

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 五十嵐 隆 技術専門委員: _____

先進技術としての適格性

| | |
|---------------------------|---|
| 先進医療 の 名 称 | 筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等) | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普 及 性 | <input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> TRPV2 阻害薬内服療法の筋ジストロフィー患者の心筋障害進展予防効果については、現時点で 2 例の患者でのパイロットスタディによる血中 BNP 値の改善のみが示された状況である。本研究により生存率の改善や他の客観的指標からも本薬に心機能改善効果があることを明らかにすることが保険収載のためには不可欠である。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: これまでに本薬を用いたパイロットスタディで、2 例の患者で BNP の低下を認めしたが、他の 2 例では本薬以外の要因により治療を中断している。さらに、明らかな延命効果を示すデータがまだない状況にあるため、効率性を評価することはできない。 |

「筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法（整理番号 B080）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

独立行政法人国立病院機構刀根山病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

| |
|--|
| 先進医療の名称：筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法 |
| 適応症：筋ジストロフィー患者における心不全 |
| 内容： (先進性) 慢性心不全に対する治療法としては、現在 ACE 阻害剤/ARB や β 遮断薬など心筋保護治療が中心に行われ、一定の効果を得ているものの、進行期心不全に対する有効な治療手段が無いことが大きな問題である。 TRPV2 は伸展刺激感受性カルシウムチャンネルで、正常な骨格筋・心筋では細胞質内に発現しているが、障害された骨格筋・心筋では細胞膜表面に高発現し、Ca の細胞内への流入を促進し、細胞変性を引き起こす。筋ジストロフィー患者においては骨格筋・心筋細胞膜に TRPV2 が高発現していることが確認されている。TRPV2 の阻害によりモデル動物で心機能や生命予後、運動機能の改善等が認められた。また、既にアレルギー薬として広く使われているトラニラストに TRPV2 阻害作用があることが示された。そこで先行研究として、2 例の進行期心不全を呈する筋ジストロフィー患者にトラニラストを投与したところ、BNP の低下が認められた。 以上より TRPV2 阻害療法は、従来の治療法とは全くメカニズムの異なる治療法で、心不全治療の新しい基軸をもたらす可能性がある。 (概要) 本研究に同意した心不全症状を呈する筋ジストロフィー患者 (BNP100pg/ml 以上) 20 例に、トラニラスト 300mg/day を 28 週間投与し、その有効性および安全性を評価する、非盲検単群試験である。有効性が確認できた場合、28 週時点で継続投与の同意を再確認できた患者に対して、さらに 116 週間投与を継続し、心機能改善、心イベント減少などの長期間の有効性および安全性を引き続き評価する。 |

(効果)

主要評価項目としては投与開始前から 24 週までの BNP 変化量(投与開始前、投与開始時の平均値と 20 週、24 週、28 週データの平均値を用いる)を評価する。副次評価項目として心イベント・総死亡、心機能(左室内径短縮率)、hANP、cTnT、末梢血単核球表面 TRPV2 発現、筋力(手指ピンチ力)、血清 CK 値、QOL (MDQoL、SF-12)、有害事象を評価する。これらの評価項目が改善し、心不全症状が改善することが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本研究で行う心機能検査や全身検索は、研究対象者である心不全症状を呈する筋ジストロフィー患者では通常の診療で行われる内容のため、保険診療の範囲内で行われる。本技術に係る総費用は 574,276 円で、先進医療に係る費用は 201,746 円である。ただし先進医療に係る費用分については、試験薬(トラニラスト)も含め全額本研究費並びに共同研究者の研究費で負担をするため、研究対象者の負担額は 0 円である。

| | |
|--------|-------------------|
| 申請医療機関 | 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 |
| 協力医療機関 | なし |

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 7 月 13 日(木) 16:00~18:10

(第 60 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

独立行政法人国立病院機構刀根山病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 60 回先進医療技術審査部会資料 1-2、1-3、机上配付資料 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B080 に対する先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成29年11月16日（木） 16:00～17:55

（第64回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

独立行政法人国立病院機構刀根山病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙3）第64回先進医療技術審査部会資料1－2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

独立行政法人国立病院機構刀根山病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B080)

評価委員 主担当：上村
副担当：掛江 副担当：手良向 技術専門委員：磯部

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | 筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法 |
| 申請医療機関の名称 | 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 |
| 医療技術の概要 | <p>心不全を合併し、それに対する標準治療が行われている、筋ジストロフィー患者 (BNP 100pg/ml または NT-proBNP 400pg/ml 以上) に対し、トラニラスト 300mg/day を 6 か月間投与する非盲検単群試験である。前後の心機能、運動機能、QOL、末梢血単核球表面 TRPV2 発現解析等で有効性・安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：投与開始前から 24 週までの BNP の変化量 ・ 副次評価項目：心イベント (心機能増悪による心不全治療内服薬 (ACEI/ARB、β 遮断薬、ジギタリス、利尿剤、アルドステロン拮抗剤、強心剤、抗不整脈剤) の変更または経静脈薬 (強心剤・利尿剤・抗不整脈剤) 投与、心不全による入院または入院期間の延長)、総死亡、FS、hANP、cTnT、末梢血単核球表面 TRPV2 発現、筋力 (手指ピンチ力)、クレアチンキナーゼ (creatin kinase: CK)、MDQoL-60、SF-12、有害事象 ・ 予定試験期間：4 年間 (登録期間：1 年間) ・ 予定症例数：20 例 |

【実施体制の評価】 評価者：上村

| | |
|---------------|---|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適 |

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

先行研究の例数が少ない段階で、全期間で 144 週の研究を開始するには慎重な判断が必要であろう。実施責任医師と実施医療機関については、本研究の主要評価項目が BNP であることを踏まえて、循環器専門医との連携を確立し維持していく必要がある。測定する予定の探索的評価項目が非常に多く、多施設においてその質を確保できるかどうかとも問題になる可能性があるため注意が必要。

対象となる患者群で、BNP が本当に下がるかどうかは現時点では不明であるが、仮説どおりに BNP が低下することが示されれば医療技術としての有用性はある可能性がある。必ずしも不適とまでは言えないが、144 週の研究の開始を支持できる

レベルの有用性が示唆されているかという疑問が残る。まずは対象となる患者でBNPが本当に下がるのかを、もっと効率よく、かつ患者のリスクを最小化した形でしっかりと見極めることが重要であろう。そのためには、Phase 1b など小規模でかつ短期間のPOC試験を先行させるか、あるいは、提案の試験の枠組みの中で、主要評価項目、副次評価項目、安全性に関する中間解析を実施して、試験の継続の妥当性を適時判断することも考慮すべきと考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：磯部

| | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 補償について、簡潔に説明がされているので、適とした。 ・ 患者相談の対応は整備されていることを確認した。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 説明文書および同意書について、事前の指摘事項に対して概ね所要の修正がなされたが、以下の点についてご対応いただきたい。 説明文書中の「様々な理由により」という表記は、研究計画書の「未成年者（および十分な判断能力を有しない患者）の場合」と同じ意味であるとは一般的に解釈できず、誤解を招くので、適切（正確に）に記載されるべきと考えます。（「研究対象者が未成年者である、もしくは十分な判断能力を有しない等の理由により」と記載されても、配慮が足りない表現とは思えません。筋ジストロフィー患者に対する特別な配慮であるということであれば、具体的にご説明を願いたい。） | | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

| | | |
|--------------------|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |

| | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |
| <p>1. 帰無仮説の設定については、本試験の位置付け（探索的試験）から、必ずしも検定ベースで検証的試験実施の判断を行う必要がないと考えますので、許容できると思います。</p> <p>2. 24週時に再同意を得て、一部の被験者を144週まで投与・追跡するという計画については、目的とする情報を得ることができない可能性が大である、また短期の効果が期待できる場合に検証的試験の開始が遅れるという懸念はありますが、この点だけで不適とするには至らないと思います。</p> | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【1～16の総評】

| 総合評価 | 適 | <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|---|-----|---|--------|-------------------|
| 予定症例数 | 20例 | | 予定試験期間 | 4年間 (登録期間：1年間) |
| <p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>対象となる患者でBNPが本当に下がるのかを、もっと効率よく、かつ患者のリスクを最小化した形でしっかりと見極めるようにすべき（部会での議論が必要）。</p> <p>説明文書および同意書の修正が必要。</p> | | | | |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） | | | | |

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 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6月26日

所属：国立病院機構刀根山病院神経内科

氏名：松村 剛

1. ロードマップによると、この試験の後に検証的な治験を行って薬事承認を目指すということになっていますが、この試験を治験として行わない理由を教えてください。

【回答】

トラニラストは抗アレルギー剤としての使用実績は豊富にあるものの、(筋ジストロフィー)心不全患者におけるデータは、われわれが行ったパイロット試験の2例しかありません。2015年4月にPMDAの薬事相談個別面談を受けた時に、本薬の心不全に対する有効性および安全性情報が無いことより、まずはPOC確立を目的とした探索的試験が必要とアドバイスいただきました。POC確立をもって、キッセイ薬品工業株式会社と開発の是非について再検討するため、本試験については治験ではなく先進医療として行う方針としました。

