ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類の特定 5
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面 ... 5
2.5.1.3 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法 8
2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.5 臨床開発計画 13
2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点 . 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1 製剤開発 19
2.5.2.2 in vitro 放出挙動 19
2.5.2.3 in vitro ヒト皮膚透過性 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 吸収、分布、代謝、排泄 20
2.5.3.2 本剤の皮膚適用後の薬物動態 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 22
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 22
2.5.4.3 試験デザイン 25
2.5.4.4 有効性評価の結果 33
2.5.4.5 試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点 56
2.5.4.6 部分集団における結果の類似性・相違、それらが有効性データの解釈に与える影響 58
2.5.4.7 有効性の長期維持と耐薬性 85
2.5.4.8 推奨する効能・効果 86
2.5.4.9 推奨する用法・用量 87
2.5.4.10 有効性のまとめ 88
2.5.5 安全性の概括評価 90
2.5.5.1 特徴的な有害作用 90
2.5.5.2 本剤の曝露状況 91
2.5.5.3 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 92
2.5.5.4 試験別の結果とその類似性及び相違点 92
2.5.5.5 全体の有害事象及び副作用 93
2.5.5.6 患者背景別の有害事象及び副作用 100
2.5.5.7 皮膚刺激症状に該当する有害事象の予防及び管理 108
2.5.5.8 長期投与時の安全性 108
2.5.5.9 過量投与 108
2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 109
2.5.5.11 安全性のまとめ 109
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 113

2.5.6.1 治療の背景 113
2.5.6.2 ベネフィット 113
2.5.6.3 リスク 115
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 116
2.5.7 参考文献 117

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AML	Angiomyolipoma（血管筋脂肪腫）
CDLQI	Children’s Dermatology Life Quality Index（小児の皮膚の状態に関するアンケート）
DLQI	Dermatology Life Quality Index（皮膚の状態に関するアンケート）
FASI	the Facial Angiofibroma Severity Index（顔面血管線維腫重症度指標）
FK506	Tacrolimus（タクロリムス）
FKBP12	12-kDa FK506-binding protein（12 キロダルトン FK506 結合蛋白質）
LAM	Lymphangioleiomyomatosis（リンパ脈管筋腫症）
mTOR	mammalian Target of Rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
QOL	Quality Of Life（生活の質）
S6K1	S6 Kinase 1（S6 キナーゼ 1）
SEGA	Subependymal Giant Cell Astrocytoma（上衣下巨細胞性星細胞腫）
TSC	Tuberous Sclerosis Complex（結節性硬化症）
UVA	Ultraviolet A（長波長紫外線）
YAG	Yttrium Aluminum Garnet（イットリウム・アルミニウム・ガーネット）

2.5 臨床に関する概括評価

ラパリムスゲル 0.2%の臨床データパッケージは、評価資料としてシロリムスゲル(OSD-001)を用いた医師主導プラセボ対照無作為化二重盲検試験（以下、「第 I/II 相試験」)、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する NPC-12G の有効性の検証を目的とした第 III 相試験（以下、「検証試験」）及び NPC-12G の長期投与時の安全性を検討する長期投与試験（以下、「長期試験」）の 3 試験で構築した。なお、＜2.7.1.3＞項に記載したとおり、OSD-001 と NPC-12G は同等であることから、以下では特に断りがない限り、OSD-001 と NPC-12G をまとめて「本剤」という。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

本剤 0.2%は、ゲル 1 g 中にシロリムス 2 mg を含む無色透明の外用ゲル剤である。シロリムスは、FKBP12 に選択的に結合し、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mammalian target of rapamycin; mTOR）と複合体を形成してその機能を抑制する[1)]ことから、本剤は mTOR 阻害剤に分類される。

2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

本剤による治療目標となる疾患は、結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex: TSC）に伴う皮膚病変である。結節性硬化症は、全身の過誤腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり、指定難病であるとともに、国内の有病率はおよそ 10,000～30,000 人に 1 人[2), 3)]という希少疾患である。年齢期ごとに様々な臓器に特徴的な臨床症状が発現し、皮膚病変として代表的な症状は、顔面に生じる血管線維腫である。また、その他の主な皮膚病変として、白斑、線維性頭部局面（又は前額線維性局面)、シャグリンパッチ（粒起革様皮)、爪線維腫がある。

2.5.1.2.1 結節性硬化症の臨床的側面

結節性硬化症では、図 2.5.1.2-1 に示すとおり、年齢期ごとに様々な臓器に特徴的な臨床症状が発現する[4)]。

まず、胎児期に心横紋筋腫が出現し、出生時に最も著明になる。その後の新生児期あるいは出生後比較的早期には、皮膚症状である白斑の他、てんかんや精神遅滞、自閉症などの中枢神経症状が発現する。 また、小児期には腎嚢腫や上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA)、思春期及び 10 歳代以降には腎血管筋脂肪腫（腎 AML）や、顔面の血管線維腫、シャグリンパッチ、爪線維腫などの皮膚症状、20 歳代後半の特に女性においては肺リンパ脈管筋腫症（肺 LAM）などがそれぞれ好発する。その他、骨硬化などの骨症状に加えて、網膜や肝臓、頬粘膜、歯肉、口蓋、歯などにも過誤腫をはじめとする病変が一定の割合で認められる。ほぼすべての症状が無治療

で改善や消失が期待されるものではなく、一旦発症すると何らかの治療を行わない限り基本的に症状が継続、進行する。

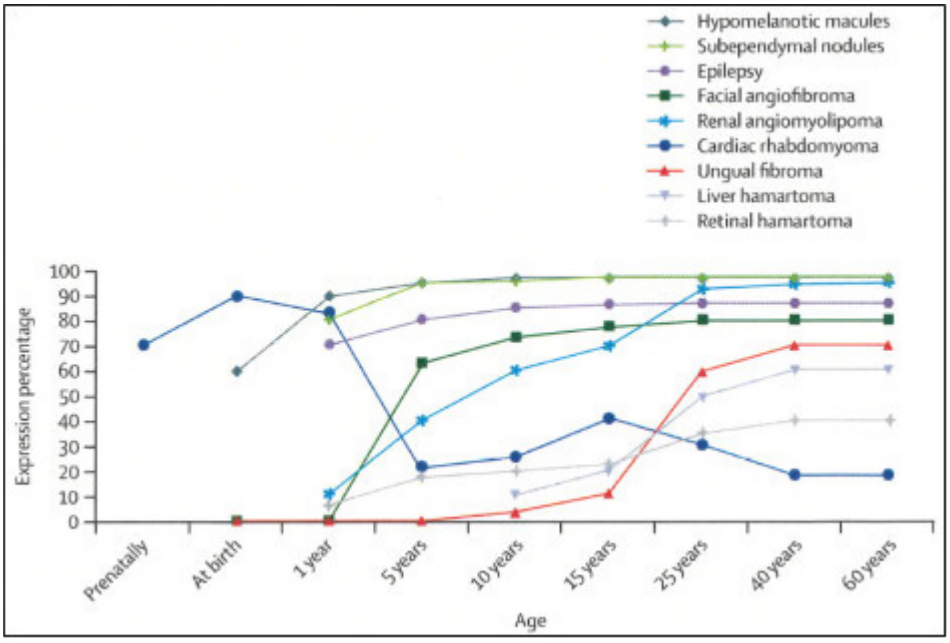


図 2.5.1.2-1 年齢期ごとの結節性硬化症の臨床症状

2.5.1.2.2 結節性硬化症に伴う皮膚病変の臨床的側面

顔面の血管線維腫は、皮膚の結合組織成分と血管成分の増加によって生じる過誤腫であり、3つ以上の血管線維腫が認められる場合に、結節性硬化症の診断基準[5)]における大症状としての基準に合致する。早ければ 2 歳頃から症状が出現し始め[6)]、思春期頃より皮疹が著明になって数も増加する。若年者では通常、血管が多く赤みが強くて柔らかく易出血性であるが、加齢に伴い細胞成分や結合組織が増加すると固くなり、色調も正常部に近くなる。皮疹は、鼻部、鼻唇溝部、頬部を中心とした顔面の中央部や下顎部に左右対称的に現れ、重症化すると美観を損なうだけでなく、鼻孔周囲に集塊して鼻閉塞や出血を伴うこともあり、患者の QOL（生活の質）を大きく損なう疾患である。国際的には結節性硬化症患者の約 75%に認められる[5)]と報告されているが、国内では 5 歳以上の結節性硬化症患者の 80%以上に認められる[7)]という報告や、大阪大学皮膚科を受診した 166 人の結節性硬化症患者のうち、93%の患者に顔面の血管線維腫が認められたとの報告[8)]がある。

白斑は、出生時又は生後数ヵ月以内に出現する不明瞭な非色素性の皮膚病変であり、主に体幹、臀部、四肢に非対称性に出現する[6)]。頭部に出現すると白髪を呈する。典型的な形状は一方の端が細く尖った 1 cm 以上の楕円形であり、結節性硬化症患者の 80%以上に認められる[7)]。長径 5 mm 以上の白斑が 3 つ以上あると診断基準における大症状に合致する。

線維性頭部局面は、多くは血管線維腫に遅れて出現し、患者の約 25%に認められる[5)]。初期には盛り上がりのない紅褐色～正常皮膚色の斑として認められ、加齢に伴いその一部が隆起して大きな局面を生じる。通常、頭部の病変は膠原線維が多く、正常皮膚色の固い局面を呈する

ことが多い。一方、前額や下顎部などに紅色調の局面が生じることもあり、通常、頭部の病変に比べて血管が多く、柔らかく赤い[6]。

シャグリンパッチは、思春期以降に背部、腰仙部、腹部に非対称性に好発する軽度隆起した局面であり、大きさは数 mm から大きなものでは 10 cm 以上に達する。表面は、碁石状で豚皮や蜜柑の皮のような様相であり、正常皮膚色で、時に黄色～ピンク色がかった色を呈する[6]。5 歳以下で大きな病変が認められることは少なく、5 歳以上の結節性硬化症患者の 50%に認められる[7]。

爪線維腫は、爪の基部や爪甲上、爪甲縁から生じる長楕円形の軟骨様硬の腫瘤であり、思春期以降に出現して徐々に増大し、30 歳以上の結節性硬化症患者の 88%に認められる[7]。手の爪よりも足の爪で多く生じ、外傷性の爪線維腫と異なり母趾に出現しやすい。外科的に切除してもすぐに再発し、2 つ以上あると診断基準における大症状に合致する。

2.5.1.2.3 結節性硬化症に伴う皮膚病変の病態生理学的側面

1990 年代に、9 番染色体上の TSC1 遺伝子[9]及び 16 番染色体上の TSC2 遺伝子[10]の 2 つが結節性硬化症の原因遺伝子として同定されている。それらがコードしている蛋白である hamartin と tuberin は細胞内で複合体を形成し、低分子量 GTP 結合蛋白質である Rheb（Ras homolog enriched in brain）の GTPase 活性化蛋白として作用して Rheb を不活性型にすることにより、mTOR を抑制的に制御している[12]（図 2.5.1.2-2）。

また、mTOR は増殖因子による刺激や栄養状態、低酸素、ストレスなどの情報を統合して、細胞の生存にかかわる様々な蛋白質の合成及びオートファジーによる分解を介して細胞増殖や細胞周期を制御している[13]（図 2.5.1.2-3）。

結節性硬化症患者では、TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子の異常に伴い、tuberin / hamartin 複合体に機能不全が起こり、下流の mTOR が恒常的に活性化された状態となる。その結果、細胞の成長や増殖が亢進しアポトーシスが抑制されることで、血管線維腫や線維性頭部局面、シャグリンパッチ、爪線維腫などの腫瘍性皮膚病変を含む全身の過誤腫が生じると考えられている[6]。また、mTOR 活性の亢進は、単球の走化性因子及び血管新生ケモカインである monocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）の過剰発現を誘導することから、MCP-1 が血管線維腫の形成に重要な傍分泌因子であるとする報告もある[14]。

なお、白斑に関しては、メラニン形成プロセスに mTOR/S6K1 シグナリング経路が関与しており[15]、tuberin / hamartin 複合体の機能異常に伴って起こるオートファジーやライソゾーム系の異常によってメラニン合成が障害されるために生じるのではないかと考えられている[16]。

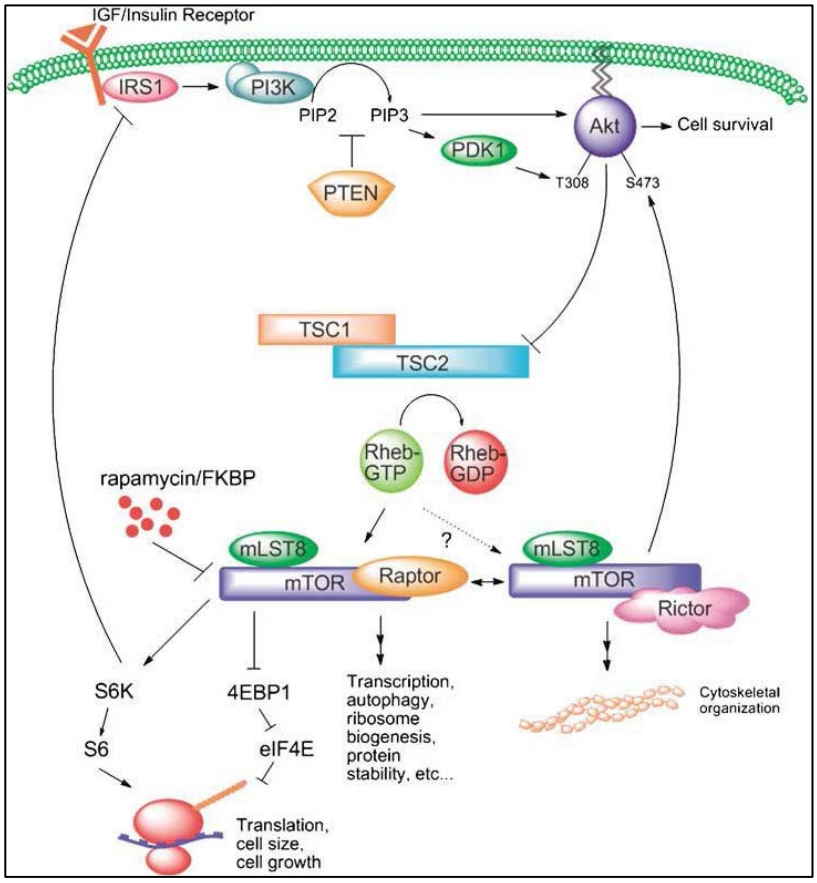


図 2.5.1.2-2 tuberin / hamartin 複合体による mTOR 活性の制御

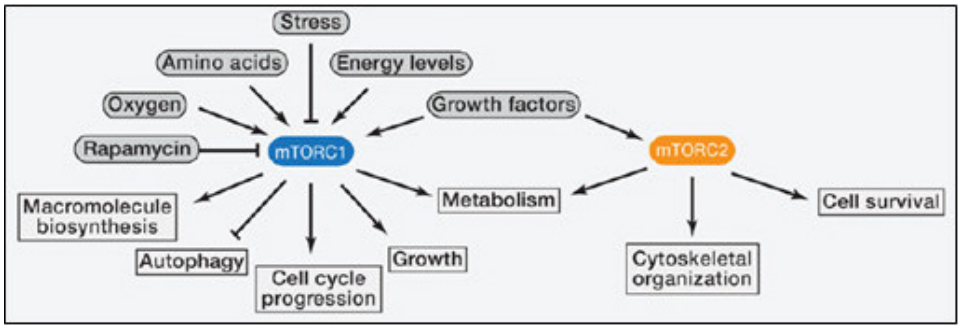


図 2.5.1.2-3 mTOR の作用

2.5.1.3 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法

現時点、国内外において、血管線維腫をはじめとする結節性硬化症に伴う皮膚病変を適応とする薬剤は承認されていない。

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する現在の治療法を、表 2.5.1.3-1 に示す。

最も治療が必要とされている皮膚病変は血管線維腫であり、美観を損なうものや出血が多いものが治療の適応となるが、治療方法はレーザー治療や外科的治療のみである。血管が多く赤みが強い場合は Pulse dye レーザーや YAG レーザーが用いられ、小丘疹の集簇や散在からなる皮疹に対しては液体窒素療法や CO_2 レーザーを用いたレーザーアブレージョン等が施行される。

また、桑の実状あるいは葡萄の房状の局面を呈する重度の病変については、外科的切除の適応となる。腫瘍が大きく切除による欠損が生じる場合には植皮術が実施され、術後の安静が保てず植皮術が実施不可能な患者においては、複数回に分けて切除縫合が実施される。局所麻酔が困難で病変が小さい患者では、ピーリングや液体窒素による冷凍凝固術もしばしば実施される。

しかしながら、いずれの治療法も侵襲性の高い対症療法であり、多くは局所麻酔ないしは全身麻酔が必要となる。結節性硬化症患者には小児患者が多く含まれるほか、精神発達遅滞や自閉症症状を伴う場合も多く、そのような患者においては局所麻酔を用いたレーザー治療や外科的治療は困難となり、術後の創傷部位の管理も難しい。また、重度のてんかんや肺病変、腎病変などを合併する患者では、高い危険性を伴う全身麻酔下での処置も容易ではなく、現行の外科的切除やレーザー治療が適用可能な患者は一部に限られている。さらに、治療を行っても再発が多い上に治療選択のためのエビデンスにも乏しく[17]、色素変化や瘢痕、感染等のリスクがあり、その治療満足度は十分ではない[18]。

他の皮膚病変についても、治療法は外科的切除やレーザーアブレージョンか経過観察のみであり、治療選択肢は極めて限られているのが現状である。

表 2.5.1.3-1 結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する現在の治療法

皮膚症状	治療適応		治療法
血管線維腫	美観を損なう出血が多い	血管が多く紅い	YAG レーザー
		小丘疹	液体窒素療法、CO_2 レーザー、ピーリング
		桑実状	外科的切除
白斑	－		経過観察
線維性頭部局面	美観を損なう		外科的切除
シャグリンパッチ	大きなもの		何度かに分けて外科的切除
爪線維腫	易出血性、機能障害		外科的切除（ただし易再発性） レーザーアブレージョン

なお、本剤と同じ mTOR 阻害作用を有する薬剤として、エベロリムス（アフィニトール®、サーティカン®）、テムシロリムス（トーリセル®）が本邦でも既に承認されているが、それぞれの承認済適応症は表 2.5.1.3-2 のとおりであり、いずれも結節性硬化症に伴う血管線維腫に関する効能・効果は有していない。

表 2.5.1.3-2 mTOR 阻害剤の本邦における承認済適応症

一般名	シロリムス	エベロリムス		テムシロリムス
販売名	ラパリムス錠 1 mg	アフィニトール錠 2.5 mg アフィニトール錠 5 mg アフィニトール分散錠 2 mg* アフィニトール分散錠 3 mg*	サーティカン錠 0.25 mg サーティカン錠 0.5 mg サーティカン錠 0.75 mg	トーリセル点滴静注液 25 mg
効能又は効果	リンパ脈管筋腫症	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍 手術不能又は再発乳癌 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫	下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 心移植、腎移植	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＊：アフィニトール分散錠で承認されている効能又は効果は、結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫のみ

2.5.1.4 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

結節性硬化症患者では、TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子の異常に伴う tuberin / hamartin 複合体の機能不全により、mTOR が恒常的に活性化されて全身の過誤腫が生じる。よって、mTOR 阻害剤であるシロリムスにより、血管線維腫をはじめとした結節性硬化症に伴う皮膚病変の症状が改善することが予測された。

まず、非臨床での検討として、結節性硬化症のヌードマウスモデルを用いた研究[19]の結果、シロリムス軟膏の局所投与群ではコントロール群と比較して、有意な腫瘍抑制効果が認められたことから、ヒトにおいても結節性硬化症に伴う過誤腫に対するシロリムスの有効性が期待された。

臨床での検討に関しては、2010 年以降、シロリムスの錠剤をすり潰し基剤と混合して外用剤化する等の方法により、様々な濃度の多様な剤形を結節性硬化症に伴う血管線維腫患者に対して局所投与した成績が国内外から多数報告されるようになった(表 2.5.1.4-1、表 2.5.1.4-2、表 2.5.1.4-3)。

国内においては、大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らが、同院薬剤部と共同でシロリムスの錠剤（Rapamune®）から製造した外用剤を結節性硬化症患者の血管線維腫に対して使用し、良好な結果を得たことを報告した[20]。この結果を受けて、金田らにより結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変を有する患者 36 例を対象とした、本剤の第 I/II 相試験が同院にて実施された。その結果、本剤はプラセボと比べて血管線維腫を有意に改善させ、その忍容性が良好であることが示唆された[21]。

一方、海外においても、国内同様に主に血管線維腫を対象として、二重盲検試験を含むシロリムス外用剤に関する臨床報告が多数発表されている。これら国内外の文献報告をまとめて解析した報告[22]によると、世界各国において合計 84 例に投与された結果、94%の症例で血管線維腫の改善が認められ、誤嚥性肺炎の 1 件を除いて重篤な有害事象もなく、シロリムス外用剤が血管線維腫に対する安全かつ有効な治療薬になり得ると結論されている。

さらに、血管線維腫以外の結節性硬化症に伴う皮膚病変として、シロリムス外用剤による白斑の改善が複数の論文で報告されているほか[16), 23)-26)]、爪線維腫やシャグリンパッチについてもシロリムス経口剤（錠剤、液剤）で著明な改善が認められたとの臨床報告[26)-28)]がある。

上記のとおり、多くの臨床及び非臨床の試験成績が示されていること、また International TSC Consensus Conference（2012）において、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して mTOR 阻害剤の局所投与が推奨されている[17]ことをふまえ、本剤が血管線維腫をはじめとする結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して有望な治療法であると考え、申請者は、血管線維腫を主とする結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の試験を計画した。

表 2.5.1.4-1 シロリムス外用剤に関する主な国内臨床報告一覧

文献	対象 例数	剤形 対照薬	用法用量 投与期間	結果の概要	添付資料
Wataya-Kaneda M. 2017[21]	TSC 患者 6～47 歳 36 例	ゲル プラセボ	0.2% 0.1% 0.05% 1 日 2 回 12 週間	0.2%群の投与開始 12 週後の血管線維腫のサイズと紅色調に基づく改善指数（合成変数）は、プラセボ群と比較して有意に優れていた。軽度の皮膚乾燥と刺激性が認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。検出された血中濃度は非常に低濃度（0.25 ng/mL 未満）であった。	＜5.4.3-1 参＞
Tanaka M. 2013[20]	TSC 患者 2～36 歳 11 例	ゲル 軟膏 プラセボ	0.2% 1 日 2 回 12 週間 プラセボ	投与開始 12 週後時点で紅色調、丘疹サイズ、皮疹の平坦化、総合スコアのすべてにおいて、プラセボと比較して有意に症状が改善した。アトピー性皮膚炎を合併する 1 例で一過性の紅斑が認められたが因果関係は否定され、他の有害事象は認められなかった。	＜5.4.1-3 参＞
Wataya-Kaneda M. 2011[29]	TSC 患者 9～46 歳 9 例	軟膏 タクロリムス軟膏 0.03%	0.2% 1 日 2 回 12 週間	投与開始 6 週後及び 12 週後時点で、紅色調、丘疹サイズ、皮疹の平坦化、それらによる総合スコアのすべてにおいて、タクロリムス軟膏と比較して有意に症状が改善した。接触性皮膚炎や臨床検査値異常も認められなかった。	＜5.4.1-2 参＞
Wataya-Kaneda M. 2012[16]	TSC 患者 2、8 歳 2 例	軟膏 ゲル	0.2% 1 日 2 回 12 週間 非対照	両症例の白斑、1 例の血管線維腫、他の 1 例の紅斑の改善が認められた。皮膚所見や臨床検査における有害事象は認められなかった。	＜5.4.3-7 参＞
Wataya-Kaneda M. 2015[23]	TSC 患者 3～33 歳 6 例	ゲル 非対照	0.2% 1 日 2 回 12 週間	分光測色計で日光曝露、非曝露部位の白斑を評価し、前者では塗布開始後 12、16、24 週時点、後者では 24 週時点でベースラインに比し有意に δ-L 値（L は色の明るさを示す値）が低下した。有害事象は認められなかった。	＜5.4.3-6 参＞

表 2.5.1.4-2 シロリムス外用剤に関する主な海外臨床報告一覧

文献	対象 例数	剤形 対照薬	用法用量 投与期間	結果の概要	添付資料
Cinar 2017[30]	TSC 患者 7～14 歳 12 例	クリーム剤 プラセボ	0.1% 1 日 2 回 3 ヵ月×3	顔面左右それぞれの FASI スコアはいずれも投与開始時より有意に低下し、血管線維腫の改善が認められた。投与終了 6 ヵ月後には再発により FASI スコアが有意に上昇したが、再度 3 ヵ月間投与すると左右いずれも有意に低下した。発赤と刺激感を 3 例に認めたが、ステロイド外用剤により短期間で消失した。	＜5.4.5-19 参＞
Koenig 2012[31]	TSC 患者 平均 23 歳 28 例	外用剤 プラセボ	0.003% 0.015% 1 日 1 回 6 ヵ月	23 例が試験完了し、中止理由は灼熱感 2 例、コンプライアンス不良 2 例、重篤な有害事象（肺炎、肺血性ショック）1 例であった。改善症例の割合はシロリムス群 73%、プラセボ群 38%であった（P=0.18）。他はすべて不変であり、悪化した患者は認められなかった。0.003%群と 0.015%群の反応率に有意な差は認められなかった。	＜5.4.5-20 参＞
Tu 2014[32]	TSC 患者 4～18 歳 19 例	軟膏 パウダー剤 非対照	0.1% 0.5% 1% 1 日 1～2 回 3～4 回/週 8～30 ヵ月	全例で著明かつ持続的な血管線維腫の改善が認められた。改善度は good 又は excellent が 17 例、moderate が 2 例で、治療に対する反応は非常に速かった。病変部からの少量出血と口囲皮膚炎が各 1 例認められたが、忍容性は良好であった。	＜5.4.5-21 参＞

表 2.5.1.4-2 シロリムス外用剤に関する主な海外臨床報告一覧（続き）

文献	対象 例数	剤形 対照薬	用法用量 投与期間 対照	結果の概要	添付資料
Salido 2012[33]	TSC 患者 6～43 歳 10 例	軟膏 非対照	0.4% 1 日 1 回 3 日/週 36 週間	FASI スコアは平均 60.2%（34.3～100%）減少し、90%の患者は軽度以下に改善した。全身的、局所的な有害事象も認められず忍容性は良好であった。	＜5.4.5-22 参＞
Pynn 2015[34]	TSC 患者 8、11 歳 2 例	軟膏 非対照	0.1% 1 日 1～2 回 2 年以上	いずれも投与開始 10 日後から紅斑や丘疹サイズの改善を認め、血管線維腫が改善した。一過性の刺激感を除き 2 年又は 9 ヵ月以上、副作用なく順調に経過した。	＜5.4.5-23 参＞
Park 2014[35]	TSC 患者 11～38 歳 4 例	軟膏 非対照	0.1% 0.2% 1 日 2 回 10～17 ヵ月以上	小丘疹に対するシロリムス軟膏の有効性は十分であったが、約 4 mm 以上の丘疹ではレーザーによる追加治療が必要となった。	＜5.4.5-24 参＞
Foster 2012[36]	TSC 患者 5～17 歳 4 例	軟膏 液剤 非対照	0.1% 1 日 2 回 6 ヵ月	4 例全例において、速やかな血管線維腫の改善が認められた。軟膏を使用した 2 例については、刺激や閉塞性有害事象もなく忍容性は良好であった。	＜5.4.5-25 参＞
Wheless 2013[18]	TSC 患者 10、12 歳 2 例	クリーム剤 非対照	0.1% 1 日 1～2 回 12～14 ヵ月以上	全例で血管線維腫の改善が認められ、副作用は認められていない。	＜5.4.5-16 参＞
Kaufman McNamara 2012[37]	TSC 患者 6、21 歳 2 例	外用剤 非対照	0.1% 1 日 1 回 3，8 ヵ月	両症例とも投与開始 1 ヵ月後時点で血管線維腫病変範囲の縮小と紅斑数の減少が認められた。1 例は経口剤併用で頭痛が悪化したため経口剤を減量したが、もう 1 例では副作用は認められなかった。	＜5.4.5-26 参＞
Bae- Harboe 2013[38]	TSC 患者 26 歳 1 例	軟膏 非対照	0.2% 1 日 2 回 3 ヵ月	レーザー治療と電気外科手術とシロリムス軟膏を併用したところ、血管線維腫の病変数と外観及び紅斑は著明に改善した。有害事象や瘢痕は認められなかった。	＜5.4.5-27 参＞
DeKlotz 2011[39]	TSC 患者 11 歳 1 例	軟膏 非対照	1% 1 日 2 回 1.0 g/回 1 ヵ月	血管線維腫は劇的な改善を認めた。	＜5.4.5-28 参＞
Truchuel o 2012[40]	TSC 患者 1 例	クリーム剤 非対照	1% 1 日 1 回 6 週間	投与開始 2 日後から血管線維腫の改善が認められ、1 ヵ月後には病変サイズや色調の改善が認められた。6 週後にはほぼ消失して治療を終了した。臨床検査の結果は正常であり、忍容性は良好であった。	＜5.4.5-29 参＞
Haemel 2010[41]	TSC 患者 16 歳 1 例	軟膏 非対照	1% 1 日 2 回 0.5 g/回 12 週間以上	投与開始後 1 週時点で紅斑が減少し、6 週時点で血管線維腫数の減少と紅斑の改善が認められた。 両頬の丘疹は著明縮小し、こめかみと額部の病変は完全に消失した。12 週後時点でも効果は持続し、臨床検査異常は認められなかった。	＜5.4.5-30 参＞
Knopfel 2014[24]	TSC 患者 13 歳 1 例	軟膏 非対照	0.2% 1 日 1 回 5 日/週 12 ヵ月	投与開始 2 週後から血管線維腫数と白斑の改善を認め、12 週後に最大の効果が認められた。局所及び全身の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。	＜5.4.3-8 参＞
Muzic 2014[27]	TSC 患者 幼児 1 例	液剤 非対照	1 mg/mL 1 日 2 回 6 ヵ月	投与開始 2 ヵ月後には爪線維腫の改善が認められ、6 ヵ月後には病変が消失して治療を終了した。その 6 ヵ月後時点で再発はなく、有害事象も認められなかった。	＜5.4.3-12 参＞

表 2.5.1.4-3 シロリムス経口剤に関する主な海外臨床報告一覧

文献	対象 例数	用法・用量 投与期間 対照	結果の概要	添付資料
Nathan 2015[28]	TSC-LAM 患者 25～52 歳 14 例	1 日 2 mg 長期投与 無治療	医師による全般改善度評価(PGA)において、血管線維腫及びシャグリンパッチは無治療群と比較して有意な改善が認められた。爪線維腫は例数が少なかったが、3/5 例で改善が認められた。有害事象はざ瘡様皮膚炎や口内炎が多く認められた。	＜5.4.3-11 参＞
Micozkadioglu 2010[25]	TSC 患者 37 歳 1 例	1 日 2 mg 6 ヵ月 非対照	血管線維腫、白斑、軟属腫の各皮膚症状に加え、血管筋脂肪腫と上衣下巨細胞性星細胞腫も改善を認めた。投与開始 6 ヵ月後時点で血清脂質レベルの中等度上昇が認められたが、忍容性は良好であった。	＜5.4.3-10 参＞
Tarasewicz 2009[26]	TSC 患者 47 歳 1 例	1 日 2 mg 2 年以上 非対照	腎移植 2 年後時点において、顔面血管線維腫の改善、散在性皮膚病変や白斑の色調軽減、腰部シャグリンパッチの著明な縮小が認められた。免疫抑制治療や TSC に伴う有害事象は認められなかった。	＜5.4.3-9 参＞
Hofbauer 2008[42]	TSC 患者 21 歳 1 例	1 日 3.5 mg 不明 非対照	腎移植 3 ヵ月後からタクロリムスをシロリムスに切り替えたところ、重度の血管線維腫が劇的に改善した。副作用は認められず、腎機能も安定したまま投与を継続している。	＜5.4.5-31 参＞

2.5.1.5 臨床開発計画

本剤の臨床開発は、当初、大阪大学医学部附属病院において検討が開始され、同院にて基礎実験及び臨床研究が実施された。20[redacted] 年[redacted] 月に本剤（OSD-001）の[redacted]相談（[redacted]）が行われ、その助言をふまえて、2013 年 12 月から 2014 年 7 月にかけて大阪大学医学部附属病院皮膚科にて第 I/II 相試験が実施された。

第 I/II 相試験で良好な成績が得られたことを受け、申請者は、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性の検証を目的とした検証試験及び本剤の長期投与時の安全性を検討する長期試験の 2 試験を計画した。これら 2 試験の試験計画は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」）との医薬品[redacted]相談（2.5.1.6.2 項参照）の結果を反映して作成した。

以上、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の 3 試験の臨床データを評価資料として、本剤の承認申請における臨床データパッケージを構築した（表 2.5.1.5-1）。外国臨床データは利用しなかった。

本剤の承認申請時期については、ICH E1 ガイドライン（「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な患者数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知））に則して、長期試験における 6 ヵ月間の投与成績が得られた時点で本剤の承認申請を行い、承認前に 12 ヵ月間の投与成績を追加提出する計画とした。従って、長期試験は、現在も実施中である。

なお、本剤は、2015 年 10 月 27 日に先駆け審査指定制度の対象品目（指定番号：先駆審査（27 薬）第 1 号）として、また 2015 年 12 月 18 日に希少疾病用医薬品（指定番号：（27 薬）第 369 号）として、それぞれ指定されている。

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ

区分	試験	目的	実施時期 (現状)	対象患者	デザイン	投与量	投与期間	症例数	添付資料
評価資料	第 I/II 相試験	安全性の検討 有効用量の探索 薬物動態の検討	2013 年 12 月～ 2014 年 7 月 (終了)	TSC に伴う血管線維腫を有する患者	プラセボ対照 二重盲検 無作為化	プラセボ 0.05% 0.1% 0.2% 1 日 2 回	12 週間	36 例 成人 18 例 小児 18 例	＜5.3.5.1-1＞
評価資料	検証試験	有効性の検証 安全性の検討	2015 年 12 月～ 2016 年 10 月 (終了)	TSC に伴う血管線維腫を有する患者	プラセボ対照 二重盲検 層別無作為化	プラセボ 0.2% 1 日 2 回	12 週間	62 例 成人 35 例 小児 27 例	＜5.3.5.1-2＞
評価資料	長期試験	長期投与時の安全性及び有効性の検討	2016 年 2 月～ 製造販売承認時 (実施中)	TSC に伴う血管線維腫、局面、白斑のいずれかを有する患者	非盲検 非対照	0.2% 1 日 2 回	承認時まで (1 年以上)	94 例 成人 44 例 小児 50 例	＜5.3.5.2-1＞ ＜5.3.5.2-2＞

2.5.1.6 試験のデザイン、実施、解析に関して、現行の標準的方法との一致点、不一致点

2.5.1.6.1 試験のデザイン、実施、解析に関する標準的方法の有無

国内外において、血管線維腫をはじめとする結節性硬化症に伴う皮膚病変を適応とする薬剤はこれまでに承認されていない。また、結節性硬化症に対する腎血管筋脂肪腫及び上衣下巨細胞性星細胞腫を効能・効果としてエベロリムス（アフィニトール®）が承認されているが、その臨床試験において、皮膚病変に対する効果は医師判定による最良総合効果として副次的に評価されているに過ぎない。従って、当該疾患に対する臨床試験のデザインや実施、解析に関して標準的方法と呼べるものは存在しない。そのため、検証試験及び長期試験におけるデザインや評価方法等の詳細については、2.5.1.6.2 項に示すとおり、PMDA との治験相談における助言に基づいて計画した。

2.5.1.6.2 規制当局によるガイダンス及び助言

本剤の開発にあたり、PMDA との治験相談として、医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。両相談における PMDA からの助言及び申請者の対応について、以下に要約した。また、各相談の記録を＜5.4.5-1＞及び＜5.4.5-2＞に添付した。

(1) [redacted]

【背景と相談内容】

[redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

[redacted]

(2) [redacted]

1) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

2) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

3) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

[redacted]

4) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

(3) [redacted]

1) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

2) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

3) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

(4) [redacted]

【PMDA の意見】

[redacted]

【申請者の対応】

[redacted]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らにより、シロリムス外用剤である OSD-001 が開発され、医師主導第 I/II 相試験＜5.3.5.1-1＞に用いられた。申請者は、OSD-001 製剤をプロトタイプとして NPC-12G 0.2%製剤を開発し、検証試験及び長期試験に用いた。いずれの製剤もエタノールを溶解剤とし、カルボキシビニルポリマーを賦形剤とした製剤であるが、OSD-001 では添加物に[redacted]が、NPC-12G ではトリエタノールアミンが含まれる点が大きく異なった＜2.3.P.2.2.1＞。

2.5.2.2 in vitro 放出挙動

NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%の製剤について、パドルオーバーディスク法による放出試験により同等性を検討した＜2.7.1.3＞。その結果、放出率が 70%を超えた 120 分時点及びその半分程度の放出率を示す 30 分時点の平均放出率の比（試験製剤／標準製剤）は、それぞれ 1.0 (72.5/74.2)、1.2 (33.3/28.4)であり、同等性の判定基準である「平均放出率の比で 0.8 から 1.2 の範囲」を示したことから、両製剤は同等であることを確認した。

2.5.2.3 in vitro ヒト皮膚透過性

Franz 型水平静止セルを用いて、NPC-12G 0.2%と OSD-001 0.2%のヒト皮膚透過性を比較した＜2.7.1.2＞。その結果、両製剤ともに適用後 24 時間までレセプター液中にシロリムスは検出されず、皮膚透過性が低いことが示された。これに対して、NPC-12G 適用後 24 時間の角層下皮膚中濃度は適用量の 0.42%であり、角質層には適用量の 2.80%が存在した。一方、OSD-001 を適用後 24 時間の角層下皮膚中濃度は適用量の 0.34%であり、角質層には適用量の 2.30%が存在した。

以上から、両製剤ともに皮膚透過性は低いものの、角質層から表皮・真皮へのシロリムスの移行が認められ、両製剤中のシロリムスは同程度の皮膚移行性があるものと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 吸収、分布、代謝、排泄

外用剤である本剤（NPC-12G、OSD-001）の薬物動態に関する情報は限られるが、経口剤ではラパリムス®錠の承認申請時にシロリムスの薬物動態が詳細に検討されている[43)]。すなわち、シロリムスは経口投与後速やかに吸収され、投与後約 2 時間で血中濃度はピーク（t_{max}）に達する。シロリムス 2 mg 投与時の C_{max} の平均±SD は 4.5±1.0 ng/mL であった。また、定常状態時に日本人リンパ脈管筋腫症患者（女性 10 例、43.0±8.0 歳、体重 51.7±8.5 kg）にシロリムス錠 2 mg を経口投与したときの C_{max} は 22.4±9.4 ng/mL、$t_{1/2}$ は 47.7±41.0 h、C_{trough} は 8.2±4.1 ng/mL であった。シロリムスは、血中ではほとんどが赤血球に局在し、全血／血漿比は健康成人で 28～106 と高く、かつ大きなばらつきがみられた。シロリムスは、主に小腸及び肝臓の CYP3A4 により代謝を受ける。また、シロリムスは小腸の P-糖蛋白の強い基質であり、P-糖蛋白の多剤排出ポンプにより腸細胞からの対向輸送を受ける。尿中排泄は 2.2±0.9%と少なく、腎機能障害が及ぼすシロリムスの排泄への影響はほとんどないことを示した。

2.5.3.2 本剤の皮膚適用後の薬物動態

OSD-001 0.05%、0.1%及び 0.2%（第 I/II 相試験）及び NPC-12G 0.2%（検証試験及び長期試験）を皮膚病変にそれぞれ 1 日 2 回投与したときの全血中シロリムス濃度の要約をそれぞれ表 2.5.3-1、表 2.5.3-2 及び表 2.5.3-3 に示した。OSD-001 0.05%では、投与 12 週後のトラフで 1 例に検出された以外は定量限界（0.1 ng/mL）未満であった。OSD-001 0.2%において投与開始 2 週後以後はほとんど変化がなく、投与開始 12 週後のトラフ値と 1 時間値も同レベルであった。また、NPC-12G 0.2%の平均血中濃度は、検証試験の投与開始 4 週後及び 12 週後ではそれぞれ 0.22、0.24 ng/mL、長期試験の投与開始 12、26、39 及び 52 週後では 0.26～0.34 ng/mL であり、最大値は 3.27 ng/mL であった。なお、血中シロリムス濃度の検出率は、OSD-001 0.2%の 4 週後で 50%（4/8 例）、12 週後で 75%（6/8 例）、NPC-12G 0.2%の検証試験時の 4 週後で 90%（27/30 例）、12 週後で 70%（21/30 例）であった。また、長期試験の投与開始前においては 94 例中 9 例（9.6%）に定量限界以上の濃度が検出され、投与中では、成人、小児ともおおむね 60～80%の検出率であったが、成人の投与 52 週後では 43.6%と低かった。

表 2.5.3-1 第 I/II 相試験における全血中シロリムス濃度の平均値（±SD）

OSD-001 製剤	n	開始日（投与前値）	開始日（1 時間値）	2 週後（トラフ値）	4 週後（トラフ値）	8 週後（トラフ値）	12 週後（トラフ値）	12 週後（1 時間値）
0.05%	8	nd	nd	nd	nd	Nd	0.11 (n=1)	nd
0.1%	8	nd	nd	0.13 (n=1)	nd	0.14 (n=1)	0.14±0.03 (n=3)	0.15±0.04 (n=4)
0.2%	8	nd	nd	0.15±0.01 (n=2)	0.17±0.03 (n=4)	0.15±0.03 (n=7)	0.16±0.04 (n=6)	0.16±0.06 (n=6)

単位：ng/mL 、nd：定量限界（0.1 ng/mL）未満、(n)：検出例数
平均値（±SD）は定量限界以上の検出例で算出した。トラフ値は朝の塗布直前の濃度とした。
引用先：＜表 2.7.2-2＞

表 2.5.3-2 検証試験における全血中シロリムス濃度の要約

NPC-12G 0.2%	n	定量限界以上の検出例数（%）	平均値±SD（ng/mL）	最大値（ng/mL）
投与開始前	30	0	nd	nd
投与開始 4 週後	30	27（90%）	0.22±0.08	0.39
投与開始 12 週後	30	21（70%）	0.24±0.11	0.50

nd：定量限界（0.1 ng/mL）未満
平均値±SD は定量限界以上の検出例で算出した。採血は来院日の任意の時間に実施した。
引用先：＜表 2.7.2-3＞

表 2.5.3-3 長期試験における全血中シロリムス濃度の要約

NPC-12G 0.2%		n	定量限界*1 以上の検出例数（%）	平均値±SD *2（ng/mL）	最大値（ng/mL）
全体	投与開始前	94	9（ 9.6%）	0.58±0.36	1.19
	投与開始 12 週後	89	69（77.5%）	0.34±0.46	3.27
	投与開始 26 週後	88	64（72.7%）	0.28±0.27	1.79
	投与開始 39 週後	89	60（67.4%）	0.26±0.25	1.80
	投与開始 52 週後	88	46（52.3%）	0.27±0.14	0.68
成人	投与開始前	44	3（ 6.8%）	0.57±0.35	0.97
	投与開始 12 週後	41	32（78.0%）	0.43±0.63	3.27
	投与開始 26 週後	39	29（74.4%）	0.28±0.26	1.21
	投与開始 39 週後	40	25（62.5%）	0.24±0.16	0.85
	投与開始 52 週後	39	17（43.6%）	0.29±0.15	0.68
小児	投与開始前	50	6（12.0%）	0.58±0.39	1.19
	投与開始 12 週後	48	37（77.1%）	0.27±0.21	1.32
	投与開始 26 週後	49	35（71.4%）	0.28±0.29	1.79
	投与開始 39 週後	49	35（71.4%）	0.28±0.30	1.80
	投与開始 52 週後	49	29（59.2%）	0.25±0.14	0.61

中止時に測定された濃度データは含めていない。
*1：定量限界：0.1 ng/mL
*2：平均値±SD は定量限界以上の検出例で算出した。採血は来院日の任意の時間に実施した。
引用先：＜表 2.7.2-4＞

内因性要因として男女別及び成人・小児別の変動、濃度-反応関係として血管線維腫の改善・非改善別の変動、濃度-有害事象関係として皮膚刺激症状の有無別の変動を検討した結果、血管線維腫の改善・非改善別の変動以外は、いずれも血中濃度との関連はみられなかった＜2.7.2.3.2＞。血管線維腫の改善・非改善別では、長期試験の投与開始 26 週後及び 39 週後では改善例と非改善例の平均値に有意差が認められたが、いずれも極めてわずかな差（投与開始 26 週後：改善 0.214 ng/mL vs 非改善 0.215 ng/mL、P=0.007；投与開始 39 週後：改善 0.197 ng/mL vs 非改善 0.099 ng/mL、P=0.046）であり、濃度-反応的に意味のある濃度差とは考えられなかった。投与開始 12 週後及び 52 週後には差は認められなかった。この他、1 日投与量と血中濃度との関係について検討した結果、検証試験においては回帰係数から投与開始 4 週後、12 週後とも投与量 1 グラムあたり 0.2 ng/mL、長期試験では投与量 1 グラムあたりおおむね 0.3～0.5 ng/mL の濃度の増加（各投与時期とも P<0.05）が予測された＜2.7.2.3.2＞。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性評価に用いた臨床試験は、第 I/II 相試験（医師主導、プラセボ対照、二重盲検比較試験）、検証試験（多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験）及び長期試験（非盲検、非対照）の 3 試験である（表 2.5.1.5-1 参照）。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験（以下、「3 試験」）に参加した患者の人口統計学的特性及び各種ベースライン値を表 2.5.4.2-1 に示す。

いずれの試験においても、性別、年齢、身長、体重のほか、結節性硬化症患者に多く認められる合併症として、知的能力障害及びてんかんの有無について検討した。なお、第 I/II 相試験で認められた合併症は MedDRA 20.1 版に読み替えた。遺伝子診断の有無、mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療歴の有無に関しては、検証試験及び長期試験のみで調査した。

性別については、全体的に女性の割合がやや高かったが、検証試験において本剤群とプラセボ群の間で男女比率に偏り（Fisher 直接確率検定：P=0.125）がみられたため、2.5.4.6.2 項にて、男女別に主要評価項目の結果を検討した。

年齢に関しては、いずれの試験においても成人（19 歳以上）と小児（18 歳以下）の登録例数は同程度であった。第 I/II 相試験及び検証試験において 3～5 歳の症例は 0 例であったが、長期試験では 4 例登録された。当該 4 例における本剤の有効性及び安全性については、それぞれ＜2.7.3.3.3.4＞項及び＜2.7.4.5.1.2＞項にて検討した。

身長、体重のベースライン値に関して特記すべき事項はなく、投与群間での偏りや試験間での大きな違いはみられなかった。

知的能力障害は、いずれの試験においても約半数の患者に合併しており、結節性硬化症患者における一般的な合併率（40～50%）[6]と同程度であった。また、投与群間での偏りや試験間での大きな違いはみられなかった。

てんかんについては、いずれの試験においてもおよそ 6～7 割の患者に合併しており、結節性硬化症患者における一般的な合併率（80～90%）[6]よりやや低かった。合併の有無について、検証試験において群間に偏りがみられたため（P=0.128）、2.5.4.6.3 項にて、てんかんの合併の有無別に主要評価項目の結果を検討した。

遺伝子診断の有無については、遺伝子診断「あり」は検証試験ではプラセボ群の 1 例のみであり、長期試験でも 4 例のみであった。

mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療の有無についても、投与群間の偏りや試験間での大きな違いはみられなかった。

なお、投与開始直前（ベースライン時点）の DLQI（16 歳以上対象）と CDLQI（16 歳未満対象）の合計スコアの平均値は、検証試験では 0.8～2.4、長期試験では 0.7～1.4 であり、いずれも非常に低値であった（表 2.5.4.4-26 及び表 2.5.4.4-28）。

表 2.5.4.2-1 3試験の人口統計学的特性及び各種ベースライン値

項目	カテゴリ／要約統計量	第I/II相試験						検証試験			長期試験	併合		
		PLA群 n=12	本剤群合計 n=24	Fisher検定/t検定	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	Fisher検定/t検定	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	Fisher検定/t検定
性別	男性	6 (50.0)	7 (29.2)	P=0.281	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	11 (34.4)	17 (56.7)	P=0.125	41 (43.6)	17 (38.6)	65 (43.9)	P=0.604
	女性	6 (50.0)	17 (70.8)		6 (75.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	21 (65.6)	13 (43.3)		53 (56.4)	27 (61.4)	83 (56.1)	
年齢(歳)	3～5歳	0	0	P=1.000	0	0	0	0	0	P=1.000	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.863
	6～11歳	4 (33.3)	7 (29.2)		2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (18.8)	6 (20.0)		22 (23.4)	10 (22.7)	35 (23.6)	
	12～18歳	2 (16.7)	5 (20.8)		2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (25.0)	7 (23.3)		24 (25.5)	10 (22.7)	36 (24.3)	
	19歳以上	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		44 (46.8)	24 (54.5)	73 (49.3)	
	小児（18歳以下）	6 (50.0)	12 (50.0)	P=1.000	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	14 (43.8)	13 (43.3)	P=1.000	50 (53.2)	20 (45.5)	75 (50.7)	P=0.608
	成人（19歳以上）	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		44 (46.8)	24 (54.5)	73 (49.3)	
	平均値	19.0	20.0	P=0.812	20.9	20.0	19.1	23.3	21.6	P=0.574	21.0	22.1	21.0	P=0.576
	標準偏差	12.65	11.34		13.58	10.80	10.95	12.61	11.15		12.45	12.62	11.96	
	中央値	16.0	18.5		19.0	18.0	18.0	20.0	20.5		17.0	19.0	18.0	
	最小値	6	6		6	8	6	6	7		3	6	3	
	最大値	42	47		47	42	37	53	48		53	53	53	
身長(cm)	平均値	146.93	149.41	P=0.710	148.04	153.78	146.43	156.21	156.83	P=0.865	151.86	153.68	152.47	P=0.683
	標準偏差	20.138	18.037		23.486	14.375	16.633	14.002	14.652		17.933	16.204	17.388	
	中央値	150.05	153.55		153.00	156.60	148.05	158.55	160.50		156.70	155.80	157.00	
	最小値	115.0	109.3		109.3	133.0	120.2	111.9	120.8		95.0	111.9	95.0	
	最大値	175.0	175.0		175.0	170.0	165.8	174.0	175.8		175.7	175.0	175.8	
体重(kg)	平均値	42.18	44.86	P=0.646	49.03	47.15	38.40	53.67	49.34	P=0.294	47.55	50.54	47.47	P=0.286
	標準偏差	16.052	16.511		19.279	16.537	13.308	17.394	14.646		16.957	17.631	16.392	
	中央値	46.90	47.55		47.75	52.50	39.80	53.30	52.15		49.00	52.35	49.05	
	最小値	17.8	21.2		23.4	25.6	21.2	22.0	20.6		14.5	17.8	14.5	
	最大値	62.0	75.4		75.4	65.2	55.0	88.8	79.7		90.1	88.8	90.1	
遺伝子診断の有無	有	－	－	－	－	－	－	1 (3.1)	0	P=1.000	4 (4.3)	1 (3.1)	4 (3.2)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	31 (96.9)	30 (100.0)		90 (95.7)	31 (96.9)	120 (96.8)	
TSC1変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	0	0	0	－
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	
TSC2変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	1 (25.0)	0	1 (25.0)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		3 (75.0)	1 (100.0)	3 (75.0)	
合併症「知的能力障害」	有	6 (50.0)	10 (41.7)	P=0.729	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	12 (37.5)	14 (46.7)	P=0.607	44 (46.8)	18 (40.9)	68 (45.9)	P=0.607
	無	6 (50.0)	14 (58.3)		4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	20 (62.5)	16 (53.3)		50 (53.2)	26 (59.1)	80 (54.1)	
合併症「てんかん」	有	9 (75.0)	16 (66.7)	P=0.715	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	16 (50.0)	21 (70.0)	P=0.128	60 (63.8)	25 (56.8)	97 (65.5)	P=0.292
	無	3 (25.0)	8 (33.3)		2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	16 (50.0)	9 (30.0)		34 (36.2)	19 (43.2)	51 (34.5)	
前治療薬「mTOR阻害剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	11 (34.4)	7 (23.3)	P=0.408	34 (36.2)	11 (34.4)	41 (33.1)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	21 (65.6)	23 (76.7)		60 (63.8)	21 (65.6)	83 (66.9)	
前治療薬「タクロリムス外用剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	3 (3.2)	0	3 (2.4)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	32 (100.0)	30 (100.0)		91 (96.8)	32 (100.0)	121 (97.6)	

合併症「知的能力障害」：PT名「知的能力障害」「重度精神遅滞」「２１トリソミー」「自閉症スペクトラム障害」
合併症「てんかん」：PT名「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」「てんかん性脳症」
前治療薬としてのmTOR阻害剤については、第I/II相試験における本剤群及びプラセボ群の区別はされていない
PLA群：プラセボ群

検証試験及び長期試験に参加した患者について、スクリーニング時点の結節性硬化症診断基準における大症状及び小症状の合併状況を表 2.5.4.2-2 に示す。

検証試験において、小症状の歯エナメル陥凹（近年は歯エナメル小窩と表記される）が「有」の患者がやや本剤群に多かったが、その他に投与群間での偏りや試験間で大きな違いのある症状はなかった。

検証試験及び長期試験における各皮膚症状の合併率は、白斑（低色素性白斑）は 62.9%（39/62 例）及び 64.9%（61/94 例）、シャグリンパッチは 62.9%（39/62 例）及び 60.6%（57/94 例）、爪囲線維腫（近年は爪線維腫と表記される）は 41.9%（26/62 例）及び 34.0%（32/94 例）であった。前額線維隆起斑（近年は線維性頭部局面と表記される）に関しては、検証試験及び長期試験における頭部局面の評価対象となった患者はそれぞれ 29/62 例（46.8%）及び 47/94 例（50.0%）であった。結節性硬化症患者における一般的な合併率[5), 7)]と比較すると、白斑の合併率はやや低く、シャグリンパッチの合併率はやや高く、頭部局面の合併率は高かった。

表 2.5.4.2-2 検証試験及び長期試験における大症状及び小症状の合併状況

項目		有無	検証試験			長期試験
			本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)	Fisher 直接確率検定	全例 (94 例)
大症状	低色素性白斑(3 個以上、直径 5 mm 以上)	有	17(56.7%)	22(68.8%)	P=0.431	61(64.9%)
		無	13(43.3%)	10(31.3%)		33(35.1%)
	顔面血管線維腫(3 個以上) あるいは前額線維隆起斑	有	30(100.0%)	32(100.0%)	-	94(100.0%)
		無	0(0.0%)	0(0.0%)		0(0.0%)
	爪囲線維腫(2 個以上)	有	14(46.7%)	12(37.5%)	P=0.607	32(34.0%)
		無	16(53.3%)	20(62.5%)		62(66.0%)
	シャグリンパッチ(粒起革様皮)	有	19(63.3%)	20(62.5%)	P=1.000	57(60.6%)
		無	11(36.7%)	12(37.5%)		37(39.4%)
	多発性網膜過誤腫	有	5(16.7%)	9(28.1%)	P=0.367	28(29.8%)
		無	25(83.3%)	23(71.9%)		66(70.2%)
	皮質異形成	有	16(53.3%)	21(65.6%)	P=0.438	57(60.6%)
		無	14(46.7%)	11(34.4%)		37(39.4%)
	上衣下結節	有	19(63.3%)	24(75.0%)	P=0.411	68(72.3%)
		無	11(36.7%)	8(25.0%)		26(27.7%)
	上衣下巨細胞性星細胞腫	有	4(13.3%)	2(6.3%)	P=0.418	10(10.6%)
		無	26(86.7%)	30(93.8%)		84(89.4%)
	心横紋筋腫	有	3(10.0%)	6(18.8%)	P=0.475	19(20.2%)
		無	27(90.0%)	26(81.3%)		75(79.8%)
	リンパ脈管筋腫症(LAM)	有	5(16.7%)	7(21.9%)	P=0.751	16(17.0%)
		無	25(83.3%)	25(78.1%)		78(83.0%)
	血管筋脂肪腫(2 個以上)	有	18(60.0%)	16(50.0%)	P=0.456	56(59.6%)
		無	12(40.0%)	16(50.0%)		38(40.4%)
小症状	散在性(Confetti)皮膚病変	有	1(3.3%)	3(9.4%)	P=0.613	6(6.4%)
		無	29(96.7%)	29(90.6%)		88(93.6%)
	歯エナメル陥凹(3 ヵ所以上)	有	11(36.7%)	5(15.6%)	P=0.083	23(24.5%)
		無	19(63.3%)	27(84.4%)		71(75.5%)
	口腔内線維腫(2 個以上)	有	5(16.7%)	3(9.4%)	P=0.467	13(13.8%)
		無	25(83.3%)	29(90.6%)		81(86.2%)
	網膜無色斑	有	2(6.7%)	1(3.1%)	P=0.607	3(3.2%)
		無	28(93.3%)	31(96.9%)		91(96.8%)
	多発性腎嚢胞	有	6(20.0%)	5(15.6%)	P=0.746	18(19.1%)
		無	24(80.0%)	27(84.4%)		76(80.9%)
	非腎臓性過誤腫	有	5(16.7%)	7(21.9%)	P=0.751	14(14.9%)
		無	25(83.3%)	25(78.1%)		80(85.1%)

引用先：：5.3.5.1-2　表 14.1.5、5.3.5.2-2　表 14.1.5

2.5.4.3 試験デザイン

2.5.4.3.1 患者選択

(1) 選択基準

対象患者は、3 試験とも 3 歳以上（第 I/II 相試験では 65 歳未満）の結節性硬化症と確定診断された患者とした。

診断に際しては、第 I/II 相試験では日本皮膚科学会ガイドラインにおける診断基準[7]、検証試験及び長期試験では国際 TSC コンセンサスカンファレンス（2012 年）に基づく診断基準[5]を用いたが、両診断基準において臨床症状に基づく確定診断基準に大きな違いはない。また、国際 TSC コンセンサスカンファレンスの診断基準では遺伝的診断基準が新たに導入されたが、検証試験及び長期試験で遺伝子診断がなされた症例はそれぞれ 1 例及び 4 例のみであったことから、各試験における対象患者に本質的な違いはないと考えられた。

皮膚病変に関しては、第 I/II 相試験及び検証試験においては、主要評価の対象病変である血管線維腫の丘疹（長径 2 mm 以上、紅色調を有するもの）が 3 ヵ所以上ある患者を対象としたが、長期試験ではより多くの患者を組み入れつつ、血管線維腫以外の皮膚病変に対する有効性を検討するため、頭部（首から上）に血管線維腫、白斑、局面（線維性頭部局面）のいずれかの病変がある患者を対象とした。

(2) 除外基準

第 I/II 相試験及び検証試験においては、有効性及び安全性評価への影響の観点から、本剤以外の mTOR 阻害剤やシロリムスと構造が類似したタクロリムス外用剤（プロトピック®軟膏）、並びに血管線維腫病変部へのレーザー治療及び外科的治療等による前治療に関する除外基準を設定した。さらに、検証試験においては、中央写真判定による有効性評価を実施したため、静止指示が守れないなど、病変部の写真を適切に撮影することが困難な患者は除外した。加えて、検証試験及び長期試験においては、シロリムスの免疫抑制作用や錠剤（ラパリムス®錠）使用時に高頻度で認められる副作用を考慮して、血糖値、コレステロール及びトリグリセリドの各臨床検査値に関する除外基準を設けた。

2.5.4.3.2 対照群の選択

第 I/II 相試験及び検証試験は、本剤の有効性及び安全性を客観的に評価するため、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験とした。

長期試験は、本剤の長期投与時の安全性を検討することを主目的としたため、非盲検、非対照試験とした。

2.5.4.3.3 用法・用量及び投与期間

3 試験の用法・用量及び投与期間を表 2.5.4.3-1 に示す。

3 試験のいずれにおいても、治験薬は 1 日 2 回、病変部 50 cm^2 あたり約 125 mg を塗布することとした。投与期間については、第 I/II 相試験及び検証試験はいずれも 12 週間、長期試験は治験終了時又は製造販売承認時までとした。

なお、第 I/II 相試験の治験薬はポンプ式チューブに充填されており、プッシュ回数を制限することで塗布上限量を細かく設定したが、検証試験及び長期試験の治験薬はアルミラミネート製チューブ又はアルミチューブに充填されており、それが困難であった。そこで、表 2.5.4.3-2 に示すとおり、年齢区分（場合によっては体表面積区分）に応じて 1 日あたりの塗布上限量を設定し、チューブから押し出す長さを目安としつつ、治験薬の処方本数についても来院間隔に応じて上限を設定した。

表 2.5.4.3-1 3 試験の用法・用量及び投与期間

	第 I/II 相試験	検証試験	長期試験
投与期間	12 週間	12 週間	治験終了時又は製造販売承認時まで
用法・用量	プラセボ、本剤（0.05%、0.1%、0.2%）のいずれかを 1 日 2 回（朝、夕）	プラセボ、本剤（0.2%）のいずれかを 1 日 2 回（朝、就寝前）	本剤（0.2%）を 1 日 2 回（朝、就寝前）
用法・用量の調整	不可	不可	有害事象が認められた場合は、必要に応じて 1 日 1 回(就寝前)への減量可。減量後の再増量をはじめ、用法・用量の調整は責任医師等の判断で適宜可。
塗布上限量	約 375 mg/日	表 2.5.4.3-2 のとおり	表 2.5.4.3-2 のとおり

表 2.5.4.3-2 検証試験及び長期試験における塗布上限量

年齢区分	体表面積の目安	1 日あたりの塗布上限量 押し出す長さの目安 [a]		検証試験における 処方本数の上限 (次回来院まで [b])	長期試験における 処方本数の上限 (1 ヵ月あたり)
5 歳以下	0.8 m^2 未満	400 mg	①約 2～3 cm 分 ②約 1 cm 分	10g チューブ 2 本	10g チューブ 2 本
6～11 歳	0.8 m^2 以上 1.3 m^2 未満	600 mg	①約 3～4 cm 分 ②約 1.5～2 cm 分	10g チューブ 3 本	10g チューブ 2 本
12 歳以上	1.3 m^2 以上	800 mg	①約 4～5 cm 分 ②約 2.5 cm 分	10g チューブ 4 本	10g チューブ 3 本

a：①と②は、それぞれ検証試験及び長期試験の一部ロット（製造番号：NP12G[redacted]、NP12G[redacted]、NP12G[redacted]、NP12G[redacted]）、長期試験の一部ロット（製造番号：NP12G[redacted]）の各治験薬チューブから押し出した長さの目安を示す
b：検証試験の治験薬投与期間における規定来院間隔は一定（4 週、許容期間±1 週）とした

2.5.4.3.4 有効性の評価項目

第 I/II 相試験及び検証試験では、有効性の主要評価対象病変を血管線維腫とした。

血管線維腫の臨床評価に際しては、その重症度を示す直接的な指標としての「腫瘤の大きさ」と、血管拡張や血管増生の程度を示す指標としての「腫瘤の紅色調」の 2 つの要素が重要な治療指標と考えられたことから、3 試験のいずれにおいても「腫瘤の大きさ」と「紅色調」の 2 要素に基づいて血管線維腫の評価を実施した。

一方、3 試験を計画した時点で、血管線維腫を含む結節性硬化症に伴う皮膚病変の重症度基準や臨床評価に関する標準手法は確立されておらず、各試験における有効性評価は、医師主導

治験として実施された第 I/II 相試験と、申請者が実施した検証試験及び長期試験とで異なる手法が用いられた。

(1) 検証試験及び長期試験の有効性評価項目

多施設共同治験における評価者間のばらつきを防止し、多様な症状を可能な限り客観的に評価するため、病変部写真を用いた中央判定による有効性評価を実施した。中央写真判定は、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験調整医師、医学専門家、治験依頼者等の治験の依頼又は実施に係る者から独立しており、かつ日常の診療において血管線維腫の患者を診療している皮膚科医で、治験依頼者と直接的な利害関係のない者として選定された中央写真判定委員 3 名により実施された。

また、中央写真判定結果との一致度を調べる目的で、実際に患者を直接観察している治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」）による判定も実施した。

なお、長期投与試験の中央写真判定委員会は、ベースラインから有効性の最終評価時点である投与開始 52 週後までの画像一式が揃い、その補正が完了した症例が一定数集積した時点での随時開催としたため、中央写真判定による評価対象例数は、有効性解析対象例数よりも少なくなっている。

1) 血管線維腫の評価

血管線維腫の評価に関しては、腫瘤の大きさ及び紅色調の 2 要素を考慮し、表 2.5.4.3-3 に示す判定基準を目安として、治験薬の投与開始直前（ベースライン時点）の状態との比較に基づく「血管線維腫の改善度」を判定した。また、要素ごとの評価も臨床的に重要な意味を有することから、表 2.5.4.3-5 に示す判定基準を目安として「血管線維腫の大きさの改善度」を、また表 2.5.4.3-6 に示す判定基準を目安として「血管線維腫の紅色調の改善度」をそれぞれ判定した。なお、血管線維腫の紅色調の状態に関しては、表 2.5.4.3-4 に示す基準でそのレベルを判定した。

検証試験においては、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に各評価を実施した。主要評価項目は「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度」とした。投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度、各評価時点における治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度、並びに各評価時点における中央写真判定及び治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度は、それぞれ副次評価項目とした。

長期試験においては、投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に各改善度の評価を実施した。中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価は、いずれも副次評価項目とした。

なお、各改善度の判定基準については、両試験の開始前に中央写真判定委員による模擬判定にて評価者間及び評価者内一致性を確認した。また、評価の統一基準の遵守方法に関する説明文書により判定基準の解釈の明確化と統一を図り、写真撮影方法の手順書化により撮影

画像の質を確保することで、検証試験及び長期試験における有効性評価において問題なく使用可能であると判断した。

表 2.5.4.3-3 血管線維腫の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	全体的に腫瘤の縮小や平坦化、又は消失が認められる。 おおむね全体的に赤みが大幅に薄くなる、又は正常部とほぼ同程度の色調になる。
改善	おおむね全体的に腫瘤の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる。 又は、部分的に腫瘤が消失して赤みが大幅に薄くなる。
やや改善	部分的に腫瘤の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる。 又は、おおむね全体的に赤みがやや薄くなる。
不変	腫瘤の状態や赤みに明確な変化が認められない。
やや悪化	部分的に腫瘤の増大や新生が認められ、赤みが濃くなる。 又は、おおむね全体的に赤みがやや濃くなる。
悪化	おおむね全体的に腫瘤の増大や新生、又は部分的に腫瘤の大幅な増大が認められ、赤みが濃くなる。もしくはそれ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】

全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 75%以上
おおむね全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 50～75%
部分的	：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%
大幅に薄くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 3 段階以上の変化
薄くなる／濃くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 2 段階の変化
やや薄くなる／やや濃くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 1 段階の変化

表 2.5.4.3-4 血管線維腫の紅色調の状態

レベル	PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態
1	PANTONE® 489C と同じかそれより淡い
2	PANTONE® 486C と同じかそれより淡い
3	PANTONE® 7416C と同じかそれより淡い
4	PANTONE® 485C と同じかそれより淡い
5	PANTONE® 704C と同じかそれより淡い
6	PANTONE® 704C より濃い

表 2.5.4.3-5 血管線維腫の大きさの改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	全体的に腫瘤の縮小や平坦化、又は消失が認められる。
改善	おおむね全体的に腫瘤の縮小や平坦化が認められる。 又は、部分的に腫瘤の消失が認められる。
やや改善	部分的に腫瘤の縮小や平坦化が認められる。
不変	腫瘤の大きさに明確な変化が認められない。
やや悪化	部分的に腫瘤の増大や新生が認められる。
悪化	おおむね全体的に腫瘤の増大や新生、又は部分的に腫瘤の大幅な増大が認められる。 もしくはそれ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】

全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 75%以上
おおむね全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 50～75%
部分的	：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%

表 2.5.4.3-6 血管線維腫の紅色調の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	おおむね全体的に赤みが大幅に薄くなる。又は、おおむね全体的に正常部とほぼ同程度の色調になる。
改善	おおむね全体的に赤みが薄くなる。又は、部分的に赤みが大幅に薄くなる。
やや改善	おおむね全体的に赤みがやや薄くなる。又は、部分的に赤みが薄くなる。
不変	腫瘤の赤みに明確な変化が認められない。
やや悪化	おおむね全体的に赤みがやや濃くなる。又は、部分的に赤みが濃くなる。
悪化	おおむね全体的に赤みが濃くなる。 又は、部分的に赤みが大幅に濃くなる。もしくは、それ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】

おおむね全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 50%以上
部分的	：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%
大幅に薄くなる	：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 3 段階以上の変化
薄くなる／濃くなる	：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 2 段階の変化
やや薄くなる／やや濃くなる	：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 1 段階の変化

2) 頭部局面の評価

頭部局面の評価に関しては、その隆起の変化の程度に応じて、表 2.5.4.3-7 に示す判定基準を目安として「頭部局面の改善度」を判定した。

検証試験においては投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に、長期試験においては投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に評価を実施し、中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価はいずれも副次評価項目とした。

表 2.5.4.3-7 頭部局面の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	隆起が約 75%以上縮小する。
改善	隆起が約 50～75%縮小する。
やや改善	隆起が約 25～50%縮小する。
不変	隆起の程度に明確な変化が認められない。
やや悪化	隆起が約 25～50%増大する。
悪化	隆起が約 50%以上増大する。

3) 頭部白斑の評価

頭部白斑の評価に関しては、病変部近傍の正常部との色調比較に基づく色調及び病変の面積等のベースラインからの変化を総合的に考慮し、表 2.5.4.3-8 に示す判定基準を目安として「頭部白斑の改善度」を判定した。

検証試験においては投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に、長期試験においては投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に評価を実施し、中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価はいずれも副次評価項目とした。

表 2.5.4.3-8 頭部白斑の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	正常部の皮膚とほぼ同程度の色調となる（正常部と区別しがたい）。 大きさが約 75%以上縮小する。
改善	正常部の皮膚の色調に近づく（正常部と区別できる）。 大きさが約 50～75%縮小する。
やや改善	正常部の皮膚の色調にやや近づく。 大きさが約 25～50%縮小する。
不変	色調や大きさに明確な変化が認められない。
やや悪化	正常部の皮膚との色調の違いがやや明確になる。 大きさが約 25～50%拡大する。
悪化	正常部の皮膚との色調の違いが明確になる。 大きさが約 50%以上拡大する。

4) 血管線維腫及びその大きさと紅色調、並びに頭部の白斑及び局面の改善率

中央写真判定及び治験責任医師等による血管線維腫及びその大きさと紅色調、並びに頭部の白斑及び局面の各改善度の判定において、改善又は著明改善と判定された患者の割合を「改善率」として算出した。各改善率は、いずれも副次評価項目とした。

5) QOL の評価

a) DLQI・CDLQI

現在までに、結節性硬化症に伴う皮膚病変に特異的な QOL 評価尺度は開発されていない。

DLQI[44]及び CDLQI[45]は、皮膚疾患特異的な QOL 尺度であり、全 10 項目からなる簡便な患者アンケートである。いずれも日本語版[46]が作成され、その信頼性及び妥当性が確認されており、皮膚疾患を対象とした国内治験においても使用実績がある尺度である。当該尺度は様々な皮膚疾患の QOL 尺度を測定、比較することが可能とされており、本尺度の開発者である Dr. Andrew Finlay と協議した上で、血管線維腫を主とした結節性硬化症に伴う皮膚病変に対しても適用可能と判断し、DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量を検証試験及び長期試験における副次評価項目とした。

なお、検証試験ではスクリーニング検査時の年齢、長期試験では同意取得時の年齢に基づいて、16 歳以上の患者では DLQI、16 歳未満の患者では CDLQI を用いた。

b) 患者満足度

長期試験では、投与開始 12、26、39、52 週後において、本剤による治療の満足度（患者満足度）を、患者又はその代諾者等が 5 段階（非常に満足、満足、どちらとも言えない、不満、非常に不満）で評価した。

(2) 第 I/II 相試験の有効性評価項目

1) 血管線維腫の評価

血管線維腫の評価に関しては、長径が 2 mm 以上かつ紅色調を有する孤立性丘疹のうち、大きい順にかつ離れた部位から 3 ヵ所を事前に評価対象腫瘤として選択した上で、治療開始直前（ベースライン時点）の状態との比較に基づく、評価対象腫瘤の「体積和の変化率」と「紅色調の改善度」の 2 つの観点から評価を実施した。

腫瘤の体積は、「長径×短径×短径÷2」をもって算出し、表 2.5.4.3-9 に示す基準に従って、評価対象とする 3 腫瘤の体積和の変化率に基づく「体積の改善度」及び「体積の改善度スコア」を評価した。

腫瘤の紅色調は、その状態を検証試験及び長期試験と同一の基準（表 2.5.4.3-4 参照）に従って判定し、その結果に応じて表 2.5.4.3-10 に基づいて評価値を定めた。さらに、評価対象とする 3 腫瘤の評価値和の変化量に応じて、表 2.5.4.3-11 に示す基準に従って「紅色調の改善度」及び「紅色調の改善度スコア」を評価した。

表 2.5.4.3-9 腫瘤の体積に関する改善度と改善度スコアの判定基準

改善度スコア	改善度	体積和の変化率に関する基準
2.0	著明改善	80%以上の縮小
1.0	中等度改善	50%以上、80%未満の縮小
0.5	軽度改善	20%以上、50%未満の縮小
0.0	不変	±20%未満の変化
-1.0	増悪	20%以上の増大

表 2.5.4.3-10 腫瘤の紅色調の状態と評価値の判定基準

評価値	腫瘤の紅色調の状態
1	PANTONE® 489C と同じ、もしくはそれより淡い
2	PANTONE® 486C と同じ、もしくはそれより淡い
3	PANTONE® 7416C と同じ、もしくはそれより淡い
4	PANTONE® 485C と同じ、もしくはそれより淡い
5	PANTONE® 704C と同じ、もしくはそれより淡い
6	PANTONE® 704C より濃い

表 2.5.4.3-11 腫瘤の紅色調に関する改善度と改善度スコアの判定基準

改善度スコア	改善度	紅色調の評価値和の変化量に関する基準
2.0	著明改善	評価値の和の変化量が 9 以上
1.0	中等度改善	評価値の和の変化量が 6～8
0.5	軽度改善	評価値の和の変化量が 3～5
0.0	不変	評価値の和の変化量が-2～2
-1.0	増悪	評価値の和の変化量が-12～-3

上記の各評価をふまえて、第 I/II 相試験においては評価対象 3 腫瘤の体積及び紅色調の各改善度スコアの和を合成変数として算出し、「投与開始 12 週後における合成変数」を主要評価項目として、投与終了 4 週後における合成変数を副次評価項目として、それぞれ評価した。また、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後における評価対象 3 腫瘤の体積及び紅色調の各改善度スコアについても、それぞれ副次評価項目とした。

なお、血管線維腫の腫瘤の体積及び紅色調に関する各改善度スコアや、その和である合成変数は、第 I/II 相試験とその先行試験のみで用いられた評価項目である。当該評価項目の使

用に際しては、血管線維腫の改善度を順序カテゴリー尺度で表現することの妥当性や合成変数の妥当性が確認されていない状況であった。しかしながら、先行研究における評価との整合性、さらに血管線維腫の状態を評価する上でともに重要な要素である腫瘤の体積と紅色調について、その改善の程度が相関しない患者も多くみられることをふまえて、腫瘤の体積と紅色調の合成指標が望ましいとの考えのもと、第 I/II 相試験における有効性評価項目として設定された。

2) 局面の評価

局面の評価に関しては、その高さを著明隆起（およそ 2 mm 以上の隆起）、中等度隆起（およそ 1 mm 以上、2 mm 未満の隆起）、軽度隆起（およそ 1 mm 未満の隆起）、隆起なしの 4 段階で判定し、表 2.5.4.3-12 に示す判定基準に基づいてその改善度スコアを副次評価項目として評価した。

表 2.5.4.3-12 局面の改善度スコアの判定基準

改善度スコア	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

3) 白斑及び紅斑の評価

白斑の評価に関しては、分光測色計を用いて顔面白斑部と近接した正常部それぞれにおいて測定した L 値（色の明度を表す指標）の差（ΔL 値）を算出し、ΔL 値の投与開始前後の差を副次評価項目として評価した。

紅斑の評価に関しては、分光測色計による紅斑部の a 値(赤方向の色相と彩度を表す指標)の投与開始前後の差を副次評価項目として評価した。

4) 顔面病変の全般改善度の評価

治験責任医師等が、投与開始 12 週後に顔面病変（血管線維腫、局面、白斑、紅斑）全体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 段階で判定した結果を副次評価項目とした。

5) 患者満足度の評価

投与開始 12 週後において、治療に対する満足度を患者が 5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で判定した結果を副次評価項目とした。

2.5.4.4 有効性評価の結果

2.5.4.4.1 血管線維腫に対する効果

2.5.4.4.1.1 血管線維腫に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 血管線維腫の改善度

検証試験においては、表 2.5.4.3-3 に示す判定基準と表 2.5.4.3-4 に示す血管線維腫の紅色調の状態に関する基準を目安とし、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「血管線維腫の改善度」を用いて、血管線維腫に対する本剤の有効性を評価した。

主要評価のタイミングである投与開始 12 週後を含め、各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.5.4.4-1 に示す。なお、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-5＞に示した。

主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：P<0.001）。また、副次評価項目として設定した、中央写真判定による投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度についても、いずれも本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度についても、いずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.4-1 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	6(20.0)	19(63.3)	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	3(10.0)	10(33.3)	15(50.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	7(21.9)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	5(16.7)	13(43.3)	11(36.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)	26(81.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	17(56.7)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-3、表 11-4（表 14.2.2.1）

2) 血管線維腫の改善度における中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度について、中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性を検討した。

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度に関するケンドールの一致係数（W）は、各々0.72、0.75、0.70 及び 0.71 を示し、血管線維腫の改善度に関する中央写真判定と治験責任医師等の判定におおむね一致していた＜表 2.7.3.3.2-6＞。

3) 血管線維腫の改善率

検証試験の副次評価項目として、「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を、表 2.5.4.4-2 に示す。なお、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」は、＜表 2.7.3.3.2-8＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の改善率は、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率については、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.4-2 血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	6 (20.0)	24 (80.0)	P=0.010
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	13 (43.3)	17 (56.7)	P<0.001
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	18 (60.0)	12 (40.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3 (10.0)	27 (90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c) Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-10（表 14.2.4.1）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第 I/II 相試験においては、事前に評価対象として定めた 3 腫瘤の「体積の変化率と紅色調の改善度に基づく合成変数」によって血管線維腫に対する本剤の有効性を評価した。当該合成変数は、-2 から 4 までの 13 段階（0.5 ポイント刻み）で表示され、0 を不変として、正／負それぞれの方向に数値が大きくなるほど改善／悪化していることを示す。

主要評価項目として設定した「投与開始 12 週後の合成変数」の分布（成人小児併合）を、表 2.5.4.4-3 に示す。また、副次評価項目として設定された投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の合成変数の分布（成人小児併合）は、＜表 2.7.3.3.2-3＞に示した。

投与開始 12 週後の合成変数の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.010、0.2%群：P<0.001、併合群：P=0.001）。また、投与終了 4 週後の合成変数の分布は、すべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（0.05%群：P=0.026、0.1%群：P=0.045、0.2%群：P=0.034）。

なお、Shirley-Williams の多重比較検定の結果は、＜2.7.6.1.2.2＞項に示した。

表 2.5.4.4-3 投与開始 12 週後の合成変数の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	12	1	0	3	0	2	2	1	2	0	1	0	0	0	-
0.05%	8	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	2	0	0	P=0.010
0.1%	8	0	0	0	0	1	1	3	2	1	0	0	0	0	P=0.060
0.2%	8	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	2	0	0	P<0.001
本剤併合	24	0	0	0	0	1	2	6	8	3	0	4	0	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-5

ベースラインからの合成変数の変化量の経時推移を、図 2.5.4.4-1 に示す。

0.2%群及び 0.05%群の合成変数は、投与開始後から経時的に上昇してそれぞれ投与開始 8～12 週後及び投与開始 12 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。プラセボ群は投与開始以降、投与終了 4 週後まで合成変数の上昇は認められなかった。

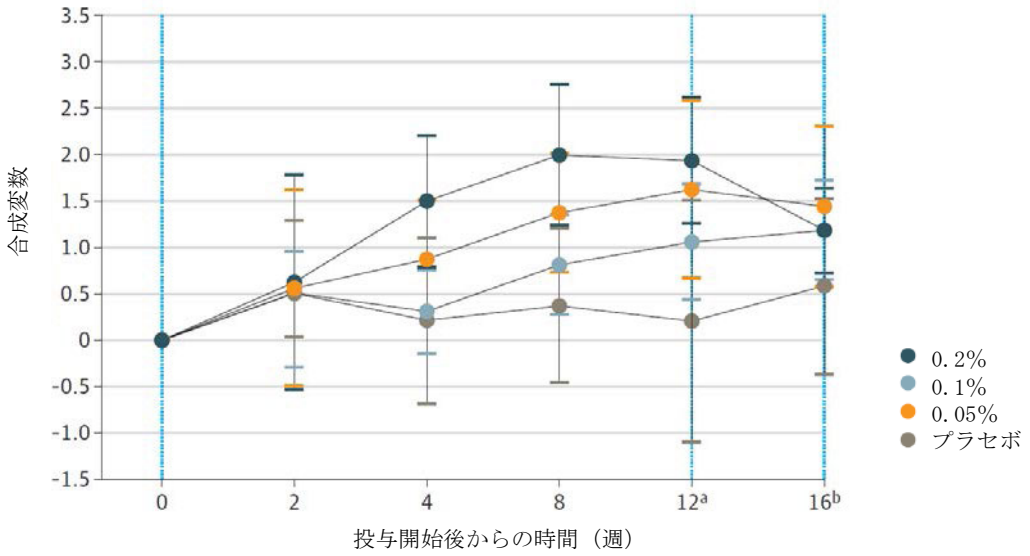


図 2.5.4.4-1 合成変数の経時推移（第 I/II 相試験）
引用先：＜5.4.3-1 参＞　Figure 2A

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

1) 血管線維腫の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で血管線維腫に対する本剤の有効性を評価した。各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.5.4.4-4 に示す。なお、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-10＞に示した。

表 2.5.4.4-4 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	14(20.6)	40(58.8)	12(17.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	30(44.8)	29(43.3)	5(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	2(3.1)	40(61.5)	18(27.7)	3(4.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	4(6.2)	41(63.1)	17(26.2)	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	8(12.3)	40(61.5)	16(24.6)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	13(20.0)	36(55.4)	15(23.1)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-4（表 14.2.1.1）

2) 血管線維腫の改善度における中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善度について、中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性を検討した。

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善度に関するケンドールの一致係数（W）は、0.66～0.73 を示し、血管線維腫の改善度に関する中央写真判定と治験責任医師等の判定はおおむね一致していた＜表 2.7.3.3.2-11＞。

3) 血管線維腫の改善率

「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を、表 2.5.4.4-5 に示す。なお、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」は、＜表 2.7.3.3.2-13＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、それぞれ 20.6%（14/68 例）、44.8%（30/67 例）、64.6%（42/65 例）、69.2%（45/65 例）、73.8%（48/65 例）及び 75.4%（49/65 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、それぞれ 22.0%（20/91 例）、28.9%（26/90 例）、46.1%（41/89 例）、48.9%（43/88 例）、54.5%（48/88 例）及び 60.9%（53/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.5.4.4-5 血管線維腫の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	14(20.6)	54(79.4)
投与開始 8 週後	67	30(44.8)	37(55.2)
投与開始 12 週後	65	42(64.6)	23(35.4)
投与開始 26 週後	65	45(69.2)	20(30.8)
投与開始 39 週後	65	48(73.8)	17(26.2)
投与開始 52 週後	65	49(75.4)	16(24.6)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.1

2.5.4.4.1.2 血管線維腫の大きさに対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 血管線維腫の大きさの改善度

検証試験においては、表 2.5.4.3-5 に示す判定基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「血管線維腫の大きさの改善度」を用いて、血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布を、表 2.5.4.4-6 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-16＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

また、治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度についても、いずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.4-6 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	7(23.3)	14(46.7)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	29(90.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	3(10.0)	10(33.3)	12(40.0)	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	4(12.5)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	5(16.7)	13(43.3)	10(33.3)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	2(6.3)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	15(50.0)	12(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	31(96.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-6（表 14.2.2.2）

2) 血管線維腫の大きさの改善率

「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を、表 2.5.4.4-7 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」は、＜表 2.7.3.3.2-18＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率は、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.01）。また、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率については、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（それぞれ P=0.050、P=0.040）。また、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

表 2.5.4.4-7 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	7 (23.3)	23 (76.7)	P=0.004
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	13 (43.3)	17 (56.7)	P<0.001
	プラセボ	32	1 (3.1)	31 (96.9)	
投与開始 12 週後	本剤	30	18 (60.0)	12 (40.0)	P<0.001
	プラセボ	32	1 (3.1)	31 (96.9)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3 (10.0)	27 (90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	

例数 (%)
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c) Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-11（表 14.2.4.2）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第 I/II 相試験においては、事前に評価対象として定めた 3 腫瘤の「体積和の変化率（積和比）」に基づく「腫瘤体積の改善度」によって血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度」の分布（成人小児併合）を、表 2.5.4.4-8 に示す。また、ベースラインからの腫瘤体積和の変化量の経時推移を、図 2.5.4.4-2 に示す。

投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.031、0.2%群：P=0.004、併合群：P=0.004）。

また、腫瘤体積和については、0.05%群及び 0.1%群では投与開始 2 週後以降、0.2%群では投与開始 4 週後以降、それぞれベースラインと比較し有意な縮小が認められた。一方、プラセボ群では投与開始 8 週後まではベースラインと比較して腫瘤体積和の有意な縮小が認められたものの、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）では縮小は認められなかった。

表 2.5.4.4-8 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	1	2	2	3	4	-
0.05%	8	2	2	3	1	0	P=0.031
0.1%	8	0	4	2	2	0	P=0.063
0.2%	8	2	5	1	0	0	P=0.004
本剤併合	24	4	11	6	3	0	P=0.004

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-17

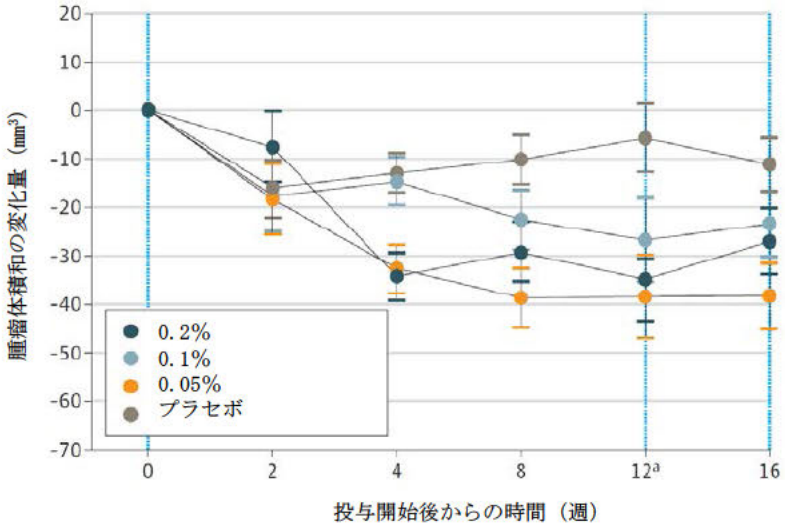


図 2.5.4.4-2 腫瘤体積の変化量の経時推移（第 I/II 相試験）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3A

(3) 長期試験　<5.3.5.2-1><5.3.5.2-2>

1) 血管線維腫の大きさの改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布を、表 2.5.4.4-9 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布は、<表 2.7.3.3.2-20>に示した。

表 2.5.4.4-9 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	3(4.4)	45(66.2)	18(26.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	22(32.8)	35(52.2)	7(10.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	1(1.5)	36(55.4)	23(35.4)	3(4.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	4(6.2)	39(60.0)	20(30.8)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	9(13.8)	41(63.1)	14(21.5)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	16(24.6)	35(53.8)	13(20.0)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

引用先：5.3.5.2-2　表 11-6（表 14.2.1.2）

2) 血管線維腫の大きさの改善率

「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を、表 2.5.4.4-10 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」は、<表 2.7.3.3.2-22>に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、それぞれ 4.4%（3/68 例）、32.8%（22/67 例）、56.9%（37/65 例）、66.2%（43/65 例）、76.9%（50/65 例）及び 78.5%（51/65 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、それぞれ 17.6%（16/91 例）、25.6%（23/90 例）、40.4%（36/89 例）、47.7%（42/88 例）、50.0%（44/88 例）及び 57.5%（50/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.5.4.4-10 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	3(4.4)	65(95.6)
投与開始 8 週後	67	22(32.8)	45(67.2)
投与開始 12 週後	65	37(56.9)	28(43.1)
投与開始 26 週後	65	43(66.2)	22(33.8)
投与開始 39 週後	65	50(76.9)	15(23.1)
投与開始 52 週後	65	51(78.5)	14(21.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.2

2.5.4.4.1.3 血管線維腫の紅色調に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1）血管線維腫の紅色調の改善度

検証試験においては、表 2.5.4.3-6 に示す判定基準と表 2.5.4.3-4 に示す血管線維腫の紅色調の状態に関する基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「血管線維腫の紅色調の改善度」を用いて、血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布を表 2.5.4.4-11 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-25＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

一方、治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度については、投与開始 8 週後時点では本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P=0.046）が、投与開始 4、12 週後及び投与終了 4 週後では両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.4-11 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	17(56.7)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	29(90.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	1(3.3)	8(26.7)	13(43.3)	7(23.3)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	30(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	2(6.7)	10(33.3)	12(40.0)	6(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	13(43.3)	14(46.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	30(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-7（表 14.2.2.3）

2）血管線維腫の紅色調の改善率

「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.5.4.4-12 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」は＜表 2.7.3.3.2-27＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率は、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.001）。また、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率については、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（いずれも P=0.024）。また、本剤群では投与開始 8 及び 12 週後に最も高い改善率を示した。

表 2.5.4.4-12 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	3 (10.0)	27 (90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	9 (30.0)	21 (70.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	12 (40.0)	18 (60.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3 (10.0)	27 (90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0 (0.0)	32 (100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-12（表 14.2.4.3）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第I/II相試験においては、事前に評価対象として定めた3腫瘤の「紅色調評価値和の変化量」に基づく「紅色調の改善度」によって、血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の紅色調の改善度」の分布(成人小児併合)を、表 2.5.4.4-13 に示す。また、ベースラインからの紅色調評価値和の変化量の経時推移を、図 2.5.4.4-3 に示す。

投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.005、0.2%群：P=0.001、併合群：P=0.001)。

また、紅色調評価値和については、各本剤群では、いずれも投与開始以降、投与終了 4 週後までベースラインと比較して紅色調評価値和の有意な低下が認められた。一方、プラセボ群では、投与開始 2、4 週後及び投与終了 4 週後の時点でベースラインと比較して紅色調評価値和の有意な低下が認められたものの、その変化量は本剤群と比較して小さく、投与開始 8 及び 12 週後では低下は認められなかった。

表 2.5.4.4-13 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	0	0	5	6	1	-
0.05%	8	0	4	3	1	0	P=0.005
0.1%	8	0	2	3	3	0	P=0.104
0.2%	8	0	4	4	0	0	P=0.001
本剤併合	24	0	10	10	4	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-23

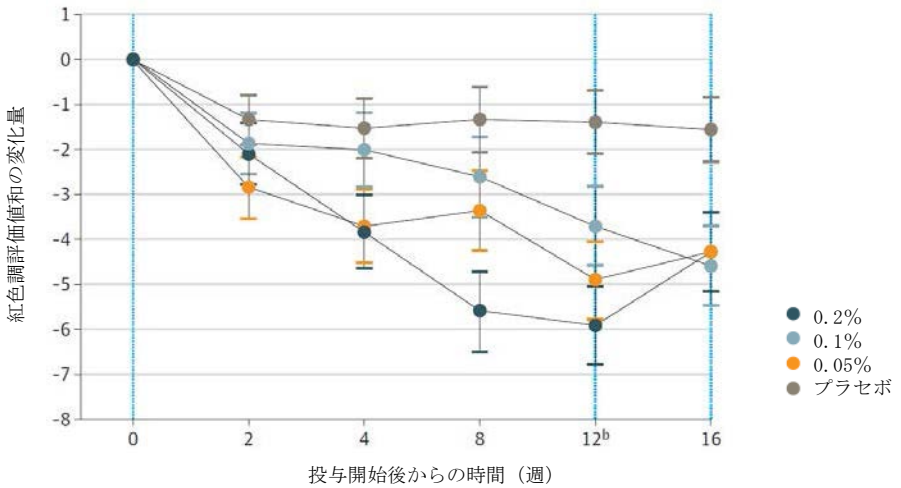


図 2.5.4.4-3 紅色調評価値和の変化量の経時推移（第 I/II 相試験）
引用先：＜5.4.3-1 参＞　Figure 3B

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布を、表 2.5.4.4-14 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-29＞に示した。

表 2.5.4.4-14 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	8(11.8)	43(63.2)	15(22.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	16(23.9)	39(58.2)	9(13.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	3(4.6)	18(27.7)	37(56.9)	5(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	3(4.6)	25(38.5)	29(44.6)	7(10.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	1(1.5)	24(36.9)	35(53.8)	5(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	4(6.2)	26(40.0)	29(44.6)	6(9.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-7（表 14.2.1.3）

2) 血管線維腫の紅色調の改善率

「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を、表 2.5.4.4-15 に示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」は＜表 2.7.3.3.2-31＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、それぞれ 11.8%（8/68 例）、23.9%（16/67 例）、32.3%（21/65 例）、43.1%（28/65 例）、38.5%（25/65 例）、46.2%（30/65 例）であり、ほぼ経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、それぞれ 15.4%（14/91 例）、26.7%（24/90 例）、37.1%（33/89 例）、44.3%（39/88 例）、53.4%（47/88 例）及び 57.5%（50/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.5.4.4-15 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	8(11.8)	60(88.2)
投与開始 8 週後	67	16(23.9)	51(76.1)
投与開始 12 週後	65	21(32.3)	44(67.7)
投与開始 26 週後	65	28(43.1)	37(56.9)
投与開始 39 週後	65	25(38.5)	40(61.5)
投与開始 52 週後	65	30(46.2)	35(53.8)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.3

2.5.4.4.2 頭部線維性局面に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 頭部局面の改善度

検証試験においては、表 2.5.4.3-7 に示す判定基準を目安とし、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「頭部局面の改善度」を用いて、頭部局面に対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定した各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の分布を表 2.5.4.4-16 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-34＞に示した。

中央写真判定による頭部局面の改善度は、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後の各評価時点において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.01）。

また、治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度についても、投与開始 4、8 及び 12 週後の各評価時点において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.4-16 局面の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	8(61.5)	4(30.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.003
	プラセボ	15	0(0.0)	0(0.0)	2(13.3)	13(86.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	4(30.8)	7(53.8)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.004
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	6(37.5)	10(62.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	13	0(0.0)	6(46.2)	6(46.2)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.002
	プラセボ	16	0(0.0)	1(6.3)	6(37.5)	9(56.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.386
	プラセボ	16	0(0.0)	1(6.3)	4(25.0)	11(68.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-9（表 14.2.5.2）

2) 頭部局面の改善率

「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「局面の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.5.4.4-17 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」は＜表 2.7.3.3.2-36＞に示した。

中央写真判定による頭部局面の改善率は、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率については、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.4-17 頭部局面の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	13	1 (7.7)	12 (92.3)	P=0.464
	プラセボ	15	0 (0.0)	15 (100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	4 (30.8)	9 (69.2)	P=0.030
	プラセボ	16	0 (0.0)	16 (100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	13	6 (46.2)	7 (53.8)	P=0.026
	プラセボ	16	1 (6.3)	15 (93.8)	
投与終了 4 週後	本剤	13	2 (15.4)	11 (84.6)	P=0.573
	プラセボ	16	1 (6.3)	15 (93.8)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-14（表 14.2.7.2）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第 I/II 相試験においては、局面の高さを「著明隆起」～「隆起なし」の 4 段階で判定し、表 2.5.4.3-12 に示す判定基準に基づく局面の改善度スコアによって、局面に対する本剤の有効性を評価した。

「投与開始 12 週後の局面の改善度スコア」の分布（成人小児併合）を、表 2.5.4.4-18 に示す。

投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布は、いずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。なお、投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの平均値±SD は、プラセボ群で 0.28±0.62、0.05%群で 0.30±0.45、0.1%群で 0.63±0.25、0.2%群で 0.38±0.25、本剤併合群で 0.42±0.34 であった。

表 2.5.4.4-18 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	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	
プラセボ	9	1	3	3	2	0	-
0.05%	5	0	3	1	1	0	0.8878
0.1%	4	0	0	3	1	0	0.3242
0.2%	4	0	1	3	0	0	0.9342
本剤併合	13	0	4	7	2	0	0.6937

*：Wilcoxon 順位和検定

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

1) 頭部局面の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で頭部局面に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の分布を、表 2.5.4.4-19 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-38＞に示した。

表 2.5.4.4-19 頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	30	0(0.0)	0(0.0)	12(40.0)	18(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	30	0(0.0)	2(6.7)	21(70.0)	7(23.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	28	0(0.0)	8(28.6)	19(67.9)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	28	0(0.0)	13(46.4)	14(50.0)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	28	3(10.7)	15(53.6)	10(35.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	28	7(25.0)	12(42.9)	9(32.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-9（表 14.2.4.2）

2）頭部局面の改善率

「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部局面の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善率」を、表 2.5.4.4-20 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」は＜表 2.7.3.3.2-40＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、それぞれ 0.0%（0/30 例）、6.7%（2/30 例）、28.6%（8/28 例）、46.4%（13/28 例）、64.3%（18/28 例）及び 67.9%（19/28 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、それぞれ 8.5%（4/47 例）、12.8%（6/47 例）、23.9%（11/46 例）、31.1%（14/45 例）、40.0%（18/45 例）及び 53.3%（24/45 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.5.4.4-20 頭部局面の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	30	0(0.0)	30(100.0)
投与開始 8 週後	30	2(6.7)	28(93.3)
投与開始 12 週後	28	8(28.6)	20(71.4)
投与開始 26 週後	28	13(46.4)	15(53.6)
投与開始 39 週後	28	18(64.3)	10(35.7)
投与開始 52 週後	28	19(67.9)	9(32.1)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.2

2.5.4.4.3 白斑に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 頭部白斑の改善度

検証試験においては、表 2.5.4.3-8 に示す判定基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「頭部白斑の改善度」を用いて、白斑に対する本剤の有効性を評価した。

頭部白斑に関する解析対象例数は、それぞれ本剤群 4 例、プラセボ群 5 例のみであった。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善度」の分布を表 2.5.4.4-21 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-42＞に示した。

中央写真判定による頭部白斑の改善度は、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

また、治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度についても、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.4-21 頭部白斑の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.888
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.739
	プラセボ	5	0(0.0)	1(20.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=1.000
	プラセボ	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.143
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-8（表 14.2.5.1）

2) 頭部白斑の改善率

「頭部白斑の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部白斑の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善率」を、表 2.5.4.4-22 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率」は、＜表 2.7.3.3.2-44＞に示した。

中央写真判定による頭部白斑の改善率は、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

また、治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率についても、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.4-22 頭部白斑の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	4	0 (0.0)	4 (100.0)	-
	プラセボ	5	0 (0.0)	5 (100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0 (0.0)	4 (100.0)	P=1.000
	プラセボ	5	1 (20.0)	4 (80.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	1 (25.0)	3 (75.0)	P=1.000
	プラセボ	5	2 (40.0)	3 (60.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	1 (25.0)	3 (75.0)	P=0.444
	プラセボ	5	0 (0.0)	5 (100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-13（表 14.2.7.1）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第 I/II 相試験においては、分光測色計を用いて顔面白斑部と近接した正常部それぞれにおいて測定した L 値（色の明度を表す指標）の差（ΔL 値）を白斑の程度と定義し、ΔL 値の投与開始前後の差（変化量）に基づいて白斑の改善度を評価した。

ΔL 値の変化量のデータが得られた症例は、プラセボ群の 3 例及び 0.1%群と 0.2%群の各 1 例の計 5 例のみ（いずれも小児）であった。

ΔL 値の変化量（平均値±SD）は、プラセボ群（3 例）の投与開始 12 週後では-2.197±1.7895、投与終了 4 週後では-1.613±1.0992、0.1%群と 0.2%群（各 1 例）の投与開始 12 週後ではそれぞれ 1.090 及び 0.670、投与終了 4 週後では 1.450、-0.160 であり、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、プラセボ群に対する各投与群の差の推定値に有意差は認められなかった。

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

1) 頭部白斑の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で白斑に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善度」の分布を表 2.5.4.4-23 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度」の分布は、＜表 2.7.3.3.2-46＞に示した。

表 2.5.4.4-23 頭部白斑の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	17	0(0.0)	0(0.0)	7(41.2)	10(58.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	17	0(0.0)	2(11.8)	11(64.7)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	16	0(0.0)	5(31.3)	8(50.0)	3(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	17	1(5.9)	8(47.1)	7(41.2)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	17	4(23.5)	7(41.2)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	17	5(29.4)	8(47.1)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-8（表 14.2.4.1）

2）頭部白斑の改善率

「頭部白斑の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部白斑の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善率」を、表 2.5.4.4-24 に示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率」は、＜表 2.7.3.3.2-48＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部白斑の改善率は、それぞれ 0.0%（0/17 例）、11.8%（2/17 例）、31.3%（5/16 例）、52.9%（9/17 例）、64.7%（11/17 例）及び 76.5%（13/17 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部白斑の改善率は、それぞれ 0.0%（0/18 例）、16.7%（3/18 例）、23.5%（4/17 例）、27.8%（5/18 例）、61.1%（11/18 例）及び 61.1%（11/18 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇した。

表 2.5.4.4-24 頭部白斑の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	17	0(0.0)	17(100.0)
投与開始 8 週後	17	2(11.8)	15(88.2)
投与開始 12 週後	16	5(31.3)	11(68.8)
投与開始 26 週後	17	9(52.9)	8(47.1)
投与開始 39 週後	17	11(64.7)	6(35.3)
投与開始 52 週後	17	13(76.5)	4(23.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.1

(4) 白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告

参考データとして、白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告 5 件[16), 23)-26)]の内容を、表 2.5.4.4-25 にまとめる。

表 2.5.4.4-25 白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告

著者	Wataya-Kaneda M, et al.[23]	Wataya-Kaneda M, et al.[16]	Knöpfel N, et al.[24]	Tarasewicz A, et al.[26]	Micozkadioglu H, et al.[25]
添付資料	＜5.4.3-6 参＞	＜5.4.3-7 参＞	＜5.4.3-8 参＞	＜5.4.3-9 参＞	＜5.4.3-10 参＞
標題	TSC 白斑に対する局所ラパマイシンの有効性に関する臨床的及び組織学的検討	TSC 白斑を有する患者に対する mTOR 阻害剤ラパマイシンの局所製剤の新規適用	局所 0.2%ラパマイシンによる TSC の顔面血管線維腫及び白斑の治療	TSC 患者における腎移植後の治療選択肢としてのラパマイシン	TSC 患者の腎、脳及び皮膚病変に対するラパマイシン治療
実施国 実施施設	日本 1 施設	日本 1 施設	スペイン 1 施設	ポーランド 1 施設	トルコ 1 施設
実施時期	2011 年～	不明	不明	2005 年～	不明
試験デザイン	前向き研究	症例報告	症例報告	症例報告	症例報告
対象患者 性別・年齢	白斑を有する TSC 患者	TSC 患者	TSC 患者	腎移植後の TSC 患者	TSC 患者
症例数	6 例	2 例	1 例	1 例	1 例
性別	男性 4 例 女性 2 例	いずれも男性	男性	女性	女性
年齢	平均 11.7 歳 （範囲：3～33 歳）	2 歳、8 歳	13 歳	47 歳	37 歳
薬剤	シロリムスゲル 0.2%	シロリムスゲル又は軟膏 0.2%	シロリムス軟膏 0.2%	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス経口剤（剤形不明）
用法・用量	1 日 2 回、病変部に塗布した。	1 日 2 回、病変部に塗布した。	1 日 1 回、5 日/週、顔面の病変部に塗布した。	2 mg/日で投与した。	2 mg/日で投与した。
投与期間	12 週間	12 週間	12 ヵ月	2 年以上	6 ヵ月
評価方法	写真 分光測色計で測定した白斑部及びその近傍の正常部の明度 L 値の差(ΔL)	規定なし	規定なし	規定なし	規定なし
有効性の結果	写真での評価で白斑の改善が認められ、非露光部より露光部でより改善が認められた。 非露光部の ΔL は投与終了 4 及び 12 週後に有意に低下した。 露光部の ΔL は投与開始 12 週後、並びに投与終了 4 及び 12 週後に有意に低下した。	投与開始 12 週後に両症例において、白斑の改善が認められた。 症例 1（8 歳、ゲル）の血管線維腫、症例 2（2 歳、軟膏）の紅斑も改善が認められた。 投与終了 3 ヵ月後に症例 1 の血管線維腫が再発し、症例 2 の白斑と紅斑も軽度の再発が認められた。	顔面の白斑の明らかな改善が認められた。 血管線維腫は投与開始 2 週後から数が減少し、12 週後に最大の効果が認められた。	腎移植 2 年後時点において、顔面血管線維腫の改善、散在性皮膚病変や白斑の色調軽減、腰部シャグリンパッチの著明な縮小が認められた。	投与期間中に血管線維腫、体幹の白斑及び軟属腫の各皮膚症状の改善が認められた。 また、血管筋脂肪腫と上衣下巨細胞性星細胞腫も改善を認めた。
安全性の結果	有害事象は認められなかった。 血中シロリムス濃度は定量限界（0.6 ng/mL）未満であった。	皮膚所見や臨床検査に関する有害事象は認められなかった。 血中シロリムス濃度は定量限界（0.3 ng/mL）未満であった。	局所及び全身の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。 血中シロリムス濃度は定量限界（0.3 ng/mL）未満であった。	免疫抑制治療や TSC に伴う有害事象は認められなかった。	血清脂質レベルの中等度上昇が認められたが、忍容性は良好であった。

2.5.4.4.4 QOL に対する効果

(1) 検証試験　<5.3.5.1-2>

検証試験においては、皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI 及び CDLQI を用いて、患者の QOL に対する本剤の有効性を評価した。

DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量を、表 2.5.4.4-26 に示す。

CDLQI（16 歳未満の患者を対象に実施）の合計スコアの変化量は、各評価時点及び各投与群の平均値は-0.7～0.6 といずれも非常に小さく、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

DLQI（16 歳以上の患者を対象に実施）の合計スコアの変化量についても、各評価時点及び各投与群の平均値は-1.1～0.4 といずれも非常に小さかった。

いずれの尺度に関しても、約半数の症例のベースライン時点の合計スコアが 0 であり、ベースライン時点における合計スコアの平均値が 0.8～2.4 と非常に低く、それぞれの合計スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。

表 2.5.4.4-26 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量（検証試験）

尺度／対象	時期	項目	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)	P 値 [b]
CDLQI 16 歳未満 [a]	ベースライン （実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 1.2（1.55） 0.5（0 ， 4）	10 0.8（0.92） 0.5（0 ， 2）	P=0.745
	投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 0.0（1.70） 0.0（-3 ， 3）	10 0.6（1.26） 1.0（-2 ， 2）	P=0.315
	投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.7（1.49） -0.5（-3 ， 2）	10 0.1（1.60） 0.0（-2 ， 3）	P=0.289
	投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.4（2.07） 0.0（-4 ， 3）	10 0.1（1.91） 0.0（-2 ， 4）	P=0.639
	投与終了 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.7（1.57） 0.0（-4 ， 1）	10 -0.4（1.35） 0.0（-2 ， 2）	P=0.903
DLQI 16 歳以上 [a]	ベースライン （実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 2.1（4.65） 0.0（0 ， 16）	18 2.4（3.16） 1.0（0 ， 11）	P=0.148
	投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 0.4（4.94） 1.0（-14 ， 11）	18 -0.6（2.52） 0.0（-8 ， 3）	P=0.144
	投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.6（4.03） 1.0（-12 ， 2）	18 -1.1（2.87） 0.0（-9 ， 3）	P=0.033
	投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.1（3.43） 0.5（-12 ， 3）	18 -0.9（2.49） 0.0（-8 ， 3）	P=0.076
	投与終了 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.5（4.46） 0.0（-16 ， 3）	18 -1.0（1.85） -1.0（-4 ， 3）	P=0.045

a) 第 1 回来院時の年齢
b) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-15（表 14.2.15.2）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

第 I/II 相試験では、患者による主観評価として投与開始 12 週後における治療に対する満足度（患者満足度）を 5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で評価した。

「投与開始 12 週後の患者満足度」の分布（成人小児併合）を表 2.5.4.4-27 に示す。

投与開始 12 週後の患者満足度は、0.05%群及び本剤併合群でプラセボ群に比べて有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.021、併合群：P=0.016）。

表 2.5.4.4-27 患者満足度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	12	2	0	3	5	2	-
0.05%	8	2	1	5	0	0	P=0.021
0.1%	8	3	0	2	3	0	P=0.143
0.2%	8	0	5	2	0	1	P=0.059
本剤併合	24	5	6	9	3	1	P=0.016

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-35

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

長期試験においては、検証試験と同様に皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI（16 歳以上の患者を対象に実施）及び CDLQI（16 歳未満の患者を対象に実施）を用いて、患者の QOL に対する本剤の有効性を評価した。また、患者又は代諾者等による主観評価として投与開始 12 及び 26 週後における治療に対する満足度（患者満足度）を 5 段階（非常に満足、満足、どちらとも言えない、不満、非常に不満）で評価した。

1) DLQI 及び CDLQI

DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量を、表 2.5.4.4-28 に示す。

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-0.5～0.5、-0.2～0.3 であり、ほとんど変化しなかった。

いずれの尺度に関しても、半数又はそれ以上の症例のベースライン時点の合計スコアが 0 であり、ベースライン時点における合計スコアの平均値はそれぞれ 1.4、0.7 と非常に低く、各合計スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。

表 2.5.4.4-28 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量（長期試験）

時期	項目	16 歳未満 [a] CDLQI を使用		16 歳以上 [a] DLQI を使用	
		変化量	検定結果 [b]	変化量	検定結果 [b]
ベースライン（実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	36 0.7(1.09) 0.0(0,4)		46 1.4(2.67) 0.5(0,13)	
投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	36 0.3(1.33) 0.0(-2,5)	p=0.142	46 0.3(1.72) 0.0(-6,5)	p=0.309
投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	34 0.1(1.30) 0.0(-3,3)	p=0.600	44 0.5(2.82) 0.0(-4,13)	p=0.245
投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	32 0.1(1.34) 0.0(-2,4)	p=0.601	43 -0.1(2.11) 0.0(-6,6)	p=0.829
投与開始 26 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 -0.2(1.09) 0.0(-3,2)	p=0.211	41 0.0(1.96) 0.0(-6,4)	p=0.937
投与開始 39 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 0.1(1.44) 0.0(-4,4)	p=0.720	41 -0.4(1.83) 0.0(-8,3)	p=0.155
投与開始 52 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 0.0(1.52) 0.0(-4,5)	p=1.000	40 -0.5(2.19) 0.0(-8,4)	p=0.202

a)第 1 回来院時の年齢
b)対応のある t 検定
引用先：5.3.5.2-2　表 11-10（表 14.2.14.2）

2) 患者満足度

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度の分布を、表 2.5.4.4-29 に示す。

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度について、「満足」以上（「非常に満足」又は「満足」）と回答した症例の割合は、それぞれ 81.1%（73/90 例）、83.1%（74/89 例）、86.5%（77/89 例）及び 89.8%（79/88 例）であり、「非常に不満」と回答した症例はなかった。

表 2.5.4.4-29 患者満足度の分布（長期試験）

時期	例数	非常に満足	満足	どちらとも言えない	不満	非常に不満
投与開始 12 週後	90	19(21.1)	54(60.0)	17(18.9)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	89	20(22.5)	54(60.7)	15(16.9)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	89	17(19.1)	60(67.4)	10(11.2)	2(2.2)	0(0.0)
投与開始 52 週後	88	22(25.0)	57(64.8)	7(8.0)	2(2.3)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-11（表 14.2.15）

2.5.4.4.5 臨床試験におけるその他の検討

第 I/II 相試験でのみ実施された有効性評価として、全般改善度と顔面の紅斑に関する結果を以下にまとめる。

(1) 全般改善度

第 I/II 相試験では、治験責任医師等による顔面皮膚病変全体（血管線維腫、局面、白斑及び紅斑）の総合的な評価として、「全般改善度」を 5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪）で評価した。

「投与開始 12 週後の全般改善度」の分布（成人小児全体）を表 2.5.4.4-30 に示す。

投与開始 12 週後の全般改善度は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.008、0.2%群：P<0.001、併合群：P=0.001）。

表 2.5.4.4-30 全般改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	1	1	1	9	0	-
0.05%	8	2	2	3	1	0	P=0.008
0.1%	8	2	1	2	3	0	P=0.080
0.2%	8	1	6	1	0	0	P<0.001
本剤併合	24	5	9	6	4	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-29

(2) 紅斑

第 I/II 相試験では、分光測色計により測定した紅斑部の a 値（赤方向の色度を表す指標）を紅斑の程度と定義し、a 値の投与開始前後の差（変化量）に基づいて紅斑の改善度を評価した。

a 値の変化量のデータが得られた症例は、プラセボ群の 6 例、0.05%群の 5 例及び 0.1%群と 0.2%群の各 1 例の計 13 例であった。

各時点の測定値の平均値について、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、プラセボ群に対する各投与群の差の推定値に有意差は認められなかった。

2.5.4.4.6 シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する効果

シャグリンパッチは思春期以降に背部、腰仙部、腹部に非対称性に好発する軽度隆起した局面であり、爪線維腫は爪の基部や爪甲上、爪甲縁から生じる長楕円形の軟骨様硬の腫瘤である。

いずれも結節性硬化症の診断基準における大症状であるが、本剤の有効性を検討した第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の 3 試験においては、シャグリンパッチ及び爪線維腫を治験薬

投与及び有効性評価の対象とはしなかったため、それらに対する本剤の有効性に関する臨床試験データは得られていない。

参考データとして、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対するシロリムス経口剤（液剤の外用を含む）の有効性に関する臨床報告 3 件の内容を、表 2.5.4.4-31 に示す。

表 2.5.4.4-31 シャグリンパッチ及び爪線維腫に関する臨床報告

著者	Nathan N, et al.[28]	Tarasewicz A, et al.[26]	Muzic JG, et al.[27]
添付資料	＜5.4.3-11 参＞	＜5.4.3-9 参＞	＜5.4.3-12 参＞
標題	シロリムス経口剤の長期投与中の TSC 皮膚腫瘍の改善	TSC 患者における腎移植後の治療選択肢としてのラパマイシン	ラパマイシン局所投与による TSC に伴う爪線維腫の成功的治療
実施国・施設	米国 1 施設	ポーランド 1 施設	米国 1 施設
実施時期	不明	2005 年～	不明
試験デザイン	後向き研究	症例報告	症例報告
症例数	14 例 + 無治療 12 例	1 例	1 例
対象患者 性別・年齢	TSC-LAM 患者 全例女性、平均 37 歳（範囲：25～52 歳）	腎移植後の TSC 患者女性、47 歳	TSC 患者 女性、幼児
薬剤	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス液剤 1 mg/mL
用法・用量	2 mg/日で投与開始し、血中濃度が 5～15 ng/mL となるよう投与量を調整した。	2 mg/日で投与した。	液剤を 1 日 2 回、病変部に局所投与した（爪線維腫には密封療法）。
投与期間	血管線維腫の評価対象患者（9 例） ：平均 12 ヵ月 シャグリンパッチの評価対象患者（7 例） ：平均 10 ヵ月 爪線維腫の評価対象患者（5 例） ：平均 6.5 ヵ月	2 年以上	6 ヵ月
有効性の評価項目	写真等に基づく PGA（the Physician’s Global Assessment of Clinical Condition：悪化(6)～消失(0)の 7 段階判定）	設定なし	設定なし
有効性の結果	①血管線維腫 ・PGA の平均値（範囲）は 4.5（1.5～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善が認められた（P=0.018）。 ・改善率：7/9 例（78%） ②シャグリンパッチ ・PGA の平均値（範囲）は 4.5（3.5～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善が認められた（P=0.039） ・改善率：6/7 例（71%） ③爪線維腫 ・PGA の平均値（範囲）は 4.66（2.75～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善は認められなかった（P=0.109） ・改善率：3/5 例（60%）	腎移植 2 年後時点において、顔面血管線維腫の改善、散在性皮膚病変や白斑の色調軽減、腰部シャグリンパッチの著明な縮小が認められた。	投与開始 2 ヵ月後時点で爪線維腫の改善が認められた。 さらに投与開始 6 ヵ月後時点では爪線維腫は視認できなくなり、爪ジストロフィーも減弱したため、投与を終了した。 投与終了 6 ヵ月後時点で再発の兆候は認められなかった。
安全性の結果	治療群 14 例に発現した有害事象は以下のとおり。 ・ざ瘡様皮膚炎：6 例 ・口内炎：3 例、そのうち 1 例は投与中止 ・爪の脆弱化：1 例 ・足部浮腫：1 例 ・血圧上昇及び頭痛：1 例 ・腸不快感：1 例、一時的に投与中断	免疫抑制治療や TSC に伴う有害事象は認められなかった	有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

2.5.4.5 試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

2.5.4.5.1 評価対象病変の選択

結節性硬化症に特徴的な皮膚病変には、診断基準[5)]の大症状である低色素性白斑、顔面血管線維腫あるいは前額線維隆起斑（近年は線維性頭部局面と表記される）、爪囲線維腫（近年は爪線維腫と表記される）及びシャグリンパッチ、小症状である散在性（Confetti）皮膚病変（近年は散在性小白斑、紙吹雪様皮膚病変などと表記される）がある。

結節性硬化症患者における各皮膚症状の合併率は、2.5.1.2.2 項に記載したとおり症状ごとに幅がある。また、結節性硬化症は希少疾病であるため、すべての皮膚病変について十分な症例数を確保して本剤の有効性を検討することは現実的に難しい。

一方、2.5.1.2.3 項に記載したとおり、血管線維腫や局面、爪線維腫及びシャグリンパッチといった腫瘍性皮膚病変（過誤腫）の発症機序は、すべて tuberin / hamartin 複合体の機能不全に伴う mTOR の恒常的な活性化であると考えられている。また、非腫瘍性病変である白斑と散在性（Confetti）皮膚病変は、いずれも本質的には同じ脱色素斑である。

従って、本剤の有効性を評価した 3 試験（表 2.5.1.5-1）では、最も治療を要するとされる血管線維腫を主要評価対象病変として、また、頭部局面と白斑を頭部に認められる代表的な腫瘍性及び非腫瘍性皮膚病変としてそれぞれ便宜的に選択し、これら 3 病変を評価することで結節性硬化症に伴う皮膚病変全体に対する有効性評価として代替することが可能と考えた。

2.5.4.5.2 白斑の評価結果の解釈

検証試験、第 I/II 相試験及び長期試験における白斑の評価結果は、2.5.4.4.3 項に記載した。

白斑は、結節性硬化症患者の 80%以上に認められる（2.5.1.2.2 項参照）といわれており、検証試験及び長期試験でも、それぞれ参加患者の 62.9%（39/62 例）及び 64.9%（61/94 例）が白斑を合併していた。しかしながら、実際に評価対象となった白斑を有する患者は、それぞれ 9 例及び 18 例のみであった。

この理由は、検証試験及び長期試験における治験薬塗布及び有効性評価の対象を頭部（首から上）の病変に限定したためである。その背景は、頭部の病変は衣服等で隠しがたく、美容的観点から患者にとって最も心理的苦痛を感じる部位であるとともに、検証試験では塗布上限量を適切に設定、管理した上で有効性と安全性を検討すべきと考えたためであった。また、特にシャグリンパッチは病変部の面積が患者ごとに大きく異なるため、塗布上限量を適切に設定することが困難である上、設定しても十分量を投与できなかった場合に、評価結果に何らかの影響を与えかねないと判断しての対応であった。

上記の経緯により、結果的に検証試験では白斑の評価例数を十分に確保することができず、また同様の理由で、第 I/II 相試験における白斑評価対象患者も少数例であったため、白斑に対する本剤の有効性について、検証試験及び第 I/II 相試験で意義のある検討はできなかった。なお、長期試験においては、頭部白斑の改善率は経時的に上昇し、投与開始 52 週後時点の改善率は、中央写真判定で 76.5%（13/17 例）、治験責任医師等の判定で 61.1%（11/18 例）であった。

2.5.4.5.3 検証試験における QOL 評価結果の解釈

検証試験における QOL（DLQI・CDLQI）の評価結果は、2.5.4.4.4 項に記載した。

DLQI（16 歳以上の患者を対象に実施）及び CDLQI（16 歳未満の患者を対象に実施）の合計スコアの変化量は、いずれの時点においても、またいずれの投与群においてもその平均値は±1 前後であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

スコア変化量が非常に小さかった理由として、ベースライン時点における合計スコアの平均値が、それぞれ 0.8～2.4 と非常に低かったことが挙げられる。

詳細を確認した結果、まず、検証試験に参加した患者のうち、6 例（ベースライン時点以降に実施不可と判定された 2 例は含まない）は、知的能力障害のために本評価を実施できなかった。残る 56 例のベースライン時点のスコアの内訳は、0 点が 26 例（DLQI：16 例、CDLQI：10 例）、1 点が 12 例（DLQI：8 例、CDLQI：4 例）、2 点以上が 18 例（DLQI：12 例、CDLQI：6 例）であった。すなわち、半数近い患者において合計スコアが 0 点であり、1 点以下の患者が約 7 割にのぼった。

DLQI と CDLQI は、いずれも合計スコアが 30 点満点で評価され、スコアが高いほど QOL が悪いことを示す。本尺度の開発者である Dr. Andrew Finlay らによると、他の皮膚疾患における DLQI 合計スコアは、乾癬で 8.9、そう痒症で 10.5、アトピー性皮膚炎で 12.5 などと報告されており [44]、それらと比較すると検証試験の患者集団のスコアは低かった。

この原因として、血管線維腫には上記皮膚疾患で認められる痒みや痛みの自覚症状がなく、それらに伴う日常生活への影響が限定的であった可能性が考えられた。また、結節性硬化症に伴う血管線維腫が患者の QOL に多大な影響を与えることは多くの論文で既に指摘されているが、その影響が大きくなるのは血管線維腫がより重症化したケースであり、本試験に組み入れられた被験者にはそのような重症例がほとんどいなかったことも一因ではないかと考えられた。

さらに、検証試験では知的能力障害が 26/62 例（41.9%）の患者に合併しており、患者本人が皮膚症状やそれによる日常生活への影響を自覚していない可能性も考えられたが、ベースライン時点の合計スコアについて、知的能力障害の有無による大きな違いは認められなかった。

一方、Crall らが実施した CDLQI の横断的研究 [47]において、血管線維腫を有する結節性硬化症患者における CDLQI の合計スコアの平均値±SD は 5.13±5.47 であったと報告されており、検証試験のベースライン時点のスコアより高かった。ただし、Crall らは漫画バージョンの CDLQI を使用したほか、対象患者の一部に成人が含まれていると思われる点が検証試験での実施方法と異なっていた。さらに、Crall らは CDLQI を 40 点満点で評価しており、通常のスコアリング方法と異なっているため、当該研究と検証試験のスコアを直接比較することは適切ではないと考えられた。

以上より、DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースライン値が低かった詳細な原因は不明であり、その変化量について検証試験にて意義のある検討はできなかった。

なお、長期試験においても、DLQI 及び CDLQI のベースライン時点の合計スコアや、合計スコアのベースラインからの変化量は、検証試験と同様の状況であった。

2.5.4.6 部分集団における結果の類似性・相違、それらが有効性データの解釈に与える影響

2.5.4.6.1 成人小児別の結果

2.5.4.6.1.1 血管線維腫に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 血管線維腫の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を表 2.5.4.6-1 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-6＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、小児の投与終了 4 週後：P=0.004、他はいずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度は、投与開始 12 週後では成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。さらに、小児については他のすべての評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-1 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	4(23.5)	9(52.9)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	3(17.6)	10(58.8)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	3(16.7)	15(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	3(17.6)	4(23.5)	10(58.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	15(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	2(11.8)	8(47.1)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	10(76.9)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	1(7.7)	7(53.8)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	4(28.6)	10(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	2(15.4)	9(69.2)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	9(69.2)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.004
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-4（表 14.2.2.1）

2) 血管線維腫の改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.5.4.6-2 に、その経時推移を図 2.5.4.6-1 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-8＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の改善率は、成人では投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、小児では投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率は、成人と小児のいずれの集団においても、またいずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.6-2 成人小児別の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	4 (23.5)	13 (76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	5 (29.4)	12 (70.6)	P=0.019
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	7 (41.2)	10 (58.8)	P=0.003
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2 (11.8)	15 (88.2)	P=0.229
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	2 (15.4)	11 (84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	8 (61.5)	5 (38.5)	P<0.001
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	11 (84.6)	2 (15.4)	P<0.001
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	1 (7.7)	12 (92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c) Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-10（表 14.2.4.1）

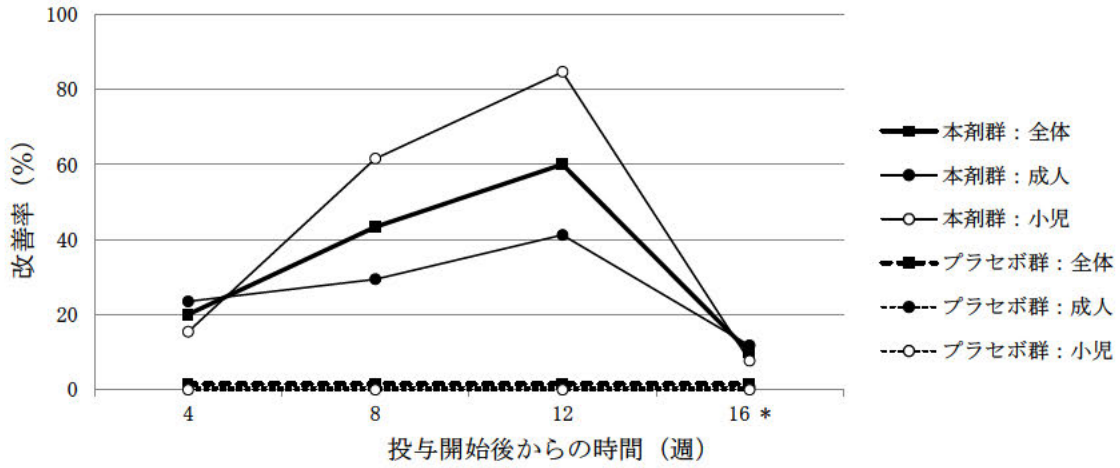


図 2.5.4.6-1 血管線維腫の改善率の経時推移（中央写真判定、検証試験）

*：投与終了 4 週後と同義

(2) 第 I/II 相試験　<5.3.5.1-1>

主要評価項目として設定された「投与開始 12 週後の合成変数」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-3 及び表 2.5.4.6-4 に示す。また、副次評価項目として設定された投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の合成変数の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-3＞及び＜表 2.7.3.3.3-4＞に示した。

投与開始 12 週後の合成変数の分布は、成人では 0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。小児では、すべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

投与終了 4 週後の合成変数の分布は、成人ではいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、本剤併合群はプラセボ群に比べて有意に優れていた（P=0.021）。小児では、本剤併合群を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.6-3 投与開始 12 週後の合成変数の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	0	0	2	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	P=0.090
0.1%	4	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	P=0.310
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	P=0.048
本剤併合	12	0	0	0	0	1	2	2	3	3	0	1	0	0	P=0.047

*：Wilcoxon 順位和検定

引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-1

表 2.5.4.6-4 投与開始 12 週後の合成変数の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	P=0.029
0.1%	4	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	P=0.038
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	P=0.014
本剤併合	12	0	0	0	0	0	0	4	5	0	0	3	0	0	P=0.005

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-3

成人及び小児のそれぞれについて、投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）までの、ベースラインからの合成変数の変化量の経時推移を図 2.5.4.6-2 に示す。

成人では、0.2%群及び 0.05%群において、合成変数は投与開始後から経時的に上昇してそれぞれ投与開始 8 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。小児では、いずれの本剤群においても、合成変数は投与開始後から経時的に上昇して投与開始 12 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。プラセボ群では、投与期間中に合成変数の上昇は認められなかった。

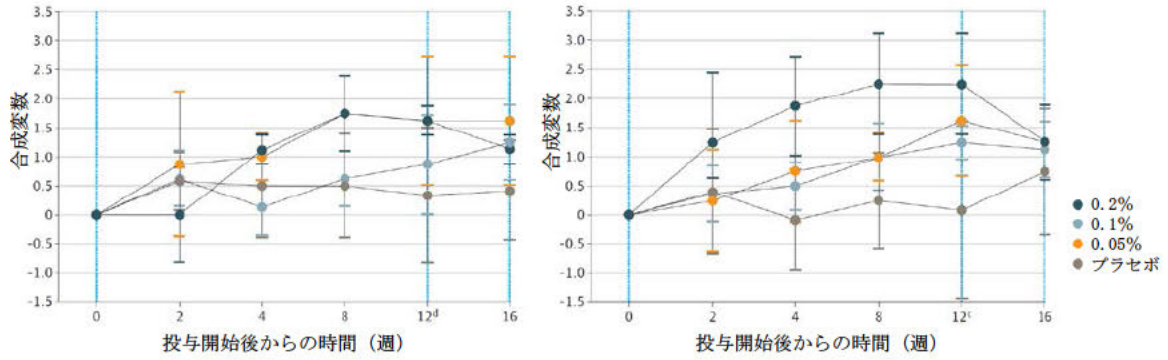


図 2.5.4.6-2 成人及び小児での合成変数の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 2B 及び 2C

(3) 長期試験　<5.3.5.2-1><5.3.5.2-2>

1) 血管線維腫の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-5 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布は、<表 2.7.3.3.3-10>に示した。

表 2.5.4.6-5 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	4(13.3)	17(56.7)	8(26.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	11(37.9)	15(51.7)	2(6.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	14(50.0)	13(46.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	17(63.0)	10(37.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	2(7.4)	17(63.0)	8(29.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	3(11.1)	19(70.4)	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	10(26.3)	23(60.5)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	19(50.0)	14(36.8)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	2(5.4)	26(70.3)	5(13.5)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	4(10.5)	24(63.2)	7(18.4)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	6(15.8)	23(60.5)	8(21.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	10(26.3)	17(44.7)	10(26.3)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-4（表 14.2.1.1）

2) 血管線維腫の改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.5.4.6-6 に、その経時推移を図 2.5.4.6-3 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-12＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、成人では、それぞれ 13.3%（4/30 例）、37.9%（11/29 例）、50.0%（14/28 例）、63.0%（17/27 例）、70.4%（19/27 例）及び 81.5%（22/27 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。小児では、それぞれ 26.3%（10/38 例）、50.0%（19/38 例）、75.7%（28/37 例）、73.7%（28/38 例）、76.3%（29/38 例）及び 71.1%（27/38 例）であり、投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、成人では、それぞれ 16.3%（7/43 例）、26.2%（11/42 例）、45.2%（19/42 例）、42.5%（17/40 例）、45.0%（18/40 例）及び 53.8%（21/39 例）であり、一時的な微減があったものの、ほぼ経時的に上昇した。であり、小児では、それぞれ 27.1%（13/48 例）、31.3%（15/48 例）、46.8%（22/47 例）、54.2%（26/48 例）、62.5%（30/48 例）及び 66.7%（32/48 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。

表 2.5.4.6-6 成人小児別の血管線維腫の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	4(13.3)	26(86.7)
	投与開始 8 週後	29	11(37.9)	18(62.1)
	投与開始 12 週後	28	14(50.0)	14(50.0)
	投与開始 26 週後	27	17(63.0)	10(37.0)
	投与開始 39 週後	27	19(70.4)	8(29.6)
	投与開始 52 週後	27	22(81.5)	5(18.5)
小児	投与開始 4 週後	38	10(26.3)	28(73.7)
	投与開始 8 週後	38	19(50.0)	19(50.0)
	投与開始 12 週後	37	28(75.7)	9(24.3)
	投与開始 26 週後	38	28(73.7)	10(26.3)
	投与開始 39 週後	38	29(76.3)	9(23.7)
	投与開始 52 週後	38	27(71.1)	11(28.9)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.1

