

201415017A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患実用化研究事業

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に関する研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 27 年 (2015 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患実用化研究事業

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に関する研究

平成 26 年度 総括研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 27 年 (2015 年) 3 月

目 次

I.平成 26 年度 構成員名簿	2
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	4
金田眞理 (大阪大学医学系研究科皮膚科教室 講師)	
III. 成果物	12
医師主導治験実施計画書	
説明文書・同意文書	
アセント文書	
中学生用	
小学校高学年	
小学校低学年	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	150
V. 資料	156
定例会議開催日	
EPS アソシエイト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（難治性疾患実用化研究事業）

平成26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学	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学	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	寄附講座 教授
	中村 歩	大阪大学医学部附属病院 薬剤部	薬剤主任
	斎藤 充弘	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療開発部再生医療・組織工学	講師
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
	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
	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
	坪井 謙之介	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	特任研究員
	Thomas N Darling	Department of 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

研究代表者 金田 眞理 大阪大学医学部皮膚科・講師

研究期間 2012年4月～2015年3月（3年計画の3年目）

研究要旨

結節性硬化症（TSC）はmTORの活性化の結果、全身に過剰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腫瘍を特徴とする。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、海外では免疫抑制剤として承認済みで、本邦でも昨年リンパ脈管筋腫症の治療薬として承認されたが、外用薬はなく、新規の薬剤である。そこで、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施行した。2013年度はGLPレベルの前臨床の動物試験を終了し、ICH-GCP準拠の治験実施計画書と治験薬概要書をそろえて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、2013年12月10日より小児18人成人18人計36人を対象とした、医師主導治験「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）」を開始し、さらに、研究協力企業と2013年11月22日に契約を締結した。今年度は、2013年12月から開始した、医師主導治験を2014年7月に終了した。重篤な副作用も認められず、有効性についても結果は極めて良好で、POCの取得に問題は無いと考えられる。2015年2月末現在、医師主導治験総括報告書を作成中である。さらに、本医師主導治験終了後の企業による第Ⅲ相の治験を迅速、順調に行うために、企業への技術移行も開始している。またグローバルな対応や、適応拡大をも視野に入れて、海外の専門家の意見を聴取すると同時に本外用薬の新規の機能についても検討中である。

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 斉藤充弘：大阪大学大学院医学部付属病院・未来医療センター 中村歩：大阪大学大学院医学部付属病院薬剤部

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 坪井謙之介：大阪大学医学部未来医療センター

Darilng Thomas：Department of Dermatology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda

A. 研究目的 本研究の最終目的は、結節性硬化症（TSC）患者にとって最も苦痛の強い顔面の血管線維腫を含む、本症の皮膚病変に対して有効で安全な外用薬を製造し、薬事申請、承認を得て、外用薬を市販化し、患者が必要に応じて、いつでもどこでも本外用薬を使用できる様にする事である。その中で、本研究の目的は前述の目的のために、医師主導治験を施行し、POCを取得する事である。

B. 研究方法

26年度は25年度に開始した、小児18人成人18人計36人を対象とした、医師主導治験「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）」を7月に終了した。さらにデータの解析を行い、それらをもとに治験総括報告書を作成

している。また、2013年11月22日に契約を締結した研究協力企業と、本医師主導治験終了後の企業による第Ⅲ相治験を迅速、順調に行うために、企業への技術移行を始めている。さらに本外用薬のグローバルな展開と、適応拡大も視野に入れて、開発を進めている。

医師主導治験の実実施計画方法とこれら全体のロードマップと治験デザインを図に示した。(図1～4)

試験計画

- デザイン：プラセボ対象二重盲検比較試験
- 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）
- 症例数：36例（成人18例、小児18例）
- 治験薬：シロリムスゲル0.05%、0.1%、0.2%およびプラセボ。
- 投与量：ゲルとして125mg/50cm²を基準とする
- 投与期間：12週間
- 主要評価項目：血管線維腫の大きさおよび紅色調の改善度の合成変数
- 副次評価項目：全般改善度、患者の満足度
- 試験実施期間：2013年12月～2014年7月
- 実施医療機関：実施医療機関

（倫理面への配慮）

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、個人情報保護の保護、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。

