早期全身性エリテマトーデスに対する

ベリムマブの有効性と安全性を検討する

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

研究代表医師　：東北医科薬科大学病院　血液・リウマチ科　教授
東北大学病院　リウマチ膠原病内科　学術研究員
石井　智徳

資金・試験薬提供：グラクソ・スミスクライン株式会社

版数：第 5.1 版

作成日：2025 年 3 月 12 日

目次

1 研究概要 5
1.1 概要 5
1.2 概略図 10
1.3 研究スケジュール 11
2 背景 13
2.1 背景 13
2.2 研究の意義 15
3 目的及び評価項目 16
4 研究デザイン 19
4.1 研究デザイン 19
4.2 無作為化・盲検化 19
4.3 科学的合理性の根拠 19
5 対象集団 20
5.1 適格性基準 20
5.1.1 選択基準 20
5.1.2 除外基準 20
5.1.3 設定根拠 21
5.2 目標症例数 22
5.2.1 目標症例数 22
5.2.2 症例数の設定根拠 22
6 介入 22
6.1 使用する医薬品・医療機器 22
6.1.1 医薬品・医療機器の概要 22
6.1.2 予測される副作用 22
6.2 プロトコル治療 23
6.2.1 用法・用量 23
6.2.2 包装・表示等 23
6.2.3 事前準備 23
6.3 管理方法 23
6.3.1 保管・交付 23
6.3.2 廃棄・返却等 24
6.4 併用療法 24
6.4.1 併用必須・制限治療 24
6.4.2 併用禁止治療、併用制限薬剤 24
7 研究方法及び手順 25
7.1 被験者リクルート 25
7.2 同意取得 25

7.3 スクリーニング 25
7.3.1 実施項目 25
7.3.2 スクリーニング脱落 25
7.4 被験者登録 26
7.5 観察項目及び収集する情報・手順 26
7.6 中止時実施項目 28
7.7 実施期間及び登録期間 29
7.8 登録期間及び観察期間の終了 29
8 同意取得方法 30
8.1 インフォームド・コンセント 30
8.2 インフォームド・アセント 31
8.3 同意撤回 31
9 有害事象及び疾病等 32
9.1 定義 32
9.1.1 有害事象の定義 32
9.1.2 重篤な有害事象の定義 32
9.1.3 疾病等の定義 32
9.1.4 医療機器の不具合の定義 33
9.2 研究との因果関係 33
9.3 予測性 33
9.4 収集期間及び追跡期間 33
9.5 有害事象の報告 34
9.5.1 全ての有害事象の報告 34
9.5.2 重篤な有害事象の報告 35
9.5.3 疾病等の報告 35
9.5.4 報告の提出先と提出期限 36
9.5.5 不具合の報告 37
10 中止と終了 39
10.1 被験者の参加中止 39
10.2 研究の中止 40
10.3 研究終了 40
11 予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法 41
11.1 予測される利益 41
11.2 予測される不利益 41
11.3 リスクを最小化する方法 41
12 倫理的事項及び要配慮事項 42
12.1 法令・指針の遵守 42
12.2 認定臨床研究審査委員会 42

12.3 個人情報等の取り扱い 42
12.3.1 匿名化について 42
12.3.2 個人情報に関する被験者等の権利 43
12.4 健康被害に対する補償 43
12.5 研究に参加しない場合の治療方法 43
12.6 研究終了後の医療の提供 43
12.7 遺伝的特徴等に関する研究結果の取り扱い 43
12.8 被験者の経済的負担又は謝金 43
13 研究資金・利益相反及び情報の公開 44
13.1 研究の資金源 44
13.2 利益相反の状況 44
13.3 情報公開の方法 44
13.4 結果の公表 45
14 統計学的事項 45
14.1 解析対象集団 45
14.2 統計解析 45
14.2.1 主要評価項目の解析 45
14.2.2 副次評価項目の解析 45
14.2.3 安全性評価項目の解析 47
14.2.4 部分集団解析 47
14.2.5 中間解析計画 47
14.3 統計解析計画の変更 47
15 試料・情報の保管及び廃棄 48
15.1 保管方法・保管期間 48
15.1.1 試料の保存方法・保存期間 48
15.1.2 情報の保管方法・保管期間 48
15.2 廃棄方法 49
15.2.1 試料の廃棄方法 49
15.2.2 情報の廃棄方法 49
15.3 試料・情報の新たな研究での利用 49
15.4 安全管理方法 50
16 品質管理及び品質保証 50
16.1 原資料 50
16.2 データマネジメント 51
16.3 モニタリング 51
16.4 監査 51
16.5 効果安全性評価委員会 51
17 法令に基づく報告及び情報共有等 52

17.1 報告先及び情報共有の範囲 52
17.2 実施計画の作成・変更等 53
17.3 定期報告 53
17.4 不適合報告 53
17.5 疾病等報告 54
17.6 研究の中止に関する報告 54
17.7 研究終了及び報告書の作成に関する報告 54
17.8 その他 54
18 研究体制 55
18.1 相談窓口 55
18.2 業務委託 55
19 その他 56
19.1 略号一覧 56
19.2 改訂履歴 57
20 引用文献 58

1 研究概要

1.1 概要

研究課題名	早期全身性エリテマトーデスに対するベリムマブの有効性と安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
研究の主旨	早期の全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus：SLE）に対する標準治療薬としてヒドロキシクロロキンがあるが、リスクベネフィット比に優れるベリムマブを早期に併用することによる病状の改善効果、他の免疫抑制剤の使用量の減少効果及び再発予防効果といった有効性、及び安全性を、プラセボ併用群と比較検討する。 具体的には、ベリムマブ併用群とプラセボ併用群の 2 群において、投与 24 週間後におけるループス低疾患活動性（lupus low disease activity status：LLDAS）達成率、及び併用終了後 48 週間における LLDAS の維持効果、他の副腎皮質ステロイド剤を含めた免疫抑制剤使用の開始抑制頻度、再発抑制効果、及び安全性を比較する。
目的	主要目的：早期のベリムマブ併用による LLDAS 達成率の改善効果及び投与終了後 LLDAS 維持効果の確認
	副次目的：早期のベリムマブ併用による SLE 寛解率の改善効果、投与終了後寛解維持効果、SLE 再発の抑制効果及び他の免疫抑制剤使用量抑制効果の確認。
評価項目	主要評価項目：ベリムマブ又はプラセボ（以下「試験薬」とする。）投与終了後 48 週間（Visit 5 から Visit 9）における LLDAS 維持期間の分布
	副次評価項目： 下記項目における群間差 ① 24 週（Visit 5）における LLDAS を達成した患者の割合 ② 48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における DORIS 寛解した患者の割合 ③ 24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における再発した患者の割合（the SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)） ④ 24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における補体の正常化した患者の割合 ⑤ 24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における抗 DNA 抗体の陰性化した患者の割合 ⑥ 免疫抑制剤の新規開始された患者の割合 ⑦ 免疫抑制剤の増量を行った患者の割合 ⑧ 持続的な経口副腎皮質ステロイド剤投与を開始した患者の割合 ⑨ 24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化量

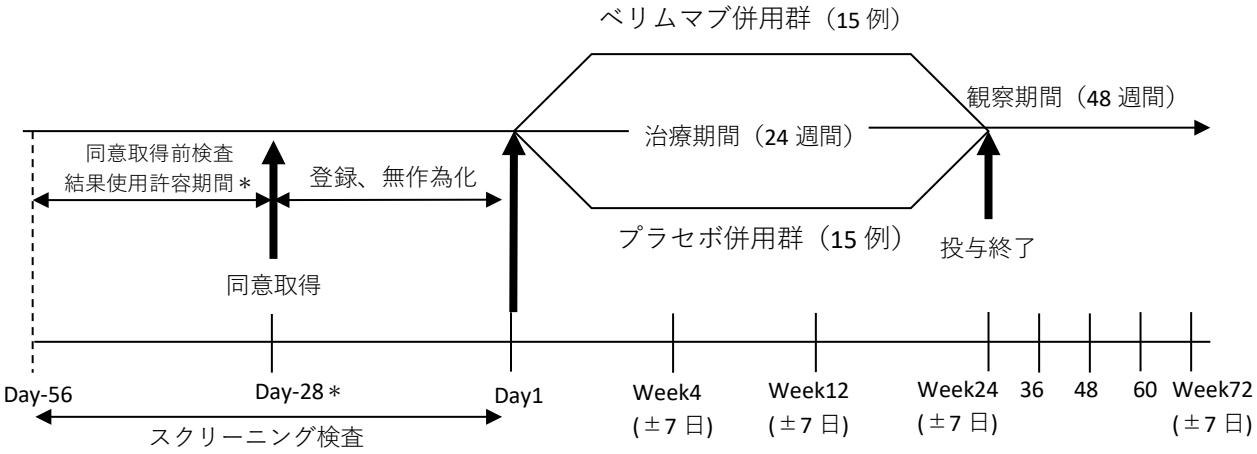
	⑩ 24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化の割合 ⑪ 24 週（Visit 5）における BICLA 反応率 ⑫ 各種有害事象の発現率 ⑬ 試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）から 72 週（Visit 9）の間における DORIS 寛解（off therapy、on therapy）の維持期間 ⑭ 試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）における DORIS 寛解の達成率 ⑮ 48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における LLDAS を達成した患者の割合 ⑯ 免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）の LLDAS を達成した患者の割合 ⑰ 免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）の DORIS 寛解を達成した患者の割合 ⑱ EQ-5D を用いたベースラインからの QOL スコアの推移
研究 デザイン	SLE に対する治療として、副腎皮質ステロイド剤治療開始前に、リスクベネフィット比に優れるベリムマブによる治療を行うことによる早期の病状の改善効果、他の免疫抑制剤の使用量の減少効果及び再発予防効果といった有効性、及び安全性を、プラセボ併用群と比較検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験を実施する。 具体的には、ベリムマブ併用群とプラセボ併用群の間で、投与 24 週間後（Visit 5）における寛解率、低疾患活動性達成率、他の副腎皮質ステロイド剤を含めた免疫抑制剤使用の開始抑制頻度等、及び併用終了後 48 週（Visit 9）における寛解維持効果、再発抑制効果等を比較する。また、両群の各種有害事象の発現率から安全性を比較検討する。 本試験は探索的試験であり、仮説を検証することを目的としない。
対象	選択基準：登録時に基準を全て満たさなければならない。 １）研究参加に関して文書による同意が得られた患者。 ２）同意取得時の年齢が 18 歳以上、80 歳未満の男女。 ３）SLE と診断されている患者。SLE の診断は ACR 分類基準（1997）、SLICC（2012）の分類基準のいずれかを用いる。 ４）SLE の診断後 5 年以内の患者。 ５）スクリーニング検査にて次のいずれかの免疫学的活動性を確認できる患者。なお、同意取得前 28 日以内の検査結果が有ればその結果を採用することを許容する。 ・ 抗核抗体 80 倍以上 ・ 抗 dsDNA 抗体陽性 ・ 補体低値 ６）SLE に関連する以下の臨床症状のうちいずれかが存在する患者。 ・ 関節症状　・ 皮膚症状　・ 粘膜症状

	・ 筋症状　　・ 脱毛　　・ 漿膜炎 ・ 全身症状（発熱、全身倦怠感、体重減少） 除外基準：登録時に全てに抵触してはならない。 １）過去にベリムマブの使用歴のある患者。 ２）登録前 24 週以内に副腎皮質ステロイド剤の継続的な投与が行われた患者。 ３）登録前 12 週以内に血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）を実施した患者。 ４）登録前 12 週以内に副腎皮質ステロイド投与、シクロフォスファミドパルス療法以外の免疫抑制剤の新規投与又は増量を行った患者。 ５）登録前 24 週以内にシクロフォスファミドパルス療法を行った患者。 ６）登録前 12 週以内に生物学的製剤（抗 TNF α 製剤、抗 IL6 受容体抗体製剤、アバタセプト、アナキンラ、ウツテキヌマブ、抗 IL17 製剤）の投与を実施した患者。 ７）登録前 12 ヵ月以内にリツキシマブの投与を実施した患者。 ８）重篤な活動性の中枢神経症状（CNS ループス）を有する患者。 ９）重篤な腎障害（ネフローゼ症候群、血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上）を有する患者。 １０）重篤な肝障害を有する患者（非代償性肝障害）。 １１）不安定性の虚血性心疾患、心不全の合併を有する患者。 １２）悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者（ただし、5 年以上再発を認めない症例、上皮内に留まる非悪性黒色腫の皮膚癌及び 上皮内にとどまり局所療法のみで加療され 3 年以上転移のない子宮頸癌を除く）。 １３）感染症に関する下記の基準を満たす患者。 ・慢性感染症に対する継続的な治療を行っている患者 ・登録前 60 日以内に入院を要する感染症の既往があった患者 ・登録前 60 日以内に非経口投与による抗生剤投与が行われた患者 １４）HBs 抗原陽性、HIV 陽性、HCV 陽性、HBV DNA PCR 陽性の患者。 １５）活動性結核の患者。 １６）妊娠中または授乳中の患者。 １７）研究参加期間中、禁欲または有効な避妊法を実施できない患者。 １８）過去 12 ヵ月内に治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者。 １９）ヒドロキシクロロキンまたはベリムマブに対してアレルギーがある患者。 ２０）登録前 6 か月以内の自殺企図があった患者。

	２１）原発性の免疫不全症のある患者。 ２２）低 IgG 血症のある患者（IgG<400mg/dl）。 ２３）IgA 欠損のある患者（IgA<10 ㎎/dl）。 ２４）1 年以内にアルコール依存症の既往がある患者。 ２５）造影剤、生物製剤に対してアナフィラキシーをおこした既往がある患者。 ２６）研究担当医師が臨床的意義を認めた検査値異常がある患者。 ２７）研究担当医師が研究への組み入れを不適切と判断した患者。 ２８）登録前 30 日以内に生ワクチンの接種を受けた患者
介入	試験薬の投与は被験薬を投与するベリムマブ併用群及びプラセボを投与するプラセボ併用群の 2 群になるが、二重盲検とするため、使用するベリムマブ、プラセボは識別不能にされたものを用い、無作為に割り付けられた薬剤番号の試験薬を投与する。 ・ベリムマブ併用群：通常治療に加えベリムマブ（GSK 株式会社、商品名ベンリスタ）を 1 回 200mg、週一回皮下投与する。24 週間投与を継続する。 ・プラセボ併用群　：通常治療に加えプラセボを週一回皮下投与する。24 週間投与を継続する。 ただし、主治医が試験薬の投与が適切ではないと判断した週は投与不要とし、理由を記録に残す。また、両群ともに、通常治療としてヒドロキシクロロキンを使用できない理由がある場合を除き、ヒドロキシクロロキンの併用を行う。
方法	早期の SLE に対する治療として、標準治療に加え、ベリムマブを投与する群とプラセボを投与する群との間で有効性及び安全性を比較検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験を実施する。早期の SLE 患者を登録、無作為化しベリムマブ併用群とプラセボ併用群の 2 群にわける。24 週間試験薬を投与し、投与 24 週後（Visit 7）時点でのベリムマブ併用群、プラセボ併用群で SLEDAI-2K、BILAG 及び PGA などを用いて有効性の評価を行い、LLDAS 寛解達成率等の群間の差を検討する。更にその後、両群共に通常治療を行い 72 週（Visit 9）まで観察し、24 週（Visit 5）から 72 週（Visit 9）までの LLDAS や寛解維持期間、再発等を両群で比較する。また、感染症等の有害事象の発現率を比較して安全性を確認する。
目標症例数	合計 30 例（ベリムマブ併用群：15 例、プラセボ併用群：15 例）
研究期間	研究期間：　jRCT 登録～2026 年 1 月 31 日 登録期間：　2022 年 1 月 1 日～2023 年 3 月 31 日 観察期間：　2022 年 1 月 1 日～2024 年 9 月 30 日

