

尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：123mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：6.09  
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：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：0.10ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月16日  
白血球数：8800/ $\mu$ L  
赤血球数：575 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.3g/dL  
ヘマトクリット：43.9%  
血小板：40.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67.4%  
桿状核球：  
好酸球：3.5%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：24.8%  
単球：4.0%  
その他：  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：22IU/L  
ALP：173IU/L  
総ビリルビン：0.47mg/dL  
総タンパク：6.8g/dL  
BUN：10mg/dL  
クレアチニン：0.49mg/dL  
総コレステロール：263mg/dL  
LDLコレステロール：155mg/dL  
HDLコレステロール：76mg/dL  
トリグリセライド：77mg/dL  
血糖：89mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.4mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.012  
尿糖：-

尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：1+  
尿中クレアチニン：88mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.09  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月07日  
白血球数：7200/ $\mu$ L  
赤血球数：557 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.8g/dL  
ヘマトクリット：42.1%  
血小板：29.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：62.2%  
桿状核球：  
好酸球：4.7%  
好塩基球：0.6%  
リンパ球：28.5%  
単球：4.0%  
その他：  
AST(GOT)：34IU/L  
ALT(GPT)：39IU/L  
ALP：189IU/L  
総ビリルビン：0.78mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：7mg/dL  
クレアチニン：0.39mg/dL  
総コレステロール：208mg/dL  
LDLコレステロール：102mg/dL  
HDLコレステロール：78mg/dL  
トリグリセライド：117mg/dL  
血糖：83mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.009  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：63mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：16.0  
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：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：0.41ng/mL

#### 治療経過：

2012/10/25 治験同意取得。

2012/10/25 ベースライン検査を実施。

2012/11/8 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。

2012/11/15 (V2) 実施、血中濃度が4.1 ng/mlのため11月22日から3mg/日に増量した。

2012/11/10ごろから上気道炎症状のため総合感冒薬を処方し症状が改善してきていた。

2012/11/15 (V2) 実施。

2012/11/27 体動時にSpO<sub>2</sub>が80%台に低下し、息切れが増悪しているため救急外来を受診。薬剤性肺障害 (ILD) も否定できないため緊急入院となった。治験薬の内服は11/28より中止し、SAEとして報告。酸素投与と抗菌薬の点滴を開始した。入院後の精査ではILDを示唆する所見はなく、11/29にILDの事象名を気管支炎・急性呼吸不全と診断を変更した。12月7日に在宅酸素療法を導入して退院。

2013/12/3 (V3) 実施。血中濃度1.7ng/ml (1mg内服)

2013/1/11 治験薬1mg/日を再開し2013/2/7有害事象の回復を見て2mg/日へ増量した。在宅酸素療法が中止となった。

2013/2/7 (V4) 実施。血中濃度3.9ng/ml (1mg内服)

2013/3/11血中濃度4.5ng/mlのため治験薬を3mg/日へ増量→5.7ng/ml

2013/5/7 上気道炎のため治験薬を中断

2013/5/16 (V5) 4.9ng/ml

2013/5/17治験薬を再開3mg/日

2013/7/25 (V6) 実施。血中濃度4.7ng/ml

2013/11/7 (V7) 実施。血中濃度 6.8ng/ml 再同意あり。

2014/1/16-2014/2/3 上気道炎 (抗菌薬投与) のため治験薬を中断

2014/2/4 治験薬再開

2014/2/12 (V8) 実施。血中濃度 治験薬 3mg/日で継続中。

有害事象の有無と内容

左肋骨骨折【非重篤・Grade1】経過観察中

歯肉膿瘍【非重篤・Grade2】切開排膿 (縫合なし)

抗菌薬投与により1週間で改善した。

口内炎【非重篤・Grade2】半夏瀉心湯エキス顆粒による含嗽・ケナログ使用により経過観察している。

頭痛【非重篤・Grade1】2~3日/月程度であり服薬

なし。

鉄欠乏性貧血【非重篤・Grade2】治験参加前からM CV、Hbの低下が認められていた。経過観察中。

脂質異常症の悪化【非重篤・Grade2】リピトールを処方し経過観察中である。(T-Cho:270mg/dl. LDL L:160mg/dl→T-Cho:210mg/dl. LDL:100mg/dl)

#### 症例背景

症例：002-022

年齢：39歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫 (腎臓)、腎摘出

所見：身長159.3cm、体重48.0kg、脈拍80/分、血圧110/62mmHg

全身症状として、腹部手術痕を呈しが観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.34L

FVC：2.37L

DLC0:6.79ml/min/mmHg

TLC:3.96L

FRC：2.33L

RV：1.48L

6ヶ月

FEV1：1.34L

FVC：2.39L

12ヶ月

FEV1：1.38L

FVC：2.32L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年11月20日

白血球数：4200/ $\mu$ L

赤血球数：502 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.9g/dL

ヘマトクリット：44.0%

血小板：24.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：44.0%

桿状核球：

好酸球：1.0%

好塩基球：0.2%

リンパ球：50.0%

単球：4.8%

その他：

AST(GOT)：19IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：181IU/L  
総ビリルビン：0.69mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.64mg/dL  
総コレステロール：202mg/dL  
LDLコレステロール：91mg/dL  
HDLコレステロール：87mg/dL  
トリグリセライド：51mg/dL  
血糖：82mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.1mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.022  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：170mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：5.8  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：5-9/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：0.10ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年06月03日  
白血球数：2900/ $\mu$ L  
赤血球数：570 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.4g/dL  
ヘマトクリット：46.8%  
血小板：19.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：38.5%  
桿状核球：  
好酸球：2.4%  
好塩基球：0.7%  
リンパ球：53.5%  
単球：4.9%

その他：

AST(GOT)：40IU/L  
ALT(GPT)：22IU/L  
ALP：180IU/L  
総ビリルビン：0.83mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.57mg/dL  
総コレステロール：256mg/dL  
LDLコレステロール：138mg/dL  
HDLコレステロール：89mg/dL  
トリグリセライド：67mg/dL  
血糖：79mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.026  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：315mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.11  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：5-9/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年12月05日  
白血球数：3600/ $\mu$ L  
赤血球数：564 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.3g/dL  
ヘマトクリット：45.5%  
血小板：21.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：46.5%  
桿状核球：  
好酸球：1.4%  
好塩基球：0.6%  
リンパ球：47.3%  
単球：4.2%  
その他：  
AST(GOT)：20IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：186IU/L  
総ビリルビン：0.57mg/dL  
総タンパク：6.9g/dL  
BUN：14mg/dL

クレアチニン：0.57mg/dL  
総コレステロール：230mg/dL  
LDLコレステロール：113mg/dL  
HDLコレステロール：94mg/dL  
トリグリセライド：55mg/dL  
血糖：84mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.6mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.028  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：217mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：10.2  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：5-9/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：0.2以下ng/mL  
テストステロン測定：0.20ng/mL

#### 治療経過：

012/11/7 治験同意取得。  
2012/11/20にベースライン検査を実施。  
2012/11/30 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。  
2012/12/5 (V2) 実施。血中濃度5.4ng/ml  
2012/12/14よりノロウイルス【非重篤・Grade1】のため、治験薬を12/16より内服中断。  
12/18より症状が軽快したため再開した。  
2012/12/20 (V3) 実施。血中濃度6.1ng/ml  
2013/3/4 (V4) 実施。血中濃度5ng/ml  
2013/6/3 (V5) 実施。血中濃度8ng/ml  
2013/9/9 (V6) 実施。血中濃度7.6ng/ml  
2013/12/5 (V7) 実施。血中濃度 7.1ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。  
有害事象の有無と内容  
口内炎【非重篤・Grade2】ケナログを使用し経過観察中である。  
頭痛【非重篤・Grade2】服薬し経過観察中である。  
背部のほくろ除去痕【非重篤・Grade1】レーザーによる治療を行った (5mm程度)

#### 症例背景

症例：002-010

年齢：28歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：乳び胸水、気胸、労作時呼吸困難、乳び腹水、腹部リンパ管腫  
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴  
開始日：2011年03月28日 終了日：2011年04月14日  
所見：身長167.0cm、体重53.0kg、脈拍76/分、血圧110/66mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：3.05L  
FVC：3.54L  
DLCO:8.94ml/min/mmHg  
TLC:4.88L  
FRC：2.66L  
RV：1.20L

6ヶ月

FEV1：2.56L  
FVC：3.58L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日：2012年12月11日  
白血球数：7800/ $\mu$ L  
赤血球数：508 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.6g/dL  
ヘマトクリット：45.6%  
血小板：26.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67.0%  
桿状核球：  
好酸球：2.8%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：24.5%  
単球：5.2%  
その他：  
AST(GOT)：19IU/L  
ALT(GPT)：15IU/L  
ALP：199IU/L  
総ビリルビン：1.17mg/dL  
総タンパク：7.1g/dL  
BUN：4mg/dL  
クレアチニン：0.54mg/dL  
総コレステロール：153mg/dL  
LDLコレステロール：91mg/dL  
HDLコレステロール：45mg/dL  
トリグリセライド：56mg/dL

血糖：88mg/dL  
Na：138mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：102mEq/L  
pH：7.0  
比重：1.019  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：223mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.13  
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：562pg/mL  
プロジェステロン測定：0.5ng/mL  
テストステロン測定：0.59ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年06月17日  
白血球数：4700/ $\mu$ L  
赤血球数：545 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.6g/dL  
ヘマトクリット：47.9%  
血小板：27.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：49.9%  
桿状核球：  
好酸球：2.3%  
好塩基球：1.5%  
リンパ球：39.5%  
単球：6.8%  
その他：  
AST(GOT)：18IU/L  
ALT(GPT)：14IU/L  
ALP：158IU/L  
総ビリルビン：0.85mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：5mg/dL  
クレアチニン：0.52mg/dL  
総コレステロール：181mg/dL  
LDLコレステロール：108mg/dL  
HDLコレステロール：52mg/dL  
トリグリセライド：74mg/dL

血糖：89mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.013  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：143mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：8.46  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+

#### 治療経過：

2012/9/27治験同意取得。  
2012/12/11にベースライン検査を実施。  
2012/12/19 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。  
2012/12/27 (V2) 実施。血中濃度3.4ng/ml  
2013/1/10 (V3) 血中濃度3.5ng/mlのため2013/1/24より治験薬3mg/mlへ増量→5.2ng/ml  
2013/3/7 (V4) 実施。血中濃度6.9ng/ml  
2013/6/17 (V5) 実施。血中濃度7.4ng/ml  
2013/9/12 (V6) 実施。血中濃度8.8ng/ml 3mg/日でPKのため入院する。  
2013/12/19 (V7) 実施。血中濃度4.3ng/ml妊娠を希望されたため、治験中止となる。  
有害事象の有無と内容  
月経不順【非重篤・Grade1】月経周期が延長、また出血量が少なく期間が長いなど通常の状況と異なっていることがあった。

#### 症例背景

症例：002-017  
年齢：44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162.2cm、体重54.0kg、脈拍72/分、血圧110/62mmHg  
触診可能な腫瘍が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.90L  
FVC：3.65L

DLCO:8.03ml/min/mmHg  
TLC:5.09L  
FRC:3.05L  
RV:1.46L

6ヶ月  
FEV1:2.07L  
FVC:3.71L

12ヶ月  
FEV1:2.10L  
FVC:3.55L

### 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23日  
白血球数:5400/ $\mu$ L  
赤血球数:529 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:15.1g/dL  
ヘマトクリット:47.2%  
血小板:23.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:66.6%  
桿状核球:  
好酸球:3.0%  
好塩基球:0.2%  
リンパ球:24.7%  
単球:5.5%  
その他:  
AST(GOT):16IU/L  
ALT(GPT):12IU/L  
ALP:137IU/L  
総ビリルビン:0.88mg/dL  
総タンパク:7.1g/dL  
BUN:9mg/dL  
クレアチニン:0.67mg/dL  
総コレステロール:163mg/dL  
LDLコレステロール:92mg/dL  
HDLコレステロール:54mg/dL  
トリグリセライド:41mg/dL  
血糖:90mg/dL  
Na:138mEq/L  
K:5.2mEq/L  
Cl:103mEq/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:81mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比:4.4  
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:169pg/mL  
プロジェステロン測定:0.3ng/mL  
テストステロン測定:0.53ng/mL

