

観察・検査スケジュール

観察・検査日	同意取得	登録前検査	登録・割付	治験薬塗布期					後観察期	中止時
				0 日	2 週間後	4 週間後	8 週間後	12 週間後		
許容範囲	登録前 4 週間以内		3 日前～開始直前	塗布開始日	±3 日	±3 日	±5 日	±5 日	±5 日	
同意取得	○									
治験薬投与 (塗布状況の確認)				←————— (1 日 2 回) —————→						<○>
被験者背景		○								
身長・体重測定		○						○#	○#	○#
バイタルサイン		○		○###	○	○	○	○	○	○
診察	自覚所見	○		○###	○	○	○	○	○	○
	他覚所見	○		○###	○	○	○	○	○	○
血液学的検査		○			○	○	○	○		<○>
血液生化学的検査		○			○	○	○	○		<○>
尿検査		○			○	○	○	○		<○>
妊娠検査## (尿中 hCG)		○		○###	○	○	○	○		○
血中シロリムス 濃度*)				○**)	○***)	○***)	○***)	○**)		<○>
皮膚組織検査 (同意者のみ)		(○)						(○)		<○>
全般改善度								○		<○>
患者満足度								○		<○>
有害事象の確認	←—————									
併用薬の確認	←—————									

- # : 19 歳未満の被験者に対して実施する
- ## : 妊娠可能な女性の被験者の場合に実施する
- ### : 登録前検査のデータが塗布開始日より 1 週間以内のデータの場合は、そのデータを採用しても良い
- * : 血中シロリムス濃度測定のため、採血時に約 1.5mL 多く採取する
- ** : 塗布開始直前と初回塗布 1 時間後に採血する
- *** : 塗布直前に採血する
- <○> : 治験薬塗布期中止となった場合、可能な限り実施する
- (○) : 皮膚組織検査について同意を得られた者のみ実施する

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 Complex1 (腫瘍抑制遺伝子の一種)
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex2 (腫瘍抑制遺伝子の一種)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (エムトール: シロリムスにより阻害される標的タンパク質)
Hamartin	(腫瘍抑制タンパク質の一種)
Tuberin	(腫瘍抑制タンパク質の一種)
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.	治験実施計画の経緯（背景情報）	4
1.1.	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変について（対象疾患）	4
1.2.	結節性硬化症について	4
1.3.	治験薬の開発の経緯	5
1.4.	これまでの非臨床試験・臨床試験	5
1.5.	本治験の実施を可能と判断した理由	9
1.6.	被験者に対して予想される利益および危険性	9
2.	治験の目的	9
3.	対象疾患と適格基準	9
3.1.	対象疾患名	9
3.2.	被験者登録時の適格基準	9
3.2.1.	選択基準	10
3.2.2.	選択基準の設定根拠	10
3.2.3.	除外基準	10
3.2.4.	除外基準の設定根拠	11
4.	同意説明と同意取得	11
4.1.	同意説明及び同意取得の時期及び方法	11
4.2.	被験者識別コードの付与	11
5.	症例登録及び薬剤番号の割付	11
5.1.	登録	11
5.2.	成人群と小児群の割付	12
6.	治験薬	12
6.1.	治験薬名	12
6.2.	組成・性状・調製方法	12
6.2.1.	組成	12
6.2.2.	性状	12
6.2.3.	調製方法	12
6.3.	容器・包装・表示・保存条件・保管など	12
6.4.	治験薬の無作為割付および盲検化の維持	13
7.	治験方法	14
7.1.	治験デザイン	14
7.2.	用量漸増時の安全性評価	15
7.3.	デザインの設定根拠	15
7.4.	目標症例数、治験実施期間及び症例登録期間	15
7.5.	目標症例数の集積可能性	16
7.6.	治験薬投与計画	16
7.6.1.	治験薬の投与方法	16
7.6.2.	治験薬投与中止基準	16
7.6.3.	併用禁止薬及び併用禁止療法	16
7.6.4.	後治療	17
7.6.5.	治験薬投与計画の設定根拠	17

7.7.	被験者ごとの治験期間	17
8.	主要評価項目及び副次評価項目	17
8.1.	安全性の評価	17
8.1.1.	主要な安全性の評価	17
8.1.2.	皮膚刺激症状の評価	17
8.1.3.	全般的な安全性評価	17
8.1.4.	シロリムスの血中移行の有無、程度	18
8.2.	安全性の評価項目の設定根拠	18
8.3.	有効性の評価	18
8.3.1.	有効性の主要評価項目	18
8.3.2.	有効性の副次評価項目	19
8.4.	有効性の評価の設定根拠	21
8.4.1.	有効性の主要評価項目の設定根拠	21
8.4.2.	有効性の副次評価項目の設定根拠	21
9.	観察・検査項目とスケジュール	23
9.1.	観察・検査スケジュール	23
9.2.	観察・検査項目	24
9.3.	測定方法	29
10.	被験者の安全性の確保及び有害事象の評価	32
10.1.	基本的事項	32
10.2.	有害事象、副作用および重篤な有害事象の定義	32
10.3.	有害事象発現時の対応	32
10.4.	予想される有害事象とその対応	33
10.4.1.	予想される有害事象	33
10.4.2.	予想される有害事象に対する対処	33
11.	被験者毎の治験中止の基準及び手順	34
11.1.	被験者毎の治験中止基準	34
11.2.	被験者毎の中止の手順	34
12.	治験実施計画書の遵守、逸脱又は変更	34
12.1.	治験実施計画書の遵守	34
12.2.	治験実施計画書からの逸脱又は変更	34
12.3.	治験実施計画書の改訂	34
13.	治験の終了、又は中止及び中断	35
13.1.	治験の終了	35
13.1.1.	治験終了の手順	35
13.2.	治験全体の中断・中止基準及び手順	35
13.2.1.	治験全体の中断・中止基準	35
13.2.2.	治験全体の中断・中止の手順	35
14.	症例報告書	35
15.	統計学的事項	35
15.1.	解析計画	35
15.2.	目標被験者数とその設定根拠	36
15.2.1.	被験者数設定の方針	36
15.2.2.	安全性の観点からの被験者数の考察	36
15.2.3.	有効性の観点からの被験者数の考察	37

