

201324046A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

結節性硬化症の皮膚病変に対する
有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 26 年 (2014 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

結節性硬化症の皮膚病変に対する
有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

平成 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 26 年 (2014 年) 3 月

目 次

I.平成 25 年度 構成員名簿	3
II. 総括研究報告	
結節性硬化症の皮膚病変に対する 有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化に関する研究	7
金田眞理 (大阪大学医学系研究科皮膚科教室)	
III. 成果物	19
医師主導治験実施計画書・新旧対照表	
説明文書・同意文書・新旧対照表	
アセント文書	
中学生用・新旧対照表	
小学校高学年・新旧対照表	
小学校低学年・新旧対照表	
IV. 班会議プログラム	161
特別講演プログラム	
ポスターの作成	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	169
VI. 資料	181
定例会議開催日	
IRB の承認に関する資料	
治験届に関する資料	
日暉による治験業務に関する資料	

I . 構成員名簿

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

平成25年度構成員名簿

結節性硬化症の皮膚病変に対する
有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化研究班

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教室	講師
研究分担者	片山一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科教室	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寄附講座	教授
	濱崎 俊光	大阪大学大学院医学系研究科医学統計学教室	准教授
	齋藤 充弘	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター再生医療・組織工	講師
	梅垣 昌士	大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学	特任研究員
	中村 歩	大阪大学医学部附属病院薬剤部	薬剤主任
研究協力者	名井 陽	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	准教授
	松本 章士	大阪大学医学部附属病院薬剤部・生体薬物 情報管理室	薬剤主任
	山地 学	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター	薬事担当上級 アドバイザー
	Thomas N Darling	Dermatology at the Uniformed Services University of the Health Sciences in Bethesda	教授

Ⅱ.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

結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

研究期間 2012年4月～2015年3月（3年計画の2年目）

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mTORC1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過誤腫を特徴とする。頻度は1/6,000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。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た。我々は2012年度中に、GMPレベルの外用薬を製造し、その安定性の検証をおえ、さらにGLPレベルの前臨床の動物試験も開始した。本年度はGLPレベルの前臨床の動物試験を終了し、治験薬GMPレベルの安定性試験、品質試験も施行し、治験薬概要書を完成させた。一方、小児を含む第IⅡ相の治験として治験実施計画書の作成もおこなった。これら治験薬概要書、治験実施計画書をそろえて2013年7月30日に対面助言を終了し、9月24日にIRBの承認を得、10月15日に治験届をPMDAに提出し、12月10日より治験（第IⅡ相試験）を開始し、2014年2月の時点で既に、36人中30人のエントリーを終え、3月中に36人の患者全員のエントリーを終了する予定である。さらに、研究協力企業と2013年11月22日に契約を締結し、特許もライセンスアウトし、本医師主導治験終了後の企業による第3相の治験を迅速、順調に行うために、企業への技術移行を始めている。

今後、予定通り来年度に、医師主導治験を終了させ、報告書を作成し、企業による希少疾病外用薬の申請後、第Ⅲ相試験を進め、中期的には希少難治性疾患結節性硬化症の皮膚病変に対する外用薬として薬事申請を行い、市販実用化にもっていく。また、我々の基礎実験ではラパマイシン外用薬は結節性硬化症の皮膚病変以外の種々の難治性疾患にも有効である事が示されており、長期的には結節性硬化症以外の、現在有効な治療薬のない難治性皮膚病変の外用薬としての適応拡大も視野に入れている。

研究分担者 片山一朗：大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学 玉井克人：大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学 濱崎俊光：大阪大学大学院医学系研究科医学統計学 梅垣昌士：大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 齊藤充弘：大阪大学大学院医学部附属病院・未来医療センター 中村歩：大阪大学大学院医学部附属病院薬剤部

