

平成26年5月27日

国立保健医療科学院長 殿

住 所 〒951-8104 新潟市中央区西大畑町5214-1-302  
フリカ、ナ ナカタ コウ  
研究者 氏 名 中田 光 印  
(所属研究機関 新潟大学)

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：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  
(H24-難治等(難)一般-010)

国庫補助金精算所要額：金 195,429,000 円也(うち間接経費 25,490,000 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
5. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
6. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況  
(総括研究報告書、分担研究報告書の中に、書式に従って記入すること。)
7. 健康危険情報
  - ・研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報（国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものがある場合や、研究過程において健康危険情報を把握した場合には、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる内容と理由を簡潔に記入するとともに、その情報源（研究成果、研究者名、学会発表名、雑誌等の詳細）について記述すること。
  - ・既に厚生労働省に通報した健康危険情報であっても、本研究報告書の提出の時点において健康危険情報に該当すると判断されるものについては記述すること。
  - ・研究分担者、研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめ、一括して総括研究報告書に記入すること。
  - ・なお、交付基準額等決定通知の添付文書において、健康危険情報を把握した際には、一定の書式で速やかに厚生労働省健康危機管理官まで通報していただくよう協力をお願いしているため、本件とともに留意すること。

(作成上の留意事項)

1. 宛先の欄には、規程第3条第1項の表第12号（難治性疾患克服研究事業に限る。）の右欄に掲げる一般公募型並びに同表第26号の右欄に掲げる一般公募型及び若手育成型については国立保健医療科学院長、同表第25号の右欄に掲げる一般公募型及び若手育成型については国立医薬品食品衛生研究所長を記載する。
2. 「5. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
3. 「1. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙」から「5. 研究成果の刊行に関する一覧表」までの報告書等、及び「5. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌の刊行物又は別刷りは、一括して製本すること。ただし、一冊に製本することが困難な場合は複数の分冊ごとに製本することとし、各々の分冊に表紙を付けるとともに分冊の番号（1/n冊、2/n冊、一等）を表示すること。
4. 研究報告書（当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。）は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。
5. 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
6. その他

- (1) 手書きの場合は、楷書体で記入すること。
- (2) 氏名は、自署又は記名押印で記入すること。
- (3) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

---

別添 1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

(作成上の留意事項)

研究報告書の表紙は、別紙 1 「研究報告書表紙レイアウト」を参考に作成すること。

---

別添 2

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

(作成上の留意事項)

研究報告書の目次は、別紙 2 「研究報告書目次レイアウト」を参考に作成すること。

---

別添 3

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

(作成上の留意事項)

総括研究報告書は、別紙 3 「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

---

別添 4

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

(作成上の留意事項)

分担研究報告書は、別紙 3 「研究報告書レイアウト」を参考に作成すること。

---

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

(作成上の留意事項)

研究成果の刊行に関する一覧表は、別紙 4 「研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト」を参考に作成すること。

別紙1

研究報告書表紙レイアウト (参考)

厚生労働科学研究費補助金  
○○○○○○研究事業  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○に関する研究  
平成○○年度 総括研究報告書  
研究代表者 厚生 太郎  
平成○○ (○○○○) 年 ○月

作成上の留意事項  
分担研究報告書がある場合は、「総括・分担研究報告書」と表記すること。

別紙2

研究報告書目次レイアウト (参考)

目 次	
I. 総括研究報告 ○○○○○○○○○○に関する研究 厚生太郎 (資料) ○○○○○○○○○のアンケート調査用紙	----- 1
II. 分担研究報告 1. △△△△△△△△に関する研究 厚生一郎 (資料) 資料名	----- 30
2. □□□□□□□□に関する研究 厚生二郎 (資料) 資料名	----- 60
3. ▽▽▽▽▽▽▽▽に関する研究 厚生三郎 (資料) 資料名	----- 80
4. ◎◎◎◎◎◎◎◎に関する研究 厚生四郎 (資料) 資料名	----- 100
5. ◇◇◇◇◇◇◇◇に関する研究 厚生五郎 (資料) 資料名	----- 120
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 140
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 150

研究報告書レイアウト (参考)

(具体的かつ詳細に記入すること)

厚生労働科学研究費補助金 (○○○研究事業)  
(総括・分担) 研究報告書

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○に関する研究

研究代表者又は研究分担者 厚生 太郎 ○○○○○病院長

研究要旨

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名  
(分担研究報告書の場合は、省略)

A. 研究目的  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

B. 研究方法  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。  
(倫理面への配慮)  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

C. 研究結果  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

D. 考察  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

E. 結論  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○。

F. 健康危険情報  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表  
1. 論文発表  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
2. 学会発表  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
1. 特許取得  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
2. 実用新案登録  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
3. その他  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

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 26 年度研究報告書

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・中田 光

II. 施設毎の分担研究報告書

1. 新潟大学医歯学総合病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・高田 俊範 他
2. 順天堂大学医学部附属順天堂医院・・・・・・・・・・瀬山 邦明
3. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・・・・・・・・井上 義一
4. 北海道大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・鈴木 雅 他
5. 東北大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・玉田 勉 他
6. 信州大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・花岡 正幸 他
7. 京都大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・三嶋 理晃 他
8. 広島大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・服部 登
9. 福岡大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・渡辺 憲太朗
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

III. 課題毎の分担研究報告書

1. 新潟大学医歯学総合病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・田澤 立之 他
2. 有害事象に対する対応・・・・・・・・・・・・・・・・・・高田 俊範

3. 順天堂大学医学部附属順天堂医院・・・・・・・・・・・・・・・・・・瀬山 邦明 他
  4. 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・・・・・・・・・・井上 義一 他
  5. 北海道大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・鈴木 雅 他
  6. 東北大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・玉田 勉 他
  7. 信州大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・花岡 正幸 他
  8. 京都大学医学部附属病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・三嶋 理晃 他
  9. 広島大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・服部 登 他
  10. 福岡大学病院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・渡辺 憲太郎 他
  11. MLSTS 医師主導治験の安全性に関する研究・・・・・・・・・・三上 礼子
- IV. 平成 26 年度研究成果の刊行に関する一覧・・・・・・・・・・



## 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）

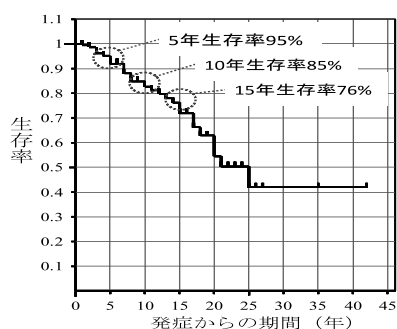


図1：我が国のLAMの予後

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。

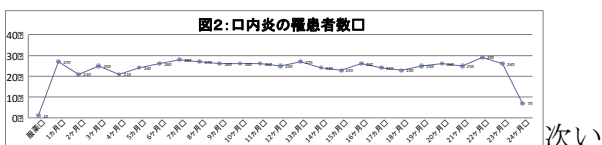
本治験の目的は、① LAMに対するシロリムスの薬事承認を得ること②安全性を確認すること③全国のLAM化学療法の拠点病院創り行うことである。

【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。

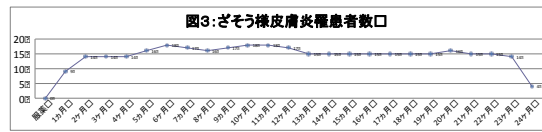
【結果】

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)。

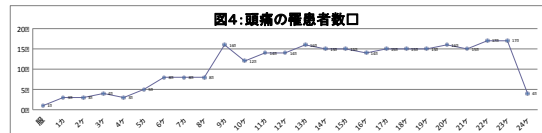


で多かったのが、ざそう様皮膚炎であったが、最初の6ヶ月間でピークに達し、約3分の1の症

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)。

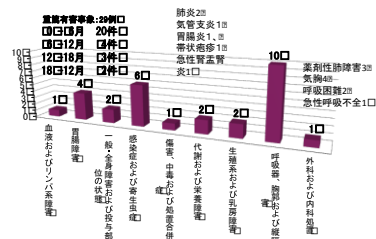


図5:臓器別重篤有害事象 (2012/09/05～2014/12/31)

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)。

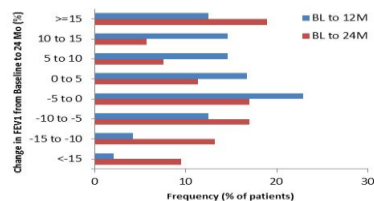


図6:ベースラインに対する肺1秒量の変化

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なる(図7)、またGnRH併用群が非併用群に比べて大きかった(図8)。

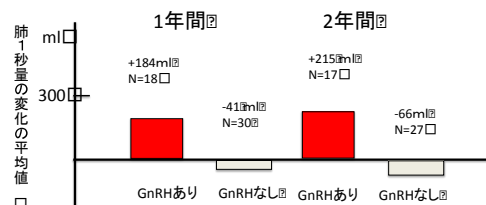


図7: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果  
1年間,2年間の肺一秒量の変化  
GnRHありなしの比較

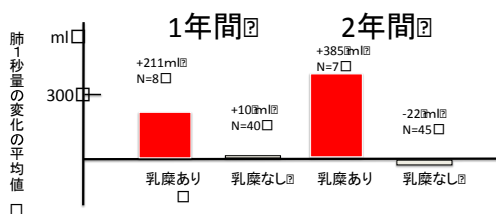


図8: LAMの呼吸機能低下に対するsirolimusの抑制効果  
1年間,2年間の肺一秒量の変化  
乳糜胸ありなしの比較

### 【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



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月末日までに、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月末日までに、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月末日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：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 前任准教授

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受け約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：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); ⑥2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な中断、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, Seiyama K. Computed tomographic features of lymphangiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol*. 2015;84:534-41.
2. Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seiyama K. What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangiomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cyto reduction? *Respir Investig*. 2014;52:274-6.
3. Suzuki K, Seiyama 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, Seiyama K, Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig*. 2013;51:175-83.
5. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seiyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangiomyomatosis. *Respir Med*. 2013;107:1253-9.
6. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seiyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangiomyomatosis. *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, Seiyama K. Uterine angiosarcoma associated with

lymphangiomyomatosis 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 lymphangiomyomatosis: 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了した。8例は、以下の理由により、治験を中止した。

### 同意撤回

右気胸によるピンバニール癒着術後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(+)、HBc 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、薬剤性肺傷害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、再開することが出来た。

高頻度に認められた有害事象は、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 lymphangioliomyomatosis

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。



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 鈴木 雅

北海道大学病院内科 I 助教

研究要旨：シロリムスのLAM患者への長期投与の影響を明らかにするため、3例の被験者にシロリムス投与を2年間にわたり行った。主要評価項目の有害事象の頻度としては、92件の有害事象（うち重篤有害事象6）件が発生した。重篤有害事象についてはいずれも回復している。3例ともにシロリムスの継続投与が可能であり、呼吸機能検査施行可能であった2例については呼吸機能が2年間にわたり維持された。LAM患者に対するシロリムス投与は有害事象に慎重に対応する必要があるものの、有効な治療法となることが示唆された。

A. 研究の目的と必要性

北海道大学病院は、北海道の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、同時に北海道の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

北海道大学病院では、統一プロトコルを国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11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：鈴木雅

治験分担医師：猪又崇志、眞木賀奈子、南須原康行、西村正治

関係文書の審査：国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会：鈴木雅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：3例

登録期間：2012年10月11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  $\geq 800$ 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)

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、症例報告書は国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012年7月17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10月11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。その後、2014年12月31日までに3例の被験者が服薬を完遂した。

主要評価項目の有害事象の頻度としては、92件の有害事象(うち重篤有害事象6件)が発生した。呼吸機能検査施行可能であった2例については呼吸機能(努力肺活量、1秒量)が2年間にわたり維持された。

D. 考察

口内炎は3例とも発症したが、1例のみ治験薬の

減量によっても改善不可能であった。1mgを断続的に使用することで投与継続可能であったが、薬剤血中濃度は低値であった。一方で呼吸機能は維持されており、血中濃度が低値であってもLAMの病態に対して有効である可能性が示唆された。また、治験薬投与中に肺野浸潤陰影が同一症例で2回出現し、いずれも治験薬中止のみで改善した。薬剤性肺障害か感染性肺炎かの判断は困難であるが、治験薬と関係があると考えられる。軽微であっても症状がある場合の胸部画像の確認は重要であると考えられた。月経不順に関しては3名中2名は子宮筋腫の加療のためゴナドトロピン抑制療法中で無月経であり判断不能であるが、1名は月経周期の延長や過多月経をきたし卵巣機能不全を指摘されており、重要な合併症であると考えられた。

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

発熱、食欲不振、食欲不振、呼吸困難、急性腸炎、急性胃腸炎

1名は発熱や食欲不振、急性胃腸炎で3回の入院を来たし、補液が必要であったがいずれも回復した。他の1名はキャンピロバクター腸炎に罹患し、治験薬中止の上、抗生剤で加療を行い回復した。

G. 研究発表

1: Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M. Eur J Radiol. 2015 Mar 9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.022.

2: Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators. Ann Am Thorac Soc. 2014 Dec;11(10):1511-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-3510C.

- 3: Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Jul;113(1):31-36.e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.012.
- 4: The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 May;24(5):246-55. doi: 10.1097/FPC.0000000000000043.
- 5: Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e90040. doi: 10.1371/journal.pone.0090040.
- 6: Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury. Yoshida T, Nagai K, Inomata T, Ito Y, Betsuyaku 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.201106-09920C.

#### 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 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

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. 研究の目的と必要性

東北大学病院は、東北の LAM 患者を中心にこれまで約 10 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、同時に東北の 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 1 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

東北大学病院では、統一プロトコルを国立大学法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012 年 8 月 27 日承認された。2012 年 6 月 29 日に治験届を PMDA に提出し、2012 年 10 月 11 日より開始した。同年 12 月 31 日までに 1 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。

治験は、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:玉田勉

治験分担医師:大河内眞也

関係文書の審査:国立大学法人東北大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

治験調整委員会:玉田勉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:1 例

登録期間:2012年10月11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、症例報告書は国立大学法人東北大学病院治験審査委員会に申請し、2012年8月27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10月11日から2012年12月31日にかけて、1人の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。2014年12月31日までに0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。

本人の希望により

主要評価項目の有害事象の頻度としては、18件の有害事象(うち重篤有害事象0)件が発生した。

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。過去に胸水が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。

#### 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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

#### F. 健康被害情報

重篤有害事象は特になし

#### 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 Ca<sup>2+</sup> 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 花岡 正幸 信州大学医学部内科学第一教室 教授

研究協力者 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

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例は血液検査結果より除外基準に合致し、1例において2012年11月よりシロリムスの投与が開始された。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（重篤な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. 研究の目的と必要性

信州大学医学部附属病院は、甲信越のLAM患者を中心にこれまで約15人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2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

信州大学医学部附属病院では、統一プロトコールを信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年7月31日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2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：林田美江

研究分担医師：花岡正幸、山本洋、牛木淳人、安尾将法

関係文書の審査：信州大学医学部附属病院治験審査委員会

治験管理室、CRCの介入あり

治験調整委員会：林田美江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：2例

登録期間：2012年10月11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、症例報告書は信州大学医学部附属病院治験審査委員会に申請し、2012年7月31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10月11日から2012年12月31日にかけて、2人の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。その後、2014年12月31日までに1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。

HBs 抗体と HBc 抗体が陽性のため

主要評価項目の有害事象の頻度としては、10件の有害事象(うち重篤有害事象1)件が発生した。

### D. 考察

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験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)。24歳時に腹部の外科手術を受けてから癒着性イレウスの入院既往があり、イレウス発症のリスクはもともと存在していたと考えられるが、シロリムスによる免疫抑制作用が二次性腸管内感染症に関連した可能性が否定できない。服薬コンプライアンスは良好であったが、有害事象のため2回の内服中断を要した。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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

### 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 lymphangioliomyomatosis 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)に関する研究

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

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. 研究の目的と必要性

京都大学医学部附属病院は、近畿のLAM患者を中心にこれまで約15名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2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

京都大学医学部附属病院では、統一プロトコールを京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2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：平井豊博

治験分担医師：三嶋理晃、谷澤公伸

関係文書の審査：京都大学医学部附属病院医薬品等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：平井豊博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：2例

登録期間：2012年10月11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、症例報告書は京都大学医学部附属病院医薬品等臨床研究審査委員会に申請し、2012年9月19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10月11日から2012年12月31日にかけて、2人の被験者を登録し、2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。

主要評価項目の有害事象の頻度としては、36件の有害事象（うち重篤有害事象0）件が発生した。

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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

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, Yoshihiji 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 $\alpha$  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 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

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. 研究の目的と必要性

広島大学病院は、中国地方のLAM患者を中心にこれまで約 100名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、同時に中国の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2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

広島大学病院では、統一プロトコールを広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに2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：服部登

治験分担医師：石川暢久、益田武、堀益靖、高山裕介、山岡千尋

関係文書の審査：広島大学病院受託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：服部登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：2例

登録期間：2012年10月11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、症例報告書は広島大学病院受託臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月6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10月11日から2012年12月31日にかけて、2人の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。2014年12月31日までに1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。

GIST疑いのため

主要評価項目の有害事象の頻度としては、40件の有害事象(うち重篤有害事象1)件が発生した。

D. 考察

治験継続中の1例において重篤な有害事象としては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、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。以上より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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

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 Kogyaku 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 non-small 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 渡辺憲太郎

福岡大学医学部呼吸器内科学 教授

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. 研究の目的と必要性

福岡大学病院は、九州のLAM患者を中心にこれまで約20名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、同時に九州の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1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

福岡大学病院では、統一プロトコルを福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22日承認された。2012年6月29日に治験届をPMDAに提出し、2012年10月11日より開始した。同年12月31日までに1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に、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：渡辺憲太郎

