

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 多発性筋炎・皮膚筋炎への TK-98 薬事承認に向けた研究  
(英語) A clinical trial of TK-98 for polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
膠原病・リウマチ内科学分野 教授 上阪等
- 所属 役職 氏名： (英語) Kohsaka, Hitoshi  
Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School  
of Medical and Dental Sciences
- 実施期間： 平成 26年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 (現：東京女子医科大学) 田中みち  
所属 役職 氏名： (英語) Tanaka, Michi, Tokyo Medical and Dental University  
(Present affiliation is Tokyo Women's Medical University)
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 森田育男  
所属 役職 氏名： (英語) Ikuo, Morita, Tokyo Medical and Dental University.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 小池竜司  
所属 役職 氏名： (英語) Ryuji, Koike Tokyo Medical and Dental University.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 飯田香緒里  
所属 役職 氏名： (英語) Kaori, Iida, Tokyo Medical and Dental University.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 富田誠  
所属 役職 氏名： (英語) Makoto, Tomita, Tokyo Medical and Dental University.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 木村直樹  
所属 役職 氏名： (英語) Naoki, Kimura, Tokyo Medical and Dental University.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 野堀潔  
所属 役職 氏名： (英語) Nobori, Kiyoshi, Tokyo Medical and Dental University.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 背景

多発性筋炎（PM）／皮膚筋炎（DM）は、組織学的な特徴として慢性の炎症と横紋筋の障害、臨床的には進行性の筋力低下を特徴に持つ自己免疫性疾患である。主に、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤にて治療されるが、治療後も半数以上の患者に筋力低下や ADL の低下が残ることが明らかになっている。これらの問題を解決する治療薬は未だ存在せず、開発が喫緊の課題である。

研究代表らが実施した基礎研究やその他の臨床試験により、分岐鎖アミノ酸（BCAA）がこれらの問題を解決する可能性があると考えられ、PM/DM 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較の医師主導治験を計画した。

### 方法

新規に PM 又は DM と診断された患者のうち一定以上の筋力低下を認める者に対して、治験薬（分岐鎖アミノ酸製剤もしくはプラセボ）を副腎皮質ステロイドとともに投与した。有効性の主要評価は、治験薬投与 12 週間後の MMT スコア平均値の変化量である。本試験は、PMDA との相談により、二重盲検期間と継続投与期間の 2 パートから構成された。二重盲検期間は、検証期間 12 週間と継続期に移行するまでのデータ固定期間 4 週間から成る。治験実施計画書に基づく基準に合致した被験者のみ継続投与期間に移行し、実薬を 12 週間投与するデザインとした。目標症例は片群 37 例ずつの 74 例と設定した。

### 結果

本治験は、本疾患領域および臨床試験を先導する国内 20 以上の医療機関にて実施中である。2014 年 4 月から 2017 年 3 月までに 49 例の症例から同意を取得し、47 例に治験薬が投与された。治験中に、いくつかの重篤な有害事象が報告されており、心筋炎・心膜炎、自殺企図の 2 件が治験薬との因果関係が否定できない事象として報告された。これらに対してキーオープンはされていない。現時点では、治験薬の安全性プロファイルに変わりはないと考察している。

本治験は、資金の問題にて継続が困難となり、目標症例 74 例には届かず 47 症例の登録で中止とすることとなった。早期中止は科学的・倫理的な問題を生じるが、全ての投与症例の主要評価終了までは治験を継続することで被験者に対する倫理的な問題に対応することとした。2018 年以降の被験者のフォローアップ、治験のデータ解析等は研究代表の自己資金にて行い、引き続き本治験薬の開発を継続する。

### Background.

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are systemic autoimmune diseases that are characterized histologically by chronic inflammation and injury of the striated muscles and clinically by progressive muscle weakness. They are treated mainly by glucocorticoids (GC) and immunosuppressants. However, muscle weakness and low ADL remain in more than a half of patients even after the suppression of the myositis. In order to solve this unmet-medical needs, it is an urgent issue to develop new drugs meeting this needs.

Based on our basic researches, branched-chain amino acids (BCAAs) appear to be effective for muscle weakness and low ADL, we planned to a randomized, controlled, double-blinded investigator initiate clinical trial to examine efficacy of BCAAs for muscle weakness of PM/DM patients.

#### Methods.

Patients who newly diagnosed with either PM or DM were treated with TK-98 (branch chain amino acids) or placebo and prednisone. The primary objective was to compare the efficacy of TK-98 to placebo using changes in mean MMT score from baseline to 12-week. This study consists of three parts, 12weeks double-blind period followed by 4 weeks transitional period for data cleaning, then 12 weeks open period. Patients who meet the protocol criteria transferred the last period and BCAAs were administered.

#### Results.

The study is still on going over 20 leading hospitals of this therapeutic area and clinical trials in Japan. From April 2014 to March 2017, a total of 49 patients were screened, 47 of 49 patients were enrolled and received TK-98 or placebo. Serious adverse events were reported in the study, two of them, pericarditis/myocarditis and suicide attempt, were reported as there were causal relationships with study drugs. Blind is not broken on these patients. We consider overall safety profile of BCAAs has not changed.

Due to funding problem, the study will be closed prematurely with insufficient sample size for planned analyses. Premature termination may raise ethical and scientific concerns. To deal with ethical problems for patients, the study will be continued until primary endpoints are evaluated in all subjects. Subject follow-up, data analysis and publishing data will be supported by the principal researcher's self-funding.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 0 件)

(該当なし)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下からの回復～分岐鎖アミノ酸を用いた治療について～, ポスター, 高村聡人、吉橋洋子、木村直樹、田中みち、小池竜司、川畑仁人、上阪等, 第 59 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム), 2015 年 4 月 23-25 日, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 多発性筋炎・皮膚筋炎への分岐鎖アミノ酸製剤の薬事承認に向けた研究, 上阪等, 難治性疾患 実用化研究成果報告会, 2015 年 3 月 13 日, 国内

2. 多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下からの回復, 上阪等, AMED6 事業合同成果報告会, 2016年2月12日, 国内
3. 多発性筋炎・皮膚筋炎の新しい病態理解, 上阪等, 岡山膠原病 ExpertMeeting, 2015年5月28日, 国内
4. 筋炎の新しい病態理解と診療, 上阪等, 旭川多発性筋炎・皮膚筋炎講演会, 2015年7月30日, 国内
5. 膠原病における多標的治療, 上阪等, ハイリスクリウマチ膠原病ネットワークセンター学術集会, 2015年9月9日, 国内

(4) 特許出願

(公開希望なし)