

2011/23/PDA

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

薬事申請を目指した結節性硬化症 (TSC) の皮膚病変に対する

副作用の少ない外用剤の開発と臨床応用

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 24 年 (2012 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

薬事申請を目指した結節性硬化症 (TSC) の皮膚病変に対する

副作用の少ない外用剤の開発と臨床応用

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 24 年 (2012 年) 3 月

薬事申請を目指した結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に対する副作用の少ない外用剤の開発と臨床応用研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	金田眞理	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	講 師
研 究 分 担 者	名井 陽 玉井克人 大塚藤男 中村 歩	大阪大学医学部未来医療センター 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学 筑波大学人間総合科学研究科 大阪大学医学部附属病院薬剤部	准教授 教授 教授 薬剤主任
研 究 協 力 者	片山一朗 松本章士	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 大阪大学医学部附属病院薬剤部	教授 生体薬物情報管理室長
事 務 局	金田眞理	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 T E L 06-6879-3031 F A X 06-6879-3039 e-mail mkaneda@derma.med.osaka-u.ac.jp	講師
経理事務担当者	二上知子	同上 e-mail futagami@derma.med.osaka-u.ac.jp	

目次

I. 総括研究報告

薬事申請を目指した結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に対する副作用の少ない
外用剤の開発と臨床応用

金田 眞理 (大阪大学医学系研究科皮膚科学教室) -----1

(資料)

- 1) 医師主導治験実施計画書 (第Ⅰ相) (案)
- 2) 医師主導治験実施計画書 (第Ⅱ相) (案)
- 3) 患者説明文、同意書

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----36

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）

総括研究報告書

薬事申請を目指した結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に対する副作用の少ない外用剤の開発と臨床応用

研究代表者 金田 眞理 大阪大学医学部皮膚科講師

研究要旨

結節性硬化症（TSC）はmTORの活性化の結果、全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で、精神発達遅滞、てんかん、自閉症などの神経症状と全身の腫瘍を特徴とする。頻度は1/7,000で本邦推定患者数は1.2~1.5万人で、未成年者の割合も高い。TSCの顔面の血管線維腫などの皮膚腫瘍は、出血や二次細菌感染、痛み、機能障害を引き起こし、整容的には社会生活のQOLを低下させ患者や介護者にとって大きな問題である。しかしながら、現時点の治療法は外科的な対症療法のみで、乳幼児の患者や重症患者には有効な治療法が無い。最近mTOR阻害剤のラパマイシンの全身投与により、皮膚を含む全身の腫瘍の抑制が報告されたが、全身投与では副作用が問題となる。そこで安全性の高い本症皮膚病変に対する治療薬として、ラパマイシンの外用治療薬の開発と臨床応用を計画した。現時点で、我々は既に当院薬剤部と共同で、製造が困難と考えられていた吸収性、安定性のよいラパマイシン外用薬を開発し（特許申請中）、実際にラパマイシン外用薬（内服薬より抽出したラパマイシンを使用）を結節性硬化症患者皮膚病変に使用し、その有効性と安全性を確認した。また、ラパマイシンの原薬（原薬GMP適合）も入手し、それらを用いてGMPレベルを遵守する当院薬剤部で外用薬を製造し、外用薬の安定性の検証も行い、経皮吸収効果と安全性も確認中である。さらに、薬事承認を目指した医師主導治験の為にGCP基準に対応した治験実施計画書も作成した。ラパマイシン内服薬は、国内未承認だが海外では免疫抑制剤として承認済みであり、外用薬の実用化に必要な内服薬の非臨床・臨床データはファイザーより提供され、ラパマイシン外用薬のための治験薬概要書も作成を進めている。これらの書類を完成させ、来年度中に治験届をPMDAへ提出し、引き続き医師主導治験の遂行をめざす。

分担研究者：

名井 陽（大阪大学医学部未来医療センター准教授）
玉井 克人（大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学 教授）
大塚 藤男（筑波大学人間総合科学研究科教授）
中村 歩（大阪大学医学部附属病院薬剤部 薬剤主任）

A. 研究目的

結節性硬化症はmTORの活性化の結果、全身に過誤腫を生じる遺伝性疾患で、精神発達遅滞、てんかん、自閉症などの神経症状と全身の腫瘍を特徴とする。従って、ラパマイシン等のmTOR阻害剤により、本症の種々の症状が抑制されるが、全身投与では副作用が憂慮される。そこで本症皮膚病変に対する安全性の高い治療薬として、ラパマイシンの外用治療薬を開発し、薬事承認をめざした医師主導治験を行ない、有効な治療薬のない稀少難

治性疾患TSCの皮膚病変に対するラパマイシン外用薬の開発と実用化をめざすことを目的としている。

B. 研究方法

1) 有効かつ安定なラパマイシン外用薬の製造

mTOR阻害剤はいずれも分子量が900ダルトン以上と大きく（ラパマイシン；914.1）、効果的に吸収されかつ安定な外用薬を造るのは容易ではない。しかし、我々は当院薬剤部と共同で、製造が困難と考えられていた吸収性、安定性のよいラパマイシン外用薬を開発した。（特許申請中）。

2) 内服薬より剤形変更のラパマイシン外用薬による臨床試験の実施

臨床試験として、前述の製造方法を用いて、内服薬よりの剤形変更したラパマイシン外用薬（ジェル、軟膏）を結節性硬化症患者顔面の血管線維腫（ジェル7人、軟膏4人、計11人）及び白斑（ジェル5人）に使用し、顔面の血

管線維腫に対しては左右塗り分け、プラセボ（基剤のみ）との比較試験を施行し、その有効性と安全性を検討した。判定方法は血管線維腫は丘疹の大きさ、局面の平坦化、赤みの程度についてそれぞれ4段階に分けてスコアをつけ、2人の判定者の合計スコアの平均を効果判定に用いた。白斑に関してはコントロールなしのラパマイシン外用試験を施行し、判定は分光測色計を用いて白斑の程度を計測することによって行った。

3) 原薬GMP適合を用いたGMPレベルのラパマイシン外用薬の製造と安定性、経皮吸収量、安全性の検証

内服薬の剤形変更による外用薬では治験に不可欠な、最大耐用量 (MTD) や推奨容量(RD)の検証は困難である。一方試験より製造した外用薬では人に対する投与が不可能である。そこで医師主導治験実施のために、ラパマイシンの原薬(原薬GMP適合)より、我々が開発した方法を用いて、GMPレベルを遵守する当院薬剤部で外用薬を製造し、以下の検証を行った。

a) GMPレベルの原薬よりGMPレベルの外用薬の製造

ラパマイシンの原薬(原薬GMP適合)を入手し、それらを用いて我々が開発した方法を用いて、GMPレベルを遵守する当院薬剤部でGMPレベルの外用薬を製造した。

b) ラパマイシン外用薬の安定性の検証

製造した各濃度のラパマイシン外用薬を製造時、製造1、2、3、6ヶ月後に、分離や変色などの肉眼的な異常の有無を確認すると同時にLC/ESI-MSシステムにてラパマイシンの濃度を測定し、その安定性を検証する。

c) ラパマイシン外用薬の経皮吸収量の測定

薬剤部で製造した外用薬40mgを培養モデル人工皮膚LSE-high(TESTSKIN™ (TOYOBO) のトランスウェルの表面に塗布し、37℃ 5% CO₂下で24時間培養した後、表皮を剥がし真皮部分のラパマイシン濃度をLC/ESI-MSシステムで測定し、経皮吸収量を調べ、ラパマイシン内服薬から製造した外用薬と比較検討し経皮吸収の効果を確認した。

d) ラパマイシン外用薬の毒性の検証

BALB/cマウスの耳の皮膚に各濃度のラパマイシン外用薬を1日1回7日間塗布し、塗布後7日目まで、皮膚刺激の有無を検討した。さらに7日目の外用終了1時間後に採血を施行し、ラパマイシンの血中濃度をLC/ESI-MSシステムで測定し、血中への移行の有無を検討した。同時にマウスの外用部皮膚を採取し

組織学的検討に用いた。

4) 医師主導治験実施計画書の作成

医療統計の専門家、薬事承認経験者、薬事申請経験者などの専門のスタッフを取りそろえ、手順書なども整備された、治験遂行専門機関である、大阪大学未来医療センターのサポートでGCPレベルの治験実施計画書を作成した。

5) 治験薬概要書の作成

ラパマイシンは海外では免疫抑制剤として承認済みで、ファイザーとの交渉の結果、外用薬の実用化の際に必要な内服薬の非臨床・臨床データはファイザーより提供されることになった。それらの結果と培養皮膚を用いた薬剤の吸収データ、臨床試験のデータ、マウスを用いた外用薬の毒性試験のデータなどを併せて治験薬概要書の作成にも取りかかっている。さらに、GMPレベルの外用薬を用いたGLP基準の施設で施行された非臨床の毒性試験のデータなどを合わせて、治験薬概要書の完成を目指す。

6) 治験参加患者のリクルート

我々は皮膚科の遺伝病の専門外来で200人近い結節性硬化症の患者をフォローしており、診察時にラパマイシン外用薬の治験の説明を行い、治験参加希望者を調べた。

(倫理面への配慮)

内服薬より剤形変更のラパマイシン外用薬による臨床試験は、大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た上で大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 研究センターにも登録して行った。

臨床試験の開始前には、被験者に対しては、臨床試験の目的と意義、利益と不利益、個人情報保護の保護、研究に同意しない場合でも被験者が治療上の不利益を被らないこと、医療者側の守秘義務、同意が得られた後でもいつでも撤回が可能であること等を含む項目について、あらかじめ十分に説明し、原則的に直接本人から同意書による同意を得た。未成年者など本人に同意能力がない場合は代諾者より同意を得たがその場合でもできる限り本人に説明し、理解を求め、本人の意志を確認した。

さらに、検体は研究の期間中、本学皮膚科にて保存し、被験者よりの破棄の要請があれば破棄することにした。検体は個人名が特定できないようにするため、連結可能匿名化を行った。

C. 研究結果

1) 有効かつ安定なラパマイシン外用薬の製造

(中村、松本、金田、)

ラパマイシンは分子量が914.1ダルトンと大きく、効果的に吸収されかつ安定な外用薬を造るのは容易ではない。しかし、我々は当院薬剤部と共同で、製造が困難と考えられていた吸収性、安定性のよいラパマイシン外用薬を開発した。(特許申請中)、

2) 内服薬より剤形変更のラパマイシン外用薬による臨床試験の実施

(金田、片山、玉井、名井)

実際にこれらの基剤を用いた内服薬より剤形変更の0.2%ラパマイシン外用薬(軟膏、ジェル)を16例のTSC患者皮膚病変に1日2回、3ヶ月間使用し、その有効性と安全性を検討した。その結果、0.2%ラパマイシン外用薬(ジェル、軟膏)の3ヶ月間の塗布後には、丘疹の大きさ、局面の平坦化、赤みの消失いずれにおいても、コントロール塗布部に比して有意に軽快治癒していた。白斑に対しては全例で有効で、5例中3例では完全消失が認められた。また、16例全例で局所の副作用は認められず、採血できた14例全例で血中へのラパマイシンの移行は認められなかった。以上より、ラパマイシン外用療法は、結節性硬化症患者の顔面血管線維腫や白斑に対して、有効で安全な治療法である事が確認できた。(図1)

3) 原薬GMP適合を用いたGMPレベルのラパマイシン外用薬の製造と安定性、経皮吸収量、安全性の検証

(中村、松本、金田)

内服薬の剤形変更による外用薬では治験に不可欠な、最大耐用量(MTD)や推奨容量(RD)の検証は困難である。そこで、原薬GMPを用いて外用薬を製造し研究に用いた。

a) GMPレベルの原薬よりGMPレベルの外用薬の製造

ラパマイシンの原薬(原薬GMP適合)を入手し、それらを用いてGMPレベルを遵守する当院薬剤部でラパマイシン外用薬を製造し、以下の実験に使用した。

b) ラパマイシン外用薬の安定性の検証

製造したラパマイシン外用薬の安定性の検証を行った結果、製造1ヶ月目では肉眼的な変化はなく、ラパマイシンの濃度は実測値/理論値は95%~100%の間であり、外用薬は安定であった。

c) ラパマイシン外用薬の経皮吸収量の測定

培養モデル皮膚LSE-high(TESTSKIN™(TOYOBO))を用いておこなった外用薬の吸収試験では、ラパマイシン原薬を用いた外用薬はラパマイシン試薬を用いた外用薬とほぼ同等の吸収量が推測された。

d) ラパマイシン外用薬の毒性の検証

ラパマイシン原薬を用いた外用薬の毒性試験では現時点で内服薬からの剤形変更の外用薬とほぼ同等の結果が推測されるが最終結果を総括中である。

4) 医師主導治験実施計画書の作成

(金田、名井、玉井、大塚)

GCPレベルを遵守した医師主導治験実施計画書(案)として、健常成人30例を対象とし、0, 0.05, 0.2, 0.4, 及び0.8%のプラセボを含む5濃度のラパマイシングルを用いた第I相試験(単回投与及び連続投与)と結節性硬化症患者36例を対象とした0, 0.05, 0.2, 0.4%の4濃度を対象とした、第II相試験(結節性硬化症に対するラパマイシングルの至適用量推測を検討する投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量試験治験)を作成した。

5) 治験薬概要書の作成

(金田、名井、中村、松本)

ラパマイシンは海外では免疫抑制剤として承認済みで、外用薬の実用化の際に必要な内服薬の非臨床・臨床データはファイザーより提供されるため、それらの結果と培養皮膚を用いた薬剤の吸収データ、毒性試験、臨床試験のデータなどを合わせて、治験薬概要書の作成にも取りかかっている。これらのデータに、次年度のGMPレベルのラパマイシン外用薬のGLPレベルの外用薬としての毒性試験の結果を加えて、治験薬概要書を完成させる予定である。

6) 治験参加患者のリクルート (金田)

患者の多くは外用剤の使用を待っている状態で、現時点で、ラパマイシン外用薬の治験の説明をうけて参加を希望している患者はすでに治験目標症例数36例に達している。(図2)

D. 考察

我々は、平成22年度の厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患対策研究事業「神経皮膚症候群に関する調査研究」の研究報告として、結節性硬化症の顔面血管線維腫の治療の現状を報告した。その中で、1). 結節性硬化症の顔面血管線維腫は高頻度に認められ、通常言われているよりも早期に出現すること、2). 顔面の血管線維腫の程度と精神発達遅滞の程度とに相関関係が認められること、3). 現状での

顔面の血管線維腫の治療方法は、外科的治療法のみであり、精神発達遅滞を伴う重度の患者や幼小児の患者は、局所麻酔の困難さなどより、血管線維腫の程度が重度であっても治療法が無く放置されていることを報告し、ラパマイシン外用療法のように簡易で安全で、有効な治療法の開発が必須、急務である現状を示した。

今回我々は、これら治療法のない結節性硬化症の患者に対する安全で有効な治療薬としてラパマイシン外用薬の開発を行い、本外用薬が安全で有効であることを16人の結節性硬化症の患者に対する臨床試験で検証した。

しかしながら、多くの治療法のない結節性硬化症の患者が本外用薬を使用できるようにするには、ラパマイシン外用薬の実用化が不可欠である。そこで我々は、ラパマイシン外用薬の実用化を目指して、医師主導治験の遂行を計画した。現時点で、GMPレベルのラパマイシン原薬を入手し、それを用いてGMPレベルのラパマイシン外用薬を製造し、さらにGCPレベルを遵守した医師主導治験の実実施計画書も作成を終え、ファイザーの協力を得て治験薬概要書の作成も勧めており、今後外用薬に伴うGLP基準の毒性試験のデータを追加して治験薬概要書を完成させる予定である。さらに、治験に参加希望の患者のリクルートも終え、医師主導治験の実施の準備を整えた。

我々は既に原薬（原薬GMP基準）を入手している。大阪大学医学部付属病院薬剤部はGMP遵守の薬剤の製造が可能な施設であり、今回の外用薬製造に当たっては、薬剤製造施設も整備されている。さらに、大阪大学未来医療センターは治験遂行専門機関でありPMDAでの薬事承認経験者や企業での薬事申請従事経験者、医療統計専門スタッフも多数おり、手順書も整備されており、医師主導治験遂行の体制も整っている。

ラパマイシン外用薬が実用化されれば、治療法が無い結節性硬化症重症患者に安全で有効な皮膚病変の治療方法が提供できる。一方、顔面の血管線維腫は軽症患者にとってもQOL低下の大きな要因であり、本外用薬によりこれら軽症患者のQOLの改善も期待できる。さらに痛みも時間的制約も少ない外用薬治療が実用化されれば、レーザー治療からよりコストの低い外用治療への移行が想定され、医療費の軽減にもつながる。同時に治療のために仕事を休む必要がなくなり経済効果にも貢献すると考えられる。また、本外用薬が承認されれば、患者数が少なく企業による治療薬の開発が望めない、結節性硬化症のような稀少難治性疾患に新しい治療薬提供の道を開くことになり、稀少難治疾患の患者に希望を与えることにもなる。従って早期のラパマイシン外用治療薬の実用化が必要である。

