

シロリムス外用薬の長期投与における安全性と有効性に関する研究

研究分担者 金田 眞理
大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学 皮膚科学講座 准教授

研究要旨

結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に特化した治療薬としてシロリムス外用薬（ラパリムスゲル0.2%[®]）が発売されて1年以上になる。そこで、長期試験と市販後の使用を通してラパリムスゲル0.2%[®]の長期投与の安全性と有効性についてまとめた。シロリムスゲルは結節性硬化症の血管線維腫だけでなく白斑、局面、シャグリンパッチ、爪線維腫に対しても有効で、1年以上の長期の使用に対しても安全であった。

A. 研究目的

結節性硬化症(TSC)の皮膚病変に特化した治療薬としてシロリムス外用薬（ラパリムスゲル0.2%[®]）が発売されて1年以上になるが現時点では長期の副作用や効果など未だに不明なものが多い。そこで、ラパリムスゲル0.2%[®]の長期試験と市販後の使用を通して、本薬剤の効果や副作用を取りまとめた。

B. 研究方法

シロリムス外用薬を用いた3相試験終了後から2018年の薬剤の市販に至るまでの間に行った0.2%シロリムスゲルを用いたオープンラベルの長期試験の結果と市販後の患者の効果や副作用の特徴に関してまとめた。長期試験は、本邦10施設で、2016年2月から2018年9月までの間に、3歳以上のTSCと確定診断できた患者94人の顔面血管線維腫（AF）、局面、白斑、に対して1日2回、52週間の外用を行った。有効性の評価は大きさと色調の変化を加味した総合的な5段階の評価（著名改善、改善、わずかに改善、不変、悪化）に基づいて、独立した判定委員会が患者の写真を用いて4, 8, 12, 26, 39, 52週後の改善度をベースラインと比較して評価を行った。さらに、DLQI/CDLQI及び、5段階の患者の満足度（非常に満足、満足、どちらともいえない、不満足、非常に不満足）を用いて評価した。市販後の特徴的な作用に関しては、外来で加療中の患者の多い副作用や特徴をまとめた。

（倫理面への配慮）

長期試験は1964年のヘルシンキ宣言とその後

の改定を準拠し、各大学や施設の倫理委員会で承認を得て、書面によるインフォームドコンセントを得た上で行った。

C. 研究結果

52週間の外用を行った94人の患者のうち成人44人、小児50人、女性53人、男性41人。外用期間が52週が5人、52-103週が20人104週以上が69人であった。

1. AFの改善率に関しては

- ① AFは試験期間を通じて上昇した。
- ② AFの改善率は12週迄は急速でその後は緩徐になった。
- ③ AFの改善率は大人より子どもで高い傾向にあった。
- ④ AFの改善率は12週では大人に比べて子どもで有意に高いが52週ではかわらなかった。
- ⑤ AFの大きさと赤み其々の改善率は全体改善度と同様の傾向を示した。

2. 0.2%シロリムスゲルの外用は、局面や白斑にも有効であった。

3. 1年間塗布を持続しても、血中のシロリムス濃度は1.8 ng/ml（血中有効濃度：5-15 ng/mL）以下であった。

4. ヘパリン含有クリームやワセリン等の保湿剤を使用してもシロリムスの血中濃度や効果は使用しない場合と違いは認められなかった。

5. 頻度の高い副作用は、塗布部の乾燥感、刺激感及びニキビ/ニキビ様の皮疹であった。

6. 刺激感乾燥感は早期に出現するが、にきび様皮疹は時間と共に増加する傾向があった。

7. 市販後の外来における使用を通しての観察で、

外用薬の塗布中止で、大部分の患者で皮疹の再燃が認められた。ただし、再燃までの期間は個人差が大きかった。

8. シロリムス外用薬の中止後の再投与においても効果に違いは認められなかった。

9. ニキビ/ニキビ様皮疹は 10 代の尋常性痤瘡が出やすい患者に特に顕著に認められる傾向があった。

10. 爪線維腫に対する外用の効果は、爪周囲や爪上部の小さな腫瘍には有効な症例があるが一般に効果の発現までに時間を有する。爪線維腫の外科的切除後にシロリムス外用薬を外用することによって、爪線維腫の再燃が遅らせることが可能である。

11. すでに外用で AF が軽快している症例では、軽快した状態を維持するのには内服薬のみで充分であると思われる症例が多かった。

12. モルスコムペンドゥールムもシロリムスゲル外用で軽快した症例がある。

D. 考察

シロリムス外用薬は継続投与してもある値以上に血中濃度が上昇しないため、長期使用に耐えうると考えられた。シロリムス外用薬の副作用である刺激感や基剤によるものと思われたが、乾燥感や、Ⅲ相試験でプラセボ群と比較して有意に高頻度で出現したために、シロリムスそのものによると考えられた。同様に痤瘡も特に尋常性痤瘡が発症する年齢の患者で多く認められることより、シロリムスそのものが痤瘡を作りやすいのではないかと考えられた。外科的治療との併用も有効と考えられた。シャグリンパッチや爪線維腫のように硬い線維化が進んだ腫瘍でも長時間の使用で軽快することが確認できた。今後の多くの報告を待つ必要があるが、中止後の再投与においてもシロリムス外用薬の効果に違いが認められないことより、皮疹消退時にいったん使用を中止して再発時に再度投与することも可能と思われた。

