

研究課題名：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）

文書名：治験実施計画書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
ヘッダー	治験実施計画書第 <u>2.0</u> 版	治験実施計画書第 <u>3.0</u> 版	改訂のため
表紙	作 成 年 月 日：2013 年 <u>10</u> 月 <u>28</u> 日 版 数：第 <u>2.0</u> 版	作 成 年 月 日：2014 年 1 月 23 日 版 数：第 3.0 版	改訂のため
観察・検査スケ ジュール	妊娠検査 ^{##} (尿中 hCG)	妊娠検査 ^{##} (尿中 hCG <u>または血清 hCG</u>)	小児等で尿を 採取できない 場合があるた め
P.23 9.1.観察・検査 スケジュール	妊娠検査 ^{##} (尿中 hCG)	妊娠検査 ^{##} (尿中 hCG <u>または血清 hCG</u>)	小児等で尿を 採取できない 場合があるた め

P.24 9.2.観察・検査 項目 2)登録前検査	(7)尿検査	(7)尿検査 (測定できなかった場合はその理由を記録する)	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.24 9.2.観察・検査 項目 2)登録前検査 (8)妊娠検査	測定項目：尿中 hCG	測定項目：尿中 hCG <u>または血清 hCG</u>	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.25 9.2.観察・検査 項目 3)治験薬塗布期間 (塗布開始日 ; 0 日) (3)妊娠検査	測定項目：尿中 hCG	測定項目：尿中 hCG <u>または血清 hCG</u>	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.26 9.2.観察・検査 項目 4)治験薬塗布期間 (塗布開始 2、4、8 週後)	(6)尿検査	(6)尿検査 (測定できなかった場合はその理由を記録する)	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.26 9.2.観察・検査	測定項目：尿中 hCG	測定項目：尿中 hCG <u>または血清 hCG</u>	小児等で尿を採取できない

項目 4)治験薬塗布期間（塗布開始2、4、8週後） (7)妊娠検査			場合があるため
P.26 9.2.観察・検査項目 5)治験薬塗布終了時（塗布開始12週後）	(7)尿検査	(7)尿検査（測定できなかった場合はその理由を記録する）	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.26 9.2.観察・検査項目 5)治験薬塗布終了時（塗布開始12週後） (8)妊娠検査	測定項目：尿中 hCG	測定項目：尿中 hCG または血清 hCG	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.28 9.2.観察・検査項目 7)中止時	(7)尿検査	(7)尿検査（測定できなかった場合はその理由を記録する）	小児等で尿を採取できない場合があるため
P.28 9.2.観察・検査	測定項目：尿中 hCG	測定項目：尿中 hCG または血清 hCG	小児等で尿を採取できない

項目 7)中止時 (8)妊娠検査			場合があるため
P.30 9.3.測定方法 3)妊娠検査 (1)検査	妊娠可能な女性（閉経（別の医学的理由を伴わずに 12 ヶ月以上無月経の状態）、子宮全摘出あるいは初潮をむかえていない等により妊娠が不可能と判断される女性を除く）の被験者については、尿中 hCG 検査を行う。	妊娠可能な女性（閉経（別の医学的理由を伴わずに 12 ヶ月以上無月経の状態）、子宮全摘出あるいは初潮をむかえていない等により妊娠が不可能と判断される女性を除く）の被験者については、尿中 hCG または血清 hCG 検査を行う。	小児等で尿を採取できない場合があるため
別添 2 4.血中シロリム ス濃度測定	試験責任者：岩渕 健太郎	試験責任者：古賀 康信	責任者の変更

患者さんへ

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）

説明文書・同意文書

これから、この治験^{ちけん}の内容について説明いたしますので、参加されるかどうかあなたの自由な意思でお決めください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることは一切ありません。あなたがこの治験への参加を取りやめたいと思われましたら、治験の途中であっても、いつでも参加を取りやめることができます。

わからないことがあれば、どんなことでも遠慮なさらずに質問してください。

大阪大学医学部附属病院

第 1.0 版

作成年月日：2013 年 9 月 5 日

目次

1.	ちけん 治験とは？	2
2.	あなたの病気（結節性硬化症）について	4
3.	治験の目的	5
4.	治験の方法	6
5.	この治験に参加いただく前に確認したいこと	13
6.	予測される患者さんの利益と生じるおそれのある 不利益について	15
7.	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する 他の治療法について	16
8.	治験に関する新たな情報について	16
9.	健康被害が発生した場合について	17
10.	治験への参加とその撤回について	17
11.	治験を中止する場合について	18
12.	プライバシーの保護について	18
13.	治験の費用について	19
14.	守っていただきたいこと	19
15.	担当医師への連絡	21

1. 治験とは？

新しい薬が多くの患者さんの治療に使われるようになるまでには、まず製薬会社などの研究室で化学的に合成されたり、天然に存在している物質から「薬」になる候補を選び出すことから始まります。

次いで動物などで試験がおこなわれた後、健康なボランティアの方や患者さんの協力を得て、国から薬として認めてもらうために、有効性（効き目）と安全性を確認する試験がおこなわれます。この試験のことを「治験」といい、治験で使われる薬のことを「治験薬」といいます。

治験では、治験薬の効き目や安全性を詳しく調べることから、通常の診療よりも検査の項目や回数が増えるなど、試験的要素も伴います。

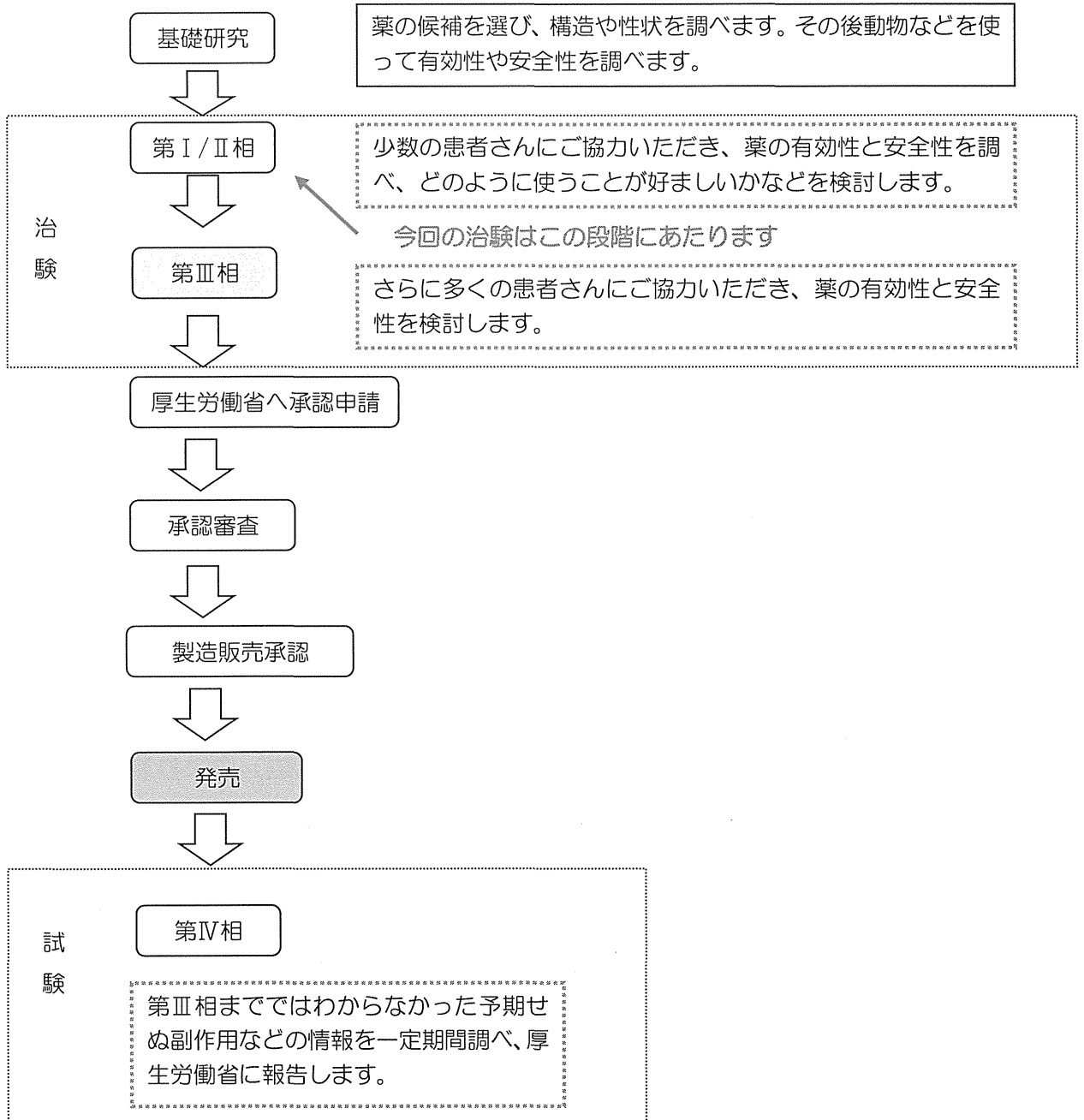
また、「治験」は国が定めたルール（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP）を守っておこなわれます。今回実施する治験は、大阪大学医学部附属病院薬剤部で製造（調製）された治験薬を用い、大阪大学医学部附属病院皮膚科でおこなわれる「医師主導治験」と呼ばれる治験をおこないます。

<医師主導治験について>

国内でおこなわれる治験は、これまでは法律（薬事法）により製薬会社だけが計画し、実施することができました。

しかし、平成 14 年薬事法が改正され、医師も治療に必要と思われる薬剤について治験を計画し、実施することができるようになりました。このような治験を医師主導治験といいます。

治験の流れ



ちけんしんさいいんかい
<治験審査委員会について>

当病院内には、病院長が国で定めたルール（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP）に従って、治験審査委員会を設けております。治験審査委員会は、医師・医師以外の方・また病院および病院長と利害関係のない方により構成されています。委員会ではこの治験の実施について、参加される患者さんが不利益を受けないように、倫理的、科学のおよび医学的・薬学的に妥当であるかを審査し、承認をおこなっています。

名称：大阪大学医学部附属病院治験審査委員会

設置者：大阪大学医学部附属病院 病院長

所在地：大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号

治験審査委員会の手順書（審査の手順を定めた文書）・審査委員名簿および会議の議事録の概要は、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（旧臨床試験部）のインターネットホームページ（アドレス <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/hp-crc/>）で公表しております。また、治験審査委員会に関してお聞きになりたいことがあれば、担当医師にお申し出下さい。

2. あなたの病気（結節性硬化症）について

<結節性硬化症について>

結節性硬化症（TSC とも呼ばれます）とは、全身に過誤腫（良性腫瘍のひとつ）と呼ばれる良性の腫瘍の多発が特徴の常染色体優性遺伝性の病気です。症状としては脳・腎・皮膚をはじめとする全身に腫瘍ができたり、精神発達遅滞・てんかん・自閉症などの中枢神経症状がでたり、肺に MMPH※という病変が生じたり、皮膚に白斑がでたりします。

※MMPH とは…多発性小結節性肺細胞過形成といい、肺の中に 2 型肺胞上皮細胞の過形成が起こり、病変をはっきりと限定することができずに広範囲に広がっている状態です。特に治療は要しないといわれています。

<顔面皮膚病変について>

結節性硬化症に伴う皮膚の腫瘍や病変はすぐに命にかかわることはありませんが、特に顔面の皮膚病変（血管線維腫、局面※、紅斑、白斑）は容貌の点（見た目）で社会生活に支障を生じ、患者さんの QOL（quality of life、生活の質）を低下させます。そのため、患者さん本人や患者さんの家族からしばしば治療の申し出がありますが、皮膚病変に対する根本的な治療法はなく、麻酔をしておこなう外科的治療が唯一の治療法です。しかし、精神発達遅滞のある患者さんや子供の患者さんで局所麻酔での処置が不可能な場合や、てんかん、腎や肺の病気などのため全身麻酔による手術治療が困難な患者さんには、有効な治療法がないのが現状です。

※局面とは…瘡や湿疹が盛り上がり、手で触って分かる程度の病変で、直径は 10 mm を超え、皮膚表面から隆起している塊のようなものです。

3. 治験の目的

最近、結節性硬化症の新しい治療薬として、シロリムスという薬剤（飲み薬）が有効である事がわかってきました。シロリムスは結節性硬化症で活性化されることが知られている mTOR（エムツール）*の活性を抑えます。さらに、顔面の血管線維腫などの皮膚病変に対しては、このシロリムスの外用剤（塗り薬）でも効果があることがわかりました。外用剤での治療が可能になれば、副作用が少なく、重症で今まで治療法がなかった患者さんにも治療ができるようになります。しかし、まだまだ少数の症例報告であり、実用できる段階にはなっておりません。

そこで、結節性硬化症の皮膚病変の治療薬として、副作用の少ないシロリムスの外用剤（OSD-001）をつくりました。

今回の治験の目的は、結節性硬化症と診断され、顔面に皮膚病変のある36名の患者さんの患部に OSD-001 またはプラセボ*（シロリムスを含まないゲル剤）を外用塗布（以下、塗布^{とふ}といいます）していただき、OSD-001 とプラセボの顔面の皮膚病変を抑える効果および安全性を比較することです。

※mTOR（エムツール）とは…結節性硬化症で活動が盛んになるたんぱく質のひとつで、シロリムスはその活動を抑えることが知られています。そのためシロリムスの結節性硬化症に対する治療効果が期待されています。

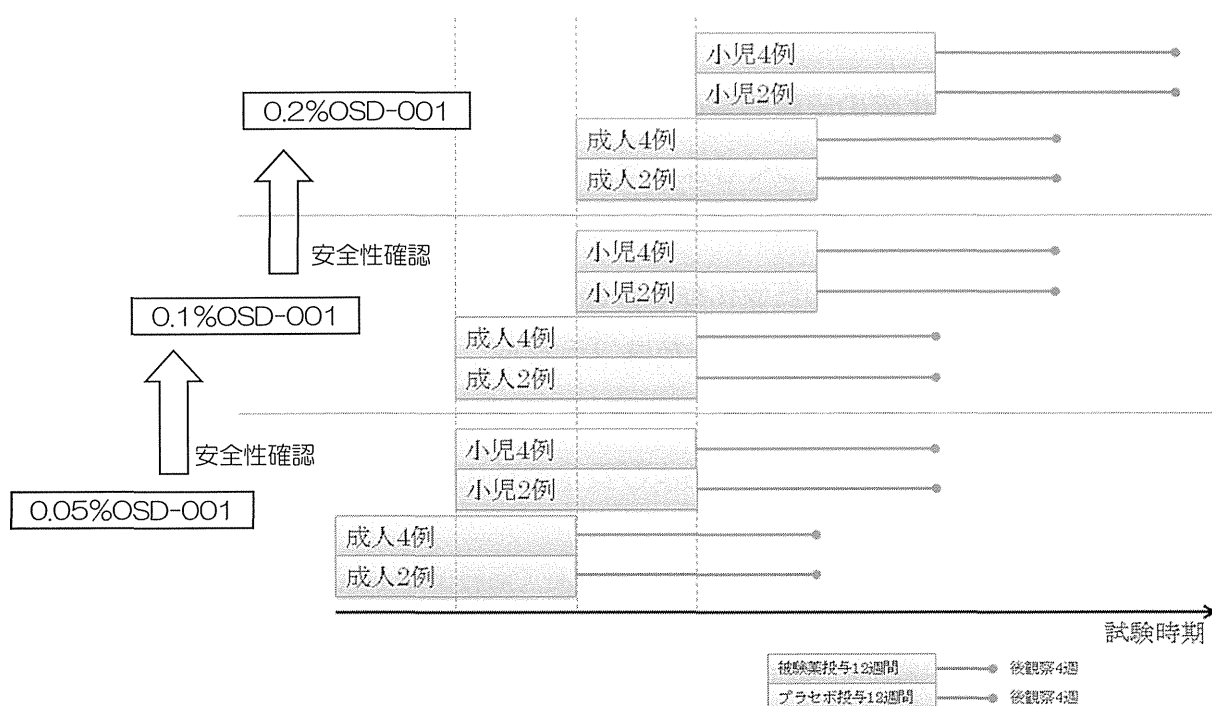
※プラセボとは…治験薬と外見（見た目）が同じですが、薬の成分を含まず治療効果のない薬のことです。

※なぜプラセボを使うのか？…薬の成分を含まないにもかかわらず、「薬を塗った」という意識から治療効果が出ることもあり、このプラセボを用いた試験は、治験薬の有効性を科学的に明らかにするために必要な試験となっています。

この治験に参加していただく期間は、治験薬塗布期間 12 週間と治験薬塗布終了後の後観察期間 4 週間の計 16 週間です。当院のみで実施し 36 名の患者さんに参加いただく予定です。

4. 治験の方法

今回、OSD-001 の効果と安全性を科学的に評価するために、3つの群にわけて、それぞれ OSD-001 の4名とプラセボの2名による組み合わせで比較試験をおこないます。どの治験薬になるかは、あなたにも担当医師にも知らされないようになっており、選ぶことはできません（この方法は^{むさくいにじゅうもうけんぽう}無作為二重盲検法と呼ばれています）。くじを引くような方法でいずれかに割り当てられます。OSD-001 にあたる確率は3分の2、プラセボにあたる確率は3分の1です。



最初に、成人の患者さん6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）について濃度 0.05%治験薬を塗布します。0.05%治験薬での安全性が確認された後、成人の患者さん6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）について 0.1%治験薬を塗布します。0.1%治験薬での安全性が確認された後、成人の患者さん6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）について 0.2%治験薬を塗布します。子供の患者さんについては、それぞれの群の成人の患者さんでの安全性が確認された後に実施します。つまり、子供の患者さん6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）に対する濃度 0.05%の治験薬塗布は、成人の患者さんでの 0.05%治験薬の安全性が確認されてから実施します。同様に、子供の患者さん

6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）に対する濃度 0.1%の治験薬塗布は、成人の患者さんでの0.1%治験薬の安全性が確認されてから、子供の患者さん6名（OSD-001 群4名、プラセボ群2名）に対する濃度 0.2%の治験薬塗布は、成人の患者さんでの0.2%治験薬の安全性が確認されてから実施します。

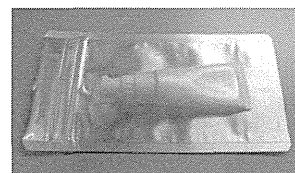
◆治験薬の塗布方法

治験薬を1日2回（朝、夕）、対象とした部位（対象部位）に塗布します。これを12週間続けます。

（具体的な塗布方法）

- 1) 初回の塗布は大阪大学医学部附属病院皮膚科外来でおこないます。
- 2) 治験薬の塗布手順は以下の通りです。

- (1) 塗布する前に手を洗います。
- (2) アルミの袋に入っているポンプ付きチューブを取り出します。
- (3) キャップを外し、ポンプを押して指先にゲルを取ります。



しっかりとポンプを1回プッシュすると約125mgのゲルが出てきます。

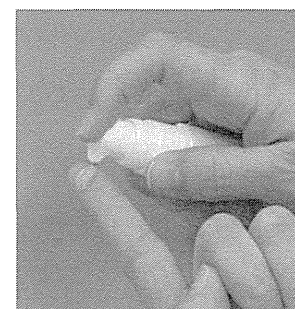
ポンプのプッシュを半分で止めることも出来るので、1回に1.5プッシュを上限として、1日

2回の塗布量が3プッシュ分までになるように加減してください。

- (4) 病変部に優しく擦り込むように塗布してください。
- (5) 手を洗い、キャップを付けて、元のアルミ袋にチューブを入れて、冷蔵庫で保存してください。
- (6) 次の来院時に薬袋に入れたまま、アルミ袋ごと持参下さい。

（具体的な塗布量や塗布方法は、初回の塗布の際にもご説明いたします。）

- 3) 最後の塗布は、開始12週後の観察日当日の受診時に外来で塗布します。
- 4) 治験薬を塗布している間は、直射日光を避けるように気をつけて下さい。



◆治験スケジュール

治験参加に同意された後、治験に参加いただけるかどうかを確認するため、事前に検査をおこないます。

治験に参加されると、塗布開始日、開始 2 週後、4 週後、8 週後、12 週後（塗布期間中：5 回）と、16 週後（塗布期間終了後）に皮膚科外来で検査と診察を受けていただきます（計 6 回通院）。詳しいスケジュールは、スケジュール表をご覧ください。

●治験薬塗布期間および後観察期間の観察項目

治験薬（プラセボまたは各濃度の OSD-001）を塗布開始前と塗布開始 2 週後、4 週後、8 週後、12 週後および後観察の塗布開始 16 週後には皮膚科外来を受診していただき、塗布部位の写真撮影、効果の程度、副作用の有無および治験薬との関連性の判定をおこないます。後観察では、皮疹の再燃の有無を見せていただきます。

●臨床検査の実施時期

皮膚科外来を受診していただきます。

- ①血液検査（1 回に約 8mL 採血します）：塗布開始前、塗布開始 2、4、8、12 週後
- ②尿検査：塗布開始前、塗布開始 2、4、8、12 週後
- ③シロリムス血中濃度（1 回に約 1.5mL 採血します）：塗布開始前（初回塗布直前）、初回塗布 1 時間後、塗布開始 2、4、8 週後の塗布直前、塗布開始 12 週後の塗布直前および塗布後 1 時間に通常の採血時より約 1.5mL 多く採血します。シロリムスの血中への移行の程度を確認します。来院日の朝は、治験薬は塗布せずに来院してください。

- 問診、皮疹の大きさ、紅色調および局面、紅斑、白斑の大きさ、程度
塗布開始前、塗布開始日、塗布開始から 2、4、8、12 週後（塗布終了時）、および 16 週後（塗布期間終了後）に、皮膚科外来で問診や、皮疹

