

201415019B (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業 ( 難治性疾患実用化研究事業)



リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの  
安全性確立のための医師主導治験に関する研究



(1/2 冊)

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 中田 光

平成 27(2015) 年 3 月

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

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験  
に関する研究  
(1/2冊)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 中田 光

平成27（2015）年3月



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

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験

平成 24 年度～26 年度 総合研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための

医師主導臨床研究に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・中田 光 1

II. 分担研究報告書

1. 新潟大学医歯学総合病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・高田 俊範 他	6
2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・瀬山 邦明	10
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・井上 義一	14
4. 北海道大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・鈴木 雅 他	17
5. 東北大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・玉田 勉 他	21
6. 信州大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・花岡 正幸 他	24
7. 京都大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・三嶋 理晃 他	28
8. 広島大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・服部 登	33
9. 福岡大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・渡辺 憲太朗	37
10. MLSTS 医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・三上 礼子	40
III. 平成 24 年度～26 年度研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	42

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験班

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

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

研究代表者 中田 光

新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 教授

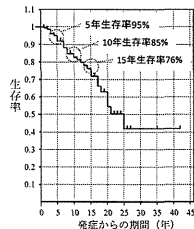
研究要旨：リンパ脈管筋腫症(LAM)とは、妊娠可能な年齢の女性が罹患するまれな進行性の嚢胞性肺疾患である。常染色体優性遺伝の形質をとる結節性硬化症(TSC)に合併する TSC-LAM と、体細胞 TSC 遺伝子の突然変異にともなう孤発性で非遺伝性の LAM がある。LAM 細胞と呼ばれる悪性度の低い腫瘍細胞が、肺、腎臓に転移し、正常な肺構造を破壊し、労作性呼吸困難が進行する。また、気胸（患者の約 70%）や乳糜胸症（約 30%）が合併する。平滑筋様細胞による肺間質のびまん性浸潤および肺実質の嚢胞性破壊のため、月に FEV1 6~9 cc、FVC 5cc の割合で肺機能が低下する。日米加三カ国の国際共同臨床試験により分子標的医薬であるシロリムスが LAM の進行を抑制することが確認され、2012 年より本事業の中で医師主導治験が実施され、2014 年 7 月に薬事承認された。

【研究背景】

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は若年女性が罹患し、呼吸不全が進行する難病である。林田らによると、我が国の LAM の特徴は、発症時年齢 31.6±8.7 歳 (n=159)、診断時年齢 34.0±8.8 歳 (n=163) であり、症状・徴候としては、労作時息切れが 77% にあり、気胸の経験が 72% (1 人あたり 3.0±2.6 回)、乳糜胸が 12%、乳糜腹水 7%、腎血管筋脂肪腫が 27% であった(表 1)。

- ◇ 発症時年齢 31.6±8.7 n=159
- ◇ 診断時年齢 34.0±8.8 n=163
- ◇ 発症からの経過期間 6.7±6.0 年 n=156
- ◇ 経過期間中に発現した症状・徴候
  - 労作時息切れ 77%
  - 気胸 72% (1 人あたり 3.0±2.6 回)
  - 乳糜胸 12%
  - 乳糜腹水 7%
  - 腎血管筋脂肪腫 27%
- ◇ 実施された治療
  - 胸膜癒着術 58%
  - Progesterone 35%
  - GnRH analogues 27%
  - Tamoxifen 8%
  - 卵巣摘出 9%
  - 酸素療法 38%
  - 肺移植 5%

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



◇ 肺 1 秒量の減少  
文献的には、月に FEV1 7~9 cc、FVC 5 cc の割合で肺機能が低下する

表 1: LAM 患者の特徴と生存曲線

実施された治療は、胸膜癒着術が 58%、Progesterone 投与が 35%、GnRH analogues 投与が 27%、Tamoxifen 投与が 8%、卵巣摘出が 9%、酸素療法が 38%、肺移植が 5% であった。

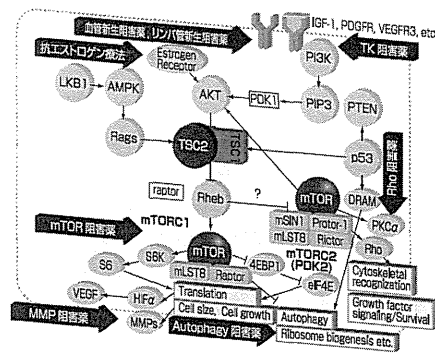


図 1: LAM の発症機序 / シロリムスの薬効機序  
LAM 細胞における TSC1/2 の変異

90 年代後半に発症機序が解明(図 1)されて以来、シロリムスが治療薬として有望視され、米国で I/II 相試験が行われ、呼吸機能の改善が示唆された。2006-10 年まで第 III 相試験として行われた MILES 試験では、シロリムスは LAM の進行を防ぎ、病勢を安定させることが確認された。しかし、米国ファイザー社では、同薬の物質特許有効期間がほとんど残されていないことから、LAM に対する適用拡大を FDA に申請しなかった。そのため、我々は、医師主導治験を実施し、このデータと MILES 試験の結果をもとにファイザー株式会社とライセンスアウト先企業のノーベルファーマ社と協力し、薬事承認を目指した(図 2)。

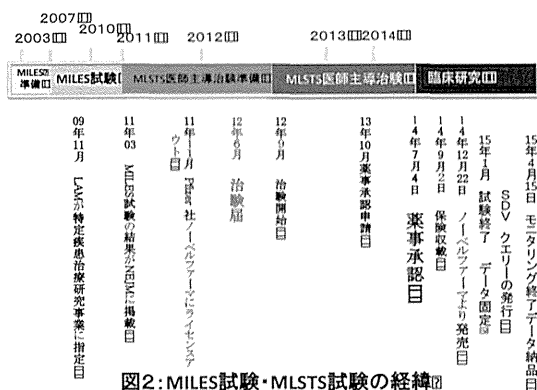


図2: MILES試験・MLSTS試験の経緯

【研究目的】

本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に全国のLAM化学療法の拠点病院創りを目指した。

【研究方法】

本治験は、中等～重症のLAM患者65例を対象に2年間シロリムスを1日2mg投与し、安全性を確認する第Ⅱ相オープン試験である(表2)。

- ◆リンパ脈管筋腫症65症例にシロリムスを薬剤血中濃度を観つつ2年間投与する。
- ◆シングルアームオープン試験
- ◆シロリムス血中濃度を測りながら、薬用量を調節する
- ◆全国9施設が参加する医師主導治験
- ◆主要評価項目は、有害事象の頻度
- ◆副次項目に肺機能、QOL、VEGF-D
- ◆付随研究としてシロリムスの薬物動態調査
- ◆ファイザー(株)が治験薬を供与
- ◆ノーベルファーマがオープン申請、薬事承認申請

表2: MLSTS医師主導治験/臨床研究試験の概要

安全性監視委員会をLAM専門家で組織した。治験は二期に分け、第一期は、新潟大、近畿中央胸部疾患センター、順天堂大の3施設で、2012年5月末までにIRB承認を得て、6月29日に治験届をPMDAに提出し、同7月1日に新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局を開設し、同医療情報部がEDCシステムを立ち上げた。9月5日に患者登録を開始した。第二期は、北大、東北大、信州大、京大、広島大、福岡大の6施設で、2012年9月末までにIRB承認を得て、同年10月10日に実施計画書の変更届をPMDAに提出し、翌日より開始した。同年12月31日までに全施設で63例を登録した。一方、同年9月までにノーベルファーマ社は、オープン申請し、承認を得た。2013年10月に同社が薬事承認申請、12ヶ月の中間報告書を2014年3月にPMDAに提出した。2014年2月にPMDAによるGCP適合調査を受け、5月に厚生労働省医薬品第二部会で承認、同7月4日に薬事承認となった。治験は、臨床研究と読み替えて、2014年12月30日まで継続し、2015年1月データ固定、2年間の研究結果をまとめ、2015年5月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。

【結果】

治験開始から24ヶ月間で11名が脱落し、52名が完遂した(図3)。

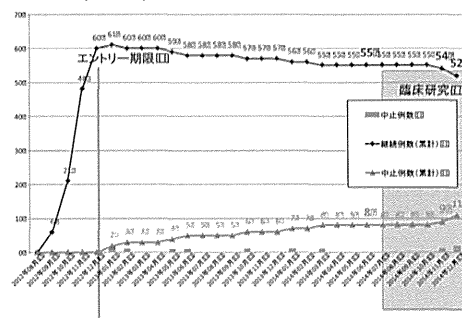


図3: 治験継続・中止状況

途中中止

の理由は、妊娠あるいは、妊娠希望のためが、3例。有害事象を苦にしているが、4例。薬剤性肺障害が1例、その他3例であった(表3)。

試験者識別コード	投与開始日	中止時月末	治験実施期間(日)から中止時(月末)までの日数	理由
001-003	2013年1月24日	2013年3月13日	49	遠方への通院であり入院もあって通院に自覚がもてなくなった
002-010	2012年12月19日	2013年12月19日	366	妊娠希望のため
002-012	2012年11月2日	2013年5月9日	189	さまざまな有害事象の発現に伴う継続者の恐怖感
002-013	2012年10月18日	2013年10月24日	372	発現中の有害事象等を総合して中止を希望された
002-027	2013年1月31日	2014年12月18日	687	実施計画書の規定のため
002-028	2013年1月31日	2014年12月8日	677	実施計画書の規定のため
003-018	2012年11月1日	2013年3月8日	281	妊娠したため
003-026	2012年11月29日	2013年1月21日	54	妊娠希望のため
003-027	2012年11月27日	2013年3月21日	115	薬剤性肺障害
003-029	2012年12月14日	2014年10月16日	672	効果があるとは思われないとのこと
005-001	2012年11月2日	2014年3月13日	497	有害事象が多いため

表3: 中止の理由一覧

施設別の参加者数では、順天堂大学が28例、近畿中央胸部疾患センターが29例であり、併せて全体の90%を占めた(図4)。

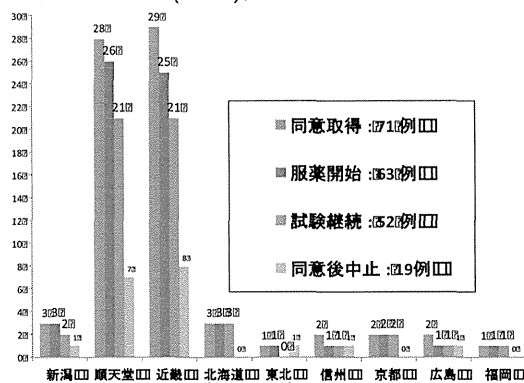


図4施設別状況(～2014/12/31)

有害事

象は、24ヶ月で1526件発生し、臓器別では、胃腸障害が509件で最も多く、うち口内炎が279件を占めた。次いで、感染症が249件と多く、頭痛93件、皮膚障害152件であった(図5)。

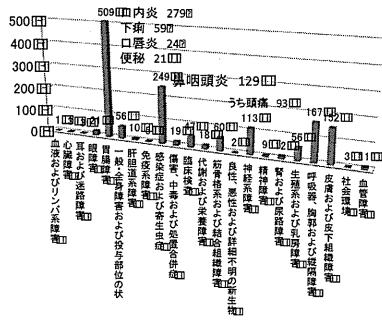


図5: 臓器別有害事象-1526件 (2012/09/05~2014/12/31)

主な有害事象の推移をみると、口内炎は最初の1ヶ月でピークに達し、常に半数の患者が罹患していた。次いで多かったのが、ざそう様皮膚炎であったが、最初の6ヶ月間でピークに達し、約3分の1の症例が罹患していた。頭痛は、最初の1年間ゆっくりと増え続け、約4分の1の患者さんが訴えた。一方、重篤有害事象であるが、24ヶ月で29件発生した(図6)。

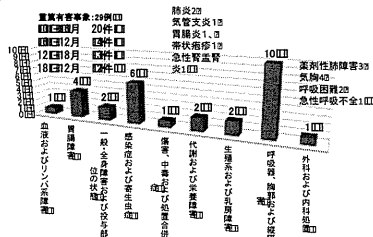


図6: 臓器別重篤有害事象 (2012/09/05~2014/12/31)

うち6ヶ月まで12件、6~12ヶ月11件、12~18ヶ月4件、18~24ヶ月2件であった。重篤有害事象という点から見ると、忍容性が増したと言えなくもない。シロリムス肺臓炎が3件発生し、うち一例はステロイド治療を要し、中止となった。残り2例は中止後、1mgから再開した(表4)。

表4: シロリムス肺障害の3例

症例名	試験登録番号	発現日	経過	検査目的(発現後) 発現までの日数	シロリムス再開日	再開時用量	治療内容
順天堂大学医学部附属呼吸器科	002-028	2013/12/27	回復	33	再開	1mg	専門医によるステロイド治療
近畿中央胸部疾患センター	003-004	2013/3/27	回復	83	再開	1mg	クラビット
近畿中央胸部疾患センター	003-027	2013/1/15	回復	107	中止	-	クラビット投与、酸素吸入、ステロイド投与、呼吸器管理、呼吸器科受診

も障害を残すことなく、回復している。気胸は4例に発生した。2年間の服薬を終え、呼吸機能を評価できた48例について、ベースライン時予測1秒量が70%未満の患者は肺1秒量が平均25ml増加し、70%以上では、平均9ml増加したが、いずれも有意ではなかった(図7)。

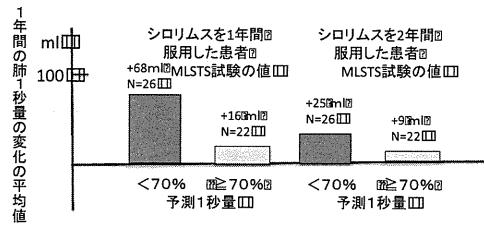


図7: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果 1年間,2年間の肺1秒量の変化

しかし、ベースラインの肺1秒量に対し、15%以上増加した患者は、9例あり、うち、治験中GnRH療法を併用していた患者が8例、ベースライン時乳び胸を合併していたか既往があった患者が5例あった(図8)。

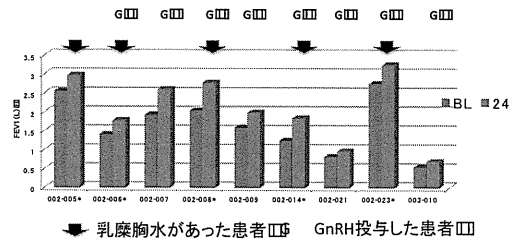


図8: 15%以上改善した9人の中のGnRH投与の人、乳糜胸水があった人

これに対し、10%以上悪化していた9例では、どちらも見られなかった。

【考察】

以上のことから、シロリムスは、LAMの肺機能を回復させるというよりは、低下を阻止する薬剤ということが言える、例外的に乳び胸の患者では、肺1秒量の増加が見られた。

【結論】

LAMに対する長期のシロリムス療法は、1年以上、呼吸機能の低下を阻止しようと考えられた。乳び胸の既往のある患者に対し、肺1秒量を改善させる効果があると思われた。口内炎、ざそう様皮膚炎、頭痛などの頻度は、一定であった。しかし、重篤有害事象の頻度は、経過とともに減少した。長期のシロリムス投与は、大部分の患者にとって耐えられる治療であり、一部の患者では、肺機能の改善が見られた。

【研究発表】

1. 論文発表

1. Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.

- Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Jan 15;308(2):L105-17.
2. Kawase T, Kamiya M, Hayama K, Nagata M, Okuda K, Yoshie H, Burns DM, Tsuchimochi M, Nakata K. X-ray and ultraviolet C irradiation-induced  $\gamma$ -H2AX and p53 formation in normal human periosteal cells in vitro: markers for quality control in cell therapy. *Cytotherapy*. 2015 Jan;17(1):112-23.
  3. Saraya T, Kurai D, Nakagaki K, Sasaki Y, Niwa S, Tsukagoshi H, Nunokawa H, Ohkuma K, Tsujimoto N, Hirao S, Wada H, Ishii H, Nakata K, Kimura H, Kozawa K, Takizawa H, Goto H. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutic implications. *Front Microbiol*. 2014 Aug 11;5:410.
  4. Serikawa T, Nishiyama K, Tohyama J, Tazawa R, Goto K, Kuriyama Y, Haino K, Kanemura Y, Yamasaki M, Nakata K, Takakuwa K, Enomoto T. Prenatal molecular diagnosis of X-linked hydrocephalus via a silent C924T mutation in the L1CAM gene. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014 Nov;54(4):243-5.
  5. Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R. Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *J Vet Med Sci*. 2014 Aug;76(8):1173-6.
  6. Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K. Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. *Cytokine*. 2014 Aug;68(2):118-26.
  7. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichihata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med*. 2014 Mar 5;14:37.
  8. Kawase T, Uematsu K, Kamiya M, Nagata M, Okuda K, Burns DM, Nakata K, Yoshie H. Real-time quantitative polymerase chain reaction and flow cytometric analyses of cell adhesion molecules expressed in human cell-multilayered periosteal sheets in vitro. *Cytotherapy*. 2014 May;16(5):653-61.
  9. Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease. *Respir Investig*. 2014 Jan;52(1):75-9.
  10. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods*. 2014 Jan 15;402(1-2):57-70.
  11. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2014 Feb;19(2):246-52.
  12. Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, Motoi N, Kaneko C, Tazawa R, Nakagaki K, Arai T, Inoue Y, Nakata K. Light chain ( $\kappa/\lambda$ ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):357-64.
  13. Young L, Lee HS, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Downey GP, Swigris JJ, Taveira-DaSilva AM, Krischer JP, Trapnell BC, McCormack FX; MILES Trial Group. Serum VEGF-D a concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Aug;1(6):445-52.
- Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara



Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, 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.

15. Okuda K, Kawase T, Nagata M, Yamamiya K, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H.

Tissue-engineered cultured periosteum sheet application to treat infrabony defects: case series and 5-year results.

Int J Periodontics Restorative Dent. 2013 May-Jun;33(3):281-7.

16. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia.

Inflammation. 2013 Apr;36(2):285-93.

17. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, Nukiwa T. Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by inhalation of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor.

Intern Med. 2012;51(13):1737-42.

18. Kamiya M, Kawase T, Kobayashi M, Sekine Y, Okuda K, Nagata M, Fuse I, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H. A short-term preservation of human cultured periosteal sheets, osteogenic grafting materials, using a commercial preservation solution containing epigallocatechin-3-gallate (Theliokeep(®)) under hypothermic conditions. Biopreserv Biobank. 2012 Jun;10(3):245-52.

19. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. J Immunol. 2012 Jun 1;188(11):5408-20.

20. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R. A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption.

Bone. 2012 May;50(5):1123-9. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.631.

## 2. 学会発表

○中田 光 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線-LAMの病因 日本胸部臨床 2011, 70, 1001-1006

### 学会発表

○中田 光、稀少肺難病の克服に向けて、第53回日本呼吸器学会総会特別講演、2013年5月19日、東京国際フォーラム

○中田 光、第11回LAM勉強会講演2013年10月13日 於大阪ライフサイエンスセンター

開設したホームページのアドレス

<http://www.bmrctr.jp/lam/>

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

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  
研究分担者：田澤 立之 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター 准教授  
研究協力者：森山 寛史 新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科 特任助教

新潟大学医歯学総合病院

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

A. 研究の目的と必要性

新潟大学医歯学総合病院は、甲信越のLAM患者を中心にこれまで約15例の患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に甲信越のLAM化学療法の特長病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者3例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第Ⅱ相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院、京都大学病院、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、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

新潟大学医歯学総合病院では、統一プロトコールを新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会に申請し、2012年5月23日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年8月1日より開始した。同年12月31日までに3例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出した。この提出が済み、GCP適合性調査を受けた後、薬事承認となった。その後、臨床研究の形で2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年5月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実

施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性確立のための医師主導治験

治験責任医師：森山寛史

治験分担医師：田澤立之、大嶋康義、赤坂圭一

関係文書の審査：新潟大学医歯学総合病院医薬品・医療機器臨床研究審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

