

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧16）

評価委員 主担当： 伊藤（澄）

副担当： 柴田 技術専門委員： ー

先進医療 の名称	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
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ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の有効性と安全性を評価する。本試験では、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患者に対し、寛解維持のため、リツキシマブ375mg/m²/回（最大量500mg/回）を1週間間隔で計4回点滴静注投与後に、ミコフェノール酸モフェチルを1,000～1,200mg/m²/日（最大投与量2g/日）、分2食後経口投与を17ヶ月間行う。それにより、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患者を対象としたランダム化比較試験により、リツキシマブ治療後に経口投与されるMMFがプラセボよりも寛解維持効果に優れることを検証する。</p> <p>○主要評価項目：treatment failure 発生までの期間</p> <p>○副次評価項目：1）無再発期間、2）再発率（回/観察人年）、3）頻回再発までの期間、4）ステロイド依存性までの期間、5）ステロイド抵抗性移行までの期間、6）ステロイド総投与量（mg/m²/患者・日）、7）末梢血B細胞枯渇期間、8）末梢血B細胞の解析</p> <p>○安全性評価項目：観察期間中の有害事象</p> <p>○目標症例数：80例（登録症例数：86例）</p> <p>○試験期間：2015年2月～2021年2月</p>
医療技術 の試験結果	<p>○安全性の評価結果：</p> <p>登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例78例（MMF群39例、プラセボ群39例）を安全性解析対象集団に設定した。試験薬の投与を中止した症例は、プラセボ群21例、MMF群4例であった。</p>

Grade 3 の infusion reaction (リツキシマブ投与開始後 24 時間以内の症状)は、プラセボ群の肺炎 1 例のみであり、Grade 2 の infusion reaction で 2 例に認められたのは、プラセボ群の喉頭浮腫のみであった。infusion reaction 以外で多く認められた Grade 3 以上の有害事象及び副作用は、インフルエンザ、上気道感染、低アルブミン血症、好中球数減少、発熱性好中球減少症であり、いずれも感染症又は免疫に関連した事象であった。治療を要した感染症では、発生者数は MMF 群 (39 例中 25 例、64.1%、25 例中、発生回数 1~3 回が 20 例、4~11 回が 5 例) がプラセボ群 (39 例中 17 例、43.6%、発生回数 1~3 回 17 例) に比べて多かった。死亡例はなかった。試験薬との因果関係が否定できない infusion reaction 以外の重篤な副作用は、プラセボ群では 3 例 6 件認められ、MMF 群では 6 例 6 件認められた。

○有効性の評価結果：

主要評価項目は treatment failure 発生までの期間であり、その中央値は、MMF 群では 784.0 日 (95%信頼区間 593.0 日~997.0 日)、プラセボ群では 472.5 日 (95%信頼区間 360.0 日~793.0 日)、観察期間と追跡期間の全期間を通じた MMF 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.593 (95%信頼区間 0.336~1.049、 $p=0.0694$) であり統計的有意差は見られなかった。Treatment failure の内訳は、MMF 群でステロイド依存性 5、頻回再発 3、ステロイド抵抗性 1、併用禁止の併用薬使用 14、プラセボ群でステロイド依存性 10、頻回再発 8、ステロイド抵抗性 2、併用禁止の併用薬使用 5 であった。観察期間中には 30%を超える群間差で推移し、計画時の予想 (20%) を上回っており試験治療期間中である観察期間のみを対象とした追加解析においては、プラセボ群に対する MMF の統計的に有意な差が認められたが、観察期間終了後の追跡期間中には徐々に群間差が小さくなっており、これは 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 と判定したためと考察されている。

○結論：

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対するリツキシマブ治療併用下での MMF 投与は、観察期間及び追跡期間を通じた treatment failure 発生までの期間を延長することは統計学的には検証されなかったが、疾患活動性を抑制する効果が示唆され

	ていること、観察期間終了時（試験薬投与期間終了時点）では、treatment failure 発生までの期間を延長することが確認されていることから、臨床的には有効な寛解維持療法と考える。
臨床研究 登録ID	JRCTs051180081

主担当： 伊藤（澄）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>
コメント欄： 主要評価項目で統計学的な有意差が得られていないが、疾患活動性が一定レベルの患者の再発予防に対して有用である可能性がある。	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>
コメント欄： 免疫抑制剤として感染症または免疫に関連した有害事象は発現している。本試験では C とするほどの重篤な有害事象の発現はみられていないが、免疫抑制剤としての慎重な取り扱いが必要であることを勘案して、C と評価した。	

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>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>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は研究代表者らがLancetで既に示している。それに引き続いてMMFの投与が再発予防に有効であるかどうかを17か月間のMMFあるいはプラセボの投与で有効性と安全性が検討された。その結果、投与期間中は3割を超える群間差があったが、投与期間を終了すると再発あるいは免疫抑制剤の追加投与が必要になっている。一方、MMFは免疫抑制剤であるので、感染症または免疫に関連した有害事象は発現している。本試験前にシクロスポリンを内服していた被験者はTreatment failureになる傾向がみられていること、MMF投与終了期間前にTreatment failureになっている被験者も2名いることなどから、リツキサン投与前の患者の疾患活動性の多寡に依存して、MMF投与によって再発抑制できるか否かに違いがありそうなことが伺える。一方で、プラセボ投与でも再発がない患者が4割いることは留意すべきと思われる。また、17か月の試験期間を超えて投与を続けた場合、MMFが再発予防に寄与し続けるのかは不明である。</p> <p>本試験からは難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対してリツキサン投与後の再発予防として疾患活動性が一定の患者（たぶん、疾患活動性が高い患者はMMFだけでは十分ではない可能性があるが、疾患活動性の低い患者には予防投与が不要の可能性はある）に対しては、有用であることが推察される。</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>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患者のリツキサン投与後の再発予防に関わる主要評価項目で統計学的有意差がみられていないこと、ベネフィットが期待できる患者の疾患活動性について明確になっていない点は憂慮するが、本適応の薬事承認申請について資する資料であると考える。</p>
--	--

副担当： 柴田構成員

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。 <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。 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：</p> <p>主たる解析において統計学的有意差は得られなかったものの、MMF 投与による効果を示唆する結果が得られており、一定の有効性が期待できる。</p> <p>ただしこれは、単に検出力がわずかに不足して有意差が得られなかったと解釈すべきではなく、MMF 投与終了後に想定以上に再発あるいは再発が危惧されたために併用禁止薬（免疫抑制薬）が導入され treatment failure と扱われたことで群間差が薄まっているための結果と解釈すべき状況である。申請医療機関側も考察しているように、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ったために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ところ、実際には MMF の効果が想定とは異なっていたという結果でもあり、現時点で治療効果を過大に評価することは避けるべきと考える。</p> <p>（なお、併用禁止薬の導入は主要評価項目の評価にあたって treatment failure のイベントとして扱う旨の規定が試験実施計画書に予め定められており、規定に違反する行為として扱われるべき事象ではないことを念のために付記しておく。）</p>	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input checked="" type="checkbox"/> 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：</p> <p>MMF 群で治療を要した感染症が増加しており、単に当該感染が生じた患者数が増加しているだけではなく感染回数も増えていることから（MMF 群：39 例中 25 例、64.1%、25 例中、発生回数 1～3 回が 20 例、4～11 回が 5 例、プラセボ群：39 例中 17 例、43.6%、発生回数 1～3 回 17 例）、一定のリスクはある。</p>	

ただし、「C」とはしているものの、薬剤の特性から想定されるリスクでもあり、得られるベネフィットとの比較考量がなされた上で用いられるのであれば、本技術の臨床的意義を否定するような問題とは考えていない。

技術的成熟度	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。 <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。 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。 D. その他
コメント欄： MMF 投与終了後、比較的早い段階で再発が生じる、あるいは、再発が危惧される為に事前の想定と異なり多くの患者で免疫抑制薬の導入がなされていた状況を踏まえると、ベネフィットを最適化するためには適正な使用方法に関する情報収集が必要とも考えられ、現時点では「B」とした。	