

ベースライン
FEV1 : 1.29L
FVC : 2.17L
DLCO:10.18ml/min/mmHg
TLC:4.12L
FRC : 2.28L
RV : 1.55L

6ヶ月
FEV1 : 1.24L
FVC : 2.11L

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12日
白血球数 : 4900/ μ L
赤血球数 : 390×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL
ヘマトクリット : 37.7%
血小板 : 19.8×10^4 / μ L
好中球 : 60.0%
桿状核球 : 3.0%
好酸球 : 3.0%
好塩基球 : 0.0%
リンパ球 : 32.0%
単球 : 4.0%
その他 : 1.0%
AST(GOT) : 25IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 238IU/L
総ビリルビン : 0.58mg/dL
総タンパク : 7.3g/dL
BUN : 18.2mg/dL
クレアチニン : 0.67mg/dL
総コレステロール : 235mg/dL
LDLコレステロール : 127mg/dL
HDLコレステロール : 89mg/dL
トリグリセライド : 85mg/dL
血糖 : 78mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 6.0
比重 : ≤ 1.005
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : \pm

尿中クレアチニン : 32mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 17.5
赤血球 : 0.0/hpf
白血球 : 0-1/hpf
尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -
HBc抗体 : -
HCV抗体 : -
エストロゲン測定 : 5.0以下pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.1以下ng/mL
テストステロン測定 : 0.107ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年06月12日
白血球数 : 4800/ μ L
赤血球数 : 433×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.8g/dL
ヘマトクリット : 38.6%
血小板 : 23.6×10^4 / μ L
好中球 : 63.0%
桿状核球 : 6.0%
好酸球 : 1.0%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 30.0%
単球 : 5.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 23IU/L
ALT(GPT) : 18IU/L
ALP : 245IU/L
総ビリルビン : 0.44mg/dL
総タンパク : 6.8g/dL
BUN : 19.2mg/dL
クレアチニン : 0.64mg/dL
総コレステロール : 230mg/dL
LDLコレステロール : 127mg/dL
HDLコレステロール : 85mg/dL
トリグリセライド : 62mg/dL
血糖 : 87mg/dL
Na : 144mEq/L
K : 4.4mEq/L
Cl : 109mEq/L
pH : 6.5
比重 : ≤ 1.005
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : \pm

尿中クレアチニン：40mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.0
赤血球：0/hpf
白血球：1以下/hpf
尿細菌：-

治療経過：

帯状疱疹（左腰部から背部）：2013年6月5日からシロリムス休薬。投薬（ファムビル、コメスゲン）にて加療。2013年7月11日からシロリムス再開。

症例背景

症例：003-019
年齢：62歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：
所見：身長cm、体重kg、脈拍/分、血圧/mmHg

治療経過：

シロリムス開始に至らず。

症例背景

症例：003-025
年齢：37歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：乳び腹水、腹部リンパ管腫、腹痛、血尿、脂質異常症
所見：身長165.3cm、体重49.8kg、脈拍71/分、血圧110/63mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン
FEV1：2.65L
FVC：3.04L
DLCO：15.69ml/min/mmHg
TLC：4.65L
FRC：3.07L
RV：1.44L

6ヶ月

FEV1：2.62L
FVC：2.80L

治療前後の検査データの推移

ベースライン
採取日：2012年11月30日
白血球数：4900/ μ L

赤血球数：467 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.0g/dL
ヘマトクリット：41.4%
血小板：30.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球：70.0%
桿状核球：4%
好酸球：1.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：24.0%
単球：4.0%
その他：0%
AST(GOT)：14IU/L
ALT(GPT)：10IU/L
ALP：172IU/L
総ビリルビン：1.04mg/dL
総タンパク：8.5g/dL
BUN：11.9mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL
総コレステロール：150mg/dL
LDLコレステロール：88mg/dL
HDLコレステロール：41mg/dL
トリグリセライド：72mg/dL
血糖：84mg/dL
Na：138mEq/L
K：4.6mEq/L
Cl：101mEq/L
pH：5.5
比重：1.020
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：139mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.6
赤血球：1以下/hpf
白血球：1以下/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：152.1pg/mL
プロゲステロン測定：9.2ng/mL
テストステロン測定：0.534ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年06月21日
白血球数：5200/ μ L

