

- 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）

6) 安全性の評価項目

- ①有害事象：有害事象が発生したときには、担当医師は速やかに研究責任者へ有害事象氏名、投与開始日、発現日、処置、記載時の転帰らに関して報告する。研究責任者が臨床試験の継続が困難と判断した場合は、試験を中止とする。研究責任者は薬剤との因果関係らに関して調査し、回復まで追跡調査を行う。

有害事象とは、以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象で、薬剤との因果関係は問わない。有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できないものを副作用として取り扱う。有害事象のうち、次のいずれかに該当するものを重篤な有害事象と定義する。

- ・死亡
- ・死亡につながるおそれのあるもの
- ・治療のために入院または入院期間の延長が必要となる障害
- ・障害につながるおそれのあるもの

- ②安全性評価のための臨床検査：

体重測定、血圧、脈拍のチェック、下記血液検査項目を薬剤投与前（毎日）行う。

- 血液学的検査：末梢血、血液像
- 生化学検査：TP・Alb・T-Bil・D-Bil・AST・ALT・LDH・ γ GT・ALP・BUN・Cre・Na・K・Cl・Mg・UA・BS・CRP
- 血沈

7) 本臨床試験の流れ

- ①炎症性腸疾患の増悪等により、試験前よりすでに入院中の患者
- ～第0日目：通常診療、患者への説明、同意書の提出
 - 第1日目：投与前検査（血液検査、内視鏡検査（所見・生検））
 - 第2-16日目：アドレノメデュリン投与、臨床検査（血液検査）
 - 第17日目：内視鏡検査（所見・生検評価）、試験終了
 - 第18日目～：通常診療（治療に関する制限なし）

②外来通院中の患者

- 外来：通常診療、患者への説明
- 第1日目：入院、同意書の提出、投与前検査（血液検査、内視鏡検査（所見・生検））
- 第2-16日目：アドレノメデュリン投与、臨床検査（血液検査）
- 第17日目：内視鏡検査（所見・生検評価）、試験終了、退院

8) 考えられる危険性

アドレノメデュリンに関してはごく軽度な血圧低下や頭痛がおこる可能性が考えられる。

9) 臨床試験の中止

以下の基準に合致する場合は直ちに臨床試験を中止する。

a) 被験者から臨床試験への参加の辞退の申し出があった場合

b) 臨床試験責任医師もしくは分担医師の判断による場合

① 有害事象が発現した場合

② 重大な臨床試験実施計画書違反が明らかになった場合

①の場合は直ちに臨床試験を中断し、有害事象の治療にあたることとする。また、「VI有害事象」の記述に従う。

10) 被験者へのデータの開示

得られたデータは、被験者より希望があれば、すべての試験が終了した時点で、本人のものに限って開示をするものとする。

11) 臨床試験予定期間

2010年1月1日から2012年12月31日

12) 知的所有権

本研究に関する知的所有権は宮崎大学医学部で管理する。

VI 有害事象

1) 有害事象が発現した場合の対応

被験者に有害事象が発現し、その有害事象に対して治療が必要であると臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師が判断した場合、被験者に対しての最善の治療・処置を行うものとする。有害事象の発現のため、臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師が臨床試験の継続が困難であると判断した場合には、臨床試験を中止し、さらに、もとの状態に回復するまで追跡調査を行う。なお、臨床検査値、血圧および脈拍については、臨床試験実施責任医師または分担医師が臨床的に意味のある異常と判断したものを有害事象として取り扱う。

2) 有害事象に関する用語の定義

有害事象とは、臨床試験薬が投与された際に発現するあらゆる好ましくない事象（臨床検査値異常を含む）であり、臨床試験薬との因果関係は問わない。有害事象のうち、臨床試験薬との因果関係が否定できないもの（臨床試験薬との因果関係で「否定できない」と判定されたもの）を副作用として取り扱う。

有害事象のうち、次のいずれかに該当するものを重篤な有害事象と定義する。

1. 死亡
2. 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要
3. 障害（日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現）
4. 死亡につながるおそれ
5. 障害につながるおそれ

