

### 研究成果の刊行に関する一覧

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Trapnell BC, <u>Nakata</u> K, Kavuru M.	Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome	Mason R Broaddus	5 and Nadel's Text book of Respi <sup>th</sup> Edition of Murray ratory Medicine	Bermedica Product ion, Ltd.	Clumbia MD, USA	in press	
<u>田澤立之</u> <u>中田光</u>	肺胞蛋白症の治療-最近の進歩	永井厚志, 巽浩一郎, 桑野和善, 高橋和久	Annual Review 呼吸器 2010	中外医学社	東京	2010	219-23
<u>井上 義二</u>	肺胞蛋白症	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一	呼吸器疾患最新の治療2010-2012	南光堂	東京	2010	331~334
<u>中田 光</u>	肺胞蛋白症	高久史麿 尾形悦郎 黒川清 矢崎義雄	新臨床内科学 第9版	医学書院	東京	2009	55-58
<u>中田 光</u> <u>田澤立之</u>	抗酸菌感染症 結核	小川 聡 後藤 元 三森 経世 太田 健 三嶋 理晃	内科学書 改訂第7版	中山書店	東京	2009	68-69
<u>大橋和政</u> <u>中田 光</u>	肺胞蛋白症	工藤翔二 中田紘一郎 貫和敏博	呼吸器疾患 最新の治療	南江堂	東京	2009	315-317

			2007-2009				
<u>井上義一</u>	ASE25. 工務店勤務歴と肺結核の既往があり、労作時呼吸困難を訴えて来院した64歳男性	永井 厚志	New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ8 呼吸器疾患	日本医事新報社	東京	2009	232~243
<u>井上義一</u>	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	小学館.	東京	2008	1316-1317
<u>田澤立之</u>	胸痛および胸部圧迫感, 肺胞蛋白症, 自然気胸, 縦郭気腫, 胸膜炎, 呼吸不全, 過換気症候群, 睡眠時無呼吸症候群	福井次矢, 奈良信雄	内科診断学第2版	医学書院	東京	2008	416-24, 717-18, 757-65
<u>田澤立之</u>	急性呼吸窮迫症候群, 肺血栓塞栓症, 睡眠時無呼吸症候群	奈良信雄	疾患からまとめた病態生理 FIRST AID	メデイカルサイエンス・インターナショナル	東京	2007	105-10, 123-25
<u>田澤立之</u> <u>貫和敏</u> <u>博</u>	特発性間質性肺炎	北村諭, 工藤翔二, 石井芳樹	別冊医学のあゆみ「呼吸器疾患—	医歯薬出版	東京	2007	253-255

			state of arts Ver. 5J				
高田俊 範 中田 光	肺胞蛋白症	永井厚志 吉澤靖之 大田健 江口研二	EBM 呼吸器疾 患の治療	中外医 学社	東京	2007	227-231

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	I nhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy of pulmonary alveolar proteinosis	<i>Am. J. Respir. Med. Crit. Care.</i>			2010
Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kin	Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioma from Other Diseases	<i>Chest</i>	Epub ahead of print		2010

der BW, Trapnell B C, Bissler JJ, Fra nz DN, McCormack F X.					
Masachika Hayashi, Toshiyuki Koya, Hidenori Kawakami, T Sakagami, Takashi Hasegawa, Hiroshi Kagamu, <u>Toshinori</u> <u>Takada</u> , Y Sakai, Eiichi Suzuki, E. W. Gelfand, Fumitake Gejyo.	A prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for airway allergic inflammation in mice.	<i>Clinical &amp; Experimental Allergy</i>	40 (2)	317-3 26	2010
Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Cost abel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske E P, <u>Inoue Y</u> , Johnso n SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu J H, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F.	International LAM Registry: a component of an innovati ve web-based clinician, res earcher, and patient-driven rare disease research plat form.	<i>Lymphat Res Biol.</i>	8(1)	81-7	2010
<u>田澤立之</u> <u>中田 光</u>	肺胞蛋白症 基礎から臨床ま で	呼吸と循環	57 (11)	1147- 1154	2009
Akira M, <u>Inoue Y</u> , Kitaichi M, Yamamo to S, Arai T, Toyo kawa K.	Usual interstitial pneumoni a and nonspecific interstit ial pneumonia with and with out concurrent emphysema: t hin-section CT findings.	<i>Radiology</i>	2 5 1 (1)	271-9	2009

