

ヒトリコンビナント MMP-7 (rh MMP-7: KTP-001)を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する椎間板内治療

The future development of intradiscal treatment for lumbar herniated disc with human recombinant MMP-7

腰椎椎間板ヘルニアは 20 から 40 歳代の男性に好発し、発症直後は高度の腰部や臀部、下肢までの放散痛により日常生活動作が大きく支障され、有病率は約 1%の高頻度に疾患である。私たちは、MRI を用いた研究で椎間板ヘルニアが発症から経時的に退縮することを発見した。また、この自然退縮は exposed type といわれる脱出型や逸脱型のヘルニアタイプで好発していた。その後、退縮するメカニズムについて研究を進めると、椎間板ヘルニアの手術検体の病理組織にはマクロファージを中心とした炎症性細胞が椎間板ヘルニア内に浸潤し、炎症を惹起して血管増生や炎症性細胞の浸潤を促進していた。さらに、マクロファージ由来のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-7)がこの炎症を惹起して、椎間板由来のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-3)がヘルニアを分解することを in vitro および in vivo で明らかにした。

そこで、MMP を椎間板ヘルニアに投与することで退縮機序を促進する椎間板内注入療法を考案した。産学共同事業で rhMMP-7(KTP-001)を創薬し、非臨床試験を実施し、椎間板の分解に対する安全性と有効性が確認された。そこで、臨床試験を計画し、まずは、PMDA 対面助言と相談を行った。試験計画が承認され、プロトコル骨子が確定した。次に、2020 年度 AMED 橋渡し研究 (preC) に応募し採択され、治験薬の品質を確認した。シーズCで実施する治験薬の準備と治験実施等の体制を構築した。その後、2021 年度 AMED 橋渡し研究 (C) に採択され、山梨大学と慶應義塾大学で治験を開始し 2023 年 5 月に最終投与が終了した。治験の結果は、

- 安全性と忍容性は良好
- 治験期間を通じ全ての被験者で血清KTP-001濃度は定量下限未満、抗KTP-001抗体は陰性
- 下肢痛及び腰背部痛は総ての群でベースラインから低下
- 下肢挙上テストと神経学的所見は投与後早期から改善
- 血清ケラタン硫酸塩濃度は投与量依存性に上昇

であった。

今後、帝國製薬株式会社と産学協同で開発を進めて、腰椎椎間板ヘルニアの患者さんに発症直後の症状が最も強い時期に根治的かつ生理的に退縮を促進する低侵襲治療を届けます。