

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2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験（RIN-1試験）と オープン継続試験（RIN-2試験）の進捗報告（平成30年度）

班員：田原将行¹⁾、大江田知子¹⁾、澤田秀幸²⁾、梶龍兒²⁾、藤原一男³⁾
中島一郎⁴⁾、三須建郎⁵⁾、清水優子⁶⁾、岡田和将⁷⁾、越智一秀⁸⁾
野村恭一⁹⁾、深浦彦彰⁹⁾、桐山敬生¹⁰⁾、森雅裕¹¹⁾

研究要旨

視神経脊髄炎（NMO）の再発予防薬として、未だ承認されたものはない。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは、その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によって、承認申請に至っていない現状を鑑み、我々は医師主導治験を計画した。試験デザインは、多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験であり、平成25年1月31日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26年4月21日PMDAへ治験届けを行い、5月10日より治験を開始した。希少疾患であり組入れに時間を要したが、平成31年1月Last Patient Outとなった。総括報告書の完成後、早期の承認取得へつなげたい。

研究目的

視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制を目的とする承認薬は未だ存在しない。その候補の一つである抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）の再発抑制効果を検証するために、平成25年から難治性疾患克服研究事業による医師主導治験（RIN-1試験）を計画、平成26年5月より治験を開始している。平成27年度からは、日本医療研究開発機構（AMED）による難治性疾患実用化研究事業によって、継続された。

所属：¹⁾ 国立病院機構宇多野病院臨床研究部²⁾ 神経内科、³⁾ 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、⁴⁾ 東北医科薬科大学老年神経内科学、⁵⁾ 東北大学大学院医学系研究科神経多発性硬化症治療学寄附講座、⁶⁾ 東京女子医科大学医学部神経内科学、⁷⁾ 産業医科大学神経内科学教室、⁸⁾ 広島大学病院脳神経内科学、⁹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター神経内科、¹⁰⁾ 奈良県立医科大学神経内科、¹¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

研究方法

RCT デザイン作成は、PMDA 対面助言(平成 25 年 1 月 31 日実施)を経て、プラセボ群被験者の再発リスクによる不利益を最大限低減するよう工夫した。両群ともステロイド内服量を一定の割合で漸減するデザインとし、主要評価項目は初回再発までの時間として生存時間分析を用いた。この試験デザインは、統計的検出力に優れ、効果量も推定できるメリットがあり、かつ、プラセボ群に割り付けられた症例も初回の再発のみで観察を終了できるため、被験者の不利益を最小限にすることが出来る。さらに、再発被験者および、RIN-1 試験終了者が参加可能なリツキシマブのオープン継続試験 (RIN-2 試験) を用意した。治験期間は 72 週、必要症例数は 38 名と見積もった。研究資金は、平成 25-26 年度厚生労働省科学研究費補助金、平成 27-29 年度日本医療研究開発機構による。

研究結果

全国 8 施設で被験者組入れを進め、組入れ総数 42 名、割付 / 治験薬投与が 38 名に行われた。現時点 (平成 30 年 11 月末) での再発または最終 visit での治験終了者は、36 名である。重篤な有害事象 (SAE) は、RIN-1 試験で 7 件 (緑内障の悪化、右眼内出血、腰椎圧迫骨折、右爪囲炎、複視、子宮

癌、視力低下)で、いずれも回復した。

RIN-2 試験へは、31 名が参加しており、SAE は 12 件 (大腿骨転子部骨折、急性胆管炎、尿路感染症、誤嚥性肺炎、下部消化管出血、眼瞼下垂、胆管炎、急性腎盂腎炎、視神経脊髄炎の再発の疑い (脊髄症 2 件)、薬疹、尿閉) である。視神経脊髄炎の再発として、ステロイドパルス療法が行われたものは 3 名であり、いずれも再発時のリンパ球サブセットの上昇が見られた。

結論

RIN-1 試験は、平成 31 年 1 月 Last Patient Out で観察終了となった。その後、総括報告書作成し、平成 31 年度内のリツキシマブ承認申請を目標としている。

RIN-1 試験で得られた臨床データは、NMO 再発予防薬承認のために行われている他の RCT 試験の結果と共に、MS / NMO 診療ガイドライン 2017 への重要な追加情報になると思われる。

研究危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし