

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業

(英語) Practical Research Project for Tare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Development of wound healing drug using novel functional peptide for skin ulcer with Werner Syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 中神 啓徳

所属 役職 氏名： (英語) Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor, Hironori Nakagami

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 治験薬製造・管理

開発課題名： (英語) Chemistry, Manufacturing and Control

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 中神 啓徳

所属 役職 氏名： (英語) Department of Health Development and Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Professor, Hironori Nakagami

研究開発分担者 (日本語) アンジェスMG株式会社CMC開発部 部長 渡辺 元

所属 役職 氏名： (英語) AngesMG, Director of CMC section, Hajime Watanabe

研究開発分担者 (日本語) 株式会社ファンペップ 開発研究部長 富岡 英樹

所属 役職 氏名： (英語) FunPep Co., Ltd, Vice President of Development Research, Hideki Tomioka

研究開発分担者 (日本語) 株式会社ファンペップ 創薬研究部長 天満 昭子

所属 役職 氏名： (英語) FunPep Co., Ltd, Vice President of Discovery Research, Akiko Tenma

分担研究 (日本語) 非臨床試験  
開発課題名: (英語) Pre-clinical Study

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 中神 啓徳  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Health Development and Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Hironori Nakagami

研究開発分担者 (日本語) アンジェスMG株式会社CMC開発部 部長 渡辺 元  
所属 役職 氏名: (英語) AngesMG, Director of CMC section, Hajime Watanabe

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 講師 杉本 研  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Ken Sugimoto

研究開発分担者 (日本語) 株式会社ファンペップ 創薬研究部長 天満 昭子  
所属 役職 氏名: (英語) FunPep Co.,Ltd, Vice President Discovery Research, Akiko Tenma

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 助教 鷹見 洋一  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Yoichi Takami

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学部付属病院 特任教授 竹本 稔  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Professor, Minoru Takemoto

分担研究 (日本語) 早期探索臨床試験  
開発課題名: (英語) Early and Exploratory Clinical Trial

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 中神 啓徳  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Health Development and Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Hironori Nakagami

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授 楽木 宏実  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Hiromi Rakugi

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 横手 幸太郎  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Professor, Kotaro Yokote

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 花岡 英紀  
所属 役職 氏名 : (英語) Clinical Research Center, Chiba University Hospital,  
Professor, Hidenori Hanaoka

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学部附属病院 特任教授 姚 香景  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital,  
Professor, Xiang Yao

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授 片山 一朗  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Dermatology, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Ichiro Katayama

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 助教 山岡 俊文  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Dermatology, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Toshifumi Yamaoka

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 助教 鷹見 洋一  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Yoichi Takami

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 講師 杉本 研  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Ken Sugimoto

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学部附属病院 特任教授 竹本 稔  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Professor, Minoru Takemoto

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学部附属病院 助教 石川 崇広  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Assistant Professor,  
Takahiro Ishikawa

分担研究 (日本語) 早老症患者での臨床試験  
開発課題名 : (英語) Exploratory Clinical Trial for Werner Syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 中神 啓徳  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Health Development and Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Hironori Nakagami

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授 楽木 宏実  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University  
Graduate School of Medicine, Professor, Hiromi Rakugi

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 横手 幸太郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Professor, Kotaro Yokote

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 花岡 英紀  
所属 役職 氏名 : (英語) Clinical Research Center, Chiba University Hospital,  
Professor, Hidenori Hanaoka

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学部付属病院 特任教授 竹本 稔  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Professor, Minoru  
Takemoto

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人千葉大学大学院医学部付属病院 助教 石川 崇広  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Cell Biology and Medicine, Chiba  
University Graduate School of Medicine, Assistant Professor,  
Takahiro Ishikawa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

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、感染防御作用を有する半面、創傷治癒遅延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。

