

- 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.201106-0992OC.
- 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。

東北大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：玉田 勉
研究協力者：大河内 眞也，光石 陽一郎

施設名：東北大学病院

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、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、東北地域の 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 東北に 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:1

中止症例数：1

現服薬症例数：0

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 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)

研究のスケジュール：

2012 年 10 月 11 日より患者登録を開始し、合計 1 例を登録した。24 ヶ月 0 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^{註 2}を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6、12、18、24 ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量、3) 血清 VEGF-D 濃度、4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値、5) 骨塩量の変化、6) 血清エストロゲン、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：005-001

年齢：45 歳

原疾患：孤発性 LAM

合併症：乳び胸水、乳び腹水、蛋白尿、脂質異常症

被験者現病歴：

1999/10 (32 歳)：腹腔出血により、外腸骨静脈に付着した腹腔腫瘍(平滑筋腫)と右側卵巣を摘出。

2003/3 (35 歳)：「胸が重い」という症状、労作時呼吸困難を主訴に、胸部 CT にて右側胸水と多発嚢胞を指摘され、当院へ紹介となった。

2003/4 : TBLB を施行し、Sporadic LAM (組織診断確実例) の診断。

挙児希望のためホルモン治療を行わず、気管支拡張薬のみで経過観察。適宜、乳糜胸水のドレナージを施行。在宅酸素療法の導入なし。

2011/11 (44 歳)：最終月経。その後閉経。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴
本研究登録以前は両剤とも服薬歴なし。

所見：身長 154.8cm、体重 47.5kg、脈拍 72/分、血
圧 102/65mmHg

治療前後の肺機能の推移
ベースライン

FEV1 : 1.70L
FVC : 2.46L
DLCO:9.49ml/min/mmHg
TLC:4.18L
FRC : 2.11L
RV : 1.45L

6ヶ月

FEV1 : 0.91L
FVC : 1.48L

12ヶ月

FEV1 : 0.94L
FVC : 1.50L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.35L
FVC : 2.16L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日：2012年10月24日
白血球数：6300/ μ L
赤血球数：449 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：41.2%
血小板：38.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：54%
桿状核球：0%
好酸球：3%
好塩基球：1%
リンパ球：36%
単球：6%
その他：0%
AST(GOT)：24IU/L
ALT(GPT)：16IU/L
ALP：237IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：8.8g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL

総コレステロール：202mg/dL
LDLコレステロール：113mg/dL
HDLコレステロール：61mg/dL
トリグリセライド：248mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.5mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：5.5
比重：1.019
尿糖：-
尿蛋白：±
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：86mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：91.9
赤血球：-/hpf
白血球：10-20/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：<10pg/mL
プロジェステロン測定：0.20ng/mL
テストステロン測定：0.1ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月7日
白血球数：6000/ μ L
赤血球数：462 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：42.7%
血小板：36.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：68.7%
桿状核球：0%
好酸球：1.5%
好塩基球：0.2%
リンパ球：25.3%
単球：4.3%
その他：0%
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：182IU/L
総ビリルビン：1.0mg/dL
総タンパク：8.1g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.68mg/dL
総コレステロール：

LDL コレステロール :
HDL コレステロール :
トリグリセライド :
血糖 :
Na : 139mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.026
尿糖 : -
尿蛋白 : ±
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 151mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 37.7
赤血球 : <4/hpf
白血球 : <4/hpf
尿細菌 : -

12 ヶ月 採取日 : 2013 年 10 月 24 日
白血球数 : 5800/ μ L
赤血球数 : 470×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.4g/dL
ヘマトクリット : 44.0%
血小板 : 43.4×10^4 / μ L
好中球 : 67.1%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 1.9%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 27.2%
単球 : 3.3%
その他 : 0%
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 189IU/L
総ビリルビン : 1.0mg/dL
総タンパク : 8.8g/dL
BUN : 10mg/dL
クレアチニン : 0.69mg/dL
総コレステロール : 162mg/dL
LDL コレステロール : 89mg/dL
HDL コレステロール : 53mg/dL
トリグリセライド : 129mg/dL
血糖 : 95mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.5mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 5.0
比重 : 1.023

尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 138mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 5.1
赤血球 : 2.4/hpf
白血球 : 4.9/hpf
尿細菌 : -
エストロゲン測定 : <10pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.30ng/mL
テストステロン測定 : 0.19ng/mL

24 ヶ月または中止時
採取日 : 2014 年 3 月 13 日
白血球数 : 5200/ μ L
赤血球数 : 438×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.3g/dL
ヘマトクリット : 39.7%
血小板 : 38.0×10^4 / μ L
好中球 : 63.8%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 1.7%
好塩基球 : 0.6%
リンパ球 : 30.7%
単球 : 3.2%
その他 : 0%
AST(GOT) : 26IU/L
ALT(GPT) : 17IU/L
ALP : 181IU/L
総ビリルビン : 1.0mg/dL
総タンパク : 8.5g/dL
BUN : 15mg/dL
クレアチニン : 0.65mg/dL
総コレステロール : 189mg/dL
LDL コレステロール : 112mg/dL
HDL コレステロール : 62mg/dL
トリグリセライド : 73mg/dL
血糖 : 100mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.016
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 64mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：6.3
赤血球：2.8/hpf
白血球：1.6/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：>10pg/mL
プロジェストロン測定：0.25ng/mL
テストステロン測定：0.10ng/mL

治療経過：

2012/10/24 Visit0(Base Line Visit)
同意取得 スクリーニング検査実施
2012/11/1 Visit1(Week0)
11/2～シロリムス2mg/日開始。
2012/11/8 Visit2 (Week1)
口腔粘膜炎、舌の感覚異常あり。シロリムス
2→1mg/日に減量。シロリムス血中濃度5.0ng/ml。
2012/11/29 Visit3(Week2)
口腔粘膜炎、舌の感覚異常の改善あり。シロリ
ムス1mg/日で継続。シロリムス血中濃度
4.8ng/ml。
2012/12/27 (規定外①)
感染性腸炎による下痢に対して投薬。
2013/ 1/24 (電話連絡)
繰り返す扁桃腺炎のためシロリムス休薬
2013/ 1/30 Visit4 (Week13)
左頸部痛、右胸水増量。
2013/ 2/21 (規定外②)
胸水増量の経過観察のため来院。右胸水はやや減
量。
2013/ 5/ 7 Visit5 (Week26)
右胸水増量あり本人希望にてシロリムス1mg、再
開。
2013/ 5/16 (規定外③)
シロリムス再開後の経過観察。右胸水やや減量。
2013/ 5/24 (規定外④)
右頸部リンパ節炎、下痢のため。胸水はやや増量。
2013/ 5/31 (規定外⑤)
右頸部リンパ節炎、下痢に加えて、右胸水著しく
増量し息切れ増強したためシロリムス休薬。頸部
リンパ節炎はシロリムス中止後数日で軽快、下痢
も軽快。
2013/ 6/ 6 (規定外⑥)
胸水の経過観察のため来院。右胸水は減量傾向。
息切れは軽度改善も残存。
2013/ 7/15
仮設住宅から復興住宅へ引っ越し。
2013/ 7/18 Visit6 (Week39)
右胸水増量なし。シロリムス休薬中も左頸部痛出
現。
2013/10/24 (規定外⑦)
胸水の経過観察のため来院。胸部X線写真およ
び胸部CTにて右胸水の減量傾向を確認。
2014/ 1/30 Visit8 (Week65)

胸水は減量傾向が続いている。シロリムス休薬中
のため関連する有害事象の発現はなし。本人に意
向により治験を中止。

中止理由

- (1)シロリムス内服後口内炎や頸部リンパ節炎、
下痢など体調不良が多かった。
- (2)胸水が減る効果あまり感じなかった。内
服のメリットを感じなかった。

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1266.1pg/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
ものも含まれており、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の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

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

Visit8 (Week65) に本人の意向により服薬および研究を中止した。

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。

F. 健康被害情報

重篤有害事象はなし

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 on 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 Ca²⁺ 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)Sato 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・登録状態
特になし。

1. 特許取得
記載すべきことなし。
2. 実用新案登録
記載すべきことなし。
3. その他
記載すべきことなし。

信州大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：花岡 正幸 研究協力者：林田 美江

山本 洋、牛木 淳人、安尾 将法

施設名：信州大学医学部附属病院

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 例において 2012 年 11 月よりシロリムスの投与を開始した。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、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 化学療法の出発点として機能することが期待されている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、安全性の確立が重要である。本研究の目的は、① 治験データを PMDA に報告し、薬事承認を得るとともに、② シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③ 甲信越に 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：2

中止症例数：1

現服薬症例数：1

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 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)

研究のスケジュール:

2012年10月11日より患者登録を開始し、合計2例を登録した。24ヶ月1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) 血清エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン値の変化(女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

論理面への配慮

1. 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:006-001

年齢:41歳

原疾患:孤発性LAM

合併症:気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、腹部リンパ管腫、腎摘出、卵巣摘出

1994年(24歳時)、前医にて後腹膜腫瘍(血管筋脂肪腫)および左腎血管筋脂肪腫の摘出を受けた。同年に両側気胸を発症、以降も4回の左側気胸を繰り返し、胸部CTにて両肺に多発性嚢胞を認めたため、1995年VATS下ブラ切除術と肺生検が施行され、LAMと診断された。1996年よりLH-RH療法が開始されたが、胸部CTにて肺の嚢胞性病変の進行を認め、1998年に両側卵巣摘出術が施行された。以後も10回の右気胸を繰り返し、2002年2月当院外科へ紹介となりVATS下右肺ブラ切除術およびタルクを用いた胸膜癒着術を受けた。同年3月に右気胸を再発したが安静にて軽快、呼吸不全に対し在宅酸素療法が開始された。その後は近医にてフォローされており、肺病変の緩徐な進行を認めたがほぼ安定してHOTを継続、2008年に喘息症状を認めたため吸入療法(ICS, LABA)が開始された。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴なし
所見：身長 159.4cm、体重 43.7kg、脈拍 105/分、
血圧 100/68mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 :
FVC :
DLCO :
TLC :
FRC :
RV :

6 ヶ月

FEV1 :
FVC :

12 ヶ月

FEV1 :
FVC :

18 ヶ月

FEV1 :
FVC :

24 ヶ月または中止時

FEV1 :
FVC :

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年10月24日

白血球数：6480/ μ L

赤血球数：499 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.6g/dL

ヘマトクリット：46.0%

血小板：46.7 $\times 10^4$ / μ L

好中球：59.1%

桿状核球：

好酸球：6.0%

好塩基球：1.1%

リンパ球：28.2%

単球：5.6%

その他：

AST(GOT)：22IU/L

ALT(GPT)：25IU/L

ALP：186IU/L

総ビリルビン：0.92mg/dL

総タンパク：7.7g/dL

BUN：13mg/dL

クレアチニン：0.71mg/dL

総コレステロール：249mg/dL

LDL コレステロール：126mg/dL

HDL コレステロール：99mg/dL

トリグリセライド：79mg/dL

血糖：107mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.5mEq/L

Cl：102mEq/L

pH：6.5

比重：1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：10mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：-

