

白血球数：4890/ μ L
赤血球数：529 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：44.1%
血小板：21.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：63.8%
桿状核球：0%
好酸球：1.8%
好塩基球：0.4%
リンパ球：26.6%
単球：7.4%
その他：0%
AST(GOT)：29IU/L
ALT(GPT)：24IU/L
ALP：241IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.2g/dL
BUN：14mg/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：144mg/dL
HDL コレステロール：78mg/dL
トリグリセライド：88mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：141mEq/L
K：3.7mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：5.5
比重：1.019
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：135mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：12.3
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：11.9pg/mL
プロゲステロン測定：0.24ng/mL
テストステロン測定：0.044ng/mL

治療経過：

2012年12月13日 2mgで投薬開始

2013年

1月12日 口内炎遷延のため1mgに減量

1月28日 血中濃度2.6ng/mLだが、口内炎、歯周炎があり増量せず

3月14日 口内炎、歯周炎の改善とともに2mgに増量

3月21日 血中濃度5.2ng/mL

6月13日 血中濃度3.9ng/mL→有害事象が遷延した

経緯があり増量せず

7月27日 口内炎の再発がないことを確認し3mgに増量

8月1日 血中濃度7.5ng/mLであり以降は3mgで維持。

2014年12月4日 最終受診。血中濃度9.5ng/mL

症例背景

症例：007-002

年齢：28歳

原疾患：孤発性

合併症：気胸、血管筋脂肪腫（肝臓）、腹痛、血管筋脂肪腫（腎臓）

被験者現病歴：

2006年右腎血管筋脂肪腫からの出血を生じ他院で緊急塞栓術。その後受診していなかった。2010年9月右自然気胸を生じたが経過観察のみで軽快。2012年3月から右季肋部痛を生じ、右血管筋脂肪腫が増大していたため、2012年7月当院泌尿器科を紹介受診。肺病変を認め2012年7月当科に紹介。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長164.6cm、体重55.1kg、脈拍56/分、血圧106/62mmHg

触診可能な腫瘤、触診による痛み、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

FEV1：2.55L

FVC：3.02L

DLC0：20.90ml/min/mmHg

TLC：4.58L

FRC：2.71L

RV：1.43L

6ヶ月

FEV1：2.38L

FVC：2.93L

12ヶ月

FEV1：2.33L

FVC：3.10L

18ヶ月

FEV1：2.32L

FVC：2.95L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.20L

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11月29日

白血球数：4200/ μ L

赤血球数：439 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：12.6g/dL

ヘマトクリット：39.1%

血小板：21.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球：55.0%

桿状核球：

好酸球：10.8%

好塩基球：1.9%

リンパ球：26.9%

単球：5.4%

その他：

AST(GOT)：20IU/L

ALT(GPT)：12IU/L

ALP：130IU/L

総ビリルビン：0.7mg/dL

総タンパク：6.7g/dL

BUN：13mg/dL

クレアチニン：0.7mg/dL

総コレステロール：196mg/dL

LDLコレステロール：109mg/dL

HDLコレステロール：81mg/dL

トリグリセライド：47mg/dL

血糖：91mg/dL

Na：139mEq/L

K：3.7mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：6.0

比重：1.022

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：170mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：11.4

赤血球：<1/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：2+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

エストロジェン測定：122.1pg/mL

プロジェステロン測定：0.27ng/mL

テストステロン測定：0.256ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年6月13日

白血球数：3700/ μ L

赤血球数：492 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.1g/dL

ヘマトクリット：41.3%

血小板：21.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球：63.0%

桿状核球：0.0%

好酸球：7.8%

好塩基球：1.9%

リンパ球：19.8%

単球：7.5%

その他：0.0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：16IU/L

ALP：186IU/L

総ビリルビン：0.4mg/dL

総タンパク：6.8g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.69mg/dL

総コレステロール：219mg/dL

LDLコレステロール：134mg/dL

HDLコレステロール：73mg/dL

トリグリセライド：38mg/dL

血糖：86mg/dL

Na：141mEq/L

K：3.4mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：6.5

比重：1.018

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：129mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：8.7

