

口内炎【G2】、嘔気【G1】、感冒【G2】、急性咽頭炎【G2】、
下唇の皮疹【G1】、頭痛【G2】、便秘【G2】

症例背景

症例：002-001

年齢：38歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：労作時呼吸困難、白血球増多(≥8900)

被験者現病歴：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。
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2011年10
月～2012年5月まで

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.46L

FVC：3.30L

DLC0：10.65ml/min/mmHg

TLC：5.71L

FRC：3.29L

RV：2.23L

6ヶ月

FEV1：1.53L

FVC：3.43L

12ヶ月

FEV1：1.54L

FVC：3.38L

18ヶ月

FEV1：1.51L

FVC：3.30L

24ヶ月または中止時

FEV1：1.44L

FVC：3.27L

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16日

白血球数：9100/ μ L

赤血球数：563 \times 10⁴/ μ 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 10⁴/ μ 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：8mg/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：1+

尿中クレアチニン：28mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：21.7

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：108pg/mL

プロゲステロン測定：0.7ng/mL

テストステロン測定：0.10ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月9日

白血球数：5000/ μ L

赤血球数：514×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：15.1g/dL
ヘマトクリット：43.6%
血小板：24.4×10⁴/μL
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+

12ヶ月

採取日：2013年10月31日
白血球数：9700/μL
赤血球数：579×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL
ヘマトクリット：43.8%
血小板：35.5×10⁴/μL
好中球：69.7%
桿状核球：
好酸球：2.2%

好塩基球：0.5%
リンパ球：23.5%
単球：4.1%
その他：
AST(GOT)：15IU/L
ALT(GPT)：14IU/L
ALP：291IU/L
総ビリルビン：0.68mg/dL
総タンパク：6.7g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.58mg/dL
総コレステロール：167mg/dL
LDL コレステロール：81mg/dL
HDL コレステロール：59mg/dL
トリグリセライド：61mg/dL
血糖：94mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：6.0
比重：1.007
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：±
尿中クレアチニン：45mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：7.1
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：87pg/mL
プロゲステロン測定：0.8ng/mL
テストステロン測定：0.24ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月1日
白血球数：7500/μL
赤血球数：546×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：14.4g/dL
ヘマトクリット：41.6%
血小板：31.3×10⁴/μL
好中球：59.1%
桿状核球：
好酸球：2.3%
好塩基球：0.8%
リンパ球：33.8%
単球：4.0%
その他：
AST(GOT)：14IU/L

ALT (GPT) : 11IU/L
ALP : 244IU/L
総ビリルビン : 0.55mg/dL
総タンパク : 6.8g/dL
BUN : 8mg/dL
クレアチニン : 0.46mg/dL
総コレステロール : 160mg/dL
LDL コレステロール : 87mg/dL
HDL コレステロール : 56mg/dL
トリグリセライド : 69mg/dL
血糖 : 90mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 108mEq/L
pH : 7.5
比重 : 1.005
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 3+
尿中クレアチニン : 16mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 18.8
赤血球 : 10-19/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23日
白血球数 : 8700/ μ L
赤血球数 : 580 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.0g/dL
ヘマトクリット : 44.9%
血小板 : 37.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 67.8%
桿状核球 :
好酸球 : 1.6%
好塩基球 : 0.7%
リンパ球 : 26.7%
単球 : 3.2%
その他 :

AST (GOT) : 17IU/L
ALT (GPT) : 14IU/L
ALP : 237IU/L
総ビリルビン : 0.71mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 5mg/dL
クレアチニン : 0.51mg/dL
総コレステロール : 176mg/dL
LDL コレステロール : 103mg/dL

HDL コレステロール : 54mg/dL
トリグリセライド : 79mg/dL
血糖 : 85mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 105mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.004
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : ±
尿中クレアチニン : 33mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 9.1
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 : 462pg/mL
プロジェステロン測定 : 0.9ng/mL
テストステロン測定 : 0.22ng/mL

治療経過 :

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 (V1) 治験薬の内服を開始した。
2012/11/2 (V2) 実施。8.5ng/ml
2012/11/19 (V3) 実施。6.4ng/ml
2013/1/28 (V4) 実施。7.3ng/ml
2013/5/9 (V5) 実施。12.2ng/ml
2013/7/25 (V6) 実施。6.2ng/ml
治験開始前に 1mg で内服していた際に月経周期の延長はみられていたとのことであったが、月経が一ヶ月以上続いた。
2013/10/31 (V7) 実施。5.6ng/ml 再同意。
2014/1/23 (V8) 実施。5.7ng/ml
2014/2/17 ピロリ菌除菌療法のため一時中断 2/25 再開
2014/5/1 (V9) 実施。4.9ng/ml 2錠のまま継続 AE 月経不順のため
2014/7/28 (V10) 実施。7.2ng/ml
2014/10/23 (V11) 実施。10.8ng/ml

有害事象の有無と内容 : 口内炎【Grade2】、上気道炎【G2】、花粉症【G2】、胃腸炎鼻炎【G2】、ピロリ菌陽性【G2】、皮診【G2】、色素沈着【G2】、右卵巣腫大【G1】、右第4、5指の痛み・変形【G2】、月経不順【G1】口唇ヘルペス【G1】、月経過多【非重篤・Grade2・因果関係あり】右卵巣腫大【非重篤・G1・因果関係】治験参加前にシロリムスを 1mg/日で内服していた頃か

ら月経不順であった。今回は28日間月経が継続し出血の量は通常の5割程度のもの(本人からの情報)であった。卵巣の腫脹があったものの、1ヵ月後の再診時には軽減していた。現在は月経周期の延長はあるが、通常の日数で経過している。今後も婦人科に定期的医受診し経過観察を行う。

症例背景

症例：002-003

年齢：41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、血痰・子宮内膜増殖症・子宮筋腫・慢性胃炎・メニエール病

被験者現病歴：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。(2011年11月21日中止) 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。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2010/12/28～2012/8/26

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

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.71L

FVC：3.23L

DLCO:6.55ml/min/mmHg

TLC:4.93L

FRC：2.64L

RV：1.65L

6ヶ月

FEV1：2.56L

FVC：3.05L

12ヶ月

FEV1：2.73L

FVC：3.12L

18ヶ月

FEV1：2.64L

FVC：2.91L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.66L

FVC：3.02L

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：4600/ μ L

赤血球数：455 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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：-
エストロゲン測定：50pg/mL
プロゲステロン測定：5.9ng/mL
テストステロン測定：0.11ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013年5月9日
白血球数：4700/ μ L
赤血球数：444 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL
ヘマトクリット：41.9%
血小板：25.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球：72.9%
桿状核球：
好酸球：1.1%
好塩基球：0.6%
リンパ球：17.1%
単球：8.3%
その他：
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：169IU/L
総ビリルビン：0.64mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：8mg/dL
クレアチニン：0.38mg/dL
総コレステロール：206mg/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：66mg/dL
血糖：86mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.7mEq/L
Cl：105mEq/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：120mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：33.08
赤血球：1-4/hpf
白血球：1 個未満/hpf
尿細菌：1+

12 ヶ月

採取日：2013年10月28日
白血球数：3100/ μ L
赤血球数：514 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL
ヘマトクリット：40.4%
血小板：26.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.5%
桿状核球：
好酸球：1.0%
好塩基球：1.6%
リンパ球：28.5%
単球：9.4%
その他：
AST(GOT)：22IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：161IU/L
総ビリルビン：0.51mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.41mg/dL
総コレステロール：206mg/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：65mg/dL
血糖：84mg/dL
Na：141mEq/L
K：3.8mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：6.0
比重：1.014
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：±
尿中クレアチニン：93mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：25.6
赤血球：1-4/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：0.21ng/mL

18 ヶ月

採取日：2014年5月1日
白血球数：4100/ μ L

赤血球数：501×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：16.4g/dL
ヘマトクリット：45.2%
血小板：22.6×10⁴/μL
好中球：61.6%
桿状核球：
好酸球：2.7%
好塩基球：1.2%
リンパ球：26.5%
単球：8.0%
その他：
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：21IU/L
ALP：201IU/L
総ビリルビン：0.68mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.47mg/dL
総コレステロール：207mg/dL
LDL コレステロール：139mg/dL
HDL コレステロール：52mg/dL
トリグリセライド：97mg/dL
血糖：81mg/dL
Na：143mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：107mEq/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：178mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：42.8
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時
採取日：2014年10月16日
白血球数：4700/μL
赤血球数：504×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：16.6g/dL
ヘマトクリット：47.2%
血小板：26.4×10⁴/μL

好中球：70.5%
桿状核球：
好酸球：1.1%
好塩基球：1.1%
リンパ球：22.2%
単球：5.1%
その他：
AST(GOT)：28IU/L
ALT(GPT)：23IU/L
ALP：171IU/L
総ビリルビン：0.76mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.50mg/dL
総コレステロール：218mg/dL
LDL コレステロール：150mg/dL
HDL コレステロール：57mg/dL
トリグリセライド：69mg/dL
血糖：80mg/dL
Na：142mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：103mEq/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：87mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：21.1
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：0.2以下ng/mL
テストステロン測定：0.22ng/mL

治療経過：
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 (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
2012/11/22 (V3) 実施。血中濃度 6.6ng/ml
2013/1/24 (V4) 実施。血中濃度 4.2ng/ml→8.7ng/ml
2013年2月17日～シロリムス 3mg へ増量した(血中濃度 4.2ng のため)

