

令和6年9月25日

「TRPV2阻害薬経口投与療法（告示旧27）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

大阪刀根山医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：TRPV2阻害薬経口投与療法
適応症：心不全（十三歳以上の患者に係るものであって、筋ジストロフィーによるものに限る。）
<p>医療技術の概要：</p> <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：</p> <p>安全性評価基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 心イベント 2) 総死亡 3) 有害事象 <p>有効性評価基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 5) MDQoL-60、SF-12 <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>○臨床研究登録ID：jRCTs031180038</p>

医療技術の試験結果

○有効性の評価結果

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。

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。

○安全性の評価結果

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。

○結論

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 $\log(\text{BNP})$ 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考える。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：令和 6 年 7 月 11 日（木） 16:00～

（第 163 回 先進医療技術審査部会）

令和 6 年 9 月 12 日（木） 16:00～

(第 165 回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

大阪刀根山医療センターから提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 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。

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。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

【本会議での評価結果】

- (別紙 1) 第 165 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 1、
第 163 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 2 参照

【評価技術の概要】

- (別紙 2) 第 163 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 3 参照