

治療にも抵抗性を示し、治療に難渋している。Seo's index に関して、AM 療法 2 週間の時点では顕著な改善が認められなかったが、これは貧血やアルブミン、血沈などの全身状態や栄養状態を反映した項目が評価に含まれるため、スコアの改善が遅れたものと考えられた。12 週目には DAI スコア、Seo's index ともに良好な結果が得られた。内視鏡所見の検討としては、潰瘍底・潰瘍辺縁に再生上皮が目立ち、粘膜血管拡張・粘膜血管新生が認められた。また、12 週目の内視鏡では「蜘蛛の巣」のような外観を呈する癒痕化が認められる事が多く、AM 療法による粘膜修復が示唆された。今後、病理評価なども含めた更なる検討を要する。

AM が血管拡張性降圧作用を有する事から、有害事象として血圧低下が最も懸念された。実際、軽度血圧低下が認められた (図 8) が、フラツキや気分不良などは認めず、臨床上全く問題にはならなかった。他、AM 投与中には明らかな副作用は認めなかった。

本研究にて、潰瘍性大腸炎患者に対し AM 療法が有効である事、安全に投与できる事 (忍容性) が確認された。しかし、今回の検討は非 GMP 基準の AM 製剤化、基礎研究であり、今後、臨床研究を進めていくために

は GMP 基準で調製された AM 製剤が必要であり、GLP 基準で研究を実施することが望ましい。また、今回の研究ではプラセボのない投与前後で比較する探索的臨床試験であったため、今後はプラセボを設定し、投与量を変えた用量設定研究を実施する必要がある。

炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病) は原因が不明の難治性疾患であり、現時点では根本的治療はなく、様々な治療法の工夫にもかかわらず、治療に難渋し、入院を繰り返す症例も多い。また、食生活の欧米化により、近年我が国では炎症性腸疾患の患者数の急速な増加がみられており、患者数は 15 万人に達したとされており、今後さらに増加が懸念されている。そのため、炎症性腸疾患に対しての、新たな治療法の開発が強く求められており、強力な抗炎症作用を有する AM による治療で新たな展開が期待できる。

炎症性腸疾患については、高薬価の免疫抑制剤や生物製剤が臨床応用されているが、特に生物製剤は自家抗体の形成による有効性の減弱が見られるため、最終的には薬剤抵抗性が生じる。AM はこの点、ヒトの体内に存在する物質であり抗原性がなく、安全性も高い。そのため、薬害等の発生の可能性は低く、長期にわ

たり安全に使用できる医薬品となる可能性がある。

E. 結論

炎症性腸疾患モデル動物では、モデルの種類を変えても、AM投与方法を変更しても効果があることが判明した。また、AMが効果を発揮する機序として、従来の血流改善作用やサイトカイン制御による抗炎症作用に加え、腸管バリア保護・再生作用や抗菌作用など多彩な作用があることが明らかになった。健康人へのAM投与研究を基盤に、難治性潰瘍性大腸炎患者、7症例に対しAM持続静注療法を行った。ほぼすべての症例で臨床症状の改善傾向を示し、内視鏡上特徴的な粘膜治癒を認めた。またAM投与中、臨床上問題となるような有害事象は認めず、高い安全性が示された。AM療法は従来の免疫制御療法とは異なった新しい治療機序を有し、かつ優れた安全性を有する、画期的な治療法となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (○は関連が深いもの)
 - 1.○Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K. Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* in press. (2012)
 - 2.○芦塚伸也、彦坂ともみ、稲津東彦、北俊弘、北村和雄：炎症性腸疾患に対するアドレノメデュリン療法(解説). *消化器内科* 54, 154-160, (2012)
 3. 北村和雄：アドレノメデュリン．*高血圧ナビゲーター第3版* (熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一 編)、pp96-97、メディカルレビュー社、東京、(2011)
 4. Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, Kitamura K: Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9. *Peptides* 32: 1825-1831, (2011)
 5. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J:

- Structure-function analysis of helix 8 of human calcitonin receptor-like receptor within the adrenomedullin 1 receptor. *Peptides* 32: 144-149, (2011)
6. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J: Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors. *Peptides* 32: 1540-1550, (2011)
 7. Tsuruda T, Kitamura K: Adrenomedullin: Roles for structure and function in cardiac or vascular tissues. *Current Hypertension Reviews* 7: 268-272, (2011)
 8. 北俊弘、北村和雄：アドレノメデュリンの内分泌・代謝系へのユニークな作用. *実験医学* 29: 202-206, (2011)
 9. 北村和雄：降圧因子アドレノメデュリンの新たな可能性. 第7回九州11大学循環器フォーラム会報, (2011)
 10. ○Kita T, Suzuki Y, Kitamura K: Hemodynamic and hormonal effects of exogenous adrenomedullin administration in humans, and relationship to insulin resistance. *Hypertens Res.* 33: 314-319 (2010)
 11. Kita T, Yokota N, Ichiki Y, Ayabe T, Etoh T, Tamaki N, Kato J, Eto T, Kitamura K: One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors. *Hypertens Res.* 33: 320-325 (2010)
 12. Nishihira K, Shibata Y, Ishikawa T, Nomura K, Nakama T, Mine D, Inoue Y, Ashikaga K, Kuriyama N, Matsuyama A, Imamura T, Asada Y, Kitamura K: Repeated sirolimus-eluting stent implantation to treat sirolimus-eluting stent and bare-metal stent restenosis. *Circ J.* 74: 2329-2333 (2010)
 13. Fukuda A, Fujimoto S, Iwatsubo S, Kawachi H, Kitamura K: Effects of

- mineralocorticoid and angiotensin II receptor blockers on proteinuria and glomerular podocyte protein expression in a model of minimal change nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)*. 15: 321-326 (2010)
14. Tsuruda T, Imamura T, Hatakeyama K, Asada Y, Kitamura K: Stromal cell biology--a way to understand the evolution of cardiovascular diseases. *Circ J*. 74: 1042-1050 (2010)
15. Sumi T, Yamashita A, Matsuda S, Goto S, Nishihira K, Furukoji E, Sugimura H, Kawahara H, Imamura T, Kitamura K, Tamura S, Asada Y: Disturbed blood flow induces erosive injury to smooth muscle cell-rich neointima and promotes thrombus formation in rabbit femoral arteries. *J Thromb Haemost*. 8: 1394-1402 (2010)
16. Nagata S, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K: Plasma and tissue levels of proangiotensin-12 and components of the renin-angiotensin system (RAS) following low- or high-salt feeding in rats. *Peptides*. 31: 889-892 (2010)
17. ○Kita T, Tokashiki M, Kitamura K: Aldosterone antisecretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 33: 374-379 (2010)
18. Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T: Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C-reactive protein to obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 18: 1871-1874 (2010)
19. ○Ashizuka S, Inagaki-Ohara K, Kuwasako K, Kato J, Inatsu H, Kitamura K: Adrenomedullin treatment reduces intestinal inflammation and maintains epithelial barrier function in

- mice administered dextran sulphate sodium. *Microbiol Immunol.* 53:573-581 (2009)
20. Baba A, Fujimoto S, Kikuchi M, Kita T, Kitamura K: Effects of uroguanylin on natriuresis in experimental nephrotic rats. *Nephrology (Carlton).* 14:80-85 (2009)
21. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Kato J: Flow cytometric analysis of the calcitonin receptor-like receptor domains responsible for cell-surface translocation of receptor activity-modifying proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 384:249-254 (2009)
22. Masuyama H, Tsuruda T, Sekita Y, Hatakeyama K, Imamura T, Kato J, Asada Y, Stasch JP, Kitamura K: Pressure-independent effects of pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase on fibrosis in pressure-overloaded rat heart. *Hypertens Res.* 32:597-603 (2009)
23. Nomura I, Kato J, Tokashiki M, Kitamura K: Increased plasma levels of the mature and intermediate forms of adrenomedullin in obesity. *Regul Pept.* 158:127-131 (2009)
24. Petersen KA, Birk S, Kitamura K, Olesen J: Effect of adrenomedullin on the cerebral circulation: relevance to primary headache disorders. *Cephalalgia.* 29:23-30 (2009)
25. Tsuruda T, Hatakeyama K, Masuyama H, Sekita Y, Imamura T, Asada Y, Kitamura K: Pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase modulates hypoxia-inducible factor-1alpha in rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 297:H1274-1280 (2009)
26. 北村和雄: アドレノメデュリンの発見. *日本臨牀* 67: 67-72, (2009)
27. 北村和雄: アドレノメデュリン (AM), PAMPとその受容体. *Heart View* 13: 69-75, (2009)
28. 桑迫健二、加藤丈司、北村和雄

