

マルホ皮膚科セミナー

2020年9月7日放送

「第83回 日本皮膚科学会 東京・東部合同学術大会 ⑥

ミニシンポジウム1 - 1

結節性硬化症の皮膚病変の治療薬とその開発」

大阪大学大学院 皮膚科
准教授 金田 眞理

はじめに

先日、「臨床研究講習会」の中で、結節性硬化症 (Tuberous sclerosis complex :TSC) の皮膚病変に対するシロリムス(ラパマイシン)外用薬が、アカデミアで開発されて、わずか6年間で市販に至った産官学の連携がうまく進んだ成功例としてあげられた。確かに、I、II相の医師主導治験開始から市販までは最短期間であるが、実際には10年以上の歳月を有している。臨床研究のことなど全く知らない臨床医がなぜ外用薬の開発に携わることになったのか。まずは、対象疾患である結節性硬化症 (TSC) とその皮膚病変、皮膚病変の治療方法について、説明し、治療の現状、問題点、外用薬開発に至った現状を説明する。その上で、実際のI、II、III相治験および長期試験の結果をもとに、シロリムス外用薬の効果と問題点などについて解説させて頂く。

結節性硬化症 (TSC) とは

TSCは、有病率：0.014%、推定患者数：15,000人の常染色体優性遺伝性の疾患で、皮膚をはじめとする全身の過誤種、精神神経症状、白斑など、程度の異なる多彩な症状が様々な時期に出現し、徐々に進行していく疾患で、一昔前は精神

結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex)

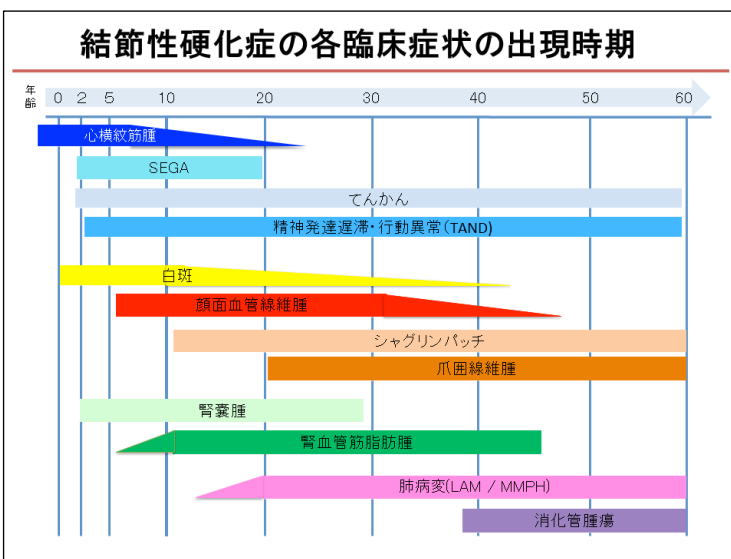
- 有病率:0.014%、推定患者数:15,000人
- 常染色体優性遺伝 (責任遺伝子 *TSC1*, *TSC2*)
 - TSC1* 遺伝子 9q34 130KD 蛋白 hamartin
 - TSC2* 遺伝子 16p13.3 120KD 蛋白 tuberin
- 皮膚をはじめとする**全身の過誤種** (腎AML, 脳SEGA, 顔面AF、肺LAM)
- 精神発達遅滞、癲癇、自閉症などの**精神神経症状**
- **白斑**
- 症状の**程度**や**種類**が多彩
- 様々な**時期**に種々の症状が出現
- 徐々に進行

発達遅滞、てんかん、顔面の血管線維腫 (AF) が本症の 3 主徴と呼ばれ、典型的な症状と考えられていた。本症の象徴的な症状の 1 つである、顔面の AF はひどくなると患者の QOL を著しく障害するが、今まではレーザーや手術等の外科的治療法しかなく、局所麻酔での治療が不可能な小児や発達障害のある患者では、治療法がなく重篤になる迄放置されることが多かった。

