

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安全性の確認試験

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 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

研究要旨 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耗状態である 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。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、神経性食欲不振症、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。以上の過去の報告を基に今回われわれは慢性腎臓病患者に対するグレリン投与のプロトコールを作成した。

A. 目的

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、その安全性を確認すること。

B. 方法

慶應義塾大学病院腎臓内分泌代謝内科外来に通院加療中の慢性腎臓病 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

選択基準

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 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

除外基準

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もの
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

デザイン

単群での対照を置かない薬剤投与による安全性の確認のための介入試験

試料 (グレリン) は (株) ペプチド研究所から購入する。(純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード) また既に国立循環器病研究センター研究所ではグレリンの臨床研究を施行しており、本研究施行に際し指導及び助言を頂く。

適格性が確認され、文書による同意取得が行われた研究協力者にグレリン 3 μg/kg 体重を入院の上静注にて投与する。

試験薬、投与量

グレリン (純度 95%以上、TFA 塩、GMP グレード)

グレリンを秤量し、3.75 % マンニトール液に溶解し、グレリン注射液 (200 μg/2ml/バイアル) を作る。

3 μg/kg 体重のグレリン注射液 (200 μg/2ml/バイアル) 必要量を生理食塩水に溶解し、シリンジポンプを用いて静注にて投与する。

投与期間

入院の上、1 日のみ朝食前に 1 回静注する。

主な検査・観察・評価項目および時期

	試験開始前	入院投薬時
身体計測	○	○
血液、尿検査	○	○
生理機能・画像検査	○	

主たる評価項目および評価指標

主要評価項目：グレリンの血中濃度の経時的変化

副次評価項目：

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、随時尿の尿中蛋白、随時尿の尿中 NAG、

尿中 β 2M、尿中 α 1 ミクログロブリン、尿中クレアチニン、eGFR の変化率

代謝マーカー：血糖、血清脂質、空腹時インスリン、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

計画研究協力者数

パイロット study としてグレリン投与群 6 名

C. 結果

6 名の平均グレリン血中濃度は、30 分後にピークに達し、120 分後には投与前のレベルまで低下した。また、平均血中濃度のピーク値は 50 ng/ml で、健常者に 10 μ g/kg 体重投与時の血中ピーク値の 150 ng/ml を下回っていた。

腸管運動の亢進は全例で認められたが、下痢、血圧低下、低血糖症状などの重篤な副作用の出現は認められなかった。

D. 考察

過去には透析患者における透析後の投与でのデータが報告されている。その一方で保存期腎不全でのグレリン投与の体内動態は明らかにされていない。そのため、投与量の調節が必要であった。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)。

この報告の中で、低用量投与群として 1 μ g/kg 体重を、高用量投与群として 5 μ g/kg 体重を投与しており、また、血液透析患者には、透析後の無尿の状態に 12 μ g/kg 体重を投与した報告があり、有効性、安全性が示されている (Damien R. Ashby et al. Kidney International 2009; 76: 199-206)。

今回我々は腎臓病患者に対する安全性を確認するため、透析患者に対して投与報告があった量の四分の一で、健康人に対して投与された高用量よりも少ない 3 μ g/kg 体重を投与することとした。今回ピーク値までの時間は健康者に比べ延長していたが、ピーク値は下回っていた。重篤な副作用は認められなかったため、今後は投与量を段階的に増やし、血中濃度を測定しながら慢性腎臓病患者へのグレリン投与による有効性を確認していく。

E. 結論

慢性腎臓病患者に対するグレリン投与による安全性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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

図 1

グレリン血中濃度変化

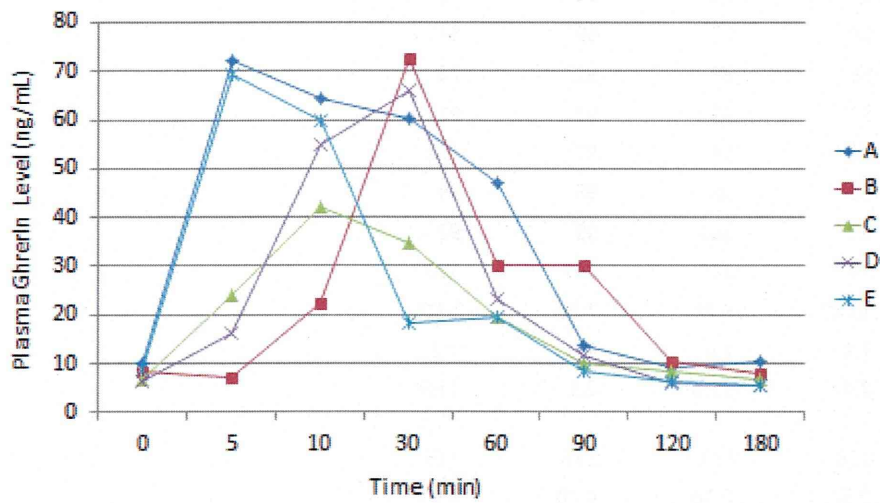


図 2

グレリン血中濃度変化

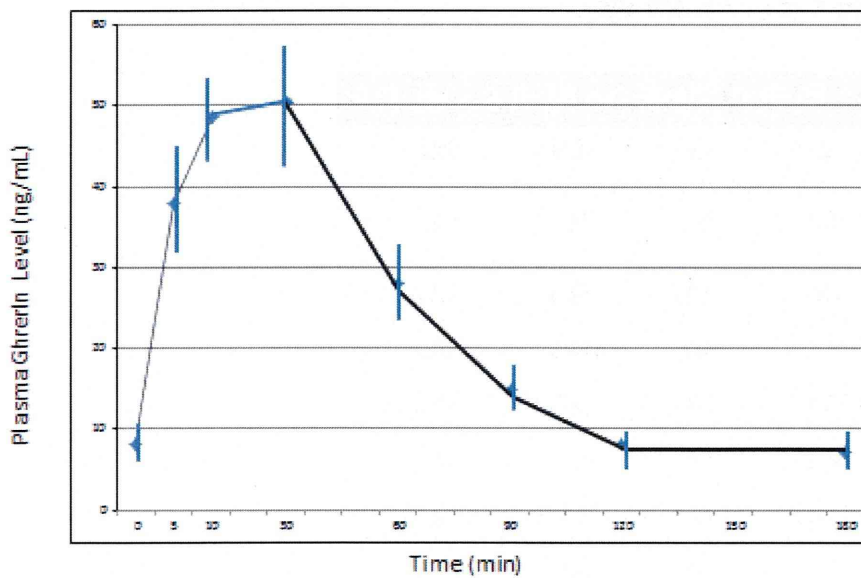


表 1

血液検査結果

	患者A	患者B	患者C	患者D	患者E
0分 血糖 mg/dl	79	81	89	88	79
5分 血糖 mg/dl	71	80	77	89	84
10分 血糖 mg/dl	73	83	89	91	75
30分 血糖 mg/dl	78	83	89	93	91
60分 血糖 mg/dl	77	85	94	97	101
90分 血糖 mg/dl	78	88	98	98	99
120分 血糖 mg/dl	97	87	101	99	92
180分 血糖 mg/dl	87	90	109	105	103
血清Cr mg/dL	3.03	11.87	9.26	7.26	5.98
アルブミン g/dL	3.9	2.9	2.4	2.9	4.2
空腹時インスリン μU/mL	12.5	2.4	12.8	2.9	11.0
中性脂肪 mg/dL	100	126	311	118	116
0分 FFA mEQ/L	0.05	0.57	0.36	0.30	0.63
60分 FFA mEQ/L	0.08	0.76	0.43	0.45	1.50

表 2

副作用・有害事象

	患者A	患者B	患者C	患者D	患者E	患者F
腸管運動亢進	あり	あり	あり	あり	あり	あり
腹部違和感	なし	なし	なし	なし	なし	なし
下痢	なし	なし	なし	なし	なし	なし
血圧低下	なし	なし	なし	なし	なし	なし
低血糖症状	なし	なし	なし	なし	なし	なし
顔面紅潮	なし	なし	なし	なし	なし	なし
不眠	なし	なし	なし	なし	なし	なし
その他	なし	なし	なし	なし	なし	なし

倫理審査申請書

(西暦) 2013 年 4 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 クリニカルリサーチセンター 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) _____ 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安全性の確
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、その安全性を確認することが本研究の目的である。グレリンは1999年日本で分離精製されたペプチドであり、胃から分泌され、食欲増進と成長ホルモンの分泌亢進作用を認めるホルモンである。近年グレリンが抗酸化作用を有することが明らかにされた。我々はラットを用いた研究で慢性のグレリン投与が腎機能障害の進行を阻止することを見出した。腎機能障害の進行に腎臓における酸化ストレスの亢進が関与することが知られておりグレリンの抗酸化作用が腎機能進展抑制に働いたと考えられた。一方でグレリンは小規模ながらすでに神経性食思不振症、慢性肺気腫、維持透析患者での投与の報告があり、患者のQOLを上昇させることが報告されている。今回の検討では透析導入前の保存期の腎機能障害の患者に対し投与を行い、慢性腎臓病患者における安全性を明らかにする目的で第1相試験を施行する。入院の上、1日のみ朝食前にグレリン注射液(200 μg/2ml/バイアル)必要量を生理食塩水に溶解

して3 μg/kg 体重に調整し、シリンジポンプを用いて30分で静注にて投与する。

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア12名における臨床試験の報告の中で、低

用量投与群として1 μg/kg 体重を、高用量投与群として5 μg/kg 体重を投与しており、また、血

液透析患者には、透析後の無尿状態に対する12 μg/kg 体重を投与した報告があり、有効性、安全

性が示されている (Damien R. Ashby et al. *Kidney International* 2009; 76: 199-206)。今回我々は腎臓病患者に対する安全性を確認するため、透析患者に対して投与報告があった量の四分の一で、健常人に対して投与された高用量よりも少ない $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を投与することとした。

安全性に関しては以下の副作用が報告されている。国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 12 名における臨床試験 (Akamizu et al. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 447-55) を通して安全性は証明されているが、主な副作用としては腸管運動亢進・腹部違和感 (1 名/12 名)、顔面紅潮 (2 名/12 名) であった。また維持透析患者への投与の報告もあり、腸管運動亢進 (1 名/12 名)、腹部違和感 (1 名/12 名)、顔面紅潮 (1 名/12 名)、不眠 (1 名/12 名) の症状を認めた以外は大きな副作用は認められなかった。(Damien R. Ashby et al. *Kidney International* 2009; 76: 199-206) 初回投与時は入院の上投与し、全身状態を厳重に管理した上で副作用の発現に細心の注意を払い安全性の確認を行う。

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

($\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

で、透析導入されていない BMI 25 未満の当院外来患者に入院の上 1 日のみ朝食前にグレリン注射

液 ($200\mu\text{g}/2\text{ml}$ /バイアル) 必要量を生理食塩水に溶解して $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重に調整し、シリンジポ

ンプを用いて 30 分で静注にて投与する。グレリン投与後の血中濃度の経時的変化と、投与前後で

の腎臓の機能の変化を糸球体濾過率 eGFR の変化率で調べる。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。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 6 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<30ml/min/1.73m²) 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、入院時）

2. 検査：血液検査（1 回当たり末梢静脈血 10ml）、尿検査（1 回当たり 10ml）
（入院投薬時）

グレリン投与後の体内血中濃度の測定は、入院時に 1 回のみ行う。グレリン投与直前、1 分後、5 分後、10 分後、20 分後、30 分後、40 分後、50 分後、60 分後、90 分後、120 分後、180 分後、の合計 12 回の採血により行う。採血は、第一回目の採血時にサーフローを挿入して行い、採血後にヘパリン生理食塩水を採血チューブに充填しへパロックする。以降はそこからシリンジを用いて血液を採取する（1 回当たり末梢静脈血 10ml）。穿刺は 1 回のみ。検体は慶應義塾大学病院内で東ソーの自動 ELISA 測定装置を用いて行う。

尿検査は、1 回当たり 10ml で、グレリン投与直前、60 分後、120 分後、180 分後の計 4 回行う。

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、1 日のみ朝食前にグレリン注射液 (200 μ g/2ml/バイアル) 必要量を生理食塩水に溶解して 3 μ g/kg 体重に調整し、シリンジポンプを用いて 30 分で静注にて投与する。

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、低用量投与群として 1 μ g/kg 体重を、高用量投与群として 5 μ g/kg

体重を

投与しており、また、血液透析患者には 12 µg/kg 体重を投与した報告があり、有効性、安全性が示されている。(Damien R. Ashby et al. *Kidney International* 2009; 76: 199-206)

今回我々は腎臓病患者に対する安全性を確認するため、透析患者に対して投与報告があった量の四分の一で、健常人に対して投与された高用量よりも少ない 3µg/kg 体重を投与することとした。更に投与と同時に血中レベルを院内の測定システムを活用して測定することにより過剰投与を防止する。

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 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与によって、血清GHは30分後に約 $80\text{ng}/\text{mL}$ のレベルまで増加し、120分後には約 $20\text{ng}/\text{mL}$ まで減少した。血中ACTH、PRLの値はそれぞれ $215\text{pg}/\text{mL}$ 、 $20.4\text{ng}/\text{mL}$ の頂値をとった。イタリアのグループによると、 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ の合成ヒトグレリン投与によって、GHは30分後に $92.1\text{ng}/\text{mL}$ 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 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 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（ $150\text{ng}/\text{mL}$ ）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り消失し、120分後にはほぼ基礎値のレベルにまで低下していた。

④ 毒性

国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア12名における臨床試験では、グレリンの静脈内投与によって、軽度の熱感（2名/12名）や腸蠕動の亢進（1名/12名）を自覚したのみで、その他に特記すべき自覚症状および他覚症状は認められなかった。これまでに、慢性心不全患者、慢性閉塞性肺疾患患者、高齢者股関節置換術、神経性食欲不振症、慢性下気道感染症など多彩な疾患に対して反復投与試験が行われているが、特記すべき有害事象は認められていない。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

「ヘルシンキ宣言」、および、

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 臨床研究に関する倫理指針
- 疫学研究に関する倫理指針
- その他（ ）

7 研究協力者への危険性とそれへの対処方法、協力者の利益、および社会的な危険性と利益の予測

グレリンは消化管ペプチドであり、国立循環器病センターで行われた健常人ボランティ

ア 12 名における臨床試験を通して安全性は証明されており、主な副作用としては腸管運動亢進・腹部違和感（1 名/12 名）、顔面紅潮（2 名/12 名）であった。（Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55）また維持透析患者への投与の報告もあり、腸管運動亢進（1 名/12 名）、腹部違和感（1 名/12 名）、顔面紅潮（1 名/12 名）、不眠（1 名/12 名）の症状を認めた以外は大きな副作用は認められなかった（Damien R. Ashby et al. Kidney International 2009; 76: 199-206）。

初回投与時は入院の上投与し、全身状態を厳重に管理した上で副作用の発現に細心の注意を払う。

その一方で協力者の利益としては、CKD に対する新規治療法を提供できる可能性が考えられる。国民医療費の増加の一因として 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耗状態である 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。本研究により慢性腎臓病患者に対するグレリン投与の安全性が担保されれば、有効性を検証することができ、腎不全に対する新しい治療の確立による腎不全進行阻止が可能となるかもしれない。

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

11 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 —————

12 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、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、神経性食欲不振症、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。また、血液透析患者に投与した報告もあり、有効性、安全性が示されている (Damien R. Ashby et al. *Kidney International* 2009; 76: 199-206)。

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

グレリン投与後の血中濃度の経時的変化

二次エンドポイント

eGFR の変化率

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 $\beta 2M$ 、尿中 $\alpha 1$

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

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を確認を、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

入院の上、グレリン $3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重をシリンジポンプを用いて点滴静注する。

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 ($\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 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 ($\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) 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、今回我々はグレリン投与後の血中濃度の経時的変化を調べるためパイロット試験として計 6 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

2013年4月から2013年10月まで

(登録期間 2013年4月から2013年7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

13.6.1 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。