

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

再発性多発軟骨炎の診断と治療体系の確立
- 再発性多発軟骨炎に対するトシリズマブの臨床試験プロトコール作成に向けて -

研究分担者 遊道 和雄 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

研究要旨： 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis、以下 RP) は、耳介、鼻、全身の関節、気道などの慢性軟骨炎を特徴とする、原因不明で稀な難治性疾患である。最近我々が実施した疫学調査では、本邦における患者数が 400～500 名であり、また RP における気管軟骨病変は気道閉塞を引き起こし、本疾患による死因の主原因となり、既存治療では極めて難治性であることが判明し、気道病変を伴う RP 患者に対する新薬開発は急務である。我々は、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) は RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性と考え、臨床試験プロトコール作成に向けた検討を行なった。

A. 研究目的

i) 研究の背景

RP は、国内患者数が 400～500 名と極めて希少な難治性疾患であり、治療法は確立していない。欧米の文献による治療方針は、気道など内臓病変の非合併例はステロイド治療が主となり、合併例はステロイド治療に加え免疫抑制剤の使用を推奨している。しかし、RP に対する免疫抑制剤の有効性に関するよくデザインされた臨床試験の報告はなく、臨床現場は混乱している。

我々は RP 専門外来を実施して RP 患者の集積をはかり診療に取り組んできたが、気道病変合併例に対しては、エンドキサンパルス、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロスポリン等の過去に報告のある治療法を行うも、その多くが効果不十分か無効で疾患の制御に難渋しており、時に致死的な転帰を来し、気道病変を合併した重症の RP 患者に対する有効性の高い治療薬開発は急務である。

希少疾患である RP の臨床試験を実施する為には、必要な症例数を確保できる体制が不可欠である。そこで申請者らは専門外来を実施して症例集積性を高めている。我々は RP 専門外来を実施し全国各地から患者紹介を受け、現在 40 名以上の

RP 患者を診療し、定期的に気道病変合併 RP 患者が入院している。気道病変合併 RP 患者に対しては、文献報告に基づき、ステロイドに各種免疫抑制剤を追加した治療を実施しているが、炎症の制御が困難な場合が多く、より有効性の高い治療薬の開発が急務である。

このような重症 RP 患者の新薬候補として、ヒト化抗ヒト IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) に着目した。トシリズマブは我が国で開発された抗体製剤で、関節リウマチ等の治療薬として既承認の薬剤であるが、気道病変合併 RP 患者において血清中 IL-6 高値を示す症例を確認しており、またトシリズマブの気道病変合併 RP 患者に対する有効性を示した症例報告もあり、トシリズマブは RP に対する日本発の革新的な治療薬となる可能性が期待される

ii) 本年度研究の目的

本研究ではこれらの体制を基盤として、気道病変合併 RP 患者を対象としたトシリズマブの有効性を探索する臨床試験プロトコールの作成に向けて、対象・評価法・倫理面への配慮等の詳細な計画の検討を行なった。

iii) 期待される研究成果

トシリズマブは我が国で開発された既承認

の薬剤であるが、最近、気道病変合併の RP 患者に対する有効例が報告され、また気道病変合併患者血清中の IL-6 高値という結果を得ており、RP の有用な治療薬となる可能性が期待される。よって RP は患者数が 1000 人未満で難治性であるため、出来るだけ早く患者に新薬を届けるための治験を実施して、ウルトラ・オープンドラッグ申請することにより実用化は可能であり、日本発の革新的な新薬の創出につながる事が期待される。

B. 研究の概要

i) 臨床試験プロトコルの作成に向けて

本研究は、RP 患者に対するトシリズマブの安全性と有効性を探索するための臨床試験プロトコル作成を目的とする。有効性評価指標としては、これまでに我々が参加して確立してきた RP の国際的疾患活動性指標 (RPDAI) に加えて、気道病変に対する治療効果を評価するために、呼吸困難の自覚症状 (MMRC, WHO dyspnea index)、ECOG performance atatus, 動脈血液ガス分析、呼吸機能検査 (spirometry, impulse oscillimetry)、胸部 CT による気道狭窄の程度の画像診断ソフト (Ziostation) を用いた狭窄部の内径測定を評価することにした。我々は、これまで RP 患者において多くのデータを蓄積してきており、これらの臨床データをもとに、今回の臨床試験のエンドポイントを生物統計学的な根拠に基づいて設定できる。

また、企業から試験薬に関する情報の提供等を受ける協力を得ており、さらに、臨床試験の実績豊富な臨床試験コーディネーティング部と、安全性、倫理的妥当性及び有効性の評価ができるか否かを検討していくこととした。

ii) 患者集積体制の充実に向けて

我々は RP 専門外来を実施し、全国各地から患者紹介を受け、現在 40 名以上の RP 患者を継続的に診療し、定期的に気道病変合併 RP 患者が入院している。また、これまで継続的に患者会と交流しており、十分な症例集積体制が既に構築されている。さらに、平成 25 年度から患者会が中心となって患者登録システムの運営を進めてお

り、それと協力することによって、患者集積体制の充実をはかることとした。

iii) 患者検体の収集・保存体制の検討

臨床試験時に薬力学的解析を実施するために、患者の血清、血漿、末梢血単核球細胞の高品質での保存体制を構築し、その充実をはかる。血清中での IL-6 濃度高値例が存在することはすでに明らかにしており、今後もデータの蓄積をはかる。

iv) 治験実施体制の検討

臨床試験は聖マリアンナ医科大学病院で実施。試験薬は企業から提供を受ける予定。モニタリング・データマネジメント・生物統計解析は外部臨床研究機構、監査は外部に委託して実施する計画を検討した。

(a) 試験目的：気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの安全性と有効性を探索する

(b) 対象：Damiani の診断基準に則り RP と診断され以下の条件を満たす者

- ・気道病変を合併
- ・年齢が 20 歳以上
- ・主たる臓器機能が保持されている
- ・除外基準 (重篤な感染症を合併、結核、本剤の成分に対し過敏症の既往歴、HBs 抗原、HBc 抗体、HBV-DNA、HCV 抗体、HIV 抗体陽性等)

(c) 目標症例数：10 例 ~ 20 例 (主要評価項目の生物統計学的解析に基づいて決定する)

(d) 用法・用量：トシリズマブとして 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注

(e) 有効性評価項目：

主要評価項目：RPDAI

副次評価項目：呼吸困難の自覚症状 (MMRC, WHO dyspnea index)、ECOG performance atatus, 動脈血液ガス分析、呼吸機能検査 (spirometry, impulse oscillimetry)、胸部 CT による気道狭窄部位の内径、重篤な感染症の発生率、

(f) 安全性評価項目：自覚症状、他覚所見、臨床検査値

C. 倫理面への配慮

i) 臨床試験の実施について

本研究は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP) に則ったプロトコル作成後、聖マリアンナ医科大学病院治験審査委員会の許可

を得たのちに、GCP を遵守して行わうこととする。

ii) 被験者の同意取得方法

患者が研究に参加を希望する際、被験者(あるいは法定代理人)から文書による同意を取得する。同意取得に当たっては、臨床試験審査委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者(あるいは法定代理人)に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得ることとする。

iii) 中止・脱落基準

研究に同意した患者が自由意思で撤回を希望した場合は、この患者を対象とした研究を中止することとする。

iv) 生体試料提供者の人権擁護について

患者の生体試料の一部を用いて研究を実施する場合は、研究機関の生命倫理委員会の許可と指導のもとに、研究代表者の責任において秘密保持を厳守する予定である。被験者からの同意取得の後に収集された試料は、個人情報管理者により、まず連結可能匿名化の方法によって試料番号が付与され、研究実施者は匿名化(番号化)された試料のみを受け取るため、提供者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意することとする。

D. 考察

RP は、治療法が確立していない原因不明の希少難病である。しかしながら、これまで難病に認定されておらず患者の置かれた状況は深刻である。その為、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野の対象疾患として取り上げられ、厚生労働行政の上でも重要な課題として認識されてきている。RP は全身の軟骨に慢性炎症と破壊が生じる疾患であるが、気管軟骨病変は気道閉塞を引き起こし、本疾患による死因の主原因となっており、気道病変を

合併した RP 患者の生命予後は極めて不良であり、その新薬開発は急務である。

本年度研究の目的は、気道病変合併の RP 患者を対象として、我が国で開発された既承認の治療薬を用いた臨床試験プロトコル作成に向けた検討を行なうことである。RP は深刻な病気であり、患者数も限られることから、適切な臨床試験デザインを実施することにより、将来のウルトラ・オーファンドラッグ申請へと発展することは可能であると思われ、それは結果として、RP 患者の生活の質を大きく向上させるとともに、日本発の革新的な新薬の創出につながることを期待される。

E. 結論

本研究ではこれまで蓄積された臨床情報を活かして、将来ウルトラ・オーファンドラッグ申請することを念頭に、平成 26 年度に気道病変合併 RP 患者に対するトシリズマブの臨床試験プロトコルを検討した。これを基盤にして、平成 27 年度は臨床試験の実施を計画していきたい。

F. 文献

1. Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(1):129-36.
2. Kurimoto N, Inoue T, Miyazawa T, Morita K, Matsuoka S, Nakamura H. The usefulness of endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration at the lobar, segmental, or subsegmental bronchus smaller than a convex-type bronchoscope. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014;21(1):6-13.