

#### 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. 治験薬割付表
3. 監査証明書
4. 統計解析計画書

未来医療臨床研究（未来医療プロジェクト）  
「新規抗菌性ペプチド AG30/5C を用いた  
難治性皮膚潰瘍治療」

総括報告書

大阪大学大学院医学系研究科  
内科系臨床医学専攻 老年・腎臓内科学講座  
樂木 宏実、中神 啓徳

未来医療臨床研究プロジェクト：  
版番号：  
作成日：2015年3月13日

## 1. 標題ページ

標題	新規抗菌性ペプチド AG30/5C を用いた難治性皮膚潰瘍治療
試験物名	AG30/5C (試験用 AG30/5C 液 : AG30/5C 100 $\mu$ g/生理食塩水 1mL)
対象疾患	糖尿病・閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病を基礎疾患に有し、創部に MRSA あるいは MSSA を保菌している難治性皮膚潰瘍
臨床研究デザイン	単施設、単一治療による無対照試験
開発のフェーズ	臨床研究
臨床研究開始日	2013年2月4日
臨床研究終了日	2015年2月3日
臨床研究総括(調整)医師の氏名と所属	樂木 宏美 大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 老年・腎臓内科学講座 (老年・高血圧内科) 教授
依頼者側の署名者の氏名と連絡先	該当なし。
倫理	本臨床研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「臨床研究に関する倫理指針」及び実施計画書を遵守して実施された。
報告書作成日	2015年3月13日

## 2. 概要

研究課題名	新規抗菌性ペプチド AG30/5C を用いた難治性皮膚潰瘍治療
臨床研究責任医師名	樂木宏実
臨床研究実施施設	大阪大学医学部附属病院
臨床研究期間	(最初の患者の同意取得日) 2013年2月20日 (最終の患者の最終観察日) 2014年9月16日
開発のフェーズ	臨床研究
目的	これまで治療法に苦慮していた MRSA あるいは MSSA を保菌している難治性皮膚潰瘍を対象に、新規抗菌性ペプチド (AG30/5C) を創部に局所投与したときの安全性および有効性 (創サイズ・抗菌活性) を探索的に検討することにより、first in human として臨床治験に進むための判断情報とすることを目的とする。
研究方法	1) 診療区分：入院 2) 大阪大学医学部附属病院皮膚科病室において、創部を生食で洗浄し滅菌ガーゼで創部を軽くふき取った後で、褐色容器のキャップを取り、創部全体に溶液が行き届くように滴下する (最大1mL)。 3) 投与後、創部は透明フィルム (テガダーム) で密封する。 4) 投与は1日2回 (6時間以上間隔)、11日間連続投与する。 投与後 12 日目に創部の評価を行い、その後の後観察期間 (投与後 29 日目まで) は外来で潰瘍に対する標準治療を行う。
患者数	計画時 6 例 解析時 2 例 (治療完遂症例：2 例 治療中止症例：0 例)



<p>診断および 主要な組入 れ基準</p>	<p>[対象疾患] 糖尿病・閉塞性動脈硬化症・ピュルガー病を基礎疾患に有し、 創部に MRSA あるいは MSSA を保菌している難治性皮膚潰瘍</p> <p>[適格基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 糖尿病、閉塞性動脈硬化症、ピュルガー病による末梢循環不全を伴う病態に起因した皮膚潰瘍患者</li> <li>2) 発症後1ヶ月以上経過し、標準治療を行っても治癒が得られない潰瘍（対象病変）を有する患者</li> <li>3) スクリーニング時に潰瘍面から MRSA あるいは MSSA が検出された患者</li> <li>4) 対象病変に局所感染がない患者</li> <li>5) 対象病変以外の潰瘍に局所感染がない患者</li> <li>6) 全身性の感染のない患者</li> <li>7) 同意取得時に20歳以上の患者</li> <li>8) 患者本人の文書による同意が得られている患者</li> </ol> <p>[除外基準]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) アルコール中毒症・薬物中毒の既往又は合併のある患者</li> <li>2) 悪性腫瘍を有する患者（過去5年以内に既往がある患者を含む）</li> <li>3) 創傷部位に明らかな腫瘍増殖病変がある患者。ただし、肉眼的に判断が困難な場合には病理学的な診断により判断する。</li> <li>4) 感染症のある患者（HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれかが陽性の患者）</li> <li>5) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者</li> <li>6) 皮膚潰瘍による骨髄炎を合併している患者</li> <li>7) その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者が不適当と判断した患者</li> </ol>
<p>試験物名</p>	<p>AG30/5C（試験用 AG30/5C 液：AG30/5C 100μg/生理食塩水 1mL）</p>
<p>評価基準</p>	<p>[主要評価項目] 安全性の検討 [副次評価項目] 創傷評価（創傷縮小効果）・抗菌効果</p>
<p>統計手法</p>	<p>[解析対象集団]</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 安全性解析対象集団：登録例のうち、以下の被験者を除いた集団とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 未投与例</li> <li>● 試験物投与後の安全性に関する情報が全くない被験者</li> </ul> <p>ただし、除外した症例については除外理由とともに一覧で示す。</p> </li> <li>2) 有効性解析対象集団：登録例のうち、以下の被験者を除いた集団とする。</li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 未投与例</li> <li>● 試験物投与後の創部縮小効果ならびに抗菌効果に関する観測値が全くない被験者</li> </ul> <p>ただし、除外した症例については除外理由とともに一覧で示す。</p> <p>[解析項目・方法]</p> <p>1) 被験者背景及びベースラインの特性 被験者特性を一覧し、記述統計量を用いて要約する。連続変数については要約統計量を算出する。カテゴリ変数については、頻度を記述する。ベースラインとして用いるデータは試験物投与前のデータとする。</p> <p>2) 主要評価項目 有害事象の事象別および重症度別に発現例数、発現件数を集計する。これについては試験治療期間、後観察期間に分けた集計も行う。試験物との因果関係が否定できない有害事象についても同様な集計を行う。臨床検査値については、被験者別を一覧に示す。また、被験者別に各臨床検査値について、その経時変化を折れ線グラフを用いて示す。</p> <p>3) 副次評価項目</p> <p>(1) 有効性に関する主要評価項目 抗菌効果について、有効例数を示し、被験者別に投与開始前、投与終了翌日、投与開始後 29 日目の各時点の菌量の定性 (-, +1, +2, +3) の経時変化を折れ線グラフを用いて示す。</p> <p>(2) 有効性に関する副次評価項目 創部縮小効果について、被験者別に投与開始前、投与終了翌日、投与開始後 29 日目の各時点の潰瘍面積の値の経時変化を折れ線グラフを用いて示す。</p>
要約	<p>[安全性の結果]</p> <p>本臨床研究期間中に観察された、試験物との関連がある、もしくは試験物との因果関係を否定できない有害事象は 3 件 (投与部位周囲の局所症状。疼痛 2 件、浸軟 1 件) であったが、いずれも非重篤で軽快または回復した。また、臨床検査については、いずれの項目の変動も、試験物との関連のないもしくは臨床的に問題のない変動であった。</p> <p>以上の結果より、本臨床研究での投与方法において、AG30/5C による難治性皮膚潰瘍治療は安全であると考えられた。</p> <p>[有効性の結果]</p> <p>2 症例の右下肢の難治性皮膚潰瘍に AG30/5C の 1 日 2 回、11 日間連続投与した結果、潰瘍面積の縮小が認められた。</p>

	<p>潰瘍面積の縮小率は症例 1 では、12 日目及び 29 日目の観察ではそれぞれ 44.62%、73.85%であり、症例 2 では、12 日目及び 29 日目の観察ではそれぞれ 10.23%、13.94%であった。 症例 1 と症例 2 の潰瘍縮小率に隔たりがあったが、AG30/5C 投与により、潰瘍の縮小が認められたことは、AG30/5C の血管新生作用による血流増加が関与していることが推測された。</p> <p>AG30/5C は、抗菌作用を有することから、皮膚潰瘍部位の菌量の測定(定性)を行った。その結果は、11 日間の AG30/5C の投与翌日の観察(投与開始後 12 日目)で、症例 1 及び症例 2 ともに 1 段階の菌量の減少が認められた(それぞれ「1+」から「-」へ、及び「3+」から「2+」へ減少)。しかし、29 日目の菌量の観察では、症例 1 では菌量は「3+」に、症例 2 では「2+」となった。すなわち、AG30/5C に抗菌作用は認められたが、今回の臨床研究では、抗菌作用の持続性は認められなかった。</p>
結論	<p>今回の臨床研究の結果、AG30/5C に、安全性について問題はみられず、有効性については潰瘍面積の縮小効果、投与期間中の菌量の減少効果が認められた。しかし、臨床研究に組み込まれた症例数は 2 例と少なく、投与終了後の菌量抑制の持続効果がみられなかったことから、今後、より多くの患者数を対象とし、より適切な投与期間、投与方法等の検討を行うことが必要と考えられた。</p>

### 3. 目次

1. 標題ページ .....	2
2. 概要 .....	3
3. 目次 .....	7
4. 略号及び用語の定義一覧 .....	10
4.1. 略号の定義 .....	10
4.2. 語句の定義 .....	10
5. 倫理 .....	11
5.1. 未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理委員会 .....	11
5.2. 審査を依頼した全ての未来医療臨床研究審査・評価委員会に関するリスト .....	11
5.3. 治療の倫理的実施 .....	11
5.4. 患者への情報及び同意 .....	12
5.4.1. 同意説明文書及び同意書の作成 .....	12
5.4.2. 同意説明文書及び同意書の改訂 .....	12
5.4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法 .....	12
6. 臨床研究責任医師等及び臨床研究実施体制 .....	12
6.1. 研究責任者 .....	12
6.2. 研究分担者 .....	12
6.3. 被験者の適格性の確認 .....	15
6.4. 研究協力者 .....	16
6.5. 臨床研究実施施設 .....	17
6.6. データセンター .....	17
6.7. 事務局 .....	18
7. 諸言 .....	18
7.2. 疫学 .....	18
7.3. 難治性皮膚潰瘍の標準治療と予後 .....	18
7.4. 対象疾患の設定根拠 .....	19
7.5. 試験物の開発の経緯 .....	19
8. 臨床研究の目的 .....	20
9.2. 対照群の選択を含む研究デザインについての考察 .....	22
9.3. 対象母集団の選択 .....	22
9.3.1. 選択基準 .....	22
9.3.2. 選択基準の設定根拠 .....	22
9.3.3. 除外基準 .....	22
9.3.4. 除外基準の設定根拠 .....	23

9.3.5.	患者の治療又は評価の打ち切り .....	23
9.4.	治療法 .....	23
9.4.1.	治療法 .....	23
9.4.2.	試験物の同定 .....	25
9.4.3.	治療群への患者の割付け方法 .....	25
9.4.4.	試験治療計画の設定根拠 .....	25
9.4.5.	盲検化 .....	26
9.4.6.	前治療及び併用療法 .....	26
9.4.7.	治療方法の遵守 .....	26
9.5.	有効性及び安全性の項目 .....	26
9.5.1.	有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート .....	26
9.5.2.	測定項目の適切性 .....	30
9.6.	データの品質保証 .....	30
9.6.1.	モニタリング .....	30
9.6.2.	データ管理 .....	30
9.7.	臨床研究実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定 .....	30
9.7.1.	統計及び解析計画 .....	30
9.7.2.	症例数の決定 .....	31
9.8.	臨床研究の実施又は計画された解析に関する変更 .....	31
10.	臨床研究対象患者 .....	32
10.1.	患者の内訳 .....	32
10.2.	臨床研究実施計画書の遵守 .....	33
10.3.	臨床研究実施計画書からの逸脱 .....	34
11.	有効性の評価 .....	34
11.1.	解析したデータセット .....	34
11.2.	有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表 .....	34
11.3.	有効性の結論 .....	36
12.	安全性の評価 .....	37
12.1.	試験物が投与された症例数、期間及び用量 .....	37
12.2.	解析したデータセット .....	37
12.3.	有害事象 .....	37
12.4.	臨床検査値の評価 .....	38
12.5.	安全性の結論 .....	40
13.	考察と全般的結論 .....	41
14.	引用文献 .....	42
15.	付録 .....	42
16.1.	臨床研究に関する情報 .....	42
16.1.1.	臨床研究実施計画書及びその改訂 .....	42
症例記録用紙の見本 .....	42	
16.1.2.	.....	42

16.1.3.	未来医療臨床研究審査・評価委員会の一覧.....	42
16.1.4.	臨床研究責任医師及び他の重要な臨床研究参加者の一覧及び説明 エラー! ブックマークが定義されていません。	
16.1.5.	臨床研究総括医師の署名.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
16.1.6.	複数ロットが用いられた場合には、臨床研究に用いられたロットごとの薬剤を投与された患者一覧表.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
	患者の識別及び割り付けられた治療....	エラー! ブックマークが定義されていません。
16.1.7.	.....	42
16.1.8.	統計手法に関する文書.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
16.1.9.	臨床研究に基づく公表文献.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
16.1.10.	総括報告書で引用された重要な公表文献	エラー! ブックマークが定義されていません。
16.2.	患者データ一覧表.....	42
16.2.1.	患者ごとの有害事象一覧表.....	48
	症例記録.....	エラー! ブックマークが定義されていません。

## 4. 略号及び用語の定義一覧

### 4.1. 略号の定義

略号	省略していない表現
AG30	Angiogenic peptide 30
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus
MSSA	Methicillin sensitive Staphylococcus aureus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HTLV	Human T-cell Leukemia Virus
GMP	Good Manufacturing Practice
PGI2	Prostaglandin I2
PGE1	Prostaglandin E1
5HT	5-hydroxytryptamine
EPA	Eicosapentaenoic acid
ABI	Ankle brachial index
HbA1c	Hemoglobin A1c
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
BUN	Blood Urea Nitrogen
AST	Aspartate Aminotransferase
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase
ALT	Alanine Aminotransferase
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase
ALP	Alkaline Phosphatase
LDH	Lactate Dehydrogenase
CK	Creatine Kinase
CPK	Creatine Phosphokinase
CRP	C Reaction Protein
PRP 法定性	
TPHA (定性)	Treponema Pallidum Hemagglutination(test)

### 4.2. 語句の定義

- ・ 難治性皮膚潰瘍

正常ならば皮膚にできた創（きず）が治るものが、感染、血管障害、知覚障害といった異常な要因があるために、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。標準治療を行っても1ヶ月以上治癒しない場合に難治性皮膚潰瘍と定義される。

- ・ 保菌

病原微生物を体内に保有しながら、それによる症状を示さない状態のことを指す。細菌などの増殖が認められるが、宿主に対する反応性の有無で感染と区別される（コロニゼーション colonization とインフェクション infection）。

- ・抗菌ペプチド  
 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短いペプチドで、自然免疫の一翼を担っている。植物、爬虫類から哺乳類に至るまで種を越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。
- ・被験者登録期間  
 研究開始（病院長による研究実施許可）から最終被験者が登録されるまでの期間を指す。
- ・研究実施期間  
 研究開始（病院長による研究実施許可）から最終被験者が研究参加を終了する（もしくは研究参加を中止する）までの期間を指す。
- ・研究参加期間  
 各被験者が臨床研究への参加を開始してから終了するまでの期間を指す。
- ・研究期間  
 研究開始（病院長による研究実施許可）から総括報告書の作成が完了するまでの期間を指す。

## 5. 倫理

### 5.1. 未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理委員会

本臨床研究は 2012 年 9 月 5 日開催の第 74 回未来医療臨床研究審査委員会・評価委員会において、修正のうえ承認された。また、2012 年 10 月 30 日開催の第 139 回医学系研究科・医学部医学倫理委員会において承認された。

未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部倫理委員会については、未来医療臨床研究実施計画書「18.1 未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理審査委員会」及び「18.2. 臨床研究の進捗報告」の項で規定した。以下にその内容を示した。

#### 【未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理審査委員会】

未来医療臨床研究審査・評価委員会及び医学部医学倫理委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、説明文書（患者さんへ）症例報告書の様式の記載内容にもとづき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。

#### 【臨床研究の進捗報告】

未来医療臨床研究規程に従って、本臨床研究の実施期間中少なくとも 1 年に 1 回以上、及び終了時には進捗状況を上記未来医療臨床研究審査・評価委員会に報告する。

### 5.2. 審査を依頼した全ての未来医療臨床研究審査・評価委員会に関するリスト

審査を依頼した全ての未来医療臨床研究審査・評価委員会に関するリストは「16.1.3. 未来医療臨床研究審査・評価委員会の一覧」に記載した。

### 5.3. 治療の倫理的実施



本臨床研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「臨床研究に関する倫理指針」本実施計画書を遵守して実施された。

#### 5.4. 患者への情報及び同意

##### 5.4.1. 同意説明文書及び同意書の作成

同意説明文書は全ての被験者及び被験者の家族などが理解できるよう、可能な限り専門的な用語を避け、平易な表現を用いて作成した。(付録 16.●「患者さんへ」参照)

また、同意書及び同意撤回書の様式も作成された。(付録 16.●「同意書」「同意撤回書」参照)

##### 5.4.2. 同意説明文書及び同意書の改訂

同意説明文書及び同意書が改訂された場合は、既に臨床研究に参加している被験者においても改訂された同意説明文書により再び説明を行い、再同意を文書により取得する。なお、既に研究が終了している被験者にはその限りではない。

##### 5.4.3. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

責任者又は分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人に対して、同意説明文書(「患者さんへ」参照)を提供し、十分な説明を行った後、「未来医療臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」に従って、本臨床研究への参加の同意を文書で取得した。

なお、本臨床研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とししない。

### 6. 臨床研究責任医師等及び臨床研究実施体制

臨床研究責任医師等及び臨床研究実施体制を以下に示した。

#### 6.1. 研究責任者

氏名	機関名、部署・所属、役職	臨床研究において果たす役割
樂木 宏実	大阪大学大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 老年・腎臓内科学講座 (老年・高血圧内科) 教授	臨床研究の総指揮

#### 6.2. 研究分担者

氏名	機関名、部署・所属、役職	臨床研究において果たす役割
中神 啓徳 (主任)	大阪大学大学院連合小児発達学研究科 健康発達医学寄附講座 寄附講座教授(老年・高血圧内科)	プロトコール立案、統括、
片山 一郎	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座(皮膚科) 教授	プロトコール立案・作成・皮膚病変の評価
種村 篤	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座(皮膚科) 助教	プロトコール立案・作成・皮膚病変の評価

横見 明典 (1~3 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	プロトコール立案・作成・皮膚病 変の評価
山岡 俊文	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	プロトコール立案・作成・皮膚病 変の評価
玉井 克人	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 (皮膚科) 寄附講座教授	プロトコール立案・作成・皮膚病 変の評価
小豆澤 宏明 (2~4 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	皮膚病変の評価
清原 英司 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	皮膚病変の評価
田中 文 (2~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	皮膚病変の評価
壽 順久 (2~3 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 助教	皮膚病変の評価
林 美沙 (6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 特任助教	皮膚病変の評価
井上 知子 (2~4 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
小野 慧美 (2~4 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
角村 由紀子 (6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
宇都宮 綾乃 (6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
出口 彩香 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
山本 笑 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学講座 (皮膚科) 医員	皮膚病変の評価
朝野 和典	大阪大学大学院医学系研究科 感染制御医学講座 教授	プロトコール立案・作成・抗菌活 性の評価
浅利 誠志 (1~5 版)	大阪大学医学部附属病院感染制御部 臨床検査部	プロトコール立案・作成・抗菌活 性の評価

	副部長	
西 功 (6版)	大阪大学医学部附属病院感染制御部 臨床検査部 主任	プロトコール立案・作成・抗菌活性の評価
木村 圭吾 (6版)	大阪大学医学部附属病院感染制御部 臨床検査部 医員	プロトコール立案・作成・抗菌活性の評価
大石 充 (1～3版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 講師	プロトコール立案・作成・投薬及び臨床症状の評価
神出 計 (2～6版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 講師	プロトコール立案・作成・投薬及び臨床症状の評価
竹屋 泰	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 助教	プロトコール立案・作成・投薬及び臨床症状の評価
杉本 研 (3～6版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 講師	投薬及び臨床症状の評価
山本 浩一 (3～6版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 講師	投薬及び臨床症状の評価
鷹見 洋一	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 助教	投薬及び臨床症状の評価
大西 美幸	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 医員	投薬及び臨床症状の評価
伊東 範尚	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 助教	投薬及び臨床症状の評価
松尾 安希子 (1～2版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 特任助教	投薬及び臨床症状の評価
小黑 亮輔 (3～6版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内科） 特任助教	投薬及び臨床症状の評価

樋口 勝能 (3~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 特任助教	投薬及び臨床症状の評価
武田 昌生 (3~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 特任助教	投薬及び臨床症状の評価
當山 世里奈 (3~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
大島 和典 (1~3 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
栗波 仁美	大阪大学大学院連合小児発達学研究科 健康発達医学寄附講座 特任助教	投薬及び臨床症状の評価
野里 陽一 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
野里 聡子 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
濱野 剛 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
吉田 翔太 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
永澤 元規 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価
平尾 聡美 (5~6 版)	大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学講座（老年・高血圧内 科） 大学院生	投薬及び臨床症状の評価

### 6.3. 被験者の適格性の確認

氏 名	機関名、部署・所属、役職	臨床研究において果たす役割
-----	--------------	---------------