

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893095

研究課題名(和文) 糖尿病性腎症に対するプロパゲルマニウムの実用化を目指した橋渡し研究

研究課題名(英文) Translational research for realization of propagermanium for the treatment of diabetic nephropathy

研究代表者

原 章規 (Hara, Akinori)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：70507045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】炎症に関与する分子の一つであるCCL2の受容体CCR2を阻害する作用を有するプロパゲルマニウム(PG)の糖尿病性腎症に対する有効性及び安全性について検討した。【方法】多施設共同・無作為割付・非盲検・並行群間比較試験とした。対象となる2型糖尿病性腎症例のうち、試験薬群はPGを52週間にわたり30mg/日で内服した。【結果】9施設より29例(男性22例、女性7例、平均年齢61歳)が登録された。試験薬の安全性について、現時点では試験薬との因果関係が示唆される有害事象の発生はみられていない。【結論】2型糖尿病性腎症に対して、PGの有効性及び安全性について検討するための臨床研究を開始した。

研究成果の概要(英文)：【Purpose】To examine efficacy and safety of the propagermanium (PG), an antagonist of CCR2, for treatment of diabetic nephropathy. 【Methods】In this multicenter, randomized, open-label, standard care-controlled clinical trial, patients assigned to PG treatment had 30 mg PG daily for 52 weeks. 【Results】We enrolled 29 patients (22 men and 7 women, mean age 61 years old) in 9 institutions. About the safety of the PG, adverse events suggested to be related with the drug have not been seen at present. 【Conclusion】We have started and are managing clinical research to examine efficacy and safety of the PG for treatment of type 2 diabetic nephropathy.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：糖尿病性腎症

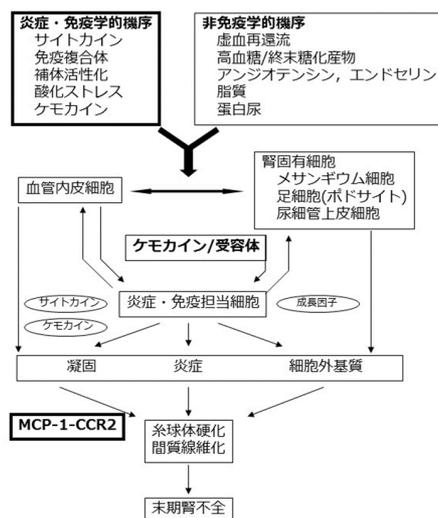
1. 研究開始当初の背景

腎臓病の発症・進展に関わる病態は、炎症・免疫学的機序と非免疫学的機序に大別することができる。炎症・免疫学的機序には、全身の免疫系による間接的関与に加え、腎局所における炎症・線維化の過程における直接的関与が考えられる。一方、非免疫学的機序には、高血糖/終末糖化産物や虚血・再還流などが挙げられる。これまでの研究により、これら2つの機序には密接な関係があることが示されている(図1)(文献)。

このうち、糖尿病性腎症の進展過程において、炎症・免疫学的機序の関与が注目されている。この炎症に関与する分子群のうち、monocyte chemoattractant protein (MCP)-1/CCL2 およびその受容体であるCCR2は、単球・マクロファージの腎臓への遊走・活性化に加え、腎固有細胞の機能調節にも重要な役割を果たしている。当研究室では、MCP-1/CCL2の腎臓病への関与とその阻害による腎臓病治療の可能性について基礎的検討を重ねてきた。

その成果を踏まえ、MCP-1/CCR2を標的分子とした糖尿病性腎症の治療薬開発に関する研究を進めてきた。

< 図 1 >



(文献 より改変・引用)

2. 研究の目的

本研究では、CCR2阻害作用を有するプロパゲルマニウムの糖尿病性腎症患者に対する安全性および有効性について探索的に検討するための臨床研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 試験デザイン

本研究は、多施設共同、無作為割付、非盲検、並行群間比較試験として実施した。

(2) 対象と割付

糖尿病性腎症を有する患者のうち、以下の基準を満たす患者を対象とした。

1) 選択基準

- 30歳以上75歳未満の患者
- 2型糖尿病と診断され、5年以上の罹病期間を有する患者
- 微量アルブミン尿(30-299 mg/g・Cr)又は蛋白尿定性検査で1+以上を有する患者
- 推算糸球体濾過量(eGFR) 30ml/min/1.73m²以上の患者
- HbA1c 10%の患者
- BMI 19-40kg/m²の患者
- 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者

2) 除外基準

- HBs抗原又はHCV抗体が陽性の患者
- 重篤な肝機能障害のある患者
- 黄疸の既往歴のある患者
- 推算糸球体濾過量(eGFR)が30ml/min/1.73m²未満である患者
- 本剤を含む薬剤過敏症の既往歴のある患者
- 試験登録3か月以内に閉塞性動脈硬化症、心筋梗塞または脳梗塞の既往のある患者
- 75歳以上の高齢者
- 妊婦、産婦、または授乳中の患者
- その他医師の判断により対象として不適当と判断された患者

登録・割付機関である金沢大学先端医療開発センターにおいて、インフォームドコンセントを受けた対象患者30例について、コンピューターにより、(試験薬群)2:(標準的治療群)1の割合で無作為に割付を行った。

試験薬については、プロパゲルマニウムの製造販売元である三和化学研究所より提供を受け、金沢大学附属病院薬剤部において適切に管理・保管した。

データマネジメントについては、金沢大学附属病院先端医療開発センターで行われた。

モニタリングについては、外部機関(北陸臨床試験支援センター)に委託した。

(3) 計画的治療の内容(図2)

登録患者は、試験開始時、1、3、6、9および12か月時点において、体重・血圧測定を含む診察を受けた。

臨床検査では、空腹時における採血・

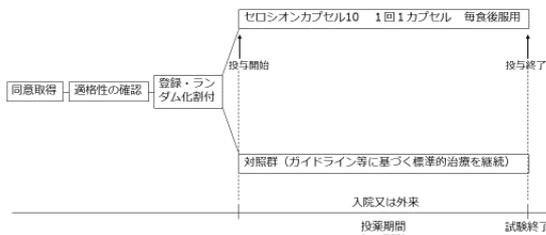
採尿を行い、血算、凝固系、生化学、免疫血清学および内分泌学的検査を行った。

試験薬投与群では、試験薬プロパゲルマニウム(10mg)を 52 週間にわたり、1日1回1カプセル毎食後に内服するようにした。受診時に服薬状況の確認とともに、試験薬の血中濃度を確認した。

安全性情報についても上記と同様のスケジュールで症状や臨床検査値などについて評価した。

< 図 2 >

本試験のフローチャート



(4) 評価項目 (図3)

主要評価項目は、尿中アルブミン/蛋白排泄量、副作用・有害事象発現率とした。副次的評価項目は、腎機能(血清クレアチニン、推算糸球体濾過量)、血糖・ヘモグロビン A1c (HbA1c)、脂質(LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪)・高感度 CRP 値などとした。

< 図 3 >

糖尿病性腎症に対するプロパゲルマニウムを用いる臨床研究概要(UMIN-ID: UMIN000004779)

項目	内容
対象疾患	微量アルブミン尿または顕性アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症
選択基準 (一部)	(1) 2型糖尿病と診断され、5年以上の罹病期間を有する糖尿病性腎症患者であって、以下の要件を満たす; ・ 微量アルブミン尿または蛋白尿定性検査で1 (+) 以上 ・ eGFRが30ml/min/1.73m ² 以上 (2) 30歳以上75歳未満
目標症例数	30例 (PG群: 20例、PG非投与群: 10例)
シエマ	
評価項目	<p>主要 有害事象の発現率、尿中アルブミン/蛋白排泄量、</p> <p>副次 ・腎機能 : 血清クレアチニン値 ・血糖 : FBS、HbA1c ・脂質 : LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪等</p>

(5) 倫理的事項

本研究は、金沢大学附属病院臨床試験審査委員会で承認された。また、本研究は公開登録システム(大学病院医療情報ネットワーク; UMIN)に登録した(UMIN

000004779)。

4. 研究成果

本研究の倫理面およびデータの信頼性確保のための体制を確保するため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、院内外の関係部署と密接に連携してきた。

結果、9施設より29例(男性22例、女性7例、平均年齢61歳)が登録された。

受診時の医療面接に加えて、プロパゲルマニウム血中濃度を測定することにより、試験薬投与群における服薬状況について評価を行った。

試験薬の安全性について、試験薬群に割り付けられていた1名において、経過中に足趾潰瘍性病変がみられた。当該病変は保存的な局所治療で軽快した。当該病変は原疾患の増悪によるものであり、試験薬との因果関係はないものと判断された。他、現時点において、試験薬との因果関係が示唆されるような有害事象の発生はなく、登録後1年間の観察期間を追跡している。

今後について、29例全例における観察期間の終了後、各々の症例における症例報告書の回収を行い、先端医療開発センターにおいてデータを固定する。その後、アルブミン尿をはじめとする評価項目に関する統計解析を行う。最終結果については、学会や論文を通じて公表することを予定している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

原章程、和田隆志・腎症を合併する2型糖尿病患者の残存アルブミン尿に対するCCR2阻害薬"CCX140-B"の効果; 無作為化試験より、尿酸と血糖、査読無、2巻、2016、35 - 38

原章程、和田隆志・ケモカイン受容体2拮抗薬、腎と透析、査読無、80巻、2016、541-546

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権] 出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

UMIN 臨床試験登録システム <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/>

ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000005691

6 . 研究組織

(1)研究代表者

原 章規 (HARA, Akinori)

金沢大学医薬保健研究域医学系・准教授

研究者番号：70507045