

201324048A

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

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの
安全性確立のための医師主導治験

平成 25 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 中田 光

平成26(2014)年3月

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

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中田 光

平成26（2014）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験
平成 25 年度研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告書	中田 光	1
II. 施設毎の分担研究報告書		
1. 新潟大学医歯学総合病院	高田 俊範 他	8
2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明	10
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一	13
4. 北海道大学病院	西村 雅治 他	17
5. 東北大学病院	玉田 勉 他	20
6. 信州大学医学部附属病院	久保 恵嗣 他	24
7. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃	26
8. 広島大学病院	服部 登	30
9. 福岡大学病院	渡辺 憲太朗	35
10. 東北薬科大学病院	海老名 雅仁	38
11. 東京医科大学病院	中山 秀章	39
III. 課題毎の分担研究報告書		
1. Sirolimus が好中球/単球の JAK-STAT 経路におよぼす影響の検討	中田 光	41
2. 新潟大学医歯学総合病院	田澤 立之 他	44

3. 有害事象に対する対応	高田 俊範	53
4. 呼吸機能検査のデータ管理と1年目までの結果の概略	中山 秀章	56
4. MLSTS に対するシロリムス投与の安全性多施設共同治験 における EDC システムの開発とその運用	赤澤 宏平	58
5. シロリムスの薬物動態に関する中間解析	海老名 雅仁	60
6. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明 他	63
7. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一 他	115
8. 北海道大学病院	西村 正治 他	161
9. 東北大学病院	玉田 勉 他	171
10. 信州大学医学部附属病院	久保 惠嗣他	177
11. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃 他	182
12. 広島大学病院	服部 登 他	190
13. 福岡大学病院	渡辺 憲太朗 他	198
14. MLSTS 医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究	三上 礼子	203
IV. 平成 24 年度研究成果の刊行に関する一覧		205

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	中田 光	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	教 授
研究分担者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	教 授
	赤澤 宏平	新潟大学医歯学総合病院 医療情報部	教 授
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター	部 長
	瀬山 邦明	順天堂大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	前任准教授
	田澤 立之	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	准 教 授
	三上 礼子	東海大学医学部 基盤診療学系臨床薬理学	講 師
	高田 俊範	新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター	センター長 (特任教授)
	中山 秀章	東京医科大学病院 呼吸器内科	准 教 授
	西村 正治	北海道大学大学院 医学研究科呼吸器内科学	教 授
	海老名雅仁	東北薬科大学病院 呼吸器センター	センター長
	久保 恵嗣	信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症内科	特 任 教 授
	服部 登	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 分子内科学	准 教 授
	渡辺憲太郎	福岡大学医学部医学科 呼吸器内科学	教 授
	玉田 勉	東北大学病院 呼吸器内科	講 師
研究協力者	長井 桂	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	助 教
	大河内眞也	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器病態学	助 教
	森山 寛史	新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科	特 任 助 教
	吉澤 弘久	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	准 教 授
	大嶋 康義	新潟大学医学部総合病院 生命科学医療センター	特 任 助 教
	林田 美江	信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症内科	医 師
	平井 豊博	京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学	准 教 授
	谷澤 公伸	京都大学大学院医学研究科 呼吸管理睡眠制御学講座	特定助教
	新井 徹	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 呼吸器科	医 長
	杉本 親寿	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 治験管理室	室 長
	光石陽一郎	東北大学 高等教育開発推進センター	助 教
	田中 崇裕	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	特 任 助 教
	北村 信隆	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	研究支援者
	赤坂 圭一	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター	特任准教授
事務局	横田 里子	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター 〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通1-754 TEL 025-227-2029 FAX 025-368-9022 e-mail yokota-satoko@med.niigata-u.ac.jp	
		新潟大学医歯学総合病院 管理運営課 臨床研究支援係 TEL 025-227-2422 FAX 025-227-0720 e-mail eisato@adm.niigata-u.ac.jp	
経理事務担当者	佐藤 栄作	新潟大学医歯学総合病院 管理運営課 臨床研究支援係 TEL 025-227-2422 FAX 025-227-0720 e-mail eisato@adm.niigata-u.ac.jp	

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

研究代表者 中田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

研究要旨

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は LAM 細胞とよばれる由来不明の細胞が肺や腎臓で増殖し、呼吸不全が進行する難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。LAM 細胞は、癌抑制遺伝子 TSC1 あるいは TSC2 の点変異を持つことから、それらの下流にある mTOR のインヒビターであるシロリムスが治療薬として有望視され、国際共同臨床研究 MILES 試験が実施され、1年間投与の有効性と安全性が確認された。しかし、MILES 試験は、自主臨床研究の形で行われたため、薬事承認に至っていない。今回、我々は、全国9施設が参加する医師主導治験を実施し、このデータと MILES 試験の結果をもとにファイザー株式会社とライセンスアウト先企業のノーベルファーマ社と協力し、薬事承認を目指している。また、シロリムスは副作用が多く報告されているので、本治験でシロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に全国の LAM 化学療法の拠点病院創りを行う。本治験は、中等～重症の LAM 患者 65 例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、同医療情報部が EDC システムを立ち上げた。2012年9月より患者登録を開始し、同年12月末までに63例を登録した。50例が6ヶ月服用した2013年6月までの6ヶ月総括報告書を作成し、ノーベルファーマ社が2013年10月21日薬事承認申請を行った。さらに2013年12月末までのデータを解析した12ヶ月総括報告を同年3月にPMDAに提出し、同年6月に薬事承認の見込みである。

