

2014/5033B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等実用化研究事業  
(難治性疾患実用化研究事業)

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  
無作為化試験に関する研究

平成25年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 田原 将行

平成27(2015)年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

越智一秀

野村恭一

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）  
総合研究報告書

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-IDECC-2B8）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、医師主導治験保険の契約、治験薬提供者である全薬工業との契約（被験薬の無償提供・搬送、負担軽減費）、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）が参加し、生物統計家（後藤雅史）も加わった。これらの準備を行い、3月に治験登録（UMIN000013453）を行った。平成26年度は、宇多野病院の初回IRBによる審査（4月17日実施）を経て、4月21日PMDAへ治験届けを行った。5月10日より治験開始可能となったため、6月院内スタートアップミーティング後に最初の症例組み入れ（6月30日）となった。各治験実施機関においても、産業医科大学は7月14日、東北大学は10月27日、東京女子医科大学は平成27年2月13日にIRB審議を終了した。更に治験への被験者組み入れを加速させるため、難治性疾患政策研究事業による本疾患のガイドライン作成委員会メンバーである野村恭一教授（埼玉医科大学総合医療セ

ンター)にも協力を依頼、中国エリアでは、広島大学(治験責任医師:越智一秀診療講師)にも協力依頼し、平成27年1月19日IRB審査を終了した。希少疾患である難病患者へ、効率的に治験情報を提供出来るように、平成26年3月に当研究班のホームページを開設しており、11月には医師主導治験の取り組みが新聞とインターネット(Yahoo!JAPANトップページ)に掲載され、国民の認知度が不足している難病対策としての医師主導治験の啓蒙となった。しかし、日本で経験の不足している医師主導治験では予期せぬ課題発生とその解決に時間を要している状況を鑑み、被験者組み入れ期間を平成27年度末まで延長することとした。72週の治験実施期間を踏まえると、治験終了は平成29年9月、平成30年3月に総括報告書完成となると、6月には承認取得が可能である。

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  
講師

後藤雅史

京都医療センター総合内科  
医師

越智一秀

広島大学病院神経内科  
診療講師

野村恭一

埼玉医科大学総合医療センター  
教授

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  
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。  
本試験の実施は、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-IDEA-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）

広島大学（越智）

埼玉医科大学総合医療センター（野村）

### 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 $\beta$ 、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、メトトレキサート、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の。

### C. 研究結果：本年度進捗状況

平成25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。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。

平成26年度の目標であった医師主導治験開始は、4月17日当院初回IRB、21日PMDAへ治験届けを行うことで達成した。PMDAからは更なる修正は受けず、4月26日全治験実施施設でのキックオフミーティングを東京で行い、5月10日治験開始となった。6月に、宇多野病院での院内スタートアップミーティングを経て、6月30日最初の症例の組み入れを行うことが出来た。

他の治験実施施設の準備状況としては、産業医科大学は7月14日、東北大学は10月27日、東京女子医科大学は平成27年2月13日にIRB審議を終了した。しかし、本治験参加者のメリットの一つであるオープン継続試験（RIN-2試験）は、臨床研究であるため、その審査機関が治験であるRIN-1試験と異なることから、その審議に予想以上の時間を要することとなった。折悪く、臨床研究に関する倫理指針の変更時期と一致したため、各施設での対応は混乱していた。平成26年12月22日に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が告示されたものの、当院と産業医科大学の2施設以外は治験を始められない状況であった。今年度は、目標40名のところ、2施設で10名（登録8名、待機2名）に留まったことが、被験者組み入れ、ひいては治験自体の遅れの主因となった。

そのような状況下で、治験を加速させるための対策として、治験実施施設を

2施設追加・準備することとした。難治性疾患政策研究事業による本疾患のガイドライン作成委員会メンバーである野村恭一教授（埼玉医科大学総合医療センター）に治験参加の協力を依頼、広島大学（治験責任医師：越智一秀診療講師）には9月に協力を依頼、平成27年1月IRB審議となるスムーズな治験準備となったものの、やはり臨床研究であるRIN-2試験の審議に時間を要している。

このように、対象患者が数千人程度という難病の治験においては、被験者リクルートが治験の律速段階であり、各施設において対象疾患である視神経脊髄炎に関する研究を進めてもらうことが患者集積性維持の観点からは重要であり、各治験施設責任者が主体的に取り組むことが重要である。本研究の国民への情報発信として、11月に新聞（産経新聞）やインターネット（日本最大の閲覧数を誇るポータルサイトYahoo! JAPANのトップページ）に掲載されたことが挙げられる。このことによって、医師主導治験の現状と問題点、また難病対策としての医師主導治験が、一般国民の耳目を集めることとなった。今後は、地域での講演会を予定することで、治験周知の継続と被験者組み入れを進めていく。

#### D. 薬事承認までのロードマップ

被験者組み入れを平成27年度末まで延長したため、72週の治験実施期間を踏まえると、治験終了は平成29年9月となる。平成30年3月に総括報告



書完成となると、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6月に承認取得が可能である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

治験届け（平成26年4月21日）

RIN-1 試験登録（UMIN000013453）

RIN-2 試験登録（UMIN000017217）

平成26年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班（難治性疾患実用化研究・腎疾患実用化研究・慢性の痛み解明研究）成果報告会（平成26年3月13日）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

