

M; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Feb;49(2):67-74. Japanese.

15) Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia.

Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y.

Thorax. 2011 Jan;66(1):61-5. doi:

10.1136/thx.2010.140574. Epub 2010 Nov 11.

16) Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes

lymphangioliomyomatosis from other diseases.

Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, Inoue Y, Brown KK, Schmidt LS, Linehan WM, Hajjar F, Kinder BW, Trapnell BC, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX.

Chest. 2010 Sep;138(3):674-81. doi:

10.1378/chest.10-0573. Epub 2010 Apr 9.

17) The International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform.

Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacroinque 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. doi:

10.1089/lrb.2009.0028.

18) Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis.

Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K.

Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jun

15;181(12):1345-54. doi: 10.1164/rccm.200906-0978OC. Epub 2010 Feb 18.

19) Comparative study of high-resolution CT findings between autoimmune and secondary pulmonary alveolar proteinosis.

Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R, Inoue Y, Akira M, Kogure Y, Tomii K, Takada T, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K; Japanese Center of the Rare Lung Disease Consortium.

Chest. 2009 Nov;136(5):1348-55. doi:

10.1378/chest.09-0097.

20) Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection.

Shojima J, Tanaka G, Keicho N, Tamiya G, Ando S, Oka A, Inoue Y, Suzuki K, Sakatani M, Okada M, Kobayashi N, Toyota E, Kudo K, Kajiki A, Nagai H, Kurashima A, Oketani N, Hayakawa H, Takemura T, Nakata K, Ito H, Morita T, Matsushita I, Hijikata M, Sakurada S, Sasazuki T, Inoko H.

J Infect Dis. 2009 Jun 1;199(11):1707-15. doi:

10.1086/598982.

21) Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema: thin-section CT findings.

Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K.

Radiology. 2009 Apr;251(1):271-9. doi:

10.1148/radiol.2511080917. Epub 2009 Feb 12.

22) Novel prophylactic and therapeutic 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, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, Dela Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M.

Vaccine. 2009 May 26;27(25-26):3267-70. doi:

10.1016/j.vaccine.2009.01.064. Epub 2009 Feb 5.

23) Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment.

Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T.

AJR Am J Roentgenol. 2009 Jan;192(1):267-72. doi:

10.2214/AJR.07.3953.

## 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。

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 西村 正治・ 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分野

研究要旨

シロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにするため、3例の被験者にシロリムス投与を開始した。現時点までで食欲不振、急性腸炎、肺炎の計5件の重篤有害事象がみられたが、いずれも回復している。肺炎は同一症例に2回認められたが、いずれも投薬の中止のみで改善した。慎重な経過観察の上3例とも継続投与中である。

A. 研究の目的と必要性

本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に北海道の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

北海道大学病院では、統一プロトコルを国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに3例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、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: 長井 桂

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

関係文書の審査: 国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会: 長井 桂が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供: ファイザー社

登録症例数: 3例

登録期間:2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

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

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力性肺活量  
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、症例報告書は国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17日に承認された。  
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。  
3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意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10月11日～2012年12月31日にかけて、3例の被験者を登録し、3例が投薬を開始した。その後、2014年1月31日までに3例が治験を継続、0例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、42

件の有害事象(うち重篤有害事象5件)が発生した。

### D. 考察

口内炎は3例とも発症したが、1例のみ治験薬の減量によっても改善不可能であった。1mgを断続的に使用することで現在まで治験継続可能であるが、薬剤血中濃度も低く、病態に対する効果判定は困難である。治験薬投与中の肺野浸潤陰影に関しては薬剤肺炎か感染性肺炎かの判断は困難であるが、いずれも治験薬中止のみで改善しており治験薬と関係があると考えられる。軽微であっても症状がある場合の胸部写真の確認は重要であると考えられた。月経不順に関しては3名中2名は子宮筋腫の加療のためゴナドトロピン抑制療法中で無月経であり判断不能であるが、1名は月経周期の延長や過多月経をきたし卵巣機能不全を指摘されており、重要な合併症であると考えられた。

### E. 結論

3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

発熱、食欲不振、呼吸困難、急性腸炎  
1名は発熱や食欲不振で2回の入院を来とし、補液が必要であった。1ヶ月ほどの短期間に2回の入院が必要であったが、肺炎等の合併症を認めず、治験薬の休薬も1週間程度のみであった。もう1名はキャンピロバクター腸炎に罹患し、治験薬中止の上EMで加療を行った。その後いずれも回復した。肺炎は同一症例に2回認めたが、治験薬の休薬のみで回復し、追加治療や入院は要さなかった。

### G. 研究発表

1: Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury. Yoshida T, Nagai K, Inomata T, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. *Respir Physiol Neurobiol*. 191:75-83, 2014.  
2: Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; for the Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. *Eur Respir J*. 2013, (in press).  
3: The CC16 A38G polymorphism is associated with

asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. Taniguchi N, Konno S, Hattori T, Isada A, Shimizu K, Shimizu K, Shijubo N, Huang SK, Hizawa N, Nishimura M. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Nov;111(5):376-381. e1. doi:10.1016/j.anai.2013.08.005.

4: Increased prevalence of cigarette smoking in Japanese patients with sarcoidosis. Hattori T, Konno S, Shijubo N, Ohmichi M, Nishimura M. *Respirology*. 2013 Oct;18(7):1152-7. doi: 10.1111/resp.12153.

5: Serum KL-6 concentrations are associated with molecular sizes and efflux behavior of KL-6/MUC1 in healthy subjects. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shijubo N, Shimizu C, Nishimura M. *Clin Chim Acta*. 2013 Sep 23;424:148-52. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.002.

6: 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.

7: Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y, Shimizu C, Matsuno K, Nishimura M. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Aug;50(8):1367-71.

8: Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a novel NF-kappaB inhibitor, inhibits allergic inflammation and airway remodelling in murine models of asthma. Shimizu K, Konno S, Ozaki M, Umezawa K, Yamashita K, Todo S, Nishimura M. *Clin Exp Allergy*. 2012 Aug;42(8):1273-81. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04007.x.

9: Effects of molecular structural variants on serum Krebs von den Lungen-6 levels in sarcoidosis. Shigemura M, Nasuhara Y, Konno S, Shimizu C, Matsuno K, Yamguchi E, Nishimura M. *J Transl Med*. 2012 Jul 11;10:111. doi:10.1186/1479-5876-10-111

10: Total serum IgE levels and atopic status in patients with sarcoidosis. Hattori T, Konno S, Shigemura M, Matsuno K, Shimizu C, Shigehara K, Shijubo N, Hizawa N, Yamaguchi E, Nishimura M. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Jan-Feb;33(1):90-4. doi: 10.2500/aap.2012.33.3491.

11: The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M. *Allergy*. 2012 May;67(5):653-60. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02793.x.

12: Beta2-adrenergic receptor polymorphisms as a determinant of preferential bronchodilator. Konno S, Makita H, Hasegawa M, Nasuhara Y, Nagai K, Betsuyaku T, Hizawa N, Nishimura M. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Nov;21(11):687-93. doi: 10.1097/FPC.0b013e328349daa1.

13: Comparison of airway remodelling assessed by computed tomography in asthma and COPD. Shimizu K, Hasegawa M, Makita H, Nasuhara Y, Konno S, Nishimura M. *Respir Med*. 2011 Sep;105(9):1275-83. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.007.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし(予定を含む。)

##### 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 玉田 勉

東北大学病院 呼吸器内科

### 研究要旨

本症例は、右胸水貯留を伴う肺 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た。評価病変としては右乳糜胸水の量、画像による嚢胞性変化、呼吸機能検査などが挙げられる。シロリムス 2mg/日 内服開始後より、口内炎、頸部リンパ節炎などの有害事象が頻発したため、対症療法に加え 1mg/日に減量したところ減少はしたものの本人の希望により一旦休薬した。シロリムスを再開したが胸水量の増減がシロリムス内服により影響を受けないように見受けられた。本症例の特徴は発症 13 年目で既に閉経している点と、胸水量が過去に周期的に変動する点である。呼吸機能は右胸水の量によって大きく影響を受けたため、嚢胞性変化や 1 秒量などに対する改善効果についての評価は困難であった。また有害事象の発現について、シロリムスとの因果関係のないと考えられるものも見受けられ、大震災後以降仮設住宅に居住しているということが少なからず影響している面もあり、判断に注意が必要であった。