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

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数：3例

登録期間：2012年8月1日～2012年12月31日

試験デザイン：第Ⅱ相オープン試験

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

る有害事象の頻度

副次的評価項目:1)肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準:

a. 18歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCTでLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1) -4)のいずれかを認める。

1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値 $\geq$ 800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

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

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

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

C. 研究結果

2012年8月1日から2012年12月31日にかけて、3人の被験者を登録し、3例が投薬を開始した。2014年12月31日までに2例の被験者が服薬を完遂した。1例は、以下の理由により、治験を中止した。

遠方への通院であり入院もあって通院に自信がもてなくなった。

主要評価項目の有害事象の頻度としては、100件の有害事象(うち重篤有害事象2件)が発生した。主な

有害事象は、口内炎、便秘、肝機能異常、脂質異常、高血圧、月経異常などであった。重篤な有害事象2件のうち、1例目は右肺炎であり、入院治療により改善した。回復後に遠方在住で通院困難で、治療継続を希望されず、中止となった。もう1例は、もともと認めていた左卵巣腫大の増悪を認め、生検のため入院したものであり、組織では悪性所見を認めなかった。生検後シロリムス内服治療を再開して、継続可能であった。

D. 考察

3例登録して2例で治療を継続できた。重篤な有害事象を認めた2例のうち1例は、遠方で通院困難であることが理由であった。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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

(右)肺炎、左卵巣のう腫増大

今回発生した重篤な有害事象のうち、(右)肺炎は、シロリムス内服開始後6日目に発熱を認め、その後肺炎を発症したものであり、シロリムス内服中止と入院治療により治癒している。(左)卵巣のう腫増大は、もともと合併症として認めていた左卵巣のう腫が増大してきたため、入院して生検を行うことになったため、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 Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011 Jun;49(6):407-12. Japanese.
- 9:Rare pneumoconiosis induced by long-term amorphous silica exposure: the histological characteristics and expression of cyclooxygenase-2 as an antifibrogenic mediator in macrophages. Kumasaka T, Akaike Y, Nakamura O, Yamazaki K, Moriyama H, Takemura T. *Pathol Int.* 2011 Nov;61(11):667-71. doi: 10.1111/j.1440-1827.2011.02715.x. Epub 2011 Sep 7.
- 10:Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama H, Kagamu H, Yoshizawa H, Tetsuka T, Matsuyama A, Ito K, Narita I. *J Med Case Rep.* 2011 Jun 22;5:226. doi: 10.1186/1752-1947-5-226
- 11: Akasaka K, (12名略) Tazawa R, (7名略) Nakata K  
A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Jan 15;308(2):L105-17. doi: 10.1152/ajplung.00239.2014. Epub 2014 Nov 14.
- 12 : Nakagaki K, Nunomura Y, Uchida K, Nakata K, Tazawa R.  
Up-regulation of cluster of differentiation (CD) 11b expression on the surface of canine granulocytes with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *J Vet Med Sci.* 2014 Aug;76(8):1173-6. Epub 2014 May 15.
- 13: Hashimoto A, Tanaka T, Itoh Y, Yamagata A, Kitamura N, Tazawa R, Nakagaki K, Nakata K.  
Low concentrations of recombinant granulocyte macrophage-colony stimulating factor derived from Chinese hamster ovary cells augments long-term bioactivity with delayed clearance in vitro. *Cytokine.* 2014 Aug;68(2):118-26. doi: 10.1016/j.cyto.2014.03.009. Epub 2014 May 9
- 14 : Tazawa R, (10名略) Ishii H, (8名略) Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy.

Chest. 2014 Apr;145(4):729-37. doi:  
10.1378/chest.13-0603.

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

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

17: Ohashi K, Sato A, Takada T et al. Direct evidence that gm-csf inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.

Respiratory medicine 2012;106:284-93.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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



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

研究分担者 瀬山 邦明

順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学 先任准教授

研究要旨：2012年8月1日の治験開始後、28人の被験者を登録し、うち26例が投薬を開始した。25例が1年間の治験を終了し、2年目は23例が参加した。臨床研究終了期日の2014年12月31日までに21例の被験者が服薬を完遂し、プロトコール規定により2例が打ちきりとなった。主要評価項目の有害事象の頻度としては、541件の有害事象（うち重篤有害事象9）件が発生した。血液検査では、全体としては、白血球数は2年間を通して異常を認めなかったが、血小板数は2年目に有意にやや増加した。赤血球系へのシロリムスの影響は文献的にも多数報告されているが、本研究でも顕著な動きを認めた。肺機能指標では、2年間に渡るFEV<sub>1</sub> slopeは14/21例（67%）で増加（プラス）を示した。増加を示した14例のうち10例（71%）はGnRH投与による偽閉経療法を行っていた。QOL（SGRQ、EuroVAS、FPI）は、2年間にわたる有意な改善はなかったが、COPDのQOL評価に用いられるCATでは、総点数および構成要素である8項目中7項目で有意な改善が得られた。2年間にわたる体重の変化を評価してみると、1年目に有意に減少、2年目は横ばいであった。2年間の医師主導治験・臨床研究の結果、多数の有害事象を認めたものの忍容可能な範囲の重症度であり、当院LAM症例に対するシロリムスの安全性は良好であったと判断した。

