

尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：1+  
尿中クレアチニン：47mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：21.9  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月25日  
白血球数：3200/ $\mu$ L  
赤血球数：421 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：12.8g/dL  
ヘマトクリット：40.8%  
血小板：18.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：45.7%  
桿状核球：  
好酸球：7.4%  
好塩基球：0.9%  
リンパ球：40.1%  
単球：5.9%  
その他：  
AST(GOT)：26IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：112IU/L  
総ビリルビン：0.55mg/dL  
総タンパク：6.7g/dL  
BUN：15mg/dL  
クレアチニン：0.41mg/dL  
総コレステロール：190mg/dL  
LDLコレステロール：70mg/dL  
HDLコレステロール：91mg/dL  
トリグリセライド：34mg/dL  
血糖：87mg/dL  
Na：142mEq/L  
K：4.3mEq/L  
Cl：102mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.016  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：59mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：23.7

赤血球：1-4/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：5以下pg/mL  
プロゲステロン測定：0.2以下ng/mL  
テストステロン測定：0.20ng/mL

治療経過：

2012/11/5 治験同意取得。  
2012/11/29 ベースライン検査を実施。  
2012/12/20 (Visit1)治験薬の内服を開始した。  
2012/12/27 (V2)実施。血中濃度7.2ng/ml  
2013/1/17 (V3)実施。血中濃度7.5ng/ml  
2013/01/31~2013/02/07 胆のう炎のため治験薬を一時中断した。  
2013/3/28 (V4)実施。血中濃度5.6ng/ml  
2013/5/20~2013/5/30 急性腸炎により治験薬を一時中断した。  
2013/6/13 (V5)実施。血中濃度6.4ng/ml  
2013/9/19 (V6)実施。血中濃度7.9ng/ml  
2013/12/19 (V7)実施。血中濃度5.7ng/ml 再同意  
2014/3/13 (V8)実施。血中濃度7.3ng/ml  
2014/6/18 (V9)実施。血中濃度8ng/ml  
2014/9/8 (V10)実施。血中濃度5.1ng/ml  
上気道炎症状(咽頭痛、倦怠感)があり、葛根湯、メイアクト、ムコダインの投与を開始する。  
2014/9/10 夜間39℃の発熱と咳嗽が出現する。  
2014/9/11 昭和大学藤が丘病院を受診する。酸素化がはかれていたこと、本人の希望もあり翌日再診の指示となる。2014/9/12 左下肺の透過性が低下しており、39℃台の発熱、咳嗽、炎症反応の上昇(CRP7.6)を認めた。自宅では安静が図れないため昭和大学藤が丘病院に入院となる。セフォタックス4g/日の投与を開始する。  
2014/9/13~2014/11/10 肺炎により治験薬を一時中断した。  
プレドニン錠20mg/日(7日間投与)、濃厚ブロチンコデイン配合シロップの投与を開始する。  
2014/10/9 同院を再診。咳嗽、痰などの症状は改善しており経過観察中。2014/11/10 当院を受診する。症状は改善し、体調も回復し通常の家事作業は行っている。XP上新たな陰影はなく、2014/11/11より治験薬2mgを再開することとなった。感染症(肺炎疑い)の発症とその後の気道症状の遷延のため、治験薬の内服中であったことと関連性はあるかもしれない。  
2014/12/25 (V11)実施。血中濃度6.2ng/ml

有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、胆のう炎【G2】、感冒【G2】、聴診での喘鳴【G1】、擦傷【G1】、白血球減少【G1】、頭痛【G2】、急性腸炎【G2】、爪脱落【G1】、爪線状隆起、爪脱落【G1】、坐骨神経痛【G1】、上気道炎【G2】、気管支炎【G2】、色素沈着【G2】、全身掻痒感【G2】、体調不良【G1】、労作性呼吸困難の増強【G1】、高血圧【G2】、鼻出血【G1】、白血球減少【G1】、食欲低下【G1】、倦怠感【G1】、爪甲剥離症【G1】、上気道炎【G1】、肺炎【G3】胆のう炎【非重篤・Grade2】  
抗菌薬投与により10日程度で回復した。  
頭痛【G2】、爪線状隆起【G1】、色素沈着【G1】

#### 症例背景

症例：002-023

年齢：44歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

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

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

シロリムスあるいはエベロリムス服薬歴：なし

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

原疾患による胸水貯留がみられた。

#### 治療前後の肺機能の推移

ベースライン

FEV1：2.75L

FVC：3.68L

DLCO：17.31ml/min/mmHg

TLC：5.43L

FRC：3.43L

RV：1.88L

6ヶ月

FEV1：2.74L

FVC：3.52L

12ヶ月

FEV1：3.06L

FVC：3.84L

18ヶ月

FEV1：3.23L

FVC：3.93L

24ヶ月または中止時

FEV1：3.24L

FVC：4.02L

治療前後の検査データの推移

ベースライン 採取日：

2012年11月27日

白血球数：6700/ $\mu$ L

赤血球数：491 $\times 10^4$ / $\mu$ L

ヘモグロビン濃度：14.9g/dL

ヘマトクリット：43.3%

血小板：28.8 $\times 10^4$ / $\mu$ L

好中球：77.3%

桿状核球：

好酸球：2.0%

好塩基球：0.3%

リンパ球：15.0%

単球：5.4%

その他：

AST(GOT)：18IU/L

ALT(GPT)：11IU/L

ALP：153IU/L

総ビリルビン：0.8mg/dL

総タンパク：7.9g/dL

BUN：15mg/dL

クレアチニン：0.45mg/dL

総コレステロール：161mg/dL

LDLコレステロール：91mg/dL

HDLコレステロール：47mg/dL

トリグリセライド：67mg/dL

血糖：99mg/dL

Na：138mEq/L

K：4.0mEq/L

Cl：105mEq/L

pH：5.5

比重：1.028

尿糖：-

尿蛋白：-

亜硝酸塩：-

尿潜血：2+

尿中クレアチニン：189mg/dL

アルブミン/クレアチニン比：29.84

赤血球：5-9/hpf

白血球：10-19/hpf

尿細菌：2+

HBs抗原：-

HBs抗体：-

HBc 抗体：-  
HCV 抗体：-  
エストロゲン測定：132pg/mL  
プロゲステロン測定：0.4ng/mL  
テストステロン測定：0.22ng/mL

6 ヶ月

採取日：2013年5月28日  
白血球数：5700/ $\mu$ L  
赤血球数：493 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.8g/dL  
ヘマトクリット：41.4%  
血小板：25.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：77.3%  
桿状核球：  
好酸球：2.5%  
好塩基球：0.2%  
リンパ球：14.3%  
単球：5.7%  
その他：  
AST(GOT)：21IU/L  
ALT(GPT)：11IU/L  
ALP：153IU/L  
総ビリルビン：0.43mg/dL  
総タンパク：6.6g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.40mg/dL  
総コレステロール：156mg/dL  
LDL コレステロール：89mg/dL  
HDL コレステロール：36mg/dL  
トリグリセライド：107mg/dL  
血糖：92mg/dL  
Na：141mEq/L  
K：3.6mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.022  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：±  
尿中クレアチニン：184mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：15.32  
赤血球：1-4/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：1+

12 ヶ月

採取日：2013年12月12日

白血球数：7600/ $\mu$ L  
赤血球数：526 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：14.7g/dL  
ヘマトクリット：42.7%  
血小板：27.0 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
好中球：76.6%  
桿状核球：  
好酸球：2.1%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：16.0%  
単球：5.0%  
その他：  
AST(GOT)：24IU/L  
ALT(GPT)：19IU/L  
ALP：198IU/L  
総ビリルビン：0.41mg/dL  
総タンパク：7.2g/dL  
BUN：11mg/dL  
クレアチニン：0.38mg/dL  
総コレステロール：208mg/dL  
LDL コレステロール：120mg/dL  
HDL コレステロール：51mg/dL  
トリグリセライド：124mg/dL  
血糖：94mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.7mEq/L  
Cl：106mEq/L  
pH：6.0  
比重：1.019  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：106mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：37.4  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1個未満/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：5以下pg/mL  
プロゲステロン測定：0.2以下ng/mL  
テストステロン測定：0.31ng/mL

18 ヶ月

採取日：2014年6月12日  
白血球数：6200/ $\mu$ L  
赤血球数：496 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
ヘモグロビン濃度：13.9g/dL  
ヘマトクリット：41.4%

血小板：29.6×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：72.9%  
桿状核球：  
好酸球：2.8%  
好塩基球：0.3%  
リンパ球：18.8%  
単球：5.2%  
その他：  
AST(GOT)：22IU/L  
ALT(GPT)：15IU/L  
ALP：188IU/L  
総ビリルビン：0.49mg/dL  
総タンパク：6.9g/dL  
BUN：13mg/dL  
クレアチニン：0.49mg/dL  
総コレステロール：199mg/dL  
LDL コレステロール：124mg/dL  
HDL コレステロール：53mg/dL  
トリグリセライド：75mg/dL  
血糖：93mg/dL  
Na：143mEq/L  
K：3.9mEq/L  
Cl：107mEq/L  
pH：5.5  
比重：1.021  
尿糖：-  
尿蛋白：-  
亜硝酸塩：-  
尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：151mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：17.9  
赤血球：10-19/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-

24ヶ月または中止時

採取日：2014年12月1日  
白血球数：7100/μL  
赤血球数：523×10<sup>4</sup>/μL  
ヘモグロビン濃度：14.6g/dL  
ヘマトクリット：43.9%  
血小板：26.9×10<sup>4</sup>/μL  
好中球：73.4%  
桿状核球：  
好酸球：2.7%  
好塩基球：0.1%

リンパ球：19.4%  
単球：4.4%  
その他：  
AST(GOT)：23IU/L  
ALT(GPT)：14IU/L  
ALP：168IU/L  
総ビリルビン：0.41mg/dL  
総タンパク：7.5g/dL  
BUN：12mg/dL  
クレアチニン：0.43mg/dL  
総コレステロール：219mg/dL  
LDL コレステロール：126mg/dL  
HDL コレステロール：58mg/dL  
トリグリセライド：109mg/dL  
血糖：91mg/dL  
Na：141mEq/L K：4.1mEq/L Cl：107mEq/L pH：5.0 比重：1.022 尿糖：- 尿蛋白：- 亜硝酸塩：- 尿潜血：2+  
尿中クレアチニン：139mg/dL  
アルブミン/クレアチニン比：17.05  
赤血球：5-9/hpf  
白血球：1-4/hpf  
尿細菌：-  
エストロゲン測定：5以下 pg/mL  
プロゲステロン測定：0.3ng/mL  
テストステロン測定：0.17ng/mL

治療経過：

2012/11/12 治験同意取得。  
2012/11/27 ベースライン検査を実施。  
2012/12/8 (Visit1) 治験薬の内服を開始した。  
2012/12/14 (V2) を実施、血中濃度は4.0 ng/mlのため治験薬を12/20より3mg/日へと増量した。  
2012/12/25 (V3) 実施。血中濃度5.8ng/ml  
2013/1/24 朝から下腹部に違和感があった。下腹部痛のため鎮痛剤を服用したが、数時間しか効果がないと連絡があり、その後近医を受診し、精査目的で入院となった。入院時下腹部中心に圧痛反跳痛を認め、内診上ダグラス窩に著明な圧痛および子宮可動痛(左>右)を認めた。体温36.6度、採血で炎症所見は認められなかったが、リンパ脈管筋腫の破綻による急性腹症も疑い、ダグラス窩から穿刺を行い、淡血性乳び様の腹水を確認した。胸部・腹部CT骨盤MRI 施行したが、外科処置を要する所見は認めなかった。カロナール3200mg/日へ増量し疼痛の改善がみられた。  
2013/1/30 下腹部痛が改善したため退院する。

2013/2/3 当院で診察を行いシロリムス 3mg 再開する。

胸部から骨盤までの画像診断では有意な原因が認められず、原因不明との判断である。現時点では治験薬との因果関係は不明である。

2013/3/7 (V4) 血中濃度 4.9ng/ml であったが腹水貯留のため治験薬 2mg/日のままとする。

2013/5/28 (V5) 実施。血中濃度 7ng/ml

2013/9/19 (V6) 実施。血中濃度 6.9ng/ml

2013/12/12 (V7) 実施。血中濃度 5.1ng/ml 再同意

2014/3/6 (V8) 実施。血中濃度 3.5ng/ml

2014/6/12 (V9) 実施。血中濃度 3.3ng/ml

2014/9/11 (V10) 実施。血中濃度 4.4ng/ml

2014/12/1 (V11) 実施。血中濃度 4.3ng/ml

#### 有害事象の有無と内容

口内炎【G2】、腹部痛【重篤/G3】、腹水貯留【G2】、右胸水増加【G2】、頭痛【G2】、嘔気【G1】、皮膚のかゆみ【G2】、感冒【G2】、下痢【G2】、たんぱく尿【G1】、高血圧【G2】、左胸水【G2】、慢性胃炎の増悪【G2】、細菌性胃腸炎【G2】、心窩部圧痛【G1】、顎関節症【G2】、上気道炎【G2】高血圧【非重篤・Grade2】右胸水増加【非重篤・Grade2】胸水穿刺。仕事の調節、全身状態の改善により軽減した。左胸水【非重篤・Grade1】右胸水に連動して出現した。

#### 症例背景

症例：002-024

年齢：43歳

原疾患：リンパ脈管筋腫症

合併症：気胸、労作時呼吸困難、脂質異常症

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

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

DLC0：6.43ml/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/ $\mu$ L

赤血球数：539 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数：557 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数：563 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L

赤血球数：556 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L

赤血球数：536 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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(四肢・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/ $\mu$ L

赤血球数：499 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L  
赤血球数：474 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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：-

エストロゲン測定：298pg/mL

プロゲステロン測定：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/ $\mu$ L

赤血球数：491 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

血小板：24.2×10<sup>4</sup>/μL

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+

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/μL

赤血球数：488×10<sup>4</sup>/μL

ヘモグロビン濃度：13.6g/dL

ヘマトクリット：40.3%

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/μL

赤血球数：506×10<sup>4</sup>/μL

ヘモグロビン濃度：13.9g/dL

ヘマトクリット：42.0%

血小板：28.0×10<sup>4</sup>/μL

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/ $\mu$ L  
赤血球数 : 491 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ L  
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mMRC 1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/ $\mu$ L

赤血球数：564 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

プロゲステロン測定：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/ $\mu$ L

赤血球数：565 $\times 10^4$ / $\mu$ 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<sup>4</sup>/μL  
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/μL  
赤血球数：594×10<sup>4</sup>/μL  
ヘモグロビン濃度：17.4g/dL  
ヘマトクリット：48.9%  
血小板：26.4×10<sup>4</sup>/μL  
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/μL  
赤血球数：577×10<sup>4</sup>/μL  
ヘモグロビン濃度：16.6g/dL  
ヘマトクリット：49.4%  
血小板：19.0×10<sup>4</sup>/μL  
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/ $\mu$ L  
赤血球数：574 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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

人さし指の創治癒炎症【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/ $\mu$ L

赤血球数：450 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ 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<sup>4</sup>/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L

赤血球数：458 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L

赤血球数：427 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L

赤血球数：478 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 $\times 10^4$ / $\mu$ 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 上前回受診時にくら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/l) 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、プロトコール規定により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

9. Tobino K, Johkoh T, Fujimoto K, Sakai F, Arakawa H, Kurihara M, Kumasaka T, Koike K, Takahashi K, Seyama K. Computed tomographic features of lymphangioliomyomatosis: evaluation in 138 patients. *Eur J Radiol.* 2015;84:534-41.
10. Suina K, Hayashi T, Mitani K, Suzuki K, Takahashi K, Seyama K. What's the role of sirolimus on the treatment of lymphangioliomyomatosis (LAM)?: Merely tuning up of LAM-associated dysfunctional lymphatic vessels rather than cyto-reduction? *Respir Investig.* 2014;52:274-6.
11. 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.
12. 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 lymphangioliomyomatosis. *Respir Investig.* 2013;51:175-83.
13. 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 lymphangioliomyomatosis. *Respir Med.* 2013;107:1253-9.
14. Ando K, Tobino K, Kurihara M, Kataoka H, Doi T, Hoshika Y, Takahashi K, Seyama K. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioliomyomatosis. *Eur J Radiol.* 2012;81:3925-30.

15. 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 lymphangioliomyomatosis in a patient with tuberous sclerosis complex: an autopsy case report with immunohistochemical and genetic analysis. *Hum Pathol.* 2012;43:1777-84.
16. 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 lymphangioliomyomatosis: 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。

## 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症例毎の報告書

研究分担者 井上 義一 ， 研究協力者 新井 徹， 杉本 親寿

松田 能宣， 佐々木 由美子， 広瀬 雅樹， 松室 昭子，  
審良 正則， 林 清二， 北市 雅則

施設名：独立行政法人 国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター

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、必要性

本施設は、MLSTS 医師主導臨床研究において、近畿地域の LAM 患者の臨床研究を担当するほか、2014 年 12 月シロリムスが発売になった後に引き続き LAM 化学療法の拠点として機能することが期待されている。シロリムスは、肺臓炎などの重篤副作用が見逃される懸念があり、安全性の確立が重要である。本研究の目的は、① 治験データを PMDA に報告し、薬事承認を得るとともに、② シロリムスの長期投与の安全性を確立する ③ 近畿に LAM 治療拠点を創ることである。

### B. 本医師主導臨床研究の計画と方法

本臨床研究は、ファイザー社、ノーベルファーマ社、の支援を得て実施されている多施設共同医師主導臨床研究である。新潟大学医歯学総合病院に研究調整事務局をおき、全国 9 施設で統一プロトコールに基づいて行われている。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-

研究調整委員会：プロトコールの立案、倫理申請、規制当局、製薬企業との連絡交渉を行う。

調整医師：中田 光、井上義一、瀬山邦明、田澤立之、高田俊範、GCP アドバイザー：三上礼子

情報センター：新潟大学医歯学総合病院医療情報部 EDC 作成、管理、データ解析 赤澤宏平、データマネージメントは、総合臨床メデフィが補助業務を担当する。

研究調整事務局：新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターに置く。

血清バイオマーカー測定 (VEGF-D)：井上義一

研究実施施設：北海道大学病院、東北大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、信州大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、新潟大学医歯学総合病院、広島大学病院、福岡大学病院

受託臨床試験機関 (CRO)：調整事務局業務をサポートする。総合臨床メデフィ社およびノーベルファーマ社に委託する。

試験薬提供：ファイザー社が提供する。

登録症例数：29