

イン1(Visit0)では、気管支拡張薬投与前と投与後に肺気量を測定する。可能であれば、被験者に Visit 0 において呼吸機能測定を実施するまでは一定の呼吸器系作用薬服用を中断するよう指導する。ベースライン時(Visit 0)の胸部 X 線撮影を実施する。6 分間歩行試験実施の際は、酸素飽和度が 90%以上あり、歩行中も 80%以上が維持されるように酸素流量を漸増して調整する。酸素飽和度が Visit 0 時の歩行中に 90%を下回ったら 6 分間歩行試験を中断し、酸素流量を増し、再検査する。この手順は酸素飽和度の基準に合うまで繰り返される。その後の 6 分間歩行試験は、すべて Visit 0 時使用と同じ流量の酸素吸入を行ないながら実施する。6 分間歩行試験時に酸素飽和度が 80%以下になった場合は、検査を終了し、歩行距離を記録する。

ここで Visit 0 のスケジュールは終了し、被験者に帰宅してもらう。

4.5.2.3 Visit 1 以降

服薬開始から 3 週間後（前後 1 週間）、3、6、9、12、15、18、21、24 ヶ月後に被験者に臨床試験実施施設に来院してもらう。前回来院以降の病歴聴取および理学検査、空腹時脂質、肝機能、腎機能プロフィールおよび血糖値、血球分画を含む血算、シロリムス濃度を調べる。尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)及び尿、アルブミン/クレアチニン比の検査を実施する。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も実施する。服薬日誌は回収され、被験者は試験薬を受け取って帰宅する。服薬日誌または試験薬を来院時に持参し忘れた場合、被験者に後日持参してもらう。24 ヶ月が経過する前に試験参加を中止した被験者には、12 ヶ月後の来院時と同じ観察項目を中止時検査として行う必要があるため、あらゆる努力を払い来院してもらうようにする。また、服薬日誌と試験薬は来院時に回収される。

4.5.3 試験スタッフによる電話連絡

各臨床試験参加施設の臨床試験スタッフは、来院の合間に患者に起こったシロリムスの副作用、服薬の変更、脇腹または腹部の疼痛、ならびに肺疾患の悪化（気胸、喘鳴、咳嗽、抗生物質投与を要する気管支炎、肺炎、呼吸困難の悪化など）に関するデータを収集する。電話連絡は 1 週間後、6 週間後、19 週間後、32 週間後、45 週間後、65 週間後、及び 91 週間後に行う。スタッフは尿妊娠検査(妊娠可能な女性が対象)を試験薬の最終服用後 12 週間経過した時点で行うよう調整する。この尿妊娠検査の結果用紙はスタッフが検査を実施した施設から回収する。

5.0 シロリムスの薬剤情報、相互作用、投与方法、毒性および用量調整

5.1 シロリムス(Rapamune®)に関する医薬品情報

ヒトへの毒性/有害事象（医薬品製品情報からの適応）

シロリムス 2 または 5mg/日が投与された移植患者に以下の毒性が認められた。本試験被

験者にはシロリムスだけが投与されるが、通常これらの患者にはシクロスポリンを含む免疫抑制剤が多剤投与されていることに注意すべきである。

造血系副作用

シロリムス投与患者の27～37%に貧血が、13～30%に血小板減少症が報告された。血小板数は投与中止から2週間以内に正常化した。投与開始から2週間は用量に関係しないと見られる明らかな白血球減少症が認められ、投与中止後に回復する。

循環系副作用

シロリムス2mg/日投与患者の43～45%に高血圧が発現した。シロリムス投与患者の54～64%に末梢性浮腫が発現した。シロリムス投与中の乾癬患者2例で毛細血管漏出症候群が報告された。2例とも疲労、発熱、低血圧および下肢浮腫の症状を現した。症状はシロリムス投与中止後に消散した。

中枢神経系副作用

シロリムス投与患者の23～34%に頭痛が発現した。振戦(21～31%)および不眠症(13～22%)も報告された。患者にはシクロスポリンも投与されていたことから、これらの副作用とシロリムスとの関係を判断するのは困難である。

脂質異常

高脂血症(38～57%)および高コレステロール血症(38～46%)がシロリムスの用量に関係した副作用である。一次免疫抑制剤としてのシロリムス使用に伴い、またはシクロスポリンベースレジメンへのシロリムス追加後に、腎移植患者において用量依存的な高トリグリセリド血症が発現し、それよりも低い率で高コレステロール血症が発現した。6ヶ月以上シロリムスが投与された患者全員で、トリグリセリドレベルが投与前の数値に戻った。

代謝系副作用

シロリムス投与患者の15～23%に低リン酸血症が、11～21%に低カリウム血症が発現した。初期の臨床試験において高血糖が認められたが、その後の試験では合併症としての報告はなかった。

胃腸系副作用

臨床試験では、便秘(28～36%)、下痢(25～42%)、消化不良(17～25%)、悪心(25～36%)および嘔吐(19～25%)などの胃腸有害事象が報告された。

腎副作用

シロリムスとシクロスポリンの併用療法の III 相臨床試験では、平均血清中クレアチニンが増加し、糸球体ろ過率が低下した。

最近、タンパク尿が他の免疫抑制剤との併用でシロリムス服用の腎移植患者で報告された。この時点で、タンパク尿がシロリムスと関係するのか、シロリムスと他の薬剤との併用が関係するのか、移植が関係するのか、不明である。

呼吸器作用

シロリムスが投与された移植レシピエント（5,000 例以上のうち）約 62 例でシロリムスによる間質性肺臓炎が報告されている。これらのほぼ全員に多剤免疫抑制療法が実施されており、シロリムスは免疫抑制療法の後半に追加された。報告された 62 例中、この肺臓炎に関係する死亡が 3 例報告されている。これら 3 例はすべて心臓移植患者で、両側の肺に浸潤があった。シロリムス関連間質性肺炎の最も一般的な症状は、労作性呼吸困難および乾性咳嗽で、倦怠感および発熱がこれに続いた。大部分で、胸部 X 線および CT 画像でびまん性斑状の浸潤影が認められた。気管支肺胞液分析および肺生検により、リンパ球性胞隔炎、リンパ球性間質性肺炎、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、限局性線維症、および肺胞出血といったいくつかの組織所見が明らかになった。シロリムス関連肺毒性の診断は、感染または他の肺疾患を除外するための作業を徹底的にした後に。報告された患者の 95% では、シロリムス投与中止または用量減量によって、通常 3 ヶ月以内に臨床的および造影検査上の改善が得られた。

筋骨格系作用

III 相試験において、シロリムス 2mg/日投与患者の 16%およびプラセボ投与患者の 11%が関節痛を報告した。シクロスポリンとコルチコステロイドも全例に投与されていた。

感染

III 相試験において、シロリムス 2mg/日投与患者の 10%およびプラセボ投与患者の 8%が粘膜単純ヘルペス感染に罹患した。シクロスポリンとコルチコステロイドも全例に投与されていた。腎移植レシピエントにおいてシクロスポリンレジメンにシロリムスを追加しても、細菌、ウイルスまたは真菌感染の合併は有意に上昇しなかった。シロリムス投与患者の 20~33%に尿路感染が発現した。サイトメガロウイルス感染症の発症率や重症化への影響は認められていない。

移植後リンパ増殖性疾患

シクロスポリン投与時にシロリムス追加に伴う移植後リンパ増殖性疾患は稀である。症例報告によると、3 ヶ月~2 年の治療を受けた評価可能な腎移植患者 250 例中 2 例(0.8%)において発現している。この過剰免疫抑制作用は、両例ともシロリムス投与中止およびシ

クロスポリン用量減量によって回復した。

催奇形性／妊婦および授乳婦における作用

シロリムスは、米国食品医薬品局妊娠カテゴリーCに分類される。シロリムスは、ラットにおいて0.1mg/kg以上の用量（臨床用量の約0.2～0.5倍）で胚／胎仔毒性を発現した。胚／胎仔毒性は死亡および胎仔体重減少（骨格骨化遅延を伴う）として現れた。しかし、催奇形性は明らかではなかった。妊娠女性を対象とした十分かつ適切に管理された比較対照試験はない。シロリムス療法前、シロリムス療法中、およびシロリムス療法中止後12週間は、効果的な避妊対策を講じなければならない。授乳ラットの乳汁中には微量のシロリムスが移行する。シロリムスがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

5.2 シロリムス薬物相互作用

シロリムスは、チトクロム CYP3A4 および P 糖タンパク質の両方の基質であることがわかっている。シロリムスは腸壁および肝臓で CYP3A4 イソ酵素によって代謝される。したがって、シロリムスの吸収および消失は、このイソ酵素に影響を及ぼす薬物に左右される可能性がある。CYP3A4 の阻害剤は、シロリムスの代謝を抑制してシロリムス濃度を高める一方、CYP3A4 亢進剤はシロリムスの代謝を促進して濃度を下げると考えられる。以下の薬剤投与中はシロリムスの用量調整または投与中断が必要かもしれない、逆にシロリムス投与中は以下の薬剤の用量調整または投与中断が必要かもしれない。

5.2.1 シロリムス血中濃度を高めるおそれのある食品、薬物および薬草

カルシウムチャンネル遮断薬：ニカルジピン、ベラパミル

抗真菌薬：クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール

マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン

消化管運動促進薬：シサプリド、メトクロプラミド

その他の薬剤：プロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤

食品：グレープフルーツジュースはシロリムスの CYP3A4 代謝を低下させるため、グレープフルーツジュースで試験薬を薄めたり、また試験薬を服用したりしてはならない。

5.2.2 シロリムス血中濃度を下げるおそれのある食品、薬物および薬草

抗痙攣薬：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン

抗生物質：リファブチン、リファペンチン

薬草：セント・ジョーンズ・ワート(学名：Hypericum perforatum、和名：セイヨウオト

ギリソウ)

