

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： リツキシマブ点滴注射後におけるミコフェノール酸モフェチル経口投与による寛解維持療法

2021年9月15日

神戸大学医学部附属病院 小児科 飯島 一誠

1. 総括報告書 P. 6 で PPS のハザード比が 0.552、95%信頼区間が 0.304～1.002 となっていて1をはさんでいますが、P=0.048 になっています。これは正しいのでしょうか。

【回答】

ご確認ありがとうございます。間違いではございません。ハザード比および95%信頼区間はCox比例ハザードモデルで算出した値、P値はログランク検定で算出した値です。

2. 図9-2 (P. 41)をみるとタクロリムスやシクロスポリンの投与継続中(漸減する前)にもMMFが入っています。この場合、Day169までは前の治療薬の影響があると考えられますが、この影響についてどのように考察されていますでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。
登録直前のシクロスポリン内服の有無によるサブグループ解析を行ったところ、以下のように、登録直前のシクロスポリン内服の有無に関わらず、MMFはtreatment failureまでの期間を延長する傾向にある点で一貫していました。

登録直前にシクロスポリンを内服していた患者群

群	患者数	Treatment failure 患者数	打切り患者数	中央値(日) (95%CI)	ハザード比 (95%CI)
プラセボ	22	17	5	350.0 (313.0-449.0)	
MMF	21	15	6	593.0 (519.0-896.0)	0.474 (0.231-0.971)

登録直前にシクロスポリンを内服していなかった患者群

群	患者数	Treatment failure 患者数	打切り 患者数	中央値（日） (95%CI)	ハザード比 (95%CI)
プラセボ	17	8	9	未到達(452.0-未 到達)	
MMF	18	8	10	973.0(716.0-未到 達)	0.723(0.270-1.934)

3. MMF あるいはプラセボの投与は 17 か月間＝約 510 日（リツキサンの投与開始からだすると 540 日）と理解していますが、P. 86 の図 11-1 をみると MMF 投与群でも 400 日を過ぎる頃から再発が出ています。これは MMF に対するエスケープ現象なののでしょうか、それとも副作用などで治療薬が中断されたことなどによる影響なののでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

確かに 400 日ごろから MMF 投与期間終了までに 2 名の被験者が treatment failure となっていますが、MMF 投与終了後に treatment failure となる被験者が大半ですので、treatment failure の原因はエスケープ現象ではない可能性が高いと考えています。

4. 図 11-1 (P. 86) をみると観察期間終了時プラセボでもネフローゼの無再発割合が 4 割と考えられますが、観察期間においてはリツキサンの 4 回投与だけでも 4 割ネフローゼが再発しないという理解でよいのでしょうか。

【回答】

最近の海外からの報告では、比較的疾患活動性の低い頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群にリツキシマブを投与した場合には、長期寛解が得られることもしばしばあることが知られています。本試験のプラセボ群は、我々が実施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に対するリツキシマブの有効性・安全性を検証するための多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01 試験, Iijima et al. Lancet. 2014;384(9950):1273-81）のリツキシマブ群と全く同じ治療をしております。RCRNS-01 試験では登録時に免疫抑制薬を内服していない（ステロイドのみ内服している）患者は 8.3%（4/48）に過ぎませんでした。本試験では、25.6%（20/78）であり、本試験に登録され

た患者の疾患活動性は、RCRNS-01 試験に登録された患者よりやや低かった可能性があり、それが、観察期間における再発率や treatment failure 発生率の減少に寄与しているのではないかと考えています。

5. 本試験の主要評価項目で統計学的有意差が得られていないことの理由として、MMF 群で試験薬投与終了後の追跡期間中に併用禁止薬の導入された患者が多かったために比例ハザード性が成り立っていなかった旨の考察がなされています。統計学的な側面だけでなく、MMF の効果が想定と異なっていたためにこの併用禁止薬の導入が多く患者で必要であったという可能性についてはいかがでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

ご指摘のとおりだと思います。過去の欧米からの報告では、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して MMF を投与した場合、MMF を中止しても再発抑制効果が期待できるとの報告もあり、本試験の追跡期間中にもある程度の再発抑制効果を期待していたのですが、実際には MMF 中止後速やかに再発を呈したため、あるいは再発を危惧して、多くの症例で併用禁止薬（免疫抑制薬）を導入し、treatment failure と判定したためであると考えています。

6. 図の読み方の問題ですが、図 11-6 (P. 96) リツキサンの効果は最大 300 日程度で効果がなくなるので、その頃からプラセボで再発がみられるという理解でよいのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

図 11-2 に示しますように、プラセボ群では 300 日より早い期間から再発が起っており、B 細胞の回復に伴って再発すると考えてよいと思われま

（その他の修正事項）

照会 2 のサブグループ解析を実施した際に、CSR の表 11-2 患者背景の免疫抑制剤の有無の MMF 群における人数についての転記ミスが見つかったので、その部分の修正を行いました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： リツキシマブ点滴注射後におけるミコフェノール酸モフェチル経口投与による寛解維持療法

2021年10月1日

神戸大学医学部附属病院 小児科 飯島 一誠

1. 今回、MMF 投与終了後の比較的早い段階から、事前の想定に反して併用禁止薬の使用が必要となった患者が多かったとの結果を踏まえ、MMF の投与方法や実臨床での対処方法等に改善の余地ないしは具体化すべき余地がないか、見解をご提示いただきたい。

【回答】

本試験では、MMF の投与期間は 17 か月間 (Day29 から Day 505 まで) という比較的短い期間でしたが、MMF 群では投与期間中に治療を要する感染症は対照群に比べて多かったものの、重篤な有害事象は認めませんでした。本試験の結果から、実臨床では、感染等の有害事象に注意は必要なものの、MMF をより長期に投与できる可能性が示唆されました。今後 MMF をより長期に投与する方法については検討の余地があると考えます。また、MMF 投与を中止する場合には、再発に十分な注意を払い、頻回再発、ステロイド依存性及びステロイド抵抗性等を呈する場合には、シクロスポリン等の免疫抑制薬やリツキシマブ等の投与も考慮すべきと考えます。

以上