

令和3年10月14日

「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（告示旧16）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 山口 俊晴

神戸大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>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</p>
<p>適応症等： 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、難治性頻回再発型又はステロイド依存性のものに限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 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。 主要評価項目：treatment failure 発生までの期間 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>臨床研究登録ID：jRCTs051180081</p>
<p>医療技術の試験結果： [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</p>

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。

[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。

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。

[総括]

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和3年10月14日（木）16:00～
（第123回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

神戸大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

主要評価項目で統計学的有意差がみられていないものの、疾患活動性が一定の患者に対しては有用であることが推察されることから、本適応の薬事承認申請に資すると考えられるとの評価であった。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

第123回先進医療技術審査部会 資料1-1、1-2参照

（評価技術の概要）

第123回先進医療技術審査部会 資料1-3参照