

先進医療審査の指摘事項（石川構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

日付 2015年1月7日

所属 国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ膠原病科

氏名 亀井宏一

1. 今後、HBワクチン接種がこの試験期間の4年間に普及、実施される動きなどがあるため、除外基準であるB型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要と考える。

具体的には、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ページにも同様の記載にて「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」を除外としているが、その検査方法として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、・・・の陽性と記載されている。これはHB関連三項目のうち一つでも陽性があれば除外という意味と解釈されうるが、昨今のHBワクチン摂取者はHBs抗体のみ陽転化し、現状の基準では病状に問題がなくてもおしなべて除外される可能性が高い。このような症例の登録判断につき、除外基準(6)の5)「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」について、齟齬がないように再検討・整理されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。HBワクチン接種によりHBs抗体のみ陽転化した患者が除外されないように、除外基準(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の6)を以下のように修正させていただきます。

様式第3号12ページ、実施計画書17/71ページ

<修正前>

6) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体：陽性

<修正後>

- 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性
ただし、HB ワクチン接種により HBs 抗体のみ陽転化した患者を除く

2. 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・ジベロッティとあり、誤りか？）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・ジロベッティ肺炎、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。これらの標記につき、齟齬がないように統一すべきである。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニは誤記ですので、ニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載しておりますニューモシスチス感染症に統一させていただきます。

また、様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正させていただきます。

3. 感染予防目的に ST 合剤を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu l$ ）に投与する、となっている。34/71 ページの 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事を鑑みて、ST 合剤の投与期間を具体的に判断可能なように提示されたい。具体的には最初からの投与で後は B 細胞が出現するまで、などとしたらどうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、ST 合剤の投与期間は、第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（ $CD19$ 陽性細胞を $5 \mu L$ 以上認める）までと具体的に定めることに修正させていただきます。

8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

<修正前>

本試験では、ニューモシスチス・カリニ感染予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu L$ ）に投与する。

<修正後>

本試験では、ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 μ L 以上認める）まで投与する。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

2014年12月18日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 研究実施計画書、成人用同意説明文書、中学生用アセント文書に記載されている各スケジュール表の内容が異なっているので、正しい内容に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書のスケジュール表は正しい内容ですので、成人用同意説明文と中学生用アセント文書に記載されているスケジュール表について研究実施計画書のスケジュール表と不整合がある点を修正しました。また、研究実施計画書のスケジュール表に「週目」を追記いたしました。

成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週目」の数字 24、28、32、36、40、44、48、52 をそれぞれ、25、29、33、37、41、45、49、53 に修正いたしました。
- ・「診察」は、「365（試験中止時）」の○を○（○）に修正し、「追跡期間」の○を削除いたしました。

中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週」を「週目」に修正いたしました。
- ・「受診」の行を「か月後」の行に修正いたしました。
- ・「身長体重」、「血圧」、「血液検査*」は、「中止時」の○を△に修正いたしました。
- ・「ステロイドパルス」を「ステロイドパルス療法」に修正いたしました。
- ・赤字の△とパルスを黒字に修正いたしました。

なお、中学生用アセント文書のスケジュール表では、B細胞数の測定を血液検査に含めて説明しています。また、追跡期間中は診療記録からデータを収集するだけですので、追跡期間について記載しておりません。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

2014年12月19日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 海外において実施されたランダム化比較試験でのリツキシマブ 2 回投与群の「試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」が 19%(3/16 人)で、あったこと、6 ヶ月時の蛋白尿が 3 ヶ月時から変化が無かったことを踏まえ、試験実施計画では、「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合」の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定している。

海外で実施されたランダム化比較試験の結果、リツキシマブが受け入れられなかったことを踏まえると、本試験で設定されている 20%という閾値は、20%以下であっては臨床的に不十分であるという意味の閾値であるはずである。言い替えると、20%程度の値では臨床的に価値がないために「帰無仮説」として 20%（ないしは 20%以下）という設定をしているはずである。すなわち、今回の治療法の「臨床的意義」が認められるのは 20%よりそれなりに大きな値が得られた場合なのではないか。

また、海外において実施されたランダム化比較試験の結果が 2012 年改訂の KDIGO ガイドラインにおいて推奨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」「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」が挙げられている（試験実施計画書 p9）ことから、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」に見合う効果の大きさ・有効性の根拠が本試験の結果提示される必要がある。

以上を踏まえ、本試験結果を解釈する際の混乱を回避するために、以下の 3 点の対応が必要である。

①「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載（試験実施計画書 p48）を、誤解を招かない記載とすること（例えば「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」など。表現は必ずしもこの通りで無くとも良い。この改訂は形式的なものではあるが、次項②で指摘した内容が不明確であるために修正を求めるものである）。

②目標症例数の設定根拠で挙げられている「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割

合」「50%」が、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」等の潜在的なデメリットに見合う大きさであることの説明・設定根拠を追記すること。

- ③リスク・ベネフィットの比較考量を可能とするために、副次評価項目として「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」との懸念に答えられる項目を追加すること（あるいは、既存の設定で上記懸念を解消するのであれば、その旨を理由と共に明記すること）。

【回答】

① について

ご指摘の通り、試験実施計画書 48 ページ、「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載を以下のように修正させていただきます。

「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」

② について

ご指摘ありがとうございます。

2012 年改訂の KDIGO ガイドラインを確認しましたところ、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。試験実施計画書 9 ページの「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」という記載は、以下のように修正させていただきます。

「重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること」

また、試験実施計画書 48 ページの第 2 段落の本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』50%は、60%の誤記でした。重ねてお詫び申し上げます。

リツキシマブには重篤な副作用は知られているものの、本試験では、既存の免疫抑制剤治療では完全寛解できない難治性患者を対象としていることから、申請者らは、これらの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』60%は、十分な大きさであると考えております。

す。

試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数 は以下のように修正させていただきました。下線部は追記・修正箇所です。

検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60% (6/10人)と報告されていることから23)、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入(ステロイド感受性)できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は、既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著名な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え、海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19% (3/16人)で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから21)、本試験における『試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力90%を確保するために必要な総症例数は17人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。

③ について

②で回答しましたように、2012年改訂のKDIGOガイドラインには、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy (重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること)」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。

リツキシマブの重大な副作用は、進行性多巣性白質脳症の1例を除いて、投与直後から投与後1年以内に発現しています。またリツキシマブの最終投与後約18ヶ月後に進行性多巣性白質脳症を発症した成人関節リュウマチの1例は、リツキシマブ投与前に多剤の治療を受けており、またリツキシマブ最終投与後7ヶ月後に口腔咽頭癌を発症し、化学療法・放射線療法を受けている患者です。本剤の薬理学的作用や薬物動態から考えても、問題となる有害事象は、治療開

始後 1 年以内に発現するものと考えられます。申請者らは、ステロイドパルス療法（3クール）と免疫抑制薬併用下でリツキシマブ 1 回投与後 50 日にニューモシスチス・ジベロッティ肺炎の発現した難治性ネフローゼ症候群患者を経験していますが、これも 10 ヶ月間の ST 合剤による治療で治癒しております（提出文献 13）。

本試験では、観察期間を 1 年間としており、有害事象を観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、観察期間中に発現したすべての有害事象を評価対象としています（試験実施計画書 41 ページ 11.1 有害事象の定義、11.3.1 評価対象有害事象）。また、試験中止時に重篤な有害事象が発現している場合は、担当医師は、重篤な有害事象の転帰を本試験全体の終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）を期限として電話や手紙で可能な限り追跡することにしていきます（試験実施計画書 38 ページ 9.5 試験中止の調査）。さらに、試験治療開始後 24 ヶ月時、36 ヶ月時、48 ヶ月時、本試験全体終了時に追跡調査を行い、観察期間中に発現した有害事象の持続状況を収集する（試験実施計画書 39 ページ 9.6 追跡調査）ことを計画しています。

以上の理由より、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」についての評価については、既存のプロトコルの評価項目の設定で対応できるものと考えております。