

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性検証試験の
継続投与試験（RIN-2 試験）

研究分担者 田原 将行	国立病院機構宇多野病院臨床研究部医長
共同研究者 大江田 知子	国立病院機構宇多野病院臨床研究部長
澤田 秀幸	国立病院機構宇多野病院副院長
岡田 和将	産業医科大学神経内科学教室准教授
越智 一秀	広島市立安佐市民病院脳神経内科部長
丸山 博文	広島大学大学院脳神経内科学教授
野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科客員教授
深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター神経内科准教授
中島 一郎	東北医科薬科大学老年神経内科学教授
三須 建郎	東北大学医学部神経内科講師
清水 優子	東京女子医科大学医学部神経内科学特命担当教授

研究要旨

我が国で行われた医師主導治験RIN-1試験（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）のオープン継続投与試験（RIN-2試験）を実施した。RIN-1試験参加38名中33名が参加し、リツキシマブ反復投与回数は3クール（中央値、最大5）、平均観察期間21.9±10.3ヶ月、平均反復投与間隔は9.5±2.5ヶ月であった。観察期間中、2例に各1回の再発があり、年間再発率は0.0331（回/人年）であった。これはRIN-1試験プラセボ群の約1/10であり、良好な有効性を示した。安全性に関しても重篤な有害事象は14件で、いずれも軽快ないし回復した。

A. 研究目的

我々は、視神経脊髄炎の治療薬開発のために医師主導治験“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）”を実施し、令和元年度の班会議で、72週間のリツキシマブ（RTX）の再発抑制効果と安全性を世界に先駆けて報告した。今回、RIN-1試験終了後に実施したオープン継続試験（RIN-2試験）の結果を報告する。

B. 研究方法

対象はRIN-1試験参加者のうち治験が終了したもの及び再発が生じたものとし、全国6施設の多施設共同研究として実施した。RTX投与は、RIN-1試験と同様の方法（375mg/m²の週1回4回反復投与、あるいは1gの隔週2回反復投与のいずれか）で行った。初回のRTX導入8週間よりステロイドは減量・中止とした。再投与のタイミングは、B細胞モニタリングを行い、リンパ球サブセットでCD19、CD20陽性B細胞のいずれかが1%以上となることを目安とした。臨床試験登録済み（UMIN000019971）。

（倫理面への配慮）

各施設での倫理委員会で承認後、実施された。

C. 研究結果

RIN-1試験参加38名中33名（87%）が参加し、2016年2月から2019年3月終了まで平均21.9±10.3ヶ月観察した。反復投与間隔は平均9.5±2.5ヶ月、反復投与回数の中央値は3クール（最大5）であった。観察期間中2例に各1回の再発があり、全体の年間再発率は0.0331（回/人年）。いずれの再発時にもB細胞の上昇がみられた。試験中断は3例、重篤な有害事象は14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、左変形性膝関節症の悪化、カンピロバクター腸炎）であり、いずれも軽快ないし回復した。進行性白質脳症や死亡例はなかった。

D. 考察

B細胞モニタリングを行うことで、RIN-1試験の6ヶ月定期投与より長い投与間隔を実現したが、薬効消失時に2例の再発を認めており、患者毎の適切な投与タイミングを見極めることが課題である。

E. 結論

RIN-2試験の再発率は0.0331（回／人年）であった。これはRIN-1試験におけるプラセボ群の年間再発率0.321（回／人年）の約1/10と良好に維持されており、RTXの長期再発抑制効果が示された。新たな有害事象はなく、安全性も保たれていた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし（投稿準備中）
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

なし