

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

早老症の医療水準や QOL 向上を目指す集学的研究 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。昨年度までに実施していたウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対しての医師主導治験の総括報告書の作成を行った。

A. 研究目的

ウェルナー症候群 (WS) 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い、さらにウェルナー症候群の皮膚潰瘍に対する試験を実施した。

## B. 研究方法

ウェルナー症候群(WS)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 に向けた準備を行った。

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。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、平成 29 年 1 月 20 日の事前面談で得られた PMDA 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 15 日の対面助言にて試験デザインを決定した。

## 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の治療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、外科的療法が選択される。

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、横手教授の 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。

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最低 3 例と考えた。

（倫理面への配慮）

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

試験の概要および結果を以下に記載する。

Werner 症候群の皮膚潰瘍を対象とした試験

### 概要

#### 1. 治験課題名

Werner 症候群の皮膚潰瘍患者を対象とした SR-0379 液の臨床試験

#### 2. 治験の目的

皮膚潰瘍を有するウェルナー症候群患者

（Werner syndrome: 以下、WS）、並びに糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍（虚血性・静脈性）患者を対象として、非盲検法により、SR-0379 液を 0.1%含有する溶液を 4 週間投与したときの有効性及び安全性の検討を目的とする。

#### 3. 対象疾患

同意取得時に WS の診断が確定している患者のうち皮膚潰瘍を有する患者、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍（虚血性・静脈性）患者のうち、登録時の最大径が 1cm 以上かつ 6cm 以下の皮膚潰瘍を有する患者。

#### 4. 目標症例数

WS 群 3 例以上、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍（虚血性・静脈性）群 3 例以上、合計 6 例以上とし、各群 3 例集積以降も可能な限り症例数を集積する。

#### 5. 被験者の選択、除外基準

治験薬投与開始時に以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない者

##### 5.1 選択基準

- 1) 20 歳以上（同意取得時）
- 2) 同意取得時に WS の診断確定患者のうち皮膚潰瘍を有する者、及び糖尿病性潰瘍あるいは下腿潰瘍（虚血性・静脈性）を有する者
- 3) 登録時の最大径が 1cm 以上かつ 6cm 以下の皮膚潰瘍を有する者

##### 5.2 除外基準

- 1) 対象創部局所に感染を伴い抗生剤治療を必要とする者
- 2) 骨組織まで達する深い皮膚潰瘍を有する者
- 3) 悪性腫瘍に起因する皮膚潰瘍を有する者

- 4) 対象創部周囲に高度な浮腫を伴う者
  - 5) 悪性腫瘍を合併している者
  - 6) 重篤な心不全を有する者
  - 7) 重篤な肝疾患、腎疾患、血液疾患を有する者(安定期慢性維持透析患者は除く)
  - 8) 栄養状態が極度に低下している者(血清アルブミン値が 2g/dL 以下)
  - 9) 重篤な細菌感染により全身状態が極度に悪化している者
  - 10) コントロール不良の糖尿病を有する者 (HbA1c9.0%以上[NGSP 値])
  - 11) 妊娠している女性、授乳中の女性又は同意取得日から治療期終了日まで避妊することに同意が得られない妊娠可能な女性、また、妊娠する可能性のある女性パートナーを持つ避妊治療を受けていない男性の場合、治験薬投与開始から治療期終了日まで適切な避妊の実施に同意が得られない者
  - 12) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした薬効評価に影響を及ぼす薬剤(末梢血管拡張剤)の新たな投与を受けた者
  - 13) 治験薬投与開始前 2 週間以内に皮膚潰瘍治療を目的とした外科手術を受けた者
  - 14) 治験薬投与開始前 12 週間以内に他の治験に参加した者、あるいは同意取得日から治療期終了日までに参加の予定がある者
  - 15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験の対象として不適当と判断した者
6. 治験デザイン
    - 2 群 (WS 群、糖尿病性潰瘍及び下腿潰瘍 (虚血性・静脈性) 群)、非対照、非盲検、多施設共同試験
  7. 治験薬
    - 1 本のスプレーボトル (噴霧器: 内容量 10mL) 中に、SR-0379 を 0.1%含有するスプレー剤
  8. 治験薬投与期間
    - 治験薬投与期間: 原則として 28 日とする。
  9. 投与量及び投与方法
    - 1 日 1 回、石鹼 (医薬品を除く) を用いて潰瘍面 (登録時の最大径が 1 cm 以上かつ 6 cm 以下) を洗浄後、潰瘍面から約 5 cm 離して治験薬 (本薬を 0.1%含有する溶液) を創部に 5 回噴霧する (1 回につき 0.05mL 投与)。
  10. 併用薬、併用療法
    - 10.1 併用禁止薬
      - 治験薬投与期間中は、対象創部への併用投与を禁止する。
      - 1) 創部への局所創傷治療剤
      - 2) 創部への局所抗生物質
      - 3) 創部への抗菌作用入り創傷被覆材同意取得から治験薬投与終了時まで以下薬剤の投与を禁止する。
      - 1) 創部へのトラフェルミン製剤(フィブラストスプレー等)
    - 10.2 新規併用禁止薬
      - 治験薬投与期間中は、下記薬剤の新規の併用投与を禁止する。
      - ただし、治験薬投与開始 2 週間前から投与されている場合は、2 週間前から治験薬投与終了時まで併用薬剤の投与条件 (種類、投与量) を変更しない。
      - 1) 末梢血管拡張剤 (PGE1 製剤、PGI2 製剤など)
    - 10.3 併用禁止療法

治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与終了時まで、下記の外科的手術及び理学療法を行わない。

1) Debridement

広範囲の壊死物質に対しての麻酔下での外科的な Debridement や酵素製剤含有軟膏などを用いた化学的な Debridement

治療中に施行した場合は、その時点で判定を行い中止例とする。

2) 理学療法

陰圧閉鎖療法などの理学療法

3) 外科的療法

血管新生治療及び対象創部の皮弁術や縫合手術等

11.1 診察、観察、検査及び調査項目

1) 診察

2) 潰瘍所見：潰瘍の写真撮影および潰瘍部位の撮影データの印刷物に基づく潰瘍形状を透写する。なお、写真撮影にあたっては、被験者の個人情報が含まれる部位（顔面、指紋等）は撮影しない。

3) 細菌学的検査

4) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

6) 理学的検査：12 誘導心電図

7) 身長・体重（開始時のみ）

8) 治験薬及び併用薬の投与状況

9) DESIGN-R スコア

10) 有害事象

12. 評価項目

12.1 有効性評価項目

12.1.1. 主要評価項目

1) 潰瘍所見：治験薬投与前と投与後での

潰瘍面積の縮小率

10.1.2. 副次的評価項目

1) 潰瘍面積が 50%以上縮小した「改善度

2) DESIGN-R スコア

3) 創閉鎖までの日数

4) 創部培養検査による定性的評価

12.1.3. 安全性評価項目

1) 有害事象及び副作用の発現状況

2) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

3) 臨床検査値（血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値）

4) 12 誘導心電図

13. 結果

本試験では SR-0379 液（0.1%）のスプレー剤を WS 4 例および糖尿病性潰瘍又は下腿潰瘍（虚血性・静脈性）4 例の創部に塗布し有効性を検討した。

・潰瘍面積の縮小率（%：主要評価項目）  
投与終了後の縮小率は、WS 群 4 例では、100%、55.7%、21.2%、-85.2%であり、糖尿病性/下腿潰瘍群 4 例では、100%、49.4%、15.2%、-21.7%であった。縮小率平均（標準偏差）は WS 群 22.90%（78.99）、糖尿病性/下腿潰瘍群 35.70%（51.77）、全体 29.30%（62.20）であった。全 8 例における潰瘍面積（ $\text{cm}^2$ ）の幾何平均（95%信頼区間）の推移は、投与開始時 0.99（0.45~2.05）、治療期 2 週後 0.71（0.31~1.51）、投与終了時 0.44（0.17~0.97）であり、治療期間に対してほぼ直線的に潰瘍面積の幾何平均は減少した。

