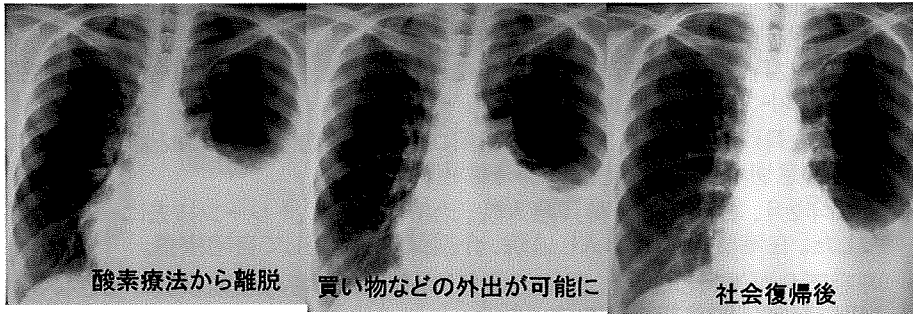


## 4月以降も胸水が減少傾向 8月に社会復帰



酸素療法から離脱

買い物などの外出が可能に

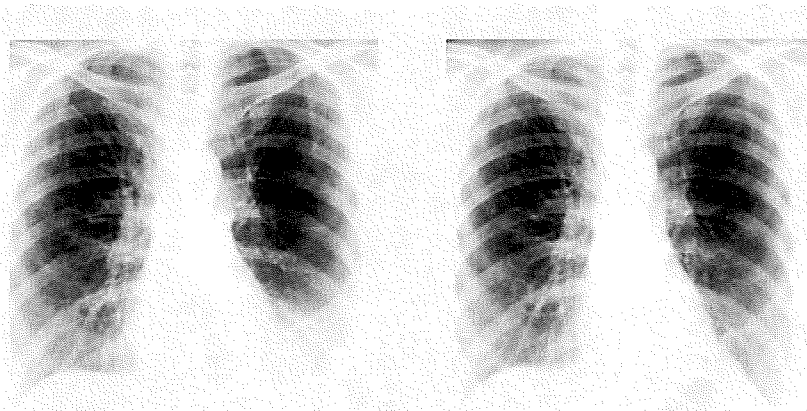
社会復帰後

090401

090624

091118

## 2010年4月とうとう胸水が消える



2010年2月9日

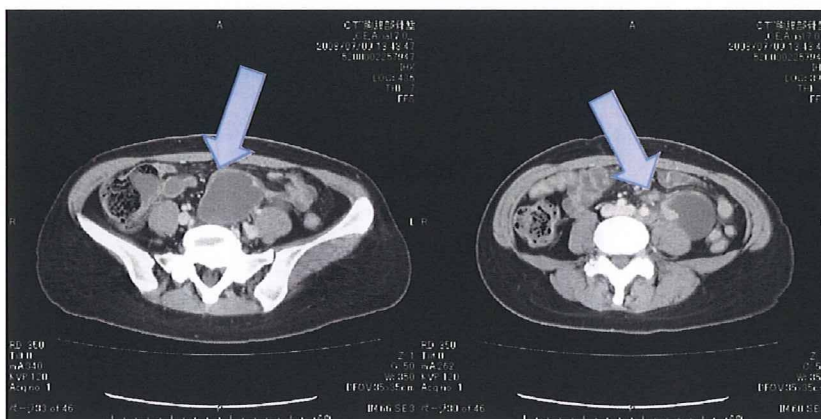
2010年4月10日

13

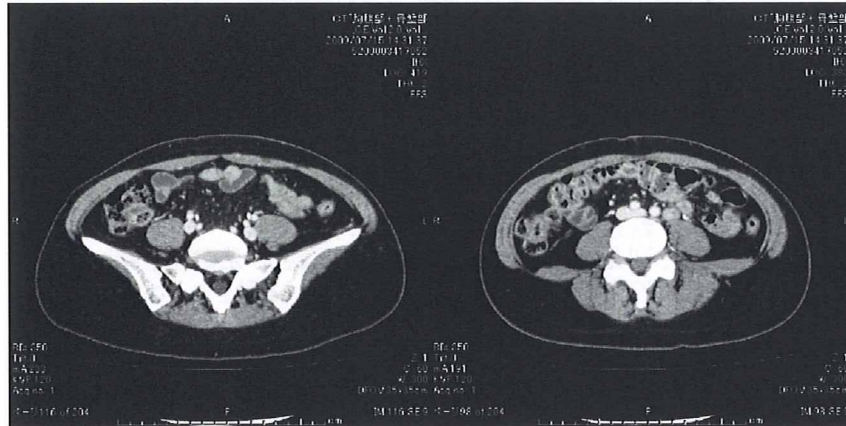
### シロリムス(ラパマイシン)によって後腹膜腫瘍が縮小し、 気胸の再発を予防し得たLAM症例

- 2004年末より雪かきなどの際に息切れを自覚。
- 2005年10月、近医の胸部CTで気腫性変化を指摘。
- 2006年9月、胸部CTで気腫性変化増悪
- 2006年12月、胸腔鏡下肺生検でLAMと確診。術後、気胸が長引く。気管支拡張薬(セレベント、スピリーバ)吸入開始。
- 2007年2月腹骨盤部CT、MRIで後腹膜に多房性嚢胞性病変LAMと診断、徐々に労作時息切れ増悪、在宅酸素療法は拒否。
- 2008年2月、右気胸で当科緊急入院。治療に難渋し、ドレーン抜去に一ヶ月半を要した。在宅酸素療法導入し退院、介護保険も利用して自宅療養。
- 呼吸不全が進行したうえ、難治性の気胸が合併し、呼吸機能検査ができなくなり、MILES試験には参加できなくなった。
- 2008年7月、MILES試験とは別に試験を倫理申請し、承認を得る。
- 腫瘍縮小と気胸再発防止を評価項目に シロリムス2mg/日内服開始。
- 以後、後腹膜腫瘍の縮小を認め、気胸の再発なく経過。

### 治療前骨盤部CT(2008.7.9)




### 治療1年後骨盤部CT(2009.7.15)



#### 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)	7月23日開始	シロリムス(ラパマイシン)(1日2錠)											
治療・入院	← CT						気胸再発なし						→ CT
呼吸困難度 (H-J分類)	III	III	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II	II
外来安静時 Sat (%)	93 (2.5)	95 (0.75)	96 (0.75)		97-98 (0.75)		97-98 (0.75)	97-98 (0.75)	93-95 (0.75)	95-96(0.75)	94-95 (0.75)	96-98 (0.75)	98 (0.75)
O <sub>2</sub> (L)													
				リン酸コドン中止			在宅酸素						
ADL	← 母と通院 →				← 一人で通院 →								
症状:	咳 息切れ 血痰 腹痛	咳 息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ	息切れ

 **LAMに新しい治療を！**

LAM細胞は全身に回る一全身疾患  
LAM細胞は異常に増殖する一腫瘍性疾患  
新しい全身療法が必要

何故今まで他の腫瘍のように化学療法が試されなかったのか？  
抗腫瘍薬では、次々と新しい分子標的治療薬が登場している。

↓

1. 患者数が少なく、新薬の効果を試す試験がやりにくい。
2. 患者数が少なく、利益が見込めないため、製薬会社が治験を申請しない。
3. 厚生労働省は、製薬会社が新薬を治験申請しないと動きようがない。

