

研究デザイン：第Ⅱ相オープン試験

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)

研究のスケジュール：

2012 年 8 月 1 日より患者登録を開始し、合計 28 例を登録した。24 ヶ月 21 例に投薬した。2014 年 7 月に薬事承認され、被験者への投薬はその後も続き、2014 年 12 月をもって投薬を終了する。2015 年 1 月にデータロック、最終総括報告書の作成に着手し、5 月以降に PMDA に提出し、研究は終了する。

研究の評価について

主要評価項目：被験者ごとに有害事象および副作用一覧表を作成する。また、それぞれの発現率を算出するとともに、発生した有害事象および副作用^{注 2}を、症状別、因果関係別、(有害事象の)重症度別、時期別、患者背景別等に集計を行う。集計は、6、12、18、24 ヶ月目に行う。また、項目別の有害事象と副作用の発現率の比較を行う。

副次的評価項目：1) QOL アンケート、2) 肺機能検査のうち、肺一秒量および努力性肺活量、3) 血清 VEGF-D 濃度、4) 少数の患者における Sirolimus 薬物動態 (Cmax、Tmax)、すべての患者における血中トラフ値、5) 骨塩量の変化、6) 血清エストロゲン、プロジェストロン、テストステロン値の変化(女性の場合は、月経周期を症例カードに記載する)。7) 何らかの理由で、Sirolimus を 1mg で投与した被験者における 1mg 投与期間と 2mg 投与期間における Sirolimus 血中トラフ値の比較

論理面への配慮

1. 臨床研究に関する倫理指針に準拠してプロトコール及び同意説明文書を作成し、PMDA による修正を経て、各施設において IRB 申請し、2012 年 9 月までに承認を得た。また、プロトコールと同意説明文書は安全性監視委員会により審査修正を受け、2012 年 1 月までに確定した。

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、試験は全担当医師は被験者本人に対し、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(添付)。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

ベースライン時の症例背景データ及び主なベースライン時と 6 ヶ月、12 ヶ月の検査データを以下に示す。

症例背景

症例：002-002

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、脂質異常症

被験者現病歴：1998 年 6 月に右気胸発症、次後、両側に気胸を反復し、左右共に胸腔鏡下手術・胸膜癒着術を受けた。当初は原因不明であったが、徐々に肺野に嚢胞形成が認められるようになり、LAM が疑われて当院を受診した。嚢胞形成が徐々に進行し、呼吸機能障害も進行するため 2004 年 4 月に TBLB で病理診断確定。同時期より GnRH 療法を開始した。MILES 試験に参加し実薬投与群であった。MILES 試験後は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：2011/9/12～2012/7/7

所見：身長 161.9cm、体重 58.0kg、脈拍 86/分、血圧 110/72mmHg

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.50L
FVC : 2.59L
DLCO:6.99ml/min/mmHg
TLC:4.84L
FRC : 3.04L
RV : 1.98L

6ヶ月

FEV1 : 1.52L
FVC : 2.70L

12ヶ月

FEV1 : 1.56L
FVC : 2.63L

18ヶ月

FEV1 : 1.55L
FVC : 2.59L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.61L
FVC : 2.92L

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18日

白血球数 : 5500/ μ L

赤血球数 : 490 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.5g/dL

ヘマトクリット : 42.9%

血小板 : 34.7 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 57.5%

桿状核球 :

好酸球 : 2.3%

好塩基球 : 0.7%

リンパ球 : 34.1%

単球 : 5.4%

その他 :

AST(GOT) : 26IU/L

ALT(GPT) : 32IU/L

ALP : 299IU/L

総ビリルビン : 0.60mg/dL

総タンパク : 7.6g/dL

BUN : 14mg/dL

クレアチニン : 0.58mg/dL

総コレステロール : 226mg/dL

LDL コレステロール : 153mg/dL

HDL コレステロール : 48mg/dL

トリグリセライド : 128mg/dL

血糖 : 86mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.6mEq/L

Cl : 104mEq/L

pH : 5.0

比重 : 1.025

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : \pm

尿中クレアチニン : 276mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 29.6

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 : 6pg/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3月14日

白血球数 : 5400/ μ L

赤血球数 : 500 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL

ヘマトクリット : 42.2%

血小板 : 31.6 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 50.6%

桿状核球 :

好酸球 : 4.5%

好塩基球 : 1.3%

リンパ球 : 38.0%

単球 : 5.6%

その他 :

AST(GOT) : 25IU/L

ALT(GPT) : 31IU/L

ALP : 288IU/L

総ビリルビン : 0.64mg/dL

総タンパク : 7.2g/dL

BUN : 9mg/dL

クレアチニン : 0.5mg/dL

総コレステロール : 261mg/dL

LDL コレステロール : 174mg/dL

HDL コレステロール : 57mg/dL

トリグリセライド : 90mg/dL

血糖 : 88mg/dL

Na : 141mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 104mEq/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 : 175mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 14
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 3 日
白血球数 : 6800/ μ L
赤血球数 : $503 \times 10^4 / \mu$ L
ヘモグロビン濃度 : 13.9g/dL
ヘマトクリット : 41.9%
血小板 : $32.1 \times 10^4 / \mu$ L
好中球 : 44.0%
桿状核球 :
好酸球 : 2.5%
好塩基球 : 0.5%
リンパ球 : 50.5%
単球 : 2.5%
その他 :
AST(GOT) : 27IU/L
ALT(GPT) : 40IU/L
ALP : 309IU/L
総ビリルビン : 0.49mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 11mg/dL
クレアチニン : 0.50mg/dL
総コレステロール : 290mg/dL
LDL コレステロール : 205mg/dL
HDL コレステロール : 59mg/dL
トリグリセライド : 148mg/dL
血糖 : 83mg/dL
Na : 140mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.025
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 1+
尿中クレアチニン : 269mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 19.6
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 : 0.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.57ng/mL

18 ヶ月
採取日 : 2014 年 3 月 13 日
白血球数 : 6100/ μ L
赤血球数 : $533 \times 10^4 / \mu$ L
ヘモグロビン濃度 : 15.0g/dL
ヘマトクリット : 44.6%
血小板 : $38.0 \times 10^4 / \mu$ L
好中球 : 57.6%
桿状核球 :
好酸球 : 3.0%
好塩基球 : 1.2%
リンパ球 : 32.3%
単球 : 5.9%
その他 :
AST(GOT) : 30IU/L
ALT(GPT) : 39IU/L
ALP : 345IU/L
総ビリルビン : 0.67mg/dL
総タンパク : 7.6g/dL
BUN : 8mg/dL
クレアチニン : 0.55mg/dL
総コレステロール : 207mg/dL
LDL コレステロール : 122mg/dL
HDL コレステロール : 58mg/dL
トリグリセライド : 154mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 103mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.024
尿糖 : -
尿蛋白 : 1+
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 1+
尿中クレアチニン : 253mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 66.6
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10月2日

白血球数：6300/ μ L

赤血球数：515 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：14.3g/dL

ヘマトクリット：43.0%

血小板：33.5 $\times 10^4$ / μ L

好中球：59.7%

桿状核球：

好酸球：2.7%

好塩基球：0.8%

リンパ球：31.7%

単球：5.1%

その他：

AST(GOT)：23IU/L

ALT(GPT)：28IU/L

ALP：316IU/L

総ビリルビン：0.54mg/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：215mg/dL

LDLコレステロール：126mg/dL

HDLコレステロール：55mg/dL

トリグリセライド：162mg/dL

血糖：88mg/dL

Na：142mEq/L

K：4.2mEq/L

Cl：104mEq/L

pH：7.5

比重：1.021

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：150mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：31.5

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：8pg/mL

プロゲステロン測定：0.3ng/mL

テストステロン測定：0.32ng/mL

治療経過：

2012/8/16 治験同意取得。

2012/9/18 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。

2012/10/4 (V2) 実施。6.2ng/ml

2012/10/16 (V3)実施。血中濃度 8.1ng/ml

2012/12/20 (V4) 実施。血中濃度 9.6ng/ml

2013/3/14 (V5) 実施。血中濃度 6.2ng/ml 2mg 内服群でPK入院実施

2013/7/11 (V6) 実施。血中濃度 5.1ng/ml

2013/10/3 (V7) 実施血中濃度 7.7ng/ml 再同意。

2013/12/16 (V8) 実施。血中濃度 7.4ng/ml

2014/3/13 (V9) 実施。血中濃度 7ng/ml

2014/7/10 (V10) 実施。血中濃度 7.3ng/ml

2014/10/2 (V11) 実施。血中濃度 6.9ng/ml

有害事象の有無と内容：ニキビ様皮疹【Grade1】、嘔気【G1】、嘔吐【G1】、脂質異常症の悪化【G2】、上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、心窩部痛【G1】、蛋白尿【G1】、気管支炎【G2】、蛋白尿【G1】、胸背部痛【G1】、

タンパク尿【G1】 2013/12/16, 2013/3/13 それぞれ後日再検後、陰性化している。

症例背景

症例：002-006

年齢：34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、右開窓術後（右膿胸合併に対する治療）、両下肢リンパ浮腫、アレルギー性鼻炎