A. 研究の目的と必要性

順天堂大学医学部附属順天堂医院は全国からの紹介をうけ約450名のLAM患者を診療してきたが、MILES試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に関東のLAM化学療法拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症のLAM患者28例を対象に2年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第Ⅱ相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院、京都大学病院、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、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院では、統一プロトコールを順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会に申請し、2012年5月25日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年

8月1日より開始した。同年12月31日までに28例を登録した。9施設全体で、最初の50例が6ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12ヶ月服薬を終えたところで中間報告書をPMDAに提出した。この提出が済みGCP適合性調査をうけた後、薬事承認となった。その後、臨床研究の形で2014年12月31日まで継続し、2年間の治験結果をまとめ、2015年5月末までに総括報告書としてPMDAに提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対するSirolimus投与の安全性確立のための医師主導治験

治験責任医師：瀬山邦明

治験分担医師：関谷充晃、佐藤輝彦、吉見格

関係文書の審査：順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

治験調整委員会:瀬山邦明が委嘱して統一プロトコールの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供:ファイザー社

登録症例数:28 例

登録期間:2012 年 8 月 1 日～2012 年 12 月 31 日

試験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

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

副次的評価項目:1)肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準:

a. 18 歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCT で LAM に一致するのう胞性変化を認め、次の 1) -4) のいずれかを認める。

1) 生検によって LAM が確認されたこと 2) 乳び液中の LAM 細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値 $\geq$ 800pg/mL であること 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は順天堂大学医学部附属順天堂医院治験審査委員会に申請し、2012 年 5 月 25 日に承認された。

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

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

委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

### C. 研究結果

2012 年 8 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日にかけて、28 人の被験者を登録し、26 例が投薬を開始した。2014 年 12 月 31 日までに 21 例の被験者が服薬を完遂した。7 例は、以下の理由により、治験を中止した; ① 自己都合 (内服後にニキビ様皮疹、動悸、下肢違和感などの様々な症状のため約 6 ヶ月目で同意を取り消し脱落した); ② HBcAb 陽性のため; ③ HBs 抗体、HBc 抗体陽性のため; ④ 発現中の有害事象等を総合して中止を希望された (内服による効果を感じることがなく有害事象が多かった); ⑤ 妊娠希望のため (2 年目継続は希望しなかった); ⑥ 2 例はプロトコール規定のため (2014 年 12 月一杯まで研究に参加したが、プロトコール規定のため打ち切りとなった)。

主要評価項目の有害事象の頻度としては、541 件の有害事象 (うち重篤有害事象 9) 件が発生した。血液検査では、全体としては、白血球数は 2 年間を通して異常を認めなかったが、血小板数は 2 年目に有意にやや増加した。赤血球系へのシロリムスの影響は文献的にも多数報告されているが、本研究でも顕著な動きを認めた。赤血球数は 1 年目で有意に増加、2 年目は横ばいであった。Hb は 1 年目で有意に減少、2 年目は横ばいであった。ヘマトクリットは、1 年目で有意に減少、2 年目は有意に増加したがベースラインには戻らなかった。赤血球恒数では、MCV は 1 年目で有意に減少、2 年目は有意に増加したがベースラインには戻らなかった。MCH は 1 年目で有意に減少、2 年目は横ばいであった。一方、MCHC は 1 年目で有意に増加、2 年目は不変であった。

肺機能指標では、2 年間に渡る FEV<sub>1</sub> slope は 14/21 例 (67%) で増加 (プラス) を示した。増加を示した 14 例のうち 10 例 (71%) は GnRH 投与による偽閉経療法を行っていた。

2 年間にわたる QOL の変化は、研究で採用した指標 (SGRQ、EuroVAS、FPI) では有意な変化はなかった。SGRQ の 3 つのドメインのうち symptom では 2 年間に渡って有意な改善が得られた。当科では、個別研究として、COPD の QOL 評価に用いられる CAT (COPD assessment test; 8 つの質問項目からなる簡易型評価票) を visit 毎に評価していたが、CAT では総点数、および構成要素である 8 項目中 7 項目で有意な改善が得られた。

2 年間にわたる体重の変化を評価してみると、1 年目に有意に減少、2 年目は横ばいであった。

### D. 考察

LAM 細胞では *TSC2* 遺伝子変異により mTOR が過剰に活性化されているため、mTOR 阻害薬であるシロリムスは LAM に対する治療効果を発揮すると考えられている。mTOR は、細胞外のエネルギー情報や成長・増殖シグナルが細胞内に伝達されるシグナル系の情報統合センターの機能を有し、多くの細胞で重要な働きを担っている。そのため、LAM 細胞以外に、脳（特に視床下部）、肝臓、筋肉、脂肪細胞、膵臓、等の臓器に影響をおよぼす。例えば、マウスモデルでは、mTOR 阻害により寿命が延長することが報告されている。mTOR は代謝系に大きな影響を及ぼすため、糖尿病治療薬として期待されていたが、過度の mTOR 抑制はかえってインスリン抵抗性を増強し、メトフォルミンによる穏やかな程度の mTOR 抑制の方が好ましいことが知られている。したがって、正常細胞の機能に影響を与えず LAM 細胞に作用して治療効果をあげられる therapeutic window の概念を認識することが非常に重要であり、therapeutic window に相当する血中トラフ濃度を明らかにすることが治療効果と有害事象のバランスを得るためにも重要である。実際、同類の薬剤であるエベロリムスは抗腫瘍薬として開発されているため、抗腫瘍効果を期待して MTD (maximum tolerance dose) レベルで設定されているため、有害事象の頻度が高い。薬剤性間質性肺炎を 10~20% に認めるのも高用量設定であるためである。シロリムスとエベロリムスでは薬物動態やバイオアベイラビリティも異なるため単純な効果・用量比較はできないが、投与量が増加すれば効果も大きい有害事象も多くなることは容易に理解できる。

本研究では、腎血管脂肪腫の縮小効果を目安に設定されたシロリムス血中トラフ濃度 (5~15 ng/ml) を決定した CAST 試験、その CAST 試験の結果を採用して実施された MILES 試験にならい、シロリムス血中トラフ濃度 (5~15 ng/ml) を維持するように 2 年間に渡って治験・臨床研究を行った。口内炎や皮疹のため一時的中断、あるいは減量を必要とする症例もあったが、概ね効果と有害事象のバランスを保つことができ、2014 年 7 月に薬事承認、12 月 22 日に保険適応薬として発売となった。低用量 (トラフ濃度 < 5 ng/ml) でも十分な臨床効果を報告した観察研究もあり、実臨床における投与量は柔軟に考えて良いと思われる。

シロリムスによる長期投与効果と有害事象のバランスは、米国 NIH から 2014 年末に報告された。約 5 年間にわたりシロリムス血中トラフ濃度 (5~15 ng/ml) を厳密に維持された症例の結果では、肺機能低下を抑制する効果は維持され、有害事象に対する忍容性も得られた。しかし、MILES 試験後の米国の実臨床では、より有害事象が少なく、肺機能への効果を

得られる低用量の探索が模索されている。

#### E. 結論

26 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 相医師主導治験・臨床研究を実施した。25 例が 1 年間の治験に参加し、2 年目は 23 例が臨床研究を完遂した。しかし、2 年目の 23 例中の 2 例はプロトコール規定により打ち切り扱いとなった。その結果、2 年目は 21 例が臨床研究を完遂した。

#### F. 健康被害情報

腹部痛、気管支炎、外傷性血気胸、外傷性肋骨骨折、急性呼吸不全、月経過多、貧血、薬剤性肺障害、肺炎

#### G. 研究発表

1. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, Kumasaka T, Koike K, Takahashi K, Seyama K. Computed tomographic features of lymphangioliomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol*. 2015;84:534-41.
2. Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangioliomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cytoreduction? *Respir Investig*. 2014;52:274-6.
3. Suzuki K, Seyama K, Hayashi T, Yamashiro Y, Shiraishi A, Kuwatsuru R. Reversed halo sign in tuberous sclerosis complex. *Case Rep Radiol*. 2013;2013:428501.
4. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioliomyomatosis. *Respir Investig*. 2013;51:175-83.
5. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioliomyomatosis. *Respir Med*. 2013;107:1253-9.
6. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioliomyomatosis. *Eur J Radiol*. 2012;81:3925-30.
7. Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, Saito T, Mitani K, Terao Y, Ogishima D, Yao T, Takeda S, Takahashi K, Seyama K. Uterine angiosarcoma associated with lymphangioliomyomatosis in a

patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. Hum Pathol. 2012;43:1777-84.

8. 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 lymphangioleiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. Eur J Radiol. 2012;81:1340-6.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
記載すべきことなし。

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。

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

研究分担者 井上 義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長

研究要旨： 当院において 23 例の sporadic LAM 症例、2 例の結節性硬化症 LAM に対してシロリムス投与を行った。薬剤性肺傷害 1 例、妊娠中絶 1 例、妊娠希望 1 例の合計 3 例でシロリムス投与が中止となった。重篤有害事象として、気胸 2 例、薬剤性肺傷害 2 例、小腸閉塞 1 例などが認められ、薬剤性肺傷害の 1 例は試験中止となった。その他、感冒 21 例、口内炎 19 例、月経異常 14 例、下痢 11 例などが認められた。1 秒量は治療開始時と比較して 1 年後には有意差を認めなかったが、2 年後には有意に低下した (Wilcoxon signed rank test)。

A. 研究の目的と必要性

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターは、西日本の LAM 患者を中心にこれまで約 133 人の LAM 患者を診療してきたが、MILES 試験で有効性が明らかとなったシロリムスへの期待が大きい。しかし、長期投与の安全性は、未知である。我々は、本治験でシロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に近畿の LAM 化学療法の拠点病院創りを目指している。本治験は、中等～重症の LAM 患者 29 例を対象に 2 年間シロリムスを投与し、安全性を確認する第 II 相オープン試験である。また、北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学病院、信州大学病院、京都大学病院、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、福岡大学病院が参加する多施設共同治験である。

B. 医師主導治験の計画と方法

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターでは、統一プロトコルを独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会に申請し、2012 年 5 月 11 日承認された。2012 年 6 月 29 日に治験届を PMDA に提出し、2012 年 8 月 1 日より開始した。同年 12 月 31 日までに 29 例を登録した。9 施設全体で、最初の 50 例が 6 ヶ月を終えたところで薬事承認申請、12 ヶ月服薬を終えたところで中間報告書を PMDA に提出した。この提出が済み、GCP 適合性調査をうけた後、薬事承認となった。その後、臨床研究の形で 2014 年 12 月 31 日まで

継続し、2 年間の治験結果をまとめ、2015 年 5 月末までに総括報告書として PMDA に提出する。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書表題：リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性確立のための医師主導治験

治験責任医師：井上義一

治験分担医師：新井徹、杉本親寿、橘和延、菅原玲子、井上康、露口一成、所昭宏、佐々木由美子、廣岡亜矢

関係文書の審査：独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

治験調整委員会：井上義一が委嘱して統一プロトコルの立案、治験届、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

治験薬提供：ファイザー社

登録症例数：29 例

登録期間：2012 年 8 月 1 日～2012 年 12 月 31 日



## 試験デザイン:第Ⅱ相オープン試験

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

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力性肺活量 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)

### 倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会に申請し、2012年5月11日に承認された。

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

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

### C. 研究結果

2012年8月1日から2012年12月31日にかけて、29人の被験者を登録し、25例が投薬を開始した。2014年12月31日までに21例の被験者が服薬を完遂した。8例は、以下の理由により、治験を中止した。

### 同意撤回

右気胸によるピシバニール癒着術後2ヶ月は治験参

加できないとの事で、別治療を選択した。

妊娠希望のため

薬剤性肺障害

HBs 抗体(+)、HBe 抗体(+)

HBs 抗体陽性のため

妊娠したため。

本人希望

主要評価項目の有害事象の頻度としては、684件の有害事象(うち重篤有害事象9)件が発生した。

### D. 考察

重篤有害事象のうち小腸閉塞1例、気胸2例、薬剤性肺障害2例であった。小腸閉塞に関しては、投薬再開を行ったが、再発は認めなかった。気胸に関しても、治癒後、投薬を再開し、再発を認めていない。薬剤性肺障害はステロイド治療を要する重篤な例については、加療に反応し経過は良好であったが、試験は中止とした。無症状で発見された例においては、シロリムス中止後に改善し、再開をすることが出来た。

高頻度に認めた有害事象は、シロリムス投与例25例中、感冒21例(84%)、口内炎19例(76%)、月経異常14例(56%)、下痢11例(44%)、頭痛11例(44%)、ざ瘡11例(44%)、胃腸炎7例(28%)などであった。月経異常は妊娠可能症例22例中の64%に認められ、稀発月経、無月経、月経出血継続などを呈した。自然軽快例、シロリムス減量による改善例、プロゲステロン製剤による治療が必要な例を認めた。

1秒量は治療開始時と比較して1年後には有意差を認めなかったが、2年後には有意に低下した(Wilcoxon signed rank test)。シロリムス長期投与の肺機能に対する効果は報告されていないが、長期経過では肺機能は悪化する可能性が考えられた。

### E. 結論

25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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

### F. 健康被害情報

小腸閉塞、左気胸、右気胸、薬剤性肺障害、薬剤性肺障害、呼吸困難、胸痛、妊娠中絶、左気胸

### G. 研究発表

1:Lymphatic manifestations of lymphangiomyomatosis

R. Gupta, M. Kitaichi, Y. Inoue, R. Kotloff,

F.X. McCormack. Lymphology 2014 47(3):106-117

2: リンパ脈管筋腫症の合併症／肺外病変井上義一  
呼吸器内科 2014 26(3) 190-195

4: St. George's Respiratory Questionnaire has  
Longitudinal Construct Validity in  
Lymphangiomyomatosis\* Swigris JJ, Lee HS,  
Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR,  
McCormack FX. Chest. 2013 Jan 17. doi:  
10.1378/chest.12-0161.

5: Cytomegalovirus infection during  
immunosuppressive therapy for diffuse  
parenchymal lung disease. Arai T, Inoue Y,  
Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto  
C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S.  
Respirology. 2013 Jan;18(1):117-24. doi:  
10.1111/j.1440-1843.2012.02263.x.

6: A case of combined sarcoidosis and usual  
interstitial pneumonia. Tachibana K, Arai T,  
Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue  
Y. Intern Med. 2012;51(14):1893-7. Epub 2012 Jul  
15.

7: Drug-induced lung injury associated with  
sorafenib: analysis of all-patient post-  
marketing surveillance in Japan. Horiuchi-  
Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai  
F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Int J Clin  
Oncol. 2012 Jun 30.

8: Tetraspanin CD151 protects against pulmonary  
fibrosis by maintaining epithelial integrity.  
Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki  
R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara  
S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida  
H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y,  
Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME,  
Kumanogoh A. Am J Respir Crit Care Med. 2012  
Jul 15;186(2):170-80. doi: 10.1164/rccm.201201-  
01170C. Epub 2012 May 16.  
345

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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