2013/5/9 (V5) 実施。血中濃度 8.8ng/ml
 2013/8/8 (V6) 実施。血中濃度 9.3ng/ml
 2013年8月8日～シロリムス 2mg へ減量 (AE 白血球減少のため減量) 5.6ng/ml
 2013年8月21日～シロリムス中断 (AE 月経過多、貧血のため)
 2013年9月20日～シロリムス再開 (AE 月経過多、貧血軽快のため) 5.1ng/ml
 2013/10/28 (V7) 実施。血中濃度 5.2ng/ml 再同意。
 2013/1/27 (V8) 実施。血中濃度 4.5ng/ml
 2014/3/3～1mg へ 血中濃度 1.9ng/ml
 2014/5/1 (V9) 実施。3.3ng/ml。
 2014/8/7 (V10) 実施。3.8ng/ml
 2014/10/16 (V11) 実施。3.1ng/ml

TLC: 4.23L
 FRC : 2.23L
 RV : 1.22L
 6ヶ月
 FEV1 : 2.34L
 FVC : 2.70L
 12ヶ月
 FEV1 : 2.33L
 FVC : 2.74L
 18ヶ月
 FEV1 : 2.46L
 FVC : 2.86L

有害事象の有無と内容 :

口内炎【G2】、湿疹【G2】、感冒【G2】、下肢のけいれん【G1】、頭痛【G2】、背部痛【G2】、胸痛【G2】、皮疹【G2】、左下肢がつる【G1】、左腕のしびれ【G1】、ニキビ様皮疹【G2】、背中のしびれ【G2】、月経過多【重篤 G3】、傾眠【G1】、白血球減少【G1】、貧血【G2】、上半身のかゆみ【G1】、ガングリオン (左手)【G2】、おしりのできもの【G1】、上気道炎【G2】、左上肢のしびれ (特に前腕と手)【G1】、タンパク尿【G1】、腹痛【G1】、下痢【G2】、骨粗鬆症【G2】、気管支炎【G2】、頸肩腕症候群【G1】

24ヶ月または中止時
 FEV1 : 2.37L
 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18日
 白血球数 : 5600/ μ L
 赤血球数 : 452 $\times 10^4$ / μ L
 ヘモグロビン濃度 : 14.5g/dL
 ヘマトクリット : 44.3%
 血小板 : 36.4 $\times 10^4$ / μ L
 好中球 : 89.2%
 桿状核球 :
 好酸球 : 2.9%
 好塩基球 : 0.5%
 リンパ球 : 3.6%
 単球 : 3.8% その他 :
 AST (GOT) : 26IU/L
 ALT (GPT) : 22IU/L
 ALP : 114IU/L
 総ビリルビン : 0.29mg/dL
 総タンパク : 3.7g/dL
 BUN : 17mg/dL
 クレアチニン : 0.86mg/dL
 総コレステロール : 253mg/dL
 LDL コレステロール : 156mg/dL
 HDL コレステロール : 69mg/dL
 トリグリセライド : 47mg/dL
 血糖 : 86mg/dL
 Na : 141mEq/L
 K : 4.1mEq/L
 Cl : 108mEq/L

症例背景

症例 : 002-016

年齢 : 37歳

原疾患 : リンパ脈管筋腫症

合併症 : 腹部リンパ管腫、脂質異常症、蛋白漏出性胃腸症

被験者現病歴 : 2004年5月、両下肢浮腫・低アルブミン血症が出現して受診。腹部腫瘤を認めたため開腹手術により生検を実施しLAMと診断された。胸部CTではLAMに合致する所見を認めるが軽度であり、肺機能障害はない。しかし、LAMに伴う低アルブミン血症・低 γ グロブリン血症が持続している。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴 : なし

所見 : 身長 153.1cm、体重 40.2kg、脈拍 80/分、血圧 92/58mmHg

右腎内部～上部に lymphangioliomyoma

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 2.45L

FVC : 2.88L

DLC0 : 16.40ml/min/mmHg

pH : 7.0
比重 : 1.024
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 183mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 2.24
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 : 43pg/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 : 0.09ng/mL

6 ヶ月

採取日 : 2013 年 4 月 25 日
白血球数 : 3700/ μ L
赤血球数 : 456 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.7g/dL
ヘマトクリット : 40.7%
血小板 : 23.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 82.4%
桿状核球 :
好酸球 : 1.9%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 10.7%
単球 : 4.5%
その他 :
AST(GOT) : 18IU/L
ALT(GPT) : 13IU/L
ALP : 154IU/L
総ビリルビン : 0.71mg/dL
総タンパク : 7.1g/dL
BUN : 16mg/dL
クレアチニン : 0.79mg/dL
総コレステロール : 225mg/dL
LDL コレステロール : 112mg/dL
HDL コレステロール : 88mg/dL
トリグリセライド : 69mg/dL
血糖 : 79mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.5mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 7.5

比重 : 1.024
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 184mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 10.21
赤血球 :
白血球 :
尿細菌 :

12 ヶ月

採取日 : 2013 年 10 月 24 日
白血球数 : 3900/ μ L
赤血球数 : 438 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.0g/dL
ヘマトクリット : 38.7%
血小板 : 31.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 80.5%
桿状核球 :
好酸球 : 2.3%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 11.8%
単球 : 4.4%
その他 :
AST(GOT) : 16IU/L
ALT(GPT) : 13IU/L
ALP : 162IU/L
総ビリルビン : 0.64mg/dL
総タンパク : 7.0g/dL
BUN : 13mg/dL
クレアチニン : 0.70mg/dL
総コレステロール : 212mg/dL
LDL コレステロール : 92mg/dL
HDL コレステロール : 96mg/dL
トリグリセライド : 54mg/dL
血糖 : 79mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.012
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 2+
尿中クレアチニン : 83mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 16.0
赤血球 : 10-19/hpf

白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：80pg/mL
プロゲステロン測定：3.8ng/mL
テストステロン測定：0.29ng/mL

18ヶ月
採取日：2014年5月8日
白血球数：4200/ μ L
赤血球数：435 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.1g/dL
ヘマトクリット：38.8%
血小板：31.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：79.7%
桿状核球：
好酸球：1.9%
好塩基球：0.2%
リンパ球：15.4%
単球：2.8%
その他：
AST(GOT)：18IU/L
ALT(GPT)：11IU/L
ALP：145IU/L
総ビリルビン：0.66mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：15mg/dL
クレアチニン：0.70mg/dL
総コレステロール：216mg/dL
LDLコレステロール：99mg/dL
HDLコレステロール：95mg/dL
トリグリセライド：58mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.5mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：7.0
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：61mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：13.4
赤血球：1-4/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30日
白血球数：3800/ μ L
赤血球数：430 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.9g/dL
ヘマトクリット：38.8%
血小板：30.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：78.2%
桿状核球：
好酸球：1.3%
好塩基球：0.8%
リンパ球：15.8%
単球：3.9%
その他：
AST(GOT)：15IU/L
ALT(GPT)：9IU/L
ALP：154IU/L
総ビリルビン：0.54mg/dL
総タンパク：7.2g/dL
BUN：15mg/dL
クレアチニン：0.70mg/dL
総コレステロール：225mg/dL
LDLコレステロール：112mg/dL
HDLコレステロール：94mg/dL
トリグリセライド：59mg/dL
血糖：79mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
比重：1.026
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：212mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：7.9
赤血球：5-9/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：64pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.33ng/mL

治療経過：

2012/10/18 治験同意取得。
2012/10/18 にベースライン検査を実施。
2012/11/1 (Visit1) より治験薬の内服を開始した。
2012/11/8 (V2) 血中濃度は 2.6ng/ml だが、下腹痛のため 2mg のまま継続。
2012/11/22 (V3) 実施。血中濃度 4.9ng/ml
2013/1/31 (V4) 実施。血中濃度 8.8ng/ml
2013/4/25 (V5) 実施。血中濃度 4.3ng/ml のため
2013/5/8 治験薬 3mg/日へ増量→4.5ng/ml
2013/8/1 (V6) 実施。血中濃度 5.3ng/ml 尿蛋白のため 2mg/日へ減量する。血中濃度は範囲外であったが有害事象のため、2mg/日のまま内服を継続している。
3.9ng/ml
2013/10/24 (V7) 実施。血中濃度 2.6ng/ml 再同意。
2014/1/30 (V8) 実施。血中濃度 4.1ng/ml
2014/5/8 (V9) 実施。血中濃度 3.1ng/ml 尿蛋白の有害事象が過去にあったため増量せず。
2014/8/4 (V10) 実施。血中濃度 2.4ng/ml
2014/10/30 (V11) 実施。血中濃度 3.6ng/ml

有害事象の有無と内容：

口内炎【G2】 下腹部痛【G2】 腹痛（心窩部痛）【G2】
ノロウイルス感染症【G2】 感冒【G2】
右下腹部圧痛【G1】 尿蛋白陽性【G2】 上気道炎【G2】
腹痛発作【G2】 尿蛋白陽性【G1】 卵巣機能性のう胞
【G1】 胃痛【G2】 左大腿痛【G2】 左かかと靴ずれ【G2】
左下腹部圧痛【G1】 下痢【G1】
尿蛋白【非重篤・Grade1】 治験薬を減量し再検で、
尿蛋白陰性となった。

症例背景

症例：002-021

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

被験者現病歴：2003 年より労作時に息切れを自覚していた。2004 年 3 月の健診で胸部異常影を指摘された。HRCT で LAM に合致する多発性肺嚢胞を認めた。VEGF-D は 884.8 pg/ml (2004 年 4 月) であり、低肺機能であったため LAM と臨床診断し、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 162.0cm、体重 49.2kg、脈拍 82/分、血圧 110/66mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 0.82L
FVC : 2.08L
DLC0:6.35ml/min/mmHg
TLC:4.20L
FRC : 2.43L
RV : 1.76L

