

201436004A

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業  
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する  
新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 金田 眞理

平成 27 年 (2015 年) 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）による委託業務として、大阪大学医学部が実施した平成26年度「薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業  
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する  
新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 金田 眞理

平成 27 年 (2015 年) 3 月

# 目 次

I.平成 26 年度 構成員名簿	1
II. 委託業務成果報告（総括・業務項目）	
薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する 新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験 金田眞理（大阪大学医学系研究科皮膚科教室 講師）	3
III. 成果物	7
PMDA 事前面談	
健康人の発汗に対するラパマイシン外用薬の安全性と用量依存性の発汗抑制効果を 検討する第 1 相試験 実施計画書	
治療法の無い難治性多汗症に対するラパマイシン外用薬の有効性を検討する パイロット試験 実施計画書	
皮膚疾患を処置するための外用薬およびその製造方法 特許書類	
ラパマイシンおよびその誘導体を含む発汗抑制剤 特許書類	
IV. 学会等発表実績	49
V. 研究成果の刊行物・別刷	53

# I . 構成員名簿

厚生労働科学研究委託費  
医療技術実用化総合研究事業  
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

平成26年度構成員名簿

薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する  
新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験班

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
	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学	准教授
	中村 歩	大阪大学医学部附属病院 薬剤部	薬剤主任

## Ⅱ. 委託業務成果報告（総括・業務項目）

厚生労働科学研究委託費  
 (医療技術実用化総合研究事業(早期探索的・国際水準臨床研究事業))  
 委託業務成果報告(総括・業務項目)

薬事申請を目指した、治療法の無い難治性多汗症に対する新規ラパマイシン外用薬の有効性を検討する医師主導治験に関する研究

業務主任者又は担当責任者 金田眞理

研究要旨

原発性多汗症は、罹患率約4.5%、平均発症年齢12-15歳の原因不明の難治性疾患で、鬱病や引きこもりの原因になると同時に、職業制限など患者のQOLを著しく障害する疾患である。しかしながら、交感神経遮断術等外科的治療でも確実な改善が望めず、確立された安全で有効な治療法は無い。我々はマンマリアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス1 (mTORC1) が、新規の機能として発汗調節に関与し、mTORC1の阻害剤であるラパマイシンが発汗抑制に有効である事を見出した。そこで、我々は既に、製造法を確立し新規薬剤として安定性も安全性も確認済みのラパマイシン外用薬が、治療法のない難治性多汗症に対する有効で安全な治療薬になると考えた。本研究は、医師主導治験を施行して、ラパマイシン外用薬の発汗抑制作用に対するPOCを取得し、薬事申請を旨とするものである。

業務項目の担当責任者氏名: 金田眞理

所属研究機関名及び所属研究機関における職名:  
 講師

A. 研究目的

原発性多汗症は、罹患率約4.5%、平均発症年齢12-15歳の原因不明の難治性疾患で、鬱病や引きこもりの原因になると同時に、職業制限など患者のQOLを著しく障害する疾患である。しかしながら、交感神経遮断術等外科的治療でも確実な改善が望めず、治療により代償性発汗などの副作用を生じ、現時点では確立された安全で有効な治療法は無い。我々はマンマリアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス1 (mTORC1) が、新規の機能として発汗調節に関与し、mTORC1の阻害剤であるラパマイシンが発汗抑制に有効である事を見出した(特許出願中)。ところで我々は既に、大阪大学医学部付属病院薬剤部と共同で大学発の新規薬剤としてGMPレベルのラパマイシン外用薬の製造技術を確立し、GLPレベルの前臨床試験も終了し、結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に対して医師主導治験を実施し、安全性も確認済みである。今回は本外用剤を、治療法のない重症の原発性多汗症に用いて、薬事申請をめざした医師主導治験を実施してラパマイシン外用薬の有効性を確認し、治療法のない本症患者に安全で有効な治

療薬を提供するのが目的である。

B. 研究方法

医師主導治験のロードマップ(図1)に示したように、本年度は下記の3点に関して検討した。

1) ラパマイシン外用薬の安全性と有効性検討のための基礎実験

a) マウスを用いたラパマイシン外用薬の発汗に対する効果の確認。

マウスの前足底部に0.2%、0.4%、0.8%のラパマイシン外用薬を塗布し、塗布前後の発汗量を測定し、その効果を検討した。

b) ラパマイシン外用薬の安全性の確認

「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」の医師主導治験治で得られた安全性のデータを整理し検討した。

