

好中球：67.0%  
桿状核球：2.0%  
好酸球：4.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：25.0%  
単球：3.0%  
その他：0%  
AST(GOT)：34IU/L  
ALT(GPT)：67IU/L  
ALP：722IU/L  
総ビリルビン：0.8mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.73mg/dL  
総コレステロール：159mg/dL  
LDLコレステロール：92mg/dL  
HDLコレステロール：34mg/dL  
トリグリセライド：271mg/dL  
血糖：102mg/dL  
Na：137mEq/L  
K：4.2mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.025  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：191mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：3.0  
赤血球：12.0/hpf  
白血球：52.5/hpf  
尿細菌：1+  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-

経過：2012/11/2 内服開始後シロリムス2錠で、V2 10.9ng/ml, V3 12.1ng/ml, V3 12.0ng/mlと血中濃度は安定している。12月に入り口内炎が舌部にみられているが、自然に治癒。子宮筋腫があり、LH-RHアナログを婦人科にて継続使用しているが、長期投与不可能のため1月で一度中断することになった。1月に入り頭皮に皮疹がみられている。酸素飽和度は安静時は室内気でも97%と良好であり、胸部写真上も新たな陰影の出現はない。スパイロ上もFEV1：1.63Lと、ベースラインより改善を認めている。

症例：004-002

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：他の薬物によるアレルギー、気胸、労作時呼吸困難

所見：身長166.0cm、体重45.6kg、脈拍79/分、  
血圧116/77mmHg

肺機能：

FEV1：2.38L

FVC：3.18L

DLCO：14.34ml/min/mmHg

TLC：5.45L

FRC：3.54L

RV：2.52L

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

検査データ：

検査日：2012年11月01日

白血球数：3800/ $\mu$ L

赤血球数：457 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：12.7g/dL

ヘマトクリット：39.5%  
血小板：20.8×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：54.0%  
桿状核球：1.0%  
好酸球：4.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：37.0%  
単球：4.0%  
その他：  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：10IU/L  
ALP：187IU/L  
総ビリルビン：0.7mg/dL  
総タンパク：7.4g/dL  
BUN：10mg/dL  
クレアチニン：0.55mg/dL  
総コレステロール：198mg/dL  
LDLコレステロール：99mg/dL  
HDLコレステロール：97mg/dL  
トリグリセライド：50mg/dL  
血糖：88mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.7mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.002  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：+  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：30mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：43.0  
赤血球：1.2/hpf  
白血球：3.8/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012/11/15 内服開始。シロリムス血中濃度は V2 5.0ng/ml, V3 4.8ng/mlと基準値以下となったため、2012/12/14よりシロリムスを3錠に増量、12/21には血中濃度 6.7ng/mlと増加した。12/18夜より37℃台の微熱が出現、市販の感冒薬を服用。咳嗽や喀痰はなかった。体動時の息切れが出現し左の側胸部に違和感を感じた。深吸気や臥位で胸痛もあり。12/21来院し、酸素飽和度は98%と著変を認めなかったが、胸部写真上左下肺野に淡い濃度上昇が出現していた。胸部CTを撮影したところ、左S4に浸潤陰影が出現していたため、シロリムス内服を中断した。CRPは4.16mg/dlと上昇していたが、その他の検査所見に異常を認めなかった。12/25には発熱、胸痛は消失しており、胸部写真上も陰影の消退を認めた。2013/1/4も状態に著変はなかった。1/21に胸部CTでも陰影の消失を認めたため、1/25よりシロリムスを2錠で再開した。2/1には血中濃度 4.7ng/mlと基準より低い値であったが、2錠のまま継続としている。

症例：004-003

年齢：48歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：他の薬物によるアレルギー、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、脂質異常症、更年期障害

所見：身長159.5cm、体重37.0kg、脈拍89/分、  
血圧107/81mmHg

肺機能：未実施

FEV1：L

FVC：L

DLCO:ml/min/mmHg

TLC:L

FRC:L

RV:L

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

検査データ：

検査日：2012年10月24日

白血球数：6400/ $\mu$ L

赤血球数：476 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.1g/dL

ヘマトクリット：46.6%

血小板：17.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：57.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：2.0%

リンパ球：35.0%

単球：4.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：27IU/L

ALP：187IU/L

総ビリルビン：0.9mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：15mg/dL

クレアチニン：0.48mg/dL

総コレステロール：251mg/dL

LDLコレステロール：129mg/dL

HDLコレステロール：114mg/dL

トリグリセライド：109mg/dL

血糖：109mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.6mEq/L

Cl：100mEq/L

pH：6.5

比重：1.018

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：105mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：16.7

赤血球：4.2/hpf

白血球：19.5/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：2012/11/5シロリムス内服開始後 V2 9.2ng/ml, V3 10.7ng/mlと血中濃度は安定している。軽度の倦怠感を認めたが自制内であり、追加治療はなし。口内炎は自然軽快している。軽度の尿たんぱくが出現しており、経過観察中である。体調は安定しており、酸素化の回復も早くなったため日常生活がスムーズに行えるようになってきている。

#### D. 考察

シロリムス投与後重篤な有害事象は認めていないものの、肺陰影を呈した症例を認めた。シロリムスを3錠に増量後数日して呼吸困難や胸痛などが出現し陰影が発見され、シロリムス休薬のみで改善したことから、薬剤の投与が原因となっている可能性がある。3錠への増量のタイミングと一致しており、薬剤性肺炎もしくは免疫抑制による感染症の両者の原因が考えられる。休薬にて完全回復し、現在再開後はまだ症状はみられていない。今後再度の肺陰影の出現の有無を注意深く経過観察する必要がある。

#### 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

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  $\beta$ 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. 2011Nov;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

特記すべきことなし.

##### 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

#### 東北大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：玉田 勉、大河内 眞也、久田 修、海老名 雅仁

施設名：東北大学病院

#### A. 研究の目的、必要性

東北地域の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東北地域における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ー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)：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： 1

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)

治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計1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<sup>註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、プロジェストロン、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：005-001

年齢：45歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び胸水、乳び腹水、蛋白尿、脂質異常症

所見：身長154.8cm、体重47.5kg、脈拍72/分、血圧102/65mmHg

肺機能：

FEV1：1.70L

FVC：2.46L

DLCO:9.49ml/min/mmHg

TLC:4.18L

FRC：2.11L

RV：1.45L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：あり

小結節：なし

嚢胞性変化：なし

過膨張：あり

右胸水を認める：あり

検査データ：

検査日：2012年10月24日

白血球数：6300/ $\mu$ L

赤血球数：449 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.3g/dL

ヘマトクリット：41.2%

血小板：38.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：54%

桿状核球：0%

好酸球：3%

好塩基球：1%  
リンパ球：36%  
単球：6%  
その他：0%  
AST(GOT)：24IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：237IU/L  
総ビリルビン：0.6mg/dL  
総タンパク：8.8g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.69mg/dL  
総コレステロール：202mg/dL  
LDLコレステロール：113mg/dL  
HDLコレステロール：61mg/dL  
トリグリセライド：248mg/dL  
血糖：91mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.5mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.019  
尿糖：-  
尿蛋白：±  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：86mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：91.9  
赤血球：-/hpf  
白血球：10-20/hpf  
尿細菌：1+  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-

経過：1999年10月（32歳時）腹腔出血により外腸骨静脈に付着した平滑筋腫と右卵巣を摘出。2003年3月（35歳時）：「胸が重い」という症状、

労作時呼吸困難を主訴に、胸部CTにて右側乳び胸水と多発嚢胞を指摘され、当院へ紹介となった。2003年4月にTBLB/BALを施行し、Sporadic LAM（組織診断確実例）の診断がつく。腹部は、腹水（穿刺未施行）を認めるが、血管筋脂肪腫、リンパ節腫大を認めず。挙児希望のためホルモン治療を行わず、気管支拡張薬（LABA, LAMA）のみで経過観察中であった。2012年11月2日よりシロリムス錠(1mg)を2錠内服開始した。内服2日目より軽度の口内炎を発症したので、内服7日目からシロリムスを1錠に減量しつつビタミン剤および口内炎治療薬を追加した。この時血中濃度は5.0ng/mlと目標下限であった。口内炎は間もなく改善し、シロリムスは1錠のまま継続した。内服28日目の血中濃度は4.8ng/mlと目標下限を少し下回る程度であった。現時点で胸水の量や肺病変、呼吸機能検査などに特に変化を認めない。

#### 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明らかではない。今後も注意深く治験を遂行していく必要がある。

#### E. 結論

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

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 Ca<sup>2+</sup>-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 interlobular lymphatics 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 31; 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

### 分担研究報告書

#### 信州大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：林田 美江、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

施設名：信州大学医学部附属病院

#### 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：2

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)

治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計2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バ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<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ヶ月目を行う。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) 血清エストロジェン、プロジェストロン、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：006-001

年齢：41歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、腹部リンパ管腫、腎摘出、卵巣摘出

所見：身長159.4cm、体重43.7kg、脈拍105/分、  
血圧100/68mmHg

肺機能：未実施

FEV1：L

FVC：L

DLC0:ml/min/mmHg

TLC:L

FRC:L

RV:L

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

網状影：あり

胸膜癒着：あり

検査データ：

検査日：2012年10月24日

白血球数：6480/ $\mu$ L

赤血球数：499 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.6g/dL

ヘマトクリット：46.0%

血小板：46.7×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：59.1%  
桿状核球：  
好酸球：6.0%  
好塩基球：1.1%  
リンパ球：28.2%  
単球：5.6%  
その他：  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：25IU/L  
ALP：186IU/L  
総ビリルビン：0.92mg/dL  
総タンパク：7.7g/dL  
BUN：13mg/dL  
クレアチニン：0.71mg/dL  
総コレステロール：249mg/dL  
LDLコレステロール：126mg/dL  
HDLコレステロール：99mg/dL  
トリグリセライド：79mg/dL  
血糖：107mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.5mEq/L  
Cl：102mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.005  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：10mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：評価不能  
赤血球：1未満/hpf  
白血球：1未満/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：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。

症例：006-002

年齢：51歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難、持続的酸素を要する

所見：身長149.6cm、体重36.5kg、脈拍67/分、  
血圧146/94mmHg

肺機能：

FEV1：0.86L

FVC：2.25L

DLCO:5.03ml/min/mmHg

TLC:4.11L

FRC：2.84L

RV：1.78L

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

肺野の網状影：あり

検査データ：

検査日：2012年10月24日

白血球数：5990/ $\mu$ L  
赤血球数：525 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：17.3g/dL  
ヘマトクリット：50.2%  
血小板：18.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：43.7%  
桿状核球：  
好酸球：0.2%  
好塩基球：0.0%  
リンパ球：48.2%  
単球：3.8%  
その他：  
AST (GOT)：38IU/L  
ALT (GPT)：34IU/L  
ALP：328IU/L  
総ビリルビン：0.72mg/dL  
総タンパク：7.5g/dL  
BUN：13mg/dL  
クレアチニン：0.66mg/dL  
総コレステロール：231mg/dL  
LDLコレステロール：88mg/dL  
HDLコレステロール：119mg/dL  
トリグリセライド：83mg/dL  
血糖：108mg/dL  
Na：145mEq/L  
K：4.2mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：5.0  
比重：1.015  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：100mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：NORMAL  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1未満/hpf

尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：+  
HBc抗体：+  
HCV抗体：-

経過：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ったが、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。

#### D. 考察

症例006-001において、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以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おいて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

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

現在のところ重篤有害事象なし

#### G. 研究発表

1. Criteria for designation of lymphangiomyomatosis 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.

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

#### 京都大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：平井 豊博、谷澤 公伸、三嶋 理晃

施設名：京都大学医学部附属病院呼吸器内科

#### A. 研究の目的、必要性

近畿地域の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 ③近畿地域における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ー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Siroliimus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)：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)

#### 治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計2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<sup>註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ヶ月目を行う。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、プロジェストロン、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：007-001

年齢：38歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫

所見：身長166.0cm、体重56.0kg、脈拍58/分、

血圧122/72mmHg

肺機能：

FEV1：1.62L

FVC：3.25L

DLCO：8.88ml/min/mmHg

TLC：5.74L

FRC：3.47L

RV：2.21L

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：なし

検査データ：

検査日：2012年11月29日

白血球数：7600/ $\mu$ L

赤血球数：490 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.6g/dL

ヘマトクリット：44.7%

血小板：23.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：58.3%

桿状核球：0%

好酸球：1.5%

好塩基球：0.7%

リンパ球：32.8%

単球 : 6.7%  
その他 : 0%  
AST (GOT) : 24IU/L  
ALT (GPT) : 19IU/L  
ALP : 200IU/L  
総ビリルビン : 0.6mg/dL  
総タンパク : 7.5g/dL  
BUN : 16mg/dL  
クレアチニン : 0.81mg/dL  
総コレステロール : 212mg/dL  
LDLコレステロール : 121mg/dL  
HDLコレステロール : 77mg/dL  
トリグリセライド : 110mg/dL  
血糖 : 99mg/dL  
Na : 141mEq/L  
K : 4.1mEq/L  
Cl : 105mEq/L  
pH : 5.5  
比重 : 1.024  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : ±  
尿中クレアチニン : 154mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 6.0  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 10-19/hpf  
尿細菌 : 1+  
HBs抗原 : -  
HBs抗体 : -  
HBc抗体 : -  
HCV抗体 : -  
経過 : 有害事象5件あったがいずれも重篤な有害事象ではなく、内服を継続中である。  
症例 : 007-002  
年齢 : 28歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症  
合併症 : 気胸、血管筋脂肪腫 (肝臓)、腹痛、血管筋脂肪腫 (腎臓)、アトピー性皮膚炎  
所見 : 身長164.6cm、体重55.1kg、脈拍56/分、  
血圧106/62mmHg  
肺機能 :  
FEV1 : 2.55L  
FVC : 3.02L  
DLCO : 20.90ml/min/mmHg  
TLC : 4.58L  
FRC : 2.71L  
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 : なし  
検査データ :  
検査日 : 2012年11月29日  
白血球数 : 4200/ $\mu$ L  
赤血球数 : 439 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL  
ヘマトクリット : 39.1%  
血小板 : 21.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 55.0%  
桿状核球 : %  
好酸球 : 10.8%  
好塩基球 : 1.9%  
リンパ球 : 26.9%  
単球 : 5.4%  
その他 :  
AST (GOT) : 20IU/L  
ALT (GPT) : 12IU/L  
ALP : 130IU/L



総ビリルビン：0.7mg/dL

総タンパク：6.7g/dL

BUN：13mg/dL

クレアチニン：0.7mg/dL

総コレステロール：196mg/dL

LDLコレステロール：109mg/dL

HDLコレステロール：81mg/dL

トリグリセライド：47mg/dL

血糖：91mg/dL

Na：139mEq/L

K：3.7mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：6.0

比重：1.022

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：1.7mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：11.4

赤血球：>1/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：2+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

経過：有害事象3件あったがいずれも重篤な有害事象ではなく、内服を継続中である

#### 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

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

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 lymphangioliomyomatosis: 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 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.
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, Iinuma 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

### 分担研究報告書

#### 広島大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：服部 登、石川 暢久、井原 大輔、益田 武、堀益 靖、高山 裕介

施設名：広島大学病院

#### A. 研究の目的、必要性

中国地域の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中国地域における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ー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Siroliimus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)：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：2

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)

治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計2例を登録した。(しかしながら、うち1例は、登録後の腹部CTにて大腸の粘膜下腫瘍の存在が判明したため、Siroliimus投与の不適合症例と判断され脱落した。) 2013年1月12日に全施設が