TSC は病因遺伝子 *TSC1* 遺伝子と *TSC2* 遺伝子の異常の結果、その下流の

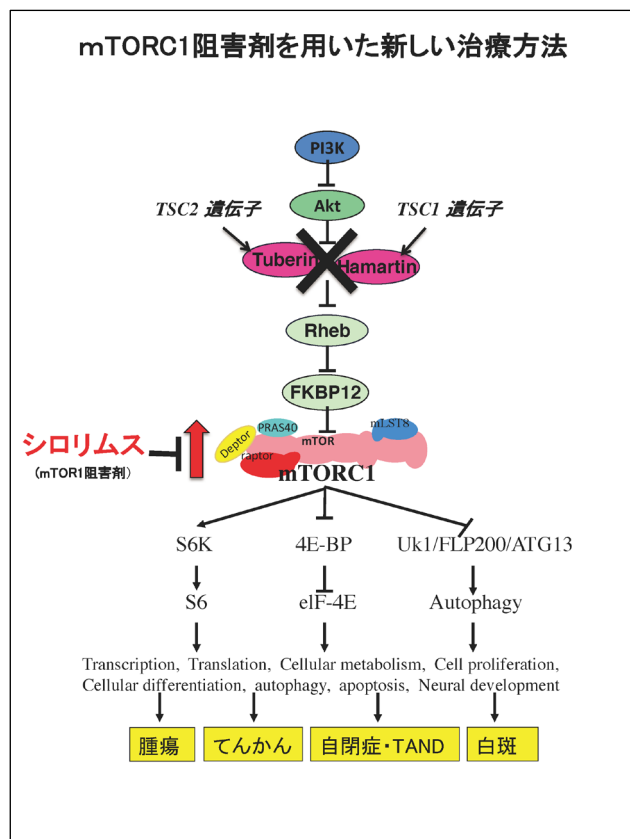
mechanistic/mammalian target of

rapamycin complex1 (mTORC1) が恒常的に活性化する為に起こる疾患である。mTORC1 は全ての細胞に普遍的に存在するセリン・スレオニンキナーゼで、転写活性や細胞増殖の活性化、オートファジーの抑制、脂質代謝や糖代謝の調節、など様々な作用を担っており、結果的に mTORC1 の異常で、全身の種々の臓器に前述した様々な症状を種々の程度で生じる。従って mTORC1 の阻害剤を用いることにより、これら全ての症状を改善できる。しかしながら臓器によって、その効果の発現の速さや強さは異なってくる。



mTORC1 阻害剤を用いた新しい治療法

2010 年代前半に mTORC1 阻害剤の内服薬が TSC の腎の血管筋脂肪腫 (AML) や上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) の治療薬として承認され、使用されるようになった。これら薬剤は腎の AML や脳 of SEGA、肺の LAM に対して非常に有効で、早期に腫瘍を縮小させるが、薬剤投与の中止で病変が再燃する。また、本薬剤は、腎の AML や SEGA の治療目的で投与されても、顔面の AF 等の皮膚病変に対しても効果を発揮する。しかしながら、皮膚病変に対しては効果発現迄に AML や SEGA に対するよりも時間を要する。しかもこれら薬剤は免疫抑制剤であり、抗悪性腫瘍剤でもあり、長期の投与では副作用が問題となってくる。痛みが無く、麻酔もいらない mTORC1 阻害剤の内服薬は TSC の皮膚病変に対しても効果が期待されたが、皮膚病変のみが重篤な患者の治療には副作用



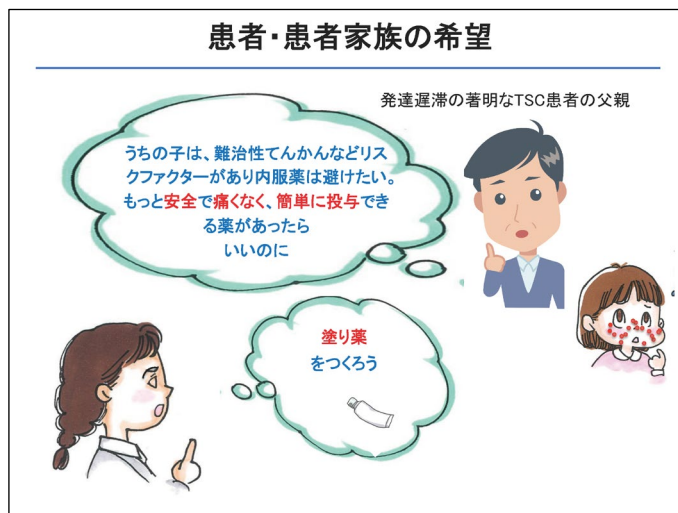
の面から、使用しがたく、より有効で安全な治療法の開発が求められていた。

外用薬の開発

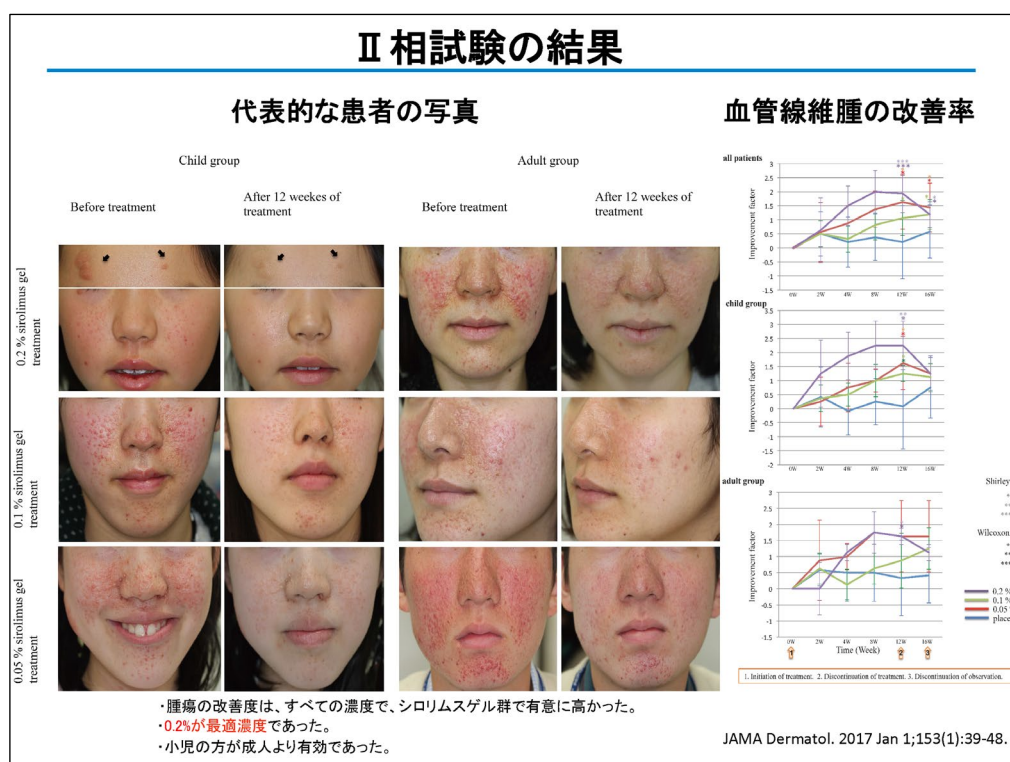
本外用薬の開発は患者の親の「痛くもなく、麻酔もいらない塗り薬があったら発達障害が著明で様々な基礎疾患を抱えているうちの子にも使えるのだけれど、先生そんな薬をつくってください」という一言から始まった。シロリムスは分子量が 914.2Da と大きく通常の方法では正常の皮膚には吸収されがたい薬剤である。開発が難しいのと希少難治性疾患の薬であり、利益を得難いと考えられたのかもしれない。本邦の様々な製薬会社にシロリムス外用薬の開発を御願いしたがどこからも良い返事が得られなかった。どこもつくってくれないのであれば、自分たちでつくしかない。そこで阪大病院の薬剤部と協力して、様々な基剤のシロリムス外用薬を製造し、吸収を検討した。

ところで、人に使用する為の薬を製造するには様々な基準を満たす必要がある。GMP (good manufacture practice) レベルの原末を用いて GMP レベルの製造機関での製造が必要であり、動物実験も GLP(good laboratory practice)レベルでの実験が必要になる。莫大な費用もかかる。幸い厚労省から毎年1億円を超える研究費を頂き、海外のP社からは無償でいろいろな薬剤に関する情報の提供を頂いた。また阪大病院には GMP レベルの施設も治験実施環境もそろっており、外用薬の製造を行うことができた。2012年4月から

2015年3月に、大阪大学で製造した外用薬を用いて、子供18人、大人18人、計36人のTSCの患者に対して0.2%、0.1%、0.05%及びプラセボ4濃度のランダム化二重盲検のI,II相試験を施行した。多くの患者が全国から泊まりがけで治験に参加してくれた。その結果、本試験で、実薬群がプラセボ群に比して有意に腫瘍を軽快させること、子供の方が効果が良いこと、更に0.2%が最適濃度であることが示された。引き続いて2015年12月から2016年10月に、本邦の9施設で62例のTSC患者に対して0.2%シロリムスゲルの安全性と有効性の確認の為に、企業によるIII相試験、「0.2%シロリムスゲルとプラセボを用いた



ランダム化二重盲検試験」を行った。本試験の主要評価項目である外用 12 週における顔面 AF の改善度は、($P < 0.0001$)とシロリムス群がプラセボ群に比して有意に高く、その効果が実証された。また、シロリムス群の 60 % の患者が“著明改善”か“改善”であったのに比して、プラセボ群では“著明改善”や“改善”はなく、プラセボ群の 81%



の患者が“不変”であった。外用 4 週、8 週における 顔面 AF の改善度も、12 週と同様に(其々 $P < 0.0001$)とシロリムス群がプラセボ群に比べて有意に高いことも確認できた。改善率はこれ迄の報告と同様に、成人に比べて小児で有意に高く、0.2% シロリムスゲルは、TSC の顔面の AF のみならず、局面や白斑にも有効であった。ただ、すべての改善率は外用中止 4 週目で低下し、内服薬と同様に、mTORC1 阻害剤の一過性の効果が示された。安全性に関しては、血中シロリムス濃度は、シロリムス群で、0.5 ng/mL 以下で、内服による血中濃度 (5-15 ng/mL) の 1/10 以下 であり、全身の有害事象は起こしにくく、安全性が高いと考えられた。主要な有害事象は、乾燥感、刺激感、搔痒感及びにきび様皮疹であり、このうち乾燥感はシロリムス群で 37%とプラセボ群の 13%に比べて有意に高く ($P = 0.0380$)、乾燥感はシロリムスによると考えられた。いずれの有害事象も重篤でなく投与の中止に至ったものはなかった。

以上より、0.2% シロリムスゲルの 12 週間外用は TSC の顔面の AF に対する有効で安全な治療薬として承認され、先駆け審査制度の第一号として申請され、2018 年 3 月に薬事承認を得て 6 月から本邦で発売となった。さらに、III 相試験終了後に行われた長期試験により、顔面の AF は 12 週までは急速に改善し、その後改善速度が緩やかになること、特に子供でその傾向が強いこと、ただし成人に多い固い大きな顔面の AF であっても 52 週 (1 年) の投与で、成人も子供とほぼ同等の改善度を得ることができることが確認できた。さらに、血中シロリムス濃度は 52 週の投与においても 1.8 ng/mL 以下で、内服による有効血中濃度 (5-15 ng/mL) の 1/5 程と天井効果を示した。また、ワセリンや、ヘパリン含有外用剤は血中濃度や効果に影響を与えないこと、血中濃度と効果は無関係であることも確

認できた。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こと、内服薬との併用においても外用のみと同様の効果が認められることがわかった。

現在アメリカやヨーロッパ、中国等海外での承認をめざしているが、更に長期の安全性、外用治療開始時期と終了時期、あるいは終了の方法、継続期間、外科的治療法との併用や全身投与との併用が推奨できるかなど、今後解決しなければならない問題も多数残っている。

本薬剤は、多くの人々の善意と熱意でできた薬でもあり、多くの患者の助けになればと願っている。