

2014/50/7B

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

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

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 金田 眞理

平成 27 年（2015 年）3 月

目 次

I. 構成員名簿	2
II. 総合研究報告	
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	18
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	
IRB の承認に関する資料	
治験届に関する資料	
班会議プログラム	
特別講演プログラム	
EPS アソシエイトによる治験業務に関する資料	
特許に関する資料	
治験総括報告書 (一部)	
定例会議開催日	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	190

I . 構成員名簿

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
	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
	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
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. 総合研究報告

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

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mTORC1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、2012年から2014年の3年計画で、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、本邦でも昨年末に、リンパ脈管筋腫症（LAM）の治療薬として承認された。しかしながら、外用薬はなく、ラパマイシン外用薬は新規の薬剤である。ラパマイシン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終え、GLPレベルの前臨床の動物試験も開始した。ついで、2013年度中に、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、品質試験も施行すると同時に、PMDA事前面談での助言をもとに、小児を含む第I/II相の治験を計画し、ICH-GCP準拠の治験薬概要書と治験実施計画書を完成させた。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）」を開始した。2013年12月から開始した、本医師主導治験を2014年7月に終了し、結果の解析をおこない、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。現時点で、安全性に対しては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。また、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、2013年11月22日に契約を締結した研究協力への技術移行も開始している。さらに、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 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 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

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、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

い稀少難治性疾患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。その目的のためにまずは本研究で、ラパマイシ

ン外用薬のPOCの取得を目指す。

B. 研究方法

本研究は24年から26年にかけての3年計画である。

24年度はラパマイシン原末の確保と外用薬の製造、安定性の検討、GLPレベルの前臨床の動物試験の開始をおこなった。

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と品質試験の施行完了、ICH-GCP準拠の治験薬概要書と治験実施計画書の完成。さらにこれらの結果をそろえて、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）」を開始した。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。

26年度は、26年7月に医師主導治験を終了し、データ解析を行い、医師主導治験総括報告書の作成を行う。さらに、医師主導治験終了後の企業による迅速な薬事申請、第III相試験開始を目指して、2ヶ月に1回の頻度で協力企業との開発会議を行い、情報の共有や技術移行を行った。また、本薬剤開発中に新規の作用も発見したため、本薬剤のグローバルな展開のために、海外の情報把握につとめると同時に、適応拡大をめざして検討中である。これら全体のロードマップを図1、2に示した。

(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) GLPレベルの前臨床の動物試験（金田、中村、松本、梅垣、斉藤 名井、山地）

- 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)を実施
- 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
- 牛角膜を用いた眼刺激試験を施行した。(図3)

2) 治験薬GMPレベルの安定性試験、品質試験の施行（金田、中村、松本、山地）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、3～12ヶ月後までに、1ヶ月毎に、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12ヶ月目ま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（金田、中村、松本、梅垣、斉藤 名井、山地）(資料)

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(資料)
(金田、中村、松本、梅垣、斉藤 名井、坪井、Darilng Thomas、濱崎)

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歳～64）18人と小児（3歳か～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4濃度を用いた、第I II相試験（結節性硬化症に対するラパマイシン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）で主要評価項目は血管線維腫の大きさおよび紅色調の改善度の合成変数、副次評価項目は全般改善度、患者の満足度とした。

5) 説明文書の作成（金田、中村、松本、坪井 名井）（資料）

6) PMDA対面助言（金田、中村、松本、梅垣、斉藤 名井、山地、坪井）。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2013年7月30日にPMDAの対面助言を受けた。（資料）

7) 2013年9月24日にIRBの承認を取得。（資料）（金田、中村、松本、梅垣、斉藤 名井、山地、坪井）

8) 2013年10月15日に医師主導治験の治験届をPMDAに提出。（金田、梅垣、斉藤、名井、山地、坪井）。（資料）

7) 医師主導治験の実施（金田、片山、玉井、斉藤、名井、中村、松本、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、公開した上で、2013年12月10日より、プロトコルに沿って、皮膚科学会のTSC診断基準でTSCの確定診断が付き、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行った。

8) 医師主導治験の終了とデータの整理

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）」を完了しその結果を解析した。（金田、片山、玉井、中村、松本、斉藤、名井、坪井、Darilng Thomas）

(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。

9) 海外のTSC専門家からの助言（Thomas N. Darling）

本研究の研究協力者でもあり、本症の専門家でもある、Thomas N. DarlingよりUSAにおける、TSCの皮疹に対する治療の現状を助言

1 0) 医師主導治験の終了。（図6）

1 1) 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、坪井）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。

1 2) 医師主導治験総括報告書（第I II相）の作成する。（資料）

1 3) 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、

1 4) 第III相試験を実施の準備（金田、中村、松本、片山、坪井）

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る。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。更に結果の項に分担社名を記載した。

F. 研究成果の公表

論文発表

1. Wataya-Kaneda M, Tnaka 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. *JAMA Dermatol*. in press. 2015
2. Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: Insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol Sci*. in press. 2015
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*. in press. 2015
4. 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*. In press. 2014
5. 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*. 73(1):83-5. 2014
6. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tnaka 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*. 6(1):20-8. 2014
7. Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Herbert AA, Mlynarczyk G, Soltani K, Darling TN: Dermatologic and Dental Aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statement. *JAMA Dermatology*. 150(10):1095-101. 2014
8. 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*. in press. 2014
9. 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*. 23(8):568-72. 2014
10. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Nakano H, Tamemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I: Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *Journal of Dermatology*. 41:1-2. 2014
11. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (Wataya-Kaneda M): Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous

- Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 49(4): 255-65, 2013
12. Northrup H, Kruger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (Wataya-Kaneda M): Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 49(4):243-54, 2013
 13. 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. *Journal of Dermatological Science*. 73(1):83-5. 2013
 14. 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*. 169(6):1314-8. 2013
 15. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I, et al.: Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 8(5): e63910. 2013
 16. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I: CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br J Dermatol*. 169(1):201-4 2013
 17. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Katayama I: Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *Journal of Dermatology*. 40(5):344-54, 2013
 18. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I: Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1. *Journal of Dermatology*. 40(5):413-4, 2013
 19. 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*. 40(4):272-6, 2013
 20. Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I: An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol*. 22(4):568-70 2012
 21. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 25(2):219-30. 2012
 22. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: 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
 23. Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wataya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, Suzuki T: Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Journal of Dermatological Science* 2012 66(3):244-5
2. 学会発表
 1. 金田真理: 結節性硬化症 update, 第113回日本皮膚科学会総会, 京都 (2014.5.30-6.1)
 2. Yang L, Wataya-Kaneda M, Yang F, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in

- melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. 22 th IPCC 2014 (2014.9.4-7.)Singapore.
3. Yang F, Yang L, Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Matsumoto S, Atitia M, Murota H, Katayama I: Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermato Phagocytes of 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)
 4. Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Tanaka M, Tang F, Tanemura A, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I: *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)
 5. Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: *Topical rapamycin therapy is effective against hypomelanotic macules arising in tuberous sclerosis complex A prospective, self-controlled study*. International Pigmented Cell Development Workshop Edinbergh (2013.5)
 6. Nishida T, Takahashi T **Wataya-Kaneda M** et al: *Gastrointestinal Stromal Tumor Associated with Neurofibromatosis Type I* 2013 annual meeting of American Society of Clinical Oncology Chicago (2013.6)
 7. Kotobuki Y, Yang L, **Wataya-Kaneda M**, Tsuruta D, Tanemura A, Tanaka M, Murota H, Ishii M Katayama I: *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)
 8. Tanaka M, **Wataya-Kaneda M**, Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: *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)
 9. **金田眞理**: 結節性硬化症の新規治療, 日本結節性硬化症学会 第1回学術総会, 東京 (2013. 11. 1)
 10. **金田眞理**: 大阪大学における各科からみた結節性硬化症の治療戦略, TSC-Meet the Expert. 大阪 (2013. 7. 27)
 11. **金田眞理**: 皮膚科からみた結節性硬化症, 日本小児皮膚科学会, 東京 (2013. 7. 15)
 12. **金田眞理**: 結節性硬化症の最近の症状の特徴と新規診断基準, 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜 (2013. 6. 14)
 13. **金田眞理**: 皮膚科からみた結節性硬化症, 第80回大阪小児神経学懇話会, 大阪 (2013. 5)
 14. **金田眞理**: 結節性硬化症の皮膚症状と治療法, 第1回GSKINセミナー in 仙台, 仙台 (2013. 5. 30)
 15. **金田眞理**: 結節性硬化症の mTOR 阻害剤 (ラパマイシン) による治療, 日本皮膚科学会茨城地方会, 茨城 (2013. 3. 9-10)
 16. **Wataya-Kaneda M**: *Dermatological manifestations of TSC* Second annual TSC days 2013 Geneva (2013.3)
 17. Tani M, Nakano M, Murota H, **Wataya-Kaneda M**, Katayama I, Otsuka N, Fukushima K, Aozasa K: Case of CD30+ CD56+ CD8+ Primary Cutaneous Peripheral T-cell Lymphoma ; Gamma-delta (g/d) T-cell lymphoma with Transformation into aggressive phenotype 2nd East-Asia dermatology conference Beijing (2012/6.13-16)
 18. **金田眞理**: シグナル伝達病としての結節性硬化症第111回日本皮膚科学会総会 京都 (2012 6.1-3)
 19. **Wataya-Kaneda M**: TSC clinical consensus conference. TSC clinical consensus conference WashingtonDC (2012/6.13-16)
 20. Kotobuki Y, **Wataya-Kaneda M**, Tsuruta D, Tanaka M, Tanemura A, Ishii M, Katayama I: Molecular

Structural Analysis for the
Hypopigmented Macules in the
Patients with Tuberous Sclerosis
Molecular Structural Analysis for the
Hypopigmented Macules in the
Patients with Tuberous Sclerosis.
IPCC 2012 (2012)

21. 西田俊明、高橋剛、金田真理、大森健、
増沢徹、阿子古真衣伊、世良田聡、辻本
正彦、仲哲治: 神経線維腫症 1 型に伴う
GIST, 日本レックリングハウゼン病学
会学術大会, 東京 (2012.11.4)
22. 高橋彩、金田真理、室田洋之、松村理
沙、太田秀明、片山一郎: 水泡、紅斑、
脱色素斑を呈したランゲルハンス組織
球症の一例, 日本色素細胞学会学術大
会, 長浜 (2012.11.24-25)