2. 24週時のBNP変化量が臨床的評価項目(心イベントなど)の代替評価項目であることが検証されているのであれば、144週観察することの意義がやや曖昧ですし(早く検証的試験に移行したほうがよいと思います)、検証されていないのであれば、この試験でその評価項目をみる意義がやや曖昧と思います。また、もし前者の場合、24週後に再同意をとることによって、長期に観察される集団はバイアスのある集団(例えば、効果が期待できそうな集団)になる可能性もあると思います。この点について、お考えを聞かせて下さい。

【回答】

現時点において、24週時のBNP変化量が臨床的評価項目(心イベントなど)の代替評価項目であることが検証されていません。しかしながら、24週時のBNP変化量で仮説を検証できなければ、臨床的評価項目での有効性を達成することが困難であると考えています。また、現時点では心不全患者における true endpoint データが無く、そのデータがなければ検証的試験の症例数設定ができ

ないため、144 週の観察期間を設けました。

3. 24 週時の BNP 変化量を主要評価項目とした場合、BNP100pg/mL 以上と未満で予後が異なるというデータから 100pg/mL という閾値に意味があるようにとれますが、あえて絶対値を用いる意義を教えてください。また、絶対値を用いる場合、低下したという結論を得るためには帰無仮説は変化量の平均=0とするのが一般的と思いますが、平均=0.18 という帰無仮説を設定する理由を教えてください。

【回答】

筋ジストロフィーにおいては、左心形成術や人工心臓、心移植等が適応困難なため、心筋保護治療を中心とした保存的治療で対応しております。若年患者が多く動脈硬化や高血圧が乏しいこと、運動機能が低下していることや呼吸器装着などで心負荷が著しく低いために、BNP 等のストレスマーカーは一般の心不全に比べ低値を取ります。標準的医療を行っても BNP が 100pg/ml 以上であることは、現在可能な治療では心不全のコントロールができない状態であることを意味しており、この患者群でトラニラストの有効性が確認できればその臨床意義は極めて大きいと考え、このように設定しました。さらに、BNP 100pg/ml 以上を選択基準とした場合に、閾値を設定した評価により有効性を示すことは困難と考え、絶対値(変化率)を用いることとしました。

筋ジストロフィーは進行性の疾患で、経時的な増悪が見込まれることから、以前行った多施設共同研究のデータを基に 6 ヶ月間の平均 BNP 変化率を求めたところ 0.18 となったため、これを本試験の対象患者の自然経過とみなして統計学的な仮説を設定しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)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7月6日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院神経内科・松村 剛

1. BNP または NT-Pro BNP を基準に組み入れを行う予定のようですが、どちらかに統一しないで良いでしょうか？

【回答】

本研究の参加施設には、BNP を評価項目としている施設と、NT-proBNP を評価項目としている施設があります。このため日本心不全学会が2013年に発表したステートメント「血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点について」(<http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>)の、BNP, NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値を参考に BNP 100pg/mL に対応する NT-proBNP として 400pg/mL の値を用いました。当初 NT-proBNP 400pg/mL 以上の患者において、BNP を再検することも検討しましたが、これまでの協議や倫理審査において施設によって患者負担に差が出るのは問題があるとの意見もいただき、エントリー基準としては両者を用い、試験参加後(開始時点以後)は BNP で統一する形としています。再確認が必要とのご指示であれば、それに従う形にしたいと思います。

2. 主要評価項目として BNP、副次的評価項目として hANP, cTnT, 単核球表面 TRPV2 発現、CK, を測定されるようですが、これらは、中央測定施設においてエンドポイントとして使用することに関してすでにバリデートされているもの、あるいはこれからバリデート予定のものをお使いになる予定でしょうか？ (この研究の品質をどこに設定するかにもよりますが、エンドポイントとしての測定と、一般の“臨床検査”とは、次元が異なりますのでご注意ください。)

【回答】

本研究の参加施設は日本医師会または日本臨床衛生検査技師会等による精度評価を受けており、この調査項目に含まれる CK については validate されているものと認識しています。hANP, BNP, cTnT, cystatin C, TGF- β 1, ケトン体分画、Val, Leu, Ile については同一の外注検査機関(研究開始までに選定)で測

定する形にしたいと思います。これに基づき、8.5.2.の記述に「hANP, BNP, cTnT, cystatin C, TGF- β 1, ケトン体分画、Val, Leu, Ile の測定は同一の外注検査機関で実施する」を追記しました。

単核球表面 TRPV2 発現については、大阪バイオメディカルリサーチセンターでの検索を予定しています。

3. 末梢血単核球分離は、すでに標準化されていますでしょうか？ 努力項目も含めると、合計5回繰り返すこととなりますが施設で実際に単核球を分離するのは、各施設の検査技師でしょうか？

【回答】

末梢単核球分離の方法は既に確立されたものがあります。しかしながら各施設で行うことはバラツキが生じる懸念があります。このため、EDTA 採血したものを冷蔵で翌日までに中央検査機関へ到着するよう送付いただき、同じ条件でアッセイする予定です。

4. ワルファリン使用あり、無しの患者さんで、各ビジット（受診）での採血量と、全期間を通した総採血量は、どの程度と予測されていますでしょうか？

【回答】

採血量は各ビジットでワルファリン無し 35ml、有り 37ml 程度、総採血量はワルファリン無し 294ml、有り 314ml 程度と予測しています（努力項目分も全て採血した場合は無し 350ml、有り 370ml）。

ケトン体分画、アミノ酸分析、lactate、pyruvate、末梢単核球表面 TRPV2 発現等は、本研究のために実施する項目で、それにより増加する採血量としては末梢単核球表面 TRPV2 発現検索を含む場合で 11ml、含まない場合で 4ml 程度と考えます。

5. 実施計画書 29 ページに、“Grade4 以上の有害事象の内、以下に該当しない重篤な有害事象を緊急報告の対象とする”とあり、表を示したうえで、例えば、貧血、骨髄細胞減少、CD4 リンパ球減少、血清アミラーゼ増加、結合組織線維化、慢性腎不全、などが緊急報告対象から除外されています。そもそも、骨髄細胞数や、CD4、血清アミラーゼなどは、安全性の評価項目にもあがっていませんが、この AE term(s) の設定根拠をご教示ください。

【回答】

本研究において、緊急報告が必要な重篤な有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 の grade 4 以上に相当する事象としましたが、一般的に臨床上重要と考えないものを除外する目的で示したものです。

ただし、評価項目に挙がっていない事象が含まれるなど分かりにくい点があるため、表を削除し、緊急報告が必要な重篤な有害事象について下記の様に改めたいと思います。

「Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 の grade 4 以上に相当する事象であって、対象患者において本研究参加までに出現したことがなく、トラニラスト投与開始後に初めて出現したものを緊急報告が必要な重篤な有害事象とする。」

これに基づき、10.2 の記述を訂正しました

6. eGFR を、より一般的に用いられるクレアチニンではなく、Cystatin C で算出する根拠は？(対象患者では腎機能低下とは関連しないクレアチニン異常を想定しているからでしょうか？)

【回答】

今回の対象者は筋ジストロフィー患者のため、骨格筋量が著しく減少しています。血清のクレアチニン値は全身骨格筋量に依存するため、筋ジストロフィー患者においてクレアチニンは著しく低値を取り、腎機能障害が検出困難な問題があります。このため、本研究では骨格筋量の影響を受けない cystatin C を用いて eGFR を算出しています。

7. eGFR が 30 mL/min/m² 以下のものを除外するのは良いと思いますが、中等度の腎機能障害を除外する必要はないでしょうか？

【回答】

筋ジストロフィーでは長期間低心拍出状態が持続するため、心不全患者ではシスタチン高値(eGFR 低値)をとる患者が多く見られます。このため、中等度の腎機能障害を除外した場合に重篤な心不全患者が対象外となるリスクが懸念されるため eGFR 30 mL/min/m² 以下を基準とさせていただきました

8. 重篤な肝障害を除外していますが、その設定根拠をお示しください。今の基準ですと、T. Bil 9mg/dL, AST/ALT が 400 代でも組み入れ可能となります。より慎重な除外基準が求められると思います。

【回答】

筋ジストロフィーでは肝機能指標が骨格筋障害の影響を受けるため、一般の基準を該当することに困難があります。例えば、骨格筋障害が強い時期は AST/ALT が 400mg/dL を超えることがあり、筋萎縮が進んだ患者では、脂肪肝が高頻度に見られます。うっ血性心不全によっても AST/ALT, T. Bil 高値が出現します。

症例によって検査値の意味合いが異なるため、統一した基準の適応が困難ですが、これまでの審議において何らかの既存の指標に基づいた基準を示すことが必要と指導をいただき、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」を参照することにしました。ただし、グレード 2 相当では多くの患者が除外されるためグレード 3 相当としました。

最終的には研究責任者、研究分担者により患者個々の背景を踏まえて、基準内の患者であっても重篤な肝障害患者と判断される場合は除外するようにしています(除外基準設定の根拠に記載)。

9. ホルター心電図 は、検査の翌日に再度施設を訪問していただくことで機材およびデータを回収するのでしょうか？ もしそうであれば、患者さん(あるいは家族)の負担が増えますが、次回の受診時に回収となると、安全性の評価としての意味が薄くなります。ホルター心電図をどのようにどのようにモニタリングして、全体のデータをどうまとめる予定でしょうか？

【回答】

筋ジストロフィー心不全患者においては、不整脈は重篤な問題で、ホルター心電図検査は、本研究の対象となる患者であれば通常の診療として年数回実施しているものです。このため、本研究によって新たに負担が増えるとは考えていません。また、入院患者も多く、それらの患者さんにおいて負担増はありません。

なお、外来患者において連続しての来院が困難な場合は、宅急便を利用した回収も考慮したいと思います。

ホルター心電図は、パイロット試験の 1 例で脈拍・心室性期外収縮の増加が見られたことから評価項目に加えています。平均心拍数および上室性期外収縮数・心室性期外収縮数の変化、ハイリスク不整脈(3 連発以上の心室性期外収縮

等)の出現有無と頻度についてモニターする予定です。

10. 心エコーですが、この試験野中で、どの程度の品質でバリデート可能でしょうか？ 機械や条件を統一可能なのか、術者の qualification はどのように確保する予定でしょうか？

【回答】

エコーの機器を統一することは出来ませんが、測定条件については、技術者研修会を実施し統一を図ります。

11. Cardiac troponin T, TGF- β 1、lactate, pyruvate, ケトン分画、valine, leucine, Isoleucine、尿中 8-OHdG, titin、単核球表面 TRPV2 発現、miRNA profile, メタボローム解析、などについては、探索的な評価を行うということでしょうか、先進医療として、これらの評価項目がどのような decision につながるのかが不明です。

これらのデータの品質は管理可能でしょうか？

十分な資金と、解析プランはお持ちでしょうか？

例えば、TGF- β 1 ひとつをとっても、トラニラストは、ヒト単核球などを用いて *in vitro* (正確には *ex vivo*) のアッセイで *endotoxin* に誘発される TGF- β 1 の遊離・産生を抑制しますが、*in vivo* レベルで TGF- β 1 を用いて薬効を評価するのは極めて難しいのではないかと思います。アッセイひとつとっても、複数存在していて、active form も正確には測定できないという技術的課題もかかえていますので、予測としては、なんの結論もでないのではないかと危惧しますが、いかがでしょうか？

【回答】

パイロット試験の結果について、昨年 World Muscle Society にて報告した際のポスターを添付します。2 例共にトラニラストにより BNP が低下し、cTnT については変化なかったものの、miRNA profile 解析では一部の心筋関連 miRNA が改善しました。また、メタボローム解析では遊離脂肪酸や分枝鎖アミノ酸の変化、酸化ストレスマーカーに改善が見られました。ヒトを対象とした試験のため、心筋細胞表面の TRPV2 発現変化を直接評価することは出来ませんが、末梢血単核球表面 TRPV2 発現がトラニラスト投与により減少しています。これらの事実より、私達はヒトの生体においてもトラニラスト 300mg/day により TRPV2 阻害効果が見られているものと考えています。ただし、トラニラスト 300mg/day の投与量は、細胞変性を阻止には十分とは言えず、BNP の低下はミトコンドリア

機能の回復による代謝動態・酸化ストレス軽減によって得られた可能性もあると考えております。

本研究では、こうした点を検証する目的で、探索的検査項目を設定しました。骨格筋障害の影響を受けずに心筋障害を鋭敏に評価する指標として cTnT を、代謝動態の変化を検索する目的で lactate, pyruvate, ケトン体分画、分枝鎖アミノ酸を、酸化ストレスを評価する目的で尿 8-OHdG を入れています。

PMDA との相談において、筋ジストロフィー心不全を対象とするのであれば、骨格筋障害に対する評価も不可欠との御指摘をいただきました。ピンチ力測定など臨床的評価も実施しますが、運動機能のバラツキもあるため優位なデータが得られる見込みは乏しいと懸念しています。骨格筋障害を評価する指標として、最近尿中 titin の有用性が示されており (Sci Rep 2016; 6:39375, Neuromuscul Disord 2017; 27:635-645)、尿検査で患者負担も乏しいことから測定項目に入れています。

TGF- β 1 についてはトラニラストに TGF- β 1 阻害作用があるため測定項目に入れていましたが、ご指摘の通り評価困難が予想されること、血液検査で有り患者負担軽減の意味からも削除したいと思います。これに伴い、計画書より該当部分を削除しました。

miRNA profile, メタボローム解析はコストと解釈法が未確立であることから、あくまで option として考慮しています。Responder と non-responder が見られ、上記の探索項目との関連が示せない場合など、全例に行うのではなく、必要に応じて対象を限定して実施する形を考えております。

研究資金については国立病院機構の研究資金(2000 万円/年)を獲得しており、対応可能と判断しています。

1 2. 届出書では、BNP の変化“量”を解析するとありますが、統計解析計画書では、最終的には変化率でまとめるような記載になっています。主要評価としては、ベースラインからの変化率ということでしょうか？

【回答】

変化量を評価します。統計解析計画書 5. 4. 1 の表の記載を「変化率」から「変化量」に訂正しました。

1 3. log BNP 変化量の平均を-0.18 という前提で症例数を設定されていますが、unlog されたスケールでは、ベースラインから 44%減少ということでしょうか？ それが達成されれば、臨床的にどのような意味があるのか、文献的な検討でよいのでお示し下さい。

【回答】

筋ジストロフィーにおいても ACEI/ARB や β 遮断薬は心筋障害の標準的治療薬として用いられていますが、これらにおいて BNP の明らかな低下を認めることは少数例にとどまります。実際、carvedilol 臨床試験 (Inter Med 49:1357-1363, 2010) においても、 β 遮断薬投与群では心イベントの減少は認めたものの BNP の改善は得られませんでした。

これらの標準的治療が実施されていて BNP 100pg/dL 以上の症例については、現在の医療レベルでは有効な治療法がないのが現実で、2 例の経験ではあってもトラニラストにより BNP が改善したと実感できたことは、大きなインパクトのあることです。

この 2 例については、本人の希望と倫理的配慮からトラニラスト投与を継続しています。P1 は 300mg/day を維持。P2 については、腎機能への懸念から、主治医がパイロット期間終了後に再度中止を試みましたが、BNP の上昇を認めたため 150mg/day で維持投与しています。ADL の変更や様々なイベントもあり BNP については変動していますが、投与開始後 1 年頃から FS の改善 (P1 4→8%、P2 6→11%) も見られています。P1 については ADL up (車いす乗車時間増加等) と在宅 (独居) 移行も果たしています。全てがトラニラストのみの効果かどうかは不明ですが、こうした点からも、従来にないインパクトを有する可能性を期待しています。参考までに本年の World muscle society の abstract も添付します。

14. Iwata et. al., (2013)によれば、“トラニラストが TRPV2 活性を阻害することを見出し、心筋ハムスターに投与したところ心機能の悪化が抑制された。血中の心不全マーカーも TRPV2 を抑制することにより減少した”とありますが、BNP が減少していましたでしょうか？ 具体的には、どのようなデータなのか、ご説明ください。

【回答】

心筋症ハムスターにトラニラストを投与した場合、血中の心筋変性マーカーである心筋トロポニン I の量が 5.9 ± 2.1 ng/mL から 1.8 ± 1.7 ng/mL に減少しました。この場合 BNP は測定していません。

また別の実験で心筋症マウスにトラニラストを投与したところ心筋トロポニン I の量が 0.58 ± 0.3 ng/mL から 0.08 ± 0.02 ng/mL に減少しました。この場合は ANP を測定しており ANP は 2.8 ± 1 ng/mL から 0.2 ng/mL に減少しています。

15. トラニラストが、TRPV2 阻害薬であるという根拠をお示しください。
具体的には、阻害の強さはどの程度なのか、IC50 などの推定値があれば、

お示しください。インタビューフォームによりますと、タンパク結合率は、81.7%と比較的高い値です。本試験で提案されている用量と比較的近い用量での連続投与試験の成績では、薬物血中濃度が、およそ18~27 μ g/mL (およそで推移しており、フリーの薬物濃度は1.5~2.2 μ g/mL 程度ではないかと推定されます。トラニラスト 300 mg 分3 (100 mg t. i. d.) で TRPV2 を十分に阻害できる薬物濃度の維持が可能でしょうか？

Iwata らの文献では、2-APB-induced $[Ca^{2+}]_i$ increases に対する IC50 は 30 μ M 付近と引用されています。これは、タンパク存在下でのデータでしょうか？ もしそうでないとした場合、30 μ M は、およそ 10 μ g/mL だとして、臨床において達成可能な free (unbound) での血中濃度が 1.5~2.2 μ g/mL であれば、かなりの乖離があります。(つまり、TRPV2 を介して薬効がでる可能性が低いということになります。)

【回答】

トラニラストがヒト TRPV2 を阻害することを間接的に示した論文としては以下のものがあります。Lo C-Y, Tjong Y-W, Ho JC-Y, et al. (2014) An Upregulation in the Expression of Vanilloid Transient Potential Channels 2 Enhances Hypotonicity-Induced Cytosolic Ca^{2+} Rise in Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of Hutchinson Gillford Progeria. PLoS ONE 9(1): e87273. doi:10.1371/journal.pone.0087273

またトラニラストが TRPV2 を阻害しているという論文として、Sugio, S., Nagasawa, M., Kojima, I., Ishizaki, Y., Shibasaki, K. Transient receptor potential vanilloid 2 activation by focal mechanical stimulation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility. FASEB J. 31, 000-000 (2017).

と
Mihara, H. et al. Involvement of TRPV2 activation in intestinal movement through nitric oxide production in mice. J Neurosci. 2010(49)16536-44 (<http://www.jneurosci.org/content/30/49/16536.long>)

があり、この論文ではストレッチ刺激という TRPV2 の生理的刺激で TRPV2 チャネル活性を測定しており、そのチャネル活性がトラニラストで抑制されたことをから TRPV2 阻害薬とよいてよいと考えております。上記の論文から、トラニラストの IC50 は 75 μ M 以下(30-75 μ M 程度)と推測されます。

トラニラストの蛋白結合率が高く、有効濃度に達しない可能性について、例えば、イブプロフェンの場合、蛋白結合率は 99%。血中 COX1, 2 阻害活性はそれぞれ IC50 =5.9, 9.9 μ M (<http://4987.web.fc2.com/cox.htm>)、また、健康

成人 14 例にイブプロフェン 200mg (ブルフェン錠 100 2 錠) を単回経口投与したときの最高血漿中イブプロフェン濃度 (Cmax) は 16.6 μ g/mL であり、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は 2.1 時間、血漿中濃度半減期 (T1/2) は 1.8 時間であった。(インタビューフォーム)、このときのフリー体濃度は約 0.5 microM 程度と推定され、IC50 にはるかに及ばない。このように、一般にアルブミン-薬剤 → フリー体の薬剤 → 薬剤-標的蛋白質 の平衡が存在し、特に慢性疾患を考える場合、アルブミンとの結合込みの濃度で薬効を考察しても差し支えない場合が多いと思われます。

こうしたことから、トラニラストの場合も、薬物血中濃度 18-27 μ g/mL (54-91 microM 程度) であれば薬効を示す可能性は十分あると考えています。

実際、発現細胞系で TRPV2 活性阻害のトラニラスト濃度依存性を測定するとき、BSA を 0.1mg/ml 入れたものといれてないものとの測定しても IC50 に差はなかったという結果も得ており、血中濃度が IC50 濃度以上であればよいと思われるトラニラスト 300 mg 分3 (100 mg t. i. d.) で TRPV2 を阻害できる薬物濃度の維持が可能と思われます。

16. “報告書”が提出されていますが、CRF ということでしょうか？であれば、提案されている評価項目のごく一部しか入っていません。例えば、プロトコル 8.5.1. と 8.5.2 に記載されている項目、とくに探索的評価項目についてはどのように収集して解析するのでしょうか？ 統計解析計画書でも、探索的項目について、まったく触れられていません。

【回答】

TRPV2 発現解析は中央検査機関で全ての検索を行う予定で有り、データ収集は中央検査機関から行います。miRNA profile, メタボローム解析についても検査機関からデータ収集を行う予定です。CRF は各施設からの報告書ですので、評価項目のうち外部委託して各施設に結果が帰らない項目についてはここに含まれません。

17. 循環器内科医は、この研究に分担医師などの立場では 関与しないのでしょうか？

【回答】

東京大学医科学研究所附属病院の木村公一先生、東埼玉病院の田村拓久先生、国立精神・神経医療研究センターの瀬川和彦先生は循環器内科医、長良医療センターの船戸道徳先生は小児循環器医です。木村公一先生は東日本の多数の国

立病院機構施設で筋ジストロフィー患者の心機能評価を行われており、今回の参加施設のうち新潟病院、箱根病院、仙台西多賀病院、下志津病院は木村公一先生が診療されています。兵庫医大の朝倉正紀先生も循環器専門医の立場から、研究の立案・進捗管理に携わっていただいています。

18. 先行研究においては、無効例もあったようですが、どのような臨床経過だったのか、ご教示ください。

【回答】

11、13の指摘事項への回答でお示ししたとおり、パイロット試験では2例共に有効であったと判断しています。

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 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7月6日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院神経内科・松村 剛

1. 標本サイズ設定の際の帰無仮説「log(BNP)変化量の母平均が0.18である」は、carvedilol 臨床試験 (Inter Med 49:1357-1363, 2010) の Fig 2B. の6か月時点の結果 (n=9) から設定されています。以下の点について検討が必要と思いますが、どの様にお考えでしょうか。
 - 1) Fig 2B では、標本誤差を考慮すると、BNP 変化量は48週までほぼ安定してゼロと解釈できます(6か月で少し上昇していますが、12か月、18か月ではほぼゼロになっています)。
 - 2) 帰無仮説を上記のように設定した場合、本試験でBNPの変化がほぼゼロであっても、統計的に有意であるという結果が得られる可能性があります。その場合でも次相に進んで問題はないでしょうか。ちなみに、11.2節には「介入前後でBNPが改善した場合は、トラニストがBNPを低下させたと判断でき、生命予後改善の効果も期待される。」という記載があります。

【回答】

心不全を合併した筋ジストロフィー患者さんの予後は極めて不良であり、現在のところその転機を改善する方法は皆無です。本試験で統計的に有意であることが得られれば次相に進む価値は十分あると考えます。

2. 次相の検証的試験の基礎データを収集するために、24週時に再同意をとって一部の被験者を144週まで投与・追跡するという計画ですが、以下の点について検討が必要と思いますが、どの様にお考えでしょうか。
 - 1) (最初に全被験者に同意をとれない理由が不明ですが、)一部の被験者を追跡しても目的とする情報(基礎データ)を得ることができない可能性が大きいと思います。
 - 2) 144週追跡することで、24週までの結果で本治療の効果が期待できる場合に、検証試験の開始時期が2年以上遅れます。

【回答】

パイロット試験の結果は有効であったと判断していますが、腎機能障害や期

外収縮の増加など、安全性について問題なしとは言い切れないとも思っています。このため、最初に 144 週の同意を取るのではなく、主要評価項目評価のための 24 週の同意により研究を行い、長期観察(120 週)については再同意を得て実施する形にしました。

検証的試験を行うにあたっては真のエンドポイントである心イベントを主要評価項目に設定する必要があると考えています。しかしながら、現時点では既報がなく試験設定が困難な状況です。そのため、本試験により心イベントについての基礎データを取得する方針としましたが、24 週までの観察では心イベントは殆ど起こらないことが想定されるため 144 週まで追跡する計画としました。

3. 試験計画書 9.3 節と 11.2 節の文献 6 は文献 7 の誤りと思いますので修正してください。

【回答】

文献番号について、ご指摘の通りでした。お詫びして訂正させていただきます。

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 4

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7月7日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院神経内科・松村 剛

1. 代諾の考え方について

説明文書 p. 10, 第2段落:「なお、筋ジストロフィーでは様々な理由により、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。」と記載されていますが、「様々な理由により」というのは具体的にどのような理由を想定されておられますか？

なお、代諾については「患者が未成年で本人が意思決定できない場合、もしくは知的な問題があり意思決定できない場合」に限られるのではないのでしょうか？この記載では、「代諾」と身体不自由な方についての「代筆」を混同しているように思いますが、いかがでしょうか？

【回答】

研究計画書 12. 3. 説明と同意の項に「研究対象者が未成年者（および十分な判断能力を有しない患者）の場合には、研究対象者および代諾者に説明文書や研究対象者の理解度に応じたアセント文書による説明を行い、研究への参加について代諾者からの同意と、可能な限り本人からのアセントを得る。」記載しましたように、未成年者と知的・発達障害等によりご本人による意思決定が困難な患者を想定しています。患者さんご家族への配慮から知的・発達障害等の用語を避けたためご指摘の表現を用いました。

研究計画書の同項において、「なお、研究対象者に同意能力はあり、研究責任者または研究分担者が研究対象者本人の研究への参加について意思を確認できているが、筋力低下等の理由により筆記が困難な場合は、代筆者を立てて研究対象者本人から同意を取得する。代筆者は、同意文書に、研究対象者名、自らと研究対象者との関係、代筆日、代筆者が必要な背景を記載し、署名する。」と記載しており、「代諾」と「代筆」は分けて用いており、同意書でも別欄としております。

2. 試験デザイン（2種類の投与期間と同意の整理）について

追加の120週の投与については「試験の継続」ではなく「長期投与試験」ということなのか、もしくは本試験は144週の計画で、短期評価が24週で長期評価が144週ということなのか、どちらでしょうか？他の構成員からの

指摘にもありますが、試験の継続として追加で120週の投与をお願いする場合、24週に参加された20名の被験者のうち何名が試験の継続を希望されるかわからず、この長期投与計画については評価できるデータは得られない可能性があるのではないのでしょうか？

また、説明文書では、長期投与を行うことの目的、リスクとベネフィットの記載がございません。また、長期投与（試験の継続？）に同意される場合にはどのように同意の意思を表明するのかについても記載がなく、同意書もございません。現状の説明文書では、短期投与試験のICしか得られないように思いますが、いかがでしょうか？

【回答】

本試験は、当初パイロット試験の結果を基に24週の治療によりBNPが改善するかどうかを評価する目的で設計しました。プロトコルの検討を進める中で、長期投与試験による有効性・安全性(true endpoint data)収集が、検証試験の症例数設定に必須との生物統計家の強い指導をいただき、短期投与試験に引き続いて長期投与試験を実施する形としました。

また、臨床の立場でもパイロット試験の2例の治療経過は、これまでの心筋保護治療では得がたいもので、継続投与によりFSの改善も見られています。現在トラニラストは筋ジストロフィーにも心不全にも適応がないため、長期投与試験を設定しない場合、有効例であっても中止せざるを得ず、倫理的側面からも長期投与試験は重要と考えております。

一方で、パイロット試験においても有害事象が見られたこと、試験参加により治療内容(心機能増悪による変更は認められていますが)や受診スケジュール等に一定の制約がかかり、検査による負担増加もあることから、開始時点で試験全体の同意を取った上で、24週時点で長期投与試験への参加意思を再確認することが適当と考えました。説明文書の記載内容が不十分とのご指摘でしたので、この点が明確になるよう変更させていただきました。

長期投与試験への参加については、現行他に有効性を期待できる治療法がないこと、入院患者が多いことから8割以上は見込めるのではないかと考えています。未公表データですが、Duchenne型筋ジストロフィーでBNP 100pg/ml以上の患者では48週での生存率0.9、96週での生存率0.75(木村公一先生より情報提供いただきました)程度と推測されることから、一定の意味があるデータは得られるのではないかと考えております。

3. 説明文書につきまして、下記の点について修正をご検討ください。

- 1) p.4 下から9行目：「か確認の上（適格性確認）登録されます（登録）。」
→「か確認（適格性確認）の上、登録されます。」

- 2) p. 4 下から 3 行目：「試験治療の継続を希望されるかについて」等の「試験の継続」の記載については、上記の 2. 試験デザインについての質問への回答に合わせて、適切にご修正ください。
- 3) p. 6 スケジュール表ですが、同上、適切な修正をお願いしたいところですが、例えば「投与期間※1」→「短期投与期間※1」、「投与期間※2」→「長期投与期間※2」等とすべきではないでしょうか？
- 4) p. 11, 13. 研究終了後の対応について：「研究終了後は、あなたの状態に合った治療を行います。」の後に、「なお、本試験で用いますトラニラストは当該疾患での適応がありませんので、保険診療の中で使うことはできません。」等の説明を加えた後、継続投与を希望される場合には長期投与試験での投与が可能ですので、研究担当医師までご相談ください。」等の説明を加える必要はないでしょうか？（ただし、144 週の試験として同意を取得するのであればこの指摘は不要となります。）
- 5) 本試験に参加して頂く場合は、評価のためにホルター心電図検査のデータを提出して頂くことが必要となりますので、ご承知おきください」等の説明が必要ではないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。1-4 につきましてご指摘内容を参考に説明文書を修正しました。

5)ホルター心電図については、本研究に参加される施設において筋ジストロフィー心不全患者では通常の検査として 1-2 回/年程度実施されているもので、本研究の対象者は研究参加前から定期的実施されていると考えます（必須項目としての実施頻度は通常診療の範囲）。このため、説明文書内に検査項目として掲載しておりますので、あえてデータ提供について追加記載する必要はないと考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答5

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7月12日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院・松村 剛

1. 今回の試験のひとつの問題点は、先行研究の例数が少ない段階で、全期間で144週の研究を開始することです。探索的評価項目を研究で扱うことでよければそれで結構かと思いますが、BNPが本当に下がるかどうか不明な段階で、非常に多くの項目を探索的に測定することも、研究の効率という意味で危惧されます。

その上で、次の2つのオプションについて、研究者サイドとして受け入れ可能か、ご検討ください。

オプション1

対象患者で実際にBNPが減少するのか否かを評価する目的で、4週間程度の非常に単純なPhase 1b試験を実施し、その結果を踏まえて長期の試験を実施する。

注釈：今の実施計画書を2本に書換えるということになるので、書換える時間はかかりますが、長い目でみると効率的なプログラム運用が可能となると思います。

オプション2

大幅に書換えるのが難しいということでしたら、現在の実施計画書の基本骨格はそのままにしておいて、先行する5例および20例(全例)が、8週目を迎えた時点において、安全性と主要評価項目、副次的評価項目に関する中間解析を実施し、先進医療技術審査部会に報告してもらう。

注釈：先行研究の2例では、投与後60日程度でBNPが下がっていますので、8週目の時点で、そのトレンドが確認できないとなると試験そのもののrationaleが成立しなくなりますが、逆に、安全性に問題なくBNPも順調に下がっているようであれば、長期の試験を続行することを支持できるかもしれません。

【回答】

筋ジストロフィー患者では、運動能力の低下や呼吸管理等により心負荷が一般の心不全より著明に低く、このために一般の心不全に比べBNPが低値を取っています。パイロット試験でも1例はBNPの速やかな低下を認めましたが、2例目の早期の反応は明確とはいえず、中断後の急激な上昇、再開後の低下により効

果を実感したのが実情です。こうした経緯も踏まえ、本試験では BNP の低下を確認するには一定の観察期間が必要と考え 24 週の期間を設定しました。

Option 1 については、研究計画の変更・倫理審査・先進医療手続きに相当な時間を要すること、4 週間という短期間での判断はリスクが高いと危惧することより選択困難です。

Option 2 の、中間報告により長期試験続行の可否を判断するという点について異議はありません。現在の研究計画では、治療前から 24 週後までの BNP 変化量を primary endpoint としており、これに合わせて 24 週時点で主要評価項目、副次評価項目、安全性について中間解析を行い、先進医療技術審査部会に報告させていただく形を提案します。

なお、先行研究が少ない段階で多くの探索的評価項目を扱っている点については、本症が希少疾病で対象患者数が限定されているために、多数の試験を設定困難なことにもご理解をいただければ幸いです。

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6

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7月12日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院・松村 剛

1. 説明文書中の「様々な理由により」という表記は、研究計画書の「未成年者（および十分な判断能力を有しない患者）の場合」と同じ意味であるとは一般的に解釈できず、誤解を招くので、適切（正確に）に記載されるべきと考えます。（「研究対象者が未成年者である、もしくは十分な判断能力を有しない等の理由により」と記載されても、配慮が足りない表現とは思えません。筋ジストロフィー患者に対する特別な配慮であるということであれば、具体的にご説明を願いたい。）

【回答】

「患者さんご自身に十分な判断能力がない場合」の形の表現にしました

以上

平成 29 年 7 月 13 日

整理番号 080「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」
(国立病院機構刀根山病院) についてのコメント

上村 尚人

本日の先進医療技術審査部会を欠席させていただきますので、書面にて、コメントを提出させていただきます。

先進医療技術審査部会としてまずご議論いただきたいこととして、非常に少数、具体的には2例の先行研究で4年間の研究を組むことの妥当性かと思えます。

有効性に対する疑問のみならず、安全性の確保という観点でもご審議いただきたいと思えます。

個人的な意見としては、少数の患者、例えば6～10例を対象として短期間、例えば4週程度のPhase Ib試験を先行させて、安全にBNPを下げるができるかを見ていくのがスマートなオプションかと思えます。あるいは、事前評価でも申しましたとおり、この試験の中で、中間解析を実施してもらうというオプションもありかと思えます。

申請者らに、事前にそれらのオプションについて受け入れ可能かという照会をしましたところ、中間解析を行うことについては、受け入れ可能ということのようでございます。しかしながら、申請者からは、「治療前から24週間までのBNP変化量をprimary endpointとしており、これに合わせて24週時点で主要評価項目、副次評価項目、安全性について中間解析を行い、先進医療技術審査部会に報告する」というご提案がございました。24週のフルセットでは、すべての対象患者が長期にわたり試験薬に暴露されるまえに、研究の継続の判断をおこなうという中間解析の本来の目的が達成されないと感じます。部会として中間解析を行うことでも良いという判断にいたる場合には、例えば、8例が12週を迎えた時点とか、ある程度、患者数と期間を絞った形でお願いしたほうがよいと考えております。

多くの副次的あるいは探索的評価項目があがっています。それらの評価可能性については部会の議論の中で、循環器を専門にされている先生方のご意見も伺ってみたいと考えておりました。出席かなわず残念ですが、どうぞよろしくお願い申し上げます。

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取り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

- | |
|--|
| <p>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。</p> |
|--|

【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

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B080)

評価委員 主担当：上村
副担当：掛江 副担当：手良向 技術専門委員：磯部

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | 筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法 |
| 申請医療機関の名称 | 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 |
| 医療技術の概要 | <p>心不全を合併し、それに対する標準治療が行われている、筋ジストロフィー患者 (BNP 100pg/ml または NT-proBNP 400pg/ml 以上) に対し、トラニラスト 300mg/day を 28 週間投与する非盲検単群試験である。前後の心機能、運動機能、QOL、末梢血単核球表面 TRPV2 発現解析等で有効性・安全性を評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：投与開始前から 24 週までの BNP の変化量 (投与開始前 (前観察期および投与開始時) の測定平均値と、20, 24, 28 週の平均値を比較した変化量) ・ 副次評価項目：心イベント (心機能増悪による心不全治療内服薬 (ACEI/ARB、β 遮断薬、ジギタリス、利尿剤、アルドステロン拮抗剤、強心剤、抗不整脈剤) の変更または経静脈薬 (強心剤・利尿剤・抗不整脈剤) 投与、心不全による入院または入院期間の延長)、総死亡、FS、hANP、cTnT、末梢血単核球表面 TRPV2 発現、筋力 (手指ピンチ力)、クレアチンキナーゼ (creatin kinase: CK)、MDQoL-60、SF-12、有害事象 ・ 予定試験期間：4 年間 (登録期間：1 年間) ・ 予定症例数：20 例 |

【実施体制の評価】 評価者：上村

| | | |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) | | |
| <p>前回 7 月 13 日の評価の際にも指摘したとおり、先行研究の例数が少ない段階で、全期間で 144 週の研究を開始するには慎重な判断が必要であることには変わりない。</p> | | |

実施責任医師と実施医療機関については、本研究の主要評価項目がBNPであることを踏まえて、循環器専門医との連携を確立し維持していく必要があるという指摘をさせてもらったが、そのことについては、研究者からも合意頂いた。

前回の指摘のとおり、測定する予定の探索的評価項目が非常に多く、多施設においてその質を確保できるかどうか問題になる可能性があるため注意が必要であることには変わりない。質を確保するための十分な努力（測定の標準化）をお願いしたい。（注：測定項目の標準化については、プロトコル内ではなく、SOPあるいはマニュアル等での対応でよい。）

7月13日の評価では、「まずは対象となる患者でBNPが本当に下がるのかを、もっと効率よく、かつ患者のリスクを最小化した形でしっかりと見極めることが重要であろう」という指摘をさせていただいた。そのときに、私はいわゆる“中間解析”を実施して、試験の継続の妥当性を適時判断することも考慮すべきと述べた。（後述の）手良向構成員からの助言もあり、ベースラインからの変化を中間解析ではなく、「主たる解析」としておこない、その後の解析を追加解析とすることで、早期のGO/NO GOの決定を行うという計画がより明確になった。有効性のみならず、安全性の確保という観点でも、適切な判断と考える。照会事項への回答と議論の中で、主要評価項目をBNPに絞り込み、BNPの自然変動も踏まえて、評価すべき“24週時のデータ”を、“20週、24週、28週データの平均値”とすることになったことは適切と考えた。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：磯部

| | | |
|---------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江

| | | |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ <input type="checkbox"/> 不適 |

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 補償について、簡潔に説明がされているので、適とした。 ・ 患者相談の対応は整備されていることを確認した。 ・ 今回の短期投与期間終了後ならびに 96 週の解析・評価について、説明文書に適切に追記されたことを確認した。 ・ その他、説明文書上の記載についての追加の指摘事項についても適切に修正されたことを確認したので、適と評価させて頂いた。 |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

| | | |
|--|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |
| 試験実施計画書「11.4 解析時期」の変更により、24 週時のデータで（中間解析ではなく、）主たる解析を行い、GO/NO GO の決定を行うという計画がより明確になったと思います。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【1～16の総評】

| 総合評価 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|-------|---------------------------------------|-------|--------|---------------------|
| 予定症例数 | 20 例 | | 予定試験期間 | 4 年間 （登録期間：1 年間） |

実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）

コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）

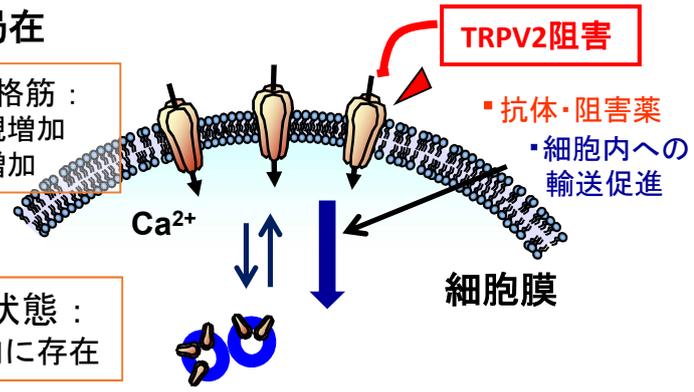
筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法

TRPV2 (Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 2): 伸展刺激感受性Caチャンネル

1. 細胞内局在

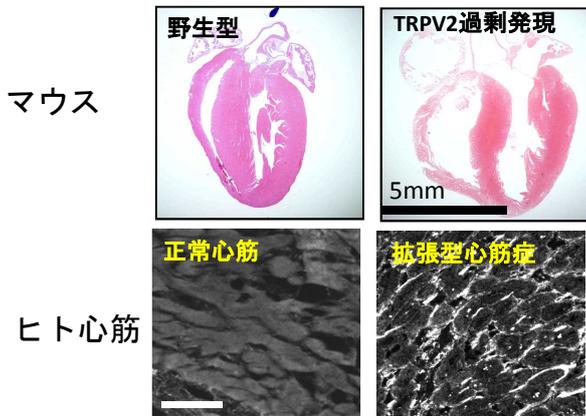
障害心筋・骨格筋:
細胞膜表面発現増加
細胞内Ca濃度増加

通常状態:
細胞内に存在



- TRPV2は通常骨格筋・心筋の細胞内に発現
- 骨格筋・心筋が障害されると細胞膜表面に移動
- 細胞膜表面のTRPV2はCaを細胞内に取り込む
- 細胞内Ca濃度上昇により細胞変性過程が進行
- TRPV2阻害療法として、抗TRPV2抗体、阻害薬、細胞内への輸送促進などの方法がある

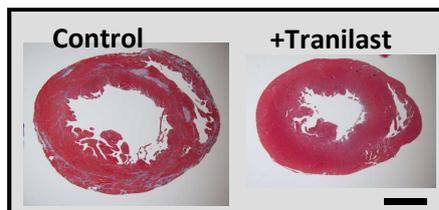
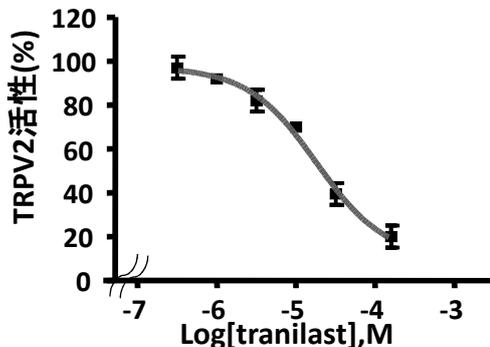
2. 疾患モデル・患者組織でのTRPV2発現異常



- 心筋細胞膜にTRPV2を過剰発現させたマウスは拡張型心筋症を呈する
- 筋ジストロフィーや心筋症のモデル動物では心筋・骨格筋の細胞膜におけるTRPV2発現が亢進
- TRPV2阻害により、病理学的所見や心機能・運動機能・生命予後の改善を認める

- ヒトでも心筋症患者の心筋細胞膜、筋ジストロフィー患者の骨格筋・心筋細胞膜でTRPV2の発現亢進を認める

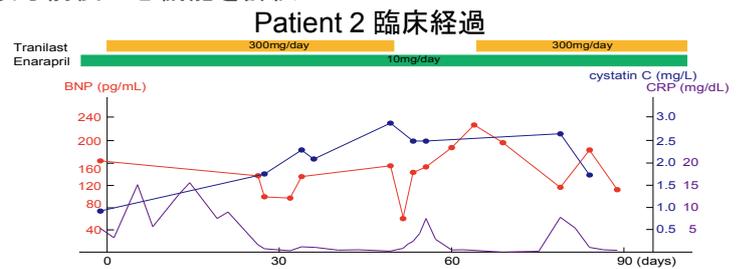
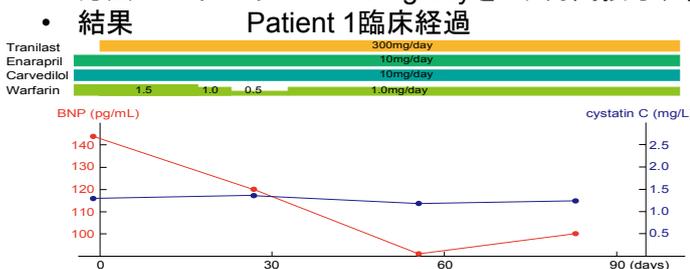
3. トラニラストによるTRPV2阻害効果



- 既承認薬のスクリーニングでトラニラストにTRPV2阻害効果が存在することが判明
- 心筋症モデルラットにトラニラストを投与すると心機能、病理学的所見、生命予後が改善した

4. 筋ジストロフィー心不全患者におけるトラニラストパイロット試験

- 対象：進行期心不全筋ジストロフィー患者2名
- 方法：トラニラスト300mg/dayを3ヶ月間投与、投与前後で心機能を評価
- 結果



- Patient 1: 治療開始後BNP低下、その他心機能変化無し。ワーファリン併用でINR上昇、脈拍・期外収縮増加(メンタルストレスとの関連示唆)
- Patient 2: 全身状態不安定でBNP変動あるも低下傾向。トラニラスト中断でBNP急速上昇、再開で低下。その他心機能変化無し。腎機能障害増悪。

- 結論：トラニラストによるTRPV2阻害内服療法は筋ジストロフィー心筋障害に有効な可能性がある

ロードマップ

パイロット試験

デザイン：
非盲検試験
対象：
進行期心不全筋ジストロフィー患者
症例数：2例
試験期間：3か月
投与量：300mg/day

結果
有効性：BNP低下
有害事象：INR上昇
(ワーファリン併用)、
腎機能増悪、脈拍・不
整脈増加

先進医療B

デザイン：
非盲検単群試験
対象：
心不全筋ジストロフィー患者
(BNP 100 pg/ml以上)
症例数：20例
試験期間：144週
投与量：300mg/day

主要評価項目：
投与開始前から24週までの
BNP変化量
副次評価項目：
心イベント、心機能(FS, hANP,
cTnT)、末梢血単核球表面
TRPV2発現、骨格筋障害(CK,
ピンチ力)、QOL

治験

デザイン：
無作為割付二重盲検試験
対象：
心不全筋ジストロフィー
患者
症例数：
未定(先進医療Bのデータを
下に算出)
試験期間：144週
割付：
2群(プラセボ、300mg/day)

主要評価項目：
心イベント
副次評価項目：
心機能、骨格筋障害、QOL

薬事承認申請

【別添1】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・独立行政法人国立病院機構刀根山病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の
期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：筋ジストロフィー患者における心不全

効能・効果：

心筋・骨格筋障害の改善、心機能改善

**【別添3】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の
被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準（以下の全ての基準を満たすものを適格とする）

- 1) 13 歳以上の筋ジストロフィー患者
- 2) BNP 高値(100pg/mL 以上)
- 3) 標準的心筋保護治療薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI)/ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin type II receptor blocker: ARB) かつ/または β 遮断薬)が導入されている患者(以下の両方を満たす)
 - ・同意取得時に維持量を服用している
 - ・投与開始 2 週前から投与開始時点まで用法・用量が固定されている
- 4) カプセルもしくは細粒・ドライシロップ細粒の内服が可能か、または経管により確実な投与が可能な患者
- 5) 患者本人または代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準（以下の基準のいずれかに該当するものは除外する）

- 1) 急性期心不全状態(経静脈的に強心剤・利尿剤・抗不整脈剤を使用中)
- 2) 投与開始 2 週前から投与開始時点までジギタリス、利尿剤、アルドステロン拮抗剤、強心剤、抗不整脈剤の用法・用量が固定されていない
- 3) 致死性の不整脈(4 連発以上の心室性期外収縮等)が存在
(埋込式除細動器の移植された患者は除く)
- 4) 重篤な腎機能障害(cystatin C を用いた推定糸球体濾過量[1](estimated glomerular filtration ratio: eGFR)が 30 mL/min/1.73m² 未満)
男性: $eGFR = (104 \times \text{Cystatin C} - 1.019 \times 0.996 \text{ 年齢(歳)}) - 8$
女性: $eGFR = (104 \times \text{Cystatin C} - 1.019 \times 0.996 \text{ 年齢(歳)}) \times 0.929 - 8$
(18 歳未満の患者では cystatin C が 2.5mg/L 以上)
- 5) 重篤な肝機能障害 (T. Bil 10mg/dl 以上、AST, ALT 500 IU/L 以上、ALP 正常上限の 5 倍以上、PT 40% 以下、出血傾向、意識障害等の肝不全症状(劇症肝炎)、肝硬変、肝腫瘍、6 ヶ月以上遷延する黄疸) (「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 [2]におけるグレード 3 相当)
- 6) 著明な白血球(white blood cell: WBC)減少(3000/ μ L 未満)、血小板(platelet: Plt)減少(8 万/ μ L 未満)
- 7) トラニラストに対する過敏症の既往歴
- 8) 妊娠中またはその可能性がある女性
- 9) 研究責任者、研究分担者が本研究の参加について適切でないと判断した場合

【別添4】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

・主要評価項目

投与開始前から24週までのBNPの変化量(投与開始前、投与開始時の平均値と20週、24週、28週データの平均値を用いる)

・副次評価項目

- 1) 心イベント(心機能増悪による心不全治療内服薬(ACEI/ARB、 β 遮断薬、ジギタリス、利尿剤、アルドステロン拮抗剤、強心剤、抗不整脈剤)の変更または経静脈薬(強心剤・利尿剤・抗不整脈剤)投与、心不全による入院または入院期間の延長)
- 2) 総死亡
- 3) FS
- 4) hANP、cTnT
- 5) 末梢血単核球表面 TRPV2 発現
- 6) 筋力(手指ピンチ力)、クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)
- 7) MDQoL-60, SF-12
- 8) 有害事象

**【別添5】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の
予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

研究対象者登録期間：先進医療B告示から1年

介入および観察期間：最終研究対象者登録から3年

総試験期間：4年間

予定症例数：20例

既の実績のある症例数：2例

① 有効性が認められた事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|--------------------|---------------|--------------------|-----|--------------------|
| 整理番号1 | ベッカー型筋ジストロフィー | (自) 2013年9月6日 | 生存中 | トラニラスト投与によりBNPが低下。 |
| 年齢 45歳 性別 (男)・女 | | (至) 2016年11月30日 | | |
| 整理番号2 | 肢帯型筋ジストロフィー | (自) 2015年5月19日 | 生存中 | トラニラスト投与によりBNPが低下。 |
| 年齢 46歳 性別 (男)・女 | | (至)現在 | | |

他 0 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|--------------------|---------------|--------------------|----|---|
| 整理番号1 | ベッカー型筋ジストロフィー | (自) 2013年9月6日 | 継続 | ワーファリン作用増強のためワーファリン投与量調整。心拍数・心室性期外収縮が増加(他要因の可能性高い)。 |
| 年齢 45歳 性別 (男)・女 | | (至) 2016年11月30日 | | |
| 整理番号2 | 肢帯型筋ジストロフィー | (自) 2015年5月19日 | 継続 | 腎機能障害の増悪が見られ、一時トラニラスト投与中止(BNP再上昇のため再開)。 |
| 年齢 46歳 性別 (男)・女 | | (至)現在 | | |

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

トラニラストが投与されたパイロット試験 2 例の常用対数変換後の BNP 変化量 (以下、 $\log(\text{BNP})$ 変化量) の平均は -0.18 、筋ジストロフィー患者 9 例 (以前実施した carvedilol 多施設共同試験 [6] での対照群) における $\log(\text{BNP})$ 変化量の平均は 0.18 (標準偏差: 0.39) であった。本研究における $\log(\text{BNP})$ 変化量が平均 -0.18 、標準偏差 0.39 の正規分布に従うと仮定すると、有意水準両側 5%、検出力 90% のもとで、「帰無仮説: $\log(\text{BNP})$ 変化量の母平均が 0.18 である」に関する t 検定を行ったときに必要な症例数は 15 例と算出された。脱落例を考慮して 20 例とした。

本試験の主要評価項目は投与開始前から 24 週までの BNP の変化量 (投与開始前、投与開始時の平均値と 20 週、24 週、28 週データの平均値を用いる) であるが、トラニラストの心不全患者に対する真のエンドポイントデータは 2 例のパイロット試験のものしかいないため、次段階の真のエンドポイントを用いた盲検試験の症例数設定のための基礎データ収集を目的として、同意の再確認を得られた患者では合計 144 週間の観察を行うこととした。共同研究機関の先進医療 B 申請に要する期間および症例募集に要する期間を考慮し総試験期間を 4 年とした。

【別添6】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

- ・非盲検単群試験
- ・目標症例数 20 例

適応基準を満たした患者全員にトラニラスト 300mg/day (分3) を 28 週間経腸投与
登録時、投与開始前、投与開始後 4 週、12 週、20 週、24 週、28 週で評価を行う。

28 週時点で研究継続の意思を再確認し同意した患者ではさらに 116 週間トラニラスト投与を
継続。36 週以後 12 週毎に診察、24 週毎に評価を行う。

観察・評価項目としては、以下のものが含まれる

< 研究対象者背景 >

患者識別コード、病型、診断根拠 (遺伝学的診断、免疫学的診断、一般病理診断、臨床症状+
家族歴)、生年月、性別、運動機能 (歩行可能、歩行不能)、呼吸管理状況 (自発呼吸、間欠的
(非終日)呼吸器装着、終日呼吸器装着)、酸素投与 (有、無)、栄養管理 (経口摂取、経管栄養、
経静脈栄養)、既往歴、合併症、アレルギーの有無、身長等

< 臨床評価 >

体重、バイタル評価 (血圧、脈拍、不整脈有無、呼吸数、酸素飽和度 (percent saturation of
oxygen: SpO₂)、体温)、理学的診察 (心雑音、ラ音、浮腫、頸静脈怒脹、四肢冷感、チアノ
ーゼ等)、運動機能評価 (手指ピンチ力)

※運動機能評価は共通のピンチ力計を用いて測定する。各検査ポイントではそれぞれ 3 回測
定を行い、最大値を測定値として採択する

< 画像診断 >

胸部単純 X 線 (心胸郭比、肺野鬱血所見、胸水等)

< 生理機能検査 >

- ・12 誘導心電図 (心拍数、不整脈、房室伝導障害、心筋虚血所見等)、
- ・Holter 心電図 (最大・最小・平均心拍数、上室性・心室性期外収縮数・性状、房室伝導障
害、心筋虚血所見等)
- ・心エコー (LVDD, 左室収縮末期径 (left ventricular systolic diameter: LVDs), 左房径
(left atrial diameter: LAD), 左室内径短縮率 (fractional shortening: FS), 駆出率
(ejection fraction: EF)、下大静脈径、左室流入速波形 (拡張早期波/心房収縮期波、
Deceleration time)
- ・呼吸機能 (努力性肺活量 (forced vital capacity: FVC), %FVC, 1 秒率) (ただし終日呼吸
器装着者は除く)

<血液検査>

- 血液学的検査(赤血球(red blood cell: RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht), WBC, Eo, Plt)、
- 血液生化学検査 (human atrial natriuretic peptide (hANP), BNP, cardiac troponin T (cTnT), norepinephrine (NE), CK, AST, ALT, γ -glutamyl transferase (γ -GTP), lactate dehydrogenase (LDH), total bilirubin (T.Bil), blood urea nitrogen (BUN), Cr, uric acid (UA), Cystatin C, natrium (Na), kalium (K), chloride (Cl), IgE, lactate, pyruvate, ケトン体分画, Valine (Val), Leucine (Leu), Isoleucine (Ile)) (20分以上の安静後に採血)
- 止血機能検査: prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) (ワーファリン服用者のみ)
- 尿検査(蛋白、糖、潜血、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)、titin)

※8-OHdG の測定は体重・時間当たり生成速度で評価する。入院患者では24時間蓄尿を用い、外来患者では早朝第一尿を原則とし、最終排尿時間と採尿時間、尿量を記録し、生成速度 = (8-OHdG 濃度 (ng/mL) × 採尿量 (mL)) ÷ (蓄尿時間 (hr) × 体重 (kg)) で算出する。

※尿中 titin の測定値は尿中クレアチンで補正する

• 末梢血単核球表面 TRPV2 発現、miRNA profile、メタボローム解析(探索的検査項目)

※パイロット試験では BNP 以外の心機能指標には変化がなかったが、末梢血単核球表面 TRPV2 発現が減少し、miRNA profile では一部の心筋関連 miRNA の変化が認められ、メタボローム解析では、酸化ストレスや代謝の改善などがみられた。このことからトラニラストがヒトにおいても TRPV2 阻害効果を持つことが確認され、心筋障害を軽減している可能性、細胞内 Ca 濃度を低下させミトコンドリア機能が改善することで心機能改善に寄与するメカニズムが示唆された。

上記を踏まえ、トラニラストによる TRPV2 阻害効果を確認すること、およびバイオマーカーとしての有効性を検討するため全例で末梢血単核球表面 TRPV2 発現検索を投与前および投与4週後に実施し、以後については治療期間中に反応性が変化した場合など必要があると認められた場合のみ実施する。また、前述の検査項目で心機能・心筋障害や代謝動態の変化が評価困難な場合などに、必要に応じて miRNA profile 解析やメタボローム解析の実施を検討する。検体は全血から血球を分離し TRPV2 発現解析に、残余血漿を凍結保存し miRNA profile 検索やメタボローム解析を行うに用いるため、一旦中央検査機関に送付して処理・保存の上、適宜検査機関に送付する。(末梢血単核球表面 TRPV2 発現:大阪バイオメディカルリサーチセンター、miRNA profile: 東レ、メタボローム解析: Human metabolome technology)に送付して実施する。

<問診票>

- 心イベント(心機能増悪による投薬変更、心不全増悪による経静脈的強心剤・利尿剤・抗不整脈剤投与、心不全による死亡)の有無、入院・死亡の有無、全身状態の変化(感染等)、心不全症状(全身倦怠感、易疲労感、呼吸困難、起座呼吸、動悸・不整脈、胸部不快感・胸痛、腹部不快感・膨満感・腹痛等)の有無・変化、等

<QOL 質問票>

- Muscular dystrophy quality of life-60 (MDQoL-60)、The short form (12) health survey (SF-12)

※トラニラストは既承認薬であるが、ヒト心不全治療としては本試験の前のパイロット試験以外にデータがないため、探索的検査項目 (TRPV2 発現解析、miRNA profile, メタボローム解析 etc.) が含まれている。

<統計学的解析>

24 週時点で主要評価項目 (BNP については投与開始前、投与開始時の平均値と 20, 24, 28 週平均値)、副次評価項目、安全性について主たる解析を行い、「主たる解析時点での総括報告書」を先進医療技術審査委員会に提出し審議を受ける。96 週時点で心イベント、総死亡、有害事象についての一次追加解析を実施。一次追加解析において、研究の終了が適切と判断した場合は 96 週時点で、それ以外の場合は 144 週時点で全評価項目の解析 (二次追加解析) を行い、「全データを含めた総括報告書」を先進医療技術審査委員会に提出する。

主たる解析の結果に基づき試験継続の妥当性について検討する。

有害事象については観察期間中常にモニタリングし、発生時には最善の対応を行う

※下線を引いた項目は研究費で実施

【別添7】「筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

| | |
|--------------------------------------|--|
| 先進医療名：筋ジストロフィー心筋障害に対する TRPV2 阻害薬内服療法 | |
| 適応症：筋ジストロフィー患者における心不全 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="radio"/> 要 (内科・神経内科・小児科・小児神経科のいずれか)・不要 |
| 資格 | <input checked="" type="radio"/> 要 (内科認定医・専門医または小児科認定医・専門医)・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="radio"/> 要 (3) 年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要 () 年以上 <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注 1) | 実施者 [術者] として () 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要] |
| その他 (上記以外の要件) | |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="radio"/> 要 (内科・神経内科・小児科・小児神経科のいずれか)・不要 |
| 実施診療科の医師数 注 2) | <input checked="" type="radio"/> 要 不要 具体的内容：常勤医師 2 名以上 |
| 他診療科の医師数 注 2) | 要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容： |
| その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等) | <input checked="" type="radio"/> 要 (薬剤師、心エコー技術担当者(医師含む))・不要 |
| 病床数 | <input checked="" type="radio"/> 要 (150 床以上)・不要 |
| 看護配置 | <input checked="" type="radio"/> 要 (10 対 1 看護以上)・不要 |
| 当直体制 | <input checked="" type="radio"/> 要 (1 名以上：内科または小児科系医師が当直していない場合は、必要に応じて内科または小児科医との応援態勢が取れること)・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | 要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| 院内検査 (24 時間実施体制) | 要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| 他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等) | 要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | 要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| 倫理審査委員会による審査体制 | 審査開催の条件：原則 2 ヶ月に 1 回以上開催、迅速審査有り |
| 医療安全管理委員会の設置 | <input checked="" type="radio"/> 要 不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要 (症例以上)・ <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等) | 近隣に連携している循環器専門科を備えた医療機関があるなど、循環器専門医に相談できる体制を有すること |
| III. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="radio"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件) | |

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。