

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B042)

評価委員 主担当：石川 _____
副担当：柴田 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：一 _____

先進医療の名称	難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法
申請医療機関の名称	国立成育医療研究センター
医療技術の概要	<p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とし、ステロイドパルス療法を併用してリツキシマブを 4 回投与して、寛解導入効果と安全性を 1 年間評価する。</p> <p>主要評価項目は試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合、副次評価項目は完全寛解までの期間、不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合、尿蛋白クレアチニン比、推定糸球体濾過率、末梢血 B 細胞枯渇期間とする。</p> <p>安全性評価項目は、リツキシマブ投与後 24 時間以内の infusion reaction のうち重篤な副作用と試験治療開始後 2 ヶ月までの死亡及び重篤な有害事象とし、観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。予定症例数は 20 例である。</p> <p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブとステロイドパルス療法を行った経験がない為、臨床使用実績の効率化対象施設である国立成育医療研究センターでまず 2 例を実施し、先進医療として継続することが可とされた場合に、早期・探索的臨床試験拠点等以外の協力医療機関での実施を可能とする。</p>

【実施体制の評価】 評価者：石川 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
既に先進医療 B として届け出されている JSKDC07「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」(第 22 回先進医療技術審査部会にて審議〈平成 26 年 10 月 9 日開催〉)についての先進医		

療実施届けであり、JSKDC08 として十分な議論の上で計画されている。

表題技術の名称である、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群が腎機能の廃絶に向かう極めて予後不良の病態であることから、試験の重要性、意義は十分あると認める。

しかし JSKDC07 の際にもこのリツキシマブ投与についての議論がなされたが、各種日和見感染の予防対策についてはほぼ同じ記載であり、その点で、細かい点であるが2点ほど指摘したい。

一つは様式第3号11ページの【除外基準】(6)の5)、また実施計画書16/71ページでも同様記載しているが「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」を除外としている、そして、17/71ページ(15)登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者(は除外する)として、6)HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、・・・：陽性と記載されている。これは三項目の内一つでも陽性があれば除外という意味ととれるが、昨今のHBワクチン実施者はキャリアでもないが、HBs抗体は陽性である。この点は誤解がないように整理する必要があるであろう。

もう一つは実施計画書33/71ページの8.3.1でニューモシスチス・カリニ(様式第3号10ページにはニューモシスチス・ジベロツティ(おそらく誤り)となっている。また、文献情報4/4ページにはニューモシスチス・ジロベツティ肺炎、実施計画書16/71ページにはニューモシスチス感染症となっている。統一すべきである。)感染予防目的にST合剤を末梢血B細胞枯渇期間中(CD19<5 μ l)に投与する、となっている。34/71ページ9.1スケジュールを見ると、B細胞数検査日は1, 8, 29, 57日目となっている。リツキシマブでB細胞が消えるのは投与2日目ぐらいでありその後6ヶ月は消えているとのことである。ST合剤は最初からの投与で後はB細胞が出現するまでとしたらどうか。

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：田島_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
1. 高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の8頁「③ステロイド薬の飲み薬について」において、プレドニゾロンの服用期間の開始日については記載があるが、終了日についての記載が無いので、追記する必要がある。(中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」についても同様。)	
2. 同8頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」において、プレドニゾロンで決められた治療をするとあるが、この治療と上記③の治療の差異が不明なので、これを明らかにする必要がある。	

3. 同説明文書の説明文の行間が狭過ぎて読みにくいので、行間を広げて読み易くする必要がある。
4. 小学生用アセント文書の4頁「②ステロイドの点てき」において、3日間続けて1日1回点滴をする頻度の記載が本文に無いので、追記する必要がある。
5. 患者相談等の対応は整備されている。
(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。)
上記1～4が修正されれば適としてよい。

【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。)

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。)

・ Major comment

海外で行われたランダム化比較試験の結果がガイドラインに反映されなかった理由として、有効性が検証されなかったことに加え、リスク・ベネフィットバランスの観点からの議論がある旨の説明がなされている。そのため、本試験の結果が事前に定めた規準を満たした場合に、リスク・ベネフィットバランスの比較考量が可能となるようエンドポイントが定められていることが重要と考える。

この点について、当初提出された試験実施計画書の設定を見直す、あるいは、現行の設定の根拠を明確に提示するなどといった改訂が必要である旨指摘したところ、適切に改訂がなされたことから、重要な問題は解決したものと判断する。

・ Minor comment

PMDA との薬事戦略相談時に、主要評価項目の解析対象集団の規定に対して再検討が必要である旨の指摘がなされている。試験実施計画書 p40 10.1 節の記載はこの相談時の指摘を踏まえた記載となっているようであるが、同 p48 13.2 節の記載からは、相談時の指摘が反映されていないようにも見受けられる。薬事戦略相談時の指摘の主旨を踏まえた規定となっていることを確認していただきたい。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	総試験期間：4 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。） 田島構成員及び柴田構成員からの実施条件も含め、いくつかの文言の統一と修正を行えば適。また、今後 HB ワクチン接種が、この試験期間の 4 年間に普及、実施されるなどのこともあるため、B 型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要ではないだろうか。				
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。）				