

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

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 膜性腎症によるネフローゼ症候群に対するリツキシマブを用いた治験プロトコル作成

(英語) Preparation of an Investigator-Initiated Clinical Trial Protocol for Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome Using Rituximab

研究開発実施期間: 令和 3 年 4 月 1 日～令和 4 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 田中 章仁

(英語) TANAKA Akihito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科・病院助教

(英語) Tokai National Higher Education and Research System, Nagoya University, Nagoya University Hospital, Nephrology. Clinical assistant professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

ネフローゼ症候群は大量の尿タンパクと、これに伴う低タンパク血症を特徴とする腎疾患群である。膜性腎症はこのうち約4割を占める希少難病である。膜性腎症が原因となったネフローゼ症候群は20年後には約40%が透析導入となる。そのうち、特に大量のタンパク尿が持続する治療抵抗例の予後は不良で、10年後には約50%、20年後には約80%が透析導入となる。しかし、寛解導入により腎予後も改善することが知られているため、早急かつ効率的に寛解導入可能な治療が望まれている。国内のネフローゼ症候群診療ガイドラインでは、標準的な初期治療として、ステロイド単独又は免疫抑制剤との併用が推奨されている。しかし、ステロイドや免疫抑制剤との併用によっても、治療開始半年後で約3割、1年後で約5割の寛解導入に留まること、ステロイドは多くの易感染性や耐糖能異常等の副作用を有し、長期間使用することが問題となることもあり、2~3年の経過で主に感染症のため、約8%が死亡するとされる。また、一部の患者では再発も認められる。そのため、膜性腎症によるネフローゼ症候群に対する、より高い寛解導入、寛解維持効果を示し、かつステロイドによる副作用を軽減するための新たな治療が望まれている。

膜性腎症によるネフローゼ症候群は、2009年に自己抗体の存在が証明され、近年、B細胞を標的としたリツキシマブによる有効性が確認されている。リツキシマブの有効性を示唆するいくつかの症例報告や観察研究に基づき、名古屋大学でも治療抵抗例3例にリツキシマブを使用したところ、うち2例で著明な効果が得られた。また、近年、海外で膜性腎症に対する初発ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤であるシクロスポリンに対するリツキシマブの優越性を確認したランダム化並行群間比較試験結果が報告された(MENTOR試験)。さらに、海外のガイドラインでは、シクロホスファミドが推奨されてきたが、副作用に悩まされてきた。しかしリツキシマブの高い有効性や、各段に少ない副作用のため、現在ではリツキシマブが第一選択の薬剤として用いられるようになってきている。しかし、本邦では膜性腎症によるネフローゼ症候群に対する保険適用がないため、海外のガイドラインで推奨されている標準的治療が、受けられないといった状況に陥っている。以上より、リツキシマブの高い有効性と各段に少ない副作用が示唆されているが、海外と日本では膜性腎症によるネフローゼ症候群に対する医療環境が異なるため、本邦における臨床試験で、膜性腎症に対するネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性を確認する必要がある。

海外と日本では、日本では高齢の膜性腎症患者が多いことや、治療反応性や医療環境も異なるため、日本におけるリツキシマブのエビデンスを構築する必要がある、適切なデザインによる治験の実施が必要である。高齢者が多いため、感染症などの副作用が特に懸念される本邦では、より副作用が少ない(例えば、MENTOR試験の重篤な有害事象はリツキシマブ群17%及びシクロスポリン群31%)という点で、リツキシマブのメリットを享受しやすい状況であると考えられる。なお、リツキシマブは、半年から1年程度B細胞の働きを抑制することが可能で、自己抗体の産生も減らすことで、長期間の効果の発現が期待される薬剤である。

本事業では、ネフローゼ型膜性腎症に対する適応拡大を目指す検証的試験として実施するこ

とを前提として医師主導治験のプロトコルを作成するため、膜性腎症の治療状況について把握することとした。名古屋大学と関連病院の形成するコホートのデータについて調査・解析を行い、想定される参加可能な患者数、治療状況、治験の実施可能性、有効性等の状況を踏まえて、検証的臨床試験のプロトコル骨子案を固めた。令和3年度6月及び7月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）の事前面談を実施した。並行して、国内の大規模な診療情報データベースも入手し、膜性腎症の治療状況に基づいて、プロトコル骨子案の妥当性を確認した。令和3年度10月にプロトコル骨子案の妥当性をPMDAと相談するため、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（オープンファン以外）を行い、検証的試験として、対象患者、対照群の設定、用法・用量、主要評価項目と評価時期、目標症例数について協議した。その結果を踏まえ、令和3年度第4四半期までにプロトコル作成を完了し、治験に向けた準備を進めた。また、説明文書・同意文書や各種手順書等も作成し、IRBに向けた準備を進めた。

本治験の実施により、国内における、ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ治療のエビデンスが創出され、その成績に基づき、第一選択薬として承認・保険適用されれば、海外における標準治療との違いの解消に繋がり、日本国民にも適切な医療を提供できる。特に本邦においては、高齢の膜性腎症患者が多く、感染症や代謝異常に対して脆弱な患者が多い。ステロイドや免疫抑制剤の併用はこれらを助長するため、これらの使用を避けることができる点で、リツキシマブの優位性が高い。また、腎機能が廃絶した際に行われる透析医療費は、年間500～1,000万円とされていることから、腎不全リスクの高いネフローゼ症候群を改善する新規治療開発は医療経済学的にも意義がある。

英文：

Nephrotic syndrome is defined by massive proteinuria and followed by hypoproteinemia. This disease caused by membranous nephropathy, which is accounting for about 40%. Approximately 40% of membranous nephropathy with nephrotic cases develops to dialysis therapy in 20 years, and the prognosis is particularly poor for treatment-resistant patients. However, it is known that if complete or partial remission is achieved, renal prognosis could be improved. The conventional therapy of membranous nephropathy with nephrotic syndrome is either observation without immunosuppressive therapies, or corticosteroids alone, or in combination with corticosteroids and immunosuppressants as the first-line treatment in Japanese guideline of nephrotic syndrome. However, no more than 30% patients achieve complete remission with immunosuppressive therapies (corticosteroids and/or immunosuppressants) after six months. In addition, corticosteroids have many adverse effects such as risk of infection or impaired glucose tolerance. Therefore, a new treatment for nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy is needed instead of conventional therapy.

Membranous nephropathy was identified the autoantibodies of the M-type phospholipase A2 receptor, and recently, the efficacy of rituximab, which targets B cells, has been confirmed. Rituximab was superior in maintaining proteinuria remission in nephrotic syndrome with membranous nephropathy up to 24 months compared in the randomized controlled trial (MENTOR study). Based on this clinical study, the KDIGO guideline, which is international guideline of kidney disease, rituximab is recommended as the first-line therapy of membranous nephropathy with moderate to high-risk nephrotic syndrome. Therefore, it is necessary to confirm the efficacy of rituximab for nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy in clinical trials in Japan.

In this project, we first investigated the data of the cohort in Nagoya University and affiliated hospitals to understand the epidemiology of membranous nephropathy. Based on these investigational data, feasibility, possibility of recruitment in proposing clinical trials, and the power of efficacy of conventional therapy were confirmed, we finalized the protocol framework. We also reviewed the recent situation of treatment in membranous nephropathy by a large domestic medical information database. In October 2021, consultation meeting of PMDA was conducted about the main trial design, and the selection criteria of patients, comparator, dosage and administration, primary endpoints, and number of patients were discussed, and we finalized the protocol in the end of 2021. In addition, we prepared a sample of informed consent form and various Standard Operating Procedures documents to prepare for the IRB.

If rituximab could be effective and safe for nephrotic syndrome with membranous nephropathy in proposing clinical trial, it will be approved in Japan, and able to help resolve the differences from the standard treatment overseas and provide appropriate medical care to the Japanese patients.