

第128回先進医療技術審査部会の審議を踏まえた指摘事項に対する回答

先進医療技術名：TRPV2阻害薬経口投与療法

2022年5月31日

所属・氏名：国立病院機構刀根山病院・松村 剛

1. すでに試験に組み込まれている患者さんの中で最終ビジットまでの治療継続を希望されている方がいらっしゃるのでも試験を継続したいという意味でしょうか。そうであれば、現時点で顕著な効果が得られなかったことを含めた主要評価項目の解析結果、本研究での死亡例発生を含めた安全性に関する情報や経過を被験者に説明する必要があるかと存じますが、その点も説明の上で治療継続をご希望の患者さんは何人ほどいらっしゃるのでしょうか。

【回答】

お問い合わせいただきありがとうございます。

本試験ではFAS 17名中6名がすでに144wの観察期間を終了しています

それ以外の試験治療中止例は、短期投与期間中の死亡例が1例、中止が1例で長期投与期間移行後の同意撤回1例です。また、2022年5月に誤嚥性肺炎で2例が死亡(680日目、788日目)しています以上から、現在試験治療継続中の症例数は6例になります。再同意確認については先日のCRBでご指摘をいただいたところであり、速やかに手続きを進めたいと考えます。

2. 実施医療機関としては試験の継続を希望しているとお見受けしますが、その目的とrationaleについてご説明下さい。

【回答】

本試験の継続を希望している理由としては、試験治療例のイベント(特に死亡率)が低い可能性があり、後述のやり方であれば、現在参加いただいている患者さんへの利益があり得ると考えるからです。本試験では対照群をおいていませんが、real world dataとしての300例のデータ(参考資料1)と本試験の生存率表を添付しました(参考資料2)。5月の誤嚥性肺炎による死亡2件で累積生存率は低下しましたが、それでもreal world dataのBNP>100pg/mL群(参考資料1)に比べると本試験の生存率は良好です。また、心不全死亡が試験治療中の患者で生じていないことも注目しています。

心機能に明らかな改善を認めていないことに関しては、現在標準的治療として使用されているACEI、 β 遮断薬でも、希少疾病のデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)では明らかな心機能改善は示せていないのが実情で、 β 遮断薬ではイベント抑制効果が示せたことが普及の要因となりました(参考資料3、4)。また、BNPに関してですが、Pilot試験からの期待値が大きかったことはありますが、本試験においてもBNP上昇を防いでいることは決してnegative dataとは言えないと考えており、今回のデータはOrphanet Journal of Rare Diseasesに公表しました。(参考資料5)

さらに、pilot 試験における P2 症例(参考資料6)、本試験における腎機能悪化例(参考資料5)では tranilast 減量・増量に合わせた BNP 値の変化を認めていることも tranilast の有効性を支持する所見と考えています。

しかし、非盲検単群試験で明らかな心機能改善が観察できない現状では、先進医療技術審査会議でご指摘いただいたように、本プロトコルで症例を追加しても承認申請に至るデータが得られることは期待困難と考えています。このため、新たな症例追加は行いませんが、現在投与中の患者様については観察を継続し、true endpoint の評価をきちんと行うことが重要と考えます。下痢についての懸念のご指摘もいただきましたが、現在投与中の症例は投与開始後 700 日以上経過しており、(観察は注意深く行いますが)これらの患者様における安全上の懸念は低いと思います。このような考えと対処のもとで、CRB のご指摘にある要件を満たすことで、ご参加頂いた患者様にも臨床的利益が十分あり得るのでは、と考えております。この時点で治療・観察を打ち切れば true endpoint 評価の機会は喪失してしまいます。もちろん限られた症例数で有意差が得られるかは不明ですが、CRB からのご指摘も頂きまして、十分な安全性を確立した上で、十分にご説明、再同意いただいた患者様で治療・観察を継続し、きちんとデータを残すことが重要と考えます

なお、保険収載を目指す上での開発戦略の見直しについては、以下のように考えています。

本試験では、pilot 試験において末期心不全患者で有効性が示唆されたこと、心不全治療では ACEI や β 遮断薬など標準的治療が普及していることから、対象を標準的治療を受けても BNP 高値の進行期心不全患者としました。しかし、TRPV2 阻害療法の薬理メカニズムは、ストレスを受けた骨格筋・心筋細胞で TRPV2 の細胞膜発現が増加し、細胞内への Ca 取り込みが促進され細胞変性シグナルが活性化されることを防ぐことにあります(参考資料6)。DMD 患者では 10 歳を過ぎた頃から心機能の変化が現れるようになること、心筋トロポニン I は 10 歳代(車椅子自操期)にピークを示すことから、心筋変性はこの時期に最も高いと推測されます(参考資料7)。この時期は心機能、呼吸機能、上肢運動機能の自然歴データもあり(参考資料8,9)、この時期をターゲットとすることで心筋・骨格筋障害双方に対する有効性が評価できると期待しています。このようなコンセプトにより AMED 難治性実用化研究の step 1 を取得し作業を進めているところです。

以上