

## 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）はLAM細胞とよばれる由来不明の細胞が肺や腎臓で増殖し、呼吸不全が進行する難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。LAM細胞は、癌抑制遺伝子 TSC1 あるいは TSC2 の点変異を持つことから、それらの下流にある mTOR のインヒビターであるシロリムスが治療薬として有望視され、国際共同臨床研究 MILES 試験が実施され、1年間投与の有効性と安全性が確認された。しかし、MILES 試験は、自主臨床研究の形で行われたため、薬事承認にいたらず、全国9施設が参加する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からシロリムスの無償供与を受け、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、2014年7月4日、薬事承認を達成した。平成26年度は、薬事承認後、治験を臨床研究と読み替えて、試験を続行し、12月末まで52例に投薬し、24ヶ月の安全性と有効性のデータを集積した。

### 【研究目的】

リンパ脈管筋腫症（LAM）は妊娠可能な女性が罹患し、LAM細胞と呼ばれる由来不明の細胞が肺や腎臓に転移して、肺が破壊される難病である。70%が気胸を経験し、36%が在宅酸素療法を受けている。我が国のLAMの予後は図1に示すように、15年生存率が75%となっている。

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

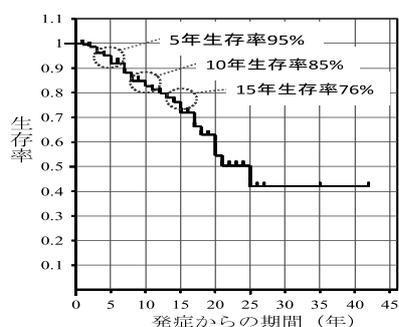


図1：我が国のLAMの予後

前世紀の終わりにLAMの発症機序は、TSC1あるいはTSC2という癌抑制遺伝子の変異によることが解明されて以来、mTOR阻害剤であるシロリムスが治療薬として有望視され、2006-10年に日米加3カ国共同のMILES試験で有効性と安全性が検証された。しかし、製造販売元の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に対するシロリムスの適用拡大をFDAに申請しなかった。MILES試験の日本人データで薬事承認を取るという可能性も話しあわれたが、日本人の実薬患者が13名と少なかったため、PMDAは安全性を主要評価項目とする医師主導治験の実施を勧め、我々は、ファイザー株式会社より治験薬の供与を受け、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、医師主導治験を実施した。

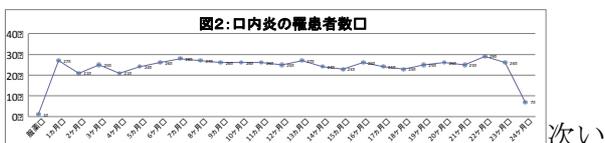
本治験の目的は、① LAMに対するシロリムスの薬事承認を得ること②安全性を確認すること③全国のLAM化学療法の拠点病院創り行うことである。

【研究方法】

LAM患者を対象として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。全国9施設のデータを新潟大学医療情報部に集め、日々の治験業務は新潟大学に本部を治験調整事務局が行った。平成25年10月にノーベルファーマ社より薬事承認申請がなされ、26年2月にPMDAによるGCP適合性調査が新潟大学と近畿中央胸部疾患センターに対して行われた。12ヶ月中間報告書を26年3月にPMDAに提出した。5月26日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。薬事法より、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、現在解析中である。2年間の研究結果は、27年5月末までに24ヶ月総括報告書としてPMDAに提出する。

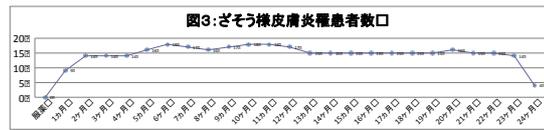
【結果】

薬事承認された後、治験参加者に再同意を得て、参加を依頼し、同年12月31日まで臨床研究として継続した。52例が24ヶ月の服薬を完遂した。24ヶ月で1526件の有害事象があり、臓器別では、279件の口内炎を含む胃腸障害が509件、次いで、感染症249件、頭痛93件、ざそう様皮膚炎をふくむ皮膚障害152件と続いた。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(図2)。



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(図3)。



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(図4)。



有害事象は、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、合計29件発生した(図5)。



図5:臓器別重篤有害事象 (2012/09/05～2014/12/31)