Akira M, Toyokawa K, <u>Inoue Y</u> , Arai T.	Quatitative CT in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inspiratory and Expiratory Assessment.	<i>AJR</i>	192	1-6	2009
Hata M, Takahara S, Tsuzaki H, Ishii Y, <u>Nakata K</u> , Akagawa K, Satoh K.	Expression of Th2-skewed pathology mediators in monocyte-derived type 2 of dendritic cells (DC2)	<i>Immunol Lett.</i>	126(1-2)	29-36	2009
Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, <u>Inoue Y</u> , Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, <u>Nakata K</u> , Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.	Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection.	<i>J Infect Dis.</i>	199(11)	1707-15	2009
Uchida K, <u>Nakata K</u> , Suzuki T, Luisetti M, Watanabe Koch D, Stevens CA, Bec DC, Denson LA, Carey B,	GM-CSF Autoantibodies and Myeloid Cell Immune Functions in Healthy Individuals	<i>Blood.</i>	113(11)	2547-56	2009

Keicho N, Krischer JP, Trapnell BC.					
Kawase T, Okuda K, Kogami H, <u>Nakayama H</u> , Nagata M, <u>Nakata K</u> , Yoshie H	Characterization of human cultured periosteal sheets expressing bone-forming potential: in vitro and in vivo animal studies	<i>J Tissue Eng Regen</i>	3(3)	218-29	2009
Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, <u>Inoue Y</u> , Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Sanderson P, Sakatani M.	Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis.	<i>Vaccine</i>	27(25-26)	3267-70	2009
Ishii H, Trapnell BC, <u>Tazawa R</u> , <u>Inoue Y</u> , Akira M, Kogure Y, Tomii K, <u>Takada T</u> , Hojo M, Ichiiwata T, Goto H, <u>Nakata K</u> .	Comparative Study of High-Resolution CT Findings between Autoimmune and Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis.	<i>Chest,</i>	136	1348-1355	2009
Yoshiya Nagasawa, <u>Toshinori Takada</u> , Takashi Shimizu, J	Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis.	<i>Internal Medicine</i>	48(14)	1209-1217	2009

un-ichi Narita, Hiroshi Moriyama, <u>Masaki Terada</u> , Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo.					
Uchiyama M, Nagao T, Hattori A, Fujii T, Ichiwata T, <u>Nakata K</u> , Tani K, Hayashi T.	Pulmonary alveolar proteinosis in a patient with Behcet's disease	<i>Respirology</i>	14 (2)	305-8	2009
Yuichi Shimaoka, Shunji Tajima, Fumio Fujimori, Cristiane Yamabayashi, Hiroshi Moriyama, <u>Masaki Terada</u> , <u>Toshinori Takada</u> , Eiichi Suzuki, Masashi Bando, Yukiko Sugiyama, Ichiei Narita	Effects of IS-741, a synthetic anti-inflammatory agent, on bleomycin-induced lung injury in mice.	<i>Lung</i>	187 (5)	331-339	2009
松村晃秀, <u>井上義一</u>	間質性肺炎に合併した肺癌手術—急性増悪とその予防策。間質性肺炎と合併症—肺癌からメタボリック症候群まで	医学のあゆみ	229 (8)	598-602	2009
<u>井上義一</u> , 杉本親寿, 新井徹, 北市正則, 坂谷光則.	肺ランゲルハンス細胞組織球症.	呼吸器科	15 (5)	404-409	2009
<u>井上義一</u> , 新井 徹, 橘 和延, 高木 理博, 北市 正則, 深水玲子.	急性増悪と肺癌合併	医薬ジャーナル	45 (7)	94~100	2009