2) ラパマイシンの発汗に対する特許の申請

3) 健常人を対象にしたラパマイシン外用薬の発汗抑制効果に対する至適濃度探索試験。

健常人18人の左手掌に0.4%ラパマイシンゲル(1g/300cm<sup>2</sup>で125mg/回)を右手掌に基剤のみを1回塗布し、外用開始前、塗布後30分後、60分後に左右の発汗量を換気カプセル型発汗計で測定する。測定終了後は外用薬を洗い流す。3日以上あけて、0.8%もしくは0.2%のラパマイシンゲルを使用し、同一の測定を行う。以上の方法で、ラパマイシン外用薬単回塗布での発汗抑制効果に対する指摘濃度探のためのオープン試験を施行した。



4) 原発性多汗症の患者を対象にしたパイロット試験。

多汗症患者に対する0.2%ラパマイシン外用薬の連続投与による発汗抑制効果の検討をおこなった。

日本皮膚学会の多汗症の診断基準により、原発性多汗症と確定診断でき、日本皮膚学会の原発性局所多汗症ガイドラインの重症度分類で3、4以上の重症にあたり、治療法がなく、患者の日常生活を著しく障害し、左右対称の病変を有し、かつ本試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、患者本人の文書による同意が得られている患者。ただし、20歳未満の患者では、親権者等代諾者の文書による同意と同時に、本人の文書によるアセントも得られている15歳以上の患者、これらの患者に対して、0.2%ラパマイシンゲルと基剤のみ(1g/300cm<sup>2</sup>/回、最大300cm<sup>2</sup>)を、対象多汗部それぞれに1日2回塗布し、試験開始前、開始2週、6週間後(外用終了時)と、外用終了後2週間後に受診し、安全性と有効性を確認する左右比較二重盲検試験を施行した。

5) ラパマイシンゲルの作製と安定性の検討。

GMPレベルの当院薬剤部において、治験薬GMPを製造し、外観、純度などの安定性を検討した

#### C. 研究結果

- 1) マウスを用いた動物試験において、ラパマイシン外用薬が用量依存性に有意にマウスの発汗を抑制する事を確認した。
- 2) 特許出願をすませた。
- 3) 4) に関しては、現在進行中で3月始めには結果がそろう予定である。
- 5) 4℃保存で1年間の安定性の確認ができた

#### D. 考察

今回はラパマイシン外用剤を、治療法のない重症の原発性多汗症に対して、有効で安全な治療薬として提供するための医師主導治験を施行する前に、ラパマイシン外用薬の有効性の確認、有効濃度の検討、外用期間の検討、有効性評価項目の妥当性の検討などについて検討を試みた。まず、「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」の医師主導治験治で得られた安全性のデータを基に、2月3日にPMDAの事前面談をうけた。さらに、原発性多汗症の患者5人までに、安全性が確認済みの0.2%ラパマイシンゲルを6週間連続投与し、その有効性を確認するパイロット試験を施行中である。同時に、健常人に対する有効濃度検討のための臨床試験も施行中で間もなく終了の予定である。PMDA対面助言では、発汗量の低下と自覚症状(患者満足度)との相関、発汗装置のバリデーションの問題、対象年齢および腋窩足底な

どの手掌以外の多汗症に対する検討などいくつかの指摘を受けた。これら事前面談での指摘と動物試験の結果および2つの臨床試験の結果に基づいて、現在ICH-GCP準拠のプロトコールと治験薬概要書の作成を開始しており、27年6月にはPMDAの対面助言を終え、27年7月にIRB承認を取得し、8月に治験届けを提出し、9月中に医師主導治験(Ⅱ相)を開始する予定である。28年9月に医師主導治験を終了し29年3月までには本事業を研究協力企業に移行し、第Ⅲ相試験と薬事申請に向ける予定である(図1)。

