

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験

(英語) Topical sirolimus therapy for cutaneous vascular anomalies: A randomized phase II clinical trial

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 神人正寿
(英語) Masatoshi Jinnin

研究開発代表者 所属機関・部署・役職: 和歌山県立医科大学 皮膚科 教授
(日本語) 和歌山県立医科大学 皮膚科 教授
(英語) Professor, Dermatology, Department of Dermatology, Wakayama Medical University,

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

血管異常 (VA) とは、血管やリンパ管の異常な発達または増大を特徴とする多彩な疾患群を含む。International Society for the Study of Vascular Anomalies 分類により、脈管腫瘍と脈管奇形に大別される。前者は内皮細胞増殖の増殖を伴うが、後者は血管・リンパ管の形態異常に起因する。房状血管腫 (TA) およびカポジ肉腫様血管内皮細胞腫 (KHE) は脈管腫瘍に属し、静脈奇形 (VM) およびリンパ管奇形 (LM) は脈管奇形に属する。

VA は全身の組織に発生する可能性があるが、とくに皮膚に発生することが多い。臨床症状は表在性の色素斑から皮下腫瘍まで実にさまざまである。その多くは先天性であり、一部の病変を除き自然に退縮することは稀で、むしろ増大する傾向があり、出血、リンパ液の漏出、正常組織の圧迫、疼痛、美容上の懸念などの臨床的問題を生涯にわたって引き起こす。

VA の管理は複雑であり、内科的治療と外科的治療の両方に精通した集学的チームを必要とする。現在のところ、これらの病態の最適な治療法についてのコンセンサスは乏しいが、外科的切除、レーザー治療、硬化療法などが一般的である。アスピリン、ビンクリスチン、あるいはプロプラノロールなどの様々な内科的アプローチの有効性は一定ではない。重要なことはいかなる治療を用いても、長期にわたる医療介入、投薬、場合によっては入院が必要となり、病状が悪化した場合には高額な医療費がかかることである。このような背景から、VA に伴う皮膚病変に対する新たな治療アプローチの開発は、医学的および経済的観点から重要な意味を持つ。

近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析により、VA の原因として PI3K/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) 経路の関連性が明らかになっている。そして mTOR の阻害剤であるシロリムスは、いくつかのタイプの VA、特に mTOR の関与が強い VM、LM、TA、KHE に高い効果を示すことがこれまでの症例報告や臨床研究によって示唆されており、この薬剤は新たな標的治療薬として注目されている。一方、皮膚病変は成長とともに拡大する可能性があり、思春期にはより病変の増大が活発になる可能性があるため、侵襲の少ない薬物療法を小児期から開始することが望まれる。しかし、経口シロリムスは免疫抑制などの副作用を引き起こす可能性がある。したがって、全身的な副作用の少ない局所療法が皮膚病変の治療に最適であると言える。

結節性硬化症患者の血管線維腫に対する 0.2% シロリムスゲルの多施設共同無作為化臨床試験 (国内 9 施設) において、治療開始 4 週目、8 週目、12 週目の奏効率は、シロリムスゲル群がプラセボ群より有意に高かった。有害事象は軽度から中等度であり、シロリムス群で 27 例 (90%)、プラセボ群で 22 例 (69%) に認められたが、治療を中止した被験者はいなかった。重篤な有害事象としてシロリムス群の 1 例に急性膵炎が発現したが、入院後すぐに回復し、治療を

中止することはなかった。その後、異なる血管奇形 (blue rubber bleb nevus syndrome、common VM、phacomatosis pigmentovascularis type IVb、Fabry 病における被角血管腫) と診断された 4 人の患者を対象に、0.2%シロリムスゲルの非盲検単群パイロット試験が行われた。2 人の患者 (50%) に軽度の改善がみられ、残りの 2 人 (50%) は 12 週間の治療で変化がみられなかった。Blue rubber bleb nevus syndrome における全身性 VM に対して最も有効であった。有害事象は認められず、血中シロリムスはどの患者からも検出されなかった。

このパイロット試験で認められた有効性と許容できる安全性に基づき、我々は、医師主導の多施設二重盲検プラセボ対照並行群間無作為化第Ⅱ相臨床試験を実施した。その目的は、VM、LM、TA、KHE を含む VA の皮膚病変を有する患者に対するシロリムスゲルの有効性と安全性を評価することである。結果、VM (n=27) 、LM (n=14) 、TA (n=8) さらには KHE (n=1) の患者をエントリーした。患者はプラセボ、0.2%、0.4%のいずれかのシロリムスゲル外用剤を 1 日 2 回、対象病変に 12 週間塗布した。主要評価項目は、12 週後に中央判定委員会が写真を元に評価した標的病変の総合的改善スコアであった。結果、プラセボ群と比較して 0.2%シロリムスゲル群 (P=0.410) または 0.4%シロリムスゲル群 (P=0.549) では、平均改善スコアに統計学的有意差は認められなかった。したがって、このプロトコールでは皮膚 VA に対するシロリムス外用薬の有効性を証明することはできなかった。

一方、16 の副次評価項目の 1 つである、中央判定委員会が評価した 12 週後の標的病変サイズの改善は、0.4%シロリムスゲル群でプラセボ群より有意に高かった (P=0.031) 。プロトコール外で行われた事後解析では、病変の輪郭をトレースして算出した面積が 20%以上減少した患者の割合は用量依存的に増加した (プラセボ群、0.2%群、0.4%群でそれぞれ 0%、37.5%、65.0%) 。安全性に関しては、0.4%ゲル群で塗布部位の刺激症状と皮膚炎が発生した。よってシロリムス外用薬の安全性プロファイルは許容範囲内であることが示された。

以上の結果を Journal of Dermatology 誌に投稿し、すでに掲載された。

Evaluation of the effectiveness, safety, and optimal dose of topical sirolimus gel for managing cutaneous lesions in vascular anomalies remains necessary. This investigation was designed as a multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase II randomized clinical trial. A total of 27 individuals with venous malformations, 14 with lymphatic malformations, 8 with tufted angioma, and 1 with kaposiform hemangioendothelioma were enrolled. Participants were instructed to apply either a placebo or 0.2% or 0.4% sirolimus gel to the target lesion twice daily for 12 weeks.

The primary endpoint was the overall improvement score in the target lesion at Week 12, as determined by an independent review committee using photographic assessments. No statistically significant difference emerged in the mean improvement scores between the placebo group and either the 0.2% ($p = 0.410$) or 0.4% ($p = 0.549$) sirolimus gel groups, indicating that this study's protocol did not establish the efficacy of topical sirolimus for vascular anomalies. However, among the 16 secondary endpoints, the reduction in target lesion size at Week 12 was significantly greater in the 0.4% sirolimus group than in the placebo group ($p = 0.031$).

In a post-hoc analysis that traced the exact contours of the lesions, the proportion of patients exhibiting at least a 20% reduction in lesion area increased in a dose-dependent manner: 0% for placebo, 37.5% for 0.2% gel, and 65.0% for 0.4% gel. Concerning safety, some irritation and dermatitis at the application site were noted in the 0.4% group. Overall, sirolimus gel was linked to a reduction in lesion size in this cohort, and the safety data suggest that topical sirolimus has an acceptable safety profile.