

- Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, Nabeshima K, Watanabe K. Eur Respir J. 2013; 41: 243-5.
- 10) Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. Watanabe K. Current Pulmonary Medicine Reviews. 2013; 9: 229-237.
- 11) 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 2013; 18: 278-283.
- 12) A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Okamoto T, Miyazaki Y, Watanabe K, et al., Respir Invest 2013; 51: 191-199.
- 13) Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderately emetogenic 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.
- 14) 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. 2013; 19: 202-207.
- 15) 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 Invest. 2012; 50(3):88-97.
- 16) 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: 731-2.
- 17) 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): 668-74.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
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。

## 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 講師

### 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た MLSTS 医師主導治験実施運営および薬事承認取得に関する諸問題について検討する。

#### 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し薬事承認を実現するための諸問題について検討する。

#### 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、有効性評価項目（呼吸機能検査等）、薬物動態調査、および有害事象報告の内容を検討し、医師主導治験を薬事承認に結び付けるための諸問題や留意事項について考察する。

#### （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、倫理審査等を行っていない。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

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス投与については2013年10月にノーベルファーマ社から薬事承認申請が行われ、薬事承認審査（2014年2月GCP適合性調査あり）を経て2014年7月4日に薬事承認を取得するに至った。2014年9月2日に保険収載、2014年12月22日にノーベルファーマ社より発売された。製造販売後の使用成績調査は観察期間1年間、300例に対し

て行われる予定であり、重点調査項目として間質性肺疾患、重篤感染症等が挙げられている。

なお、薬事承認取得後には治験登録症例に対し、ひきつづき医師主導のコホート観察研究として5年間の追跡調査が行われる。

#### D. 考察

本研究（治験）は難治性疾患克服事業として薬事承認申請までの治験費用として厚生労働科学研究費補助金を原資として行われていたため、1年間投与の治験終了から2年間の継続研究移行時の手続き等、従来では想定されていない状況が生じた。医師主導の研究であれば、治験とそれ以外の臨床研究（観察研究、レジストリ研究を含む）はシームレス行うことができることが利点であることから、制度面でもこれらのいわゆるつなぎ目を円滑に運用することが必要と考えられた。

#### 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り、今般、無事に薬事承認取得に至った成功例である。臨床試験実施の費用面、製造販売業者との交渉や契約、知的財産の取り扱いなど前例がないため非常な困難を伴ったが、アカデミアによる薬事開発の成功例として後続課題の範となりうる成果を得た。今後の一層の円滑な薬事開発実施のため細部の検討を行いたい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

I. 論文発表

なし

II. 学会発表

1. なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 新潟大学医歯学総合病院の症例毎の報告書

研究分担者：高田 俊範，田澤 立之

研究協力者：森山 寛史

施設名：新潟大学医歯学総合病院

研究要旨：MLSTS 医師主導臨床研究として、3 症例の LAM 患者にシロリムスを投与して、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。有害事象は 100 件を認め、主な有害事象は、口内炎、肝機能異常、脂質異常、便秘、月経異常などであった。重篤な有害事象（SAE）は 2 件（肺炎、腫大した卵巣生検のための入院）発生した。肺炎症例は、内服開始後 6 日目に発熱を認め、抗生物質を使用して入院加療により治癒した。遠方在住で通院困難のため治験継続を希望せず、中止した。腫大した卵巣の生検目的で入院となった症例は、生検病理組織で悪性所見を認めず、内服を再開して、治療を継続できた。

### 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、甲信越地域の 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甲信越に 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：3

中止症例数：1

現服薬症例数：2

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  $\geq 800$  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)

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 3 例を登録した。24 ヶ月 2 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<sup>注 2</sup>を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6、12、18、24 ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量、3) 血清 VEGF-D 濃度、4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値、5) 骨塩量の変化、6) 血清エストロジ

エン、プロジェストロン、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：001-001

年齢：34 歳

原疾患：弧発性

合併症：気胸、労作時呼吸困難、慢性的な咳、腹痛  
被験者現病歴

2011年4月30日呼吸困難が出現して、5月1日 A 病院に右気胸の診断で入院した。胸腔ドレナージで改善せず、5月6日ブラ切除術を施行。手術時に肺表面にイクラ状外観を呈する部位の切除標本を検討したところ、5-6ミリ大の多発嚢胞状病変を認め、同部の病理組織からリンパ脈管筋腫症と診断された。退院後 B 病院で経過観察されていた。6 MD最低値 SpO<sub>2</sub>

92%、%VC 3.69L (121.5%)、FEV1.0 1.35L (37.7%)で閉塞性肺障害を認めた。

2011年11月4日 B 病院から新潟大学医歯学総合病院へ紹介となった。

2012年1月16~18日まで入院して1月18日からシロ

リムス1mgを内服開始した。  
腹部CTでは、傍大動脈領域～骨盤内右領域に腫瘤の  
多発、子宮筋腫と考えられる多発腫瘤を認め、LAM  
に伴う腹部骨盤部病変と考えられた。  
2月21日受診時のシロリムス血中濃度2ng/mlであり  
3月12日より、2mgに増量した。  
7月1日より、シロリムスを中止して、経過観察。  
2012年9月5日同意取得、治験登録を行い  
2012年9月19日シロリムス2mg処方し  
2012年9月20日内服開始した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴  
2012年1月18日からシロリムス1mgを内服開始  
2012年3月12日から2012年6月30日まで  
シロリムス2mg内服

所見：身長 165.3cm、体重 59.9kg、脈拍 73/分、血  
圧 117/87mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.38L  
FVC : 3.62L  
DLCO: 4.90ml/min/mmHg  
TLC: 5.80L  
FRC : 2.87L  
RV : 1.70L

6ヶ月

FEV1 : 1.42L  
FVC : 3.57L

12ヶ月

FEV1 : 1.34L  
FVC : 3.37L

18ヶ月

FEV1 : 1.28L  
FVC : 3.61L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.17L  
FVC : 3.39L

#### 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5日  
白血球数：3770/ $\mu$ L  
赤血球数：468 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：12.4g/dL  
ヘマトクリット：38.2%  
血小板：28.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：54.5%  
桿状核球：9.0%  
好酸球：0.0%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：37.0%  
単球：7.0%  
その他：0.5%  
AST(GOT)：16IU/L  
ALT(GPT)：12IU/L  
ALP：284IU/L  
総ビリルビン：0.6mg/dL  
総タンパク：7.9g/dL  
BUN：6mg/dL  
クレアチニン：0.45mg/dL  
総コレステロール：181mg/dL  
LDL コレステロール：123mg/dL  
HDL コレステロール：41mg/dL  
トリグリセライド：66mg/dL  
血糖：78mg/dL  
Na：138mEq/L  
K：3.3mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.009  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：71mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：13.4  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：<1/hpf  
尿細菌：1+  
HBs 抗原：-  
HBs 抗体：-  
HBc 抗体：-  
HCV 抗体：-  
エストロゲン測定：245pg/mL  
プロゲステロン測定：0.11ng/mL  
テストステロン測定：0.049ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年3月27日  
白血球数：3640/ $\mu$ L  
赤血球数：528 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL  
ヘマトクリット：42.0%  
血小板：23.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：52.5%

桿状核球：23.5%  
好酸球：2.0%  
好塩基球：0.0%  
リンパ球：40.0%  
単球：4.5%  
その他：1.0%  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：23IU/L  
ALP：295IU/L  
総ビリルビン：0.4mg/dL  
総タンパク：8.0g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.47mg/dL  
総コレステロール：224mg/dL  
LDL コレステロール：150mg/dL  
HDL コレステロール：57mg/dL  
トリグリセライド：87mg/dL  
血糖：91mg/dL  
Na：139mEq/L  
K：3.6mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.017  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：82mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：38.3  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：<1/hpf  
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年9月18日  
白血球数：3970/ $\mu$ L  
赤血球数：538 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL  
ヘマトクリット：43.3%  
血小板：30.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：53.0%  
桿状核球：22.5%  
好酸球：1.5%  
好塩基球：1.5%  
リンパ球：39.0%  
単球：5.0%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L

ALP：292IU/L  
総ビリルビン：0.5mg/dL  
総タンパク：8.5g/dL  
BUN：8mg/dL  
クレアチニン：0.53mg/dL  
総コレステロール：226mg/dL  
LDL コレステロール：159mg/dL  
HDL コレステロール：53mg/dL  
トリグリセライド：79mg/dL  
血糖：89mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：3.8mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.018  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：1+  
尿中クレアチニン：110mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：27.2  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：<1/hpf  
尿細菌：±  
エストロゲン測定：59pg/mL  
プロゲステロン測定：0.10ng/mL  
テストステロン測定：0.271ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年3月19日  
白血球数：4830/ $\mu$ L  
赤血球数：556 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL  
ヘマトクリット：45.1%  
血小板：27.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：56.5%  
桿状核球：31.5%  
好酸球：0.0%  
好塩基球：0.0%  
リンパ球：39.0%  
単球：4.5%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：18IU/L  
ALP：293IU/L  
総ビリルビン：0.5mg/dL  
総タンパク：8.3g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.52mg/dL

総コレステロール：216mg/dL  
 LDL コレステロール：155mg/dL  
 HDL コレステロール：47mg/dL  
 トリグリセライド：81mg/dL  
 血糖：90mg/dL  
 Na：142mEq/L  
 K：3.7mEq/L  
 Cl：105mEq/L  
 pH：6.0  
 比重：1.019  
 尿糖：-  
 尿蛋白：±  
 亜硝酸塩：-  
 尿潜血：-  
 尿中クレアチニン：122mg/dL  
 アルブミン/クレアチニン比：71.4  
 赤血球：1-4/hpf  
 白血球：<1/hpf  
 尿細菌：1+