↓

医師と患者と厚生労働省と製薬会社が協力して、有効な治療薬を  
発掘できないか？他の疾患で使われている分子標的治療薬をLAMIに  
応用できないか？

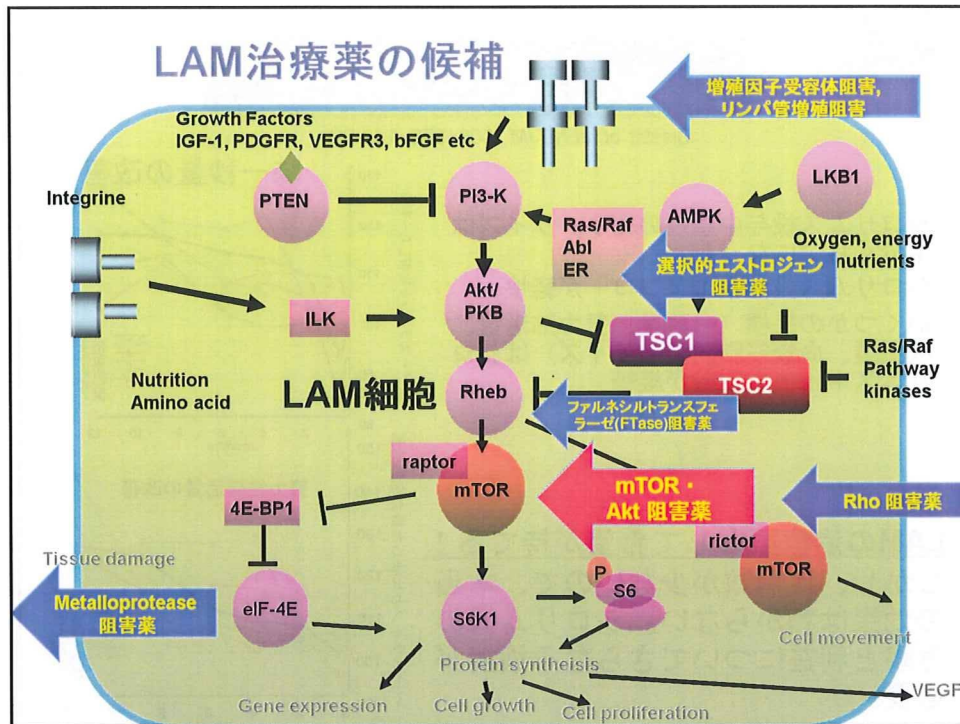
### 分子標的治療(ぶんしひょうてきちりょう)とは？


体内の特定の分子を狙い撃ちしてその機能を抑えることにより病気を治療する治療法である。

LAMIに限定すると、LAM細胞がもつ分子を標的にしてLAM細胞が増えないようにする治療法である。

従来の多くの薬剤もその作用機序を探ると何らかの標的分子を持つが、分子標的治療は創薬や治療法設計の段階から分子レベルの標的を定めている点で異なる。また、この分子標的治療に使用する医薬品を分子標的治療薬と呼ぶ。

LAMIにおけるラパマイシン(シロリムス)は分子標的治療薬である。






## シンシナティ血管筋脂肪腫 シロリムス試験 (CAST)

**米国シンシナティで5年前に行われた臨床試験**

LAMあるいは結節性硬化症患者 23名に1年間、シロリムス（ラパマイシン）を服用していただいた。

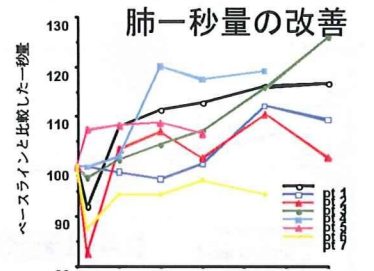
- 対象患者：血管筋脂肪腫+結節性硬化症 あるいは 孤発性LAM。肺機能は11名で調べられた
- 参加者の募集した期間：2003年5月—2004年5月
- 試験の方法：ラパマイシン1年間服用し、中止後1年間観察。
- 主要評価項目（効果を判定する一番重要な検査）：
  - MRIでの血管筋脂肪腫のサイズの変化
- 副次評価項目（次に重要な検査）：肺機能検査。
- 予算を出した組織：LAM ファンデーション, 結節性硬化症アライアンス, 米国国立癌研究所、ワイス（製薬会社）




