

呼吸機能検査のデータ管理と1年目までの結果の概略

中山 秀章¹、田中 崇裕²、大嶋 康義²

東京医科大学呼吸器内科¹、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター²、

A. 背景

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（以下 MLSTS 治験）は、新潟大学医歯学総合病院に治験調整事務局をおき、9 施設の拠点病院で実施される医師主導治験である。副次項目として、呼吸機能への効果についても検証することが重要な目的となっている。

スパイロメトリーは一般的な呼吸機能を評価する方法で、その測定器であるスパイロメーターは、その機種は多様であり、機器による誤差や手技的な違いによる影響を最小限にし、各施設間の一致性を確保するようにすることが重要であった。そのため、必要条件を検討し、電子式診断用スパイロメーターのミナト医科学（株）製 AS-407 を選定した。そして通常の臨床的測定に比べ、より厳密かつ詳細な実施手技による測定を行えるよう統一した手順書を作成、キック・オフ・ミーティングにて提示とプロバイダーによる現場教育をおこなった。さらに登録した呼吸機能データの誤入力チェック、登録データの妥当性の検証のためにオリジナル・データの EDC へのアップ・ロードし、フロー・ボリューム曲線を評価できるようにしてある。

B. データ集積状況

スパイロメトリー等の呼吸機能検査は、以下の場合、実施を免除されることが実施計画書にて規定されている。①過去2ヶ月以内に気胸を合併した患者、②乳糜胸水の貯留のため、検査が困難と判断された場合、③安静室内気酸素飽和度が86%以下、④呼吸器感染症の合併、⑤被験者が拒否した場合、⑥治験責任医師が実施するに不適と認めた患者としている。71例がエントリーし、68例が登録されている。平成26年2月15日時点では、ベースライン（BL）、13、26、39、52週においては、56、51、50、51、42症例が実施、データが固定された。

C. 結果

57症例がいずれかの Visit において呼吸機能検査が実施されていた。1年間の全ての Visit で実施されていた症例は37例で、1個欠落しているものは12例、2つ以上欠落しているのは、4例で、BLのみ実施されていたものは、4例であった。BLにおける56例の平均努力肺活量 2.86L、一秒量1.81Lで、一秒率63.2%、%一秒量68.6%で、31例(55%)が閉塞性換気障害を有する症例群を対象としていた。経過中、呼吸機能データの妥当性を評価するための EDC データ入力と共に添付されるフロー・ボリューム曲線の波形をチ

チェックすることとなっているが、7症例において、ファイルの取り違え、ファイル名の付け間違いの可能性があり、各施設に問い合わせ・確認が必要な状況であった。採用データの妥当性の検証について、今後、確認を進めていく予定である。全症例の固定データが確定しておらず、妥当性の確認ができていないが、52週時点における42症例の平均一秒量1.94L、%一秒量73.9%であった。今後、さらにサブ解析も含め、詳細解析を行う予定で、治験終了時により有益な解析結果が提示できるように進めていく。

D. 研究発表

1. Shimohata T, Tomita M, Nakayama H, Aizawa N, et al.: Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy. *Neurology* 76: 1841-1842, 2011.

2. Shimohata T, Nakayama H, Tomita M, Ozawa T, et al.: Daytime sleepiness in Japanese patients with multiple system atrophy: prevalence and determinants. *BMC Neurol* 12: 130, 2012.

3. Ozawa T, Sekiya K, Sekine Y, Shimohata T, et al.: Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy. *Mov Disord* 27: 919-921, 2012.

4. Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, et al.: Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy.

Mov Disord 27: 570-574, 2012.

5. 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 GM-CSF therapy. *Chest* 2013 Oct 24. doi: 10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]

6. Yamada K, Suda T, Komoro YS, Kanefuji T, Kubota T, Murayama T, Nakayama H, Aoyagi Y. Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr J* 12:79

リンパ脈管筋腫症に対する Sirolimus 投与の安全性多施設共同治験 における EDC システムの開発とその運用

赤澤 宏平

新潟大学医歯学総合病院 医療情報部

はじめに

近年、日本の多くの臨床試験において、EDC システム（電子データ収集システム）が採用されるようになった。今回実施された「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」でも EDC システムを開発しその運用を試みた。本稿では、その開発と運用に関する概要を医療情報学的観点から検討する。

対象と方法

2012年8月より本治験が実施され、その症例に関する情報の収集は EDC システムにより行われた。開発当初は、本研究者が指定した治験システムの基本要件を満たす最小機能を有した EDC システムを開発したが、その後、入力やモニタリングの業務を効率的にこなすことを目的としてシステムの改良が行われてきた。2013年度には、「クエリ変更履歴・CRF 変更履歴の表示・出力機能」と「VEGD-D 結果値自動取り込み機能」のシステム内での追加が行われた。後者の機能追加が行われた理由は、12ヶ月データ固定をする上で効率的に正確な情報を取得する上で必須な機能であることが実務上明らかになったことによる。即ち、VEGF-D 結果を各施設での入力ではデータの固定と解除を繰り返すことになり、データ固定までに時間を要する。データ固定出来ないと解析部門へデータを渡せないという状況が生まれる。この問題点を解決するための機能である。

結果

1. 症例の登録結果

2014年1月現在、全参加施設からの症例登録数は71例であった。このうち、服薬前中止例は8例、服薬後中止例は6例であり、Sirolimus 投与中止例は14例となった。したがって、服用継続症例数は57例である。これらの患者属性情報、

臨床所見、検査所見、画像検査所見等が EDC システムによりデータマネジメント部門に届けられている。

2. クエリ変更履歴・CRF 変更履歴の表示・出力機能

本機能の追加により、クエリ発行に伴う「直接的に修正された項目」とクエリ回答の履歴表示・出力が可能となり、さらには、「修正されたすべての項目」の履歴管理が可能となった。この変更履歴の閲覧はデータマネージャーと管理者のみが使用できる。これらの出力は CSV がファイルに行われる。

3. VEGD-D 結果値自動取り込み機能追加による効果

「VEGD-D 結果値自動取り込み機能」の追加により、各参加施設とデータマネジメント部門でのデータ入力の作業時間が大幅に短縮した。データマネジメント部門では、それ以外のデータ固定を進める時間を設けることができ、期限内に解析部門へ固定されたデータを引き渡すことが出来た。

考察

EDC システムの開発と運用を通じて、治験業務の効率化に貢献した部分と課題として残された点がある。

各参加施設では、これまで紙媒体に記載していた報告書（CRF）をセキュリティーが保証されているパソコンでデータを入力することになる。紙媒体では転記ミスが問題となっていたが、EDC システムでは、警告メッセージやエラーメッセージの表示によりこれらの誤入力を防ぐ方策が図られている。その反面、データ入力に時間がかかるとの批判も一部では指摘されている。入力する操作者がある程度慣れることにより、これらの批判は解消されることがほとんどであり、エンドユーザーにとって使い勝手の良いシステム開発を行う必要がある。

入力されたデータの真正性をどのように保証

するかも EDC システムでは重要な問題となる。即ち、いつ誰がどういうデータを入力したか、その修正はいつ誰が何の目的で行ったかが、正確に把握されなければならない。修正履歴を固定化してその改竄をできないようにする点が技術的には一番難しい点である。そのために、治験の EDC システムでは電子認証機能が求められる場合もあるが、本治験では電子認証機能は搭載せず、入力されたデータをデータマネジメント部門で CD に焼き付けそれを各参加施設に配布して、そのデータに誤りが無いことを治験担当医師が認証の署名捺印を行うという体制を取った。電子認証機能を搭載させるには多大なコストがかかるため、希少疾患で症例数が二桁の治験を実施するにあたり、我々が用いた方法も現実的な手法であると考えている。

結論

本稿では、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を行うにあたり、EDC システムの開発とその運用経験を概説した。EDC システムは各参加施設でのデータ転記の際の誤記の防止に役立つ。また、本稿で述べたように、修正履歴の管理や検査データの自動取得など、データマネジメント部門での治験業務の効率化にも役立つことがわかった。

謝辞

本稿をまとめるにあたり、総合臨床メデフィとシステム開発者のメディカルエッジにいくつかの資料提供をいただきました。この場で感謝の意を表します。

参考文献

なし

シロリムスの薬物動態に関する中間解析

海老名 雅仁¹、山縣 彰²、田中 崇裕³、瀬山 邦明⁴、
井上 義一⁵、渡辺 憲太郎⁶、中田 光³

東北薬科大学病院 呼吸器センター¹、東和環境科学株式会社²、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター³、
順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科学⁴、近畿中央胸部疾患センター⁵、福岡大学医学部医学科呼吸器内科学⁶

はじめに

当該臨床治療試験（MLSTS 治験）に登録されてシロリムスを服薬したLAM患者被験者においては、一秒量を中心とする肺機能を安定化し、またQOLが改善する傾向が確認されているが、一方重症ではないものの胃腸障害や皮膚・皮下組織障害、感染症などの副作用も認められることが報告されている。本治療試験に参加した全被験者において測定された血中トラフ値は、一般的な薬剤と同様に薬物動態を反映し、シロリムスによる臨床効果、および様々な副作用に影響するものと考えられることから検討されている。もう一つの薬物動態として、服用後の血中濃度の変化も重要な情報となることが期待され、本試験においてもシロリムス 2 mg を服用した被験者のうち 10 名、および 3 mg を服用した 3 名の服用前後のシロリムスの血中濃度が測定された。本報告ではその実測値データを提示するとともに、報告された有害事象の程度と比較し、今後の薬物動態の詳細な検討の方向性を考察した。

対象と方法

(1) 対象検体の収集

MLSTS 治験において、2013 年 2~4 月の期間に近畿中央胸部疾患センター、順天堂大学医学部附属病院においてシロリムス 2 mg 服薬中の被験者から同意を得た各 5 名計 10 名、および 3 mg 服薬中の

上記 2 病院および福岡大学病院に通院中の各 1 名計 3 名から同意を得て、1 泊 2 日の入院中、服薬前 1 時間、服薬後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、8 時間、10 時間、24 時間の 8 回の採血を行い、MLSTS 治験調整事務局に送付・収集された検体を対象とした。

(2) 濃度測定

東和環境株式会社においてシロリムスの血中濃度の測定がなされて、その実測値は MLSTS 治験調整事務局に報告された。検体の測定時には、被験者を特定するような個人情報や臨床情報は伴わず、独立して測定され、事務局で情報集約が行われた。

(3) 測定値の解析

今回は各検体の被験者に関する有害事象を中心とする大まかな治験経過のみが情報として得られた。

結果

(1) 2 mg 服薬群の測定結果と有害事象

図 1 A に測定結果を実測値で、図 1 B に投与前 1 時間の値を 1 とした比率を示す。

10 名の被験者を A から J としてその有害事象を提示する。

A：感冒・下痢の G 1 程度の有害事象のみで継続。

B : 発熱・血痰・血圧上昇・爪や髪の変化、蛋白尿・血尿等の多彩な有害事象がありつつも Visit7 まで継続。

C : 蕁麻疹・発熱；息切れ・感染性胃腸炎・口内炎などでも休薬せず継続。

D : 小腸閉塞 (G 3)、慢性胃炎 (G 2)、などで visit7 以降 1 mg に減量継続

E : Visit5 で血中濃度変化を見た 5 日後に薬剤性肺炎疑いで一時服薬中止、3 か月後に 1 mg から再開、1 か月後 2 mg に増量したところ毛嚢炎にて休薬。2 週後 2 mg で再開。

F : G 2 の皮疹・高脂血症などの出現したが休薬せず 2 mg 服薬継続。

G : G 2 の皮疹・アレルギー性鼻炎の悪化などでも休薬せずに 2 mg 服薬継続。

H : G 2 の頭部湿疹・高血圧・頭痛・口内炎などでも休薬せず 2 mg 服薬継続。

I : G 1 程度で休薬なく 2 mg 服薬継続

J : V 2 後 3 mg 服薬へ増量 3 週後口内炎 (G 2) のため 1 mg に減量。1 か月後 2 mg 服薬とし、その後そのまま継続。

MLSTS 試験 2mg PK (投与前を基準とした比率)

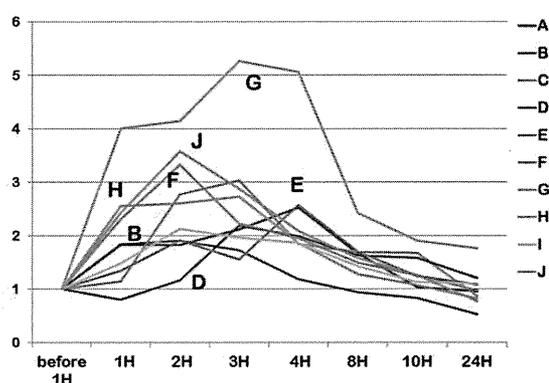


図 1 B : MLSTS 試験で 2 mg 服用した 10 名 (A-J) の服用前を基準とした場合のシロリムス濃度比率の時間変化

(2) 3 mg 服薬群の測定結果と有害事象

図 2 A に測定結果を実測値で、図 2 B に投与前 1 時間の値を 1 とした比率を示す。

K : 休薬なく継続

L : 3 mg に増量 2 週後急性腎盂腎炎で 5 週間休薬し 3 mg で服薬再開後継続・測定は再開 3 週後。

M : 3 mg で安定的に服薬

MLSTS 試験 2mg PK (実測値)

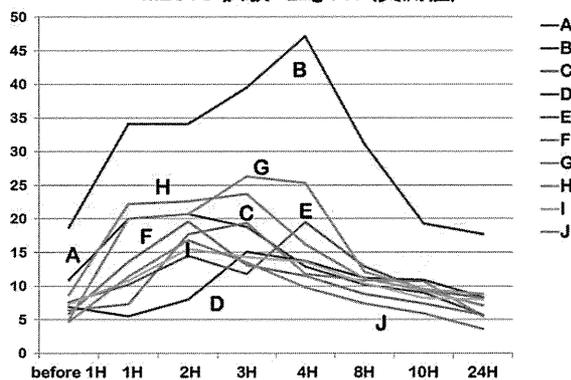


図 1 A : MLSTS 試験で 2 mg 服用した 10 名 (A-J) の服用前後のシロリムス濃度の時間変化 (実測値)

MLSTS 試験 3 mg PK (実測値)

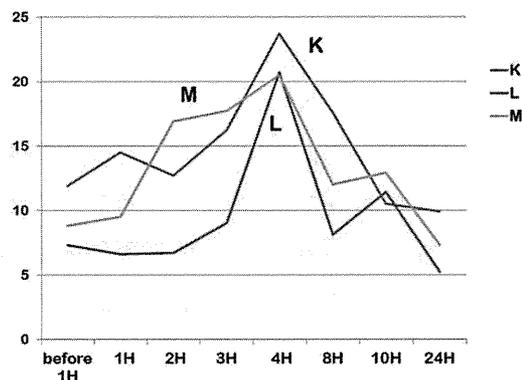


図 2 A : MLSTS 試験で 3 mg 服用した 3 名 (K-M) の服用前後のシロリムス濃度変化 (実測値)

MLSTS 試験 3 mg PK (投与前を基準とした比率)

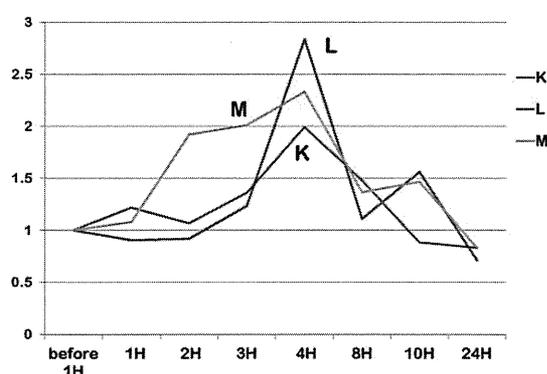


図 2 B : MLSTS 試験で 3 mg 服用した 3 名 (K-M) の服用前を基準とした場合のシロリムス濃度比率の時間変化

考察

2mg 服用群 10 名のシロリムス服用前後の血中濃度変化 (図 1 A) と各有害事象を比較してみると、被験者 B が飛びぬけて高値を保っているが有害事象は多彩ながらも軽度で 2mg の服用を継続している。ついで被験者 G と H が高めであるが、いずれも休薬することなく服用可能であった。有害事象が重めで薬剤性肺炎を疑われて 1 mg 服薬に減量した被験者 E は服用後やや後半の 4 時間後に血中濃度が最大になるが、他被験者と比べて血中濃度は特に高いわけではない。同様のことは G3 の小腸閉塞が出現して 1 mg 服薬に減量した被験者 D にも当てはまり、実測値の高さは有害事象の重症度を必ずしも説明していない。

次に、服薬する 1 時間前のシロリムスの血中濃度を 1 と基準化して、その後の濃度比率をプロットしたのが図 2 A である。図 1 A との印象が変わり、もっとも高い濃度変化をきたすのは