E. 結論

結節性硬化症の顔面血管線維腫は高頻度に認められ、患者や介護者にとって苦痛の大きな症状の1つであるが、現時点では外科的な対症療法が唯一の治療法であり、乳幼児や精神発達遅滞を伴う重度の患者には、有効な治療法がない。従ってこれら患者に対する安全かつ有効な治療法の開発実用化は急務である。そこで我々は治療法のない顔面の血管線維腫に対する安全かつ有効な治療法として、ラパマイシン外用薬の開発を行った。現時点でGMPレベルのラパマイシン原薬を入手し、GMPレベルの外用薬も製造し、安定性、効果、安全性の検討も行っている。同時に医師主導治験実施計画書の作成も終え、既に患者のリクルートを行い、医師主導治験の準備を整えた。さらに、大阪大学にはGMPレベルを遵守した薬剤部、治験遂行専門機関の未来医療センターがあり、外用薬の製造、治験の実施いずれの体制も整備されている。従って、今後GLP基準の外用薬の毒性試験のデータを追加して治験薬概要書を完成させ、データをそろえてPMDAとの相談を行い、来年度中にPMDAに治験届けを提出し、薬事法に基づく承認申請を目的とした医師主導治験の遂行を目指す。

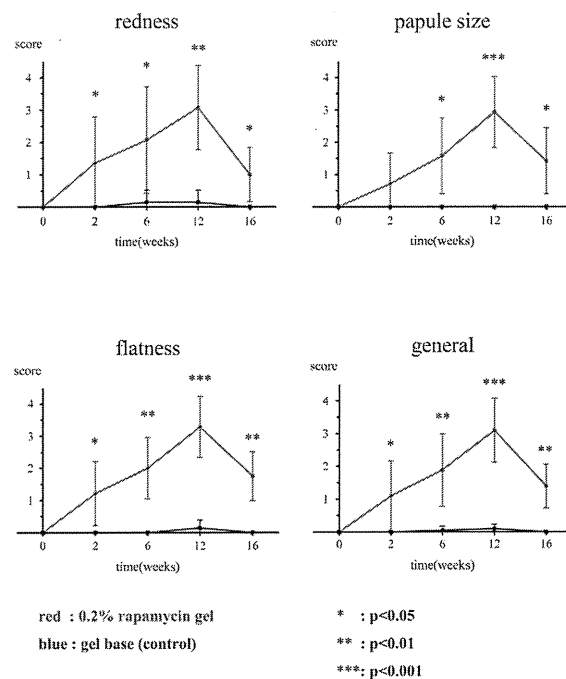


図1. ラパマイシンジェルの効果

ラパマイシンジェルの発赤、丘疹のサイズ、平坦化及び総合スコアの推移

0.2%ラパマイシンジェルのみと基剤のみをそれぞれ顔面的一方に1日2回外用し、外用後2, 4, 12週後及び外用終了4週後にスコアを測定し比較した。いずれの項目においてもラパマイシンジェルのみは基剤のみのプラセボに比較して有意な効果が認められた。

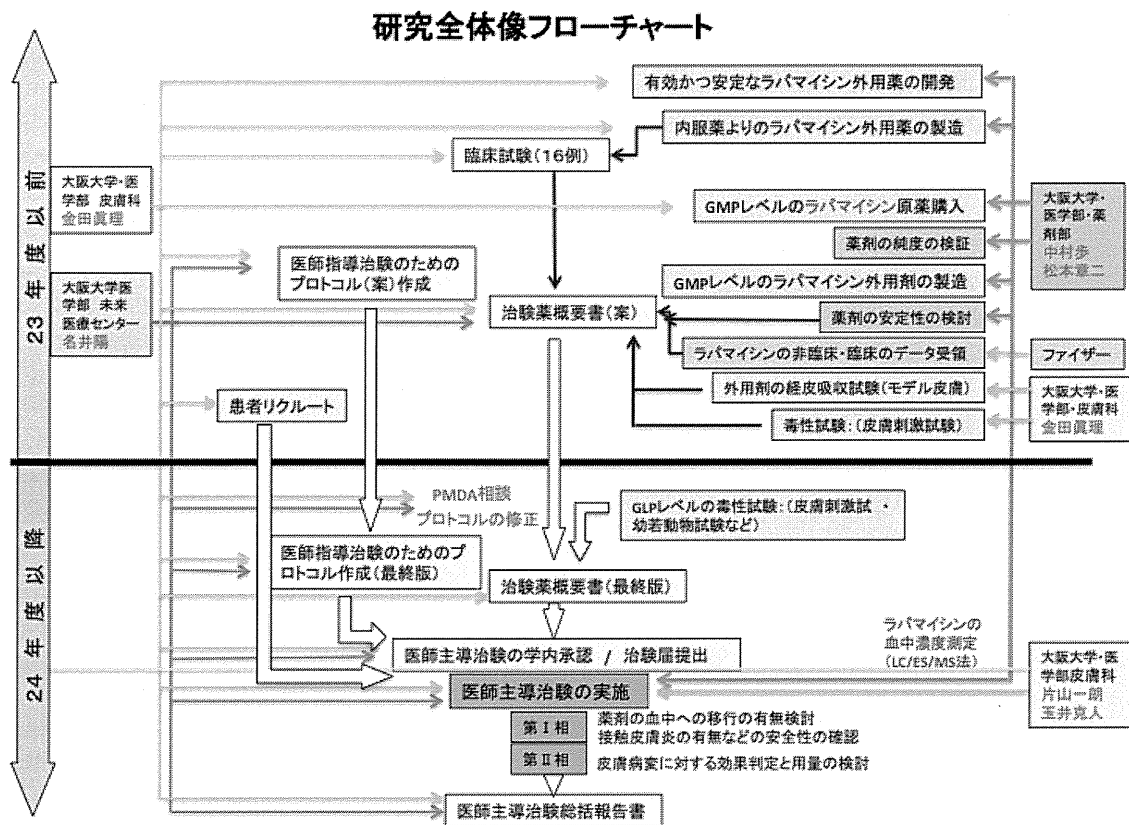


図2. 研究全体のフローチャート

GMPレベルのラパマイシン原薬を入手し、GMPレベルのラパマイシン外用薬も製造し、治験実施計画書(案)、治験薬概要書(案)も作成し、患者もリクルートし、治験準備を整えた。

今後、PMDとの相談結果とGLPレベルの毒性試験の結果を追加し、治験実施計画書と治験薬概要書を完成させ、医師主導治験に持っていく。

F. 研究発表 (平成 23 年度)

1. 論文発表

1. **Watava-Kaneda M**, Tanaka M, Nakamura A, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* (in press)
2. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, **Watava-Kaneda M**, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2012; 25(2):219-30

3. **Wataya-Kaneda M**, Tanaka M, Nakamura A, Katayama I: A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC):a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J Dermatol.* 2011; 165(4):912-6
4. Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Oiso N, Tanemura A, Kawada A, Suzuki T, Katayama I: Repigmentation of leukoderma in a piebald patient associated with a novel c-KIT gene mutation, G592E, of the tyrosine kinase domain. *J Dermatol Sci.* 2011; 64(2):147-9.
5. Kono M, Akiyama M, Kondo T, Suzuki T, Sugnuma M, **Wataya-Kaneda M**, Lam J, Shibaki A, Tomita Y: Four novel ADAR1 gene mutations in patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol.* 2011; 38: 1-3
6. Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Terao M, Azukizawa H, Murota H, Nakata Y, Katayama I: Peculiar distribution of tumorous xanthomas in an adult case of erdheim-chester disease complicated by atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol.* 2011; 3(2):107-12
7. **金田眞理**: 結節性硬化症の治療の現状と課題 皮膚病診療 2011; 183-91
8. **Tamai K**, Yamazaki T, Chino T, et al.: PDGFR α -positive cells in bone marrow are mobilized by HMGB1 to regenerate injured epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(16):6609-14.
9. Hanafusa T, **Tamai K**, Umegaki N, et al.:The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 2011 [Epub ahead of print]
10. Koga H, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Nakano H, **Tamai K**, Sawamura D, Hashimoto T: Exon 87 skipping of the COL7A1 gene in dominant Dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 2011; 38(5):489-92.
11. Fujita H, **Tamai K**, Kawachi M, Saga K, Shimbo T, Yamazaki T, Kaneda Y: Methyl-beta cyclodextrin alters the production and infectivity of Sendai virus. *Arch Virol.* 2011; 56(6): 995-1005.
12. Umegaki N, Nakano H, **Tamai K**, Mitsuhashi Y, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Vörner type palmoplantar keratoderma: novel KRT9 mutation associated with knuckle pad-like lesion and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol.* 2011; 65(1):199-201.
13. 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.* [Epub ahead of print]
14. Kiyohara E, **Tamai K**, Katayama I, Kaneda Y: The combination of chemotherapy with HVJ-E Containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. *Gene Ther.* [Epub ahead of print]
15. Morimoto S, Oka Y, Tsuboi A, Tanaka Y, Fujiki F, Nakajima H, Hosen N, Nishida S, Nakata J, Nakae Y, Maruno M, **Myoui A**, Enomoto T, Izumoto S, Sekimoto M, Kagawa N, Hashimoto N, Yoshimine T, Oji Y, Kumanogoh A, Sugiyama H: Biased usage of T cell receptor β -chain variable region genes of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific CD8(+) T cells in patients with solid tumors and healthy donors. *Cancer Sci.* 2012; 103(3): 404-14
16. Ren LM, Arahira T, Todo M, Yoshikawa H, **Myoui A**: Biomechanical evaluation of porous bioactive ceramics after three-implantation: micro CT-based dimensional finite element analysis. *J Mater Sci Mater Med.* 2012; 23(2): 463-72
17. Kawato Y, Hirao M, Ebina K, Tamai N, Shi K, Hashimoto J, Yoshikawa H, **Myoui A**: Nkx3.2-induced suppression of Runx2 is a crucial mediator of hypoxia-dependent maintenance of chondrocyte phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Dec 9;416(1-2):205-10. Epub 2011 Nov 10.
18. Tomonaga M, Hashimoto N, Tokunaga F, Onishi M, **Myoui A**: Yoshikawa H, Iwai K. Activation of nuclear factor-kappa B by linear ubiquitin chain assembly complex contributes to lung metastasis of osteosarcoma cells. *Int J Oncol.* 2012 Feb;40(2):409-17. doi: 10.3892/ijo.2011.1209. Epub 2011 Sep 22.
19. Tao H, Okamoto M, Nishikawa M, Yoshikawa H, **Myoui A**: P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor, FR167653, Inhibits Parathyroid Hormone

- Related Protein-Induced Osteoclastogenesis and Bone Resorption. *PLoS One* 2011 Aug, 6(8): c.
20. Yokoi M, Hattori K, Narikawa K, Ohgushi H, Tadokoro M, Hoshi K, Takato T, **Myoui A**, Nanno K, Kato Y, Kanawa M, Sugawara K, Kobo T, Ushida T. Feasibility and limitations of the round robin test for assessment of in vitro chondrogenesis evaluation protocol in a tissue-engineered medical product. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Aug 2. [Epub ahead of print]
 21. Takenaka S, Hashimoto N, Araki N, Hamada K, Naka N, Joyama S, Kakunaga S, Ueda T, **Myoui A**, Yoshikawa H. Eleven Cases of Cardiac Metastases from Soft-tissue Sarcomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(4):514-8. Epub 2011 Jan 19.
 22. Sugiyasu K, Nanno K, Tamai N, Hashimoto N, Kishida Y, Yoshikawa H, **Myoui A**: Radio-sensitization of the murine osteosarcoma cell line LM8 with parthenolide, a natural inhibitor of NF- κ B. *Oncol Lett* 2: 407-412, 2011.
 23. Kawachi Y, Taguchi S, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, **Otsuka F**. Linear childhood discoid lupus erythematosus following the lines of Blaschko: successfully treated with topical tacrolimus. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(2): 205-7.
 24. Kawachi Y, Tanaka R, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, Ishii Y, **Otsuka F**: Superficial malignant peripheral nerve sheath tumor arising from a solitary cutaneous neurofibroma in a non-NF1 patient. Superficial malignant peripheral nerve sheath tumor arising from a solitary cutaneous neurofibroma in a non-NF1 patient. *Eur J Dermatol*. 2011; 21(1): 125-6.
 25. Fujisawa Y, Ito M, Mori K, Okada S, Nakamura Y, Kawachi Y, **Otsuka F**: Intra-arterial mitoxantrone/paclitaxel in angiosarcoma of the lower limb associated with chronic lymphedema (Stewart-Treves syndrome) in a patient with cervical cancer. *Eur J Dermatol*. 2011;21(1):119-20.
 26. Fujisawa Y, Sugita S, Kawachi Y, **Otsuka F**: Extra-abdominal desmoid tumor in the subcutis of the thigh. *J Dermatol*. 2011; 38(8): 810-2.
 27. Fujisawa Y, Nakamura Y, Kawachi Y, **Otsuka F**: A custom-made, low-cost intraoperative fluorescence navigation system with indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in skin cancer. *Dermatology*. 2011; 222(3): 261-8.
 28. Fujisawa Y, Nabekura T, Kawachi Y, **Otsuka F**, Onodera M. Enforced ROR(γ)t expression in haematopoietic stem cells increases regulatory T cell number, which reduces immunoreactivity and attenuates hypersensitivity in vivo. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011; 29(1): 86-93.
 29. Hirota A, Kawachi Y, Yamamoto M, Koga T, Hamada K, **Otsuka F**: Acceleration of UVB-induced photoageing in nrf2 gene-deficient mice. *Exp Dermatol*. 2011; 20(8): 664-8.
 30. Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, Furuta J, Kawachi Y, **Otsuka F**: Intraoperative mapping with isosulfan blue of lymphatic leakage during inguinal lymph node dissection (ILND) for skin cancer for the prevention of postoperative lymphocele. *J Surg Oncol*. 2011; 104(6): 657-60.
 31. Kawachi Y, **Otsuka F**: Treatment of keratinization disorders. The color atlas of disorders of keratinization (second edition), Kyowa Kikaku, LTD., Tokyo, 49-52, 2011
2. 学会発表
 1. Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Kiyohara E, Tanemura A, Nakamura A, S. Matsumoto, I. Katayama, : Topical rapamycin therapy is effective for hypomelanotic macules arising in tuberous sclerosis complex IPCC 2011 ボルドー、フランス 2011.9.21
 2. **金田眞理** : GL3 は治療効果の指標になりうるか? 第7回日本フェブリー病フォーラム 東京 2011.7.10
 3. **金田眞理** : 皮膚科の遺伝病—シグナル伝達病としての皮膚疾患—大阪皮膚科症例検討会 2011.6.30
 4. **金田眞理**、田中まり、片山一朗 : 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するラパマイシン外用療法. 日本皮膚科学会愛媛地方会第53回学術大会 愛媛 2011.3.19
 - G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 出願中
 1. 特許出願中 特願 2011-18273
 2. 実用新案登録
 3. その他

治験実施計画書

健常成人を対象としたラパマイシingleの第 I 相試験（単回投与及び連続投与）

（案）

治験責任医師 : 金田 眞理
治験分担医師 :
所属機関名 : 大阪大学大学院医学系研究科
所属科・部署 : 医学系研究科・情報統合医学講座皮膚科学教室（〇〇科）
所在地 : 〒〇〇〇-〇〇大阪府吹田市山田丘 2-2

治験実施計画書番号 :

作成年月日 : 20〇〇年〇〇月〇〇日

版数 : 第 版

承認年月日	
承認者署名	

本治験実施計画書に含まれる情報は機密情報であり、本治験に参加していただく治験責任医師、治験分担医師、実施医療機関及び治験審査委員会に提供されます。本情報は治験責任医師の承諾なしに、第三者に開示することはできません。

なお、本治験で得られた被験者情報は、被験者の個人情報及びプライバシーに係わる情報なので、個人が特定できないよう配慮しており、個人情報保護法に規定されている「第三者提供」の制限に関する問題も原則としても発生いたしません。

治験実施計画書の改訂履歴

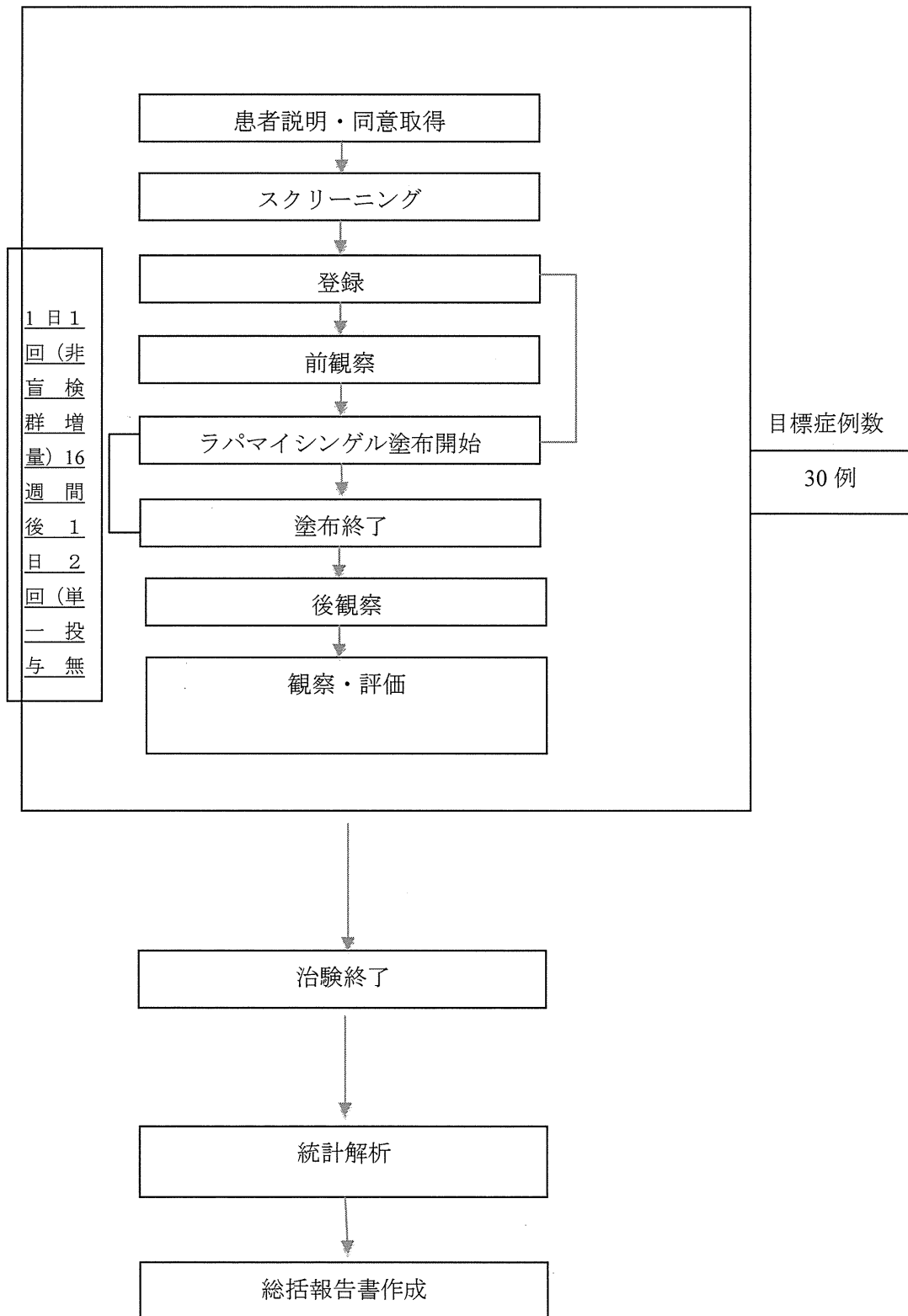
改訂年月日	版数	備考
年 月 日		

治験概要

治験課題名	健常成人を対象としたラパマイシングルの第 I 相試験 (単回投与及び連続投与)
治験の目的	ラパマイシングルの単回投与及び連続投与における安全性と体内薬物動態の検討
対象被験者	健常成人
選択基準	以下の基準の全てを満たす被験者を本治験の対象とする。 1) 治験に先立ち治験責任医師又は治験分担医師の診断を受け、本治験に適切と判断された者 2) 本人による文書同意が得られた者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 64 歳以下の者 4) BMI18-25kg/cm ² の者 5) 妊娠可能年齢の女性の場合、避妊の協力が得られる者 6) 治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い、規定された全ての検査・観察を受けることができる者
除外基準	以下の基準のいずれかに接触する被験者は除外する。 1) 心血管、腎、肝、呼吸器、消化器に臨床上問題のある既往歴のある者 2) 薬物アレルギーの既往歴のある者 3) HBs 抗原、HCV 抗体又は HIV 抗体陽性を有する者 4) 梅毒血清反応が陽性を示す者 5) アルコール依存、薬物依存の既往歴のある者 6) 妊娠中及びその可能性のある者、授乳中の者、及び妊娠可能年齢女性については避妊の協力が得られない者 7) 喫煙が 1 日 10 本以上の者 8) 治験開始前 4 週間以内に 200mL、16 週間以内に 400mL を超えるような採血 (全血、血漿又は血小板などの成分) を行った者 9) 投与前 4 カ月以内に治験に参加した経験のある者 10) 本治験に参加することが不相当と治験責任医師、又は治験分担医師が判断した者
被験者の同意	被験者本人から文書による同意を得る
治験薬	被験薬：ラパマイシゲル (ラパマイシン 0.05%、0.2%、0.4%、0.8% を含む) 対照薬：プラセボ (ラパマイシンを含まない外見上被験薬と識別不能なプラセボ) 陰性対象：白色ワセリン
試験デザイン	オープン試験 2) 単回投与は、Step1 から開始する。被験者の背部皮膚に 0.05%ラパマイシゲル 250mg (ラパマイシン量：0.125mg) を 7cm×7cm の範囲で塗布する。さらに、ラパマイシゲル塗布皮膚の上部皮膚にプラセボゲルを 7cm×7cm の範囲で塗布する。またラパマイシゲル塗布皮膚の上部皮膚に陰性対照の白色ワセリンを 7cm×7cm の範囲で塗布する。 評価は、後記の「調査、観察、検査項目及び時期」に従って行う。 3) Step2 は、Step1 の 1 週間後に開始する。被験者の背部皮膚に 0.2%ラパマイシゲル 250mg (ラパマイシン量：0.5mg) を 7cm×7cm の範囲で塗布する。さらに、ラパマイシゲル塗布皮膚の上部皮膚にプラセボラパマイシゲルを 7cm×7cm の範囲で塗布する。またラパマイシゲル塗布皮膚の上部皮膚に陰性対照の白色ワセリンを 7cm×7cm の範囲で塗布

	<p>する。</p> <p>評価は、後記の「調査、観察、検査項目及び時期」に従って行う。</p> <p>3) Step3、Step4 は、Step1、Step2 と同様の手順で、それぞれ Step3 では 0.4%、Step4 では 0.8%ラパマイシシゲルについて順次進める。</p> <p>4) 連続投与の Step5 は、単回投与の Step4 終了 1 週後、Step4 の投与量を 1 日 2 回、5 日間連続塗布する。評価は、後記の「調査、観察、検査項目及び時期」に従って行う。</p> <p>単回投与の Step3 で皮膚症状、刺激性がみられたときは、Step2 の投与量に変更する。 Step4 で皮膚症状、刺激性がみられたときは、Step3 の投与量に変更する。</p>
検査観察項目	<p>1) 身長、体重、BMI</p> <p>2) バイタルサイン: 体温、血圧、脈拍数</p> <p>3) 心電図: 12 誘導心電図 (仰臥)</p> <p>4) 塗布部位の皮膚症状: 紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の臨床所見</p> <p>5) 血液学的検査: 白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値</p> <p>6) 血液生化学検査: AST、ALT、血清クレアチニン、Na、K、Cl、P、BUN、中性脂肪、コレステロール、血糖値、CRP</p> <p>7) 尿検査: 赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱</p> <p>8) 血中薬物濃度</p> <p>9) 尿中薬物濃度</p>
評価項目	<p>忍容性: 塗布部位皮膚症状、有害事象、副作用</p> <p>薬物動態 (血漿中、尿中): Cmax、Cz、Tmax、AUC、Vd、尿中排泄率</p>
目標症例数	30 例
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院
治験実施期間及び症例登録期間	<p>治験実施期間: 2012 年〇月〇日～2013 年〇月〇日</p> <p>症例登録期間: 2012 年〇月〇日～2013 年〇月〇日</p>
治験実施承認日	20〇〇年 〇〇月〇〇日

シエーマ



略語一覧

略語	省略していない表現 (説明)
TSC	Tuberous Sclerosis Complex (結節性硬化症)
LAM	Lymphangiomyomatosis (リンパ脈管筋腫症)
MMPH	Multifocal Micronodular Type2 Pneumocyte Hyperplasia (多発性小結節性肺細胞過形成)
TSC1	Tuberous Sclerosis Complex 1 (TSCのうち <i>TSC1</i> 遺伝子の異常でおこる疾患)
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSCのうち <i>TSC2</i> 遺伝子の異常でおこる疾患)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (エムトール: ラパマイシンにより阻害される標的タンパク質)
QOL	Quality Of Life (生活の質)
GMP	Good Manufacturing Practice (医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)
AST (GOT)	Asparate Aminotransferase [Glutamic Oxaloacetic Transaminase] (アスパラギン酸 2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素)
ALT (GPT)	L-Alanine Aminotransferase [Glutamic Pyruvic Transaminase] (アラニン 2-オキソグルタル酸アミノ基転移酵素)
CRP	C-Reactive Protein (C反応性蛋白)
BUN	Blood Urea Nitrogen (血中尿素窒素)
DCF	Data Clarification Form (症例報告書修正用紙)
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
PPS	Per Protocol Set (治験実施計画に適合した解析対象集団)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施基準)

目次

1. 治験の目的	4
2. 治験実施計画の経緯（背景情報）	4
3. 被験者と適格基準	7
3.1. 被験者	7
3.2. 被験者登録時の適格基準	7
3.2.1. 選択基準	7
3.2.2. 選択基準の設定根拠	7
3.2.3. 除外基準	7
3.2.4. 除外基準の設定根拠	8
4. 同意説明と同意取得	8
4.1. 同意説明及び同意取得の時期及び方法	8
5. 治験薬の登録及び割付	8
5.1. 登録	8
5.2. 治験薬の割付	8
5.3. 割付の設定根拠	9
6. 治験薬	9
6.1. 治験薬名	9
6.2. 組成・性状・調整方法	9
6.2.1. 組成	9
6.2.2. 性状	9
6.2.3. 調整方法	9
6.3. 容器・包装・表示・保存条件・保管など	10
7. 治験実施計画	10
7.1. 治験デザイン	10
7.2. デザインの設定根拠	11
7.3. 目標症例数、治験実施期間及び症例登録期間	11
7.4. 治験参加期間	12
8. 調査、観察、検査項目及び時期	12
8.1. 身長、体重、BMI	
8.2. バイタルサイン	12
8.3. 心電図	12
8.4. 塗布部位の皮膚症状	12
8.5. 臨床検査	12
8.6. 薬物濃度測定用採血	12
8.7. 薬物濃度測定用採尿	12

9. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価	14
9.1. 基本的事項	14
9.2. 有害事象の定義	14
9.3. 有害事象の評価	14
9.4. 有害事象発現時の対応	14
10. 被験者毎の治験中止の基準及び手順	15
10.1. 被験者毎の中止基準	15
10.2. 被験者毎の中止の手順	15
11. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更	15
11.1. 治験実施計画書の遵守	15
11.2. 治験実施計画書からの逸脱又は変更	15
11.3. 治験実施計画書の改訂	15
12. 治験の終了、又は中止及び中断	16
12.1. 治験の終了	16
12.1.1. 治験終了の手順	16
12.2. 治験全体の中断・中止基準及び手順	16
12.2.1. 治験全体の中断・中止基準	16
12.2.2. 治験全体の中断・中止の手順	17
13. 症例報告書	17
13.1. 症例報告書の作成	17
13.2. 症例報告書の記載上の注意	17
13.3. 症例報告書の変更、又は修正	17
13.4. 症例報告書の確認	18
14. データの取扱い及び統計解析	18
14.1. 統計解析計画	18
14.2. 評価項目	18
14.3. 解析対象集団及び症例・データの取扱い基準	18
14.3.1. 安全性評価対象集団	18
14.3.2. 薬物動態評価可能例	18
14.3.3. 解析方法	18
15. 治験の品質管理及び品質保証	19
15.1. 品質管理	19
15.2. 品質保証	19
15.3. データ管理	20
16. 治験実施上の倫理的配慮	20
16.1. 治験審査委員会	20
16.2. 治験の進捗報告	20
16.3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項	20
16.3.1. 被験者の人権保護	20
16.3.2. 被験者のプライバシーの保護	20
17. 原資料の直接閲覧及び原資料の特定	21
17.1. 原資料の直接閲覧	21
17.2. 原資料の特定	21
18. 記録等の保存	21

19. 総括報告書の作成	21
20. 治験の費用負担並びに健康被害の補償	21
20. 1. 本治験の資金源及び利益相反	21
20. 2. 治験に関する費用（負担）	21
20. 3. 健康被害の補償等	22
21. 本治験の成果の帰属及び研究結果の公表に関する取り決め	22
22. 治験実施体制	22
23. 文献	24