

事 務 連 絡

令和8年1月27日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部

「肥大型心筋症治療薬の開発にあたっての留意事項 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

肥大型心筋症（以下、「HCM」）に対する薬物治療はこれまで対症療法が中心でしたが、昨今、病態に直接作用する治療薬等の開発が進められている状況を踏まえ、今般、HCMに対する治療薬開発を目的とした臨床試験を計画する際の留意事項 (Early Consideration) を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

## 肥大型心筋症治療薬の開発にあたっての留意事項 (Early Consideration)

令和 8 年 1 月 27 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第二部

### 1. はじめに

肥大型心筋症（以下、「HCM」）は、左室又は右室心筋の肥大と、心肥大に基づく左室拡張能の低下を特徴とする疾患であり、臨床的には、心エコー検査又は心臓 MRI で 15 mm 以上の最大左室壁厚（HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上）が認められ、かつ心肥大の原因となる他の疾患が除外された場合に診断される<sup>1)</sup>。HCM は指定難病であり、本邦における特定医療費（指定難病）受給者証保持者数に基づく令和 5 年度の患者数は 4,388 人と報告されている<sup>2)</sup>。

HCM の病因は様々であるが、約半数の患者でサルコメア遺伝子の変異が認められる。HCM は、左室流出路（以下、「LVOT」）の狭窄の程度により、閉塞性 HCM（以下、「oHCM」）と非閉塞性 HCM（以下、「nHCM」）に大別され、oHCM と nHCM では予後が異なる可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

本邦における oHCM 及び nHCM の薬物治療はいずれも対症療法が中心であり、左室拡張障害に起因すると考えられる胸痛、労作時息切れ、呼吸困難、動悸等の自覚症状を改善するために β 遮断薬やカルシウム拮抗薬が使用され、oHCM では Na チャネル阻害薬も使用される。病態に直接作用する治療薬として、心筋ミオシン阻害薬であるマバカムテンが承認されているものの、適応は oHCM に限られている。oHCM では、これらの薬物療法で効果不十分の場合、中隔縮小治療等の非薬物療法も検討される。

本文書の目的は、現時点での本邦における HCM に対する治療薬の臨床開発にあたっての留意事項を提示することである。なお、本文書に示す留意事項は、これまで得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

### 2. 開発戦略全体の留意点

oHCM と nHCM では、病態が異なること及び予後が異なる可能性があることから、oHCM 及び nHCM に対する治療薬の評価に際しては、それぞれを対象とした検証的試験を実施することが適切である。

oHCM 及び nHCM はいずれも患者数が限られており、国内単独での検証的試験を実施することは困難と考えられることから、開発早期から国際共同試験への参加を積極的に検討すべきである。

本邦での開発を検討する段階において、有効性が検証された海外臨床試験の成績が存在する場合、又は検証を目的とした海外臨床試験が実施中であるが当該試験に日本から参加することが困難な場合には、国内外における有効性及び安全性を比較し、試験成績の類似性を評価するための臨床試験（国内試験、又は上記海外臨床試験に参加していない国・地域との国際共同試験）を実施し、海外臨床試験の成績も参考に、日本人における有効性及び安全性を説明するといった開発

方針も採り得る。そのような開発方針を採る場合、有効性及び安全性の類似性の評価を目的とした臨床試験の試験デザインは、参考とする海外臨床試験と可能な限り同一とすべきであるが、仮に異なる試験デザインとする場合には、その理由及び試験デザインの違いがあっても試験成績の類似性が比較可能であることを説明する必要がある。

HCM では小児患者も存在することから、小児の HCM 患者における開発も視野に入れて、開発計画（小児の用法・用量を探索する臨床試験の実施、小児用製剤の確立等）を策定することが望ましい。

### 3. 検証的試験に関する留意点

#### 3.1 試験デザイン

検証的試験は、原則として、適切な対照群を設定した無作為化二重盲検並行群間比較試験とする必要がある。検証的試験では、ガイドライン<sup>1)</sup>での推奨状況を考慮し、 $\beta$ 遮断薬等の適切な標準治療を維持した上で、プラセボを対照として設定することが基本であるが、作用機序、臨床的位置付け等が類似する治療薬が存在する場合には、当該治療薬に対する優越性又は非劣性を検証することも考えられる。この場合、対照薬の妥当性について、開発中の治験薬で想定している臨床的位置付け等を踏まえて適切に説明することが求められる。

