

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： TRPV 2 阻害薬経口投与療法

2022年1月27日

国立病院機構大阪刀根山医療センター 松村 剛

1. 統計解析計画書では「5. 1. 対象患者」のフローチャートを作成する計画になっていましたので、作成されていれば提示してください。

### 【回答】

本試験では登録期間中に 34 例から同意を取得し、36 件のスクリーニング検査を実施しました(2 例では 2 回実施)。

スクリーニング段階での脱落が 10 件で内訳は以下の通りです。

BNP が基準値未満: 4 件

致死性不整脈(心室性頻拍): 1 件

心不全・全身状態増悪: 1 件

COVID-19 による同意撤回: 1 件

患者登録した 28 件中、患者登録から投与開始までの脱落が 10 件で内訳は以下の通りです。

BNP が基準値未満(誤登録): 2 件

致死性不整脈(心室性頻拍): 2 件

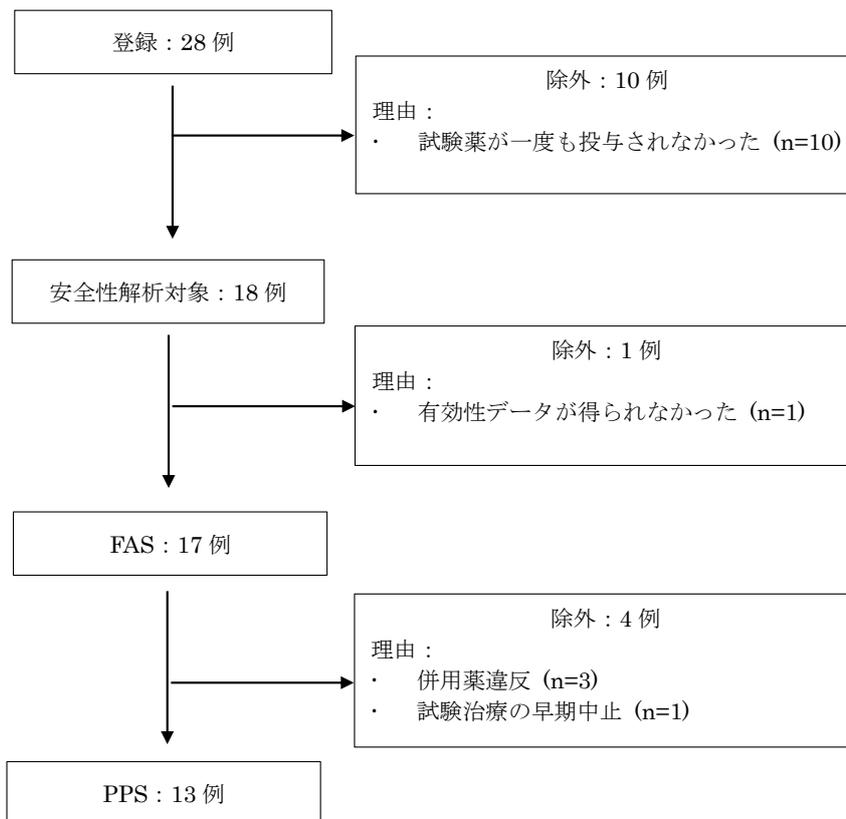
心不全・全身状態増悪: 2 件

脳血管障害: 1 件

高度僧帽弁不全: 3 件

※今回 BNP の測定は統一ラボで実施しましたが、各施設のデータより低いことが多く見られました。高度僧帽弁不全は、プロトコル上の除外基準には含まれていませんが、左室短縮率が過剰評価される懸念があるとの循環器専門医からのご指摘で除外していました。

その結果、登録患者で試験治療を開始できたのは 18 例でした(安全解析対象)。Full analysis set (FAS)は認知症状悪化による拒食・食思不振で試験治療開始後 4 週の評価前に治療中止されたために、治療開始後の有効性データが得られなかった 1 例を除く 17 例で、投与開始後 28 週までプロトコル通りの治療が継続できた Per protocol set (PPS)のは 13 例でした。不採用例は、心不全治療薬が変更された 3 例と下痢の反復で試験治療を中止した 1 例の計 4 例です。



2. 28 週の時点での同意再確認において、試験薬投与の継続の有無の患者数（現時点あるいは本解析におけるデータ固定時点での継続症例の最長期間と最短期間）及び、もし継続を希望しなかった患者がいれば、その理由などについて説明してください。

**【回答】**

28 週の時点では試験治療を受けておられた 15 名全員が試験薬投与の継続を希望されました。その後、1 名が 48 週時点で同意撤回されています。家族のご不幸によるストレスや医療費コストを理由としたもので、身体的な理由ではありませんでした。

データ固定時点(2021 年 1 月 6 日)において、最も長期間投与を受けられている患者さまの投与期間は 783 日で、最短期間は 272 日になります。

3. 主要評価項目である 24 週までの BNP 変化量について、FAS では対数変換後の投与前からの変化量に対する t 検定の結果、統計学的有意差は認められておらず、PPS では有意差が認められています。

FAS と PPS の結果が異なった理由について、得られた変化率（変化量）の大きさに対する臨床的な意義も含めて説明してください。

なお、参考までに、

- ・ PPS を対象とした FAS と同様の BNP 変化率平均の推移図
- ・ FAS を対象とした PPS と同様の個別患者の投与開始前平均と投与後 20, 24, 28w 平均の図

を作成していれば提示してください。

**【回答】**

全体的傾向は FAS と PPS に違いはありませんが、プロトコル通りの治療が行えた症例(PPS 採用例)に比べると、プロトコル通りの治療が行えなかった症例(PPS 不採用例)は全身状態の不安定さが強いため、BNP 値の変動が大きくなっています（図 1）。このため、BNP 変化率平均の標準誤差は FAS に比べて PPS で小さくなりました。これにより、PPS では統計学的有意差が認められたにも関わらず、FAS では統計学的有意差が認められなかったものと考えます。

PPS 群の BNP 変化率平均の推移図(図 2)は FAS 群と大きな差は無く、FAS における個別患者の開始前平均値と投与後 20, 24, 28w 平均の図(図 3)も PPS 群と大きな差はありませんでした。投与後 4 週までのデータしか得られなかった 2 名も、1 名は増加、1 名は低下していました。

なお、個別患者のグラフについては、図 1 の形の方が PPS 採用例と不採用例を含めて FAS 全体を提示できるため、総括報告書のグラフはそちらに差し替えさせていただきます。

