

尿中クレアチニン：54mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：7.2  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-  
HBs抗原：-  
HBs抗体：-  
HBc抗体：-  
HCV抗体：-  
エストロゲン測定：42pg/mL  
プロゲステロン測定：0.4ng/mL  
テストステロン測定：0.17ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年5月16日  
白血球数：4900/ $\mu$ L  
赤血球数：503 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.1g/dL  
ヘマトクリット：40.8%  
血小板：27.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：51.1%  
桿状核球：  
好酸球：5.2%  
好塩基球：0.4%  
リンパ球：36.7%  
単球：6.6%  
その他：  
AST(GOT)：16IU/L  
ALT(GPT)：17IU/L  
ALP：143IU/L  
総ビリルビン：0.56mg/dL  
総タンパク：7.1g/dL  
BUN：9mg/dL  
クレアチニン：0.41mg/dL  
総コレステロール：260mg/dL  
LDLコレステロール：179mg/dL  
HDLコレステロール：44mg/dL  
トリグリセライド：119mg/dL  
血糖：81mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：104mEq/L  
pH：7.5  
比重：1.022  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：1+

尿中クレアチニン：151mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.47  
赤血球：10-19/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+

12ヶ月

採取日：2013年11月21日  
白血球数：5700/ $\mu$ L  
赤血球数：488 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL  
ヘマトクリット：40.5%  
血小板：37.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：69.0%  
桿状核球：  
好酸球：2.8%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：24.2%  
単球：3.5%  
その他：  
AST(GOT)：14IU/L  
ALT(GPT)：12IU/L  
ALP：143IU/L  
総ビリルビン：0.66mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：10mg/dL  
クレアチニン：0.42mg/dL  
総コレステロール：239mg/dL  
LDLコレステロール：180mg/dL  
HDLコレステロール：44mg/dL  
トリグリセライド：76mg/dL  
血糖：81mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：7.5  
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：95mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：6.6  
赤血球：10-19/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+  
エストロゲン測定：38pg/mL  
プロゲステロン測定：0.5ng/mL

テストステロン測定 : 0.51ng/mL

18ヶ月

採取日 : 2014年5月26日

白血球数 : 6000/ $\mu$ L

赤血球数 : 507 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 14.2g/dL

ヘマトクリット : 41.9%

血小板 : 33.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 62.9%

桿状核球 :

好酸球 : 4.4%

好塩基球 : 0.3%

リンパ球 : 26.5%

単球 : 5.9%

その他 :

AST(GOT) : 15IU/L

ALT(GPT) : 11IU/L

ALP : 156IU/L

総ビリルビン : 0.68mg/dL

総タンパク : 6.9g/dL

BUN : 10mg/dL

クレアチニン : 0.43mg/dL

総コレステロール : 246mg/dL

LDL コレステロール : 191mg/dL

HDL コレステロール : 47mg/dL

トリグリセライド : 78mg/dL

血糖 : 81mg/dL

Na : 140mEq/L

K : 3.9mEq/L

Cl : 107mEq/L

pH : 6.0

比重 : 1.029

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 3+

尿中クレアチニン : 272mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 16.0

赤血球 : 50以上/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11月13日

白血球数 : 5500/ $\mu$ L

赤血球数 : 513 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度 : 14.0g/dL

ヘマトクリット : 41.7%

血小板 : 36.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球 : 65.2%

桿状核球 :

好酸球 : 4.2%

好塩基球 : 0.5%

リンパ球 : 25.0%

単球 : 5.1%

その他 :

AST(GOT) : 14IU/L

ALT(GPT) : 9IU/L

ALP : 136IU/L

総ビリルビン : 0.78mg/dL

総タンパク : 6.9g/dL

BUN : 8mg/dL

クレアチニン : 0.42mg/dL

総コレステロール : 238mg/dL

LDL コレステロール : 171mg/dL

HDL コレステロール : 44mg/dL

トリグリセライド : 84mg/dL

血糖 : 81mg/dL

Na : 139mEq/L

K : 4.0mEq/L

Cl : 105mEq/L

pH : 7.5

比重 : 1.015

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 1+

尿中クレアチニン : 102mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 7.2

赤血球 : 10-19/hpf

白血球 : 1個未満/hpf

尿細菌 : 1+

エストロゲン測定 : 116pg/mL

プロゲステロン測定 : 7.9ng/mL

テストステロン測定 : 0.33ng/mL

治療経過 :

