

各疾患群(NT, HT, DM)で比較したところ、アドレノメデュリンの作用に大きな違いはみられなかった。ただし、HT 群ではNT 群より収縮期血圧の低下が有意に大きかった。

血中生理活性物質に対する効果では、アドレノメデュリン群、ニカルジピン群ともにレニン活性、ノルアドレナリンの有意な上昇がみられたが、2 群間での差異はみられなかった。

### 5.2.3 脳梗塞既往者における臨床薬理試験

脳梗塞既往者男性 9 名 (65.2±2.5 歳) に対して、図 5.2.3 に示すプロトコールによりアドレノメデュリン(AM) 2.5 pmol/kg/min(15 ng/kg/min)を 27 時間投与した<sup>39)</sup>。

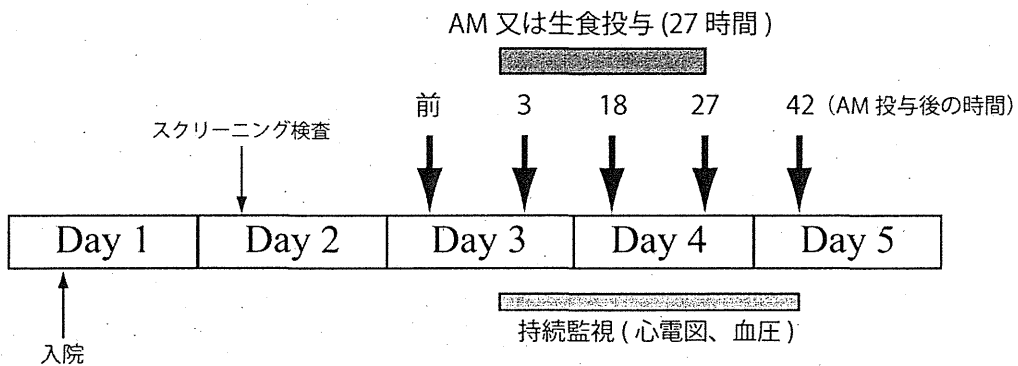


図 5.2.3 アドレノメデュリン長時間投与プロトコール

アドレノメデュリン投与により、血圧低下、心拍数増加、PWV、AI、Ep の有意な低下がみられた (表 5.2.3-1)。血中液性因子の変化は表 5.2.3-2 に示すとおりであり、血中アドレノメデュリン(AM)濃度は約 2.7 倍に上昇した。血症レニン活性(PRA)は上昇し、アルドステロン濃度(PAC)は有意に低下した。心房性 Na 利尿ペプチド(ANP)、脳性 Na 利尿ペプチド(BNP)は上昇し、軽度ではあるが炎症性サイトカイン(IL-6)と高感度 CRP(hsCRP)の上昇も認められた。血中の ACTH、cortisol (早朝採血のみ) には有意な変化はみられなかった。なお、酸化ストレスマーカーである尿中の 8-isoprostane と 8-OHdG にも有意な変化はみられなかった。

表 5.3.3-1 アドレノメデュリン用時間投与による血行動態の変化

時間	SBP	DBP	HR	PWV	AI	弾性特性
前	152.7 ± 5.6	95.2 ± 3.4	64.0 ± 2.2	1913 ± 93	88.1 ± 4.9	106.4 ± 8.9
3時間後	135.2 ± 6.0*	81.3 ± 3.2**	77.8 ± 2.8**	1645 ± 85*	71.6 ± 4.1*	83.6 ± 6.7*
翌朝	120.0 ± 4.8**	74.7 ± 4.0**	78.8 ± 3.5**	1514 ± 77**	74.4 ± 4.6*	69.6 ± 5.8**
終了時	120.7 ± 3.3**	71.4 ± 2.5***	78.3 ± 2.6**	1501 ± 71**	73.0 ± 3.7*	70.1 ± 5.8**
回復期	151.0 ± 7.9	92.0 ± 3.8	66.6 ± 3.8	1868 ± 101	87.7 ± 5.5	93.5 ± 7.0
p in trend	0.0001	<0.0001	0.001	0.002	0.024	0.002

P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.0001

表 5.3.3-2 アドレノメデュリン長時間投与による各種液性因子の変化

時間	t-AM	m-AM	cAMP	cGMP	ANP	BNP
前	14.3 ± 1.7	2.4 ± 0.4	14.2 ± 0.7	3.2 ± 0.2	15.0 ± 2.2	14.8 ± 2.8
3時間後	23.2 ± 1.3*	7.8 ± 0.9*	15.4 ± 0.5	4.0 ± 0.4	22.2 ± 5.3	11.3 ± 2.3**
翌朝	38.3 ± 2.8***	15.6 ± 2.2***	15.7 ± 0.7	4.3 ± 0.6	28.7 ± 5.7*	27.1 ± 6.3*
終了時	38.4 ± 5.5***	11.1 ± 2.1***	14.9 ± 0.7	3.7 ± 0.3	30.2 ± 6.9*	54.6 ± 12.6**
回復期	14.1 ± 1.1	2.0 ± 0.5	14.2 ± 0.5	3.1 ± 0.2	18.3 ± 3.4	47.7 ± 10.4**

時間	PRA	PAC	NA	IL-1β	IL-6	hsCRP
前	0.8 ± 0.3	92.8 ± 13.6	326 ± 43	12.3 ± 1.5	2.2 ± 0.4	12.2 ± 4.8
3時間後	1.1 ± 0.4*	61.9 ± 10.0	341 ± 17	13.8 ± 1.7	3.2 ± 0.4	9.9 ± 2.9
翌朝	1.2 ± 0.4**	61.5 ± 11.6*	395 ± 31	11.4 ± 0.9	7.2 ± 1.0***	30.4 ± 8.4
終了時	1.7 ± 0.9**	53.3 ± 10.1**	340 ± 36	11.4 ± 1.4	4.5 ± 0.7*	85.3 ± 23.5**
回復期	0.9 ± 0.3	89.3 ± 14.6	366 ± 49	13.8 ± 2.4	2.3 ± 0.3	101.9 ± 29.2***

### 5.3 潰瘍性大腸炎患者における臨床薬理試験

本大学にて先行研究の臨床試験を実施した（論文未発表）。難治性潰瘍性大腸炎患者に対してアドレノメデュリン持続静注療法を施行し、アドレノメデュリンが潰瘍性大腸炎患者に対しても良好かつ安全な治療効果を示すことが判明した。ステロイド抵抗性やステロイド依存性を示し、中等度の活動性を有する潰瘍性大腸炎患者6名に対し、アドレノメデュリン 1.5 pmol/kg/min (9 ng/kg/min)を1日8時間、連続14日間投与したところ、2週後および12週後の臨床重症度評価スコア（DAI、Seo's index）が有意に改善した（図5.2-1）。また、内視鏡所見も継時的に著明な粘膜修復を認めた（図5.2-2）。すなわち、アドレノメデュリン投与により、2週間後には粘膜再生、潰瘍癒着化を認め、3か月後にはすべての潰瘍の癒着化が得られた<sup>12</sup>。

### 活動指数の変化

	DAI	p (vs AM前)	Seo's	p (vs AM前)
入院時	10.8±1.2	0.8960	221.4±19.2	0.462
AM投与直前	9.0±1.4	-	202.6±48.1	-
AM投与2W	5.0±2.4	0.0028*	169.2±53.1	0.079
AM投与12W	1.0±1.15	0.0001*	111.4±12.2	0.03 *

※p<0.05

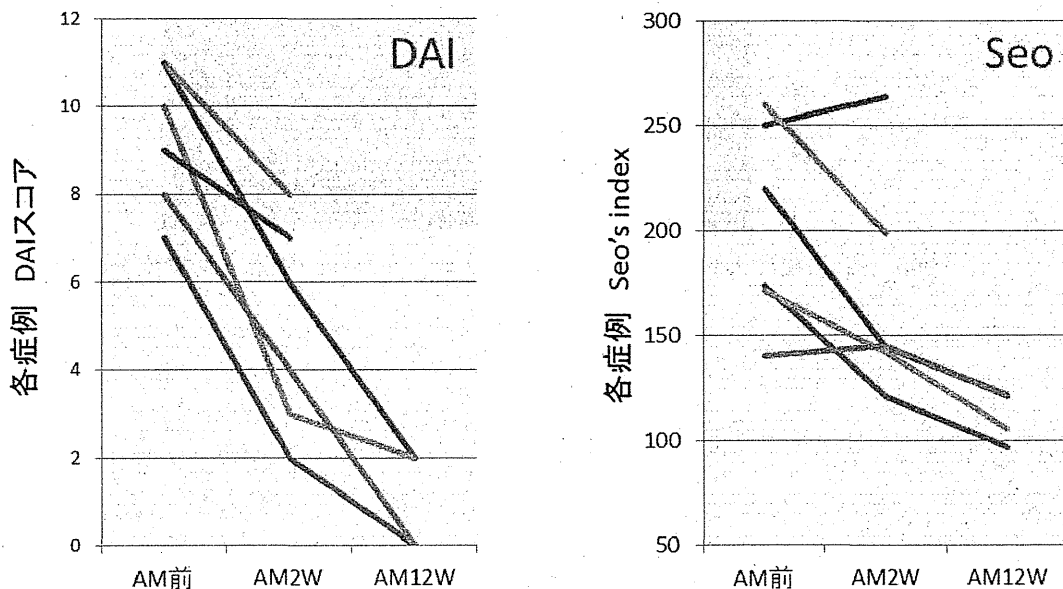


図5.2-1 潰瘍性大腸炎患者に対するアドレノメデュリンの効果

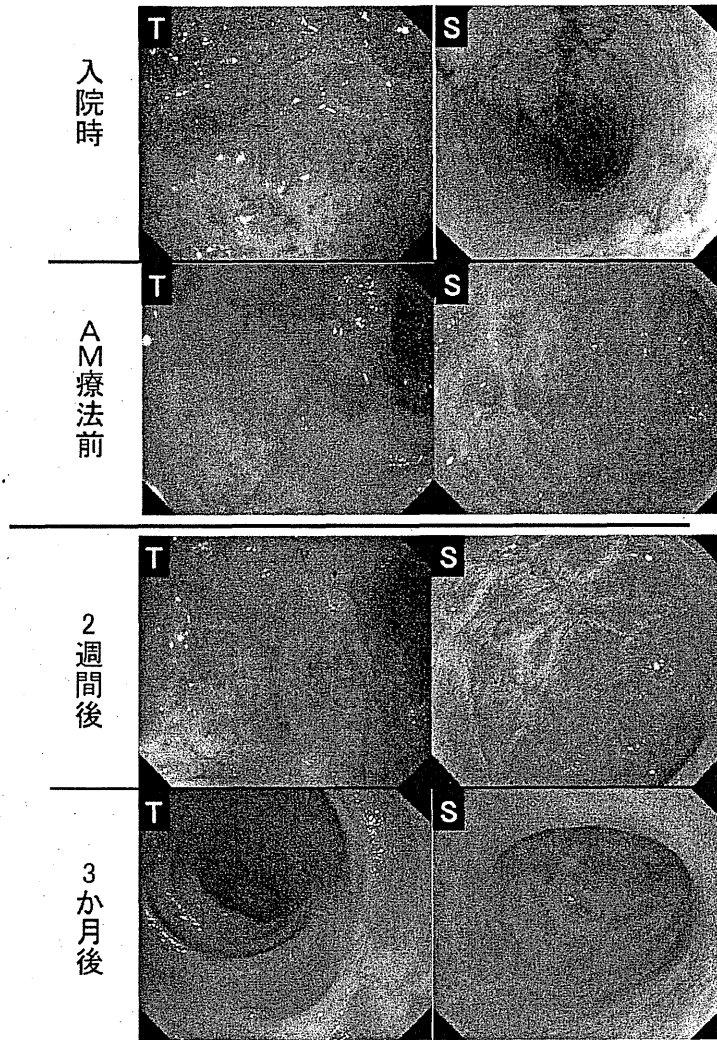


図5. 2-2 潰瘍性大腸炎に対するアドレノメデュリンの効果 (内視鏡所見)

5.4 その他疾患患者における臨床薬理試験

【発表論文要約】

表 5.4 その他疾患患者における臨床薬理試験 (アドレノメデュリン群における結果)

実施国	ニュージーランド <sup>36</sup>	日本 <sup>32</sup>	ニュージーランド <sup>37</sup>
疾患名	本態性高血圧	肺高血圧	慢性腎症
試験デザイン	プラセボコントロール、単盲検試験、クロスオーバー	プラセボコントロール、単盲検試験	プラセボコントロール、単盲検試験、クロスオーバー
非験者	男性健常人 8 例	患者 13 例(男性 6 例, 女性 7 例)	男性健常人 8 例
年齢	38-58	51±5 (平均±標準偏差)	38-57
用量 (μg/kg/分, iv)	0.017 & 0.035; 120 分間隔の段階的斬増法	0.05	0.02 & 0.04; 120 分間隔の段階的斬増法
注入期間 (分)	240	30	240
注入速度 (ml/分)	0.2	0.5	0.2
・自覚症状・一般症状	軽度の頭痛, 軽度の顔面紅潮と結膜充血 (n=6; 高)	頭痛, 動悸 (n=1)	軽度の顔面紅潮 (n=6), 軽度の頭痛 (n=3)
・血圧	↓ 拡張期・収縮期 (用量依存性)		↓ 拡張期・収縮期 (高)
・平均肺動脈血圧		↓	
・肺血管抵抗		↓	
・体血管抵抗		↓	
・心拍数	↑ (用量依存性)		↑ (高)
・心出量	↑ (用量依存性)		↑ (高)
・心係数		↑	
・尿量	有意な変化なし		↑ (低)
・尿中 Na	有意な変化なし		↑ (低)
・尿中 K	有意な変化なし		
・尿中アルブミン/ IgG/ レチノール結合タンパク			有意な変化なし
・クレアチニン・クリアランス			有意な変化なし
・血漿中レニン活性	↑ (高)	有意な変化なし	↑ (高)
・アンジオテンシン II	有意な変化なし		↑ (用量依存性)
・アルドステロン	有意な変化なし	↓	有意な変化なし
・プロラクチン	↑ (用量依存性)		↑ (高)
・コルチゾール	有意な変化なし		有意な変化なし
・ノルアドレナリン	↑ (用量依存性)		↑ (高)
・cAMP	↑ (高)	↑	↑ (用量依存性)

高; 高用量, 中; 中用量, 低; 低用量

## 引用文献

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 192: 553-560.
2. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, et al. Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res.* 2001; 89: 63-70.
3. Okumura H, Nagaya N, Itoh T, et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004; 109: 242-248.
4. Abe M, Sata M, Nishimatsu H, et al. Adrenomedullin augments collateral development in response to acute ischemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 306: 10-15.
5. Tokunaga N, Nagaya N, Shirai M, et al. Adrenomedullin gene transfer induces therapeutic angiogenesis in a rabbit model of chronic hind limb ischemia: benefits of a novel nonviral vector, gelatin. *Circulation.* 2004; 109: 526-531.
6. Ashizuka S, Eto T, Kitamura K, et al. Effect of adrenomedullin administration on acetic acid-induced colitis in rats. *Peptides.* 2005; 26: 2610-2615.
7. 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.
8. 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.
9. 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.* 2009; 53: 573-81.
10. Talero E, Alvarez de Sotomayor M, Sánchez-Fidalgo S, et al. Vascular contribution of adrenomedullin to microcirculatory improvement in experimental colitis. *Eur J Pharmacol.* 2011; 670: 601-607.
11. Hayashi Y, Narumi K, Tsuji S, et al. Impact of adrenomedullin on dextran sulfate sodium-induced inflammatory colitis in mice: insights from in vitro and in vivo experimental studies. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26: 1453-62.

12. Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K. Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; Epub ahead of print.
13. ラット単回毒性試験最終報告書(二次案) 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
14. NCH0501 劣化製剤のラットにおける単回静脈内投与毒性試験 試験計画書 (二次案) 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
15. NCH0501 のイヌにおける単回静脈内投与毒性試験 最終報告書案 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
16. NCH0501 のラットにおける 28 日間静脈内投与毒性試験および 28 日間回復試験 最終報告書(中間報告) 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
17. 試験計画書 NCH0501 のイヌにおける 28 日間静脈内投与毒性試験および 28 日間回復試験 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
18. 結果報告 イヌ 28 日間反復投与毒性試験 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
19. NCH0501 のウサギ血液を用いた *in vitro* 溶血性試験 最終報告書 (一次案) 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
20. 試験計画書 NCH0501 のウサギにおける静脈内投与による血管刺激性試験 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
21. 結果報告 ウサギにおける静脈内投与による血管刺激性試験結果 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
22. 最終報告書(一次案) NCH0501 の細菌を用いる復帰突然変異試験 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
23. 最終報告書(一次案) NCH0501 のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
24. 試験計画書 NCH0501 のラットを用いた呼吸器への影響 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所
25. 試験計画書 NCH0501 のイヌを用いた心血管系への影響 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
26. 試験計画書 NCH0501 のラットを用いた中枢神経系 (一般症症状及び行動) への影響 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所.
27. 最終報告書案 ラット及びイヌ血漿中 Adrenomedullin 濃度測定法のバリデーション試験(追加試験 2)

第一化学薬品株式会社薬物動態研究所.

28. 試験計画書 [125I]Adrenomedullin の動態試験 第一化学薬品株式会社薬物動態研究所.
29. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000; 101: 498-503.
30. 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: 754-760.
31. Oya H, Nagaya N, Furuichi S, et al. Comparison of intravenous adrenomedullin with atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 94-98.
32. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2000; 84: 653-658.
33. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 95-100.
34. Lainchbury JG, Troughton RW, Lewis LK, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1016-1020.
35. Dorner GT, Garhofer G, Huemer KH, et al. Effects of adrenomedullin on ocular hemodynamic parameters in the choroid and the ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 3947-3951.
36. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, et al. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension*. 2000; 36: 588-593.
37. McGregor DO, Troughton RW, Frampton C, et al. Hypotensive and natriuretic actions of adrenomedullin in subjects with chronic renal impairment. *Hypertension*. 2001; 37: 1279-1284.
38. Kita T, Suzuki Y, Kitamura K. Hemodynamic and hormonal effects of exogenous adrenomedullin administration in humans and relationship to insulin resistance. *Hypertens Res* 2010; 33: 314-319.
39. Kita T, Tokashiki M, Kitamura K. Aldosterone antiseoretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2010; 33: 374-379.
40. Sakai K, Saito K, Ishizuka N. Adrenomedullin synergistically interacts with endogenous vasodilators in rats: a possible role of K (ATP) channels. *Eur J Pharmacol*. 1998; 359: 151-159.
41. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, et al. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and Ca<sup>2+</sup> mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol*



*Chem.* 1995; 270: 4412-4417.

42. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki Y, et al. Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney. *Hypertension.* 1995; 25: 790-795.
43. Ikenouchi H, Kangawa K, Matsuo H, et al. Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes. *Circulation.* 1997; 95: 2318-2324.
44. Miyashita K, Itoh H, Sawada N, et al. Adrenomedullin provokes endothelial Akt activation and promotes vascular regeneration both in vitro and in vivo. *FEBS Lett.* Jun 5 2003;544(1-3):86-92.
45. Isumi Y, Kubo A, Katafuchi T, et al. Adrenomedullin suppresses interleukin-1beta-induced tumor necrosis factor-alpha production in Swiss 3T3 cells. *FEBS Lett.* 1999; 463: 110-114.
46. Hippenstiel S, Witzenrath M, Schmeck B, et al. Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability. *Circ Res.* 2002; 91: 618-625.
47. TK 測定計画書 NHC0501 のイヌにおける単回静脈内投与毒性試験におけるイヌ血漿中 Adrenomedullin 濃度の測定 第一化学薬品株式会社薬物動態研究所.
48. 結果報告 イヌ単回静脈内投与毒性試験におけるイヌ血漿中 Adrenomedullin 濃度の測定 第一化学薬品株式会社薬物動態研究所.
49. ヒトアドレノメデュリン注射薬 アクティブの安定性試験 試験報告書 株式会社富士薬品.
50. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998; 393: 333-339.
51. Shindo T, Kurihara H, Maemura K, et al. Hypotension and resistance to lipopolysaccharide-induced shock in transgenic mice overexpressing adrenomedullin in their vasculature. *Circulation.* 2000; 101: 2309-2316.



アドレノメデュリンの Phase 1 試験  
単回投与試験（改訂版 3）

治験実施計画書

治験依頼者

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野

治験計画番号:

版番号: 第 3-2-01 版

作成年月日: 2015 年 5 月 7 日

## 1. 治験実施計画の要約

### 1.1 治験の目的

健常成人男子を対象としてアドレノメデュリン持続静注(3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min)を行い、安全性と薬物動態を検討することを目的とする。

### 1.2 治験のデザイン

プラセボを対照とした二重盲検試験。

低用量(3 ng/kg/min)、中用量(9 ng/kg/min)、高用量(15 ng/kg/min)の3用量について、各々プラセボを対照薬としてアドレノメデュリン持続静脈内投与を行う。投与症例数は各群6例とし、それぞれの群に2名のプラセボ投与群を設ける(症例総数は24名)。アドレノメデュリン又はプラセボ投与はシリンジポンプを用いた12時間の持続静脈内投与とする。試験は低用量より開始し、投与中および投与終了時、1時間後、12時間後(翌朝)における忍容性・安全性を確認した後、順次高用量の投与へと移行する。

### 1.3 予定症例数

24 症例

### 1.4 被験者の選択、除外、中止基準

#### 1.4.1 選択基準

次の選択基準を全て満たし、同意能力を有する者を対象とする。

- (1) 治験責任(分担)医師によりスクリーニング検査で適格と判断された者
- (2) 同意取得時における年齢が20歳以上65歳未満の男性
- (3) すべての遵守事項に従うことが出来る者
- (4) 本治験の参加について、被験者本人による同意が文書により得られた者

#### 1.4.2 除外基準

以下の基準に該当する者は対象としない。

- (1) 本治験に影響を与える可能性のあるアレルギーまたは薬剤過敏症の既往のある者
- (2) 同意取得前3ヶ月以内に他の治験に参加し治験薬の投与を受けた者、または現在他の治験に参加している者
- (3) 常用薬を服用している者
- (4) 同意取得前2週間以内に、治験薬と相互作用を起こす可能性のある薬物治療をした者  
(NSAIDs、ステロイド剤、免疫抑制剤、降圧薬、利尿薬、昇圧薬、抗不整脈薬、漢方薬等)
- (5) 理学的検査で、本治験に影響を与える可能性のある所見がある者
- (6) 体重が90kgを超える者
- (7) 脈拍数が45回/分以下か、100回/分以上の者
- (8) 陳旧性心筋梗塞の既往のある者
- (9) 収縮期血圧が100mmHg以下か140mmHg以上、拡張期血圧が90mmHg以上の者
- (10) 12誘導心電図で異常(2~3度のAVブロック、QRS間隔の120ms以上の延長、QTcBの450msec以上の延長)が認められる者

- (11) 同意取得前3ヵ月以内に400mL以上の献血をした者、1か月以内に200mL以上の献血をした者、および2週間以内に成分献血をした者
- (12) 治験薬投与前1週間以内に試験に影響する薬(上記(4)と同じ)を臨時に使用した者
- (13) HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV-抗体又は梅毒検査が陽性を示す者
- (14) 悪性腫瘍を有する者または悪性腫瘍に対する治療歴のある者
- (15) その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適格と判断した者

#### 1.4.3 被験者の中止基準

下記に該当する場合は、被験者への投与を中止する。

- (1) 治験開始後、被験者より中止の申し入れがあった場合
- (2) 有害事象の発現のため、治験の継続が困難であると判断された場合
- (3) 治験開始後、明らかな不適格症例であることが判明した場合
- (4) その他、治験責任(分担)医師が治験を中止すべきであると判断した場合

### 1.5 薬物動態の評価

血漿中アドレノメデュリン濃度を求めるため、治験責任(分担)医師あるいは治験協力者は表1に基づいた採血を行う。

### 1.6 安全性の評価

#### 1.6.1 有害事象

治験責任(分担)医師は、治験薬の投与開始時から治験の終了時まで、被験者への診察などにより有害事象の有無を調査し、被験者に発現した好ましくないまたは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状または疾患は全て有害事象とする。治験薬との因果関係の有無は問わない。有害事象のうち治験薬との因果関係を否定できない反応を副作用として扱う。

#### 1.6.2 臨床検査値異常変動の評価方法

治験責任(分担)医師あるいは治験協力者は表1に基づいて臨床検査を実施する。測定機関の基準値から外れた臨床検査値は異常値として扱う。また、治験責任(分担)医師は、治験薬投与前開始後に認められた臨床的に意義のある好ましくない臨床検査値変動を有害事象として扱う。

### 1.7 治験実施期間

2015年7月1日～2016年3月31日

### 1.8 観察検査項目

表 1 観察検査項目と実施スケジュール

	同意日	スクリーニング検査	入院日	治験薬投与日																	退院日		
			投与前	0	5 min	10 min	20 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	12 hr 2 min	12 hr 5 min	12 hr 10 min	12 hr 20 min	12 hr 30 min	13 hr	14 hr	24 hr
文書同意取得	●																						
適格性確認		●		●																			
治験薬投薬				←—————→																			
食事		●									●			●#									
診察		●	●	●				●	●		●		●		●						●		●
自覚症状			←																		→		
血圧・脈拍数		●		●				●	●	●	●	●	●	●	●	●					●	●	●
体温・呼吸数		●		●				●		●		●		●							●		●
身長・体重		●	●##																				
心電図(12誘導)		●		●									●										●
心電図(モニター)			←																		→		
臨床検査(血液)		●		●																		●*	●
免疫検査		●																					
臨床検査(尿)		●		●																			●
薬物動態用採血				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- \*: ホルモン検査+CRPのみ
- #: 検査終了後に摂取
- ##: 体重のみ

薬物動態用採血: 治験薬投与終了後30分以内の採血は設定時間の±30秒以内に実施、その他は設定時間の±1分以内に実施する。

その他の測定の許容範囲は以下のとおりとする。

血圧・脈拍数: ±5分

体温・呼吸数: 治験薬投与後30分～8時間は±15分、10時間～14時間は±30分、24時間は±1時間

心電図: 治験薬投与後10時間±30分、24時間は±1時間

臨床検査(採血): ±5分

臨床検査(検尿): 治験薬投与後24時間の検査は起床後～+1時間

## 2. 治験計画

### 2.1 治験実施体制

#### 2.1.1 自ら治験を実施する者

- (1) 医療機関名:宮崎大学医学部附属病院(第一内科)

住所:宮崎県宮崎市清武町木原 5200

電話番号:0985-85-1747、Fax:0985-85-3580

治験責任医師:北村 和雄

治験調整医師:北 俊弘

- (2) 医療機関名:医療法人相生会博多クリニック

住所:福岡県福岡市博多区店屋町 6-18

電話番号:092-283-7701、Fax:092-271-3010

治験責任医師:白源 正成

#### 2.1.2 開発業務受託機関

社名:株式会社マイクロン 大阪事業所

住所:大阪市淀川区宮原 5-1-3 新大阪生島ビル 5階

電話番号:06-6399-0007、Fax:06-6399-0008

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野は、㈱マイクロンに対して、臨床試験実施に係る業務のうち、モニタリング、データマネジメント、統計解析(安全性のみ)、監査に関して委託する。

##### (1) モニター

株式会社マイクロン モニタリング事業部

大阪市淀川区宮原 5-1-3 新大阪生島ビル 5階<大阪事業所>

電話番号:06-6399-0007、Fax:06-6399-0008

モニタリング責任者:川原田 のり子

##### (2) DM 責任者

株式会社インテリム データサイエンス部データマネジメントグループ

東京都千代田区神田松永町 19

電話番号:03-3255-6861、Fax:03-3255-6862

DM 責任者:青野 正之

##### (3) 統計解析責任者

株式会社インテリム データサイエンス部統計解析グループ

東京都千代田区神田松永町 19

電話番号:03-3255-6861、Fax:03-3255-6862

統計解析責任者:井上 哲秀

(4) 監査責任者

株式会社マイクロン 信頼性保証部  
東京都千代田区丸の内 3-8-1 住友不動産丸の内ビル<本社>  
電話番号：03-6268-0305、Fax：03-6268-0309  
監査責任者：永野 泰夫

(5) 治験薬割付責任者

株式会社アジャスト 代表取締役社長  
北海道札幌市中央区南一条西 7-16-2  
氏名：鳴島 修造  
電話番号：011-208-0011、Fax：011-208-0022

(6) 治験薬管理責任者

宮崎大学医学部附属病院薬剤部・部長  
氏名：有森 和彦  
電話番号：0985-85-1512、Fax：0985-84-3361

医療法人相生会博多クリニック企画（薬剤）部・課長  
氏名：内丸 比奈子  
電話番号：092-283-7701、Fax：092-271-3010

(7) 記録管理責任者

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野・教授  
氏名：北村 和雄  
電話番号：0985-85-0872、Fax：0985-85-6596

医療法人相生会博多クリニック院長  
氏名：白源 正成  
電話番号：092-283-7701、Fax：092-271-3010

(8) 医学専門家

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター 生理活性物質研究部門  
生理活性物質探索病態解析分野・教授  
氏名：加藤 丈司  
電話番号：0985-85-9718、Fax：0985-85-9718

(9) 外部検査機関(ホルモン検査外注先)

①株式会社 LSI メディエンス  
東京都千代田区内神田 1-13-4 THE KAITEKI ビル



## ②株式会社 SRL

東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

### 2.1.3 血漿中薬物濃度測定機関

宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野は、(株)ボゾリサーチセンターに対して、臨床試験実施に係る業務のうち、血漿中薬物濃度測定、統計解析(薬物動態)に関して委託する。

会社名：(株)ボゾリサーチセンター つくば薬物分析センター

住所：茨城県つくば市大久保8番

電話番号：029-877-2772、Fax：029-865-1798

責任者：野田 毅

### 2.1.4 治験薬提供者

会社名：株式会社富士薬品 富山第二工場

住所：富山県富山市婦中町板倉750番地

電話番号：076-465-3242、FAX：076-465-3934

品質管理者：杉本 謙一

## 2.2 背景情報

### 2.2.1 治験薬の名称及びその他の説明

治験薬ヒトアドレノメデュリンは1993年、ヒト褐色細胞腫から発見された52個のアミノ酸より構成される内因性血管拡張ペプチドである<sup>1)</sup>。アドレノメデュリンは、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<sup>2-4)</sup>。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や腸管血流改善作用、上皮再生作用等が関与している事が考えられている<sup>5-10)</sup>。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<sup>11, 12)</sup>、腸管粘膜障害に対して改善作用を有すると考えられる。

### 2.2.2 非臨床試験及び臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約

ラット、イヌにおける単回投与及び28日間反復投与毒性試験の結果、その最小無影響量はヒトでの推定臨床投与量を上回ることが確認されている。また、溶血性試験、血管刺激性試験、変異原性試験などの特殊毒性試験あるいは呼吸器、心血管系、中枢神経系に関する安全性薬理試験においても問題となる所見は認められていない。さらに、薬物動態学的検討の結果、本薬に蓄積性は認められず、排泄も速やかであることが確認されている。

なお本薬は、これまで国内<sup>13-16)</sup>並びに海外<sup>17-21)</sup>において健常成人志願者あるいは種々の疾患患者に対する医師主導型の臨床薬理試験が報告されている。健常成人志願者における試験では最大4.32 $\mu$ g/kg(0.096 $\mu$ g/kg/分の用量で45分間の投与)までの持続静脈内投与においてアドレノメデュリンの忍容性が確認されているが、血管拡張によると推測される血圧の低下が観察されていることから、本剤の投与は血圧をモニターしながら、慎重に行うことが必要とされる。

### 2.2.3 被験者に対する既知及び可能性のある危険の要約

本薬は血管を拡張する作用があるため、血圧低下並びに頭痛・顔のほてり等のその作用に基づく一般症状の変化が現れる可能性がある。

### 2.2.4 投与経路、用法・用量及び投与期間に関する説明と根拠

アドレノメデュリンの臨床応用を目指して、宮崎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、持続静注法のみである。当初、イヌを用いた 28 日間反復投与による無毒性量(30  $\mu$ g/kg)の 1/60 量(0.5  $\mu$ g/kg)を 3 時間で投与するとして、3 ng/kg/min の投与速度をまず設定した。宮崎大学医学部で同用量の 10 倍(30 ng/kg/min 又は 5.0 pmol/kg/min)を正常人を含む 28 名の対象者に対して 90 分間投与したところ、忍容性に問題はないものの 1 時間以内に軽度だが有意な血圧低下がみられた<sup>22)</sup>。続いて、12 名の対象者に対し投与量を半減(15 ng/kg/min 又は 2.5 pmol/kg/min)して 27 時間のアドレノメデュリン持続静注試験を実施し<sup>23)</sup>、忍容性に問題はなかった。ただし、27 時間持続投与試験では、夜間に有意な血圧低下が認められた。このため、本臨床試験ではアドレノメデュリンの最大投与量を 15 ng/kg/min に設定し、かつ持続投与時間を 2 分の 1 以下である 12 時間以下に限定することで、重篤な血圧低下が生じないと予想される設定とした。

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<sup>6)</sup>はアドレノメデュリン 12  $\mu$ g/kg の腹腔内投与、Talero ら<sup>7)</sup>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<sup>5)</sup>では 5.0  $\mu$ g/kg での効果が最も高かったが、それより低用量では効果が減弱した。さらに、5.0  $\mu$ g/kg より高濃度でも効果減弱が確認されており、アドレノメデュリン濃度と治療効果はベルシェイプの様相を呈した。これは、胃潰瘍モデルマウスへのアドレノメデュリン投与における潰瘍改善効果にも同様の現象を認めており<sup>11)</sup>、アドレノメデュリンに特徴的な治療効果と考えられる。このため、低濃度から高濃度までを割り振った濃度設定が必要と考えた。宮崎大学の臨床試験では、潰瘍性大腸炎患者を対象としてアドレノメデュリン投与量をさらに減量(9 ng/kg/min)して 8 時間持続静脈内投与を実施し、有効性と安全性が確認されている<sup>24, 25)</sup>。一方、急性心筋梗塞を対象とした臨床試験ではアドレノメデュリンの 12 時間持続静注を実施し、有効性と安全性が確認されている<sup>26)</sup>。以上の状況を総合して、今回は臨床上問題となるような大きな血圧低下が起きない範囲内で 3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min 各 12 時間持続投与の用量設定を行った。

### 2.2.5 治験に関連し、その背景を明らかにする参考文献及びデータ

ヒト合成アドレノメデュリン治験薬概要書

### 2.3 治験の目的

健康成人男子を対象としてアドレノメデュリン(3 ng/kg/min、9 ng/kg/min、15 ng/kg/min)を持続静脈内投与した時の安全性と薬物動態の検討を目的とする。

### 2.4 治験のデザイン

プラセボを対照とした二重盲検試験。

低用量(3 ng/kg/min)、中用量(9 ng/kg/min)、高用量(15 ng/kg/min)の3用量について、各々プラセボを対照薬としてアドレノメデュリン持続静脈内投与を行う。投与症例数は各群6例とし、それぞれの群に2名のプラセボ投与群を設ける(症例総数は24名)。アドレノメデュリン又はプラセボ投与はシリンジポンプを用いた12時間の持続静脈内投与とする。試験は低用量より開始し、退院時までの忍容性・安全性を確認した後、順次高用量の投与へと移行する。

用量増加のための判断基準。

次ステップへの移行に関しては、CTCAE Grade 2以上の有害事象が2例以上に認められた場合には、治験責任医師と治験調整医師及び中立の医学専門家で協議の上、ステップ移行を判断する。本剤との因果関係が否定できないCTCAE Grade3以上の有害事象が発現した場合は、次ステップに移行しない。

#### 【設定根拠】

本治験では、アドレノメデュリンがはじめて日本人に投与されることから(製剤としてははじめてであるが、成分としては投与成績あり)、開始用量は成分として同じアドレノメデュリンの国内外の医師主導型試験成績および非臨床試験成績より導かれている無影響量を勘案し3 ng/kg/minからの投与とし、安全性を確認しながら逐次高用量へ増量する用量漸増法とした。予定最高用量は、治験製剤と同成分によるヒトでの安全性がすでに確認されている用量とほぼ同量かつ本薬の28日間反復静脈内投与毒性試験における毒性学的無影響量であるラット100 µg/kg、イヌ30 µg/kgより低い用量を設定した。これによって、本治験の目的である安全性の検討および予想される有害事象の探索が可能であるとともに、被験者に対して不必要に危険性のある高用量に暴露させることも回避できると考えられる。

以上の点を考慮し、本治験の目的である日本人健康成人男性を対象として、本剤の安全性、薬物動態について検討を目的とする治験デザインを設定した。

#### 2.4.1 薬物動態

治験スケジュール(表1)に定められた時点において採取された血液サンプルより、血漿中アドレノメデュリン濃度を求める。

#### 2.4.2 治験の手順

治験責任医師は、医療機関の長による治験実施の承認が得られた後、治験を開始しなければならない。治験の開始とは被験者に対する同意取得時とする。さらに、全症例の「症例報告書」を回収した後、治験終了(中止)報告書を医療機関の長に提出しなければならない。

#### 2.4.2.1 同意取得

治験責任(分担)医師は被験者の登録に先立ち、対象となる本人へ説明文書及び同意文書に基づいて十分に説明した後、被験者へその文書を手交する。治験責任(分担)医師は被験者が内容をよく理解したことを確認したうえで、本治験への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書にて得る。

治験責任(分担)医師は同意取得日、症例番号を症例報告書へ記入する。また、治験責任(分担)医師または治験協力者は、同意を取得した全ての被験者について、症例番号、性別、同意取得日、などをスクリーニングリスト(別紙)へ記入する。

#### 2.4.2.2 適格性の確認

治験責任(分担)医師は、被験者としての適格性(選択基準・除外基準)などを確認するため、同意取得後に下記の検査を実施する。この検査において、全ての選択基準に適合し、全ての除外基準に抵触しない場合、「被験者の登録」を行う。

##### スクリーニング検査

・ 診察	アレルギー歴, 治験参加歴, 服薬歴, 治療歴, 既往歴, 献血歴
・ 理学的検査	身長, 体重, 血圧, 脈拍数, 呼吸数
・ 免疫学的検査	HIV 抗原・抗体, HBs 抗原, HCV-抗体, 梅毒
・ 血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画
・ 血液生化学検査	総蛋白, アルブミン, AST, ALT, LDH, 総ビリルビン, ALP, $\gamma$ -GTP, CPK, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, P, 総コレステロール, LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, 血糖, CRP
・ 尿検査	比重, pH, 糖, 蛋白, 潜血, ケトン体, ウロビリノーゲン, 沈査
・ 心電図検査	12誘導心電図

採血量: 約 16mL, 採尿量: 約 10mL

#### 2.4.2.3 治験薬の投与

治験責任(分担)医師は、被験者へ割り付けられた治験薬を後述する手順に従い適宜希釈した後、適正量を投与する。

#### 2.4.2.4 治験中の評価及び検査

治験責任(分担)医師は、治験実施計画書に規定されたスケジュール(表1)に従い、治験薬投与、規定の観察・検査を実施する。また、被験者に対して被験者が守るべき事項を遵守するよう促す。

治験期間中に有害事象が発現した場合、治験責任(分担)医師は治験調整医師に連絡する。ただし、重篤な有害事象が発現した場合には、当該実施医療機関の重篤な有害事象の連絡に関する手順および本治験実施計画書の「2.8.4 重篤な有害事象の連絡・処置」に則って連絡を行うものとする。有害事象が認められた場合には、原則として治験開始前の状態に回復するまで、あるいは治験責任(分担)医師が更なる観察・調査を不要と判断するまで追跡調査を行う。器質的な障害による不可逆的な有害事象の場合には、症状が安定または固定するまで追跡調査を行う。