

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授
研究協力者 吉藤 元 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 院内講師

研究要旨： IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、再燃例が多く、時にステロイド難治例も経験される。また本疾患は高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されてはいない。本研究では我国における標準的ステロイド治療後の再燃例を対象として、リツキシマブによる B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する臨床試験プロトコルを作成した。今後、本研究班の分担施設および協力施設で実現可能な医師主導治験を目指す。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の多臓器硬化性疾患である。治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、易再燃性であり、高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されてはいない。

日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」(研究開発代表者：三森経世)では、標準的ステロイド治療の再燃例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコルを作成し、有効性と安全性を検証する医師主導治験を行うことを目指している。この研究は厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」(千葉勉班長)との共同体制で進める予定であり、分担研究として報告する。

B . 研究方法

本年度は、IgG4-RD の包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準を満足し、標準的ステロイド治療後に再燃する症例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコル案を作成した。

(倫理面への配慮)

プロトコルが確立すれば、PMDA 事前相談、対面助言を経て、研究代表施設および研究協力施設における IRB の認可を得る。

C . 研究結果

添付資料の通り、「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 (案)」を作成した。

その要旨は、以下の通りである。

1. 臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験

- 1) コントロールを置かないシングルアームの open-label 試験 (第 / 相) である。
- 2) ステロイド治療後に再燃した IgG4-RD 患者を対象とする。
- 3) リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。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、ステロイドは減量プロトコルに従って漸減する。

- 4) 目標症例数は、32 例を予定する。
- 5) 治験期間： 24 週間。
- 6) 主要エンドポイント
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寛解達成率。
- 7) 副次エンドポイント
 - a. 12 週目の寛解達成率
 - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱
 - c. 有害事象の発生
 - 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
- 8) 中止基準
 - a. 観察期間（介入後 24 週間）内に再燃した場合
 - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱（ステロイドの増量、免疫抑制薬使用）
 - c. リツキシマブによる重篤な有害事象

2. 臨床試験 2：長期観察試験

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。6 か月ごとにリツキシマブ 375 mg/m²/週を 1 回から 4 回行い、最長 24 か月まで（試験 1 の開始より）延長投与する。

D. 考察

リツキシマブ（リツキサン®）はキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、当初 B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大され、わが国では難治性 ANCA 関連血管炎、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に公知申請により適応が認可された。海外では関節リウマチにも適応が認められているが、わが国での適応はない。

IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、未だ本疾患に

おけるエビデンスは少ない。

この治験プロトコル作成に先立ち、米国から日米共同臨床研究のオファーがなされたが、その内容は「二国間の多施設共同プラセボ対照（Double dummy）二重盲検第 II 相試験」であり、未治療の IgG4-RD 患者にリツキシマブとステロイドを無作為に割り付け（互いのプラセボを用いる）、1 年後の寛解導入・維持を比較するというものであった。しかし、新規患者への第一選択薬としてリツキシマブを用いるというプロトコルと、日米の体格差による投与量の違いなどから、わが国でこのプロトコルは受け入れがたいとする意見が多く、わが国独自の適応拡大を目指すプロトコルを作成することとした。

今後、このプロトコル案の brush up を図り、PMDA との相談を経て、最終的なプロトコルを完成させ、IRB の承認を得て、医師主導治験を目指す予定である。

E. 結論

ステロイド難治性・再発性の IgG4-RD にたいするリツキシマブの医師主導治験プロトコル案を作成した。今後、PMDA 事前相談、対面助言を経て、本研究班の分担施設および協力施設で実現可能な医師主導治験を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 26(1):80-6, 2016.

2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhner M,

Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7):1688–1699, 2015.

3) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 25(4):579-84, 2015.

4) Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし