

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：消化管ペプチドグレリンによる慢性腎臓病新規治療戦略の確立
2. 研究開発代表者： 伊藤 裕
3. 研究開発の成果

**目的：**国民医療費の増加の一因である慢性腎臓病の新規治療薬として抗酸化作用、ミトコンドリア機能の改善効果を有するグレリンを用いて新たな病態の解明と治療戦略の構築を行うこと

### これまでの実績：

1. 基礎研究：グレリンが抗酸化作用を介し腎障害を改善させること、腎臓の酸化ストレスの調節に重要であること、糖尿病性腎症の進行を抑制することを明らかにした。
2. 臨床研究：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 6 症例を対象に、グレリン 3 $\mu$ g/kg 体重を投与し、安全性を確認した（UMIN000011673）。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

### 2015年度の実績内容：

#### 1. 知財関係

大学の知財課に特許申請についての相談（1月）

慶應義塾の知財課の紹介で弁理士を交えての会議（4月）

国立循環器病研究センターの発明委員会での承認（8月）

特許出願（9月25日）

特許申請について（特許庁提出済）

発明の名称：糖尿病性腎症の進展防止及び／又は治療剤

発明者：慶應義塾大学 伊藤 裕、脇野 修、中谷英章、藤村慶子、篠塚圭祐、  
国立循環器病センター 寒川賢治

発明内容：

糖尿病性腎症の進展防止及び／又は治療において効果的な医薬に関するもの。活性型グレリン等の成長ホルモン分泌促進因子（Growth Hormone Secretagogue: GHS）受容体（GHS-R）アゴニストを有効成分として含有する糖尿病性腎症の進展防止及び／又は治療剤に関するもの。糖尿病性腎症の進展防止及び／又は治療においてグレリンと併用投与するための物質のスクリーニング方法に関するもの。

#### 2. 治験関係

薬事承認のための活動方針を模索した。PMDA に薬事戦略相談（5月）を行い「これまでの実績は臨床試験に過ぎず薬事申請は不可能である。また腎不全動物を用いた非臨床試験が必要である。治験活動を支えてくれるサポート企業が必要である」との意見をいただいた。そこで本研究のティアップ企業としてこれまでグレリンの非臨床および臨床治験を行って来たアスピオファーマ社に、支援を複数回お願いしてきた。その結果アスピオファーマ社としては、神経性食欲不振症及びCOPDに伴うカヘキシアの治験で十分な有効性を示すことができなかつたことから、国内では新たな疾患への適応には消極的であるという回答を頂いた。そして海外においてALSに特化して開発を進めることになっており、国内では治験の

サポートはできないという最終的な結論を得ることとなった。その一方で、我々が本研究課題で実施した臨床試験で使用したペプチド研究所で合成されたグレリンを用いた、腎不全とは別の適応症に対する医師主導試験が大阪大学消化器外科で進行していることが明らかとなった。その試験では安全性に関する試験がサルで施行中である。さらに彼らはこの安全性の成果および消化器外科疾患に対する有効性に関するデータを利用し、現在サポート企業を探し、交渉がかなり進んでいる状況であるとの情報を得た。このようなサポート企業を介し適応拡大の形で腎不全患者に対する臨床試験を推進できる可能性もあると思われた。更に、更に現在あるベンチャー企業がアスピオファーマ社の有するグレリンに関する権利を獲得しようとする動きもあり、その企業を中心に臨床試験が推進される可能性も出てきた。以上の状況下で臨床試験の第II相試験さらに第III相の結果、さらに腎不全モデルを用いた毒性試験のデータが揃った時点で、企業にそれらを提示すればサポート企業も試験協力に前向きとなる可能性があると考えられた。そこで臨床試験開始のため、大学倫理委員会へ第II相試験申請書の提出（8月）を行った。そして第II相臨床試験の倫理委員会での承認（12月）を得た。各試験内容は以下のよう

### 第II相、第III相臨床試験の概要

- 第II相臨床試験：

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の患者で、透析導入されていない者 6 名に対しグレリン 5  $\mu$ g/kg 体重、10  $\mu$ g/kg 体重、15  $\mu$ g/kg 体重を投与し、グレリンの血中濃度の経時的変化およびグレリン投与による副作用の発現率を確認する。（12月倫理委員会承認済）

- 第III相臨床試験：

第 II相試験の結果で安全性の確認された投与量が決まった段階で有効性の確認試験を行う。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の患者で、透析導入されていない者に対しグレリン投与群30名を3  $\mu$ g/kg 体重投与群（15名）と第II相試験で安全性の確認された最高用量投与群（15名）の2群に分ける。グレリン投与開始後 3 カ月、6 カ月、1 年後のeGFRおよびeGFRの変化率を比較し、有効性を確認する。