

- disease. Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jul;113(1):31-36. e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.012.
- 4: The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 May;24(5):246-55. doi: 10.1097/FPC.000000000000043.
- 5: Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e90040. doi: 10.1371/journal.pone.0090040.
- 6: 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.* 2014 Jan 15;191:75-83. doi: 10.1016/j.resp.2013.11.008.
- 7: 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; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. *Eur Respir J.* 2014 May;43(5):1289-97. doi: 10.1183/09031936.00110213.
- 8: 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.
- 9: 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.
- 10: 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.
- 11: 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.
- 12: 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.
- 13: 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.
- 14: 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.
- 15: 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. Epub 2012 Feb 16.

16: 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.201106-09920C.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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。

## 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 Lymphangi leiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 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

研究要旨：当院の1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。安全性のほかにも有効性に対する評価病変として胸水量、肺嚢胞性変化および呼吸機能などが挙げられた。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軽減した。一時的な休薬のあと、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約 52 週目に本人の希望により中止となった。本症例における有害事象は口内炎や頸部リンパ節炎などの既知の頻度の高いものに限られた。胸水量が周期的に変動し、本治験期間中もその増減は治療の影響を受けていないように感じられた。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、評価困難であった。

#### A. 研究の目的と必要性

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、同時に東北の 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こととなったが、既に継続症例がないため変更申請は提出していない。平成 26 年 12 月 31 日までに 1 例を登録し、0 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：玉田勉

研究分担医師：大河内眞也

関係文書の審査：国立大学法人東北大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

研究調整委員会：玉田 勉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：1 例

登録期間：2012 年 10 月 11 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 $\geq 800\text{pg/mL}$ 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)

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、症例報告書は国立大学法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012年8月27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10月11日~2012年12月31日にかけて、1例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに0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、18件の有害事象(うち重篤有害事象0)件が発生した。上記にはシロリムス休薬中にも有害事象が発生し、因果関係はないものも含まれている。

## D.考察

東北大学病院で本治験に参加した症例の特徴は、閉経後にもかかわらず右リンパ胸水が増減する点である。本症例以外に9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5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)、労作時息切れを伴う気腫化の進んだ症例1例(今後シロリムス治療を予定中)、大きな左腎血管筋脂肪腫と著しい肺嚢胞性変化を伴い最近右胸水が増量中の40歳代女性1名(今後シロリムス治療を予定中)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  $1266.1\text{ pg/ml}$  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  $2\text{mg/日}$  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  $1\text{mg/日}$  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。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。

本症例におけるシロリムスと関連があると考えられる有害事象は口内炎や頸部リンパ節炎などの既知の頻度の高いものに限られていた。

#### E. 結論

0 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中である。

#### F. 健康被害情報

重篤有害事象は特になし

#### G. 研究発表

1) Kazama, I., T. Tamada, T. Nakajima. Macroscopic haemoglobinuria associated with Mycoplasma pneumoniae infection successfully treated by clarithromycin. *Infez Med.* 2015 Mar 1;23(1):74-8.

2) Matsunaga, K, A. Hayata, K. Akamatsu, T. Hirano, T. Tamada, T. Kamei, T. Tsuda, H. Nakamura, T. Takahashi, S. Hozawa, Y. Mori, Y. Sakamoto, K. Kimura, U. Katsumata, M. Miura, M. Ichinose. Stratifying the risk of COPD exacerbation using the modified Medical Research Council scale: A multicenter cross-sectional CAP study. *Respir Invest.* 53(2), 82-85, 2015

3) Kanehira M, Kikuchi T, Santoso A, Tode N, Hirano T, Ohkouchi S, Tamada T, Sugiura H, Harigae H, Ichinose M. Human Marrow Stromal Cells Downsize the Stem Cell Fraction of Lung Cancers by Fibroblast Growth Factor 10. *Mol Cell Biol.* 34(15):2848-56, 2014

4) 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.* 20(3):256-262, 2014

5) 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.

6) Muramatsu S., T. Tamada, M. Nara, K. Murakami, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina, T. Nukiwa and M. Ichinose. Flagellin/TLR5 signaling potentiates airway serous secretion from swine tracheal submucosal glands. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*; 305: L819-L830, 2013

7) 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

8) 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.

9) 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

10) 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

11) 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.

12) 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

13) 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

14) 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

15) Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R et al: Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest* 2014, 145(4):729-737.

16) Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T: Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *Intern Med* 2012, 51(13):1737-1742.

17) Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, Tode N, Kobayashi M, Ebina M, Nukiwa T, Irokawa T, Ogawa H, Akaike T et al: Mesenchymal Stem Cells Correct Inappropriate Epithelial-mesenchyme Relation in Pulmonary Fibrosis Using Stanniocalcin-1. *Mol Ther* 2015, 23(3):549-560.

18) Ohkouchi S, Shibuya R, Yanai M, Kikuchi Y, Ichinose M, Nukiwa T: Deterioration in regional health status after the acute phase of a great disaster: respiratory physicians' experiences of the Great East Japan Earthquake. *Respiratory*

*investigation* 2013, 51(2):50-55.

19) Ohkouchi S, Ebina M, Kamei K, Moriyama H, Tamai T, Shibuya R, Ichinose M, Nukiwa T: Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. *Respiratory investigation* 2012, 50(4):129-134.

20) Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Nukiwa T, Prockop DJ: Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1. *Mol Ther* 2012, 20(2):417-423.

21) Irokawa T, Hanaue K, Arakawa R, Nikkuni E, Kiuchi K, Ohkouchi S, Ogawa H, Hirose T, Kurosawa H: The workplace patrol reported in the disaster waste treatment plants at the Great East Japan Earthquake disaster area. *Sangyo eiseigaku zasshi = Journal of occupational health* 2015.

22) Hisata S, Moriyama H, Tazawa R, Ohkouchi S, Ichinose M, Ebina M: Development of pulmonary alveolar proteinosis following exposure to dust after the Great East Japan Earthquake. *Respiratory investigation* 2013, 51(4):212-216.

23) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M et al: 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, 308(2):L105-117.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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。

## 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 花岡 正幸 信州大学医学部内科学第一教室 教授

研究協力者 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

研究要旨：当施設において治験への参加同意が得られた症例は2例であり、うち1例は血液検査結果より除外基準に合致し、1例において2012年11月よりシロリムスの投与が開始された。持続する口内炎のため投与開始63週より内服を中断、65週より1mg/dayに減量して再開した。2014年6月3日（83週）より癒着性イレウスおよび二次性腸管内感染症のため近医にて入院加療を受け、補液と抗菌薬投与で改善し6月7日に退院した（重篤有害事象として報告を行った）。その他は重篤な有害事象を認めず内服のコンプライアンスは良好であり、2014年11月に内服を終了した。

#### A. 研究の目的と必要性

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信州大学医学部附属病院の信州大学医学部附属病院治験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2例を登録し、1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：林田美江

研究分担医師：花岡正幸、山本洋、牛木淳人、安尾将法

関係文書の審査：信州大学医学部附属病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

研究調整委員会：林田美江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：2例

登録期間：2012年10月11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、症例報告書は信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年7月31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10月11日～2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに1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、10件の有害事象（うち重篤有害事象1件）が発生した。

D. 考察

持続する口内炎のため2014年1月17日（63週）よりシロリムス内服を中断、同月30日（visit 8, 65週）に改善を認めたため1mg/dayに減量して服薬を

再開した。動悸症状の訴えがあり、循環器内科の診察を受けたところ24時間ホルター心電図および心エコー検査にて心室性期外収縮（心拍総数の1%未満）以外の異常所見を認めず経過観察となった。高血圧の基準を満たさないが治験開始前に比して収縮期血圧が20mmHg程高めになったこと、心電図にて左室高電位の所見を認めたこと、口内炎の副作用のため薬剤減量を行ってから症状の軽減がみられたことから、シロリムス内服による心拍出量増加があった可能性などを考えたが断定はできなかった。甲状腺機能、副腎皮質ホルモンの異常は認めなかった。2014年6月3日（83週）より癒着性イレウスおよび二次性腸管内感染症のため近医にて入院加療を受け、シロリムス内服を5日間休薬、補液と抗菌薬投与で改善し6月7日に退院した（重篤有害事象として報告）。24歳時に腹部の外科手術を受けてから癒着性イレウスの入院既往があり、イレウス発症のリスクはもともと存在していたと考えられるが、シロリムスによる免疫抑制作用が二次性腸管内感染症に関連した可能性が否定できない。服薬コンプライアンスは良好であったが、有害事象のため2回の内服中断を要した。呼吸不全のため肺機能検査が評価できず、シロリムスの効果判定はできなかったが、胸部CTにて嚢胞性病変の著変を認めず投与酸素量も2年間で変更はなかった。