## CAST試験の結果

Bissler et. al NEJM 2008: 358: 140-51

### 肺一秒量の改善



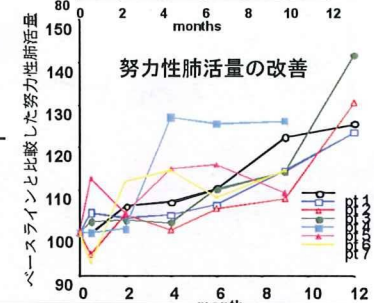
- シロリムス投与中腫瘍の縮小。サイズは半分くらいになった。
- シロリムス投与中エアフローが軽快
- いくつかの指標（一秒量、努力肺活量、残気量、血管筋脂肪腫のサイズ）はシロリムス中止後も改善が継続




**LAMの治療薬として希望が持てる！**

しかし、症例数が少ないので、本当の効果はわからない。シロリムスの危険と利益についてさらなる検討が必要。

### 努力性肺活量の改善





## The MILES Trial

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

★CAST試験で期待がもてたシロリムス(ラパマイシン)のLAMに対する効果と副作用に最終的な決着をつける試験

★アメリカ、カナダ、日本が参加。全部で120例のLAM患者の参加を目標とする。

★本当の効果を調べるために、偽薬を服用する患者と実薬(シロリムス)を服用する患者を比べる。


★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


★薬を服用する期間1年間、服用したあと観察する期間1年間


★実薬・偽薬合わせて40例が1年間服薬したところで、中間解析を行う。

★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)米国保健研究所の中にあり、試験の進捗と安全性を監視している







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

**MILES Trialの実施設**

試験の本部は、シンシナティにある小児病院メディカルセンターにあり、そこから11施設に薬や検査の器械、実施計画書や手順書が送られてくる。各施設の情報(患者やスタッフの)は、フロリダタンパにあるDTCCに送られる。

シンシナティ小児病院

Toronto, Canada

Niigata, Japan

Osaka, Japan

米国 8施設  
カナダ 1施設  
日本 2施設

Data Technology Coordinating Center (DTCC) フロリダタンパ

**インターネットで米国DTCCと11の試験施設が繋がっている**

**RDCRN Protocol Management Tools**

Participant Search:

Local ID: [ ] OR Site: [ ] Search

Participant ID: 100499

Participant Details:

Protocol ID: 5700 - Phlebotomy Enhancement and Retrospective Cross-sectional Study

Participant ID: 100499 Date of Registration: 02 Jul 2008

Local ID practice: [ ] Date of Baseline Exam: 12 Sep 2008


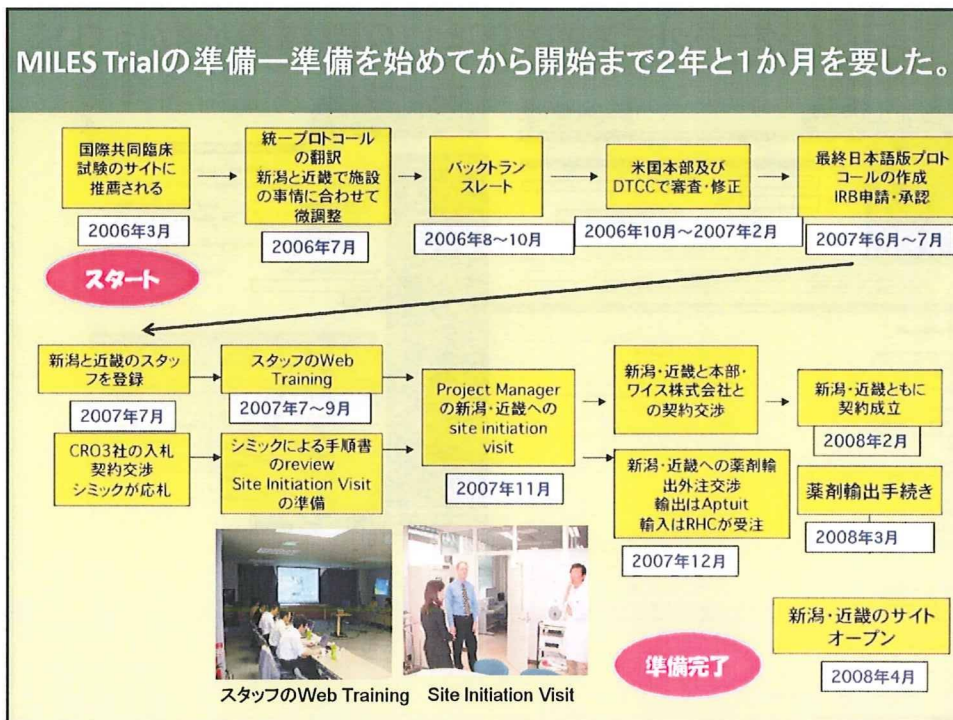
Status: [ ] Site ID: Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CHC)