赤血球：1-4/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：±

12ヶ月

採取日：2013年12月12日

白血球数：3700/ μ L

赤血球数：499 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.2g/dL

ヘマトクリット：41.0%

血小板：24.4 $\times 10^4$ / μ L

好中球：60.1%

桿状核球：0%
好酸球：11.0%
好塩基球：2.1%
リンパ球：20.4%
単球：6.4%
その他：0%
AST(GOT)：22IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：148IU/L
総ビリルビン：0.5mg/dL
総タンパク：6.3g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.64mg/dL
総コレステロール：202mg/dL
LDL コレステロール：122mg/dL
HDL コレステロール：70mg/dL
トリグリセライド：64mg/dL
血糖：90mg/dL
Na：142mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：105mEq/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：158mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：5.2
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：48.2pg/mL
プロゲステロン測定：0.33ng/mL
テストステロン測定：0.231ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月12日

白血球数：3340/ μ L

赤血球数：486 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.3g/dL

ヘマトクリット：39.5%

血小板：19.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球：56.0%

桿状核球：0%

好酸球：8.7%

好塩基球：1.8%

リンパ球：26.9%

単球：6.6%

その他：0.0%

AST(GOT)：21IU/L

ALT(GPT)：10IU/L

ALP：137IU/L

総ビリルビン：0.6mg/dL

総タンパク：6.3g/dL

BUN：8mg/dL

クレアチニン：0.70mg/dL

総コレステロール：186mg/dL

LDL コレステロール：115mg/dL

HDL コレステロール：70mg/dL

トリグリセライド：55mg/dL

血糖：88mg/dL

Na：141mEq/L

K：3.6mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：6.5

比重：1.018

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：3+

尿中クレアチニン：200mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：11.7

赤血球：20-29/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月4日

白血球数：5380/ μ L

赤血球数：489 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.3g/dL

ヘマトクリット：39.3%

血小板：21.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球：64.7%

桿状核球：0%

好酸球：8.0%

好塩基球：0.9%

リンパ球：19.7%

単球：6.7%

その他：0%

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：23IU/L

ALP：241IU/L

総ビリルビン：0.3mg/dL

総タンパク：6.4g/dL

BUN：10mg/dL

クレアチニン：0.61mg/dL

総コレステロール：197mg/dL
LDL コレステロール：116mg/dL
HDL コレステロール：68mg/dL
トリグリセライド：113mg/dL
血糖：93mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.6mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：7.0
比重：1.024
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：186mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：25.8
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：2+
エストロゲン測定：245.6pg/mL
プロゲステロン測定：0.47ng/mL
テストステロン測定：0.208ng/mL

治療経過：

2012年
12月13日 2mgで投薬開始
12月20日 血中濃度3.2ng/mL
2013年
1月1日 3mgに増量
1月9日 血中濃度4.7ng/mLだが口内炎遷延のために増量せず。
6月13日 血中濃度4.0ng/mLだが肝・腎AMLに縮小効果があり口内炎再発のために増量せず。以降も3mgで維持。
2014年12月4日 最終受診。血中濃度6.0ng/mL

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

重篤有害事象なし。

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, Yoshihujii 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 α 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。

広島大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：服部 登
石川 暢久、井原 大輔、益田 武、堀益 靖、高山 裕介

施設名：広島大学病院

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、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、中国地域の 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 中国に 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 $\geq 800\text{pg/mL}$ であること 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている；②腎血管筋脂肪腫の合併；③乳び胸水や乳び腹水の合併；④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

