

第5回患者申出療養評価会議(平成29年4月13日)における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日並びに告示日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 (「患者申出療養に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
003	難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療	難治性天疱瘡	受理日 H29.3.21 告示日 H29.5.2	・リツキシマブ (全薬工業株式会社)	慶應義塾 大学病院	145万6千円 (補助金負担分が23万2千円、企業負担が82万円であり、患者負担は40万5千円)	9万3千円	4万円	適	別紙資料1
004	チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法	再発または難治性の髄芽腫、PNET(原始神経外胚葉性腫瘍)、ATRT(非定型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍)	受理日 H29.3.21 告示日 H29.5.2	・Tepadina (Adienne Pharma & Biotech(スイス)) ・カルボプラチン点滴静注液「NK」 (マイラン製薬株式会社) ・エトポシド点滴静注液「サンド」 (サンド株式会社)	名古屋大学医学部 附属病院	73万1千円 (薬剤費用は企業負担であり上記金額には含まない)	793万3千円	197万6千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

平成 29 年 5 月 17 日

「難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療（整理番号003）」の
患者申出療養評価会議における評価結果の概要について

1. 患者申出療養の概要

患者申出療養の名称：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

適応症：難治性天疱瘡

内容：

（概要）

現時点で天疱瘡に投与できる薬剤や治療法は保険収載されているものは少なく、実臨床で用いられている免疫抑制剤に関しても保険収載されていない。そのような現状において、それらの治療を行ってもなお治療抵抗性の患者に対して本邦では現時点では対応策がなく、長期間に及ぶ高用量のステロイド内服を余儀なくされている。そのような患者に対して、海外では追加治療の第一選択薬としてリツキシマブが使用されており、その有効性と安全性が報告されている。

本邦では 2016 年から医師主導治験が行われておりリツキシマブの保険収載を目指しているが、より多くの患者にリツキシマブ治療を提供し安全性と有効性について検討を行い保険収載の際の参考データとして提供する。また本試験及び医師主導治験でのリツキシマブの用法・用量（1000mg/body × 2 回/月）は、日本では未承認であり、安全性情報の集積が必要である。かつその安全情報収集が医薬品医療機器総合機構からも求められている。

本試験は、オープンラベルシングルアームとして実施される。治療として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して、ステロイドや他の併用療法を継続した状態でリツキシマブ 1,000 mg/body を 2 週間隔で 2 回（0 週目：Day0、2 週目：Day14）点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続（PSL および併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能）する。

Day168 もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。

（効果）

疾患活動性の軽減と PSL 量の減量が可能になることが期待される。

本研究の主要評価項目は安全性であり、現在実施中の医師主導治験が薬事承認申請を行う際の参考データとして使用できる予定。

(患者申出療養にかかる費用)

本医療技術に係る総費用は 1,589,547 円である。患者申出療養にかかる費用は 1,456,237 円で、このうち補助金負担分は 232,100 円、企業負担は 819,517 円となり、患者負担額は 404,620 円である。

臨床研究中核病院	慶應義塾大学病院
協力医療機関	なし

2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

(1) 開催日時：平成 29 年 4 月 13 日 (木)

第 5 回患者申出療養評価会議

(2) 審議概要及び審議結果

慶應義塾大学病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申し出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を意見書等に適切に反映させ、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患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要)

- ・ 当該医療技術が治験、拡大治験、先進医療等の既存の制度で実施できない理由について医療機関に確認したところ、治験については申し出た患者が天疱瘡の最重症例であり、治験参加基準を満たしていないこと、拡大治験については、現在実施中の治験は新規患者組み入れ中であることから、同制度の対象にならないことから困難との回答を得た。
- ・ また、現在治験が進行中であり、同様の内容の先進医療の実施ができないことから、同制度の利用も困難との回答を得た。
- ・ 事前評価担当構成員からは説明同意文書の充実や試験実施計画書の修正等の必要性につき指摘があったものの、いずれも事前に適切な回答が得られたため事前の総合評価としては「適」と判断された。
- ・ 本会議内では、当該医療技術が現在実施中の治験よりも患者適格基準を緩和しており、安全性を担保するという観点から第三者が関わるモニタリング及び監査を実施すべきとの意見があり、モニタリングおよび監査については実施していただくこととした上で「適」と判断された。

概要図

患者申出療養

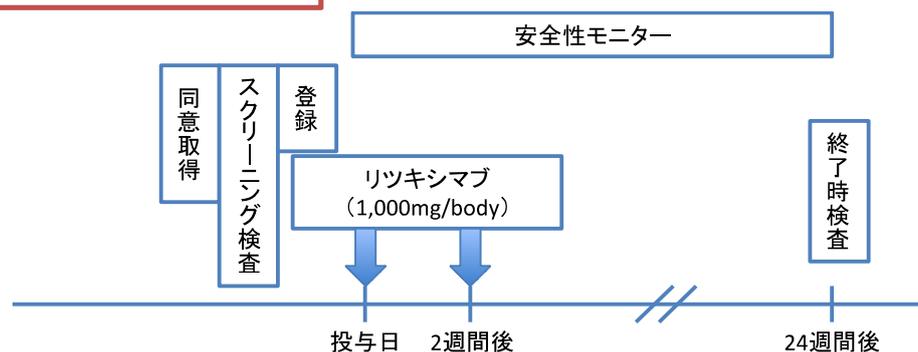
難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験

対象症例

- ・ ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・ 複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある(※)
- ・ 主要臓器機能が保たれている
- ・ 年齢 満20歳～80歳
- ・ 慢性感染症、活動性感染症がない

(※) 医師主導治験では複数の免疫抑制剤の使用またはリツキシマブ投与歴がある患者は除外

リツキシマブ治療



- ・ リツキシマブ 1,000mg/bodyの2回投与で、投与から半年間の安全性評価(CTCAEでG3以上及びSAEについて)を行う。副次的に有効性を評価する。
- ・ 患者1人(2回投与)当たり自己負担額:約41万円
薬剤(約82万円)は企業より無償提供

- ・ 試験期間 患者申出制度承認から2021年8月30日(予定)
- ・ 主要評価項目
 - ・ 有害事象発現状況
- ・ 副次的評価項目
 - ・ 寛解率、有効性(臨床評価*)
 - ・ 抗体価の推移

*臨床評価にはPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いる

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：リツキシマブ（RTX）（製品名：リツキサン） 予定している適応疾患：ステロイド治療抵抗性天疱瘡

（海外）PRMPHIX Study

- ・試験名：A Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients With Pemphigus Vulgaris
- ・試験デザイン：Double Blind
- ・期間：2015年5月～2019年5月
- ・実施施設：北米、欧州、中東および南米から60施設
- ・被験者数：124例
- ・主要評価項目：有効性

（国内）医師主導治験

- ・試験名：ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第Ⅱ相臨床試験 (P-IDEC)
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・期間：2016年10月～2019年3月
- ・被験者数：10例
- ・実施施設：慶應大学、北海道大学、岡山大学、久留米大学
- ・主要評価項目：有効性、安全性

患者申出療養

【対象症例】

- ・ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある(※)
- ・主要臓器機能が保たれている
- ・年齢 満20歳～80歳
- ・慢性感染症、活動性感染症がない

【予想される有害事象】感染症等

【治験と並行して患者申出療養を行う理由】

複数の免疫抑制剤の使用が必要な患者やリツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者への安全性の確認

患者申出療養

- ・試験名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・主要評価項目：安全性
- ・副次評価項目：寛解率、有効性

安全性情報(参考データ)

欧米での現状

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→概要：難治例への標準治療

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→概要：免疫抑制剤との比較試験

(※) 医師主導治験では複数の免疫抑制剤の使用またはリツキシマブ投与歴がある患者は除外

薬事承認申請

平成 29 年 5 月 17 日

**「チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法（整理番号004）」の
患者申出療養評価会議における評価結果の概要について**

1. 患者申出療養の概要

患者申出療養の名称：チオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植療法
適応症：再発または難治性の髄芽腫、PNET（原始神経外胚葉性腫瘍）、 ATRT（非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍）
<p>内容：</p> <p>（概要）</p> <p>0歳以上19歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植の効果と安全性を検討する。主要評価項目は、自家末梢血幹細胞移植後100日以内の全死亡率とする。副次的評価項目として、有害事象の発生件数、治療関連死の件数、治療効果判定、無増悪生存期間、全生存期間を検討する。</p> <p>カルボプラチンを血中濃度-時間曲面下面積が7mg/ml・min/dayとなるようにCalvertの式から算出した投与量を3日間（day -8～-6）、チオテパ300mg/m²/dayとエトポシド750mg/m²/dayをそれぞれ3日間（day -5～-3）投与し、CD34陽性幹細胞を少なくとも2.0×10⁶個/kg輸注する。</p> <p>登録期間は2017年8月末までとする。</p> <p>（効果）</p> <p>海外において本患者申出療養と同様の治療法について以下のように報告されている。</p> <p>新規診断の高リスク髄芽腫21例に対して、手術後に導入化学療法とチオテパ900mg/m²、カルボプラチンAUC21mg/ml・min、エトポシド750mg/m²を用いた大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行い、17例（81%）に完全奏効を得た。3年の無イベント生存率と全生存率はそれぞれ49%と60%であった。初回治療で放射線治療を受けた再発髄芽腫25例にチオテパ・カルボプラチン・エトポシドの大量化学療法+自家末梢血幹細胞移植を行った報告では、3例は移植後30日以内に早期死亡、16例は移植後中央値8.5か月で再発したが、6例は移植後観察期間中央値151.2か月で無イベント生存していた。</p> <p>わが国において今回の治療法でのまとまった報告はないが、過去に使用可能であった同種同効薬であるテスパミン®の使用経験から、海外と同等の効果が期待される。</p>

(患者申出療養にかかる費用)

薬剤は ADIENNE 社から無償提供される。輸注に関連する費用として 13,773 円かかる。臨床研究に係る費用として、名古屋大学医学部附属病院で実施する場合には意見書作成費用として 178,000 円、臨床研究の実施・管理費用として 539,000 円が必要となる。よって、患者負担額は 730,773 円である。なお、意見書作成費用は患者一人当たりの負担を軽減するため、予定登録患者数を勘案して規定しており、2 例目以降の登録患者でも負担が必要である。協力医療機関での実施の際には、ビジット等別途管理に係る費用がかかるが、医療機関の所在地や体制によって異なるため、協力機関ごとに費用を算定することとなる。

臨床研究中核病院	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

(1) 開催日時：平成 29 年 4 月 13 日 (木)

第 5 回患者申出療養評価会議

(2) 審議概要及び審議結果

名古屋大学医学部附属病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申し出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を意見書等に適切に反映させ、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患者申出療養として妥当であると判断した。

(議論の概要)

- ・ 当該医療技術が治験、拡大治験、先進医療等の既存の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、治験については申し出た患者が腎機能障害を有していることから治験参加が難しいと判断し、拡大治験については申し出の時点では拡大治験の実施の有無を含めて詳細が不明であったことから同制度の利用は困難との回答を得た。
- ・ また、先進医療については、今回使用される薬剤（チオテパ）は、以前は本邦で使用可能な薬剤であり、臨床現場として、新たな知見を得るための臨床研究を実施する意義が見いだせないこと等から実施困難との回答を得た。
- ・ 事前評価担当構成員からはモニタリング体制、実施方法、監査の詳細等についての指摘はあったものの、いずれも事前に適切な回答が得られたため、事前の総合評価としては「適」と判断された。

再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対する チオテパを用いた自己末梢血幹細胞移植に関する研究 (概要図)

□ 対象と目的

- ・19歳以下の再発難治性の髄芽腫、PNET、ATRT(atypical teratoid/rhabdoid tumor)
- ・チオテパを含む大量化学療法＋自己末梢血幹細胞移植の安全性と効果を検討

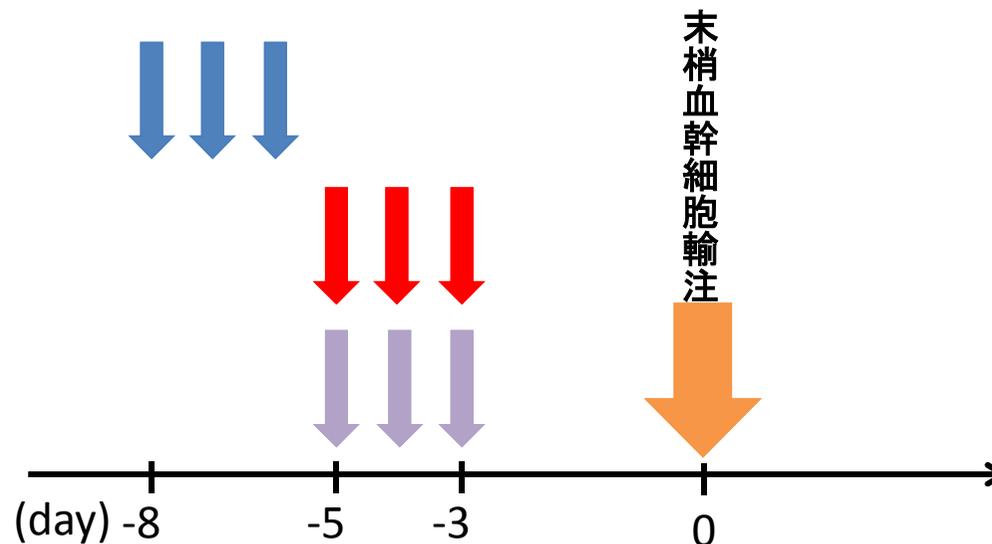
(同種同効薬で別途実施されている企業治験では、原疾患に対する他の治療を行っている患者・十分な腎機能が確保されていない患者は除外)

□ 治療レジメン

カルボプラチン
AUC7mg/ml・min/day

チオテパ
300mg/m²/day

エトポシド
250mg/m²/day



□ 主要評価項目

- ・自己末梢血幹細胞移植100日以内の全死亡率を主要評価項目とする

□ 症例登録予定

- ・登録期間: 2017年8月末まで。
- ・観察期間: 自己末梢血幹細胞移植から1年間

薬事承認取得・保険収載までのロードマップ

欧米における薬事承認状況

欧州：
 効能・効果 血液悪性腫瘍・固形癌に対する自家移植前治療、血液悪性腫瘍に対する同種移植前治療
 承認年月 2010年5月

米国：
 2007年4月（オーファンドラッグ指定）

ガイドライン記載有

主な臨床試験成績
 初発髄芽腫21例に対する自家移植：完全奏功17例（81%）、3年無イベント生存率と全生存率は各49%と60%。再発髄芽腫25例に対する自家移植：移植後30日以内に早期死亡3例、再発16例、無イベント生存6例の移植後観察期間中央値151.2か月。

注意すべき副作用等
 易感染性、敗血症、貧血、白血球減少、血小板減少、腎不全、ショック、肝障害等

患者申出療養

再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植に関する研究

対象：0歳以上19歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRT（※）

目的：患者の申出に応えつつ、未だ薬事承認・保険収載の可否判断を行うには有効性・安全性の根拠が十分でない、評価の定まっていない治療法の、本邦での実施可能性・安全性プロファイルの確認を行う

評価項目：自家末梢血幹細胞移植後100日以内の全死亡率

予定期間：登録期間2017年8月末まで、追跡期間自家末梢血幹細胞移植後1年、解析期間1年

実施医療機関：名古屋大学医学部附属病院

（※）同種同効薬で別途実施されている企業治験では、
 ・原疾患に対する他の治療を行っている患者は除外
 ・十分な腎機能が確保されていない患者は除外

安全性上の問題等で、実施継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ

企業治験もしくは医師主導治験
 （薬物動態試験）

薬事承認に至らなかった場合

企業治験もしくは医師主導治験

有用性が認められた場合

保険収載



薬事承認

医療としての有用性が認められなかった場合

開発中止