

- Senoo T, Hattori N, Tanimoto T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Yokoyama A, Kohno N. *Thorax*. 2010; 65: 334-40.
25. Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers. Yamane T, Hattori N, Kitahara Y, Haruta Y, Sasaki H, Yokoyama A, Kohno N. *Respirology*. 2010; 15: 313-8.
26. Lymphocyte transformation test is not helpful for the diagnosis of methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. Hirata S, Hattori N, Kumagai K, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N. *Clin Chim Acta*. 2009; 407: 25-9.
27. Genetic ablation of the *Bach1* gene reduces hyperoxic lung injury in mice: role of IL-6. Tanimoto T, Hattori N, Senoo T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Yokoyama A, Igarashi K, Kohno N. *Free Radic Biol Med*. 2009; 46: 1119-26.

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 渡辺 憲太郎

福岡大学病院

研究要旨：45歳，女性．孤発性LAMの患者がシロリムスの医師主導治験に参加した．服薬開始後，27日目に高熱とともに腎盂腎炎を発症した．他院に入院し，抗菌薬治療で軽快した．退院後再度3mg/日の服薬を再開し，現在に至っている．シロリムスと腎盂腎炎との因果関係はないと判断している．

A. 研究の目的と必要性

福岡大学病院では、九州地域のLAM患者を中心にこれまで約20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、同時に九州地域の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

福岡大学病院では、統一プロトコルを福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月2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：渡辺 憲太郎

治験分担医師：白石 素公，原田 泰志

関係文書の審査：福岡大学病院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：渡辺 憲太郎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：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、治験薬概要書は福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22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例に投薬を開始した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、3件の有害事象(うち重篤有害事象、1件)が発生した。

D. 考察

患者は約2年前に他医でLAMの診断がつき、それ以来当科に紹介されフォローアップするようになった。日常生活に大きな支障はなく、軽い労作時息切れを自覚する程度であり、看護師としての通常勤務をこなしていた。当科でフォローアップ開始後定期的に呼吸機能や画像をチェ

ックしていたが、この2年でFVCに大きな変化はなかったが、DLcoが約30%低下し、自覚症状もあるので、シロリムスの治験参加を希望するに至った。

シロリムスの服薬に服薬開始後まもなく腎盂腎炎を発症し、いったんシロリムスを中止した。腎結石の既往がある。シロリムスとの因果関係はないと判断している。

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

急性腎盂腎炎(複雑性)

G. 研究発表

1. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection?
Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, Nabeshima K, Watanabe K.
Eur Respir J. 2013; 41(1): 243-5.
2. Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderately emetogenic chemotherapy.
Uchino J, Hirano R, Tashiro N, Yoshida Y, Ushijima S, Matsumoto T, Ohta K, Nakatomi K, Takayama K, Fujita M, Nakanishi Y, Watanabe K.
Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13(8): 4187-90.
3. Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer.
Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, Harada T, Watanabe K.
J Infect Chemother. 2012; Sep 28.
4. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis.
Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M, Fujita M.
Respir Investig 2012; 50(3): 88-97.
5. The Prognostic Significance of Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia.

- Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H.
Respirology. 2013; 18: 278-83.
6. First reported case of hemoglobin lancing in Asia detected by false low oxygen saturation on pulse oximetry.
Ishitsuka K, Uchino J, Kato J, Ikuta M, Watanabe K, Matsunaga A, Tamura K.
Int J Hematol. 2012; 95(6): 731-2.
 7. The clinical efficacy and safety of micafunginitraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma.
Fujita M, Tao Y, Kajiki A, Ouchi H, Harada E, Ikegame S, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y.
J Infect Chemother 2012; 18(5): 668-74.
 8. Relationship between combined emphysema, pulmonary hypertension and %FEV1 in patients with idiopathic interstitial pneumonia.
Shiraishi M, Kodama M, Hirano R, Takeda S, Yoshida Y, Fujita M, Watanabe K.
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011; 49(11):810-5. Japanese.
 9. The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease.
Fujita M, Kajiki A, Tao Y, Miyazaki M, Ouchi H, Harada E, Ikegame S, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y.
J Infect Chemother. 2012; 18(2): 146-51.
 10. Identifying risk factors for refractory febrile neutropenia in patients with lung cancer.
Fujita M, Tokunaga S, Ikegame S, Harada E, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y.
J Infect Chemother. 2012; 18(1): 53-8.
 11. Prognostic value of immunohistochemical surfactant protein A expression in regenerative/hyperplastic alveolar epithelial cells in idiopathic interstitial pneumonias.
Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Kawabata M, Fukushima K, Kajiki A, Kitahara Y, Watanabe K.
Diagn Pathol. 2011 Mar 25; 6:25. doi: 10.1186/1746-1596-6-25.
 12. A young woman with interstitial pneumonia and coexisting deposition of surfactant proteins.
Harada T, Nabeshima K, Yoshimura C, Kawabata Y, Fujita M, Watanabe K.
Intern Med. 2010; 49(14): 1427-31.
 13. A case of hospital-acquired pneumonia caused by intermediately susceptible carbapenem *Acinetobacter baumannii*.
Matsumoto T, Fujita M, Yoshimura C, Toyoshima H, Kitamura T, Ishikura H, Watanabe K.
Kansenshogaku Zasshi. 2010; 84(3): 305-8. Japanese.
 14. Epithelial-mesenchymal transition in human lungs with usual interstitial pneumonia: quantitative immunohistochemistry.
Harada T, Nabeshima K, Hamasaki M, Uesugi N, Watanabe K, Iwasaki H.
Pathol Int 2010; 60(1): 14-21.
 16. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis.
Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, Watanabe K.
Respir Med. 2009; 103(8): 1209-15.
- 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

分担研究報告書

新潟大学医歯学総合病院の症例毎の報告書

研究分担者：森山 寛史、中山 秀章、田澤 立之

施設名：新潟大学医歯学総合病院

A. 研究の目的、必要性

甲信越地域のLAM患者のQOLの向上が喫緊の課題となっている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、安全性の確立が重要である。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。本研究の目的は、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こと、③甲信越地域におけるLAM治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導治験の計画と方法

本治験は、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され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ルに基づいて行われる。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Siro limus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-

治験調整委員会：プロトコルの立案、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)：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

受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メデフィ社およびノーベルファーマ社に委託する。

治験薬提供：ファイザー社が提供する。

目標症例数：3

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)

治験のスケジュール：

2012年8月1日より患者登録を開始し、合計3例を登録した。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った。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5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。

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²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

1. 新GCPに準拠してプロトコール及び同意説明文書を作成し、PMDAによる修正を経て、各施設においてIRB申請し、2012年9月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明文書は安全性監視委員会により審査修正を受け、2012年1月までに確定した。
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、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（添付）。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。

C. 研究結果

ベースライン時の症例背景データ及び主な検査データを以下に示す。

症例：001-001

年齢：34歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、慢性的な咳、腹痛

所見：身長165.3cm、体重59.9kg、脈拍73/分、

血圧117/87mmHg

肺機能：

FEV1：1.38L

FVC：3.62L

DLCO：4.90ml/min/mmHg

TLC：5.80L

FRC：2.87L

RV：1.70L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：あり

過膨張：あり

右肋横隔膜角（鈍角） 気胸手術後の癒着による変化：あり

検査データ：

検査日：2012年09月05日

白血球数：3770/ μ L

赤血球数：468 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：12.4g/dL

ヘマトクリット：38.2%

血小板：28.1 $\times 10^4$ / μ L

好中球：54.5%

桿状核球：9.0%

好酸球：0.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：37.0%
単球：7.0%
その他：0.5%
AST(GOT)：16IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：284IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.9g/dL
BUN：6.0mg/dL
クレアチニン：0.45mg/dL
総コレステロール：181mg/dL
LDLコレステロール：123mg/dL
HDLコレステロール：41mg/dL
トリグリセライド：66mg/dL
血糖：78mg/dL
Na：138mEq/L
K：3.3mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.5
比重：1.009
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：71mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：13.4
赤血球：1-4/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：
HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-
経過：2012年9月5日治験参加同意を取得して、
ベースライン検査で適格基準を満たした。

2012年9月19日シロリムス2mgを処方し、翌9月20日から内服を開始した。2012年10月10日(3週目)の血液検査で、脂質異常(LDL-C 158mg/dl)肝機能異常(GOT 38IU/L、GPT 47IU/L)を認めため、2012年10月13日からシロリムス1mgへ減量した。2012年10月24日脂質異常は改善し、肝機能も正常化した。同日の血中シロリムス濃度が4.4ng/mlと低値であったことから、2012年11月1日から2mgに増量した。11月14日の血液検査では、脂質異常(LDL-C 141mg/dl)を認めたが、肝機能は正常であった。

主な有害事象は

- ①粘膜炎(口唇炎) 2012/9/21-24
- ②口内炎 2012/9/26-9/27
- ③粘膜炎 2012/10/8-10/10
- ④肝機能異常 2012/10/10-10/24
- ⑤脂質異常症 2012/10/10-10/24
- ⑥便秘 2012/10/24-11/4
- ⑦口内炎 2012/11/13-11/14
- ⑧ざ瘡様皮疹 2012/11/3
- ⑨不眠症 2012/11/14

で、いずれの事象も非重篤で回復した。

症例：001-002

年齢：35歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症、結節性硬化症

合併症：喀血、血管筋脂肪腫(肝臓)、腹痛、血管筋脂肪腫(腎臓)、腎摘出、卵巣摘出、結節性硬化症、痙攣、皮質結節、顔面血管線維腫、爪下線維腫、皮疹、色素障害

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：

2012年06月29日～2012年07月05日

所見：身長162.5cm、体重53.5kg、脈拍56/分、血圧99/55mmHg 顔面血管線維腫、爪下線維腫、皮疹、腎血管筋脂肪腫が観られた。

肺機能：

FEV1：2.61L

FVC：3.08L

DLC0:12.63ml/min/mmHg

TLC:5.13L

FRC：3.14L

RV：1.72L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし
滲出：なし
小結節：なし
嚢胞性変化：なし
過膨張：あり

検査データ：

検査日：2012年10月03日
白血球数：7730/ μ L
赤血球数：427 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.7g/dL
ヘマトクリット：40.3%
血小板：22.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：66.4%
桿状核球：11.0%
好酸球：4.9%
好塩基球：0.6%
リンパ球：23.4%
単球：4.7%
その他：0%
AST(GOT)：19IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：180IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：10.0mg/dL
クレアチニン：0.57mg/dL
総コレステロール：172mg/dL
LDLコレステロール：90mg/dL
HDLコレステロール：61mg/dL
トリグリセライド：91mg/dL
血糖：96mg/dL
Na：135mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：100mEq/L
pH：6.5
比重：1.030

尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：46mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：23.9
赤血球：1-4/hpf
白血球：30-49/hpf
尿細菌：2+
HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-

経過：

2012年10月3日治験参加同意を取得した。同日ベースライン検査を行い、適格基準を満たした。
2012年10月31日処方を行い
2012年11月1日シロリムス2mg内服開始した。
2012年11月6日血中濃度3.5ng/mlと低値であり
2012年11月15日シロリムス 3mgへ増量した。
2012年1月16日 Visit 4 (13週目)

主な有害事象の有無と内容

①便秘症	2012/11/9
②口内炎	2012/11/13-11/19
③口角炎	2012/11/27-11/28
④口内炎	2012/12/4-12/7
⑤口内炎	2012/12/16-12/23
⑥口角炎	2012/12/27-2013/1/6
⑦口内炎	2013/1/7-1/13
⑧右外耳炎	2013/1/8

いずれの有害事象も重篤ではなく、回復している。

症例：001-003

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難

所見：身長154.8cm、体重49.2kg、脈拍64/分、血圧99/76mmHg

肺機能：

FEV1：1.49L

FVC：2.93L

DLCO：5.90ml/min/mmHg

TLC：4.44L

FRC : 2.83L
RV : 1.43L
胸部レントゲン所見
気胸 : なし
浸潤 : なし
滲出 : なし
小結節 : なし
嚢胞性変化 : あり
過膨張 : あり
右肋横隔膜角 鈍角 : あり

検査データ :

検査日 : 2012年12月26日
白血球数 : 5020/ μ L
赤血球数 : 473 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.0 g/dL
ヘマトクリット : 42.5 %
血小板 : 21.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 46.0 %
桿状核球 : 10.0 %
好酸球 : 2.0 %
好塩基球 : 0.6 %
リンパ球 : 48.0 %
単球 : 4.6 %
その他 : 0.0 %
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 14IU/L
ALP : 162IU/L
総ビリルビン : 2.4mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.50mg/dL
総コレステロール : 217mg/dL
LDLコレステロール : 137mg/dL
HDLコレステロール : 66mg/dL
トリグリセライド : 62mg/dL
血糖 : 93mg/dL

Na : 140mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 108mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.011
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 57mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 6.7

赤血球 : <1/hpf
白血球 : <1/hpf
尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -
HBc抗体 : -
HCV抗体 : -

経過 : 2012年12月26日治験参加同意を取得した。同日ベースライン検査を行い、適格基準を満たした。2013年1月23日シロリムス2mgを処方して、翌1月24日から内服を開始した。1月29日夕方に悪寒、発熱があり、1月30日定期受診時37.8℃の発熱のみを認めた。理学所見、胸部写真に異常はなく、インフルエンザ抗原は陰性であった。血液検査でもCRP0.36mg/dlとごく軽度の上昇であったが、同日よりシロリムス内服を中止した。翌日も38度台の発熱を認め、かかりつけ医の順天堂医院呼吸器内科を受診した。インフルエンザ抗原はやはり陰性で、解熱剤を追加して経過観察となった。2月1日も発熱を認め受診を勧めたが同日は受診せず、2月2日同院救急外来を受診し右肺S7の肺炎で同院呼吸器内科に入院した。クラビット*500mgの点滴静注を開始して、解熱し、2月12日治癒退院となった。2月18日再診では、肺炎罹患前の状態に回復していることが確認された。

D. 考察

3名が治験に参加したが、症例001-001、001-002では有害事象を認めたものの、いずれも非重篤で軽快または回復した。症例001-003では、内

服開始6日目に発熱を認め、内服を中止していたがその後肺炎を発症した。シロリムスと肺炎発症との因果関係は不明であるが、入院加療を要しその後回復しているが、重篤な有害事象であった。

E. 結論

目標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

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

～有害事象に対する対応～

研究分担者 高田 俊範（新潟大学大学院医歯学総合研究科）

研究要旨：リンパ脈管筋腫症（LAM）は、妊娠可能年齢の女性に発症し、緩徐な呼吸機能の低下から呼吸不全に陥る難病である。LAMは、90年代後半にその発症機序が解明され、悪性腫瘍であると認識されるようになった。シロリムスは、米国で腎移植患者の移植腎拒絶予防のために認可されている免疫抑制薬で、ある種のガン細胞の活動も抑える作用も持つ。LAMの発症機序とシロリムスの作用機序において共通の細胞内蛋白を介することから、シロリムスがLAMの治療薬として有望視されてきた。米国で行われたI/II相試験、および第III相試験として行われたMILES試験の結果、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。我々は、①シロリムスの薬事承認を得る、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する、および③全国にLAM治療の拠点医療機関を確立することを目的に、医師主導治験を開始した。シロリムスは、本来免疫抑制薬であり抗腫瘍薬でもあることから、様々な副作用が報告されている。LAM治療に対して行われたMILES試験でも、口内炎、高脂血症、間質性肺疾患、痤瘡用皮疹などの副作用（有害事象）がみられた。今回実施する医師主導治験でも、様々な有害事象が観察されることが予想される。そこで、本治験における有害事象に対する対応策と、実際の運用状況について記載する。

A. 研究目的

シロリムスは、LAMの発症に重要な役割を持つmTOR蛋白を抑制する。米国で行われた臨床試験の結果から、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、シロリムスは本来免疫抑制薬であり抗腫瘍薬でもあることから、様々な副作用が報告されている。LAM治療に対して行われたMILES試験でも、種々の副作用（有害事象）がみられた。今回実施する医師主導治験でも、有害事象の発生が予想される。そこで、本治験における有害事象に対する対応策と、実際の運用状況について詳述する。

B. 研究方法

1. 主な有害事象とその対応

1) 間質性肺疾患

【対応、処置】

①シロリムス内服中止。

②シロリムス中止のみで改善しない場合、ステロイド薬の投与を考慮。

【シロリムスの再開】

①症状徴候が改善し、胸部HRCT上も浸潤影が消失した場合は、施設責任医師は治験調整事務局と再開について協議。

②シロリムス再開後一ヶ月以内に胸部CTを再検し、再発がないことを確認する。

2) 口内炎

【対応、処置】

①疼痛を伴わない口内炎→対症療法（含嗽薬、ステロイド外用薬、ビタミン剤など）、シロリムス用量維持。

②疼痛を伴い対症療法を行っても2週間以上軽快しない口内炎→（対症療法に加え）シロリムスを1mgに減量。

③疼痛のため摂食に支障をきたし、シロリムスの減量でも軽快しない口内炎→（対症療法に加

え)シロリムス内服中断。

【シロリムスの再増量、再開】

上記の対応により口内炎がシロリムス内服前の状態に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。

3) 脂質異常症 (高コレステロール血症)

【対応、処置】

①脂質異常症に対する治療ガイドライン 2007年 (日本動脈硬化学会 <http://jas.umin.ac.jp/publications/guideline.html>) に従う。

②シロリムスの減量、再増量、中断、再開は、上記治療ガイドラインに従い、施設責任医師の判断の下に行う。

4) 心血管系に対する副作用、特に心膜炎

【対応、処置】

①シロリムス内服中止

②循環器専門医への紹介、ステロイド薬、利尿薬、心嚢穿刺など。

【シロリムスの再開】

①上記の対応により炎症所見正常化、心嚢液消失、心機能正常化した後のシロリムスの再開は、施設責任医師と治験調整事務局が協議。

②シロリムス再開後一ヶ月以内に心臓超音波検査を再検し、再発がないことを確認する

5) 腎障害および血管筋脂肪腫

【対応、処置】

①クレアチニンが 1.5-2.0mg/dl、または eGFR が 30-50ml/min/1.73m²→1mg に減量。

新たに蛋白尿が出現または蛋白尿が増悪→1mg に減量

②クレアチニンが 2.1mg/dl 以上、または eGFR が 29ml/min/1.73m²以下→シロリムス内服中断

①でシロリムスを減量しても蛋白尿の改善がない→シロリムス内服中断。

【シロリムスの再増量、再開】

①上記の対応によりシロリムス内服前の腎機能、または蛋白尿に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。

②シロリムス再開後一ヶ月以内に腎機能を再検、尿検査を実施し、再発がないことを確認する。

【血管筋脂肪腫】

①血管筋脂肪腫出血を示唆する症状、所見(腹部超音波検査、CT)→シロリムス内服中止、泌尿器科専門医へ紹介。

②自覚症状の改善、貧血進行の停止、画像上の増悪停止後のシロリムスの再開は、施設責任医師と治験調整事務局とで協議。

③シロリムス再開後一ヶ月以内に血液検査と画像検査を再検し、再出血がないことを確認する。

6) 肝障害

【対応、処置】

①ベースライン時に AST および ALT が施設の正常値を超え 100IU/L 未満のとき→シロリムスは 2mg から内服開始、肝障害が増悪する場合、施設責任医師の判断の下に 1mg に減量。

②経過中 AST および ALT が施設の正常値を超えるが 100IU/L 未満→シロリムスを 1mg に減量。

③経過中 AST または ALT が 100IU/L 以上に上昇→シロリムス内服中断。

【シロリムスの再増量、再開】

①上記の対応によりシロリムス内服前の肝機能に改善した後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。

②シロリムス再開後一ヶ月以内に肝機能を再検し、再発がないことを確認する。

7) その他

①対症療法で軽快しない下痢、嘔気、痒疹様皮疹、下肢腫脹→シロリムスを 1mg に減量。

②①でシロリムスを減量しても 3ヶ月間改善しないもの→シロリムス内服中断。

③シロリムス内服前の状態に改善後のシロリムスの再増量、再開は、施設責任医師の判断の下に行う。

④シロリムス再開後一ヶ月以内に病状を確認し、再発がないことを確認する。

⑤原因の如何に関わらず Grade4 の(生命を脅かす、または活動不能とする)有害事象がみられた場合→シロリムス内服中止。

8) シロリムス毒性を理由としない中止、減量または中断

【外傷、手術、気胸】

①シロリムスは創傷治癒を阻害するため、以下の様な手術の前後 2 週間は、シロリムス投与を中断する。4 針以上の縫合を要する手術、胸腔あるいは腹腔内臓器を扱う手術、十分な治癒を必要とする手術(顔面皮膚のレーザー手術など)。

②不慮の外傷や緊急手術の場合→シロリムス内服中断と術後経過の慎重観察。

③手術後一週間以上経過し創傷治癒が認められ

た場合、シロリムス内服を再開する。再開の場合は中断前の用量から内服するが、再開後7±2日以内に薬剤血中濃度を測定する。

④気胸

入院治療を要する気胸→シロリムス内服中止。
入院治療を要さない軽症の気胸→シロリムス内服中止。

胸部画像(レントゲンあるいはCT)上で完全に治癒した後、施設責任医師の判断により、中止・中断前の用量からシロリムス内服を再開。

シロリムス再開後一ヶ月以内に胸部画像(レントゲンあるいはCT)検査を再検し、再発がないことを確認する。

【肺移植】

治験期間中に肺移植を希望し登録を active にする場合→治験からは『脱落』扱いとしシロリムス投与を中止。

【抗菌薬使用時】

シロリムスは肝臓で代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤との併用を避ける。

①フルコナゾール、イトラコナゾール、およびマクロライド系抗菌薬投与中→シロリムス内服中止。

②CYP3A4を阻害しない抗菌薬が処方された場合→シロリムスの使用の中断あるいは続行は、施設責任医師が判断。

③発熱を伴う表在性感染症、および発熱の有無にかかわらず全ての深在性感染症(肺炎、腎盂腎炎、敗血症など)→感染が消退するまでシロリムス投与を中断する。

C. 研究結果

【有害事象とその対応】

2013年2月15日までに、のべ180件の有害事象が報告された。器官別大分類によるうちわけでは、胃腸障害が最も多く、ついで呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害などであった。胃腸障害のうち、大多数は口内炎、口唇炎、口角炎、歯肉炎で、ついで下痢、下腹部痛がみられた。呼吸器、胸郭および縦隔障害では、感冒、急性咽頭炎といった軽微な事象が大部分を占めた。皮膚および皮下組織障害は、多くは座瘡様皮疹で、薬疹と思われる皮疹はなかった。これらのうち、8例はシロリムス内服を中止し、4例は内服錠数を減量した。それ以外の症例は、シロリムスの内服量を変更せずに保存的治療により対応した。

【重篤有害事象とその対応】

2013年2月15日までに8件の重篤有害事象がみられた。内訳は気胸が2例、急性気管支炎、肺炎といった呼吸器感染症が2例、小腸閉塞、尿路感染症(腎盂腎炎)、薬剤性肺障害疑いによる急性呼吸不全、腹痛が各一例ずつとなっている。このうち、気胸の2件はシロリムス内服前に発症したため、治験薬との因果関係はない。気管支炎、肺炎、小腸閉塞、尿路感染症、薬剤性肺障害、腹痛は、治験薬内服後それぞれ18, 10, 7, 29, 50, 48日後に発症している。いずれも発症後シロリムスの内服は中止し、対症療法、抗菌薬治療、あるいはステロイドパルス療法などで治療を行った結果、回復または軽快している。

D. 考察

シロリムスは、免疫抑制剤として臓器移植の拒絶反応を防ぐ効果の他に、平滑筋細胞増殖抑制作用や抗腫瘍作用も知られている。シロリムス(ラパマイシン)は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mammalian target of rapamycin, mTOR)に結合して薬効を発揮する。すなわち、細胞が増殖因子などで刺激を受けると、PI3K/Akt/mTOR経路を介して細胞分裂、細胞死、血管新生、エネルギー産生などに作用を及ぼし、細胞の増殖を促進する。シロリムスは、PI3K/Akt/mTOR経路の最終標的物質を阻害することにより様々な薬効を示す。現在は米国において、腎移植患者の移植腎拒絶を予防する免疫抑制薬として使用されている他に、急性冠症候群に対する薬剤溶出性ステントとして用いられている。今後、LAMをはじめとする様々な腫瘍性疾患への適応拡大が予想される。

シロリムスはこのような作用機序を持つことから、薬剤毒性も有する。具体的には、間質性肺疾患、口内炎、脂質異常症(高コレステロール血症)、心血管系に対する副作用(特に心膜炎)、腎障害および血管筋脂肪腫に対する副作用、肝障害などの副作用が知られている。特に間質性肺疾患、心膜炎は、生命に関わる病態に陥ることもある。LAM症例は疾患そのもので呼吸機能低下がみられるため、間質性肺疾患や心膜炎を合併することにより重篤な呼吸不全に陥る危険性がある。特に間質性肺疾患は、感染症との鑑

別が困難であること、重篤な場合はステロイド薬による治療が必要となること、進行してしまうと不可逆的になる場合があることなどから、早期に診断し適切な治療を行うことが重要である。

またシロリムスは免疫抑制作用や創傷治癒遅延作用があるため、副作用がなくても内服の中止、減量または中断が必要となる場合がある。たとえば外傷、手術、気胸などのように、創傷治癒が必要となる場合や、肺移植のように感染症合併のリスクが高い手術などの際には、内服の中止や治験から『脱落』扱いとする。

さらに、シロリムスは肝臓で代謝されるため、CYP3A4を阻害する薬剤との併用を避ける。また一般に発熱を伴う表在性感染症や全ての深在性感染症は、疾患が遷延、増悪しやすいため、感染が消退するまでシロリムス投与を中断する。

E. 結論

全国63例のLAM患者に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相医師主導治験が実施中である。予想される様々な副作用（有害事象）に対して対応策を作成し、運用している。現在まで8例の重篤有害事象がみられているが、適切な対応によりいずれも改善している。

F. 研究発表

記載すべきことなし。

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 分担研究報告書

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

研究分担者：中山 秀章

施設名：新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科

A. 背景

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（以下 MLSTS 治験）は、新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、9 施設の拠点病院で実施される医師主導治験である。安全性の評価が主目的であるが、先行研究である日米加 3 カ国 11 施設でプラセボを対照とする第Ⅲ相国際共同治験（以下 MILES 試験）では、一秒量の低下抑制効果が報告されており、本治験においても副次項目として、MILES 試験において改善が確認された肺一秒量や、努力性肺活量等の有効性についても検証することが重要な目的となっている。

スパイロメトリーは一般的な呼吸機能を評価する方法で、その測定器であるスパイロメーターは、治験参加の各施設にも常設されているが、その機種は多様であり、機器による誤差や手技的な違いによる影響を最小限にし、各施設間の一致性を確保するために、使用機種の選定する必要がある、かつ、通常の臨床的測定に比べ、より厳密かつ詳細な実施手技が求められ、統一した手順書、指導が必要とされた。

B. 進捗状況

以上を踏まえ、多施設で実施する測定基

準を評価、表示できる機種であり、かつ携帯性および費用対効果の検討をおこなった。

1. 操作性が容易であること
2. 測定時手技がきちんと行われたかが確認できること
3. 測定データを電子出力できること
4. データ送付時においてもデータの機密性を確保できること
5. 測定の正確性を確保するために、器械使用のサポート、支援体制を備えていること。
6. 賃貸借ではあるが、価格面において安価なものであること。

以上の事項を考慮し仕様条件を検討した結果、電子式診断用スパイロメーターとして、ミナト医科学（株）製 AS-407 を選定し、各施設からの測定データを集約するためのソフトを決定した。

つづいて、測定法や手技の統一を図るため、手順書を作成し、また、機器の操作については、メーカーと詳細な相談の上、ポイントをまとめたスライドを作成した。2012 年 7 月 14 日、10 月 8 日の MLSTS 治験全体者会議での質疑・応答を踏まえ、最終の手順書（別紙）を確定した。

さらに各施設への機器の搬入にあたり、8 月より 11 月にかけて、スパイロメトリーの

現物を使用し、メーカーより担当者への説明、指導を実施した。

以上の対応にて、2012年1月現在、呼吸機能の測定における技術的な問題の報告はない。

C. 研究発表

1. Kawamura K, Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, et al.: Factors influencing the cognitive function in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 25: 2891-2892, 2010.

2. Ishikawa M, Shimohata T, Ishihara T, Nakayama H, et al.: Sleep apnea associated with floppy epiglottis in adult-onset Alexander disease: a case report. *Mov Disord* 25: 1098-1100, 2010.

3. Ozawa T, Shinoda H, Tomita M, Shimohata T, et al.: Tremulous arytenoid movements predict severity of glottic stenosis in multiple system atrophy. *Mov Disord* 25: 1418-1423, 2010.

4. Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, et al.: Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. *Neurology* 76: 1841-1842, 2011.

5. Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, et al.: Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. *BMC Neurol* 12: 130, 2012.

6. Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, et al.: Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. *Mov Disord* 27: 919-921, 2012.

7. Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, et al.: Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 27: 570-574, 2012.

肺機能検査 (PFT) 手順書

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—

Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus
Trial For Safety : MLSTS 治験

治験実施計画書番号 : MLSTS

作成者名 : 新潟大学医歯学総合病院第二内科
中山 秀章

1-5 版 作成日 平成 24 年 9 月 19 日

1. 目的

この使用説明書には、スパイロメトリーのデータ (FEV₁, FVC など) の質を保つための手順、記録管理について書かれています。この使用説明書は、日本呼吸器学会の呼吸機能検査ガイドライン (2004) と MILES 試験の方法に準拠して考案されています。肺機能検査の質を高めるには、不適切な操作を改善し、試験データを解釈し、肺機能においての重要な変化を見いだすことが必要です。肺機能検査 Pulmonary Function Test (以下「PFT」) データを正確に活用するためには、精密なスパイロメトリーの技術が重要となります。そこで、この使用説明書は本研究で使用するミナト医科学のオートスパイロ AS-407 に対する手順を示してあります。なお、この項目末に Visit0 における肺気量および拡散能評価について注意点を記載しました。

2. 準備

(1) 正しく設置が行われていることを確認する

環境条件 (下記参照) を満たしていること

水がかかったりぬれたりしない場所であること

強力な磁力線、X線、風通し、日光、ほこり、塩分、硫黄分を含んだ空気等の恐れのない場所であること

傾斜や振動のある不安定な場所や衝撃のかかる場所でないこと

化学薬品の保管場所やガスの発生する場所ではないこと

(2) 電源スイッチが「切：○」になっていることを確認する

(3) 電源コードの電源プラグを室内コンセント (AC100V、50/60Hz) に接続する。

(4) トランスデューサの接続を確認する

*トランスデューサの着脱時には必ず本体の電源を切ってください。電源の入った状態で抜き差しすると、故障の原因になります。

(5) 使用前の点検を行う

電源プラグと電源コンセントの接触部確認：目視により確実に接続されているか

トランスデューサのコネクタの接触部確認：目視により確実に接続されているか

LCD表示器の確認

プリンタの動作確認

プリンタ用紙の残量確認

環境データの確認

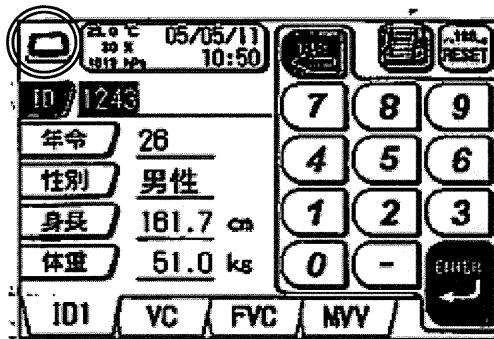
トランスデューサの清浄の確認

(6) 電源スイッチを「入：I」にする。装置を安定させるため、電源投入後 10 分以上ウォームアップ時間を取る。

(7) キャリブレーション・チェック：

キャリブレーション確認は検査日ごとに最低一回、実施する

- ①ID 入力画面上部の、環境データ・日付・時刻が表示されているボタンをタップする
- ②正しい環境 [温度、湿度、気圧] を、入力する→「戻る」ボタンをタップする
- ③キャリブレーション実施
 - i 左上の図 (二重丸) をタップする。



- ii ユーティリティー画面でトランスデューサボタンをタップするとトランスデューサ画面が表示される (取扱説明書 p. 24)
- iii 図のように、トランスデューサの吸気側に校正器、呼気側にフィルタホルダとマウスフィルタを接続する

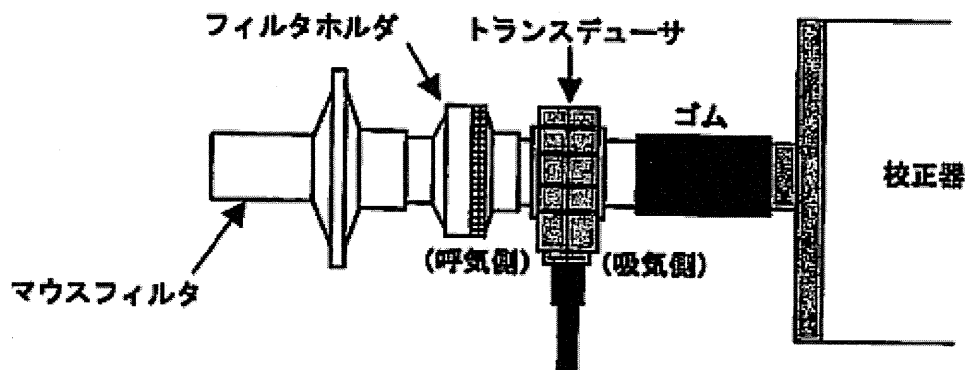


図 47 校正器の接続方法

- ④オフセット校正
 - i 検査日ごとに毎回、行ってください。
 - ii トランスデューサを水平、無風の状態にして、トランスデューサ画面のオフセット校正ボタンをタップする。
 - iii もし、エラー表示された場合には、トランスデューサとの接続不良を確認し、再度、オフセット校正を行う。それでも、表示される場合は、トランスデューサの故障と考えられるので、ミナト医科学の担当者と連絡を取る
- ⑤感度校正

- i オフセット校正を行った場合には、必ず行う。
- ii 「校正器容量」で、使用する校正器の容量を選択する
- iii ピストンを押し込んだ状態にしてトランスデューサ画面の感度チェックボタンをタップする
- iv 感度校正画面（下図）が表示されたら、10 秒間、少なくとも4往復以上、校正器のピストンを端から端まで往復させる。

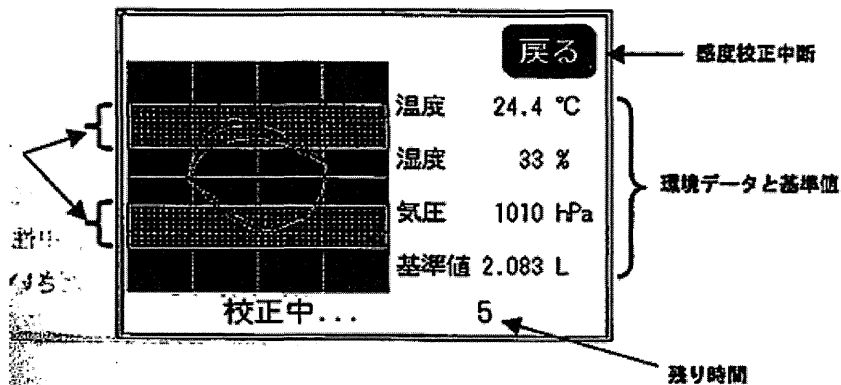


図 49. 感度校正画面

- v フローボリュームカーブが描画されるので、なるべく目標エリアを通るように往復させる。
- vi もし、エラー表示された場合には、トランスデューサとの接続不良を確認し、再度、感度校正を行う。それでも、表示される場合は、トランスデューサの故障と考えられるので、ミナト医科学の担当者と連絡を取る
- vii 戻るボタンを2回タップする。（患者 ID 入力画面となる）

⑥精度チェック

- i スパイロメーターのキャリブレーション・チェックには、ミナト医科学（2L）の専用シリンジを使う；落としたり、ダメージのあるシリンジは、確認が取れるまで、キャリブレーションに使用しない。
- ii 「校正器容量」で、使用する校正器の容量（2L）を選択する
- iii ピストンを押し込んだ状態にしてトランスデューサ画面の精度チェックボタンをタップする（下図）