

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧27）

評価委員 主担当： 上村（尚）

副担当： 飛田

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。</p> <p>本研究では、筋ジストロフィー患者で標準的心筋保護治療を受けているにもかかわらず brain natriuretic peptide (BNP) 100 pg/mL 以上を示す心不全患者に対し、トラニラストを併用することで BNP 低下や心機能改善、心イベント減少などの効果が見られるか、安全性に問題が無いか非盲検単群試験で評価する。</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： 安全性評価基準： 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) 有害事象</p> <p>有効性評価基準： 1) 左室内径短縮率 2) hANP、cTnT 3) 単核球表面 TRPV2 発現 4) 筋力（手指ピンチ力）、CK</p>

	<p>5) MDQoL-60、SF-12</p> <p>○目標症例数：20例（登録症例数：28例、試験治療開始症例：18例）</p> <p>○試験期間：2018年2月～2024年3月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</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20週、24週、28週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。長期投与期間中においても72週以後のGMはbaselineを上回ったものの、有意差を認めたのは144週のみであった。</p> <p>副次評価項目であるFSは平均値が72週まで徐々に改善し、その後緩やかに低下し144週時点でbaseline値まで戻った。hANPについては長期投与期間で72週以後変化率が10%以上となったが、有意差は認めなかった。cTnTについても、baselineに比べ4週時点で軽度上昇したものの、その後は安定的に推移し全期間を通じて有意差は認めなかった。</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なかった。試験開始後、重篤な有害事象は8例で11件、心イベントは10例19件で発生したが、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。総死亡は3例だったが心不全による死亡は無かった。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、利尿剤やACE阻害剤を併用している者も多く、試験薬の影響か利尿剤・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、投薬を変更したのは、試験参加前にも既往のあるNSVTの再発を認めた1例のみだった。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>○結論</p>

	<p>本試験では、Primary endpointにおいて、carvedilol多施設共同研究対照群データと比べるとlog(BNP)の変化率はFASでは有意差を認めなかったものの、PPSでは有意差を認めた。長期投与期間においても、144週のBNP以外は有意差を認めず、それ以外の心機能指標も安定的に推移した。さらに、試験期間中に3例が死亡したが、心不全死亡は無く、生存率は80.7%だった。明らかな心機能改善は認めなかったものの、本試験の対象者は進行性の筋ジストロフィー患者であることから、これらの結果はtranilastが心不全進行や心不全死亡を抑制していることを示唆したものとする。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>jRCTs031180038</p>

主担当： 上村（尚）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 type="checkbox"/> E. その他
-----	---

コメント欄：試験の計画段階において、化合物の特性、特に高い蛋白結合率から、提案されている臨床用量では、in vivo での薬効に必要な暴露量には到達しないリスクが懸念されていたが、本試験では末梢血単核球表面 TRPV2 発現量が低下していた。そのことから、少なくとも期待している薬効薬理学的メカニズムを介した標的の捕捉 (target engagement) はあったと思われる。すなわち、本試験では少なくとも tranilast が TRPV2 を介して薬効を示す可能性の高い用量で実行されたと考えられた。このことは、臨床上の意思決定にとって極めて重要なポイントであろう。

有効性については BNP の変化量を用いて評価されたが、主たる解析では事前に設定した基準を満たすことができず、バイオマーカーを基にした有効性を確認できなかった。Per Protocol 解析では、有意差があったが、Per Protocol 解析の結果をもって有効性があったとする解釈には大きな限界があると思う。少なくとも、現時点で tranilast が BNP を改善するというエビデンスは得られなかった。もともと設定されていた閾値は、BNP の自然経過での変化率の点推定である。もしも、自然経過との間の有意差をいうのであれば、その信頼区間の下限との間で、p 値を計算すべきであって、本試験は、ゆるめの基準でデザインされた探索的臨床試験であったと理解している。仮に BNP で効果があったとしても、その効果のサイズは限定的なものあり、先行研究で言われている BNP の変化と比較しても著明な差ではでないだろう。

評価についてだが、従来の医療技術との比較という視点では、本試験では tranilast の有効性は主たる解析では明らかにはならなかった。しかしながら、試験自体が非盲検単群のデザインであること、また、あくまでのバイオマーカーでの評価であり、試験そのものに大きな限界があることから、有効性の評価は“その他”とした。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)
-----	---

	<p><input 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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄： 死亡例も含む複数の重篤な有害事象が発生している。その因果関係については、SAE 委員会、あるいは効果安全性評価委員会で議論されたようだが、議事録など文書による記録が確認できなかった。疾患の特異性から、一定の割合で原疾患や合併症の悪化が見込まれるのは理解できるが、特に因果関係についての議論は、より保守的に行うべきであろう。そういう意味で、現時点では問題がある可能性を否定できないので、Cとした。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p><input 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。</p> <p><input 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><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>少なくともバイオマーカーの変化で判断する有効性（の可能性）については、robustな効果としては確認できていない。本試験での有効性については、その可能性を肯定も否定もできない。安全性も同様で、オープンラベル単群での試験であり明確な結論をつけるのは困難である。</p> <p>ただし、すくなくとも管理された条件下において、研究を継続することは許容されると思う。</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</p>	<p>本試験の結果を踏まえて、フェーズ2試験などの次試験が正当化されるか否かは、別の審査に委ねるが、一定の精度で、BNPが変化するか否かを推定できたことは、プログラムにとっては大きな一歩であろう。</p>
--	--

副担当： 飛田構成員

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>
<p>コメント欄： 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 発現に関しては投与前に比べ低下傾向が認められていますが、長期投与により BNP の変化率はベースラインより改善傾向を示しているもののバラツキが大きく、左室内径短縮率、hANP、cTnT、筋力、QOL の評価については顕著な変化が認められていません。進行性疾患にもかかわらず心機能が維持され、投与中の患者で心不全死亡がなかったなど心機能維持・心イベント抑制効果が示唆されたと考察されていますが、本試験ではコントロールが設定されておらず、この解釈が適切かを判断することにも限界があると考えます。</p> <p>ただ、本試験結果は、次相試験として上肢機能・呼吸機能・心機能が一定の速度で低下する、より早期の段階の患者を対象とし、機能維持効果として上肢機能・呼吸機能・心機能を主要評価項目としたプラセボ対照試験の計画立案/実施に活用されたという点については有益な情報が得られたと考える。</p>	

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><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： 進行性の疾患であるものの、24 週時までの評価において、下痢・脱水による中止例が 1 例に認められ、因果関係は否定されているものの長期投与期間中に死亡例や心イベントなどの重篤な有害事象が認められていることから、C と判断しています。</p>	

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：	