

20/231111A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

---

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの  
安全性確立のための医師主導治験

---

平成 24 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 中田 光

平成 25(2013) 年 3 月

## 正誤表

下記の通り誤記がありましたので訂正致します。

訂正箇所	誤	正
共通 【施設毎の分担研究報告書】 【課題毎の分担研究報告書】 *副次的評価項目	副次的評価項目：1) 肺一秒量 2) 努力性肺活量 3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D	副次的評価項目：1) 肺一秒量 2) 努力性肺活量 3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D
8ページ 【A. 研究の目的と必要性】 1行目、7行目	新潟大学医歯学総合病院では、 <u>甲信越地域</u> のLAM患者を中心にこれまで約10例の患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に <u>甲信越地域</u> のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。	新潟大学医歯学総合病院では、 <u>山形、新潟、北陸地区</u> のLAM患者を中心にこれまで約10例の患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に <u>山形、新潟、北陸地区</u> のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。
84ページ 【A. 研究の目的と必要性】 6行目	また、シロリムスは、 <u>CYP4A3</u> により代謝され、その血中濃度トランプ値は肝機能や食餌により影響を受けやすい。	また、シロリムスは、 <u>CYP3A4</u> により代謝され、その血中濃度トランプ値は肝機能や食餌により影響を受けやすい。

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中田 光

平成25（2013）年3月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験  
平成 24 年度研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告書	中田 光	1
II. 施設毎の分担研究報告書		
1. 新潟大学医歯学総合病院	森山 寛史	8
2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明	11
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一	14
4. 北海道大学病院	長井 桂	19
5. 東北大学病院	玉田 勉	22
6. 信州大学医学部附属病院	林田 美江	25
7. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃	28
8. 広島大学病院	服部 登	32
9. 福岡大学病院	渡辺 憲太朗	36
III. 課題毎の分担研究報告書		
1. 新潟大学医歯学総合病院	森山 寛史 他	39
2. 有害事象に対する対応	高田 俊範	45
3. 多施設共同研究における呼吸機能検査の測定とデータ管理	中山 秀章	49
4. EDC とデータマネジメントに関する研究	赤澤 宏平	83

5. ベースラインデータ及びシロリムス血中濃度の横断的統計解析	田中 崇裕	84
6. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明 他	88
7. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一 他	120
8. 北海道大学病院	長井 桂 他	153
9. 東北大学病院	玉田 勉 他	159
10. 信州大学医学部附属病院	林田 美江 他	163
11. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃 他	168
12. 広島大学病院	服部 登 他	174
13. 福岡大学病院	渡辺 憲太朗 他	179
14. リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 (MLSTS 治験) の実施における薬事上の課題	三上 礼子	183
IV. 平成 24 年度研究成果の刊行に関する一覧		185

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験班名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	中田 光	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	教授
研究分担者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	教授
	赤澤 宏平	新潟大学医歯学総合病院 医療情報部	教授
	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
	瀬山 邦明	順天堂大学医学部 呼吸器内科	先任准教授
	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
	三上 礼子	東海大学医学部 基盤診療学系臨床薬理学	講師
	高田 俊範	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 生体機能調整医学専攻 内部環境医学	准教授
	中山 秀章	新潟大学医歯学総合病院 第二内科	講師
	西村 正治	北海道大学大学院 医学研究科呼吸器内科学	教授
	海老名雅仁	東北大学病院 呼吸器内科	准教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部附属病院 呼吸器感染症内科	教授
	服部 登	広島大学大学院 医歯薬学研究総合研究科 分子内科学	准教授
	渡辺憲太郎	福岡大学医学部医学科 呼吸器内科学	教授
研究協力者	長井 桂	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	助教
	玉田 勉	東北大学病院 呼吸器内科	助教
	大河内真也	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学	助教
	森山 寛史	新潟大学医歯学総合病院 第二内科	特任助教
	吉沢 弘久	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	准教授
	林田 美江	信州大学医学部附属病院 呼吸器感染症内科	医師
	平井 豊博	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	講師
	谷澤 公伸	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科	助教
	新井 徹	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸器科	医長
	杉本 親寿	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 治験管理室	室長

# 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)

## 総括研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

研究代表者 中田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

### 研究要旨

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は若年女性が罹患し、呼吸不全が進行する難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。90年代後半に発症機序が解明されて以来、シロリムスが治療薬として有望視され、米国でI/II相試験が行われ、呼吸機能の改善が示唆された。2006-10年まで第III相試験として行われたMILES試験では、シロリムスはLAMの進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、米国ファイザー社では、同薬の物質特許有効期間がほとんど残されていないことから、LAMに対する適用拡大をFDAに申請していない(現在検討中である)。我々は、医師主導治験を実施し、このデータとMILES試験の結果をもとにファイザー株式会社とライセンスアウト先企業のノーベルファーマ社と協力し、薬事承認を目指している。また、シロリムスは副作用が多く報告されているので、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に全国のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者65例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。すでに安全性監視委員会を呼吸不全班を中心に専門家で組織した。治験は二期に分けて開始した。第一期は、新潟大、近畿中央胸部疾患センター、順天堂大の3施設で、2012年5月末までにIRB承認を得て、6月29日に治験届をPMDAに提出し、7月1日に新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局を開設し、同医療情報部がEDCシステムを立ち上げた。9月5日に患者登録を開始した。第二期は、北大、東北大、信州大、京大、広島大、福岡大の6施設で、2012年9月末までにIRB承認を得て、同年10月10日に実施計画書の変更届をPMDAに提出し、翌日より開始した。12月31日までに63例を登録した。ノーベルファーマ社は、オープン申請し、承認を得ている。最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出する。この提出が済んだ時点で、薬事承認の見込みである。治験は、2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年3月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。

### A. 研究目的

LAMは若年女性のQOLを著しく損なうため、一刻も早い治療法の確立が望まれる。患者の一部でシロリムスの個人輸入が始まっている。個人輸入では、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、LAMの治療に習熟した治療拠点の確立も課題である。また、薬物濃度のトラフ値を測定し、用量を調節する必要もある。本事業の目的は、目標として65例の患者にシロリムスを2年間投薬し、① 治験データをPMDAに報告し、薬事承認を得るとともに、② シロリ

ムスの長期投与の安全性を確立する ③ 全国にLAM治療拠点を創ることである。

①の薬事承認であるが、2013年の5月に50症例が6ヶ月間服薬したことになるので、そこまでのデータを報告書としてまとめ、MILES試験のデータとともにPMDAに薬事承認申請する。すでに、PMDAとは承認に向けたプロセスについて話し合いを続けている。PMDAは、i) MILES試験で改善するとされた一秒量、努力性肺活量、QOL、血清血管内皮増殖因子濃度については、同様の評価を求

めている。ii) 治験期間中に少数例の薬物動態調査をおこなうこと。iii) MILES試験と同様に薬用量の調節を行うこと（つまり、毎回来院時に採血し、シロリムスのトラフ値を5-15ng/ml内に入るように服薬する錠数を調節すること）を求めており、治験実施計画書に反映させている。薬物動態調査は、2013年2～4月に近畿中央胸部疾患センターと順天堂大学医学部附属病院にて、10例の被験者から同意を得て1泊2日の入院中、計8回の採血を行い、血中シロリムス濃度を測定する。

②の長期投与であるが、MILES試験では、1年間服薬し、1年間後観察した。肺一秒量は、実薬群で9ヶ月目まで漸増したが、それ以降は、減少傾向であった。シロリムスが薬事承認されると、多くの患者は、2年以上の長期にわたって服薬することが予想され、1年以上の効果についての情報がどうしてもほしい。今回の治験で明らかになるであろう。また、MILES試験では、1年間の服薬期間内で1例もシロリムス肺臓炎が起こらななかったが、今回の治験では、実薬がMILES試験の1.3倍の症例に2年間投与されるので、十分に注意していきたい。

③のLAM治療拠点であるが、全国にLAM患者は500～600人程度と推定される。その中で治療の必要がある患者は、200名程度と思われる。全国に散在している患者は、全国に十～二十カ所程度の拠点病院で治療を受けられるようにすれば、承認後の製造販売後調査でも中央に有害事象等の情報収集が容易になると期待される。今回の治験に参加した9病院は、実用化後も地域のLAM治療拠点として機能してくれると思われる。

## B. 研究方法

本研究は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班の支援を得て実施する多施設共同医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、全国9施設で統一プロトコールに基づいて行われる。以下に治験の体制と概要及び進捗を示す。

### 1. 治験体制（図1）

治験調整委員会：プロトコールの立案、倫理申請、規制当局、製薬企業との連絡交渉を行う。

調整医師：中田 光、井上義一、瀬山邦明、田澤立之、高田俊範、GCPアドバイザー：三上礼子  
情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部 EDC作成、管理、データ解析赤澤宏平  
治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター（責任者：井上義一）

治験実施施設：北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院、京都大学病院、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、広島大学病院、福岡大学病院

受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メディフィ

治験薬提供：ファイザー社



図1：実施組織図

### 2. 治験概要

目標症例数：65例 登録期間：平成24年9月～12月 治験デザイン：第II相オープン試験主要評価項目：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）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目：1)肺一秒量 2)努力生肺活量 3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D

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. 胸部HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1)～4)のいずれかを認める。1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診断されたこと 3) 血清VEGF-D値 $\geq$ 800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られてい



る；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳糜胸水や乳糜腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

3. 治験の進捗状況と今後のスケジュール  
二期に分けて治験を開始した。近畿中央胸部疾患センター、順天堂大学医学部、新潟大学医歯学総合病院が2012年5月末までに実施計画書、同意説明書、治験薬概要書、症例報告書、各種手順書の修正承認を終えた。同年6月29日に治験届をPMDAに提出。7月13日に30日調査の疑義回答を行った。7月14日にキックオフミーティングを実施した。2012年9月5日より患者登録を開始し、遅れて10月11日より北大、東北大、信州大、京大、広島大、福岡大の6施設が登録を開始した。同年12月31日までに全63例(目標65例)の登録を終えた。2013年1月12日に全施設が東京に集まり、登録症例の症例検討を行う。Visit 4, 5において、薬物動態調査を10例において実施する。一方、50例が6ヶ月間服薬を終える2013年6月以降に6ヶ月目のデータとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行う。その後、50例が1年服薬を終える2013年11月から中間報告書を作成し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。その時点で薬事承認の見込みである。

### MLSTS治験全体のスケジュール

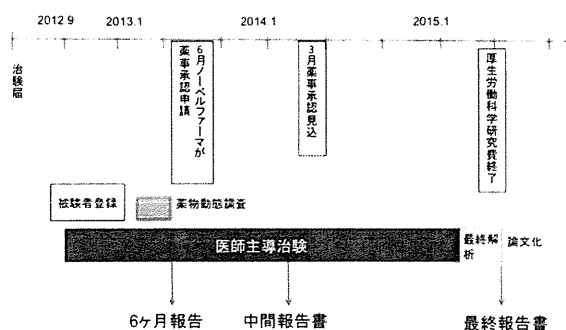


図2：治験スケジュール

### 4. 治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用<sup>注2</sup>を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6、12、18、24ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量 3) 血清 VEGF-D 濃度 4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値 5) 骨塩量の変化 6) 血清エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン値の変化 (女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

### ○倫理面への配慮

GCPを遵守しつつ、プロトコール及び同意説明書を作成し、PMDAによる4回の修正を経て、各施設においてIRB申請し、2012年9月までに9施設のIRBにより承認された。また、プロトコールと同意説明書は安全性監視委員会により審査修正を受けた。

本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、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、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。

倫理審査委員会承認年月日は以下のとおりである。

新潟大学医歯学総合病院	2012年5月22日
順天堂大学医学部附属病院	2012年5月22日
近畿中央胸部疾患センター	2012年5月11日
北海道大学附属病院	2012年7月17日
東北大学医学部附属病院	2012年8月27日

信州大学医学部附属病院 2012年7月24日  
 京都大学医学部附属病院 2012年9月19日  
 広島大学医学部附属病院 2012年8月6日  
 福岡大学医学部附属病院 2012年8月22日

臨床研究の登録を以下のように行った。

①治験届

初回治験届出番号:24-1377 届出年月日:2012年6月29日

治験計画変更届 : 24-3106 届出年月日 : 2012年10月10日

②日本医師会 治験促進センター 臨床試験登録システム (JMACCT CTR)

日医治促ID : JMA-IIA00096

治験促進センター登録日 : 2012-08-17

試験の標題 : リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス投与の安全性に関する多施設共同治験-安全性を主要評価項目とした医師主導治験-

C. 研究結果

2012年9月5日より、被験者登録が開始され、12月31日までに63例が登録された(図3) 薬事承認前なので、治験の効果や被験者の経過に関するデータの記載は控え、登録された被験者のベースラインデータ及び薬剤血中濃度に関するデータを報告する。

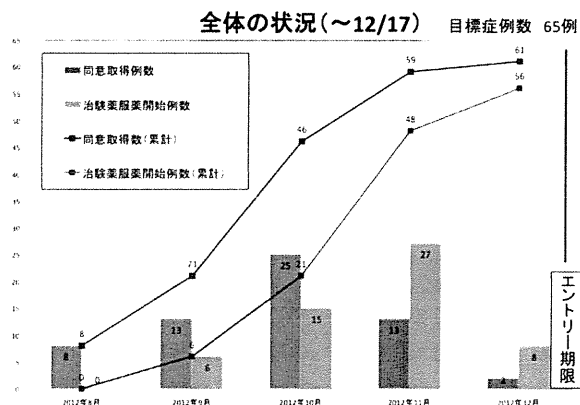


図3：登録患者推移

9月5日の被験者登録開始以来、症例登録は順調に進み、図3のように組み入れ期限の12月31日までに63例が登録された。施設毎の症例数は、近畿中央胸部疾患センターが24例、順天堂大が25例とならび、全体の80%の症例を登録した(図4)。

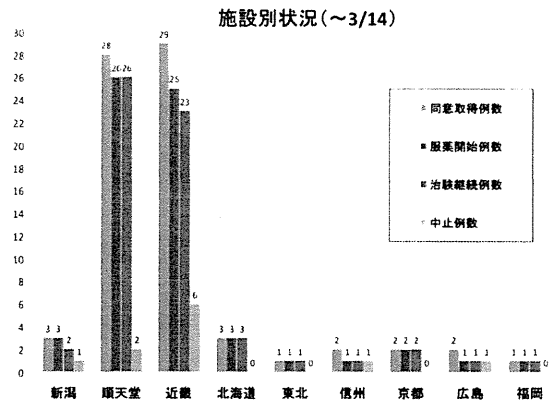


図4：施設別登録患者数

診断方法	人数
病理診断	52
LAMクラスター細胞診	1
臨床所見	4
VEGF-D	6

表1：適格性根拠

63例の適格性の根拠は、表1に示すように胸部HRCTでLAMに特徴的な嚢胞性の変化を認めた症例で、生検の病理診断によるものが、52例、乳び胸水などのLAM細胞診が1例、臨床診断が4例、血清VEGF-D値が800 pg/mlを上回ったものが6例あった。

63例の臨床所見を表2に示した。閉経後は5例、結節性硬化症が2例、血管筋脂肪腫が15例、気胸を経験したものが27例、乳び胸水が6例、乳び腹水が2例、胸腹水合併例が5例あった。在宅酸素療法中が10例あった。

項目	N	人数
閉経後	63	5
TSC LAM	63	2
血管筋脂肪腫	62	15
気胸経験者	63	27
乳び胸水	63	6
乳び腹水	63	2
乳び胸腹水	63	5
酸素療法あり	63	10

表2：被験者の臨床所見

年齢分布は、図4のように中央値40歳(28-62)であった。厚労省、難病情報センターのホームページからリンクして確認できる統計では平均年齢;43±9歳(range 21-67)であるから、ほぼ我が国のLAM患者の年齢層を反映しているものと思われた。

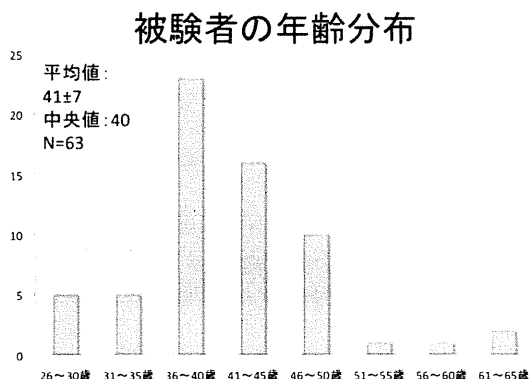


図5: 年齢分布

患者の重症度を示す%予測一秒量(%FEV1.0)は、図5のような分布となり、MILES試験では、選択基準に70%未満という項目が入っていたため、今回の分布は70%以上の予測一秒量を示す症例が22例もあった。

一方、%努力性肺活量(%FVC)は、90%以上の患者で%FVCが80%以上の値を取った。

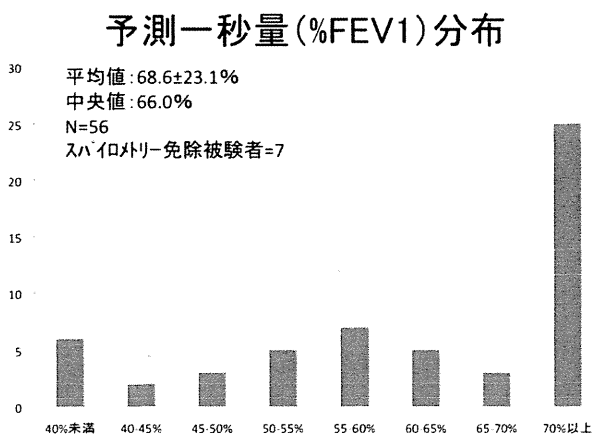


図6: %予測一秒量の分布

次に服薬開始して、最初のvisit2のトラフ値を検討した。全例が2mgを服薬しているが、トラフ値の中央値は、5.6ng/mlであり、5ng/mlを下回る患者が19例もあった。MILES試験では同様の患者は、ごく少数であったことを考えると奇異である。後述するが、%予測一秒量とトラフ値は相関関係にあり、さらにトラフ値と赤血球数、ヘマトクリット値は相関関係にあった(課題毎の報告書、田中崇裕ら)。シロリムスは血中で

**%努力性肺活量(%FVC)分布**

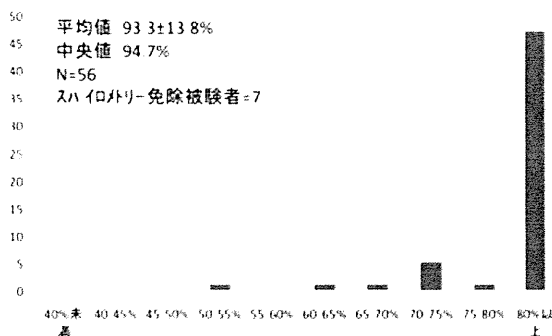


図7: %努力性肺活量分布

はほとんどが赤血球中に入るため、赤血球数が多い患者ほど、トラフ値が高くなると考えられる。また、予測一秒量が低い被験者においては、低酸素血症が進行していることが予想され、生理的に赤血球数が増加することが期待される。Visit2のトラフ値により、薬用量の調節が行われた。Visit3までの用量が確認できた62例において2錠(2mg)のままであったのが、39例、2錠から3錠に増量したのが、14例、2錠から1錠に減量したのが、2人、2錠から0錠に減量したのが4人、0錠から1錠に増量したのが、1人という結果であった。

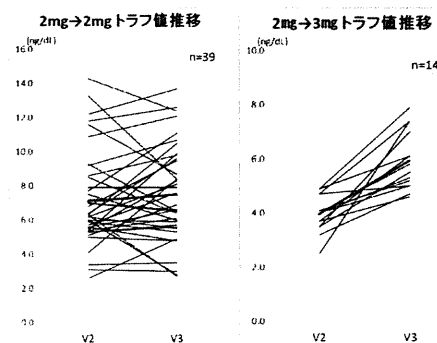


図8: 薬用量とトラフ値推移

Visit2からvisit3まで2mgで維持された

被験者39例では、それぞれの時点のトラフ値に変化はなかった。2mgから3mgに増量した14例においては、図8のようにトラフ値は、有意に増加した。

## D. 考察

2008年から10年に書けて、日米加3カ国で行われたMILES試験では、我が国から28例のLAM患者が参加し、24例が1年間のシロリムスまたは偽薬の服薬を終えたが、今回の治験では、過去に最大規模の63例が登録され、全例が2年間の服薬を目指している。PMDAによる事前面談の際のコメントとしてMILES試験で有意差がついた測定項目については、同様の評価をすることとされたが、今回の治験の登録症例では、MILES試験でエントリーされた症例とはいくつかの点においてことなる特徴がある。第一にMILES試験では%予測一秒量が70%未満であることが選択基準の一つであったため、中等症・重症の症例を中心にエントリーされたが、MILES試験で参加を希望していた患者が除外されてしまったという反省から、今回この選択基準は撤廃した。そのため、全体の3分の1以上にあたる22例が予測一秒量70%以上に該当した。今後は、ベースラインデータや経過について予測一秒量70%以上の症例と70%未満の症例の層別解析が可能であろう。また、MILES試験で明らかとならなかった軽症者に対する有効性の有無が今回の治験では明らかとなることが期待される。

結節性硬化症LAMについては、2症例のみの登録となり、症例が少なすぎて治療効果については記述のみとなるであろう。

腹部血管筋脂肪腫の合併と気胸経験者、乳び胸腹水については、10例以上の参加があったので、何らかの層別解析ができるかもしれない。腹部血管筋脂肪腫の縮小効果の確認や気胸の再発予防効果があるか、乳びに対する治療効果があるか？などの情報が得られるかもしれない。

もう一つ、今回の治験がMILES試験と大きく異なるのは、薬剤血中濃度トラフ値であろう。MILES試験の際のトラフ値は日本人実薬13例の値が公表されていないため、両試験の比較ができないが、5ng/mlを下回った患者は全体でのべ11例に過ぎなかった。今回visit2で19例が5ng/mlを下回ったので、トラフ値が70%を上回る症例と下回る症例の2群についてベースラインデータの解析を行った。トラフ値が赤血球数と相関を示したのは、血中シロリムスのほとんどが赤血球に局在することを考えると、至極当然のことと思える。今後、トラフ測定が承認の際に条件になる可能性があるが、この値が、今回示さ

れたように赤血球数に強く依存しているということは、トラフ値測定の意味について再考する必要性を示唆している。

また、今回3mgに増量した被験者が14名にも及んだため、プロトコールで規定された2mg服用の薬物動態調査に加えて、3mg服用の薬物動態調査を実施することを検討している。

## E. 結論

- ・ 目標症例数65例のうち、63例を登録した。
- ・ 結節性硬化症は2例、閉経後が4例、血管筋脂肪腫が11例、気胸経験者が16例、乳び胸・腹水が10例登録された。
- ・ %予測一秒量が70%以上の症例が19例もあり、MILES trialとは、異なるpopulationがエントリーされた。
- ・ Visit2のtrough levelの平均が6.1 ng/mlであった。5 ng/mlを下回った症例が22例 (N=60) もあった。
- ・ Trough値が赤血球数に相関していることが示唆された。

## F. 研究発表

### 学術論文

Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, **Nakata K**, Takizawa H, Goto H. Mycoplasma pneumoniae Extract Induces an IL-17-Associated Inflammatory Reaction in Murine Lung: Implication for Mycoplasmal Pneumonia. *Inflammation*. 2012

Satoh H, **Tazawa R**, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *Intern Med*. 2012;51(13):1737-42

Wong WF, Kohu K, Nakamura A, **Ebina M**, Kikuchi T, **Tazawa R**, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, **Nakata K**, Takai T, Satake M. Run

x1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol.* 2012 Jun 1;188(11):5408-20

Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, **Nakata K**, Yoshie H, Takagi R. A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone.* 2012;50(5):1123-9

Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, **Tazawa R**, **Nakagaki K**, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(9)

Ohashi K, Sato A, Takada T, **Inoue Y**, **Nakata K**, **Tazawa R**. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2012;39:777-780

○中田光、LAMの病因 日本胸部臨床 70(10): 1001-1006 2011 Masuko H, Hizawa N, Chonan T, **Nakata K**, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184:741

○McCormack FX, **Inoue Y**, Moss J, Singer LG, Strange C, **Nakata K**, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1595-606

Ishii H, **Tazawa R**(10人略),**Nakata K**. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *European Respir. J.* 2011;37,465-468

○中田光 リンパ脈管筋腫症(LAM)の最前線—LAMの病因 日本胸部臨床 2011, 70, 1001-1006

Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y, **Tazawa R**(8人略), **Nakata K**, Morimoto K. Adult-onset hereditary pulmonary alveolar proteinosis caused by a single-base deletion in CSF2RB. *J. Med. Genetics.* 2010;10, 1136-1140

Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, Trapnell BC, **Nakata K**(corresponding author). High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: Pathogenesis and Mechanisms. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2010;21:263-27

Sakagami T,(6人略)**Nakata K**(5人略), Trapnell BC. Patient-derived GM-CSF Autoantibodies Reproduce Pulmonary Alveolar Proteinosis in Non-human Primates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):49-61

Costabel U, **Nakata K**. Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ;181(5):427

○中田光 リンパ脈管筋腫症(LAM)の新展開—大規模臨床試験の現状と展望 58 : 1233-1240

**Tazawa R**, Trapnell BC (23人略), **Nakata K**(corresponding author). Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(12):1345-54

Urano S, (8人略)**Nakata K**(corresponding author). A cell free assay to estimate the neutralizing capacity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies. *J Immunol. Methods.* 2010;360(1-2):141-8

○中田光 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 呼吸器科 2009,15 ; 393-400

学会発表

○中田光 LAM治療の最前線 我が国におけるMILES試験—厚生労働科学研究H19-008特別報告、第51回日本呼吸器学会学術講演会、2010年、東京

○中田光、第11回 LAM勉強会講演 2012年10月7日 於順天堂大学 有山記念講堂

開設したホームページのアドレス

<http://www.bmrctr.jp/lam/>

H. 知的財産権の取得状況

記載すべきことなし。

## 厚生労働科学研究費補助金

### 施設毎の分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究協力者 森山 寛史・研究分担者 高田 俊範

新潟大学医歯学総合病院

研究要旨：治験の目的) 日本人 LAM 患者に Sirolimus を投与した場合の、有害事象を調べて安全性を確認すること。

治験の対象) 適格基準を満たし、当院で治験を開始した日本人 LAM 患者 3 名。

治験の方法) 2012 年 8 月～2012 年 12 月にかけて、中央登録方式、EDC 利用、intension-to-treat design のオープン試験で、選択基準を満たした LAM 患者に Sirolimus 2 mg を投与する。有害事象の頻度を 6 か月目、12 か月、18 か月、24 か月目に検討する。

治験の結果) 3 名が参加したが、1 例に肺炎を認め入院を要した。

治験は進行中であるが、現在までに認めた主な有害事象は、①口内炎、②脂質異常症、③肝機能異常、④便秘、⑤ざ瘡様皮疹であり、口内炎、便秘は 2 例に認めた。脂質異常と肝機能上昇は 1 名に認めたが、薬剤を 1 mg に減量することにより改善した。肺炎を認めた症例以外では、いずれの有害事象も非重篤であり、回復している。

#### A. 研究の目的と必要性

新潟大学医歯学総合病院では、甲信越地域の LAM 患者を中心にこれまで約 10 例の患者を診療してきたが、MILES 試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に甲信越地域の LAM 化学療法の特長病院創りを目指している。本治験は、中等～重症の LAM 患者 63 例を対象に 2 年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第 II 相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、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、広島大学病院、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

#### B. 医師主導治験の計画と方法

新潟大学医歯学総合病院では、統一プロトコ-

ルを新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年6月4日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年8月1日より開始した。同年12月31日までに3例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出する。この提出が済んだ時点で、薬事承認の見込みである。治験は、2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年3月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書タイトル：リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験-安全性を主要評価項目とした医師主導治験-

治験責任医師：森山 寛史

治験分担医師：中山 秀章、田澤 立之

関係文書の審査：新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会

治験管理室、CRCの介入 あり

治験調整委員会: 森山 寛史が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供: ファイザー社

登録症例数: 3例

登録期間: 2012年8月1日～2012年12月31日

治験デザイン: 第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目: 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) の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目: 1) 肺一秒量 2) 努力生肺活量  
3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D

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. 胸部HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1)～4)のいずれかを認める。

1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値  $\geq 800\text{pg/mL}$  であること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

#### 倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書は新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年6月4日に承認された。
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、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。
3. 本試験の開始にあたり、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、事前に治験審査委員会の承認

を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

#### C. 研究結果

2012年8月1日から2012年12月31日にかけて、3例の被験者を登録し、3例が投薬を開始した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、22件の有害事象 (うち重篤有害事象、1件) が発生した。口内炎・口角炎、脂質異常症、肝機能異常、便秘、ざ瘡様皮疹、外耳炎、不眠、発熱であり、口内炎と便秘は2例に認めた。脂質異常と肝機能異常は1名に認めたが、シロリムス内服量を1mgに減量することにより改善した。肺炎は入院抗生剤治療により治癒した。

#### D. 考察

3症例のうち1例に肺炎を認め、重篤な有害事象として報告した。シロリムスを内服開始して6日目夜に発熱しており、この時点 (7日目) で服薬は中止していたが、内服を中止した4日目 (内服開始日から10日目) に肺炎で入院となった。肺炎は抗生剤使用によりすみやかに治癒した。シロリムス内服と肺炎の発症については、因果関係は不明であるが、関連を否定はできないと考えた。その他の有害事象についてはいずれも非重篤であり、減量ないし対症的治療あるいは経過観察で、いずれも改善した。

#### E. 結論

63症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第Ⅱ相医師主導治験を実施中である。

#### F. 健康被害情報

3例中1例で1件の重篤有害事象を認めた。重篤な有害事象の内容は、肺炎であった。内服開始後6日目に発熱を認め、速やかにシロリムスの内服を中止していたが、その後肺炎を合併して、入院治療を要した。抗生剤投与により治癒しており、退院後内服前の状態まで回復している。

#### G. 研究発表

1. Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T. *Respir Investig.* 2012 Dec;50(4):129-34. doi:

- 10.1016/j.resinv.2012.09.001. Epub 2012 Oct 19.
2. Rare pneumoconiosis induced by long-term amorphous silica exposure: The histological characteristics and expression of cyclooxygenase-2 as antifibrogenic mediator in macrophages. Kumasaka T, Akaike Y, Nakamura O, Yamazaki K, Moriyama H, Takemura T. Pathology Int. 2011; 61: 667-671. doi:10.1111/j.1440-1827.2011.02715.x
  3. Effects of anticoagulant therapy for rapidly progressive interstitial pneumonias. Watanabe K, Tajima S, Tanaka J, Moriyama H, Nakayama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita I. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Jun;49(6):407-12. Japanese.
  4. Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama H, Kagamu H, Yoshizawa H, Tetsuka T, Matsuyama A, Ito K, Narita I. J Med Case Rep. 2011 Jun 22;5:226. doi: 10.1186/1752-1947-5-226
  5. Upper lobe-dominant pulmonary fibrosis showing deposits of hard metal component in the fibrotic lesions. Kaneko Y, Kikuchi N, Ishii Y, Kawabata Y, Moriyama H, Terada M, Suzuki E, Kobayashi M, Watanabe K, Hizawa N. Intern Med. 2010;49(19):2143-5. Epub 2010 Oct 1.
  6. Effects of IS-741, a synthetic anti-inflammatory agent, on bleomycin-induced lung injury in mice. Shimaoka Y, Tajima S, Fujimori F, Yamabayashi C, Moriyama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Bando M, Sugiyama Y, Narita I. Lung. 2009 Sep-Oct;187(5):331-9. doi:10.1007/s00408-009-9162-6. Epub 2009 Aug 13.
  7. Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. Nagasawa Y, Takada T, Shimizu T, Narita J, Moriyama H, Terada M, Suzuki E, Gejyo F. Intern Med. 2009;48(14):1209-17. Epub 2009 Jul 15.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
記載すべきことなし。

1. 特許取得  
記載すべきことなし。

2. 実用新案登録  
記載すべきことなし。

3. その他  
記載すべきことなし。



## 厚生労働科学研究費補助金

### 施設毎の分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学医学部附属順天堂医院

研究要旨：当施設では26例のLAM症例が参加した。全例女性の孤発性LAMで、登録時の年齢は $41.1 \pm 6.6$ 歳（平均±標準偏差）、診断時の年齢は $33.7 \pm 6.6$ 歳、LAMの診断方法はVATS(14例)/TBLB(2例)/後腹膜腔リンパ脈管筋腫生検あるいは摘出(4例)/細胞診診断(1例)/血清VEGF-D $>800$ pg/mlによる臨床診断(5例)、であった。LAMの診断契機となった症状や所見は、労作性の息切れ(3例)/自然気胸(8例)/後腹膜腔リンパ脈管筋腫(5例)/血痰(3例)/腹水(3例)/胸水(2例)/腎血管筋脂肪腫(AML)(2例)/胸部異常影(1例)/肺機能低下(1例)/下肢のリンパ浮腫(1例)、であった。

ベースライン時の臨床像としては、乳糜胸水 8例(シロリムス先行内服で消失3例)、乳糜腹水 4例、在宅酸素療法施行中 3例、腎AML 4例(腎摘出 2例/AML切除 1例)、リンパ脈管筋腫(後腹膜腔 10例/骨盤腔 4例/両者に存在 3例)、下肢のリンパ浮腫 1例、であった。ベースラインの肺機能では、FEV<sub>1</sub>  $1.76 \pm 0.62$  L ( $57.9 \pm 13.8$  %pred)、FVC  $2.80 \pm 0.58$  L ( $90.8 \pm 15.8$  %pred)、DLCO  $8.76 \pm 3.47$  ml/min/mmHg ( $38.1 \pm 14.7$  %pred)、であった。

#### A. 研究の目的と必要性

順天堂大学医学部附属順天堂医院では、全国から多数のLAM症例が受診し、これまで約350例の患者を診療してきた。MILES試験でシロリムスが肺機能を安定化させることが証明され、日本国内においても分子標的薬として実診療の場で早急に、かつ、安全に使用できるようになるよう期待されている。しかしながら、長期投与の安全性については十分な情報がない。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにすることを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者63例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、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、広島大学病院、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

#### B. 医師主導治験の計画と方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院では、統一プロトコルを順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会に申請し、2012年5月25日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年8月1日より開始した。同年12月31日までに28例の評価を行った。しかし、2例は除外基準に抵触して脱落し、登録期間内に最終的に登録されたのは26例であった。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出する。この提出が済んだ時点で、薬事承認の見込みである。治験は、2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年3月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書標題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性に関する多施設共同治験-安全性を主要評価項目とした医師主導治験-

治験責任医師：瀬山 邦明

治験分担医師：関谷 充晃、佐藤 輝彦、吉見 格

関係文書の審査：順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入 あり

治験調整委員会：瀬山 邦明が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数：28例

登録期間：2012年8月1日～2012年12月31日

治験デザイン：第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目：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）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目：1) 肺一秒量 2) 努力生肺活量

3) QOLアンケート調査 4) 血清VEGF-D

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. 胸部HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1)～4)のいずれかを認める。
  - 1) 生検によってLAMが確認されたこと
  - 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと
  - 3) 血清VEGF-D値 $\geq$ 800pg/mLであること
  - 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること（①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳び胸水や乳び腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大）

## 倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書は順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会に申請し、2012年5月25日に承認された。
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、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。
3. 本試験の開始にあたり、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、事前に治験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。

## C. 研究結果

2012年8月1日から2012年12月31日にかけて、28例の被験者についてベースライン評価を行った。その結果、2例（002-015、002-025）はHBc抗体価陽性が除外基準に抵触し脱落となった。そのため、最終的に26例が本医師主導治験に登録され、試験薬（シロリムス）投薬を開始した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、49件の有害事象（うち重篤有害事象、2件）（気管支炎・急性呼吸不全、下腹部痛）が発生した。

## D. 考察

呼吸器感染症の流行期である冬期に治験がスタートしたためか、上気道炎、気管支炎、等の感染症に罹患し一時的に休薬する者が多かった。口内炎、皮疹、を高頻度に認めたが、特別な治療を要しない、あるいは対症療法、あるいは一時的休薬、等で対処可能であった。しかし、1例（002-012）はシロリムス内服開始後に胸痛やしびれ感が出現し、現在内服を中止し経過観察中である。

重症有害事象は2例で経験し、ともに入院を要した。1例（002-018）は、もともと低肺機能（FEV<sub>1</sub> 49.2%pred）であったためか、上気道炎・気管支炎ではあるが室内気吸入下でSpO<sub>2</sub><90%と酸素化が低下（急性呼吸不全）し、入院管理を必要とした。退院時には在宅酸素療法を導入して退院したが、その後の外来で酸素療法を中止し得た。もう1例（002-023）はシロリムス内服開始後の初めての生理開始時に一致して激しい下腹部痛が出現して他院に緊急入院となったが、婦人科的精査を行っても明らかな原因は特定できなかった。シロリムス内服中止後自然経過し、現在では内服を再開している。

## E. 結論

63症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的と

する第Ⅱ相医師主導治験を実施中である。

#### F. 健康被害情報

気管支炎・急性呼吸不全、下腹部痛

#### G. 研究発表

1. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangiomyomatosis. *Eur J Radiol.* 2012 Dec;81(12):3925-30.
2. Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, Saito T, Mitani K, Terao Y, Ogishima D, Yao T, Takeda S, Takahashi K, Seyama K. Uterine angiosarcoma associated with lymphangiomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Hum Pathol.* 2012 Oct;43(10):1777-84.
3. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, Nakatani Y, Hebisawa A, Konno R, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011 Dec;35(12):1776-85.
4. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, Mishima M, Takahashi K, Seyama K. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol.* 2012 Jun;81(6):1340-6.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

記載すべきことなし

##### 1. 特許取得

記載すべきことなし

##### 2. 実用新案登録

記載すべきことなし

##### 3. その他

記載すべきことなし

## 厚生労働科学研究費補助金

### 施設毎の分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 井上 義一

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター、呼吸不全・難治性肺疾患研究部

研究要旨：近畿中央胸部疾患センターでは29例の同意取得後、25例に薬剤投与を開始した。1例妊娠を希望し本人の希望で治験を中止した。2013年3月段階でのべ90件の有害事象、4件の重篤な有害事象が発生した。重篤な有害事象の中で2件は薬剤のとの因果関係は多分あり、あるいはあるかもしれない、であった。そのうち薬剤性肺障害が1例に認められ、治験薬は中止し、現在もステロイド投与を継続している。1例小腸閉塞をきたした患者は再投与が可能であった。有害事象の多くは口内炎、皮疹など軽微なものが多いものの頻度は多い。また薬剤性肺炎などの重篤な有害事象も発生し慎重な投与が必要である。生理不順など評価困難な有害事象もあり、長期的な検討は必要である。

#### A. 研究の目的と必要性

近畿中央胸部疾患センターでは、西日本地区のLAM患者を中心にこれまで約130名の患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に関西地区のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者63例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第Ⅱ相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、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、広島大学病院、福岡大学病院が参加する他施設共同治験である。

#### B. 医師主導治験の計画と方法

近畿中央胸部疾患センターでは、統一プロトコールを近畿中央胸部疾患センター治験受託研究審査委員会に申請し、2012年5月11日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提

出し、2012年8月1日より開始した。同年12月31日までに29例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出する。この提出が済んだ時点で、薬事承認の見込みである。治験は、2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年3月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性確立のための医師主導治験

治験責任医師：井上 義一

分担医師：林 清二、鈴木 克洋、露口 一成、橘 和延、新井 徹、杉本 親寿、所 昭宏、佐々木 由美子、松井 秀夫、井上 康、小橋 保夫、菅原 玲子、廣岡 亜矢、松田 能宣、大町 直樹、香川 智子、竹内 奈緒子、中尾 桂子、養毛 祥次郎、辻 泰佑、倉原 優、山本 聡美、直木 陽子、玉舎 学、園延 尚子、西條 伸彦、前倉 俊也、仲谷 健史

関係文書の審査：独立行政法人国立病院機構 近畿