

## 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が良いでしょうか？

### 【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- $\beta$ 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- $\beta$ 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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- $\beta$  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- $\beta$  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- $\beta$  1 の遊離・産生を抑制しますが、*in vivo* レベルで TGF- $\beta$  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- $\beta$ 1 についてはトラニラストに TGF- $\beta$ 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えます。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  $\beta$  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、 $\beta$  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。

1 4. 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  $5.9 \pm 2.1$  ng/mL から  $1.8 \pm 1.7$  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  $0.58 \pm 0.3$  ng/mL から  $0.08 \pm 0.02$  ng/mL に減少しました。この場合は ANP を測定しており ANP は  $2.8 \pm 1$  ng/mL から  $0.2$  ng/mL に減少しています。

1 5. 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ M は、およそ 10  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ M 以下 (30-75 $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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に行わ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