

第 60 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答

技術名：筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法

2017 年 9 月 12 日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院・松村 剛

1. 実施体制の要件について

対象患者さんの心不全の増悪などに対応できる体制が必要と考えられます。循環器専門医に相談できる体制を整えておくことを、様式第 9 号の、医療機関の要件に追加してください。

【回答】

様式第 9 号医療機関の要件 その他に「循環器専門医に相談できる体制を有すること」を加えました

2. 評価項目について

①BNP は日常診療上、非常に変動が大きい臨床検査です。実際に心機能が良くなっているのに、BNP は必ずしもよくなるということもあり得ると思います。BNP を主要評価項目とする場合には、1 点ではなく、適切な間隔で何点か測定した平均値を採用するなど、ある程度継続的な変化で評価することを検討してください。また、主要評価項目の評価時期を 24 週とした根拠を明確に説明してください。

②副次評価項目にある Fractional Shortening(FS)など、心エコー等を用いた心機能評価指標を、本試験の結果、次相へ進むか否かを決定する際の判断基準に加えることを検討してください。

また、副次評価項目に薬剤の変更があります。心不全の増悪に対して、薬剤の変更を行った場合、反応して BNP が低下する可能性が考えられます。BNP の変化と薬剤の変更をセットで評価する方法など、薬剤の変更の取り扱いについて検討してください。

③上記①、②を別の言い方で表現します。主要評価項目である 24 週の BNP の値の結果がネガティブであったならば本技術の開発を中止するとの判断を下されるのでしょうか？ 他の評価項目の結果に基づきトラニラストが有効であることを期待し開発を継続すると判断されるのであれば、それを主要評価項目にする、

あるいは、それを次相へ進むか否かを決定する際の判断基準に加えることを検討してください。

④ 予定症例数の 20 例のうち、外来通院の患者さんは何割程度と予想されていますか？ 対象を外来通院の患者さんに絞り、心不全入院などを評価項目に入れることの実現可能性について、ご説明ください。

⑤ 24 週までの評価に留まらず、より長期の観察を行う必要があることは理解しているものの、本試験において 144 週までの経過観察が必要である理由を改めてご説明下さい。144 週までのデータが揃って初めて次相へ進むか否かの判断を下すのか、24 週のデータのみで次相へ進むか否かの判断を下すのであれば 144 週までのデータをどのように活用するのか、といった点を明らかにした上で、観察期間の妥当性並びに評価項目の妥当性についてご説明下さい。

【回答】

① トラニラストが心不全の予後を改善するか評価する意味では、BNP が長期間低値を維持することが重要です。しかし、筋ジストロフィーが進行性の疾患であること、BNP 100pg/ml 以上の患者は生命予後が不良なことから、観察期間が長期化すると自然経過による増悪の影響が避けられません。BNP 100pg/ml 以上の患者における BNP 自然経過のデータは適当な公表データがありませんが、共同研究者の木村公一先生が集められたデータではデュシェンヌ型筋ジストロフィー BNP 100pg/ml 以上の 7 例において 6 ヶ月間の logBNP 変化量は 0.05 と比較的安定しており、24 週での評価を行うのが妥当と判断しました。この場合も、必要な症例数は検出力 90% で 13 例と現在の 20 例で十分と考えています。（この点については未発表データで引用文献が無いためプロトコルの変更は行っていません）

BNP のデータが変動しやすい点については、24 週を中央に 20 週、28 週時点の検査データも加えて平均値を採用することにより、データの安定化を図りたいと思います。このため、プロトコルの visit 回数を変更しました。

② 本試験の結果をふまえ次相へ進むか否かについての判断は、主要評価項目、副次評価項目を含め総合的に判断する予定です。

FS など心エコーによる心機能評価は重要な判断基準の一つです。パイロット試験に参加した 2 名の患者では、本人の希望と倫理的配慮から投与を継続し、投与開始後 1 年程度を経過してから FS の改善を認めています。この意味でも長期的な観察は重要と考えます。

薬剤の変更を行った場合の対応については、全データを用いた解析と、薬剤変更時点以後のデータを除外した解析を行うことで、その影響を評価し

たいと考えます。

- ③ 次相へ進むか否かについての判断は、主要評価項目、副次評価項目を含め総合的に判断する予定です。
- ④ 筋ジストロフィーにおいて BNP 100pg/ml 以上の患者は高度心不全患者になるため、大多数が入院患者になります。希少疾病で元々の患者数が限定されているため、外来患者に絞っての試験では症例数確保は極めて困難です。
- ⑤ 心不全治療についてのヒトのデータはパイロット試験の2例しか無いため、次相試験の症例数設定には true endpoint データが欠かせず、長期観察が不可欠です。また、パイロット試験参加者のデータを見ても、心エコーによる心機能の変化には、BNP より長い期間を要することが予想され、観察期間を延長することで、トラニラストの効果をより正確に把握できることが期待されます。一方で、144 週が必須期間かどうかについては不明であり、96 週時点で、true endpoint データの検討を行い、十分なデータが得られたと判断できる場合は、その時点で次相へ進むか否かの判断を下すようにします。

3. 症例数について

2. で決定した評価項目及び評価期間を踏まえ、統計学的な検討を踏まえた適切な症例数を検討してください。

【回答】

2①で述べたように、症例数については変更の必要は無いと考えます。

4. 2 段階の評価について

短期間（24 週）の評価の後に、長期間（144 週）の評価を行うデザインとなっています。

それぞれの時期を 24 週、144 週とすることが適切かは別として、本試験の主たる解析とは、短期間の評価の部分であろうと考えられます。そこで短期間の主たる解析の終了時に、「（主たる解析時点での）総括報告書」を提出して結果を先進医療技術審査部会で審議、そこから先は追加のデータとして 144 週の観察終了後に全データが確定した段階で最終解析を行い、「（全データを含めた）総括報告書」をご提出いただくという計画を、プロトコールに記載ください。

参考：先進医療 B にかかる総括報告書及びその提出の時期について（平成 28 年 9 月 15 日 先進医療技術審査部会 資料 7）

--

【回答】

ご指摘に従いプロトコルの修正を行いました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(磯部技術専門委員)に対する回答 1

先進医療技術名：筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法

2017 年 10 月 4 日

所属：国立病院機構刀根山病院

氏名：松村 剛

1. 患者の選択にあたっては、BNP または NT-Pro-BNP を複数回測定すべきである。またトラニラスト投与後の評価に BNP を用いるのであれば、統計処理を正確に行うために、前観察期にも NT-Pro BNP ではなく、全て BNP 値をもって評価すべきであると考えるが、どの様に考えるか。

【回答】

選択基準から NT-proBNP を削除し、BNP (100pg/ml 以上)のみとしました。

さらに、主要評価項目は投与開始前(前観察期、投与開始時データの平均値)から 24 週までの BNP の変化量(20 週、24 週、28 週データの平均値を用いる)としました

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法

2017 年 10 月 20 日

所属：独立行政法人国立病院機構刀根山病院

氏名：松村 剛

1. 2017 年 9 月 12 日付「第 60 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答」の 4. に対する計画書改訂部分について、「24 週：中間集計、96 週：二次中間集計、144 週：最終解析」となっていますが、第 60 回先進医療技術審査部会の議事録および照会事項の意図からは、「24 週：主たる解析、96 週：一次追加解析、144 週：二次追加解析」という位置づけが妥当だと思いますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘に従い用語を変更しました

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答3

先進医療技術名：筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法

2017年11月14日

所属：独立行政法人国立病院機構刀根山病院

氏名：松村 剛

1. 短期投与試験の解析結果で長期投与の実施の判断をすることになるかと思いますが、その場合早くエントリーされた患者は、20人目の患者の短期投与が終了し、解析結果がでるまでの間は、休薬になる（服薬継続はされない）という整理になるのでしょうか？あるいは服薬継続されるのでしょうか？継続されるとしたら、解析結果が思わしくなかった場合、それが判明した時点で内服中断となるのでしょうか？

この点についての説明を同意説明文書に加筆してください。

【回答】

短期投与試験を終了し、長期投与試験に移行(投与継続を希望)された方は、短期投与試験の解析により研究の中止が決定されるまでは継続投与する予定です。

説明文書においては、(2. 今回の臨床研究について)で本研究は短期投与試験と長期投与試験で構成された合計144週の試験であること、短期投与試験終了時に長期投与試験への参加意志を再確認した上で投与継続を行うことを明記しています。また、内服中断については別項(10. 研究の中止について)にて、「短期投与終了時の解析の結果により、本研究の継続が不相当と判断された場合」に研究を中止(内服中断)することを記載しています(2の指摘事項に基づき記載内容変更しました)。ご指摘に基づいてp3. 8行目(2. 今回の臨床研究について)に「また、参加者全員が短期投与試験を終了した時点と96週時点で解析を行い、研究の継続が不相当と判断された場合には研究を中止します。」を加筆しました。

2. 中間評価に関する修正に伴い、説明文書を下記のようにご修正ください。

説明文書 p12 「10. 研究の中止について」

●症例登録の遅れや中間解析(参加者全員が短期投与試験を終了した時点で実施します)の結果により、本研究の継続が困難と判断された場合

↓

●症例登録の遅れにより本研究の完遂が困難と判断された場合

●短期投与終了時の解析の結果により、本研究の継続が不相当と判断された場合

【回答】

ご指摘に基づき記載を変更しました

3. 以下の箇所をご修正ください。矢印のあとに修正案を記載しています。

説明文書 p3

3 行目「短期試験」→「短期投与試験」

6 行目「説明と同意を書面で」→「同意を書面で」

説明文書 p9

8 行目「保険診療では投与できない」→「保険診療では服用できない」

説明文書 p11 「9. 研究の参加はあなたの自由意思を尊重します」

5 行目「また、最後まで研究に参加しなくても」→「研究への参加を途中で取りやめても」（15 行目も同じ）

6 行目（第一段落のあとに続けて）「なお、同意書にご自身で署名をすることが難しい場合は、代筆者による署名をお願いします。」（代筆についての説明がない）

7 行目「なお、筋ジストロフィーでは患者さんご自身に十分な判断能力がなく、治療の選択に代諾者の方の支援が必要な患者さんもおられます。」
→「また、患者さんが未成年である場合や、ご自身に十分な判断能力がない場合では、治療の選択を代諾者にお問い合わせすることになります。」

11 行目「代諾者であるあなたに判断していただく」→「代諾者に判断していただく」

【回答】

ご指摘に基づき記載を変更しました。

以上