C. 研究結果

1. 小児18人成人18人計36人を対象とした、医師主導治験「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）」の完了

1) 安全性の評価結果

- ① 試験期間中に因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現は認めなかった。
- ② 実薬群に皮膚乾燥感など有害事象の発現をプラセボ群より多く認めたが治療を必要とするものはなかった。

2) 有効性の評価結果

- ① 主要評価項目（血管線維腫の大きさおよび紅色調の改善度）では、プラセボに対して有意差が確認できた。

3) 主要評価項目の適切さの検討

- ① 主要評価項目とした合成変数と全般改善度、患者満足度の間に有意な相関関係が認められ、主要評価項目の適切さが確認できた。

4) ラパマイシンの新規の作用の発見

- ① 本薬剤の、基礎的な作用効果を検討中に本薬剤の新規の作用を発見した。

D. 考察および結論

1 医師主導治験「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）」の結果、安全性に関しては、因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現は認めず、皮膚乾燥感などの有害事象の発現をプラセボ群より多く認めたが、治療を必要とするものはなかったため、安全性に関しては問題がないと考えられた。また有効性に関しては、主要評価項目、副次評価項目のいずれにおいても、改善度では、プラセボに対して有意差が確認でき、きわめて有効である事が示された。従って、本薬剤のPOCの取得に関しては問題ないと考える。

2 本外用薬はTSC以外の、mTORC1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、一部対象疾患に関しては臨床試験を開始している。

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、臨床試験も施行しており、白斑の治療薬としても期待される。

E. 研究組織情報

図1に班員、研究協力者の役割を記載した。

① 治験参加患者のリクルートおよび医師主導治験の実施(金田、片山、玉井、斉藤、名井、坪井) 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で治験情報を掲載し、公開した。これらを基に、治験届けの承認後、2013年12月10日から、患者のエントリーを開始した。その結果、皮膚科学会のTSC診断基準でTSCの確診が付き、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に対して、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た。

②海外のTSC専門家による助言(Thomas N. Darling)

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教授に海外、特にUSAにおけるラパマイシン外用薬の必要性状況などについて説明を受けた。

③ 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した。

F. 研究成果の公表

1. 論文発表

- 1) Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the Autophagy Insights into the mechanisms of rhododendrol-induced

leukoderma. J Dermatol Sci. 2015. in press.

- 2) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. 2015. in press
- 3) Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. J Dermatol. 2015. in press
- 4) Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. J Dermatol. 2015; 42(3): 322-3.
- 5) 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. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. in press.
- 6) Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I: Atopic Diathesis in Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. Acta Derm Venereol. 2014. in press.
- 7) Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, Wataya-Kaneda M, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I: Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. J Dermatol Sci. 2014; 73(1):83-5.
- 8) Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I: Two Japanese Cases of Birt-Hogg-Dube syndrome with Pulmonary Cysts, Fibrofolliculomas and Renal Cell Carcinoma. Case Reports in Dermatolog. 2014;6(1):20-8.
- 9) Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN:

- Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(10): 1095-101.
- 10) Yang F, Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I: Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol.* 2014; 23(8):568-72.
 - 11) 深井和吉、大磯直毅、川口正一、佐藤美保、堀田喜裕、種村篤、金田眞理、川上民裕、Et al: 眼皮白皮症診断ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 124(10):1897-1911, 2014
 - 12) 金田眞理: 結節性硬化症 up date 基礎と臨床 日本皮膚科学会雑誌 124(13): 2462-5
2. 学会発表
- 1) Yang F, Yang L, Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I: Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermatophagoides Farinae Body (Dfb) Extract Antigen-Induced Dermatitis in NC/Nga Mice. Annual meeting of American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, San Diego CA, USA (2014. 2. 28-3. 4)
 - 2) 金田眞理: 結節性硬化症 up date, 第 113 回日本皮膚科学会総会, 京都 (2014. 5. 30-6. 1)
 - 3) 田中まり、金田眞理、片山一朗: ヘルマンスキーパドラック症候群の 1 例, 第 113 回日本皮膚科学会総会, 京都 (2014. 5. 30-6. 1)
 - 4) 金田眞理: ファブリー病の皮膚症状, ファブリー病患者会, 大阪 (2014. 4. 20)
 - 5) Yang L, Wataya-Kaneda M, Yang F, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. 22th IPCC, Singapore (2014. 9. 4-7)
 - 6) 角村由起子、金田眞理、片山一朗: 伊藤白斑と脱色素性母斑の症例検討, 第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 大阪 (2014. 10. 25-26)
 - 7) Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Tsuruta D, Katayama I: Topical rapamycin treatment is effective in hypopigmented macules of tuberous sclerosis. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka (2014. 12. 12-14)
 - 8) Yang L, Wataya-Kaneda M, Yang F, Tsuruta D, Tanemura A, Katayama I: Rhododendrol activates autophagy-lysosome pathway in melanocytes: a potential mechanism for skin depigmentation disorder. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Osaka (2014. 12. 12-14)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許出願中
PCT 出願中
発明の名称: 皮膚疾患を処置するための外用薬およびその製造法
出願人: 大阪大学
出願日: 2011 年 1 月 30 日
出願番号: PCT/JP2012/052047
出願国: PCT

図1 研究全体のフローチャート

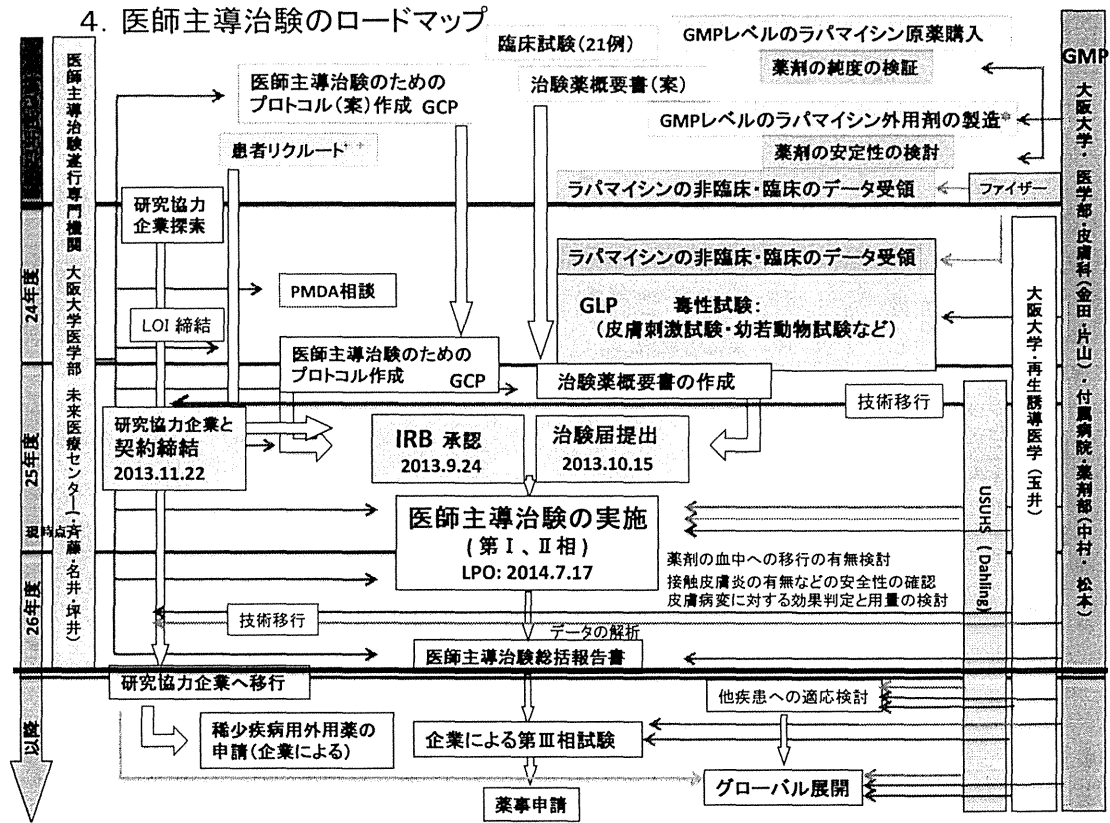


図2

医師主導治験の概要

項目	概要
デザイン	プラセボ対象二重盲検比較試験
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)
症例数	36例(成人18例、小児18例)
治験薬	シロリムスゲル0.05%、0.1%、0.2%およびP
投与量	ゲルとして125mg/50cm ² を基準とする
投与期間	12週間
主要評価項目	血管線維腫の大きさおよび紅色調の改善度
副次評価項目	全般改善度、患者の満足度
試験実施期間	2013年12月～2014年7月
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院

図3 治験薬の投与デザイン

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）

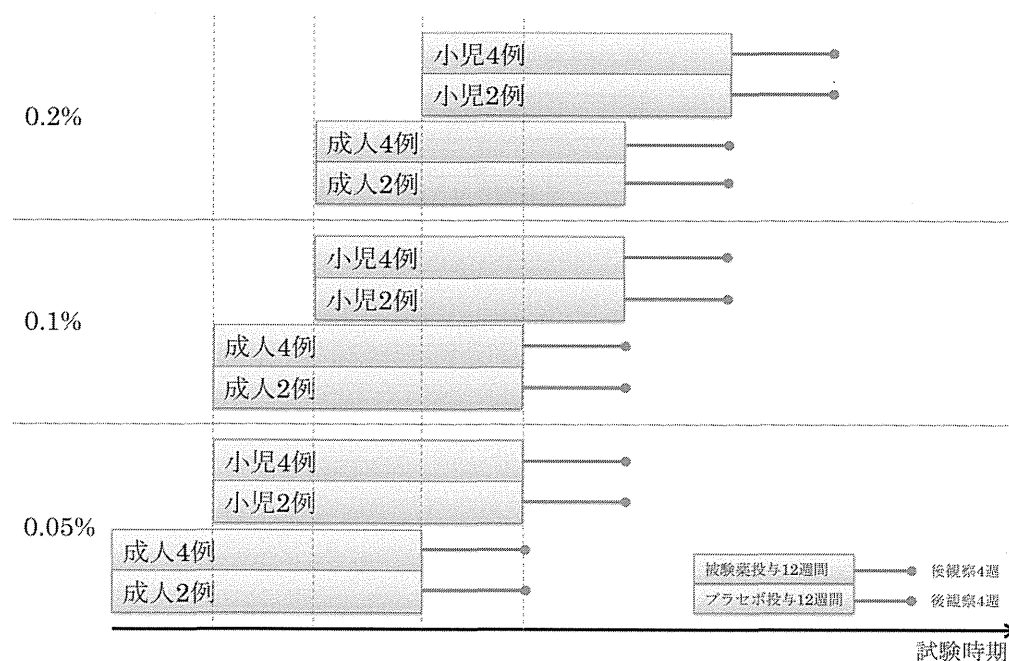
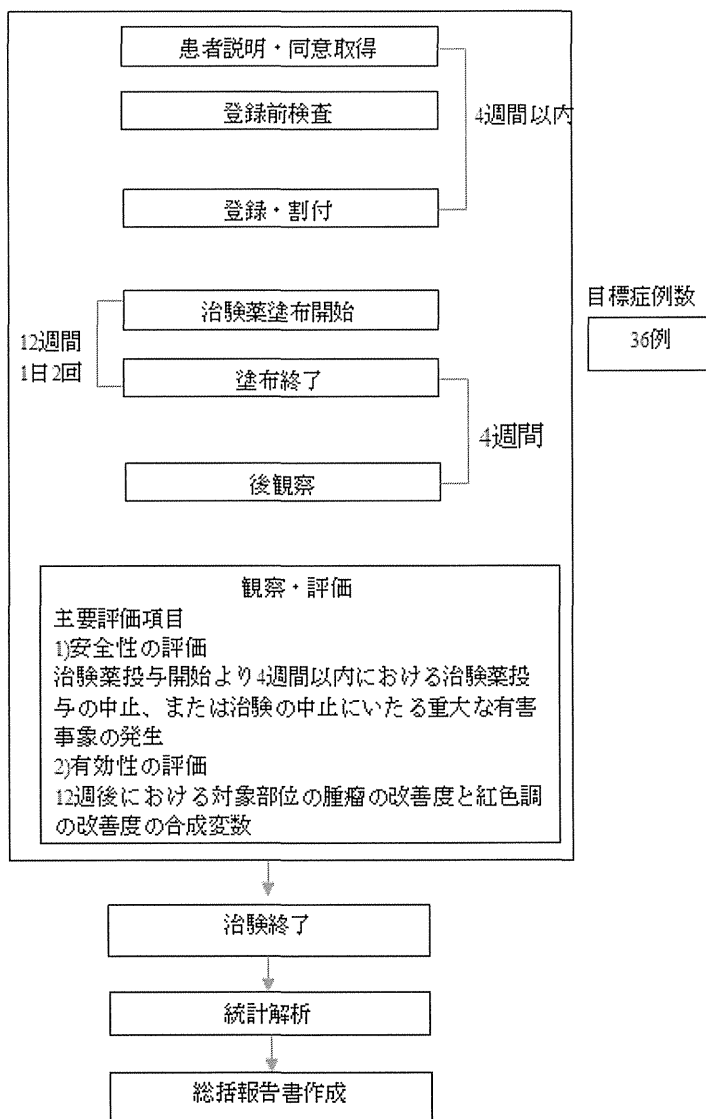


図 4

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、本治験の参加に不相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：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 週前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 週後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> $\text{積和比 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{12 週後の腫瘤の体積の積和}}{\text{ベースラインの腫瘤の体積の積和}}\right) \times 100$

表 a：腫瘍の体積の改善度

スコア	改善度	基準
-1.0	増悪	積和比で 20%以上の増大
0.0	不変	積和比で±20%以内の変化
0.5	軽度改善	積和比で 20-50%の縮小
1.0	中等度改善	積和比で 50-80%縮小
2.0	著明改善	積和比で 80%<の縮小

(2) 対象小腫瘍の紅色調の改善度

色見本帳 PANTONE® COLOR BRIDGE® Coated (PANTONE) 内から選んだ肌色～紅色 5 色を基準とした紅色調の評価スケールを作製して、下記 (表 b) のように紅色調を「評価値」化した。「評価値」の和の変化量について、開始前に対する 12 週後の改善度を下記の基準 (表 c) に従い 5 段階に分類し、スコア化する。

紅色調の評価値の和＝腫瘍 1 の紅色調の評価値＋腫瘍 2 の紅色調の評価値＋腫瘍 3 の紅色調の評価値
 紅色調の評価値の変化量＝ベースラインの紅色調の評価値の和－12 週後の紅色調の評価値の和

表 b：腫瘍の紅色調の評価値

評価値	PANTONE の見本番号
1	489C と同じ、もしくはそれより薄い
2	486C と同じ、もしくはそれより薄い
3	7416C と同じ、もしくはそれより薄い
4	485C と同じ、もしくはそれより薄い
5	704C と同じ、もしくはそれより薄い
6	704C より濃い

表 c：腫瘍の紅色調の改善度

スコア	改善度	基準
-1.0	増悪	評価値の和の変化量が -12～-3
0.0	不変	評価値の和の変化量が -2～2
0.5	軽度改善	評価値の和の変化量が 3～5
1.0	中等度改善	評価値の和の変化量が 6～8
2.0	著明改善	評価値の和の変化量が 9 以上

検査、観察、調査、
評価項目
スケジュール

「観察・検査スケジュール」参照

中止基準

- ・ 治験薬投与の中止基準
- 1) 被験者より投与中止の希望があった場合
- 2) 有害事象により当該被験者の治験薬投与の中止が妥当であると判断した場合
- 3) その他、治験責任医師又は治験分担医師が、治験薬投与の継続が困難と判断した場合

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者毎の治験中止基準 1) 被験者より治験参加への同意の撤回があった場合 2) 有害事象等により当該被験者への治験薬の投与継続が困難と判断された場合 3) 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 4) 登録後に選択・除外基準に抵触する事が判明した場合 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
目標症例数	36 例（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）
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：2013 年 11 月 1 日～2014 年 11 月 30 日 症例登録期間：2013 年 11 月 1 日～2014 年 5 月 31 日

治験の流れ