A. 研究目的

本事業の目的は、50～60例の患者にシロリムスを2年間投薬し、①6ヶ月、12ヶ月総括報告をPMDAに行い、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し、③全国にLAM治療拠点を創ることである。

- ①の薬事承認であるが、2013年6月にデータロック8月末までに6ヶ月総括報告書を作成し、9月27日の治験調整委員会で承認した。この報告書と、MILES試験のデータとともにPMDAに10月21日に薬事承認申請した。PMDAは、i) MILES試験で改善するとされた一秒量、努力性肺活量、QOL、血清血管内皮増殖因子濃度については、同様の評価を求めている。ii) 治験期間中に少数例の薬物動態調査をおこなうこと。iii) MILES試験と同様に薬用量の

調節を行うこと(つまり、毎回来院時に採血し、シロリムスのトラフ値を5-15ng/ml内に入るように服薬する錠数を調節すること)を求めており、治験実施計画書に反映させている。薬物動態調査は、2013年4月までに近畿中央胸部疾患センターと順天堂大学医学部付属病院にて、計10例の被験者から同意を得て1泊2日の入院中、計8回の採血を行い、血中シロリムス濃度を測定した。

- ②の長期投与の安全性であるが、シロリムスが薬事承認されると、多くの患者は、2年以上の長期にわたって服薬することが予想される。MILES試験では、1年間の服薬期間内で1例もシロリムス肺臓炎が起こらなかったが、今回の治験では、12ヶ月で3例のシロリムス肺臓炎が報告されており、十分注意していきたい。

③ のLAM治療拠点の確立であるが、シロリムスの発売を2014年9月に予定しているノーベルファーマ社とともに発売後の副作用や患者コホート調査の体制について話あっている。今回の治験に参加した9病院は、実用化後も地域のLAM治療拠点として機能してくれることを期待している。

B. 研究方法

本研究は、ファイザー社より治験薬と安全性情報の供与を受け、ノーベルファーマ社が薬事承認申請し、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班員が参加し、実施する多施設共同医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、同医療情報部が情報センターをになう。全国9施設で統一プロトコールに基づいて行われる。

1. 治験体制 (図1)

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

調整医師：中田 光、井上義一、瀬山邦明、田澤立之、高田俊範、GCPアドバイザー：三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部
EDC作成、管理、データ解析赤澤宏平

治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

安全性監視委員会：5大学の呼吸器専門医から構成される安全性を審査する委員会。

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

治験実施施設：北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院、京都大学病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、新潟大学医歯学総合病院、広島大学病院、福岡大学病院

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

治験薬提供：ファイザー社

MLSTS医師主導治験の実施組織

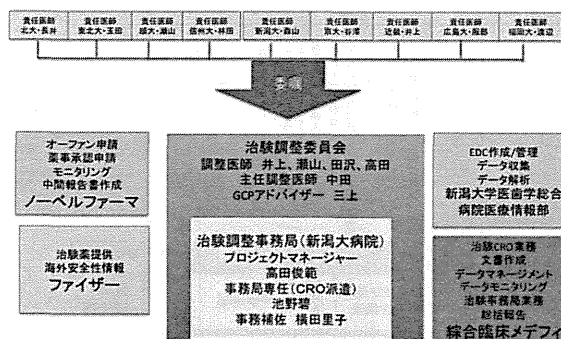


図1：実施組織図

2. 治験概要

登録症例数：63例 登録期間：平成24年9月～12月 治験デザイン：第II相オープン試験

主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス (ラパマイシン) の長期投与による有害事象の頻度

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

選択基準：a. 18歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1)～4)のいずれかを認める。1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清VEGF-D値 \geq 800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳糜胸水や乳糜腹水の合併；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

3. 治験の進捗状況と今後のスケジュール

2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、9月より患者登録を開始し、12月末までに全63例 (目標65例)の登録を終えた。2013年4月までに薬物動態調査を10例において実施した。6ヶ月総括報告書を8月末までに作成し、9月に治験調整委員会で承認し、10月21日にノーベルファーマ社が薬事承認申請を行った。その後、50例が1年服薬を終える2013年12月以降に12ヶ月総括報告書を作成し、2014年3月にPMDAに提出する。同年6月に薬事承認の見込みである。

MLSTS治験全体のスケジュール

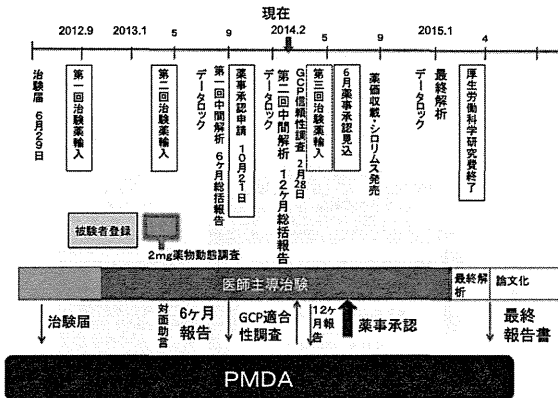


図2：治験スケジュール

4. 治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用を、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、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) 10例における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者において来院ごとの血中トラフ値 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(月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を1mgで投与した被験者における1mg投与期間と2mg投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

○倫理面への配慮

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

本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

本試験の開始にあたり、全担当医師は被験者本

人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意志による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意志を再度確認するとともに、事前に治審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

