

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

早老症の皮膚潰瘍治療薬臨床試験に向けた調査 に関する研究

研究分担者 中神 啓徳 大阪大学大学院医学系研究科
健康発達医学寄附講座教授

研究要旨

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活の QOL を著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、特にアキレス腱部、足底部など圧のかかる部位に好発、しかも難治性で創部閉鎖まで長期間を要するために創傷被覆材が用いられることが多い。この増悪要因の1つは創部密封環境での細菌増殖・感染で生じる創傷治癒の遅延であり局所感染のコントロールは重要である。しかし、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環境を整えることは難しい課題である。そこで、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤として、我々は SR-0379 液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。今年度は昨年度に引き続きフェーズ 1/2a 試験としての糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を対象とした初期評価試験を実施し、少数例での試験ではあるがある程度の効果が期待できる結果を得た。そこで今年度はウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する臨床試験を実施する予定である。

A. 研究目的

ウェルナー症候群などの早老症においては難知性皮膚潰瘍が生活のQOLを著しく低下させることが知られている。皮膚潰瘍の成因は血流不全、骨格異常による物理的な圧迫、繊維芽細胞の増殖能低下など多因子であるが、アキレス腱部、足底部など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。この難治性潰瘍の増悪要因の一つは細菌感染による創傷治癒の遅延であるが、既存の消毒・抗菌作用をもつ薬剤は創傷治癒を遅らせる作用があり、創傷に対して治癒の促進と感染の防御との間で最適環

境を整えることは難しい課題である。そのため、創傷治癒も感染防御も妨げることのない薬剤の開発は、未だに誰も着手していない領域である。我々はSR-0379液の創修復作用と抗菌活性の両方の特性を活かしながら、難治性潰瘍に対する外用薬として開発を進めている。

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。

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フェーズ1/2a試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を行った後で、ウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する試験を実施する予定である。

B. 研究方法

(1) 医師主導治験に向けたGLP・GMP・GCP関連書類の整理

治験に向けて遂行してきた各種書類を申請書類用に整理し、ファイル化を行う。

非臨床試験：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、薬物動態試験(LC/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)、刺激性・感作性試験(ウサギ単回および反復皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性

試験)、安全性薬理試験

治験薬管理：原薬の分析試験・安定性試験、出荷試験

臨床試験：治験薬概要書、健常人での皮膚刺激性試験(パッチテスト)およびフェーズ1/2a試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を対象に行った治験の実施計画書、患者同意説明文書、IRB申請資料、治験届関連資料

(2) 臨床試験の立案・準備

ウェルナー症候群を対象とした臨床試験実施に向けて、PMDAとの薬事戦略相談を行いIRBに向けた準備を行う。

(倫理面への配慮)

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

(1) 医師主導治験に向けた GLP・GMP・GCP 関連書類の整理

将来的に薬事申請に必要な各種書類に関して、その充足性を確認しながらファイルの整理を行った。非臨床試験においては薬理薬効試験で信頼性保障付実験が必要な箇所があることから、臨床試験と並行して薬理薬効試験も適宜追加している。その他の試験に関しては、早期探索的な初期評価試験を行う上での充足性は PMDA に確認済であるが、将来的に追加実施する必要性のある非臨床試験も並行して行っている。CMC に関しては、治験薬 GMP の実施体制の確認、原薬製造・製剤化に関する書類を確認しながら整理を行った。

臨床試験に関しては、フェーズ 1/2a 試験として糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍を標的とした初期評価試験を終了したため、GCP に則った各種書類の作成・管理を行い、治験調整事務局としての書類の整理・管理を行った。

(2) 臨床試験の立案・準備

ウェルナー症候群の皮膚潰瘍を対象とした臨床試験を立案し、PMDA 薬事戦略相談を以下の項目に対して実施した。

本相談に至るまでの経緯と本相談の目的

SR-0379 は、創傷治癒効果と抗菌作用を併せ持つ合成ペプチドである。SR-0379 液（以下、本薬）は、SR-0379 を有効成分とする外用剤（スプレー剤）であり、大阪大学を中心に難治性の皮膚潰瘍治療薬として開発が進められており、「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍患者を対象とした第 I/IIa 相多施

設共同医師主導治験（以下、第 I/IIa 相試験）」にて、一定の治療効果が認められた。今般、第 I/IIa 相試験に関する対面助言（戦 P163 平成 27 年 3 月 5 日実施）での PMDA の見解に基づき、第 I/IIa 相試験の結果を踏まえて「皮膚潰瘍を有する患者を対象とした SR-0379 液の探索的臨床試験（以下、「本治験」という。）」を計画し、同計画の概要について、平成 29 年 1 月 20 日に事前面談が行われた。当該面談で得られた独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）の指摘に基づき、本治験のデザイン等を変更し、変更後の計画の適切性について、2017 年 5 月の対面助言にて PMDA の見解を得たいと考えている。今回の事前面談では、対面助言に先立ち、「**エラー！参照元が見つかりません。 エラー！参照元が見つかりません。**」に示した内容に関して再度 PMDA の意見を伺いたいと考えている。

本治験の目的

将来的には、プラセボ対照群及び本薬の 0.02%, 0.1% の 2 用量投与群による、用量反応試験を実施することを予定している。難治性皮膚潰瘍の中でもウェルナー症候群患者（Werner syndrome : 以下、WS）を基礎疾患とするケースでは、感染を繰り返して下肢の切断に至る例が少なくなく、既存薬よりも優れた治療効果を示す薬剤が強く求められている。そのため、用量反応性試験では、WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者も組み入りたいと考えている。ついでには、用量反応試験の前段階として、「WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者」と「WS を基礎疾患としない皮膚潰瘍患者（糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍患者）」において、本薬の有効性及

び安全性を同等に評価できるか否かを探索的に検討すべく、本治験を実施したい。

また、WS 患者数は極めて少ないため、上記のとおり WS 以外の皮膚潰瘍患者を対象とすることで、本薬の治療効果について、より多くの評価可能なデータを取得できるものと考えている。

これまでに実施した本薬の試験の結果

SR-0379 は、線維芽細胞の増殖・遊走及び管腔形成能、並びに血管新生促進作用及び肉芽形成促進作用を有することが *in vitro* 試験で示唆され、ラットを用いた *in vivo* 試験では全層欠損モデル、糖尿病での全層欠損モデル、感染創モデル、及び褥瘡モデル等において、経皮投与による効果が確認されている。また、グラム陰性及び陽性の細菌に加え、真菌に対する殺菌作用を有し、MRSA 等の多剤耐性菌に対する殺菌作用も有している。創傷治癒モデルでは、創部環境を悪化させることなく、創修復を促進させることが確認されている。

第 I/IIa 相試験においては、0.1%投与群での潰瘍縮小率が平均 68.2%、0.5%投与群での潰瘍縮小率が平均 71.6%との結果が得られた。0.1%投与群のうち 2 例は WS であり、1 例は 50%以上の改善、もう 1 例は 35%の改善効果が認められた。また、安全性については、いずれの用量でも本薬と関連のある有害事象は認められなかった。以上のことから、皮膚潰瘍に対する治療効果が認められる本薬の最小用量は 0.1%であることが推測された。

WS の皮膚潰瘍の治療

WS の皮膚潰瘍治療は、一般的に、まず創

傷被覆・保護材などによる保存的治療を行う。併せて、動脈硬化性疾患や糖尿病などの併存疾患のコントロールのための全身的治疗も並行して行う必要がある。当該保存的治療で改善が見られない場合は、外科的治療が選択される。

現行の WS の皮膚潰瘍の治療方針や治療方法は、糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍（虚血性・静脈性）と同様であるが、WS の場合は治療期間が長期化することから、創部の感染のコントロールがより重要視されている。

ウェルナー症候群の被験者数の推定

WS 全国疫学調査により、約 400 名の国内 WS 患者が把握されたことから、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を検討する上での国内 WS 患者母数を 400 名と仮定する。

一方、WS レジストリ調査により、現在までに遺伝子検査で WS が確定している患者数は 50 名である（未公表）。当該 50 名のうち、本治験の対象となる最大径 6 cm 以下の潰瘍を有する患者は、相談者の調査では 1/3 未満（十数例）であり、本治験の実施医療機関として考えている大阪大学医学部附属病院及び千葉大学医学部附属病院（以下、主実施医療機関）では、数例を数える程度である。一方、AMED の助成期間（研究実施期間：平成 27 年度から平成 29 年度）を考えると、本治験の最終被験者の組み入れを平成 30 年 2 月までに行いたい。

主実施医療機関以外の実施医療機関については、本治験の対象となる潰瘍を有する WS 患者を同定し、当該患者が通院する医療機関を本治験の実施医療機関として追加することが、最も効率的な症例獲得手段と

考えられる。

上述の本治験の実施期間や実施環境から、本治験の目標症例数の設定は、本治験の実行可能性を重視せざるを得ない状況である。現時点では、本治験の実行可能性を重視して設定する目標症例数を3例と考えている。

本治験の試験群・盲検性・施設数、対象疾患、例数、用法・用量等の適切性について。

本治験に関する主要項目について下表のとおり設定したいと考えている。

項目	設定内容
試験群、盲検性、施設数等	2群、非対照、非盲検、多施設共同試験(国内4施設を検討中)
対象疾患	試験群1: WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍 試験群2: 糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍(虚血性・静脈性)
目標症例数	各群につき3例ずつ
用法・用量	1日1回、石鹸(医薬品を除く)を用いて潰瘍面(最大径が6cm以内)を洗浄後、潰瘍面から約5cm離して治験薬(本薬を0.1%含有する溶液)を創部全体に5噴霧(0.25mL)する。原則として28日間投与する。