の大きさや紅色調、局面、紅斑、白斑の大きさや程度を観察・写真撮影し、効果の程度を確認します。

●皮膚組織検査

皮膚組織検査の同意を得られた患者さんについては、治験開始前 4 週間以内と塗布開始 12 週後に皮疹部の皮膚の採取をおこない、組織学的に検討します。

【皮膚の採取方法】

- ① 皮疹部に局所麻酔し、直径 3 mm のパンチバイオプシー（専用の器具を用いる方法）をおこないます。
- ② 採取した箇所は小さいキズで自然に治癒するため縫う必要はありません。

バイタルサイン：体温、血圧、脈拍

血液学的検査：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

血液生化学的検査：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

尿検査：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱

妊娠検査：尿中hCG

5. この治験に参加いただく前に確認したいこと

◆この治験に参加いただけるのは以下の条件に当てはまる方です。

- a. 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された患者さん
- b. 顔面に 2mm以上の大きさで赤みのある血管線維腫が少なくとも 3 カ所以上ある患者さん
- c. 血管線維腫へのレーザー治療および外科的治療が適応できない患者さん、あるいは外科的治療を希望しない患者さん
- d. 担当医師の指示に従って、患者さんご自身もしくは代諾者の方が患者日誌をつけることができる患者さん
- e. 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、患者さん本人または代諾者の自由意思による文書同意が得られる患者さん
- f. 3 歳以上 65 歳未満の患者さん

◆参加できない患者さん

- a. 計画的な塗布あるいは経過のフォローができない患者さん
- b. 病変部に重篤なびらんや潰瘍などの皮膚病変がある患者さん
- c. マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーをお持ちの患者さん
- d. 登録前 12 ヶ月以内にシロリムスやエベロリムス (mTOR 阻害剤)、またはテムシロリムス (mTOR 阻害剤) による治療を受けた患者さん
- e. 登録前 3 ヶ月以内にタクロリムスの塗布治療を受けた患者さん
- f. 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さん
- g. 重篤な心疾患・肝疾患・肺疾患・血液疾患など、本治験に参加することが不相当と考えられる合併症をお持ちの患者さん
- h. アルコールに対する過敏症をお持ちの患者さん
- i. 妊娠または妊娠している可能性のある患者さんおよび授乳中の患者さん
- j. 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さん

- k. 同意取得日前 6 ヶ月以内に他の治験に参加した患者さん
- l. 本治験に参加することが不適当と担当医師が判断した患者さん

治験参加に同意された後でも、上記の基準にあてはまるかどうかの事前の検査の結果によっては参加いただけない場合もあります。

6. 予測される患者さんの利益と生じるおそれのある不利益 について

◆予想される利益

重症の結節性硬化症の患者さんの顔面の皮膚病変には現在治療法がなく、中等度ないし軽度の患者さんの顔面の皮膚病変にはレーザー治療や外科的治療があるものの容易に治療を受けることができず、日常生活における QOL の低下を余儀なくされています。この治療法の利点はこのような患者さんに対し、安全で簡便な治療方法を提供することができることです。

ただし、今回の治験では、プラセボを塗布される患者さんもいらっしゃいますので、必ずしも治療の効果が得られるとは限りません。

◆これまでに認められた副作用および予想される不利益

今回の治験では治験薬（OSD-001）を顔面患部に塗布するので、塗布する部位に「皮膚刺激症状」（「紅斑」、「丘疹」、^{きゅうしん}「水疱」、^{すいほう}「びらん」、「浮腫」、など）や「乾燥」の副作用がでることが予想されます。もし、そのような症状が出現した場合は、症状に応じて、治験薬塗布を中止したり、保湿剤・ステロイド外用剤の塗布などの対応致します。

塗布する部位に細菌やウイルスが入って「感染」を起こすことも予想されます。このような「感染」が出現した場合は、症状に応じて、抗菌薬や抗ウイルス剤を服用していただくことで対応致します。

動物を使った試験の結果から、OSD-001 によって「光線過敏症状」（光があたった部位に「紅斑」、「浮腫」、「丘疹」、「小水疱」、「色素沈着」などができる症状）が出る可能性もあります。もし「光線過敏症状」が出現した場合は、治験薬塗布を中止して帽子や傘、衣服などで遮光したり、症状に応じてステロイド外用剤の塗布などの対応致します。

また、OSD-001 を、幼若な（子供の）ラットに繰り返して塗布したところ、餌を食べる量の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、器官の重量に影響がみられました。