倫理審査委員会承認年月日は以下のとおりである。

新潟大学医歯学総合病院	2012年5月22日
順天堂大学医学部附属病院	2012年5月22日
近畿中央胸部疾患センター	2012年5月11日
北海道大学附属病院	2012年7月17日
東北大学医学部附属病院	2012年8月27日
信州大学医学部附属病院	2012年7月24日
京都大学医学部附属病院	2012年9月19日
広島大学医学部附属病院	2012年8月6日
福岡大学医学部附属病院	2012年8月22日

臨床研究の登録を以下のように行った。

①治験届

初回治験届出番号：24-1377

届出年月日：2012年6月29日

治験計画変更届：24-3106

届出年月日：2012年10月10日

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

日医治促ID：JMA-IIA00096

治験促進センター登録日：2012-08-17

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

C. 研究結果

1. 被験者参加状況

2012年9月より、被験者登録が開始され、12月31日までに63例が登録され、2014年1月31日までに7例が脱落し、現在56例が登録されている(図3)。

治験継続・中止状況

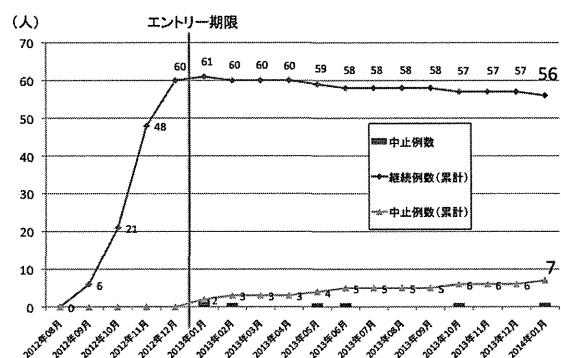


図3：登録患者推移

施設毎の症例数は、近畿中央胸部疾患センターが24例、順天堂大が25例を登録し、2施設で全体の80%の登録症例数を占めた(図4)。

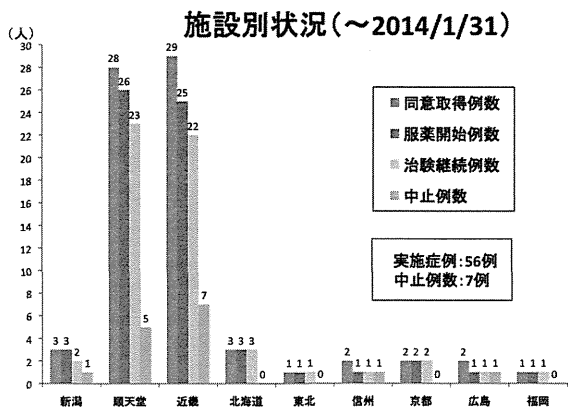


図4：施設別登録患者数

2. 有害事象

2013年12月12日までの有害事象は総数978件であり、臓器別では、図5に示すように胃腸障害が330件で多く、ついで感染症、皮膚皮下組織障害、呼吸器胸郭・縦隔、神経系の順であった。消化器のうち、口内炎が181、口唇炎が9、口角炎が8であった。MILES試験の時に、日本人で有意に多いとされたざ瘡およびざ瘡様皮膚炎は、今回も多かった。

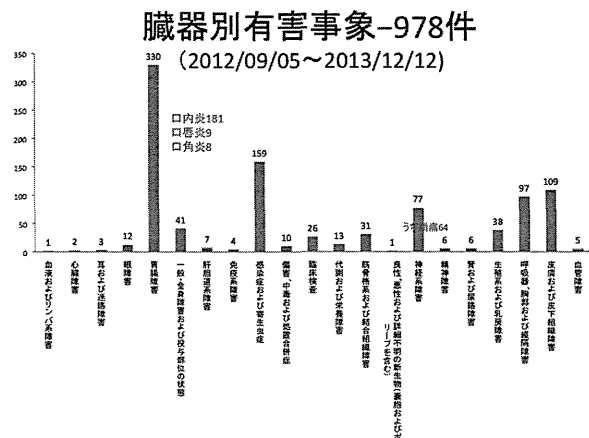


図5：臓器別有害事象

一方、重篤有害事象は、2014年1月6日までに25件発生した(図6)。Grade 4-5の重篤有害事象はなかった。臓器別では、呼吸器胸郭・縦隔が9件で、内訳は、気胸2、急性呼吸不全1、呼吸困難

2、血気胸1、薬剤性肺障害3であった。薬剤性肺障害3のうち、2件は、画像のみの異常で、休薬後に再開したが、1件は、咳嗽、呼吸困難を呈したため、治験責任医師の判断で治験中止とした。

臓器別重篤有害事象 (2012/09/05~2014/1/6)

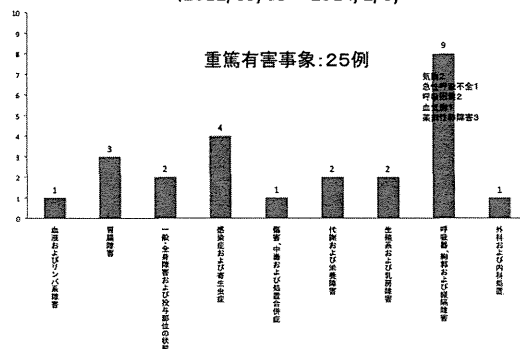


図6：臓器別重篤有害事象

3. 呼吸機能に対する効果

ベースライン時の患者の重症度を示す%予測一秒量(%FEV1.0)は、図7のような分布となり、MILES試験では、選択基準に70%未満という項目が入っていたため、今回の分布は70%以上の予測一秒量を示す症例が24例もあった。

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

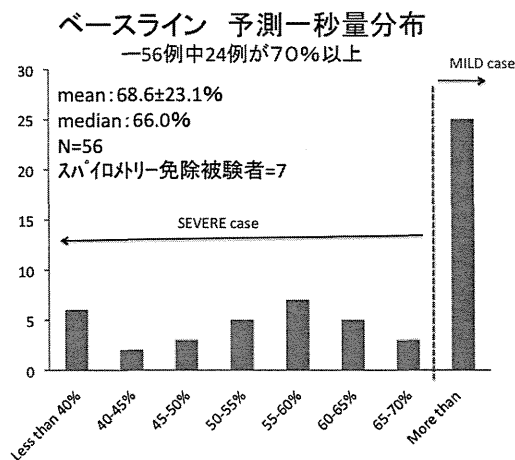


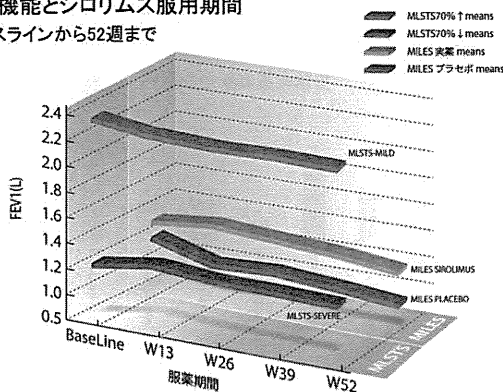
図7：%予測一秒量の分布

予測一秒量70%以上をmild case、未満をsevere caseとして、severe caseの52週までの肺一秒量の変化は、MILES試験の日本人の実薬群と全く一

致し、MILES試験の偽薬群を有意に上回っている(図8)。Mild caseは、52週までほぼ横ばい状態である。

予測肺一秒量では、severe caseがベースライン時の平均51.4%であったのに対し、52週では57.1%まで改善している。Mild caseでは、ベースライン時平均89.9%が52週では、90.7%となっている。

呼吸機能とシロリムス服用期間
ベースラインから52週まで



本試験でベースライン時の予測一秒量70%以下の群とMILES試験の実薬群では経時変化のパターンがほぼ一致している

図8：52週までの肺一秒量の推移

4. QOLに対する効果

QOLアンケートとして、EuroVAS、FPI、SGRQを実施した。VAS、FPIともにベースラインと6ヶ月、12ヶ月の値に有意差がなかった。SGRQでは、ベースラインと52週の症状で、severe caseでは、-3.6の改善傾向が見られた。Activity, impactでは変動がなかった。一方、mild群では、症状で+3.1の悪化傾向があり、それ以外では変動がなかった(図9)。

QOLの改善 %FEV1(70%)による層別解析

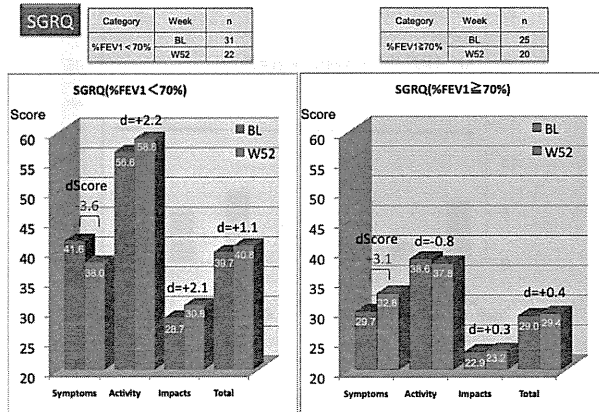


図9：SGRQの各パラメーターの変化

5. シロリムスのトラフ値

投薬開始して7日以内のシロリムストラフ値は、 6.2 ± 2.6 ng/ml (n=61) であり、MILES試験の日本人実薬の 7.94 ± 3.1 ng/mlよりも有意に低かったが、12, 24, 36週ではMILES試験のデータを差がなかった(図10)。これは、最初のトラフ値で、本試験では、5ng/mlを下回る被験者が22名も出たことによる。プロトコルにより、用量を2mgから3mgに増量した被験者が19名おり、2回目以降はMILES試験とほぼ同等の値となっている。

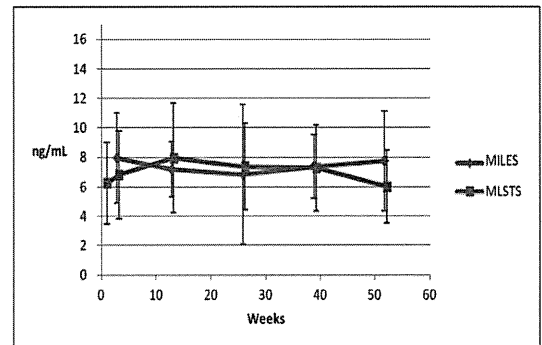


図10：血中トラフ値の推移

次に用量別のトラフ値の推移を見ると、1mg服薬群では、2mg以上の服薬群に比べて有意に低値となっていたが、2mg、3mg、4mgの間に有意差が観られていない(図11)。

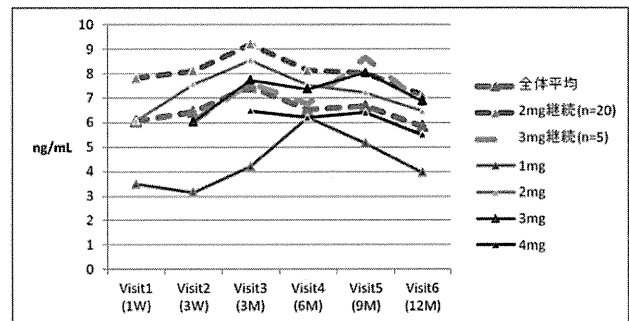


図11：用量毎のトラフ値の推移

6. 結果のまとめ

- ・目標症例数65例のうち、2012年12月31日までに63例を登録した。現在56例治験継続中である。
- ・全ての有害事象が本年12月12日まで978件あった。また、重篤有害事象が25件あった。薬剤性肺障害が3例報告された以外は、先行するMILES試験でみられたものと類似していた。
- ・%予測一秒量が70%以上の症例が24例あり、1年間の投薬で一秒量は不変であった。%予測一秒量が70%未満の症例については、一秒量の改善が見られた。この群についてはMILESの結果と一致した。

・SGRQでは、呼吸困難症状が%予測一秒量が70%未満の群で改善傾向があった。

・Visit2のtrough levelの平均が6.1 ng/mlであった。5 ng/mlを下回った症例が22例(60例中)もあった。しかし、visit3以降、用量調節後は、MILES試験のトラフ値とほぼ同等の値を示した。

D. 考察

臓器別の有害事象は、MILES試験と本治療で内容が酷似しており、消化器特に口内炎の頻度は、本治療でも最も頻繁に起こった。MILES試験では報告されなかったシロリムス肺臓炎が3例あり、うち2例は画像上スリガラス影が出現したのみで症状徴候に反映されなかった。また、中止後陰影は改善し、再開することができた。残り一例は、咳嗽、労作時呼吸困難などの症状があり、再開は困難と考えて、中止とした。シロリムス肺臓炎は、10人に一人という高頻度で起こるとされるが、今回の症例のように無症状のうちに経過する症例も多く、LAM患者に起こる肺臓炎については、市販後も記録を取っていく必要があるだろう。

予測一秒量が70%未満の中等重症例における肺一秒量に対する効果は、MILES試験に引き続き、有効性が確認できた。予測一秒量が70%以上の軽症例については、1年間の服薬でほとんど変化がなかったが、今回の試験ではプラセボ群をおいていなかったもので、何とも効果が判定できない。また、MILES試験では、肺一秒量の改善は、9ヶ月目をピークに以後下降傾向を取ったが、今回の治療では、9ヶ月以降も下降することなく、ほぼ横ばいとなった。12ヶ月以降の推移が注目される。

中等重症者における肺一秒量の改善に比べて、QOLの改善が芳しくなかった。これには、二つの原因があるかも知れない。一つは、口内炎、アクネ様皮疹などの副作用が多いため、精神面で改善を自覚できていない可能性がある。もう一つは、主症状である呼吸困難感、高炭酸ガス血症を反映しているとしたら、肺胞壁の破壊によると思われる炭酸ガスの停留は、シロリムスにより改善しないかもしれない。

シロリムスの初回トラフ値は、MILES試験の時に比べて低い値となったが、これは、軽症例にトラフ値が低い患者が多いためであることがわかっている。用量調節した結果、visit2以降は、MILES試験とほぼ同等のレベルになっている。興味深いのは、2mg、3mg、4mg服薬群に差が無く、1mgが低かったことである。シロリムスは血中ではほと

んどが赤血球に存在することがわかっており、3mg、4mg服薬の時に血中濃度がどのような挙動を取るのか、今後検討する必要があるだろう。

E. 結論

有害事象は、先行するMILES試験でみられたものと類似しており、本薬の1日量1~4mgの6ヶ月間投与に対する日本人LAM患者の忍容性は良好であることが示唆された。

重篤な有害事象として本薬との因果関係が疑われる薬剤性肺障害が3例に発現した。

本薬の12ヶ月間投与は重症日本人LAM患者におけるFEV1を安定させ、QOLを改善させることが確認された。

F. 研究発表

学術論文

- Tazawa R, Inoue, Y(19名略), Nakata, K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *CHEST in press*.
- Handa T, (3名略), Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease *Respiratory Investigation*. 2014 ;52(1):75-9.
- Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods*. 2013 Nov 23. pii: S0022-1759(13)00327-X
- Nei T, Urano S(10名略), Tazawa R, Nakata K. Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):357-64.
- Young LR, Lee HS, (5名略), Koh Nakata, (14名略) McCormack FX. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):445-452.
- Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H. Mycoplasma pneumoniae Extract Induces an IL-17-Associated Inflammatory Reaction in

Murine Lung: Implication for Mycoplasmal Pneumonia. *Inflammation*. 2012

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

○ Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells.

J Immunol. 2012 Jun 1;188(11):5408-20

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

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

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

○中田光、L AMの病因 日本胸部臨床 70(10): 1001 -1006 2011

○Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184:741

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

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

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

○中田 光、稀少肺難病の克服に向けて、第53回日本呼吸器学会総会特別講演、2013年5月19日、東京国際フォーラム

○中田 光、第11回 LAM勉強会講演 2013年10月13日 於大阪ライフサイエンスセンター

開設したホームページのアドレス

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

H. 知的財産権の取得状況

記載すべきことなし。

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

新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター

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疾患である。一方、シロリムスは、米国で腎移植の際の拒絶予防に免疫抑制薬として使用されている。分子遺伝学的研究から、LAMの発症に関わる細胞内蛋白は、シロリムスの作用機序の鍵となる細胞内蛋白と同一であることが見出された。米国で行われたI/II相試験、および第III相試験（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。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。そこで我々は、①シロリムスの薬事承認の獲得、②シロリムス長期投与の安全性の確立、および③本邦のLAM治療拠点医療機関の確立を目的に、第II相医師主導治験を開始した。全国で63例のLAM患者がシロリムス内服を開始し、現在57例が内服中である。シロリムス内服後12カ月間に、のべ978件の有害事象が報告された。このうち、重篤有害事象はのべ25件にのぼった。薬剤性肺障害は3件みられたが、シロリムス内服の中止と適切な対応によりいずれも改善した。