早期探索的な試験（第 I/IIa 相）に必要な一連の非臨床試験、治験薬 GMP での原薬合成・製剤製造、第 I 相試験としての SR-0379 液の皮膚刺激性試験を実施した後に、平成 27 年から糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍（虚血性・静脈性）を有する患者を対象とし、安全性、有効性及び薬物動態の初期評価試験（第 I/IIa 相）を実施した。糖尿病性潰瘍患者及び下腿潰瘍（虚血性・静脈性）患者に対する SR-0379 液の効果を評価するため、SR-0379 液の 0%（生理食塩水）、0.02%、0.1%、0.5%を含むスプレー液を、各群 3 例（計 12 例）の被験者に対し、1 日 1 回、1 回につき 5 噴霧、28 日間、投与した。投与群毎の「潰瘍面積縮小率（%）」は、プラセボ群で  $9.947 \pm 65.494$ 、0.02%群で  $44.727 \pm 41.260$ 、0.1%群で  $68.247 \pm 28.978$ 、0.5%群で  $71.613 \pm 49.167$  であり（mean $\pm$ SD）、ばらつきは大きいものの、S-0379 投与群の縮小率はプラセボ群に比べ概して高かった。また、有害事象としては、「皮膚潰瘍」、「皮膚剥脱」及び「肺炎」が認められ、うち「肺炎」は「重篤」であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、その他の安全性評価項目においても、治験薬に関連する異常所見は見られなかった。

以上のことから、本剤の皮膚潰瘍に対する効果が期待され、安全性には大きな問題はないものと推察された。

SR-0379 is a novel anti-microbial peptide with wound healing action. Wet dressing has been recommended to accelerate the process of wound healing because epithelial cells or dermal fibroblasts proliferate well under wet conditions, however it also presents an ideal environment for bacterial growth due to the warm and moist conditions, leading to infection that would delay wound healing. In particular, patients with diabetes may sometimes have no associated clinical signs and symptoms of infections in the wound. Therefore, wound healing drugs with antibacterial action would be ideal to avoid the risk of infection in the care of the wound. Severe leg ulcers have a significant socioeconomic impact in terms of both medical care and missed work days, and they are responsible for a substantial impairment in the quality of life of patients, especially for the Werner syndrome patient. To evaluate the safety, efficacy and pharmacokinetics of SR-0379 in the treatment of leg ulcers, a physician-initiated clinical study was conducted as phase I/IIa.

A multi-center, double-blind, randomized clinical study was conducted from October in 2015 to September in 2016. The inclusion criteria for severe leg ulcers were 1) diabetes or critical limb ischemia and 2) more than 6 cm diameter of wound size. Twelve patients were randomized divided into 4 groups, 0.02, 0.1, and 0.5% of SR-0379 treatment or placebo treatment. The safety of SR-0379 was evaluated during the treatment periods (28 days) with baseline evaluation (7 days) and post-treatment evaluation periods (7 days). The efficiency was evaluated by the reduction rate of wound size as a primary endpoint at 2 and 4 weeks after the first treatment compared with pretreatment. SR-0379 (0.02%, 0.1%, 0.5%) or placebo was topically administered once per day for 28 days.

The reduction rate (%) of the skin ulcer by SR-0379 at the last evaluation (4<sup>th</sup> week or discontinuation), were 44.73±41.26 (mean±SD) for 0.02% group (n=3), 68.25±28.98 for 0.1% group (n=3), and 71.61±49.17 for 0.5% group (n=3), compared with 9.95±65.49 for placebo group (n=3). In 0.5% group, one subject showed complete closure of ulcer at 2<sup>nd</sup> week and the drug administration was finished, thus the data of 100% reduction at 2<sup>nd</sup> week was included in the evaluation. In the reduction rate of the skin ulcer, dose dependent change was observed and the results suggest that the effect reaches plateau with the highest dose group. Six adverse events were reported in 4 subjects, of which one was in placebo group, and causal relationships were denied for all 6 events.

Topical treatment with SR-0379 for chronic leg ulcers was safe, well tolerated, and effective.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y. Physician-initiated First-in-human Clinical Study using a Novel Angiogenic Peptide, AG30/5C, for Patients with Severe Limb Ulcers. *Geriatr Gerontol Int* 2017 (in press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Hironori Nakagami** 「Translational Research of Novel Angiogenic Peptide for Wound Healing Drug; From Discovery to Clinical Trial」 19<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting, 2016. 10. 31、Boston (ポスター)
2. **Hironori Nakagami** 「Novel Functional Peptide for Wound Healing Drug; From Discovery to Clinical Trial」 第 24 回日本血管生物学会学術集会、2016. 12. 8、長崎<シンポジウム>
3. **中神 啓徳** 「新規機能性ペプチドを用いた難治性皮膚潰瘍治療薬の開発」 第 26 回日本循環薬理学会、2016. 12. 2、長野<シンポジウム>

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 皮膚潰瘍治療薬開発への取り組み **中神啓徳** Werner 症候群患者家族の会 関西地区会  
2016.11.27. 大阪大学最先端医療イノベーションセンター

(4) 特許出願

なし