目次

略語・略号一覧 2
2.2 緒言 3

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タンパク質）
PI3K/AKT/mTOR	Phosphatidylinositol 3-kinase/ Protein kinase B/ Mammalian target of rapamycin（細胞増殖，細胞死の抑制，遊走や血管新生など多岐にわたる作用に関与しているシグナル伝達経路）

2.2 緒言

難治性の脈管腫瘍・脈管奇形は、従来より血管腫、リンパ管腫と呼ばれていた疾患のうち、血管性腫瘍や、リンパ管腫、リンパ管奇形、静脈奇形、動静脈奇形、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など、有効な治療法が確立されていない疾患を指す。主に小児期における血管やリンパ管の形成異常が起こる疾患群であり、四肢の片側肥大及び疼痛、潰瘍、機能障害、臓器障害など様々な症状や整容上の問題を起こす[1、2)]。近年、遺伝子解析技術の発達に伴い、病変部位より PI3K/AKT/ mTOR 経路の遺伝子変異が検出され、これらの疾患の原因との関連性が示唆されている[3)]。

本剤は、細胞増殖や血管新生を促進するシグナル伝達に関わる分子である mTOR を抑制するため、難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する新しい治療薬として注目され、多数の研究報告がなされている[4、5、6)]。中でも Adams ら[3)] は、本剤を用いた臨床試験において本剤が種々の難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対し 80%(Overall Response)を超える極めて高い奏効率を示し、かつ良好な忍容性を示したことを報告した。本邦においては、岐阜大学小関医師らが実施した臨床研究[5)] でも同様の結果を報告している。こうした研究を背景に本薬錠剤（ラパリムス錠）は、世界に先駆けて本邦で「難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症)」の効能・効果を取得した。しかし、難治性脈管腫瘍・脈管奇形の中には、新生児から発症し、時に致死的な状態となり、すみやかな治療が求められることも少なくない。そこで今回、新生児、乳幼児にも投与可能な顆粒剤を製剤開発するとともに、血管性腫瘍や血管奇形等も加えた難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象疾患とした臨床開発を行った。

本モジュールでは、本薬顆粒剤の品質（規格・試験方法、安定性）に関わる概括資料を提示し、本薬錠剤及び顆粒剤の難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした治験及び特定臨床研究の成績に基づいて本剤の有効性、安全性に関わる臨床概要をまとめ、概括評価した。また、本剤の小児の薬物動態に関する情報は限られているため、利用可能な日本人データを用いた母集団薬物動態解析も実施し、本剤の至適用量を予測して、用法・用量の設定に際して参考とした。

なお、本剤は、2014 年にリンパ脈管筋腫症、2021 年に難治性リンパ管疾患の効能・効果で製造販売承認を取得している。このため、非臨床試験データに関しては審査済であることから本モジュールでは報告、評価していない。

＜参考文献＞

1 平成25年度　厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　「難治性血管腫・血管奇形についての調査研究班　患者実態調査及び治療法の研究」研究代表者　三村秀文
2 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形　診療ガイドライン　2017（第2版2017年3月31日）
3 ISSVA classification for vascular anomalies
4 Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. Pediatrics 2016 Feb;137(2):e20153257.
5 Hammer J, Seront E, Duez S, et.al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis 2018;13:191.
6 Ozeki et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:141.