### 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、同時に東北の 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

東北大学病院では、統一プロトコールを国立大学

法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012年8月27日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに1例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、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:玉田 勉

治験分担医師:大河内 慎也

関係文書の審査:国立大学法人東北大学病院治験審  
査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会:玉田 勉が委嘱して統一プロトコ  
ールの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企  
業との連絡交渉を行う。

治験薬提供:ファイザー社

登録症例数:1例

登録期間:2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目: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 $\geq 800$ pg/mLであるこ  
と

4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性  
硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の  
合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; 後腹膜リンパ  
節や骨盤腔リンパ節の腫大)

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  
例報告書は国立大学法人東北大学病院治験審査委員  
会に申請し、2012年8月27日に承認された。

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

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試  
験内容を十分に説明し、本試験への参加について文  
書により被験者本人の自由意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10月11日～2012年12月31日にかけて、1例  
の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、  
2014年1月31日までに1例が治験を継続、0例が中止  
した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、18  
件の有害事象(うち重篤有害事象0)件が発生した。  
上記にはシロリムス休薬中にも有害事象が発生し、  
因果関係はないものも含まれている。

### D.考察

東北大学病院には6名のLAM患者が通院中である。  
軽度の肺嚢胞性変化のみで呼吸器症状のない20歳代  
女性の症例が3名(無治療にて経過観察中)、呼吸機  
能低下を来さない程度の中等度の肺嚢胞性変化と巨  
大な後腹膜血管筋脂肪腫を有し過去に気胸を2度経  
験している30歳代女性が1名(リュープリンによる偽  
閉経療法中)、著しい肺嚢胞・呼吸不全で2010年に  
脳死片肺移植を施行後に免疫抑制剤治療を継続して  
いる30歳代女性1例(リュープリン治療中)などであ  
る。本症例は、右胸水貯留を伴う肺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  
ていた。評価病変としては右乳糜胸水の量、画像によ  
る嚢胞性変化、呼吸機能検査などが挙げられる。シロ  
リムス2mg/日内服開始後より、口内炎、頸部リンパ  
節炎などの有害事象が頻発したため、対症療法に加え  
1mg/日に減量したところ減少はしたものの本人の希  
望により一旦休薬した。シロリムスを再開したが胸水  
は増え続け、シロリムスを再中止することとなった。  
MILES試験においては胸水貯留例に対する有効性の

記載がなく、本症例の胸水に対してシロリムスが有効であれば大きなインパクトを有すると推測されたため、本症例をMLSTS試験に登録したのであるが、過去に胸水の増減が周期的に生じていたこともあり、本治療期間中がたまたま胸水増量期になっていた可能性もあり、シロリムスは本症例の胸水増減の変化には大きな影響を与えていなかった可能性がある。胸水に対するシロリムスの有効性については、より多くの他施設の症例についても考慮しなければならず、今後の解析結果が期待される。また本症例では、口内炎、頸部リンパ節炎、舌の感覚異常、下痢などの有害事象が頻発していた。シロリムス内服中止時期に発生したのものも含まれており、シロリムスとの因果関係が否定的なものも見受けられた。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、本治療開始時には仮設住宅での生活を余儀なくされていた。仮設住宅は寒暖の差が激しく、また壁や天井に結露が著しいという劣悪な住環境であり、この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ようである。有害事象とシロリムスとの因果関係については明らかなものとしては口内炎や頸部リンパ節炎などが挙げられるが、下痢や上気道炎症状などは必ずしも関連はない事象である可能性もある。

## E. 結論

1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

特になし。

## G. 研究発表

- Nara M., S. Ueda, M. Aoki, T. Tamada, T. Yamaguchi and M. Hongo. The Clinical Utility of Makeshift Beds in Disaster Shelters. *Disaster Med Public Health Prep (Disaster Med Public Health Preparedness)*; 7: 573-577, 2013.
- Muramatsu S., T. Tamada, M. Nara, K. Murakami, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina, T. Nukiwa and M. Ichinose. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*; 305: L819-L830, 2013
- Kikuchi T, Y. Kobashi, T. Hirano, N. Tode, A. Santoso, T. Tamada, S. Fujimura, Y. Mitsuhashi, Y. Honda, T. Nukiwa, M. Kaku, A. Watanabe, M Ichinose. Mycobacterium avium genotype is associated with the therapeutic response to lung infection. *Clin Microbiol Infect.* 2013 May 31. doi: 10.1111/1469-0691.12285. [Epub ahead of print]
- Murakami K., T. Tamada, M. Nara, S. Muramatsu, M. Kanehira, M. Ebina, T. Kikuchi, T. Nukiwa and M. Ichinose. Study on Secretion Regulation Mechanism by Toll-like Receptor 4 Signaling in Submucosal Glandular Cells of the Airway. *Proceeding of Airway Secretion Research* 19, 13-16, 2013
- Kazama I., T. Tamada and T. Nakajima. Resolution of migratory pulmonary infiltrates by moxifloxacin in a patient with dual infection of Mycoplasma pneumoniae and Bordetella pertussis. *Infez Med.* 20(4): 288-292, 2012.
- Kanehira M., T. Kikuchi, S. Ohkouchi, T. Shibahara, N. Tode, A. Santoso, H. Daito, H. Ohta, T. Tamada and T. Nukiwa. Targeting lysophosphatidic acid signaling retards culture-associated senescence of human marrow stromal cells. *PLoS One* 7(2), e32185, 2012
- Murakami K., T. Tamada, M. Nara, S. Muramatsu, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina and T. Nukiwa. Toll like receptor 4 potentiates Ca<sup>2+</sup> dependent electrolyte secretion from swine tracheal glands *Am J Respir Cell Mol Biol* 45, 1101-1110, 2011
- Ebina M, H. Taniguchi, T. Miyasho, S. Yamada, N. Shibata, H. Ohta, S. Hisata, S. Ohkouchi, T. Tamada, H. Nishimura, A. Ishizaka, I. Maruyama, Y. Okada, K Takashi and T. Nukiwa. Gradual increase of high mobility group protein b1 in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med.* 2011:916486.
- Ebina M., N. Shibata, H. Ohta, S. Hisata, T. Tamada, M. Ono, K. Okaya, T. Kondo, T. Nukiwa. The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphat Res Biol* 8(4), 199-207, 2011
- Murakami K., T. Tamada, K. Abe, M. Nara, S. Hisata, Y. Mitsuishi, S. Muramatsu, K. Gomi,

M. Ebina, T. Nukiwa. Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by Itraconazole. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 28, 75-78, 2011

11. Tamada T., M. Nara, K. Murakami, S. Muramatsu, M. Ebina and T. Nukiwa. Acute eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking. Respir Med CME 4 , 96-98, 2011

#### 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。

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：久保 惠嗣

研究協力者：林田 美江

信州大学医学部附属病院 呼吸器・感染症内科

研究要旨

当施設において治験への参加同意が得られた症例は2例、うち1例は血液検査結果より除外基準に合致し、1例において投与が開始されている。持続する口内炎のため投与開始63週より内服中断、65週より1mg/dayに減量して再開した。その他は重篤な有害事象を認めず概ね良好な経過である。

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、同時に甲信越の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

信州大学医学部附属病院では、統一プロトコルを信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年7月31日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、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：林田 美江

治験分担医師：花岡 正幸、山本 洋、牛木 淳人、安尾 将法

関係文書の審査：信州大学医学部附属病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会：林田 美江が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数:2例

登録期間:2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

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

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力性肺活量  
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)

### C. 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、症例報告書は信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年7月31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10月11日～2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2014年1月31日までに1例が治験を継続、1例が中止

した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、7件の有害事象(うち重篤有害事象0件)が発生した。