シロリムス肺臓炎は3件発生した。うち、一例はステロイド治療を要し、中止となった。残り2例はシロリムス中断後、1mgから再開した。いずれも障害を残すことなく、回復している。24ヶ月で4例の気胸をみとめた。肺1秒量、努力性肺活量ともに、ベースライン値に対し、12ヶ月、24ヶ月ともに有意差はなかった。同症の患者は自然経過で呼吸機能の低下が観られることを考えると、シロリムスは同症に対し呼吸機能の低下を阻止したといえる。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例あった一方、10%以上悪化していた症例も9例あった(図6)。

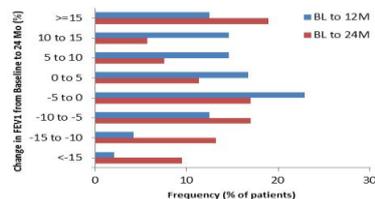


図6:ベースラインに対する肺1秒量の変化

ベースライン時乳び胸を合併していたか既往ありが、既往無しに比べて肺一秒量の改善が大きく(図7)、またGnRH併用群が非併用群に比べて大きかった(図8)。

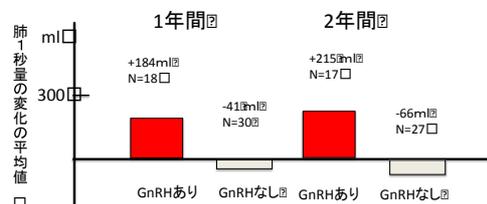


図7: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果  
1年間,2年間の肺1秒量の変化  
GnRHありなしの比較

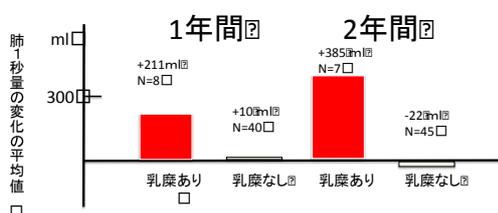


図8: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果  
1年間,2年間の肺1秒量の変化  
乳糜胸水ありなしの比較

#### 【考察】

24ヶ月投与で、重篤有害事象の頻度は投与期間が長くなると、減少傾向にあり、忍容性が増しているということが言えるが、口内炎、ざそう様皮膚炎、頭痛、高脂血症などの軽症・中等症の有害事象は、ある一定期間の後にプラトーに達し、変化がなかった。肺一秒量や努力性肺活量の減少に対する効果は、乳糜胸、GnRH療法の有無が明らかに影響していることがわかった。しかし、二つは交絡しているため、どちらがより重要な因子なのかは、今回判明しなかった。シロリムスとGnRH療法の併用の有効性に関する新たな臨床試験が必要だと思う。

#### 【結論】

LAMに対する長期のシロリムス療法は、口内炎、ざそう様皮膚炎、頭痛などの有害事象を惹起したが、重篤有害事象の頻度は、経過とともに減少し、忍容性の増大が認められた。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, Ichiwata 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.

2. 学会発表

1. 田澤立之, 伊藤健一郎, 荻喬博, 石井晴之, (5名略) 中田光

成人発症遺伝性肺胞蛋白症と GM-CSF 受容体  $\alpha$  鎖変異・第 54 回日本呼吸器学会学術講演会  
16:30-17:30・2014 年 4 月 25 日・大阪国際会議場・大阪

2. 田澤立之, 中垣和英, 伊藤祐子, 橋本淳史, 田中崇裕, 赤坂圭一, 中田光

GM-CSF 吸入製剤開発のための前臨床試験の検討・第 54 回日本呼吸器学会学術講演会  
16:30-17:30・2014 年 4 月 25 日・大阪国際会議場・大阪

3. Tazawa, K. Ito, T. Ogi, H. Ishii, T.

Sakagami, Y. Ito, A. Hashimoto, T. Tanaka, K.-I. Akasaka, J. Tohyama, K. Nakata

Adult-Onset Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis Caused By CSF2RA Deletion, [Publication Number: A1524]

Session Info: Thematic Poster Session, [A42] PATHOGENESIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Annual Meeting of American Thoracic Society  
Sunday, May 18, 2014, San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA

4. Tazawa R, Nakagaki K, Ito Y, Hashimoto A, Tanaka T, Akasaka K-I, Nakata K

A Preclinical Study for Development of a New GM-CSF Inhalation Drug as a Treatment of Pulmonary Alveolar Proteinosis  
19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology

November 14, 2014, Bali International Convention Centre, Nusa Dua, Bali, Indonesia

