

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：(日本語) IgG4 自己抗体陽性の慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者を対象としたリツキシマブの有効性と安全性評価に関する多施設共同臨床試験

(英語) A multi-center, single-arm clinical study of the efficacy and safety of rituximab in CIDP patients with IgG4 autoantibodies

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 飯島 正博

(英語) Masahiro Iijima

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

(日本語) 名古屋大学・医学部附属病院・特任准教授

(英語) Nagoya University Hospital・Designated Associate Professor

II 研究開発の概要

(日本語)

IgG4 自己抗体陽性の慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy、以下、CIDP) は、若年発症例が多くを占め、慢性進行性の経過を呈する。また既存治療 (ステロイド・血漿浄化療法・免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin、以下、IVIg)) に抵抗性を示すため日常生活を高度に障害し、患者は食事や着衣に困難を伴い、移動に車椅子や介助を余儀なくされる。現行では長期間・高用量のステロイド維持や頻回の血漿浄化療法により小康を得ることが期待されるが、前者は副作用のため、また後者は効果が一時的で治療ごとに1ヵ月以上の入院加療を要する上、長期間にわたる治療継続は安全性から困難である。とくにIVIgの有効性は極めて乏しく、これらの背景より新規治療開発の必要性は極めて高い。一方、リツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、リツキシマブ) は週1回/クール、計4クルールの投与で治療が完了し、以後1年以上にわたり抗体産生に関わる形質細胞の前駆B細胞を選択的に抑制することで、病因 (自己抗体産生) を上流から遮断することを可能にする分子標的薬である。

本研究開発は、いずれも豊富なCIDP治療実績を有するとともに、地域的重複のない研究機関による治験体制を構築した。分担機関としては、下記PMDAからの症例数増加の指摘も踏まえ、九州大学も加えることとし、千葉大学、山口大学も含めた。平成30年度に、IgG4自己抗体陽性のCIDPに対する患者を対象としたリツキシマブ点滴静注投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同臨床試験の治験実施計画書案を作成し、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、PMDA) のレギュラトリーサイエンス戦略相談として、事前面談を経て、対面助言を同年8月24日に完了した。ただし、「難治性CIDP患者を対象とした本剤の開発の早期にあたる本試験において対象患者を限定することは適切ではなく、計画している臨床試験においては、IgG4サブクラス自己抗体陰性CIDP患者を含め、難治性CIDP患者におけるリツキシマブの有効性について幅広く探索する」旨、並びに「対照群を置いた二重盲検比較試験とすることが適切と考える」旨のPMDAの見解を踏まえ、目標症例数が当初予定の10例から25例へと増加した。治験薬の有効性判定には、治療前後の運動スケール (adjusted INCAT disability scale) の改善度で、副次項目や探索的項目として臨床的重症度 (握力、R-ODS)、髄液タンパク濃度、IgG4自己抗体力価、細胞マーカー (CD3/19/20)、血中リツキシマブ濃度と中和抗体等の経時変動、治療抵抗性 (二次性軸索変性) 評価として神経伝導検査による複合筋活動電位 (CMAPs) の変化と血清ニューロフィラメント濃度を測定することとした。自己抗体測定はELISA法に抛り、これらとcell-based assay法との感度・特異度の同等性検証は、すでに分担研究者 (海田) らによる二施設間の陽性サンプル盲検比較で完了しており (Kadoya M, et al. 2016. *J Neuroimmunol*)、当該測定法で患者の選定を行った。

説明文書等の治験関連文書 (各種SOP・統計解析計画書等) や電子的臨床検査情報収集 (EDC) システムの整備に加え、治験実施体制 (治験事務局・データマネジメント・モニタリング・監査・生物統計・クリニカルリサーチコーディネーター・治験薬管理等) の構築を完了した。名古屋大学医学部附属病院の治験審査委員会 (IRB) の審査を平成30年12月に受けた後、承認を取得した上で治験計画届を平成31年1月に行った。その後、治験薬の輸入を行い、や割付、防衛医科大学校で一括して測定するIgG4自己抗体に関わるサンプル輸送や測定法の確認も完了した。分担研究者らとのキックオフミーティング等の準備も完了し、臨床試験登録 (jRCT: 2041180037、UMIN:

000035753、ClinicalTrials.gov: NCT03864185) も完了した上で、平成 31 年 3 月に名古屋大学で 1 例目の登録を行った。分担機関である千葉大学、山口大学及び九州大学も含め、いずれも平成 31 年 3 月に IRB に諮り、承認取得を完了した。また、同年 3 月にシステム監査を行ったが、特段の問題点は指摘されなかった。

スクリーニング期間を経て、令和元年度から組み入れた第 1 例目について、5 月中旬に投与を開始し、その後定期的に組入れを推進した。関係者とは、定期的な web 会議を実施したり、組入れ状況を記載したレターを発行し、情報共有を図った。組入れ初期に登録進捗が滞ったため、国立大学病院長会議の仕組みや各種関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会、日本末梢神経学会、日本神経治療学会）の協力を得て各学会 HP から治験実施について案内を出すなど、さらなる組入れの促進を進めたところ目標症例数である 25 例の組み入れを完了した。その後の治験薬投与も順調に完了し、安全性に関しても、治験を推進する上で特段大きな問題は特段起きていない状況である。ただし、二重盲検試験であるため、有効性に関する解析は行っていない。

本研究の特色として、IgG4 サブクラス自己抗体陽性 CIDP は非常に希少であるため、本治験結果を踏まえた早期承認を当初より視野に入れ、PMDA と対面助言を行い、治験デザインを確定した上で、二重盲検比較試験を医師主導治験として実施した。現在、目標とする全例（25 例）の投与が完了しているが、既に一定の有効例も経験しており、最終症例の観察期間は令和 3 年第 1 四半期に完遂の予定で、その後、データを固定する見込みである。令和 3 年度内に統計解析報告書及び総括報告書を完成させ、試験成績を踏まえ全薬工業株式会社と共に製造販売承認申請の可能性について、引き続き PMDA と議論を行う予定である。

(英語)

IgG4 autoantibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a phenotype resistant to existing therapeutics (corticosteroids, plasmapheresis, and IVIg) and severely disrupt daily life. Currently, while long-term and high-dose corticosteroid maintenance or frequent plasma exchanges might bring a favorite course, the former is associated with side effects, and the latter requires hospitalization for an extended period; long-term disease control is difficult. In particular, the efficacy of IVIg is inferior, and the need to develop novel therapies has been critical.

Rituximab, our investigational drug, can be administered once a week for four courses to complete the treatment and selectively suppress the CD20 positive B cells that produce various antibodies for the long term. Hence, we decide to determine the efficacy of rituximab for mainly IgG4 autoantibody-positive CIDP. The primary endpoint is improvement in functional outcome assessed using the adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Disability Scale (INCAT) score at 26, 38, or 52 weeks after the start of treatment with rituximab in patients with CIDP and anti-paranodal protein antibodies. The secondary and explorative endpoints are nerve conduction study (CMAPs, motor CV, and DL), grip strength by Matin vigorimeter, R-ODS, Medical Research Council Sum Score, CSF protein, IgG4 autoantibody titer, CD marker (CD3/19/20), and serum NF-L, etc.

After the PMDA consultation meeting and the Nagoya University Hospital IRB review in December 2018, we submitted the Clinical Trial Notification in January 2019. The four investigational sites (Nagoya University, Chiba University, Yamaguchi University, and Kyushu University) share responsibility for the induction and evaluation. The National Defense Medical College measures IgG4 autoantibodies and IgG subclasses by ELISA. Besides, we also completed the public registration (jRCT: 2041180037, UMIN: 000035753, ClinicalTrials.gov: NCT03864185). Finally, we registered the first case at Nagoya University in March 2019.

Since IgG4 subclass autoantibody-positive CIDPs are extremely rare, we conduct a double-blind comparative study as a investigator-initiated clinical trial. Currently, the drug administration has been completed in all targeted cases (25 cases). Still, many practical cases have been experienced. We are going to complete the final evaluation up to the end of second quarter in 2021. After that, we will fix whole data of this trial and statistic procedures will finalize in the second half of 2021, and a summary report will be completed by the end of 2021. Based on the study results, we will plan to discuss the possibility of submitting a new drug application with Zenyaku Kogyo Co.