赤血球：1未満/hpf

白血球：1未満/hpf

尿細菌：-

HBs 抗原：-

HBs 抗体：-

HBc 抗体：-

HCV 抗体：-

エストロゲン測定：5.00pg/mL

プロゲステロン測定：0.25以下ng/mL

テストステロン測定：0.05以下ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013年5月1日

白血球数：7630/ μ L

赤血球数：610 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：16.1g/dL

ヘマトクリット：49.6%

血小板：51.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球：72.5%

桿状核球：

好酸球：3.4%

好塩基球：1.4%

リンパ球：19.4%

単球：3.3%

その他：

AST(GOT)：27IU/L

ALT(GPT)：21IU/L

ALP：155IU/L

総ビリルビン：0.83mg/dL

総タンパク：7.5g/dL

BUN：13mg/dL

クレアチニン : 0.72mg/dL
総コレステロール : 225mg/dL
LDL コレステロール : 113mg/dL
HDL コレステロール : 89mg/dL
トリグリセライド : 63mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.4mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 8.0
比重 : 1.003
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 13.6mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 15
赤血球 : 1 未満/hpf
白血球 : 1 未満/hpf
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年11月20日
白血球数 : 4850/ μ L
赤血球数 : 525×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.2g/dL
ヘマトクリット : 43.3%
血小板 : 41.0×10^4 / μ L
好中球 : 64.0%
桿状核球 : 0.0%
好酸球 : 4.5%
好塩基球 : 0.8%
リンパ球 : 24.7%
単球 : 6.0%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 23IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 160IU/L
総ビリルビン : 0.86mg/dL
総タンパク : 7.4g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.75mg/dL
総コレステロール : 223mg/dL
LDL コレステロール : 100mg/dL
HDL コレステロール : 102mg/dL
トリグリセライド : 67mg/dL
血糖 : 107mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 4.6mEq/L

Cl : 106mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.005
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 33.2mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 33
赤血球 : 1 未満/hpf
白血球 : 1 未満/hpf
尿細菌 : - エストロゲン測定 : <5.00 pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.24ng/mL
テストステロン測定 : <0.08 ng/mL

18ヶ月

採取日 : 2014年4月30日
白血球数 : 5290/ μ L
赤血球数 : 565×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 16.0g/dL
ヘマトクリット : 47.9%
血小板 : 53.0×10^4 / μ L
好中球 : 68.4%
桿状核球 :
好酸球 : 3.0%
好塩基球 : 0.8%
リンパ球 : 23.3%
単球 : 4.5%
その他 :
AST(GOT) : 25IU/L
ALT(GPT) : 15IU/L
ALP : 156IU/L
総ビリルビン : 0.48mg/dL
総タンパク : 7.6g/dL
BUN : 10mg/dL
クレアチニン : 0.74mg/dL
総コレステロール : 207mg/dL
LDL コレステロール : 86mg/dL
HDL コレステロール : 93mg/dL
トリグリセライド : 65mg/dL
血糖 : 96mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.9mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 7.5
比重 : 1.002
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -

尿潜血：-
尿中クレアチニン：12.8mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：23
赤血球：1未満/hpf
白血球：1未満/hpf
尿細菌：-

24ヶ月または中止時
採取日：2014年11月12日
白血球数：4420/ μ L
赤血球数：505 \times 10⁴/ μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：43.4%
血小板：50.0 \times 10⁴/ μ L
好中球：67.3%
桿状核球：
好酸球：3.8%
好塩基球：1.1%
リンパ球：21.5%
単球：6.3%
その他：
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：139IU/L
総ビリルビン：0.82mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：9.9mg/dL
クレアチニン：0.69mg/dL
総コレステロール：224mg/dL
LDLコレステロール：89mg/dL
HDLコレステロール：107mg/dL
トリグリセライド：93mg/dL
血糖：112mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：108mEq/L
pH：7.0
比重：1.003
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：18.4mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：33
赤血球：<1/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：<5.00pg/mL
プロジェストロン測定：0.23ng/mL

テストステロン測定：0.09ng/mL

治療経過：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療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)。

症例背景

症例：006-002

年齢：51歳

原疾患：孤発性LAM

合併症：労作時呼吸困難、持続的酸素を要する
1999年(38歳時)に労作時呼吸困難のため近医を受診し間質性肺炎を疑われた。2006年(45歳時)にも検診にて胸部レントゲン異常を指摘された。2008年7月、労作時呼吸困難を認め前医を受診、胸部CTにて両肺に多発する円形薄壁嚢胞を認めたため同年8月に当院紹介、VATS下肺生検にてLAMと診断された。結節性硬化症を疑う臨床症状や家族歴は認めず、腹部検査にて異常を認めなかった。閉塞性換気障害と拡散能低下を認め、血液ガス検査ではPaCO₂ 36.3Torr, PaO₂ 67.7Torrと低酸素血症を認めた。外来にて気管支拡張薬投与(臭化チオトロピウム水和物およびキシナホ酸サルメテロール吸入)、LH-RH療法(酢酸リュープロレリン1.88mg皮下注4週毎)を開始し継続している。
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴なし
所見：身長149.6cm、体重36.5kg、脈拍67/分、血圧146/94mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：0.86L

FVC：2.25L

DLCO:5.03ml/min/mmHg
TLC:4.11L
FRC:2.84L
RV:1.78L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日:2012年10月24日
白血球数:5980/ μ L
赤血球数:525 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:17.3g/dL
ヘマトクリット:50.2%
血小板:18.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球:43.7%
桿状核球:
好酸球:3.8%
好塩基球:0.5%
リンパ球:48.2%
単球:3.8%
その他:
AST(GOT):38IU/L
ALT(GPT):34IU/L
ALP:328IU/L
総ビリルビン:0.72mg/dL
総タンパク:7.5g/dL
BUN:13mg/dL
クレアチニン:0.66mg/dL
総コレステロール:231mg/dL
LDLコレステロール:88mg/dL
HDLコレステロール:119mg/dL
トリグリセライド:83mg/dL
血糖:108mg/dL
Na:145mEq/L
K:4.2mEq/L
Cl:107mEq/L
pH:5.0
比重:1.015
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:±
尿中クレアチニン:100mg/dL
アルブミン/クレアチニン比:-
赤血球:1-4/hpf
白血球:1未満/hpf
尿細菌:-
HBs抗原:-
HBs抗体:+
HBc抗体:+

HCV抗体:-
エストロゲン測定:5.0pg/mL
プロジェストロン測定:0.30ng/mL
テストステロン測定:0.14ng/mL

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

D. 考察

症例006-001において、口内炎、動悸、癒着性イレウスの有害事象を認め、2回の内服中断を要したが、その他の服薬コンプライアンスは良好であった。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、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。

重篤有害事象としてイレウスの発症がみられたが、保存的治療により回復し、副作用による2回の内服中断以外は内服コンプライアンスは良好で治験を終了した。

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 \times 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 lymphangiomyomatosis in the Specified Disease Treatment Research Program. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, Mishima M; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi. 2011 Feb;49(2):67-74. Japanese.

H. 知的財産権の出願・登録状態
(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。

京都大学医学部附属病院の症例毎の報告書

研究分担者：三嶋 理晃
研究協力者：平井 豊博、谷澤 公伸

施設名：京都大学医学部附属病院

研究要旨：多施設共同治験の分担研究施設として2例の登録をし、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、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、近畿地域の 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 近畿に 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：2

中止症例数：0

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 ≥ 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 10 月 11 日より患者登録を開始し、合計 2 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 3 日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) 血清エストロゲン、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:007-001

年齢:38 歳

原疾患:孤発性

合併症:気胸、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫

被験者現病歴:

2003 年 3 月右気胸を発症し、2003 年 5 月兵庫医科大学病院で胸腔鏡下右肺部分切除術および術後胸膜癒着術を施行され、リンパ脈管筋腫症と組織診断。2003 年 10 月より点鼻薬による低容量 GnRH 療法を開始されたが、2008 年 10 月以降徐々に労作時呼吸困難が増強したため、気管支拡張薬を追加。その後も労作時呼吸困難の悪化があり、2011 年 6 月脳死肺移植登録評価目的で当院呼吸器外科に入院したが、移植登録には時期尚早と判断され、GnRH 製剤の変更のみで退院。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴:なし

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1:1.62L

FVC:3.25L

DLC0:8.88ml/min/mmHg

TLC:5.74L

FRC : 3.47L
RV : 2.21L

6ヶ月
FEV1 : 1.85L
FVC : 3.30L

12ヶ月
FEV1 : 1.58L
FVC : 3.17L

18ヶ月
FEV1 : 1.67L
FVC : 3.13L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 1.60L
FVC : 3.12L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日 : 2012年11月29日
白血球数 : 7600/ μ L
赤血球数 : 490×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.6g/dL
ヘマトクリット : 44.7%
血小板 : 23.6×10^4 / μ L
好中球 : 58.3%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 1.5%
好塩基球 : 0.7%
リンパ球 : 32.8%
単球 : 6.7%
その他 : 0%
AST(GOT) : 24IU/L
ALT(GPT) : 19IU/L
ALP : 200IU/L
総ビリルビン : 0.6mg/dL
総タンパク : 7.5g/dL
BUN : 16mg/dL
クレアチニン : 0.81mg/dL
総コレステロール : 212mg/dL
LDL コレステロール : 121mg/dL
HDL コレステロール : 77mg/dL
トリグリセライド : 110mg/dL
血糖 : 99mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 105mEq/L

pH : 5.5
比重 : 1.024
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : \pm
尿中クレアチニン : 154mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 6.0
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 10-19/hpf
尿細菌 : 1+
HBs 抗原 : -
HBs 抗体 : -
HBc 抗体 : -
HCV 抗体 : -
エストロゲン測定 : 7.6pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.43ng/mL
テストステロン測定 : 0.277ng/mL

6ヶ月
採取日 : 2013年6月13日
白血球数 : 4300/ μ L
赤血球数 : 512×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL
ヘマトクリット : 45.0%
血小板 : 23.5×10^4 / μ L
好中球 : 62.6%
桿状核球 : 0.0%
好酸球 : 1.9%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 29.2%
単球 : 5.8%
その他 : 0.0%
AST(GOT) : 21IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 208IU/L
総ビリルビン : 0.7mg/dL
総タンパク : 7.7g/dL
BUN : 21mg/dL
クレアチニン : 0.81mg/dL
総コレステロール : 225mg/dL
LDL コレステロール : 132mg/dL
HDL コレステロール : 83mg/dL
トリグリセライド : 61mg/dL
血糖 : 88mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 3.8mEq/L
Cl : 107mEq/L
pH : 5.5

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

12ヶ月

採取日：2013年12月12日
白血球数：4100/ μ L
赤血球数：537 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：45.9%
血小板：23.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.4%
桿状核球：0%
好酸球：2.9%
好塩基球：0.7%
リンパ球：29.0%
単球：8.0%
その他：0%
AST(GOT)：19IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：209IU/L
総ビリルビン：0.4mg/dL
総タンパク：7.2g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.73mg/dL
総コレステロール：211mg/dL
LDLコレステロール：122mg/dL
HDLコレステロール：69mg/dL
トリグリセライド：110mg/dL
血糖：75mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.5mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：6.0
比重：1.012
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：72mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：9.8
赤血球：1-4/hpf

白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：8.4pg/mL
プロゲステロン測定：0.34ng/mL
テストステロン測定：0.127ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月12日
白血球数：4620/ μ L
赤血球数：515 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL
ヘマトクリット：43.1%
血小板：22.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：62.8%
桿状核球：0.0%
好酸球：2.4%
好塩基球：0.6%
リンパ球：27.3%
単球：6.9%
その他：0.0%
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：12IU/L
ALP：196IU/L
総ビリルビン：0.6mg/dL
総タンパク：7.4g/dL
BUN：17mg/dL
クレアチニン：0.72mg/dL
総コレステロール：231mg/dL
LDLコレステロール：142mg/dL
HDLコレステロール：82mg/dL
トリグリセライド：60mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：108mEq/L
pH：5.5
比重：1.021
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：100mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：18.2
赤血球：1-4/hpf
白血球：1>/hpf
尿細菌：±
24ヶ月または中止時
採取日：2014年12月4日