

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、症例報告書は福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22日に承認された。
2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。
3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意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。

D. 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、23件の有害事象（うち重篤有害事象1件）が発生した。

E. 考察

服薬開始後、急性腎盂腎炎や憩室炎に罹患し、

抗菌薬の点滴治療が必要となった。シロリムスとの因果関係は不明であるが、上記以外にも軽症ではあるが、急性上気道炎をはじめとする感染症に罹患することが多かった。

シロリムス服薬を開始して、約1年が経過したが、換気機能をみると、服薬前のFEV1が2200mL、服薬開始後1年目1950mLであり、換気機能の回復はあまり見られていない。

F. 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。

G. 健康被害情報

急性腎盂腎炎（複雑性）
憩室炎、口内炎、にきび様皮疹、急性上気道炎、感冒、など。

H. 研究発表

1. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, Tanaka M, Tashiro N, Ishii H, Shiraiishi M, Fujita M, Nagata N, Watanabe K. Eur Respir Rev, in press.
2. Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Ishihi H, Kushima H, Komiya K, Okada F, Watanabe K, Kadota J. Respir Investig, in press.
3. Two cases of pulmonary lymphangio-leiomyomatosis in postmenopausal females. Ishihi H, Kushima H, Watanabe K, Kadota J. Respir Investig, in press.
4. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. Watanabe K, Current Respiratory Medicine Reviews 2013; 9: 229-237.
5. Physiologic manifestation in pulmonary sarcoidosis. Watanabe K. In: Sarcoidosis, edited by Eishi Y, pp 166-181, 2013. Intech.
6. Combined unclassifiable interstitial pneumonia and emphysema: A report of two cases. Nagata N, Watanabe K, Yoshimi M, Okabayashi H, Sueishi K, Wakamatsu K, Kumazoe H, Nagamatsu Y. Intern Med 2013; 52: 2337-2341.
7. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraiishi T, Minami M, Okumura M,

Nabeshima K, Watanabe K. Eur Respir J 2013; 41(1): 243-5.

8. 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 19; 2013: 202-207.

9. A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Okamoto T, Miyazaki Y, Watanabe K, Inase N, et al. Respir Invest 2013; 51: 191-199.

10. 2.Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderatelyemetogenic 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.

11. 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, Shiraiishi M, Fujita M. Respir Investig. 2012; 50(3): 88-97.

12. 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 2012; 10: 1440-1843.

13. 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): 731-732.

14. 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):668-674.

15. 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):146-151.

16. 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):53-58.

17. 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; 6:25.

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。

シロリムスの薬物動態に関する中間解析

研究分担者 海老名雅仁
東北薬科大学病院教授 呼吸器センター長

研究要旨

当該臨床治療試験（MLSTS治験）に登録されてシロリムスを服薬したLAM患者被験者においては服用後のシロリムスの血中濃度の変化も、薬剤効果、および有害事象の予防のための服薬量を決定するうえで重要な情報となることが期待されている。本治療試験において、シロリムス2mgを服用した被験者のうち10名、および3mgを服用した3名の服用前後のシロリムスの血中濃度が測定された。本報告ではその実測値データを提示するとともに、報告された有害事象の程度と比較し、今後の薬物動態の詳細な検討の方向性を考察した。

A. 研究目的

本治療試験において、シロリムス2mgを服用した被験者のうち10名、および3mgを服用した3名の服用前後のシロリムスの血中濃度が測定された。本報告ではその実測値データを提示するとともに、報告された有害事象の程度と比較・検討を行う。

B. 研究方法

MLSTS治験において、シロリムス2mg服薬中の被験者から同意を得た各5名計10名、および3mg服薬中の上記2病院および福岡大学病院に通院中の各1名計3名から同意を得て、1泊2日の入院中、服薬前1時間、服薬後1時間、2時間、3時間、4時間、8時間、10時間、24時間の8回の採血を行い、MLSTS治験調整事務局に送付・収集された検体を対象とした。各検体の被験者に関する有害事象と薬物動態との比較を行った。

倫理面の配慮：検体の測定時には、被験者を特定するような個人情報や臨床情報は伴わず、独

立して測定し、事務局で情報集約が行われた。

C. 研究結果

服薬前の濃度を基準値としたほうが、類似したパターンを取るグループが分類しやすい反面、どちらからも有害事象の重症度を直接反映しない可能性が示唆された。

D. 考察

今回の血中濃度測定群はいずれも安定して服薬可能な状態であった被験者だったこともあり、有害事象の重症度があまり差がなくG2レベルが多いこともあり、その血中濃度だけでは被験者間の有害事象を説明することは困難であった。

E. 結論

今後は薬学的な専門的な解析から、詳細な臨床データなどと照合し、有害事象の重症化を防ぎつつ薬物効果を高める最適の服薬量の選択を可能にすることを目的とした薬物動態解析を進めることが必要である。

F. 特許申請

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

呼吸機能検査のデータ管理と解析

研究分担者 中山秀章
東京医科大学呼吸器内科

研究要旨

多施設共同研究における呼吸機能法の一貫性、妥当性を担保するための工夫・確認を行うとともに、得られたデータについての解析・追加分析についておこなっていく予定である

A. 背景

リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験（以下 MLSTS 治験）は、新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、9 施設の拠点病院で実施される医師主導治験である。副次項目として、呼吸機能への効果についても検証することが重要な目的となっている。

スパイロメトリーは一般的な呼吸機能を評価する方法で、その測定器であるスパイロメーターは、その機種は多様であり、機器による誤差や手技的な違いによる影響を最小限にし、各施設間の一致性を確保するようにすることが重要であった。そのため、必要条件を検討し、電子式診断用スパイロメーターのミナト医科学（株）製 AS-407 を選定した。そして通常の臨床的測定に比べ、より厳密かつ詳細な実施手技による測定を行うため、統一した手順書を作成、キック・オフ・ミーティングにて指

導とプロバイダーによる現場教育をおこなった。さらに登録した呼吸機能データの誤入力チェック、登録データの妥当性の検証のためにオリジナル・データの EDC へのアップ・ロードし、フロー・ボリューム曲線を評価できるようになっている。

B. 現状

平成 26 年 2 月 15 日時点では、新潟大学医歯学総合病院医療情報部にあるデータベースにベースライン (BL)、13、26、39、52 週においては、全施設において 56、51、50、51、42 症例がスパイロメトリーを実施され、データが固定された。この多施設データについて呼吸生理の面より当該研究分担者である私と、生物統計の面より新潟大学生命科学医療センター田中崇裕氏と検討し、データの妥当性、解析、データ解釈を行っている。また、私の所属変更にもとなり、呼吸生理における現場および臨床的助言をサポートすることとなった新潟大学医歯学総合病院呼吸器内科大嶋康

義氏にも協力していただいている。

C. 1年目までにおける結果の概略

57 症例がいずれかの Visit において呼吸機能検査が実施されていた。1年間の全ての Visit で実施されていた症例は 37 例で、1 個欠落しているものは 12 例、2 つ以上欠落しているのは、4 例で、BL のみ実施されていたものは、4 例であった。BL における 56 例の平均努力肺活量 2.86L、一秒量 1.81L で、一秒率 63.2%、%一秒量 68.6%で、31 例(55%)が閉塞性換気障害を有する症例群を対象としていた。経過中、呼吸機能データの妥当性を評価するため、EDC データ入力と共に添付されるフロー・ボリューム曲線の波形をチェックしているが、7 症例において、ファイルの取り違い、ファイル名の付け間違いの可能性があり、各施設に問い合わせ・確認が必要な状況であった。採用データの妥当性の検証について、今後、確認を進めていく予定である。全症例の固定データが確定しておらず、妥当性の確認ができていないが、52 週時点における 42 症例の平均一秒量 1.94L、%一秒量 73.9%であった。今後、さらにサブ解析も含め、詳細解析を行う予定で、治験終了時により有益な解析結果が提示できるように進めていく。

D. 研究発表

1. Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, et al.: Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with

multiple system atrophy. *Neurology* 76: 1841-1842, 2011.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K.

Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest* 2013 Oct 24. doi: 10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]

6. Yamada K, Suda T, Komoro YS, Kanefuji T, Kubota T, Murayama T, Nakayama H, Aoyagi Y. Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr J* 12:79

Sirolimus が好中球/単球の JAK-STAT 経路におよぼす影響の検討 に関する研究

樋口麻衣子¹, 田中崇裕¹ 橋本淳史¹ 伊藤裕子¹ 田澤立之¹ 中田 光¹

1) 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：シロリムスは、LAM 細胞の増殖抑制を惹起し、リンパ脈管筋腫症の進行を抑制することがわかっている。もともと、免疫抑制剤として開発され、リンパ球の増殖抑制効果はよく知られているが、好中球あるいは単球の機能抑制については、あまり報告がない。本研究では、健常末梢血好中球単球の機能発現に重要な転写因子 STAT 5 のリン酸化を指標にシロリムスが好中球単球に及ぼす影響について調べた。

はじめに

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は若年女性が罹患し、呼吸不全が進行する難病である。90 年代後半に発症機序が解明されて以来、シロリムスが治療薬として有望視され、呼吸機能の改善が示唆された。しかしながら、免疫抑制の効果の副作用として易感染性の惹起も指摘されている。本研究では、これまで、あまり検討されてこなかった好中球単球への機能抑制効果を調べるため、健常者の末梢血を用いてシロリムスの存在下における STAT5 のリン酸化を測定した。

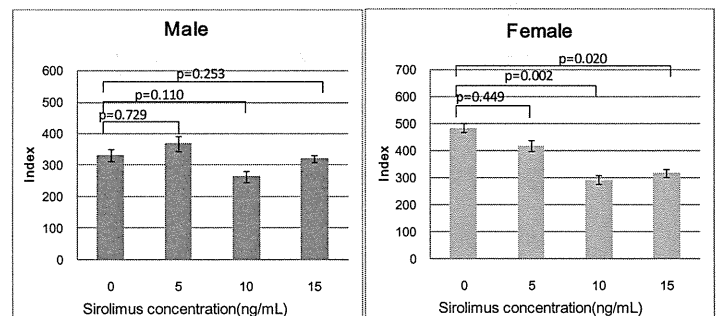
対象と方法

検体は健常人由来末梢血 (男女各 1 名) を用いた。シロリムス添加 (0、5、10、15ng/mL) 後、インキュベーションを行い (37°C、24 時間)、Amoytop 社の大腸菌由来ヒト組換え GM-CSF を用いて刺激 (0、100ng/mL) を行った。Fix/lysis buffer を添加し、赤血球を溶血させた後、BD 社の Alexa fluoro 647 を用いて核内 STAT5p 染色し、SONY 社 Flowcytometry EC800 にて好中球単球分画にゲートをかけて、Mean fluoresce

intensity (MFI) の測定を行った。結果は、各検体シロリムス 0ng/mL かつ GM-CSF 0ng/mL の MFI 値を基準にし、各シロリムス濃度の GM-CSF 100ng/mL 刺激時の MFI より Index を算出した。P 値はコントロールの GM-CSF 刺激ありを対象として算出した。

結果

2 検体について検討したが、シロリムス濃度 10、15ng/mL において STAT5 リン酸化の顕著な抑制は 1 例においては見られず、もう 1 例において、P 値が各 0.002、0.020 で有意差が認められた。(図 1)



考察

シロリムスはリンパ球の特異的、非特異的な刺激試験において、その増殖抑制を起こすことが知られているが、好中球/単球の機能抑制については、JAK/STAT系の活性化という面で観る限り顕著でない可能性が示唆された。今後症例数を増やして検討していきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 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.*
- 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 lymphangiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Aug;1(6):445-452.
- 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.
- Kurai D, Nakagaki K, (3名略) Nakata K, Takizawa H, Goto H. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia. *Inflammation.* 2013, 36(2):285-93. ○ *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013. 33(3):281-7.
- Satoh H, Tazawa R (4名略), 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, Kofu K, (10人略), 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. 188(11):5408-20.
- Nagata M(12人略), 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. 査読有
- Nei T, (5人略), Tazawa R, (3人略), 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.* 2012 May
1;302(9):L959-64.

- Ohashi K, (3人略), Nakata K, Tazawa R.
Reduced GM-CSF autoantibody in
improved lung of autoimmune
pulmonary alveolar proteinosis. *Eur.
Respir. J.* 2012; 39(3)

2. 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

新潟大学医歯学総合病院の症例毎の報告書

研究分担者：田澤立之

研究協力者：森山寛史、赤坂圭一、大嶋康義

施設名：新潟大学医歯学総合病院

研究要旨

治験の目的) 日本人LAM患者にSirolimusを投与した場合の、有害事象を調べて安全性を確認する (①治験データをPMDAに報告して薬事承認を得る ②シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③甲信越地域におけるLAM治療拠点を創ること)

治験の対象) 適格基準を満たし、当院で治験を開始した日本人LAM患者3名。

治験の方法) 2012年8月～2012年12月にかけて、中央登録方式、EDC利用、intension-to-treat design のオープン試験で、選択基準を満たしたLAM患者にSirolimus 2mgを投与する。有害事象の頻度を6か月目、12か月、18か月、24か月目に検討する。

治験の結果) 新潟大学医歯学総合病院では3名が参加したが、重篤な有害事象として、1例に肺炎を認め入院を要し、1例で卵巣腫大生検のため入院を要した。いずれも回復しているが、肺炎をおこした1名は継続の希望がなく、治験を中止した。現在2名で治験を継続している。主な有害事象は、①口内炎、②脂質異常症、③肝機能異常、④便秘、⑤ざ瘡様皮疹であった。脂質異常と肝機能上昇は1名に認めしたが、薬剤を1mgに減量することにより改善した。肺炎と卵巣腫大生検のための入院以外は、いずれの有害事象も非重篤であり、回復している。

A. 研究の目的と必要性

本施設は、MLSTS医師主導治験において、甲信越地域のLAM患者の治験を担当するほか、2014年10月シロリムスが発売になった後に引き続きLAM化学療法の拠点として機能することが期待されている。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。

本研究の目的は、①治験データをPMDAに報告し、薬事承認を得るとともに、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③甲信越地域におけるLAM治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導治験の計画と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、の支援を得て実施されてい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ている。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、データマネージメントは、総合臨床メデフィが補助業務を担当する。

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。

登録症例数 : 3

中止症例数 : 1

現服薬症例数 : 2

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 ≥ 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)

治験のスケジュール :

2012年8月1日より患者登録を開始し、合計3例を登録した。現在2例に投薬している。全50例が6ヶ月間服薬を終えた2013年6月に6ヶ月目のデータロックし、6ヶ月総括報告書の作成を行なった。この報告書は、同年9月27日の治験調整委員会で承認され、10月21日にPMDAに提出されるとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行った。その後、50例が1年服薬を終えた2014年1月から12ヶ月総括報告書を作成し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。それに先だつて、PMDAによるGCP適合性調査が行われる。2014年6月に薬事承認の見込みである。被験者への投薬はその後も続き、2014年12月をもって投薬を終了する。2015年1月にデータロック、最終総括報告書の作成に着手し、3月以降にPMDAに提出し、治験は終了する。

