反映する予定である。そのため、最終的な本試験の結果は今まで参加いただいていた本邦の研究参加者にも還元され则认为しており、さらに Part 2 の結果によって、発症後 2 時間以内に一定の基準を満たす脳出血患者に対しての治療選択肢を増やすことが出来る可能性がある。これは先述の通り、脳出血の発症から 2 時間以内に医療機関に受診できることが多い本邦の脳出血患者にとって、重要な治療選択肢になると考えられる。米国コア研究者らも迅速な日本での試験開始を希望している。

また、本試験は、AMED および NIH から提供された資金を元に国立循環器病研究センターが試験の運営と管理を支援しており、NIH からの助成金は、特に患者登録に要する費用に割り当てている。しかし米国現政権下で、今後 NINDS (NIH) が米国以外の施設に研究費を助成しない方針が示されており、来年度以降、患者登録に要する費用負担が大きくなるため、今年度中の患者登録を進めたいと考えている。

【試験実施計画の変更承認状況】

京都大学臨床研究審査委員会

(jRCTs051200076) 2025 年 5 月 12 日承認済