E. 結論

シロリムスゲルは TSC の AF だけでなく白斑、局面、シャグリンパッチ、爪線維腫に対しても有効で、1年以上の長期の使用に対しても安全であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fei Yang, Lingli Yang, **Mari Wataya-Kaneda***, Lanting Teng, Ichiro Katayama Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model PLoS One. 2020 Jan 24;15(1):e0228204.
2. Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, **Wataya-Kaneda M**, Fujimoto M *Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face.* Contact Dermatitis 2020 Jan;82(1):56-57
3. Arase, Noriko; **Wataya-Kaneda, Mari**; Murota, Hiroyuki; Nakagawa, Yukinobu; Yamaoka, Toshifumi; Itoi-ochi, Saori; Hirayasu, Kouyuki; Arase, Hisashi; Fujimoto, Manabu; Katayama, Ichiro, *Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially for wild-type KIT patients.* J Dermatol. 2020 Apr;47(4):426-4294.
4. Kume, Miki; Kiyohara, Eiji; Aoyama, Reika; Hayashi, Misa; Morikawa, Yoichiro; Maeda, Tetsuo; Tanemura, Atsushi; **Wataya-Kaneda, Mari**; Katayama, Ichiro; Fujimoto, Manabu *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with rapid liver metastasis after spontaneous regression of the primary lesion.* J Dermatol. 2020 May;47(5):e190-e191.
5. Kamitani, Tomo; Arase, Noriko; Nomura, Toshifumi; Peh, Jin Teng; Katayama, Ichiro; **Wataya-Kaneda, Mari**; Fujimoto, Manabu *Case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, along with facial bilateral reticular pigmentation.* Journal of Cutaneous Immunology and Allergy In press
6. Maekawa, Aya; Tanemura, Atsushi; Akome, Jun; Tonomura, Kyoko; Kiyohara, Eiji; **Wataya-Kaneda, Mari**; Namikawa, Kenjiro; Yamazaki, Naoya; Fujimoto, Manabu *A Case of Malignant Melanoma with Shrinking Metastases after Sequential Severe irAEs.* Journal of Cutaneous Immunology and Allergy 2020;00:1-2.
7. Yuka KIMURA, M.D., Atsushi TANEMURA, M.D., Ph.D., Yuma HANAOKA, M.D., Eiji KIYOHARA, M.D., Ph.D., **Mari WATAYA-KANEDA**, M.D., Ph.D., Manabu FUJIMOTO, M.D., Ph.D., Katsuto TAMAI, M.D., Ph.D., 3Keisuke TAMARI, M.D., Ph.D., Yuji SEO, M.D., Ph.D., Kazuhiko OGAWA, M.D., Ph.D. *Successful high-dose radiation treatment for chemo-resistant oral squamous cell carcinoma in a Kindler's syndrome patient.* Annals of Dermatology in press
8. **Mari Wataya-Kaneda***, Hiroshi Nagai, Yuuki Ohno, Hiroo Yokozeki, Yasuyuki Fujita, Kazue Yoshida, Masaaki Ogai, Yuichi Yoshida, Akihiko Asahina, Kazuyoshi Fukai, Chiharu Tateishi, Izumi Hamada, Tatsuro Takahata, Shigeki Shimasaki, Hiroyuki Murota, *Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial.* Dermatology and Therapy 2020 May 8.

9. Kume M, Nakagawa Y, Kiyohara E, Arase N, **Wataya-Kaneda M**, Yaga M, Yanagawa M, Fujimoto M. *A Case of Zonisamide-Induced Toxic Epidermal Necrolysis With Acute Respiratory Failure*. *Allergol Int.* 2020 May 18;S1323-8930(20)30057-5
10. Koguchi-Yoshioka H, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto I, **Wataya-Kaneda M*** *Hypohidrosis in the macules in tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1* *J Dermatol.* 2021 Mar;48(3):418-419.
11. Koguchi-Yoshioka H, Nakamura A, Tanemura A, Katayama I, Fujimoto M, **Wataya-Kaneda M***. *Effect of sirolimus gel on sweating: A pilot study*. *J Dermatol.* 2021 Jan 27.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
 1. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 日本 2019/10/16
 2. てんかん治療用又は自閉症スペクトラム障害治療用外用剤 WIPO PCT/JP2020/037986 2020/10/7
 3. 脈管異常治療用外用 WIPO PCT/JP2020/005252
 4. シロリムスまたはその誘導体を含む局所適用外用剤 WIPO PCT/JP2020/006717
 5. シロリムスまたはその誘導体を含む全身作用型外用剤 WIPO PCT/JP2020/006722