

下、胸部 CT で多発性肺嚢胞を指摘された。2010 年 12 月に経気管支肺生検を実施し LAM と診断された。シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし
所見：身長 161.0cm、体重 45.6kg、脈拍 66/分、血圧 117/86mmHg
左上腹部に触診による痛みが観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1 : 1.59L
FVC : 2.83L
DLCO : 14.20ml/min/mmHg
TLC : 5.28L
FRC : 3.09L
RV : 2.13L

6 ヶ月

FEV1 :
FVC :

24 ヶ月または中止時

FEV1 : 1.54L
FVC : 2.82L

治療前後の検査データの推移

ベースライン

採取日：2012 年 10 月 9 日
白血球数：5800/ μ L
赤血球数：481 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.9g/dL
ヘマトクリット：43.6%
血小板：24.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球：59.2%
桿状核球：
好酸球：3.1%
好塩基球：0.3%
リンパ球：32.9%
単球：4.5%
その他：
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：15IU/L
ALP：116IU/L
総ビリルビン：1.02mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.67mg/dL
総コレステロール：196mg/dL
LDL コレステロール：70mg/dL
HDL コレステロール：99mg/dL

トリグリセライド：40mg/dL

血糖：107mg/dL

Na：139mEq/L

K：4.4mEq/L

Cl：103mEq/L

pH：5.5

比重：1.020

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：-

尿中クレアチニン：197mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：46.04

赤血球：1 個未満/hpf

白血球：1-4/hpf

尿細菌：2+

HBs 抗原：-

HBs 抗体：-

HBc 抗体：-

HCV 抗体：-

エストロゲン測定：163pg/mL

プロジェステロン測定：16.5ng/mL

テストステロン測定：0.24ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013 年 4 月 25 日

白血球数：5000/ μ L

赤血球数：514 $\times 10^4$ / μ L

ヘモグロビン濃度：15.1g/dL

ヘマトクリット：43.6%

血小板：24.4 $\times 10^4$ / μ L

好中球：57.6%

桿状核球：

好酸球：3.2%

好塩基球：0.6%

リンパ球：34.0%

単球：4.6%

その他：

AST(GOT)：18IU/L

ALT(GPT)：16IU/L

ALP：235IU/L

総ビリルビン：0.66mg/dL

総タンパク：7.2g/dL

BUN：12mg/dL

クレアチニン：0.62mg/dL

総コレステロール：228mg/dL

LDL コレステロール：112mg/dL

HDL コレステロール：92mg/dL

トリグリセライド：45mg/dL

血糖：92mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.3mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：6.0
比重：1.013
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：94mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：14.57
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+

24ヶ月または中止時

採取日：2013年10月24日
白血球数：5600/ μ L
赤血球数：508 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL
ヘマトクリット：42.3%
血小板：24.1 $\times 10^4$ / μ L
好中球：56.9%
桿状核球：
好酸球：2.3%
好塩基球：0.5%
リンパ球：35.8%
単球：4.5%
その他：

AST(GOT)：20IU/L
ALT(GPT)：18IU/L
ALP：151IU/L
総ビリルビン：1.03mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：16mg/dL
クレアチニン：0.61mg/dL
総コレステロール：208mg/dL
LDLコレステロール：89mg/dL
HDLコレステロール：94mg/dL
トリグリセライド：50mg/dL

血糖：101mg/dL
Na：140mEq/L
K：4.4mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.5
比重：1.013
尿糖：-
尿蛋白：-

亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：78mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：11.2
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1個未満/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：5以下pg/mL
プロゲステロン測定：0.3ng/mL
テストステロン測定：0.35ng/mL

治療経過：

2012/10/9 治験同意取得。
2012/10/9 にベースライン検査を実施。
2012/10/18 (Visit1)より治験薬の内服を開始した。
2012/10/25 (V2)実施。血中濃度 7.3ng/ml 有害事象(口内炎)のため、治験薬を11/2よりより1錠へ減量した。
2012/11/8 (V3)実施。血中濃度 3.4ng/ml シロリムス血中濃度は3.4ng/mlであるが、治験薬1錠を継続投与。
2013/1/10 (V4)実施。血中濃度 2.8ng/ml
2013/4/25 (V5)実施。血中濃度 0.4ng/ml
2013/7/18 (V6)実施。血中濃度 2.2mg/ml(3.2ng/ml)
2013/9/21 より上気道炎のため内服を中断した。
2013/10/24 (V7)実施。様々な有害事象の発症と1年の経過を総合的に判断しQOLが低下する事象が多いため、中止を希望された。治験中止となった。

有害事象の有無と内容：月経不順【G2】、急性化膿性根尖性歯周炎【G2】

症例背景

症例：002-014

年齢：46歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び胸水、労作時呼吸困難、乳び腹水、腹部リンパ管腫

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

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2009年MILES試験中に服薬

所見：身長155.3cm、体重46.5kg、脈拍70/分、血

圧 113/89mmHg

治療前後の肺機能の推移 ベースライン

FEV1 : 1.25L
FVC : 2.61L
DLC0:7.15ml/min/mmHg
TLC:4.80L
FRC : 2.66L
RV : 1.80L

6 ヶ月

FEV1 : 1.77L
FVC : 2.93L

12 ヶ月

FEV1 : 1.74L
FVC : 2.88L

18 ヶ月

FEV1 : 1.70L
FVC : 2.95L

24 ヶ月または中止時

FEV1 : 1.84L
FVC : 2.86L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日 : 2012 年 10 月 11 日
白血球数 : 6600/ μ L
赤血球数 : 528×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.2g/dL
ヘマトクリット : 45.8%
血小板 : 26.8×10^4 / μ L
好中球 : 74.4%
桿状核球 :
好酸球 : 4.3%
好塩基球 : 0.9%
リンパ球 : 16.6%
単球 : 3.8%
その他 :
AST(GOT) : 16IU/L
ALT(GPT) : 11IU/L
ALP : 126IU/L
総ビリルビン : 0.62mg/dL
総タンパク : 8.0g/dL
BUN : 13mg/dL
クレアチニン : 0.59mg/dL

総コレステロール : 181mg/dL
LDL コレステロール : 117mg/dL
HDL コレステロール : 43mg/dL
トリグリセライド : 74mg/dL
血糖 : 89mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 103mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.009
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 2+
尿中クレアチニン : 52mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 57.7
赤血球 : 1 個未満/hpf
白血球 : 1 個未満/hpf
尿細菌 : -
HBs 抗原 : -
HBs 抗体 : -
HBc 抗体 : -
HCV 抗体 : -
エストロゲン測定 : 5 以下 pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.2 以下 ng/mL
テストステロン測定 : 0.11ng/mL

6 ヶ月

採取日 : 2013 年 4 月 11 日
白血球数 : 5100/ μ L
赤血球数 : 543×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 14.9g/dL
ヘマトクリット : 42.6%
血小板 : 24.6×10^4 / μ L
好中球 : 71.7% 桿状核球 :
好酸球 : 4.5%
好塩基球 : 1.4%
リンパ球 : 19.1%
単球 : 3.3%
その他 :
AST(GOT) : 19IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 144IU/L
総ビリルビン : 0.73mg/dL
総タンパク : 7.8g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.52mg/dL
総コレステロール : 216mg/dL
LDL コレステロール : 150mg/dL

HDL コレステロール : 58mg/dL
トリグリセライド : 57mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.0mEq/L
Cl : 104mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.008
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : ±
尿中クレアチニン : 54mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 10
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1 個未満/hpf
尿細菌 : -

12ヶ月
採取日 : 2013年10月10日
白血球数 : 4100/ μ L
赤血球数 : 513 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.5g/dL
ヘマトクリット : 40.4%
血小板 : 23.6 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 72.5%
桿状核球 :
好酸球 : 3.9%
好塩基球 : 1.0%
リンパ球 : 18.7%
単球 : 3.9%
その他 :
AST(GOT) : 16IU/L
ALT(GPT) : 10IU/L
ALP : 113IU/L
総ビリルビン : 0.63mg/dL
総タンパク : 7.0g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.59mg/dL
総コレステロール : 189mg/dL
LDL コレステロール : 122mg/dL
HDL コレステロール : 47mg/dL
トリグリセライド : 65mg/dL
血糖 : 86mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 3.9mEq/L
Cl : 107mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.012

尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 1+
尿中クレアチニン : 67mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 7.8
赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 1 個未満/hpf
尿細菌 : -
エストロジェン測定 : 5 以下 pg/mL
プロゲステロン測定 : 0.3ng/mL
テストステロン測定 : 0.18ng/mL

18ヶ月
採取日 : 2014年4月21日
白血球数 : 4900/ 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 : 42.3%
血小板 : 25.3 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 65.4%
桿状核球 :
好酸球 : 10.0%
好塩基球 : 2.0%
リンパ球 : 20.0%
単球 : 2.6%
その他 :
AST(GOT) : 18IU/L
ALT(GPT) : 12IU/L
ALP : 144IU/L
総ビリルビン : 0.42mg/dL
総タンパク : 7.1g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.56mg/dL
総コレステロール : 193mg/dL
LDL コレステロール : 126mg/dL
HDL コレステロール : 52mg/dL
トリグリセライド : 88mg/dL
血糖 : 83mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 5.0
比重 : 1.010
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 2+
尿中クレアチニン : 85mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：16.5
赤血球：5-9/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年10月27日
白血球数：5600/ μ L
赤血球数：538 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：14.3g/dL
ヘマトクリット：42.2%
血小板：30.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：80.4%
桿状核球：
好酸球：1.8%
好塩基球：0.4%
リンパ球：15.2%
単球：2.2%
その他：
AST(GOT)：17IU/L
ALT(GPT)：9IU/L
ALP：113IU/L
総ビリルビン：0.54mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：14mg/dL
クレアチニン：0.60mg/dL
総コレステロール：200mg/dL
LDLコレステロール：126mg/dL
HDLコレステロール：41mg/dL
トリグリセライド：108mg/dL
血糖：78mg/dL
Na：141mEq/L
K：4.2mEq/L
Cl：105mEq/L
pH：5.5
比重：1.023
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：2+
尿中クレアチニン：200mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：6.2
赤血球：10-19/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：5以下pg/mL
プロゲステロン測定：0.2以下ng/mL
テストステロン測定：0.15ng/mL

治療経過：

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

有害事象の有無と内容：上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、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 $\times 10^4$ / 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 $\times 10^4$ / 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
プロジェステロン測定 : 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 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度 : 15.1g/dL
ヘマトクリット : 43.6%
血小板 : 24.4 $\times 10^4$ / μ L
好中球 : 57.6%
桿状核球 :
好酸球 : 3.2%
好塩基球 : 0.6%
リンパ球 : 34.0%
単球 : 4.6%
その他 :
AST(GOT) : 18IU/L
ALT(GPT) : 16IU/L
ALP : 235IU/L
総ビリルビン : 0.66mg/dL
総タンパク : 7.2g/dL
BUN : 12mg/dL
クレアチニン : 0.62mg/dL
総コレステロール : 228mg/dL
LDL コレステロール : 112mg/dL
HDL コレステロール : 92mg/dL
トリグリセライド : 45mg/dL
血糖 : 92mg/dL
Na : 141mEq/L
K : 4.3mEq/L
Cl : 102mEq/L
pH : 6.0
比重 : 1.013
尿糖 : -
尿蛋白 : -

亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：94mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：14.57
赤血球：1個未満/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：1+

12ヶ月
採取日：2013年10月31日
白血球数：9700/ μ L
赤血球数：579 $\times 10^4$ / μ L
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 $\times 10^4$ / μ L
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

プロジェステロン測定：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/ μ L
赤血球数：546 $\times 10^4$ / μ L
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 $\times 10^4$ / μ L
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：37.3×10⁴/μL
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
プロゲステロン測定：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 ヶ月以上に前に中止していた。

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

プロジェステロン測定 : 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
プロジェステロン測定：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 $\times 10^4$ / μ L
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 $\times 10^4$ / μ L
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/ μ L
赤血球数：504 $\times 10^4$ / μ L
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 $\times 10^4$ / μ L
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

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】、背中へのしびれ【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】

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
DLCO：16.40ml/min/mmHg
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

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

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

プロジェステロン測定：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884.8pg/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

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

プロゲステロン測定：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 であったが、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 : -

エストロジェン測定 : 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 $\times 10^4$ / 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 $\times 10^4$ / 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+
エストロジェン測定：167pg/mL
プロジェストロン測定：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