Completed Additional Study Forms:

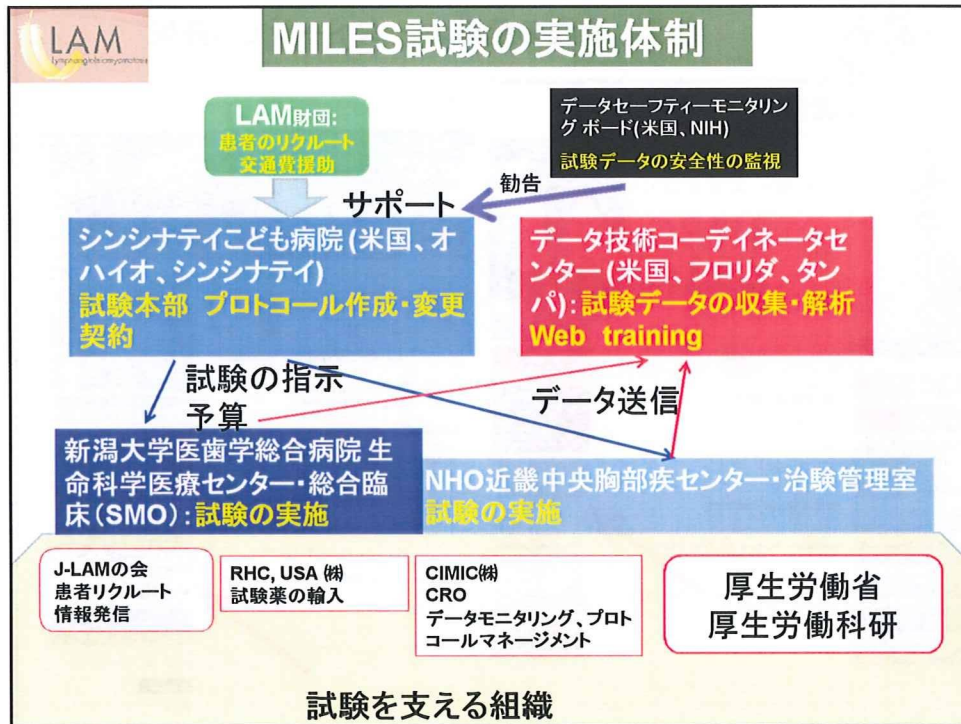
Transaction	Event Title	Due Date	Last Modified	Event Status
Screening	Eligibility Verdict Form	12 Sep 2008	03 Jul 2008	Complete
Baseline	Baseline Form	12 Sep 2008	03 Jul 2008	Complete
	Baseline Exam Date Verdict Form	12 Sep 2008	02 Sep 2008	Complete
	Demographic Form	12 Sep 2008	27 Sep 2008	
	Case Report Form	12 Sep 2008	27 Sep 2008	
	Case Report Form	12 Sep 2008	27 Sep 2008	

に  
**終えなければならないことトレーニングに3か月かかる！**

- 施設のリーダーが、本部のプロジェクトマネージャーにスタッフの名前を登録。MILES試験のWebsiteに入るID,passwordを通知。
- スタッフは米国癌研究所の研究倫理のweb教育を終えてその修了証を本部に送る。
- DTCCが作ったWeb trainingをスタッフ全員が受けなければならない。修了したかどうかDTCCがチェックしている。
- 全部手続きを終えると、本部にactive siteとして登録される。





### 患者団体のホームページで募集

**J-LAMの会 (リンパ管腫瘍腫瘍患者と家族の会)**

**患者募集**

**What You Need to Know About LAM**

- Lymphangioleiomyomatosis, or LAM, is a progressive lung disease that affects women almost exclusively.
- LAM strikes women of all ages, usually during the most productive years of their lives.
- The course of LAM can be difficult because many of the early symptoms are similar to those of other, more common lung diseases, including asthma, emphysema and bronchitis.
- LAM is characterized by an unusual type of smooth muscle cell that invades the tissues of the lung. Over time, the LAM cells create holes in the lungs, preventing the lungs from providing oxygen to the rest of the body.
- In the early stages of LAM, most patients can go about their daily activities, but as the disease progresses, the patient may require oxygen and eventually need lung transplantation.
- Take care of yourself! Adopt a healthy lifestyle and be sensitive to the physical limitations you may have due to impaired lung function.

**最新情報**

- 2008.5.14 「治療」研究発表へ 23 名参加が実現しました。
- 2008.5.8 2008年国際呼吸器腫瘍学大会 (IASLC) 開催中
- 2008.5.7 「治療」研究発表へ 23 名参加が実現しました。 国際呼吸器腫瘍学大会 (IASLC) 開催中
- 2008.5.3 活動報告 活動報告
- 2008.5.2 活動報告 活動報告

## 新潟、近畿の病院ホームページでも募集

**BMRC**  
新潟大学医学総合病院  
生命科学医療センター

ひとと医療の未来を見つめる

**BMRC**  
新潟大学医学総合病院  
生命科学医療センター

**セミナー・シンポジウムのお知らせ**

- 2009.3.24 第2回新潟県知能発達障害シンポジウム・市民公開研究会 15:00~20:30 新潟県民会館
- 2009.3.28 第1回LAM患者会 18:30~19:30 新潟県民会館
- 2009.3.28 生命科学医療センターの紹介の動き
- 2009.3.27 病院職員学生のための個別の指導相談シート作り 10:00~11:00 新潟県民会館
- 2009.3.27 シロリムスによるリンパ腫性悪性リンパ腫の臨床試験 新潟県民会館

**新潟再生医療コンソーシアム**  
シロリムス(ラバマイシン)による臨床試験(MILES試験)参加のお願い

**現在実施中の研究論文・発表**

**PRIME Seminar**  
終了しました

**近畿中央病院**

**院長 角田**

**受付 橋本 恵子**

**CT診断科**  
23時急診受付  
056-233-3001  
7時15分受付

**シロリムスによる臨床試験(MILES試験)参加のお願い**

**リハビリテーション科**

最新更新日: 2009/02/26 13:37:5  
300,291  
volumenote Jan 1/09

## シロリムス(ラバマイシン)による臨床試験<MILES試験>参加のお願い

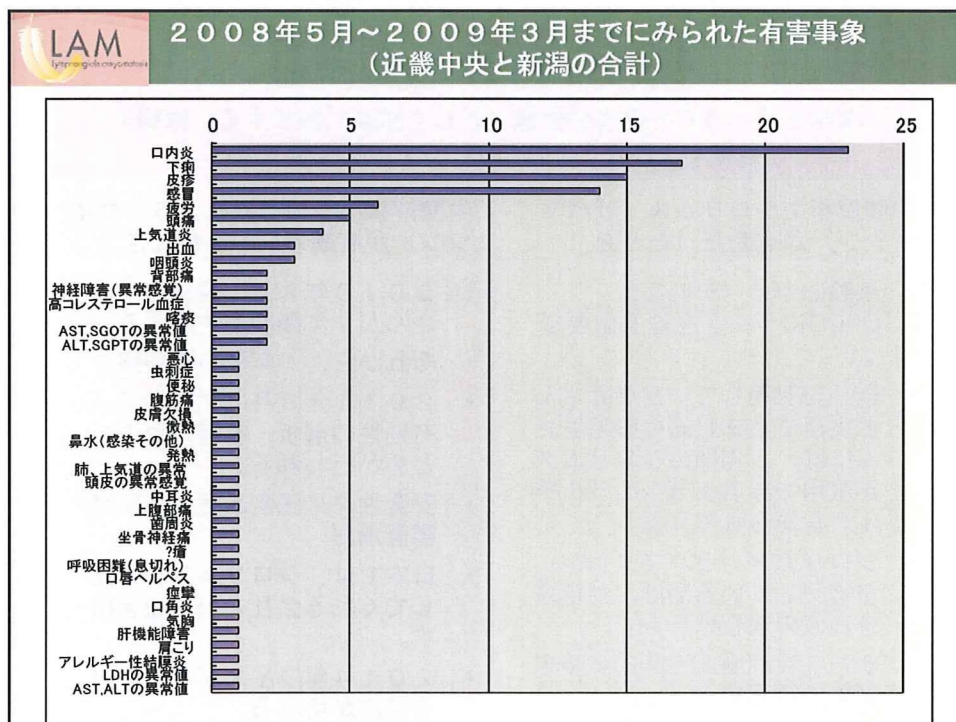
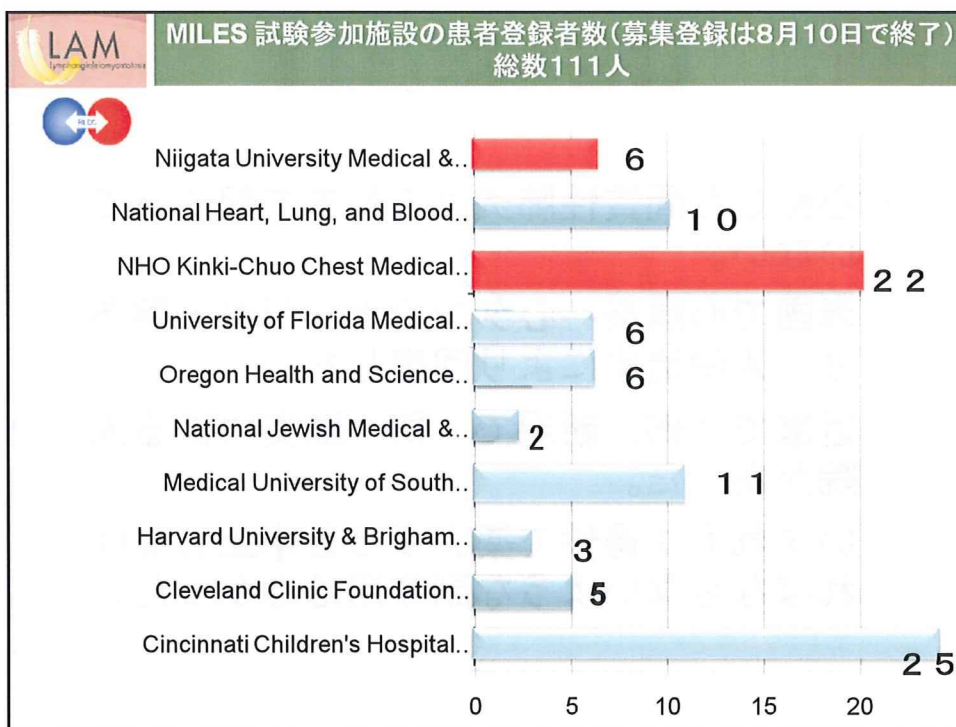
リンパ腫性悪性リンパ腫(LAM)の患者さまを対象としたシロリムス(ラバマイシン)による臨床試験<MILES試験>にご協力ください。

**MILES試験大規模説明会及び第6回LAM懇話会**  
平成19年12月16日17時~17時  
場所: 新潟県民会館3F 第2 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: 11区キヤンパスイノベーションセンター 2F  
**終了しました**

**Project alliance**  
新潟大学医学総合病院 生命科学医療センター  
新潟県民会館 近畿中央病院  
Rare LAM Diseases Consortium

Copyright © 2007 THE LAM FOUNDATION. All Rights Reserved.



LAM  
lymprogide/onyx015

## 特筆すべき有害事象

- 心配した間質性肺炎はこれまで起こっていない。
- 米国で心膜炎→心タンポナーデが一例あり、入院治療により回復した。
- 近畿で1例、新潟で1例 肺炎による入院があった。
- いずれも1過性で薬をずっと中止しなければならぬような副作用はなかった。

LAM  
lymprogide/onyx015

## これからの予定

本年8月10日で患者の登録（新しく試験に参加する）は終了  
本年11月～12月にDTCCが中間解析する。

中間解析でシロリムス（ラパマイシン）が有効だったとき	中間解析でシロリムス（ラパマイシン）が有効でなかったとき
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 試験は中止（それ以上、DTCCにデータを送る必要なし）。</li> <li>• 偽薬を服用していた患者さんと実薬でもまだ途中の患者さんには、1年間のシロリムスが服用できるようシンシナティから送られてくる。</li> <li>• シロリムス（ラパマイシン）を服薬している間は、引き続き血液の検査は行う。</li> <li>• 新たな長期服薬の臨床試験を日本で計画中。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010年8月に最後の患者さんが1年間服薬を終える。</li> <li>• それから、1年間の後観察</li> <li>• 2011年8月に試験終了。有効性の解析・有害事象のまとめが行われる。</li> <li>• 安全性を米国食品医薬品局が審査承認</li> <li>• 日本では、シロリムスを発売してくれる会社を引き続き探す。</li> <li>• 2014年ワイスが持っている特許が切れる。</li> </ul>

## ラパマイシン（シロリムス）によるリンパ脈管筋腫症の治療を進めるための討論会

J-LAMの会、医師、製薬企業、規制当局が参加して最善の道をさぐる円卓会議

2008年12月7日

新潟チサンホテル

参加者:

患者代表(池田さん、遠藤さん)

医師(井上、瀬山、佐瀬、高田、寺田

中山、新井、土橋、中田)

製薬企業 2社、医薬品機構 1名



- ・ 製薬企業からすると、利益が上がらなくても損益を出すようでは治験に乗り出せない。販売後に患者の全例調査などに出費がかかりすぎる。次世代の有望な新薬がでるのに10年かかる。
- ・ 医薬品機構としては、販売後の（副作用などの）調査を免除するわけにはいかない。どんな形であれ、治験にもっていかないと承認できない。
- ・ 医師としては、とにかく患者にラパマイシンやエペロリムスを処方できる状態に持っていくことが、重要である。そのためには、① 高度医療制度に申請する。② 全国にLAMの治療の拠点病院を設けて、そこで副作用をチェックするようにすれば、コストを抑えられる。
- ・ 患者は、拠点病院で薬をもらう
- ・ 医師は、効果や副作用の報告を行う。
- ・ 製薬企業は、薬を寄付したり、安定供給に便宜をはかる。
- ・ 厚生労働省や医薬品機構は、治験の煩雑な手続きを緩和してほしい。

## シロリムス（ラパマイシン）によるLAMの治療 まとめ

- ・ CAST 試験では、呼吸機能が改善
- ・ MILES 試験Ⅲ相に日米加で111例参加  
。11-12月に40例の中間解析
- ・ 重篤な有害事象は、心タンポナーテの1例。治療軽快
- ・ 我が国の有害事象は、3月までに127件。肺炎が2件
- ・ MILES trialにエントリーできなかった症例2例に対して一日2錠を1年間処方した。
- ・ 2例ともQOLの改善を認めた。



## 考察

- ・ シロリムスの効果は遅効性なので、1年の臨床試験では不十分かもしれない
- ・ 化学療法に期待がもてる。
- ・ 副作用については十分な注意が必要
- ・ MILES試験で確かに効くという確証を得てから薬事承認に向けて動きたい