2012/8/30 治験同意取得。

2012/10/30 にベースライン検査を実施。

2012/11/15 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。	FEV1 : 1.07L
2012/11/26 (V2)実施。血中濃度5.6ng/ml	FVC : 2.42L
2012/12/6 (V3)実施。血中濃度4.8ng/ml	
2012/12/13より3錠へ増量した。7.9ng/ml	12ヶ月
2013/1/31 (V4)実施。血中濃度8.2ng/ml	FEV1 : 1.24L
2013/5/16 (V5)実施。血中濃度6.9ng/ml	FVC : 2.65L
2013/8/22 (V6)実施。血中濃度9ng/ml	
2013/11/1腹痛のため治験薬を中断する。2013/11/8	18ヶ月
回復し3mg/日で再開する。	FEV1 : 1.30L
2013/11/21 (V7)実施。血中濃度7.3ng/ml。再同意あり。治験薬3mg/日で継続中。	FVC : 2.73L
2014/2/20 (V8)実施。血中濃度4.6ng/ml。	
2014/5/26 (V9)実施。血中濃度6.7ng/ml。	24ヶ月または中止時
2014/8/11(V10)実施。血中濃度7ng/ml	FEV1 : 1.19L
	FVC : 2.57L

有害事象の有無と内容：ニキビ様皮疹（顔）【G2】、腹痛【G1】、口内炎【G2】、上気道炎【G2】、頭痛【G2】、月経不順【G1】、無症候性細菌尿【G1】、ニキビ様皮疹【G2】、口唇炎【G2】、便秘【G2】、胸部の痛み【G2】、胃の痛み【G2】、急性咽頭炎【G2】、脂質異常症【G2】、心窩部の皮下組織の痛み【G1】

#### 症例背景

症例：002-018

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、慢性的な咳、脂質異常症  
 被験者現病歴：2010年7月の健診で胸部異常陰影を指摘された。胸部CTではLAMに合致する多発性肺嚢胞を認め、左下葉にはSFT (solitary fibrous tumor)を疑わせる腫瘤影を認めた。2011年8月にVATS肺生検により病理学的にLAMと診断確定し、GnRH療法を開始した。腫瘤はpulmonary adenofibromaであった。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長151.4cm、体重53.1kg、脈拍82/分、血圧100/66mmHg

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 : 1.13L

FVC : 2.52L

DLC0:7.73ml/min/mmHg

TLC:4.25L

FRC : 2.45L

RV : 1.65L

6ヶ月

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25日

白血球数：6300/ $\mu$ L

赤血球数：527 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.2g/dL

ヘマトクリット：44.1%

血小板：27.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：56.1%

桿状核球：

好酸球：5.7%

好塩基球：0.3%

リンパ球：33.8%

単球：4.1%

その他：

AST(GOT)：19IU/L

ALT(GPT)：17IU/L ALP：179IU/L

総ビリルビン：0.65mg/dL

総タンパク：6.3g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.53mg/dL

総コレステロール：238mg/dL

LDLコレステロール：140mg/dL

HDLコレステロール：68mg/dL

トリグリセライド：97mg/dL

血糖：87mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.6mEq/L

Cl：104mEq/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：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 5 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 7 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

18ヶ月

採取日：2014年5月8日

白血球数：5400/ $\mu$ L

赤血球数：544 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.0g/dL

ヘマトクリット：41.2%

血小板：27.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：57.8%

桿状核球：

好酸球：4.3%

好塩基球：0.4%

リンパ球：33.8%

単球：3.7%

その他：

AST(GOT)：25IU/L

ALT(GPT)：22IU/L

ALP：143IU/L

総ビリルビン：0.84mg/dL

総タンパク：6.5g/dL

BUN：8mg/dL

クレアチニン：0.42mg/dL

総コレステロール：213mg/dL

LDL コレステロール：109mg/dL

HDL コレステロール：83mg/dL

トリグリセライド：89mg/dL

血糖：82mg/dL

Na：143mEq/L

K：3.9mEq/L

Cl：106mEq/L

pH：5.0

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：237mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：15.1

赤血球：1-4/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：2+

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月23日

白血球数：6600/ $\mu$ L

赤血球数：566 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：15.2g/dL

ヘマトクリット：43.1%

血小板：27.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：59.9%

桿状核球：

好酸球：3.3%

好塩基球：0.6%

リンパ球：32.4%

単球：3.8%

その他：

AST(GOT)：27IU/L

ALT(GPT)：19IU/L

ALP：163IU/L

総ビリルビン：0.71mg/dL

総タンパク：6.8g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.5mg/dL

総コレステロール：214mg/dL

LDL コレステロール：105mg/dL

HDL コレステロール：87mg/dL

トリグリセライド：60mg/dL

血糖：85mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：5.5

比重：1.014

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：72mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：20.9

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：0.18ng/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4.1ng/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。

また、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 4.9ng/ml

2014/5/8 (V9) 実施。血中濃度 3.8ng/ml 再検 6.8ng/ml

2014/8/11 (V10) 実施。血中濃度 7.4ng/ml

2014/10/23 (V11) 実施。血中濃度 6ng/ml

#### 有害事象の有無と内容

上気道炎【G2】、気管支炎【重篤/G3】、急性呼吸不全【重篤/G3】、左肋骨骨折【G1】、歯肉腫瘍【G1】、口内炎【G2】、鉄欠乏性貧血【G2】、頭痛【G2】、胃部不快感【G2】、脂質異常症の悪化【G2】、ニキビ様皮疹【G2】、左上腕の違和感【G1】、右肘、左肘、左膝のあざ【G1】、軟便【G1】、右胸骨筋炎【G1】、感染性胃腸炎【G2】、体重減少【G1】、嘔吐【G1】、腰痛【G2】、発熱【G1】

#### 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

被験者現病歴：1993年5月に左気胸を発症。外科手術(bullectomy)により治癒するも、この際の病理診断ではLAMと診断されなかった。2003年1月に左気胸再発。この時の外科手術(bullectomy)により病的にLAMと診断確定した。右腎腫瘍を指摘され、2003年10月2日に腎部分切除術をうけ、AMLと診断確定した。その後両側気胸(左は癒着；右は手術後に癒着術施

行)を発症した。2004年8月よりGnRH療法を開始している。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 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、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

FEV1：1.34L

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

18ヶ月

FEV1：1.37L

FVC：2.26L

24ヶ月または中止時

FEV1：1.32L

FVC：2.28L

#### 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 6 月 3 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 5 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

18ヶ月

採取日：2014年5月29日  
白血球数：3400/ $\mu$ L  
赤血球数：543 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.8g/dL  
ヘマトクリット：43.5%  
血小板：19.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：47.9%  
桿状核球：  
好酸球：1.2%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：46.4%  
単球：4.2%  
その他：  
AST(GOT)：19IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：197IU/L  
総ビリルビン：0.82mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.60mg/dL  
総コレステロール：238mg/dL  
LDL コレステロール：122mg/dL  
HDL コレステロール：89mg/dL

トリグリセライド：58mg/dL  
血糖：75mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.5mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.029  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：344mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.9  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：10-19/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月1日  
白血球数：3800/ $\mu$ L  
赤血球数：590 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.9g/dL  
ヘマトクリット：47.7%  
血小板：26.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：37.5%  
桿状核球：  
好酸球：0.5%  
好塩基球：1.0%  
リンパ球：55.5%  
単球：5.5%  
その他：  
AST(GOT)：23IU/L  
ALT(GPT)：15IU/L  
ALP：193IU/L  
総ビリルビン：0.45mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：10mg/dL  
クレアチニン：0.57mg/dL  
総コレステロール：245mg/dL  
LDL コレステロール：125mg/dL  
HDL コレステロール：92mg/dL  
トリグリセライド：75mg/dL  
血糖：90mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.9mEq/L



Cl : 108mEq/L  
pH : 6.0  
比重 : 1.025  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 320mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 5.8  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 10-19/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 : 0.2 以下 ng/mL  
テストステロン測定 : 0.13ng/mL

#### 治療経過 :

2012/11/7 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。  
2014/3/6(V8) 実施。血中濃度 8.2ng/ml  
2014/5/29(V9)実施。血中濃度 6.3ng/ml  
2014/9/4(V10)実施。血中濃度 8.8ng/ml  
2014/12/1(V11)実施。血中濃度 7.3ng/ml

有害事象の有無と内容 : 口内炎【G2】、感染性胃腸炎【G2】、頭痛【G2】、感冒【G2】、嘔吐【G2】、白血球減少【G1】、う歯【G2】、レーザー治療後の色素沈着【G1】、右足首痛【G2】、過労による体調不良【G2】、歯痛【G2】、腰部痛【G2】、タンパク尿【G1】、白血球減少【G1】、皮疹【G2】、上気道炎【G2】、胃腸炎【G2】、背部のほくろ除去痕【G1】

#### 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、慢性歯周炎

被験者現病歴 : 2010年に婦人科健診で腹水を指摘され、腹水細胞診でLAMと診断された。同年10月よりGnRH療法を開始した。2011年5月に右気胸、右胸水を合併した。GnRH療法は中止し、2011年10月20日より、個人輸入によりシロリムス1 mg/日の内服を開始した。シロリムス内服は、治験参加のため2012年10月15日より中止した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴 : 2011 年 10/20~2012/10/13

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 : 2.35L  
FVC : 3.41L  
DLC0:8.94ml/min/mmHg  
TLC:4.88L  
FRC : 2.66L  
RV : 1.20L

6ヶ月  
FEV1 : 2.56L  
FVC : 3.58L

24ヶ月または中止時  
FEV1 : 2.46L  
FVC : 3.53L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日 : 2012 年 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  
プロゲステロン測定：0.5ng/mL  
テストステロン測定：0.59ng/mL

6ヶ月

採取日：2013年6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+  
24ヶ月または中止時  
採取日：2013年12月19日  
白血球数：5500/ $\mu$ L  
赤血球数：534 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.4g/dL  
好中球：55.8%  
桿状核球：  
好酸球：4.4%  
好塩基球：1.1%  
リンパ球：32.7%  
単球：6.0%  
その他：  
AST(GOT)：18IU/L  
ALT(GPT)：16IU/L  
ALP：154IU/L  
総ビリルビン：0.72mg/dL  
総タンパク：7.0g/dL  
BUN：6mg/dL  
クレアチニン：0.44mg/dL  
総コレステロール：204mg/dL

LDL コレステロール：127mg/dL  
HDL コレステロール：60mg/dL  
トリグリセライド：74mg/dL  
血糖：85mg/dL  
Na：139mEq/L  
K：4.0mEq/L  
Cl：107mEq/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：245mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：8.7  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：10-19/hpf  
尿細菌：1+  
エストロゲン測定：116pg/mL  
プロジェステロン測定：0.3ng/mL  
テストステロン測定：0.52ng/mL

#### 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/日群  
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：

ニキビ様皮膚【G2】、月経不順【G1】、花粉症【G2】、  
上気道炎【G2】、頭痛【G2】、上気道炎【G2】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  
被験者現病歴：2001年5月に右気胸を発症し、7月にV

ATS肺生検で病理学的にLAMと確定診断した。肺機能が徐々に低下するため、2006年9月よりGnRH療法を開始した。2010年3月頃よりGnRH療法に伴い動悸、不快感を自覚するようになり2010年7月よりGnRH療法を中止して経過をみていた。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 162.2cm、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

18ヶ月 FEV1：1.98L

FVC：3.56L

24ヶ月または中止時

FEV1：2.14L

FVC：3.48L

#### 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5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

18 ヶ月

採取日：2014年5月22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：15.2g/dL  
ヘマトクリット：43.8%  
血小板：21.1 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67.0%  
桿状核球：  
好酸球：2.4%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：23.8%  
単球：6.3%  
その他：  
AST(GOT)：17IU/L  
ALT(GPT)：15IU/L  
ALP：125IU/L  
総ビリルビン：0.75mg/dL  
総タンパク：6.7g/dL  
BUN：7mg/dL  
クレアチニン：0.61mg/dL  
総コレステロール：170mg/dL  
LDL コレステロール：95mg/dL

