

先進医療B 総括報告書に関する評価表（主たる解析結果）（告示44）

評価委員 主担当： 上村（尚）
副担当： 飛田 技術専門委員： 磯部

先進医療 の名称	TRPV2阻害薬経口投与療法
申請医療 機関	国立病院機構 大阪刀根山医療センター
医療技術 の概要	<p>筋ジストロフィーは、人口10万人当たり20名程度の希少疾病である。その多くで運動機能障害に加えて、呼吸筋障害等による呼吸不全、心筋障害による心不全・不整脈を合併し、生命予後を規定する大きな問題となる。そこで、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を行い、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> <p>○主要評価項目： 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)</p> <p>○副次評価項目： 1) 心イベント 2) 総死亡 3) 有害事象 4) 左室内径短縮率 5) hANP, cTnT 6) 単核球表面TRPV2発現 7) 筋力(手指ピンチ力), CK 8) MDQoL-60, SF-12</p> <p>○目標症例数： 20例(登録症例数:28例)</p> <p>○試験期間： 2018年2月～2023年3月</p>

	<p>※ 本試験は、研究計画書の規定に基づき、すべての対象者の投与24週時の検査・観察データ (BNPについては20, 24, 28週平均値) が得られた時点で、主要評価項目、副次評価項目、安全性について「主たる解析時点での総括報告書」として先進医療技術審査部会の審議を受け、研究の継続・中止が判断されることとされている。</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○安全性の評価結果：</p> <p>嚥下機能に合わせた剤型選択を可能としたことから服薬に対するトラブルは生じていない。試験開始後、重篤な有害事象は3件発生し1例が死亡したが、2件(死亡例1件含む)は試験薬との因果関係が否定され、試験治療と関連するものは既報告の下痢・脱水1例だけであった。それ以外の心イベントも内服薬変更1件のみであった。有害事象としては、pilot studyにて腎機能障害と心室性期外収縮増加が見られたため、観察項目に挙げていた。腎機能障害については検査データからは一定の影響が否定できないが、ACE阻害剤を併用している者も多く、試験薬の影響かACE阻害剤の影響かは明確ではない。循環血液量の影響も示唆されており、下痢・食思不振や利尿剤変更時など脱水を契機とした腎機能低下にも留意すべきである。不整脈についても数的増加、3連発の出現が見られた症例があるものの、深刻なものは無かった。このため、高度心不全筋ジストロフィー患者においても、試験薬は概ね安全に投与可能と判断できる。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目であるBNPについては、投与開始後20w, 24w, 28wデータ平均が投与開始前を下回った者は8名、上回った者は5名であった。本試験は単群試験のため、以前実施したcarvedilol多施設共同研究の対照群データを基に、帰無仮説の$\log(\text{BNP})$変化量0.18を設定したが、FASで$p=0.071$、PPSで$p=0.036$とPPSで有意差を認めた。副次評価項目であるFS、hANPについても明らかな変化は無く、心機能の維持が得られていた。cTnTについては投与後に増加しているが、これは下痢・利尿剤でhypovolemiaを来した2例の変化が大きかったことによると考えられる。</p>

	<p>○結論：</p> <p>現時点では、本試験治療により研究の継続は妥当であると考えられる。心機能データの顕著な改善を得るには至っていないが、本試験の対象者は多くが Duchenne 型の高度心不全例であることから心不全進行を抑制していることが効果と考えられる。実際、carvedilol 多施設共同研究対照群データと比べると log(BNP) の増加が有意に抑制されており、共同研究者の木村らのデータ (図: DMD 患者 289 例データの生存曲線 未発表) や投与に至らなかった症例群と比較すると生存率は高いように見える。Pilot study では心エコー検査の改善は1年以上経過して現れたことから、観察の継続が重要と考える。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs031180038

主担当： 上村（尚） 構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>本研究では、心不全を合併した (BNP 100 pg/mLまたは NT-proBNP 400 pg/mL 以上)筋ジストロフィーの患者に TRPV2阻害薬であるトラニラスト 300mg/day を投与した際の心機能改善効果を評価したものである。主要評価項目は、BNPの投与開始前から24週までの変化量 (20、24、28週データの平均値) であり、過去の研究データを参考に、log (BNP) 変化量-0.18が設定されていたが、有意な変化は認められなかった。BNP自体は自然経過も含めて変動の大きな指標であるが、少なくとも臨床的な意味のある減少は確認できなかったと考える。副次評価項目である左室内径短縮率、hANP、筋力、クレアチニンキナーゼについても、有意な変化を認めなかった。cTnTは、投与後の平均値は微増していたが、臨床的な意義は乏しい変化であると考えられる。末梢血単核球表面TRPV2発現は、投与後に明らかな発現低下が認められ、少なくとも本薬剤の標的 (TRPV2) レベルでの作用が確認できているが、それが臨床的効果に繋がっていない。(POC試験としてはネガティブ試験として成功している。)</p> <p>QOLに関連した副次的評価項目であるMDQOL-60 (筋ジストロフィー及びQOL評価尺度) でも有意差は認めなかった。SF-12 (身体的、精神的、役割/社会的サマリースコア) の役割/社会的サマリースコア、下位尺度である日常役割機能 (精神) が有意に低下していたが、本試験では対照群が設定されていないため、自然変動による変化である可能性は否定できず、臨床的意義を論じることは困難である。</p>
-----------	---

