

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 小児難治性頻回再発型・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治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験

(英語) Mycophenolate mofetil after rituximab treatment for childhood onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid dependent nephrotic syndrome : a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial

研究開発実施期間: 平成30年4月1日～令和3年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 飯島一誠

(英語) Kazumoto Iijima

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人神戸大学・大学院医学研究科内科系講座小児科学分野・教授

(英語) Kobe University Graduate School of Medicine・Department of Pediatrics・Professor

II 研究開発の概要

ネフローゼ症候群は、難病及び小児慢性特定疾病に指定されており、小児の慢性糸球体疾患では最も頻度が高い（わが国では、毎年約 1,000 人の小児が本症を発症する）。小児ネフローゼ症候群の 80~90%は経口ステロイド薬で寛解に至るが、その約半数が、再発を繰り返す頻回再発型ネフローゼ症候群（FRNS）や、ステロイド薬の減量や中止に伴い再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群（SDNS）に移行する。このような病態ではステロイド薬の長期間継続使用による副作用が問題となるため、免疫抑制薬（シクロスポリン他）の導入が推奨されているが、免疫抑制薬治療にも関わらず、頻回再発型あるいはステロイド依存性を呈する非常に疾患活動性の高い難治例が存在する。我々は、このような病態を難治性 FRNS/SDNS と呼んでいるが、小児ネフローゼ症候群の 20~30%が、このような病態を呈することが明らかになっている。

我々が、2008 年から実施した医師主導治験により、2014 年 8 月 29 日にリツキシマブの難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対する適応拡大が承認された。しかし、大半の症例が末梢血 B 細胞数の回復後に再発をきたし、再び FRNS/SDNS となるため、長期寛解を維持するために何らかの後療法が必要であり、パイロット研究の結果、リツキシマブ治療の後療法としてのミコフェノール酸モフェチル（MMF）の投与が有効である可能性が高いと考えられた。

本研究開発は、日本腎臓学会によって運営されている日本で唯一の腎臓病領域における総合的レジストリである腎臓病総合レジストリ(J-KDR/J-RBR)を効果的に活用し、小児難治性 FRNS/SDNS に対するリツキシマブ治療の後療法としての MMF の有効性・安全性を検証するために 2015 年より先進医療 B として実施している多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（JSKDC07 試験）及びそれに付随する血中ミコフェノール酸薬物動態試験（JSKDC09 試験）への被験者組入れを円滑に進め、両試験を完遂し、総括報告書を作成し論文を公表することで、公知申請等によって薬事承認を得ることを最終目標として実施した。

当初の計画通り、JSKDC07 試験は 2018 年 5 月末で、JSKDC09 試験は 2018 年 6 月末で、被験者の登録を完了した。2019 年 9 月 24 日に、シミック株式会社 信頼性保証本部の鈴木徳昭氏ら 4 名による監査を受け、“「小児難治性頻回再発型/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治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験」は、Minor に分類される、軽微な違反、不遵守又は不適合若しくは欠陥であって、是正又は修正が推奨されるべき、改善が必要な監査所見がいくつか認められるものの、臨床研究法、監査対象臨床試験等が遵守すべき関連法規、通知、ガイドライン・倫理指針、研究実施計画書、標準業務手順書等に従って、適正に実施されていたこと、モニタリングが適切に行われていたことを確認しました。”との評価を受けた。

2019 年 10 月末に JSKDC07 試験、JSKDC09 試験は完了し、その後速やかにデータクリーニングが行われ、2020 年 3 月 14 日（土）に班会議（症例検討会）を行ったが、新型コロナウイルス感染症の流行状況を鑑み、Web 会議として実施した。その後速やかにデータ固定を行い、統計解析に供した。

J SKDC07 試験では、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患者を対象として、リツキシマブを 375 mg/m²/回（最大投与量 500 mg/回）を 1 週間間隔で計 4 回静注投与した後の寛解維持療法として、MMF の 1,000~1,200 mg/m²/日（最大投与量 2 g/日）分 2、もしくはプラセボを 17 か月間経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。試験治療期間である観察期間の終了から最終登録被験者の最終観察予定日までを追跡期間とした。

主要評価項目は、FAS を対象とした **treatment failure** 発生までの期間（登録日から追跡期間終了日まで、頻回再発、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性のイベントのうち最も早い発現日までの期間）であった。なお、併用禁止薬が使用された場合、開始日をもってイベントとした。FAS はプラセボ群、MMF 群ともに 39 例（計 78 例）であり、登録時の患者背景に両群間に顕著な差異はなかった。

FAS を対象とした **treatment failure** 発生までの期間の中央値は、プラセボ群では 472.5 日、MMF 群では 784.0 日であり、MMF 群はプラセボ群に比べて **treatment failure** 発生のリスクを約 40%減少させていた（ハザード比 0.593、95%信頼区間 0.336~1.049、 $p=0.0694$ ）。また、試験薬投与期間中の有効性を評価するために観察期間のみを対象とした追加解析を行ったところ、**treatment failure** 発生までの期間の中央値は、プラセボ群では 493.0 日、MMF 群は未到達であり、MMF 群のプラセボ群に対するハザード比は 0.202（95%信頼区間 0.081~0.503）と MMF 群はプラセボ群に比べて **treatment failure** 発生のリスクを約 80%減少させていた。

副次的評価項目である観察期間中の再発回数（回/観察人年）は、プラセボ群では平均 1.99 ± 2.37 回、MMF 群では 0.43 ± 0.90 回で、MMF 群はプラセボ群と比べ 1.55 回（95%信頼区間 0.68 回~2.44 回）少なかった。また、観察期間中のステロイド総投与量の平均値は、プラセボ群では 4192.4 ± 2712.5 mg/m²、MMF 群では 2237.9 ± 1740.3 mg/m² であり、MMF 群はプラセボ群の約半量であった。すなわち、試験薬投与期間中には、MMF 群で有意に再発が抑制され、その結果、ステロイド投与量が減少したと考えられた。

有害事象に関しては、治療を要した感染症は MMF 群で発生回数が多かったが、死亡例及び問題となる有害事象はなく、安全性は許容範囲であった。

また、JSKDC09 試験では、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者を対象に、MMF 経口投与時の母集団薬物動態モデルを構築し、薬物動態パラメータに対する共変量の影響を検討したが、血中ミコフェノール酸濃度推移は、経口 2 コンパートメントモデルにより表現できた。パラメータの推定精度の問題から k_a 及び V_2 の値は既報を元に固定したが、薬物濃度推移データにおいてミコフェノール酸の消失は二相性を示しており、投与開始後 6 時間前後から血中ミコフェノール酸濃度の低下が緩やかになることから、本構造モデルは、小児難治性頻回再発型/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治療併用下でのミコフェノール酸モフェチルの母集団薬物動態解析対象データを適切に表現していると考えられた。

以上より、小児難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療併用下での MMF 投与は、試験薬投与終了後の追跡期間も含めた場合は **treatment failure** 発生までの期間を延長することは統計学的には検証されなかったが、**treatment failure** 発生リスクを約 40%減少させており、副次的評価項目や観察期間のみを対象とした追加解析の結果も含めて総合的に評価すると、臨床的には疾患活動性を抑制する効果があり、特に MMF 投与期間中は非常に有効な寛解維持療法と考える。また、本試験における有害事象の発現は予想された範囲内であり、安全性、忍容性にも優れた治療法であると考えられる。

なお、JSKDC07 試験及び JSKDC09 試験の総括報告書の作成は完了しており、JSKDC07 試験の結果論文も近々に投稿する予定である。また、既に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び中外製薬株式会社とは連絡を取っており、PMDA と、公知申請も含め薬事承認に向けた方策について協議中である。

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common chronic glomerular disease in children, occurring in two of 100,000 children per year in Caucasians. It is well established that children in Asian populations develop this syndrome at higher frequencies compared with Caucasians. Indeed, the frequency in a Japanese population was reported to be 6.49 per 100,000 children per year. Eighty to ninety percent of patients with childhood idiopathic nephrotic syndrome achieve complete remission with steroid therapy (steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS). However, 50%–60% of children with SSNS develop frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome (FRNS/SDNS), and a wide range of steroid-related side effects often develop, such as growth retardation, obesity, diabetes mellitus, cataract, glaucoma, hypertension, osteoporosis, and femoral head necrosis. Therefore, children with FRNS/SDNS are usually treated with immunosuppressive agents including cyclosporine. However, at least 10%–20% of children who receive these immunosuppressive agents still develop frequent relapses or steroid dependence during or after treatment. We defined these conditions as complicated FRNS/SDNS. They require long-term steroid treatment, even though patients experience serious drug-induced side effects.

We conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial (RCRNS01) to evaluate the efficacy and safety of rituximab in patients with childhood-onset complicated FRNS/SDNS, and showed that rituximab is effective and safe, at least for 1 year, for treatment in children with such conditions (Clinical Trials Registry ID: UMIN000001405). On the basis of results from the above trial, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan approved the use of rituximab for patients with complicated FRNS/SDNS on August 29, 2014. Moreover, rituximab therapy has been covered by the health insurance system in Japan. Rituximab is now used as a standard therapy for patients with complicated FRNS/SDNS in many countries, although it remains off-label outside Japan. However, almost all patients with complicated FRNS/SDNS treated with rituximab experience relapses following recovery from rituximab-induced peripheral B cell depletion. Therefore, further modification of rituximab therapy, including adjunct immunosuppressive therapies, may be necessary for maintaining long-term remission.

Our group conducted a pilot study and reported that maintenance therapy with mycophenolate mofetil (MMF) after rituximab in children with complicated SDNS significantly prolonged the relapse-free period compared with rituximab monotherapy. We therefore conducted a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial (JSKDC07, Clinical Trials Registry ID: UMIN000014347, jRCTs051180081) to examine whether MMF after rituximab can prevent treatment failure (FRNS, SDNS, steroid resistance, or use of immunosuppressive agents or rituximab) in these patients.

Thirty-nine patients (per group) were treated with rituximab followed by either MMF or placebo until Day 505 (observation period). The primary outcome was time-to-treatment failure throughout the observation and follow-up period (until Day 505 of the last enrolled patient). Comparing with rituximab monotherapy, MMF after rituximab prolonged the time to treatment failure and reduced the risk of treatment failure by approximately 40% (Median: 784.0 vs. 472.5 days, Hazard ratio (HR): 0.593, 95% Confidence Interval (CI): 0.336–1.049, Log-rank test: P=0.0694). Since most patients in the MMF group presented treatment failure after discontinuation of MMF, we performed the post-hoc analysis limited to the observation period, and found that MMF after rituximab prolonged the time to treatment failure and decreased the risk of treatment failure by approximately 80% (not reached vs. 493 days, HR: 0.202, 95% CI: 0.081–0.503). Moreover, MMF after rituximab reduced relapse rate and daily steroid dose during the observation period by approximately 75% and 60%, respectively. Frequency and severity of adverse events were similar in both groups.

In conclusion, MMF after rituximab may prevent development of treatment failure, especially during MMF administration, and is well tolerated.