

症例1は、菌量は、投与開始前は「1+」であったが11日間投与の翌日の判定で、菌量は「-」であった。しかし、後観察の29日目の判定(投与終了から18日目後)では、菌量は「2+」に増加した。症例2では、菌量が投与前の「3+」であったが11日間投与の翌日の判定で「2+」に減少し、投与後29日目も菌量は「2+」を持続した。

表7：各測定時点における菌量(定性)

被験者 登録番号	初回投与前	12日目(投与終了翌日)	29日目(後観察)
1	「1+」	「-」	「2+」
2	「3+」	「2+」	「2+」

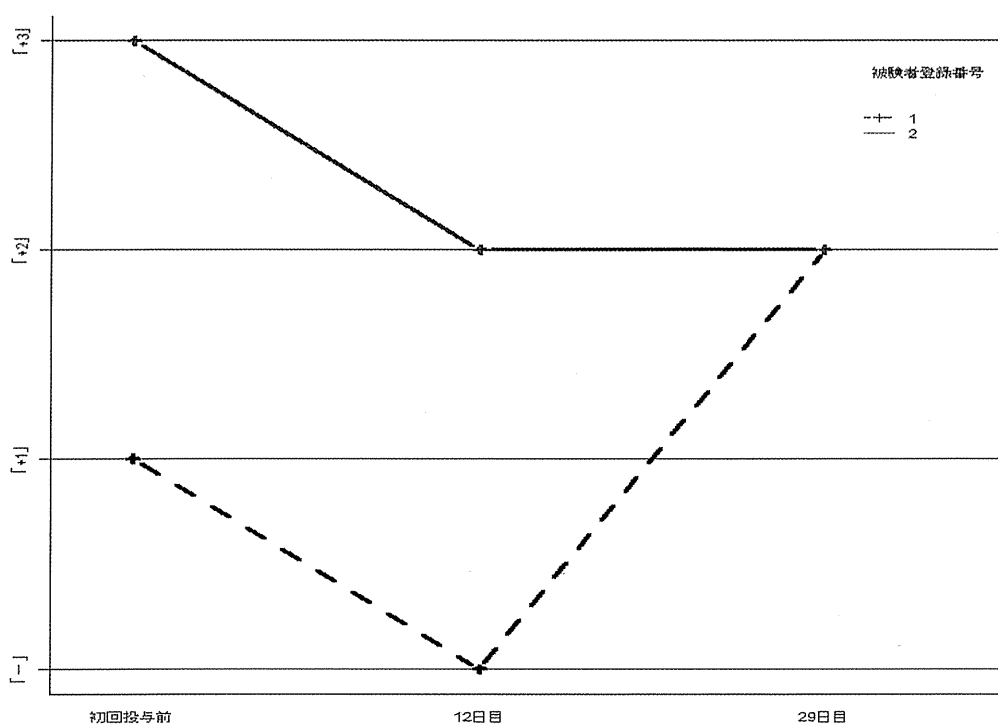


図3：菌量の定性経時変化

### 11.3. 有効性の結論

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。

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。

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。

## 12. 安全性の評価

### 12.1. 試験物が投与された症例数、期間及び用量

試験物は登録された 2 症例全例に対し 1 日 2 回投与され、期間は 11 日間、用量は 200  $\mu$ g/日 (100  $\mu$ g/ml で 1 回あたり最大 1 mL) であった。

### 12.2. 解析したデータセット

有効性の解析には、登録された 2 症例全例を対象にした。

### 12.3. 有害事象

本臨床研究期間中に観察された有害事象は全 9 件であった。このうち重篤なものはなかった。また、因果関係の有無については、「関連あり (因果関係が否定できない場合を含む)」が 3 件、「関連なし」が 6 件であった(表 8)。

「関連あり」とされた 3 件の有害事象の内容を表 9 に示した。関連ありとされた有害事象は、いずれも投与部位又は投与部位周囲の局所症状 (疼痛 2 件、浸軟 1 件) であり、その重症度は軽度 (2 件) 又は中等度 (1 件) であった。またいずれの有害事象も転帰は軽快 (1 件) 又は回復 (2 件) であった。

観察された有害事象のうち、後観察期間に発生したものはなかったため、試験治療期間、後観察期間に分けた集計は行わなかった。事象別、及び重症度別の集計、並びに試験物との因果関係が否定できない有害事象についての集計は「付録 16.2.3.有害事象一覧」の項に記載した。

表 8：有害事象一覧

症例番号	事象名	発現日	転帰日	持続期間 (日)	転帰	処置の有無	重症度	因果関係	重篤度
1	疼痛 (左膝)	2013/03/22	2013/04/22	32	回復	無	軽度	関連なし	非重篤
	疼痛 (対象創部周囲)	2013/03/27	2013/04/22	27	軽快	有	中等度	関連あり*1	非重篤
	疼痛 (右アキレス部)	2013/03/26	2013/04/22	28	回復	有	中等度	関連なし	非重篤
	左母指球小潰瘍	2013/03/28	2013/04/22	26	未回復	有	中等度	関連なし	非重篤
	CRP 高値	2013/03/25	2013/04/05	12	回復	無	軽度	関連なし	非重篤

	低コレステロール血症	2013/03/28	2013/04/05	9	回復	無	軽度	関連なし	非重篤
2	(投与後の)創痛	2014/08/18	2014/08/29	12	回復	無	軽度	関連あり*1	非重篤
	喀痰喀出困難	2014/08/23	2014/09/16	25	軽快	有	中等度	関連なし	非重篤
	創周囲の浸軟	2014/08/20	2014/09/09	21	回復	無	軽度	関連あり*1	非重篤

\*1:「関連あり」には、因果関係が否定できない場合も含む。

表 9: 試験物との因果関係が否定できない有害事象一覧

症例番号	事象名	発現日	転帰日	持続期間(日)	転帰	処置の有無	重症度	重篤度
1	疼痛(対象創部周囲)	2013/03/27	2013/04/22	27	軽快	有	中等度	非重篤
2	(投与後の)創痛	2014/08/18	2014/08/29	12	回復	無	軽度	非重篤
	創周囲の浸軟	2014/08/20	2014/09/09	21	回復	無	軽度	非重篤

#### 12.4. 臨床検査値の評価

症例 1 では、初回投与前から 29 日目の後観察までの期間を通して、総コレステロール値のごく軽度の低値(147mg/dL)と CRP の高値(0.37mg/dL)が有害事象として挙げられた。しかし、総コレステロール値は試験物を継続投与しても正常値に回復していること、CRP については試験物投与前から高値を示していて、12 日目及び 29 日目の測定で基準値以下の値に低下していることから、2つの有害事象は試験物と因果関係はないと考えられた。それ以外の測定項目の測定値の変動は、研究責任者により臨床的に問題となるものではないと判断された。

症例 1 の臨床検査測定結果を表 10-1 に、症例 2 の臨床検査測定結果を表 10-2 に示した。臨床検査値の経時変化を示す折れ線グラフは「付録 16.2.2.安全性データ」の項に示した。HbA1c、随時血糖、及び尿測定項目の pH は、初回投与前にしか測定されなかったため図は作成しなかった。

表 10-1：症例 1 の臨床検査値一覧

被験者 登録番号	臨床検査項目(単位)	基準値 (男)		初回 投与前	4 日目 投与前	12 日目 (投与終了翌日)	29 日目 (後観察)
		下限 値	上限 値				
1	白血球数( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3.3	9.4	4.92	3.24	4.05	3.36
	赤血球数( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	4.4	5.6	3.97	3.85	4.08	3.85
	ヘモグロビン (g/dL)	13.8	17	12.3	11.9	12.9	12.0
	ヘマトクリット値 (%)	41	51	39.6	38.2	40.2	38.0
	血小板数( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	130	320	219	158	233	191
	好中球 (%)	40	73	61.0	49.7	60.3	52.7
	リンパ球 (%)	18	52	29.5	40.1	31.1	36.9
	単球 (%)	2.2	10	8.1	6.2	5.7	6.5
	好酸球 (%)	0	7	1.0	3.4	2.2	3.3
	好塩基球 (%)	0	2	0.4	0.6	0.7	0.6
	Na (meq/L)	138	145	142	141	139	140
	K (meq/L)	3.6	4.8	4.2	4.3	4.4	4.3
	Cl (meq/L)	100	108	105	105	105	106
	Ca (mg/dL)	8.4	10	9.1	8.7	9.1	9.1
	P (mg/dL)	2.9	4.8	3.0	3.4	3.4	3.7
	BUN (mg/dL)	7	22	14	16	19	15
	尿酸 (mg/dL)	3.6	7.2	4.8	5.3	5.2	5.7
	クレアチニン (mg/dL)	0.6	1.2	0.47	0.47	0.45	0.43
	AST(GOT) (U/L)	0	40	31	47	40	44
	ALT(GPT) (U/L)	0	40	33	43	48	46
	$\gamma$ -GTP (U/L)	12	69	92	76	53	65
	ALP (U/L)	134	359	290	243	240	264
	LDH (U/L)	103	229	248	256	260	237
	CK (CPK) (U/L)	54	286	86	79	81	103
	総コレステロール (mg/dL)	150	220	165	147	151	157
	中性脂肪 (mg/dL)	30	150	51	75	73	81
	総ビリルビン (mg/dL)	0.2	1.2	0.4	0.3	0.3	0.3
	HbA1c (NGSP) (%)	4.6	6.2	5.6	-	-	-
	随時血糖 (mg/dL)	70	110	95	-	-	-
	総蛋白 (g/dL)	6.4	8.1	7.8	7.0	7.4	7.4
	アルブミン (g/dL)	3.6	4.7	4.1	3.6	4.0	4.1
	グロブリン (g/dL)	2.4	3.8	3.7	3.4	3.4	3.3
	CRP (mg/dL)	0	0.2	3.41	0.37	0.06	0.04 未満
蛋白			[-]	-	-	-	
糖			[-]	-	-	-	
潜血			[+]	-	-	-	
pH			5	8	6	-	-

表 10-2 : 症例 2 の臨床検査値一覧

被験者 登録番 号	臨床検査項目(単位)	基準値 (女)		初回 投与 前	4 日目 投与 前	12 日目 (投与終了翌 日)	29 日目 (後観 察)
		下限値	上限値				
2	白血球数 (×10E3/μL)	3.3	9.4	12.11	8.83	8.87	10.35
	赤血球数 (×10E6/μL)	3.9	5.1	3.71	3.98	4.13	3.97
	ヘモグロビン (g/dL)	12	15	9.4	9.9	10.0	9.5
	ヘマトクリット値 (%)	35	45	31.2	33.4	34.3	31.6
	血小板数 (×10E3/μL)	130	320	922	881	985	1032
	好中球 (%)	40	73	81.3	73.1	72.3	75.5
	リンパ球 (%)	18	52	9.8	15.5	16.8	15.0
	単球 (%)	2.2	10	4.8	5.7	5.2	4.7
	好酸球 (%)	0	7	3.7	4.9	4.8	4.1
	好塩基球 (%)	0	2	0.4	0.8	0.9	0.7
	Na (meq/L)	138	145	143	143	142	143
	K (meq/L)	3.6	4.8	4.8	4.6	4.9	4.9
	Cl (meq/L)	100	108	111	111	108	110
	Ca (mg/dL)	8.4	10	9.0	8.6	8.7	9.3
	P (mg/dL)	2.9	4.8	4.0	4.2	4.6	4.1
	BUN (mg/dL)	7	22	21	17	21	21
	尿酸 (mg/dL)	2.5	5.5	6.7	5.7	6.1	5.4
	クレアチニン (mg/dL)	0.5	0.9	1.22	0.97	0.97	0.99
	AST(GOT) (U/L)	0	40	13	15	19	15
	ALT(GPT) (U/L)	0	40	9	9	15	11
	γ-GTP (U/L)	8	51	23	25	33	29
	ALP (U/L)	134	359	173	189	198	187
	LDH (U/L)	103	229	348	342	293	304
	CK (CPK) (U/L)	54	286	102	61	58	120
	総コレステロール (mg/dL)	150	220	125	121	120	132
	中性脂肪 (mg/dL)	30	150	115	117	137	109
	総ビリルビン (mg/dL)	0.2	1.2	0.3	0.2	0.2	0.3
	HbA1c(NGSP) (%)	4.6	6.2	6.7	-	-	-
	随時血糖 (mg/dL)	70	110	100	-	-	-
	総蛋白 (g/dL)	6.4	8.1	6.7	6.3	6.4	6.8
	アルブミン (g/dL)	3.6	4.7	3.9	3.5	3.6	3.9
	グロブリン (g/dL)	2.4	3.8	2.8	2.8	2.8	2.9
	CRP (mg/dL)	0	0.2	0.46	0.90	0.11	0.49
蛋白			[-]	-	-	-	
糖			[-]	-	-	-	
潜血			[-]	-	-	-	
pH		5	8	7.5	-	-	-

## 12.5. 安全性の結論

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。

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。

### 13. 考察と全般的結論

難治性皮膚潰瘍は、皮膚にできた創で感染、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り、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。このような病態を引き起こす基礎疾患としては、糖尿病、閉塞性動脈硬化症、ピュルガー病などが挙げられる。現行医療では、基礎疾患として糖尿病、閉塞性動脈硬化症、ピュルガー病を有する患者でMRSAが付着している難治性皮膚潰瘍に対する有効な治療法は未だ確立されていない。

AG30/5Cは、抗菌活性や血管新生作用を目指して化学合成されたペプチドである。AG30/5Cは、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、真菌(カンジダ)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、各種耐性緑膿菌に対して抗菌活性を有する。その抗菌機序は細胞膜破壊であることから、耐性菌が極めてできにくい特性を有する。マウスを用いた各種創傷モデルでAG30/5Cの局所血流の増加、血管新生作用、創部修復の促進効果が認められている。さらに、ヒト大動脈由来血管内皮培養細胞の遊走促進作用・管腔形成能促進作用の評価で、AG30/5Cは細胞内へのカルシウム流入が誘導されミオシン軽鎖を活性化して細胞遊走を促進する機序に加えて、血管新生作用を有するAngiopoietin-2やInterleukin-8などの複数のサイトカインの発現上昇を誘導することが示されている。すなわち、AG30/5Cは血管新生作用と抗菌作用を合わせて持つことから、AG30/5Cは、創部の新しい局所治療薬として期待できる。将来、医療現場で広く使用される可能性が期待された。

以上のような背景をふまえ、本臨床研究は、基礎疾患として糖尿病及び閉塞性動脈硬化症の2つの基礎疾患を併せ持つ2症例を対象として実施された。

試験の結果、安全性については、9件の有害事象が観察されたが、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)であり、いずれも非重篤で軽快または回復した。臨床検査については、いずれの項目の変動も、「試験物と関連なし」、又は「臨床的に問題なし」の変動であった。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。

有効性については、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。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。潰瘍部位の菌量の推移(定性)については、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「2+」から「3+」に増加、症例2では「2+」で菌量は

増減なし、の結果であった。このことは、AG30/5C に抗菌作用が認められるが、今回の臨床研究の試験条件では、投与終了後の抗菌効果の持続作用は十分でなかった。

結論として、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。

## 14. 引用文献

## 15. 付録

### 16.1. 臨床研究に関する情報

- 16.1.1. 臨床研究実施計画書及びその改訂
- 16.1.2. 症例記録用紙の見本
- 16.1.3. 未来医療臨床研究審査・評価委員会の一覧

### 16.2. 患者データ一覧表

#### 16.2.1. 個々の患者データ

患者背景情報を表 11 に示した。

表 11：患者背景情報要約

項目		例数 (%)	
性別	女	1 (50)	
	男	1 (50)	
現病歴(基礎疾患)	糖尿病	有	2 (100)
		無	0 (0)
	閉塞性動脈硬化症	有	2 (100)
		無	0 (0)
	ピュルガー病	有	0 (0)
		無	2 (100)
現病歴(治療対象潰瘍)[部位]	左上肢	0 (0)	
	左下肢	0 (0)	
	右上肢	0 (0)	
	右下肢	2 (100)	
5年以内の既往歴	皮膚潰瘍	有	1 (50)
		無	1 (50)
	その他	白内障	1 (50)
併存症	骨粗鬆症	2 (100)	
	ウェルナー症候群	1 (50)	
	右アキレス腱部潰瘍	1 (50)	
	右足関節癒痕拘縮	1 (50)	
	下肢静脈瘤	1 (50)	
	肝機能障害	1 (50)	
	血小板増多症	1 (50)	
	甲状腺機能低下症	1 (50)	
	高血圧症	1 (50)	
	腰痛症	1 (50)	
	左足関節拘縮	1 (50)	
	左膝蓋腱炎	1 (50)	
	脂肪肝	1 (50)	
	神経障害性疼痛	1 (50)	

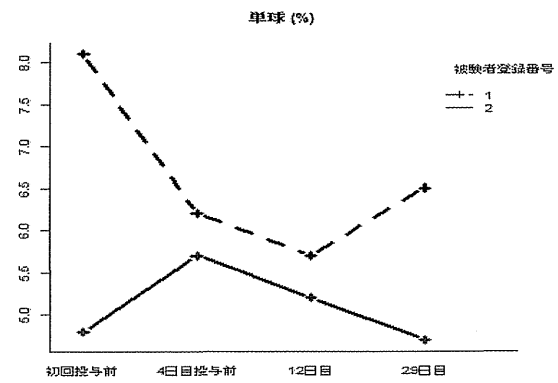
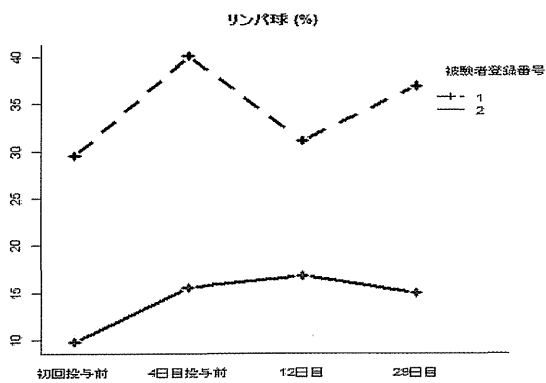
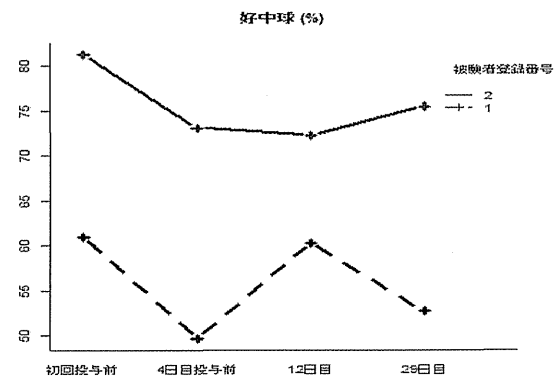
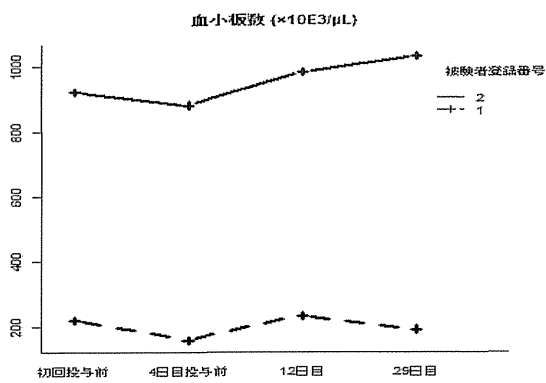
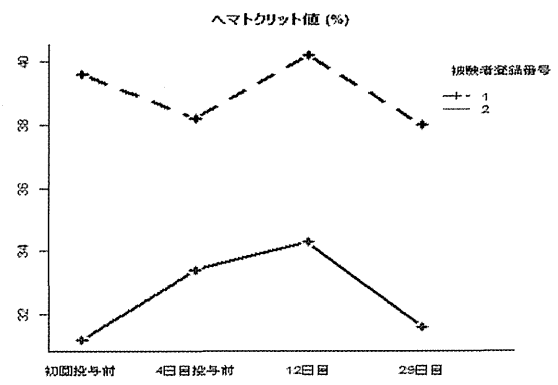
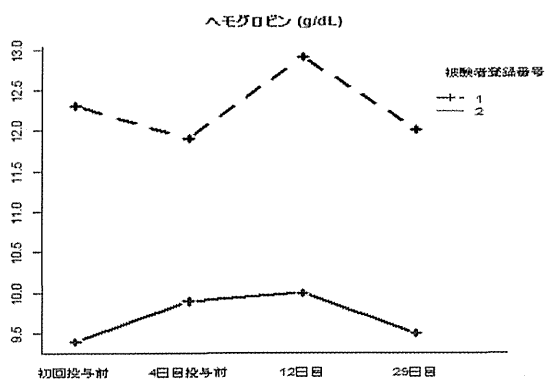
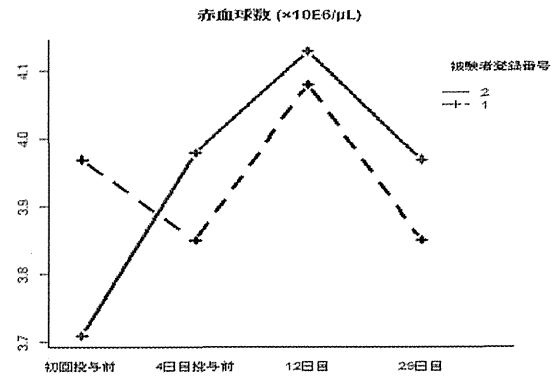
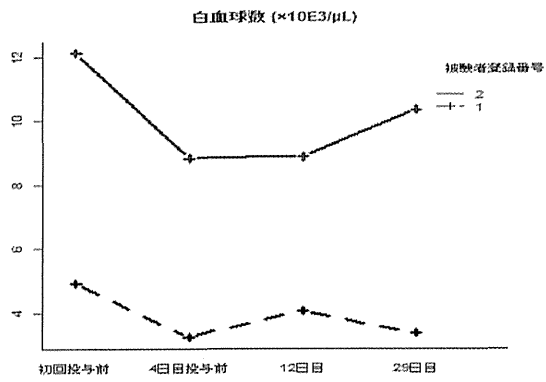
		性腺機能低下症	1 (50)
		足白癬	1 (50)
		貧血	1 (50)
		不眠症	1 (50)
		便秘症	1 (50)
		末梢循環障害	1 (50)
	透析	有	0 (0)
		無	2 (100)
	喫煙歴	現在吸っている	0 (0)
		過去に吸っていた	0 (0)
		吸ったことがない	2 (100)
治療歴	血流改善薬使用	有	2 (100)
		無	0 (0)
	外科的バイパス手術	有	0 (0)
		無	2 (100)
	プロトコル治療対象潰瘍に対する局所治療歴	アクトシン軟膏	1 (50)
		ケーベンクリーム 1%	1 (50)
		フィブラストスプレー-250ug	1 (50)
		プロスタンディン軟膏	2 (100)
		プロメライン軟膏	1 (50)
		マイザー軟膏 0.05%	1 (50)
ユーバスタ軟膏		1 (50)	
リンデロン V 軟膏 0.12%	1 (50)		

