

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)

に関する研究

分担研究者：田原将行

所属施設名：国立病院機構宇多野病院

研究要旨

令和元年になるまで、視神経脊髄炎 (NMO) の再発予防のための承認薬は存在しなかった。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複数報告されているものの、そのエビデンスは十分でなく、海外を含めて治験が実施されていなかった。そこで、我々はリツキシマブの承認申請を目的に、医師主導による多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検試験を計画した。試験デザインは、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-IDEDEC-C2B8) 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に工夫し、プロトコールを作成した。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。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、平成 29 年 8 月 15 日まで組入れを行なった。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 名の脱落があったが、プラセボ群での脱落はなかった。

有効性評価としての主要評価項目は、割付から初回再発までの時間 (生存時間分析) で解析された。治験期間中にプラセボ群で 7 件の再発があったが、リツキシマブ群では再発がなく、Log-rank テストで有意差 ($p=0.0058$) が認められた。安全性に関しては、有害事象がリツキシマブ群で 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、進行性多巣性白質脳症や死亡例はなかった。

本試験により、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となり得るエビデンスが得られた。令和元年度は NMO 克服への第一歩となった。

A. 研究目的

視神経脊髄炎 (NMO) は、昭和 47 年から我が国で取り組まれてきた難病対策要綱による特定疾患の一つ、多発性硬化症 (MS) に含まれていることが、NMO 特異的自己抗体 (抗アクアポリン 4 抗体) の発見により明らかとなった。平成 18 年に米国で NMO 診断基準が改定され、MS と異なる疾患であると認識されるに至ったことから、我が国でも平成 27 年より施行された難病の患者に対する医療等に関する法律 (難病法) により、特定疾患 MS から、指定難病 MS/NMO と名称が変更された。MS 治療薬は開発が進み、6 種類 7 製剤が使用可能であるが、NMO の再発抑制を目的とする治療薬の開発は遅れており、令和元年に入った時点でも、承認薬は存在していなかった。一方、NMO 再発予防薬の開発は着実に進行しており、平成 26 年 (2014 年) からプラセボ対照無作為化試験 (RCT) が複数開始され始めた。我々も、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、難治性疾患実用化研究事業による医師主導治験 (RIN-1 試験) の計画に 2013 年 9 月から着手し、2014 年 5 月から治験を開始した。

B. 研究方法

試験は、全国 8 施設の多施設共同研究として行われ、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) で漸減するデザインとした。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) を採用し、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、平成 30 年度以降は全薬工業株式会社による。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

42 名が組入れ (4 名除外) され、2014 年 5 月 10 日から 2017 年 8 月 15 日の期間に組入れを行い、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 (1 名同意撤回、1 名併用禁止薬の使用、1 名有害事象による) があつたが、プラセボ群での

脱落はなかった。

主要評価項目である初回最初までの生存時間分析においては、治験期間中にプラセボ群で7件の再発が認められ、リツキシマブ群では再発が認められなかったことから、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) であり、両群間で有意差はなかった。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。

安全性評価としては、有害事象がリツキシマブ群で 134 件、プラセボ群で 82 件あり、主に Grade1-2 であった。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 (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、無症候性大脳白質病変) 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。

D. 考察

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となり得るエビデンスが得られた。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。

E. 結論

リツキシマブは、抗アクアポリン 4 抗体陽性 NMO スペクトラム患者の再発を抑制する有効な維持療法となり得る。

F. 研究発表

(1) 国内
口頭発表 (0) 件
原著論文による発表 (1) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (2) 件

発表論文

Masayuki Tahara, Tomoko Oeda, Kazumasa Okada, Takao Kiriyama, Kazuhide Ochi, Professor Hirofumi Maruyama, Hikoaki Fukaura, Professor Kyoichi Nomura, Professor Yuko Shimizu, Masahiro Mori, Professor Ichiro Nakashima, Tatsuro Misu, Atsushi Umemura, Kenji Yamamoto, Hideyuki Sawada. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020 (in press)

学会発表

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

第37回日本神経治療学会学術集会
(2019年11月7日、パシフィコ横浜)

Clinical trial セッション：RIN-1
(Rituximab in NMO) study

シンポジウム3 演者

第31回日本神経免疫学会学術集会
(2019年9月27日、幕張メッセ、千葉)

G. 知的所有権の取得状況

なし