

令和2年3月27日

【厚労省・CIN】第6回臨床開発環境整備推進会議

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
疾患登録システム(患者レジストリ)を活用した臨床研究・医師主導治験の推進

難治性リンパ管異常に対する シロリムス療法確立のための研究

研究代表者 小関道夫

岐阜大学医学部附属病院小児科

“ 難治性リンパ管疾患 ”

リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病



頸部、胸部に浸潤、呼吸障害、凝固異常
致死的、生涯に渡り、苦しむ

小児慢性特定疾患および難病に指定

脈管系疾患 > 大分類: 脈管奇形

6 リンパ管腫
りんぱかんしゅ
lymphangioma

7 リンパ管腫症
りんぱかんしゅしょう
lymphangiomatosis

167	リンパ管腫症/ゴーハム病
168	巨大リンパ管奇形(頸部顔面病変) (リンパ管奇形=リンパ管腫)

推定患者数: 難治性リンパ管腫: 約600名、リンパ管腫症/ゴーハム病: 100名程度 2



完全切除は難しい場合が多く、正常機能に影響を与える

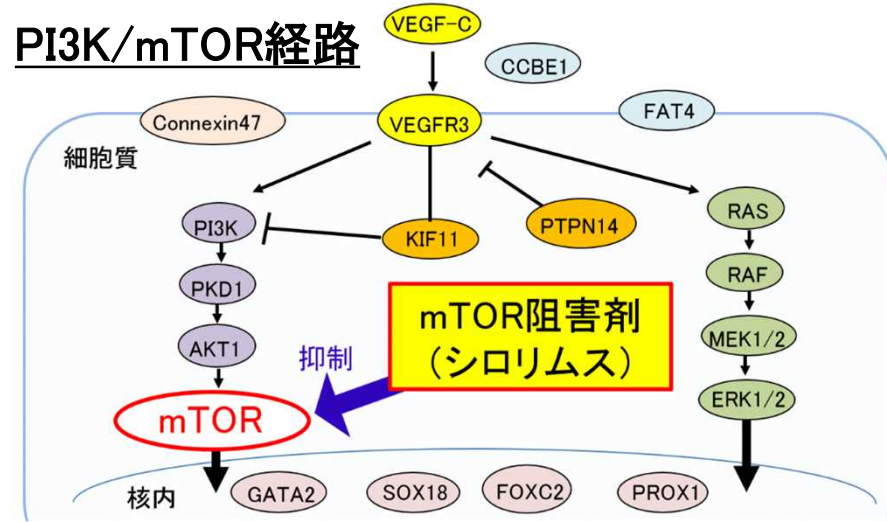


対症療法が主

気管挿管、気管切開、長期間のドレナージ留置・・・
 全身性病変、出血傾向のため**施行困難**な症例も
 重篤な**晩期合併症**（放射線治療の骨成長障害、二次癌など）のリスク

確立された治療法がなく、**薬事承認が得られている医薬品は無い**
有効かつ安全性の高い治療法の開発が急務

シロリムスの作用機序、国内外の開発状況



mTOR阻害剤(シロリムス)は「抗リンパ管新生作用」によって、リンパ管内皮細胞の働きを抑制、リンパ液の産生や漏出を抑え、「病変を縮小」させる

【シロリムスの国内外での承認状況】

- ・1999年に米国、ヨーロッパで、腎移植患者における臓器拒絶反応の予防で承認 「Rapamune(ファイザー社)」
- ・本邦ではリンパ脈管筋腫症(Lymphangiomyomatosis:LAM)に対し、医師主導治験後、本邦が世界初で承認
2014年12月より、**ノーベルファーマ株式会社**より**ラパリムス**が販売

- ・2016年10月に先駆け審査指定制度の対象品目に指定

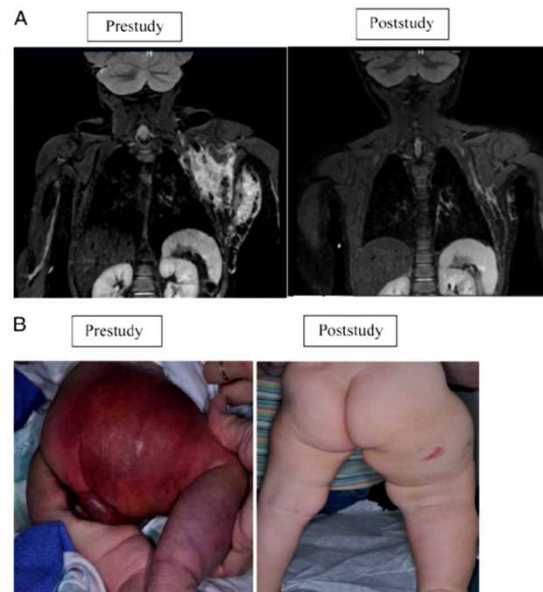


2016年1月

米国シンシナティ、ボストンで行われた多施設共同第Ⅱ相試験

Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies

(Adams D. Pediatrics 2016)



難治性脈管異常 0～29歳の60例
(2009年～2013年)

6ヶ月時点、57例中、47例(83%)に有効性を認めた
カサバツハメリット現象を伴ったカポジ型血管内皮腫、
リンパ管腫症、ゴーム病については、100%

Grade3以上の有害事象：
血球異常27%、胃腸障害3%、高脂血症3%

本薬の有効性・安全性が示唆される臨床試験成績が示された

あくまでも探索的な研究で、ファイザー社は本疾患に対する承認適応を取る予定はない

本研究開発は、世界初の承認に向けた先進的な研究

先行する臨床研究の結果報告

Ozeki et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:141
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

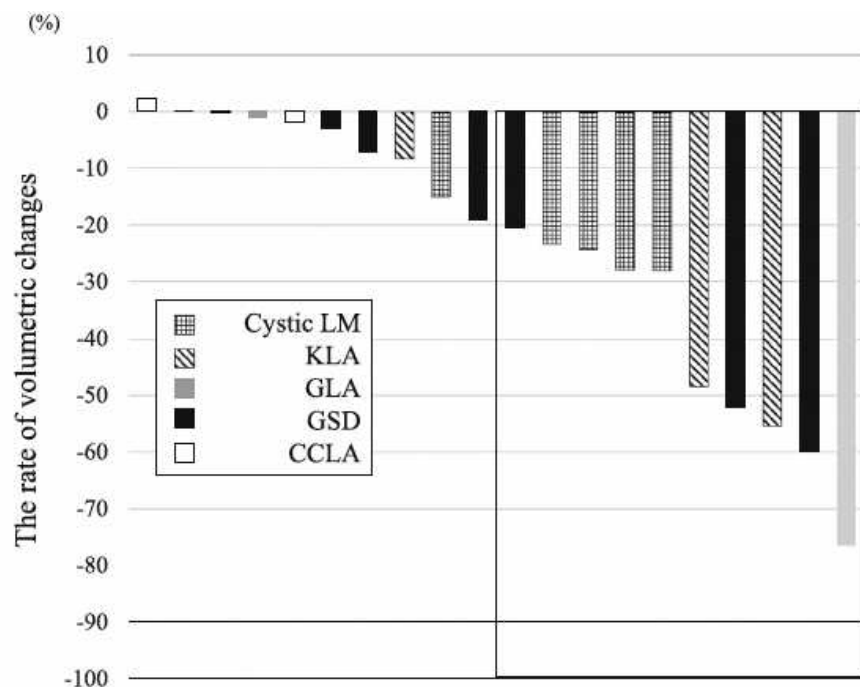
RESEARCH

Open Access



The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies

Michio Ozeki^{1,2*}, Akifumi Nozawa¹, Shiho Yasue¹, Saori Endo¹, Ryuta Asada^{2,3}, Hiroya Hashimoto³ and Toshiyuki Fukao¹



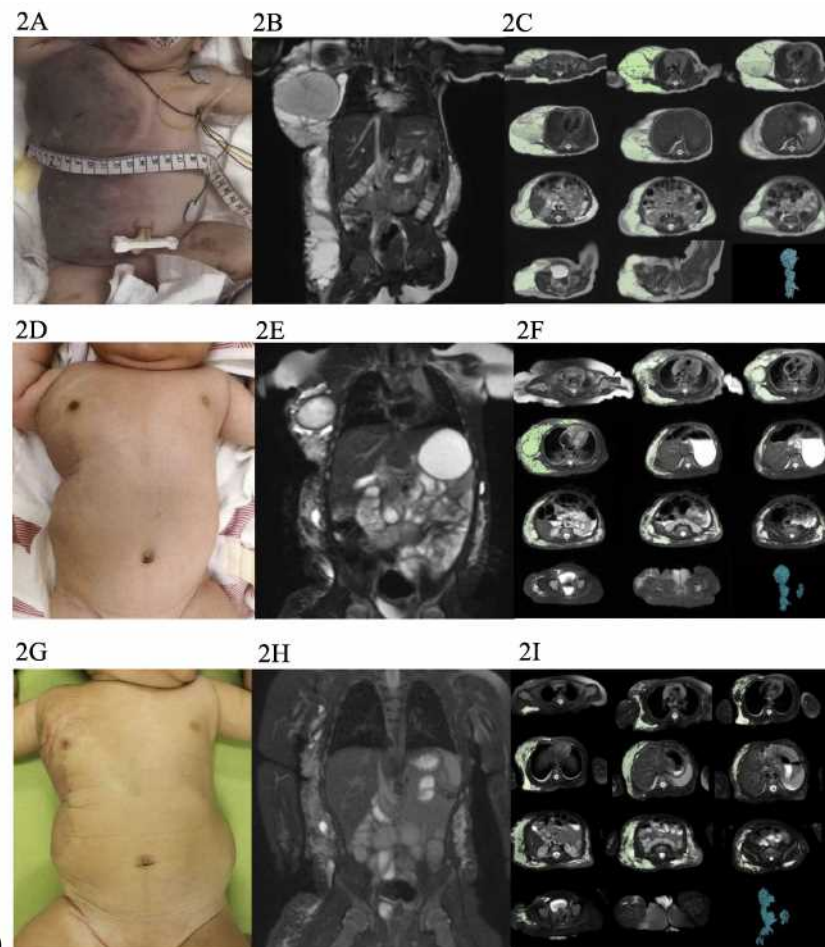
高い有効性と安全性
重症度スコア、QOLスコアの改善を示した

(Orphanet J Rare Dis, 2019)

Table 1 Severity scores for vascular anomalies

		Score of 0	Score of 1	Score of 2	Score of 3	Score of 4	Score of 5	Score of 6
Bleeding/hemorrhage	Low risk regions (skin and mucosa)	None	Mild without treatment	Moderate without treatment	Severe, transfusion indicated	Very severe with hemodynamic instability	Severe, transfusion indicated	Fatal, bleeding or death
	High risk organs (gastrointestinal tract and lungs)	None	Mild without treatment	Moderate without treatment	Severe, transfusion indicated	Moderate without transfusion	Severe, transfusion indicated	Very severe or death
Thrombotic lesions	Frequency	None	Mild symptoms without treatment (PFO, DVT)	Mild symptoms without treatment	Chronic continuous symptoms, organ administration required (PFO) & IV and/or oral	Chronic continuous symptoms, organ administration required (PFO) & IV and/or oral	Severe symptoms, continuous drainage and surgery required (PFO) & IV and/or oral	Very severe symptoms, continuous drainage and surgery required (PFO) & IV and/or oral
	Cardiac	None	Very mildly symptomatic	Mildly symptomatic without treatment	Moderate treatment required	Moderate or severe, organ administration required (PFO)	Severe, with continuous drainage or surgery required, or heart failure (PFO & IV)	Very severe, with continuous drainage or surgery required, or heart failure (PFO & IV)
Abdominal lesions	None	Very mildly symptomatic	Moderately symptomatic without treatment	Severe, treatment required	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Fatal or death
Bone lesions	None	Very mildly symptomatic	Moderately symptomatic without treatment	Severe, treatment required	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Fatal or death
Cutaneous lesions	None	Very mildly symptomatic	Moderately symptomatic without treatment	Severe, treatment required	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Fatal or death
Neurological symptoms	None	Very mildly symptomatic	Moderately symptomatic without treatment	Severe, treatment required	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Very severe with continuous intervention or surgery	Fatal or death
Cough/dyspnea and hemoptysis	Normal	Mild cough/dyspnea or hemoptysis	Moderate cough/dyspnea or hemoptysis (PE 5-100 x 10 ⁶ /L)	Moderate cough/dyspnea or hemoptysis (PE 10-100 mg/dL or 10-100 mg/dL)	Severe cough/dyspnea or hemoptysis (PE 200-1000 mg/dL)	Very severe cough/dyspnea or hemoptysis (PE 200-1000 mg/dL)	Very severe cough/dyspnea or hemoptysis (PE 200-1000 mg/dL)	Fatal or death
Functional status	Normal	Disrupted and mild or mild body weight loss (5%)	Moderately disrupted and mild body weight loss (5-10%)	Severely disrupted and moderate body weight loss (10-15%)	Very severely disrupted and severe body weight loss (15-20%)	Extremely severely disrupted and severe body weight loss (20-30%)	Very severely disrupted and severe body weight loss (20-30%)	Fatal or death

リンパ管疾患
の重症度スコアを作成



症例登録システム「難治性リンパ管疾患レジストリ」の利活用

- ・本邦におけるリンパ管疾患患者の全国症例の把握
- ・AMEDリンパ管疾患研究班(難治性リンパ管疾患レジストリを活用したリンパ管疾患鑑別診断法の確立及び最適治療戦略の導出:藤野班)が主体に運用、管理
- ・リンパ管疾患に関する情報を提供するホームページである「リンパ管疾患情報ステーション」内で構築 (CIN患者レジストリ検索システムに登録)



ID、パスワードが発行され、各自がログインし、対象症例を連結可能匿名化して1例毎に症例登録、データ入力

登録状況(2020年1月時点)
難治性リンパ管疾患 約1900例
(リンパ管腫:約1800例 リンパ管腫症、ゴーハム病:18例)

レジストリの活用目的

自然歴調査、患者数や患者分布の把握

被験者リクルートへの活用、治験対照群としての活用

バイオバンクの活用、バイオマーカーの探索、遺伝子解析研究

難治性リンパ管疾患レジストリについては、リンパ管疾患のうち、難治性リンパ管異常（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）が主の対象疾患である。その他のリンパ管疾患（先天性リンパ浮腫、リンパ管拡張症など）についても、症例登録および情報収集が可能なシステムとなっている。

- ・国内のリンパ管疾患患者のデータが網羅的に収集されている
- ・症例登録した医師と施設が特定可能



・治験候補となる患者の直接的な治験参加の**リクルート**に利用

- ・1800を超える症例データ
- ・治験の評価項目を意識した調査項目
- ・既存の治療毎のアウトカムのデータ



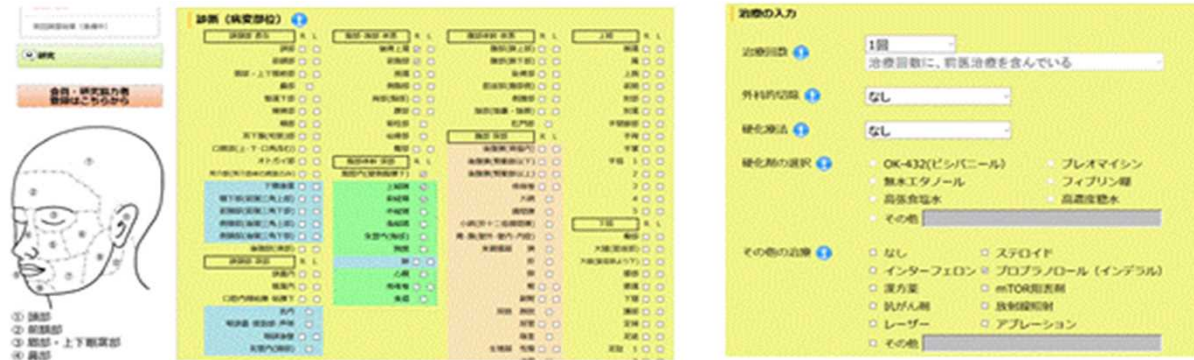
・治験の**外部対照群**として、治験の治療群との比較検討が可能

・閾値、期待値など治験に必要な情報を収集

・治療指針、診療ガイドライン作成のためのエビデンス

リンパ管腫(奇形)に対するデータ項目

- 1) 基本情報: 生年月、出生地、性別、初診時期、発症時期、既往歴、家族歴
 - 2) 症状: 外観、限局性リンパ管腫病変の有無、気道狭窄、経口摂取困難、運動障害、臓器等の機能障害、リンパ漏、出血、疼痛、痒み、感染)、現状の評価(治療状況など)など
 - 3) 診断: 発見時期、診断名、最大径、推定体積、骨病変の有無、初診時の重症度
 - 4) 治療: 治療回数、再発、外科的切除、硬化療法、そのほかの治療
- さらに病変部位(気道浸潤、縦隔病変、腹部病変など)毎に細かい設問を設定し、それぞれの臨床問題(例: **気管切開の適応**、**縦隔病変**、**腹部病変の治療適応**)を調査



Surgery Today
<https://doi.org/10.1007/s00595-018-1755-3>

ORIGINAL ARTICLE

Indications for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation: analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno¹ · Akihiro Fujino² · Yasuhide Morikawa³ · Tadashi Iwanaka⁴ · Shunsuke Nosaka⁷ · Kentaro Matsuoka⁸ · Noriaki Usui⁹

気管切開の適応 (場所、病変範囲などで決定可能)

(Surg Today, 2019)

Surgery Today (2018) 48:716–725
<https://doi.org/10.1007/s00595-018-1640-0>

ORIGINAL ARTICLE

Treatment of mediastinal lymphatic malformation in children: an analysis of a nationwide survey in Japan

Shigeru Ueno¹ · Akihiro Fujino² · Yasuhide Morikawa³ · Tadashi Iwanaka⁴ · Yoshiaki Kinoshita⁵ · Michio Ozeki⁶ · Shunsuke Nosaka⁷ · Kentaro Matsuoka⁸ · Noriaki Usui⁹

縦隔病変の治療適応

Table 7 Tracheostomy and airway contact

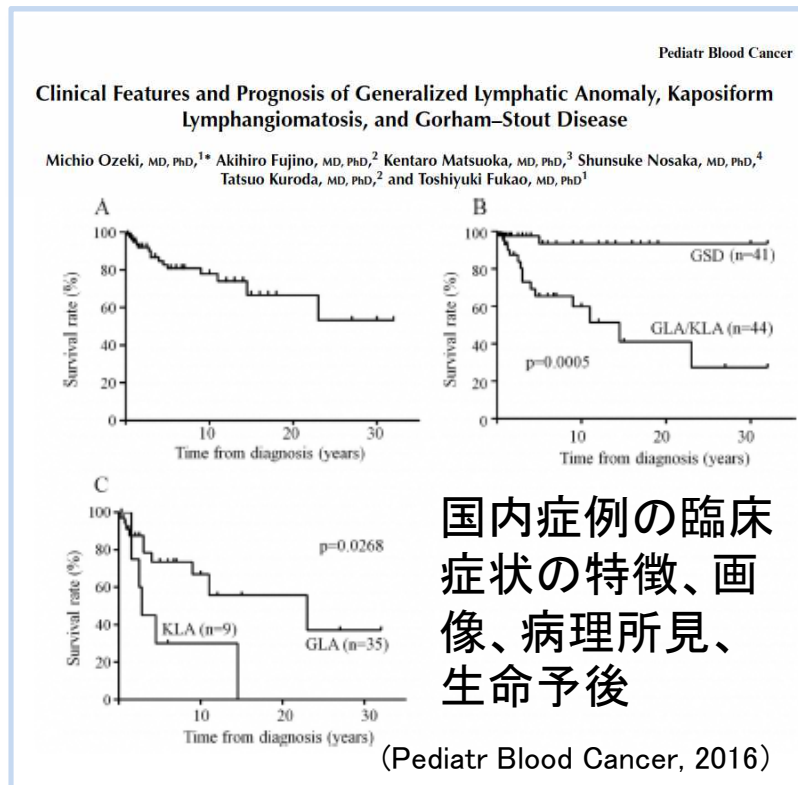
Tracheostomy	Airway contact (+)	Airway contact (-)
Required (n=20)	20	0
Not required (n=64)	34	30

($P < 0.05$; significant difference)

(Surg Today, 2018)

リンパ管腫症、ゴーハム病に対するデータ項目

- 1) 基本情報: 診断名、生年月、出生地、性別、初診時期、発症時期、既往歴、家族歴
- 2) 臨床症状: PS、ペインスケール、骨、胸部、腹部、皮膚、神経症状、血液検査、出血、栄養状態、感染、重症度スコア
- 3) 診断: 診断の根拠となった検査法、特徴的な所見、病理検査など
- 4) 治療: 内科的治療(薬の種類、量、期間、効果など)、栄養療法(内容、期間など)、外科的治療(治療の内容、効果など)
- 5) 転帰: 生死、診療状況、PS、ペインスケール、初診時と比較した臨床症状に変化、病変のサイズ、治療効果など



Received: 12 March 2019 | Revised: 18 May 2019 | Accepted: 20 May 2019
DOI: 10.1002/pbc.27878

Pediatric Blood & Cancer | | WILEY

RESEARCH ARTICLE

Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis

Michio Ozeki¹ | Akifumi Nozawa¹ | Norio Kawamoto¹ | Akihiro Fujino² | Satoshi Hirakawa³ | Toshiyuki Fukao¹

TABLE 2 Characteristics of patients with GLA and KLA

	GLA group (n = 21)	KLA group (n = 11)	P ^a
Gender (n = male, %)	10 (48)	8 (73)	<0.01 ^b
Age at examination (yrs)			
Bone lesions, n (%)			
Mediastinal mass, n (%)			
Pleural effusion, n (%)			
Hemorrhagic pericardial pleural effusion, n (%)			
Ascites fluid, n (%)			
Splenic involvement, n (%)			
Coagulation disorder, n (%)	12 (57)	11 (100)	0.01 ^b
Mild thrombocytopenia, n (< 10 ⁵ cells/ μ L) (%)	6 (29)	10 (91)	<0.01 ^b
Severe thrombocytopenia, n (< 5 \times 10 ⁴ cells/ μ L) (%)	2 (10)	8 (73)	<0.01 ^b
5-Year overall survival (%)	76.2	36.4	0.04 ^d

TABLE 3 Cytokine profiles of GLA, KLA and healthy control groups

	GLA group (n = 21)	KLA group (n = 11)	Control group (n = 40)
Median (95% CI)			
VEGFA	26.66 (15.1–109.2)	0.15	43.34 (9.6–79.2)
VEGFB	189.4 (158.1–294.2)	0.37	168.7 (131.7–257.7)
VEGFC	65 (15.6–257.3)	0.26	112.3 (22.8–418.1)
VEGFR1	221 (72.3–153.2)	0.88	214 (18.8–294)

レジストリ上で血漿検体を収集し、バイオマーカー検索を行った

(Pediatr Blood Cancer, 2019)

希少疾患に対する治験を実施する上での問題点

・例数が少なく、RCTなどが困難 → 単群、非盲検、無対照にならざるを得ない

・研究が進んでおらず、ヒストリカルデータが不足している、ナチュラルヒストリーですら、不明な場合も多い

→ 症例数設計が困難、同じ条件で揃えたヒストリカルコントロールのデータが必要

7.5 初診時より12ヶ月時点の診療状況

7.5.1 患者の状態 (Performance scale) (10歳以上)

正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。

7.5.2 患者の状態 (Performance scale) (10歳未満)

十分活気あり、正常。

7.5.3 (疼痛がある場合) フェイススケール

痛みなし。

7.5.4 初診時と比較した臨床症状の変化

明らかに臨床症状が改善、寛解状態となった。

7.5.5 初診時と比較した病変のサイズの変化

病変が完全に消失した。

治験の主要評価(治療後の病変の体積変化)、副次評価(PS、ペインスケール、血液検査など)項目と同じ

6.1 内科的治療

6.1.1 骨病変に対して行ったか

いいえ はい

6.1.2 種類

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ステロイド | <input type="checkbox"/> インターフェロン |
| <input type="checkbox"/> オクトレオチド | <input type="checkbox"/> サリドマイド |
| <input type="checkbox"/> mTOR阻害剤 (シロリムス、エベロリムス) | <input type="checkbox"/> プロプラノロール |
| <input type="checkbox"/> ビスホスホネート | <input type="checkbox"/> ベバシズマブ |

6.1.3 1回投与量 (幅があれば、○mg～○mg)