E. 結論

1症例のLAM患者に対し、2年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第II相医師主導臨床研究を実施中である。

F. 健康被害情報

イレウス

|   |
|---|
| 2014年6月3日に下腹部痛と嘔吐、下痢のためかかりつけ医を受診、腹部造影CTにて軽度の小腸拡張とniveauを認め、CRPは陰性、白血球が軽度上昇しており、癒着性イレウスおよび二次性腸管内感染症と診断され入院となった。シロリムスの内服を中断し、絶食・補液・抗菌薬投与（CMZ 1g×2回/日）で改善がみられ、6月7日に退院となった。翌日よりシロリムスの内服を再開した。 |
|---|

G. 研究発表

1: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 Kogyuki Gakkai Zasshi. 2011 Feb;49(2):67-74. Japanese.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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。

## 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 三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 教授  
研究協力者 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  
研究協力者 谷澤 公伸 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠講座 特定助教

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、2例とも2年間の投薬を完遂した。主要評価項目の有害事象としては、計36件の有害事象が発生したが、重篤有害事象はなかった。2例に共通した有害事象は口内炎、上気道炎、感冒であり、1例では口内炎、耳閉感が遷延した。1秒量は1例で不変、1例で低下(350mL/2年)、血清 VEGF は2例ともに低下、1例で肝、腎の血管筋脂肪腫の縮小を認めた。

#### A. 研究の目的と必要性

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、同時に近畿の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京都大学医学部附属病院の京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19日に承認された。平成26年12月31日までに2例を登録し、0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：平井豊博

研究分担医師：三嶋理晃、谷澤公伸

関係文書の審査：京都大学医学部附属病院医薬品等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：平井豊博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：2例

登録期間：2012年10月11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；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、症例報告書は京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19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10月11日~2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、2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、0例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、36件の有害事象(うち重篤有害事象0)件が発生した。

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、2例とも2年間の投薬を完遂した。主要評価項目の有害事象としては、計36件の有害事象が発生したが、重篤有害事象はなかった。2例に共通した有害事象は口内炎、上気道炎、感冒であり、1例では口内炎、耳閉感が遷延した。1秒量は1例で不変、1例で低下(350mL/2年)、血清VEGFは2例と

もに低下、1例で肝、腎の血管筋脂肪腫の縮小を認めた。

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相医師主導臨床研究を実施した。計36件の有害事象が発生したが、2例とも重篤な有害事象はなく2年間の投薬を完遂できた。

F. 健康被害情報

重篤有害事象はなかった。

G. 研究発表

1. Hasegawa K, Sato S, Tanimura K, Fuseya Y, Uemasu K, Sato A, Hirai T, Mishima M, Muro S. Emphysema and airway disease affect within-breath changes in respiratory resistance in COPD patients.

*Respirology*. 2015 [Epub ahead of print]

2. Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K.

Among Metabolic Factors, Significance of Fasting and Postprandial Increases in Acyl and Desacyl Ghrelin and the Acyl/Desacyl Ratio in Obstructive Sleep Apnea before and after Treatment.

*J Clin Sleep Med*. 2015 [Epub ahead of print]

3. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, Matsumoto T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K.

Association Between Endothelial Function (Assessed on Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry) and Obstructive Sleep Apnea, Visceral Fat Accumulation, and Serum Adiponectin.

