

資料：「MILESTRIAL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

日時：2008年12月7日	Cさん 医師
場所：新潟市 チサンホテルカンファレンスセンター	Dさん 肺稀少疾患コンソーシアム関係者
主催：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	Eさん ワイス関係者
後援：日本医師会治験促進センター	Fさん ベンチャー製薬企業関係者
参加者 中田一司会	Gさん 製薬企業関係者
Aさん 医師	Hさん 患者代表
Bさん 医薬品機構	Iさん 医師
	他、一般からの参加を含めて27名参加



中田：討論会に移らせて頂きたいと思いますが、まず、討論の焦点を明確にするために、我が国でラバマイシンをLAM患者さんに処方するのに、何「MILES 試験の進歩と見通しについてですが、2008年12月6日の時点で日米で55名がエントリーし、大体月に3例くらいのペースで増えてい

が障害となっているか、どのような方策が考えられるのか、私から提案することになります。

ます。2009年12月から2010年1月には50例が1年間の服薬を終了します。副作用などで終了しなければ中間解析が行われます。その時点で有

効性と安全性が確認されれば、試験は中止となつて、試験に参加している被験者全員がラバマイシンを1年間服薬できるよう交差編入される。中間解析で有効性が証明できなければ、120症例が1年間服薬を終えるところまで待って最終解析で有効性が判定されます。

問題は、有効性が確認された後に、日本のLAM患者さんにどのようにラバマイシンを処方するかということです。現状では、未承認薬ですから、医師による個人輸入により、患者さんに処方するしかありません。

## MILES試験終了後に考えられる策

### 方向性1：新たな長期投与のオープン試験を国内実施

メリット：MILESで1年間の投与が有効・安全であることがわかれば、

次には、たとえばさらに長期投与の効果を調べる。このとき、

\* 連日服薬と間歇服薬の効果を比較するなどのプロトコールが考えられる。

\* 患者の選択基準を現状より広くし、評価もQOLやHR-CTなど、簡単なものに変えていく。

\* 施設は全国にステーションを設けて実施する。

デメリット：いつまでも臨床試験をやっている、広く患者を救うことにならないという批判もある。

(この間、ラバマイシンの特許が切れて後発品が出回る)

MILES 試験終了後に考えられる策として、方向性は三つあります。一つ目が長期投与の効果、安全性をみる新たな臨床試験を医師主導型治験で進めること、二つ目はワイスからライセンスアウトされた製薬企業に、治験届を医薬品機構に申請してもらうこと、三つ目は複数の施設と連名で高度医療制度にラバマイシン療法を申請することです。」

方向性1について説明します。長期投与で、LAMの予後がどうなるかということは、実はまだ、だれもわかりません。シンシナティで行われたI・II相試験では、どうやら安全で効きそうだったことはわかりましたが、じゃあ、どのくらいの期間服用したら患者にとってベストなのかという問

題は残るわけです。こういう試験を国内で実施する場合、MILES 試験の欠点を補うような実施計画にしたいと思います。例えば、MILES で1年服用の有効性が確認できれば、長期投与は、オープン試験でよいのではないかと思います。連日服薬群と間歇服薬群に分けて、比較するなどの方法も考えられます。MILES では、患者の選択基準が厳しすぎて、あまりに重症の患者は繰り返しの呼吸機能検査に耐えられないことから、エントリー出来ないし、逆に軽い患者は予測一秒量が70%未満というクライテリアを満たさないで、やはりエントリーできません。長期投与の試験では、エントリー基準をより広くし、有効性の評価もQOLやHR-CTの改善など、より患者にとって



受け入れられやすいものに変えていく必要があります。MILES 試験では、新潟と近畿中央に施設が限定されていて、患者さんが通院するのに不便をおかけしているので、新たな臨床試験では、全国にステーションを置いて試験するのがよいと思います。

方向性2ですが、これは、正面から薬事法を突破する方法です。ただ、ラパマイシンを製造販売しているワイスや同等薬のエベロリムスを製造販売しているノバルティスは、我が国ではLAM患者に対して適応を取るための治験は行わないと表明

## MILES試験終了後に考えられる策

方向性2：ワイスからライセンスアウトされた製薬企業に治験届を医薬品機構に対して実施してもらう。

MILES試験はGCPを満たしており、そのデータは治験届と審査に役立てることが期待される。

MILESのデータは論文化される。詳細なデータについては、ワイスとの交渉が必要。

現在の問題点：医薬品機構が製薬企業に課している製造販売後全例調査が大きな負担となっている。厚生労働省の指導で薬価が

## MILES試験終了後に考えられる策

方向性3：複数の施設と連名で高度医療制度にラパマイシン治療を申請。承認を得て、各施設の医師の個人輸入でラパマイシンを輸入して治療。

企業から寄付を募ったり、公費負担制度を利用したりということが考えられる。

メリット：治験を経ないことから、ラパマイシンの輸入代のみでコストがかからない。

デメリット：副作用の救済—補償をどうするか？

【Rapamuneを個人輸入した場合の概算】

	1ヶ月分 (約 60 tabs)		半年分 (約 360 tabs)		1年間分 (約 720 tabs)	
	合計金額	1名様分概算	合計金額	1名様分概算	合計金額	1名様分概算
1名様分輸入	¥ 134,000	¥ 134,000	¥ 467,000	¥ 467,000	¥ 910,000	¥ 910,000
5名様分輸入	¥ 356,000	¥ 71,000	¥ 2,017,000	¥ 403,000	¥ 4,011,000	¥ 802,000
10名様分輸入	¥ 688,000	¥ 69,000	¥ 4,011,000	¥ 401,000	¥ 7,998,000	¥ 800,000

しています。とすれば、ワイスが別の企業にラバマイシンのパテントをライセンスアウトし、その企業が治験届を医薬品機構に申請することになります。この方法のメリットは、MILES 試験が GCP を満たしているの、論文化された MILES 試験のデータは、薬事承認の審査に使えるということです。さらに詳細なデータについては、ワイスとの交渉が必要ですが、おそらく大きな障害にならないだろうと思います。問題点としては、医薬品機構が製薬企業に課している製造販売後全例調査（以下 PMS と略す）が企業には大変大きな負担だということです。何らかのサポートがなければ、企業は積極的になれないと思う。

方向性 3 としては、今年の 4 月から制度化された高度医療制度にラバマイシン療法を申請して保険診療と併用で使えるようにすることです。ちょっと古い資料ですが、5 名まとめてラバマイシンを輸入すると、一人あたり月に 7 万円ほどかかります。治験になると膨大なお金がかかるので、こちらの方が安く済むという考え方もあります。しかし、デメリットとしては、7 万円を患者さんに負担して頂くとなると、働けない人などはとても払えないと思うし、治療がエンドレスになる可能性もあります。副作用が起こったときにどうするかという問題もあります。