24ヶ月または中止時  
 採取日：2014年9月24日  
 白血球数：3710/ $\mu$ L  
 赤血球数：540 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 ヘモグロビン濃度：14.5g/dL  
 ヘマトクリット：43.7%  
 血小板：24.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
 好中球：58.5%  
 桿状核球：32.5%  
 好酸球：1.5%  
 好塩基球：0.0%  
 リンパ球：33.0%  
 単球：6.5%  
 その他：0.0%  
 AST(GOT)：38IU/L  
 ALT(GPT)：41IU/L  
 ALP：320IU/L  
 総ビリルビン：0.5mg/dL  
 総タンパク：8.2g/dL  
 BUN：12mg/dL  
 クレアチニン：0.52mg/dL  
 総コレステロール：267mg/dL  
 LDL コレステロール：183mg/dL  
 HDL コレステロール：51mg/dL  
 トリグリセライド：154mg/dL  
 血糖：88mg/dL  
 Na：140mEq/L  
 K：3.6mEq/L  
 Cl：100mEq/L

pH：6.5  
 比重：1.019  
 尿糖：-  
 尿蛋白：±  
 亜硝酸塩：-  
 尿潜血：-  
 尿中クレアチニン：127mg/dL  
 アルブミン/クレアチニン比：72.1  
 赤血球：<1/hpf  
 白血球：<1/hpf  
 尿細菌：±  
 エストロゲン測定：61pg/mL  
 プロゲステロン測定：<0.03ng/mL  
 テストステロン測定：0.133ng/mL

治療経過：

治療来院日	血中濃度 (ng/ml)
2012年9月5日	Visit 0 (ベースライン) 0.0
2012年9月19日	Visit 1 (0週=処方日)
2012年9月20日	シロリムス2mg内服開始
2012年9月26日	Visit 2 (1週目) 6.3
2012年10月10日	Visit 3 (3週目) 10.5
	脂質異常、肝機能異常
2012年10月13日	シロリムス1mgへ減量
2012年10月24日	定期外受診1 4.4
	脂質異常改善、肝機能正常化
2012年11月1日	シロリムス2mgへ増量指示
2012年11月14日	定期外受診2 5.9
	脂質異常症、肝機能正常
2012年12月19日	Visit 4 (13週目) 6.3
2013年3月27日	Visit 5 (26週目) 8.1
2013年6月19日	Visit 6 (39週目) 8.4
2013年9月18日	Visit 7 (52週目) 8.9
2013年12月18日	Visit 8 (65週目) 5.0
2014年3月19日	Visit 9 (78週目) 5.3
2014年6月18日	Visit 10 (91週目) 6.9
	高血圧、降圧薬開始
2014年10月1日	Visit 11 (106週目) 6.1
2014年12月24日	Visit 12 妊娠反応陰性
	主な有害事象として、口内炎・粘膜炎、肝機能異常、脂質異常症、便秘、ざ瘡様皮疹、高血圧を認めた。SAEを認めなかった。

症例背景

症例：001-002  
 年齢：35歳  
 原疾患：結節性硬化症 (TSC)  
 合併症：血管筋脂肪腫 (肝臓)、血管筋脂肪腫 (腎臓)、右卵巣摘出、結節性硬化症、痙攣、皮質結節、



顔面血管線維腫、爪下線維腫、皮疹、色素障害  
被験者現病歴

1歳半で熱性けいれん、新潟大学小児科でhemiconvulsion-hemiplegia syndromeおよび皮膚所見からTSCと診断され、10歳頃まで抗けいれん薬を内服していた。

13歳時腹痛があり、両側腎の2~5cm大の腫瘍が多発しており、AMLを指摘された。

19歳から上京して、東京大学病院神経内科で、TSC、腎AMLの経過観察されていた。

23歳時に腹痛があり、慈恵医大第三病院婦人科で右卵巣嚢腫を指摘され、24歳時に右付属器切除、左卵巣生検が行われ、mucinous cystic tumor of borderline malignancy, stage Iaとして経過観察となった。

2005年(H17年)7月(28歳時)経過観察の胸部CTでLAMを疑われ、順天堂大学附属順天堂医院を紹介された。

2006年(H18年)7月1日同院を初診し、以後経過観察となった。

呼吸機能検査では

2006年7月20日(29歳時) %VC 103.9% FEV1.0 % 85.7% %DLco 77.9%

2010年8月5日(33歳時) %VC 110.9% FEV1.0 % 82.2% %DLco 59.4%

2011年2月21日転居のため、新潟大学医歯学総合病院に紹介となり現在まで通院中。

治験登録年月日 2012年10月3日

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴

開始日:2012年6月29日 終了日:2012年7月5日

所見:身長162.5cm、体重53.5kg、脈拍56/分、血圧99/55mmHg

顔面血管線維腫、爪下線維腫、皮疹、その他、腎血管筋脂肪腫が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1:2.60L

