

201223007A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(腎疾患対策研究事業)

新規消化管ペプチドグレリンによる
慢性腎臓病新規治療戦略の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成25(2013)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）

新規消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規
治療戦略の確立

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 伊藤 裕

平成25（2013）年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
グレリンの腎保護作用を腎不全患者への応用	7
伊藤裕 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
II. 分担研究報告	
1. グレリンの腎保護作用に関する研究	25
徳山博文 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
2. 臨床試験「新規消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病患者に対する 投与」プロトコール作成	37
中谷英章 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
脇野 修 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

I. 総括研究報告書

グレリンの腎保護作用を腎不全患者への応用

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 伊藤 裕

研究要旨 慢性腎臓病（CKD）でのエネルギー消耗性の病態であるprotein-energy wasting syndrome（PEW）の改善によりCKD患者の腎予後の改善を目指すのが本研究の目的である。申請者はこれまでPEWの原因となるインスリン抵抗性の研究を進め腎性インスリン抵抗性症候群（RIRs）の概念を提唱した。PEWでの全身の酸化ストレスの亢進の改善について、共同研究者が発見した（Nature 1999）消化管ペプチドであるグレリンに注目した。我々はグレリンの慢性投与が腎臓の酸化ストレスレベルを低下させ、慢性の腎障害を抑制すること、グレリン受容体欠損マウスでの解析で内因性のグレリンが腎臓の酸化ストレスレベルの調節に重要であることが明らかとしている。さらにグレリン臨床試験の実現のためのシステムづくりとプロトコール作成を行った。国内ですでにグレリンの臨床研究を施行している宮崎大学よりの情報を参考に独自の倫理審査および臨床試験プロトコールを作製した。グレリンは（株）ペプチド研究所から購入し、そして慶應義塾大学病院内に製剤化するシステムを薬剤部の協力のもと構築した。さらに投与量に関しては京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいて、低容量投与群として1 μg/kg体重を、高容量投与群として5 μg/kg体重を投与していることより、腎機能との関連で3μg/kg体重を投与することとした。平成24年度には倫理委員会承諾ののち臨床試験を開始したい。まず10症例程度で安全性と有効性を確認する予定となっている。

A. 研究目的

慢性腎臓病（CKD）でのエネルギー消耗性の病態である protein-energy wasting syndrome（PEW）の改善により CKD 患者の腎予後の改善を目指すのが本研究の目的である。申請者はこれまで PEW の原因となるインスリン抵抗性の研究を進め腎性インスリン抵抗性症候群（RIRs）の概念を提唱した。平成 21 年度の厚生科学研究事業（課題 ID 09156251）でこれを詳細に解析した。PEW

では筋萎縮、脂肪萎縮が認められる。申請者は筋萎縮や脂肪萎縮性糖尿病の病態解明を行いミトコンドリア（Mit）の機能異常の存在（別添図 6）（Biochem Biophys Res Commun 2008, Diabetes. 2009）を報告してきた。PEW での全身の酸化ストレスの亢進に対し、共同研究者が発見した（Nature 1999）消化管ペプチドであるグレリンに注目した。申請者はグレリンの慢性投与が慢性の腎障害を抑制することを発見した。さ

らに平成 24 年度の基礎的検討ではグレリン受容体欠損マウスにおいてはすでに腎組織の酸化ストレスの亢進、尿細管障害が認められ、内因性のグレリンが腎臓の酸化ストレスレベルの調節に重要であることが明らかとなり、グレリンの腎保護作用の有効性がさらに確認できた。

B. 研究方法

グレリン臨床試験の実現のためのシステムづくりとプロトコール作成を行った。国内ですでにグレリンの臨床研究を施行している宮崎大学よりの情報を参考に独自の倫理審査（添付表）および臨床試験プロトコールを作製した。さらに慶應義塾大学病院薬剤部の協力により院内での調剤システムを構築した。平成 24 年度には倫理委員会承諾ののち臨床試験を開始したい。

C. 研究結果

平成 25 年度は 10 症例程度で安全性と有効性を確認したい。基礎的研究ではグレリンのミトコンドリアを標的とした抗酸化作用の本態を明らかにする。グレリン受容体欠損マウスにおけるミトコンドリア形態、培養尿細管細胞を用いたミトコンドリアの融合、分裂の検討をおこなう。本研究は申請者のこれまでの研究と新知見を総合した translational research である。国民的な健康問題である CKD に対し内因性のペプチドホルモンの補充を行う治療は新規であり経口薬剤、グレリン受容体刺激薬への橋渡しの研究となる。

D. 考案

国民医療費の増加の一因として慢性腎臓病

(CKD) の進行による心血管事故の増加と維持血液透析患者の増加がある。従って近年 CKD の発症に対する早期介入および進展阻止を重視した実地医療の展開が強調されている。しかしながら、新規透析導入は未だ減少していない。いまこそ CKD の治療戦略におけるパラダイムシフトが必要である。CKD の進展には申請書の提唱する腎性インスリン抵抗性症候群をはじめとする CKD における代謝異常が消耗性の病態である Protein Energy Wasting syndrome (PEW) を引き起こすことが背景にあると考えられる。本研究はこの PEW の進展増悪の阻止を CKD 治療に応用するという CKD を代謝異常症として捉え直す新たな治療パラダイムを提唱するものである。そして本研究はこれを臨床的に検証し、グレリン補充という CKD に対する新しい治療法の開発を推進する臨床に直結した研究プロジェクトである。しかも共同研究者の寒川らが発見した生理活性ペプチドを用いた translational research でありわが国発の世界に誇る研究である。本研究で得られる新知見は学術的にも有意義なものであるのみならず、CKD による加齢健康障害を阻止する新治療を提示できる可能性が高い。医療経済上も CKD 患者の透析移行の阻止、遅延を目指すものであり、その社会的貢献は極めて高い。

E. 結論

新規ペプチドグレリンの腎不全への適応をめざし基礎および臨床研究を開始した。今後実施への基礎データの構築を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 藤村慶子、脇野修、水口斉、原義和、長谷川一宏、徳山博文、林晃一、伊藤裕
アンジオテンシン II による腎老化作用に対する Ghrelin の腎保護効果、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011 年
2. 藤村慶子、脇野修、林晃一、伊藤裕
アンジオテンシン II による老化作用に対する Ghrelin の腎保護効果、第 54 回日本腎臓学会学術集会、2011 年
3. 藤村慶子、脇野修、水口斉、原義和、長谷川一宏、山口慎太郎、本間康一郎、神田武志、徳山博文、林晃一、伊藤裕
Angiotensin II による腎老化作用に対する Ghrelin の腎保護効果、第 34 回日本高血圧学会学術集会、2011 年
4. Keiko Fujimura, Shu Wakino, Hitoshi Minakuchi, Kazuhiro Hasegawa, Koichi Hayashi and Hiroshi Itoh. Ghrelin suppresses angiotensin II-induced premature renal senescence by

reducing oxidative stress、ASN 2011

5. 藤村慶子、脇野修、水口斉、長谷川一宏、徳山博文、林晃一、伊藤裕
Angiotensin II による腎老化作用に対する Ghrelin の腎保護効果、日本心血管内分泌学会、2011 年
6. 藤村慶子、脇野修、林晃一、伊藤裕
Angiotensin II による腎障害に対する Ghrelin の腎保護効果、第 55 回日本腎臓学会学術集会、2012 年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

倫理審査申請書

(西暦) 2012 年 11 月 1 日

慶應義塾大学医学部長 殿

部 門 長 所属 腎臓内分泌代謝内科 職名 教授

氏名 伊藤 裕 個人番号 606144

署名 _____ (印)

研究責任者 所属 腎臓内分泌代謝内科 職名 教授

氏名 伊藤 裕 個人番号 606144

署名 _____ (印)

実務責任者 所属 腎臓内分泌代謝内科 職名 講師

氏名 脇野 修 個人番号 095855

署名 _____ (印)

個人情報管理者 所属 クリニカルセンター 職名 特任講師

氏名 丸山 達也 個人番号 002122

承認番号 _____

* 受付番号 (課題番号) ー 号 <事務局で記入>

1 課題名 新規消化管ペプチド「グレリン」による慢性腎臓病患者に対する有効性の確認

2 審査対象 基礎研究計画 臨床研究計画（介入型） 臨床研究計画（非介入型）
医療計画 その他（ ）
同意文書 有 ・ 無 （慶應義塾大学病院の患者さんを対象としたもの）
高度医療申請 有 ・ 無

3 研究組織

分担者

氏名	所属	職名
中谷 英章	田辺三菱製薬寄付講座	特任助教

共同研究機関と担当者（多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者）

寒川 賢治 国立循環器病研究センター研究所 研究所長

4 計画の概要

4.1. 目的と方法

目的の概要：慢性腎臓病の進展阻止のための有効な治療方法を確立するため、新規消化管ペプチド「グレリン」を慢性腎臓病患者に投与し、その有効性と安全性を確認すること

方法の概要：年齢 20 歳以上の慢性腎臓病ステージ G4 および G5 の患者（eGFR<30ml/min/1.73m²）で、透析導入されていない BMI 25 未満の当院外来患者にグレリンを投与し、投与前後で eGFR の変化率などを調べる。グレリンは（株）ペプチド研究所より購入する。また、共同研究者である国立循環器病研究センター研究所の寒川賢治先生より本研究施行に際し指導及び助言を頂く。

4.2 研究協力者の人数

パイロット study としてグレリン投与群 10 名

4.3 実施期間

倫理委員会承認後より 7 ヶ月間

4.4 実施場所

5 研究協力者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 選定基準（13.4に詳述する場合は概要を記載）

（概要）年齢 20 歳以上の慢性腎臓病ステージ G4 および G5 の患者（ $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）で、透析導入されていない当院外来患者のうち、BMI 25 未満で除外基準に該当せず、本研究協力に同意した者

5.2 依頼方法

「患者説明文書」を用いて研究の主旨を説明し、「研究協力の同意書」に署名にて同意を取得する

5.3 協力の詳細

1. 身体計測：身長、体重、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚（登録時、退院時、外来受診時）
2. 検査：血液検査（1 回当たり末梢静脈血 15ml）、尿検査（1 回当たり 10ml）（登録時、入院投薬時、外来受診時）
3. 生理機能検査、画像検査：心電図、胸部レントゲン、心エコー（登録時）
4. 投薬：入院の上 10 日間連日朝食前と夕食前にグレリン $3 \mu\text{g/kg}$ 体重に調製した注射液を生理食塩水に溶解し点滴静注する。有害事象がないことを確認の上、問題のない場合は外来にて 1 か月に 1 回グレリン $3 \mu\text{g/kg}$ 体重に調製した注射液を生理食塩水に溶解し点滴静注する。（3 ヶ月間）

京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいては、健常人にグレリンを静脈内投与した際の安全性、体内動態、薬理作用を検討し、重篤な有害事象を発生しないことを確認し報告している。（Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55）。この報告の中で、低容量投与群として $1 \mu\text{g/kg}$ 体重を、高容量投与群として $5 \mu\text{g/kg}$ 体重を

投与しており、今回我々はその中間用量の $3 \mu\text{g/kg}$ 体重を投与することとした。

今回用いる試料（グレリン）は基礎実験用ペプチドではなく、ヒト合成グレリンの原末（純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード）を（株）ペプチド研究所から購入する。

基礎試験

① 薬効薬理（GH 分泌刺激作用およびその他の神経分泌作用）

ラット培養下垂体細胞において、合成ラットグレリン（ヒトグレリンの Arg¹¹-Val¹² が

LyS¹¹-Ala¹²に置換)は、GHRH と同等の GH 分泌刺激作用を有していた (EC₅₀ = 2.1nM)。グレリンは 10 μM の濃度においても ACTH、FSH、LH、PRL および TSH の分泌に影響を及ぼさなかった。雄性ラットにおいて合成ラットグレリン (10 μg iv) は 5-10 分後に 140ng/mL 程度の GH の頂値をもたらした。また、この *in vivo* の系においても合成ラットグレリンは他の下垂体前葉ホルモンの分泌に影響を及ぼさなかった。

② 毒性

サントリー株式会社 (現アスピオファーマ株式会社) で 2000 年 3 月 21 日より同年 10 月 2 日にかけて行われたグレリンの毒性試験では、1 群 5 例の Crj:CD (SD) IGS ラットにラットグレリンを 10 及び 50 μg/kg、2 週間反復静脈内投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、飲水量測定、尿検査、血液及び血液生化学的検査、骨髄検査、病理学的検査および BrdU 取り込みによる DNA 合成検査を行い、ラットグレリンの *in vivo* における生化学的作用を検討した。得られた結果は以下の通りであった。一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、飲水量測定、尿検査、血液及び血液生化学的検査、骨髄検査、病理学的検査および BrdU 取り込みによる DNA 合成検査で、ラットグレリン投与による影響は認められなかった。以上の結果から、本試験条件下では、ラットグレリンの 10 及び 50 μg/kg 投与を 2 週間反復静脈内投与しても、明らかな毒性は認められなかった。

臨床試験

① 薬効薬理 (GH 分泌刺激作用およびその他の神経内分泌作用)

2001 年 1 月 17 日より同年 4 月 11 日までに国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg の投与によって、血清 GH は 30 分後に約 80ng/mL のレベルまで増加し、120 分後には約 20ng/mL まで減少した。血中 ACTH、PRL の値はそれぞれ 215pg/mL、20.4ng/mL の頂値をとった。イタリアのグループによると、1.0 μg/kg の合成ヒトグレリン投与によって、GH は 30 分後に 92.1ng/mL の頂値を取った。

② 薬効薬理 (血行動態に及ぼす作用)

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg の投与によって平均動脈圧を 12mmHg 低下させた。この値はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。その際に有意な心拍数の増加は認められなかった。

③ 薬物動態

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10 μg/kg 投与によって血中グレリン濃度は 1 分後に基礎値の約 61 倍 (150ng/ml) の濃度に達した。投与されたグレリンは約 10 分の半減期で急速に血中よ

者の増加が挙げられるが、CKD に対する早期からの治療介入にもかかわらず CKD の進行阻止のための有効な治療法は未だないのが現状である。しかし、CKD 患者の病態の基盤となるエネルギー消費状態である protein-energy wasting syndrome (PEW) の改善により CKD 患者の腎予後の改善が期待でき、医療費の増加も抑制できる可能性が考えられる。

本研究では臨床研究に関する倫理指針の規定により被験者に生じた健康被害の補償のための保険

に加入し、万一被験者に健康被害が生じた場合補償する。

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

診療情報、試料に関する個人情報について

個人情報管理者が新たな通し番号を設定し、本研究の管理 ID とする。管理 ID とカルテ番号との連結表を作成し、個人情報管理者が厳重に管理する。管理 ID により全ての情報を管理する。（連結可能匿名化）

なお、本研究に関する一切の試料など（サンプル、データ）は当院内で保管し、国立循環器病研究センターには移動されない。

9 研究協力者に理解を求め同意を得る方法（説明書および同意書を添付）

9.1 インフォームド・コンセントを受けられない協力者（未成年等）が必要な場合の理由
本研究では 20 歳以上の患者が対象のため該当しない

9.2 研究実施前に提供された試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、関連指針への適合性

本研究では該当しない

9.3 他の研究実施機関から試料等の提供を受ける場合のインフォームド・コンセント
（説明書および同意書を添付）

本研究では該当しない

10 研究資金の調達方法

外来診察費用、検査費用、入院費用は通常の慢性腎臓病患者と同様に一般の保険診療下で行われ、自己負担分の費用は通常通りの患者負担となる。本研究で特別に行う特殊項目の採血や薬剤費用は協力者本人の負担とならず、厚生労働省科学研究費より支払われ

る。

本研究の研究資金は厚生労働省科学研究費による。

混合診療の可能性 有 ・ 無

1 1 研究終了後の試料等の扱い

11.1 試料等の廃棄方法、匿名化の方法

試験終了後採血検体等は他の用途に転用せず、保存もせず、匿名のまま廃棄する。

11.2 試料等の保存の必要性、保存の方法、匿名化の方法

本研究では該当しない

11.3 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

本研究では該当しない

————— 以下は該当する研究のみ記入 —————

1 2 遺伝子解析研究における配慮

12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究では該当しない

12.2 遺伝カウンセリングの体制

本研究では該当しない

1 3 研究計画の詳細（疫学手法を用いて解析する研究の場合）

13.1 研究目的

我が国の国民医療費の増加の一因として慢性腎臓病 (CKD) の進行による心血管事故の増加と高額医療である維持透析患者の増加が挙げられる。近年 CKD の発症に対する早期介入および進展阻止のための様々な試みが行われているが、有効な治療方法はなく、新規透析患者数は未だ減少していない。

CKD の基盤病態の一つにエネルギー消費状態である protein-energy wasting syndrome (PEW) が知られている。CKD は腎性インスリン抵抗性症候群を引き起こし、そのためエネルギーの利用障害が起こる。それと並行して酸化ストレスの亢進も腎性インスリン抵抗性症候群を引き起こす。また、尿毒症物質の蓄積により食思不振となり、エネルギー利用障害と相まって PEW の状態となる。PEW では、筋萎縮、脂肪萎縮が認められ、体力

の消耗、生活の質の低下、易感染性となり、心血管疾患の合併頻度の増加や腎機能障害の進行を来す。このため、抗酸化作用を有し、消耗性の疾患に有用性のある内因性ペプチドの投与により PEW の病態を改善し、腎予後の改善を図るため消化管ペプチドであるグレリンを投与し、その有効性と安全性を確認するのが本研究の目的である。

グレリンは最近我が国で発見された消化管ペプチドである。グレリンには食欲増進作用、抗加齢、抗酸化、臓器保護作用が期待でき、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、神経性食思不振症などに対して臨床試験が施行され、有効性、安全性が証明されている。また維持透析患者への投与の報告もあり、神経性食思不振症に関しては国内第 III 相試験が進行中である。近年我々はマウスを用いた検討によりグレリンの慢性投与が慢性の腎障害を抑制することを発見した。このメカニズムが ミトコンドリア (Mit) 脱共役蛋白である Uncoupling Protein-2 (UCP-2) の増加、Mit 膜電位差の減少、Mit 由来の酸化ストレスの軽減、さらに Mit 数の増加によることを証明した。本試験は申請者のこれまでの研究と新知見を総合した translational research である。そして CKD 患者の病態の基盤となるエネルギー消費状態である PEW の改善により CKD 患者の腎予後の改善が期待でき、医療費の増加も抑制できる可能性が考えられる。

また、京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいては、健常人にグレリンを静脈内投与した際の安全性、体内動態、薬理作用を検討し、重篤な有害事象を発生しないことを確認し報告している。(Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55)。さらに、グレリンに関する臨床試験・治験として、摂食不振患者や変形性股関節症による人工股関節置換術患者を対象とした臨床第 2 相試験を実施している。一方、アスピオファーマ株式会社では、ヒトグレリンの製造、製剤化に成功し (Makino T et al. Biopolymers. 2005; 79: 238-47.)、グレリンの工業的生産法を確立し、さらに、グレリンの前臨床試験や健常人での安全性や作用を確認し、神経性食思不振症、ならびにカヘキシアを対象とした臨床第 2 相試験を、日本、及び欧米で開始している。

13.2 研究デザインのタイプ

(無作為化比較試験 (RCT)、非無作為化比較試験、症例対照研究、時間断面研究等)

単群での薬剤投与による有効性と安全性の確認のための介入試験

13.3 結果 (アウトカム) と原因 (曝露) に関する指標

13.3.1 結果 (アウトカム) の指標

一次エンドポイント

グレリン投与前後の eGFR の変化率

二次エンドポイント

維持透析導入までの期間の差

身体計測： 体重、BMI、体脂肪量、腹囲、上腕三頭筋囲、上腕三頭筋皮下脂肪厚

腎機能： 血清クレアチニン、血清シスタチン C、尿中蛋白、尿中 NAG、尿中 β 2M、尿中 α 1 ミクログロブリン、尿クレアチニン

代謝マーカー： 空腹時血糖、空腹時インスリン、血清脂質、HOMA-IR

酸化ストレスマーカー： 尿中 8-ヒドロキシ-2 デオキシグアノシン (9-OH₂DG)、尿中 イソプロスタン(15-Isoprostane F₂)、酸化 LDL

栄養状態： 血清アルブミン、プレアルブミン、コリンエステラーゼ

グレリン投与による副作用（腸管運動亢進、腹部違和感、下痢、顔面紅潮、不眠）の発現率

13.3.2 原因（曝露）の指標

研究協力者を 糖尿病と非糖尿病に層別化する

1) 薬剤

グレリン群： グレリン 3 μ g/kg 体重

ヒト合成グレリンの原末（純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード）を（株）ペプチド

研究所

から購入する。慶應義塾大学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。薬剤部にてこれを秤量し、3.75%マンニトール溶液に溶解後、フィルターにて加圧濾過して無菌化し、バイアル詰めにし、製剤化する。ロットが異なるごとに薬剤部にて純度の確認を、エンドトキシン試験、無菌試験などの安全性確認試験を外部委託により行う。

その後異物検査に合格したものにラベルを貼付し、施錠できる冷凍庫で-20°Cで凍結保存する。

使用直前に、凍結試験薬を室温にて融解した後、使用量を総量 20mL の生理食塩水に希釈して調製する。

予め作成した台帳を基にロット番号をチェックした上で投与する。

2) 投与スケジュール

初期投与：入院の上、10日間連日グレリン 3 μ g/kg 体重を朝食前と夕食前の2回シリンジポンプを用いて点滴静注する。

維持投与：外来で月に1回グレリン 3 μ g/kg 体重をシリンジポンプを用いて点滴静注する。これを3ヶ月間継続する。

3) 併用治療

試験期間中は併用禁忌がなければ医学的に必要と認められる他の薬剤を投与することは可能である。

13.3.3 結果に影響する可能性のある因子(交絡要因)に対する配慮

(交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等)

交絡要因情報の種類： 患者の年齢、性別、慢性腎臓病の原因疾患

交絡要因情報の収集法： 外来受診時の問診および診療録で確認する

交絡要因の調整方法： 標準的な統計処理でこれらの交絡要因を調整する

13.4 研究対象者

13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科外来通院加療中の慢性腎臓病ステージG4およびG5の患者(eGFR<30ml/min/1.73m²)で、透析導入されていない者

13.4.2 取込(採用)基準 (比較群についても記載)

以下の条件を全て満たす患者を対象とする

1. 年齢20歳以上(性別は問わない)
2. 慢性腎臓病ステージG4およびG5の患者(eGFR<30ml/min/1.73m²)で、透析導入されていない当院外来患者(慢性腎臓病の原因疾患は問わない)
3. BMI 25未満
4. 研究の主旨を十分理解し、協力の同意を得たもの

13.4.3 除外基準 (比較群についても記載)

以下の条件に一つでも該当する場合は対象としない。

1. 重度の肝機能障害のある患者
2. 悪性新生物を有する患者
3. 重症感染症を有する者
4. 精神疾患を有する患者
5. 小麦、卵、牛乳アレルギーを有する者
6. 妊婦または妊娠している可能性のある患者
7. その他主治医が不相当と判断した患者

13.4.4 サンプル数およびその算出根拠

過去に CKD 患者にグレリンを投与したデータがなく、参考となるものがないが、京都大学医学部探索医療センター・グレリン創薬プロジェクトにおいては、健常人にグレリンを静脈内投与した際の安全性、体内動態、薬理作用を検討し、重篤な有害事象を発生しないことを確認した報告では (Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55) 低容量投与群として 6 名、高容量投与群として 6 名、プラセボ群として 6 名で行っており、今回我々は糖尿病 5 名、非糖尿病 5 名の計 10 名とした。

13.4.5 (介入研究) 対象者に対する介入打ち切り基準

(副作用、心身状態の悪化・変化等で介入を中断する場合の基準)

1. 重篤な有害事象*の発生が疑われた場合
2. 研究協力者が研究協力の中止を申し出た場合
3. 研究の継続が難しいと主治医が判断した場合
4. 患者が透析導入となった場合

*以下に該当するものを有害事象とする

- a. 死亡
- b. 死亡につながるおそれ
- c. 永続的または顕著な障害もしくは機能不全
- d. 有害事象の治療のための入院または入院期間の延長(有害事象に関連した検査を行うための入院または入院期間の延長は含まない)
- e. 上記 a~d の結果に至らぬように処置を必要とした重大な事象など(障害の恐れも含む)
- f. 後世代における先天性の疾病または異常

13.4.6 (介入研究) コンプライアンスの確認方法

入院での初期投与終了後の外来での維持投与に関しては、外来受診日に来院しなかった場合は電話連絡をし、来院を促す。

13.5 追跡・打ち切り

13.5.1 研究期間

2012 年 12 月から 2013 年 6 月まで

(登録期間 2012 年 12 月から 2013 年 2 月)

13.5.2 (介入研究、前向き観察研究) 追跡不能例に対する対処

外来来院予定日に受診しなかった研究協力者には電話により連絡を取り、体調面での異

常の有無を確認し、早期来院を促す。

13.6 (介入研究) 研究の中止

136.1 研究の中止基準

全登録患者がプロトコルを終了した時点を研究の終了とする。但し、安全モニタリング委員会は重大な有害事象の発生等の理由で研究の早期終了を指示できる。

*以下に該当するものを有害事象とする

- a. 死亡
- b. 死亡につながるおそれ
- c. 永続的または顕著な障害もしくは機能不全
- d. 有害事象の治療のための入院または入院期間の延長(有害事象に関連した検査を行うための入院または入院期間の延長は含まない)
- e. 上記 a~d の結果に至らぬように処置を必要とした重大な事象など(障害の恐れも含む)
- f. 後世代における先天性の疾病または異常

13.6.2 中止基準の確定法

研究協力者や主治医からの申し出により重篤な有害事象等が疑われた場合、その内容をその都度安全モニタリング委員会に報告する。安全モニタリング委員会は協議の上、多数決で試験終了の指示の必要性を決定する。終了を勧告した場合は、その旨を中央委員会に報告した上で実施責任者が研究を終了する。尚、重篤な有害事象が生じていない場合でも最低年に1回安全モニタリング委員会に状況を報告し、安全性を確認する。

注-1) *印の箇所は、記入しないで下さい。

—2) 審査対象欄は該当する項目を○で囲ってください。なお、「その他」の場合は、具体的に内容を記入してください。

—3) 当申請書はオリジナル1部と写し2部を提出してください。

—4) 審査対象に関する書類(参考文献等)がある場合には、3部添付してください。

—5) 書類は全て片面印刷したものを提出してください。

研究協力の同意書

慶應義塾大学

医 学 部 長 殿

私は、腎性インスリン抵抗性症候群に対するアルドステロンブロッカーの治療効果の研究（研究題目）について、_____より説明文書を用いて説明を受け、研究の目的と方法、私が協力して行う次の研究協力事項（診療情報の提供、エプレネロン内服、採血、検尿、画像検査）とその危険性について理解し、研究協力に同意します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でレを付けて下さい。）

- 1 研究目的
- 2 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3 研究方法・研究協力事項
- 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 5 個人情報の保護
- 6 研究計画書等の開示
- 7 協力者への結果の開示
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権の帰属
- 10 研究終了後の試料取扱の方針
- 11 費用負担に関する事項
- 12 問い合わせ先

説明実施日 年 月 日

同意日 年 月 日

（署名または捺印） _____

住所 _____

電話 _____

研究実施責任者

脇野 修

説明者 _____