

2009/8002A

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21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5月24日

別紙 1

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 21 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 5 月 24 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

II. 分担研究報告

1. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにおけるリンパ脈管筋腫症に対する sirolimus の有効性に
関する国際多施設共同試験 (MILES trial) の進捗状況

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 ----- 8

2. MILES 試験における臨床研究体制と中間解析について

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 -----11

3. 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

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-----15

厚生労働科学研究費補助金（臨床試験推進研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 中田 光 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター教授

研究要旨：リンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis: LAM)は若年女性が罹患する難治性疾患である。由来不明のLAM細胞が後腹膜や肺で異常に増殖し、致命症は、進行性嚢胞性肺疾患である。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1年間連日2mgの服用による肺一秒量の改善を主要評価項目として、日米加11施設が参加する第Ⅲ相国際共同臨床試験が開始された。日本の代表として新潟大学医歯学総合病院と近畿中央胸部疾患センターが参加した。09年8月までに111例がエントリーされ、10年9月初旬に終了、10月に最終解析が行われる。我が国では、これまで25例が治療終了または継続中である。米国フロリダにあるデータ技術コーディネイティングセンター(DTCC)が配信するEDCシステムにより、被験者は実薬と偽薬に割り振られ、各施設の責任医師はデータと有害事象を送信し、DTCCが解析する。09年11月の時点で実薬・偽薬各20例のデータが中間解析され、試験中止の条件($p=0.002$)に至らず、かつ重大な副作用が認められなかったとして、10年9月初旬に全ての被験者が1年間の服薬を終えるまで、試験は継続されることとなった。

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

常染色体優勢遺伝の形質をとる結節性硬化症(TSC)に合併するTSC-LAMと、体細胞TSC遺伝子の突然変異にともなう孤発性で非遺伝性のLAMがある(孤発性LAMまたはS-LAM)。後者は、肺、腎臓および体幹リンパ組織だけを侵す。どちらも一般的に進行性労作性呼吸困難が進展する。LAMには気胸(約70%)や乳び胸症(約30%)が合併する。

厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」による全国アンケート調査では、264例のうち、39例が調査時に死亡していた。予測15年生存率は76%であるが、約7割の症例が気胸を経験し、在宅酸素療法を受けている患者も36%ある(12)昨年、LAMが国の特定疾患治療研究事業」に追加認定された。

治療としてエストロゲンのレベル低下または作用抑制を目的としたホルモン療法が50%の患者に行われているが、LAMに対して致命症である呼吸不全を積極的に改善させるという科学的根拠はない。むしろ、LAMが低悪性度の腫瘍性疾患であることから、他の腫瘍性疾患のように化学療法剤が試されてこなかつ

A. 研究目的：本研究では、LAM患者に対するシロリムスの有効性と安全性を検証し、薬事承認を目指す。

はじめに

LAMには、神経皮膚症候群のひとつであり、

たのは、不思議なくらいである。20世紀の終わりから、今世紀の初頭にかけてLAM細胞の増殖機構が解明され、mTOR inhibitorであるシロリムスが治療薬の候補に挙げられた。

2003～2006年に腹部血管筋脂肪腫を有するLAM患者を対象にシロリムスのI・II相試験が行われ、LAM患者7例におけるFEV₁は平均154±139cc改善し、FVCは平均561±307cc改善した。全肺気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。有害事象として患者の約半数に口腔内潰瘍形成（用量減量または休薬日設定で対処）、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。

研究方法

1. 試験実施組織

試験本部は、シンシナティ小児病院メディカルセンターにあり、主任研究者は、呼吸器科教授のフランクマッコーマック医師である。日米加3カ国で合計11施設が試験に参加し、各施設に施設主任研究者がいる。フロリダタンパにあるデータ技術コーディネイティングセンターがプロトコル、手順書などを各施設のスタッフに配信し、患者登録とデータ送信を行うためのEDCシステムを作り、データ送信は全てEDCを通じてWeb上で行う。我が国における試験体制としては、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それぞれと契約してサポートしている。

2. 実施計画概要

★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。

- 肺、腹部腫瘍、リンパ節または腎臓からの生検による、または胸部又は腹部由来の細胞が細胞診で紡錘形あるいは類上皮細胞があり、 α -SMA陽性+HMB45陽性、あるいは α -SMA陽性+ERかPRのいずれか1つでも陽性、かつLAMに一致する胸部CTスキャンの所見；
- LAMに一致する胸部CT所見があり、結節性硬化症の患者または血管筋脂肪腫の患者（以上は施設の放射線科医によってCT、MRIで診断されているかまたは生検によって診断されていること）
- 胸部CTの所見がLAM（2名の放射線科医によって確認されていること）と一致し、かつ1回でも血清VEGF-D値 ≥ 800 pg/mLであること。
- ベースライン来院時の気管支拡張薬投与後の予測1秒量が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。

- 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
- 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
- 不適切な避妊²をしている患者
- 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 $80,000/\text{mm}^3$ 未満、好中球絶対数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満、総白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 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クレアチニンが2.5mg/dLを超える患者
 - k. 横隔膜機能に影響する乳び性腹水を有する患者(実施施設の臨床試験責任医師の意見に基づく)
 - l. 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)
 - m. 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
 - n. 肺機能検査が実施できない患者
 - o. 過去2ヶ月以内の急性気胸を有する患者
 - p. 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。
 - q. エストロゲンを含む薬剤を使用する患者³
 - r. シロリムスにアレルギーを起こす患者
- ★投薬方法として、1年間のシロリムスまたは偽薬投与を行い、その後、1年間後観察する。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週間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、肺臓炎および血小板減少症といったシロリムス副作用の徴候および症状について注意深く監視する(電話連絡または来院で)。1年目には3ヶ月毎(肺活量のみ9ヶ月目に測定)、2年目には6ヶ月毎に肺機能検査を実施する。高脂血症については、American Heart Association ATP IIIガイドラインに従い、リ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、確実な有効用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、DTC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。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月に登録終了するが、2010年9月初旬に全エントリー被験者が1年間の服薬を終えたところで終了し、10月にDTCが最終解析する。この結果は、Data Safty Monitoring Boardで審議され、最終的に有効性と安全性は、11月に公表される。

★主要評価項目は、治療前一秒量のベース

ライン値に対する12ヶ月投薬後の一秒量の改善である。副次評価項目として、SF-36, SGRQなどのQOL, 肺活量、DLcoなどを含む精密肺機能、6分間歩行試験における歩行距離、定量的HRCT、血清VEGF-D

値などである。

以下に来院スケジュールと検査項目を示す。

| 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 | 5 | 6 | 7 | 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 ^a 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 |
| 尿及びアルブミン/クレアチニン比の検査 | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| 尿妊娠検査 ^{g,e} | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 空腹時脂質プロフィール検査 | | 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X線写真 (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、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) | | | | | X | | | | |
| セントジョーンズ呼吸アッセイ (SGRQ) | | X | | X | | | X | | X |
| SF36 | | X | | X | | X | | | X |
| FPI/GWB | | X | | X | X | | X | | X |
| 呼吸困難、疲労、1-11 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 |

3. 倫理面への配慮

本研究はGCPに準拠して実施されている。
 *試験開始前に、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、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるとき、重篤な有害事象が発生したときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

同意説明項目

- 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

4. 研究結果

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月までに全施設が順次オープンした。我が国では2008年5月に新潟が、6月に近畿が被験者を登録し、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8月10日の登録終了の時点で、新潟が6例、近畿が22例登録された（選択基準を満たした被験者はこのうち、5、20例）。その後、近畿で1例が気胸のため、試験薬投与を中断している。日米加3カ国では、111例が組み入れられ、22例が除外または、

脱落し、うち89例が終了または、投薬中である。

新潟と近畿の有害事象は、2008年5月から2010年2月まで299件が報告された。うち、入院を要した有害事象は、新潟と近畿で市中肺炎1例ずつ、近畿で気胸が1例であった。いずれも、試験薬投与を中止し、治療により回復した。その後、試験薬を再開した。また、近畿のGradeⅢ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)が報告された。長期の薬剤中止に至った症例はない。頻度の多い有害事象は、口内炎、感染、下痢、皮疹の順であった。

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ンビア大学病院において、試験の被験者が心膜炎から心タンポナーデ(GradeⅣ)を発症していることが発見され、CCUに入院、穿刺排液術とステロイド投与を受け、回復した。この詳細は、DTCCより、全試験施設に配信され、新潟と近畿のIRBに報告された。また、全被験者に文書と電話により通知された。最も懸念されたシロリムス肺臓炎は、全施設を通じてこれまで報告されていない。

★中間解析の結果について

09年11月に中間解析の条件である実薬20例、偽薬20例が1年間の服薬を終了したため、DTCCにより中間解析が行われ、DSMBが結果を審議し、10年2月25日に発表となった。その結果、①試験全体の中止を余儀なくされるような重篤な副作用も認められなかった。②実薬と偽薬群の一秒量の改善が有意水準0.002に達しなかった。

以上から、DSMBは現在投薬を受けているすべての被験者が1年間の服薬を終える10年9月初旬まで試験は継続するように勧告した。

★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11施設全てが site active となった。しかし、その後エントリー数が増え、登録締め切り時には、ほぼ目標症例数(120例)を達成する119例が登録された。このうち、選択基準を満たし、現在投薬を終了または投薬中の患者は、89例である。2010年8月に投薬は終了し、一旦、全ての被験者は各施設を訪問し、最終の検査と診察を受ける。DSMBは最終評価を全被験者について実施し、有効性の判定と有害事象の評価を行う。この判定は実薬・偽薬各アーム40~45例で、有意水準0.05で行われる。公表は、おそらく10-11月になるであろう。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。試験が最終段階になり、MILES trialのプロトコルの改訂が行われつつある。その内容は、2010年の8月の段階で登録被験者全てが1年間服薬を終了した時点で、試験を終了し、その後の後観察を行わないというものである。これは、2009年夏にNIHからの予算が終了し、MILES試験を当初の予定通り、全ての被験者について1年間服薬、1年間後観察とすると資金が続かないという現実的な問題がある。だとすれば、何故、2009年夏までに試験が終了するように、参加施設の site activation の手続きを早めなかったか、大いに反省すべき余地がある。

MILES後の我が国のLAMの治療であるが、仮に最終解析で有効性が証明されなくても、CAST trial やオフラベル症例報告で有効であるという結果が出ているため、シロリムスのLAMへの有効性の検討はさらに進める価値があると思われる。MILESは科学的客観性を追求しすぎたため、再発性気胸や乳び胸水を持った患者が試験に参加できず、被験者の選択に偏りが生じた可能性を否定できない。そのため、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の班員を中心に09年10月「LAMに対する分子標的療法検討会」を立ち上げ、

全国9施設からなる多施設共同臨床試験を計画している。高度医療制度に申請し、保険との併用を可能にしつつ、シロリムスがどのような患者に有効であるのかを明らかにしていきたい。

E. 結論

リンパ脈管筋腫症にラパマイシン治療の第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、08年5月より患者登録を開始し、09年8月までに28名を登録した。試験は、10年8月に終了し、11月までに最終解析結果が公表される。

F. 健康危険情報

2008年5月から2010年2月まで299件の有害事象が報告された。うち、入院を要した有害事象は、新潟と近畿で市中肺炎1例ずつ、近畿で気胸が1例であった。いずれも、試験薬投与を中止し、治療により回復した。

参考文献

1. Sullivan, E. J. Lymphangiomyomatosis: A review. *Chest* 114:1689-703, 1998.
2. Gomez, M., J. Sampson, and V. Whitemore. *The tuberous sclerosis complex*, Third ed. Oxford University Press, Oxford, England, 1999.
3. Johnson, S. R., and A. E. Tattersfield. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 160:628-33, 1999.
4. Urban, T., R. Lazor, J. Lacronique, M. Murris, S. Labruno, D. Valeyre, and J. F. Cordier. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies*

"Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 78:321-37, 1999.

5. Nine, J. S., S. A. Yousem, I. L. Paradis, R. Keenan, and B. P. Griffith.

Lymphangiomyomatosis: Recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Trans* 13:714-719, 1994.

6. Karbowniczek, M., A. Astrinidis, B. R. Balsara, J. R. Testa, J. H. Lium, T. V. Colby, F. X. McCormack, and E. P. Henske. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 167:976-82, 2003.

7. Bittmann, I., B. Rolf, G. Amann, and U. Lohrs. Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 34:95-82, 2003.

8. O'Brien, J. D., J. H. Lium, J. F. Parosa, B. R. Deyoung, M. R. Wick, and E. P. Trulock. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care* 151:2033-6, 1995.

9. Bittmann, I., T. B. Dose, C. Muller, H. Dienemann, and C. Vogelmeir. Lymphangiomyomatosis: recurrence after single lung transplantations. *Hum Pathol* 26:1420-1423, 1997.

10. Bissler, J. J., and J. C. Kingswood. Renal Angiomyolipomata. *Kidney Int.* 66:924-34, 2004.

11. Bernstein, S. M., J. D. Newell Jr., D. Adamczyk, R. Mortensen, T. E. King Jr., and D. A. Lynch. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis? *Am J Respir Crit Care Med* 152:2138-43, 1995. 1

12. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto

K. Kubo K; Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health,

Labor, and Welfare Respirology. The

epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors.

2007 Jul; 12(4):523-30.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

国立病院機構近畿中央胸部疾患センターにおけるリンパ脈管筋腫症に対する
sirolimus の有効性に関する国際多施設共同試験
(MILES trial)の進捗状況

研究分担者 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 呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

【研究要旨】リンパ脈管筋腫症に対するsirolimusの有効性に関する国際多施設共同試験 (MILES trial)に我が国から新潟大学と近畿中央胸部疾患センターの2施設が参加した。近畿中央胸部疾患センターから22名の患者様のご協力をいただき登録したが、19名が基準を満たし投薬を開始した。2009年11月実薬20例、プラセボ20例について中間解析が実施されたが有効としての試験の中止基準 ($p < 0.006$) を満たさず、また試験中止すべき有害事象も発生しなかった。2010年8月まで試験は継続され、2010年9月から、全症例の解析が予定されている。

A. 研究目的

1. リンパ脈管筋腫症 (LAM)に対する新たな治療を開発するためにリンパ脈管筋腫症に対する sirolimus の有効性に関する国際多施設共同試験(MILES trial)を実施した。試験は現在進行中であり中間解析までの結果を報告する。

B. 研究方法

第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、1年内服後1年経過観察を行った。登録予定人数は全世界で120人、うち日本は30人(NHO近畿中央胸部疾患センター20人、新潟大学医歯学総合病院10人)を予定した。参加国は米国、カナダ、日本である。

(倫理面への配慮)

資料は翻訳され各国のIRBでの承認を受け疫学研究指針に従い実施した。

B. 研究成果

全体で111例参加者の登録が行われNHO近畿中央胸部疾患センターから22名の患者が参加し登録された。しかしながら登録時の検査で、最終的に19名の患者が適格と見なされWEB登録にて無作為化され、投薬が始まった。

2009年11月実薬20例、プラセボ20例の患者の中間解析が行われ、2010年2月解析結果がDSMBから発表された。試験の中止基準 ($p < 0.006$) を満たさず、また試験中止すべき有害事象も発生しなかった。2010年8月まで試験は継続される。2010

年 9 月から、全症例の解析が予定される。

害事象は多数認められた。

C. 考察

2010 年 5 月 19 日、米国 New Orleans にて研究者会議を開催した。プロトコールの変更、2010 年 8 月 9 月の間の患者最終来院について問題点を含めて話し合いがなされた。そのまとめと問題点の説明について 2010 年 5 月末までに報告され、それに従い 2010 年 8 月中に全患者の来院を終了し、9 月にはデータの解析が開始される。また月 1 回の国際電話会議で連絡確認がなされる予定である。

解析は主要評価項目および副次評価項目に関して実施される。主要評価項目が陽性であれば我が国での mTOR 阻害剤治療について製薬会社と協議を進める。主要評価項目が基準を満たさない場合は層別解析を進めると共に、多剤での治療など新たな治療方法の検討を開始する。副次項目である CT 画像、血清 VEGF-D の解析、他の精密肺機能評価、QOL について解析が開始する。これらの結果は論文化と 2011 年アメリカ胸部疾患学会（米国デンプー）で総括報告を予定している。

D. 健康危険情報

中間解析までで肺炎による入院 2 例、気胸による入院が 1 例報告され、感染症、口内炎で一時的に薬剤を中止する例があったが、継続的に薬剤の中止が必要な症例はなかった。他にグレード 1-2 程度の有

E. 研究発表

1. 論文発表

参考文献

1. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangiomyomatosis from Other Diseases. *Chest*. 2010 [Epub ahead of print].
2. The International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F. *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar;8(1):81-7.
3. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358(2):199-200, 2008
4. 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 lymphangiomyomatosis(LAM) の診断基準. *日本呼吸器学会雑誌*. 46 (6):

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
2009 年度 分担研究報告書

- 425-427, 2008
5. 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 lymphangiomyomatosis(LAM)の治療と管理の手引き. 日本呼吸器学会雑誌. 46(6): 428-431, 2008
6. 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
7. 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. 2008 年 11 月 24 日 初版第 1 刷発行 P.1316~P.1317
1. その他 特になし
- H. 知的財産権の出願, 登録状況
2. 特許取得 特になし
3. 実用新案登録 特になし
4. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金 分担研究報告書

MILES試験における臨床研究体制と中間解析について

担当 研究分担者 田澤 立之（新潟大学生命科学医療センター）

井上義一，新井徹，高田俊範，寺田正樹，中山秀章，中田光

要約：MILES 試験では稀少疾患臨床研究ネットワークの DSMB がデータと安全性の管理を行い、試験中止・続行等の判断を行う。今年度に行われた中間解析では、当初の予定より少ない 40 例での検討のため、オブライエンーフレミング境界 2.888 とより厳しい基準で解析され、その結果が DSMB で評価され、inconclusive の判断であった。このため盲検解除は行われず、最後の参加者の主要評価項目の評価を待って有効性が判定される予定である。

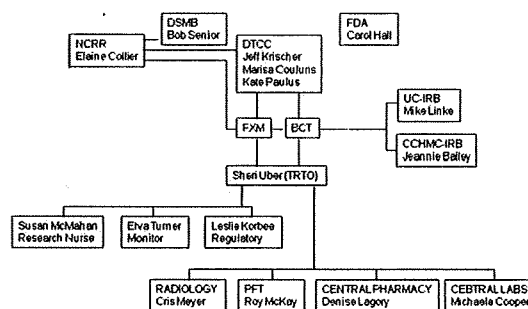
A. MILES 試験における臨床研究体制と DSMB

近畿中央胸部疾患センターと新潟大学医歯学総合病院が参加している、MILES 試験の運営は、本試験のネットワークの基盤である稀少肺疾患コンソーシアムの主任研究者トラップネル教授と MILES 試験主任研究者のマコーマック教授を中心に、図のような体制が組まれている。この中には、シンシナティ小児病院の TRTO の、統括運営、文書管理、CRC 業務、モニター業務担当のスタッフや、検査の品質管理を担当する検査部門・放射線部門の専門家、被験者保護に重要な施設 IRB、稀少疾患臨床研究ネットワーク共有の DTCC、そして臨床研究に不可欠の Data Safety Monitoring Board (DSMB, データ安全性管理委員会)などが含まれる。

DSMB は、DTCC に集められる臨床データをもとに、有害事象を監視し、データ解析に関与する。MILES 試験の DSMB は稀少肺疾患コンソーシアムの

属する稀少疾患臨床研究ネットワークの DSMB が担当し、その委員長は、現在、ワシントン大学（セントルイス）医学部呼吸器内科のロバート・シニア教授がつとめており、プロトコルの変更承認から有害事象・データの評価まで、本試験の進行を常に第三者の立場からモニターする幅広い業務を担当している。

MILES Trial Organization



B. MILES 試験における目標症例数設定

MILES 試験は、先行する I/II 相、オープンラベルの Cincinnati

Table 1. Power calculation for the linear mixed effects model

| Within subject correlation | d | four measurements (0,3,6,12month) | | Three measurements (0,6,12month) | |
|----------------------------|------|-----------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
| | | n=50 | n=25 | n=50 | n=25 |
| 0.7 | 0.03 | 0.681 | 0.405 | 0.642 | 0.376 |
| | 0.05 | 0.982 | 0.817 | 0.972 | 0.782 |
| | 0.07 | 0.999 | 0.980 | >0.999 | 0.970 |
| 0.8 | 0.03 | 0.845 | 0.558 | 0.812 | 0.521 |
| | 0.05 | 0.999 | 0.939 | 0.997 | 0.918 |
| | 0.07 | >0.999 | 0.998 | >0.999 | 0.997 |
| 0.9 | 0.03 | 0.988 | 0.845 | 0.981 | 0.812 |
| | 0.05 | >0.999 | 0.999 | >0.999 | 0.997 |
| | 0.07 | >0.999 | >0.999 | >0.999 | >0.999 |

n: number of patients in each arm; d: slope difference between two groups

Angiomyolipoma Sirolimus Trial (CAST)

試験が進行している際に、その一部の症例の解析をもとに計画されたため、当初の目標症例数は 240 例であった。CAST 試験が終了し、CAST 試験参加全例の解析をもとに再検討が行われた。仮説を検証する検出力は、症例数と予想される実薬—偽薬群の差が一定の場合、被験者内相関係数とともに増加する。当初は 1 群あたり 100 例で本研究の目的達成に十分な検出力と考えられたが、CAST 試験の結果をもとに、被験者内相関係数を 0.7-0.9 とすると（文献 1, 2, 表）、1 群 50 例で検出力は 0.7 を越えると考えられた。減少率を 15-20% とみこんで、120 例の組み入れは CAST 試験の結果から実施可能と考えられ、1 群 50 例での検討が、本研究の目的達成のため適正と考えられた。

C. MILES 試験における中間解析

当初の計画では、50 例（各群 25 例）が主要評価項目（すなわち、1 秒量の変化率）の評価可能になった時点で、中間解析が行われる予定であった。1 群 50 例の場合のオープンランダム化境界は片側有意水準 0.05 で、2.54（名目有意水準 0.006）である。

もし肺機能が、治療群で開始前より有意に改善している場合には、盲検が解除され、すべての被験者は、「cross in（交差編入）」の機会を与えられて、実薬群は治療終了、偽薬群はシロリムスの 1 年間の投与を受ける予定であった。

MILES 試験は現在までに 111 例が登録されている。40 例の主要評価項目、すなわち、1 年間での 1 秒量の変化率が評価可能になった 2010 年 2 月に中間解析が行われた。

上述のように 15-20% の減少率をみこんで 120 例を目標症例数としており、最終の評価可能予定症例数は 100 なので、オープンランダム化境界方式の information fraction を 0.4(40 例/100 例) として、オープンランダム化境界が、片側有意水準 0.05 で、当初予定より厳しい 2.888（名目有意水準 0.002）の設定での解析となった。

