

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧8)

評価委員 主担当: 寺田 智祐
副担当: 新谷 歩
技術専門員: 辻 省次

患者申出療養の名称	免疫グロブリンGサブクラス4自己抗体陽性難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者に対するリツキシマブ追加投与療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	(概要)IgG4サブクラス自己抗体のうち、もっとも高頻度にみられるneurofascin-155(NF-155)抗体陽性のCIDP患者で、過去にCIDPの治療を目的にリツキシマブを静脈内投与した患者、あるいは「免疫グロブリンG サブクラス4(IgG4)自己抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者に対するリツキシマブ(遺伝子組換え)の有効性及び安全性を検討する探索的臨床試験(RECIPE試験)」に参加し、リツキシマブ又はプラセボを静脈内投与した患者において、リツキシマブを再度又は初回投与した時の有効性及び安全性を評価する。 (効果)リツキシマブ(遺伝子組換え)は、ヒト成熟B細胞膜上のCD20抗原を標的に、抗体及び補体依存性の傷害機序を介してB細胞を選択的に枯渇させ、分化後の形質細胞と抗体産生を強力かつ長期にわたり抑制可能である。Fc受容体結合能や補体活性化機能については他のサブクラスとは異なる特徴を有するIgG4Iによる自己抗体陽性CIDPに対しては、髄鞘傷害をきたす候補分子は限られていることから、他の分子標的薬よりリツキシマブ(遺伝子組換え)は効果的に病態介入が可能と考えられる。 IgG4サブクラス自己抗体陽性CIDP患者に対するリツキシマブの有効性を確認した報告や名古屋大学の自験例(未発表)において、難治性のIgG4サブクラス自己抗体陽性CIDP患者に対し、リツキシマブを投与した1 例の経験があり、投与後8年程度にわたり抗体価陰転化とともに臨床的に完全寛解に至った事

	例を経験している。これらより、特にIgG4サブクラス自己抗体陽性CIDP患者に高い有効性を示す可能性は高いと考えられる。 (患者申出療養に係る費用)本研究で用いる試験薬は供給元である全薬工業株式会社から無償提供を受ける。また、試験薬の投与に際して人件費や検査費用等が必要な場合には、その費用についても全額患者の自己負担となる。 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231,000円、1年目の臨床研究の実施・管理費用として539,000円の計770,000円が研究開始時まで必要となる。意見書作成費用については、意見書作成の申込書を提出した段階で必要となり、何らかの理由で患者申出療養の実施が不可能となった場合にも返却されない。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、試験規模を勘案して規定しているため、2 例目以降の登録患者でも負担が必要である。
医療技術の試験結果	安全性の評価結果： 重篤な有害事象として、右外踝骨折が 1 例に認められたが、偶発的な転倒による骨折であり治療薬との因果関係はないと判断された。 有効性の評価結果： 主要評価項目の adjusted INCAT Disability Scale のベースラインから 1 以上の改善が 1 度でも認められた患者の割合は 4 例 (80%,95%CI[28.4%–99.5%])であり、有効性が示唆された。また、副次評価項目の握力、R-ODS、MRC Sum Score、神経伝導検査、髄液蛋白の変化量においてベースラインと比較し、52 週時点での改善が認められており、有効性が示唆された。 発生した有害事象： 輸注に伴う反応が 3 例に 4 件、認められたが、いずれも grade 1 で非重篤であり、回復している。また、試験薬との関連がないと判断された事象として、頭痛症が 1 例に 2 件、胃腸炎、咳嗽が 1 例ずつに 1 件認められたが、回復している。 1 例が右外踝骨折のため他院に入院し、手術が実施された。 結論：

	安全性に関しては、重篤な有害事象として 1 例で偶発的な転倒による骨折が認められたが、治療薬との因果関係はなく、そのほか有害事象についても非重篤なものであり特段問題はなかった。 有効性に関しては adjusted INCAT Disability Scale のベースラインから 1 以上の改善が 1 度でも認められた患者の割合は 80%であり、そのほか握力、R-ODS、MRC Sum Score、神経伝導検査、髄液タンパクの変化量においても改善を認めており IgG4 サブクラス自己抗体陽性患者におけるリツキシマブの有効性が示された。
臨床研究登録ID	jRCTs041210046

主担当： 寺田 智祐

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。 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
コメント欄:難治性 CIDP において、本邦で承認されている医薬品は存在せず、補足的治療としてシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン等の免疫抑制剤(いずれも国内未承認)が、3 割程度で有効とされている。今回の患者申出療養では、5 人中 4 人に、日常生活を送る上で大きな変動と考えられる評価スケール 1 点以上の変動が認められた。また、先行して実施された医師主導治験では、有効性が認められた被験者の割合は、リツキシマブ群 67%及びプラセボ群 20%とある。この結果も参考に判断して、A とした。	

