

中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会
治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会：各施設の責任医師が委嘱して統一プロトコールの立案、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：29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、同意説明書、治験薬概要書、症例報告書は治験・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。
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10日から2012年12月5日にかけて、29例の被験者を登録し、25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、90件の有害事象（うち重篤有害事象、4件）が発生した。

D. 考察

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ため頻度は多い。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。

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

重篤な有害事象は4例で認められた。1例は内服開始後7日目に小腸閉塞（イレウス）が発生し患者は緊急入院した。回復後、少量の薬剤から開始し漸増した。薬剤との因果関係はたぶん関連有り。また1例は薬剤開始後50日目に、薬剤性肺炎が発生し、緊急入院した。酸素投与、ステロイド大量パルス療法を要し、軽快するも現在もプレドニンを内服中である。薬剤との因果関係はたぶん有り。2例の患者でVisit0の段階で気胸を発症し患者は緊急入院し、薬剤投与開始に至らなかった。

G. 研究発表

1. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K,

- Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24, 2013
2. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med*. 186(2):170-80, 2012
 3. Jeffrey J. Swigris, Hye-Seung Lee, Marsha Cohen, Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne Singer, Lisa R. Young, Francis X. McCormack. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis. *Chest* (in press), 2012
 4. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]
 5. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y *. A Case of Combined Sarcoidosis and Usual Interstitial Pneumonia. *Internal Medicine* 51:1893-7,2012
 6. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 364(17):1595-606, 2011
 7. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, Saraya T, Inoue Y, Hamano E, Kogure Y, Tomii K, Terada M, Takada T, Hojo M, Nishida A, Ichiwata T, Trapnell BC, Goto H, Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 37(2):465-8, 2011
 8. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir.J.* 2012; 39(3): 777-780.
 9. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Akira M, Arai T, Hayashi S, Inoue Y. Polymyxin-B Hemoperfusion for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Serum IL-7 as a Prognostic Marker. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases*, 28 : 113-122 2011
 10. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 66(1):61-5, 2011
 11. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med*. 106(2):284-93, 2012 Feb
 12. Homma S *, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochizuki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group, Collaborators: Kudoh S, Azuma A, Homma S, Taniguchi H, Ogura T, Mochizuki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Munakata M, Nukiwa T, Ishii Y, Yoshimura K, Oritsu M, Yoshizawa Y, Takizawa H, Ohta K, Suzuki E, Chida K, Inoue Y, Kohno N, Nishioka Y, Hamada H, Kohno S, Suga M, Taguchi Y, Noma S, Takahashi H, Kanazawa M, Sakai F, Tomii K, Tomioka Y, Takeuchi M. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):467-77
 13. Azuma A *, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Sugiyama Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K,

- Miyazawa Y, Tatsumi K, Sasaki Y, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Suganuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohrogi H, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. *Respir Res*. 2011 Oct 28;12:143
14. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan; Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Suganuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohrogi K, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res*. 12:93, 2011.
15. Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Uchiyama Y, Mihara M, Inoue Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, Sakatani M. Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:404929. Epub 2011 Feb 22.
16. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, De la Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M. Novel therapeutic vaccine: Granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin*. 7:60-7, 2011
17. Inoue Y *. APSR Respiratory update, *APSR education publication* 3(5), Jun. 2011
18. Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, McMurray DN, Sakatani M. Novel Prophylactic Vaccine Using a Prime-Boost Method and Hemagglutinating Virus of Japan-Envelope against Tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:549281. Epub 2011 Mar 7.
19. Trapnell BC, Nakata K, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders*. p.111-132. Humana Press, Springer New York Dordrecht Heidelberg London. Edited by Francis X. McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD, 2010
20. 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 for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 181:1345-54, 2010
21. McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y. Lymphangioliomyomatosis. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. Saunders Elsevier p. 1496-1515, (Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed.), 2010
22. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX. Serum Vascular Endothelial Growth Factor-D Prospectively Distinguishes Lymphangioliomyomatosis from Other Diseases. *Chest*. 2010 Sep;138(3):674-81
23. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U,

- D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F. International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform. *Lymphat Res Biol.* 8(1) 81-87,2010
24. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Collaborators (77) Betsuyaku T, Sugawara Y, Fujiuchi S, Yamauchi K, Konishi K, Munakata M, Kimura Y, Ishii Y, Sugiyama Y, Kudoh K, Saito T, Yamaguchi T, Mizoo A, Nagai A, Ishizaka A, Yamaguchi K, Yoshimura K, Oritsu M, Fukuchi Y, Takahashi K, Kimura K, Yoshizawa Y, Nagase T, Hisada T, Ohta K, Yoshimori K, Miyazawa Y, Tatsumi K, Sasaki Y, Taniguchi M, Sugita Y, Suzuki E, Saito Y, Nakamura H, Chida K, Kasamatsu N, Hayakawa H, Yasuda K, Suganuma H, Genma H, Tamura R, Shirai T, Shindoh J, Sato S, Taguchi O, Sasaki Y, Ibata H, Yasui M, Nakano Y, Ito M, Kitada S, Kimura H, Inoue Y, Yasuba H, Mochizuki Y, Horikawa S, Suzuki Y, Katakami N, Tanimoto Y, Hitsuda Y, Burioka N, Sato T, Kohno N, Yokoyama A, Nishioka Y, Ueda N, Kuwano K, Watanabe K, Aizawa H, Kohno S, Mukae H, Kohrogi H, Kadota J, Tokimatsu I, Miyazaki E, Sasaki T, Kawabata M. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 35(4):821-9, 2010
25. Ishii H, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Comparative study of high-resolution ct findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 136(5):1348-55, 2009
26. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings. *Radiology.* 251: 271-9, 2009.
27. Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: Inspiratory and expiratory assessment. *AJR,* 192:267-72, 2009
28. Shojima J, Tanaka G, Inoue Y, et al. Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis.* 199(11): 1707-15, 2009
29. Okada M, Kita Y, Inoue Y, et al. Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine.* 27(25-26):3267-70, 2009
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし。
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)

研究協力者 長井 桂・研究分担者 西村 正治

北海道大学病院

研究要旨：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ため、3例の被験者にシロリムス投与を開始した。現時点までで8件の有害事象があったが、重篤有害事象はなかった。1例肺炎を認めたが、投薬中止により完全回復し、再投与を行ったがその後は異常を認めていない。慎重な経過観察の上3例とも継続投与中である。

A. 研究の目的と必要性

北海道大学病院では、北海道地域の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、同時に北海道地域の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多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

北海道大学病院では、統一プロトコルを国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17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10月11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：長井 桂

治験分担医師：鈴木 雅, 吉田 貴之, 猪又 崇志, 眞木 賀奈子, 南須原 康行, 西村 正治

関係文書の審査：国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入 あり

治験調整委員会：長井 桂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10月11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、治験薬概要書は国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17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10月11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、12件の有害事象（うち重篤有害事象、0件）が発生した。肺に関する有害事象は肺炎が1件あったが、回復し現在投薬再開中である。被験者は3例とも症状が安定している。口内炎は個人差や個数の変動はみられたものの、全ての被験者で自制内の症状であり、頻度は多いものの休薬の必要はなかった。

D. 考察

3名の被験者のうち1名はシロリムス2錠でも血中濃度が5.0ng/ml未満となった。3錠に増量した1週間後に肺炎症状を来たしたが、投薬中止により速やかに改善しており、重篤な有害事象には至らなかった。注意深い観察により早期に有害事象を確認することが重要と考えられた。

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

なし

G. 研究発表

1. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease.
Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito YM, Fuke S, Igarashi T, Akiyama Y, Ogura S; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators.
Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jan 1;185(1):44-52.
doi: 10.1164/rccm.201106-0992OC.
2. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator responses to β 2-agonist and anticholinergic agents in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Konno S, Makita H, Hasegawa M, Nasuhara Y, Nagai K, Betsuyaku T, Hizawa N, Nishimura M.
Pharmacogenet Genomics. 2011 Nov;21(11):687-93. doi:10.1097/FPC.0b013e328349daa1.
3. The role of catalase in pulmonary fibrosis.
Odajima N, Betsuyaku T, Nagai K, Moriyama C, Wang DH, Takigawa T, Ogino K, Nishimura M.
Respir Res. 2010 Dec 29;11:183. doi: 10.1186/1465-9921-11-183.
4. Curcumin attenuates elastase- and cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice.
Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, Nagai K, Odajima N, Moriyama C, Nasuhara Y, Nishimura M.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2009

Apr;296(4):L614-23. doi:
10.1152/ajplung.90443.2008. Epub 2009 Jan 23.

H. 知的財産権の出願・登録状況
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)

研究協力者 玉田 勉・研究分担者 海老名 雅仁

東北大学病院

研究要旨：本症例は、胸水および腹水貯留を伴う肺 LAM 患者である。診断は経気管支的肺生検にて特徴的な所見を示し、組織診断確実例と判断された。本治験参加前に測定した血中 VEGF-D 値 1266.1 pg/ml と明らかに高値を示している。評価病変としては胸水量、画像による嚢胞性変化、呼吸機能検査など挙げられる。本症例の特徴は発症 13 年目で既に閉経している点と、胸水量が季節的に変動する点である。シロリムスの効果判定として胸水量を比較する際には、過去の増減パターンとの対比を慎重に行って判断する必要がある。また、安全性確認に際しては大震災後以降仮設住宅に居住しているということが少なからず影響している面もあり、薬剤以外の因果関係についても調査をする必要がある。

A. 研究の目的と必要性

東北大学病院では、東北地域の LAM 患者を中心にこれまで約 5 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、同時に東北地域の 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多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

東北大学病院では、統一プロトコールを国立大学法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012年8月27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10月11日より開始した。同年12月31日までに1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：玉田 勉

治験分担医師：大河内 眞也、久田 修

関係文書の審査：国立大学法人東北大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入 あり

治験調整委員会：玉田 勉が委嘱して統一プロトコールの立案、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：1例

登録期間：2012年10月11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、治験薬概要書は国立大学法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012年8月27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10月11日から2012年12月31日にかけて、1例の被験者を登録し、1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、5件の有害事象（うち重篤有害事象、0件）が発生

した。

D. 考察

本症例は、胸水および腹水貯留を伴う肺LAM患者である。診断は経気管支的肺生検にて特徴的な所見を示し、組織診断確実例と判断された。本治験参加前に測定した血中VEGF-D値 1266.1 pg/mlと明らかに高値を示している。評価病変としては胸水量、画像による嚢胞性変化、呼吸機能検査など挙げられる。本症例の特徴は発症13年目で既に閉経している点と、胸水量が季節的に変動する点である。シロリムスの効果判定として胸水量を比較する際には、過去の増減パターンとの対比を慎重に行って判断する必要がある。なお、本症例は平成23年3月11日の東日本大震災にて自宅を津波で流されたため、現在も仮設住宅での生活を余儀なくされている。仮設住宅に移動してから、頻回に上気道炎症状を繰り返すようになっていた。上記口内炎はシロリムスとの因果関係がありそうであるが軽度であり、内服継続は問題なかったが、シロリムス内服後も上気道炎症状を繰り返しており、シロリムスとの因果関係は定かではない。今後も注意深く治験を遂行していく必要がある。

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

重篤有害事象はなし

G. 研究発表

1. Kanehira M, Kikuchi T, Ohkouchi S, Shibahara T, Tode N, Santoso A, Daito H, Ohta H, Tamada T and Nukiwa T. Targeting lysophosphatidic acid signaling retards culture-associated senescence of human marrow stromal cells. PLoS One 7(2), e32185, 2012
2. Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Ohkouchi S, Tamada T, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Okada Y, Takashi K, Nukiwa T. Pulm Med. 2011;2011:916486.

3. Toll-like receptor 4 potentiates Ca²⁺-dependent secretion of electrolytes from swine tracheal glands. Murakami K, Tamada T, Nara M, Muramatsu S, Kikuchi T, Kanehira M, Maruyama Y, Ebina M, Nukiwa T. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 ;45 (5):1101-10.
- 4 . The disappearance of subpleural and interlobularlymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. Ebina M, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Tamada T, Ono M, Okaya K, Kondo T, Nukiwa T. *Lymphat Res Biol.* 2010; 8(4):199-207.
5. Regulation of adenosine 5'-triphosphate (ATP)-gated P2X(4) receptors on tracheal smooth muscle cells. Nagaoka M, Nara M, Tamada T, Kume H, Oguma T, Kikuchi T, Zaini J, Moriya T, Ichinose M, Tamura G, Hattori T. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 166(1):61-7.

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)

研究協力者 林田 美江・研究分担者 久保 恵嗣

信州大学医学部附属病院

研究要旨：登録症例は2例、うち1例はHBs抗体およびHBc抗体が陽性のため除外基準となり登録を外れた。残り1例は2012年10月24日にvisit 0として治験参加同意を得た後ベースライン検査を行い、11月8日よりシロリムス2mg/日の内服を開始した。visit 4（内服開始後11週）までの受診を終了しており、有害事象として、感冒の罹患2回（いずれも対症療法にて治癒）、多発性のアフタ性口内炎（塗布薬および貼付薬にて治癒）、気管支炎および一時的部分無気肺（対症療法にて治癒）、高コレステロール血症（脂質異常症に対する治療ガイドラインにしたがって内服加療開始）、血小板増多（経過観察中である）を認めた。現在シロリムス内服を継続中である。

A. 研究の目的と必要性

信州大学医学部附属病院では、甲信越地域のLAM患者を中心にこれまで約12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多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

信州大学医学部附属病院では、統一プロトコルを信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年8月7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10月11日より開始した。同年12月31日までに2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：林田 美江

治験分担医師：久保 恵嗣, 花岡 正幸, 山本 洋, 牛木 淳人, 横山 俊樹, 安尾 将法, 所 弥生

関係文書の審査：信州大学医学部附属病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入 あり

治験調整委員会：林田 美江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：2例

登録期間：2012年10月11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、治験薬概要書は信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年8月7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10月11日から2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、1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、6件の有害事象（うち重篤有害事象、0件）が発生した。

D. 考察

登録症例は2例、うち1例はHBs抗体およびHBc抗体が陽性のため除外基準となり登録を外れた。残り1例は2012年10月24日にvisit 0として治験参加同意を得た後ベースライン検査を行い、基準に適合したため11月7日に来院（visit 1）、翌8日よりシロリムス2mg/日の内服を開始した。これまでにvisit 4（内服開始後11週）までの受診を終了しており、シロリムス血中濃度は基準範囲となっているため2mg/日の内服を継続している。有害事象として、感冒の罹患2回（いずれも対症療法にて治癒）、多発性のアフタ性口内炎（塗布薬および貼付薬にて治癒）、気管支炎および一時的部分無気肺（対症療法にて治癒）、高コレステロール血症（脂質異常症に対する治療ガイドラインにしたがって内服加療開始）、血小板増多（経過観察中である）を認めた。いずれもシロリムス内服開始後であるためシロリムスとの関連は否定できないが、血小板増多については、シロリムスによる有害事象として報告されているのは血小板減少症であり、血小板増多を認めるより前に数種類の漢方薬の内服があったためそれらとの関連も考えられる。また、近医からの処方とは多種類におよび、併用禁止薬は含まれていないものの、血小板増多が持続する場合には相互作用の可能性を考慮して必要性の低い薬剤は中止していくことを検討している。

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

これまでのところ重篤有害事象なし

G. 研究発表

1. Criteria for designation of lymphangioliomyomatosis in the Specified Disease Treatment Research Program.
Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, Mishima M; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Feb;49(2):67-74.Japanese.

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 三嶋 理晃

京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

研究要旨: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において、分担施設として参加し、2例の登録をし、投薬を開始した。主要評価項目の有害事象としては、計8件の有害事象が発生したが、重篤な有害事象はなく、投薬を継続中である。

A. 研究の目的と必要性

京都大学医学部附属病院呼吸器内科では、近畿地域のLAM患者を中心に約12例の通院患者を診療しているが、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、同時に近畿地域の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多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

京都大学医学部附属病院では、統一プロトコルを京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月20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10月11日より開始した。同年12月31日までに2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:平井 豊博

治験分担医師:三嶋 理晃, 谷澤 公伸

関係文書の審査:京都大学医学部附属病院医薬品等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:平井 豊博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:2例

登録期間:2012年10月11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、治験薬概要書は京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月20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10月11日から2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、2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、8件の有害事象(うち重篤有害事象、0件)が発生した。

D. 考察

多施設共同治験の分担研究施設として2例の登録をし、投薬を開始した。主要評価項目の有害事象としては、計8件の有害事象が発生したが、重篤な有害事象はなく、投薬を継続中である。

今後も有害事象の発現に注意しながら治験を継続予定である。

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

重篤な有害事象なし。

G. 研究発表

1. Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease.
Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M. *PLoS One*. 2012;7(9):e44993.
doi:10.1371/journal.pone.0044993. Epub 2012 Sep 18.
2. Peri-diaphragmatic lung volume assessed by computed tomography correlates with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Tanabe N, Muro S, Fuseya Y, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M.
Respirology. 2012 Oct;17(7):1137-43. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02221.x.
3. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Tanabe N, Muro S, Tanaka S, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Ogawa E, Hirai T, Mishima M.
Respir Res. 2012 Apr 18;13:31. doi:10.1186/1465-9921-13-31.
4. Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD.
Tanabe N, Muro S, Oguma T, Sato S, Kiyokawa H, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kubo T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Mishima M.
COPD. 2012 Aug;9(4):401-8. doi:10.3109/15412555.2012.674986. Epub 2012 Apr 18.
5. Oxidative stress induced interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells.

- Kudo M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Takahashi T, Tanabe N, Marumo S, Hoshino Y, Hirai T, Sakai H, Muro S, Date H, Mishima M. *Respir Res.* 2012 Mar 14;13:19. doi: 10.1186/1465-9921-13-19.
6. Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan.
Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, Kudo M, Kinose D, Kondoh H, Kubo T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Mishima M. *COPD.* 2012 Jun;9(3):235-42. doi:10.3109/15412555.2011.650243. Epub 2012 Feb 23.
 7. Pulmonary hemorrhage induced by epileptic seizure.
Azuma M, Ito I, Matsumoto R, Hirai T, Mishima M. *Heart Lung.* 2012 May;41(3):290-3. doi:10.1016/j.hrtlng.2011.08.003. Epub 2011 Oct 22.
 8. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population.
Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. *Respirology.* 2012 Jan;17(1):164-71. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02069.x.
 9. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females.
Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, Mishima M, Takahashi K, Seyama K. *Eur J Radiol.* 2012 Jun;81(6):1340-6. doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.039. Epub 2011 May 7.
 10. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease.
Tanabe N, Muro S, Hirai T, Oguma T, Terada K, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, Mishima M. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 15:183(12):1653-9. doi: 10.1164/rccm.201009-1535OC. Epub 2011 Mar 11.
 11. Criteria for designation of lymphangioleiomyomatosis in the Specified Disease Treatment Research Program.
Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, Mishima M; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011 Feb;49(2):67-74. Japanese.
 12. Environmental risk factors for pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease.
Maekawa K, Ito Y, Hirai T, Kubo T, Imai S, Tatsumi S, Fujita K, Takakura S, Niimi A, Inuma Y, Ichiyama S, Togashi K, Mishima M. *Chest.* 2011 Sep;140(3):723-9. doi: 10.1378/chest.10-2315. Epub 2011 Mar 10.
 13. Keratinocyte growth factor gene transduction ameliorates pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice.
Sakamoto S, Yazawa T, Baba Y, Sato H, Kanegae Y, Hirai T, Saito I, Goto T, Kurahashi K. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Sep ;45(3):489-97. doi:10.1165/rcmb.2010-0092OC. Epub 2010 Dec 3.
 14. Association of alveolar nitric oxide levels with pulmonary function and its reversibility in stable asthma.
Matsumoto H, Niimi A, Jinnai M, Nakaji H, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, Inoue H, Yamaguchi M, Matsuoka H, Ito I, Hirai T, Chin K, Mishima M. *Respiration.* 2011;81(4):311-7. doi: 10.1159/000319566. Epub 2010 Oct 13.
 15. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
Tatsumi K, Nakanishi N, Tanabe N, Kasahara Y, Kubo K, Hirai T, Mishima M. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2010 Aug ;48(8):551-64. Review. Japanese.
 16. Lipopolysaccharide induced connective tissue growth factor gene expression in human bronchial epithelial cells.
Nishioka M, Ogawa E, Kinose D, Haruna A, Ohara T, Ito I, Hoshino Y, Ito Y, Matsumoto H, Niimi A, Mio T, Chin K, Hirai T, Muro S, Mishima M. *Respirology.* 2010 May;15(4):669-76. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01742.x. Epub 2010 Mar 29.
 17. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD.

- Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, Hirai T, Niimi A, Nishimura K, Chin K, Mishima M.
Chest. 2010 Sep;138(3):635-40. doi:10.1378/chest.09-2836. Epub 2010 Apr 9.
18. Relationship between peripheral airway function and patient-reported outcomes in COPD: a cross-sectional study.
Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, Kinose D, Terada K, Nishioka M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Mishima M. BMC Pulm Med. 2010 Mar 7;10:10. doi:10.1186/1471-2466-10-10.
19. Age-related changes in the trachea in healthy adults.
Sakai H, Nakano Y, Muro S, Hirai T, Takubo Y, Oku Y, Hamakawa H, Takahashi A, Sato T, Chen F, Sahara H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Miyahara R, Okubo K, Bando T, Hirata T, Date H, Mishima M. Adv Exp Med Biol. 2010;662:115-20. doi:10.1007/978-1-4419-1241-1_16.
20. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations.
Terada K, Muro S, Ohara T, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Chin K, Mishima M. Chest. 2010 Feb;137(2):326-32. doi:10.1378/chest.09-0482. Epub 2009 Sep 25.
21. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency.
Terada K, Muro S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, Kudo M, Ogawa E, Hoshino Y, Hirai T, Niimi A, Mishima M. Respirology. 2009 Nov;14(8):1151-5. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01620.x. Epub 2009 Sep 16.
22. High prevalence of multidrug-resistant Pneumococcal molecular epidemiology network clones among Streptococcus pneumoniae isolates from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan.
Imai S, Ito Y, Ishida T, Hirai T, Ito I, Maekawa K, Takakura S, Inuma Y, Ichiyama S, Mishima M; Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Clin Microbiol Infect. 2009 Nov;15(11):1039-45. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02935.x. Epub 2009 Aug 20.
23. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry.
Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, Takemura M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Takeda T, Ito I, Matsumoto H, Hirai T, Chin K, Mishima M. Pulm Pharmacol Ther. 2009 Aug;22(4):326-32.
24. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis.
Handa T, Nagai S, Hirai T, Chin K, Kubo T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito Y, Takahashi K, Watanabe K, Izumi T, Mishima M. Respiration. 2009;77(3):273-81. doi:10.1159/000151544. Epub 2008 Aug 19.
- 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 服部 登

広島大学病院

研究要旨：2012年10月11日から2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、うち1例に対しシロリムスの投薬を開始した。以後現在までのところ重篤な有害事象の発生は認めず内服継続中である。

A. 研究の目的と必要性

広島大学病院では、中国地域の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、同時に中国地域の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多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

広島大学病院では、統一プロトコルを広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6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10月11日より開始した。同年12月31日までに2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：服部 登

治験分担医師：石川 暢久, 井原 大輔, 益田 武, 堀益 靖, 高山 裕介

関係文書の審査：広島大学病院受託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：服部 登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：2例

登録期間：2012年10月11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、治験薬概要書は広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6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10月11日から2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録した。しかしながら、1例は投与直前の腹部CTにて大腸粘膜下腫瘍の存在が判明し、投与不適格症例となったため、1例への投薬を開始した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、6件の有害事象(うち重篤有害事象、0件)が発生した。

D. 考察

当院において1例の被験者にシロリムスを投与し、開始後約3カ月が経過したが重篤な有害事象の発現は認められず、本剤の忍容性は現時点までのところは良好と考えられる。現在も内服

を継続中であり、今後、本剤の長期投与時の安全性について引き続き評価検討していく必要がある。

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

重篤な有害事象の発現は認めていない。

G. 研究発表

1. KL-6, a Human MUC1 Mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome. Kida Y, Ohshimo S, Ota K, Tamura T, Otani T, Une K, Sadamori T, Iwasaki Y, Bonella F, Hattori N, Hirohashi N, Guzman J, Costabel U, Kohno N, Tanigawa K. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 99.
2. Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Kawase S, Tanaka S, Yoshioka K, Yokoyama A, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Ohshimo S, Costabel U. *Respir Med.* 2012; 106: 1756-64.
3. Cigarette smoking decreases dynamic inspiratory capacity during maximal exercise in patients with type 2 diabetes. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N. *Hiroshima J Med Sci.* 2012; 61: 29-36.
4. Case report: A case of Hodgkin lymphoma required a differential diagnosis from sarcoidosis due to elevated serum level of angiotensin converting enzyme (ACE). Tasaki M, Hattori N, Ihara D, Ohnari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2012; 101:1401-3.
5. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. *Respir Investig.* 2012; 50: 3-13.
6. PAI-1 promotes the accumulation of exudate macrophages and worsens pulmonary fibrosis following type II alveolar epithelial cell injury. Osterholzer JJ, Christensen PJ, Lama V, Horowitz JC, Hattori N, Subbotina N, Cunningham A, Lin Y, Murdock BJ, Morey RE, Olszewski MA, Lawrence DA, Simon RH, Sisson TH. *J Pathol.* 2012; 228:

- 170-80.
7. Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Deguchi N, Takano A, Tomoda Y, Yoshioka K, Fujitaka K, Arihiro K, Okada M, Yokoyama A, Kohno N. *Pathobiology*. 2012; 79: 24-33.
 8. A case of pulmonary pleomorphic carcinoma accompanied by pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Ihara D, Hattori N, Yoshioka K, Fujitaka K, Kohno N. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011; 49: 765-9.
 9. Association of airway inflammation with asthma control level evaluated by the asthma control test. Shiota N, Yokoyama A, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. *J Asthma*. 2011; 48: 907-13.
 10. Intra-airway administration of small interfering RNA targeting plasminogen activator inhibitor-1 attenuates allergic asthma in mice. Miyamoto S, Hattori N, Senoo T, Onari Y, Iwamoto H, Kanehara M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Yokoyama A, Kohno N. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011; 301: L908-16.
 11. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Fujitaka K, Furonaka O, Isobe T, Miyoshi S, Hamada H, Yamane T, Yokoyama A, Kohno N. *Respir Res*. 2011; 12: 97.
 12. Regression of a primary pulmonary adenocarcinoma after zoledronic acid monotherapy. Nagao S, Hattori N, Fujitaka K, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Hiroshima J Med Sci*. 2011; 60: 7-9.
 13. Levels of surfactant proteins A and D and KL-6 are elevated in the induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients: a sequential sputum analysis. Ishikawa N, Hattori N, Tanaka S, Horimasu Y, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N, Kinnula VL. *Respiration*. 2011 ;82: 10-8.
 14. Chronic hepatitis C virus infection is associated with more severe asthma. Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Yamasaki M, Shiode M, Haruta Y, Hattori N, Hozawa S, Yamakido H, Kohno N. *Allergol Int*. 2011; 60: 299-304.
 15. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, Murai H, Haruta Y, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N. *Respir Res*. 2011; 12: 32.
 16. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Shoda H, Takano A, Nishino R, Okada M, Arihiro K, Inai K, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N. *Int J Cancer*. 2012; 130: 377-87.
 17. Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: a longitudinal study. Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, Tonda T, Ohtaki M, Kohno N. *Am J Epidemiol*. 2011; 173: 659-66.
 18. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 67: 1465-9.
 19. Phase I study of docetaxel plus S-1 combination chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer. Fujitaka K, Hattori N, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Oncol Lett*. 2011; 2: 167-170.
 20. A pilot study of the multiherb Kampo medicine bakumondoto for cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Mukaida K, Hattori N, Kondo K, Morita N, Murakami I, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N. *Phytomedicine*. 2011; 18: 625-9.
 21. Mucins carrying selectin ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in ARDS. Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. *Chest*. 2011; 139: 296-304.
 22. Aberrant promoter methylation of WIF-1 and SFRP1, 2, 4 genes in mesothelioma. Kohno H, Amatya VJ, Takeshima Y, Kushitani K, Hattori N, Kohno N, Inai K. *Oncol Rep*. 2010; 24: 423-31.
 23. The influence of lung function on exercise capacity in patients with type 2 diabetes. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N. *Hiroshima J Med Sci*. 2010; 59: 7-13.
 24. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis.