

赤血球数：495×10⁴/μL
ヘモグロビン濃度：13.7g/dL
ヘマトクリット：41.5%
血小板：37.9×10⁴/μL
好中球：61.8%
桿状核球：
好酸球：4.9%
好塩基球：1.1%
リンパ球：23.5%
単球：8.7%
その他：
AST(GOT)：21IU/L
ALT(GPT)：29IU/L
ALP：171IU/L
総ビリルビン：0.55mg/dL
総タンパク：6.9g/dL
BUN：11mg/dL
クレアチニン：0.58mg/dL
総コレステロール：207mg/dL
LDL コレステロール：145mg/dL
HDL コレステロール：55mg/dL
トリグリセライド：95mg/dL
血糖：81mg/dL
Na：138mEq/L
K：4.0mEq/L
Cl：103mEq/L
pH：6.0
比重：1.016
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：-
尿中クレアチニン：120mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：19.3
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：2+
エストロゲン測定：114pg/mL
プロゲステロン測定：0.4ng/mL
テストステロン測定：0.22ng/mL

治療経過：
2012/11/5 治験同意取得。
2012/11/15 ベースライン検査を実施。
2012/11/29 (Visit1)治験薬の内服を開始した。
2012/12/6 (V2)実施、血中濃度が4.7ng/mlのため、

治験薬を3mg/日に増量した。
2012/12/19 (V3)実施。血中濃度7.4ng/ml
2013/2/12 インフルエンザのため5日間内服を中断した。
2013/2/28 (V4)実施。血中濃度9.1ng/ml
2013/6/3 (V5)実施。血中濃度6.3ng/ml
2013/9/2 (V6)実施。血中濃度7.9ng/ml
2013/11/18 (V7)実施。血中濃度6.3ng/ml再同意あり。
2014/2/27 (V8)実施。血中濃度5.7ng/ml
2014/5/29 (V9)実施。血中濃度7.8ng/ml
2014/9/3 (V10)実施。血中濃度9.2ng/ml
2014/11/27 (V11)実施。血中濃度5.3ng/ml

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

症例背景

症例：002-005

年齢：38歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：乳び胸水、労作時呼吸困難、慢性的な咳、乳び腹水、腹部リンパ管腫、腹痛、脂質異常症

被験者現病歴：出産後の経過中に骨盤腔内腫瘍を指摘され、生検によりLAMと診断された。経過中に乳糜腹水・経膈乳び漏が出現したため、2007年よりホルモン療法を開始した。その後、腹壁瘢痕ヘルニアを合併し2010年11月に腹壁瘢痕ヘルニア根治術を受けた。その後、腹水とともに変動する両側胸水が出現するようになったため、個人輸入によりシロリムスの内服を開始していた。シロリムスは治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2011/1/7～2012/9/4

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

触診による痛み、腹水、後腹膜腔・骨盤腔のLAMがみられた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.55L

FVC：3.44L

DLCO:12.87ml/min/mmHg
TLC:4.93L
FRC : 2.45L
RV : 1.32L

6ヶ月
FEV1 : 2.88L
FVC : 3.52L

12ヶ月
FEV1 : 2.97L
FVC : 3.69L

18ヶ月
FEV1 : 2.84L
FVC : 3.69L

24ヶ月または中止時
FEV1 : 2.97L
FVC : 3.61L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日:2012年11月1日
白血球数:7800/ μ L
赤血球数:488 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.2g/dL
ヘマトクリット:40.6%
血小板:37.7 $\times 10^4$ / μ L
好中球:75.7%
桿状核球:
好酸球:2.4%
好塩基球:0.3%
リンパ球:16.1%
単球:5.5%
その他:
AST(GOT):13IU/L
ALT(GPT):14IU/L
ALP:312IU/L
総ビリルビン:0.51mg/dL
総タンパク:7.4g/dL
BUN:8mg/dL
クレアチニン:0.45mg/dL
総コレステロール:196mg/dL
LDLコレステロール:127mg/dL
HDLコレステロール:43mg/dL
トリグリセライド:102mg/dL
血糖:85mg/dL
Na:142mEq/L

K:3.8mEq/L
Cl:104mEq/L
pH:7.0
比重:1.016
尿糖:-
尿蛋白:-
亜硝酸塩:-
尿潜血:±
尿中クレアチニン:109mg/dL
アルブミン/クレアチニン比:27.06
赤血球:5-9/hpf
白血球:1-4/hpf
尿細菌:-
HBs抗原:-
HBs抗体:-
HBc抗体:-
HCV抗体:-
エストロゲン測定:161pg/mL
プロゲステロン測定:10.1ng/mL
テストステロン測定:0.28ng/mL

6ヶ月
採取日:2013年5月13日
白血球数:5100/ μ L
赤血球数:511 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度:13.1g/dL
ヘマトクリット:40.1%
血小板:32.8 $\times 10^4$ / μ L
好中球:67.5%
桿状核球:
好酸球:1.0%
好塩基球:0.6%
リンパ球:26.9%
単球:4.0%
その他:
AST(GOT):21IU/L
ALT(GPT):23IU/L ALP:258IU/L
総ビリルビン:0.52mg/dL
総タンパク:7.1g/dL
BUN:11mg/dL
クレアチニン:0.49mg/dL
総コレステロール:265mg/dL
LDLコレステロール:195mg/dL
HDLコレステロール:42mg/dL
トリグリセライド:131mg/dL
血糖:96mg/dL
Na:141mEq/L
K:4.0mEq/L
Cl:103mEq/L

pH : 7.5
比重 : 1.013
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 1+
尿中クレアチニン : 83mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 10.84
赤血球 : 5-9/hpf
白血球 : 1-4/hpf
尿細菌 : -

12ヶ月

採取日 : 2013年10月31日
白血球数 : 6100/ μ L
赤血球数 : 492×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL
ヘマトクリット : 38.1%
血小板 : 29.9×10^4 / μ L
好中球 : 77.1%
桿状核球 :
好酸球 : 1.0%
好塩基球 : 0.2%
リンパ球 : 17.8%
単球 : 3.9%
その他 :
AST(GOT) : 20IU/L
ALT(GPT) : 27IU/L
ALP : 262IU/L
総ビリルビン : 0.67mg/dL
総タンパク : 6.9g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.50mg/dL
総コレステロール : 180mg/dL
LDL コレステロール : 115mg/dL
HDL コレステロール : 44mg/dL
トリグリセライド : 112mg/dL
血糖 : 92mg/dL
Na : 142mEq/L
K : 4.1mEq/L
Cl : 106mEq/L
pH : 6.5
比重 : 1.009
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : ±
尿中クレアチニン : 50mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 15

赤血球 : 1-4/hpf
白血球 : 10-19/hpf
尿細菌 : -
エストロゲン測定 : 80pg/mL
プロジェステロン測定 : 5.5ng/mL
テストステロン測定 : 0.20ng/mL

18ヶ月

採取日 : 2014年5月12日
白血球数 : 7400/ μ L
赤血球数 : 496×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.7g/dL
ヘマトクリット : 37.6%
血小板 : 33.7×10^4 / μ L
好中球 : 74.2%
桿状核球 :
好酸球 : 1.2%
好塩基球 : 0.4%
リンパ球 : 21.9%
単球 : 2.3%
その他 :
AST(GOT) : 20IU/L
ALT(GPT) : 20IU/L
ALP : 254IU/L
総ビリルビン : 0.46mg/dL
総タンパク : 6.8g/dL
BUN : 9mg/dL
クレアチニン : 0.46mg/dL
総コレステロール : 163mg/dL
LDL コレステロール : 97mg/dL
HDL コレステロール : 41mg/dL
トリグリセライド : 183mg/dL
血糖 : 88mg/dL
Na : 143mEq/L
K : 4.2mEq/L
Cl : 107mEq/L
pH : 5.5
比重 : 1.008
尿糖 : -
尿蛋白 : -
亜硝酸塩 : -
尿潜血 : 3+
尿中クレアチニン : 51mg/dL
アルブミン/クレアチニン比 : 22.2
赤血球 : 10-19/hpf
白血球 : 1個未満/hpf
尿細菌 : -

24ヶ月または中止時

採取日：2014年11月10日
白血球数：6400/ μ L
赤血球数：540 $\times 10^4$ / μ L
ヘモグロビン濃度：13.4g/dL
ヘマトクリット：40.8%
血小板：33.5 $\times 10^4$ / μ L
好中球：77.5%
桿状核球：
好酸球：0.8%
好塩基球：0.3%
リンパ球：17.6%
単球：3.8%
その他：
AST(GOT)：23IU/L
ALT(GPT)：28IU/L
ALP：284IU/L
総ビリルビン：0.47mg/dL
総タンパク：7.1g/dL
BUN：10mg/dL
クレアチニン：0.49mg/dL
総コレステロール：192mg/dL
LDLコレステロール：118mg/dL
HDLコレステロール：50mg/dL
トリグリセライド：134mg/dL
血糖：91mg/dL
Na：140mEq/L
K：3.9mEq/L
Cl：102mEq/L
pH：6.0
比重：1.008
尿糖：-
尿蛋白：-
亜硝酸塩：-
尿潜血：1+
尿中クレアチニン：56mg/dL
アルブミン/クレアチニン比：20
赤血球：1-4/hpf
白血球：1-4/hpf
尿細菌：-
エストロゲン測定：159pg/mL
プロゲステロン測定：0.5ng/mL
テストステロン測定：0.23ng/mL

治療経過：
2012/9/13 治験同意取得。
2012/11/1 にベースライン検査を実施。
2012/11/12 (V1) より治験薬の内服を開始した。
2012/11/19 (V2) 血中濃度 2.5 ng/ml のため 3mg/
日へ増量した。

2012/11/29 (V3) 実施。血中濃度 7.4ng/ml
2013/1/28 (V4) 実施。血中濃度 6.2ng/ml
2013/5/13 (V5) 実施。血中濃度 6.3ng/ml
2013/7/29 (V6) 実施。血中濃度 10.5ng/ml
2013/10/31 (V7) 実施。血中濃度 8.3ng/ml 再同意あり。治験薬 3mg/日 で継続中。
2014/2/3 (V8) 実施。血中濃度 8.1ng/ml
2014/5/12 (V9) 実施。血中濃度 5.9ng/ml
2014/7/28 (V10) 実施。血中濃度 10.7ng/ml
2014/11/10 (V11) 実施。血中濃度 13.3ng/ml

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

症例背景

症例：002-004

年齢：29歳

原疾患：弧発性LAM

合併症：乳び胸水、労作時呼吸困難

被験者現病歴：2010年10月頃より息切れ、2011年12月に右胸痛のため受診し検査を実施した。CT上、右胸水・多発性肺嚢胞を認めたためLAMが疑われた。2012年1月に経気管支肺生検を実施し病理学的にLAMと診断された。診断後、個人輸入によりシロリムスを内服していたが、治験参加2ヶ月以上前に中止していた。

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：2012/5/8～2012/8/30

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

その他、口内炎、触診可能な腫瘍、触診による痛みが観られた。

治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.00L

FVC：3.21L

DLC0：8.41ml/min/mmHg

TLC：4.75L

FRC：2.41L

RV：1.39L

6ヶ月

FEV1：2.11L

FVC : 3. 25L

12 ヶ月

FEV1 : 2. 19L

FVC : 3. 46L

18 ヶ月

FEV1 : 2. 20L

FVC : 3. 43L

24 ヶ月または中止時

FEV1 : 2. 15L

FVC : 3. 20L

治療前後の検査データの推移
ベースライン

採取日 : 2012 年 10 月 30 日

白血球数 : 5600/ μ L

赤血球数 : 491×10^4 / μ L

ヘモグロビン濃度 : 14. 4g/dL

ヘマトクリット : 44. 0%

血小板 : $33. 6 \times 10^4$ / μ L

好中球 : 65. 8%

桿状核球 :

好酸球 : 2. 9%

好塩基球 : 0. 2%

リンパ球 : 26. 3%

単球 : 4. 8%

その他 :

AST (GOT) : 14IU/L

ALT (GPT) : 14IU/L

ALP : 210IU/L

総ビリルビン : 0. 56mg/dL

総タンパク : 7. 2g/dL

BUN : 9mg/dL

クレアチニン : 0. 40mg/dL

総コレステロール : 183mg/dL

LDL コレステロール : 128mg/dL

HDL コレステロール : 37mg/dL

トリグリセライド : 89mg/dL

血糖 : 86mg/dL

Na : 141mEq/L

K : 4. 6mEq/L

Cl : 105mEq/L

pH : 6. 5

比重 : 1. 014

尿糖 : -

尿蛋白 : -

亜硝酸塩 : -

尿潜血 : 2+

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/ μ L

赤血球数 : 503×10^4 / 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 : $27. 8 \times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：488 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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

プロジェストロン測定：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/ μ L
赤血球数：507 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：513 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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。

2012/11/26 (V2) 実施。血中濃度5.6ng/ml
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
2013/1/31 (V4) 実施。血中濃度8.2ng/ml
2013/5/16 (V5) 実施。血中濃度6.9ng/ml
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 回復し3mg/日で再開する。
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。
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。
2014/8/11 (V10) 実施。血中濃度7ng/ml

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)を疑わせる腫瘍影を認めた。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。腫瘍は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

DLCO：7.73ml/min/mmHg

TLC：4.25L

FRC：2.45L

RV：1.65L

6ヶ月

FEV1：1.07L

FVC : 2.42L

12ヶ月

FEV1 : 1.24L

FVC : 2.65L

18ヶ月

FEV1 : 1.30L

FVC : 2.73L

24ヶ月または中止時

FEV1 : 1.19L

FVC : 2.57L

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/ μ 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

プロジェステロン測定 : 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/ μ 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/ μ L

赤血球数：557 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

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

赤血球数：566 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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4.1 ng/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SpO₂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
DLCO: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/ μ L
赤血球数：502 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：570 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ 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/ μ 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/ μ L

赤血球数：590 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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

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

DLCO：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/ μ L

赤血球数：508 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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：-

エストロジェン測定：562pg/mL

プロジェステロン測定：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/ μ L

赤血球数：545 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：534 $\times 10^4$ / μ 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

プロゲステロン測定：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
VATS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/ μ L

赤血球数 : 529 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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

プロジェストロン測定 : 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/ μ L

赤血球数 : 531 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 544 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 544 $\times 10^4$ / 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 : 21.1 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L

赤血球数：566 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：420 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数：449 $\times 10^4$ / μ 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 $\times 10^4$ / μ 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/ μ L
赤血球数 : 467×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 13.4g/dL
ヘマトクリット : 42.0%
血小板 : 20.9×10^4 / μ 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 6 月 18 日
白血球数 : 2400/ μ L
赤血球数 : 439×10^4 / μ L
ヘモグロビン濃度 : 12.6g/dL
ヘマトクリット : 39.7%
血小板 : 17.0×10^4 / μ 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