

201415019A (V2)

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業)

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの
安全性確立のための医師主導治験

平成 26 年度 総括・分担研究報告書
(1/2 冊)

研究代表者 中田 光

平成 27(2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

平成26年度 総括・分担研究報告書

(1/2冊)

研究代表者 中田 光

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）
リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験
平成 26 年度研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告書	中田 光	1
II. 施設毎の分担研究報告書		
1. 新潟大学医歯学総合病院	高田 俊範 他	6
2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明	10
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一	91
4. 北海道大学病院	鈴木 雅 他	94
5. 東北大学病院	玉田 勉 他	98
6. 信州大学医学部附属病院	花岡 正幸 他	102
7. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃 他	105
8. 広島大学病院	服部 登	110
9. 福岡大学病院	渡辺 憲太郎	114
10. MLSTS 医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究	三上 礼子	117
III. 課題毎の分担研究報告書		
1. 新潟大学医歯学総合病院	田澤 立之 他	119

2. 有害事象に対する対応	高田 俊範	131
3. 順天堂大学医学部附属順天堂医院	瀬山 邦明 他	135
4. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	井上 義一 他	215
5. 北海道大学病院	鈴木 雅 他	284
6. 東北大学病院	玉田 勉 他	297
7. 信州大学医学部附属病院	花岡 正幸 他	305
8. 京都大学医学部附属病院	三嶋 理晃 他	312
9. 広島大学病院	服部 登 他	323
10. 福岡大学病院	渡辺 憲太朗 他	332
11. MLSTS 医師主導治験の安全性に関する研究	三上 礼子	338
IV. 平成 26 年度研究成果の刊行に関する一覧		340

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名	
研究代表者	中田 光	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	教 授	
研究分担者	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教 授	
	赤澤 宏平	新潟大学医歯学総合病院医療情報部	教 授	
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター-臨床研究センター	臨床研究 センター長	
	瀬山 邦明	順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学	前任准教授	
	田澤 立之	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	准 教 授	
	三上 礼子	東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学	講 師	
	高田 俊範	新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター	センター長 (特任教授)	
	中山 秀章	東京医科大学病院呼吸器内科	准 教 授	
	鈴木 雅	北海道大学病院内科 I	助 教	
	海老名雅仁	東北薬科大学病院呼吸器センター	センター長	
	花岡 正幸	信州大学医学部内科学第一教室	教 授	
	服部 登	広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子内科学	准 教 授	
	渡辺憲太朗	福岡大学医学部呼吸器内科学	教 授	
	玉田 勉	東北大学病院呼吸器内科	講 師	
	研究協力者	大河内眞也	東北大学大学院医学系研究科産業医学分野	講 師
		森山 寛史	新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科	特任助教
大嶋 康義		新潟大学医学部総合病院生命科学医療センター	特任助教	
林田 美江		信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科	特任研究員	
平井 豊博		京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	准 教 授	
谷澤 公伸		京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座	特 定 助 教	
新井 徹		国立病院機構近畿中央胸部疾患センター-臨床研究センター	部 長	
		呼吸不全・難治性肺疾患研究部		
杉本 親寿		国立病院機構近畿中央胸部疾患センター-臨床研究センター	室 長	
		治験管理研究室		
光石陽一郎		東北大学病院呼吸器内科	助 教	
田中 崇裕		新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	特任助教	
北村 信隆		新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	特任教授	
赤坂 圭一	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	特任准教授		

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

研究代表者 中田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 教授

研究要旨：リンパ脈管筋腫症（LAM）はLAM細胞とよばれる由来不明の細胞が肺や腎臓で増殖し、呼吸不全が進行する難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。LAM細胞は、癌抑制遺伝子 TSC1 あるいは TSC2 の点変異を持つことから、それらの下流にある mTOR のインヒビターであるシロリムスが治療薬として有望視され、国際共同臨床研究 MILES 試験が実施され、1年間投与の有効性と安全性が確認された。しかし、MILES 試験は、自主臨床研究の形で行われたため、薬事承認にいたらず、全国9施設が参加する医師主導治験を実施し、このデータと MILES 試験の結果をもとにファイザー株式会社からシロリムスの無償供与を受け、ライセンスアウト先企業のノーベルファーマ社と協力し、2014年7月4日、薬事承認を達成した。平成26年度は、薬事承認後、治験を臨床研究と読み替えて、試験を続行し、12月末まで52例に投薬し、24ヶ月の安全性と有効性のデータを集積した。

【研究目的】

リンパ脈管筋腫症（LAM）は妊娠可能な女性が罹患し、LAM細胞と呼ばれる由来不明の細胞が肺や腎臓に転移して、肺が破壊される難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。我が国のLAMの予後は図1に示すように、15年生存率が75%となっている。

平成15・18年度LAM全国調査より；n=257
（林田 呼吸と循環 2010 改変）

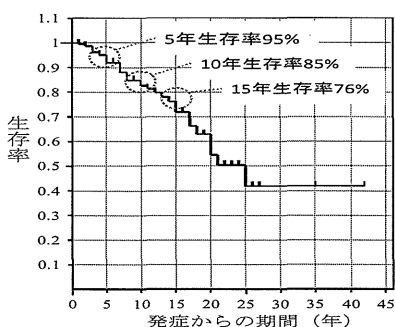


図1：我が国のLAMの予後

前世紀の終わりにLAMの発症機序は、TSC1あるいはTSC2という癌抑制遺伝子の変異によることが解明されて以来、mTOR阻害剤であるシロリムスが治療薬として有望視され、2006-10年に日米加3カ国共同のMILES試験で有効性と安全性が検証された。しかし、製造販売元の米国ファイザー社では、同薬の物質特許有効期間がほとんど残されていないことから、LAMに対するシロリムスの適用拡大をFDAに申請しなかった。MILES試験の日本人データで薬事承認を取るという可能性も話しあわれたが、日本人の実薬患者が13名と少なかったため、PMDAは安全性を主要評価項目とする医師主導治験の実施を勧め、我々は、ファイザー株式会社より治験薬の供与を受け、ライセンスアウト先企業のノーベルファ

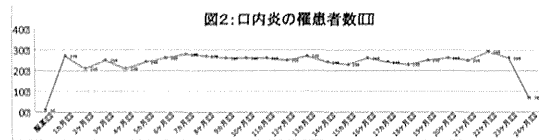
アーマ社と協力し、医師主導治験を実施した。本治験の目的は、① LAMに対するシロリムスの薬事承認を得ること②安全性を確認すること③全国のLAM化学療法の拠点病院創り行うことである。

【研究方法】

LAM患者を対象として2年間シロリムスを1日2mg投与し、安全性を確認する第II相オープン試験である。全国9施設のデータを新潟大学医療情報部に集め、日々の治験業務は新潟大学に本部を治験調整事務局が行った。平成25年10月にノーベルファーマ社より薬事承認申請がなされ、26年2月にPMDAによるGCP適合性調査が新潟大学と近畿中央胸部疾患センターに対して行われた。12ヶ月中間報告書を26年3月にPMDAに提出した。5月26日に厚生労働省医薬品第二部会で承認、同7月4日に薬事承認となった。薬事法より、治験は臨床研究と読み替えて、2014年12月30日まで継続し、2015年1月データ固定、現在解析中である。2年間の研究結果は、27年5月末までに24ヶ月総括報告書としてPMDAに提出する。

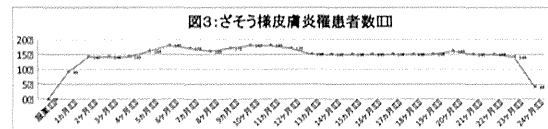
【結果】

薬事承認された後、治験参加者に再同意を得て、参加を依頼し、同年12月31日まで臨床研究として継続した。52例が24ヶ月の服薬を完遂した。24ヶ月で1526件発の有害事象があり、臓器別では、279件の口内炎を含む胃腸障害が509件、次いで、感染症249件、頭痛93件、ざそう様皮膚炎をふくむ皮膚障害152件と続いた。主な有害事象の推移をみると、口内炎は最初の1ヶ月でピークに達し、常に半数の患者が罹患していた(図2)。



次い

で多かったのが、ざそう様皮膚炎であったが、最初の6ヶ月間でピークに達し、約3分の1の症例が罹患していた(図3)。



頭痛は、最初の1年間ゆっくりと増え続け、約4分の1の患者さんが訴えた(図4)。



重篤

有害事象は、6ヶ月まで12件、6～12ヶ月11件、12～18ヶ月4件、18～24ヶ月2件、合計29件発生した(図5)。

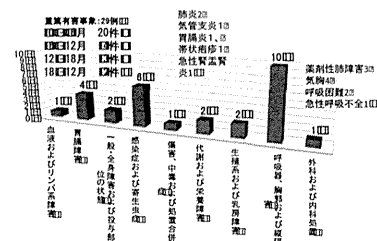


図5:臓器別重篤有害事象 (2012/09/05～2014/12/31頃)

シロ

リムス肺臓炎は3件発生した。うち、一例はステロイド治療を要し、中止となった。残り2例はシロリムス中断後、1mgから再開した。いずれも障害を残すことなく、回復している。24ヶ月で4例の気胸をみとめた。肺1秒量、努力性肺活量ともに、ベースライン値に対し、12ヶ月、24ヶ月ともに有意差はなかった。同症の患者は自然経過で呼吸機能の低下が観られることを考えると、シロリムスは同症に対し呼吸機能の低下を阻止したといえる。ベースラインの肺1秒量に対し、

15%以上増加した患者は、9例あった一方、10%以上悪化していた症例も9例あった(図6)。

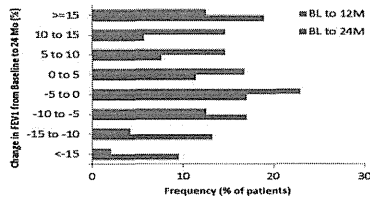


図6: ベースラインに対する肺1秒量の変化の頻度

ベースライン時乳び胸を合併していたか既往ありが、既往無しに比べて肺一秒量の改善が大き(図7)、またGnRH併用群が非併用群に比べて大きかった(図8)。

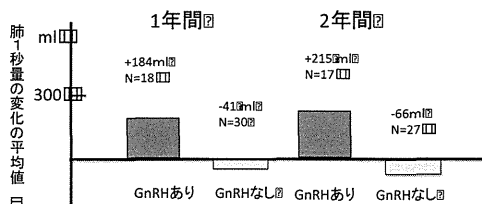


図7: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果 1年間,2年間の肺1秒量の変化 GnRHありなしの比較

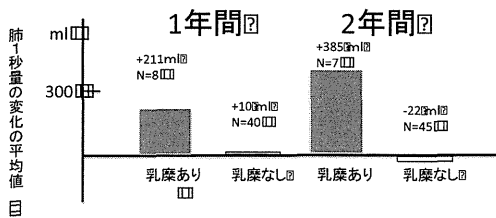


図8: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果 1年間,2年間の肺1秒量の変化 乳糜胸ありなしの比較

【考察】

24ヶ月投与で、重篤有害事象の頻度は投与期間が長くなると、減少傾向にあり、忍容性が増しているということが言えるが、口内炎、ざそう様皮膚炎、頭痛、高脂血症などの軽症・中等症の有害事象は、ある一定期間の後にプラトーに達し、変化がなかった。肺一秒量や努力性肺活量の減少に対する効果は、乳糜胸、GnRH療法の有無が明らかに影響していることがわかった。しかし、二つは交絡しているため、どちらがより重要な因子なのかは、今回判明しなかった。

シロリムスとGnRH療法の併用の有効性に関する新たな臨床試験が必要だと思う。

【結論】

LAMに対する長期のシロリムス療法は、口内炎、ざそう様皮膚炎、頭痛などの有害事象を惹起したが、重篤有害事象の頻度は、経過とともに減少し、忍容性の増大が認められた。長期のシロリムス投与は、大部分の患者にとって耐えられる治療であり、一部の患者では、肺機能の改善が見られた。

【研究発表】

1. 論文発表

1. Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Jan 15;308(2):L105-17.

2. Kawase T, Kamiya M, Hayama K, Nagata M, Okuda K, Yoshie H, Burns DM, Tsuchimochi M, Nakata K. X-ray and ultraviolet C irradiation-induced γ -H2AX and p53 formation in normal human periosteal cells in vitro: markers for quality control in cell therapy. *Cytotherapy.* 2015 Jan;17(1):112-23.

3. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H,

Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. Novel aspects on the pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and therapeutic implications. *Front Microbiol.* 2014 Aug 11;5:410.

4. Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T. Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the L1CAM gene. *Congenit Anom (Kyoto).* 2014

Nov;54(4):243-5.

5. Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R. Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *J Vet Med Sci.* 2014 Aug;76(8):1173-6.

6. Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K. Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. *Cytokine.* 2014 Aug;68(2):118-26.

7. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in

worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 Mar 5;14:37.

8. Kawase T, Uematsu K, Kamiya M, Nagata M, Okuda K, Burns DM, Nakata K, Yoshie H. Real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometric analyses of cell adhesion molecules expressed in human cell-multilayered periosteal sheets in vitro. *Cytotherapy.* 2014 May;16(5):653-61.

2. 学会発表

1. 田澤立之, 伊藤健一郎, 荻喬博, 石井晴之, (5名略) 中田光

成人発症遺伝性肺胞蛋白症と GM-CSF 受容体 α 鎖変異・第 54 回日本呼吸器学会学術講演会
16:30-17:30・2014 年 4 月 25 日・大阪国際会議場・大阪

2. 田澤立之, 中垣和英, 伊藤祐子, 橋本淳史, 田中崇裕, 赤坂圭一, 中田光
GM-CSF 吸入製剤開発のための前臨床試験の検討・第 54 回日本呼吸器学会学術講演会
16:30-17:30・2014 年 4 月 25 日・大阪国際会議場・大阪

3. Tazawa, K. Ito, T. Ogi, H. Ishii, T. Sakagami, Y. Ito, A. Hashimoto, T. Tanaka, K.-I. Akasaka, J. Tohyama, K. Nakata
Adult-Onset Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis Caused By CSF2RA Deletion, [Publication Number: A1524]
Session Info: Thematic Poster Session, [A42]
PATHOGENESIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Annual Meeting of American Thoracic Society
Sunday, May 18, 2014, San Diego Convention
Center, San Diego, CA, USA

4. Tazawa R, Nakagaki K, Ito Y, Hashimoto
A, Tanaka T, Akasaka K-I, Nakata K
A Preclinical Study for Development of a New
GM-CSF Inhalation Drug as a Treatment of
Pulmonary Alveolar Proteinosis
19th Congress of Asian Pacific Society of

Respirology
November 14, 2014, Bali International
Convention Centre, Nusa Dua, Bali,
Indonesia

施設毎の分担研究報告書

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

研究分担者：高田 俊範，田澤 立之

研究協力者：森山 寛史

新潟大学医歯学総合病院

研究要旨：平成 24 年 9 月から MLSTS 医師主導治験を開始して、平成 26 年 7 月 4 日の薬事承認後、平成 26 年 12 月末日まで MLSTS 臨床研究を行った。平成 24 年 12 月末日までに、3 例の被験者を登録して、シロリムス内服を開始した。平成 26 年 12 月末日までに、2 例で治療を継続し、1 例で治療継続を希望せず中止した。主要評価項目の有害事象は 100 件を認め、主なものは、口内炎、肝機能異常、脂質異常、月経異常などであった。重篤な有害事象として 2 件（右肺炎、左卵巣腫大の生検目的の入院）を認めた。

平成 24 年 9 月に始まった MLSTS 医師主導治験は、平成 26 年 7 月 4 日に薬事承認を得たことにより、終了した。しかし、当初より、2 年間の長期投与の影響を調査することが、目的の一つであったため、医師主導臨床研究として、引き続き被験者全員の 24 ヶ月投与が終了する平成 26 年 12 月末日まで継続することとなった。本臨床研究では、シロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に甲信越の LAM 化学療法の拠点病院創りを目指している。

B. 医師主導臨床研究の計画と方法

医師主導治験が 12 ヶ月で終了したため、当初 2 年間のプロトコールは変更せず、治験を臨床研究と読み替えて継続する変更申請を新潟大学医歯学総合病院の新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2014 年 7 月 22 日に承認された。平成 26 年 12 月 31 日までに 3 例を登録し、2 人が 24 ヶ月 服薬した。平成 27 年 1 月中旬にデータロックし、3 月初旬までに 2 年間の結果をまとめ、2015 年 5 月末日までに最終総括 報告書として PMDA に提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同臨床研究-安全性を主要評価項目とした医師主導臨床研究-

研究責任医師：森山寛史

研究分担医師：田澤立之、大嶋康義、赤坂圭一

関係文書の審査：新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

研究調整委員会：森山寛史が委嘱して統一プロトコールの立案、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

試験薬提供：ファイザー社

登録症例数：3 例

登録期間:2012年8月1日~2012年12月31日

試験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

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

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力生肺活量
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;④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年5月23日に承認された。

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

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012年8月1日~2012年12月31日にかけて、3例の被験者を登録し、3例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに2例が治験を継続、1例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度とし

ては、100件の有害事象(うち重篤有害事象2件)が発生した。重篤な有害事象の1例目は右肺炎であり、入院治療により改善した。回復後に遠方在住で通院困難で、治療継続を希望されず、中止となった。もう1例は、もともと認めていた左卵巣腫大の増悪を認め、生検のため入院したものであり、組織では悪性所見を認めなかった。生検後シロリムス内服治療を再開して、継続可能であった。

D. 考察

3例登録して2例で治療を継続できた。重篤な有害事象を認めた2例のうち1例は、遠方で通院困難であることが理由であった。今後LAM治療の拠点病院化では、地域病院との連携が重要であると考えられる。

E. 結論

2症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第Ⅱ相医師主導臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

(右)肺炎、(左)卵巣のう腫増大

今回発生した重篤な有害事象のうち、(右)肺炎は、シロリムス内服開始後6日目に発熱を認め、その後肺炎を発症したものであり、シロリムス内服中止と入院治療により治癒している。左卵巣のう腫増大は、もともと合併症として認めていた左卵巣のう腫が増大してきたため、入院して生検を行うことになったことで、重篤な有害事象として報告した。生検病理組織では悪性所見を認めず、その後シロリムス内服を再開して、治療を継続した。

G. 研究発表

1: An observational study of giant cell interstitial pneumonia and lung fibrosis in hard metal lung disease.

Tanaka J, Moriyama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita I, Kawabata Y, Yamaguchi T, Hebisawa A, Sakai F, Arakawa H.

BMJ Open. 2014 Mar 27;4(3):e004407. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004407.

2: A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.

Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichihata T,

- Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K.
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15;308(2):L105-17. doi:
10.1152/ajplung.00239.2014. Epub 2014 Nov 14.
- 3: Effects of direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on rapidly progressive interstitial lung diseases. Takada T, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Kazama J, Suzuki E, Narita I. Intern Med. 2014;53(17):1921-6. Epub 2014 Sep 1.
- 4:Elemental analysis of occupational and environmental lung diseases by electron probe microanalyzer with wavelength dispersive spectrometer. Takada T, Moriyama H, Suzuki E. Respir Investig. 2014 Jan;52(1):5-13. doi: 10.1016/j.resinv.2013.05.002. Epub 2013 Jul 5. Review.
- 5:Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkouchi S, Ichinose M, Ebina M. Respir Investig. 2013 Dec;51(4):212-6. doi: 10.1016/j.resinv.2013.04.005. Epub 2013 Jun 4.
- 6:Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T. Respir Investig. 2012 Dec;50(4):129-34. doi: 10.1016/j.resinv.2012.09.001. Epub 2012 Oct 19.
- 7:Preventive effect of irbesartan on bleomycin-induced lung injury in mice. Tanaka J, Tajima S, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Takada T, Suzuki E, Narita I. Respir Investig. 2013 Jun;51(2):76-83. doi: 10.1016/j.resinv.2012.12.005. Epub 2013 Mar 22.
- 8:Effects of anticoagulant therapy for rapidly progressive interstitial pneumonias. Watanabe K, Tajima S, Tanaka J, Moriyama H, Nakayama H, Terada M, Takada T, Suzuki E, Narita I. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2011 Jun;49(6):407-12. Japanese.
- 9:Rare pneumoconiosis induced by long-term amorphous silica exposure: the histological characteristics and expression of cyclooxygenase-2 as an antifibrogenic mediator in macrophages. Kumasaka T, Akaike Y, Nakamura O, Yamazaki K, Moriyama H, Takemura T. Pathol Int. 2011 Nov;61(11):667-71. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02715.x. Epub 2011 Sep 7.
- 10:Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama H, Kagamu H, Yoshizawa H, Tetsuka T, Matsuyama A, Ito K, Narita I. J Med Case Rep. 2011 Jun 22;5:226. doi: 10.1186/1752-1947-5-226
- 11: Akasaka K, (12名略) Tazawa R, (7名略) Nakata K
A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15;308(2):L105-17. doi: 10.1152/ajplung.00239.2014. Epub 2014 Nov 14.
- 12 : Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R.
Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). J Vet Med Sci. 2014 Aug;76(8):1173-6. Epub 2014 May 15.
- 13:Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K. Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. Cytokine. 2014 Aug;68(2):118-26. doi: 10.1016/j.cyto.2014.03.009. Epub 2014 May 9
- 14 : Tazawa R, (10名略) Ishii H, (8名略) Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after

inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. Chest. 2014 Apr;145(4):729-37. doi: 10.1378/chest.13-0603.

15: Superiority of respiratory failure risk index in prediction of postoperative pulmonary complications after digestive surgery in Japanese patients. Hokari S, Takada T, et al. Respiratory Investigation, in press

16: Tanaka J, Tajima S, Asakawa K, Sakagami T, Moriyama H, Takada T, Suzuki E, Narita I. Preventive effect of irbesartan on bleomycin-induced lung injury in mice. Respiratory Investigation 2013;51:76-83.

17: Ohashi K, Sato A, Takada T et al. Direct evidence that gm-csf inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. Respiratory medicine 2012;106:284-93.

18: Ohashi K, Sato A, Takada T et al. Reduced gm-csf autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2012;39:777-80.

順天堂大学医学部附属順天堂医院の症例毎の報告書

研究分担者：瀬山 邦明

関谷 充晃、佐藤 輝彦、吉見 格

施設名：順天堂大学医学部附属順天堂医院

研究要旨：登録 26 例中 23 例が 2 年目の継続に同意し 23 例が研究を完遂した。しかし、プロトコール規定により 2 例が除外となり、最終的には 21 例が本研究を終了したこととなった。肺炎（重篤有害事象）を 1 例（002-020）で認めた。血便（grade 1）を 1 例（002-024）で認めたが、病因を特定できなかった。口内炎、ニキビ様皮疹、頭痛、等の頻度の高い有害事象は同様であったが、1 年目に比べて頻度・程度ともに軽減した。血液検査では、1 年目に赤血球恒数の減少、軽度の貧血を認めたが、2 年目はさらなる低下はなく横ばいであった。

A. 研究の目的、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、関東地域の LAM 患者の臨床研究を担当するほか、2014 年 12 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 関東に LAM 治療拠点を創ることである。

B. 本医師主導臨床研究の計画と方法

本臨床研究は、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臨床研究である。新潟大学医歯学総合病院に研究調整事務局をおき、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臨床研究-安全性を 主要評価項目とした医師主導臨床研究 -

研究調整委員会：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。

研究調整事務局：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

研究実施施設：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。

試験薬提供：ファイザー社が提供する。

登録症例数：28

中止症例数：7

現服薬症例数：21

研究デザイン：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) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準：

a. 18歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCT で LAM に一致するのう胞性変化を認め、次の 1) -4) のいずれかを認める。1) 生検によって LAM が確認されたこと 2) 乳び液中の LAM 細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値 $\geq 800\text{pg/mL}$ 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；④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大）

研究のスケジュール：

2012年8月1日より患者登録を開始し、合計28例を登録した。24ヶ月21例に投薬した。2014年7月に薬事承認され、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、5月以降に PMDA に提出し、研究は終了する。

研究の評価について

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（C_{max}、T_{max}）、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、プロジェステロン、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. 臨床研究に関する倫理指針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、2012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：002-002

年齢：37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

被験者現病歴：1998年6月に右気胸発症、次後、両側に気胸を反復し、左右共に胸腔鏡下手術・胸膜癒着術を受けた。当初は原因不明であったが、徐々に肺野に嚢胞形成が認められるようになり、LAM が疑われて当院を受診した。嚢胞形成が徐々に進行し、呼吸機能障害も進行するため2004年4月に TBLB で病理診断確定。同時期より GnRH 療法を開始した。MILES 試験に参加し実薬投与群であった。MILES 試験後は個人輸入によりシロリムスを内服していたが、治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2011/9/12～2012/7/7

所見：身長 161.9cm、体重 58.0kg、脈拍 86/分、血圧

110/72mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.50L

FVC : 2.59L

DLCO:6.99ml/min/mmHg

TLC:4.84L

FRC : 3.04L

RV : 1.98L

6ヶ月

FEV1 : 1.52L

FVC : 2.70L

12ヶ月

FEV1 : 1.56L

FVC : 2.63L

18ヶ月

FEV1 : 1.55L

FVC : 2.59L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.61L

FVC : 2.92L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年9月18日

白血球数 : 5500/ μ L

赤血球数 : 490 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.5g/dL

ヘマトクリット : 42.9%

血小板 : 34.7 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 57.5%

桿状核球 :

好酸球 : 2.3%

好塩基球 : 0.7%

リンパ球 : 34.1%

単球 : 5.4%

その他 :

AST(GOT) : 26IU/L

ALT(GPT) : 32IU/L

ALP : 299IU/L

総ビリルビン : 0.60mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 14mg/dL

クレアチニン : 0.58mg/dL

総コレステロール : 226mg/dL

LDL コレステロール : 153mg/dL

HDL コレステロール : 48mg/dL

トリグリセライド : 128mg/dL

血糖 : 86mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.6mEq/L

Cl : 104mEq/L

pH : 5.0

比重 : 1.025

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : ±

尿中クレアチニン : 276mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 29.6

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 1-4/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

プロゲステロン測定 : 0.2 以下 ng/mL

テストステロン測定 : 0.28ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年3月14日

白血球数 : 5400/ μ L

赤血球数 : 500 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL

ヘマトクリット : 42.2%

血小板 : 31.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 50.6%

桿状核球 :

好酸球 : 4.5%

好塩基球 : 1.3%

リンパ球 : 38.0%

単球 : 5.6%

その他 :

AST(GOT) : 25IU/L

ALT(GPT) : 31IU/L

ALP : 288IU/L

総ビリルビン : 0.64mg/dL

総タンパク : 7.2g/dL

BUN : 9mg/dL

クレアチニン : 0.5mg/dL

総コレステロール : 261mg/dL

LDL コレステロール：174mg/dL
HDL コレステロール：57mg/dL
トリグリセライド：90mg/dL
血糖：88mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.2mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：5.5
比重：1.023
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：±
尿中クレアチニン：175mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：14
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1個未満/hpf
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月3日
白血球数：6800/ μ L
赤血球数：503 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL
ヘマトクリット：41.9%
血小板：32.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：44.0%
桿状核球：
好酸球：2.5%
好塩基球：0.5%
リンパ球：50.5%
単球：2.5%
その他：
AST(GOT)：27IU/L
ALT(GPT)：40IU/L
ALP：309IU/L
総ビリルビン：0.49mg/dL
総タンパク：7.2g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.50mg/dL
総コレステロール：290mg/dL
LDL コレステロール：205mg/dL
HDL コレステロール：59mg/dL
トリグリセライド：148mg/dL
血糖：83mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：104mEq/L

pH：6.0
比重：1.025
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：269mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.6
赤血球：1-4/hpf
白血球：1個未満/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：5以下pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.57ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年3月13日
白血球数：6100/ μ L
赤血球数：533 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：15.0g/dL
ヘマトクリット：44.6%
血小板：38.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：57.6%
桿状核球：
好酸球：3.0%
好塩基球：1.2%
リンパ球：32.3%
単球：5.9%
その他：
AST(GOT)：30IU/L
ALT(GPT)：39IU/L
ALP：345IU/L
総ビリルビン：0.67mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.55mg/dL
総コレステロール：207mg/dL
LDL コレステロール：122mg/dL
HDL コレステロール：58mg/dL
トリグリセライド：154mg/dL
血糖：86mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：5.5
比重：1.024
尿糖：-
尿蛋白：1+
亜硝酸塩：-

尿潜血：1+
尿中クレアチニン：253mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：66.6
赤血球：1-4/hpf
白血球：1 個未満/hpf
尿細菌：-

24 ヶ月または中止時

採取日：2014 年 10 月 2 日
白血球数：6300/ μ L
赤血球数：515 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：43.0%
血小板：33.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.7%
桿状核球：
好酸球：2.7%
好塩基球：0.8%
リンパ球：31.7%
単球：5.1%
その他：
AST(GOT)：23IU/L
ALT(GPT)：28IU/L
ALP：316IU/L
総ビリルビン：0.54mg/dL
総タンパク：7.2g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.55mg/dL
総コレステロール：215mg/dL
LDL コレステロール：126mg/dL
HDL コレステロール：55mg/dL
トリグリセライド：162mg/dL
血糖：88mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.2mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：7.5
比重：1.021
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：150mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：31.5
赤血球：1-4/hpf
白血球：1 個未満/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：8pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL

テストステロン測定：0.32ng/mL

治療経過：

2012/8/16 治験同意取得。
2012/9/18 にベースライン検査を実施。
2012/9/27 (Visit1) より治験薬の内服を開始した。
2012/10/4 (V2) 実施。血中濃度 6.2ng/ml
2012/10/16 (V3) 実施。血中濃度 8.1ng/ml
2012/12/20 (V4) 実施。血中濃度 9.6ng/ml
2013/3/14 (V5) 実施。血中濃度 6.2ng/ml 2mg 内服群で PK 入院実施
2013/7/11 (V6) 実施。血中濃度 5.1ng/ml
2013/10/3 (V7) 実施血中濃度 7.7ng/ml 再同意。
2013/12/16 (V8) 実施。血中濃度 7.4ng/ml
2014/3/13 (V9) 実施。血中濃度 7ng/ml
2014/7/10 (V10) 実施。血中濃度 7.3ng/ml
2014/10/2 (V11) 実施。血中濃度 6.9ng/ml

有害事象の有無と内容：ニキビ様皮疹【Grade1】、嘔気【G1】、嘔吐【G1】、脂質異常症の悪化【G2】、上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、心窩部痛【G1】、蛋白尿【G1】、気管支炎【G2】、蛋白尿【G1】、胸背部痛【G1】、タンパク尿【G1】 2013/12/16, 2013/3/13 それぞれ後日再検後、陰性化している。

症例背景

症例：002-006

年齢：34 歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び胸水、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、右開窓術後（右膿胸合併に対する治療）、両下肢リンパ浮腫、アレルギー性鼻炎

被験者現病歴：2001 年 10 月頃に左大腿浮腫を契機に受診し、左単径リンパ節生検により LAM と病理診断された。その後、左胸水が出現し、胸膜癒着術を施行された。2002 年 9 月より GnRH 療法を開始するもアドヒアランス不良であった。病態の進行に対して 2008 年 5 月より GnRH 療法を定期的に施行し、在宅酸素療法も開始した。2009 年 12 月は右膿胸を発症し、2010 年 3 月に右開窓術を受けて治癒した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 162.7cm、体重 49.9kg、脈拍 72/分、血圧 99/75mmHg

全身症状として、両下肢のリンパ浮腫を呈している。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.41L
FVC : 1.71L
DLCO:5.83ml/min/mmHg
TLC:2.85L
FRC : 1.70L
RV : 1.11L

6ヶ月

FEV1 : 1.70L
FVC : 1.87L

12ヶ月

FEV1 : 1.74L
FVC : 1.88L

18ヶ月

FEV1 : 1.69L
FVC : 1.89L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.78L
FVC : 1.98L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日 : 2012年9月20日
白血球数 : 7200/ μ L
赤血球数 : 456 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.5g/dL
ヘマトクリット : 40.2%
血小板 : 28.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 56.6%
桿状核球 :
好酸球 : 19.4%
好塩基球 : 0.6%
リンパ球 : 18.8%
単球 : 4.6%
その他 :
AST(GOT) : 27IU/L
ALT(GPT) : 14IU/L
ALP : 344IU/L
総ビリルビン : 0.67mg/dL
総タンパク : 7.0g/dL
BUN : 10mg/dL
クレアチニン : 0.46mg/dL
総コレステロール : 112mg/dL
LDL コレステロール : 69mg/dL
HDL コレステロール : 26mg/dL

トリグリセライド : 95mg/dL

血糖 : 83mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.3mEq/L

Cl : 106mEq/L

pH : 5.5

比重 : 1.022

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 200mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 5.8

赤血球 : 1個未満/hpf

白血球 : 1-4/hpf

尿細菌 : -

HBs 抗原 : -

HBs 抗体 : -

HBc 抗体 : -

HCV 抗体 : -

エストロゲン測定 : 16pg/mL

プロゲステロン測定 : 0.2以下 ng/mL

テストステロン測定 : 0.08ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年3月14日

白血球数 : 4300/ μ L

赤血球数 : 513 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.1g/dL

ヘマトクリット : 40.8%

血小板 : 24.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 48.4%

桿状核球 :

好酸球 : 15.8%

好塩基球 : 0.9%

リンパ球 : 28.4%

単球 : 6.5%

その他 :

AST(GOT) : 28IU/L

ALT(GPT) : 15IU/L

ALP : 442IU/L

総ビリルビン : 0.45mg/dL

総タンパク : 8.0g/dL

BUN : 7mg/dL

クレアチニン : 0.4mg/dL

総コレステロール : 140mg/dL

LDL コレステロール : 76mg/dL

HDL コレステロール : 39mg/dL