

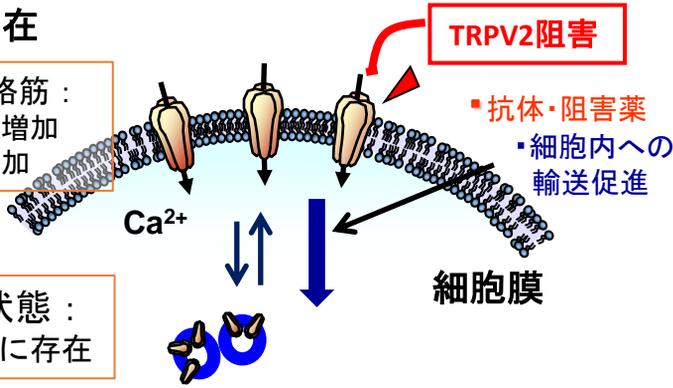
筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法

TRPV2 (Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 2): 伸展刺激感受性Caチャネル

1. 細胞内局在

障害心筋・骨格筋:
細胞膜表面発現増加
細胞内Ca濃度増加

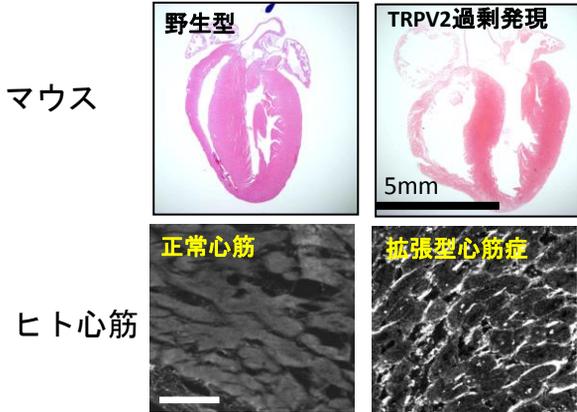
通常状態:
細胞内に存在



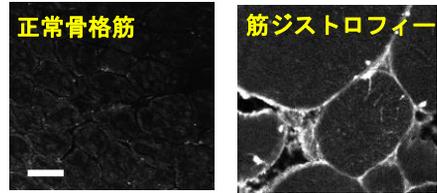
- TRPV2は通常骨格筋・心筋の細胞内に発現
- 骨格筋・心筋が障害されると細胞膜表面に移動
- 細胞膜表面のTRPV2はCaを細胞内に取り込む
- 細胞内Ca濃度上昇により細胞変性過程が進行
- TRPV2阻害療法として、抗TRPV2抗体、阻害薬、細胞内への輸送促進などの方法がある

第60回先進医療技術審査部会	資料1-4
平成29年7月13日	

2. 疾患モデル・患者組織でのTRPV2発現異常

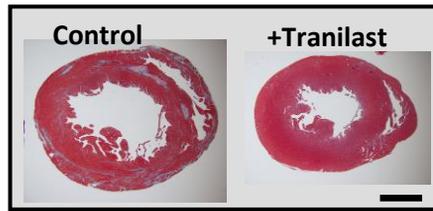
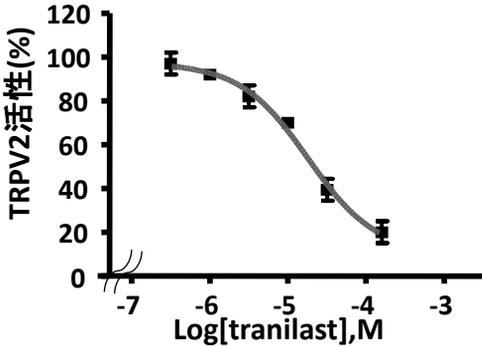


- 心筋細胞膜にTRPV2を過剰発現させたマウスは拡張型心筋症を呈する
- 筋ジストロフィーや心筋症のモデル動物では心筋・骨格筋の細胞膜におけるTRPV2発現が亢進
- TRPV2阻害により、病理学的所見や心機能・運動機能・生命予後の改善を認める



- ヒトでも心筋症患者の心筋細胞膜、筋ジストロフィー患者の骨格筋・心筋細胞膜でTRPV2の発現亢進を認める

3. トラニラストによるTRPV2阻害効果

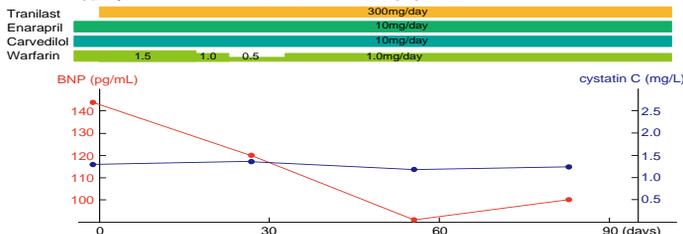


- 既承認薬のスクリーニングでトラニラストにTRPV2阻害効果が存在することが判明
- 心筋症モデルラットにトラニラストを投与すると心機能、病理学的所見、生命予後が改善した

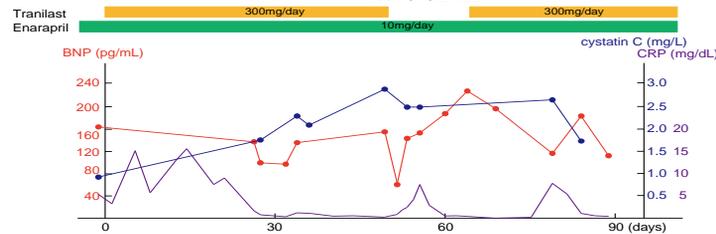
4. 筋ジストロフィー心不全患者におけるトラニラストパイロット試験

- 対象: 進行期心不全筋ジストロフィー患者2名
- 方法: トラニラスト300mg/dayを3ヶ月間投与、投与前後で心機能を評価
- 結果

Patient 1 臨床経過



Patient 2 臨床経過



- Patient 1: 治療開始後BNP低下、その他心機能変化無し。ワーファリン併用でINR上昇、脈拍・期外収縮増加(メンタルストレスとの関連示唆)
- Patient 2: 全身状態不安定でBNP変動あるも低下傾向。トラニラスト中断でBNP急速上昇、再開で低下。その他心機能変化無し。腎機能障害増悪。
- 結論: トラニラストによるTRPV2阻害内服療法は筋ジストロフィー心筋障害に有効な可能性がある

ロードマップ

パイロット試験

デザイン：非盲検試験
対象：進行期心不全筋ジストロフィー患者
症例数：2例
試験期間：3か月
投与量：300mg/day
結果
有効性：BNP低下
有害事象：INR上昇(ワーファリン併用)、腎機能増悪、脈拍・不整脈増加

先進医療B

デザイン：非盲検単群試験
対象：心不全筋ジストロフィー患者(BNP 100 pg/ml以上)
症例数：20例
試験期間：144週
投与量：300mg/day
主要評価項目：投与開始前から24週までのBNP変化率
副次評価項目：心イベント、心機能(FS, hANP, cTnT)、末梢血単核球表面TRPV2発現、骨格筋障害(CK, ピンチ力)、QOL

治験

デザイン：無作為割付二重盲検試験
対象：心不全筋ジストロフィー患者
症例数：未定(先進医療Bのデータを下に算出)
試験期間：144週
割付：2群(プラセボ、300mg/day)
主要評価項目：心イベント
副次評価項目：心機能、骨格筋障害、QOL

薬事承認申請