FVC:3.08L

DLC0:12.63ml/min/mmHg

TLC:5.13L

FRC:3.14L

RV:1.72L

6ヶ月

FEV1:2.80L

FVC:3.28L

12ヶ月

FEV1:2.82L

FVC:3.32L

18ヶ月

FEV1:2.61L

FVC:3.29L

24ヶ月または中止時

FEV1:2.69L

FVC:3.29L

治療前後の検査データの推移  
ベースライン

採取日:2012年10月3日

白血球数:7730/ $\mu$ L

赤血球数:427 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度:13.7g/dL

ヘマトクリット:40.3%

血小板:22.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球:68.5%

桿状核球:11.0%

好酸球:4.0%

好塩基球:0.5%

リンパ球:20.5%

単球:6.5%

その他:0%

AST(GOT):19IU/L

ALT(GPT):18IU/L

ALP:180IU/L

総ビリルビン:0.6mg/dL

総タンパク:7.6g/dL

BUN:10mg/dL

クレアチニン:0.57mg/dL

総コレステロール:172mg/dL

LDLコレステロール:90mg/dL

HDLコレステロール:61mg/dL

トリグリセライド:91mg/dL

血糖:96mg/dL

Na:135mEq/L

K:3.9mEq/L

Cl:100mEq/L

pH:6.5

比重:>1.030

尿糖:-

尿蛋白:-

亜硝酸塩:-

尿潜血:-

尿中クレアチニン:46mg/dL

アルブミン/クレアチニン比:23.9

赤血球:1-4/hpf

白血球:30-49/hpf

尿細菌:2+

HBs 抗原：-  
HBs 抗体：-  
HBc 抗体：-  
HCV 抗体：-  
エストロゲン測定：425pg/mL  
プロゲステロン測定：10.1ng/mL  
テストステロン測定：0.495ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013年5月8日  
白血球数：6110/ $\mu$ L  
赤血球数：463 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL  
ヘマトクリット：39.7%  
血小板：21.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：73.0%  
桿状核球：32.0%  
好酸球：1.5%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：20.0%  
単球：5.0%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：19IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：237IU/L  
総ビリルビン：0.6mg/dL  
総タンパク：7.6g/dL  
BUN：14mg/dL  
クレアチニン：0.61mg/dL  
総コレステロール：177mg/dL  
LDL コレステロール：99mg/dL  
HDL コレステロール：58mg/dL  
トリグリセライド：91mg/dL  
血糖：98mg/dL  
Na：137mEq/L  
K：4.1mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.026  
尿糖：-  
尿蛋白：±  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：148mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：42.6  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：10-19/hpf  
尿細菌：2+

12 ヶ月

採取日：2013年10月23日  
白血球数：5520/ $\mu$ L  
赤血球数：436 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.6g/dL  
ヘマトクリット：39.7%  
血小板：20.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：69.5%  
桿状核球：31.5%  
好酸球：1.5%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：23.5%  
単球：5.0%  
その他：0.0%  
AST(GOT)：20IU/L  
ALT(GPT)：21IU/L  
ALP：217IU/L  
総ビリルビン：0.6mg/dL  
総タンパク：7.3g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.52mg/dL  
総コレステロール：189mg/dL  
LDL コレステロール：98mg/dL  
HDL コレステロール：62mg/dL  
トリグリセライド：82mg/dL  
血糖：93mg/dL  
Na：135mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.022  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：1+  
尿中クレアチニン：120mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：24.0  
赤血球：<1/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+  
エストロゲン測定：355pg/mL  
プロゲステロン測定：0.75ng/mL  
テストステロン測定：0.374ng/mL

18 ヶ月

採取日：2014年4月23日  
白血球数：5970/ $\mu$ L  
赤血球数：477 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.0g/dL

ヘマトクリット：41.4%  
 血小板：21.9×10<sup>4</sup>/μL  
 好中球：75.0%  
 桿状核球：32.0%  
 好酸球：2.2%  
 好塩基球：0.7%  
 リンパ球：20.6%  
 単球：4.2%  
 その他：0%  
 AST(GOT)：19IU/L  
 ALT(GPT)：21IU/L  
 ALP：254IU/L  
 総ビリルビン：0.6mg/dL  
 総タンパク：7.4g/dL  
 BUN：16mg/dL  
 クレアチニン：0.66mg/dL  
 総コレステロール：210mg/dL  
 LDL コレステロール：120mg/dL  
 HDL コレステロール：67mg/dL  
 トリグリセライド：107mg/dL  
 血糖：103mg/dL  
 Na：139mEq/L  
 K：4.1mEq/L  
 Cl：107mEq/L  
 pH：6.0  
 比重：1.022  
 尿糖：-  
 尿蛋白：±  
 亜硝酸塩：-  
 尿潜血：3+  
 尿中クレアチニン：125mg/dL  
 アルブミン/クレアチニン比：37.4+  
 赤血球：5-9/hpf  
 白血球：<1/hpf  
 尿細菌：1+

24ヶ月または中止時  
 採取日：2014年11月12日  
 白血球数：6030/μL  
 赤血球数：470×10<sup>4</sup>/μL  
 ヘモグロビン濃度：14.0g/dL  
 ヘマトクリット：40.7%  
 血小板：22.1×10<sup>4</sup>/μL  
 好中球：71.5%  
 桿状核球：29.0%  
 好酸球：1.5%  
 好塩基球：0.5%  
 リンパ球：19.0%  
 単球：7.5%

