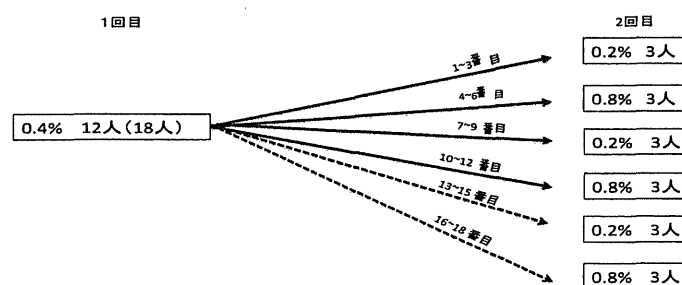


#### 4.3 登録・割り付け

- 1) 試験責任者または試験分担者が文書による同意を取得したうえで組み入れ基準の確認を行う。
- 2) 試験責任者または試験分担者は、登録票により適格性を確認し投与開始する。

#### 4.4 投与方法（試験スケジュール）

- 1) 左右対称被験部の左側に 0.4% ラパマイシゲル（1g/300cm<sup>2</sup>で 125mg/回）を右側に基剤のみを塗布し、試験開始前、塗布後 30 分後、60 分後に換気カプセル型発汗計を用いて、発汗量を測定すると同時に、ペインビジョンを用いて、最小痛み感知電流を測定する。さらに、塗布部を観察し、安全性と有効性を確認する。
- 2) 1 回目の塗布試験終了後、3 日以上あけて、0.2% もしくは 0.8% ラパマイシゲルを用いて同様の試験を行う。
- 3) 2 回目の投与は、試験開始が早い準に 0.2% 3 人、0.8% 3 人、再度 0.2% 3 人、0.8% 3 人と 3 人ずつ用量をかえて塗布し、測定する。



- \* 人に対する塗布では認められていないが、動物実験で、塗布後同部への強い露光により、光線過敏症の誘発を認めたケースがあるため、外用後の露光をさけるために、外出時は外用部には遮光剤の使用、手袋の着用や、帽子や日傘の使用を心がけてもらう。
- \* 換気カプセル型発汗計：カプセル内の汗の空気中の湿度と外気の湿度の差より、発汗量を測定する機械です。

#### 4.5 観察・検査項目

下記のスケジュールに沿って、観察・検査を実施する。

時期 (許容範囲)	前観察期間 3週間前～ 開始日	投与期間					
		開始前 (前60分以内)	外用後30分 (前後5分以内)	外用後60分 (前後5分以内)	開始前 (前回終了後3 日以降で外用 60分前以内)	外用30分後 (前後5分以内)	外用後60分 (前後5分以内)
同意取得	●						
患者背景確認	●						
試験薬投与		●			●		
自他覚症状	●	●	●	●	●	●	●
発汗テスト(換 気カプセル型発 汗計) ペインビ ジョンで測定	●	●	●	●	●	●	●

- 1) 患者背景：年齢、性別、身長、体重、既往歴、合併症
- 2) 自覚症状：問診により確認する  
他覚症状：医師又は検査担当者が評価・観察、を施行
- 3) 発汗検査：被験部の発汗量を換気カプセル型発汗計を用いて測定する。

#### 4.6 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により投与を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

個々の被験者における試験治療の中止

- 1) 患者より同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- 3) 有害事象により試験の中止が妥当であると判断した場合
- 4) その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

試験全体の中止

- 1) 2人以上の被験者に入院に至る重篤な副作用が生じた場合は責任医師は必要な検査を行い、試験薬との関連性、有効性、安全性の評価を行い試験の継続の有無を決定する。

#### 4.7 併用療法

併用禁止療法

- 1) 試験部位への塩化アルミニウム製剤の外用療法、
  - 2) ボトックス局所治療、イオントフォレーシス
  - 3) ラパマイシンやエベロリムスなどの mTORC1 阻害剤の使用
  - 4) 交感神経遮断術などの外科的療法
  - 5) その他本治療に影響を及ぼす可能性のある治療法など医師が不適当と認めた治療法
- 併用可能療法**
- 1) 試験部位へのワセリンやオリーブオイル、ヒルドイドソフトなどの保湿剤の外用療法は問題無い

#### 4.8 薬剤などの概要

- 1) 0.2% 0.4%、0.8% ラパマイシンゲル
- 2) ラパマイシンの GMP レベルの原末を購入し、大阪大学医学部附属病院薬局にて院内製剤として製造。
- 3) 貯法：密封して、冷蔵保存

