

先進医療審査の照会事項（柴田構成員 1）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／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

日付 2014 年 9 月 30 日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の適格規準を満たす患者に対して、リツキシマブを投与した後、現在日常診療では一般的にどのような治療がなされているのかについて説明を加えて頂きたい。Lancet論文やリツキシマブの適応拡大の薬事承認から間が無いためにまだそのようなケースが少ないようであれば、専門家集団でどのような治療が妥当だと考えられているのかという回答で差し支えない。（本試験の対照群の設定が日常診療での治療と異なるのか否か、異なるとすればどのように異なっているのかが明らかになるように回答して頂きたい）

回答：ご指摘の通り、まだリツキシマブは適応拡大の薬事承認より日が浅く、リツキシマブ投与後の一般的な治療法を示すほどのデータはございません。

Lancet 論文で示したとおり、リツキシマブには一定の効果はあったものの、リツキシマブ投与後にステロイド及び免疫抑制薬の投与を中止したところ、リツキシマブ投与 9 ヶ月後には半数以上の患者が再発を認めました。したがって、私どもの見解としましては、リツキシマブ投与が必要な難治例においては、何らかの免疫抑制薬の併用が有効である可能性があると考えています。

しかし、ネフローゼ症候群にしばしば用いられるシクロスポリンは腎毒性という重篤な副作用があり、また、難治例の多くがシクロスポリン腎毒性をすでに有しているために、シクロスポリンを投与できず、結局、多くの症例で、リツキシマブ投与後の再発時には、プレドニゾロンの投与のみで加療されているのが現状です。

本試験では、再発した場合は規定されたプレドニゾロンの投与を行うこと、treatment failure（試験治療開始後に再び、ステロイド依存性、頻回再発になるもの）になった場合は、試験治療を中止し、担当医師の判断で最善と考える治療（シクロスポリン、ミゾリピン、市販薬のミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制薬のいずれかの開始）を行うことに

なっております。よって、本試験の対照群の治療は、日常診療で行われている治療とほぼ同等と考えられます。

ミコフェノール酸モフェチルは、既に腎移植等での使用経験が豊富で、重篤な副作用の発症頻度は非常に低いと考えられます。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は、これまで小規模スタディーでの有効性は示唆されているものの、ランダム化比較試験による有効性・安全性の評価は行われておりません。

今回の試験で、難治性再発型／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の有効性・安全性を明らかにすることは、本症に苦しむ患者の福音になると確信しております。

2. 研究実施計画書p45～46に評価項目の規定がなされているが、例えば treatment failure発生までの期間などの「treatment failureではないことが確認された最終日」は、症例報告書のどの欄の情報から得ることができるのか明らかにすること。その他のエンドポイントも同様に、イベントの無いことが確認された最終日の情報が、各々症例報告書のどの欄から得られるのかについて、明らかにされたい。
(現行の症例報告書から確実に特定出来るのであればそれを明示すること)

回答：treatment failure は、①頻回再発、②ステロイド依存性、③ステロイド抵抗性と定義し、主要評価項目の treatment failure 発生までの期間は、①～③のイベントのうち最も早い発生日までの期間と定義していません。頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、再発は以下のように定義しております。

再発は尿検査（定性または定量検査）で診断しますので、「treatment failure ではないことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日（3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）のうち最終測定日とします。副次評価項目の無再発期間、頻回再発までの期間、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間も同様に、「イベントの無いことが確認された最終日」は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の尿検査測定日のうち最終測定日とします。尿検査の結果からイベントの発生が疑われた場合は、症例報告書（治療経過報告書）の再発評価のページ（21、46、70 ページ）

で、再発の有無及び再発発生日、頻回再発の有無及び発生日、ステロイド依存性の有無及び発生日、ステロイド抵抗性及び抵抗性移行日を確認し、イベントの発生有無を評価します。

また、副次評価項目の末梢血中 B 細胞枯渇期間は、末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間と定義しています。末梢血中 B 細胞枯渇の発生と末梢血中 B 細胞数の正常化は、症例報告書（治療経過報告書）の各 Visit の末梢血 B 細胞数（(3、5、7、9、11、12-17、39-41、62、63、65 ページ）の測定日と CD19 陽性細胞数（%）から確認します。

先進医療審査の照会事項（柴田構成員2）に対する回答

先進医療技術名：難治性再発型／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

日付 2014年10月6日

所属 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科

氏名 飯島一誠

1. 本試験の対象集団として、1) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療終了後再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、2) 頻回再発型又はステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療を開始されたが、治療中に再び、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療中又は治療終了後に、頻回再発又はステロイド依存性と診断された、との条件がある。

このいずれかの条件を満たした（本試験に登録できる）患者の中には、免疫抑制薬の副作用のために再投与ができない方と、再投与は可能である方が含まれると考えるが、この理解で正しいか？

回答：ご指摘ありがとうございます。

結論から申し上げますが、免疫抑制薬の再投与が可能である方は含まれません。

この点を明確にするために、照会事項4の回答にも記載いたしましたが、本試験の対象については、試験実施計画書1章 1.2 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の第1段落に下線の文章を追記いたします。

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（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療

中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる)

- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、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難治性患者を対象とする。

2. 試験実施計画書p7/78によると、「頻回再発型やステロイド依存性になると(略)ステロイド薬からの離脱と減量を目的に、免疫抑制薬による治療を行う」「ステロイド抵抗性に対しては免疫抑制剤による治療を行う」との記載がある。

これを踏まえると、本試験の対象のなかに、本試験で規定されている対照群の治療法ではなく、免疫抑制剤を再度投与することが専門家から見て妥当だと考えられる患者が含まれるのではないかと?

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル (MMF) あるいはプラセボを投与して、MMF の有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与

後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

3. 免疫抑制剤の再投与ができない・投与が妥当でない患者のみが本試験の対象であるのならば、本試験の対照群の治療の設定は日常診療で行われる治療と同様のものと考えられるため、ランダム化比較試験を行うことの倫理的懸念はなく、また、MMFを用いる治療法が結果として良い成績を示した場合にはその臨床的意義に関する解釈は容易となる。一方で、免疫抑制剤の投与が可能な患者が本試験の対象に含まれるのであれば、倫理的な問題and/or結果の臨床的意義の解釈に問題が生じる懸念もある。

もし免疫抑制剤の再投与が可能・投与が妥当だと考えられる患者が含まれる場合には、以下のいずれかの対応が必要になるものとする。

- (a) 免疫抑制剤の再投与ができない集団に絞り現在の対照群の設定で試験を行う、
- (b) 免疫抑制剤の再投与が行える集団において対照群の治療を免疫抑制剤の投与を含めた一連の治療とし、MMFを用いる新治療の非劣性（ないしは優越性）を評価する試験を行う、
- (c) 免疫抑制剤を再投与可能な患者であっても、本試験の試験経過中（treatment failureによる試験中止後の治療としてではなく）に免疫抑制剤を再度投与しないことが临床上妥当であることの説明を加える（例えば、p8/78のシェーマで「頻回再発型ネフローゼ症候群」に対して「シクロスポリン or シクロフォスファミド or ミゾリビン」が選択肢としてあげられているが、その下に位置する本試験の対象では、これら免疫抑制剤を用いることの根拠が不十分であるなどということがあるのか）

これについて、申請者の見解を提示されたい。

回答：ご指摘ありがとうございます。2に対する回答と重複しますがご容赦ください。

本試験に登録された患者には全例リツキシマブが投与されます。平成 26 年 6 月に Lancet に掲載され、平成 26 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群に適応拡大が承認された際に参考資料となったプラセボ対照ランダム化比較試験では、試験薬（リツキシマブあるいはプラセボ）投与後に免疫抑制薬は速やかに中止され、1 年間経過観察されました。したがって、わが国で頻回再発型又はステロイド依存性ネフローゼ症候群 (FRNS/SDNS) に使用されている免疫抑制薬（シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン）は、そのいずれもがリツキシマブ投与

後の使用に関する有効性・安全性は検証されていません。すなわち、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬投与に関しては標準治療は存在しません。本試験は、リツキシマブ投与後に比較的副作用の少ないと思われる免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチル(MMF)あるいはプラセボを投与して、MMFの有効性・安全性を検証するものであり、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の有効性・安全性を検証する試験としては、世界で初めての試験です。それ故、今回の試験の対照群に、リツキシマブ投与後の有効性・安全性が示されていないシクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン等の既存の免疫抑制薬を再投与するのではなく、プラセボを投与することに科学的・倫理的な問題はないと考えます。

リツキシマブは前述のように平成26年8月29日付けで、難治性FRNS/SDNSに対する適応拡大が承認されましたが、承認条件として、全例に2年間の使用成績調査が義務づけられております。承認の参考資料となったランセット論文では、死に至るような重篤な有害事象は認められなかったものの、症例数の少なさ故に、非常に希な重篤な有害事象を検出できなかった可能性もあることから、特に安全性が懸念され全例調査の対象となったものと考えられます。

私どもも、これまで小児科医や小児腎臓専門医に対して、リツキシマブには多発性進行性白質脳症をはじめとする生命に関わるような重篤な有害事象が報告されており、決して安易に使用すべき薬剤ではないと、絶えず啓発活動を行ってきました。その結果、小児科医や小児腎臓病専門医の意識として、リツキシマブは安易に使用すべき薬剤ではないとの認識が定着しております。繰り返しますが、今回の試験では、全例に、リツキシマブが投与されます。上記のような小児科医及び小児腎臓病専門医の先生方の認識を踏まえると、リツキシマブではなく既存の免疫抑制薬の再投与の方が適切と考えられる患者さんは本試験に登録されることはないと考えます。

4. これまでの問いの回答の如何に関わらず、また、試験の設定を変更する・しないにかかわらず、本試験の対象と、対象となる集団における標準的に行われる治療法に関する説明が試験実施計画書 1 章に記されているべきと考える。2014 年 9 月 30 日づけ回答の 1 と、今回の回答の内容を踏まえ、的確に情報を追記すること。

回答：ご指摘ありがとうございます。

本試験の対象については、試験実施計画書 1 章 1.2 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の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

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（以下、本疾患）は、ステロイド感受性を有するものの、前述した免疫抑制薬治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱ができないものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。

本試験では、本疾患を下記の(1)～(3)いずれかを満たすものと定義する。

- (1) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、シクロスポリン、シクロフォスファミドやミゾリビン等の免疫抑制薬治療に反応しない（治療中に再び、頻回再発型あるいはステロイド依存性となる）
- (2) 頻回再発型あるいはステロイド依存性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解を維持できたが、治療中止後に再び、頻回再発型やステロイド依存性となる
- (3) ステロイド抵抗性と診断され、免疫抑制薬治療により寛解に至るも、治療中又は治療中止後に、頻回再発型あるいはステロイド依存性となるもの

本試験では、前述した免疫抑制薬の長期投与や再投与では寛解維持効果が期待できない、あるいは再投与すべきではない、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難治性患者を対象とする。

対象となる集団における標準的に行われる治療法については、試験実施計画書 1 章 1.3 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の治療 の第 1 段落に下線の文章を追記いたします。

リツキシマブは、B 細胞表面に発現する分化抗原 CD20 に対するモノクローナル抗体である。国内では、CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、B 細胞性リンパ腫）の治療薬として承認されている。B 細胞性リンパ腫の治療薬としては、世界 100 ヶ国以上で承認されている。近年国内外で、本疾患に対するリツキシマブの有効性がコホート研究¹²⁻¹⁸⁾やランダム化比較試験^{19,20)}により示唆されている。リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）1~2 回投与の標準治療（ステロイド薬+カルシニューリン阻害薬）対照オープンランダム化比較試験では、リツキシマブ群の有効性が示されているが、リツキシマブ群の 6 ヶ月時、12 ヶ月時の無再発率はそれぞれ、50%、25%と報告されている¹⁹⁾。我々は、日本人患者を対象としたリツキシマブ 4 回投与のプラセボ対照ランダム化比較試験、薬物動態試験（医師主導試験）により、リツキシマブの再発防止効果（50%無再発期間：267 日 vs. 101 日 p<0.0001）を検証し、有害事象の頻度や重症度に差がなかったことを報告した¹¹⁾。両試験では、本疾患患者が既存の免疫抑制薬治療では寛解を維持することができないこと、また免疫抑制薬は特有の副作用のために長期投与や再投与が困難であることから、試験参加前に投与していた免疫抑制薬はリツキシマブ投与開始前に速やかに中止（ただしシクロスポリンは漸減中止する薬剤のため 6 ヶ月後に中止）し、再発時にはステロイド薬治療（プレドニゾン経口投与）が行われた。1 年間の観察期間中リツキシマブ 4 回投与群のほとんどの患者で免疫抑制薬を中止が可能となり、リツキシマブ投与後のプレドニゾン投与量はリツキシマブ投与前より有意に減少した。この試験結果をうけて全薬工業により、平成 25 年 12 月 26 日にリツキシマブの効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が実施され、平成 26 年 8 月 29 日に厚生労働大臣により承認された。

リツキシマブ 4 回投与により一定期間寛解維持が可能となるため、その間は免疫抑制薬を中止し、再発時にプレドニゾン経口投与することが現時点での適切な治療法であると考えられるが、リツキシマブ投与後の免疫抑制薬の投与に関する標準治療は確立されていない。