

## 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、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。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。医師主導治験に向けた非臨床試験を進める。ラット全層欠損モデルでの創傷治癒促進作用、薬物動態試験(LC/MS/MS)、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・心血管系）、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）が終了し、CMC として早期探索的な臨床試験に必要な治験薬 GMP での原薬・製剤化を行い、SR-0379 0%, 0.02%, 0.1%, 0.25%, 0.5% のスプレー製剤の製造を終了した。また、PMDA との事前面談で治験体制の確認を行った後、外部フェーズ I 施設に委託して皮膚刺激性試験を計画し、審査評価委員会での承認後に治験届を提出した。PMDA への回答終了後に 11 月に健常人 20 名に対してパッチテスト（48 時間 closed patch test）を施行した。塗布部位の軽度（±）な紅班が散見されたが、局所部位をはじめバイタルサイン、臨床検査値、心電図検査においても特段の問題となる所見は見られなかった。翌年以降の患者での臨床試験に向けて、薬事戦略相談・事前面談を行い、実施計画書などの作成を行った。

### 分担研究者

|       |                  |
|-------|------------------|
| 楽木 宏実 | 大阪大学大学院医学系研究科・教授 |
| 富岡 英樹 | アンジェスMG・研究員      |
| 渡辺 元  | アンジェスMG・研究員      |
| 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、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）、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）が終了しており、平成 26 年度はサルでの安全性薬理試験（循環系）を遂行した。

CMC は治験薬 GMP での原薬・製剤の予備検討

が終了しており、平成 26 年度は治験薬の原薬製造・製剤化を行った。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。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、治験審査評価委員での承認、PMDA への治験届提出後に健常人 20 名に対するパッチテストを行った。

### （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。臨床試験は改正薬事法に従い施行する。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。平成 26 年度にサルを用いた循環器系の安全性薬理試験を行ったが、特に問題を認めなかった。一方、CMC（原薬・製剤化）に関しては、ペプチド合成を American Peptide 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 年度にはこの予備検討を元にして、治験薬 GMP で American Peptide 社で治験薬の合成を行い、その後ナガセ医薬品で製剤化を行い、第 1 相および第 1/2a 相に必要な製剤合成を終了した。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。

上記試験をもって、PMDA 薬事戦略相談対面助言で確認した患者での初期評価試験に必要な非臨床試験をすべて実施終了し、製剤も完成したため患者への投与の臨床治験の開始が可能となった。

臨床試験に関しては、第 1 相試験として健常人 20 名を対象とした皮膚刺激性試験（パッチテスト）を信濃坂クリニックに委託して行った。結果、特に刺激性を認めず次相の患者への試験へと進むこととなった。第 1/2a 相に関しては、PMDA 薬事戦略相談を 12 月に行い、3 月に対面助言を実施して試験デザインを決定した。先行して行っていた AG30/5C の臨床研究も 2 例の皮膚潰瘍患者に対して投与を行った。安全性評価としては特に因果関係のある有害事象は認めなかった。有効性については潰瘍面積の縮小効果、投与期間中の菌量の減少効果が認められた。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。

## 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 としての書類整備後に初期評価試験までの治験薬の製造を完了した。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終了することができた。臨床試験においても、健常人での皮膚刺激性試験（パッチテスト）を終了した。次年度以降で患者での臨床治験を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（健常人に対するパッチテスト）を終了した。今後、皮膚潰瘍患者での評価へと進む予定である。

## 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;9:e92597.

Tomioka H, Nakagami H, Sano T, Takafuji K, Takashima S, Kaneda Y, and Morishita R, Development of LC-MS/MS quantification of the novel antimicrobial peptide, SR-0379, and its pharmacokinetics in rats. *Immun,Endoc.&Metab. Agents in Med.* 2014;14:26-31

### 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>

Hironori Nakagami「A Novel Anti-microbial Peptide, SR-0379, Accelerated Wound Healing; Toward Clinical Application」The 18th International Vascular Biology Meeting、2014.4.14、京都<シンポジウム>

中神 啓徳「新規抗菌性ペプチドの同定・改良による難治性皮膚潰瘍外用薬の開発」第11回DIA日本年会、2014.11.17、東京<シンポジウム>

中神 啓徳「新規機能性ペプチドの発見から臨床開発に向けて」メディカルジャパン 2015 大阪、2015.2.4、大阪<口演>

中神 啓徳「皮膚潰瘍治療薬の開発研究への道程」第2回ヤング・サイエンティスト・シンポジウム、2015.1.24、東京<口演>

### 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