

「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法（整理番号 B042）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立成育医療研究センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

適応症等：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

内容：

（先進性）

リツキシマブは、白血球の仲間であるB細胞だけを傷害して身体から排除する作用のある医薬品である。リツキシマブは国内外で難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（ステロイド薬で寛解しないタイプ）の治療薬としては承認されていない。この病気の患者を対象とした研究により、寛解（蛋白尿が消失）に導く効果やステロイド薬と免疫抑制薬の使用量を減らす効果が報告されている。一方、海外のこの病気の患者31人を対象にしたリツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されている。しかしながら、日本人患者10人にステロイドパルス療法を併用してリツキシマブ（4回2人、2回2人、1回6人）を投与した研究では、10人中6人の患者さんが投与後6ヶ月時点で寛解（蛋白尿が消失）したと報告されている。また海外の研究では、リツキシマブ4回投与のほうが2回投与よりも早く寛解に導くことができたと報告されている。

以上のことから、ステロイドパルス療法を併用してリツキシマブを4回投与することで、寛解に導く効果が期待できると考えている。

（概要）

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブの臨床試験である。ステロイドパルス療法〔最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム30 mg/kg/日（最大投与量1000 mg/日）静注投与3日間〕を併用して、リツキシマブを4回投与した場合に、寛解導入効果があるか安全に投与できるかを1年間評価する。この試験では効果と安全性を確認するために、決められた時期に来院して診察や検査を受ける。

(効果)

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を寛解に導く効果が期待されている。ただし、必ずしも効果が現れるとは限らない。

(先進医療に係る費用)

総費用は 3,648,051円である。

先進医療にかかる費用は1,240,541円である。このうち患者負担分は378,249円、企業負担分は862,292円である。

リツキシマブは全薬工業株式会社から無償提供される。その他の治療費と検査費はすべて患者の保険及び自己負担によって支払われる。

申請医療機関	国立成育医療研究センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年1月22日(木) 16:00～17:35

(第25回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立成育医療研究センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第25回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B042に対する第25回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立成育医療研究センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 25 回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成 27 年 1 月 22 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B042)

評価委員 主担当：石川 _____
副担当：柴田 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：— _____

先進医療の名称	難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法
申請医療機関の名称	国立成育医療研究センター
医療技術の概要	<p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とし、ステロイドパルス療法を併用してリツキシマブを 4 回投与して、寛解導入効果と安全性を 1 年間評価する。</p> <p>主要評価項目は試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合、副次評価項目は完全寛解までの期間、不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合、尿蛋白クレアチニン比、推定糸球体濾過率、末梢血 B 細胞枯渇期間とする。</p> <p>安全性評価項目は、リツキシマブ投与後 24 時間以内の infusion reaction のうち重篤な副作用と試験治療開始後 2 ヶ月までの死亡及び重篤な有害事象とし、観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。予定症例数は 20 例である。</p> <p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブとステロイドパルス療法を行った経験がない為、臨床使用実績の効率化対象施設である国立成育医療研究センターでまず 2 例を実施し、先進医療として継続することが可とされた場合に、早期・探索的臨床試験拠点等以外の協力医療機関での実施を可能とする。</p>

【実施体制の評価】 評価者：石川 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
既に先進医療 B として届け出されている JSKDC07「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」(第 22 回先進医療技術審査部会にて審議〈平成 26 年 10 月 9 日開催〉)についての先進医		

療実施届けであり、JSKDC08 として十分な議論の上で計画されている。

表題技術の名称である、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群が腎機能の廃絶に向かう極めて予後不良の病態であることから、試験の重要性、意義は十分あると認める。

しかし JSKDC07 の際にもこのリツキシマブ投与についての議論がなされたが、各種日和見感染の予防対策についてはほぼ同じ記載であり、その点で、細かい点であるが2点ほど指摘したい。

一つは様式第3号11ページの【除外基準】(6)の5)、また実施計画書16/71ページでも同様記載しているが「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」を除外としている、そして、17/71ページ(15)登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者(は除外する)として、6)HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、・・・：陽性と記載されている。これは三項目の内一つでも陽性があれば除外という意味ととれるが、昨今のHBワクチン実施者はキャリアでもないが、HBs抗体は陽性である。この点は誤解がないように整理する必要があるであろう。

もう一つは実施計画書33/71ページの8.3.1でニューモシスチス・カリニ(様式第3号10ページにはニューモシスチス・ジベロツティ(おそらく誤り)となっている。また、文献情報4/4ページにはニューモシスチス・ジロベツティ肺炎、実施計画書16/71ページにはニューモシスチス感染症となっている。統一すべきである。)感染予防目的にST合剤を末梢血B細胞枯渇期間中(CD19<5 μ l)に投与する、となっている。34/71ページ9.1スケジュールを見ると、B細胞数検査日は1, 8, 29, 57日目となっている。リツキシマブでB細胞が消えるのは投与2日目ぐらいでありその後6ヶ月は消えているとのことである。ST合剤は最初からの投与で後はB細胞が出現するまでとしたらどうか。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】評価者：田島_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

1. 高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の8頁「③ステロイド薬の飲み薬について」において、プレドニゾロンの服用期間の開始日については記載があるが、終了日についての記載が無いので、追記する必要がある。(中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」についても同様。)

2. 同8頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」において、プレドニゾロンで決められた治療をするとあるが、この治療と上記③の治療の差異が不明なので、これを明らかにする必要がある。

3. 同説明文書の説明文の行間が狭過ぎて読みにくいので、行間を広げて読み易くする必要がある。

4. 小学生用アセント文書の4頁「②ステロイドの点てき」において、3日間続けて1日1回点滴をする頻度の記載が本文に無いので、追記する必要がある。

5. 患者相談等の対応は整備されている。

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

上記1～4が修正されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

・ Major comment

海外で行われたランダム化比較試験の結果がガイドラインに反映されなかった理由として、有効性が検証されなかったことに加え、リスク・ベネフィットバランスの観点からの議論がある旨の説明がなされている。そのため、本試験の結果が事前に定めた規準を満たした場合に、リスク・ベネフィットバランスの比較考量が可能となるようエンドポイントが定められていることが重要と考える。

この点について、当初提出された試験実施計画書の設定を見直す、あるいは、現行の設定の根拠を明確に提示するなどといった改訂が必要である旨指摘したところ、適切に改訂がなされたことから、重要な問題は解決したものと判断する。

・ Minor comment

PMDA との薬事戦略相談時に、主要評価項目の解析対象集団の規定に対して再検討が必要である旨の指摘がなされている。試験実施計画書 p40 10.1 節の記載はこの相談時の指摘を踏まえた記載となっているようであるが、同 p48 13.2 節の記載からは、相談時の指摘が反映されていないようにも見受けられる。薬事戦略相談時の指摘の主旨を踏まえた規定となっていることを確認していただきたい。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	総試験期間：4 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 田島構成員及び柴田構成員からの実施条件も含め、いくつかの文言の統一と修正を行えば適。また、今後 HB ワクチン接種が、この試験期間の 4 年間に普及、実施されるなどのこともあるため、B 型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要ではないだろうか。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項（石川構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

日付 2015年1月7日
所属 国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ膠原病科
氏名 亀井宏一

1. 今後、HBワクチン接種がこの試験期間の4年間に普及、実施される動きなどがあるため、除外基準であるB型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要と考える。

具体的には、様式第3号11ページの【除外基準】(6)の5)、また実施計画書16/71ページにも同様の記載にて「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」を除外としているが、その検査方法として17/71ページ(15)「登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者（は除外する）」として、6) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、・・・の陽性と記載されている。これはHB関連三項目のうち一つでも陽性があれば除外という意味と解釈されうるが、昨今のHBワクチン摂取者はHBs抗体のみ陽転化し、現状の基準では病状に問題がなくてもおしなべて除外される可能性が高い。このような症例の登録判断につき、除外基準(6)の5)「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」について、齟齬がないように再検討・整理されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。HBワクチン接種によりHBs抗体のみ陽転化した患者が除外されないように、除外基準(15)登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者の6)を以下のように修正させていただきます。

様式第3号12ページ、実施計画書17/71ページ

<修正前>

6) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体：陽性

<修正後>

- 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性
ただし、HB ワクチン接種により HBs 抗体のみ陽転化した患者を除く

2. 実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 でニューモシスチス・カリニ（様式第 3 号 10 ページにはニューモシスチス・ジベロッティとあり、誤りか？）となっている。また、文献情報 4/4 ページにはニューモシスチス・ジロベッティ肺炎、実施計画書 16/71 ページにはニューモシスチス感染症となっている。これらの標記につき、齟齬がないように統一すべきである。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニは誤記ですので、ニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載しておりますニューモシスチス感染症に統一させていただきます。

また、様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正させていただきます。

3. 感染予防目的に ST 合剤を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu l$ ）に投与する、となっている。34/71 ページの 9.1 スケジュールを見ると、B 細胞数検査日は 1, 8, 29, 57 日目となっている。リツキシマブで B 細胞が消えるのは投与 2 日目ぐらいでありその後 6 ヶ月は消えているとのことである事を鑑みて、ST 合剤の投与期間を具体的に判断可能なように提示されたい。具体的には最初からの投与で後は B 細胞が出現するまで、などとしたらどうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、ST 合剤の投与期間は、第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（ $CD19$ 陽性細胞を $5 \mu L$ 以上認める）までと具体的に定めることに修正させていただきます。

8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

<修正前>

本試験では、ニューモシスチス・カリニ感染予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu L$ ）に投与する。

<修正後>

本試験では、ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 μ L 以上認める）まで投与する。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2014年12月18日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 研究実施計画書、成人用同意説明文書、中学生用アセント文書に記載されている各スケジュール表の内容が異なっているので、正しい内容に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書のスケジュール表は正しい内容ですので、成人用同意説明文と中学生用アセント文書に記載されているスケジュール表について研究実施計画書のスケジュール表と不整合がある点を修正しました。また、研究実施計画書のスケジュール表に「週目」を追記いたしました。

成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週目」の数字 24、28、32、36、40、44、48、52 をそれぞれ、25、29、33、37、41、45、49、53 に修正いたしました。
- ・「診察」は、「365（試験中止時）」の○を○（○）に修正し、「追跡期間」の○を削除いたしました。

中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週」を「週目」に修正いたしました。
- ・「受診」の行を「か月後」の行に修正いたしました。
- ・「身長体重」、「血圧」、「血液検査*」は、「中止時」の○を△に修正いたしました。
- ・「ステロイドパルス」を「ステロイドパルス療法」に修正いたしました。
- ・赤字の△とパルスを黒字に修正いたしました。

なお、中学生用アセント文書のスケジュール表では、B細胞数の測定を血液検査に含めて説明しています。また、追跡期間中は診療記録からデータを収集するだけですので、追跡期間について記載しておりません。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2014年12月19日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 海外において実施されたランダム化比較試験でのリツキシマブ 2 回投与群の「試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」が 19%(3/16 人)で、あったこと、6 ヶ月時の蛋白尿が 3 ヶ月時から変化が無かったことを踏まえ、試験実施計画では、「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合」の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定している。

海外で実施されたランダム化比較試験の結果、リツキシマブが受け入れられなかったことを踏まえると、本試験で設定されている 20%という閾値は、20%以下であっては臨床的に不十分であるという意味の閾値であるはずである。言い替えると、20%程度の値では臨床的に価値がないために「帰無仮説」として 20%（ないしは 20%以下）という設定をしているはずである。すなわち、今回の治療法の「臨床的意義」が認められるのは 20%よりそれなりに大きな値が得られた場合なのではないか。

また、海外において実施されたランダム化比較試験の結果が 2012 年改訂の KDIGO ガイドラインにおいて推奨されなかった理由として「有効性が検証されなかったこと」「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」が挙げられている（試験実施計画書 p9）ことから、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」に見合う効果の大きさ・有効性の根拠が本試験の結果提示される必要がある。

以上を踏まえ、本試験結果を解釈する際の混乱を回避するために、以下の 3 点の対応が必要である。

①「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載（試験実施計画書 p48）を、誤解を招かない記載とすること（例えば「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」など。表現は必ずしもこの通りで無くとも良い。この改訂は形式的なものではあるが、次項②で指摘した内容が不明確であるために修正を求めるものである）。

②目標症例数の設定根拠で挙げられている「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割

合」「50%」が、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」等の潜在的なデメリットに見合う大きさであることの説明・設定根拠を追記すること。

- ③リスク・ベネフィットの比較考量を可能とするために、副次評価項目として「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」との懸念に答えられる項目を追加すること（あるいは、既存の設定で上記懸念を解消するのであれば、その旨を理由と共に明記すること）。

【回答】

① について

ご指摘の通り、試験実施計画書 48 ページ、「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載を以下のように修正させていただきます。

「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」

② について

ご指摘ありがとうございます。

2012 年改訂の KDIGO ガイドラインを確認しましたところ、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。試験実施計画書 9 ページの「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」という記載は、以下のように修正させていただきます。

「重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること」

また、試験実施計画書 48 ページの第 2 段落の本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』50%は、60%の誤記でした。重ねてお詫び申し上げます。

リツキシマブには重篤な副作用は知られているものの、本試験では、既存の免疫抑制剤治療では完全寛解できない難治性患者を対象としていることから、申請者らは、これらの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』60%は、十分な大きさであると考えております。

す。

試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数 は以下のように修正させていただきました。下線部は追記・修正箇所です。

検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60% (6/10人)と報告されていることから23)、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入(ステロイド感受性)できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は、既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え、海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19% (3/16人)で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから21)、本試験における『試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力90%を確保するために必要な総症例数は17人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。

③ について

②で回答しましたように、2012年改訂のKDIGOガイドラインには、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy (重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること)」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。

リツキシマブの重大な副作用は、進行性多巣性白質脳症の1例を除いて、投与直後から投与後1年以内に発現しています。またリツキシマブの最終投与後約18ヶ月後に進行性多巣性白質脳症を発症した成人関節リュウマチの1例は、リツキシマブ投与前に多剤の治療を受けており、またリツキシマブ最終投与後7ヶ月後に口腔咽頭癌を発症し、化学療法・放射線療法を受けている患者です。本剤の薬理学的作用や薬物動態から考えても、問題となる有害事象は、治療開

始後 1 年以内に発現するものと考えられます。申請者らは、ステロイドパルス療法（3クール）と免疫抑制薬併用下でリツキシマブ 1 回投与後 50 日にニューモシスチス・ジベロッティ肺炎の発現した難治性ネフローゼ症候群患者を経験していますが、これも 10 ヶ月間の ST 合剤による治療で治癒しております（提出文献 13）。

本試験では、観察期間を 1 年間としており、有害事象を観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、観察期間中に発現したすべての有害事象を評価対象としています（試験実施計画書 41 ページ 11.1 有害事象の定義、11.3.1 評価対象有害事象）。また、試験中止時に重篤な有害事象が発現している場合は、担当医師は、重篤な有害事象の転帰を本試験全体の終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）を期限として電話や手紙で可能な限り追跡することにしていきます（試験実施計画書 38 ページ 9.5 試験中止の調査）。さらに、試験治療開始後 24 ヶ月時、36 ヶ月時、48 ヶ月時、本試験全体終了時に追跡調査を行い、観察期間中に発現した有害事象の持続状況を収集する（試験実施計画書 39 ページ 9.6 追跡調査）ことを計画しています。

以上の理由より、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」についての評価については、既存のプロトコルの評価項目の設定で対応できるものと考えております。

先進医療 B042 に対する第 25 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2015 年 2 月 5 日

所属：国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ・膠原病科
氏名：亀井宏一

1. 事前評価における照会事項への回答、及び先進医療技術審査部会における指摘に基づき、下記の修正を全て加えられたい。

●様式第 3 号 12 ページ、実施計画書 17/71 ページ（除外基準）

6) HBs 抗原、HBs 抗体、Hbc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性

ただし、HBs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴があり、かつ登録時 HBV-DNA 定量(一)：検出感度未満の患者を除く に修正。

●実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニをニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載のニューモシスチス感染症に統一。また、様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正。

●8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

本試験では、ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 μ L 以上認める）まで投与する。に修正。

●成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表

・「週目」の数字 24、28、32、36、40、44、48、52 をそれぞれ、25、29、33、37、41、45、49、53 に修正。

・「診察」は、「365（試験中止時）」の○を○（○）に修正し、「追跡期間」の○を削除。

●中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表

・「週」を「週目」に修正。

・「受診」の行を「か月後」の行に修正。

・「身長体重」、「血圧」、「血液検査*」は、「中止時」の○を△に修正。

- ・「ステロイドパルス」を「ステロイドパルス療法」に修正。
- ・赤字の△とパルスを黒字に修正。

●試験実施計画書 9 ページ

「重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること」に修正

●試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数につき、以下のように修正

「検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60%（6/10人）と報告されていることから23）、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入（ステロイド感受性）できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は、既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え、海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19%（3/16人）で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから21）、本試験における『試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力90%を確保するために必要な総症例数は17人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。」

●PMDA との薬事戦略相談時に、主要評価項目の解析対象集団の規定に対して再検討が必要である旨の指摘がなされて、試験実施計画書 p40 10.1 節の記載はこの相談時の指摘を踏まえた記載となっているようであるが、同 p48 13.2 節の記載からは、相談時の指摘が反映されていないようにも見受けられるため、薬事戦略相談時の指摘の主旨を踏まえた規定となっていることを確認。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の8頁「③ステロイド薬の飲み薬について」「中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」について」にお

いて、プレドニゾロンの服用期間の開始日については記載があるが、終了日についての記載が無いので、追記。

●同 8 頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」において、プレドニゾロンで決められた治療をするとあるが、この治療と上記③の治療の差異が不明なので、これを明示。

●同意説明文書の説明文の行間が狭過ぎて読みにくいので、行間を広げて読み易くする。

●小学生用アセント文書の 4 頁「②ステロイドの点てき」において、3 日間続けて 1 日 1 回点滴をする頻度の記載が本文に無いので、追記。

●同意説明文章 7 ページ「身長をもとにした体重」を「身長をもとにした標準体重」に修正。

●実施計画書 40 ページ「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘に基づき、すべて修正いたしました。

●様式第 3 号 12 ページ、実施計画書 17/71 ページ（除外基準）について除外基準（15）6）は、ご指摘の通り修正いたしました。

この修正に伴い、実施計画書 35/71 ページ 表下に以下の文章を追記させて頂きました。

*Bs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴がある場合は、HBV-DNA 定量行う。

また、登録票の除外基準（15）6）も修正いたしました。

●実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニをニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載のニューモシスチス感染症に統一いたしました。様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正いたしました。

●8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与について
本試験での、1 回リツキシマブ投与日は Day1 ではなく、Day 8（+7 日）と

許容範囲があることから、以下のように修正させて頂きたいと考えます。

ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 / μ L 以上認める）まで投与する。

●成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表について
ご指摘の通り修正いたしました。

●中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表について
ご指摘の通り修正いたしました。

●試験実施計画書 9 ページについて
ご指摘の通り修正いたしました。

●試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数について
ご指摘の通り修正いたしました。
また様式第 3 号 19 ページ 7—2. 予定の試験期間と症例数もご指摘の通り修正
いたしました。

●試験実施計画書 p48 13.2 節の記載について
(1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS) について、
以下のように修正させていただきました。

<修正前>

登録症例のうち，試験治療が開始され，有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団

<修正後>

適格・不適格を問わず，試験治療が開始され，有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団

また様式第 3 号 16 ページ 7—1. 有効性及び安全性の評価【解析対象集団】も同様にさせていただきました。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の 8 頁「③ステロイド薬の飲み薬について」と「中学生用アセント文書 5 頁「③その他の薬」について」の記載について

高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の 8 頁「③ステロイド薬の飲み

薬について」に、プレドニゾロンの服用期間の終了日及びプレドニゾロンの服用方法を明記しました。

<修正前>

ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」は、1週目のステロイドパルス療法が終了した翌日から決められた量を服用します。

<修正後>

ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」は、1週目のステロイドパルス療法が終了した翌日から 53 週目まで、(1)～(5)の決められた量を服用します。プレドニゾロンの投与量は、身長をもとにした標準体重で計算されます。

(1) 30 mg/m²/日（最大投与量 30 mg/日） 毎日 1 日 3 回または 1 日 2 回 4 週間

(2) 30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回）

1 日おきに朝 1 回 寛解（タンパク尿が消えてなくなる状態）するまで

(3) 25 mg/m²/回（最大投与量 25 mg/回 1 日おきに朝 1 回 4 週間

(4) 20 mg/m²/回（最大投与量 20 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 4 週間

(5) 15 mg/m²/回（最大投与量 15 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 53 週目まで

「中学生用アセント文書 5 頁「③その他の薬」には、理解能力を考慮して、プレドニゾロンの服用期間の終了日のみを追記させていただきたいと考えます。

<修正前>

また、ステロイドの飲み薬は、新しい治療の開始日から決められた量を飲みます。

<修正後>

また、ステロイドの飲み薬は、新しい治療の開始日から決められた量を試験に参加している間飲みます。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書 8 頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」の記載について

「③ステロイド薬の飲み薬について」との差異がわかるように、プレドニゾロン治療について以下のように修正いたしました。

<修正前>

この試験に参加している間にネフローゼ症候群が再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」で決められた治療

をします。

<修正後>

この試験に参加している間にネフローゼ症候群が再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」を（1）～（3）の決められた量を服用します。その後あなたの病状に応じて「③ステロイド薬の飲み薬について」の（3）または（5）の投与量から服用を続けます。寛解しなかった場合は、担当医師があなたの病状や全身状態、あなたの希望を考慮してプレドニゾロンの服用方法を決定します。

（1）60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）

毎日 1 日 3 回または 1 日 2 回 寛解（タンパク尿が消えてなくなる状態）するまで

（2）60 mg/m²/回（最大投与量 60 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 2 週間

（3）30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 2 週間

●同意説明文書の説明文の行間について
行間を 20pt に広げました。

●小学生用アセント文書の 4 頁「②ステロイドの点てき」について
ステロイドパルス療法の頻度を追記いたしました。

<修正前>

「ステロイド」を 3 日間続けて、1 日 1 回点てきをします。

<修正後>

1 週目、6 週目、9 週目、13 週目、17 週目に「ステロイド」を 3 日間続けて、1 日 1 回点てきをします。

●同意説明文章 7 ページ「身長をもとにした体重」を「身長をもとにした標準体重」に修正。
ご指摘の通りの修正いたしました。

●実施計画書 40 ページ「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲。
ご指摘の通り、該当箇所に「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲いたしました。

2. 同意説明文章 3. 「この臨床試験が対象とする病気と治療について」の記載で「国内外」の成績と「海外」の成績が混同させるような記載に見受けられるため、齟齬のないように修文されたい。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

3. 「この臨床試験が対象とする病気と治療について」の3段落目を以下のように修正させて頂きたいと考えます。

<修正前>

リツキシマブは、国内外のあなたと同じ病気の患者さんを対象とした研究により、寛解に導く効果やステロイド薬と免疫抑制薬を飲む量を減らす効果が報告されています。一方、海外のこの病気の患者さん31人を対象にした、リツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されています。(中略)

<修正後> 上記下線部を削除いたしました。

海外のこの病気の患者さん31人を対象にした、リツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されています。(中略)

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

同意取得・適格性判定

登録

最長14日間

●リツキシマブ療法

リツキシマブ375 mg/m²/回(最大投与量500 mg/回)

1週間間隔で4回投与

●ステロイドパルス療法(最大5クール)

1クールはコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

30 mg/kg/日(最大投与量1000 mg/日) 静注投与3日間

試験期間:1年間

主要評価項目:完全寛解割合

追跡調査

試験全体終了時に一斉調査

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：リツキシマブ（RTX）（製品名：リツキサン）

適応疾患：小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（小児難治性SRNS）

臨床研究

- ・ 試験名：小児難治性SRNSに対するステロイドパルス療法と免疫抑制薬併用下でのRTX療法の観察研究
- ・ 期間：2007年8月～2013年2月
- ・ 被験者数：10人
- RTX投与回数 4回2人、2回2人、1回6人
- ・ 結果の概要：完全寛解7人、部分寛解1人、無効2人
- 観察期間（中央値35ヶ月）中、完全寛解した7人は腎機能正常で寛解維持（蛋白尿消失）

先進医療

- ・ 試験名：小児難治性SRNSを対象としたRTX＋ステロイドパルス療法の多施設共同臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群介入試験
- ・ 期間：2014年9月～2018年8月
- ・ 被験者数：20人
- ・ 主要評価項目：試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合
- ・ 副次評価項目：完全寛解までの期間、慢性腎不全移行割合、尿蛋白/クレアチニン比、末梢血B細胞枯渇期間、有害事象

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国（無）、欧州（無）

ガイドラインの記載：（無）し

進行中の臨床試験：（無）

当該先進医療における

選択基準：小児難治性SRNS患者

除外基準：二次性ネフローゼ症候群患者

予想される有害事象：infusion reaction、高血圧、重症感染症等

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療または治験の追加を検討

【別添1】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・独立行政法人国立成育医療研究センター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

実施医療機関の名称	診療科
東北大学病院	小児科
新潟大学医歯学総合病院	小児科
日本大学医学部附属板橋病院	小児科
駿河台日本大学病院	小児科
東京大学医学部附属病院	小児科
順天堂大学練馬病院	小児科
国立成育医療研究センター	腎臓・リウマチ・膠原病科
東京都立小児総合医療センター	腎臓内科
横浜市立大学附属病院	小児科
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科
大阪大学医学部附属病院	小児科
神戸大学医学部附属病院	小児科
和歌山県立医科大学附属病院	小児科
倉敷中央病院	小児科
福岡市立こども病院・感染症センター	腎疾患科
佐賀大学医学部附属病院	小児科
北九州市立医療センター	小児科

【別添2】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

効能・効果：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入効果

【従来の治療法とその問題点】

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド抵抗性のうちシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法等の免疫抑制薬治療では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行するものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。国内では小児特発性ネフローゼ症候群のうち約1～3%を占めると考えられている。本疾患患者では、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続している状況となり、入院管理を要することが多い。また高血圧、急性腎不全や細菌性腹膜炎などの重症感染症、血栓塞栓症などの合併に注意を要する。高血圧を合併する場合は、シクロスポリンやステロイドによる治療やいっ水により、可逆性後頭葉白質脳症を発症するリスクが高くなる。本疾患に対しては、標準的な免疫抑制薬治療で寛解導入できないため、ステロイドパルス療法やLDL吸着療法や血漿交換療法が検討される。ステロイドパルス療法は研究数が少なく、まだ確立された治療法ではない。LDL吸着療法は、寛解導入効果や薬剤感受性の改善が示唆されているが、体外循環治療に伴う低血圧やバスキュラーアクセス感染が問題となる。またLDL吸着療法は多量の血液充填量（プライミングボリューム）を要するため、体格の小さな小児（体重<30 kg）に実施することは難しい。血漿交換療法も、本疾患に対する臨床研究は限られており、体外循環治療に伴う低血圧や置換液に対するアレルギー反応、バスキュラーアクセス感染に注意を要する。本疾患に対する有効で安全な寛解導入療法は確立されておらず、本疾患患者は寛解導入できないと最終的に末期腎不全に進行して透析導入・移植が必要となる。従って本疾患に対する寛解導入療法を開発することは、早急に実施すべき課題である。

【期待される効果】

リツキシマブは、B細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体である。2007年以降、本疾患に対する、リツキシマブの寛解導入効果及びステロイド薬と免疫抑制薬の減量効果がケースシリーズ報告により示唆されてきた（文献3-6）。海外の多施設コホート研究では、リツキシマブは本疾患患者33人に375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）1週間間隔の4回投与され、6ヶ月時の寛解割合は48.5%（16/33人、完全寛解9人、不完全寛解7人）、完全寛解割合は27.3%（9/33人）で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間（中央値）は、32日（8～60日）だったと報告されている（文献7）。国内施設を対象とした調査研究では、リツキシマブは本疾患患者19人に375 mg/m²/回（最

大量 500 mg/回) で平均 2.3 ± 1.4 回 (1~7 回) 投与され、寛解割合は 63.2% (12/19 人、完全寛解 6 人、不完全寛解 6 人)、完全寛解割合は 31.6% (6/19 人) で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間 (平均) は 6 ヶ月 (1~12 ヶ月) だったと報告されている (文献 8)。

一方、海外の本疾患患者 31 人を対象としたリツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) の 2 回投与のランダム化比較試験 (主要評価項目介入後 3 ヶ月時の蛋白尿変化率) では、リツキシマブの有効性は検証されなかったことが報告されている (文献 9) が、リツキシマブ 2 回投与では寛解導入までに約 6 ヶ月を要すると推測され (文献 4、8)、このランダム化比較試験では主要評価項目や目標症例数の設定に問題があった可能性が考えられる。

また、リツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) 1 週間間隔の 4 回投与は、国内の難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対して承認されている用法・用量である。承認時の国内医師主導治験では、成人と比較して末梢血中 B 細胞枯渇期間が大きく延長することや、有害事象の重症度と頻度が悪化することは報告されておらず、本用法・用量の安全性が示唆されている (文献 2)。

国立成育医療研究センターによる、本疾患患者 10 人を対象としたリツキシマブ投与 (375 mg/m²/回、4 回投与 2 人、2 回投与 2 人、1 回投与 6 人) の後ろ向き観察研究では (文献 1)、免疫抑制薬及びステロイドパルス療法 (2~4 週間隔で完全寛解するまで) が併用され、7 人 (リツキシマブ 4 回投与 1 人、2 回投与 1 人、6 回投与 5 人) が完全寛解 (6 人はリツキシマブ投与後 6 か月以内に完全寛解)、1 人 (2 回投与) が部分寛解、2 人 (4 回投与 1 人、2 回投与 1 人) が無効であった。完全寛解した 7 人はステロイドパルス療法平均 2.7 クール (1~6 クール) で寛解導入しており、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して標準的に行われる用法・用量 [1 クール: コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日 (最大投与量 1000 mg/日) (最大 5 クール)] の範囲であった。完全寛解した 7 人は観察期間中 (観察期間中央値 35 ヶ月) に腎機能正常で寛解維持 (蛋白尿消失) できていたが、部分寛解の 1 人は軽度の腎機能低下を認め、無効の 2 人は末期腎不全に進行したと報告されている。また、軽度の infusion reaction は約 41% に発現し、無顆粒球症 (1 人) とインフルエンザウイルス感染症による肺炎 (1 人) が発現したが軽快したことが報告されている。

以上よりステロイドパルス療法 (最大 5 クール) 併用下で、リツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) の 4 回投与を行うことにより、本疾患患者に対する寛解導入効果が期待できると考え、本試験を計画した。医薬品戦略相談による対面助言での独立行政法人医薬品総合機構見解 (薬機審長発第 0913004 号平成 25 年 9 月 13 日) を踏まえて、本試験を先進医療制度の枠組みのなかで実施することとした。

【別添3】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

【選択基準】

- (1) 特発性のネフローゼ症候群である（初診時の特発性ネフローゼ症候群の診断基準は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の基準を参考にする）
- (2) 特発性ネフローゼ症候群の発症時（初発時）年齢が18歳未満であり、かつ、登録時年齢が2歳以上である
- (3) 登録前1年以内に、以下の1)と2)の両方の治療を受けている
 - 1) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）4ヶ月以上
 - 2) ステロイドパルス療法（3回以上12回まで）
- (4) 登録時に尿蛋白クレアチニン比2.0 g/gCrを超え、かつ血清アルブミンが3.0 g/dL未満の患者
- (5) 末梢血中にCD20陽性細胞を5 / μ L以上認める
- (6) リツキシマブ初回投与予定日に、投与日から投与翌日まで1泊2日の入院が可能で、観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (7) 20歳以上の患者又は患者の法的保護者から本試験に参加することの同意が文書で得られた患者（ただし16歳以上20歳未満の患者の場合は患者本人からも本試験に参加することの同意を文書で得る）

【除外基準】

- (1) 登録までにIgA腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者
- (2) 遺伝子異常（NPHS2、WT1）が検出されている患者又はその疑いがある患者
- (3) 登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者
- (4) 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）を使用した患者
- (5) 登録前4週以内に新たな免疫抑制薬（ステロイド大量静注療法を含む）が使用された患者、又は登録前4週以内に使用中の免疫抑制薬又はプレドニゾロンが増量されている患者
- (6) 以下の1)～6)の感染症のいずれかに該当する患者
 - 1) 入院加療が必要となる重篤な感染症（肺炎、腎盂腎炎等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 2) 日和見感染症（サイトメガロウイルス感染症、全身性真菌感染症、ニューモシスチス感染症、非結核性抗酸菌感染症等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 3) 活動性結核を合併している患者
 - 4) 結核感染の既往がある患者又はその疑いがある患者

- 5) 活動性 B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎を合併している患者、又は B 型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者
- 6) HIV 感染症が確認されている患者
- (7) 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v16.0）対応-2013 年 4 月 9 日】の grade 4 に示された所見）に罹患している、又は既往歴がある患者
- (8) 自己免疫疾患（橋本病 [慢性甲状腺炎]、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症等）や血管性紫斑病に罹患している患者、又はこれらの既往歴がある患者
- (9) 悪性腫瘍を合併している患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする）、又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- (10) 臓器移植を受けたことがある（ただし、角膜、毛移植等を除く）
- (11) メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者
- (12) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧*を有する患者
*小児の性別年齢別血圧基準値表（付録 1）における 99 パーセンタイル以上²⁸⁾
- (13) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率**が 45 mL/分/1.73m²未満）を有する
**推定糸球体濾過率²⁹⁻³¹⁾（付録 2）を参照する
- (14) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者
- (15) 登録時に、以下の臨床検査項目のうち、いずれか 1 つでも当てはまる患者
測定値は、同意後かつ登録前 2 週間以内に測定されたものとする。
- 1) 白血球：<3,000 / μ L
 - 2) 好中球：<1,500 / μ L
 - 3) 血小板：<50,000 / μ L
 - 4) AST (GOT)：21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表³²⁾（付録 3）の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 5) ALT (GPT)：21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表³²⁾（付録 4）の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性
ただし、HBs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴があり、かつ登録時 HBV - DNA 定量（-）：検出感度未満の患者を除く
 - 7) HIV 抗体：陽性
- (16) 妊娠可能な患者にあつては、観察期間に避妊することに同意が得られない患者（スクリーニング時の血清 HCG 検査による確認を必須とする）
- (17) 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある、又は授乳中である女性患者

(18) 研究責任医師等が本試験の対象として不適格であると判断した患者

選定方法

- (1) 担当医師は、本試験の対象となる可能性がある患者又は代諾者に、本試験の内容を説明し文書により試験参加の同意を取得する。同意取得後にスクリーニングを行い、被験者としての適格性を確認する。同意取得後、適格である場合は、症例登録票に必要事項を全て記入の上、データセンターである NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) に FAX 送信する。適格性を確認できたら、速やかに登録する。

【別添4】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

【解析の対象集団】

本試験の統計解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。原則として、有効性の評価項目に関してはFASを、安全性の評価項目に関してはSASを解析対象集団として用いる。必要に応じてPPSを解析対象集団とした解析を行う。

- (1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS)
適格・不適格を問わず、試験治療が開始され、有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団
- (2) 実施計画書に適合した解析対象集団；Per Protocol Set (PPS)
FASのうち、研究実施計画書に関する違反症例を除いたすべての症例からなる集団
- (3) 安全性解析対象集団；Safety Analysis Set (SAS)
登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例からなる集団

有効性の評価

【主要評価項目】

- ・試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合

試験治療開始後6ヶ月時に完全寛解の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

【主要評価項目の解析】

「真の完全寛解割合が20%である ($P=20\%$)」という帰無仮説について二項検定を行う。対立仮説は「真の完全寛解割合は20%より高い ($P>20\%$)」である。有意水準は片側2.5%とする。両側95%信頼区間には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

【副次評価項目】

- ・完全寛解までの期間

リツキシマブの最終投与日を起算日とした、完全寛解確認日までの期間。完全寛解しなかった被験者では、完全寛解しなかったことが確認された最終日、完全寛解と診断されていない追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で完全寛解しなかったことが確認された最終日を持って打ち切りとする。参考までに完全寛解率も算出する。

- ・不完全寛解割合

試験治療開始後6ヶ月時に不完全寛解の定義を満たしている被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時の不完全寛解割合も算出する。

- ・ネフローゼ状態割合

試験治療開始後6ヶ月時にネフローゼ状態の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時のネフローゼ

状態割合も算出する。

- ・慢性腎不全移行割合

観察期間中に慢性腎不全移行した被験者の割合。慢性腎不全移行とは、推定糸球体ろ過率 45 mL/分/1.73m²未満が3ヶ月間持続したものとする。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

- ・尿蛋白クレアチニン比、推定糸球体濾過率

登録時からの変化率を算出する。

- ・末梢血 B 細胞枯渇期間

末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間。追跡不能例及び死亡例については、追跡不能あるいは死亡以前で末梢血中 B 細胞枯渇が確認された最終日をもって打ち切りにする。また、末梢血中 B 細胞枯渇が観察期間を通じて確認されなかった被験者は0日をもって正常化が起きたとして扱う。

【副次評価項目の解析】

- ・完全寛解までの期間、末梢血 B 細胞枯渇期間

Kaplan-Meier 法により推定する。Greenwood の公式を用いた 95%信頼区間を求める。

- ・不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合

試験治療開始後6ヶ月時にそれぞれの定義を満たした人数及び割合を算出する。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。信頼区間は両側 95%とし推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

- ・尿蛋白/クレアチニン比、推定糸球体濾過率

調査時期ごとに要約統計量を算出する。欠測は時点ごとに解析から除外する。

安全性の評価

【先進医療継続の可否の確認】

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブ（375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回] を1週間間隔で4回投与）とステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] を行った経験がない。よって、まず申請医療機関である国立成育医療研究センターで2例を実施し、安全性評価のための効果安全性評価委員会への諮問を行う。安全評価項目は、リツキシマブ投与後24時間以内の infusion reaction のうち重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック）と試験治療開始後2ヶ月（リツキシマブ4回投与とステロイドパルス療法2クール終了した時点）までの死亡及び重篤な有害事象とする。申請医療機関は効果安全性評価委員会で審議を受けた後、先進医療技術審査部会へ報告する。先進医療技術審査部会にて先進医療として継続することが可とされた場合に、早期・探索的臨床試験拠点等以外の協力医療機関での実施を可能とする。

【安全性の評価項目】

本試験では観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。有害事象別・重症度別の発症症例数及び発現割合（発現被験者数/SAS）の集計を行い、一覧表を作成する。

同一个人において同一有害事象が複数回発生した場合、より重度な重症度を用いて集計する。
有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。副作用についても同様の解析を行う。

【別添5】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療承認日～4年間

予定症例数：20例

うち、既に実績のある症例数：0例

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠

観察期間は安全性を評価するために1年間とし、目標症例数の集積に3年間要することから、予定試験期間を4年間と設定した。

予定症例数の設定根拠

検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60%(6/10人)と報告されていることから（文献1）、

本試験における「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」を 60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入（ステロイド感受性）できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合 60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え。海外で実施されたリツキシマブ 2 回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ 2 回投与群の試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」は 19% (3/16 人) で、治療開始後 6 ヶ月時の蛋白尿は 3 ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから（文献 9）、本試験における「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する。

真の「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」を 60%と仮定するとき、その閾値 20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力 90%を確保するために必要な総症例数は 17 人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を 20 人と設定した。

【別添6】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

担当医師は、データセンターから送信された登録確認票により適格を確認し、登録日より14日以内に試験治療を開始する。

試験治療は、ステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] とリツキシマブ療法（375 mg/m²/回 [最大量 500 mg/回] を1週間間隔で4回投与）、プレドニゾロン投与である。

【リツキシマブ療法】

担当医師は、ステロイドパルス療法1クール目開始日から7日目（+7日）に、1回目のリツキシマブ投与を行う。

リツキシマブの1回目投与は、投与日及びその翌日に被験者を入院させて行い（1泊2日）、外来での投与は不可とする。1回目投与時に infusion reaction の発現なし、又は軽度（grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下）であった場合、2回目以降は外来で投与してもよい。

・リツキシマブの用法・用量

375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）を1週間間隔で計4回投与（Day 8、15、22、29）

・前処置

infusion reaction の予防を目的として、リツキシマブの各回投与約30分前に経口解熱鎮痛薬、経口抗ヒスタミン薬及び静注メチルプレドニゾロンによる前処置を行う。

【リツキシマブの投与中止基準】

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合、当該被験者に対するリツキシマブ投与を中止し、被験者の安全を確保する。リツキシマブ投与中止後も「6.5 試験治療の中止基準」及び「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は規定のスケジュール（9.1）に従い、試験治療、観察、調査、検査を継続する。

- (1) リツキシマブの点滴静注中に Grade 3 以上の非血液毒性（臨床検査値異常は除く）を認めた場合（7.4.4）
- (2) 規定スケジュールに従ってリツキシマブを投与できなかった場合
 - 1) 調製後 24 時間以内にリツキシマブ投与を完了できなかった場合（7.4.4）
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合（7.4.2）
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合（7.4.5）

【ステロイドパルス療法】

ステロイドパルス療法は、登録日から14日以内に開始し、下記に従って完全寛解するまで

最大5クール行う。ステロイドパルス療法中に完全寛解した場合は、完全寛解後に1クールを行い、ステロイドパルス療法を終了する。

・ステロイドパルス療法1クール

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日 1~2時間で点滴静注投与、3日間

【ステロイドパルス療法の実施日 リツキシマブの最終投与日をDay29とした場合】

1クール目：試験治療開始1週目 (Day 1~3) 登録日から14日以内に開始する。

2クール目：試験治療開始6週目 (Day 36~38)

3クール目：試験治療開始9週目 (Day 57~59)

4クール目：試験治療開始13週目 (Day 85~87)

5クール目：試験治療開始17週目 (Day 113~115)

【試験治療の中止基準】

被験者が以下の(1)~(7)に該当する場合、担当医師は速やかに試験治療を中止し、被験者の安全を確保する。担当医師は、試験治療を中止した日付及び理由を調査し、試験治療中止緊急報告書(別紙6)に報告する。試験治療中止日は、試験治療中止と判断した日とする。

試験治療中止後も「6.7試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は、試験スケジュール(9.1)に従い観察、検査、調査を継続する。

試験治療開始後6ヶ月 (Day169) 時までネフローゼ状態が持続した場合

- (1) 推定糸球体ろ過率45 mL/分/1.73m²未満が3ヶ月間持続した場合
- (2) 試験治療中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)~(5)を使用した場合
- (3) 寛解(完全又は不完全寛解)導入後に再びステロイド抵抗性の定義を満たした場合
- (4) 被験者(20歳以上)又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合
- (5) 担当医師が有害事象の発現等により、試験治療の継続を困難と判断した場合
- (6) その他

【登録前から行われている治療】

・プレドニドロン

プレドニゾロンはステロイドパルス療法1クール終了翌日から下記に従って投与し、ステロイドパルス療法施行日は休薬する。

プレドニゾロンの投与量は、身長別投与量対応表(付録5)に従い、直近の身長から決定する。プレドニゾロンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾロン投与量を適宜減量する。

- ① 30 mg/m²/日 (最大投与量30 mg/日) 分3 (担当医師が必要と判断した場合分2も可) 連日投与 4週間
- ② 30 mg/m²/回 (最大投与量30 mg/回) 隔日朝1回投与 試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認した日まで

- ③ 25 mg/ m²/回（最大投与量 25 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ④ 20 mg/ m²/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ⑤ 15 mg/ m²/回（最大投与量 15 mg/回） 隔日朝 1 回投与 で継続
観察期間中に再発した場合は、再発時のプレドニゾン投与に従う。

・免疫抑制薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されている免疫抑制薬は、観察期間中、登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し、新たな開始や増量は禁止する。但し、免疫抑制薬による副作用や血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

クロラムブチルの総投与期間は最長 8 週間、シクロフォスファミド総投与期間は 8～12 週間とする（研究責任医師等が投与の継続を困難と判断した場合はこの限りではない）。

シクロスポリン、タクロリムスを投与している場合はステロイドパルス療法の施行日は休業する。試験治療期間中に、登録時の用法・用量（目標血中濃度）を超えて免疫抑制薬を増量した場合は、併用禁止薬の使用として取り扱い、試験治療を中止する（6.5）。完全寛解導入した場合、登録前から投与されている免疫抑制薬は、下記に従って投与する。

- (1) クロラムブチル、シクロフォスファミド、ミゾリピン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルは、速やかに中止する
- (2) シクロスポリン、タクロリムスは、漸減中止する。漸減中止方法は、担当医師が臨床的判断により決定する

・アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は、試験治療期間中、登録時の用法・用量で投与し、新たな開始や増量は禁止する。但し、これらの副作用やモニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

【試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与】

試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に準じた下記の方法に従う。

プレドニゾン投与は、再発発生日から、14日以内に開始する。プレドニゾンの投与量は、身長別投与量対応表（付録5）に従い、再発診断時の身長から決定する。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

<完全寛解した後に再発した場合>

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）分 3（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可）
連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した日まで
- (2) 60 mg/ m²/回（最大投与量 60 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/ m²/回（最大投与量 30 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/ m²/回（最大投与量 15 mg/回） 隔日朝 1 回投与で継続(7.2.1)

4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は、担当医師の判断で行う。

<完全寛解する前に再発した場合>

(1) 60 mg/m²/日 (最大投与量 60 mg/日) 分3 (担当医師が必要と判断した場合分2も可)

連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認するまで

(2) 60 mg/ m²/回 (最大投与量 60 mg/回) 隔日朝1回投与2週間

(3) 30 mg/ m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝1回投与で継続(7.2.1)

4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は担当医師の判断で行う。

【併用禁止薬】

(1) 市販のリツキシマブ

(2) プレドニゾロン以外の免疫抑制薬 (試験薬コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを除く) 又は免疫抑制作用を有するアルキル化剤等

ただし、以下の場合を除く

1) 登録前から投与されている免疫抑制薬

2) 試験治療を中止した場合

(3) LDL 吸着療法

(4) 血漿交換療法

(5) ACE 阻害薬、ARB

ただし、以下の場合を除く

1) 登録前から投与されている ACE 阻害薬、ARB

2) 高血圧の治療目的で使用された場合

3) 試験治療を中止した場合

(6) 生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など)

ただし、観察期間中に末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復した被験者を除く。

【別添7】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法 小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、腎臓内科または相当の科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 5 例以上の治療経験を有すること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、腎臓内科または相当の科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (小児内科系医師 1 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：重症感染症発現等による ICU 管理を要する、急性及び慢性腎不全発現により透析管理を要する場合に他の医療機関との連携が必要。ただし、自施設で対応可能であれば不要
医療機器の保守管理体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヶ月に1回以上、必要時に迅速に開催できること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	施設として難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 1 例以上の治療経験を有すること、モニタリング・監査の受け入れ体制を要すること

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。