

7.5. 治験実施計画

7.5.1. 治験薬の投与方法

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方法は以下に従う。

- 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小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ンゲルを3.5mg/cm²を均一に塗布する。
- 3) 測定用対象小腫瘍は、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。

7.5.2. 併用禁止薬及び併用禁止療法

以下の薬剤及び治療法は、本治験の有効性及び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。

- 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、レーザー治療法、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

7.5.3. 支持療法

支持療法は特に規定しない。

7.5.4. 後治療

塗布終了後の治療は規定しない。

7.5.5. 治験実施計画の設定根拠

結節性硬化症の顔面の血管線維腫に対してラパマイシンの錠剤(Rapamune Tablet、国内未承認)より調整した塗布剤を用いて治療を試みた。そのパイロットスタディー*)の成績に基づき、1日2回、12週の塗布で効果の判定が可能であることを確認している。

*) パイロットスタディーの報告

7.6. 治験参加期間

治験参加期間は、登録日から前観察期4週間以内、治験薬塗布期12週間、後観察8週間とする。

8. 主要評価項目

主要評価項目はラパマイシンの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。

8.1. 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。

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

*)色見本:画像補正用カラーチャート CSMATCH(株式会社ペアメディア)

②対象小腫瘍の長径及び短径の測定

ノギスを用いた対象部位の長径及び短径の実測、又は共通のスケールを入れた同条件・同拡大の写真よりの長径及び短径測定のいずれかで比較評価する。腫瘍の大きさは長径、短径値を使用し、下記の数式より計算する。

塗布前後の腫瘍の大きさの変化を下記の基準に従って5段階に分類しスコア化する。

- 1: 増悪 (積和比で20%以上の増大)
- 0: 不変 (体積比で±20%以内の変化)
- 0.5: 軽度縮小 (積和比で20-50%の縮小)
- 1: 中等度縮小 (積和比で50-80%縮小)
- 2: 著明縮小 (積和比で80%<の縮小)

腫瘍の体積は $\text{長径} \times (\text{短径})^2 / 2$ をもって計算する

③対象小腫瘍の紅色調の測定

紅色の色見本を基準とし、下記の基準で紅色調を判定し、塗布開始前と塗布終了時の改善度を5段階に分類しスコア化する。

- 1: 悪化 (開始前より、終了時の評価が悪化)
- 0: 不変 (開始前と終了時の評価が同じ)
- 0.5: 軽度改善 (開始前より、終了時の評価が1段階改善)
- 1: 中等度改善 (開始前より、終了時の評価が2段階改善)
- 2: 著明改善 (開始前より、終了時の評価が3段階以上改善)

紅色の色見本として、カラーチャート(color fan®: ジーイー企画センター)を用い塗布開始前と塗布終了時の紅色調を、それぞれ、正常～深紅色(カーディナル・レッド)までの5段階で評価する。

5段階を () 内にプロセスカラー値 左から C・M・Y の順で表記すると

正常	(0 20 20)
+	(0 50 50)
++	(0 70 70)
+++	(0 100 100)
++++	(40 100 100)

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、及び紅斑、白斑の程度及び面積の測定

- ・局面部の高さの測定は、局面の高さを著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なしの5段階に分け評価し、段階の変化に伴い、

- 1 : 悪化
 - 0 : 変化なし
 - 0.5 : 1 段階の変化
 - 1 : 2 段階の変化
 - 2 : 3 段階の変化
- としスコア化する。

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。

- ・ 白斑、紅斑の面積：共通のスケールをいれて同じ方法、条件で写真を撮影し、同じ写真用の紙に印刷（焼付け）したものを切り抜いて、0.01mg まで測定可能なナノ天秤で重量を計測し、面積の変化を 5 段階に分けてスコア化する。

あるいは、NIH イメージの面積測定用ソフトを用いて計測し、面積の変化を 5 段階に分けてスコア化する。

- ・ 白斑の程度：分光測色計を用いて測定白斑部と正常顔面部の測定を行い ΔL 値を測定^{*)}し、 ΔL 値の治療開始前後の差を 5 段階に分けてスコア化する。

- ・ 紅斑の程度：分光測色計を用いて紅斑部の a 値^{*)}を測定し、a 値の塗布開始前後の差を 5 段階に分けてスコア化する。

なお撮影距離に関しては被写体から一定の距離で撮影するが、同時に一定の大きさの小マーカーを添付したうえで撮影するため、その縮小率からも補正可能である。

^{*)}：滝脇博嗣他、MB Derma15 : 1 1998

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。

以下の①～⑦について検討し、可能な場合は塗布前後の所見と比較する。

- ① HE 染色像より血管の拡張、線維芽細胞の増加、浸潤細胞の程度など血管線維腫の所見を確認
- ② 拡張血管の割合程度の確認
- ③ 浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無、割合の確認
- ④ マストセルの浸潤の程度
- ⑤ パラフィン切片を GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などで組織染色を行い浸潤細胞における陽性細胞の有無の検討
- ⑥ トルイディングブルー染色によるマストセルの測定
- ⑦ c-Kit 陽性マストセルの確認

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。

8. 2. 有効性の評価の設定根拠

- 1) 対象部位の腫瘍の大きさの縮小の指標となるため設定した。また、対象部位の腫瘍の

血管拡張や血管造成の程度の指標となるため設定した。

- 2) 腫瘍以外の結節性硬化症の皮膚病変の症状に対する効果判定の指標となるため設定した。
- 3) 組織所見は本治験では有用であるため設定した。
- 4) ラパマイシンの経皮吸収の程度は治療上の重要なデータとなるため設定した。

8.3. 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。

- 1) 塗布の対象部位の紅斑、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、その程度を評価する。
 - 軽微 : 塗布継続可能
 - 軽症 : 塗布回数・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
- 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

8.4. 安全性の評価の設定根拠

- 1) 塗布剤による接触性皮膚炎の臨床所見の程度（他覚所見）。
- 2) ラパマイシン内服時に起こりえる検査値異常より推定して、塗布主剤が吸収され血液中に移行した場合に全身投与と同様の機序で起こりえると仮定した検査項目を設定。
- 3) 塗布剤による接触性皮膚炎の臨床症状（自覚症状）。

- (1) 同意取得、適格性確認
- (2) 被験者背景
観察項目：年齢、性別、身長、体重、既往歴、合併症
- (3) 自覚症状・他覚所見
観察項目：「8. 主要評価項目及び副次評価項目」に従い観察評価を行う。
- (4) 塗布予定部位の結節性硬化症に伴わない紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の臨床所見の有無
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 尿検査
測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱
- (8) 血中ラパマイシン濃度の測定（ブランク値の測定）
- (9) 皮膚生検（同意を得られた場合、または診断に必要な場合に実施）
生検部に局所麻酔をした上で、直径 3mm のパンチバイオプシーを施行する。

2) ラパマイシン塗布期間（塗布開始 4、8 週後）

- (1) 自覚症状・他覚所見
観察項目：「8. 主要評価項目及び副次評価項目」に従い観察評価を行う。
- (2) 塗布部位の結節性硬化症に伴わない紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の臨床所見の有無
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 尿検査
測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱、その他有害事象の確認
- (6) 血中ラパマイシン濃度の測定
- (7) 塗布状況の確認
- (8) 有害事象の確認

3) ラパマイシン塗布終了時（塗布開始 12 週後）

- (1) 自覚症状・他覚所見
観察項目：「8. 主要評価項目及び副次評価項目」に従い観察評価を行う。
- (2) 塗布部位の結節性硬化症に伴わない紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の臨床所見の有無
- (3) 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

(4) 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

(5) 尿検査

測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱、その他有害事象の確認

(6) 血中ラパマイシン濃度の測定（最終塗布後 12 時間以内に採血した血中のラパマイシン濃度を測定する）

(7) 皮膚生検（同意を得られた場合に実施）

皮疹部に局所麻酔をした上で、直径 3mm のパンチバイオプシーを施行する。

(8) 塗布状況の確認

(9) 有害事象の確認

4) 後観察期（塗布開始 16 週後、20 週後、24 週後）

(1) 自覚症状・他覚所見

観察項目：「8. 主要評価項目及び副次評価項目」に従い観察評価を行う。

(2) 有害事象の確認

5) 中止時

ラパマイシン塗布期間において中止となった場合は、可能な限り以下の観察の評価を行う。

後観察期間に中止となった場合は、以下の項目の内、他覚症状、有害事象の確認の項目について評価する。

(1) 自覚症状、他覚所見

観察項目：「8. 主要評価項目及び副次評価項目」に従い観察評価を行う。

(2) 塗布部位の結節性硬化症に伴わない紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の臨床所見の有無

(3) 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

(4) 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

(5) 尿検査

測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、その他有害事象の確認

(6) 血中ラパマイシン濃度の測定（最終塗布後 12 時間以内に採血した血中のラパマイシン濃度を測定する）

(7) 皮膚生検（同意を得られた場合に実施）

生検部に局所麻酔をした上で、直径 3mm のパンチバイオプシーを施行する。

(8) 塗布状況の確認

(9) 有害事象の確認

10. 被験者の安全性の確保及び有害事象の評価

10.1. 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) 被験者が本治験の治験責任医師と治験分担医師以外の医師の治療を受ける場合には、本治験に参加していること及び本治験の内容を当該医師に通知するように被験者に説明する。また、治験責任医師、又は治験分担医師は、必要時には当該医師に本治験に関する情報を提供する。
- 3) 本治験終了後もできる限り、長期にわたって診察を行い、有害事象発現の有無に注意を払う。
- 4) 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。
- 5) 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。

10.2. 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

10.3. 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。

10.4. 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

10.5. 予想される副作用とその対応

これまでに報告されたラパマイシン外用剤（ラパマイシングルを含む）を塗布した症例の血中濃度測定の結果、すべて検出限界以下であった。このことから、ラパマイシングルでは、ラパミューン錠を腎移植患者の免疫抑制剤として内服時に認められる副作用は殆ど見られないと考えられ、外用塗布に基づく局所の副作用が予測される。

10.5.1. 予想される副作用

- 1) 紅斑
- 2) 丘疹
- 3) 水疱
- 4) びらん
- 5) 浮腫
- 6) 乾燥

10.5.2. 有害事象への対処

塗布薬の中止、程度によりステロイド塗布薬による処置、ステロイド内服薬による処置

11. 被験者毎の治験中止の基準及び手順

11.1. 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

11. 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及び代諾者がいる場合は代諾者に、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。

12. 治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更

12. 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。

12. 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。

12.3. 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。

13. 治験の終了、又は中止及び中断

13.1. 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。

13.1.1. 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。

13.2. 治験全体の中断・中止基準及び手順

13.2.1. 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。

13.2.2. 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。

14. 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。

14.1. 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。

14.2. 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。

14.3. 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、又は修正箇所を二重線（＝）で消し、変更、又は修正箇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。

14.5. 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管する。
- 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。

15. 統計学的事項

15.1. 解析計画

以下に、本治験で実施する解析の概要を示す。詳細は解析計画書に別途記載する。解析計画書の最終版はデータベース固定前までに完成させる。

15.2. 目標被験者数とその設定根拠

目標被験者数：36例（1つのラパマイシン濃度群において12例（被験薬9例、プラセボ3例））

先行試験の結果から、本被験薬における有害事象発生確率は極めて低いと考えられ、本治験においても25%以上の有害事象が発生するようであれば試験を中止せざるを得ないと考えられる。また、プラセボ群における有害事象発生確率は5%未満と考えられるため、この5%と25%の差を検出できる最小の被験者数を、有意水準 α と第2種の過誤確率 β が等しいという条件のもとで求めると、表1のようになった。有意水準0.2とすると、1つのラパマイシン濃度の被験薬群で11例必要となる。

一方で上記先行試験において、有効性評価スコアの平均値と標準偏差はラパマイシン群（ $n=7$ ）とプラセボ群（ $n=7$ ）でそれぞれ 3.10 ± 0.98 、 0.10 ± 0.13 であり、明らかに分散（個体間変動）が異なる。分散が異なる場合の平均値の検定にはWelchのt検定が妥当である。各群の評点の分布の正規性は疑わしいが、以下では正規分布を仮定した被験者数を算出する。両群の分散の相違を考慮して、各試験薬投与下での平均値の片側信頼区間の上限（プラセボ群）、下限（ラパマイシン群）を求めた。また、標準偏差は保守的に、ラパマイシン群の標準偏差を適用することとし、その上側信頼限界を求めた。このようにして推定された平均値の差と標準偏差からエフェクトサイズを推定した（二重信頼限界法、上坂（2003））。片側信頼係数を70%、75%および80%としたときの各信頼限界とエフェクトサイズは表2のとおりである。

プラセボ群ではほとんど改善が認められないと想定すると、評価点の分布はほとんど変化しないので、2治療群の標準偏差は大きく異なりStudentのt検定の妥当性が失われる。したがって本治験での主解析にはラパマイシン投与群の評点の分布はプラセボ投与群のそれより確率的に大きいことを対立仮説としてWilcoxonの順位和検定を適用することを想定している。また上述のStudentのt検定を想定した場合での症例数計算には、より過大評価した標準偏差を用いた。このように、本治験における真のエフェクトサイズが先行試験に比べ小さかったとしても期待する検出力を担保できるように考慮した。ただし、Wilcoxonの順位和検定を想定するので、Studentのt検定と同等の検出力を確保するためには表2で求めた被験者数の約1.05倍とした。なお、解析にあたっては、用量反応関係の存在を明らかにする順序対立仮説の評価を考慮する。

本治験デザインでは3つのラパマイシン濃度それぞれの群において、被験薬とプラセボの比較を行い、プラセボについては各濃度群間で全く違いがない。倫理的観点からもプラセボ群へ割り付けられる被験者数を少なくした上で、3つの濃度における各プラセボ群の被験者をプールすることで各ラパマイシン濃度の被験薬群と比較することを考える。このとき上記の7名以上必要という点と先に述べた安全性の観点からは11例程度必要という点、また7.4項で述べた集積可能性の点を考慮し、1つのラパマイシン濃度における被験薬群に9例、プラセボ群に3例、すなわち治験全体で36名を目標被験者数と設定した。

表1：有害事象発生確率に基づく被験薬群における必要被験者数

有意水準 α	被験者数
0.1	20
0.15	13
0.2	11

表2：各エフェクトサイズを検出できる最小被験者数（1群あたりの被験者数）

片側信頼区間の信頼係数	70%	75%	80%
ラパマイシン投与下側信頼限界	2.89	2.83	2.76
プラセボ投与下上側信頼限界	0.12	0.13	0.14
平均値の差	2.77	2.70	2.62
標準偏差上側信頼限界	1.22	1.29	1.36
エフェクトサイズ	2.27	2.10	1.92
被験者数（有意水準, 検出力）			
(5.0%,90%)	5	5	6
(5.0%,80%)	4	4	5
(2.5%,90%)	6	6	7
(2.5%,80%)	5	5	6

15.3. 解析対象集団の定義

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。

- 未塗布例
- 試験薬塗布後の安全性に関する観測値が全くない被験者

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。

- 未塗布例
- 試験薬塗布後の主要評価項目であるスコアが全くない被験者

登録例全体を対象として、対象集団の変容過程を図示する。試験が中止された症例に関してはその理由も記述する。

15.4. 解析項目・方法

15.4.1. 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、各ラパマイシン濃度における試験薬群ごとに要約統計量を算出する。カテゴリ変数については、各ラパマイシン濃度における試験薬群ごとに頻度およびその割合を算出する。ベースラインとして用いるデータは試験薬塗布前のデータであり、データが複数存在する場合には、1回目の試験薬塗布日に直近のデータを用いることとする。

15.4.2. 主要評価項目

有効性に関する用量反応曲線を推定することを目的とし、各ラパマイシン濃度において被験薬群の有効性主要評価項目の要約を行う。また各ラパマイシン濃度において、有効性主要評価項目についてWilcoxonの順位和検定を用いて群間比較を行う。

用量反応関係を示すため、用量反応曲線を推定し、用量反応性を評価する解析も実施する。以上の解析は群増量デザインの性格を無視した解析であるため解釈に当たっては偏りの存在を考慮することが必要である。解釈を助けるために投与量段階ごとにプラセボとの対比を考慮した用量反応性の評価を実施する。

15.4.3. 副次評価項目

各ラパマイシン濃度における試験薬群ごとに、有害事象の事象別および重症度別に発現例数、発現件数および発現割合を集計する。試験薬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。検査値異常の出現の有無および自覚症状の出現の有無について、各ラパマイシン濃度における試験薬群ごとに発現例数および発現割合を集計する。

15.5. 解析計画の変更手順

治験開始後に解析計画の変更あるいは追加が生じた場合、その変更あるいは追加の妥当性および試験の評価への影響を検討し、解析計画の変更あるいは追加に至った経緯を総括報告書に記載する。

16. 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。

16.1. 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。

16.2. 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。

16.3. 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。

17. 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。

17.1. 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。

17.2. 治験の進捗報告

本治験の実施期間中、1年に1回以上、及び治験終了時には進捗状況及び進捗結果を治験審査委員会に報告する。

17.3. 被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

17.3.1. 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、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、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。また、社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払うこととする。

17.3.2. 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。

18. 原資料の直接閲覧及び原資料の特定

18.1. 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。

18.2. 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
- ・前治療薬及び併用薬剤の用法、用量、開始日、終了日及び投与目的
- ・前治療法及び併用療法を開始日、終了日及び治療目的
- ・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）

19. 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。

20. 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。

21. 治験の費用負担並びに健康被害の補償

21.1. 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。

21.2. 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、本治験目的の生検と諸検査（電顕検査など）にかかる費用、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。

なお、本治験への協力に対する謝礼や交通費などの支給はない。

21.3. 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又は代諾者に手交し説明する。
- 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。

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

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ることがない等、被験者の個人情報の保護については十分配慮する。

23. 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・皮膚科
〒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	:		〇〇 〇〇
治験協力者	:		〇〇 〇〇

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 06-6879-〇〇 FAX 06-6879-〇〇
薬剤部（主任） 〇〇 〇〇

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 〇〇科 〇〇 〇〇
・ 者

5) 監査責任者及び監査担当者

〇〇〇〇

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

〇〇〇〇
〒〇〇-〇 (住所)
TEL 〇-〇-〇 FAX 〇-〇-〇
所属・氏名

7) データマネージメント、統計解析責任者

大阪大学医学部〇〇
〒 (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 06-6879-〇〇 FAX 06-6879-〇〇

9) 外注先（検査）

10) 事務局

9) 連絡先

24. 文献

【記載例】 記載例はバンクーバー方式です。

Guilbert TW、Morgan Wj、Zeiger RS、Mauger DT、Boehmer SJ、Szeffler SJ、et al.

Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Eng J Med 2006 May 11;354(19):1957-97.

- 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) *Europian 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 lymphangioleiomyomatosis
- 5) *The new England journal of medicine* 358:140-151, 2008
Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis complex or Lymphangioleiomyomatosis
- 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-blindtrial 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 ntiangiogenic Therapy: Implications for Effective Port Wine Stain Treatmentu
- 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) *Journals 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