

11.4.2.5 多重比較・多重性

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、多重比較は実施しなかった。

11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、有効性評価には該当しない。

11.4.2.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

該当しない。

11.4.2.8 部分集団の検討

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、該当しない。

11.4.3 個別反応データ作成

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、該当しない。

11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、該当しない。

11.4.5 薬物 - 薬物及び薬物 - 疾患の相互作用

該当しない。

11.4.6 被験者ごとの表示

該当しない。

11.4.7 有効性の結論

本治験はパッチテストによる皮膚安全性を検討するもので、有効性の検討は行っていない。

12.安全性の評価

12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

治験薬が塗布された被験者 20 症例全例を安全性解析対象集団として採用した。塗布期間は 2014 年 11 月 4 日から 48 時間の Closed パッチ期間とした。用量は、0%(生理食塩水)、0.02%、0.1%、0.25%、0.5%の 5 用量とした。

12.2 有害事象

有害事象の集計において、症例報告書に記載された症状・項目名を MedDRA/J (Ver17.1) に基づいて読み替えを行った。

20 例中 1 例 (被験者番号 : 561020) に 1 件「右肩痛、PT : 筋骨格痛、SOC : 筋骨格系及び結

合組織障害」が見られたが、因果関係はなしと判定された。発現時期は塗布除去時（塗布 48 時間後）で 5 日後には回復していた。本有害事象の重篤性は非重篤、程度は軽度、処置の有無は無であった。担当医師のコメントは「入院中の体位による影響と判断する」であった。

12.2.1 有害事象の表示

以下に示した集計を行った。（濃度別の集計評価が不可能な場合は、濃度を無視し、被験者当たりとする）

- 1) 薬剤塗布濃度別の有害事象発現例、発現率、発現件数を示した（表 14）。
- 2) 薬剤塗布濃度別の副作用発現例、発現率、発現件数を集計することとしたが、該当事象は発生しなかった。
- 3) 塗布部位における薬剤塗布濃度ごとに有害事象を集計することとしたが、該当事象は発生しなかった。以下の集計を行った。

12.2.2 有害事象の分析

全ての有害事象及び副作用について、背景因子別（年齢、BMI、既往歴の有無）の発現例数、解析対象例数に対する発現率を示した。なお、背景因子の区分については「11. 2. 人口統計学的及び他の基準値の特性」に示した区分に従った。

12.2.3 有害事象の一覧表

治験薬塗付後に発現した全ての有害事象について、被験者ごとの有害事象一覧表（性別、年齢、治験薬塗付日時、塗布薬剤（濃度）、有害事象名、発現日時、重篤度、程度、処置の有無、転帰、転帰日、コメント）を示した（表 15）。

12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象が発現した場合、一覧表（性別、年齢、塗布薬剤濃度、有害事象名、発現日、重篤と判断した理由、処置の有無（薬剤塗布の中止・他の処置内容）、転帰、転帰日、因果関係のコメント）を記載するとしていたが、該当症例は発生しなかった。

12.4 臨床検査値の評価

12.4.1 被験者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

個々の臨床検査値を表 16 に、基本統計量を表 17 に示した。いずれの項目においても、問題となる所見はみられなかった。

12.4.2 各臨床検査項目の評価

以下に示した集計解析を行う。

1) 各臨床検査項目の評価

(1) 血液学的検査、血液生化学的検査

治験薬塗布前及び治験薬除去後の血液学的検査及び血液生化学的検査について、各検

査項目及び検査時期別に基本統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を示した。

(2)尿検査

尿検査(定性)項目について、治験薬剤塗布前後のシフトテーブルを示した。

2)臨床検査値の一覧表

被験者ごとの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）について、一覧表を示した。

12.4.2.1 治療期間と通しての臨床検査値

治験薬塗布前と治験薬除去後の比較において大きな変動はみられなかった。

12.4.2.2 個々の患者の変化

治験薬塗布前と治験薬除去後の比較において大きな変動はみられなかった。

12.4.2.3 個々の臨床的に重要でない異常

特段の変化はみられなかった。

12.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) 各検査項目の評価

以下に示した集計解析を行った。

(1) 血圧、脈拍数

治験薬塗布前後の各測定時期別に、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温の検査項目別に基本統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、最大値、中央値）を示した（表 18）。また、被験者ごとの血圧、脈拍数及び体温について一覧表を示した（表 19）。

(2) 心電図

治験薬塗付前後の各測定時期別に「正常範囲内」及び「異常あり」を個別で示したが何れの測定時期においても「異常なし」であった（表 20）。

12.6 安全性の結論

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（±）な紅斑が、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 例に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。

バイタルサイン、臨床検査値、心電図検査においても、異常所見はみられなかった。

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得られず、安全である薬剤と結論づけられた。

13.考察と全般的結論

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。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。

今般、日本人健康成人男性 20 名を対象とし、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。

その結果、塗布部位の軽度(±)な紅斑が、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 例に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。バイタルサイン、臨床検査値、心電図検査においても、異常所見はみられなかった。

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得られず、安全である薬剤と結論づけられた。

14.本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ

14.1 人口統計学的データ

該当データなし

14.2 有効性データ

該当データなし

14.3 安全性データ

1. 有害事象発現頻度
2. 程度別有害事象の発現頻度
3. 因果関係別有害事象の発現頻度
4. 重篤度別有害事象の発現頻度

15.引用文献の一覧表

- 1) Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 381-390.
- 2) Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med* 2003; 254: 197-215.
- 3) Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003;111:1665-72.
- 4) Li J, Post M, Volk R, et al. PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat Med.* 2000;6:49-55.
- 5) Nishikawa T, Nakagami H, Maeda A, Morishita R, Miyazaki N, Ogawa T, Tabata Y, Kikuchi Y, Hayashi H, Tatsu Y, Yumoto N, Tamai K, Tomono K, Kaneda Y. Development of a novel antimicrobial peptide, AG-30, with angiogenic properties. *J Cell Mol Med.* 2009. Mar;13(3):535-46
- 6) Nakagami H, Nishikawa T, Tamura N, Maeda A, Hibino H, Mochizuki M, Shimosato T, Moriya T, Morishita R, Tamai K, Tomono K, Kaneda Y. Modification of a Novel Angiogenic Peptide, AG30, for the Development of Novel Therapeutic Agents. *J Cell Mol Med* 2012;16(7):1629-39.
- 7) 川村太郎,他：塗布試験標準化の基礎的研究,日本皮膚科学会雑誌,80(5)：301-314,1970.
- 8) 須貝哲郎：接触皮膚炎とパッチテスト,皮膚,19：210-212,1977.
- 9) 日本化学療法学会 副作用判定基準検討委員会報告：「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」,Chemotherapy,39,687,1991.

16.付録

1. 治験審査結果報告書
2. 治験葉割付表
3. 監査証明書
4. 統計解析計画書

