

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧28）

評価委員 主担当： 石川 _____
副担当： 柴田 _____ 技術専門委員： _____

先進医療 の名称	ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法 特発性ネフローゼ症候群（当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性ステロイド抵抗性のものに限る。）
申請医療 機関の名称	国立研究開発法人国立成育医療研究センター
医療技術 の概要	<p>○本試験は、小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とした、多施設共同、オープンラベルによる単群試験である。小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブ375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）を1週間間隔で4回投与とステロイドパルス療法（最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム30mg/kg/日（最大投与量1000mg/日）静注投与3日間）を行い、有効性と安全性を評価する。</p> <p>○主要評価項目：試験治療開始後6か月の完全寛解割合</p> <p>○副次評価項目：完全寛解までの期間、不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合、尿蛋白/クレアチニン比、推定糸球体濾過率、末梢血B細胞枯渇期間</p> <p>○目標症例数：20名</p> <p>○試験期間：平成27年7月～4年間（登録予定期間は～3年間）</p>
医療技術 の試験結果	<p>○安全性の評価結果：登録症例のうち、試験治療が開始された全ての患者2例を安全性解析対象集団に設定した。試験治療であるリツキシマブ投与とステロイドパルス療法は、2例とも規定通りに実施された。すなわち、2例ともリツキシマブは規定の4回投与を、ステロイドパルス療法は5クールを受けた。</p> <p>有害事象は、2例（100.0%）に13件発現した。リツキシマブの副作用は2例（100.0%）に8件発現した。</p> <p>安全性解析対象集団は2例であるものの、死亡を含む重篤な有害</p>

	<p>事象及び Grade 3 と grade 4 の有害事象を認めず、リツキシマブに特有な infusion reaction は、すべて grade 2 軽度なもののみだったことから、本疾患に対するリツキシマブ投与とステロイドパルス療法の安全性は高いと考えられる。ただし、末梢血中 B 細胞の枯渇期間中または回復直後に感染症が確認されたことから、末梢血中 B 細胞が枯渇中は、特に感染予防策が必要である。</p> <p>○有効性の評価結果：本試験の主要評価項目は、FAS を対象とする試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合であった。最終的な FAS は 2 例であり、目標症例数に達しなかった。FAS2 例において、登録時の患者背景に顕著な差異は認められなかった。</p> <p>FAS2 例ではあるものの、2 例ともに寛解（完全寛解又は不完全寛解）に到達しており、最終観察時にも寛解を維持していた。観察期間中に蛋白尿も減少し、慢性腎不全に移行していないことから、本疾患に対するリツキシマブ投与とステロイドパルス療法の有効性は示唆された。</p> <p>○発生した有害事象：有害事象は、2 例中 2 例（100.0%）に 13 件発現した。リツキシマブの副作用は 2 例中 2 例（100.0%）に 8 件発現した。有害事象のうち、感染症はインフルエンザ 1 例（50%）、上気道炎 1 例（50%）、咽頭炎 1 例（50%）が発現した。その他、発熱 1 例（50%）、グリコヘモグロビン増加 1 例（50%）、骨壊死 1 例（50%）、腎機能障害 1 例（50%）、口腔咽頭不快感 1 例（50%）、咳嗽 1 例（50%）、低酸素症 1 例（50%）、ざ瘡 1 例（50%）が発現した。</p> <p>○結論：本試験の有効性及び安全性の結果から、解析対象集団は 2 例ではあるものの、本疾患に対する、ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法の寛解導入効果、蛋白尿減少効果が示唆された。リツキシマブ静脈内投与後に末梢血中 B 細胞数が枯渇するものの、数か月で回復に転ずることから、安全性においても大きな問題はないと考えられる。ただし、末梢血 B 細胞枯渇中は、感染予防対策が必要である。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000014895

主担当：石川構成員

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>Ⓑ. 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>
<p>コメント欄：実施医療機関からの総括報告書(2019年3月)によると、登録症例2例では完全寛解率50%であった(報告書P68)が、その後2例とも完全寛解が得られたと報告されている。また、その後も再発がないとの情報もあり、難治性のネフローゼ症候群にとって今回の治療計画は大きな期待がもたれる。</p> <p>しかしながら、有効性は示唆されるものの2例にしか実施できず、症例数が積み重なれば多くの知見が更に得られると考えられることから極めて残念である。新たな治験計画があるとのことで、今後の治験での積み重ねに期待するところである。また、今回は2例とも対象患者は女性のみとなったが男性に対しての有効性なども検討していただきたい。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>Ⓑ. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>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>
<p>コメント欄：1例にリツキシマブでの infusion reaction (低酵素血症伴う) が発生したが grade2 であり、軽症で経過している。総合的に grade3,4 の有害事象はなかったとのことである。感染症に関する注意が最も重要になると考えられるが、実施施設の経験もあり重症化に至っていないものと思われる。尚、報告書の中で比較的重症と思われる骨壊死の記述があるが、リツキシマブ投与との関係性は不明だとのことである。実施症例数が2例であるのでさらなる積み重ねが重要である。</p>	

技術的成熟度	<p>Ⓐ. 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>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>
<p>コメント欄：ステロイドパルス療法は多くの施設で実施されているが、リツキシマブ投与については、感染症管理も含め指導医及び施設全体の経験が必要と思われる。末梢血中B細胞の観察などを行い易感染性に留意する体制が必要である。</p>	

総合的なコメント欄	<p>今回の先進医療Bにおいて、目標症例数20例に対して2例の実施数であったことは大変残念である。しかし、有効性、安全性などについて一定の期待が持てるものであり、また、これまでに多くの患者が苦しんでいる歴史もあり是非この治療開発の進歩を期待したい。</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>本試験は、症例数2例ではあるが、約1年にわたり有効性・安全性について観察している。難治性の判定手順や患者登録・除外基準等について試験を通じて得た知見は、今後の臨床試験デザインの検討に資するものとする。</p>
--	---

副担当：柴田構成員

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>
<p>コメント欄：</p> <p>予定症例数に達していない2例の段階での評価であり、あくまで可能性を示唆するという水準のエビデンスに留まること、この有効性の程度については今後検証されるべきこと、を前提としてBと判断した。</p>	

なお、今後の検証のあり方については、本試験の進捗が芳しくなかった原因・理由、試験を仕切り直すという治療開発戦略変更の理由、及び、医師主導治験として仕切り直すことで治療開発の進捗状況が改善すると期待される理由を踏まえて検討されるべきと考えるが、これらについては明らかにされていない。少なくとも、先進医療 B の試験の実施上の問題点については総括する必要がある。

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>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>
<p>コメント欄：</p> <p>2例を観察した範囲では想定を越える事象は起きていないものと解釈した。ただし、観察された事象が重篤にはなっていないとは言え、感染症、infusion reaction等は起きており、今後得られるであろう医師主導治験のデータ等を慎重に確認する必要がある。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<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>
<p>コメント欄：</p> <p>有効性・安全性ともに期待はされるものの、現時点では日常診療に導入する段階には至っておらず、提示された少ない情報から推測し B とした。</p>	

総括報告書評価の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2019年6月3日

所属：国立成育医療研究センター

氏名：亀井宏一

1. 本臨床試験を中止するに至った理由として、以下の 3 つの観点から事実関係並びに見解を提示されたい。その上で、先進医療 B としての実施上の問題点について総括すること。

- ① 本試験の進捗が芳しくなかった原因・理由
- ② 試験を仕切り直すという治療開発戦略変更の理由
- ③ 医師主導治験として仕切り直すことで治療開発の進捗状況が改善すると期待される理由

【回答】

- ① 本試験の進捗が芳しくなかった原因・理由について

本試験の

治療法の新規性により、先進医療 B のルール(※)上、本試験の実施が申請医療機関 1 施設に限定され、試験開始時から多施設で実施できませんでした。

特発性ネフローゼ症候群（当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性ステロイド抵抗性にもものに限る。）は稀少疾患であるため、腎臓専門施設へ患者紹介を依頼し、除外基準の緩和や先進医療にかかる患者負担費用を見直す（2016年3月）等、症例登録の促進策を行いました。申請医療機関で 2 例を登録するまでに時間を要したことが、本試験の進捗が芳しくなかった原因と考えます。

申請医療機関で 2 例を登録するまでに時間を要したのは、先進医療を開始以降、自施設で本試験の対象患者がいなかったことが大きな原因です。

- ② 試験を仕切り直すという治療開発戦略変更の理由

本試験は、日本医療研究開発機構委託研究開発費にて実施しました。研究期間が 2018 年 3 月末日で終了するが、2017 年 9 月末時点で登録症例数 2 例（予定症例数 20 例）と進捗が芳しくないことから、今後の対応及び症例登録の促進を目的とした選択基準の変更及び試験継続について、2017 年 10 月 20 日に PMDA 事前

面談を実施しました。

PMDA からは、本臨床試験に登録された2例では有効性が示されていることから、ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与を必要とする患者の存在が明らかとなったことは大きく、本試験をPOC試験と位置づけることができること、承認申請を目指す前提であれば、先進医療Bを終了し、患者数の現状を十分検討して、医師主導治験（第3相試験）を新規に立上げることも考慮すべきであると助言いただきました。

事前面談を実施するにあたり、本試験を実施予定であった国内小児腎疾患診療の拠点病院12施設にアンケート調査を実施したところ、過去5年間に対象患者が22名いたことが分かりました。また、約半数の施設で、難治性の判定を、免疫抑制薬とドステロイドパルス療法開始後4ヶ月ではなく2か月で行っていることもわかり、選択基準の見直しが必要と判断しました。

事前相談結果とアンケート調査結果を踏まえ、薬事承認申請予定者である全薬工業株式会社に相談したところ、試験デザインを見直し、実施可能性の高い試験計画で、GCP下で医師主導治験を実施できるのであれば、資金及び治験薬の提供をいただけるとの回答を得ました。

以上から、先進医療Bとしての本試験は中止し、本試験をPOC試験と位置づけ、医師主導治験として仕切りなおすことにしました。

③ 医師主導治験として仕切り直すことで治療開発の進捗状況が改善すると期待される理由

本試験に参加予定だった施設では、先進医療Bとして臨床試験を行った経験が少ない施設が多く、申請書類の準備に時間を要しておりました。

医師主導治験として実施する場合は、実施施設の治験審査委員会で承認され、治験計画届が受理された順に、症例登録を開始することができます。先進医療では、実施施設の倫理審査委員会で承認された後、医療技術審査部会の審査を経て、試験を開始することができません。

また、稀少な難治性疾患を対象とする臨床試験では、プロトコルの実施可能性が問題となり、試験開始後にプロトコルを改訂することが多いです。医師主導治験であれば、必要に応じてPMDA事前面談を行い、治験審査委員会で承認されればプロトコル改訂が可能です。しかし、先進医療Bでは、倫理審査委員会で承認された後、さらに先進医療技術審査部会の承認を得る必要があります。そこで修正指示が出た場合は、再度、倫理審査委員会の申請からやり直すこととなります。改訂されたプロトコルで実施できるまで時間を要し、症例登録の遅れに繋がると考えます。

新たに行う医師主導治験の試験計画は、前述のアンケート調査結果を踏まえ、

選択基準を見直し、先進医療では20例としていた目標症例数を5例に変更しました。試験計画について、2018年11月30日に対面助言を行い、合意が得られました。

治験実施体制を整え、2019年5月7日に治験計画届を提出し、2019年5月22日より治験を開始しています。5月末時点で2名の候補患者を確認しています。本治験の症例登録予定期間は1年間、症例の治験参加期間は6か月間としており、2020年度内に治験を終了する計画です。

以上より、先進医療Bとして本試験を継続していた場合よりも、本医師主導治験は早期に終了する計画であり、治療開発の進捗状況が改善すると考えました。

先進医療Bとしての実施上の問題点は、以下の4点が挙げられると考えました。

- ① 先進医療Bのルール上（※）、治療法の新規性により、本試験の実施が申請医療機関1施設に限定され、試験開始時から多施設で実施できないこと
- ② 試験を開始後にプロトコルを改訂する場合も、施設の倫理審査委員会で承認されてから、先進医療技術審査部会の承認が必要であり、実際に改訂したプロトコルで実施できるようになるまで時間を要すること
- ③ 先進医療Bとして臨床試験を行った経験が少ない施設では、申請書類の準備に時間を要すること

特に①～②については、稀少な難治性疾病を対象とする試験では、症例登録の遅れにつながり、試験の進捗に大きな影響が出ると考えます。

（※）先進医療の課長通知において、未承認若しくは適応外の医薬品等を用いる医療技術に係る留意事項として、申請医療機関における数例以上の臨床使用実績及びその症例の十分な検討を求めているが、臨床研究中核病院等においては、実績がなくても申請を認めている。ただし、数例を実施した時点で、効果安全委員会での検討及び検討結果の報告を先進医療技術審査部会に行い、試験継続の可否の判断を行っている。

総括報告書評価の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2019年6月4日

所属：国立成育医療研究センター

氏名：亀井宏一

1. 本試験を医師主導治験として計画しなかった理由について、当時の状況を説明されたい。

【回答】

本試験の対象疾患は、難治性の稀少疾患であり、目標症例数 20 名の組み入れに難渋することが予測されたため、施設数を増やす可能性を念頭においておりました。必要な施設数の予測は難しく、医師主導治験として実施する場合は、予算の確保が困難であると考えました。

また、実施施設の候補施設である、国内小児腎疾患診療の拠点病院は、医師主導治験の実施経験はあるものの、施設の医師の多くは、医師主導治験の実施経験がなく、小児の特殊性にも配慮した、施設の支援が十分得られないため、医師主導治験ではなく、臨床試験で実施するのであれば協力できるという意見が多かったです。

試験計画について PMDA 対面助言を行った際に、“先進医療 B として選定され、かつ ICH-GCP に準拠して実施され、有効性・安全性が検証された場合には、その試験成績を主な有効性及び安全性の試験成績と位置づけて承認申請することは可能である”との見解を得ました。薬事承認申請予定者である全薬工業株式会社に PMDA 対面助言結果をお伝えしたところ、先進医療 B として実施した本試験の成績をもって公知申請を行う開発計画に同意するとの回答を得ました。

以上より、当時は、本試験を医師主導治験ではなく、先進医療 B として実施するほうが、限られた予算でより多くの施設が参加し、計画した期間内に目標症例数を集積できること、また、実施施設の医師の負担軽減も考え、本試験を医師主導治験として計画しませんでした。

総括報告書評価の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2019年6月5日

所属：国立成育医療研究センター

氏名：亀井宏一

- | |
|---|
| 1. 試験計画時は約 20 施設の協力医療機関が参加予定だったところ、2 施設で実施となった経緯についてご説明下さい。 |
|---|

【回答】

治療法の新規性により、先進医療 B のルール(※)上、本試験の実施が申請医療機関 1 施設に限定され、申請医療機関で実施した 2 名で安全性が確認できることが先進医療継続の条件であったため、試験開始時から多施設で実施できませんでした。

申請医療機関での患者登録に難渋したため、症例登録の促進策として、プロトコル改訂を複数回行いました。

申請医療機関として、協力医療機関となる施設の医師に、本試験の進捗を報告し、プロトコルの改訂毎に倫理審査を依頼しておりました。また、年 2 回班会議を開催し、本試験の進捗を報告し、協力を依頼しておりました。

最後にプロトコル（作成日平成 29 年 2 月 1 日）を改訂した際にも、申請医療機関で 2 例目が登録されていることをお伝えし、協力医療機関となる施設の医師に、倫理審査委員会手続きと協力医療機関としての申請準備を進めていただくよう依頼しましたが、診療体制の変更等で、すぐには本試験の実施が困難で、申請準備を進められないと回答された施設もありました。平成 29 年 8 月先進医療技術審査部会にて、1 施設が協力医療機関として承認されました。平成 29 年 10 月 3 日に 3 施設の協力医療機関申請資料の確認依頼を行い、11 月末に 12 月先進医療技術審査部会にて申請するようご指示いただきましたが、照会事項 1 で回答しましたとおり、10 月末時点で、先進医療 B としての本試験は中止し、本試験を POC 試験と位置づけ、医師主導治験として仕切り直す方針としておりましたので、協力医療機関の追加申請は行いませんでした。そのため、最終的に 2 施設での実施となりました。

施設の医師による協力医療機関の申請準備が進まなかった背景には、試験開始当初から約 2 年間は、協力医療機関において本試験がいつから開始できるか予測が立たなかったこと、登録期間を 3 年間と設定して目標症例数 20 例を集積する計画でしたが、平成 29 年 2 月時点では、日本医療研究開発機構委託研究開発費による研究期間が残り 1 年となっていたことが推測されます。

2. 平成 27 年 4 月に試験を開始し、本試験の中止を検討し始めた平成 29 年 9 月末時点で患者登録が 2 名にとどまった理由をご説明下さい。

【回答】

治療法の新規性により、先進医療 B のルール(※)上、本試験の実施が申請医療機関 1 施設に限定され、試験開始時から多施設で実施できませんでした。

先進医療継続の条件が、申請医療機関で実施した 2 例で安全性が確認できることであつたため、申請医療機関での患者登録を優先して進めました。

稀少疾患を対象としていることから、患者登録が進まないことが予測されたため、申請医療機関では、腎臓専門施設の医師に患者紹介を依頼し、除外基準の緩和や検査回数の減少等のためのプロトコル改訂や先進医療にかかる患者負担費用の見直し等、症例登録の促進策を行いました。しかしながら、平成 27 年 4 月に試験を開始以降、申請医療機関では、本試験の対象患者がおらず、協力医療機関となる予定の腎臓専門施設からの患者紹介により、1 例目の患者が登録できたのは平成 28 年 11 月、2 例目の患者が登録できたのは平成 29 年 1 月と、申請医療機関における 2 例の登録に 1 年 9 か月もの時間を要しました。

2 例目の患者の試験治療開始後 2 ヶ月時点での安全性評価を行い、平成 29 年 5 月に効果安全性評価委員会にて試験の継続が承認され、同月の先進医療技術審査部会で先進医療継続が承認されました。申請医療機関では、2 例目の患者登録以降も、本試験の対象患者は発生せず、腎臓専門施設への患者紹介依頼を続けましたが、組入れができませんでした。平成 29 年 8 月には協力医療機関が 1 施設追加されましたが、当該施設にも本試験の対象患者がいませんでした。

(※) 先進医療の課長通知において、未承認若しくは適応外の医薬品等を用いる医療技術に係る留意事項として、申請医療機関における数例以上の臨床使用実績及びその症例の十分な検討を求めているが、臨床研究中核病院等においては、実績がなくても申請を認めている。ただし、数例を実施した時点で、効果安全委員会での検討及び検討結果の報告を先進医療技術審査部会に行い、試験継続の可否の判断を行っている。

(別紙 2)

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

同意取得・適格性判定

登録

最長14日間

●リツキシマブ療法

リツキシマブ375 mg/m²/回(最大投与量500 mg/回)

1週間間隔で4回投与

●ステロイドパルス療法(最大5クール)

1クールはコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

30 mg/kg/日(最大投与量1000 mg/日) 静注投与3日間

試験期間:1年間

主要評価項目:完全寛解割合

追跡調査

試験全体終了時に一斉調査