Press Release(R2/9/25)

難治性の血管腫・リンパ管腫に対するシロリムス治験開始
世界初の薬事承認を目指して

岐阜大学医学部附属病院小児科の小関　道夫講師らのグループは、京都府立医科大学小児外科と共同で「難治性血管腫・リンパ管腫（脈管腫瘍・脈管奇形）に対するシロリムス療法」の医師主導治験を開始しました。

【発表のポイント】
・難治性の血管腫・リンパ管腫の原因を抑える画期的な薬物療法
・小児患者にも使用可能な顆粒剤を開発
・世界初の薬事承認を目指した医師主導治験

【概要】（資料１参照）
難治性血管腫・リンパ管腫（脈管腫瘍・脈管奇形）とは、カサバッハ・メリット現象を起こす血管腫（カポジ型血管内皮腫、房状血管腫）や、静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群、リンパ管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）、混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェバー症候群などを指し、それぞれの疾患は小児慢性特定疾病や指定難病にも認定されています。生まれた時から大きな血管腫やリンパ管腫が全身に発生するため、整容的な問題だけでなく、頚部・胸部病変は呼吸障害を起こしたり、四肢の運動障害、出血、感染などを繰り返し、時に命にも関わることもあります。手術や硬化療法、レーザーなどの従来の治療法で改善しないような難治例は、生涯に渡って、その症状に苦しむことになりますが、現時点では、保険適応のある有効な薬剤はありません。
最近、血管新生や腫瘍増殖に関わる PI3K/Akt/mTOR 経路の遺伝子異常がこれらの疾患の原因となっていることが判明し、注目されています。シロリムス（ラパマイシン）は mTOR 阻害剤の一つで、mTOR を抑えることによって、これらの疾患の症状を改善し、腫瘍を縮小させる効果があることが国内外の研究で明らかとなってきました。
シロリムスは海外で移植後の免疫抑制剤として使用されていましたが、本邦ではラパリムス錠（ノーベルファーマ株式会社が販売）がリンパ脈管筋腫症にのみ保険適応があります。本グループは、2017 年に本剤を用いたリンパ管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）に対する医師主導治験を実施し、非常に高い有効性を示しました。今回は、新たに開発した小児に使用可能な顆粒剤を追加し、リンパ管奇形だけでなく、他の血管腫・脈管奇形にも適応を拡大する目的で、岐阜大学、京都府立医科大学の他、九州大学、慶應義塾大学と共同で治験を実施し、2020 年中の症例登録を目指しています。

【実施の背景及び治験の概要】
本治験では、血管腫・リンパ管腫（脈管腫瘍・脈管奇形）の患者さんの中で難治な患者さんを対象に、ラパリムス錠、もしくは顆粒剤を１年間内服し、その治療効果や副作用などについて検討しています。

【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】
従来の治療法では治癒困難であった症例に対して、疾患の原因から抑える治療法を提供することができます。こうした病気の原因の遺伝子を抑える治療法は、癌の分子標的治療と似ています。従来の治療法よりも副作用や合併症が少なく、かつ効果的である可能性があります。今後、疾患の原因遺伝子が明らかになると、さらに有効な治療薬の開発に繋がります。本研究は「血管腫・リンパ管腫に対する分子標的治療」の先駆けになるだろうと期待します。また小児用製剤として開発した顆粒剤だけでなく、本疾患に対する薬事承認は世界初であり、本研究は世界中に注目されるだろうと考えています。

【用語解説】
1）血管腫・リンパ管腫（脈管腫瘍・脈管奇形）：従来から、小児期に発生する異常な血管の塊は「血管腫」と呼ばれていますが、一言に血管腫と言っても、正確には非常に多彩な疾患を含んでいます。これらは最近、構成成分や病理検査所見によって、正式な疾患名が付けられ、国際学会によって脈管腫瘍と脈管奇形に分類する ISSVA 分類が作成されました。一番頻度が高く、有名な血管腫は、従来からイチゴ状血管腫と呼ばれている血管腫です。これは乳児期に発生し、自然に退縮しますが、最近は「乳児血管腫」と呼ばれています。それ以外に、単純性血管腫と呼ばれている、いわゆるアザは「毛細血管奇形」、海綿状血管腫と呼ばれている「静脈奇形」や、リンパ管腫と呼ばれる「リンパ管奇形」なども、これらの疾患グループの一つです。
2）カサバッハ・メリット現象：脈管腫瘍であるカポジ型血管内皮腫と房状血管腫によって起こる、重篤な血液凝固異常です。これらは乳幼児期に大きな血管腫が四肢や体幹に発生し、そこで血液が異常に凝固してしまいます。進行すると血小板が減少し、重篤な出血が起こり、死に至る症例もあります。
3）mTOR（エムトール）：mTOR（mammalian target of rapamycin）はラパマイシンの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼで、細胞の分裂や生存などの調節に中心的な役割を果たすと考えられて

います。細胞が増殖因子などで刺激を受けると PI3 キナーゼ（Phosphoinositide 3-kinase:PI3K）というリン酸化酵素が活性化され、これが Akt というセリン・スレオニンリン酸化酵素をリン酸化して活性化します。活性化した Akt は、細胞内のシグナル伝達に関与する様々な蛋白質の活性を調節することによって細胞の増殖や生存（死）の調節を行います。この Akt のターゲットの一つが mTOR です。Akt によってリン酸化（活性化）された mTOR は細胞分裂や細胞死や血管新生やエネルギー産生などに作用してがん細胞の増殖を促進します。この経路を PI3K/Akt/mTOR 経路と言い、がん細胞や肉腫細胞の増殖を促進するメカニズムとして極めて重要であり、この経路の阻害はがん細胞や肉腫細胞の増殖を抑制し、細胞死（アポトーシス）を誘導することができるため、がん治療のターゲットとしても注目されています。

【本件に関する問い合わせ先】
＜研究に関すること＞
岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学　講師　小関道夫
電話：058-230-6386
E-mail：michioo@gifu-u.ac.jp

京都府立医科大学大学院医学研究科小児外科学　学内講師　文野誠久
電話：075-251-5809
E-mail：fumin@koto.kpu-m.ac.jp

＜報道担当＞
岐阜大学医学部附属病院総務課広報室
電話：058-230-2025
E-mail：hpsoumu@gifu-u.ac.jp

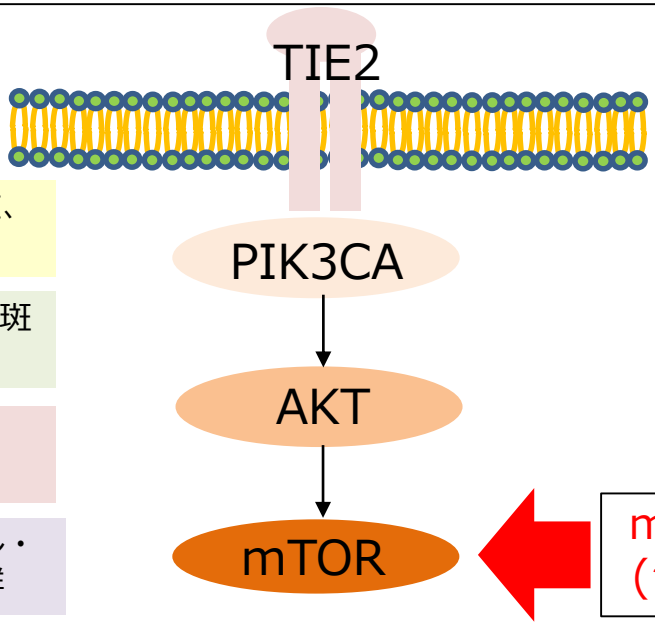
京都府立医科大学広報センター
電話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

資料1

難治性血管腫、リンパ管腫に対するシロリムス治験開始
～　世界初の薬事承認を目指して　～

「難治性の脈管腫瘍・脈管奇形に対するNPC-12T（顆粒剤・錠剤）の有効性及び安全性を検討する多施設共同第Ⅲ相医師主導治験」

血管腫・リンパ管腫の原因となっているシグナル伝達経路
（PIK3/AKT/mTOR）



血管腫（カポジ型血管内皮腫、房状血管腫）

静脈奇形、青色ゴムまり様母斑症候群

リンパ管奇形（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）

混合型脈管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェバー症候群

最近、血管腫、リンパ管腫の原因は、血管やリンパ管を作るために重要なシグナル伝達経路の異常が起こしていることがわかりました。シロリムスはその一番下流にある「mTOR」の働きを抑えることによって、病気を小さくしたり、症状を軽くするとされています。

これらの疾患全てに対する世界初の承認を目指して、岐阜大学、京都府立医科大学の他、九州大学、慶應義塾大学と共同で治験を実施します。

ここまで進むと、血管やリンパ管が作られるが、
病気の場合は、異常な血管やリンパ管が作られてしまう

（投与の１例）

右胸、腋窩、腹部に大きなリンパ管腫があった生後2週の赤ちゃんですが、シロリムスを投与して、リンパ管腫が著明に縮小しました
（患者さんご家族に許可を頂いて掲載しています）

治療前

6か月後