井上 義一	ランゲルハンス細胞組織球症の病態と臨床：総括	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌	29	95-97	2009
井上 義一	ランゲルハンス細胞組織球症の現状と最近の知見.	呼吸と循環	57	1271-1280	2009
Masashi Yamagishi, Shunji Tajima, Ak i Suetake, Hidenori Kawakami, Takeo Watanabe, Hideyuki Kuriyama, <u>Toshinori Takada</u> , Eiichi Suzuki, Fumitake Gejyo	Dermatomyositis with hemorrhagic myositis.	<i>Rheumatology International</i>	29 (1)	1363-1366	2009
Toshiyuki Koya, Chikako Tsubata, Hiroshi Kagamu, Ken-ichi Koyama, Masachika Hayashi, Katsuhiko Kuwabara, Takui Itoh, Yoshinari Tanabe, <u>Toshinori Takada</u> , Fumitake Gejyo	Anti-interferon-gamma autoantibody in a patient with disseminated Mycobacterium avium complex.		15 (2)	118-122	2009
Young L, <u>Inoue Y</u> , McCormack FX.	Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis.	<i>N Engl J Med</i>	358 (2)	199-200	2008
林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明, 熊坂利夫, 井上義二, 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)	425-427	2008



田澤立之, 山本尚, 阿部修一, 山縣彰, 大房健, Bruce C. Trapnell, 中田光	GM-CSF の肺における機能と は?—GM-CSF 欠損マウス, GM-CSF 過剰産生マウスの気管 支肺胞洗浄液 (BALF) のプロテ オーム解析を通じてわかった こと.	分子呼吸器病	13 (1)	110-1 13	2009
田澤立之	$\alpha$ 1-プロテアーゼインヒビタ ー( $\alpha$ 1-アンチトリプシン)	診断と治療	97 (9)	1778- 1782	2009
田澤立之, 中田光	Rosen-Castleman-Liebow 症候 群.	小児科診療	72 増刊	242	2009
Young L, Inoue Y, McCormack FX	Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis.	<i>N Engl J Med.</i>	358(2 )	199-2 00	2008
Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, et al.	Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan.	<i>Am J Respir Crit Care Med.</i>	177	752-6 2	2008
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	67	269-2 74	2008
Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, et al.	Mutations in the SLC34A2 Gene are associated with the pulmonary alveolar microlithiasis.	<i>Am J Respir Crit Care Med.</i>	175	263-2 68	2007

## 資料

1. リンパ脈管筋腫症（LAM）の最新治療-ラパマイシンによる治療の試み  
：第 III 相国際共同多施設臨床試験
2. MILES Trial の進捗報告と今後の臨床試験

## 特集

## 稀少呼吸器疾患をめぐる最近の進歩

## リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最新治療—ラパマイシンによる治療の試み：第III相国際共同多施設臨床試験\*

中田 光\*\*

**Key Words :** lymphangiomyomatosis (LAM), clinical trial, double blind placebo-controlled study, rapamycin, tuberous sclerosis gene

## はじめに

新薬の開発開始から、医師が患者に処方できるようになるまで、最低でも7~8年はかかる。薬剤の安定性や動物実験での毒性・薬物動態を調べる前臨床試験と呼ばれる期間があり、その後、被験者を対象として臨床試験とよばれる試験的な薬剤の投与が行われる。通常、臨床試験は、少数の健常者あるいは、患者を対象として副作用や薬物動態・代謝を調べる第I相試験、少数の患者を被験者として副作用や用量の設定、薬効をパイロット的に調査する第II相試験、多数の患者を対象に薬効を検証する第III相試験の順に行われる。

薬剤の有効性の検証には、二重盲検試験という方法がもっとも科学的、客観的であるとされる。この方法では、被験者は無作為に実薬群と偽薬群に割りつけられ、処方する医師も被験者である患者も、服用する薬剤が実薬であるか、偽薬であるかを知らない。この方法の欠点は、有効性を統計的に証明するには、多数の症例数の登録が必要であること、偽薬を服用した患者がその間、病期が進行する可能性があることである。このため、二重盲検で行われる第III相試

