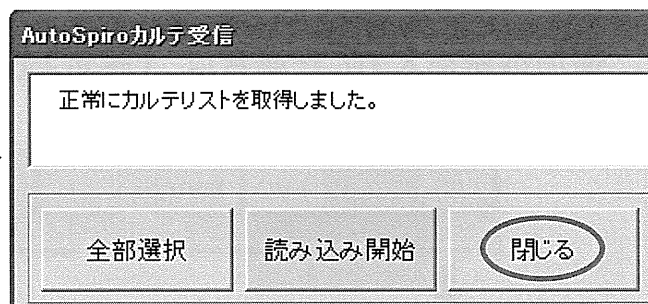
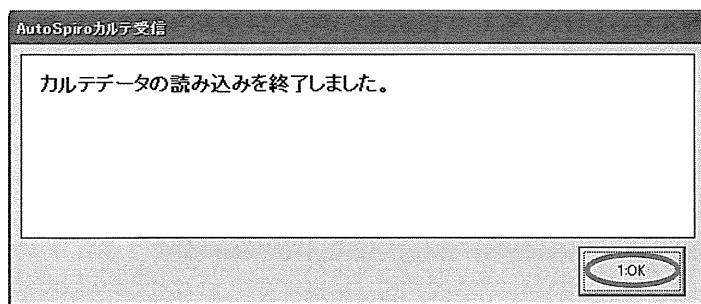
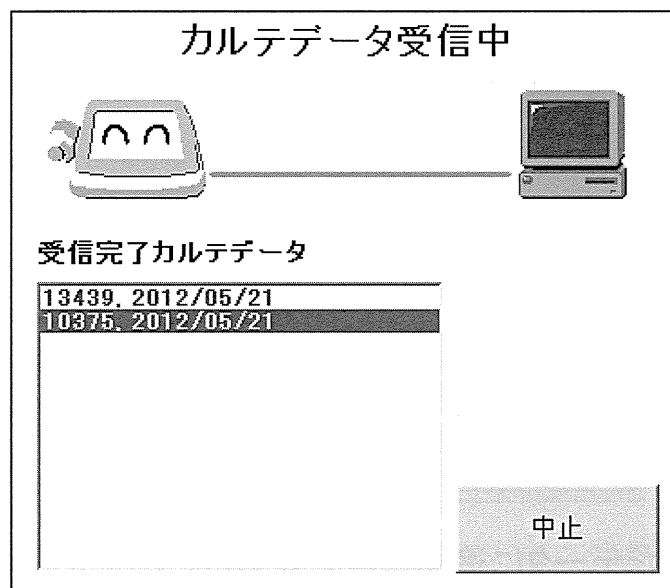


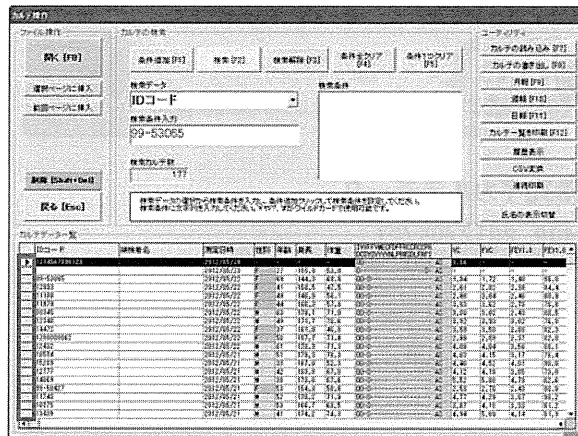
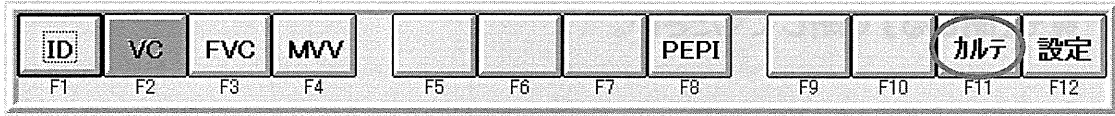
データ通信中は、【カルテデータ受信中】画面が出ます。  
受信完了後、読み込み終了メッセージが出ますので、【OK】を押してください。  
カルテ一覧も【閉じる】で閉じてください。



スパイロメータからのデータ取り込みは以上で終了です。  
スパイロメータの電源を切り、シリアルケーブルを取り外してください。

## 5. 取り込みデータの確認と追加情報の入力

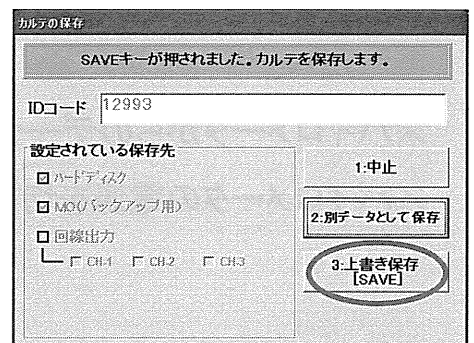
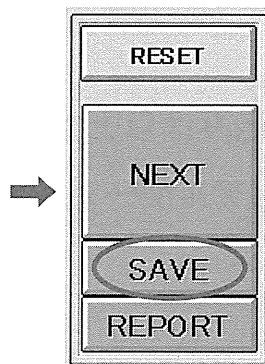
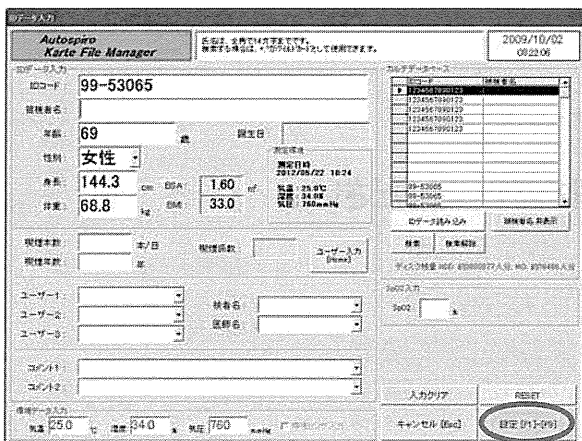
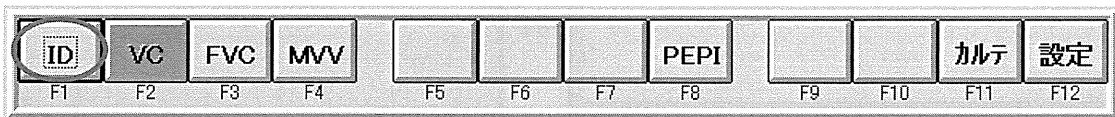
スパイロメータから取り込んだデータはコントロールフレームの【カルテ】を押し、カルテ一覧の左端のセルをダブルクリックすることで確認できます。



必要に応じて取り込んだデータに追加情報を入力してください。追加情報の入力が必要ない場合には、次のページに進んでください。

上記方法でデータを開いてコントロールフレームの【ID】を押し、追加情報を入力してください。

追加情報を入力した場合は、【設定】を押しID画面を抜け、【SAVE】を押し【上書き保存 SAVE】を選択します。



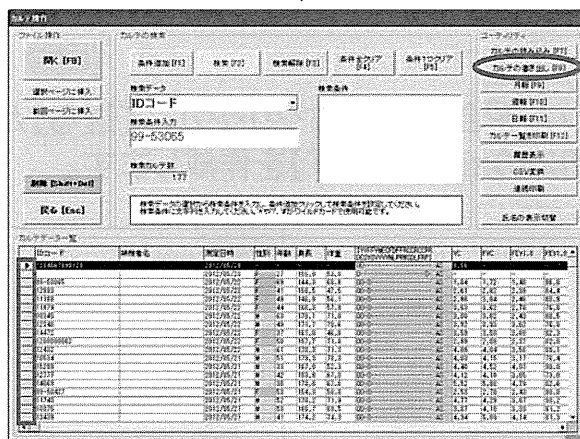
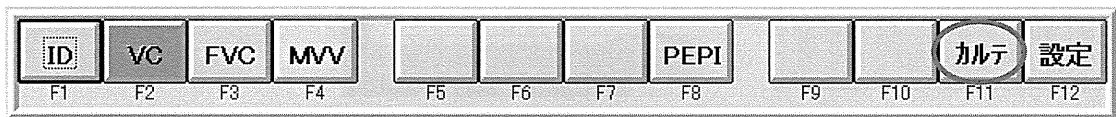
## 6、データ送信用にカルテを書き出す

