

結節性硬化症の皮膚病変に対するラパマイシン外用薬の開発

○中村 歩¹, 松本 章士¹, 田中 まり², 金田 眞理², 大石 雅子¹, 三輪 芳弘¹, 黒川 信夫¹(¹阪大病院薬, ²阪大院医皮)

【目的】結節性硬化症(TSC)は全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が多発する疾患であり、古典的三主徴として顔面血管線維腫、てんかん、精神発達遅延が知られている。TSCの原因遺伝子は *TSC1*、*2* であり、これらがつくる蛋白質に異常が起これ、mTOR の抑制が消失し、腫瘍が発生する。我々は mTOR 阻害剤ラパマイシンを皮膚腫瘍に局所適用し、顔面血管線維腫などに対する有用で副作用の少ない外用薬の調製を検討した。

【方法】Rapamune[®] (=ラパマイシン) 2mg 錠(Pfizer)を粉砕し、200mesh で篩過したものを原料とし、0.03%プロトピック[®]軟膏(アステラス)(A)、ワセリンベース基剤(B)、カーボポールゲル基剤(C)の3種類の基剤と混合して、0.1、0.2%の外用薬を調製し、4週間の製剤安定性試験を行った。これら調製薬を人工皮膚に塗布し、24時間後の真皮中のラパマイシン濃度を測定した。また、3名の健常皮膚で48時間クローズドパッチテストを行い、皮膚刺激を確認した。さらに同意を得た22名のTSC患者の顔面血管線維腫に対して、基剤(A):9名、基剤(B):4名、基剤(C):9名を用いた0.2%ラパマイシン外用薬と空基剤(0%)をそれぞれ顔面の左右に塗り分けて12週間連日使用し、効果、副作用、血中移行の有無を評価した。

【結果・考察】製剤の安定性試験に問題はなく、基剤による薬剤吸収性はゲル基剤が最も良く、患者の使用感も良かった。健常皮膚刺激テストも問題なかった。臨床使用では血中への移行は検出限界以下であり、大きな副作用もなく、ほぼすべての症例で有効な治療効果が得られた。今回は倫理上、原料に市販錠剤を使用したため、錠剤の添加剤の影響を検討できなかったが、現在、製剤原末を入手し、ゲル基剤を用いて、より有効で安全かつ安定な製剤を引き続き検討している。