6ヶ月

採取日:2013年05月16日  
白血球数:4700/ $\mu$ L  
赤血球数:531 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:14.3g/dL  
ヘマトクリット:42.9%  
血小板:17.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:70.5%  
桿状核球:  
好酸球:2.7%  
好塩基球:0.2%  
リンパ球:20.5%  
単球:6.1%  
その他:  
AST(GOT):20IU/L  
ALT(GPT):21IU/L  
ALP:126IU/L  
総ビリルビン:0.77mg/dL  
総タンパク:6.7g/dL  
BUN:8mg/dL  
クレアチニン:0.61mg/dL  
総コレステロール:164mg/dL  
LDLコレステロール:92mg/dL  
HDLコレステロール:53mg/dL  
トリグリセライド:40mg/dL  
血糖:86mg/dL  
Na:140mEq/L  
K:4.7mEq/L  
Cl:107mEq/L  
pH:7.0  
比重:1.009  
尿糖:-  
尿蛋白:-  
亜硝酸塩:-

尿潜血：-  
尿中クレアチニン：70mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.28  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-

12ヶ月

採取日：2013年11月21日  
白血球数：4100/ $\mu$ L  
赤血球数：544 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.1g/dL  
ヘマトクリット：44.4%  
血小板：21.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：65.8%  
桿状核球：  
好酸球：3.2%  
好塩基球：0.2%  
リンパ球：25.6%  
単球：5.2%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：22IU/L  
ALP：135IU/L  
総ビリルビン：0.65mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：7mg/dL  
クレアチニン：0.61mg/dL  
総コレステロール：177mg/dL  
LDLコレステロール：94mg/dL  
HDLコレステロール：64mg/dL  
トリグリセライド：38mg/dL  
血糖：88mg/dL  
Na：139mEq/L  
K：4.8mEq/L  
Cl：105mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.012  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：81mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.9  
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：46pg/mL

プロジェステロン測定：0.3ng/mL  
テストステロン測定：0.57ng/mL

#### 治療経過：

2012/10/23 治験同意取得。  
2012/10/23 ベースライン検査を実施。  
2012/11/20 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/11/29 (V2) を実施、血中濃度は4.9 ng/mlのため12/7より治験薬を3mgへ増量した。  
2012/12/13 (V3) 実施。血中濃度6.1ng/ml  
2012/12/28 口内炎【非重篤・Grade2】のため治験薬1mgへ減量する。  
2013/1/31 口内炎が改善し治験薬を2mgへ減量する。  
2013/2/7 (V4) 実施。血中濃度9.8ng/ml  
2013/5/16 (V5) 実施。血中濃度4.6ng/ml 2mg内服群でPK入院実施  
2013/8/22 (V6) 実施。血中濃度5.7ng/ml  
2013/11/21 (V7) 実施。血中濃度5.5ng/ml 再同意あり。治験薬2mg/日で継続中。  
有害事象の有無と内容  
口内炎【非重篤・Grade2】内服開始後に口内炎のため食事摂取に支障が出るがあった。定期的に発現し、咽頭付近にできることもあった。ケナログ・アフタッチ・半夏瀉心湯エキス顆粒による含嗽により対応し経過観察している。  
月経不順【非重篤・Grade2】子宮筋腫のため婦人科に定期受診中である。月経周期が30日から40日へと延長している。  
頭痛【非重篤・Grade2】1~3日/月の発現である。イブ錠を内服し経過観察している。

#### 症例背景

症例：002-020  
年齢：60歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する、慢性的な咳、血管筋脂肪腫（腎臓）、腎摘出  
所見：身長152.1cm、体重42.5kg、脈拍82/分、血圧110/74mmHg  
ラ音が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：0.50L  
FVC：1.83L  
DLCO:2.85ml/min/mmHg  
TLC:3.28L

FRC : 2.34L  
RV : 1.49L

6ヶ月  
FEV1 : 0.44L  
FVC : 1.41L

### 治療前後の検査データの推移

#### ベースライン

採取日 : 2012年11月29日  
白血球数 : 3700/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $420 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 13.3g/dL  
ヘマトクリット : 41.1%  
血小板 :  $25.8 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 50.1%  
桿状核球 :  
好酸球 : 7.8%  
好塩基球 : 1.3%  
リンパ球 : 34.9%  
単球 : 5.9%  
その他 :  
AST (GOT) : 17IU/L  
ALT (GPT) : 10IU/L  
ALP : 183IU/L  
総ビリルビン : 0.72mg/dL  
総タンパク : 7.3g/dL  
BUN : 14mg/dL  
クレアチニン : 0.44mg/dL  
総コレステロール : 203mg/dL  
LDLコレステロール : 80mg/dL  
HDLコレステロール : 94mg/dL  
トリグリセライド : 43mg/dL  
血糖 : 85mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 4.4mEq/L  
Cl : 101mEq/L  
pH : 6.5  
比重 : 1.010  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : ±  
尿中クレアチニン : 28mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 12.5  
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 : 0.13ng/mL

#### 6ヶ月

採取日 : 2013年06月13日  
白血球数 : 3300/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $449 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL  
ヘマトクリット : 40.7%  
血小板 :  $17.8 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 42.4%  
桿状核球 :  
好酸球 : 10.1%  
好塩基球 : 1.8%  
リンパ球 : 38.7%  
単球 : 7.0%  
その他 :  
AST (GOT) : 19IU/L  
ALT (GPT) : 11IU/L  
ALP : 130IU/L  
総ビリルビン : 0.52mg/dL  
総タンパク : 7.1g/dL  
BUN : 8mg/dL  
クレアチニン : 0.39mg/dL  
総コレステロール : 215mg/dL  
LDLコレステロール : 91mg/dL  
HDLコレステロール : 84mg/dL  
トリグリセライド : 76mg/dL  
血糖 : 83mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 4.2mEq/L  
Cl : 103mEq/L  
pH : 7.5  
比重 : 1.012  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 60mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 24.7  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 1個未満/hpf  
尿細菌 : -



## 治療経過：

2012/11/5 治験同意取得。  
2012/11/29 ベースライン検査を実施。  
2012/12/20 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/12/27 (V2) 実施。血中濃度 7.2ng/ml  
2013/1/17 (V3) 実施。血中濃度 7.5ng/ml  
2013/01/31～2013/02/07 胆のう炎のため治験薬を一時中断した。  
2013/3/28 (V4) 実施。血中濃度 5.6ng/ml  
2013/5/20～2013/5/30 急性腸炎により治験薬を一時中断した。  
2013/6/13 (V5) 実施。血中濃度 6.4ng/ml  
2013/9/19 (V6) 実施。血中濃度 7.9ng/ml  
2013/12/19 V7 実施。血中濃度 5.7ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。  
有害事象の有無と内容  
胆のう炎【非重篤・Grade2】抗菌薬投与により 10 日程度で回復した。  
頭痛【非重篤・Grade2】疲労の程度により発現しており、服薬し経過観察している。  
爪線状隆起・爪脱落【非重篤・Grade1】2013/5/17～爪に縦線が入るようになり、もろくなった。爪やすりの使用などにより割れや脱落はなくなっている。  
色素沈着【非重篤・Grade1】以前よりある前腕のシミの範囲が広がった。日焼け止め、袖のある衣類を使用していた。

## 症例背景

症例：002-023  
年齢：44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、乳び胸水、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫、卵巣摘出  
所見：身長171.4cm、体重50.4kg、脈拍72/分、血圧114/72mmHg

## 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.75L  
FVC：3.68L  
DLCO:17.31ml/min/mmHg  
TLC:5.43L  
FRC：3.43L  
RV：1.88L

6ヶ月

FEV1：2.74L

FVC：3.52L

12ヶ月

FEV1：3.06L

FVC：3.84L

## 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年11月27日

白血球数：6700/ $\mu$ L

赤血球数：491 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.9g/dL

ヘマトクリット：43.3%

血小板：28.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：77.3%

桿状核球：

好酸球：2.0%

好塩基球：0.3%

リンパ球：15.0%

単球：5.4%

その他：

AST(GOT)：18IU/L

ALT(GPT)：11IU/L

ALP：153IU/L

総ビリルビン：0.8mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：15mg/dL

クレアチニン：0.45mg/dL

総コレステロール：161mg/dL

LDLコレステロール：91mg/dL

HDLコレステロール：47mg/dL

トリグリセライド：67mg/dL

血糖：99mg/dL

Na：138mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：5.5

比重：1.028

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：189mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：29.84

赤血球：5-9/hpf

白血球：10-19/hpf

尿細菌：2+

HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：132pg/mL  
プロゲステロン測定：0.4ng/mL  
テストステロン測定：0.22ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年05月28日  
白血球数：5700/ $\mu$ L  
赤血球数：493 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.8g/dL  
ヘマトクリット：41.4%  
血小板：25.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：77.3%  
桿状核球：  
好酸球：2.5%  
好塩基球：0.2%  
リンパ球：14.3%  
単球：5.7%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：11IU/L  
ALP：153IU/L  
総ビリルビン：0.43mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.40mg/dL  
総コレステロール：156mg/dL  
LDLコレステロール：89mg/dL  
HDLコレステロール：36mg/dL  
トリグリセライド：107mg/dL  
血糖：92mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：3.6mEq/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：184mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：15.32  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年12月12日  
白血球数：7600/ $\mu$ L  
赤血球数：526 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.7g/dL  
ヘマトクリット：42.7%  
血小板：27.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：76.6%  
桿状核球：  
好酸球：2.1%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：16.0%  
単球：5.0%  
その他：  
AST(GOT)：24IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：198IU/L  
総ビリルビン：0.41mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.38mg/dL  
総コレステロール：208mg/dL  
LDLコレステロール：120mg/dL  
HDLコレステロール：51mg/dL  
トリグリセライド：124mg/dL  
血糖：94mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.7mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.019  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：106mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：37.4  
赤血球：5-9/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：0.2以下ng/mL  
テストステロン測定：0.31ng/mL

治療経過：

2012/11/12 治験同意取得。  
2012/11/27 ベースライン検査を実施。

2012/12/8 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/12/14 (V2) を実施、血中濃度は4.0 ng/mlのため治験薬を12/20より3mg/日へと増量した。  
2012/12/25 (V3) 実施。血中濃度5.8ng/ml  
2013/1/24朝から下腹部に違和感があった。下腹部痛のため鎮痛剤を服用したが、数時間しか効果がないと連絡があり、その後近医を受診し、精査目的で入院となった。入院時下腹部中心に圧痛反跳痛を認め、内診上ダグラス窩に著明な圧痛および子宮可動痛(左>右)を認めた。体温36.6度、採血で炎症所見は認められなかったが、リンパ脈管筋腫の破綻による急性腹症も疑い、ダグラス窩から穿刺を行い、淡血性乳び様の腹水を確認した。胸部・腹部CT骨盤MRI施行したが、外科処置を要する所見は認めなかった。カロナール3200mg/日へ増量し疼痛の改善がみられた。

2013/1/30下腹部痛が改善したため退院する。  
2013/2/3当院で診察を行いシロリムス3mg再開する。胸部から骨盤までの画像診断では有意な原因が認められず、原因不明との判断である。現時点では治験薬との因果関係は不明である。

2013/3/7 (V4) 血中濃度4.9ng/mlであったが腹水貯留のため治験薬2mg/日のままとする。

2013/5/28 (V5) 実施。血中濃度7ng/ml

2013/9/19 (V6) 実施。血中濃度6.9ng/ml

2013/12/12 (V7) 実施。血中濃度 5.1ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。

有害事象の有無と内容

腹部痛【重篤・Grade3】経過参照

腹水貯留【非重篤・Grade3】休みが少なく、多忙のため貯留したのと考え。腹水穿刺、リユープリン投与、ラシックス投与、仕事の調節により徐々に腹囲90cmから70cmへ減量する。

右胸水増加【非重篤・Grade2】胸水穿刺。仕事の調節、全身状態の改善により軽減した。

左胸水【非重篤・Grade1】右胸水に連動して出現した。

高血圧【非重篤・Grade2】アダラートCRを投与し安定している。

## 症例背景

症例：002-024

年齢：43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149.8cm、体重53.8kg、脈拍72/分、血圧

102/62mmHg

## 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.40L

FVC : 2.73L

DLC0:6.43ml/min/mmHg

TLC:4.38L

FRC : 2.23L

RV : 1.55L

6ヶ月

FEV1 : 1.43L

FVC : 2.74L

12ヶ月

FEV1 : 1.36L

FVC : 2.65L

## 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年11月13日

白血球数：4600/ $\mu$ L

赤血球数：539 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.6g/dL

ヘマトクリット：45.7%

血小板：24.7 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：68.1%

桿状核球：

好酸球：5.7%

好塩基球：0.9%

リンパ球：20.7%

単球：4.6%

その他：

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：24IU/L

ALP：201IU/L

総ビリルビン：0.68mg/dL

総タンパク：7.6g/dL

BUN：11mg/dL

クレアチニン：0.71mg/dL

総コレステロール：262mg/dL

LDLコレステロール：198mg/dL

HDLコレステロール：44mg/dL

トリグリセライド：78mg/dL

血糖：93mg/dL

Na：142mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl : 103mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.004  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 35mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 31.71  
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 : 5以下pg/mL  
プロジェステロン測定 : 0.2以下ng/mL  
テストステロン測定 : 0.12ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年06月06日  
白血球数 : 7400/ $\mu$ L  
赤血球数 : 557 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.5g/dL  
ヘマトクリット : 43.2%  
血小板 : 18.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 73.9%  
桿状核球 :  
好酸球 : 9.4%  
好塩基球 : 0.8%  
リンパ球 : 12.2%  
単球 : 3.7%  
その他 :  
AST(GOT) : 28IU/L  
ALT(GPT) : 26IU/L  
ALP : 271IU/L  
総ビリルビン : 0.67mg/dL  
総タンパク : 6.9g/dL  
BUN : 11mg/dL  
クレアチニン : 0.67mg/dL  
総コレステロール : 184mg/dL  
LDLコレステロール : 120mg/dL  
HDLコレステロール : 39mg/dL  
トリグリセライド : 92mg/dL  
血糖 : 93mg/dL  
Na : 142mEq/L  
K : 3.9mEq/L

Cl : 105mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.010  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 86mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 29.06  
赤血球 : 1個未満/hpf  
白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年11月28日  
白血球数 : 7100/ $\mu$ L  
赤血球数 : 563 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 15.1g/dL  
ヘマトクリット : 43.8%  
血小板 : 22.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 68.8%  
桿状核球 :  
好酸球 : 11.5%  
好塩基球 : 1.8%  
リンパ球 : 13.5%  
単球 : 4.4%  
その他 :  
AST(GOT) : 37IU/L  
ALT(GPT) : 47IU/L  
ALP : 300IU/L  
総ビリルビン : 0.78mg/dL  
総タンパク : 7.1g/dL  
BUN : 13mg/dL  
クレアチニン : 0.62mg/dL  
総コレステロール : 212mg/dL  
LDLコレステロール : 145mg/dL  
HDLコレステロール : 50mg/dL  
トリグリセライド : 61mg/dL  
血糖 : 104mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 4.0mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.016  
尿糖 : -  
尿蛋白 : 1+  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -

尿中クレアチニン：120mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：94.1  
赤血球：1個未満/hpf  
白血球：1-4/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：0.2以下ng/mL  
テストステロン測定：0.31ng/mL

#### 治療経過：

2012/11/13 治験同意取得。  
2012/11/13 ベースライン検査を実施。  
2012/11/30 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/12/6 (V2) 実施。血中濃度13.3ng/ml  
2012/12/20 (V3) 実施。血中濃度8.4ng/ml  
2013/3/14 (V4) 実施。血中濃度13.4ng/ml  
2013/6/6 (V5) 実施。血中濃度9ng/ml  
2013/8/29 (V6) 実施。血中濃度11.1ng/ml  
2013/11/28 (V7) 実施。血中濃度 9.7ng/ml 再同意あり。治験薬 2mg/日で継続中。  
有害事象の有無と内容  
皮疹（上肢・腹部・腰）【非重篤・Grade2】以前よりアトピー性皮膚炎があり、アレロックODを投与し改善、経過観察中である。  
肝機能障害【非重篤・Grade2・関連なし】  
口内炎【非重篤・Grade2】活動状況により、回復が遅い場合がある様子。半夏瀉心湯エキスによる含嗽、ケナログ、アフタッチを使用して経過観察中。  
脂質異常症の悪化【非重篤・Grade2】治験薬服薬前よりリピートル内服中  
爪が割れやすい【非重篤・Grade1】家事のあと水仕事のあとの刺激により縦に割れてしまう。ハンドクリームの使用、爪やすりの使用で経過観察中。

#### 症例背景

症例：002-025  
年齢：49歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：気胸、労作時呼吸困難、持続的酸素を要する  
所見：身長160.8cm、体重50.5kg、脈拍88/分、血圧104/62mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.22L  
FVC：3.30L

DLCO:5.96ml/min/mmHg  
TLC:5.26L  
FRC：3.01L  
RV：1.78L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日：2012年11月22日  
白血球数：5800/ $\mu$ L  
赤血球数：499 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.4g/dL  
ヘマトクリット：45.1%  
血小板：20.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：51.0%  
桿状核球：  
好酸球：7.4%  
好塩基球：1.2%  
リンパ球：34.5%  
単球：5.9%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：10IU/L  
ALP：138IU/L  
総ビリルビン：0.76mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.44mg/dL  
総コレステロール：223mg/dL  
LDLコレステロール：116mg/dL  
HDLコレステロール：79mg/dL  
トリグリセライド：91mg/dL  
血糖：80mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.009  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：42mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.14  
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：5以下pg/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：0.15ng/mL

#### 治療経過：

2012/10/22治験同意取得。  
2012/10/22にベースライン検査を実施。検査の結果、HBs抗体およびHBc抗体が陽性（ワクチン接種なし）のため、本治験は脱落となった。

#### 症例背景

症例：002-026  
年齢：43歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：腹部リンパ管腫  
所見：身長166.2cm、体重71.5kg、脈拍71/分、血圧119/85mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1：1.65L  
FVC：2.86L  
DLCO:9.51ml/min/mmHg  
TLC:4.90L  
FRC：2.50L  
RV：1.77L

6ヶ月

FEV1：1.50L  
FVC：2.94L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日：2012年12月06日  
白血球数：8400/ $\mu$ L  
赤血球数：474 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL  
ヘマトクリット：42.1%  
血小板：25.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：72.0%  
桿状核球：  
好酸球：0.8%  
好塩基球：0.4%  
リンパ球：22.4%  
単球：4.4%  
その他：

AST(GOT)：17IU/L  
ALT(GPT)：10IU/L  
ALP：193IU/L  
総ビリルビン：0.44mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：13mg/dL  
クレアチニン：0.6mg/dL  
総コレステロール：166mg/dL  
LDLコレステロール：89mg/dL  
HDLコレステロール：64mg/dL  
トリグリセライド：59mg/dL  
血糖：98mg/dL  
Na：138mEq/L  
K：4.9mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.021  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：164mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：5.48  
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：298pg/mL  
プロジェストロン測定：18.4ng/mL  
テストステロン測定：0.24ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年06月10日  
白血球数：7700/ $\mu$ L  
赤血球数：491 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.8g/dL  
ヘマトクリット：41.0%  
血小板：22.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：71.9%  
桿状核球：  
好酸球：0.7%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：24.0%  
単球：3.1%  
その他：

AST(GOT) : 16IU/L  
ALT(GPT) : 15IU/L  
ALP : 215IU/L  
総ビリルビン : 0.54mg/dL  
総タンパク : 6.8g/dL  
BUN : 13mg/dL  
クレアチニン : 0.51mg/dL  
総コレステロール : 180mg/dL  
LDLコレステロール : 104mg/dL  
HDLコレステロール : 56mg/dL  
トリグリセライド : 76mg/dL  
血糖 : 96mg/dL  
Na : 139mEq/L  
K : 4.1mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 5.5  
比重 : 1.020  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 156mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 6.7  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : 2+

#### 治療経過 :

2012/12/6 治験同意取得。  
2012/12/6にベースライン検査を実施。  
2012/12/20 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/12/27 (V2) 実施。血中濃度7ng/ml  
2013/1 /17 (V3) 実施。血中濃度6.5ng/ml  
2013/3 /21 (V4) 実施。血中濃度10.5ng/ml  
2013/6 /10 (V5) 実施。血中濃度9.5ng/ml  
2013/9 /19 (V6) 実施。血中濃度8ng/ml  
2013/12/16 (V7) 実施。血中濃度5.3ng/ml 再同意あり。2mg/日で継続中。  
有害事象の有無と内容  
月経不順【非重篤・Grade1】月経周期が40日へ延長した、また月経期間の延長、出血の量に変化があったが現在は落ち着いている。  
下肢の浮腫【非重篤・Grade1】  
口内炎【非重篤・Grade2】ビタノイリン、半夏瀉心湯エキス顆粒による含嗽アフタタッチを使用し経過観察している。  
ニキビ様皮疹【非重篤・Grade2】ディフェリンゲル、ダラシンTゲルを使用している。

#### 症例背景

症例 : 002-027  
年齢 : 52歳  
原疾患 : リンパ脈管筋腫症  
合併症 : 気胸、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫、脂質異常症  
所見 : 身長159.0cm、体重53.0kg、脈拍107/分、血圧140/70mmHg  
触診可能な腫瘍が観られた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン  
FEV1 : 0.69L  
FVC : 2.69L  
DLCO:5.54ml/min/mmHg  
TLC:5.94L  
FRC : 3.82L  
RV : 2.70L  
  
6ヶ月  
FEV1 : 0.79L  
FVC : 2.89L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日 : 2013年01月23日  
白血球数 : 4200/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $564 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 17.8g/dL  
ヘマトクリット : 51.0%  
血小板 :  $18.0 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 61.0%  
桿状核球 :  
好酸球 : 1.0%  
好塩基球 : 0.2%  
リンパ球 : 31.3%  
単球 : 6.5%  
その他 :  
AST(GOT) : 21IU/L  
ALT(GPT) : 15IU/L  
ALP : 184IU/L  
総ビリルビン : 0.57mg/dL  
総タンパク : 7.2g/dL  
BUN : 19mg/dL  
クレアチニン : 0.67mg/dL  
総コレステロール : 211mg/dL  
LDLコレステロール : 144mg/dL

HDLコレステロール：50mg/dL  
トリグリセライド：58mg/dL  
血糖：97mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：103mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.016  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：79mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：104.3  
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：5以下pg/mL  
プロゲステロン測定：0.4ng/mL  
テストステロン測定：0.21ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年08月08日  
白血球数：5400/ $\mu$ L  
赤血球数：565 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：16.5g/dL  
ヘマトクリット：46.9%  
血小板：21.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：71.0%  
桿状核球：  
好酸球：0.7%  
好塩基球：  
リンパ球：23.3%  
単球：5.0%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：20IU/L  
ALP：175IU/L  
総ビリルビン：0.86mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：18mg/dL  
クレアチニン：0.63mg/dL  
総コレステロール：253mg/dL  
LDLコレステロール：195mg/dL

HDLコレステロール：43mg/dL  
トリグリセライド：89mg/dL  
血糖：100mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.026  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：185mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：18.2  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-

#### 治療経過：

2012/12/13 治験同意取得。  
2013/1/23 ベースライン検査を実施。  
2013/1/31 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2013/2/5 (V2) 実施。血中濃度10.7ng/ml  
2013/2/20 (V3) 実施。血中濃度9.9ng/ml  
2013/4/24 (V4) 実施。血中濃度8.2ng/ml  
2013/8/8 (V5) 実施。血中濃度10ng/ml  
2013/8/24 下腹部痛のため治験薬を中断した。  
2013/9/2 回復したため再開した。  
2013/11/5 (V6) 実施。血中濃度9ng/ml  
2014/2/6 (V7) 実施。血中濃度11.7ng/ml 2mg/日  
で内服継続中である。  
有害事象の有無と内容  
口内炎【非重篤・Grade2】アフタタッチ、半夏瀉心湯湯エキス顆粒による含嗽を行い経過観察中である。  
ニキビ様皮疹【非重篤・Grade2】生え際、頭皮に多くできている。  
爪が割れやすい【非重篤・Grade1】水仕事のあとの刺激で割れやすくなった。指先の保護と自己流の食事療法を行い経過観察中である。  
頭痛【非重篤・Grade2】1~3/月程度であり、服薬し経過観察中である。

#### 症例背景

症例：002-028  
年齢：38歳  
原疾患：リンパ脈管筋腫症  
合併症：気胸、労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫（肝



臓)、血管筋脂肪腫(腎臓)、腎摘出、脂質異常症  
所見:身長164.0cm、体重61.0kg、脈拍88/分、血圧  
120/74mmHg

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 :  
FVC :  
DLCO :  
TLC :  
FRC :  
RV :

6ヶ月

FEV1 : 1.64L  
FVC : 2.93L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日:2013年01月24日  
白血球数:4000/ $\mu$ L  
赤血球数:450 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:13.9g/dL  
ヘマトクリット:40.6%  
血小板:28.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:41.2%  
桿状核球:  
好酸球:1.0%  
好塩基球:0.5%  
リンパ球:52.5%  
単球:4.8%  
その他:  
AST(GOT):18IU/L  
ALT(GPT):9IU/L  
ALP:134IU/L  
総ビリルビン:0.69mg/dL  
総タンパク:7.7g/dL  
BUN:13mg/dL  
クレアチニン:0.84mg/dL  
総コレステロール:249mg/dL  
LDLコレステロール:165mg/dL  
HDLコレステロール:61mg/dL  
トリグリセライド:92mg/dL  
血糖:80mg/dL  
Na:138mEq/L  
K:4.1mEq/L  
Cl:103mEq/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:80mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比:37.5  
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:47pg/mL  
プロゲステロン測定:0.4ng/mL  
テストステロン測定:0.10ng/mL

6ヶ月

採取日:2013年08月05日  
白血球数:4200/ $\mu$ L  
赤血球数:472 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度:12.9g/dL  
ヘマトクリット:37.9%  
血小板:21.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球:41%  
桿状核球:8.5%  
好酸球:1.5%  
好塩基球:  
リンパ球:49.0%  
単球:8.5%  
その他:  
AST(GOT):23IU/L  
ALT(GPT):19IU/L  
ALP:206IU/L  
総ビリルビン:0.51mg/dL  
総タンパク:7.1g/dL  
BUN:11mg/dL  
クレアチニン:0.77mg/dL  
総コレステロール:229mg/dL  
LDLコレステロール:139mg/dL  
HDLコレステロール:47mg/dL  
トリグリセライド:181mg/dL  
血糖:90mg/dL  
Na:139mEq/L  
K:4.0mEq/L  
Cl:107mEq/L  
pH:6.0

比重：1.009  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：75mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：4  
赤血球：1個未満/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-

#### 治療経過：

2012/12/20 治験同意取得。  
2013/1/24 ベースライン検査  
2013/1/31 (Visit1) 治験薬を開始した。  
2013/2/6 (V2) 実施。血中濃度6ng/ml  
2013/2/20 (V3) 実施。血中濃度5.9ng/ml  
2013/5/1 (V4) 実施。血中濃度4.3ng/ml  
2013/5/9 (V4) 血中濃度4.3ng/mlのため3mg/日へ増量。→5.8ng/ml  
2013/8/5 (V5) 実施。血中濃度9.2ng/ml  
2013/9/11 蜂窩織炎のため2mg/日へ減量した。  
2013/10/28 (V6) 実施。血中濃度4.8ng/ml  
2013/12/28 薬剤性肺障害 (SAE) のため治験薬を中断した。  
2014/1/30 (V7) 実施。内服中断中。薬剤性肺障害が回復した。  
2014/2/10 治験薬1mg/日で再開した。

有害事象の有無と内容

蜂窩織炎【非重篤・Grade2】虫に刺された数日後から下肢(足首周辺)の腫脹。抗菌薬投与により改善した。治験薬を2mg/日へ減量した。

薬剤性肺障害【非重篤・Grade2】2013/12/27息苦しさがあり受診。XP上前回受診時にくらべて両肺野にびまん性に網状影がひろがり、CTでは、嚢胞以外の肺野濃度の上昇があるものの、局所的な異常陰影はない。感染徴候もなく(CRP0.3mg/dl)LDが以前より上昇(200から308IU/l)周囲からの感染も考えにくいことより、総合的に判断して薬剤性肺障害の診断となった。

2013/1/4自宅安静とし再診する。KL-6は2123/mlから2958/mlへ上昇しているが、胸部レントゲン所見、Spo2、自覚症状が改善しているため、経過観察中である。

2014/1/30(V7) 再同意あり

自覚症状ほぼなし。家事、育児の再開

胸部CTは前回(2013/12/27)と比較して両肺にびまん性にみられた濃度上昇はほぼ改善し、肺野濃度は2

013/8/5 (VISIT5) とほぼ同等となり薬剤性肺障害を思わせる所見は改善した

2014/2/10自覚症状なく、家事、外出などほぼ以前の状況に戻り治験薬1mg/日を再開した。

月経不順【非重篤・Grade1】月経周期の延長がある。経過観察中である。

#### D. 考察

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。海外でのシロリムスの使用の多くは、腎臓移植時の臓器拒絶反応を制御するために投与される。そのため、既存の腎疾患、他の免疫抑制剤の併用、等の要因により、シロリムス単独による赤血球系への効果は評価ができていない。一方、MLSTS試験では2年間にわたってシロリムスの造血系への影響が評価可能であり、赤血球恒数の2年目の変化に注目したい。

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。

#### E. 結論

23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相医師主導治験を実施中である。

#### F. 健康被害情報

口内炎、ニキビ様皮疹、皮疹、頭痛、腹部痛、上気道炎、気管支炎、外傷性血気胸、外傷性肋骨骨折、急性呼吸不全、月経不順、月経過多、貧血、薬剤性肺障害、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

#### G. 研究発表

1. Suzuki K, Seyama K, Hayashi T, Yamashiro Y, Shiraishi A, Kuwatsuru R. Reversed halo sign in tuberous sclerosis complex. Case Rep Radiol. 2013;2013:428501.
2. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. Respir Investig. 2013 Sep;51(3):175-83.
3. Hoshika Y, Hamamoto T, Sato K, Eto H, Kuriyama

- S, Yoshimi K, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K. Prevalence and clinical features of lymphedema in patients with lymphangioliomyomatosis. *Respir Med.* 2013 Aug;107(8):1253-9.
4. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioliomyomatosis. *Eur J Radiol.* 2012 Dec;81(12):3925-30.
  5. Hayashi T, Koike K, Kumasaka T, Saito T, Mitani K, Terao Y, Ogishima D, Yao T, Takeda S, Takahashi K, Seyama K. Uterine angiosarcoma associated with lymphangioliomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Hum Pathol.* 2012 Oct;43(10):1777-84.
  6. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Terao Y, Watanabe M, Oide T, Nakatani Y, Hebisawa A, Konno R, Takahashi K, Yao T, Seyama K. Prevalence of uterine and adnexal involvement in pulmonary lymphangioliomyomatosis: a clinicopathologic study of 10 patients. *Am J Surg Pathol.* 2011 Dec;35(12):1776-85.
  7. 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 lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol.* 2012 Jun;81(6):1340-6.
  8. Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K, Yao T, Suda K, Seyama K. Loss of heterozygosity on tuberous sclerosis complex genes in multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia. *Mod. Pathol.* 2010 Sep;23(9):1251-60.
  9. The International LAM Registry: a component of an innovative web-based clinician, researcher, and patient-driven rare disease research platform.
  10. Nurok M, Eslick I, Carvalho CR, Costabel U, D'Armiento J, Glanville AR, Harari S, Henske EP, Inoue Y, Johnson SR, Lacronique J, Lazor R, Moss J, Ruoss SJ, Ryu JH, Seyama K, Watz H, Xu KF, Hohmann EL, Moss F. *Lymphat Res Biol.* 2010 Mar;8(1):81-7.
  11. Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, Mitani K, Sato T. Lymphangioliomyomatosis: a disease involving the lymphatic system. *Lymphat Res Biol.* 2010 Mar;8(1):21-31.
  12. Seyama K, Mitani K, Kumasaka T, Gupta SK, Oommen S, Liu G, Ryu JH, Vlahakis NE. Lymphangioliomyoma cells and lymphatic endothelial cells: expression of VEGFR-3 in lymphangioliomyoma cell clusters. *Am J Pathol.* 2010 Apr;176(4):2051-2; author reply 2052-4.
  13. Takagi Y, Sato T, Morio Y, Kumasaka T, Mitani K, Miyamoto H, Iwakami S, Kodama Y, Onuma E, Seyama K, Takahashi K. A pleuro-peritoneal communication through the diaphragm affected with lymphangioliomyomatosis. *Intern Med.* 2010;49(5):439-45.
  14. Malinowska-Kolodziej I, Finlay G, Campbell G, Garcia-Moliner ML, Weinstein B, Doughty CA, Qin W, Butterfield C, Short S, Seyama K, Kwiatkowski DJ. Lymphangioliomyomatosis: cause of a malignant chylous pleural effusion. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 1;28(1):e4-6.
- H. 知的財産権の出願・登録状態  
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。

## 独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 症例毎の報告書

研究分担者 井上 義一 ・ 研究協力者 新井 徹、杉本 親寿

林 清二、鈴木 克洋、露口 一成、橘 和延、所 昭宏、佐々木 由美子、松井 秀夫、

井上 康、小橋 保夫、菅原 玲子、廣岡 亜矢、松田 能宣、大町 直樹、香川 智子、

竹内 奈緒子、中尾 桂子、蓑毛 祥次郎、辻 泰佑、倉原 優、山本 聡美、直木 陽子、

玉舎 学、園延 尚子、西條 伸彦、前倉 俊也、仲谷 健史

施設名： 独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター

### 研究要旨

当院において24例の sporadic LAM 症例、1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。最終投与量（2014年1月31日現在）は4mgが1例、3mgが5例、2mgが10例、1mgが5例、0mgが4例であった。重篤有害事象として、気胸、薬剤性肺傷害、小腸閉塞などが認められた。

### 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、近畿地域の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化学療法の拠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近畿地域における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