

with acute respiratory distress syndrome. Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, Murai H, Haruta Y, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N. *Respir Res.* 2011 Mar 22;12:32. doi: 10.1186/1465-9921-12-32.

16:Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Shoda H, Takano A, Nishino R, Okada M, Arihiro K, Inai K, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N. *Int J Cancer.* 2012 Jan 15;130(2):377-87. doi: 10.1002/ijc.26007. Epub 2011 Apr 27.

17:Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: a longitudinal study. Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, Tonda T, Ohtaki M, Kohno N. *Am J Epidemiol.* 2011 Mar 15;173(6):659-66. doi: 10.1093/aje/kwq426. Epub 2011 Feb 18.

18:Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Jun;67(6):1465-9. doi: 10.1007/s00280-011-1555-6. Epub 2011 Jan 28.

19:Phase I study of docetaxel plus S-1 combination chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer. Fujitaka K, Hattori N, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, Ishikawa N, Haruta Y, Murai H, Kohno N. *Oncol Lett.* 2011 Jan;2(1):167-170. Epub 2010 Nov 23.

20:A pilot study of the multiherb Kampo medicine bakumondoto for cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Mukaida K, Hattori N, Kondo K, Morita N, Murakami I, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N. *Phytomedicine.* 2011 Jun 15;18(8-9):625-9. doi: 10.1016/j.phymed.2010.11.006. Epub 2010 Dec 21.

21:Mucins carrying selectin ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in ARDS. Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. *Chest.* 2011 Feb;139(2):296-304. doi: 10.1378/chest.09-3082. Epub 2010 Jul 29.

22:Aberrant promoter methylation of WIF-1 and SFRP1, 2, 4 genes in mesothelioma. Kohno H, Amatya VJ, Takeshima Y, Kushitani K, Hattori N, Kohno N, Inai K. *Oncol Rep.* 2010 Aug;24(2):423-31.

23:The influence of lung function on exercise capacity in patients with type 2 diabetes. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N. *Hiroshima J Med Sci.* 2010 Mar;59(1):7-13.

24:Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 by RNA interference attenuates pulmonary fibrosis. Senoo T, Hattori N, Tanimoto T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Yokoyama A, Kohno N. *Thorax.* 2010 Apr;65(4):334-40. doi: 10.1136/thx.2009.119974.

25:Productive cough is an independent risk factor for the development of COPD in former smokers. Yamane T, Hattori N, Kitahara Y, Haruta Y, Sasaki H, Yokoyama A, Kohno N. *Respirology.* 2010 Feb;15(2):313-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01682.x. Epub 2010 Jan 11.

26:Lymphocyte transformation test is not helpful for the diagnosis of methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. Hirata S, Hattori N, Kumagai K, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N. *Clin Chim Acta.* 2009 Sep;407(1-2):25-9. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.024. Epub 2009 Jun 25.

27:Genetic ablation of the Bach1 gene reduces hyperoxic lung injury in mice: role of IL-6. Tanimoto T, Hattori N, Senoo T, Furonaka M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Yokoyama A, Igarashi K, Kohno N. Free Radic Biol Med. 2009 Apr 15;46(8):1119-26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.017. Epub 2009 Jan 29.

H. 知的財産権の出願・登録状態

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。

福岡大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：渡辺 憲太郎

白石 素公、原田 泰志

施設名：福岡大学病院

研究要旨

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

A. 研究の目的と必要性

本施設は、MLSTS医師主導治験において、九州地域の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 ③九州地域における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^{注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) 血清エストロジェン、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：009-001

年齢：45歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難

所見：身長165.6cm、体重64.2kg、脈拍72/分、血圧126/82mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.02L

FVC：2.78L

DLC0：14.31ml/min/mmHg

TLC:4.53L
FRC:2.65L
RV:1.56L

6ヶ月
FEV1:1.91L
FVC:2.71L

12ヶ月
FEV1:1.91L
FVC:2.70L

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26日
白血球数:4300/ μ L
赤血球数:408 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.1g/dL
ヘマトクリット:40.0%
血小板:23.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球:61.0%
桿状核球:0%
好酸球:1.9%
好塩基球:0.7%
リンパ球:31.5%
単球:4.9%
その他:
AST(GOT):18IU/L
ALT(GPT):14IU/L
ALP:189IU/L
総ビリルビン:1.5mg/dL
総タンパク:6.9g/dL
BUN:11mg/dL
クレアチニン:0.61mg/dL
総コレステロール:194mg/dL
LDLコレステロール:111mg/dL
HDLコレステロール:65mg/dL
トリグリセライド:64mg/dL
血糖:88mg/dL
Na:141mEq/L
K:3.8mEq/L
Cl:106mEq/L
pH:6.5
比重:1.015
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:+
尿潜血:±

尿中クレアチニン:97.9mg/dL
アルブミン/クレアチニン比:0.9
赤血球:1-4/hpf
白血球:>100/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:23.5pg/mL
プロゲステロン測定:0.34ng/mL
テストステロン測定:0.119ng/mL

6ヶ月

採取日:2013年06月11日
白血球数:4200/ μ L
赤血球数:468 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.7g/dL
ヘマトクリット:42.5%
血小板:23.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球:65.1%
桿状核球:0%
好酸球:2.8%
好塩基球:0.9%
リンパ球:25.1%
単球:6.1%
その他:
AST(GOT):21IU/L
ALT(GPT):18IU/L
ALP:191IU/L
総ビリルビン:0.9mg/dL
総タンパク:6.9g/dL
BUN:11mg/dL
クレアチニン:0.56mg/dL
総コレステロール:201mg/dL
LDLコレステロール:98mg/dL
HDLコレステロール:82mg/dL
トリグリセライド:76mg/dL
血糖:87mg/dL
Na:141mEq/L
K:3.8mEq/L
Cl:105mEq/L
pH:7.0
比重:1.008
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:-

尿中クレアチニン：42.8mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：14.0
赤血球：<1/hpf
白血球：5-9/hpf
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年12月05日
白血球数：3500/ μ L
赤血球数：484 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL
ヘマトクリット：44.1%
血小板：24.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：62.0%
桿状核球：0.0%
好酸球：2.6%
好塩基球：0.9%
リンパ球：28.4%
単球：6.1%
その他：
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：283IU/L
総ビリルビン：0.5mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：15mg/dL
クレアチニン：0.60mg/dL
総コレステロール：218mg/dL
LDLコレステロール：128mg/dL
HDLコレステロール：72mg/dL
トリグリセライド：49mg/dL
血糖：96mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：105mEq/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：34.3mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：14.6
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：76.8pg/mL
プロゲステロン測定：0.27ng/mL

テストステロン測定：28.4ng/mL

治療経過：

2012年12月12日シロリムスを服薬開始後、約1ヵ月で腎盂腎炎を、8ヵ月後に憩室炎を発症し、一時休薬した。いずれも抗菌薬治療で軽快し、それ以外にも感冒様症状が何度かあったが、2014年2月15日現在シロリムス3mg/日の服薬を継続し、現在に至っている。

D. 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。

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

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。

G. 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, Shiraishi 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 lymphangiomyomatosis 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, Shiraishi 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. 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, Shiraishi 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。

MLSTS医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究

研究分担者 三上 礼子
東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学

研究要旨

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われている MLSTS 医師主導治験実施運営上の諸問題と解決方法について検討する。

A. 研究目的

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われている医師主導治験を円滑に実施するための方法を検討する。

B. 研究方法

MLSTS 医師主導治験の概要と進捗について治験目的、治験概要、治験方法、これまでの経緯、治験全体のスケジュール、症例の組入れ状況、治験継続・中止状況、施設別治験実施状況、被験者の年齢分布、Demographic Data、安全性解析、有害事象、重篤有害事象、ベースライン予測一秒量分布、一秒量の平均変化量の推移、呼吸機能データの変化%FEV1による層別解析、QOLの改善、Visit2時点のtrough値、Visit2troughと相関のあるパラメーター、薬物動態調査、昨年サイトビジットでの指摘事項への対応などについて各施設より聞き取りを行ない、現状の把握とともに今後の方策について考察する。

（倫理面への配慮）

当施設では直接被験者の組み入れは行わないため、倫理審査等は行っていない。被験者個人情報等については直接扱わないが、副作用報告などの情報については漏洩等のないよう十分配慮している。

C. 研究結果

本治験のデータマネジメントと統計解析については新潟大学にて行われている。ホームページとEDCシステムの連動についてはEDCとカルテとのモニタリングを担当社が実施しており、EDCから出力されたCRFの正当性については、

EDCシステムのバリデーションが行ない管理されている。ホームページは製作会社である北斗にて、ID・パスワード管理している。EDCはID・パスワードにて個人毎に管理し、データのバックアップ、データサーバーなどセキュリティ上の問題はない。

当局との相談および新薬承認申請については、PMDA 対面助言・6ヶ月総括報告書・審査状況事前面談の実施（2013年2月）、対面助言の実施（2013年5月）、6ヶ月総括報告書、薬事承認申請時の臨床partの構成、2013年10月21日に薬事承認申請を行った。今後の予定として、承認が2014年6月、薬価収載が8月頃、発売は10月頃と考えられる。海外の状況として、韓国、中南米で使用可能となることを目的に、米国FDAへ承認申請中である。

血中濃度測定とGLP体制については、シロリムス血中濃度測定方法、バリデーション試験、シロリムスのピーク特異性、測定の記録、測定業務におけるトラブルと対策について担当会社にて十分に考慮されている。

MLSTS 治験の重篤有害事象とその対応については、重篤有害事象の定義、SAE状況、SAEの発生頻度予想、MILES trial にみられたSAE、薬剤性肺炎に対する対応について新潟大学にて対応している。懸念される薬剤性肺障害の発症頻度はエベロリムスでは当初10～12%だったが、調べるごとに17%、22%と増加し、およそ四分の一の被験者に胸部陰影が出現している印象があるとのことであった。薬剤性肺障害の発現リスクについては、添付文書へ記載必要である。

治験期間において発生した問題として、被験者の投薬中妊娠が揚げられた。この妊娠した症例は中絶したため、妊娠時の対処の必要が無くなった。また、MILES 試験では指摘されていない

かった月経不順が多く見られている。妊娠と出産については、患者むけに冊子を作成し配布することを検討したが、患者が過剰に反応してしまうのではないかと考え取りやめた経緯がある。

なお、治験終了後もホームページを活用し、今回の治験でのネットワークを維持し、他の研究においても使用可能となるよう事務局機能を継続する必要があるが、その費用については検討段階である。

本治験の実施に伴う知的財産の管理については、知的財産権の確保の方策や新潟大学における発明届の扱い、製薬会社との契約概要、契約書の締結形態を検討中であり、知的財産の取扱いについては本治験実施で得られた情報等の提供・利用ができるよう新潟大学法学部の担当者も交えて計画中である。

D. 考察

現在治験は未だ実施中であるが、従来大学や規制当局ともに経験していない事務手続きや各種の対応が多く困難が場面も多いが、各担当者は適切に対応されていることが明らかになった。本治験での経験が今後の医師主導治験の方法として先達となるため、今後も各問題について最良の方法を検討・実施することが肝要である。

E. 結論

本治験は薬剤の承認取得を明確な目標とした医師主導治験として国内大学が実施する重要な課題である。承認取得までの諸問題、知的財産の取り扱いなど従来想定されていない分野も多く、先進的な成果となることが期待されており、今後の一層の円滑な実施のための問題と方策について注視していきたい。

F. 健康危険情報

本施設からは特になし

G. 研究発表

I. 論文発表 (0件)

II. 学会発表

A. 国際学会 (0件)

B. 国内学会 (0件)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

平成25年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中田光	肺胞蛋白症 (PAP)		全部見える呼吸器疾患	成美堂出版	東京	2013	149-151
中田光、田澤立之	抗酸菌感染症、結核	小川 聡	内科学書 (改訂第8版)	中山書店	東京	2013	72-74
中田光	肺胞蛋白症	矢崎 義雄	内科学 (第10版)	朝倉書店	東京	2013	814-816
井上義一	原因不明の肺疾患 肺胞蛋白症	北村 諭, 巽 浩一郎, 石 井 茂樹	別冊・医学 のあゆみ 呼吸器疾 患 state of	医歯薬出 版株式会 社	東京	2013	280-3
圓城寺若奈, 守屋順子, 井上義一, 中村しをり	第七章-IIPsの看護 2.その2	杉山幸比古	特発性間質性肺炎の治療と管理	克誠堂出 版株式会 社	東京	2013	195-200
井上義一	第八章-他のIIPsの治療と管理 2.特発性器質化肺炎(COP)	杉山幸比古	特発性間質性肺炎の治療と管理	克誠堂出 版株式会 社	東京	2013	208-11
井上義一	X. IPFと鑑別が必要な疾患 1.特発性間質性肺炎の新しい分類	杉山幸比古	特発性肺線維症(IPF)改訂版	株式会社 医薬 ジャーナル社, 大阪	大阪	2013	285-93
井上義一	特発性間質性肺炎(IIPs)の概念、定義と新分類	泉 孝英, 坂 谷 光則, 長 井 苑子, 北 市 正則, 井 上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	2013	83-8
井上義一	特発性非特異性間質性肺炎(idiopathic NSIP)	泉 孝英, 坂 谷 光則, 長 井 苑子, 北 市 正則, 井 上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社 金芳堂	京都	2013	123-31

井上義一, 新井徹	特発性リンパ球性間質性肺炎(idiopathic IIP)と未分類IIPs	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	156-62
辻泰祐, 杉本親寿, 井上義一	undifferentiated connective tissue disease, lung dominant connective tissue disease, その他の膠原病	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	198-201
佐々木由美子, 北市 正則, 井上義一	好酸球性肺炎	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	255-60
井上義一	肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis; PAP)	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	305-11
杉本親寿, 井上義一	ランゲルハンス細胞組織球症	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	312-7
井上義一	リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis; LAM)	泉 孝英, 坂谷 光則, 長井 苑子, 北市 正則, 井上 義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	318-24

竹内奈緒子, 井上義一	多中心性キャスルマン病(multicentric Castleman's disease)に合併した肺硝子様化肉芽腫(pulmonary hyalinizing granuloma)	泉孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	406-9
玉舎学, 井上義一, 北市正則	若年女性の慢性過敏症肺炎の一例	泉孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	457-60
杉本親寿, 北市正則, 井上義一	種々の肺病変を認めた喫煙関連びまん性肺疾患の一例	泉孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一	びまん性肺疾患の臨床第4版 診断・管理・治療と症例	株式会社金芳堂	京都	2013	516-20
井上義一	ランゲルハンス細胞組織球症 up to date	永井厚志, 巽浩一郎, 桑野和善, 高橋和久	Annual Review 呼吸器	株式会社中外製薬	東京	2014	112-118
林田美江	リンパ脈管筋腫症 lymphangiomyomatosis (LAM). 5呼吸器疾患.	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	312
Watanabe K	Physiologic manifestation in pulmonary sarcoidosis	Eishi Y	Sarcoidosis	Intech		2013	166-181
玉田 勉、一ノ瀬正和	これでわかる！最新のバイオマーカー『呼気中一酸化窒素(FeNO)』		Respiratory Medical Research	先端医学社	東京	2014	49-52
玉田 勉、奈良 正之	サルコイドーシスの骨・関節病変	研究代表者 杉山幸比古 編集 山口哲生、四十坊典晴	サルコイドーシス診療Q&A集	厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班	宇都宮	2014	90-94

玉田 勉、 一ノ瀬正和	神経支配による気道 過敏性機序とその治 療		アレルギー の臨床	北隆館	東京	2014	17-22
玉田 勉、 一ノ瀬正和	COPD薬物療法の新展 開		呼吸	一般社団 法人 呼 吸研究	東京	2013	1103- 1121
玉田 勉、 一ノ瀬正和	呼吸器疾患の新治療 「シーブリ」		呼吸	一般社団 法人 呼 吸研究	東京	2013	1053- 1059
玉田 勉、 一ノ瀬正和	COPD治療の新時代 —21世紀の「社会的」生活習慣病 『新規治療薬の開		内科	南江堂	東京	2013	227- 234
玉田 勉、 一ノ瀬正和	ガイドラインをふ まえ、気管支喘息 の病態研究・治療 の最前線に迫る		Respirato ry Medical Research	先端医学 社	東京	2013	19-24
玉田 勉、 一ノ瀬正和	Ⅲ. 治療 気管支 拡張薬		Mebio	メジカル ビュー社	東京	2013	43-57
玉田 勉、 一ノ瀬正和	2. 気管支喘息治 療のポイント 気 管支喘息	福地義之 助	プライマ リケア医 のための 診療のポ イント	レスピ レーショ ンリサー チファン デーショ ン	東京	2013	15-45

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		2013
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	149(3)	357-64	2013
Young LR, Lee HS, (5名略), Koh Nakata, (14名略) McCormack FX.	Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis is severity and treatment response:a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial.	The Lancet Respiratory Medicine.	1(6)	445-452	2013
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	in press		2013
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	36(2)	285-93	2013
赤坂圭一、中田光	肺胞蛋白症に見られる易感染性	化学療法の領域	29(12)	28-35	2013
中田光	肺胞蛋白症とGM-CSF自己抗体	検査と技術	41(13)	1224-1229	2013
中田光	LAMの分子標的療法	呼吸(別刷)	32(3)	233-237	2013

Aihara KI, Oga T, Yoshimura C, Hitomi T, Chihara Y, Harada Y, Murase K, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K.	Measurement of dyspnea in patients with obstructive sleep apnea.	Sleep Breath	17(2)	753-61	2013
Tanizawa KI, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, Ikezoe K, Watanabe K, Taguchi Y, Hatta K, Oga T, Chin K, Nagai S, Mimori T, Mishima M.	The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease.	Respir Med	107(5)	745-52	2013
Tanabe NI, Hoshino Y, Marumo S, Kiyokawa H, Sato S, Kinose D, Uno K, Muro S, Hirai T, Yodoi J, Mishima M.	Thioredoxin-1 protects against neutrophilic inflammation and emphysema progression in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.	PLoS One	8(11)	e79016	2013
Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S	Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease	Respirology	18(1)	117-24	2013
Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX	St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangioleiomyomatosis	Chest	143(6)	1671-8	2013
Young LR, Lee HS, 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, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-Dasilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX	Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial	The Lancet Respiratory Medicine	1(6)	445-52	2013

Matsuda Y, Tachibana K, Sasaki Y, Tsuyuguchi K, Kitaichi M, Inoue Y	Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia	Respiratory Investigation		DOI 10.1016/j.resinv.2013.05.006	2013
Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias	An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias	Am J Respir Crit Care Med	188(6)	733-48	2013
Takeuchi N, Arai T, Kitaichi M, Inoue Y	A comorbid case of multicentric Castleman's disease and pulmonary hyalinising granuloma successfully treated with tocilizumab and corticosteroid	BMJ Case Rep		doi:10.1136/bcr-2013-010233	2013
Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, Motoi N, Kaneko C, Tazawa R, Nakagaki K, Arai T, Inoue Y, Nakata K	Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	Clin Immunol	149(3PB)	357-64	2013

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		doi: 10.1378/chest.13-0603	2013
Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S.	Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan	Int J Clin Oncol.	4(18)	743-9	2013
Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M	Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia	Acta Radiologica		DOI:10.1177/0284185113512300	2013
Matsuda Y, Tachibana K, Tamura T, Nakao K, Sasaki Y, Sugimoto C, Arai T, Tokoro A	OS106. Continuous Subcutaneous Injection Of Morphine For Dyspnea In Patients With Terminal Stage Interstitial Pneumonias	18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	33	2013

Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y	OS122. Clinical Characteristics Of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated With Myelodysplastic Syndrome In Japan	18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	38	2013
Inoue Y, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Yamazaki N, Arakawa H, Ebina M, Kuwano K, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Johkoh T, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Fukuoka M, Kudoh S	OS129. Poor Prognostic Factors For Interstitial Lung Disease (ILD)-Related Death In Japanese Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients In The Polarstar Study	18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	41	2013
Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y	Retrospective Analysis Of The Patients With Lymphangiomyomatosis (PS203)	18st Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	137	2013
Matsumuro A, Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Kitaichi M, Akira M, Hayashi S, Okada M, Inoue Y	PS420. Measurement Of Inflammatory Cytokines By Multicytokine Assay In Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis	18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	201	2013

Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S	CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis	18st Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program	18(4)	DOI: 10.1111/resp.12210	2013
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	Journal of Immunological Methods	402	57-70	2013
井上義一	「特異性間質性肺炎」について	J-BREATH (よりよい呼吸のために)	67	3-6	2013
井上義一	IPFの新規治療薬開発：BIBF1120, PC-SOD	日本胸部臨床	72(増刊号)	64-8	2013
北市正則, 柳生恭子, 阿部聖裕, 前倉俊也, 井上義一, 清水重喜, 高木理博	IIPs (2002~2003)の病理診断の変遷：rare IIPsを含めて	日本胸部臨床	72(増刊号)	140-56	2013
橘和延, 井上康, 井上義一	【コラム】特異性肺線維症の急性増悪に対するPMX-DHP療法：有用性, 安全性, そして今後の展望	INTENSIVIST	5(4)	815-20	2013

楠本正彦, 酒井文和, 上甲剛, 荒川浩明, 福岡正博, 工藤翔二, 安藤昌彦, 大江裕一郎, 中川和彦, 山崎直也, 弦間昭彦, 谷口博之, 井上義一, 海老名雅仁, 桑野和善, 福田悠, 関頭洋	PS-4 タルセバ錠非小細胞肺癌特定使用成績調査(全例調査)における間質性肺疾患の予後不良(死亡)因子の検討	肺癌 第55回 肺癌学会総会号	53(5)	366	2013
海老名雅仁, 福岡正博, 工藤翔二, 安藤昌彦, 大江裕一郎, 中川和彦, 山崎直也, 荒川浩明, 井上義一, 楠本昌彦, 桑野和善, 弦間昭彦, 酒井史和, 上甲剛, 谷口博之, 福田悠, 関頭洋	間質性肺疾患予後不良(転帰死亡)因子の検討-タルセバ錠非小細胞肺癌特定使用成績調査(全例調査)より-	肺癌 第56回 肺癌学会総会号	53(6)	469	2013
井上義一	IPFに対する分子標的治療薬の開発-トリプルTKI(ニンテダンプ, BIBF1120)	日本胸部臨床	72(増刊号)	1086-93	2013
井上義一	特発性間質性肺炎(IIPs)	medicina	11(増刊号)	124-9	2013
Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K	Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangiomyomatosis	Respir Med	107	1253-59	2013