

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もある）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られる。</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。	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： 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

2021年9月15日

神戸大学医学部附属病院 小児科 飯島 一誠

1. 総括報告書 P. 6 で PPS のハザード比が 0.552、95%信頼区間が 0.304～1.002 となっていて1をはさんでいますが、P=0.048 になっています。これは正しいのでしょうか。

【回答】

ご確認ありがとうございます。間違いではございません。ハザード比および95%信頼区間はCox 比例ハザードモデルで算出した値、P 値はログランク検定で算出した値です。

2. 図 9-2 (P. 41) をみるとタクロリムスやシクロスポリンの投与継続中（漸減する前）にもMMFが入っています。この場合、Day169 までは前の治療薬の影響があると考えられますが、この影響についてどのように考察されていますでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。
登録直前のシクロスポリン内服の有無によるサブグループ解析を行ったところ、以下のように、登録直前のシクロスポリン内服の有無に関わらず、MMF は treatment failure までの期間を延長する傾向にある点で一貫していました。

登録直前にシクロスポリンを内服していた患者群

群	患者数	Treatment failure 患者数	打ち切り患者数	中央値（日） (95%CI)	ハザード比 (95%CI)
プラセボ	22	17	5	350.0 (313.0-449.0)	
MMF	21	15	6	593.0 (519.0-896.0)	0.474 (0.231-0.971)

登録直前にシクロスポリンを内服していなかった患者群

群	患者数	Treatment failure 患者数	打切り患者数	中央値（日） (95%CI)	ハザード比 (95%CI)
プラセボ	17	8	9	未到達(452.0-未到達)	
MMF	18	8	10	973.0 (716.0-未到達)	0.723 (0.270-1.934)

3. MMF あるいはプラセボの投与は 17 か月間＝約 510 日（リツキサンの投与開始からだすると 540 日）と理解していますが、P. 86 の図 11-1 をみると MMF 投与群でも 400 日を過ぎる頃から再発が出ています。これは MMF に対するエスケープ現象なののでしょうか、それとも副作用などで治療薬が中断されたことなどによる影響なののでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

確かに 400 日ごろから MMF 投与期間終了までに 2 名の被験者が treatment failure となっていますが、MMF 投与終了後に treatment failure となる被験者が大半ですので、treatment failure の原因はエスケープ現象ではない可能性が高いと考えています。

4. 図 11-1 (P. 86) をみると観察期間終了時プラセボでもネフローゼの無再発割合が 4 割と考えられますが、観察期間においてはリツキサンの 4 回投与だけでも 4 割ネフローゼが再発しないという理解でよいのでしょうか。

【回答】

最近の海外からの報告では、比較的疾患活動性の低い頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群にリツキシマブを投与した場合には、長期寛解が得られることもしばしばあることが知られています。本試験のプラセボ群は、我々が実施した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・安全性を検証するための多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験（RCRNS-01 試験, Iijima et al. Lancet. 2014;384(9950):1273-81）のリツキシマブ群と全く同じ治療をしております。RCRNS-01 試験では登録時に免疫抑制薬を内服していない（ステロイドのみ内服している）患者は 8.3%（4/48）に過ぎませんでした。本試験では、25.6%（20/78）であり、本試験に登録され

た患者の疾患活動性は、RCRNS-01 試験に登録された患者よりやや低かった可能性があり、それが、観察期間における再発率や treatment failure 発生率の減少に寄与しているのではないかと考えています。

5. 本試験の主要評価項目で統計学的有意差が得られていないことの理由として、MMF 群で試験薬投与終了後の追跡期間中に併用禁止薬の導入された患者が多かったために比例ハザード性が成り立っていなかった旨の考察がなされています。統計学的な側面だけでなく、MMF の効果が想定と異なっていたためにこの併用禁止薬の導入が多くの患者で必要であったという可能性についてはいかがでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

ご指摘のとおりだと思います。過去の欧米からの報告では、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 MMF を投与した場合、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り、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のですが、実際には 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 と判定したためであると考えています。

6. 図の読み方の問題ですが、図 11-6 (P. 96) リツキサンの効果は最大 300 日程度で効果がなくなるので、その頃からプラセボで再発がみられるという理解でよいのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

図 11-2 に示しますように、プラセボ群では 300 日より早い期間から再発が起っており、B 細胞の回復に伴って再発すると考えてよいと思われれます。

（その他の修正事項）

照会 2 のサブグループ解析を実施した際に、CSR の表 11-2 患者背景の免疫抑制剤の有無の MMF 群における人数についての転記ミスが見つかったので、その部分の修正を行いました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： 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

2021年10月1日

神戸大学医学部附属病院 小児科 飯島 一誠

1. 今回、MMF 投与終了後の比較的早い段階から、事前の想定に反して併用禁止薬の使用が必要となった患者が多かったとの結果を踏まえ、MMF の投与方法や実臨床での対処方法等に改善の余地ないしは具体化すべき余地がないか、見解をご提示いただきたい。

【回答】

本試験では、MMF の投与期間は 17 か月間 (Day29 から Day 505 まで) という比較的短い期間でしたが、MMF 群では投与期間中に治療を要する感染症は対照群に比べて多かったものの、重篤な有害事象は認めませんでした。本試験の結果から、実臨床では、感染等の有害事象に注意は必要なものの、MMF をより長期に投与できる可能性が示唆されました。今後 MMF をより長期に投与する方法については検討の余地があると考えます。また、MMF 投与を中止する場合には、再発に十分な注意を払い、頻回再発、ステロイド依存性及びステロイド抵抗性等を呈する場合には、シクロスポリン等の免疫抑制薬やリツキシマブ等の投与も考慮すべきと考えます。

以上

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（2歳以上）

第123回先進医療技術審査部会
令和3年10月14日

資料1-3

同意取得・適格性判定

最長35日間
(寛解確認日から
登録まで7日以内)

登録

ランダム割付

最長
14日間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
+
ミコフェノール酸モフェチル群
1,000~1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与，17ヶ月間

リツキシマブ治療
375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）
1週間間隔で計4回点滴注射
+
プラセボ群
1,000~1,200 mg/m²/日（最大2 g/日）
分2経口投与，17ヶ月間

追跡調査（試験実施期間終了まで可能な限り）

試験実施期間終了後に割付結果を開示*

*被験者が重篤な有害事象を発現した場合及び
treatment failureと判定された場合は、必要に応じて、
当該被験者の割付結果を緊急開示する