HDL コレステロール：62mg/dL  
トリグリセライド：40mg/dL  
血糖：91mg/dL  
Na：140mEq/L  
K：4.7mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：7.0  
比重：1.007  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：-  
尿中クレアチニン：49mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：9.0  
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11月20日  
白血球数：3800/ $\mu$ L  
赤血球数：566 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：15.5g/dL  
ヘマトクリット：46.7%  
血小板：23.5 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：64.9%  
桿状核球：  
好酸球：2.4%  
好塩基球：0.5%  
リンパ球：27.2%  
単球：5.0%  
その他：  
AST(GOT)：20IU/L  
ALT(GPT)：17IU/L  
ALP：127IU/L  
総ビリルビン：0.89mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：8mg/dL  
クレアチニン：0.68mg/dL  
総コレステロール：164mg/dL  
LDL コレステロール：90mg/dL  
HDL コレステロール：55mg/dL  
トリグリセライド：34mg/dL  
血糖：93mg/dL  
Na：141mEq/L

K : 4.6mEq/L  
Cl : 107mEq/L  
pH : 6.5  
比重 : 1.014  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : -  
尿中クレアチニン : 92mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 11.4  
赤血球 : 1-4/hpf  
白血球 : 1-4/hpf  
尿細菌 : 1+  
エストロゲン測定 : 93pg/mL  
プロゲステロン測定 : 5.5ng/mL  
テストステロン測定 : 0.35ng/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  
2014/2/20 (V8) 実施。血中濃度 6.1ng/ml  
2014/5/22 (V9) 実施。血中濃度 5.6ng/ml  
2014/8/21 (V10) 実施。血中濃度 6.1ng/ml  
2014/11/20 (V11) 実施。血中濃度 6.2ng/ml

#### 有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、上気道炎【G2】、頭痛【G2】、咽頭炎【G2】、  
月経不順【G1】、上気道炎【G2】、無症候性細菌尿【G1】、  
ニキビ様皮疹【G2】、不眠【G1】

#### 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  
被験者現病歴 : 1983 年 3 月 26 日に両側気胸。同 4 月 20 日に右気胸に対してブラ縫縮術施行、病理組織診断で LAM と診断された。腹部の精査で右腎摘出術を受けた。病理診断は AML であった。ノルバデックスを開始したが、膀胱炎のため中止し、その後は経過観察されていた。MILES 試験に参加したが偽薬群であった。労作時の低酸素症のため 2009 年より酸素療法を開始した。エリスロシンを内服していたが 2012 年 11 月 29 日（治験薬投与前）に中止している。シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴 : なし  
所見 : 身長 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

#### 12 ヶ月

FEV1 : 0.44L  
FVC : 1.41L

#### 18 ヶ月

FEV1 : 0.41L  
FVC : 1.36L

#### 24 ヶ月または中止時

FEV1 : 0.42L  
FVC : 1.20L

#### 治療前後の検査データの推移

ベースライン  
採取日 : 2012 年 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 6 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：-

12 ヶ月

採取日：2013 年 12 月 19 日  
白血球数：4700/ $\mu$ L  
赤血球数：467 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL  
ヘマトクリット：42.0%  
血小板：20.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：67.7%  
桿状核球：  
好酸球：3.2%  
好塩基球：0.6%  
リンパ球：23.4%  
単球：5.1%  
その他：  
AST(GOT)：26IU/L  
ALT(GPT)：23IU/L

ALP : 127IU/L  
総ビリルビン : 0.51mg/dL  
総タンパク : 7.0g/dL  
BUN : 11mg/dL  
クレアチニン : 0.4mg/dL  
総コレステロール : 202mg/dL  
LDL コレステロール : 89mg/dL  
HDL コレステロール : 89mg/dL  
トリグリセライド : 49mg/dL  
血糖 : 82mg/dL  
Na : 144mEq/L  
K : 4.0mEq/L  
Cl : 104mEq/L  
pH : 6.5  
比重 : 1.014  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : 1+  
尿中クレアチニン : 49mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 60  
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 : 0.2 以下 ng/mL  
テストステロン測定 : 0.21ng/mL

18 ヶ月

採取日 : 2014 年 6 月 18 日  
白血球数 : 2400/ $\mu$ L  
赤血球数 : 439 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL  
ヘマトクリット : 39.7%  
血小板 : 17.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 53.8%  
桿状核球 :  
好酸球 : 7.5%  
好塩基球 : 1.7%  
リンパ球 : 32.4%  
単球 : 4.6%  
その他 :  
AST(GOT) : 27IU/L  
ALT(GPT) : 19IU/L  
ALP : 122IU/L  
総ビリルビン : 0.56mg/dL  
総タンパク : 6.8g/dL  
BUN : 13mg/dL

クレアチニン : 0.45mg/dL  
総コレステロール : 215mg/dL  
LDL コレステロール : 101mg/dL  
HDL コレステロール : 84mg/dL  
トリグリセライド : 78mg/dL  
血糖 : 82mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 4.7mEq/L  
Cl : 102mEq/L  
pH : 6.5  
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 : 47mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 21.9  
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 12 月 25 日  
白血球数 : 3200/ $\mu$ L  
赤血球数 : 421 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 12.8g/dL  
ヘマトクリット : 40.8%  
血小板 : 18.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 45.7%  
桿状核球 :  
好酸球 : 7.4%  
好塩基球 : 0.9%  
リンパ球 : 40.1%  
単球 : 5.9%  
その他 :  
AST(GOT) : 26IU/L  
ALT(GPT) : 19IU/L  
ALP : 112IU/L  
総ビリルビン : 0.55mg/dL  
総タンパク : 6.7g/dL  
BUN : 15mg/dL  
クレアチニン : 0.41mg/dL  
総コレステロール : 190mg/dL  
LDL コレステロール : 70mg/dL  
HDL コレステロール : 91mg/dL  
トリグリセライド : 34mg/dL



血糖：87mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.3mEq/L  
Cl：102mEq/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：59mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：23.7  
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：0.2 以下 ng/ml  
テストステロン測定：0.20ng/ml

#### 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  
2014/3/13 (V8) 実施。血中濃度 7.3ng/ml  
2014/6/18 (V9) 実施。血中濃度 8ng/ml  
2014/9/8 (V10) 実施。血中濃度 5.1ng/ml  
上気道炎症状（咽頭痛、倦怠感）があり、葛根湯、メイアクト、ムコダインの投与を開始する。  
2014/9/10 夜間 39℃の発熱と咳嗽が出現する。  
2014/9/11 昭和大学藤が丘病院を受診する。酸素化がはかれていたこと、本人の希望もあり翌日再診の指示となる。2014/9/12 左下肺の透過性が低下しており、39℃台の発熱、咳嗽、炎症反応の上昇（CRP7.6）を認めた。自宅では安静が図れないため昭和大学藤が丘病院に入院となる。セフォタックス 4g/日の投与を開始する。  
2014/9/13～2014/11/10 肺炎により治験薬を一時中断した。

プレドニン錠20mg/日（7日間投与）、濃厚プロチンコデイン配合シロップの投与を開始する。2014/10/9同院を再診。咳嗽、痰などの症状は改善しており経過観察中。2014/11/10当院を受診する。症状は改善し、体調も回復し通常の家事作業は行っている。XP上新たな陰影はなく、2014/11/11より治験薬2mgを再開することとなった。感染症（肺炎疑い）の発症とその後の気道症状の遷延のため、治験薬の内服中であったことと関連性はあるかもしれない。  
2014/12/25 (V11) 実施。血中濃度6.2ng/ml

#### 有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、胆のう炎【G2】、感冒【G2】、聴診での喘鳴【G1】、擦窩傷【G1】、白血球減少【G1】、頭痛【G2】、急性腸炎【G2】、爪脱落【G1】、爪線状隆起、爪脱落【G1】、坐骨神経痛【G1】、上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、色素沈着【G2】、全身掻痒感【G2】、体調不良【G1】、労作性呼吸困難の増強【G1】、高血圧【G2】、鼻出血【G1】、白血球減少【G1】、食欲低下【G1】、倦怠感【G1】、爪甲剥離症【G1】、上気道炎【G1】、肺炎【G3】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【G2】、爪線状隆起【G1】、色素沈着【G1】

#### 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：乳び胸水、労作時呼吸困難、腹部リンパ管腫、卵巣摘出、慢性胃炎、静脈瘤（両下腿、左大腿）、皮膚の発赤、造影剤によるアレルギー

被験者現病歴：2011年8月に健診で左卵巣嚢腫と多発性後腹膜腫瘍を指摘された。同年10月に左卵巣嚢腫摘出術と後腹膜腫瘍切除をうけ、病理学的にLAMと診断確定した。2012年9月に両側胸水（右優位で、穿刺により右は乳糜胸水であることを確認）・腹水を合併した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 171.4cm、体重 50.4kg、脈拍 72/分、血圧 114/72mmHg

原疾患による胸水貯留がみられた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.75L

FVC：3.68L

DLC0：17.31ml/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

18ヶ月  
FEV1 : 3.23L  
FVC : 3.93L

24ヶ月または中止時  
FEV1 : 3.24L  
FVC : 4.02L

#### 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

プロジェストロン測定 : 0.4ng/mL

テストステロン測定 : 0.22ng/mL

6ヶ月

採取日 : 2013年5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

#### 18ヶ月

採取日 : 2014年6月12日  
白血球数 : 6200/ $\mu$ L  
赤血球数 : 496 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL  
ヘマトクリット : 41.4%  
血小板 : 29.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球 : 72.9%  
桿状核球 :  
好酸球 : 2.8%  
好塩基球 : 0.3%  
リンパ球 : 18.8%  
単球 : 5.2%  
その他 :  
AST(GOT) : 22IU/L  
ALT(GPT) : 15IU/L  
ALP : 188IU/L  
総ビリルビン : 0.49mg/dL  
総タンパク : 6.9g/dL  
BUN : 13mg/dL  
クレアチニン : 0.49mg/dL  
総コレステロール : 199mg/dL  
LDL コレステロール : 124mg/dL  
HDL コレステロール : 53mg/dL  
トリグリセライド : 75mg/dL  
血糖 : 93mg/dL  
Na : 143mEq/L  
K : 3.9mEq/L  
Cl : 107mEq/L  
pH : 5.5  
比重 : 1.021  
尿糖 : -  
尿蛋白 : -  
亜硝酸塩 : -  
尿潜血 : 2+  
尿中クレアチニン : 151mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比 : 17.9  
赤血球 : 10-19/hpf

白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月1日

白血球数：7100/ $\mu$ L

赤血球数：523 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.6g/dL

ヘマトクリット：43.9%

血小板：26.9 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L

好中球：73.4%

桿状核球：

好酸球：2.7%

好塩基球：0.1%

リンパ球：19.4%

単球：4.4%

その他：

AST(GOT)：23IU/L

ALT(GPT)：14IU/L

ALP：168IU/L

総ビリルビン：0.41mg/dL

総タンパク：7.5g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.43mg/dL

総コレステロール：219mg/dL

LDLコレステロール：126mg/dL

HDLコレステロール：58mg/dL

トリグリセライド：109mg/dL

血糖：91mg/dL

Na：141mEq/L K：4.1mEq/L Cl：107mEq/L pH：5.0 比重：1.022 尿糖：- 尿蛋白：- 亜硝酸塩：- 尿潜血：2+

尿中クレアチニン：139mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：17.05

赤血球：5-9/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：0.3ng/mL

テストステロン測定：0.17ng/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

2014/3/6 (V8) 実施。血中濃度3.5ng/ml

2014/6/12 (V9) 実施。血中濃度3.3ng/ml

2014/9/11 (V10) 実施。血中濃度4.4ng/ml

2014/12/1 (V11) 実施。血中濃度4.3ng/ml

有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、腹部痛【重篤/G3】、腹水貯留【G2】、右胸水増加【G2】、頭痛【G2】、嘔気【G1】、皮膚のかゆみ【G2】、感冒【G2】、下痢【G2】、たんぱく尿【G1】、高血圧【G2】、左胸水【G2】、慢性胃炎の増悪【G2】、細菌性胃腸炎【G2】、心窩部圧痛【G1】、顎関節症【G2】、上気道炎【G2】高血圧【非重篤・Grade2】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。

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

被験者現病歴：2002年11月に左気胸を発症し、VATS肺生検によりLAMと病理学的に診断確定した。2003年5月よりGnRH療法を施行している。