

CLINIC TERRAIN

科学モノグラフ

DAC付きCJC-1295：長時間作用型の成長ホルモン放出ホルモン類似体

本モノグラフは、薬物親和性複合体（DAC）を含むCJC-1295のみを対象とする。DACを持たない構成体を同一分子として扱わず、CJC-1295とイパモレリンの混合製品や実験室で調製した混合物も対象としない。

版 5.0

4 件の参考文献

DAC構成体の定義

エビデンスの基準日 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ja/kenkyu/peptide/cjc-1295-with-dac

要旨

本モノグラフは、薬物親和性複合体（DAC）を含むCJC-1295のみを対象とする。DACを持たない構成体を同一分子として扱わず、CJC-1295とイパモレリンの混合製品や実験室で調製した混合物も対象としない。

主要な知見

01・分子の同一性と実体の特定

ここでのCJC-1295はDAC構成体を指す。すなわち、アルブミンに結合する薬物親和性複合体を有する四置換GRF(1-29)類似体である。作用時間の短いDAC非含有構成体は別の実体であり、その薬物動態を引き継ぐことはできない。

02・ヒトでの最終検証

ヒト研究では、GH軸への持続的な作用と脈動性の維持が確立されている。一方、回復、身体組成、健康的な加齢に関して、患者にとって意味のある転帰は確立されていない。

03・反対所見と因果関係の限界

IGF-1の上昇は薬力学的シグナルであり、臨床的成功ではない。浮腫、錯感覚、関節痛、血糖の悪化、睡眠時無呼吸の背景、成長シグナル伝達は、生物学的に重要な境界であり続ける。

目次

科学的立場

分子プロフィール

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

歴史的・国際的な研究の蓄積

GHRHの系譜・既存の内分泌生理学が定義するのは内分泌軸であり、製品ではない

2005-2009・小規模ながら直接的で構成体に固有の研究プログラム

機序と生化学に基づく推論

制約あり・DACは薬理学的実体を変える

測定済み・曝露と内分泌応答では時間軸が異なる

未解決・内分泌への作用は転帰を決める関数ではない

DACは分子の体内滞留を変える

下垂体刺激は上流に位置し続ける

IGF-1は下流の媒介因子であり、推論の境界でもある

脈動性は生理学的な同等性ではない

確立していること

未解決のこと

七つのエビデンス階層

分子同一性の規則を適用する

到達可能性の規則を適用する

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

ヒトでの判定に関する規則を適用する

外挿の規則を適用する

反証の規則を適用する

分子の同一性と実体の特定

生化学的機序と標的構造

In vivo薬理と曝露

統合生理学と個人の背景

ヒトでの最終検証

反対所見と因果関係の限界

科学的結論

実体の同定とアルブミン親和性

下垂体での機序と内分泌動態

ヒト薬物動態と標的への作用

プロテオーム応答とその解釈

臨床推論の境界

方法、対象範囲、追跡可能性

何がこの命題を誤りと示し得るか

今後の研究課題

著者の役割と説明責任

科学的立場

本モノグラフは分子から出発し、生化学、細胞機序、曝露、統合生理学へと因果の連鎖をたどる。集団研究は、その最終段階の検証に位置づける。実際に検証された命題の評価には役立つが、分子を定義したり因果モデルを置き換えたりすることはできない。

同一性は、何が存在するかを確定する。生化学は、何が反応し得るかを明らかにする。薬理学は、その反応が成立する条件に到達できるかを明らかにする。生理学は、それに対して系がどう応答するかを示す。ヒトの統計的観察は最後に置かれ、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムのみを判定する。

集団平均から分子を同定したり、機序を生み出したり、個人の反応を決定したりすることはできない。実証された機序であっても、示された因果段階の範囲に限定される。最終段階の研究は、特定の条件における機序の実現を支持または反証できるが、その基礎となる化学を書き換えることはできない。

分子プロフィール

薬物親和性複合体を有する四置換GRF(1-29)類似体

アルブミン結合性GHRH受容体作動薬

GHRHR → 脈動性GH分泌 → IGF-1軸

DAC付きCJC-1295は、DACを持たないGRF類似体とも、あらゆる配合製品とも異なる。アルブミン反応性部位は、薬理的な同一性を構成する一部である。したがって、名称には放出ホルモン類似体と親和性複合体の両方を明示しなければならない。DACを省略すると、異なる二つの濃度時間関係の実験を一つの名称にまとめてしまい、その後の知見の帰属が科学的に不安定になる。

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

DACを介するアルブミンとの結合は、短時間の視床下部放出シグナルを、検出可能な脈動性を保ちながら数日間の下垂体刺激へと変換する。

DAC構成体およびGH/IGF-1の標的作用についてI-IIIが確立

内分泌薬力学を超える領域はクラスD/E。患者にとって重要な転帰は未確立

持続的なGH/IGF-1の変動が、血糖、体液貯留、増殖に伴う負担ではなく、正味の利益につながるまでの経路。

GHまたはIGF-1の上昇は標的への作用を示す証拠であり、回復、身体組成の再構成、睡眠改善、長寿を示す証拠ではない。

この評価は、明示された投与経路、集団、アウトカムだけに適用される。分子の生化学的知見に順位をつけたり、その知見を生み出したりするものではない。

利益は、因果連鎖の下流で行う臨床的判断である。科学的な対象はまず作用そのものとなる。何が、どの曝露で、どの生物学的状態において変化し、どこで推論を止めるべきかを問う。

歴史的・国際的な研究の蓄積

DAC付きCJC-1295は、より古いGHRH生理学を基盤として2000年代に設計された物質である。数日間にわたる薬物動態および内分泌の観察結果は、DAC構成体のみに帰属する。

文献は、構成体の同一性、アルブミン結合、曝露、GH/IGF-1の標的作用については強い根拠を示すが、患者にとって重要な転帰については乏しい。

GHRHの系譜・既存の内分泌生理学が定義するのは内分泌軸であり、製品ではない

視床下部・下垂体系のGH生理学は、CJC-1295より前から研究されている。薬物親和性複合体は体内滞留時間を大きく変えるため、従来の短いGHRH断片から、この構成体の曝露に関する前提を導くことはできない。

[2,3]

2005–2009・小規模ながら直接的で構成体に固有の研究プログラム

主要な研究報告は、アルブミン結合による持続性、数日間のホルモン応答、下流の血清タンパク質の変動を確立した。少数の文献でも、同一性と曝露を直接明らかにするなら、機序の解明に強い力を持ち得る。

[1,2,3,4]

機序と生化学に基づく推論

生化学的な命題は、臨床試験がなくても強い説明力を持ち得る。ただし、その前提、曝露、適用範囲は明確でなければならない。以下の各記述には、その根拠となる推論の種類を付記する。

制約あり・DACは薬理学的実体を変える

アルブミンとの共有結合は、実効的な分子サイズ、クリアランス、濃度時間関係を変える。DACを持たないペプチドに、名称だけを根拠として報告された半減期を引き継がせることはできない。[1,3]

測定済み・曝露と内分泌応答では時間軸が異なる

報告された見かけの半減期は約5.8–8.1日であり、GHとIGF-1の応答は、それぞれ異なる数日間の期間にわたって持続した。これらの時間軸は、一つの作用持続時間として扱わず、別々にモデル化しなければならない。

[1]

未解決・内分泌への作用は転帰を決める関数ではない

あるGHまたはIGF-1の増加量を、回復、睡眠、身体組成、長寿へ変換する方程式は存在しない。フィードバック、年齢、血糖状態、組織感受性が関わるため、その対応関係は未解決のままである。[1,4]

DACは分子の体内滞留を変える

反応性の親和性複合体は循環アルブミンに結合し、未修飾の放出ホルモン断片で予想される急速なクリアランスからGRF類似体を保護する。この修飾が数日間の曝露プロファイルを生み、DACを持たない物質を別の薬理学的実体とする。[1,3]

下垂体刺激は上流に位置し続ける

成長ホルモン産生細胞のGHRHR活性化は、外因性GHを供給するのではなく、内因性GHの放出を増加させる。そのため、視床下部・下垂体フィードバック、基礎分泌予備能、睡眠、代謝状態は、因果系の中に残る。

[1,2]

IGF-1は下流の媒介因子であり、推論の境界でもある

GHは、肝臓と組織のIGF-1シグナル伝達、基質処理、体液バランス、タンパク質代謝回転を変える。これらの経路は同化を支え得る一方、血糖と増殖に関する問題も生み得る。バイオマーカーが動く方向だけでは、個体全体への正味の影響を判断できない。[1,4]

脈動性は生理学的な同等性ではない

長時間の刺激中にGHパルスを検出できることは機序上重要だが、パルス振幅、積算曝露、フィードバックは基礎的な生理状態と異なり得る。時間的構造が維持されていることを、直接測定なしに内分泌恒常性の回復を主張する根拠としてはならない。[1,2]

確立していること

DAC構成体の定義

アルブミン結合

ヒトのGH/IGF-1薬力学

未解決のこと

患者にとって意味のある有効性

長期的な代謝への影響

転帰別の用量設計

七つのエビデンス階層

階層I-VIは、因果とその実現可能性のモデルを構築する。続いてヒトでの観察と対照臨床試験が、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムの条件下で命題全体を検証する。試験は最終的な判定であり、分子の真実を生み出すものではない。

I. 分子の同一性と化学：正確な配列、末端の化学構造、製剤、投与経路は何か。

II. 生化学と標的構造：どの反応、結合事象、シグナル段階が物理的に可能か。

III. 細胞とex vivo組織：関連する細胞や単離組織系に何が起こるか。

IV. 動物・in vivo薬理：統合された生体内で、曝露は機序の成立条件に到達するか。

V. 統合生理学と外挿：組織状態、フィードバック、用量、個人の生理的背景は応答をどう変えるか。

VI. ヒト薬物動態と観察シグナル：その実体はヒトで存在し、忍容され、何らかのシグナルと関連するか。

VII. 対照臨床試験：特定のプロトコルは、事前に定めた患者にとって重要なアウトカムを変えるか。

分子同一性の規則を適用する

DAC付きCJC-1295は、DACを持たないGRF類似体とも、あらゆる配合製品とも異なる。アルブミン反応性部位は、薬理学的な同一性を構成する一部である。したがって、名称には放出ホルモン類似体と親和性複合体の両方を明示しなければならない。DACを省略すると、異なる二つの濃度時間関係の実験を一つの名称にまとめてしまい、その後の知見の帰属が科学的に不安定になる。

到達可能性の規則を適用する

健康成人を対象とした無作為化用量漸増試験では、半減期は約5.8–8.1日と推定された。単回注射後、平均GHは少なくとも六日間、IGF-1は約九～十一日間上昇した。したがって、DAC付きCJC-1295の決定的な曝露の境界は、分子、製剤、投与経路に固有であり続ける。

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

DACを介するアルブミンとの結合は、短時間の視床下部放出シグナルを、検出可能な脈動性を保ちながら数日間の下垂体刺激へと変換する。このため、現在の因果的到達段階は、DAC構成体およびGH/IGF-1の標的作用についてi-iiiが確立した段階となる。この段階評価が示すのは機序のどのつながりが実証されたかであり、消費者向けの評価点ではなく、一般的な有益性の約束へ変換することもできない。

ヒトでの判定に関する規則を適用する

内分泌薬力学を超える領域はクラスD/Eであり、患者にとって重要な転帰は未確立である。この最終段階の記述が答えるのは、実際に観察された集団、経路、曝露、転帰のみであり、DAC付きCJC-1295の因果鎖にある別のつながりを格上げすることも、取り消すこともない。

外挿の規則を適用する

持続的なGH/IGF-1の変動が、血糖、体液貯留、増殖に伴う負担ではなく、正味の利益につながるまでの経路。GHまたはIGF-1の上昇は標的への作用を示す証拠であり、回復、身体組成の再構成、睡眠改善、長寿を示す証拠ではない。

反証の規則を適用する

決定的な命題のいずれかが成立しなければ、解釈を変えなければならない。DAC付きCJC-1295について事前に定める反証試験は、次のとおりである。アルブミンとの結合または数日間の曝露が成立しなければ、DACに基づく知見の帰属は無効となる。事前に規定した機能的利益を伴わないIGF-1上昇は、バイオマーカーを利益とみなす推論を反証する。血糖、浮腫、睡眠呼吸障害の悪化は、その表現型における正味の利益の主張を反証する。これらは結論を能動的に制約する境界であり、好意的な説明の後に付け足す研究課題ではない。

分子の同一性と実体の特定

ここでのCJC-1295はDAC構成体を指す。すなわち、アルブミンに結合する薬物親和性複合体を有する四置換GRF(1-29)類似体である。作用時間の短いDAC非含有構成体は別の実体であり、その薬物動態を引き継ぐことはできない。

生化学的機序と標的構造

DAC付きCJC-1295はGHRH受容体に作用し、脈動性の成長ホルモン分泌への刺激を長引かせ、下流でIGF-1を上昇させる。標的への作用自体は、回復、身体組成、睡眠、長寿に関する利益を確立しない。

In vivo薬理と曝露

健康成人を対象とした無作為化用量漸増試験では、半減期は約5.8–8.1日と推定された。単回注射後、平均GHは少なくとも六日間、IGF-1は約九～十一日間上昇した。

統合生理学と個人の背景

持続的なGHRH受容体刺激は、単純な補充シグナルを供給するのではなく、調節された内分泌軸を変化させる。脈動性、肝臓でのIGF-1産生、糖処理、体液バランス、睡眠呼吸障害、負のフィードバックが、個体全体への帰結を決める。IGF-1上昇は内分泌軸への作用を示すが、それだけで修復や良好な身体組成を確立するものではない。

ヒトでの最終検証

ヒト研究では、GH軸への持続的な作用と脈動性の維持が確立されている。一方、回復、身体組成、健康的な加齢に関して、患者にとって意味のある転帰は確立されていない。

反対所見と因果関係の限界

IGF-1の上昇は薬力学的シグナルであり、臨床的成功ではない。浮腫、錯感覚、関節痛、血糖の悪化、睡眠時無呼吸の背景、成長シグナル伝達は、生物学的に重要な境界であり続ける。

科学的結論

DAC付きCJC-1295には、明確な同一性と信頼できるヒト薬力学がある。臨床的主張は、検証されたGH/IGF-1の標的作用よりも狭い範囲にとどめ、DACを持たない構成体へ決して移し替えてはならない。

実体の同定とアルブミン親和性

DAC付きCJC-1295は、反応性の薬物親和性複合体を有する四置換GRF(1-29)類似体である。アルブミンへの共有結合は外見上の修飾ではない。体内滞留時間を変え、類似の名称で販売される作用時間の短いGRF類似体とは異なる薬理学的実体を作る。[1,3]

エビデンスの帰属は、ヒト研究で使用された構成体の確認から始まる。延長した半減期、数日間のGH上昇、持続的なIGF-1応答は、DAC付きCJC-1295に属する。DACを持たないペプチドがこれらを引き継ぐことはできず、配合製品へ外挿することもできない。[1,2]

下垂体での機序と内分泌動態

このペプチドは、下垂体の成長ホルモン産生細胞にある成長ホルモン放出ホルモン受容体を活性化する。それにより、内因性GH分泌と、下流の肝臓・組織におけるIGF-1シグナル伝達が増加する。この生物学的プログラムは、外因性GHそのものの投与ではなく、機能が保たれた視床下部・下垂体軸を介して進む。[1,2]

長時間の曝露にもかかわらず、脈動性は検出可能なままであったと報告されている。この観察は機序上重要だが、パルスの維持は生理学的同等性を証明しない。パルス振幅、積算曝露、フィードバック、睡眠、血糖、基礎内分泌状態はいずれも下流の表現型を変え得る。[1,2]

ヒト薬物動態と標的への作用

健康成人を対象とした用量漸増試験では、見かけの半減期は約5.8～8.1日と推定された。単回皮下注射により平均GHは少なくとも六日間、IGF-1は約九～十一日間上昇し、反復投与ではIGF-1の累積的な上昇が生じた。[1]

これらの知見は、曝露と内分泌標的への作用を確立する。睡眠、回復、身体組成、認知、長寿の改善を確立するものではない。GHとIGF-1は中間的な生物学的シグナルであり、その利益・害との関係は、年齢、代謝状態、組織感受性、持続期間に依存する。[1,4]

プロテオーム応答とその解釈

小規模なプロテオーム研究では、健康な若年男性十一人の血清を、CJC-1295投与前と投与一週間後に調べた。アポリポタンパク質A1やトランスサイレチンのアイソフォームを含む、複数のタンパク質スポットが変化した。これは下流の生物学的変動を示すが、臨床的有用性や妥当性が確認された反応バイオマーカーを確立するものではない。[4]

プロテオームの観察結果は、IGF-1の上昇を機序の全体として扱うべきでない理由を示している。成長シグナル伝達は、複数のタンパク質・組織プロセスを再編成する。その再編成の方向と臨床的意味には、転帰ごとの研究が必要である。[4]

臨床推論の境界

潜在的な境界は、望ましい薬理作用を生むのと同じ内分泌軸から生じる。浮腫、錯感覚、関節痛、糖調節の悪化、睡眠時無呼吸の背景、増殖シグナル伝達が該当する。これらは機序に基づく監視領域であり、曝露したすべての人に害が生じることの証明ではない。[1,4]

ヒト研究プログラムは、同一性、曝露、GH/IGF-1薬力学については強いが、患者にとって重要な転帰については乏しい。したがって、標的への作用を超える命題には、一般的な最適化の説明ではなく、定義された表現型、比較対照、機能的評価項目、中止基準が必要である。[1,2,4]

方法、対象範囲、追跡可能性

本書は、選定した一次資料に基づく機序中心のモノグラフである。システムティックレビューとしての網羅性は主張しない。検索で結果が見つからないことは、作用が存在しない証拠ではない。

検索対象はPubMed/MEDLINEの一次資料、索引化されたロシア語抄録、参考文献の連鎖をたどって得られる分子同定・歴史・橋渡し研究である。言語、地域、規制上の位置づけ、雑誌の流行はエビデンスの等級ではない。

拡張された主張単位10件に、歴史的記録2件と機序計算記録3件を加えた構成。完全な文献集で引用した記録は4件。

同一性 → 物理的制約 → 測定された反応または結合 → 到達可能な曝露 → 系の応答 → アウトカム。統計的有意差が機序を生み出すことはなく、機序のもっともらしさが患者のアウトカムを生み出すこともない。

引用番号は索引化された記録へ直接つながる。この文献群は本書の主張を裏づけるためのものであり、網羅的なシステムティックレビュー検索として提示するものではない。索引から閲覧できること自体が研究のエビデンス区分を高めるわけではない。

何がこの命題を誤りと示し得るか

科学的モノグラフは、機序が成立し得る理由だけでなく、どのような観察が推論を弱め、覆すかも明示しなければならない。

アルブミンとの結合または数日間の曝露が成立しなければ、DACに基づく知見の帰属は無効となる。

事前に規定した機能的利益を伴わないIGF-1上昇は、バイオマーカーを利益とみなす推論を反証する。

血糖、浮腫、睡眠呼吸障害の悪化は、その表現型における正味の利益の主張を反証する。

今後の研究課題

有用な研究課題は、分子の同一性からアウトカムへ至る連鎖の最も弱い部分を解決する。同じ種類の観察を増やすだけではない。

厳密に同じDAC構成体を用いる転帰別試験

血糖と睡眠時無呼吸への長期的影響

IGF-1を超えた用量・曝露・反応のモデル化

身体組成と機能的評価項目

投与中止後の長期フィードバックと内分泌機能の回復

著者の役割と説明責任

Clinic Terrain Clinical Intelligence Unitの臨床研究者Valentine Wibowoが、概念設計、エビデンスの統合、科学的解釈、執筆を担当した。dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPHが医学的確認を行い、英語の原出版物を承認した。内部の医学的確認を独立した査読と表示するものではない。

新しい患者データの収集や、新たなヒト研究は行っていない。著者と医学的確認者は、個人的な金銭的利益相反がないことを表明する。Clinic TerrainとKlinik Pratama Cepat Sehatは臨床サービスを提供しており、その組織的な関係を開示する。

参考文献

[1] Teichman et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:799-805.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16352683/>

[2] Ionescu & Frohman. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4792-4797.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018654/>

[3] Jetté et al. Endocrinology. 2005;146:3052-3058.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817669/>

[4] Chung et al. Activation of the GH/IGF-1 axis by CJC-1295 results in serum protein profile changes. Growth Horm IGF Res. 2009.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386527/>