D. 考察

薬事戦略相談においてそれぞれの項目に関する議論が行われる予定であるが、現時点での我々の考察を以下に述べる。

対象疾患と群数に関する設定根拠と適切性

皮膚潰瘍の治療方針や治療法などは、その基礎疾患に拠らず同様である。しかしながら、WSの皮膚潰瘍はその成因が多因子であることから、より難治であり、第I/IIa相試験の対象である糖尿病性潰瘍や下腿潰瘍とは異なる治療経過を示す可能性がある。そのため、後続する用量設定試験の計画立案のために有用なデータを取得するためには、本治験にて、「WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍」及び「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍」の2群を設定し、第I/IIa相試験と同様の結果が得られるか否かや、両群に対する効果を同等に評価可能か否かについて、探索的に検討する必要がある。また、WS患者以外も含め、より多くの症例を対象とすることで、本薬の治療効果についてより多くの評価可能なデータを取得できることが想定される。以上のことから、上記のとおり本治験の対象疾患と群数を設定することは適切と考えている。

目標症例数に関する設定根拠と適切性

WSの症例数は極めて少数であると予測される。一方、AMEDの助成期間(研究実施期間:平成27年度から平成29年度)を踏まえると、本治験の最終被験者の組み入れを平成30年2月までに行う必要がある。これらの点を勘案すると、「WSを基礎疾患とする皮膚潰瘍」群では3例を設定することが現実的であるため、「糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍」群でも同一の例数を設定し、各群3例とすることは適切と考えている。

非対照、非盲検とすることの適切性

WSの症例数は極めて少数であると予測さ

れる。また、本治験の目的は、「WS を基礎疾患とする皮膚潰瘍患者」と「糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍患者」において、本薬の有効性及び安全性を同等に評価できるか否かを探索的に検討することである。よって、本治験において個別の対照群を設定しないことについては適切と考えている。

用量・用法に関する設定根拠と適切性

第 I/IIa 相試験の結果、0.1%以上の用量で皮膚潰瘍に対する治療効果が認められている。ただし、高用量になるほど製剤の製造コストが増大するため、本薬の臨床適用における最高用量を 0.1%とすることが適切である旨、本薬の開発等に関するライセンス権を有する医薬品企業と合意している。以上のことから、本治験において本薬 0.1% 溶液の 1 用量を設定することは適切と考えている。

本治験の被験者の選択基準と除外基準の適切性、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）等の適切性について。

原則として、本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）は、第 I/IIa 相試験と同一にしたいと考えている。「添付資料 1 本治験の治験実施計画書骨子」に、本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）の詳細を示す。

本治験の被験者の選択基準と除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評

価時期（試験期間）を第 I/IIa 相試験と同一にすることの適切性について。

第 I/IIa 相試験の 0.1%投与群のうち 2 例は WS であり、1 例は 50%以上の改善、もう 1 例は 35%の改善効果が認められた。このことから、第 I/IIa 相試験での被験者の選択基準・除外基準、主要評価項目・副次的評価項目の種類、評価方法、評価時期（試験期間）は、本薬の治療効果を評価するのに適切であったと考えている。よって、本治験でも原則として第 I/IIa 相試験を踏襲することで、その結果を適切に評価し、第 I/IIa 相試験と本治験の結果を総合的に解析して、第 I/IIa 相試験と同様の結果が得られるか否かや、両群に対する効果を同等に評価可能か否かについて、探索的に検討できるものと考えている。

以上のことから、後続する用量設定試験の計画立案のために有用なデータを取得するためには、本治験での被験者の選択基準等については、原則として第 I/IIa 相試験を踏襲することは適切と考えている。

以下に、被験者の選択基準及び副次的評価項目の設定根拠やその妥当性を示す。なお、上述のとおり、原則として本治験では第 I/IIa 相試験を踏襲するが、下線で示した点については第 I/IIa 相試験の結果に基づき変更する。

被験者の選択基準

- 最大径が 6cm 以下の潰瘍を有する者
スプレー製剤の噴霧域から 6cm が妥当と考えられること、また 6cm より大きな潰瘍は植皮の適応となりスプレー製剤での治療対象となら

ないことから、本基準は適切と考
えている。

特になし

副次的評価項目

- 創部培養検査による定性的評価
第 I/IIa 相試験では、本評価の結果と創収縮率には直接的な関係性が見られなかった。しかし、本評価を行うことにより感染増悪でないことを確認できるため、本治験での評価項目に含めることは適切であると考えている。

- 最終評価時の全般改善度
第 I/IIa 相試験では、本項目の評価について医師により見解が分かれたため、本治験では医師のコメントを記録するよう改善したい。

- 評価時期
本治験では、投与前、28 日投与後、及び投与終了又は中止より 1 ヶ月後の潰瘍の大きさを再評価する。再評価については、第 I/IIa 相試験では投与終了又は中止より 4～10 日後に実施していたが、WS の難治性を踏まえると、本治験にてより明確に本薬の効果を判定するには、上記の時期に評価することが適切と考える。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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・臨床試験の書類整備、次相の臨床試験の立案・遂行を行なった。

F. 研究発表