A. 研究目的

シロリムス（ラパマイシン）は、LAMの発症に重要な役割を持つ哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mammalian target of rapamycin、mTOR）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。本邦のLAM症例に対するシロリムス長期投与の安全性を確立するため、現在実施中の医師主導治験で報告された有害事象の内容とその対応を明らかにする。

B. 研究方法

有害事象とは、治験への参加に伴って被験者に発現した望ましくないかつ意図的でない徴候、症状または疾患のことをさす。その中で、死に至る事象、生命を脅かす事象、入院加療、または入院期間の延長を要する事象、持続的または重大な障害／機能障害をもたらす事象、先天性奇形／欠損をきたす事象を、特に重篤有害事象

と呼ぶ。重篤な有害事象とみなされる医療事象には、静脈内抗生物質投与が必要な感染症、間質性肺疾患、出血、アナフィラキシーが含まれる。一昨年9月からシロリムス内服が開始された第II相医師主導治験において、内服後12カ月でデータを固定し、有害事象および重篤有害事象の件数と内容、その対応について調査した。

（倫理面への配慮）

本治験を実施するにあたり、平成9年3月27日厚生省令第28号（最終改正：平成20年2月29日付厚生労働省令第24号）「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、ならびにヘルシンキ宣言（2008年改訂）を遵守して実施する。

C. 研究結果

【有害事象】

シロリムス内服後12カ月間に、のべ978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、ついで感染症・寄生虫症、皮膚および皮下組織障害、呼吸器系障害の順番であった。胃腸障害のうち、半数以上は口内炎で、ついで下痢、口唇炎がみら

れた。感染症・寄生虫症のうち、半数以上は鼻咽頭炎で、ついで気管支炎、胃腸炎がみられた。皮膚および皮下組織障害では、発疹、ざ瘡様皮疹、ざ瘡が2/3を占め、薬疹と思われる皮疹はなかった。呼吸器、胸郭および縦隔障害では、2/3が上気道炎であった。なお、感染症・寄生虫症の鼻咽頭炎を呼吸器系障害に分類すれば、全有害事象では胃腸障害について2番目の頻度となった。

【重篤有害事象とその対応】

シロリムス内服後12カ月間に、全25件の重篤有害事象がみられた。このうち、シロリムス内服前に発症した2件の気胸、外傷による肋骨骨折と気胸、および妊娠中絶は、“治験薬との因果関係なし”と判断される。残る20件のうち、6件(2件ずつ三例)は同日あるいは連日のイベントであるため、それぞれ1件に集約された。そのため、シロリムスとの関連が否定できない重篤有害事象は、12ヶ月間でのべ17件となった。17件の内訳では、呼吸器系障害6件、消化器系障害5件、泌尿生殖器系障害3件、造血器系、全身症状、皮膚が各1件みられた。呼吸器系障害6件のうち薬剤性肺障害が3件みられたが、いずれも薬剤内服の中止と適切な治療により改善した。

D. 考察

シロリムスは、細胞内でmTORに結合する。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、この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に含まれる薬剤としても用いられている。このような作用機序を持つ反面、シロリムスは薬剤毒性も有する。具体的には、間質性肺疾患、口内炎、脂質異常症、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。

MILES試験では、46症例が一年間シロリムスを内服した。これら46例に、のべ23件の重篤

有害事象がみられた。今回の治験では約60名がシロリムスを内服するため、MILES治験の約1.3倍、すなわち29.9件の発生が予測される。しかし、実際には12カ月間にみられた重篤有害事象はのべ25件にとどまった。

25件のうち、薬剤性肺障害(間質性肺疾患)が3件みられた。LAM症例は、原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。また薬剤による間質性肺疾患は、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。本治験では3件の間質性肺疾患がみられたが、いずれも薬剤内服の中止と適切な治療により改善した。

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相医師主導治験が進行中である。シロリムス内服後12カ月間に、のべ978件の有害事象が報告された。このうち、重篤有害事象はのべ25件にのぼった。薬剤性肺障害は3件みられたが、適切な対応によりいずれも改善した。

F. 研究発表

記載すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

記載すべきことなし。

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学医学部附属順天堂医院

研究要旨

MLSTS 試験に 26 例が登録して治験を開始した。うち 1 例 (002-012) は内服後に有害事象 (ニキビ様皮疹、動悸、下肢違和感などの様々な症状) のため約 6 ヶ月目で同意を取り消し脱落した。25 例が 1 年間の治験を終了し、23 例が 2 年目の継続に同意した。1 年間のみで終了した理由は、1 例 (002-010) は妊娠希望、1 例 (002-013) は内服による効果を感じることがなく有害事象が多かった、ためであった。1 年間の MLSTS 試験において、口内炎、ニキビ様皮疹、頭痛、月経不順、上気道炎・気管支炎などの感染症、多くの症例で認められた血液検査値では、赤血球恒数の異常 (MCV・MCH の低下)、脂質異常症、タンパク尿、白血球減少、などが認められた。重篤有害事象 (SAE) は 4 例で認めた。1 例は、気管支炎・急性呼吸不全による入院が 1 例 (002-018)、下腹部痛による入院が 1 例 (002-023)、月経過多・貧血による入院が 1 例 (002-003)、薬剤性肺障害 (入院はせずに外来管理) が 1 例 (002-028)、であった。有害事象のほとんどは、すでに海外で報告されている事象であったが、赤血球恒数へのシロリムスの影響は未報告と思われた。登録 26 例中 23 例 (88.5%) が 2 年目の継続を希望したことは、既知の有害事象は認めるものの、薬効と有害事象とのバランスの観点からは、シロリムスは日本人の LAM に対しても治療薬として受け入れられると思われた。

A. 研究の目的と必要性

本治験でシロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に関東の LAM 化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症の LAM 患者 65 例を対象に 2 年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第 II 相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、新潟大学医歯学総合病院、広島大学病院、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院では、統一プロトコルを順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会に申請し、2012年5月25日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年8月1日より開始した。

同年12月31日までに28例を登録した。

9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、6ヶ月総括報告書を作成し、2013年10月21日に薬事承認申請した。被験者全員が、12ヵ月服薬を終えた2014年1月に12ヶ月総括報告書を作成し、2014年3月にPMDAに提出する。2014年6月に薬事承認の見込みである。投薬は、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月末までに最終総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

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

治験責任医師:瀬山 邦明

治験分担医師:関谷 充晃、佐藤 輝彦、吉見 格

関係文書の審査:順天堂大学医学部附属順天堂医院
治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会:瀬山 邦明が委嘱して統一プロト
コールの立案、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:28例

登録期間:2012年8月1日～2012年12月31日

治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目:リンパ脈管筋腫症患者におけるシロ
リムス(ラパマイシン)の長期投与による有害事象
の頻度

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力性肺活量
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、症
例報告書は順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審
査委員会に申請し、2012年5月25日に承認された。
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わ
ない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情
報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患
者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。
3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試
験内容を十分に説明し、本試験への参加について文

書により被験者本人の自由意思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
被験者の意思を再度確認するとともに、事前に治験
審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、
被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012年8月1日～2012年12月31日にかけて、28例の
被験者を登録し、26例が投薬を開始した。その後、
2014年1月31日までに24例が治験を継続、4例が中止
した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、371
件の有害事象(うち重篤有害事象7件)が発生した。

D. 考察

有害事象のほとんどは、すでに海外で報告されて
いる事象であったが、赤血球恒数へのシロリムスの
影響は未報告と思われた。海外でのシロリムスの使
用の多くは、腎臓移植時の臓器拒絶反応を制御する
ために投与される。そのため、既存の腎疾患、他の
免疫抑制剤の併用、等の要因により、シロリムス単
独による赤血球系への効果は評価ができていない。
一方、MLSTS試験では2年間にわたってシロリムスの
造血系への影響が評価可能であり、赤血球恒数の2
年目の変化に注目したい。

登録26例中23例(88.5%)が2年目の継続を希望し
たことは、既知の有害事象は認めるものの、薬効と
有害事象とのバランスの観点からは、シロリムスは
日本人のLAMに対しても治療薬として受け入れられ
ると思われた。

E. 結論

23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

口内炎、ニキビ様皮疹、皮疹、頭痛、腹部痛、上
気道炎、気管支炎、外傷性血気胸、外傷性肋骨骨折、
急性呼吸不全、月経不順、月経過多、貧血、薬剤性
肺障害、赤血球恒数の異常(MCV・MCHの低下)、脂
質異常症、タンパク尿、白血球減少、など

G. 研究発表

1. Suzuki K, Seyama K, Hayashi T, Yamashiro Y,
Shiraishi A, Kuwatsuru R. Reversed halo sign in
tuberous sclerosis complex. Case Rep Radiol.

- 2013;2013:428501.
2. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013 Sep;51(3):175-83.
 3. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1253-9.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, Nakatani Y, Hebisawa A, Konno R, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol*. 2011 Dec;35(12):1776-85.
 7. 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 lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol*. 2012 Jun;81(6):1340-6.
 8. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Yao T, Suda K, Seyama K. Loss of heterozygosity on tuberous sclerosis complex genes in multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Mod Pathol*. 2010 Sep;23(9):1251-60.
 9. The International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform.
 10. 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. *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar;8(1):81-7.
 11. Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, Mitani K, Sato T. Lymphangioleiomyomatosis: a disease involving the lymphatic system. *Lymphat Res Biol*. 2010 Mar;8(1):21-31.
 12. Seyama K, Mitani K, Kumasaka T, Gupta SK, Oommen S, Liu G, Ryu JH, Vlahakis NE. Lymphangioleiomyoma cells and lymphatic endothelial cells: expression of VEGFR-3 in lymphangioleiomyoma cell clusters. *Am J Pathol*. 2010 Apr;176(4):2051-2; author reply 2052-4.
 13. Takagi Y, Sato T, Morio Y, Kumasaka T, Mitani K, Miyamoto H, Iwakami S, Kodama Y, Onuma E, Seyama K, Takahashi K. A pleuro-peritoneal communication through the diaphragm affected with lymphangioleiomyomatosis. *Intern Med*. 2010;49(5):439-45.
 14. Malinowska-Kolodziej I, Finlay G, Campbell G, Garcia-Moliner ML, Weinstein B, Doughty CA, Qin W, Butterfield C, Short S, Seyama K, Kwiatkowski DJ. Lymphangioleiomyomatosis: cause of a malignant chylous pleural effusion. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):e4-6.
- 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。

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験 Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 井上 義一

国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部

研究要旨

当院において24例の sporadic LAM 症例、1例の結節性硬化症 LAM に対してシロリムス投与を行った。薬剤性肺傷害1例、妊娠中絶1例、妊娠希望1例の合計3例でシロリムス投与が中止となった。最終投与量（2014年1月31日現在）は4mgが1例、3mgが5例、2mgが10例、1mgが5例、0mgが4例であった。重篤有害事象として、気胸、薬剤性肺傷害、小腸閉塞などが認められた。

A. 研究の目的と必要性

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、同時に近畿のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者65例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。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

NHO 近畿中央胸部疾患センターでは、統一プロトコルを独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 治験・受託研究審査委員会に申請し、2012年5月11日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年8月1日より開始した。同年12月31日までに29例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、6ヶ月総括報告書を作成し、2013年10月21日に薬事承認申請した。被験者全員が、12ヶ月服薬を終えた2014年1月に12ヶ月総括報告書を作成し、2014年3月にPMDAに提出する。2014年6月に薬事承認の見込みである。投薬は、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月末までに最終総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題:リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus投与の安全性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:井上 義一

治験分担医師:新井 徹、杉本 親寿、橘 和延、菅原 玲子、井上 康、西山 明秀、露口 一成、所 昭宏、佐々木 由美子、廣岡 亜矢

関係文書の審査:独立行政法人 国立病院機構 近畿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:井上 義一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:29例

登録期間:2012年08月01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: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)努力性肺活量
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、症例報告書は独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 治験・受託研究審査委員会に申請し、2012年5月11日に承認された。

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思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思を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012年8月1日～2012年12月31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。その後、2014年1月31日までに22例が治験を継続した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、428件の有害事象(うち重篤有害事象8件)が発生した。当院の症例では6例において7件の重篤有害事象が発生した。小腸閉塞1例、左気胸1例、右気胸1例、薬剤性肺障害2例、呼吸困難1例、胸痛1例、妊娠中絶1例であった。薬剤性肺障害の1例、妊娠中絶の1例については、有害事象発生により、本試験を中止とした。

D. 考察

有害事象によるシロリムス中断は25例中18例(72%)で行われた。また、その原因となる有害事象は、感染症15回、口内炎2回、薬剤性肺傷害2回、気胸2回、月経異常2回の他、白血球減少、腸閉塞、胸痛、妊娠、内服間違い、妊娠希望が各1回であった。シロリムスの免疫抑制作用に伴い、感染症が最も多い結果であったが、重篤なものではなく、慎重に対処した結果と考えられた。

小腸閉塞に関しては、投薬再開を行ったが、再発は認めなかった。気胸に関しても、治癒後、投薬を再開し、再発を認めていない。薬剤性肺傷害はステロイド治療を要する重篤な例については、加療に反応し経過は良好であったが、試験は中止とした。無症状で発見された例においては、シロリムス中止後に改善し、再開をすることが出来た。シロリムスの薬剤性肺傷害の対応については、エベロリムスに準じて行ったが、今後、シロリムスについても個別の指針の策定が必要かもしれない。

E. 結論

22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

小腸閉塞1例、左気胸1例、右気胸1例、薬剤性肺障害2例、呼吸困難1例、胸痛1例、妊娠中絶1例。

G. 研究発表

- 1) Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2013 Jan 17. doi: 10.1378/chest.12-0161.
- 2) 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.
- 3) Tsushima T, Matsubara K, Ohkubo T, Inoue Y, Takahashi K. Docosa-hexaenoic- and eicosapentaenoic acid-bound lysophospholipids are more effective in suppressing angiogenesis than conjugated docosa-hexaenoic acid. *J Oleo Sci*. 2012;61(8):427-32.
 - 4) Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. *Intern Med*. 2012;51(14):1893-7. Epub 2012 Jul 15.
 - 5) 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.
 - 6) 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*. 2012 Jul 15;186(2):170. doi: 10.1164/rccm.201201-0117OC. Epub 2012 May 16.
 - 7) Takezaki A, Araiz T, Inoue Y, Nishiyama A, Kitaichi M, Hayashi S. An autopsy case of gastric cancer presenting as acute respiratory failure due to pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with concomitant high serum level of vascular endothelial growth factor-D. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011 Dec;49(12):890-Japanese.
 - 8) 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*. 2012 Feb;106(2):284-93. doi:10.1016/j.rmed.2011.10.019. Epub 2011 Nov 22.
 - 9) Multidisciplinary assessment of effects, safety and procedure of whole lung lavage for 8 patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Sugimoto C, Arai T, Nishiyama A, Inoue Y, Kagawa T, Akira M, Matsumuro A, Hirose M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011 Aug;49(8):569-76. Japanese.
 - 10) Anti-IL-6 receptor antibody causes less promotion of tuberculosis infection than anti-TNF- α antibody in mice. Okada M, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Uchiyama Y, Mihara M, Inoue Y, Ohsugi Y, Kishimoto T, Sakatani M. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:404929. doi: 10.1155/2011/404929. Epub 2011 Feb 22.
 - 11) Novel therapeutic vaccine: granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. 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. *Hum Vaccin*. 2011 Jan-Feb;7 Suppl:60-7. doi: 10.4161/hv.7.0.14563.
 - 12) Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and hemagglutinating virus of Japan envelope against tuberculosis. 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. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:549281. doi:10.1155/2011/549281. Epub 2011 Mar 7.
 - 13) Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. 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. *N Engl J Med*. 2011 Apr 28;364(17):1595-606. doi: 10.1056/NEJMoa1100391. Epub 2011 Mar 16.
 - 14) Criteria for designation of lymphangioleiomyomatosis in the Specified Disease Treatment Research Program]. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, Mishima