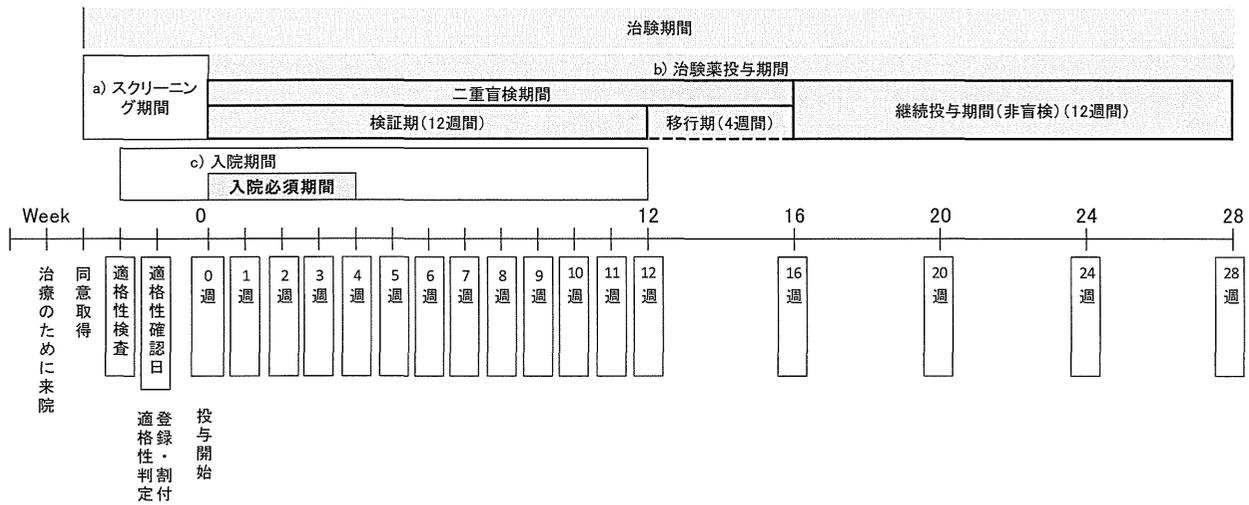


7.1.4 治験スケジュール



a) スクリーニング期間

治験責任医師又は治験分担医師は、同意取得後、「表 10-1a 適格性確認に関する観察、検査及び調査項目」に示した観察、検査等を行い、被験者としての適格性を確認する^{*}。選択基準への適合及び除外基準への抵触の有無について、適格性の判定を行った上で被験者の登録依頼を行う。

^{*}被験者の安全性の確保や負担を考慮し、短期間での繰り返しの検査を避けるために、許容範囲日数内の同意取得前に測定された検査結果があれば、その結果を用いることを可とする。

b) 治験薬投与期間：治験薬投与開始から治験薬投与終了までの期間

被験者の登録後、「基礎治療薬」の併用下、治験薬を1日3回12週間投与する。なお、検証期終了時に本剤の継続投与が必要と判断された被験者は、28週間まで継続して投与する。投与開始日をDay 0とする。

Day 0から治験薬を1日3回（毎食後）、12週間または28週間経口投与する。治験期間中は、「表 10-1b 観察、検査及び調査項目」及び「表 10-2 調査項目及びスケジュール」に示した観察、検査等を行う。

c) 入院期間：（0週から退院までの期間）

少なくともDay 0から4週間は入院とする。退院は、7.1.6に示した退院判断基準を満たした患者について、運動能や自覚所見などを考慮し、治験責任医師または治験分担医師が最終的に退院の可否判断を行う。

7.1.5 移行基準

移行期を完了し、データ固定が完了したことが確認された後、継続投与期へ移行する被験者の基準は以下の通りとする。

- ・ 12 週時点で平均 MMT スコアの 9.5 点未満の患者
- ・ 治験責任医師または治験分担医師が治験薬の投与継続が適当と判断した患者

7.1.6 退院基準

少なくとも Day0 から 4 週間は入院とする。退院の判断基準を次のように設定する。

- ① 副腎皮質ステロイド投与量が 0.5mg/kg/day 以下に減量されたとき
- ② CK 値が 2 回連続で前値に比べ 10%以上低下したとき
- ③ CK 値が 3 回連続で低下したとき
- ④ CK 値が 2 回連続で基準値以内に改善したとき

これらのいずれかの条件を満たした患者について、運動能や自他覚所見などを考慮し、治験責任医師が最終的に退院の可否判断を行う。

7.2 治験実施期間（治験全体）

2015 年 1 月 ～ 2017 年 3 月

7.3 評価項目

7.3.1 有効性の主要評価項目

(1) 12 週の MMT スコア平均値の変化量

上肢及び下肢の近位筋 8 部位（三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、腸腰筋、大臀筋、大腿四頭筋、大腿屈筋）について左右 2 ヶ所、合計 16 ヶ所と、体軸筋について 2 部位（頸部屈筋、頸部伸筋）計 2 ヶ所の合計 18 ヶ所の MMT スコアの平均値に関して、0 週からの変化量を「MMT スコア平均値の変化量」と定義する。

MMT スコアは各箇所について 0-10 点で評価を行い、12 週の MMT スコア平均値の変化量を主要評価項目とする。MMT スコアの評価基準を表 7-3 に示す。

表 7-3 MMT スコアの評価基準 (Kendall)

点数	筋の機能
0	筋の収縮に触れない
T*	腱が浮き上がったたり筋の収縮には触れるが、目で見える動きはない。
水平面での動き	
1	可動域の一部分で動く
2	可動域の全部で動く
3	抵抗に打ち勝って全可動域で動く、または、全可動域で動き、圧に抗して保持できる
抗重力位	
3	可動域の一部分で動く
4	徐々にテスト位置から脱落する
5	テスト位置を保持できる (圧はない)
6	弱い圧に抗してテスト位置を保持できる
7	弱～中等度の圧に抗して保持できる
8	中等度の圧に抗して位置を保持できる
9	中～強い圧に抗して位置を保持できる
10	強い圧に抗してテスト位置を保持できる

※：Trace は数字では表さず T と表記される。

MMT スコアを数字として扱う場合、T は 0 とする。

【設定根拠】

(評価方法に関して)

PM/DM は希少疾患であるとともに、病変は筋以外の臓器に及ぶ場合もあり、更には個々の症例によって病状が多彩であり、治療効果や疾患活動性の定まった評価方法の確立が困難である。しかし、近年、International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) が、疾患活動性の評価方法の一つとして Myositis Disease Activity Core Set (MDACS) を提案している^{38) 39)}。これは、①患者による疾患の全般的評価 (VAS : visual analog scale)、②医師による疾患の全般的評価 (VAS)、③筋力 : MMT (Kendall の 0 - 10 点のスコアで評価)、④身体機能評価 (HAQ : the Health Assessment Questionnaire、CHAQ : the Childhood HAQ、CMAS : the Childhood Myositis Assessment Score)、⑤筋原性酵素 (CK : creatine phosphokinase、AST/ALT : the transaminases、LDH : lactate dehydrogenase、アルドラーゼ、クレアチニン)、⑥筋外症状の活動性評価 (MYOACT : Myositis Disease Activity Assessment Visual Analog Scale、MITAX : Myositis Intention To Treat Activity Index) の 6 項目を用いて、疾患活動性を総合的に評価する方法であり、一定の評価がなされ^{39) 40) 41) 42)}、最

近の筋炎の臨床研究などで疾患活動性の評価方法として用いられている^{43) 44) 45)}。更に、204 例の PM/DM 患者に関する報告をもとに、PM/DM の改善指標が定義されており、MDACS の 6 項目のうち 3 項目に 20%以上の改善がみられ、25%以上悪化した項目が 2 つ以下の場合に改善と判断されるが、6 項目の中で最も重視されているのは筋力 (MMT) であり、悪化項目に筋力が入った場合は改善とみなさない、とされている⁴¹⁾。

本試験が対象とする、間質性肺炎を合併しない PM/DM 症例においては、筋力低下が主訴であることが多く日常生活動作の低下にも直結する。そして、本剤に期待される効果は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の基礎治療による筋炎の鎮静化によってもたらされる筋力回復への相加作用及びステロイド筋症の発生予防効果であることから、MMT を主要評価項目と設定した。MMT は、慣例的には、Medical Research Council (MRC) Scale などの 0-5 点による評価で行われてきた。しかし、MDACS においても推奨されている、Kendall の判定基準⁴⁶⁾ による 0-10 点での評価方法は、教科書への記載があり、日本語に訳された教科書も出版され日常臨床において繁用されている。本評価方法は、筋力低下の評価において、従来の評価方法よりも鋭敏であるとされ、近年の臨床試験や臨床研究で用いられるようになってきた^{38) 39)}。そして、最近、この Kendall の評価方法による筋力評価の妥当性が成人および小児の炎症性筋疾患患者において検討され⁴⁷⁾、良好な信頼性と一貫性が示され、筋力の評価方法として一定の評価がなされている。そこで、本試験においては、MMT は Kendall の判定基準を用いて 0-10 点の 12 段階で評価することとした。また、評価対象の筋は、副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の PM/DM 患者を対象に行われた IVIG の臨床試験^{12) 48)} を参考に、体軸および近位筋 (頸部屈筋、頸部伸筋、三角筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腕橈骨筋、腸腰筋、大臀筋、大腿四頭筋、大腿屈筋) とした。

(評価時期に関して)

PM/DM 患者の初期治療開始後の、治療効果の判定時期に関して、明確なガイドラインや指針は存在しない。しかし、リウマチ性疾患の代表的な教科書である「Kelly's Textbook of Rheumatology Eight Edition」⁴⁹⁾ においては、PM/DM の治療アルゴリズムは以下のように記載されている。“間質性肺障害の合併のない PM/DM は、0.75~1mg/kg/日のプレドニゾロンを含む免疫抑制療法を開始する。6 週間後、筋力の回復が認められた場合にはプレドニゾロンを 2 週間毎に 10%ずつ漸減し、筋力の回復が認められない場合には免疫抑制療法の強化を考慮する。3 ヶ月後、筋力の回復が認められた場合には、プレドニゾロンを漸減し、筋力の回復が認められない場合には、免疫抑制療法の変更を行う”。また、同じく代表的教科書である「Harrison's Rheumatology 2nd Edition」においては、“初期治療薬としてプレドニゾロンを体重あたり 1mg で開始し、3-4 週後に減量を開始する。プレドニゾロンの効果については筋力の回復および日常生活動作に基づいて治療開始の 3 ヶ月までに判定する”と記載されている。これらの記載からも、PM・DM の治療効果判定は治療開始の 12 週間までに行うことが一般的であると言える。

PM/DM に対する治療薬に関する臨床試験や臨床研究は数が少なく、その治療効果として MMT を継時的に評価したデータは限られる。1993 年、Dalakas らが報告した¹²⁾、治療抵抗性 DM 患者に対する大量免疫グロブリン静注療法 (IVIG) の二重盲検プラセボ対照試験は、投与開始後 12 週の MMT (MRC Score) で評価が行われ、投与前の MMT (MRC Score) と比較して、IVIG 群では有意な改善が認められたが、プラセボ群

では変化が認められなかった結果であった (表 7-4)。

表 7-4 投与開始前および投与開始後 12 週の評価

THERAPY	NO. OF PATIENTS	MEAN DURATION OF DISEASE <i>yr</i>	MRC SCORE		NEUROMUSCULAR-SYMPTOM SCORE	
			PRETREATMENT	POST-TREATMENT†	PRETREATMENT	POST-TREATMENT†
Intravenous immune globulin	8	3.9	76.6±5.7	84.6±4.6‡	44.1±8.2	51.4±6.0§
Placebo	7	3.8	78.6±6.3	78.6±8.2	45.9±9.0	45.7±11.3

*Plus-minus values are means ±SD.

†The response to intravenous immune globulin or placebo was measured after three months of treatment and before crossover to the alternative therapy, the effect of which is shown in Figure 1 (see text for details).

‡P<0.018 (by the Wilcoxon test) for the comparison with the placebo value.

§P<0.035 (by the Wilcoxon test) for the comparison with the placebo value.

IVIG の臨床研究および臨床試験は本邦においても施行されている。2003 年に Hara らが報告した前向き研究⁵⁰⁾では、副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の PM/DM 患者 8 例に IVIG を施行後、12 週間の観察が行われた。MMT の推移は、表 7-5 に示す通りであり、MMT の回復は 8 週以降にプラトーに達する傾向が認められる。

表 7-5 IVIG 施行後の MMT、ADL スコア、CK、倦怠感スコアの推移

Week(s) after the infusion	MMT	ADL	Serum CK level	Fatigue
0	67.0 ± 4.2	27.1 ± 3.0	1287.4 ± 265.3	5.5 ± 1.1
1	70.1 ± 3.4	28.9 ± 2.6	1018.9 ± 197.1	3.8 ± 1.1
2	74.3 ± 1.9	31.1 ± 2.4	814.4 ± 212.1*	3.0 ± 0.8*
3	75.5 ± 1.9*	31.8 ± 2.4	550.8 ± 154.6**	2.9 ± 0.8**
4	76.9 ± 1.5**	33.3 ± 2.4*	494.1 ± 182.8**	2.1 ± 0.7**
6	78.3 ± 1.6**	36.0 ± 2.2**	424.5 ± 159.7**	1.9 ± 0.7**
8	80.1 ± 2.1**	36.8 ± 2.4**	535.3 ± 218.2**	1.4 ± 0.9**
12	81.0 ± 3.6**	39.1 ± 2.7**	612.6 ± 264.7**	1.3 ± 0.7**

Dunnett's *t*-test: * $P < 0.05$ versus week 0; ** $P < 0.01$ versus week 0

MMT, manual muscle strength; ADL, activities of daily living

2012 年に Miyasaka らが報告した副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の PM/DM 患者に対する IVIG のランダム化二重盲検プラセボ対照試験⁴⁸⁾では、治療開始後 8 週の MMT で治療効果の評価が行われた。MMT の推移や MMT が 5 ポイント以上回復した症例の割合は、下図に示す通りであり、6~8 週でプラトーに達する傾向が認められる。

図 7-6 投与開始後 8 週までの MMT スコア値の推移

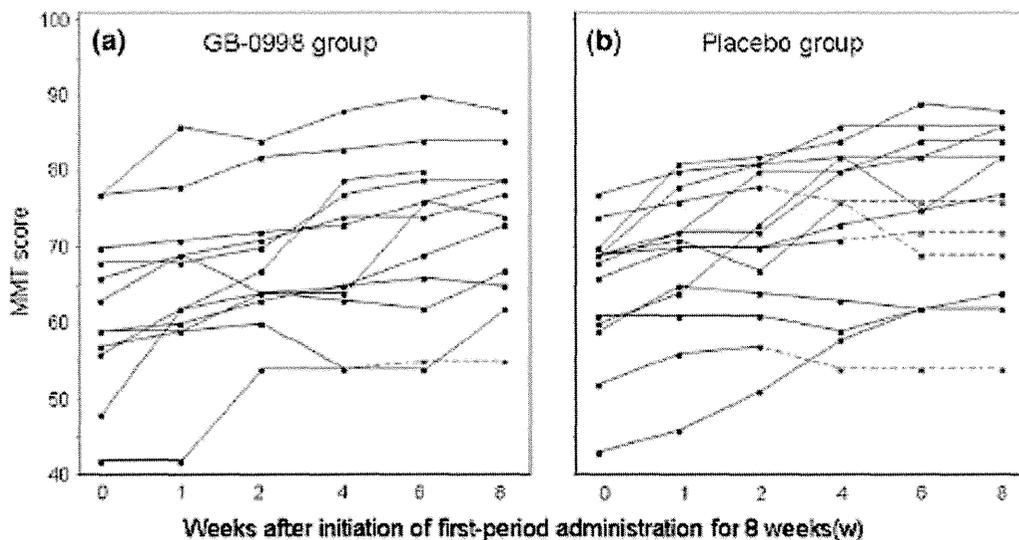
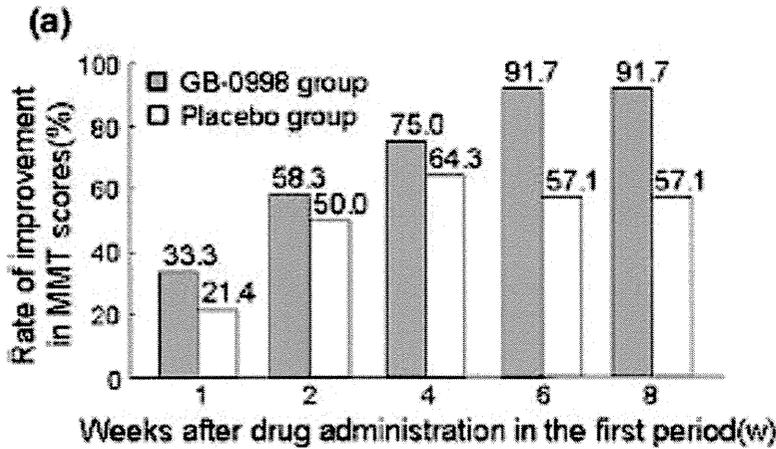


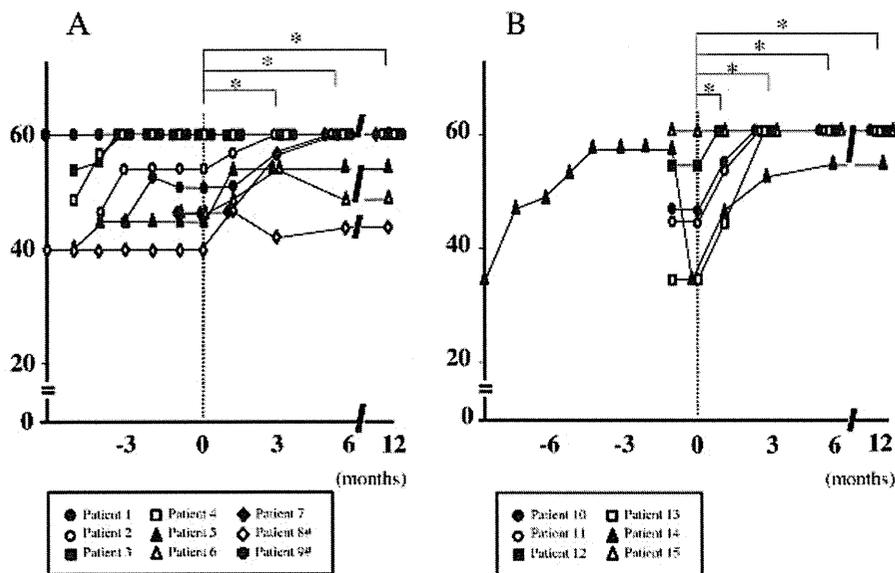
図 7-7 投与開始後 8 週までの MMT スコア改善例の割合の推移



2012年にShimojimaらが行った、副腎皮質ステロイド減量困難、あるいは再燃のPM/DM患者にタクロリムスを追加投与した32例の後ろ向き研究⁵¹⁾での、タクロリムス追加前後のMMTの推移は下図のようであり、MMTの回復は3ヵ月以降はプラトーに達する傾向が認められる。

これらの臨床研究や臨床試験の結果から、PM/DMに対する種々の治療薬の効果は12週程度で最大限に到達すると予想される。

図 7-8 タクロリムス追加前後の MMT スコアの推移



A：多発性筋炎患者、B：皮膚筋炎患者、0：タクロリムス追加時

タクロリムス追加後、3、6、12ヵ月のMMTスコアは追加前に比較し有意に改善 (*P<0.05)、皮膚筋炎患者では追加後1ヵ月においても有意な改善が認められた。

また、PM/DM患者の治療開始後の筋力低下には、高用量の副腎皮質ステロイド投与によるステロイド筋症の影響も関与している。ステロイド筋症は、高用量の副腎皮質ステロイド投与開始後ほぼ必発すると考えられており、1～3カ月のうちに緩徐に発生するとされる^{11) 52)}。

本剤には、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の基礎治療による筋炎の鎮静化によってもたらされる筋力回復への相加作用及びステロイド筋症の発生予防効果が期待される。従って、大部分の症例において、基礎治療の効果が一定化し、ステロイド筋症が生じていると予想される12週時点において、MMTによってその効果を判定することが妥当であると考えられる。

7.3.2 有効性の副次評価項目

- (1) 12週時のPM/DMの疾患活動性の評価（MMT以外のMDACS）
 - ① 患者による疾患の全般的評価（VAS）
 - ② 医師による疾患の全般的評価（VAS）
 - ③ 身体機能評価（HAQ）（近位筋の筋力低下に由来する20項目(表7-8)のADLにて評価
 - ④ 筋原性酵素（CK、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、アルドラーゼ）
 - ⑤ 筋外症状の活動性評価（MYOACT）
- (2) MMTスコア平均値の変化量と下記の評価項目の相関
 - ① HAQスコア変化量
 - ② 退院から12週時までの日数
 - ③ 12週時までの指導された運動の実施日数
 - ④ 筋原性酵素（CK）の変化量
 - ⑤ 1日平均歩行数
- (3) 12週時までの入院期間（0週から退院までの期間）
- (4) 治療強化を要するCK値上昇の有無
 - ① 4週、8週、12週、28週時に治療強化を要するCK値上昇の有無について評価を行う。
- (5) 2週、4週、6週、8週、10週、12週、16週、20週、24週、28週時点で評価する項目
 - ① 各測定時点のMMTスコア平均値の変化量
 - ② 各測定時点の各測定部位*のMMTスコアの変化量
 - ③ 各測定時点のHAQスコア変化量
 - ④ 各測定時点のHAQスコア各項目の変化量
 - ⑤ 各測定時点のHHD-MT変化率
 - ⑥ 各測定時点の各測定部位*のHHD-MT変化率
 - ⑦ 各測定時点の医師からみた疾患の全般的活動性（VAS）変化量

- ⑧ 各測定時点の患者からみた疾患の全般的活動性 (VAS)の変化量
 - ⑨各測定時点の筋原性酵素 (CK、アルドラーゼ、AST (GOT) 、ALT (GPT) 、LDH) の変化量
- ※左右2ヵ所測定する部位に関しては、左右の MMT スコアの平均値について評価する。

(6) 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週時点で評価する項目

- ①各測定時点の筋外病変(MyoAct)の変化量
- ②各測定時点の FI 各動作のスコア変化率
- ③各測定時点の Timed-stands test の変化率

(7) 退院時で評価する項目

- ① 退院時の MMT スコア平均値の変化量
- ② 退院時の HHD-MT 変化率
- ③ 退院時の HAQ 変化量
- ④ 退院時の VAS の変化量
- ⑤ 退院時の MyoAct の変化量
- ⑥ 筋原性酵素 (CK、アルドラーゼ、AST (GOT) 、ALT (GPT) 、LDH) の変化量
- ⑦ 退院時の FI スコア各動作の変化率
- ⑧ 退院時の Timed-stands test の変化率

(8) 経時的推移を評価する項目

- ① MMT スコア平均値の経時データ解析
- ② HAQ スコアの経時データ解析
- ③ CK、アルドラーゼ値の経時データ解析
- ④ FI スコア各動作の経時データ解析

(9) 全期間のデータを用いて評価する項目

- ① 各測定筋における MMT スコア値と HHD-MT スコアの相関
- ② 副腎皮質ステロイド使用状況と MMT スコアの関係性
- ③ MMT スコア平均値と FI スコア (各動作の相関)
- ④ MMT スコア平均値と Timed-stands test の相関

表 7-8 日常生活動作評価項目

衣服の着脱や身支度	靴紐を結んだり、ボタンをとめるなど、自分で身支度を整える
	自分で洗髪する
起立	椅子から立ち上がる
	就寝、起床の動作が出来る
食事	ナイフで肉を切る
	いっぱい水の入ったコップを口に運ぶ
	未開封の牛乳パックを開ける
歩行	戸外の平坦な道を歩く
	階段を5段上る

上記の行動をする際に補助器具や機器を使用している場合は、確認する。

杖	身支度を整える際に使用する機器 (ボタン掛け、ジッパー引き、靴べらなど)
歩行器	特別な食器
松葉杖	特別な椅子
車椅子	その他 (具体的に : _____)

他人の介助を必要とする事柄を確認する

衣服の着脱や身支度	食事
起立	歩行

衛生	自分の身体を洗いタオルで拭く
	湯船につかる
	トイレに座ったり立ったりする
とどく範囲	頭上にある5ポンド(約2キロ)ほどの物(砂糖袋など)に手を伸ばして下に降ろす
	床においてある洋服などを、膝を曲げて拾い上げる
握力	自動車のドアを開ける
	開封済みの瓶の蓋を開ける
	蛇口の開け閉め
家事や雑用	用事や買い物に出かける
	自動車への乗り降り
	掃除機がけや庭仕事

上記の行動をする際に補助器具や機器を使用している場合は、確認する。

トイレ便座の位置を上げる機器	手すり付き浴槽
風呂に入れる椅子	手の届かない物を処理するための補助具
瓶のオープナー（開封済み瓶の蓋を開ける）	浴室で手の届かない場所に対処するための補助具
	その他（具体的に_____）

他人の介助を必要とする事柄を確認する

衛生保持	握る、何かを開ける
物をとる	買い物や家事

0点： 何の困難もなくできる

1点： 少し困難だができる

2点： かなり困難だができる

3点： まったくできない

【設定根拠】

(1) 12週のPM/DMの疾患活動性の評価（MMT以外のMDACS）

PM/DMは希少疾患であるとともに、病変は筋以外の臓器に及ぶ場合もあり、更には個々の症例によって病状が多彩であり、治療効果や疾患活動性の定まった評価方法の確立が困難である。しかし、近年、IMACSが、疾患活動性の評価方法の一つとしてMDACSを提案している^{38) 39)}。これは、①患者による疾患の全般的評価（VAS）、②医師による疾患の全般的評価（VAS）、③筋力：MMT（Kendallの0-10点のスコアで評価）、④身体機能評価（HAQ⁵³⁾、CHAQ、CMAS）、⑤筋原性酵素（CK、AST/ALT、LDH、アルドラーゼ、クレアチニン）、⑥筋外症状の活動性評価（MYOACT、MITAX：Myositis Intention To Treat Activity Index）の6項目を用いて、疾患活動性を総合的に評価する方法であり、一定の評価がなされ^{39) 40) 41) 42)}、最近の筋炎の臨床研究などで疾患活動性の評価方法として用いられている^{43) 44) 45)}。

本剤のPM/DMへの疾患活動性に与える影響も考えられ、その評価のために、疾患全般を評価できる方法として、IMACSのMDACSによる評価を副次評価項目として設定した。

(3) 12週時までの入院期間（0週から退院までの期間）

非臨床の検討によって、本剤が筋炎の活動性を改善する可能性が示唆されており、本剤が入院期間を短縮することも期待されるため、退院までの期間を評価することにした。

(4) 治療強化を要するCK値上昇の有無

4週、8週、12週、28週時に治験薬の効果を確認するため、治療強化を要するCK値上昇の有無を確認する。

(4)、(5)④、(6)①②、(8)：本剤による筋力改善、また筋力改善の経時的推移を評価するために設定した。

(5)⑤⑥、(9)①：従来から用いられている筋力指標である MMT スコアは、特殊な器具を必要としない簡便な指標であるため汎用されている一方で、主観的評価であることから、客観的な評価手法としてハンドヘルドダイナモメーターを用いる評価項目を設定した。

(5)⑨、(7)⑥：筋原性酵素は筋炎の活動性を反映することが知られている。非臨床の検討によって、本剤が筋炎の活動性を改善する可能性が示唆されたことから、筋原性酵素の変化量を評価するために設定した。

(2)：MMT とその他の評価指標の相関、及び、本剤による筋力低下の改善の期間短縮を評価するために設定した。

(7)：退院時点の状態を評価するために設定した。

(6)②③、(7)⑦⑧、(8)④、(9)③④：PM/DM 患者の身体機能の改善と関連する更なる指標を加えることで、MMT スコアの改善の臨床的意義をより詳細に示すことが可能となると考え、Functional index(FI)および Timed-stands test による評価を設定した。FI は、1996 年に Josefson ら⁶¹⁾ が報告した炎症性筋疾患における筋力評価システムである。これを更に最適化した Functional index-2 (FI-2)は、PM/DM 症例の身体機能の改善と良く相関することが示されている⁶²⁾。既にいくつかの臨床研究にて評価項目として用いられており、世界的にも認められつつある評価項目と言える。Timed-stands test は椅子に座った状態からの起立動作を 10 回行うのに必要な時間を評価するものであり、PM/DM 症例において血清 CK 値の低下とともに改善が観察されたことが報告されている⁶³⁾。これら FI-2 や Timed-stands test は、MMT に代表される筋力スコアでは評価できない筋の持久力を評価することが可能で、筋の持久力低下は PM/DM 患者の身体機能の低下に大きく影響することから、これらの評価は身体機能をより鋭敏に反映する評価方法として浸透しつつある。

FI-2 は、当初提唱された 7 項目全てを行うことは検者・被検者の負担が大きく、特に重要と思われる項目を選択して実施することでも評価可能であることが認められている⁶⁴⁾。そこで本研究では、PM/DM において高頻度に傷害され、またステロイド筋症の影響も大きい、体幹筋・近位筋を測定すべく、Head lift test、Shoulder flexion test、Hip flexion test の 3 項目を用いることとした。これらの項目が、身体機能と相関することも報告されており⁴⁾、PM/DM における筋力低下やステロイド筋症による筋力低下の改善を目的とする本試験にいて妥当な評価項目と考えられた。

(9)②：副腎皮質ステロイド使用状況と MMT スコアの相関性を評価するために設定した。

7.3.3 安全性の評価項目

- ・ 検証期（12 週間）の有害事象・副作用の発現頻度
- ・ 検証期（12 週間）の有害事象・副作用の重症度
- ・ 移行期（4 週間）の有害事象・副作用の発現頻度および重症度（継続投与期間移行例のみ）
- ・ 継続投与期間（12 週間）の有害事象・副作用の発現頻度および重症度（継続投与期間移行例のみ）

7.3.4 薬物動態に関する評価項目

本剤の有効成分である分岐鎖アミノ酸は生体成分であり、副腎皮質ステロイドの投与により骨格筋蛋白質が分解、異化が亢進され、血中の分岐鎖アミノ酸濃度が上昇することがわかっており^{68),69)}、真の薬物動態が把握できないことから評価を行わない。

7.3.5 ファーマコゲノミクス研究に関する評価項目

本治験では、将来的な被験薬の有効性又は安全性とゲノム遺伝子との関係性、疾患の進行および予後と遺伝子との関係性を解析する研究の実施に備え、生体試料を長期間保存する。

(1) ファーマコゲノミクス研究の目的

- ①ファーマコゲノミクス研究は、その内容が承認された治験実施施設においてのみ実施することとし、別途作成される手順書に従い実施する。
- ②将来的な被験薬の有効性又は安全性とゲノム遺伝子との関係を解析する研究の実施に備え、生体試料を長期間保存する。
- ③将来、本治験や本被験薬を用いた他の治験と総合して遺伝情報を解析することにより、薬物応答性（有効性や毒性（副作用））を予測できるマーカーを探索的に研究するために生体試料を収集・保存する。
- ④PM/DM および関連する疾患の進行および予後、または臨床的な評価結果に対する臨床的なゲノムデータとの関連性を検討する。

(2) 対象被験者

本治験自体の参加および遺伝子解析試験への参加に同意した被験者を対象とする。また、解析対象は、遺伝子解析の採血に同意し、測定を実施した被験者を遺伝子解析対象集団とする。

(3) ファーマコゲノミクス研究用試料の採取及び保管

将来的な本治験薬の有効性、安全性又は薬物動態等と遺伝子との関係を解析する研究の実施に備え、ファーマコゲノミクス研究が承認された治験実施施設において、ファーマコゲノミクス研究の被験者同意のもと血液検体を、任意の臨床検査時期と合わせて（可能な限り治験薬の初回投与前に）採取し保管する。ファーマコゲノミクス研究の被験者同意は、本治験参加の同意以降、バイオバンキング用採血までの間に取得する。

治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者は治験期間中1回、末梢血液7mLを保管用チューブに採取し、検体回収まで治験実施医療機関にて4°Cで保管する。なお、同意取得日及び採血日を被験者ごとにすべて記録し、eCRFに入力する。その後、試料回収・発送機関がファーマコゲノミクス研究のための血液試料を一時的に保管し（-20°C又は-80°C）、DNAを抽出後、ファーマコゲノミクス研究用試料保存機関へ輸送する。ファーマコゲノミクス研究用試料保存機関は採取した血液を回収し、将来、解析するまで-80°C以下で保管する。

ただし、血液試料の保存期間はデータの固定後、最長15年とする。

(4) 検体の匿名化

別途手順書又は試験計画書に従う。

(5) ファーマコゲノミクス研究用試料の廃棄

検体の保存期限終了後、又は治験責任医師より被験者がファーマコゲノミクス研究に対する同意を撤回した旨の連絡を受けた場合、又は自ら治験を実施する者が保存検体の廃棄を判断した場合、速やかに当該被験者の検体チューブのラベルを剥がしてファーマコゲノミクス研究用試料保存機関が適切に試料を廃棄する。なお、保存期限終了前、又は同意撤回前にゲノム・遺伝子解析が行われていた場合、その解析によって得られたデータは廃棄しない。遺伝情報の廃棄の詳細は、別途作成される手順書又は試験計画書に従う。

(6) 遺伝子情報の開示

将来、ファーマコゲノミクス研究が実施された場合、得られた遺伝子解析の結果は被験者に開示しない。なお、遺伝子解析結果の所有権は研究者側にあり、将来、論文等にて公表する可能性がある。

7.4 治療群への被験者の割付（無作為化）の方法

適格性検査時における MMT スコア平均値を下記のとおり 3 水準に層別する。

- ・ 適格性検査時 MMT スコア平均値 6 点以上 7 点未満
- ・ 適格性検査時 MMT スコア平均値 7 点以上 8 点未満
- ・ 適格性検査時 MMT スコア平均値 8 点以上 9.5 点未満

層別した適格性検査時における MMT スコア平均値、PM/DM の別を割付因子として、最小化法による動的割付を行う。

【設定根拠】

適格性検査時の MMT スコア平均値、及び PM/DM の別は、主要評価項目である 12 週時の MMT スコア平均値の変化量に影響を及ぼす可能性があるため、2 群間の均衡性をはかる目的で、最小化法による動的割付を行うこととした。

7.5 盲検化の方法

被験薬と識別不能な対照薬を用いて盲検化を図る。

7.6 盲検性の維持

7.6.1 盲検性の維持の方法

- (1) 治験薬割付責任者は、被験薬とそのプラセボの外観、重量等及び包装の外観が相互に識別不能であることを確認した後、治験薬割付コード表に従い治験薬割付手順書に定められた方法で治験薬を無作為に割付ける。
- (2) 治験薬割付責任者及び治験責任医師は、盲検性がすべての関係者に対して、開鍵まで維持されるような措置を講じるものとする。
- (3) 開鍵時に、治験薬割付責任者は、治験薬割付コード表及びエマージェンシー・キーが封印されており、盲検性が維持されていたことを確認する。
- (4) 治験責任医師および治験分担医師は、盲検性が維持されるよう、被験者に対して治験薬服薬時に、水に溶かしたりせず、水とともに経口投与するよう指示する。また、被験者に対して味についての感想を治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、及び他の被験者に伝えないよう指示する。

7.6.2 治験薬割付コード表及びエマージェンシー・キーの作成及び保管

治験薬割付責任者は、治験薬割付コード表を割付完了後直ちに封印の上、開鍵時まで厳重に保管する。また、エマージェンシー・キーを作成する。なお、エマージェンシー・キーはエマージェンシー・キー管理責任者にて保管され、予め定められた手順以外では開封しない（「11.3 エマージェンシー・キーの開封手続き」を参照のこと）。

開封したエマージェンシー・キーは開封後も保管し、開封の事実を後から確認できるようにする。

7.6.3 治験薬割付コード表の開鍵

治験薬の開鍵の詳細は、別途解析計画書にて定める。

8. 被験者の選定と登録

同意説明を行う対象者の選定、同意取得、適格性の確認、被験者（同意を取得した者）の登録を下記の手順に従って行う。

8.1 選定

治験責任医師又は治験分担医師は、対象となる患者について既存の情報の範囲で選択基準への適合、除外基準への抵触の有無について検討し、同意説明を行う対象者を選定する。スクリーニングは最終的な適格性の確認ではないが、同意取得後の不適格例の発生を最小限とするためにできる限り精緻に行うことが望ましい。

8.2 同意取得

治験責任医師又は治験分担医師は、本治験実施計画書「5.3 同意取得の時期と方法」及び「5.4 同意取得に関する留意事項」に従い、同意説明を実施し、被験者となるべき者より文書にて同意を取得する。治験責任医師又は治験分担医師は、同意が得られた患者のリスト（被験者のスクリーニング名簿／登録名簿）を作成する。

8.3 ファーマコゲノミクス研究に関する同意取得

治験責任（分担）医師は、ファーマコゲノミクス研究が承認された後、ファーマコゲノミクス研究を目的とした採血の前に、治験参加に関する同意の別に、ファーマコゲノミクス研究に関する同意を取得する。本治験の実施に先立ち、治験責任医師は被験者へのファーマコゲノミクス研究に関する同意説明文書を作成し、必要に応じてこれを改訂し、治験審査委員会の承認を得る。

ファーマコゲノミクス研究に関する同意は、本治験に関して同意した被験者にのみ実施することができる。本治験に関する同意撤回とは別に、ファーマコゲノミクス研究に関する同意のみ撤回することも可能である。

8.4 適格性の判定

治験責任医師又は治験分担医師は、適格性の確認に必要な情報を漏れなく収集し、被験者の適格性の最終的な判定を行う。

8.4.1 適格性確認検査

同意取得後、「10.2 適格性判定に関する調査項目」に設定された検査・観察を実施する。ただし、被験者の承諾が得られれば、被験者の安全性の確保や負担を考慮して、短期間での繰り返しの検査を避けるため、許容範囲日数内（「表 10-3 各 Visit の許容範囲」参照）の同意取得前の検査・観察データを治験データとして利用することができる。

腎障害・肝障害以外の疾患に係る除外基準については、その疾患の診断がされていない患者又は何らかの治療行為が行われていない患者を適格と判断する。腎障害・肝障害については診断の有無に加え、臨床検査値を調査し、除外基準に該当しないことを確認する。

8.4.2 適格性の判定

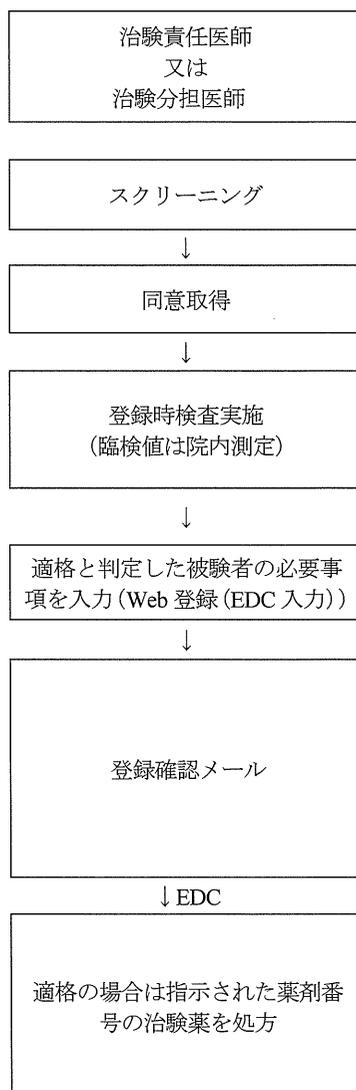
治験責任医師又は治験分担医師は、検査・観察結果を詳細に検討し、被験者の選択基準への適合、除外基準への抵触の有無について、最終的な適格性の判定を行う。

8.5 被験者の登録

被験者の治験への登録手順の概略を下図「被験者の登録方法フローチャート」に示す。詳細については Web 登録・EDC システム入力マニュアルに定める。治験責任医師または治験分担医師は、適格と判断した被験者について、EDC システムの専用ページに必要事項を入力の上、登録を行う。

症例登録で本試験に適格と判断された被験者は EDC システム内の専用ページに薬剤番号が表示される。

【被験者の登録方法フローチャート】



8.6 他科、他院への連絡

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意の下に、被験者が治験に参加する旨及び治験中の併用薬（併用治療）の制限などを該当する医師に連絡する。

8.7 被験者の遵守事項

治験責任医師又は治験分担医師は治験薬の処方にあたり、特に以下の点に注意して被験者に服薬方法、検査方法及び患者日誌の取り扱い方法を説明する。

- (1) 所定の日に定められた検査・診察を受けること（退院後には所定の日に来院すること）。
- (2) 治験薬は、治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い、1日3回、毎食後に服用すること。なお、服用時は水に溶かしたりせず、水とともに経口投与とする。食事を摂取しない場合でも、通常の食事を摂取する時間に服用すること。治験薬を飲み忘れた場合には、次の食事の前にまとめて飲むことはしないこと。
- (3) 治験薬の味について治験責任医師、治験分担医師、治験協力者及び他の被験者へ感想を伝えないようにすること。
- (4) 検査の当日は、採血の4時間前までに食事を摂取を済ませること。
- (5) 患者日誌及び未服薬の治験薬を提出すること（退院後には来院時に持参すること）。
- (6) 患者日誌には、治験薬の服薬の有無、歩行数、運動指導の実施状況と活動状態を、記憶に頼らず毎日就寝前に1日を振り返って、そのつど記入すること。
- (7) 他院での処方薬や薬局で購入した薬剤を含め、服用している薬剤及び治療については、治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者に伝えること。
- (8) 治験責任医師又は治験分担医師に従い、運動指導を遵守し、過度の運動は行わないこと。
- (9) 妊娠する可能性のある女性は、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下、同意取得時から最終の観察・検査（中止例の場合は中止日に該当する事項の実施）の期間に、適切な方法で避妊すること。

9. 併用治療

9.1 併用禁止薬剤（療法）

登録から最終の観察・検査（中止例の場合は中止時に該当する事項の実施）まで、以下の薬剤の使用及び療法の施行を禁止する。

- ・抗TNF- α 抗体製剤、エタネルセプト、アバタセプト、トシリズマブ、ウステキヌマブ、リツキシマブ、エクリズマブ等の生物学的製剤
- ・ γ グロブリン製剤
- ・血漿交換療法
- ・リーバクト配合顆粒又はその後発品
- ・アミノ酸製剤、経腸栄養剤、アミノ酸輸液、TPN製剤、PPN製剤

なお、PM/DM及び合併症の悪化等により治療方法の変更が必要となり、併用禁止薬・療法の規定を遵守できない場合には治験を中止し、中止の時点で必要な観察、検査等を行う。

【設定根拠】

治験薬の有効性の評価に影響を与えると考えられる薬剤、療法の併用を禁止とした。

9.2 基礎治療薬

PM/DM の治療に一般的に用いられている副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬は、炎症の沈静化を図る目的で使用されており、このような抗炎症作用を示す薬剤を「基礎治療薬」と定義する。

(1) 副腎皮質ステロイド

PM/DM の治療のために、経口副腎皮質ステロイドをプレドニゾン換算で 0.75mg/kg/日以上又は 60mg/body/日以上で臨床的に可能である最大量を初期投与量として設定し、治験薬と同時に投与を開始し、2 週までは同量を維持する。

- ・ 治験薬投与開始後 2 週時点で、臨床的に必要であれば、初期投与量から±20%以内の範囲で、用量の変更を可能とする。ただし、投与 2 週で設定された投与量を 4 週目まで維持する。
- ・ 治験薬投与開始から 4 週は、副腎皮質ステロイド・パルス療法の 2 クール以内の施行を可能とする。
- ・ 治験薬投与開始後 4 週以降は、投与 2 週に設定した投与量から、2 週間ごとに約 10%の割合で漸減する。ただし、4 週時点では少なくとも 5mg/日の減量を行う。投与錠数は、算出された投与量に最も近い錠数とする。

(2) 副腎皮質ステロイド以外の基礎治療薬

治験薬投与開始後 2 週以降は、臨床的に必要であれば、副腎皮質ステロイド以外の基礎治療薬の併用を可とする。併用可能な薬剤と投与量の範囲は原則として以下の通りとする。なお、投与量は患者の病状に応じて、以下の範囲を目安に治験責任医師もしくは分担医師が決定する。

- ・ メトトレキサート：経口 16mg/週まで
- ・ アザチオプリン：経口 1-2mg/kg/日
- ・ シクロホスファミド：経口 50-100mg/日
静注 シクロホスファミド（無水物換算）として 500-1000mg/m²（体表面積）
但し、原則として投与間隔は 4 週間
- ・ シクロスポリン：経口 分 2（目標トラフ値は 100-150ng/mL）
- ・ タクロリムス：経口 分 2（目標トラフ値は 5-10ng/mL）

【設定根拠】

- ・ 副腎皮質ステロイド：副腎皮質ステロイドは PM/DM の治療において 90%以上の患者に投与されている

¹⁾ 第一選択薬であり、本治験においては併用が必須の薬剤である。筋炎の一般的な治療は、活動性が高い急

性期においては高用量（0.75～1mg/kg/日）副腎皮質ステロイドを2～4週間継続し、その後はCKの低下を確認しながら、副腎皮質ステロイドの漸減及び免疫抑制薬などを開始又は増量する方法で行われている³⁴⁾。

治験薬の有効性を適切に評価するために、臨床現場での治療実態に即した投与量の減量を規定した。

・副腎皮質ステロイド以外の基礎治療薬：文献30を参考に、PM/DMの治療において一般的に使用されている免疫抑制薬を併用薬として選択し、各薬剤の添付文書の用法・用量の記載も加味し、投与量設定した。

9.3 併用可能療法等

(1) 運動指導

治験期間を通して日常生活の活動については制限しないことを前提に、少なくとも高用量副腎皮質ステロイド治療期間（4週）には運動指導は行わず、CK値が検査ポイントで2回連続低下を認め、かつ歩行が可能である場合に初回の運動指導を可とする。運動指導の内容は日常生活の活動量を考慮して治験責任医師もしくは治験分担医師が決定する。日常生活の活動量が十分であり、運動の負荷が必要ない又は過剰となると判断される場合には運動指導は行わない。試験期間中を通じて「活動記録」として歩行数、運動指導の内容、活動状態を記録し、検討できるように設定した。

(2) 分岐鎖アミノ酸を含有する医療食、飲料、サプリメント等の摂取の制限

登録から治験終了まで、1日の分岐鎖アミノ酸の総量として1000mgを超える量を含有する医療食、飲料、サプリメント等の摂取を不可とする（但し、食事の献立に含まれている場合を除く）。

【設定根拠】

・運動指導：PM/DMの急性期には安静を原則とするが、一方で早期から他動的な関節可動訓練を推奨する考え方もあり、運動負荷量については確立されたものはない。また、急性期においても日常生活の活動は制限されていないのが現状であり、日常生活そのものがリハビリテーションとの考え方も存在する。したがって、急性期においては患者が自発的又は必要に応じた運動は制限せず、積極的な運動指導を規定しないことが妥当と考える。

早期回復期においては、各患者の状態を踏まえて運動負荷を与える部位、強度などを決定するものであることから、運動指導の内容を特定せず、試験期間中を通じて「活動記録」として記録し、患者個々人の生活環境が本剤の有効性評価に及ぼす影響について検討できるように設定した。

・分岐鎖アミノ酸を含有する医療食、飲料、サプリメント等の摂取の制限：健康成人男性に分岐鎖アミノ酸を0.5g、1g、2g、4g、8g含む飲料を単回摂取させ、血中分岐鎖アミノ酸濃度を測定した結果、2g以上摂取した場合、2時間後においても摂取前値に比べ高値を維持していたが、1g以下の摂取では1時間後には摂取前のレベルに戻っていた⁵⁷⁾。