15.3.	解析対象集団の定義.....	38
15.4.	解析項目・方法.....	38
15.4.1.	被験者背景及びベースラインの特性.....	38
15.4.2.	安全性の解析.....	38
15.4.3.	有効性の解析.....	39
15.5.	解析計画の変更手順.....	40
16.	治験の品質管理及び品質保証.....	40
16.1.	品質管理.....	40
16.2.	品質保証.....	40
16.3.	データ管理.....	40
17.	治験実施上の倫理的配慮.....	40
17.1.	治験審査委員会.....	40
17.2.	治験の継続審議.....	41
17.3.	被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項.....	41
17.3.1.	被験者の人権保護.....	41
17.3.2.	被験者のプライバシーの保護.....	41
18.	原資料の直接閲覧及び原資料の特定.....	41
18.1.	原資料の直接閲覧.....	41
18.2.	原資料の特定.....	41
19.	記録等の保存.....	41
20.	治験総括報告書の作成.....	42
21.	治験の費用負担並びに健康被害の補償.....	42
21.1.	本治験の資金源及び利益相反.....	42
21.2.	治験に関する費用（負担）.....	42
21.3.	健康被害の補償等.....	42
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.....	43
23.	文献.....	43

1. 治験実施計画の経緯（背景情報）

1.1. 結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変について（対象疾患）

本治験の対象である結節性硬化症（TSC）に伴う顔面皮膚病変は、結節性硬化症患者に高頻度に出現する病変である。年齢による違いもあるが、結節性硬化症患者の 96%に何らかの皮膚症状が認められたとの報告もある。皮膚症状のうち白斑は生下時あるいは出生後早期に出現するが、その他の症状は思春期以降に著明になることが多い。

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変は、生命予後には関係しないが、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 を著しく低下させる。

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対しては、外科的治療が可能である。

しかし、重度の精神発達遅滞、てんかん、肺病変、腎病変等を伴う患者や小児患者に対しては、外科的治療法を行うことができない。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小児患者では、局所麻酔での治療が不可能である。しかし、重度のてんかん、肺病変、腎病変等を伴う患者では、全身麻酔に対して危険性を伴うため、全身麻酔下での処置も行うことができない。

これらの外科的治療法を行うことができない患者に対して、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皮膚病変を本治験の対象疾患とした。

1.2. 結節性硬化症について

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ある。その症状は、中枢神経症状（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）、脳・腎・皮膚を初めとする全身の腫瘍、LAM（Lymphangioliomyomatosis：リンパ脈管筋腫症）及び MMPH（Multifocal Micronodular Type 2 Pneumocyte Hyperplasia）と呼ばれる肺病変、及び白斑など多岐にわたり、症状の程度にも差がある。

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 に異常がおこり、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、てんかん、行動異常などが引き起こされる。

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。発症頻度は、アメリカにおける頻度とほぼ同様である。

また、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, SEGA）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。

1.3. 治験薬の開発の経緯

結節性硬化症に伴う顔面血管線維腫は、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ことで起こる過誤腫の一種である。したがって、結節性硬化症に伴う顔面血管線維腫の治療として、mTOR の阻害剤であるシロリムスを用いることによって、本疾患の症状の改善が予測される。

シロリムスは、1999 年 9 月にアメリカで承認された腎移植後の免疫抑制剤（販売名：Rapamune、剤型：錠剤、内服液剤）であり、それ以後、米国を含め海外 94 の国・地域で承認されている。シロリムスは、日本においては未承認の医薬品である。

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シロリムスの内服治療が行われ、良好な治療成績が得られたが、シロリムスの投与の中止に伴い腫瘍の再燃が認められることが報告されている^{1~6)}。腫瘍の縮小化を維持するには、シロリムス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が、シロリムスの全身投与は免疫抑制による感染症や悪性腫瘍の発生などの副作用を引き起こすという欠点がある。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、内服での長期間の使用は困難である。

そのため、結節性硬化症に伴う顔面血管線維腫に対する副作用の少ない治療薬の開発を目的として、シロリムスの外用剤化を検討した。

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。シロリムスの分子量は 914dalton と大きく、経皮吸収が難しい大きさである。一般的に、化合物の分子量は塗布薬の経皮吸収の程度を決定する要因の一つであり、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⁷⁾。

金田らは大阪大学医学部附属病院薬剤部と共同で、シロリムス内服薬の剤形を変更してシロリムス軟膏を製造し、この軟膏を用いて結節性硬化症患者の顔面皮膚病変を対象とした臨床試験を実施した⁸⁾。さらに、安定性、吸収性の改善を目的に、シロリムスゲルを開発し、結節性硬化症患者の顔面皮膚病変を対象とした臨床試験を実施した。