## 5 有害事象報告

### 5.1 有害事象の定義

有害事象とは自主臨床試験の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、必ずしも当該試験との因果関係の有無は問わない。自主臨床試験実施中に既存の疾患、症状、徴候（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、症例報告書により報告を行う。

#### 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの、永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものを言う。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断出来ない場合はこの限りではない。

以下のいずれかの要件を満たす入院、又は入院期間の延長は重篤な有害事象とはみなさない。

- 1 2 時間未満の病院滞在（入院とはみなさない）
- ・ 事前に予定されていた入院（試験開始前に予定されていた手術によるものなど）
- 有害事象とは関連のない入院（例：一時療養目的入院 など） 等

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり重篤な有

害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。

#### 【重症度の判定】

個々の有害事象について、次の基準により重症度を判定する。ただし、当該事象の臨床的な重要性を考慮する。

- ・軽度 : 日常活動に支障を生じない
- ・中等度 : 日常活動に支障はあるが可能
- ・高度 : 日常活動が困難である

#### 【重篤度判定】

個々の有害事象について「重篤な有害事象の定義」に従い、重篤度を判定する。

- ・重篤
- ・非重篤

有害事象に関するその他調査事項

- ・発生日または発生を認めた日
- ・消失日または消失を認めた日
- ・転帰（消失、残存）
- ・因果関係（関係あり、なし）

## 5.2 有害事象の報告

- ・有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。
- ・重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、直ちに「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

### 5.2.1 重篤な有害事象の報告手順

試験責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合は速やかに、病院長および関連部門に口頭または電話で報告し、その時点までに把握できている情報を記載して、直接またはFAX または電子メールで提出する。（一次報告）また重篤な有害事象の発生を知った時点から7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、病院長および関連部門に提出する

## 5.3 新たな安全性情報の報告

試験責任者は、研究対象者の安全又は当該試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は、文書により病院長へ報告する。新たな安全性情報等には製薬会社からの情報、医学論文等からの情報、緊急安全性情報等を含む。

また、現在試験治療中の研究対象者へ新たな安全性情報を知らせ、試験治療の継続について確認

する

## 6 試験実施期間

倫理審査委員会承認後～2015年3月31日（症例登録期間は2015年1月31日まで）

## 7 症例数及び設定根拠

目標症例数 18例

9例は1回目は0.4%ゲル外用 2回目は0.2%ゲル外用、残りの9例は1回目は0.4%ゲル外用 2回目は0.8%ゲル外用。

本臨床試験にかかる費用、及び期間と安全性と効果の評価に耐えうる数として上記を算定。

## 8 評価項目

### 8.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

#### 1) 安全性評価項目

- a. 外用部の紅斑、丘疹、水疱、糜爛、鱗屑付着等の異常臨床所見。
- b. 自覚症状として、外用部に異常がないかを確認する。
- c. 重篤な有害事象の有無を調べる。

#### 2) 発汗抑制効果評価項目

- a. 対象発汗量の測定:試験開始時に決めた対象部位の発汗量を換気カプセル型発汗計で測定し、被験薬とプラセボ外用部を比較し、その効果を各濃度で評価する。
- b. 上記の効果を容量間で比較し、容量別の有効性を比較する。

### 8.2 副次的評価項目 (Secocndary endpoint)

#### 1) 発汗抑制効果評価項目

- a. 自覚症状の改善度, 患者の満足度を評価する
- b. 容量毎の有効性を評価する。
- c. ペインビジョンを用いて測定した、最小痛み感知電流を評価する。

## 9 統計学的事項

対象患者数が各濃度3～5例であり、統計学的な解析に絶え得る人数ではない。

### 9.1 解析対象集団

#### 9.1.1 発汗抑制効果解析対象集団

対象として適格と判定し登録され、少なくとも1回治療を受けたすべての被験者を最大解析対象集団と定める。

#### 9.1.2 安全性解析対象集団

登録後、少なくとも1回治療を受け、かつその後何らかの安全性データが収集された被験者を安全性解析集団と定める。

## 9.2 症例・データの取扱い基準

### 9.2.1 安全性

有害事象については、治療開始後1週間までに生じたものを解析する。治療開始3週間前～当日開始前までのデータを治療開始前値として取り扱う。ただし複数回検査されている場合は、最も開始日に近いデータを開始前値として扱う。

### 9.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

### 9.2.3 試験計画違反の取扱い

## 9.3 解析方法

### 9.3.1 背景因子

被験者の背景因子に関して各被験者について纏める

### 9.3.2 発汗抑制効果評価

#### 9.3.2.1 主要評価解析

被験部位の発汗量を換気カプセル型発汗計により実測し、被験薬とプラセボ外用部の発汗量を比較し、効果を評価する。

#### 副次的解析

### 9.3.3 安全性評価

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

## 10 記録の収集および管理

本試験で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

- 1) 症例登録票
- 2) 症例報告書 (観察期間終了後3ヶ月以内)

## 11 倫理的事項

本試験に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本試験を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言 (2013年修正版)
- ・臨床研究に関する倫理指針 (平成20年改正)

### 11.1 インフォームド・コンセント

本試験実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡

し、下記事項を説明したうえで、本試験の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ① 試験への参加は任意であること
- ② 試験への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと
- ③ 試験への参加に同意した後でも、不利益を受けることなく撤回することができること
- ④ 対象患者として選定された理由
- ⑤ 試験の意義、目的、方法及び期間
- ⑥ 研究者等の氏名及び職名
- ⑦ 試験への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、試験終了後の対応
- ⑧ 試験に関する資料の入手または閲覧
- ⑨ 個人情報の取り扱い、試験結果を他の医療機関へ提供する可能性
- ⑩ 知的財産権の帰属
- ⑪ 試験成果の公表
- ⑫ 試験の資金源、起こり得る利害の衝突
- ⑬ 試料等の利用と保存
- ⑭ 試験に関する問い合わせ、連絡先
- ⑮ 補償の有無

## 11.2 個人情報の保護

本試験に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行なう。対応表は、個人情報管理者（試験責任者）が、施錠された書庫にて厳重に保管する。

学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

## 12 研究費用

### 12.1 資金源および利益の衝突

本研試験にかかる費用は厚生労働科学研究費と文部科学研究費でまかなわれており、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

### 12.2 研究に関する費用

本試験期間中の費用は、ラパマイシンの外用薬の費用、発汗量測定などの試験目的の費用などこの試験のために必要な費用はすべて、研究費負担とする。また、試験に協力に対する謝礼や交通費などの支給はない。

## 13 健康被害に対する補償

本研究の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じ、提供される治療には健康保険を適用する。また本研究に起因する重度な健康被害に備え、臨床研究保険に加入する。

#### 14 試料等の利用と保存

資料は研究開始後に診療・検査等で収集する（新規資料）。得られた研究対象者のデータは個人情報情報を厳重に管理（匿名化など）した上で5年間保存する。

#### 15 研究成果の公表

本試験の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、患者の個人情報情報は保護する。

#### 16 研究組織

##### 16.1 研究責任者

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科 講師 金田眞理  
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
TEL:06-6879-3031 FAX:06-6879-3039

##### 16.2 試験事務局

大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科  
事務局責任者：金田眞理  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
TEL:06-6879-3031 FAX:06-6879-3039

##### 16.3 協力施設

大阪大学医学部附属病院薬剤部：外用剤の調剤（院内製剤）

##### 16.4 独立効果安全性評価委員会

###### 16.4.1 独立効果安全性評価委員の主な業務

研究実施者から独立した組織であり、有害事象が生じた場合に、安全性データ及び有効性のデータを評価し、研究実施者に対し、試験の中止、継続、計画の変更を勧告する。

###### 16.4.2 独立効果安全性評価委員の所属、氏名、連絡先 学外委員

大阪市立大学 皮膚科 鶴田大輔  
〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3  
TEL 06-6645-2121



TEL 072-366-0221

学内委員

大阪大学 再生誘導医学 玉井克人

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL 06-6879-8395

## 17 文献

- 1 Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I *A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex: A pilot study of 9 Japanese TSC patients with different disease severity* Br J Dermatol 2011; 165(4) : 912-6
- 2 Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I *A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTORC1, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex* Archives of Dermatology 2012;148(1) :138-9
- 3 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 2013 169,1314-1318.

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**

試験責任者

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	10
5.6	併用療法	10
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	12
6.3	新たな安全性情報の報告	11
7	研究実施期間	12
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)	13

10	統計学的事項 .....	13
10.1	解析対象集団 .....	13
10.1.1	有効性解析対象集団 .....	13
10.1.2	安全性解析対象集団 .....	13
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 .....	14
10.3.4	中間解析(必要に応じて) .....	14
11	記録の収集および管理 .....	14
12	倫理的事項 .....	14
12.1	インフォームド・コンセント .....	14
12.2	個人情報の保護 .....	15
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 .....	15
13.1	資金源および利益の衝突 .....	15
13.2	研究に関する費用 .....	15
14	健康被害に対する補償 .....	15
15	試料等の利用と保存 .....	15

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

## 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)。ところで我々は既に、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。今回はこの安全性の確認された、0.2%のラパマイシンゲルと基剤のみを、パイロット試験として、5 人までの治療法のない重症の原発性多汗症の患者の多汗部位それぞれに 1 日 2 回外用し、左右比較試験を実施し、その有効性を検証し、治療法のない原発性多汗症に安全で有効な治療薬を提供するのが目的である。

## 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、パイロット試験として、0.2%のラパマイシンゲルと基剤のみを、5 人までの左右対称性の病変を有する治療法のない重症の原発性多汗症の患者のそれぞれの多汗部位に 1 日 2 回 (1 回は密封療法 (ODT : occlusive dressing technique) ) 外用して、被験薬外用部と基剤外用部を比較して効果を判定する左右比較試験を行い、その有効性を検証し、治療法のない原発性多汗症に安全で有効な治療薬を提供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、安全性も確認済みである。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。

**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、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

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。\* 日本皮膚学会の多汗症の診断基準および重症度分類を別添。

#### 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患者。
- 2) マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある患者。
- 3) 試験開始前 12 ヶ月以内にラパマイシンや RAD001 の内服・外用治療を受けた患者。
- 4) 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患者。
- 5) 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患者。
- 6) 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患者。
- 7) 抗コリン剤や抗ヒスタミン剤などの抗コリン作用を有する薬を 2 週間以内に使用した患者。
- 8) 妊娠中、授乳中の患者。
- 9) 換気カプセル法やヨードデンプン紙反応による検査が不適當で、できない患者。



10) 本試験に参加することが不適当と担当医が判断した患者。

### 3.3 募集方法

- 1) 外来受診時に説明
- 2) 阪大皮膚科のホームページに掲載
- 3) 関連病院の皮膚科にアナウンスし、対象患者に周知していただく。

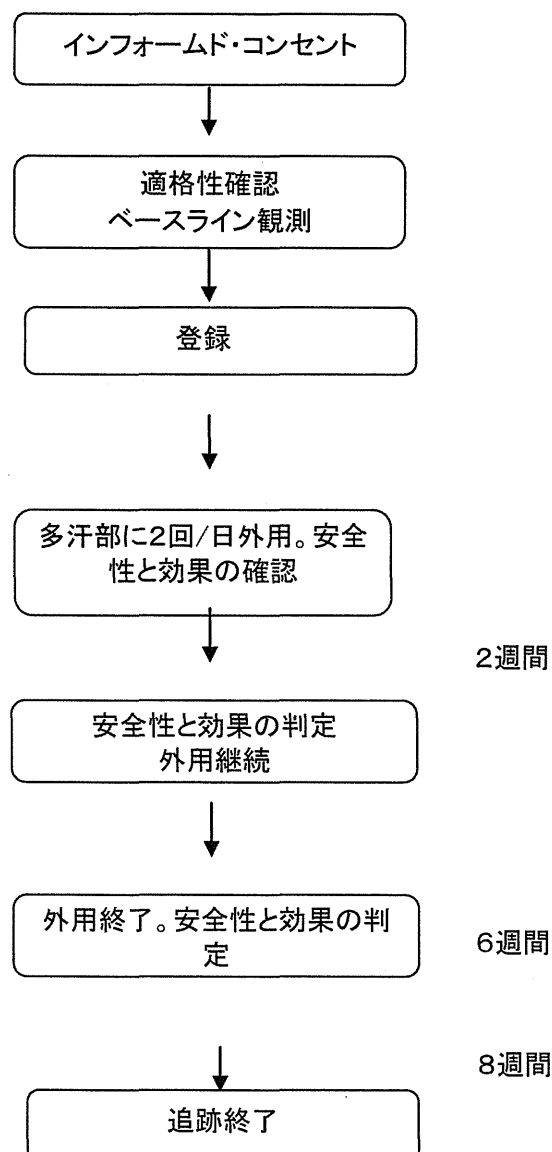
## 4 方法

### 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、二重盲検、左右比較試験

### 4.2 手順(必要に応じて)

0.2% ラパマイシンゲルと基剤のみ(1g/300cm<sup>2</sup>/回)を、それぞれの対象部に2回/日(夜間はODT)、下記の方法で6週間外用し、外用開始、開始後2週、6週間後及び外用終了2週間後に受診し、8週間フォローする。