以上、討論のたたき台として 3 つの方向性を提案させていただきました。活発なご討論をお願いします。

A さん：今日は、B さんが見えているので、まずご意見を伺うのはどうでしょうか？

B さん：「色々な可能性があると思います。しかし、一つめの場合、治験という形でないと今の自主臨床試験止まりになってしまいます。薬事承認は、すぐにはできません。二つ目の、ラバマイシンに興味を持っている企業がワイスからライセンスアウトして治験の形に持っていくというのは、よい方法だと思います。三つ目の方向性は、患者さんにとっては最も現実的と思いますが、最終的な解決というラインにはのりません。また、未承認薬であるシロリムスが一般の人々に多く使用される

と厚労省は安全性の面では対応ができません。高度医療制度の適応ということになると、費用はどうなりますか。」

中田：「新潟では公費負担制度を適用したいと思います。」

C さん：「一般的には患者負担ではないでしょうか。」

A さん：「薬の値段の話から入るのはおかしいですよ。」

A さん：「人工心臓も全例調査を行っています。費用がどうかではなくて、有効性や安全性を考えるべきだと思います。承認に値するデータを集め、必要条件を満たさなくてはなりません。」

D さん：「米国ではこのような場合、コンパッションエートユースとして使用可能である。」

C さん：「患者救済のための適応外使用が日本で正式に認められれば良いでしょうね。可能性のある方法です。」

E さん：「米国ワイスリサーチは日本での治験届をサポートしません。経費の問題もありますので、より優先度の高いものから治験届をして行きます。ワイスがシロリムス(ラバマイシン)を開発していくことはありませんが、ライセンスアウトについて他の企業と話を進める体制は出来ています。」

中田：「(ワイスが)なげラバマイシンを日本で治験届をしないのかと疑問に思っていました。今年の夏にワイスからお話を聞いて製薬会社の立場を理解できました。要するに、企業が直面する稀少疾患の新薬の薬事承認の大きな壁として PMS で全例調査をしなければならぬという問題があります。」

A さん：「治験届けを出すのと承認申請は違うものとして、分けて考える必要があります。治験届けは医師主導のものが出来ましたが、承認申請は企業しかできません。」

中田：「しかし、現実には治験届けは、企業が製造販売してくれるという前提がないと出来ません。」

A さん：「そんなことはありません。」

B さん：「最終的には企業に製造販売の意志がなければ、治験は終了しても承認申請はできません。」



中田:「ワイスからのライセンスアウトについてはどのようにお考えですか?」

Fさん:「ワイスが治験届けしない理由はエコノミーにありと仰っていますが、それはどこの会社についても言えることで、ワイスほどの大会社が出来ないとすると、いわんや売り上げが数億の小さい製薬会社にはまず耐えられません。しかしながら、ここで中田先生が整理された三つの方針を改めて考えて見ますと、その1番目も3番目も今後臨床研究でやろうが医師主導治験でやろうが、最終的には国内で医薬品として製造販売承認をとることが必要で、それまで如何につないでいくかという話です。一方、方針の2番目の、治験・承認申請というのは、いずれどこかの会社が必ず責任を持ってやらなければならないことです。(ラバマイシンのLAM治療のための医薬品の)承認を誰が取るべきかという、やはり物(薬)と知的財産(MILES データも含めて)の両方を一手に所有する会社、すなわちワイスさんがやられるのが筋だと思います。PMS費用など経済的には難しい条件があっても、明確な臨床ニーズがある限りそれに応えることは企業の社会的使命と考えます。しかしながら、(製薬ベンチャーなど)第三者がやるとなると、ワイスさんの持つ知的財産権も買い取らなければなりません。そうすると、第三者はなかなか出てこないでしょう。従ってワイスさんは、薬剤提供や経済負担するなど、もっと努力をしていただきたいと思います。権利を持っているところがするか、権利を無償もしくは格安で譲られた第三者がするなどして、何らかの形で企業がバックアップしないと、治験や承認申請は全く進みません。」

Eさん:「なぜシロリムス(ラバマイシン)の治験届けをしないのかということについて追加します。11月に開催された製薬協セミナーで東京大学医薬品評価学 平井先生のデータが紹介されています。2000年以降に日・米・欧いずれかで承認された新薬は357ですが、そのうち133品目については日本でまだ何も始まっていないという現状があります。シロリムス(ラバマイシン)はそれ以

前に米国で承認された薬剤で、データも古く、手がつけれないというのが実情です。」

Eさん:「まだ開発の途中ですが、数社が(ラバマイシンと同系統の)第三のmTORインヒビター(エムトア)を開発しています。」

Aさん:「LAM治療薬として第三のエムトアを中心として考え、グローバル治験に入っていくべきだと思います。そして、長期投与が必要だということになれば、ワイスが価格面での低減化を頑張るべきだと思います。ラバマイシンにお金をかけて、新薬の開発を遅らせるよりは、今開発している新薬を治験にしていくことが現実的です。」

Cさん:「新しい薬剤で試験を行うのは良いと思いますが、やはり稀少疾患では(PMSの費用など)さまざまなバックアップが必要でしょう。新しいエムトアの開発ではLAMの症例数は少ないので、症例数の多い疾患で新薬の治験を行い、LAMへは適応拡大を行うべきだと思います。」

Eさん:「グローバルでの取り組みは、5年以上先の話なので、何ともいえません。」

Aさん:「とすれば、その第三のエムトアが治験に入るまで、方向性1か3でつなぐという手がありますね。つまり、ワイスさんに薬を提供してもらい新薬が開発されるまでラバマイシンを長期投与していく。」

中田:「それでは話を元に戻しますが、仮に方向性1でラバマイシンの長期投与を医師主導治験する場合、そのデータは生かされるでしょうか?次世代エムトアが将来薬事承認されるとすると、データが無駄になってしまうのでは。」

Fさん:「ワイスさんが持っているデータのライセンス対価が(高価であると)問題になります。ワイスさんは、本当にご自身がやらないのであればライセンスアウトを考えられた方がよいと思います。しかも可能な限りの低い値段で。」

