

稀少肺難病との闘いーリンパ脈管筋腫症の国際共同臨床試験

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

Fight Against Rare Lung Diseases Multi - Center International Sirolimus Trial for Lymphoangioliomyomatosis

Koh NAKATA

Professor,

Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

リンパ脈管筋腫症 (Lymphangioliomyomatosis ; LAM) は若年女性が罹り、予後不良の難病である。ラパマイシン標的蛋白質 (mTOR) 阻害薬のシロリムスが有効であることが、医師主導の国際的な多施設共同臨床試験 (Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus Trial ; MILES 試験) で検証され、2011年3月16日のThe New England Journal of Medicineに報告された。生命科学医療センターと第二内科呼吸器グループは、厚生労働科学研究費「臨床試験推進研究事業」賞を得て、近畿中央胸部疾患センターとともに同試験に参加し、試験の成功に貢献した。参加までの経緯と結果について述べたい。

Abstract

Lymphangioliomyomatosis (LAM) is an uncommon lung disease that affects mostly female. LAM has an insidious onset, and is typically slowly progressive. Until recently, there was no proven therapies for LAM except for lung transplantation. To assess the effect of sirolimus, a mTOR inhibitor, on biological and clinical markers of lung function and to assess the safety, a trial was designed as a multi - center international, phase III, randomized, double - blind, placebo - controlled intention to treat (MILES trial). Respiratory disease group in The Second Department of Medicine and Bioscience Medical Research Center, Niigata University Hospital participated in the trial with Kinki Chuo Chest Medical Center and enrolled total 24 patients in Japan. On one year of oral sirolimus, patients with LAM and moderate respiratory impairment had significant but modest

Reprint requests to: Koh NAKATA
Bioscience Medical Research Center
Niigata University Medical and Dental Hospital
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951 - 8520 新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
中 田 光

benefits on lung function and measures of quality of life or functional performance. The safety profile of the drug was acceptable and consistent with the known toxicities. Thus, Japanese research group contributed to the success of MILES trial.

Key words: Lymphangioliomyomatosis, clinical trial, FEV1.0, FVC

MILES 試験に至る経緯

事の始まりは、2003年にシンシナティ小児病院のブルストラップネル教授とシンシナティ大学のフランクマッコーマック教授らが呼びかけて、米国保健研究所の予算で、稀少肺疾患コンソーシアムが結成されたことにある。そのメンバーに近畿中央胸部疾患センターの井上部長とともに選ばれ、肺胞蛋白症、リンパ脈管筋腫症(LAM)、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症、家族性肺線維症の国際共同研究を進めていくこととなった(図1)。稀少であるが故に一国のみでは、データベースを作成したり、病因を解明したり、臨床試験を実施するのが難しくても、国際共同で患者

を登録することで、集学的な研究が進むことが期待された。

LAMは若年女性に好発し、肺や腎、リンパ管などで起源不明の平滑筋様細胞(LAM細胞)が異常に増殖する稀少難病である。通常、肺に転移し、多発性嚢胞を形成し、徐々に進行し、呼吸不全に至る。LAMには、常染色体優性遺伝性疾患である結節性硬化症(TSC)に合併するTSC-LAMと非遺伝性の孤発性LAMがある。2003、2006年度に行われた全国疫学調査¹⁾では、LAM患者264例(うち女性262例)の15年の予後は76%であったが、気胸の既往がある患者が69%、現時点で在宅酸素療法(HOT)を受けている患者は36%を占め、QOLの低さが際立っている。このため、

Mission: 肺稀少疾患の分野で臨床試験を実施する。
研究者・臨床家に情報を提供する。
診断サービス
医療スタッフのトレーニング

図1 2003年9月 Rare Lung Disease Consortium 結成

長年患者団体が中心となり、国の助成を要望してきたが、2009年10月に特定疾患治療研究事業の対象疾患に認定され、支払った医療費に対し公費による払い戻しが受けられるようになった。しかし、有効な治療があってこそ、こうした国の助成が生かされるというものである。