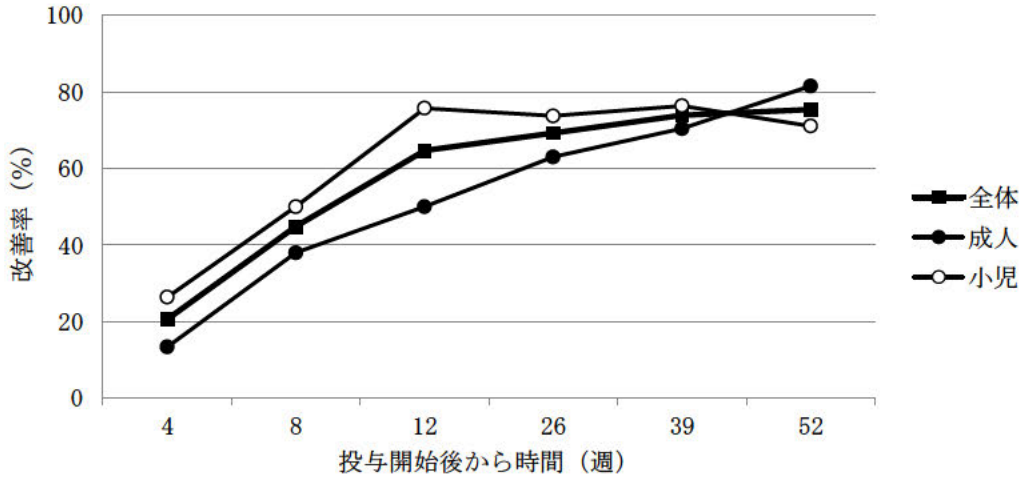


図 2.5.4.6-3 血管線維腫の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、成人と小児の部分集団で結果は類似しており、いずれの部分集団においても血管線維腫に対して本剤は有効であった。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まで経時的に上昇した。長期試験において、小児では中央写真判定による投与開始 12 週後以降の改善率は同程度で推移したが、成人及び治験責任医師等の判定による小児の改善率は、投与開始 52 週後までほぼ経時的に上昇した。

すなわち、成人と小児の部分集団で長期的には改善率の推移はやや異なるものの結果に大きな違いはなく、いずれの部分集団においても血管線維腫に対して本剤は有効であった。

2.5.4.6.1.2 血管線維腫の大きさに対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 血管線維腫の大きさの改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-7 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-16＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：成人の投与終了 4 週後：P=0.001、他はいずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度は、投与開始 12 週後では成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。さらに、小児については、他のすべての評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-7 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	4(23.5)	6(35.3)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	4(23.5)	7(41.2)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	2(11.8)	5(29.4)	9(52.9)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	1(5.9)	7(41.2)	9(52.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	8(61.5)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	1(7.7)	6(46.2)	5(38.5)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	1(7.1)	3(21.4)	10(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	3(23.1)	8(61.5)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	1(7.1)	1(7.1)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	8(61.5)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-6（表 14.2.2.2）

2) 血管線維腫の大きさの改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.5.4.6-8 に、その経時推移を図 2.5.4.6-4 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-18＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率は、成人では投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、小児では投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤

群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率は、成人ではいずれの時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児では投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-8 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	4 (23.5)	13 (76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	6 (35.3)	11 (64.7)	P=0.008
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	7 (41.2)	10 (58.8)	P=0.003
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	1 (5.9)	16 (94.1)	P=0.486
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	3 (23.1)	10 (76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	7 (53.8)	6 (46.2)	P=0.013
		プラセボ	14	1 (7.1)	13 (92.9)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	11 (84.6)	2 (15.4)	P<0.001
		プラセボ	14	1 (7.1)	13 (92.9)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	2 (15.4)	11 (84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-11（表 14.2.4.2）

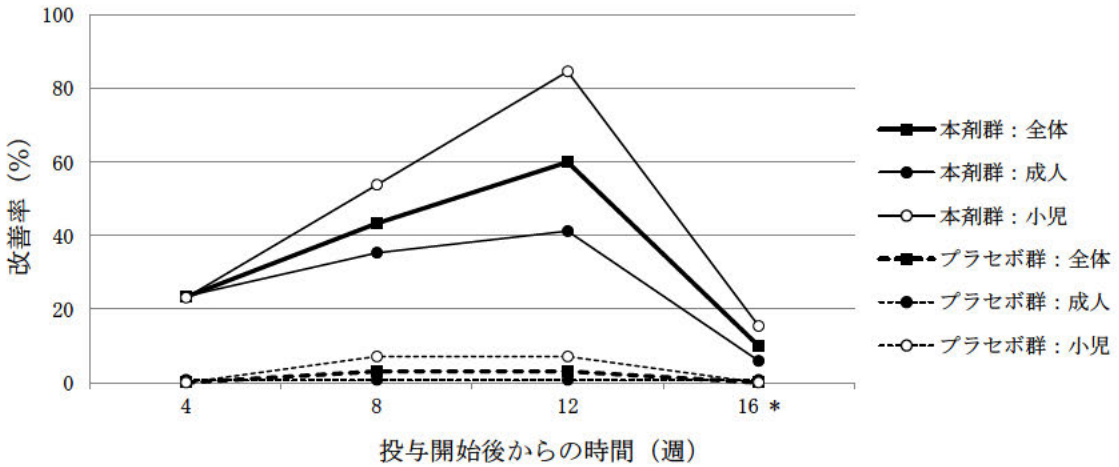


図 2.5.4.6-4 血管線維腫の大きさの改善率の経時推移（中央写真判定、検証試験）
*：投与終了 4 週後と同義

(2) 第 I/II 相試験　<5.3.5.1-1>

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度」の成人小児別の分布

を、表 2.5.4.6-9 及び表 2.5.4.6-10 に示す。また、成人及び小児それぞれのベースラインからの腫瘤体積和の変化量の経時推移を、図 2.5.4.6-5 に示す。

投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布は、成人では本剤併合群を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児では、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

また、腫瘤体積和については、成人では、0.2%群において投与開始 4 週後から 12 週後まで腫瘤体積が有意に減少し、改善が認められた。小児では、0.1%群の投与開始 4 週後を除いて、すべての本剤群で腫瘤体積が投与開始 4 週後から 12 週後まで経時的に有意に減少した。

表 2.5.4.6-9 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	2	1	1	2	-
0.05%	4	1	1	1	1	0	P=0.195
0.1%	4	0	2	0	2	0	P=0.290
0.2%	4	0	3	1	0	0	P=0.119
本剤併合	12	1	6	2	3	0	P=0.090

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-13

表 2.5.4.6-10 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	1	0	1	2	2	-
0.05%	4	1	1	2	0	0	P=0.067
0.1%	4	0	2	2	0	0	P=0.067
0.2%	4	2	2	0	0	0	P=0.029
本剤併合	12	3	5	4	0	0	P=0.012

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-15

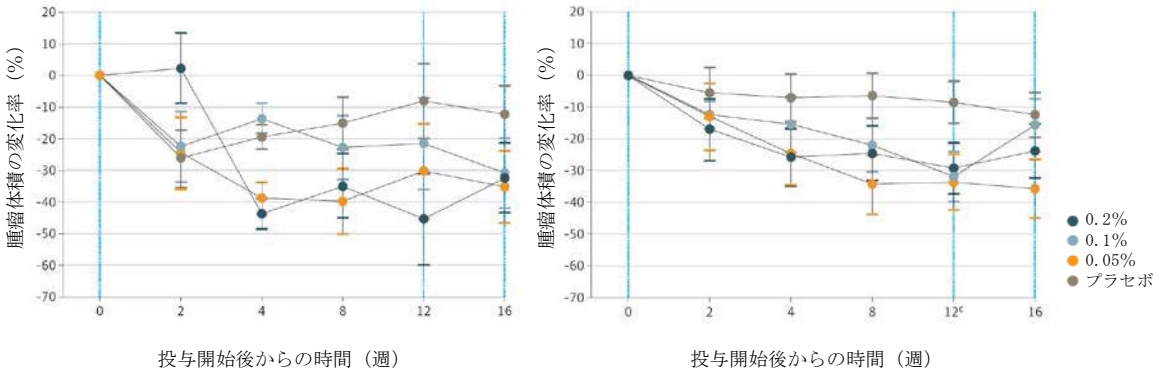


図 2.5.4.6-5 腫瘤体積の変化量の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3C 及び 3E

(3) 長期試験　<5.3.5.2-1><5.3.5.2-2>

1) 血管線維腫の大きさの改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-11 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布は、<表 2.7.3.3.3-20>に示した。

表 2.5.4.6-11 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	0(0.0)	18(60.0)	11(36.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	7(24.1)	18(62.1)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	13(46.4)	14(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	16(59.3)	11(40.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	2(7.4)	19(70.4)	6(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	7(25.9)	16(59.3)	4(14.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	3(7.9)	27(71.1)	7(18.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	15(39.5)	17(44.7)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	1(2.7)	23(62.2)	9(24.3)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	4(10.5)	23(60.5)	9(23.7)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	7(18.4)	22(57.9)	8(21.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	9(23.7)	19(50.0)	9(23.7)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-6（表 14.2.1.2）

2) 血管線維腫の大きさの改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.5.4.6-12 に、その経時推移を図 2.5.4.6-6 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」は、<表 2.7.3.3.3-22>に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、成人では、それぞれ 0.0%（0/30 例）、24.1%（7/29 例）、46.4%（13/28 例）、59.3%（16/27 例）、77.8%（21/27 例）及び 85.2%（23/27 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。小児では、それぞれ 7.9%（3/38 例）、39.5%（15/38 例）、64.9%（24/37 例）、71.1%（27/38 例）、76.3%（29/38 例）及び 73.7%（28/38 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、成人では、それぞれ 14.0%（6/43 例）、23.8%（10/42 例）、38.1%（16/42 例）、42.5%（17/40 例）、40.0%（16/40 例）及び 51.3%（20/39 例）、小児では、それぞれ 20.8%（10/48 例）、27.1%（13/48 例）、42.6%（20/47 例）、52.1%（25/48 例）、58.3%（28/48 例）及び 62.5%（30/48 例）であり、成人ではほぼ経時的に、小児では経時的に上昇した。

表 2.5.4.6-12 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	30(100.0)
	投与開始 8 週後	29	7(24.1)	22(75.9)
	投与開始 12 週後	28	13(46.4)	15(53.6)
	投与開始 26 週後	27	16(59.3)	11(40.7)
	投与開始 39 週後	27	21(77.8)	6(22.2)
	投与開始 52 週後	27	23(85.2)	4(14.8)
小児	投与開始 4 週後	38	3(7.9)	35(92.1)
	投与開始 8 週後	38	15(39.5)	23(60.5)
	投与開始 12 週後	37	24(64.9)	13(35.1)
	投与開始 26 週後	38	27(71.1)	11(28.9)
	投与開始 39 週後	38	29(76.3)	9(23.7)
	投与開始 52 週後	38	28(73.7)	10(26.3)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.2

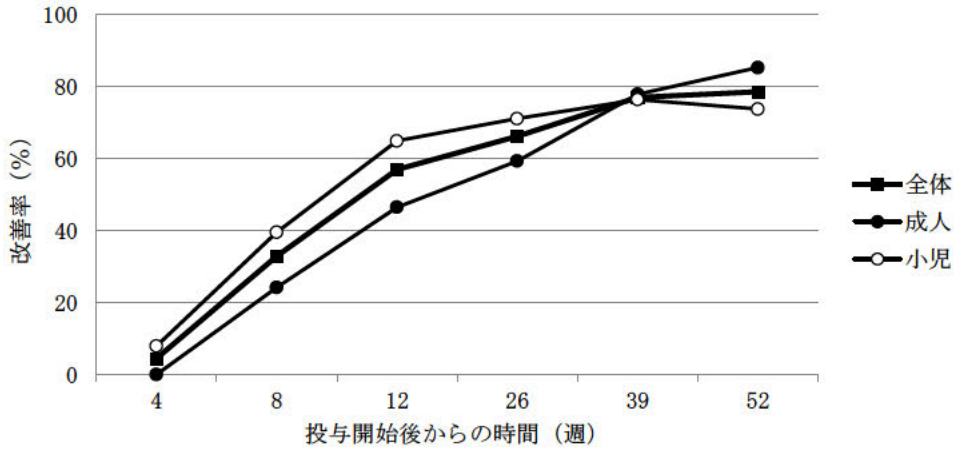


図 2.5.4.6-6 血管線維腫の大きさの改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験（検証試験については中央写真判定）においても、小児の本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の大きさの有意な改善が認められた。

成人に関しては、第 I/II 相試験の血管線維腫の大きさの改善度では両群間に有意差は認められなかったが、投与開始 12 週後において、改善度分布は 4 例中 3 例が中等度改善、1 例が軽度改善であり、腫瘤体積の縮小率も 0.2%群が最も高かった。また、検証試験（中央写真判定）においても、本剤群では治療期間を通じてプラセボ群より有意な改善が認められていることから、成人でも本剤 0.2%群に関する結果は試験間で同様の傾向であったと考えられた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の大きさの改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、長期試験においてはその後も投与開始 39 週後又は 52 週後までほぼ経時的に上昇した。

すなわち、成人と小児の部分集団で結果に大きな違いはなく、いずれの部分集団においても血管線維腫の大きさに対して本剤は有効であった。

2.5.4.6.1.3 血管線維腫の紅色調に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を表 2.5.4.6-13 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-26＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 12 週後では両群間に有意差は認められなかったが、4 及び 8 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-13 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	3(17.6)	7(41.2)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	1(5.9)	3(17.6)	7(41.2)	5(29.4)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	1(5.9)	5(29.4)	7(41.2)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	2(11.8)	7(41.2)	8(47.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	0(0.0)	10(76.9)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	5(38.5)	6(46.2)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	1(7.7)	5(38.5)	5(38.5)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	6(46.2)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.032
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-7（表 14.2.2.3）

2) 血管線維腫の紅色調の改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.5.4.6-14 に、その経時推移を図 2.5.4.6-7 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-28＞に示した。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団においても投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れ

ていた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団についても、いずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.6-14 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	3 (17.6)	14 (82.4)	P=0.104
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	4 (23.5)	13 (76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	6 (35.3)	11 (64.7)	P=0.008
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2 (11.8)	15 (88.2)	P=0.229
		プラセボ	18	0 (0.0)	18 (100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0 (0.0)	13 (100.0)	-
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	5 (38.5)	8 (61.5)	P=0.016
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	6 (46.2)	7 (53.8)	P=0.006
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	1 (7.7)	12 (92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0 (0.0)	14 (100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-12（表 14.2.4.3）

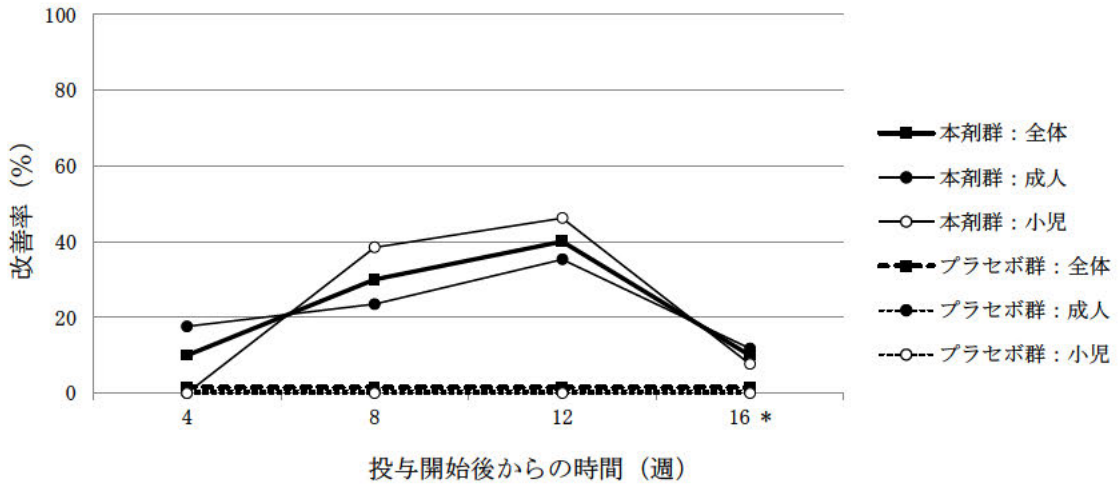


図 2.5.4.6-7 血管線維腫の紅色調の改善率の経時推移（中央写真判定、検証試験）
*：投与終了 4 週後と同義

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-15 及び表 2.5.4.6-16 に示す。また、成人及び小児それぞれのベースラインからの紅色調評価値和の変化量の経時推移を、図 2.5.4.6-8 に示す。

投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布は、成人では 0.2%群、小児では 0.05%群、0.2%群及び本剤併合群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

また、紅色調評価値和に関しては、成人では、0.05%群で投与開始 2 週後から、0.2%群では投与開始 8 週後からいずれも 12 週後まで、0.1%群では投与開始 4 及び 12 週後において、それぞれ紅色調評価値和は有意に低下し、血管線維腫の紅色調の改善が認められた。小児では、0.05%群では投与開始 8 週後を除いて 2 週後から 12 週後まで、0.2%群では投与開始 4 週後から 12 週後まで、それぞれ紅色調評価値和は有意に低下し、血管線維腫の紅色調の改善が認められた。

表 2.5.4.6-15 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	0	3	3	0	-
0.05%	4	0	3	0	1	0	P=0.076
0.1%	4	0	1	1	2	0	P=0.452
0.2%	4	0	2	2	0	0	P=0.048
本剤併合	12	0	6	3	3	0	P=0.067

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-19

表 2.5.4.6-16 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	0	2	3	1	-
0.05%	4	0	1	3	0	0	P=0.048
0.1%	4	0	1	2	1	0	P=0.138
0.2%	4	0	2	2	0	0	P=0.029
本剤併合	12	0	4	7	1	0	P=0.008

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-21

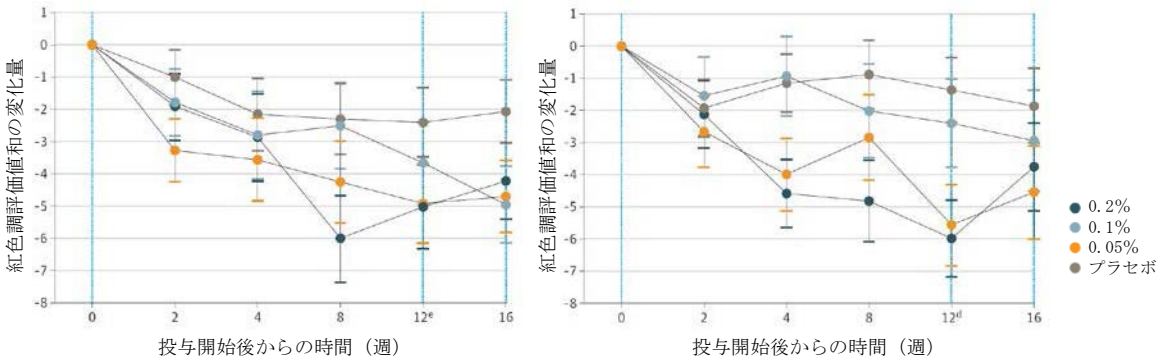


図 2.5.4.6-8 紅色調評価値和の変化量の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3D 及び 3F

(3) 長期試験　<5.3.5.2-1><5.3.5.2-2>

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-17 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布は、<表 2.7.3.3.3-30>に示した。

表 2.5.4.6-17 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	3(10.0)	16(53.3)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	5(17.2)	17(58.6)	6(20.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	4(14.3)	21(75.0)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	10(37.0)	14(51.9)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	0(0.0)	8(29.6)	16(59.3)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	1(3.7)	12(44.4)	11(40.7)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	5(13.2)	27(71.1)	5(13.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	11(28.9)	22(57.9)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	3(8.1)	14(37.8)	16(43.2)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	3(7.9)	15(39.5)	15(39.5)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	1(2.6)	16(42.1)	19(50.0)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	3(7.9)	14(36.8)	18(47.4)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

引用先：5.3.5.2-2　表 11-7（表 14.2.1.3）

2) 血管線維腫の紅色調の改善率

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.5.4.6-18 に、その経時推移を図 2.5.4.6-9 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」は、<表 2.7.3.3.3-32>に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、成人では、それぞれ 10.0%（3/30 例）、17.2%（5/29 例）、14.3%（4/28 例）、37.0%（10/27 例）、29.6%（8/27 例）及び 48.1%（13/27 例）であり、やや増減しつつも全体的には経時的に上昇する傾向であった。小児では、それぞれ 13.2%（5/38 例）、28.9%（11/38

は経時的に上昇する傾向であった。小児では、それぞれ 13.2%（5/38 例）、28.9%（11/38 例）、45.9%（17/37 例）、47.4%（18/38 例）、44.7%（17/38 例）及び 44.7%（17/38 例）であり、投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、成人では、それぞれ 11.6%（5/43 例）、31.0%（13/42 例）、38.1%（16/42 例）、42.5%（17/40 例）、52.5%（21/40 例）及び 56.4%（22/39 例）、小児では、それぞれ 18.8%（9/48 例）、22.9%（11/48 例）、36.2%（17/47）、45.8%（22/48 例）、54.2%（26/48 例）及び 58.3%（28/48 例）であり、いずれも経時的に上昇した。

表 2.5.4.6-18 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	3(10.0)	27(90.0)
	投与開始 8 週後	29	5(17.2)	24(82.8)
	投与開始 12 週後	28	4(14.3)	24(85.7)
	投与開始 26 週後	27	10(37.0)	17(63.0)
	投与開始 39 週後	27	8(29.6)	19(70.4)
	投与開始 52 週後	27	13(48.1)	14(51.9)
小児	投与開始 4 週後	38	5(13.2)	33(86.8)
	投与開始 8 週後	38	11(28.9)	27(71.1)
	投与開始 12 週後	37	17(45.9)	20(54.1)
	投与開始 26 週後	38	18(47.4)	20(52.6)
	投与開始 39 週後	38	17(44.7)	21(55.3)
	投与開始 52 週後	38	17(44.7)	21(55.3)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.3

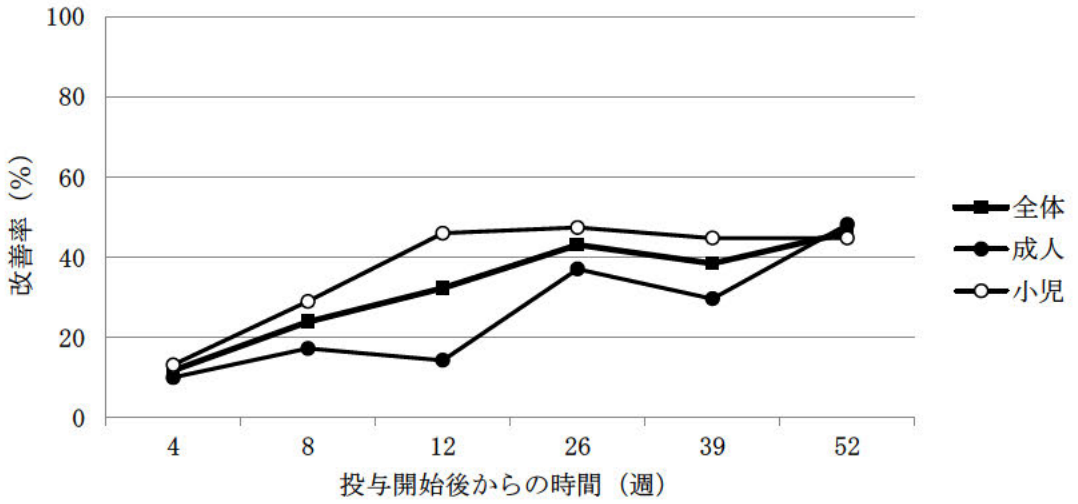


図 2.5.4.6-9 血管線維腫の紅色調の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験（検証試験については中央写真判定）においても、また成人と小児のいずれの部分集団においても本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の紅色調の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の紅色調の改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まではほぼ経時的に上昇した。長期試験の中央写真判定においては、小児では投与開始 12 週後以降の改善率は同程度で推移したが、成人ではやや増減しつつも投与期間全体ではおおむね経時的に上昇する傾向であった。治験責任医師等の判定においては、成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。

すなわち、成人と小児の部分集団で長期的には改善率の推移はやや異なる可能性があるものの、いずれの部分集団においても血管線維腫の紅色調に対して本剤は有効であった。

2.5.4.6.1.4 頭部線維性局面に対する効果

(1) 検証試験　＜5.3.5.1-2＞

1) 頭部局面の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を表 2.5.4.6-19 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-36＞に示した。

中央写真判定による頭部局面の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 4、8 及び 12 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 4、8 及び 12 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-19 成人小児別の頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.137
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	0(0.0)	3(60.0)	0(0.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.143
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	2(28.6)	5(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.114
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	3(42.9)	4(57.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	0(0.0)	1(20.0)	1(20.0)	3(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.336
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	5(62.5)	2(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.017
		プラセボ	8	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	7(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	7(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.014
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	0(0.0)	4(50.0)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.016
		プラセボ	9	0(0.0)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	3(37.5)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.872
		プラセボ	9	0(0.0)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-9（表 14.2.5.2）

2) 頭部局面の改善率

成人小児別の「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.5.4.6-20 に、その経時推移を図 2.5.4.6-10 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-38＞に示した。

中央写真判定による頭部局面の改善率は、成人では投与開始 8 週後に最も高い改善率を示し、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：P=0.045）。投与

開始 4、12 週後及び投与終了 4 週後では両群間に有意差は認められなかった。小児では、いずれの評価時点においても両群間に有意差は認められなかった。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団についても、いずれの評価時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.5.4.6-20 成人小児別の頭部局面の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0 (0.0)	5 (100.0)	–
		プラセボ	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	3 (60.0)	2 (40.0)	P=0.045
		プラセボ	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	2 (40.0)	3 (60.0)	P=0.152
		プラセボ	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	1 (20.0)	4 (80.0)	P=0.417
		プラセボ	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	1 (12.5)	7 (87.5)	P=1.000
		プラセボ	8	0 (0.0)	8 (100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	1 (12.5)	7 (87.5)	P=0.471
		プラセボ	9	0 (0.0)	9 (100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	4 (50.0)	4 (50.0)	P=0.131
		プラセボ	9	1 (11.1)	8 (88.9)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	1 (12.5)	7 (87.5)	P=1.000
		プラセボ	9	1 (11.1)	8 (88.9)	

例数 (%)
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c) Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-14（表 14.2.7.2）

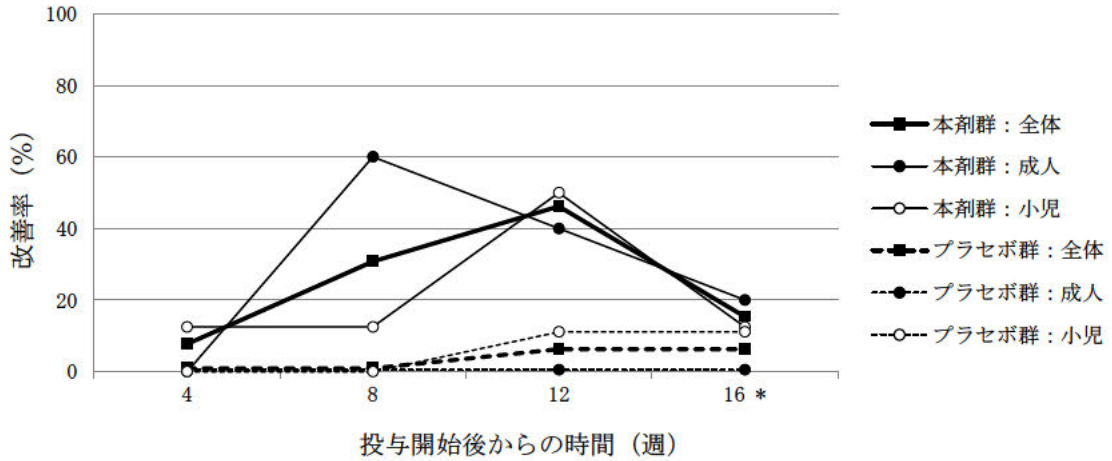


図 2.5.4.6-10 頭部局面の改善率の経時推移（中央写真判定、検証試験）
*：投与終了 4 週後と同義

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

投与開始 12 週後における「局面の改善度スコア」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-21 及び表 2.5.4.6-22 に示す。

投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布は、成人及び小児のいずれにおいても、いずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

なお、投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの平均値±SD は、成人ではプラセボ群で 0.25±0.87、0.05%群で 0.25±0.35、0.1%群で 0.75±0.35、0.2%群で 0.25±0.35、本剤併合群で 0.42±0.38 であった。一方、小児ではプラセボ群で 0.30±0.45、0.05%群で 0.33±0.58、0.1%群で 0.50±0.00、0.2%群で 0.50±0.00、本剤併合群で 0.43±0.35 であった。

表 2.5.4.6-21 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	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	
プラセボ	4	1	0	2	1	0	-
0.05%	2	0	1	1	0	0	0.8057
0.1%	2	0	0	1	1	0	0.6171
0.2%	2	0	1	1	0	0	0.8057
本剤併合	6	0	2	3	1	0	1.0000

*：Wilcoxon 順位和検定

表 2.5.4.6-22 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	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	
プラセボ	5	0	3	1	1	0	-
0.05%	3	0	2	0	1	0	1.0000
0.1%	2	0	0	2	0	0	0.5303
0.2%	2	0	0	2	0	0	0.5303
本剤併合	7	0	2	4	1	0	0.5391

*：Wilcoxon 順位和検定

(3) 長期試験　＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

1) 頭部局面の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-23 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布は、＜表 2.7.3.3.3-40＞に示した。

表 2.5.4.6-23 成人小児別の頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	7	0(0.0)	0(0.0)	5(71.4)	2(28.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	6	0(0.0)	1(16.7)	5(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	5	1(20.0)	2(40.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	23	0(0.0)	0(0.0)	11(47.8)	12(52.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	23	0(0.0)	2(8.7)	16(69.6)	5(21.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	22	0(0.0)	7(31.8)	14(63.6)	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	23	0(0.0)	11(47.8)	12(52.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	23	2(8.7)	13(56.5)	8(34.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	23	6(26.1)	9(39.1)	8(34.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-9（表 14.2.4.2）

2）頭部局面の改善率

成人小児別の「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.5.4.6-24 に、その経時推移を図 2.5.4.6-11 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」は、＜表 2.7.3.3.3-42＞に示した。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、成人では、それぞれ 0.0%（0/7 例）、0.0%（0/7 例）、16.7%（1/6 例）、40.0%（2/5 例）、60.0%（3/5 例）及び 80.0%（4/5 例）であり、経時的に上昇した。小児では、それぞれ 0.0%（0/23 例）、8.7%（2/23 例）、31.8%（7/22 例）、47.8%（11/23 例）、65.2%（15/23 例）及び 65.2%（15/23 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇し、その後は同値で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、成人では、それぞれ 6.3%（1/16 例）、12.5%（2/16 例）、31.3%（5/16 例）、35.7%（5/14 例）、35.7%（5/14 例）及び 50.0%（7/14 例）、小児ではそれぞれ 9.7%（3/31 例）、12.9%（4/31 例）、20.0%（6/30 例）、29.0%（9/31 例）、41.9%（13/31 例）及び 54.8%（17/31 例）であり、いずれも経時的に上昇した。

表 2.5.4.6-24 成人小児別の頭部局面の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	7	0(0.0)	7(100.0)
	投与開始 8 週後	7	0(0.0)	7(100.0)
	投与開始 12 週後	6	1(16.7)	5(83.3)
	投与開始 26 週後	5	2(40.0)	3(60.0)
	投与開始 39 週後	5	3(60.0)	2(40.0)
	投与開始 52 週後	5	4(80.0)	1(20.0)
小児	投与開始 4 週後	23	0(0.0)	23(100.0)
	投与開始 8 週後	23	2(8.7)	21(91.3)
	投与開始 12 週後	22	7(31.8)	15(68.2)
	投与開始 26 週後	23	11(47.8)	12(52.2)
	投与開始 39 週後	23	15(65.2)	8(34.8)
	投与開始 52 週後	23	15(65.2)	8(34.8)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.2

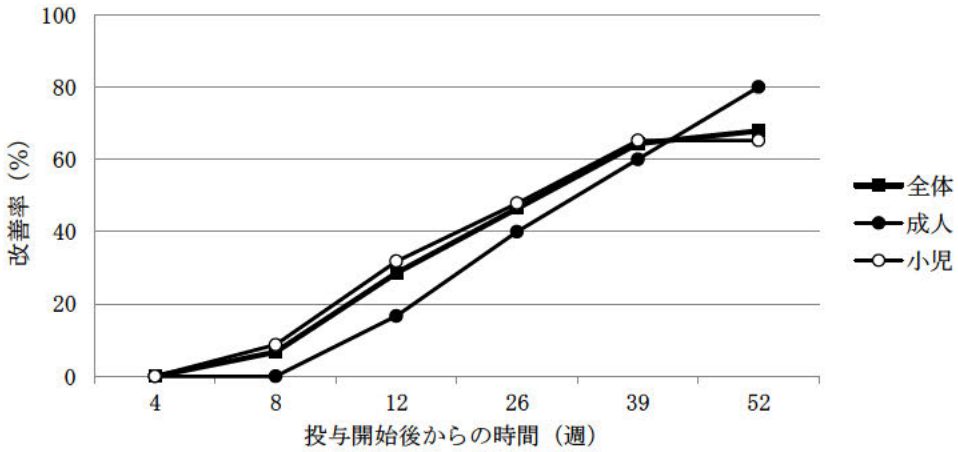


図 2.5.4.6-11 頭部局面の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験では、局面の有効性評価対象例数（成人 10 例、小児 12 例）が少なかったため、成人小児別では意義のある検討ができなかった。検証試験では、成人（12 例）の部分集団については第 I/II 相試験と同様の理由で十分な検討ができなかったが、小児（16 又は 17 例）の部分集団においては、本剤群ではプラセボ群と比較して頭部局面の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験における頭部局面の改善率は、検証試験における成人を除き、成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、長期試験においては、その後も投与開始 39 週後又は 52 週後まで経時的に上昇した。検証試験の投与開始 12 週後における成人の改善率の減少は、症例数が少なかったために、1 例において改善度評価が「投与開始 8 週後：改善」から「投与開始 12 週後：やや改善」になったことが大きく影響したものであり、例外的な推移であったと考えられた。

すなわち、成人と小児の部分集団で結果に大きな違いはなく、いずれの部分集団においても頭部局面に対して本剤は有効であると考えられた。

2.5.4.6.1.5 白斑に対する効果

第 I/II 相試験において、白斑の改善度の指標とした ΔL 値の変化量のデータが得られた症例（5 例のみ）はいずれも小児であり、成人患者のデータは得られなかった。また、検証試験において頭部白斑の評価を実施した症例（9 例）のうち、成人は本剤群の 1 例のみであり、白斑に対する本剤の効果に関して、成人小児別の検討は実施しなかった。長期試験についても成人の評価対象例数は 1 例のみであり、成人小児別の検討はできなかった。

2.5.4.6.1.6 QOL に対する効果

(1) 検証試験及び長期試験　＜5.3.5.1-2＞＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

検証試験及び長期試験においては、QOL に対する本剤の有効性を検討するために、皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI 及び CDLQI を用いた。

DLQI は 16 歳以上、CDLQI は 16 歳未満の患者を対象にそれぞれ実施しており、評価尺度別の結果がおおむね成人小児別の結果に合致する。また、DLQI を実施した小児（16～18 歳）は、検証試験及び長期試験でそれぞれ 4 例及び 8 例のみであったことから、DLQI について成人小児別の検討は実施しなかった。

なお、評価尺度別の結果は 2.5.4.4.4 項の (1)及び(3)に示した。

一方、長期試験において副次評価項目とした患者満足度について、投与開始 12、26、39 及び 52 週後の成人小児別の分布を、表 2.5.4.6-25 に示す。

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度について、「満足」以上（「非常に満足」又は「満足」）と回答した症例の割合は、成人ではそれぞれ 71.4%（30/42 例）、75.0%（30/40 例）、80.0%（32/40 例）及び 87.2%（34/39 例）であり、経時的に増加した。小児では、それぞれ 89.6%（43/48 例）、89.8%（44/49 例）、91.8%（45/49 例）及び 91.8%（45/49 例）であり、時期によって満足度に大きな変動はなかった。総じて成人に比べて小児の方が満足度はやや高く、「非常に不満」と回答した症例はなかった。

表 2.5.4.6-25 成人小児別の患者満足度の分布（長期試験）

集団	時期	例数	非常に満足	満足	どちらとも言えない	不満	非常に不満
成人	投与開始 12 週後	42	6(14.3)	24(57.1)	12(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	40	4(10.0)	26(65.0)	10(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	40	4(10.0)	28(70.0)	7(17.5)	1(2.5)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	39	5(12.8)	29(74.4)	5(12.8)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 12 週後	48	13(27.1)	30(62.5)	5(10.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	49	16(32.7)	28(57.1)	5(10.2)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	49	13(26.5)	32(65.3)	3(6.1)	1(2.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	49	17(34.7)	28(57.1)	2(4.1)	2(4.1)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-11（表 14.2.15）

(2) 第 I/II 相試験　＜5.3.5.1-1＞

患者による主観評価として、5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で評価された「投与開始 12 週後の患者満足度」の成人小児別の分布を表 2.5.4.6-26 及び表 2.5.4.6-27 に示す。

投与開始 12 週後の患者満足度は、成人では本剤併合群を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児における患者満足度は、すべての本剤群でプラセボ群に比べて有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-26 患者満足度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	6	1	0	3	1	1	-
0.05%	4	1	0	3	0	0	p=0.290
0.1%	4	1	0	0	3	0	p=0.319
0.2%	4	0	2	1	0	1	p=0.376
本剤併合	12	2	2	4	3	1	p=0.373

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-31

表 2.5.4.6-27 患者満足度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	6	1	0	0	4	1	-
0.05%	4	1	1	2	0	0	p=0.043
0.1%	4	2	0	2	0	0	p=0.024
0.2%	4	0	3	1	0	0	p=0.024
本剤併合	12	3	4	5	0	0	p=0.003

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-33

2.5.4.6.1.7 臨床試験におけるその他の検討

第 I/II 相試験でのみ実施された有効性評価のうち、治験責任医師等による顔面皮膚病変全体（血管線維腫、局面、白斑及び紅斑）の総合的な評価として実施された「投与開始 12 週後の全般改善度」について、成人小児別の結果を表 2.5.4.6-28 及び表 2.5.4.6-29 に示す。

投与開始 12 週後の全般改善度は、成人の 0.2%群、小児の 0.05%群、0.2%群及び本剤併合群が、それぞれプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.5.4.6-28 全般改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	1	1	4	0	-
0.05%	4	0	2	1	1	0	p=0.190
0.1%	4	0	1	1	2	0	p=0.476
0.2%	4	0	3	1	0	0	p=0.043
本剤併合	12	0	6	3	3	0	p=0.084

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-25

表 2.5.4.6-29 全般改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	1	0	0	5	0	-
0.05%	4	2	0	2	0	0	p=0.024
0.1%	4	2	0	1	1	0	p=0.119
0.2%	4	1	3	0	0	0	p=0.024
本剤併合	12	5	3	3	1	0	p=0.014

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-27

2.5.4.6.2 男女別の結果

2.5.4.2 項に記載したとおり、検証試験の人口統計学的特性に関して、本剤群とプラセボ群との間で男女比率にわずかに偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.125）。そこで、検証試験の主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」及びその改善率について男女別に解析した。

その結果を、表 2.5.4.6-30 及び表 2.5.4.6-31 に示す。

「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、男性及び女性のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

また、「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率」についても、男性及び女性のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意に高い改善率を示した（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.001）。

すなわち、男女別の部分集団で結果は類似しており、いずれの性別においても血管線維腫に対して本剤は有効であった。

表 2.5.4.6-30 男女別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
男性	本剤	17	4(23.5)	7(41.2)	5(29.4)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	11	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	9(81.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
女性	本剤	13	1(7.7)	6(46.2)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	21	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	17(80.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定、検定の多重性は考慮していない

表 2.5.4.6-31 男女別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
男性	本剤	17	11 (64.7)	6 (35.3)	P<0.001
	プラセボ	11	0 (0.0)	11 (100.0)	
女性	本剤	13	7 (53.9)	6 (46.1)	P<0.001
	プラセボ	21	0 (0.0)	21 (100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定

2.5.4.6.3 てんかんの合併の有無別の結果

2.5.4.2 項に記載したとおり、検証試験の人口統計学的特性に関して、本剤群とプラセボ群との間で、てんかんの合併の有無にわずかに偏りがみられた(Fisher 直接確率検定:P=0.128)。そこで、検証試験の主要評価項目である「投与開始 12 週後の中央写真判定による血管線維腫の改善度」及びその改善率について、てんかんの合併の有無別に解析した。

その結果を、表 2.5.4.6-32 及び表 2.5.4.6-33 に示す。

「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、てんかんの合併が「有」及び「無」のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001)。

また、「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率」についても、てんかんの合併が「有」及び「無」のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意に高い改善率を示した（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.01)。

すなわち、てんかんの合併の有無別の部分集団で結果は類似しており、てんかんの合併の有無にかかわらず本剤は血管線維腫に対して有効であった。

表 2.5.4.6-32 合併症（てんかん）の有無別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
てんかん無	本剤	9	1(11.1)	4(44.4)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	14(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	
てんかん有	本剤	21	4(19.1)	9(42.9)	7(33.3)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	4(25.0)	12(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定、検定の多重性は考慮していない

表 2.5.4.6-33 合併症（てんかん）の有無別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
男性	本剤	9	5 (55.6)	4 (44.4)	P=0.002
	プラセボ	16	0 (0.0)	16 (100.0)	
女性	本剤	21	13 (61.9)	8 (38.1)	P<0.001
	プラセボ	16	0 (0.0)	16 (100.0)	

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c) Fisher 直接確率検定

2.5.4.6.4 低年齢患者（3～5 歳）における結果

3 試験のいずれにおいても、3 歳以上の結節性硬化症と確定診断された患者を対象としたが、第 I/II 相試験及び検証試験では、3～5 歳の症例は 0 例であった。一方、長期試験では 4 例が登録された。当該 4 例の有効性データは、＜2.7.3.3.3.4＞にまとめた。

2.5.4.7 有効性の長期維持と耐薬性

(1) 効果の持続、耐薬性

検証試験において本剤を 12 週間投与した結果、中央写真判定による血管線維腫、血管線維腫の大きさ及び紅色調の各改善率は、いずれも投与終了時点である投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した（それぞれ図 2.5.4.6-1、図 2.5.4.6-4 及び図 2.5.4.6-7）。また、中央写真判定による頭部局面の改善率についても、同様の結果であった（図 2.5.4.6-10）。

第 I/II 相試験においても、本剤群の合成変数、腫瘤体積の変化量及び紅色調評価値和の変化量の経時推移（それぞれ、図 2.5.4.4-1、図 2.5.4.4-2 及び図 2.5.4.4-3）は、全体として 12 週間を通じて経時的に改善傾向が認められた。

長期試験（12 ヵ月中間報告）においては、本剤の長期投与時の有効性について、投与開始 52 週後（12 ヵ月後）までの判定結果に基づいて評価を行った。その結果、中央写真判定及び治験責任医師等による判定のいずれにおいても、血管線維腫、血管線維腫の大きさ及び紅色調の各改善率は、投与開始 52 週後時点までほぼ経時的に上昇した。一方、長期試験において何らかの理由により投与を一旦中断（一部の病変のみに対する部分休薬は含まない）し、その後に再開した患者は 12 例であった。これらの患者において、本剤の投与を中断した前後の有効性評価の結果が大きく異なる症例や、投与中断前と比較して投与再開後に改善が認められない症例はなかった。

以上より、3 試験において本剤を 1 日 2 回で投与した期間中に効果の減弱は認められず、投与中断後の再開時にも有効性が認められたことから、本剤は投与開始から少なくとも 12 ヵ月間は効果が持続し、耐薬性は示さないものと考えられた。

なお、Cinar ら[30]は、シロリムスクリーム剤（院内製剤）を小児の結節性硬化症患者 12 例に投与した臨床試験において、投与終了 6 ヵ月後時点で再発した血管線維腫が、3 ヵ月間の再投与により再び改善することを報告している。

(2) 反跳現象

検証試験において、本剤群における血管線維腫の改善率は、投与終了時点である投与開始 12 週後で 60.0%であったのに対し、投与終了 4 週後には 10.0%に低下した。血管線維腫の大きさ及び紅色調、並びに頭部局面の各改善率についても、それぞれ 60.0%から 10.0%、40.0%から 10.0%、46.2%から 15.4%に低下しており、投与終了に伴い血管線維腫及び局面の再発が認められた。

ただし、投与開始時点と比較して各改善度（中央写真判定）が悪化方向に判定された症例はなく、大半の症例は「やや改善」又は「不変」と判定されていることから、本剤投与中止に伴う反跳現象は認められなかった。

2.5.4.8 推奨する効能・効果

(1) 推奨する効能・効果

本剤の効能・効果を以下のとおり推奨する。

【効能・効果】(案)
結節性硬化症に伴う皮膚病変

(2) 効能・効果の設定根拠

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する本剤の有効性評価に用いた 3 試験（表 2.5.1.5-1）に共通する評価対象病変は、血管線維腫、線維性頭部局面及び頭部白斑であった。血管線維腫は、有効性に関する主要評価対象病変として選択した。また、局面と白斑は、結節性硬化症の診断基準における大症状又は小症状のうち、頭部に認められる代表的な腫瘍性及び非腫瘍性皮膚病変として、それぞれ選択した。

結節性硬化症に伴う皮膚の腫瘍性病変（過誤腫）としては、他にシャグリンパッチや爪線維腫などがある。2.5.1.2.3 項に記載したとおり、各過誤腫の発症機序はすべて tuberin / hamartin 複合体の機能不全に伴う mTOR の恒常的な活性化であると考えられている。従って、3 試験で便宜的に血管線維腫、局面及び白斑の 3 病変を選択して評価することで、結節性硬化症に伴う皮膚病変全体に対する有効性評価として代替することが可能と考えた。

第 I/II 相試験においては、血管線維腫の腫瘤の体積と紅色調に基づく合成変数に関して、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れ、特に 0.2%ゲル群で高い有効性が示唆された (P<0.001)。

検証試験においては、主要評価項目である投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（P<0.001)。また、投与開始 4、8 及び 12 週後の頭部局面の改善度（中央写真判定）についても、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（いずれも P<0.01)。

検証試験において、結節性硬化症に伴う血管線維腫と線維性頭部局面の改善度は本剤群がプラセボ群に対して有意に優れたことから、それらと発症機序が同じシャグリンパッチや爪線維腫を含め、結節性硬化症に伴う各種の腫瘍性皮膚病変はいずれも mTOR 阻害作用を有する本剤による治療対象の一部であると考えられる。実際、シロリムス経口剤（錠剤、液剤）によって結節性硬化症に伴う爪線維腫やシャグリンパッチの著明な改善が認められた[26),27),28)]との臨床報告があり、これらの病変に対する有効性が期待できる上、治療法も外科的切除やレーザーアブレージョンに限定されている現状を考慮すれば、結節性硬化症に伴う腫瘍性の皮膚病変全般を本剤の効能・効果に含めることは妥当であると考えられた。

一方、白斑は腫瘍性の皮膚病変ではないが、その原因であるメラニン合成の障害には tuberin / hamartin 複合体の機能異常に伴うオートファジーやライソゾーム系の異常が関与している[16)]と考えられている。また、それらを制御する mTOR に対する阻害作用を有するシロリムスにより、メラニン形成に関与する各種酵素の活性が上昇するとの報告[15)]があり、本剤により結節性硬化

症患者におけるメラニン合成の障害が改善して、白斑の色調が正常に近づく可能性があると考えられる。第 I/II 相試験及び検証試験では、症例数の観点で白斑に対する本剤の有効性について十分な検討ができなかったが、長期投与試験においては、頭部白斑の改善率は経時的に上昇し、投与開始 52 週後時点の改善率は、それぞれ中央写真判定で 76.5%（13/17 例）、治験責任医師等の判定で 61.1%（11/18 例）であり、高い割合で改善例が認められた。さらに、シロリムス外用剤による白斑の改善が複数報告[16), 23)-26)]されており、白斑に対しても本剤の有効性が期待されることから、白斑を対象に含めて本剤の効能・効果を「結節性硬化症に伴う皮膚病変」とすることが可能と考えられた。

2.5.4.9 推奨する用法・用量

(1) 推奨する用法・用量

本剤の用法・用量を以下のとおり推奨する。

【用法・用量】（案）
通常、成人及び小児には 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。
なお、症状により適宜増減する。

(2) 用法・用量の設定根拠

第 I/II 相試験においては、投与濃度として 0.05%、0.1%及び 0.2%の 3 群が設定され、1 日 2 回（朝、夕）、12 週間投与した時の本剤の安全性と有効性についてプラセボを対照に検討された。なお、投与量は病変部 50 cm^2 あたり 125 mg を目安とした。その結果、成人及び小児のいずれにおいても 0.2%ゲルが最も有効であり、1 日 2 回で 12 週間塗布した際の忍容性についても問題ないと考えられたことから、本剤の推奨投与濃度は成人及び小児のいずれにおいても 0.2%であると考えられた。

そこで、検証試験と長期試験においては、第 I/II 相試験の投与方法に準じて、結節性硬化症に伴う皮膚病変部に対して、本剤を 1 日 2 回（朝、就寝前）、病変部 50 cm^2 あたり 125 mg を目安として塗布した。ただし、治験薬の塗布部位は顔面と頭部の皮膚病変部に限定し、表 2.5.4.3-2 に示す 1 日あたりの塗布上限量を設定した。

その結果、検証試験においては、投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（$P<0.001$）。また、この結果は、成人及び小児のいずれの部分集団においても同様であった（いずれも $P<0.001$）。さらに、中央写真判定による血管線維腫の大きさ、血管線維腫の紅色調及び頭部局面のいずれの改善度に関しても、投与開始 12 週後において本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（いずれも $P<0.01$）。

安全性については、検証試験では投与開始直後の時期を中心に本剤投与後に好発する副作用として、皮膚乾燥、適用部位刺激感及びそう痒症が認められたが、高度の事象はなく、適切な処置によりすべて十分に管理可能であった。

長期試験においては、本剤の投与中止に至った有害事象として、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎が各 1 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、治験薬投与中止後にいずれの症状も回復した。休薬（中断）に至った有害事象（一部の病変のみに対する部分休薬を含む）は 23/94 例（24.5%)に認められたが、大部分の事象は軽度であり、高度の事象は認められなかった。用法用量の変更（1 日 1 回への減量）に至った有害事象は、適用部位出血が 1 例 2 件、ほてりと適用部位異常感覚が同一症例にて各 1 件発現し、いずれも因果関係が否定されなかったが、すべて軽度の事象であり、いずれも減量により回復又は軽快した。以上より、上記の用法・用量（案）にて、本剤の長期使用時の安全性は十分確保できるものと考えられた。

一方、結節性硬化症に伴う皮膚病変は、病変ごとに発症時期や合併率が異なり、血管線維腫は乳幼児期から生じ、頭部局面は血管線維腫にやや遅れて生じる場合が多い。また、爪線維腫や病変部面積が比較的広いシャグリンパッチは思春期以降に生じることが多く、いずれの皮膚病変も経時的に進行・増加することから、症状の有無やその程度によって本剤の塗布範囲は患者ごとに大きく変わると考えられる。症状に応じて投与量を増やした場合、皮膚局所での薬物濃度に影響はないと考えられるものの、血中移行量が増加して血中シロリムス濃度が高まることが想定される。しかし、＜2.7.2.3.2＞（6）における検討の結果、検証試験及び長期試験で使用された投与量を超えて使用された場合でも、血中シロリムス濃度の上昇は限定的であると考えられた。また、検証試験における 1 日あたりの平均投与量が塗布上限量を超えた症例について、有害事象の発現状況を確認した結果、塗布上限量を超えていない症例及びプラセボ群と比較して、有害事象の発現件数が増加する傾向は認められなかった。さらに、塗布上限量を超えた場合においても、血中シロリムス濃度が上昇する傾向はみられなかったことから、症状に応じた多少の増量によって全身性の副作用が発現する可能性は低いものと考えられた。

従って、本剤の投与量は、各皮膚病変の有無やそれらの症状の程度、有害事象の有無やその程度などを考慮して適宜調整することが望ましいと考えられたことから､前述の用法･用量(案)を設定した。

2.5.4.10 有効性のまとめ

第 I/II 相試験の結果を受けて実施した検証試験及び長期試験において､血管線維腫を有する結節性硬化症患者に、本剤 0.2%を顔面又は頭部の皮膚病変部に 1 日 2 回投与し、以下の有効性に関する結果を得た。

(1) 検証試験

- 血管線維腫の改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、また全体、成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた。

- 血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度は、いずれの評価時点においても、また全体、成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた。
- 血管線維腫の改善率及び血管線維腫の大きさの改善率は、投与期間を通じて本剤群がプラセボ群に比べて有意に高率であった。
- 血管線維腫の紅色調の改善率は、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に高率であった。
- 頭部局面の改善度は、投与期間を通じて本剤群がプラセボ群に対して有意に優れていた。
- 頭部局面の改善率は、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群の改善率がプラセボ群に比べて有意に高かった。
- 白斑及び QOL に関しては、それぞれ意義のある検討はできなかった。

(2) 長期試験

- 投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における血管線維腫の改善率は、全体では経時的に上昇し、成人でもほぼ経時的に上昇した。小児では中央写真判定では投与開始 12 週後まで上昇した後は同程度で推移したが、治験責任医師等の判定では投与開始 52 週後までほぼ経時的に上昇した。
- 血管線維腫の大きさの改善率は、全体、成人及び小児のいずれの集団においても投与開始 39 週後又は 52 週後までほぼ経時的に上昇した。
- 血管線維腫の紅色調の改善率は、全体及び成人ではほぼ経時的に上昇した。小児では、中央写真判定では投与開始 12 週後まで上昇した後は同程度で推移したが、治験責任医師等の判定では投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。
- 頭部局面の改善率は、全体、成人及び小児のいずれの集団においても投与開始 39 週後又は 52 週後まで経時的に上昇した。
- 頭部白斑の改善率は、全体及び小児では投与開始 39 週後又は 52 週後まで経時的に上昇した。成人の評価対象例数は 1 例のみであった。
- QOL のうち、DLQI 及び CDLQI については意義のある検討はできなかったが、投与開始 12、26、39 及び 52 週後における患者満足度については、「満足」以上と回答した症例の割合はいずれの評価時点においても 80%を超えた。

以上の結果から、本剤は結節性硬化症に伴う血管線維腫、局面及び白斑に対して有効な薬剤であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性評価に用いた臨床試験は、第 I/II 相試験（医師主導、プラセボ対照、二重盲検比較試験）、検証試験（多施設共同、プラセボ対照、二重盲検比較試験）及び長期試験（非盲検、非対照）の 3 試験である（表 2.5.1.5-1）。長期試験は継続中であるため、12 ヵ月カットオフデータを 12 ヵ月中間報告として含め、治験薬が投与された全 94 例の患者情報を評価した。

なお、有害事象及び副作用の用語は、すべて MedDRA 20.1 版の PT に読み替えて統一した。

2.5.5.1 特徴的な有害作用

2.5.5.1.1 薬剤が属する薬理学的分類に特徴的な有害作用

本剤の有効成分であるシロリムスは、シクロスポリン、タクロリムスと同じ免疫抑制作用を有するため、感染に対する感受性の上昇が起こり得る。また、シロリムスは細胞周期調節蛋白質であり主要な調節キナーゼでもある mTOR と結合してその活性を抑制するため、キナーゼに関連した様々な薬理作用が現れ得る[48)～55)]。

2.5.5.1.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

シロリムスの毒性試験において、薬物投与に関連する所見の大部分はシクロスポリン及びタクロリムスでみられた所見と類似しているか、長期間の免疫抑制作用による二次的な変化であった。シクロスポリン及びタクロリムスでみられる毒性のうち、特に神経毒性及び腎毒性はシロリムスには認められない[56)]。また、シロリムスを経口投与したウサギの光毒性試験では、紫外線（UV）照射によりシロリムスに対して光介在性の毒性反応は誘発されなかった[57)]。ラットの有色組織においてメラニンとの結合もみられなかった[58)]。シロリムスには突然変異誘発作用や染色体異常誘発作用はなく、ヒトに対して遺伝毒性リスクの可能性はない[57)]。

一方、本剤は外用剤であることから局所の有害作用が起こり得る。また、本剤はエタノールをベースとした添加物を含むことから、それによる皮膚刺激も考えられる。しかし、本剤のウサギ皮膚刺激性＜2.6.6.7.1＞及びモルモットの皮膚感作性＜2.6.6.8.2＞はともに陰性で、in vitro 光毒性試験＜2.6.6.8.1＞においても光毒性反応は認められなかった。

ただし、モルモットの皮膚光感作性試験において、本剤の感作及び惹起により UVA を照射された塗布部位及びその周囲の非塗布部位で紅斑が認められた＜2.6.6.8.7＞。一方、サル 39 週間経皮投与毒性試験においては、長期投与時の経皮塗布部位に異常は認められなかった＜2.6.6.3.5＞。マウス中期皮膚発がん原性試験では、本剤 0.8%濃度（臨床投与量の 4 倍）まで、皮膚に対して発がん促進作用を示さず、本剤のがん原性の懸念は少ないものと考えられた＜2.6.6.5.1＞。

本剤の臨床試験においては、特に皮膚刺激症状に着目し、有害事象を調査した。なお、本剤投与後の全身曝露は限定的であると考えられたことから、全身性の有害作用について特別な検査は実施していない。

2.5.5.2 本剤の曝露状況

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験（以下、「3 試験」）における治験薬の曝露状況を、表 2.5.5.2-1 及び表 2.5.5.2-2 に示す。結節性硬化症患者を対象とした 3 試験において、本剤又はプラセボがのべ 192 例の患者に投与され、そのうち本剤が投与されたのはのべ 148 例、プラセボが投与されたのは 44 例であった。ただし、長期試験の 94 例中 30 例は検証試験の本剤群から、32 例はプラセボ群からそれぞれ移行した症例であった。シロリムス濃度別では、0.05%及び 0.1%が各 8 例、0.2%がのべ 132 例であった＜2.7.4.1.2＞。

治験薬の投与方法は、いずれの試験においても 1 日 2 回（朝・夕又は就寝前）、病変部に均一に塗布することとした。投与量についても、病変部 50 cm^2 あたり 125 mg の基準はいずれの試験においても同一であった。ただし、第 I/II 相試験の 1 日あたりの塗布上限量は 375 mg であり、検証試験及び長期試験では、年齢区分や体表面積区分に応じて 1 日あたりの塗布上限量を 400 mg、600 mg 及び 800 mg のいずれかに設定した。

本剤の 1 日あたりの平均投与量でみたときの曝露量別の患者数は、第 I/II 相試験では 375 mg 未満が 24 例、検証試験では 400 mg 未満が 4 例、400～600 mg 未満が 7 例、600～800 mg 未満が 10 例、800 mg 以上が 9 例、長期試験では 400 mg 未満が 30 例、400～600 mg 未満が 36 例、600～800 mg 未満が 23 例、800 mg 以上が 5 例であった。なお、第 I/II 相試験における曝露量は、参考値として 1 日あたりの塗布上限量を平均投与量とし、検証試験及び長期試験においては、回収治験薬の重量及び投与状況から 1 日あたりの平均投与量を曝露量とした。

表 2.5.5.2-1 各臨床試験の一覧及び安全性評価例数

試験名	シロリムス濃度	投与期間	投与方法	1 日あたりの塗布上限量	安全性評価例数
第 I/II 相試験	0.05%	12 週間	1 日 2 回（朝、夕）、対象病変部に均一に塗布	375 mg	本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
	0.1%	12 週間			本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
	0.2%	12 週間			本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
検証試験	0.2%	12 週間	1 日 2 回（朝・就寝前）、対象病変部に均一に塗布	400～800 mg	本剤群　：30 例 プラセボ群：32 例
長期試験	0.2%	52 週超（承認時まで）		400～800 mg	本剤群　：94 例

引用先：表 2.7.4.1-3

表 2.5.5.2-2 本剤の曝露量別例数

試験名	平均投与量(/日)	例数
第 I/II 相試験	375 mg 未満*	24 例
検証試験	400 mg 未満	4 例
	400～600 mg 未満	7 例
	600～800 mg 未満	10 例
	800 mg 以上	9 例
長期試験	400 mg 未満	30 例
	400～600 mg 未満	36 例
	600～800 mg 未満	23 例
	800 mg 以上	5 例

*：回収治験薬の計量を実施していないため、1 日あたりの塗布上限量を平均投与量とした。
引用先：表 2.7.4.1-4

2.5.5.3 対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験における安全性評価解析対象集団は、治験薬が投与されたすべての症例とし、その人口統計学的特性は＜2.7.4.1.3＞項に記載した。

人口統計学的特性の項目で第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験に明らかな違いはなく、患者背景に関して、各試験間に安全性評価に影響を与えるような違いはないことから、本剤の安全性においては、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の試験結果を併合して安全性の評価に利用した。

2.5.5.4 試験別の結果とその類似性及び相違点

試験別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.4-1 に示す。

第 I/II 相試験における有害事象の発現率は、0.05%群で 75.0%、0.1%群及び 0.2%群で各 87.5%、プラセボ群で 58.3%であり、シロリムス濃度にかかわらず、プラセボ群に比べて本剤群で高かった。また、副作用の発現率は、0.05%群で 37.5%、0.1%群で 50.0%、0.2%群で 87.5%、プラセボ群で 25.0%であり、有害事象と同様にいずれの投与群においても、プラセボ群に比べて本剤群で発現率が高かった。なお、副作用の発現率はシロリムス濃度の増加に伴って上昇する傾向が認められた＜2.7.4.2.1＞。

検証試験における有害事象の発現率は、本剤群で 90.0%、プラセボ群で 68.8%であった。また、副作用の発現率は、本剤群で 73.3%、プラセボ群で 46.9%であった。有害事象、副作用の発現率のいずれにおいても、プラセボ群に比べて本剤群で高い発現率を示した。

長期試験における有害事象の発現率は 96.8%であり、副作用の発現率は 72.3%であった。

本剤併合における有害事象の発現率は 93.2%であり、副作用の発現率は 70.3%であった。一方、プラセボ併合では、有害事象が 65.9%、副作用が 40.9%に認められた。有害事象及び副作用の発現率は、いずれもプラセボ併合に比べて本剤併合で高かった。本剤併合における有害事象及び副作用の発現率は、検証試験の本剤群、長期試験での発現率と同程度であった。

第 I/II 相試験の本剤群の各投与群の症例数は 8 例であったことから、発現率の詳細な検討は困難であったものの、認められた有害事象に大きな相違はなかった。

表 2.5.5.4-1 試験別の有害事象及び副作用の発現率

試験	第 I/II 相試験				検証試験		長期試験	併合	
投与群	プラセボ	0.05%	0.1%	0.2%	プラセボ	0.2%	0.2%	プラセボ	本剤
対象例数	12	8	8	8	32	30	94	44	148
有害事象例数（%）	7 (58.3)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	22 (68.8)	27 (90.0)	91 (96.8)	29 (65.9)	138 (93.2)
副作用例数（%）	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	22 (73.3)	68 (72.3)	18 (40.9)	104 (70.3)

引用先：表 2.7.4.2-1

2.5.5.5 全体の有害事象及び副作用

各試験の併合並びにシロリムス濃度別における有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.5-1 に示す。

有害事象の発現率は、本剤併合で 93.2%、プラセボ併合で 65.9%であり、本剤併合がプラセボ併合と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：P<0.001）。また、副作用の発現率は、本剤併合で 70.3%、プラセボ併合で 40.9%であり、本剤併合がプラセボ併合と比較して有意に高かった（Fisher 直接確率検定：P<0.001）＜2.7.4.2.1.1.1＞。

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、死亡例はなかった（長期試験は継続中）。

重篤な有害事象の発現率は、本剤併合で 6.1%、プラセボ併合で 2.3%であった＜2.7.4.2.1.3＞。

表 2.5.5.5-1 有害事象及び副作用の発現率

	併合		シロリムス濃度別		
	PLA 群*1	本剤群全体*2	0.05%群	0.01%群	0.2%群*3
解析対象例数	44	148	8	8	132
有害事象発現例数（発現率）	29 (65.9%)	138 (93.2%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	125 (94.7%)
副作用発現例数（発現率）	18 (40.9%)	104 (70.3%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	97 (73.5%)
死亡例数（死亡率）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	1 (2.3%)	9 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (6.8%)

PLA 群：プラセボ群
*1：第 I/II 相試験及び検証試験におけるプラセボ群の併合
*2：第 I/II 相試験における OSD-001 群、検証試験における NPC-12G 群、長期試験の併合
*3：第 I/II 相試験における OSD-001 0.2%群、検証試験における NPC-12G 群、長期試験の併合

2.5.5.5.1 比較的よく見られる有害事象

5%以上の発現率で認められた有害事象及び副作用を、それぞれ「主な有害事象」及び「主な副作用」として取り扱うこととした。

本剤併合における主な有害事象の発現率は、皮膚乾燥が 34.5%で最も高く、次いで、上咽頭炎が 33.1%、適用部位刺激感が 27.0%、ざ瘡が 16.9%、そう痒症が 10.8%、インフルエンザが 9.5%、口内炎及びざ瘡様皮膚炎が各 8.8%、接触皮膚炎が 8.1%、湿疹が 7.4%、紅斑が 6.8%、毛包炎及び眼刺激が各 5.4%の順であった＜2.7.4.2.1.1＞。一方、プラセボ併合では、適用部

位刺激感 25.0%の発現率が最も高く、次いで、上咽頭炎及び皮膚乾燥が各 11.4%、そう痒症が 9.1%、眼刺激及び口内炎が各 4.5%、インフルエンザが 2.3%の順であった。

本剤併合における主な副作用の発現率は、皮膚乾燥 30.4%が最も高く、次いで、適用部位刺激感が 27.0%、ざ瘡が 10.1%、そう痒症が 8.8%、ざ瘡様皮膚炎が 6.1%、眼刺激が 5.4%の順であった。皮膚乾燥、適用部位刺激感、そう痒症及び眼刺激については、プラセボ併合においても、それぞれ 11.4%、25.0%、9.1%、4.5%に認められた。

主な有害事象のうち、皮膚乾燥、上咽頭炎、ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎は本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた(Fisher 直接確率検定:それぞれ P=0.002、P=0.004、P=0.002、P=0.042)。一方、主な副作用では、皮膚乾燥及びざ瘡が本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.011、P=0.024)。

副作用で有意差が認められた皮膚乾燥及びざ瘡の 2 事象は、本剤による影響が大きいと考えられた。なお、適用部位刺激感及び眼刺激は、すべての事象が副作用と判定されたが、本剤併合とプラセボ併合の発現率が同程度であったため、本剤の基剤であるエタノールの影響による可能性が示唆された。

(1) 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別では、高度と判定された副作用はなく、本剤併合において高度と判定された有害事象とその発現率は、気胸が 1.4%、マイコプラズマ性肺炎、意識消失、脳浮腫、治療的塞栓術及び脳梁離断が各 0.7%であり、意識消失を除くすべての事象は重篤な有害事象であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定できると治験責任医師等により判定された。なお、意識消失は本剤の休薬期間中の発現であった。上記以外の有害事象は、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった＜2.7.4.2.1.1.2＞。

中等度と判定された主な有害事象とその発現率は、上咽頭炎が 10.1%、皮膚乾燥が 6.8%、インフルエンザが 5.4%、接触皮膚炎及び適用部位刺激感が各 3.4%、ざ瘡が 2.7%、口内炎が 2.0%、そう痒症が 1.4%、ざ瘡様皮膚炎及び湿疹が各 0.7%であり、その他はすべて軽度と判定された。

(2) 発現時期別の有害事象及び副作用

投与開始後の早い時期に好発する有害事象及び副作用として、皮膚乾燥、適用部位刺激感及び眼刺激が認められた＜2.7.4.2.1.1.3＞。

皮膚乾燥については、プラセボ併合に比べて本剤併合の投与開始 2～4 週の発現率がより高かった。適用部位刺激感及び眼刺激は、本剤併合及びプラセボ併合のいずれにおいても投与開始直後である投与開始 0～1 週での発現率が最も高かったことから、投与開始直後に発現する事象であると考えられた。

なお、本剤併合では上咽頭炎の発現率が経時的に上昇する傾向であったものの、上咽頭炎は高い発現率を示した発現時期区分は投与開始 27～52 週の区分であり、区分の期間が長かったこ

とから、発現率が経時的に上昇する有害事象ではないと考えられた。また、すべての事象は本剤との因果関係が否定された。

発現率が経時的に上昇傾向を示す事象や遅発性の有害事象は認められなかった。

(3) 消失時期別の有害事象及び副作用

主な有害事象及び副作用のうち、皮膚乾燥及びざ瘡は、有害事象発現後 4 週までに消失又は回復した症例が少なかったことから､消失までに 4 週間以上を要する症例が多いと考えられた。また、適用部位刺激感は本剤併合及びプラセボ併合のいずれにおいても、有害事象発現後 52 週までのすべての消失時期の区分で認められ、有害事象の持続期間に一定の傾向はないものと考えられた＜2.7.4.2.1.1.4＞。

その他、有害事象で認められた上咽頭炎及びインフルエンザは感染症であり、有害事象発現後 4 週までに消失又は回復した症例が多かった。

(4) 曝露量別の有害事象及び副作用

曝露量別で発現率の違いが認められた有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、インフルエンザ、湿疹及び毛包炎であり、副作用ではざ瘡様皮膚炎のみであった。いずれの事象も曝露量別の発現率に差異が認められたものの、600 mg/日以上に比べて 600 mg/日未満で高い発現率を示した。曝露量の増加に伴って発現率が上昇する有害事象は認められなかった＜2.7.4.2.1.1.5＞。

(5) 血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用

血中シロリムス濃度の増加に伴って、発現率が上昇する有害事象は認められなかった＜2.7.4.2.1.1.6＞。

主な有害事象のうち、全身性の有害事象（本剤の塗布部位及びその周辺以外の部位に発現した有害事象）は、上咽頭炎、インフルエンザ及び口内炎の 3 事象であったが、いずれの事象も血中シロリムス濃度別の発現率は、0.2 ng/mL 未満の区分で高かったことから、血中シロリムス濃度と全身性の有害事象の発現率に関連性はないものと考えられた。なお、上咽頭炎、インフルエンザはすべての事象が本剤との因果関係は否定され、口内炎は本剤群で認められた 13 件のうち 11 件は本剤との因果関係が否定された。

2.5.3.2 項に前述したとおり、検証試験の本剤群における血中シロリムス濃度の平均値は、投与開始 4 週後で 0.22±0.08 ng/mL(最大値:0.39 ng/mL)､投与開始 12 週後で 0.24±0.11 ng/mL（最大値：0.50 ng/mL）であった。長期試験における血中シロリムス濃度の平均値は、投与開始 12 週後で 0.34±0.46 ng/mL（最大値：3.27 ng/mL)、投与開始 26 週後で 0.28±0.27 ng/mL（最大値：1.79 ng/mL)、投与開始 39 週後で 0.26±0.25 ng/mL（最大値：1.80 ng/mL)、投与開始 52 週後で 0.27±0.14 ng/mL（最大値：0.68 ng/mL）であった。

これらの値は、mTOR 阻害薬の経口剤（ラパリムス®錠、アフィニトール®錠）による結節性硬化症に伴う脳及び肺病変の治療における目標血中トラフ濃度である 5～15 ng/mL と比較して極めて低値であった。

また、上述の因果関係が否定されなかった口内炎の 2 件はいずれの症例もシロリムス経口剤の併用はなく、有害事象発現時の直近シロリムス血中濃度は極めて低値であった。

2.5.5.5.2 重篤な有害事象

第 I/II 相試験の 0.2%群で 1 例 2 件、プラセボ群で 1 例 1 件、検証試験の本剤群で 1 例 2 件、長期試験では 7 例 8 件に認められ、本剤併合における重篤な有害事象の発現率は 6.1%であった＜2.7.4.2.1.3＞。

第 I/II 相試験では、てんかん（1 例 1 件、成人のプラセボ群）及び気胸（1 例 2 件、成人の 0.2%群）が認められたが、いずれも原疾患である結節性硬化症に伴う合併症であり、治験薬との因果関係は否定された。

検証試験では、本剤群の 1 例に 2 件（急性膵炎、胃出血）が認められた。胃出血は本剤との因果関係は否定された。急性膵炎は本剤との因果関係は否定されなかったが、治験責任医師は本剤との因果関係は乏しいとの見解を示した。

長期試験では、成人 2 例、小児 5 例に認められた。有害事象の内訳は、気胸、治療的塞栓術、マイコプラズマ性肺炎、脳梁離断（2 件）、誤った投与経路、痙攣発作並びに脳浮腫であり、すべての事象が本剤との因果関係は否定できると判定された。

2.5.5.5.3 重大な有害事象

重大な有害事象として、治験薬の処置が投与中止、部分中止、休薬又は投与中断、部分休薬又は部分中断及び減量に至った有害事象及び副作用を検討した＜2.7.4.2.1.4＞。

(1) 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 I/II 相試験及び検証試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

長期試験において、投与中止に至った有害事象は 2 例（3 件）に認められ、その内訳は、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎であった。いずれの事象も治験薬投与開始直後もしくは早期に有害事象の発現が認められ、投与中止後に有害事象の消失又は回復が確認された。また、すべての事象が本剤との因果関係は否定できないと判定された。

眼刺激、紅斑は同一症例に認められ、治験責任医師等が治験の継続が困難であると判断した。接触皮膚炎の発現が認められた症例の主な中止理由は、被験者又はその代諾者からの中止の申し出であった。

(2) 治験薬の部分中止に至った有害事象

第 I/II 相試験及び長期試験において、部分中止された症例はなかった。

検証試験においては、結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して治験薬の投与を中止された有害事象は 2 例（2 件）に認められ、1 例（1 件）はざ瘡（本剤群）、1 例（1 件）はそう痒症（プラセボ群）であった。なお、いずれの症例も、有害事象の発現部位以外の部位への投与は継続された。

(3) 治験薬の休薬又は投与中断に至った有害事象

第 I/II 相試験において、治験薬の休薬又は中断に至った有害事象は認められなかった。

検証試験においては、本剤群の 1 例（1 件）に、長期試験では 13 例（19 件）に認められ、その内訳は、接触皮膚炎 4 件、適用部位刺激感 3 件、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚刺激、発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、蕁麻疹、全身紅斑、皮膚擦過傷、適用部位腫脹、異常感及び肝機能異常が各 1 件であった。いずれも本剤投与の症例であり、多くが治験薬塗布部位に認められた皮膚に関連する有害事象であった。

治験薬の投与が休薬又は中断に至った有害事象のうち、80.0%（16/20 件）が治験薬塗布部位への発現であり、また、これら有害事象のうち、81.3%（13/16 件）は本剤との因果関係は否定できないと判定された。なお、接触皮膚炎、発疹及び全身紅斑の各 1 件は、治験薬塗布部位における発現であるものの、本剤との因果関係は否定された。

接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚刺激の各 1 件は治験薬未塗布部位への発現であり、肝機能異常 1 件は皮膚症状ではない事象であった。これらの有害事象はすべて本剤との因果関係が否定された。

(4) 治験薬の部分休薬又は部分中断に至った有害事象

第 I/II 相試験及びに検証試験において、部分休薬又は部分中断された症例はなかった。

長期試験では 15 例（17 件）に認められ、その内訳は、接触皮膚炎、ざ瘡、発疹及び皮膚擦過傷が各 2 件、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒性皮疹、紅斑、眼瞼紅斑、結膜炎、口角口唇炎、適用部位刺激感及び適用部位出血が各 1 件であった。結膜炎 1 件を除き、すべての事象が皮膚に関連する有害事象であった。

治験薬の投与が部分休薬又は部分中断に至った有害事象のうち 76.5%（13/17 件）が、治験薬塗布部位への発現であり、また、これら有害事象のうち、46.2%（6/13 件）は本剤との因果関係は否定できないと判定された。なお、発疹及び皮膚擦過傷の各 2 件、ざ瘡、接触皮膚炎及び紅斑の各 1 件は治験薬塗布部位における発現であるものの、本剤との因果関係は否定された。

治験薬未塗布部位に発現した皮膚乾燥及び口角口唇炎の各 1 件は、本剤との因果関係が否定された。結節性硬化症の皮膚病変である局面への治験薬投与が中断された症例では、有害事象であるざ瘡の発現部位が未塗布部位ではあるものの、塗布部位と近接していたこと、治験薬の塗布中断後に回復が認められたことから、本剤との因果関係は否定できないと判定された。

(5) 治験薬の減量に至った有害事象

第 I/II 相試験及び検証試験においては、治験実施計画書で治験薬の減量を認めていなかったことから、該当する症例はなかった。

長期試験では 2 例（4 件）に認められ、ほてり、適用部位異常感覚及び適用部位出血（2 件）であった。すべての事象が治験薬塗布部位に発現した有害事象であり、本剤との因果関係は否定できないと判定された。

2.5.5.5.4 重要な有害事象

2.5.5.5.4.1 皮膚刺激症状に該当する有害事象

2.5.5.1 項に前述したとおり、本剤は外用剤であることから局所の有害作用が起こり得る。また、本剤は添加物にエタノールを含むことから、それによる皮膚刺激も考えられたため、局所に発現した皮膚刺激に関連する有害事象に着目し、皮膚刺激症状を重要な有害事象として定義した。

皮膚刺激症状に該当する有害事象は、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれにおいても、治験計画時に「塗布部位における紅斑、丘疹、水疱、びらん、浮腫など」と定義しており、発現したすべての有害事象から皮膚刺激症状に該当する事象を、第 I/II 相試験では医師主導治験の治験責任医師が、検証試験及び長期試験においては医学専門家の意見を聴取した上で申請者がそれぞれ特定した。

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験で認められた有害事象のうち、皮膚刺激症状に該当する有害事象の一覧を表 2.5.5.5-2 に示す＜2.7.4.2.1.4.6＞。

表 2.5.5.5-2 皮膚刺激症状に該当する有害事象一覧

MedDRA SOC	MedDRA PT
感染症および寄生虫症	結膜炎、膿痂疹
神経系障害	錯感覚
眼障害	眼瞼紅斑、眼刺激、眼瞼浮腫、眼充血
血管障害	ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻部不快感
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、薬疹、皮膚乾燥、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、結節性紅斑、汗疹、粃糠疹、痒疹、そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚刺激、日光皮膚炎、蕁麻疹、乾皮症、全身紅斑、皮脂欠乏症
生殖系および乳房障害	外陰腟発疹
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位刺激感、異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛

引用先：表 2.7.4.2-23

皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率は、本剤併合で 80.4%、プラセボ併合で 40.9%であった。一方、副作用の発現率は、本剤併合で 65.5%、プラセボ併合では 40.9%であった。有害事象、副作用のいずれにおいても、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P<0.001、P=0.005）。

発現率が 5%以上であった皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率は、本剤併合では、皮膚乾燥 34.5%が最も高く、次いで、適用部位刺激感 27.0%、そう痒症 10.8%、ざ瘡様皮膚炎 8.8%、接触皮膚炎、湿疹及び紅斑が各 6.8%、眼刺激 5.4%の順であった。一方、プラセボ併合での発現率は、適用部位刺激感の 25.0%が最も高く、次いで、皮膚乾燥 11.4%、そう痒症 9.1%、眼刺激 4.5%であった。皮膚乾燥及びざ瘡様皮膚炎は、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.002、P=0.042）。

皮膚刺激症状に該当する主な有害事象のうち、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑及び眼刺激は第 I/II 相試験の 0.05%及び 0.1%における発現はなかった。

発現率が 5%以上であった皮膚刺激症状に該当する副作用の発現率は、本剤併合では、皮膚乾燥 30.4%が最も高く、次いで、適用部位刺激感 27.0%、そう痒症 8.8%、ざ瘡様皮膚炎 6.1%、眼刺激 5.4%の順であった。一方、プラセボ併合では、適用部位刺激感の 25.0%が最も高く、次いで、皮膚乾燥 11.4%、そう痒症 9.1%であった。皮膚乾燥は、有害事象と同様に、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P=0.011）。

皮膚刺激症状に該当する主な副作用のうち、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎及び眼刺激は第 I/II 相試験の 0.05%及び 0.1%における発現はなかった。

皮膚刺激症状に該当する有害事象は、皮膚乾燥の発現率が最も高く、次いで、適用部位刺激感及びそう痒症であった。適用部位刺激感及び眼刺激は本剤、プラセボのいずれにおいても、すべての症例で治験責任医師等により副作用と判定され、また、本剤併合において、皮膚乾燥は 88.2%（45/51 例）が、そう痒症は 81.3%（13/16 例）が副作用と判定された。

皮膚刺激症状の発現に影響を及ぼした患者背景因子の有無を検討するため、第Ⅰ/Ⅱ相試験、検証試験及び長期試験（12 ヵ月報告）のデータに基づきロジスティック回帰モデルを用いて、ステップワイズ変数増減法により変数選択した。皮膚刺激症状の有無を目的変数、治験薬（本剤、プラセボ）、年齢、成人・小児別、性別、身長、体重、体表面積、治験薬投与量、外用剤併用の有無、皮膚の合併症の有無をそれぞれ説明変数として解析した。ただし、外用剤については、当該有害事象の発現前から使用されていたものに限定した。その結果、治験薬のみが説明変数として残り、最適モデルとして選択された（P<0.001）。患者背景が影響したものは認められなかった。

2.5.5.5.4.2 光線過敏症に該当する可能性がある有害事象

第 I/II 相試験においては、発現した皮膚症状と光線曝露とを関連づけた調査がなされなかったが、検証試験及び長期試験においては、皮膚刺激症状に該当する有害事象が発現した際には治験責任医師等の見解を確認した。その結果、検証試験では光線過敏症に該当する有害事象は認められず、長期試験の 2 例に光線過敏症を疑わせる有害事象が認められた<2.7.4.2.1.4.7>。

光線過敏症を疑わせる有害事象は、日光皮膚炎 1 件及び紅斑 2 件であり、紅斑は同一症例に発現した。日光皮膚炎は治験薬未塗布部位に発現し、紅斑は 2 件とも顔面全体、体幹に発赤を生じたが、いずれの事象も軽度であり、治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、消失又は回復が確認された。

ただし、いずれの試験においても、試験期間中は日焼け止めの使用や帽子の着用、日傘の利用などによる直射日光回避対策を講じたことから、当該対応が光線過敏症の発現を抑制した可能性が考えられた。

2.5.5.6 患者背景別の有害事象及び副作用

2.5.5.6.1 内因性要因

内因性要因として、性別、年齢別、身長別、体重別、知的能力障害及びてんかんの有無別に、有害事象及び副作用について検討した＜2.7.4.5.1＞。知的能力障害及びてんかんは、結節性硬化症患者に多く認められる合併症である。

2.5.5.6.1.1 男女別の有害事象及び副作用

男女別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-1 に示す。

有害事象の発現率は、男性では、本剤併合 92.3%、プラセボ併合 88.2%であり、女性では、本剤併合 94.0%、プラセボ併合 51.9%であった。一方、副作用の発現率は、男性では、本剤併合 72.3%、プラセボ併合 47.1%であり、女性では、本剤併合 68.7%、プラセボ併合 37.0%であった。

有害事象、副作用のいずれにおいても、男女ともに、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合における男女の比較では、有害事象及び副作用の発現率に大きな差はなかったが、プラセボ併合において、有害事象、副作用のいずれも、女性に比べて男性における発現率が高かった。

表 2.5.5.6-1 男女別の有害事象及び副作用の発現率

	男性		女性	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	17	65	27	83
有害事象発現例数（発現率）	15 (88.2%)	60 (92.3%)	14 (51.9%)	78 (94.0%)
副作用発現例数（発現率）	8 (47.1%)	47 (72.3%)	10 (37.0%)	57 (68.7%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	1 (5.9%)	6 (9.2%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)

PLA 群：プラセボ群

主な有害事象のうち、本剤併合において、男女間における発現率に差異が認められた有害事象は、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎及びそう痒症であり、主な副作用では、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症に差異が認められた。

女性に比べて男性の発現率が高かった有害事象は口内炎及びそう痒症であり、一方、男性に比べて女性で高かった有害事象は眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎であった。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥及び適用部位刺激感の発現率については、男女間の差異はなかった。

2.5.5.6.1.2 年齢別の有害事象及び副作用

年齢別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-2 に示す。年齢区分は、3～5 歳、6～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上の 4 つの区分とした。第 I/II 相試験及び検証試験においては、3～5 歳の症例はいなかったが、長期試験では 3～5 歳の症例が 4 例登録された。

3～5 歳の年齢区分における有害事象の発現率は、本剤併合が 100.0%であり、当該区分は長期試験の症例のみであるため、プラセボは該当しない。6～11 歳の年齢区分では、本剤併合 91.4%、プラセボ併合 50.0%であり、12～18 歳の年齢区分では、本剤併合 91.7%、プラセボ併合 80.0%であった。また、19 歳以上では、本剤併合 94.5%、プラセボ併合 66.7%であった。本剤併合における有害事象の発現率は、いずれの区分においても同程度であった。一方、3～5 歳の年齢区分における副作用の発現率は、本剤併合で 50.0%であった。6～11 歳の年齢区分における副作用の発現率は、本剤併合 62.9%、プラセボ併合 20.0%であり、12～18 歳では、本剤併合 75.0%、プラセボ併合 50.0%、19 歳以上では、本剤併合 72.6%、プラセボ併合 45.8%であった。

いずれの年齢区分においても、有害事象及び副作用の発現率は、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合における年齢区分の比較では、有害事象はいずれの区分でも同程度であったが、副作用では 3～5 歳、6～11 歳に比べて、12～18 歳及び 19 歳以上の区分でやや高かった。

表 2.5.5.6-2 年齢別の有害事象及び副作用の発現率

	3～5 歳		6～11 歳		12～18 歳		19 歳以上	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	0	4	10	35	10	36	24	73
有害事象 発現例数 （発現率）	0　－	4　(100.0%)	5　(50.0%)	32　(91.4%)	8　(80.0%)	33　(91.7%)	16　(66.7%)	69　(94.5%)
副作用 発現例数 （発現率）	0　－	2　(50.0%)	2　(20.0%)	22　(62.9%)	5　(50.0%)	27　(75.0%)	11　(45.8%)	53　(72.6%)
重篤な有害事象 発現例数 （発現率）	0　－	2　(50.0%)	0　(0.0%)	3　(8.6%)	0　(0.0%)	0　(0.0%)	1　(4.2%)	4　(5.5%)

PLA 群：プラセボ群

主な有害事象のうち、本剤併合において、年齢区分別で発現率に差異が認められた有害事象は、インフルエンザ、眼刺激、口内炎、ざ瘡、接触皮膚炎及びそう痒症であり、副作用では、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症に差異が認められた。

インフルエンザは、3～5 歳の年齢区分を除き、年齢とともに発現率が低下する傾向を示した一方、ざ瘡及び接触皮膚炎は年齢とともに発現率が上昇する傾向であった。そう痒症は 6～11 歳の区分における発現はなく、有害事象の発現率では 12～18 歳の区分に比べて 19 歳以上で高かったため、年齢とともに発現率が上昇する傾向が示唆されたが、副作用の発現率では 12～18

歳と 19 歳以上で同程度であった。また、眼刺激及び口内炎は年齢区分における一定の傾向はなかった。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、年齢区分別に大きな差異はなかった。

3～5 歳の年齢区分の本剤併合において認められた有害事象とその発現率は、上咽頭炎及び血中トリグリセリド増加が 50.0%（2 例）、痙攣発作、眼刺激、下痢、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、汗疹、蕁麻疹、発熱、挫傷、四肢損傷、皮膚擦過傷、脳梁離断が各 25.0%（1 例）であった。これら有害事象のうち、主な有害事象に該当する事象は、上咽頭炎、眼刺激、接触皮膚炎及び湿疹であった。痙攣発作並びに四肢損傷は 6 歳以上での発現はなかったが、痙攣発作は合併症に起因する有害事象、四肢損傷は外傷による有害事象であったことから、3～5 歳の低年齢区分に特有の有害事象とは考えにくい。一方、副作用とその発現率は、眼刺激及び接触皮膚炎が各 25.0%（1 例）であり、主な副作用に該当する事象は眼刺激のみであった。眼刺激及び接触皮膚炎はいずれの事象も、6 歳以上の区分でも認められた事象であることから、3～5 歳の低年齢区分に特有の有害事象とは考えにくい。

従って、3～5 歳の年齢区分に認められた有害事象及び副作用は、いずれの年齢区分でも起こり得る事象であると考えられた。

2.5.5.6.1.3 成人・小児別の有害事象及び副作用

本剤は製造販売後において小児における使用が想定されることから、成人を 19 歳以上、小児を 18 歳以下と定義し、成人・小児別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-3 に示す。

有害事象の発現率は、成人では、本剤併合 94.5%、プラセボ併合 66.7%であり、小児では、本剤併合 92.0%、プラセボ併合 65.0%であった。一方、副作用の発現率は、成人の本剤併合で 72.6%、プラセボ併合 45.8%であり、小児では、本剤併合 68.0%、プラセボ併合 35.0%であった。

有害事象、副作用のいずれにおいても、成人・小児ともに、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合における成人・小児の比較では、有害事象及び副作用の発現率は同程度であった。

表 2.5.5.6-3 成人・小児別の有害事象及び副作用の発現率

	小児(18 歳以下)		成人(19 歳以上)	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	20	75	24	73
有害事象発現例数（発現率）	13　(65.0%)	69　(92.0%)	16　(66.7%)	69　(94.5%)
副作用発現例数（発現率）	7　(35.0%)	51　(68.0%)	11　(45.8%)	53　(72.6%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	0　(0.0%)	5　(6.7%)	1　(4.2%)	4　(5.5%)

PLA 群：プラセボ群

主な有害事象のうち、本剤併合において、成人・小児別で発現率に差異が認められた有害事象事象は、インフルエンザ及びそう痒症であり、主な副作用では、そう痒症に差異が認められた。

そう痒症は、有害事象及び副作用のいずれも小児に比べて成人での発現率が高かった。

2.5.5.6.1.4 身長別の有害事象及び副作用

身長別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-4 に示す。

有害事象の発現率は、140 cm 未満の区分において、本剤併合 96.8%、プラセボ併合 57.1%であり、140 cm 以上 160 cm 未満では、本剤併合 91.1%、プラセボ併合 57.9%であった。また、160 cm 以上では、本剤併合 93.4%、プラセボ併合 77.8%であった。一方、副作用の発現率は、140 cm 未満において、本剤併合 58.1%、プラセボ併合 14.3%であり、140 cm 以上 160 cm 未満では、本剤併合 67.9%、プラセボ併合 47.4%であった。また、160 cm 以上では、本剤併合 78.7%、プラセボ併合 44.4%であった。

有害事象、副作用のいずれにおいても、すべての身長区分において、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。

本剤併合における身長区分ごとの比較では、有害事象はいずれの身長区分でも高率であり、大きな差はなかったが、副作用は、身長が高くなるにつれて、発現率が上昇する傾向がみられた。

表 2.5.5.6-4 身長別の有害事象及び副作用の発現率

	140cm 未満		140cm 以上 160cm 未満		160cm 以上	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	7	31	19	56	18	61
有害事象 発現例数（発現率）	4 (57.1%)	30 (96.8%)	11 (57.9%)	51 (91.1%)	14 (77.8%)	57 (93.4%)
副作用 発現例数（発現率）	1 (14.3%)	18 (58.1%)	9 (47.4%)	38 (67.9%)	8 (44.4%)	48 (78.7%)
重篤な有害事象 発現例数（発現率）	0 (0.0%)	4 (12.9%)	0 (0.0%)	3 (5.4%)	1 (5.6%)	2 (3.3%)

PLA 群：プラセボ群

本剤併合において、身長別で発現率に差異が認められた主な有害事象は、インフルエンザ、上咽頭炎、眼刺激、口内炎、ざ瘡、接触皮膚炎、湿疹、そう痒症並びに適用部位刺激感であり、主な副作用では、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症及び適用部位刺激感に差異が認められた。

ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎は、プラセボ併合での発現は認められなかった。また、本剤併合におけるざ瘡の発現率は、140 cm 未満に比べて 140 cm 以上の 2 区分で高く、ざ瘡様皮膚炎は 140 cm 以上 160 cm 未満の区分での発現率が高かった。なお、接触皮膚炎は、主な副作用には該当せず、身長別の有害事象発現率に一定の傾向はなかった。

そう痒症及び適用部位刺激感は、身長が高くなるにつれて発現率が上昇する傾向が認められた。ただし、いずれの事象も同じ身長区分におけるプラセボ併合と比較では、プラセボと本剤

で明らかな傾向はなかった。また、眼刺激及び適用部位刺激感は、プラセボ併合においても本剤併合と同程度の発現率を示したことから、本剤による影響とは考えがたく、基剤であるエタノールの関連が示唆された。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥については、身長区分別での発現率に差異はなかった。

2.5.5.6.1.5 体重別の有害事象及び副作用

体重別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-5 に示す。

有害事象の発現率は、40 kg 未満の区分において、本剤併合 93.9%、プラセボ併合 61.5%であり、40 kg 以上 60 kg 未満では、本剤併合 95.6%、プラセボ併合 65.0%であった。また、60 kg 以上では、本剤併合 87.1%、プラセボ併合 72.7%であった。一方、副作用の発現率は、40 kg 未満において、本剤併合 63.3%、プラセボ併合 30.8%であり、40 kg 以上 60 kg 未満では、本剤併合 77.9%、プラセボ併合 50.0%であった。また、60 kg 以上では、本剤併合 64.5%、プラセボ併合 36.4%であった。

有害事象、副作用のいずれにおいても、すべての体重区分で、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。

本剤併合における体重区分の比較では、有害事象の発現率は、いずれの区分においても 80%以上であり、同程度であった。一方、副作用の発現率は、40 kg 以上 60 kg 未満の区分が最も高く、40 kg 未満と 60 kg 以上では同程度であった。

表 2.5.5.6-5 体重別の有害事象及び副作用の発現率

	40kg 未満		40kg 以上 60kg 未満		60kg 以上	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	13	49	20	68	11	31
有害事象 発現例数（発現率）	8 (61.5%)	46 (93.9%)	13 (65.0%)	65 (95.6%)	8 (72.7%)	27 (87.1%)
副作用 発現例数（発現率）	4 (30.8%)	31 (63.3%)	10 (50.0%)	53 (77.9%)	4 (36.4%)	20 (64.5%)
重篤な有害事象 発現例数（発現率）	0 (0.0%)	6 (12.2%)	1 (5.0%)	3 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

PLA 群：プラセボ群

本剤併合において、体重別で発現率に差異が認められた主な有害事象は、インフルエンザ、上咽頭炎、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、そう痒症並びに適用部位刺激感であり、主な副作用では、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症及び適用部位刺激感に差異が認められた。

ざ瘡の発現率は、有害事象では 40 kg 以上 60 kg 未満の区分での発現率が高かったものの、副作用の発現率では他の区分との差異は小さくなった。ざ瘡様皮膚炎の発現率は、60 kg 以上での発現はなく、40 kg 未満と 40 kg 以上 60 kg 未満は同程度であった。眼刺激は 40 kg 以上 60 kg 未満の区分における発現率が高かったが、同区分ではプラセボ併合においても認められた。

そう痒症及び適用部位刺激感は、有害事象、副作用ともに体重増加とともに発現率が上昇する傾向であったが、プラセボ併合においても本剤併合と同程度の発現率を示したことから、発現率の上昇が本剤による影響とは考えにくい。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥については、体重区分別でのの発現率に差異はなかった。

2.5.5.6.1.6 合併症「知的能力障害」の有無別の有害事象及び副作用

知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-6 に示す。

有害事象の発現率は、知的能力障害ありの区分で、本剤併合 89.7%、プラセボ併合 72.2%であり、知的能力障害なしでは、本剤併合 96.3%、プラセボ併合 61.5%であった。一方、副作用の発現率は、知的能力障害ありの区分で、本剤併合 60.3%、プラセボ併合 38.9%であり、知的能力障害なしでは、本剤併合 78.8%、プラセボ併合 42.3%であった。

知的能力障害の有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。

また、本剤併合における知的能力障害の有無別での発現率の比較では、有害事象、副作用のいずれも、知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしでの発現率が高かった。

表 2.5.5.6-6 合併症「知的能力障害」の有無別の有害事象及び副作用の発現率

	合併症「知的能力障害」あり		合併症「知的能力障害」なし	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	18	68	26	80
有害事象発現例数（発現率）	13　(72.2%)	61　(89.7%)	16　(61.5%)	77　(96.3%)
副作用発現例数（発現率）	7　(38.9%)	41　(60.3%)	11　(42.3%)	63　(78.8%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	1　(5.6%)	4　(5.9%)	0　(0.0%)	5　(6.3%)

PLA 群：プラセボ群

本剤併合において、知的能力障害の有無別における発現率に差異が認められた主な有害事象は、眼刺激、口内炎、皮膚乾燥、紅斑及び適用部位刺激感であり、主な副作用では、眼刺激、皮膚乾燥及び適用部位刺激感に差異が認められた。

皮膚刺激症状に該当する皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、いずれの事象も知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしで発現率が高かった。いずれの有害事象も、患者からの自覚症状の訴えが重要になると考えられることから、知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしの症例で発現率が高くなったと推察された。また、知的能力障害の程度が重度になるに従って、自覚症状を他者に伝達することが困難になると想定されることから、他覚所見として症状がみられない場合には、有害事象として取り上げることが困難であった可能性があると考えられた。

なお、眼刺激については、知的能力障害なしに比べて知的能力障害ありでの発現率が高かった。

2.5.5.6.1.7 合併症「てんかん」の有無別の有害事象及び副作用

合併症「てんかん」の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-7 に示す。

有害事象の発現率は、てんかんありでは、本剤併合 90.7%、プラセボ併合 68.0%であり、てんかんなしでは、本剤併合 98.0%、プラセボ併合 63.2%であった。一方、副作用の発現率は、てんかんありでは、本剤併合 62.9%、プラセボ併合 36.0%であり、てんかんなしでは、本剤併合 84.3%、プラセボ併合 47.4%であった。

有害事象、副作用のいずれにおいても、てんかんの有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合での発現率が高かった。また、本剤併合におけるてんかんの有無別での発現率の比較では、有害事象、副作用のいずれも、てんかんありに比べて、てんかんなしでの発現率が高かった。

表 2.5.5.6-7 合併症「てんかん」の有無別の有害事象及び副作用の発現率

	合併症「てんかん」あり		合併症「てんかん」なし	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	25	97	19	51
有害事象発現例数（発現率）	17 (68.0%)	88 (90.7%)	12 (63.2%)	50 (98.0%)
副作用発現例数（発現率）	9 (36.0%)	61 (62.9%)	9 (47.4%)	43 (84.3%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	1 (4.0%)	8 (8.2%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

PLA 群：プラセボ群

本剤併合において、てんかんの有無別における発現率に差異が認められた主な有害事象は、口内炎、接触皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症及び適用部位刺激感であり、主な副作用では、ざ瘡様皮膚炎及び適用部位刺激感に差異が認められた。

皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、皮膚刺激症状に該当する有害事象であり、いずれの事象もてんかんありに比べててんかんなしでの発現率が高かった。

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の併合において、てんかんを合併している症例の割合は 63.5%（122/192 例）であった。てんかんを合併している症例のうち、知的能力障害も合併している症例の割合は 70.5%(86/122 例)であり、高頻度で知的能力障害の合併が認められた。従って、2.5.5.6.1.6 項に前述した知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用発現率と類似した傾向であると考えられた。

2.5.5.6.2 外因性要因

外因性要因として、mTOR 阻害剤（シロリムス、エベロリムス）の前治療の有無及び併用の有無を検討した。なお、テムシロリムスが前治療及び併用薬として使用された症例はなかった＜2.7.4.5.2＞。

2.5.5.6.2.1 mTOR 阻害剤治療歴の有無別の有害事象及び副作用

mTOR 阻害剤治療歴の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-8 に示す。

有害事象の発現率は、mTOR 阻害剤の治療歴ありにおいて、本剤併合 90.2%、プラセボ併合 45.5%であり、mTOR 阻害剤の治療歴なしでは、本剤併合 97.6%、プラセボ併合 81.0%であった。一方、副作用の発現率は、mTOR 阻害剤の治療歴ありにおいて、本剤併合 63.4%、プラセボ

併合 18.2%であり、mTOR 阻害剤の治療歴なしでは、本剤併合 77.1%、プラセボ併合 61.9%であった。

本剤併合における mTOR 阻害剤の治療歴の有無別の比較では、有害事象、副作用のいずれにおいても、mTOR 阻害剤の治療歴ありに比べて、mTOR 阻害剤の治療歴なしでの発現率が高かった。

表 2.5.5.6-8 mTOR 阻害剤治療歴の有無別の有害事象及び副作用の発現率

	mTOR 阻害剤の治療歴あり		mTOR 阻害剤の治療歴なし	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	11	41	21	83
有害事象発現例数（発現率）	5 (45.5%)	37 (90.2%)	17 (81.0%)	81 (97.6%)
副作用発現例数（発現率）	2 (18.2%)	26 (63.4%)	13 (61.9%)	64 (77.1%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	0 (0.0%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	6 (7.2%)

PLA 群：プラセボ群

mTOR 阻害剤の治療歴の有無における発現率に差異が認められた主な有害事象は、インフルエンザ、ざ瘡様皮膚炎、湿疹及び紅斑であり、主な副作用では、ざ瘡様皮膚炎のみであった。

ざ瘡様皮膚炎は mTOR 阻害剤の治療歴なしに比べて、治療歴ありでの発現率が高かった。

2.5.5.6.2.2 mTOR 阻害剤併用の有無別の有害事象及び副作用

mTOR 阻害剤併用の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、表 2.5.5.6-9 に示す。

mTOR 阻害剤の併用ありの有害事象の発現率は、本剤併合 100.0%であり、全例に有害事象の発現が認められた。一方、mTOR 阻害剤の併用なしでは、本剤併合 94.5%、プラセボ併合 68.8%であった。本剤併合における mTOR 阻害剤の併用なしの区分においても 94.5%と高い発現率であり、mTOR 阻害剤併用有無別の発現率は同程度であった。また、副作用の発現率は、mTOR 阻害剤の併用ありにおいて、本剤併合 71.4%であり、mTOR 阻害剤の併用なしでは、本剤併合 72.7%、プラセボ併合 46.9%であった。本剤併合において、mTOR 阻害剤の併用の有無別の有害事象の発現率はほぼ同率であった。

表 2.5.5.6-9 mTOR 阻害剤併用の有無別の有害事象及び副作用の発現率

	mTOR 阻害剤の併用あり		mTOR 阻害剤の併用なし	
	PLA 群	本剤群全体	PLA 群	本剤群全体
解析対象例数	0	14	32	110
有害事象発現例数（発現率）	0 -	14 (100.0%)	22 (68.8%)	104 (94.5%)
副作用発現例数（発現率）	0 -	10 (71.4%)	15 (46.9%)	80 (72.7%)
重篤な有害事象発現例数（発現率）	0 -	2 (14.3%)	0 (0.0%)	6 (5.5%)

PLA 群：プラセボ群

mTOR 阻害剤の併用の有無における発現率に差異が認められた主な有害事象は、毛包炎、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎であり、主な副作用では眼刺激及びざ瘡様皮膚炎であった。

毛包炎及び接触皮膚炎は、mTOR 阻害剤の併用ありでの発現はなく、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎は、いずれの事象も mTOR 阻害剤の併用ありの区分での有害事象の発現率が高かった。

口内炎及びざ瘡様皮膚炎は、mTOR 阻害剤であるシロリムス及びエベロリムスの添付文書にも記載されており、よくみられる副作用であることから、併用した経口の mTOR 阻害剤の影響が大きかったと考えられる。

2.5.5.7 皮膚刺激症状に該当する有害事象の予防及び管理

2.5.5.5.4.1 項に前述した皮膚刺激症状に該当する有害事象のうち、皮膚乾燥及び適用部位刺激感に対しては、主に白色ワセリン、ヘパリン類似物質（商品名として、ヒルドイドローション、ヒルドイドソフト軟膏など）が有害事象の処置薬として使用されていた。また、有害事象の回復後には、有害事象の予防として、処置薬が継続的に使用される症例もあった。

有害事象の発現がなくとも、皮膚乾燥及び適用部位刺激感の予防目的として、白色ワセリンなどが使用されている症例もあり、これら症例のうち、有害事象の発現が認められなかった症例もあったことから、白色ワセリンなどの予防的使用は皮膚乾燥及び適用部位刺激感の対策として有用な手段であると考えられた。

2.5.5.8 長期投与時の安全性

2.5.5.5.1 項に前述したとおり、本剤投与で高頻度にみられる有害事象は皮膚乾燥及び適用部位刺激感であり、これらの事象は投与開始後の早い時期に好発する有害事象及び副作用であった。皮膚乾燥については、投与開始 2～4 週の発現率が高く、適用部位刺激感は、投与開始直後である投与開始 0～1 週での発現率が高かった。

本剤併合では上咽頭炎の発現率が経時的に上昇する傾向であったものの、上咽頭炎はすべての事象が本剤との因果関係が否定されたことから、本剤の影響による有害事象発現の可能性は低いと考えられた。上咽頭炎以外に、発現率が上昇傾向を示す事象は認められず、長期投与に伴って発現率が上昇する有害事象はなかった。

なお、投与終了後に認められた有害事象とその発現率は、上咽頭炎及び処置による疼痛が各 3.3%、毛包炎、鼻出血、気胸、そう痒症、節足動物刺傷、処置による低血圧並びに治療的塞栓術が各 1.7%であった。いずれの事象も、有害事象及び副作用の発現傾向に一定の傾向は認められなかったことから、遅発性の有害事象ではないと考えられた。

2.5.5.9 過量投与

本剤の 3 試験における治療対象年齢は 3 歳以上であり、対象患者層の体表面積には大きな幅があるため、検証試験と長期試験においては、年齢区分又は体表面積区分に応じて 1 日あたりの塗布上限量を設定した＜2.7.4.5.5＞。

検証試験及び長期試験において、治験薬投与期間中の 1 日あたりの平均投与量（mg/日）は塗布上限量の範囲内であった。一方、検証試験の本剤群の成人、小児（12～18 歳）及び小児（6～11 歳）における平均投与量の最大値は、それぞれ 1.22 g/日、0.98 g/日及び 0.78 g/日であ

った。なお、長期試験においては、成人、小児（12～18 歳）、小児（6～11 歳）及び小児（3～5 歳）で、それぞれ 0.88 g/日、0.82 g/日、0.63 g/日、0.38 g/日であった。

設定した塗布上限量を超えた理由として、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、本剤がチューブ入りの外用剤であるため、塗布上限量を厳密に遵守することが困難であるケースが少なからずあったと推察された。

塗布上限量を超えた症例について、有害事象の発現状況及び詳細を確認した結果、塗布上限量を超えていない症例及びプラセボ群における有害事象の発現件数と比較して、発現件数が増加する傾向は認められなかった。また、塗布上限量を超えた場合においても、血中シロリムス濃度が上昇する傾向はみられなかった。検証試験及び長期試験において、本剤の投与量に関連すると考えられる有害事象は認められず、塗布上限量の超過が原因とされた有害事象の報告はなかった。

本剤の安全性が確認できている投与量のおおよその上限は、成人では 1.2 g/日、小児（12～18 歳）では 1.0 g/日、小児（6～11 歳）では 0.8 g/日、小児（3～5 歳）では 0.4 g/日であると考えられた。

なお、第 I/II 相試験において使用された治験薬は、ポンプ式のチューブに充填されており、かつ 1 日 3 プッシュを上限としていたことから、正確な投与量の算出は不可能であるものの、過量投与に至る事例はなかったと推察された。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験において、離脱症状及び反跳現象が発現するという報告はない。また、発現時期別の有害事象及び副作用において、本剤の投与終了後の発現率は治験薬投与期間中に比べて低かったことから、本剤の投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象は認められなかった＜2.7.4.5.7＞。

2.5.5.11 安全性のまとめ

血管線維腫を有する結節性硬化症患者に、顔面又は頭部の皮膚病変部に本剤を 1 日 2 回投与したときの安全性に関する結果は以下のとおりであった。

① 死亡例の報告はなかった。

② 有害事象の発現率は、本剤併合 93.2%、プラセボ併合 65.9%であり、副作用の発現率は、本剤併合 70.3%、プラセボ併合 40.9%であった。有害事象及び副作用ともに、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：いずれも $P<0.001$）。

③ 本剤併合における主な有害事象は、皮膚乾燥（34.5%）、上咽頭炎（33.1%）、適用部位刺激感（27.0%）、ざ瘡（16.9%）、そう痒症（10.8%）、インフルエンザ（9.5%）、口内炎（8.8%）、ざ瘡様皮膚炎（8.8%）、接触皮膚炎（8.1%）、湿疹（7.4%）、紅斑（6.8%）、毛包炎（5.4%）及び眼刺激（5.4%）であった。皮膚乾燥、上咽頭炎、ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎は本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞ

れ P=0.002、P=0.004、P=0.002、P=0.042)。一方、主な副作用は、皮膚乾燥（30.4%)、適用部位刺激感（27.0%)、ざ瘡（10.1%)、そう痒症（8.8%)、ざ瘡様皮膚炎（6.1%）及び眼刺激（5.4%）であった。皮膚乾燥及びざ瘡は本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.011、P=0.024)。

④ 本剤投与における重篤な有害事象の発現率は 6.1%であった。重篤な有害事象の内訳は、気胸（3 件)、急性膵炎、胃出血、治療的塞栓術、マイコプラズマ性肺炎、脳梁離断（2 件)、誤った投与経路、痙攣発作並びに脳浮腫であった。急性膵炎は本剤との因果関係は否定されなかったが、治験責任医師は本剤との因果関係は乏しいとの見解を示したことから、本剤との因果関係は低いと考えられた。急性膵炎以外の事象はすべて本剤との因果関係は否定された。

⑤ 高度と判定された有害事象は、気胸（1.4%)、意識消失、治療的塞栓術、マイコプラズマ性肺炎、脳梁離断並びに脳浮腫（いずれも 0.7%）であった。意識消失を除くすべての事象は上述した重篤な有害事象であった。なお、意識消失は本剤の休薬期間中の発現であり、本剤との因果関係は否定された。

⑥ 投与中止に至った有害事象は、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎であった。眼刺激、紅斑は同一症例に認められ、治験責任医師等が治験の継続が困難であると判断した。接触皮膚炎の発現が認められた症例の主な中止理由は、被験者又はその代諾者からの中止の申し出であった。

⑦ 結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して本剤の投与が中止された有害事象は、ざ瘡であった。治験薬塗布部位における有害事象の発現であり、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

⑧ 休薬又は中断に至った有害事象は、接触皮膚炎、適用部位刺激感、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚刺激、発疹、湿疹、紅斑、そう痒症、蕁麻疹、全身紅斑、皮膚擦過傷、適用部位腫脹、異常感及び肝機能異常であった。治験薬未塗布部位に発現した接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚刺激の各 1 件と肝機能異常は治験薬との因果関係が否定された。

⑨ 結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して治験薬の投与が休薬又は中断に至った有害事象は、接触皮膚炎、ざ瘡、発疹、皮膚擦過傷、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒性皮疹、紅斑、眼瞼紅斑、結膜炎、口角口唇炎、適用部位刺激感及び適用部位出血であった。治験薬未塗布部位に発現した皮膚乾燥及び口角口唇炎の各 1 件は、治験薬との因果関係が否定された。治験薬塗布部位と近接した部位に発現したざ瘡 1 件は治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

⑩ 治験薬の投与が減量に至った有害事象は、ほてり、適用部位異常感覚及び適用部位出血であった。すべて治験薬塗布部位に発現した有害事象であり、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

⑪ 皮膚刺激症状（局所に発現した皮膚刺激に関連する有害事象）に該当する有害事象の発現率は、本剤併合 80.4%、プラセボ併合 40.9%であり、副作用の発現率は、本剤併合 65.5%、プラセボ併合 40.9%であった。有害事象及び副作用ともに、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P<0.001、P=0.005)。

皮膚刺激症状に該当する主な有害事象の要約を以下に示す。

• 皮膚乾燥

有害事象は、本剤併合で 34.5%、プラセボ併合で 11.4%に、副作用は、本剤併合で 30.4%、プラセボ併合で 11.4%に認められ、有害事象、副作用ともにプラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が有意に高かった（Fisher 直接確率検定：P=0.002、P=0.011）。発現時期別では投与開始 2～4 週の発現率が高かったものの、経時的に発現率が上昇傾向を示すことはなかった。投与中止後の発現はなかったことから、治験薬投与期間中に発現することが明らかであった。

• 適用部位刺激感

有害事象は、本剤併合で 27.0%、プラセボ併合で 25.0%に認められ、すべての事象が副作用と判定された。本剤併合とプラセボ併合の発現率はほぼ同率であったことから、本事象は、本剤の基剤であるエタノールの影響による可能性が示唆された。

発現時期別では投与開始 0～1 週の発現率が高かったことから、治験薬投与開始直後に好発する事象であると考えられた。なお、経時的に発現率が上昇傾向を示すことはなかった。投与中止後の発現はなかったことから、治験薬投与期間中に発現することが明らかであった。

• そう痒症

有害事象は、本剤併合で 10.8%、プラセボ併合で 9.1%に、副作用は、本剤併合で 8.8%、プラセボ併合で 9.1%に認められ、発現率は同程度であった。

有害事象及び副作用の発現率では、小児に比べて成人で高く、発現時期に一定の傾向はみられなかった。

• ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、有害事象 8.8%、副作用 6.1%であり、プラセボ併合における発現はなかった。

• 眼刺激

有害事象は、本剤併合で 5.4%、プラセボ併合で 4.5%に認められ、すべての事象が副作用と判定された。適用部位刺激感と同様に本剤併合とプラセボ併合の発現率はほぼ同率であったことから、本事象は、本剤の基剤であるエタノールの影響による可能性が示唆された。

⑫ 光線過敏症に該当する有害事象は認められなかったものの、長期試験の 2 例に光線過敏症を疑わせる有害事象が認められた。光線過敏症を疑わせる有害事象は、日光皮膚炎、紅斑であり、紅斑は同一症例で 2 件発現した。日光皮膚炎は治験薬未塗布部位に発現し、紅斑は顔面全体、体幹に発赤を生じた。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、消失又は回復した。

ただし、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、試験期間中は日焼け止めの使用や帽子の着用、日傘の利用などによる直射日光回避対策を講じたことから、当該対応が光線過敏症の発現を抑制した可能性が考えられた。

⑬　血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用の発現率において、血中シロリムス濃度の上昇に伴って、発現率が上昇傾向を示す有害事象は認められなかった。なお、本剤投与における血中シロリムス濃度は経口剤であるラパリムス錠1 mg使用時の血中濃度と比べて低値であった。

⑭　1 日あたりの平均投与量を曝露量としたときの治験薬の曝露量別においても、発現率が上昇傾向を示す有害事象は認められなかった。

以上の結果から、本剤を 1 日 2 回、52 週間投与した時の安全性に問題はないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

本剤による治療対象となる疾患及び症状は、結節性硬化症に伴う皮膚病変である。代表的かつ最も治療を要する皮膚病変は、顔面に生じる血管線維腫であり、その他の主な皮膚病変として、白斑、線維性頭部局面（又は前額線維性局面）、シャグリンパッチ、爪線維腫がある。各皮膚病変の内容や罹患率、臨床経過等については、2.5.1.2.2 項に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する現在の治療法は、2.5.1.3 項にまとめた。治療法は外科的切除やレーザー治療といった侵襲性の高い対症療法のみであり、場合によっては経過観察しか術がない。また、治療を行っても多くの病変は再発するため、その治療満足度は十分ではなく、治療選択のためのエビデンスにも乏しい。従って、治療選択肢は極めて限られているのが現状である。

一方、結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びリンパ脈管筋腫症に対しては mTOR 阻害薬の経口剤（エベロリムス、シロリムス）が使用されるが、それらの一部は皮膚病変への効果も期待して投与されているケースがあると想定される。しかしながら、mTOR 阻害薬の経口剤では間質性肺疾患や感染症などの全身的副作用が懸念され、皮膚病変主体の結節性硬化症患者に対する使用にはリスクがある。

以上の状況から、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して有効性が期待でき、全身性の副作用の懸念が小さい局所投与可能な外用薬の医療ニーズは高い。実際、結節性硬化症における検査・治療に関する最新のレコメンデーション[17]においても、「場合により mTOR 阻害剤の局所適用を考慮すべき」と記載されている。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 本剤は、結節性硬化症に伴う血管線維腫に対する有効性が検証された世界初の薬剤である

検証試験において本剤を 12 週間投与した結果、主要評価項目である投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（Wilcoxon 順位和検定：$P<0.001$）。また、投与開始 12 週後の血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度（中央写真判定）に関しても、同様に本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（いずれも $P<0.001$）。

なお、これら本剤群における有意な改善効果は投与開始 4 週後から認められ、成人及び小児のいずれの部分集団でも同様であった。さらに、長期投与試験の 12 ヵ月中間報告の結果から、本剤の長期投与時においても血管線維腫及びその大きさと紅色調の改善効果は、投与開始から少なくとも 12 ヵ月間維持されることが確認された。

(2) 本剤は、結節性硬化症に伴う頭部局面に対して有効性が認められた世界初の薬剤である

検証試験において、投与開始 4、8 及び 12 週後の頭部局面の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.01）。

また、長期投与試験の 12 ヵ月中間報告の結果から、頭部局面に対する本剤の改善効果は、投与開始から少なくとも 12 ヵ月間維持されることが確認された。

(3) 本剤は、簡便かつ非侵襲的に使用でき、局所投与可能な唯一の mTOR 阻害剤である

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する現行の治療法は、外科的切除やレーザー治療といったいずれも侵襲性の高い対症療法のみである。そのような現状において、本剤により非侵襲的な治療が可能となる意義は非常に大きい。

また、結節性硬化症患者には小児患者が多く、成人であっても精神発達遅滞を伴う場合などは、薬剤の嚥下や服薬指示理解の観点で経口剤の使用が困難であるケースも少なくないと考えられる。一方、本剤に関しては、検証試験において知的能力障害を有する患者が各群それぞれに約 40%組み入れられたが、試験期間を通じた服薬率はいずれの群でも 95%以上であり、コンプライアンスは非常に良好であった。すなわち、薬剤の塗布を患者家族等が代行することで精神発達遅滞を伴う患者でも簡便に投与可能であると考えられた。

(4) 本剤は、全身性の副作用の懸念が小さい mTOR 阻害剤である

検証試験の本剤群における血中シロリムス濃度は、投与開始 4 週後及び 12 週後の各時点でそれぞれ 90%及び 70%の症例で検出され、その平均値はいずれも約 0.2 ng/mL であった。この値は、定常状態時に日本人 LAM 患者にシロリムス錠剤 2 mg を経口投与したときの C_{trough} の値（8.2±4.1 ng/mL）と比較すると極めて低値であった（2.5.3.1 項）。また、長期試験（12 ヵ月中間報告）においては、投与開始 12、26、39 及び 52 週後の各時点でそれぞれ 78%、73%、67%及び 52%の症例で血中シロリムス濃度が検出され、その平均値はいずれも約 0.3 ng/mL であり、蓄積性は認められなかった。

また、第 I/II 相試験及び検証試験において発現した全身性の副作用（本剤の塗布部位及びその周辺以外の部位に発現した副作用）のうち、併合集団のいずれかの投与群で 2 例以上発現した事象は認められなかった。長期試験（12 ヵ月中間報告）においても、2 例以上発現した全身性の副作用は認められなかった＜表 2.7.4.2.3＞。

従って、本剤による治療においては、mTOR 阻害剤の経口投与で懸念されるような間質性肺疾患や免疫抑制に伴う感染症などの全身的副作用の懸念は非常に小さいと考えられる。

(5) 本剤は、mTOR 阻害薬の経口剤との併用投与が可能である

結節性硬化症では年齢期ごとに様々な臓器に過誤腫が生じるが、本剤の血中移行は非常に限定的であることから、治療対象である皮膚病変以外の内臓病変に対する有効性は期待しがたい。一方、国内既承認の mTOR 阻害薬の経口剤では、皮膚病変に対する有効性は確立されていない。よって、皮膚病変と内臓病変の両方を有する結節性硬化症患者では、mTOR 阻害薬の経口剤と本剤が併用されるケースが少なくないと想定される。

そこで、長期試験では、mTOR 阻害薬の経口剤と本剤を併用した時の安全性を検討するため、それらの併用を可能とした。その結果、登録患者 94 例中 14 例（14.9%）において、経口剤と本剤が併用された。併用なしの症例と比較して併用症例において発現率が高かった有害事象は、いずれも各経口剤の添付文書にて高頻度に認められる副作用として記載されている事象であった（<2.7.4.5.2.2>）。

2.5.6.3 リスク

(1) 本剤の使用に伴い、皮膚乾燥、適用部位刺激感、そう痒症、ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎が認められる

第 I/II 相試験、検証試験及び長期投与試験において、本剤群（本剤併合）での発現率が 5%を超えた副作用は、皮膚乾燥（本剤群：30.4%、プラセボ群：11.4%）、適用部位刺激感（本剤群：27.0%、プラセボ群：25.0%）、ざ瘡（本剤群：10.1%、プラセボ群：0%）、そう痒症（本剤群：8.8%、プラセボ群：9.1%）、ざ瘡様皮膚炎（本剤群：6.1%、プラセボ群：0%）及び眼刺激（本剤群：5.4%、プラセボ群：4.5%）であった。このうち、皮膚乾燥及びざ瘡の発現率は、プラセボ群に比べ本剤群で有意に高かった（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.011、P=0.024）。また、適用部位刺激感及び眼刺激は投与開始 0～1 週後に、皮膚乾燥は投与開始 2～4 週後に、それぞれ最も高い発現率を示し、投与開始直後から好発することに留意する必要があると考えられた。

なお、上記 6 事象の重症度は大部分が軽度であり、高度の事象は認められず、必要に応じて併用薬等で処置することで十分に管理可能であった。

(2) 本剤の使用に伴い、光線過敏症が認められる可能性がある

モルモットを用いた皮膚光感作性試験の結果から、本剤には再接触と UVA によって皮膚炎が惹起されるような皮膚光感作性はないものの、光線過敏を誘発する作用が認められた。

この所見に基づき、第 I/II 相試験及び検証試験においては、日焼け止めの使用を中心とした直射日光回避のための対策を講じた結果、光線過敏症や日光曝露との関連性を疑わせる有害事象は認められなかった。

一方、現在実施中の長期試験においても同様の対策を講じているが、12 ヵ月中間報告時点では光線過敏症を疑わせる有害事象として、それぞれ紅斑が 1 例に 2 件、日光皮膚炎が 1 例に 1 件認められた。紅斑の 2 件はいずれも軽度であり、治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、それぞれ翌日及び 2 日後に回復したことから、臨床上問題となる事象ではないと考えられた。日光皮膚炎 1 件については、遠足の翌日に治験薬を塗布していない箇所に偶発的に生じた事象として、主治医により治験薬との因果関係は否定された。また、軽度であり、治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、速やかに回復したことから、同様に臨床上問題となる事象ではないと考えられた。

なお、3 試験において講じた直射日光回避対策が光線過敏症の発現を抑制した可能性があり、現時点では本剤が光線過敏症を誘発する可能性を否定することはできない。従って、本剤によ

る光線過敏症の発現リスクを低減するための対策を引き続き行うよう注意喚起する必要があると考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

結節性硬化症は、常染色体優性遺伝性の希少疾患であり、指定難病である。血管線維腫をはじめとした結節性硬化症に伴う皮膚病変は、無治療で改善や消失が期待されるものではなく、小児期からの発症を含め、一旦発症すると何らかの治療を行わない限り基本的に症状が継続、進行する。しかしながら、結節性硬化症に伴う各種皮膚病変を適応として国内外で承認された治療薬は存在せず、現行の治療法は、外科的切除やレーザー治療を中心とした侵襲性の高い対症療法のみである。

そのような現状において、今回、検証試験において血管線維腫及び線維性頭部局面に対する本剤の優れた有効性が確認されたことから、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する世界で初めての非侵襲的な薬物療法として、本剤の持つ臨床的意義は大きいと考えられる。

一方、本剤は唯一局所投与可能な外用 mTOR 阻害剤であることから、mTOR 阻害薬の経口剤で認められるような全身性の副作用の懸念は小さい。また、臨床試験において、皮膚乾燥、適用部位刺激感、ざ瘡、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎及び眼刺激といった副作用は認められたものの、いずれも本剤の用法・用量の調整や併用治療等の処置により適切に管理可能であった。モルモットで認められた光線過敏様皮膚反応についても、日光曝露回避の対策により十分管理可能と考えられた。従って、本剤によるベネフィットを考慮すれば、いずれのリスクも十分に許容されるものであると考えられた。

以上より、本剤は結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する有効性が確認された唯一の薬剤であり、全く新しいアプローチで非侵襲的かつ局所的な治療を可能にする画期的な治療法として位置付けられ、その臨床上のベネフィットはリスクを確実に上回るものと考えられた。

2.5.7 参考文献

1) Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc. 2003;35(3 Suppl):7S-14S. ＜5.4.5-3 参＞
2) Agata T. Epidemiology of Tuberous Sclerosis in Japan. Gann Monograph on Cancer Research. 1999;46:27-35. ＜5.4.5-4 参＞
3) Ohno K, N Yakura, H, Zhang, H, et al. Molecular epidemiology of tuberous sclerosis. Gann Monograph on Cancer Research. 1999;46:53-59. ＜5.4.5-5 参＞
4) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. Lancet. 2008;372(9639):657-68. ＜5.4.5-6 参＞
5) Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49:243-54. ＜5.4.3-3 参＞
6) 日本結節性硬化症学会編. 結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社、東京、2016.
7) 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子ら. 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌. 2008;118(9):1667-76. ＜5.4.3-2 参＞
8) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. PLoS One. 2013;8(5):e63910. ＜5.4.5-7 参＞
9) Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. Science. 1997;277(5327):805-8. ＜5.4.5-8 参＞
10) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. Cell. 1993;75(7):1305-15. ＜5.4.5-9 参＞
11) Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. Lancet Oncol. 2008; 9: 73-9. ＜5.4.5-10 参＞
12) Corradetti MN, Guan KL. Upstream of the mammalian target of rapamycin: do all roads pass through mTOR? Oncogene. 2006;25(48):6347-60. ＜5.4.5-11 参＞
13) Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012;149(2):274-93. ＜5.4.5-12 参＞
14) Li S, Takeuchi F, Wang JA, et al. Mesenchymal-epithelial interactions involving epiregulin in tuberous sclerosis complex hamartomas. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(9):3539-44. ＜5.4.5-13 参＞
15) Ohguchi K, Banno Y, Nakagawa Y, et al. Negative regulation of melanogenesis by phospholipase D1 through mTOR/p70 S6 kinase 1 signaling in mouse B16 melanoma cells. J Cell Physiol. 2005,205(3):444-51. ＜5.4.5-14 参＞
16) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. Arch Dermatol. 2012;148(1):138-9. ＜5.4.3-7 参＞
17) Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49(4):255-65. ＜5.4.5-15 参＞
18) Wheless JW, Almoazen H. A novel topical rapamycin cream for the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex.J Child Neurol. 2013;28(7):933-6. ＜5.4.5-16 参＞

19) Rauktys A, Lee N, Lee L, et al. Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model. BMC Dermatology. 2008;8:1. ＜5.4.5-17 参＞

20) Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, et al. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. Br J Dermatol. 2013;169(6):1314-8. ＜5.4.1-3 参＞

21) Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, et al. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2017;153(1):39-48. ＜5.4.3-1 参＞

22) Balestri R, Neri I, Patrizi A, et al. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29(1): 14-20. ＜5.4.5-18 参＞

23) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, et al. Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatol. 2015;151(7):722-30. ＜5.4.3-6 参＞

24) Knöpfel N, Martín-Santiago A, Bauza A, et al. Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(8):802-3. ＜5.4.3-8 参＞

25) Micozkadioglu H, Koc Z, Ozelsancak R, et al. Rapamycin therapy for renal, brain, and skin lesions in a tuberous sclerosis patient. Ren Fail. 2010;32(10):1233-6. ＜5.4.3-10 参＞

26) Tarasewicz A, Debska-Slizień A, Konopa J, at al. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. Transplant Proc. 2009;41(9):3677-82. ＜5.4.3-9 参＞

27) Muzic JG, Kindle SA, Tollefson MM. Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. JAMA Dermatol. 2014;150(9):1024-5. ＜5.4.3-12 参＞

28) Nathan N, Wang JA, Li S, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):802-808. ＜5.4.3-11 参＞

29) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. Br J Dermatol. 2011;165(4):912-6. ＜5.4.1-2 参＞

30) Cinar SL, Kartal D, Bayram AK, et al. Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(1):27-32. ＜5.4.5-19 参＞

31) Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. Drugs RD. 2012;12(3):121-6. ＜5.4.5-20 参＞

32) Tu J, Foster RS, Bint LJ, et al. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: follow up of a pilot study and promising future directions. Australas J Dermatol. 2014;55(1):63-9. ＜5.4.5-21 参＞

33) Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - associated facial angiofibroma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(10):1315-8. ＜5.4.5-22 参＞

34) Pynn EV, Collins J, Hunasehally PR, Hughes J. Successful topical rapamycin treatment for facial angiofibromata in two children. Pediatr Dermatol. 2015;32(3):e120-3. ＜5.4.5-23 参＞

35) Park J, Yun SK, Cho YS, et al. Treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis complex: the effect of topical rapamycin and concomitant laser therapy. Dermatology. 2014;228(1):37-41. ＜5.4.5-24 参＞

36) Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients. Australas J Dermatol. 2012;53(1):52-6. ＜5.4.5-25 参＞

37) Kaufman McNamara E, Curtis AR, Fleischer AB Jr. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. J Dermatolog Treat. 2012;23(1):46-8. ＜5.4.5-26 参＞

38) Bae-Harboe YS, Geronemus RG. Targeted topical and combination laser surgery for the treatment of angiofibromas. Lasers Surg Med. 2013;45(9):555-7. ＜5.4.5-27 参＞

39) DeKlotz CM, Ogram AE, Singh S, et al. Dramatic improvement of facial angiofibromas in tuberous sclerosis with topical rapamycin: optimizing a treatment protocol. Arch Dermatol. 2011;147(9):1116-7. ＜5.4.5-28 参＞

40) Truchuelo T, Díaz-Ley B, Ríos L, et al. Facial angiofibromas treated with topical rapamycin: an excellent choice with fast response. Dermatol Online J. 2012;18(1):15. ＜5.4.5-29 参＞

41) Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. Arch Dermatol. 2010;146(7):715-8. ＜5.4.5-30 参＞

42) Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. Br J Dermatol. 2008;159(2):473-5. ＜5.4.5-31 参＞

43) 新薬の承認に関する資料（ラパリムス錠 1mg）CTD 2.7.2 ＜5.4.2-1 参＞
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400096/index.html

44) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6. ＜5.4.3-4 参＞

45) Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942-9. ＜5.4.3-5 参＞

46) 福原俊一編. 皮膚疾患の QOL 評価. DLQI、Skindex29 日本語版マニュアル. 照林社、東京、2004. ＜5.4.5-32 参＞

47) Crall C, Valle M, Kapur K, et al. Effect of Angiofibromas on Quality of Life and Access to Care in Tuberous Sclerosis Patients and Their Caregivers. Pediatr Dermatol. 2016;33(5):518-25. ＜5.4.5-33 参＞

48) Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, et.al. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T-cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. J Cell Physiol. 1993;154:7-15. ＜5.4.5-34 参＞

49) Jefferies HBj, Reinhard C, Kozma SC, et.al. Rapamycin selectively represses translation of the "polypyrimidine tract" mRNA family. Proc Natl Acad Sci USA. 1994:91:4441-4445. ＜5.4.5-35 参＞

50) Jefferies HBJ, Fumagalli S, Dennis PB, et.al. Rapamycin suppresses 5'TOP mRNA translation through inhibition of p70 (S6K). EMBO J. 1997;16:3693-3704. ＜5.4.5-36 参＞

51) Terada N, Patel HR, Takase K, et.al. Rapamycin selectively inhibits translation of mRNAs encoding elongation factors and ribosomal proteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:11477-11481. ＜5.4.5-37 参＞

52) Beretta L, Gingras AC, Svitkin YV, et.al. Rapamycin blocks the phosphorylation of 4E-BP1 and inhibits cap-dependent initiation of translation. EMBO J. 1996;15:658-664. ＜5.4.5-38 参＞

53) Feuerstein N, Huang D, Prystowsky MB. Rapamycin selectively blocks interleukin 2 induced proliferating cell nuclear antigen gene expression in T-lymphocytes: evidence for inhibition of CREB-ATF binding activities. J Biol Chem. 1995;270:9454-9458. ＜5.4.5-39 参＞

54) Lai JH, Tan H. CD28 signaling causes a sustained down-regulation of I kappa B alpha which can be prevented by the immunosuppressant rapamycin. J Biol Chem. 1994;269:30077-30080. ＜5.4.5-40 参＞

55) Nourse J, Firpo E, Flanagan WM, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kip1 cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin. Nature. 1994;372:570-573. ＜5.4.5-41 参＞

56) 新薬の承認に関する資料（ラパリムス錠 1mg）CTD 262 ＜5.4.5-42 参＞
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400096/index.html（6. 非臨床概要(1) 薬理）

57) 新薬の承認に関する資料（ラパリムス錠 1mg）CTD 266 ＜5.4.5-43 参＞
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400096/index.html（6. 非臨床概要(3) 毒性）

58) 新薬の承認に関する資料（ラパリムス錠 1mg）CTD 264 ＜5.4.5-44 参＞
http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400096/index.html（6. 非臨床概要(2) 薬物動態）