

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

平成19年度～平成21年度
総合研究報告書

平成 22 年 4 月

主任研究者 中田 光

目次

1. 総合研究報告	
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-----	1
	主任研究者 中田 光
2. 分担報告	
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-----	20
	分担研究者 井上義一
新潟大学における MILES 試験-----	24
	分担研究者 高田俊範、寺田正樹、中山秀章
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-----	28
	分担研究者 田澤立之
リンパ脈管筋腫症に関する研究等-----	36
	分担研究者 井上義一
3. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	39
4. 付録 A	
MILES trial 後の LAM に対する分子標的治療	
QOL の改善を目的としたリンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの	
長期投与に関する多施設共同臨床試験 (Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Long Term	
Sirolimus Trial : MLLTS 試験) 実施計画書-----	43
付録 B	
同意説明書見本-----	79
リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の診断基準 (日呼吸会誌 46 (6), 2008)	
リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) の治療と管理の手引き (日呼吸会誌 46 (6), 2008)	
The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study	
of presenting features and prognostic factors (<i>Respirology</i> (2007) 12, 523-530)	

厚生労働科学研究費補助金（臨床試験推進研究事業）

（総合）研究報告書

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

課題番号：H19-臨床試験—一般—008

主任研究者：所属施設 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター教授

氏名：中田 光

研究要旨：リンパ管筋腫症(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1年間毎日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。米国フロリダにあるデータ技術コーディネーティングセンター(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。我が国からは、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8月に終了、最終解析が行われる。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8月までに28例が登録された。有害事象は10年2月までに新潟と近畿で299件確認されたが、入院を要するものが3件あり、いずれも試験薬を一時中止し、治療により回復した。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、10年2月に解析結果が公表された。試験中止の条件($p=0.006$)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8月に全ての被験者が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

緒言：

★ リンパ管筋腫症の病態

リンパ管筋腫症(LAM)とは、主に若い女性が罹患するまれな進行性の嚢胞性肺疾患である(1)。LAMには、神経皮膚症候群のひとつであり、常染色体優劣遺伝の形質をとる結節性硬化症(TSC)に合併するTSC-LAMと(2)、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(患者の約70%)や乳び胸症(約30%)が合併する。平滑筋様細胞による肺間質のびまん性浸潤および肺実質の嚢胞性破壊のため、月にFEV₁6~9cc、FVC5ccの割合で肺機能が低下する(3,4)。平滑筋様細胞の起源は明らかでないが、移植肺にも再発が認められることから、遠隔部位からの転移が少なくともひとつの発病機序であろう(5-9)。TSC-LAM患者の約70~80%(10)およびS-LAM患者の50%(11)に腎血管筋脂肪腫が認められる。

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。

★我が国のLAM患者の現状

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、長さ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)(久保恵嗣 肺リンパ管筋腫症に関する全国疫学調査-第2回目全国横断調査-厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班 平成20年度研究報告書, 2009, 117-125)。

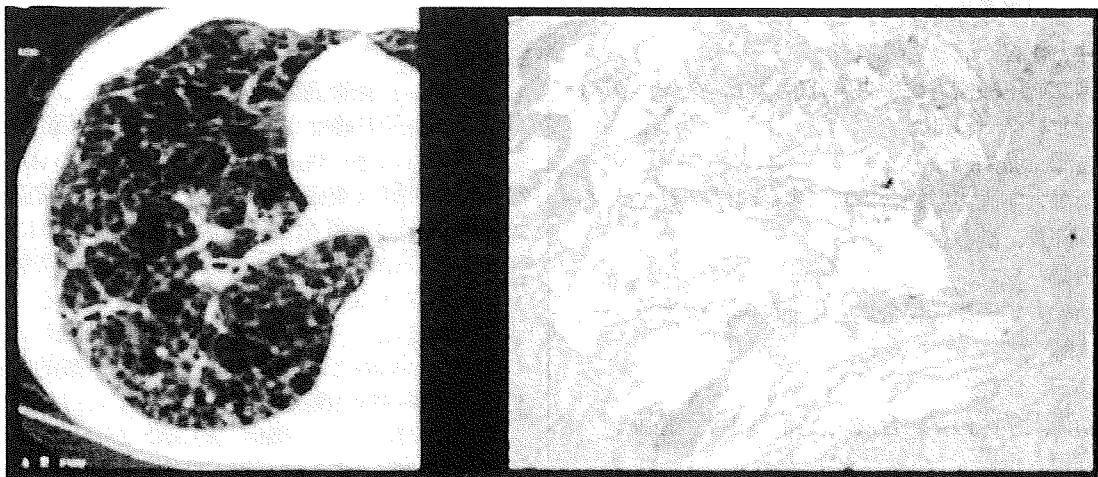
2009年10月、長年の患者団体や医師の運動の甲斐あってLAMが国の特定疾患治療研究事業に追加認定された。これにより、患者は、保険診療の自己負担分の公費による払い戻しを受けることができるようになった。しかし、有効な治療があつてこそ、国の助成が生かされるのであり、一刻も早く有効とされる治療薬の実用化が待ち望まれている。

