

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし
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
DLCO: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

18ヶ月

FEV1：1.25L
FVC：2.53L

24ヶ月または中止時

FEV1：1.26L
FVC：2.63L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012年11月13日
白血球数：4600/ μ L
赤血球数：539 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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
プロゲステロン測定：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6月6日
白血球数：7400/ μ L
赤血球数：557 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 563×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.1g/dL
ヘマトクリット : 43.8%
血小板 : 22.1×10^4 / μ 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

18 ヶ月

採取日 : 2014 年 5 月 22 日
白血球数 : 8000/ μ L
赤血球数 : 556×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.1g/dL
ヘマトクリット : 42.9%
血小板 : 25.2×10^4 / μ L
好中球 : 64.5%
桿状核球 :
好酸球 : 14.1%
好塩基球 : 1.2%
リンパ球 : 16.3%
単球 : 3.9%
その他 :
AST (GOT) : 32IU/L
ALT (GPT) : 26IU/L
ALP : 320IU/L
総ビリルビン : 0.94mg/dL
総タンパク : 7.5g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.73mg/dL
総コレステロール : 215mg/dL
LDL コレステロール : 142mg/dL
HDL コレステロール : 47mg/dL
トリグリセライド : 119mg/dL
血糖 : 89mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 103mEq/L

pH : 6.0 比重 : 1.005
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 49mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 115.7
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 11 月 17 日
白血球数 : 6500/ μ L
赤血球数 : 536×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.7g/dL
ヘマトクリット : 42.1%
血小板 : 25.3×10^4 / μ L
好中球 : 79.5%
桿状核球 :
好酸球 : 5.7%
好塩基球 : 0.8%
リンパ球 : 9.8%
単球 : 4.2%

その他 :
AST(GOT) : 25IU/L
ALT(GPT) : 27IU/L
ALP : 288IU/L
総ビリルビン : 0.75mg/dL
総タンパク : 7.4g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.79mg/dL
総コレステロール : 214mg/dL
LDL コレステロール : 135mg/dL
HDL コレステロール : 53mg/dL
トリグリセライド : 89mg/dL
血糖 : 97mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 3.2mEq/L
Cl : 103mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.016
尿糖 : -
尿蛋白 : 2+
亜硝酸塩 : -

尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 194mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 204.1
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 : 0.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.28ng/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
2014/2/20 (V8) 実施。血中濃度 9.1ng/ml
2014/5/22 (V9) 実施。血中濃度 5.1ng/ml
2014/8/28 (V10) 実施。血中濃度 3.3ng/ml
2014/11/17 (V11) 実施。血中濃度 1.2ng/ml

有害事象の有無と内容
口内炎【G2】、腹痛【G2】、感冒【G2】、鼻出血【G1】、便秘【G1】、発熱【G1】、皮疹【G2】、肝機能異常【G1】、脂質異常症の悪化【G1】、頭痛【G2】、変形性膝関節症【G2】、爪が割れやすい【G1】、肩こりに伴う筋緊張性頭痛【G2】、胃痛【G1】、上気道炎【G2】、タンパク尿【G1】、血便【G1】、皮疹(上肢・腹部・腰)【G2】肝機能障害【G2】血便【G1】

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
被験者現病歴 : 1998年右気胸を発症し、LAMと診断されホルモン療法を開始、また、2010年2月より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 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/ μ L

赤血球数 : 499 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 15.4g/dL

ヘマトクリット : 45.1%

血小板 : 20.9 $\times 10^4$ / μ 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 : 2012/10/22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。

有害事象の有無と内容

該当しない。

症例背景

症例 : 002-026

年齢 : 43歳

原疾患 : 弧発性LAM

合併症 : 腹部リンパ管腫

被験者現病歴 : 数年前から労作時に息切れを感じていた。人間ドックでも肺機能低下を指摘されていたが放置していた。胸部CTではLAMに合致する多発性嚢胞を認めた。血清VEGF-D 1363 pg/ml (2012/06/21)、後腹膜腔 lymphangiomyoma (+)より、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 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

12ヶ月

FEV1 : 1.50L

FVC : 2.96L

18 ヶ月
FEV1 : 1.52L
FVC : 2.93L

24 ヶ月または中止時
FEV1 : 1.41L
FVC : 2.91L

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 6 日
白血球数 : 8400/ μ L
赤血球数 : 474 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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 : -
エストロジェン測定 : 298pg/mL
プロジェステロン測定 : 18.4ng/mL
テストステロン測定 : 0.24ng/mL

6 ヶ月

採取日 : 2013 年 6 月 10 日
白血球数 : 7700/ μ L
赤血球数 : 491 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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+

12ヶ月

採取日：2013年12月16日

白血球数：7500/ μ L

赤血球数：488 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.6g/dL

ヘマトクリット：40.3%

血小板：24.2 $\times 10^4$ / μ L

好中球：67.8%

桿状核球：

好酸球：1.7%

好塩基球：0.4%

リンパ球：26.2%

単球：3.9%

その他：

AST(GOT)：18IU/L

ALT(GPT)：17IU/L

ALP：207IU/L

総ビリルビン：0.4mg/dL

総タンパク：6.8g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.55mg/dL

総コレステロール：188mg/dL

LDLコレステロール：111mg/dL

HDLコレステロール：58mg/dL

トリグリセライド：71mg/dL

血糖：84mg/dL

Na：138mEq/L

K：4.1mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：5.5

比重：1.021

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：6.4

赤血球：1-4/hpf

白血球：1個未満/hpf

尿細菌：2+

エストロゲン測定：150pg/mL

プロゲステロン測定：0.6ng/mL

テストステロン測定：0.52ng/mL

18ヶ月

採取日：2014年6月23日

白血球数：7000/ μ L

赤血球数：506 $\times 10^4$ / 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：28.0 $\times 10^4$ / μ L

好中球：72.4%

桿状核球：

好酸球：1.0%

好塩基球：0.3%

リンパ球：23.3%

単球：3.0%

その他：

AST(GOT)：17IU/L

ALT(GPT)：13IU/L

ALP：208IU/L

総ビリルビン：0.35mg/dL

総タンパク：6.9g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.60mg/dL

総コレステロール：178mg/dL

LDLコレステロール：110mg/dL

HDLコレステロール：54mg/dL

トリグリセライド：65mg/dL

血糖：90mg/dL

Na：141mEq/L

K：4.7mEq/L

Cl：107mEq/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：132mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：9.4

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12月8日

白血球数：6100/ μ L

赤血球数：491 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：13.4g/dL

ヘマトクリット：40.0%

血小板：26.1×10⁴/μL
好中球：67.7%
桿状核球：
好酸球：1.6%
好塩基球：0.7%
リンパ球：25.7%
単球：4.3%
その他：
AST(GOT)：18IU/L
ALT(GPT)：11IU/L
ALP：197IU/L
総ビリルビン：0.54mg/dL
総タンパク：6.6g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.59mg/dL
総コレステロール：179mg/dL
LDL コレステロール：104mg/dL
HDL コレステロール：59mg/dL
トリグリセライド：60mg/dL
血糖：102mg/dL
Na：141mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：107mEq/L
pH：6.5
比重：1.019
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：15
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+
エストロゲン測定：148pg/mL
プロゲステロン測定：0.4ng/mL
テストステロン測定：0.23ng/mL

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
2014/3/20 (V8) 実施。血中濃度 4.9ng/ml 4.5ng/ml
9.6ng/ml
2014/6/23 (V9) 実施。血中濃度 10.1ng/ml
2014/9/18 (V10) 実施。血中濃度 9.8ng/ml
2014/12/8 (V11) 実施。血中濃度 9.2ng/ml

有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、皮疹【G1】、皮疹（発赤）【G1】、月経不順【G1】、感冒【G2】、足底の皮膚がむける【G1】、にきび様皮疹【G2】、下肢のむくみ【G1】、上気道炎【G2】、う歯【G2】、触診による腹部圧痛【G1】、胃腸炎【G2】、不眠【G2】、ニキビ様皮疹（体）【G1】、鼻出血しやすい

【G1】、過労による体調不良【G1】、一過性の頭痛、冷感【G2】、歯肉炎【G2】、体調不良【G1】、膀胱炎【G2】、左側腹部圧痛【G1】、胃腸障害【G1】、下肢の浮腫【非重篤・Grade1】

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

被験者現病歴：27歳時を初発として、右気胸を3回経験していた（詳細な時期は不明）。1997年頃よりmMRC1の息切れを感じるようになった。2002年10月に当科を初診。LAMに合致する胸部CT所見から臨床的にLAMと診断した。息切れの悪化があり、2010年12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 159.0cm、体重 53.0kg、脈拍 107/分、血圧 140/70mmHg

その他、触診可能な腫瘤が観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：0.69L

FVC：2.69L

DLC0：5.54ml/min/mmHg

TLC：5.94L

FRC：3.82L

RV：2.70L

6ヶ月
FEV1 : 0.79L
FVC : 2.89L

12ヶ月
FEV1 : 0.78L
FVC : 3.06L

18ヶ月
FEV1 : 0.82L
FVC : 3.05L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 0.78L
FVC : 3.04L

治療前後の検査データの推移

ベースライン 採取日 : 2013年1月23日

白血球数 : 4200/ μ L
赤血球数 : 564×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 17.8g/dL
ヘマトクリット : 51.0%
血小板 : 18.0×10^4 / μ 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
プロジェステロン測定 : 0.4ng/mL
テストステロン測定 : 0.21ng/mL

6ヶ月
採取日 : 2013年8月8日
白血球数 : 5400/ μ L
赤血球数 : 565×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 16.5g/dL
ヘマトクリット : 46.9%
血小板 : 21.2×10^4 / μ 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：-

12ヶ月
採取日：2014年2月6日
白血球数：8200/ μ L
赤血球数：594 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：17.4g/dL
ヘマトクリット：48.9%
血小板：26.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球：77.9%
桿状核球：
好酸球：0.7%
好塩基球：0.2%
リンパ球：16.4%
単球：4.8%
その他：
AST(GOT)：27IU/L
ALT(GPT)：32IU/L
ALP：197IU/L
総ビリルビン：0.7mg/dL
総タンパク：7.3g/dL
BUN：16mg/dL
クレアチニン：0.57mg/dL
総コレステロール：265mg/dL
LDLコレステロール：186mg/dL
HDLコレステロール：45mg/dL
トリグリセライド：182mg/dL
血糖：89mg/dL
Na：141mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：105mEq/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：104mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：68.6
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：0.4ng/mL
テストステロン測定：0.22ng/mL

18ヶ月
採取日：2014年7月31日
白血球数：7300/ μ L
赤血球数：577 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：16.6g/dL
ヘマトクリット：49.4%
血小板：19.0 $\times 10^4$ / μ L
好中球：70.4%
桿状核球：
好酸球：0.8%
好塩基球：0.1%
リンパ球：23.5%
単球：5.2%
その他：
AST(GOT)：30IU/L
ALT(GPT)：36IU/L
ALP：201IU/L
総ビリルビン：0.72mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：19mg/dL
クレアチニン：0.59mg/dL
総コレステロール：261mg/dL
LDLコレステロール：178mg/dL
HDLコレステロール：42mg/dL
トリグリセライド：189mg/dL
血糖：102mg/dL
Na：143mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：108mEq/L
pH：5.5
比重：1.024
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：160mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：22.8
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18日
白血球数：4800/ μ L
赤血球数：574 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：16.8g/dL
ヘマトクリット：49.6%
血小板：23.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：67.8%
桿状核球：
好酸球：2.5%
好塩基球：0.6%
リンパ球：22.4%
単球：6.7%
その他：
AST(GOT)：25IU/L
ALT(GPT)：26IU/L
ALP：181IU/L
総ビリルビン：0.69mg/dL
総タンパク：7.0g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.62mg/dL
総コレステロール：242mg/dL
LDLコレステロール：164mg/dL
HDLコレステロール：44mg/dL
トリグリセライド：90mg/dL
血糖：90mg/dL
Na：142mEq/L
K：3.8mEq/L
Cl：108mEq/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：77mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：18.2
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：0.4ng/mL
テストステロン測定：0.21ng/mL

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 再同意
2014/5/14 (V8) 実施。血中濃度 9.5ng/ml
2014/7/31 (V9) 実施。血中濃度 9.0ng/ml
2014/10/30 (V10) 実施。血中濃度 13.4ng/ml 有害事象のため 1mg へ減量 6.1ng/ml
2014/12/18 (V11) 実施。血中濃度 4.3ng/ml

有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、ニキビ様皮疹【G2】、両手首の痛み【G2】、頭痛【G2】、爪が割れやすい【G1】、下腹部痛【G1】、右第1趾の皮膚炎【G2】、左膝のよう【G2】、両肘の痛み【G2】、痛み(右胸)【G1】、左手人差し指の切創【G2】、下痢傾向(軟便傾向)【G1】、右上腕骨外側上顆炎【G2】、アレルギー性結膜炎【G2】、腸蠕動更亢進【G2】、肝機能障害【G1】、胃痛【G2】、左手人差し指の創治癒炎症【G1】、咽頭痛【G2】、右上腕骨外側上顆炎【非重篤・Grade2】、アレルギー性結膜炎【非重篤 Grade2】 両手首の痛み【非重篤・Grade2】 下腹部痛【非重篤 Grade2】 右足第1趾皮膚炎(細菌感染疑) 左膝のよう【非重篤・Grade2】 両肘の痛み【非重篤・Grade2】、プロトコール逸脱：左手人差しの切創【非重篤・Grade2】 近医で診察し縫合を行った。

症例背景

症例：002-028

年齢：38歳

原疾患：弧発性LAM

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

被験者現病歴：1996年12月に血尿を契機に右腎腫瘍を指摘され、右腎摘出術をうけた。病理診断はAMLであった。1997年2月に右気胸、7月にVATS肺生検でLAMと診断確定。1999年5月に当科初診。以後、定期的に受診、経過観察中。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長 164.0cm、体重 61.0kg、脈拍 88/分、血圧

120/74mmHg
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 :
FVC :
DLCO:
TLC:
FRC :
RV :

6ヶ月
FEV1 : 1.64L
FVC : 2.93L

12ヶ月
FEV1 : 1.42L
FVC : 2.72L

18ヶ月
FEV1 : 1.49L
FVC : 2.79L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 1.60L
FVC : 2.72L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日 : 2013年1月24日
白血球数 : 4000/ μ 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8月5日
白血球数 : 4200/ μ 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 : -

12 ヶ月
採取日 : 2014 年 1 月 30 日
白血球数 : 4200/ μ L
赤血球数 : 458 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.2g/dL
ヘマトクリット : 36.3%
血小板 : 34.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 48.6%
桿状核球 :
好酸球 : 1.9%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 44.3%
単球 : 4.7%
その他 :
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 15IU/L
ALP : 192IU/L
総ビリルビン : 0.73mg/dL
総タンパク : 7.5g/dL
BUN : 13mg/dL
クレアチニン : 0.84mg/dL
総コレステロール : 226mg/dL
LDL コレステロール : 139mg/dL
HDL コレステロール : 54mg/dL
トリグリセライド : 127mg/dL
血糖 : 88mg/dL

Na : 139mEq/L
K : 4.4mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 5.0
比重 : 1.012
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : -
尿中クレアチニン : 94mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 4.0
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 : 59pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.21ng/mL

18 ヶ月
採取日 : 2014 年 7 月 31 日
白血球数 : 3600/ μ L
赤血球数 : 427 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 10.7g/dL
ヘマトクリット : 33.0%
血小板 : 36.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 29.0%
桿状核球 :
好酸球 : 1.0%
好塩基球 : 0%
リンパ球 : 60.5%
単球 : 9.5%
その他 :
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 237IU/L
総ビリルビン : 0.56mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.76mg/dL
総コレステロール : 216mg/dL
LDL コレステロール : 133mg/dL
HDL コレステロール : 52mg/dL
トリグリセライド : 129mg/dL
血糖 : 84mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.2mEq/L

Cl : 108mEq/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 : 83mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 4.9
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 12 月 8 日
白血球数 : 3900/ μ L
赤血球数 : 478 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.1g/dL
ヘマトクリット : 36.5%
血小板 : 34.2 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 51.7%
桿状核球 :
好酸球 : 1.3%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 42.6%
単球 : 3.9%
その他 :
AST(GOT) : 24IU/L
ALT(GPT) : 16IU/L
ALP : 192IU/L
総ビリルビン : 0.62mg/dL
総タンパク : 7.7g/dL
BUN : 14mg/dL
クレアチニン : 0.87mg/dL
総コレステロール : 247mg/dL
LDL コレステロール : 158mg/dL
HDL コレステロール : 72mg/dL
トリグリセライド : 72mg/dL
血糖 : 82mg/dL
Na : 139mEq/L
K : 4.1mEq/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 : 102mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 3.2
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 : 134pg/mL
プロゲステロン測定 : 10.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.17ng/mL

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。
2014/4/17 (V8) 実施。血中濃度 1.6ng/ml
2014/7/31 (V9) 実施。血中濃度 1.3ng/ml
2014/10/30 (V10) 実施。血中濃度 4.4ng/ml
2014/12/8 (V11) 実施。血中濃度 1.4ng/ml

有害事象の有無と内容

疲労感【G1】、上気道炎【G2】、貨幣状湿疹【G2】、口内炎【G2】、ものもらい【G2】、月経不順【G1】、気管支炎【G2】、左下腿の蜂窩織炎【G2】、感染性胃腸炎【G2】、薬剤性肺障害【重篤・G2】、体重減少【G1】、ニキビ様皮膚【G2】

重篤な有害事象

薬剤性肺障害【重篤・Grade2】

2013/12/27 (規定外来院) 息苦しさがあり受診。XP 上前回受診時に比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/1) 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、経過観察となった。

2014/1/30 (V7) 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 2013/8/5 (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

治験事務局へ治験薬開始についての相談をし、治験薬再開について問題ない見解を得る。

2014/2/10 電話で被験者に確認。自覚症状なく、家事、外出などほぼ以前の状況に戻っているため治験薬 1mg/日 (中断前と同量) を再開した。

D. 考察

2年目参加の23例全員が研究を完遂したが、プロトコル規定により2例が除外となり、最終的には21例が本研究を終了した。新規の有害事象としては、血便 (grade 1) を1例 (002-024) で認めた。大腸内視鏡、小腸カプセル内視鏡、等の精査を施行したが、病因を特定できなかった。1年目に高頻度に認めた口内炎、ニキビ様皮疹、頭痛、等の有害事象は2年目も同様に認められたが、1年目に比べて頻度・程度ともに軽減し落ち着いたようであった。血液検査では、1年目に赤血球恒数の減少と軽度の貧血を認めたが、2年目はさらなる低下はなく横ばいであった。SGRQ、FPI、EuroVASなどのQOL指標には有意な変化は認めなかった。ただし、SGRQの3つのドメインのうち symptom には改善がみられた。

23例全員が2年目の研究を完遂できた点は、有害事象によるシロリムス内服量の一時的な中断、減量、等はあるにせよ、肺機能指標の改善による効果がより上回っている可能性の示唆する物と感じられた。

E. 結論

2年目は23例のLAM患者に対して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相医師主導臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

腹部痛、気管支炎、外傷性血気胸、外傷性肋骨骨折、急性呼吸不全、月経過多、貧血、薬剤性肺障害、肺炎

G. 研究発表

1. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, Kumasaka T, Koike K, Takahashi K, Seyama K. Computed tomographic features of lymphangioleiomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol.* 2015;84:534-41.
2. Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangioleiomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cytorreduction? *Respir Investig.* 2014;52:274-6.
3. 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.
4. Ando K, Kurihara M, Kataoka H, Ueyama M, Togo S, Sato T, Doi T, Iwakami S, Takahashi K, Seyama K, Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig.* 2013;51:175-83.
5. 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 lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med.* 2013;107:1253-9.
6. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in

lymphangi leiomyomatosis. Eur J Radiol.
2012;81:3925-30.

7. 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 lymphangi leiomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. Hum Pathol. 2012;43:1777-84.
8. 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 lymphangi leiomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. Eur J Radiol. 2012;81:1340-6.

H. 知的財産権の出願・登録状態

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。

施設毎の分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導臨床研究 Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 井上 義一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター長

研究要旨：研究要旨：当院において 23 例の sporadic LAM 症例、2 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。重篤有害事象として、気胸 2 例、薬剤性肺傷害 2 例、小腸閉塞 1 例などが認められ、薬剤性肺傷害の 1 例は試験中止となった。その他、感冒 21 例、口内炎 19 例、月経異常 14 例、下痢 11 例などが認められた。1 秒量は治療開始時と比較して 1 年後には有意差を認めなかったが、2 年後には有意に低下した (Wilcoxon signed rank test)。

A. 研究の目的と必要性

平成 24 年 9 月に始まった MLSTS 医師主導治験は、平成 26 年 7 月 4 日に薬事承認を得たことにより、終了した。しかし、当初より、2 年間の長期投与の影響を調査することが、目的の一つであったため、医師主導臨床研究として、引き続き被験者全員の 24 ヶ月投与が終了する平成 26 年 12 月末日まで継続することとなった。本臨床研究では、シロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に近畿の LAM 化学療法の特効病院創りを目指している。

B. 医師主導臨床研究の計画と方法

医師主導治験が 12 ヶ月で終了したため、当初 2 年間のプロトコルは変更せず、治験を臨床研究と読み替えて継続する変更申請を独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会に申請し、2014 年 7 月 9 日に承認された。平成 26 年 12 月 31 日までに 29 例を登録し、21 人が 24 ヶ月服薬した。平成 27 年 1 月中旬にデータロックし、3 月初旬までに 2 年間の結果をまとめ、2015 年 5 月末までに最終総括 報告書として PMDA に提出する。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臨床研

究-安全性を主要評価項目とした医師主導臨床研究-

研究責任医師：井上義一

研究分担医師：新井徹、杉本親寿、橘和延、菅原玲子、井上康、西山明秀、露口一成、所昭宏、佐々木由美子、廣岡亜矢

関係文書の審査：独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

研究調整委員会：井上 義一が委嘱して統一プロトコルの立案、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

試験薬提供：ファイザー社

登録症例数：29 例

登録期間：2012 年 8 月 1 日～2012 年 12 月 31 日

試験デザイン：第 II 相オープン試験

主要評価項目：主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者

におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目:1)肺一秒量 2)努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準:

a. 18歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCT でLAMに一致するのう胞性変化を認め、次の1) -4)のいずれかを認める。

1) 生検によってLAMが確認されたこと 2) 乳び液中のLAM細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清VEGF-D値 \geq 800pg/mLであること 4) LAMに特徴的な臨床所見を認めること (①結節性硬化症の診断が得られている; ②腎血管筋脂肪腫の合併; ③乳び胸水や乳び腹水の合併; ④後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター治験・受託研究審査委員会に申請し、2012年5月11日に承認された。

2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012年8月1日～2012年12月31日にかけて、29例の被験者を登録し、25例が投薬を開始した。その後、2015年1月31日までに21例が治験を継続、8例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、684件の有害事象（うち重篤有害事象9）件が発生した。

D. 考察

重篤有害事象のうち小腸閉塞1例、気胸2例、薬剤性肺傷害2例であった。小腸閉塞に関しては、投

薬再開を行ったが、再発は認めなかった。気胸に関しても、治癒後、投薬を再開し、再発を認めていない。薬剤性肺障害はステロイド治療を要する重篤な例については、加療に反応し経過は良好であったが、試験は中止とした。無症状で発見された例においては、シロリムス中止後に改善し、再開をすることが出来た。

高頻度に認められた有害事象は、シロリムス投与例25例中、感冒21例(84%)、口内炎19例(76%)、月経異常14例(56%)、下痢11例(44%)、頭痛11例(44%)、ざ瘡11例(44%)、胃腸炎7例(28%)などであった。月経異常は妊娠可能症例22例中の64%に認められ、稀発月経、無月経、月経出血継続などを呈した。自然軽快例、シロリムス減量による改善例、プロゲステロン製剤による治療が必要な例を認めた。

E. 結論

21症例のLAM患者に対し、2年間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相医師主導臨床研究を実施中である。

F. 健康被害情報

小腸閉塞、左気胸、右気胸、薬剤性肺障害、薬剤性肺障害、呼吸困難、胸痛、妊娠中絶、左気胸

G. 研究発表

1: Lymphatic manifestations of lymphangiomyomatosis

R. Gupta, M. Kitaichi, Y. Inoue, R. Kotloff, F. X. McCormack. *Lymphology* 2014 47(3): 106-117

2: リンパ脈管筋腫症の合併症／肺外病変 井上義一 *呼吸器内科* 2014 26(3) 190-195

4: St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis* Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. *Chest*. 2013 Jan 17. doi: 10.1378/chest.12-0161.

5: Cytomegalovirus infection during immunosuppressive therapy for diffuse parenchymal lung disease. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Nishiyama A, Sugimoto C, Sasaki Y, Kagawa T, Matsuda Y, Hayashi S. *Respirology*. 2013 Jan;18(1):117-24. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02263.x.

6: A case of combined sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Tachibana K, Arai T, Kagawa T, Minomo S, Akira M, Kitaichi M, Inoue Y. Intern Med. 2012;51(14):1893-7. Epub 2012 Jul 15.

記載すべきことなし。

7: Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Japan. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Int J Clin Oncol. 2012 Jun 30.

8: Tetraspanin CD151 protects against pulmonary fibrosis by maintaining epithelial integrity. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):170-80. doi: 10.1164/rccm.201201-01170C. Epub 2012 May 16.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

施設毎の分担研究報告書

リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導臨床研究 Multicenter Lymphangioleiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS)

研究分担者 鈴木 雅

北海道大学病院内科 I 助教

研究要旨：シロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかとするため、3 例の被験者にシロリムス投与を 2 年間にわたり行った。主要評価項目の有害事象の頻度としては、92 件の有害事象（うち重篤有害事象 6）件が発生した。重篤有害事象についてはいずれも回復している。3 例ともにシロリムスの継続投与が可能であり、呼吸機能検査施行可能であった 2 例については呼吸機能が 2 年間にわたり維持された。LAM 患者に対するシロリムス投与は有害事象に慎重に対応する必要はあるものの、有効な治療法となることが示唆された。

A. 研究の目的と必要性

平成 24 年 9 月に始まった MLSTS 医師主導治験は、平成 26 年 7 月 4 日に薬事承認を得たことにより、終了した。しかし、当初より、2 年間の長期投与の影響を調査することが、目的の一つであったため、医師主導臨床研究として、引き続き被験者全員の 24 ヶ月投与が終了する平成 26 年 12 月末日まで継続することとなった。本臨床研究では、シロリムスの LAM 患者への長期投与の影響を明らかにし、同時に北海道の LAM 化学療法の拠点病院創りを目指している。

B. 医師主導臨床研究の計画と方法

医師主導治験が 12 ヶ月で終了したため、当初 2 年間のプロトコールは変更せず、治験を臨床研究と読み替えて継続する変更申請を北海道大学病院の国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2014 年 7 月 22 日に承認された。平成 26 年 12 月 31 日までに 3 例を登録し、3 人が 24 ヶ月服薬した。平成 27 年 1 月中旬にデータロックし、3 月初旬までに 2 年間の結果をまとめ、2015 年 5 月末までに最終総括報告書として PMDA に提出する。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臨床研究-安全性を主要評価項目とした医師主導臨床研

究-

研究責任医師：鈴木雅

研究分担医師：猪又崇志、眞木賀奈子、南須原康行、西村正治

関係文書の審査：国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会

治験管理室、CRC の介入あり

研究調整委員会：鈴木雅が委嘱して統一プロトコールの立案、変更届、規制当局及び製薬企業との連絡交渉を行う。

試験薬提供：ファイザー社

登録症例数：3 例

登録期間：2012 年 10 月 11 日～2012 年 12 月 31 日

試験デザイン：第 II 相オープン試験

主要評価項目：主要評価項目：リンパ脈管筋腫症患者におけるシロリムス（ラパマイシン）の長期投与による有害事象の頻度

副次的評価項目:1) 肺一秒量 2) 努力生肺活量 3) QOL アンケート調査 4) 血清 VEGF-D

選択基準:

a. 18 歳以上の女性 b. インフォームド・コンセントの文書による同意が得られている患者 c. 胸部 HRCT で LAM に一致するのう胞性変化を認め、次の 1) -4) のいずれかを認める。

1) 生検によって LAM が確認されたこと 2) 乳び液中の LAM 細胞クラスターの証明により細胞診診断されたこと 3) 血清 VEGF-D 値 ≥ 800 pg/mL であること 4) LAM に特徴的な臨床所見を認めること (① 結節性硬化症の診断が得られている; ② 腎血管筋脂肪腫の合併; ③ 乳び胸水や乳び腹水の合併; ④ 後腹膜リンパ節や骨盤腔リンパ節の腫大)

倫理面への配慮

1. 実施計画書、同意説明文書、試験薬概要書、症例報告書は国立大学法人北海道大学病院治験審査委員会に申請し、2012 年 7 月 17 日に承認された。

2. 本研究においては、患者の遺伝情報を取り扱わない。また、患者名は、匿名番号化し、検体及び情報全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、主治医のみが知りうるようにする。

3. 本試験の開始にあたり、被験者本人に対し、試験内容を十分に説明し、本試験への参加について文書により被験者本人の自由意思による同意を取得する。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに被験者に情報を提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を再度確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

C. 研究結果

2012 年 10 月 11 日～2012 年 12 月 31 日にかけて、3 例の被験者を登録し、3 例が投薬を開始した。その後、2015 年 1 月 31 日までに 3 例が治験を継続、0 例が中止した。主要評価項目の有害事象の頻度としては、92 件の有害事象 (うち重篤有害事象 6) 件が発生した。呼吸機能検査施行可能であった 2 例については呼吸機能 (努力肺活量、1 秒量) が 2 年間にわたり維持された。

D. 考察

口内炎は 3 例とも発症したが、1 例のみ治験薬の減量によっても改善不可能であった。1mg を断続的に使用することで投与継続可能であったが、薬剤血

中濃度は低値であった。一方で呼吸機能は維持されており、血中濃度が低値であっても LAM の病態に対して有効である可能性が示唆された。また、治験薬投与中に肺野浸潤陰影が同一症例で 2 回出現し、いずれも治験薬中止のみで改善した。薬剤性肺障害か感染性肺炎かの判断は困難であるが、治験薬と関係があると考えられる。軽微であっても症状がある場合の胸部画像の確認は重要であると考えられた。月経不順に関しては 3 名中 2 名は子宮筋腫の加療のためゴナドトロピン抑制療法中で無月経であり判断不能であるが、1 名は月経周期の延長や過多月経をきたし卵巣機能不全を指摘されており、重要な合併症であると考えられた。

E. 結論

3 症例の LAM 患者に対し、2 年間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 相医師主導臨床研究を実施した。

F. 健康被害情報

発熱、食欲不振、呼吸困難、急性腸炎、急性胃腸炎

1 名は発熱や食欲不振、急性胃腸炎で 3 回の入院を来し、補液が必要であったがいずれも回復した。他の 1 名はキャンピロバクター腸炎に罹患し、治験薬中止の上、抗生剤で加療を行い回復した。

G. 研究発表

1: Regional bronchodilator response assessed by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. Shimizu K, Makita H, Hasegawa M, Kimura H, Fuke S, Nagai K, Yoshida T, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Nishimura M. *Eur J Radiol.* 2015 Mar 9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.02.022.

2: Lower leptin/adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Suzuki M, Makita H, Östling J, Thomsen LH, Konno S, Nagai K, Shimizu K, Pedersen JH, Ashraf H, Bruijnzeel PL, Maciewicz RA, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study; Danish Lung Cancer Screening Trial Investigators. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Dec;11(10):1511-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-3510C.

3: Association of the CAT-262C>T polymorphism with asthma in smokers and the nonemphysematous phenotype of chronic obstructive pulmonary