赤血球数：476×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：12.5g/dL
ヘマトクリット：38.9%
血小板：23.8×10⁴/μL
好中球：62.0%
桿状核球：3.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：0%
リンパ球：26.0%
単球：10.0%
その他：0%
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：13IU/L
ALP：256IU/L
総ビリルビン：0.62mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：7.0mg/dL
クレアチニン：0.64mg/dL
総コレステロール：216mg/dL
LDLコレステロール：132mg/dL
HDLコレステロール：63mg/dL
トリグリセライド：93mg/dL
血糖：90mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.4mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.0
比重：<=1.005
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：70mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：6.4
赤血球：1以下/hpf
白血球：1以下/hpf
尿細菌：-

治療経過：

主な有害事象は発疹、口唇炎、口唇ヘルペスであった。

症例背景

症例：003-015
年齢：35歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、血管筋脂肪腫（腎臓）、結節性硬化症、顔面血

管線維腫

所見：身長cm、体重kg、脈拍/分、血圧/mmHg

治療経過：

シロリムス開始に至らず。

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、薬剤性肺障害2回、気胸2回、月経異常2回その他、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。薬剤性肺障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、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:St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis*
Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX.
Chest. 2013 Jan 17. doi: 10.1378/chest.12-0161.
2:Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease.
Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S.

- Respirology. 2013 Jan;18(1):117-24. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02263.x.
- 3:Docosahexaenoic- and eicosapentaenoic acidbound lysophospholipids are more effective in suppressing angiogenesis than conjugated docosahexaenoic acid. Tsushima T, Matsubara K, Ohkubo T, Inoue Y, Takahashi K. J Oleo Sci. 2012;61(8):427-32.
- 4:A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. Intern Med. 2012;51(14):1893-7. Epub 2012 Jul 15.
- 5:Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Int J Clin Oncol. 2012 Jun 30.
- 6:Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. 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. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):170-80. doi: 10.1164/rccm.201201-01170C. Epub 2012 May 16.
- 7: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. Takezaki A, Araiz T, Inoue Y, Nishiyama A, Kitaichi M, Hayashi S. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Dec;49(12):890-6. Japanese.
- 8:Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. 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. 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/NEJMoal100391. 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 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, 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. 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.200906-09780C. 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, Ichihata 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。

北海道大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：西村 正治 研究協力者：長井 桂

鈴木 雅、吉田 貴之、猪又 崇志、眞木 賀奈子、南須原 康行

施設名：北海道大学病院

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

本施設は、MLSTS医師主導治験において、北海道地域の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北海道地域における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：0

現服薬症例数：3

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10月11日より患者登録を開始し、合計3例を登録した。現在3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。それに先だって、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：004-001

年齢：44歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：慢性呼吸不全、腹部リンパ管腫、子宮筋腫、脂質異常症、更年期障害

所見：身長162.4cm、体重63.4kg、脈拍76/分、血圧104/71mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.49L

FVC：3.51L

DLC0：4.53ml/min/mmHg

TLC:5.69L
FRC:2.97L
RV:2.28L

6ヶ月
FEV1:1.63L
FVC:3.53L

12ヶ月
FEV1:1.69L
FVC:3.50L

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25日
白血球数:6500/ μ L
赤血球数:535 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:14.9g/dL
ヘマトクリット:44.5%
血小板:21 $\times 10^4$ / μ L
好中球:67.0%
桿状核球:2.0%
好酸球:4.0%
好塩基球:1.0%
リンパ球:25.0%
単球:3.0%
その他:0%
AST(GOT):34IU/L
ALT(GPT):67IU/L
ALP:722IU/L
総ビリルビン:0.8mg/dL
総タンパク:7.2g/dL
BUN:12mg/dL
クレアチニン:0.73mg/dL
総コレステロール:159mg/dL
LDLコレステロール:92mg/dL
HDLコレステロール:34mg/dL
トリグリセライド:271mg/dL
血糖:102mg/dL
Na:137mEq/L
K:4.2mEq/L
Cl:104mEq/L
pH:5.5
比重:1.025
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:-