研究のスケジュール：

2012 年 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：008-001

年齢：44 歳

原疾患：弧発性リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、脂質異常症

被験者現病歴：平成 16 年 右気胸に対し県立広島病院で VATS 下 bulla 結紮術を受けた際、胸部 CT で肺内多発嚢胞性病変を初めて指摘された。

平成 21 年 9 月、左気胸を発症。同院で VATS 下胸膜癒着術+肺部分切除術を受け、病理組織学的に LAM と診断された。以後も同院で経過観察されていたが 1 年間で計 3 回の気胸エピソードを繰り返していた。平成 22 年 11 月 30 日、当科外来を紹介受診。以後は当科で経過観察中であるが、その後も 2 回の気胸を発症し労作時呼吸困難の緩徐な進行を自覚。

平成 24 年 4 月よりリユープロレリン投与を開始。以後も肺機能は横ばいであるが呼吸困難は緩徐に増悪傾向であり、家事労作でも息切れを自覚する程度であった。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 163.7cm、体重 46.9kg、脈拍 54/分、血圧 121/82mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.87L
FVC : 2.28L
DLCO:13.78ml/min/mmHg
TLC:4.06L
FRC : 2.81L
RV : 1.82L

6ヶ月

FEV1 : 1.95L
FVC : 2.28L

12ヶ月

FEV1 : 1.91L
FVC : 2.32L

18ヶ月

FEV1 : 1.74L
FVC : 2.22L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.95L
FVC : 2.35L

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23日
白血球数 : 3770/ μ L
赤血球数 : 443×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.8g/dL
ヘマトクリット : 41.4%
血小板 : 22.3×10^4 / μ L
好中球 : 41.9%
桿状核球 :
好酸球 : 5.8%
好塩基球 : 0.8%
リンパ球 : 45.4%
単球 : 6.1%
その他 :
AST(GOT) : 26IU/L
ALT(GPT) : 22IU/L
ALP : 125IU/L
総ビリルビン : 0.7mg/dL
総タンパク : 7.8g/dL
BUN : 19.3mg/dL
クレアチニン : 0.69mg/dL
総コレステロール : 248mg/dL
LDL コレステロール : 135.0mg/dL
HDL コレステロール : 113mg/dL

トリグリセライド : 57mg/dL

血糖 : 101mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 103mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.008
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 : 0/hpf
白血球 : 0/hpf
尿細菌 : -
HBs 抗原 : -
HBs 抗体 : +
HBc 抗体 : -
HCV 抗体 : -
エストロゲン測定 : 6pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.16ng/mL
テストステロン測定 : <0.1ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年4月25日
白血球数 : 3750/ μ L
赤血球数 : 483×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL
ヘマトクリット : 42.1%
血小板 : 22.0×10^4 / μ L
好中球 : 44.6%
桿状核球 :
好酸球 : 3.7%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 46.1%
単球 : 5.1%
その他 :
AST(GOT) : 24IU/L
ALT(GPT) : 16IU/L
ALP : 144IU/L
総ビリルビン : 0.8mg/dL
総タンパク : 7.8g/dL
BUN : 14.7mg/dL
クレアチニン : 0.60mg/dL
総コレステロール : 270mg/dL
LDL コレステロール : 165.0mg/dL
HDL コレステロール : 97mg/dL
トリグリセライド : 72mg/dL

血糖：88mg/dL
Na：139mEq/L
K：3.7mEq/L
Cl：104mEq/L
pH：6.5
比重：1.007
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：22.73mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：15.0
赤血球：0/hpf
白血球：0/hpf
尿細菌：-

12ヶ月
採取日：2013年10月24日
白血球数：3720/ μ L
赤血球数：482 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL
ヘマトクリット：41.5%
血小板：25.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：49.4%
桿状核球：
好酸球：4.3%
好塩基球：0.8%
リンパ球：40.1%
単球：5.4%
その他：0.0%
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：16IU/L
ALP：129IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.9g/dL
BUN：15.3mg/dL
クレアチニン：0.64mg/dL
総コレステロール：260mg/dL
LDLコレステロール：152.0mg/dL
HDLコレステロール：102mg/dL
トリグリセライド：75mg/dL
血糖：97mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：7.0
比重：1.006
尿糖：-
尿蛋白：-

亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：22.59mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：12.8
赤血球：1-4/hpf
白血球：0-1/hpf
尿細菌：-
エストロジェン測定：5pg/mL
プロジェステロン測定：0.26ng/mL
テストステロン測定：<0.1ng/mL

18ヶ月
採取日：2014年5月15日
白血球数：3550/ μ L
赤血球数：461 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL
ヘマトクリット：40.1%
血小板：19.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：33.6%
桿状核球：
好酸球：4.2%
好塩基球：1.1%
リンパ球：54.9%
単球：6.2% その他：
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：13IU/L
ALP：105IU/L
総ビリルビン：0.8mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：10.6mg/dL
クレアチニン：0.65mg/dL
総コレステロール：247mg/dL
LDLコレステロール：144mg/dL
HDLコレステロール：100mg/dL
トリグリセライド：92mg/dL
血糖：95mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.5
比重：1.008
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：41.80mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：7.2
赤血球：1/hpf
白血球：0/hpf

尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月22日

白血球数：3090/ μ L

赤血球数：462 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.3g/dL

ヘマトクリット：40.1%

血小板：22.2 $\times 10^4$ / μ L

好中球：48.2%

桿状核球：

好酸球：2.6%

好塩基球：0.6%

リンパ球：40.8%

単球：7.8%

その他：

AST(GOT)：26IU/L

ALT(GPT)：19IU/L

ALP：102IU/L

総ビリルビン：0.9mg/dL

総タンパク：7.3g/dL

BUN：14.1mg/dL

クレアチニン：0.59mg/dL

総コレステロール：267mg/dL

LDLコレステロール：159.0mg/dL

HDLコレステロール：102mg/dL

トリグリセライド：65mg/dL

血糖：94mg/dL

Na：139mEq/L

K：3.9mEq/L

Cl：103mEq/L

pH：7.0

比重：1.008

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：23.30mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：14.6

赤血球：1/hpf

白血球：0/hpf

尿細菌：-

エストロゲン測定：20pg/mL

プロゲステロン測定：0.30ng/mL

テストステロン測定：<0.1ng/mL

治療経過：2012年11月6日よりシロリムス内服を開始。TDM結果に基づき2013年2月19日より治療薬3mgに増量し、以後血中濃度は治療域内で経過し

ている。2013年7月6日頃から顔面に皮疹が出現し、7月10日に当院皮膚科で带状疱疹と診断。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。7月25日からシロリムス2mgで再開しTDMの結果血中濃度も治療域内で経過していたが、検診受診時にH.ピロリ感染を指摘されたため2013年10月25日から31日までシロリムス中止し除菌治療を受けた。11月1日から再度シロリムス2mgで内服再開したが、2014年1月7日、胸痛を訴えて受診され左気胸を認めた。1月8日からシロリムスを中止して保存的に経過観察を行ったところ徐々に気胸の改善を認め、同年3月20日よりシロリムス内服を再開した。2014年5月16日から22日まで治療薬を再度中断しH.ピロリ感染に対する二次除菌療法を受けた。5月22日よりTDM結果に基づきシロリムス3mgに増量して再開したが、食欲不振と顔面湿疹が増悪したため7月31日より再びシロリムス2mgに減量した。以後は特に重篤な有害事象の発現を認めず、治療期間を完遂した。

症例背景

症例：008-002

年齢：49歳

原疾患：弧発性リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する

被験者現病歴：平成15年、近医で後腹膜腫瘍切除術を受け、malignant paragangliomaと診断された。平成17年、腹腔内で腫瘍が再発したため、再度腫瘍切除術を受けた。

平成20年、頸部、腹部リンパ節に転移再発したため、放射線治療を受けた。この時に胸部CTで肺内にびまん性、多発性に嚢胞性病変をみとめていた。平成23年7月より労作時呼吸困難が増強したため、在宅酸素療法を開始した。この時に近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科を受診し、経気管支肺生検を受けた結果、病理組織学的にLAM細胞の存在が証明されたためLAMと診断された。さらに同センターで平成15年に切除された後腹膜腫瘍の病理診断が再度検討され後腹膜リンパ節のLAM病変と診断された。

平成24年1月より当院当科で経過観察を行っている。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長148.0cm、体重57.8kg、脈拍92/分、血圧140/92mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 :

FVC :

DLCO :

TLC :

FRC :

RV :

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7日

白血球数 : 6260/ μ L

赤血球数 : 579 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL

ヘマトクリット : 42.3%

血小板 : 42.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 76%

桿状核球 : 0%

好酸球 : 0.5%

好塩基球 : 0.5%

リンパ球 : 20.1%

単球 : 2.9%

その他 :

AST (GOT) : 16IU/L

ALT (GPT) : 15IU/L

ALP : 333IU/L

総ビリルビン : 0.6mg/dL

総タンパク : 8.4g/dL

BUN : 16.2mg/dL

クレアチニン : 0.55mg/dL

総コレステロール : 246mg/dL

LDL コレステロール : 169mg/dL

HDL コレステロール : 46mg/dL

トリグリセライド : 247mg/dL

血糖 : 112mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 4mEq/L

Cl : 107mEq/L

pH : 6

比重 : 1.018

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : +

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 99.8mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 35.4

赤血球 : 0~1/hpf

白血球 : 5~9/hpf

尿細菌 : 3+

HBs 抗原 : -

HBs 抗体 : -

HBc 抗体 : -

HCV 抗体 : -

エストロゲン測定 : 5未満 pg/mL

プロジェストロン測定 : 0.16ng/mL

テストステロン測定 : 0.1ng/mL

治療経過: シロリムス内服開始前に不適格症例と判断し治験中止された。

D. 考察

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。これまでに重篤な有害事象として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程度は軽く、シロリムス休薬と保存的加療により治癒したため2か月後にシロリムス再開に至った。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。以後特に重篤な副作用なく2年間の治療期間を完遂できたことから、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、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。本症例におけるシロリムスの忍容性は良好であり、2年間を通じて肺機能の低下も認めていない。

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.10-0A-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。

福岡大学病院の症例毎の報告書

研究分担者：渡辺 憲太朗
白石 素公、原田 泰志

施設名：福岡大学病院

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、服薬開始8ヵ月後に憩室炎を発症し、一時休薬した。いずれも抗菌薬治療で軽快した。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。しかし休薬多く、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大きく、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、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、九州地域の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 九州に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：0

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 $\geq 800\text{pg/mL}$ であること 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

研究のスケジュール:

2012年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: 009-001

年齢: 45歳

原疾患: 弧発性

合併症: 労作時呼吸困難

現病歴:

患者は約2年前に他医でLAMと診断され、その後当科に紹介されフォローアップするようになった。日常生活に大きな支障はなく、軽い労作時息切れを自覚する程度であり、看護師としての通常勤務をこなしていた。定期的に呼吸機能や画像をチェックしていたが、この2年でFVCに大きな変化はなかったが、DLcoが約30%低下し、自覚症状もあるので、シロリムスの治験参加を希望するに至った。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴

過去の服用歴はない。

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 2.02L
FVC : 2.78L
DLCO:14.31ml/min/mmHg
TLC:4.53L
FRC : 2.65L
RV : 1.56L

6ヶ月
FEV1 : 1.91L
FVC : 2.71L

12ヶ月
FEV1 : 1.91L
FVC : 2.70L

18ヶ月
FEV1 : 1.99L
FVC : 2.75L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 1.85L
FVC : 2.63L

