

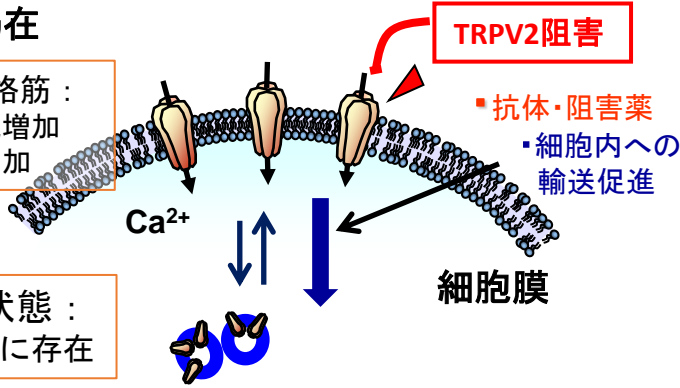
# 筋ジストロフィー心筋障害に対するTRPV2阻害薬内服療法

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

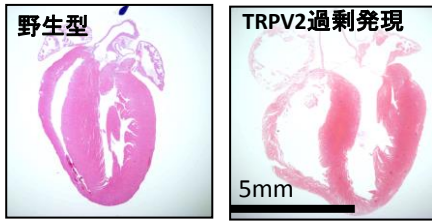


- TRPV2は通常骨格筋・心筋の細胞内に発現
- 骨格筋・心筋が障害されると細胞膜表面に移動
- 細胞膜表面のTRPV2はCaを細胞内に取り込む
- 細胞内Ca濃度上昇により細胞変性過程が進行
- TRPV2阻害療法として、抗TRPV2抗体、阻害薬、細胞内への輸送促進などの方法がある

## 2. 疾患モデル・患者組織でのTRPV2発現異常

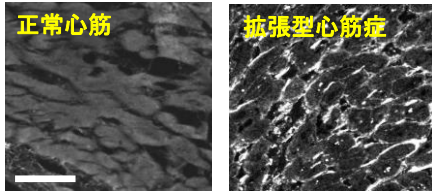
第64回先進医療技術審査部会  
平成29年11月16日  
資料 1 - 4

マウス

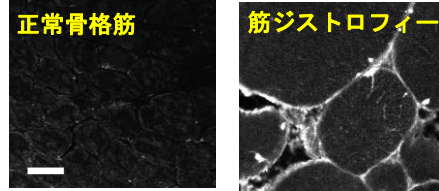


- 心筋細胞膜にTRPV2を過剰発現させたマウスは拡張型心筋症を呈する
- 筋ジストロフィーや心筋症のモデル動物では心筋・骨格筋の細胞膜におけるTRPV2発現が亢進
- TRPV2阻害により、病理学的所見や心機能・運動機能・生命予後の改善を認める

ヒト心筋

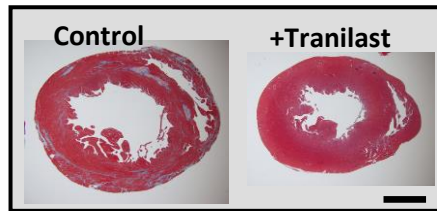
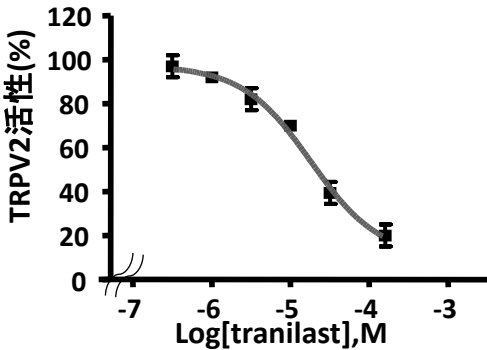


ヒト骨格筋



- 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

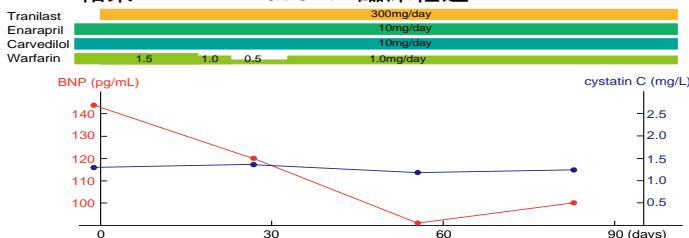


- 既承認薬のスクリーニングでトラニラストにTRPV2阻害効果が存在することが判明
- 心筋症モデルラットにトラニラストを投与すると心機能、病理学的所見、生命予後が改善した

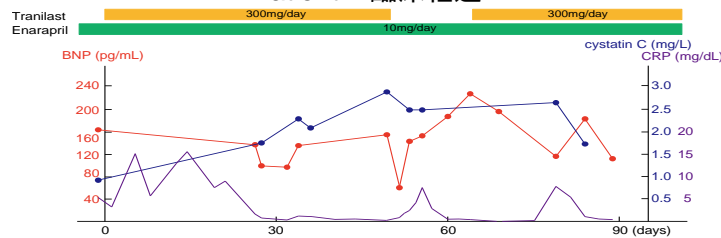
## 4. 筋ジストロフィー心不全患者におけるトラニラストパイロット試験

- 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