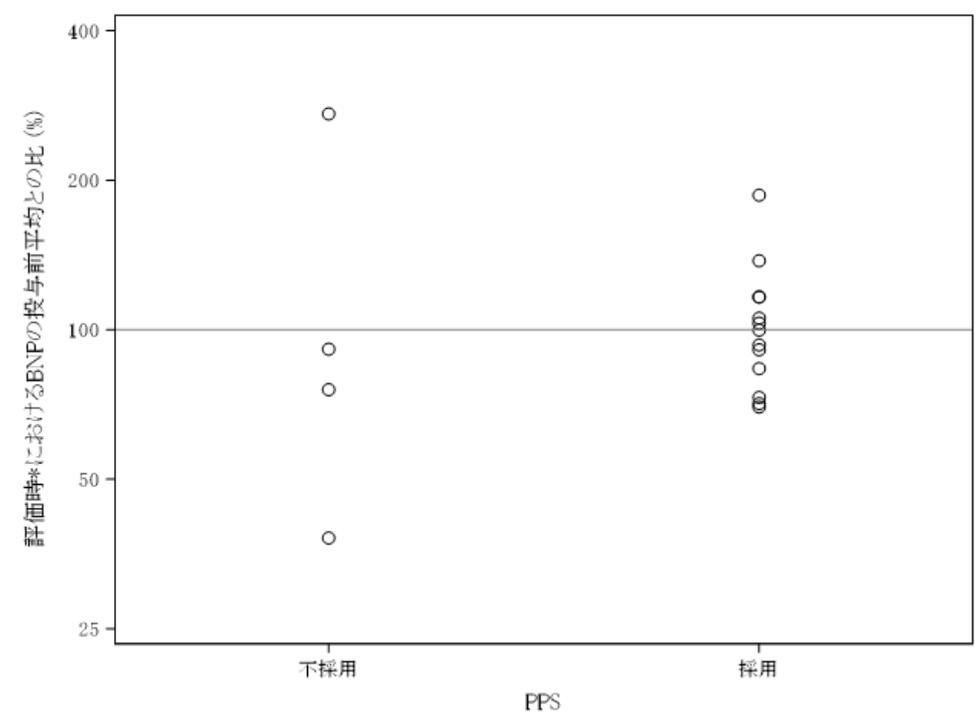


図1 PPS採否別の評価時\*におけるBNPの投与前平均との比(FAS)  
 \*投与20, 24, 28週後データの平均または投与20週までの中止時データ

図 2. PPS を対象とした BNP 変化率平均の推移図

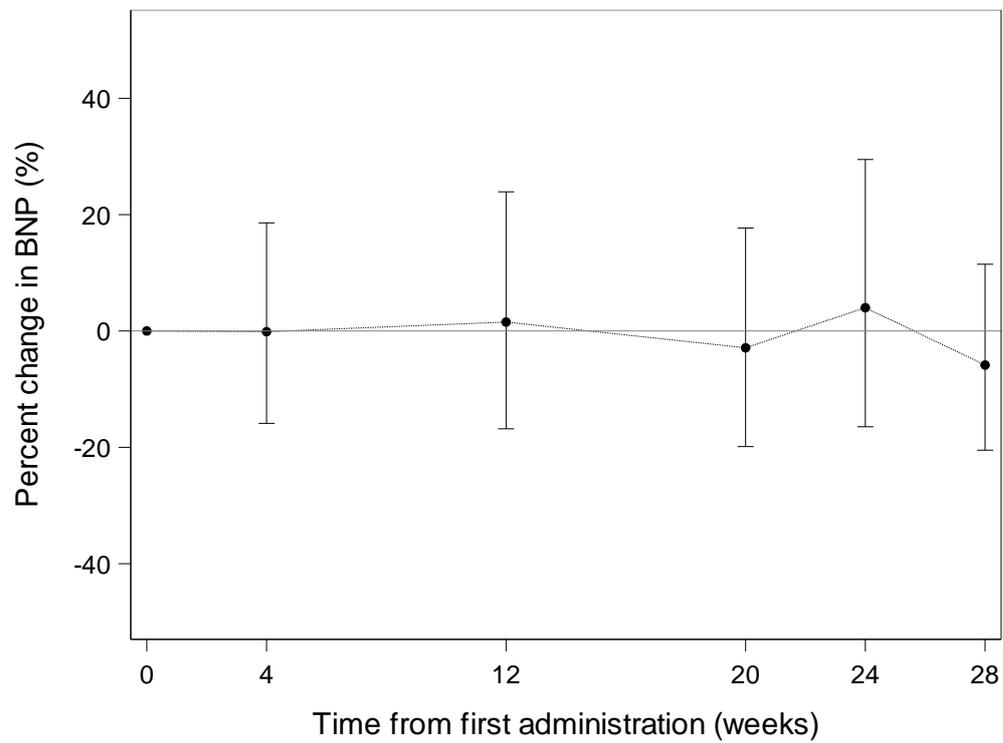
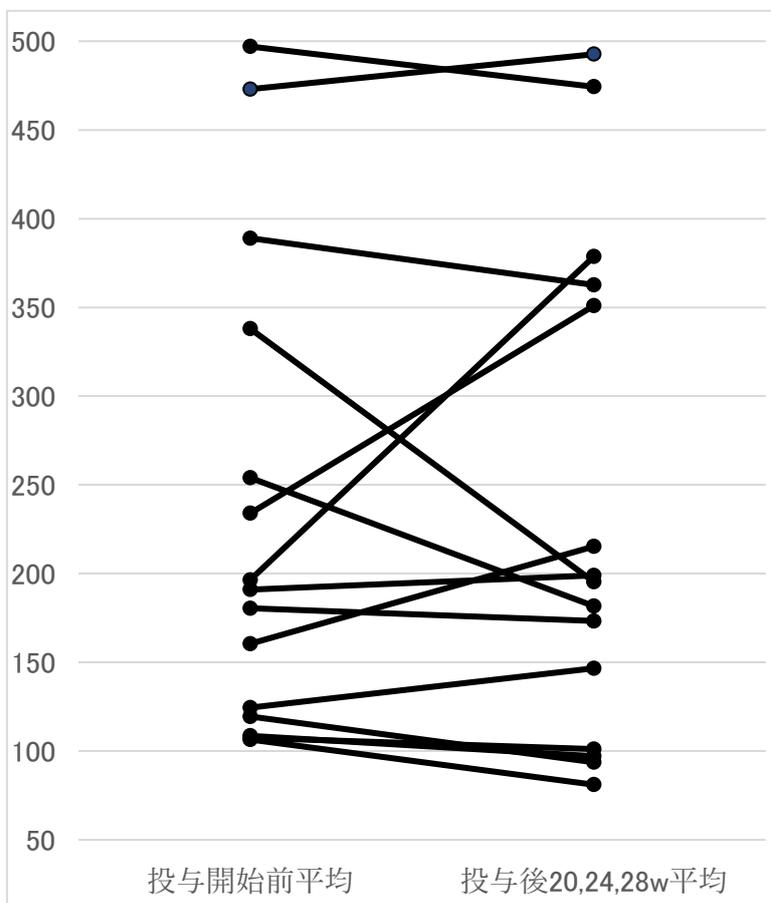


図 3. FAS を対象とした個別患者の投与開始前平均と投与後 20, 24, 28w 平均の



※投与後 4 週データまでしかない 2 名 (Case 1, 19) を除く) 15 名のデータ

Case 1: 投与前平均 115.9pg/mL, 投与 4 週後 264pg/mL (死亡直前)

Case 19: 投与前平均 147.5pg/mL, 投与 4 週後 55.2pg/mL

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： TRPV2 阻害薬経口投与療法

2022年2月7日

国立病院機構大阪刀根山医療センター 松村 剛

1. 本医療技術のロードマップでは、本試験の後に治験を予定しているようであったが、今後の治験計画に関する準備状況や進捗状況についてお示しいただきたい。

### 【回答】

AMED で公募された、令和4年度 臨床研究・治験推進研究事業「臨床研究・医師主導治験のプロトコール作成に関する研究【準備（ステップ1）】」に応募した状況である。本事業に採択された場合、令和4年度中に PMDA の対面助言を行ったのち治験実施計画書を作成し、令和5年度の同事業の「既に作成済みのプロトコールに基づいて実施する臨床研究・医師主導治験の推進【実施（ステップ2）】」に応募する予定である。

以上