

# 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書



## I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群早期再発例の長期寛解導入を目指したリツキシマブ療法開発研究  
（英語）Development of Rituximab Therapy Aimed at Achieving Long-term Remission in Early Relapse Cases of Pediatric Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome

研究開発実施期間：令和5年7月31日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）野津寛大  
（英語）Kandai Nozu

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）Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Professor

## II. 研究開発の概要

### 1. 研究開発の概要

小児特発性ネフローゼ症候群（NS）は、わが国では毎年約1,000人の小児が発症する小児慢性腎疾患で最も頻度の高い指定難病（一次性ネフローゼ症候群）である。その90%はステロイド治療により寛解導入可能なステロイド感受性NS（SSNS）である。SSNSの70%は再発し、45-50%が頻回再発型（FRNS）あるいはステロイド依存性（SDNS）となり、ステロイドの減量中止のためにシクロスポリン等の免疫抑制薬治療を必要とする。しかし、その半数以上は、免疫抑制薬投与下でも再発を抑制できない、あるいは再発を抑制できても投与中止後再発を繰り返す難治性FRNS/SDNSとなり、その多くが成人期に移行し学業や就職等に支障をきたす。このように一度発症すると大多数が再発を認め、約半数は免疫抑制薬を含めた長期治療を行う必要があり、学校生活における制限が必要でかつステロイド/免疫抑制薬による副作用が必発となるため、SSNSの小児患者においては生活の質（QOL）が長期にわたり著しく損なわれる。

我々は、これまで難治性FRNS/SDNSや免疫抑制薬未使用のFRNS/SDNS、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象として、リツキシマブの再発抑制効果または寛解導入効果と安全性を検証する医師主導治験や先進医療Bによる質の高い臨床試験を多数実施し、その有効性の証明に成功しエビデンスを世界に発信してきた（Iijima K, Nozu K, Lancet 2014, Iijima K, Nozu K, J Am Soc Nephrol 2022, Nozu K, Clin Exp Nephrol 2023）。2008年から実施した難治性FRNS/SDNSを対象とした医師主導治験（RCRNS01試験）では、リツキシマブの有効性・安全性を世界に先駆けて証明し（Iijima K, Nozu K, Lancet 2014）、適応拡大承認を得ることに成功し、現在では国内外で難治性FRNS/SDNSの標準治療となっている。RCRNS01試験では、ほとんどの症例でB細胞の回復とともにNSが再発したが、NS発症からの期間が短いFRNS/SDNSを対象としたJSKDC07試験（Iijima K, Nozu K, J Am Soc Nephrol 2022）やJSKDC10試験（Nagano C, Nozu K, BMC Nephrol. 2019, 試験成績は公表準備中）では、それぞれ20%と38%の症例で長期寛解を得られることが明らかになった。これらの患者においては通常数年から数十年にわたってステロイドおよび免疫抑制薬による闘病生活を余儀なくされるはずであったが、リツキシマブの投与により高率に長期寛解へと導くことができたという驚くべき結果であった。

以上より、SSNS患者では、より早期にリツキシマブを投与することで、高率にその後の再発を抑制し長期寛解へと導く可能性が高い。

今回プロトコル作成研究において提案した医師主導治験は、再々発やFRNS/SDNS への進行のリスクが非常に高い、初回寛解後から6か月以内に初回再発を認める早期再発例を対象とし、リツキシマブの投与による長期寛解維持が可能かを検証する臨床試験であり、SSNS患者のQOL改善を目指す画期的研究である。これらの患者群において、リツキシマブ併用が標準治療であるステロイド単独より高率に、かつ安全に長期寛解を導入できるかを検証する世界で初めての試みであり、小児のネフローゼ治療を根本的に変えうる極めて重要な治験である。今回の試験では40症例の登録が必要である。現在17施設から参加の要望があり、それらの施設へのアンケート調査の結果、合計57例の登録が可能であると予測でき登録期間中に症例登録を完了できることが強く期待できる。本研究においては医師主導治験に向けたプロトコル作成およびPMDA対面助言まで終了することを目標に研究を行った。

以下にその詳細を記載する。

## 試験の概要

本医師主導治験は非盲検ランダム化比較試験として行う予定である。本研究期間中に医師主導治験のプロトコルを作成し、PMDA事前面談まで終了する。対象患者は小児SSNSで、初回寛解後6ヶ月以内に1回目の再発を認めた患者とする。対象患者をランダム(1:1)に、試験治療群と標準治療群に割り付ける。1回目の再発に対しプレドニゾロン投与による寛解導入後に試験治療群においてはリツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大500 mg/回)を1週間間隔で2回投与し、標準治療群ではその投与を行わない。それにより、リツキシマブの早い段階での投与による有効性及び安全性の評価を行う。

## 試験の基本デザイン

### 治験の目的

小児期発症のステロイド感受性ネフローゼ症候群の患者のうち、初回寛解後6ヶ月以内に再発した患者を対象として、IDEC-C2B8 375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大投与量500 mg/回)を1週間間隔で2回投与した際の有効性を検証し、安全性を評価する。

### 有効性評価項目

#### 主要評価項目

無再発期間：登録割付日を起算日とした登録後1回目の再発発生日までの期間

#### 副次評価項目

頻回再発発生までの期間

ステロイド依存性発生までの期間

ステロイド抵抗性移行までの期間

頻回再発又はステロイド依存性発生までの期間

ステロイド総投与量

### 安全性評価項目

有害事象及び副作用の発現

臨床検査値及びバイタルサイン

### 治験実施予定期間

被験者登録予定期間：2024年9月～2026年8月(24ヶ月)

治験実施予定期間：2024年9月～2028年2月(42ヶ月)

### 目標被験者数

目標被験者数：40名(各群20名)

<設定根拠>

免疫抑制薬未投与のFRNS/SDNSを対象としたJSDKC10試験では、1年時点の無再発割合は、IDEC-C2B8群で約0.44、プラセボ群で約0.1であった。一方、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班（石倉班）の実施した日本人小児特発性ネフローゼ症候群レジストリ（n=945）では早期再発例の1年目の無再発率は約0.13であった（未発表データ）。

本治験の対象者はJSKDC10試験の対象者より早期の患者であるため、JSKDC10試験に比べて再発が起こりにくいことを考慮し、標準治療+治験薬（IDEC-C2B8）投与群での1年時点の無再発割合を0.48とし、また、標準治療群を0.13とした場合、指数分布の仮定の下で算出されるハザード比は0.36となる。登録期間を2年、観察期間を1.5年とした場合、有意水準0.05（両側）、検出力80%の条件で優越性を検証するための必要症例数は、1群あたり18例が必要となる。不確実性を考慮して、1群20例、計40例とした。

<参加施設における症例登録予測数調査結果>

参加予定施設17施設において、登録予定期間2年間での症例登録予測数についてアンケート調査を行ったところ、合計57例の登録可能であるという結果が得られた。これにより、登録予定期間中に目標被験者数の登録を達成できる見込みである。

## 研究体制

治験調整委員会：

委員長 野津 寛大<sup>※1</sup>

委員 中西 浩一<sup>※2</sup>、佐古 まゆみ<sup>※2</sup>、堀之内 智子<sup>※2</sup>

統計解析担当者：大森 崇

治験調整事務局（プロジェクトマネジメント）：小西 明英<sup>※2</sup>

※1 研究開発代表者 ※2 研究開発分担者

## 実施医療機関

事前に実施したアンケート調査により、登録期間中に3例以上の症例登録が可能である全国17施設を選定した。

## 患者情報の把握・学会/研究班との連携

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」研究班（代表：石倉健司（研究開発分担者））と緊密に連携し、同研究班の小児特発性ネフローゼ症候群レジストリから適宜情報を得て患者リクルートを推進する。また、日本小児腎臓病学会（理事長：中西浩一（研究開発分担者））とも密に連携し、患者リクルートなど全面的に協力を受ける予定である。

## 企業の支援体制

リツキシマブの国内開発権を有する全薬工業株式会社との連携が確約されており、PMDA相談、治験薬及び安全性情報の提供、特殊検査実施の協力、有効性及び安全性が確認された際の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に関して協力を得ることとなっている。

## 医師主導治験支援体制

本事業による周産期・小児臨床研究コンソーシアムとの連携において、国立成育医療研究センター臨床研究推進センターとの委受託契約の元、プロトコル作成支援を受けてきた。本研究計画が採択された場合は、公募研究開発課題1-3「周産期・小児期の臨床研究推進に資する多機関共同連携体制基盤の構築」にて採択された課題と連携し、治験関連文書（プロトコル及び各種手順書等）作成支援を受ける予定である。

## これまでの活動内容

### 1. プロトコル検討会議及び関係者会議を開催（計4回）

- ・2023年9月4日
- ・2023年10月3日
- ・2023年10月4日

・2023年11月1日

→上記会議を経て、治験実施計画書案 0.4 版を作成した。

2. PMDA 事前面談・対面助言を実施

・2023年11月28日事前面談

・2024年2月28日対面助言予定も特に問題なく書面審査のみで終了

3. 班会議実施

・2023年12月4日、5日

## 2. 顕著な成果

(1)

概要：(200字程度)

医師主導治験に向けたプロトコルを作成し、班会議を経て参加予定施設のプロトコルの確認および承認を得た。

(2)

概要：(200字程度)

PMDAにおいて2023年11月28日事前面談後、2024年2月28日対面助言予定も特に問題なく書面審査のみで終了した。

(3)

概要：(200字程度)

参加予定施設17施設も確定し、2024年10月から試験開始の準備が整った。

Pediatric idiopathic nephrotic syndrome (NS) is the most frequently designated incurable chronic renal disease in children (primary nephrotic syndrome), affecting approximately 1,000 children in Japan each year. 90% of these are steroid-sensitive NS (SSNS), which can be induced into remission with steroid treatment; 70% of SSNS relapse and 45-50% become frequently relapsing (FRNS) or steroid-dependent (SDNS), requiring immunosuppressive drug treatment such as cyclosporine to reduce or stop steroid use. However, more than half of these patients develop refractory FRNS/SDNS, in which relapses cannot be controlled with immunosuppressive drugs, or relapse after treatment is discontinued, and many of these patients move into adulthood and have difficulty with schoolwork, employment, and other activities. The quality of life (QOL) of pediatric patients with SSNS is significantly impaired for a long period, as the majority of patients relapse once affected, about half require long-term treatment including immunosuppressive drugs, and restrictions in school life are necessary. Adverse effects from steroids/immunosuppressive drugs are inevitable.

We have conducted several high-quality clinical trials in the past, including investigator-initiated clinical trials and advanced medicine B trials, to evaluate the efficacy and safety of rituximab in preventing relapse or inducing remission in patients with refractory FRNS/SDNS, immunosuppression-naïve FRNS/SDNS and refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. We have succeeded in proving the efficacy and safety of the drug. The results of these trials have been used to provide evidence to the world (Iijima K, Nozu K, Lancet 2014; Iijima K, Nozu K, J Am Soc Nephrol 2022; Nozu K, Clin Exp Nephrol 2023). SDNS (RCRNS01 study), conducted since 2008, proved the efficacy and safety of rituximab for the first time in the world (Iijima K, Nozu K, Lancet 2014), successfully obtained approval for an expanded indication and is now the standard treatment for refractory FRNS/SDNS in Japan and abroad. In the RCRNS01 study, NS relapsed with B-cell recovery in most cases, but the JSKDC07 (Iijima K, Nozu K, J Am Soc Nephrol 2022) and JSKDC10 (Nagano C, Nozu K, BMC Nephrol 2022) studies in FRNS/SDNS with a short time since onset of NS Nozu K, BMC Nephrol. 2019, trial results in preparation for publication) showed that long-term remission was achieved in 20% and 38% of patients, respectively. This is a remarkable result as rituximab treatment led to a high rate of long-term remission in these patients, who would normally have had to struggle with steroids and immunosuppressive drugs for several years to decades. Thus, in patients with SSNS, earlier treatment with rituximab has a high potential to prevent subsequent relapses and lead to long-term remission.

The proposed investigator-initiated clinical trial is a landmark study aimed at improving the quality of life of patients with SSNS by testing whether rituximab can maintain long-term remission in patients with early relapse who have a first relapse within six months of their initial remission and are at very high risk of relapse or progression to FRNS/SDNS. The study is a landmark study aimed at improving the quality of life of patients with SSNS. This is the first trial of its kind in the world to test whether the combination of rituximab can safely induce long-term remission in these patients at a higher rate than standard treatment with steroids alone, and is an extremely important trial that could fundamentally change the treatment of nephrosis in children. The trial requires the enrolment of 40 patients. Currently, 17 centers have requested to participate in the study, and based on the results of a questionnaire survey of these centers, it is estimated that a total of 57 cases can be enrolled, and it is strongly expected that case enrolment can be completed during the enrolment period. This study aimed to develop a protocol for a physician-led clinical trial and to complete the PMDA face-to-face advice.

The details of the study are described below.

Study description.

The investigator-initiated clinical trial will be conducted as an open-labeled, randomized, controlled trial. The protocol for the physician-initiated clinical trial will be developed during the study period and will be completed up to the PMDA pre-interview. Eligible patients will be pediatric SSNS with a first relapse within 6 months of initial remission. Patients will be randomly (1:1) allocated to the study and standard treatment groups: after induction of remission with prednisolone for the first relapse, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/dose (max 500 mg/dose) will be given twice a week apart in the study group, but not in the standard treatment group. Thereby, the efficacy and safety of early administration of rituximab will be assessed.

Activities to date

1. protocol review meetings and stakeholder meetings held (four times in total).

4 September 2023

3 October 2023

4 October 2023

1 November 2023

→After the above meetings, a draft clinical trial protocol version 0.4 was prepared.

2.2 PMDA pre-interview and face-to-face advice.

28 November 2023 Preliminary meeting.

No particular problems were encountered and only a written review was completed.

3. group meeting held

4 and 5 December 2023