

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。

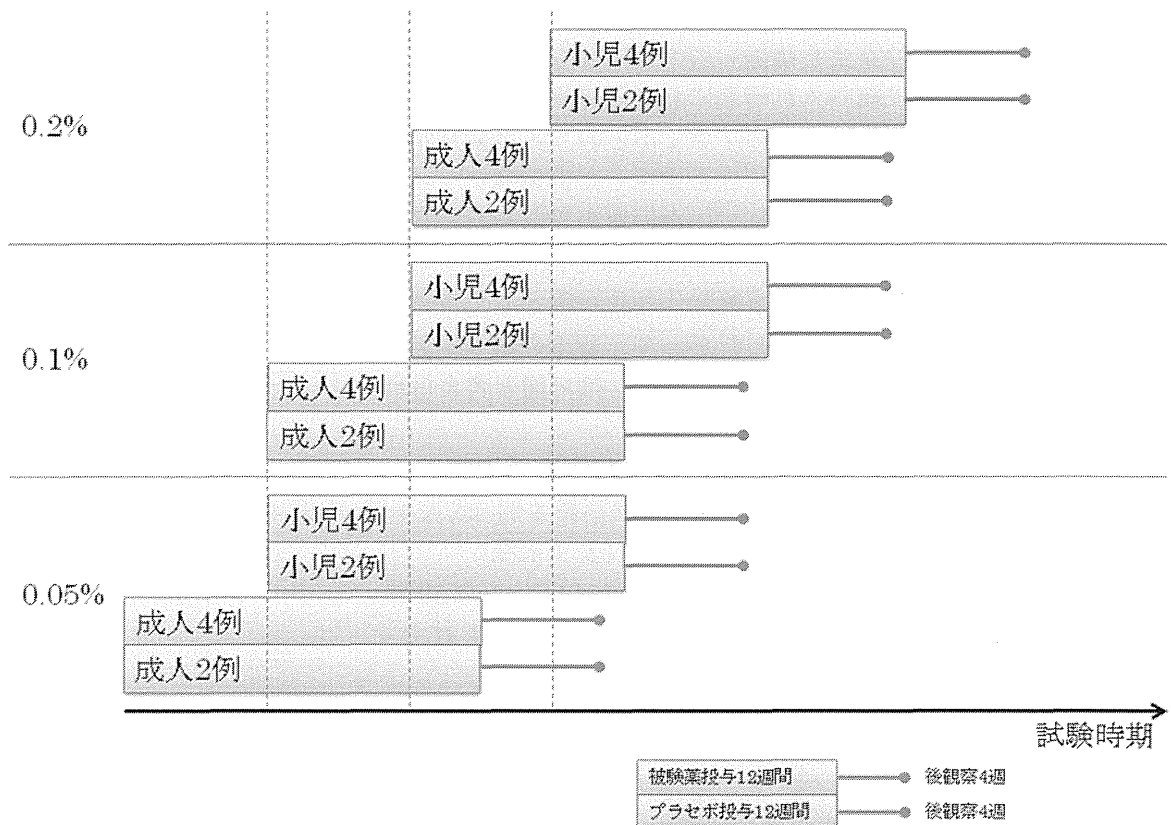


図 1：試験デザインイメージ図

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 週間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ると考えられるため、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

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 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

(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ワードを開封する。

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°Cの条件下で凍結保存する。測定は三菱化学メディア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
- 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

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。