験の多くで、試験が終了する前に中間解析が行われ、その時点で統計的に実薬群が偽薬群よりも改善していれば、その時点で、盲検を解除して、偽薬を服用していた患者に実薬を投与するという交差編入(クロスオーバー)の方法が取られることが多い。

臨床試験の実施は、科学的であること、倫理的であることが要求され、満たすべき基準は、GCP(good clinical practice)基準と呼ばれている。このGCPはこの10年間にグローバルスタンダードとなり、そのおかげで製薬会社の多くは、国際共同治験(複数の国で同じ実施計画に基づいて同時に進める臨床試験)を実施し、比較的短期間で薬剤を実用化できるようになった。しかし、稀少疾患の新薬実用化には、多くの問題が山積している。有効であることがわかっても、製薬会社が利益を見込めないとして、治験申請したがない。また、科学的に有効性を証明するには、二重盲検試験が望ましいが、稀少であるがゆえに症例数の確保が難しい。この隘路を通過するには、統一プロトコールに基づく医師主導(医師が主体となって行う)国際共同臨床試験を実現することが必要である。

## LAMの発症機序

LAMには、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と遺伝性のない孤発性LAMがある<sup>1)</sup>。原因は、癌抑

\* Multicenter international phase III trial of rapamycin for patients with LAM.

\*\* Koh NAKATA, M.D.: 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター(〒951-8520 新潟市旭町通1-754); Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata 951-8520, JAPAN

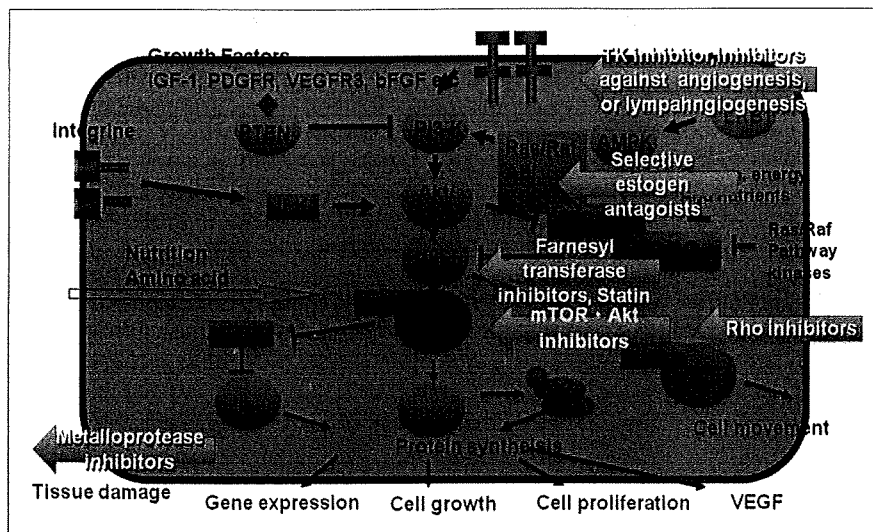


図1 LAM細胞におけるmTOR蛋白のシグナル伝達経路

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蛋白質を介して、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、解離をひき起こす。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結合蛋白質(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の構造的活性化ならびに増殖調整機能欠如を誘発する。(図は近畿中央胸部疾患センター井上氏の御提供による)

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を取り込み、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1)<sup>2)~5)</sup>。

発症機序に基づき、ツベリン・ハマルチンの下流にある蛋白がLAM細胞増殖抑制のターゲットとなりうるが、そのなかでもラパマイシンなどのAkt経路シグナリング阻害剤がもっとも有望である。ラパマイシンはFK-506結合蛋白質12(FKBP-12)に結合し、mTORを阻害する。実際、ラパマイシンは結節性硬化症モデルマウス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 I・II相試験(CAST trial)

以上を根拠として、腹部血管筋脂肪腫を有するLAM患者を対象に2003~2005年にラパマイシンのI・II相試験が行われた。ラパマイシンが6か月以上投与された患者における腎血管筋脂肪腫は、6か月で平均15%(n=9)、12か月で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か月以上であったLAM患者7例におけるFEV<sub>1</sub>は平均154±139cc改善し、FVCは平均561±307cc改善した<sup>6)</sup>。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。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

