

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験開発推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 筋ジストロフィーに対する TRPV2 阻害薬の第II相医師主導治験
(英語) A phase II trial of tranilast for patients with muscular dystrophy

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和5年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 松村 剛
(英語) Tsuyoshi Matsumura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立病院機構大阪刀根山医療センター 脳神経内科 特命副院長・臨床研究部長
(英語) Department of Neurology, National Hospital Organization Osaka Toneyama Medical Center
Vice president, Director of Clinical research department

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

Transient Receptor Potential Vanilloid 2 (TRPV2) はストレッチ感受性 Ca チャネルで、通常細胞質内に存在するが、障害された骨格筋・心筋細胞では細胞膜表面に発現し、Ca²⁺を細胞内に取り込み変性プロセスを引き起こす。筋ジストロフィー患者やモデル動物においては骨格筋・心筋細胞で、心筋症患者およびモデル動物では心筋細胞において細胞膜表面の TRPV2 発現が亢進している。さらに、心筋特異的に TRPV2 を過剰発現させたモデル動物では拡張型心筋症が引き起こされる。

筋ジストロフィー・心筋症モデル動物において TRPV2 を阻害すると、骨格筋・心筋変性が抑制され、運動機能・心機能・生命予後が改善するなど、TRPV2 阻害の骨格筋・心筋障害への有効性が示された。TRPV2 阻害療法はこれまでの薬剤とは作用機序が異なる新規の治療法で、疾患非特異的に骨格筋・心筋双方に有効性が期待できることから、筋ジストロフィーのみならず高齢者のサルコペニア予防や心不全治療薬としても有望である。

既承認薬の中で TRPV2 阻害効果を有するものをスクリーニングしたところ、tranilast が TRPV2 阻害効果を持つことが明らかとなった。

筋ジストロフィーでは人工呼吸管理や栄養管理、感染治療の進歩により生命予後が延長しているが、有効な心不全治療は乏しく最大の死因となっている。重症例は人工心臓や心臓移植の対象にもならないため、有効な心不全治療薬

の開発が喫緊の課題である。このような背景の下、心肺蘇生後で、標準的治療が無効な進行期心不全筋ジストロフィー患者 2 例で tranilast のパイロット試験を行ったところ、BNP の低下、長期投与による心エコー所見の改善に加え、在宅移行を果たすなど大きな効果を認めた。この結果を元に、進行期心不全筋ジストロフィー患者を対象とした先進医療による特定臨床研究を実施。明らかな心機能改善は認めなかったものの、プロトコル通りの治療が行えた 13 例においては、主要評価項目である BNP 変化率で、以前実施した Duchenne 型筋ジストロフィーにおける carvedilol 臨床試験データを元にした帰無仮説を棄却した。また、試験期間中に tranilast を投与していた患者では心不全死亡が無かったなど、心イベント抑制効果も示唆された。これらの症例は、高度心不全患者で全身状態も不良であることから治療薬以外の要素の影響を受けやすいこと、運動機能評価が困難なことなどの問題があった。

これまでの試験では心不全治療に主眼を置いたため ACEI/ARB やβ遮断薬などの標準的治療を行っても効果が不十分な進行例を対象としたが、TRPV2 の作用機序を踏まえると、変性が進んだ進行期よりも変性が活動的な時期に投与することが望ましいと思われる。そこで、骨格筋・心筋変性が共に活動的で、治療効果の評価が容易な対象を再考したところ、10 歳代の Duchenne 型筋ジストロフィー(DMD)が候補として挙げられた。DMD は臨床経過が比較的均質な特徴を有する。骨格筋変性のピークは 10 歳未満であるが、10 歳代でも CK 値は 1000 U/L 以上と高値で骨格筋変性の活動性は高い。心筋変性は 10 歳代にピークを迎える。自然歴データにおいてもこの年代で上肢機能、呼吸機能、心機能が一定の速度で低下することが示されていることから、骨格筋・心筋変性に対する有効性を同時に評価することができると考えられる。さらに、DMD は患者登録が 2009 年から開始されており、1500 名以上が登録しており、10 歳代の患者も 500 名程度登録されているため、登録を通じた周知活動やリクルートも行いやすい点も有利と判断した。

本研究においては、分担研究者、関係機関、PMDA などと協議してプロトコルコンセプトを作成し、RS 戦略相談対面助言を受けた。これまで、tranilast の骨格筋障害に対するエビデンスが存在しないことから、本試験は探索試験として、上肢機能(Performance of Upper Limb 総得点の低下率)、呼吸機能(%FVC, %PEF 低下率)、心機能(左室駆出率低下率)を主要評価項目とした。用量については、以前実施された経皮的冠動脈形成術後の再狭窄予防を目的とした治験において、高用量群で肝機能障害が高率に認められたことから、保険適用量を用いることとした。本試験では 15 歳未満患者が含まれることから、小児用量患者での投与量設定・剤形などについて PMDA と協議した。小児投与量においても均等 3 分割投与が必要とのことで、既製品よりも少量での試験薬作成が必要となったことから、キッセイ薬品工業ともこれに基づいた治験薬作成方法について相談している。希少疾病であることから多数例での試験は困難なため、最も検出力の高い二重盲検無作為比較試験とし、本試験と類似の対象で実施された他の治験データを参考に目標症例数を決定した。

試験実施に向けた準備として、患者登録事務局等を運営している独立行政法人国立精神・神経医療研究センターと Remudy 登録患者数の調査、Remudy を通じた情報提供など登録活用に向けた協議を行った。また、臨床研究試験ネットワーク参加施設の症例数調査を行い実施施設選定の参考資料とした。

Tranilast の開発企業とは、試験薬剤の製造提供、安全性情報提供についての協議を行っている。さらに、PMDA との協議において、小児用量患者における投与量調整法や剤形も協議されたため、それに基づく試験薬作成法についても相談した。

Transient Receptor Potential Vanilloid 2 (TRPV2) is a stretch-sensitive Ca channel. In damaged myocytes and cardiomyocytes, TRPV2 translocates to plasma membrane and take Ca into cell, which trigger degenerative process. Cardiac specific overexpression of TRPV2 induce cardiomyopathy and TRPV2 inhibition ameliorate pathology and phenotype of cardiomyopathy and muscular dystrophy animal models.

Thus, TRPV2 inhibition may become new therapy for not only myopathy and cardiomyopathy but also sarcopenia, locomotive syndrome, chronic heart failure in elderly people. We screened approved drugs and found that tranilast has TRPV2 inhibitory effect.

To date, we performed pilot study and clinical trials of tranilast for advanced heart failure of muscular dystrophy. Although these trials suggested efficacy in heart failure, the poor general condition of the patients in both study made it difficult to conduct the trials and interpret the results. Given the mechanism of TRPV2 inhibition therapy, it would be preferable to administer it at a stage when the degeneration is active rather than at an advanced stage.

As a subject for whom we could evaluate the effects of treatment on skeletal muscle and myocardial degeneration simultaneously, we selected Duchenne muscular dystrophy in teenagers. In these patients, several natural history data showed that upper limb function, respiratory function and cardiac function decline at steady speed. We consulted with PMDA, developer, and others to draft a protocol concept.