

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 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Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照無作為化試験

2. 研究開発代表者： 田原将行
国立病院機構宇多野病院臨床研究部 神経内科/リハビリテーション科医長

3. 研究開発の成果

視神経脊髄炎（以下、NM0）は、主に脊髄や視神経に再発性病変を生じる免疫性神経疾患である。2005年抗アクアポリン4抗体の発見により診断精度は向上したが、治療薬の開発は不十分である。リツキシマブは、NM0に対する再発予防効果が報告されているものの、海外を含めて治験が実施されていないことから承認申請に至らず、今回、医師主導治験を計画した。デザインは、多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験であり、医薬品医療機器総合機構の対面助言（P2764-IDEC-C2B8）を経て、そのプロトコルを作成した。

平成25年度の難治性疾患克服研究事業では、治験届けの準備をした。すなわち、当院の初回治験審査委員会（以下、IRB）の準備、治験実施体制の確立を行った。開発業務受託機関と委託契約完了し、GCPモニタリング業務やEDCなどのデータベースマネジメント業務等を委託した。盲検化に必要な一部の検査項目を外部委託とし、医師主導治験保険の契約、治験薬提供者である全業工業との契約（被験薬の無償提供・搬送、負担軽減費）、安全性の観点から独立データモニタリング（京都大学内）設置を行った。治験実施機関は4施設から開始し、生物統計家（後藤雅史）も加わった。3月に治験登録（UMIN000013453）を行った。

平成28年度の難治性疾患実用化研究事業では、宇多野病院の初回IRBによる審査（4月17日）を経て、4月21日PMDAへ治験届けを行った。5月10日より治験開始となり最初の症例組み入れ（6月30日）となった。各治験実施機関でも、初回IRB審議を完了し、更に2施設（埼玉医科大学総合医療センター、広島大学）追加した。

本年度は、引き続き被験者募集を継続した。埼玉医大は、10月15日初回IRB審議が終了、12月最初の被験者組み入れを開始した。更に、治験実施施設2施設の拡充を行った。奈良医科大学（治験責任医師：桐山敬生）は、12月22日初回IRB審議を終了、2016年3月に最初の被験者組み入れを達成した。千葉大学（治験責任医師：森雅裕）は、IRB準備を行った。合計の被験者は、昨年度の8名から23名（平成28年4月末時点で26名）となった。平成28年度でも引き続き募集を行う予定である。

安全性情報では、今年度の再発は2件あり、いずれも急性期治療（ヌメロイドパルス）により重篤な後遺症を残さず軽快した。初発の再発に関して、独立データモニタリング委員会が開催され、治験の継続には問題がないと判断された。2名ともオープン試験であるRIN-2試験への参加を希望された。重篤な有害事象は、今年度2件（右爪囲炎、複視）あり、それぞれ軽快、回復した。これまでの合計は5件となっている。

希少疾患である難病患者に、効率的に治験情報を提供出来る仕組みが未整備であることがリクルートの障害であった。平成26年3月当研究班のホームページを開設しているが情報発信としては弱く、今年度7月NHK全国ニュースで取り上げられたことが大きなプラスの要因となった。8月全国の神経内科専門医（4973名）に向けて治験情報の郵送を行い、NM0患者情報のWeb登録を促したが、多忙な医師の作業での実用化は困難であった。また、難治性疾患政策研究事業（エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班）との合同班会議で、神経免疫の専門家へ治験周知を行い、都道府県レベルで、講演会による情報発信（京都、滋賀、神戸）を行った。ヌメロイドの影響は全国レベルで効果的であるが、一時的で安定した方法とは言えず、難病患者に公平（利益相反管理含む）かつ持続的な情報発信の方法を確立することが、難病患者を対象とした治験では重要と考えられる。また、診療状況の変化、すなわち本治験で除外基準となる免疫抑制剤の使用が保険適応外で使用されるようになってきたことも障壁となったのは否めない。予想よりやや進行が遅れているが、治験終了は平成29年末、平成30年3月に総括報告書完成すると、6月には承認申請が可能である。

4. その他
特になし