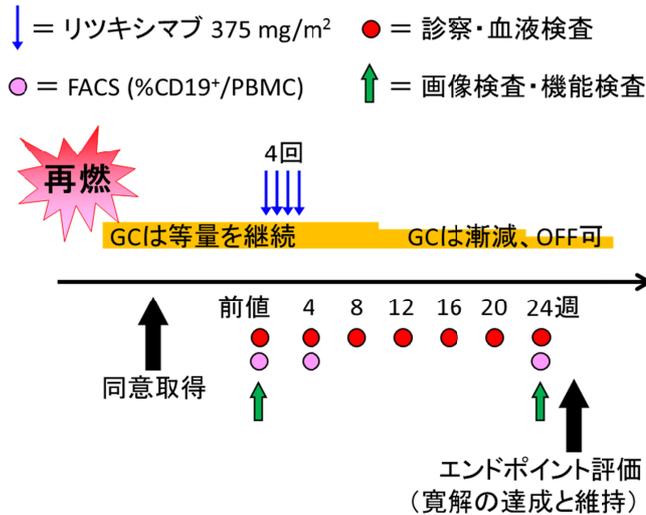


IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画
臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）

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。 リツキシマブ投与歴がある患者。 活動性の感染症を合併する患者。 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ロン 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ロン 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

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

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。
身長 (治療介入前のみ)、体重、バイタルサイン
IgG4-RD responder index (図 3)
Patient's general VAS (10 cm 線を使用)
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

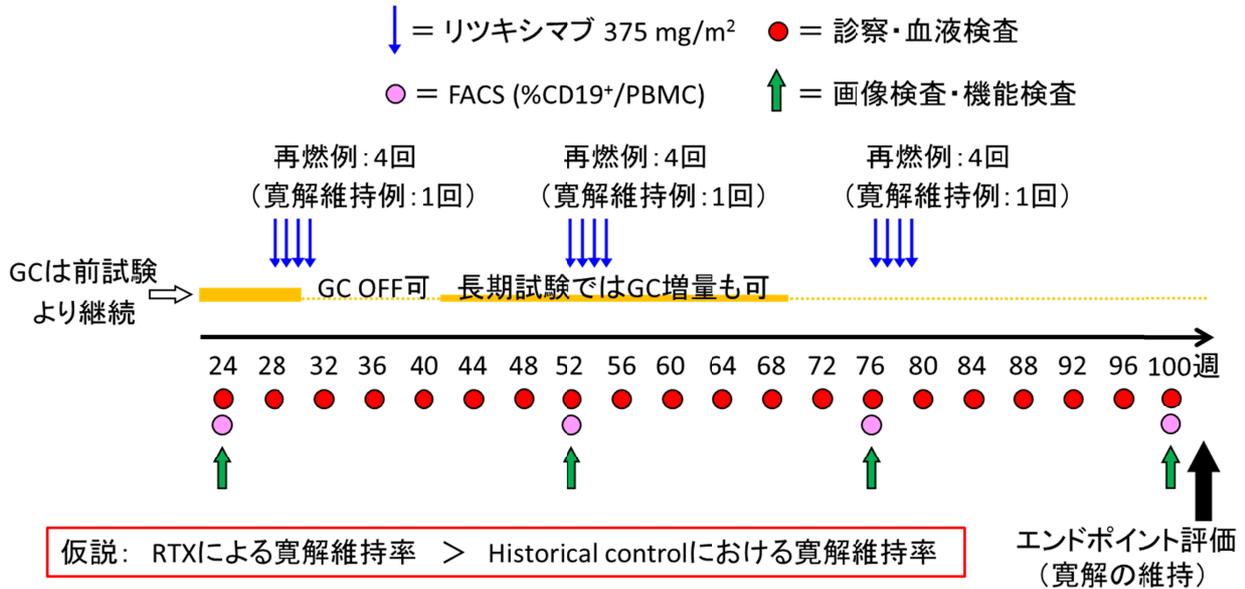
（統計デザインは、医学統計生物情報学 森田 智視 教授より再度助言をもらう予定。例えば、ステロイド療法の historical control データを基準とし、閾値維持率 60%、期待維持率 80%の下、 α エラー（片側）5%、検出力 80%で必要症例数 32 例と計算する。希少難病が対象でありシングルアーム試験も正当化可）

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
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
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。
身長（第 24 週のみ）、体重、バイタルサイン
IgG4-RD responder index（図 3）
Patient's general VAS（10 cm 線を使用）
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。

《付記》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・膵・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（眼窩腫瘤、胸腔内腫瘤、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

- 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
 - c) 腹痛：消失または自制範囲内となる
 - 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）
 - 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
- 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
- 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。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 > 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

《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。

《寛解維持の定義》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。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) 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

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

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

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

- b) 口腔乾燥：サクソ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。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（ $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ）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 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・膵・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

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
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
h) 腹痛：自制範囲内を維持できず悪化
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
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
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
5) IgG4 関連疾患の新出病変の出現 治療介入前に認めなかった IgG4 関連疾患の新出病変の出現を認めた場合は、再燃とする

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 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）ミゾリピン（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

1) プレドニゾン（mg）
2) メチルプレドニゾン（mg）： プレドニゾン投与量（mg）÷1.25
3) ベタメタゾン（mg）： プレドニゾン投与量（mg）÷7.5
それぞれの注射製剤を使う際は、割増せずに等量を用いる
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
1) プレドニゾン：2.5 mg 刻み
2) メチルプレドニゾン：2 mg 刻み
3) ベタメタゾン：0.25 mg 刻み

図 3. IgG4-RD responder index (IgG4-RD の臨床スコア)

IgG4-RD responder index

Date form completed:

Case number:

Scoring rules
 Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days
 Scoring:
 0 Normal or resolved
 1 Improved
 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)
 3 New / recurrence
 4 Worsened despite treatment

Definitions
 Organ/site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system
 Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)
 Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
 (presence of urgent disease within an organ leads to doubling of that organ system score)
 Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment:
 _____ mg/day prednisone equivalent

Cumulative steroid dose in the past 28 days:
 _____ mg prednisone equivalent

Total activity score
 Organ/sites (× 2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

(参考文献 : Carruthers, Int J Rheum, 2012, doi:10.1155/2012/259408)

図 4. 症例エントリー方法の模式図

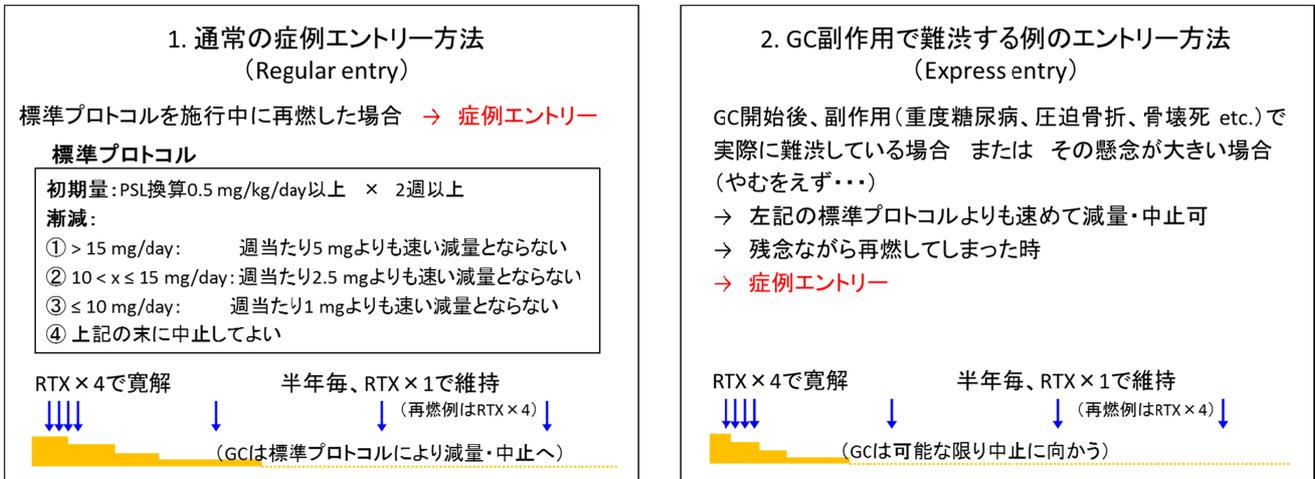


図 5. 腫瘍積和の定義

