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）

2.2　緒言

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.2 緒言 4

略語・略号一覧

略語・略号	内容
mTOR	mammalian target of rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）
TSC	Tuberous Sclerosis Complex（結節性硬化症）

2.2 緒言

ラパリムスゲル 0.2%（以下、本剤）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（mTOR）と複合体を形成してその機能を抑制することから、本剤は mTOR 阻害剤に分類される。

本剤による治療目標となる疾患は、結節性硬化症（TSC）に伴う皮膚病変である。TSC 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（告示番号：158）であるとともに、国内有病率はおよそ 10,000～30,000 人に 1 人、国内患者数は約 4000～12,000 人という希少疾患である。代表的な皮膚病変は、顔面の血管線維腫であり、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（粒起革様皮）、爪線維腫がある。

現時点で国内外において、血管線維腫をはじめとする TSC に伴う皮膚病変を適応とする薬剤は承認されていない。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。他の皮膚病変についても同様であり、治療選択肢は極めて限られているのが現状である。

TSC 患者では、TSC1 遺伝子及び TSC2 遺伝子の異常に伴い、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、TSC に伴う皮膚病変の症状が改善することが予測され、2010 年以降、シロリムスを TSC 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。

国内では、2013 年 12 月から TSC に伴う顔面皮膚病変を有する患者 36 例を対象とした医師主導第 I/II 相試験が実施され、本剤は血管線維腫を改善し、忍容性が良好であることが確認された。この結果を受けて、申請者は 2015 年 12 月から 2016 年 10 月にかけて、血管線維腫を有する TSC 患者を対象とした検証試験を実施し、本剤はプラセボと比較して血管線維腫及び頭部線維性局面を有意に改善することを検証した。また、検証試験と並行して 2016 年 2 月から長期投与試験を開始し、6 ヵ月中間報告の時点において、本剤は血管線維腫及び頭部線維性局面に対して有効性を維持しつつ、安全に長期間使用可能であることが示唆された。

以上の経緯から、本剤は TSC に伴う皮膚病変に対して唯一有用な薬剤であり、医療上の必要性が高い薬剤であると考え、世界に先駆けて次の内容で承認申請を行うこととした。また、長期投与試験については、審査期間中に 12 ヵ月中間報告のデータを追加提出した。

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

申請品目（販売名）	ラパリムス®ゲル 0.2%
剤形・含量	1 g 中にシロリムスを 2 mg 含有する水性ゲル剤
申請区分	医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
予定する効能・効果	結節性硬化症に伴う皮膚病変
予定する用法・用量	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。