尿中クレアチニン:191mg/dL
アルブミン/クレアチニン比:3.0
赤血球:1-4/hpf
白血球:5-9/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:10pg/mL
プロゲステロン測定:0.8ng/mL
テストステロン測定:8ng/mL

6ヶ月

採取日:2013年05月13日
白血球数:7900/ μ L
赤血球数:574 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:15.0g/dL
ヘマトクリット:44.5%
血小板:24.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球:77.0%
桿状核球:1.0%
好酸球:1.0%
好塩基球:0.0%
リンパ球:18.0%
単球:4.0%
その他:0.0%
AST(GOT):37IU/L
ALT(GPT):60IU/L
ALP:667IU/L
総ビリルビン:0.6mg/dL
総タンパク:6.9g/dL
BUN:8mg/dL
クレアチニン:0.62mg/dL
総コレステロール:168mg/dL
LDLコレステロール:106mg/dL
HDLコレステロール:43mg/dL
トリグリセライド:192mg/dL
血糖:113mg/dL
Na:139mEq/L
K:4.3mEq/L
Cl:106mEq/L
pH:5.5
比重:1.019
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:2+

尿中クレアチニン：123mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.6
赤血球：<1/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年10月24日
白血球数：5600/ μ L
赤血球数：548 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.7g/dL
ヘマトクリット：44.0%
血小板：22.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：71.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：1.0%
リンパ球：22.0%
単球：4.0%
その他：0.0%
AST(GOT)：47IU/L
ALT(GPT)：69IU/L
ALP：678IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.71mg/dL
総コレステロール：159mg/dL
LDLコレステロール：101mg/dL
HDLコレステロール：38mg/dL
トリグリセライド：198mg/dL
血糖：106mg/dL
Na：138mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：5.5
比重：1.019
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：111mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：3.7
赤血球：<1/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：22.0pg/mL
プロゲステロン測定：0.9ng/mL

テストステロン測定：17.2ng/mL

治療経過：

酸素飽和度は安静時は室内気でも97%と良好であり、胸部写真上も新たな陰影の出現はない。子宮筋腫があり、LH-RHアナログを婦人科にて継続使用しているが、長期投与不可能のため断続的に使用している。頭皮に皮疹があり持続している。

2013年9月28日生ラム、焼き鳥（やや生っぽい）を摂取し、翌日より下痢と発熱がみられた。便培養からキャンピロバクターを認めエリスロマイシンで加療。10月2日から8日まで治験薬は休薬した。10月8日の退院時には回復した。

2013年12月9日より鼻汁、咽頭通、喀痰が出現。37度台の発熱もみられ対症療法で経過をみていたが咳そうも出現し増悪。肺炎を疑う陰影の出現はみられなかったが改善傾向なく、呼吸苦を訴えたため12月19日より治験薬休薬、LVFX開始とした。状態が安定したため2014年1月6日より治験薬2mgで再開となった。

2014年2月始めよりふらつきが生じ、口内炎の悪化、頭痛も生じたため2月15日より治験薬休薬。その後頭痛や口内炎は改善し、ふらつきは軽減したため2月20日より治験薬2mgで再開とした。

症例背景

症例：004-002

年齢：40歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：他の薬物によるアレルギー、気胸、労作時呼吸困難、皮疹

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.38L

FVC：3.18L

DLCO：14.34ml/min/mmHg

TLC：5.45L

FRC：3.54L

RV：2.52L

6ヶ月

FEV1：

FVC：

12ヶ月
FEV1 : 2.28L
FVC : 3.06L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年11月01日
白血球数 : 3800/ μ L
赤血球数 : 457 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL
ヘマトクリット : 39.5%
血小板 : 20.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 54.0%
桿状核球 : 1.0%
好酸球 : 4.0%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 37.0%
単球 : 4.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 22IU/L
ALT(GPT) : 10IU/L
ALP : 187IU/L
総ビリルビン : 0.7mg/dL
総タンパク : 7.4g/dL
BUN : 10mg/dL
クレアチニン : 0.55mg/dL
総コレステロール : 198mg/dL
LDLコレステロール : 99mg/dL
HDLコレステロール : 97mg/dL
トリグリセライド : 50mg/dL
血糖 : 88mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.7mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.002
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : +
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 30mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 43.0
赤血球 : 1.2/hpf
白血球 : 3.8/hpf
尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -

HBc抗体 : -
HCV抗体 : -
エストロゲン測定 : 15.0pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.4ng/mL
テストステロン測定 : 46.4ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年05月15日
白血球数 : 4500/ μ L
赤血球数 : 474 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL
ヘマトクリット : 38.6%
血小板 : 23.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 76.0%
桿状核球 : 2.0%
好酸球 : 0.0%
好塩基球 : 0.0%
リンパ球 : 17.0%
単球 : 7.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 11IU/L
ALP : 195IU/L
総ビリルビン : 0.6mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 8mg/dL
クレアチニン : 0.57mg/dL
総コレステロール : 192mg/dL
LDLコレステロール : 98mg/dL
HDLコレステロール : 89mg/dL
トリグリセライド : 46mg/dL
血糖 : 94mg/dL
Na : 138mEq/L
K : 5.0mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.011
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : +
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 76mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 55.5
赤血球 : <1/hpf
白血球 : <1/hpf
尿細菌 : -
12ヶ月

採取日：2013年11月20日
白血球数：4000/ μ L
赤血球数：420 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：11.1g/dL
ヘマトクリット：34.4%
血小板：26.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：52.0%
桿状核球：1.0%
好酸球：2.0%
好塩基球：0%
リンパ球：36.0%
単球：10.0%
その他：0%
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：177IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：212mg/dL
LDLコレステロール：119mg/dL
HDLコレステロール：96mg/dL
トリグリセライド：52mg/dL
血糖：97mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.0
比重：1.015
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：78mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.2
赤血球：50-99/hpf
白血球：<1/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：40.0pg/mL
プロゲステロン測定：2.7ng/mL
テストステロン測定：33.0ng/mL

治療経過：

2012年10月25日Visit0、11月2日治験内服開始、2013年10月Visit7終了

2012年12月18日夜より37°C台の微熱が出現。体動時の

息切れが出現し、胸痛もあり12月21日入院。胸部写真上左下肺野に淡い濃度上昇が出現し、胸部CTでは左S4に浸潤陰影が出現していたため、治験薬内服を中断した。CRPは4.16mg/dlと上昇していた。12/25には発熱、胸痛は消失しており、胸部写真上も陰影の消退を認めた。胸部CTでも陰影の消失を認めたため、1月25日より治験薬を2mgで再開した。

2013年4月22日 口内炎の悪化を認め対症療法で経過をみていたが、2013年5月8日より咳そう、喀痰が増加し胸部写真、胸部CTで左舌区に肺炎を認めた。シロリムス休薬のみで陰影は改善を示し2013年6月4日より治験薬を2mgで再開した。

2013年6月8日より口内炎の悪化あり。対症療法を行ったが改善せず6月20日より治験薬1mgに減量。口内炎は改善傾向であったが、7月29日より左内頬部の腫張が出現し、開口障害も生じた。歯科にて左上顎知歯周囲炎、顎骨周囲炎と診断されシロリムス中止。サワシリンを14日間内服し改善傾向となり、8月29日に知歯の抜歯を行った。9月18日より完治と考え治験薬を1mgで再開した。

2013年11月8日 発熱、喀痰を認め経過観察していたが改善傾向なく、胸部写真上左下肺野に小粒状陰影を認めたため11月12日より治験薬中止。11月21日より治験薬1mgで再開。

シロリムス開始後半年は月経回数の減少がみられていたが、その後は月経期間の延長もみられるようになっていた。2013年10月中旬開始となった月経は12月13日まで継続し、月経過多もみられたため婦人科で検査を行ったところ、卵巣機能不全を指摘された。治験薬の中止も検討したが、ご本人の希望により内服継続をすることになった。

2014年1月頃より口内炎が出現し、外用薬で経過をみていたが改善なく2月5日より治験薬中止した。2月10日には改善したため治験薬を1mgで再開した。

症例背景

症例：004-003

年齢：48歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時

呼吸困難、持続的酸素を要する、脂質異常症、更年期障害

所見：身長159.5cm、体重37.0kg、脈拍89/分、血圧

107/81mmHg

全身症状として、るいそう著明。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 :

FVC :

DLCO :

TLC :

FRC :

RV :

6ヶ月

FEV1 :

FVC :

12ヶ月

FEV1 :

FVC :

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24日

白血球数 : 6400/ μ L

赤血球数 : 476 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 15.1g/dL

ヘマトクリット : 46.6%

血小板 : 17.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 57.0%

桿状核球 : 0.0%

好酸球 : 2.0%

好塩基球 : 2.0%

リンパ球 : 35.0%

単球 : 4.0%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 24IU/L

ALT(GPT) : 27IU/L

ALP : 187IU/L

総ビリルビン : 0.9mg/dL

総タンパク : 7.9g/dL

BUN : 15mg/dL

クレアチニン : 0.48mg/dL

総コレステロール : 251mg/dL

LDLコレステロール : 129mg/dL

HDLコレステロール : 114mg/dL

トリグリセライド : 109mg/dL

血糖 : 109mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 4.6mEq/L

Cl : 100mEq/L

pH : 6.5

比重 : 1.018

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 105mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 16.7

赤血球 : 4.2/hpf

白血球 : 19.5/hpf

尿細菌 : 1+

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

エストロゲン測定 : <10pg/mL

プロジェストロン測定 : 0.5ng/mL

テストステロン測定 : 15ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年05月02日

白血球数 : 4500/ μ L

赤血球数 : 533 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 15.2g/dL

ヘマトクリット : 46.4%

血小板 : 14.0 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 40.0%

桿状核球 : 3.0%

好酸球 : 6.0%

好塩基球 : 0.0%

リンパ球 : 48.0%

単球 : 6.0%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 22IU/L

ALT(GPT) : 18IU/L

ALP : 206IU/L

総ビリルビン : 0.7mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 7mg/dL

クレアチニン : 0.48mg/dL

総コレステロール : 284mg/dL

LDLコレステロール : 179mg/dL

HDLコレステロール : 94mg/dL

トリグリセライド : 136mg/dL

血糖 : 107mg/dL

Na : 140mEq/L

K : 4.1mEq/L
Cl : 101mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.007
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 40mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 138.8
赤血球 : <1/hpf
白血球 : <1/hpf
尿細菌 : -

12ヶ月
採取日 : 2013年11月06日
白血球数 : 5100/ μ L
赤血球数 : 527 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.3g/dL
ヘマトクリット : 45.9%
血小板 : 19.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 44.0%
桿状核球 : 3.0%
好酸球 : 4.0%
好塩基球 : 0.0%
リンパ球 : 42.0%
単球 : 10.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 26IU/L
ALT(GPT) : 27IU/L
ALP : 232IU/L
総ビリルビン : 1.1mg/dL
総タンパク : 7.6g/dL
BUN : 8mg/dL
クレアチニン : 0.49mg/dL
総コレステロール : 225mg/dL
LDLコレステロール : 116mg/dL
HDLコレステロール : 107mg/dL
トリグリセライド : 97mg/dL
血糖 : 114mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 5.0mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 7.0
比重 : 1.006
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 21mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 53.3
赤血球 : <1/hpf
白血球 : 30-49/hpf
尿細菌 : 1+
エストロゲン測定 : 12.0pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.1ng/mL
テストステロン測定 : 10.2ng/mL

治療経過 :

2012年10月24日Visit0、11月5日治験内服開始、2013年11月6日 Visit7

2013年4月9日に悪心と食欲不振があり美唄市立病院に入院。発熱や炎症反応上昇はなく、14日間の補液を行い退院。治験薬は4月9日より18日まで中止とした。

2013年5月2日の採血にてLDLコレステロールの上昇を認め、アトルバスタチンを開始した。その後は正常範囲内となった。また、尿中アルブミンの増加を認めたが経過で減少した。

2013年5月17日より呼吸困難と食欲不振があり再度美唄市立病院に入院。治験薬は5月18日より休薬。5月24日より治験薬は2mgで再開した。

D. 考察

001症例に関しては以前から長期にわたりシロリムス内服歴があり、休薬が必要になることはなかったが、2013年9月の急性腸炎を契機に体調不良が頻繁になってきている。開始半年以上問題がなくても予期せぬ合併症が起こりえることがあるため注意が必要である。002症例に関しては舌区に2回の肺炎、1回の気管支炎を認めたが、いずれも治験薬休止のみで改善している。薬剤性肺炎か免疫低下による感染症かの判断は困難であるが、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。003症例は約1ヶ月の間を空けて2回の食欲不振、呼吸困難がみられたがいずれも補液により改善しており、治験薬休薬も2週間以内であった。その後体調は安定しており、短期間の重篤有害事象後であっても慎重に経過をみながら治験薬を再開することは可能であった。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、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, Yamaguchi 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・登録状態

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。

東北大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：玉田 勉

研究協力者：大河内 眞也、光石 陽一郎

施設名：東北大学病院

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

本施設は、MLSTS 医師主導治験において、東北地域の 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東北地域における LAM 治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導治験の計画と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、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：1

中止症例数：0

現服薬症例数：1

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)

治験のスケジュール：

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計1例を登録した。現在1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^{※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：005-001

年齢：45歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び胸水、乳び腹水、蛋白尿、脂質異常症
所見：身長154.8cm、体重47.5kg、脈拍72/分、血圧102/65mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.70L

FVC：2.46L

DLCO:9.49ml/min/mmHg

TLC:4.18L

FRC：2.11L

RV：1.45L

6ヶ月

FEV1：0.91L

FVC：1.48L

12ヶ月

FEV1：0.94L

FVC：1.50L

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24日

白血球数：6300/ μ L

赤血球数：449 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.3g/dL

ヘマトクリット：41.2%

血小板：38.1 $\times 10^4$ / μ L

好中球：54%

桿状核球：0%

好酸球：3%

好塩基球：1%

リンパ球：36%

単球：6%

その他：0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：16IU/L

ALP：237IU/L

総ビリルビン：0.6mg/dL

総タンパク：8.8g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.69mg/dL

総コレステロール：202mg/dL

LDLコレステロール：113mg/dL

HDLコレステロール：61mg/dL

トリグリセライド：248mg/dL

血糖：91mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.5mEq/L

Cl：103mEq/L

pH：5.5

比重：1.019

尿糖：-

尿蛋白：±

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：86mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：91.9

赤血球：-/hpf

白血球：10-20/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：

エストロゲン測定：<10pg/mL

プロゲステロン測定：0.20ng/mL

テストステロン測定：10ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月07日

白血球数：6000/ μ L

赤血球数：462×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：42.7%
血小板：36.9×10⁴/μL
好中球：68.7%
桿状核球：0%
好酸球：1.5%
好塩基球：0.2%
リンパ球：25.3%
単球：4.3%
その他：0%
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：182IU/L
総ビリルビン：1.0mg/dL
総タンパク：8.1g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.68mg/dL
総コレステロール：
LDLコレステロール：
HDLコレステロール：
トリグリセライド：
血糖：
Na：139mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：5.5
比重：1.026
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：151mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：37.7
赤血球：<4/hpf
白血球：<4/hpf
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月24日

白血球数：5800/μL

赤血球数：470×10⁴/μL

ヘモグロビン濃度：14.4g/dL

ヘマトクリット：44.0%

血小板：43.4×10⁴/μL

好中球：67.1%

桿状核球：0%

好酸球：1.9%

好塩基球：0.5%
リンパ球：27.2%
単球：3.3%
その他：0%
AST(GOT)：19IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：189IU/L
総ビリルビン：1.0mg/dL
総タンパク：8.8g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL
総コレステロール：162mg/dL
LDLコレステロール：89mg/dL
HDLコレステロール：53mg/dL
トリグリセライド：129mg/dL
血糖：95mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.5mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.0
比重：1.023
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：138mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：5.1
赤血球：2.4/hpf
白血球：4.9/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：<10pg/mL
プロゲステロン測定：0.30ng/mL
テストステロン測定：19ng/mL

治療経過：

2012/10/24 Visit0(Base Line Visit)

同意取得 スクリーニング検査実施

2012/11/1 Visit1(Week0)

11/2～シロリムス 2mg/日開始。

2012/11/8 Visit2 (Week1)

口腔粘膜炎、舌の感覚異常あり。シロリムス

2→1mg/日に減量。シロリムス血中濃度 5.0ng/ml。

2012/11/29 Visit3(Week2)

口腔粘膜炎、舌の感覚異常の改善あり。シロリムス

1mg/日で継続。シロリムス血中濃度 4.8ng/ml。

2012/12/27 (規定外①)

感染性腸炎による下痢に対して投薬。

2013/ 1/24 (電話連絡)

繰り返す扁桃腺炎のためシロリムス休薬
 2013/ 1/30 Visit4 (Week13)
 左頸部痛、右胸水増量。
 2013/ 2/21 (規定外②)
 胸水増量の経過観察のため来院。右胸水はやや減量。
 2013/ 5/ 7 Visit5 (Week26)
 右胸水増量あり本人希望にてシロリムス1mg、再開。
 2013/ 5/16 (規定外③)
 シロリムス再開後の経過観察。右胸水はやや減量。
 2013/ 5/24 (規定外④)
 右頸部リンパ節炎、下痢のため。胸水はやや増量。
 2013/ 5/31 (規定外⑤)
 右頸部リンパ節炎、下痢に加えて、右胸水著しく増量し息切れ増強したためシロリムス休薬。頸部リンパ節炎はシロリムス中止後数日で軽快、下痢も軽快。
 2013/ 6/ 6 (規定外⑥)
 胸水の経過観察のため来院。右胸水は減量傾向。息切れは軽度改善も残存。
 2013/ 7/15
 仮設住宅から復興住宅へ引っ越し。
 2013/ 7/18 Visit6 (Week39)
 右胸水増量なし。シロリムス休薬中も左頸部痛出現。
 2013/10/24 (規定外⑦)
 胸水の経過観察のため来院。胸部X線写真および胸部CTにて右胸水の減量傾向を確認。
 2014/ 1/30 Visit8 (Week65)
 胸水は減量傾向が続いている。シロリムス休薬中のため関連する有害事象の発現はなし。

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程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、本治験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、本治験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、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. 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.
2. Muramatsu S., T. Tamada, M. Nara, K. Murakami, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina, T. Nukiwa and M. Ichinose. Flagellin/TLR5 signaling