

201324/4/A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

視神経脊髄炎の再発に対する
リツキシマブの有用性を検証する
第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照
無作為化試験

平成25年度 総括研究報告書

平成26(2014)年3月

研究代表者 田原 将行

目 次

I. 総括研究報告

視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相 多施設共同プラセボ対照無作為化試験研究班	1
---	---

田原将行

澤田秀幸

大江田知子

藤原一男

中島一郎

清水優子

岡田和将

後藤雅史

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する

第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照無作為化試験研究班

研究代表者 田原将行 神経内科／リハビリテーション科医長

研究要旨

視神経脊髄炎（以下、NMO）は、主に脊髄や視神経に再発性病変を生じる免疫性神経疾患である。2005年の抗アクアポリン4抗体の発見による診断精度の向上により、本邦で昭和47年に難病指定された多発性硬化症に含まれることが判明したが、治療薬の開発は不十分である。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは、NMOに対する再発予防効果が報告されているものの、海外を含めて治験が実施されていないことから承認申請に至っておらず、今回、医師主導治験を計画した。デザインは、多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験であり、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の対面助言（P2764-IDEC-C2B8）を経て、そのプロトコールを作成した。

平成25年度は、治験届けを行う前提となる、宇多野病院の初回の治験審査委員会（以下、IRB）の準備を進め、治験実施体制の確立を行った。開発業務受託機関と委託契約完了し、治験調整事務局支援業務、治験薬の割付業務、GCPモニタリング業務、データマネジメント業務（EDC構築（動的割付含む））、統計解析業務等の支援を委託した。盲検化に必要な一部の検査項目を外部委託とした。また、補償と賠償責任保険のついた医師主導治験保険の契約、安全性の観点から独立データモニタリング（京都大学内）設置準備を行った。

治験実施機関として、東北大学（研究分担者：藤原一男（治験責任医師）、中島一郎）も参加することで、日本のより広いエリアでの実施が可能となった。また、生物統計家の後藤雅史も研究分担者として加わった。治験薬提供者である全薬工業と被験薬の無償提供・搬送の契約を進めた。被験者募集の一助となるように負担軽減費に関する契約を行い、また、希少疾患である難病患者へ効率の良い治験情報の提供が出来るように、3月に当研究班のホームページを開設した。これらの準備を行い、3月に治験登録（UMIN000013453）を行った。平成26年度に入ったが4月17日当院初回IRB、21日PMDAへ治験届けを行い、5月10日より治験開始可能となった。6月院内スタートアップミーティング後に最初の症例の組み入れ開始予定である。

研究代表者

氏名、所属研究機関名及び職名

田原将行

国立病院機構宇多野病院臨床研究部
神経内科／リハビリテーション科医
長

研究分担者

氏名、所属研究機関名及び職名

澤田秀幸

国立病院機構宇多野病院臨床研究部
臨床研究部長

大江田知子

国立病院機構宇多野病院臨床研究部
医長

藤原一男

東北大学大学院医学系研究科多発性
硬化症治療学寄附講座 教授

中島一郎

東北大学大学院医学系研究科神経・感
覚器病態学講座神経内科学分野 准
教授

清水優子

東京女子医科大学医学部神経内科学
准教授

岡田和将

産業医科大学神経内科学教室 学内
講師

後藤雅史

京都医療センター総合内科 医師

験を実施することである。

NMOは脳・脊髄・視神経に再発性病変を生じる免疫性神経疾患で、近年、疾患特異的自已抗体である抗アクアポリン4抗体により診断精度が向上しているが、治療については、十分な知見が得られていない。再発した場合には、後遺症を呈する可能性があることから、再発予防が重要である。現在、再発予防には、ステロイドが経験的に用いられているものの減量により再発する可能性があるため、長期ステロイド治療を余儀なくされる場合も多く、ステロイドに替わる確実な再発抑制治療法の開発が急務である。

NMOは、難病指定されている多発性硬化症（以下、MS）に含まれていたが、MSと異なる疾患であることが判明した。MSの治療については、知見が得られてきているが、NMOに対しては十分なエビデンスを持った治療方法は国内外をみても存在しない。本治験の実施は、こうした観点から、極めて重要である。

また、日本神経学会等の3学会合同の多発性硬化症治療ガイドライン2010の改定が予定されており、次回の治療ガイドラインへ本研究結果の反映がなされるよう本治験を進めていくことが重要である。本邦のみならず、海外の治療ガイドラインやレビューへも引用されることで、本邦発のエビデンス創出、エビデンス輸出も期待される。

難病は、今後、対象疾患の急激な増加が予想されており、難病対策としての

A. 研究目的とその背景

本研究の目的は、多施設共同プラセボ対照無作為化試験によってリツキシマブの視神経脊髄炎（以下、NMO）の再発予防効果を検証する医師主導治

医師主導治験は解決策の一つであると思われ、本治験の実施による今後の臨床研究の活性化が期待される。

B. 研究方法：治験デザイン

治験実施計画書は、医薬品医療機器総合機構の対面助言（P2764-IDEC-C2B8）を経て作成した。

試験デザイン

第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照無作為化試験

主要評価項目

割付から初回再発までの期間

副次評価項目

ベースラインからの EDSS と QOSI 変化量、ステロイド減量率

試験期間

72 週

目標症例数

各群 20 名の合計 40 名

参加施設（治験責任医師）

宇多野病院（田原）

東北大学（藤原）

東京女子医科大学（清水）

産業医科大学（岡田）

安全性評価

有害事象、重篤な有害事象の頻度

対象症例の選択／除外基準

選択基準

①抗 AQP4 抗体陽性（過去に確認されたものも含む）のもの。②脊髄炎または視神経炎のいずれかの既往があるもの。③経口ステロイド内服中のもの。

（ただし、仮登録前少なくとも 3 ヶ月の間、プレドニゾロン換算で 5mg 以上

内服しており、かつ仮登録前 3 ヶ月間の変動量が仮登録時の 10%以内のもの）④EDSS スコアは、7 以下に該当するもの。⑤治療薬投与前 1 ヶ月に再発がなく、神経学的に安定しているもの。⑥年齢：同意取得時、16 歳以上、80 歳以下のもの。⑦性別、組み入れ時の入院・外来の別は問わない。

⑧妊娠可能な女性についても組み入れ可能。ただし、Visit 1 のスクリーニング検査で妊娠検査が陰性であり、また、治験期間中の規定された検査時期に妊娠検査を実施すること、および本治験実施計画書に定める方法により避妊を行うことに合意できるもの。

⑨定められた説明文書により説明を受け、書面により同意の得られたもの。20 歳未満の場合は、親権者の同意も得られたもの。⑩治験参加遵守事項を守り、本治験実施計画書に定められた診察を受け、症状など申告できるもの。除外基準

①リツキシマブの成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症、又はアナフィラキシー反応の既往歴のあるもの。②B 型、C 型肝炎ウイルス、HIV に感染している患者。活動性の感染症を有するもの。③重篤な再発性感染症歴または慢性感染症歴を有するもの。④割付前 6 ヶ月に生ワクチンが使用されたもの。⑤プレドニゾロン換算で 1 日あたり 30mg を超える副腎皮質ステロイド薬を内服しているもの。⑥過去にリツキシマブやナタリズマブ等のモノクローナル抗体、またクラドリビン治療歴のあるもの

⑦過去に幹細胞移植や放射線（全身照射、リンパ節照射）治療歴のあるもの。⑧割付前12ヶ月にミトキサントロン、シクロフォスファミド点滴の投与を受けたもの。⑨割付前6か月に免疫グロブリン大量療法、免疫調整薬（インターフェロンβ、グラチラマーアセテート酢酸塩）を使用しているもの。⑩割付前3ヶ月にステロイド以外の経口免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン、シクロフォスファミド、メトトレキセート、フィンゴリモド等）を内服しているもの。⑪仮登録前3ヶ月にステロイド大量静注療法や血漿交換を施行しているもの。⑫他の自己免疫疾患（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス等）を合併し、免疫抑制剤で治療中のもの。⑬妊娠中のもの、授乳中のもの。⑭他の治験に参加しているもの。⑮悪性腫瘍と診断されているもの⑯そのほか、担当医が本臨床試験への組み入れが不相当と判断したもの。

C. 研究結果：本年度進捗状況

本年度の目標であった医師主導治験の実施体制の構築は順調に進んだ。治験実施体制の確立のため、開発業務受託機関CROのDOTインターナショナルとの委託契約を完了した。治験調整事務局支援業務（各種手順書等やIRB審査資料作成支援、キックオフミーティング運営管理、SAE発生時のプロセス管理、毎月の進捗管理等）、治験薬の割付業務、GCPモニタリング業務、データマネジメント業務（EDC構築や、

EDC上での動的割付、データクリーニング、クリエ交付等）、統計解析業務等の支援を委託した。これらの中でも、データマネジメントにおいて、EDC構築（動的割付含む）が最も時間を要し、また、医師主導治験では、各参加施設の初回IRB準備での治験責任医師の事務負担が非常に大きいことから、CROとの委託契約にその補助も含めることで速やかな進行となるよう配慮した。

治験実施前準備として、補償と賠償責任保険のついた医師主導治験保険の契約、安全性の観点から独立データモニタリング（京都大学内）設置準備、盲検化に必要な一部の検査項目（リンパ球サブセット）の外部委託、治験薬提供者である全薬工業と被験薬の無償提供・搬送の契約準備を進めることが出来た。

希少疾患である患者のリクルートは最も重要であり、難病患者へ如何に効率よく治験情報提供出来るかが重要であることから、3月に当研究班のホームページ（www.nmo-utano.com）を開設した。また、後遺症のある被験者が参加しやすいように、被験者負担軽減費（治験薬提供者が負担）を利用可能とした。

これらをふまえて、3月18日にUMINへの治験登録を行った。

D. 薬事承認までのロードマップ

平成26年度であるが、4月17日当院初回IRB、21日PMDAへ治験届けを行った。PMDAからは対面助言での指摘事

項に関して、更なる修正は受けず、スムーズな治験開始（5月10日）となった。4月26日には、参加4施設でのキックオフミーティング、6月には、院内スタートアップミーティングを経て、最初の症例の組み入れ開始予定である。

今後は、組み入れを平成26年度末までに終了すると、72週の治験実施期間を踏まえ、平成28年度3月に総括報告書の完成が可能と思われ、平成28年6月頃に承認申請となる予定である。希少疾患用医薬品指定申請による優先審査が適った場合には、早ければ、その翌年3月ないし6月には承認取得可能と思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

UMIN000013453 登録

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