### 4.3 登録・割り付け

- 1) 試験責任者または試験分担者が文書による同意を取得したうえで組み入れ基準の確認を行う。
- 2) 試験責任者または試験分担者は、登録票により適格性を確認し投与開始する。
- 3) 二重盲検を担保する割り付け方法として、下記の方法を用いる。

薬剤部で、外見が同一の容器に、基剤のみと試験薬を分注し、それぞれ1本ずつを1セットとし、5セットを用意する。各セット内の容器にランダムに左(L)と右(R)を記載し(1-L、1-R、2L、2R・・・)、それぞれの内容物との対応表は薬剤部で保存する。5人までの患者の治験登録順に、1セットから順番に患者に薬を提供し、記載内容に従ってそれぞれ左、右に外用してもらう。

### 4.4 投与方法(試験治療)

- 1) 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(夜間はODT)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。
- 2) 人に対する塗布では認められていないが、動物実験で、塗布後同部への強い露光により、光線過敏症の誘発を認めたケースがあるため、外用後の露光をさけるために、外出時は外用部には遮光剤の使用、手袋の着用や、帽子や日傘の使用を心がけてもらう。

## 4.5 観察・検査項目

例) 下記のスケジュールに沿って、観察・検査を実施する。

		前観察期間	投与期間			後観察期間
時期 (許容範囲)		3週間前～開始 日	開始日 (前後3日)	2週間 (前後3日)	終了(6週間) (前後3日)	終了(中止) 2週後 (前後7日)
同意取得		●				
患者背景確認		●				
試験薬投与			●	●	●	
自他覚症状		●	●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査	●			●	
	血液生化学的検査	●			●	
	尿検査	●			●	
発汗テスト(換気カプセル法, ヨードデンプン紙反応)		●			●	
生検					●	
血中ラパマイシン濃度測定					●	

#皮膚生検は同意を得られた患者さんに行います

- 1) 患者背景：年齢、性別、身長、体重、既往歴、合併症
- 2) 自覚症状：問診により確認する  
他覚症状：医師又は検査担当者が評価・観察、換気カプセル法と用度デンプン紙反応による発汗量の測定、患部の写真撮影を施行
- 3) 血液学的検査：白血球数、好中球数、リンパ球、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット
- 4) 血液生化学的検査：AST、ALT、血清クレアチニン、BUN、中性脂肪、コレステロール、HbA1c、CRP、KL-6
- 5) 尿検査：赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱など
- 6) 発汗検査：病変部の発汗量を換気カプセル法、ヨードデンプン紙反応、を用いて範囲と発汗量を測定する。
- 7) 皮膚生検：評価または診断に必要で、同意を得られた場合に実施。生検部に局所麻酔をしたうえで、直径1-3mmのパンチバイオプシーを施行する。パンチバイオプシーは外用終了時(6週)に行い、左右対称の各病変部より一カ所ずつ計二カ所より採取する。

#### 4.6 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により投与を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

個々の被験者における試験治療の中止

- 1) 患者より同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- 3) 有害事象により試験の中止が妥当であると判断した場合
- 4) その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

試験全体の中止

- 1) 2人以上の被験者に入院に至る重篤な副作用が生じた場合は責任医師は必要な検査を行い、試験薬との関連性、有効性、安全性の評価を行い試験の継続の有無を決定する。

#### 4.7 併用療法

併用禁止療法

- 1) 試験部位への塩化アルミニウム製剤の外用療法
- 2) ボトックス局所治療、イオントフォレーシス
- 3) ラパマイシンやエベロリムスなどの mTORC1 阻害剤の使用
- 4) 交感神経遮断術などの外科的療法
- 5) 抗コリン剤や抗ヒスタミン剤などの抗コリン作用を有する薬
- 6) その他本治療に影響を及ぼす可能性のある治療法など医師が不相当と認めた治療法

併用可能療法

- 1) 試験部位へのワセリンやオリーブオイル、ヒルドイドソフトなどの保湿剤の外用療法は問題無い

#### 4.8 薬剤などの概要

- 1) 0.2% ラパマイシンゲル
- 2) ラパマイシンの GMP レベルの原末を購入し、大阪大学医学部附属病院薬局にて院内製剤として製造。
- 3) 貯法：密封して、冷蔵保存

### 5 有害事象報告

#### 5.1 有害事象の定義

有害事象とは自主臨床試験の開始後に研究対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図