治験分担医師：白石素公、原田泰志

関係文書の審査：福岡大学病院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：渡辺憲太郎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：1例

登録期間：2012年10月11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、症例報告書は福岡大学病院臨床研究審査委員会に申請し、2012年8月22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10月11日から2012年12月31日にかけて、1人の被験者を登録し、1例が投薬を開始した。2014年12月31日までに1例の被験者が服薬を完遂した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、33件の有害事象(うち重篤有害事象1)件が発生した。

D. 考察

本例では服薬の一時的中断が5回あった。腎盂腎炎をはじめとして、いずれも感染症であった。免疫抑制作用を有するシロリムスによる易感染性の惹起による可能性も否定はできないが、本患者は治験開始以前から尿路感染症の既往があり、しばしば尿沈渣でWBCが多数検出されている。従って尿路感染症とシロリムスの直接的な因果関係はないと考えた。

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相医師主導治験・臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

急性腎盂腎炎(複雑性)

2013年1月8日39°C台の発熱・悪寒とともに腎盂腎炎を発症した。LVFXを投与の上、いったん帰宅したが、解熱せず1月9日入院した。シロリムスを中止し、TAZ/PIPCの点滴静注で1月25日回復した。

2013年2月5日よりシロリムスを再開した。本患者はシロリムス治験開始前から尿検査でWBC+++を指摘されており、詳細は不明だが、尿路感染症を繰り返していた可能性がある。

その他に、憩室炎、上気道炎、尿路感染症などで5回一時的な休薬があった。

G. 研究発表

1) Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. Hirota T, Watanabe K, et al., *Histopathology* 2015; 66: 545-554.

2) Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Oda Keishi, Watanabe K, et al. *Respiratory Research* 2014;15:109.

3) The Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Harada T, Watanabe K, et al. *European Respiratory Reviews* 2014; 23: 263-266.

4) Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 265-268.

5) Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn's disease. Takeda S, Watanabe K, et al., *Respiratory Medicine Case Reports* 2014; 12: 16-18.

6) Two cases of pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal woman. Ishii H, Watanabe K, et al. *Respiratory Investigation* 2014; 52: 261-264

7) Treatment guideline for latent tuberculosis infection. *The Prevention*



- Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Kato S, Watanabe K, et al. *Kekkaku* 2014; 89: 21-37.
- 8) Chapter 7 Physiological manifestation of pulmonary sarcoidosis. In: *Sarcoidosis*, Intech, Watanabe K. p165-181, 2013,
- 9) Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, Okumura M, Nabeshima K, Watanabe K. *Eur Respir J*. 2013; 41: 243-5.
- 10) Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. Watanabe K. *Current Pulmonary Medicine Reviews*. 2013; 9: 229-237.
- 11) The Prognostic Significance of Fibroblastic Foci in Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia. Harada T, Watanabe K, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki H. *Respirology* 2013; 18: 278-283.
- 12) A nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. Okamoto T, Miyazaki Y, Watanabe K, et al., *Respir Invest* 2013; 51: 191-199.
- 13) Efficacy of aprepitant in patients with advanced or recurrent lung cancer receiving moderately emetogenic chemotherapy. Uchino J, Hirano R, Tashiro N, Yoshida Y, Ushijima S, Matsumoto T, Ohta K, Nakatomi K, Takayama K, Fujita M, Nakanishi Y, Watanabe K. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(8):4187-90.
- 14) Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer. Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, Harada T, Watanabe K. *J Infect Chemother*. 2013; 19: 202-207.
- 15) Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, Hirota T, Shiraishi M, Fujita M. *Respir Invest*. 2012; 50(3):88-97.
- 16) First reported case of hemoglobin lancing in Asia detected by false low oxygen saturation on pulse oximetry. Ishitsuka K, Uchino J, Kato J, Ikuta M, Watanabe K, Matsunaga A, Tamura K. *Int J Hematol*. 2012; 95: 731-2.
- 17) The clinical efficacy and safety of micafungin-itraconazole combination therapy in patients with pulmonary aspergilloma. Fujita M, Tao Y, Kajiki A, Ouchi H, Harada E, Ikegame S, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y. *J Infect Chemother*. 2012; 18(5): 668-74.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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。

## MLSTS医師主導治験の円滑な運営と実施に関する研究

研究分担者 三上 礼子  
東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学 講師

### 研究要旨

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われた MLSTS 医師主導治験実施運営および薬事承認取得に関する諸問題について検討する。

#### A. 研究目的

難治性疾患等克服研究事業重点研究分野の研究課題として行われている医師主導治験を円滑に実施し薬事承認を実現するための諸問題について検討する。

#### B. 研究方法

MLSTS 医師主導治験の概要と進捗について治験目的、治験概要、治験方法、これまでの経緯、治験全体のスケジュール、症例の組入れ状況、治験継続・中止状況、施設別治験実施状況、被験者の年齢分布、Demographic Data、安全性解析、有害事象、重篤有害事象、ベースライン予測一秒量分布、一秒量の平均変化量の推移、呼吸機能データの変化%FEV1による層別解析、QOLの改善、Visit2時点のtrough値、Visit2troughと相関のあるパラメーター、薬物動態調査、昨年のサイトビジットでの指摘事項への対応などについて各施設より聞き取りを行ない、現状の把握とともに今後の方策について検討した。さらに医師主導治験を薬事承認に結び付けるための諸問題や留意事項について考察した。

#### （倫理面への配慮）

当施設では直接被験者の組み入れは行わないため、倫理審査等は行っていない。被験者個人情報等については直接扱わないが、副作用報告などの情報については漏洩等のないよう十分配慮した。

#### C. 研究結果

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムス投与については2013年10月にノーベルファーマ社から薬事承認申請が行われ、薬事承認審査（2014

年2月GCP適合性調査あり）を経て2014年7月4日に薬事承認を取得するに至った。2014年9月2日に保険収載、2014年12月22日にノーベルファーマ社より発売された。製造販売後の使用成績調査は観察期間1年間、300例に対して行われる予定であり、重点調査項目として間質性肺疾患、重篤感染症等が挙げられている。

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

#### D. 考察

本研究（治験）は難治性疾患克服事業として薬事承認申請までの治験費用として厚生労働科学研究費補助金を原資として行われていたため、1年間投与の治験終了から2年間の継続研究移行時の手続き等、従来大学や規制当局ともに経験していない事務手続きや各種の対応が多く困難が場面も多々あった。各大学担当者は適切に対応されていることが明らかとなったが、医師主導の研究であれば、治験とそれ以外の臨床研究（観察研究、レジストリ研究を含む）はシームレス行うことができることが利点であることから、制度面でもこれらのいわゆるつなぎ目を円滑に運用することが必要と考えられた。

#### E. 結論

本治験は薬剤の承認取得を明確な目標とした医師主導治験として国内複数大学施設が共同して実施した重要な課題であり、今般、無事に薬事承認取得に至った成功例である。臨床試験実施の費用面、製造販売業者との交渉や契約、知的財産の取り扱いなど前例がないため非常に困難を伴ったが、アカデミアによる薬事開発の成

功例として後続課題の範となりうる成果を得た。

**F. 健康危険情報**

当施設からは特になし

**G. 研究発表**

I. 論文発表 (0件)

II. 学会発表

A. 国際学会 (0件)

B. 国内学会 (0件)

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 平成26年度 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia and therapeutic implications	<i>Front Microbiol</i>	5	410	2014
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	<i>Congenit Anom (Kyoto)</i>	54(4)	243-5	2014
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)	<i>J Vet Med Sci</i>	76(8)	1173-6	2014
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.	<i>Cytokine</i>	68(2)	118-26	2014
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.	<i>BMC Pulm Med</i>	14	37	2014
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.	<i>Cytotherapy</i>	16(5)	653-61	2014

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	<i>Respir Investig</i>	52(1)	75-79	2014
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	<i>J Immunol Methods</i>	402(1-2)	57-70	2014
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.	<i>Respirology</i>	19(2)	246-52	2014
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.	<i>Chest</i>	145(4)	729-37	2014
中田光	稀少肺難病の医師主導治験を行うに至った経緯と戸惑い	<i>PHARMSTAGE</i>	13(10)	37-41	2014
Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, Kumasaka T, Koike K, Takahashi K, Seyama K.	Computed tomographic features of lymphangiomyomatosis: evaluation in 138 patients	<i>Eur J Radiol</i>	84(3)	534-41	2014
Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K.	What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangiomyomatosis (LAM): Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cytoreduction	<i>Respir Investig</i>	52(4)	274-6	2014