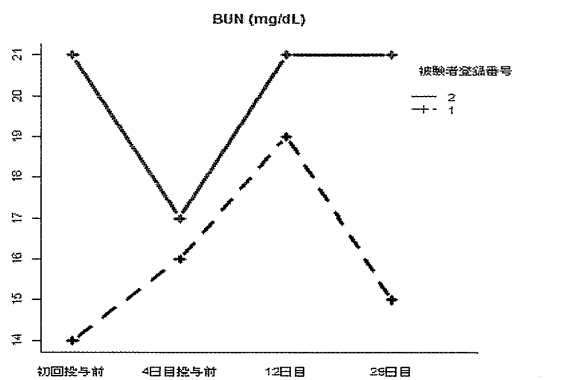
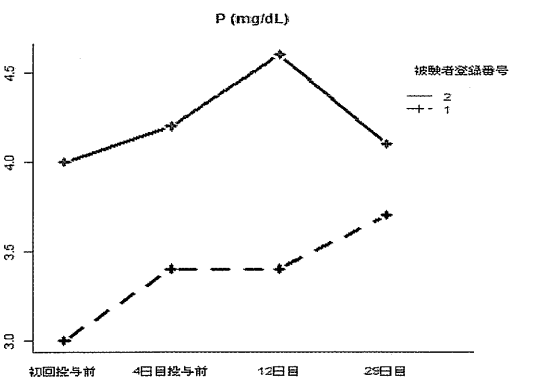
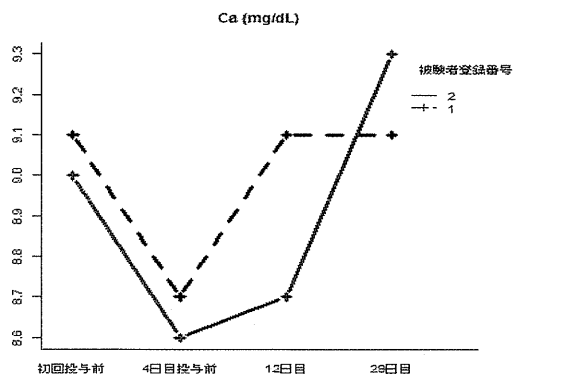
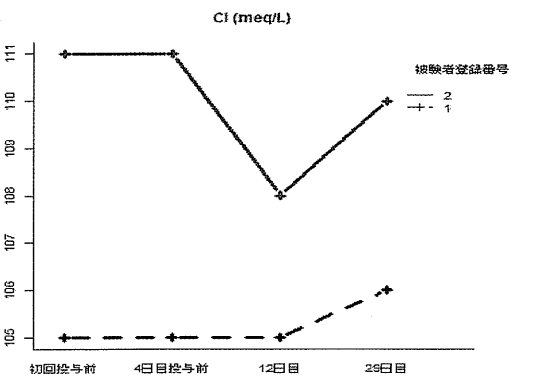
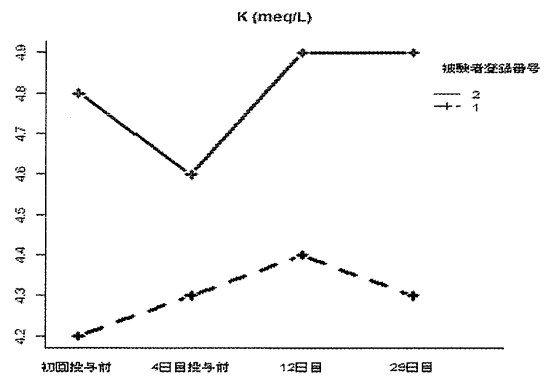
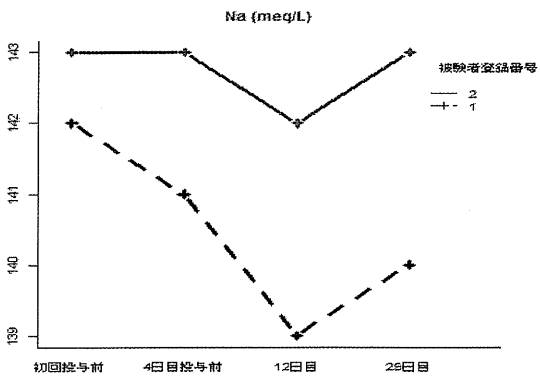
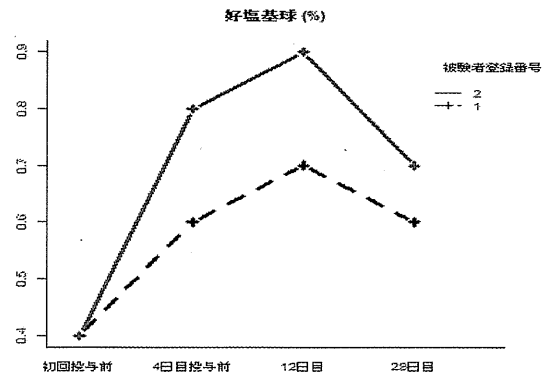
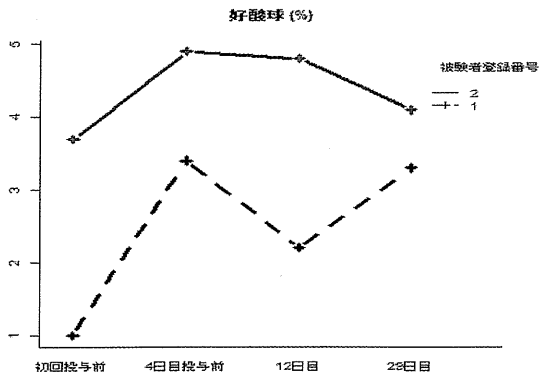
### 16.2.2. 安全性データ

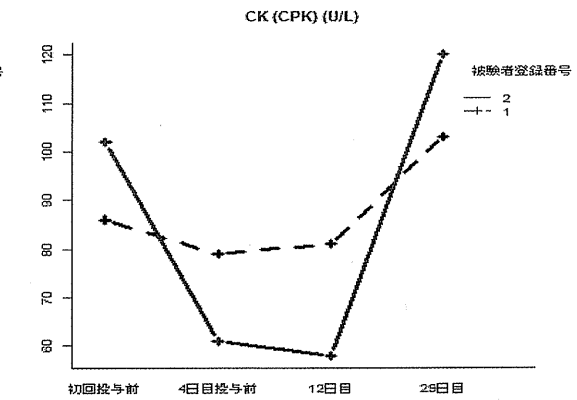
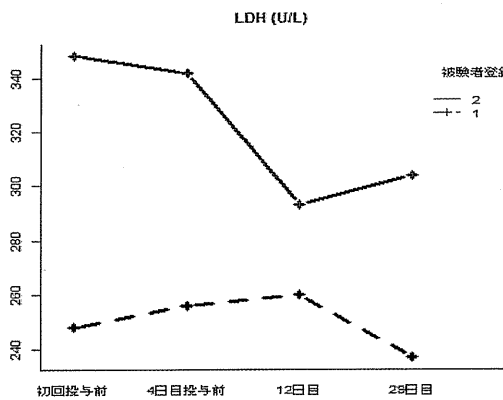
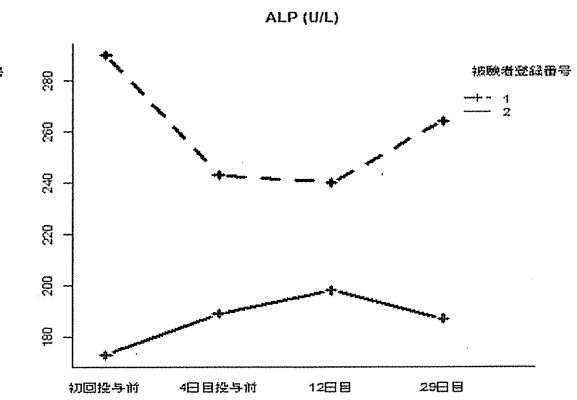
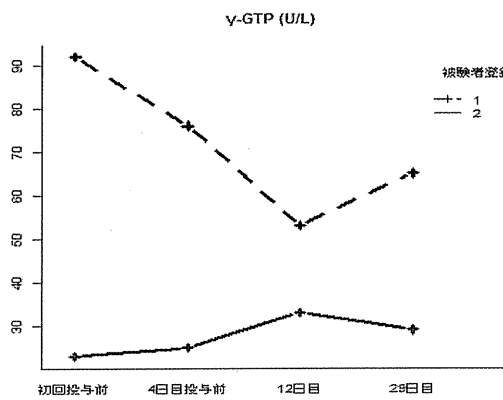
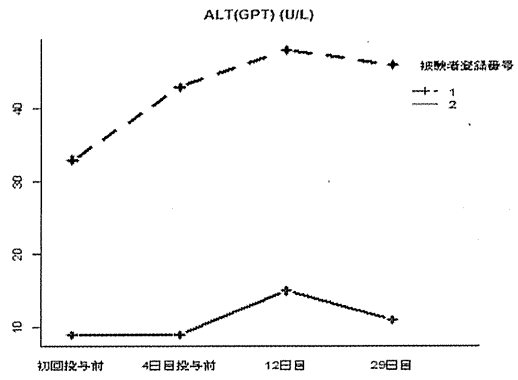
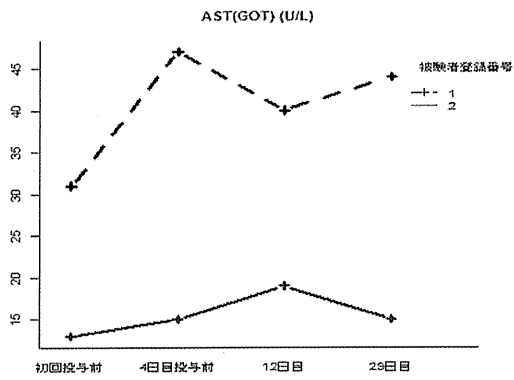
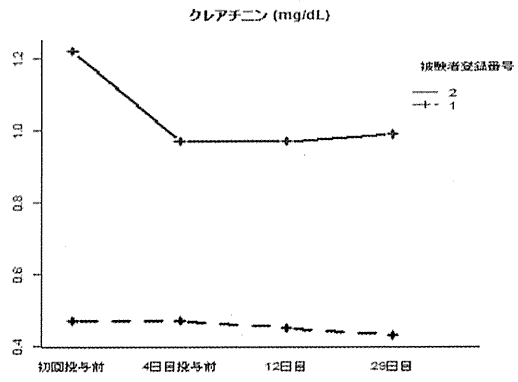
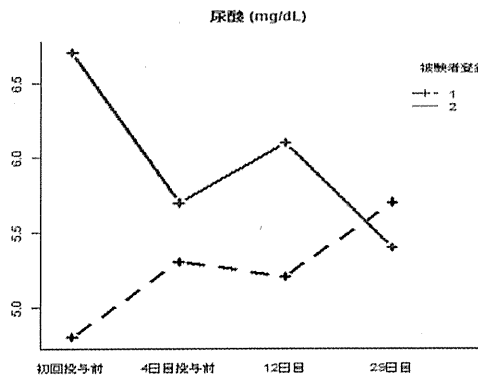
以下の臨床検査値の経時変化を示す折れ線グラフを次ページ以降に示した。

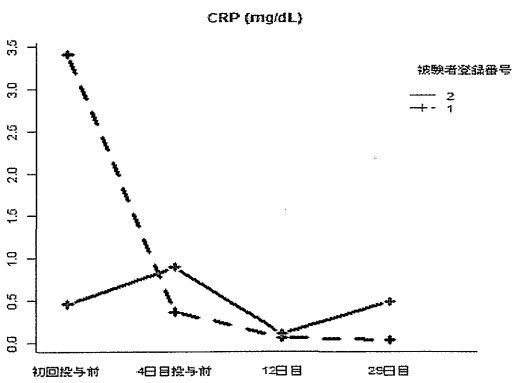
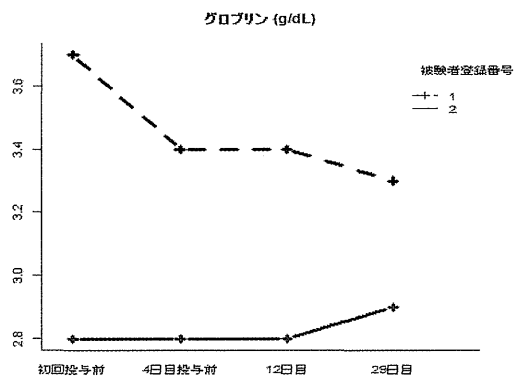
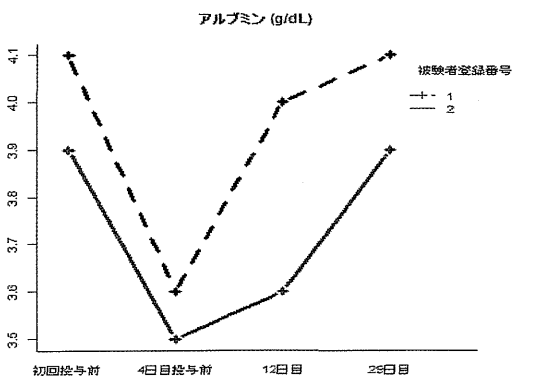
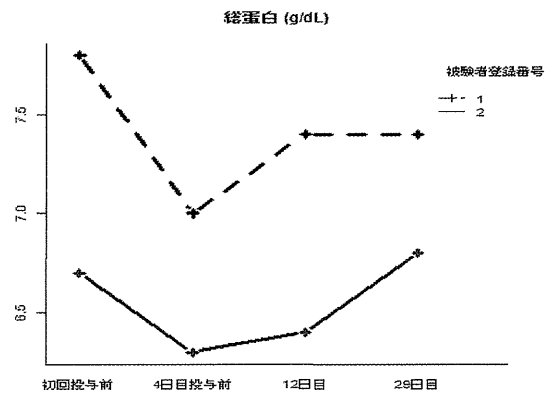
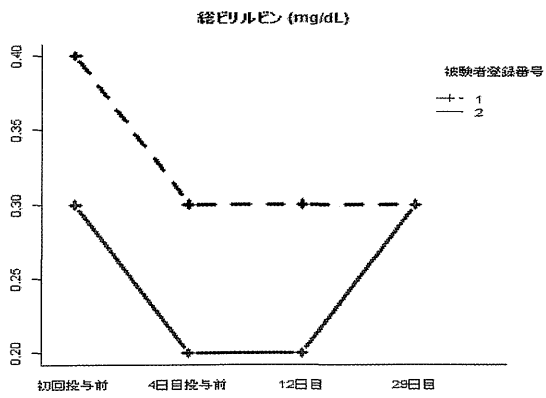
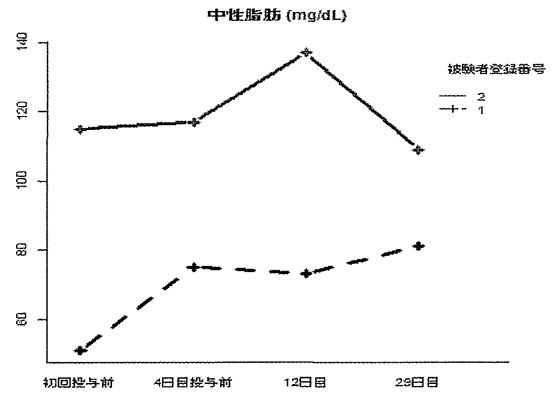
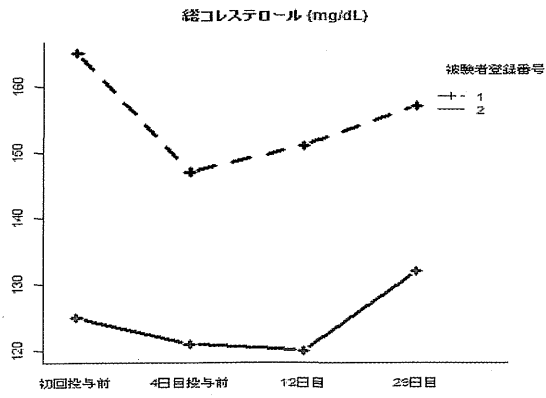
白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、Na、K、Cl、Ca、P、BUN、尿酸、クレアチニン、AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、LDH、CK (CPK)、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、CRP











### 16.2.3. 有害事象一覧表

観察された有害事象を、事象別・重症度別にそれぞれ表 12、13 に示した。  
また、試験物との因果関係が否定できない 3 件の有害事象について、事象別・重症度別にそれぞれ表 14、15 に示した。

表 12：事象別有害事象の要約

事象名	安全性解析対象集団 2 例		持続期間(日)		
	例数 (%)	件数	最小値	中央値	最大値
疼痛 (左膝)	1 (50)	1	32	32	32
疼痛 (右アキレス部)	1 (50)	1	28	28	28
疼痛 (対象創部周囲)	1 (50)	1	27	27	27
左母指球小潰瘍	1 (50)	1	26	26	26
喀痰喀出困難	1 (50)	1	25	25	25
創周囲の浸軟	1 (50)	1	21	21	21
(投与後の) 創痛	1 (50)	1	12	12	12
CRP 高値	1 (50)	1	12	12	12
低コレステロール血症	1 (50)	1	9	9	9

表 13：重症度別有害事象の要約

重症度	安全性解析対象集団 2 例		持続期間(日)		
	例数 (%)	件数	最小値	中央値	最大値
軽度	2 (100)	5	9	12	32
中等度	2 (100)	4	25	26.5	28

表 14：試験物との因果関係が否定できない事象別有害事象一覧

事象名	安全性解析対象集団 2 例		持続期間(日)		
	例数 (%)	件数	最小値	中央値	最大値
疼痛 (対象創部周囲)	1 (50)	1	27	27	27
創周囲の浸軟	1 (50)	1	21	21	21
(投与後の) 創痛	1 (50)	1	12	12	12

表 15：試験物との因果関係が否定できない重症度別有害事象一覧

重症度	安全性解析対象集団 2 例		持続期間(日)		
	例数 (%)	件数	最小値	中央値	最大値
軽度	1 (50)	2	12	16.5	21
中等度	1 (50)	1	27	27	27