データをお手持ちのPCへ移すため、USBメモリをPCへ接続してください。

コントロールフレームの【カルテ】を押し、カルテ一覧を表示させます。

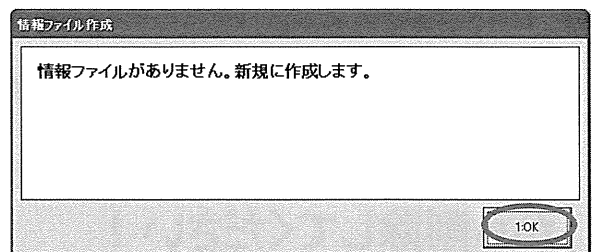
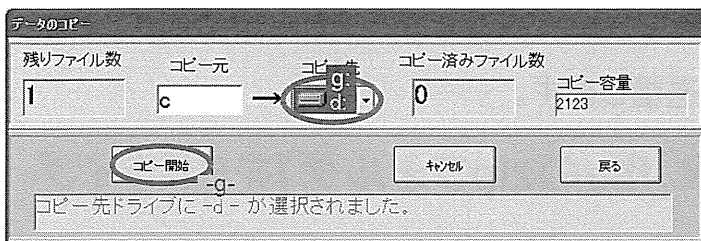
送信したいデータの左端のセルをクリックして選択します。複数データの選択には、データ取り込み時と同様にShiftやCtrlを用いてください。選択されたデータは、背景が青色に変わります。

【カルテの書き出し】を押ししてください。



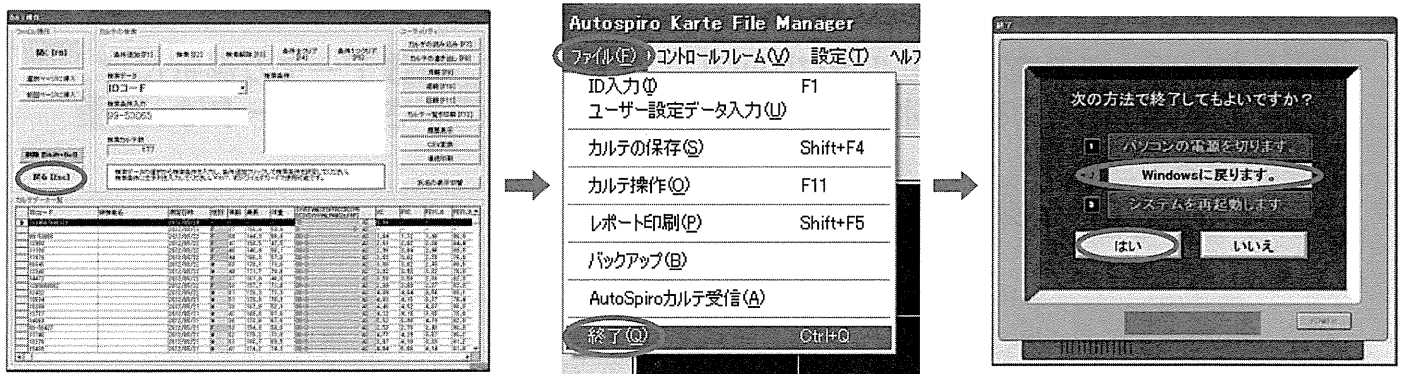
カルテの書き出し先選択画面が出るので、【コピー先】を【Gドライブ】に選択し、【コピー開始】を押します。

新規ファイル作成画面が出るので、【OK】を押します。



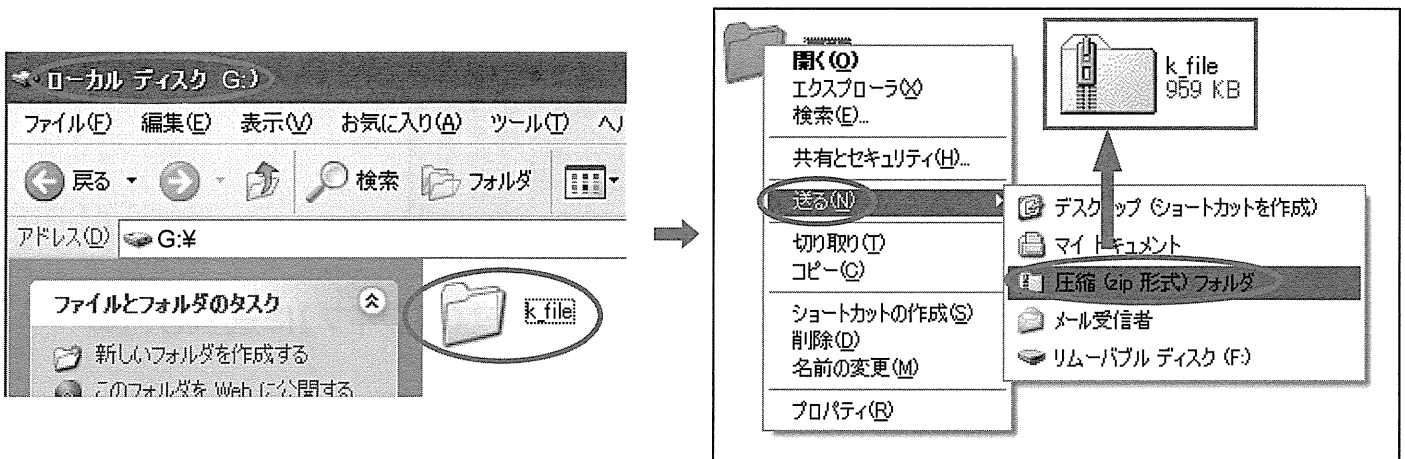
【戻る】でカルテを閉じ、【ファイル】メニューの【終了】を押します。

【終了画面】で【Windowsに戻ります。】を選び、【はい】を押して一旦終了させます。



Gドライブを開きます。

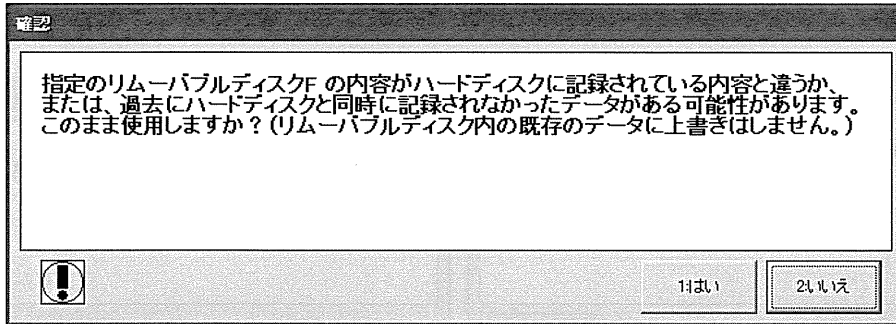
【k\_file】フォルダにカーソルを合わせて右クリックし、【送る】から【圧縮 (zip形式) フォルダ】を選択し、【k\_fileのzipフォルダ】を作成します。



できた【k\_fileのzipフォルダ】を集約先へ送信します。

送信後は必ず【k\_file】および【k\_fileのzipフォルダ】をGドライブから削除してください！

## 7. トラブルシューティング①



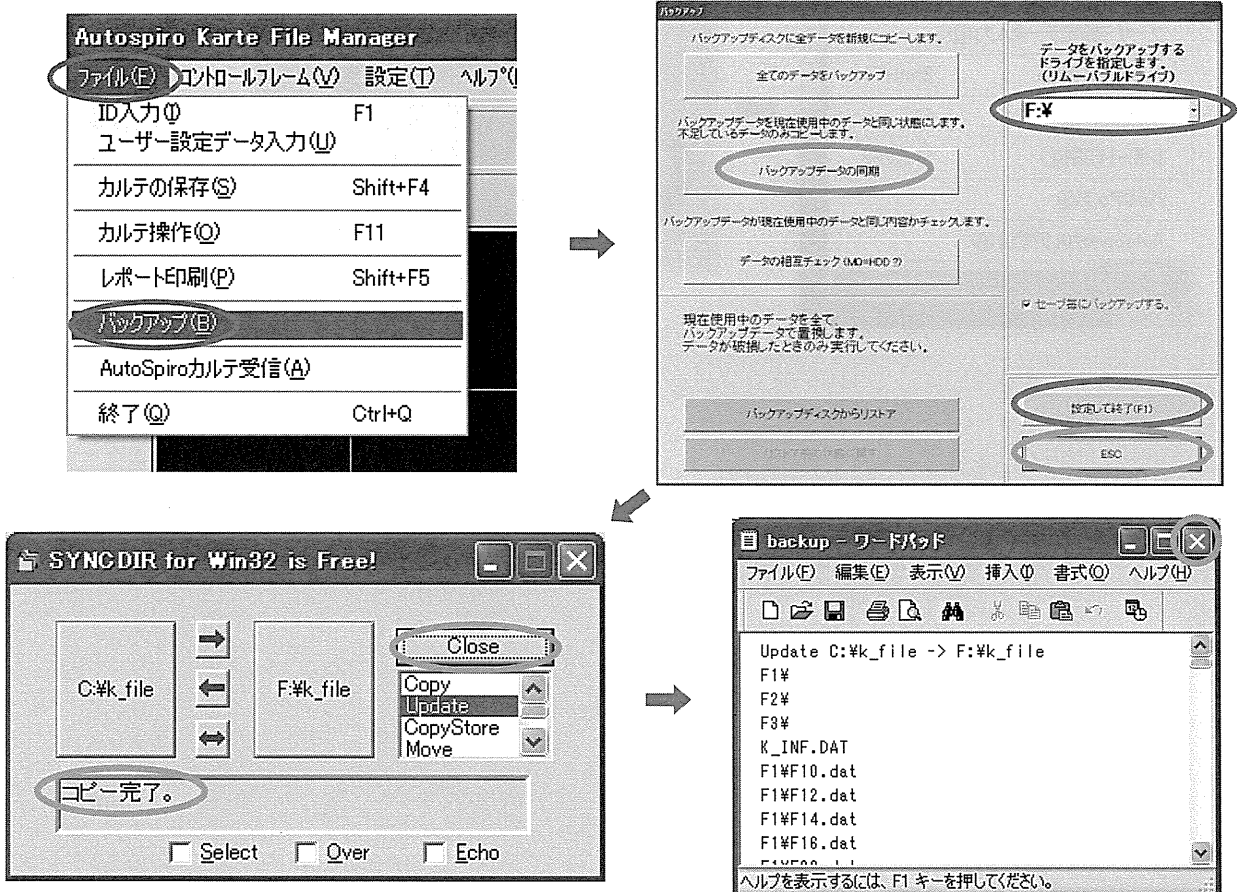
バックアップにデータの漏れがあるか、バックアップ用以外の外部メモリが認識されています。

➡ 一旦【はい】で画面を終了します。

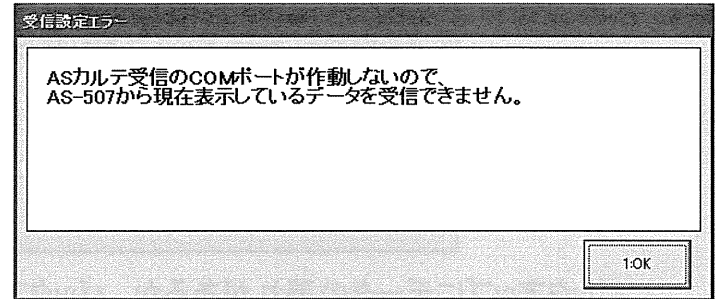
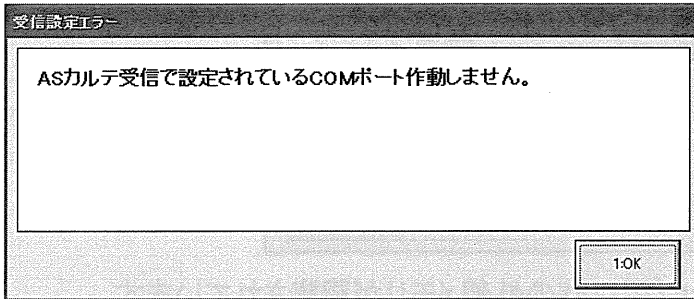
【ファイル】メニューの【バックアップ】を選択し、バックアップ画面を表示します。

①バックアップ用以外の外部メモリが認識されている場合には、バックアップ用外部メモリにドライブを変更し、【設定して終了】を選択します。

②それ以外の場合には【バックアップデータの同期】を選択し、確認メッセージで【はい】と選び、カルテとバックアップの内容を一致させます。【コピー完了】のメッセージが表示されたら【Close】で画面を閉じ、続いて表示されるワードパッド画面も閉じ、バックアップ画面も【ESC】で終了します。



## 7. トラブルシューティング②



スパイロメータが接続されていないか、PC立ち上げ後にスパイロメータが電源ONになりました。

- ➡ スパイロメータからデータ受信せず、PC内でデータの閲覧などをするだけの場合には、【OK】→【OK】で受信設定エラー画面を消し、そのままご使用ください。

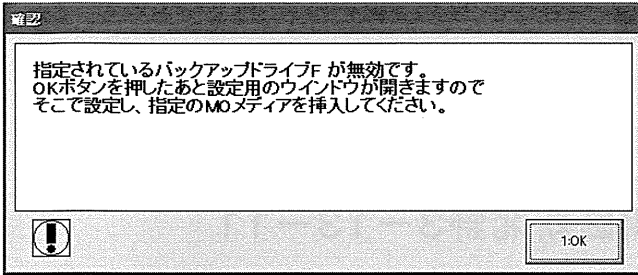
データ受信が必要な場合には、その後【ファイル】メニューの【終了】で一旦プログラムを終了させ、スパイロメータを接続して電源をONにしてから、再度【V40pc】を起動させていただきます。



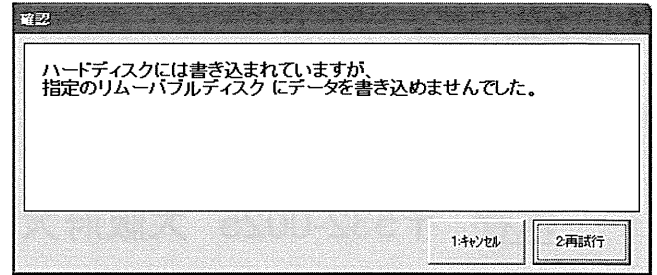
接続、電源ON



## 7. トラブルシューティング③

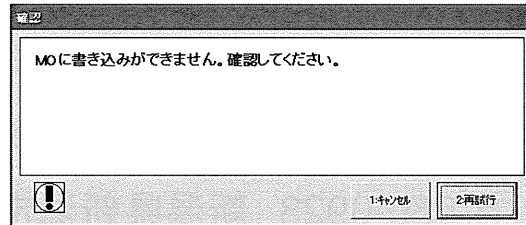
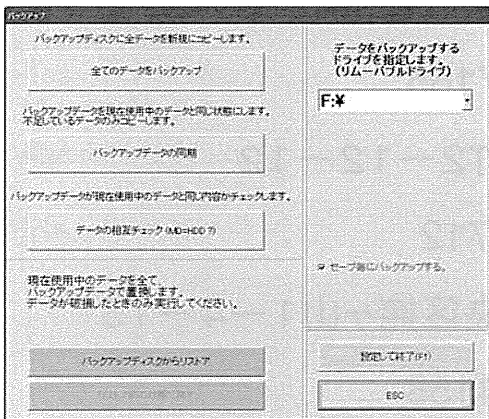


または

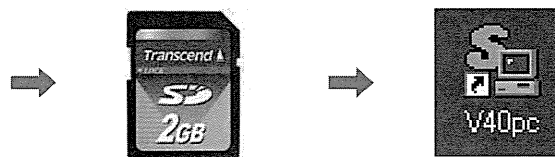


バックアップ用の外部メモリが接続されていません。

➡ **【ESC】→【キャンセル】**または**【キャンセル】**でバックアップ画面およびメッセージを閉じ、**【ファイル】**メニューの**【終了】**でプログラムも終了させ、バックアップ用の外部メモリを接続します。



または **【キャンセル】**



再度**【V40pc】**を立ち上げます。このとき**【トラブルシューティング①】**の画面が出た場合には、**【トラブルシューティング①】**の作業を行い、カルテとバックアップの内容を一致させてください。