研究協力者 名井陽：大阪大学医学部未来医療センター 松本章士：大阪大学医学部附属病院薬剤部 山地学：大阪大学医学部未来医療センター

A. 研究目的

目的は、薬事承認をめざした医師主導治験を施行し、有効な治療薬のない希少難治性疾患TSCの皮膚病変に対するラパマイシン外用薬の実用化である。

B. 研究方法

1. 期間全体を通じた研究方法

24年度はラパマイシン源末の確保と外用薬の製造、安定性の検討。GLPレベルの前臨床

床の動物試験の開始。ファイザーよりの内服薬の前臨床、臨床データの受領を行った。

25年度は24年度に開始した、GLPレベルの前臨床の動物試験の完了、治験薬GMPレベルの安定性試験、品質試験の施行完了、治験実施計画書の完成を行った。さらにこれらの結果をそろえて、2013年7月30日にPMDAの対面助言を終了し、9月24日にIRBの承認を得、10月15日に治験届をPMDAに提出し、12月10日より治験（第IⅡ相試験）を開始し、2014年2月の時点で既に、36人中30人のエントリーを終えた。現在のところ、経過は順調である。また、研究協力企業と2013年11月22日に契約を締結し、特許もライセンスアウトした。その上で、本医師主導治験終了後の企業による第3相の治験を迅速、順調に行うために、企業への技術移行を始めている。本治験は、26年度中期に終了の予定であり、医師主導治験終了後、データ解析、総括報告書の作成を行い、最終的に第Ⅲ相試験終了後にラパマイシン外用薬の薬事申請をおこなう予定である。これら全体のロードマップを図1に示した。（図1、図2）

2. 25年度研究方法及び成果

1週間に1回の頻度で、本治験遂行のための会議を開催し、発生する種々の問題に対して迅速に対応できるように努めた。（添付資料1）さらに、治験終了後の企業による迅速な薬事申請、第3相試験を目指して、2ヶ月に1回の頻度で協力企業との開発会議も行い、情報の共有、技術移行を行った。

1) GLPレベルの前臨床の動物試験の完了

- ・ GLPレベルの毒性試験の実施
- ・ 非GLPレベルの毒性試験の結果をふまえて、GLPレベルの
- ・ 規格特性試験（安定性試験を含む）
- ・ 幼若ラット・1週経皮投与予備毒性試験
- ・ 幼若ラット・7週経皮投与毒性試験（TK付き）
- ・ ラット・経皮投与体内動態予備試験
- ・ ラット・13週＋R6週経皮投与毒性試験（TK月付き）
- ・ ラット吸収比較試験
- ・ モルモット・皮膚感作性試験
- ・ モルモット・皮膚光感作性試験
- ・ モルモット・光線過敏に関する検討試験

- ・ 牛角膜を用いた眼刺激試験を施行した。（表1）

2) 治験薬GMPレベルの安定性試験、品質試験の施行

ラパマイシンの原薬（原薬GMP適合）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（ジェル）を製造した。さらに、製造した各濃度のラパマイシンジェルを製造時、製造1、2、3、4、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、その安定性を検証した。製造したラパマイシン外用薬は製造4ヶ月目では肉眼的な変化はなく、ラパマイシンの濃度も実測値/理論値は95%～100%の間で、外用薬の安定性が確認できた。

3) 治験薬概要書

ラパマイシンは海外では免疫抑制剤として承認済みで、ファイザーより外用薬の実用化の際に必要な内服薬の非臨床・臨床データの提供をうけた。それらの結果とnon-GLP、GLPレベルの前臨床試験のデータを併せて治験薬概要書を作成した。

4) 医師主導治験実施計画書の完成

2012年度のPMDAの事前面談を経て、3歳以上65歳未満の日本皮膚科学会ガイドラインの診断基準で結節性硬化症と確定診断され、顔面に皮膚病変を有する成人（19～64歳）18人と小児（3～18歳）18人の結節性硬化症患者を対象とした0、0.05%、0.1%、0.2%のプラセボを含む3濃度を用いた、第IⅡ相試験（結節性硬化症に対するラパマイシンゲ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）を計画した。試験期間は、外用期間12週間と、外用終了後4週間の後観察期間を含む16週間（図3）で評価方法は計画書に示したとおりである。

5) 説明文書の作成（金田、中村、松本、梅垣、斉藤、名井）

成人に対する説明文書、同意文書に加えて中学生、小学生高学年、小学生低学年に対するアセント文書も作成した。

6) PMDA対面助言（金田、中村、松本、梅垣、斉藤、名井、山地）

治験薬概要書、治験実施計画書などの必要書類をそろえてPMDAの対面助言を受けた。

7) IRBの承認（添付資料2）

8) 治験届をPMDAに提出（金田、梅垣、斉藤、名井、山地）

PMDAの対面助言を経て、学内IRB承認後、

医師主導治験の治験届をPMDAに提出した。
(添付資料3、4)

