

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%の縮小
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 5) 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 6) 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 5：腫瘍の紅色調の評価値

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

表 6：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

8.3.2. 有効性の副次評価項目

1) 腫瘍の体積および紅色調の改善度

- (1) ベースラインより 16 週後の合成変数による改善度
- (2) ベースラインより 12 週および 16 週後の腫瘍の体積の積和のベースラインに対する改善度

$$\frac{12 \text{ 週後または } 16 \text{ 週後の体積の積和}}{\text{ベースラインの体積の積和}}$$

(3) 紅色調の改善度

ベースラインより 12 週および 16 週後の紅色調の評価値 (1～6) の和とベースラインの紅色調の評価値の和との差による改善度

(4) 個別腫瘍の改善度の和

3 か所の腫瘍のそれぞれについて、体積および紅色調の改善度を下記のように定義し、各腫瘍の体積の改善度と紅色調の改善度の和により個々の腫瘍の改善度とし、この改善度の 3 腫瘍にわたる合計スコアを個別腫瘍の改善度の和とする。

・体積の改善度

個々の腫瘍について体積の投与前の値に対する比

$$\text{腫瘍の体積の改善度に用いる比} = \left(1 - \frac{12 \text{ 週後または } 16 \text{ 週後の腫瘍の体積}}{\text{投与前の腫瘍の体積}}\right) \times 100$$

を算出し、表 4 のスコアで当該腫瘍の改善度を評価する。

・個別腫瘍の紅色調の改善度

個々の腫瘍について紅色調を表 5 に従い評価し、表 7 に従い改善度スコアを求める。

表 7：個別腫瘍の紅色調の改善度

スコア	改善度	基準
-1.0	増悪	開始前より、終了時の評価が悪化
0.0	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
1.0	中等度改善	開始前より、終了時の評価が 2 段階改善
2.0	著明改善	開始前より、終了時の評価が 3 段階以上改善

補足

腫瘍の大きさと紅色調の合成変数による改善度、合成の方法に関しては確立された方法はない。副次的に、いくつかの可能な方法を適用し比較考察する。

2) 局面、白斑、紅斑の改善度

局面、白斑、紅斑がある場合は、それぞれの評価部位を定めて下記の評価を行う。

(1) 局面の高さ

局面部の高さは、局面の高さを著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なしの 4 段階に分け評価する。

塗布開始前と開始 12 週後における段階の変化を、表 8 の表にスコア化する。

表 8：局面の評価スコア

スコア	基準
-1.0	悪化
0.0	変化なし
0.5	1 段階の改善
1.0	2 段階の改善
2.0	3 段階の改善

(2) 白斑、紅斑の程度

① 白斑の程度：顔面白斑部と近接した正常部の、分光測色計による各々の L 値の

差 (ΔL 値) を算出し、改善度として ΔL 値の治療開始前後の差を評価する。

② 紅斑の程度:分光測色計による紅斑部の a 値¹¹⁾の塗布開始前後の差を評価する。

3) 測定部位の組織所見

皮膚組織検査に同意を得られた被験者について、HE 染色像を評価し、以下の所見で評価可能な内容に関して塗布前に対する改善状況を評価する。なお、本組織所見とその改善度は症例報告書に叙述的に記載するが統計解析の対象とせず、総括報告書に叙述により報告する。

- (1) 拡張血管の有無
- (2) 浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無
- (3) マストセルの浸潤の有無
- (4) GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などの組織染色による、浸潤細胞における陽性細胞の有無
- (5) c-Kit 陽性マストセルの有無

4) 全般改善度

治験責任医師又は治験分担医師が、塗布開始 12 週後（または塗布中止後）に顔面病変の改善度を総合的に評価し、著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・悪化の 5 段階で判定する。

5) 患者満足度

塗布開始 12 週後（または塗布中止後）の患者満足度を、非常に満足・満足・やや満足・不満・非常に不満の 5 段階で判定する。

8.4. 有効性の評価の設定根拠

8.4.1. 有効性の主要評価項目の設定根拠

本治験では、リスク・ベネフィットの関係より、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。

腫瘍の体積は本疾患の程度の直接的な指標であり、腫瘍の縮小は重要な治療目標である。また、対象部位の腫瘍の紅色調は血管拡張や血管造成の程度の指標となる。腫瘍の体積と紅色調の程度は本疾患患者の QOL を低下させる要因であり腫瘍の体積と紅色調は同等に重要と考えられるが、両者の程度が相関しない患者も多くみられるため、両者の合成指標が望ましいと考えられる。先に実施した臨床試験で同様の基準による合成指標を用い良好な改善を認めた。改善度を順序カテゴリー尺度で表現することの妥当性、合成変数の妥当性に関してはさらに研究が必要と考えられるが、本治験と先行試験との整合性を考慮して本治験でもほぼ同一の基準による合成指標を主要評価変数とした。基準の妥当性等については、本治験の結果に基づき検討することとして、副次評価項目に腫瘍の体積の測定値、紅色調の色見本に基づく測定値を用いた評価を含めることとした。

8.4.2. 有効性の副次評価項目の設定根拠

- 1) 腫瘍の体積は疾患の程度の指標であり、紅色調の程度は本疾患患者の QOL を低下させる要因であるため、両者の合成指標を主要評価変数としている。主要評価変数の元となる腫瘍の体積と紅色調の程度は、それ自体重要であり、かつ主要評価変数の結果の

解釈にも重要であるので重要な副次評価項目とした。

- 2) 腫瘍以外の結節性硬化症に伴う顔面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、臨床所見では検討できない、組織学的な効果を検討するために有用であるため設定した。
- 4) 結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する効果を総合的に評価することは、臨床上の観点から重要な項目であるため設定した。
- 5) 結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する治療効果を患者の主観から評価することは、臨床上の観点から重要な項目であるため設定した。

9.2. 観察・検査項目

1) 同意取得

同意取得日を記録する。

2) 登録前検査（登録前 4 週間以内）

(1) 被験者背景

観察項目：年齢、性別、現病歴、合併症

(2) 身長・体重測定

測定項目：身長、体重（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(3) バイタルサイン

測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(4) 診察

① 自覚所見

観察項目：被験者の自覚症状

② 他覚所見

観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定

(5) 血液学的検査

測定項目：白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）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、ALP、 γ GTP、LDH、CPK、血清クレアチニン、Na、K、Ca、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) 妊娠検査（妊娠可能な女性の被験者のみ実施）

測定項目：尿中 hCG

(9) 皮膚組織検査（同意を得られた場合、または診断に必要な場合に同意を得た上で実施）

記録項目：以下の①～⑤について記述する。

①拡張血管の有無

②浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無

③マストセルの浸潤の有無

④GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などの組織染色による、浸潤細胞における陽性細胞の有無

⑤c-Kit 陽性マストセルの有無

(10)併用薬・併用治療

記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

3) 治験薬塗布期間（塗布開始日；0日）

(1) バイタルサイン

測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(2) 診察

① 自覚所見

観察項目：被験者の自覚症状

② 他覚所見

観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定

(3) 妊娠検査（妊娠可能な女性の被験者のみ実施）

測定項目：尿中 hCG

(4) 血中シロリムス濃度の測定…塗布直前、塗布 1 時間後

(5) 有害事象の確認

記録項目：有害事象名、発現日/発現を確認した日、消失日/消失確認日、重症度、重篤度、転帰および転帰確認日、処置、因果関係

(6) 併用薬・併用治療

記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

なお、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、治験薬塗布期間のバイタルサイン、自覚所見、他覚所見及び妊娠検査に限り、登録前検査のデータを採用しても良い。

4) 治験薬塗布期間（塗布開始 2、4、8 週後）

(1) 塗布状況の確認

患者日誌により、治験薬塗布状況を確認する。

(2) バイタルサイン

測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(3) 診察

① 自覚所見

観察項目：被験者の自覚症状

② 他覚所見

観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定

(4) 血液学的検査

測定項目：白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値

- (5) 血液生化学的検査
測定項目：AST、ALT、ALP、 γ GTP、LDH、CPK、血清クレアチニン、Na、K、Ca、Cl、P、BUN、中性脂肪、コレステロール、血糖値、CRP
- (6) 尿検査
測定項目：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱
- (7) 妊娠検査（妊娠可能な女性の被験者のみ実施）
測定項目：尿中 hCG
- (8) 血中シロリムス濃度の測定…塗布直前
- (9) 有害事象の確認
記録項目：有害事象名、発現日/発現を確認した日、消失日/消失確認日、重症度、重篤度、転帰および転帰確認日、処置、因果関係
- (10) 併用薬・併用治療
記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

5) 治験薬塗布終了時（塗布開始 12 週後）

- (1) 塗布状況の確認
患者日誌により、治験薬塗布状況を確認する。
- (2) 身長・体重の測定（19 歳未満の被験者のみ実施）
測定項目：身長・体重（測定できなかった場合はその理由を記録する）
- (3) バイタルサイン
測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）
- (4) 診察
 - ① 自覚所見
観察項目：被験者の自覚症状
 - ② 他覚所見
観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定
- (5) 血液学的検査
測定項目：白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、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、ALP、 γ GTP、LDH、CPK、血清クレアチニン、Na、K、Ca、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) 妊娠検査（妊娠可能な女性の被験者のみ実施）
測定項目：尿中 hCG
- (9) 血中シロリムス濃度の測定（最終塗布直前、最終塗布後 1 時間に採血した血中のシロリムス濃度を測定する）
- (10) 皮膚組織検査（同意を得られた場合に実施）

記録項目：以下の①～⑤について記述する。

- ① 拡張血管の有無
- ② 浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無
- ③ マストセルの浸潤の有無
- ④ GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などの組織染色による、浸潤細胞における陽性細胞の有無
- ⑤ c-Kit 陽性マストセルの有無

(11) 全般改善度

評価方法：治験責任医師又は治験分担医師が、顔面病変の改善度を総合的に評価し、著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・悪化の 5 段階で判定する。

(12) 患者満足度

評価方法：被験者が、治療に対する満足度の 5 段階評価（非常に満足・満足・やや満足・不満・非常に不満）を患者日誌に記録する。

(13) 有害事象の確認

記録項目：有害事象名、発現日/発現を確認した日、消失日/消失確認日、重症度、重篤度、転帰および転帰確認日、処置、因果関係

(14) 併用薬・併用治療

記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

6) 後観察期（塗布開始 16 週後）

(1) 身長・体重の測定（19 歳未満の被験者のみ実施）

測定項目：身長・体重（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(2) バイタルサイン

測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）

(3) 診察

① 自覚所見

観察項目：被験者の自覚症状

② 他覚所見

観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定

(4) 有害事象の確認

記録項目：有害事象名、発現日/発現を確認した日、消失日/消失確認日、重症度、重篤度、転帰および転帰確認日、処置、因果関係

(5) 併用薬・併用治療

記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

7) 中止時

治験薬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、後観察期（16 週後）に実施する

項目について評価する。

- (1) 塗布状況の確認
患者日誌により、治験薬塗布状況を確認する。
- (2) 身長・体重の測定（19歳未満の被験者のみ実施）
測定項目：身長・体重（測定できなかった場合はその理由を記録する）
- (3) バイタルサイン
測定項目：体温、血圧（収縮期、拡張期）、脈拍（測定できなかった場合はその理由を記録する）
- (4) 診察
 - ① 自覚所見
観察項目：被験者の自覚症状
 - ② 他覚所見
観察項目：i.対象小腫瘍の長径及び短径の測定
ii.対象小腫瘍の紅色調の測定
iii.局面の高さの評価
iv.白斑の程度の測定
v.紅斑の程度の測定
- (5) 血液学的検査
測定項目：白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、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、ALP、 γ GTP、LDH、CPK、血清クレアチニン、Na、K、Ca、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) 妊娠検査（妊娠可能な女性の被験者のみ実施）
測定項目：尿中 hCG
- (9) 血中シロリムス濃度の測定（最終塗布後 12 時間以内に採血した血中のシロリムス濃度を測定する）
- (10) 皮膚組織検査（同意を得られた場合に実施）
記録項目：以下の①～⑤について記述する。
 - ① 拡張血管の有無
 - ② 浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無
 - ③ マストセルの浸潤の有無
 - ④ GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などの組織染色による、浸潤細胞における陽性細胞の有無
 - ⑤ c-Kit 陽性マストセルの有無
- (11) 全般改善度
評価方法：治験責任医師又は治験分担医師が、顔面病変の改善度を総合的に評価し、著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・悪化の 5 段階で判定する。
- (12) 患者満足度
評価方法：被験者が、治療に対する満足度の 5 段階評価（非常に満足・満足・やや満足・不満・非常に不満）を患者日誌に記録する。
- (13) 有害事象の確認
記録項目：有害事象名、発現日/発現を確認した日、消失日/消失確認日、重症度、重

篤度、転帰および転帰確認日、処置、因果関係

(14)併用薬・併用治療

記録項目：薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、併用理由（薬剤について）
治療名、実施日、実施理由（併用治療について）

9.3. 測定方法

1) 自覚所見

問診にて、被験者の自覚症状を聴取する。

2) 他覚所見

他覚所見の評価部位の記録用に写真撮影を行う。また、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を行う。
腫瘍の体積は長径×短径×短径÷2 をもって算出する。

(2) 対象小腫瘍の紅色調の測定

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 5）のように紅色調の評価をスコア化する。

表 5：腫瘍の紅色調の画像補正用カラーチャートによる評価スコア（再掲）

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

(3) 局面の高さの評価

局面部の高さは、局面の高さを著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なしの 4 段階に分け評価する。

(4) 白斑の程度の測定

分光測色計を用いて顔面白斑部と近接した正常皮膚色部の L 値を測定し、差（ ΔL 値）を算出する。

(5) 紅斑の程度の測定

分光測色計を用いて紅斑部の a 値¹¹⁾ を測定する。

3) 妊娠検査

(1) 検査

妊娠可能な女性の被験者（初潮をむかえており、閉経前の者）については、尿中 hCG 検査を行う。

(2) 避妊

同意取得から治験期間を通じて、妊娠可能な女性の被験者は、適切な避妊法を用いる。該当する被験者の同意取得にあたっては、同意説明文書を用いて適切な避妊法および治験中は妊娠を避ける必要がある旨を説明し、十分に理解を得たうえで同意を取得する。また、被験者に対して、治験期間中も継続して避妊に関する指導を行う。

(3) 妊娠

治験中に被験者もしくは被験者のパートナーが妊娠していることが判明した場合には、治験薬の投与を直ちに中止する。

治験薬の投与中又は投与後に妊娠した場合には、治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者に対し、治験薬の割付内容を知る権利がある旨を説明する。被験者が希望した場合には、治験責任医師又は治験分担医師が緊急時キーコードを開封する。

治験責任医師又は治験分担医師は、当該被験者の同意のもとに、被験者が妊娠したときに治験に参加していたこと及び治験薬の詳細（必要に応じて、盲検/非盲検について）を、被験者の主治医（産婦人科医）に報告する。

治験責任医師又は治験分担医師は、妊娠が報告されたすべての被験者について、当該被験者の同意のもとに、早産等の結果も含め出産まで追跡調査する。出生後の評価も実施する。

4) 血中シロリムス濃度の測定

血液を約 1.5mL 採取し、全血で-80℃の条件下で凍結保存する。測定は三菱化学メディエンス株式会社に外注する。

5) 皮膚組織検査方法

皮膚組織検査に同意を得られた場合は、切除組織を用いて下記項目の記録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に局所麻酔をした上で、測定部位の皮疹と臨床的に同様の血管線維腫を 3mm パンチで切除し、パラフィン切片を作成する。

記録項目：以下の①～⑤について記述する。

①拡張血管の有無

②浸潤細胞のうち大型の星状細胞の有無

③マストセルの浸潤の有無

④GFAP、desmin、 α -SMA、HMB45、S100 などの組織染色による、浸潤細胞における陽性細胞の有無

⑤c-Kit 陽性マストセルの有無

6) 有害事象

本治験に参加中の被験者が治験薬の塗布を開始してから、本治験への参加を終了するまでに観察された有害事象を記録する。

(1) 有害事象名

有害事象の名称を記録する。

(2) 発現日/発現を確認した日

有害事象の発現日を記録する。有害事象の発現を後日確認した場合は、その確認日を記録する。

(3) 消失日/消失確認日

有害事象が消失した場合、消失日を記録する。有害事象の消失を後日確認した場合は、その確認日を記録する。

(4) 重症度

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)

(5) 重篤度

重篤度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 障害
- ③ 死亡につながる恐れのある症例
- ④ 障害につながる恐れのある症例
- ⑤ 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ⑥ ①～⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常

(6) 転帰および転帰確認日

有害事象の転帰は、以下の定義に従って判定する。

- ① 回復
- ② 軽快
- ③ 回復したが後遺症あり
- ④ 未回復
- ⑤ 死亡
- ⑥ 不明

また、転帰を確認した日を記録する。

(7) 処置

有害事象に対して何かしらの処置を行った場合は、その内容を記録する。

(8) 因果関係

有害事象の因果関係は、以下の定義に従って判定する。

- ① 因果関係なし
- ② 因果関係あり

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治験参加カードを用いて当該医師に通知するように被験者および代諾者に説明する。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) 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。
- 4) 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および代諾者に伝え、適切な治療を行う。

10.2. 有害事象、副作用および重篤な有害事象の定義

「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。

有害事象のうち治験薬との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できないものを「副作用」という。

「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障害
- ③死亡につながる恐れのある症例
- ④障害につながるおそれのある症例
- ⑤治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- ⑥①～⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑦後世代における先天性の疾病又は異常

なお、⑤の「入院」には、治験前より予定していた療法又は検査を治験中に実施することのみを目的とした入院（予定手術や検査等）は含まない。（但し、その入院中に新たに発生したものは有害事象として取扱う。）

10.3. 有害事象発現時の対応

治験責任医師は、本治験参加中の被験者に発現した有害事象に対して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本治験の継続の可否などについて審議

を受ける。

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、その旨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

10.4. 予想される有害事象とその対応

これまでに報告されたシロリムス外用剤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、本治験では、外用塗布に基づく局所の有害事象が予想され、シロリムス内服薬（ラパミューン®）で報告されている有害事象が見られる頻度はごく稀である、と考えられる。

また、これまでの臨床研究では観察されていないが、モルモットを用いた非臨床試験の結果から、光感作性のポテンシャルを有する可能性が否定できないため、直射日光を避ける等の対策を講じると共に、本治験を通じて注意が必要である。

10.4.1. 予想される有害事象

- 1) 投与部位の皮膚刺激症状（紅斑、丘疹、水疱、びらん、浮腫、等）
- 2) 投与部位の乾燥
- 3) 投与部位における感染症（単純性疱疹、皮膚細菌感染症、等）
- 4) 光線過敏症状
- 5) シロリムス内服薬（ラパミューン®）で報告されている有害事象
（過敏性反応、血管浮腫、体液貯留、創傷治癒障害、高脂血症、腎機能の悪化、等。
有害事象一覧は別添 1 参照）

10.4.2. 予想される有害事象に対する対処

- 1) 投与部位の皮膚刺激症状（紅斑、丘疹、水疱、びらん、浮腫、光線過敏症状等）
投与部位に重度の皮膚刺激症状が見られた際には、治験薬の投与を中止する。治験薬の投与中止後も症状が軽快しない場合は、症状に応じて保湿剤、ステロイドの外用剤等を投与する。
- 2) 投与部位の乾燥
投与部位に重度の乾燥が見られた際には、症状に応じて保湿剤を塗布する。保湿剤でも症状が軽快しない場合は、治験薬の投与を中止する。治験薬の投与中止後も症状が軽快しない場合は、症状に応じてステロイドの外用剤等を投与する。
- 3) 投与部位における感染症（単純性疱疹、皮膚細菌感染症、等）
投与部位に感染症状が見られた際には、症状に応じて抗菌薬、抗ウイルス剤などを投与する。
- 4) 光線過敏症状
光線過敏症状が見られた際には、治験薬の投与を中止し、帽子・傘・衣服等で遮光する。治験薬の投与中止後も症状が軽快しない場合は、症状に応じてステロイドの外用剤等を投与する。
- 5) シロリムス内服薬（ラパミューン®）で報告されている有害事象
それぞれの有害事象に応じた処置等を講じる。

11. 被験者毎の治験中止の基準及び手順

11.1. 被験者毎の治験中止基準

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し、可能な限り中止時点での観察・検査を実施する。

- 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

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

- 1) 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。
- 2) 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がある場合、治験審査委員会の事前の承認なしに治験実施計画書の逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由を記載した文書を、直ちに治験実施医療機関の長に提出し、治験審査委員会の承認を得る。
- 3) 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、治験審査委員会の承認を得る。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

- 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して決定し、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、治験責任医師が本治験を中断すべきであると判断した場合、本治験を中止する。
- 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、治験責任医師が本治験を中断すべきであると判断した場合、本治験を中止する。
- 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

治験全体を中止する場合、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。また、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う。

治験全体を中止する場合、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。

14. 症例報告書

治験責任医師及び治験分担医師は、被験者登録した全ての被験者について、実施するスクリーニング、治験薬投与及びその後の経過観察等に関して症例報告書を作成する。本治験の症例報告書は、EDC システムを利用する。治験責任医師は、症例報告書の内容が適切であることを確認して電子署名する。実施医療機関は、EDC システムにて作成された症例報告書データ（治験責任医師の電子署名済のもの）、監査証跡、電子署名情報を CD-R に保存したものを症例報告書として保管する。

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

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。