その他：0%  
 AST(GOT)：19IU/L  
 ALT(GPT)：18IU/L  
 ALP：232IU/L  
 総ビリルビン：0.8mg/dL  
 総タンパク：7.2g/dL  
 BUN：11mg/dL  
 クレアチニン：0.54mg/dL  
 総コレステロール：199mg/dL  
 LDL コレステロール：111mg/dL  
 HDL コレステロール：64mg/dL  
 トリグリセライド：106mg/dL  
 血糖：95mg/dL  
 Na：138mEq/L  
 K：3.8mEq/L  
 Cl：105mEq/L  
 pH：6.0  
 比重：1.020  
 尿糖：-  
 尿蛋白：±  
 亜硝酸塩：-  
 尿潜血：2+  
 尿中クレアチニン：176mg/dL  
 アルブミン/クレアチニン比：45.7  
 赤血球：1-4/hpf  
 白血球：20-29/hpf  
 尿細菌：1+  
 エストロゲン測定：146pg/mL  
 プロゲステロン測定：0.54ng/mL  
 テストステロン測定：0.291ng/mL

治療経過：

受診日時	血中濃度 (ng/ml)
2012年10月3日	Visit 0 (ベースライン) 0.0
2012年10月17日婦人科・皮膚科受診結果確認のため延期	
2012年10月31日	Visit 1 (0週 = 処方日)
2012年11月1日	内服開始日
2012年11月6日	Visit 2 (1週目) <u>3.5 (11/14報告)</u>
2012年11月15日	<u>シロリムス 3mgへ増量</u>
2012年11月21日	Visit 3 (3週目) 5.5
2012年11月29日	シロリムス3mg継続を確認
2013年1月16日	Visit 4 (13週目) 6.6
2013年3月13日	定期外
2013年3月9日	定期外
2013年5月8日	Visit 5 (26週目) 7.8
腹部骨盤部CTで左卵巣嚢腫の増大を疑われた。婦人科に紹介して	
2013年6月12日	腹部骨盤部MRI 左卵巣腫瘍の増大を確認
2013年6月26日	婦人科で結果説明「左卵巣腫

## 瘍摘出術の検討

2013年7月24日 Visit 6 (39週目) 5.8  
2014年8月14日からシロリムス休薬  
2013年8月27日婦人科入院、SAE (第1報) として報告  
2013年8月28日腹腔鏡下左卵巣生検  
2013年9月4日婦人科退院  
2013年10月3日からシロリムス内服再開 (3mg)  
2013年10月8日 血中濃度 7.0  
2013年10月23日Visit 7 (52週目) 6.4  
2014年1月29日Visit 8 (65週目) 5.7  
2014年4月23日Visit 9 (77週目) 5.6  
2014年7月30日Visit 10 (91週目) 5.8  
2014年11月12日Visit 11 (106週目) 5.0  
2015年2月25日Visit 12 (122週目) 妊娠反応陰性、治験終了。  
主な有害事象として、口内炎、便秘、SAEとして左卵巣生検のための入院、を認めた。

## 症例背景

症例：001-003

年齢：40歳

原疾患：弧発性

合併症：気胸、労作時呼吸困難

被験者現病歴

2004年6～7月に左気胸 (L1) を契機に胸腔鏡下肺生検でLAMと診断 (A病院)

腎血管筋脂肪腫や頭蓋内病変は認めなかった。同年12月に左気胸 (L2) の再発で、A病院に入院してドレーナージのみで改善した。

2005年1月16日に順天堂大学医学部附属順天堂医院を紹介され初診。経過観察中に、平成17年1月31日左気胸 (L3)、2月25日左気胸を再発 (L4) して、III度気胸のため B 病院気胸センターで胸腔鏡下全肺胸膜被服術 (TPC術) を受けた。4月4日左気胸再発 (L5)、9月28日左気胸再発 (L6) 安静のみで改善。

2006年5月1日に左気胸 (L7)、11月9日に右気胸 (R1) III度で順天堂医院呼吸器内科に入院しドレーンを挿入した。同センターに転院し11月24日右肺TPC術を施行、12月20日に退院した。入院中には左気胸 (L8) の再発もあった。

2007年1月に右気胸 (R2) で同センターに入院。2月7日に左気胸 (L9)、外来処置 (thoracic egg) で改善。11月27日に左気胸 (L10) で同センターに約1週間入院した。

2008年7月に左気胸 (L11) 外来処置 (thoracic egg) で改善。気胸が頻発し、胸部CTでも嚢胞が増加、肺機能も低下するため (気胸が頻発した影響もあると思われるが)、7月24日よりGn-RH療法を開始した。7月31日に左気胸 (L12) 再発し、気胸センターに入院し、ドレーン挿入により約1週間で改善した。その後は、4週間毎にGn-RH皮下注射を継続しているが、気胸は現在まで起こっていない。

2010年9月7日からシロリムス1mg/日の内服を開始 (Gn-RH療法は継続) した。シロリムス血中濃度トランプ値は2回測定して、1.7ng/mlおよび1.8ng/ml

と低値であった。

以後Gn-RH療法とシロリムス内服を継続している。2012年10月15日からシロリムス内服を中止している。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴

2010年9月7日から2012年10月15日までシロリムス1mg内服

所見：身長154.8cm、体重49.2kg、脈拍64/分、血圧99/76mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.49L

FVC : 2.93L

DLC0 : 5.90ml/min/mmHg

TLC : 4.44L

FRC : 2.83L

RV : 1.43L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.53L

FVC : 2.95L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年12月26日

白血球数：5020/ $\mu$ L

赤血球数：473 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.0g/dL

ヘマトクリット：42.5%

血小板：21.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：47.5%

桿状核球：10.0%

好酸球：2.0%

好塩基球：1.0%

リンパ球：45.5%

単球：4.0%

その他：0.0%

AST (GOT) : 19IU/L

ALT (GPT) : 14IU/L

ALP : 162IU/L

総ビリルビン : 2.4mg/dL

総タンパク : 7.2g/dL

BUN : 9mg/dL

クレアチニン : 0.50mg/dL

総コレステロール : 217mg/dL

LDL コレステロール : 137mg/dL

HDL コレステロール : 66mg/dL

トリグリセライド：62mg/dL  
血糖：93mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：108mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.011  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：57mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：6.7+  
赤血球：<1/hpf  
白血球：<1/hpf  
尿細菌：-  
HBs 抗原：-  
HBs 抗体：-  
HBc 抗体：-  
HCV 抗体：-  
エストロゲン測定：41pg/mL  
プロゲステロン測定：0.26ng/mL  
テストステロン測定：0.387ng/mL

24ヶ月または中止時

採取日：2013年3月13日

白血球数：5010/ $\mu$ L

赤血球数：442 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：13.2g/dL

ヘマトクリット：39.5%

血小板：19.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：43.5%

桿状核球：9.0%

好酸球：1.0%

好塩基球：0.0%

リンパ球：52.5%

単球：3.0%

その他：0%

AST(GOT)：16IU/L

ALT(GPT)：11IU/L

ALP：153IU/L

総ビリルビン：1.9mg/dL

総タンパク：7.0g/dL

BUN：11mg/dL

クレアチニン：0.55mg/dL

総コレステロール：210mg/dL

LDL コレステロール：124mg/dL

HDL コレステロール：68mg/dL

トリグリセライド：56mg/dL

血糖：85mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：107mEq/L

pH：7.0

比重：>1.030

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：42mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：8.3

赤血球：1-4/hpf

白血球：<1/hpf

尿細菌：±

エストロゲン測定：32pg/mL

プロゲステロン測定：0.37ng/mL

テストステロン測定：0.213ng/mL

治療経過：

受診日時 (シロリムス血中濃度 ng/ml)

2012年12月26日 Visit 0 (ベースライン) 0.0

2013年1月23日 Visit 1 (0週 処方日)

2013年1月24日 内服開始

2013年1月29日 夕方から悪寒

2013年1月30日 Visit 2 (1週間目) 5.6

来院時体温37.7°C、インフルエンザ検査陰性

WBC 6,250/ $\mu$ l、CRP0.36mg/dl

胸部写真は新たな陰影を認めず

上気道炎としてPL顆粒<sup>®</sup>を処方したが、インフルエンザ初期も否定できないため、発熱が続けば速やかに受診をするように勧めた。1/29朝の内服を最後に、シロリムスは内服していないことからこの時点で内服を中断した。

2013年1月31日

体温38°Cの発熱があり、順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科を受診、SpO2良好で、軽微の咽頭炎を認め、NSAIDも追加となった。

2013年2月1日 早朝38°C台の発熱があり、受診を勧められたが、NSAID内服で受診せず。

2013年2月2日

体温39.9°Cで、順天堂医院救急外来を受診。SpO2低下、胸部写真で右肺炎が疑われ、胸部CTでS7に肺炎を認めた。同院に入院となり、LVFX500mg点滴静注で治療を受けた。SAEとして報告した。

2013年2月13日 順天堂医院退院

2013年3月13日 治験参加中止の申し出があり、試験中止となった。

2013年4月24日 中止後検査

有害事象として、口内炎、発熱、SAEとして、右肺炎を認めた。

D. 考察

MLSTS 医師主導臨床治験では、3 例登録して 2 例で治療を継続できた。主な有害事象は、口内炎、肝機能異常、脂質異常、高血圧、ざ瘡様皮疹などであった。重篤な有害事象は 2 例で認めた。そのうち 1 例は、遠方で通院困難であることが理由であった。地理的理由により、治療が継続できない可能性を考えると、シロリムスの承認後 LAM 治療の拠点病院化では、今後は地域病院との連携も重要であると考えられる。

#### E. 結論

3 症例の LAM 患者に対し、シロリムスを投与し、有害事象の頻度を主要評価目的とする第 II 相医師主導臨床研究を実施した。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、遠方在住で通院困難であることが理由であった。

#### 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(抗生物質と酸素吸入)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ため、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, Ichiwata 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 Koryu 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.

