

「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（整理番号B040）」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

神戸大学医学部附属病院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

適応症等：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

内容：

（先進性）

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、腎臓移植後の免疫抑制薬として承認されている医療品である。MMFは、国内外でネフローゼ症候群の治療薬としては承認されていないが、海外のガイドラインでは、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免疫抑制薬の1つとして推奨されている。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服した患者は、リツキシマブの点滴注射だけをうけた患者よりも、寛解を長く維持できたこと、重大な副作用（体に悪い作用）がおこらなかったことが報告されている。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服することで、寛解を長く維持できるのではないかと考えている。

（概要）

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の臨床試験である。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを内服する場合に、プラセボを内服する場合と比べて、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が高くなるか、安全に使えるかを評価する。

【この試験で行う治療】

①リツキシマブの点滴注射

リツキシマブ375mg/m²/回（最大量500mg/回）を1日1回、約4時間かけて点滴注射する。これを1週間間隔で4回繰り返す。1回目の点滴注射は入院して行う。点滴注射は、遅い速度からはじめて、状態を観察しながら、少しずつ点滴速度を速くする。1回目の点滴注射時に副作用（薬による好ましくない作用）がみられなかった場合（もしくは軽度の場合）、2回目以降は外来で行うことができる。

②ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボ

ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボは、リツキシマブの点滴注射後の決められた時期に開始する。毎日、1,000～1,200 mg/m²/日（最大量2g/日）1日2回（食後）17ヵ月間服用する。病気の状態や副作用の出かたにより内服する量を調整することがある。

（効果）

小児期発症の難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が期待される。

（先進医療に係る費用）

総費用は、1,867,460円である。

先進医療にかかる費用は794,700円である。このうち、患者負担分は46,400円、施設負担分は10円、企業負担分は748,290円である。

ミコフェノール酸モフェチルは中外製薬株式会社より無償提供され、プラセボは本試験の研究資金で購入したものが被験者に提供される。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	神戸大学医学部附属病院
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26年10月9日（木） 16:00～17:20

（第22回先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

神戸大学医学部附属病院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22回先進医療技術審査部会 資料1-5、1-6 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B040に対する第22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

神戸大学医学部附属病院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 22 回先進医療技術審査部会

資料1-5

平成 26 年 10 月 9 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B040)

評価委員 主担当：柴田 _____
副担当：伊藤 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：— _____

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	神戸大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>小児特発性難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とし、寛解維持のため、リツキシマブを1週間間隔で計4回点滴静注投与した後、ミコフェノール酸モフェチルまたはプラセボ、分2食後経口投与を17ヶ月間行う。</p> <p>主要評価項目は treatment failure 発生までの期間、即ち①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発生日までの期間とする。併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は開始日にてイベントとする。</p> <p>副次評価項目は・無再発期間・再発率(回/観察人年)・頻回再発までの期間・ステロイド依存性までの期間・ステロイド抵抗性移行までの期間・ステロイド総投与量・末梢血 B 細胞枯渇期間・ミコフェノール酸(MPA)の薬物動態パラメータとする。</p> <p>安全性については、観察期間中の有害事象をモニターし、本併用治療の経験は稀少なため、試験治療開始後3ヶ月が経過した被験者が20名に達した時点で安全性の中間解析を行う。</p> <p>予定症例数は80例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)	
Lancet (published on line June 23, 2014)にある通り、リツキシマブが難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に有効なのは証明されている。しかし、リツキシマブ投与後150日を過ぎると末梢のB細胞が増加するとともに再発率が増加し、リツキシマブ治療1年後の再発が70%あることが判っている。逆に言えば、リ	

ツキサンの投与後5か月は無治療でも寛解が維持されていて、その間の免疫抑制療法の必要性が低く、逆にそれ以降、無治療で放置すれば、70%は再発するリスクにさらされる危険があることが示されている。リツキサン治療直後からMMFを投与することで再発が起きなくなる可能性もあり、本試験の実施計画が不当とはいきれないが、リツキサン治療1年後の再発が70%あることが判っている中でリツキサン治療後の標準的再発予防策があるならば、それを対象とした非劣性比較試験が考案されてもよいのではないかと思慮する。また、前治療でMMFの投与経験がある症例を組み入れるのは評価をする上で望ましくないのではないか。

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：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。） プラセボ対照試験であるが、ミコフェノール酸モフェチルの有効性を確かめることがこの試験の目的であること、また treatment failure の際の措置が定められていることなどから考えて、倫理的に問題はないと思われる。小児のアセント文章は年齢に応じて2種類作られ、いずれも適切であると考え。COIについては、製薬企業から無償提供されている（が影響はない）ことが説明されている。臨床研究保険に加入している。患者相談等の対応も適切である。 （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。）	

【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。）	
<p>「不適」とはしていないものの、8. 被験者の適格基準及び選定方法・9. 治療計画の内容については、その妥当性について確認を要する点がある。倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認でき、試験実施計画書の記載内容が適切に改訂されるのであれば、本試験が実施されることは差し支えないと考える。</p>	
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。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	80 例		予定試験期間	総試験期間：4.5 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。）				
<p>「被験者の適格基準及び選定方法」「治療計画の内容」の妥当性について一部確認を要する点がある。これらが倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認できれば「適」と判断し得ると考える。</p>				
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。）				

先進医療審査の照会事項（柴田構成員 1）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／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

日付 2014 年 9 月 30 日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の適格規準を満たす患者に対して、リツキシマブを投与した後、現在日常診療では一般的にどのような治療がなされているのかについて説明を加えて頂きたい。Lancet論文やリツキシマブの適応拡大の薬事承認から間が無いためにまだそのようなケースが少ないようであれば、専門家集団でどのような治療が妥当だと考えられているのかという回答で差し支えない。（本試験の対照群の設定が日常診療での治療と異なるのか否か、異なるとすればどのように異なっているのかが明らかになるように回答して頂きたい）

回答：ご指摘の通り、まだリツキシマブは適応拡大の薬事承認より日が浅く、リツキシマブ投与後の一般的な治療法を示すほどのデータはございません。

Lancet 論文で示したとおり、リツキシマブには一定の効果はあったものの、リツキシマブ投与後にステロイド及び免疫抑制薬の投与を中止したところ、リツキシマブ投与 9 ヶ月後には半数以上の患者が再発を認めました。したがって、私どもの見解としましては、リツキシマブ投与が必要な難治例においては、何らかの免疫抑制薬の併用が有効である可能性があると考えています。

しかし、ネフローゼ症候群にしばしば用いられるシクロスポリンは腎毒性という重篤な副作用があり、また、難治例の多くがシクロスポリン腎毒性をすでに有しているために、シクロスポリンを投与できず、結局、多くの症例で、リツキシマブ投与後の再発時には、プレドニゾロンの投与のみで加療されているのが現状です。

本試験では、再発した場合は規定されたプレドニゾロンの投与を行うこと、treatment failure（試験治療開始後に再び、ステロイド依存性、頻回再発になるもの）になった場合は、試験治療を中止し、担当医師の判断で最善と考える治療（シクロスポリン、ミゾリビン、市販薬のミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制薬のいずれかの開始）を行うことに

なっております。よって、本試験の対照群の治療は、日常診療で行われている治療とほぼ同等と考えられます。

ミコフェノール酸モフェチルは、既に腎移植等での使用経験が豊富で、重篤な副作用の発症頻度は非常に低いと考えられます。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は、これまで小規模スタディーでの有効性は示唆されているものの、ランダム化比較試験による有効性・安全性の評価は行われておりません。

今回の試験で、難治性再発型／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の有効性・安全性を明らかにすることは、本症に苦しむ患者の福音になると確信しております。

2. 研究実施計画書p45～46に評価項目の規定がなされているが、例えば treatment failure発生までの期間などの「treatment failureではないことが確認された最終日」は、症例報告書のどの欄の情報から得ることができるのか明らかにすること。その他のエンドポイントも同様に、イベントの無いことが確認された最終日の情報が、各々症例報告書のどの欄から得られるのかについて、明らかにされたい。
(現行の症例報告書から確実に特定出来るのであればそれを明示すること)

回答：treatment failure は、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性と定義し、主要評価項目の treatment failure 発生までの期間は、①～③のイベントのうち最も早い発生日までの期間と定義しています。頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、再発は以下のように定義しております。

再発は尿検査（定性または定量検査）で診断しますので、「treatment failure ではないことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日（3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）のうち最終測定日とします。副次評価項目の無再発期間、頻回再発までの期間、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間も同様に、「イベントの無いことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日のうち最終測定日とします。尿検査の結果からイベントの発生が疑われた場合は、症例報告書（治療経過報告書）の再発評価のページ（21、46、70 ページ）

で、再発の有無及び再発発生日、頻回再発の有無及び発生日、ステロイド依存性の有無及び発生日、ステロイド抵抗性及び抵抗性移行日を確認し、イベントの発生有無を評価します。

また、副次評価項目の末梢血中 B 細胞枯渇期間は、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と定義しています。末梢血中 B 細胞枯渇の発生と末梢血中 B 細胞数の正常化は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の末梢血 B 細胞数（(3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）の測定日と CD19 陽性細胞数（%）から確認します。

先進医療審査の照会事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／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

日付 2014年10月6日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の対象集団として、1) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、2) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療中又は治療終了後に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、との条件がある。

このいずれかの条件を満たした（本試験に登録できる）患者の中には、免疫抑制薬の副作用のために再投与ができない方と、再投与は可能である方が含まれると考えるが、この理解で正しいか？

回答：ご指摘ありがとうございます。

結論から申し上げますが、免疫抑制薬の再投与が可能である方は含まれません。

この点を明確にするために、照会事項4の回答にも記載いたしましたが、本試験の対象については、試験実施計画書1章 1.2 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第1段落に下線の文章を追記いたします。

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、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。本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

(1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療

中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる)

- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群難治性患者を対象とする。

2. 試験実施計画書p7/78によると、「頻回再発型やステロイド依存性になると(略)ステロイド薬からの離脱と減量を目的に、免疫抑制薬による治療を行う」「ステロイド抵抗性に対しては免疫抑制剤による治療を行う」との記載がある。

これを踏まえると、本試験の対象のなかに、本試験で規定されている対照群の治療法ではなく、免疫抑制剤を再度投与することが専門家から見て妥当だと考えられる患者が含まれるのではないかと?

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル (MMF) あるいはプラセボを投与して、MMF の有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与

後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

3. 免疫抑制剤の再投与ができない・投与が妥当でない患者のみが本試験の対象であるのならば、本試験の対照群の治療の設定は日常診療で行われる治療と同様のものと考えられるため、ランダム化比較試験を行うことの倫理的懸念はなく、また、MMFを用いる治療法が結果として良い成績を示した場合にはその臨床的意義に関する解釈は容易となる。一方で、免疫抑制剤の投与が可能な患者が本試験の対象に含まれるのであれば、倫理的な問題and/or結果の臨床的意義の解釈に問題が生じる懸念もある。

もし免疫抑制剤の再投与が可能・投与が妥当だと考えられる患者が含まれる場合には、以下のいずれかの対応が必要になるものとする。

- (a) 免疫抑制剤の再投与ができない集団に絞り現在の対照群の設定で試験を行う、
- (b) 免疫抑制剤の再投与が行える集団において対照群の治療を免疫抑制剤の投与を含めた一連の治療とし、MMFを用いる新治療の非劣性（ないしは優越性）を評価する試験を行う、
- (c) 免疫抑制剤を再投与可能な患者であっても、本試験の試験経過中（treatment failureによる試験中止後の治療としてではなく）に免疫抑制剤を再度投与しないことが临床上妥当であることの説明を加える（例えば、p8/78のシェーマで「頻回再発型ネフローゼ症候群」に対して「シクロスポリン or シクロフォスファミド or ミゾリビン」が選択肢としてあげられているが、その下に位置する本試験の対象では、これら免疫抑制剤を用いることの根拠が不十分であるなどということがあるのか）

これについて、申請者の見解を提示されたい。

回答：ご指摘ありがとうございます。2に対する回答と重複しますがご容赦ください。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与

後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)あるいはプラセボを投与して、MMFの有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

4. これまでの問いの回答の如何に関わらず、また、試験の設定を変更する・しないにかかわらず、本試験の対象と、対象となる集団における標準的に行われる治療法に関する説明が試験実施計画書 1 章に記されているべきと考える。2014 年 9 月 30 日づけ回答の 1 と、今回の回答の内容を踏まえ、的確に情報を追記すること。

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験の対象については、試験実施計画書 1 章 1.2 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、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。

本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる）
- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群難治性患者を対象とする。

対象となる集団における標準的に行われる治療法については、試験実施計画書 1 章 1.3 小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療 の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

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。国内では、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B 細胞性リンパ腫）の治療薬として承認されている。B 細胞性リンパ腫の治療薬としては、世界 100 ヶ国以上で承認されている。近年国内外で、本疾患に対するリツキシマブの有効性がコホート研究¹²⁻¹⁸⁾やランダム化比較試験^{19,20)}により示唆されている。リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）1~2 回投与の標準治療（ステロイド薬+カルシニューリン阻害薬）対照オープンランダム化比較試験では、リツキシマブ群の有効性が示されているが、リツキシマブ群の 6 ヶ月時、12 ヶ月時の無再発率はそれぞれ、50%、25%と報告されている¹⁹⁾。我々は、日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験、薬物動態試験（医師主導試験）により、リツキシマブの再発防止効果（50%無再発期間：267 日 vs. 101 日 p<0.0001）を検証し、有害事象の頻度や重症度に差がなかったことを報告した¹¹⁾。両試験では、本疾患患者が既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、試験参加前に投与していた免疫抑制薬はリツキシマブ投与開始前に速やかに中止（ただしシクロスポリンは漸減中止する薬剤のため 6 ヶ月後に中止）し、再発時にはステロイド薬治療（プレドニゾロン経口投与）が行われた。1 年間の観察期間中リツキシマブ 4 回投与群のほとんどの患者で免疫抑制薬を中止が可能となり、リツキシマブ投与後のプレドニゾロン投与量はリツキシマブ投与前より有意に減少した。この試験結果をうけて全薬工業により、平成 25 年 12 月 26 日にリツキシマブの効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が実施され、平成 26 年 8 月 29 日に厚生労働大臣により承認された。

リツキシマブ 4 回投与により一定期間寛解維持が可能となるため、その間は免疫抑制薬を中止し、再発時にプレドニゾロン経口投与することが現時点での妥当な治療法であると考えられるが、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の投与に関する標準治療は確立されていない。

先進医療B040に対する第22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

2014年11月10日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 実施医療施設の要件として、「医療安全管理委員会の設置を必要とする」旨追加されたい。

【回答】

実施医療施設の要件として、「医療安全管理委員会の設置を必要とする」を追加いたします。

2. 同じく実施医療施設の要件として、看護配置「9対1」の基準は現存しないので、現存する基準「7対1、10対1」等のいずれかに修正されたい。

【回答】

実施医療施設の要件として、看護配置の基準は「7対1」に修正いたします。

3. 適格基準、除外基準等の記載に関し、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者を対象とする」との設定自体は、倫理的にも科学的な評価の技術的な観点からも妥当と判断される一方、係る設定は試験実施計画書の規定としては不明確なため、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者」の定義を趣旨に沿って正確に判別しうるように、適格基準、除外基準等の条件を修正整備されたい。

【回答】

事前に照会いただいた質問に対する回答が不明瞭かつ、誤解を招く表現がありましたので、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し現在日常診療で行われている治療について改めて説明し、その上で今回の指摘事項に回答させていただきます。

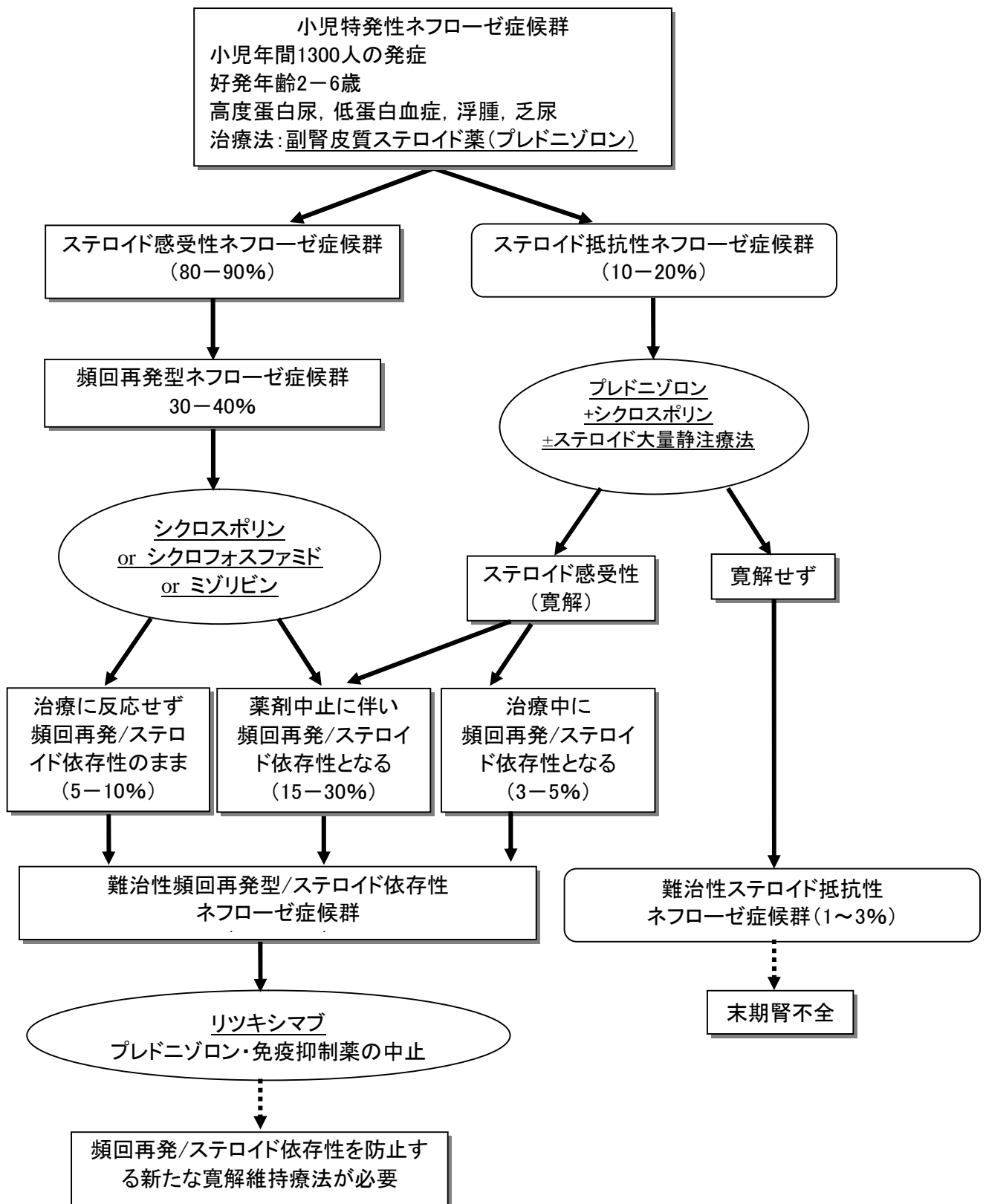
Lancet 論文で報告しているように、我々の実施した医師主導治験により、リツキシマブ投与により、プレドニゾロンとシクロスポリン等の免疫抑制剤を中止しても約半数の患者は約9ヶ月間寛解を維持できることが明らかとなりました。そこで現時点での小児の腎臓専門医にとってのリツキシマブ投与後に行わ

れる標準治療は、①再発するまではプレドニゾンとシクロスポリン等の免疫抑制剤を中止して無治療で経過観察する、②再発した場合はプレドニゾンによる治療を行う、③再発を繰り返し、再び、頻回再発、ステロイド依存性になった場合やステロイド抵抗性に移行した場合に初めて、シクロスポリン等による免疫抑制剤による治療を検討する、になります。本試験で対照群が受ける治療は、現時点での標準治療です。

既存の免疫抑制剤のなかで最も使用されるシクロスポリンは、慢性腎毒性という副作用があり、2年間以上の投与で慢性腎障害の頻度が増加することから長期投与や再投与を可能な限り避けるべき薬剤です。シクロフォスファミドは性腺障害という副作用のため1クールしか投与できず、再投与はできない薬剤です。ミゾリビンの有効性については専門家の間でも疑義があり、現在の承認用量では用量が不足している可能性も指摘されています。従って、シクロフォスファミドやシクロスポリンと併用されることがほとんどです。よって免疫抑制剤を再投与可能な患者であっても、再び、頻回再発、ステロイド依存性になるまで、または、ステロイド抵抗性に移行するまではこれらの免疫抑制剤を再度投与しないことは臨床上妥当であると、専門家の間でコンセンサスが得られています。

一方で最近、医師主導治験でリツキシマブ投与を受けた患者のフォローアップの結果、リツキシマブ投与後19か月までに全例が再発し、再び、頻回再発、ステロイド依存性になる患者も少なからず存在することが明らかになりました。そこでリツキシマブ投与後の寛解維持期間（無再発期間）をさらに延長するための治療が必要と考えました。上述の既存の免疫抑制剤は副作用の点から、再発予防のためにいたずらに長期に使うべき薬ではなく、最後の選択肢とすべきであることから、リツキシマブ投与後の寛解維持療法として新たな免疫抑制剤の開発が必要であると考え今回の試験を立案しました。

ミコフェノール酸モフェチルは、既に腎移植等での使用経験が豊富で、重篤な副作用の発症頻度は非常に低いと考えられます。また、日本人難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者16人に対するパイロット研究でリツキシマブ投与後の寛解維持期間をかなり延長することが示唆されていることから、通常診療で行われている治療を対照群（プラセボ群）とし、ミコフェノール酸モフェチルの寛解維持効果を検証することを計画しました。以上の内容をプロトコル7/78、9/78、10/78、13/78ページに追記しました（詳細は新旧対比表をご参照いただければ幸いです）。またプロトコル8/78ページの図1小児特発性ネフローゼ症候群の臨床経過を以下のように修正し、今回の試験の趣旨をより明確にしたいと考えます。



また、小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の定義と上述の説明を踏まえて、16/78 ページ選択基準 (3) を以下のように修正いたします。

<選択基準 (3) >

修正前

- (3) 以下の1)～3)のいずれかを満たす
- 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン, シクロフォスファミド, ミゾリビン*等)治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン, シクロフォスファミド, ミゾリビン*等)治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用)治療中又は治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- *ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る

修正後

- (3) 以下の1)～4)のいずれかを満たす
- 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン, シクロフォスファミド, ミゾリビン*等)治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン, シクロフォスファミド, ミゾリビン*等)治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用)治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 4) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬(シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用)治療を開始されたが、治療中に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- *ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る

2) と 4) は、ステロイド抵抗性の既往に関係なく、「免疫抑制剤による治療中に頻回再発又はステロイド依存性になるもの」ですので、免疫抑制剤による治療が無効な難治性患者であり、「免疫抑制剤の長期投与や再投与では寛解維持効

果が期待できない、あるいは再投与とすべきでない患者」に該当します。

1)、3) は、免疫抑制剤による治療が終了後に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された患者で、リツキシマブの適応となります。上述のように、現在の標準治療では、いきなりシクロスポリン等の既存の免疫抑制剤の投与あるいは併用を行うことはありません。

既存治療として用いられている免疫抑制剤は、副作用の観点から、再発予防のためにいたずらに長期に使うべき薬ではなく、専門医の間のコンセンサスとして、リツキサン投与後にいきなり投与することはないことを「免疫抑制剤の再投与が可能である方は含まれない」と表現してしまったことで、誤解を招いてしまったようです。ここに、お詫び申し上げます。

4. 同意説明文書の中で、がんが「多発する」との記載は余分な不安を煽る恐れがあり、「がんの発症頻度に関して明らかな影響はない」等、実情をより正確に反映する記載に修正されたい。

【回答】

同意説明文書 15/24 ページのがんが「多発する」との記載は、「がんの発症頻度に関して明らかな影響は認められていません」と修正させていただきました。

小児期発症難治性頻回再発型／ステロイド依存性ネフローゼ症候群（2歳以上）

同意取得・適格性判定

最長35日間
（寛解確認日から
登録まで7日以内）

登録

ランダム割付

最長
14日間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
+
ミコフェノール酸モフェチル群
1,000～1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与， 17ヶ月間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
+
プラセボ群
1,000～1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与， 17ヶ月間

追跡調査（試験実施期間終了まで可能な限り）

試験実施期間終了後に割付結果を開示*

*被験者が重篤な有害事象を発現した場合及び
treatment failureと判定された場合は、必要に応じて、
当該被験者の割付結果を緊急開示する

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ミコフェノール酸モフェチル（MMF）（製品名：セルセプトカプセル250）

先進医療での適応疾患：小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群
（小児難治性FRNS/SDNS）

薬事承認申請検討

臨床研究

- ・試験名：小児難治性FRNS/SDNSに対するリツキシマブ（RTX）投与後のMMFの寛解維持効果の検討
- ・試験デザイン：単群介入研究（ヒストリカルデータと比較）
- ・期間：2007年8月～2010年1月
- ・被験者数：RTX1回＋MMF群9人、RTX1回群7人（ヒストリカルデータ）
- ・結果の概要：平均再発回数RTX＋MMF群0.4回/年vs. RTX群2.3回/年（ $p < 0.005$ ）

先進医療

- ・試験名：小児難治性FRNS/SDNSを対象としたリツキシマブ治療併用下でのMMFの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験
- ・期間：先進医療承認日～4.5年間
- ・被験者数：80人
- ・主要評価項目：treatment failure（FRNS、SDNS、SRNSのいずれか）までの期間
- ・副次評価項目：無再発期間、再発回数（回/観察人年）、ミコフェノール酸の薬物動態パラメータ、有害事象

欧米での現状

薬事承認：米国 無 欧州 無

国際腎臓学会ガイドライン（KDIGO）記載：小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対しclass 2C

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FRNS/SDNS患者
除外基準：二次性ネフローゼ症候群患者等
予想される有害事象：汎血球減少、下痢等

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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・神戸大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

医療機関名	実施診療科名
国立病院機構北海道医療センター	小児科
東北大学病院	小児科
新潟大学医歯学総合病院	小児科
駿河台日本大学病院	小児科
日本大学板橋病院	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
埼玉県立小児医療センター	腎臓科
あいち小児保健医療総合センター	腎臓科
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
大阪市立総合医療センター小児医療センター	小児総合診療科
兵庫県立こども病院	腎臓内科
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
県立広島病院	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

【別添2】「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」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：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

効能・効果：難治性ネフローゼ症候群に対する寛解維持効果（再発抑制効果）

【従来の治療法とその問題点】

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、小児特発性ネフローゼ症候群のうち約 20～30%を占めると考えられている。本疾患では、既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、ステロイド薬を長期に継続せざるを得ない。そのため本疾患患者の大半は、ステロイド薬の副作用（成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全など）が著明となることが多い。本疾患に対する有効で安全な治療法の開発が求められていた。

近年、国内外の臨床研究により、リツキシマブ（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）が本疾患の新しい治療薬として注目された。我々は、日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験、薬物動態試験（医師主導治験）により、リツキシマブの再発防止効果を検証し、忍容性を確認した（文献 1, 2）。この試験結果をうけて全薬工業により、平成 25 年 12 月 26 日にリツキシマブの効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が実施され、平成 26 年 8 月 29 日に厚生労働大臣により承認された。

しかしながら、リツキシマブ治療後に末梢血 B 細胞の回復とともに再発をきたす傾向があることがわかってきており、リツキシマブ治療後の再発防止が新たな治療の要点となってきた。末梢血 B 細胞の長期枯渇を目的としてリツキシマブの反復投与が検討され、重篤な有害事象は発現しなかったことが報告されているものの（文献 3）、ニューモシスチス感染症予防のために ST 合剤の併用を要するなど、リツキシマブの反復投与の是非についてはさらなる検討が必要と考えられる。

【期待される効果】

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、プリン代謝拮抗薬で、細胞の核酸合成経路のうち、de novo 系を選択的に抑制することで、T 細胞や B 細胞の増殖や抗体産生を抑制する。MMF は腎移植後の急性拒絶反応の抑制の適応症で承認されている免疫抑制薬である。MMF は、他の免疫抑制薬と比較して忍容性が良好であり、国際腎臓学会ガイドライン（KDIGO）では、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免疫抑制薬の 1 つとして推奨されている（文献 4）。日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 でも、MMF は副作用により標準的な免疫抑制薬を使用できない頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療として検討して

も良いと記載されている（文献 5）。近年国内外で、本疾患に対する有効性が検討されている（文献 6-15）。MMF は国内外において、ネフローゼ症候群の適応症で承認されておらず、適応外使用されている状況である。さらに、国内ではリツキシマブ治療後の寛解維持療法として MMF 投与が検討されている。国内小児の本疾患患者 16 人を対象としたパイロット研究では、リツキシマブ投与後の平均再発回数（回／年）は、リツキシマブ 1 回投与+MMF（1,000～1,200 mg/m²/日分 2 経口投与 1 年間）併用群 9 人のほうが、リツキシマブ 1 回投与群 7 人よりも有意に少なく（0.4 回／年 vs. 2.3 回／年 p<0.005）、リツキシマブ投与後の寛解維持療法としての MMF 年間投与の有効性が示唆されている（文献 16）。

【神戸大学医学部附属病院での実績】

神戸大学医学部附属病院小児科で本疾患患者 2 人（11 歳男児、17 歳男児）に対し、本先進医療と同じ治療プロトコールで、リツキシマブ療法（4 回投与）後に MMF1,000～1,200 mg/m²/日分 2 経口投与（19 か月、8 か月）を行っており、2 人とも再発を認めておらず、寛解を維持できている。副作用は、膀胱炎、脱毛、食欲低下を認めたのみので、重篤な事象は発現していない。

MMF は、リツキシマブ治療後の寛解維持療法として期待される。そこで、本疾患患者に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法としての MMF の有効性と安全性を評価するために、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を実施する。

【別添 3】「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」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) 以下の 1)～4)のいずれかを満たす
 - 1) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 2) 頻回再発又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン*等）治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 3) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療終了後に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
 - 4) 特発性ネフローゼ症候群を発症後にステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬（シクロスポリン単独又はシクロスポリンとメチルプレドニゾロン併用）治療を開始されたが、治療中に頻回再発又はステロイド依存性と診断された
- *ミゾリビンは他の免疫抑制薬と併用している場合に限る
- (4) ネフローゼ症候群の、登録までの直近 3 回の再発発生日が確認できる
 - (5) 登録直前の再発に対する治療でステロイド感受性を認める
 - (6) 末梢血中に CD20 陽性細胞**を 5 / μ L 以上認める
- ** CD20 陽性細胞数を測定できない施設では CD19 陽性細胞でも可
- (7) 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 日以上入院が可能で、試験治療期間を通じ、通院が可能な患者
 - (8) 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
- (2) 登録前 2 年以内にリツキシマブを使用した患者
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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 v14.0）-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
- (6) 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、又はこれらの既往歴がある患者
- (7) 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
- (8) 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）
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率**が 60 mL/分/1.73m²未満）を有する
**推定糸球体濾過率（付録 2）を参照する
- (12) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者
- (13) 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、同意取得後かつ登録前 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 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表(付録 3)の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上の場合は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
- 5) ALT (GPT) : 21 歳未満の場合は小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表(付録 4)の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上の場合は、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 : 陽性
- 7) HIV 抗体 : 陽性

(14) 妊娠可能な患者にあつては、試験治療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)

(15) 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

(16) 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

本試験実施施設の担当医師は、本試験の対象となる可能性がある患者に、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、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。

【別添4】「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」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

有効性の評価

【主要評価項目】 treatment failure 発生までの期間（time to treatment failure）割付日を起算日とし、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発生日までの期間。treatment failure と判定されずに観察期間を終了した対象者では treatment failure ではないことが確認された最終日、treatment failure と判定されていない試験期間中の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 treatment failure ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は、開始日をもってイベントとする。

【副次評価項目】

・無再発期間

割付日を起算日として、試験治療開始後1回目の再発発生日までの寛解期間。無再発症例では、無再発が確認された最終日、再発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無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は、開始日をもってイベントとする。

・再発率（回/観察人年）

観察1人年当たりの再発回数。群ごとに人年法による再発率{『再発回数÷観察人年（年）』}を算出する。対象期間は観察期間とする。対象期間中の追跡不能例及び死亡例については最終観察日まで、treatment failure と判定された被験者は判定日までの情報を用いる。対象期間中のステロイド抵抗性の再発は、再発1回として数えるが、ステロイド抵抗性移行日をもって打ち切りとする。

・頻回再発までの期間

割付日を起算日とし、頻回再発発生日までの期間。頻回再発に移行しなかった被験者では、頻回再発でないことが確認された最終日、頻回再発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頻回再発でないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド依存性又はステロイド抵抗性に移行した被験者、観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者はイベントとして取り扱う。

・ステロイド依存性までの期間

割付日を起算日とし、ステロイド依存性発生日までの期間。ステロイド依存性に移行していない被験者では、ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日、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ステロイド依存性に移行していないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。ステロイド抵抗性に移行した被験者、試験治療期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者は、イベントとして取り扱う。

・ステロイド抵抗性移行までの期間

割付日を起算日とし、ステロイド抵抗性移行日までの期間と定義する。ステロイド抵抗性に移行しなかった場合は最終観察日、観察期間中にステロイド抵抗性に移行しなかった追跡不能例及び死亡例は、追跡不能となる以前の最終観察日をもって打ち切りとする。treatment failure と判定された被験者は判定日をもって打ち切りとする。観察期間中に併用禁止薬(1)、(2)を使用した被験者は、開始日をもって打ち切りとする。

・ステロイド総投与量 (mg/m²/患者・日)

割付日から観察期間終了日までに投与されたステロイド総投与量。

・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持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。

安全性の評価

【安全性評価項目】

・観察期間中の有害事象

全登録患者のうち試験治療が一度も行われなかった患者を除いた患者数(全治療例)のうち、有害事象を認めた患者数の割合。観察された有害事象の重症度 (Grade) については、それぞれ観察期間中の最悪 Grade を用いる。

安全性の中間解析

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ治療 [375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) 1 週間間隔で 4 回投与] 及びリツキシマブ+MMF 併用治療の経験は稀少であることから、安全性を確認するために、試験治療開始後 3 ヶ月が経過した被験者が 20 名に達した時点で安全性に関する中間解析を行う。

【別添5】「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」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～4.5年間

予定症例数：80例（本試験は多施設共同臨床試験として実施）

本試験には組み込まれないが、既に実績のある症例数：2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 年齢 11歳 性別 男・女	小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	入院せず (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解維持 (再発なし)	免疫抑制薬治療（シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド）で寛解維持できず、リツキシマブ 375mg/m ² /回（500mg/回）4回投与後にMMF1000mg/m ² /日（500mg/日）を19か月投与した。この間再発を認めず。MMF開始後3か月時に膀胱炎を発現したが、抗菌薬投与にて消失。
整理番号2 年齢 17歳 性別 男・女	小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群	入院せず (自) 年 月 日 (至) 年 月 日	寛解維持 (再発なし)	免疫抑制薬治療（シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド）で寛解維持できず、MMF 1100mg/m ² /日4か月投与した時点でリツキシマブ 375mg/m ² /回（500mg/回）4回投与し、その後MMF 1000mg/m ² /日を8か月投与した。リツキシマブ投与後から8か月間再発を認めず。脱毛、食欲低下を発現したがMMF減量なく消失。
整理番号3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (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 該当なし

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

年齢 歳		年 月 日		
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

主要評価項目である treatment failure 発生までの期間 (time to treatment failure) を十分評価するには1年以上の経過観察が必要になることから、観察期間を割付日から18ヶ月以上とした。また予定症例数の集積には3年間が必要と考え、予定試験期間を4.5年間とした。

予定症例数の設定根拠

treatment failure までの期間が指数分布に従う確率変数であり、リツキシマブ4回投与+プラセボ投与 (対照治療) に対するリツキシマブ4回投与+MMF投与 (試験治療) の効果が比例ハザード性を持つと仮定する。

先行研究から、リツキシマブ4回投与+プラセボ投与の1年 treatment failure 割合を40%と仮定する (文献1)。臨床的側面からリツキシマブ4回投与+MMF投与の効果がリツキシマブ4回投与+プラセボ投与よりも20%程度高ければ、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群において標準治療となり得ると考えられる。

リツキシマブ4回投与+MMF投与の1年 treatment failure 割合を20%と想定し、登録期間を3年、追跡期間を1.5年、両側有意水準 $\alpha=5\%$ のlogrank検定を行う場合、検出力80%を確保するには各群37人の被験者が必要である。試験参加後の同意の撤回や追跡不能例を考慮して、各群40例、全体で80例を目標症例数とする。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本試験で行う試験治療は、リツキシマブの点滴静注投与と試験薬の経口投与である。試験薬は、被験薬をミコフェノール酸モフェチル（MMF）とし、対照薬をプラセボとする。

・リツキシマブの点滴静注投与

担当医師は、登録日から14日以内に第1回目のリツキシマブ投与を行う（リツキシマブの第1回目投与日をDay 1、Week 1とする）。

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）であった場合は、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 1、8、15、22）
用量は、リツキシマブの身長別投与量対応表（付録6）に従い、登録時の身長から決定する。

【前処置】

infusion reactionの予防を目的として、試験薬の各回投与約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「試験治療の中止基準」及び「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、担当医師はスケジュールに従い試験治療、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（8.2.4）
- (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
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合（8.2.5）
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合（8.2.5）

・試験薬（MMFまたはプラセボ）の投与

担当医師は、被験者の登録時の割付に従い、試験薬は原則として、Day 29（-6日～+7日）に開始する。ただし、リツキシマブの最終投与日がDay 22を超える場合は、リツキシマブの最終投与日翌日から14日以内に開始する。

【試験薬の用法・用量】

1,000～1,200 mg/m²/日（最大投与量2 g/日）、分2食後 経口投与 17ヶ月間
1日投与量が250 mg（1カプセル）の場合は、分1食後 経口投与

用量は、試験薬の身長別投与量対応表（付録 7）に従い、登録時の身長から決定する。なお試験薬は、規定投与量の半量（最大投与量 1 g/日）から開始してもよい。規定投与量の半量で開始した場合は、有害事象の発現がなければ、試験治療開始後 3 ヶ月までに規定投与量に増量する。有害事象等で規定投与量への増量が困難な場合は、担当医師の判断で投与量を決定する。

【試験薬の投与量変更、中断、中止】

観察期間中に中等度（Grade 2、12.3.2）以上の有害事象を認め、担当医師が必要と判断した場合に試験薬の減量又は休薬を行う。減量又は休薬の時期や減量の程度については担当医師が決定する。試験薬の減量や休薬により有害事象が改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

試験薬の投与量変更、休薬、中止を行った場合は治療経過報告書（別紙 4）に時期（投与量変更の場合は量も）を記入する。なお、有害事象の評価（12.3）は試験薬の投与量変更、休薬、中止の実施前に行う。

【試験薬の投与中止基準】

被験者が以下の(1)～(5)に該当する場合、担当医師は速やかに当該被験者に対する試験薬投与を中止し、被験者の安全を確保する。担当医師は、試験薬投与を中止した日付及び理由を調査し、試験薬投与中止緊急報告書（別紙 7）に報告する。試験薬投与中止日は、試験薬の最終投与日とする。

試験薬投与中止後も「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(10.1)に従い観察、検査、調査を継続する(10.6)。

- (1) 観察期間中に treatment failure (6.5.1) と判定した場合
- (2) 観察期間中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)～(2)を使用した場合
- (3) 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
- (4) 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
- (5) その他

【併用薬】

- ・観察期間中の再発に対するプレドニゾン投与

観察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 再発治療に従って行う。

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 8）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。

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）分 3 連日投与（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可） 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/日）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (3) 30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間
- (4) 15 mg/m²/回（最大投与量 15 mg/回）隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止

・登録前から投与されている免疫抑制薬

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、登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し、以下に従い中止する。免疫抑制薬の新たな開始や増量は禁止する。ただし、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。

(1) MMF

MMF は、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(2) ミゾリビン、アザチオプリン

これらは、MMF と同じ代謝拮抗薬であるため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(3) シクロフォスファミド、クロラムブシル

これらは、MMF と同様にリンパ球増殖を妨害する効果を有するため、登録日からリツキシマブ投与開始日までに中止する。

(4) シクロスポリン、タクロリムス

Day 85（±7 日）までは登録時の用法・用量で併用し（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）、Day 86 以降は原則として概ね 28 日毎に漸減し、Day 169（±14 日）に中止する。

【併用禁止薬】

(1) 市販のリツキシマブ及び MMF

(2) プレドニゾロン以外に免疫抑制薬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

登録前から投与されている免疫抑制薬

試験治療を中止した場合

(3) 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、試験治療開始後に末梢血 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」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 難治性頻回再発型/ステロイド依存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)・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)	なし
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"/> (内科医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	要・ <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)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
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か月1回
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)	施設として難治性頻回再発型/ステロイド依存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、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 checked="" type="checkbox"/> 不要
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」の欄に記載すること。
- 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。