## 7. トラブルシューティング④

その他、ご不明な点等ございましたら、最寄りの営業所までお気軽にお問い合わせください。

### ミナト医科学株式会社

本社 〒532-0025 大阪府大阪市淀川区新北野3-13-11

TEL:06-6303-7161 FAX:06-6303-9765

札幌営業所 〒007-0849 北海道札幌市東区北49条8-3-50

TEL:011-741-4588 FAX:011-722-8573

仙台営業所 〒982-0032 宮城県仙台市太白区富沢1-3-3

TEL:022-245-7161 FAX:022-245-7165

東京営業所 〒114-0011 東京都北区昭和町2-12-12

TEL:03-3800-3710 FAX:03-38003712

新潟営業所 〒950-0923 新潟県新潟市中央区姥ヶ山1-4-15

TEL:025-286-8225 FAX:025-286-4158

京都営業所 〒612-8414 京都府京都市伏見区竹田段川原町201

TEL:075-643-3710 FAX:075-646-2077

南大阪営業所 〒599-8272 大阪府堺市中区深井中町3278

TEL:072-276-7260 FAX:072-279-2150

広島営業所 〒732-0042 広島県広島市東区矢賀2-8-6

TEL:082-890-3710 FAX:082-890-5251

福岡営業所 〒812-0015 福岡県福岡市博多区山王2-2-22

TEL:092-415-5353 FAX092-415-5378



# EDCとデータマネジメントに関する研究

新潟大学医歯学総合病院

赤澤 宏平

## はじめに

臨床試験ならびに治験を行う際に、統計的視点から実施計画書を検討することが重要視されている。たとえば、適切な評価尺度の選定、その評価を定量的に行うための推定・検定手法の選択、および、有効性・安全性を評価するために必要な症例数の算出などは統計学的な検討事項である。その一方で、データ収集を効率よく行うためのシステムとして電子データ収集システムの開発も医療情報学の応用領域と位置付けられる。統計学者ならびに医療情報学者の立場から、治験では上述の立案・開発・実施に関与することが求められる。

本年度は、リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性に関する多施設共同治験における EDC とデータマネジメントの検討を行い実稼働を開始した。

## 対象と方法

(1) EDC システムによるデータ入力と収集

各施設で入力する主なデータの種別は、

症例登録に必要な被験者基本情報

被験者身体所見

肺機能検査結果

QOL アンケート結果

スパイロメトリー結果

臨床検査結果

薬物動態

治験薬・併用薬情報

有害事象情報

である。

(2) EDC システムの機能

本治験の EDC システムでは、以下の機能を有する設計とした。

(a) 誤データ、矛盾するデータ、欠損値の自動チェック機能

(b) 各症例のデータ入力状況を確認するための一覧表の自動生成

(c) ID、パスワードによる操作者の同定と入力履歴の管理

(d) 参加施設とデータセンターとのインターネット通信における SSL による暗号化

(e) 24 時間 365 日稼働(システムのバージョンアップ、定期メンテナンス日は除く)

(f) 収集されたデータのバックアップ(サーバの 2 重化)

(3) データセンターにおける業務の流れ

データセンターでは、主に以下の業務を行う。

(a) 倫理審査委員会で承認された施設の医師個人への ID の発行とその管理

(b) データマネジメント担当者によるデータチェック

(c) データに疑義がある場合の問い合わせ

(d) データの固定と解除

(e) データ入力・修正・固定の履歴管理

## 結果

(1) EDC システムの開発と稼働

平成 24 年 7 月に EDC システムの実稼働を開始した。治験協力施設で使う画面仕様はおおむね好評であり、誤入力、欠損データなどの自動チェック機能も正常に働いている。

(2) 登録件数とデータ入力率

平成 24 年 3 月 15 日現在、71 例の症例が登録された。データ入力率は、フォローアップ 1 回目が 85.9%、2 回目が 85.9%、3 回目が 78.9%であった。

## 考察

今回開発した EDC システムとデータマネジメントに関して、次のような留意点が指摘されその対策を検討した。

(1) EDC システム、DM、統計解析、一連のデータ処理プロセスについて、プロトコル上明確でない。これについては、関連する文書を新たに用意した。

(2) EDC システムについてはベンダー監査、システムの監査を行っておくべきである。これについては、システム選定時の GCP 監査は実施できていなかったが、選定時の調査は行っており、適切に業務実施可能なベンダーを選定している。今後、GCP 監査を行い、ER/ES 指針に基づくバリデーション等についても確認する予定である。

## 厚生労働科学研究費補助金

### 課題毎の研究報告書

#### ベースラインデータ及びシロリムス血中濃度の横断的統計解析

○田中崇裕<sup>1</sup>、池野碧<sup>1</sup>、北村信隆<sup>2</sup>、赤澤宏平<sup>2</sup>、高田俊範<sup>3</sup>、森山博史<sup>1</sup>、中田 光<sup>1</sup>、吉澤弘久<sup>1</sup>

1. 新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター
2. 新潟大学医歯学総合病院医療情報部
3. 新潟大学大学院医師学総合研究科

#### A. 研究の目的と必要性

リンパ脈管筋腫症 (LAM) は稀少疾患故に日本人のLAM患者の臨床所見について集学的な研究があまりなされていない。治験は集学的研究を行うよい機会であり、横断的研究によって、個々の症例ベースでは明らかにできない全体像が、示されてくる。また、シロリムスは、CYP4A3により代謝され、その血中濃度トラフ値は肝機能や食餌により影響を受けやすい。この横断研究の目的の一つとして、薬剤血中濃度が個体がもつ特性(身長、体重、年齢や血液データ)に関連するかどうかということ明らかにすることがある。この研究によって、今後LAM患者に対する薬用量や用法を考える一助としたい。

#### B. 計画と方法

##### (1) データの収集

MLSTS 医師主導治験に参加した被験者のデータは、参加9施設のCRCまたは責任分担医師によりEDCを通じて新潟大学医歯学総合病院医療情報部に送信され、集計された後、さらに、MLSTS 治験調整事務局に送られた。解析に用いたデータの総数は63症例であった。

##### (2) データの解析

全てのデータの解析は JMP 10.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina) 並びに Microsoft Excel (Microsoft Co., Redmond, WA) によって作成した。得られたデータは、Excel ファイルに集計され、データの特性を定義したのち、JMPファイルに変換された。

連続変数についてはShapiro-WilkのW検定を用いて正規性を評価した。ノンパラメトリックデータについてはスピアマンの順位相関係数を用いて比

較解析を行った。相関のあった項目について多元配置分散分析を行い、有意差のある項目を評価した。Visit2トラフ値及び%予測一秒量の大小を基準としたデータの群間比較は一元配置分散分析又はWilcoxonの符号順位検定を用いて行った。有意水準を $p < 0.05$ と規定して全ての検定を行った。

##### (2) 解析対象データ

被験者のベースラインのデータ及びVisit2,3,4における血中トラフ値並びにシロリムス服用量のデータを取得した。

(取得したデータ値)

Visit2トラフ値、年齢、体重、身長(cm)、BMI、%予測一秒量(%FEV1)、%予測努力性肺活量(%FVC)、赤血球量(RBC104/uL)、白血球量(WBC/uL)、血小板数(Plt104/uL)、ヘモグロビン量(Hb g/dL)、ヘマトクリット(Ht%)、好中球割合(Nu%)、好酸球割合(Eosi%)、好塩基球割合(Baso%)、リンパ球割合(Ly%)、単球割合(Mono%)、AST(AST IU/L)、ALT(ALT IU/L)、ALP(ALP IU/L)、ビリルビン量(Bil mg/dL)、総タンパク量(TP g/dL)、血清尿素窒素(BUN mg/dL)、クレアチニン量(creatinine mg/dL)、総コレステロール(total CHO mg/dL)、LDL-コレステロール(LDL-C mg/dL)、HDL-コレステロール(HDL-C mg/dL)、中性脂肪(TG mg/dL)、空腹時血糖値(FBS mg/dL)、Na(Na mEq/L)、K(K mEq/L)、Ca(Ca mEq)、尿pH(pH)、尿比重(gravity)、尿-クレアチニン(u-creatinine)、尿中アルブミン/クレアチニン比(albumine/creatinine ratio)、エストロゲン(estrogen pg/mL)、プロゲステロン(progesterone ng/mL)、テストステロン(teststerone ng/mL)、血管筋脂肪腫の有無、結節性硬化症の有無、閉経有無