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

4. 医師主導治験のロードマップ

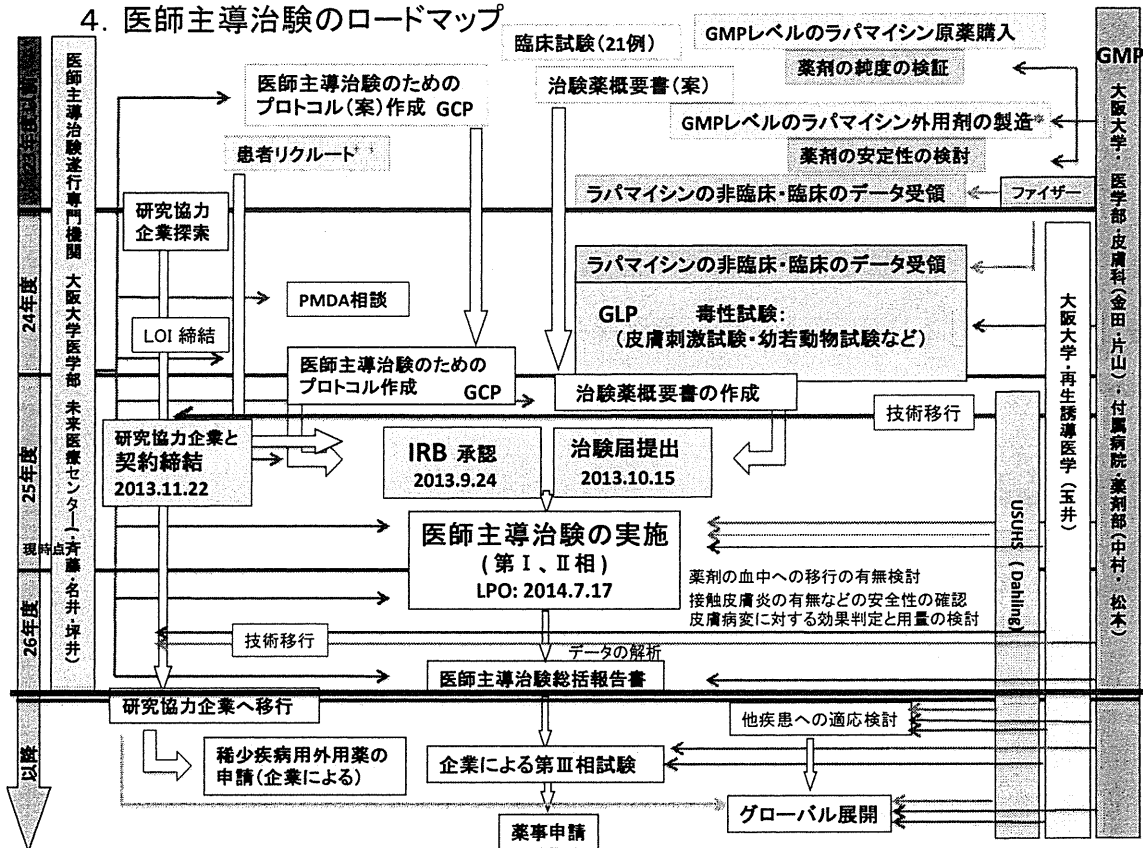


図 2

- 2013年 9月24日にIRB承認
2013年12月10日に治験開始
- 2013年10月15日に治験届提出
2014年 7月15日に治験終了

治験実施スケジュール

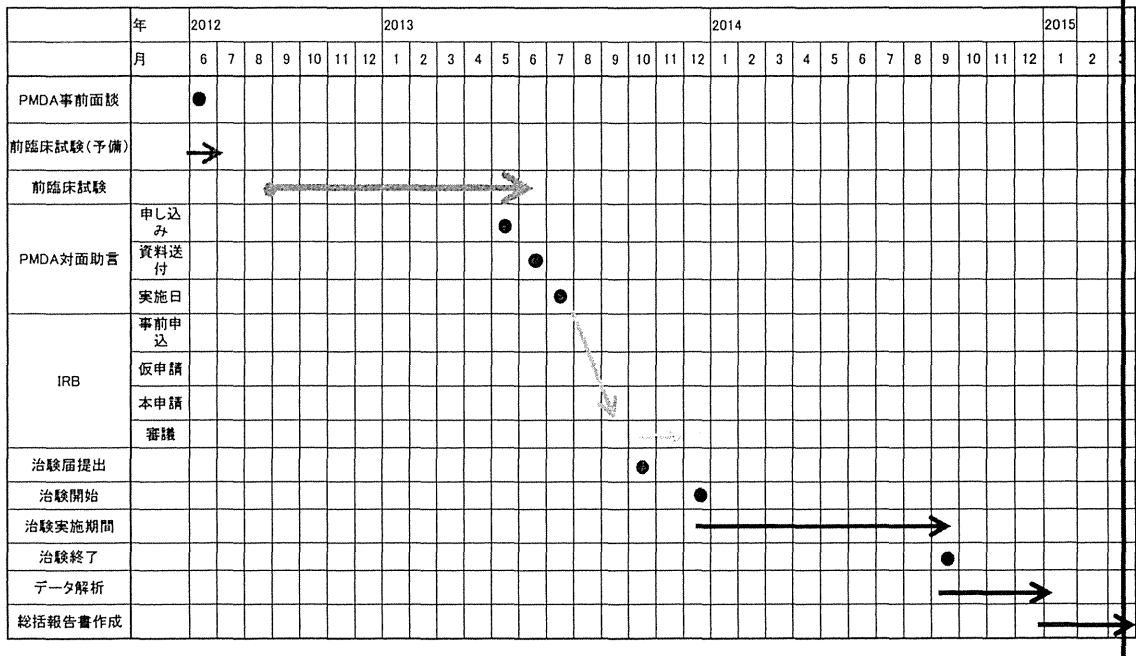


図 3 非臨床の動物試験

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)	モルモット	GLP
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)	モルモット	非 GLP
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)	モルモット	GLP
牛角膜を用いた眼粘膜刺激試験	牛摘出角膜	GLP

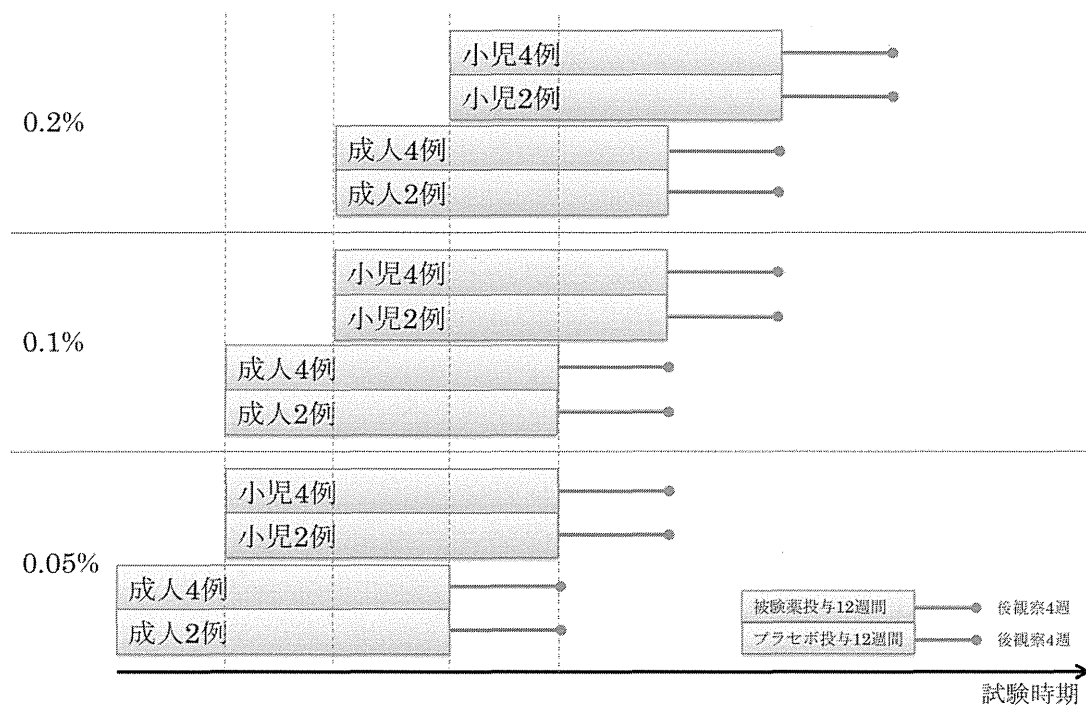
図 4

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 5

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）



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。