: アドレノメデュリン遺伝子.
日本臨牀67: 400-404, (2009)

ユリン持続静注療法.
第66回日本大腸肛門病学会学術
集会、2011年11月(東京)

2. 学会発表

1. ○ Kitamura K: Beneficial Biological Effects of Adrenomedullin and Possibility of Clinical Application. BIT's 5th Anniversary of Protein and Peptide Conference (PepCon-2012), 2012-3 (Beijing, China)

2. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、彦坂ともみ、加藤丈司: 降圧系1型アドレノメデュリン (AM₁) 受容体のヘリックス8はAM₁受容体を負に制御し、Gs蛋白の結合に不可欠である. 第84回日本薬理学会年会、2011年3月(横浜)

3. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、野崎尚美、加藤丈司: 2つのアドレノメデュリン (AM) 受容体の活性化を規定する責任領域の特定と特徴化: CGRP受容体と異なる新たな活性化機構. 第34回日本高血圧学会総会、2011年10月(宇都宮)

4. ○ 芦塚伸也、稲津東彦: 難治性潰瘍性大腸炎に対するアドレノメデ

5. 北村和雄: アドレノメデュリンの発見と病態生理学的意義の研究.

第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、2011年11月(大阪)

6. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、野崎尚美、加藤丈司: G蛋白共役型受容体キナーゼ(GRK)の新作用: GRK4とGRK5による1型アドレノメデュリン受容体 (AM₁受容体)の細胞膜輸送と細胞内シグナリングの強力な抑制. 第34回日本分子生物学会年会、2011年12月(横浜)

7. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、彦坂ともみ、野崎尚美、加藤丈司: 1型アドレノメデュリン受容体の細胞内ヘリックス8の役割. 第64回日本薬理学会西南部会、2011年11月(福岡)

8. ○ 芦塚伸也、三宮一朗、中野みち子、三木吾郎、彦坂ともみ、星子新理、松本英丈、中島孝治、稲津東彦、北村和雄: 潰瘍性大

- 腸炎に対するアドレノメデュリン持続静注療法.
第98回日本消化器病学会九州支部例会、2011年11月(長崎)
9. 北村和雄：降圧因子アドレノメデュリンの新たな可能性.
第7回九州11大学循環器フォーラム、2011年6月(福岡)
- 10.○稲津東彦、芦塚伸也、北村和雄：活動期潰瘍性大腸炎寛解導入療法としてのアドレノメデュリン持続静注療法の経験.
第53回日本消化器病学会大会、2011年10月(福岡)
- 11.○Kitamura K: Possibility for clinical application of adrenomedullin and related peptides. 14th International congress of endocrinology, 2010-3 (Kyoto, Japan)
12. Kitamura K, Ashizuka S, Inagaki-Ohara K, Kuwasako K, Kato J, Inatsu H: Adrenomedullin treatment reduces intestinal inflammation in mice administered dextran sulphate sodium. 14th International congress of endocrinology (ICE2010), 2010-3(Kyoto, Japan)
13. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Kato J: Characterization of the trafficking interactions between endocrine G protein-coupled receptors and receptor activity-modifying proteins. 14th International congress of endocrinology (ICE2010), 2010-3(Kyoto, Japan)
14. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J: Interaction between receptor activity-modifying proteins (RAMPs) and G-protein-coupled receptors and the function of the C-terminal tail of calcitonin receptor-like receptor in complex with RAMP2. 7th International Symposia on the CGRP Family; CGRP, adrenomedullin, Amylin, Intermedin and Calcitonin, 2010-8 (Queenstown, New Zealand)
15. Tsuruda T, Masuyama H, Hatakeyama K, Imamura T, Kato J, Asada Y, Kitamura K:

