

Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhiko S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K: A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet.* 37: 478-485, 2005.

7. Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, Ito K, Mimori A: A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 23: 475-81, 2005.

2. 学会発表

国内

三森明夫: 膠原病に合併する TMA (ワークショップ招待講演). 第48回日本腎臓学会総会, 横浜, 7月, 2005 (ほか省略) 35 演題 (2005~2007)

海外

1. Takahashi Y, Suzuki A, Kunimatsu J, Yamashita H, Asao R, Kano T, Ito K, Mimori A: Prognostic factors of lupus nephritis other than renal pathology. 75th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Boston, November, 2007

2. Takahashi Y, Takagi K, Yoshida Y, Asao R, Kunimatsu J, Yamashita H, Suzuki A, Minemura N, Mimura T, Hara M, Ito K, Aotsuka S, Mimori A: Differential efficacy of steroid therapy for pulmonary arterial hypertension accompanied by mixed connective tissue disease and other rheumatic diseases. The 12th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Kuala Lumpur, Malaysia. Aug. 2006

3. Minemura N, Takahashi Y, Asao R, Kunimatsu J, Yamashita H, Suzuki A, Ito K, Mimori A: The

significance of measurement of (1→3)- β -D-glucan in the diagnosis and management of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases. The 12th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Kuala Lumpur, Malaysia. Aug. 2006

4. Kunimatsu J, Takahashi Y, Minemura N, Suzuki A, Nakajima K, Ito K, Mimori A: Assessment of cerebral hypoperfusion in polymyalgia rheumatica with ^{99m}Tc ECD single photon emission computed tomography. The 74th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Washington, DC. Nov. 2006

5. Nagatani K, Ito K, Nakajima K, Okawa-Takatsuji M, Kuroki H, Katsuragawa Y, Mimori A: Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and receive stimulating signal of APRIL. The 74th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Washington, DC. Nov. 2006

6. Nakajima K., Ito K., Okawa-Takatsuji M., Nagatani K., Takahashi Y., Fujii T., Katsuragawa Y., Kuroki H., Aotsuka S, Mimori A: Expression of BAFF and its receptors in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. The 73th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San Diego, California. Nov. 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

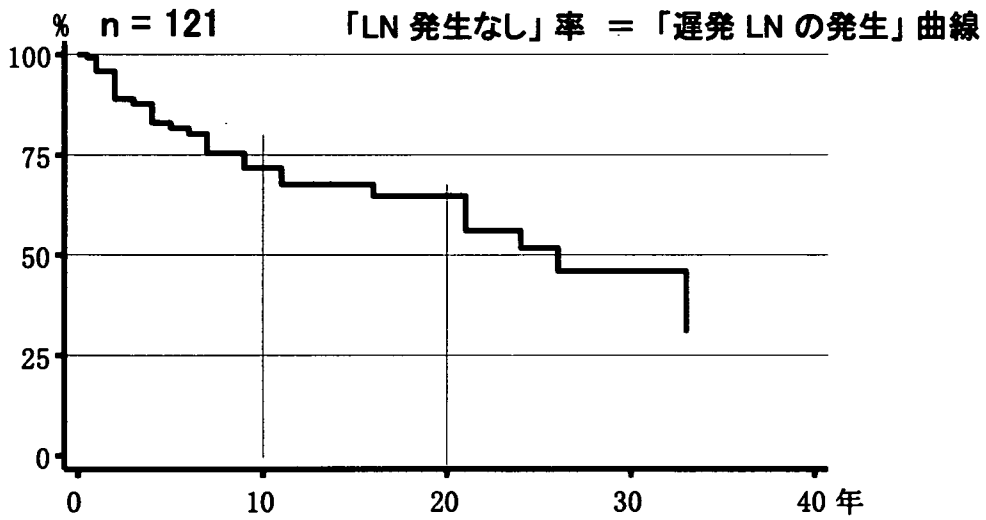
表 1 SLE 発症年令 LN 発症年令 LN 観察年数

自施設・全病歴 LN: 85 例			
I-LN (n = 34)	29 ± 15 才		20 ± 9 年
L-LN (n = 51)	25 ± 11 才	34 ± 12 才	13 ± 8 年
友の会・外来通院 LN: 125 例			
I-LN (n = 91)	30 ± 12 才		18 ± 9 年
L-LN (n = 34)	27 ± 12 才	34 ± 14 才	12 ± 8 年
10 大学・外来通院 LN: 171 例			
I-LN (n = 123)	28 ± 13 才		14 ± 8 年
L-LN (n = 41)	23 ± 10 才	31 ± 11 才	11 ± 6 年

表 2 最終観察時〜近接3年間〜の腎病態

R (renal remission) 、 MPD (mild persistent disease ; 尿蛋白持続) N (持続ネフローゼ) 、 CRF (Cr>1mg/dl)								
	n	R (or SACQ)	MPD	Flare	N	CRF	HD	無治療で悪化 除外例
自施設								
I-LN	31	22 (71%)	7	0	0 +	0 +	2 (6%)	3
L-LN	49	14 (29%)	8	2	4 +	11 +	10 (51%)	2
友の会								
I-LN	89	65 (73%)	7	10	0 +	4 +	2 (7%)	3
L-LN	33	11 (33%)	5	3	6 +	4 +	4 (48%)	1
10 大学								
I-LN	125	93 (74%)	16	6	3 +	7 +	0 (8%)	7
L-LN	41	16 (39%)*	9	6	3 +	7 +	1 (27%)*	1

図1 自施設: SLE 発症時 LN 無し、の群における



「LN の無い SLE」の過半数に、LN が後発する

後発の半数は、10 年以後に生じ、20 年以後も発生が続く

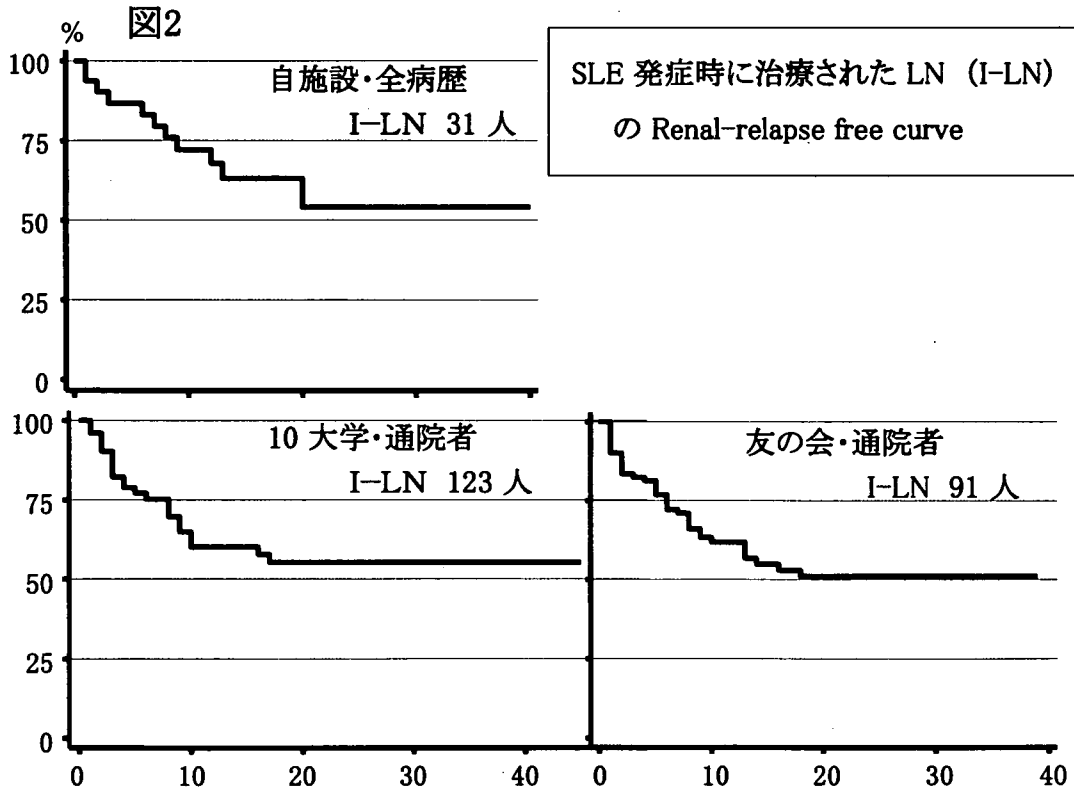


図4a 初期発症LN
remission (& SACQ)
10 大学・通院者

	remission (& SACQ)	MPD	N	CRF	HD
II	○○○○○○○○○○○○○○○○ ○○	○		○	
III	◎◎○○○○○○○○○○○○				
IV	◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎◎ ○○○○○○○○○○○○○○○○	◎◎○○○○○ ○○○○	◎◎○	△◎○○	(IVの15%)
V	◎○○○○○○○○○	○			
ND	◎○○○○○○○○○○○○○○ ○○○○○○○○○	○○○		◎△	

自施設病歴

II					△
III					
IV	○○○○○○○○○○○○○○	○○			
V	○○○○○	○			
ND	○○○○○	○○○○			○

◎ LN初期治療にIVCYを併用した症例 △ TTP合併

図4b 遅発LN
remission (& SACQ)
10 大学・通院者

	remission (& SACQ)	MPD	N	CRF	HD
II		○			
III	◎○○			○	
IV	◎◎◎	○○	○○	◎○○	○
V	○	○○			
ND	◎◎◎◎◎○○○○	◎○○○	○	○○○	

11/41= 27%

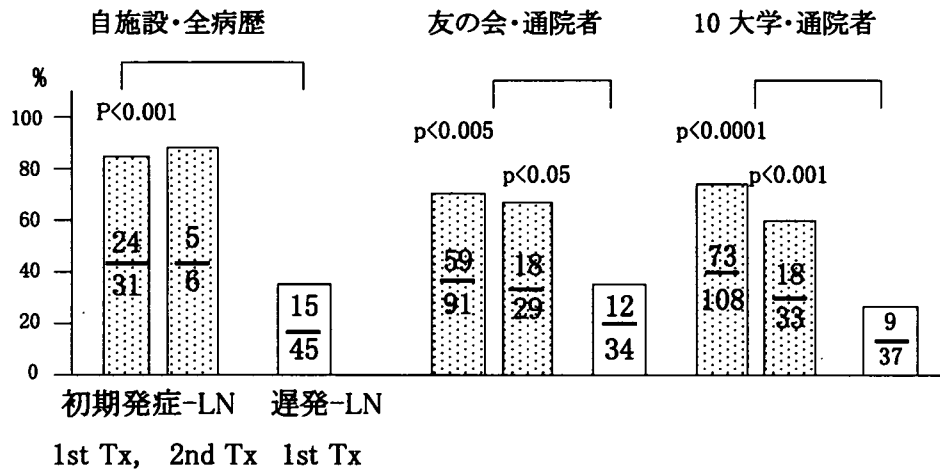
自施設病歴

II	○○			△	○○
III	○				
IV	○○○○○○	○○○○	○	△○○○○○○	○○○○
V	○○○	○○	○○	○	○○
ND	○○	○○	○	○○	○○

25/49= 51% (P<0.05)

◎ LN初期治療にIVCYを併用した症例 △ TTP合併

図3 LN 治療反応性: 治療介入 (Tx) 後の、5年寛解率



筋炎特異自己抗体の臨床および免疫遺伝学的特徴に関する研究筋炎

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨 本研究は、筋炎特異自己抗体の抗 SRP 抗体と抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体を同定し、その臨床的意義、免疫遺伝学的特徴を検討した。(1) 抗 SRP 抗体陽性 9 例 (25%) 血清が脱蛋白 7SL-RNA、13 例 (36%) 血清が 72, 54, 19, 9 kDa 蛋白を免疫沈降するなど、計 10 種類の免疫沈降パターンがみられた。臨床像の関連の検討では、d7SL-RNA、68kDa 蛋白を免疫沈降する全例に筋力低下、CK 高値を認めたが、DM 皮疹、悪性腫瘍は一例に認めなかった。抗 SRP 抗体には免疫学的多様性があり、その反応様式と臨床像との関連性が示唆された。(2) 抗 EJ 抗体陽性全 18 例が IP を持っていたが、経過は慢性型が特徴的であった。一方、筋炎 10 例中 9 例が DM 皮疹を持っていた。関節炎を 15 例 (83%)、発熱を 13 例 (72%)、レイノー現象を 6 例 (33%) に認めた。以上より、抗 EJ 抗体は慢性型 IP、DM と密接に関連し、他の抗 ARS 抗体とは異なる病像との関連が示唆された。(3) 筋炎を高頻度を持つ抗 Jo-1 抗体/抗 PL-7 抗体は DR4、間質性肺炎を高頻度を持つ抗 PL-12 抗体/抗 KS 抗体は、DR2 (DRB11501/1502) と関連していた。一方、治療抵抗性筋炎と関連する抗 SRP 抗体陽性例では DR8 (DRB1*0802/08032) が高頻度であった。筋炎特異自己抗体の関連臨床像と HLA クラス II との密接な関連が示唆された。

A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis : PM/DM) 患者血清中では、特異自己抗体が見出され、その臨床的有用性や病因的意義が注目されている。しかし、その臨床的意義、免疫学的性状、産生機序などは未だ不明な点も多い。本研究では、代表的な筋炎特異自己抗体である抗シグナル認識粒子 (Signal Recognition Particle: SRP) 抗体、抗 EJ (glycyl tRNA synthetase) 抗体の臨床的意義、筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴、を追究することを目的とした。

B. 研究方法

1) 慶應義塾大学病院および関連施設の膠原病患者のうち、15,000 例を対象とした。2) 自己抗体の分析: HeLa 全細胞抽出物 (非脱蛋白抗原)、あるいはフェノール抽出により脱蛋白した (deproteinized; d) 核酸成分抽出物を抗原とした免疫沈降法により、患者血清中の自己抗体が認識

する核酸成分、蛋白成分を分析した。3) HLA クラス II 遺伝子は患者末梢血白血球より抽出した genomic DNA を用い、PCR-RFLP 法などにより同定した。4) 抗 SRP 抗体、抗 EJ 抗体などの筋炎特異自己抗体陽性例の臨床症状、臨床検査所見などを履歴的に検討した。

C. 研究結果

【抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床的意義】1) RNA および蛋白-IPP 法による抗 SRP 抗体の 7SL-RNA、対応抗原各構成蛋白との反応性: 9 例 (25%) 血清が脱蛋白 (d) 7SL-RNA、13 例 (36%) 血清が 72, 54, 19, 9 kDa 蛋白を免疫沈降するなど、計 10 種類の免疫沈降パターンがみられた。一方、14kDa 蛋白は全ての抗 SRP 抗体陽性血清に認識されなかった。2) 抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床像との関連: 抗 SRP 抗体陽性全 36 例では筋力低下 (89%)、CK 高値 (88%) が高頻度であり、DM 皮疹 (12%)、悪性腫瘍 (9%)、重複症候群 (6%)、レイノー現象 (3%)、間質性肺炎 (30%)、関節炎

(14%)は低頻度であった。d7SL-RNA、68kDa 蛋白を免疫沈降する全例に筋力低下、CK 高値を認めたが、DM 皮疹、悪性腫瘍は一例にも認めなかった。72kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比し、筋力低下 (97% vs 40%)、CK 高値 (97% vs 40%) が有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。同様に、19k/9kDa 蛋白と反応する症例は非反応例に比し、筋力低下 (97% vs 57%)、CK 高値 (96% vs 57%) が有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。

【抗 EJ 抗体の臨床的特徴】1) 18 例血清が RNA 免疫沈降法で特徴的なパターンを示す glycylyl tRNA、蛋白成分の免疫沈降法で 75kDa 蛋白を免疫沈降した。2) 抗 EJ 抗体陽性 18 例中、筋炎を 10 例に認めたが、その中で 9 例が DM 特異皮疹を持っていた。全 18 例が IP を持ち、関節炎を 15 例(83%)、発熱を 13 例(72%)、レイノー現象を 6 例(33%)に認めたが、悪性腫瘍は一例も合併しなかった。診断は DM:9 例、特発性間質性肺炎 (IIP):7 例、PM:1 例、関節リウマチ:1 例であった。3) IP の臨床経過は、2 例が急性型、1 例が慢性型急性増悪であったが、15 例が慢性型を示した。IP の病変部位は全例が下肺野を中心とし、大多数の症例が拘束性障害と肺拡散能の低下を示した。肺組織所見は、NSIP、UIP が特徴的であった。

【筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴】1) 抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体陽性 14 例中 10 例(71%) が DRB1*0405 -DQA1*0303-DQB1*0401 ハプロタイプを持ち、健常人コントロール 22% に比べ、高頻度であった (odds ratio (OR) = 9、 $P = 0.001$)。14 例中 13 例 (93%) が DR4 陽性であった。2) 抗 PL-12 抗体陽性 8 例中 5 例(63%) が DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 ハプロタイプを持ち、健常人コントロール 9% に比べ、高頻度であった (OR=17.5、 $P = 0.002$)。抗 KS 抗体陽性 8 例中 7 例(88%)例が DR 2 (DRB1*1501/1502)を持ち、健常人コントロール 33% に比べ、高頻度であった (OR=15.4、 $P = 0.009$)。4) 抗 SRP 抗体陽性 20 例中 9 例 (45%) が DR 8 (DRB1*0802/08032)を持ち、健常人コントロール 20% に比べ、高頻度であった (OR=3.4、 $P = 0.03$)。

D. 考察

【抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床的意義】抗 SRP 抗体と d7SL-RNA・各構成蛋白との反応性について検討したところ、単一蛋白 (72kDa あるいは 54kDa) を認識するものから、異なるパターンで複数の蛋白を認識するものまで、その反応性は多様であった。自己免疫に抗原提示の変化が関与することが知られている。抗 SRP 抗体においても、多分子複合体のひとつの蛋白成分に対する免疫応答に始まり、その複合体の他の構成成分に対する抗体が産生されたものと考えられた (epitope spreading)。今後、抗 SRP 抗体産生過程の解析とともに、抗 SRP 抗体産生に関与する自己反応性 T 細胞や B 細胞活性化の検討が課題と考えられる。

本研究では、d7SL-RNA、68kDa 蛋白を認識する抗 SRP 抗体を持つ全例に筋力低下、CK 高値を認めたが、DM 皮疹、悪性腫瘍は一例もみられず、これらの症例が抗 SRP 抗体の臨床特徴をより強く反映する傾向にあることが示唆された。これらの RNA および各構成蛋白の分子構造と免疫学的性状との関連、自己抗原エピトープの解析が抗 SRP 抗体の産生機序および筋炎発症の原因を追究する上で重要な情報をもたらすものと期待される。

【抗 EJ 抗体の臨床的特徴】

抗 ARS 抗体陽性例の臨床特徴は、その中で多数を占める抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床特徴から、IP を併発する PM と関連する均質な病像を呈するとされてきた。しかし、近年、抗 PL-12 抗体、抗 KS 抗体のように、筋炎よりむしろ IP と密接に関連する抗 ARS 抗体の存在も明らかとなり、各抗体特異性による関連病像の相違も示されている。本研究により、抗 EJ 抗体は筋炎などの膠原病の臨床特徴を持たない IIP 症例にも検出されること、大多数の抗 EJ 抗体陽性筋炎例では DM 皮疹を有することが特徴と考えられた。今後、症例の集積により同抗体の臨床像をより明確にするとともに、その産生機序の追究が病因解明に重要な課題と考えられた。

【筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴】

PM/DM と HLA との関連はこれまで一定の成績が得られていない。その要因として、疾患が臨床的に

必ずしも均質でなく、個々の症例の臨床像がきわめて多彩なことが考えられる。筋炎特異自己抗体を用いることにより、より均質なサブセットを得ることができ、HLA との相関がより明確となることが推測される。米国人では、抗 Jo-1 抗体と DR3(DR*0301)、抗 SRP 抗体と DR5 との関連が報告されているが、日本人では抗 Jo-1 抗体と DR4、抗 SRP 抗体と DR8 と関連し、人種差による相違と考えられた。また、抗 ARS 抗体の中でも、間質性肺炎と関連する抗 PL-12/抗 KS 抗体は DR2 (DRB1* 1501/1502) と密接に関連し、特異臨床像の発現に免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。

E. 結論

【抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床的意義】抗 SRP 抗体は、d7SL-RNA と 6 種類のポリペプチドに対し、10 種類の免疫沈降パターンを示すことが明らかとなり、その反応性と臨床像との関連性が示唆された。SRP を構成する RNA および蛋白成分の分子構造と自己抗体の認識様式の検討は、自己抗体の産生機序、および PM の病態を追究する上で重要と考えられる。

【抗 EJ 抗体の臨床的特徴】抗 EJ 抗体は筋炎ばかりでなく、筋炎を持たない IP 例にも検出される。また、筋炎を持つ大多数例は DM 皮疹を有する。以上より、抗 EJ 抗体は慢性型 IP、DM と密接に関連し、他の抗 ARS 抗体とは異なる病像と関連する可能性が示唆された。

【筋炎特異自己抗体の免疫遺伝学的特徴】筋炎を高頻度を持つ抗 Jo-1 抗体/抗 PL-7 抗体と間質性肺炎を高頻度を持つ抗 PL-12 抗体/抗 KS 抗体は、異なる免疫遺伝学的背景と関連していた。一方、治療抵抗性筋炎と関連する抗 SRP 抗体陽性例では DR8(DRB1 *0802 /08032) が高頻度であった。筋炎特異自己抗体の関連臨床像と HLA クラス II との密接な関連が示唆された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato S, Takada T, Katsuki Y, Kimura N, Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Kuwana M.: Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup. *J. Rheumatol.* 35:142-146, 2008.
2. Sato, S., Kuwana, M., and Hirakata, M.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-Isoleucyl-tRNA Synthetase) autoantibodies. *Rheumatology*, 46:842-845, 2007
3. Hirakata, M., Suwa, A., Takada, T., Sato, S., Nagai, S., Genth, E., Song, Y.W., Mimori, T., and Targoff, I.N.: Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.*, 56:1295-1303, 2007
4. Kaneko, Y., Suwa, A., Ikeda, Y., and Hirakata, M.: Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literatures. *Mod. Rheumatol.*, 16:36-38, 2006
5. Nakamura, M., Tanaka, Y., Satoh, T., Kawai, M., Hirakata, M., Kaburaki, J., Kawakami, Y., Ikeda, Y., and Kuwana, M.: Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology*, 45:150-156, 2006
6. Sato, S., Hirakata, M., Kuwana, M., Suwa, A., Inada, S., Mimori, T., Nishikawa, T., Oddis, C.V., and Ikeda, Y.: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 52:1571-1576, 2005.
7. Hirakata, M.: Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. *Internal Med.*, 44:527-528, 2005
8. Okada, T., Noji, S., Goto, Y., Iwata, T., Fujita, T., Okada, T., Matsuzaki, Y., Kuwana, M., Hirakata, M., Horii, A., Matsuno, S., Sunamura, M., and Kawakami, Y.: Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with

pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int. J. Cancer.*, 116:925-933, 2005.

9. Sato, S., Hirakata, M., Kuwana, M., Suwa, A., Inada, S., Mimori, T., Nishikawa, T., Oddis, C.V., and Ikeda, Y.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23:609-615, 2005.

10. Kaneko, Y., Tanaka, K., Yoshizawa, A., Yasuoka, H., Suwa, A., Satoh, T., Iwanaga, S., Ogawa, S., Ikeda, Y., and Hirakata, M.: Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behcet's disease with immunosuppressive therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23:885-887, 2005.

2. 学会発表

1. Hirakata, M., Suwa, A., Takada, T., Kaneko, Y., Sato, S., and Kuwana, M.: Clinical features of Japanese patients with anti-asparagimyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic backgrounds. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

2. Takada, T., Hirakata, M., Katsuki, Y., Yaneko, Y., Kaneko, Y., Sato, S., Kuwana, M., Suwa, A., and Ishihara, T.: Myositis-specific autoantibodies are associated with specific histopathological characteristics on muscle biopsies. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

3. Suwa, A., Hirakata, M., Hasegawa, N., Kaneko, Y., Sato, S., Saito E, Wakabayashi, T., and Suzuki, Y.: Whole blood interferon-gamma assay is useful to assess the risk of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

4. Suwa, A., Hirakata, M., Sato T., Kaneko, Y., Sato, S., Kuwana, M., Sait, E., Wakabayashi, T., and Suzuki, Y. : N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary artery hypertension in connective tissue disease. 71st Annual Meeting of

American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

5. Shinji, S., Hoshino, K., Sato, T., Yamaguchi, Y., Suwa, A., Hirakata, M., and Kuwana, M.: Clinical Classification of Dermatomyositis Using Myositis-specific autoantibodies and newly found autoantibodies in patients with dermatomyositis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

6. Katsuki, Y., Hirakata, M., Kaneko, Y., Sato, S., Kuwana, M., Suwa, A., and Hardin, J.A.: anti-glycyl tRNA synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.

7. Hirakata, M., Harima, H., Takada, T., Sato, S., Kuwana, M., Suwa, A., and Hardin, J.A.: Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical associations in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.

8. Sato, S., Hanaoka, H., Katsuki, Y., Takada, T., Kimura, N., Kaneko, Y., Hirakata, M., and Kuwana, M.: Long-term effects of intermittent cyclical etidronate therapy on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: A seven year follow-up. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.

9. Hirakata, M., Suwa, A., Sato, S., Takada, T., Katsuki, Y., Kimura, N., Oka, H., Kaneko, Y., Nojima, T., and Hardin, J.A.: Genotypic features of Japanese patients with myositis-specific autoantibodies. 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2005 Nov, San Diego.

10. Sato, S., Kaneko, Y., Asano, K., Hasegawa, N., Suwa, A., Inada, S., and Hirakata, M.: Clinical and immunological characteristics in Japanese patients with idiopathic interstitial pneumonitis. 69th Annual

Meeting of American College of Rheumatology, 2005
Nov, San Diego.

11. Yasuoka, H., Ihn, H., Hirakata, M., Nishikawa, T.,
Ikeda, Y., Kawakami, Y., and Kuwana, M.: Analysis
of in vivo expression of a splice variant of
JNK-interacting protein 4 (JIP4) in dermal fibroblasts
of systemic sclerosis (SSc) patients. 69th Annual
Meeting of American College of Rheumatology, 2005
Nov, San Diego.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性の検討

分担研究者 高田 和生 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 講師

研究要旨 皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状である。本疾患の病態には肺胞・間質に多数浸潤している T リンパ球の強い関与が示唆されており、T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスが新規治療薬候補として注目されている。しかし不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性はなく、我々は研究者主導でその開発を進めた。まず当科におけるタクロリムス使用症例 10 例のデータの後ろ向き解析を行い、タクロリムスは糖質コルチコイドのみで治療が困難な全症例を救命し、病勢の安定化・改善をもたらし、患者負担を軽減し、更に安全性の面でも、糖質コルチコイドに見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も頻度も低く、重篤度も低いという所見が得られ、タクロリムスは糖質コルチコイドに比して、有効性および安全性において優れていると推定された。同解析結果にもとづき、次に効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠第 II/III 相多施設共同治験を計画した。希少疾患であること、および疾患の性質から、そのデザインにおいておよび被験者の安全性確保において配慮が必要であった。医薬品医療機器総合機構との対面助言における議論にもとづき計画を進め、最終的な治験デザインとして、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出（パート B）し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討することとされた。全 11 参加医療機関における IRB 承認の上 2007 年 6 月に治験届提出、2007 年 7 月より被験者登録を開始した。2008 年 2 月 15 日現在 6 例登録（うち 2 例脱落）となっている。医師主導治験の計画・実施にはまだ様々な障害が存在するが、日本医師会治験促進センターによる協力とともに、本研究班の分担研究者および所属医療機関の積極的な参加を得て、予定研究期間内に治験届提出・被験者登録開始された。予後不良で現在限られたエビデンスのもと免疫抑制薬が適切な用法用量設定も行われていないまま適応外使用されている本疾患において、注目されている新規治療法候補の有用性とそれを裏付ける質の高いエビデンスの提供が期待されている本治験の完遂が待たれる。

A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、短期死亡率が極めて高く予後不良である。一方、糖質コルチコイドによる初期治療開始後早期に免疫抑制薬を併用した場合には短期死亡率が改善されることが示唆されており、臨床の現場ではシクロスポリンやシクロホスファミド

などの免疫抑制薬が、限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で糖質コルチコイド開始時より併用されているのが現状である。本疾患の病態には、肺胞・間質に多数浸潤している活性化 T リンパ球の強い関与が示唆されており、T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されてきており、新規治療薬候補として期待されている。

しかし不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性はなく、従って我々は多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討することを目的とし、研究者主導でその開発を進めた。

B. 研究方法

(1) 単一施設における後ろ向き症例解析

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科において、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎症例に対してタクロリムスが最低4週間以上投与された10例（タクロリムス開始時年齢平均62.7歳、タクロリムス投与前間質性肺炎治療歴平均32.0ヶ月）において、救命効果・臨床反応・安全性の評価を行った。臨床反応の評価には以下の4項目における変動が解析された。

呼吸機能検査:肺活量(%VC)及び肺拡散能(%DLCO)の変動。

血清マーカー:間質性肺炎病変での再生II型肺胞上皮細胞に強く発現しており、間質性肺炎に特異性が高くその活動性も反映するシアル化糖鎖抗原であるKL-6の変動。

画像:高分解能肺CT所見の変動。
プレドニゾロン投与量:タクロリムス開始前1ヶ月と、開始後1ヵ月毎のプレドニゾロン総投与量の変動。

安全性の評価に関しては、入院および外来カルテにおける症状・徴候、検査結果における異常値の検索、そして外来主治医および入院中の担当医への問い合わせにより有害事象を抽出し、おのおのに関するタクロリムスとの因果関係を外来主治医および入院中の担当医の判断に基づき考察、そして重症度を有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版

(CTCAEv3.0 日本語訳) に沿って判定した。

(2) 効能追加申請のためのデータ取得を目的としたGCP 準拠の多施設オープンラベル臨床試験

日本医師会治験促進センター（治験推進研究事業採択課題）のサポートを受けながら計画を進めた。

① 治験実施計画の骨子作成

2006年3月末に行われた医薬品医療機器総合機構における対面助言での議論にもとづき、治験実施計

画の骨子を再考察し、一部変更を行い、2006年8月の追加事前面談において更なる指導を得た。

② 実施医療機関選定

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用しての実施医療機関公募を行った。公募期間中の2006年11月8日に実施医療機関選定前説明会を行い、最終的に2006年12月5日付けで施設を選定した。

③ 治験実施計画の骨子確定

2007年1月17日に治験実施計画に関する検討会を開催し、その後の考察を経て2007年2月末に確定した。

④ 治験関連資料作成

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他GCPにて規定される各種手順書などを含む書類の作成を行った。

⑤ 治験審査委員会審査

2007年3月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が行われ、全実施医療機関における治験審査委員会の承認を得た。

⑥ 治験届提出

2007年6月、治験計画届書を医薬品医療機器総合機構に提出した。

⑦ 被験者登録開始

2007年7月より、被験者登録を開始した。

(倫理面への配慮)

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成18年3月31日公布、厚生労働省令第72号、「GCP省令」)に準拠し、治験に参加することによって生じる被験者への不利益を最小限にとどめ、被験者の得る利益を最大限にするよう治験計画において配慮し、また被験者には倫理審査委員会の承認を得た同意文書及びその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意志による試験参加の同意を本人から文書で得ることとした。

C. 研究結果

(1) 単一施設における後ろ向き症例解析

糖質コルチコイドおよび免疫抑制薬抵抗例8例、および初期療法として糖質コルチコイドとともにタク

ロリムスが投与された2例における臨床効果を評価した(添付資料1表1)。タクロリムスの初期投与量は0.06~0.08mg/kg/日を目安として決められ(1日2回に分けて投与)、その後は副作用発現率が比較的低いとされる全血中濃度5~10ng/mlの範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき投与量調節が行われた。

【救命効果】10例全例において救命効果があり、全例で外来通院での診療が可能となった。経過観察中、2例が死亡した。1例はタクロリムス開始70週(16ヶ月)後に痰詰まりによると思われる窒息で死亡し、もう1例はタクロリムス開始148週(34ヶ月)後に急性呼吸不全で死亡した。

【呼吸機能】タクロリムス投与開始前後における同検査値の比較評価は6例において行われ、全例でタクロリムス開始後%VC、%DLCOが改善または安定化した(添付資料1図1)。シクロスポリン投与中に急性増悪を続けたDMに合併する1例では、タクロリムスに変更後間質性肺炎の安定化が達成され、当初6ヶ月間は%VC、%DLCOともに改善し、その後高分解能肺CTにおいて蜂窩織肺領域の拡大と共に両値とも緩徐低下した。

【血清KL-6値】間質性肺炎の活動性を反映する血清KL-6値は10症例中9例でタクロリムス投与開始後速やかに低下、1例においては併用するプレドニゾロンを増量しタクロリムスを継続したところタクロリムス投与開始20週後より著明に低下した(添付資料1図2)。また投与開始後同値が低下した9例のうち1例では、タクロリムス開始47週後より同値の緩徐上昇を認めているが、症状および高分解能肺CTでは著変を認めていない。

【高分解能肺CT】7例で改善し、1例で安定化した一方、1例では投与開始4週後のCTでは放射線透過性減弱領域の若干の拡大を認め、1例ではタクロリムス投与開始直後は安定化を見たが40週以降蜂窩肺領域の緩徐拡大を認めた。

【プレドニゾロン投与量】KL-6値上昇が続いたために2ヵ月後に投与量が増量された1例以外では全例において減量達成または必要最低限の維持量が継続された(添付資料1図3)。

【安全性】経過観察中2症例が死亡したが、いずれもタクロリムス投与開始後臨床的に安定または改善

を示した。1例はタクロリムス開始70週(16ヶ月)後に痰詰まりによると思われる窒息で死亡し、もう1例はタクロリムス開始148週(34ヶ月)後に急性呼吸不全で死亡した。後者では急性呼吸不全の原因として、安定期にあった間質性肺炎の急性増悪の可能性も否定できないと判断された。タクロリムス投与中に発症した感染症を、考察されたタクロリムスとの因果関係にかかわらず添付資料1表2にまとめた。いずれも抗菌薬あるいは抗ウイルス薬投与により治癒した。感染症以外の有害事象のうち、タクロリムスとの因果関係が「おそらくあり」または「明らかにあり」と考察された事象を添付資料1表3にまとめた。血清クレアチニン値上昇はタクロリムス投与量減量または自然経過にて改善、その他については無処置あるいは対症療法によりタクロリムスの継続が可能な程度であった。DMによる嚥下障害および痴呆のため誤嚥性肺炎を繰り返した1例では、胃瘻造設が適切と考えられたが、家族は誤嚥性肺炎の危険を認識した上で経口摂取を希望し、結果誤嚥性肺炎を複数回合併した。高分解能肺CTにおいても経過観察中蜂窩肺領域が徐々に拡大し、予想されるタクロリムスの間質性肺炎に対する臨床効果と更なる誤嚥性肺炎のリスクに対するタクロリムスの影響を考慮し、投与開始84週(19ヵ月)後タクロリムス投与は中止された。その他に、タクロリムスとの因果関係がありと考察された有害事象のためにタクロリムス投与が中止された症例はなかった。

(2) 効能追加申請のためのデータ取得を目的としたGCP準拠の多施設オープンラベル臨床試験

治験審査委員会提出版として確定した治験実施計画の要約を添付資料2に記した。以下に本治験の目的および概要を記す。

【本治験の目的】

タクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討する。

【本治験の概要】

本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス(基準開始用量として

0.075mg/kg/日、血中濃度 5~10ng/mL の範囲で投与量調節可) および糖質コルチコイド (プレドニゾン 1mg/kg/日で開始後漸減) 併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週) (パート A)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる

Historical control 群のデータ抽出 (パート B) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。本治験では、対象疾患が希少疾患であること、唯一適応承認を得ている糖質コルチコイド投与のみでは高い短期死亡率が予想されること、他に対照となりうる確立された治療薬がないこと等から、前向き無作為割付比較試験の施行は倫理的に不適切と判断し、上記デザインとした。

【実施の主体】

実施医療機関としては、本「自己免疫疾患に関する調査研究班」分担研究者の属する医療機関を中心とした 11 医療機関が選定された。

【進捗状況】

2007 年 7 月より被験者登録を開始し、2008 年 2 月 15 日までで計 6 例登録された (皮膚筋炎 3 例、clinically-amyopathic dermatomyositis 2 例、多発性筋炎 1 例)。本治験においては症例登録期間 18 ヶ月において計 20 例の登録を計画しており、7 ヶ月半経過した 2 月 15 日現在では予定 8.3 例に対して実績 6 例と集積率で予定を下回っている。全実施医療機関治験責任医師に対して 2007 年末に行った調査によると、症例登録開始後全 11 施設にて計 17 例の筋炎合併間質性肺炎症例が入院しており、そのうち 12 例で登録に至らなかった。その理由については、除外基準抵触がほとんどであった。

6 例のうち 2 例が治験薬投与開始後脱落した。1 例は治験薬投与開始 5 日目に呼吸症状・動脈血酸素分圧・胸部 CT 所見にて増悪を認め、原病の増悪の可能性とともに治験薬との関与も否定できないため治験責任医師により治験薬投与中止・治験中止の判断が下された。なお本件は重篤な有害事象として扱われ、その厚生労働大臣への報告対象に該当するかわいなきにつき全治験責任医師と協議を行ったが、既

知の事象でありまた重篤と判断した理由が「死亡」または「死亡につながるおそれのある症例」ではなかったことなどから報告対象には該当しないと判断された。またもう 1 例は治験薬投与開始 28 日後の胸部 CT 所見にて増悪を認め、治験薬投与開始 28 日後以降は併用禁止である糖質コルチコイドパルス療法が必要であると治験責任医師が判断し、よって治験中止とされた。

D. 考察

単一施設における後ろ向き症例解析では、データが比較試験より得られたものではないため有効性・安全性に関して既存治療法である糖質コルチコイドとの直接比較はできないが、タクロリムスは糖質コルチコイドのみで治療が困難な全症例を救命し、病勢の安定化・改善をもたらし、患者負担を軽減し、更に安全性の面でも、糖質コルチコイドに見られる重篤感染症などは認められず、またそれ以外の副作用も頻度も低く、重篤度も低いという所見が得られ、タクロリムスは糖質コルチコイドに比して、有効性および安全性において優れていると推定された。また、10 例のうち 7 例がシクロスポリン (少なくとも 6 週間以上投与) に対して抵抗性であったにも関わらずタクロリムスに対して良好な反応を示している。シクロスポリンの本疾患に対する有用性を示唆する後ろ向き解析報告が存在することから、タクロリムスのシクロスポリンに対しての優越性も示唆された。

効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠の多施設オープンラベル臨床試験の計画では、タクロリムスと糖質コルチコイドの併用療法という新規治療法候補の臨床開発においては対象疾患の性質上治験としては同治療法候補を用いた単群のみによる臨床試験とすることは止むを得ないことと考察された。その一方、効能追加承認申請を行うにおいては、既承認治療法である糖質コルチコイド単独療法に対し有用性において優れているか否かを検討するためのデータを入手する必要があると考察されたため、糖質コルチコイド単独による初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを収集することとし、またその際得られるデータはいずれ効能追加承認申請に用いられる可能性があ

ることから、品質保証の必要があり、したがって本臨床研究の一部として行われることとした。

Historical control 群データ入手においては、本治験の主要評価項目が生存率であることから、死者に関するデータ入手が不完全な場合、該当症例の完全網羅が達成できず、Historical control 群設立に selection bias が不可避となってしまう、結果として本新規治療法候補の既承認治療法に対する有用性の検討に著しい障害が生じる可能性が高いと考えられ、配慮が必要であった。

効能追加申請のためのデータ取得を目的とした GCP 準拠の多施設オープンラベル臨床試験の運営では、2008年2月15日現在予定症例集積率を下回っており、その原因としては除外基準抵触が最も多かった。前治療や治験薬による副作用の観点からの基準への抵触が多かったが、これらについては本治験の科学的・倫理的妥当性に影響するものであることから止むを得ないと考察された。既に2例において経験されたが、本治験参加中に肺病態が増悪する患者においては、(1) 原病の増悪、(2) 感染症、(3) 治験薬を含む薬剤に起因する肺病態の出現など複数の原因が考えられ、各症例ごとに検討されなければならない。そして(3)の可能性が否定できない症例では厚生労働大臣への報告対象となる場合がある。

E. 結論

不採算性などのため製薬会社主導開発の可能性のない希少疾患における新規治療法候補の臨床開発を研究者主導で進め、GCP 準拠多施設共同治験を計画・実施している。希少疾患であること、および疾患の性質から、治験実施計画において、治験の科学性および倫理性を維持するために様々な配慮が必要であった。また、希少疾患における医師主導治験は本研究班のような組織の協力なくしては実現不可能であることも強く認識された。

予後不良で現在限られたエビデンスのもと免疫抑制薬が適切な用法用量設定も行われていないまま適応外使用されている本疾患において、注目されている新規治療法候補の有用性とそれを裏付ける質の高いエビデンスの提供が期待されている本治験の完遂が待たれる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Takada K, J Kishi, N Miyasaka, "Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study". *Mod Rheumatol*. 17: 123-30, 2007.

・ Takada K, K Nagasaka, N Miyasaka, "Polymyositis/Dermatomyositis and interstitial lung disease; A new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants". *Autoimmunity*, 38(5): 383-92, 2005.

2. 学会発表

・ Takada, K., N. Miyasaka, "Benefit of adding immunosuppressive drugs to corticosteroid very early in the treatment of interstitial lung disease in polymyositis/dermatomyositis: implication for clinical trial designing for immunosuppressive drugs". American College of Rheumatology 69th Annual Scientific Meeting. November 2005. *Arthritis Rheum*, 52: S315, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 タクロリムス投与症例 (n=10) の患者背景

	年齢*/性別	原病	IP 発症† (月)	タクロリムス開始前		タクロリムス開始時		KL-6 値 (U/ml)	タクロリムス治療 治療期間 (月)
				IP 罹病 期間‡ (月)	IP 治療	プレドニゾン 投与量 (mg/日)	タクロリムス 投与量 (mg/日)		
症例 1	69/女性	DM	4	8	PSL/CyA/CYC	25	5	1680	40
症例 2	58/女性	PM	18	26	CyA/CYC	12.5	3	1260	34
症例 3	58/女性	DM	0	23	PSL/CyA/CYC	10	4	1210	27
症例 4	67/男性	DM	4	2	CyA	15	3	1030	19
症例 5	64/女性	DM	3	97	PSL/CyA/CYC	7	3	669	16
症例 6	65/女性	DM	-2 (IP 先行)	6	PSL/CyA	45	3	2590	15
症例 7	71/女性	DM	0	6	-	50	3	2260	4
症例 8	46/女性	DM	0	4	-	45	2	573	3
症例 9	63/女性	DM	5	146	PSL/CyA/CYC	30	2	1670	2
症例 10	62/女性	DM	1	3	PSL	30	2	1590	2

* タクロリムス開始時年齢

†DM・PM 発症後、治療を必要とする IP 発症までの期間

‡治療を必要とする IP 発症後、タクロリムス投与開始までの期間

PM:多発性筋炎、DM:皮膚筋炎、IP:間質性肺炎、PSL:プレドニゾン大量療法、CyA:シクロスポリン、CYC:シクロホスファミド

表 2 タクロリムス投与中に発症した感染症

感染症	数	重症度*	症例	詳細
ウイルス性上気道炎	2	Grade 2	症例 6, 9	
帯状疱疹	1	Grade 2	症例 7	初期治療としてタクロリムスおよびプレドニゾン大量療法開始後、プレドニゾン漸減中(30mg/日の時点)に発症した、片側単神経根領域に局限した帯状疱疹
蜂窩織炎	1	Grade 3	症例 4	DM による難治性皮膚潰瘍があり、同部の不潔管理による蜂窩織炎
骨髄炎	1	Grade 3	症例 4	DM による、肘関節伸側の骨まで達する難治性潰瘍に合併した骨髄炎
感染性静脈炎	1	Grade 3	症例 5	末梢静脈ライン挿入部位の不潔管理による静脈炎
誤嚥性肺炎	1	Grade 3	症例 5	DM による嚥下障害あり
	5	Grade 3	症例 4	DM による嚥下障害および痴呆のため誤嚥性肺炎の危険が大きく、胃瘻造設が適切と考えられたが、家族が誤嚥性肺炎の危険を認識した上で経口摂取を希望し、誤嚥性肺炎を複数回合併

*有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAEv3.0 日本語訳)⁷に沿って判定

表 3 タクロリムス投与中に発症し、タクロリムスとの因果関係が「おそらくあり」または「明らかにあり」と考察された、感染症以外の有害事象

有害事象	数	重症度*	症例	詳細
頭痛	1	Grade 1	症例 9	投与量変更なく経過観察にて軽快
血清クレアチニン値上昇	3	Grade 1	症例 2, 4, 6	投与量減量または変更なく経過観察にて改善
耐糖能異常	1	Grade 1	症例 2	経口血糖降下薬単剤追加にて改善
高血圧	2	Grade 2	症例 2, 7	降圧薬増量または単剤追加にて改善
振戦	1	Grade 2	症例 7	投与量変更なく経過観察にて改善

*有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAEv3.0 日本語訳)⁷に沿って判定

図1 タクロリムス投与症例 (N=6) における呼吸機能検査値の変動

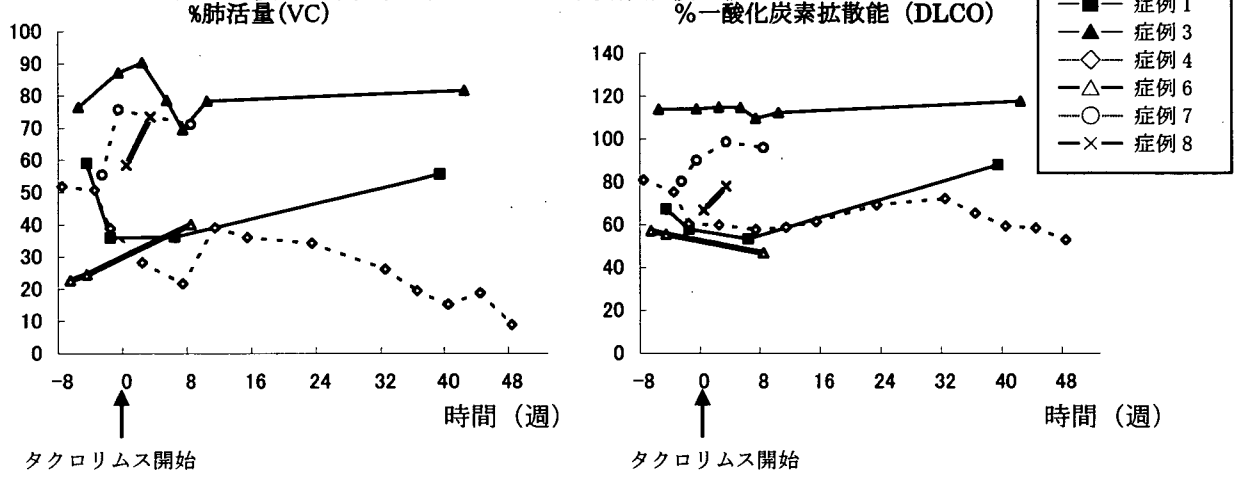
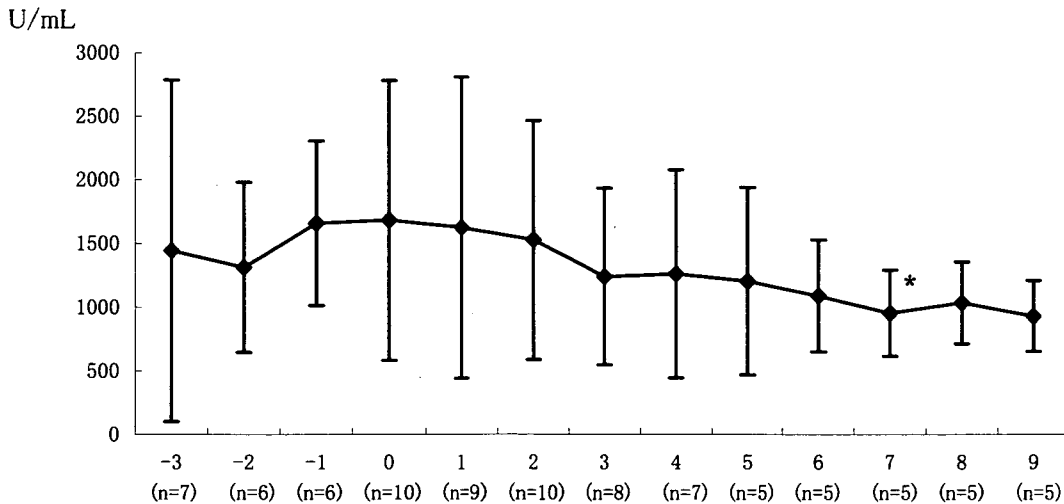
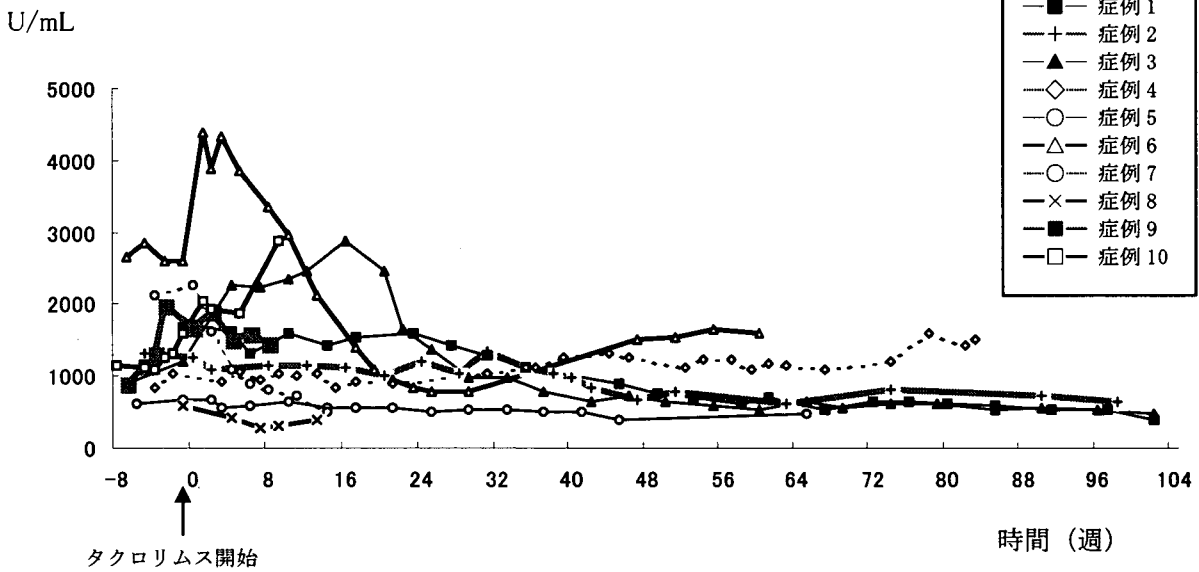


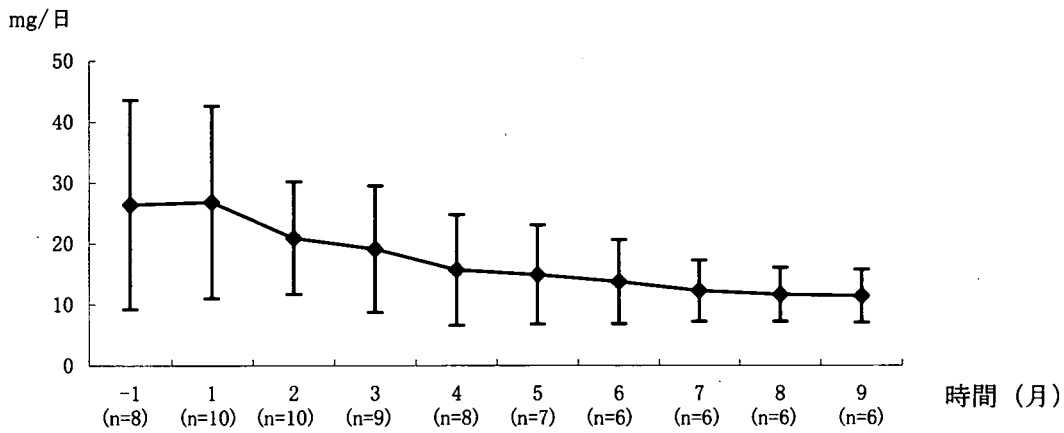
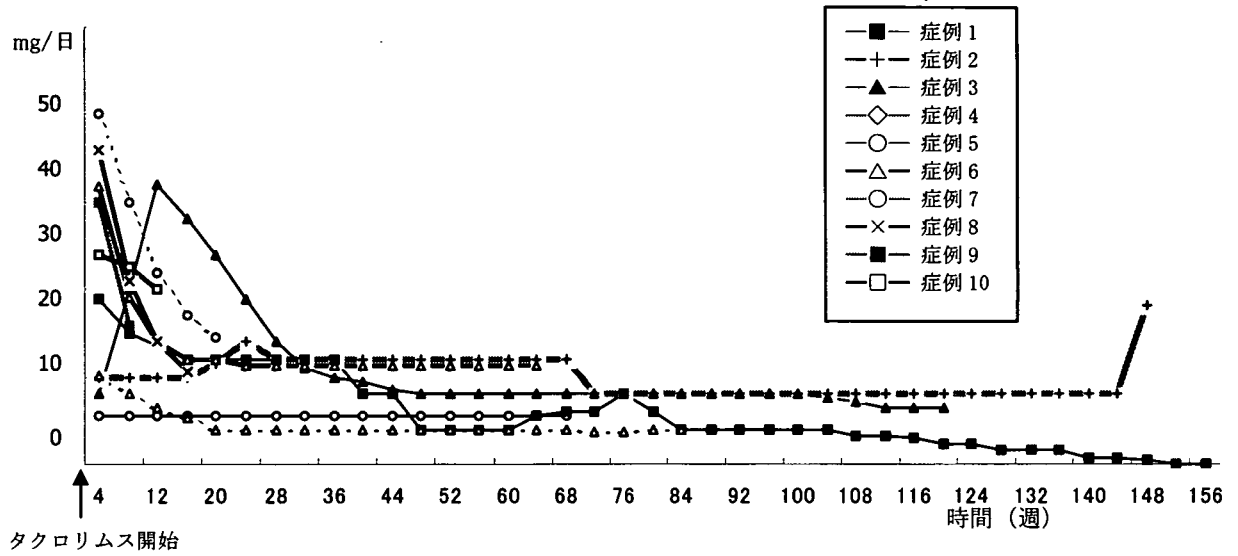
図2 血清 KL-6 値の変動



Mean ± SD.