#### 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。

## リンパ脈管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 ～有害事象に対する対応～

研究分担者 高田 俊範 魚沼地域医療教育センター副病院長

研究要旨：LAM は難病の一つとして、呼吸不全で診断基準や治療/管理の手引が策定されてきた。しかし、治療/管理のエビデンスはケーススタディレベルにとどまっていた。MILES 試験により、従来研究では明らかにできなかった LAM 治療に関するエビデンスが RCT レベルまで引き上げられた。しかし、同試験は中等症以上を対象とし内服期間は 12 ヶ月のため、軽症例や 12 月以降の経過は示されなかった。そこで、(1)60 例以上の(2)軽症例を含む(3)本邦 LAM 症例を対象に(4)24 ヶ月シロリムスを内服する MLSTS 試験を実施した。MLSTS 試験により、一秒量の低下は 2 年間阻止されること、一秒量の維持は軽症例でもみられることが観察された。また、有害事象は MILES 試験と同様の頻度で、重篤な薬剤性肺障害はなかった。以上の結果から、シロリムスは、1 年以上にわたって LAM の進行を阻止すること、また早期介入が有効である可能性が示唆された。

### A. 研究の目的、必要性

リンパ脈管筋腫症(LAM)は、妊娠可能年齢の女性が発症し、最終的に呼吸不全に陥る疾患である。LAM にみられる LAM 細胞では、細胞増殖に関わる mTOR 蛋白の働きが亢進している。1965 年にイースター島で発見されたシロリムスは mTOR 蛋白を抑制することから、LAM への有効性が期待された。まず、LAM に合併する血管筋脂肪腫を対象とした試験(CAST 試験)により、シロリムスは LAM の肺病変を改善する可能性があることが示された。ついで、二重盲検プラセボ対照国際多施設共同臨床試験(MILES 試験)が行われた。MILES 試験に登録した中等症以上の LAM では、無治療で一秒量が一月あたり 13mL 減少したが、シロリムスにより 12 ヶ月間一秒量の減少を阻止した。しかし、同試験は中等症以上を対象とし内服期間は 12 ヶ月のため、軽症例や 12 月以降の経過は示されなかった。また本邦症例の実薬内服群は 13 例にとどまった。

そこで本研究では、シロリムスの本邦での薬事承認を得るため、(1)60 例以上の、(2)軽症例を含む、(3)本邦 LAM 症例を対象に、(4)24 ヶ月シロリムスを内服する MLSTS 試験を実施した。

### 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。総合臨床メディファイ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。

全登録（服薬開始）症例数：63

中止症例数：11

服薬終了症例数：52

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 $\geq 800$ 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3例を登録した。24ヶ月2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した。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シロリムス薬物動態（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、シロリムスを1mgで投与した被験者における1mg投与期間と2mg投与期間におけるシロリムス血中トラフ値の比較

（倫理面への配慮）

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

### 1) 参加症例

71例から同意取得を得たが、除外基準抵触5例、重篤有害、同意撤回、および医師判断による除外が各1例あり、63例が服薬を開始した。以降、重篤有害1例、同意撤回7例、中止基準抵触1例、プロトコール規定2例の脱落があり、最終的に52例が24ヶ月検査を実施した。

### 2) 有害事象

器官別有害事象では胃腸障害が最も多く、次いで感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害の順に続いた。胃腸障害では、口内炎が50%以上を占めた。感染症および

寄生虫症では、鼻咽頭炎（いわゆる感冒）が半数近くを占めた。呼吸器、胸郭および縦隔障害では、上気道の炎症が約三分の二を占めていた。さらに皮膚および皮下組織障害では、発疹、ざ瘡様皮疹、ざ瘡が全体で三分の二近くを占めた。これらは、MILES試験とほぼ同様の分布と思われた。

6ヶ月ごとの器官別有害事象発症件数をみると、ほぼすべての器官において治験後期になるにつれ件数の減少がみられた。この傾向は、重篤有害事象の発症件数においても同様であった。

重篤有害事象はのべ29件みられたが、うち10件が呼吸器、胸郭および縦隔障害で、薬剤性肺障害は3例報告された。この内一例は、重篤有害事象発症後、治験から脱落した。

### 3) 呼吸機能検査

全症例を対象としたFEV<sub>1</sub>およびFVCは、2年間のシロリムス内服中有意な変化がみられなかった。胸水を伴っていた9例を除いた43例を、%FEV<sub>1</sub>が70%より多い群と70%以下の群に分けてFEV<sub>1</sub>とFVCの変化をみたが、やはり2年間のシロリムス内服中に有意な変化はみられなかった。

MILES試験で実薬群に振り分けられた日本人13例と、本試験に参加した%FEV<sub>1</sub>≤70%の群とでFEV<sub>1</sub>の変化を比較すると、52週以降で前者は低下しているにもかかわらず後者は減少していないため、両群の線が交叉している。このことから、%FEV<sub>1</sub>≤70%の症例では、12月以降もシロリムスの治療効果が持続している可能性がある。

