

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial
to determine the efficacy of rituximab against a relapse of
neuromyelitis optica spectrum disorders with anti-aquaporin 4 antibody
- 研究開発担当者 (日本語) 田原将行、国立病院機構宇多野病院、医長
所属 役職 氏名 : (英語) Hideyuki Sawada, Utano National hospital, chief
- 研究開発担当者 (日本語) 澤田秀幸、国立病院機構宇多野病院、副院長
所属 役職 氏名 : (英語) Hideyuki Sawada, Utano National hospital, Vice-president
- 研究開発担当者 (日本語) 大江田知子、国立病院機構宇多野病院、臨床研究部長
所属 役職 氏名 : (英語) Tomoko Oeda, Utano National hospital, Director of clinical research
center
- 研究開発担当者 (日本語) 藤原一男、福島県立医科大学・多発性硬化症治療学講座・教授
所属 役職 氏名 : (英語) Kazuo fujihara, Fukushima medical university, professor
- 研究開発担当者 (日本語) 中島一郎、東北大学・大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座
神経内科学分野、准教授
所属 役職 氏名 : (英語) Ichiro Nakashima, Tohoku University Graduate school of Medicine,
associate professor
- 研究開発担当者 (日本語) 清水優子、東京女子医科大学医学部神経内科学、准教授
所属 役職 氏名 : (英語) Yuko Shimizu, Tokyo Women's Medical University, associate professor

研究開発担当者 (日本語) 岡田和将、産業医科大学神経内科学教室、准教授
所属 役職 氏名 : (英語) Kazumasa Okada, University of occupational and environmental Health,
associate professor

研究開発担当者 (日本語) 越智一秀、広島大学病院脳神経内科学、診療講師
所属 役職 氏名 : (英語) Kazuhide Ochi, Hiroshima University Hospital, assistant professor

研究開発担当者 (日本語) 野村恭一、埼玉医科大学総合医療センター神経内科、教授
所属 役職 氏名 : (英語) Kyoichi Nomura, Siatama Medical center, Professor

研究開発担当者 (日本語) 深浦彦彰、埼玉医科大学総合医療センター神経内科、教授
所属 役職 氏名 : (英語) Hikoaki Fukaura, Siatama Medical center, associate Professor

研究開発担当者 (日本語) 後藤雅史、国立病院機構京都医療センター総合内科、医師
所属 役職 氏名 : (英語) Masashi Goto, Kyoto National Hosital, physician

研究開発担当者 (日本語) 桐山敬生、奈良県立医科大学神経内科、助教
所属 役職 氏名 : (英語) Takao Kiriyama, Nara Medical University, assistant Professor

研究開発担当者 (日本語) 森雅裕、千葉大学大学院医学研究院、准教授
所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Mori, Chiba University, associate professor

実施期間 : 平成 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

【目的】

視神経脊髄炎（NMO）は、抗アクアポリン4抗体（抗体 AQP4 抗体）の発見後、類似した臨床像を示す多発性硬化症（MS）とは異なる病態が明らかとなり、治療薬についても MS と異なるものが求められるようになった。抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、NMO の再発予防効果を有するとの複数の報告があるものの、これらは観察研究や単群試験結果に基づいたもので、ランダム化比較試験（RCT）は実施されておらず、エビデンス不十分であることから薬事承認には至っていない。

【方法】

NMO に承認薬が存在しない中、リツキシマブの再発抑制効果を検証する医師主導治験（RIN-1 試験）を計画、2014 年 5 月より治験を開始した。RCT デザイン作成は、PMDA 対面助言を経て、プラセボ群被験者の再発リスクによる不利益を最大限低減するよう工夫した。主要な選択基準は、抗 AQP4 抗体陽性、脊髄炎または視神経炎の既往、ステロイド内服中（プレドニゾロンとして 5mg 以上）、総合障害度（EDSS スコア）7 以下などである。両群はランダム割付され、共にステロイド内服量を一定の割合で緩徐に漸減する。主要評価項目は初回再発までの時間として生存時間分析を用いた。この試験デザインは、統計的検出力に優れ、効果量も推定できるメリットがあり、かつ、プラセボ群に割り付けられた症例も初回の再発のみで観察を終了できるため、被験者の不利益を最小限にすることが出来る。さらに、再発被験者および、RIN-1 試験終了者が参加可能なリツキシマブのオープン継続試験（RIN-2 試験）も用意した。治験期間は最大 72 週、必要症例数は 40 名と見積もった。臨床試験登録（UMIN000013453）がなされている。

【結果】

全国 8 施設で被験者組入れを進め、36 名の割付が終了、RIN-2 試験に 20 名が参加している。最初の再発症例は独立データモニタリング委員会（IDMC）を開催し安全性を確認し治験を継続している。重篤な有害事象は 5 件でいずれも軽快／回復している。

【結論】

組み入れは目標数に達し、治験継続中である。引き続き、再発への速やかな対応を行っていく。順調にいけば、2019 年頃の薬事承認となる見込みである。

Background

Neuromyelitis optica (NMO) is a disorder distinct from multiple sclerosis, and is characterized by the presence of anti-aquaporin4 (AQP4) antibody. Rituximab (RTX), which is a monoclonal antibody against CD-20, is recommended as immunotherapy in guidelines, however, the rationale is based on the results of observational or single-arm studies.

Objective

To confirm prophylactic effects of RTX against NMO relapse, we conducted RIN-1 study as a randomized placebo-controlled (RCT) study.

Patients and Methods

The RIN-1 study was designed in accordance with the Pharmaceutical and Medical Device Agency Japan. The main inclusion criteria were NMO patients with positive anti-AQP4 antibody, a history of myelitis or optic neuritis, under treatment with >5mg oral prednisolone (PSL), and EDSS < 7. Study participants were randomly assigned to RTX or placebo groups and both were administered oral PSL, which dose was reduced gradually in accordance with the protocol. The primary outcome measure was the time to first relapse from randomization. The observation period was up to 72 weeks and the number of required participants was estimated at 40. (Clinical Trial Registration Number: UMIN 000013453) For participants who have completed RIN-1 study and have been stable for at least 4 weeks if having relapses in the RIN-1 study, an open-label extension study (RIN-2 study) is prepared.

Results

This trial is now ongoing at eight sites in Japan. Thirty-six participants in RIN-1 study and twenty participants in RIN-2 study have been enrolled and no unexpected adverse effects have been reported up to now. Study complete and data analysis is planned in 2019.

Conclusion

This trial is the world's first RCT for NMO, using a unique design whereby the risk of recurrence is kept to a minimum.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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～進捗状況と安全性情報（再発例の検討含む）～，田原将行，澤田秀幸，大江田知子，藤原一男，中島一郎，清水優子，岡田和将，越智一秀，野村恭一，深浦彦彰，小島美紀，桐山敬生，森雅裕，後藤雅史，厚生労働省難治性疾患（神経免疫疾患）政策および実用化研究班 平成28年度 合同班会議 口頭，2017/1/18-19、東京.
2. RIN-1 試験の進捗状況と安全性情報，田原将行，難治性疾患実用化研究事業、免疫アレルギー性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）2016年度合同成果報告会 ポスター，2017/2/10，東京.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願