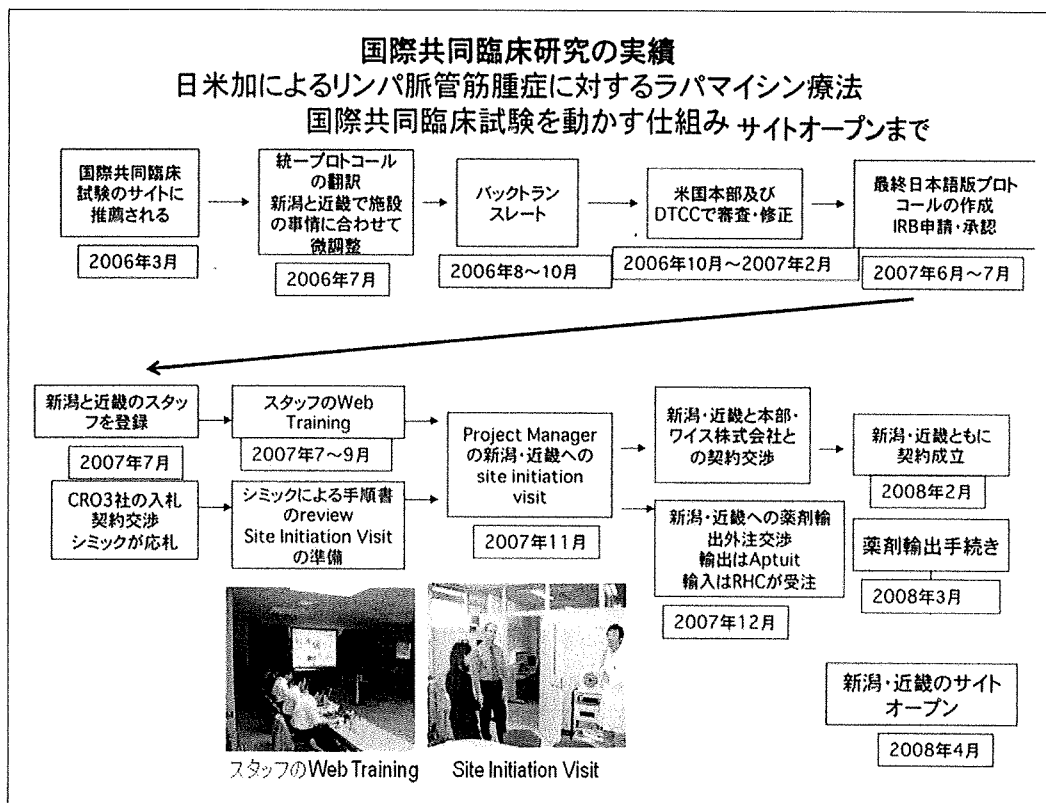


図2 国際共同臨床試験を始めるまでの道のり

1 に高脂血症が認められた。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例がラパマイシン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ラパマイシン投与を一時中断したが, 日和見感染やラパマイシン肺臓炎に一致するような肺浸潤影は認められていない。

### 国際共同臨床試験を始めるまでの道のり(図2)

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)が結成されると, わが国の代表として, 筆者と近畿中央胸部疾患センターの井上が選ばれた。次いで, 2006年3月のRLDC総会において, LAMの国際共同多施設臨床試験(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。井上と筆者は医薬品医療機器総合機構(PMDA)を訪ね, MILES試験をわ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わが国単独の治験申請薬事承認を目指し, ラパマイシンの製造販売元であるワイ

ス株式会社と交渉したが, 日本ワイスは本件に決定権はなく, また, LAMが稀少疾患であることから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であった。その後, ラパマイシン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, 結果はまったく同じであった。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, 主任研究者に伝え, 同医師が日本のMILES trialの治験届をFDAに提出することが決まった。