#### E. 結論

PMDA対面助言を終え、ICH-GCP準拠の医師主導治験のプロトコールと治験薬概要書の作成を開始し、27年夏からの医師主導治験(Ⅱ相)開始に向けて準備中である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Lingli Yang, Fei Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Atsushi Tanemuraa, Daisuke Tsurutab, Ichiro Katayamaa

4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) 4 activates the autophagy-lysosome pathway in 5 melanocytes: Insights into the mechanisms of 6 rhododendrol-induced leukoderma *Journal of Dermatological Science*. in press

Koguchi-Yoshioka H, **Wataya-Kaneda M**, Nakano H, Tanemura A, Akasaka E, Sawamura D, Katayama I. Severe scoliosis associated with the WNT10A mutation. *J Dermatol*. In press

**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. 2014

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

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

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, Fibrofolliculoma

s and Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Dermatolog.* 6(1):20-8.2014

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 Dermatol* 150(10):1095-101.2014

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

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

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

2. 学会発表

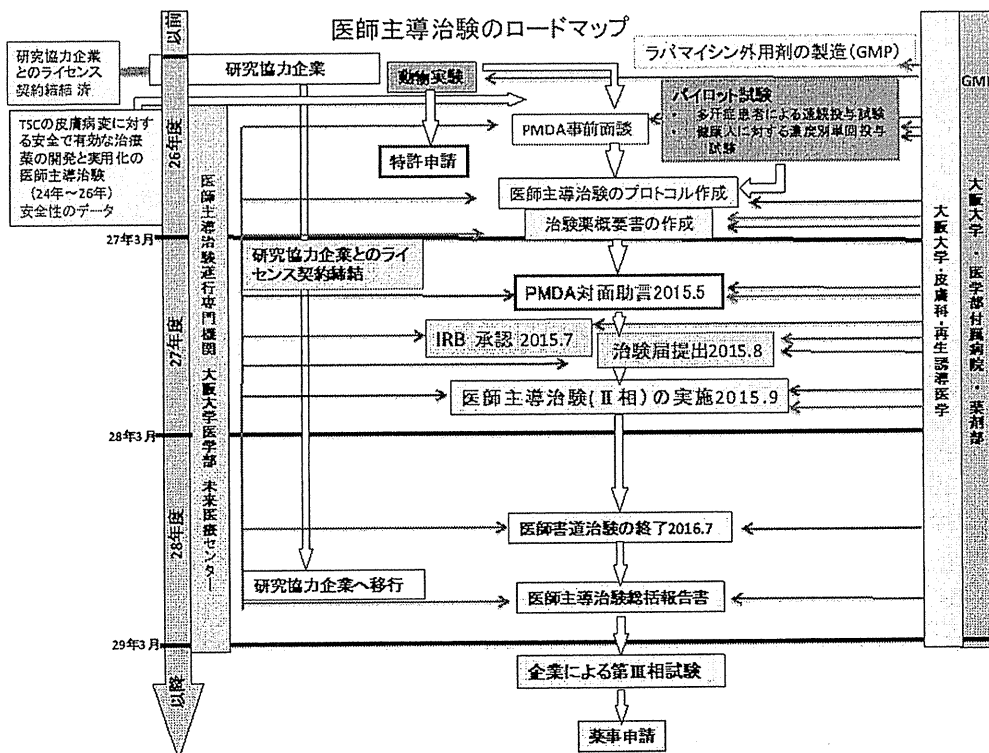
Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda**, Fei Yang Atsuhiko Tanemura, Daisuke Tsuruta, PhD. MD. Ichiro Katayama, Professor  
4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: insights into the mechanisms of rhododendrol-induced leukoderma. 22th IPCC 2014 2014.9.4-7. Singapore.

Fei Yang, Lingli Yang, Mari Tanaka, **Mari Wataya-Kaneda**, Ayumi Nakamura, Shoji Matsumoto, Mostafa Atitia, Hiroyuki Murota, Ichiro Katayama, Topical application of Rapamycin Ointment Inhibits Dermatophagoides 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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 1. 特許取得
  - 特許出願番号 2012-555873
  - 2825786
  - 国際出願番号 PCT/JP2012/052047
  - 特許出願番号 2014-131788

図 1



### Ⅲ. 成果物

## PMDA 事前面談

### シロリムス外用剤(OSD-001)の重症原発性掌蹠多汗症に対する医師 主導治験に関する PMDA 事前面談

実施年月日 2015年2月3日

場所 PMDA 関西支部

#### 出席者

大阪大学医学部附属病院：皮膚科・金田眞理

大阪大学医学部附属病院：薬剤部・中村 歩

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・斎藤勝久、坪井謙之介、岡本千明

PMDA：内藤、秋田、平田、川村 東京と TV 中継(東京9名)

#### 相談事項

相談事項1：シロリムス外用剤濃度設定の妥当性について

相談事項2：投与期間を8週間とすることの妥当性について

相談事項3：有効性評価項目の妥当性について

#### PMDA からの指摘事項

対面助言時に用意すべき資料など準備事項

1. 臨床における位置づけに関する説明
2. 申請までのロードマップ
  - 初回申請の効能は掌蹠多汗症なのか。その場合の臨床試験はどの部位を測定するのか。
  - 腋窩多汗症の検討予定はあるのか。
3. 第Ⅲ相試験の概要（投与期間）
4. 薬理作用に関する根拠資料
5. 発汗計のバリデーション成績

6. 症例数の設定根拠（改善度の想定）
7. パイロット試験の成績

#### PMDA からの指摘事項に対する対応

- 1（臨床における位置づけに関する説明）：準備済み
- 2（申請までのロードマップ）：準備済み
  - （初回申請の効能は掌蹠多汗症なのか。その場合の臨床試験はどの部位を測定するのか。）：今回は、手掌のみの予定である。これは、臨床試験において正確に測定できる部位として手掌を対象とした。足蹠についての必要性に関しては検討中で、今後再度の相談も考える。
  - （腋窩多汗症の検討予定はあるのか。）：測定の問題も有り、まずは手掌で試験を行い、Ⅲ総試験での取り扱いを企業とも協議中
- 3.（第Ⅲ相試験の概要（投与期間））：企業と協議中
- 4.（薬理作用に関する根拠資料）：動物実験の資料を添付予定（投稿準備中）
- 5.（発汗計のバリデーション成績）：機器メーカーと交渉中。
- 6.（症例数、年齢の設定根拠（改善度の想定））：検討中
- 7.（パイロット試験の成績）：現在施行中で3月末までには終了予定。

健康人の発汗に対するラパマイシン外用薬の安全性と用量依存性  
の発汗抑制効果を検討する第1相試験

**実施計画書**

研究責任者

金田 眞理

大阪大学医学部附属病院 皮膚科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL : 06-6879-3031 FAX : 06-6879-3039

E-mail : mkaneda@derma.med.osaka-u.ac.jp

2004年8月〇日 計画書案第1版作成

200〇年〇月〇日 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

200〇年〇月〇日 第1回改訂 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

## 目次

1	概要	5
2	目的	5
3	背景	5
4	対象	6
4.1	選択基準	6
4.2	除外基準	6
4.3	募集方法	7
5	方法	7
5.1	試験デザイン、治療法(介入)	7
5.2	手順(必要に応じて)	7
5.3	登録・割り付け	8
5.4	観察・検査項目	9
5.5	中止基準	9
5.6	併用療法	9
5.7	薬剤などの概要	10
6	有害事象報告	10
6.1	有害事象の定義	10
6.2	有害事象の報告	11
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	11
6.3	新たな安全性情報の報告	11
7	研究実施期間	11
8	症例数及び設定根拠	12
9	評価項目	12
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	12
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	12

10	統計学的事項 .....	12
10.1	解析対象集団 .....	12
10.1.1	有効性解析対象集団 .....	12
10.1.2	安全性解析対象集団 .....	12
10.2	症例・データの取扱い基準 .....	13
10.2.1	安全性 .....	13
10.2.2	欠測値 .....	13
10.2.3	試験計画違反の取扱い .....	13
10.3	解析方法 .....	13
10.3.1	背景因子 .....	13
10.3.2	有効性評価 .....	13
10.3.2.1	主要評価解析 .....	13
10.3.2.2	副次的解析 .....	13
10.3.3	安全性評価 .....	13
10.3.4	中間解析(必要に応じて) .....	13
11	記録の収集および管理 .....	13
12	倫理的事項 .....	13
12.1	インフォームド・コンセント .....	13
12.2	個人情報の保護 .....	14
12.3	研究の公開(インフォームド・コンセントを省略する場合) .エラー! ブックマークが定義されていません。	
13	研究費用 .....	14
13.1	資金源および利益の衝突 .....	14
13.2	研究に関する費用 .....	14
14	健康被害に対する補償 .....	14
15	試料等の利用と保存 .....	15



16	研究成果の公表.....	15
17	研究組織.....	15
18	文献.....	17

## 1 概要

原発性多汗症は、日本での罹患率 4.5%前後、平均発症年齢 12-15 歳の原因不明の難治性疾患で、範囲が狭い場合は、生命への影響は少ないが、鬱病や引きこもりの原因になるだけでなく、職業制限の原因になるなど患者の QOL を著しく障害する疾患である。しかしながら、交感神経遮断術等外科的治療でも確実な改善が望めないのみならず、しばしば代償性発汗などの副作用を生じ、確立された安全で有効な治療法は無い。我々はマンマリアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス 1 (mTORC1) が、新規の機能として発汗調節に関与している事を発見し、mTORC1 の阻害剤であるラパマイシンが本症に有効である事を見出した (特許出願中)。さらに我々は動物実験でラパマイシン外用薬が、濃度依存性に有意に発汗を抑える事を確認している (投稿中)。従って、本ラパマイシン外用薬は難治性の原発性多汗症の治療薬になり得ると考えた。しかも、我々は既に、大阪大学医学部附属病院薬剤部で治験薬 GMP レベルのラパマイシン外用薬の製造技術を確立し、GLP レベルの前臨床の試験も終了し、実際に結節性硬化症の皮膚病変に対して医師主導治験を施行しており、安全性は高いと考えられる。しかしながら、人における発汗に関するデータはない。そこで、ラパマイシン外用薬の難治性原発性多汗症にたいする臨床試験を開始する前に、本ラパマイシン外用薬の安全性と発汗抑制効果を検討するために、18 人までの健康人の左手掌にラパマイシingle を、右手掌に基剤のみを外用し、経時的に発汗量を測定し、その安全性、発汗抑制効果、持続性、を検証し、治療法の無い原発性多汗症に安全で有効な治療薬を提供するための臨床試験の第 1 相試験として、本試験を行うのが目的である。

## 2 目的

原発性多汗症は、罹患率 4.5%前後、平均発症年齢 12-15 歳の原因不明の難治性疾患で、鬱病や引きこもり、自殺の原因になるだけでなく、職業制限など患者の QOL を著しく障害する疾患である。しかしながら、確立された治療法が無く安全で有効な治療法の開発が望まれている。今回は、重症の原発性多汗症の患者に対する、ラパマイシingle の有効性と安全性を検証する第 2 相の臨床試験の施行の前に、0.2%、0.4%、0.8%のラパマイシingle と基剤のみを、18 人までの健康人の手掌、腋下などの左右対象部位にそれぞれ 1 回塗布して、被験薬外用部と基剤外用部の発汗量を経時的に測定し、左右を比較して効果を判定する左右比較試験を行い、その安全性、発汗抑制効果、濃度による効果を検証し、健康人におけるラパマイシン外用薬の影響を検証するのが目的である。

### 背景

**対象集団の説明・疫学的事項 (病因、病態、合併症、予後、罹患率等) 及び現在の標準治療と解明すべき問題点:** 原発性多汗症は、原因不明の難治性疾患で、鬱病や引きこもり、自殺の原因になるだけでなく、職業制限など患者の QOL を著しく障害する疾患である。現在の標準治療法としては、塩化アルミニウム外用、イオントフォーシス、ボトックス局所注射、交感神経遮断術があるが、いずれも確実な改善が望めないのみならず、しばしば代償性発汗などの副作用を生じ、安全で有効な治療法の開発が望まれている。

**対象集団に本研究が有益であると考えた根拠:** 我々はマンマリアンターゲットオブラパマイシ

ンコンプレックス1 (mTORC1) が、新規の機能として、発汗調節に関与し、mTORC1 の阻害剤であるラパマイシンが発汗抑制に有効である事を見出した (特許出願中)。しかしながら、mTORC1 は全身で多様な作用を有する蛋白で、その阻害剤であるラパマイシンの全身投与では副作用が憂慮される。しかしながら局所外用投与で、血中への移行がない状態で、皮下の汗腺に有効に作用させることができれば副作用の少ない治療薬の提供が可能になる。一方、我々はすでに、分子量 (914Da) が大きく経皮吸収が困難で局所投与が難しいと考えられていた、ラパマイシン外用薬の製造技術を大阪大学医学部附属病院薬剤部と共同で確立し、効率よく正常皮膚より吸収されかつ安定な GMP レベルのラパマイシン外用薬の製造方法を確立している<sup>1,2,3)</sup> (特許出願中)。さらに、GLP レベルの前臨床試験も終了し、実際に TSC の皮膚病変に対して医師主導治験を施行して、現時点では安全性に問題はない。我々は動物実験でこのラパマイシン外用薬が、濃度依存性に有意に発汗を抑える事も確認した (投稿中)。そこで、このラパマイシン外用薬を用いることにより、副作用の少ない多汗症の局所外用薬の開発が可能と考えた。我々はラパマイシンあるいはラパマイシンの誘導体を内服した患者さんに発汗の異常がおこることは経験している。しかしながら、ラパマイシン外用薬の人の発汗に対する影響は現時点ではわかっていない。そこで、多くの多汗症の患者に投与する前に、正常成人において、ラパマイシン外用薬を投与しその発汗抑制に対する効果や効果発現時間、効果持続時間を調べる必要があると考えた。

**国内外の先行する臨床研究の成績、論文、学会報告：**mTORC1 の発汗調節作用は我々が発見した新規の作用であり、これに関する論文や発表はない。さらに、mTORC1 の阻害剤であるラパマイシンの局所外用薬を多汗症の治療薬に用いるのは、前述の新規の機能を見つけ出し、かつ効率よく正常皮膚より吸収され安定な GMP レベルラパマイシン外用薬の製造方法を確立している我々にしかできない治療であり、臨床研究の報告もない。

**未承認薬や保険適応外の薬剤を使用する場合は、その必要性：**ラパマイシンは、内服薬としては諸外国では腎移植後の免疫抑制剤として承認されており、日本国内では薬剤性ステントとしての承認と、リンパ脈管筋腫症 (LAM) の内服薬として最近承認された。しかしながら、ラパマイシン外用薬は、国内外を問わず新規の薬剤であり、未承認薬や保険適応外の薬剤を使用する以外に方法がない。

### 3 対象

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

#### 3.1 選択基準

本試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、本人の文書による同意が得られている 20 歳以上の健康人。

#### 3.2 除外基準

- 1) 計画的な外用あるいは経過のフォローが出来ない人。
- 2) マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある人。
- 3) 試験開始前 12 ヶ月以内にラパマイシンや RAD001 の内服治療を受けた人。
- 4) 試験開始前 3 日以内にラパマイシンや RAD001 の外用治療を受けた人。

- 5) 試験開始前1ヶ月以内に塩化アルミニウム外用、イオントフォレーシスを受けた人。
- 6) 試験開始前3ヶ月以内にボトックス局所注射療法を受けた人。
- 7) 試験開始前12ヶ月以内に交感神経遮断術などの外科的療法などを受けた人。
- 8) 妊娠中、授乳中の人。
- 9) 換気カプセル型発汗計やヨードデンプン紙反応による検査が不適當で、できない人。
- 10) 本試験に参加することが不適當と担当医が判断した人。

### 3.3 募集方法

- 1) 阪大皮膚科のホームページに掲載,
- 2) 掲示板などに募集広告を掲示

## 4 方法

### 4.1 試験デザイン、治療法(介入)

実薬とプラセボ(基剤のみ)を対照とした、前向き、非盲検、左右比較試験

### 4.2 手順

左手掌に0.4% ラパマイシンゲル(1g/300cm<sup>2</sup>で125mg/回)を右手掌に基剤のみを1回塗布し、外用開始前、塗布後30分後、60分後に左右の発汗量を換気カプセル型発汗計で測定する。測定終了後は外用薬を洗い流す。3日以上あけて、0.8% もしくは0.2% のラパマイシンゲルを使用し、同一の試験を行う。

