

## 抗菌活性・創修復作用を有する新規ペプチドを用いた遺伝的早老症患者の難治性潰瘍治療薬の開発

研究代表者 中神 啓徳 大阪大学大学院連合小児発達学研究科 寄附講座教授

### 【研究要旨】

新規ペプチドSR-0379は難治性皮膚潰瘍治療を目指した外用薬開発を目指す薬剤である。SR-0379は血管新生促進作用等による創傷治癒効果と膜透過性変化による抗菌作用を併せ持ち、ラット創傷モデルでフィブラスプレーと同等あるいはそれ以上の創修復効果を認めている。ウエルナー症候群に多く合併する慢性皮膚潰瘍への適応が目標とし、将来的には糖尿病性潰瘍・褥瘡などへの適応の拡大を視野に入れる。今年度は、早期探索臨床試験拠点のサポートも受けながら非臨床試験を遂行した。ラットでの薬物動態試験において静脈内投与では半減期4.8分で消失、皮下投与においても投与後30分後には血中濃度はほぼ感度以下となったことから、局所投与薬であり全身性作用は乏しいことが分かった。ウサギの眼刺激性試験、皮膚刺激性試験においては刺激性を認めなかった。モルモット感作性試験においては、アジュバントと同時に皮下投与した群において弱い感作性を認めた。ラット4週毒性試験では最大容量まで無毒性であり、呼吸器・中枢性の安全性薬理試験でも以上を認めなかった。PMDAに対面助言において、心血管系の安全性薬理試験追加で予定している臨床試験に対する非臨床試験は充足していることが確認された。平成26年度からのヒト臨床試験に向けて、治験薬GMPでの原薬・製剤検討の予備試験を行ない、医師主導治験での製剤規格・容器などを決定した。

### 分担研究者

楽木 宏実	大阪大学大学院医学系研究科・教授
上坂 浩之	大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・特任研究員
富岡 英樹	アンジェスMG・研究員 (兼 大阪大学大学院医学系研究科・大学院生)
横手幸太郎	千葉大学大学院医学研究科・教授
三木 哲郎	愛媛大学大学院医学系研究科・教授

### A. 研究目的

創に対する治療法として、創傷治癒を促進するための湿潤環境を作る湿潤療法が提唱されている。他方、創部では皮膚のバリアー機構が破綻しているために種々の細菌が繁殖することが多く、創の治りに関与しない汚染あるいは繁殖(コロニゼーション)の状態か、又は創の治癒を遅延させる感染の状態かを正確に見極めて、適切な治療を行うことが重要とされる。

難治性皮膚潰瘍では局所感染兆候(発熱・発赤・腫脹・疼痛)の判定が困難なことが多く、その感染に至る前段階(クリティカルコロニゼーション)での見極めが難しい。特にウエルナー患者での皮膚潰瘍は圧のかかる部位に好発するため創傷被覆

材が用いられることが多い。難治性潰瘍患者では特に QOL の改善から新しい治療法が求められている。

我々が同定した新規抗菌性ペプチド AG30 を用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発は、早期探索型臨床試験拠点のシーズとし選定されたことを契機に、医師主導型治験あるいは将来的な企業への導出を念頭におき改変体を作成し、AG30/5C ペプチドが血清によって分解される代謝産物の機能解析から、20 残基のアミノ酸で一部 D 体にアミノ酸を置換した低コストで活性のあるペプチドの作成に成功した(SR ペプチド)。このペプチドを用いた同疾患への医師主導型治験を計画している。

### B. 研究方法

医師主導治験に向けた非臨床試験を進める。すでに終了した試験として、ラット全層欠損モデルでの創傷治癒促進作用、各種細菌に対する抗菌活性、CMC(原薬の分析・安定性)、薬物動態試験(LC/MS)、ウサギ皮膚一次刺激性試験、遺伝毒性試験(非 GLP)、ラット 2 週間反復毒性試験(非 GLP)がある。平成 25 年度(すべて GLP)で、毒性試験(ラット 4 週間反復毒性試験)、安全性薬理試験(中枢神経・呼吸)、刺激性・感作性試験(ウサギ皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚

感作性試験)、CMC(治験薬GMPでの原薬・製剤の予備検討)を行なった。また、SR-0379の作用メカニズムの検討として細胞内情報伝達系の解析も行なった。

平成26年度にCMC(治験薬GMPでの原薬・製剤製造)、安全性薬理試験(心血管系)、健常人を用いたパッチテストを進める予定としている。臨床試験に向けた書類整備(手順書・治験薬概要書・実施計画書・症例報告書・患者説明文書)を進める。

### (倫理面への配慮)

すべての基礎研究は事前に動物実験プロトコールなどが大阪大学大学院医学系研究科で承認された上で遂行した。

本研究のすべての動物実験は下記の国のガイドライン・法律などを遵守し、実施する。

- ・「動物の愛護および管理に関する法律」(昭和48年法律第105号)
- ・「研究機関などにおける動物実験等の実施に関する基本指針」(平成18年度厚生労働省告示第71号)

非臨床試験は、非臨床試験は薬事法の「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」に則りGLP基準で遂行する。

医師主導治験は、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(Good Clinical Practice: GCP)」に準拠し、適切な説明に基づく被験者の同意の確保、及び被験者の人権保護に配慮することにより実施される。また、実施医療機関の治験審査委員会の審査、承認を経て、自ら治験を実施しようとする者から厚生労働大臣宛てに治験計画届書が提出される。

## C. 研究結果

医師主導型治験に向けてPMDAとの薬事戦略事前面談を2013年6月5日(水)、非臨床試験項目の充足性に関する対面助言を10月3日(木)に行い、その方針に従って研究を遂行した。薬効薬理試験・薬物動態試験に加えて、GLP試験での、ウサギ皮膚刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験、ラット反復毒性試験、安全性薬理試験(呼吸系系・中枢性)を行い、感作性試験以外は特筆する所見を認めなかった。今後の臨床試験では投与局所所見に注意しながら進める予定である。一方、CMC(原薬・製剤化)に関しては、ペプチド合成をAmerican Peptide社(ILSの子会社)で予備検討を行ない規格値の設定を行なった。製剤化に関しては、ナガセ医薬品で予備検討を行ない、容器の選定(スプレー製剤)およびその機能評価をし、安定性試験を

行なった。治験薬GMPでの書類整備として手順書・製品標準書の作成、体制整備・品質管理に関する教育訓練受講などの準備を行い、平成26年度からの治験薬製造の準備を行なった。また、SR-0379の細胞内情報伝達系の解析も並行して行い、インテグリンシグナルのFAKあるいはその下流のPI-3kinaseがヒト線維芽細胞で活性化され、細胞増殖・遊走を促すことが分かり、SR-0379の創修復作用のメカニズムが明らかとなった。

臨床試験に向けた準備としては、医師主導治験の手順書を作成し、それに則った治験薬概要書・実施計画書・症例報告書・患者説明文書の作成準備として、まずは健康人を対象としたパッチテストに対して行なってきた。次年度の患者での臨床試験に向けた準備として、分担研究者の横手教授を中心にウエルナー症候群の患者会で本研究の取り組みを紹介し、患者への情報提供を積極的に行なった。今後患者での臨床試験の内容が固まったところで、患者レジストリーの作成を進めていきたいと考える。

## D. 考察

医師主導治験として、自ら開発した化合物を原薬・製剤化から取り組んでおり、治験薬GMPの体制作り・ドキュメント整理などから実施してきたが、今年度でほぼ予備検討を終了することができた。また、非臨床試験に関してもPMDAでの対面助言で充足性を確認した試験を概ね終了することができた。来年度は、治験薬の合成を進めながら残りの非臨床試験を行い、まずは健康人での皮膚刺激性試験(パッチテスト)から開始する予定である。

## E. 結論

早老症に合併する難治性皮膚潰瘍の新規治療薬開発を目指して、非臨床試験・CMC・臨床試験に向けた書類・体制整備を行なった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

Tomioka H, Nakagami H, Tenma A, Saito Y, Kaga T, Kanamori T, Tamura N, Tomono K, Kaneda Y, Morishita R. Novel Anti-Microbial peptide, SR-0379,

Accelerates Wound Healing via the PI3 Kinase/Akt/mTOR Pathway. PLOS ONE 2014. Mar 27

## 2. 学会発表

中神 啓徳「Clinical Application of Novel Angiogenic Peptide for Severe Ischemic Ulcer; from Discovery to Drug Development from Academia」第 78 回日本循環器学会学術集会、2014.3.23、東京<シンポジウム>

## 3. 新聞報道

「傷治し感染を抑える化合物を開発、大阪大、皮膚潰瘍に。」2014.3.28. 毎日新聞、中日新聞、西日本新聞、大分合同新聞他

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 名称：血管新生誘導剤及びそれに用いられるポリペプチド

出願番号：特願 2007-29945

出願日：平成 19 年 2 月 9 日

PCT JP2008/052022

発明者：中神啓徳、西川智之、金田安史、森下竜一、前田明人、田村奈緒

2) 名称：新規ポリペプチドおよびそれを有効成分

として含有する抗菌剤

出願番号：特願 2007-29920

出願日：平成 19 年 2 月 9 日

PCT JP2008/052020

発明者：中神啓徳、西川智之、金田安史、朝野和典、前田明人、田村奈緒

出願人：大阪大学およびジェノメディア(株)

3) 名称：血管内皮細胞増殖促進遺伝子

出願番号：特願2004-081688

出願日：平成 16 年 3 月 19 日、

PCT/JP2005/004832

発明者：西川智之、中神啓徳、金田安史

出願日： 2000年10月5日