

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

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 Nakata K Kavuru M	Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome	Mason R Broaddus	5 and Nadel's Text book of Respiratory Medicine	Bermedica Production, Ltd.	Clumbia MD, USA	in press	
田澤立之, 中田光	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年	219-23頁
中田光	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
中田光 田澤立之	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
大橋和政 中田光	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 2007-2009	南江堂	東京	2009	315-317
井上義二	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	2. P.1316 ~ P.1317
田澤立之	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年	416-24頁, 717-18頁, 757-65頁
田澤立之	急性呼吸窮迫症候群, 肺血栓塞栓症, 睡眠時	奈良信雄	疾患からまとめた病態生理	メデイカルサイエン	東京	2007年	105-10頁, 123-25

	無呼吸症候群		FIRST AID	ス・インターナショナル			頁
<u>田澤立之</u> , <u>貫和敏博</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—state of arts Ver. 5」	医歯薬出版	東京	2007年	253-255頁
<u>高田俊範</u> <u>中田光</u>	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 MOTSUKA 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	<i>Am. J. Respir. Med. Crit. Care.</i>			2010
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	<i>Chest</i>	136(5)	1348-55	2009
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	2009
Hata M Takahara S Tsuzaki H Ishii Y Nakata K 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 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	dentification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection.	<i>J Infect Dis.</i>	199(1 1)	1707- 15	2009
Uchida K Nakata K Suzuki T Luisetti M Watanabe Koch D Stevens CA Bec DC, Denson LA Carey B Keicho N Krischer JP, Trapnell BC	GM-CSF Autoantibodies and Myeloid Cell Immune Functions in Healthy Individuals	<i>Blood.</i>	113(1 1)	2547- 56	2009
Kawase T Okuda K Kogami H Nakayama H Nagata M Nakata K 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)	218-2 9	2009
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	<i>Respirology</i>	14(2)	305-8	2009
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(L AM)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.	第 13 巻 (1 号)	110-1 13 頁	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 巻 9 号	1778- 1782 頁	2009 年
田澤立之, 中田光	Rosen-Castleman-Liebow 症候 群.	小児科診療	72 巻 増刊	242 頁	2009 年
Young L, Inoue Y, McCormack FX	Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioliomyomatosis.	<i>N Engl J Med.</i>	358(2 )	199- 200	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 巻	269-2 74 頁	2008 年
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

# 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 Lymphangiomyomatosis Long Term Sirolimus Trial : MLLTS 試験

主任研究者

中田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

〒951-8520 新潟市中央区旭町通 1-7 5 4

電話:025-227-0847

FAX:025-227-0377

初版 : 2009年11月24日  
第2版 : 2010年 3月12日

臨床試験実施施設／研究者一覧（連絡先情報）

長井 桂  
北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野  
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目  
電話：011-706-5911  
FAX：011-706-7899  
E-mail: katnagai@med.hokudai.ac.jp

---

玉田 勉  
大河内 真也  
東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野  
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1  
電話：022-717-8539  
FAX：022-717-8549  
E-mail: tamada@m.tains.tohoku.ac.jp  
ohkouchi@idac.tohoku.ac.jp

---

瀬山 邦明  
順天堂大学医学部呼吸器内科  
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1  
代表電話 03-3813-3111  
(院内PHS 70302)  
医局へ直通 03-5802-1063  
院内PHSへ直通 03-5802-1540  
医局FAX 03-5802-1617  
E-mail: kseyama@juntendo.ac.jp

---

林田美江  
信州大学医学部内科学第一講座  
〒390-8621 松本市旭 3-1-1  
電話：0263-37-2631  
FAX：0263-36-3722  
E-mail: haya.mie@nifty.com

---

三嶋理晃  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学  
〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町  
電話：075-751-3850  
FAX：075-751-4649  
E-mail: mishima@kuhp.kyoto-u.ac.jp

---

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・難治性疾患研究部  
〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町 1180  
電話：072-252-3021  
Email: giichi@kch.hosp.go.jp

---

中田 光  
新潟大学医歯学総合病院  
〒951-8520 新潟県新潟市旭町通 1-754  
電話：025-227-0847  
Fax: 025-227-0377  
Email: radical@med.niigata-u.ac.jp  
高田 俊範  
同上  
電話：025-227-2200  
FAX:025-227-0775  
Email: ttakada@med.niigata-u.ac.jp  
寺田 正樹  
同上  
電話：025-227-2200  
FAX:025-227-0775  
Email: masakit@med.niigata-u.ac.jp  
中山 秀章  
同上  
電話：025-227-2200  
FAX:025-227-0775  
Email: hidenaka@med.niigata-u.ac.jp  
田澤 立之  
同上  
電話：025-227-2022  
FAX:025-227-0377  
Email: ryushi@med.niigata-u.ac.jp

---

服部 登  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学（第2内科）  
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3  
電話：082-257-5196  
FAX: 082-255-7360  
Email: nhattori@hiroshima-u.ac.jp

---

川山 智隆  
久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門  
〒830-0011 福岡県久留米市旭町67  
電話：0942-31-7560  
FAX: 0942-31-7703  
E-mail: kawayama\_tomotaka@med.kurume-u.ac.jp

---

## 概要

実施計画書表題：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 (MLLTS 試験)

研究代表者： 中田 光

統計学者： 赤澤宏平

組織： LAM に対する分子標的療法研究会

参加施設： 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野  
東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野  
順天堂大学医学部呼吸器内科  
信州大学医学部内科学第一講座  
京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学  
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
新潟大学医歯学総合病院  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学  
久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

有効日： 2009 年 12 月 14 日  
初版：2009 年 11 月 24 日

現状： 有効

サンプル規模： 被験者 50 例

目標登録期間： 6 ヶ月

臨床試験デザイン： 第Ⅲ相オープン試験

臨床試験主要目的： リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による QOL の改善と安全性を明らかにする。

臨床試験副次目的： 肺機能の変化と副次的評価項目（胸水の量、気胸の回数など）の関係を明らかにする。

臨床試験集団及び主要  
適格性／除外基準

選択基準

（以下の a-d の全てを満たす患者）

- 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. 以下の 1)～3) の方法で診断された患者
  - 1) 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、 $\alpha$ -SMA 陽性+HMB45 陽性、あるいは  $\alpha$ -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；
- 2) 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）または乳び胸水（胸水穿刺で確認）または乳び腹水がある場合
  - 3) 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  $\geq 800\text{pg/mL}$  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%以下である患者または、複数回の気胸の既往があり、かつ投与 2 年前より 8 週間前までの間に 1 回以上気胸を起こしている患者または、過去 6 ヶ月間及び現在乳び胸水または乳び腹水が認められ、減少傾向のない患者

#### 除外基準

- 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 3 ヶ月の間に妊娠を計画している患者
- c. 不適切な避妊をしている患者
- 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  $80,000/\text{mm}^3$  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. 試験薬投与開始時に感染合併のある患者および B 型肝炎ウイルスのキャリアーである患者
- f. 試験薬投与開始 8 週間以内の手術（体腔内への侵襲または 3 針以上の縫合を要する手術）をした患者
- g. コントロールされていない高脂血症を有する患者
- h. 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登録している場合
- i. 予定されている来院日に来院が不可能な患者
- j. 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
- k. クレアチニンが  $2.0\text{mg/dL}$  を超える患者
- l. 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。
- m. シロリムスにアレルギーを起こした患者
- n. 過去 3 ヶ月以内に新たに呼吸リハビリテーション、食事療法、長期酸素療法、ホルモン療法を開始した患者
- o. シロリムスないしエベロリムスを過去 8 週間以内に服用している患者
- p. その他、試験責任医師が不適と認めた患者

薬剤： シロリムス（ラパマイシン）

投与計画、投与経路： 2 mg/日を経口投与。シロリムス濃度が 5~15 ng/mL となるよう用量調整する。

安全性に関する事項：

Rapamune (シロリムス) は腎移植を受ける 13 歳以上の患者に拒絶反応予防を目的として投与される。

Rapamune は、シロリムス又はその誘導体あるいは医薬品成分に過敏性のある患者においては禁忌である。

(これは Rapamune に関して報告された副作用の完全なリストではありません。)

Rapamune は免疫抑制剤である。免疫抑制剤は身体の免疫系を弱め、感染及びおそらくはリンパ腫を引き起こすリスクを高める。その他の副作用には以下のものが含まれる：