治療前後の検査データの推移 ベースライン

採取日 : 2012年11月26日
白血球数 : 4300/ μ L
赤血球数 : 408×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.1g/dL
ヘマトクリット : 40.0%
血小板 : 23.2×10^4 / μ L
好中球 : 61.0%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 1.9%
好塩基球 : 0.7%
リンパ球 : 31.5%
単球 : 4.9%
その他 :
AST(GOT) : 18IU/L
ALT(GPT) : 14IU/L
ALP : 189IU/L
総ビリルビン : 1.5mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.61mg/dL
総コレステロール : 194mg/dL
LDL コレステロール : 111mg/dL
HDL コレステロール : 65mg/dL
トリグリセライド : 64mg/dL

血糖 : 88mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 3.8mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.015
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : +
尿潜血 : \pm
尿中クレアチニン : 97.9mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 0.9
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : >100 /hpf
尿細菌 : 3+
HBs 抗原 : -
HBs 抗体 : +
HBc 抗体 : -
HCV 抗体 : -
エストロゲン測定 : 23.5pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.34ng/mL
テストステロン測定 : 0.119ng/mL

6ヶ月
採取日 : 2013年6月11日
白血球数 : 4200/ μ L
赤血球数 : 468×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.7g/dL
ヘマトクリット : 42.5%
血小板 : 23.2×10^4 / μ L
好中球 : 65.1%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 2.8%
好塩基球 : 0.9%
リンパ球 : 25.1%
単球 : 6.1%
その他 :
AST(GOT) : 21IU/L
ALT(GPT) : 18IU/L
ALP : 191IU/L
総ビリルビン : 0.9mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.56mg/dL
総コレステロール : 201mg/dL
LDL コレステロール : 98mg/dL
HDL コレステロール : 82mg/dL
トリグリセライド : 76mg/dL
血糖 : 87mg/dL

Na : 141mEq/L
K : 3.8mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 7.0
比重 : 1.008
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 42.8mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 14.0
赤血球 : <1/hpf
白血球 : 5-9/hpf
尿細菌 : 1+

12ヶ月

採取日 : 2013年12月5日
白血球数 : 3500/ μ L
赤血球数 : 484×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.1g/dL
ヘマトクリット : 44.1%
血小板 : 24.4×10^4 / μ L
好中球 : 62.0%
桿状核球 : 0.0%
好酸球 : 2.6%
好塩基球 : 0.9%
リンパ球 : 28.4%
単球 : 6.1%
その他 :
AST(GOT) : 20IU/L
ALT(GPT) : 14IU/L
ALP : 283IU/L
総ビリルビン : 0.5mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 15mg/dL
クレアチニン : 0.60mg/dL
総コレステロール : 218mg/dL
LDL コレステロール : 128mg/dL
HDL コレステロール : 72mg/dL
トリグリセライド : 49mg/dL
血糖 : 96mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.007
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -

尿潜血 : \pm
尿中クレアチニン : 34.3mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 14.6
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1-4/hpf
尿細菌 : 1+
エストロゲン測定 : 76.8pg/mL
プロジェストロン測定 : 0.27ng/mL
テストステロン測定 : 0.284ng/mL

18ヶ月

採取日 : 2014年6月5日
白血球数 : 3900/ μ L
赤血球数 : 494×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.6g/dL
ヘマトクリット : 44.9%
血小板 : 21.0×10^4 / μ L
好中球 : 52.8%
桿状核球 : 0%
好酸球 : 2.8%
好塩基球 : 0.8%
リンパ球 : 34.0%
単球 : 9.6%
その他 :
AST(GOT) : 23IU/L
ALT(GPT) : 15IU/L
ALP : 305IU/L
総ビリルビン : 0.7mg/dL
総タンパク : 7.0g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.61mg/dL
総コレステロール : 217mg/dL
LDL コレステロール : 102mg/dL
HDL コレステロール : 70mg/dL
トリグリセライド : 261mg/dL
血糖 : 84mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 3.9mEq/L
Cl : 105mEq/L pH : 6.0
比重 : 1.006
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : \pm
尿中クレアチニン : 32.0mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 12.5
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : <1/hpf
尿細菌 : \pm