中田:「やはり、プラン1か3ですよね。」

Cさん:「やはり製薬メーカーがバックにいないとできないですね。」

Aさん:「リスクもありますが、1か3ですね。」

Cさん：「日本での承認が出来るまで、医師主導の治験として長期投与をして、ワイスさんには薬だけを提供していただくのはいかがでしょうか。」

Eさん：「薬を提供するというのは、医師主導型治験の中でワイスはサンプルを提供だけしていくということですね。」

中田：「次世代エムトアが実用化するまでのつなぎとしてラバマイシンを使っていくしかないと思います。Gさんいかがですか？」

Gさん：「ワイスさんの立場を理解しております。新たなエムトアを開発するのが良いと思います。」

中田：「患者代表としてHさんにご意見を伺いたいと思います。」

Hさん：「企業さんは『利益』が大事だというのは分かるのですが、患者側としては命がかかっているのです。(先生方から)ご要望を出していただければ、患者の会として出来ることはしていきたいと思っております。日々の生活費、治療費などでいっぱいですので資金面でのご協力は出来ませんが、何とか先生方のお力を貸していただき、新治療が発展して進んでいくようになってほしいです。」

中田：「Hさん、いかがですか？」

Iさん：「患者は長生きしたいですから、患者が良い治療を受けられるよう、いち早く改善していくべきであると思います。皆おのおの役割を果たしていくのが、患者や社会に貢献することになると思います。こうして会議を開いて情報交換するのも、いいことだと思います。」

中田：「長期投与の治験を行うということは、薬事承認を目指すということばかりでなく、患者さんに治療を続けるという意味があると思います。」

Bさん：「そうです。」

Aさん：「ワイスが薬を提供しない場合でも、医師主導の治験を行った方がよいのでしょうか？」

Bさん：「治験の形にすることが大切です。」

Fさん：「治験薬の提供者が必要ですね。」

Eさん：「治験薬提供者は、日本にある企業でなくても良いので、米国ワイスリサーチとの交渉になるでしょう。シロリムス(ラバマイシン)が米国で

発売されてから10年以上になるので、ジェネリック医薬品が出てくる可能性もあると思います。」

Fさん：「先ほど話題に出た特許がまもなく切れるお話ですが、LAM studyで有効性が認められれば、その用途向けの新しい特許で特許期間の延長ができるのではないのでしょうか？ワイスさんは既にお考えのことと思われませんが。」

中田：「本日はご多忙の中お集まりいただきありがとうございます。今日の話をもとに、MILES試験後の患者の治療に何が重要なのか、考えをまとめていきたいと思っております。治験届けを行うことが重要なのは分かりましたが、製薬企業が何らかの形でバックアップしていただかないと難しいと感じました。できれば、来年渡米してワイス本社と直接交渉したいと思っております。」

また、今後このような円卓会議を定期的に開きたいと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。



## 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<sup>1</sup>、循環器科<sup>2</sup>、内科<sup>4</sup>、検査科<sup>5</sup>、放射線科<sup>6</sup>

井上義一<sup>1</sup>、広瀬雅樹<sup>1</sup>、松室昭子<sup>1</sup>、新井徹<sup>4</sup>、杉本親寿<sup>4</sup>、西山明秀<sup>4</sup>、佐々木由美子、

橘和延<sup>4</sup>、源誠二郎<sup>1</sup>、岩城洋子、杉山和哉、中川美紀子<sup>1</sup>、廣畑和弘<sup>1</sup>、

審良正則<sup>6</sup>、北市正則<sup>5</sup>、林清二<sup>4</sup>、岡田全司<sup>1</sup>、坂谷光則<sup>4</sup>

**研究要旨：**【目的】我々は、リンパ脈管筋腫症(LAM)患者血清中で Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-D が増加し LAM の診断に有用である事を報告してきた。現在実施中の LAM の治療研究 (MILES Trial) では VEGF-D をバイオマーカーとして利用する予定であるが、北米の患者と日本人のデータを比較するための予備的検討を行った。【対象と方法】国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで診療を行った LAM 患者とその他の疾患患者の血清中 VEGF-D を ELISA にて測定した。【結果】LAM 患者では血清 VEGF-D は有意に増加していた。LAM の診断には 800pg/ml をカットオフとするのが最も良いと考えられた。

【結論】LAM の診断には高分解能 CT や性別などの所見に加え血清中 VEGF-D の値が 800pg/ml 以上である場合 LAM である可能性が高い。北米の共同研究者のデータとの比較の予定である。

#### 【はじめに】

我々は、リンパ脈管筋腫症 (Lymphangioleiomyomatosis: LAM) 患者血清中で Vascular Endothelial Growth Factor-D が増加し LAM の診断に有用である事を報告してきた。現在実施中の LAM の治療研究 (MILES Trial) では VEGF-D をバイオマーカーとして利用する予定であるが、北米の患者と日本人のデータを比較する事が必要である。本研究では比較の予備的検討として日本人患者における血清中 VEGF-D の測定を行った。

#### 【対象と方法】

対象患者は国立病院機構近畿中央胸部疾患センターで診療した LAM 患者 56 人 (全員女性、48 人孤発性 LAM、8 人結節性硬化症) である。全例日本人、非喫煙者、年齢は 39±10 歳。また比

較のため他の肺疾患 61 名、内訳は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 18 人、ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 6 名、特発性肺線維症 (IPF) 11 人、肺癌間質性肺炎合併 (LC+IP) 12 人、シェーグレン症候群 (SjS) 5 人、リンパ増殖性肺疾患 (LIP 等) 8 人、lymphangiomatosis 1 人。また健常人 48 名 (全員女性)。

尚、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床試験審査委員会の承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得ている。尚、本データの一部は途中経過として別途報告を行っている。今回の報告は日本で MILES Trial で調査票を使用するための基礎資料としてこれまでの報告に症例数を増加し報告する。

【結果】

各種疾患に於ける血清 VEGF-D の濃度の結果を図 1 に示す。LAM(2285±2356pg/ml)では健常者(410±135pg/ml)及びその他の肺疾患に比べて有意に高値を示していた(P<0.05)。

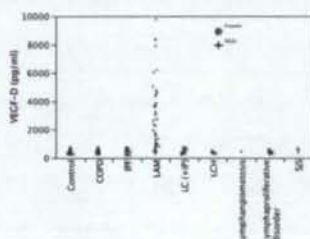


図 1 各種肺疾患における血清 VEGF-D

健常者(女性)の血清中 VEGF-D は年齢とは有意な相関を認めなかった。また各種疾患では女性と男性の間で有意な差を認めなかった。また LAM 患者では血清 VEGF-D 濃度と年齢に有意な相関を認めなかった(図 2)。また LAM 患者で血清 VEGF-D と%FEV1.0 と%DLco との間に有意な相関を認めなかった(図 3)。

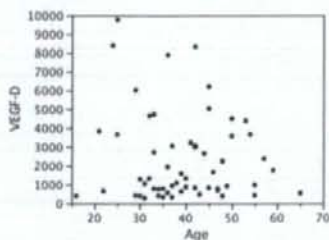


図 2 LAM 患者に於ける血清 VEGF-D と年齢の関係。

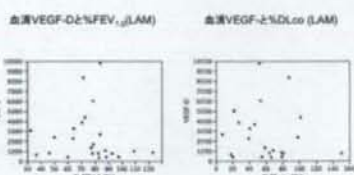
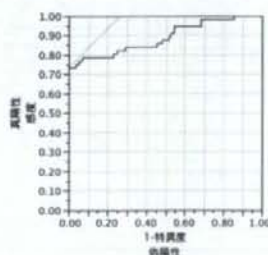


図 3 血清 VEGF-D、%FEV1.0 と%DLco との間の相関

LAM の診断に於ける血清 VEGF-D の ROC カーブの結果を図 4 に示す。ROC カーブの曲線のしたの面積は 0.889 であった。血清 VEGF-D が 762pg/ml で LAM の診断における特異度 1.00 で感度 732 であった。つまり 800pg/ml 以上では全員 LAM であった。

図 4 LAM の診断における血清 VEGF-D 濃度の ROC カーブ。



Rapamycine 治療を行った患者 (n=2) で治療前後の血清 VEGF-D 濃度の変化を図 5 に示す。治療により患者の自覚症状は軽快し、血清 VEGF-D 濃度もそれに伴い低下した。



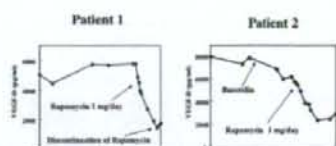


図5 Rapamycine 治療を行った患者(n=2)の血清 VEGF-D 濃度の変化

【考察】我々は既に北米のLAM患者に於いて血清VEGF-DがLAMの診断に有用であることを報告しているが、今回は、各種呼吸器疾患に於ける血清VEGF-Dの値を比較した。その結果血清VEGF-Dの測定はLAMの診断に有用であるものの、肺機能とは有意な相関を認めなかった。また血清VEGF-Dの濃度はホルモン療法、肺症状の程度とも相関しなかった。しかしながらrapamycineによる治療を受けた患者の血清中VEGF-Dの濃度は低下した。MILES Trialでは、外科的肺生検を行われていないLAM患者の診断と救済のために、血清中VEGF-D高値(800pg/ml以上)かつ典型的な高分解能CT所見を認めた場合、LAMと診断しMILES Trialに登録可能であるか検討中である。我々の結果はその方法をサポートするものである。

【結論】血清VEGF-Dの測定はLAMの診断に有用である。

【文献】

1. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 358(2):199-200, 2008
2. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto 1K, Kubo K, Respiratory failure researchGroup of the Japanese ministry of health, labour,And welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting featuresAnd prognostic factors. *Respirology* 12:523-30, 2007.
3. Inoue Y, King TE Jr, Barker E, Daniloff E, Newman LS. Basic fibroblast growth factor and its receptors in idiopathic pulmonary fibrosis and lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(5):765-7, 2002
4. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 151:527-33, 1995
5. 林田美江、久保恵嗣、瀬山邦明、熊坂利夫、井上義一、北市正則、審良正則. リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM)の診断基準. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班. 日本呼吸器学会雑誌. 46: 425-427, 2008.

6. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一、リンパ脈管筋腫症 lymphangi leiomyomatosis (LAM)の治療と管理の手引き、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班、日本呼吸器学会雑誌、46: 428-431, 2008.
7. 井上義一、まれなびまん性肺疾患、呼吸器疾患診療マニュアル、日本医師会雑誌、137: 240-242, 2008.
8. 井上義一、リンパ脈管筋腫症(肺リンパ脈管筋腫症)、ホームメディカ新版 家庭医学大事典(株)小学館、p1316-1317, 2008.
9. 大家見子、井上義一、リンパ脈管筋腫症、In 工藤翔二、中田紘一郎、貫和敏博編、呼吸器疾患の最新の治療 2007-2009、南江堂、p.318-321, 2007.
10. 井上義一、リンパ脈管筋腫症、*COPD Frontier*、6: 74-79, 2007.
11. 久保恵嗣、井上義一、本邦におけるLAMの治療、予後の現状と問題点、*日本胸部臨床*、65(2): 150-155, 2006.
12. 林田美江、藤本圭作、久保恵嗣、瀬山邦明、井上義一、わが国におけるLAMの疫学、*日本胸部臨床*、65(2):113-119, 2006.
13. 井上義一、小堂直彦、是枝幸子、前田優華、坂谷光則、LAMにおけるLAM細胞の増殖と組織破壊のシグナル：マスト細胞の関与をみる、*分子呼吸器病* 9(5): 414-419, 2005.
14. 大家見子、井上義一、田中勲、小塚健倫、審良正則、前田優華、深水玲子、新井徹、林清二、木村謙太郎、坂谷光則、肺リンパ脈管筋腫症の嚢胞性病変の評価 三次元 computed tomography による試み、*臨床放射線*、50(1): 104-107, 2005.
15. 井上義一、大家見子、リンパ脈管筋腫症、LAMの疫学、ラバマイシン治療臨床試験、*LAM Handbook 日本版* p 2-9、特定非営利活動法人 障害者団体定期刊行物協会、2005.



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

CORRESPONDENCE

rate of recurrence, particularly distant recurrence, by approximately 50 percent<sup>10</sup> and "The addition of trastuzumab to paclitaxel after a regimen of doxorubicin and cyclophosphamide reduced the rates of recurrence by half among women with HER2-positive breast cancer."<sup>10</sup> Dr. Nash's letter calls attention to the importance of understanding the difference between absolute and relative risks in analyzing the results of clinical trials.

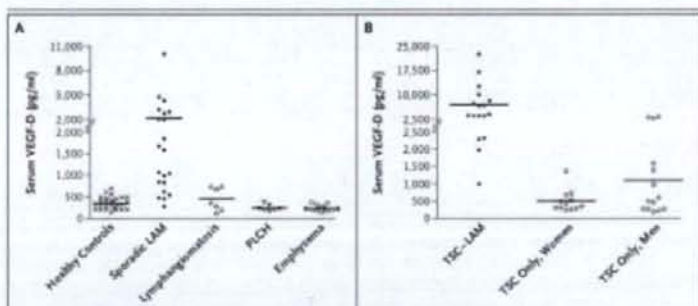
Anne Moore, M.D.  
Weill Medical College of Cornell University  
New York, NY 10063

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1679-92.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

### Diagnostic Potential of Serum VEGF-D for Lymphangioleiomyomatosis

**TO THE EDITOR:** Lymphangioleiomyomatosis is a rare, progressive, frequently fatal cystic lung disease that affects women almost exclusively.<sup>1,2</sup> It occurs in up to 40% of women with the tuberous

sclerosis complex, a tumor-suppressor syndrome associated with seizures, cognitive impairment, and hamartomas in multiple organs, and can also occur in a nonheritable sporadic form that in-