・潰瘍面積が 50%以上縮小した改善度（副次的評価項目）

潰瘍面積の縮小率が50%以上の場合を「改善」とした場合の投与終了後の改善例数は、WS群 2/4例、糖尿病性/下腿潰瘍群 1/4例、全体 3/8例、全体の改善割合(95%信頼区間)は37.5%(8.5%~75.5%)であった。

・DESIGN-Rスコア(副次的評価項目)

DESIGN-Rの合計スコアに関しては、全体(8例)の平均(最小、最大)は投与開始時8.4(5、13)、投与終了後4.3(0、9)、変化量は-4.1(-11、0)  $p=0.0313$ と有意に減少した。DESIGN-Rの合計スコアが投与開始時から投与終了後にかけて増加した被験者はなかった。WS群(4例)は、投与開始時8.8(6、11)、投与終了後4.8(0、9)、変化量は-4.0(-11、0)、糖尿病性/下腿潰瘍群(4例)は、投与開始時8.0(5、13)、投与終了後3.8(0、5)、変化量は-4.3(-8、0)と両群での治療成績は大きな違いを示さなかった。また、主要評価項目で潰瘍サイズの増悪が認められたWS1例と糖尿病性潰瘍1例も、それぞれ投与開始時9→投与終了後5(深さD3→d2と肉芽組織G5→g1が改善、サイズはs3→s3と不変)、投与開始時7→投与終了後4(深さD3→d2と肉芽組織g3→g0が改善、サイズはs3→s3と不変)と改善傾向を認めており、投与対象部位の潰瘍自体には改善を認めるものの、サイズの変化は認めない結果となっている。各観察項目の変化の特徴としては、相対的に投与開始時値が高いDepth(深さ)とGranulation tissue(肉芽組織)に関してはそのスコアが投与前後で有意に減少したが、Size(大きさ)に関しては相対的にスコア減少は小さかった。他の項目に関しては投

与開始時に高い所見スコアを示す項目はなかった。

・創閉鎖までの日数(副次的評価項目)

全8例中、創閉鎖が確認されたのは、診断名:WSの1例が創閉鎖までの日数31日、診断名:糖尿病性潰瘍の1例が創閉鎖までの日数29日の2例であった。

・創部培養検査による評価(副次的評価項目)

投与開始時に創部培養検査で陽性が認められたのはWS群2例3菌種、糖尿病性/下腿潰瘍群3例4菌種であったが、そのうち、投与終了後に菌が減少したものは、糖尿病性/下腿潰瘍群のMRSA、ブドウ球菌の2例2菌種であった。投与開始時に菌陽性であった残りの4例5菌種は、投与終了後も不変であった。また、WS群ブドウ球菌、糖尿病性/下腿潰瘍群ブドウ球菌、緑膿菌の2例3菌種で、投与開始時に菌陰性のものが投与終了後に菌が陽性化した。

#### D. 考察

副作用の発現例はなく、有害事象は2件、2例発生した。内訳は治験薬の直接の投与部位でない左足踵の皮膚潰瘍1件が1例に、ウイルス性上気道炎1件が1例に報告されたがいずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。その他臨床検査値、バイタルサイン、心電図等への影響は認められなかった。以上のことから、安全性に関しては本治験からは特に問題となるような事実はなかった。

#### E. 結論

有効性に関しては、SR-0379液は皮膚潰瘍

を改善させる傾向を認め、さらに、WS 患者の皮膚潰瘍に対する SR-0379 液の効果は糖尿病性潰瘍への効果とほぼ同等であると考えられた。安全性に関しては、本治験からは特に問題となるような事実はなかった。

#### F. 研究発表

学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし