

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^{注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：008-001

年齢：44歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、脂質異常症

所見：身長163.7cm、体重46.9kg、脈拍54/分、
血圧121/82mmHg

肺機能：

FEV1：2.28L

FVC：1.87L

DLCO：13.78ml/min/mmHg

TLC：4.06L

FRC：2.81L

RV：1.82L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：あり

嚢胞性変化：なし

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月23日

白血球数：3770/ μ L

赤血球数：443 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.8g/dL

ヘマトクリット：41.4%

血小板：22.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球：41.9%

好酸球：5.8%

好塩基球：0.8%

リンパ球：45.4%
単球：6.1%
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：22IU/L
ALP：125IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.8g/dL
BUN：19.3mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL
総コレステロール：248mg/dL
LDLコレステロール：135.0mg/dL
HDLコレステロール：113mg/dL
トリグリセライド：57mg/dL
血糖：101mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：5.5
比重：1.008
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：Normal
赤血球：0/hpf
白血球：0/hpf
尿細菌：-
HBs抗原：-
HBs抗体：+
HBc抗体：-
HCV抗体：-

経過：2004年、職場の健診にて右側の気胸を指摘され、前医にて胸腔鏡下にブラ結紮術を受けた際に、胸部CTにて嚢胞様病変を指摘された。

2009年9月には今度は左側の気胸をきたした際に、同病院でのCT所見上、嚢胞性病変の数およびサイズの増大を指摘された。再度胸腔鏡下に胸膜癒着術+肺部分切除術を施行され、その際

の病理組織所見にて肺リンパ脈管筋腫症と診断された。

以後も1年間で3回左側に気胸が発生するエピソードがあり、今後の治療方針についてのセカンドオピニオン目的にて2010年11月30日当科外来を紹介受診した。

以後は当科の外来通院中であったが、2011年2月に右側気胸、8月には再度左側気胸を発症した。安定期の肺機能はおおむね横ばいではあったが、労作時呼吸困難の緩徐な進行を自覚するようになったため、2012年4月よりリュープロレリンの投与が開始された。その後も症状は緩徐に増悪する傾向にあり、現在は家事労作でも息切れを自覚する程度になっている。今回、本治験への参加に同意され、2012年11月6日より治験薬内服を開始している。以後特に重篤な有害事象は認めず内服継続中である。

D. 考察

シロリムス内服開始後約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

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. 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

分担研究報告書

福岡大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：渡辺 憲太朗、白石 素公、原田 泰志

施設名：福岡大学病院

A. 研究の目的、必要性

九州地域の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、③九州地域における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：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：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：009-001

年齢：45歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：腎結石

所見：身長165.6cm、体重64.2kg、脈拍72/分、

血圧126/82mmHg

肺機能：

FEV1：2.20L (83.0%)

FVC：2.94L (92.7%)

DLCO：14.31mL/min/mmHg (65.7%)

TLC：4.53L (108.9%)

FRC：2.65L (105.6%)

RV：1.56L (113.9%)

胸部X線所見

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26日

白血球数：4300/ μ L

赤血球数：408 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.1g/dL

ヘマトクリット：40.0%

血小板：23.2 $\times 10^4$ / μ L

好中球：61.0%

桿状核球：0%

好酸球：1.9%

好塩基球：0.7%

リンパ球：31.5%

単球：4.9%
その他：
AST(GOT)：18IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：189IU/L
総ビリルビン：1.5mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.61mg/dL
総コレステロール：194mg/dL
LDLコレステロール：111mg/dL
HDLコレステロール：65mg/dL
トリグリセライド：64mg/dL
血糖：88mg/dL
Na：141mEq/L
K：3.8mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.5
比重：1.015
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：+
尿潜血：±
尿中クレアチニン：97.9mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：
赤血球：1-4/hpf
白血球：>100/hpf
尿細菌：3+
HBs抗原：-
HBs抗体：+
HBc抗体：-
HCV抗体：-
経過：2012年12月12日よりシロリムス(1mg)を2錠、服薬を開始した。12月26日 シロリムス3錠に増量。
2013年1月8日 39.8℃の熱発と腰痛があった。1月9日よりシロリムスをいったん中止した。1月10日も解熱せず、他院に入院した。WBC増加、

CRP陽性、尿所見より腎盂腎炎と診断し、MEPMで治療を開始した。

腎盂腎炎が軽快し、1月18日退院した。2月14日シロリムスを3錠/日を再開し、現在に至っている。

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

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

腎盂腎炎を発症し、他医に入院した。

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 micafungin/itraconazole 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。

厚生労働研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
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
（MLSTS試験）の実施における薬事上の課題

分担研究者 三上 礼子 東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学

研究要旨

平成24年度厚生労働研究費補助金による難治性疾患等克服研究事業において行われる MLSTS 試験は、リンパ脈管筋腫症（LAM）を適応とするシロリムスの本邦における薬事承認を目的として実施される医師主導治験である。医師主導治験は実施件数が少なくまた製造販売業者主導治験とは異なる背景を有することから、試験の計画・立案から実施に至るまでには、試験計画内容、資金調達方法、使用薬剤の調達及び管理、知的財産の取り扱い、情報開示範囲、被験者の補償と保険、各施設 IRB への対応等、制度化・標準化されていない面が多く、試験実施の障害となっている。

A. 研究目的

MLSTS 試験は、リンパ脈管筋腫症（LAM）を適応とするシロリムスの本邦における薬事承認を目的として実施される医師主導治験である。先に行われた米国における LAM に対するシロリムス投与の第Ⅲ相国際共同臨床試験（MILES trial）（文献1）には厚生労働科学研究費補助金臨床試験推進研究事業の一環として日本人患者も参加し13例が実薬投与を受けた実績がある。MILES trial によりシロリムスの LAM に対する有効性が示されたが、シロリムスは日本における未承認薬剤であること、MILES trial は日本における治験としては行われておらず、日本人におけるシロリムスの安全性データが不足していることなどから、今回の MLSTS 試験の実施を計画した。しかしながら、医師主導治験は製造販売業者主導の

従来の治験に比べて実施件数が非常に少なく、また医師主導治験として計画されるに至った経緯も各治験により異なっているため標準となる具体的な制度や仕組みは未だ未整備の状態である。

本研究では、MLSTS の計画及び実施に伴う薬事制度上の問題点を明らかにし、今後の医師主導試験実施についての課題提起を目的とする。

B. 研究方法

2012年8月より実施される MLSTS 試験について、治験調整委員として計画・立案に参加し実施状況把握に伴い、各具体的問題点を抽出し、制度上の具体的提案を行う。

（倫理面への配慮）

MLSTS 試験については各実施施設におけ

る IRB 審査での承認を得た上で GCP に準拠し施行されている。

C. 研究結果

MLSTS 試験は薬事承認を目的とした医師主導治験であるため、プロトコール作成については、薬事承認申請に必要なかつ十分な内容であるか、規制当局である厚生労働省および医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との確認作業が不可欠であった。当局が求めるデータ内容と実施可能性との調整について、PMDA の薬事戦略相談及び治験相談を活用し、確認しながら計画を進めることが可能であった。

しかしながら本試験は従来多く行われている日本医師会の治験推進事業によるものではないことから、これまでに想定されていない種々の課題が挙げられた。

知的財産の保有者やその規定内容については前例がなく、患者データの帰属と研究者の有すべき知的財産の定義など契約内容についての妥当性を判断する基準が存在していない。

また、被験者に対する有害事象の補償と保険について、試験を一括する契約者の定めがないため、損害保険は各実施施設ごとの契約となり、作業が煩雑となった。補償保険については従来より指摘されておりシロリムスのような免疫抑制剤については適応疾患ごとに保険対象とならないものが多く、本試験においても補償保険契約を得ることができなかった。

厚生労働科学研究費補助金事業であることから、厚生労働省への報告内容と GCP 準拠とする上での具体的なデータ開示範囲についても議論となった。

さらに、本試験は多施設共同試験として施行されていることから、同一プロトコールに基づいた試験ではあるが、各施設の IRB 審査に対応する必要があり、各審査内容にもばらつきが生じるなど実施業務が煩雑であった。

D. 考察

MLSTS 試験は現在進行中であり、今後試験終了時のデータ解析方法、試験結果の取り扱い、製造販売業者との契約内容等さらなる問題点が生じることが予想される。

E. 結論

試験計画段階から実施上まで種々の問題点が挙げられているが、今回の具体的解決方法の妥当性と一般化可能性を幅広く議論し、今後の制度整備と充実を目指してさらなる提案が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

記載すべきことなし

参考文献

1. McCormack FX et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 364:1595-606, 2011

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. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02263.x.
2. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, Nabeshima K, Watanabe K.
Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J*. 2013; 41(1): 243-5.
3. Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H.
The Prognostic Significance of Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Respirology*. 2013; 18: 278-83.
4. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T.
Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation. *Intern Med*. 51(13), 1737-42, 2012
5. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M.
Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. *J Immunol*. 188(11), 5408-20, 2012.
6. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R.
A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone*. 50(5), 1123-1129, 2012
7. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K.
IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 302(9), 2012
8. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.
Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 39, 777-780, 2012
9. 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), 284-293, 2012
10. Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa

- T.
Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami.
Respir Investig. 2012 Dec;50(4):129-34. doi:10.1016/j.resinv.2012.09.001. Epub 2012 Oct 19.
11. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioleiomyomatosis. *Eur J Radiol.* 2012 Dec;81(12):3925-30.
 12. Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, Saito T, Mitani K, Terao Y, Ogishima D, Yao T, Takeda S, Takahashi K, Seyama K. Uterine angiosarcoma associated with lymphangioleiomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Hum Pathol.* 2012 Oct;43(10):1777-84.
 13. 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
 14. 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 Lymphangioleiomyomatosis. *Chest* (in press), 2012
 15. 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.
 16. 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
 17. 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. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 1;185(1):44-52.
 18. 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.
 19. Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M. Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *M.PLoS One.*2012;7(9):e44993.

- doi:10.1371/journal.pone.0044993. Epub 2012 Sep 18.
20. Tanabe N, Muro S, Fuseya Y, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M.
Peri-diaphragmatic lung volume assessed by computed tomography correlates with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012 Oct;17(7):1137-43. doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02221.x.
 21. 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.
Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2012 Apr 18;13:31. doi: 10.1186/1465-9921-13-31.
 22. 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.
Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD. *COPD*. 2012 Aug;9(4):401-8. doi:10.3109/15412555.2012.674986. Epub 2012 Apr 18.
 23. 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.
Oxidative stress induced interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2012 Mar 14;13:19. doi: 10.1186/1465-9921-13-19.
 24. 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.
Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan. *COPD*. 2012 Jun;9(3):235-42. doi:10.3109/15412555.2011.650243. Epub 2012 Feb 23.
 25. Azuma M, Ito I, Matsumoto R, Hirai T, Mishima M.
Pulmonary hemorrhage induced by epileptic seizure. *Heart Lung*. 2012 May;41(3):290-3. doi:10.1016/j.hrtlng.2011.08.003. Epub 2011 Oct 22.
 26. 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.
A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*. 2012 Jan;17(1):164-71. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02069.x.
 27. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, Mishima M, Takahashi K, Seyama K.
Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol*. 2012 Jun;81(6):1340-6. doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.039. Epub 2011 May 7.
 28. 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.
KL-6, a Human MUC1 Mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 99.

29. Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Kawase S, Tanaka S, Yoshioka K, Yokoyama A, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Ohshimo S, Costabel U.
Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med.* 2012; 106: 1756-64.
30. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N.
Cigarette smoking decreases dynamic inspiratory capacity during maximal exercise in patients with type 2 diabetes. *Hiroshima J Med Sci.* 2012; 61: 29-36.
31. Tasaki M, Hattori N, Ihara D, Ohnari Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N.
Case report: A case of Hodgkin lymphoma required a differential diagnosis from sarcoidosis due to elevated serum level of angiotensin converting enzyme (ACE). *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2012; 101:1401-3.
32. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N.
Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig.* 2012; 50: 3-13.
33. 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.
PAI-1 promotes the accumulation of exudate macrophages and worsens pulmonary fibrosis following type II alveolar epithelial cell injury. *J Pathol.* 2012; 228: 170-80.
34. 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.
Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer. *Pathobiology.* 2012; 79: 24-33.
35. Uchino J, Hirano R, Tashiro N, Yoshida Y, Ushijima S, Matsumoto T, Ohta K, Nakatomi K, Takayama K, Fujita M, Nakanishi Y, Watanabe K.
Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(8): 4187-90.
36. Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, Harada T, Watanabe K.
Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer. *J Infect Chemother.* 2012; Sep 28.
37. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M, Fujita M.
Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig* 2012; 50(3): 88-97.
38. Ishitsuka K, Uchino J, Kato J, Ikuta M, Watanabe K, Matsunaga A, Tamura K.
First reported case of hemoglobin lancing in Asia detected by false low oxygen saturation on pulse oximetry. *Int J Hematol.* 2012; 95(6): 731-2.
39. Fujita M, Tao Y, Kajiki A, Ouchi H, Harada E, Ikegame S, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y.
The clinical efficacy and safety of micafunginitraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma. *J Infect Chemother* 2012; 18(5): 668-74.

40. 井上典子,梶正美,小神晴美,渡辺真理,関根優,白山早起,藤本陽子,瀧澤淳,牧口智夫,布施一郎,中田光
GMP に基づく CPC の構造と設備、細胞プロセッシング室運営マニュアル：
18-31,2012.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