*Circ J*. 2015 [Epub ahead of print]

4. Ito Y, Hirai T, Fujita K, Maekawa K, Niimi A, Ichiyama S, Mishima M.

Increasing patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease and associated underlying diseases in Japan.

*J Infect Chemother*. 2015;21:352-6.

5. Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Ito I, Sokai A, Nakatsuka Y, Nagai S, Izumi T, Mishima M.

A toll-like receptor 3 single nucleotide polymorphism in Japanese patients with sarcoidosis.

*Tissue Antigens*. 2015;85:204-8.

6. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Kubo T, Togashi K, Ichiyama S, Mishima M.

Prevalence and risk factors for chronic co-infection in pulmonary Mycobacterium avium complex disease.

*BMJ Open Respir Res*. 2014;28;1:e000050.

7. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M.

Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker.

*Mod Rheumatol*. 2014. [Epub ahead of print]

8. Ito Y, Hirai T, Fujita K, Kubo T, Maekawa K, Ichiyama S, Togashi K, Mishima M.

The influence of environmental exposure on the response to antimicrobial treatment in pulmonary Mycobacterium avium complex disease.

*BMC Infect Dis*. 2014;14:522.

9. Gotoh S, Ito I, Nagasaki T, Yamamoto Y, Konishi S, Korogi Y, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Funato M, Mae S, Toyoda T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Osafune K, Mishima M.

Generation of alveolar epithelial spheroids via isolated progenitor cells from human pluripotent stem cells.

*Stem Cell Reports*. 2014;3:394-403.

10. Tanimura K, Hirai T, Sato S, Hasegawa K, Muro S, Kurosawa H, Mishima M.

Comparison of two devices for respiratory impedance measurement using a forced oscillation technique: basic study using phantom models.

*J Physiol Sci*. 2014;64:377-82.

11. Tachikawa R, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K.

Impact of obstructive sleep apnea on abdominal aortic diameters.

*Am J Cardiol*. 2014;114:618-23.

12. Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, Sato M, Sato T, Chen F, Omasa M, Bando T, Date H, Mishima M.  
Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases.

*Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:376-82.

13. Ikezoe K, Handa T, Mori K, Watanabe K, Tanizawa K, Aihara K, Tsuruyama T,

Miyagawa-Hayashino A, Sokai A, Kubo T, Muro S, Nagai S, Hirai T, Chin K, Mishima M.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in idiopathic pulmonary fibrosis.

*Eur Respir J*. 2014;43:1807-9.

14. Kinose D, Ogawa E, Kudo M, Marumo S, Kiyokawa H, Hoshino Y, Hirai T, Chin K, Muro S, Mishima M.

Association of COPD exacerbation frequency with gene expression of pattern recognition receptors in inflammatory cells in induced sputum.

*Clin Respir J*. 2014. [Epub ahead of print]

15. Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K.  
Differences in associations between visceral fat accumulation and obstructive sleep apnea by sex.

*Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:383-91.

16. Murase K, Hitomi T, Hamada S, Azuma M, Toyama Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Mishima M, Chin K.

The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in patients with obstructive sleep apnea.

*Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:375-82.

17. Marumo S, Hoshino Y, Kiyokawa H, Tanabe N, Sato A, Ogawa E, Muro S, Hirai T, Mishima M.  
p38 mitogen-activated protein kinase determines the susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice.

*BMC Pulm Med*. 2014;14:79.

18. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Kubo T, Maekawa K, Togashi K, Ichiyama S, Mishima M.

Association between polyclonal and mixed mycobacterial Mycobacterium avium complex infection and environmental exposure.

*Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:45-53.