被験者現病歴：2001年10月頃に左大腿浮腫を契機に受診し、左単径リンパ節生検によりLAMと病理診断された。その後、左胸水が出現し、胸膜癒着術を施行された。2002年9月よりGnRH療法を開始するもアドヒアランス不良であった。病態の進行に対して2008年5月よりGnRH療法を定期的に施行し、在宅酸素療法も開始した。2009年12月は右膿胸を発症し、2010年3月に右開窓術を受けて治癒した。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

所見：身長162.7cm、体重49.9kg、脈拍72/分、血圧99/75mmHg

全身症状として、両下肢のリンパ浮腫を呈している。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：1.41L

FVC：1.71L

DLCO：5.83ml/min/mmHg

TLC：2.85L

FRC：1.70L

RV : 1.11L

6 ヶ月

FEV1 : 1.70L

FVC : 1.87L

12 ヶ月

FEV1 : 1.74L

FVC : 1.88L

18 ヶ月

FEV1 : 1.69L

FVC : 1.89L

24 ヶ月または中止時

FEV1 : 1.78L

FVC : 1.98L

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 20 日

白血球数 : 7200/ μ L

赤血球数 : 456 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 13.5g/dL

ヘマトクリット : 40.2%

血小板 : 28.7 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 56.6%

桿状核球 :

好酸球 : 19.4%

好塩基球 : 0.6%

リンパ球 : 18.8%

単球 : 4.6%

その他 :

AST(GOT) : 27IU/L

ALT(GPT) : 14IU/L

ALP : 344IU/L

総ビリルビン : 0.67mg/dL

総タンパク : 7.0g/dL

BUN : 10mg/dL

クレアチニン : 0.46mg/dL

総コレステロール : 112mg/dL

LDL コレステロール : 69mg/dL

HDL コレステロール : 26mg/dL

トリグリセライド : 95mg/dL

血糖 : 83mg/dL

Na : 142mEq/L

K : 4.3mEq/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 : 200mg/dL

アルブミン/クレアチニン比 : 5.8

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 : 16pg/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 : 0.08ng/mL

6 ヶ月

採取日 : 2013 年 3 月 14 日

白血球数 : 4300/ μ L

赤血球数 : 513 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.1g/dL

ヘマトクリット : 40.8%

血小板 : 24.8 $\times 10^4$ / μ L

好中球 : 48.4%

桿状核球 :

好酸球 : 15.8%

好塩基球 : 0.9%

リンパ球 : 28.4%

単球 : 6.5%

その他 :

AST(GOT) : 28IU/L

ALT(GPT) : 15IU/L

ALP : 442IU/L

総ビリルビン : 0.45mg/dL

総タンパク : 8.0g/dL

BUN : 7mg/dL

クレアチニン : 0.4mg/dL

総コレステロール : 140mg/dL

LDL コレステロール : 76mg/dL

HDL コレステロール : 39mg/dL

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/ μ L
赤血球数：490 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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：391IU/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/ μ L
赤血球数：497 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：531 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 503×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.8g/dL
ヘマトクリット : 43.4%
血小板 : 20.8×10^4 / μ 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 : -
エストロジェン測定 : 5pg/mL
プロジェステロン測定 : 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/ μ L
赤血球数 : 552×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.9g/dL
ヘマトクリット : 43.5%
血小板 : 23.4×10^4 / μ 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/ μ L

赤血球数 : 544 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数 : 526 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数 : 539 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14.0g/dL

ヘマトクリット：41.1%
血小板：23.5×10⁴/μL
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/μlのため、11/15に再度検査を実施した。結果、好中球が1872/μl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

DLC0：6.49ml/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/ μ L
赤血球数 : 479 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 514 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：485 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：453 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：506 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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（掻痒感）【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ベロリムス服薬歴：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

DLCO：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/ μ L
赤血球数 : 534×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.7g/dL
ヘマトクリット : 46.3%
血小板 : 22.8×10^4 / μ 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/ μ L
赤血球数 : 573×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.6g/dL
ヘマトクリット : 46.4%
血小板 : 21.3×10^4 / μ 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/ μ L
赤血球数：560 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：533 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：517 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.5g/dL

ヘマトクリット：41.8%
血小板：18.1×10⁴/μL
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
プロゲステロン測定：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/ μ L
赤血球数 : 441 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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
プロジェステロン測定 : 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/ μ L
赤血球数 : 506 $\times 10^4$ / 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 : 24.5 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数：486 $\times 10^4$ / 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：24.4 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数：475 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数：472 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数 : 502 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 507 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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