重篤な有害事象に該当するもの以外で、次のいずれかに該当するものを、重要な有害事象と定義する。

1. 著しい臨床検査値の異常変動
(ア)臨床試験の中止に至った事象

3) 臨床試験薬との因果関係

臨床試験薬との因果関係を以下の2分類で判定する。

1. 因果関係なし：有害事象の発現理由が明確で、臨床試験薬との因果関係が否定できる場合。
2. 因果関係を否定できない：有害事象の発現理由が明確でなく、臨床試験薬との因果関係が否定できない、もしくは発現理由が臨床試験薬によるものと判断できる場合。

4) 有害事象の程度

有害事象の程度は、以下のように分類し、記入する。

1. 軽度：通常、一過性で、被験者の日常生活を損なわない程度（正常な活動が可能である）
2. 中等度：被験者の日常生活を損なわない、十分な不快感を与える程度（活動に不快感を伴う）
3. 高度：被験者の日常生活の遂行を完全に不可能にする程度（正常な活動が困難である）

5) 重篤な有害事象が発現した場合の対応

重篤な有害事象は以下のように対応する

1. 臨床試験実施責任医師は、緊急用対応が可能な薬剤などを手元に備えておく。
2. 臨床試験実施場所である宮崎大学医学部附属病院のスタッフは、適宜そのサポートにあたるものとする。
3. 臨床試験代表責任医師は、重篤な有害事象報告書を用いて、実施機関の長、宮崎大学医学部の倫理委員会にその情報を速やかに報告する。

VII 倫理およびGCPに準じた実施

1) GCP

本臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）、を遵守し、薬事法に規定する基準ならびに医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準じて実施する。

2) 倫理委員会による審査・承認

本臨床試験は実施に先立ち、宮崎大学医学部の倫理委員会において、臨床試験実施計画書の内容および臨床試験の適否などについて審査を受け承認された後に実施される。

3) 被験者の利益および不利益

利益：アドレノメデュリンの投与により潰瘍性大腸炎の臨床症状改善が期待できる。

不利益：本研究は確立された治療法ではないので本人にとっては研究協力である。

アドレノメデュリンは血管拡張作用もあり、まれに血圧低下が起きる可能性がある。

十分な監視下で観察し、必要に応じて薬剤投与の減量を行う。

4) 同意

a) 説明文書の作成方法

- ① 臨床試験責任医師は被験者から臨床試験への参加の同意を得るために用いる説明文書を作成する。また、必要な場合にはこれを改訂する。なお、説明文書の記載事項には b) に示す事項が含まれていなければならない。
- ② 作成または改訂された説明文書はその使用に先立ち、宮崎大学医学部の倫理委員会

の承認を得ることとする。

b) 説明文書記載事項

説明文書には以下の事項が含まれていることとする。

- ① 臨床試験は研究目的であること
- ② 臨床試験の目的
- ③ 臨床試験の方法
- ④ 予期される危険性および不便
- ⑤ 当該患者に対する他の治療の有無およびその治療方法に関して予測される重要な利益および危険性。
- ⑥ 臨床試験に関連する健康被害が発症した場合の補償および治療
- ⑦ 臨床試験への参加は自由意思によるものであり、被験者は臨床試験への参加を随時拒否または撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたりすることはないこと
- ⑧ 宮崎大学医学部の倫理委員会が臨床試験の記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。
- ⑨ 臨床試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること
- ⑩ 被験者が費用負担する必要がある場合にはその内容
- ⑪ 臨床試験実施責任医師または分担医師の氏名、職名および連絡先
- ⑫ 被験者が臨床試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合または臨床試験に関する健康被害が生じた場合に連絡を取るべき実施医療機関の相談窓口

c) 同意取得の時期と方法

1. 臨床試験実施責任医師および担当医師は説明文書を用いて、十分に本臨床試験についての説明を行い、被験者の自由意思による文書同意を取得する。
2. 本臨床試験では、被験者の代諾者の同意に基づく臨床試験参加は認めない。
3. 同意文書には、説明を行った臨床試験実施医師は署名し、日付を記入する。また、臨床試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該臨床試験協力者も署名する。
4. 臨床試験実施責任医師は同意文書を保存する。
5. 説明文書と同意文書（写し）を被験者に渡す。

6) 説明文書・同意文書の改訂

- ① 臨床試験期間中における被験者の同意に関連しうる新たな情報が得られた場合、臨床試験実施責任医師または分担医師は、すでに臨床試験に参加している被験者に速やかに当該情報を伝え、臨床試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認する。当該情報を被験者に伝達したこと、および被験者の意思を記録する。
- ② 臨床試験実施責任医師または分担医師は必要に応じて当該情報に基づき説明文書・

同意文書を改訂し、宮崎大学医学部の倫理委員会の承認を得る。

- ③ すでに臨床試験に参加している被験者に対しては、できるだけ速やかに改訂された説明文書・同意文書を用いて改めて説明し、臨床試験の参加の継続について被験者本人の自由意思による同意を得る。

7) 臨床試験実施計画書を遵守

臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師は、臨床試験実施計画書を遵守し本臨床試験を実施する。

8) 臨床試験実施計画書の改訂

臨床試験の進行中に臨床試験実施計画書の変更を余儀なくされた場合、臨床試験代表責任医師は必要に応じて臨床試験実施計画書を改訂できる。臨床試験実施計画書の改訂に際しては宮崎大学医学部の倫理委員会の承認を得るものとする。

9) 臨床試験実施計画書からの逸脱

1. 臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師は倫理委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、臨床試験実施計画書からの逸脱または変更を行ってはならない。
2. 臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師は被験者の緊急の危険を回避するため、またはその他医療上やむを得ない理由により、宮崎大学医学部の倫理委員会の事前の承認なしに臨床試験実施計画書からの逸脱または変更を行うことができる。その場合、臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに臨床試験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能な限り早急に倫理委員会に提出してその承認を得る。
3. 臨床試験代表責任医師、実施責任医師または分担医師は臨床試験実施計画書からのすべての逸脱および変更についてその内容および理由などを記載した「臨床試験実施計画書からの逸脱記録」を作成する。

10) 原資料などの直接閲覧

臨床試験が適切に実施されていることおよびデータの信頼性が十分に保たれていることを確認するために実施される倫理委員会の調査時には試験研究代表責任医師は必要に応じ、原資料などのすべての臨床試験関連記録を直接閲覧に供する。

11) 被験者の人権保護に関する事項

1. 本研究の結果の発表の際や、臨床試験実施に係わる生データ類、同意文書などの取り扱いにおける被験者の機密保護について十分に配慮する。
2. 倫理委員会が原資料を直接閲覧する際に知り得た被験者のプライバシーなど、秘密に関

する情報は、あらゆる妥当な予防措置により保護される。

12) 個人情報保護

この臨床試験は「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」および「臨床試験に関する倫理指針」に基づき、実施する。

VIII 臨床試験の中止、中断または終了

1) 臨床試験全体の中止または中断

- ① 中止または中断の基準は次の通りとする。
 1. 被験者の安全性の確保など、倫理上または医療上やむを得ない事情が発生した場合
 2. 当該被験薬を検討する科学的妥当性が失われた場合
- ② 臨床試験責任医師は、臨床試験が中止または中断された場合には、被験者に速やかにその旨を通知し、適切な事後処理を行う。
- ③ 臨床試験責任医師はその旨を総長および倫理委員会に報告しなければならない

IX 統計解析

2) 統計解析

本臨床試験におけるデータ解析は研究者が行うものとする。

3) 安全性

1. 有害事象について種類ごとに発現率を算出する
2. 臨床試験薬との因果関係が否定できない有害事象について、事象ごとに発現率を算出する
3. 重篤な有害事象（死亡など）について、発現率を算出する
重篤以外の重要な有害事象（投与中止の場合など）について、発現率を算出する。

4) 臨床効果

主要評価項目、副次的評価項目について集計解析する。統計量については原則として、各評価項目ごとに記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）、平均値の90%信頼区間および平均値の差の90%信頼区間を算出する。

主要評価項目

臨床重症度分類（DAI スコアないし IOIBD スコア）*による改善度

*排便回数、血便、下部消化管内視鏡、医師の全般的評価

—DAI スコア—

排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見及び医師の全般的評価についてスコア化（合算）する。

排便回数の判定基準

- 0：通常
- 1：通常より 1～2 回多い
- 2：通常より 3～4 回多い
- 3：通常より 5 回/日以上多い

血便の判定基準

- 0：なし
- 1：微量の出血あり
- 2：明らかな出血あり
- 3：血液のみ

下部消化管内視鏡所見の判定基準

- 0：正常または異常所見なし
- 1：軽症（発赤、血管透見像減少、易出血性（軽度）
- 2：中等症（顕著な発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん）
- 3：重症（著明な自然出血、広範な潰瘍）

医師の全般的評価の判定基準

- 0：正常（結腸炎の症状を有さない。患者の状態が良好、下部消化管内視鏡所見が 0）
- 1：軽症（軽度の症状、排便回数、血便および下部消化管内視鏡で軽度の異常所見）
- 2：中等症（軽症より重度の異常、排便回数、血便及び下部消化管内視鏡所見で 1～2）
- 3：重症（排便回数、血便及び下部消化管内視鏡所見で 2～3、ステロイド剤治療及び入院加療が必要とされる程度）

<DAI スコアによる改善度>

- 1：Complete （全ての項目が 0）
- 2：Partial （投与前と比べてすべての項目が改善したが、4 項目の合計スコアが 0 ではない）
- 3：None （上記以外）

—IOIBD スコア—

1. 腹痛
2. 1日6回以上の下痢または粘血便
3. 肛門部病変
4. 瘻孔
5. その他の合併症
6. 腹部腫瘍
7. 体重減少
8. 38℃以上の発熱
9. 腹部圧痛
10. 10 g/dl の血色素

<IOIBD スコアによる改善度>

主にクローン病の重症度判定に使用し、10項目あって1項目1点とし、合計点数をスコアとする。点数が高いほど、重症である。

緩解とはスコアが1または0で、血液検査で、赤沈値、CRPが正常化した状態

副次評価項目

- ① DAI スコアまたは IOIBD スコアの総点・各評価項目の推移
 - ② 臨床重症度の推移
 - ③ 下部消化管内視鏡
 - ④ 被験者の生活の印象 (IBDQ)
 - ⑤ ステロイドの投与量
 - ⑥ 臨床的・内視鏡的緩解の有無
 - ⑦ 有効性、安全性および適応患者の範囲、患者への負荷。
- 5) 欠落および異常データの取扱い手順
- a) 欠落データの取扱い
観察・検査項目が、「V臨床試験の計画」に示した範囲内に実施できなかった場合、許容範囲内（前後数日）のデータを代替することとする。但し、安全性の評価に関しては、規定範囲外に測定されたデータを含めた全ての情報に基づいて行う。
 - b) 異常データの取扱い
通常の基準値からかけ離れた異常データが発現し、その原因となる事象（例えば採血時の溶血等）が発生した事実が記録されている場合には、医学的な判断の上、異常データを特定し、そのデータを欠落データとして取り扱うか否かを判断する。

X 金銭の支払い及び健康被害補償

1) 試験に関わる費用などの金銭の支払

本研究にかかわる費用は奨学寄付金および厚生労働科学研究費で負担する

2) 健康被害補償

本臨床試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、迅速かつ適切な治療を受けることができる。この健康被害に対する治療は通常の保険診療で行われる（被験者負担）。ただし、本試験は臨床試験に関わる保険に加入予定であり、保険の規定による補償は受けられる。

<参考文献>

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 192: 553-60.
2. Kato H, Shichiri M, Marumo F, et al. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells. *Endocrinology.* 1997; 138: 2615-20.
3. Okumura H, Nagaya N, Kangawa K. Adrenomedullin infusion during ischemia/reperfusion attenuates left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats. *Hypertens Res.* 2003; 26 Suppl: S99-104.
4. Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, et al. Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hindlimb ischemia: benefits of a novel nonviral vector, gelatin. *Circulation* 2004; 109:526-31
5. Nagaya N, Satoh T, et al. Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 2000; 101: 498-503.
6. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart.* 2000; 84: 653-8.
7. Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, et al. Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 351-6
8. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma adrenomedullin as a prognostic indicator after acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 81: 483-7.
9. Okumura H, Nagaya N, Itoh T, et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation* 2004; 109: 242-8
10. Nagaya N, Goto Y, Satoh T, et al.. Intravenous adrenomedullin in myocardial function and energy metabolism in patients after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 39: 754-60.
11. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1424-1431.
12. Shindo T, Kurihara Y, Nishimatsu H, et al. Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. *Circulation.* 2001; 104: 1964-71.
13. Nagaya N, Kangawa K, Kanda M, et al. Hybrid cell-gene therapy for pulmonary hypertension based on phagocytosing action of endothelial progenitor cells. *Circulation* 2003; 108: 889-95.
14. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, et al. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension.* 2000; 36: 588-93.
15. Ashizuka S, Eto T, Kitamura K, et al. Effect of adrenomedullin administration on acetic

acid-induced colitis in rats. *Peptides* 2005, 26: 2610-2615.

16. Gonzales-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A, et al. Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 824-832.

17. Talero E, Sánchez-Fidalgo S, de la Lastra CA, et al. Acute and chronic responses associated with adrenomedullin administration in experimental colitis. *Peptides*. 2008 ;29:2001-12.

18. Nakamura R, Kato J, Kitamura K, et al. Potential of adrenomedullin as a therapeutic tool for left ventricular remodeling after myocardial infarction; *Nippon Rinsho*. 2004 ; 62 :302-6.

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」 に関する同意説明文書

この文書は「アドレノメデュリン」というホルモンを対外から投与することで行われる臨床試験について説明し、臨床試験（研究）への参加に同意して頂けるか否かを伺うための文書です。

①臨床試験とは

新しい薬が患者さんの治療に使われるようになるには、基礎研究から動物実験を得て、人での有効性や安全性について調べる段階を経る必要があります。人に対して行われる試験を一般に「臨床試験」と呼んでいます。臨床試験は通常行われている治療とは異なり、研究を伴いますのであなたのご協力のもとにいろいろな観察や検査が必要となります。

②臨床試験の目的

この研究の目的は、低侵襲で高い治療効果が予想される大腸炎治療薬として開発しました「アドレノメデュリン」という物質による大腸炎抗炎症治療の臨床における有効性を検討することです。アドレノメデュリンは元々生体内に存在するホルモンで、血管拡張作用や細胞保護作用があり、心不全や心筋梗塞、肺高血圧の治療、末梢動脈閉塞症に対する血管新生治療として研究応用が試みられています。基礎研究では、大腸炎モデル動物へのアドレノメデュリンの全身投与および局所投与（注腸投与）で大腸炎の改善効果があることが証明されており、本研究は、その臨床応用のための検討です。この研究のために使われるあなたの病気や身体の様子、生活の様子についての情報や血液などは、本研究終了後廃棄いたします。

③臨床試験の方法

内視鏡検査で、炎症性腸疾患の活動性（重症度）評価を行い、腫瘍性疾患が存在しない事を確認した後、アドレノメデュリン溶解液を1日8時間、最大14日間に渡って持続静注します。

治療の前後で下記の検査を施行します。

- 1) 身体診察
- 2) 血圧や脈拍、体温のチェック
- 3) 血液検査（アドレノメデュリン濃度推移、炎症マーカー、白血球や赤血球、血小板、肝機能、腎機能、栄養状態の評価）
- 4) 大腸内視鏡検査（炎症の評価）
- 5) 生活の質（QOL）の評価：アンケートにより、あなたの病気がどの程度、日常生活に支障をきたし、今回の治療でどの程度、それが改善するかを評価します。
- 6) その他、レントゲン検査、エコー検査

④予測される危険性及び不便

アドレノメデュリンは生体内のホルモンであり、現在までの臨床試験では血圧の低下の他は、明らかな副作用はみられていませんが、予知されない副作用が現れる可能性があります。また、心筋梗塞や脳梗塞など動脈硬化性疾患や、癌やポリープなど腫瘍性疾患への本治療の影響も完全には否定できません。これらの危険性には十分注意を払い医師の監視下で施行しますので、仮に何らかの副作用が起こった場合でも適切な対処をいたします。

⑤潰瘍性大腸炎に対する他の治療法と、その治療を行った場合に予測される利益と危険性

他の治療法としては、

- 1) ステロイド療法
- 2) 免疫抑制剤療法
- 3) 手術療法

が挙げられます。これらの治療により、寛解導入が得られる可能性が予想されますが、

- 1) ステロイド長期投与による骨粗鬆症や高血圧、糖尿病や緑内障、感染症などの副作用
- 2) 免疫抑制剤に伴う易感染性（感染しやすさ）や下痢などの消化器症状を中心とする副作用
- 3) 手術療法の侵襲（体の負担）の大きさ、人工肛門および人工肛門離脱後に生じる頻回の下痢の出現などの危険性や不利益が考えられます。

⑥臨床試験に関する健康被害をうけた場合

本臨床試験の実施に起因してあなた（被験者）に何らかの健康被害が発生した場合は、迅速かつ適切な治療を受けることができます。この健康被害に対する経費は本人の自己負担となります。ただし、臨床試験に関わる保険がかけられていますので、保険の規定による補償は受けられます。

⑦研究への協力の任意性と撤回の自由

担当者より当臨床試験について、なるべく詳しく御説明させていただきますが、ご自身でも説明文書を詳しくお読み下さい。ご不明な点や、ご不安な点がございましたらご遠慮なくお尋ね下さい。臨床試験の内容に十分ご理解いただいた後に、この臨床試験への協力の同意は、あなたの自由な意思で決めてください。決して強制はいたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことは一切ございません。また、一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができ、診療記録などはそれ以降の研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することができない場合があります。

⑧臨床試験の記録や結果について

当臨床試験の記録は宮崎大学医学部の倫理委員会の厳重な監視下で行われます。同委員会は試験記録を閲覧できますが、その際、被験者の秘密は守られます。また試験結果が学会や論文で公

表される際にはあなたの個人情報特定されることはありません。

⑨費用負担に関すること

この研究の必要な費用は、厚生労働省の科学研究費などから支出されます。継続中の治療は通常通り負担していただきます。

⑩知的所有権に関すること

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります。その一切の権利は研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、被験者には属さないものとします。

⑪倫理的配慮

この研究は、宮崎大学医学部倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

⑫臨床試験の実施者

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

⑬臨床試験に関する問い合わせ先

この説明を受けた後でも、あなたの権利やその他について、さらに質問したい場合にはいつでもお尋ね下さい。また、臨床試験中だけでなく、終了した後でも、この臨床試験に関係すると疑われる健康被害が生じた場合は、直ちに連絡、相談して下さい。

研究代表責任者 内科学講座循環体液制御学分野教授 北村和雄

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

〒889-1692 宮崎郡清武町大字木原 5200

電話 0985-85-0872 FAX 0985-85-6596

以上のことを、ご理解いただいた上で、この臨床試験に参加しようと思われ、ご同意いただけるようでしたら、ご同意いただいたことを記録に残すために、次のページの同意文書に御署名いただきます。

【同意書の記入と保管について】

あなたにご同意いただく同意文書は一枚です。本人署名欄には必ずあなたご自身でご署名下さい。印鑑を押す必要はありません。署名をいただいた同意書はコピー機でコピーをし、あなたの控えとして、説明文書と共にあなたにお渡しいたします。

平成 年 月 日 (説明者) 所属

氏名 _____

(同席者) 所属

氏名 _____

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K.	Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis.		in press	2012
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
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		96-97	2011
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
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
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
Tsuruda T, Kitamura K.	Adrenomedullin: Roles for structure and function in cardiac or vascular tissues.	Current Hypertension Reviews	7	268-272	2011
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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
Kita T, Tokashiki M, Kitamura K.	Aldosterone antisecretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism.	Hypertens Res.	33	374-379	2010
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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
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
北村和雄	アドレノメデュリンの発見	日本臨牀	67	67-72	2009
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
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

Adrenomedullin: A Novel Therapy for Intractable Ulcerative Colitis

To the Editor:

In May 2010, a 68-year-old woman undergoing treatment for diabetes presented with a 3-year history of ulcerative colitis (UC). The patient was steroid-dependent, so a regimen of mesalazine (5-aminosalicylic acid [5-ASA]), prednisolone (PSL), and azathioprine (AZA) was prescribed. Despite this therapy the patient experienced a rapid deterioration, with severe abdominal pain and bloody stool (>10 times/day). Further evaluation revealed deep ulceration and erosion throughout the large intestine, which gave an Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) score of 12. Higher doses of PSL and AZA in combination with leukocytapheresis failed to induce remission (UCDAI score: 7). Addition of immunosuppressants or biologics was deemed unfeasible due to the patient's age, impaired glucose tolerance, and old tuberculosis, as well as the significant risk of concomitant infectious disease. After ruling out the presence of ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, or other cardiovascular or malignant disease, adrenomedullin (AM; 1.5 pmol/kg/min) was intravenously administered for 8 hours per day for 12 days. A few days after starting the AM treatment the patient's abdominal pain and bloody stool appeared to go into remission. No adverse events were observed apart from a slight decline in blood pressure. Endoscopy at 2 weeks revealed significant mucosal regeneration (Fig. 1) and spider web-like scarring in some ulcers

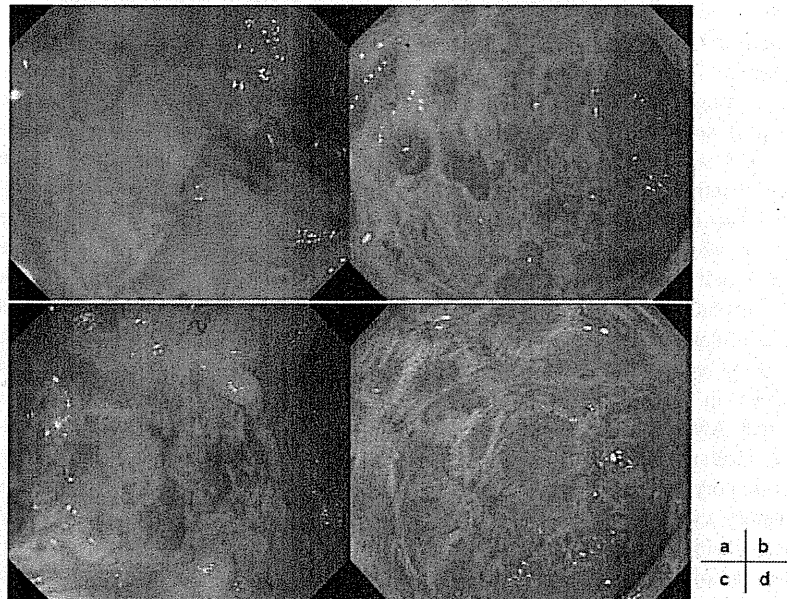


FIGURE 1. Colonoscopic findings. Wide and deep ulcers were observed in the transverse colon (a) and the sigmoid colon (b) before AM therapy. Two weeks after AM therapy (c,d), significant neovascularization and mucosal regeneration were observed at the margin and base of deep ulcers in the transverse colon (c). In the sigmoid colon, fibrosis (scarring) and vasodilation were seen in relatively shallow ulcers. Scarred regions had a reticulated, spider web-like appearance (d). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

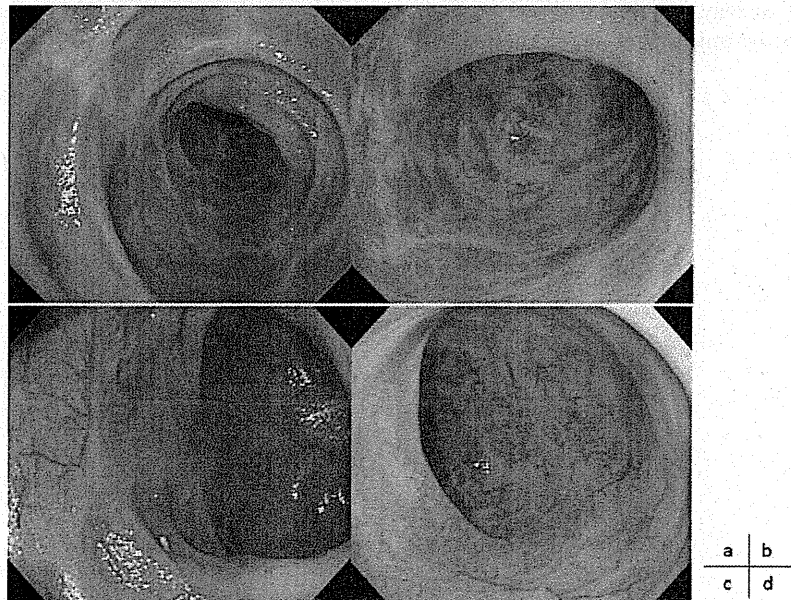


FIGURE 2. Colonoscopic findings. Three months after treatment with AM the ulcers had disappeared and ulcer scars were observed in the transverse colon (a) and the sigmoid colon (b). One year after the treatment with AM the mucosa of the transverse colon (c) and sigmoid colon (d) remained in remission without steroid therapy. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Supported in part by a Translational Research grant (09156271) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Copyright © 2012 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.
DOI 10.1002/ibd.22891
Published online in Wiley
Online Library (wileyonlinelibrary.com).