

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9月12日  
白血球数：4700/ $\mu$ L  
赤血球数：490 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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：39IU/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

18ヶ月

採取日：2014年4月3日  
白血球数：4500/ $\mu$ L  
赤血球数：497 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL  
ヘマトクリット：40.4%  
血小板：26.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：50.2%  
桿状核球：  
好酸球：13.5%  
好塩基球：0.9%  
リンパ球：30.7%  
単球：4.7%  
その他：  
AST(GOT)：29IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：439IU/L  
総ビリルビン：0.71mg/dL  
総タンパク：7.8g/dL  
BUN：10mg/dL  
クレアチニン：0.47mg/dL  
総コレステロール：153mg/dL  
LDLコレステロール：92mg/dL  
HDLコレステロール：49mg/dL  
トリグリセライド：88mg/dL  
血糖：88mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.2mEq/L  
Cl：105mEq/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：86mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：6.4  
赤血球：1個未満/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月6日

白血球数：6000/ $\mu$ L

赤血球数：531 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.4g/dL

ヘマトクリット：42.5%

血小板：24.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：47.1%

桿状核球：

好酸球：13.4%

好塩基球：0.8%

リンパ球：33.0%

単球：5.7%

その他：

AST(GOT)：49IU/L

ALT(GPT)：59IU/L

ALP：512IU/L

総ビリルビン：0.51mg/dL

総タンパク：8.0g/dL

BUN：11mg/dL

クレアチニン：0.37mg/dL

総コレステロール：189mg/dL

LDLコレステロール：120mg/dL

HDLコレステロール：41mg/dL

トリグリセライド：213mg/dL

血糖：95mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：5.5

比重：1.007

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：12.1

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：9pg/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：0.26ng/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 PK 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。

2013/12/26 (V8) 実施。血中濃度 7.2ng/ml 治験薬 2mg/日で継続中。

2014/4/3 (V9) 実施。血中濃度 6.6ng/ml

2014/6/26 (V10) 実施。血中濃度 6ng/ml

2014/10/6 (V11) 実施。血中濃度 7.5ng/ml

有害事象の有無と内容：感冒【G2】、左開窓創のびらん【G2】、左足底の痛み【G2】、ニキビ様皮疹【G2】、左足首の腫脹【G2】、下痢【G2】、感冒【G2】、上気道炎【G2】、アレルギー性鼻炎の悪化【G2】、口内炎【G2】、上気道炎【G2】、じんましん【G2】

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

被験者現病歴：2010年3月に胸痛のため近医を受診、検査を実施したところ右胸水を認めた。胸水は乳糜ではなく自然消失した。2010年7月に肺生検を実施し LAM と診断されたためホルモン療法を開始した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

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

DLC0：9.14ml/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

18ヶ月  
FEV1:2.49L  
FVC:3.33L

24ヶ月または中止時  
FEV1:2.60L  
FVC:3.34L

治療前後の検査データの推移  
ベースライン

採取日:2012年9月25日  
白血球数:3900/ $\mu$ L  
赤血球数:503 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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:±  
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4月18日  
白血球数:4500/ $\mu$ L  
赤血球数:552 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $544 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.4g/dL  
ヘマトクリット : 41.8%  
血小板 :  $21.0 \times 10^4$ / $\mu$ 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

18ヶ月  
採取日 : 2014年4月10日  
白血球数 : 4000/ $\mu$ L  
赤血球数 :  $526 \times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.3g/dL  
ヘマトクリット : 40.7%  
血小板 :  $26.7 \times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 54.1%  
桿状核球 :  
好酸球 : 2.3%  
好塩基球 : 1.0%  
リンパ球 : 38.0%  
単球 : 4.6%  
その他 :  
AST(GOT) : 18IU/L  
ALT(GPT) : 15IU/L  
ALP : 198IU/L  
総ビリルビン : 0.71mg/dL  
総タンパク : 7.3g/dL  
BUN : 14mg/dL  
クレアチニン : 0.69mg/dL  
総コレステロール : 201mg/dL  
LDL コレステロール : 80mg/dL  
HDL コレステロール : 101mg/dL  
トリグリセライド : 76mg/dL  
血糖 : 90mg/dL  
Na : 141mEq/L  
K : 4.3mEq/L  
Cl : 106mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.020  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : 2+  
尿中クレアチニン : 218mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：4.8  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月9日