一方、前世紀の終わりにLAMの病因が解明された。細胞のがん抑制遺伝子TSC-1またはTSC-2に点変異が生じることにより、下流にあるmTORの抑制が効かなくなり、その細胞が異常増殖するために発症することが明らかにされた。mTOR阻害薬のシロリムスが治療薬の候補に挙げられ、シンシナティの腎臓病グループが中心となり、2003～04年に第I・II相試験（CAST試験）が行われた。後腹膜血管筋脂肪腫の大きさの減少を主要評価項目として、患者25例にシロリムスを1年間投与した結果、血管筋脂肪腫の大きさがMRI上で平均53.2%縮小した。驚きだったのは、期待していなかった肺一秒量や努力性肺活量の改善が見られたことである²⁾。そこで、同大学のフランクマッコーマック教授らが呼びかけ、肺稀少疾患コンソーシアムのメンバーが動いて、シロリムスのLAMへの有効性と安全性を検証するためのMILES試験が計画された。

国際共同臨床試験の困難な道のり

稀少疾患でも何カ国もが協力すれば、困難な二重盲検試験が可能になる—言うは易く行は難しで、我々には様々な困難が立ちはだかっていた。日本で稀少疾患に対する新薬の実用化を目指すには、医師主導の治験と承認薬・適応外検討会議を通す方法があるが、どちらも数年以上を要し、治験には莫大な費用もかかる。また、治験届を申請すると医薬品医療機器総合機構からプロトコルの変更を求められるのは目に見えていた。日本と米国・カナダでは医療制度があまりに異なるからである。マッコーマック教授と協議し、日本では2施設の自主臨床研究としてMILES試験に参加し、米国では日本の臨床試験の主任研究者をマッコーマック教授が務める医師主導の治験として

米食品医薬品局（FDA）に提出するという変則的な形を取ることにした。同試験で有効性と安全性を証明し、その後日本で薬事承認を目指すこととなった。

2006年にスタートしてから、患者登録まで、準備期間には約2年間を要した。プロトコルを和訳し、それをさらにバックトランスレートして米国試験本部に送り審査してもらい、米国の倫理委員会での再承認、試験スタッフの倫理教育、プロトコルトレーニングなどの過程と患者向けのMILES試験説明会を行った。2007年11月に米国試験本部からプロジェクトマネージャーが来日し、近畿と新潟の施設を監査し、スタッフに教育をした。その後、試験本部と研究費の契約交渉が開始され、2008年2月に成立した。薬剤の無償供与をしてくれるワイズ社との交渉、成立を経て、2008年4月、近畿中央胸部疾患センターと新潟大学医歯学総合病院がサイトオープンした。

研究費も決して潤沢ではなかった。2007年4月—2010年3月までは、幸い厚生労働科学研究費補助金の臨床試験推進事業で外部業者とも委託契約ができたが、期限終了後は、米国の患者支援団体—LAM財団に泣きついてなんとか試験終了にこぎ着けた。LAM財団は、試験中、日本人のLAM患者が新潟と近畿に来院するときの交通費も負担してくれていた。

試験の概要

MILES試験では、18歳以上の女性のLAM患者で、中等～重症患者を対象とした。2006年12月～10年9月に111例が登録され、89例が適格とされた。シロリムスを1日2mg投与する群（46例）とプラセボを投与する群（43例）にランダムに割り付け、投与期間と観察期間に各1年間を予定した。主要評価項目は肺一秒量の1ヵ月間の変化量、副次的評価項目は、努力性肺活量の改善や肺気量、精密肺機能検査、6分間歩行距離、VEGF-D値、QOLのスコアなどの1年間の変化とした。

全例が1年間の服薬を終了する2010年9月初

旬まで試験は続行されたが、予算不足から観察期間は打ち切れ、最終解析が2010年11月に行われた。

シロリムスの効果に改めて驚く

MILES 試験中から新潟に来院される患者さんの様子から、シロリムスが効いているのではないかと期待を持っていたが、一昨年の暮れにフランクマッコーマック教授からその結果を聞いたときは震えた。投与期間中の1ヵ月間のFEV1.0の変化量は、プラセボ群の $-12 \pm 2\text{mL}$ に対し、シロリムス群は $1 \pm 2\text{mL}$ で有意差が認められた ($P < 0.001$, 図2)。投与期間1年間のFEV1.0の変化量は、プラセボ群に対しシロリムス群で153mL少なかった。投与期間のFVCの変化量は、プラセボ群の $-129 \pm 233\text{mL}$ に対し、シロリムス群は $97 \pm 260\text{mL}$ となった ($P = 0.001$, 図2)。ただし、肺機能が改善したのはシロリムス群の約半数にとどまった。さらに、VEGF-D値、包括的な健康関連のQOLのスコアなども、投与期間にシロリムス群で有意に改善した。控えめに評価しても、シロリムスはLAM患者の一部で肺機能の低下を遅らせる効果があるといえる。またVEGF-D値については、治療効果のバイオマーカーとなる可能性がある。

試験のもう一つの目的はシロリムスの安全性の

確認だったが、皮疹、口内炎、下痢、脂質異常症などの有害事象は、プラセボ群と比べてシロリムス群で頻度が高かったが、多くは軽症であった。入院を要する重症の有害事象の頻度は、両群で有意差はなかった。ただし、海外でシロリムス群の患者1例に心膜炎が発生し、心タンポナーデに進行した(ICUで治療後回復した)。

薬事承認までのシナリオ

3月にMILES試験の結果が報道され、患者の中には、シロリムスを個人輸入する人も現れている。危惧されるのは、医師に伝えないことである。LAMではシロリムスの長期服用が必要と考えられるが、長期的な安全性のデータはなく、今後の課題である。また、MILES試験では除外された患者でも、効く可能性もある。試験とは別にシロリムスを用いたところ、劇的に改善したケースがあった。この患者は乳糜胸水の貯留で試験に参加できなかった。呼吸困難がHugh-Jones分類のV度となり、入院と胸水ドレナージ、HOTを要した。患者の強い希望でシロリムスの服用を続行すると、投与開始後約3ヵ月で胸水が徐々に減少し、呼吸困難が軽減。約8ヵ月でHOTから完全に離脱、約1年で社会復帰した。

製造販売元は、ワイス社からファイザー社へと移ったが、2011年6月、ファイザー社は日本での

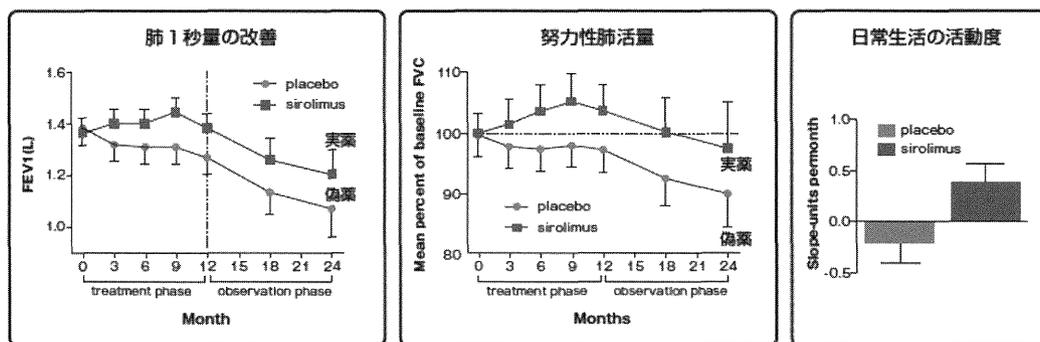


図2 MILES試験の有効性：左：肺1秒量の経時的変化 中：努力性肺活量の経時的変化 右：日常生活の活動量(QOL)の一年間の改善度 ■実薬 □偽薬

薬事承認申請はしないことを決めた。その代わりに、日本ではシロリムスを他社へライセンスアウトする方針を決め、ノーベルファーマ社が販売権を得た。一方、日本で多くのLAM患者が安全にシロリムスを服用できるようにするため、生命科学医療センターと第二内科呼吸器グループは医師主導治験を企画した。この企画は、2012年4月厚生労働科学研究費難治性疾患等克服研究事業に採択された。6月29日医薬品医療機器総合機構に治験届を提出し、9月5日より全国9施設共同医師主導治験が開始された。順調に進めば2013年6月に薬事承認申請を行ない、2014年3月に承認の見込みである。

文 献

- 1) 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査ー第2回日全国横断調査ー 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班 平成20年度研究報告書 (主任研究者：久保恵嗣) 117-125, 2009.
- 2) Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Jenifer M, Leonard RN, Schmithorst VJ, Laor T, Brody AS, Bean J, Salisbury S and Franz DN: NEJM 358: 140-151, 2008.