

医師主導治験において、
全身性強皮症に対する B 細胞除去療法の長期(48 週間)にわたる有効性と安全性を確認

1. 発表者：

吉崎 歩（東京大学医学部（皮膚科学）／東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師）

江畑 慧（東京大学医学部附属病院 皮膚科 助教）

佐藤 伸一（東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学／東京大学医学部附属病院 皮膚科 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 医師主導治験（注 1）として行われたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（注 2）により、全身性強皮症に対するリツキシマブを用いた B 細胞（注 3）除去療法の 48 週間にわたる有効性と安全性が確認されました。
- ◆ 治験として行われた全身性強皮症に対するリツキシマブの臨床研究において、48 週間（およそ 1 年間）の長期データが得られたのは、世界で初めてのことになります。
- ◆ この医師主導治験における 24 週目までの結果によって、リツキシマブは全身性強皮症の新たな治療薬として 2021 年に保険承認されましたが、今回、より長期間の有効性と安全性が示されたことは、患者と医師が治療法を選択する際の一助となります。

3. 発表概要：

東京大学医学部附属病院皮膚科の佐藤伸一教授、吉崎歩講師、江畑慧助教らの研究グループは、全身性強皮症（以下、強皮症）に対する多施設共同医師主導治験（治験責任医師・調整医師 吉崎歩講師）を行い、B 細胞除去薬であるリツキシマブの長期（48 週間）にわたる有効性と安全性を証明しました。

この医師主導治験は 24 週間の二重盲検期と、これに続く 24 週間の実薬投与期から構成され、二重盲検期にプラセボが割り当てられていた方は実薬投与期ではリツキシマブが投与され、もともとリツキシマブが投与されていた方は実薬投与期においても引き続き、リツキシマブの投与が行われました。その結果、はじめにプラセボの投与が行われた方はリツキシマブの投与後から皮膚硬化と肺機能の改善を認め、はじめからリツキシマブが投与されていた方は、二重盲検期で見られた改善効果が維持されていることが明らかとなりました。実薬投与期における有害事象の頻度は、はじめにプラセボを投与された群と、リツキシマブを投与された群の間に差はなく、リツキシマブの投与回数に比例して増加する有害事象も認められませんでした。はじめの 24 週間の二重盲検期における結果から、リツキシマブは強皮症に対する新たな治療薬として 2021 年 9 月に保険適用となりましたが、その後 24 週間の実投与期を含めたおよそ 1 年間にわたる今回の研究は、治験として最も長期間、強皮症に対するリツキシマブの有効性と安全性を検討したことになります。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「難治性疾患実用化研究事業」の支援と、リツキシマブの製造販売元である全薬工業株式会社の支援（治験費用の一部と治験薬の無償供与）を受け、東京大学医学部附属病院治験審査委員会の承認のもと実施されました。本治験の結果は、膠原病分野を代表する雑誌の一つである英国誌 *The Lancet Rheumatology* 誌（オンライン版：日本時間 6 月 29 日）に掲載されました。

4. 発表内容：

(1) 研究の背景

全身性強皮症（以下、強皮症）は、皮膚をはじめ、内臓を含めた全身に、線維化病変（注 4）を来す、膠原病に属する自己免疫疾患（注 5）です。国内には、少なくとも 20,000 人以上の患者が存在すると推定されており、診断基準を満たさない軽症例を含めると 40,000 人以上が罹患していると考えられています。病気の原因は不明で、根本的な治療は存在せず、厚生労働省が定める指定難病（注 6）に認定されています。未治療のまま放置すると、症状がしばしば進行し、特に肺線維症と呼ばれる肺に生じた線維化病変は、ときとして致命的となります。

佐藤伸一教授らは長年、強皮症の発症と進行には、白血球の一種である B 細胞が関与していることを多くの研究によって示してきました。そして、吉崎歩講師らを中心に行われた多施設共同医師主導治験によって、リツキシマブはプラセボと比較して、主要評価項目（注 7）として設定された皮膚硬化の指標であるスキンスコアと、副次評価項目として設定された肺線維症の指標である%努力性肺活量を有意に改善することが証明されました[Ebata S, Yoshizaki A, Sato S, et al. Lancet Rheum. 2021, 3: E489]。この結果により、日本ではリツキシマブが強皮症の治療薬として 2021 年 9 月に保険適用となっています。

(2) 研究の内容

前述の医師主導治験は、24 週間の二重盲検期と、これに続く 24 週間の実薬投与期から構成されていました。この度、実薬投与期におけるリツキシマブの有効性と安全性が評価されました。二重盲検期にリツキシマブが投与されていた群では、実薬投与期においても皮膚硬化と、肺線維症の指標である%努力性肺活量は、引き続き改善を認めました（図 1）。そして、二重盲検期にプラセボが投与されていた群では、それまで悪化を認めていた皮膚硬化と%努力性肺活量が、実薬投与期において改善を示しました（図 1）。実薬投与期における有害事象は二重盲検期と同程度であり、リツキシマブの投与回数に比例した有害事象の増加は認められませんでした。今回の研究によって、半年ごとのリツキシマブの反復投与は、さらなる皮膚硬化と肺線維症の改善もたらす可能性が示されたこととなります。

なお、今回の治験では、二重盲検期を終えて実薬投与期に移行していない被験者の盲検性を維持するために、盲検解除は全ての被験者が長期投与期を終えるまで行われませんでした。

(3) 社会的意義・今後の展望

日本においてリツキシマブは強皮症の治療薬として保険適用となりましたが、その一方で、治験の枠組みの中で、リツキシマブを強皮症に対して長期間用いた研究は存在しておらず、その有効性がどの程度の期間維持され、また、長期間用いた場合の安全性は不明なままでした。このことはリツキシマブを治療として選択する際に、患者へ大きな不安を与えることとなります。今回の研究によって、これまでより長期間（48 週間）における有効性と安全性が示されたことは、患者と医師が治療法を選択する際の一助となると考えられますが、今後さらに長期間にわたる検討を行っていく必要があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「The Lancet Rheumatology」（オンライン版：6 月 28 日）

論文タイトル：Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomized, placebo-controlled trial

著者：Satoshi Ebata*, Ayumi Yoshizaki*, Koji Oba, Kosuke Kashiwabara, Keiko Ueda, Yukari Uemura, Takeyuki Watadani, Takemichi Fukasawa, Shunsuke Miura, Asako Yoshizaki-Ogawa, Naoko Okiyama, Masanari Kodera, Minoru Hasegawa, Shinichi Sato*

*equally contributed

DOI 番号：10.1016/S2665-9913(22)00131-X

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 皮膚科

講師 吉崎 歩 (よしざき あゆみ)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

TEL：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注1：医師主導治験

製薬会社が行う一般的な治験とは異なり、対象疾患を専門とする医師が中心となって、自ら行う治験のことです。実際に患者の診療に当たっている医師らが、日常の診療から、ぜひ解決する必要があると考えた医学的な課題に基づいて計画されます。

注2：二重盲検並行群間比較試験

二重盲検比較試験とは、実施に関わるすべての人が、投与される薬がプラセボか実薬かを知らされずに行われる試験のことです。この方法を採用することで、評価に主観やプラセボ効果が入ることを防げます。並行群間比較試験は、被験者を無作為に、実薬を投与するグループとプラセボを投与するグループに分け、両群同時に、同じ期間、薬を投与する試験デザインです。この手法により、被験薬の効果や安全性を相対的に評価することが可能になります。両者を組み合わせた二重盲検並行群間比較試験は、新規の治療薬の有効性・安全性を正確に評価できるので、保険承認の可否を決定する目的で施行される治験の中で、最も標準的な手法です。

注3：B細胞

人体に備わる免疫は、細菌やウイルスといった体外からやってきた異物を攻撃し、排除します。B細胞はこの免疫系を構成する細胞の一つで、リンパ球と呼ばれる集団に属します。B細胞は抗体を産生することによって、異物を排除する機能を持っています。

注4：線維化病変

膠原線維(コラーゲン)と呼ばれる細胞同士の隙間を埋め、肌の張りなどを保っているタンパク質が異常に増え、皮膚や内臓などの組織が硬くなる病変のことを指します。

注5：自己免疫疾患

外来異物から自身を守る免疫が、何らかの原因で、自分自身を攻撃してしまうようになり、これによって生じる疾患を総称して自己免疫疾患と呼びます。

注6：指定難病

「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」第5条第1項にもとづき指定される疾病です。難病の定義である4つの条件(1:発病の機構が明らかでない、2:治療方法が確立していない、3:希少な疾病、4:長期の療養を必要とする)を満たし、患者数が国内において一定の人数(0.1%程度)に達せず、客観的な診断基準が確立していること等の要件を満たす疾病が必要な手続きを経て指定難病に定められています。

注7：評価項目

治験において評価される項目は主に主要評価項目と副次評価項目に分けられます。主要評価項目は、治験薬の有効性を評価する目的で、治験開始前に設定しておく、最も優先度が高い評価項目です。臨床的な意義が確立されており、なおかつ客観的に評価しやすい項目を、通常一つだけ設定します。主要評価項目が達成されることで初めて、治験薬の効果を立証することが出来ます。一方、主要評価項目以外の補足的な評価項目は、副次評価項目と呼ばれます。

8. 添付資料：

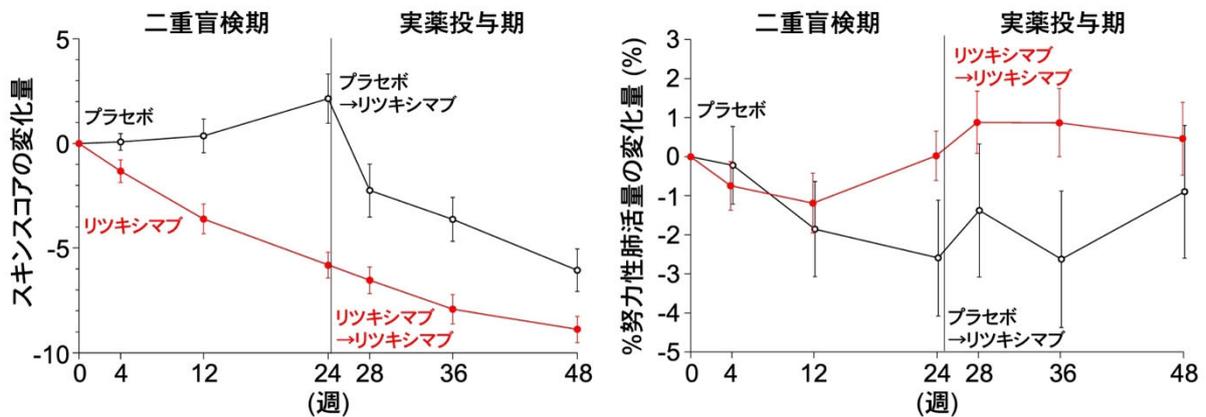


図1. 医師主導治験における皮膚硬化と肺線維症に対するリツキシマブの効果

今回の医師主導治験は24週間の二重盲検期と、それに続く24週間の実薬投与期から構成されていました。皮膚硬化と肺線維症の重症度は、それぞれスキンスコア(左)と%努力性肺活量(右)によって評価されました。皮膚硬化の度合いが大きいほどスキンスコアは高く、また、肺線維症の重症度が高いほど%努力肺活量は低くなります。今回の研究では、二重盲検期、実薬投与期のいずれにおいても、リツキシマブを投与することでスキンスコア、%努力肺活量に改善が見られました。