

- potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*; 305: L819–L830, 2013
3. 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]
  4. 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
  5. 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.
  6. 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
  7. 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
  8. 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.
  9. 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
  10. 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。

## 信州大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：久保 恵嗣 研究協力者：林田 美江

花岡 正幸、山本 洋、牛木 淳人、横山 俊樹、安尾 将法、所 弥生

施設名：信州大学医学部附属病院

### 研究要旨

シロリムスはLAMに対する有効性が初めて確認された薬剤（mTOR 阻害薬）であり、多施設共同の本治験はシロリムスの長期投与の安全性を確認し、薬事承認を得ることを目的としている。当施設において治験へのエントリーが行われた症例につき、経過を報告する。

### 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化学療法の出発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：2

中止症例数：1

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）

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2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<sup>註2</sup>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：006-001

年齢：41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、慢性的な咳、腹部リンパ管腫、腎摘出、卵巣摘出

所見：身長159.4cm、体重43.7kg、脈拍105/分、血圧100/68mmHg

### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：

FVC :	亜硝酸塩 : -
DLCO :	尿潜血 : -
TLC :	尿中クレアチニン : 10
FRC :	mg/dL
RV :	アルブミン/クレアチニン比 : -
	赤血球 : 1未満/hpf
6ヶ月	白血球 : 1未満/hpf
FEV1 :	尿細菌 : -
FVC :	HBs抗原 : -
	HBs抗体 : -
12ヶ月	HBc抗体 : -
FEV1 :	HCV抗体 : -
FVC :	エストロゲン測定 : 5.00pg/mL
	プロジェストロン測定 : 0.25以下ng/mL
	テストステロン測定 : 0.05以下ng/mL

### 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 : 6480/ $\mu$ L  
 赤血球数 : 499 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 ヘモグロビン濃度 : 15.6g/dL  
 ヘマトクリット : 46.0%  
 血小板 : 46.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 好中球 : 59.1%  
 桿状核球 :  
 好酸球 : 6.0%  
 好塩基球 : 1.1%  
 リンパ球 : 28.2%  
 単球 : 5.6%  
 その他 :  
 AST(GOT) : 22IU/L  
 ALT(GPT) : 25IU/L  
 ALP : 186IU/L  
 総ビリルビン : 0.92mg/dL  
 総タンパク : 7.7g/dL  
 BUN : 13mg/dL  
 クレアチニン : 0.71mg/dL  
 総コレステロール : 249mg/dL  
 LDLコレステロール : 126mg/dL  
 HDLコレステロール : 99mg/dL  
 トリグリセライド : 79mg/dL  
 血糖 : 107mg/dL  
 Na : 140mEq/L  
 K : 4.5mEq/L  
 Cl : 102mEq/L  
 pH : 6.5  
 比重 : 1.005  
 尿糖 : -  
 尿蛋白 : -

6ヶ月  
 採取日 : 2013年05月01日  
 白血球数 : 7630/ $\mu$ L  
 赤血球数 : 610 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 ヘモグロビン濃度 : 16.1g/dL  
 ヘマトクリット : 49.6%  
 血小板 : 51.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 好中球 : 72.5%  
 桿状核球 :  
 好酸球 : 3.4%  
 好塩基球 : 1.4%  
 リンパ球 : 19.4%  
 単球 : 3.3%  
 その他 :  
 AST(GOT) : 27IU/L  
 ALT(GPT) : 21IU/L  
 ALP : 155IU/L  
 総ビリルビン : 0.83mg/dL  
 総タンパク : 7.5g/dL  
 BUN : 13mg/dL  
 クレアチニン : 0.72mg/dL  
 総コレステロール : 225mg/dL  
 LDLコレステロール : 113mg/dL  
 HDLコレステロール : 89mg/dL  
 トリグリセライド : 63mg/dL  
 血糖 : 86mg/dL  
 Na : 141mEq/L  
 K : 4.4mEq/L  
 Cl : 104mEq/L  
 pH : 8.0  
 比重 : 1.003  
 尿糖 : -

尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：13.6mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：15  
赤血球：1未満/hpf  
白血球：1未満/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月20日

白血球数：4850/ $\mu$ L

赤血球数：525 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.2g/dL

ヘマトクリット：43.3%

血小板：41.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：64.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：4.5%

好塩基球：0.8%

リンパ球：24.7%

単球：6.0%

その他：0.0%

AST(GOT)：23IU/L

ALT(GPT)：12IU/L

ALP：160IU/L

総ビリルビン：0.86mg/dL

総タンパク：7.4g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.75mg/dL

総コレステロール：223mg/dL

LDLコレステロール：100mg/dL

HDLコレステロール：102mg/dL

トリグリセライド：67mg/dL

血糖：107mg/dL

Na：143mEq/L

K：4.6mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：6.5

比重：1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：33.2mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：33

赤血球：1未満/hpf

白血球：1未満/hpf

尿細菌：-

エストロゲン測定：<5.00pg/mL

プロゲステロン測定：0.24ng/mL

テストステロン測定：<0.08ng/mL

#### 治療経過：

2012年11月7日visit 0, 翌日よりシロリムス2mg/dayの内服を開始した。服薬は順調で、visit 2~7のシロリムス血中濃度は目標濃度5-15ng/mlを満たした。2013年1月、急性気管支炎に対して近医にて抗菌薬投与を受け改善した。同月のvisit 4においてLDLコレステロール193mg/dlへの上昇を認め、プラバスタチン5mg/dayの内服を開始、食事療法による改善もみられvisit 5よりプラバスタチンを中止、以後は正常範囲となっている。3月、口唇ヘルペスおよび口唇局所細菌感染を認め、近医皮膚科にて抗ウイルス薬内服と外用薬の処方を受け改善した。5月、急性副鼻腔炎に対して近医耳鼻科にて抗菌薬投与を受け改善した。2014年1月、急性気管支炎に対して近医にて抗菌薬投与を受け改善した。治験開始後より口内炎が断続的にみられていたが、2週間以上持続して悪化がみられたため1月17日よりシロリムス内服を中止、同月30日 (visit 8) に来院した際改善を認めたため1mg/dayに減量して服薬を再開した。治験開始前より洞性頻脈を認めており、2013年夏ごろより動悸症状がやや増強しているとの訴えがあった。同年3月の甲状腺機能は正常で血圧なども安定していた。1月6~7日に近医にてホルター心電図を実施し、結果は洞性頻脈(平均心拍数 110bpm)、期外収縮の散発を認め、過去の結果と著変なかった。心嚢水貯留等を示唆する理学所見や心拡大を認めず (visit 7に行われた胸部CT画像にても著変なく)、近医循環器内科にて心エコー検査の予定となっている。

#### 症例背景

症例：006-002

年齢：51歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難、持続的酸素を要する

所見：身長149.6cm、体重36.5kg、脈拍67/分、血圧146/94mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：0.86L

FVC：2.25L

DLC0:5.03ml/min/mmHg

TLC:4.11L

FRC : 2.84L  
RV : 1.78L

#### 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 : 5980/ $\mu$ L

赤血球数 : 525 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 17.3g/dL

ヘマトクリット : 50.2%

血小板 : 18.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 43.7%

桿状核球 :

好酸球 : 3.8%

好塩基球 : 0.5%

リンパ球 : 48.2%

単球 : 3.8%

その他 :

AST (GOT) : 38IU/L

ALT (GPT) : 34IU/L

ALP : 328IU/L

総ビリルビン : 0.72mg/dL

総タンパク : 7.5g/dL

BUN : 13mg/dL

クレアチニン : 0.66mg/dL

総コレステロール : 231mg/dL

LDLコレステロール : 88mg/dL

HDLコレステロール : 119mg/dL

トリグリセライド : 83mg/dL

血糖 : 108mg/dL

Na : 145mEq/L

K : 4.2mEq/L

Cl : 107mEq/L

pH : 5.0

比重 : 1.015

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 :  $\pm$

尿中クレアチニン : 100mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : -

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 1未満/hpf

尿細菌 : -

HBs抗原 : -

HBs抗体 : +

HBc抗体 : +

HCV抗体 : -

エストロゲン測定 : 5.0pg/mL

プロゲステロン測定 : 0.30ng/mL

テストステロン測定 : 0.14ng/mL

#### 治療経過 :

治験前スクリーニング検査においてHBs抗体およびHBc抗体が高値であり、除外基準となった。

#### D. 考察

治験継続中の症例006-001において、重篤なまたは予期せぬ有害事象は現時点までみられず、概ね良好な治験経過である。動悸症状に関しては、心エコー検査、内分泌学的検査などを追加して行い、口内炎の改善がみられた際であってもシロリムスの増量は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、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。

## 京都大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：三嶋 理晃 研究協力者：平井 豊博、谷澤 公伸

施設名：京都大学医学部附属病院

### 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

本施設は、MLSTS医師主導治験において、近畿地域の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近畿地域における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：2

中止症例数：0

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 $\geq$ 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2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<sup>22</sup>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：007-001

年齢：38歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫



所見：身長166.0cm、体重56.0kg、脈拍58/分、血圧122/72mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.62L

FVC：3.25L

DLCO：8.88ml/min/mmHg

TLC：5.74L

FRC：3.47L

RV：2.21L

6ヶ月

FEV1：1.85L

FVC：3.30L

12ヶ月

FEV1：1.58L

FVC：3.17L

#### 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29日

白血球数：7600/ $\mu$ L

赤血球数：490 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.6g/dL

ヘマトクリット：44.7%

血小板：23.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：58.3%

桿状核球：0%

好酸球：1.5%

好塩基球：0.7%

リンパ球：32.8%

単球：6.7%

その他：0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：19IU/L

ALP：200IU/L

総ビリルビン：0.6mg/dL

総タンパク：7.5g/dL

BUN：16mg/dL

クレアチニン：0.81mg/dL

総コレステロール：212mg/dL

LDLコレステロール：121mg/dL

HDLコレステロール：77mg/dL

トリグリセライド：110mg/dL

血糖：99mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：5.5

比重：1.024

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：±

尿中クレアチニン：154mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：6.0

赤血球：1-4/hpf

白血球：10-19/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：7.6pg/mL

プロジェステロン測定：0.43ng/mL

テストステロン測定：27.7ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年06月13日

白血球数：4300/ $\mu$ L

赤血球数：512 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：13.9g/dL

ヘマトクリット：45.0%

血小板：23.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：62.6%

桿状核球：0.0%

好酸球：1.9%

好塩基球：0.5%

リンパ球：29.2%

単球：5.8%

その他：0.0%

AST(GOT)：21IU/L

ALT(GPT)：12IU/L

ALP：208IU/L

総ビリルビン：0.7mg/dL

総タンパク：7.7g/dL

BUN：21mg/dL

クレアチニン：0.81mg/dL

総コレステロール：225mg/dL

LDLコレステロール：132mg/dL

HDLコレステロール：83mg/dL

トリグリセライド：61mg/dL

血糖：88mg/dL

Na：142mEq/L

K : 3.8mEq/L  
Cl : 107mEq/L  
pH : 5.5  
比重 : 1.035  
尿糖 : -  
尿蛋白 : ±  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : ±  
尿中クレアチニン : 349mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 12.8  
赤血球 : 5-9/hpf  
白血球 : 5-9/hpf  
尿細菌 : 1+

12ヶ月

採取日 : 2013年12月12日  
白血球数 : 4100/ $\mu$ L  
赤血球数 : 537 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.3g/dL  
ヘマトクリット : 45.9%  
血小板 : 23.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 59.4%  
桿状核球 : 0%  
好酸球 : 2.9%  
好塩基球 : 0.7%  
リンパ球 : 29.0%  
単球 : 8.0%  
その他 : 0%  
AST(GOT) : 19IU/L  
ALT(GPT) : 14IU/L  
ALP : 209IU/L  
総ビリルビン : 0.4mg/dL  
総タンパク : 7.2g/dL  
BUN : 14mg/dL  
クレアチニン : 0.73mg/dL  
総コレステロール : 211mg/dL  
LDLコレステロール : 122mg/dL  
HDLコレステロール : 69mg/dL  
トリグリセライド : 110mg/dL  
血糖 : 75mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 4.5mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.012  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 1+  
尿中クレアチニン : 72mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 9.8  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : -  
エストロジェン測定 : 8.4pg/mL  
プロゲステロン測定 : 0.34ng/mL  
テストステロン測定 : 12.7ng/mL

#### 治療経過 :

2012年12月13日Sirolimus を2mgで開始したが、口内炎のために、2013年1月12日1mgに減量した。2013年1月28日血中濃度は2.6ng/mLと低値であり、口内炎、歯周炎の改善を待って、2013年3月14日2mgに増量した。2013年6月13日にも血中濃度が3.9ng/mLと低値であり、口内炎の治療後、2013年7月27日3mgに増量した。2013年12月12日の血中濃度は5.7ng/mLであった。

有害事象は感冒、下痢、胃炎、口内炎、上気道炎、歯周炎、皮疹、嘔声、咽頭痛の13件(重複あり)であったが、いずれもG2以下であり、重篤な有害事象はなかった。

2年目も引き続き治験を継続することに同意を得た。

#### 症例背景

症例 : 007-002

年齢 : 28歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 気胸、血管筋脂肪腫(肝臓)、腹痛、血管筋脂肪腫(腎臓)

所見 : 身長164.6cm、体重55.1kg、脈拍56/分、血圧106/62mmHg

触診可能な腫瘤、触診による痛み、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 : 2.55L

FVC : 3.02L

DLCO:20.90ml/min/mmHg

TLC:4.58L

FRC : 2.71L

RV : 1.43L

6ヶ月

FEV1 : 2.38L

FVC : 2.93L

12ヶ月

FEV1 : 2.33L

FVC : 3.10L

#### 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29日

白血球数 : 4200/ $\mu$ L

赤血球数 : 439 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL

ヘマトクリット : 39.1%

血小板 : 21.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 55.0%

桿状核球 :

好酸球 : 10.8%

好塩基球 : 1.9%

リンパ球 : 26.9%

単球 : 5.4%

その他 :

AST(GOT) : 20IU/L

ALT(GPT) : 12IU/L

ALP : 130IU/L

総ビリルビン : 0.7mg/dL

総タンパク : 6.7g/dL

BUN : 13mg/dL

クレアチニン : 0.7mg/dL

総コレステロール : 196mg/dL

LDLコレステロール : 109mg/dL

HDLコレステロール : 81mg/dL

トリグリセライド : 47mg/dL

血糖 : 91mg/dL

Na : 139mEq/L

K : 3.7mEq/L

Cl : 105mEq/L

pH : 6.0

比重 : 1.022

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 170mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 11.4

赤血球 : <1/hpf

白血球 : 1-4/hpf

尿細菌 : 2+

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

エストロゲン測定 : 122.1pg/mL

プロジェステロン測定 : 0.27ng/mL

テストステロン測定 : 25.6ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年06月13日

白血球数 : 3700/ $\mu$ L

赤血球数 : 492 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 13.1g/dL

ヘマトクリット : 41.3%

血小板 : 21.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 63.0%

桿状核球 : 0.0%

好酸球 : 7.8%

好塩基球 : 1.9%

リンパ球 : 19.8%

単球 : 7.5%

その他 : 0.0%

AST(GOT) : 24IU/L

ALT(GPT) : 16IU/L

ALP : 186IU/L

総ビリルビン : 0.4mg/dL

総タンパク : 6.8g/dL

BUN : 12mg/dL

クレアチニン : 0.69mg/dL

総コレステロール : 219mg/dL

LDLコレステロール : 134mg/dL

HDLコレステロール : 73mg/dL

トリグリセライド : 38mg/dL

血糖 : 86mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 3.4mEq/L

Cl : 104mEq/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 : 129mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 8.7

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 1-4/hpf

尿細菌 :  $\pm$

12ヶ月

採取日：2013年12月12日

白血球数：3700/ $\mu$ L

赤血球数：499 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：13.2g/dL

ヘマトクリット：41.0%

血小板：24.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：60.1%

桿状核球：0%

好酸球：11.0%

好塩基球：2.1%

リンパ球：20.4%

単球：6.4%

その他：0%

AST(GOT)：22IU/L

ALT(GPT)：18IU/L

ALP：148IU/L

総ビリルビン：0.5mg/dL

総タンパク：6.3g/dL

BUN：11mg/dL

クレアチニン：0.64mg/dL

総コレステロール：202mg/dL

LDLコレステロール：122mg/dL

HDLコレステロール：70mg/dL

トリグリセライド：64mg/dL

血糖：90mg/dL

Na：142mEq/L

K：3.9mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：6.5

比重：1.019

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：158mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：5.2

赤血球：1-4/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：1+

エストロゲン測定：48.2pg/mL

プロゲステロン測定：0.33ng/mL

テストステロン測定：23.1ng/mL

#### 治療経過：

2012年12月13日Sirolimusを2mgで開始したが、2012年12月20日血中濃度が3.2ng/mLと低値であり、2013年1月1日3mgに増量した。2013年1月9日血中濃度

は4.7ng/mLと低値であったが、口内炎のために増量せず、2013年6月13日にも4.0ng/mLであったが、肝、腎の血管筋脂肪腫の縮小を認め、口内炎が再燃していたことから増量せず3mgのままとした。2013年12月12日の血中濃度も4.9ng/mLと低値であったが、同様の理由で3mgのまま継続した。

有害事象は耳閉感、口内炎、感冒、熱傷、アトピー性皮膚炎、皮疹、頭部皮疹、齲歯、熱中症、咽頭痛の12件(重複あり)であったが、いずれもG2以下であり、重篤な有害事象はなかった。

2年目も引き続き治験を継続することに同意を得た。

#### 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、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:

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・登録状態

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。

## 広島大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：服部 登

石川 暢久、井原 大輔、益田 武、堀益 靖、高山 裕介

施設名：広島大学病院

### 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月に带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

本施設は、MLSTS医師主導治験において、中国地域の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中国地域における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：2

中止症例数：1

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2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<sup>注2</sup>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：008-001

年齢：44歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、脂質異常症

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

### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.87L

FVC：2.28L

DLC0：13.78ml/min/mmHg



TLC:4.06L  
FRC:2.81L  
RV:1.82L

6ヶ月  
FEV1:1.95L  
FVC:2.28L

12ヶ月  
FEV1:1.91L  
FVC:2.32L

#### 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23日  
白血球数:3770/ $\mu$ L  
赤血球数:443 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:13.8g/dL  
ヘマトクリット:41.4%  
血小板:22.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:41.9%  
桿状核球:  
好酸球:5.8%  
好塩基球:0.8%  
リンパ球:45.4%  
単球:6.1%  
その他:  
AST(GOT):26IU/L  
ALT(GPT):22IU/L  
ALP:125IU/L  
総ビリルビン:0.7mg/dL  
総タンパク:7.8g/dL  
BUN:19.3mg/dL  
クレアチニン:0.69mg/dL  
総コレステロール:248mg/dL  
LDLコレステロール:135.0mg/dL  
HDLコレステロール:113mg/dL  
トリグリセライド:57mg/dL  
血糖:101mg/dL  
Na:139mEq/L  
K:4.1mEq/L  
Cl:103mEq/L  
pH:5.5  
比重:1.008  
尿糖:-  
尿蛋白:-  
亜硝酸塩:-  
尿潜血:-

尿中クレアチニン:10mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比:-  
赤血球:0/hpf  
白血球:0/hpf  
尿細菌:-  
HBs抗原:-  
HBs抗体:+  
HBc抗体:-  
HCV抗体:-  
エストロゲン測定:6pg/mL  
プロジェステロン測定:0.16ng/mL  
テストステロン測定:<0.1ng/mL

##### 6ヶ月

採取日:2013年04月25日  
白血球数:3750/ $\mu$ L  
赤血球数:483 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:13.9g/dL  
ヘマトクリット:42.1%  
血小板:22.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:44.6%  
桿状核球:  
好酸球:3.7%  
好塩基球:0.5%  
リンパ球:46.1%  
単球:5.1%  
その他:  
AST(GOT):24IU/L  
ALT(GPT):16IU/L  
ALP:144IU/L  
総ビリルビン:0.8mg/dL  
総タンパク:7.8g/dL  
BUN:14.7mg/dL  
クレアチニン:0.60mg/dL  
総コレステロール:270mg/dL  
LDLコレステロール:165.0mg/dL  
HDLコレステロール:97mg/dL  
トリグリセライド:72mg/dL  
血糖:88mg/dL  
Na:139mEq/L  
K:3.7mEq/L  
Cl:104mEq/L  
pH:6.5  
比重:1.007  
尿糖:-  
尿蛋白:-  
亜硝酸塩:-  
尿潜血:-

尿中クレアチニン：22.73mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：15.0  
赤血球：0/hpf  
白血球：0/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月24日  
白血球数：3720/ $\mu$ L  
赤血球数：482 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL  
ヘマトクリット：41.5%  
血小板：25.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：49.4%  
桿状核球：  
好酸球：4.3%  
好塩基球：0.8%  
リンパ球：40.1%  
単球：5.4%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：25IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：129IU/L  
総ビリルビン：0.7mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：15.3mg/dL  
クレアチニン：0.64mg/dL  
総コレステロール：260mg/dL  
LDLコレステロール：152.0mg/dL  
HDLコレステロール：102mg/dL  
トリグリセライド：75mg/dL  
血糖：97mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：7.0  
比重：1.006  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：22.59mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：12.8  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：0-1/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：5pg/mL  
プロゲステロン測定：0.26ng/mL

テストステロン測定：<0.1ng/mL

#### 治療経過：

2012年11月6日よりシロリムス内服を開始。TDM結果に基づき2013年2月19日より治験薬3mgに増量し、以後血中濃度は治療域内で経過している。2013年7月6日頃から顔面に皮疹が出現し、7月10日に当院皮膚科で带状疱疹と診断。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。7月25日からシロリムス2mgで再開しTDMの結果血中濃度も治療域内で経過していたが、検診受診時にH.ピロリ感染を指摘されたため2013年10月25日から31日までシロリムス中止し除菌治療を受けた。11月1日から再度シロリムス2mgで内服再開したが、2014年1月7日、胸痛を訴えて受診され左気胸を認められた。1月8日からシロリムスを中止して経過観察中である。

#### 症例背景

症例：008-002

年齢：49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

所見：身長148.0cm、体重57.8kg、脈拍92/分、血圧140/92mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：

FVC：

DLC0：

TLC：

FRC：

RV：

#### 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07日

白血球数：6260/ $\mu$ L

赤血球数：579 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：12.7g/dL

ヘマトクリット：42.3%

血小板：42.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：76%

桿状核球：0%

好酸球：0.5%

好塩基球：0.5%

リンパ球：20.1%  
単球：2.9%  
その他：  
AST(GOT)：16IU/L  
ALT(GPT)：15IU/L  
ALP：333IU/L  
総ビリルビン：0.6mg/dL  
総タンパク：8.4g/dL  
BUN：16.2mg/dL  
クレアチニン：0.55mg/dL  
総コレステロール：246mg/dL  
LDLコレステロール：169mg/dL  
HDLコレステロール：46mg/dL  
トリグリセライド：247mg/dL  
血糖：112mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：6  
比重：1.018  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：+  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：99.8mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：35.4  
赤血球：0~1/hpf  
白血球：5~9/hpf  
尿細菌：3+  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：5未満pg/mL  
プロゲステロン測定：0.16ng/mL  
テストステロン測定：0.1ng/mL

#### 治療経過：

シロリムス内服開始前に不適格症例と判断し治験中止された。

#### D. 考察

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。これまでに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薬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。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。一方で有効性に関してはシロリムス開始後52週時点での一秒量が治験開始前の値とほぼ同等のまま経過しており呼吸機能の低下は認めていない。しかし2014年1月に左気胸を発症したため、以後シロリムス内服を中止している。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。

#### 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

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,  
Murdoch 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