

## 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年度はCKD患者に対するグレリン投与に関する詳細な試験プロトコールの作成と臨床試験に関する倫理審査を行った。まず試料の入手方法および製剤方法に関しシステムを作成する必要があった。過去に呼吸不全患者に投与を行った経験を有する宮崎大学および国立循環器病研究センター研究所の助言を得た。その結果グレリンは（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グレリンを製剤化するシステムを薬剤部の協力のもと構築した。すなわち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。慶應義塾大学病院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、無菌試験を外部委託により行う。異物検査に合格したものにラベルを貼付する。使用直前には、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。次にCKD患者に対する体内動態が明らかではなかったため投与量を慎重に決める必要が求められた。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。(Eur J Endocrinol. 2004)。この報告の中で、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体重を投与しており、今回我々はその中間用量の3µg/kg体重を投与することとした。グレリン持続点滴投与を行い血中濃度は腎機能に影響されないこと。有害事象も消化管の運動亢進症状以外認められないことを明らかとした。

#### 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

ヒトへのグレリン投与については、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、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が確認され報告されている。(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 相試験が実施されている。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)

#### C. 研究結果

倫理審査 (添付資料 1) を経て、Phase I 試験のプロトコール (添付資料 2) に則り臨床治験を施行した。Phase I 試験として非透析 CKD 患者 6 症例で安全性を確認した (UMIN000011673、図 1)。グレリン持続点滴投与を行い血中濃度は腎機能に影響され

ないこと(図2,3,4)。有害事象も消化管の運動亢進症状以外認められないことを明らかとした(図5)。

### C. 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。

### D. 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
6. 藤村慶子、脇野修、篠塚圭祐、徳山博文、林晃一、伊藤裕、消化管

ペプチド Ghrelin の腎臓における生理的意義，第57回日本腎臓学会学術総会，2014年，横浜．（[日本腎臓学会誌](#)，56：3，303，2014.）

7. 脇野 修，藤村 慶子，篠塚 圭佑，徳山 博文，林 晃一，伊藤 裕，消化管ホルモンGhrelinの腎臓における作用，第17回日本心血管内分泌学会，2014年，横浜．（[日本内分泌学会雑誌](#)，90：2，752，2014.）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

糖尿病性腎症予防治療薬特許申請準備中  
発明者：伊藤 裕、脇野 修、中谷 英章、藤村 慶子、篠塚 圭祐、寒川 賢治  
出願者：慶應義塾

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



図1 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(UMIN000011673)の登録患者

患者	年齢	性別	原疾患	体重 kg	血圧 mmHg	血清Cr mg/dL	eGFR ml/分/1.73m <sup>2</sup>
A	36	女性	腎硬化症	41.4	157/107	3.03	15
B	71	男性	慢性腎炎	53.9	146/90	11.87	4
C	48	男性	糖尿病性腎症	90	166/88	9.26	7
D	84	男性	HCV関連腎症	49.5	126/71	7.26	5
E	44	男性	糖尿病性腎症	72	119/75	5.98	10
F	60	男性	糖尿病性腎症	86	133/85	10.10	7

図2 各症例でのグレリン血中濃度変化

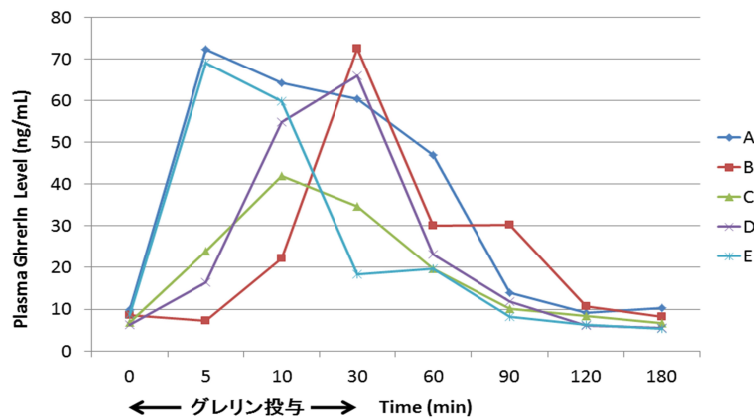
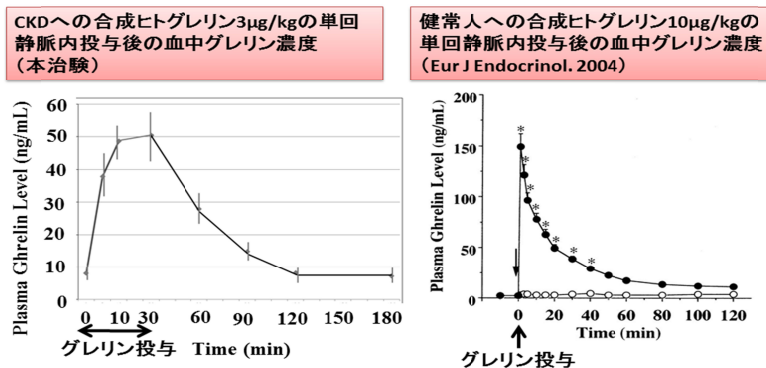


図3 グレリン投与時の血中グレリン濃度の変化  
—健康人との比較—



CKD 3μg/kg体重投与の最高血中濃度は50ng/mLであり、健康人10μg/kg体重の最高血中濃度は150ng/mLであった。腎機能による異常高値は認められなかった。

図4 グレリン血中濃度半減期およびピーク値と腎機能との関係

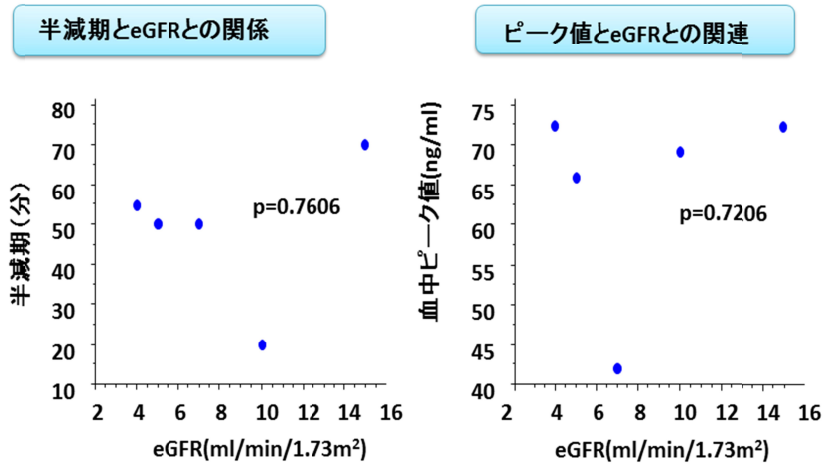


図5 CKD患者に対するグレリン投与での副作用・有害事象

	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

添付資料 1

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 刈ニカリサ-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

<u>氏名</u>	<u>所属</u>	<u>職名</u>
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 $\mu$ g/2ml/バイアル)必要量を生理食塩水に溶解

して3 $\mu$ 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。

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(Akamizu et

al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55)の中で、低用量投与群として1 $\mu$ g/kg 体重を、高用量投与群として5 $\mu$ g/kg 体重を投与しており、また、血液透析患者には、透析後の無尿状態に

対する12 $\mu$ 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、健常人に対して投与された高用量よりも少ない 3 $\mu$ g/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

(eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

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

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

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 外来および病棟

### 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/1.73m<sup>2</sup>)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）（登録時、入院投薬時）

試験開始前は登録時に血液検査と尿検査を1回行う。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。入院投与時はグレリン投与直前、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ヘパロックする。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（200μg/2ml/バイアル）必要量を生理食塩水に溶解して3μg/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1μg/kg 体重を、高用量投与群として5μg/kg 体重を

投与しており、また、血液透析患者には12μg/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

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 Arg<sup>11</sup>-Val<sup>12</sup> が LyS<sup>11</sup>-Ala<sup>12</sup> に置換）は、GHRH と同等の GH 分泌刺激作用を有していた（EC<sub>50</sub> = 2.1nM）。グレリンは10μM 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（10μg 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。

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50μg/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50μg/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

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10μg/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、1.0μg/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。

#### 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 $\mu$ g/kg の投与によって平均動脈圧を 12mmHg 降下させた。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。

#### 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 $\mu$ g/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。

#### 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

における臨床試験では、低用量投与群として 1  $\mu$ g/kg 体重を、高用量投与群として 5  $\mu$ g/kg 体重を

投与しているが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）また血液透析患者には 12  $\mu$ g/kg 体重を投与した報告もあり、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

## 13 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耗状態である 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。

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-OH<sub>2</sub>DG)、尿中イソプロスタン(15-Isoprostane F<sub>2</sub>)、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  $\mu$ 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 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  $\mu$ g/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 (eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 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/1.73m<sup>2</sup>) 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5月から2013年11月まで

(登録期間2013年5月から2013年8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。

- 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。

<b>1. 研究計画（試験実施計画）の概要</b>	<b>3</b>
1.1 目的	3
1.2 対象	3
1.2.1 選択基準	3
1.2.2 除外基準	3
1.3 試験デザイン	3
1.4 試験薬、投与量	4
1.5 投与期間	4
1.6 併用薬	4
1.7 主な検査・観察・評価項目および時期	4
1.8 主たる評価項目および評価指標	4
1.9 計画研究協力者数	5
1.10 試験実施期間	5
<b>2. 研究の背景</b>	<b>6</b>
<b>3. 研究の目的</b>	<b>7</b>
<b>4. 対象</b>	<b>7</b>
4.1 対象	7
4.2 選択基準	7
4.3 除外基準	7
4.4 研究対象人数	8
<b>5. 本研究に用いる試薬</b>	<b>8</b>
5.1 ヒト合成グレリン	8
5.2 基礎試験	8
5.3 臨床試験	9
<b>6. 試験方法</b>	<b>11</b>
6.1 試験デザイン	11
6.2 適格性の確認	11
6.3 登録および割り付け手順	11
6.4 投与量および投与方法	11
6.4.1 試験薬	11
6.4.2 投与量	12
6.4.3 投与方法	12
6.5 投与期間	12
6.6 投与の中止	12

6.7	併用薬など	13
<b>7.</b>	<b>検査・観察</b>	<b>13</b>
7.1	研究協力者背景	13
7.2	検査および評価項目	13
7.3	検査スケジュール	14
7.4	血液・尿検査項目	14
7.5	有害事象・副作用	14
<b>8.</b>	<b>評価内容</b>	<b>15</b>
8.1	主要評価項目	15
8.2	副次評価項目	15
8.3	有害事象の定義・基準	15
8.4	有害事象の評価	15
8.5	症例報告書への記載事項	17
<b>9.</b>	<b>試験の安全性確保</b>	<b>17</b>
9.1	研究協力者の安全を確保するための事項	17
9.2	有害事象等が発現した時の処置	17
<b>10.</b>	<b>試験薬の投与および観察についての中止基準およびその手順</b>	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>来院しなかった研究協力者への対応</b>	<b>18</b>
<b>12.</b>	<b>試験実施期間</b>	<b>18</b>
<b>13.</b>	<b>倫理的配慮</b>	<b>18</b>
13.1	遵守すべき諸規則	18
13.2	同意取得に関する事項	18
13.2.1	説明用文書・同意書の作成	18
13.2.2	同意取得の時期と方法	18
13.2.3	説明内容	19
13.3	個人情報の保護	19
<b>14.</b>	<b>研究費用</b>	<b>19</b>
14.1	資金源	19
14.2	本研究の治療に関する費用	19
<b>15.</b>	<b>健康被害に対する補償</b>	<b>20</b>
<b>16.</b>	<b>研究結果の発表に関する取り決め</b>	<b>20</b>
<b>17.</b>	<b>試験実施計画書の承認および改訂</b>	<b>20</b>
<b>18.</b>	<b>研究の終了</b>	<b>20</b>
<b>19.</b>	<b>研究組織</b>	<b>20</b>
<b>20.</b>	<b>引用文献</b>	<b>22</b>

## 1. 研究計画（試験実施計画）の概要

### 1.1 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。

### 1.2 対象

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/1.73m<sup>2</sup>) で、透析導入されていない者

#### 1.2.1 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/1.73m<sup>2</sup>) 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

#### 1.2.2 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

### 1.3 試験デザイン

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。

#### 1.4 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。

#### 1.5 投与期間

入院の上、1 日のみ朝食前に 1 回静注する。

#### 1.6 併用治療

試験期間中は医学的に必要と認められる他の薬剤は投与可能である。

#### 1.7 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		

#### 1.8 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 2M、尿中 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-OH<sub>2</sub>DG)、尿中イソプロスタン(15-Isoprostane F<sub>2</sub>)、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

#### **1.9 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

#### **1.10 試験実施期間**

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)

## 2. 研究の背景

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、筋委縮、脂肪委縮が認められ、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。本試験は我々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。

ヒトへのグレリン投与については、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、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が確認され報告されている (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相試験が実施されている。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 12 µg/kg 体重を一週間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)。

### 3. 研究目的

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。

### 4. 対象

#### 4.1 対象

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 G4 および G5 の患者 (eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) で、透析導入されていない者

#### 4.2 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/1.73m<sup>2</sup>) 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

#### 4.3 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. その他主治医が不適当と判断した患者

#### 4.4 研究対象人数

パイロット study としてグレリン投与群 6 名

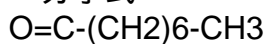
### 5. 本研究に用いる薬剤

ヒト合成グレリン(純度 90%以上、TFA 塩、GMP グレード)

#### 5.1 合成ヒトグレリン

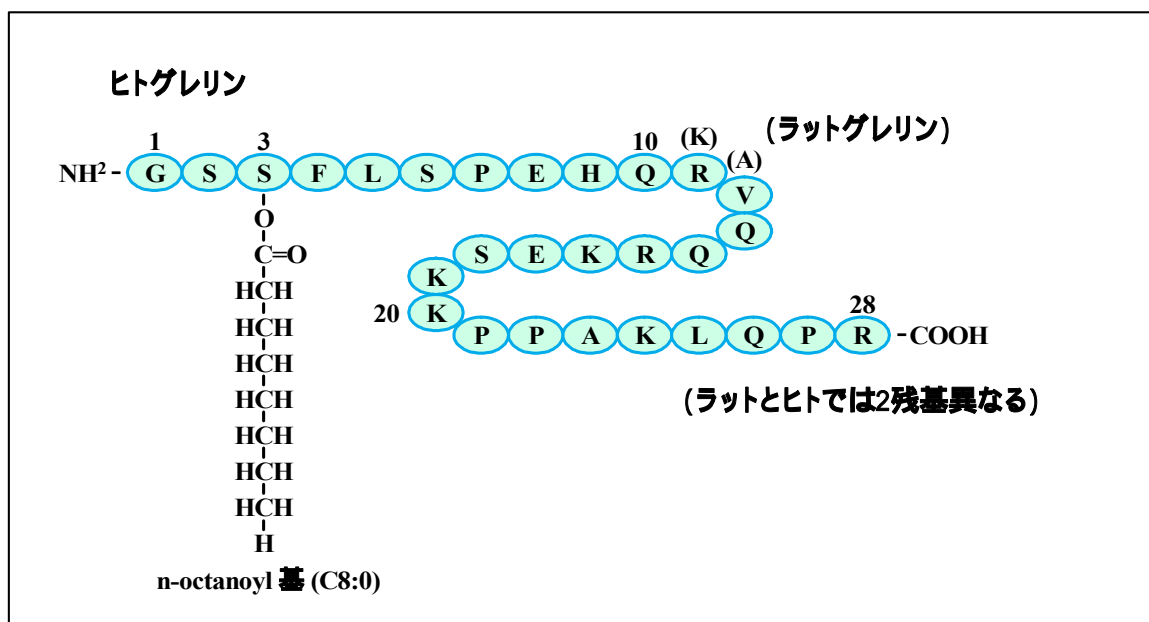
一般名 (和) 合成ヒトグレリン (英) synthetic human ghrelin

分子式



分子量 3,343

28 個のアミノ酸からなり、3 番目のセリン残基が脂肪酸(n-オクタン酸)でアシル化された特徴的構造を持つ。



#### 5.2 基礎試験

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 Arg<sup>11</sup>-Val<sup>12</sup>が LyS<sup>11</sup>-Ala<sup>12</sup>に置換）は、GHRH と同等の GH 分泌刺激作用を有していた（EC<sub>50</sub>=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。

#### 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。その結果、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。

### 5.3 臨床試験

#### 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。

#### 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 降下させた。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。

#### 薬物動態

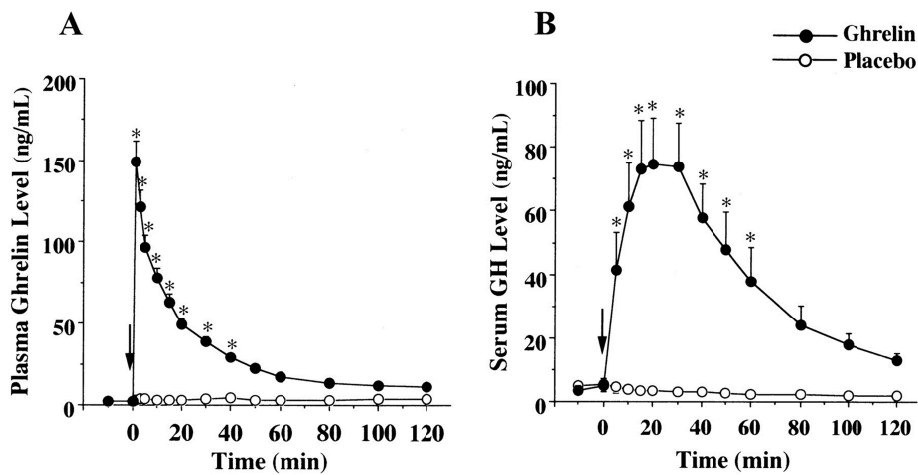
国立循環器病センターで行われた健常人ボランティア 6 名における臨床試験では、合成ヒトグレリン 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与によって血中グレリン濃度は 1 分後に基礎値の約 61 倍 (150ng/ml) の濃度に達した。投与されたグレリンは約 10 分の半減期で急速に血中より消失し、120 分後にはほぼ基礎値のレベルにまで低下していた。

#### 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 (Akamizu et al. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 447-55) 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) を数分自覚したのみで、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。

### グレリンの生理作用のまとめ

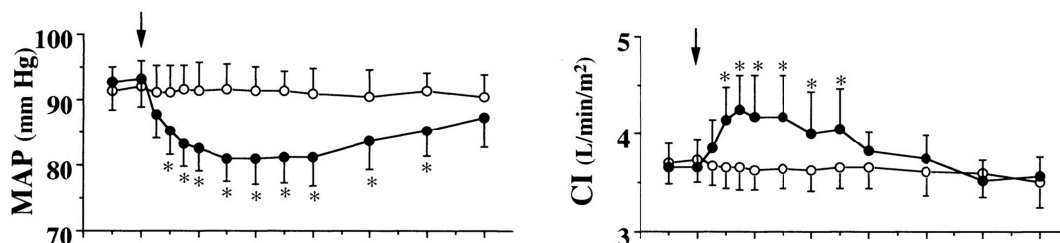
#### 成長ホルモン分泌促進



(A) 合成ヒトグレリン 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の単回静脈内投与後の血中グレリン濃度

(B) 合成ヒトグレリン 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の単回静脈内投与後の血清 GH 濃度

血管拡張・心拍出量増加



0 20 40 60 80 100 120                      0 20 40 60 80 100 120  
 合) Time (min)                      静脈内 Time (min)

交感神経抑制

心筋細胞、血管内皮細胞のアポトーシス抑制

摂食促進

エネルギー代謝改善

抗炎症

なお から は成長ホルモンを介さないグレリン独自の作用である。

## 6. 試験方法

### 6.1 試験デザイン

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

### 6.2 適格性の確認

試験担当医は、登録に先立ち研究協力候補者が選択基準を満たしているか、除外基準に抵触していないか確認し、適格性の確認後登録用紙に必要事項を記入し登録を行う。

### 6.3 登録および割り付け手順

登録は研究協力者から文書で同意を得たことを確認の上で登録する。

### 6.4 試験薬、投与量および投与方法

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）

#### 6.4.1 試験薬

一般名：（和）合成ヒトグレリン （英）synthetic human ghrelin

剤形：グレリン注射液（200 μg/2mL/バイアル）

貯蔵：遮光し、-20 に保存（薬剤部にて施錠できる冷凍庫に保存する）

#### 製造方法と無菌試験

合成ヒトグレリンは株式会社ペプチド研究所で合成されたものを原末として購入する。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。慶應義塾大学病院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、無菌試験を外部委託により行う。異物検査に合格したものにラベルを貼付する。

### 調剤方法

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。

### 臨床試験薬の純度

ヒトグレリンは 99.4%程度の純度で合成されている。

### 臨床試験薬の安定性

3.75%マンニトール溶液に溶解した合成ヒトグレリン (100 µg/ml) を 50ml 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、210nm 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 (des-acyl グレリンは検出されなかった)。

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

以上のことより、グレ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。

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。

### 6.4.2 投与量

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 体重を入院の上シリンジポンプを用いて静注にて投与する。

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。

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 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、透析後の無尿の状態 で 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 $\mu$ g/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。

#### 6.4.3 投与方法

グレリン 3  $\mu$ g/kg 体重をシリンジポンプを用いて 30 分で静注にて投与する。

#### 6.5 投与期間

入院の上、グレリン 3  $\mu$ g/kg 体重を 1 回、朝食前にシリンジポンプを用いて静注にて投与する。（1日のみ）

#### 6.6 投与の中止

有害事象が確認された場合、協力者から中止の申し出があった場合、維持透析導入となった場合、主治医が継続が困難と判断した場合は薬剤の投与を中止し、通常の慢性腎臓病の治療に準じて治療の継続を行う。

#### 6.7 併用薬など

試験期間中は医学的に必要と認められる他の薬剤は投与可能である。

## 7. 検査・観察

### 7.1 研究協力者背景

性別、年齢、生年月日、身長、体重、慢性腎臓病原疾患名、罹病期間、現病歴、家族歴、合併症、既往歴、喫煙歴、過敏症素因（薬剤アレルギーなど）、併用薬を調査する。

### 7.2 検査および評価項目

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

血液・尿検査：血液検査（1回当たり末梢静脈血 10ml）、尿検査（1回当たり 10ml）

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ヘパロックする。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。

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）

### 7.3 検査スケジュール

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を試験開始前、入院投薬時に測定する。

血液・尿検査：試験開始前は登録時に1回と入院投与時は血中濃度測定のため、血液検査（1回当たり末梢静脈血10ml）を投与直前、1、5、10、20、30、40、50、60、90、120、180分後の12回、尿検査（1回当たり10ml）を投与直前、60、120、180分後の4回施行する。

生理機能検査、画像検査：心電図、胸部レントゲン、心エコーを試験開始前登録時に施行する。

	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		

### 7.4 血液・尿検査項目

グレリン投与後の体内血中濃度の経時的変化

血液生化学検査：末梢血、総蛋白、血清アルブミン、プレアルブミン、BUN、血清クレアチニン、血清シスタチンC、GOT、GPT、LDH、アミラーゼ、コリンエステラーゼ、空腹時血糖、血清脂質、HOMA-1R、酸化LDL、ナトリウム、カリウム、クロール、空腹時インスリン、グレリン血中濃度

尿検査：随時尿の尿中蛋白、尿中NAG、尿中2M、尿中1ミクログロブリン、尿中8-ヒドロキシ-2デオキシグアノシン（9-OH<sub>2</sub>DG）、尿中イソプロスタノール（15-Isoprostane F<sub>2</sub>）、尿クレアチニン

### 7.5 有害事象・副作用

試験中新たに発現、増悪した有害事象・副作用がないか定期的に観察する。

## 8. 評価内容

### 8.1 主要評価項目

グレリン血中濃度の経時的変化

### 8.2 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、尿中蛋白、尿中 NAG、尿中 2M、尿中 1ミクログロブリン、尿クレアチニン、eGFR の変化率

代謝マーカー：空腹時血糖、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-OH<sub>2</sub>DG)、尿中イソプロスタン(15-Isoprostane F<sub>2</sub>)、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、不眠など)の発現率

### 8.3 有害事象の定義・基準

有害事象の定義

#### (1) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは次の場合を指す

有害事象による死亡

死亡につながる恐れ(有害事象発生時に患者が死の危険にさらされた場合であり、症状がもっと重症であったら死亡に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない)

永続的または顕著な障害もしくは機能不全

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)

上記 ~ の結果に至らぬように処置を必要とした重大な事象等(障害の恐れも含む)

後世代における先天性の疾病または異常(妊娠前または妊娠中の当該市販後臨床試験薬の暴露による出生児の異常)

#### (2) 重篤でない有害事象

重篤でない有害事象とは、重篤な有害事象の定義に該当しないものをいう。

#### 8.4 有害事象の評価

入院中、外来診察時の問診にて有害事象の調査をする。

##### (1) 発生日

有害事象の認められた日とする。ただし、無症候性の合併症・偶発症については診断が確定した日とする。

##### (2) 重篤度（3分類）

重篤度については次のように分類する。

軽微：症状が軽く容易に治癒するもの

軽微でない（中等度）：重篤でなく、軽微でないもの

重篤：8.3(1)に定義された重篤な有害事象に該当する場合

##### (3) 転帰

有害事象の経過については次のように分類する。

回復：症状、所見の消失あるいは回復

検査値の正常化あるいは投与前値への回復

軽快：程度が1段階以上軽減したものあるいは軽度の症状、所見がほぼ消失ないしは検査値が投与前付近へ回復したもの

未回復：症状、所見や検査値に変化がない

観察できた期間の最後の日追跡データが発見時の程度より悪化した場合

不可逆性の先天異常

死亡例で、当該有害事象が直接の死亡原因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡した場合

回復したが後遺症あり：症状、所見の一部が回復したが、症状所見の一部が後遺症として認められた場合

死亡：死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められる場合

なお、「直接の関連性が認められる」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、または当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことを指す。なお、同一症例でみられた直接の死亡原因でないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については死亡した

とはしない。

不明：転院、転居などにより、試験薬投与中または投与終了直後の試験実施計画書に記載されている追跡が不可能となったもの。

##### (4) 転帰日

試験薬投与中または終了後に回復、軽快、未回復、回復したが後遺症がある、あるいは死亡した日を記載する。また、転帰日が正確に記載でき

ない場合は転帰の内容を確認・判定した日とする。

#### (5) 試験薬との因果関係（4分類）

明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合

- ・偶然の再投与により、同様の所見を認める場合
- ・薬剤感受性試験（皮膚テストなど）陽性の場合
- ・体液、血液内濃度測定により中毒量であることが認められる場合

多分関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等当該試験薬以外の要因がほぼ除外される場合

関連があるかもしれない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該試験薬による可能性も除外できない場合

関連なし

時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因によると考えられる場合

### 8.5 症例報告書への記載事項

試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象

記入欄にその内容、程度、発生日、処置（試験薬の中止・継続・投与終了・

休薬および有害事象に対する治療内容）、転帰（回復・軽快・未回復・回復したが後遺症あり・死亡・不明）、転帰日を記入するとともに、試験との因果関係を前項の「有害事象の評価方法および基準」により判定する。

## 9. 試験の安全性の確保

### 9.1 研究協力者の安全を確保するための事項

担当医師は、研究協力者が試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、研究協力者の安全確保に留意する。

有害事象の発現に際しては必要に応じて適切な処置を施し、研究協力者の安全性の確保に留意し、その原因究明に努める。試験の継続が難しい

場合は試験終了とするが、原則として追跡調査を実施する。

## 9.2 有害事象等が発現した時の処置

- (1) 有害事象の発現に際しては必要に応じて適切な処置を施し、研究協力者の安全性の確保に留意し、その原因究明に努める。
- (2) 研究協力者の試験参加中およびその後を通じ、試験に関連した臨床上問題となる重篤な有害事象に対して十分な医療措置を行う。
- (3) 重篤な有害事象が認められた場合には試験薬との関連性の有無に関わらず、速やかに研究事務局を通じて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有害事象の評価に基づき、試験の妥当性を検討し、継続が適当でないと判断した場合は早期終了を勧告することができる。
- (4) 重篤な有害事象が発生していない場合でも最低1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。

## 10. 試験薬の投与についての中止基準およびその手順

以下の場合には投薬を中止する。

- ・投与中止を要する有害事象の発生が疑われた場合
- ・研究協力者が協力の中止を希望した場合

## 11. 来院しなかった研究協力者への対応

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て連絡をとり、体調面での異常の有無を確認し、来院を促す。

## 12. 試験実施期間

2013年5月～2013年11月

(登録期間：2013年5月～2013年8月)

## 13. 倫理的配慮

### 13.1 遵守すべき諸規則

- ・臨床試験の倫理指針(厚生労働省)
- ・World Medical Association 倫理ガイドライン(Declaration of Helsinki, 1964 and Declaration of Tokyo 1975, revised 1983)

### 13.2 同意取得に関する事項

研究協力者には試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、書面にて研究への参加の同意を得る。

### 13.2.1 説明用文書・同意書の作成

研究責任者が作成し、大学倫理委員会が承認する。

### 13.2.2 同意取得の時期と方法

研究協力者の同意を得るに際し、対象となる研究協力者に対し、研究協力者が研究に参加する前に、研究責任者が作成し、大学倫理委員会で承認を得た説明文書と同意書を用いて試験の目的、方法などについて説明する。また、研究協力者が内容を十分に理解できたか確認した上で本研究への参加について研究協力者の自由意志による同意を文書により取得する。

### 13.2.3 説明内容

- (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・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り扱いの方針
- (11) 費用負担に関する事項
- (12) 問い合わせ先
- (13) 健康被害に対する補償について

## 13.3 個人情報の保護

研究協力者のプライバシーの保護について下記事項を遵守する。

- (1) 研究協力者の特定は識別コードを用いて行う。
- (2) 患者検体、データなどの取り扱いにおいては十分注意し、研究協力者のプライバシーを保護する。

患者検体は測定が終了時点でカルテ番号を消去し破棄する。個人情報管理者は新たに管理 ID を設定し、カルテ番号との連結表を作成し、データなどは全て管理 ID で厳重に管理する。(連結可能匿名化)

また、本研究に関する一切の試料など(検体、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。

## 14. 研究費用

### 14.1 資金源

本研究の資金は厚生労働省の科学研究費から支給される。

### 14.2 本研究の治療に関する費用

外来診察費用、通常の薬剤費用、入院費用は他の慢性腎臓病患者と同様に保険診療下で行われ、自費負担分の費用は通常通り患者負担となる。本研究で行われる特殊検査項目や投与ペプチド（グレリン）の費用は患者負担とはならず、厚生労働省の科学研究費から支払われる。

## 15. 健康被害に対する補償

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。

## 16. 研究結果の公表に関する取り決め

本試験で得られた成績を適切な学会・医学雑誌に公表することができる。その際には研究協力者の個人情報は一切公表されない。

## 17. 試験実施計画書の承認および改訂

プロトコルの承認、改訂は本試験の中央委員会および大学倫理委員会の承認を経て研究責任者が改訂する。

## 18. 研究の終了

全患者がプロトコルを終了した時点で研究の終了とする。ただし、安全モニタリング委員会は重大な有害事象の発生などの理由で研究の早期終了を指示することができる。その際は本試験の中央委員会への連絡を経て研究責任者が実施する。

## 19. 研究組織

### 【研究責任者】

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 伊藤 裕

### 【実施責任者】

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 脇野 修

### 【中央委員会】

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科 伊藤 裕（委員長）



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 中谷 英章

【個人情報管理者】

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科・ 丸山 達也  
クリニカルリサーチセンター

【共同研究者】

国立循環器病研究センター研究所 寒川 賢治

【安全モニタリング委員会】

慶應義塾大学保健管理センター 河辺 博史(委員長)  
京都大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 向山 政志

【研究事務局】

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科  
東京都新宿区信濃町 35  
TEL: 03-3-5363-3796 FAX: 03-3359-2745  
責任者：脇野 修  
担当者：中谷 英章

## 20. 引用文献

1. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K : Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Euro J Endocrinol* 2004; 150: 447-455
2. Damien R. Ashby, Heather E. Ford, Katie J. Wynne, Alison M. Wren, Kevin G. Murphy, Mark Busbridge, Edina A. Brown, David H. Taube, Mohammad A. Ghatei, Frederick W.K. Tam, Stephen R. Bloom, Peter Choi: Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney International* 2009; 76: 199-206
2. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Nakao K: Natriuretic

- peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 2009; 58:2880-2892
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660
  4. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R1483-R1487
  5. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907
  6. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198
  7. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR: The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328
  8. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Iwase T, Uematsu M, Yokota S, Maekura R, Yamagishi M, Miyatake K, Kangawa K: Treatment of cachexia with ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2005; 128: 1187-1193
  9. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758