Haga T, Kataoka H, Ebana H, Otsuji M, Seyama K, Tatsumi K, Kurihara M.	Thoracic endometriosis-related pneumothorax distinguished from primary spontaneous pneumothorax in females	<i>Lung</i>	192(4)	583-7	2014
Murakami A, Hayashi T, Terao Y, Mori T, Kumasaka T, Seyama K, Takahashi K.	Cystic, nodular and cavitory metastases to the lungs in a patient with endometrial stromal sarcoma of the uterus	<i>Intern Med</i>	53(9)	1001-5	2014
Kuriyama S, Morio Y, Toba M, Nagaoka T, Takahashi F, Iwakami S, Seyama K, Takahashi K	Genistein attenuates hypoxic pulmonary hypertension via enhanced nitric oxide signaling and the erythropoietin system	<i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i>	306(11)	L996-L1005	2014
Kumasaka T, Hayashi T, Mitani K, Kataoka H, Kikkawa M, Tobino K, Kobayashi E, Gunji Y, Kunogi M, Kurihara M, Seyama K.	Characterization of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: histopathological and morphometric analysis of 229 pulmonary cysts from 50 unrelated patients	<i>Histopathology</i>	65(1)	100-10	2014
関谷 充晃, 瀬山 邦明, 高橋 和久	【動悸・息切れ-ヤバい病気の見つけ方 そして見つからなかった時の対処法】 動悸・息切れが主訴の患者に出会ったら 慢性呼吸不全を見落とさないために	総合診療	25(1)	26-29	2015
荒野 直子, 関谷 充晃, 守尾 嘉晃, 長岡 鉄太郎, 瀬山 邦明, 高橋 和久, 鈴木 健司, 植草 利公, 菊池 賢	診断に難渋した肺 Mycobacterium xenopi症の1例	結核	89(12)	841	2014
江花 弘基, 溝渕 輝明, 岩渕 千雅子, 熊坂 利夫, 瀬山 邦明, 栗原 正利	Bedside Teaching 呼吸器科医が遭遇するBirt-Hogg-Dube症候群	呼吸と循環	62(11)	1087-1094	2014
瀬山 邦明, 安藤 克利, 江花 弘基	【すぐ役に立つ-呼吸器薬の標準的使い方】 その他の呼吸器疾患 リンパ脈管筋腫症	<i>Medicina</i>	51(10)	1926-1929	2014
鈴木 一廣, 飛野 和則, 瀬山 邦明, 桑鶴 良平	【症例の比較で学ぶ画像診断 胸部50選】 びまん性肺疾患 嚢胞性疾患 多発肺嚢胞	画像診断	34(11)	148-151	2014

飛野 和則, 芳賀 高浩, 栗原 正利, 熊坂 利夫, 瀬山 邦明	【ブラ・気胸の診断と読影】女性気胸の胸部CT画像所見の検討	日本気胸・ 嚢胞性肺疾患学会雑誌	14(1)	30-34	2014
瀬山 邦明	嚢胞はなぜ生じるのか?	日本気胸・ 嚢胞性肺疾患学会雑誌	14(1)	2-6	2014
長瀬 隆英, 瀬山 邦明, 平井 豊博, 本間 栄	難病対策の見直しをめぐって	呼吸と循環	33(8)	747-753	2014
鈴木 一廣, 瀬山 邦明, 飛野 和則, 桑鶴 良平	呼吸機能障害を来す病態の画像 嚢胞性肺疾患	呼吸と循環	62(9)	868-872	2014
瀬山 邦明	【内科疾患 最新の治療 明日への指針】(第1章)呼吸器 リンパ脈管筋腫症	内科	113(6)	1039-1040	2014
伊藤 佳奈美, 福田 洋, 矢野 友実子, 安藤 知春, 飯田 典宏, 堀 賢, 瀬山 邦明, 佐藤 裕之	大学教職員におけるヘルスリテラシーの関連因子の解析	CAMPUS HEALTH	51(1)	189-191	2014
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 Pulmonary Medicine	in press		2014
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	308(2)	105-117	2014
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	68(2)	118-26	2014

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.	<i>Chest</i>	145(4)	729-37	2014
Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators.	Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease	<i>Ann Am Thorac Soc</i>	11(10)	1511-9	2014
Taniguchi N, Konno S, Isada A, Hattori T, Kimura H, Shimizu K, Maeda Y, Makita H, Hizawa N, Nishimura M.	Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary disease.	<i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>	113(1)	31-36	2014
Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group.	The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma	Pharmacogenet Genomics	24(5)	246-55	2014
Kambara K, Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Nagai K, Konno S, Nishimura M.	Effect of lung volume on airway luminal area assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease.	PLoS One	9(2)	e90040	2014
Yoshida T, Nagai K, Inomata T, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M.	Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury.	<i>Respir Physiol Neurobiol</i>	191	75-83	2014
Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators.	Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study.	<i>Eur Respir J</i>	43(5)	1289-97	2014