新潟と近畿のスタッフが協力してプロトコルの翻訳を開始, 2006年9月まで翻訳を終了, ただちにバックトランスレート(翻訳を再び英訳すること)を実施し, 本部とData Technology Coordinating Center(DTCC)に送り, 修正と承認を受けた。12月から作業手順書の翻訳を開始し, 2月末までにほぼ終了した。活動が認められ, わが国における本事業は厚生労働省科学研究費「ラパマイシンによるリンパ脈管筋腫症の国際共同臨床試験」に採択された。2007年5月に大阪でLAM

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：	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oregon Health &amp; Sciences University</li> <li>2. National Jewish Medical &amp; Research Center</li> <li>3. Harvard/Brigham &amp; Women's Hospital</li> <li>4. University of Texas Health Center</li> <li>5. Cleveland Clinic Foundation</li> <li>6. Medical University of South Carolina</li> <li>7. Cincinnati Children's Medical Center</li> <li>8. University of Florida, Gainesville</li> <li>9. 新潟大学医歯学総合病院</li> <li>10. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター</li> <li>11. National Institutes of Health</li> <li>12. University of Toronto</li> </ol>
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

---

患者向けの第1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教授が来日して参加を患者に呼びかけた。修正済みの日本版プロトコールは、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、プロトコールトレーニングが開始された。次いで、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、シミック株式会社が契約することとなった。シミックの介入により、書類の整備が進み、シンシナティにある試験本部による施設監査の準備が進んだ。11月1日に本部のプロジェクトマネージャーが来日し、新潟、近畿の書類のチェック、スタッフのTraining、薬剤管理の査察が実施された。11月25日から30日の間、新潟と近畿の試験責任医師が、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。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2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。2008年1月にワイスがラパマイシンと偽薬を新潟と近畿に供与するという契約、また、知的財産権に関する契約が成立し、試験本部との間にも患者交通費など支援費の供与を受けるという契約が成立した。薬剤の輸出代行会社との交渉が、3月に終わり、4月に本部とDTCCから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正式に試験実施施設として認定された。こうして、準備に2年2か月を要したが、2008年5月に新潟が、6月に近畿が、患者登録を開始した。

#### MILES試験の試験実施組織(表1)

本試験には日米加11施設が参加し、フロリダにあるDTCCが試験の支援をする。主任研究者は、シンシナティ大学Medical CenterのFrank McCormack医師で試験を統括し、また、プロジェ

**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相並行群間二重盲検試験
- ・ 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(わが国の目標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)はNIHにある．実施計画書，同意説明書，モニタリング計画，およ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1秒量の改善





主要評価項目：1年間の1秒量の改善  
 1秒量は全施設同一の装置を使用

図3 MILES試験のプロトコールの概要部

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．ラパマイシンの血中濃度(トラフ値)は，シンシナティ小児病院の中央検査部が測定する．各施設はプロトコールに準じて試験を実施し，データはすべてWEB上で入力し，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，プロトコー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ールの齟齬など，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．わ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ージメント(たとえば，プロトコール変更の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．

### MILES試験のプロトコールの概要(図3)

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．
- c. 次の①～②によるLAMの診断基準を満たす患者．
  - ①LAM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．
  - 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)．

除外基準は省略する．

シロリムスによる臨床試験(MILES試験)参加のお願い

HOME LAMとシロリムスについて MILES試験とは MILES試験の決め方 参加資格 お問い合わせ

**シロリムス(ラパマイシン)による臨床試験 <MILES試験> 参加のお願い**

リンパ脈管筋腫症(LAM)の患者さまを対象としたシロリムス(ラパマイシン)による臨床研究<MILES試験>にご協力ください。

●MILES試験大阪説明会及び第6回LAM勉強会  
平成19年12月16日11時～17時  
場所：梅田ヒルトンプラザウエスト 第二吉本ビル 8F  
**終了しました**

●MILES試験東京説明会  
平成19年12月21日17時～19時  
場所：田町キャンパスイノベーションセンター 2F  
**終了しました**

LAMとシロリムス(ラパマイシン)について  
LAM(リンパ脈管筋腫症)は比較的若年の若い女性に主に発症する新発性の稀少疾患です。新薬の候補として注目されている薬物が「シロリムス(ラパマイシン)」です。

BMRC 近畿中央脳神経疾患センター  
Project alliance  
新潟大学医学総合病院 生命科学医薬センター  
国立病院機構 近畿中央脳神経疾患センター  
Rare Lung Diseases Consortium

リンパ脈管筋腫症患者と支援者の会 J-LAMの会 近畿中央脳神経疾患センター 新潟大学医学総合病院

Copyright (C) 2007 THE LAM FOUNDATION. All Rights Reserved.

図4 MILES試験のホームページ

### 1. 実施方法と期間

目標症例数は、120例である。1年間のラパマイシン投与を行い、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。

### 2. 来院スケジュール

ベースラインの検査は2泊3日の入院で行い、入院時の2回の呼吸機能検査から症例選択基準を満たすかどうかが決まる。Web上でDTCCが配信しているデータシートにデータ入力すると、適格かどうか、自動的に判断され、適格であると、患者に実薬か偽薬が投与されるかという無作為割りつけが行われ、あらかじめ試験本部から送られてきている白箱の番号を知らされる。退院後、被験者は服薬開始3週間後、3, 6, 9, 12, 18, 24か月後に受診し、最大FEV<sub>1</sub>値を含む肺活量測定、6分間歩行検査などを受ける。

### 3. 投薬と用量調節の方法

1日2錠(1錠にラパマイシン1mgあるいは偽薬を含む)を投与する。患者にラパマイシンの副作用を説明し、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。ラパマイシン服用期間中はラパマイシン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、DTCCは目標濃度5~15ng/mlが維持されていることを確認する。この範囲を逸脱していると、DTCCから試験責任医師に用量調節の指示が来る。ラパマイシン群患者1例で用量調整を行うごとに、偽薬群患者1例でも同様の調整を行う。定期的に日和見感染、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ラパマイシン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か月ごと(肺活量のみ9か月目に測定)、2年目には6か月ごと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よって治療する。



表 2 03/12/2009 各サイト組み入れ症例数(2009年 4 月)

	Cumulative
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	19
Cleveland Clinic Foundation (RLDC)	4
Harvard University & Brigham Women's Hospital (RLDC)	2
Medical University of South Carolina	9
National Jewish Medical & Research Center	2
Oregon Health and Science University	3
University of Florida Medical Center (RLDC)	3
NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center	20
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	74

### 試験の経過

わ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LAM患者の診療を行っている主な病院に配布した(図4)。患者の主治医と頻繁に連絡を取り、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4月の時点で、新潟が6例、近畿が20例エントリーされており、日米加3か国では、74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2)。

新潟と近畿の有害事象は、2009年3月までのべ127件発生している。近畿のGrade IIIの頭痛症例(日常生活に支障をきた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。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。

### 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年以上経過して漸く11施設の試験体制が完成した。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1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

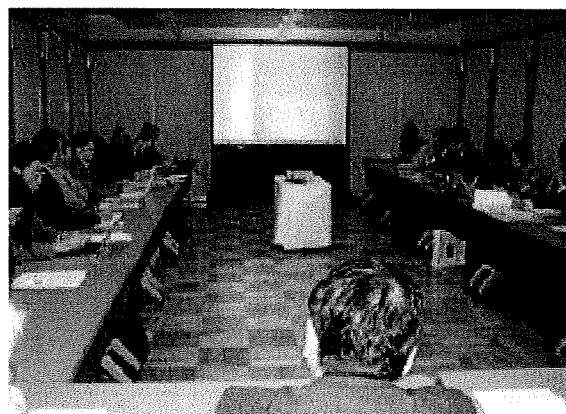


図5 円卓会議風景

中止され、偽薬群全例にラパマイシンが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。

有効性・安全性が確認されるとわが国でもラパマイシンを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、わが国では、製造販売元であるワイス株式会社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が個人輸入せざるをえないし、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諮るため、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2008年12月7日に開催した(図5).

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, あるいは製造販売後調査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, 永遠に進展しないであろう. 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. もっとはっきりいえば, 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製造販売後調査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.

## 文 献

- 1) Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis : A review. *Chest* 1998 ; 114 : 1689.
- 2) Ito N, Rubin GM. Gigas, a Drosophila homolog of tuberous sclerosis gene product-2, regulates the cell cycle. *Cell* 1999 ; 96 : 529.
- 3) Potter CJ, Huang H, Xu T. Drosophila Tsc1 functions with Tsc2 to antagonize insulin signaling in regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell* 2001 ; 105 : 357.
- 4) Tapon N, Ito N, Dickson BJ, et al. The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 2001 ; 105 : 345.
- 5) Gao X, Pan D. TSC1 and TSC2 tumor suppressors antagonize insulin signaling in cell growth. *Genes Dev* 2001 ; 15 : 1383.
- 6) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *NEJM* 2008 ; 358 : 140.

\* \* \*

## MILES Trialの進捗報告と今後の臨床研究

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

中田 光



### シロリムス(ラパマイシン)の処方によって酸素療法から 離脱できたLAM症例

#### 病歴

- 1999年卵巣腫瘍を疑われ、○×病院で腹腔鏡下生検で血管筋脂肪腫の診断。同時に肺CT上嚢胞性病変の存在あり、LAMを指摘されていた。
- 2001年4月右胸水あり、穿刺にて乳び胸水を認める。左肺舌区のVATS施行。LAMの診断。
- 2004年より息切れは増悪していった。○△病院へ通院
- 2006年10月より在宅酸素療法をはじめた。
- 2007年より、MILES試験参加を希望していたが、呼吸困難が悪化し、参加が不可能となる。

#### 検査所見(070822)

血液ガス(room air)	呼吸機能検査		HRCT検査
pH 7.43	VC(L) 2.54		両側肺野に嚢胞性病変
PaCO <sub>2</sub> 64.9 mmHg	%VC 87.3		両側胸水、子宮筋腫
PaO <sub>2</sub> 42.5 mmHg	FVC(L) 2.56		骨盤腔に嚢胞性病変
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 27.7 mmHg	FEV1.0(L) 1.26		骨盤内腹水
	FEV1.0(%) 46.5		
	FEV1/FVC 49.2		
	%FEV1/FVC 59.9		

ラパマイシン治療経過													
	08, 7月	8月	9月	10月	11月	12月	09, 1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月
Rapamycin (2mg/day)		8/27 開始	シロリムス(ラパマイシン)(1日2錠)										
治療・入院				10/1-18 入院 胸水ドレナージ						4/22 (20mg) 開始	PSL 5/15 (10mg) 中止		
呼吸困難度 (H-J分類)	IV	IV	V	V	V	IV	III	III	III	II	II	II	II
安静時 Sat (%) O <sub>2</sub> (L)	89 (1.5)	89-90 (0)	87-90 (1)	92 (1)	90 (2.5)	93 (0)	92-93 (0)	92-93 (0)	94 (0)	94-96 (0)	94-96 (0)	94-95 (0)	94-95 (0)
歩行時 Sat (%) O <sub>2</sub> (L)	85 (1.5)	(2.5)	在宅酸素			(0.5)	(1)	(1)	(0.5)	(0)	(0)	(0)	88 (0)
ADL	O <sub>2</sub> 歩行	O <sub>2</sub> 歩行 8/20 新潟大 受診	O <sub>2</sub> 歩行 (家の中のみ)	ほとんどベッド上	ほとんどベッド上	改善へ O <sub>2</sub> 歩行	O <sub>2</sub> 歩行	O <sub>2</sub> 歩行	O <sub>2</sub> 歩行	歩行 7回外出	歩行 15回外出	歩行 20回外出	歩行 毎日外出
症状: Dyspnea Cough Sputum	C,S	D	D,C,S	D,C,S	D,C	DOE, S	S	S	S	S	S	S	S
			外出時車イス										

## 胸部レントゲン写真の経過