- Soluble guanylate cyclase-cGMP stimulation on cardiovascular remodeling associated with hypertension. International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism CVEM 2010, 2010-3 (Nara, Japan)
16. Sakamoto S, Tsuruda T, Hatakeyama K, Sekita Y, Imamura T, Asada Y, Kitamura K: Site specificity of adventitial inflammation during the development of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. European Society of Cardiology Congress 2010, 2010-8 (Stockholm, Sweden).
 17. Tsuruda T, Nagamachi S, Endo G, Nishimura M, Matsuyama M, Hatakeyama K, Onistuka T, Imamura T, Asada Y, Kitamura K: Increased glucose metabolic activity in abdominal aortic aneurysm: relation to facilitative glucose transporters and matrix metalloproteinases. European Society of Cardiology Congress 2010, 2010-8 (Stockholm, Sweden).
 18. Nakamura R, Nagoshi H, Ishikawa T, Kumagae H, Kobayashi K, Sumi T, Iwakiri H, Koyama S, Imamura T, Kitamura K: Time-Course Changes in Urinary Excretion of Isoprostane and Effect of Atrial Natriuretic Peptide Administration on Oxidative Stress during Acute Phase of Myocardial Infarction. Presented at the 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. 2010-3 (Atlanta, USA)
 19. Tsuruda T, Masuyama H, Hatakeyama K, Imamura T, Asada Y, Kitamura K: Pharmacological stimulation of soluble guanylate cyclase modulates hypoxia inducible factor-1 α in rat heart. 第74回日本循環器学会学術集会、2010年3月(京都)
 20. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、加藤丈司: G蛋白共役型受容体キナーゼ4 (GRK4)とGRK5によるアドレノメデュリン(AM)受容体の細胞膜輸送の強力な抑制効果およびその受容体上の責任領域の同定。

第33回日本高血圧学会総会、
2010年10月(福岡)

Pressure Research Conference
2009, 2009-9(Chicago, USA)

21. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、加藤丈司：1回膜貫通型の受容体活性調節蛋白が作用するG蛋白共役型受容体を同定するための簡易スクリーニング法の確立および応用解析. 第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)
北村和雄：循環制御因子研究の新展開 アドレノメデュリンを中心として. 第150回日本循環器学会東北地方会、2010年6月(岩手)
22. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Kato J: Involvement of G protein-coupled receptor kinase (GRK) subtypes in the human adrenomedullin (AM)-specific receptor trafficking. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009), 2009-7(Kyoto, Japan)
23. Nomura I, Kato J, Nagata S, Tokashiki M, Kitamura K: Increased plasma levels of mature and intermediate forms of adrenomedullin in obesity. 63rd Council for High Blood
24. 北村和雄：アドレノメデュリンと関連ペプチドの基礎と新たな展開. 第27回内分泌代謝学サマナーセミナー、2009年7月(福井)
25. 加藤丈司、北村和雄、松尾壽之：アドレノメデュリン (AM) の治療薬としての臨床応用. 科学技術シンポジウムin宮崎2009、2009年3月(宮崎)
26. 桑迫健二、北村和雄、永田さやか、加藤丈司：強力な降圧ペプチドのアドレノメデュリン (AM) に最も特異的なAM₁受容体に作用するG蛋白とG蛋白共役型受容体キナーゼ (GRK) の同定およびそれらに基づくシグナル伝達と細胞内移行の解析. 第32回日本高血圧学会総会、2009年10月(大津)
27. 中島孝治、彦坂ともみ、星子新理、松本英丈、早稲田文子、芦塚伸也、押川勝太郎、稲津東彦、北村和雄、堺 雅彦：MALTリンパ腫疑診症例から直腸炎型潰瘍性大腸炎へと変化した一例. 第95回日本消化器病学会総会、

2009年5月

28. 鶴田敏博：腹部大動脈瘤の進展とマスト細胞. 第6回 Cardiovascular Endocrinology and Metabolism フォーラム、2009年4月（京都）

発明者：北俊弘、北村和雄、芦塚伸也、稲津東彦

発明の名称：Method for prevention or treatment of intractable inflammatory bowel disease

出願人：国立大学法人宮崎大学

出願日：2011年1月12日

29. 鶴田敏博：Pharmacological Stimulation of Soluble Guanylate Cyclase Suppresses Hypoxia Inducible Factor-1a Expression in Pressure Overloaded Rat Heart. 第13回 Molecular Cardiovascular Conference. 2009年9月（北海道）

3. 出願番号：特願2010-187078

発明者：鶴田敏博、北村和雄

発明の名称：マトリックスメタロプロテアーゼ活性抑制組成物

出願人：国立大学法人宮崎大学

出願日：2010年8月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 出願番号：特願2005-111889
公開番号：特開2006-290777
登録番号：特許第4830093号
登録日：平成23年9月30日

(2011.9.30)

発明者：北村 和雄、稲津 東彦、芦塚 伸也 他4名

出願人：学校法人宮崎大学

発明の名称：非細菌性の炎症性疾患の予防又は治療剤

2. 出願番号：61/431,975

炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法

臨床試験実施計画書

研究代表責任医師

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野 教授

北村 和雄

附1:「炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法」の説明文書

附2:「炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法」の同意書

平成21年11月2日

－目次－

	ページ
臨床試験の要約	2
I 経緯（背景情報）	5
II 臨床試験の目的	5
III 臨床試験実施チーム	5
IV 臨床試験	5
V 臨床試験の計画	8
VI 有害事象	12
VII 倫理及びGCPに準じた実施	13
VIII 臨床試験の中止、中断または終了	16
IX 統計解析	16
X 金銭の支払い及び健康被害補償	18
参考文献リスト	19

附1：「炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法」の説明文書

附2：「炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法」の同意書

臨床試験の要約

1) 臨床試験課題名

炎症性腸疾患患者を対象とするアドレノメデュリン持続静注療法

2) 研究目的

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD、潰瘍性大腸炎およびクローン病) は若年発症が多いことから、学業や就業、結婚などの社会生活へ大きな障害をきたす疾患であり、原因が不明で根治療法がない現状では、病勢をコントロールし、正常の社会生活を継続できる事が本疾患の治療の目標となっている。炎症性腸疾患に対する寛解導入治療にはステロイド療法が効果的であるが、長期のステロイド療法による副作用と、その伴うQOLの低下が問題視されている。ステロイド療法は必要最低限に抑えるべきであるが、他の治療法 (アミノサリチル酸製剤) では十分な効果が得られない症例が存在する。更に、ステロイド療法が無効の「ステロイド抵抗症例」や反対にステロイド減量時に再燃する「ステロイド依存症例」が存在し、「難治性炎症性腸疾患」として問題となっている。炎症性腸疾患に対する内科的治療として、ステロイド製剤に代わる新たな治療戦略の開発が必要である。

アドレノメデュリン (adrenomedullin) は抗炎症作用を有する事が判明しており、大腸潰瘍モデルラットおよび大腸炎モデルマウスに対しても粘膜障害の改善作用を有する。その機序としてIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカイン産生抑制が関与していると考えられている。

今回の研究目的は、炎症性腸疾患に対する新たな治療戦略として、アドレノメデュリン持続静注療法の有効性と安全性を検討することである。

3) 対象者の選択基準

炎症性腸疾患患者に対する安全性と忍容性および有効性に関する検討

炎症性腸疾患患者で、合成ヒトアドレノメデュリンの持続静注を行い、抗炎症作用による緩解導入と緩解維持を目的に本治療法の安全性と有効性を検討する試験に参加を同意された患者。

選択基準

- ① 患者本人から文書による同意が得られること
- ② 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の者
- ③ 炎症性腸疾患患者
- ④ アミノサリチル酸製剤の効果が不十分であるが、副作用の問題等でステロイド療法が行えない患者
- ⑤ 難治性炎症性腸疾患患者で、ステロイド抵抗性により相対的手術適応と判断された患者
- ⑥ 難治性炎症性腸疾患患者で、ステロイド依存性により相対的手術適応と判断された患者

除外基準：以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする

- ① 悪性腫瘍を有する患者
- ② 前癌病変（異型上皮）を有する患者
- ③ 重症で早期の手術が必要とされる患者
- ④ 全身状態が著しく不良である患者
- ⑤ 肝機能不全症を有する患者
- ⑥ 同意日1ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者
- ⑦ 活動性の感染症を有する患者
- ⑧ 妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑨ その他、担当医師が不相当と判断した患者

4) 臨床試験

被験薬：合成ヒトアドレノメデュリン

5) 臨床試験の方法：オープン試験

被験者の末梢静脈ラインを確保し、アドレノメデュリン 1.5 pmol/kg/min を8時間/日（午前9時～午後5時）の投与スケジュールにより最大14日間投与する。血圧、脈拍数を持続モニターし、患者の状況（血圧が規定以上に低下した場合など）によっては患者の安全を優先し、1日当たりの投与量ないしは投与時間を短縮したり、投与期間を短縮する場合がある。

【設定根拠】

アドレノメデュリン投与法で動物実験を含めて安全性が検証されているのは、持続静注法のみである。当科では正常人を含む28名の対象者に対して90分間のアドレノメデュリン持続静注の安全性を確認した後に、12名の対象者に対し27時間のアドレノメデュリン持続静注試験を実施しており、特に有害な事象は認められていない。ただし、27時間持続投与試験で使用したアドレノメデュリン 2.5 pmol/kg/min の投与量では20 mmHgを超える血圧低下が認められたため、より高い安全性を考慮して投与量を減量（1.5 pmol/kg/min）する方針とした。また、動物実験にて、アドレノメデュリン静注の急性毒性試験、亜急性毒性試験に加えて1ヶ月の連続静注試験を実施し、その安全性が確認されており、臨床試験においては、その半分の2週間までは持続投与可能と判断した。

大腸炎モデルへのアドレノメデュリン投与実験において、Gonzalezらはアドレノメデュリン 12 µg/kg の腹腔内投与、Taleroは100ng/kgの腹腔内投与の有効性を示している。我々が行った大腸人工潰瘍モデルへの注腸投与での検討では5.0 µg/kgでの効果が最も高く、またDSS腸炎（びまん性大腸炎）モデルでも2.5 µg/kgで高い効果が認められている。腹腔内投与と注腸投与では投与経路による用量差が認められる。そこで、腹腔内投与量のデータを勘案し、今回は血圧低下が最小限で有効性が期待できる量として、1.5 pmol/kg/min (9 ng/kg/min, 4.3 µg/kg/day) を設定した。また、患者への負担軽減のため、投与は日中のみとした。

6) 観察・検査項目

- 自覚症状および QOL の改善度 (Visual analog scale:VAS, IBDQ)
- 身体所見の変化 (結膜充血等)
- 血圧、脈拍
- 心電図
- 血液検査 (血算、生化学、各種サイトカイン、アドレノメデュリン血中濃度)
- 臨床重症度評価 (DAI スコアないし IOIBD スコア)
- 大腸内視鏡所見による重症度評価 (アドレノメデュリン投与前、投与開始後 1 週間)
- 大腸内視鏡、生検による病理学的評価 (アドレノメデュリン投与前、投与開始後 1 週間目)
- 大腸癌スクリーニング (アドレノメデュリン投与前)

7) 評価項目

<有効性>

主要評価項目

有効性

排便回数

血便の状態

腹痛

下部消化管内視鏡所見

臨床検査値

8) 目標例数 10 例

9) 臨床試験予定期間

2010 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日

I 経緯（背景情報）

潰瘍性大腸炎とクローン病は炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel disease: IBD）と総称され、ともに若年～青年層に好発し、再燃を繰り返す原因不明の難病で、潰瘍性大腸炎は1975年（昭和50年10月）、クローン病は1976年（昭和51年10月）より特定疾患治療研究対象疾患に指定されている。本邦においても患者数は増加傾向にあり、中でも潰瘍性大腸炎は現在8万人を超えている。発症年齢のピークは10代後半から30代前半にみられるが、高齢発症も増えている。若年者に多いことから、学業や就業、結婚などの社会生活へ大きな障害をきたす疾患であり、原因が不明で根治療法がない現状では、病勢をコントロールし、正常の社会生活を継続できる事が本疾患の治療の目標となっている。

潰瘍性大腸炎の病態分類は、罹患部位、経過、重症度よりなされ、部位別では直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型、経過別では再燃緩解型、慢性持続型、急性劇症型、重症度では臨床症状より重症、中等症、軽症に分類される。一方、クローン病は消化管全域に起こりうるため、その症状は多岐にわたり、それらが断続的にみられることがある。病変部位別に小腸のみに病変のある『小腸型』、大腸のみに病変のある『大腸型』、どちらにも病変のある『小腸・大腸型』に分けられる。病変タイプ別に『狭窄型』と『穿孔型』に分類することもあり、後者のほうが重症であることが多い。重症例と軽症例では症状が大きく異なり、また炎症が激しい活動期（増悪期）では症状も激しく、炎症の落ち着いた緩解期では症状も落ち着く。ただし狭窄、穿孔や瘻孔はもとに戻ることはなく、緩解期に症状が無くなるわけではない。これらの分類毎に研究班が作成したガイドラインに準じて治療がなされ、アミノサリチル酸製剤やステロイド製剤の全身投与・局所投与、血液成分除去療法、免疫抑制剤療法などが行われる。しかし、最も強力な治療効果を発揮するステロイド療法に反応しない「ステロイド抵抗症例」や、ステロイド療法の効果が得られるもののステロイド漸減中に再燃する「ステロイド依存症例」が少なからず存在し、「難治性」として問題になっている。また、ステロイドの長期使用による有害事象が問題となっており、如何にステロイドに頼らない治療で緩解を維持できるかが肝要である。また、難治性炎症性腸疾患患者は、ステロイドの超過投与や緩解維持が困難で著しくQOLが損なわれることから相対的手術適応となる場合があり、既存のステロイド療法や免疫抑制剤療法では限界があるため、新たな治療戦略が必要である。

アドレノメデュリン（adrenomedullin）は、全身炎症性反応症候群（SIRS）動物モデルの臓器障害を軽減させることが判明し、アドレノメデュリンが抗炎症作用を発揮することが明らかになっている。更に、大腸潰瘍モデルラットおよび大腸炎モデルマウスにおいて、アドレノメデュリン（注腸および腹腔内投与）が大腸において炎症改善作用を有することが判明しており、その機序として炎症性サイトカインの抑制が関与している事が考えられている。また、胃粘膜障害モデルラットにおいても炎症改善作用を有することが複数報告されており、腸管粘膜障害に対して改善作用を有すると考えられる。

本試験は先端医療開発特区（スーパー特区）の課題（中尾 一和／京都大学：難治性疾患を標

的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬)の一部として実施されるものであり、研究への期待は大きい。

II 臨床試験の目的

炎症性腸疾患患者に対するアドレノメデュリン持続静注療法の有効性を検討する。

III 臨床試験実施チーム

1) 臨床試験の実施

所属			分担
宮崎大学医学部第一内科	教授	北村和雄	研究代表責任者
宮崎大学医学部第一内科	助教	芦塚 伸也	研究実施責任者
宮崎大学医学部第一内科	講師	稲津 東彦	研究実施者
宮崎大学医学部第一内科	講師	北 俊弘	研究実施者

2) 実施場所 宮崎大学医学部附属病院第一内科病棟

IV 臨床試験

1) 臨床試験薬の同定

a) 被験薬

一般名：(和) 合成ヒトアドレノメデュリン (英) synthetic human adrenomedullin

剤形：合成ヒトアドレノメデュリン 250 µg を 3.75%マンニトール溶液 2.5 ml に溶解し、バイアルに封入。

貯蔵：遮光し、-30℃に保存。

b) 製造方法

合成ヒトアドレノメデュリンは、株式会社ペプチド研究所で医薬品製造と同等の基準 (Good Manufacturing Practice: GMP) にて合成されたものを原末として購入する。宮崎大学医学部附属病院薬剤部でその純度を確認し、必要な場合はさらに再精製の過程を加える。同薬剤部にて、アドレノメデュリンを秤量後に 3.75%マンニトールにて溶解し、滅菌フィルターにて無菌化した後、アンプルに封入する。肉眼による異物検査を行い、-30℃にて凍結保存する。製剤の一部を抜き出し、日本食品分析センターに委託して、発熱試験及びエンドトキシン試験を行う。

c) 調剤方法

使用直前に、凍結被験薬を室温にて融解した後、使用量を総量 40 ml の生理的食塩水に希釈して調製する。

2) 臨床試験薬の純度

ヒトアドレノメデュリンは 99.4% 程度の純度で合成されている。

3) 臨床試験薬の安全性

合成ヒトアドレノメデュリン (100 µg/ml) を 50ul ずつポリプロピレンチューブに分注し、室温にて静置し、0、2、4、6、8、12 時間放置後のサンプルを逆相 HPLC にて展開し、210 nm の吸光度を測定した。実験開始時 (0 時間) の吸光度を 100% としたときの各時間経過後の吸光度を示す。

Hr	0	2	4	6	8	12
%	100	90	95	94	94	90

以上のことより、アドレノメデュリン製剤の安定性は少なくとも室温で 12 時間以内は安定であり、実用上問題ないと考えられた。

V 臨床試験の計画

1) 臨床試験の全般的デザイン

オープン試験

当院に入院中または外来患者から選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、またインフォームドコンセントが得られた患者に試験を行う。

2) 臨床試験の対象

選択基準

- ① 患者本人から文書による同意が得られること。
- ② 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の者
- ③ 炎症性腸疾患患者
- ④ アミノサリチル酸製剤の効果が不十分であるが、副作用の問題等でステロイド療法が行えない患者
- ⑤ 難治性炎症性腸疾患患者で、ステロイド抵抗性により相対的手術適応と判断された患者
- ⑥ 難治性炎症性腸疾患患者で、ステロイド依存性により相対的手術適応と判断された患者

除外基準：以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とする

- ① 悪性腫瘍を有する患者
- ② 前癌病変（異型上皮）を有する患者
- ③ 重症で早期の手術が必要とされる患者
- ④ 全身状態が著しく不良である患者
- ⑤ 肝機能不全症を有する患者
- ⑥ 同意日 1 ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者
- ⑦ 活動性の感染症を有する患者
- ⑧ 妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑨ その他、担当医師が不相当と判断した患者

3) 臨床試験の方法

投与方法

被験者の末梢静脈ラインを確保し、アドレノメデュリン 1.5 pmol/kg/min を 8 時間/日（午前 9 時～午後 5 時）の投与スケジュールにより最大 14 日間投与する。血圧、脈拍数を持続モニターし、投与開始時の血圧より 20 mmHg 以上の血圧低下がみられた場合や、有害な自覚症状がみられた場合、その日の投与はその時点で中止する。血圧低下や自覚症状が繰り返される場合は投与量を減量し継続を試みるが、それでも問題がある場合や、効果が期待できないなど投与継続が難しいと判断した場合、投与期間を短縮する。

【設定根拠】

アドレノメデュリンの臨床応用を目指して、当大学を含めていくつかの施設でトランスレーショナル研究が進行しているが、動物実験を含めて安全性が検証されているのは、持続静注のみである。当科では正常人を含む 28 名の対象者に対して 90 分間のアドレノメデュリン持続静注の安全性を確認した後に、12 名の対象者に対し 27 時間のアドレノメデュリン持続静注試験を実施しており、特に有害な事象は認められていない。ただし、27 時間持続投与試験で使用したアドレノメデュリン 2.5 pmol/kg/min の投与量では 20 mmHg を超える血圧低下が認められたため、より高い安全性を考慮して投与量を減量 (1.5 pmol/kg/min) する方針とした。また、動物実験にて、アドレノメデュリン静注の急性毒性試験、亜急性毒性試験に加えて 1 ヶ月の連続静注試験を実施し、その安全性が確認されており、臨床試験においては、その半分の 2 週間までは持続投与可能と判断した。

大腸炎モデルへのアドレノメデュリン投与実験において、Gonzalez らはアドレノメデュリン 12 µg/kg の腹腔内投与、Talero は 100ng/kg の腹腔内投与の有効性を示している。我々が行った大腸人工潰瘍モデルへの注腸投与での検討では 5.0 µg/kg での効果が最も高く、また DSS 腸炎(びまん性大腸炎)モデルでも 2.5 µg/kg で高い効果が認められている。腹腔内投与と注腸投与では投与経路による用量差が認められる。そこで、腹腔内投与量のデータを勘案し、今回は血圧低下が最小限で有効性が期待できる量として、1.5 pmol/kg/min (9 ng/kg/min, 4.3 µg/kg/day) を設定した。また、患者への負担軽減のため、投与は日中のみとした。

4) その他の治療法

原則的に本臨床試験以外の治療法は通常行われる治療であり、原則的には変更しない。担当医師が薬剤・治療法の変更もしくは追加が必要だと判断した時には、研究責任者への報告を行うこととする。

観察期以降、原則として薬剤の変更および用量の増量をしないこととする。

- ①炎症性腸疾患に対する治療
本疾患に適応を有するすべての薬剤の使用を認める。
- ②炎症性腸疾患う腹痛に対する治療
鎮痛剤・鎮痙剤の使用(頓用を含む)を認める。
- ③炎症性腸疾患に伴う下痢に対する治療
整腸剤の使用を認める。

5) 評価項目

- 自覚症状および QOL の改善度(Visual analog scale:VAS, IBDQ)
- 身体所見の変化(結膜充血等)
- 血圧、脈拍、経皮酸素分圧
- 心電図
- 血液検査(血算、生化学、各種サイトカイン、アドレノメデュリン血中濃度)
- 臨床重症度評価(DAI スコアないし IOIBD スコア)
- 大腸内視鏡所見による重症度評価(アドレノメデュリン投与前、投与開始後 1 週間目)