

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）顕微鏡的多発血管炎および多発血管炎性肉芽腫症に対するトシリズマブの有効性、安全性、薬物動態に関する医師主導治験

（英語）Efficacy, safety, and pharmacokinetics of tocilizumab in patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis

研究開発実施期間：令和 2年 4月 1日～令和 5年 3月 31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）針谷 正祥

（英語）Harigai Masayoshi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）学校法人東京女子医科大学・医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野・教授

（英語）Professor, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

II 研究開発の概要

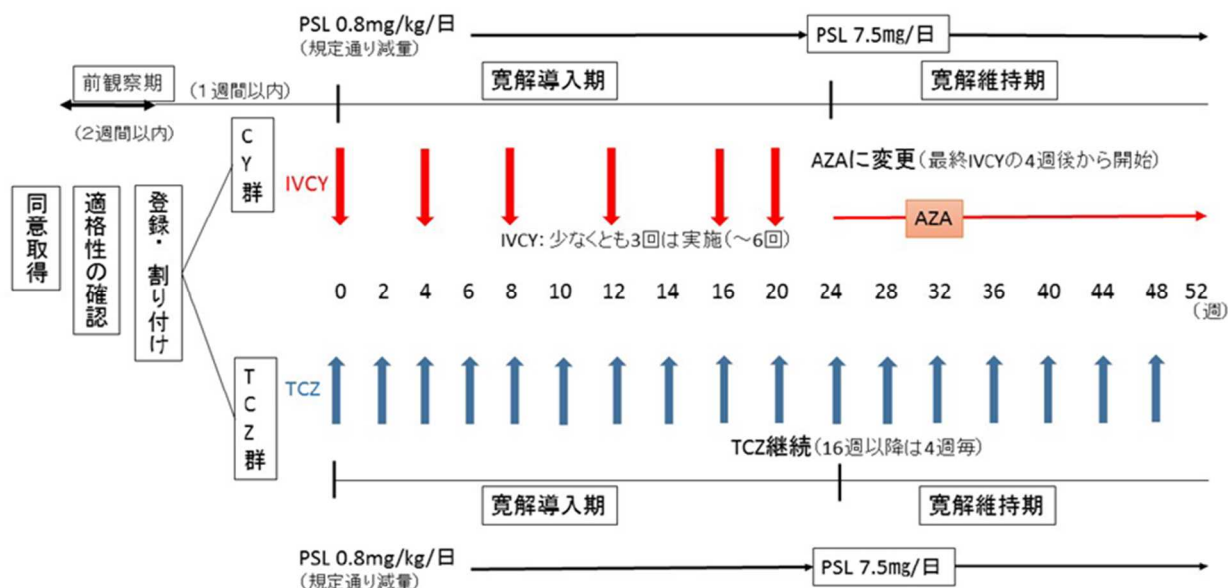
研究開発の意義・目的・方法

顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis; MPA）および多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis; GPA）では、IL-6がその病態形成に重要な役割を担っていることが既報および研究開発代表者（以下代表者）らのデータから示唆され、IL-6/IL-6受容体システムを治療標的とする特異的な治療法の有効性が期待される。ANCA関連血管炎の寛解導入治療には副腎皮質ステロイド（GC）＋静注シクロホスファミドパルス（IVCY）またはGC＋リツキシマブが推奨されているが、TCZ使用により、併用GCをより低用量に抑えたGCに依存性の低いAAV治療体系を構築できる可能性が期待される。

本研究開発では、初発・再発を問わず疾患活動性の高い顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis; MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis; GPA）患者に対するトシリズマブ（TCZ）点滴静注＋副腎皮質ステロイド（GC）の有効性を、本邦での標準治療のひとつである静注シクロホスファミドパルス（IVCY）＋GCと比較検討し、安全性と薬物動態を確認する医師主導治験を実施し、TCZのMPA、GPAの効能効果の薬事承認に必要なデータを取得し、治験総括報告書を作成・提出することを目的とした。MPA、GPA患者は、TCZ群、IVCY群にランダムに割り当てられる。必要症例数は各群24例。主要評価項目は、20週と24週でのBirmingham Vasculitis Activity Score v3 = 0、および24週のプレドニゾロン（PSL）投与量7.5 mg/日の達成である。TCZ群では、TCZは16週目まで2週毎、以降は4週毎に投与される。IVCY群では3～6回のIVCYの後、アザチオ

プリンが 52 週まで投与される。PSL はいずれの群でも 0.8 mg/kg/日 で開始、スケジュールに従って減量される。副次評価項目は、52 週までの安全性と有効性である。

本治験で TCZ の有効性が示されることで MPA、GPA に対して世界で初めて TCZ が承認される。TCZ が新しい標準的寛解導入療法および維持療法として位置付けられ、第一選択療法として使用されることが期待される。



図：治験のフローチャート

本治験は日本医師会治験促進センターの臨床研究・治験推進研究事業における 2017 年度、2018 年度、2019 年度の研究課題として採択され、被験者登録を 2018 年 7 月より開始したが、当該事業が 2020 年 3 月に終了したため、被験者登録は 2019 年 9 月に一時中断された。中断時の登録数は 13 例であった。2020 年 4 月に AMED 臨床研究・治験推進研究事業にて採択され、登録を再開した。目標症例登録数は 48 例 (full analysis set 解析に必要な治験薬投与症例数としては 44 例) である。

研究開発成果

1) 研究参加施設と被験者登録

2020 年 4 月以降、被験者登録を再開したが、新型コロナウイルス感染症の流行と重なってしまった結果、医療機関側の入院制限、受診抑制、被験者および家族の不安感などの影響のため、被験者登録が大幅に遅延した。登録の遅れを解決するため、実施医療機関として 5 施設の追加を行い、14 施設 15 診療科から 19 施設 20 診療科に拡大した。また、当初、2021 年 7 月までに目標登録数を達成する予定であったが、最終的に登録期間を 2022 年 8 月末まで延長した。登録の遅れに対応すべく、3 - 4 か月ごとに治験調整事務局、治験実施医療機関の担当者および CRC、株式会社 CTD、EP クルーズ株式会社、中外製薬株式会社が参加するウェブ会議を開催し、登録促進策を共有した。その結果、40 名が登録され 39 名が適格、うち 1 例が治験薬投与前中止、38 例が治験薬投与を受けた。

2) 関連製薬企業の協力・連携

本治験では、トシリズマブ、シクロホスファミド、アザチオプリン の 3 薬剤を治験薬として使用するため、中外製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社と覚書を締結し、各社から治験薬および安全性情報の提供を受けた。本医師会治験促進センターの臨床研究・治験推進研究事業採択時から、本治験で得られるデータを用いた薬事申請が可能な買には中外製薬株式会社が申請することを同社との間で合意し治験を開始した。

3) 治験実施体制

研究開発代表者の施設に株式会社 CTD の協力のもと治験調整事務局を設置した。CRO として EP クルーズ株式会社と契約し治験を実施した。治験薬管理・発送、臨床検査、統計解析を外注した。治験実施施設は上記 1)に記載の通りである。

4) 登録症例での治験実施

プロトコールおよび GCP 省令に則って適切に治験が実施されている。最終登録日は令和 4 年 8 月 19 日であり、同患者のフォローアップは令和 5 年 10 月（治験薬投与終了後の採血を 2 か月後に実施するため）に終了予定である。安全性情報管理およびモニタリングと監査は GCP 省令に基づいて適切に実施し、データマネジメントは EP クルーズ株式会社と治験調整事務局が協力して実施している。データ固定は令和 5 年 12 月の予定である。

5) 総括報告書作成準備

上述の通り本治験の研究成果である総括報告書作成は令和 5 年度末の予定であるが、令和 4 年度に症例検討会開催準備を進めた。

Significance, purpose and methods of research and development

In microscopic polyangiitis (MPA) and granulomatosis with polyangiitis (GPA), IL-6 plays an important role in the pathogenesis of the disease, according to previous reports and data from the principal investigators. Glucocorticoid (GC) plus intravenous cyclophosphamide pulse (IVCY) or GC plus rituximab are recommended for remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis. However, the use of TCZs is expected to have the potential to establish a less GC-dependent AAV treatment regimen. In this study, the efficacy and safety of intravenous TCZ plus GC in patients with MPA and GPA with high disease activity is compared with that of IVCY plus GC, which is one of the standard treatments in Japan, to obtain regulatory approval of TCZ for MPA and GPA.

Patients with MPA and GPA are randomly allocated to the TCZ and IVCY groups. The number of patients required is 24 in each group. The primary endpoint is achievement of Birmingham Vasculitis Activity Score v3 = 0 and a prednisolone (PSL) dose of 7.5 mg/day at week 20 and 24. In the TCZ group, TCZ is given every 2 weeks until week 16 and every 4 weeks thereafter. In the IVCY group, azathioprine is given after 3-6 IVCYs until 52 weeks; PSL is started at 0.8 mg/kg/day in both groups and reduced according to schedule. Secondary endpoints are safety and efficacy up to 52 weeks. The target number of patients enrolled is 48 (44 as the number of patients administered the study drug required for the full analysis set analysis). The efficacy of TCZ in this trial will lead to the world's first approval of TCZ for MPA and GPA; it is expected that TCZ will be positioned as the new standard remission induction and maintenance therapy and used as one of the first-line therapy.

1) Study participating sites and subject enrolment

We added five additional sites as implementing medical centres, bringing the total number of sites from 14 sites and 15 departments to 19 sites and 20 departments. In addition, although the initial plan was to achieve the target number of registrations by July 2021, the registration period was eventually extended to the end of August 2022.

2) Cooperation and collaboration with relevant pharmaceutical companies

In order to use TCZ, CY and azathioprine as investigational drugs in this clinical trial, a memorandum of understanding was concluded with relevant pharmaceutical companies, and investigational drugs and safety information were provided by each company. Chugai Pharmaceutical Co Ltd has agreed to apply for regulatory applications using the data obtained from this clinical trial.

3) Clinical trial implementation

A Clinical Trial Coordination Secretariat was set up at the site of the Principal Investigator with the cooperation of CTD Ltd. The management and dispatch of investigational drugs, clinical testing and statistical analysis were outsourced.

4) Implementing the clinical trial in registered cases

The clinical trial is being implemented appropriately in accordance with the protocol and GCP ordinance. The last day of

enrolment was 19 August 2022, and the follow-up of the patients is scheduled to be completed in October 2023 (as blood sampling will be conducted two months after the end of the study drug administration). Safety information management, monitoring and auditing are being conducted appropriately in accordance with GCP ordinances, and data management is being carried out in cooperation with EP Cruise Ltd. and the Clinical Trial Coordinating Secretariat. Data will be fixed in December 2023.

5) Preparation of the comprehensive report

As mentioned above, the preparation of a comprehensive report, which is the research results of this clinical trial, is scheduled for the end of 2023.