9) 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250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。さらに、難病情報のサイトや日本結節性硬化症学会ホームページ、大阪大学皮膚科のホームページなどに治験情報を掲載し、公開した。これらを基に、治験届け承認後の2013年12月10日から、患者のエントリーを開始した。

10) 医師主導治験の実施(金田, 片山, 玉井, 濱崎, 梅垣, 斉藤, 名井, Darling)

難病情報のサイトや日本結節性硬化症学会ホームページ、大阪大学皮膚科のホームページなどで治験情報を掲載し、公開した上で、2013年12月10日より、プロトコルに沿って、日本皮膚科学会のTSC診断基準でTSCの確診断が付き、かつ外用治療希望の患者36人(成人18人、小児18人)の顔面の血管線維腫を対象とするラパマイシンの第I II相試験(0, 0.05, 0.1, 0.2%の3群投与量ごとプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置群増量試験)を実施し、安全性、至適有効濃度の検討を施行している。12月中に成人の0.05%群の6人を、2014年1月中に成人の0.1%群6人と、小児の0.05%群6人を、さらに、2月中に成人の0.2%群6人と、小児の0.1%群6人のエントリーを終わり、今後3月中に残りの小児の0.2%群6人のエントリーを予定している。現時点で治験は順調に進行している。

11) 班会議の開催

12) 海外のTSC専門家による特別公演(添付資料5)

本研究班の研究協力者でもあり、本症の専門家でもある、Thomas N Darling教授による特別講演を開催し、TSCに対する理解認知に努めた。

13) ポスターの作成(添付資料6)

14) 日暉による、治験業務(添付資料7)

15) 研究協力企業への外用薬製造の技術の移行(中村, 松本, 金田, 名井, 片山, 玉井)

研究協力企業との契約を終え第III相試験準備のために外用薬製造の技術の移行を開始する。

3. 26年度研究方法

1) 医師主導治験の実施

引き続き、TSCの顔面の血管線維腫を対象

とするラパマイシンの第I II相試験を継続する。

2) 医師主導治験の終了とデータの整理

治験終了後データ解析を行い、総括報告書(第I II相)を作成する。

上記終了後速やかに、研究協力企業に本事業を以降し、稀少疾病用医薬品の指定申請、第III相試験を実施の予定。

C. 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。

・結節性硬化症の皮膚病変に対するラパマイシン局所外用療法の開発

2009年11月09日

・結節性硬化症、尋常性白斑およびその他先天性白斑に対するラパマイシン外用療法の開発のための臨床試験

2011年06月20日

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。

D. 研究成果のまとめ

1) GMPレベルの原薬よりGMPレベルの外用薬の製造及び安定性の検証

2) 非GLPレベルGLPレベルの前臨床の動物試験の実施終了

3) 医師主導治験実施計画書の作成

4) 説明文書・同意文書の作成

5) 治験薬概要書の作成

6) IRBの承認

7) 治験届の提出

8) 治験開始及びエントリーの終了

E. 研究目的の達成度

本研究事業の進捗状況はほぼ予定通りに進行しており、予定年度に最終成果達成の見込みである。

F. 臨床現場への研究成果の活用

1) 現時点では医師主導治験が未終了のため、成果の活用はまだであるが、臨床試験の結果できわめて有効である事が示されたので、患者の間での期待は高い。

2) 本外用薬はTSC以外の、mTORCIをターゲットとするNF1やCowden病、BHDなど他の神経皮膚症候群の皮膚病変、さらに将来的には頻度の高い皮膚良性腫瘍などにも有効であると考えられ、その効果は計り知れない。

3) TSCの白斑をはじめとして、その他の白斑にも有用である可能性が示唆されており、白斑の治療薬としても期待される。

4) 本外用薬は結節性硬化症の皮膚病変の治療薬として、2012年6月にWashington DCで開催された第2回TSC Clinical Consensus Conferenceでも取り上げられた。

5) 2012年7月に創設された、日本結節性硬化症学会でも新しい治療方法として紹介され、第1回学術大会でも報告を行った。

6) 難病情報センターの結節性硬化症のページに新しい治療方法、医師主導治験の案内として追記された。

G. 研究組織情報

図1に研究分担者、研究協力者の役割を記載した。

H. 研究成果の公表

論文発表

1. Hope Northrup MD, Darcy A Kruger MD PhD on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Mari Wataya-Kaneda et al. *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*

Pediatric Neurology 49, 243-254, 2013

2. Darcy A. Krueger MD PhD, Hope Northrup MD, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group Mari Wataya-Kaneda et al *Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* *Pediatric Neurology* 49, 255-265, 2013
3. Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Toshimitsu Hamasaki, Ichiro Katayama *Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients* *PLOS ONE* Vol.8 issue5 e63910, 2013
4. Naoki Oiso, Tamio Suzuki, Mari Wataya-Kaneda, Atsusi Tanemura, Miki Tanioa Ichiro Katayama *Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan* *Journal of Dermatology*:40: 344-35 2013
5. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin versus vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol* Aug 5. doi: 10.1111/bjd.12567, 2013
6. Saori Itoi, M.D. Atsushi Tanemura, M.D., Ph.D., Yori-hisa Kotobuki, M.D., Ph.D., Mari W Kaneda, M.D. Ph.D., Daisuke Tsuruta, M.D. Ph.D., Masamitsu Ishii, M.D. Ph.D., Ichiro Katayama, M.D. Ph.D. *Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo* *Journal of Dermatological Science* 2013 Sep 13. doi:pii: S0923-1811(13)00311-3. 10.1016/j.jdermsci.2013.09.004
7. N. ARASE, M. WATAYA-KANEDA, N. OI SO, H. ARASE, I KATAYAMA *CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic*

- mutations in c-kit Br J Dermatol* 2013 Jul;169(1):201-4. doi: 10.1111/bjd.12265.
8. Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, Shiomi M, Yamada T, Wataya-Kaneda M, Takijiri C, Yokoyama Y, Sunohara A, Tanaka T *NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients.* J Dermatol. 2013 Apr;40(4):272-6
 9. Yukako MURAKAMI, Mari WATAYA-KANEDA, Mari TANAKA, Ichiro KATAYAMA A case of tuberous sclerosis complex complicated by segmental neurofibromatosis type 1 Journal of Dermatology :413-414 2013.
 10. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. Arch Dermatol. vol 148(1):138-9. 2012
 11. Yukako MURAKAMI, MD; Mari WATAYA-KANEDA, MD, PhD; Mari TANAKA, MD; Aya TAKAHASHI, MD; Akira TSUJIMURA, MD, PhD; Koji INOUE, MD, PhD; Norio NONOMURA, MD, PhD; Ichiro KATAYAMA, MD, PhD: Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. Case Reports in Dermatolog in press
 12. Joyce Teng MD PhD, Edward W. Cowen MD MHSc, Mari Wataya-Kaneda MD PhD, Elizabeth S. Gosnell DMD, Patricia M. Witman MD, Adelaide Herbert MD, Greg Mlynarczyk DDS, Keyoumars Soltani MD, and Thomas N. Darling MD PhD: Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statement. JAMA Dermatologyl in press
 13. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Partial anhidrosis demonstrated by Q-SART in a patient with a novel mutation in the EDARADD gene. European Academy of Dermatology and Venereology in press
 2. 学会発表
 1. Lingli Yang, Mari Wataya-Kaneda, Mari Tanaka, Fei Tang, Atsushi Tanemura, Chiharu Tateishi, Daisuke Tsuruta, Masamitsu Ishii, Ichiro Katayama *Reduction of Autophagy: A potential Mechanism of Hypopigmented Macules in Tuberous Sclerosis Complex.* 日本色素細胞学会学術大会 国際シンポジウム. 大阪 2013/11.16-17
 2. M. Tanaka, , M. Wataya-Kaneda, A. Tanemura, Y Kotobuki, S Itoi, A. Nakamura, S. Matsumoto, and I. Katayama *Topical rapamycin therapy is effective against hypomelanotic macules arising in tuberous sclerosis complex A prospective, self-controlled study.* International Pigmented Cell Development Worksho Edinbergh 2013. 5
 3. Toshirou Nishida, T Takahashi Mari Wataya-Kaneda et al. *Gastrointestinal Stromal Tumor Associated with Neurofibromatosis Type I* 2013 annual meeting of American Society of Clinical Oncology Chicago 2013. 6
 4. Y Kotobuki, L Yang, M Wataya-Kaneda, D Turuta, Atanemur, M Tanaka, H Murota, M Ishii and I Katayama *Hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex is linked to Th17 cell infiltration with possible impairment of cytoplasmic autophagy via mTOR pathway* International Pigmented Cell Development Workshop Edinbergh 2013. 5
 5. M. Tanaka, , M. Wataya-Kaneda, A. Tanemura, Y Kotobuki, S Itoi, A. Nakamura, S. Matsumoto, and I. Katayama *Topical rapamycin therapy is effective against hypomelanotic macules arising in tuberous sclerosis complex A prospective, self-controlled study.* 2013 International Investigative Dermatology Meeting Edinbergh 2013. 5
 6. Y Kotobuki, L Yang, M Wataya-Kaneda, D Turuta, Atanemur, M Tanaka, H Murota, M Ishii and I Katayama *Hypomelanotic macules in tuberous*

sclerosis complex is linked to Th17 cell infiltration with possible impairment of cytoplasmic autophagy via mTOR pathway 2013 International Investigative Dermatology Meeting Edinbergh 2013.5

7. Mari Wataya-Kaneda *Dermatological manifestations of TSC* Second annual TSC days 2013 Geneva 2013.3.
8. Mari Wataya-Kaneda Facial Angiofibroma of TSC Second annual TSC days 2013 Geneva 2013.3

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
2. 実用新案登録
3. その他

GLP レベルの前臨床の動物実験

表 1

試験種類	試験系	GLP
規格, 特性試験バリデーション	-	非 GLP
規格, 特性試験 (安定性含む)	-	GLP
TK 測定バリデーション (ラット) (LC-MS/MS)	ラット試料	信頼性基準
一般毒性試験		
幼若ラット・1W 経皮投与予備毒性試験	幼若ラット	信頼性基準
幼若ラット・7W 経皮投与毒性試験 (TK 付)	幼若ラット	GLP
ラット・経皮投与体内動態予備試験	ラット	信頼性基準
ラット・13W+R6W 経皮投与毒性試験 (TK 付)	ラット	GLP
ラット・吸収比較試験 (単回経皮, 1日2回投与)	ラット	信頼性基準
特殊毒性試験		
モルモット・皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test 法)	モルモット	GLP
モルモット・皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法 ・ Kochever 法)	モルモット	GLP
モルモット・光線過敏に関する検討試験 (Kochever 法)	モルモット	非 GLP
牛角膜を用いた眼粘膜刺激試験		GLP

試験デザイン：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 各濃度で被験薬群8例（成人4例+小児4例）、プラセボ群4例（成人2例+小児2例）

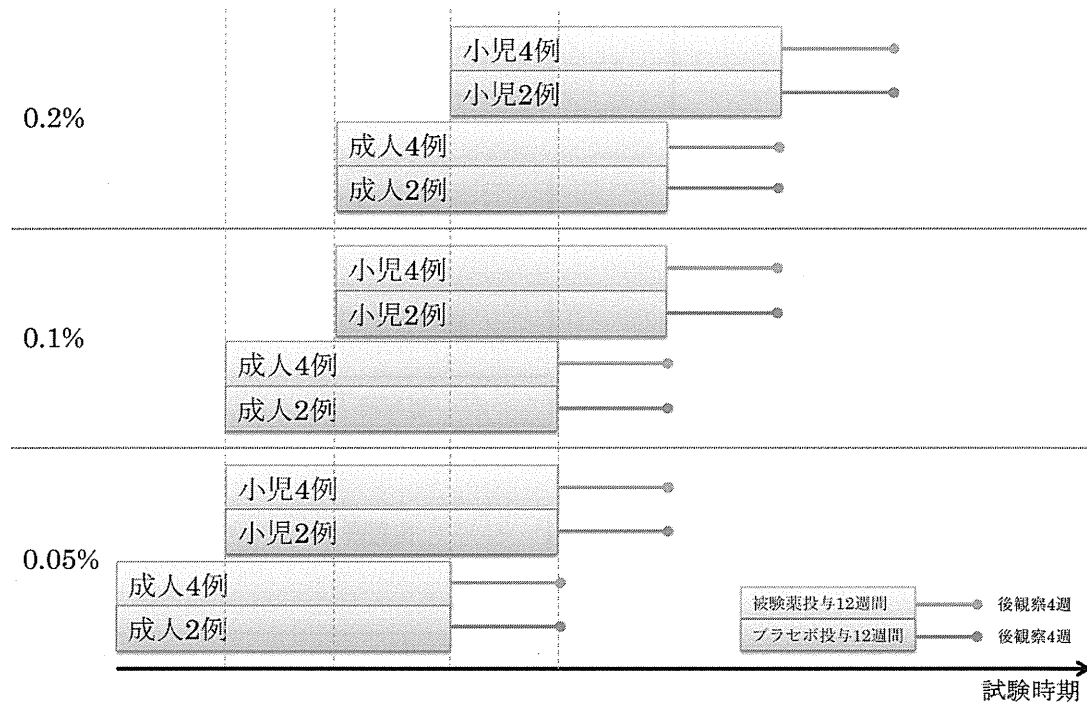
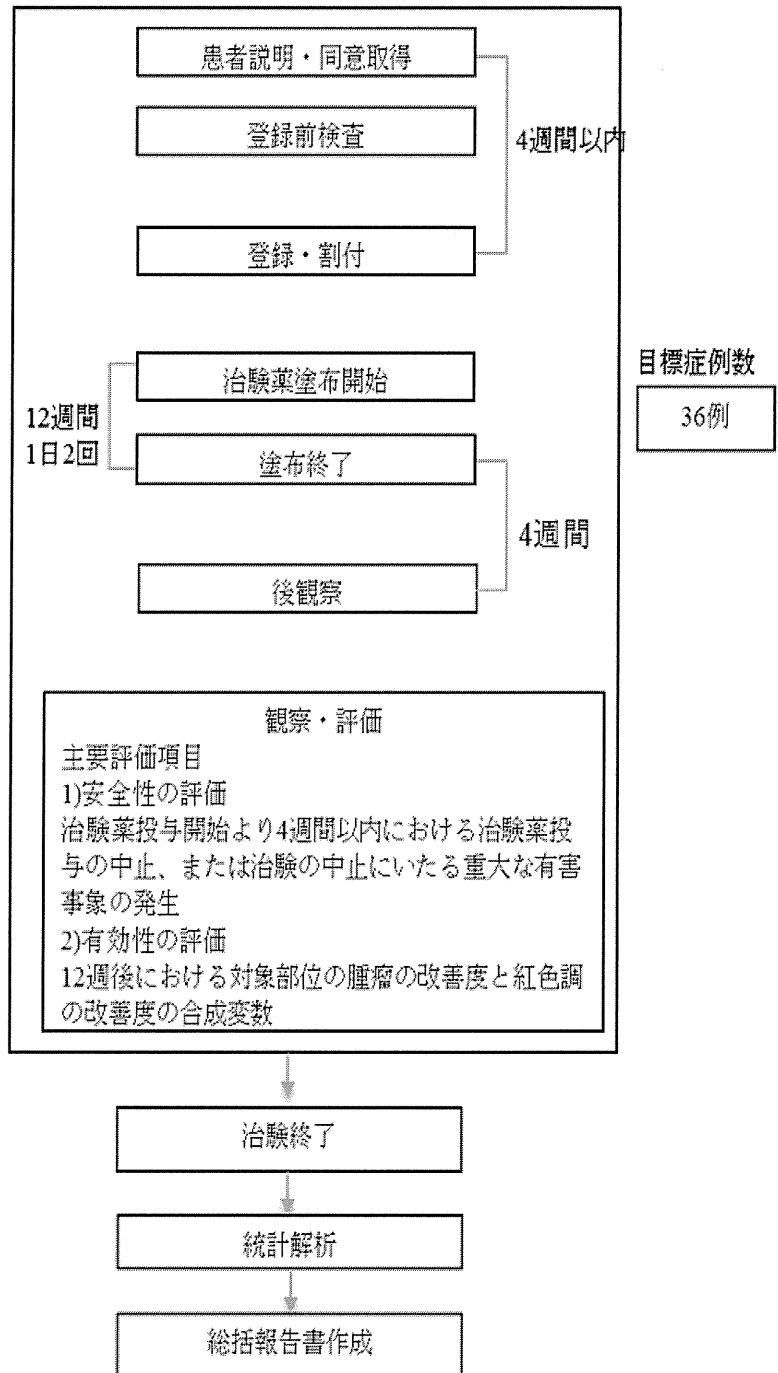


図 3

治験の流れ



Ⅲ.成果物

治験実施計画書

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する OSD-001 の安全性と
有効用量を推定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 I/II 相）

自ら治験を実施する者（治験責任医師）：金田 眞理
所属機関名：大阪大学医学部附属病院
所属科・部署：皮膚科
所在地：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

治験実施計画書番号：OSD-001-001
作成年月日：2013年9月5日
版数：第 1.0 版

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。

治験概要

治験課題名	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する OSD-001 の安全性と有効用量を推定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 I/II 相）
治験の目的	結節性硬化症（TSC）に伴う顔面皮膚病変を有する成人および小児患者を対象として、OSD-001 の 0.05%～0.2%までの用量範囲において安全に投与可能な最大用量を推定するとともに、皮膚病変の改善を指標として有効用量を探索する。また、OSD-001 を顔面局所に投与した場合の薬物動態を検討する。
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
対象疾患	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変（血管線維腫・局面・紅斑・白斑）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 日本皮膚科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) 顔面に血管線維腫の孤立性丘疹（長径が 2mm 以上で、紅色調を有するもの）を少なくとも 3 か所以上認める患者 （紅色調を有するとは紅色調の評価値 2 以上をいう。） 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) 治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い、本人もしくは代諾者が患者日誌を記入することができる患者 5) 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 6) 同意取得時に年齢が 3 歳以上、65 歳未満の患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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) 病変部に重篤なびらんや潰瘍等の皮膚病変がある患者 3) 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 4) 症例登録前 12 ヶ月以内にシロリムス、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 5) 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 6) 症例登録前 6 ヶ月以内に、対象部位にレーザー治療や外科的治療を受けた患者 7) 重篤な心疾患・肝疾患・肺疾患・血液疾患等、本治験の参加に不適当と考えられる合併症を有する患者 8) アルコール過敏症の患者 9) 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 10) 治験参加期間中に有効な避妊法を実施することに同意できない患者 11) 同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加した患者 12) 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：OSD-001（シロリムス 0.05%、0.1%、0.2%を含むゲル剤） 対照薬：プラセボ（シロリムスを含まない外見上被験薬と識別不能なゲル剤）
投与量 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。

<p>投与期間</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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。この際、本治験に参加中は直射日光を避けるよう、被験者に指導する。 2) 対象部位は結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変（血管線維腫・局面・紅斑・白斑）とする。腫瘤の大きさの変化を見るための測定用の対象小腫瘤を含む顔面皮膚病変部に治験薬を均一に塗布する。治験薬はポンプ式のチューブに入っており、塗布の際はポンプをプッシュすることにより、被験者本人又は介護者の指先に治験薬を出し、病変部に塗布する。 3) 塗布量は病変部 50cm² 当たり 1 プッシュ（約 125mg）を基準とし、病変の大きさに応じて適量を塗布する。ただし、1 回 1.5 プッシュ、1 日 3 プッシュを上限とする。 4) 最終の塗布は、塗布開始 12 週後の観察日当日の受診時とする。
<p>併用禁止薬及び併用禁止療法</p>	<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ると考えられるため、同意取得時より併用を禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象部位へのタクロリムスの塗布療法 2) 対象部位への外科的治療、レーザー治療 3) シロリムス、エベロリムス、テムシロリムスなどの mTOR 阻害剤の使用 <p>また、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ると考えられるため、塗布開始 2 週間より併用を禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 対象部位へのビタミン D3 製剤の塗布療法 2) 対象部位への光線療法 3) シクロスポリンやマクロライド系の抗生物質の内服及び注射
<p>主要評価項目</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 安全性の評価 治験薬投与開始より 4 週間以内における治験薬投与の中止、または治験の中止にいたる重大な有害事象の発生とする。 2) 有効性の評価 有効性の主要評価項目は、治療開始時をベースラインとした、12 週間における対象部位の腫瘤の改善度と紅色調の改善度の合成変数とする。合成変数は対象部位と定めた 3 箇所の小腫瘤について、(1) 対象小腫瘤の体積の改善度、及び(2) 対象小腫瘤の紅色調の改善度に基づく改善度スコアを合計した値とする。 対象小腫瘤は、長径が 2mm 以上でかつ紅色調を有する孤立性丘疹のうち、大きい順に、また離れた部位 3 か所を選択する。 <p>(1) 対象小腫瘤の体積の改善度 塗布前後の腫瘤の体積の変化を下記の基準（表 a）に従って 5 段階に分類し、スコア化する。なお、腫瘤の体積とは長径×短径×短径÷2 をもって算出する。</p> <p>腫瘤の体積の積和＝腫瘤 1 の体積＋腫瘤 2 の体積＋腫瘤 3 の体積</p> $\text{積和比 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{12 週後の腫瘤の体積の積和}}{\text{ベースラインの腫瘤の体積の積和}}\right) \times 100$