- 脂質レベルの上昇
- 高血圧
- 発疹
- 座瘡
- 貧血
- 関節痛
- 下痢
- カリウム濃度の低下
- 血小板の減少
- 口腔内潰瘍
- 肺臓炎

Rapamune に関する詳しい情報については試験薬概要書を参照のこと。

主要評価項目方法：

SGRQ スコア (総スコア)

副次的評価項目方法：

1. 全ての有害事象
2. 6 分間歩行試験の歩行距離
3. 呼吸機能検査 (一秒量、%DLco)
4. 気胸の頻度または乳び胸水の増量
5. 血清 VEGF-D
6. SF-36

統計的考察 (サンプル規模及び解析計画)

50 例の患者が 2 年間治療を受ける。15 ~ 20% の脱落を見込んでいる。解析は 'intention to treat' デザインに基づいて行う。

## 1.0 主任・分担研究者、施設

### 1.1 研究者/実施施設

#### 研究代表者:

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター  
センター長・教授

中 田 光

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1-7 5 4

電話:025-227-0847

FAX:025-227-0377

Email:radical@med.niigata-u.ac.jp

#### 試験調整医師:

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター  
講師

田澤立之

〒951-8520

新潟市中央区旭町通 1-7 5 4

電話:025-227-2022

FAX:025-227-0377

e-mail:ryushi@med.niigata-u.ac.jp

#### 施設研究者:

- a. 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野  
長井桂
- b. 東北大学大学院医学系研究科呼吸器病態学分野  
玉田 勉, 大河内眞也
- c. 順天堂大学医学部呼吸器内科  
瀬山邦明
- d. 信州大学医学部内科学第一講座  
林田美江
- e. 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学  
三嶋理晃
- f. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
井上義一
- g. 新潟大学医歯学総合病院  
中田 光, 高田俊範, 寺田正樹, 中山秀章, 田澤立之
- h. 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学

## 服部 登

i. 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

川山 智隆

### 1.2 コンサルタント

Frank McCormack, M.D

University of Cincinnati Medical Center Director

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

MSB 6053, 231 Albert Sabin Way,

Cincinnati, OH 45267-0564

Telephone 513-558-4831

FAX 513-558-4858

Email: [frank.mccormack@uc.edu](mailto:frank.mccormack@uc.edu)

### 1.3 EDCセンター

新潟大学医歯学総合病院医療情報部

教授

赤澤 宏平

〒951-8520

新潟市中央区旭町通1-754

電話:025-227-2471

FAX:025-227-0850

Email: [kohei@med.niigata-u.ac.jp](mailto:kohei@med.niigata-u.ac.jp)

### 1.4 試験の要約

本試験はリンパ脈管筋腫症の患者における長期のシロリムス（ラパマイシン）投与の安全性と有効性を調査するものである。50症例が2年間試験薬を服用して経過観察される。主要評価項目はQOL(統一したSGRQを用いる)の改善である。解析は‘intention to treat’デザインに基づいて行われる。主要評価項目として、24ヶ月の時点で治療前に対するQOLの改善を調査する。また、副次的評価項目として、①全ての有害事象 ②6分間歩行試験の歩行距離 ③呼吸機能検査（一秒量、%DLco）④気胸の頻度または乳び胸水または乳び腹水の量 ⑤血清VEGF-Dを調査する。

## 2.0 序文

### 2.1 背景および意義

リンパ脈管筋腫症(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、常染色体優勢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 FEV<sub>1</sub> 6~9 cc、FVC 5 cc 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。

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、調査 2 64 例のうち、39 例が調査時に死亡していた。予測 1 5 年生存率は 7 6 % 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 3 6 % がある(12)(久保恵嗣 肺リンパ脈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 1 0 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 5 0 % 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。2 0 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。

2 0 0 3 年にシンシナティ大学を中心に行われた 2 3 例に対するシロリムスによる I・II 相試験では、患者の肺活量、一秒量が初めて投与により増加することが確認された。次いで 2 0 0 7 年より、日米加 3 カ国 1 1 施設でプラセボを対照とする第 III 相国際共同臨床試験が開始され、2 0 0 9 年 8 月までに 1 1 1 例(目標 1 2 0 例)がエントリーされ、2 0 1 0 年 2 月に中間解析結果が発表される。また、症例研究レベルでは、少数の患者に対してシロリムスが投与され、有効性が示唆されている。

これらの臨床試験から、シロリムスは LAM 患者に投与した場合、口内炎、高脂血症、下痢などの軽度な副作用が認められるものの、いずれも一過性で耐えられる程度であること、また、I・II 相試験及び症例研究から、肺活量、一秒量の改善が期待できるが、それは、服用後 6 ヶ月を過ぎて顕著となることが示唆された。つまり、シロリムスは LAM に対して遅効性と思われる。

一方、MILES 試験を含めて、気胸を繰り返している患者、乳び胸水を合併している患者が、肺機能ができないという理由で試験から除外されたため、シロリムスの再発性気胸の予防効果、乳び胸水の減少に対する効果については未解決のままである。

したがって、これまでの試験では情報が得られなかった情報、すなわち、LAM 患者に対し、1 年以上ラパマイシンを投与したときに、①肺機能がどの程度改善するか? ② 長期の毒性が観られないか? ③ 気胸の再発を抑制する効果はあるか? ④ 乳び胸水または乳び

腹水を減少させる効果はあるか？ という点について明確にするための新たな臨床試験が必要である。

## 2.2 標的分子およびシロリムス療法の根拠

### ★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。

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 (FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> は平均 154±139 cc 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。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。

## 3.0 本研究の目的

本臨床試験の主な目的は、シロリムスを LAM 患者に 2 年間投与した場合の QOL の改善を調査し、加えて長期投与の安全性を評価することである。加えて MILES 試験で明らかにで

きなかった気胸の予防効果、乳び胸水または乳び腹水の減少効果も評価する。シングルアームオープン試験で、高度医療申請により、保険と研究費の併用により実施する。

#### 4.0 試験デザイン

##### 4.1 対象の選択

###### 4.1.1 選択基準

- 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. 以下の 1) ~ 3) の方法で診断された患者
  - 1) 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、HMB45 陽性を呈すること、 $\alpha$ -SMA 陽性+HMB45 陽性あるいは $\alpha$ -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；
  - 2) 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）または乳び胸水（胸水穿刺で確認）または乳び腹水がある場合
  - 3) 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%以下である患者または、複数回の気胸の既往があり、かつ投与前 2 年間から 8 週間前までの間に 1 回以上気胸を起こしている患者または、過去 6 ヶ月間及び現在乳び胸水または乳び腹水が認められ、減少傾向のない患者

###### 除外基準

- s. 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
- t. 妊娠または授乳中または今後 2 年 3 ヶ月の間に妊娠を計画している患者
- u. 不適切な避妊<sup>3</sup>をしている患者
- v. 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/mm<sup>3</sup> 未満、好中球絶対数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満、総白血球数 3,000/mm<sup>3</sup> 未満）の患者
- w. 試験薬投与開始時の感染合併のある患者および B 型肝炎ウイルスのキャリアーである患者
- x. 試験薬投与開始 8 週間以内の手術（体腔内への侵襲または 3 針以上の縫合を要する手術。生検を含む）をした患者
- y. コントロールされていない高脂血症を有する患者
- z. 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登録している場合

- aa. 予定されている来院日に来院が不可能な患者
- bb. 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
- cc. クレアチニンが 2.0mg/dL を超える患者
- dd. 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。
- ee. シロリムスにアレルギーを起こす患者
- ff. 過去 3 ヶ月以内に新たに呼吸リハビリテーション、食事療法、長期酸素療法、ホルモン療法を開始した患者
- gg. シロリムスないしエベロリムスを過去 8 週間以内に服用していた患者
- hh. その他、試験責任医師が不適と認めた患者

1. 妊娠中のシロリムス服用は避ける（後述する毒性の説明を参照のこと）。妊娠可能な被験者は、試験中および臨床試験薬服用中止後 12 週間は適切な避妊処置を講じなければならない。許容可能な避妊法は、過去の子宮切除術、卵巣摘出術、または卵管結紮、完全禁欲、ペッサリーおよび殺精子ゼリーの両方を含むダブルバリア法、子宮内器具（IUD）、プロゲスチン避妊薬又はパートナーの精管切除である。ゴナドトロピン放出ホルモン（Gn-Rh）アゴニストからはこの臨床試験の目的上十分な避妊効果を得られない。妊娠可能な女性（自然または外科的閉経、もしくは子宮摘出後である場合を除く全ての受胎可能な状態と定義する）に対し妊娠検査はベースライン時の来院のうちいずれか 1 回、その後の各来院および最終試験薬使用 12 週間後に実施する。
2. プロゲスチン、ゴナドトロピン放出ホルモン（Gn-Rh）アゴニスト、または他のエストロゲン非含有ホルモン剤使用歴のある患者および継続使用している患者を除外しない。

#### 4.2 被験者の募集および登録

##### 4.2.1 募集

平成 22 年 4 月から、平成 22 年 9 月に患者を募集する。厚生労働省難治性肺疾患「呼吸不全に関する調査研究班」を中心とする全国アンケート調査が 2008 年に実施されており、そのデータに基づいて適格な患者に対して主治医を通じてリクルートする。他施設医師からの患者紹介も受けつける。MILES 試験に被験者として参加した患者にも参加を呼びかける。

##### 4.2.2 登録

新潟大学医歯学総合病院医療情報部に本部を置く EDC センターにウェブサイトを通じて最大 50 例を登録する。2 年間で 15~20%の脱落率を想定している。



#### 4.3 臨床試験全般および時系列に沿った概要

平成22年10月より6ヶ月にわたり患者の登録を計画している。患者を2年間のシロリムス投与を受け、QOL調査、肺機能検査および6分間歩行試験を繰り返す。0回目(Visit 0)来院時の前もしくは0回目(Visit 0)来院時に、参加を希望する患者に同意文書を提示する。患者がリスクを理解する能力があり、試験参加同意文書に署名したら、検査及び手続きを検査スケジュールに従って実施する(4.5.1章)。ベースライン来院の時点で適格な患者をEDCセンターに登録し、2週間以内に1日2錠(1錠にシロリムス1mgを含む)の投与を開始する。患者には2錠(もしくは用量調整された錠数)を毎日午前中に服用し、かついつも食事と一緒にもしくはいつも食事とは別にというふうに服用の仕方を一貫させることをすすめる。患者にシロリムスの副作用を説明し、あらゆる有害な薬剤相互作用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少なくとも3ヶ月おきにシロリムス血清中濃度をモニタリングし、目標濃度5~15ng/mLが維持されていることを確認する。この範囲に到達するまで用量を調節する。

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年目にはベースライン来院時、1年目、2年目に肺機能検査、6分間歩行検査を実施する。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。

シンシナティ試験の患者全員がシロリムス2mg用量で中間範囲(5~10.1ng/mL)の血清中濃度を示したことから、同用量が設定された。1mg/日用量投与時の平均血清中濃度は4ng/mL、2mg用量では7ng/mL、5mg用量では11.3ng/mLであった。2mg用量は、シンシナティ試験で使用された中間用量であった。肺活量曲線で改善を示す変曲点は、大部分がこの中間用量投与において血清中濃度が5~10ng/mLのときに生じた。2mg用量はCAST試験において良好な忍容性を示したことから、本試験では用量漸増法の必要はないと考えた。

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。シンシナティ試験では2mg用量を投与した患者全員の血清中濃度が5~15ng/mLになった。2008年5月-2009年11月までにMILES試験に参加している我が国の患者で、5~15ng/mLの濃度範囲でシロリムス投与の完全中止を要した毒性の発現はみられなかった(口内炎や肺炎で一時的に服薬を中断した症例はあった)。本試験では、シロリムス血清濃度レベルが5~15ng/mL範囲外の場合には、EDCセンター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に通達する

#### 4.4 長期投与を行う理由

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの有効性に関する稀少肺疾患コンソーシアム国際多施設共同試験 (RLDC MILES 試験) では、厳密なプラセボ対照二重盲検法を採用し、LAM 患者におけるシロリムスの安全性および有効性を評価した。同試験では、FDA に治験届をしており、試験結果次第で、米国では LAM の治療薬として承認されるであろう。つづいて我が国でも、製薬会社との協議を継続し、シロリムスをオーファン治験申請し、薬事承認を目指したい。しかしながら、LAM のように慢性進行性の疾患では、患者は非常に長期にわたってシロリムスを服用する可能性は大きく、長期の効果や副作用については、まだ情報がな。また、シンシナティでの早期 I・II 相試験や、症例研究では、服薬後 6 ヶ月を過ぎてから、呼吸機能が改善した例もあり、1 年以上投与した場合に、どの程度まで改善するのかという点に疑問が残る。本試験では、そのため、2 年間という投与期間を設定した。

#### 4.5 Visit (来院) の概要

##### 4.5.1 検査スケジュール

項目	ベー スラ イン	3週 間 後	3 ヶ 月 後	6ヶ 月 後	9 ヶ 月 後	12 ヶ 月 後	15 ヶ 月 後	18 ヶ 月 後	21 ヶ 月 後	24ヶ 月 後
	Day 1	Wk 3	Wk 13	Wk 26	Wk 39	Wk 52	Wk 65	Wk 78	Wk 91	Wk 104
Visit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
インフォームドコンセント	X									
電話連絡	1, 6, 19, 32, 45, 65, 91week									
病歴調査および身体診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝・腎機能および血糖の血液検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿およびアルブミン/クレアチニン比の検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査 (注1)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時脂質プロファイル検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血算, 白血球分画	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
胸部X線写真 (正面と側面)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
HRCT	X					X				X
シロリムス血中濃度測定 (注2)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
VEGF-D測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
6分間歩行とオキシトリー (注3)	X					X				X
精密肺機能検査 (スパイロメトリー, 肺活量, Dlco) (注4)	X					X				X
試験薬および服薬日誌の配布	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬および服薬日誌の回収	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
セントジョーンズ呼吸アンケート (SGRQ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF36	X		X		X			X		X
血清と血漿の保存	X			X		X		X		X

注1) 妊娠検査は妊娠可能な女性(自然又は外科的閉経もしくは子宮摘出後を除く全ての受胎可能な状態を定義する)にのみ必須

注2) 15、21ヶ月の薬剤血中濃度測定のための採血はかかりつけ医あるいは近医に依頼してもよい。

注3) 可能であればVisit 0に酸素飽和度90%超維持に必要な酸素量を求める。

注4)

\*次の患者は精密肺機能検査は免除される。

- ① 過去6ヶ月以内に気胸を合併した患者
- ② 乳び胸水の貯留のため、精密肺機能検査が困難と判断された場合。
- ③ 安静室内気酸素飽和度が86%以下

- ④ 呼吸器感染症の合併
- ⑤ 被験者が拒否した場合
- ⑥ 試験責任医師が実施するに不適と認めた患者

\*Visit 0 の肺気量測定は気管支拡張薬投与前及び投与後に実施し、その後の肺気量測定は気管支拡張薬投与後に実施する。

注5) 被験者はベースライン来院の14日以内に試験薬の服用を開始しなければならない。

注6) 各 visit・電話連絡の許容範囲

Visit 2 の許容期限	前後1週間以内
Visit 3 から Visit 8 の許容期限	前後2週間以内
電話連絡の許容期限	前後2労働日以内

#### 4.5.2 試験手順の詳細

##### 4.5.2.1 被験者登録

セクション 4.2.1 に述べた要領で特定された患者に各施設のスタッフが連絡を取り、臨床試験参加への意思を調査する。意思を示した患者にカバーレター、同意文書、募集手順等の臨床試験同意説明文書一式を送る。参加希望の患者はこの文書に注意深く目を通し疑問点を書き留めるよう依頼される。その後、患者から連絡を受けた各臨床試験実施施設の臨床試験コーディネーターが、各参加施設への来院予定を立てる。参加希望の患者は最初のベースライン来院(Visit 0)よりも前に同意をしてもよい。

##### 4.5.2.2 Visit 0

Visit 0 (ベースライン来院) 当日には、十分な時間をかけて患者と臨床試験責任医師で説明同意文書を読み、内容について話し合う。医師は患者からの質問に答え、患者には説明同意文書への署名という選択肢が与えられる。説明同意文書に署名した患者は被験者として Visit 0 時の検査を受ける。

4.5.1 章の来院スケジュールに記載されているアンケートはすべて書いてもらう。書き込みが終了したら、全てのアンケート項目が回答されているかを確認する。

参加施設の責任医師および臨床試験スタッフは関連病歴データを確認し、病歴聴取および理学検査を実施する。被験者のバイタルサインを記録し、血液検査を実施する。研究目的の血液保存に同意した被験者には、チューブを追加して採取する。尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)、尿検査およびアルブミン/クレアチニン比の検査も実施する。ベースライン(Visit0)では肺気量、肺活量および拡散能を含む精密肺機能検査を実施する。ベースラ