鈴木 雅	肺の構造・機能解析におけるCTの役割	呼吸と循環	62(8)	7868-92	2014
Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, Matsumoto K, Marutsuka T, Shinohara H, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Meinoshin O, Date H	Japanese Association for Chest Surgery Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases	<i>J Thorac Cardiovasc Surg</i>	149(1)		2014
Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, Tode N, Kobayashi M, Ebina M, Nukiwa T, Irokawa T, Ogawa H, Akaike T, Okada Y, Kurosawa H, Kikuchi T, Ichinose M.	Mesenchymal Stem Cells Correct Inappropriate Epithelial-mesenchyme Relation in Pulmonary Fibrosis Using Stanniocalcin	<i>Mol Ther</i>	23(3)	549-60	2014
Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H.	A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients	<i>Gen Thorac Cardiovasc Surg</i>	63(3)	164-72	2014
Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, Suzuki K, Kataoka K, Sugiyama Y, Kondo T, Date H	Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer.	<i>J Thorac Cardiovasc Surg</i>	147(5)	1604-1611	2014
Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Tanaka S, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Kohno N.	Differences in serum SP-D levels between German and Japanese subjects are associated with SFTPD gene polymorphisms	<i>BMC Med Genet</i>	15	4	2014
Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Costabel U.	Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis	<i>Respir Med</i>	108	1031-1039	2014
渡辺 憲太朗	上葉肺線維症	呼吸器内科	25(2)	263-266	2014

Seiya KATO Members: Nobuo NISHIMURA, Shingo TAKANASHI, Hidetoshi IGARI, Tomokazu INAGAKI, Saburo IZUMI, Akira IKARI, Osamu TOKUNAGA, Jiro OKIMOTO, and Kentaro WATANABE	TREATMENT GUIDELINES FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION	結核	89(1)	21-37	2014
Satoshi Takeda a, c, *, Takanori Akagi a, c, Hiroyuki Miyazaki a, Masaru Kodama a, c, Satoshi Yamamoto b, Takahiro Beppu d, Takashi Nagahama d, Toshiyuki Matsui d, Kentaro Watanabe c, Nobuhiko Nagata	Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn' s disease	<i>Respirator y Medicine Case Reports</i>	12	16-18	2014
青山 崇、田中 誠、廣 田貴子、石井 寛、藤田 昌樹、渡辺憲太郎	両肺の多発性陰影と膿痂疹 を呈したLemierre症候群の 1例	日本呼吸器 雑誌	3(2)	260-264	2014
澤田芳雄、北里裕彦、渡 辺憲太郎、岡元昌樹、岩 間映二、吉見通洋、岡林 寛、高田昇平、川山智 隆、星野友昭	病理組織学的にUIPとRB がオーバーラップした喫 煙関連間質性肺炎疾患の1 例	日本胸部臨 床	73(5)	580-586	2014
Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, Tanaka M, Tashiro N, Ishii H, Shiraishi M, Fujita M, Nagata N and Watanabe K.	The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis	<i>European Respirator y review</i>	23	263-266	2014
Ishii H, Kushima H, Watanabe K, Kadota J.	Two cases of pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal women	<i>Respirator y Investigat ion.</i>	52	261-264	2014
Ishi H, Kushima H, Komiya K, Okada F, Watanabe K, Kadota J.	Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T- cell lymphoma	<i>Respirator y Investigat ion.</i>	52	265-268	2014
渡辺憲太郎、柳澤 純、 白石武史、藤田昌樹、白 石素公、石井 寛、北里 裕彦、松本武格、廣田貴 子、岩崎昭憲、竹下盛 重、鍋島一樹	肺移植に続発した肺胞蛋白 書	<i>THE LUNG perspectiv es</i>	22(3)	230-234	2014

石井 寛、渡辺憲太朗	全身性疾患の肺病変 第5章 他臓器疾患の肺病変「炎症性腸疾患の肺病変」	最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 85	第5章	177-182	2014
渡辺憲太朗	ATS/ERS 2013 IIP分類と今後の課題、I P P F E の臨床と病理・病態	日本胸部臨床	73(11)	1307-1319	2014
Takako Hirota, Yuji Yoshida, Yasuhiko Kitasato, Michihiro Yoshimi, Takaomi Koga, Nobuko Tsuruta, Masato Minami, Taishi Harada, Hiroshi Ishii, Masaki Fujita, Kazuki Nabeshima, Nobuhiko Nagata and Kentaro Watanabe	Historical evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis	<i>Histopathology</i>	66(4)	545-554	2014
井形文保、石井 寛、平野涼介、廣田貴子、白石素公、渡辺憲太朗	非小細胞癌に対するペメトレキセドによる維持療養中に生じた薬剤性肺炎の2例	呼吸	34(2)	199-203	2014