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) 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
コメント欄:重篤な有害事象として 1 例で偶発的な転倒による骨折が認められたが、治療薬との因果関係はなく、そのほか有害事象についても非重篤なものばかりであり、問題ないと考えられる。さらに、リツキシマブは、20 年以上臨床現場で使用されており、想定されるリスクはほぼ同定されている。これらの懸念点に留意しながら使用すれば、安全性に大きな懸念点はないと判断した。上記の A-C の分類では評価しにくいので、D とした。	

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。 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: 上述したように、リツキシマブはすでに 20 年以上に渡り、血液腫瘍領域、移植領域、自己免疫疾患領域などで幅広く使用されている。使用経験の多い医師や薬剤師らの支援を得ながら、適切なモニタリングを行えば実施できると判断し、A とした。

総合的なコメント欄	難治性 CIDP 患者におけるリツキシマブ投与は、薬理作用の観点から考えても合理的であり、今回の患者申出療養や先行して行われた医師主導治験において、一定の有効性と安全性は確認されたと考えられる。
-----------	---

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	今回の患者申出療養に基づく探索的臨床研究の対象患者は、すでにリツキシマブの投与歴がある、あるいは医師主導治験に参加した患者であり、このような既治療例でも一定の有効性と安全性が確認されたことは意義深い。今回のデータは、先行して行われた医師主導治験の結果をサポートする知見であり、薬事承認申請の効率化に資すると考えられる。
--	---

副担当：新谷 歩

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。 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
コメント欄: 症例数が 5 例と限られていること、比較対象群が存在しないデータであることから、従来の医療技術と比較した場合の有効性に関しては、本研究結果のみをもって判断することは難しい。一方、主要評価項目である adjusted INCAT Disability Scale において、ベースラインから 1 以上の改善が 1 度でも認められた患者の割合が 80% その 95%信頼区間がゼロを上回ることから、ある程度の改善を認める結果が得られたと考える。 副次評価項目に関しては 95%の信頼区間が計算されておらず、個々の項目に対して統計的な判断は難しいが、多くの項目で点推計値は改善を示していることから	

ら、副次評価項目においても有効性に関して有用な結果が得られたと考える。

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) ☐ 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
コメント欄: 重篤な有害事象は 1 例に認められたが、治療薬との因果関係はなしと判断された。	

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。 ☐ 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:	

技術専門員: 辻 省次

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。 ☒ 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
コメント欄:	

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) ☐ 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
-----	--

コメント欄:

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。
- ☐ 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:

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名： 免疫グロブリン G サブクラス 4 自己抗体陽性難治性慢性
炎症性脱髄性多発神経炎患者に対するリツキシマブ追加投与
療法

令和 5 年 12 月 18 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経内科・勝野 雅央

1. CIDP に対するリツキシマブの薬事承認の適応拡大に向け、先行する医師主導治験の状況を含め、どのような対応がなされているかご教示ください。

【回答】

先行する医師主導治験は既に終了し、総括報告書を纏めましたが、現在、論文作成中となっております。

自己抗体陽性例は全例が NF155 陽性であり、主要評価項目 (adjusted INCAT Disability Scale) で改善が認められた被験者の割合はリツキシマブ群 67%及びプラセボ群 20%であり、リツキシマブによる効果が期待される成績が得られています。また、治験継続に影響する安全性上の問題は認められませんでした。

難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎は難病にも指定されており、令和 3 年度の特典医療費（指定難病）受給者証所持者数は慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチーで 5,108 人であり、リツキシマブへ適応となる患者は、既存治療である副腎皮質ステロイドや経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に治療抵抗である患者であるため、約 400 人前後が対象となると考えられます。

このように対象となる症例数も少ないため、この治験成績を以て、次の臨床試験に進むか、どのような形で承認申請へ繋げられるかを、関係者と相談しているところです。今回患者申出療養による成績も纏められたため、その成績も関係者で共有し、開発戦略を改めて相談したいと思います。

2. 11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性：ですが、英語の demographic data に対応する言葉でしょうか。これは、患者背景、あるいは、患者情報などと記載するのが適切ではないでしょうか。人口統計学という文言は不適切ではないでしょうか。

【回答】

今回の総括報告書の項は、厚生労働省が定めている別紙 5 様式第 1 号に準じて記載しております。

この様式は「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」をもとに作成されていると思われ、ご指摘の通り原文では“11.2 DEMOGRAPHIC AND OTHER BASELINE CHARACTERISTICS”に該当する部分と思われますが、同ガイドラインの和訳でも「11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性」となっております。

和訳の問題は指摘されていると認識しておりますが、本総括報告書のみの問題ではないと考えられるため、現時点で使用されている文言をそのまま使用する形としております。

3. p. 19 11.4.1 有効性の解析：

95% CI の統計解析は、どのような方法だったのか、参考までに、ご教示いただけますと幸いです。

【回答】

95%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出しております。

以上