被験者 G であり、ついで被験者 J と F が類似したピークを服用後 2 時間にもつ。このうち J は G2 ながら 1 mg に減量し、その後 2 mg 服薬継続となった。F もまた G2 程度の皮疹・高脂血症がありつつも 2 mg のまま服薬継続が可能であった。このプロット法では被験者 E と B が類似した後半の服薬 4 時間後にピークを形成している。G3 の有害事象を出現した被験者 D はここでも低い山をやや後半の 3 時間後に形成するのみで目立たない。

これらの結果からは服薬前の濃度を基準値としたほうが、類似したパターンを取るグループが分類しやすい反面、どちらからも有害事象の重症度を反映しない。

3 mg 服薬群の 3 人の被験者の結果はよく似ており、服薬して 4 時間後に血中濃度はピークをむかえる。実測値では被験者 K が全体に高値を保つが、図 2 B のお基準化したグラフでは被験者 L が鋭角のピークを持ち速やかに低くなることが示されている。

結論

今回の血中濃度測定群はいずれも安定して服薬可能な状態であった被験者だったこともあり、有害事象の重症度があまり差がなく G2 レベルが多いこともあり、その血中濃度だけでは被験者間の有害事象を説明することは困難であった。今後は薬学的な専門的な解析から、詳細な臨床データなどと照合し、有害事象の重症化を防ぎつつ薬物効果を高める最適の服薬量の選択を可能にすることを目的とした薬物動態解析を進めることが必要である。

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

研究要旨：MLSTS 試験に 26 例が登録して治験を開始した。うち 1 例（002-012）は内服後に有害事象（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。25 例が 1 年間の治験を終了し、23 例が 2 年目の継続に同意した。1 年間のみで終了した理由は、1 例（002-010）は妊娠希望、1 例（002-013）は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、ためであった。1 年間の MLSTS 試験において、口内炎、ニキビ様皮疹、頭痛、月経不順、上気道炎・気管支炎などの感染症、多くの症例で認められた血液検査値では、赤血球恒数の異常（MCV・MCH の低下）、脂質異常症、タンパク尿、白血球減少、などが認められた。重篤有害事象（SAE）は 4 例で認めた。1 例は、気管支炎・急性呼吸不全による入院が 1 例（002-018）、下腹部痛による入院が 1 例（002-023）、月経過多・貧血による入院が 1 例（002-003）、薬剤性肺障害（入院はせずに外来管理）が 1 例（002-028）、であった。有害事象のほとんどは、すでに海外で報告されている事象であったが、赤血球恒数へのシロリムスの影響は未報告と思われた。登録 26 例中 23 例（88.5%）が 2 年目の継続を希望したことは、既知の有害事象は認めるものの、薬効と有害事象とのバランスの観点からは、シロリムスは日本人の LAM に対しても治療薬として受け入れられると思われた。

A. 研究の目的と必要性

本施設は、MLSTS 医師主導治験において、関東地域の LAM 患者の治験を担当するほか、2014 年 10 月シロリムスが発売になった後に引き続き LAM 化学療法の出発点として機能することが期待されている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、安全性の確立が重要である。本研究の目的は、①治験データを PMDA に報告し、薬事承認を得るとともに、②シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③関東地域における LAM 治療拠点を創ることである。

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、の支援を得て実施されてい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ている。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、データマネージメントは、総合臨床メデフィが補助業務を担当する。

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。

登録症例数：28

中止症例数：5

現服薬症例数：23

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；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例を登録した。現在24例に投薬している。全50例が6ヶ月間服薬を終えた2013年6月に6ヶ月目のデータロックし、6ヶ月総括報告書の作成を行なった。この報告書は、同年9月27日の治験調整委員会で承認され、10月21日にPMDAに提出されるとともにノーベルファーマが薬事承認申請を行った。その後、50例が1年服薬を終えた2014年1月から12ヶ月総括報告書を作成

し、2014年3月頃を目標にPMDAに提出する。それに先だって、PMDAによるGCP適合性調査が行われる。2014年6月に薬事承認の見込みである。被験者への投薬はその後も続き、2014年12月をもって投薬を終了する。2015年1月にデータロック、最終総括報告書の作成に着手し、3月以降にPMDAに提出し、治験は終了する。

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^{注2}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

論理面への配慮

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、2013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、試験は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思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

ベースライン時の症例背景データ及び主なベースライン時と6ヶ月、12ヶ月の検査データを以下に示す。

症例背景

症例：002-002
年齢：37歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：気胸、労作時呼吸困難、脂質異常症
所見：身長161.9cm、体重58.0kg、脈拍86/分、血圧110/72mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.50L
FVC：2.59L
DLCO:6.99ml/min/mmHg
TLC:4.84L
FRC：3.04L
RV：1.98L

6ヶ月

FEV1：1.52L
FVC：2.70L

12ヶ月

FEV1：1.56L
FVC：2.63L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月18日
白血球数：5500/ μ L
赤血球数：490 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ L
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)：26IU/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：226mg/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：29.6
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：-
エストロゲン測定：6pg/mL
プロゲステロン測定：0.2以下ng/mL
テストステロン測定：0.28ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年03月14日
白血球数：5400/ μ L
赤血球数：500 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL
ヘマトクリット：42.2%
血小板：31.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球：50.6%
桿状核球：
好酸球：4.5%
好塩基球：1.3%
リンパ球：38.0%
単球：5.6%
その他：
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：31IU/L
ALP：288IU/L
総ビリルビン：0.64mg/dL

総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.5mg/dL
総コレステロール : 261mg/dL
LDLコレステロール : 174mg/dL
HDLコレステロール : 57mg/dL
トリグリセライド : 90mg/dL
血糖 : 88mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.023
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : ±
尿中クレアチニン : 175mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 14
赤血球 : 1個未満/hpf
白血球 : 1個未満/hpf
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年10月03日
白血球数 : 6800/ μ L
赤血球数 : 503 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL
ヘマトクリット : 41.9%
血小板 : 32.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 44.0%
桿状核球 :
好酸球 : 2.5%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 50.5%
単球 : 2.5%
その他 :
AST(GOT) : 27IU/L
ALT(GPT) : 40IU/L
ALP : 309IU/L
総ビリルビン : 0.49mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.50mg/dL
総コレステロール : 290mg/dL
LDLコレステロール : 205mg/dL
HDLコレステロール : 59mg/dL
トリグリセライド : 148mg/dL

血糖 : 83mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.025
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 1+
尿中クレアチニン : 269mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 19.6
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1個未満/hpf
尿細菌 : 1+
エストロゲン測定 : 5以下pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.57ng/mL

治療経過 :

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 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。
2012/10/4 (V2) 実施。6.2ng/ml
2012/10/16 (V3) 実施。血中濃度 8.1ng/ml
2012/12/20 (V4) 実施。血中濃度 9.6ng/ml
2013/3/14 (V5) 実施。血中濃度 6.2ng/ml シロリムス血中濃度は 6.2ng/ml 2mg 内服群で PK 入院実施
2013/7/11 (V6) 実施。血中濃度 5.1ng/ml
2013/10/3 (V7) 実施。血中濃度 7.7ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。
2013/12/16 (V8) 実施。血中濃度 7.4ng/ml

有害事象の有無と内容

ニキビ様皮疹【非重篤・Grade2】出現と改善をくり返している。ダラシン T ゲル、ディフェリンゲルを処方し対応中である。

脂質異常賞の悪化【非重篤・Grade2】

(T-Cho250mg/dl→290mg/dl LDL150mg/dl→205mg/dl) に対して、リピトール錠10mgを処方し (T-Cho203mg/dl LDL110mg/dl) 継続。

症例背景

症例 : 002-006

年齢 : 34歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 乳び胸水、労作時呼吸困難、持続的酸素を

要する、慢性的な咳、腹部リンパ管腫
所見：身長162.7cm、体重49.9kg、脈拍72/分、血圧
99/75mmHg
全身症状として、両下肢のリンパ浮腫を呈し、その
他が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.41L
FVC：1.71L
DLCO:5.83ml/min/mmHg
TLC:2.85L
FRC：1.70L
RV：1.11L

6ヶ月

FEV1：1.70L
FVC：1.87L

12ヶ月

FEV1：1.74L
FVC：1.88L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年09月20日
白血球数：7200/ μ L
赤血球数：456 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.5g/dL
ヘマトクリット：40.2%
血小板：28.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球：56.6%
桿状核球：
好酸球：19.4%
好塩基球：0.6%
リンパ球：18.8%
単球：4.6%
その他：
AST(GOT)：27IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：344IU/L
総ビリルビン：0.67mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.46mg/dL
総コレステロール：112mg/dL
LDLコレステロール：69mg/dL
HDLコレステロール：26mg/dL

トリグリセライド：95mg/dL
血糖：83mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：5.5
比重：1.022
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：200mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：5.8
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
HBs抗原：-
HBs抗体：-
HBc抗体：-
HCV抗体：-
エストロゲン測定：16pg/mL
プロジェストロン測定：0.2以下ng/mL
テストステロン測定：0.08ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年03月14日
白血球数：4300/ μ L
赤血球数：513 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL
ヘマトクリット：40.8%
血小板：24.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：48.4%
桿状核球：
好酸球：15.8%
好塩基球：0.9%
リンパ球：28.4%
単球：6.5%
その他：
AST(GOT)：28IU/L
ALT(GPT)：15IU/L
ALP：442IU/L
総ビリルビン：0.45mg/dL
総タンパク：8.0g/dL
BUN：7mg/dL
クレアチニン：0.4mg/dL
総コレステロール：140mg/dL
LDLコレステロール：76mg/dL
HDLコレステロール：39mg/dL

トリグリセライド：133mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
比重：1.006
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：54mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：15.1
赤血球：1-4/hpf
白血球：5-9/hpf
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年09月12日
白血球数：4700/ μ L
赤血球数：490 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.7g/dL
ヘマトクリット：40.2%
血小板：28.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：43.9%
桿状核球：
好酸球：20.4%
好塩基球：1.5%
リンパ球：29.5%
単球：4.7%
その他：
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：391IU/L
総ビリルビン：0.64mg/dL
総タンパク：7.9g/dL
BUN：13mg/dL
クレアチニン：0.43mg/dL
総コレステロール：148mg/dL
LDLコレステロール：81mg/dL
HDLコレステロール：48mg/dL
トリグリセライド：69mg/dL
血糖：92mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.6mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.5
比重：1.013

尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：73mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：7.26
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1個未満/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：15pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.41ng/mL

治療経過：

2012/9/20治験同意取得。
2012/9/20にベースライン検査を実施。
2012/9/27 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。
2012/9/27 (V2)実施。血中濃度5.5ng/ml
2012/10/15 (V3)実施。血中濃度8.3ng/ml
2012/12/13 (V4)実施。血中濃度6.2ng/ml
2013/3/14 (V5)実施。血中濃度6.5ng/ml 2mg群でP
K入院を実施する。
2013/6/13 (V6)実施。血中濃度6.7ng/ml
2013/9/12 (V7)実施。血中濃度6.5ng/ml 再同意あり。
2013/12/26 (V8)実施。血中濃度7.2ng/ml治験薬2
mg/日で継続中。
有害事象の有無と内容
ニキビ様皮疹【非重篤・Grade2】アクアチムクリ
ームを使用している。
右開窓創のびらん【非重篤・Grade1】びらんので
きる部位の問題もあり、痂皮形成、乾燥と湿潤を
繰り返しているが、比較的改善傾向にある。
アレルギー性鼻炎の悪化【非重篤・Grade2】以前
より花粉症があり、鼻炎の傾向があったが、2013
年初旬よりアラミスト点鼻、インターナル点鼻、ア
レロックを適宜使用し症状の緩和を図っている。

症例背景

症例：002-007
年齢：41歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：労作時呼吸困難
所見：身長165.2cm、体重53.7kg、脈拍63/分、血圧
98/80mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.93L
FVC : 3.25L
DLCO:9.14ml/min/mmHg
TLC:5.28L
FRC : 3.17L
RV : 1.74L

6ヶ月
FEV1 : 2.45L
FVC : 3.24L
12ヶ月

FEV1 : 2.45L
FVC : 3.29L

治療前後の検査データの推移 ベースライン

採取日 : 2012年09月25日
白血球数 : 3900/ μ L
赤血球数 : 503×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.8g/dL
ヘマトクリット : 43.4%
血小板 : 20.8×10^4 / μ L
好中球 : 48.2%
桿状核球 :
好酸球 : 1.8%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 44.4%
単球 : 4.6%
その他 :
AST(GOT) : 27IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 174IU/L
総ビリルビン : 1.26mg/dL
総タンパク : 7.6g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.69mg/dL
総コレステロール : 203mg/dL
LDLコレステロール : 61mg/dL
HDLコレステロール : 113mg/dL
トリグリセライド : 78mg/dL
血糖 : 91mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.003
尿糖 : -

尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 土
尿中クレアチニン : 15mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 20
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1個未満/hpf
尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -
HBc抗体 : -
HCV抗体 : -
エストロゲン測定 : 5pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.2ng/mL
テストステロン測定 : 0.20ng/mL

6ヶ月
採取日 : 2013年04月18日
白血球数 : 4500/ μ L
赤血球数 : 552×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.9g/dL
ヘマトクリット : 43.5%
血小板 : 23.4×10^4 / μ L
好中球 : 59.6%
桿状核球 :
好酸球 : 1.8%
好塩基球 : 0.7%
リンパ球 : 33.2%
単球 : 4.7%
その他 :
AST(GOT) : 23IU/L
ALT(GPT) : 18IU/L
ALP : 209IU/L
総ビリルビン : 0.87mg/dL
総タンパク : 7.7g/dL
BUN : 15mg/dL
クレアチニン : 0.73mg/dL
総コレステロール : 226mg/dL
LDLコレステロール : 73mg/dL
HDLコレステロール : 115mg/dL
トリグリセライド : 89mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.4mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.018
尿糖 : -

尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：187mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.70
赤血球：5-9/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月17日
白血球数：3600/ μ L
赤血球数：544 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.4g/dL
ヘマトクリット：41.8%
血小板：21.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：54.9%
桿状核球：
好酸球：1.4%
好塩基球：0.8%
リンパ球：37.7%
単球：5.2%
その他：
AST(GOT)：22IU/L
ALT(GPT)：17IU/L
ALP：209IU/L
総ビリルビン：0.95mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：13mg/dL
クレアチニン：0.77mg/dL
総コレステロール：215mg/dL
LDLコレステロール：79mg/dL
HDLコレステロール：105mg/dL
トリグリセライド：80mg/dL
血糖：85mg/dL
Na：139mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.0
比重：1.009
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：84mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：4.6
赤血球：10-19/hpf
白血球：1個未満/hpf

尿細菌：-
エストロゲン測定：5以下pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.37ng/mL

治療経過：

2012/9/25 治験同意取得。
2012/9/25 にベースライン検査を実施。
2012/10/11 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。
2012/10/18 (V2) 実施。血中濃度8.6ng/ml
2012/11/1 (V3) 実施。血中濃度9.8ng/ml
2013/12/12 気管支炎のため2013/1/8-2013/1/24
まで治験薬を中断、回復し2mgで再開。
2013/1/24 (V4) 実施。血中濃度6.3ng/ml
2013/4/18 (V5) 実施。血中濃度9.1ng/ml
2013/7/18 (V6) 実施。血中濃度5.7ng/ml
2013/10/17 (V7) 実施。血中濃度 5.6ng/ml 再同意
あり。
2014/1/16 (V8) 実施。血中濃度 6.5ng/ml 治験薬
2mg/日で継続中。
有害事象の有無と内容
2012/11/1より好中球減少 (1012/ μ l) 【非重篤・
Grade 3・因果関係あり】のため、11/15に再度検
査を実施した。結果、好中球が1872/ μ lまで上昇
したため、特に治療とはせず、治験薬も2錠継続と
した。
口内炎【非重篤・Grade2】定期的にできるが、数
日で回復するためツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒を
使用し経過を見ている。
ニキビ様皮疹【非重篤・Grade2】痛みを伴うもの
が発生し、ダラシゲル、ディフェリンゲルを処
方し使用し改善が見られた。痛みを伴うものはな
くなくなったが、定期的に発生している。

症例背景

症例：002-008
年齢：39歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：乳び胸水、労作時呼吸困難、乳び腹水、腹
部リンパ管腫
所見：身長157.7cm、体重43.7kg、脈拍61/分、血圧
100/77mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン
FEV1：2.04L
FVC：2.93L
DLCO：6.49ml/min/mmHg

TLC:4.24L
FRC:1.91L
RV:1.05L

6ヶ月
FEV1:1.80L
FVC:2.68L

12ヶ月
FEV1:2.73L
FVC:3.07L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日:2012年09月25日
白血球数:5100/ μ L
赤血球数:479 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.8g/dL
ヘマトクリット:41.9%
血小板:27.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球:78.9%
桿状核球:
好酸球:1.8%
好塩基球:0.2%
リンパ球:11.2%
単球:7.9%
その他:
AST(GOT):31IU/L
ALT(GPT):21IU/L
ALP:114IU/L
総ビリルビン:0.54mg/dL
総タンパク:8.4g/dL
BUN:11mg/dL
クレアチニン:0.60mg/dL
総コレステロール:138mg/dL
LDLコレステロール:90mg/dL
HDLコレステロール:22mg/dL
トリグリセライド:122mg/dL
血糖:87mg/dL
Na:139mEq/L
K:4.6mEq/L
Cl:103mEq/L
pH:5.0
比重:1.008
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:-