また%FEV<sub>1</sub>>70%の症例は、シロリムスを内服している2年間FEV<sub>1</sub>の低下がみられず、治療効果が持続している可能性がある。しかし、これらの群は無治療経過観察をした時のデータがなく、治療効果は明らかではない。

### D. 考察

本治験は、MILES試験で明らかにされなかった軽症例でのシロリムスの治療効果や12月以降の経過、さらに多数の本邦症例に対する安全性を明らかにするため実施された。本治験により、%FEV<sub>1.0</sub>≤70%症例では12月以降もシロリムスの治療効果が持続している可能性があること、%FEV<sub>1</sub>>70%の症例でも2年間効果が持続する可能性があること、さらにMILES試験とほぼ同様（項目、頻度）の有害事象がみられること、があらかになった。

本試験はMILES試験と異なり、コントロール群を置いていない。したがって、特に軽症例で呼吸機能が増悪しなかったのはシロリムスの効果がみられたのか、あるいは自然経過であったのか明らかでない。

い。

LAMの実臨床には様々な治療上の疑問があり、MLSTS治験の結果をみても次の様な疑問は残る。例えば、LAMと診断したら、すぐシロリムスを処方すればいいのか。どういう症例に処方すればいいのか。全員一律、一日2mgから開始していいのか。気胸の合併リスクが有るため呼吸機能検査ができない場合は、治療の指標を何にすればよいか。副作用評価のための検査は、どんな項目をどれくらいの頻度でやればいいのか。トラフ測定はどの程度の頻度で行えばよいか。トラフ値と副作用とは関連があるのか。内服はいつまで続ければいいのか。内服をやめるとすぐ増悪するのか。ホルモン療法は継続してもよいか。シロリムス内服により、生命予後は伸びるのか。

これらの疑問に答えるには、本治験で得られたデータをヒストリカルコントロールと比較すること、本治験に参加した症例の経過を長期間追うこと、定期的に検査を行い、その結果を正しく評価することなどが必要である。これらを目的として、本治験に引き続き『リンパ脈管筋腫症に対するラパマイシン長期内服の効果と安全性評価のためのコホート調査』が計画された。今後、このコホート研究により、LAMのシロリムス治療に関してさらに有用な知見が得られると期待される。

### E. 結論

(1)60例以上の(2)軽症例を含む(3)本邦LAM症例を対象に(4)24ヶ月シロリムスを内服するMLSTS試験を実施した。MLSTS試験により、一秒量の低下は2年間阻止されること、一秒量の維持は軽症例でもみられることが観察された。また、有害事象はMILES試験と同様の頻度で、重篤な薬剤性肺障害はなかった。以上の結果から、シロリムスは、1年以上にわたってLAMの進行を阻止すること、また早期介入が有効である可能性が示唆された。

### F. 健康被害情報

本治験では、MILES試験と同様の器官別分類・頻度で有害事象がみられた。薬剤性肺障害は3例報告され、この内一例は重篤有害事象の発症後、治験から脱落した。

### G. 研究発表

1: 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

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, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Nov 14;ajplung.00239.2014. doi: 10.1152/ajplung.00239.2014.

3: Effects of Direct Hemoperfusion with Polymyxin B-immobilized Fiber on Rapidly Progressive Interstitial Lung Diseases. Toshinori Takada, Katsuaki Asakawa, Takuro Sakagami, Hiroshi Moriyama, Junichiro Kazama, Eiichi Suzuki and Ichiei Narita. *Intern Med*. 2014;53(17):1921-6. Epub 2014 Sep 1.

4: 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.

5: Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. Ishii Haruyuki, Seymour F John, Tazawa Ryushi, Inoue Yoshikazu, Uchida Naoyuki, Nishida Aya, Kogure Yoshihito, Saraya Takeshi, Tomii Keisuke, Takada Toshinori, Itoh Yuko, Hojo Masayuki, Ichiwata Toshio, Goto Hajime, Nakata Koh. *BMC Pulmonary Medicine*, 2014 Mar 5;14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.

6: Tazawa, Ryushi; Inoue, Yoshikazu; Arai, Toru;

Takada, Toshinori; Kasahara, Yasunori; Hojo, Masayuki; Ohkouchi, Shinya; Tsuchihashi, Yoshiko; Yokoba, Masanori; Eda, Ryosuke; Nakayama, Hideaki; Ishii, Haruyuki; Nei, Takahito; Morimoto, Konosuke; Nasuhara, Yasuyuki; Ebina, Masahito; Akira, Masanori; Ichiwata, Toshio; Tatsumi, Koichiro; Yamaguchi, Etsuro; Nakata, Koh. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2014 Apr 1;145(4):729-37. doi: 10.1378/chest.13-0603.

7: 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.

8: 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.

9: 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.

10: Takada T, Moriyama H, Suzuki E. Elemental analysis of occupational and environmental lung diseases by electron probe microanalyzer with wavelength dispersive spectrometer. *Respiratory Investigation*. 2014 Jan;52(1):5-13.

#### 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。

## 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