これまで、治療として主に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ったのは、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。

★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ではの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

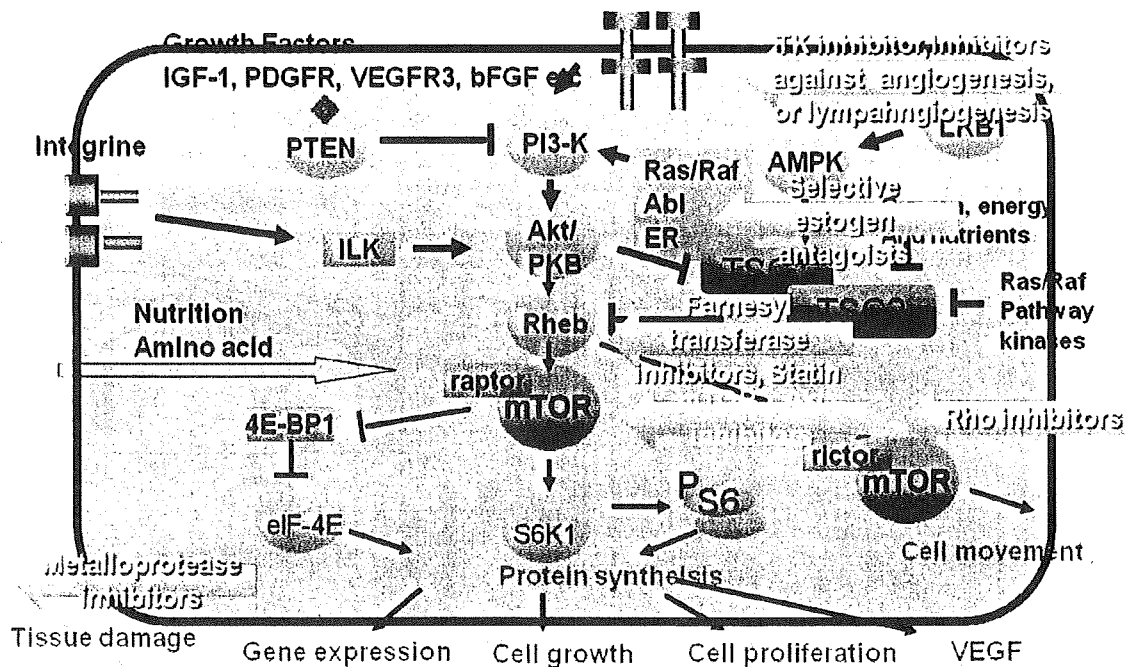


図2 : LAM 細胞における mTOR タンパクのシグナル伝達経路：点変異を起こした癌抑制遺伝子 TSC1/TSC2 がコードしているツベリン・ハマルチンの異常により mTOR の制御が障害されている。黄色で示しているのが、治療標的の候補である。ツベリンおよびハマルチンは結合して複合体になり、Rheb と呼ばれる中間 G タンパク質を介して、Akt 経路のキナーゼ mTOR（哺乳動物におけるシロリムスの標的）の主要な調節因子として機能する。正常なツベリン／ハマルチン複合体は、Rheb を不活性非リン酸化状態 (Rheb GDP) に維持する。Akt によるツベリンリン酸化はツベリン／ハマルチン複合体の 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 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 2003～2006 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筋脂肪腫は、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 (FEV₁ 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

FEV₁ は平均 154±139 cc 改善し、FVC

は平均 561±307cc 改善した (図 3)。

- 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 例で肺機能を評価
- 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。

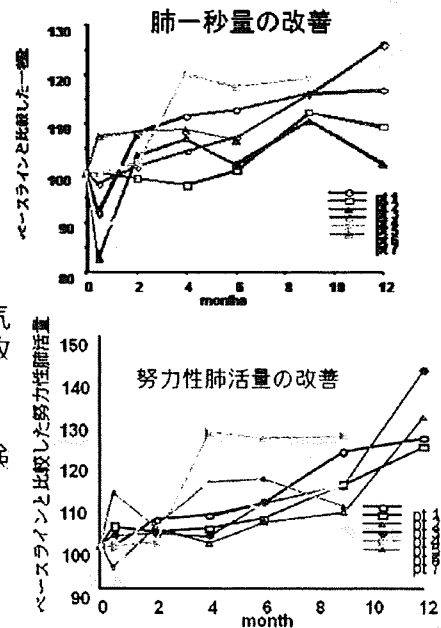


図3: シンシナティで行われた I・II 相試験

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 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。

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。各施設はプロトコー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）。

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

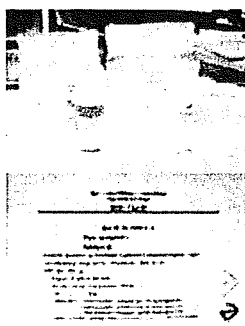
★目標症例数は120例（我が国の目標30例）中間解析50例

★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

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) 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 かつ 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；

b) 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）

c) 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 \geq 800pg/mL であること。

d) 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²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/mm³ 未満、好中球絶対数 1,000/mm³ 未満、総白血球数 3,000/mm³ 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)

1. 肺機能に影響する胸水を有する患者 (一般的に 500 cc 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

★ 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 月に登録終了するが、2010 年 8 月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、最終解析する。結果は同年 10 ~ 11 月に公表される。試験本部は 2010 年 12 月まで開いている。

★来院スケジュール：

最大 FEV₁ 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 1. 試験参加施設と試験実施のための体制

<p>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：Lesilie Corby</p> <p>・臨床試験実施施設：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>・ Cincinnati Children's Medical Center 中央薬剤部</p> <p>・ 11. National Institutes of Health</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12. University of Toronto ・ 薬剤の中央管理と送付 ・ 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モニタリング：シミック株式会社
---	---

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

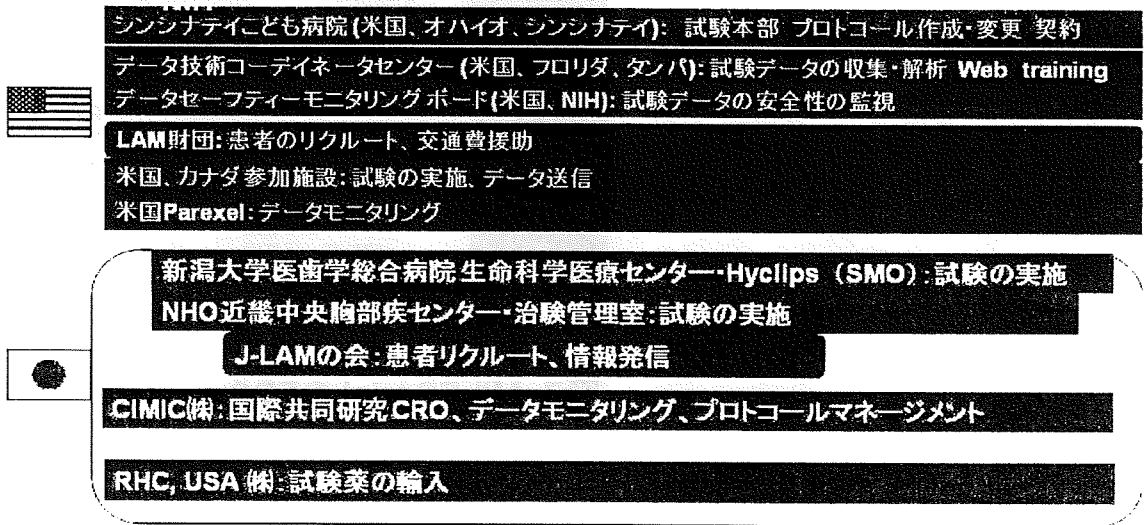


図 8 MILES試験参加施設の役割

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	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7M7 ^c 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 ^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、肺臓炎および血小板減少症といったシロリム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、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。

* 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。

★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

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、特発性肺胞たんぱく症の気管支肺胞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㈱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ールの翻訳を開始、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ールは、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、プロトコー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㈱が契約することとなった。シミックの介入により、MOO など、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、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。

国際共同臨床研究の実績
日米加によるリンパ脈管筋腫症に対するラパマイシン療法
国際共同臨床試験を動かす仕組み サイトオープンまで

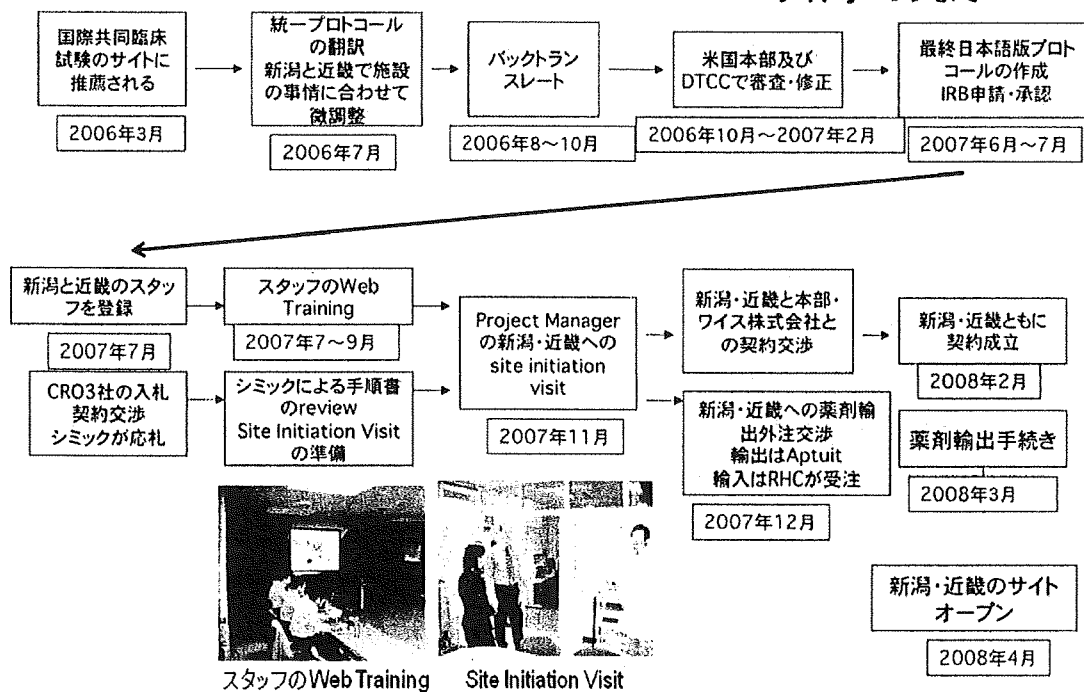


図9：新潟大学と近畿中央胸部疾患センターが Site Active になるまでの長い道のり

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LAM患者の診療を行っている主な病院に配布した。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

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2例登録された（選択基準を満たした被験者はこのうち、5、22例）。日米加3カ国では、119例が組み入れられていることから、我が国の被験者数は、全体の4分の1を占める（表3）。

表3：各サイト 組み入れ症例数最終

	Cumulative
Cincinnati Children's Hospital Medical Center	25
Cleveland Clinic Foundation (RLDC)	5
Harvard University & Brigham Women's Hospital (RLDC)	3
Medical University of South Carolina	11
National Jewish Medical & Research Center	2
Oregon Health and Science University	6
University of Florida Medical Center (RLDC)	6
NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center	22
National Heart, Lung, and Blood Institute (National Institutes of Health)	19
Niigata University Medical & Dental Hospital	5
University of Texas Health Center	5
University of Toronto/Toronto General Hospital	9
Total	119

★MILES 試験の有害事象

有害事象は、EDCによりDTCCへ送信される。GradeⅢ以上の有害事象は、e-mailで試験本部に送信され、直ちに全施設に配信される。新潟と近畿の有害事象は、図10に示すとおりで、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。

2008年5月～2010年2月までにみられた有害事象(近畿と新潟の合計)

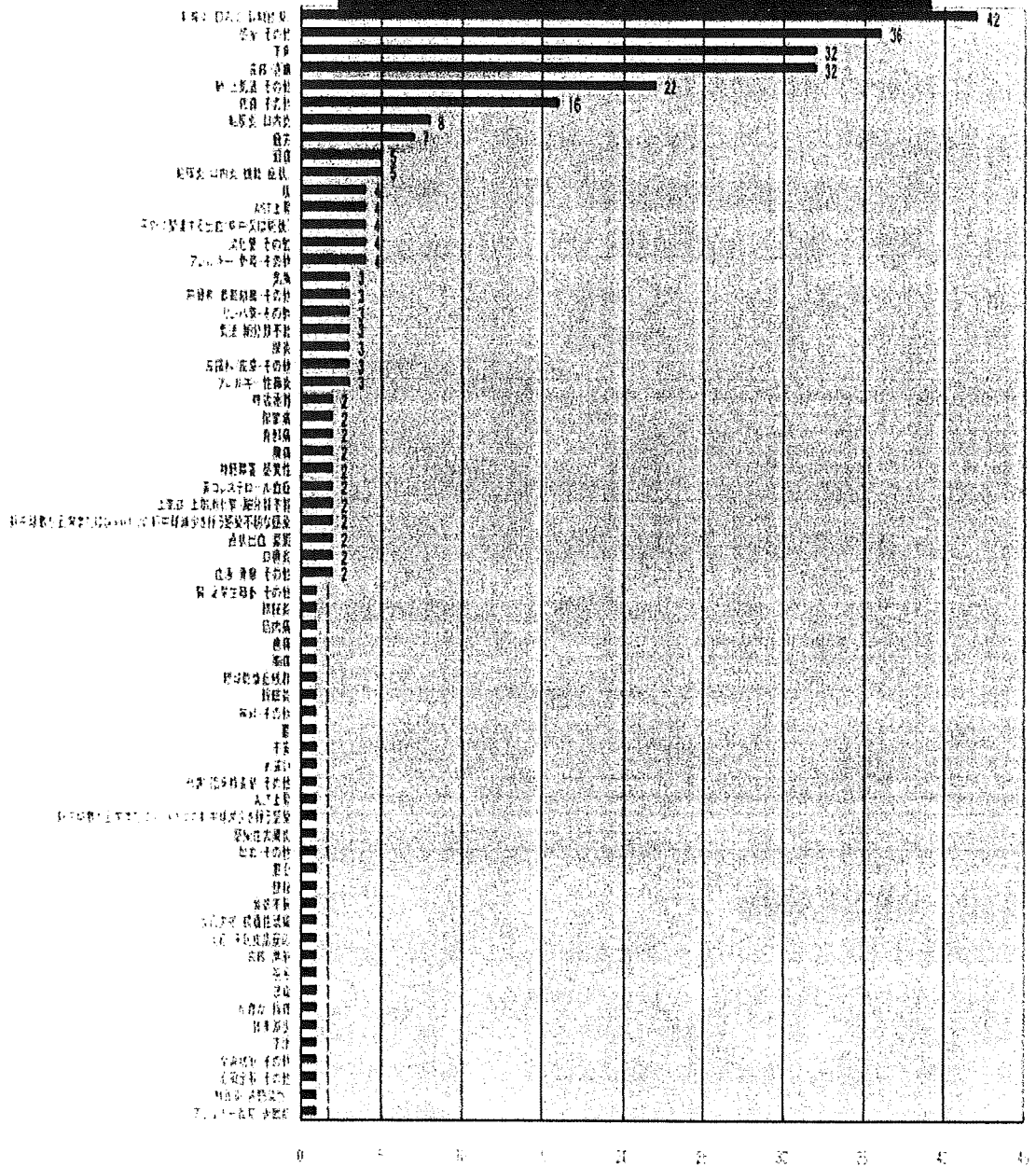


図10：2008年5月—2010年2月までの有害事象

★ 試験薬の期限切れ

08年12月31日で期限切れとなった試験薬の交換作業が遅れ、09年1月1日より2週間以上にわたって、我が国の被験者全員が服薬を中止せざるを得ないハプニングがあった。その理由は、米国8施設では、試験薬のラベリングが期限切れまで間に合ったものの、日本とカナダには、輸出手続きの遅れがあり、発送が間に合わなかったためである。このため、新潟と近畿のIRBにこの遅配の承認を申請し、被験者には、期限切れ前に手紙と電話で連絡し、新たな試験薬の到着まで1月1日より服薬を中止するよう呼びかけた。

★ 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、Data Safety Monitoring Board(DSMB)により中間解析が行われ、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0.006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8月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.

Whittemore. 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. Murriss, S. Labrune, 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.

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.

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. *Am. J. Respir. Med. Crit. Care. Med. in press.*

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 基礎から臨床まで. 呼吸と循環. 第57巻(11号) 1147-1154頁, 2009年.

4. Uchida K, Carey B, Suzuki T, Nakata K, Trapnell
B. Response: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy persons *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):431-3.

5. Hata M, Takahara S, Tsuzaki H, Ishii Y, Nakata K, Akagawa KS, Satoh K. Expression of Th2-skewed pathology mediators in monocyte-derived type 2 of dendritic cells (DC2). *Immunol Lett*. 2009 Sep 22;126:29-36.

6. Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, 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. *J Infect Dis*. 2009 Jun 1;199(11):1707-15.

7. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, Luisetti M, Watanabe Koch D, Stevens CA, Beck DC, Denson LA, Carey B, Keicho N, Krischer JP, and Trapnell BC. GM-CSF Autoantibodies and Myeloid Cell Immune Functions in Healthy Individuals *Blood*. 2009,12:113(11):2547-56

8. 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.

9. 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 immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2547-56.

10. 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. 2008

1. 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. Young L, Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358(2):199-200, 2008 Impact Factor 50.017

1. 井上義一, 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井徹, 杉本親寿, 佐々木由美子, 橘和延, 源誠二郎, 西山明秀, 北市正則, 審良正則, 林清二, 岡田全司, 坂谷光則. リンパ脈管筋腫症患者の血清中バイオマーカーの臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班 平成20年度 研究報告書 P.327~P.331, 2009

2. 井上義一, 石井榮一, 森本哲, 平家俊男, 三嶋理晃. 肺病変を中心としたランゲルハンス細

3. 井上義一, 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井徹, 杉本親寿, 西山明秀, 佐々木由美子, 橘和延, 源誠二郎, 岩城洋子, 杉山和哉, 中川美紀子, 廣畑和弘, 審良正則, 北市正則, 林清二, 岡田全司, 坂谷光則. 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. 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 に関する研究報告 2008年度研究報告書 P.24~P.29, 2009

4. 林田美江, 久保惠嗣, 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): 425-427, 2008

5. 林田美江, 藤本圭作, 久保惠嗣, 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. 診断と治療のガイドライン