

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総論第 31 号	学位申請者	新小田 雄一
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学) 歯学・学術)
	副査	石塚 賢治	副査 嶽崎 俊郎
	副査	吉満 誠	副査 岡本 康裕

主査および副査の5名は、平成30年3月5日、学位申請者 新小田 雄一 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 第III相試験である意味は何か。

(回答) MC710は希少疾病用医薬品の指定を受けており、計画立案段階でPMDAと治験相談を行い、対象患者数や実施可能性を検討した。適応疾患全体の、より広い患者を対象とし、有効性と安全性を検討した第III相試験である。なお登録番号はJapicCTI-111707である。

質問2) 本試験の主要評価項目と副次評価項目は何か。

(回答) 主要評価項目は最終投与終了8時間後のMC710の止血効果で、副次評価項目は出血部位ごとの最終投与終了8時間後のMC710の止血効果および評価時点ごとのMC710の止血効果とした。

質問3) 出血と有害事象の重症度判定はどのような基準の実施計画になっていたか。

(回答) 出血は「血友病在宅自己注射療法の規範ガイドライン、日本血栓止血学会誌、2003;14(4):350-8」、有害事象は「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」の基準を用いた。

質問4) Table 2. でインヒビター値の記載がない欄はどのように解釈するのか。

(回答) 血友病AではFVIIIインヒビター値、血友病BではFIXインヒビター値の欄にインヒビター値を記載した。

質問5) インヒビター値で臨床像は異なるのか。

(回答) インヒビター値が高力値の場合は、中和療法での止血管理は困難であり、バイパス療法を第一選択とする。(日本血栓止血学会「インヒビター保有血友病患者に対する止血ガイドライン」)

質問6) 対象症例のインヒビター値、製剤投与量、投与回数、出血重症度での比較検討はしているのか。

(回答) 本試験では、比較検討は行っていない。MC710は1回または2回の投与で止血の達成を目指していること、また、既存バイパス製剤では追加投与が認められていることから、今回の試験では必要に応じ1回のみ追加投与を認め、主要評価は追加投与を含めた最終投与終了8時間後の止血効果とした。

質問7) 無効と評価した2例(No. 9-1, No. 5-1)についてどのように考察しているのか。

(回答) No. 9-1は最終投与8時間後の主要評価では「無効」であったが、初回投与8時間後には出血関節周囲径は改善し止血効果判定も「やや有効」であった。以前に同様の出血エピソードの際は、既存バイパス製剤では止血に10日要したが、本試験では4日後には止血がみられている。No. 5-1はこれまでも既存バイパス製剤でも治療効果は不安定な症例であり、本試験での評価は困難だった。

質問8) COIの対応はどのようにしたのか。

(回答) 治験実施申請時には、当院(鹿児島市立病院)にCOI委員会は設置されていなかった。治験実施は当院IRBでの審査で承認されている(承認日平成25年12月1日 契約番号25-5)。

質問9) 治験依頼企業の協力内容は何か。

(回答) PDとPKや安全性に関する検査測定と各治験実施医療施設からのデータ収集を行い、申請書が解析を行った。

## 最終試験の結果の要旨

31

質問 1 0) MC710 は世界初の製剤なのか。利点と欠点は何か。

(回答) rFVIIa の基質の FX を配合した世界初の製剤である。利点は、rFVIIa のバイパス効果を増強し、FX の長い半減期により止血効果の持続が得られることで、欠点は遺伝子組換え製剤でなく血漿由来製剤であることである。

質問 1 1) 本試験で有効率がある基準以下であったら、薬剤承認が認められないという条件があったのか。

(回答) そのような条件はなかった。

質問 1 2) 治験対象者が 12 歳以上 65 歳以下の理由は何か。

(回答) 「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン (ICH E11), 平成 12 年 12 月 15 日, 医薬審第 1334 号」に準拠して、青少年にあたる 12 歳以上、高齢者の被験者が少ないことも踏まえ 65 歳以下を対象とした。

質問 1 3) インヒビター価が検出限界以下の被験者 (No.2) が含まれている理由は何か。

(回答) インヒビター価が検出感度以下でも、FVIII (または FIX) 補充でインヒビター価の増加や既往免疫反応がみられることがある。そのため、インヒビター値が検出感度以下でも止血治療にバイパス製剤を使用することがある。治験実施計画書にも対象選択基準に、「登録時点でインヒビター価が検出限界以下だが、過去にインヒビター診断歴があり、現在バイパス製剤で止血管理を行っている患者を含む」と記載している。

質問 1 4) 血友病では FVII と FX は正常なのか。MC710 投与後の FVII や FX はどうなのか。

(回答) 血友病では FVII と FX は正常であり、健常人血中濃度はそれぞれ約  $0.05 \mu\text{g/mL}$  と  $0.75 \mu\text{g/mL}$  である。バイパス療法での止血のためには、FVIIa は 20 倍ほどの  $1 \mu\text{g/mL}$  以上が必要とされている。MC710 投与後の FVIIa および FX は、 $60 \mu\text{g/kg}$  投与で  $1.5 \mu\text{g/mL}$  と  $25 \mu\text{g/mL}$ 、 $120 \mu\text{g/kg}$  投与で  $2.0 \mu\text{g/mL}$  と  $35 \mu\text{g/mL}$  ほどであった。

質問 1 5) 既存のバイパス製剤との比較試験を行うとすれば、どのような研究デザインになるか。

(回答) rFVIIa 製剤を対照とした単盲検ランダム化比較試験において非劣性を検証するデザインにするべきで、この場合、必要な出血エピソード数は 192 エピソード (96 名の患者) が必要となる。

質問 1 6) 既存バイパス製剤との比較試験ではないが、MC710 が有用であるとする理由は何か。

(回答) rFVIIa 製剤は半減期が 2-3 時間のため頻回投与が必要であり、aPCC 製剤は既往免疫反応や過凝固状態を惹起する可能性がある。MC710 は既存製剤と同等の有効率があり、FX の長い半減期 (23 時間前後) により持続性も高い。既往免疫反応もきたさない。既存製剤は輸入製剤であるが、MC710 は国内献血由来血漿を用いた国産初の製剤であり、国内での安定供給にも貢献できる。これらから、既存バイパス製剤の代替製剤の可能性が期待される。

質問 1 7) Table 3. で初回投与後の有効例に対して追加投与がある例とない例がある理由は何か。

(回答) 治験医師の判断だが、MC710 は 1 回または 2 回の投与で止血の達成を目指しており、追加投与でより良好な止血効果を期待したためと思われる。主要評価も追加投与を含めた最終投与終了 8 時間後の止血効果としている。

質問 1 8) 本試験では FVIII 抗原量の測定は行ったのか。

(回答) PK 評価のための検査は FVII と FX の活性および抗原量測定を行い、FVIII 抗原量の測定は行っていない。

質問 1 9) 初回投与を、MC710  $60 \mu\text{g/kg}$  または  $120 \mu\text{g/kg}$  投与とした根拠は何か。

(回答) 第 I 相および第 II 相試験で、MC710  $60 \sim 120 \mu\text{g/kg}$  の範囲で止血効果と安全性が確認されたことによる。

質問 2 0) MC710 投与後に D-dimer 値が上昇している理由は何か。

(回答) MC710 投与で 2 次止血 (フィブリンクロット形成) が働き、その後の線溶を反映していると考えられる。

質問 2 1) MC710 の追加投与で、なぜ APTT は正常上限値まで補正されるのか。

(回答) FX 投与による APTT 補正効果が存在することが知られている。FIXa の生理学的な基質である FX を添加することで、APTT 補正効果がより増強するためと考えられる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。