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^{註2}を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6、12、18、24ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目 : 1) QOLアンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量、3) 血清VEGF-D濃度、4) 少数の患者におけるSirolimus薬物動態(Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値、5) 骨塩量の変化、6) 血清エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン値の変化(女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimusを1mgで投与した被験者における1mg投与期間と2mg投与期間におけるSirolimus血中トラフ値の比較

論理面への配慮

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、2013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、試験は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思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

ベースライン時の症例背景データ及び主なベースライン時と6ヶ月、12ヶ月の検査データを以下に示す。

症例背景

症例：001-001

年齢：34歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、慢性的な咳、腹痛

所見：身長165.3cm、体重59.9kg、脈拍73/分、血圧117/87mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.38L

FVC：3.62L

DLCO:4.90ml/min/mmHg

TLC:5.80L

FRC：2.87L

RV：1.70L

6ヶ月

FEV1：1.42L

FVC：3.57L

12ヶ月

FEV1：1.34L

FVC：3.37L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月05日

白血球数：3770/ μ L

赤血球数：468 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：12.4g/dL

ヘマトクリット：38.2%

血小板：28.1 $\times 10^4$ / μ L

好中球：54.5%

桿状核球：9.0%

好酸球：0.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：37.0%

単球：7.0%

その他：0.5%

AST(GOT)：16IU/L

ALT(GPT)：12IU/L

ALP：284IU/L

総ビリルビン：0.6mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：6mg/dL

クレアチニン：0.45mg/dL

総コレステロール：181mg/dL

LDLコレステロール：123mg/dL

HDLコレステロール：41mg/dL

トリグリセライド：66mg/dL

血糖：78mg/dL

Na：138mEq/L

K：3.3mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：6.5

比重：1.009

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：71mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：13.4

赤血球：1-4/hpf

白血球：<1/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

エストロゲン測定：245pg/mL

プロゲステロン測定：0.11ng/mL

テストステロン測定：0.049ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年03月27日

白血球数：3640/ μ L

赤血球数：528 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.1g/dL

ヘマトクリット：42.0%

血小板：23.5 $\times 10^4$ / μ L

好中球：52.5%

桿状核球：23.5%

好酸球：2.0%

好塩基球：0.0%
リンパ球：40.0%
単球：4.5%
その他：1.0%
AST(GOT)：22IU/L
ALT(GPT)：23IU/L
ALP：295IU/L
総ビリルビン：0.4mg/dL
総タンパク：8.0g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.47mg/dL
総コレステロール：224mg/dL
LDLコレステロール：150mg/dL
HDLコレステロール：57mg/dL
トリグリセライド：87mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：139mEq/L
K：3.6mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：6.0
比重：1.017
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：82mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：38.3
赤血球：1-4/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年09月18日
白血球数：3970/ μ L
赤血球数：538 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：43.3%
血小板：30.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：53.0%
桿状核球：22.5%
好酸球：1.5%
好塩基球：1.5%
リンパ球：39.0%
単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：19IU/L
ALP：292IU/L

総ビリルビン：0.5mg/dL
総タンパク：8.5g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：226mg/dL
LDLコレステロール：159mg/dL
HDLコレステロール：53mg/dL
トリグリセライド：79mg/dL
血糖：89mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.8mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：6.5
比重：1.018
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：110mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：27.2
赤血球：1-4/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：±
エストロゲン測定：59pg/mL
プロゲステロン測定：0.10ng/mL
テストステロン測定：0.271ng/mL

治療経過：

2012年9月5日治験参加同意を取得して、ベースライン検査で適格基準を満たした。2012年9月19日シロリムス2mgを処方し、翌9月20日から内服を開始した。2012年10月10日(3週目)の血液検査で、肝機能異常(GOT 38IU/L、GPT 47IU/L)を認め、脂質異常(LDL-C 158mg/dl)も認めた。2012年10月13日からシロリムス1mgへ減量した。2012年10月24日肝機能は正常化し、脂質異常も改善した。同日の血中シロリムス濃度が、4.4ng/mlと低値であったことから、2012年11月1日から、2mgに増量した。11月14日の血液検査では、脂質異常(LDL-C 173mg/dl)を認めたが、肝機能は正常であった。食事療法を行い、12月19日入院時(13週目)にはLDL-C 141mg/dlまで低下した。現在までシロリムス2mgを内服して、visit 8(65週目)の来院まで終了している。

主な有害事象(29件)

- | | | | |
|------------|------------------|-----|----|
| ① 粘膜炎(口唇炎) | 2012/9/21-24 | 非重篤 | 回復 |
| ② 口内炎 | 2012/9/26-9/27 | 非重篤 | 回復 |
| ③ 粘膜炎 | 2012/10/8-10/10 | 非重篤 | 回復 |
| ④ 肝機能異常 | 2012/10/10-10/24 | 非重篤 | 回復 |
| ⑤ 脂質異常症 | 2012/10/10-10/24 | 非重篤 | 回復 |

- ⑥ 便秘 2012/10/24-11/4 非重篤 回復
- ⑦ 口内炎 2012/11/13-11/14 非重篤 回復
- ⑧ ざ瘡様皮疹 2012/11/3 非重篤 回復
- ⑨ 脂質異常 2012/11/14-2013/9/18 非重篤 回復
- ⑩ 不眠症 2012/11/14-2013/9/18 非重篤 未回復
- ⑪ 便秘 2012/12/8-2012/12/13 非重篤 回復
- ⑫ 咽頭痛 2012/12/21-2012/12/25 非重篤 回復
- ⑬ 便秘 2012/12/29-2012/12/30 非重篤 回復
- ⑭ 口唇炎 2013/3/14-2013/3/17 非重篤 回復
- ⑮ 口内炎 2013/3/3-2013/3/4 非重篤 回復
- ⑯ 湿疹 2013/3/16-2013/3/18 非重篤 回復
- ⑰ 口唇炎 2013/3/20-2013/3/27 非重篤 回復
- ⑱ 口内炎 2013/3/25-2013/3/27 非重篤 回復
- ⑲ 月経異常 2012/10/28-2013/3/27 非重篤 回復
- ⑳ 皮下出血 2013/3/28-2013/4/10 非重篤 回復
- ㉑ 卵巣内膜症性嚢胞 2013/3/27-2013/9/18 非重篤 未回復
- ㉒ 白血球分画異常 2012/10/10-2013/9/18 非重篤 未回復
- ㉓ 月経異常 2013/5/18-2013/9/18 非重篤 回復
- ㉔ 爪の縦状筋 2013/8/20-2013/9/18 非重篤 未回復
- ㉕ 嘔吐 2013/9/18-2013/9/18 非重篤 回復
- ㉖ 気管支炎 2013/4/8-2013/4/13 非重篤 回復
- ㉗ 便秘 2013/4/27-2013/4/28 非重篤 回復
- ㉘ 便秘 2013/8/28-2013/8/29 非重篤 回復
- ㉙ 気管支炎 2013/9/24-2013/10/10 非重篤 回復

FEV1 : 2.80L
FVC : 3.28L

12ヶ月
FEV1 : 2.82L
FVC : 3.32L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年10月03日
白血球数 : 7730/ μ L
赤血球数 : 427×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.7g/dL
ヘマトクリット : 40.3%
血小板 : 22.1×10^4 / μ L
好中球 : 68.5%
桿状核球 : 11.0%
好酸球 : 4.0%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 20.5%
単球 : 6.5%
その他 : 0%

AST(GOT) : 19IU/L

ALT(GPT) : 18IU/L

ALP : 180IU/L

総ビリルビン : 0.6mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 10mg/dL

クレアチニン : 0.57mg/dL

総コレステロール : 172mg/dL

LDLコレステロール : 90mg/dL

HDLコレステロール : 61mg/dL

トリグリセライド : 91mg/dL

血糖 : 96mg/dL

Na : 135mEq/L

K : 3.9mEq/L

Cl : 100mEq/L

pH : 6.5

比重 : >1.030

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 46mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 23.9

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 30-49/hpf

尿細菌 : 2+

症例背景

症例 : 001-002

年齢 : 35歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症、結節性硬化症

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

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴

開始日 : 2012年06月29日 終了日 : 2012年07月05日

所見 : 身長162.5cm、体重53.5kg、脈拍56/分、血圧99/55mmHg

顔面血管線維腫、爪下線維腫、皮疹、その他、腎血管筋脂肪腫が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 2.60L

FVC : 3.08L

DLC0 : 12.63ml/min/mmHg

TLC : 5.13L

FRC : 3.14L

RV : 1.72L

6ヶ月

HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-
エストロゲン測定：425pg/mL
プロゲステロン測定：10.1ng/mL
テストステロン測定：0.495ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月08日
白血球数：6110/ μ L
赤血球数：463 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL
ヘマトクリット：39.7%
血小板：21.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球：73.0%
桿状核球：32.0%
好酸球：1.5%
好塩基球：0.5%
リンパ球：20.0%
単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：19IU/L
ALT(GPT)：19IU/L
ALP：237IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.61mg/dL
総コレステロール：177mg/dL
LDLコレステロール：99mg/dL
HDLコレステロール：58mg/dL
トリグリセライド：91mg/dL
血糖：98mg/dL
Na：137mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：6.0
比重：1.026
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：148mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：42.6
赤血球：1-4/hpf
白血球：10-19/hpf
尿細菌：2+

12ヶ月

採取日：2013年10月23日
白血球数：5520/ μ L
赤血球数：436 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.6g/dL
ヘマトクリット：39.7%
血小板：20.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：69.5%
桿状核球：31.5%
好酸球：1.5%
好塩基球：0.5%
リンパ球：23.5%
単球：5.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：21IU/L
ALP：217IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.52mg/dL
総コレステロール：189mg/dL
LDLコレステロール：98mg/dL
HDLコレステロール：62mg/dL
トリグリセライド：82mg/dL
血糖：93mg/dL
Na：135mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.0
比重：1.022
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：120mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：24.0
赤血球：<1/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：355pg/mL
プロゲステロン測定：0.75ng/mL
テストステロン測定：0.374ng/mL

治療経過：

2012年10月3日治験参加同意を取得した。同日ベースライン検査を行い、2012年10月31日処方を行い、

2012年11月1日シロリムス2mg内服開始した。2012年11月6日血中濃度3.5ng/mlと低値であり、2012年11月15日シロリムス3mgへ増量した。2013年5月8日（6か月目）時点で合併症の左卵巣のう腫増大を認め、婦人科を再診した結果、左卵巣生検を行うため、2013年8月14日から内服休止した。同年8月27日入院となり重篤有害事象として報告した。同年8月28日腹腔鏡下左卵巣生検が行われた。生検病理組織は黄体・白体であり、悪性組織を認めなかった。2013年10月3日から、シロリムス3mgの内服を再開した。現在visit 8（65週目）の来院まで終了している。

有害事象の有無と内容（32件）

①	口内炎	2012/11/13-11/19	非重篤	回復
②	右口角炎	2012/11/27-11/28	非重篤	回復
③	口内炎	2012/12/4-12/7	非重篤	回復
④	口内炎	2012/12/16-12/23	非重篤	回復
⑤	右外耳炎	2013/1/8-2/1	非重篤	回復
⑥	口内炎	2013/1/7-1/13	非重篤	回復
⑦	胃もたれ	2012/12/24	非重篤	回復
⑧	扁桃腺炎	2013/3/11-3/19	非重篤	回復
⑨	口角炎	2012/12/27-2013/1/6	非重篤	回復
⑩	口内炎	2013/1/24-1/29	非重篤	回復
⑪	右口角炎	2013/2/5-2/6	非重篤	回復
⑫	感冒	2013/2/6-2/8	非重篤	回復
⑬	皮疹	2013/4/27-5/21	非重篤	回復
⑭	左卵巣のう腫増大 生検のため入院			
		2013/8/27-9/4	重篤	回復
⑮	便秘の遷延	2013/5/22-6/2	非重篤	回復
⑯	皮疹	2013/6/9-6/12	非重篤	回復
⑰	テープかぶれ	2013/6/12	非重篤	回復
⑱	椎間板ヘルニア	2013/6/15-7/10	(再燃)	
			非重篤	回復
⑲	口内炎	2013/6/18-6/25	非重篤	回復
⑳	歯肉腫脹	2013/7/1	非重篤	回復
㉑	排便時出血	2013/7/2	非重篤	回復
㉒	口内炎	2013/7/1-7/10	非重篤	回復
㉓	左下腹部痛	2013/7/14-7/15	非重篤	回復
㉔	口内炎	2013/7/21-7/28	非重篤	回復
㉕	リンパ球減少	2013/3/13-3/19	非重篤	回復
㉖	めまい	2013/7/30-8/2	非重篤	回復
㉗	頭痛	2013/8/2-8/16	非重篤	回復
㉘	不眠	2013/8/31-9/5	非重篤	回復
㉙	テープかぶれ	2013/9/5-9/8	非重篤	回復
㉚	手術創の異和感	2013/9/25	非重篤	回復
㉛	胃もたれ	2013/1/20-1/22	非重篤	回復
㉜	湿疹	2013/10/3-10/4	非重篤	回復

症例背景

症例：001-003

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.49L

FVC：2.93L

DLC0:5.90ml/min/mmHg

TLC:4.44L

FRC：2.83L

RV：1.43L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年12月26日

白血球数：5020/ μ L

赤血球数：473 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.0g/dL

ヘマトクリット：42.5%

血小板：21.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球：47.5%

桿状核球：10.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：45.5%

単球：4.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：19IU/L

ALT(GPT)：14IU/L

ALP：162IU/L

総ビリルビン：2.4mg/dL

総タンパク：7.2g/dL

BUN：9mg/dL

クレアチニン：0.50mg/dL

総コレステロール：217mg/dL

LDLコレステロール：137mg/dL

HDLコレステロール：66mg/dL

トリグリセライド：62mg/dL

血糖：93mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl：108mEq/L

pH：6.0

比重：1.011

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：57mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：6.7+

赤血球：<1/hpf

白血球：<1/hpf
尿細菌：-
HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-
エストロゲン測定：41pg/mL
プロゲステロン測定：0.26ng/mL
テストステロン測定：0.387ng/mL

治療経過：

2012年12月26日治験参加同意を取得した。同日ベースライン検査を行い、適格基準を満たした。2013年1月23日シロリムス2mgを処方して、翌1月24日から内服を開始した。1月29日夕方に悪寒、発熱があり、1月30日定期受診時37.8℃の発熱のみを認めた。理学所見、胸部写真に異常はなく、インフルエンザ抗原は陰性であった。血液検査でもCRP 0.36mg/dlとごく軽度の上昇であったが、同日よりシロリムス内服を中止した。翌日も38℃台の発熱を認め、かかりつけ医の順天堂医院呼吸器内科を受診した。インフルエンザ抗原はやはり陰性で、解熱剤を追加して経過観察となった。2月1日も発熱を認め、受診を勧められたが同日は受診せず、2月2日同院救急外来を受診し右肺S7の肺炎で同院呼吸器内科に入院した。LVFX500mgの点滴静注を開始して、解熱し、2月12日治癒退院となった。2月18日再診では、肺炎罹患前の状態に回復していることが確認された。3月13日入院時治験参加中止の申し出があり、試験中止となった。4月24日中止後検査を行った。

有害事象の有無と内容（3件）

- | | | | |
|------|---------------|-----|----|
| ①口内炎 | 2013/1/27-2/1 | 非重篤 | 回復 |
| ②発熱 | 2013/129-2/12 | 非重篤 | 回復 |
| ③肺炎 | 2013/2/2-2/12 | 重篤 | 回復 |

D. 考察

新潟大学歯学総合病院では3例の同意取得後、3例にシロリムス内服を開始した。2014年2月段階でのべ72件の有害事象、2例の重篤な有害事象が発生した。重篤な有害事象のうち1件は肺炎であり、内服開始後6日目に発熱を認めており、薬剤との因果関係は否定できないものであった。肺炎治癒後内服前の状態に回復しているが、治験参加中止の申し出があり、1例で試験を中止した。

重篤な有害事象のもう1件は左卵巣のう腫（合併症として報告）の増大に対する卵巣生検のための入院であり、生検病理組織では悪性所見を認めなかった。生検後以前の状態に回復しており、治験を継続中である。

ある。

有害事象は口内炎・口唇炎、便秘、ざ瘡様皮疹、肝機能異常、脂質異常など、非重篤で回復するものが多いが、重篤な有害事象も発生しており、今後も慎重に治験を継続する。

E. 結論

2症例のLAM患者に対し、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

（右）肺炎、左卵巣のう腫増大

3例中2例で、1件ずつ重篤有害事象を認めた。重篤な有害事象の内容は、①肺炎（症例001-003）であった。内服開始後6日目に発熱を認め、速やかにシロリムスの内服を中止していたが、その後肺炎を合併して、入院治療を要した。抗生剤投与により治癒しており、退院後内服前の状態まで回復している。もうひとつの重篤有害事象は②左卵巣のう腫増大の生検のための入院（症例001-002）で、もともと合併症として、左卵巣のう腫を認めていたが、増大を認め、生検のため入院を要した。病理組織では、黄体・白体であり、悪性所見を認めなかった。退院後の経過も良好で、生検前の状態に回復している。

G. 研究発表

- 1:Elemental analysis of occupational and environmental lung disease by electron probe micro analyzer with wavelength dispersive spectrometer. Takada T, Moriyama H, Suzuki E. *Respir Investg.* 2014Jan;52(1):5-13. doi:10.1016/j.resinv.2013.05.002. Epub 2013 Jul 5.
- 2: Development of pulmonary alveolar preteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkouchi S, Ichinose M, Ebina M. *Respir Investg.* 2013Dec;51(4):212-6. doi:10.1016/j.resinv.2013.04.005. Epub 2013 Jun 4.
- 3:Preventive effect of irbesartan on bleomycin-induced lung injury in mice. Tanaka J, Tajima S, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Takada T, Suzuki E, Narita I. *Respir Investg.* 2013;51:76-83. doi: 10.1016/j.resinv.2012.12.005. Epub 2013 Mar 22.
- 4:Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T.

Respir Investig. 2012 Dec;50(4):129-34. doi:
10.1016/j.resinv.2012.09.001. Epub 2012 Oct 19.
5:Effects of anticoagulant therapy for rapidly
progressive interstitial pneumonias.
Watanabe K, Tajima S, Tanaka J, Moriyama H,
Nakayama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita
I.
Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi. 2011 Jun;49(6):407-
12. Japanese.
6: Rare pneumoconiosis induced by long-term
amorphous silica exposure: The histological
characteristics and expression of
cyclooxygenase-2 as an antifibrogenic mediator in
macrophages. Kumasaka, Moriyama, Pathology
International 2011, in press.
7:Henoch Schönlein purpura associated with
pulmonary adenocarcinoma.
Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama
H, Kagamu H, Yoshizawa H, Tetsuka T, Matsuyama
A, Ito K, Narita I.
J Med Case Rep. 2011 Jun 22;5:226. doi:
10.1186/1752-1947-5-226
8:Upper lobe-dominant pulmonary fibrosis showing
deposits of hard metal component in the fibrotic
lesions.
Kaneko Y, Kikuchi N, Ishii Y, Kawabata Y, Moriyama
H, Terada M, Suzuki E, Kobayashi M, Watanabe K,
Hizawa N.
Intern Med. 2010;49(19):2143-5. Epub 2010 Oct 1.

H. 知的財産権の出願・登録状態

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 高田 俊範 ・ 研究協力者 森山 寛史

新潟大学歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター

研究要旨

治験の目的) 日本人 LAM 患者に Sirolimus を投与した場合の、有害事象を調べて安全性を確認すること。

治験の対象) 適格基準を満たし、当院で治験を開始した日本人 LAM 患者 3 名。

治験の方法) 2012 年 8 月～2012 年 12 月にかけて、中央登録方式、EDC 利用、intension-to-treat design のオープン試験で、選択基準を満たした LAM 患者に Sirolimus 2 mg を投与する。有害事象の頻度を 6 か月目、12 か月、18 か月、24 か月目に検討する。

治験の結果) 3 名が参加したが、重篤な有害事象として、1 例に肺炎を認め入院を要し、1 例で卵巣腫大生検のため入院を要した。いずれも回復しているが、肺炎をおこした 1 名は継続の希望がなく、治験を中止した。現在 2 名で治験を行っており、主な有害事象は、①口内炎、②脂質異常症、③肝機能異常、④便秘、⑤ざ瘡様皮疹であった。脂質異常と肝機能上昇は 1 名に認めたが、薬剤を 1 mg に減量することにより改善した。肺炎と卵巣腫大生検のための入院以外は、いずれの有害事象も非重篤であり、回復している。

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、同時に山形、新潟、北陸地区の 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

新潟大学歯学総合病院では、統一プロトコールを新潟大学歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年5月23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01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:森山 寛史

治験分担医師:田澤 立之、大嶋 康義

関係文書の審査:新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器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:森山 寛史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、症例報告書は新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年5月23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、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2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、64件の有害事象(うち重篤有害事象2件:肺炎、左卵巣のう腫増大のため生検入院)が発生した。口内炎・口角炎、脂質異常、肝機能異常、便秘、ざ瘡様皮疹、外耳炎、不眠、発熱であり、口内炎と便秘は2例に認めた。脂質異常と肝機能異常は1名に認めたが、シロリムスを1mgに減量することにより改善した。肺炎は入院抗生剤治療により治癒した。左卵巣のう腫生検は、病理組織で、黄体・白体であり、悪性所見を認めなかった。

D. 考察

3例のうち1例に肺炎を認め、重篤な有害事象として報告した。シロリムスを内服開始して6日目夜に発熱しており、この時点(7日目)で服薬は中止していたが、内服を中止した4日目(内服開始から10日目)に肺炎で入院となった。肺炎は抗生剤使用によりすみやかに治癒した。シロリムス内服と肺炎の発症については、因果関係は不明であるが、関連を否定できないと考えた。ほかの1例に合併症として挙げていた左卵巣のう腫が内服を開始して26週目の時点で増大を認め、婦人科に相談の上生検入院を要した。手術日の2週間前から内服休止を行い、生検病理組織は白体であり、悪性組織を認めなかった。シロリムス内服は生検手術後2週間以上経過してから休止前の量で再開した。その他の有害事象についてはいずれも非重篤であり、減量ないし対症的治療あるいは経過観察で、いずれも改善した。

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

3例中2例で、1件ずつの重篤有害事象（肺炎、左卵巣のう腫生検のための入院）を認めた。

肺炎は3例目に認めた。内服開始後6日目に発熱があり、速やかにシロリムスの内服を中止していたがその後肺炎を合併して、入院治療を要した。抗生剤投与により治癒しており、退院後内服前の状態まで回復している。

左卵巣のう腫生検のための入院は2例目におこった。もともと合併症として左卵巣のう腫を認めていたが、のう腫の増大を認め、生検のため入院を要した。病理組織では、黄体・白体であり、悪性所見を認めなかった。退院後の経過も良好で、生検前の状態に回復している。

G. 研究発表

- 1:Elemental analysis of occupational and environmental lung disease by electron probe micro analyzer with wavelength dispersive spectrometer. Takada T, Moriyama H, Suzuki E. *Respir Investg.* 2014Jan;52(1):5-13. doi:10.1016/j.resinv.2013.05.002. Epub 2013 Jul 5.
- 2: Development of pulmonary alveolar preteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkouchi S, Ichinose M, Ebina M. *Respir Investg* 2013Dec;51(4):212-6. doi:10.1016/j.resinv.2013.04.005. Epub 2013 Jun 4.
- 3:Preventive effect of irbesartan on bleomycin-induced lung injury in mice. Tanaka J, Tajima S, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Takada T, Suzuki E, Narita I. *Respir Investg.* 2013;51:76-83. doi: 10.1016/j.resinv.2012.12.005. Epub 2013 Mar 22.
- 4:Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T. *Respir Investig.* 2012 Dec;50(4):129-34. doi: 10.1016/j.resinv.2012.09.001. Epub 2012 Oct 19.
- 5:Effects of anticoagulant therapy for rapidly progressive interstitial pneumonias. Watanabe K, Tajima S, Tanaka J, Moriyama H, Nakayama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita I. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011 Jun;49(6):407-

12. Japanese.

6: Rare pneumoconiosis induced by long-term amorphous silica exposure: The histological characteristics and expression of cyclooxygenase-2 as an antifibrogenic mediator in macrophages. Kumasaka, Moriyama, *Pathology International* 2011, in press.

7:Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma.

Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama H, Kagamu H, Yoshizawa H, Tetsuka T, Matsuyama A, Ito K, Narita I.

J Med Case Rep. 2011 Jun 22;5:226. doi:

10.1186/1752-1947-5-226

8:Upper lobe-dominant pulmonary fibrosis showing deposits of hard metal component in the fibrotic lesions.

Kaneko Y, Kikuchi N, Ishii Y, Kawabata Y, Moriyama H, Terada M, Suzuki E, Kobayashi M, Watanabe K, Hizawa N.

Intern Med. 2010;49(19):2143-5. Epub 2010 Oct 1.

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。