第26回患者申出療養評価会議（令和3年7月21日）における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日並びに告示適用日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2（「患者申出療養に係る費用」）	保険給付される費用※2（「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金※2	総評	その他（事務的対応等）
011	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	慢性炎症性脱髄性多発神経炎	受理日 令和3年7月1日 告示適用日 令和3年8月12日	リツキシマブ製剤 （全薬工業株式会社）	名古屋大学医学部附属病院	79万6千円	55万4千円	23万千円	適	別紙資料

※1　医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2　典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

別紙資料

令和３年９月８日

「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（整理番号012）」の患者申出療養評価会議における評価結果の概要について

１．患者申出療養の概要

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
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に必要となる。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。	
臨床研究中核病院	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

２．患者申出療養評価会議における審議概要及び審議結果

（１）開催日時：令和３年７月 21 日（木）
第 26 回患者申出療養評価会議

（２）審議概要及び審議結果

名古屋大学医学部附属病院を介して、前例のない患者申出療養として患者より申出のあった新規医療技術に関して、患者申出療養評価会議において有効性・安全性、技術的妥当性、保険給付との併用の適否等にかかる観点から論点整理を進め、本会議からの指摘に対して適切な回答がなされたことをうけ、当該新規技術の申請内容が患者申出療養として妥当であると判断した。

（議論の概要等）

・ 当該医療技術が治験や先進医療等の他の制度で実施できない理由について、医療機関に確認したところ、今回の患者申出療養の対象は、新たな治験や拡大治験の対象とはならず、また、実施済みの医師主導治験はデータ解析の段階であり、有用な結果が得られれば、適応拡大の可能性もあることから、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ため、同制度の利用は困難との回答を得た。

・ 事前評価担当構成員からは試験実施計画書の修正等の必要性につき指摘があったものの、いずれも事前に適切な回答が得られたため事前の総合評価としては「適」と判断された。

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）

申請医療機関からの提出資料

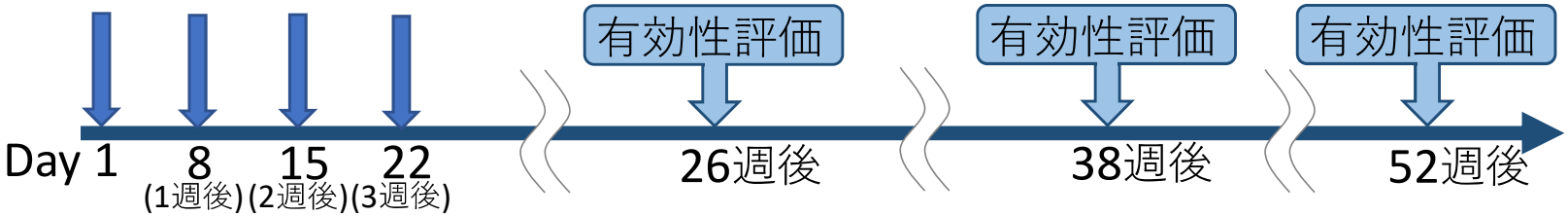
□ 対象と目的

- IgG4サブクラス自己抗体のうち、最も高頻度にみられる抗neurofascin-155（NF-155）抗体陽性のCIDP患者（リツキシマブ既投与またはRECIPE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/m^{2}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

申請医療機関からの提出資料

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　チウキセタン投与の前投与

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）」（jRCT2041180037・NCT03864185）

国内医師主導治験

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 → **適応追加**

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

医療としての有用性が認められなかった場合 → **開発中止**

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**