

15.2. 目標被験者数とその設定根拠

目標被験者数：36例

15.2.1. 被験者数設定の方針

本治験はシロリムスゲル剤を患者にて初めて投与する試験であり、有効性と安全性の双方から被験者数を考察する。本治験では段階的に増量するにあたって、ある投与量においてプラセボで認められる重大な有害事象発生確率を大きく超える可能性が示唆された場合には次の投与量への移行は控えることを考慮する必要がある。また、有効であれば本治療は有効である可能性が高いとの結論を得たい。そこで、安全性と有効性の両面から被験者数を考察した。

15.2.2. 安全性の観点からの被験者数の考察

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る。プラセボにおける重大な有害事象発生率を5%以下と想定し、投与を控えるべき重大な有害事象発生確率の下限を25%とする。そこで帰無仮説を「重大な有害事象発生確率は5%以下」とし、重大な有害事象発生率が25%であるとき、十分高い確率で帰無仮説を棄却する検定において、有意とならなかった場合には重大な有害事象発生率は25%未満であると判断できる。有意水準を20%、検出力を90%とすると被験者数は15例で2例以上の発生で有意と判断する。即ち15例中1例以下のとき25%未満と判断される。また有意水準を20%、検出力を80%とすると11例となり、2例以上の発生で有意となる。この基準は25%以上の発生率を帰無仮説として有意水準を20%、重大な有害事象発生確率が5%以下を対立仮説として検出力80%とする方式に一致する。以上の方式は安全でないことが否定されなければ当該用量以上の投与量の投与を中止することになり、真の発生確率が5%であっても安全性が疑われるとして投与を中止する誤りが20%以上となる。他方、初期の探索段階の試験においては、ある試験用量で観測された有害事象の発生割合が25%以上となった場合には許容限界を超えているので当該用量の投与は控えるべきであると判断し、発生割合が25%未満であれば当該用量は当面許容範囲内として次の投与量の投与の是非を検討することは許されるとの立場もあり得る。今回はこの考えに基づき、重大な有害事象の真の発生確率が5%のとき、観測された発生割合が25%以上となって投与を中止する確率（第1種の過誤過誤確率）は10%以下に抑えたいうえで真の発生確率が25%以上のとき重大な有害事象の発生割合が25%以上となる確率が相対的に高くなる被験者数を求めた。結果を表10に示す。表10から被験薬群における被験者数は7ないし8名が妥当といえる。

表10：被験薬群における被験者数と投与中止確率

被験者数	投与中止と判断する有害事象発生者数	投与中止と判断する有害事象発生割合	真の発生確率が5%のとき誤って投与中止と判断する確率	真の発生確率が25%のとき正しく投与中止と判断する確率
5	2	0.400	0.023	0.367
6	2	0.333	0.033	0.466
7	2	0.286	0.044	0.555
8	2	0.250	0.057	0.633
9	3	0.333	0.008	0.399

15.2.3. 有効性の観点からの被験者数の考察

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シロリムス群 (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（シロリムス群）を求めた。また、標準偏差は保守的に、シロリムス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%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11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シロリムス投与群の評価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、保守的に分散の大きい群、即ちシロリムス群の標準偏差を用いた。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11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。表11より、片側信頼係数80%とした下で、有意水準2.5%、検出力90%では1群7例必要とわかる。Wilcoxonの順位和検定を想定することから、90%の検出力を担保するためには 7×1.05 で8例は必要となる。

各濃度における被験薬およびプラセボの効果には、成人と小児の間で差はないと仮定する。その上で各濃度におけるシロリムス群とプラセボ群とを比較することを考える。またプラセボ群へ割り付けられる被験者数は少なくしたい。このとき、表11における片側信頼区間の信頼係数80%のエフェクトサイズを想定し、有意水準を2.5%としたとき、1つの濃度における各被験者数の組み合わせについて、被験薬群とプラセボ群の群間比較に対する検出力を表12に示す。これより、1つの濃度における成人と小児の被験者数を、被験薬群4例、プラセボ群2例とすると、濃度内の群間比較においては約80%の検出力を担保できる。また、用量反応関係の仮説検定の際には全濃度のプラセボ群をプールした上で比較を行うが、その際の検出力は約98%となる。したがって、これら安全性と有効性の両面からの考察により、各濃度における被験者数は、成人・小児ともに被験薬群4名、プラセボ群2名の計12名、すなわち目標被験者数は36例とした。

表11：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%	80%
シロリムス投与下側信頼限界	2.89	2.76
プラセボ投与下上側信頼限界	0.12	0.14
平均値の差	2.77	2.62
標準偏差上側信頼限界	1.22	1.36
エフェクトサイズ	2.27	1.92
被験者数（有意水準, 検出力）		

(5.0%,90%)	5	6
(5.0%,80%)	4	5
(2.5%,90%)	6	7
(2.5%,80%)	5	6

表12：各被験者数の組み合わせにおける検出力

被験者数		※1	検出力	※2	検出力
成人 (被験薬, プラセボ)	小児 (被験薬, プラセボ)	(被験薬, プラセボ)		(被験薬, プラセボ)	
(4, 1)	(3, 1)	(7, 2)	53.9%	(7, 6)	88.1%
(4, 2)	(3, 2)	(7, 4)	77.7%	(7, 12)	96.7%
(4, 1)	(4, 1)	(8, 2)	56.7%	(8, 6)	90.3%
(4, 2)	(4, 2)	(8, 4)	80.6%	(8, 12)	97.8%

※1：成人と小児をプール

※2：成人と小児をプールし、さらに各濃度におけるプラセボ群をプール

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

成人と小児に分け、被験者特性（年齢、性別、身長、体重、合併症、臨床所見の異常の有無、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、皮膚組織検査）を一覧表に示し、記述統計量を用いて要約する。連続変数については、各シロリムス濃度における試験薬群ごとに要約統計量を算出する。カテゴリー変数については、各シロリムス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. 安全性の解析

1) 安全性に関する主要な解析

小児と成人別に、各試験用量群毎に治験薬投与開始より4週以内の治験薬投与または治験の中止に至った有害事象を発生した被験者数を示す、また、事象ごとの発生者数を示す。さらに重篤な有害事象を発生した被験者数を示す。

- 2) 有害事象の解析
各シロリムス濃度における試験薬群ごとに、成人、小児別および成人と小児を併合して、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および重篤な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、各シロリムス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。
- 3) 臨床検査値の解析
血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血中シロリムス濃度について、検査値の推移を示す。全測定時点にわたる経時推移を被験者ごとの折れ線グラフで示す。このとき、各検査値の正常範囲は年齢によって異なるので、正常範囲が同じ年齢を1つの群にまとめ、群ごとにグラフで示す。

15.4.3. 有効性の解析

- 1) 有効性に関する主要評価項目の解析
有効性に関する主要評価である腫瘍の大きさと紅色調の合成変数に関して、評価値の頻度分布を、投与量群ごとに、小児と成人に分けておよび小児と成人を併合した集団について示すとともに、小児と成人を併合したうえで被験薬群と対照群の分布の差をWilcoxon検定で評価し、p値を示す。p値は片側で正確計算法による値とする。
さらに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、プラセボに関しては全シロリムス濃度を併合し、プラセボ、0.05%、0.1%、0.2%の投与量の間で用量反応曲線を推定し、Shirley-Williams検定を用いて用量反応性を評価する。
参考として成人と小児に分けて用量反応性の評価およびシロリムスの投与量を無視したシロリムス投与群とプラセボ投与群の比較の結果も示す。
- 2) 有効性に関する副次評価項目の解析
 - (1) シロリムス血中濃度について各測定日の値を投与量群ごとに、小児、成人に分けて一覧表に示す。
 - (2) 腫瘍の大きさ及び紅色調の改善度および全般改善度
合成変数の 16 週目の値、腫瘍の大きさの改善度、紅色調の改善度、及び全般改善度について、第 2 相相当部分の主要評価変数と同様の解析を実施する。
 - (3) 腫瘍体積の解析
腫瘍体積およびベースライン値に対する縮小度の経時推移を一覧表に示すとともに、繰り返し測定データに関する分散分析により投与量、成人と小児、投与開始からの時間の効果を解析する。解析には測定値の対数変換値を用いる。
 - (4) 紅色調の解析
紅色調の測定値の経時推移を一覧表に示すとともに、繰り返し測定データに関する分散分析により投与量、成人と小児、投与開始からの時間の効果を解析する。解析には測定値またはその対数変換値を用いる。
 - (5) 腫瘍の大きさおよび紅色調の改善に関する合成尺度の妥当性および感度の解析
主要評価変数である腫瘍体積の縮小と紅色調改善度の合成法の妥当性を評価するための解析を行う。その方法に関しては本実施計画書とは独立な計画書を作成する。
 - (6) 白斑および紅斑の程度
試験開始時に白斑または紅斑の見られた症例に関して腫瘍体積の解析と同様の解析を実施する。ただし、白斑の観測値については対数変換は行わない。

繰り返し測定データに関する分散分析における欠損値の補完について

(3)、(4)、(6)の解析における欠損値について、脱落以後の欠損値はベースライン値を代入することとし、それ以外の時点の欠測値は直前の観測値を代入（Last Observation Carried Forward）することとする。

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に照らして確認するために「モニタリングに関する手順書」に従ってモニタリングを実施する。

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「監査の実施に関する手順書」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業務手順書」に従う。有害事象、合併症は MedDRA 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、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. 治験の継続審議

本治験の実施期間中、1年に1回以上、治験を継続して行うことの適否について、治験審査委員会の意見を聴く。

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。

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

19. 記録等の保存

本治験に係る記録等は、「記録の保存に関する手順書」に従い、適切に保存する。なお、保存期間は以下の通りとする。

- 1) 自ら治験を実施する者は次の(1)又は(2)のうちいずれか遅い日までの間、適切に保存するものとする。なお、保存期間延長をする場合には、別途取り決めをする。

- (1) 当該被験薬にかかる医薬品が製造販売の承認を受ける日（当該治験により収集された臨床試験成績に関する資料が承認申請に添付されないことを知り得た日から3年が経過した日）
 - (2) 治験の中止若しくは終了後3年が経過した日
- 2) 自ら治験を実施する者は、実施医療機関及び当該治験に係る審査を行った治験審査委員会において保存すべき記録について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長及び治験審査委員会の設置者に通知する。

20. 治験総括報告書の作成

治験責任医師は治験の中止、又は終了後、「治験総括報告書の作成に関する手順書」に従い、速やかに治験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（OSD-001）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、血中シロリムス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負担軽減費の支給はない。

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。自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、あらかじめ、治験に関連して被験者に生じた健康被害（治験の実施の準備、管理又は実施に係る業務の全部又は一部を委託した場合に生じたものを含む）に対する補償のため、次の事項並びにその他必要な措置を講じておく。なお、当該措置及び補償は被験者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

1) 医療の提供体制の整備

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、治験薬の副作用等の治療としての医療の提供に十分な体制を整備する。

2) 保険への加入

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、医師主導治験に係る保険の内容並びに当該治験薬の特性等を考慮し十分理解した上で、当該保険に加入する。

3) 補償ルール

- (1) 自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、補償責任を自発的に果たすこととする。
- (2) 補償の対象となる期間は、同意取得後から終了時までとする。ただし、終了時とは、治験実施計画書の「16週後（最終受診日）」、又は治験中止時（中止に伴う各種の観

察・検査の終了日)、有害事象が発生した場合は治験責任医師等がそれ以降の観察・検査及び治療を必要ないと判断した日のうちの最も遅い日をいう。

(3)被験者又は代諾者からの補償の請求は、本治験終了1年後までとする。

4) 補償内容

補償の内容は、原則、本治験に起因して生じた入院を要する程度以上の健康被害に対する医療費、および死亡、後遺障害1級並びに後遺障害2級に対する補償金の支払いとする。

(1)医療費の支払い

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、当該健康被害に対し最善の治療を行う。本治験に起因して生じた入院を要する程度以上の健康被害を実施医療機関にて治療した場合に限り、当該健康被害の治療に要した医療費のうち、健康保険等の給付を除いた被験者の自己負担分（高額医療の場合は限度額）までを補償する。他院にて加療した際の医療費については、補償を行わない。文書料・差額ベッド代等の保険外医療費及び交通費や入院に要する諸雑費等の医療手当は支払わない。

(2)補償金の支払い

自ら治験を実施する者及び実施医療機関は、障害・遺族に対する補償金の支払いの対象となる事象が発生した場合、速やかに保険会社に連絡し、必要な対応をとり、医師主導治験に係る保険によりこれを支払う。なお、当該保険では医療費・医療手当は補償されない。

5) 補償の対象外・制限

次の場合は、補償しない、又は補償額が制限される。

- (1)他の因果関係が明確に説明できるもの、治験薬投与と有害事象発現との間に時間的関連に無理があるもの、非合理的な場合など治験との因果関係が否定される場合
- (2)原疾患の進行による場合
- (3)他の補償制度（医薬品副作用被害救済制度、生物由来製品感染等被害救済制度等）の対象と判断された場合
- (4)虚偽の申告又は治験責任医師等の指示に従わない等、被験者の故意が健康被害の発生に影響した場合
- (5)プラセボ投与により治療上の利益を受けられない場合
- (6)第三者の違法行為又は不履行による場合

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. 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) 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
- 8) *British journal of dermatology* 2013,
First left-right comparative study of topical rapamycin versus vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex
- 9) *BMC dermatology* 2008,8:1
Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model
- 10) *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.
- 11) 滝脇博嗣他、MB *Derma*15 : 1 1998

Rapamune 錠の添付文書に示された副作用（効能効果：腎移植患者の移植拒否）

	発現頻度	
	20%以上 ^{注1)}	3%以上 20%未満
全身系	腹痛、無気力、背部痛、胸部痛、発熱、頭痛、疼痛	腹部膨満、肥満、腹水、フレグモーネ、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ嚢腫、倦怠感、骨盤痛、腹膜炎、敗血症
心臓血管系	高血圧	心房細動、うっ血性心不全、出血、多血症、低血圧、動悸、末梢血管異常、起立性低血圧、失神、頻拍、血栓性静脈炎、血栓症、血管拡張
消化器系	便秘、下痢、消化不良、嘔気、嘔吐	食欲不振、嚥下障害、暖気、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、歯肉肥厚、イレウス、肝機能検査異常、口腔潰瘍、口腔カンジダ症、口内炎
内分泌系	—	クッシング症候群、糖尿病、糖尿
血液及びリンパ系	貧血、白血球減少 ^{注2)} 、血小板減少	斑状出血、白血球増加症、リンパ節症、赤血球増加症、血栓性血小板減少性紫斑病（溶血性-尿毒症候群）
代謝及び栄養系	クレアチニン上昇、浮腫、高コレステロール血症、高カリウム血症 ^{注2)} 、高脂血症、低カリウム血症、低リン酸血症、末梢性浮腫、体重増加	アシドーシス、アルカリフォスファターゼ増加、BUN 上昇、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇、脱水、治癒異常、高カルシウム血症、高血糖、高リン酸血症、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、乳酸デヒドロゲナーゼ増加、血清 GOT 上昇、血清 GPT 上昇、体重減少
筋骨格系	関節痛	関節症、骨壊死、肢の痙攣、筋肉痛、骨粗鬆症、テタニー
神経系	不眠、振戦	不安、錯乱、抑うつ、眩暈、感情不安定、緊張亢進、感覚鈍麻、緊張低下、ニューロパシー、知覚異常、傾眠
呼吸器系	呼吸困難、咽頭炎、上部気道感染症	喘息、無気肺、気管支炎、発咳亢進、鼻出血、低酸素症、肺浮腫、胸膜滲出物、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚及び付属器	挫瘡、紅斑	真菌性皮膚炎、多毛症、掻痒、皮膚の肥厚、皮膚潰瘍、発汗
特殊感覚	—	視覚異常、白内障、結膜炎、聴覚消失、耳痛、内耳炎、耳鳴
泌尿生殖器	尿路感染症	アルブミン尿、膀胱痛、無尿、血尿、水腎炎、インポテンス、腎臓痛、腎尿細管壊死、夜間頻尿、乏尿、濃尿、陰嚢浮腫、精巣異常、中毒性腎症、頻尿、尿失禁、尿閉
その他	リンパ腫/リンパ球増殖性疾患、非メラノーマ皮膚癌及びその他の悪性疾患（発現頻度：1.1～4.4%）	

（シクロスポリン及びコルチコステロイド併用患者）

注1)：プラセボ又はアザチオプリン投与群（比較対照）を含む発現頻度

注2)：アザチオプリン投与群（比較対照）でのみ 20%以上の発現頻度で認められた事象

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
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
TEL : 06-6879-5111 (代表)
2. 自ら治験を実施する者/治験責任医師
大阪大学医学部附属病院皮膚科
講師 : 金田 眞理
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
TEL : 06-6879-5111 (代表)
3. 開発業務受託機関
 - 1) モニタリング
日揮ファーマサービス株式会社
〒541 - 0043 大阪府中央区高麗橋 4-1-1 興銀ビル 2 階
TEL : 06-6202-5371 FAX : 06-6202-5381
モニタリング責任者 : 山田 啓子
 - 2) 症例登録
日揮ファーマサービス株式会社
〒112 - 0004 東京都文京区後楽 2-1-3 TL 飯田橋ビル
TEL : 03-3868-5253 FAX : 03-3868-5254
症例登録責任者 : 田畑 百合子
 - 3) 治験薬割付
日揮ファーマサービス株式会社
〒112 - 0004 東京都文京区後楽 2-1-3 TL 飯田橋ビル
TEL : 03-3868-5253 FAX : 03-3868-5254
治験薬割付責任者 : 田畑 百合子
 - 4) 監査
日揮ファーマサービス株式会社
〒541 - 0043 大阪府中央区高麗橋 4-1-1 興銀ビル 2 階
TEL : 06-6202-5361 FAX : 06-6202-5381
監査責任者 : 杉原 聡
 - 5) データマネジメント責任者
日揮ファーマサービス株式会社
〒112 - 0004 東京都文京区後楽 2-1-3 TL 飯田橋ビル
TEL : 03-3868-7227 FAX : 03-3868-5188
データマネジメント責任者 : 石橋 芳江

6) 統計解析責任者

日揮ファーマサービス株式会社

〒112 - 0004 東京都文京区後楽 2-1-3 TL 飯田橋ビル

TEL : 03-3868-7227 FAX : 03-3868-5188

統計解析責任者 : 山部 良和

4. 血中シロリムス濃度測定

三菱化学メディエンス株式会社 志村事業所 医薬品分析センター

〒174-8555 東京都板橋区志村 3-30-1

TEL : 03-5994-2228 FAX : 03-5994-2974

試験責任者 : 岩渕 健太郎

研究課題名：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）

文書名：治験実施計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
ヘッダー	治験実施計画書第 <u>1.0</u> 版	治験実施計画書第 <u>1.1</u> 版	改訂のため
表紙	作成年月日：2013年 <u>9</u> 月 <u>5</u> 日 版数：第 <u>1.0</u> 版	作成年月日：2013年 <u>10</u> 月 <u>2</u> 日 版数：第 <u>1.1</u> 版	改訂のため
治験概要 主要評価項目 表 a：腫瘍の体積の改善度 スコア 0.0 基準	積和比で <u>±20%以内</u> の変化	積和比で <u>±20%未満</u> の変化	記載整備
治験概要 主要評価項目 表 a：腫瘍の体積の改善度	積和比で <u>20-50%</u> の縮小	積和比で <u>20%以上-50%未満</u> の縮小	記載整備

スコア 0.5 基準			
治験概要 主要評価項目 表 a：腫瘍の体積の改善度 スコア 1.0 基準	積和比で <u>50-80%</u> 縮小	積和比で <u>50%以上-80%未満</u> の縮小	記載整備
治験概要 主要評価項目 表 a：腫瘍の体積の改善度 スコア 2.0 基準	積和比で <u>80%\leq</u> の縮小	積和比で <u>80%以上</u> の縮小	記載整備
観察・検査スケジュール 皮膚組織検査 (同意者のみ) 中止時	(○)	\leq (○) \geq	記載整備
P.18 表 4：腫瘍の体積の改善度 スコア 0.0 基準	積和比で \pm <u>20%以内</u> の変化	積和比で \pm <u>20%未満</u> の変化	記載整備
P.18 表 4：腫瘍の体積の改善度	積和比で <u>20-50%</u> の縮小	積和比で <u>20%以上-50%未満</u> の縮小	記載整備

スコア 0.5 基準			
P.18 表 4：腫瘍の体積の改善度 スコア 1.0 基準	積和比で <u>50-80%</u> 縮小	積和比で <u>50%以上-80%未満</u> の縮小	記載整備
P.18 表 4：腫瘍の体積の改善度 スコア 2.0 基準	積和比で <u>80%≤</u> の縮小	積和比で <u>80%以上</u> の縮小	記載整備
P.23 9.1.観察・検査 スケジュール 皮膚組織検査 (同意者のみ) 中止時	(○)	≤(○)≥	記載整備
別添 1	Rapamune 錠の添付文書に示された副作用 (効能効果：腎移植患者の <u>移植拒否</u>)	Rapamune 錠の添付文書に示された副作用 (効能効果：腎移植患者の <u>拒絶反応</u>)	誤記修正

研究課題名：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）

文書名：治験実施計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
ヘッダー	治験実施計画書第 <u>1.1</u> 版	治験実施計画書第 <u>2.0</u> 版	改訂のため
表紙	作 成 年 月 日：2013 年 <u>10</u> 月 <u>2</u> 日 版 数：第 <u>1.1</u> 版	作 成 年 月 日：2013 年 <u>10</u> 月 <u>28</u> 日 版 数：第 <u>2.0</u> 版	改訂のため
治験概要 投与量 投与方法 投与期間	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。	4)来院日の朝は、 <u>治験薬を塗布せず</u> に来院させ、採血後に塗布する。 5)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。	記載整備
治験概要 併用禁止薬及 び併用禁止療 法	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。 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	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。 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	併用禁止薬追加のため

	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	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 4) <u>対象部位へのステロイド剤、抗菌剤の塗布療法</u>	
P.11 3.2.4.除外基準 の設定根拠 8)	治験薬の <u>基材</u> に対して過敏反応を引き起こす可能性があるため。	治験薬の <u>基剤</u> に対して過敏反応を引き起こす可能性があるため。	誤記修正
P.16 7.6.1.治験薬の 投与方法	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。	4)来院日の朝は、治験薬を塗布せずに来院させ、採血後に <u>塗布する。</u> 5)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。	記載整備
P.16 7.6.3.併用禁止 薬及び併用禁 止療法	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。 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	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。 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 4) <u>対象部位へのステロイド剤、抗菌剤の塗布療法</u>	併用禁止薬追加のため
P.17 7.6.5.治験薬投 与計画の設定 根拠	また、本治験薬と同様の作用機序を持つ mTOR 阻害剤や、本治験薬と類似の構造を持つマクロライド系薬剤、対象部位へのタクロリムス、ビタミン D3 製剤の塗布、および外科的治療については、本治験の有効性や安全性評価に影響を与えると考えられるため、併用を禁止した。	また、本治験薬と同様の作用機序を持つ mTOR 阻害剤や、本治験薬と類似の構造を持つマクロライド系薬剤、対象部位へのタクロリムス、ビタミン D3 製剤、 <u>ステロイド剤及び抗菌剤</u> の塗布、および外科的治療については、本治験の有効性や安全性評価に影響を与えると考えられるため、併用を禁止した。	併用禁止薬追加のため

<p>P.21 8.4.1.有効性の 主要評価項目 の設定根拠</p>	<p>本治験では、<u>リスク・ベネフィット</u>の関係より、投与の中止 または治験自体の中止に至る重大な有害事象が発生しな ければ、引き続き同一被験者において全 12 週間の投与の 安全性と有効性を評価する。</p>	<p>本治験では、<u>リスク・ベネフィット</u>の関係より、投与の中 止または治験自体の中止に至る重大な有害事象が発生し なければ、引き続き同一被験者において全 12 週間の投与 の安全性と有効性を評価する。</p>	<p>誤記修正</p>
<p>P.30 9.3.測定方法 3)妊娠検査 (1)検査</p>	<p>妊娠可能な女性の被験者 <u>(初潮をむかえており、閉経前の 者)</u> については、尿中 hCG 検査を行う。</p>	<p>妊娠可能な女性 <u>(閉経 (別の医学的理由を伴わずに 12 ヶ 月以上無月経の状態)、子宮全摘出あるいは初潮をむかえ ていない等により妊娠が不可能と判断される女性を除く)</u> の被験者については、尿中 hCG 検査を行う。</p>	<p>記載整備</p>

研究課題名：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）

文書名：説明文書・同意文書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
表紙	第 3.0 版 作成年月日：2013 年 10 月 28 日	第 4.0 版 作成年月日：2014 年 1 月 23 日	改訂のため
P.9 4.治験の方法 ◆治験スケジュール ●臨床検査の実施時期	皮膚科外来を受診していただきます。 治験期間中の臨床検査のための総採血量は約 50.5ml になります。	皮膚科外来を受診していただきます。 治験期間中の臨床検査のための総採血量は約 50.5ml になります。 <u>ただし、妊娠検査を血液で行う場合は、別途 1 回につきに約 3mL 多く採血します。</u>	提供情報の追記
P.11 観察・検査スケジュール	採血量	採血量****) <u>****:妊娠検査を血液で行う場合は、別途1回につきに約3mL 多く採血します。</u>	提供情報の追記

P.12 観察・検査スケ ジュール	妊娠検査：尿中 hCG	妊娠検査：尿中 hCG <u>または血中 hCG</u>	小児等で尿を 採取できない 場合があるた め
治験参加につ いての同意文 書	整理番号 第 135902 号 大阪大学医学部附属病院 第 <u>3.0</u> 版 作成年月日 2013 年 <u>10</u> 月 <u>28</u> 日	整理番号 第 135902 号 大阪大学医学部附属病院 第 <u>4.0</u> 版 作成年月日 2014 年 <u>1</u> 月 <u>23</u> 日	改訂のため