

## 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）の 結果報告（令和元年度）

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

### 研究要旨

令和元年まで、視神経脊髄炎（NMO）の承認薬は存在しなかった。我々は抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブの再発予防効果を検証するための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-IDEA-C2B8）を経て、そのプロトコルを作成した。平成26年5月10日から平成29年8月15日まで組入れを行ない、42名が組入れ（4名除外）され、38名に割付/試験薬投与が行われた。リツキシマブ群で3名の脱落があった。治験期間中、プラセボ群にのみ7件の再発が認められ、Log-rankテストで有意差（ $p=0.0058$ ）が認められた。有害事象は、リツキシマブ群で134件、プラセボ群で82件あり、主にGrade1-2であった。重篤な有害事象は、8件でいずれも回復し、死亡例はなかった。本試験により、リツキシマブが抗アクアポリン4抗体陽性NMOスペクトラムにおける有効な治療薬であることが証明できた。令和元年度はNMO克服への第一歩となった。

### 研究目的

我々は、承認薬の存在しない視神経脊髄炎（NMO）の治療薬開発のため、平成25年より抗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医師主導治験（RIN-1試験）を計画した。RCTデザイン作成では、PMDA対面助言を経て、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がなされた。

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

## 研究方法

試験は全国 8 施設で実施され、治験期間は 72 週、目標症例数は 40 名とした。主な組入れ基準は、過去に抗アクアポリン 4 抗体陽性が確認されたもの、視神経炎または脊髄炎の既往があるもの、ステロイド (PSL) 5-30mg/日を内服しているものとし、PSL 以外の免疫抑制剤を使用しているものは除外された。再発の有無、PSL 量による動的割付が行われた。試験薬 (リツキシマブまたはプラセボ) は半年毎に投与され、併用された PSL は一定の割合 (1-3mg / 4 週) で漸減した。主要評価項目は、割付から初回再発までの時間 (生存時間分析) 副次評価項目は、ベースラインからの EDSS (Krutzke's expanded disability status scale) と QOSI (quantification of optic nerve and spinal cord impairment) の変化量、ステロイド減量率とした。

## 研究結果

42 名が組入れ (4 名除外) され、38 名の患者に割付 / 試験薬投与が行われた。リツキシマブ群で 3 名の脱落があったが、プラセボ群での脱落はなかった。治験期間中、プラセボ群でのみ 7 件の再発が認められ、Log-rank テストで有意差 ( $p=0.0058$ ) が認められた。副次評価項目である EDSS 変化量は、プラセボ群で  $-0.26$  (95%CI  $-0.77$  to

$0.25$ )、リツキシマブ群で  $-0.32$  (95%CI  $-0.62$  to  $-0.01$ ) と有意差はなかったが、QOSI 変化量は、プラセボ群  $0.63$  (95%CI  $-0.62$  to  $1.88$ ) と比較し、リツキシマブ群では、 $-1.16$  (95%CI  $-2.31$  to  $-0.01$ ) と有意に ( $p=0.0331$ ) 低下した。ステロイド減量率 (%) は、プラセボ群で  $65.3$  (95%CI  $51.1$  to  $79.5$ )、リツキシマブ群で  $75.1$  (95%CI  $62.4$  to  $87.9$ ) と有意差はなかった。有害事象は、リツキシマブ群で 134 件、プラセボ群で 82 件あり、主に Grade 1-2 であった。高頻度 (4 名以上) に見られたものは、インフュージョンリアクション、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、下痢であった。重篤な有害事象は、8 件でいずれも回復し、進行性多巣性白質脳症や死亡例はなかった。

## 結論

我々の医師主導治験により、リツキシマブが NMO、特に抗アクアポリン 4 抗体陽性 NMO スペクトラムにおける有効な治療薬であることが証明できた。速やかな承認申請、早期の臨床現場への還元が期待され、令和元年度は NMO 克服への第一歩となった。

## 研究危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし