

観察項目スケジュール	<ol style="list-style-type: none"> 1) 患者背景 (年齢, 性別, 既往歴, 合併症, ループス腎炎罹病期間, SLE 診断確定からの期間, 腎生検/所見(WHO 分類)) 2) 服薬状況 3) 入院・外来の情報 4) 有効性観察項目 (主要評価項目及び副次的評価項目) <ol style="list-style-type: none"> a) 免疫学的検査: 抗dsDNA 抗体, 抗ssDNA 抗体, 抗DNA 抗体, 補体 (C3, C4, CH50), 抗RNP抗体, 抗Sm抗体, 抗リン脂質抗体, ループスアンチコアグラント, 抗SSA抗体, 抗SSB抗体 b) SLEDAI 観察項目 c) BILAG評価項目 d) SLICC/ACR damage indexによる臓器障害度観察項目 e) ステロイド投与量 5) 一般検査: 血圧, 体重 6) 随伴症状・感染症 7) 臨床検査 <ol style="list-style-type: none"> a) 血液学的検査 (赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分画) b) 血液生化学的検査 [AST(GOT), ALT(GPT), ALP, LDH, γ-GTP, 総ビリルビン, 血清クレアチニン, 尿素窒素, 尿酸, 総蛋白, アルブミン, β2-マイクログロブリン, アミラーゼ, 空腹時血糖(FBS) もしくは食後血糖(BS), HbA1c, グリコアルブミン, 総コレステロール, 中性脂肪, 血清電解質 (Na, K, Cl, Mg, Ca)] c) 尿検査 (糖定性, ウロビリノーゲン定性, N-アセチルグルコサミニダーゼ (NAG) ,β2-マイクログロブリン) 8) 心電図検査 9) 胸部X線検査 10) 生理の情報 11) 血中プロテアソーム活性 12) その他 <p>以下の検査について, 該当する随伴症状又は心電図異常所見を認めた場合, 可能な限り実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 胸部X線 (呼吸器系の症状又は心電図異常所見を認めた場合) b) 心エコー (心症状又は心電図異常所見を認めた場合) c) 脳CT, 脳MRI (中枢神経症状を認めた場合) d) 便潜血 (消化器症状が発現した場合) <p>登録前評価項目および治療期間中の検査と評価項目は下表のスケジュールに沿って行うこと。</p>
------------	--

		登録前 (D -14 ~-7)	観察期										
			0週	4,8, 11 日	2週	4週	32 36 39 日	6週	8週	12週	16週	20週	24週
被験者 背景	同意年月日	○											
	生年月日	○											
	病歴	○											
	ACR 基準	○											
	選択除外基 準	○											
理学所 見	身長	○											
	体重	○											
	体表面積	○											
	P.S.	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	血圧	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	脈拍数	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	体温	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
自他覚所見 (Common Toxicity Criteria Adverse events , version 3.0 に記 載される事項につい て)		○	○										
妊娠反応		○	○			○			○				
血液一 般	白血球数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	白血球分画	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	赤血球数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	ヘモグロビ ン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血小板数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生 化学	血清総蛋白	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	アルブミン	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	総ビリルビ ン	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	ALP	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	GOT	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	GPT	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	γ-GTP	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
	LDH	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○
BUN	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○	

		血清クレアチニン	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		Na	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		K	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		Cl	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		Ca	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		CRP	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		BNP	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
		KL6	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○		
	感染症	β-d グルカン	○				○			○	○		○	○		
		CMV 白血球抗原	○					○			○	○		○	○	
	心機能	ECG	○								○					
		EF(%)	○									○				
	肺機能	PCO2	○									○				
		X-ray	○										○			
	尿検査	クレアチニン・クリアランス	○										○			
		蛋白	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○	○	
		尿糖	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○	○	
		ウロビリノーゲン	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○	○	
	薬力評価	抗 dsDNA 抗体	○				○				○	○		○	○	
		C1q	○					○				○	○		○	○
		C3	○					○				○	○		○	○
		C4	○					○				○	○		○	○
		CH50	○					○				○	○		○	○
		リンパ球サブセット*	○					○				○	○		○	○
		IgG	○					○				○	○		○	○
		疾患活動性尺度： SLEDAI、 SLE Flare Index、 BILAG 及び PGA	○					○				○	○		○	○
		SLCC/ACR 障害指数	○													○
	mRNA 発現*															

*任意項目

<p>目標症例数と設定根拠</p>	<p>本研究におきましては厚労科研という限られた財源での医師主導治験であるということ、また、今回の治験のための対象症例の選択基準を当初より厳しく制限したことにより、実際に2年間で集めることのできる症例数の現実性という点からも、症例数はおのずと14例までとなり、これでプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験をやるためプラセボ7例対実薬7例のデザインとなる。</p>
<p>用量調整と投与延期</p>	<p>各投与前に、有害事象の評価を行い関連する有害事象（既存の有害事象の悪化又は発現）が認められた場合には、以下の通り管理する（ただし、ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛及び末梢性感覚ニューロパシーを除く）：</p> <p>a) 発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、5日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数$<30,000/\mu\text{L}$、又は担当医師によりボルテゾミブに関連があると判定されたGrade 3以上の非血液毒性の発現がみられた場合は、投与を中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非血液毒性については、Grade 2以下に回復するまで最長2週間、ボルテゾミブの投与を中断する。 ・ 血液毒性については、ANC$\geq 750/\mu\text{L}$、血小板数$\geq 30,000/\mu\text{L}$に回復するまで最長2週間、ボルテゾミブの投与を中断する。 <p>b) ボルテゾミブの投与を中断しても上記毒性の回復が認められない場合は、被験薬の投与を中止する。</p> <p>c) 上記毒性の回復が認められた場合は、以下の通り、約25%減量してボルテゾミブの投与を再開する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 中断前に1.3 mg/m²の投与を受けていた場合は1.0 mg/m²に減量する。 ・ 前回の減量後に1.0 mg/m²の投与を受けていた場合は0.7 mg/m²に減量する。 ・ 前回の減量後に0.7 mg/m²の投与を受けていた場合はボルテゾミブの投与を中止する。0.7 mg/m²未満への減量は認められない。 <p>上記有害事象による減量後、ボルテゾミブの再増量を行うことはできない。</p> <p>各サイクル中のボルテゾミブ投与日（各サイクルの1日目を除く）の血液学的検査の結果は以下の基準を満たしていなければならない：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血小板数 $\geq 30,000/\mu\text{L}$ ・ ANC $\geq 750/\mu\text{L}$ <p>上記基準を満たしていない場合は、ボルテゾミブの投与を最長2日間延期することができる。2日間を超える延期を要する場合はその投与をスキップし、当該サイクル内でスキップした分の投与は行</p>

われないこととする。ボルテゾミブについては、Gradeを問わずリンパ球減少症によるサイクルの延期や治験薬の投与中止の必要はない。

神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパシーによる用量調節

ボルテゾミブに関連する神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパシーを発現した患者は、表1に従い管理する。神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパシーによる減量後の再増量及び投与スケジュールを元に戻すことはできない。

表. 1: 神経障害性疼痛又は末梢性感覚ニューロパシー発現患者の管理

		0	1	2	3	4
正常			症状がない； 深部腱反射消失又は知覚異常（疼きを含む）があるが機能障害はない	知覚変化又は知覚異常（疼きを含む）による機能障害はあるが、日常生活に支障がない	日常生活に支障がある知覚変化又は知覚異常	活動不能/ 動作不能
0	なし	措置なし	措置なし	1段階減量	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	ボルテゾミブ投与中止
1	機能障害のない軽度の疼痛	措置なし	措置なし	1段階減量	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	ボルテゾミブ投与中止
2	中等度の疼痛；疼痛又は鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活に支障がない	1段階減量	2段階減量	投与中断；2段階減量	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	ボルテゾミブ投与中止
3	高度の疼痛；疼痛又は鎮痛薬使用により日常生活に支障がある	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	投与中断；2段階減量；投与スケジュール変更*	ボルテゾミブ投与中止	ボルテゾミブ投与中止
4	活動不能/動作不能	ボルテゾミブ投与中止	ボルテゾミブ投与中止	ボルテゾミブ投与中止	ボルテゾミブ投与中止	ボルテゾミブ投与中止

投与中断 = 毒性がGrade 1以下に回復するまでVELCADEの投与を中断。

VELCADEの週2回投与（1, 4, 8, 11日目投与）から週1回投与（1, 8日目投与）に投与スケジュール

VELCADE 1.3 mg/m²の投与を受けている患者については、「1段階減量」はVELCADE 1 mg/m²への減量を意味し、「2段階減量」はVELCADE 0.7 mg/m²への減量（表に示されている場合は投与スケジュールも変更）を意味する。VELCADE 1 mg/m²の投与を受けている患者については、「1段階減量」はVELCADE 0.7 mg/m²への減量を意味し、「2段階減量」はVELCADE 0.7 mg/m²への減量に加えて必ず投与スケジュールの変更を行わなければならないことを意味する。VELCADE 0.7 mg/m²の投与を受けている患者については、「1段階減量」及び「2段階減量」とともに投与スケジュールの変更を行わなければならないことを意味する。

	<p>表1に従い、例えば、Grade 2の末梢性感覚ニューロパシー（知覚変化又は知覚異常による機能障害はあるが、日常生活 [ADL] には支障がない）とGrade 1の神経障害性疼痛（機能障害のない軽度の疼痛）がみられた患者では、ボルテゾミブの用量を1段階減量する。</p>
併用療法	<p>本試験開始後の新たなステロイド（貼付剤，吸入剤等局所投与のものを除く）の追加及び増量は行わないこととするが，減量は可とする。また，嘔吐等の有害事象発現によりステロイドの経口摂取が困難な場合に限り，静注への用法変更を可とするが，当該有害事象消失時には速やかに用法変更前の用法・用量に切り替えるものとする。</p> <p>1) 併用禁止薬剤等</p> <p>被験薬投与期間中，以下の薬剤・治療及び他の治験薬との併用は行わないものとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> a) B細胞標的免疫抑制剤（リツキシマブ、ベリムマブ等） b) ステロイドパルス療法 c) 血液浄化療法（血漿交換療法，免疫吸着療法など）または血液透析療法 d) 入院を要する外科的治療（手術等） e) カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン，トリウムテレン）[高カリウム血症が発現することがある。] f) 生ワクチン[類薬による免疫抑制下で，生ワクチンを接種すると発症するとの報告がある。] g) 他の治験薬 h) 生物学的製剤 i) サリドマイド、抗マラリア薬 <p>2) 併用制限薬剤</p> <p>以下の薬剤は，被験薬投与前よりの投与薬に関しては併用可能であるが，被験薬投与期間中の用量の変更及び新規の投与は行わないこととする。</p> <ul style="list-style-type: none"> a)アザチオプリン b)タクロリムス c)ミゾリビン d)メトトレキサート e)シクロホスファミド f)ミコフェノール酸モフェチル g)シクロスポリン h)ステロイド <p>以下の規定にあわせて増量可能。ステロイド増量にあたっては，増量前に自己抗体、補体、各</p>

種臨床的評価項目についての評価を行う

①SLE疾患活動性に関連したステロイドの全身投与

i) Day0からDay60まで

ベースライン投与量より臨床的に必要であれば増量できるが、最大投与量はプレドニン換算で1mg/kgとし、14日以内にベースライン投与量まで減量する。

ii) Day61以降

増量は認めない。

i) ii) を満足しない場合はTreatment failureとみなす。

②SLE疾患活動性以外の理由によるステロイド全身投与

以下の規定に従いSLE以外の理由でのステロイドを高用量短期間投与できる。

750mgまで（プレドニゾン換算）を1日

および/または

100mg/dayまで（プレドニゾン換算）を2～3日

および/または

40mg/dayまで（プレドニゾン換算）を4～7日

上記使用期間以後に減量を開始しステロイド投与コースの初回投与から30日

以内にベースライン投与量まで減量する。

③ステロイドの局所投与に関しては可能とする。

ステロイドの減量は治験責任（分担）医師の判断により行う事ができる。

3) 併用注意薬剤等

以下の薬剤等は、なるべく併用を避ける。やむを得ず併用する場合は十分注意して使用する。

- a) アムホテリシンB, アミノ糖系抗生物質, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, 非ステロイド性抗炎症剤(NSAID) 等腎毒性のある薬剤 [腎毒性が増強する可能性がある。]
- b) 不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等） [ワクチンの効果を減弱させることがある。]
- c) ボルテゾミブの血中濃度を上昇させる可能性のある薬剤, 飲食物
- d) ボルテゾミブの血中濃度を低下させる可能性のある薬剤, 飲食物

4) 薬物有害反応出現時の推奨される支持療法

a) 血小板減少症

Grade 3の血小板減少症（血小板 $<$ 5万/ μ L）が観察された時点より、担当医の判断で濃厚血小板製剤の輸血を実施できる。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合

	<p>の使用も認める。</p> <p>b) ヘモグロビン減少症</p> <p>Grade 3のヘモグロビン減少症（ヘモグロビン< 8.0 g/dL）が確認された時点より、担当医の判断で濃厚赤血球製剤の輸血を実施できる。但し、臨床上必要であれば、上記の基準を満たさない場合の使用も認める。</p> <p>c) 感染症発現</p> <p>感染症に対しては起因菌の検索を速やかに実施すると共に、十分量の抗生物質の投与を頻回に行い、抗生物質が無効の場合は抗真菌剤の投与を早期より開始する。また全身栄養状態を良好に保つため、適正な量のビタミン剤と共に高カロリー輸液を必要に応じ実施する。</p> <p>d) 悪心、嘔吐</p> <p>悪心、嘔吐の予防のため、5HT3 受容体拮抗薬などの制吐剤を投与してよい。</p> <p>e) 帯状疱疹</p> <p>ボルテゾミブ投与開始から、ボルテゾミブ投与終了まで期間は帯状疱疹の発生を注意深く観察し、帯状疱疹の発現時にはすみやかにバラシクロビル(500mg) 1日1錠内服を実施する。</p> <p>上記 a) - e) 以外の有害事象が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施してよい。なお、対症療法を行った場合は、使用薬剤名、投与期間などを症例報告書に記入する。</p>
中止基準	<p>次の項目のいずれかに該当する場合は被験薬の使用を中止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得後、患者もしくは代諾者から本試験参加に対する撤回の申し出があった場合 2) 外科的治療又は併用禁止薬剤等による治療が必要と判断される場合 3) 有害事象が出現し、試験の継続が不可能と判断される場合なお、血球数、AST、ALT、血清クレアチニン（s-Cr）、空腹時血糖（FBS）又は食後血糖（BS）あるいはHbA1c、尿中NAGについて、以下の基準に該当し、試験責任医師等が投与継続不可能と判断した場合には投与を中止する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ s-Cr：投与開始時と比べて0.3 mg/dL 以上の上昇が持続する場合 ・ 血糖値及びHbA1c：FBS が110mg/dL 又はBS が200 mg/dL 以上あるいはHbA1c が5.9%以上の値が持続する場合 ・ 尿中NAG: 投与開始時と比べて 2 倍以上の上昇が持続する場合 ・ AST、ALTのいずれかが施設基準値の5倍を超えた場合 ・ Grade 3以上の好中球減少症、血小板数<30,000 /μLが2週間以上持続した場合 ・ 血小板数が10000/μl以下の場合

	<p>4) 被験薬の効果が期待できず無効と判断され、SLEの活動性が制御できず原病悪化による臓器障害の新たな出現、悪化のため試験の継続が不可能と判断される場合</p> <p>5) 患者の病態が著しく悪化し生命の危険が生じた場合</p> <p>6) 試験開始後、対象から除外すべき条件が判明した場合</p> <p>7) 効果安全性検討委員会が中止を提言し、プロトコール検討委員会が被験薬投与中止の妥当性を認めた場合</p> <p>8) 治験審査委員会が治験継続を不適と判断した場合</p> <p>9) その他、治験責任医師等が治験薬の投与継続を不適当と判断した場合</p>
<p>解析 手法</p>	<p>有意水準は両側5%とし、信頼区間は両側95%で表示する。また、患者背景因子の不均衡は両側15%を指標として検討する。安全性の解析は解析対象集団（Full Analysis Set）に対して行うが、主要評価項目に対しては、別途定める取り扱い基準に従って試験実施計画書逸脱例を除外した解析対象集団（Per Protocol Set）についての解析を実施する。</p> <p><背景因子></p> <p>分類変数は度数と割合に、連続変数及び順序変数は中央値又は平均値に要約し95%信頼区間と共に表示する。患者背景の均質性に関する検定に関してはデータの尺度・性質に応じてFisherの直接確率法、分割表χ^2検定、2標本t検定、Mann-WhitneyのU検定等を用いる。</p> <p><有効性></p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>2) 副次的評価項目</p> <p><安全性></p> <p>有害事象及び副作用について度数と割合に、要約し95%信頼区間と共に表示する。また背景因子と有害事象及び副作用の関連性を考察するための探索的解析とする検定に関してはデータの尺度・性質に応じてFisherの直接確率法、分割表χ^2検定、2標本t検定、Mann-WhitneyのU検定等を用いる。</p>
<p>試験 期間</p>	<p>2013年4月～2015年3月（登録2014年6月まで）</p>
<p>施設 一覧</p>	<p>東北大学、長崎大学、産業医科大学</p>

研究 組織 責任 研究者	東北大学血液免疫科、臨床試験推進センター 責任者 張替秀郎
-----------------------	----------------------------------

引用
文献

- 1) 熊谷俊一, 林伸英. 膠原病の診断法の進歩. 医学のあゆみ 2001 ; 199(5) : 305-12.
- 2) 湯村和子. 膠原病・ループス腎炎における腎障害. 小山哲夫編 腎と透析 腎疾患治療薬マニュアル 2002 ; 53 臨時増刊号.東京医学社 ; 2002. p.172-6.
- 3) 難病情報センター, 特定疾患医療受給者証交付件数http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1.htm
- 4) 堀田正一. 全身性エリテマトーデス. 医薬ジャーナル 1998 ; 34(5):91-6.
- 5) Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997 ; 40(9) : 1725.
- 6) 湯村和子. ループス腎炎－腎不全への阻止のために. 浅野泰 他編. 別冊 医学のあゆみ 腎疾患2003-2005. 医歯薬出版; 2003. p328-31.
- 7) 野島美久. ループス腎炎. 内科 2004 ; 94(1) : 107-10.
- 8) Rabbani MA, Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. Lupus. 2009 Aug;18(9):848-55
- 9) Kasitanon N , Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore). 2006 May;85(3):147-563)
- 10) 2010年自己免疫疾患調査研究班報告
- 11) 市川陽一. 全身性エリテマトーデスの予後因子と治療. 日本医事新報 1987 ; 3322 : 3-14.
- 12) Hoyer BF, Moser K, Hauser AE et al (2004) Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. J Exp Med 199:1577–1584
- 13) Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO et al (2006) Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. Nat Rev Immunol 6:741–750
- 14) Meister S, Schubert U, Neubert K et al (2007) Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. Cancer Res 67:1783–1792
- 15) Cenci S, Mezghrani A, Cascio P et al (2006) Progressively impaired proteasomal capacity during terminal plasma cell differentiation. Embo J 25:1104–1113
- 16) Neubert K, Meister S, Moser K et al (2008) The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. Nat Med 14:748–755
- 17) Every MJ, Transpl 2008, Idica, Clin Transpl 2008, Perry, AJT 2009, Travedi, Transpl 2009, Walsh, Transpl 2010
- 18) National institution and health, ClinicalTrials.gov <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01169857?term=bortezomib+erythematosus&rank=1>
- 19) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ/新薬の承認に関する情報 : <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200700015/index.html>

SLE の診断基準 (アメリカリウマチ協会による)

1. 頬部紅斑：頬骨隆起部上の紅斑
2. 円板状紅斑
3. 光線過敏症：患者病歴又は医師の観察による
4. 口腔内潰瘍：医師の観察によるもので通常無痛性
5. 関節炎：二つ以上の末梢関節の非腐爛性関節炎
6. 漿膜炎
 - a) 胸膜炎：疼痛，摩擦音，胸水
 - b) 心膜炎：心電図，摩擦音，心膜液
7. 腎障害
 - a) 0.5g/日以上又は3+以上の持続性蛋白尿
 - b) 細胞性円柱：赤血球，顆粒，尿細管性円柱
8. 神経障害
 - a) 痙攣
 - b) 精神障害
9. 血液学的異常
 - a) 溶血性貧血
 - b) 白血球減少症：4,000/mm³未満が2回以上
 - c) リンパ球減少症：1,500/mm³未満が2回以上
 - d) 血小板減少症：100,000/mm³未満
10. 免疫学的異常
 - a) 抗 DNA 抗体：nativeDNA に対する抗体
 - b) 抗 Sm 抗体
 - c) 抗リン脂質抗体：抗カルジオリピン抗体，ループスアンチコアグラント，梅毒血清反応偽陽性 (BFP)
又は，LE 細胞陽性*)
11. 抗核抗体陽性

観察期間中に，同時に，又は時をへだてても，11項目中4項目以上が存在するとき，SLE と診断する。

*：改訂前の基準（1982年）によりLE細胞陽性と判定されていてもよいこととする。

SLE DAI

項目	定義	点数
けいれん	最近出現したもの。代謝性、感染性、薬剤性を除く。	8
精神病	現実を容認できないことによる日常生活動作の障害（幻覚、錯乱、まとまりのない思考、不毛な思考、非論理的思考、奇異な、分裂した、あるいは緊張性の行動）。尿毒症、薬剤性は除く。	8
器質的脳障害	見当識、記録、他の知的機能障害を伴った精神機能低下。急性の経過で出現し、それが変動するもの。注意力散漫、集中力低下、以下の2つの症状（認知障害、錯乱言語、不眠、嗜眠傾向、精神運動障害）を伴う意識障害。代謝性、感染性、薬剤性を除く。	8
視力障害	SLEによる網膜変化（細胞様小体、網膜出血、脈絡膜滲出物、脈絡膜出血あるいは視神経炎）。	8
脳神経障害	新たに発現した脳神経による感覚あるいは運動神経障害。	8
ループス頭痛	激しい、持続する頭痛（偏頭痛様もあり、麻薬性鎮痛薬に反応しない）。	8
脳血管障害	新しい脳血管障害による発作。	8
血管炎	潰瘍、壊疽、手指の疼痛性結節、爪周囲梗塞、爪下出血、あるいは生検、血管造影で証明された血管炎。	8
関節炎	2個以上の疼痛、炎症所見。（例えば圧痛、腫脹、滲出液）を有する関節炎。	4
筋炎	近位筋の疼痛/筋力低下、筋原性酵素の上昇、筋電図変化、あるいは筋炎を示唆する生検所見。	4
円柱尿	顆粒、あるいは赤血球円柱。	4
血尿	5個/HPF以上の血尿。結石、感染、その他の原因によるものを除く。	4
蛋白尿	0.5g/24時間以上。新たに出現したもの、あるいは0.5g/24時間以上の増加を認めるもの。	4
膿尿	5個/HPF以上の白血球。感染を除外。	4
新たな発疹	新たな、あるいは再発した炎症性の発疹。	2
脱毛	新たな、あるいは再発した異常な斑状あるいは広範な脱毛。	2
粘膜潰瘍	新たな、あるいは再発した口腔、鼻腔潰瘍。	2
胸膜炎	胸膜摩擦音、胸水、あるいは胸膜肥厚を伴う胸膜痛。	2
心膜炎	少なくとも次の1個以上を伴う心膜痛（摩擦音、心嚢液、あるいは心電図、心エコーでの確認）。	2
低補体	CH50、C3、あるいはC4が正常下限以下。	2
抗DNA抗体高値	Farr assayで25%以上、あるいは他の方法で、正常範囲を超えるもの。	2
発熱	38度以上。感染を除外。	1
血小板減少	10万/mm ³ 以下。	1
白血球減少	3000/mm ³ 以下。薬剤性を除く。	1

診察日より10日前以内の状態に関して記載する。

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）
分担研究報告書

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

B 細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 齋藤和義 同 准教授
研究協力者 岩田慈 同 助教

研究要旨：全身性エリテマトーデス(SLE)の発症過程には、B 細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。我々も SLE に対する抗 CD20 抗体リツキシマブによる B 細胞標的治療の有効性を報告してきた。しかし、SLE に対する同治験は悉く失敗し、新たな治療標的が急務となった。そこで、平成 24 年度は、リツキシマブの作用機序を解明するために細胞表面抗原を指標にして in vitro 研究を行い、B 細胞標的治療の問題点を明らかにすることを目的とした。リツキシマブ投与により SLE 患者の末梢血 B 細胞数は全例で 2 週間以内に消失し、3～9 ヶ月間維持された。しかし、CD19⁺IgD⁺CD27⁻ナイーブ B 細胞、IgD⁻CD27⁺メモリーB 細胞は速やかに消失したが、IgD⁻CD27^{high}形質細胞は4週間残存した。また、CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80 は投与後速やかに発現分子数が減少し、半年後も減弱が維持された。一方、2 年後に寛解を維持した症例では、ナイーブ B 細胞は回復したが、メモリーB 細胞と IgD⁻CD27^{high}形質細胞の消失が持続した。しかし、再燃例では、CD40 と CD80 を発現したメモリーB 細胞が再燃に先立ち増加し、また、IgD⁻CD27^{high}形質細胞も再燃とともに末梢血中に検出された。以上より、B 細胞標的治療に不応性、あるいは、治療後に再燃する症例の可能性が示唆された。また、長期メモリーB 細胞除去による日和見感染症の可能性が危惧された。これらの結果より、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミブの難治性 SLE に対する検証試験の速やかな実施が期待される。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は代表的な膠原病で、20～30 歳代の女性に好発し、本邦でも約 10 万人の患者数が推定される。SLE の発症過程には、B 細胞の自己抗体産生による多臓器障害が生ずる。我々も SLE に対する抗 CD20 抗体リツキシマブによる B 細胞標的治療の有

効性を報告してきた。しかし、海外では SLE に対する CD20 抗体の治療は悉く失敗し、新たな治療標的が急務となった。そこで、平成 24 年度は、抗 CD20 抗体リツキシマブの作用機序を解明するために細胞表面抗原を指標にして in vitro 研究を行い、B 細胞標的治療の問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ステロイドや免疫抑制剤などの既存の治療に抵抗性を示した重症 SLE 20 症例 (BILAG カテゴリーA を 1 項目以上満たす) に対し、本学倫理委員会承認後に、インフォームドコンセント取得の上、原則として CD20 抗体リツキシマブ 375mg/m²/週を 2 回投与し、臨床症候、検査成績、画像所見などを検討した。また、末梢血リンパ球の表面抗原をフローサイトメトリーで検出した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) SLE 患者に CD20 抗体リツキシマブ 375mg/m²/週を 2 回投与した結果、疾患活動性スコア SLEDAI は 28 日後に有意に改善した。

(2) リツキシマブ投与により SLE 患者の末梢血 CD20⁺ B 細胞数は全例で 2 週間以内に消失し、3~9 ヶ月間維持された。B 細胞の分化段階を検討したところ、CD19⁺IgD⁺CD27⁻ ナイーブ B 細胞、IgD⁻CD27⁺メモリーB 細胞は速やかに消

失したが、IgD⁻CD27^{high} 形質細胞は 4 週間残存した。また、CD19 陽性細胞上の CD40 と CD80 は投与後速やかに発現分子数が減少し、半年後も減弱が維持された。

(3) 治療 4 週後も CD4⁺C45RO⁺メモリーT 細胞数は変化がなかったが、CD4 陽性細胞上の CD69, CD40L と ICOS の発現が低下した。

(4) 2 年後に寛解を維持した症例では、ナイーブ B 細胞は回復したが、メモリーB 細胞と IgD⁻CD27^{high} 形質細胞の消失が持続した。また、B 細胞上の CD40 と CD80 の発現量、発現 B 細胞数も低下したが、2 年間に亘って低値を維持した。寛解維持症例では、メモリーT 細胞も減少し、特に、CD4⁺T 細胞上の CD69、CD40L と ICOS の発現も低下し、2 年間低発現を維持した。

(5) 再燃例では、CD40 と CD80 を発現したメモリーB 細胞が再燃に先立ち増加し、また、IgD⁻CD27^{high} 形質細胞も再燃とともに末梢血中に検出された。

D. 考察

リツキシマブによる B 細胞標的治療の作用機序としては、メモリーB 細胞を末梢血中から除去し、自己抗体の産生を制御することにより、免疫複合体が関与する腎障害などが改善したと考えられてきた。しかし、IgD⁻CD27^{high} 形質細胞はリツキシマブ治療後少なくとも 4 週間残存し、自己抗体産生の介在を主病態とするような症例では、リツキシマブの治療効果が早期には十分に望めない可能性が示された。実際、本邦の治験でもリツキ

シマブ不応性の症例が1/3に認められ、また、Explorer 試験などではプラセボ群と有意差が認められずに失敗に終わった。

また、リツキシマブ投与により SLE 患者の末梢血 CD20⁺ B 細胞数は全例で2週間以内に消失し、3~9 ヶ月間維持された。しかし、リツキシマブ治療による長期寛解後の SLE 再燃症例では、再燃とともに IgD⁻CD27⁺ メモリー B 細胞や IgD⁻CD27^{high} 形質細胞の再出現が認められ、長期寛解維持には限界を有する症例が存在する。実際、リツキシマブにより dsDNA 抗体価は減少するが、その他の自己抗体や抗細菌抗体は変化せず、メモリー B 細胞や dsDNA 抗体価の増加に引き続いて寛解後に再燃すると報告される。

さらに、B 細胞除去療法による長期間のメモリー B 細胞や形質細胞の末梢血からの消失により、日和見感染症の発症等が危惧される。実際、海外に於けるリツキシマブのオフラベル使用により多巣性白質脳症等の重篤な日和見感染症が報告され、オフラベル使用への警告が発せられた。

以上より、SLE のような自己反応性 B 細胞の活性化、長期生存形質細胞の増加、自己抗体産生の増加を病態の基本とする疾患の制御では、形質細胞の制御が重要な鍵を握る可能性が示唆される。ボルテゾミブは、形質細胞を主要標的とし、既に多発性骨髄腫に対して承認されている経口薬剤であるが、上記のような病態を示す難治性 SLE に対する応用が期待される。難治性 SLE に対するボルテゾ

ミブ療法の有効性・安全性検証試験の可及的速やかな実施が期待される。

E. 結論

SLE に於いて、リツキシマブによる B 細胞標的治療の作用機序を解明するために細胞表面抗原の推移を解析した。本治療により、B 細胞は速やかに除去されたが、IgD⁻CD27^{high} 形質細胞は治療後少なくとも4週間残存した。また、再燃時には、消失したメモリー B 細胞と形質細胞が再出現した。以上より、B 細胞標的治療に不応性、あるいは、治療後に再燃する症例の可能性が示唆された。また、長期メモリー B 細胞除去による日和見感染症の可能性が危惧された。これらの結果より、形質細胞を主要な標的としたボルテゾミブの難治性 SLE に対する検証試験の速やかな実施が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 129, 1594-1601
2. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. B-cell or T-cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 1749-1750
3. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T. Cell autonomous role of TGFβ and IL-2 receptor in CD4+

- and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. *Blood* (2012) 119: 5575-83
4. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, i70-i74
 5. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patients with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 2058-2059
 6. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 3355-3363
 7. Maeshima K, Yamaoaka K Kubo s, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 1790-1798
 8. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Mitasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Baker D & the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 817-824
 9. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, Ashrafzadeh A, Travers H, Safa-Leathers S, Kumar S, Dummer W. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (2012) 64, 360-370
 10. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal ? *Ann Rheum Dis* (in press)
 11. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* (in press)
 12. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T,

- Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. Ann Rheum Dis (in press)
13. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida s, Akama H, Kupper H, Aprora V, Tanaka Y. Adalimumab a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. Ann Rheum Dis (in press)
 14. Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (in press)
2. 学会発表
 1. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: Biologics-free remission will be a possible treatment goal? Advances in Targeted Therapies 2012, Baveno, Italy, 2012
 2. Tanaka Y. The Maximization of Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. The 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain, 2012
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当無し
 2. 実用新案登録
該当無し
 3. その他
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）
分担研究報告書

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験

SLE の病態解析とバイオマーカー探索に関する研究

研究分担者：川上 純 長崎大学医学部第一内科 教授

研究協力者：一瀬邦弘 長崎大学医学部第一内科 助教

研究要旨：難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性・安全性検証試験に参加するに当たり、SLE 病態の解析を計画した。今年度は SLE 髄液と血清マーカーの解析の予備実験を開始した。SLE（中枢神経 SLE：NPSLE）髄液では、多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMO）の髄液を対象にサイトカイン（27 種類）を解析し、NPSLE 髄液では多種類のサイトカインの高発現を認めた。血清マーカーではイムノコンプレキソーム法で、RA に検出される TSP-1 および PF-4 を含有する免疫複合体の検出を試みたが、SLE 血清にはこれらの免疫複合体は認められなかった。以上の結果より、SLE では病変局所および血液中に特異的免疫反応の存在が示唆され、次年度からは、より詳細な解析を予定する。

A. 研究目的

難治性 SLE に対するボルテゾミブ療法の有効性や安全性を検証するには、SLE に特異的に認める免疫反応を解析する必要がある。今年度は SLE 髄液と血清マーカーの解析の予備実験を開始した。

E. 研究方法

SLE 髄液（中枢神経 SLE：NPSLE、N = 27）では多発性硬化症（MS）（N = 10）と視神経脊髄炎（NMO）（N = 10）の髄液を対象にサイトカイン（27 種類、Bio-Plex Pro Assays）を解析した。血清マ

ーカーでは免疫複合体を網羅的に解析するイムノコンプレキソーム法を用い、私たちが明らかにした、RA に検出される TSP-1 および PF-4 を含有する免疫複合体の検出（Clin Chem 2011）を試みた。

（倫理面への配慮）

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

F. 研究結果

1. SLE (NPSLE) 髄液の解析

NPSLE 群においては IL-6 に加え、Basic