

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当： 寺田 智祐
副担当： 井上 悠輔、新谷 歩
技術専門員： 辻 省次

申出に係る療養の名称	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
臨床研究中核病院の名称	名古屋大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	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IgG4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。

医療技術の概要	(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。
---------	---

【実施体制等の評価】 評価者：寺田 智祐

1. 医療技術の評価	
適応症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. その他 (具体的に：)
有効性	☒ A. 従来技術より有効であることが期待される。 ☐ B. その他 (具体的に：)
安全性	☒ A. 問題なし。 ☐ B. その他 (具体的に：)
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下であれば行える。 ☒ B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ 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診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
現時点での普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。

将来の保険収載の 必要性	☐ A . 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 ☐ B . 将来的に保険収載を行うべきでない。
-----------------	---

2 . 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
実施責任医師についての考え方	☒ 適 ・ 不適
実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ 不適
その他の考え方	☒ 適 ・ 不適
コメント欄 : (「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
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。)	

【実施体制等の評価】 評価者： 辻 省次

1 . 医療技術の評価	
適応症	☒ A . 妥当である。 ☐ B . その他 (具体的に：)
有効性	☒ A . 従来技術より有効であることが期待される。 ☐ B . その他 (具体的に：)
安全性	☒ A . 問題なし。 ☐ B . その他 (具体的に：)
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下であれば行える。 ☐ B . 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☒ 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診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性	☒ A . 倫理的問題等はない。

(社会的倫理的問題等)	B . 倫理的問題等がある。 (具体的に :)
現時点での普及性	A . 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B . 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C . 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
将来の保険収載の 必要性	☒ A . 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 保険収載は、治験に基づいて行われるべきである。 治験で有効性が確認されれば、保険収載に進むべき。 B . 将来的に保険収載を行うべきでない。

2 . 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
実施責任医師についての考え方	☒ 適 ・ 不適
実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ 不適
その他の考え方	☒ 適 ・ 不適
コメント欄 : (「不適」とした場合には必ず記載ください。) ・ 臨床研究として位置づけでは、この解析規模では、治療効果についての統計学的に有意な科学的結論を得ることはできないと考えられるが、患者申出療養としての実施については、問題ないとする。 ・ 修正が必要な事項について修正がなされたため、適とした。	
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 : 井上 悠輔

4 . 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ 不適
5 . 補償内容	☒ 適 ・ 不適
コメント欄 : (「不適」とした場合には必ず記載ください。) 指摘について回答を得ました。特にコメントございません。	
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： 新谷 歩

6 . 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8 . 患者の適格基準及び登録方法	☒ 適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 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	☒ 適	・ 不適
13 . 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14 . 患者負担の内容	☒ 適	・ 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	☒ 適	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 指摘事項に対して適切な回答及び修正が得られたため、適とした。		
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。)		

総合評価	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
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。)				
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。)				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

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 3 年 7 月 6 日

所属・氏名： 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・飯島正博

1 . 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について説明してください。

【回答】

今回の患者申出療養は、過去に免疫グロブリン 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) に対してリツキシマブ (遺伝子組換え) を投与された患者の再投与の希望を起点として計画しております。その計画にあたり、当院が中心となって実施した医師主導治験である「IgG4 自己抗体陽性の難治性 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)」(治験調整医師 飯島正博、jRCT2041180037・NCT03864185) のプラセボ群の患者でリツキシマブ (遺伝子組換え) の投与を希望されている方も対象に含めることが可能となるような計画としております。今回の患者申出療養の対象は、すでにリツキシマブ (遺伝子組換え) の投与歴がある、あるいは治験に参加した患者であり、通常、新たな治験や拡大治験の対象とはならない患者と考えられます。また、前述の医師主導治験はデータ解析段階であり、有用な結果が得られれば、適応拡大につながるものと考えております。そのため、現時点で新たな先進医療を立ち上げる臨床的疑問や意義が乏しいと思われます。現在、日本国内で実施されている CIDP に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) 投与を行う治験や先進医療はなく、患者の思いに応える形で実施するものであることから、患者申出療養制度を用いて実施することが最適であると考えております。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答 1

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 3 年 7 月 7 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・飯島正博

1. 「患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答」において、
- ・ 今回の患者申出療養は、過去に免疫グロブリン 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) に対して、リツキシマブを投与された患者の再投与の希望を起点として計画している
 - ・ 医師主導治験はデータ解析段階であり、有用な結果が得られれば、適応拡大につながるものと考えている
- と記載されており、今後、適応拡大が想定されていると理解しました。今回申出を行った患者さんについては、病状・病態的に、適応追加まで待てる状況ではないのでしょうか。

【回答】

今回、申出をされている患者は、過去にリツキシマブを投与した経験があり、高い有効性が得られたものの、昨年より再発し、直近数ヶ月で急激な症状の増悪を認めております。現在はしゃがみ立ちや階段昇降は不可能で、歩行困難を呈しつつあり、上肢・手部にも巧緻性の著しい低下を認めている状態です。今回の特定臨床研究における選択基準にありますように、IgG4 自己抗体陽性例は経静脈的免疫グロブリン療法や副腎皮質ステロイドに抵抗性を示す難治性ニューロパチーであり、今回の患者申出療養の準備中にも増悪が顕著なため、血漿交換療法を行い病勢の改善を試みておりますが、その効果は十分ではなく、また一時的なものと考えられます。悪性疾患ではありませんのですぐに生命が脅かされる状態ではありませんが、適応追加までは 1 年以上かかると思われることから、この間に神経症状が進行すると二次的な神経脱落により回復しなくなる可能性も危惧されるため、現在の状態で待つことは人道的な観点から適切ではないと考え、少しでも早くリツキシマブを投与できる方法を模索し、今回の患者申出療養を実施することといたしました。

2 .今回の患者申出療養によって得られたデータは、今後予定されているリツキシマブの適応追加に関する薬事承認申請に、利用可能なのでしょうか。

【回答】

医薬品医療機器等法に基づき、治験届を提出した上で実施される治験によって得られたデータが製造販売承認申請に用いられます。今般の患者申出療養は、患者の希望に応えることを主眼としてその実施費用の一部を患者負担としており、費用面や体制面で制約がある状態で実施せざるを得ず、臨床研究法に基づき実施するため、今回の患者申出療養によって得られたデータを直接製造販売承認申請時の根拠資料として利用することはできないと考えております。しかし、再投与により、再度効果が得られるか、また、プラセボであった患者に対しても効果が得られるか、さらに、安全性のデータも含め、CIDP が希少な疾患であることを勘案すると非常に貴重なデータであり、補足的な参考資料として役立てることは可能と考えております。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答 2

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 3 年 7 月 12 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・飯島正博

1 . 先行してより科学性の高い 2 重盲検無作為化試験が行われたにも関わらず、今回の試験を行う科学的な根拠は何でしょうか。許容される範囲でよいので先行研究の結果を含めて説明願います。

【回答】

主要評価項目である adjusted INCAT Disability Scale は障害の改善程度を数値化した値であることなどから、より客観性を高めるため、先行して実施した医師主導試験では、IgG4 自己抗体陽性患者に対しては、無作為化二重盲検並行群間比較試験のデザインとしております。今回の患者申出療養では、過去にリツキシマブを投与した経験があり、高い有効性が得られた患者を想定しています。さらに、先行して実施した医師主導試験において二重盲検下ではありますが、これまで既存治療で十分な改善が認められなかった患者に対し、明らかに有効であった症例がいることが、今回の臨床研究を行う科学的な根拠になると考えております。

2 . 本研究では先行の RECIPE 試験で被験薬を投与された患者はリツキシマブを再度、RECIPE 試験でプラセボ群であった患者はリツキシマブを初回投与となりますが、先行治療のキャリーオーバー効果等で評価項目のベースライン値が再度・初回の投与群間で異なることが考えられます。再度の投薬、初回の投薬が混在することにより、本試験で得られる結果の解釈に問題は生じないのでしょうか。混在しても科学的に意味のある結果が得られるのでしょうか。症例数が 5 例のみのため、再度のみ、初回のみ、の被験者を対象としたサブグループ解析等は難しいと考えます。

【回答】

ご指摘のように、今回の患者申出療養の対象には、リツキシマブ再投与と初回投与の患者が混在することになります。今回の患者申出療養は、困難な病気と闘う患者の思いに応えるために、過去に IgG4 自己抗体陽性の難治性 CIDP に対し

てリツキシマブを投与された患者の再投与の希望を起点として計画をしました
が、先行する医師主導治験で効果が得られておらずプラセボ群と思われる患者
からのリツキシマブ投与の希望もあったことから、難治性 CIDP に対するリツキ
シマブ投与希望という共通の患者の思いに応えることを模索し、今回の対象を
設定いたしました。サブグループ解析による統計学な解釈は困難と考えられま
すが、CIDP が非常に希少な疾患であり、リツキシマブ投与の効果を報告した事
例も限られていることから、登録時の障害の程度を基準としてリツキシマブ投
与後の効果を評価することは、臨床的には意義があるものと考えております。

3．本研究は探索的な研究であるため、統計的な根拠に基づく症例数設定は行わな
いとありますが、症例数が 5 例のみのため、主の評価項目である Adjusted INCAT
Disability Scale がベースラインから 1 以上の改善が 1 度でも認められた患者の
割合に対する Clopper Pearson の信頼区間はかなり広くなると考えられ、その推計
精度は必ずしも良いとは言えません。参考のため、以下の表に考えられる信頼区間
を示しております。このような精度のデータから治療の有効性を評価することは難
しいと考えます。

イベント数/総症例数	95% 信頼区間
1/5	0.005-0.716
2/5	0.053-0.853
3/5	0.147-0.947
4/5	0.284-0.995
5/5	0.478-1.00

また、研究は単群の介入試験のため、比較群が存在せず、本試験の結果から、有
効性の評価を行うことは難しいと考えます。

これらの試験デザイン上の Limitation について、明らかにしてください。

【回答】

本臨床研究は患者申出療養の制度趣旨から実施を計画しており、また、CIDP が
非常に希少な疾患であることも勘案し、限られた症例数での実施を想定してお
ります。このような計画のため、ご指摘のように、得られる主要評価項目の結果
における信頼区間はかなり広くなり、統計学的な推計精度は良いとは言えませ
ん。ご指摘の試験デザイン上の Limitation については、14.1. 目標症例数に追
記いたしました。

4．本試験の症例数の設定根拠として、全薬工業株式会社が薬剤提供可能であったの
が 5 例分（先行する RECIPE 試験のプラセボ群に相当する分）であったと記載され

ていますが、今後症例数が増えることは想定されないのでしょうか。また、当該療養を希望する方が5名以上現れた場合に、症例数を増やす等の対応は難しいのでしょうか。

【回答】

先行する医師主導治験で有用な結果が得られれば、適応拡大につながるものと考えられることから、本臨床研究の対象となる期間は限定されていると考えております。また、CIDPは非常に希少な疾患であり、本臨床研究に適格で、適応追加まで待てない患者数は非常に限られていると考えられることから、現時点では、症例数を増やすことは考えておりません。しかし、5名以上の希望がある場合には、その時点での適応追加までのロードマップの状況等を踏まえ、当局や臨床試験に用いる医薬品の提供先の企業と交渉を行って症例数を増やすなどの対応を検討したいと考えております。

5. 研究計画書 17.3.2 において、「研究で得られたデータはCRB等の承認を得て、2次利用される可能性がある」と記載がありますが、同意説明文 12（プライバシーの保護について）には、「臨床研究で得られたデータがほかの目的で使用されることはない」との記載があります。2次利用される場合は、被験者からの同意が必要ではないのでしょうか。記載の修正をお願いいたします。

【回答】

2次利用する場合には、再同意を得た上で実施することを、研究計画書 17.3.2. に明記いたしました。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答 3

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 3 年 7 月 13 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・飯島正博

1. 説明文書によれば、今回の計画は「リツキシマブの再投与もしくは初回投与による効き目と安全性を確認すること」とされています。一方、企業側による当該医薬品の提供は、過去の試験における「プラセボ群」に相当する 5 例分である旨、計画書に記載されています。今回の利用計画について、当初の企業からの提供趣旨とどのように両立させるか、検討の経緯があれば補足ください。

【回答】

臨床試験に用いる医薬品の提供元の企業には、過去に IgG4 自己抗体陽性の難治性 CIDP に対してリツキシマブを投与された患者による再投与の希望を起点として計画をしている患者申出療養であることの理解はいただいております。先行して実施した医師主導治験に組み入れられた IgG4 自己抗体陽性例は 15 例ですが、開鍵をしていないため、全体のうちの程度が有効であるかは、まだ開示できません。その経緯もあり、企業との交渉を行った際には、おそらく有効とまらない「プラセボ群」に相当する 5 例分程度の薬剤提供をまずは依頼しました。ただし、5 例は初回投与の場合のみを想定したのではなく、人道的観点からの提供であり、難治性 CIDP に対するリツキシマブの再投与を希望する患者の思いに応えるという趣旨を理解いただいているものと考えております。

2. 上記とも関連しますが、研究参加の候補となり得る方々にはどのようにお声がけをされるのでしょうか。プラセボ群の方々はご自身がプラセボであることを認識しているのでしょうか。希望する方すべてに実施できない場合、対象をどのように決めるのでしょうか。

【回答】

先行して実施した医師主導治験の参加施設の関係者とは連携が取れているため、候補となる方への情報提供は可能と考えております。最終的な開鍵前でありプラセボ群かどうかは現時点では医療者、患者ともにわからない状態のため、症

状をもとに参加を検討することとなります。開鍵前であるため詳細な記載は控えさせていただきますが、先行して実施した医師主導治験参加者で今回の患者申出療養を希望される方については、医薬品の提供元とも相談した上で、参加いただけるよう調整することも検討したいと考えております。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答 4

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 3 年 7 月 18 日

所属・氏名： 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部・飯島正博

1 . 研究実施計画書 p.27 「8.評価項目 [主要評価項目の設定根拠]」に、「なお、RECIPE 試験でも 26 週以降に主要評価項目である Adjusted INCAT Disability Scale がベースラインから 1 以上の改善が認められた患者が存在している。」とご記載されておりますが、開鍵前にこのような記述をすることは妥当ではないと考えますが、いかがでしょうか。必要に応じて修正や削除等の対応をお願いいたします。

【回答】

ご指摘のように、開建前ですので、当該部分は削除いたしました。

以上

患者申出療養の内容（概要）

申出に係る療養の名称：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
適応症：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
内容： （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 IgG4 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。

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

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

2 - 1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (1 6 桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注 1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注 2)
該当なし					

使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (1 6 桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注 1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注 2)
リツキシマブ製剤	全薬工業株式会社 東京都文京区大塚 5-6-15	500mg	23000AMX00186	CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群（頻回	適応外

					再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制（腎移植、肝移植）、インジウム（ ¹¹¹ In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（ ⁹⁰ Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与	

使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 （１６桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 （注１）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 （注２）
該当なし					

--	--	--	--	--	--

医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
リツキシマブ	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医師主導治験を実施中。

医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m ² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
--

未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
 注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2 - 2 . 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、慢性関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、尋常性天疱瘡に対して承認されているが、慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対しては未承認（適応外）。

欧州での薬事承認の状況

非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、慢性関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、尋常性天疱瘡に対して承認されているが、慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対しては未承認（適応外）。

lgG4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の追加投与の

有効性及び安全性を検討する探索的臨床研究（概要図）

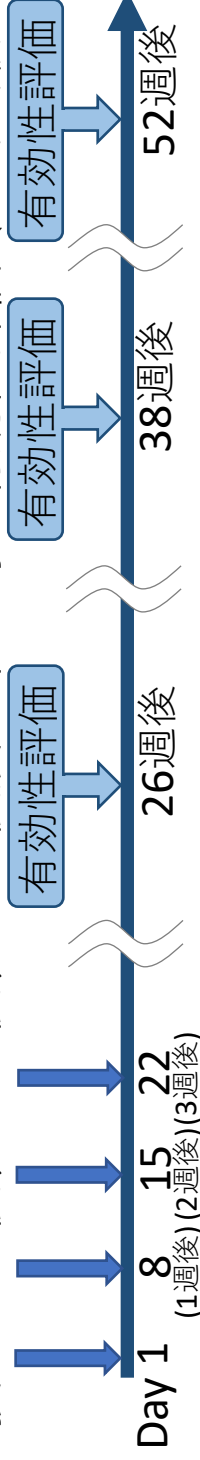
□ 対象と目的

- IgG4サブクラス自己抗体のうち、最も高頻度に見られる抗neurofascin-155（NF-155）抗体陽性のCIDP患者（リツキシマブ既投与またはRECIFE試験※参加）
- リツキシマブ（遺伝子組換え）投与の有効性及び安全性を評価

※「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」（JRCT2041180037・NCT03864185）

□ 投与方法

- リツキシマブ（遺伝子組換え）1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注
- 投与26週後、38週後、52週後及び中止時に有効性評価（安全性評価は全期間）



□ 主要評価項目

Adjusted INCAT Disability Scale（歩行及び上腕の挙上や指先の微細な運動を評価する指標）

□ 副次的評価項目

- 1) 握力、2) Rasch-built Overall Disability Scale、3) 英国医学研究審議会 Sum Score、4) 神経伝導検査、5) 髄液タンパク濃度

□ 実施期間

臨床研究全体の実施期間：2021年8（予定）～2023年12月

症例登録期間：2021年8月（予定）～2021年12月

被験者の臨床研究参加期間：52週間程度（投与期間4週間含む）

薬事承認・保険収載までのロードマップ

日本における薬事承認状況

効能・効果

- CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- 腎移植、肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

- インジウム イブリツモマブ
- チウキセタン及びイットリウムイブリツモマブ
- チウキセタン投与前投与承認年月

2001年6月初回承認
2020年2月（最終適応追加）

米国における薬事承認状況

CIDPに対する適応 無

2021年2月末現在

「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) J (JRCT2041180037・NCT03864185)

国内医師主導試験

対象： EFNS/PNS診断基準のDefinite CIDP

（副腎皮質ステロイド治療（12週間）並びに経静脈的免疫グロブリン療法（8週間）で十分な改善が認められなかった難治性の患者、もしくはいずれの治療も実施又は継続が困難な患者）

デザイン： プラセボ対象二重盲検無作為化比較試験

登録症例数： IgG4自己抗体（抗NF155抗体）陽性CIDP15例、陰性例10例の計25名

進捗状況： 2019年3月～2020年6月（登録終了）、観察期間 2021年6月まで（予定）

有用性が認められた場合

参考データ

【患者申出療養】

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）の追加投与の有効性及び安全性を検討する探索的臨床研究

対象： 抗NF155抗体陽性のCIDP患者（リツキシマブ既投与またはRECIPE試験参加）

目的： リツキシマブ（遺伝子組換え）投与の有効性及び安全性を評価

主要評価項目： Adjusted INCAT Disability Scale（歩行及び上腕の挙上や指先の微細な運動を評価する指標）

実施期間： 2021年8月（予定）～2023年12月

実施医療機関： 名古屋大学医学部附属病院

安全性上の問題等で、実施継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ

適応追加

開発中止

医療としての有用性が認められなかった場合

【別添１】「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」の実施医療機関等(意見書より抜粋)

1 . 臨床研究中核病院

・名古屋大学医学部附属病院

2 . 協力医療機関

・なし

3 . 予定協力医療機関

・なし

【別添２】「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」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3．期待される適応症、効能及び効果

適応症：慢性炎症性脱髄性多発神経炎

効能・効果：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

【別添 3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

選択基準

- 1) 登録時までに改訂 EFNS/PNS 診断基準（2010 年）の Definite CIDP と診断された患者
- 2) 登録時までに血清 IgG4 サブクラス自己抗体（NF-155）陽性であることが確認された患者
- 3) 登録時までに副腎皮質ステロイドによる治療を 12 週間、並びに経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）開始後 8 週間を経ても、十分な改善が認められなかった難治性の患者、もしくは副腎皮質ステロイド及び IVIg のいずれも実施又は継続が困難な患者（副腎皮質ステロイド及び IVIg のいずれかが実施又は継続が困難な場合で、もう一方の治療で十分な改善が認められなかった場合も許容する）
- 4) 登録時の adjusted INCAT Disability Scale の合計スコアが 2～8 の患者
- 5) 以下のいずれかに該当する患者
 - 過去に CIDP の治療を目的にリツキシマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与した患者
 - 「IgG4 自己抗体陽性の難治性 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）」（jRCT2041180037・NCT03864185）に参加し、リツキシマブ（遺伝子組換え）又はプラセボを静脈内投与した患者
- 6) 同意取得時に 20 歳以上の患者
- 7) 本臨床研究について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

- 1) 改訂 EFNS/PNS 診断基準（2010 年）の除外基準の疾患に該当する患者
 - ボレリア感染症（ライム病）、ジフテリア、末梢神経障害の原因となり得る薬物や毒物への曝露、遺伝性ニューロパチー
 - 顕著な括約筋（排尿・排便）障害をきたす場合
 - 多巣性運動ニューロパチー（Multifocal Motor Neuropathy：MMN）
 - ミエリン関連糖タンパク（Myelin-associated Glycoprotein：MAG）抗体を伴う単クローン性 IgM 血症
 - 上記 ～ 以外の脱髄性ニューロパチーをきたす疾患（クロー・深瀬症候群、骨硬化性骨髄腫、糖尿病性あるいは非糖尿病性の腰仙神経叢障害）：リンパ腫、アミロイドーシスも脱髄所見を呈することがある
- 2) 登録前 12 週間以内に CIDP に対する副腎皮質ステロイドを開始又は増量した患者
- 3) 登録前 8 週間以内に IVIg を開始又は増量した患者
- 4) 登録前 8 週間以内に血漿交換療法を実施した患者、あるいは血漿交換療法（単純血漿交換法又は二重膜濾過法）開始後 8 週間を経ても、十分な改善が認められなかった難治

性の患者

- 5) 登録前 12 週間以内に免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、エタネルセプト、メトトレキサート、ミトキサントロン、アレムツズマブ、クラドリピン、タクロリムス、フィンゴリモド)を開始又は増量した患者
- 6) 登録前までに造血幹細胞移植を実施した患者
- 7) 登録前 6 ヶ月以内にリツキシマブ(遺伝子組換え)を使用した患者
- 8) 登録前 3 ヶ月以内に他の臨床研究へ参加した患者、あるいは参加中である患者
- 9) 十分にコントロールされていない糖尿病患者
- 10) 登録時に活動性のある感染症を有している又は疑われる患者(全身作用を目的とする抗菌薬、抗真菌薬又は抗ウイルス薬による治療を要する感染症)
- 11) 登録時に HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体又は HCV 抗体の 1 つ以上が陽性である患者(HBs 抗体や HBc 抗体が陽性の患者でも、HBV-DNA 定量が陰性(検出感度未満)の場合に限り、日本肝臓学会編「B 型肝炎治療ガイドライン(第 3.4 版)」の「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を参考に、HBV DNA 及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素(Aspartate Amino Transferase: AST)/アラニンアミノ基転移酵素(Alanine Amino Transferase: ALT)を定期的にモニタリングする等、適切に対応することで、登録可能)あるいは HIV 抗体陽性又は HTLV-1 抗体陽性の患者
- 12) 登録時に白血球減少(2,000/mm³ 未満)、好中球減少(1,000/mm³ 未満)又はリンパ球減少(500/mm³ 未満)が認められている患者
- 13) 臨床研究に用いる医薬品であるリツキシマブ(遺伝子組換え)の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
- 14) 重篤な合併症(肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患、脳疾患等)を有する患者
- 15) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性がある女性患者、あるいは臨床研究期間中に避妊することに同意できない患者
- 16) その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適当と判断した患者

【別添 4】「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」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7 - 1 . 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

Adjusted INCAT Disability Scale

副次評価項目

- 1) 握力
- 2) Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS)
- 3) 英国医学研究審議会 (Medical Research Council : MRC) Sum Score
- 4) 神経伝導検査 (運動神経 : 正中神経、尺骨神経、脛骨神経、腓骨神経)
- 5) 髄液タンパク濃度

安全性評価項目

有害事象

【別添 5】「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」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7 - 2 . 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：臨床研究全体の実施期間：2021 年 8 月～2023 年 12 月

症例登録期間：2021 年 8 月～2021 年 12 月

対象者の臨床研究の参加期間：52 週間程度（投与期間 4 週間含む）

予定症例数：5 例

既に実績のある症例数：1 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本臨床研究は患者申し出に基づいて行われる研究であり、また、研究の目的も探索的な位置づけであるため、統計学的な根拠に基づく登録数設定は行わない。過去にリツキシマブ（遺伝子組換え）を投与した患者からの申し出をもとに本臨床研究を計画したが、臨床研究に用いる医薬品であるリツキシマブ（遺伝子組換え）を提供する全薬工業株式会社と協議のうえ、まずは、先に実施した医師主導治験である「IgG4 自己抗体陽性の難治性 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）」（jRCT2041180037・NCT03864185）のプラセボ群に相当する 5 例分の薬剤提供が可能であるとの回答を得たことから、目標症例数を 5 例と設定した。

【別添 6】「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」の治療計画(意見書より抜粋)

6 . 治療計画

リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1 回量 375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注する。
投与 26 週後、38 週後、52 週後及び中止時に有効性評価を行う (安全性評価は全期間で実施)。

【別添 7】「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」の患者申出療養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（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

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」の患者申出療養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	
適応症：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	
・実施責任医師の考え方	
診療科	要（ ）・ ☐ 不要
資格	☐ （日本神経学会認定 神経内科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☐ （5）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☐ 不要
当該医療技術の経験症例数 注 1）	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☐ 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他	
・医療機関の考え方	
診療科	☐ （脳神経内科）・不要
実施診療科の医師数 注 2）	☐ ・不要 具体的内容：2 名以上の神経内科専門医が常勤職員として勤務していること。
他診療科の医師数 注 2）	要・ ☐ 不要 具体的内容：2 名以上の神経内科専門医が常勤職員として勤務していること。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☐ （薬剤師、看護師）・不要
規模	☐ （病床数 300 床以上、 7 対 1 看護以上）・不要
その他（例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	医療法上の臨床研究中核病院であること。 重篤な有害事象が発生した場合、24 時間、365 日適切に対応できる体制が確保されていること。
・その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は 症例までは、毎月報告）・ ☐ 不要
その他	

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」の欄を記載すること。

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○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。