#### 3.2 有効性の評価項目

HCM の治療目標は生命予後の改善であるが、HCM は希少疾患であり患者数が限られることから、生命予後の改善に関する指標を主要評価項目とした検証的試験を実施することが困難な状況も想定される。生命予後の改善に関する指標を主要評価項目とすることが難しい場合、(i) 治療方針の決定及び治療反応性の評価に際し、運動耐容能の評価が有用とされていること、(ii) 運動耐容能は治療効果を客観的に評価可能な指標であること、(iii) 運動耐容能の指標の一つである最高酸素摂取量（以下、「 $pVO_2$ 」）について HCM 患者の生命予後との相関が報告されている<sup>4)</sup> こと等を踏まえ、主要評価項目として  $pVO_2$  を設定することが推奨される。ただし、運動耐容能の改善を主要評価項目として設定する場合でも、生命予後の改善に関する指標を副次評価項目として設定し、少なくとも治験薬が HCM 患者の生命予後を悪化させないことを確認すべきである。

また、HCM 治療においては、労作時息切れや呼吸困難等の臨床症状の改善も重要な治療目標とされている。したがって、副次評価項目として自覚症状の評価指標（カンザスシティ心筋症質問票臨床要約スコア（Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score : KCCQ-CSS）、ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association : NYHA）機能分類等）を設定し、当該評価項目の結果も踏まえて治験薬の有効性について総合的に評価する必要がある。

oHCM は安静時又は誘発時に LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上存在する病型と定義され、既存治療の多くは圧較差の軽減による病態の改善を目的として行われる。LVOT 圧較差は oHCM 患者における重症度の評価や治療方針の判断にも用いられる<sup>1)</sup> こと、予後や運動耐容能との関連性も報告されている<sup>5)</sup> ことも踏まえると、oHCM の治療効果に関連するバイオマーカーとして LVOT 圧較差を評価することは有用と考えられる。

### 3.3 評価期間

検証的試験での評価期間は、治験薬の特性、対象集団で薬効の発揮に必要と考えられる時間等を踏まえて適切な期間を設定する必要がある。また、実臨床において長期にわたり使用されることが想定される薬剤については、長期投与時の安全性及び有効性について検討する必要がある。

### 3.4 対象患者

検証的試験では標準治療を実施中の患者が対象とされることが考えられることから、試験期間中に標準治療の用法・用量が変更となる可能性が低い患者を組み入れる等、実施中の標準治療が治験薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を可能な限り低減する方策を検討する必要がある。また、試験期間中に標準治療の中止や変更、追加等が行われた場合は、治験薬の有効性及び安全性への影響を評価できるよう、適切に記録しておくべきである。

ミオシン阻害剤のように心筋の過収縮を抑制する作用機序を有する治験薬の場合、左室収縮機能低下による心不全が発現するおそれがあるため、LVEF が基準値よりも低い患者の組入れについては慎重に検討するとともに、投与中は定期的に心エコー検査を実施し、適切なモニタリングを行う必要がある。

### 3.5 用法・用量

oHCM と nHCM では病態が異なり、治療反応性や安全性が異なる可能性があることから、それぞれを対象とした用量反応試験の成績等に基づき、検証的試験の用法・用量を決定することが望ましい。いずれか一方の病型の患者を対象とした用量反応試験を実施し、当該結果に基づき、もう一方の病型を対象とした検証的試験の用法・用量を設定する場合には、その妥当性について十分説明する必要がある。

## 4. 参考文献

- 1) 心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版）．日本循環器学会、日本心不全学会
- 2) [https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/07/2023koufu\\_age.pdf](https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/07/2023koufu_age.pdf)（最終確認日：2026年1月27日）
- 3) Martin S Maron, et al. Contemporary Natural History and Management of Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1399-409
- 4) Isabela Landsteiner, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing for Characterization of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2025; 14: e039551
- 5) Martin S. Maron, et al. Effect of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Clinical Outcome in Hypertrophic Cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295-303