

- inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 50:805-15, 2015
10. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
 11. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
 12. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
 13. 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100,2015
 14. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.
 15. Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.
 16. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
 17. 森山 雅文、中村 誠司 「IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編：Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015
 18. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患」岡崎 和一、川 茂幸 編：3. 唾液腺病変 52-54 頁、診断と治療社、2015
 19. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol* 25 (4) : 579-584:2015.
 20. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 三嶋 理晃, 久保 惠嗣 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム 報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日呼吸誌 , 4 (1) :129-132:2015.
 21. Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall thickening. *Pathol Int* 66(1): 23-8, 2016.
 22. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 44(7): 1072-7, 2015.
 23. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for

- the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 50(4): 455-66, 2015.
24. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理. *Modern Physician* 35(11): 1301-5, 2015.
 25. 田中篤、瀧川一 「硬化性胆管炎の疫学」胆道、in press
 26. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y: Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. *Intern Med*, 54: 2109-2114, 2015
 27. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 26(1):80-6, 2016.
 28. Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.
 29. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.: Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One* 10(5):e0126582, 2015
 30. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatology* (Oxford) 54(6):1113, 2015
 31. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.: Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol* 156(1):9-18, 2015
 32. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, Sumida T: Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod Rheumatol* 25(1):105-9, 2015
 33. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, Yoshino T. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 13539.
 34. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015 Jan 9; 5: 7696.
 35. Kovama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Arivasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology* 157(2):692-704, 2016
 36. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Ihuri T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of

- diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub ahead of print]
37. Arivasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 62(11):953-63, 2015.
 38. Takeshima K, Inaba H, Arivasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J*. 62(8):725-31, 2015.
 39. Takeshima K, Arivasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J*. 62(8):711-7, 2015.
 40. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Mivajima A, Morikawa Y : Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia*. 58(8):1868-76, 2015.
 41. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext [Internet]*, 2015.
 42. 赤水尚史 : II臓器別病変の診断と治療「4 甲状腺疾患 病態」. 臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川 茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
 43. 赤水尚史 : IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 日本内科学会雑誌 104(9):1844-1847, 2015
 44. Kubo S, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Miyagawa I, Hanami K, Saito K, Tanaka Y. Comparison of efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by a propensity score-matching. *Ann Rheum Dis* (in press)
 45. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* (in press)
 46. Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X, Yamaoka K, Tanaka Y. Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* (in press)
 47. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebocontrolled study. *J Rheumatol* (in press)
 48. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* (2015) 74, 389-395
 49. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 63-73
 50. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
 51. Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y. Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human

- B cell activation. *Rheumatology* (2015) 54, 1488-1497
52. Iwata S, Yamaoka K, Niiro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2015) 24: 695-704
 53. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
 54. Goto H, Takahira M, Azumi A, Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease.: Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 59:1-7, 2015.
 55. Takahashi H, Usui Y, Ueda S, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, Goto H: Genome-Wide Analysis of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders Using High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Array. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 56:4156-4165, 2015.
 56. 後藤 浩: IgG4 関連疾患とミクリツ病. *日本の眼科* 86:598-599, 2015.
 57. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002>
 58. 松井祥子. IgG4 関連疾患. *日サ会誌*. 2015 ; 35 : 47-49.
 59. 久保恵嗣, 松井祥子, 山本洋. IgG4 関連呼吸器疾患 . *日内会誌*. 2015 ; 104 : 1848-1852
- 期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予測. 第 101 回日本消化器病学会総会・シンポジウム. 2015 年 4 月 仙台
3. 栗山勝利, 塩川雅広, 児玉裕三, 千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.
 4. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. *DDW 2015*. Washington, DC, USA. 2015/5
 5. K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association. San Diego, USA. 2015/11
 6. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Asian Pasific Digestive Week 2015*. Taipei, Taiwan. 2015/12
 7. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *PCCA & IAP 2015*. Shanghai, China. 2015/08.
 8. 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連疾患 (特に 1 型自己免疫性膵炎) における B 細胞の役割 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸, 2015/10
 9. 内田一茂, 福井由理, 光山俊行, 柳川雅人, 住本喜美, 楠田武生, 三好秀明, 小藪雅樹, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、