5.3 シロリムス製剤、使用上の指示および保存

シロリムス錠は、白い三角形の 1mg 錠として提供される。シロリムスはグレープフルーツジュースと共に服用しないよう説明する。食事との関係を一貫させて（食後か空腹時かのどちらかにする）、一日量を午前中 1 回で服用するようにを勧める。シロリムスは 20～25°C (68～77° F) で遮光下に保存する。

5.4 投薬に関する取り扱い

5.4.1 薬剤供給手順

シロリムスは、各施設の試験責任医師が薬鑑証明を取って米国の出荷業者より被験者の人数分のみを輸入する。輸入手続きの代行と輸入は、下記の業者が行っている。

RHC USA Corporation 日本支社

〒106-0032 東京都港区六本木 1-7-2 7 全特六本木ビル 6 F

TEL:03-5575-7077

FAX:03-5575-7078

5.4.2 シロリムス濃度測定用採血

シロリムス濃度測定用の採血は、同剤服用から 24±4 時間後に実施する。この検査では最大量 3mL の血液を採取する。測定は下記の業者が行っている。

プロフェニックス事業部

〒559-0034 大阪市住之江区南港北 1 丁目 2 4 番 2 2 号

TEL:06-6612-8861

FAX:06-6612-8862

施設責任医師は、トラフ値が 5ng/ml 未満の時、1 日 2 錠から 3 錠に増量し、また、15 ng/ml 以上の場合、1 日 2 錠から 1 錠に減量する。用量を変更した場合は、変更後、7 日±2 日以内に再度採血してトラフ値を測定し、5-15ng/ml の範囲内であることを確認する。

副作用の発現などの理由で、施設の責任医師によって用量変更された場合は、2 週間より長く継続するものでなければ、シロリムス濃度測定は必要ではない。

用量調整した場合は、症例報告書の被験者投与量変更履歴へ記載する必要がある。

5.4.3 使用が許容される薬剤

プロゲステロン、Agestyn、Depo-provera、他の経口／非経口プロゲスチン、ルプロンな

どの GnRh アゴニスト、気管支拡張薬、コルチコステロイド

5.4.4 併用禁止薬

エストロゲン、タモキシフェン、またはエストロゲン含有薬、セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）

5.5 シロリムス毒性を理由とする投与の中断、変更または中止

臨床試験薬投与の中断および変更をすべてオンライン投与履歴欄に入力し、EDC センターへ送信する。シロリムスの既知の副作用が発現した場合、以下の手順で用量調整を行う。

5.5.1 肺毒性

正面胸部撮影像に軽微だが新しい明白な肺浸潤影が認められた場合は、臨床試験医師はシロリムスまたはプラセボの投与を中断するか、用量を 50%減量する。浸潤が着実に消失しないとき、もしくは FEV₁ または FVC がベースラインに比べて 30%超低下したとき、もしくは息切れ、煩わしい咳、または他の著しい肺毒性が発現したときには、症状が治まるまで投与を控える。その後の投与は、臨床試験責任医師の判断で以前のシロリムス用量の 50% から再開してもよい。副作用が消退したらシロリムスの増量ができる。

5.5.2 感染毒性

感染症を合併し、シロリムスの代謝を障害する抗生物質が処方された場合には、抗生物質投与期間中にわたってシロリムスを減量するか、中断する。シロリムスの代謝を障害しない抗生物質が処方された場合、シロリムスの使用を中断するか続行するかは、臨床試験医師の判断とする。肺炎、腎盂腎炎または敗血症といったあらゆる深部感染、および発熱を伴う感染症については、感染が消退するまでシロリムス投与を中断する。

5.5.3 粘膜炎／口内炎

シロリムス服用患者の口腔内潰瘍の病因は明らかになっていない。これまでの研究から、腎移植後の拒絶反応予防のため多剤併用療法を受けている患者のシロリムスによる口腔内潰瘍は、過剰に免疫抑制されたことによるウイルスの異常増殖の可能性が示唆されている(30)。単純ヘルペスのようなウイルスが原因として考えられているが、病因として不確定であり、全ての被験者に定期的抗ウイルス剤を予防投与することはリスクもあるので勧められない。

軽微な口腔内疼痛症状が発現した場合には、手順書に従って含嗽剤を処方し、臨床試験

責任医師の判断で、数日から数週間にわたってシロリムスの用量を減量するか、投与を中断する。口内疼痛が重度または著しく飲食に支障をきたす場合にはシロリムス投与を中断し、症状が治まったところで臨床試験責任医師の判断で一日1錠から投与を再開する。副作用が消退したら増量する。

5.5.4 脂質異常

高コレステロール血症は、リスク因子およびLDLコレステロールレベルに基づく米国コレステロール教育プログラムATP IIIガイドライン (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)に従って治療する。食事療法または薬物療法に関する手順書を臨床試験実施施設に提供している。400 mg/dLを上回るトリグリセリドは治療の対象になる（多くの場合、ナイアシンまたはゲムフィブロジルの投与）が、それ以下のレベルについては投与継続と共に正常に戻る傾向があるため、観察するにとどめる。脂質降下剤を投与してもコレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルが許容可能な濃度（施設臨床試験責任医師ごとに異なる）まで下がらない場合には、これらのレベルが許容可能な閾値を下回るまで、シロリムスの用量を50%減量する。副作用が消退したら再開できる。

5.5.5 その他の副作用および考慮事項

用量の減量、投与の中断または中止に関する判断は、すべて臨床試験責任医師が行う。臨床試験責任医師はその後、副作用の再発がなければ再び用量を増量してよい。被験者に再発性の重篤なシロリムス関連副作用または持続的な中等度シロリムス関連副作用が発現し、用量を減量しても治療効果がない場合には、投与を中止とする。有害事象がすべて消退するまで、または症状が安定するまで、臨床観察を続ける。中止以前に集められたデータは本試験の解析に用いられる。

5.6 合併症による投与の中断、変更または中止

5.6.1 肺合併症

この臨床試験での大きな懸念の一つにシロリム肺臓炎がある。シロリム肺臓炎はシロリムス服用患者の約1~2%に発症する。シロリムス肺臓炎が起こった場合は、ただちにシロリムス投与を中止する。

5.6.2 心血管系の合併症

MILES試験において、心膜炎にともなう心嚢液貯留が報告されている。腎移植において、シロリムスを投与された患者の2%に、心嚢液貯留または、心膜炎、あるいは、

その両者が観られた。これらの有害事象が観られた場合は、シロリムス投与を中止する。

5.6.3 腎の合併症

LAMまたは結節性硬化症の患者には、腎の血管筋脂肪腫が認められることが多い。血管筋脂肪腫内への自然出血で脇腹の痛みおよび貧血が生じることがあり、生命を脅かす低血圧や死に至ることもある。血管筋脂肪腫出血を示唆する症状が現れたら、その消退までシロリムスまたはプラセボ投与を中断する。腎出血確認後2週間はシロリムス投与を開始しない。

最近、腎移植で多剤併用のシロリムス患者にタンパク尿が報告されている。現時点ではこのタンパク尿はシロリムスとの関連か、シロリムスと多剤併用との関連か、移植腎に対するシロリムスの使用との関連なのか、定かではない。それゆえ被験者がタンパク尿 > 1+以上になったら、腎臓病専門医に問い合わせることとする。

5.6.4 外傷または手術

シロリムスは創傷治癒を阻害する。3針超の縫合を要する手術、体腔内への進入を要する手術、または十分な治癒（顔面のレーザー皮膚科手術など）を要する選択的手術の前後少なくとも2週間は、シロリムス投与をひかえる。

5.6.5 その他

シロリムスとの関係が疑われるか否かにかかわらず、重篤な合併症については、臨床試験責任医師の判断でシロリムス投与を中断する。

6.0 中止基準

6.1 個々の被験者の中止基準

Intent-to-treat アプローチを使用する。以下に提示する理由による中止以前に得られたすべてのデータを解析に含める。

- 50%量減量または休薬にもかかわらずシロリムス関連毒性が再発あるいは持続する場合
- 被験者の同意撤回
- 被験者による中止の申し出
- 臨床試験責任医師による中止
- 妊娠した場合または適切な避妊指示に従わない場合
- 継続的なコンプライアンス不良

7.0 評価項目および測定方法

7.1 QOL アンケート調査

St. George' s Respiratory Questionnaire (SGRQ)

SGRQ は、疾患が総合的な健康状態、日常生活および満足感に及ぼす影響を評価するための手段であり、(可逆性または不可逆性の) 気道閉塞を有する患者用に開発されている。SGRQ は、生理学的パラメータとよく相関し、肺疾患進行と共に経時的に変化することが明らかになっている²²。記入は面接か電話インタビューのどちらかの方式で行う(所要時間約 10 分)。76 項目の設問からなり、これらは症状(頻度および程度)、活動(息切れを引き起こす活動または息切れのために制限される活動)、および影響(社会生活機能、気道疾患による心理的障害)の 3 領域に分けられる。この質問票は、スペイン語や日本語などさまざまな言語に翻訳されている。

Short Form Health Survey (SF-36)

SF-36 は、患者の視点から健康状態および転帰を測定する 36 項目からなるツールで、一般的または特異的集団の調査、健康方針評価、臨床実践および研究用にデザインされている。自己記入式の質問票で、記入にかかる時間は平均 5 分である。質問 36 項目は、身体機能、身体健康上の問題による役割制限、身体の痛み、社会生活機能、全体的な心の健康、精神的問題による役割制限、活力、精力または疲労度、および全体的健康感の 8 領域に分けられる。SF-36 は、同一人では再現性がよいことが報告されている²³。以上は、作業手順書(M00)の指示に従い、被験者が質問票に記入する。

7.2 理学検査

皮疹ならびに結節性硬化症の皮膚、眼科および歯科所見に特に注意し、詳細な胸部診察および血管筋脂肪腫の状態変化を評価する腹部診察を含む通常の診察を実施する。

7.3 肺機能検査

被験者の協力が得られ、また、試験責任医師が実施可能と判断した場合にベースライン、12ヵ月後、24ヵ月後に肺機能検査を行う。測定項目は、努力性肺活量及び肺一秒量及び%DLcoである。各施設で定めた方法により測定する。一貫性を確保するため、各臨床試験実施施設は同じ呼吸療法士が被験者の検査を担当するよう試みる。

7.4 6分間歩行試験(6MWT)

被験者の協力が得られ、また、試験責任医師が実施可能と判断した場合にベースライン、12ヵ月後、24ヵ月後にATS基準に従って6分間歩行試験を実施し、検査中酸素飽和度が90%以上に維持されるように酸素を投与する。飽和度が80%を下回ったら6分間歩行試験を

打ち切り、その時点までの歩行距離を測る。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。酸素飽和度は開始前、1分・2分・3分・4分・5分・6分時に測定する。

7.5. デジタル正面側面胸部レ線

ベースライン 3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月後に撮影する。胸部レントゲン写真は施設の標準方式に従って撮影する（可能であれば、専任医師の読影が好ましい、しかし強制ではない。）胸部レ線像は各施設で評価する。

7.6 肺の高分解能 CT (HRCT)

ベースライン、12 ヶ月後、24 ヶ月後に手順書に従い実施される。

7.7 特別な検査施設で実施するバイオマーカー分析

ベースライン、6, 12, 18, 24 ヶ月後に各被験者から採取する血液試料を保存する。新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに試料を送り、そこでいくつかのアッセイを実施する。血管内皮成長因子 (VEGF-D) などのバイオマーカーを検査する予定である。

8.0 データ管理

EDC センターと共同で構築したシステムを介してすべての試験データを収集する。データ収集に際しては、患者の個人情報およびデータの完全性の保持のため、手順書にもとづいて実施される。

8.1 登録

この臨床試験への患者登録には双方向性データシステムを使用する。臨床試験実施施設は、このシステムを利用して臨床試験実施計画書の基準に従って患者の適格性を証明し、適切なインフォームド・コンセントが得られていることを立証する。臨床試験実施施設からデータを送信する前に、各施設の IRB の臨床試験実施承認書が EDC センターに届いていなければならない。

EDC センターは、被験者の秘密保持および安全を守るため、識別コードシステムを使用する。登録施設は、登録被験者ごとに施設の識別番号を割り当てる。この番号は、臨床試験実施施設識別子（場所コード）に登録通し番号を組み合わせたものである。この番号と被験者の個人識別情報とをつき合わせることは、登録施設だけになる。EDC センターが提供するウェブベース登録システムを使って被験者登録を行うと、システムから被

験者 ID 番号が割り当てられる。したがって、各被験者は、登録施設が個人識別情報入手に利用できる施設の識別番号と EDC センターから割り当てられる被験者 ID 番号の 2 つのコード番号を持つ。送付するデータには、被験者特定のために両方の番号が必要である。これらの数字が合わなければ被験者の特定はできないため、データ入力ミス、桁間違い、またはデータ登録のための患者特定時における誤りを回避できる。

8.2 データの登録

この臨床試験のデータ収集は、オンライン電子症例報告書を使って行う。

8.3 データの質の管理

見てわかりやすい画面にデータを入力していく方式のインテリジェント・オンライン・データ登録で、データ登録時に可能な限り多くのデータの質的評価を実施する。

8.4 安全性のモニタリングおよび有害事象報告

試験薬を 1 錠でも服用した被験者は安全性が評価される。頻度、重症度、有害事象の期間は、原因のいかんに関わらず、症例報告書に記録される。有害事象の頻度と重症度は被験者ごとに計算されるが、各被験者の最も重症度の高い有害事象を一回とカウントする。有害事象の期間はそれぞれの事象の持続する日数で計算される。有害事象は米国国立癌研究所有害事象共通用語規準バージョン 3.0（これは CTEP ウェブサイト <http://ctep.cancer.gov/reporting/etc.html> から入手できる）を使って体組織別及び重症度別に表にする。表は試験薬との関連性について、「関連あるかもしれない(possibly)」、「多分関連あり(probably)」、「関連あり(definitely)」に評価されるすべての有害事象について作成する。また、血液学的検査や血液生化学検査値の異常値も記載する。

8.4.1 有害事象の定義

定義

有害事象とは「臨床試験への参加に伴って被験者に発現した望ましくないかつ意図的でない徴候、症状または疾患」である。

重篤な有害事象には「死に至る事象；生命を脅かす事象；入院加療または入院期間の延長を要する事象；持続的または重大な障害／機能障害をもたらす事象、もしくは先天性奇形／欠損」が含まれる。

重篤な有害事象とみなされる医療事象：

静脈内抗生物質投与が必要な感染症、シロリムス肺臓炎、出血、またはアナフィラキシー。

予期せぬ有害事象とは、特異性や重篤度が臨床試験実施計画書に記述されているリスク情報に一致しない有害事象と定義される。

予想される有害事象とは、この臨床試験にすでに関連があるとされる有害事象や、臨床試験に参加した結果として発現する可能性がある有害事象で、臨床試験実施計画書 5.1 に明記されているものをさす。

8.4.2 報告手順

来院のたびに、臨床試験スタッフが被験者から感染、口腔内潰瘍、疲労、発疹、腫脹などの有害事象報告を聞き出す。被験者も患者日誌に有害事象を記録する。重篤事象については、来院予定日を待たずに発現したら速やかに臨床試験スタッフまで報告するよう被験者に指導する。

8.4.3 報告要件

- ・ 臨床試験責任医師は、以下に該当するあらゆる重篤有害事象(SAE)を、(その認識から) 24 時間以内にオンライン症例報告書上で報告しなければならない。
また、平成21年4月に発令された臨床研究に関するガイドラインでは、重篤な有害事象が発生した場合は、施設の実施責任者は臨床研究機関の長に報告し、さらに臨床研究の長は厚生大臣に報告しなければならないとされている。
- ・ 「被験者の生命を脅かす/障害をもたらすと思われる事象または死に至る事象、もしくは静脈注射による抗生物質投与を要する何らかの感染、シロリムス肺臓炎、輸血を要する出血、およびアナフィラキシーと考えられるような事象および予期せぬ/予測不可能な事象」
- ・ 臨床試験責任医師は、上記以外の SAE を (その認識から) 5 就業日以内に報告しなければならない。
- ・ さらに上記以外の有害事象については、いずれも当該事象の連絡または臨床試験実施施設による当該事象の認識から 20 就業日以内に EDC センターまで On line で報告しなければならない。

8.4.4 報告内容

On line Web システムを通じて報告すべき内容は、被験者 ID、報告者の氏名および所在地、事象発現／事象報告／事象解消日、事象の内容、事象の重篤度、予想されたか、重篤か（上記定義に従う）、患者の状態、有害事象治療の場所（重篤事象をさらに調べるため）、臨床試験治療との因果関係などがある。さらに当該事象の説明および他の関連情報を記載する欄がある。

8.4.5 有害事象のコード化

米国国立癌研究所の CTEP が開発、維持している Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) バージョン 4 JCOG/JSCO 版を使って、報告されたすべての有害事象を分類する。

8.4.8 有害事象の試験施設への報告

EDC センターはすべての有害事象（重篤／非重篤、既知／未知）の総合報告書を作成し、すべての実施施設の試験責任医師に報告する。1 ヶ月に 1 度 EDC センターは、報告された有害事象の概要報告書をウェブサイトに掲示する。参加施設は、これらの情報をもとに、IRB に報告する必要がある。

8.5 試験実施計画書からの逸脱／違反

被験者及びその他に対するリスクを高める可能性のある逸脱は 7 カレンダー日以内に依頼者へ報告しなければならない。

試験実施計画書からの逸脱／違反報告書式は、EDC センターのウェブサイトから入手可能にする。

8.5 EDC センターへのデータ伝達

この臨床試験の各被験者から得られるデータは、Web 上で EDC センターに手順書に従い送信される。

8.5.1 送信するデータの内容

患者背景データ

各施設のスタッフが情報収集文書に記入し、その記載に基づいて EDC センターに送信する。

患者質問票データ

このデータは患者が記入し、臨床試験実施施設スタッフが点検して EDC センターに電子的に送信する。

病歴データ

各施設のスタッフが病歴データを収集し、当該臨床試験実施施設の臨床試験責任医師が確認の上、スタッフがウェブサイト上で登録して EDC センターに電子的に送信する。

理学所見データ

理学所見データの収集は、臨床試験実施施設の臨床試験責任医師または分担医師が行い、スタッフがウェブサイト上で登録して EDC センターに送信する。

肺機能データ

肺機能データの収集は、訓練を受けた呼吸器検査技師が標準業務手順に基づいて実施する。各施設のスタッフが肺機能データを EDC センターに送信する。中山秀章医師（新潟大学）が、すべての肺機能データの信頼性および送信されたデータの信頼性評価結果を審査する。シロリムス肺臓炎評価のための安全性評価項目として、FVC および FEV を注意深く追跡する。FVC または FEV がベースラインより 30%以上減少した場合は全て、胸部 X 線検査及び必要に応じて HRCT 検査を実施してシロリムス肺臓炎を評価する。

臨床検査データ

各臨床試験実施施設は、シロリムス濃度測定を除くすべての臨床検査項目を担当する。各施設のスタッフがこのデータを管理し、EDC センターに送信する。

胸部 X 線撮影, HRCT 像

シロリムス肺臓炎発現の監視を目的に、胸部 X 線撮影の読影結果を EDC センターに送る。

検体保存とその機関

被験者より文書による同意を得て採血し、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに送付する。検体は被験者 ID でのみ識別される。被験者には説明文書で探索研究に関する情報が提供される。この試験では、遺伝子解析研究はない（孤発性 LAM 患者が被験者の大部分を占めるため、末梢血を利用した遺伝子型判定は実施できない）。バンクに試料を請求する研究者は、自分たちが提案している研究に対する倫理委員会の承認書を提出しなければならない。

8.5.2 データ収集施設におけるデータ保存

各臨床試験実施施設の研究スタッフが、すべての送付データの写しを保管する。症例報告書とそうした報告書作成の際に使用した元文書のファイルを被験者ごとに用意する。EDCセンターはデータの電子コピーを維持し、審査権限を与えられた臨床試験責任医師全員がそのデータを閲覧できる。データファイルはプライバシー確保のために施錠した棚で保管する。臨床試験実施施設のスタッフだけがこのデータを利用できる。