**Figure 1. Serum VEGF-D Levels in Patients with Lymphangioleiomyomatosis (LAM) as Compared with Healthy Controls and Patients with Other Diseases, and VEGF-D Levels in Women with the Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and LAM as Compared with Women and Men with TSC Only.**

After receiving institutional-review-board approval, we obtained serum samples from 38 patients with LAM and 29 healthy controls (86% of whom were women) and evaluated them by means of an enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems). Panel A shows VEGF-D levels in patients with LAM as compared with healthy controls and patients with other diseases. The group of patients with LAM consisted of 13 patients with biopsy-proven LAM and 25 with clinically definite LAM (17 had TSC, and 8 had cystic lung disease with argininosuccinylase, chylous manifestations, or both). The patients with LAM had a broad spectrum of disease severity, with 40% having mild disease, 31% moderate disease, and 29% severe obstruction on the basis of the forced expiratory volume in 1 second. Patients with other diseases included 7 patients with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis (PLCH) (43% were women), 7 with lymphangioleiomyomatosis (all were women), and 13 with emphysema (31% were women, and 18% had severe obstructive lung disease). Panel B shows serum VEGF-D levels in the 17 patients with TSC and LAM (all of whom were women) as compared with 12 women who had TSC only (with normal chest CT scans), and 14 men who had TSC only. In both panels, different intervals are shown above and below the hatch marks on the y axis; the horizontal lines indicate mean values.

volves only the lung, lymphatics, and kidney.<sup>5</sup> The presence of the tuberous sclerosis complex or fat-containing renal hamartomas called angiomyolipomas in a woman with characteristic cystic changes on a high-resolution computed tomographic (CT) scan of the chest is considered to be diagnostic of lymphangioleiomyomatosis. However, half of patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis do not have angiomyolipomas, and the accuracy of high-resolution CT is estimated at only 80%,<sup>4</sup> so thoracoscopic biopsy is frequently required for definitive diagnosis. Lymphangioleiomyomatosis, pulmonary Langerhans-cell histiocytosis, and emphysema are commonly considered in the differential diagnosis of lymphangioleiomyomatosis.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major angiogenic growth factor produced by malignant cells. VEGF-D, a ligand for the lymphatic growth-factor receptor VEGFR-3/Flt-4, induces formation of lymphatics and promotes the spread of tumor cells to lymph nodes. Seyama et al. reported that levels of VEGF-D, but not VEGF-A or VEGF-C, are elevated in patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis as compared with healthy controls.<sup>5</sup>

We conducted a study to determine the diagnostic usefulness of VEGF-D levels in distinguishing lymphangioleiomyomatosis from other, clinically overlapping disorders. We found that serum VEGF-D levels were elevated by a factor of up to 30 in patients with lymphangioleiomyomatosis but were normal in patients with lymphangioleiomyomatosis, those with pulmonary Langerhans-cell histiocytosis, and those with emphysema (Fig. 1A). The area under the receiver-operating-characteristic curve was 0.951 for sporadic lymphangioleiomyomatosis. With a cutoff value for VEGF-D of 574 pg per milliliter, the test sensitivity for sporadic lymphangioleiomyomatosis was 86%, the specificity was 91%, and the positive likelihood

ratio was 9.6; with a cutoff value of 750 pg per milliliter, the sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio were 76%, 98%, and 41.7, respectively. Furthermore, VEGF-D levels were much higher in women with the tuberous sclerosis complex and lymphangioleiomyomatosis than in women with the tuberous sclerosis complex and normal high-resolution CT scans: mean value, 6804 pg per milliliter (95% confidence interval [CI], 3826 to 9781) versus 491 pg per milliliter (95% CI, 291 to 691;  $P < 0.001$ ). In contrast, some men with the tuberous sclerosis complex alone had elevated VEGF-D levels (Fig. 1B).

Serum VEGF-D may be a clinically useful diagnostic test that can distinguish sporadic lymphangioleiomyomatosis from other cystic and chylous lung diseases, potentially decreasing the need for lung biopsy; but validation in a longitudinal study with a larger patient population is necessary.

Lisa R. Young, M.D.

Cincinnati Children's Hospital Medical Center  
Cincinnati, OH 43229

Yoshikazu Inoue, M.D., Ph.D.

National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center  
Osaka 581-8555, Japan

Francis X. McCormack, M.D.

University of Cincinnati  
Cincinnati, OH 43267  
frank.mccormack@uc.edu

Supported by grants from the LAM Foundation, the National Institutes of Health (RR019498, in the East-Lung Diseases Consortium), and the L3MF Foundation.

1. Jovan JC, McCormack FX, Ewariakowski DE, Downey GP. Molecular pathogenesis of lymphangioleiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36:398-408.
2. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006; 27:1076-85.
3. Crino PB, Nathanson KL, Herzig EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
4. Koyama M, Ishikawa T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:827-35.
5. Seyama K, Kunitzuka Y, Inoue Y, et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat Res Biol* 2006;4:141-52.

## Sirolimus Therapy in Tuberous Sclerosis or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis

**TO THE EDITOR:** Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder characterized by hamartomatous growths in many organs and caused by inherited mutations of the *TSC1* or *TSC2* gene.

Acquired (somatic) mutations of either gene occur within pathologic cells in patients with sporadic lymphangioleiomyomatosis. Renal angiomyolipomas occur in both disorders, resulting in



## 2. リンパ脈管筋腫症患者に於ける新規バイオマーカーの探索のための予備調査研究

分担研究者 吉澤弘久<sup>1</sup>、元井奈都紀<sup>1</sup> 田澤立之<sup>1</sup>、高田俊範<sup>2</sup>、中山秀章<sup>2</sup>、

寺田正樹<sup>2</sup>、金子千夏<sup>1</sup>、中田光<sup>1</sup>、

<sup>1</sup>新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

<sup>2</sup>新潟大学医歯学総合病院生第二内科

研究要旨:LAM患者血漿と健常者血漿を Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS)で解析し、発現量に差がみられるピークの探索を行なった。この結果、LAM患者で増加するピーク(X Da ピーク)を発見した。

### A..目的

LAMの治療研究(MILES Trial)では、主要評価項目が%肺予測1秒量であるが、自然気胸などの合併症の恐れもあり、検査を繰り返すことから、患者の負担も大きい。血漿病勢相関マーカーを用いた病勢の予測が出来れば患者の負担を軽減できる。そこで我々は、LAM患者血漿と健常者血漿をSELDI-TOF MSで比較解析することで新規病勢相関マーカーの探索を試みた。

### B.方法

LAM患者血漿および健常者血漿を陰イオン交換チップに反応させる。チップに結合したタンパク質をSELDI-TOF MSで解析し、LAM患者と健常者間で発現量に差のあるピークを調べる。

#### 【サンプル】

LAM患者血漿(5名)

健常者血漿(6名)

### 【SELDI-TOF MS解析】

LAM患者および健常者血漿の総タンパク質濃度をBradford法により測定し、各血漿サンプルの総タンパク質濃度を50mg/mlに調製した。調製済み血漿サンプルを50mM Tris-HCl pH9.0バッファーで1/100希釈し、陰イオン交換チップに50mlずつ反応させた。チップをバッファーとSDWで洗浄し、SPA(エネルギー吸収分子)を添加し、風乾させた。その後、チップをSELDI-TOF MSにセットし、測定および解析を行った。

### C.結果

LAM患者と健常者血漿をSELDI-TOF MSで解析した結果、分子量X DaにLAM患者で発現量が増加するピークが検出された。一方、6名の健常者においてX Daピークはほとんど検出されていなかった(図1)。LAM患者と健常者間でX Daピーク強度を比較したところ、有意差がみられた(図2、 $p < 0.01$ )。

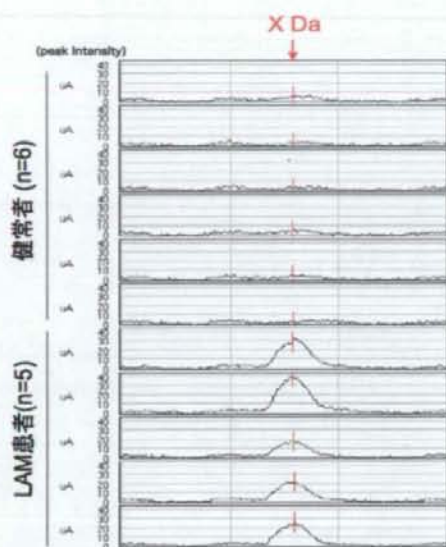


図1 SELDI-TOF MS解析によるLAM患者および健康者血漿中のX Da ピークの検出

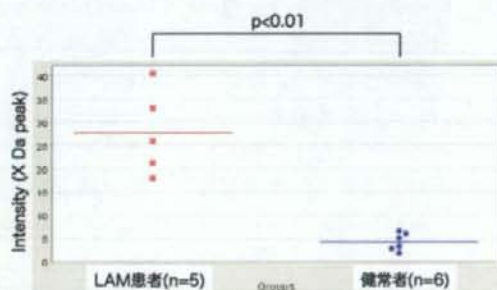


図2 LAM患者および健康者におけるX Da ピーク強度の比較

#### D. 考察

今回、検討したプロテインチップは、陽イオン交換、陰イオン交換、疎水性チップの3種類で、陽イオンと疎水性では、健康者とLAMの間に有意な差を見出すことは出来なかったが、陰イオン交換チップには、複数の相違が見られた。今回これらの相違ピークについて同定を試みている。



### 3. 新潟大学における MILES 試験

分担研究者 高田俊範、寺田正樹、中山秀章

新潟大学医歯学総合病院第二内科

研究要旨：2008年5月登録開始から2009年3月まで6症例が登録された。このうち一例は予測1秒量が71.1%で選択基準を満たさず、不適格となった。現在までにみられた有害事象を総括すると、重篤な有害事象はみられず、下痢、口内炎など消化器系の有害事象が半数を占め、2例は上気道炎あるいは呼吸困難で内服を一時中止した。しかし内服再開後に明らかな有害事象はみられない。

#### A. 研究目的

##### 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%)。現時点で有効な治療法は無い。本邦で約173例が報告されている。最近、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確認された。07年より国際共同臨床試験が始まるが、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターはその施設に指定された。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、QOLの向上を計る。

本試験は、治療薬として米国Food and Drug Administration (FDA)の承認を目的とする第Ⅲ相国際共同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。

#### B. 研究方法

シロリムスの投与期間は12ヶ月で、投与後の観察期間は12ヶ月である(全試験期間は3年間)。本試験は米国シンシナティ大学に本部を置くRare Lung Disease Clinical Research Consortiumが実施する

医師主導型治験であるが、本邦ではシロリムスが認可されていないため、新潟大学と近畿中央胸部疾患センターではそれぞれのIRBに自主臨床試験として申請し、承認された。統一プロトコールはすでにNIH, FDA, 及びシンシナティ大学の治験審査委員会の承認を得ている。申請者らは統一プロトコールを我が国の新GCPに即したものに改訂した。我が国の割り当て目標症例数は、30例である。臨床試験は二重盲験法を用いて行われ、適格患者は登録後、Data and Technology Coordinating Center(DTCC)により匿名番号化され、さらに実薬群と偽薬群に無作為に割り付けられ、本部より薬が新潟大学あるいは近畿中央胸部疾患センターへ送られてくる。患者は当初2mgの薬剤を服用するが、定期的に採血され薬剤血中濃度を測定し、用量を調節する。治験コーディネーター(CRC)は電話で頻繁に患者と連絡をとり、試験責任医師に報告すると共に検査データと有害事象はweb上でDTCCに登録する。患者の血液は定期的に本部に発送する。1年目には3ヶ月毎、2年目には6ヶ月毎に肺機能をチェックし、12ヶ月後の一秒量の改善を主要評価項目とする。各アーム患者25

例が1年目に達したところで、中間解析し、実薬と偽薬群の肺一秒量改善の有意差P値が0.0054以下であれば、盲検を解除、エントリーした全員が1年間の実薬投与をうける。

(倫理面への配慮)

### C. 研究結果

#### (1) 登録症例

登録開始から2009年3月まで6症例が登録された。このうち一例は予測1秒量が71.1%で選択基準を満たさず、不適格となった。したがって実際に投薬が開始されたのは5症例である。臨床試験データの詳細については、試験終了まで発表を控えたい。

#### (2) 治療経過

症例1、2は登録後9ヶ月経過、症例3、4は6ヶ月経過、症例5は3週間経過した。経過の詳細については、試験終了後まで発表を控えたい。

#### (3) 有害事象

本試験は二重盲検試験であるので、薬剤に関連した有害事象のみを取り上げることができない。しかしながら、現在までにみられた有害事象を総括すると以下のような(本部に了解を得て公表)。

- ・重篤な有害事象はみられていない
- ・下痢、口内炎など消化器系の有害事象が半数を占める
- ・二例は上気道炎あるいは呼吸困難で内服を一時中止した。しかし内服再開後に明らかな有害事象はみられない。

### D. 考察

本疾患は、症例数は少ないながら、1) 妊娠可能年齢という比較的若年の女性に発症し、2) 現在まで有効な治療法がなく、2)

緩徐ではあるが徐々に呼吸不全が進行し致死的となるため、患者本人ならびに家族に大きな負担がかかる。そのため、本疾患に対する新規治療開発によせる患者・家族の期待は大変大きいと推察される。本施設は日本海側に位置するにもかかわらず、主に関東圏を中心とした患者ならびに家族から本研究に関する問い合わせを受け、ほとんどの症例が新幹線や高速道路を利用して来県、受診されている。不適格となった一例も、現主治医のもとで行われた予備試験で適格性に問題があると思われたが不適格になることを覚悟で受診され、当院で実施された本検査でやはり不適格となり投薬にはいたらなかった。こうした例からも、できるだけ早く本試験を遂行し本試験薬の有効性を確認できれば、本疾患に苦しむ患者・家族にとっては福音になるものと思われる。

実際に投薬が開始された5例の治療経過は表に示したとおりである。本試験は二重盲検試験であることから、有効性の評価に関しては試験の終了を待たなければならない。5例のうち症例3は、予測1秒量が70%以下で適格であるが、1秒率は70%以上で閉塞性障害は軽い。両側気胸の既往によりFVCが低下しているため、1秒率が高いにもかかわらず予測1秒量が低くなっているもので、効果判定の際にこのような症例を別にして解析することが必要かもしれない。

また現在までのところ重篤な有害事象はみられていない。しかしながら、臓器移植後シロリムス内服症例の約2%に心膜炎/心嚢液貯留がみられるとされており、MILES試験でも1例に心タンポナーデをきたすほどの重篤な心膜炎が報告されている。LAMでは疾患の性質上右心不全を来しやすく、心膜炎が合併した場合は致死的となる可能性がある。したがって試験参加者並びに主治医にこうした情報を提供し、心膜



炎がみられた場合は早急に対応するよう準備をする必要がある。

## E. 結論

1) LAM に対するシロリムス試験に現在まで6名が登録し、うち5名が内服を開始した。2) 二重盲検試験であるため、現時点で有効性の評価はできない。3) 5例中2例は有害事象のため一時内服を中止した。しかしながら現在まで重篤な有害事象はみられていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 原著

\*Shunji Tajima, Manabu Soda, Masashi Bando, Munehiro Enomoto, Hideaki Yamashita, Shoji Ohno, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo, Yukihiko Sugiyama: Preventive effects of edaravone, a free radical scavenger, on lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Respirology* 13(5): 646-653, 2008

\*Shunji Tajima, Masashi Bando, Yoshikazu Ishii, Tatsuya Hosono, Hideaki Yamasawa, Shoji Ohno, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo, Yukihiko Sugiyama: Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice. *European Respiratory Journal* 32(5): 1337-1343, 2008

\*Fujimori F, Shimizu T, Takada T, Narita J, Suzuki E, Gejyo F. Differences in lymphocyte profile between BAL fluid and human lung tissue from patients with interstitial lung disease. *Br J Biomed Sci.* 2008;65(2):63-7.

\*Yoshikazu Inoue, Bruce C Trapnell, Ryushi Tazawa, Toru Arai, Toshinori Takada, Nobuyuki Hizawa, Yasunori Kasahara, Koichiro Tatsumi, Masaaki Hojo, Toshio Ichiwata, Naohiko Tanaka, Etsuro Yamaguchi, Ryosuke Eda, Kazunori Oishi, Yashiko Tsuchihashi, Chinatsu Kaneko, Toshihiro Nukiwa, Mitsunori Sakatani, Jeffery P Krischer, Koh Nakata: Characteristics of a large

cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 177(7): 752-762, 2008

### 2. 学会発表

\*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)  
Masachika Hayashi, Toshiyuki Koya, Takuro Sakagami, Toshinori Takada, Takashi Hasegawa, Y Sakai, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Inhibitory effect of ONO-1301 (prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory) on eosinophilic inflammation in a murine model of asthma

\*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)  
Shunji Tajima, Yuichi Shimaoka, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaaki Terada, Toshinori Takada, Masashi Bando, Yukihiko Sugiyama, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Preventive effect of bezafibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  ligand, on bleomycin-induced lung fibrosis in mice

\*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)  
Yoshikazu Inoue, Bruce C Trapnell, Toru Arai, Ryushi Tazawa, Toshinori Takada, Toshihiro Nukiwa, Mitsunori Sakatani, Jeffery P Krischer, Koh Nakata: Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan

\*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)  
Masachika Hayashi, A Yamagata, K Oofusa, Toshinori Takada, Tomoko Betsuyaku, M Nishimura, Koh Nakata: Proteomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from subjects with pulmonary emphysema

\*American Thoracic Society (ATS) International Conference 2008 (2008.5.16-5.21, Toronto)  
Yuichi Shimaoka, Shunji Tajima, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaki Terada, Toshinori

## 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

分担研究者：

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）

要約：MILES 試験は、稀少肺疾患の治療を目的として、医師が主導して行う多施設国際共同臨床試験である。製薬会社の支援がない中でこの国際共同臨床試験の実際の運用について知見を得て、本試験の円滑な進行と今後の本邦での同様の研究の遂行に資するため、日本医師会治験促進センターの支援をいただき、2008年9月～12月に本試験のセンター施設であるシンシナティ小児病院医療センターに滞在して、実務会議に参加し、関係スタッフへの面接を行い、臨床試験の運用とその支援部門について調査した。本試験の運営は Translational Research Trials Office (TRTO) のスタッフがやっている。この組織では、MBAをもつマネージャーが研究費や人的リソースの調整と管理を担当し、CRC・データモニター・法規スタッフの3人がチームを組んで密接に主任研究者と連絡を保って臨床試験を進めている。毎週の会議では、自施設の被験者の経過報告と各施設の準備状況や臨床試験実施状況が報告され問題点と対策が検討される。特に法規スタッフがプロトコルや書面を管理し、IRBへの連絡などを担当し被験者保護に関する規則を満たす。稀少肺疾患での研究に不可欠の患者支援団体は、シンシナティ市内に本部を置き、主任研究者とも密接に連絡し、募金活動および研究計画公募・審査を行って研究費補助を行い臨床研究を支援している。

はじめに  
リンパ脈管筋腫症(LAM)のような稀少疾患は、その患者数が少ないため、疾患に関する知見が各施設での個別の経験(症例報告)をベースにしたものに限られ、病因や病勢のマーカー、予防・診断・治療法の研究が遅れがちであった。こうした状況を打開するため、米国NIHにより2003年に稀少疾患臨床研究ネットワーク(Rare Disease Clinical Research Network; RDCRN, <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/>)という枠組みが作られた。これは、各分野の稀少疾患について、1. 多施設共同研究(国際共同研究ならなお良い)で、2.

患者支援団体の協力を得て、3. 研究スタッフの教育プログラムを含む、という3条件を満たした研究計画を申請した研究グループに対してNIHが5年間単位で研究費を補助し、各グループが共用できるデータ解析・教育センター(DTCC)を整備するもので、これまで10の研究グループ(consortium)が形成されている。呼吸器疾患については、稀少肺疾患コンソーシアム(Rare Lung Disease Consortium, RLDC)が組織され、シンシナティ大学呼吸器内科フランク・マコーマック教授とシンシナティ小児病院肺生物学部門ブルース・トラップネル教授の2人を主任研究者として、運営されてきた。MILES試験はこの枠組みを基礎にして、主任研究者の両教授を



中心に、図に示すような組織で運営されている。本試験が、米国外の施設も含む多施設臨床試験であり、製薬会社の関与しない臨床医の自主臨床試験であるにもかかわらず、スムーズに運営されている要因として、TRTO スタッフの支援があげられる。このような医師主導の臨床研究における被験者保護について、シンシナティ大学のIRBは複数の委員会パネルを整備して詳しく申請課題を審査し、研究経過を追っている。また、RLDCのコアのひとつである患者支援団体のLAM財団も支援を行っている。本報告ではこれら3つの要素を通じて、当地の臨床試験体制を考える。

#### 1. MILES TRIAL と TRTO(シンシナティ小児病院橋渡し研究臨床試験室)

シンシナティ小児病院には固有の病床を持つ臨床研究部があり、各種治験を担当して



図2. シンシナティ小児病院研究棟:毎週火曜日のMILES会議はこの6階の会議室で開かれる。

いる。これとは別に、院内で先端的な臨床研究を実施する主任研究者を支援する部門としてTRTOが設けられている。TRTOは院内各科が利用できる部門で、萌芽的な臨床試験を行いたいと考える医師である主任研究者を、1. グラント申請、2. 研究遂行・データ収集、3. データ解析・発表、4. さらに規模の大きい臨床研究への展開、の多方面から支援する。近年、厳格になった被験者保護に関するFDA等の各種規則に遺漏なく沿うことは、診療に多忙な主任研究者には困難な場合も多い。こうした状

況下で主任研究者に、MBA(経営管理学修士)取得者の管理運営支援とリサーチナース・データモニター・法規スタッフ等の専門業務支援を一括して、固定チームで提供するTRTOはMILES試験に不可欠の存在である。ここではその概要、TRTOの職員の本試験での業務、TRTOからみたMILES試験の問題点について触れる。

#### 1-1. TRTOの概要

TRTOは、シンシナティ小児病院(CCH)の一部門で、橋渡し臨床研究をしたいと考えているが臨床研究の規制等に不慣れな主任研究者をFDAなどの規制に詳しい治験になれたスタッフが支援して、スムーズにTranslational Researchを進めるのが業



図1. シンシナティ小児病院診療棟

務で、5年前より活動

を始めた。CCH内のどこの部門も利用できる。TRTOには10名程度の常勤職員のほか、契約職員や大学生のアルバイト等がいる。

#### 1-2. TRTOの機能

TRTOでの臨床研究の進め方は次のとおりである。

第1段階(プロジェクト作成の支援:臨床研究のグラントあるいはプロジェクト提案書の作成を支援する。Project Managerが、臨床研究部や部門の予算・契約担当者と連絡をとり、協力してコスト計算や支払計画を作り、書類作成を援助する。グラントが得られれば、具体的なプロトコルを作成し、投入する資金、人的資源等を決めていく。

プロトコル作成には被験者保護に関する規定に詳しく、英文法規策定に詳しいスタッフが当たる。

第2段階（臨床研究遂行・データ収集）：  
以下の各スタッフがチームを組んで進める。  
・regulatory coordinator：IRB, FDA などへの提出書類の作成やファイルの整備  
・nursing coordinator：受診の設定、患者との連絡・相談  
・data coordinator：書式やデータベースを作ってデータの収集

第3段階（統計解析・プレゼンテーション）：集計されたデータを、TRTO が給与の20%を負担している統計担当教員が主任研究者と統計研究者との間の意思疎通を図りながら解析し、主任研究者へのデモから論文投稿へと進める。

以上のような段階を踏みながら、まず10-30名くらいの被験者での小さな研究で anecdotal data を作り、高次の臨床試験にもっていくのがワーキングスタイルである。MILES trial も、CASE study という小さい研究から発展したものである。

#### 1-3. MILES trial に関与するスタッフ

全員学士号ないし看護師のレベル以上の職員である。以下のスタッフが MILES 試験担当の固定チームとして業務にあたり、TRTO のスタッフによる実務者ミーティングで具体的な問題点を検討し、主任・分担研究者を交えた毎週火曜日の定例会議や随時の連絡で、主任研究者を補佐・支援する。  
Sheri Uber: Project Manager として、予算面などの他部門との折衝も含めて全体を統括する。理学修士号をもち、製薬会社勤務経験のある MBA 取得者である。規則の要請・リソースの制限・研究者側の要望を調整し、円滑・優美に主任研究者を支援する。

Leslie Korbee: Program Manager 兼 Regulatory (法規) Coordinator として

MILES 試験の統括をし、毎週火曜日の定例会議の進行役となる。被験者保護諸規則に沿って膨大な書面を参加各施設別に作成・収集・管理し、IRB や FDA 等への提出書面の準備をする。各施設の試験開始手続の支援連絡も行う。英語の文面の作成に詳しく、プロトコルの編集・改訂にも関与している。

Susan McMahan: Nursing Coordinator として、シンシナティ大学が担当している19名の患者全員について受診の設定予約と担当医との連絡、被験者との電話連絡や相談、問題解決にあたる。さらに MILES 試験に参加している他施設のコーディネータとも連絡をとって相談や支援を行い、各施設での試験開始時には訪問指導も行っている。また全米各地で開かれる被験者リクルートのための患者説明イベントにも参加している。19年のキャリアをもつ元 NICU ナース。

Elva Turner: Data coordinator として DTCC のシステムに参加各施設から入力されたデータを週ごとにモニターし、脱落データや不明点などを問い合わせ、全施設の担当患者の予定受診日を把握管理して、データ収集にあたる。各施設での試験開始時には訪問指導も行っている。FDA の規則にも詳しく、書式の扱いもチェックしている。

#### 1-4. MILES 定例会議

毎週火曜日に開催され、主任研究者、呼吸器科医師（おもに Assistant Prof. の Dr. Brent W. Kinder と Dr. Lisa Young）TRTO スタッフが参加して開かれる。①各参加施設の状況、②参加予定施設の IRB 審査やスタッフのトレーニングなどの準備状況、③シンシナティ大学担当の全患者の現状の報告がされ、さらに種々の問題点が論議されている。特に参加予定施設の準備状況とそこでこ入れ対策については、毎回、最初に細かくチェックされていた。報告者