19. Tanabe N, 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*. 2013;8:e79016.

20. Oguma T, Hirai T, Niimi A, Matsumoto H, Muro

- S, Shigematsu M, Nishimura T, Kubo Y, Mishima M. Limitations of airway dimension measurement on images obtained using multi-detector row computed tomography. *PLoS One*. 2013;8:e76381.
21. Maekawa K, Ito Y, Oga T, Hirai T, Kubo T, Fujita K, Imai S, Niimi A, Chin K, Ichiyama S, Togashi K, Mishima M. High-resolution computed tomography and health-related quality of life in Mycobacterium avium complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:829-35.
22. Aihara K, Handa T, Oga T, Watanabe K, Tanizawa K, Ikezoe K, Taguchi Y, Sato H, Chin K, Nagai S, Narumiya S, Wells AU, Mishima M. Clinical relevance of plasma prostaglandin F2 $\alpha$  metabolite concentrations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2013;8:e66017.
23. Fujita K, Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Imai S, Tatsumi S, Niimi A, Iinuma Y, Ichiyama S, Mishima M. Genetic relatedness of Mycobacterium avium-intracellulare complex isolates from patients with pulmonary MAC disease and their residential soils. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:537-41.
24. Tanizawa K, 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*. 2013;107:745-52.
25. Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep*. 2013;36:229-36.
26. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, Harada Y, Toyama Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Oga T, Mishima M, Chin K. Association between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level and obstructive sleep apnea or nocturnal intermittent hypoxia. *PLoS One*. 2013;8:e54184.
27. Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Sato H, Yamada R, Ito I, Kubo T, Ito Y, Watanabe K, Aihara K, Ikezoe K, Mishima M, Izumi T. Interferon regulatory factor 5 polymorphisms in sarcoidosis. *Mod Rheumatol*. 2013;23:1158-65.
28. Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Ikezoe K, Watanabe K, Chihara Y, Harada Y, Yoshimura C, Oga T, Ozasa N, Uno K, Chin K, Mishima M. Impaired endothelium-dependent vasodilator response in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2013;107:269-75.
29. Aihara K, 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*. 2013;17:753-61.
30. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17:597-604.
31. Tanabe N, Muro S, Sato S, Tanaka S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M. Longitudinal study of spatially heterogeneous emphysema progression in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7:e44993.
32. Tanabe N, Muro S, Fuseya Y, Sato S, Oguma T, Kiyokawa H, Takahashi T, Kinose D, Hoshino Y, Kubo T, Hirai T, Mishima M. Peri-diaphragmatic lung volume assessed by computed tomography correlates with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17:1137-43.
33. 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. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2012;13:31

34. 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.  
Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD.  
*COPD*. 2012;9:401-8.
35. 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.  
Oxidative stress induced interleukin-32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells.  
*Respir Res*. 2012;13:19.
36. 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.  
Impact of COPD exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT scan.  
*COPD*. 2012;9:235-42.
37. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, Handa T, Matsumoto H, Muro S, Niimi A, Mishima M.  
Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease.  
*Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:408-14.
38. Imai S, Ito Y, Hirai T, Imai H, Ito I, Maekawa K, Chin K, Ichiyama S, Uemoto S, Mishima M.  
Clinical features and risk factors of tuberculosis in living-donor liver transplant recipients.  
*Transpl Infect Dis*. 2012;14:9-16.
39. Azuma M, Ito I, Matsumoto R, Hirai T, Mishima M.  
Pulmonary hemorrhage induced by epileptic seizure.  
*Heart Lung*. 2012;41:290-3.
40. 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.  
A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population.  
*Respirology*. 2012;17:164-71.
41. Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, Mishima M, Takahashi K, Seyama K.  
Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females.  
*Eur J Radiol*. 2012;81:1340-6.
42. Togashi Y, Masago K, Handa T, Tanizawa K, Okuda C, Sakamori Y, Nagai H, Kim YH, Mishima M.  
Prognostic significance of preexisting interstitial lung disease in Japanese patients with small-cell lung cancer.  
*Clin Lung Cancer*. 2012;13:304-11.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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。

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 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

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月に帯状疱疹を発症しシロリムス内服を14日間中止し、2014年1月には左気胸のため2か月間シロリムス内服を中止する必要があった。その他は特に重篤な有害事象を認めることなく経過し、2年間の治療期間を完遂した。

A. 研究の目的と必要性

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、同時に中国のLAM化学療法の拠点病院創りを目指している。

関係文書の審査：広島大学臨床研究倫理審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

研究調整委員会：服部登が委嘱して統一プロトコルの立案、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

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広島大学病院の広島大学臨床研究倫理審査委員会に申請し、2014年7月28日に承認された。平成26年12月31日までに2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。

登録症例数：2例

登録期間：2012年10月11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。

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：服部登

研究分担医師：石川暢久、益田武、堀益靖、高山裕介、山岡千尋

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、症例報告書は広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6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10月11日~2012年12月31日にかけて、2例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに1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、40件の有害事象(うち重篤有害事象1)件が発生した。

#### D. 考察

治験継続中の1例において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。また左気胸の発症も認めたが、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。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104週時点での一秒量が治験開始前の値と同等のまま経過しており、治験期間の2年間を通じて呼吸機能の低下は認めなかった。

#### E. 結論

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

#### F. 健康被害情報

##### 帯状疱疹

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 exudates 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, Murdock 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-OA-0240. Epub 2011 Mar 25.
- 15:KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients 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・登録状況  
(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

## 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 渡辺 憲太朗 福岡大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨：46歳（治験終了時48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ヵ月で腎盂腎炎を併発し、シロリムスを中止し入院加療した。服薬開始8ヵ月後に憩室炎を発症し、再度休薬した。いずれも抗菌薬治療で軽快した。その後、上気道炎1回、尿路感染症で2回休薬したが、2015年2月18日に治験を終了することができた。休薬が多く、服薬率は85～90%であったと推定される。治験開始前からあった尿路感染症がしばしば再燃したことが休薬の原因として考えられ、シロリムス服薬との因果関係はあきらかでなかった。

#### A. 研究の目的と必要性

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、同時に九州の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福岡大学病院の福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2014年7月16日に承認された。平成26年12月31日までに1例を登録し、1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：渡辺憲太朗

研究分担医師：白石素公、原田泰志

関係文書の審査：福岡大学病院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：渡辺憲太朗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：1例

登録期間：2012年10月11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  $\geq 800$  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; 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、症例報告書は福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22日に承認された。

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

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

#### C. 研究結果

2012年10月11日～2012年12月31日にかけて、1例の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに1例が治験を継続、0例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、33件の有害事象(うち重篤有害事象1)件が発生した。

#### D. 考察

本例では服薬の一時的中断が5回あった。腎盂腎炎をはじめとして、いずれも感染症であった。免疫抑制作用を有するシロリムスによる易感染性の惹起による可能性も否定はできないが、本患者は治験開始以前から尿路感染症の既往があり、しばしば尿沈渣で WBC が多数検出されている。従って尿路感染症とシロリムスの直接的な因果関係はないと考えた。

#### E. 結論

1 症例の LAM 患者に対し、2 年間シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第 II 相

師主導臨床研究を実施中である。

#### F. 健康被害情報

急性腎盂腎炎(複雑性)

2013年1月8日39℃台の発熱・悪寒とともに腎盂腎炎を発症した。LVFXを投与の上、いったん帰宅したが、解熱せず1月9日入院した。シロリムスを中止し、TAZ/PIPCの点滴静注で1月25日回復した。2013年2月5日よりシロリムスを再開した。

本患者はシロリムス治験開始前から尿検査でWBC+++を指摘されており、詳細は不明だが、尿路感染症を繰り返していた可能性がある。

その他に、憩室炎、上気道炎、尿路感染症などで5回一時的な休薬があった。

#### G. 研究発表

- 1) Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. Hirota T, Watanabe K, et al., *Histopathology* 2015; 66: 545-554.
- 2) Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Oda Keishi, Watanabe K, et al. *Respiratory Research* 2014;15:109.
- 3) The Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Harada T, Watanabe K, et al. *European Respiratory Reviews* 2014; 23: 263-266.
- 4) Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 265-268.
- 5) Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn's disease. Takeda S, Watanabe K, et al., *Respiratory Medicine Case Reports* 2014; 12: 16-18.
- 6) Two cases of pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal woman. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 261-264
- 7) Treatment guideline for latent tuberculosis infection. The Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Kato S, Watanabe K, et al. *Kekkaku* 2014; 89: 21-37.
- 8) Chapter 7 Physiological manifestation of pulmonary sarcoidosis. In: *Sarcoidosis*, Intech, Watanabe K. p165-181, 2013,
- 9) Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection?