

200818003A

厚生労働科学研究費補助金  
臨床試験推進研究事業

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の  
第Ⅲ相国際共同臨床試験 MILES trial に関する研究

平成20年度 総括分担研究報告書

主任研究者 中田 光

課題番号 H19-臨床試験-一般-008

平成21年4月7日

厚生労働科学研究費補助金

臨床試験推進研究事業

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の

第Ⅲ相国際共同臨床試験 MILES trial に関する研究

平成 20 年度 総括分担研究報告書

主任研究者 中田 光

課題番号 H19-臨床試験—一般—008

平成 21 年 4 月 7 日

## 目次

### I. 総括研究報告

シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第 III 相国際共同臨床 試験 MILES trial の進捗報告

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

教授 中田 光-----1

資料：「MILES TRIAL のあとにくるもの」 J-LAM の会・製薬企業・医師・規制当局が参加して  
最善の道を探る円卓会議 議事録

### II. 分担研究報告

1. リンパ脈管筋腫症日本人患者に於ける血清 Vascular Endothelial Growth Factor-D の測定

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター

呼吸不全研究部長 井上義一-----24

資料：New England Journal of Medicine に掲載された井上らによる報告

2. SELDI-TOF-MS 解析によるリンパ脈管筋腫症患者の血清マーカー探索のための予備調査研究

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

准教授 吉澤弘久ら-----30

3. 新潟大学における MILES 試験

新潟大学医歯学総合病院第二内科

高田俊範、寺田正樹、中山秀章-----32

4. シンシナティ大学/シンシナティ小児病院の臨床試験体制とマイルズトライアル

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

田澤立之-----36



別紙 3

## 1. 総括研究報告

### 厚生労働科学研究費補助金（臨床試験推進研究事業）

#### （総括・分担）研究報告書

### シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第Ⅲ相国際共同臨床試験 MILES trial

主任研究者 中田 光 新潟大学医歯学総合病院教授

研究要旨：リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis: LAM)は若年女性が罹患し進行性予後不良の難治性稀少疾患である(15年生存率 68%)。米国で免疫抑制剤シロリムスのI/II相試験が行われ、呼吸機能が改善することが示唆され、07年より日米加11施設が参加する第Ⅲ相国際共同臨床試験が始まった。新潟大学と近畿中央胸部疾患センターでも08年5月に開始され、09年3月までに23例が登録された。有害事象はこれまで新潟と近畿で127件確認されたがいずれも軽症であった。

#### 研究分担者氏名：

井上 義一  
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、  
臨床研究センター、部長  
吉澤 弘久  
新潟大学医歯学総合病院、生命科学医療セ  
ンター副部長、准教授  
田澤 立之  
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療セン  
ター、講師  
高田 俊範  
新潟大学医歯学総合病院、第二内科、講師  
寺田 正樹  
新潟大学医歯学総合病院、第二内科、助教  
中山 秀章  
新潟大学医歯学総合病院、第二内科、助教

は、妊娠可能な若年女性が罹患である。  
LAM細胞(過誤腫性腫瘍細胞)が肺・腎・  
腹腔で異常に増殖する低悪性度の腫瘍性疾  
患でもある。LAM細胞はMMP9などタン  
パク分解酵素を放出するため、転移した周  
辺組織を破壊し、肺では肺胞構造が破壊さ  
れていき、嚢胞となり、進行すると呼吸不  
全で死亡する。

我が国で、特定疾患に指定されるも医療  
費の補助はなく、かつ現時点で有効な治療  
がない。肺移植の適応疾患である。

#### ★LAMの発症機序

TSC-LAM:常染色体優性遺伝性疾患である  
結節性硬化症の肺病変として発症する  
TSC-LAMと遺伝性のないSporadic LAM  
がある。原因は、癌抑制遺伝子TSC-1か  
TSC-2の点変異により、増殖抑制が効か  
ないLAM細胞ができるためである。90年代  
後半の研究から、LAMは癌抑制遺伝子であ  
るハマルチン遺伝子(TSC1)座(9q34)およ

A. 研究目的：本研究では、本邦の患者へ  
のシロリムスの有効性と安全性を検証し、  
本邦における薬事承認を目指す。

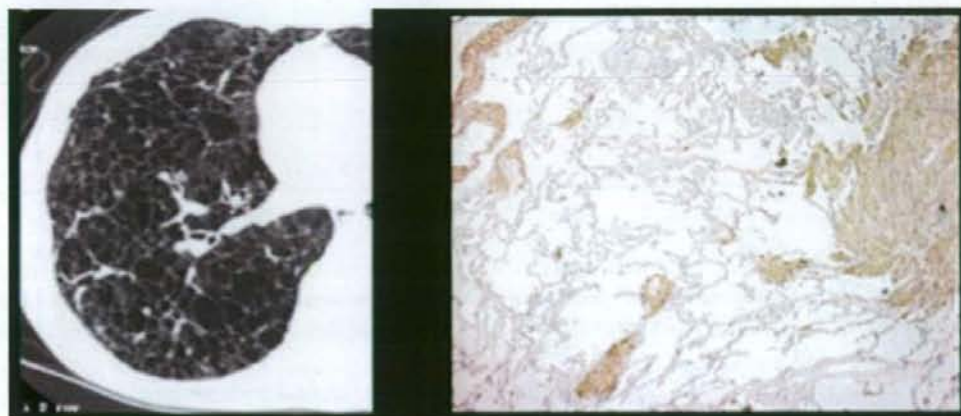
緒言：

★リンパ脈管筋腫症とは？

(Lymphangiomyomatosis, LAM)

び第16染色体上のツベリン遺伝子(*TSC2*)座(16p13.3)のどちらか一方における突然変異によって誘発されることがわかった。ツベリンおよびハマルチンは栄養取り込み、細胞サイズおよび増殖を調節する

PI3K/PKB(Akt)/mTOR/S6K シグナリング経路の主要な構成要素であることが判明した(図2)。



- HRCTではう胞状の肺胞構造が見れる。
- 病理組織では、転移したLAM細胞の集塊があり、周辺組織の肺胞が破壊されている。

図1 : LAM の肺病理組織像

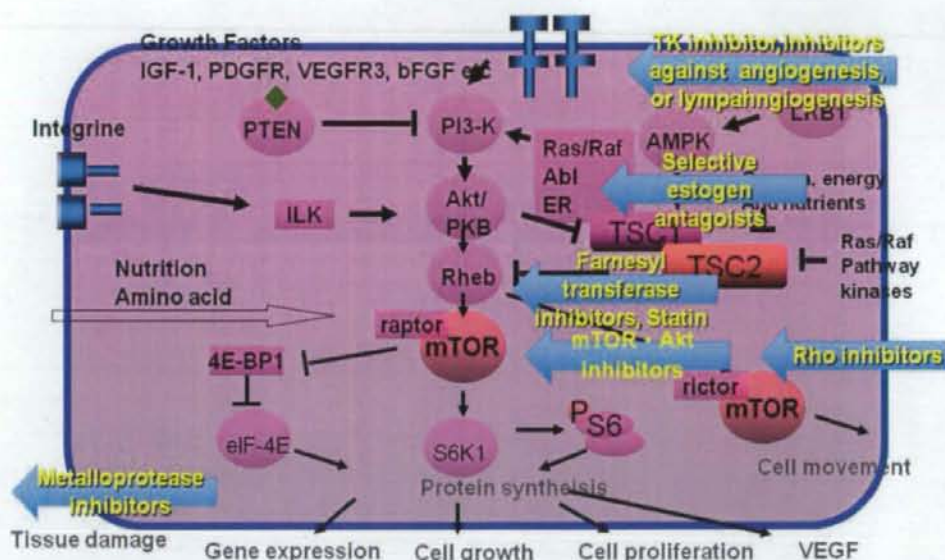


図2 : LAM 細胞における mTOR タンパクのシグナル伝達経路 : 点変異を起こした癌抑制遺伝子 TSC1/TSC2 がコードしているツベリン・ハマルチンの異常により mTOR の制御が障害されている。黄色で示しているのが、治療標的の候補である。ツベリンおよびハマルチンは結合して複合体になり、Rheb と呼ばれる中間 G タンパク質を介して、Akt 経路のキナーゼ mTOR (哺乳動物におけるシロリムスの標的) の主要な調節因子として機能する。正常なツベリン/ハマルチン複合体は、Rheb を不活性非リン酸化状態(Rheb GDP) に維持する。Akt によるツベリンリン酸化はツベリン/ハマルチン複合体の GAP 活性を不活性化し、解離を引き起こす。その結果 Rheb-GTP が増え、mTOR を介して S6 までの下流標的および開始因子抑制剤である 4E 結合タンパク質(4E-BP1)が活性化される。結節性硬化症や LAM 患者に発生するツベリンまたはハマルチン欠如、または機能不全をもたらす遺伝子突然変異は、S6K および 4E-BP1 の構成的活性化ならびに増殖調整機能欠如を誘発する。

発症機序に基づき、ツベリン・ハマルチンの下流にあるタンパクが LAM 細胞増殖抑制のターゲットとなりうるが、その中でもシロリムスなどの Akt 経路シグナリング阻害剤が最も有望である。シロリムスは FK-506 結合タンパク質 12(FKBP-12)に

結合し、mTOR を阻害する。実際、シロリムスは結節性硬化症モデルバエに投与すると細胞の大きさの異常を元に戻したり、また、結節性硬化症モデルラットならびにマウスに投与すると癌の成長を遅らせることが明らかになっている。



- ・ シンシナティで行われたシロリムスによる I・II 相試験 (2003-2005年)
- ・ 11例で肺機能の評価
- ・ シロリムス投与中腫瘍の縮小。
- ・ いくつかの指標 (一秒量、努力肺活量、残気量、AMLのサイズ) はシロリムス中止後も改善が継続
- ・ シロリムスの危険と利益についてさらなる検討が必要。

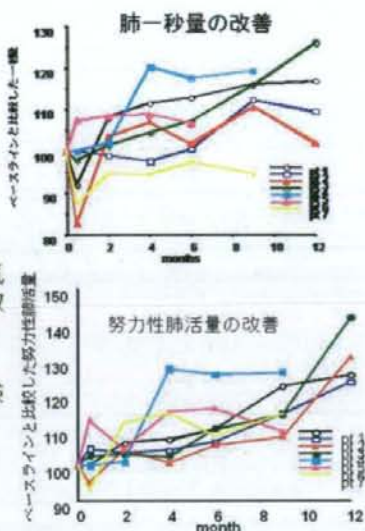


図3:シンシナティで行われた I・II 相試験

★シンシナティで行われた I・II 相試験 (CAST Trial)

以上を根拠として、腹部血管脂肪腫を有する LAM 患者を対象に 2003~2006年にシロリムスの I・II 相試験が行われた。シロリムスが 6ヶ月以上投与された患者における腎血管脂肪腫は、6ヶ月で平均 15%(n=9)、12ヶ月で 35%(n=2)と、月平均で約 2.5%退縮した。臨床試験開始時に肺機能異常 (FEV<sub>1</sub> が予測量の 80%未満) があり、投与期間が 6ヶ月以上であった LAM 患者 7例における FEV<sub>1</sub> は平均 154 ± 139 cc 改善し、FVC は平均 561 ±

307cc 改善した (図 3)。全肺量の有意変化を伴うことなく残気量が予測量で平均 47%減少した。患者の約半数に口腔内潰瘍形成 (用量減量または休業日設定で対処)、および約 3分の1に治療を要する血清中脂質濃度上昇が認められた。短期入院 (いずれも 3日以内) 4例のうち 1例が飲食困難な口腔内潰瘍形成、1例がシロリムス投与中に治癒した市中肺炎、下痢症が 2例あった。気管支炎および上気道感染数例でシロリムス投与を一時中断したが、日和見感染やシロリムス肺臓炎に一致するような肺浸潤影は認められていない。

Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus Trial  
医師主導の国際多施設共同臨床試験

- ★目的：リンパ脈管筋腫症患者を対象にシロリムスの有効性と安全性を調べる。
- ★第Ⅲ相並行群間二重盲験試験
- ★エントリー期間は2007～2009年、後観察を含めて全試験期間4年
- ★投薬1年、後観察1年
- ★目標症例数は120例（我が国の目標30例）中間解析 50例
- ★Data and Technology Coordinating Center (DTCC)  
フロリダにある。MILES trialの全データと有害事象はWeb上でここに集められる。
- ★データと安全性のモニタリング部門 (DSMB) NIHにある。実施計画書、同意説明書、モニタリング計画、及び登録前の訪問表を審査し、NIHと関係スポンサーにアドバイスし、評価項目を調べ、継続か終了か修正かをNIHに勧告する。
- ★主要評価項目：治療開始前後の呼吸機能検査で一秒量の改善



主要評価項目:1年間の1秒量の改善  
一秒量は全施設同一の装置を使用

## B. 研究方法

### 1. MILES 試験の試験実施組織

シロリムス (rapamycin) は欧米を中心に世界で移植後の免疫抑制剤として認可され、汎用されているが、免疫抑制以外に抗腫瘍剤としても最近注目されている。LAMに対しても、上述したように抗腫瘍効果が期待できる。本試験は、第Ⅲ相国際共同多施設臨床試験である。日米加3カ国において120症例を治療登録する。試験の主任研究者は、シンシナティ大学 Medical Center Frank McCormack, M.D.で、図6及び表1に示す11施設が参加している。試験全体のプロジェクトマネージャーが各施設の臨床試験の立ち上げを支援し、文書整備、スタッフ教育、実施体制の審査を行っている。試験薬剤は、シンシナティ小児病院の中央薬剤部が白箱（実薬と偽薬のセット）を管理し、各試験施設に発送している。シロリムスの血中濃度（トラフ値）は、シンシナティ小児病院の中央検査

部が各施設から送付された検体を中央で測定する。各施設はプロトコルに準じて試験を実施し、データは全てWEB上で入力し（図7）、フロリダにあるData Technology Coordinating Center(DTCC)がデータの収集と解析を行う。DTCCは、スタッフ教育のためのビデオを配信するほか、プロトコルや手順書などの配信、インターネットを利用した会議なども行っている。有害事象やプロトコルの齟齬など、試験全体の安全性や実施体制の審査はNIHにあるData Safety Monitoring Board(DSMB)が行っている。我が国の試験体制としては、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが独立して、試験を実施するが、そのプロジェクトマネジメント（たとえば、プロトコル変更のIRB申請手続きやSite Initiationの手続き、データモニタリング、文書整備）はシミック株式会社がそれぞれと契約してサポートしている（図8）。





図6: MILES Trialの実施施設





図7: MILES trialのEDC system

表1. 試験参加施設と試験実施のための体制

主任研究者: Frank McCormack, M.D., シンシナティ大学 Medical Center, プロジェクトマネージャー: Leslie Corby  
・臨床試験実施施設:  
1. Oregon Health & Sciences University  
2. National Jewish Medical & Research Center

3. Harvard/Brigham & Women's Hospital
4. University of Texas Health Center
5. Cleveland Clinic Foundation
6. Medical University of South Carolina
7. Cincinnati Children's Medical Center
8. University of Florida, Gainesville
9. 新潟大学医歯学総合病院
10. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
11. National Institutes of Health
12. University of Toronto
・ 薬剤の中央管理と送付
・ Cincinnati Children's Medical Center 中央薬剤部
・ シロリムス血中濃度測定
・ Cincinnati Children's Medical Center 中央検査部
・ データマネジメントとスタッフ教育ビデオ配信・患者無作為割付
Data Technology Coordinating Center, Tampa, Florida
・ 安全性の審査とデータモニタリング
Data Safety Monitoring Board, NIH
・ 日本の臨床試験のプロジェクトマネジメントとデータモニタリング: CIMIC 株式会社

### 稀少疾患臨床研究ネットワーク: 稀少肺疾患コンソーシアム

	シンシナティこども病院(米国, オハイオ, シンシナティ): 試験本部 プロトコル作成・変更 契約
	データ技術コーディネータセンター(米国, フロリダ, タンパ): 試験データの収集・解析 Web training
	データセーフティ・モニタリングボード(米国, NIH): 試験データの安全性の監視
	LAM財団: 患者のリクルート、交通費援助
	米国、カナダ参加施設: 試験の実施、データ送信
	米国Parexel: データモニタリング
	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター・Hyclips (SMO): 試験の実施
	NHO近畿中央胸部疾患センター・治験管理室: 試験の実施
	J-LAMの会: 患者リクルート、情報発信
	CIMIC株: 国際共同研究CRO、データモニタリング、プロトコルマネジメント
	RHC, USA 株: 試験薬の輸入

## 図8 MILES試験参加施設の役割

### 2. MILES 試験のプロトコルの概要

★症例選択: 以下の a-d を満たす患者を被験者として組み入れる。

- a. 18歳以上の女性
- b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者

厚生労働科学研究費補助金臨床試験推進研究事業  
シロリムスによるリンパ脈管筋腫症の第III相国際共同臨床試験 MILES trial に関する研究  
2008年度研究報告書

- c. 次のによるLAMの診断基準を満たす患者 1) LAMに一致する生検<sup>1</sup> (肺、腹部腫瘍、リンパ節または腎臓) および胸部CTスキャンの所見; もしくは 2) 結節性硬化症、血管筋脂肪腫 (CT、MRI または生検による診断) または乳び胸水 (胸水穿刺で確認) がある場合、LAMに一致する胸部CTスキャン所見。
- d. ベースライン来院時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> が予測量の70%以下である患者 (LAMの診断基準が生検に基づく場合、近畿中央胸部疾患センター病理部北市正則病理医による病理試料の審査を受ける (以前に審査を受けていない場合)。
- ★除外基準: 以下に示す患者は被験者には組み入れなかった。
- a. アテローム性動脈硬化症にともなう心筋梗塞、狭心症または脳卒中の既往歴のある患者
- b. 妊娠または授乳中または今後2年間に妊娠を計画している患者
- c. 不適切な避妊<sup>2</sup>をしている患者
- d. 重大な血液異常または肝機能異常 (すなわち正常範囲上限の3倍を超えるトランスアミナーゼ、ヘマトクリット30%未満、血小板80,000/mm<sup>3</sup>未満、好中球絶対数1,000/mm<sup>3</sup>未満、総白血球数3,000/mm<sup>3</sup>未満) の患者
- e. 試験薬投与開始時の感染合併のある患者
- f. 試験薬投与開始2ヶ月以内の手術 (体腔内への侵襲または縫合を要する手術、生検を含む) をした患者
- g. 過去30日以内の臨床試験薬を使用した患者
- h. コントロールされていない高脂血症を有する患者
- i. 肺移植を受けたことがある、または肺移植リストにアクティブ (待機中) の場合
- j. 予定されている来院日に来院が不可能な患者
- k. インフォームド・コンセントの文書に同意が得られない患者
- l. 肺機能検査が実施できない患者
- m. クレアチニンが2.5mg/dLを超える患者
- n. 横隔膜機能に影響する乳び性胸水を有する患者 (実施施設の臨床試験責任医師の意見に基づく)
- o. 肺機能に影響する胸水を有する患者 (一般的に500ccを超えるもの) (臨床試験実施施設の臨床試験責任医師の意見に基づく)
- p. 過去2ヶ月以内の急性気胸を有する患者
- q. 過去2年間のがん既往歴を有する患者。ただし皮膚の扁平上皮癌または基底細胞癌を除く。
- r. エストロゲンを含む薬剤を使用する患者<sup>3</sup>
- s. シロリムスにアレルギーを起こす患者
- ★実施期間: 1年間のシロリムス投与を行い、2年にわたり肺機能検査および6分間歩行試験を繰り返す。visitごとに、肺活量、肺気量およびDLcoを含む全肺機能検査を実施する。2007年3月にシンシナティ小児病院でエントリーが始まり、2009年8月に終了するので、後観察を含めて最長2011年8月までである。
- ★来院スケジュール:  
最大FEV<sub>1</sub>値を含む肺活量測定値をベースライン値とする。以下に来院スケジュールを示す。



表2：来院スケジュール

項目	Baseline1	Baseline2	3週	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
Visit (来院番号)	0	1	2	3	4 月	5	6	7 ヶ月	8
CRCから被験者への電話連絡 1,6,19,32,45,65,91,108 週後									
ベースライン以降のすべての Visit (来院) は患者が試験薬の服用を開始した日 (week 0) からカウントする。									
病歴調査 <sup>a</sup> 及び身体検査	X		X	X	X	X	X	X	X
肝・腎機能及び血糖の血液検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿及び尿中タンパク質/クレアチニン比の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿妊娠検査 <sup>a,e</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル検査		X	X	X	X	X	X	X	X
血算、白血球分画	X		X	X	X	X	X	X	X
胸部レントゲン写真(正面と側面)	X					X	X	X	X
定量胸部CT		X							X
シロリムス血中濃度測定				X	X		X		X
6分間歩行とオキシメトリー		X	X	X	X	X	X	X	X
精密肺機能検査(スパイロメトリー、肺活量、DLco)	X	X		X	X		X	X	X
簡易肺機能検査(スパイロメトリー)					X				
セントジョーンズ呼吸アンケート(SGRQ)	X			X			X		X
SF36	X			X		X			X
FPI/GWB	X			X	X		X		X
呼吸困難、疲労、ユーQOLのスケール	X		X	X	X	X	X	X	X
血清と血漿の保存	X				X	X	X	X	X

★投薬と用量調節の方法

1日2錠(1錠にシロリムス1mgを含む)を投与する。患者にシロリムスの副作用を説明し、副作用と併用禁止薬が記載されている薬剤情報シートを渡す。シロリムス服用期間中は3週で、少なくとも3ヶ月おきにシロリムス血中濃度を血液をシンシナティ小児病院に送ってモニタリングし、目標濃度5~15ng/mLが維持されていることを確認する。

18ヶ月および24ヶ月時点でもシロリムス濃度を調べ、この期間にシロリムスを服用していないことを確認する。施設臨床試験医師および実施施設の全てのチームメンバーには、患者がどちらの試験薬の投与に割り付けられたかを知らせない。シロリムス群患者1例で用量調整を行う毎に、プラセボ群患者1例でも同様の調整を行う。3週後およびそれ以降については1.5ヶ月ごとに、日和見感染、免

疫抑制、発疹/過敏症、口腔内潰瘍、高脂血症 被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等症、肺臓炎および血小板減少症といったシロリムスの変更が行われるとき、重篤な有害事象が発生シロリムス副作用の徴候および症状について注意したときには、速やかに被験者に情報を提供し、深く監視する（電話連絡または来院で）。1年試験等に参加するか否かについて被験者の意志目には3ヶ月毎（肺活量のみ9ヶ月目に測定）、を再度確認するとともに、事前に治審査委員会2年目には6ヶ月毎に肺機能検査を実施するの承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者高脂血症については、American Heart Association ATP III ガイドラインに従い、リ1) の再同意を得る。

Association ATP III ガイドラインに従い、リ1)

#### 説明項目

スク因子に基づき必要に応じた食事療法または薬物療法にて治療する。目標血漿中濃度を5~15ng/mLとしたのは、確実な有効量使用のためであり、この濃度は移植患者における一般治療範囲と見なされる。5~15ng/mL範囲外の場合には、DTCCが実施研究チームに被験者への試験薬用量の調整と、シロリムスレベルの再検査を用量調整後1週間（+/-2日）以内に実施するよう通知が本部より来る。

#### ★（倫理面への配慮）

本研究はGCPに準拠して実施されている。

\* 治験開始前に、プロトコールは、FDA, NIHの審査を受け改訂され、さらに新潟大学と近畿中央胸部疾患センターIRBの審査を受けた。

\* 本研究においては、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

\* 本試験の開始にあたり、試験は全担当医師は被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、

①臨床試験の目的および方法

②予期される効果およびその内容

③他の治療方法の有無およびその内容

④臨床試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと

⑤臨床試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること

⑥その他、人権の保護に関する配慮

⑦薬剤及び検査に関わる費用について

⑧予期せぬ副作用に対する処置、健康被害が発生した場合の治療および補償について

⑨臨床試験担当医師の氏名および連絡先

\* 治療にあたっては、従来の治療では回復困難であることを主治医と研究者全員で確認の上、主治医が患者に本治療の方法、研究的側面、検査の方法を説明の上、承諾を得る

#### C. 研究結果

★新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターと近畿中央病院胸部疾患センターがSITE ACTIVEになるまでの道のり

1999年、特発性肺泡たんぱく症の気管支肺泡洗浄液中に高濃度の抗GM-CSF自己抗体の存在を発見し、そのことがきっかけで、



中田とシンシナティ小児病院研究財団肺生物学分野の Bruce Trapnell 教授の共同研究が始まり、2003年に米国シンシナティに肺希少疾患コンソーシアム (RLDC) が同教授らにより結成されると、我が国の代表として、中田と井上が選ばれた。ついで、2006年3月にシンシナティで行われた RLDC の総会において、LAM の国際共同多施設共同臨床試験 (MILES) の開始が決議され、日本のサイトとして新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが指定された。帰国後、中田と井上は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) を訪ね、MILES 試験を我が国でも治験申請できないかと相談した。オーファンドラッグ制度による我が国単独の治験申請薬事承認を目指し、シロリムスの製造販売元であるワイス(株)と交渉したが、日本ワイスは本件に決定権はなく、また、米国本社は日本における治験申請、薬事承認、販売の意志がないということだった。その後、シロリムスと同等の薬効が確認されているエヴェロリムスの製造販売元であるノバルティス社と交渉したが、結果は全く同じであった。そこで、PMDA と相談しつつ、2006年8月までに新潟と近畿の自主臨床試験として MILES 試験に参加することを決定し、主任研究者の Frank McCormack 医師に伝え、同医師が日本の MILES trial の治験届けを FDA に提出することが決まった。

新潟の医師4名、CRC1名、近畿の医師5名が参加してプロトコルの翻訳を開始、06年9月まで翻訳を終了、ただちにバックトランスレートを実施し、本部と DTCC に送り、

修正と承認を受けた。ついで、2006年12月より作業手順書 (Manual of Operations) の翻訳を開始し、2月末までにほぼ終了した。2007年5月に大阪で LAM 患者さん向けの第一回 MILES 試験説明会が開かれ、肺希少疾患コンソーシアム主催者の Bruce C.

Trapnell 教授、MILES trial 主任研究者 Frank McCormack 教授が来日して試験への参加を患者に呼びかけた。修正済みの日本版プロトコルは、2007年7月に近畿と新潟の IRB で承認された。同時に MILES 試験のスタッフの倫理教育、プロトコルトレーニングが開始された。ついで、プロジェクトマネジメントとモニタリングを担当する CRO の契約交渉が始まり、入札の上、シミック(株)が契約することとなった。シミックの介入により、MOO など、文書類の整備が進み、シンシナティにある試験本部のプロジェクトマネージャーの Site Initiation Visit の準備が進んだ。2007年11月1日に新潟、2日に近畿のプロジェクトマネージャー Mathew Hodgison による Site Initiation Visit が行われ、文書類のチェック、スタッフの Training、薬剤管理の監査が実施された。ついで、11月25日から30日の間、主任研究者中田、分担研究者 井上、分担研究者中山らは、シンシナティ小児病院本部を訪問し、試験手順についてトレーニングを受けた。2007年12月13日に主任研究者 Frank McCormack が来日し、試験本部およびワイス(薬剤提供元)との契約について話し合いがもたれた。また、大阪において第二回目の



患者向け MILES 試験説明会、名古屋、東京で も患者会で、試験への参加を呼びかけた。

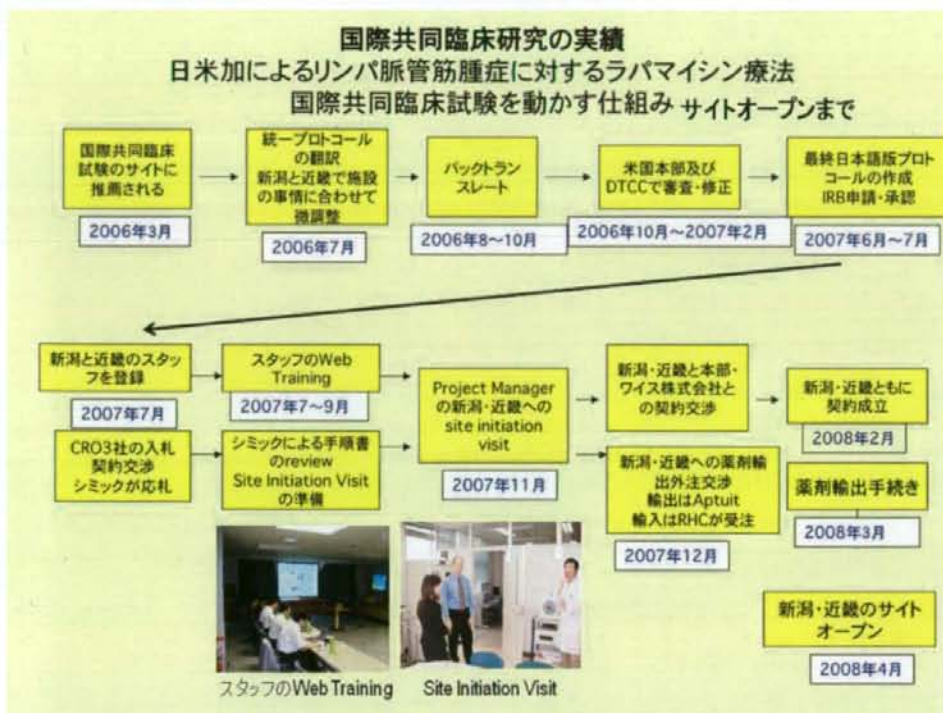


図9：新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが Site Active になるまでの長い道のり

米国では、LAM 患者会である LAM Foundation が MILES 試験に参加する被験者の旅費・宿泊費を援助しているが、これは、患者が交通費やホテルの領収書を LAM Foundation に送り、請求する仕組みになっている。我が国では、語学の問題や領収書を翻訳しなければならないなど、困難があるので、概算額を新潟と近畿が試験本部より入金してもらい、そのストックの中から、患者の請求に応じて支払うという方法を採用することとなった。このため、新潟大学本部、近畿中央病院事務がシンシナティ小児病院との間で契約文書を取り交わし、2008年2月に契約

が成立した。

米国内の試験参加施設への試験薬の提供は、ワイスから実薬・偽薬を提供されたシンシナティ小児病院の薬剤部が、白箱を作製し、ラベリングして発送することになっている。しかし、同薬剤部は、日本とカナダへの薬剤輸出は、できないため、試験本部が輸出代行会社 (Aptuit) に輸出手続きを委託し、同社が成田までの輸送を担当することとなった。その交渉と契約は2007年12月に開始され、2008年3月に成立した。

こうして Site active になるための全ての要件はを満たし、新潟と近畿が同時に2009

年4月29日に active site となった(図9)。

★試験の経過：

2007年3月に MILES 試験は、シンシナティ小児病院メディカルセンターで第一例がエントリーされ、開始された。以後、2009年1月までに10施設が順次オープンした。我が国では試験に先立って、2007年12月末にホームページ上に MILES trial の被験者募集を開始し、患者向けのリーフレットも

布した。患者の主治医と頻りに連絡を取り、試験参加を希望する患者からの連絡が増え、2008年5月に新潟が、6月に近畿が被験者をエントリーし、試験がスタートした。以来、順調に症例組み入れが進み、2009年3月の時点で、新潟が6例、近畿が16例エントリーされており、日米加3カ国では、66例がエントリーされていることから、全体では3分の1の被験者数を占める(表3)。

LAM 患者の診療を行っている主な病院に配

表3：03/12/2009 各サイト 組み入れ症例数

	Cumulative
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	18
Cleveland Clinic Foundation (RLDC)	4
Harvard University & Brigham Women's Hospital (RLDC)	1
Medical University of South Carolina	8
National Jewish Medical & Research Center	2
Oregon Health and Science University	3
University of Florida Medical Center (RLDC)	2
NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center	16
National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health)	3
Niigata University Medical & Dental Hospital	6
University of Toronto/Toronto General Hospital	3
Total	66

新潟と近畿の有害事象は、下表に示すとおりで、近畿の Grade III の頭痛症例(日常生活に支障を来すような高度な頭痛)2件(同

一症例)を除いていずれも Grade I~II で、長期の薬剤中止に至った症例はない。



表 4 : 有害事象一覧

03/12/2009

	近畿中央胸部疾患センター					新潟大学医学部総合病院					total
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	
下痢	9					8					17
口内炎	13	7				3					23
口角炎						1					1
咽頭炎	2					1					3
上気道炎		3				1					4
虫刺症						1					1
中耳炎						1					1
感冒	9	3				1	1				14
皮疹	12	1				2					15
背部痛	1					1					2
高コレステロール血症	1					1					2
坐骨神経痛											
椎間板ヘルニア							1				1
口唇ヘルペス						1					1
呼吸困難 (息切れ)							1				1
痔瘻						1					1
疲労	3	2				1					6
便秘							1				1
鼻水 (感染その他)						1					1
肝機能障害						1					1
LDHの異常値	1										1
血算	1										1
神経障害 (異常感覚)		2									2
微熱	1										1
上腹部痛	1										1
発熱	1										1
悪心	1										1
出血	3										3
皮膚欠損		1									1
喀痰	2										2
頭痛	2	1	2								5
気胸	1										1
AST,ALTの異常値	1										1
腰痛	1										1
肺、上気道の異常	1										1
アレルギー性結膜炎	1										1
頭皮の異常感覚	1										1
ALT,SGPTの異常値	2										2
胃こり	1										1
AST,SGOTの異常値	2										2
歯周炎		1									1

頻度の多い有害事象は、口内炎、下痢、皮疹、感冒の順であった (表 4)。

海外からの有害事象報告として、2009年2月にニューヨーク市のコロムビア大学病院において、試験の被験者が心タンポ

ナーデ (Grade IV) を発症していることが発見され、DTCC より、全試験施設に配信された。同患者は、心膜穿刺術を施行され、CCU で治療中である。

★今後の見通しと問題点

MILES 試験の参加施設の site activation の作業が遅れ、試験が開始されてから、2年経過して漸く目標症例数 (120例) の

半数を超えた (66例)。このうち、我が国の登録症例数は、22例であり、登録期限の8月10日までに我が国の目標症例数 (30例) に達する見込みである。現状では、2009年の12月~2010年の1



月にかけて中間解析が行われるが、この時、実薬群と偽薬群で一秒量の改善に t 検定で 0.006 未満の有意差ができれば、試験は中止され、偽薬群全例にシロリムスが 1 年間投与される。もし、この時点で有意でなければ、全症例が 1 年間服薬を終了した時点(2010年8月)で、有意差解析が行われ、さらに後観察が終了する(後観察期間=1年)まで続けられる。最長で、終了は、2011年8月までである。中間解析あるいは最終評価が終わると FDA による審査を経て、承認または非承認の決定が出る。

#### D. 考察

有効性・安全性が確認されると我が国でも

シロリムスを LAM に処方したいという医師また、服薬したいという患者が多数出ると思われるが、我が国では、製造販売元であるワイス(株)が治験申請する意思がなく、したがって、医師主導で、治験申請をしたとしても承認後に医師個人輸入せざるを得ないし、また、そのようなアウトプットがない申請は、厚生労働省は承認しないであろう。

そこで、MILES 試験後の問題解決を踏めるため、関係医師、患者代表、製薬会社(ワイス、ノーベルファーマ、大塚製薬)、医薬品医療機器総合機構に参加を呼びかけ、円卓会議を12月7日に開催した。



図10：円卓会議風景(2008年12月7日)

会議の議事録を巻末に付すが、会議を終えて感じたことは、高度医療制度とか、医師主導型治験とか、いくら国が制度を作っても、結局は企業の収益性という問題がある以上、稀少難病の新薬の治験申請、薬事承認は難しいということである。つまり、誰が新薬の開発費、あるいはPMSの費用を支払うのかという根源的な問題が解決しない以上、永遠に進展しないだろう。最善の策

は、国が医師主導型治験の後の新薬の普及・使用を保証する制度を創設することである。もっとはっきり言えば、国が新薬を買い上げて、製薬企業の負担を軽減することである。これに新薬を処方できる医療機関を限定して医師と企業が協同でPMSを実施するシステムを構築することである。今後の検討課題としたい。

## E. 結論

リンパ脈管筋腫症にラバマイシン治療の第III相国際多施設臨床試験に我が国から、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターと近畿中央胸部疾患センターが参加し、2008年5月より患者登録を開始し、2009年3月までに22名を登録した。有害事象は、GradeIIIの頭痛が2件あったが、他はI・IIの軽症であった。

## F. 健康危険情報

前述したが、試験登録した22症例に計127件の有害事象が発生したが、いずれも軽症であり、一過性であった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

\* Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe M, Koch DE, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey BC, Keicho N, Krischer JP, Yamada Y, Trapnell BC. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2547-56.

\* Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, Fujii T, Ichiwata T, Nakata K, Tani K, Hayashi T. Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease. *Respirology*. 2009 Mar;14(2):305-8. Epub 2008 Dec 11.

\* Yamamoto H, Yamaguchi E, Agata H, Kandatsu N, Komatsu T, Kawai S, Baba K, Awaya T, Nishikomori R, Tsurusawa M, Nakata K. A combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. 2008 Aug;43(8):828-30.

\* Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Diseases Consortium. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 1;177(7):752-62. 2008

\* Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, Takahashi S, Ooi J, Konuma T, Uchiyama M, Fujii T, Endo T, Iwamoto A, Oyaizu N, Nakata K, Moriwaki H, Tojo A, Asano S. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Oct;38(8):581-2. Epub 2006

\* Nara M, Sano K, Ogawa H, Tamada T, Nagaoka M, Okada K, Watanabe M, Moriya T, Miki H, Nakata K, Ichinose M, Hattori T. Serum antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and KL-6 in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Apr;208(4):349-54.

\* Cho K, Nakata K, Ariga T, Okajima S, Matsuda T, Ueda K, Furuta I, Kobayashi K, Minakami H. Successful treatment of congenital pulmonary alveolar proteinosis with intravenous immunoglobulin G administration. *Respirology*. 2006 Jan;11 Suppl:S74-7.



\* Nakata K, Kanazawa H, Watanabe M.  
Why does the autoantibody against  
granulocyte-macrophage  
colony-stimulating factor cause lesions

\* 第48回日本呼吸器学会学術講演会：教  
育講演 肺胞蛋白症の最前線：2008 神  
戸

\* T AND B LYMPHOCYTE SUBSETS  
ARE ACTIVATED IN THE PERIPHERAL  
BLOOD FROM PATIENTS WITH  
AUTOIMMUNE PULMONARY  
ALVEOLAR PROTEINOSIS. American  
Thoracic Society International  
Conference, 2008 Tronto, Canada  
\* Haruyuki Ishii<sup>1</sup>, Yoshikazu Inoue<sup>2</sup>,  
Ryushi Tazawa<sup>3</sup>, Takeshi Saraya<sup>1</sup>,  
Masaki Terada<sup>4</sup>, Toshinori Takada<sup>4</sup>,  
Toshihiro Nukiwa<sup>3</sup>, Hajime Goto<sup>1</sup>, and  
Koh Nakata<sup>4</sup>, Strategy for Diagnosis of  
Secondary Pulmonary Alveolar  
Proteinosis. American Thoracic Society  
International Conference, 2008 Tronto,  
Canada

H. 知的財産権の出願・登録状況

only in the lung? *Respirology*. 2006  
Jan;11 Suppl:S65-9

2. 学会発表

1. 特許取得

出願：細胞接着性再生医療用編みまたは織  
り基材、特願 2007-222447、平成 19 年  
9 月 28 日、発明者 中田光、川瀬知之、  
石川俊一、明歩谷秀樹、大竹富士雄、出願  
人 新潟大学、株式会社東伸洋行、第一ニ  
ット、明歩谷秀樹

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし