

難治性炎症性腸疾患を対象としたアドレノメデュリン製剤による医師主導治験の実施

研究協力者 北村和雄 国立大学法人宮崎大学 医学部
内科学講座循環体液制御学分野 教授

研究要旨：アドレノメデュリン（AM）は本研究開発代表者等が発見した強力な降圧作用を有した循環調節に重要な生理活性ペプチドである（BBRC 192, 553-560, 1993）。加えて、炎症性腸疾患では AM の産生が増加し、AM が抗炎症・組織修復因子として作用していることを見出した。AM の有効性は炎症性腸疾患モデル動物だけでなく、難治性潰瘍性大腸炎患者や生物学的製剤に二次無効の患者に対しても探索的臨床研究で示されている。我々は AM 製剤による難治性炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験を推進している。

共同研究者

芦塚伸也（国立大学法人宮崎大学 医学部
内科学講座循環体液制御学分野）
北 俊弘（国立大学法人宮崎大学 医学部
内科学講座循環体液制御学分野）
稲津東彦（国立大学法人宮崎大学 医学部
内科学講座循環体液制御学分野）

製剤に二次無効のクローン病患者に対しても、同様に医師主導治験として実施するための準備を進めている。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針と省令 GCP に準拠して医師主導治験を推進している。

A. 研究目的

アドレノメデュリン（AM）は炎症性腸疾患治療薬として有望である。AM の有効性は難治性潰瘍性大腸炎患者や生物学的製剤に二次無効のクローン病患者に対しても探索的臨床研究で示されている。AM の炎症性腸疾患治療薬としての POC を確立するため、AM 製剤による難治性炎症性腸疾患を対象とした医師主導治験を推進する。

B. 研究方法

難治性潰瘍性大腸炎に関しては対象疾患ステロイドは抵抗性潰瘍性大腸炎であり、主要評価項目は治験薬投与開始後 2 週の DAI score の治療前からの変化量として、プラセボ対照二重盲検試験として推進している。生物学的

C. 研究結果

難治性潰瘍性大腸炎患者を対象とした Phase a 試験を開始しており、14 症例（目標症例数 32 症例）の登録が完了している。クローン病に関しては平成 29 年 12 月に対面助言を済ませ、治験届けを平成 30 年 3 月に出す予定である。

D. 考察

難治性潰瘍性大腸炎患者を対象とした Phase a 試験については当初の予定より少し遅れているが、平成 30 年の夏には登録が終了し秋には POC が得られる予定である。クローン病に対しても治験が開始できる目処が立っている。

E. 結論

AM の炎症性腸疾患の治療薬としての POC を確立するための医師主導治験を推進中である。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Anti-Inflammatory Effects of PEGylated uman Adrenomedullin in a Mouse DSS-Induced Colitis Model. Nagata S, Yamasaki M, Kitamura K. Drug Dev Res. 2017 Jun;78(3-4):129-134.

2. Corrigendum to " -arrestins negatively control human adrenomedullin type 1-receptor internalization" [Biochem. Biophys. Res. Commun. 487(2) (2017) 438-443]. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Sekiguchi T, Jiang D, Murakami M, Hattori Y, Kato J. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Aug 26;490(3):1139.

2. 学会発表

1. Adrenomedullin as a potential therapeutic agent for ulcerative colitis. Kitamura K. The 2nd International Conference on Internal Medicine & Hospital Medicine, 2017/9/13 (Dallas, USA)

2. 潰瘍性大腸炎における癌合併症例の検討. 芦塚伸也. 第 104 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会、2017 年 11 月 17 日 (那覇)

H. 知的財産権の出願・登録状況

新規特許はないが、関連特許として次のものがある。

1. 出願番号：特願 2016-069864

発明の名称：アドレノメデュリン凍結乾燥製剤の製造方法

出願日 (優先日): 2016 年 3 月 31 日

出願人 (特許権者): 国立大学法人宮崎大学

2. 出願番号：PCT/JP2012/051010

US13/979,048

発明の名称：難治性炎症性腸疾患の予防又は治療方法

出願日 (優先日): 2012 年 1 月 12 日

出願人 (特許権者): 国立大学法人宮崎大学

3. 出願番号：特願 2005-111889

発明の名称：非細菌性の炎症性疾患の予防又は治療剤

出願日 (優先日): 2005 年 4 月 8 日

出願人 (特許権者): 国立大学法人宮崎大学