

【報告様式 A】

課題管理番号: 21lk0201143h0001 作成／更新日:令和 4 年 5 月 18 日

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

公開

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：令和 3 年 4 月 1 日～令和 4 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） 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・医学部附属病院 先端医療開発部
・特任准教授

（英 語） Tokai National Higher Education and Research System Nagoya University・

Nagoya University Hospital, Department of Advanced Medicine

・ Designated Associate Professor

II 研究開発の概要

(和文)

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy、以下、CIDP) において、既知の自己抗体の大半は IgG4 サブクラス優位の抗 neurofascin-155 抗体 (以下、抗 NF155 抗体) であり、この自己抗体陽性の CIDP は若年発症例が多く、亜急性もしくは緩徐進行性の経過を呈する。また、CIDP における既存治療 (ステロイド・血漿浄化療法・経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin、以下、IVIg)) に抵抗性を示す難治例であり、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など日常生活 (ability of daily life, ADL) が高度に障害される。現状では高用量ステロイドの長期に及ぶ継続投与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、後者は 1 クールの治療に少なくとも 1 ヶ月の入院加療を要すうえ、自己抗体産生の抑制は望めないことから効果が一時的であるとともに、長期にわたる頻回の間欠治療は安全性から困難である。また、IVIg の有効性は極めて乏しいことから難治性 CIDP に対する新規治療開発の必要性は極めて高い。これに対し、本研究開発の治療薬であるリツキシマブ (遺伝子組換え) (以下、リツキシマブ) は、週 1 回/クール、計 4 クールの入院もしくは外来で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へ分化する成熟 B 細胞を選択的に抑制する分子標的薬であり、病因である自己抗体産生を上流から遮断できる。

本研究開発では、豊富な CIDP 治療実績を有するとともに、地域的重複のない医療機関による治験体制を構築したうえで (名古屋大学、千葉大学、山口大学、九州大学)、2019 年 3 月より医師主導治験を開始した (jRCT: 2041180037、UMIN: 000035753、ClinicalTrials.gov: NCT03864185 ; JMIR Res Protoc 2020; 9(4): e17117)。治療薬の有効性判定として、主要評価項目は治療前後の運動評価スケール (adjusted INCAT disability scale) の改善度に設定し、副次評価項目として、臨床的重症度 (握力、R-ODS、MRC Sum Score)、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、神経伝導検査所見、血清ニューロフィラメント濃度について、それぞれ経時的変動を評価することとした。また、治療抵抗性の原因として想定される二次性軸索変性は、複合筋活動電位 (CMAPs) と探索的項目である血清ニューロフィラメント濃度の経時変動から評価した。これらの試験デザインは、医薬品医療機器総合機構 (以下、PMDA) との対面助言を踏まえて設定した。IgG4 サブクラス自己抗体陽性 CIDP 患者に対しては、二重盲検でプラセボとの比較を、また参照群として IgG4 サブクラス自己抗体陰性 CIDP 患者に対しては、非盲検でリツキシマブが投与することとされた。また、各評価ポイントにおける血清中の自己抗体を ELISA 法により測定することとした。

2019 年 3 月から組入れを開始し、2021 年 6 月に最終症例の観察期間が終了し、2021 年度内に医師主導治験を完遂した。研究開発期間においては定期的に関係者で web 会議を実施し、情報共有を図るとともに本年度も班会議により治験結果を共有し議論を行った。2021 年度内に承認申請を見据え SDTM・ADaM データセットを固定し、そのデータに基づき、統計解析報告書及び総括報告書を完成させた。安全性の評価では、治療薬に起因する副作用として大きな問題は特段認め

られず、有効性は当初設定していた有効性基準が達成された。

CIDP は希少疾患である上、本医師主導治験の対象とされた治療抵抗性の CIDP 患者は、さらに症例数が少なくなることから、本治験成績を踏まえた早期承認が可能であるか、試験成績を踏まえ、本治験の治験薬提供者である全薬工業株式会社と共に、適応拡大に係る承認申請の可能性について PMDA と 2022 年 3 月の総括報告書固定前に事前面談を行ったが、固定した総括報告書を再度提出し、改めて議論を行うこととなった。

さらに、自己抗体測定は、国内外ともに利便性に優れ、広く採用されている ELISA 法により施行したが、AMED からの追加支援を得て、同一凍結保存血清を用いてより感度に優れるとされる Cell Based Assay (CBA) 法でも自己抗体測定を行うとともに、新たな自己抗体の標的抗原とされる抗 neurofascin-186 抗体（以下、抗 NF186 抗体）についても追加で評価を実施した。その結果、既存 ELISA 法との高い相関関係を得るとともに、リツキシマブ投与後の時系列評価ポイントでの測定結果から実薬群において mean fluorescence intensity (MFI) の下降傾向が示された。なお、CBA 法による評価からも抗 NF155 抗体が自己抗体の全例を占め、Contactin-1 及び NF186 に対する自己抗体は検出されないことを確認した。

(英文)

In chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), the most known autoantibodies are IgG4 subclass-dominant anti-neurofascin-155 (NF155) antibodies. CIDP often presents in young patients with a subacute or slowly progressive course. CIDP patients are refractory to existing treatments (corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulin (IVIg)) and have difficulty in daily life. Currently, it is expected that long-term continuous administration of high-dose corticosteroids and frequent plasma purification therapy will bring a lull in the disease. Still, the former requires at least one month of hospitalization for one course of treatment due to side effects. The latter does not suppress the production of autoantibodies, so the efficacy is temporary, and frequent intermittent therapy over a long period is problematic from the standpoint of safety. In addition, the effectiveness of IVIg is inferior because it does not suppress autoantibody production. In addition, the efficacy of IVIg is extremely low, so there is a great need to develop a new treatment for refractory CIDP. In contrast, rituximab (genetical recombination) ("rituximab"), the investigational drug in this research and development project, is a molecular-targeted drug that selectively suppresses plasma cell progenitor B cells involved in antibody production for more than one year after treatment is completed with a total of four weekly courses of inpatient or outpatient administration. It can block the production of autoantibodies from the upstream.

In this research and development, a clinical trial network was established by research institutes (Nagoya University Hospital, Chiba University Hospital, Yamaguchi University Hospital, and Kyushu University Hospital) with rich experience in the treatment of CIDP and with no regional overlap. In March 2019, we started investigator-initiated clinical trial (jRCT: 2041180037, UMIN: 000035753, ClinicalTrials.gov: NCT03864185; JMIR Res Protoc 2020; 9(4): e17117). The primary endpoint in efficacy of the investigational drug was determined by the degree of improvement in the adjusted INCAT disability scale before and after treatment, with the following secondary endpoints: clinical severity (grip strength, R-ODS, MRC Sum Score), CSF protein concentration, IgG4 autoantibody titer by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), cell markers (CD3/19/20), blood rituximab concentrations and neutralizing antibodies, and nerve conduction findings, serum neurofilament concentration, respectively, were evaluated for changes over time. In addition, for secondary axonal degeneration, a possible cause of treatment resistance, we confirmed the variation over time of compound muscle action potentials (CMAPs) and serum neurofilament concentration, an exploratory item. Based on consultation meeting with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), the study design was fixed to widely targeting refractory CIDP, including autoantibody-negative cases, and the investigator-initiated clinical trial was completed within FY2021. Web meetings were held regularly with related parties to share information during the research and development period. The clinical trial results were shared and discussed at the group meetings this fiscal year. The safety and efficacy evaluations were conducted appropriately, no significant side effects caused by the investigational drug were observed during the R&D period, efficacy criterion was met, and the clinical trial was completed within the scheduled time frame. We prepared the

SDTM/ADaM data set and completed the statistical analysis report and summary report based on the fixed data to apply for approval.

CIDP is a rare disease, and refractory cases are extremely rare. Based on the study results, we will plan to discuss with PMDA the possibility of applying for approval of a partial change in biological product with support from Zenyaku Kogyo Co., Ltd.

With additional support from AMED, we also evaluated serum anti-NF155, anti-contactin-1 (CNTN1), and anti-neurofascin-186 (NF186) antibodies using the Cell Based Assay (CBA) method, which is considered more sensitive than ELISA. The results showed a high correlation with ELISA and a downward trend in mean fluorescence intensity (MFI) in the drug group based on measurements at the evaluation points after rituximab administration. CBA also confirmed that anti-NF155 antibodies accounted for all cases, and no patient with Contactin-1 or NF186 was detected in this study.