

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

創修復作用を有する新規抗菌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

2. 研究開発代表者：

国立大学法人大阪大学医学系研究科健康発達医学寄附講座教授

3. 研究開発の成果：

新規機能性ペプチドである 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、血管新生促進作用や肉芽形成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感染創モデル・皮弁創モデルでフィブラスト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。ウェルナー症候群などの遺伝的早老症患者に多く合併する皮膚潰瘍・糖尿病性潰瘍・下腿潰瘍・褥瘡を標的とした開発を行う。ウェルナー患者での皮膚潰瘍の成因は血流不全、物理的な圧迫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。また、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、創傷治癒薬で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。

2015年3月までに早期探索的な試験（第 I/IIa 相試験）に必要な非臨床試験（薬効試験・原薬の特性試験・薬物動態試験・原薬安定性試験・刺激・感作性試験・毒性試験・安全性薬理試験）は終了し、治験薬 GMP での原薬・製剤合成も終了している。第 I 相試験として健常人での皮膚刺激性試験（パッチテスト）を計画し、PMDA との薬事戦略相談・対面助言を経て 2014 年 9 月 1 日に治験届を提出、11 月初旬に健常人 20 名を対象とした試験を実施し、特に安全性の問題は認めなかった。第 I/IIa 試験に向けた PMDA 薬事戦略相談事前面談を 12 月に、2015 年 3 月に対面助言を行い、2015 年 4 月からより糖尿病潰瘍・下腿潰瘍を有する患者を対象とした第 I/IIa 臨床試験に向けた準備を開始した。この試験は初期評価試験と位置付け、二重盲検試験として SR-0379 の 3 用量 (0.02, 0.1, 0.5%) およびプラセボ群、各群 3 例ずつ計 12 例に対し 4 週間反復投与を行い安全性・有効性・薬物動態を評価する。大阪大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、あさの金町クリニック、メディカルプラザ篠崎駅西口の 4 施設で IRB での承認後に実施している。9 月に治験届を提出、その後施設追加の度に治験変更届を提出している。同時に治験薬の製造・管理・割り付けを行い、各治験実施施設へ搬送を行った。また、平行して申請資料に向けた治験薬概要書の改定・追加のための薬効試験の信頼性基準でのデータの取得に向けた準備やラット長期毒性試験などの非臨床試験の実施も行っている。

この試験実施後に第 II 相試験として用量設定試験を行い、安全性・有効性を評価し、早老症に対してはオーファンドラッグとしての開発を進める。並行して企業への導出を行い薬事承認を目指す。類薬と想定されるトラフェルミンは抗菌作用をもたないことから感染を疑う潰瘍には投与困難であることから、本薬剤はより広い適応疾患を有し、創傷被覆材と組み合わせて最適な湿潤環境を長期に維持することにより早老症の難治性潰瘍の治療に寄与できると考える。

4. その他

特になし