

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果の報告について

【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 42

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。）

【研究の概要】

1. 表題名

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたリツキシマブ＋ステロイドパルス療法の多施設共同単群臨床試験（JSKDC08）

2. 研究の目的

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対する、リツキシマブ（375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回]）を1週間間隔で4回投与）とステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] の有効性と安全性を評価する。

3. 技術の内容

本研究では、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（375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回]）を1週間間隔で4回投与）とステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] を行い、その有効性と安全性を評価する。

4. 試験のデザイン

多施設共同、オープンラベルによる単群試験

5. 対象

本試験で定める小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の定義を満たす患者で、5.1 選択基準を全て満たし、かつ5.2 除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

6. 選択基準・除外基準

【選択基準】

- (1) 特発性のネフローゼ症候群である（初診時の特発性ネフローゼ症候群の診断基準は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の基準を参考にする）
- (2) 特発性ネフローゼ症候群の発症時（初発時）年齢が18歳未満であり、かつ、登録時年齢が2歳以上である
- (3) 登録前1年以内に、以下の1)と2)の両方の治療を受けている
 - 1) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）4ヶ月以上
 - 2) ステロイドパルス療法（3回以上12回まで）
- (4) 登録時に尿蛋白クレアチニン比 2.0 g/gCr を超え、かつ血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満の患者
- (5) 末梢血中に CD20 陽性細胞* を 5 / μ L 以上認める
* CD20 陽性細胞数を測定できない施設では CD19 陽性細胞でも可
- (6) リツキシマブ初回投与予定日に、投与日から投与翌日まで1泊2日の入院が可能で、観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (7) 20歳以上の患者又は患者の法的保護者から本試験に参加することの同意が文書で得られた患者（ただし16歳以上20歳未満の患者の場合は患者本人からも本試験に参加することの同意を文書で得る）

【除外基準】

- (1) 登録までに IgA 腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者
- (2) 遺伝子異常（NPHS2、WT1）が検出されている患者又はその疑いがある患者
- (3) 登録前1年以内にリツキシマブを使用した患者
- (4) 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）を使用した患者
- (5) 登録前4週以内に新たな免疫抑制薬（ステロイド大量静注療法を含む）が使用された患者、又は登録前4週以内に使用中の免疫抑制薬又はプレドニゾロンが増量されている患者
- (6) 以下の1)～6)の感染症のいずれかに該当する患者
 - 1) 入院加療が必要となる重篤な感染症（肺炎、腎盂腎炎等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 2) 日和見感染症（サイトメガロウイルス感染症、全身性真菌感染症、ニューモシスチス感染症、非結核性抗酸菌感染症等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 3) 活動性結核を合併している患者
 - 4) 結核感染の既往がある患者又はその疑いがある患者
 - 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
 - 6) HIV感染症が確認されている患者
- (7) 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（有害事象共通用語規準 v4.0 日本

語訳 JCOG 版 (CTCAE v4.0-JCOG) 【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v16.0) 対応-2013年4月9日】の grade 4 に示された所見) に罹患している、又は既往歴がある患者

- (8) 自己免疫疾患 (橋本病 [慢性甲状腺炎]、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症等) や血管性紫斑病に罹患している患者、又はこれらの既往歴がある患者
- (9) 悪性腫瘍を合併している患者 (確定診断がなされていない「疑い」も除外とする)、又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- (10) 臓器移植を受けたことがある (ただし、角膜、毛移植等を除く)
- (11) メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者
- (12) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧*を有する患者
*小児の性別年齢別血圧基準値表 (付録 1) における 99 パーセンタイル以上²⁸⁾
- (13) 登録時に腎機能低下 (推定糸球体濾過率**が 45 mL/分/1.73m² 未満) を有する
**推定糸球体濾過率²⁹⁻³⁰⁾ (付録 2) を参照する
- (14) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者
- (15) 登録時に、以下の臨床検査項目のうち、いずれか 1 つでも当てはまる患者
測定値は、同意後かつ登録前 2 週間以内に測定されたものとする。
 - 1) 白血球: <3,000 / μ L
 - 2) 好中球: <1,500 / μ L
 - 3) 血小板: <50,000 / μ L
 - 4) AST (GOT): 21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表 (付録 3) の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 5) ALT (GPT): 21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表 (付録 4) の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体: いずれかが陽性
ただし、HBs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴があり、かつ登録時 HBV - DNA 定量 (-): 検出感度未満の患者を除く
 - 7) HIV 抗体: 陽性
- (16) 妊娠可能な患者にあっては、観察期間に避妊することに同意が得られない患者 (スクリーニング時の血清 HCG 検査による確認を必須とする)
- (17) 妊娠中あるいは妊娠の可能性があり、又は授乳中である女性患者
- (18) 研究責任医師等が本試験の対象として不適格であると判断した患者

7. 評価項目

(1) 主要評価項目

試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合

(2) 副次評価項目

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

- (3) 安全性評価項目
有害事象発現割合

8. 目標被験者数
20名

【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）

【継続の可否の評価に必要な症例数】

2症例（登録番号08-001及び08-002）

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

安全性評価に関連する以下の項目とする。

- ・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（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック）
- ・試験治療開始後2ヶ月（リツキシマブ4回投与とステロイドパルス療法2クール終了した時点）までの死亡及び重篤な有害事象

<評価方法の概要>

- ・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は、入院観察のうえ、発生の有無を観察し、認められたinfusion reactionから評価した。
- ・試験治療開始後2ヶ月（リツキシマブ4回投与とステロイドパルス療法2クール終了した時点）までの死亡及び重篤な有害事象は、Visit1~Visit7の診察時に有害事象の発現有無を評価し、認められた有害事象から評価した。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

試験実施計画書に規定して本研究のために設置した効果安全性評価委員会において、申請医療機関において実施した、本研究開始後の最初の2症例について安全性について審議した。継続の可否の評価に必要な評価項目に設定された事象が発現していないことから、委員長が、書面審議で行うことを決定し、委員の見解を取りまとめ、安全性上の問題は認められないと結論し、本先進医療の継続について了承された。

以上