年齢や、疾患タイプ、重症度、実施した治療なども合わせて、後方視的にデータを収集可能

現在、登録された症例は1年毎にデータを入力することができるため、前向きにも収集している

本治験では、レジストリデータをヒストリカルコントロールとして使用

1800例のデータから、治験と同じ条件(治療歴、重症度)を満たす症例をピックアップ
これらの症例の“病変体積の変化”をヒストリカルコントロールデータとした

初診年齢	診断名	病変の部位	最大径	病変体積の変化
13歳	海綿状リンパ管腫	臀部、陰部(陰囊・陰唇)、後腹膜(骨盤内)、大腿	5cm~10cm	不変
2ヶ月	海綿状リンパ管腫	大腿、膝部、膝窩、下腿	15cm以上	不変
3歳0ヶ月	海綿状リンパ管腫	手指	5cm未満	不変
4歳10ヶ月	海綿状リンパ管腫	前腕、手関節部、手背、手掌	5cm~10cm	不変
5日齢0	血管リンパ管腫	後腹膜(骨盤内、腎動脈以下)、臀部	15cm以上	不変
6歳1ヶ月	血管リンパ管腫	側頸部(後頸三角下部)、後腹膜(骨盤内)、大腿	5cm~10cm	不変
7日齢0	血管リンパ管腫	耳下腺、側頸部、前胸部、腋窩、側腹部、肩、上前腕	15cm以上	不明
8歳10ヶ月	混合型リンパ管腫	舌内、喉頭蓋、咽頭、顎下部、頸部、胸腔内、縦隔内	10cm~15cm	不変
9歳7ヶ月	混合型リンパ管腫	臀部、鼠径部、後腹膜、後腹膜、腸間膜	10cm~15cm	不変
10月齢3ヶ月	嚢胞性リンパ管腫	腋窩	5cm~10cm	不変
11日齢0	嚢胞性リンパ管腫	顎下部、前頸部、側頸部、上縦隔	10cm~15cm	増大
12日齢0	嚢胞性リンパ管腫	下顎後窩、顎下部、前頸部、側頸部	5cm~10cm	やや縮小
13歳9ヶ月	嚢胞性リンパ管腫	腸間膜	5cm~10cm	不変
14月齢2ヶ月	嚢胞性リンパ管腫	オトガイ部	5cm~10cm	不変
15日齢0	嚢胞性リンパ管腫	前胸部、腋窩、側胸部	5cm~10cm	不変
16日齢0	嚢胞性リンパ管腫	側頸部、腋窩、上縦隔	10cm~15cm	不変
17歳11ヶ月	嚢胞性リンパ管腫	大腿	5cm未満	不変
18日齢0	嚢胞性リンパ管腫	顎下部、前頸部、側頸部、後頸部、背部、腋窩	10cm~15cm	不変
19歳9ヶ月	嚢胞性リンパ管腫	腸間膜	5cm~10cm	不変

外科的切除などの手術、硬化療法の施行例、mTOR阻害剤、プロプラノロールの使用例は臨床経過の評価に影響を与えるために省いた

既存の治療法(対症療法、薬物療法)を受けた症例の有効率

増大1例、不変 16例、やや縮小 1例、不明 1例

$$1/19 = 5.3\%$$

病変縮小した症例割合の60%信頼区間の上限は5%であり、保守的に見積もり閾値を5%と設定した。

→PMDAにデータとともに提出

治験のプロトコル論文においても、レジストリデータを用いた例数設計について記載した



2.8. Sample size

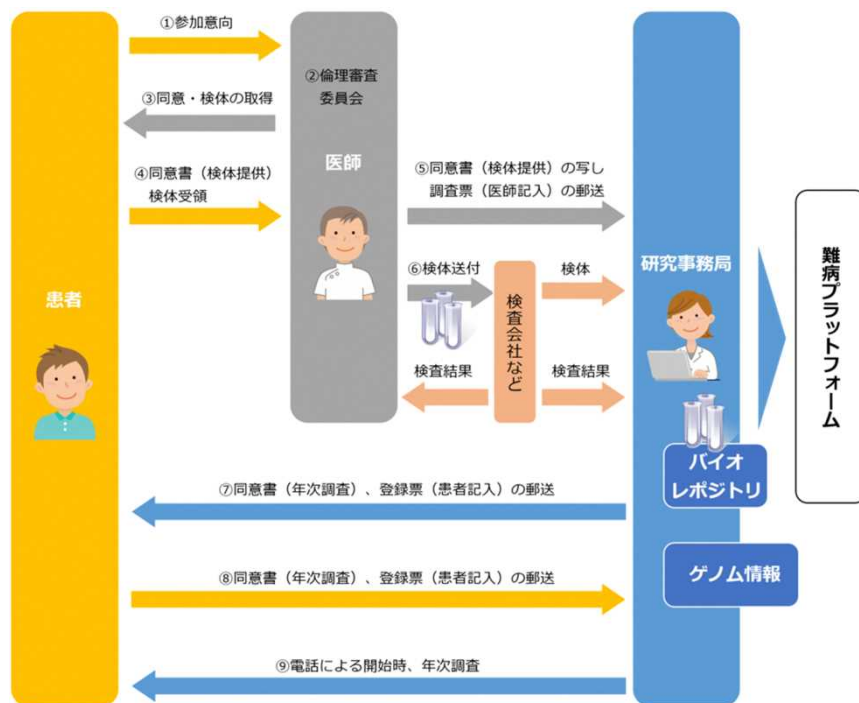
Because there is little evidence regarding the natural history of intractable LAs and the efficacy of traditional therapies for these conditions, we used retrospective data from a national survey on intractable LAs (unpublished data) to determine sample size. We examined data from 40 patients (22 with GLA, 18 with GSD) who had not received surgery, radiation therapy, or drug therapies. Volumetric changes on radiologic examination were measured and response rates were calculated retrospectively. None of the 40 patients showed radiological improvement (more than 20% decrease in volume of the target lesion) for at least 1 year. Among 19 patients with intractable cystic LM, only one (5.3%) showed radiological improvement. Thus, of the 59 cases evaluated, the lesion shrank in only one (1.7%), with a threshold response rate of 5%.

In a clinical trial conducted in the United States in 2009 that included 53 cases, the response rate (shrinkage exceeding 20% of the target lesion size) determined by MRI after 12 months of sirolimus administration (12 courses) was 52% (95% confidence interval: 35–69%)¹⁸. Furthermore, in a clinical trial in Japan (unpublished data), the response rate (shrinkage exceeding 20% of the target lesion size) for cystic LM, GLA, and GSD was 66.7% (10/15 cases) at 12 months after administration of sirolimus, while the response rate was 50.0% (4/8 cases) when patients aged 6 years or younger (who were unable to take tablets) were excluded. Thus, the expected response rate was determined as 50%. The sample size was calculated based on the probability that the lower limit of the exact 95% confidence interval for the primary endpoint would be greater than the threshold of 5%. To maintain a probability of at least 90%, nine patients were needed. In consideration of drop-out, the target sample size was 10.

希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリ

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班



2019年9月に中央倫理審査承認。10月に開始、現在までに400例が登録済。
UMIN登録済(UMIN000038417)(希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患
レジストリ RADDAR-J [1])

事務局は福岡大学形成外科

標準項目 (全ての疾患に必要な項目)	氏名、本人情報、生年月日、国籍など 難病診断名、発症時期、診断時期 社会保障、身体障害者手帳、同居人 病院名、生存
準標準項目 (収集を推奨されている項目)	家族歴、妊娠、出産歴、両親について 既往歴、合併症 生活状況、嗜好品
疾患に対する項目	発症時の症状、部位、疼痛について 付随症状、症状の悪化について 血管腫血管奇形の重症度 質問票(EQ-5D-5L)診断、治療

001-01 x +

https://wwwsub.raddarj.genome.med.kyoto-u.ac.jp/DCP/login?sys_id=001-01

初期登録時

戻る 入力完了 PDF出力 エラー 患者情報参照 元に戻す やり直し

1. 管理
2. 背景情報、既往歴
3. 難病情報
4. 疾患名
5. 生活状況、嗜好品、家族歴、妊娠出産
6. 小児関連
7. 症例情報
8. 症状重症度
9. 診断・治療
10. 調査情報
11. EQ_5D_5L

疾患名

<input checked="" type="radio"/> 脈管系腫瘍 (Vascular tumor)
<input type="radio"/> 良性脈管性腫瘍 (Benign vascular tumor)
<input checked="" type="radio"/> 局所侵襲性・境界型脈管性腫瘍 (Locally aggressive or borderline vascular tumors)
<input type="radio"/> カポシ型血管内皮細胞腫 (Kaposiform hemangioendothelioma)
<input type="radio"/> その他 (Other tumors)
<input type="radio"/> その他
<input type="radio"/> 脈管奇形 (Vascular malformation)
<input type="radio"/> その他

希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・
脈管奇形)疾患レジストリ

登録

リンパ管奇形

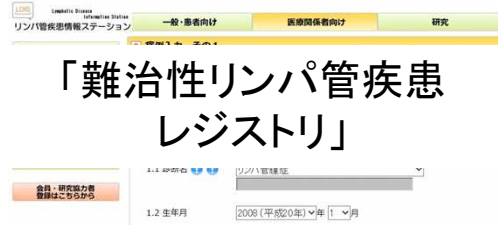
静脈奇形

混合型

共通した情報を収集

疾患レジストリの入り口(登録)

リンパ管奇形の調査



静脈奇形の調査

混合型の調査

それぞれの研究グループがそれぞれの
疾患に対応した調査を作成する

収集したデータはデータシェアリング

治験候補者データ、
リクルート

AMED研究班
(臨床研究・治験推進研究)

臨床検体も収集、保存
(血液、腫瘍細胞など)

遺伝子解析、バイ
オマーカー解析目
的に検体を回収

AMED研究班
(難治性疾患実用化研究)

その他の研究班

我々が感じた疾患レジストリの意義と課題

全国症例のレジストリを作成し、各臨床研究、治験、ゲノム解析等と連動することは非常に意義が深く、効率的

・レジストリ運用に伴う維持と、それを利活用する研究の連携、継続性が重要

ーシステム、ネットワークのアップデート等の対応

ー登録する人材が限られているため、育成が必要

ー産学官の連携等による継続した研究体制

等