持続する口内炎のため2014年1月17日(63週)よりシロリムス内服を中断、同月30日(visit 8, 65週)に改善を認めたため1mg/dayに減量して服薬を再開した。動悸症状がやや増強しているとの訴えがあり、これまでのところ心電図、24時間ホルター心電図、胸部画像所見等にて著変を認めず甲状腺機能も正常であるが、心エコー検査を予定している。

### D. 考察

シロリムス1mg/dayに減量して服薬を継続しているが、増量については口内炎、動悸症状ほかの注意深い観察のうえ慎重に検討する必要がある。

### E. 結論

1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

特になし。

### G. 研究発表

1:Criteria for designation of lymphangioliomyomatosis in the Specified Disease

Treatment Research Program.

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, Mishima M; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare.

Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Feb;49(2):67-74.

Japanese.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

記載すべきことなし

#### 1. 特許取得

記載すべきことなし。

#### 2. 実用新案登録

記載すべきことなし。

#### 3. その他

記載すべきことなし。

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

研究分担者 三嶋 理晃

京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

研究要旨

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25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。1例で肝、腎の血管筋脂肪腫の縮小を認めた。2例ともに2年目も有害事象の発現に注意しながら治験を継続する予定である。

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

京都大学医学部附属病院では、統一プロトコールを京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、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:平井豊博

治験分担医師:三嶋理晃、谷澤公伸

関係文書の審査:京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会:平井豊博が委嘱して統一プロトコールの立案、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:2例

登録期間:2012年10月11日～2012年12月31日

## 治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目: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、症例報告書は京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19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10月11日～2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、2例が投薬を開始した。その後、2014年1月31日までに2例が治験を継続、0例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、25件の有害事象 (うち重篤有害事象0件) が発生した。

### D. 考察

多施設共同治験の分担研究施設として2例の登録をし、投薬を開始した。主要評価項目の有害事象としては、計25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。1例で肝、腎の血管筋脂肪腫の縮小を認めた。2例ともに2年目も引き続き治験を継続することに同意が得られており、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

2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

特になし。

### 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:  
2012;7(9):e44993. doi:
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;17(7):1137-43.
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;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;9:401-8.
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;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;9:235-42.
  7. Pulmonary hemorrhage induced by epileptic seizure. Azuma M, Ito I, Matsumoto R, Hirai T, Mishima M. *Heart Lung*. 2012;41:290-3.
  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;17:164-71.
  9. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: 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;81:1340-6.
  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;183:1653-9.
  11. 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. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2011;49:67-74. 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;140:723-9.
  13. 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;81:311-7.
  14. 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;48:551-64. Review. Japanese.
  15. 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;15:669-76.
  16. 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;138:635-40.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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;137:326-32.

20. 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;14:1151-5.

21. 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;15:1039-45.

22. 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;22:326-32.

23. 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;77:273-81.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 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 服部 登

広島大学大学院医歯薬学研究総合研究科

研究要旨

2012年10月11日から2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、うち1例に対しシロリムスの投薬を開始した。2013年7月に帯状疱疹を発症しシロリムス内服を14日間中止する必要があったがその他は重篤な有害事象なく経過していた。2014年1月、左気胸を発症し現在シロリムス中止して経過観察中である。

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、同時に中国の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

広島大学病院では、統一プロトコールを広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6日に承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし、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月未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:服部 登

治験分担医師:石川暢久、益田武、堀益靖、高山裕介、山岡千尋

関係文書の審査:広島大学病院受託臨床研究審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会:服部 登が委嘱して統一プロトコールの立案、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:2例

登録期間:2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

主要評価項目: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

より有害事象の頻度

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、症例報告書は広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6日に承認された。

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

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意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10月11日～2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2014年1月31日までに1例が治験を継続、1例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、24件の有害事象(うち重篤有害事象1件)が発生した。

#### D. 考察

治験継続中の1例において重篤な有害事象としては帯状疱疹の発症を認めたがシロリムスを休業し抗ヘルペス薬の外用および点滴治療を行うことに

より軽快した。また左気胸の発症も認めたが、以前から両側の気胸を繰り返されてきた既往もあり、今回の気胸発症はシロリムスの有害事象というよりも原病の経過に伴う合併症の可能性が高いと考えられる。以上より本症例におけるシロリムスの忍容性は良好と考える。

