

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧28）

評価委員 主担当： 石川
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法 特発性ネフローゼ症候群（当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性ステロイド抵抗性のものに限る。）
申請医療 機関の名称	国立研究開発法人国立成育医療研究センター
医療技術 の概要	<p>○本試験は、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、多施設共同、オープンラベルによる単群試験である。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30mg/kg/日（最大投与量1000mg/日）静注投与3日間）を行い、有効性と安全性を評価する。</p> <p>○主要評価項目：試験治療開始後6か月の完全寛解割合</p> <p>○副次評価項目：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</p> <p>○目標症例数：20名</p> <p>○試験期間：平成27年7月～4年間（登録予定期間は～3年間）</p>
医療技術 の試験結果	<p>○安全性の評価結果：登録症例のうち、試験治療が開始された全ての患者2例を安全性解析対象集団に設定した。試験治療であるリツキシマブ投与とステロイドパルス療法は、2例とも規定通りに実施された。すなわち、2例ともリツキシマブは規定の4回投与を、ステロイドパルス療法は5クールを受けた。</p> <p>有害事象は、2例（100.0%）に13件発現した。リツキシマブの副作用は2例（100.0%）に8件発現した。</p> <p>安全性解析対象集団は2例であるものの、死亡を含む重篤な有害</p>

	<p>事象及び Grade 3 と grade 4 の有害事象を認めず、リツキシマブに特有な infusion reaction は、すべて grade 2 軽度なもののみだったことから、本疾患に対するリツキシマブ投与とステロイドパルス療法の安全性は高いと考えられる。ただし、末梢血中 B 細胞の枯渇期間中または回復直後に感染症が確認されたことから、末梢血中 B 細胞が枯渇中は、特に感染予防策が必要である。</p> <p>○有効性の評価結果：本試験の主要評価項目は、FAS を対象とする試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合であった。最終的な FAS は 2 例であり、目標症例数に達しなかった。FAS2 例において、登録時の患者背景に顕著な差異は認められなかった。</p> <p>FAS2 例ではあるものの、2 例ともに寛解（完全寛解又は不完全寛解）に到達しており、最終観察時にも寛解を維持していた。観察期間中に蛋白尿も減少し、慢性腎不全に移行していないことから、本疾患に対するリツキシマブ投与とステロイドパルス療法の有効性は示唆された。</p> <p>○発生した有害事象：有害事象は、2 例中 2 例（100.0%）に 13 件発現した。リツキシマブの副作用は 2 例中 2 例（100.0%）に 8 件発現した。有害事象のうち、感染症はインフルエンザ 1 例（50%）、上気道炎 1 例（50%）、咽頭炎 1 例（50%）が発現した。その他、発熱 1 例（50%）、グリコヘモグロビン増加 1 例（50%）、骨壊死 1 例（50%）、腎機能障害 1 例（50%）、口腔咽頭不快感 1 例（50%）、咳嗽 1 例（50%）、低酸素症 1 例（50%）、ざ瘡 1 例（50%）が発現した。</p> <p>○結論：本試験の有効性及び安全性の結果から、解析対象集団は 2 例ではあるものの、本疾患に対する、ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法の寛解導入効果、蛋白尿減少効果が示唆された。リツキシマブ静脈内投与後に末梢血中 B 細胞数が枯渇するものの、数か月で回復に転ずることから、安全性においても大きな問題はないと考えられる。ただし、末梢血 B 細胞枯渇中は、感染予防対策が必要である。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000014895

主担当：石川構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 Ⓑ. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
<p>コメント欄：実施医療機関からの総括報告書(2019年3月)によると、登録症例2例では完全寛解率50%であった(報告書P68)が、その後2例とも完全寛解が得られたと報告されている。また、その後も再発がないとの情報もあり、難治性のネフローゼ症候群にとって今回の治療計画は大きな期待がもたれる。</p> <p>しかしながら、有効性は示唆されるものの2例にしか実施できず、症例数が積み重なれば多くの知見が更に得られると考えられることから極めて残念である。新たな治験計画があるとのことで、今後の治験での積み重ねに期待するところである。また、今回は2例とも対象患者は女性のみとなったが男性に対しての有効性なども検討していただきたい。</p>	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) Ⓑ. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
<p>コメント欄：1例にリツキシマブでの infusion reaction (低酵素血症伴う) が発生したが grade2 であり、軽症で経過している。総合的に grade3,4 の有害事象はなかったとのことである。感染症に関する注意が最も重要になると考えられるが、実施施設の経験もあり重症化に至っていないものと思われる。尚、報告書の中で比較的重症と思われる骨壊死の記述があるが、リツキシマブ投与との関係性は不明だとのことである。実施症例数が2例であるのでさらなる積み重ねが重要である。</p>	

技術的成熟度	Ⓐ. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。
--------	--

	<p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄:ステロイドパルス療法は多くの施設で実施されているが、リツキシマブ投与については、感染症管理も含め指導医及び施設全体の経験が必要と思われる。末梢血中B細胞の観察などを行い易感染性に留意する体制が必要である。</p>	

総合的なコメント欄	<p>今回の先進医療Bにおいて、目標症例数20例に対して2例の実施数であったことは大変残念である。しかし、有効性、安全性などについて一定の期待が持てるものであり、また、これまでに多くの患者が苦しんでいる歴史もあり是非この治療開発の進歩を期待したい。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本試験は、症例数2例ではあるが、約1年にわたり有効性・安全性について観察している。難治性の判定手順や患者登録・除外基準等について試験を通じて得た知見は、今後の臨床試験デザインの検討に資するものとする。</p>
--	---

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>予定症例数に達していない2例の段階での評価であり、あくまで可能性を示唆するという水準のエビデンスに留まること、この有効性の程度については今後検証されるべきこと、を前提としてBと判断した。</p>	

なお、今後の検証のあり方については、本試験の進捗が芳しくなかった原因・理由、試験を仕切り直すという治療開発戦略変更の理由、及び、医師主導治験として仕切り直すことで治療開発の進捗状況が改善すると期待される理由を踏まえて検討されるべきと考えるが、これらについては明らかにされていない。少なくとも、先進医療 B の試験の実施上の問題点については総括する必要がある。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>2例を観察した範囲では想定を越える事象は起きていないものと解釈した。ただし、観察された事象が重篤にはなっていないとは言え、感染症、infusion reaction等は起きており、今後得られるであろう医師主導治験のデータ等を慎重に確認する必要がある。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>有効性・安全性ともに期待はされるものの、現時点では日常診療に導入する段階には至っておらず、提示された少ない情報から推測し B とした。</p>	