

2.治験の概要

自ら治験を実施する者： 医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック	
商品名： 未定	
有効成分名： Met-Leu-Lys-Leu-Ile-Phe-Leu-His-Arg-Leu-Lys-Arg-Met-Arg-Lys-Arg-Leu-DLys-Arg-Lys のアミノ酸配列で構成される SR-0379 ペプチド	
治験の標題：SR-0379 液の皮膚刺激性試験（第Ⅰ相臨床試験） - パッチテストによる皮膚安全性の検討 -	
治験実施施設：医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル3階 TEL：03-5366-3006 FAX：03-5366-3045	
治験責任医師名： 医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 院長 武士 仁彦	
公表文献：なし	
治験実施期間： 最初の被験者の同意取得日：2014年10月22日 最終の被験者の観察日：2014年11月13日	開発のフェーズ： 第Ⅰ相（皮膚安全性試験）
目的： 日本人健康成人男性を対象とし、SR-0379 液(0%（生理食塩水）、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%）の皮膚刺激性及び安全性を、パッチテスト（48時間 closed patch test）により検討する。	
被験者数（計画時及び解析時） 目標被験者数：20例 投与被験者数：20例 解析対象被験者数 皮膚安全性解析対象集団：20例 安全性解析対象集団：20例	
選択基準：下記のすべての基準を満たす志願者とする。 ①年齢が20歳以上40歳以下の日本人健康成人男子（年齢は同意取得時）。 ②BMI（Body Mass Index）が18.5以上～25.0未満の範囲にある者（スクリーニング検査時）。 ※BMI (kg/m ²) = 体重 (kg) / [身長 (m)] ² (小数点以下第2位を四捨五入) ③心電図異常を認めず、血圧が収縮期血圧140mmHg以下及び拡張期血圧90mmHg以下を満たす者。 ④スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が適格と判断された者。 ⑤本治験の参加について、同意能力を有し、治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、治験に参加することを本人の自由意思に基づき文書にて同意した者。	
除外基準：下記のいずれかに該当する場合、本治験から除外する。 ①薬物アレルギーのある者又は既往歴を有する者。	

- ② アトピー性皮膚炎のある者又は既往歴を有する者。
- ③ 背部の治験薬塗布予定部位の皮膚に湿疹、皮膚炎、角質層異常、色素異常等の皮膚疾患、また外傷、傷跡、多毛、日焼けによる炎症など、試験の評価に影響を与えるような状態にある者又は体毛により治験薬塗布予定部位が確保できない者。
- ④ 治験薬塗布予定部位に入れ墨や母斑がある者あるいは極度に日焼けしている者。
- ⑤ テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹などの既往歴を有する者。
- ⑥ 本治験に不適切と考えられる、肝、腎、肺、血液疾患等の既往歴を有する者
- ⑦ 心不全及び虚血性心疾患等の心疾患を有する者又はその既往歴を有する者。
- ⑧ 薬物中毒、アルコール中毒の既往歴を有する者。
- ⑨ 過度のアルコールあるいはタバコを常用している者（入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者）。
- ⑩ 治験薬塗布前3ヵ月（90日）以内に400mL以上、1ヵ月（30日）以内に200mL以上の献血をした者又は2週間（14日）以内に成分献血をした者。
- ⑪ 治験薬塗布前2週間（14日）以内に人工涙液を除く医薬品を使用している者又は治験終了まで他の医薬品の使用を受ける必要のある者。
- ⑫ 治験薬塗布前3ヵ月（90日）以内に他の治験に参加している者。
- ⑬ 免疫学的検査又は尿中乱用薬物検査の結果が1つでも陽性の者。
- ⑭ 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。

中止基準：

治験責任医師又は治験分担医師は、自ら治験を実施する者より治験が中止された場合あるいは被験者が下記の項目の中止基準に該当した場合は、被験者に対する治験を中止するとともに、適切な処置を講じる。なお、被験者が同意を撤回した場合においては、当該被験者に対し、本治験における被験者データを使用する旨の了承を得なければならない。

治験薬の用量、投与方法及び製造番号：

治験薬：SR-0379液（SRペプチドを0%（生理食塩水）、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%含有する水溶液）

用法及び投与方法：Finn chamber on Scanpor[®]（SmartPractice.jp.Inc.社製）付属の濾紙を白色ワセリンでchamber上に固定し、その上にSR-0379液(0%（生理食塩水）、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%)それぞれを15μLずつ滴下し、これを背部傍脊椎の左の外見上正常な場所にScanpor tape[®]を用いて48時間塗布する。また、Scanpor tape[®]塗布後、テストユニットを絆創膏で補強する。塗布後48時間に除去、軽く清拭する（皮膚所見判定医師以外が行う）。治験薬塗布開始前、治験薬除去後1時間、24時間にはパッチテスト判定をする。

各被験者への治験薬の塗布部位は、あらかじめ治験薬割付担当者により作成した割付表に従い、パッチテストの皮膚所見判定医師にはその割付内容を秘匿する。

製造番号：Z4901

治験期間：

スクリーニング開始日：2014年10月22日
 最初の被験者の組入れ日：2014年11月4日
 最後の被験者の観察日：2014年11月13日

検査観察項目：

診察、理学的検査及び臨床検査

評価項目：

- 1) 皮膚刺激性の評価項目：パッチテスト（皮膚安全性：皮膚刺激指数）
- 2) 安全性の評価項目：自覚症状・他覚所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査

統計手法：

EXCEL 分析ツール：基本統計量

被験者背景の解析：人口統計学的項目に関し、計量値は基本統計量、計数値は頻度と出現率を求める。

皮膚安全性の統計解析：皮膚刺激指数は、治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）及び 24 時間（72 時間判定）の判定対象のうち、皮膚反応の強い方の評点（高い評点）を用いて、治験薬（5 種類）ごとの皮膚刺激指数を算出し、皮膚刺激指数の評価基準に従った検討を行う。皮膚反応は、治験薬除去後 1 時間（48 時間判定）及び 24 時間（72 時間判定）の判定のうち、皮膚反応の強い方の判定について、治験薬（5 種類）ごとに分類集計を行い、それぞれ（±）以上及び（+）以上の陽性率の算出を行う。

安全性の統計解析：

- ①発現した全ての有害事象について、症状別、重篤度別、因果関係別の発現例数・発現件数を集計する。
- ②バイタルサイン、臨床検査（計量値）については、各検査時期における基本統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）の算出を行う。

要約—結論

<p>被験者の取り扱い：</p>	<p>治験薬割り付け症例 20 例において治験薬未投与、治験実施計画書からの逸脱例及び中止例は見られず、全 20 例が完了例として採用された。</p>
<p>有効性の結果：</p>	<p>今回の試験は有効性を評価するものではないことから該当しない。</p>
<p>安全性の結果：</p>	<p>全 20 例中 1 例（被験者番号：561020）に有害事象「右肩痛」が見られたが、本薬との因果関係はなしと評価された。 重症度：非重篤 程度：軽度 処置の有無：無 転帰：回復 その他、SR-0379 液の 0.02～0.5%の塗布は、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。</p>
<p>結論</p>	<p>SR-0379 液の皮膚刺激性試験（第 I 相臨床試験）において塗布部位の軽度（±）な紅班が、0%（生理食塩水）の除去後 1 時間で 2 例、除去後 24 時間で 1 例、SR-0379 の 0.02%で各々 1 例、0 例、SR-0379 の 0.25%で各々 2 例、1 例、SR-0379 の 0.5%で各々 3 例、1 例に見られたが、いずれも問題なしと判定された。 有害事象は「右肩痛」が 1 例で見られたのみであった。その他の項目に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、SR-0379 液の 0.02～0.5%の塗布は、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ず、安全である薬剤と結論づけられた。</p>

報告書作成日：2015 年 1 月 22 日

3.目次

1. 標題ページ.....	1
2. 治験の概要.....	2
3. 目次.....	6
4. 略号及び用語の定義一覧.....	8
5. 倫理.....	10
5.1 治験審査委員会 (IRB)	10
5.2 治験の倫理的実施.....	10
5.3 被験者への情報及び同意.....	10
6. 治験責任医師等及び治験管理組織.....	11
6.1 自ら治験を実施する者.....	11
6.2 実施医療機関.....	12
6.3 開発業務受託機関.....	14
6.4 検査機関.....	15
7. 結言.....	15
8. 治験の目的.....	17
9. 治験の計画.....	17
9.1 治験の全般的デザイン及び計画—記述.....	17
9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察.....	18
9.3 治験対象母集団の選択.....	18
9.4 治験方法.....	21
9.5 有効性及び安全性の項目.....	29
9.6 データの品質保証.....	35
9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び症例の決定.....	36
9.8 治験実施計画書で計画された統計に関する変更.....	38
10. 治験対象患者.....	38
10.1 被験者の内訳.....	40
10.2 治験実施計画書からの逸脱.....	40
11. 有効性の評価.....	40
11.1 解析したデータセット.....	40
11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	40
11.3 治療の遵守状況の測定.....	40
11.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧.....	40
12. 安全性の評価.....	42
12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量.....	42
12.2 有害事象.....	42
12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重篤な有害事象.....	43
12.4 臨床監査値の評価.....	43

12.5	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目.....	44
12.6	安全性の結論.....	44
13.	考察と全般的結論.....	45
14.	本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ.....	45
14.1	人口統計学的データ.....	45
14.2	有効性データ.....	45
14.3	安全性データ.....	45
18.	引用文献の一覧表.....	46
19.	付録.....	46

4.略号及び用語の定義一覧

本治験総括報告書において使用する治験及び薬物動態に関する略号一覧表を表 1 に臨床検査項目に関する略号及び単位一覧表を表 2 に示す。

表 1 治験及び薬物動態に関する略号一覧表

略号	省略しない表記（日本語名）
ALP	<u>A</u> lkaline <u>P</u> hosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	<u>A</u> lanine Amino <u>T</u> ransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	<u>A</u> spartate Amino <u>T</u> ransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	<u>B</u> ody <u>M</u> ass <u>I</u> ndex（肥満指数）
Cl	<u>C</u> hlorine（塩素）
GCP	<u>G</u> ood <u>C</u> linical <u>P</u> ractice（平成9年3月27日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」）
γ-GTP	<u>γ</u> - <u>G</u> lutamyl <u>T</u> rans <u>P</u> eptidase（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
HBs	<u>H</u> epatitis <u>B</u> virus <u>s</u> urface antigen（B型肝炎表面抗原）
HCV	<u>H</u> epatitis <u>C</u> <u>V</u> irus（C型肝炎ウイルス）
HIV	<u>H</u> uman <u>I</u> mmunodeficiency <u>V</u> irus（ヒト免疫不全ウイルス）
IgE	Immunoglobulin E（免疫グロブリンE）
K	<u>K</u> alium（カリウム）
LDH	<u>L</u> actate <u>D</u> ehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
MRSA	<u>M</u> ethicillin- <u>r</u> esistant <u>S</u> taphylococcus <u>a</u> ureus（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）
Na	<u>N</u> atrium（ナトリウム）
RPR	<u>R</u> apid <u>p</u> lasma <u>r</u> eagin（梅毒検査の一種）
TP 抗体	<u>T</u> reponema <u>P</u> allidum 抗体（梅毒トレポネーマ抗体）

表2 臨床検査項目に関する略号及び単位一覧表

測定項目	省略していない表現	測定単位	
白血球数	—	/ μ L	
赤血球数	—	$\times 10^9$ / μ L	
血色素量	—	g/dL	
ヘマトクリット	—	%	
血小板数	—	$\times 10^9$ / μ L	
白血球像	好中球	%	
	好酸球	%	
	好塩基球	%	
	単球	%	
	リパ球	%	
総蛋白	—	g/dL	
アルブミン	—	g/dL	
総ビリルビン	—	mg/dL	
AST	Aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)	U/L	
ALT	Alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)	U/L	
ALP	Alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)	U/L	
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase (ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ)	U/L	
LDH	Lactate dehydrogenase (乳酸脱水素酵素)	U/L	
CK(CPK)	Creatine kinase (クレアチンキナーゼ)	U/L	
総コレステロール	—	mg/dL	
TG	Triglyceride (中性脂肪)	mg/dL	
尿酸	—	mg/dL	
BUN	Blood Urea Nitrogen (尿素窒素)	mg/dL	
クレアチニン	—	mg/dL	
Na	Sodium (ナトリウム)	mEq/L	
K	Potassium (カリウム)	mEq/L	
Cl	Chloride (クロール)	mEq/L	
血糖	—	mg/dL	
尿検査	糖定性	—	単位なし
	蛋白定性	—	単位なし
	ウロビリノゲン定性	—	単位なし
	ケトン体定性	—	単位なし
	潜血反応	—	単位なし
HBs 抗原	Hepatitis B virus surface antigen(ヒトB型肝炎ウイルス抗原)	単位なし	
HCV 抗体	Hepatitis C virus antibody (ヒトC型肝炎ウイルス抗体)	単位なし	
梅毒血清反応	TP 抗体法、RPR 法	単位なし	
HIV 抗原・抗体	Human immunodeficiency virus antigen,antibody (ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体)	単位なし	

5.倫理

5.1 治験審査委員会（IRB）

本治験の実施に先立ち、医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック院長（自ら治験を実施する者）は標準業務手順書に従って信濃坂クリニック治験審査委員会に本治験の治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書・同意文書の記載内容及び治験実施の適否などに関して審査を依頼した。

本治験は、信濃坂クリニック治験審査委員会の承認を得た上で実施した（付録1）。

5.2 治験の倫理的実施

本治験はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、かつGCP、薬事法第14条第3項及び第80条の2の規定に従って実施した。

本治験は、治験薬概要書、治験実施計画書、説明文書及び同意文書、症例報告書様式が実施医療機関で指定された治験審査委員会で審議され、承認された後に開始された。

治験実施に関わる新しい情報はなく、これらの文書は改訂されなかった。

本治験では倫理的な問題及び故意又は過失による医療事故は発生しなかった。

なお、本治験で得られた全てのデータやその他保存される資料における被験者の身元情報は、被験者識別番号及びスクリーニング番号で特定し、被験者個人のプライバシーが侵害されないように配慮した。

5.3 被験者への情報及び同意

治験責任医師又は治験分担医師は被験者が治験に参加する前に、被験者に下記の内容の説明文書を用いて十分に説明し、被験者が内容を理解した上で、本人の自由意思による同意を文書で得た。説明を行った治験責任医師又は治験分担医師（治験協力者が補足的な説明を行った場合は治験協力者も含む）は同意書に署名し、医療機関が保管した。治験責任医師又は治験分担医師は、被験者に同意書の写し及び説明文書を渡した。

なお、治験責任医師は、被験者の本治験への参加の継続に関して、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を得た場合には、速やかに当該情報に基づき説明文書・同意書を改訂して自ら治験を実施する者及び治験実施医療機関の長に提出し、治験実施医療機関の長を経由して治験審査委員会の承認を得る。また、治験責任医師又は治験分担医師は、当該情報を速やかに被験者に伝え、治験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認するとともに、改訂された説明文書を用いて改めて説明し、本治験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を再度文書で得ることとしたが、当該事象はなかった。

被験者に対する説明事項は以下のとおりである。

- ① 治験が研究を伴うこと
- ② 治験の目的
- ③ 治験責任医師又は治験分担医師の氏名、職名及び連絡先
- ④ 治験の方法（治験の試験的側面、被験者の選択基準、除外基準、及び無作為割付が行われる場合は各処置に割り付けられる確率を含む。）
- ⑤ 予期される臨床上的利益及び危険性又は不便（被験者にとって予期される利益がない場合には、

被験者にその旨を知らせること。)

- ⑥ 被験者の治験への参加予定期間
- ⑦ 治験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は治験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、治験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- ⑧ モニター、監査担当者、治験審査委員会等及び規制当局が医療に係る原資料を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意文書に被験者が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- ⑨ 治験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- ⑩ 被験者が治験及び被験者の権利に関してさらに情報の入手を希望する場合又は治験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- ⑪ 治験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償及び治療
- ⑫ 治験に参加する予定の被験者数
- ⑬ 治験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えること
- ⑭ 治験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- ⑮ 治験の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他治験に係る治験審査委員会に関する事項
- ⑯ 被験者に支払われる金銭等の内容（支払額算定の取決め等）
- ⑰ 被験者が守るべき事項

なお、本治験において同意説明文書の改訂はなかった。

また、予試験及び本試験のスクリーニングに参加した全ての被験者候補からスクリーニング検査前に文書で本人より同意を取得した。さらに、予試験及び本試験において予備被験者（待機者）を含む全ての被験者から、第Ⅰ期入院前に文書で本人より再度同意を取得した。

患者への説明文書や同意書の見本を付録 16. 2 に添付する。

6.自ら治験を実施する者及び治験管理組織

本治験は、以下のメンバーからなる組織により計画・実施された。

6.1 自ら治験を実施する者

6.1.1 自ら治験を実施する者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.1.2 治験統括責任者

該当なし

6.1.3 医学専門家

該当なし

6.1.4 治験担当者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.1.5 記録保存責任者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.1.6 監査責任者

MORE Medical 株式会社

取締役 大西 清

〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町 13 番 4 号 三宅ビル 4 階

TEL : 03-6659-8083 FAX : 03-6659-8093

6.2 実施医療機関

6.2.1 実施医療機関

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.2 治験責任医師

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.3 治験分担医師

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

中神 啓徳 (大阪大学大学院連合小児発達学研究科健康発達医学)
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
皮膚科 海老原 全 (慶應義塾大学病院)
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.4 皮膚所見判定医師

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
皮膚科 海老原 全 (慶應義塾大学病院)
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.5 治験薬提供者

大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 老年・腎臓内科学
教授 栗木 宏実
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 2 号
TEL : 06-6879-3852 FAX : 06-6879-3859

6.2.6 治験薬管理者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
薬剤師 久保田 敦子
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.7 治験薬割付責任者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
薬剤師 久保田 敦子
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.8 記録保存責任者

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック
院長 武士 仁彦
〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階
TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

6.2.9 治験審査委員会

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 治験審査委員会

設置者：院長 武士 仁彦

〒160-0017 東京都新宿区左門町 20 番地 四谷メディカルビル 3 階

TEL：03-5366-3006 FAX：03-5366-3045

6.3 開発業務受託機関

6.3.1 受託責任者

MORE Medical 株式会社 代表取締役社長 竹本 勇一

〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町 13 番 4 号 三宅ビル 4 階

TEL：03-6659-8083 FAX：03-6659-8093

6.3.2 開発業務受託機関の業務内容

- 1) 治験実施計画書（案）の作成
- 2) 症例報告書の見本（案）の作成
- 3) 同意説明文書（案）の作成
- 4) 治験薬の交付及び回収の確認
- 5) 被験者の同意取得とスクリーニング検査の確認
- 6) 被験者の適格性の確認
- 7) 治験の進捗状況（治験薬投与、採血、諸検査実施等）の確認
- 8) 有害事象の調査・確認
- 9) GCP、治験実施計画書等からの逸脱を確認した場合の治験責任医師等への伝達及び再発防止措置
- 10) 症例報告書の回収及び原資料との照合
- 11) 実施医療機関における治験に係る文書又は記録の確認
- 12) 統計解析
- 13) 治験総括報告書（案）の作成
- 14) 医療機関の監査

6.3.3 モニター責任者及びモニタリング担当者

MORE Medical 株式会社 臨床開発部

責任者：根岸 達也

担当者：安藤 舞衣、伊東 美夫

〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町 13 番 4 号 三宅ビル 4 階

TEL：03-6659-8083 FAX：03-6659-8093

6.3.4 監査責任者

MORE Medical 株式会社

責任者：取締役 大西 清

〒103-0006 東京都中央区日本橋富沢町13番4号 三宅ビル4階
TEL : 03-6659-8083 FAX : 03-6659-8093

6.3.5 統計解析責任者及び担当者

MORE Medical 株式会社 データサイエンス部

責任者：西田 朋博

担当者：西田 伊都子

〒550-0005 大阪府大阪市西区西本町一丁目8番2号三晃ビル803号
TEL : 06-4395-5812 FAX : 06-4395-5551

6.4 検査機関

6.4.1 尿中薬物濃度測定機関

エスアールエル株式会社

検査責任者 西島 裕和

〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

TEL : 03-6279-0900

6.4.2 臨床検査実施機関

(血液学的検査・血液生化学的検査・免疫学的検査)

エスアールエル株式会社

検査責任者 西島 裕和

〒163-0409 東京都新宿区西新宿二丁目1番1号

TEL : 03-6279-0900

(尿検査)

医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック

責任者：治験推進課 池田 啓子

〒160-0017 東京都新宿区左門町20番地 四谷メディカルビル3階

TEL : 03-5366-3006 FAX : 03-5366-3045

7.緒言 (開発の経緯)

SR-0379は、大阪大学とアンジェスMG株式会社により創製された20残基のアミノ酸で構成されるペプチドであり、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殺菌作用を併せ持っている。SR-0379液はSR-0379を日局生理食塩水に溶解したものである。

健全な皮膚にできた創(きず)が自然治癒するものが、感染、血管障害、知覚障害といった異常な要因により、治り難い潰瘍状態になったものを難治性皮膚潰瘍と総称する。その要因には、糖尿病、膠原病、リウマチ、閉塞性動脈硬化症などがあり、糖尿病には血糖降下剤などの

投与による血糖コントロール、閉塞性動脈硬化症にはプロスタグランジン E₁ 製剤の点滴等による血流改善治療を行う。また、創傷治療に対しては、近年、創を乾かすことのない湿潤環境が最適であり組織再生を誘導し創を早く治療できることが提唱されている。一方で、消毒薬は殺菌作用と同時に欠損組織を再生しつつある細胞にも傷害をもたらすこと、また、再生組織は乾燥によって死滅することで再生を著しく遅らせることから、湿潤環境を保ち、創を治す概念が定着している。ただし、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、湿潤環境による細菌の増加・感染のリスクを考慮した感染のコントロールも求められる。

抗菌ペプチドは広範囲な抗菌活性を有する 20~40 個程度のアミノ酸からなるペプチドで、自然免疫の一翼をになっている。種を超えて保存されており、皮膚や好中球などに存在して外敵に対する First line defense として機能しているとされている¹²⁾。植物、爬虫類から哺乳類に至るまでこれまで報告された抗菌ペプチドの種類は数百種であり、ヒトでは Cathelicidin と Defensin が最も代表的な抗菌ペプチドとして知られている。Defensin は 6 つのシステインがジスルフィド結合により高次構造を形成しており、強く陽性荷電しているため、陰性に荷電した菌体膜に挿入されて小孔を形成し殺菌作用を発揮する。LL37 はアルファヘリックス構造を呈し、一方に陽性荷電のアミノ酸を多く配し、他方には疎水性アミノ酸を多く配する両親媒性と呼ばれる構造が特徴的である。興味深いことに Cathelicidin の中には副次的に血管新生能を有するペプチドも存在している³⁴⁾。

血管新生を有する分子の機能的スクリーニングから、新規血管新生ペプチドとして同定したのが AG30(Angiogenic peptide 30)である。このペプチドは 30 個のアミノ酸からなり、アルファヘリックス構造を呈する⁵⁾。緑膿菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌などに抗菌活性を有し、また、同時に血管内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成能を促進する作用があることが分かった。AG30 の種々のアミノ酸を置換したペプチドを合成し、5 個のアミノ酸を陽性荷電アミノ酸に置換した AG30/5C が、活性が強いことを見出した⁶⁾。AG30/5C をリード化合物として最適化研究を行った結果、20 残基のアミノ酸からなる SR-0379 を創製した。

新規ペプチドである SR-0379 は、皮膚潰瘍治療薬に対する外用薬の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殺菌作用を併せ持っている。そのため、血流不全を伴う感染防御が脆弱となっている難治性皮膚潰瘍への適応が考えられ、将来的には熱傷・褥瘡などへの適応の拡大も考えられる。

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。しかし、既存の抗菌作用をもつ薬剤及び消毒薬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。SR-0379 は、繊維芽細胞の増殖・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があることが *in vitro* 試験において示唆され、ラットを用いた *in vivo* 試験においての全層欠損モデル、糖尿病での全層欠損モデル、感染創モデル、褥瘡モデルなどにおいて経皮投与でもその効果が確認されている。さらに、グラム陰性、陽性の細菌に加え、真菌に対する殺菌作用を有し、MRSA などの多剤耐性菌に対しても殺菌作用を有しているが、創部環境を悪化させることなく、創傷治癒モデルでは創修復が認められた。

これらの殺菌活性と血管新生の両方の特性を活かしながら、SR-0379 を難治性潰瘍に対する外用剤として開発している。

8. 治験の目的

日本人健康成人男性を対象とし、SR-0379 液(0% (生理食塩水)、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%) の皮膚刺激性及び安全性を、パッチテスト (48 時間 closed patch test) により検討した。

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザイン及び計画—記述

9.1.1 検討した治験方法

本邦において標準化されているパッチテストの方法⁷⁾に準拠し、同一被験者において、5 濃度の薬剤濃度をラテン方格により割付け、48 時間塗布後及び除去 24 時間後に皮膚反応を盲検下で評価するパッチテストを実施した。また、被験者の安全性確認のため自覚症状、他覚所見 (診察)、バイタルサイン、心電図、臨床検査を観察、検査した。

9.1.2 検討した被験者母集団及び計画された被験者数

- 1) 被験者母集団
日本人健康成人男子
- 2) 被験者数
20 例

9.1.3 盲検化の水準と手法

皮膚所見判定医師に塗布薬剤名をマスクした、単盲検法で実施した。

9.1.4 試験の構成

本邦において標準化されているパッチテストの方法に従って単盲検法で実施した。

9.1.5 治験薬の割付手法

治験薬管理者が、被験者識別コードごとに塗布部位 A から E の薬剤を 5×5 ラテン方格法により無作為に割り付けた。

9.1.6 治験期間の順序

治験の流れを「図 1 治験の流れ」に示す。

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得から治験終了まで、以下の治験の流れに従って被験者の同意取得及び検査・観察を行った。

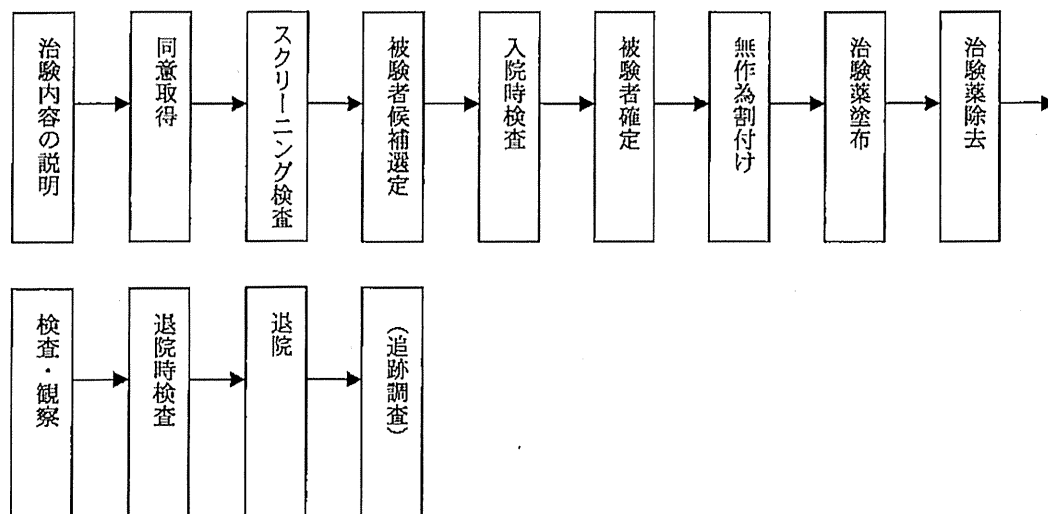


図1 治験の流れ

9.1.7 安全性委員会、データモニタリング委員会又は特別な運営・評価委員会
該当なし

9.1.8 治験期間の順序
該当なし

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

9.2.1 対照群の選択理由
該当なし

9.3 治験対象母集団の選択

9.3.1 スクリーニング

本治験参加にあたり、同意文書及びその他の説明文書を用いて十分に説明を行い、治験に組み入れる前に被験者本人から文書による同意を得た。

9.3.2 被験者候補の選定

治験責任医師又は治験分担医師は、スクリーニング結果「表3 スクリーニング検査・観察項目一覧」から本治験に組み入れ可能な被験者候補を選考した。被験者候補入院の際、治験薬塗布前検査を実施し、当該検査結果を参考に、倫理的及び科学的観点から治験の参加の適否について慎重に検討し、被験者及び予備被験者を確定した。

被験者確定後、予定していた被験者が何らかの理由で治験に参加できなくなった場合には、

予備被験者との交代を可能とし、交代する前に予定していた治験薬を割付けるが、治験薬塗布後の中止については被験者の補充は行わない。なお、交代を必要としなかった予備被験者は、本人の了解のもと治験薬塗布を実施せず、退院とした。

表3 スクリーニング検査・観察項目一覧

被験者背景	生年月日、年齢（同意取得時年齢）、性別、既往歴、薬物アレルギー歴、3ヵ月以内の治験参加歴、3ヵ月以内の献血歴、身長、体重、BMI	
診察	問診、視診（皮膚状態観察含む）、触診、聴打診	
バイタルサイン	血圧（収縮期及び拡張期、座位）* ¹ 、脈拍数（座位）、体温（腋窩）	
心電図	安静時12誘導心電図* ²	
臨床検査	血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
	血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、総コレステロール、中性脂肪、尿酸、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、血糖（空腹時）
	尿検査	糖定性、蛋白定性、ウロビリノゲン定性、ケトン体定性、潜血反応
免疫学的検査	HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応（TP抗体法、RPR法）、HIV抗原・抗体	
尿中薬物検査	ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、バルビツール酸類、モルヒネ系麻薬、フェンシクリジン類、三環系抗うつ剤	

*1：5分間安静後座位にて測定

*2：安静時仰臥位にて測定

9.3.3 選択基準

- 1) 年齢が20歳以上40歳以下の日本人健康成人男子（年齢は同意取得時）。
- 2) BMI（Body Mass Index）が18.5以上～25.0未満の範囲にある者（スクリーニング検査時）。
※BMI (kg/m²) = 体重 (kg) / [身長 (m)]²（小数点以下第2位を四捨五入）
- 3) 心電図異常を認めず、血圧が収縮期血圧140mmHg以下及び拡張期血圧90mmHg以下を満たす者。
- 4) スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が適格と判断された者。
- 5) 本治験の参加について、同意能力を有し、治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、治験に参加することを本人の自由意思に基づき文書にて同意した者。

9.3.4 除外基準

- 1) 薬物アレルギーのある者又は既往歴を有する者。
- 2) アトピー性皮膚炎のある者又は既往歴を有する者。
- 3) 背部の治験薬塗布予定部位の皮膚に湿疹、皮膚炎、角質層異常、色素異常等の皮膚疾患、また外傷、傷跡、多毛、日焼けによる炎症など、試験の評価に影響を与えるような状態にある者又は体毛により治験薬塗布予定部位が確保できない者。

- 4) 治験薬塗布予定部位に入れ墨や母斑がある者あるいは極度に日焼けしている者。
- 5) テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹などの既往歴を有する者。
- 6) 本治験に不適切と考えられる、肝、腎、肺、血液疾患等の既往歴を有する者。
- 7) 心不全及び虚血性心疾患等の心疾患を有する者又はその既往歴を有する者。
- 8) 薬物中毒、アルコール中毒の既往歴を有する者。
- 9) 過度のアルコールあるいはタバコを常用している者（入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者）。
- 10) 治験薬塗布前3ヵ月（90日）以内に400mL以上、1ヵ月（30日）以内に200mL以上の献血をした者又は2週間（14日）以内に成分献血をした者。
- 11) 治験薬塗布前2週間（14日）以内に人工涙液を除く医薬品を使用している者又は治験終了まで他の医薬品の使用を受ける必要のある者。
- 12) 治験薬塗布前3ヵ月（90日）以内に他の治験に参加している者。
- 13) 免疫学的検査又は尿中乱用薬物検査の結果が1つでも陽性の者。
- 14) 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。

9.3.5 中止基準

治験責任医師又は治験分担医師は、自ら治験を実施する者より治験が中止された場合あるいは被験者が下記の項目の中止基準に該当した場合は、被験者に対する治験を中止するとともに、適切な処置を講じる。なお、被験者が同意を撤回した場合には、当該被験者に対し、本治験における被験者データを使用する旨の了承を得なければならないとしていたが、当該事象は発生しなかった。

1) 有害事象の発現

有害事象の発現により治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験の継続が妥当でないと判断した場合、直ちに当該被験者を中止とする。

2) 被験者の申し出

被験者が1)以外の何らかの理由により治験への参加を拒否又は撤回した場合、直ちにその被験者の治験を中止する。

3) 治験対象として不適格

割付けられた治験薬が塗布された後に本治験の対象として不適格であることが判明した場合、又は割付けられた治験薬が塗布された後に被験者の都合により必要な評価、観察及び検査等の実施が不可能であることが判明した場合、直ちに当該被験者の治験を中止する。

4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の継続が困難と判断した場合。

9.3.6 中止処置・手順

以下の処置、手順を実設定したが、当該事象は発生しなかった。

1) 「有害事象の発現」により当該被験者の治験を中止した場合

治験責任医師又は治験分担医師は被験者に速やかにその旨を通知し、当該被験者に対する適切な治療及び事後の安全性を保証する。また、中止時に規定する診察及び検査を実

施する。

- 2) 「被験者の申し出」により当該被験者の治験を中止する場合
被験者の了解を得た上で、中止時に実施する診察及び検査を実施する。さらに、被験者には参加拒否又は撤回の理由を明らかにする義務はないが、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の権利を十分に尊重したうえで、その理由を確認するために努力を払う。
- 3) 「治験対象として不適格」により当該被験者の治験を中止した場合
被験者の了解を得たうえで、中止時に実施する診察及び検査を実施する。
- 4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の継続が困難と判断した場合
本治験の継続が困難と判断した場合に応じ、速やかに適切な処置及び対応を行う。また、中止時に実施する診察及び検査を実施する。

なお、中止時には、中止時期、中止理由を含めた中止時点及び「表1 検査・観察スケジュール」中に示した事項を記録する。また、追跡調査を実施する際には、追跡調査終了時点までの当該調査の事項を記録する。

9.4 治験方法

9.4.1 治験方法

9.4.1.1 治験デザイン

本邦において標準化されているパッチテストの方法に従って単盲検法で実施した。また、被験者の安全性確認のため自覚症状、他覚所見（診察）、バイタルサイン、心電図、臨床検査を観察、検査した。

9.4.1.2 治験のスケジュール

治験スケジュールを「表4 検査・観察スケジュール」、「図2 パッチテストスケジュール」に示す。

皮膚刺激性試験に関しては、遅延型アレルギー反応を観察する目的で48時間本剤を塗布し、除去後に絆創膏による刺激反応が消失した1時間後に判定を行い、さらに除去後24時間後に再度評価を行うこととした。本薬の心血管系パラメーター（血圧・脈拍・心電図）への影響を観察するために、Day1（治験薬塗布前、治験薬塗布後0.5時間）、Day2（治験薬塗布後24時間）及び試験の最終日Day4（治験薬除去後24時間）での検査を行った。