参加期間	同意から最終来院まで 19 ヵ月
併用禁止	併用禁止療法： 試験薬投与期間中、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。 a) B 細胞標的免疫抑制剤（リツキシマブ等） b) 血漿交換療法又は血液透析療法 C) 生ワクチン 上記薬剤の投与を行った場合は、その時点で試験中止とする。なお、a) および b)が行われた症例の評価の詳細については別途統計解析計画書に定める。 併用制限薬剤：局所療法としてのステロイド剤使用と NSAIDS の併用可能とする。加えて SLE の活動性上昇以外に使われる一時的なステロイド剤の使用は併用可能とする。 SLE の活動性上昇のために、副腎皮質ステロイドの投与開始及び免疫抑制剤の試験薬投与期間中の用量の変更及び新規の投与が行われた場合は、投与開始となった理由の詳細を記録する。 試験薬以外のベリムマブに関してはプロトコル治療期間中は禁止とするが、Visit5 以後は患者の病態に合わせて、通常診療の範囲として使用することは可とする。
研究組織	○研究代表医師 東北医科薬科大学病院　血液・リウマチ科　教授 東北大学病院　リウマチ膠原病内科　学術研究員 石井智徳 ○研究事務局 東北大学病院　リウマチ膠原病内科　佐藤紘子

1.2　概略図



＊: 同意取得前 28 日以内の検査結果があれば、スクリーニング検査結果として使用可能とする。同意取得以後に Screening を実施する場合のアロワンスは、Visit 1 の 28 日前から visit1 の前日まで（同意取得日から起算して 27 日以内）とする（具体例 1 参照）。なお、担当医師が必要と判断した場合、試験薬の処方日（Visit1）と最初の投与日（Day 1）を別日として設定することができる。Visit 1 が Day 1 と別日になる場合のアロワンスは 7 日間（同意取得から Day 1 までのアロワンスは最大 35 日間）とする（具体例 2 参照）。

具体例 1）Visit１が６月１日の場合、５月４日～５月３1 日にスクリーニング検査を実施する。

具体例 2）同意取得が 4 月 1 日、Visit 1 が 4 月 20 日の場合、Day 1 での最初の投与を Visit 1 と同日に実施できない場合には 4 月 27 日まで許容される。

1.3 研究スケジュール

以下の表に従って、研究を実施する 。

実施項目	Screening Day -56 to -1 #1	登録 #2	Baseline Visit 1, Day 1 #3, †	Visit 2 Day 8 ±2day †	Visit 3 Day 29 ± 7 day †	Visit 4 Day 85 ±7 day †	Visit 5 Day 169 ±7 day †	Visit 6 Day 253 ±7 day	Visit 7 Day 337 ±7 day	Visit 8 Day 421 ±7 day	最終 Visit 9 Day 505 ±7 day	中止時／同意撤回時
				1 週	4 週	12 週	24 週	36 週	48 週	60 週	72 週	
同意取得	X											
人口統計的特性	X		X									
病歴の確認	X		X									
無作為化		X										
試験薬投与			X	X	1 回/週投与							
			・Day1 より 1 週ごとに合計 24 回投与									
併用薬確認	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長 a、体重	X		X						X			X
バイタル	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液生化学検査 b	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 c	X				X	X	X	X	X			
尿検査 d	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
直接・間接クームス			X				X		X		X	
凝固検査			X				X		X		X	
胸部レントゲン	X						X				X	
心電図	X						X				X	X
有害事象の確認	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
活動性判定 e	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
質問票			X		X	X	X	X	X	X	X	X
免疫学的検査 f	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
服薬遵守確認				X	X	X	X					X
探索的検査			X				X				X	X
コロンビアスケール	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X

a: 身長の測定は screening 時のみで実施

b: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、リン、フェリチン、血糖*、ヘモグロビン A1C*、総コレステロール*、LDL コレステロール*、HDL コレステロール*、ハプトグロビン*、β２ミクログロブリン*、BNP*、KL6*

*のついた項目は、Visit 1 及び Visit 5, 7, 9 のみで実施

c: 尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ） スクリーニングは血清検査 その他は尿検査

d: 尿定性検査： 比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン
尿沈渣
尿定量検査 尿：クレアチニン、尿蛋白、尿β２ミクロブロブリン*、尿中 NAG*

*のついた項目は、Visit 1 及び Visit 5, 7, 9 のみで実施

e: SLEDAI-2K、BILAG-2004、SFI*、PGA△
*のついた項目は、Visit 3 及び Visit 4, 5, 6, 7, 8, 9,中止時のみで実施
△のついた項目は、Visit1 及び Visit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,中止時のみで実施

f: CRP、IgG、IgM、IgA、抗核抗体§、抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH50、抗 sm 抗体△、抗 RNP 抗体△、抗 SSA 抗体△、抗 SSB 抗体△、抗カルジオリピン抗体*、抗β２GPI 抗体*、ループスアンチコアグラント*、リンパ球サブセット（CD3、CD4、CD8、CD19、CD56）*、HBs 抗原検査§、HIV 検査§、HCV 検査§、HBV DNA PCR 検査§

*のついた項目は、Visit 1 及び Visit 5, 7, 9 のみで実施し、△のついた項目は、Visit 1 及び Visit 5, 9 のみで実施する。§のついた項目は Screening 時のみで実施する。なお、HBs 抗原検査、HIV 検査、HCV 検査、HBV DNA PCR 検査は同意取得前 3 ヶ月以内の検査結果が有ればその結果を採用することを許容する。

＃1：同意取得前 28 日以内の検査結果があれば、スクリーニング検査結果として使用可能とする。同意取得以後に Screening を実施する場合のアロワンスは、Visit 1 の 28 日前から visit1 の前日まで（同意取得日から起算して 27 日以内）とする。スクリーニング検査として実施した検査と、事前に行った検査の結果がある場合は、より最新のデータを採用する。

＃2：登録は、screening の全ての結果が揃ったことを確認後、Visit 1 の Baseline の検査・調査等の開始前までに実施する。

＃3：必要時、試験薬の処方日と投与日を別日として設定することができる。ただしその場合も、それらは Visit 1 として処理し、Visit 2 以降は最初の投与日を Day 1 として扱う。Visit 1 が Day 1 と別日になる場合のアロワンスは＋7 日までとする。なお、Day 1 の投与と同日に各種検査・調査等を行う場合は、Day 1 の投与前にベースラインとなるすべての検査・調査等を実施する。

†：visit 2 以降の規定 visit が試験薬投与日となる場合の当日の投与時刻は、特に規定しない。なお、visit 5 は試験薬投与終了後と規定されているため、最終の試験薬投与日が visit 5 と同日の場合には来院より前に投与を行う。

具体例） visit 5 が Day 169 – 7 day を予定しており 24 回目の試験薬投与日と同日となる場合には、試験薬を投与後に来院する。

2 背景

2.1 背景

【疫学、病態、診断と臨床症状】

膠原病は、未だに原因が解明されておらず難病で根治療法がない慢性疾患である。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus：SLE)は、膠原病の代表的疾患である。SLE は、国内では特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、公費補助対象疾患である。過去には、ほとんどの症例が国に登録されていたため、信頼できる疫学的データとして 20～40 歳代の女性に発症のピークがあり（発症頻度男女比 1：9 ）2)、若年女性が主体となる疾患であることが示されていた。国内における SLE の患者数は、近年、制度の変更により重症患者しか登録できなくなったため、その実態が不明となっているが、2008 年から 2009 年度のデータからは、医療受給者交付件数で 5 万 6 千件前後、1000 件/年の増加で推移していたことが示されている 3)。SLE にみられる病状としては、頬部紅斑、円盤状皮疹、日光過敏などの皮膚病変、口腔潰瘍などの粘膜病変、関節炎、筋炎など、直接的に生命予後には直結しない、主に QOL に関わる症状がある。更に、溶血性貧血、免疫性血小板減少症などの血液異常も出現し、重症になると、漿膜炎、腎臓、中枢神経、肺、心、腸、膀胱、末梢神経、膵臓、眼など多彩な内臓病変も出現しうる。中には生命を脅かす重篤な状態を起こす症例も存在する。このように SLE は、ほとんど治療を要さない軽症例から、死に至る重症例まで個体差が著しい多彩な症状を呈する疾患群であり、症例によってその自然経過もさまざまである。臨床的に最も問題となる病態は、生命予後にも影響する腎症状(ループス腎炎)であり、次いで中枢神経症状(CNS ループス)、漿膜炎、肺症状などとされている 4)。しかし、生命予後に直接関連しない、発熱、倦怠感などの全身症状、関節症状、皮膚症状であっても、難治で治療が困難な症例も存在する。原因は不明で、根本的治療もなく、従来、炎症の病態に合わせてステロイドホルモンを中心とした免疫抑制療法がおこなわれてきた。しかし、治癒することは期待できず、病状により違いはあるが、一生涯継続的な診察、治療を必要とされる。その病態生理の中心は、多彩な自己抗体の産生とされている。産生された自己抗体は免疫複合体を形成し、組織に沈着して補体系の活性化を起こす。こうした補体を介した炎症性変化と、それによって惹起される組織障害が病態の中心と考えられている。免疫複合体を構成する自己抗体のなかでも、抗 dsDNA 抗体は代表的自己抗体である。この自己抗体は、SLE に特異的に出現する疾患標識マーカーであるだけでなく、病原性を持ち、その血清中での存在の多寡が疾患活動性を反映している。SLE の診断は、従来アメリカリウマチ協会 (ACR) による SLE 分類基準 5）などを参考に行われてきた。これら基準では頬部紅斑、円盤状皮疹など皮膚症状、日光過敏、口腔潰瘍など粘膜症状、関節炎、漿膜炎、腎障害、中枢神経障害、血液異常（溶血性貧血、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少)、免疫異常、抗核抗体陽性の 11 項目の所見の、出現の組み合わせで SLE を分類する。抗 dsDNA 抗体の高値と、補体値の低下といった免疫学的所見は、診断の参考になると共に前述のように活動性判定にも頻用される。補体は本来、免疫複合体を体内より除去する生理的役割を担っており、大量の免疫

複合体が生じた場合には、補体が活性化されて炎症反応の主体となる一方で、過剰消費され低補体血症が生じる。補体の低下と、抗 dsDNA 抗体の上昇は SLE の活動性の病態を反映し、 SLE に合併する各種病態をモニターするうえで重要とされている 6、7)。更にこうしたパラメータが異常を示す症例では、SLE の予後、QOL を規定するループス腎炎、中枢神経ループスをはじめとした臓器障害の発現率が高いことも示されている。

【治療現状と問題点】

SLE は根本的治療がなく、また、その発症のピークが 20－30 歳代であることから、多くの患者は非常に長期にわたる治療を必要とする。長期治療にあたっては、現在も治療の中心とし使用されている副腎皮質ステロイド剤の長期使用にともなう問題点が指摘されている。日本においては、ループス腎炎の長期予後は 10 年生存率 95.7%、腎予後も 10 年生存率 94.3 %と報告されており、現在の標準療法で比較的満足が得られる結果となっている 8)。しかし、死因に関連する病態としては、動脈硬化に関連する病態や、感染症など副腎皮質ステロイド剤に関連する病態が多い。また、炎症による臓器病変がコントロールされている患者においても、副腎皮質ステロイド剤を一定量以下に減量する事が出来ず治療に難渋することも珍しくなく、長期副腎皮質ステロイド剤により生命予後では計れない QOL は不良である症例も多い。さらに重症例、難治性症例においては標準的治療薬である抗マラリア剤や副腎皮質ステロイド剤、一般的免疫抑制剤のみでは病勢をコントロールすることが難しい症例も存在する。そうした症例においては、今後の新たな治療薬、あるいは新たな治療戦略が必要とされる。近年、各国にて SLE に対する診療ガイドラインが作成されている。こうしたガイドラインにおいては抗マラリア薬の重要性が示され、関節症状、皮膚症状などが主体の臓器障害を伴わない症例においては第一選択として選択されるべきとされている。実際、抗マラリア薬の使用が予後を改善することが報告され、中には副腎皮質ステロイド剤を使用せず、抗マラリア薬の単独投与のみで一定のコントロールをすることが可能な症例も存在する。しかしながら、どの症例がそういった継続的な副腎皮質ステロイド使用が必要のない症例になるのかは治療前に判定する方法はない。実際、治療開始時には副腎皮質ステロイド使用を必要としない症例においても、治療期間が長くなるに従って、副腎皮質ステロイド剤使用が必要な患者が増加することが報告されている 9)。また抗マラリア剤による治療に関しては、全体的な活動性を抑制し SLEDAI-2K は改善したものの、血清学的には補体や抗 DNA 抗体の改善は十分ではなかったという報告もある 10)。このような血清検査の持続的異常は、症状の改善があっても、基盤に存在する免疫異常が解消されていないことを示しており、こうした長期的な免疫異常の存在は予後に影響を与えうる。我々は、ループス腎炎に対する多施設共同観察研究において、発症早期から強力な免疫抑制療法を行い早期に免疫異常を解消できた患者と、初期治療において免疫異常を積極的に治療しなかった後でループス腎炎を発症した患者では、その予後に大きな違いが生じることを示した。この事実は、単純に重症度では示すことができない、基盤にある免疫異常の早期の解消が予後に影響することを示している 11)。このように免疫異常を一定期間放置することによっておこる重症例の出現や、または、その後の副腎皮質ステロイド減量困難となる難治性 SLE に対する治療が、現在の SLE 治療において最も問題になる部分の一つである。類縁疾患である関節リウマチは生物学的製剤の開発により、その生命予後のみならず、QOL が目覚ましく改善してきているが、SLE に対する治療法に

関しては新規薬剤の開発が十分な成果をあげているとは言えない。また現存する治療薬を使用した新たな治療戦略に関する方法論も大きな進歩はない。SLE は多彩な自己抗体の産生とそれら抗体の臓器沈着にともなう障害が病態の主体を担う疾患であり、B 細胞から形質細胞に至る抗体産生細胞分化の制御が有用であることが期待される。その目的で、抗 CD20 抗体であるリツキシマブや B 細胞共刺激因子である BLyS に対する抗体であるベリムマブ等の生物学的製剤が開発された。しかしながら新規治療薬による臨床試験の結果は満足できるものとは言えずリツキシマブは開発中止となった。抗 Blys 抗体もプラセボに対して有意な臨床効果を認めたものの、その効果は強いとは言えず SLE 疾患制御は十分とはいえない。こうした不十分な結果は、SLE 活動期における自己抗体産生細胞が、メモリーB 細胞よりも分化の進んだ形質細胞系の細胞である事が考えられる。つまり形質細胞系の細胞は、上記生物学的製剤の標的細胞より分化が進んだ位置にある細胞であることが効果が不十分である理由の一つと考えられる。このことは、形質細胞を標的とした治療法、あるいは、自己抗体産生形質細胞の出現を抑制する、早期よりの B 細胞分化を抑制する治療戦略の必要性を示すものである。

2.2 研究の意義

本研究においては、ベリムマブによる早期 SLE 治療の有用性を検討することを目的としている。再発を繰り返し臓器に対するダメージが蓄積する症例や、再発を防ぐために副腎皮質ステロイド剤の減量が困難となる症例が存在することが、SLE において臨床的に最も問題になる点の一つであることは上述した。こうした症例が易再発性、難治性となる原因の一つは、自己抗体を産生する形質細胞が、従来治療では除去出来ないことが考えられる。形質細胞には、短寿命型と長寿命型がある。中でも長寿命形質細胞は、何年にも渡って骨髄のニッシェに生存し、高用量の副腎皮質ステロイド治療やシクロフォスファミド治療によっても除去することが難しいことが知られている［11,12］。従って SLE の治療戦略として、これまで SLE 治療であまり考慮されてこなかった 2 つの方向の治療戦略を検討する必要がある。一つはできてしまった自己抗体産生長寿命形質細胞に対する治療であり、もう一つが B 細胞分化に発症早期から介入して、長寿命形質細胞の出現を抑制する早期治療である。我々は、以前、長寿命形質細胞に対する新たな治療として、可逆的かつ特異的なプロテアソーム阻害薬であり多発性骨髄腫に対する有効性が確立しているボルテゾミブを用いた、難治性 SLE に対する二重盲検比較試験をおこなった 12)。結論としては、強い副作用の出現のため、このクラスの薬剤は SLE に使うのは難しいと考えられた。しかしながら、再発に関してはベリムマブ併用群にて特に重症の再発例の少なさが示されており、形質細胞を標的とした治療の重要性が推察される結果であった。一方、早期の形質細胞への分化を抑制するという治療戦略に関しては、有効性を示す直接的な報告はない。しかし、腎症において早期に強化治療を行った患者のほうが、予後が良好となることを示した観察研究 11)などは、発症早期における強力な治療介入の重要性を間接的に示している。これまでの報告でも、発症早期に副腎皮質ステロイドを使用しなかった患者でも、最終的に副腎皮質ステロイド剤を使用せざるを得なくなる例が 80%を超えるとされている 9)。また、抗マラリア薬を使っていても、抗 DNA 抗体の産生は抑制されないというデータも存在する。これらの報告を参照すると、治療開始の時点で、皮疹や関節炎のみで内臓障害を伴わ

ない一見軽症の患者であり、抗マラリア薬のみの治療で当初は症状を制御できる患者であっても、長期的な予後が悪い患者が存在する事が予測される。こうした患者に対しては、免疫抑制療法による早期の積極的な治療介入により長期的な予後を改善させる可能性がある。初期の積極的治療のなかでも、B 細胞の分化誘導を抑える治療は、エピトープスプレディングによる自己反応性のクローン種類の増大の抑制、長期生存型の自己抗体産生形質細胞の出現を阻止する可能性がある。これが達成できれば、最終的に、再発の抑制、副腎皮質ステロイド剤の使用の抑制などを介して SLE の長期予後を改善させることにつながる。ベリムマブは B 細胞の分化増殖のなかでも、初期の分化に関わるサイトカインである Blys をターゲットとした薬剤である。有効性の面から考えると、記憶 B 細胞や形質細胞の分化への関わりが少なく、炎症を起こしているエフェクター細胞への影響に弱さがあるところは弱点となる。しかし、そのかわり、副作用の観点からは、感染症含め安全性の高い薬剤である。こうした安全性の高い薬剤を、抗マラリア薬のみで症状は軽度となったが免疫学的活動性が存在する患者に、早期から同時併用することにより長期的な治療効果を高めることができるのであれば、SLE 治療に対する治療戦略として、これまでにない提案となる。

3　目的及び評価項目

目的	評価項目	評価項目の選択理由と妥当性
主要		
SLE 治療において、早期からベリムマブを併用することによって LLDAS を達成する効果がある事、ベリムマブ投与終了後も LLDAS 維持効果があることを確認する。	試験薬投与終了後 48 週間（Visit 5 から Visit 9）における LLDAS 維持期間の分布	LLDAS の達成、及びその維持は、SLE 患者における長期予後の改善効果が示されている。
副次		
1) 早期 からベリムマブを併用により、投与期間中の再発率の低下及び投与期間後の再発率の低下を確認する。 2)ベリムマブ投与期間中の免疫学的活動性抑制効果、更に投与終了後の免疫学的活動性抑制維持効果を確認する。 3)ベリムマブの副腎皮質ステロイド剤使用開始に対する抑制効果を確認する。	下記項目における群間差 ①24 週（Visit 5）における LLDAS を達成した患者の割合 ②48 週（Visit 7）及び 72 週（Visit 9）における DORIS 寛解した患者の割合 ③24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における再発した患者の割合（ the SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)）	DORIS の寛解基準は、SLE 全般評価から寛解を検討するための、現在存在する唯一の基準である。寛解率の観察期間内での時間経過による推移を検討する必要がある。SLE においては、中等度以上の再発が、永続的な臓器障害に影響するため、早期のベリムマブ治療が再発率に及ぼす影響の評価は重要である。長期予後

4)ベリムマブのステロイド剤以外の免疫抑制剤新規開始の抑制効果、増量の抑制効果を確認する。 5)ベリムマブによる疾患活動性の抑制効果を確認する。 6)SLE 治療において、早期からベリムマブを併用することによって SLE 寛解率が改善する効果がある事、ベリムマブ投与終了後も 寛解維持効果があることを確認する。	④24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における補体の正常化した患者の割合 ⑤24 週（Visit 5）、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における抗 DNA 抗体の陰性化した患者の割合 ⑥免疫抑制剤の新規開始された患者の割合 ⑦免疫抑制剤の増量を行った患者の割合 ⑧持続的な経口副腎皮質ステロイド剤投与を開始した患者の割合 ⑨24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化量 ⑩24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化の割合 ⑪24 週（Visit 5）における BICLA 反応率 ⑫各種有害事象の発現率 ⑬試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）から 72 週（Visit 9）の間における DORIS 寛解（off therapy、on therapy）の維持期間 ⑭試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）における DORIS 寛解の達成率 ⑮48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における LLDAS を達成した患者の割合 ⑯免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit	は副腎皮質ステロイド剤の使用量に影響を受ける。ベリムマブの早期使用により副腎皮質ステロイド剤の必要性が低下することをしめすことも本研究の目的の一つである。同様に他の免疫抑制剤の増量、新規開始が早期ベリムマブの使用により抑制することを示す事は重要である。更に早期ベリムマブ治療により直接的に疾患活動性が低下することも評価する。

	7）、72 週（Visit 9）の LLDAS を達成した患者の割合 ⑰免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）の DORIS 寛解を達成した患者の割合 ⑱EQ-5D を用いたベースラインからの QOL スコアの推移	

DORIS 寛解

DORIS 1 ：SLEDAI-2K=0 （血清学的異常は除く）

DORIS 2 ：全ての BILAG domain で D か E

On therapy：

プレドニゾロンは 5 ㎎/日以下

維持療法としてのステロイド剤以外の免疫抑制剤や生物学的製剤は投与可

ヒドロキシクロロキンは投与可

Off therapy：

ヒドロキシクロロキンのみは投与可

ループス低疾患活動性（LLDAS）

a) SLEDAI-2K ≤4 かつ主要臓器に活動性がない

b) 以前の評価に比べて、新規の SLE 疾患活動性がない

c) 服用プレドニゾロン用量≦7.5 mg/日

d) 維持量の免疫抑制剤に耐容性がある

e) SELENA-SLEDAI PGA≦1 (0-3 scale)

BICLA 反応率

a）British Isles Lupus Assessment Group Disease Activity Index 2004（BILAG 2004）において悪化が見られず改善している（ベースライン Visit（Visit 1）のスコアが A から B、C または D に改善、スコアが B から C または D に改善、新たな A スコアの発現無しかつ新たな B スコアの発現が 1 回以下）かつ

b）ベースライン Visit（Visit 1）と比較して、全身性エリテマトーデス疾患活動指数 2000（SLEDAI-2K）の合計スコアにおいて悪化がみられない（SLEDAI-2K の合計スコアが増加していないと定義）かつ

c）ベースライン Visit（Visit 1）と比較して、医師総合評価：Physician's Global Assessment of Disease（PGA）において悪化がみられない（100mm ビジュアルアナログスケールにおいて 10mm 以下の増加と定義）

4 研究デザイン

4.1 研究デザイン

早期の SLE（発症 5 年以内で継続的なステロイド投与を必要としていない患者）に対する治療として、標準治療に加え、ベリムマブを投与する群と、プラセボを投与する群との間で有効性及び安全性を比較検討するため、多施設共同、無作為化、二重盲検並行群間比較試験を実施する。早期の SLE 患者を登録、無作為化しベリムマブ併用群とプラセボ併用群の 2 群に分ける。両群ともに、通常治療としてヒドロキシクロロキンを併用する（併用できない理由がある場合は併用しない）。24 週間被験薬を投与し、24 週時点（Visit 5）でのベリムマブ併用群、プラセボ併用群で SLEDAI-2K 及び BILAG などを用いて有効性の評価を行い、LLDAS、寛解達成率等の群間の差を検討する。更に、試験薬投与終了後、両群共に通常治療を行い 72 週（Visit 9）まで観察し、24 週（Visit 5）から 72 週（Visit 9）までの LLDAS、寛解維持期間、再発等を両群で比較する。また、感染症等の発現率を比較して安全性を確認する。
本試験は探索的試験であり、仮説を検証することを目的としない。

4.2 無作為化・盲検化

背景の異なる被験者を各試験群に均等に割り付けるため、無作為化を行う。無作為化にあたっては割り付け因子として、

- 罹病期間（1 年未満と 1 年以上）

を用いる。
割付方法として適切なブロックサイズを用いた層別ランダム割付とする。無作為化は、コンピューターを用いてランダムに作成された乱数表を用いて行う。患者登録が行われると、事前にコンピューターで作成された割り付けのアルゴリズムに従って、登録されたメールアドレスに薬剤割付情報が記載された電子メールが送付される。詳細は被験者の登録に関する手順書に別途規定する。本研究においては、バイアスを排除するため、盲検化して実施する。割り付け担当者や登録システム設計者等、各薬剤番号に紐付けられた結果を知る者を除き、研究責任医師及び研究分担医師、被験者、実施医療機関において本研究にかかわるその他の関係者、モニタリングや監査担当者は盲検とする。なお、医療機器の不具合の発生により患者に不利益が生じる可能性がある場合は、代表医師の許可を得た上で、試験薬提供者と割付担当者間のみで機器の製造番号を確認することを許容する。

4.3 科学的合理性の根拠

早期からの SLE に対するベリムマブによる、副腎皮質ステロイド減量効果、再発低下等を評価する目的であるので、無作為化によるベリムマブ併用群のプラセボ併用群に対する有用性をみるデザインとした。本研究は、早期の治療介入による長期的な予後改善効果の確認をする研究であるため、

24 週治療後、更に 1 年間観察期間をおいての評価とした。過去の臨床試験より SLE responder index で検討される治療反応性は 24 週程度で治療効果のピークを認めるため暴露期間は 24 週に設定した。本研究においては背景の異なる被験者を各試験群に均等に割り付けるため、無作為化を行い、また評価のバイアスを排除するため盲検化を行う。

5 対象集団

5.1 適格性基準

5.1.1 選択基準

本研究に参加するためには、登録時に次の基準を全て満たさなければならない。

1）研究参加に関して文書による同意が得られた患者。
2）同意取得時の年齢が 18 歳以上、80 歳未満の男女。
3）SLE と診断されている患者。SLE の診断は ACR 分類基準（1997）、SLICC の分類基準（2012）のいずれかを用いる。
4）SLE の診断後 5 年以内の患者。
5）スクリーニング検査にて次のいずれかの免疫学的活動性を確認できる患者。なお、同意取得前 28 日以内の検査結果が有ればその結果を採用することを許容する。抗核抗体 80 倍以上、抗 dsDNA 抗体陽性、補体低値。
6）SLE に関連する以下の臨床症状のうちいずれかが存在する患者。
- 関節症状　・皮膚症状　・粘膜症状
- 筋症状　・脱毛　・漿膜炎
- 全身症状（発熱、全身倦怠感、体重減少）

5.1.2 除外基準

本研究に参加するためには、登録時に次の基準の全てに抵触してはならない。

1）過去にベリムマブの使用歴のある患者。
2）登録前 24 週以内に副腎皮質ステロイド内服剤及び注射剤の継続的な投与が行われた患者。
3）登録前 12 週以内に血液浄化療法（血漿交換療法、免疫吸着療法等）を実施した患者。
4）登録前 12 週以内に副腎皮質ステロイド投与、シクロフォスファミドパルス療法以外の免疫抑制剤の新規投与又は増量を行った患者。
5）登録前 24 週以内にシクロフォスファミドパルス療法を行った患者。
6）登録前 12 週以内に生物学的製剤（抗 TNF α 製剤、抗 IL6 受容体抗体、アバタセプト、アナキンラ、ウツテキヌマブ、抗 IL17 製剤）の投与を実施した患者。
7）登録前 12 ヵ月以内にリツキシマブの投与を実施した患者。
8）重篤な活動性の中枢神経症状（CNS ループス）を有する患者。

９）重篤な腎障害（ネフローゼ症候群、血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上）を有する患者。
１０）重篤な肝障害を有する患者（非代償性肝障害）。
１１）不安定性の虚血性心疾患、心不全の合併を有する患者。
１２）悪性腫瘍の合併及びその既往を有する患者（ただし、5 年以上再発を認めない症例、上皮内に留まる非悪性黒色腫の皮膚癌及び 上皮内にとどまり局所療法のみで加療され 3 年以上転移のない子宮頸癌を除く）。
１３）感染症に関する下記の基準を満たす患者。
・慢性感染症に対する継続的な治療を行っている患者。
・登録前 60 日以内に入院を要する感染症の既往があった患者。
・登録前 60 日以内に非経口投与による抗生剤投与が行われた患者。
１４）HBs 抗原陽性、HIV 陽性、HCV 陽性、HBV DNA PCR 陽性の患者。
１５）活動性結核の患者。
１６）妊娠中または授乳中の患者。
１７）研究参加期間中、禁欲または有効な避妊法を実施できない患者。
１８）過去 12 ヵ月以内に治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者。
１９）ヒドロキシクロロキンまたはベリムマブに対してアレルギーがある患者。
２０）登録前 6 か月以内の自殺企図があった患者。
２１）原発性の免疫不全症のある患者。
２２）低 IgG 血症のある患者（IgG<400mg/dl）。
２３）IgA 欠損のある患者（IgA<10 ㎎/dl）。
２４）1 年以内にアルコール依存症の既往がある患者。
２５）造影剤、生物製剤に対してアナフィラキシーをおこした既往がある患者。
２６）研究担当医師が臨床的意義を認めた検査値異常がある患者。
２７）研究担当医師が研究への組み入れを不適切と判断した患者。
２８）登録前 30 日以内に生ワクチンの接種を受けた患者。

5.1.3　設定根拠

〇選択基準
１）倫理的観点から設定した。
２）試験薬の評価に適切な年齢を選択するため設定した。
３）対象疾患と診断された患者を選択するため設定した。
４）早期の SLE 患者を選択するため設定した。
５）被験薬の有効性が得られる可能性が高い被験者を選択するため設定した。
６）臨床的活動性が存在する被験者を選択するため設定した。
〇除外基準
１）～７）試験薬の有効性評価の観点から設定した。
３）～２８）被験者の安全性の観点から設定した。

5.2 目標症例数

5.2.1 目標症例数

目標症例数： ベリムマブ併用群 15 例、プラセボ併用群 15 例（合計 30 例）

5.2.2 症例数の設定根拠

現在までに、副腎皮質ステロイドを使用していない早期 SLE に対するベリムマブによる治療が予後を改善したとの報告で、統計学的解析を行える報告はない。前向き研究としての同様な報告は十分ではないため、本研究はパイロット研究として効果の探索を行う。本研究実施機関（20 施設程度を予定）において、各実施機関での新規診断は年間 2 例程度であり、本研究の適格性基準に合致し、同意を得られる割合を 70％と仮定し、本研究では 30 例を目標症例数とした。

6 介入

6.1 使用する医薬品・医療機器

6.1.1 医薬品・医療機器の概要

本研究では、以下の薬剤を用いる。

一般名	ベリムマブ（遺伝子組換え）
商品名／製造販売業者	ベンリスタ皮下注 200 mg プレフィルドシリンジ（GSK 株式会社）
剤形・性状・含量	無色～微黄色の澄明又は乳白色を呈する液。 試験薬：1 プレフィルドシリンジ（1ml）中にベリムマブ（遺伝子組換え）200 mg 含有 プラセボ：1 プレフィルドシリンジ（1ml）、生理食塩水
薬効分類	ヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体
効能・効果	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
用法・用量	通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。
保管条件	光、凍結を避け、2～8℃で保管

被験薬（ベンリスタ）、対照薬（プラセボ）については、盲検性を確保するため識別不能となったものを用いる。

6.1.2 予測される副作用

ベリムマブにおいては次のような副作用が報告されている。第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）において、本剤が投与された総症例 556 例中 173 例（31.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、ウイルス性上気道感染 16 例（2.9%）、細菌性尿路感染 15 例（2.7%）、鼻咽頭炎 13 例（2.3%）であった。（承認時）

2021 年 4 月改訂 (第 1 版)版添付文書では、重大な副作用として下記のものが報告されている*。

1. 重篤な過敏症（頻度不明） ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。
2. 感染症（18.7%） 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。
3. 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）があらわれることがある。
4. 間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがある。
5. うつ病（0.4％）、自殺念慮（0.2%）、自殺企図（頻度不明）があらわれることがある。

その他の副作用として、注射部位反応、発熱（発生頻度 1%以上）や、血管性浮腫、発疹、蕁麻疹（発生頻度 1%未満）があらわれることがある。

*：当該添付文書が改訂された場合には、最新の添付文書を参照するものとする。

6.2 プロトコル治療

6.2.1 用法・用量

ベリムマブおよびプラセボは、GSK より供与される。これら試験薬を、1 週間に 1 回皮下注射による投与を行う。投与は、自己注射による投与を基本とするが、外来での投与も可能とする。投与期間は 24 週間のため、合計 24 回投与を行う。なお、visit2 以降の規定 visit が試験薬投与日となる場合の当日の投与時刻は、特に規定しないものとする。

- ベリムマブ併用群においては、1 回　200mg/1mL　を週一回 投与
- プラセボ併用群においては、プラセボ（生理食塩水）1mL を週一回投与。

ただし、主治医が試験薬の投与が適切ではないと判断した週は投与不要とし、理由を記録に残す。

6.2.2 包装・表示等

試験薬は、ベンリスタ皮下注 200 mg が充填されたプレフィルドシリンジ、及びプラセボ（生理食塩水）が充填されたプレフィルドシリンジを GSK より供与を受け用いる。包装は試験薬名、製造番号または製造記号、貯蔵方法について記載したラベルを貼付する。

試験薬の取り扱いについての詳細は、試験薬管理手順書に別途規定する。

6.2.3 事前準備

試験薬は、投与 30 分前に常温においてから使用する。

6.3 管理方法

6.3.1 保管・交付

試験薬は、2～8℃で遮光して保管する。詳細は、試験薬管理手順書に別途規定する。

6.3.2 廃棄・返却等

被験者に対して処方した試験薬を廃棄する必要が生じた場合は、各実施医療機関の薬剤部・薬剤科等で、通常の院内の規定に従って廃棄し、試験薬管理表に記録する。研究代表医師への返却は不要とする。
試験薬の取り扱いに関する詳細は、試験薬管理手順書に別途規定する。

6.4 併用療法

6.4.1 併用必須・制限治療

被験者は、研究の介入であるベンリスタの他に、標準治療薬としてヒドロキシクロロキンを併用することを原則とする。ただし、ヒドロキシクロロキン投与が妥当ではないと研究責任医師または研究分担医師により判断された場合は併用しない。投与量は、添付文書に従い、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として 200 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する 。投与量は担当医師の判断とし、200 ㎎と 400 ㎎の隔日投与も可能とする。なお、ヒドロキシクロロキンを併用する際は、「ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き」を遵守する。

6.4.2 併用禁止治療、併用制限薬剤

併用禁止療法：
試験薬投与期間中、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。

a) B 細胞標的免疫抑制剤（リツキシマブ、ベリムマブ）
b) 血漿交換療法又は血液透析療法
c) 生ワクチン

上記処置のうち a)および b)を行った場合は、その時点で試験中止とし、当該症例は治療不応例と評価する。なお、これらの症例の評価の詳細については別途統計解析計画書に定める。

併用制限薬剤：
局所療法としてのステロイド剤使用と NSAIDS の併用可能とする。加えて SLE の活動性上昇以外に使われる一時的なステロイド剤の使用は併用可能とする。SLE の活動性上昇のために、副腎皮質ステロイドの投与開始及び免疫抑制剤は試験薬投与期間中の用量の変更及び新規の投与が行われた場合は、投与開始となった理由の詳細を記録する。
試験薬以外のベリムマブに関してはプロトコル治療期間中は禁止とするが、Visit5 以後は患者の病態に合わせて、通常診療の範囲として使用することは可とする。

〇設定理由
本研究は、B 細胞標的治療の有用性の評価を目的とした研究であるため、有用性判定の目的、安全性の確保の目的より B 細胞標的免疫抑制剤の併用は禁止とした。
生ワクチンは安全性上の理由により禁止とした。

7 研究方法及び手順

7.1 被験者リクルート

各実施医療機関受診中の患者のうち、事前のカルテ調査により適格性基準を満たす可能性がある患者に対して、外来受診時に担当医が研究に関して案内する。また、各実施機関外来の待合室及び診察室に、事前に認定臨床研究審査委員会に付議した研究案内のポスターも貼付する。

7.2 同意取得

後述の「8. 同意取得方法」の記載に従って説明した後、説明した旨及び同意を得た場合はその旨を診療記録に記載する。同意の意思を確認する場合は、同意書に説明日と医師の署名をし、説明書と共に研究対象者に提供する。説明日と同意日が同日となる場合は、研究参加の検討について、十分な時間を与えてから同意をした旨を可能な限り記録する。同意取得後、同日にスクリーニング検査を実施することができる。また、同意日より 28 日以内に投与開始できるよう日程調整を行う。なお、Visit 1 が Day 1 と別日になる場合のアロワンスは 7 日間（同意取得から最初の投与日（Day 1）までのアロワンスは最大 35 日間）とする。規定のアロワンス以内にスクリーニング検査及び投与開始できない場合は、再同意を取得する。

同意取得後に、被験者識別コード（研究用 ID）を被験者ごとに付与する。被験者識別コード（研究用 ID）は、2 桁の施設番号と 3 桁の施設ごとの連番を付与した 5 桁の数字とする。（例：施設番号 03、5 番目のスクリーニング対象者の場合、03-005 となる）

同じ被験者で再同意を取得する場合には、スクリーニング名簿にその旨を記載し、同じ番号を使用することができる。なお中止例についての再登録は不可とする。

7.3 スクリーニング

7.3.1 実施項目

スクリーニングでは先述の「1.3 研究スケジュール」の記載に従って検査及び観察・評価を行う。なお、同意取得前 28 日以内の検査結果が有ればその結果を採用することを許容する。同意取得以後に Screening を実施する場合のアロワンスは、Visit 1 の 28 日前から visit1 の前日まで（同意取得日から起算して 27 日以内）とする。スクリーニング検査として実施した検査と、事前に行った検査の結果がある場合は、より最新のデータを採用する。

スクリーニング検査の結果、「5.1 適格性基準」に合致したら当該被験者を研究に登録し、Day1（投与開始日）の実施項目を経て、試験薬の投与を開始する。

7.3.2 スクリーニング脱落

スクリーニングの結果、適格性基準を満たさなかった被験者は、スクリーニング脱落例となり、研究参加が終了となる。スクリーニング脱落例の再スクリーニングは不可とする。

7.4　被験者登録

被験者登録は、インターネットを介した Interactive Web Response System（以下、IWRS）を用いて実施する。IWRS の利用には個別のユーザーID 及びパスワードを使用する。被験者登録を行う研究責任医師または研究分担医師は、IWRS 上の登録・割付用ウェブサイトにアクセスし、被験者の生年月日、性別等の背景情報及び適格性基準にそれぞれチェックし、入力したデータをウェブサイト上で送信する。なお、スクリーニングの結果、適格性基準を満たさなかった被験者についても被験者登録を行うこととする。適格性を満たした被験者については、データ送信後、事前にコンピューターで作成された割り付けのアルゴリズムに従って、登録されたメールアドレスに登録結果もしくは不適格であった旨が記載された電子メールが送付される。電子メール画面を印刷し、登録確認書として保管する。

7.5　観察項目及び収集する情報・手順

研究期間中、被験者は「1.研究概要」に示すスケジュール通りに来院し、各規定来院で必要な観察及び検査等を実施する。観察及び検査等で実施及び収集する内容は以下のとおりとする。なお、選択基準に合致し、除外基準に抵触していないことを正しく確認するために、当該実施医療機関の過去の診療録を確認するだけでなく、前医や他のかかりつけ医からの情報（お薬手帳や本人からの問診、診療情報提供書などからの情報）を収集し確認を行う。なお、必要な時は、試験薬の処方日と投与日を別日として設定することができる。ただしその場合も、それらは Visit 1 として処理し、Visit 2 以降は最初の投与日を Day 1 として扱う。なお、Day1 の投与と同日に各種検査・調査等を行う場合は、Day1 の投与前にすべての検査・調査等を実施する。

１）被験者背景

- 人口統計学情報：生年月日、性別、人種、血液型（ABO 型、Rh 型）
- 生活習慣・嗜好：現在の喫煙の有無、現在の飲酒の有無、起床時間及び就寝時間
- 病歴：既往歴 、合併症、アレルギー
- 原病に対する薬剤治療歴

同意取得日及び Visit1 に、上記の情報を聴取するか、カルテで確認する。

Visit1 の時点で有する疾患・症状等を合併症とする。

２）身体所見

- バイタルサイン：体温、血圧、脈拍、呼吸数、酸素飽和度
- 身長（小数点以下第一位まで）
- 体重（小数以下第一位まで）
- 有害事象の確認（疾病等の確認、その他の有害事象の確認）
- 併用薬の確認

身長・体重以外は、全ての来院時に実施する。身長はスクリーニング時のみ、体重はスクリーニング時及び Visit1, 7 において計測する。

バイタルサインは、パルスオキシメーター及び血圧計を使用する。血圧は、座位で 5 分間安静にした後 2 回計測する。計測した 2 回の収縮期血圧の差が±15mmHg 以内におさまらない場合は 2 分間あけて再度計測し、±15mmHg 以内になるまで 2 分間あけて計測することを繰り返す。測定値の内、最も低い計測値を代表値とし、EDC に記録する。

3）質問票

- EQ-5D
- コロンビアスケール(C-SSRS)

Visit 1 及び Visit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 において、上記の質問票を実施する。担当医師等は、被験者の回答を誘導するような行為は行わず、被験者に質問票を渡して個人で回答させる。なお、コロンビアスケールについては担当医師が被験者にヒアリングを行い、質問票に担当医師等が記入すること。

4）臨床検査

臨床検査は、Visit1 及び Visit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 において実施する。

- 血液学的検査
  赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画
- 血液生化学検査
  総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、リン、フェリチン
- 尿定性検査
  比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン
- 尿沈渣
- 尿定量検査
  尿クレアチニン、尿蛋白
- 免疫学的検査
  CRP、IgG、IgM、IgA、抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH50

特に Visit 1, 5, 7, 9 のみ、Visit 1, 5, 9 のみで実施する検査項目は下表を参照することとし、これらの来院日（Visit 1, 5, 7, 9）においては血液検体の採取 6 時間前から絶食とする。

Visit 1, 5, 7, 9 のみ実施	
血液生化学検査	血糖、ヘモグロビン A1C、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、ハプトグロビン、β2 ミクログロブリン、BNP、KL6
尿定量検査	尿 β2 ミクログロブリン、尿中 NAG
輸血検査	直接クームス、間接クームス
凝固検査	APTT、PT、フィブリノーゲン、D-dimer
免疫学的検査	抗カルジオリピン抗体、抗 β2GPI 抗体、ループスアンチコアグラント、リンパ球サブセット（CD3、CD4、CD8、CD19、CD56）

Visit 1, 5, 9 のみで実施	
免疫学的検査	抗 sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体

５）心電図

Visit5, 9 において実施する。

仰臥位で 5 分間安静にしてから 12 誘導心電図測定を行う。

６）胸部 X 線

Visit 5, 9 において実施する。

７）妊娠検査

妊娠可能な女性に対し、スクリーニングでは血清検査を行う。Visit 3, 4, 5, 6, 7 においては尿定性検査を行う。

８）活動性判定

・SLEDAI-2K

・BILAG-2004

・PGA

Visit 1 及び Visit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 において、上記の活動性判定を実施する。

・SELENA-SLEDAI Flare Index（SFI）

Visit 3 及び Visit 4, 5, 6, 7, 8, 9、SLEDAI-2K に付随して実施する。

９）探索的検査

- 詳細リンパ球サブセット
  詳細リンパ球サブセットの血液検体は、Visit 1, 5, 9 に採取する（施設限定）。
  なお、詳細リンパ球サブセットは、免疫学的検査で検査するリンパ球サブセット（CD3、CD4、CD8、CD19、CD56）以外のリンパ球サブセットを指す。
- BAFF、INF-I 活性
  血清として保存しまとめて検査する。Visit 1, 5, 9 に採取する。

１０）患者日誌

日付、体温、試験薬の投与の有無

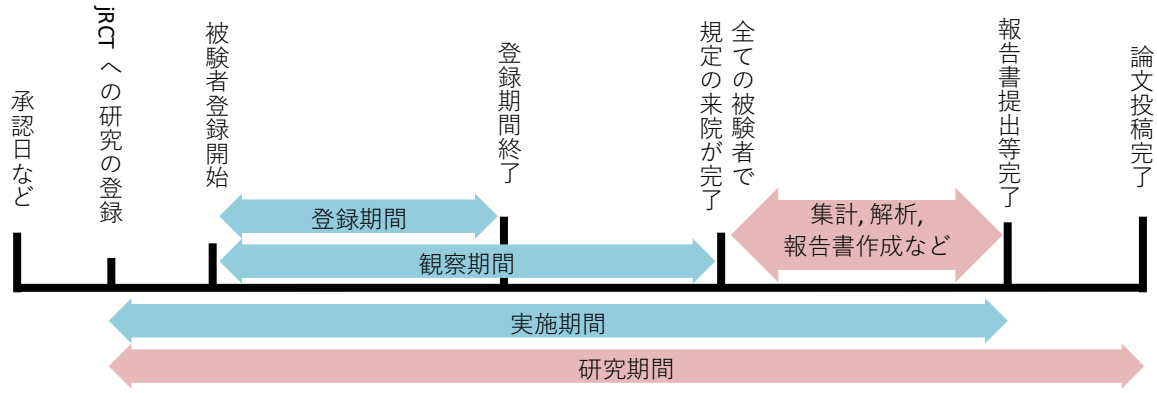
患者日誌は、Day 1 から最終 Visit まで、被験者に記入を依頼し、来院ごとに持参してもらう。持参した日誌は回収し、新しい日誌を交付する。記入済みの患者日誌は記入漏れがないことを確認し、保管する。また、来院ごとに試験薬投与の順守率を計算し、80%を下回った場合は、診察時に指導する。

体温は、被験者が保有している家庭用機器で測定する。

7.6　中止時実施項目

中止時は、**1.3　研究スケジュール**に従って検査及び観察・評価を行う。

7.7 実施期間及び登録期間



登録期間： 2022 年 1 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

観察期間： 2022 年 1 月 1 日～2024 年 9 月 30 日

実施期間： jRCT 登録～2025 年 3 月 31 日

研究期間： jRCT 登録～2026 年 1 月 31 日

jRCT 登録日：2021 年 10 月 14 日

7.8 登録期間及び観察期間の終了

本研究に登録された症例数が目標症例数に達したら、登録期間を終了とする。ただし、目標症例数に達した時点ですでに研究の候補患者として同意を取得している被験者に関しては、目標症例数に達した後でも登録できるものとする。目標症例数に達した時点で同意を取得していない被験者については原則登録できない。72 週間の観察期間が終了し、全ての被験者が規定来院を完了した時点で観察期間終了とする。

8 同意取得方法

8.1 インフォームド・コンセント

研究参加前に、被験者からインフォームド・コンセントを取得する。研究責任医師または分担医師は、臨床研究法に従って作成し、認定臨床研究審査委員会で承認された同意説明文書を使用して、被験者が理解しやすい言葉で研究内容について説明する。被験者の質問に回答し、研究参加について検討する時間を十分に与える。また、同意は被験者の自由意思によるものであり、同意しない場合でも不利な扱いを受けることはないこと、同意後も意思が変わった場合はいつでも同意撤回でき、その場合でも不利な扱いを受けることはないことについて強調する。研究参加の同意を得る場合、説明を行った医師及び被験者本人の署名、説明日、同意日を同意書に記載する。説明文書と同意書の写しを交付し、同意書の原本は実施医療機関で保管する。研究に関連する手順は、いかなる手順であっても被験者の同意取得後に実施する。研究中に、同意取得時には想定されなかった、研究対象者の意思に影響を与える可能性のある新たな情報が得られた場合、速やかに同意説明文書を改訂し、研究対象者に説明した上で再度研究参加の意思を確認し、同意を得る。また、研究内容等に変更が生じた場合についても同様に再同意を取得する。
説明の内容は下記の通りである。

1) 試験の名称、当該試験が研究を伴うこと及び当該試験の実施について試験実施施設の長の許可を受けている旨
2) 試験実施施設の名称及び研究責任者の氏名
3) 試験の目的及び意義
4) 試験の方法（試験の処置内容及びそれぞれの処置に無作為に割り付けられる確率、全ての侵襲的操作を含む定められた試験の手順、及び被験者から取得された試料・情報の利用目的を含む）、被験者の試験への参加予定期間及び試験に参加する被験者の概数
5) 被験者として選定された理由
6) 被験者の責任、当該試験の実験的な側面、被験者に生じる負担並びに予測されるリス ク及び利益
7) 試験が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
8) 試験が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって 被験者等が不利益な取扱いを受けない旨
9) 試験に関する情報公開の方法
10) 被験者等の求めに応じて、他の被験者等の個人情報等の保護及び当該試験の独創性の 確保に支障がない範囲内で試験計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法

11) 個人情報等の取扱い（被験者の身元を明らかにする記録の秘密は保全され、法規等に定められた範囲内で公にされることはない旨、試験の結果が公表される場合にも被験者の身元は秘密とされる旨）
12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
13) 試験の資金源等、試験実施施設の試験に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の 研究に係る利益相反に関する状況
14) 被験者等及びその関係者からの相談等への対応（被験者が当該試験及び被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に起因する健康被害が生じた場合に連絡すべき担当者）
15) 被験者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
16) 通常の診療を超える医療行為を伴う試験の場合には、他の治療方法等に関する事項
17) 通常の診療を超える医療行為を伴う試験の場合には、被験者への試験実施後における 医療の提供に関する対応
18) 試験の実施に伴い、被験者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、被験者に係る試験結果（偶発的所見を含む） の取扱い
19) 侵襲を伴う試験の場合には、当該試験によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
20) 被験者から取得された試料・情報について、被験者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性 がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
21) 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う試験であって介入を行うものの場合には、被験者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者、監査に従事する者、認定臨床研究審査委員会及び規制当局が、必要な範囲内において当該被験者に関する試料・情報を閲覧する旨、並びに、同意文書に署名することによって、被験者又はその法定代理人等がこのような直接閲覧を認めたことになる旨
22) 試験へ継続して参加するか否かについての被験者の意志に関連し得る情報が得られた場合には、適切な時期に被験者又はその法定代理人等にそれを知らせる旨
23) 被験者の試験参加を中止する予測しうる条件・理由

8.2 インフォームド・アセント

成人を対象とした研究であるため該当しない。

8.3 同意撤回

研究参加に同意した後でも、被験者が希望すればいつでも同意を撤回することができる。同意撤回を行う場合、研究責任医師または分担医師は被験者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに、同意撤回後に必要な後観察などについて説明する。その後、被験者の同意撤回を可能な限り同意撤回文書により取得する。試験薬は同意を撤回した時点で中止し、残薬がある場合には回収し規定に従いに廃棄する 。試験薬の中止後の被験者の安全を確保するため、可能な範囲で被験者の

体調変化を確認するなど、後観察を行うよう努める。後観察の手順については、被験者の参加中止の項を参照する。

9 有害事象及び疾病等

9.1 定義

9.1.1 有害事象の定義

有害事象とは、被験者に生じたあらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、臨床検査値の異常であり、研究及び研究で使用する医薬品等との因果関係の有無は問わない。投与開始日を基点として、それ以降に発現したものを有害事象とする。
研究に登録された医師は、有害事象毎に重症度を判断し記録する。重症度判断は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 を使用して判断し、Grade 1～5 で記録する。

9.1.2 重篤な有害事象の定義

研究責任医師または分担医師が有害事象を以下の基準に該当すると判断した場合、重篤な有害事象とする。

1 死亡または死亡につながるおそれ
2 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
3 障害または障害につながるおそれ
4 1～3 に準じて重篤
5 後世代における先天性の疾病または異常

また、死亡に至らないもの、生命を脅かさないもの、入院を必要としないものについても、重要な医学的事象であり、被験者を危険にさらす可能性があると判断された場合または上記事象の発現を回避するために治療や外科手術を必要とする場合、定義に準じて「重篤」と判断する場合がある。研究参加前から予定されていた入院、検査目的の入院や入院期間の延長に関しては重篤な有害事象とはしない。

9.1.3 疾病等の定義

有害事象のうち、疾病、障害若しくは死亡又は感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状で、臨床研究の実施に起因するものと疑われるものを「疾病等」とする。なお、臨床研究の実施に起因するものとは、研究において使用する医薬品等との因果関係があるもの又は研究の手順との因果関係があるものとする。因果関係は、**9.2 研究との因果関係**に基づいて、研究責任医師、分担医師、または代表医師が判断する。

9.1.4 医療機器の不具合の定義

医療機器の破損や作動不良等、広く品質、安全性、性能等に関する医療機器の具合の良くないことを「不具合」といい、設計、製造販売、流通、保管又は使用のいずれの段階で生じたものであるかを問わない。不具合には、医療機器の仕様、特性、性能又はそれら複数の要因による不具合、不適切な使用方法による不具合、及び不適切な取扱い説明書（添付文書）や表示による不具合等がある。

9.2 研究との因果関係

全ての有害事象と研究との因果関係を、研究責任医師又は研究分担医師が判断する。判断には介入治療開始との時間的関係だけでなく、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順、事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断する。因果関係は以下の基準に従って判断し、記録する。

- **因果関係あり又は否定できない** – 当該臨床研究又は介入治療によって発現することが既知・未知に関わらず、以下に従って判断する。
    - 研究又は介入治療に起因すると判断することが合理的である、または合理的な可能性がある
    - 研究との間に時間的関係がある
    - 他の原因が示せず、研究との因果関係が否定できない
- **因果関係なし** – 次の基準に従って判断する。
    - 研究又は介入治療に起因すると判断することが合理的でない
    - 時間的関係が示せない
    - その他の原因が示せる

9.3 予測性

有害事象の予測性は、添付文書及びインタビューフォームに基づいて判断する。有害事象の性質、重症度または頻度が一致しない場合、未知の有害事象とする。

9.4 収集期間及び追跡期間

有害事象は投与開始日を基点として収集・記録する。同意日に存在する臨床所見は基礎疾患とし、有害事象とはしない。ただし、基礎疾患の増悪は有害事象として記録する。原則として、研究との因果関係ありと判断された疾病等及び重篤な有害事象を、可能な限り回復または軽快まで追跡する。ただし、死亡・障害・後遺症など、それ以上の回復が困難または追跡不能であると研究責任医師が判断した時点で追跡を終了とする。研究との因果関係の無い非重篤な有害事象は、転帰に関わらず、研究においては特に追跡を行わない。

	重篤	非重篤
因果関係あり	回復又は軽快まで追跡	回復又は軽快まで追跡

因果関係なし	回復又は軽快まで追跡	研究においては追跡しない

9.5 有害事象の報告

9.5.1 全ての有害事象の報告

全ての有害事象について、事象名（診断名）発現日、重症度、因果関係、予測性、転機、転帰の判断日を記録し、電子症例報告書（electrical Case Report Form：eCRF）に記入を行う。さらに、全ての有害事象のうち臨床研究に関連すると考えられる疾病等は、**9.5.3 疾病等の報告**に基づいて報告を行い、重篤な有害事象は、**9.5.2 重篤な有害事象の報告**に基づいて報告を行う。研究期間中に収集した有害事象を集計し、研究代表医師が年に 1 回以上効果安全性評価委員会に審査を依頼する。効果安全性評価委員会では、因果関係・予測性・重症度の判断に問題がないか、研究の継続に問題がないか検討される。検討の結果、研究内容に変更がある場合は、変更箇所について再度認定臨床研究審査委員会に付議する。また、研究との因果関係の否定できない未知の重篤な有害事象が生じた場合、及び研究代表医師が必要と判断した場合は、速やかに効果安全性評価委員会へ報告し、研究継続の可否及び研究計画の変更の要否について審議する。
なお PML、中止基準に抵触する肝障害、妊娠を認めた場合は、速やかに GSK 株式会社へ報告する。ただしこれらの有害事象が重篤に該当する場合は、重篤な有害事象の報告期限内に報告する。
また、本試験薬等使用後に発現した因果関係が否定できないと判断された全ての有害事象は、研究責任医師が発生を知り得てから 30 日以内に GSK 株式会社へ報告する。

＜注目すべき有害事象＞
- 重篤な過敏症又は注入に伴う反応
- 帯状疱疹や日和見感染を含む重篤な感染症
- 自殺念慮／志向／行為及び致死的事象
- 悪性腫瘍

これらの有害事象が発現した場合、知り得てから 24 時間以内に GSK 株式会社へ報告する。報告の手順については別途手順書に定める。

＜妊娠発生時の対応＞
研究参加期間に女性被験者の妊娠もしくは男性被験者パートナーの妊娠が判明した場合は必ず GSK 株式会社への報告が必要である。具体的には下記に準じて対処する。
① 妊娠を研究代表医師が知り得てから 24 時間以内に GSK 株式会社指定の様式、メール、または EDC の通知システムなどを用いて GSK 株式会社に報告する。（各実施医療機関においては、研究責任医師が妊娠を知り得てから 24 時間以内に研究代表医師に報告する）
② 妊娠の結果（中絶も含む）が判明するまで母体、胎児の状態に関して経過を見る。
③ 妊娠合併症、医学的理由による中絶は有害事象あるいは重篤な有害事象として報告する。
④ 自然流産は重篤な有害事象として報告する。

9.5.2　重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象が発現した場合、情報を知り得た研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。研究責任医師は、重篤な有害事象について及び対応状況について速やかに把握し、必要な対応を検討する。因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象に関して、他の有害事象同様に eCRF に記録を行う。eCRF に重篤な有害事象の情報が記録された場合、研究事務局に通知メールが自動送信され、研究代表医師から事務局を通じて他の医療機関の研究責任医師に情報共有される。因果関係が否定できない場合、本項の手順に加えて、**9.5.3 疾病等の報告**に基づいて報告を行う。さらに、実施医療機関の規定・手順書に従って、実施医療機関の管理者等に報告するなど、必要な対応を行う。

9.5.3　疾病等の報告

疾病等のうち、以下の１～５に該当するものが発生した場合、知り得た研究分担医師は、所属する機関の研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、当該機関の医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師に通知する。その後、疾病等の予測性に応じて、研究代表医師が知り得てから以下の報告期限までに、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣に報告する。

1 死亡または死亡につながるおそれ
2 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要となるもの
3 障害または障害につながるおそれ
4 １～３に準じて重篤
5 後世代における先天性の疾病または異常

9.5.4 報告の提出先と提出期限

	有害事象の種類	因果関係	予測性	認定臨床研究審査委員会報告期限	厚生大臣報告期限	GSK への報告期限（研究代表医師が知り得てから）
1	1 死亡または死亡につながる恐れ	あり	できない	7 日	7 日	24 時間
			できる	15 日	-	24 時間
		なし	-	-	-	24 時間
2	2 治療のための入院または入院期間の延長 3 障害・障害につながる恐れ 4 1-3 に準じて重篤 5 後世代における先天性の疾病等、または異常	あり	できない	15 日	15 日	24 時間
			できる	-	-	24 時間
		なし	-	-	-	24 時間
3	女性被験者の妊娠もしくは男性被験者パートナーの妊娠	有無にかかわらず	-	-	-	24 時間
4	GSK が定めた注目すべき有害事象（9.5.1 参照）	有無にかかわらず	-	-	-	24 時間
5	PML、中止基準に抵触する肝障害	有無にかかわらず	-	-	-	速やかに
6	本試験薬等使用後に発現した因果関係が否定できないと判断された全ての有害事象	否定できない	-	-	--	30 日以内

認定臨床研究審査委員会への報告に当たっては、統一書式 8 を使用し、研究代表医師が他施設の医師等の協力を得て作成する。また、研究代表医師は、統一書式 8 の作成毎に、全ての実施医療機

関の研究責任医師に当該報告書を送付して情報共有を行うとともに、必要に応じて注意喚起等の必要な対応を行う。さらに、研究代表医師を含む各研究責任医師は、情報共有された疾病等の発生について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて実施医療機関の管理者の協力を得ながら、疾病等の発生に係る予防策や対策を講じる。

研究代表者が厚生労働大臣への報告を行うにあたっては、原則として

jRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）（https://jrct.niph.go.jp/）にログイン後、ページ下部の疾病等報告から「別途様式 2-1　疾病等報告書（医薬品）」を作成し行う。

臨床研究に関して発生した全ての疾病等について、年に 1 回実施する定期報告において認定臨床研究審査委員会及び実施医療機関の管理者に対し、疾病等の発生状況を報告する。

9.5.5　不具合の報告

試験薬のプレフィルドシリンジの不具合を研究分担医師が研究責任医師より先に知り得た場合は、すぐに責任医師に報告する。研究責任医師は、各施設の薬剤管理部門に報告するとともに、当該事象を研究代表医師へ報告する。

これら不具合による影響が **9.5.3** で示されている有害事象に当てはまる、又は当てはまる可能性があった場合、研究代表医師は知り得てから 30 日以内に認定臨床研究審査委員会へ報告する。

	有害事象の種類	認定臨床研究審査委員会報告	GSK への報告
1	1　死亡・死亡につながる恐れ 2　治療のための入院または入院期間の延長 3　障害・障害につながる恐れ 4　上記 1-3 に準じて重篤 5　後世代における先天性の疾病等、または異常	30 日以内	24 時間以内
2	不具合によって、その不具合との因果関係がある非重篤な有害事象が発現した、又は発現する可能性があった場合	-	30 日以内
3	その他のすべての不具合	-	

*全ての不具合は、研究代表医師が発生を知り得てから 30 日以内に GSK 株式会社へ報告する。なお、不具合によって有害事象が発現した、又は発現する可能性があった場合、その有害事象が重篤な場合は全て 24 時間以内に、不具合との因果関係がある非重篤な有害事象であれば 30 日以内に、GSK 株式会社へ報告する。

認定臨床研究審査委員会への報告に当たっては、統一書式 9 を使用し、研究代表医師が他施設の研究責任医師・分担医師等の協力を得て作成する。また、研究代表医師は、統一書式 9 の作成毎に、全ての実施医療機関の研究責任医師に当該報告書を送付して情報共有を行うとともに、必要に応じて注意喚起等の必要な対応を行う。さらに、研究代表医師を含む各研究責任医師は、情報共有された不具合について、それぞれの実施医療機関の管理者に報告するとともに、必要に応じて実施医療機関の管理者の協力を得ながら、不具合発生に係る予防策や対策を講じる。

研究に用いる医療機器の不具合により前項「9.5.3 疾病等の報告」１～５に該当する疾病等が発生した場合は、「9.5.3 疾病等の報告」に従って報告を行う。

10　中止と終了

10.1　被験者の参加中止

次の基準に合致した場合、研究参加の同意を取得した被験者の研究参加を中止する。その際は、中止時に行う観察及び検査を実施する。また、必要に応じて中止の理由を被験者に説明し、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう誠意を持って対応する。 研究責任者／研究分担者は、中止日及びその理由を EDC に記録する。また、追跡可能な被験者については臨床経過のフォローアップを行い、研究事務局に報告する。なお、中止理由に関わらず、中止した被験者を補充する必要はない。

〇中止基準

１）被験者が同意を撤回した場合

２）死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合

３）併発疾患（合併症等）の増悪のため、試験の継続が困難と判断された場合

４）併用禁止療法の実施が確認された場合

５）被験者が妊娠した場合

６）重大なプロトコル逸脱が認められた場合

７）試験の対象から除外すべき条件が、本研究への登録後に判明した場合

８）ALT が下記の条件を満たした場合

・正常値上限の 8 倍以上になった場合

・正常値上限の 5 倍以上、8 倍未満の状態が 2 週間以上持続した場合
（毎週確認できない場合も含む）

・正常値上限の 3 倍以上、5 倍未満の状態が 4 週間以上持続した場合
（毎週確認できない場合も含む）

・正常値の上限の 3 倍以上かつ肝障害にともなう症状が存在する場合

９）ビリルビンが下記の条件を満たした場合

・正常値上限の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35％より大きい）かつ ALT が市場値上限の 3 倍以上となった場合

１０）INR が下記の条件を満たした場合

・INR が 1.5 より大きくかつ ALT が正常値の上限より 3 倍以上となった場合

１１）原疾患の重篤な増悪の場合

１２）その他に研究参加によるリスクが利益を上回ると研究責任医師が判断した場合

〇設定根拠

１）倫理的観点から設定した。

２～１２）被験者の安全性の観点から設定した。

中止後は、原則として試験薬投与終了後 14 日以内に後観察来院を実施し、被験者毎に適切な治療薬を検討する。

10.2　研究の中止

以下のような状況が発生した場合、研究を一時中断して効果安全性評価委員会にて研究継続の適否を審議する。中断の場合、速やかに各実施医療機関の研究責任医師に通知し、新たな被験者登録を中止する。

・介入と因果関係が否定できない予期しない重篤な疾病等が発生した場合
・法及び関連法令または研究計画書に対する重大な不遵守が判明した場合
・認定臨床研究審査委員会に意見を述べられた場合
・厚生労働大臣に中止要請や勧告を受けた場合

すでに登録されている被験者は、発生・報告されたものと同様の予期しない重篤な疾病等が発現するリスクがある場合を除き、効果安全性評価委員会の審議結果が出るまで中止せず、研究を継続する。ただし、被験者から研究継続に関し同意を得られない場合は、中断もしくは中止する。

効果安全性評価委員会での審議の結果、研究継続が問題ないと判断された場合は被験者登録を再開する。研究中止が妥当と判断された場合、速やかに全ての実施医療機関の研究責任医師に通知する。また、医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会にも報告する。さらに、被験者に連絡して次回の来院を調整し、後観察期間に入る。

10.3　研究終了

以下の事項が全て完了した時点を研究終了とする。

・研究への被験者の登録終了と観察期間の終了
・主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の作成
・主要評価項目報告書の厚生労働大臣への提出
・総括報告書の概要、研究計画書、統計解析計画書の厚生労働大臣への提出
・主要評価項目報告書、総括報告書、総括報告書の概要の研究代表医師が所属する実施医療機関の管理者への提出
・主要評価項目報告書及び総括報告書の資金提供者グラクソ・スミスクライン社への提出
・jRCT への研究結果の概要の登録
・研究結果を公表した旨を各実施医療機関の管理者へ報告

11　予測される利益・不利益及びリスクを最小化する方法

11.1　予測される利益

早期からベリムマブを使用したことによる有効性や安全性は判明していないが、次のような利益が考えられる。まず、この研究に参加することにより、ベリムマブによる早期の SLE 治療を受けることができ、SLE の各種症状や再発率が改善する可能性がある。また、ベリムマブは、SLE の標準治療薬である長期副腎皮質ステロイド剤投与より広範な副作用が少ないことが予想され、より安全性の高い治療を受けられる可能性がある。これら直接的な利益が被験者に及ぶほか、本研究によりベリムマブが早期患者に対する標準治療として認知されれば、SLE 患者の負担軽減及び社会全体の医療費抑制に繋がる可能性がある。また、SLE 治療に関する研究成果が社会に還元されることで、被験者も間接的に利益を受けることができる。

11.2　予測される不利益

この研究ではベリムマブ併用群またはプラセボ併用投与群に無作為に割り付けられるため、被験者が希望する治療を選択することはできない。また、ベリムマブ併用群に割り付けられた場合、被験薬により感染症やうつ病が増加する可能性がある。また、頻度不明であるが、重篤な過敏症、間質性肺炎、自殺念慮、自殺企図が報告されている（その他副作用については「**6.1.2 予測される副作用**」を参照）。プラセボ投与群に割り付けられた被験者は、有効性が期待できないにもかかわらず、皮下注射による侵襲を受けることとなる。
本研究に伴う不利益としては、標準的な治療を行った場合と同様に 免疫抑制剤使 用に伴う副作用が想定される。さらに、静脈採血、心電図測定、放射線画像撮影に伴い、通常診療と同様の侵襲が生じる。たとえば、採血に伴う痛みや不快感、心電図用電極による皮膚炎、放射線画像撮影による被ばくなどがあげられる。本研究での 1 回の採血量は最大 50mL と医療上問題のない量だが、通常診療よりも採血量が多いため、被験者の負担が増大する可能性がある。
また、研究に参加した場合、通常診療と比較して来院頻度が多くなるため、被験者の経済的負担が増える可能性がある。

11.3　リスクを最小化する方法

本研究で投与するベリムマブ併用群またはプラセボ併用投与群のどちらに割り付けられた場合でも、それらの薬剤に起因する疾病等が起きた場合は、休薬または研究参加中止も含めて対応を個別に検討する。静脈採血、心電図測定、放射線画像撮影は、通常診療と同様の手技で実施するため、研究参加によるリスクが増大することはない。また、本研究における採血量は最大 50mL であり、医療上問題のない量である。

12　倫理的事項及び要配慮事項

12.1　法令・指針の遵守

本研究は、医薬品や医療機器を人に対して用いることにより、有効性や安全性を明らかにする研究で、企業から研究資金を受けているもののため、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）における特定臨床研究に該当する。そのため、本研究は臨床研究法を遵守し、また、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則って実施する。研究計画書と実施計画を含む、法で定められた資料は、認定臨床研究審査委員会での審議・承認を受ける。その後、実施医療機関の管理者（病院長）の許可を得て jRCT への登録を行い、実施計画の厚生労働大臣への届け出が完了してから研究を開始する。これらの資料等に変更がある場合も、同様の手順を踏んでから変更事項を施行する。研究責任医師は、自身を含む全ての研究関係者が研究倫理及びその他の必要な知識・技術に関する教育研修を完了し、さらに研究期間中も継続して教育研修を受けることを保証する。

12.2　認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査意見業務を受ける。やむを得ない場合を除き、原則として研究期間全体を通して、審査意見業務を受ける委員会は変更しない。

名称　：　国立大学法人東北大学 東北臨床研究審査委員会
認定番号：　CRB2200003
所在地　：　宮城県仙台市青葉区片平 2 丁目 1-1
連絡先　：　022-718-0461（電話） 022-272-3881（FAX）
電子メールアドレス office@nrs.hosp.tohoku.ac.jp

12.3　個人情報等の取り扱い

12.3.1　匿名化について

本研究で収集する被験者の個人情報を含むデータは、個人情報を削除して、研究用のスクリーニング番号として被験者識別コードを付与する。被験者識別コードはカルテ ID との規則性を有さないものとし、2 桁の施設番号と 3 桁の施設ごとの連番を付与した 5 桁の英数字とする。（例：施設番号 03、5 番目のスクリーニング対象者の場合、03-005 となる）。また、被験者個人を識別するための匿名化対応表を作成し、保管するが、他の実施医療機関とは共有しない。そのため、本研究で収集した被験者の個人情報は、実施医療機関の研究者のみが閲覧できる。ただし、研究責任医師が指名する外部のモニタリング担当者が、研究に関する記録（eCRF、同意書、診療記録）を閲覧する場合がある。その際モニタリング担当者は、研究責任医師または研究責任医師の指示を受けた者の監督の元で、閲覧制限をかけたパソコンを用いて診療記録（電子カルテ）の閲覧を行う。紙媒体の診療記録等の閲覧についても、実施医療機関の取り決めに従って閲覧する。

12.3.2 個人情報に関する被験者等の権利

各研究責任医師は、研究において保有する個人情報及び個人識別符号に関して、被験者等の求めに応じて個人情報の開示、利用目的の通知、訂正・追加・削除及び利用停止を行う。ただし、実施医療機関の権利、臨床研究の適正な実施、被験者本人の権利などを害するおそれがある場合などの正当な理由により求めに応じない場合は、被験者等に対して理由を説明する。個人情報の開示にあたっては手数料を徴収することができ、各実施医療機関において機関の規程等で手数料を定めている場合はそれに従う。手数料の定めがない場合は、研究責任医師が、合理的な金額の手数料・開示の請求先・請求に関する書類・本人確認の方法及び手数料の徴収方法を定める。

12.4 健康被害に対する補償

被験者に健康被害が生じた場合、保険診療の範囲内で適切な治療を行う。医療費の自己負担分は被験者の負担とする。本研究では既承認薬の保険適応外使用であるため、健康被害に対する補償を行うため、臨床研究保険に加入する。本研究との因果関係が否定できない健康被害が生じた場合、健康被害の程度と臨床研究保険の契約内容に応じて補償を行う。ただし、被験者に過失がある場合は対象とはならない。また、医師に過失がある場合は、医師賠償責任保険により賠償を行う。臨床研究保険は、初回の承認が得られた後に速やかに契約締結を行う。

12.5 研究に参加しない場合の治療方法

本研究の適格性基準に合致しなかった被験者もしくは同意を得られなかった患者に対しては、「**全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019**」に沿い、既存治療の中から患者に合った最善の治療を選択する。

12.6 研究終了後の医療の提供

本研究は試験途中の観察期間より保険診療の範囲内で実施するため、研究終了後も同じ治療を継続することができる。被験者が治療の継続を希望しない場合は、保険診療の範囲の既存治療の中から、被験者の希望に沿った最善の治療を行う。

12.7 遺伝的特徴等に関する研究結果の取り扱い

本研究では被験者の遺伝学的特徴が得られるような検査・解析は実施しないため、該当しない。

12.8 被験者の経済的負担又は謝金

本研究で用いるベリムマブおよびプラセボについては、株式会社グラクソ・スミスクラインより提供されるため 、被験者の経済的負担は生じない。また、その他の保険診療の範囲内で実施する治療・診療・検査等に係る費用に関しては、被験者の加入する健康保険及び被験者の自己負担により支払われる。来院の頻度は通常診療と比べて大きく増えることはないため、研究参加による被験者の経済的負担は、通常診療と変わらない。被験者の負担を軽減するため、規定された来院ごとに、

負担軽減費 5,000 円を被験者に支払う。負担軽減費については同意説明文書であらかじめ説明し、被験者が指定する口座に振り込む。なお、負担軽減費は規定来院に支払われるものとし、一人の被験者につき最大 10 回（合計 50,000 円）が支払われるものとする。規定外来院への負担軽減費の支払いは行わない。

13　研究資金・利益相反及び情報の公開

13.1　研究の資金源

本研究は、株式会社グラクソ・スミスラインの資金提供及び試験薬提供により医師主導研究として実施する。資金等の提供を受けるにあたり、委受託契約書を締結する。契約期間は 2021 年 8 月 3 日から 2026 年 4 月 30 日の予定である。

13.2　利益相反の状況

研究全体に関する利益相反及び研究代表医師・研究責任医師・研究分担医師の個人の利益相反は、研究開始前に利益相反状況を申告し、各々の所属機関において事実確認を行う。研究全体に関する利益相反及び個人の利益相反は、研究開始前に利益相反状況を申告し、各々の所属機関において事実確認を行う。実施医療機関に利益相反状況の確認・助言を行う委員会等が設置されている場合は、当該委員会で事実確認を行う。委員会が設置されていない機関においては、研究機関の長または実施医療機関の管理者に対して利益相反状況について申告したうえで、当該者が事実確認を行う。利益相反状況の事実確認の結果をもって実施医療機関ごとに利益相反管理計画書を策定し、認定臨床研究審査委員会の承認を得たうえで利益相反の管理・公表を行う。研究成果の公表時も、同様に利益相反状況について公表する。研究対象者に対しても、利益相反状況について開示する。研究開始後も適切に再申告と承認を得る。たとえば利益相反状態に変更が生じた場合、研究責任医師・研究分担医師を追加または変更する場合、定期報告を行う場合、その他適切なタイミングで利益相反状況・利益相反管理計画等について見直しを行い、再申告した上で再度認定臨床研究審査委員会の承認を得る。
本研究には、研究資金及び試験薬の提供元である株式会社グラクソ・スミスラインより年間 100 万円以上の個人的利益関係にある研究者が参加している。

13.3　情報公開の方法

本研究の研究概要及び研究結果は、厚生労働省が整備する臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT：https://jrct.niph.go.jp/）に登録し、厚生労働大臣に実施計画を提出することで jRCT において公表する。内容に変更が生じる場合は、jRCT を修正し、認定臨床研究審査委員会の承認を得て、変更を厚生労働大臣に届け出る。また、法に基づき、少なくとも 1 年ごとに情報の更新を行う。さらに、本研究専用のウェブサイト（早期 SLE に対するベリムマブの有効性と安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験ポータルサイト）を設置する。その他に被験者

が希望した場合は、被験者の権利や実施医療機関の権利に影響がない範囲で、研究計画書等の関連する資料を閲覧することができる。

13.4 結果の公表

本研究の結果は、Modern rheumatolgy などへの投稿及びアメリカリウマチ学会での発表などにより公表する。また、総括報告書の概要及び主要評価項目に関する結果は、厚生労働大臣に届け出るとともに、jRCT で公表する。主要評価項目の結果公表時期は、主要評価項目の収集終了後 1 年以内とし、2025 年 7 月頃 を予定する。総括報告書の概要については、全ての収集期間が終了する、観察期間終了後 1 年以内とし、2025 年 7 月頃とする。論文での公表時期は、2026 年を予定している。学術雑誌への投稿時の著者に関しては、試験準備、施行において役割を担った研究者及び被験者を組み入れた各施設責任医師とする。

14 統計学的事項

14.1 解析対象集団

解析対象集団は、無作為化されプロトコル治療を一度でも受けた被験者とする。

14.2 統計解析

14.2.1 主要評価項目の解析

本研究で推定したい治療効果は、他の免疫抑制薬の使用（標準治療）下で、ベリムマブを投与した群とプラセボを投与した群での有用性を比較して検討する。主要な評価は、LLDAS および、寛解を維持できた期間を両群で比較したものとする。維持期間は、それぞれの期間の長さでカテゴリー分けし、それぞれのカテゴリーにおける患者の割合を、プラセボ群を 1 として ODD 比で比較する。ODD 比はロジスティック回帰分析を用いて推定する。有意水準は両側 5%とする。
欠測値の補完は特に規定しない限り行わない。各時点で採用されたデータを用いて解析を行う。
脱落等で、visit5-visit9 までのデータが一部あるいは全部が得られない患者のデータについては、評価が可能な範囲でそのデータを含める。つまり、最初に欠測となる visit の前の visit までの期間について評価対象のデータに含める。また、欠測が生じた visit 以降のデータは評価対象に含めない。
他の詳細については別途統計解析計画書に規定する。

14.2.2 副次評価項目の解析

主要評価項目の解析に準ずる形で実施する。

① 24 週（Visit 5）における LLDAS を達成した患者の割合
24 週の LLDAS を達成した患者の割合の点推定値及び信頼区間(Clopper-Pearson)を群毎に求める。
また、探索的に Fisher の直接検定(またはカイ二乗検定)を用いて群間比較を行う。

② 48 週（Visit 7）及び 72 週（Visit 9）における DORIS 寛解した患者の割合
48 週、72 週のそれぞれで、DORIS 寛解した患者の割合について①と同様の解析を行う。
③ 24 週(Visit 5)、48 週(Visit 7)、72 週（Visit 9）における再発した患者の割合(the SELENA-SLEDAI Flare Index(SFI))
24 週、48 週、72 週のそれぞれで再発した患者の割合について①と同様の解析を行う。
④24 週(Visit 5)、48 週(Visit 7)、72 週（Visit 9）における補体の正常化した患者の割合
24 週、48 週、72 週のそれぞれで補体の正常化した患者の割合について①と同様の解析を行う。
⑤24 週(Visit 5)、48 週(Visit 7)、72 週（Visit 9）における抗 DNA 抗体の陰性化した患者の割合
24 週、48 週、72 週のそれぞれで抗 DNA 抗体の陰性化した患者の割合について①と同様の解析を行う。
⑥免疫抑制剤の新規開始された患者の割合
免疫抑制剤の新規開始された患者の割合について、①と同様の解析を行う。
⑦免疫抑制剤の増量を行った患者の割合
免疫抑制剤の増量を行った患者の割合について、①と同様の解析を行う。
⑧ 持続的な経口副腎皮質ステロイド剤投与を開始した患者の割合
持続的な経口副腎皮質ステロイド剤投与を開始した患者の割合について①と同様の解析を行う。
⑨24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化量
24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化量について群毎に変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。
⑩24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化の割合
24 週（Visit 5）における SLEDAI-2K のベースラインからの変化の割合について群毎に変化の割合の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。
⑪24 週（Visit 5）における BICLA 反応率
24 週（Visit 5）における BICLA 反応率について①と同様の解析を行う。
⑫ 各種有害事象の発現率
発現率の点推定値及び信頼区間(Clopper-Pearson)を群毎に求める。
⑬試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）から 72 週（Visit 9）の間における DORIS 寛解（off therapy、on therapy）の維持期間
寛解維持期間については、Kaplan-Meier 法を用いて各群における中央値とその信頼区間を推定するとともに、ログランク検定を用いて探索的に群間比較を行う。
⑭試験薬投与終了後の 24 週（Visit 5）における DORIS 寛解の達成率
24 週時点の DORIS 寛解を達成した患者の割合について①と同様の解析を行う。
⑮ 48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）における LLDAS を達成した患者の割合
48 週と 72 週における LLDAS を達成した患者の割合について①と同様の解析を行う。
⑯免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）の LLDAS を達成した患者の割合

免疫抑制療法(ベリムマブを含む)が追加されていない患者の範囲で、48 週、72 週のそれぞれで LLDAS 達成者の割合について①と同様の解析を行う。

⑰免疫抑制療法（ベリムマブを含む）が追加されていない症例における、48 週（Visit 7）、72 週（Visit 9）の DORIS 寛解を達成した患者の割合

免疫抑制療法(ベリムマブを含む)が追加されていない患者の範囲で、48 週、72 週の DORIS 寛解達成者の割合について①と同様の解析を行う。

⑱ EQ-5D を用いたベースラインからの QOL スコアの推移

各時点においてスコア及び VAS を群毎にベースラインからの変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出する。

詳細は統計解析計画書に規定する。

14.2.3 安全性評価項目の解析

研究期間中に発現した全ての有害事象について、各群における重症度の最悪値の分布を記述し探索的に比較を行う。

14.2.4 部分集団解析

特に規定はしない。

14.2.5 中間解析計画

中間解析は行わないため該当しない。

14.3 統計解析計画の変更

統計解析計画書において、研究計画書に記載された計画を変更する場合、その変更理由、変更が研究結果や全体に及ぼす影響、その影響の倫理的及び科学的妥当性について、研究代表医師、研究責任医師及び効果安全性評価委員会において慎重に検討を行う。検討の結果、変更が妥当であると判断された場合、主要評価項目及びその解析に関するあらゆる主要な変更及び変更の概要について、研究計画書に明記し、改訂を行う。統計解析計画書には、当該変更の妥当性に関する検討の方法・内容・結果に関して記録する。変更後の統計解析計画書及び改訂後の研究計画書は、認定臨床研究審査委員会の審査を受け、意見を聴いてから変更に至る。変更に関する詳細は、総括報告書においても説明する。

15　試料・情報の保管及び廃棄

15.1　保管方法・保管期間

15.1.1　試料の保存方法・保存期間

本研究で探索的検査のために採取し分注した血清は、被験者識別コード（研究用 ID）を付して施錠可能な居室（大阪大学医学部呼吸器・免疫内科）のディープフリーザーで凍結保管する。保管期間は、研究終了後 10 年間とする。被験者が同意撤回した場合はその時点で試料を廃棄する。なお、保管すべき試料の詳細等については、別途定める手順書において規定する。
本試料は、本研究の研究代表医師ならびに東北大学病院に帰属するものとし、研究代表医師の許諾なしに新たな研究に利用したり、譲渡する事はできない。新たな研究での利用については、**15.3** を参照すること。

15.1.2　情報の保管方法・保管期間

研究期間中、診療記録以外の紙媒体の情報は、東北大学病院リウマチ膠原病内科の施錠可能なロッカーにて保管責任者の佐藤紘子が保管する。本研究に関する情報は、「早期 SLE ベリムマブ研究」と称して管理・保管することを基本とする。電子媒体の情報は、USB フラッシュメモリーに保管し、ファイルにパスワードをかけて、東北大学病院リウマチ膠原病内科の施錠可能なキャビネットにて保管する。
研究終了後、上記の紙媒体・電子媒体の資料と以下の資料を、東北大学病院リウマチ膠原病内科にて保管する。保管期間は研究終了後 5 年間とする。なお、診療記録は病歴管理室に依頼して、保管を継続する。

・研究計画書、実施計画、試験薬概要書、原資料等
・研究対象者に対する説明文書及び同意文書
・主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要
・認定臨床研究審査委員会から受け取った審査結果の通知書等
・実施計画以外の厚生労働大臣への報告に関する写し
・モニタリングに関する文書
・特定臨床研究の実施に係る契約書
・医薬品等の管理に関する記録
・その他研究に関する重要な文書で、研究代表医師が指定したもの

15.2　廃棄方法

15.2.1　試料の廃棄方法

被験者が同意撤回した場合、試料に付した被験者識別コード（研究用 ID）を削除した上で、廃棄物管理規程に従って感染性廃棄物として廃棄する。同意撤回の際には匿名化対応表は廃棄しない。研究終了後、研究計画書に規定された保管期間が経過した場合、試料は廃棄する。廃棄の際は、試料に付した被験者識別コード（研究用 ID）を削除し、匿名化対応表を破棄して特定の個人が識別できないよう措置を行った上で、廃棄物管理規程に従って感染性廃棄物として廃棄する。

15.2.2　情報の廃棄方法

研究終了後、研究計画書に規定された保管期間が経過した場合、情報は廃棄する。紙媒体の資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッダーで裁断又は溶解処理等を行い、再現不可能な状態にした上で廃棄物管理規程に従って廃棄する。書き換え不可能な電子媒体の場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にした上で、廃棄物管理規程に従って適切に廃棄する。書き換え可能な電子媒体のデータの場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にするか、又はダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可能な状態にした上で、同様に廃棄する。　被験者が同意撤回した場合、その時点で同様に紙媒体及び電子媒体の資料を廃棄する。同意撤回の際には匿名化対応表は廃棄しない。

15.3　試料・情報の新たな研究での利用

研究終了後、本研究で収集したデータは 適切に保管を継続する。保管される既存データを SLE に関する新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を倫理審査委員会に付議し、承認されてから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、被験者が研究参加を拒否する機会を保障する。他施設の研究者に既存データを提供する場合は、インフォームド・コンセントの範囲で提供を行い、匿名化対応表は提供せず個人の識別ができないよう措置を行う。

本研究で収集した試料を新たな研究で利用する場合、前述の手続きとともに、研究代表医師の了承を得る。被験者の同意と倫理審査委員会による承認が得られた場合、本研究で取得した試料は、SLE に関する治療効果に影響する検査項目などの研究に使用することができ、大阪大学医学部呼吸器・免疫内科から希望する研究者等に分譲される。この際、大阪大学医学部呼吸器・免疫内科の保管責任者は、試料の分譲の求めに応じて速やかに対応する。東北大学病院リウマチ膠原病内科には試料と臨床情報を提供するが、匿名化対応表は提供しないため個人を識別することはできない。被験者は新たな研究での利用のために試料を保管することを拒否（同意撤回）することができる。ただし匿名化対応表は研究終了後に破棄するため、研究終了後は同意撤回することはできない。

15.4　安全管理方法

試料・情報の保管にあたり、十分な安全管理措置を講ずる。試料は施錠可能な居室（大阪大学医学部呼吸器・免疫内科）のディープフリーザーにて厳重に管理する。紙媒体の情報は入退室管理されている東北大学病院リウマチ膠原病内科（診療記録は病歴管理室）の施錠可能なキャビネットにて厳重に管理し、電子媒体の情報は、外部電子媒体に記録し、電子媒体自体をユーザーID 及びパスワードで管理する。さらに、紙媒体と同じキャビネットにて厳重に管理する。これらの研究データには、認定臨床研究審査委員会に承認された研究組織の研究責任医師、研究分担医師及び協力者のみがアクセスすることができる。また、データマネジメントを行う機関 には、匿名化対応表は提供せず、担当者は個人を識別できない状態でデータマネジメント業務を行う。解析を担当する外部の研究協力者とは秘密保持について規定した契約を締結し、全ての研究者等は倫理教育を受講する

16　品質管理及び品質保証

16.1　原資料

本研究における原資料は以下の通りとする。

- 診療録（本研究用のワークシートを含む）
- 疾病等報告書等
- 試験薬管理表
- 患者日誌
- 疾患活動性評価表等
    - SLEDAI-2K スコアシート
    - BILAG スコアシート
    - PGA スコアシート
    - SFI シート
    - 上記に付随する記録等
- アンケート調査用紙
    - EQ-5D スコアリングシート
    - コロンビアスケール
- 各実施医療機関から収集する検体授受の記録
- 各種統一書式

全ての実施医療機関及び各研究責任医師は、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供する。

16.2　データマネジメント

本研究では、開発業務受託機関にデータマネジメント業務を委託し、当該機関のデータセンター担当者がデータマネジメント（データモニタリングを含む）を実施する。eCRF にてデータ収集を行うが、中央測定機関で測定する検査については中央測定機関より電子データによる提供を基本とする。eCRF に入力されたデータで、データモニタリングによって確認された外れ値や異常値は、クエリとして eCRF 上で確認及び修正の依頼を行う。データセンターのデータ固定後に、解析責任者に対して固定データが提供される。詳細に関しては、データマネジメント計画書に規定する。

16.3　モニタリング

本研究では、開発業務受託機関にモニタリング業務を委託し、当該機関のモニタリング担当者 がモニタリングを行う。モニタリング担当者は研究代表医師が指名する。詳細に関しては、モニタリング手順書に規定する。

16.4　監査

本研究では、臨床研究法、関連法令及び研究計画書を遵守していることを確認・保証するため、監査を実施する。監査担当者は、別途指名書において、研究代表医師が指名する。監査担当者は監査計画書に従って同意書・eCRF・カルテ・モニタリング報告書等を対象として監査を実施する。監査担当者は、監査終了後、別途取り決めた期間以内に報告書を作成し、研究代表医師及び実施医療機関の研究責任医師に報告する。研究代表医師及び実施医療機関の研究責任医師は、監査報告書を受領後、指摘内容に応じて適切な対応方法を速やかに検討・実施する。詳細に関しては、監査手順書に規定する。

16.5　効果安全性評価委員会

本研究では研究から独立した専門家で構成される効果安全性評価委員会を、以下の通り設置する。効果安全性評価委員会は、研究の進行、安全性データ及び重要な評価項目を評価し、研究代表医師に研究の継続、停止や中止、研究計画の変更等を提言又は助言を行う。委員会は、「9.5.1」、「9.5.2」、「10.2」及び「14.3」 の要件を満たした場合に開催され、因果関係・予測性・重症度の判断に問題がないか、研究の継続に問題がないか等を検討し、安全性及び有効性を評価する。その後、評価結果は研究代表医師に報告され、研究代表医師はその提言・助言等を考慮して、研究全体に係る意思決定を行う。
詳細は、効果安全性評価委員会手順書に別途規定する。

17　法令に基づく報告及び情報共有等

17.1　報告先及び情報共有の範囲

各種報告、通知、情報共有等については、以下の通り実施する。

	委員会への審査依頼・報告・通知	厚生労働大臣への報告・提出	研究責任医師への情報提供	実施医療機関の管理者*1への報告・提出
実施計画（新規）	○	jRCT 登録 ○	○*3	許可申請
厚生労働大臣への実施計画提出完了（公表完了）	○		○	○
実施計画（変更）	○	jRCT 修正 ○*2	○*3	許可申請
9.5.3 疾病等報告	○	△*5	○	○
9.5.4 不具合の報告	○		○	○
不適合	○*6		○	○
定期報告	○	○	○*3	○
主要評価項目報告書*7	○	○	○	○
主要評価項目報告書の公表完了			○	○
総括報告書	○		○	○
総括報告書の概要	○	○	○	○
研究計画書、説明同意文書、統計解析計画書（研究終了時）		○	○	○
研究中止	○	○	○	
委員会からの意見の内容			○	○
研究実施に関する苦情や告発*4			○	○

*1 実施医療機関の管理者への報告・提出は、研究代表医師及び各研究責任医師が、各自の機関で実施。
*2 変更後の実施計画と届出書（実施計画事項変更届出書または実施計画事項軽微変更届出書）を提出。
*3 委員会での審査結果を情報共有。
*4 苦情・告発により重大な不適合が確認された場合、重大な不適合に関する報告を実施。
*5「9.5.3 疾病等報告」に規定されている範囲の疾病等のみを厚生労働大臣へ報告。
*6 特に重大な不適合が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に速やかに報告し意見を聴く。
*7 総括報告書の概要を提出し、主要評価項目報告書を作成しない場合は不要

17.2　実施計画の作成・変更等

研究開始前の新規審査にあたっては、研究代表医師は、実施計画を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を受ける。承認後、認定臨床研究審査委員会の承認を受けた実施医療機関の管理者の研究実施の承認を得てから jRCT へ登録し、実施計画を厚生労働大臣へ提出する。提出が受理され、jRCT 上で公開された場合、その旨を認定臨床研究審査委員会に通知し、この時点で jRCT に登録済みの各実施医療機関の管理者に報告する。さらに、各研究責任医師に情報提供し研究責任医師は各自の実施医療機関の管理者に報告する。実施医療機関の追加を含む実施計画の変更を行う際も、同様とするが、認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣には、変更後の実施計画と一緒に、実施計画事項軽微変更届出書または実施計画事項変更届出書を提出する。

17.3　定期報告

研究に関する情報が jRCT で公表された日を基点として 1 年毎に定期報告を行う。jRCT 公表日から 1 年が経過するごとに 2 ヵ月以内に、研究代表医師が統一書式 5 定期報告書及び別紙様式 3 定期報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会に提出する。委員会にて承認された場合、承認から 1 ヵ月以内に別紙様式 3 を厚生労働大臣に対して提出する。　研究代表医師は定期報告の内容及び委員会での承認・厚生労働大臣への提出に関して、研究責任医師に対して情報提供を行う。また、研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者に対して、前述の定期報告書等を以って報告を行う。

17.4　不適合報告

臨床研究が本研究計画書又は法令等に適合していない状態であることが明らかとなった場合、不適合について知り得た研究分担医師は、研究責任医師に報告する。研究責任医師は速やかに実施医療機関の管理者に報告し、さらに研究代表医師にその旨を通知する。研究代表医師は、全ての研究責任医師に情報提供する。また、研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者に報告する。研究代表医師及び不適合が発生した機関の研究責任医師は、再発防止策等を適切に検討する。

発生した不適合が、特に重大な不適合であると研究代表医師が判断した場合、研究代表医師は速やかに統一書式 7 重大な不適合報告書を作成し、認定臨床研究審査委員会に提出して意見を聴く。なお、重大な不適合とは、主に以下に示すものとする。

・研究対象者の人権や安全性に影響を及ぼすもの
・研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすもの

なお、研究責任医師が不適合について然るべき報告先に報告しない可能性が懸念される場合は、研究分担医師が直接報告を行うことができる。

不適合のうち、研究対象者の緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものに関しては、重篤な不適合には含まない。そのため、やむを得ず不

適合となった場合は認定臨床研究審査委員会への報告は不要とするが、その場合であっても、不適合に関する記録は適切に作成する。

17.5　疾病等報告

疾病等報告は、「**9.5.3 疾病等の報告**」に従って、研究代表医師が認定臨床研究審査委員会及び厚生労働大臣へ報告する。
研究代表医師は、上記報告を行った旨及び疾病等の内容について、研究責任医師に情報提供を行う。さらに、研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者に報告する。

17.6　研究の中止に関する報告

研究を中止した場合、研究代表医師は中止日より 10 日以内に、統一書式 11 中止通知書を作成し、認定臨床研究審査委員会に通知する。また、様式第四 特定臨床研究中止届書を作成し、厚生労働大臣に届け出る。さらに研究責任医師に情報提供を行い、なお、研究を中止した場合であっても、主要評価項目報告書、総括報告書及びその概要については適切に作成し、それらの作成と研究が終了するまでの間、定期報告及び疾病等報告を実施する。

17.7　研究終了及び報告書の作成に関する報告

研究代表医師は主要評価項目報告書を作成した場合、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認後速やかに jRCT に登録するとともに厚生労働大臣に提出し、公表する。また、報告書及び公表された旨について、研究責任医師に情報提供を行う。さらに、研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者に主要評価項目報告書を提出する。

研究代表医師は総括報告書及び別紙様式 1 総括報告書の概要を作成した場合、同様に認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認後 1 ヵ月以内に概要を jRCT に登録するとともに、厚生労働大臣に研究計画書、説明同意文書及び統計解析計画書と併せて提出し、公表する。また、研究代表医師は、研究責任医師に報告書及び公表について情報提供を行う。研究代表医師及び各研究責任医師は各自の実施医療機関の管理者に対して総括報告書及びその概要を提出するとともに公表の報告を行う。また、最終的な研究計画書、統計解析計画書を添付する。

総括報告書の概要について jRCT で公表された場合、研究代表医師は、統一書式 12 終了通知書を作成し、別紙様式 1 を添付して研究終了に関して認定臨床研究審査委員会に通知する。

17.8　その他

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合、その内容について研究責任医師に情報提供を行う。さらに、研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者にその内容を報告する。その後、研究代表医師及び各研究責任医師は、述べられた意見に応じて研究の中止・中断・終了を含む適切な措置を検討する。中止の場合には、「**10.2 研究の中止**」並びに「**17.6 研究の中止に関する報告**」に従う。

研究に関して、苦情や告発を受けた場合、苦情・告発を受けた者は、速やかに研究責任医師に報告し、研究責任医師は実施医療機関の管理者に報告及び研究代表医師に通知する。研究代表医師は苦情・告発の内容を確認し必要な措置について検討を行うとともに、研究責任医師に情報提供を行う。研究代表医師及び各研究責任医師は、各自の実施医療機関の管理者に報告を行う。

18　研究体制

別紙参照

18.1　相談窓口

被験者等からの相談・問い合わせは、実施医療機関ごとの相談窓口（別紙）で受け付ける。また、研究全体の相談・問い合わせは、以下の窓口にて受け付ける。

実施医療機関名	国立大学法人東北大学病院
所在地	宮城県仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号
所属・役職	リウマチ膠原病内科・助教
担当者氏名	佐藤　紘子
電話番号	022-717-7165 受付日時：月曜日から金曜日・8 時 30 分より 17 時まで
メールアドレス	hiroko.sato.b8@tohoku.ac.jp

18.2　業務委託

本研究では、Academic Research Organization（ARO）もしくは Contract Research Organization（CRO）に、以下の業務を委託する。研究代表医師は、委受託契約書に基づいて委託業務の実施状況に関して定期的に報告を受け、必要に応じて指導を行うことにより監督する。

・研究事務局業務（実施医療機関のとりまとめ、審査資料のとりまとめ）
・データモニタリング、データマネジメント
・統計解析と報告書の作成
・eCRF の構築と運用
・割付関連業務

19 その他

19.1 略号一覧

略号	正式名称（英語）	正式名称（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
eCRF	electrical Case Report Form	電子症例報告書
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ITT	Intention-To-Treat	予定したプロトコル治療
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
QA	Quality Assurance	品質保証
QC	Quality Control	品質管理
SAE	Serious Adverse Event	重篤な有害事象
SMO	Site Management Organization	研究施設支援機関
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書

19.2 改訂履歴

版数	作成日	施行日	変更点	変更理由
第 1.0 版	2021/5/19		—	研究計画書の作成
第 2.0 版	2021/7/30	2021/8/25	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 2.1 版	2021/9/2	2021/9/7	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.0 版	2021/10/15	2021/11/19	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.1 版	2021/11/22	2021/12/24	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.2 版	2021/12/23	2022/1/31	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.3 版	2022/1/26	2022/2/25	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.4 版	2022/3/2	2022/4/5	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.5 版	2022/6/1	2022/7/6	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 3.6 版	2022/8/31	2022/9/30	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 4.0 版	2022/11/24	2023/1/13	変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 4.1 版	2023/10/31		変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 5.0 版	2024/5/28		変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照
第 5.1	2025/3/12		変更箇所一覧参照	変更箇所一覧参照

20 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. Kono M, Yasuda S, Kato M et al,
Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis
Lupus. 2014 Oct;23(11):1124-32.
9. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M.
Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage.
J Rheumatol. 2009 Mar;36(3):560-4
10. N. Yokogawa, H. Eto, A. Tanikawa et al.
Effects of Hydroxychloroquine in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Trial
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY 2017 69 (4,) 791–799
11. Nakano M, Kubo K, Ishii T et al.
Delayed lupus nephritis in the course of systemic lupus erythematosus is associated with a poorer treatment response: a multicentre, retrospective cohort study in Japan.
Lupus. 2019 Aug;28(9):1062-1073
12. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A et al.
Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus.
Mod Rheumatol. 2018 Nov;28(6):986-992
13. 寺田麻里ほか. 臨床研究関連資料（各種ひな形）, 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 臨床研究センター. http://ccs.ncgm.go.jp/130/index.html（閲覧日：2021 年 3 月 15 日）