8.5.3 データ解析

EDCセンターが収集したデータを解析する。

9.0 欠損データ

被験者が臨床試験から脱落した場合には、その臨床試験実施施設のスタッフが当該被験者の臨床試験参加中止理由を確認する。来院しなかった被験者にはその都度電話をかけ、次回の来院日を尋ねる。臨床試験進行に並行して欠測値をモニタリングし、何らかの理由でルーチン検査から抜け落ちてしまったデータポイントがないことを確認する。

欠測値がある場合には、複数の方法で解析を実施する。まず、欠測値があると仮定して完全に無作為に解析する。しかしながら、その欠損が結果によって異なる場合は、パラメータ予測に大抵バイアスがかかっている。二次解析として、得られた結果から導かれた欠測値のメカニズムを検討する。欠測値が得られた評価項目のセットによる場合は、正しく特定した共分散構造を用いて調節を行う。しかし、その時に得られるべき特定の評価項目の値が欠測している場合は、欠測値が生じる工程に関して様々なもっもらしい仮定を立てて感受性解析を行う。脱落もまた単調欠測値のパターンとして検討する。脱落が完全に無作為である場合又は今後の評価項目の値と無関係である場合は、欠測値を補うためにデータ補完を組み入れる。しかしながら、脱落が現在又は今後の得られていない評価項目による場合は、状態を調節する標準的なアプローチはない。

10.0 倫理および管理の側面

10.1 検査に伴うリスクおよび不快感

質問票への記入で被験者が疲労することもあれば、設問が個人的すぎると被験者に感じられることもある。臨床試験実施施設コーディネーターは抑うつスコアが7以上の患者を特定するために質問票を審査する。評価のため、患者を専門の医療機関に紹介する。

肺機能検査実施中に、患者が息切れやめまいを起こすことがある。

採血後、採血のために針を挿入した静脈が痛んだり赤くなったりすることが稀にある。一時的に「あざ」になったり、稀に失神することもある。

この臨床試験では、X線検査射線曝露がある。各X線撮影による身体の一部への曝露量が、身体のものであり場所よりも多くなる。身体の一部への放射線照射のリスクは、全身曝露のリスクよりも少ないと考えられる。検査手順による曝露量は通常 8mrem である。これは、毎年浴びている自然バックグラウンド放射能の 8 日分に相当する。この程度の曝露によるリスクは小さすぎて直接測定できず、他の日常的なリスクと比べても低いと考えられる。

3 回分の胸部 HRCT スキャンについては、2 年間の総被曝量 13.5 mSv で、年間推奨曝露量の 1-10mSv 内である。

10.2 秘密保持にかかわるリスク

患者の書面による許可なしに、研究情報が患者の試験施設以外の主治医に提供されることはない。患者個人の医療記録の閲覧に関する照会は、直接患者の主治医にすべきである。

10.3 考えられる利益

患者にとって医学的に利益がえられる可能性がある。理学検査、肺機能検査およびその他の臨床試験手順の過程で患者にとって医学的に利益がえられる可能性がある。この臨床試験で得られた情報が、将来他の LAM 患者に恩恵をもたらす可能性がある。

10.4 各臨床試験実施施設における倫理審査委員会 (IRB) の承認

「LAM に対する分子標的療法の多施設共同臨床研究会」が改訂を承認しない限り、この臨床試験実施計画書が変更されることはない。IRB 承認に関する質問は、主任研究者である中田 光医師に行う。連絡先は後に記載する。

主任研究者の書面による承認がない限り、同意文書見本中で強調表示されている本文を、各臨床試験実施施設で変更することはできない。

主任研究者：中田 光 医師
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
〒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

home page:http://www.bmrctr.jp/

試験調整医師：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

〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754

電話:025-227-2022

FAX:025-227-0377

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

10.5 モニタリングおよび品質保証

厚生労働省難治性疾患「呼吸不全に関する調査研究」班が、この臨床試験の安全性および早期中止の可能性をモニタリングする。登録が開始されたら、EDCセンターが臨床試験実施計画書に従って中間報告および中間解析を実施して有害事象および試験結果を要約する。

10.6 高度医療制度への申請及び患者の費用負担及び負担軽減費について

本試験の被験者登録が開始されるまでにLAM患者に対する参加施設におけるシロリムス治療は、高度医療制度に申請する。試験開始までに承認されない場合は、本試験に要する費用は、自由診療費で賄われる。施設により対応が異なると思われるが、自由診療費とは、患者負担、研究費負担、校費負担、教室費負担などが含まれる。

10.7 健康被害の補償及び保険への加入

MILES 試験参加中に有害事象が発現した場合、通常通りの支払い（3割自己負担）及び参加者の健康保険（7割カバー）を利用する。シロリムスは、免疫抑制剤であるため、21年4月より開始された臨床研究のための損害補償保険は適用されない。すべての施設臨床試験責任医師は、MILES 試験中の医療的介入により生じた被験者の健康被害にともなう賠償責任に備え、通常の医師賠償責任保険に加入する。

10.8 改正臨床研究に関する倫理指針への対応

本試験は改正臨床研究に関する倫理指針（平成21年4月1日発効）に準拠するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

11.0 文献

1. Sullivan, E. J. Lymphangioliomyomatosis: 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. Liem, 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. Liem, 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 Med* 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. Matsui, K., M. B. Beasley, W. K. Nelson, P. M. Barnes, J. Bechtel, R. Falk, V. J. Ferrans, J. Moss, and W. D. Travis. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 25:479-84, 2001.
 13. Costello, L. C., T. E. Hartman, and J. H. Ryu. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 75:591-4, 2000.
 14. Franz, D. N., A. Brody, C. Meyer, J. Leonard, G. Chuck, S. Dabora, G. Sethuraman, T. V. Colby, D. J. Kwiatkowski, and F. X. McCormack. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:661-8, 2001.

15. van Slegtenhorst, M., R. de Hoogt, C. Hermans, M. Nellist, B. Janssen, S. Verhoef, D. Lindhout, A. van den Ouweland, D. Halley, J. Young, M. Burley, S. Jeremiah, K. Woodward, J. Nahmias, M. Fox, R. Ekong, J. Osborne, J. Wolfe, S. Povey, R. G. Snell, J. P. Cheadle, A. C. Jones, M. Tachataki, D. Ravine, D. J. Kwiatkowski, and et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277(5327):805-8, 1997.
16. Consortium, E. C. T. S. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. *Cell* 75:1305-15, 1993.
17. Ito, N., and G. M. Rubin. *gigas*, a Drosophila homolog of tuberous sclerosis gene product-2, regulates the cell cycle. *Cell* 96:529-39, 1999.
18. Potter, C. J., H. Huang, and T. Xu. Drosophila Tsc1 functions with Tsc2 to antagonize insulin signaling in regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. *Cell* 105:357-68, 2001.
19. Tapon, N., N. Ito, B. J. Dickson, J. E. Treisman, and I. K. Hariharan. The Drosophila tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 105:345-55, 2001.
20. Gao, X., and D. Pan. TSC1 and TSC2 tumor suppressors antagonize insulin signaling in cell growth. *Genes Dev* 15:1383-92, 2001.
21. Stocker, H., T. Radimerski, B. Schindelholz, F. Wittwer, P. Belawat, P. Daram, S. Breuer, G. Thomas, and E. Hafen. Rheb is an essential regulator of S6K in controlling cell growth in Drosophila. *Nat Cell Biol* 5:559-65, 2003.
22. Zhang, Y., X. Gao, L. J. Saucedo, B. Ru, B. A. Edgar, and D. Pan. 2003. Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins. *Nat Cell Biol* 5(6):578-81.
23. Goncharova, E. A., D. A. Goncharov, A. Eszterhas, D. S. Hunter, M. K. Glassberg, R. S. Yeung, C. L. Walker, D. Noonan, D. J. Kwiatkowski, M. M. Chou, R. A. Panettieri, Jr., and V. P. Krymskaya. Tuberin regulates p70 S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). *J Biol Chem* 277:30958-67, 2002.
24. Kenerson, H. L., L. D. Aicher, L. D. True, and R. S. Yeung. Activated Mammalian target of Sirolimus pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer Res* 62:5645-50, 2002.
25. Witek, T. J., Mahler, D. A. Minimal important difference of the transition dyspnea index in a multinational trial. *Eur Respir J.* 21:267-72, 2003.
26. Williams, J. E., Singh, S. J., Sewell, L., Guyatt, G. H., Morgan, M. D. Development of a self-reported chronic respiratory questionnaire (CRQ-SR). *Thorax.* 56:954-959, 2001.
27. Muller, K. E., LaVange, L. M., Ramey, S. L., and Ramey, C. T. Power calculations for general linear multivariate models including repeated measures applications,

- Journal of the American Statistical Association*, 87:1209-26, 1992.
28. O' Brien, P.C. and Fleming, T.R. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*, 35:549-556, 1979.
 29. Ingeborg van der Tweel and Paul A.H. van Noord. Early stopping in clinical trials and epidemiologic studies for 'futility' : Conditional power versus sequential analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56:610-17, 2003.
 30. Van Gelder T, Ter Meulen CG, Hene R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 75 : 788-91, 2003.
 31. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R., Elwing J.M., Chunk G., Leonard J.M., Schmithorst V.J., Laor T., Brody A.S., Bean J., Salisbury S., Frank D.N., Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358:140-51, 2008.
 32. Young L.R., Inoue Y, McCormack FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 358:199-200, 2008.
 33. Seyama K, Kumasaka T, Souma S, Sato T, Kurihara M, Mitani K, Tominaga S, Fukuchi Y
Vascular endothelial growth factor-D is increase isn serum of patients with lymphangiomyomatosis. *Lymphat Res Biol*. 4:145-52, 2006.

付録

付録B : 同意説明文書 (見本)