6 ヶ月

FEV1 : 0.87L
FVC : 2.34L

12 ヶ月

FEV1 : 0.89L
FVC : 2.34L

18 ヶ月

FEV1 : 0.92L
FVC : 2.25L

24 ヶ月または中止時

FEV1 : 0.96L
FVC : 2.52L

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 6 日

白血球数：3900/ μ L

赤血球数：470 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.2g/dL

ヘマトクリット：43.8%

血小板：24.2 $\times 10^4$ / μ L

好中球：44.2%

桿状核球：

好酸球：2.1%

好塩基球：1.0%

リンパ球：47.0%

単球：5.7%

その他：

AST(GOT)：21IU/L

ALT(GPT)：18IU/L

ALP：196IU/L

総ビリルビン：1.41mg/dL

総タンパク：7.6g/dL

BUN：18mg/dL

クレアチニン：0.67mg/dL

総コレステロール：216mg/dL

LDL コレステロール：126mg/dL

HDL コレステロール：63mg/dL

トリグリセライド：88mg/dL
血糖：94mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.6mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：5.5
比重：1.012
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：49mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：6.1
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：0.15ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月2日
白血球数：5100/ μ L
赤血球数：524 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：15.8g/dL
ヘマトクリット：45.6%
血小板：24.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：41.2%
桿状核球：
好酸球：0.8%
好塩基球：0.4%
リンパ球：52.9%
単球：4.7%
その他：
AST(GOT)：27IU/L
ALT(GPT)：20IU/L
ALP：175IU/L
総ビリルビン：1.45mg/dL
総タンパク：7.7g/dL
BUN：12mg/dL
クレアチニン：0.51mg/dL
総コレステロール：232mg/dL
LDLコレステロール：139mg/dL
HDLコレステロール：71mg/dL

トリグリセライド：110mg/dL
血糖：103mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.5
比重：1.012
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：59mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：6.94
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11月7日
白血球数：4000/ μ L
赤血球数：492 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.7g/dL
ヘマトクリット：42.9%
血小板：27.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球：42.8%
桿状核球：
好酸球：1.0%
好塩基球：0.5%
リンパ球：51.2%
単球：4.5%
その他：
AST(GOT)：29IU/L
ALT(GPT)：27IU/L
ALP：163IU/L
総ビリルビン：1.41mg/dL
総タンパク：7.6g/dL
BUN：15mg/dL
クレアチニン：0.58mg/dL
総コレステロール：255mg/dL
LDLコレステロール：157mg/dL
HDLコレステロール：71mg/dL
トリグリセライド：116mg/dL
血糖：85mg/dL
Na：143mEq/L
K：4.4mEq/L
Cl：106mEq/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：36mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：8.3
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：0.41ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月12日
白血球数：3300/ μ L
赤血球数：480 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL
ヘマトクリット：41.6%
血小板：28.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：36.5%
桿状核球：
好酸球：0.5%
好塩基球：0.5%
リンパ球：56.0%
単球：6.5%
その他：
AST(GOT)：26IU/L
ALT(GPT)：19IU/L
ALP：165IU/L
総ビリルビン：1.37mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.60mg/dL
総コレステロール：235mg/dL
LDLコレステロール：153mg/dL
HDLコレステロール：65mg/dL
トリグリセライド：122mg/dL
血糖：83mg/dL
Na：143mEq/L
K：5.1mEq/L
Cl：106mEq/L
pH：5.0
比重：1.010
尿糖：-
尿蛋白：-

亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：57mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：8.1
赤血球：1-4/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11月6日
白血球数：3800/ μ L
赤血球数：498 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：15.0g/dL
ヘマトクリット：42.4%
血小板：31.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：48.9%
桿状核球：
好酸球：0.8%
好塩基球：0.8%
リンパ球：44.7%
単球：4.8%
その他：
AST(GOT)：28IU/L
ALT(GPT)：20IU/L
ALP：181IU/L
総ビリルビン：1.26mg/dL
総タンパク：7.8g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.54mg/dL
総コレステロール：261mg/dL
LDLコレステロール：160mg/dL
HDLコレステロール：68mg/dL
トリグリセライド：159mg/dL
血糖：87mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.2mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：6.0
比重：1.007
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：14.9

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
プロジェステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.22ng/mL

治療経過：

2012/11/6 治験同意取得。
2012/11/6 ベースライン検査を実施。
2012/11/15 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。
2012/11/22 (V2) 実施、血中濃度 4.1 ng/ml であつたが、口内炎のため 2mg/日のまま継続する。
2012/12/6 (V3) 実施。血中濃度 8.4ng/ml
2012/2/21 (V4) 実施。血中濃度 5.1ng/ml
2013/5/2 (V5) 実施。血中濃度 5.1ng/ml
2013/8/1 (V6) 実施。血中濃度 5ng/ml
2013/11/7 (V7) 実施。血中濃度 4.5ng/ml 再同意。
2014/2/27 (V8) 実施。血中濃度 5.4 ng/ml
2014/5/12 (V9) 実施。血中濃度 4.7ng/ml 3ng/ml 6.5ng/ml
2014/8/28 (V10) 実施。血中濃度 5.7ng/ml
2014/11/6 (V11) 実施。血中濃度 8.7ng/ml

有害事象の有無と内容：口内炎【G2】、頭痛【G2】、腹痛【G1】、軟便【G1】、右足首の皮下腫瘍【G2】、白血球減少【G1】、毛細血管拡張【G1】、両足首から末梢のむくみ【G1】、頭痛【G2】

症例背景

症例：002-015
年齢：48 歳
原疾患：リンパ脈管筋腫症
合併症：乳び胸水・乳び腹水・後腹膜、骨盤腔のリンパ管腫
被験者現病歴：2005 年 11 月に子宮筋腫摘出術およびリンパ節生検を実施し LAM と診断された。LAM 対してはホルモン療法を開始したが、2011 年 7 月より息切れが増強し胸水の貯留を認めたため、適宜胸水を排液し、在宅酸素療法を導入した。
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし
所見：身長 155.3cm、体重 43.7kg、脈拍 70/分、血圧 124/96mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン
FEV1：1.65L
FVC：2.47L

DLCO:5.54ml/min/mmHg
TLC:3.82L
FRC：2.07L
RV：1.18L

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 16 日
白血球数：4400/ μ L
赤血球数：439 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.7g/dL
ヘマトクリット：40.3%
血小板：24.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球：74.6%
桿状核球：
好酸球：3.6%
好塩基球：1.8%
リンパ球：15.9%
単球：4.1%
その他：
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：17IU/L
ALP：183IU/L
総ビリルビン：0.53mg/dL
総タンパク：6.6g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.47mg/dL
総コレステロール：187mg/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：80mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：105mEq/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：103mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：89.3
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 : 84pg/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 : 0.06ng/mL

治療経過 : 2012/8/15治験同意取得。
2012/10/16にベースライン検査を実施。検査の結果、HBc抗体が陽性(ワクチン接種なし)であり、本人に確認したところ母親がB型肝炎であったことから母子感染も否定できず、本治験は脱落となった。

症例背景

症例 : 002-019
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、腹痛、血管筋脂肪腫(腎臓)、塞栓形成(腎臓)、無症候性細菌尿、セレコックスによるアレルギー
被験者現病歴 : 2012年2月に左腰痛を認め、左腎AML破裂と診断され、塞栓術を施行された。胸部CTでは多発性肺嚢胞を認め、LAMと臨床診断した。
シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴 : なし
所見 : 身長 154.9cm、体重 58.2kg、脈拍 76/分、血圧 136/99mmHg
皮疹、腎血管筋脂肪腫が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン
FEV1 : 1.71L
FVC : 2.65L
DLCO : 11.35ml/min/mmHg
TLC : 4.66L
FRC : 2.71L
RV : 1.76L

6ヶ月

FEV1 : 1.73L
FVC : 2.58L

12ヶ月

FEV1 : 1.65L
FVC : 2.68L

18ヶ月

FEV1 : 1.59L
FVC : 2.52L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.60L
FVC : 2.66L

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5日
白血球数 : 12500/ μ L
赤血球数 : 461×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.1g/dL
ヘマトクリット : 42.3%
血小板 : 39.0×10^4 / μ L
好中球 : 72.3%
桿状核球 :
好酸球 : 4.4%
好塩基球 : 0.6%
リンパ球 : 18.5%
単球 : 4.2%
その他 :
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 27IU/L
ALP : 162IU/L
総ビリルビン : 0.63mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.62mg/dL
総コレステロール : 190mg/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 : 166mg/dL
血糖 : 84mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.7mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.015
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 : 7.9
赤血球 : 1-4/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：48pg/mL
プロゲステロン測定：0.4ng/mL
テストステロン測定：0.27ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年6月3日

白血球数：8900/ μ L
赤血球数：507 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL
ヘマトクリット：42.0%
血小板：33.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：74.3%
桿状核球：
好酸球：3.2%
好塩基球：0.5%
リンパ球：15.6%
単球：6.4%
その他：
AST(GOT)：15IU/L
ALT(GPT)：22IU/L
ALP：181IU/L
総ビリルビン：0.43mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.57mg/dL
総コレステロール：231mg/dL
LDL コレステロール：164mg/dL
HDL コレステロール：45mg/dL
トリグリセライド：126mg/dL
血糖：89mg/dL
Na：139mEq/L
K：4.6mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：6.0
比重：1.016
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：118mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.35
赤血球：1-4/hpf
白血球：10-19/hpf
尿細菌：2+

12ヶ月

採取日：2013年11月18日

白血球数：10600/ μ L

赤血球数：520 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：42.5%
血小板：32.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球：72.1%
桿状核球：
好酸球：5.0%
好塩基球：0.7%
リンパ球：16.1%
単球：6.1%
その他：
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：29IU/L
ALP：217IU/L
総ビリルビン：0.84mg/dL
総タンパク：7.5g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.53mg/dL
総コレステロール：242mg/dL
LDL コレステロール：170mg/dL
HDL コレステロール：56mg/dL
トリグリセライド：113mg/dL
血糖：84mg/dL
Na：139mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：5.5
比重：1.027
尿糖：-
尿蛋白：2+
亜硝酸塩：-
尿潜血：3+
尿中クレアチニン：270mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：47.3
赤血球：無数/hpf
白血球：有り/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：167pg/mL
プロゲステロン測定：0.6ng/mL
テストステロン測定：0.54ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月29日

白血球数：7500/ μ L
赤血球数：507 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：41.7%
血小板：31.3 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 66.4%
桿状核球 :
好酸球 : 2.1%
好塩基球 : 0.4%
リンパ球 : 25.0%
単球 : 6.1%
その他 :
AST (GOT) : 18IU/L
ALT (GPT) : 26IU/L
ALP : 221IU/L
総ビリルビン : 0.51mg/dL
総タンパク : 7.4g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.56mg/dL
総コレステロール : 237mg/dL
LDL コレステロール : 161mg/dL
HDL コレステロール : 48mg/dL
トリグリセライド : 245mg/dL
血糖 : 79mg/dL
Na : 138mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.014
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 106mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 18
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 10-19/hpf
尿細菌 : 2+

24ヶ月または中止時

採取日 : 2014年11月27日

白血球数 : 6100/ μ L

赤血球数 : 495 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 13.7g/dL

ヘマトクリット : 41.5%

血小板 : 37.9 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 61.8%

桿状核球 :

好酸球 : 4.9%

好塩基球 : 1.1%

リンパ球 : 23.5%

単球 : 8.7%

その他 :

AST (GOT) : 21IU/L

ALT (GPT) : 29IU/L

ALP : 171IU/L

総ビリルビン : 0.55mg/dL

総タンパク : 6.9g/dL

BUN : 11mg/dL

クレアチニン : 0.58mg/dL

総コレステロール : 207mg/dL

LDL コレステロール : 145mg/dL

HDL コレステロール : 55mg/dL

トリグリセライド : 95mg/dL

血糖 : 81mg/dL

Na : 138mEq/L

K : 4.0mEq/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 : 120mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 19.3

赤血球 : 1-4/hpf

白血球 : 1-4/hpf

尿細菌 : 2+

エストロゲン測定 : 114pg/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

治療経過 :

2012/11/5 治験同意取得。

2012/11/15 ベースライン検査を実施。

2012/11/29 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。

2012/12/6 (V2) 実施、血中濃度が 4.7 ng/ml のため、
治験薬を 3mg/日に増量した。

2012/12/19 (V3) 実施。血中濃度 7.4ng/ml

2013/2/12 インフルエンザのため 5 日間内服を中断
した。

2013/2/28 (V4) 実施。血中濃度 9.1ng/ml

2013/6/3 (V5) 実施。血中濃度 6.3ng/ml

2013/9/2 (V6) 実施。血中濃度 7.9ng/ml

2013/11/18 (V7) 実施。血中濃度 6.3ng/ml 再同意あ

り。

2014/2/27 (V8) 実施。血中濃度 5.7ng/ml
2014/5/29 (V9) 実施。血中濃度 7.8ng/ml
2014/9/3 (V10) 実施。血中濃度 9.2ng/ml
2014/11/27 (V11) 実施。血中濃度 5.3ng/ml

有害事象の有無と内容：口内炎【G2】、右上眼瞼腫脹【G2】、インフルエンザ【G2】、掻痒感を伴う皮疹【G2】、頭痛【G2】、感冒【G2】、下痢【G1】、切創【G2】、嘔気【G1】、月経不順【G1】、外陰部できもの【G1】、右上葉背側の小結節影【G1】、上気道炎【G2】、爪が割れやすい【G1】、歯痛【G2】、胃痛【G2】、右下眼瞼腫脹【G2】、右季肋部の圧痛【G1】、外耳道炎【G2】、右下眼瞼腫脹【G2】、左手首痛【G2】、右アレルギー性結膜炎【G2】、頭痛【G1】

症例背景

症例：002-005

年齢：38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、慢性的な咳、乳び腹水、腹部リンパ管腫、腹痛、脂質異常症

被験者現病歴：出産後の経過中に骨盤腔内腫瘤を指摘され、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、腹壁瘢痕ヘルニアを合併し 2010年11月に腹壁瘢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。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2011/1/7～2012/9/4

所見：身長 165.9cm、体重 58.1kg、脈拍 82/分、血圧 132/86mmHg

触診による痛み、腹水、後腹膜腔・骨盤腔の LAM がみられた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.55L

FVC：3.44L

DLC0:12.87ml/min/mmHg

TLC:4.93L

FRC：2.45L

RV：1.32L

6ヶ月

FEV1：2.88L

FVC：3.52L

12ヶ月

FEV1：2.97L

FVC：3.69L

18ヶ月

FEV1：2.84L

FVC：3.69L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.97L

FVC：3.61L

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1日

白血球数：7800/ μ L

赤血球数：488 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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：±
尿中クレアチニン：109mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：27.06
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：-
エストロゲン測定：161pg/mL
プロジェステロン測定：10.1ng/mL
テストステロン測定：0.28ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月13日
白血球数：5100/ μ L
赤血球数：511 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.1g/dL
ヘマトクリット：40.1%
血小板：32.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球：67.5%
桿状核球：
好酸球：1.0%
好塩基球：0.6%
リンパ球：26.9%
単球：4.0%
その他：
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：23IU/L ALP：258IU/L
総ビリルビン：0.52mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.49mg/dL
総コレステロール：265mg/dL
LDL コレステロール：195mg/dL
HDL コレステロール：42mg/dL
トリグリセライド：131mg/dL
血糖：96mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：7.5
比重：1.013

尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：83mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：10.84
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31日
白血球数：6100/ μ L
赤血球数：492 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.7g/dL
ヘマトクリット：38.1%
血小板：29.9 $\times 10^4$ / μ L
好中球：77.1%
桿状核球：
好酸球：1.0%
好塩基球：0.2%
リンパ球：17.8%
単球：3.9%
その他：
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：27IU/L
ALP：262IU/L
総ビリルビン：0.67mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.50mg/dL
総コレステロール：180mg/dL
LDL コレステロール：115mg/dL
HDL コレステロール：44mg/dL
トリグリセライド：112mg/dL
血糖：92mg/dL
Na：142mEq/L
K：4.1mEq/L
Cl：106mEq/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：50mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：15
赤血球：1-4/hpf
白血球：10-19/hpf

尿細菌：-
エストロゲン測定：80pg/mL
プロゲステロン測定：5.5ng/mL
テストステロン測定：0.20ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年5月12日
白血球数：7400/ μ L
赤血球数：496 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：12.7g/dL
ヘマトクリット：37.6%
血小板：33.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球：74.2%
桿状核球：
好酸球：1.2%
好塩基球：0.4%
リンパ球：21.9%
単球：2.3%
その他：
AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：20IU/L
ALP：254IU/L
総ビリルビン：0.46mg/dL
総タンパク：6.8g/dL
BUN：9mg/dL
クレアチニン：0.46mg/dL
総コレステロール：163mg/dL
LDL コレステロール：97mg/dL
HDL コレステロール：41mg/dL
トリグリセライド：183mg/dL
血糖：88mg/dL
Na：143mEq/L
K：4.2mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：5.5
比重：1.008
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：3+
尿中クレアチニン：51mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：22.2
赤血球：10-19/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11月10日
白血球数：6400/ μ L

赤血球数：540 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL
ヘマトクリット：40.8%
血小板：33.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：77.5%
桿状核球：
好酸球：0.8%
好塩基球：0.3%
リンパ球：17.6%
単球：3.8%
その他：
AST(GOT)：23IU/L
ALT(GPT)：28IU/L
ALP：284IU/L
総ビリルビン：0.47mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.49mg/dL
総コレステロール：192mg/dL
LDL コレステロール：118mg/dL
HDL コレステロール：50mg/dL
トリグリセライド：134mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：6.0
比重：1.008
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：56mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：20
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：159pg/mL
プロゲステロン測定：0.5ng/mL
テストステロン測定：0.23ng/mL

治療経過：

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 (V1) より治験薬の内服を開始した。
2012/11/19 (V2) 血中濃度 2.5 ng/ml のため 3mg/日
へ増量した。
2012/11/29 (V3) 実施。血中濃度 7.4ng/ml
2013/1/28 (V4) 実施。血中濃度 6.2ng/ml

2013/5/13 (V5) 実施。血中濃度 6.3ng/ml
2013/7/29 (V6) 実施。血中濃度 10.5ng/ml
2013/10/31 (V7) 実施。血中濃度 8.3ng/ml 再同意あり。治験薬 3mg/日で継続中。
2014/2/3 (V8) 実施。血中濃度 8.1ng/ml
2014/5/12 (V9) 実施。血中濃度 5.9ng/ml
2014/7/28 (V10) 実施。血中濃度 10.7ng/ml
2014/11/10 (V11) 実施。血中濃度 13.3ng/ml

有害事象の有無と内容：高血圧【G2】、口内炎【G2】、ニキビ様皮疹【G2】、“猫に引っ掻かれた後の創傷治癒遅延”【G2】、下肢のけいれん【G2】、ニキビ【G2】、上気道炎【G2】、下痢【G1】、にきび（頭皮）【G1】、頭痛【G2】、脂質異常症の悪化【G2】、右そ頸部の痛み【G2】、頭部浮遊感【G1】、右側腹部痛【G2】、全身の乾燥【G2】

症例背景

症例：002-004

年齢：29歳

原疾患：弧発性LAM

合併症：乳び胸水、労作時呼吸困難

被験者現病歴：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。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2012/5/8～2012/8/30

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

その他、口内炎、触診可能な腫瘤、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

FEV1：2.00L

FVC：3.21L

DLCO：8.41ml/min/mmHg

TLC：4.75L

FRC：2.41L

RV：1.39L

6ヶ月

FEV1：2.11L

FVC：3.25L

12ヶ月

FEV1：2.19L

FVC：3.46L

18ヶ月

FEV1：2.20L

FVC：3.43L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.15L

FVC：3.20L

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30日

白血球数：5600/ μ L

赤血球数：491 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ L

好中球：65.8%

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+