

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B040)

評価委員 主担当：柴田 _____
副担当：伊藤 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：— _____

先進医療の名称	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ミコフェノール酸モフェチル経口投与
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>小児特発性難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象とし、寛解維持のため、リツキシマブを1週間間隔で計4回点滴静注投与した後、ミコフェノール酸モフェチルまたはプラセボ、分2食後経口投与を17ヶ月間行う。</p> <p>主要評価項目は treatment failure 発生までの期間、即ち①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発生日までの期間とする。併用禁止薬(1)、(2)が使用された場合は開始日にてイベントとする。</p> <p>副次評価項目は・無再発期間・再発率(回/観察人年)・頻回再発までの期間・ステロイド依存性までの期間・ステロイド抵抗性移行までの期間・ステロイド総投与量・末梢血 B 細胞枯渇期間・ミコフェノール酸(MPA)の薬物動態パラメータとする。</p> <p>安全性については、観察期間中の有害事象をモニターし、本併用治療の経験は稀少なため、試験治療開始後3ヶ月が経過した被験者が20名に達した時点で安全性の中間解析を行う。</p> <p>予定症例数は80例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
Lancet (published on line June 23, 2014)にある通り、リツキシマブが難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に有効なのは証明されている。しかし、リツキシマブ投与後150日を過ぎると末梢のB細胞が増加するとともに再発率が増加し、リツキシマブ治療1年後の再発が70%あることが判っている。逆に言えば、リ	

ツキサンの投与後5か月は無治療でも寛解が維持されていて、その間の免疫抑制療法の必要性が低く、逆にそれ以降、無治療で放置すれば、70%は再発するリスクにさらされる危険があることが示されている。リツキサン治療直後からMMFを投与することで再発が起きなくなる可能性もあり、本試験の実施計画が不当とはいきれないが、リツキサン治療1年後の再発が70%あることが判っている中でリツキサン治療後の標準的再発予防策があるならば、それを対象とした非劣性比較試験が考案されてもよいのではないかと思慮する。また、前治療でMMFの投与経験がある症例を組み入れるのは評価をする上で望ましくないのではないか。

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：佐藤 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） プラセボ対照試験であるが、ミコフェノール酸モフェチルの有効性を確かめることがこの試験の目的であること、また treatment failure の際の措置が定められていることなどから考えて、倫理的に問題はないと思われる。小児のアセント文章は年齢に応じて2種類作られ、いずれも適切であると考え。COIについては、製薬企業から無償提供されている（が影響はない）ことが説明されている。臨床研究保険に加入している。患者相談等の対応も適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>「不適」とはしていないものの、8. 被験者の適格基準及び選定方法・9. 治療計画の内容については、その妥当性について確認を要する点がある。倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認でき、試験実施計画書の記載内容が適切に改訂されるのであれば、本試験が実施されることは差し支えないと考える。</p>	
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。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	80 例		予定試験期間	総試験期間：4.5 年間
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。）				
<p>「被験者の適格基準及び選定方法」「治療計画の内容」の妥当性について一部確認を要する点がある。これらが倫理的・科学的に適切な設定になっていることが確認できれば「適」と判断し得ると考える。</p>				
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。）				