解析の結果は、DSMB に報告・評価された。中間解析の結論は「inconclusive（現段階では有効とも無効とも判定できない）」で、中間解析では厳しい有意水準（0.002）をみたす有効性はみられなかったことを意味する。MILES 研究者には、試験の続行が指示された。これにより MILES 試験は最後の参加者が 12 カ月目の外来受診を終了するまで、続くことになった。また中間解析後も盲検の解除はなく、偽薬群患者のオープンランダム化治療の選択肢もなくなることになった。中間解析での試験中止がなくなったので、全参加者のデータを用いて 0.049 の名目有意水準で、MILES 試験の効果判定を行うことになる。

D. 今後の MILES 試験

最後の参加者の主要評価項目の評価が可能になる 2010 年秋以降に、本試験で

の有効性，安全性の判定が行われる。偽薬群での交差編入によるオープンラベル治療がなくなって，本邦における偽薬群の参加者については，事情説明や，承諾が得られない場合の対応，患者支援団への連絡など特段の配慮が必要となる。また MILES 試験後については，長期投与での有害事象等の検討が必要である。

E. 結論

MILES 試験で平成 21 年度に中間解析が行われた。解析はオプライエンフレーミング境界 2.888 の設定で行われ，稀少疾患研究ネットワークの DSMB での評価で inconclusive の判断であった。有効性判定は，最後の参加者の主要評価項目の評価を待って行われる予定である。

参考文献

1. Diggle, P.J., Heagerty, P., Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (2003) Analysis of Longitudinal Data: Second edition, Oxford University Press, Great Britain
2. Muller, K. E., LaVange, L. M., Ramey, S. L., and Ramey, C. T. (1992) Power calculations for general linear multivariate models including repeated measures applications, Journal of the American Statistical Association, 87, 1209-1226.

F. 健康危険情報

本研究で生じた有害事象については，各施設の有害事象の項に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K,

Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis. submitted.

2. Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2009;136(5):1348-55.

3. 田澤立之，中田光：肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療。日本胸部臨床。第 67 巻(4 号)269-274 頁，2008 年。
4. 田澤立之，中田光：肺胞蛋白症 基礎から臨床まで。呼吸と循環。第 57 巻 (11 号) 1147-1154 頁，2009 年。

2. 学会発表

1. Tazawa R, Inoue Y, Takada T, Arai T, Nasuhara T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Oishi K, Terada M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Trapnell BC, Nakata K. Aerosolized GM-CSF Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). Am. J. Respir. Crit. Care Med., Apr 2009; 179: A3031.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

記載すべきことなし.

2. 実用新案登録

記載すべきことなし.

3. その他

記載すべきことなし.

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
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

分担研究者 高田 俊範 新潟大学大学院医歯学総合研究科
寺田 正樹、中山 秀章 新潟大学医歯学総合病院

研究要旨

リンパ脈管筋腫症に対する第 III 相国際共同臨床試験に参加し、新潟大学医歯学総合病院では 6 症例が登録された。このうち 1 例は選択基準を満たさず、不適格となった。平成 22 年 2 月をもって 5 例とも投薬は終了した。薬剤内服中、1 例は呼吸器感染症により一時休薬と入院治療を要したが、それ以外に重篤な副作用は見られなかった。

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。現時点で有効な治療法は無い。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 年より第 III 相国際共同臨床試験が始まり、新潟大学医歯学総合病院と近畿中央胸部疾患センターがその本邦施設に指定された。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 の向上を計ることを目的とする。

B. 研究方法

全試験期間は 3 年間で、薬剤の投与期間と投与後の観察期間はそれぞれ 12 ヶ月である。本試験は米国では医師主導型試験であるが、本邦ではシロリムスが認可されていないため、新潟大学医歯学総合病院では IRB に自主臨床試験として申請し承認された。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る。1 年目には 3 月毎、2 年目には 6 月毎に肺機能をチェックし、12 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が $p < 0.0054$ であれば盲検を解除し全員が 1 年間の実薬投与を受ける予定であったが、基準を満たさなかったため全例が 1 年間の投

薬をすることになった。

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。

(2) 治療経過

投薬を受けた 5 症例の、主な呼吸機能検査成績の推移を示す。

本試験は二重盲検試験であるので薬効評価はできないが、それぞれの項目で改善している症例がみられる。

(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ようになる。

- ・生命予後を左右するような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。また一例は入院治療が必要となった。しかし内服再開後に明らかな有害事象はみられず薬剤との因果関係はないと思われる。

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ったため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完遂し本剤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、試験の結果本剤が有効であることがわかった場合でも、その後継続して内服治療を行う場合に

は心膜炎に留意し、万一心膜炎を合併した場合は早急に対応するよう準備する必要がある。

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、うち適格者5名が内服を開始/終了した。2) 主な呼吸機能検査では、改善を示す項目がみられる。しかし二重盲検試験であるため、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。1例は肺炎のため、入院治療を要した。しかしながら、生命予後を左右するような重篤な有害事象はみられていない。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Haruyuki Ishii, Bruce C Trapnell, Ryushi Tazawa, Yoshikazu Inoue, Masanori Akira, Yoshihito Kogure, Keisuke Tomii, Toshinori Takada, Masayuki Hojo, Toshio Ichihata, Hajime Goto, Koh Nakata: Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1348-1355, 2009

Yoshiya Nagasawa, Toshinori Takada, Takashi Shimizu, Jun-ichi Narita, Hiroshi Moriyama, Masaki Terada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine* 48(14): 1209-1217, 2009

Yuichi Shimaoka, Shunji Tajima, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, Masaki Terada, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Masashi Bando, Yukiko Sugiyama, Ichiei Narita: Effects of IS-741, a synthetic anti-inflammatory agent, on bleomycin-induced lung injury in mice. *Lung* 187(5): 331-339, 2009

Masachika Hayashi, Toshiyuki Koya, Hidenori Kawakami, T Sakagami, Takashi Hasegawa, Hiroshi Kagamu, Toshinori Takada, Y Sakai, Eiichi Suzuki, E.W.Gelfand, Fumitake Gejyo: A prostacyclin agonist with thromboxane

inhibitory activity for airway allergic inflammation in mice. *Clinical & Experimental Allergy* 40(2): 317-326, 2010

Masashi Yamagishi, Shunji Tajima, Aki Suetake, Hidenori Kawakami, Takeo Watanabe, Hideyuki Kuriyama, Toshinori Takada, Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo: Dermatomyositis with hemorrhagic myositis. *Rheumatology International* 29(11): 1363-1366, 2009

Toshiyuki Koya, Chikako Tsubata, Hiroshi Kagamu, Ken-ichi Koyama, Masachika Hayashi, Katsuhiko Kuwabara, Takui Itoh, Yoshinari Tanabe, Toshinori Takada, Fumitake Gejyo: Anti-interferon-gamma autoantibody in a patient with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *Journal of Infection and Chemotherapy* 15(2): 118-122, 2009

2. 学会・研究会発表

2009.6.12 第49回日本呼吸器学会学術講演会東京

田中淳一、田島俊児、富士盛文夫、島岡雄一、森山寛史、寺田正樹、高田俊範、鈴木栄一、下条文武：マウス lipopolysaccharide (LPS) 誘起性急性肺損傷モデルにおける Pioglitazone による抑制効果の検討

古川俊貴、小泉健、河上英則、吉嶺文俊、鈴木和夫、中山秀章、長谷川隆志、鈴木栄一：安定期 COPD 患者を対象とした短時間作用型吸入 B2 刺激薬の追加投与に関する検討—身体活動量を指標として—

藤森勝也、高田俊範、下条文武、長谷川隆志、鈴木栄一、荒川正昭：新潟県の高齢者咳喘息の特徴

梶原大季、鈴木涼子、大嶋康義、中山秀章、高田俊範、鈴木栄一：筋強直性ジストロフィー患者における睡眠呼吸障害治療の検討