本治験薬である OSD-001 は、上記の臨床試験の結果を踏まえて、シロリムス原末から製造したゲル剤である。

1.4. これまでの非臨床試験・臨床試験

1) 外用剤の非臨床試験

OSD-001 について、表 1 に示す非臨床試験を実施した。

表 1：OSD-001 に関する非臨床試験一覧

	試験タイトル	投与経路
薬理	ヌードマウスの結節性硬化症モデルに対するシロリムス局所適用	経皮
	シロリムスの血管内皮細胞増殖因子抑制作用の検討	(<i>in vitro</i>)
	メラニン産生に関与する MITF、TYR 及び TYRP1 のシロリムスによる活性化	(<i>in vitro</i>)
	メラニン産生に対するシロリムスの効果	(<i>in vitro</i>)
薬物動態	シロリムスの人工皮膚における浸透性	人工皮膚

	シロリムスゲルの反復経皮投与毒性試験におけるトキシコカイン ティクスクス	経皮
毒性	シロリムス外用剤の幼若ラットにおける 7 週間反復投与経皮毒性 試験	経皮
	シロリムス外用剤のラットにおける 13 週間反復投与経皮毒性試験 及び 7 週間回復試験	経皮
	シロリムス外用剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Adjuvant and Patch Test 法)	経皮
	シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法)	経皮
	各種シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作操作によ る光線過敏様皮膚反応の誘発に関する検討試験 (Kochever 法)	経皮
	各種シロリムス外用剤のモルモットにおける皮膚光感作操作によ る光線過敏様皮膚反応の誘発に関する検討試験 2 (Kochever 法)	経皮
	ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験	摘出角膜

(1) OSD-001 の非臨床薬理試験

- ① ノードマウスの結節性硬化症モデルに対するシロリムスの局所適応試験において、シロリムスは腫瘍増殖抑制効果を示した。
- ② 結節性硬化症の患者血管線維腫由来培養細胞及び表皮角化細胞を用いた *in vitro* 血管内皮細胞増殖因子の抑制作用検討試験において、シロリムスは添加濃度依存的に血管内皮細胞増殖因子の産生を抑制した。
- ③ シロリムスは、メラノサイトにおいてメラニン産生に関与する MITF、TYR、TYRP1 の mRNA を増加させた。

(2) OSD-001 の非臨床薬物動態試験

- ① 人工皮膚を用いてシロリムスゲルとシロリムス軟膏の皮膚浸透性を検討した *in vitro* 試験において、ゲルは軟膏に比べ、シロリムスの人工皮膚への浸透性が高いことが認められた。
- ② 幼若ラットにおける 7 週間反復投与経皮毒性試験において、最高用量群の 0.8%ゲル群の投与 49 日目の血中濃度は、雄では 1.27ng/mL (24 時間後) から 1.57ng/mL (9 時間後) の範囲であり、雌では、0.573ng/mL (3 時間後) から 1.11ng/mL (1 時間後) の範囲であった。ほぼ平坦に推移し、性差は認められなかった。投与 49 日目の雄の C_{max} は 1.57ng/mL、 T_{max} は 9 時間、 AUC_{0-24h} は 34.0ng·h/mL であり、雌の C_{max} は 1.11ng/mL、 T_{max} は 1 時間、 AUC_{0-24h} は 17.2ng·h/mL であり、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} は雌雄とも低値であった。
0.05%群では、雌雄とも血液中濃度は、定量限界以下であり、0.2%群は、雌雄とも定量限界付近の血中濃度を示した。
- ③ ラットにおける 13 週間反復投与経皮毒性試験及び 7 週間回復試験において、投与 1 日目の血液中濃度は、0.05%、0.2%、0.8%投与群の雌雄両群の全ての測定ポイントで、検出限界以下であった。
0.8%群の投与 91 日目の雄群の C_{max} は 1.61ng/mL、 T_{max} は 3.8 時間、 AUC_{0-24h} は

29.2ng·h/mL であり、雌群の C_{max} は 1.38ng/mL、 T_{max} は 5.8 時間、 AUC_{0-24h} は 21.5ng·h/mL であった。

0.2%群の投与 91 日目の C_{max} は、雄群、雌群ともに低く、AUC は、それぞれ 6.40ng·h/mL、8.34 ng·h/mL であった。

- ④ ヘアレスラットと有毛ラット (Wistar 系) に 0.8%OSD-001 を 1 日 2 回 (シロリムスとして 16.0mg/kg/day) 経皮投与した吸収比較試験において、ヘアレスラットではほとんどの動物でシロリムスの血中移行が認められた。有毛ラットでは、雌の 1 例を除き、血中濃度は検出限界 (0.5ng/mL) であったことから、ヘアレスラットでは Wistar 系ラットと比べて全身への暴露量が多いことが認められた。

(3) OSD-001 の毒性試験

- ① OSD-001 を、22 日齢の幼若ヘアレスラット (HWY/Slc 系) に 7 週間連日経皮投与 (投与量: シロリムスとして 0、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/day) し、経皮投与による反復毒性を検討した。摂餌量低下に伴う体重増加の抑制、血液学的検査、血液生化学検査、器官重量に影響がみられ、シロリムスの薬理作用に伴う病理組織学的変化が観察された。無毒性量は、雄で 0.5mg/kg/day であり、雌では全ての用量で体重の増加抑制が認められたため、無毒性量は 0.5mg/kg/day を下回ると判断された。
- ② OSD-001 を、ヘアレスラット (HWY/Slc 系) に 13 週間連日経皮投与 (投与量: シロリムスとして 0、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg/day) し、投与局所への刺激性を中心とした毒性、並びにその後 7 週間の休薬による回復を検討した。摂餌量の低下、体重増加の抑制がみられた。OSD-001 の 0.5mg/kg/day 群において、雌雄で病理組織検査にてシロリムスの薬理作用に基づく肺泡マクロファージの集簇の発現頻度の増加が認められ、さらに雄では肺重量の増加、好中球数の増加、ALT 活性の上昇、好酸球比率の低下がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 0.5mg/kg/day を下回ると判断された。
- 7 週間回復の観察において、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査項目の検査値及び器官重量は回復または回復傾向を示した。病理組織学的所見についても回復または回復傾向を示した。
- ③ 6 週齢のモルモットを用いた皮膚感作試験 (Adjuvant and Patch Test 法) において、紅斑及び浮腫は認められず、シロリムスの皮膚に関する感作性は陰性と判断された。
- ④ 雄モルモットを用い、Adjuvant and Strip 法による OSD-001 の皮膚光感作性試験 (感作物質: 0.8%OSD-001) において、基剤、0.05%ゲル及び 0.2%ゲルの塗布区画、及び周囲の非塗布部位を含む UVA が照射された皮膚全体が同様に紅斑を呈す例が 10 例全例に認められた。また、基剤、0.05%ゲル及び 0.2%ゲルの各 2 例に、ごく軽度な浮腫 (barely perceptible) が認められた。これらの皮膚反応は、惹起終了後 3 日以降経的に減弱し、4 日以降には鱗屑がみられ、惹起終了後 5~12 日に消失した。これらの結果より、シロリムス又は基剤成分が皮膚光感作性を有する可能性又は光線過敏誘発の可能性が示された。
- ⑤ 光感作試験において、Adjuvant のみでも紅斑等の皮膚反応が認められたとの報告があるため、非生理的な Adjuvant が何等かの要因になった可能性があると考え、雄モルモットを用い、Adjuvant を用いない Kochever 法による OSD-001 の皮膚光感作補足試験を実施した。被験物質群及び被験物質感作-無処置惹起群の惹起終了後 24 時間の観察で、UVA 照射部皮膚にごく軽度又は明らかな紅斑が全例に認められた。惹起終了後 48 時間の観察で、紅斑は減弱し、各全例の UVA 照射全域にごく軽度な紅斑が認められたが、惹起終了 6 日に消失した。紅斑がみられた部位の真皮に炎症性

細胞の軽度な浸潤が認められた。試験における感作用量 (0.8% 製剤、0.1 g/day) は、臨床用量の約 30~170 倍であり、本試験で誘発された光線過敏は、極めて高い用量で感作した結果であった。

- ⑥ OSD-001 の感作濃度 (投与用量)、基剤の種類及び原薬 (入手先の異なる 2 種類) について、UVA 照射に伴う光線過敏様皮膚反応 (紅斑等の発現) の有無を Kochever 法の感作処置で検討した。紅斑の出現は、基剤の種類及び原薬の違いによる影響はなく、シロリムスの感作濃度に用量依存することが示唆された。すなわち、0.05% では紅斑は惹起されず、0.8% では紅斑惹起の例数及び程度が強い傾向が示唆された。
- ⑦ ⑥に示した Kochever 法による光線過敏皮膚反応の誘発に関する検討試験において UVA 照射に伴う光線過敏様皮膚反応が認められたため、感作物質の塗布量、塗布方法 (遮光剤の使用) の変更による光線過敏様反応の有無又は減弱の検討を目的に Kochever 法の感作処置で光線過敏様皮膚症状の誘発に関する試験を実施した。惹起時に遮光剤塗布を行わなかった部位では、塗布方法によらず紅斑点が認められたが、その程度はいずれも軽微なものであった。また、惹起時に遮光剤を塗布した部位では紅斑を認めなかった。

(4) その他、シロリムス外用剤に関する知見

2008 年に、0.4% と 0.8% のシロリムス軟膏を用いて、結節性硬化症の皮膚腫瘍モデルヌードマウスに対するシロリムスの局所治療を試み、良好な結果が得られたとの報告がある⁹⁾。しかしながら、0.4%、0.8% のシロリムス塗布 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、この濃度はシロリムス内服治療時の血中濃度とほぼ同等の血中濃度 (5~120 ng/mL) であり、軟膏剤の血中への移行による効果が否定できなかった。

2) シロリムス外用剤の臨床試験

OSD-001 については、臨床試験を実施していないが、類似のシロリムス外用剤について、臨床試験を実施している。

金田らは、9 例 (9 歳~46 歳、20 歳未満が 5 例) の種々の臨床症状の結節性硬化症の患者に対して、0.03% タクロリムス軟膏を基剤として Rapamune 錠より調製した 0.2% のシロリムス軟膏を 12 週間 (1 日 2 回) 塗布する左右比較試験 (コントロール: 0.03% タクロリムス軟膏単独) を実施した¹⁰⁾。紅色調、丘疹サイズ、皮疹の平坦化の全てにおいて、塗布開始後 12 週にシロリムス軟膏で有意な症状の改善が認められた。塗布終了後 4 週においても、これらの効果の持続が認められた。また、最終塗布翌日の血中シロリムス濃度は検出限界 (0.3 ng/mL) 以下であった。

次に、タクロリムス軟膏を用いない基剤で Rapamune 錠より調製した 0.2% シロリムス軟膏を用いて、4 例の結節性硬化症の顔面血管線維腫患者に対し、12 週間 (1 日 2 回) 塗布する左右比較試験 (コントロール: プラセボ軟膏) を実施した⁸⁾。塗布開始 2、6、12 週および塗布終了後 4 週の各時点において、紅色調、丘疹サイズ、皮疹の平坦化の全てにおいて、0.2% シロリムス軟膏で有意な症状の改善が認められた。また、シロリムスの血中移行は認められず (0.6 ng/mL の検出限界以下)、局所の有害事象も認められなかった。

次に、Rapamune 錠より調製した 0.2% シロリムスゲルを用いて、7 例の結節性硬化症に伴う顔面血管線維腫患者に対し、12 週間 (1 日 2 回) 塗布する左右比較試験 (コントロール: プラセボゲル) を実施した。塗布開始 2、6、12 週および塗布終了後 4 週の各時点において、紅色調、丘疹サイズ、皮疹の平坦化の全てにおいて、0.2% シロリムス

ゲルで有意な症状の改善が認められた。さらに、シロリムスの血中移行は認められなかった (0.6ng/mL の検出限界以下)。また、5 例の白斑患者 (4~15 歳) を対象とし、露光部 (顔面) および非露光部 (体幹あるいは大腿) の白斑に対して同様に調製した 0.2% シロリムスゲルを 12 週間 (1 日 2 回) 塗布し、白斑に対する効果を分光測定計により評価したところ、塗布開始後 24 週 (塗布終了後 12 週) において有意な改善が認められた。

3) シロリムスの非臨床・臨床データ

シロリムスの一般的な非臨床・臨床データは、Rapamune の承認取得をしたファイザー社から提供を受けている。

1.5. 本治験の実施を可能と判断した理由

金田らは大阪大学医学部附属病院薬剤部と共同で、シロリムス内服薬の剤形を変更してシロリムス軟膏を製造し、この軟膏を結節性硬化症患者の顔面皮膚病変に使用し、良好な結果を得た⁸⁾。さらに、安定性、吸収性を改善したシロリムスゲルを開発し、結節性硬化症患者の顔面皮膚病変に使用して良好な結果を得ている。

OSD-001 は、これらのシロリムス外用剤の臨床試験結果を踏まえて、シロリムス原末から製造したゲル剤である。

この OSD-001 について、非臨床薬理試験・非臨床薬物動態試験・非臨床毒性試験を実施した。皮膚光感作性試験において、光感作性のポテンシャルがあることは否定できないが、直射日光を避ける等の対策を講じることで、本治験の実施は可能であると判断した。その他、本治験の実施に影響を及ぼす結果は認められなかった。

これらの結果を踏まえて、結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変を有する患者に対して、OSD-001 を塗布する本治験の実施が可能であると判断した。

1.6. 被験者に対して予想される利益および危険性

本治験薬によって、被験者の結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変の諸症状を抑えられることと予想される。

一方、本治験薬によって、紅斑、丘疹、水疱、びらん、浮腫、乾燥、光線過敏症状が新たに認められる可能性がある。

2. 治験の目的

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変の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。

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皮膚病変 (血管線維腫・局面・紅斑・白斑)

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

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) 本治験の治療対象のうち、主要評価の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) 被験者の治験薬塗布状況を把握するために、患者日誌を記入できる患者である必要があるため。
- 5) 本治験を理解し、治験期間を通じて本治験の実施計画を遵守し遂行でき、本治験の意義を理解して自ら参加する意思を表明した患者を組入れるため。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、代諾者となるべき者からの同意を得る必要もあるため。
- 6) 結節性硬化症は難治性希少疾患にあたり、小児期に多い。そのため、小児も含め、患者の発症がみられる年齢層は全て対象とした。

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) 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

3.2.4. 除外基準の設定根拠

- 1) 本治験の評価のために、計画的な塗布とフォローが必要なため。
- 2) 本治験薬に光感作性のポテンシャルがあることから、光による重篤な皮膚反応を引き起こす可能性があるため。
- 3) シロリムスの類似薬であり、シロリムスでも同様のアレルギー反応を起こす可能性があるため。
- 4) 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。
- 5) タクロリムスはシロリムスと類似構造を持ち、本治験の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 6) 本治験の評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 7) 被験者の安全性確保のため。
- 8) 治験薬の基材に対して過敏反応を引き起こす可能性があるため。
- 9) 被験者の安全性確保、及び胎児、新生児への影響を防止するため。
- 10) 被験者の安全性確保、及び胎児、新生児への影響を防止するため。
- 11) 他の治験の影響を排除するため、及び被験者の安全性確保のため。
- 12) 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、本治験は、未成年の患者、精神発達遅滞が著明な患者も対象とすることから、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、理解力に応じてアセント文書を用いて説明を行い、可能であれば患者からも同意を文書により得る。

4.2. 被験者識別コードの付与

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得のための説明時に各被験者に被験者識別コード (P-「3桁の数字」) を付与する。被験者識別コードは説明した順に P-001、P-002、… と付与する。この被験者識別コードは、治験期間を通じて使用される。

5. 症例登録及び薬剤番号の割付

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登録前検査を行い、組み入れ基準の確認を行う。
- 2) 治験責任医師又は治験分担医師は、登録システムにアクセスし、登録に必要な事項を入力する。
- 3) 登録システムでは適格性が確認された後、適格症例に薬剤番号の割付が行われる。入力ミス及び不適格と判定された場合は、その旨が表示されるため、入力ミス等の内容

を確認する。

5.2. 成人群と小児群の割付

19 歳以上の被験者を成人群に 19 歳未満の被験者を小児群に割り付ける。

6. 治験薬

6.1. 治験薬名

被験薬：OSD-001（シロリムス 0.05%、0.1%及び 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）

6.2. 組成・性状・調製方法

6.2.1. 組成

4 種類のシロリムス含量の治験薬を用いる。

各治験薬の濃度・組成を表 2 に示す。

表 2：治験薬の濃度・組成

濃度		製剤 1g 中の シロリムス含有量	基剤
①	0%	0mg	カルボキシビニルポリマー エタノール トリスヒドロキシメチルアミノメタン 注射用水
②	0.05%	0.5mg	カルボキシビニルポリマー エタノール トリスヒドロキシメチルアミノメタン 注射用水
③	0.1%	1mg	カルボキシビニルポリマー エタノール トリスヒドロキシメチルアミノメタン 注射用水
④	0.2%	2mg	カルボキシビニルポリマー エタノール トリスヒドロキシメチルアミノメタン 注射用水

6.2.2. 性状

無色～微白色透明、エタノール臭のゲル

6.2.3. 調製方法

治験薬は、大阪大学医学部附属病院薬剤部において治験薬 GMP に従い、院内製剤として製造する。

6.3. 容器・包装・表示・保存条件・保管など

1) 容器・包装

製造した治験薬は、滅菌済みのチューブに入れ密封し、この薬剤 3 個を個装箱に入れ 1 例分とする。

このチューブには、治験薬 20g を封入することが出来る。また、このチューブの口はプッシュ式であり、1 プッシュで治験薬約 125mg を取り出すことが出来る。

2) 表示

個装箱には、治験用である旨、自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所、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

薬剤番号 : _____	
治験用	
OSD-001 【1 例分〇個入り】	
治験実施計画書番号 : OSD-001-001 製造番号 : ●●●●	
貯蔵方法 : 冷蔵保存 (2~8℃) 有効期限 : ○○○○	
お願い	
・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。	
大阪大学医学部附属病院・皮膚科	
講師 金田 眞理	
大阪府吹田市山田丘 2-15 TEL06-6879-3031	

例) チューブ用ラベル見本

薬剤番号 : _____	
治験用	
治験薬名 : OSD-001	
治験実施計画書番号 : OSD-001-001 製造番号 : ●●●●	
貯蔵方法 : 冷蔵保存 (2~8℃) 有効期限 : ○○○○	
大阪大学医学部附属病院・皮膚科・講師 金田眞理	
大阪府吹田市山田丘 2-15 TEL06-6879-3031	

3) 保存条件

冷蔵保存 (2~8℃)

4) 保管

治験薬管理者は、自ら治験を実施する者により定められた「治験薬の管理に関する手順書」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。

6.4. 治験薬の無作為割付および盲検化の維持

- 1) 治験薬割付責任者は、治験薬割付表を作成して保管する。
- 2) 治験薬割付責任者は、治験薬の割付に際し、被験薬と対照薬の識別不能性を確認する。
- 3) 治験薬割付責任者は、治験薬の割付後、治験薬割付表を封筒に入れて封印し、保管する。
- 4) 治験薬割付責任者は、緊急時キーコードを作成し、保管する。重篤な有害事象が発現

- して緊急キーコードの開封が必要な場合は、予め定められた手順に従い開封する。
- 5) 治験薬割付責任者は、開鍵に先立ち、盲検性が保持されている（開封された緊急時キーコード以外のキーコードが破られていない）こと、及び全てのデータが固定されていることを確認する。

7. 治験方法

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にて実施する（図 1 参照）。

最初に、濃度 0.05% 治験薬の塗布を、成人被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）において実施する。0.05% 治験薬での安全性が確認された場合、0.1% 治験薬の塗布を、成人被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）において実施する。0.1% 治験薬での安全性が確認された場合、0.2% 治験薬の塗布を、成人被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）において実施する。各濃度での安全性の確認は、塗布開始 4 週間後までのデータをもって、治験責任医師が判断する（7.2.項参照）。

小児被験者については、それぞれの投与量における成人被験者での安全性が確認された後に当該用量の試験を実施する。つまり、小児被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）に対する濃度 0.05% の治験薬塗布は、成人被験者での 0.05% 治験薬の安全性が確認されてから実施する。同様に、小児被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）に対する濃度 0.1% の治験薬塗布は、成人被験者での 0.1% 治験薬の安全性が確認されてから、小児被験者 6 例（実薬 4 例、プラセボ 2 例）に対する濃度 0.2% の治験薬塗布は、成人被験者での 0.2% 治験薬の安全性が確認されてから実施する。なお、低用量群から順次登録する。

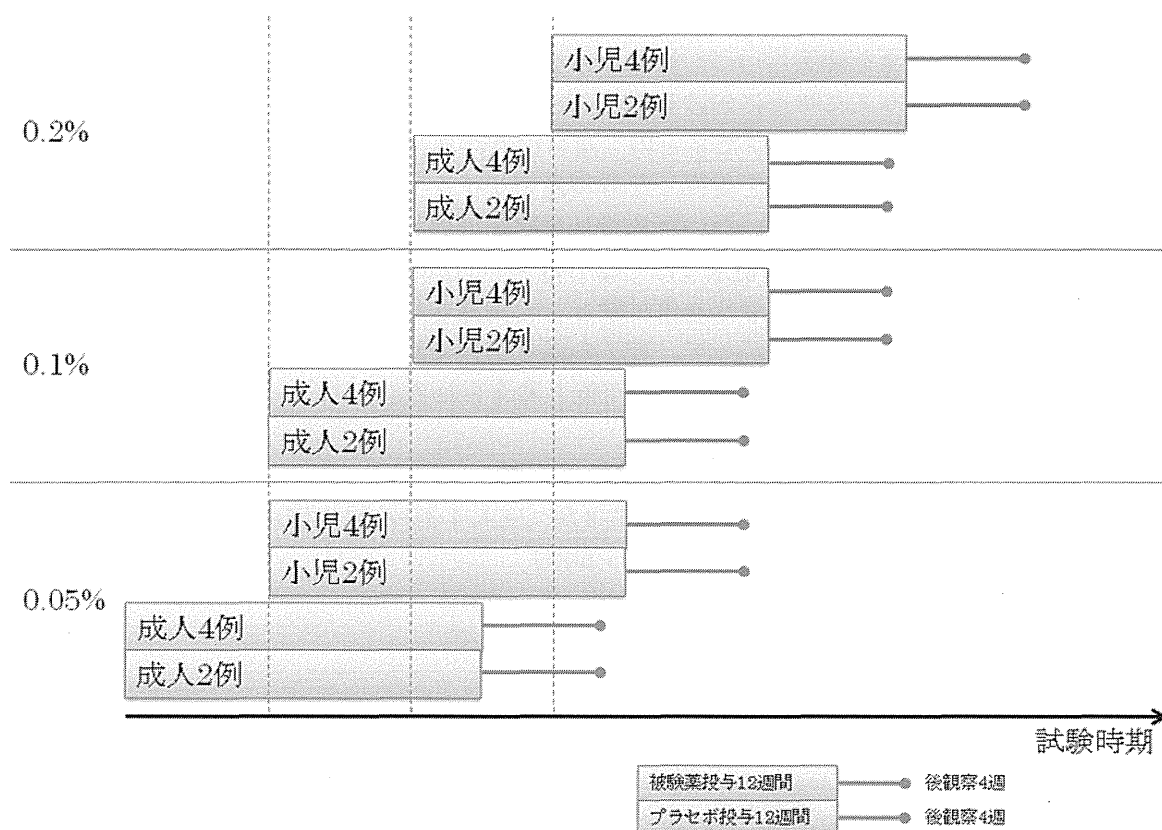


図 1：試験デザインイメージ図

7.2. 用量漸増時の安全性評価

治験責任医師は、先行する投与群 6 例の塗布開始 4 週間後までの安全性を評価する。判断基準を以下に示す。

- 1) 投与中止に至る有害事象が観察された症例が 6 例中 1 例以下の場合、安全性が確認されたと判断し、次の投与群へ移行する。
- 2) 投与中止に至る有害事象が観察された症例が 6 例中 2 例以上の場合には、本治験を中断し、安全性の詳細な評価を行う。詳細な評価の結果、治験責任医師が治験継続可能と判断した場合には、治験審査委員会の同意を得たうえで治験を再開する（次の投与量へ移行する）。

7.3. デザインの設定根拠

本治験は、健康な成人を対象とした単回投与安全性試験ならびに反復投与安全性試験を実施せず、患者を対象とした試験から開始する。その理由は、本治験薬は外用剤であり、製剤の物理化学的性質から皮膚からの吸収は極めて限られており全身への分布は極めて少ないと予想されること、および、想定される主要な有害反応は局所の刺激であり、全身的な影響は極めて低いと予想されることから、患者においても低用量から順次安全を確認することにより、被験者の安全を確保でき、かつ、治療効果の発現用量と用量反応関係を若干のバイアスを許したうえでとらえることができるからである。従って、安全性確保のため成人を対象として低用量の投与から開始し、安全性を確認しつつ、高用量へ移行する群増量デザインを採用することとした。さらに、本治験薬の治療の適応は小児も含まれるため、小児への投与の安全性も確認する必要がある。小児においても成人と同様に低用量から開始する群増量デザインとし、安全を確保するために、各試験用量の成人における安全性が確認された後に小児への投与を開始することとしている。このような治験デザインにより、被験者の安全を確保しつつ、有効な用量の探索が可能であるため、本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治験薬投与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。

本治験デザインは、安全性を重視した群増量デザインであり、投与量間での無作為割り付けと盲検化がおこなわれていないため投与量群間の偏りのない比較は困難である。しかし、安全性を重視した第 II 相初期ではしばしば用いられるデザインであり、各投与量群でプラセボとの比較は二重盲検無作為化試験として実施されているため偏りは可能な限り抑えられると考えている。したがって、若干の偏りが含まれる可能性はあるが、安全に投与可能な用量と有効用量を推定することは可能と考えられる。

7.4. 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（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）（表 3 参照）

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

表 3：目標症例数の内訳

被験薬濃度	成人		小児	
	被験薬群	プラセボ群	被験薬群	プラセボ群
0.05%	4 例	2 例	4 例	2 例

0.1%	4 例	2 例	4 例	2 例
0.2%	4 例	2 例	4 例	2 例

7.5. 目標症例数の集積可能性

大阪大学医学部附属病院皮膚科での 2011 年における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、さらに本治験の適格性に適合した患者の割合はその 7 割 5 分程度と予想される。そこから、8 割程度の患者から本治験への参加の同意が得られると考える。

7.6. 治験薬投与計画

7.6.1. 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。
具体的な治験薬の投与方法は以下に従う。

- 1) 初回の投与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（図 2）。
- 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) 最終投与は、塗布開始 12 週後の観察日当日の受診時とする。



図 2：治験薬使用方法

7.6.2. 治験薬投与中止基準

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、当該被験者の治験薬投与を中止する。

- 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

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

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。

- 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

7.6.4. 後治療

治験薬投与終了後もしくは治験薬投与中止後から最終観察が終了するまでの間、結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する治療は行わない。

7.6.5. 治験薬投与計画の設定根拠

本治験の治験薬投与方法は、過去に実施した結節性硬化症の顔面血管線維腫に対してシロリムスの錠剤 (Rapamune Tablet、国内未承認) より調製した軟膏剤もしくはゲル剤を用いた 3 つの臨床試験を基にしている。それらの臨床試験では、1 日 2 回、12 週間の塗布で紅色調の変化、丘疹サイズの縮小、皮疹の平坦化といった効果が認められている。

治験薬の濃度については、これまでに実施した臨床試験では 0.2% に設定していた。しかし、本治験薬は、製剤処方を変更したことにより、臨床試験で用いたシロリムスゲルよりも吸収性が増していると予測される。本治験薬のヘアレスマウスにおける皮内シロリムス濃度および血中シロリムス濃度でも、過去の臨床試験でのシロリムスゲルよりも高濃度であることが示されている。そのため、本治験では、0.2% を最高濃度とし、より安全と考えられる用量で有効性がみられるかを検討するために 0.05% 及び 0.1% を設定した。

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られとされるため、併用を禁止した。

後治療については、最終観察まで本治験の有効性の検討に影響を及ぼさないために、結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する治療は禁止した。

7.7. 被験者ごとの治験期間

被験者ごとの治験期間は、同意取得から登録まで 4 週間以内、治験薬塗布期 12 週間、後観察 4 週間とする。

8. 主要評価項目及び副次評価項目

8.1. 安全性の評価

8.1.1. 主要な安全性の評価

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を評価する。

8.1.2. 皮膚刺激症状の評価

塗布部位における紅斑、丘疹、水疱、びらん、鱗屑付着、その他の症状については、それらが皮膚刺激症状によるものと判断されれば、詳細に情報収集し、評価する。

8.1.3. 全般的な安全性評価

治験薬投与期間並びに追跡期間全体を通しての安全性は、全ての観測された有害事象の内容、重篤度、重症度、転帰、および臨床検査所見等に基づき評価する。

8.1.4. シロリムスの血中移行の有無、程度

塗布開始前 (0 日)、塗布初日 (1h)、開始 2 週後 (0h)、4 週後 (0h)、8 週後 (0h) 及び 12 週後 (0h、1h) のシロリムス血中濃度とその推移を評価する。

8.2. 安全性の評価項目の設定根拠

結節性硬化症は稀少難治性疾患であり、顔面皮膚症状は多くの患者で見られる症状である。本治験薬の対象となり得る、顔面皮膚症状に対する既存の治療法が適用できない患者は、小児に多く存在する。本治験はシロリムスゲル製剤について患者を対象に開始する第 I/II 相試験であるが、これまでの非臨床試験および臨床試験の成績より、本治験では小児を含む患者を対象とすることが可能と判断した。本治験薬に関して通常行われる単独での第 I 相安全性試験は実施しないため、本治験では第一に本製剤の各投与量の投与が安全であることを確認することが必要である。本治験では当該用量の 4 週間投与の安全性が確認された場合、高用量の投与を開始すること、および同一用量の小児への投与が可能であるとしている。つまり、投与開始後 4 週間の安全性を詳細に観察並びに評価する必要がある。したがって、投与開始後の 4 週間を主要な安全性評価期間とし、主要な安全性の評価項目を、投与開始後 4 週間における重大な有害事象の発生状況とした。

なお、治験薬の安全性は投与期間全体にわたる有害事象発生状況ならびに臨床検査所見に基づき判断する。治験全体を通しての本治験薬の安全性評価については、このような全般的な安全性評価が主体となる。

また、シロリムスの経皮吸収の程度は治療上の重要なデータとなるため、シロリムス血中濃度とその推移の評価を設定した。

8.3. 有効性の評価

8.3.1. 有効性の主要評価項目

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瘍の縮小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 箇所の小腫瘍について、(1) 対象小腫瘍の体積の改善度、及び(2) 対象小腫瘍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。

対象小腫瘍は、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。

(1) 対象小腫瘍の体積の改善度

塗布前後の腫瘍の体積の変化を下記の基準 (表 4) に従って 5 段階に分類し、スコア化する。なお、腫瘍の体積は長径×短径×短径÷2 をもって算出する。

腫瘍の体積の積和 = 腫瘍 1 の体積 + 腫瘍 2 の体積 + 腫瘍 3 の体積

$$\text{積和比 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{12 週後の腫瘍の体積の積和}}{\text{ベースラインの腫瘍の体積の積和}}\right) \times 100$$

表 4 : 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