尿中クレアチニン:39mg/dL
アルブミン/クレアチニン比:7.6
赤血球:1個未満/hpf
白血球:1個未満/hpf
尿細菌:-
HBs抗原:-
HBs抗体:-
HBc抗体:-
HCV抗体:-
エストロゲン測定:204pg/mL
プロジェステロン測定:17.9ng/mL
テストステロン測定:0.25ng/mL

6ヶ月

採取日:2013年03月27日
白血球数:4400/ μ L
赤血球数:514 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.8g/dL
ヘマトクリット:41.7%
血小板:30.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球:78.6%
桿状核球:
好酸球:4.3%
好塩基球:1.4%
リンパ球:11.4%
単球:4.3%
その他:
AST(GOT):32IU/L
ALT(GPT):18IU/L
ALP:138IU/L
総ビリルビン:0.59mg/dL
総タンパク:8.2g/dL
BUN:8mg/dL
クレアチニン:0.54mg/dL
総コレステロール:194mg/dL
LDLコレステロール:135mg/dL
HDLコレステロール:29mg/dL
トリグリセライド:121mg/dL
血糖:66mg/dL
Na:140mEq/L
K:4.0mEq/L
Cl:104mEq/L
pH:5.5
比重:1.006
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:-

尿中クレアチニン：26mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.53
赤血球：
白血球：
尿細菌：

12ヶ月
採取日：2013年10月10日
白血球数：5700/ μ L
赤血球数：485 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.2g/dL
ヘマトクリット：39.3%
血小板：25.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：79.9%
桿状核球：
好酸球：2.1%
好塩基球：0.4%
リンパ球：11.6%
単球：6.0%
その他：
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：16IU/L
ALP：135IU/L
総ビリルビン：0.63mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：194mg/dL
LDLコレステロール：123mg/dL
HDLコレステロール：51mg/dL
トリグリセライド：57mg/dL
血糖：99mg/dL
Na：142mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：5.5
比重：1.018
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：157mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.4
赤血球：1-4/hpf
白血球：1個未満/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：13pg/mL
プロゲステロン測定：0.2以下ng/mL

テストステロン測定：0.18ng/mL

治療経過：

2012/9/25 治験同意取得。
2012/9/25 にベースライン検査を実施。
2012/10/3 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。
2012/10/15 (V2) 実施。血中濃度7.9ng/ml
2012/10/25 (V3) 実施。血中濃度7.9ng/ml
2013/1/7 (V4) 実施。血中濃度5.6ng/ml
2013/3/27 (V5) 実施。血中濃度7.2ng/ml
2013/7/17 (V6) 実施。血中濃度5.2ng/ml
2013/10/10 (V7)実施。血中濃度6.3ng/ml再同意あり。治験薬2mg/日で継続中。
2014/1/9 (V8) 血中濃度6.2ng/ml
有害事象の有無と内容
左胸水増加【非重篤・Grade 1・因果関係なし】
口内炎【非重篤・Grade 1・因果関係あり】アフタ
ッチ、半夏瀉心湯の含嗽、を処方。頻度は高く、
繰り返し発現しているが改善するため経過を見て
いる。
ニキビ様皮疹【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。
腹水貯留【非重篤・Grade2・因果関係なし腹囲75
cmであったものが、90cmとなった。腹水穿刺およ
びリニュープリン投与により徐々に減量し、現在腹
囲70cmとなっている。
頭痛【非重篤・Grade1・因果関係あり】3~4週/
回発現。内服で経過観察している。

症例背景

症例：002-009
年齢：43歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：他の薬物によるアレルギー、労作時呼吸困
難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、腹部リンパ
管腫、腹痛、更年期障害
所見：身長164.3cm、体重56.8kg、脈拍72/分、血圧
132/72mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン
FEV1：1.59L
FVC：2.91L
DLC0:6.28ml/min/mmHg
TLC:4.95L
FRC：3.07L
RV：1.76L

6ヶ月
FEV1 : 1.83L
FVC : 3.05L

12ヶ月
FEV1 : 1.75L
FVC : 2.96L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年09月27日
白血球数 : 8300/ μ L
赤血球数 : 534×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.7g/dL
ヘマトクリット : 46.3%
血小板 : 22.8×10^4 / μ L
好中球 : 74.4%
桿状核球 :
好酸球 : 2.2%
好塩基球 : 0.4%
リンパ球 : 18.9%
単球 : 4.1%
その他 :
AST(GOT) : 17IU/L
ALT(GPT) : 15IU/L
ALP : 278IU/L
総ビリルビン : 0.64mg/dL
総タンパク : 7.3g/dL
BUN : 13mg/dL
クレアチニン : 0.63mg/dL
総コレステロール : 177mg/dL
LDLコレステロール : 102mg/dL
HDLコレステロール : 54mg/dL
トリグリセライド : 66mg/dL
血糖 : 98mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 3.9mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 7.5
比重 : 1.010
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 49mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 171.6
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1個未満/hpf

尿細菌 : -
HBs抗原 : -
HBs抗体 : -
HBc抗体 : -
HCV抗体 : -
エストロゲン測定 : 5以下pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.2以下ng/mL
テストステロン測定 : 0.28ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年04月22日
白血球数 : 5100/ μ L
赤血球数 : 573×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.6g/dL
ヘマトクリット : 46.4%
血小板 : 21.3×10^4 / μ L
好中球 : 66.7%
桿状核球 :
好酸球 : 1.4%
好塩基球 : 0.4%
リンパ球 : 27.0%
単球 : 4.5%
その他 :
AST(GOT) : 26IU/L
ALT(GPT) : 25IU/L
ALP : 259IU/L
総ビリルビン : 0.66mg/dL
総タンパク : 7.4g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.58mg/dL
総コレステロール : 219mg/dL
LDLコレステロール : 127mg/dL
HDLコレステロール : 68mg/dL
トリグリセライド : 52mg/dL
血糖 : 85mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 7.0
比重 : 1.008
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 36mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 43.16
赤血球 : 1個未満/hpf
白血球 : 1個未満/hpf

尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年10月21日

白血球数：5800/ μ L

赤血球数：560 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.4g/dL

ヘマトクリット：44.5%

血小板：22.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球：65.8%

桿状核球：

好酸球：0.9%

好塩基球：0.5%

リンパ球：29.3%

単球：3.5%

その他：

AST(GOT)：20IU/L

ALT(GPT)：20IU/L

ALP：239IU/L

総ビリルビン：0.64mg/dL

総タンパク：7.3g/dL

BUN：9mg/dL

クレアチニン：0.56mg/dL

総コレステロール：200mg/dL

LDLコレステロール：121mg/dL

HDLコレステロール：59mg/dL

トリグリセライド：66mg/dL

血糖：94mg/dL

Na：140mEq/L

K：3.7mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：7.0

比重：1.008

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：40mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：97

赤血球：1個未満/hpf

白血球：1個未満/hpf

尿細菌：-

エストロゲン測定：52pg/mL

プロゲステロン測定：1.1ng/mL

テストステロン測定：0.38ng/mL

治療経過：

2012/9/27 治験同意取得。

2012/9/27 にベースライン検査を実施。

2012/10/25 (Visit1) より治験薬の内服を開始した。

2012/11/1 (V2) 実施。血中濃度9.3ng/ml

2012/1/15 (V3) 実施。血中濃度6.5ng/ml

2013/1/24 (V4) 実施。血中濃度10ng/ml マイコプラズマ気管支炎のため呼吸機能検査を免除とした。

2013/4/26 (V5) 実施。血中濃度8.7ng/ml 2mg群でのPK入院を実施する。

2013/8/1 (V6) 実施。血中濃度9ng/ml

2013/10/21 (V7) 実施。血中濃度 9ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。

2014/1/23 (V8) 実施。血中濃度 9ng/ml

有害事象の有無と内容

頭部湿疹【非重篤・Grade2】内服開始に比べ軽度となったが、定期的に発現している。

高血圧【非重篤・Grade2】ミカムロからアダラートCRへ変更し安定している。

倦怠感【非重篤・Grade2】以前より様々な更年期症状があったが、GnRH療法を中断し生理が発来しホルモン環境の変化により起こったものかと考えられ、その後軽減している。

爪が割れやすい【非重篤・Grade1】爪きりで割れてしまいやすい。2枚爪になった。

頭痛【非重篤・Grade2】ナロンエースを内服し経過を見ている。

口内炎【非重篤・Grade2】ピタノイリンを定期内服し、ツムラ半夏瀉心湯による含嗽を行 い内服開始時に比較して発現の頻度は低くなっている。

症例背景

症例：002-011

年齢：37歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難

所見：身長155.4cm、体重39.0kg、脈拍74/分、血圧125/93mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.15L

FVC：2.71L

DLCO：7.02ml/min/mmHg

TLC：5.25L

FRC：3.24L

RV：2.30L

6ヶ月

FEV1：1.30L

FVC : 2.76L

12ヶ月

FEV1 : 1.28L

FVC : 2.69L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日 : 2012年10月02日

白血球数 : 5100/ μ L

赤血球数 : 441 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.6g/dL

ヘマトクリット : 43.0%

血小板 : 21.5 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 49.7%

桿状核球 :

好酸球 : 0.6%

好塩基球 : 0.8%

リンパ球 : 43.0%

単球 : 5.9%

その他 :

AST(GOT) : 21IU/L

ALT(GPT) : 20IU/L

ALP : 142IU/L

総ビリルビン : 0.83mg/dL

総タンパク : 7.1g/dL

BUN : 12mg/dL

クレアチニン : 0.45mg/dL

総コレステロール : 207mg/dL

LDLコレステロール : 88mg/dL

HDLコレステロール : 78mg/dL

トリグリセライド : 157mg/dL

血糖 : 92mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.2mEq/L

Cl : 105mEq/L

pH : 6.5

比重 : 1.024

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 141mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 60.28

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 5-9/hpf

尿細菌 : 1+

HBs抗原 : -

HBs抗体 : -

HBc抗体 : -

HCV抗体 : -

エストロゲン測定 : 5以下pg/mL

プロゲステロン測定 : 0.2以下ng/mL

テストステロン測定 : 0.05ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年04月25日

白血球数 : 4400/ μ L

赤血球数 : 506 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 15.4g/dL

ヘマトクリット : 45.1%

血小板 : 24.5 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 52.7%

桿状核球 :

好酸球 : 2.7%

好塩基球 : 0.5%

リンパ球 : 37.7%

単球 : 6.4%

その他 :

AST(GOT) : 24IU/L

ALT(GPT) : 26IU/L

ALP : 176IU/L

総ビリルビン : 0.96mg/dL

総タンパク : 7.3g/dL

BUN : 14mg/dL

クレアチニン : 0.40mg/dL

総コレステロール : 235mg/dL

LDLコレステロール : 85mg/dL

HDLコレステロール : 109mg/dL

トリグリセライド : 90mg/dL

血糖 : 87mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.0mEq/L

Cl : 104mEq/L

pH : 6.0

比重 : 1.011

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 37mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 14.59

赤血球 : 1個未満/hpf

白血球 : 1-4/hpf

尿細菌 : 1+