* タクロリムス開始時(時間 0 月)と比較して p=0.0431 (Wilcoxon の符号付順位検定) 時間 (月)

図4 東京医科歯科大学データ：タクロリムス投与症例におけるプレドニゾン投与量の推移



Mean ± SD.

添付資料 2

「パート A: オープンラベル治療群データ収集」実施計画の要約

項目	内容
開発の相目	第II/III相
対象	タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎 (polymyositis; PM)・皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) (皮膚限局型皮膚筋炎 (clinically-amyopathic dermatomyositis) を含む) に合併する間質性肺炎 (interstitial pneumonitis; IP) に対する有効性および安全性を検討する。
選択基準	PM・DMに合併するIPの初発、または寛解・安定化後の再発のために治療を必要とする患者 (1) Bohan and Peterによる診断基準 ^{1,2} において、PMまたはDMの「probable」または「definite」の基準を満たす、またはSontheimerにより提案された定義(Sontheimer, 2002 85 /id)によりCADMと分類される(ただし発病からの期間は問わない) (2) 肺高分解能CT(治験薬投与開始前6週(42日)以内に得られたもの)が、以下にあげた特徴的な所見をとり(すべての所見を持つ必要はない)、放射線科医によりIPの診断に合致するとされる。ただし、肺高分解能CT所見として均等影(コンソリデーション)のみを呈する症例は、既に肺生検によりBOOP以外のIP病理組織型が認められた場合を除いて除外する。 ・ 両側性で中下肺野を中心とした胸膜直下の陰影分布 ・ 網状線状影 ・ 蜂巣肺 ・ 牽引性気管支炎・細気管支拡張 ・ すりガラス陰影 ・ 均等影(コンソリデーション) (3) 以下の(ア)を満たし、更に(イ)、(ウ)、(エ)または(オ)の少なくとも一つを満たす((ア)、(イ)、(ウ)および(エ)は治験薬投与開始前2週(14日)以内に得られた所見より判断する) (ア) 血清KL-6値が基準範囲上限を超える (イ) Mahler Baseline Dyspnea Indexの「問2」で「2」以下の労作時呼吸苦の存在 (ウ) 動脈血ガス分析におけるPaCO ₂ 上昇を伴わないPaO ₂ の低下(<80mmHg) (エ) 呼吸機能検査において%VC<80または%DLCO<65 (オ) 治験薬投与開始前12週(84日)以内に、以下のいずれかを認める ① 吸機能検査において、%VCまたは%DLCOの1割以上の増悪 ② 胸部CTにおける間質性肺炎所見の明らかな増悪(放射線科医による) (4) 満16歳以上満75歳未満(同意取得時)
除外基準	(6)～(9)の下線部に該当する基準の確認については、治験薬投与開始前2週(14日)以内に実施された臨床検査結果より判断する。 (1) 治験薬投与開始前4週(28日)以内にプレドニゾン換算で0.6mg/kg/日以上副腎皮質ステロイド薬が8日以上投与された (2) 治験薬投与開始前12週(84日)以内に副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬が投与された (3) 薬剤性間質性肺炎(抗生剤、漢方薬、抗癌剤、メトトレキサートなど)、塵肺(アスベスト、珪肺など)、過敏性肺炎(夏型、鳥飼病など)、放射性肺炎を、臨床的に否定・除外できない (4) %VC<45、%DLCO<30、または肺高分解能CTにおいて蜂巣肺のみを呈する (5) 肺炎を合併する (6) 糖尿病を合併する(ただし、その原因が副腎皮質ステロイド薬によると考察され、コントロール良好(HbA _{1c} が6.5%未満)である場合を除く) (7) 血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上 (8) 肝機能障害(AST(GOT)またはALT(GPT)が測定機関の基準範囲上限の2.5倍以上)を有する(ただし、その原因が筋炎によると考察され、筋逸脱酵素値の上昇も認められる場合を除く) (9) 高カリウム血症(血清カリウム値が測定機関の基準範囲上限を超える)を有する (10) 虚血性心疾患、加療を要する不整脈、心不全の合併およびその既往、加療を要する肺高血圧症を有する (11) 悪性腫瘍の合併およびその既往を有する(ただし、5年以上治療が行われず、再発が認められない症例を除く) (12) 重篤な感染症を有する (13) 治験薬投与開始前4週(28日)以内の検査で抗HIV抗体、HBs抗原または抗HCV抗体が陽性となった (14) 重篤な薬剤過敏症の既往を有する (15) 妊娠あるいは授乳中である、治験期間中に妊娠を希望する、または治験期間中に配偶者の妊娠を希望する (16) 過去26週(182日)以内に治験または製造販売後臨床試験に参加した経験がある (17) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験に組入れることを、医学的根拠から不適当と判断する
治験デザイン	タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群による多施設共同オープン試験
治験薬	タクロリムス水和物 カプセル0.5mg: タクロリムスとして0.5mg含有する淡黄色硬カプセル タクロリムス水和物 カプセル1mg: タクロリムスとして1mg含有する白色硬カプセル

添付資料 2

項目	内容
用法・用量	基準開始用量として0.075mg/kg/日を1日2回に分けて投与することとし、定期的に全血トランプ濃度の測定を行い、臨床反応・忍容性に応じて最大投与量0.3mg/kg/日、全血トランプ濃度5~10ng/mLの範囲で、投与量調節を可とする。
併用薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイド薬を、プレドニゾン換算で0.6mg/kg/日以上1.0mg/kg/日以下で臨床的に可能である最大量を初期投与量とし、治験薬投与開始後4週間はできる限り同量を維持し、理学的所見、検査所見の改善または安定が認められれば、その後4週間に10%の割合を目安に漸減する。 初期投与量に対して反応が悪い場合には、治験薬投与開始4週間後までであれば、副腎皮質ステロイド・パルス療法を2回以内で使用可能とする。 治験期間中臨床的に必要であると考えられれば、投与量がプレドニゾン換算で1mg/kg/dayを超えない範囲で増量可能とした。
投与期間	52週間
目標症例数	20例
評価項目	<p>1) 有効性評価</p> <p>(1) 主要評価項目： ・ Overall survival</p> <p>(2) 副次的評価項目： ・ Progression-free survival 複合 Endpoint である「増悪(“Progression”）」を以下のように定義し、「Progression-free survival」を評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 死亡 または 増悪：以下の①、②、③の全てを満たす症例、または①を満たさないが②および③を満たし「IPの増悪」の判断のもと併用禁止薬^{注)}が使用された症例で Endpoint 評価委員会が①と同等以上の増悪であると判定する場合 <ol style="list-style-type: none"> 次のいずれかまたは両方を満たす <ol style="list-style-type: none"> %FVC における治験薬投与開始前値からの10%以上の低下 安静時 P[A-a]O₂ における治験薬投与開始前値からの15mmHg以上の上昇 胸部 CT における間質性肺炎所見の明らかな増悪（直近のものとの比較）（放射線科医による） ニューモシチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などの感染症を臨床的に除外・否定できる <p>注) 以下のうちいずれかが使用された場合は該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬 ステロイド大量療法 <ul style="list-style-type: none"> パルス療法：治験薬投与開始後29日目以降 プレドニゾン換算で1mg/kg/day超の副腎皮質ステロイド薬の投与（パルス療法に関しては7.3(1)-④に定める通りである） 大量免疫グロブリン療法 血漿交換療法 <p>・ Overall survival に関しての、以下の亜群間における比較（サブグループ解析）による、治療効果予測因子の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 肺高分解能 CT 所見より類推される肺病理組織型（肺病理組織標本が得られている被験者においては各実施医療施設における病理診断結果）による亜群 抗 Jo-1 抗体の有無による亜群 VC (% of predicted)、DLCO (% of predicted) それぞれの治験薬投与開始前値で分けられる治療開始前疾患重症度による亜群 <p>・ 呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動</p> <p>・ 呼吸症状の変化</p> <p>・ ADL および QOL 指標の変動</p> <p>・ 胸部 CT 所見の変化</p> <p>・ 副腎皮質ステロイド薬用量</p> <p>2) 安全性評価 有害事象および臨床検査値異常</p>