[学会発表]

1. 渡邊智裕, 千葉勉. 腸内細菌により活性化される NOD 1 が膵炎の発症に果たす役割. 第 23 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ 2015 年 10 月 東京
2. 辻 喜久, 児玉裕三, 千葉 勉. 早

- 2015/06
10. 内田 一茂, 高岡 亮, 岡崎 和一. 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第 46 回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
 11. 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一 当院における IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
 12. 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一. 1 型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージと TLR について 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
 13. Kawa S, Maruyama M, Arakura N. International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa. October 8, 2015.
 14. 小口貴也, 伊藤哲也, 川茂幸. 「膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション 12: PSC と IgG4-SC:わが国の現状と最適治療を目指して、第 101 日本消化器病学会総会、(仙台)、2015.4.25
 15. 伊藤哲也, 丸山真弘, 浅野順平, 小口貴也, 金井圭太, 新倉則和, 川茂幸. 「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション 1: 自己免疫性膵炎治療の現状と課題、第 46 回日本膵臓学会大会、(名古屋)、2015.6.19
 16. 第 60 回 日本口腔外科学会学術集会・総会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、中村 誠司 名古屋、2015.10.17
 17. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成に関わる T 細胞サブセットとその活性化機構」中村 誠司 東京、2015.9.18
 18. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、山内 昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之將、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、中村 誠司 東京、2015.9.19
 19. 第 25 回 日本口腔内科学会・第 28 回 日本口腔診断学会 合同学術大会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の唾液腺病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、中村 誠司 大阪、2015.9.18
 20. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.
 21. Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment? United States and Canadian Academy of Pathology. Seattle. March 14, 2016.
 22. 能登原憲司. 話題の疾患・自己免疫性膵炎:病理. 第 35 回日本画像医学会. 東京. 2016 年 2 月 27 日.
 23. 能登原憲司. 病理形態像から迫る IgG4 関連疾患. 第 27 回北陸病理集談会. 金沢. 2015 年 11 月 14 日.
 24. Notohara K. Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第 51 回日本胆道学会学術集会. 宇都宮. 2015 年 9 月 17 日.
 25. 能登原憲司、内野かおり. IgG4 関連唾液腺炎の病理. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋. 2015 年 5 月 1 日.
 26. Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan –a nationwide survey-. International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. 第 57 回日本消化器学会大会. (2015.10.8, 東京)
 27. 岩崎栄典 南一洋 上田真裕 片山正 川崎慎太郎 清野隆史 松下美紗子 堀部昌靖 松崎潤

- 太郎 山岸由幸 樋口肇 鈴木秀和 緒方晴彦 金井隆典・潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎 3 例の臨床的検討・JDDW2015・グランドプリンスホテル新高輪・2015年10月9日
28. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.
 29. 西田賢司、佐藤康晴、吉野 正. リンパ節における IgG4 関連疾患. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
 30. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患の病理. 第 104 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
 31. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、吉野 正. IgG4 関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
 32. 荻野恭平、佐藤康晴、吉野 正. 多数の IgG4 陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
 33. 表 梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野 正. IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘤の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
 34. Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
 35. Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
 36. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
 37. Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
 38. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
 39. Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
 40. Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual

- Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
41. 南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史：IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
 42. 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英 肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：非 β 細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
 43. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史：甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 44. 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 45. 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 46. 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
 47. 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
 48. 杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典：橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例. 第 209 回日本内科学会近畿地方会. 大阪国際交流センター. 平成 27 年 9 月 12 日.
 49. 竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 海峡メッセ下関、他. 平成 27 年 5 月 21~24 日.
 50. 赤水尚史：シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会. みやこめっせ (京都市). 平成 27 年 4 月 10~12 日.
 51. Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiro Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. EULAR 2015. Roma. Jun 10-13, 2015.
 52. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and Shigeyuki Kawa. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. EULAR 2015, Roma, June 10-13, 2015.
 53. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and

- Shigeyuki Kawa. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. The 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, November 7-11, 2015
54. 原 怜史、堀田成人、額 裕海、蔵島 乾、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、川野充弘. IgG4 関連疾患における抗核抗体の意義. 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会. 名古屋国際会議場. 平成 27 年 4 月 23 日.
 55. 久保 智史、中山田 真吾、中野和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 第 43 回日本臨床免疫学会, 神戸, 2015. 10. 22-24
 56. 佐藤友梨恵□、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015. 9. 5-6
 57. 吉成紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患 (IgG4RD) 再燃にアザチオプリン (AZ) 単剤が奏功した一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015. 9. 5-6
 58. 山本元久、矢島秀教、清水悠以、鈴木知佐子、苗代康可、高橋裕樹. IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸国際会議場 2015.10.23
 59. Ueda S, Goto H, Kimura K, Umazume K, Shibata M: A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) Paris, France. (2015 年 6 月 19 日)
 60. Goto H, Ueda S: IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case. The International Society of Ocular Oncology (ISOO), Paris, France. (2015 年 6 月 17 日)
 61. 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子: 結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無. 第 8 回 IgG4 研究会. 福岡(2015 年 3 月 21 日)
 62. 上田俊一郎, 臼井嘉彦, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査. 第 784 回東京眼科集談会. 東京(2015 年 2 月 5 日)
 63. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.
 64. 久保恵嗣, 松井祥子. シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩〜IgG4 関連呼吸器疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会; 2015 Apr 10-12; 京都.
 65. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 平田信太郎, 宮下賜一郎, 折口智樹, 藤川敬太, IgG4 関連疾患研究グループ. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2014 Sep 18-19; 東京.

[社会活動]

1. 神澤輝実: 「葛飾膝炎フォーラム “慢性膝炎の診断・治療”」 葛飾区医師会館, 2015/8/6
2. 神澤輝実: 「第 19 回新都心胆膵カンファレンス “膵・胆道疾患診療の最近の話題”」 東京医科大学病院, 2015/9/15
3. 神澤輝実: 「第 53 回岡山胃腸研究会 “IgG4 関連疾患 -up to date-”」 岡山コンベンションセンター, 2015/11/5
4. 神澤輝実: 「第 323 回山梨肝胆膵勉強会講演会 “IgG4 関連疾患 up-to-date”」 アーバンヴィラ古名屋ホテル, 2016/2/5
5. 神澤輝実: 「第 25 回城東肝臓カンファレンス “慢性膵炎診療の最近の動向”」 東武ホテルバント東京, 2016/3/19
6. 神澤輝実: 「自己免疫性膵炎治療・国際調査 ステロイド維持療法の再燃予防効果を示唆」 Medical Tribune, 2015/7/9
7. 神澤輝実: 「膵臓癌と誤診されや

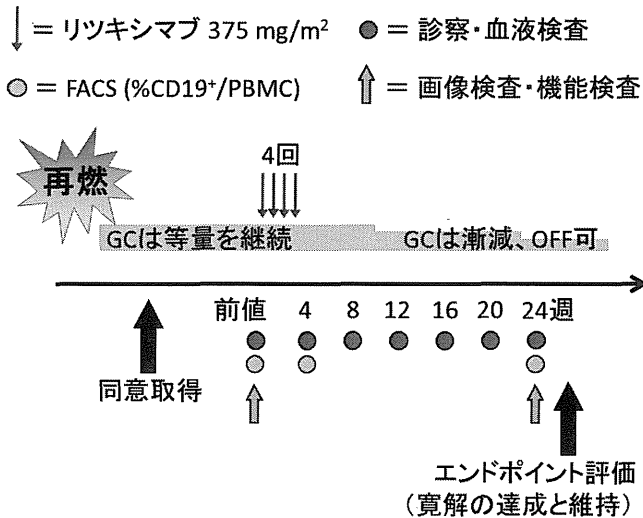
- すい自己免疫性膵炎とは」
DOCTOR'S MAGAZINE, 2015/11/20
8. 神澤輝実:「医療ルネサンス
”IgG4 関連疾患”」読売新聞,
2015/12/3
 9. 神澤輝実:「医学講座 ”IgG4 関連
疾患の診断と治療”」ラジオ
NIKKEI, 2016/1/14
 10. 川野充弘:「IgG4 関連疾患 腎機
能障害 静かに進行」読売新聞、
2015. 11. 30
 11. 松井祥子:「IgG4 関連疾患」読売
新聞, 2015/12/1
 12. 松井祥子:「第 53 回 O.I.D.
Conference IgG4 関連呼吸器疾
患の呼吸器病変について」グラ
ンフロント大阪, 2015/10/3
 13. 松井祥子:「第 2 回検査と診療
関西フォーラム IgG4 関連呼吸
器疾患」新大阪ワシントンホテ
ルプラザ, 2015/7/1
 14. 松井祥子:「富山県難病相談・支
援センター 講演会および交流
会」サンシップとやま,
2015/9/12

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定 を含む)

該当なし

IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画
臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）

図 1. シングルアーム試験（0～24 週）のプロトコル



仮説： RTXによる寛解達成率・維持率 > Historical controlにおける寛解達成率・維持率

I. 対象患者

以下の 1)～3)のすべてを満たす、各分担研究者・協力者が所属する施設に通院中の患者。

- 1) 《診断基準》 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 包括診断基準 (Umehara, Mod Rheum 22:21-30, 2012) または自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された患者。
- 2) 《対象》 既存のステロイド治療 (表 1, 2) を 4 週以上用いて寛解基準 (表 3) に達したが漸減中に再燃 (表 5) した患者。
- 3) 《除外基準》 以下を除外できる患者。①リツキシマブ投与歴がある患者。②活動性の感染症を合併する患者。③潜在性結核を有する患者。HBV の感染既往または潜在感染を有する患者。

- a) 《再燃反復例》直近のステロイド治療で 2)の基準を満たせばよく、過去に複数回のステロイド増量を反復していてもかまわない。
- b) 《免疫抑制薬の wash out》免疫抑制薬 (表 6) の使用歴があってもかまわないが、MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

III. 治験介入プロトコル

1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。《既存の適応疾患へのプロトコルと同じ》

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾン 125 mg を静注または点滴投与する。

2) ステロイド (daily dose)

治験介入開始時、ステロイドを増量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは表 2 の規定に従って漸減する。ただし、ステロイド副作用等の理由があれば、担当医の判断で表 2 の規定を上回る速度での減量や中止をしてもよい (表 2 の附則)。

ステロイド off の状態でエントリーした症例では、リツキシマブ単独治療を行う。

《ステロイドの種類》プレドニゾロンを標準として用いるが、力価 (表 7) を等しく合わせた他のステロイド剤に変更してもよい。

《分服方法》ステロイドの分服方法 (分 1~3) は問わない。

《内服の原則》ステロイドは内服を原則とするが、内服が困難な場合は、1 日量の力価 (表 7) を等しく合わせた点滴ステロイド剤を投与することにより治験継続が可能である。

※ステロイド (daily dose) に、リツキシマブ前投薬用のメチルプレドニゾン 125 mg は含まない。

3) 免疫抑制薬

免疫抑制薬 (表 6) は投与しない。MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

IV. エンドポイント

1) 主要エンドポイント

a) 観察期間 (治験介入~介入後 24 週間) における寛解の達成と維持 (表 3、表 4)

仮説: リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率

b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班 (三森班) で行った全国 12 施設約 160 例の解析に基づいて計算する。

2) 副次エンドポイント

a) 12 週目の寛解達成率 (表 3)

b) 効果不十分によるプロトコル逸脱 (VI. 中止基準参照)

c) 有害事象の発生

① リツキシマブによる有害事象: 投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

② ステロイド副作用: 糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など

d) 治験介入 24 週後のステロイド投与量 (治験介入前からの変化率)

e) 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度 (治験介入前からの変化率)

f) 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index (図 3)

g) 治療介入 24 週後の転帰 (生存)

V. 観察項目と評価項目

1) 観察期間

治験介入後 24 週間

2) 評価項目

- a) 治験介入前と介入後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。
 - ① 身長 (治療介入前のみ)、体重、バイタルサイン
 - ② IgG4-RD responder index (図 3)
 - ③ Patient's general VAS (10 cm 線を使用)
 - ④ Physician's general VAS (10 cm 線を使用)
- b) 治験介入前と介入後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う (図 1)。
末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50
- c) 治験介入後第 0 週、第 4 週、第 24 週に末梢血フローサイトメトリー (%CD19+/PBMC、その他、検査会社に外注) を行う。
- d) 治験介入前と介入後第 24 週に画像検査 (エコー・CT・MRI・X 線など)・機能検査を行う (図 1) (タイミングのずれは±2 週間まで許容)。介入前に IgG4-RD による臓器腫大や腫瘤があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソンテストを行う (表 3)。
- e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

3) 基準となる計測値の記録 (固定)

- a) 《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する (複数可)。
- b) 《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値 (腫瘤積和等) を記録 (固定) する。
- c) 《初寛解時の計測値記録》治療介入後、上記の寛解定義を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値 (腫瘤積和等) を記録 (固定) し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

VI. 中止基準

- 1) 《介入後の再燃》観察期間 (治験介入後 24 週間) 内に再燃 (表 5) した場合
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
 - a) ステロイド (daily dose) の増量
 - b) ステロイド off の状態でエントリーした症例では、ステロイドの開始・再開
 - c) 免疫抑制薬 (表 6) の開始

※a), b)に前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない

3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》

本治験では、リツキシマブを 1 コースあたり 4 回投与する (375 mg/m²/週 × 4 回) が、重篤な (= 再投与不可と判断される) 投与時反応、または、重篤な (= 入院加療を要する) 感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる

4) 上記 1)-3)により治験を中止した場合

最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、治験介入後 24 週まで、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。

5) 観察期間（治験介入後 24 週間）を満了した場合

臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に移行する。

VII. 目標症例数

32 例

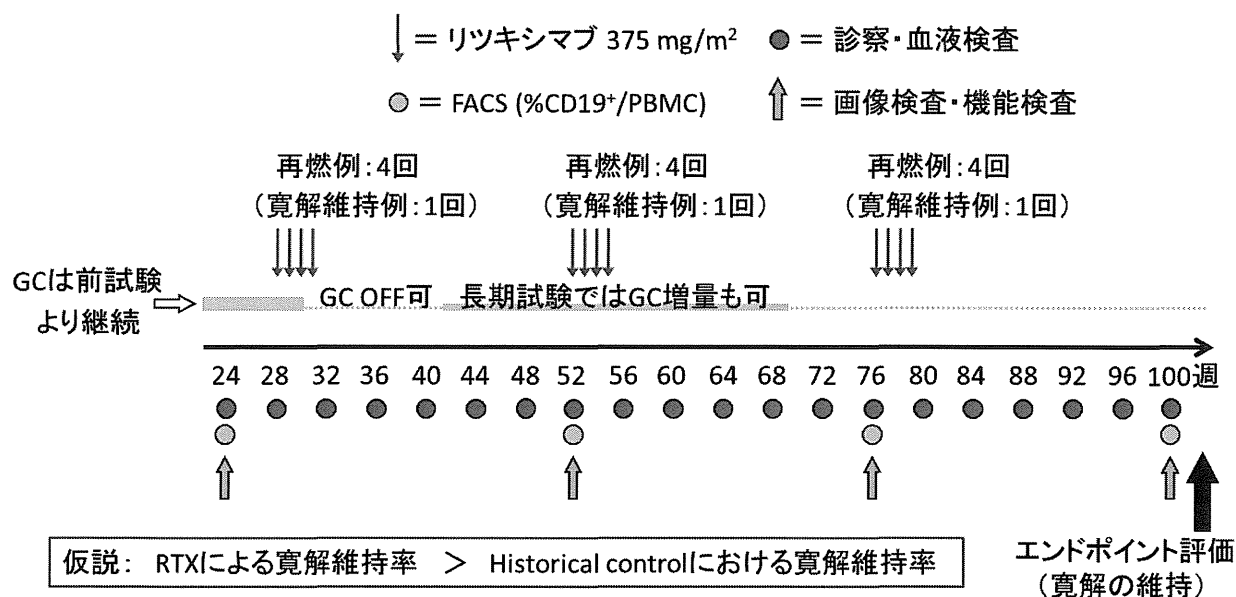
（統計デザインは、医学統計生物情報学 森田 智視 教授より再度助言をもらう予定。例えば、ステロイド療法の historical control データを基準とし、閾値維持率 60%、期待維持率 80%の下、 α エラー（片側）5%、検出力 80%で必要症例数 32 例と計算する。希少難病が対象でありシングルアーム試験も正当化可）

VIII. 治験の体制

- 1) AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 2) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 3) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する。
- 4) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画
臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）

図 2. 長期観察試験（24～100 週）のプロトコル



I. 対象患者

臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に組み入れる。

II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

III. 治験介入プロトコル

1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を、臨床試験 1 の第 0 週から起算した第 28 週、第 52 週、第 76 週に行う。投与タイミングのずれは±2 週間まで許容する。

《寛解継続例の場合》既存の適応疾患へのプロトコルであるリツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回が 1 コースであるが、前試験（0～24 週）から寛解（定義は表 4 の通り）継続中の場合は、投与量を減じて 375 mg/m²/週 × 1 回のみとする。

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

2) ステロイド (daily dose)

長期観察試験では、ステロイド投与量の調節は、担当医に委ねられる。

3) 免疫抑制薬

長期観察試験でも、免疫抑制薬（表 6）は投与不可とする。必要性があり投与した場合はプロトコル

の逸脱による治験中止とする。

IV. エンドポイント

1) 主要エンドポイント

a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における寛解状態維持（表 4）

仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率

b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）で行った全国 12 施設約 160 例の解析に基づいて計算する。

2) 副次エンドポイント

a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における再燃（表 5）

b) 効果不十分による免疫抑制薬使用

c) 有害事象の発生

① リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

② ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など

d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週のステロイド（daily dose）投与量（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）

e) 第 52 週、第 76 週、第 100 週の血清 IgG4 濃度（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）

f) IgG4-RD responder index の改善（図 3, Carruthers, Int J Rheum, 2012）

V. 観察項目と評価項目

1) 観察期間

治験介入後 24～100 週

2) 評価項目

a) 第 24 週以後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。

① 身長（第 24 週のみ）、体重、バイタルサイン

② IgG4-RD responder index（図 3）

③ Patient's general VAS（10 cm 線を使用）

④ Physician's general VAS（10 cm 線を使用）

b) 第 24 週以後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 2）。

末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50

c) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に末梢血フローサイトメトリー（%CD19+/PBMC、その他、検査会社に外注）を行う。

d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 2）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。画像検査・機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。

e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

VI. 中止基準

- 1) 《再燃でも継続》再燃（表 5）した場合でも、治験中止とはならない。担当医が、適宜、ステロイド投与量を調節する。
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
 - a) ステロイド（daily dose）の増量・再開をしても、治験中止とはならない。
 - b) 免疫抑制薬（表 6）を開始した場合は、治験を中止する。
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》

重篤な（＝再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（＝入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 2b), 3)により治験を中止した場合
最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、観察期間（治験介入後 24～100 週）、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。
- 5) 観察期間（治験介入後 24～100 週）を満了した場合
終了時点でリツキシマブの保険適用が得られていれば、以後はその範囲内でリツキシマブを投与可能

VII. 目標症例数

最大 32 例（臨床試験 1 の中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者）

VIII. 治験の体制

- 5) AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 6) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 7) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する。
- 8) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

付録（図表）

表 1. 症例選別に用いる「従来ステロイド治療」の定義

初期量として PSL 換算 0.5 mg/kg/day 以上を 2 週以上継続したのち、症状と検査所見をみながら漸減する。漸減速度は下記の別表に準ずる。

《付記》一般のガイドラインは PSL 換算 0.6 mg/kg/day であるが、ここでは 0.5 mg/kg/day 以上としている。その理由は、実臨床において平均で 0.6 mg/kg/day よりやや少ない量が使われており (AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班で行った全国 13 施設調査)、0.6 mg/kg/day 以上と定義すると過半数例が漏れてしまうため。

表 2. ステロイド漸減の規定

- 1) 症状と検査所見を参考とし、再燃の有無を確認しつつ、原則、下記 2)-5)に従って漸減する。
- 2) PSL 換算 15 mg/day を超える時：週当たり 5 mg (4 週当たり 20 mg) よりも速い減量とならないこと。
- 3) PSL 換算 10 mg/day を超え、かつ、15 mg/day 以下の時：週当たり 2.5 mg (4 週当たり 10 mg) よりも速い減量とならないこと。
- 4) PSL 換算 10 mg/kg/day 以下の時：週当たり 1 mg (4 週当たり 4 mg) よりも速い減量とならないこと。
- 5) 上記漸減の末に PSL を off にしてもよい。
- 6) 《急速な減量中止オプション》ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止してもよい。

《附記》本表を症例選別に用いる場合：ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止しているうちに再燃した例もエントリー可とする。

表 3. 治療介入後の「寛解」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《寛解の定義》事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-4)を満たし、5)の新出病変がないこと。

- 1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・睪・腎・前立腺など）の判定
改善の定義：治療介入前と比べて介入後に臓器の径（注 1）がほぼ正常サイズ（注 2）に縮小
- 2) リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定
改善の定義：治療介入前と比べて介入後に「腫瘍積和」（注 3、図 5）が 50%以上縮小
- 3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定
改善の定義：治療介入前と比べて治療介入後に下記 a)-e)を満たすこと
 - a) 眼乾燥：シルマーテストの正常化または発症前レベルへの改善

<p>b) 口腔乾燥：サクソテストの正常化または発症前レベルへの改善</p> <p>c) 腹痛：消失または自制範囲内となる</p> <p>d) 黄疸：血清ビリルビン値の正常化または発症前レベルへの改善（注4）</p> <p>e) 水腎症：エコー・CTで腎盂拡大がなくなるか、発症前レベルへの改善（注4）、かつ、血清クレアチニン値の正常化または発症前レベルへの改善</p> <p>4) 血清 IgG4 濃度の判定 改善の定義：治療介入前に比べ治療介入後に血清 IgG4 濃度が 30%以上減少するか 135 mg/dL 以下になる</p> <p>5) IgG4 関連疾患の<u>新出病変がないこと</u></p>

注1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注2：ほぼ正常サイズとは「正常 or 正常ではないが正常に近い」と担当医が判断するサイズ。

注3：腫瘍積和（ $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ）の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準（J Clin Oncol, 2017）の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径，cm），b：横径（aに直交する最大径，cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大6個を合計する。

注4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表4. 治療介入後の「寛解維持」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p>《初寛解時の計測値記録》表3で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。</p> <p>《寛解維持の定義》別表の基準に抛り一旦寛解した後、<u>事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-3) を満たし、5)の新出病変がないこと</u>。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。</p>
<p>1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・膵・腎・前立腺など）の判定 改善維持の定義：臓器の径（注1）が初寛解時に記録したサイズ以下にとどまる</p> <p>2) リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定 改善維持の定義：「腫瘍積和」（注3、図5）が治療介入前の 50%以下にとどまる</p> <p>3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定 改善維持の定義：下記 a)-e)について正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること</p> <p>a) 眼乾燥：シルマーテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること</p>

- b) 口腔乾燥：サクソンテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
 - c) 腹痛：消失または自制範囲内にとどまること
 - d) 黄疸：血清ビリルビン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）
 - e) 水腎症：エコー・CTで腎盂拡大がないか、初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）、かつ、血清クレアチニン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準）
改善維持の定義：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下か 135 mg/dL 以下にとどまること
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。脾の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注3：腫瘍積和（ $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ）の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準（J Clin Oncol, 2017）の Partial Response（PR, 50%）以上縮小とする。

a：長径（最大径，cm），b：横径（aに直交する最大径，cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大6個を合計する。

注4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表 5. 治療介入後の「再燃」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《初寛解時の計測値記録》表 3 で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

《再燃の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変の 1 つ以上について下記の 1)-3) のうち 1 つ以上を満たすこと、または、5) の新出病変が出現すること。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。

- 1) 治療介入前に臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）があったが寛解した場合
再燃の定義：臓器の径（注1）が初寛解時に記録したサイズを維持できず増大
- 2) 治療介入前にリンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）があったが寛解した場合
再燃の定義：「腫瘍積和」（注3、図5）が治療介入前の 50%以下を維持できず増大
- 3) 治療介入前に症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）があったが寛解した場合
再燃の定義：下記 a)-e) について正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化

<p>f) 眼乾燥：シルマーテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <p>g) 口腔乾燥：サクソテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <p>h) 腹痛：自制範囲内を維持できず悪化</p> <p>i) 黄疸：血清ビリルビン値が正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <p>j) 水腎症：エコー・CT で腎盂最大径が初寛解時に記録した計測値を維持できず悪化、または、血清クレアチニン値が正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <p>4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準） 再燃の参考所見：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下または 135 mg/dL 以下を維持できず上昇</p> <p>5) IgG4 関連疾患の<u>新出病変の出現</u> 治療介入前に認めなかった IgG4 関連疾患の<u>新出病変の出現</u>を認めた場合は、再燃とする</p>

注1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注3：腫瘍積和 ($a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$) は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) に基づく。

a：長径（最大径，cm），b：横径（a に直交する最大径，cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

表 6. 免疫抑制薬の wash out

メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミド (CPA)： 治験介入 4 週以上前より中止。
アザチオプリン (AZP)、シクロスポリン (CSP)、タクロリムス (TAC)、ミゾリビン (MZR)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)： 治験介入 2 週以上前より中止。

表 7. ステロイド投与量の換算

<p>1) プレドニゾロン (mg)</p> <p>2) メチルプレドニゾロン (mg)：プレドニゾロン投与量 (mg) \div 1.25</p> <p>3) ベタメタゾン (mg)：プレドニゾロン投与量 (mg) \div 7.5</p> <p>※それぞれの注射剤剤を使う際は、割増せずに等量を用いる</p>
<p>体重で計算した投与量を四捨五入する時の単位：半錠を単位とする</p> <p>1) プレドニゾロン：2.5 mg 刻み</p> <p>2) メチルプレドニゾロン：2 mg 刻み</p> <p>3) ベタメタゾン：0.25 mg 刻み</p>