

9) 外注先 (検査)

10) 事務局

9) 連絡先

23. 文献

- 1) *American Journal of kidney Disease* 48:e27-29, 2006
Antitumoral Activity of Rapamycin In Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex
- 2) *Ann Neurol* 59:490-495, 2006
Rapamycin Causes regression of Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex
- 3) *European Journal of Internal Medicine* 18:76-77, 2007
Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex
- 4) *Annals of internal medicine* 146:687, 2007
Sirolimus treatment for pulmonary lymphangiomyomatosis
- 5) *The new England journal of medicine* 358:140-151, 2008
Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis complex or Lymphangiomyomatosis
- 6) *British journal of dermatology* 159:473-475, 2008
The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in patient with tuberous sclerosis.
- 7) *British Journal of Dermatology* 152 : 758-764, 2005
Treatment of psoriasis with topical sirolimus: preclinical development and a randomized, double-blind trial In vitro study
- 8) *BMC dermatology* 2008,8:1
Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model
- 9) *Lasers in Surgery and Medicine* 40:1-5, 2008
Can the wound healing response of human skin be modulated after laser treatment and the effect of exposure extended? Implications on the combined use of the pulsed dye laser and a topical angiogenesis inhibitor for treatment of Port Wine Stain Birthmarks
- 10) *Lasers Surg Med.* 2010 February 42(2): 105-112
Long-Term Blood Vessel Removal With Combined Laser and Topical Rapamycin antiangiogenic Therapy: Implications for Effective Port Wine Stain Treatment
- 11) *Dermatology* 218: 22-25, 2009
Treatment of refractory oral erosive Lichen Planus with topical rapamycin: 7 cases.
- 12) *Arch Dermatol* 146: 715-718, 2010
Topical rapamycin
- 13) *Journal of Dermatological Treatment Early Online*; 1-3, 2010
Successful treatment of angiofibroma of tuberous sclerosis complex with rapamycin
- 14) *British Journal of Dermatology* 165: 912-6, 2011

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.

15) *Arch Dermatol* in press

A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex

16) *British Journal of Dermatology* 165: 1365-2133, 2011

Treatment of Facial Angiofibromas with Topical Application of Oral Rapamycin Solution (1 mg/mL) in Two Patients with Tuberous Sclerosis

治験実施計画書

結節性硬化症に対するラパマイシン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

(第Ⅱ相)

(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

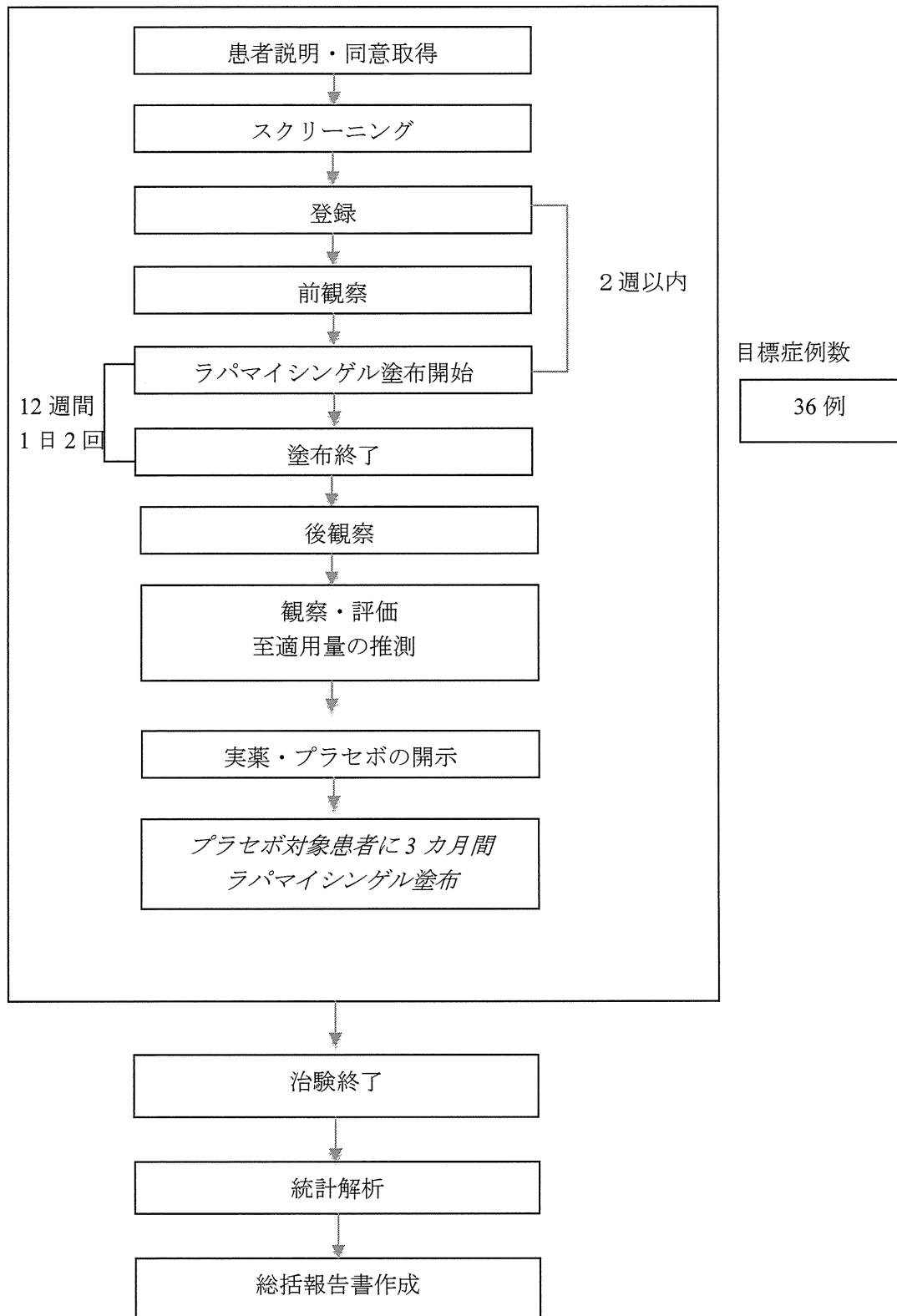
改訂年月日	版数	備考
年 月 日		

治験概要

治験課題名	結節性硬化症に対するラパマイシingleの至適用量の推測を検討する単施設、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
治験の目的	結節性硬化症 (TSC) の皮膚病変に対して、原末より調整したラパマイシingleの至適用量を推測することを目的とする。
対象疾患	結節性硬化症 (TSC) に伴う顔面の血管線維腫
選択基準	1) 日本皮膚学会の結節性硬化症のガイドラインの診断基準により、結節性硬化症と確定診断できた患者 2) 顔面に血管性線維腫を認める患者) 3) 血管線維腫へのレーザー治療及び外科的治療が適応できない患者あるいは外科的治療を希望しない患者 4) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人、又は代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者 5) 年齢：3歳～64歳以下 6) 入院・外来：不問 7) 性別：不問 8) 妊娠の可能性のある女性の場合、本治験期間中は避妊が正しく行える患者
除外基準	1) 計画的な塗布あるいは経過のフォローが出来ない患者 2) マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある患者 3) 症例登録6ヶ月以内にラパマイシン、エベロリムス (mTOR 阻害剤)、又はテムシロリムス (mTOR 阻害剤) による治療をけた患者 4) 症例登録前3ヶ月以内にタクロリムスの塗布療法を受けた患者 5) 症例登録前6ヶ月以内に、対象部位にレーザー療法や外科的療法を受けた患者 6) 妊娠、又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 7) 同意取得日前6ヶ月以内に他の治験に参加した患者 8) 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患者
被験者の同意	被験者本人又は代諾者から文書による同意を得る
治験薬	被験薬：ラパマイシingle (ラパマイシン 0.05%、0.1%、0.2%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)
投与方法	本治験薬を1日2回 (朝、夕)、対象部位に塗布する。これを12週間続ける。具体的な治験薬の塗布は以下に従う。 1) 初回の塗布は大阪大学医学部附属病院皮膚科外来にて行う。 2) 対象部位は顔面にある血管線維腫で、腫瘍の大きさの変化を見るための測定用の対象腫瘍を含む結節性硬化症の血管線維腫、局面、紅斑、白斑部に各濃度のラパマイシingleを3.5mg/cm ² を均一に塗布する。 3) 測定対象腫瘍は、できる限り離れた孤立性の小腫瘍を3箇所選択し、印をつける。 4) 最終の塗布は、塗布開始12週後の観察日当日の朝とする。

併用禁止薬及び併用禁止療法	<p>以下の治療法及び薬剤は、本治験の有効性／安全性評価に影響を与えられ るため、塗布開始 2 週間より併用を禁止する。</p> <p>1)対象部位へのタクロリムス、ビタミン D3 製剤の塗布療法 2)対象部位への外科的療法、レーザー治療、光線療法 3)ラパマイシン、エベロリムス、テムシロリムスなどの mTOR 阻害剤の使用 4)サイクロスポリンやマクロライド系の抗生物質の内服</p>
主要評価項目	<p>主要評価項目は至適用量の推測のための有効性及び安全性を評価することである。 ・有効性の評価 以下に示す有効性に関する項目を設定する。</p> <p>1)対象部位の臨床所見 対象部位と定めた 3 箇所の小腫瘍について、以下の①～③の測定を行う。②、③ のスコアを合計して全体のスコアとする。 ①色見本を置いて写真撮影 ②対象小腫瘍の長径及び短径の測定 ③対象小腫瘍の紅色調の測定</p> <p>2)測定部位以外の臨床所見 塗布部位に白斑や紅斑、局面がある場合は、これら皮疹の少なくとも も 1 ヶ所を評価部位と定めて下記の評価を行う。 ①局面：評価部位と設定した測定範囲内の局面の面積、高さ、 紅斑、白斑の程度及び面積の測定 ② 白斑：測定範囲内の白斑の面積、程度を測定する。 ③ 紅斑：測定範囲内の紅斑の面積、程度を測定する。</p> <p>3)測定部位の組織所見 生検に同意を得られた場合は、生検組織を用いて下記の検査を行い効果判定の参 考とする。測定部位以外で、測定部位と同様に塗布を施行している部分で、測定 部位の皮疹と臨床的に同様の血管線維腫を 3mm パンチで生検し、パラフィン切片 を作成する。</p> <p>4)ラパマイシンの血中移行の有無、程度 塗布開始前及び開始 12 週後観察時に採血した血液中のラパマイシン濃度を測定 する。 ・安全性の評価 治験参加期間を通じて、以下に示す項目について、発生の有無と その程度を評価する。</p> <p>1)対象部位の紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の異常臨床所見の出現の有無。 異常臨床所見を認める場合は、その程度。 軽微 : 塗布継続可能 軽症 : 塗布回数や、塗布量の減量、短期休薬で再塗布開始が可能 中等症 : 塗布中止のみで、他の治療は不要 重症 : 塗布中止に加えて、ステロイド塗布などの局所治療が必要 超重症 : 塗布中止に加えて、他の治療法により全身治療が必要</p> <p>2) 血液検査値や尿検査値に異常変動の出現の有無 3) かゆみ、痛みなどの自覚症状の出現の有無</p>
治験デザイン	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
目標症例数	36 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	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
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. 対象疾患と適格基準	7
3.1. 対象疾患名	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	9
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	10
6.2.3. 調整方法	10
6.3. 容器・包装・表示・保存条件・保管など	10
7. 治験実施計画	11
7.1. 治験デザイン	11
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. 目標症例数の集積可能性	11
7.5. 治験実施計画	12
7.5.1. 治験薬の投与方法	12
7.5.2. 併用禁止薬及び併用禁止療法	12
7.5.3. 支持療法	12
7.5.4. 後治療	12
7.5.5. 治験実施計画の設定根拠	12
7.6. 治験参加期間	12
8. 主要評価項目	12

8.1. 有効性の評価	13
8.2. 有効性の評価の設定根拠	15
8.3. 安全性の評価	15
8.4. 安全性の評価の設定根拠	15
9. 観察・検査項目とスケジュール	16
9.1. 観察・検査スケジュール	16
9.2. 観察・検査項目	17
10. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価	19
10.1. 基本的事項	19
10.2. 有害事象の定義	19
10.3. 有害事象の評価	19
10.4. 有害事象発現時の対応	20
10.5. 予想される副作用とその対応	20
10.5.1. 予想される副作用	20
10.5.2. 有害事象への対処	20
11. 被験者毎の治験中止の基準及び手順	21
11.1. 被験者毎の中止基準	21
11.2. 被験者毎の中止の手順	21
12. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更	21
12.1. 治験実施計画書の遵守	21
12.2. 治験実施計画書からの逸脱又は変更	21
13. 治験の終了、又は中止及び中断	22
13.1. 治験の終了	22
13.1.1. 治験終了の手順	22
13.2. 治験全体の中断・中止基準及び手順	22
13.2.1. 治験全体の中断・中止基準	22
13.2.2. 治験全体の中断・中止の手順	22
14. 症例報告書	23
14.1. 症例報告書の作成	23
14.2. 症例報告書の記載上の注意	23
14.3. 症例報告書の変更、又は修正	23
14.5. 症例報告書の確認	23
15. 統計学的考察	24
15.1. 解析計画	24
15.2. 目標被験者数とその設定根拠	24
15.3. 解析対象集団の定義	25
15.4. 解析項目・方法	25
15.4.1. 被験者背景及びベースラインの特性	25
15.4.2. 主要評価項目	25
15.4.3. 副次評価項目	26
15.5. 解析計画の変更手順	26
16. 治験の品質管理及び品質保証	26
16.1. 品質管理	26
16.2. 品質保証	26

16. 3. データ管理	26
17. 治験実施上の倫理的配慮	27
17. 1. 治験審査委員会	27
17. 2. 治験の進捗報告	27
17. 3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項	27
17. 3. 1. 被験者の人権保護	27
17. 3. 2. 被験者のプライバシーの保護	27
18. 原資料の直接閲覧及び原資料の特定	27
18. 1. 原資料の直接閲覧	27
18. 2. 原資料の特定	28
19. 記録等の保存	28
20. 総括報告書の作成	28
21. 治験の費用負担並びに健康被害の補償	28
21. 1. 本治験の資金源及び利益相反	28
21. 2. 治験に関する費用（負担）	28
21. 3. 健康被害の補償等	29
22. 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	29
23. 治験実施体制	29
24. 文献	31

1. 治験の目的

結節性硬化症 (TSC) の皮膚病変に対して、原薬より調整したラパマイシンの小児における安全な用量、および有効用量の探索を目的とする。

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 (Lymphangiomyomatosis) 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、腎破裂等の腎病変、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。

本治験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。軽症で通常の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や子供の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ゲルは、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^{**)}したものである。

* *) 製造法 特許申請中のため公表せず

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）や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病変に対して、副作用が少なく安全な治療法として、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⁾

正常の皮膚はバリエーションを形成し、外界からの物質の吸収を選択している。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 と大きく、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%ラパマイシング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。

本原薬は、我々の検証データからも、ラパマイシン試薬とほぼ同じ純度を保持しており、さらに、原薬を用いた塗布剤の吸収、安全性の検証実験より、本原薬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試験の実施が可能と判断した。

なお、本試験は第Ⅱ相試験であり、本試験の前に実施される健常成人を対象とした第Ⅰ相試験の結果に基づいて、試験薬の濃度を変更する可能性がある。

＊)：文献は添付資料として添付

3. 対象疾患と適格基準

3.1. 対象疾患名

結節性硬化症に伴う顔面の血管線維腫

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

- 1) 日本皮膚学会の結節性硬化症のガイドラインの診断基準により、結節性硬化症と確定診断できた患者
- 2) 顔面に血管線維腫を認める患者
- 3) 血管線維腫へのレーザー治療及び外科的治療が適応できない患者あるいは外科的治療を希望しない患者
- 4) 本治験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人、又は代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者
- 5) 年齢：3歳～64歳以下
- 6) 入院・外来：不問
- 7) 性別：不問
- 8) 妊娠の可能性のある女性の場合、本治験期間中は避妊が正しく行える患者

3.2.2. 選択基準の設定根拠

- 1) 結節性硬化症と確定診断できた患者を選ぶため。
- 2) 本治験の治療対象となる皮疹であるため。
- 3) 既存の治療対象とならない患者を組み入れるため。
- 4) 本治験を理解し、治験期間を通じて本治験に協力できる患者を組み入れるため。また、本治験の対象には幼児から未成年の患者、精神発達遅滞が著明な患者も含むことから、被験者本人からの同意が難しい場合があるため、その場合は、代諾者となるべき者からの同意を得る。なお、この場合にあっても、可能な限り本人からも文書による同意を得ることとする。
- 5) 評価に適した身体的生理機能を保持しているため。
- 6)、7) 入院・外来及び性別が評価に影響するものではないため。
- 8) 被験者の安全性確保のため設定した。

3.2.3. 除外基準

- 1) 計画的な塗布あるいは経過のフォローが出来ない患者
- 2) マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある患者
- 3) 症例登録前6ヶ月以内にラパマイシン、エベロリムス (mTOR 阻害剤)、又は、テム

シロリムス (mTOR 阻害剤) による治療を受けた患者

- 4) 症例登録前 3 ヶ月以内にタクロリムスの塗布療法を受けた患者
- 5) 症例登録前 6 ヶ月以内に、対象部位にレーザー療法や外科的療法を受けた患者
- 6) 妊娠、又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者
- 7) 同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加した患者
- 8) 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患者

3.2.4. 除外基準の設定根拠

- 1) 本治験を計画的に遂行することが出来ないため。
- 2) ラパマイシンの類似薬であり、ラパマイシンでも同様のアレルギー反応を起こす可能性があるため。
- 3) 本治験薬と同様の作用機序を有する薬剤であり、本治験の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 4) タクロリムスはラパマイシンと類似構造を持ち、本治験の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 5) 本治験の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 6) 被験者の安全性確保のため設定した。
- 7) 他の治験の影響を排除するための期間として設定した。
- 8) その他、本治験への参加が不相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。

なお、本治験には、未成年の患者、精神発達遅滞が著明な患者も対象となることから、このような患者の同意取得については、代諾者に対して、同意説明文書を用いて十分な説明を行い、代諾者から治験参加の同意を文書により取得する。

この場合にあっても、治験責任医師、又は治験分担医師は、患者に対しても、理解力に応じて説明を行い、可能であれば患者からも同意を文書により得る。

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、包装及び表示の識別不能性を確認する（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。
- ・エマージェンシーキーを作成する。
- ・治験薬の割付け後、治験薬割付表の開封までの期間、治験薬の盲検性が確保されていることを確認する。
- ・治験薬割付表をキーオープンまで保管する。

5.3. 割付の設定根拠

過去の臨床試験より、患者年齢による効果の違いが考えられるために、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デザイン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%及び0.4%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）

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 H ₂ O：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 H ₂ O：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： _____
<p>ラパマイシingle 【1日2回 ○日分 1例分〇個入り】</p> <p>治験実施計画書番号： x x x x 製造番号： ●●●●</p> <p>貯蔵方法：冷蔵保存（4～10℃） 有効期限：〇〇〇〇</p>	
<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>お願い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 </div>	
<p>大阪大学医学部附属病院・皮膚科</p> <p>講師 金田 眞理</p> <p>大阪府吹田市山田丘 2-15 TEL06-6879-〇〇〇〇</p>	

例) チューブ用ラベル見本

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

3) 保存条件

冷蔵保存 (4~10℃)

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

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デザイン試験

7.2. デザインの設定根拠

第1層試験では成人を対象として安全に投与可能な最大量を推定した。しかし、本試験の主な対象患者は小児であり、小児における安全性は未確認である。したがって、最小用量より投与を開始し当該用量の安全性を確認した高後に用量へ移行する群増量デザインを採用した。さらに組み入れ時点における選択バイアスと試験治療開始後の評価並びに処置における恣意性を除くためプラセボとの二重盲検無作為化並行群デザインとした。群増量デザインであるため、投与量群間の偏りのない比較は困難である。しかし、本試験では安全性を重視し、若干の偏りを含んだ状態で安全に投与可能な用量と有効用量を推定することになるが、本試験で推定された臨床推奨用量の妥当性は後続の試験によって確認されるので、若干の偏りは許容されるものとする。

本治験の主要評価項目は結節性硬化症に対するラパマイシンの至適用量を推測することである。従って、プラセボ群を含む4群の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として設定した。

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 : 36 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. 目標症例数の集積可能性

我が国における結節性硬化症の有病率は、0.014.%と報告されている。*)

大阪大学医学部附属病院皮膚科では、2011年において結節性硬化症の治療実施数は約180例である。そのうち本治療法を希望し、かつ本治療法の適応と考えられる患者数はその約1/3であり、従って、登録期間1年間で集積可能な被験者数は、60例程度と予測し、さらには本治験の適格性に適合した患者の割合はその6割程度と予想される。

従って、本治験の目標症例数は36例とした。**)

*) 参考文献、縣俊彦 NF1, NF2, TS 全国調査進捗状況 厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 p21-41

* 難病情報センター、結節性硬化症、

**) 1群9例、プラセボを含む4群36例、と設定