

## 先進医療Bの試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 58

ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法

### 【適応症】

特発性ネフローゼ症候群（当該疾患の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性ステロイド抵抗性のものに限る。）

### 【試験の概要】

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おける、ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法の有効性と安全性を評価するための多施設共同、オープンラベルによる単群試験。

主要評価項目：試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合

### 【医薬品・医療機器情報】

リツキサン注 100mg 10mL/バイアル 500mg 50mL/バイアル

製造販売元：全薬工業株式会社（提供企業）

### 【実施期間】

平成27年7月1日から4年間（症例登録期間3年間）

### 【予定症例数】

20例

### 【平成28年3月14日現在の登録状況】

国立成育医療研究センター 0名

### 【主な変更内容】

- (1) 研究実施計画書 改訂
  - ① 除外基準(3)の変更
  - ② 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告の手順の見直し
  - ③ 試験統計家の所属変更
  - ④ 記載整備及び誤記訂正
- (2) 研究実施計画書別紙 改訂
  - 別紙2 症例登録票

(3) 説明同意文書 改訂

(4) 先進医療に係る費用の積算根拠の修正に伴う先進医療実施届出書の改訂

### 【変更申請する理由】

(1) 研究実施計画書（変更前：3.2版／変更後：4.0版）

① 除外基準（3）の変更理由

変更前 登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者

変更後 登録前1年以内にリツキシマブを使用した患者

本試験では、患者リクルートが進んでおらず除外基準を見直し、除外基準（3）の変更を行った。

除外基準（3）の「登録前2年以内

にリツキシマブを使用した患者」は、研究実施計画書作成時、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は高度蛋白尿が持続している状況で重症感染症等を合併するリスクが高いこと、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の薬物動態、リツキシマブ投与後の末梢血B細胞数の推移に関するデータはほとんどなく、リツキシマブの投与間隔が及ぼす安全性に対する影響を十分に評価できなかったこと、また“登録前2年以内のリツキシマブ投与は、試験の安全性の評価に影響を与える可能性がある”として、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たリツキシマブ医師主導治験（適応拡大承認で評価された治験）の研究実施計画書の除外基準であったものを暫定的に採用したものである。

リツキシマブ医師主導治験のデータでは、週1回4回投与でB細胞枯渇（5個/mm<sup>3</sup>未満）期間は中央値148日（95%CI 131-170日）であり、全例で253日までに正常化していた。また、リツキシマブの血中濃度も、Day 22（4回目投与直前）156,000±53,700 ng/ml、3ヶ月時 28,800±17,500 ng/ml、6ヶ月時2,320±2680 ng/mlで、1年後には全例で検出感度未満であった（Lancet 2014; 384: 1273-1281）。さらに本試験の対象疾患である難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群自験例23名に対するリツキシマブ療法（単回投与17名、2回投与3名、4回投与3名）においても、B細胞枯渇期間は中央値148日と、医師主導治験のデータとほぼ同じ値であった（Pediatr Nephrol 2016; 31: 89-95）。よって、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においてもリツキシマブ投与後1年を超えて経過していれば、血中濃度は感度以下となっており、末梢血B細胞は完全に回復していると考えられる。

また、登録前1年以内に、リツキシマブに加え、カルシニューリン阻害薬とステロイドパルス療法の両方を受けたにもかかわらず【選択基準（3）】、高度蛋白尿を呈しステロイド抵抗性である【選択基準（4）】患者は、活動性の高い難治例であること、治療により免疫が抑制されかつ高度蛋白尿が持続している状況で重症感染症等を合併するリスクがさらに高くなると判断される。

安全性及び有効性の観点から、「登録前1年以内にリツキシマブを使用した患者」を除外することとした。

- ② 重篤な有害事象が発生した場合の緊急報告の手順の見直し  
重篤な有害事象が発生した場合に速やかに対応するため。
- (2) 研究実施計画書別紙（別紙2 症例登録票、別紙5 重篤な有害事象緊急報告書）  
研究実施計画書改訂に伴い改訂を行った。
- (3) 説明同意文書 改訂  
研究実施計画書の改訂及び患者負担分費用修正に伴い、変更を行った。
- (4) 先進医療に係る費用の積算根拠の修正に伴う先進医療実施届出書の改訂  
先進医療に係る人件費所要時間の見積もりが過大であり、患者リクルートに影響するとの指摘が複数の予定協力医療機関からあり再検討したところ、当初の設定が不適切であったと判断したため修正を行った。当初は、先進医療のために要する診療時間を入院（116日間）、外来（9日間）共に一律に、医師1名30分、看護師1名30分としていた。再検討したところ、先進医療技術であるリツキシマブ静脈内投与（週1回4回投与）が行われる日（計4日間）は、投与前に観察を行うこと、投与中はリツキシマブ投与状況（点滴静注速度の評価）、インヒュージョンリアクション等のリツキシマブ特有の有害事象の発生の有無について観察することがプロトコルで規定されており、医師及び看護師による観察は、投与前1回、投与中2回の最低3回は必要であり、医師1名30分、看護師1名30分（1回の観察・診療期間につき10分）は、実地診療に即した妥当な設定であると判断した。しかしながら、リツキシマブ静脈内投与が行われない入院期間（112日間）中の観察については、プロトコルに規定なく、医師及び看護師によるリツキシマブ投与後の安全性評価のための観察・診療は、実地診療に即して、医師1名10分、看護師1名10分（1日1回）に修正した。また、外来（9日間）での診療に要する時間も、実地診療に即した時間へと修正した（医師1名10分、看護師1名10分）。

#### 【変更承認状況】

平成28年2月2日付け及び平成28年3月14日付けで、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において審議され、承認済みである。

以上