

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発
2. 研究開発代表者：平野 賢一（大阪大学大学院医学系研究科 助教）
3. 研究開発の成果

中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyobasculopathy)は、我が国の心臓移植症例より平野らが見出した新規疾患単位であり、心筋および冠状動脈に中性脂肪が蓄積することにより重症心不全、不整脈などを呈する難病である。TGCV はその病因によって、細胞内中性脂肪分解酵素である Adipose triglyceride lipase(ATGL)が遺伝的に欠損している原発性 TGCV と遺伝的原因の明らかでない特発性 TGCV の二つに分類される。TGCV は難治性であるため治療法が開発が待たれていたが、平野らは TGCV 症例に適応できる治療法として中鎖脂肪酸を含有する食事療法を開発した。さらに食事療法中から有効な中鎖脂肪酸成分を特定し、TGCV のモデル動物において有効性を確認した。本研究は当該中鎖脂肪酸をカプセル化した医薬品（治験薬コード CNT-01）を用いて、医師主導治験を実施し TGCV の治療薬として開発することを目的とする。

### (1) 臨床試験（第 I/IIa 相試験）および実験動物を用いた非臨床試験

大阪大学医学部附属病院薬剤部にて製造した治験薬(CNT-01)の各種の品質試験を実施後、平成 27 年 9 月より大阪大学医学部附属病院にて安全性の評価と有効性の評価指標を探索するための医師主導治験（第 I/IIa 相）を開始した（予定症例数 6 例）。2 症例においては問題なく終了し、効果安全性評価委員会においても「当該治療の継続は可能と判断」されたため、3 症例目まで投与を終了した。さらに薬事申請に必要な、健常成人における血中動態および安全性を確認する臨床試験(第 I 相)を大分大学医学部にて計画した。平成 28 年 3 月 8 日大分大学医学部治験審査委員会にて承認、平成 28 年 3 月 31 日に PMDA へ治験届けを提出した。また医薬品としての開発に必要である実験動物を用いた非臨床試験を実施した。ラットおよびイヌを用いた 3 ヶ月反復投与慢性毒性試験に関しては投与終了後の剖検でも問題は発見されず予定通り完了した。ウサギ胚/胎児発生毒性試験は予備試験を実施した。

### (2) TGCV 症例の探索

本研究の目的である治療薬の開発に向けて研究開発分担者の施設において TGCV 診断のガイドラインに則って心疾患患者および糖尿病患者の中で、臨床試験対象患者のスクリーニングと、IIa 相臨床試験に向けたフィージビリティ調査を行った。

### (3) 中鎖脂肪酸測定法の開発

臨床試験における体内薬物動態の把握のため、HPLC を用いた各種脂肪酸の濃度定量測定法を確立した。これにより治験薬投与前後血液サンプルから血中中鎖脂肪酸を含む各種脂肪酸の濃度を測定し薬物動態を評価できるようになった。

### (4) 末梢血白血球中 ATGL 活性測定系の開発

ATGL は TGCV の発症に強く関わっており、ATGL 活性測定は TGCV の症例探索、治療効果の評価に有用であると考えられる。平成 27 年度においては、全血サンプルから白血球中 ATGL の活性を測定する方法を確立しえた。

### (5) TGCV の治療薬開発に向けたサポート体制と学術的エビデンス

汎用自動血球分析装置を用いた脂質含有空胞を有する好中球の検出による TGCV 症例スクリーニング検査方法の検討などを行った。また TGCV に特徴的な病変である冠状動脈の求心性狭窄に着目し、求心性狭窄発生の機構の解明に向けて培養細胞を用いた分子生物学的実験を実施した。