	<p>安全性については、Case 19で脱水と血圧低下を伴う下痢が発生し、入院となっている（重篤な有害事象）。既知の有害反応とはいえ、（今後研究を継続するのであれば）筋ジストロフィー患者で特に注意が必要な事象であるかどうかの見極めが必要となる。</p>
--	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>本試験において、心不全を合併した（BNP 100 pg/mLまたはNT-proBNP 400 pg/mL 以上）筋ジストロフィーの患者にTRPV2阻害薬であるトラニラスト 300mg/day を投与した際の心機能改善効果は、事前に設定された基準をみたく薬効（BNP低下）として確認できなかった。現時点で薬事申請の可能性はないと考える。</p> <p>研究者は、本剤を投与したことでBNPの増加が抑制された可能性について結論の中で論じているが、それは推定にすぎない。もちろんトラニラストを投与しなかった、あるいはプラセボを投与した際には、もっとBNPが悪化（上昇）していた可能性は否定できないが、オープンアームの試験の中でそれを論じるには限界があり、仮に本試験を継続して症例を増やしたところで結論がでない。本試験をこのままの形で継続するのは妥当ではないと考える。</p>
---	---

副担当： 飛田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 主要評価項目である BNP、副次評価項目である左室内径短縮率、hANP、cTnT、ピッチカ、CK いずれも投与開始前から大きな変化は認められていませんが、これはトラニラスト投与が DMD の進行及び心機能増悪を抑制しているかは、コントロール群がなく、かつ投与 28 週のデータから判断するのは困難と考えています。ただし、バラツキが大きいものの BNP の平均変化は計画時に想定していた生理的変動幅 0.18 よりも低下しており、トラニラストの薬理作用として評価された末梢血単核球表面 TRPV2 発現では投与前に比べ発現低下が認められていることから、より長期投与時の有効性の結果を踏まえた上で、有効性を評価するのが適当と考えます。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
--------	--

コメント欄：

本試験では 34 例の同意が取得できたものの、スクリーニングでの脱落 10 件、登録後投与開始前の脱落が 10 例あり、実際に投与開始例が 18 例であったことから、実際に本試験ではトラニラストの投与が可能となる患者に限られています。より長期的な本試験の結果から、適切な投与対象集団が検討されることを期待しています（投与に至らず生存が確認できている 7 例中 2 例でトラニラストが投与されている（保険適用内））。

技術専門委員： 磯部委員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：</p> <p>同意を取得した投与症例数がもともと少ない上に、解析に供された症例数はさらに少数例であり、他の医療技術と比較することは難しい。疾患が希少であること、評価が困難であることは十分に理解されるが、当初の研究計画より大幅に少ない 17 例（FAS）、13 例（PPS）では心不全への有効性の判断は困難である。一般に心不全は極めて臨床経過が多彩・多様であり、個々の症例では予測のつかないことも多く、新規薬剤の有効性の検証は数千例以上のマスコホートを使用して double blindで行っているほどである。また、BNP は心不全の指標として臨床的に有用であることは事実であるが、個人で経過を追っても変動の非常に大きい検査値であり、日常診療においても毎月の受診時に数 10%の変動があることが通常である。従って少数例での BNP 変動をもって新薬の有効性を、しかも single arm で検討することは難しいのではないか。</p>	

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>1例とは言え28例と少ない母集団の中で重篤な下痢が発生したことは看過しがたい。添付文書に記載されている既知の副作用であるが、重症心不全患者では脱水を伴う様な下痢は循環動態に与える影響も大きい。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>疾患の性質上、患者数が限られ、評価にも困難が伴うことは理解しても、これだけの症例数では継続して検討をしても、最終的に学術的に評価が可能な成績が得られるかについて、疑問がある。一般的には心不全の介入研究として BNP を主要な primary endpoint として行う事例は限られている。研究計画の見直しも含めて再検討が必要ではないかと考える。</p>	