白血球数：3800/ $\mu$ L

赤血球数：539 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.0g/dL

ヘマトクリット：41.1%

血小板：23.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：57.8%

桿状核球：

好酸球：1.3%

好塩基球：0.8%

リンパ球：34.3%

単球：5.8%

その他：

AST(GOT)：24IU/L

ALT(GPT)：18IU/L

ALP：202IU/L

総ビリルビン：1.12mg/dL

総タンパク：7.1g/dL

BUN：9mg/dL

クレアチニン：0.68mg/dL

総コレステロール：207mg/dL

LDLコレステロール：75mg/dL

HDLコレステロール：103mg/dL

トリグリセライド：92mg/dL

血糖：85mg/dL

Na：140mEq/L

K：3.8mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：6.5

比重：1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：42mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：7.1

赤血球：10-19/hpf

白血球：1-4/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：0.4ng/mL

テストステロン測定：0.19ng/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。

2014/1/16 (V8) 実施。血中濃度 6.5ng/ml

2014/4/10 (V9) 実施。血中濃度 4.9ng/ml 規定範囲外であるが有害事象持続のため増量せず。

2014/6/26 (V10) 実施。血中濃度 6.1ng/ml

2014/10/9 (V11) 実施。血中濃度 5.9ng/ml

有害事象の有無と内容：口内炎【G2】、好中球減少【G3】、気管支炎【G2】、上気道炎【G2】、アレルギー性鼻炎【G2】、感冒【G2】、ニキビ様皮疹【G2】、左第4.5指の動きが鈍い【G1】、左くるぶしと左頸部がつる【G1】、頭痛【G2】、好中球減少【Grade 3】2012/11/1好中球1012/ $\mu$ 1のため、11/15に再度検査を実施した。結果、好中球が1872/ $\mu$ 1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。

#### 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、花粉症

被験者現病歴：2003年5月、健診の胸部レントゲンで左胸水・腹水を指摘された。胸腔鏡下左肺生検・横隔膜生検を実施しLAMと診断されたため、ホルモン療法を開始した。腹水は自制範囲内にコントロールされたがGnRH療法にともなううつ傾向があり、いったん中止した。しかし、中止後に腹水増量し無菌性腹膜炎を発症したため、再度GnRH療法を再開した。その後、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た。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2011/7/29  
～2012/7/-

所見：身長 157.7cm、体重 43.7kg、脈拍 61/分、血圧  
100/77mmHg  
腹水、腹部軽度膨満がみられた。

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

18ヶ月

FEV1：2.93L

FVC：3.43L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.77L

FVC：3.14L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年9月25日

白血球数：5100/ $\mu$ L

赤血球数：479 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

プロゲステロン測定：17.9ng/mL

テストステロン測定：0.25ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年3月27日

白血球数：4400/ $\mu$ L

赤血球数：514 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数 : 485 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

18ヶ月  
採取日 : 2014年4月10日  
白血球数 : 4600/ $\mu$ L  
赤血球数 : 453 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 12.4g/dL  
ヘマトクリット : 37.1%  
血小板 : 28.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 72.3%  
桿状核球 :  
好酸球 : 5.0%  
好塩基球 : 0.7%  
リンパ球 : 15.4%  
単球 : 6.6%  
その他 :  
AST(GOT) : 23IU/L  
ALT(GPT) : 15IU/L  
ALP : 152IU/L  
総ビリルビン : 0.37mg/dL  
総タンパク : 6.7g/dL  
BUN : 8mg/dL  
クレアチニン : 0.51mg/dL  
総コレステロール : 177mg/dL  
LDL コレステロール : 118mg/dL  
HDL コレステロール : 41mg/dL  
トリグリセライド : 143mg/dL  
血糖 : 81mg/dL

Na : 142mEq/L  
K : 4.2mEq/L  
Cl : 108mEq/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 : 83mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 9.8  
赤血球 : 1 個未満/hpf  
白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : -

24 ヶ月または中止時

採取日 : 2014 年 10 月 9 日

白血球数 : 5100/ $\mu$ L

赤血球数 : 506 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 13.8g/dL

ヘマトクリット : 40.7%

血小板 : 29.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 73.4%

桿状核球 :

好酸球 : 2.6%

好塩基球 : 0.8%

リンパ球 : 16.3%

単球 : 6.9% その他 :

AST (GOT) : 24IU/L

ALT (GPT) : 14IU/L

ALP : 189IU/L

総ビリルビン : 1.05mg/dL

総タンパク : 7.4g/dL

BUN : 15mg/dL

クレアチニン : 0.58mg/dL

総コレステロール : 212mg/dL

LDL コレステロール : 140mg/dL

HDL コレステロール : 51mg/dL

トリグリセライド : 94mg/dL

血糖 : 88mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.0mEq/L

Cl : 107mEq/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 : 201mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 17.2

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 1-4/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 : 0.17ng/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。

2014/1/9 (V8) 血中濃度 6.2ng/ml

2014/4/10 (V9) 実施。血中濃度 3.9ng/ml

2014/7/10 (V10) 実施。血中濃度 7ng/ml

2014/10/9 (V11) 実施。血中濃度 5.1ng/ml

有害事象の有無と内容 : 左胸水増加【G2】、口内炎【G2】、表在性皮膚感染症【G2】、上気道炎【G2】、にきび【G2】、紅斑 (腰と背中) 【G1】、左第 1 指爪囲炎【G2】、腹水増加【G2】、皮疹 (腰と背中) 【G2】、右口角ヘルペス【G2】、感冒【G2】、頭痛【G2】、かゆみ (搔痒感) 【G1】、口唇ヘルペス【G2】、右少量胸水【G1】、下腹部の圧痛【G1】、腹痛 (下腹部痛) 【G1】、膀胱炎【G2】

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 : 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、慢性胃炎、逆流性食道炎、花粉症手術後の内服薬 (詳細不明) によるアレルギー

被験者現病歴 : 2005年1月に左下腹部から鼠径部にかけての痛みがあり近医を受診し、胸部・腹部CT上でLAMを示唆する所見を認めた。4月にVATS右肺生検を施



行しLAMと病理学的に診断された。2005年7月14日より  
GnRH療法を開始した。

シロリムスあるいはエペロリムス服薬歴：なし  
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

18ヶ月

FEV1 : 1.77L  
FVC : 3.12L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.98L  
FVC : 3.11L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年9月27日  
白血球数：8300/ $\mu$ L  
赤血球数：534 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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4月22日  
白血球数：5100/ $\mu$ L  
赤血球数：573 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数 : 560 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

18 ヶ月

採取日 : 2014 年 4 月 21 日  
白血球数 : 5900/ $\mu$ L  
赤血球数 : 533 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 14.7g/dL  
ヘマトクリット : 42.2%  
血小板 : 24.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 70.7%  
桿状核球 :  
好酸球 : 0.7%  
好塩基球 : 0.5%  
リンパ球 : 25.1%  
単球 : 3.0%  
その他 :  
AST(GOT) : 21IU/L  
ALT(GPT) : 20IU/L  
ALP : 185IU/L  
総ビリルビン : 0.63mg/dL  
総タンパク : 7.0g/dL  
BUN : 10mg/dL  
クレアチニン : 0.63mg/dL  
総コレステロール : 206mg/dL  
LDL コレステロール : 139mg/dL  
HDL コレステロール : 51mg/dL  
トリグリセライド : 72mg/dL  
血糖 : 101mg/dL

Na : 141mEq/L  
K : 3.9mEq/L  
Cl : 108mEq/L  
pH : 7.0  
比重 : 1.006  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 32mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 34.1  
赤血球 : 1 個未満/hpf  
白血球 : 1 個未満/hpf  
尿細菌 : -

24 ヶ月または中止時

採取日 : 2014 年 10 月 16 日

白血球数 : 5500/ $\mu$ L

赤血球数 :  $517 \times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 14.5g/dL

ヘマトクリット : 41.8%

血小板 :  $18.1 \times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 72.6%

桿状核球 :

好酸球 : 0.9%

好塩基球 : 0.4%

リンパ球 : 23.4%

単球 : 2.7%

その他 :

AST(GOT) : 24IU/L

ALT(GPT) : 19IU/L

ALP : 162IU/L

総ビリルビン : 0.65mg/dL

総タンパク : 7.0g/dL

BUN : 13mg/dL

クレアチニン : 0.63mg/dL

総コレステロール : 194mg/dL

LDL コレステロール : 119mg/dL

HDL コレステロール : 56mg/dL

トリグリセライド : 81mg/dL

血糖 : 95mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 3.9mEq/L

Cl : 107mEq/L

pH : 6.5

比重 : 1.008

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -

尿中クレアチニン : 43mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 18.6

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 : 79pg/mL

プロジェステロン測定 : 2.1ng/mL

テストステロン測定 : 0.17ng/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。

2014/1/23 (V8)実施。血中濃度 9ng/ml

2014/4/21 (V9)実施。血中濃度 7ng/ml

2014/7/24 (V10)実施。血中濃度 5.1ng/ml

2014/10/16 (V11)実施。血中濃度 6.4ng/ml

有害事象の有無と内容 : 上気道炎【G2】、右胸痛【G1】、マイコプラズマ気管支炎【G2】、頭部湿疹【G2】、更年期症状の増悪【G2】、眼痛【G2】、高血圧【G2】、右胸痛【G1】、倦怠感【G2】、月経困難症【G2】、上気道炎【G2】、爪が割れやすい【G1】、動悸【G1】、頭痛【G2】、口内炎【G2】、前胸部痛【G1】、そ頸部痛【G1】、ドライアイ【G2】、腰痛【G2】、腹部冷感【G1】、急性腰痛症【G2】、虫刺症【G2】、両下肢のムズムズ感【G2】、副鼻腔炎【G2】、鼻出血【G2】

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、骨粗鬆症、花粉症  
被験者現病歴 : 2001年11月、左気胸を認め、その後も両側気胸を繰り返していた。2002年胸腔鏡下肺生検を

実施しLAMと診断された。肺機能は徐々に減少するため、2007年10月よりGnRH療法を開始した。  
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし  
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

18ヶ月

FEV1 : 1.32L

FVC : 2.87L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.22L

FVC : 2.53L

#### 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2日

白血球数：5100/ $\mu$ L

赤血球数：441 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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4月25日

白血球数：4400/ $\mu$ L

赤血球数：506 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.4g/dL

ヘマトクリット：45.1%

血小板：24.5 $\times 10^4$ / $\mu$ 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+

12 ヶ月

採取日：2013年10月17日  
白血球数：4700/ $\mu$ L  
赤血球数：486 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL  
ヘマトクリット：41.6%  
血小板：24.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：56.4%  
桿状核球：  
好酸球：3.2%  
好塩基球：0.6%  
リンパ球：34.0%  
単球：5.8%  
その他：  
AST(GOT)：24IU/L  
ALT(GPT)：25IU/L  
ALP：175IU/L  
総ビリルビン：0.61mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.45mg/dL  
総コレステロール：232mg/dL  
LDL コレステロール：121mg/dL  
HDL コレステロール：87mg/dL

トリグリセライド：83mg/dL  
血糖：87mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：3.8mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.5  
比重：1.007  
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：16.5  
赤血球：1 個未満/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：0.2 以下 ng/mL  
テストステロン測定：0.36ng/mL

18 ヶ月

採取日：2014年4月17日  
白血球数：4900/ $\mu$ L  
赤血球数：475 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.5g/dL  
ヘマトクリット：41.0%  
血小板：27.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：55.1%  
桿状核球：  
好酸球：1.8%  
好塩基球：0.4%  
リンパ球：37.8%  
単球：4.9%  
その他：  
AST(GOT)：39IU/L ALT(GPT)：36IU/L ALP：176IU/L 総  
ビリルビン：0.72mg/dL 総タンパク：7.4g/dL BUN：  
11mg/dL クレアチニン：0.42mg/dL 総コレステロー  
ル：233mg/dL LDL コレステロール：118mg/dL HDL コ  
レステロール：88mg/dL トリグリセライド：115mg/dL  
血糖：83mg/dL  
Na：141mEq/L K：3.8mEq/L Cl：105mEq/L pH：6.0 比  
重：1.019 尿糖：- 尿蛋白：- 亜硝酸塩：- 尿潜血：  
-  
尿中クレアチニン：114mg/dL アルブミン/クレアチ  
ニン比：27.6 赤血球：1 個未満/hpf  
白血球：1-4/hpf 尿細菌：2+ エストロゲン測定：  
プロゲステロン測定： テストステロン測定：

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月2日

白血球数：4500/ $\mu$ L

赤血球数：472 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.1g/dL

ヘマトクリット：41.6%

血小板：23.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：58.6%

桿状核球：

好酸球：0.9%

好塩基球：0.4%

リンパ球：35.0%

単球：5.1%

その他：

AST(GOT)：31IU/L

ALT(GPT)：27IU/L

ALP：168IU/L

総ビリルビン：1.14mg/dL

総タンパク：6.7g/dL

BUN：10mg/dL

クレアチニン：0.4mg/dL

総コレステロール：211mg/dL

LDLコレステロール：86mg/dL

HDLコレステロール：99mg/dL

トリグリセライド：93mg/dL

血糖：85mg/dL

Na：140mEq/L

K：3.8mEq/L

Cl：105mEq/L pH：7.0

比重：1.005

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：24mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：25.8

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：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：0.19ng/mL

治療経過：

2012/10/2 治験同意取得。

2012/10/2 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5.7ng/ml

2012/11/1 (V3) 実施。血中濃度7.6ng/ml

2012/12/5有害事象(上気道炎・気管支炎)のため、治験薬を中断。

2013/1/10 (V4) 実施。血中濃度3.4ng/ml(1錠内服)/7ng/ml(2錠内服)

2013/1/4 1mg/日で再開し2013/1/10より2mg/日へ増量した。

2013/4/25 (V5) 実施。血中濃度5.1ng/ml

2013/7/4 (V6) 実施。血中濃度6.6ng/ml

2013/10/17 (V7) 実施。血中濃度5.8ng/ml 再同意。

2014/1/16 (V8) 実施。血中濃度6.7ng/ml 治験薬2mg/日で継続中。

2014/4/17 (V9) 実施。血中濃度6.2ng/ml

2014/7/8 (V10) 実施。血中濃度8.8ng/ml

2014/10/2 (V11) 実施。血中濃度6.8ng/ml

有害事象の有無と内容

上気道炎【G2】 気管支炎【G2】 下痢【G1】 膣カンジタ症【G2】 歯肉炎【G2】 頭痛【G2】 口腔粘膜痛【G2】 嘔声【G1】 吸入に伴うせき込み【G1】 口内炎【G2】 皮疹【G2】 発疹【G2】 色素沈着【G1】 倦怠感【G1】 抜歯【G2】 急性胃腸炎【G2】 右上葉結節影【G1】

症例背景

症例：002-012

年齢：39歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難

被験者現病歴：2003年8月に血痰を認めたため近医を受診、胸部異常陰影を指摘され、胸部CT上では多発性肺嚢胞がありLAMに合致する所見が認められた。2009年6月、VEGF-D値が1207pg/mlと高値であり呼吸機能検査では拡散障害を認めており、総合的にLAMと臨床診断し、外来でフォローアップ中である。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長150.2cm、体重44.6kg、脈拍67/分、血圧102/74mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.78L

FVC：2.90L

DLCO:6.87ml/min/mmHg  
TLC:4.82L  
FRC:3.02L  
RV:1.76L

24ヶ月または中止時

FEV1:1.67L  
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10月4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:15.2g/dL  
ヘマトクリット:45.3%  
血小板:23.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球:54.6%

桿状核球:

好酸球:1.2%

好塩基球:0.2%

リンパ球:39.0%

単球:5.0%

その他:

AST(GOT):13IU/L

ALT(GPT):14IU/L

ALP:142IU/L

総ビリルビン:0.79mg/dL

総タンパク:6.3g/dL

BUN:10mg/dL

クレアチニン:0.46mg/dL

総コレステロール:204mg/dL

LDLコレステロール:113mg/dL

HDLコレステロール:70mg/dL

トリグリセライド:42mg/dL

血糖:92mg/dL

Na:140mEq/L

K:3.9mEq/L

Cl:108mEq/L

pH:6.0

比重:1.019

尿糖:-

尿蛋白:-

亜硝酸塩:-

尿潜血:±

尿中クレアチニン:146mg/dL

アルブミン/クレアチニン比:5.47

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:49pg/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:0.27ng/mL

24ヶ月または中止時

採取日:2013年5月9日

白血球数:4800/ $\mu$ L

赤血球数:507 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度:15.3g/dL

ヘマトクリット:46.1%

血小板:22.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球:54.5%

桿状核球:

好酸球:1.0%

好塩基球:0.4%

リンパ球:39.7%

単球:4.4%

その他:

AST(GOT):16IU/L

ALT(GPT):17IU/L

ALP:122IU/L

総ビリルビン:1.12mg/dL

総タンパク:6.5g/dL

BUN:9mg/dL

クレアチニン:0.46mg/dL

総コレステロール:218mg/dL

LDLコレステロール:114mg/dL

HDLコレステロール:88mg/dL

トリグリセライド:52mg/dL

血糖:83mg/dL

Na:141mEq/L

K:3.7mEq/L

Cl:105mEq/L

pH:7.0

比重:1.017

尿糖:-

尿蛋白:-

亜硝酸塩:-

尿潜血:-

尿中クレアチニン:107mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：6.07

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：123pg/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：0.55ng/mL

治療経過：2012/10/4 治験同意取得。

2012/10/4 にベースライン検査を実施。

2012/11/2 (Visit1) より治験薬の内服を開始した。

2012/11/8 (V2) 実施。血中濃度 5.6ng/ml 有害事象  
(腹痛・下痢) のため治験薬を中断。

2012/11/22 (V3) 実施。血中濃度 1.6ng/ml

2013/1/5 に中断後再開するが内服できず。

2013/1/24 (V4) 実施

2013/5/9 (V5) 様々な有害事象のため内服を拒否さ  
れ治験中止となった。

有害事象の有無と内容：ニキビ【G1】、下肢の違和感  
【G1】、息切れ【G1】、動悸【G1】、腹痛【G2】、下  
痢【G2】

症例背景

症例：002-013

年齢：47 歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難、血管筋脂肪腫 (肝臓)、花  
粉症

被験者現病歴：2003 年人間ドックで呼吸機能の低下、  
胸部 CT で多発性肺嚢胞を指摘された。2010 年 12 月  
に経気管支肺生検を実施し LAM と診断された。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 161.0cm、体重 45.6kg、脈拍 66/分、血圧  
117/86mmHg

左上腹部に触診による痛みが観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.59L

FVC：2.83L

DLCO：14.20ml/min/mmHg

TLC：5.28L

FRC：3.09L

RV：2.13L

6 ヶ月

FEV1：

FVC：

24 ヶ月または中止時

FEV1：1.54L

FVC：2.82L

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 9 日

白血球数：5800/ $\mu$ L

赤血球数：481 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.9g/dL

ヘマトクリット：43.6%

血小板：24.3 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：59.2%

桿状核球：

好酸球：3.1%

好塩基球：0.3%

リンパ球：32.9%

単球：4.5%

その他：

AST(GOT)：21IU/L

ALT(GPT)：15IU/L

ALP：116IU/L

総ビリルビン：1.02mg/dL

総タンパク：7.1g/dL

BUN：14mg/dL

クレアチニン：0.67mg/dL

総コレステロール：196mg/dL

LDL コレステロール：70mg/dL

HDL コレステロール：99mg/dL

トリグリセライド：40mg/dL

血糖：107mg/dL

Na：139mEq/L

K：4.4mEq/L

Cl：103mEq/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：197mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：46.04

赤血球：1 個未満/hpf

白血球：1-4/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：163pg/mL  
プロゲステロン測定：16.5ng/mL  
テストステロン測定：0.24ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年4月25日  
白血球数：5000/ $\mu$ L  
赤血球数：514 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.1g/dL  
ヘマトクリット：43.6%  
血小板：24.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：57.6%  
桿状核球：  
好酸球：3.2%  
好塩基球：0.6%  
リンパ球：34.0%  
単球：4.6%  
その他：  
AST(GOT)：18IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：235IU/L  
総ビリルビン：0.66mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.62mg/dL  
総コレステロール：228mg/dL  
LDL コレステロール：112mg/dL  
HDL コレステロール：92mg/dL  
トリグリセライド：45mg/dL  
血糖：92mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.3mEq/L  
Cl：102mEq/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：94mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：14.57  
赤血球：1個未満/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2013年10月24日

白血球数：5600/ $\mu$ L  
赤血球数：508 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL  
ヘマトクリット：42.3%  
血小板：24.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：56.9%  
桿状核球：  
好酸球：2.3%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：35.8%  
単球：4.5%  
その他：  
AST(GOT)：20IU/L  
ALT(GPT)：18IU/L  
ALP：151IU/L  
総ビリルビン：1.03mg/dL  
総タンパク：6.9g/dL  
BUN：16mg/dL  
クレアチニン：0.61mg/dL  
総コレステロール：208mg/dL  
LDL コレステロール：89mg/dL  
HDL コレステロール：94mg/dL  
トリグリセライド：50mg/dL  
血糖：101mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.4mEq/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：78mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：11.2  
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：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：0.35ng/mL

治療経過：

2012/10/9 治験同意取得。  
2012/10/9 にベースライン検査を実施。  
2012/10/18 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。  
2012/10/25 (V2)実施。血中濃度7.3ng/ml 有害事象  
(口内炎)のため、治験薬を11/2よりより1錠へ減量した。

2012/11/8 (V3) 実施。血中濃度 3.4ng/ml シロリムス血中濃度は 3.4 ng/ml であるが、治験薬 1 錠を継続投与。

2013/1/10 (V4) 実施。血中濃度 2.8ng/ml

2013/4/25 (V5) 実施。血中濃度 0.4ng/ml

2013/7/18 (V6) 実施。血中濃度 2.2mg/ml (3.2ng/ml)

2013/9/21 より上気道炎のため内服を中断した。

2013/10/24 (V7) 実施。様々な有害事象の発症と 1 年の経過を総合的に判断し QOL が低下する事象が多いため、中止を希望された。治験中止となった。

有害事象の有無と内容：月経不順【G2】、急性化膿性根尖性歯周炎【G2】

症例背景

症例：002-014

年齢：46 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

被験者現病歴：2002 年 1 月に妊娠に伴った超音波検査で腹部腫瘤を指摘され検査を実施、腹水と肺の多発嚢胞性病変、後腹膜・骨盤腔のリンパ管腫が認められた。2002 年 4 月に肺生検を実施し、LAM と診断され GnRH 療法を開始した。MILES 試験に参加し、実薬群であった。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2009 年 MILES 試験中に服薬

所見：身長 155.3cm、体重 46.5kg、脈拍 70/分、血圧 113/89mmHg

治療前後の肺機能の推移 ベースライン

FEV1：1.25L

FVC：2.61L

DLCO:7.15ml/min/mmHg

TLC:4.80L

FRC：2.66L

RV：1.80L

6 ヶ月

FEV1：1.77L

FVC：2.93L

12 ヶ月

FEV1：1.74L

FVC：2.88L

18 ヶ月

FEV1：1.70L

FVC：2.95L

24 ヶ月または中止時

FEV1：1.84L

FVC：2.86L

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 11 日

白血球数：6600/ $\mu$ L

赤血球数：528 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.2g/dL

ヘマトクリット：45.8%

血小板：26.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：74.4%

桿状核球：

好酸球：4.3%

好塩基球：0.9%

リンパ球：16.6%

単球：3.8%

その他：

AST(GOT)：16IU/L

ALT(GPT)：11IU/L

ALP：126IU/L

総ビリルビン：0.62mg/dL

総タンパク：8.0g/dL

BUN：13mg/dL

クレアチニン：0.59mg/dL

総コレステロール：181mg/dL

LDL コレステロール：117mg/dL

HDL コレステロール：43mg/dL

トリグリセライド：74mg/dL

血糖：89mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.3mEq/L

Cl：103mEq/L

pH：5.5

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：52mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：57.7

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  
プロゲステロン測定：0.2 以下 ng/mL  
テストステロン測定：0.11ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013 年 4 月 11 日  
白血球数：5100/ $\mu$ L  
赤血球数：543 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.9g/dL  
ヘマトクリット：42.6%  
血小板：24.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：71.7% 桿状核球：  
好酸球：4.5%  
好塩基球：1.4%  
リンパ球：19.1%  
単球：3.3%  
その他：  
AST(GOT)：19IU/L  
ALT(GPT)：12IU/L  
ALP：144IU/L  
総ビリルビン：0.73mg/dL  
総タンパク：7.8g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.52mg/dL  
総コレステロール：216mg/dL  
LDL コレステロール：150mg/dL  
HDL コレステロール：58mg/dL  
トリグリセライド：57mg/dL  
血糖：86mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.008  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：54mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：10  
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 10 月 10 日  
白血球数：4100/ $\mu$ L  
赤血球数：513 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.5g/dL  
ヘマトクリット：40.4%  
血小板：23.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：72.5%  
桿状核球：  
好酸球：3.9%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：18.7%  
単球：3.9%  
その他：  
AST(GOT)：16IU/L  
ALT(GPT)：10IU/L  
ALP：113IU/L  
総ビリルビン：0.63mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.59mg/dL  
総コレステロール：189mg/dL  
LDL コレステロール：122mg/dL  
HDL コレステロール：47mg/dL  
トリグリセライド：65mg/dL  
血糖：86mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：5.5  
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：67mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.8  
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：0.18ng/mL

18 ヶ月

採取日：2014 年 4 月 21 日  
白血球数：4900/ $\mu$ L  
赤血球数：533 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.7g/dL  
ヘマトクリット：42.3%  
血小板：25.3×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：65.4%  
桿状核球：  
好酸球：10.0%  
好塩基球：2.0%  
リンパ球：20.0%  
単球：2.6%  
その他：  
AST(GOT)：18IU/L  
ALT(GPT)：12IU/L  
ALP：144IU/L  
総ビリルビン：0.42mg/dL  
総タンパク：7.1g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.56mg/dL  
総コレステロール：193mg/dL  
LDL コレステロール：126mg/dL  
HDL コレステロール：52mg/dL  
トリグリセライド：88mg/dL  
血糖：83mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.3mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：5.0  
比重：1.010  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：85mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：16.5  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月27日  
白血球数：5600/μL  
赤血球数：538×10<sup>4</sup>/μL  
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL  
ヘマトクリット：42.2%  
血小板：30.5×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：80.4%  
桿状核球：  
好酸球：1.8%  
好塩基球：0.4%  
リンパ球：15.2%

単球：2.2%  
その他：  
AST(GOT)：17IU/L  
ALT(GPT)：9IU/L  
ALP：113IU/L  
総ビリルビン：0.54mg/dL  
総タンパク：7.1g/dL  
BUN：14mg/dL  
クレアチニン：0.60mg/dL  
総コレステロール：200mg/dL  
LDL コレステロール：126mg/dL  
HDL コレステロール：41mg/dL  
トリグリセライド：108mg/dL  
血糖：78mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：4.2mEq/L  
Cl：105mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.023  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：200mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：6.2  
赤血球：10-19/hpf  
白血球：1-4/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：0.15ng/mL

治療経過：

2012/10/11 治験同意取得。  
2012/10/11 にベースライン検査を実施。  
2012/10/25 (V1)より治験薬の内服を開始した。  
2012/11/1 (V2)実施。血中濃度 11.6ng/ml  
2012/11/15 (V3)実施。血中濃度 8.7ng/ml  
2013/1/24 (V4)実施。血中濃度 9.6ng/ml  
2013/4/11 (V5)実施。血中濃度 11.7ng/ml 2mg 内服  
群でPK入院実施  
2013/7/25 (V6)実施。血中濃度 8ng/ml  
2013/10/10 (V7)実施。血中濃度 7.7ng/ml 再同意。  
2014/1/9 (V8)実施。血中濃度 7.2ng/ml  
2014/4/21 (V9)実施。血中濃度 7.8ng/ml  
2014/7/24 (V10)実施。血中濃度 9.5ng/ml  
2014/10/27 (V11)実施。血中濃度 8.3ng/ml

有害事象の有無と内容：上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、