

1. 治験の目的

ラパマイシン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。

2. 治験実施計画の経緯（背景情報）

結節性硬化症は、全身の過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝性の疾患で、精神発達遅滞、てんかん、自閉症に代表される行動異常、などの中枢神経症状、脳・腎・皮膚を初めとする全身の腫瘍、LAM (Lymphangioliomyomatosis) 及びMMPH (Multifocal Micronodular Type 2 Pneumocyte Hyperplasia) と呼ばれる肺病変、及び白斑を特徴とし、その症状は多岐にわたり、程度にもひらきがある。結節性硬化症の病態の本質は、原因遺伝子の *TSC1*, *TSC2* の異常によりその産物である Hamartin、Tuberin に異常がおこり、結果的にその下流にある mTOR の抑制がとれ、mTOR の恒常的な活性化が起こることである。mTOR の活性化の結果、腫瘍の増殖やてんかん、行動異常などが引き起こされる。また、結節性硬化症の諸症状のうち、顔面の血管線維腫をはじめとする皮膚腫瘍は生命予後には関係しないが、出血や二次細菌感染、痛み、機能障害あるいは整容的に社会生活の QOL を低下させる。

日本において結節性硬化症は、7,000 人に 1 人の頻度で発症し、患者数は 15,000 人前後と推定されている。これは、アメリカにおける頻度とほぼ同様である。結節性硬化症は常染色体優性遺伝性の遺伝病であるが、全患者の 60% 近くが孤発例であり、家族例が明らかな症例は半数以下である。結節性硬化症による死因は、腎不全等の腎病変、脳腫瘍等の中枢神経系病変、次いで心不全が高頻度に報告されている。しかしながら本疾患の死因は年齢によって異なり、10 歳以上では腎病変が主な死因であるのに対し、10 歳未満では心血管系の異常（心臓の横紋筋腫 (Cardiac Rhabdomyomas) による心不全) が主な死因になっている。また、10 代の主な死因としては、脳腫瘍 (Subependymal Giant Astrocytoma, SEGAs) が特徴的である。さらに、40 歳以上の死因では特に女性において腎病変と並んで肺の LAM が特徴的に増加する。また、てんかんが関与する死因は 40 歳未満がほとんどである。現在、結節性硬化症そのものを治療する確立した方法は無く、治療法は対症療法が中心である。

本臨床研究の対象である結節性硬化症に伴う顔面の血管線維腫は高頻度に出現し、病変に伴う出血や二次細菌感染、痛み、機能障害などのため患者に苦痛を与え、整容的な面からは結節性硬化症患者の社会生活の QOL を低下させる病変である。しかしながら、他の病変と同じく、現時点で確立された治療法は、レーザーやメスを用いた外科的治療法のみである。軽症で通常は社会生活を行っている患者にとっては顔面の皮疹は QOL を下げる大きな原因になっている。このような患者は外科的療法が可能ではあるが、社会生活の中断が必須となる。一方、外科的治療法は患者への負担が大きく、特に重度の精神発達遅滞を伴う患者では局所麻酔での治療が不可能であり、全身麻酔での処置が不可欠となる。従って、重度のてんかんや肺病変、腎病変等のために全身麻酔も危険を伴う患者にとっては有効な治療法が無いのが現状である。これらの患者に対して、安全かつ簡便な治療法を確立することは急務であると考え、結節性硬化症に伴う顔面の血管線維腫を対象疾患とした。

ラパマイシンは、諸外国では腎移植後の免疫抑制剤として承認されており、さらに治療法のない LAM や結節性硬化症の腎血管筋脂肪腫、脳腫瘍に対しての内服薬としての使用が報告¹⁻⁶⁾ されているが、日本国内では薬剤性ステントとして承認されているのみである。今回の治験で用いるラパマイシンは、GMP レベルで製造されたラパマイシン原末を購入し、GMP レベルを遵守した大阪大学医学部附属病院薬剤部にて院内製剤として製造したもの（製造法特許申請中）を用いることとした。

結節性硬化症は原因遺伝子である、Hamartin タンパク質をコードする *TSC1* 遺伝子、

あるいは、Tuberin タンパク質をコードする *TSC2* 遺伝子の異常の結果、全身に過誤腫と呼ばれる腫瘍の発生に加えて、中枢神経障害（てんかん、精神発達の遅滞、自閉症など）及び白斑などを生じる疾患である。Hamartin と Tuberin の複合体は、mTOR の上流に位置しており、mTOR を抑制している。Hamartin あるいは Tuberin タンパク質のいずれかの機能不全によって mTOR に対する抑制が減弱、消失し、その結果として、結節性硬化症が発症すると考えられている。

従って、結節性硬化症の治療には、mTOR の抑制が有効であり、mTOR の阻害剤であるラパマイシンを用いることによって本疾患の症状の改善が認められるであろう事は容易に想像できる。実際に海外では、臨床試験や治験として結節性硬化症の患者の脳腫瘍、腎腫瘍及び肺病変に対してラパマイシンの内服治療が試みられ良好な治療成績が得られたことが報告されている。^{1~6)} しかしながら、ラパマイシンの投与の中止に伴い腫瘍の再燃が認められており、腫瘍の縮小化を維持するにはラパマイシン内服による長期間の全身投与が必要であると考えられる。しかし、ラパマイシンの全身性投与は副作用を引き起こすという欠点があり、長期間の継続は、特にてんかんや腎障害、肺病変に伴う呼吸機能障害が著しい重症の患者には使用が困難である。

そこで、結節性硬化症の皮膚腫瘍病変に対して、副作用の少ない治療法としてラパマイシンの塗布剤を製造し、ラパマイシン塗布剤による局所療法が有効であると考えられる。ラパマイシンの塗布剤に関しては 2005 年に 8%の塗布剤を製造し尋常性乾癬の治療に対して使用が試みられた報告があるが、刺激症状が強く期待されたほどの効果が得られなかった。⁷⁾ 一般的に、塗布薬の経皮吸収の程度を決定する要因の一つに化合物の分子量がある。化合物の分子量が 500dalton 以上になると化合物の皮膚からの吸収が低下することが知られている（大谷道輝、ぬり薬の蘊蓄、Vol.2、maruho、マルホ株式会社、第4項、2009年）。ラパマイシンの分子量は 914dalton と経皮吸収が難しい大きさである。本報告で使用された 8%という濃度は塗布剤の常識から外れた高濃度であり、本報告で用いられたラパマイシンの塗布剤は経皮吸収力に問題があり、いたずらにラパマイシンの濃度を上げることによって皮膚に対する刺激症状が高頻度に起こったのではないかと推察される。

2008 年には 0.4%と 0.8%のラパマイシン塗布剤を用いてヌードマウスを用いた結節性硬化症の皮膚腫瘍のモデルに対してラパマイシンの局所治療を試み良好な結果が得られた。しかしながら、0.4%、0.8%のラパマイシン塗布 24 時間後の血中濃度はそれぞれ $6.3 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ と $12.3 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ であり、この濃度はラパマイシン内服治療時の血中濃度とほぼ同等の血中濃度（5~120ng/ml）であり、塗布剤の血中への移行による効果が否定できなかった。⁸⁾ その他、ポートワイン母斑の治療時に、患部へのレーザーの照射後に、ラパマイシン塗布剤の局所治療の併用にて良好な結果が得られた報告^{9、10)}、口腔内の扁平苔癬に対して 1%のラパマイシン液剤を塗布にて加療を試みた報告がある。¹¹⁾ しかしながら、これらの塗布療法はそれぞれ、糜爛面と粘膜に対して塗布薬を使用したものであり、いずれもバリヤ機構を保持した正常皮膚の塗布のモデルにはならない。しかも、後者ではやはり刺激症状が強く、そのために臨床研究が中止となった患者も認められた。その後、結節性硬化症の顔面の血管線維腫に対するラパマイシンの塗布薬を用いたケースレポートが報告されたが¹²⁾⁻¹⁶⁾、文献 13 では 2 例中 1 例は内服の併用が必要であった。また、文献 15 では 2 例とも刺激が強く規定通りの塗布継続が困難であった。文献 12 では 1%ラパマイシン塗布剤で良好な結果が得られているが 1 例のみのケースレポートであり、系統だった報告には至っていない。

そこで我々は、タクロリムスを混じた基剤であるが 9 例の種々の臨床症状の結節性硬化症の患者に対して、左右比較試験で 0.2%のラパマイシン塗布剤の臨床試験を施行し、0.2%

ラパマイシン塗布剤の安全性と有効性を検証し報告した。¹⁴⁾ さらに、今回の治験で使用予定の塗布剤と同様の基剤を用いた 0.2%ラパマイシン塗布薬を用いて、結節性硬化症の顔面の白斑と血管線維腫、紅色局面に投与しその安全性と治療効果について報告を行った。¹⁶⁾ 本報告ではラパマイシンの血中移行は認められず、局所の副作用もなく、皮疹はほぼ消失しており文献 12、13、15 の報告の 1%ラパマイシン塗布剤以上の効果が認められている。

さらに、今回の治験で使用予定の 0.2%ラパマイシingleルや軟膏と同等の基剤の塗布剤を用いた 12 例の結節性硬化症の顔面の血管線維腫に対するラパマイシン局所治療の臨床試験を終了しており、本塗布剤が有効で、副作用もなく、さらにラパマイシンの血中移行も認められず安全であることを確認しており、現在、報告準備中^{*)} である。

*) 参考資料：報告準備中

結節性硬化症は、原因遺伝子 TSC1、TSC2 の産生蛋白である Hamartin、Tuberin 複合体の機能不全により、下流の mTOR の抑制がとれて細胞が増殖するため、全身に過誤腫が生じる疾患である。顔面の血管線維腫もこの過誤腫の一種であり、従って、ラパマイシンやエベロリムス等の mTOR 阻害剤の全身投与により抑制することが可能である。しかしながら、mTOR 阻害剤の全身投与では副作用が憂慮される。そこで、mTOR 剤の塗布治療薬を開発することで、結節性硬化症の皮膚病変に対する副作用の少ない治療薬を開発することを検討すること考えた。

mTOR 阻害剤はいずれも分子量が大きく、効果的に吸収され、かつ安定な塗布剤をつくるのは容易ではないが、我々は大阪大学医学部附属病院薬剤部と共同で、ラパマイシン内服薬の剤形を変更してラパマイシン塗布剤を製造することに成功しており、これら塗布剤を結節性硬化症患者の皮膚病変に使用し、良好な結果を得た¹⁶⁾。

現在、さらに安定性、吸収性の良い基剤を開発しており、一部は結節性硬化症患者皮膚病変に使用して良好な結果を得ている（特許申請中）^{*)}。しかしながら、現状のように内服薬を塗布薬に剤形を変更することによって製造している段階では、薬剤濃度と効果や副作用の量的なデータは得難い。実際、我々の基礎実験では剤形変更による塗布剤に比して試薬を用いた塗布剤では同じ濃度であっても皮膚への吸収量は試薬の方が遙かに高い。しかし、試薬を人に投与することはできないため、ラパマイシンの原末を用いた塗布剤の製造が必須である。今回我々は GMP レベルの原薬を購入することができた。

本原末は、ラパマイシン内服薬の原薬とほぼ同等の効果と安全性を保持しているものと考えられる。さらに、ラパマイシンの非臨床・臨床データの提供もファイザーから受けることができた。しかも、厚生労働省の稀少難治性疾患に対する有効な治療薬の開発のための厚生労働科研としてサポートを得ることができた。これらの結果を踏まえて、結節性硬化症患者の皮膚病変にラパマイシンの原薬を用いたラパマイシン塗布薬を塗布する本臨床研究の実施が可能と判断した。

*)：文献は添付資料として添付

3. 被験者と適格基準

3.1. 被験者

健常成人

3.2. 被験者登録時の適格基準

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とする。

3.2.1. 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 35 歳以下の者
- 4) BMI18-25kg/cm² 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

3.2.2. 選択基準の設定根拠

- 1) 治験責任医師又は治験分担医師の診断により、健常成人であると判断するため。
- 2) GCP 省令に規定されているため。
- 3) 下限は日本人における成人年齢とし、上限は第 I 相試験において一般的に設定されている年齢とし、被験者の安全性を考慮した。
- 4) 日本における肥満の基準を勘案し、肥満度 I までを許容範囲とした。
- 5) 妊婦および胎児への安全性が確立していないため。
- 6) 規定の検査・観察について治験実施計画書を遵守して実施するため。

3.2.3. 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) HB s 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適当と治験責任医師、又は治験分担医師が判断した者

3. 2. 4. 除外基準の設定根拠

- 1) 被験者の安全性のため。
- 2) 被験薬にアレルギーを起こす可能性があるため。
- 3) 血液サンプルを取り扱うため、検体を取り扱う者に感染する可能性があるため。ウイルス性肝炎の被験者は検査値変動が認められる可能性が高く、治験薬との関連性について評価不能となりえるため。
- 4) 血液サンプルを取り扱うため、検体を取り扱う者に感染する可能性があるため。
- 5) 薬物動態への影響を排除するため。
- 6) 妊婦および胎児への安全性が確立していないため。
- 7) 薬物動態への影響を排除するため。
- 8) 被験者の安全性のため。
- 9) 他の治験薬の影響を排除するため。
- 10) その他、本治験への参加が不適当と思われる患者を組入れないため。

4. 同意説明と同意取得

4. 1. 同意説明及び同意取得の時期及び方法

治験責任医師、又は治験分担医師は、本治験への対象となる患者に対してスクリーニングを行う前に同意説明文書（添付資料「患者さんへ」参照）を提供し、十分な説明を行った後、本治験への参加について文書により同意を取得する。

5. 治験薬の登録及び割付

5. 1. 登録

以下の手順に従い被験者を登録する。

- 1) 治験責任医師、又は治験分担医師は文書による同意を取得した上で組入れ基準の確認を行う。
- 2) さらに、1) で確認を行った治験責任医師、又は治験分担医師以外の別の担当者が再確認した上で症例登録用紙を症例登録センター**) に FAX 又はメールにて連絡する。
- 3) 治験責任医師、又は治験分担医師は、症例登録センターより FAX 又はメールにて連絡のあった登録受付表に記載された番号の治験薬を確認した上で投与を開始する。

**）症例登録センター

治験責任医師又は治験分担医師から送付された登録申込表の内容が、治験の対象、選択基準及び除外基準などの適格性を満たしていることを確認した場合、当該被験者を本治験に登録する。また、症例登録後、直ちに治験責任医師又は治験分担医師に使用する薬剤番号が記載された登録受付表を FAX 又はメールにて連絡する。

5. 2. 治験薬の割付

治験薬割付責任者*) は治験薬割付表を作成し、これに従い、被験者を登録した順に各投与群に割り付ける。

*) 治験薬割付責任者

- ・ 治験薬、包装及び表示を確認する（治験開始前及び治験終了時）

- ・ 治験薬割付表を作成し、これに従い治験薬を割り付ける。
- ・ 治験薬割付表を保管する。

5.3. 割付の設定根拠

被験者を恣意的に特定の投与群に割り付けるバイアスを減らすため単純無作為化による割り付けを行う。

6. 治験薬

6.1. 治験薬名

被験薬：ラパマイシゲル（ラパマイシン 0.05%、0.2%、0.4%、及び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

6.2. 組成・性状・調整方法

6.2.1. 組成

4種類のラパマイシン含量の治験薬を用いる。

各治験薬の濃度・組成を表1に示す。

表1. 治験薬の濃度・組成

濃度		ラパマイシン含有量	基剤
①	0%	—	カーボポール 934NP：16mg イソプロパノール：490mg トリスヒドロキシメチルアミノメタン：4mg 注射用水：490mg
②	0.05%	製剤 1g 中にラパマイシン 0.5mg を含有	カーボポール 934NP：16mg イソプロパノール：489.5mg トリスヒドロキシメチルアミノメタン：4mg 注射用水：490mg
③	0.2%	製剤 1g 中にラパマイシン 2mg を含有	カーボポール 934NP：16mg イソプロパノール：488mg トリスヒドロキシメチルアミノメタン：4mg 注射用水：490mg
④	0.4%	製剤 1g 中にラパマイシン 4mg を含有	カーボポール 934NP：16mg イソプロパノール：486mg トリスヒドロキシメチルアミノメタン：4mg 注射用水：490mg
⑤	0.8%	製剤 1g 中にラパマイシン 8mg を含有	カーボポール 934NP：16mg イソプロパノール：482mg トリスヒドロキシメチルアミノメタン：4mg 注射用水：490mg

6.2.2. 性状

無色半透明、イソプロパノール臭のゲル

6.2.3. 調整方法

治験薬は、大阪大学医学部附属病院薬剤部において院内製剤として製造する。*)

*) 製造法に関する出典

6.3. 容器・包装・表示・保存条件・保管など

1) 容器・包装

製造したラパマイシingleは、滅菌済みの 8mL チューブに入れ密封し、この薬剤〇個を個装箱に入れ 1 例分とする。

2) 表示

個装箱には、治験用である旨、治験実施医療機関名及び住所、治験薬名、製造番号、貯蔵方法及び使用期限等を表示する。

例) 個装箱用ラベル見本

治験用	薬剤番号 : _____
ラパマイシingle【1日2回 〇日分 1例分〇個入り】	
治験実施計画書番号 : x x x x	製造番号 : ●●●●
貯蔵方法 : 冷蔵保存 (4~10°C)	有効期限 : 〇〇〇〇
お願い	
・本治験薬は複数の被験者に使用しないでください。	
・使用後の内袋、未使用の治験薬および箱は治験終了時まで捨てないでください。	
大阪大学医学部附属病院・皮膚科 講師 金田 眞理 大阪府吹田市山田丘 2-15 TEL06-6879-〇〇〇〇	

例) チューブ用ラベル見本

治験用	薬剤番号 : _____
治験薬名 : ラパマイシingle	
化学名、又は識別記号 : 〇〇〇〇	
貯蔵方法 : 冷蔵保存 (4~10°C) 有効期限 : 〇〇〇〇	
大阪大学医学部附属病院・皮膚科・講師 金田眞理 大阪府吹田市山田丘 2-15 TEL06-6879-〇〇〇〇	

3) 保存条件

冷蔵保存 (4~10°C)

4) 保管

治験薬管理者は、治験責任医師により定められた「治験薬の取扱い手順書」に基づき、治験薬を適切に保管・管理するとともに、治験薬の使用状況を把握するため治験薬管理表を作成し、受け払い状況を確認する。

7. 治験実施計画

7.1. 治験デザイン

Part I : 非盲検群増量試験

- 1) 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ingle 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ingle 塗布皮膚の上部皮膚にプラセボラパマイシingle を 7cm×7cm の範囲で塗布する。またラパマイシingle 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。
- 2) 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ingle 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ingle 塗布皮膚の上部皮膚にプラセボラパマイシingle を 7cm×7cm の範囲で塗布する。またラパマイシingle 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。
- 3) Step3、Step4 は、Step1、Step2 と同様の手順で順次進める。

Part II：単一投与の無対照試験

- 1) 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。
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。

表 1 第 I 相試験におけるラパマイシingle の塗布量、塗布回数

Step	投与回数	ラパマイシingle 濃度	塗布ラパマイシingle 量 (mg)	塗布ラパマイシingle 量 (mg)	塗布面積 (cm ²)	投与開始時期
Step1	単回投与	0.05%	250mg	0.125	7×7	
Step2		0.2%	250mg	0.5	7×7	Step1 の 1 週間後投与する
Step3		0.4%	250mg	1.0	7×7	Step2 の 1 週間後投与する
Step4		0.8%	250mg	2.0	7×7	Step3 の 1 週間後投与する
Step5	連続投与 (5 日間)	0.8%	250mg×2 回/日	2.0(1 回塗布量)	7×7	Step3 で皮膚症状、刺激性がみられたときは、Step2 の塗布量に変更する。Step4 で皮膚症状、刺激性がみられたときは、Step3 の塗布量に変更する。

7.2. デザインの設定根拠

本治験の主要評価項目は健常成人を対象としたラパマイシingle の安全性と薬物動態の検討である。低用量の Step1 から開始し、ラパマイシingle の安全性を確認するために 1 週間の間隔をあけて、次の Step に進む。同一被験者の背部にプラセボ薬及び陰性対照を塗布するため、客観的な評価が出来ると考えられ、part 1 は非盲検群増量試験、part 2 は単一投与の無対照試験とした。

7.3. 目標症例数、治験実施期間及び症例登録期間

目標症例数：30 例

治験実施期間：2012 年〇月〇日～2013 年〇月〇日
症例登録期間：2012 年〇月〇日～2013 年〇月〇日

7. 4. 治験参加期間

治験参加期間は、登録日から 14 日以内とする。

8. 調査、観察、検査項目及び時期

8. 1. 身長、体重、BMI

測定項目：身長、体重、BMI
測定時期：スクリーニング実施時

8. 2. バイタルサイン

測定項目：体温、血圧、脈拍数
測定時期：

Step1、Step2：塗布前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後、72 時間後
Step3、Step4：塗布前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後、72 時間後、
Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、以降最終塗布より 24 時間後、48 時間後、72 時間後、7 日後

8. 3. 心電図

標準 12 誘導心電図を 5 分間安静後、仰臥にて各 Step の下記の時期に実施する。
測定時期：

Step1～Step4：塗布前、塗布 24 時間後(除去直後)
Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後、最終塗布より 7 日後

8. 4. 塗布部位の皮膚症状(他覚所見)

評価項目：塗布部位における皮膚症状の観察(紅斑、丘疹、水疱、糜爛、等の臨床所見)

判定基準：

本邦のパッチテスト判定基準に準ずる(糜爛を 4 + II 追加)。

－：反応なし
±：軽い紅斑
＋：紅斑
2＋：紅斑＋浮腫
3＋：紅斑＋浮腫＋丘疹～小水疱
4＋：大水疱、糜爛

判定時期：

Step1、Step2：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後、72 時間後
Step3、Step4：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後、72 時間後、
Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後、以降最終塗布より 24 時間後、48 時

間後、72 時間後、7 日後

8.5. 臨床検査

1) 血液学的検査

測定項目：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

測定時期：

Step1~Step4：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後

Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後、以降最終塗布より 24 時間後、48 時間後、72 時間後、7 日後

2) 血液生化学的検査

測定項目：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

測定時期：

Step1~Step4：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後

Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後、以降最終塗布より 24 時間後、48 時間後、72 時間後、7 日後

3) 尿検査

測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱

測定時期：

Step1~Step4：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、48 時間後

Step5：塗布直前、塗布開始 24 時間後(除去直後)、以降最終塗布より 24 時間後、48 時間後、72 時間後、7 日後

8.6. 薬物濃度測定用採血

測定項目：血漿中の薬物濃度（高速液体クロマトグラフ質量分析計、LC-MS）

採血時期：

Step1~Step4：塗布直前、塗布開始 2、4、6、12、24 時間後(除去直後)、
48 時間後

Step5：塗布直前、塗布開始 12 時間後、以降最終塗布より 2、4、6、12、
24 時間後、48 時間後、72 時間後

8.7 薬物濃度測定用採尿

測定項目：尿中の薬物濃度（高速液体クロマトグラフ質量分析計、LC-MS）

採尿時期：

Step1~Step4：投与前の随時尿、塗布開始 0~6、6~12、12~24 時間(全 3 区
間)に得られた全量を測定し、尿サンプル 5mL を採取する。

Step5：投与前の随時尿、塗布開始 0~6、6~12、12~24 時間、24~48、48
~72、72~96、96~120、120~144 時間（全 8 区間）に得られた全
量を測定し、尿サンプル 5mL を採取する。

9. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価

9.1. 基本的事項

被験者の安全性を確保するために、治験責任医師及び治験分担医師は、以下の基本的事項を遵守する。

- 1) 治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の選択基準及び除外基準を遵守する。
- 2) 被験者が健康状態に異常を感じた場合には、直ちに治験責任医師、又は治験分担医師に連絡するよう指導する。
- 3) 治験責任医師、又は治験分担医師は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を当該被験者に伝え、適切な治療を行う。

9.2. 有害事象の定義

「有害事象」とは、被験者が本治験薬の塗布を受けた時以降に起きるあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状、又は病気のことであり、本治験薬との因果関係の有無は問わない。

「重篤な有害事象」とは症状の程度に関わらず、以下の基準に従って、重篤か否かを判定する。

- ①死亡
- ②死亡につながる恐れのあるもの
- ③治療のために入院または入院期間の延長が必要とされるもの
- ④障害
- ⑤障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの
- ⑦後世代における先天性の疾病または異常

9.3. 有害事象の評価

本治験を実施中に観察された有害事象の重症度は以下の定義に従って評価する。

- 軽度：通常、一過性で被験者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度
(正常な日常生活の活動が可能である)
- 中等度：被験者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、必要に応じて治療を要する程度
(正常な日常生活の活動に不快感を伴う)
- 高度：被験者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度
(正常な日常生活の活動が困難である)

なお、個別の検査値異常などの有害事象のグレーディングについては「医薬品等の副作用の重症度分類基準について」(平成4年6月29日 薬安第80号)を参考にする。

9.4. 有害事象発現時の対応

治験責任医師は本治験参加中に発現した有害事象に対しては、治験責任医師は、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けるなど適切な処置を行うと共に、その原因究明に努める。

治験責任医師は、症例報告書に有害事象名（疾患名、又は検査項目・検査値、症状、

所見)、発現日、又は検査日、転帰(回復、軽快、未回復、その他)及び転帰確認日、重症度、重篤か否か、経過及び治験薬との因果関係、処置の有無、コメントを記載する。

また、発生した有害事象、特に治験薬との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。

治験薬の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発現が認められた場合には、直ちに病院長に報告し、治験審査委員会にて当該治験との因果関係や本治験の継続の可否などについて審議を受ける。治験の中止と判定された場合は本治験を中止する。

なお、治験期間中に発現した有害事象は回復するまで、又は临床上必要がないと判断されるまで追跡する。治験責任医師は、本治験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合には、それに対する対応の状況と結果を厚生労働大臣に逐次報告する。*)

*) 薬事法第 80 条の 2、薬事法施行規則第 273 条

10. 被験者毎の治験中止の基準及び手順

10.1. 被験者毎の中止基準

治験責任医師、又は治験分担医師は、下記の事項が認められた場合には、当該被験者の治験を中止する。

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に選択・除外基準に抵触する事が判明した場合
- 3) 有害事象により当該被験者の治験の中止が妥当であると判断した場合
- 4) 治験期間中に外科的治療の施行などにより、本治験の結果に重大な影響を与えると判断される治療が行われた場合
- 5) その他、治験責任医師、又は治験分担医師が、治験の継続が困難と判断した場合

10.2. 被験者毎の中止の手順

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可能かどうかを判断し、不可能であると判断された場合は以下の手順に従い、治験を中止する。

- 1) 治験責任医師、又は治験分担医師は、治験を中止する旨を当該被験者に、速やかに説明し、適切な医療の提供、その他必要な措置を講じる。
- 2) 症例報告書に中止の理由及び中止年月日を記載する。

11. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更

11.1. 治験実施計画書の遵守

本治験は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等、医療上やむを得ない場合を除き、治験実施計画書を遵守して実施する。

11.2. 治験実施計画書からの逸脱又は変更

治験責任医師、又は治験分担医師は、治験審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱、又は変更を行ってはならない。

ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ないものである場合、又は治験の事務的事項(例:大阪大学医学部附属病院の名称・診療科名の変更、大阪大学医学部附属病院の所在地、又は電話番号の変更、治験責任医師の職名の変更、モニターの変更)のみに関する変更である場合にはこの限りでない。

治験責任医師、又は治験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情のために、事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱、又は変更を行った場合、治験責任医師は、逸脱、又は変更の内容及び理由並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合にはその案を可能な限り早急に病院長及び病院長を経由して治験審査委員会に提出してその承認を得るとともに、合意を文書で得る。

治験責任医師は、治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、病院長及び病院長を経由して治験審査委員会等に速やかに報告書を提出する。

治験責任医師は、無作為割付の手順が規定されている場合にはこれに従い、治験薬割付記号が治験実施計画書を遵守した方法でのみ開封されることを保証する。盲検法による治験においてはあらかじめ定められた時期よりも早い段階での開封（事故による開封、重篤な有害事象のための開封など）を行った時は、治験責任医師はこれをその理由とともに速やかに文書に記録する。なお、当該記録は治験責任医師が保存する。

治験責任医師、又は治験分担医師は、治験実施計画書から逸脱した場合は理由のいかんによらずすべて記録する。

11.3. 治験実施計画書の改訂

治験責任医師は治験実施計画書の改訂を必要と判断した場合、又は治験審査委員会から改訂を指示された場合は治験実施計画書を改訂し、また、説明文書・同意書に関しても必要に応じて改訂する。改訂した文書を病院長に提出し、治験審査委員会で審議を行い承認を得る。治験審査委員会で承認されたのちは、改訂された治験実施計画書、説明文書・同意書を用いて治験を行う。

12. 治験の終了、又は中止及び中断

12.1. 治験の終了

登録症例の最終観察終了日を治験の終了とし、以下の手順に従う。

12.1.1. 治験終了の手順

治験責任医師は、治験終了後速やかに病院長に治験終了報告書を提出する。病院長は治験審査委員会に治験の終了及び治験結果の概要を文書で報告する。

12.2. 治験全体の中断・中止基準及び手順

12.2.1. 治験全体の中断・中止基準

治験責任医師は、以下の場合に、「13.2.2. 治験全体の中断・中止の手順」に従い、治験全体を中止、又は中断する。

- 1) 病院長が治験審査委員会の答申を受け、治験を継続すべきでないと決定し、治験責任医師に通知した場合、本治験を中止する。
- 2) 予測できない重篤な副作用等の重大な事象が発生した場合、本治験を中断する。
- 3) 新たな被験者の安全性、又は本治験実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な情報を入手した場合、本治験を中断する。
- 4) その他の理由により、治験責任医師が本治験を中止すべきである、又は継続が不可能であると判断した場合、本治験を中止する。

12.2.2. 治験全体の中断・中止の手順

「13.2.1. 治験全体の中断・中止基準」の1)による中止の場合、治験責任医師は新たな被験者の登録を中止し、実施中の被験者に対しては可能な時点で治験を中止することとする。

「13.2.1. 治験全体の中断・中止基準」の2)、3)による中断の場合、治験責任医師は新たな被験者の登録を中止し、速やかに病院長に報告するとともに、実施中の被験者に対しては被験者の安全性を考慮し可能な時点で中断し、必要に応じて適切な処置を行う。なお、病院長が治験審査委員会の答申を受け、継続可能であるとの決定を下した場合は再開することができる。継続すべきでないとの決定を下した場合には、本治験を中止する。

治験の中止の場合は治験責任医師は速やかに病院長に治験の中止の報告を行い、可能な限り速やかに総括報告書を病院長に提出する。さらに病院長は、治験審査委員会に報告するとともに、総括報告書について治験審査委員会に意見を求める。

13. 症例報告書

治験責任医師は症例報告書の提出期限に応じて、速やかに当該治験に係る「症例報告書作成、変更、又は修正の手引き」に従い、症例報告書を作成し、記名・捺印、又は署名及び確認日を記載の上、治験責任医師が保管する。

なお、治験分担医師が症例報告書を作成した場合、及び治験協力者が症例報告書の作成補助を行った場合、治験責任医師はその内容を点検し、間違いがないことを確認した上で記名・捺印又は署名及び確認日を記載の上、治験責任医師が保管する。

13.1. 症例報告書の作成

- 1) 治験責任医師、又は治験分担医師は、登録した被験者について当該「症例報告書を作成し、記名捺印、又は署名の上、データセンターに提出し、その写しを保存する。
なお、症例報告書に使用する捺印・署名は、「署名・印影一覧」に示したものを使用する。
- 2) 治験協力者が症例報告書の作成補助を行う場合には、治験責任医師、又は治験分担医師の指導・監督のもと、医学的判断を伴わない範囲での原資料からの転記に留める。

13.2. 症例報告書の記載上の注意

- 1) 黒色のボールペン、又は黒インクのペンで記載する。
- 2) □は該当するものにレ印、又は×印を記載する。
- 3) 観察・検査未実施でデータがない場合には、記載欄に斜線（/）を入れる。

13.3. 症例報告書の変更、又は修正

- 1) 症例報告書の変更、又は修正の際には変更、又は修正個所を二重線（＝）で消し、変更、又は修正個所の近隣に正しい内容を記載し、変更、又は修正日を併記の上、捺印、又は署名する。当初の記載内容を不明瞭にしないよう修正液、砂消ゴム等は使用しない。
- 2) 重要事項（同意、エンドポイントの評価[有効性、安全性、有害事象名、重症度、

重篤性、転帰、治験薬との因果関係、コメント、異常変動の判定]) に関する変更、又は修正では、変更、又は修正日に加えて変更、又は修正の理由を記載し、捺印、又は署名する。

- 3) データセンターへ提出後の症例報告書の変更、又は修正は、データセンターが指定する DCF (Date Clarification Form) を介して行う。

13. 4. 症例報告書の確認

- 1) 治験分担医師が症例報告書を作成した場合には、治験責任医師は症例報告書をデータセンターに提出する前に、その記載内容を点検し、問題がないことを確認した上で記名捺印、又は署名し、データセンターに提出する。
- 2) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものであること。原資料との何らかの矛盾がある場合には、治験責任医師はその理由を説明する記録を作成する。なお、当該記録は治験責任医師が保存する。
- 3) 治験責任医師は、データセンターに提出する症例報告書の記載内容が正確かつ完全で読みやすく、提出時期が適切であること、及び被験者の識別に被験者識別コード及び登録番号を用いていることを保証する。

14. データの取扱い及び統計解析

14. 1. 統計解析計画

統計解析担当者は、統計解析計画書を本治験開始までに作成する。統計解析計画書への変更は、全て治験総括報告書に記載する。

14. 2. 評価項目

1) 安全性パラメータ

自覚症状、塗布皮膚症状（他覚所見）、有害事象、バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数）、体重、心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

2) 薬物動態パラメータ

評価する薬物動態パラメータは以下のとおりである。詳細は別途定める薬物動態解析計画書に記述する。

最高血漿中薬物濃度 (C_{max})、検出可能限界薬物濃度 (C_z)、最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})、血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC)、分布容積 (V_d)、尿中排泄率

14. 3. 解析対象集団及び症例・データの取扱い基準

以下の解析対象集団にて安全性、薬物動態の評価を行う。安全性の評価については安全性評価対象例で集計を行う。

14. 3. 1. 安全性評価対象集団

安全性評価対象集団は投与例集団とする。

なお、未投与例とは本治験薬が投与されなかった被験者集団とする。

14. 3. 2. 薬物動態評価可能例

薬物動態評価可能例とは投与例から薬物解析不可能例を除いた集団とする。

なお、薬物解析不可能例とは、本治験薬が投与された被験者集団の内、薬物動態パラメ

一タ解析に必要な濃度値が得られなかった次のような集団とする。

- 1) 血漿サンプル数が少なく、解析に必要なポイント数が得られない症例
- 2) 採血時間、投与時間、被験者背景等の記録の不備が多い症例

14.3.3. 解析方法

統計解析の詳細は、別途作成される統計解析計画書に規定する。統計解析計画書は本治験開始までに統計解析担当者が作成する。

1) 被験者背景

被験者背景項目の要約表を作成する。計量データについては、平均値、標準偏差、中央値、範囲の記述統計量を算出する。

2) 安全性解析

皮膚症状、有害事象及び重篤な有害事象については、その発現率を算出し、発現時期、程度、処置、転帰等を記載した一覧表を作成する。その他の安全性パラメータは、適切な該当箇所にまとめる。臨床検査値及びバイタルサインについては、各測定時期に記述統計量を算出し、推移図を作成する。

3) 薬物動態解析

解析計画の詳細は、別途作成される薬物動態解析計画書に規定する。薬物動態解析計画書は、データ固定時に作成されている版を最終版とし、これに従い解析を実施する。データ固定後、新たな解析を行う必要が生じた場合は、追加薬物動態解析計画書を作成する。

薬物動態は下記薬物動態パラメータについて、要約統計量を示す。

C_{max} ：最高血漿中薬物濃度

C_z ：検出可能限界薬物濃度

T_{max} ：最高血漿中薬物濃度到達時間

AUC：血漿中薬物濃度時間曲線下面積

Vd：分布容積

尿中排泄率：尿中に排泄された薬物(%)

15. 治験の品質管理及び品質保証

治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、本治験実施計画書を遵守して治験を行う。また、治験責任医師、治験分担医師及び治験協力者は、本治験の実施に関わるそれぞれの手順書に従って治験を行う。

15.1. 品質管理

モニターは、被験者の人権、安全性及び福祉が保護されていること、治験が最新の治験実施計画書及びGCPを遵守して実施されていること、治験責任医師、又は治験分担医師から報告されたデータなどが正確かつ完全であることを、原資料などの治験関連記録（原資料）に照らして確認するために「大阪大学医学部附属病院・医師主導治験モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。なお、モニタリングは、治験開始前、実施中及び終了時に治験責任医師、治験分担医師、臨床研究実施部門、未来医療センター等を訪問して行う。

15.2. 品質保証

治験の実施並びにデータ作成、記録及び報告が治験実施計画書及びGCPを遵守して適

切に行われていること保証するために、モニタリングを担当する部門を含む治験に関わる部門から独立した監査担当者が「大阪大学医学部附属病院・医師主導治験 監査手順書」に従って、治験実施医療機関及び治験の実施に係わるその他の施設において監査を行い、品質管理が適切に行われていることを確認する。

15. 3. データ管理

データマネジメントに関する手順については、「データマネジメントに関する計画書」に従う。有害事象、既往歴及び合併症は MedRA を用いて読み替える。薬剤については、医療用医薬品名データファイルを用いて読み替える。データセンターのデータベースに保管されている被験者の個人情報、関連法規及び規制を遵守して取り扱う。

16. 治験実施上の倫理的配慮

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、本治験実施計画書、薬事法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 第 1 項、第 4 項及び第 5 項に規定する平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号で定める「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、当該省令の一部を改正する省令及び関連通知を遵守して実施する。

16. 1. 治験審査委員会

治験審査委員会は、病院長の諮問を受け、治験薬概要書、治験実施計画書、同意説明文書(患者さんへ)、同意書、症例報告書見本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治験の実施及び継続の可否について審議を行う。

16. 2. 治験の進捗報告

本治験の実施期間中、必要に応じて進捗状況を報告する。また、治験の結果を治験審査委員会に報告する。

16. 3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

16. 3. 1. 被験者の人権保護

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状を十分考慮し、本治験への参加を求めることの適否については、慎重に検討する。

16. 3. 2. 被験者のプライバシーの保護

被験者から同意を取得後の症例報告書の作成、取り扱い、そのデータ管理、直接閲覧及び治験成績の公表に際しては、被験者のプライバシー・人権保護を配慮して取り扱う。

個々の被験者の特定は、被験者の氏名やイニシャルは使用せず、被験者識別コードで特定するものとする。被験者識別コードとは、個々の被験者の身元に関する秘密を保護するため、治験責任医師が各被験者に割付けた固有の識別番号である。

被験者識別コードをまとめた被験者識別コード一覧表と被験者の同意文書(各被験者の署名入り)は、施錠可能な書類保管庫で厳重に保管する。

17. 原資料の直接閲覧及び原資料の特定

17.1. 原資料の直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師は、治験責任医師が指名したモニター及び監査担当者によるモニタリング及び監査並びに治験審査委員会及び規制当局による調査を受け入れ、協力しなければならない。

また、実施医療機関の長及び治験責任医師は、モニター、監査担当者、治験審査委員会、又は規制当局の求めに応じて、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供さなければならない。

17.2. 原資料の特定

原資料は以下の通りとする。

- ・診療録類
- ・治験薬管理表
- ・臨床検査結果
- ・生理学的検査結果
- ・同意文書
- ・その他症例報告書作成の元となるデータ及び記録

また、症例報告書に直接記載される以下の項目については症例報告書の記録を原資料とする。

- ・医師によるコメント
- ・有害事象の重篤度、程度、転帰、転帰日及び治験薬との因果関係
- ・治験薬投与中止理由及び治験中止理由
- ・被験者の状況（被験者背景、選択基準、除外基準等）

18. 記録等の保存

病院長は、保存すべき記録等の保存に関して、大阪大学医学部附属病院未来医療センターに委託するものとする。本治験に係る文書及び記録等は、本治験を中止、又は終了し、治験責任医師から総括報告書が提出された日から少なくとも20年間保存する。

本治験実施計画書及び症例報告書の変更・修正があった場合、その履歴を適切に保存する。

19. 総括報告書の作成

治験責任医師は治験の中止、又は終了後、速やかに総括報告書を作成する。

20. 治験の費用負担並びに健康被害の補償

20.1. 本治験の資金源及び利益相反

本治験にかかる費用は、厚生労働科学研究費と文部科学研究費でまかなわれており、起こりえる利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

20.2. 治験に関する費用（負担）

本治験に参加期間中の通常の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、被験者の健康保険制度でまかなわれる。ただし、被験薬（ラパマイシ

ンゲル) の塗布薬またはプラセボの塗布薬の費用、血中ラパマイシン濃度の測定などの本治験目的の血液検査にかかる費用など、本治験のために必要な費用については、本治験の研究費負担とする。

20.3. 健康被害の補償等

補償とは、被験者の被った損失を填補することであり、製造品の欠陥、治験計画の不備、インフォームド・コンセントの不備、医療従事者の過失等に起因する損失に対する賠償とは区別する。

- 1) 本治験に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じたには、治験との関連性が否定された場合を除き、治験責任医師は適切な補償を行う。この場合において、因果関係の証明等について被験者に負担を課さないものとする。
- 2) 本治験に起因する被験者の健康被害について、第三者との間に紛争が生じ、又は生じる可能性があるときは、実施医療機関は直ちに治験責任医師に報告し、実施医療機関及び治験責任医師は協力してその解決に当たる。
- 3) 本治験に起因する健康被害で賠償責任が生じた場合には、実施医療機関側の責に帰すべき場合を除き、治験責任医師が負担する。いずれの責任か判明しない場合には実施医療機関、治験責任医師は誠意を持って話し合い、協力してその解決に当たる。
- 4) 本治験に起因する健康被害の補償責任が生じた場合には、その補償責任は治験責任医師が負担する。但し、被験者自身の過失又は故意によりその障害が発生した場合はこの限りでない。治験責任医師は当該補償責任を履行するために、「補償に関する手順書」を作成し、「治験に係る補償の手順書の概要」を実施医療機関に提出する。
- 5) 前項の補償責任は、「医法研 被験者の健康被害補償に関するガイドライン (改訂日：2009年11月25日)」に準じて行う。また、予め当該治験に係る補償制度の概要について記載した「治験に係る補償制度の概要」を作成し、同意取得時に被験者に手渡し説明する。
- 6) 治験責任医師は、賠償責任及び補償責任の履行を確保するために、保険その他必要な措置をとる。

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

本治験により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとする。本治験の結果は、総括報告書としてまとめることとする。また、本治験による結果は、治験終了後に必要に応じて論文、又は学会発表として公表する。

公表に際しては被験者の名前が直接公表されないことがない等、被験者の個人情報の保護については十分配慮する。

22. 治験実施体制

1) 治験実施医療機関の名称及び所在地

大阪大学医学部附属病院未来医療センター
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
TEL 06-6879-〇〇 FAX 06-6879-〇〇

2) 治験責任医師及び治験実施担当者

大阪大学大学院医学系研究科・情報統合医学講座皮膚科学教室

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL 06-6879-3031 FAX 06-6879-3039

治験責任医師 : 講師 金田 眞理
治験分担医師 : ○○ ○○
治験協力者 : ○○ ○○

3) 治験薬管理責任者

大阪大学医学部附属病院・薬剤部

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL 06-6879-○○○ FAX 06-6879-○○○

薬剤部 (主任) ○○ ○○

4) 症例登録センター

大阪大学医学部附属病院・未来医療センター

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

・ 治験薬割付責任者 ○○科 ○○ ○○
・ 者

5) 監査責任者及び監査担当者

○○○○

TEL

監査責任者 : 信頼性保証室 薬事部長
監査担当者 : 信頼性保証室 薬事部

6) モニター

○○○○

〒○○-○ (住所)

TEL ○-○-○ FAX ○-○-○

所属・氏名

7) データマネージメント、統計解析責任者

大阪大学医学部○○

〒 (住所)

TEL FAX

所属・氏名

8) データセンター

大阪大学医学部附属病院・未来医療センター

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL 06-6879-○○○ FAX 06-6879-○○○