またV2トラフ値について5ng以上を1、5ng未満を0として%FEV1について70%以上を1、70%未満を0として2値化してそれぞれ名義変数として扱った。

### C. 研究結果

#### 1) 基本統計量

収集したデータについて基本統計量の算出すると共に、分散と正規性について確認するためにデータの分布の解析を行った。

表1. 収集した各データの基本統計量及び正規性の検定

分析列	平均	分散	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Shapiro-Wilk W-test p-value
Visit2トラフ値	6.07	7.62	2.76	0.20	5.60	14.30	0.0018*
年齢	41.11	50.84	7.13	28.00	40.00	62.00	0.0044*
体重	50.41	67.07	8.19	31.80	49.80	71.50	0.8425
身長 (cm)	159.37	27.72	5.26	145.90	159.45	171.40	0.4686
BMI	19.81	7.94	2.82	13.39	19.75	27.54	0.8848
%FEV1	67.80	544.96	23.34	20.79	63.52	110.11	0.1452
%FVC	92.65	185.58	13.62	51.93	94.55	122.64	0.1714
RBC x104/uL	477.46	1647.19	40.59	390.00	476.00	564.00	0.8215
WBC /uL	5609.05	3029682.95	1740.60	3700.00	5100.00	12500.00	<0.001*
Plt x104/uL	25.90	33.95	5.83	17.80	24.70	46.70	0.0003*
Hb g/dL	14.32	1.37	1.17	11.20	14.50	17.80	0.1407
Ht %	42.67	9.52	3.09	34.20	43.10	51.00	0.3588
Neu %	62.30	107.32	10.36	37.50	61.00	89.20	0.9496
Eosi %	3.27	8.49	2.91	0.00	2.80	19.40	<0.001*
Baso %	0.73	0.50	0.71	0.00	0.60	3.00	<0.001*
Ly %	28.33	103.74	10.19	3.30	27.60	52.50	0.7955
Mono %	4.77	1.66	1.29	1.00	4.80	8.00	0.101
AST IU/L	20.08	23.72	4.87	12.00	19.00	34.00	0.0674
ALT IU/L	17.05	75.30	8.68	6.00	15.00	67.00	<0.001*
ALP IU/L	200.57	8468.54	92.02	114.00	185.00	722.00	<0.001*
Bil mg/dL	0.78	0.11	0.33	0.24	0.69	2.40	<0.001*
TP g/dL	7.40	0.50	0.71	3.70	7.40	8.80	<0.001*
BUN mg/dL	12.04	17.45	4.18	0.62	11.90	23.90	0.0792
creatinine mg/dL	0.62	0.01	0.11	0.40	0.62	0.87	0.4008
total CHO mg/dL	194.98	1027.66	32.06	112.00	198.00	262.00	0.4578
LDL-C mg/dL	110.98	801.89	28.32	51.00	111.00	198.00	0.275
HDL-C mg/dL	67.25	503.26	22.43	22.00	65.00	114.00	0.158
TG mg/dL	82.30	1870.73	43.25	22.00	78.00	271.00	<0.001*
FBS mg/dL	90.10	59.12	7.69	71.00	88.00	109.00	0.1445
Na mEq/L	140.57	3.70	1.92	135.00	141.00	145.00	0.0902
K mEq/L	4.27	0.13	0.36	3.30	4.20	5.20	0.4391
Ca mEq	104.14	4.83	2.20	99.00	104.00	110.00	0.2769
pH	6.12	0.30	0.55	5.00	6.00	7.50	0.0005*
gravity	1.02	0.00	0.01	1.00	1.02	1.03	0.1693
u-creatinine	93.50	5071.74	71.22	1.70	79.00	372.00	<0.001*
albumin/creatinin	57.33	21589.21	146.93	0.90	11.95	1043.00	<0.001*
estrogen pg/mL	97.20	10042.87	100.21	5.00	60.20	425.00	<0.001*
progesterone ng/ml	4.09	38.92	6.24	0.11	0.40	19.40	<0.001*
teststerone ng/ml	5.37	236.79	15.39	0.05	0.27	86.00	<0.001*

正規性検定の結果を表1に示した。p値は、Visit2トラフ値 (p=0.0018)、年齢 (p=0.0044)、白血球数 (p<.0001)、血小板数 (p=0.0003)、好酸球割合 (p<.0001)、好塩基球割合 (p<.0001)、ALT (p<.0001)、ALP (p<.0001)、ビリルビン量 (p<.0001)、総タンパク量 (p<.0001)、中性脂肪 (p<.0001)、尿pH (p=0.0005)、尿-クレアチニン (p<.0001)、尿中アルブミン/クレアチニン比 (p<.0001)、エストロゲン量 (p<.0001)、プロゲステロン量 (p<.0001)、テストステロン量 (p<.0001) となり、正規分布していないことが確認された。また、分散の値が大きく異なることも示されたため、以降の解析ではノンパラメトリックなデータとして各データを扱うこととした。

#### 2) ベースラインデータ及びVisit2トラフ値のペアごとの相関

シロリムスを2mg投与されているVisit2におけるトラフ値とベースラインデータのスピアマンの順位相関係数を算出し、関連のある項目のペアについてスクリーニングした。

表2-1. 多変量解析 (正の相関)

変数1	vs. 変数2	Spearmanの順位 相関係数(ρ)
progesterone ng/mL	WBC /uL	0.5661
total CHO mg/dL	Ly %	0.5115
progesterone ng/mL	estrogen pg/mL	0.4871
%FVC	%FEV1	0.4796
teststerone ng/mL	%FEV1	0.4783
Ht %	Visit2トラフ値	0.4688
ALT IU/L	Ht %	0.457
RBC x104/uL	Visit2トラフ値	0.4514
progesterone ng/mL	Neu %	0.4481
%FVC	体重	0.446
HDL-C mg/dL	Ly %	0.4459
TG mg/dL	WBC /uL	0.4037
ALT IU/L	Hb g/dL	0.3986
gravity	WBC /uL	0.3924
BUN mg/dL	年齢	0.382
Hb g/dL	Visit2トラフ値	0.3813
FBS mg/dL	年齢	0.3792
TG mg/dL	ALT IU/L	0.3697
FBS mg/dL	Ht %	0.3696
Bil mg/dL	Hb g/dL	0.3643
teststerone ng/mL	creatinine mg/dL	0.3596
閉経有無偽偽	Na mEq/L	0.3543

スピアマンの順位相関係数について  $\rho \geq 0.35$  となる比較的強い正の相関のある項目について表2-1に示した。関連のある項目のペアはプロゲステロンと白血球数 ( $\rho=0.5661$ )、総コレステロールとリンパ球割合 ( $\rho=0.5115$ )、プロゲステロンとエストロゲン ( $\rho=0.4871$ )、%予測努力性肺活量と%予測一秒量 ( $\rho=0.4796$ )、テストステロンと%予測一秒量 ( $\rho=0.4783$ )、ヘマトクリットとVisit2トラフ値 ( $\rho=0.4688$ )、ALTとヘマトクリット ( $\rho=0.457$ )、赤血球量とVisit2トラフ値 ( $\rho=0.4514$ )、プロゲステロン量と好中球割合 ( $\rho=0.4481$ )、%予測努力性肺活量と体重 ( $\rho=0.446$ )、HDLコレステロールとリンパ球割合 ( $\rho=0.4459$ )、中性脂肪と白血球数 ( $\rho=0.4037$ )、ALTとヘモグロビン数 ( $\rho=0.3986$ )、尿比重と白血球数 ( $\rho=0.3924$ )、血清尿素窒素と年齢 ( $\rho=0.382$ )、ヘモグロビン量とVisit2トラフ値 ( $\rho=0.3813$ )、空腹時血糖値と年齢 ( $\rho=0.3792$ )、中性脂肪とALT ( $\rho=0.3697$ )、空腹時血糖値とヘマトクリット ( $\rho=0.3643$ )、ビリルビン量とヘモグロビン量 ( $\rho=0.3643$ )、テストステロン量とクレアチニン量 ( $\rho$

=0.3596)、閉経の有無とナトリウム ( $\rho=0.3543$ ) の22個のペアであった。

表2-2. 多変量解析 (負の相関)

変数1	vs. 変数2	Spearmanの順位 相関係数( $\rho$ )
HDL-C mg/dL	体重	-0.4638
total CHO mg/dL	Neu %	-0.4635
HDL-C mg/dL	Neu %	-0.4389
%FEV1	Visit2トラフ値	-0.4257
estrogen pg/mL	AST IU/L	-0.4068
pH	AST IU/L	-0.3975
HDL-C mg/dL	BMI	-0.3971
Na mEq/L	%FVC	-0.3966
Na mEq/L	(cm)	-0.3947
progesterone ng/mL	Ca mEq	-0.3848
estrogen pg/mL	Na mEq/L	-0.3642
estrogen pg/mL	年齢	-0.3573

$\rho \leq -0.35$ となる比較的強い負の相関のある項目について表2-2に示した。関連のある項目のペアはHDL-コレステロールと体重 ( $\rho=-0.4638$ )、総コレステロールと好中球割合 ( $\rho=-0.4635$ )、HDL-コレステロールと好中球割合 ( $\rho=-0.4389$ )、%予測一秒量とVisit2トラフ値 ( $\rho=-0.4257$ )、エストロゲンとAST ( $\rho=-0.4068$ )、尿pHとAST ( $\rho=-0.3975$ )、HDL-コレステロールとBMI ( $\rho=-0.3971$ )、Naと%予測努力性肺活量 ( $\rho=-0.3966$ )、Naと身長 ( $\rho=-0.3947$ )、プロゲステロンとCa ( $\rho=-0.3848$ )、エストロゲンとNa ( $\rho=-0.3642$ )、エストロゲンと年齢 ( $\rho=-0.3573$ ) の12のペアであった。

以上のデータから、疾患特異的で、今回の治験実施上重要な相関として、特にVisit2トラフ値と相関が強かったものは正の相関でヘマトクリット ( $\rho=0.4688$ )、赤血球量 ( $\rho=0.4514$ )、負の相関で%予測一秒量 ( $\rho=-0.4257$ ) という結果を得た。

3) ベースラインデータの中で血中トラフ値により差がみられる因子

Visit2トラフ値についてMLSTS protocolでは、5 ng/ml未満であれば、2錠 (2mg) から3錠 (3mg) に増量するとしている。Visit2における血中トラフ値が5.0 ng/ml未満であった被験者は19名であった。そこで、5ng/ml以上の群と未満の2群に分割し、分散分析により有意差がある項目をスクリーニングした。

表3. Visit2トラフ値が5ng/ml以上、5ng/ml未満の各群における平均値±標準誤差と2群の有意差

因子	n	V2 trough (平均±標準誤差)		p値 (Prob>F)
		<5.0ng/mL	≥5.0ng/mL	
%FEV1	53	81.965±4.991	60.513±3.579	0.001
Hb g/dL	63	13.918±0.243	14.531±0.178	0.0464
Ht %	63	41.450±0.634	43.324±0.465	0.0203
Neu %	63	66.673±2.116	59.961±1.550	0.013
Ly %	63	24.591±2.107	30.341±1.543	0.0315
estrogen pg/mL	43	138.473±24.941	75.082±18.255	0.0467

\*ベースラインデータを2群に分け、分散分析により有意差検定を行った。

その結果、表3に示した通り、%予測一秒量についてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (81.965±4.991%) は、5.0ng以上の群における平均 (60.513±3.579%) よりも有意に減少していた ( $p=0.001$ )。ヘモグロビン量についてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (13.918±0.243 g/dL) は5.0ng以上の群における平均 (14.531±0.178 g/dL) よりも有意に増加していた ( $p=0.0464$ )。ヘマトクリットについてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (41.450±0.634%) は5.0ng以上の群における平均 (43.324±0.465%) よりも有意に増加していた ( $p=0.0203$ )。好中球割合についてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (66.673±2.116%) は5.0ng以上の群における平均59.961±1.550% よりも有意に減少していた ( $p=0.0130$ )。リンパ球割合についてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (24.591±2.107%) は5.0ng以上の群における平均 (30.341±1.543%) よりも有意に増加していた ( $p=0.0315$ )。エストロゲン量についてVisit2トラフ値が5.0ng未満の群における平均 (138.473±24.941 pg/mL) は5.0 ng以上の群における平均 (75.082±18.255 pg/mL) よりも有意に減少していた ( $p=0.0467$ )。

以上のように、トラフ値が5ng以上と未満では、%FEV1に強い有意差がみられた。

4) ベースラインデータ及びトラフ値の中で%FEV1により有意差がみられる因子

気道閉塞の指標となる%予測一秒量の値が70%以上と未満の群についても同様に分割して分散分析を行い、有意差のある項目をスクリーニングした。

表4. %予測一秒量70%以上、70%未満の各群における平均値±標準誤差と有意差

因子	n	%FEV1 (平均±標準誤差)		p値(Prob>F)
		<70%	≥70%	
Visit2 trough	53	6.823±0.420	4.843±0.480	0.00311
身長(cm)	53	158.370±0.917	161.252±1.047	0.0434
%FVC	53	88.601±2.359	97.938±2.694	0.0119
赤血球数 x10 <sup>4</sup> /uL	53	489.833±7.295	467.391±8.331	0.0479
ALP IU/L	53	233.800±17.191	172.783±19.634	0.0233
teststerone ng/ml	46	1.471±2.940	11.172±3.667	0.045

\*ベースラインデータを2群に分け、分散分析により有意差検定を行った。

表4に示したようにVisit2トラフ値について気道閉塞状態にある被験者群における平均値(6.823±0.420 ng/ml)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(4.843±0.480 ng/ml)よりも有意に増加していた(p=0.00311)。身長について気道閉塞状態にある被験者群における平均値(158.370±0.917 cm)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(161.252±1.047 cm)よりも有意に減少していた(p=0.00311)。 $\%$ 予測努力性肺活量について気道閉塞状態にある被験者群における平均値(88.601±2.359%)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(97.938±2.694%)よりも有意に減少していた(p=0.0119)。赤血球数について気道閉塞状態にある被験者群における平均値(489.833±7.295 x10<sup>4</sup>/uL)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(467.391±8.331 x10<sup>4</sup>/uL)よりも有意に増加していた(p=0.0479)。ALPについて気道閉塞状態にある被験者群における平均値(233.800±17.191 IU/L)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(172.783±19.634 IU/L)よりも有意に増加していた(p=0.0450)。テストステロン量について気道閉塞状態にある被験者群における平均値(1.471±2.940 ng/ml)であり、閉塞状態のない被験者群における平均値(11.172±3.667 ng/ml)よりも有意に減少していた(p=0.0450)。テストステロンに関しては非常に値が小さく誤差が大きいため、有意差については、さらに検討が必要である。

以上のことからVisit2のトラフ値は気道閉塞があると有意に高いという結果を得た。

#### D. 考察

LAMの肺病変が進行すると、動脈血酸素分圧が下がり、低酸素血症をきたすことが知られている。ベースラインデータに酸素飽和度の測定データは入っていないが、被験者の重症度

は%予測一秒量に反映されていると考えられる。また、血中赤血球数は%予測一秒量が70%を下回る症例では70%を上回る症例よりも有意に増加していた。これは被験者の重症であるほど、低酸素血症を補う生理的な反応として赤血球造血が進み、結果としてシロリムスの赤血球への吸着量が増えるためにトラフ値が上昇するものと予想される。

以上の考えを支持するデータとして、Visit2のトラフ値において、5ng/mlを上回った群の赤血球数が下回った群よりも有意に低かった。シロリムスが血液中では主に赤血球に存在することから、%予測一秒量とトラフ値との逆相関は赤血球数によるものと考えられた。

ベースラインデータとトラフ値の広範なスクリーニングの結果、被験者の体重や身長等とトラフ値の間には相関関係がみられなかったことについては、Visit2の時点で全て同量(2mg)のシロリムスを被験者が服用していることを考えると奇異な感があるが、薬剤の吸収や、代謝の個体差が大きいのを示唆しているのかもしれない。

#### E. まとめ

1. 63例のベースラインデータについて分布の正規性を調べた結果、Visit2トラフ値、年齢、白血球数、血小板数、好酸球割合、好塩基球割合、ALT、ALP、ビリルビン量、総タンパク量、中性脂肪、尿pH、尿-クレアチニン、尿中アルブミン/クレアチニン比、エストロゲン量、プロゲステロン量、テストステロン量では正規分布をしていなかった。

2. ベースラインデータにvisit2のシロリムス薬剤血中濃度のトラフ値を加えたもののペア毎の相関係数をスクリーニングしたところ、正の相関でヘマトクリット( $\rho=0.4688$ )、赤血球量( $\rho=0.4514$ )、負の相関で%予測一秒量( $\rho=-0.4257$ )が得られた。

3. Visit2トラフ値が5ng/ml以上、5ng/ml未満及び%予測一秒量70%以上、70%未満の各群に層別し解析を行ったところトラフ値が5ng以上と未満では、%FEV1に強い有意差がみられ、Visit2のトラフ値は気道閉塞があると有意に高いという結果を得た。

以上から、気道閉塞のある被験者において赤血球数が増加し、それに伴って赤血球に取り込まれるシロリムス薬剤量が増加し、見た目の血中トラフ値が増加している可能性が示唆された。

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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。

## 厚生労働科学研究費補助金

### 分担研究報告書

#### 順天堂大学医学部附属順天堂医院の症例毎の報告書

研究分担者：瀬山 邦明、関谷 充晃、佐藤 輝彦、吉見 格

施設名：順天堂大学医学部附属順天堂医院

#### A. 研究の目的、必要性

LAM患者のQOLの向上が喫緊の課題となっている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤な副作用がありえるため、日本人のLAM患者での安全性を検討する必要がある。また、薬物の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節する必要がある。本研究の目的は、①治験データをPMDAに報告し、薬事承認を得ること、②シロリムスの長期投与（2年間）の安全性を検討すること、である。

#### B. 本医師主導治験の計画と方法

本治験は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全に関する調査研究班の支援を得て実施される多施設共同医師主導治験である。新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、全国9施設で統一プロトコールに基づいて行われる。以下に実施計画概要を示す。

実施計画書 標題：リンパ脈管筋腫症に対するSiro limus投与の安全性に関する多施設共同治験-安全性を主要評価項目とした医師主導治験-

治験調整委員会：プロトコールの立案、倫理申請、規制当局、製薬企業との連絡交渉を行う。

調整医師：中田 光、井上義一、瀬山邦明、田澤立之、高田俊範、GCPアドバイザー：三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部 EDC作成、管理、データ解析 赤澤宏平

治験調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：井上義一  
治験実施施設：北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、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

受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メデフィ社およびノーベルファーマ社に委託する。

治験薬提供：ファイザー社が提供する。

目標症例数：26

登録期間：2012年8月1日～2012年12月31日

治験デザイン：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；後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

#### 治験のスケジュール：

2012年8月1日より患者登録を開始し、合計28例を評価した。2例が除外基準に抵触して脱落したため、最終的に26例を登録した。2013年1月12日に全施設が東京に集まり、登録症例の症例検討を行った。Visit 4, 5において、薬物動態調

査を10例において実施する。一方、50例が6ヶ月間服薬を終える2013年5月以降に6ヶ月目のデータとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行う。その後、50例が1年服薬を終える2013年11月から中間報告書を作成し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。その時点で薬事承認の見込みである。

#### 治験の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用<sup>注2</sup>を、症状別、因果関係別、（有害事象の）重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6, 12, 18, 24 ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量 3) 血清 VEGF-D 濃度 4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax, Tmax)、すべての患者における血中トラフ値 5) 骨塩量の変化 6) 血清エストロゲン、プロゲステロン、テストステロン値の変化（女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する）。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

#### 倫理面への配慮

1. 新GCPに準拠してプロトコール及び同意説明文書を作成し、PMDAによる修正を経て、各施設においてIRB申請し、2012年9月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明文書は安全性監視委員会により審査修正を受け、2012年1月までに確定した。
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、全担当医師は被験者本人に対し、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志による同意を取得する（添付）。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志を再度確認するとともに、事前に治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

ベースライン時の症例背景データ及び主な検査データを以下に示す。

症例：002-001

年齢：38歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

発症年月2008年7月

喫煙歴：あり

在宅酸素療法の有無：なし

結節性硬化症の有無：なし

血管筋脂肪腫の有無：なし

後腹膜腔lymphangioliomyomaの有無：なし

骨盤腔内lymphangioliomyomaの有無：なし

所見：身長159.8cm、体重63.5kg、脈拍95/分、  
血圧136/97mmHg

肺機能：

FEV<sub>1</sub>：1.46L

FVC：3.30L

DLCO：10.65ml/min/mmHg

TLC：5.71L

FRC：3.29L

RV：2.23L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：なし

過膨張：あり

検査データ：

検査日：2012年10月16日

白血球数：9100/ $\mu$ L

赤血球数：563 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.8g/dL

ヘマトクリット：45.7%

血小板：31.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：68.6%

桿状核球：

好酸球：1.1%

好塩基球：0.5%

リンパ球：25.8%  
単球：4.0%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：24IU/L  
ALP：235IU/L  
総ビリルビン：0.81mg/dL  
総タンパク：6.7g/dL  
BUN：8.0mg/dL  
クレアチニン：0.53mg/dL  
総コレステロール：156mg/dL  
LDLコレステロール：79mg/dL  
HDLコレステロール：57mg/dL  
トリグリセライド：64mg/dL  
血糖：90mg/dL  
Na：139mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.005  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：+  
尿中クレアチニン：28mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：217.9  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-

#### 現病歴

2007年6月に血痰あり、その後一時軽快していったが、再度血痰が認められたため近医で検査を実施した。CT上肺野に多発性嚢胞を認めたため、外科的肺生検を実施し病理学的にもLAMの所見を認めた。外来で経過観察をしていたが、2009年11月よりホルモン療法を開始したが、肺機能低下が進行するため中止。その後2011年10月よりシロリムス内服を開始し、2012年5月まで内服していた。

治験登録年月日：2012/8/13

#### 治験経過

2012/8/13治験同意取得。

2012/10/16にベースライン検査を実施。  
2012/10/26より治験薬の内服を開始した。

2012/11/2にvisit 2を実施、シロリムス血中濃度は8.5 ng/ml。

2012/11/19にvisit 3を実施、シロリムス血中濃度は6.4 ng/mlのため、治験薬2錠を継続投与中である。

#### 有害事象の有無と内容

・2012/10/31より口内炎（非重篤・Grade 1・因果関係あり）を発症したため、ケナログ、アズノールうがい液を処方。

症例：002-002

年齢：37歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

発症年月1998年6月

喫煙歴：なし

在宅酸素療法の有無：なし

結節性硬化症の有無：なし

血管筋脂肪腫の有無：なし

後腹膜腔lymphangioliomyomaの有無：なし

骨盤腔内lymphangioliomyomaの有無：なし

合併症：気胸、脂質異常症

所見：身長161.9cm、体重58.0kg、脈拍86/分、  
血圧110/72mmHg

肺機能：

FEV<sub>1</sub>：1.50L

FVC：2.59L

DLCO：6.99ml/min/mmHg

TLC：4.84L

FRC：3.04L

RV：1.98L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：なし

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年09月18日

白血球数：5500/ $\mu$ L

赤血球数：4902 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.5g/dL



ヘマトクリット：42.9%  
血小板：34.7×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：57.5%  
桿状核球：  
好酸球：2.3%  
好塩基球：0.7%  
リンパ球：34.1%  
単球：5.4%  
その他：  
AST(GOT)：28IU/L  
ALT(GPT)：32IU/L  
ALP：299IU/L  
総ビリルビン：0.60mg/dL  
総タンパク：7.6g/dL  
BUN：14mg/dL  
クレアチニン：0.58mg/dL  
総コレステロール：229mg/dL  
LDLコレステロール：153mg/dL  
HDLコレステロール：48mg/dL  
トリグリセライド：128mg/dL  
血糖：86mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.6mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：5.0  
比重：1.025  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：276mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-

#### 現病歴

1998年6月に右気胸発症、次後、両側に気胸を反復し、左右共に胸腔鏡下手術・胸膜癒着術を受けた。当初は原因不明であったが、徐々に肺野に嚢胞形成が認められるようになり、LAMが疑われて当院を受診した。嚢胞形成が徐々に進行し、呼吸機能障害も進行するため2004年4月にTBLBで病理診断確定。同時期よりGnRH療法を開始した。MI

LES試験に参加し実薬投与群であった。MILES試験後は個人輸入によりシロリムスを内服していたが、治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

治験登録年月日：2012/8/16

#### 治験経過

2012/8/16治験同意取得。

2012/9/18にベースライン検査を実施。

2012/9/27より治験薬の内服を開始した。

2012/10/4にvisit 2を実施、シロリムス血中濃度は6.2 ng/ml。

2012/10/16にvisit 3を実施、シロリムス血中濃度は8.1 ng/mlのため、治験薬2錠を継続投与中である。

#### 有害事象の有無と内容

特記すべき有害事象はなし。

#### 症例：002-003

年齢：41歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

発症年月2007年9月

喫煙歴：なし

在宅酸素療法の有無：あり

結節性硬化症の有無：なし

血管筋脂肪腫の有無：なし

後腹膜腔lymphangioliomyomaの有無：あり

骨盤腔内lymphangioliomyomaの有無：なし

乳び胸水あり

所見：身長162.1cm、体重55.3kg、脈拍82/分、  
血圧120/62mmHg

肺機能：

FEV<sub>1</sub>：2.66L

FVC：3.26L

DLCO：6.55ml/min/mmHg

TLC：4.93L

FRC：2.64L

RV：1.65L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし

小結節：なし

嚢胞性変化：なし

過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月23日

白血球数：4600/ $\mu$ L

赤血球数：455 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：16.3g/dL

ヘマトクリット：45.7%

血小板：24.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：68.5%

桿状核球：

好酸球：0.9%

好塩基球：1.1%

リンパ球：22.3%

単球：7.2%

その他：

AST (GOT)：24IU/L

ALT (GPT)：23IU/L

ALP：198IU/L

総ビリルビン：0.84mg/dL

総タンパク：7.2g/dL

BUN：10mg/dL

クレアチニン：0.55mg/dL

総コレステロール：167mg/dL

LDLコレステロール：109mg/dL

HDLコレステロール：43mg/dL

トリグリセライド：73mg/dL

血糖：86mg/dL

Na：140mEq/L

K：4.3mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：6.0

比重：1.022

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：189mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：99.5

赤血球：1-4/hpf

白血球：1/4/hpf

尿細菌：1+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc抗体：-

HCV抗体：-

現病歴

2007年より血痰・労作時の息切れ、胸部レントゲンでは両側の中～下肺野に優位してスリガラ

ス陰影・網状粒状影を認めた。胸部CTでは小嚢胞を多数認め、LAMに合致する所見であった。貧血があり、肺機能では拡散障害中等度を認めた。2009年3月に経気管支肺生検を行うも確定診断には至らず、6月に胸腔鏡下肺生検を行い病理学的に確定診断が得られた。初診時に比べ呼吸不全が進行しており、在宅酸素療法を導入した。また、GnRH療法を開始した。2010年12月には右胸水が出現したため、個人輸入によりシロリムスの内服を開始した。シロリムスは治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

治験登録年月日

2012/10/23

治験経過

2012/8/27治験同意取得。

2012/10/23にベースライン検査を実施。

2012/11/1より治験薬の内服を開始した。

2012/11/8にvisit 2を実施、シロリムス血中濃度は5.6 ng/ml。

2012/11/22にvisit 3を実施、シロリムス血中濃度は6.6 ng/mlのため、治験薬2錠を継続投与中である。

有害事象の有無と内容

特記すべき有害事象はなし。

症例：002-004

年齢：29歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

発症年月：2010年10月

喫煙歴：あり

在宅酸素療法の有無：なし

結節性硬化症の有無：なし

血管筋脂肪腫の有無：なし

後腹膜腔lymphangioliomyomaの有無：あり

骨盤腔内lymphangioliomyomaの有無：なし

乳び胸水あり

所見：身長160.5cm、体重51.0kg、脈拍82/分、  
血圧92/66mmHg

肺機能：

FEV<sub>1</sub>：2.00L

FVC：3.21L

DLCO：8.41ml/min/mmHg

TLC：4.75L

FRC：2.41L

RV：1.39L

胸部レントゲン所見

気胸：なし

浸潤：なし

滲出：なし  
小結節：なし  
嚢胞性変化：なし  
過膨張：なし

検査データ：

検査日：2012年10月30日  
白血球数：5600/ $\mu$ L  
赤血球数：491 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.4g/dL  
ヘマトクリット：44.0%  
血小板：33.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：65.58%  
桿状核球：  
好酸球：2.9%  
好塩基球：0.2%  
リンパ球：26.3%  
単球：4.8%  
その他：  
AST(GOT)：14IU/L  
ALT(GPT)：14IU/L  
ALP：210IU/L  
総ビリルビン：0.56mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.40mg/dL  
総コレステロール：183mg/dL  
LDLコレステロール：128mg/dL  
HDLコレステロール：37mg/dL  
トリグリセライド：89mg/dL  
血糖：86mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.6mEq/L  
Cl：105mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.014  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：54mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：72.2  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-

HCV抗体：-

現病歴

2010年10月頃より息切れ、2011年12月に右胸痛のため受診し検査を実施した。CT上、右胸水・多発性肺嚢胞を認めたためLAMが疑われた。2012年1月に経気管支肺生検を実施し病理学的にLAMと診断された。診断後、個人輸入によりシロリムスを内服していたが、治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

治験登録年月日：2012/8/30

治験経過

2012/8/30治験同意取得。  
2012/10/30にベースライン検査を実施。  
2012/11/15より治験薬の内服を開始した。  
2012/11/27にvisit 2を実施、シロリムス血中濃度は5.6 ng/ml。  
2012/12/6にvisit 3を実施、シロリムス血中濃度は4.8 ng/mlのため、治験薬を12/13より3錠へ増量した。

有害事象の有無と内容

・2012/11/20よりいきび様皮疹（非重篤・Grade1・因果関係多分あり）を発症したため、アクアチムクリームを処方。

症例：002-005

年齢：38歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
発症年月2003年10月  
喫煙歴：なし  
在宅酸素療法の有無：なし  
結節性硬化症の有無：なし  
血管筋脂肪腫の有無：なし  
後腹膜腔lymphangioliomyomaの有無：あり  
骨盤腔内lymphangioliomyomaの有無：あり  
乳び胸水・乳び腹水あり  
合併症：腹壁癒痕ヘルニア術後、限局性腸管癒着

所見：身長165.9cm、体重58.1kg、脈拍82/分、  
血圧102/66mmHg

肺機能：  
FEV<sub>1</sub>：2.55L  
FVC：3.44L  
DLCO：12.87ml/min/mmHg  
TLC：4.93L

FRC : 2.45L  
RV : 1.32L  
胸部レントゲン所見  
気胸 : なし  
浸潤 : なし  
滲出 : なし  
小結節 : なし  
嚢胞性変化 : なし  
過膨張 : なし

検査データ :

検査日 : 2012年11月01日  
白血球数 : 7800/ $\mu$ L  
赤血球数 : 488 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 13.2g/dL  
ヘマトクリット : 40.6%  
血小板 : 37.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 75.7%  
桿状核球 :  
好酸球 : 2.4%  
好塩基球 : 0.3%  
リンパ球 : 16.1%  
単球 : 5.5%  
その他 :  
AST (GOT) : 13IU/L  
ALT (GPT) : 14IU/L  
ALP : 312IU/L  
総ビリルビン : 0.51mg/dL  
総タンパク : 7.4g/dL  
BUN : 8mg/dL  
クレアチニン : 0.45mg/dL  
総コレステロール : 196mg/dL  
LDLコレステロール : 127mg/dL  
HDLコレステロール : 43mg/dL  
トリグリセライド : 102mg/dL  
血糖 : 85mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 3.8mEq/L  
Cl : 104mEq/L  
pH : 7.0  
比重 : 1.016  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 :  $\pm$   
尿中クレアチニン : 109mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 270.6  
赤血球 : 5-9/hpf

白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : -  
HBs抗原 : -  
HBs抗体 : -  
HBc抗体 : -  
HCV抗体 : -

現病歴

出産後の経過中に骨盤腔内腫瘍を指摘され、生検によりLAMと診断された。経過中に乳糜腹水・経膈乳び漏が出現したため、2007年よりホルモン療法を開始した。その後、腹壁癒痕ヘルニアを合併し2010年11月に腹壁癒痕ヘルニア根治術を受けた。その後、腹水とともに変動する両側胸水が出現するようになったため、個人輸入によりシロリムスの内服を開始していた。シロリムスは治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

治験登録年月日 : 2012/9/13

治験経過

2012/9/13治験同意取得。  
2012/11/1にベースライン検査を実施。  
2012/11/12より治験薬の内服を開始した。  
2012/11/19にvisit 2を実施、シロリムス血中濃度は2.5 ng/mlのため、治験薬を11/23より3錠へ増量した。  
2012/11/29にvisit 3を実施、シロリムス血中濃度は7.4 ng/mlのため、治験薬3錠を継続投与。

有害事象の有無と内容

- ・2012/11/19より高血圧（非重篤・Grade 2・因果関係多分あり）のため、ミカルディス錠を処方。
- ・2012/11/23よりにきび様皮疹（非重篤・Grade 1・因果関係あり）のため、アクアチームクリームを処方。
- ・2012/11/23より口内炎（非重篤・Grade 1・因果関係あり）のため、ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒・アズノールうがい液を処方。

症例 : 002-006

年齢 : 34歳  
原疾患 : リンパ脈管筋腫症  
発症年月 : 2001年10月  
喫煙歴 : なし  
在宅酸素療法の有無 : あり  
結節性硬化症の有無 : なし  
血管筋脂肪腫の有無 : なし