#### E. 結論

1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

2013年7月6日頃から顔面に皮疹が出現し、7月10日に当院皮膚科で帯状疱疹と診断。7月11日から24日までシロリムス中止し抗ヘルペス薬の外用および点滴治療により軽快した。

#### 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 Dec 17;7(1):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 Dec;106(12):1756-64. doi: 10.1016/j.rmed.2012.09.001. Epub 2012 Sep 18.

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 Jun;61(2):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 May 10;101(5):1401-3. Japanese. No abstract available.
- 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 Mar;50(1):3-13. doi: 10.1016/j.resinv.2012.02.001. Epub 2012 Mar 8.
- 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 Oct;228(2):170-80. doi: 10.1002/path.3992. Epub 2012 Jun 6.
- 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(1):24-33. doi: 10.1159/000331230. Epub 2012 Jan 12.
- 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 Oct;49(10):765-9. Japanese.
- 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 Nov;48(9):907-13. doi: 10.3109/02770903.2011.615430. Epub 2011 Sep 26.
- 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 Dec;301(6):L908-16. doi: 10.1152/ajplung.00115.2011. Epub 2011 Sep 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 Jul 26;12:97. doi: 10.1186/1465-9921-12-97.
- 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 Mar;60(1):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(1):10-8. doi: 10.1159/000324539. Epub 2011 Apr 7.
- 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 Sep;60(3):299-304. doi: 10.2332/allergolint.10-0A-0240. Epub 2011 Mar 25.
- 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 Mar 22;12:32. doi: 10.1186/1465-9921-12-32.

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 Jan 15;130(2):377-87. doi: 10.1002/ijc.26007. Epub 2011 Apr 27.

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 Mar 15;173(6):659-66. doi: 10.1093/aje/kwq426. Epub 2011 Feb 18.

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 Jun;67(6):1465-9. doi: 10.1007/s00280-011-1555-6. Epub 2011 Jan 28.

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 Jan;2(1):167-170. Epub 2010 Nov 23.

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 Jun 15;18(8-9):625-9. doi: 10.1016/j.phymed.2010.11.006. Epub 2010 Dec 21.

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 Feb;139(2):296-304. doi: 10.1378/chest.09-3082. Epub 2010 Jul 29

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 Aug;24(2):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 Mar;59(1):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 Apr;65(4):334-40. doi: 10.1136/thx.2009.119974.

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 Feb;15(2):313-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01682.x. Epub 2010 Jan 11.

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 Sep;407(1-2):25-9. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.024. Epub 2009 Jun 25.

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 Apr 15;46(8):1119-26.  
doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.017. Epub  
2009 Jan 29.

#### 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。

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

研究分担者 渡辺 憲太郎

福岡大学医学部医学科呼吸器内科学

研究要旨

46歳，女性．孤発性LAMの患者がシロリムスの医師主導治験に参加した．服薬開始後，約1ヵ月で腎盂腎炎を，服薬開始8ヵ月後に憩室炎を発症し，一時休薬した．いずれも抗菌薬治療で軽快し，それ以外にも感冒様症状が何度かあったが，2014年2月15日現在シロリムス3mg/日の服薬を継続し，現在に至っている．

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，同時に九州の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

福岡大学病院では，統一プロトコルを福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し，2012年8月22日に承認された．2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し，2012年10月11日より開始した．同年12月31日までに1例を登録した．9施設全体で，最初の50例が6ヶ月を終えたところでデータロックし，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：渡辺憲太郎

治験分担医師：白石素公，原田泰志

関係文書の審査：福岡大学病院臨床研究審査委員会

治験管理室，CRCの介入あり

治験調整委員会：渡辺憲太郎が委嘱して統一プロトコルの立案，治験届，変更届，規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う．

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数：1例

登録期間：2012年10月11日～2012年12月31日

治験デザイン：第Ⅱ相オープン試験