

Journal Club 2022/2/2

by Dr. 大村

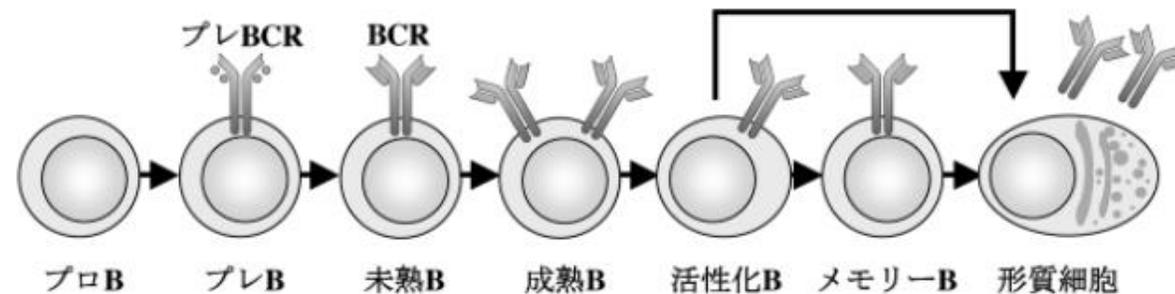
Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial

Simon J Bowman, Robert Fox, Thomas Dörner, Xavier Mariette, Athena Papas, Thomas Grader-Beck, Benjamin A Fisher, Filipe Barcelos, Salvatore De Vita, Hendrik Schulze-Koops, Robert J Moots, Guido Junge, Janice N Woznicki, Monika A Sopala, Wen-Lin Luo, Wolfgang Hueber

Lancet 2022; 399: 161–71

Ianalumab: anti-BAFF-R mAb

単にBAFF-Rをblockするだけではなく、B細胞を殺傷する



	プロB	プレB	未熟B	成熟B	活性化B	メモリーB	形質細胞
BAFF-R	-	-	++	+++	++++	++++	+/-
TACI	-	-	-	+	+	++	++
BCMA	-	-	-	+	+	+	+++
CD20	-	+	++	++	++	++	-

背景

- シェーグレン症候群 (SS)には、疾患を治療or進行を遅らせる薬剤は一つもない
- これまでに16のRCTが行われた。
- リツキシマブの2つのlarge RCT (TRACTISS & TEARS)=> failed
- Belimumab, Epratuzumab, Abatacept, Tocilizumab => failed
- 患者選択、活動性指標、エンドポイント、期間を見直す必要

Study Design

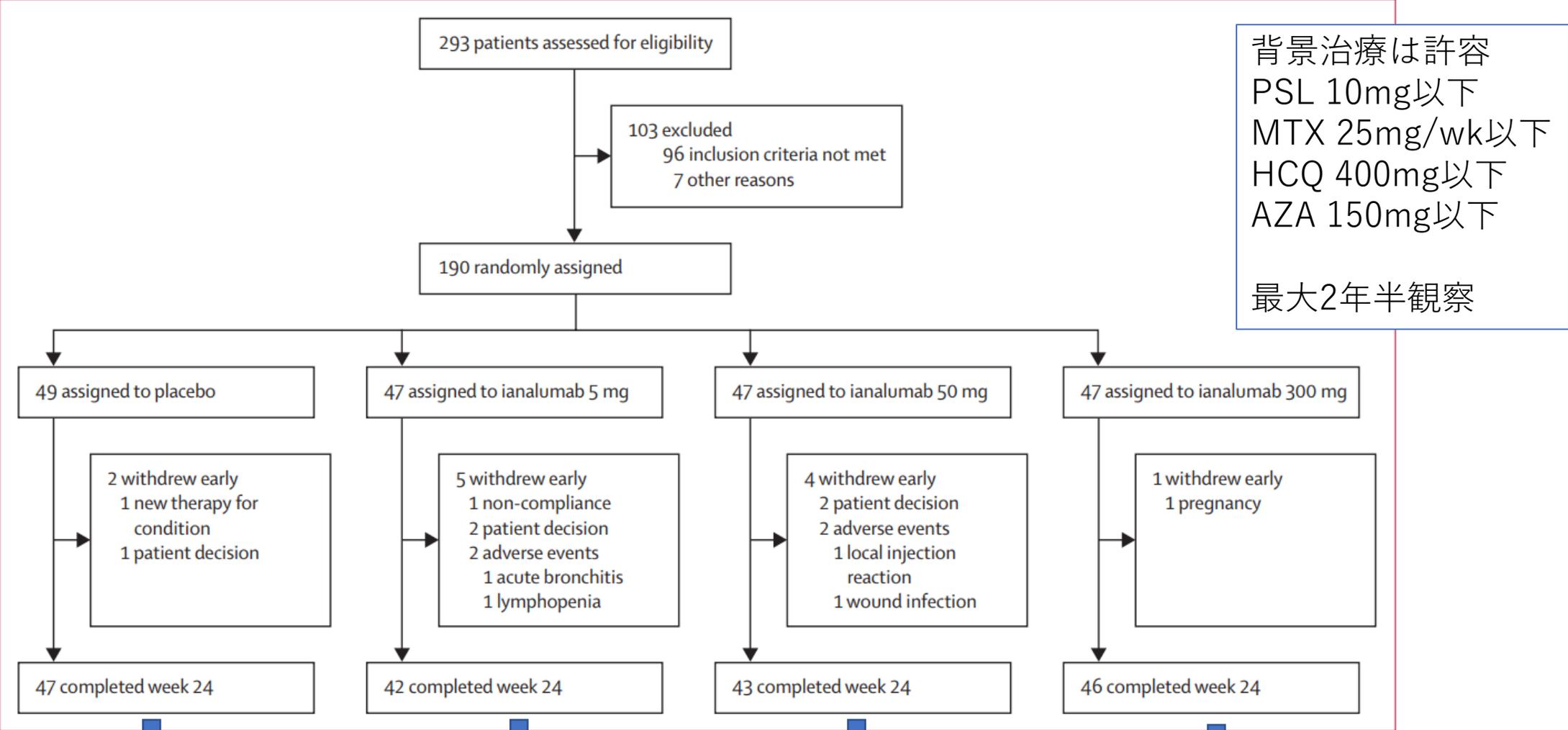
P: Sjogren症候群患者

E: ianalumab (5mg, 50mg, 300mg 4週毎 s.c.)

C: placebo

O: change in ESSDAI score from baseline to 24 weeks

Study Design



背景治療は許容
 PSL 10mg以下
 MTX 25mg/wk以下
 HCQ 400mg以下
 AZA 150mg以下
 最大2年半観察

Figure 1: Trial profile

(wk52まで)

Ianalumab 300mg Ianalumab 5mg Ianalumab 50mg Ianalumab 300mg or placebo

Outcome

- ESSDAI (Primary Outcome : 0-24wkのESSDAIの差)
- PhGA
- ESSPRI
- PaGA
- Salivary flow rate (刺激(ガムテスト様)、非刺激)
- Tear flow rate (Schirmerテスト)
- FACIT-Fatigue score
- SF-36

Biomarker: CD19+ B細胞数、BAFF、RF、IgG、ianalumab濃度

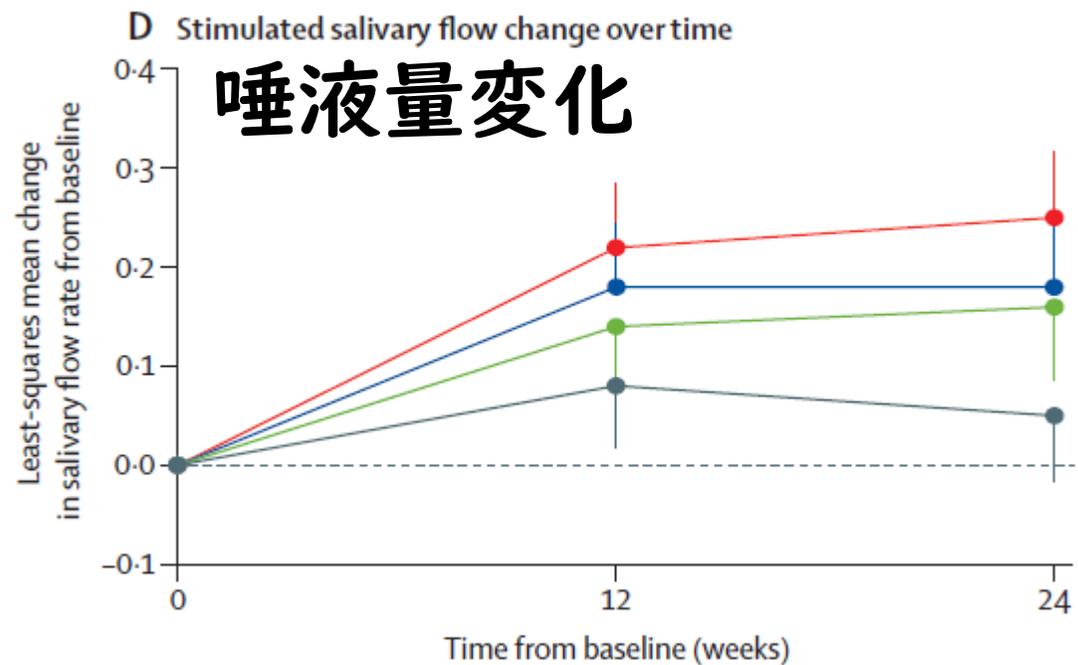
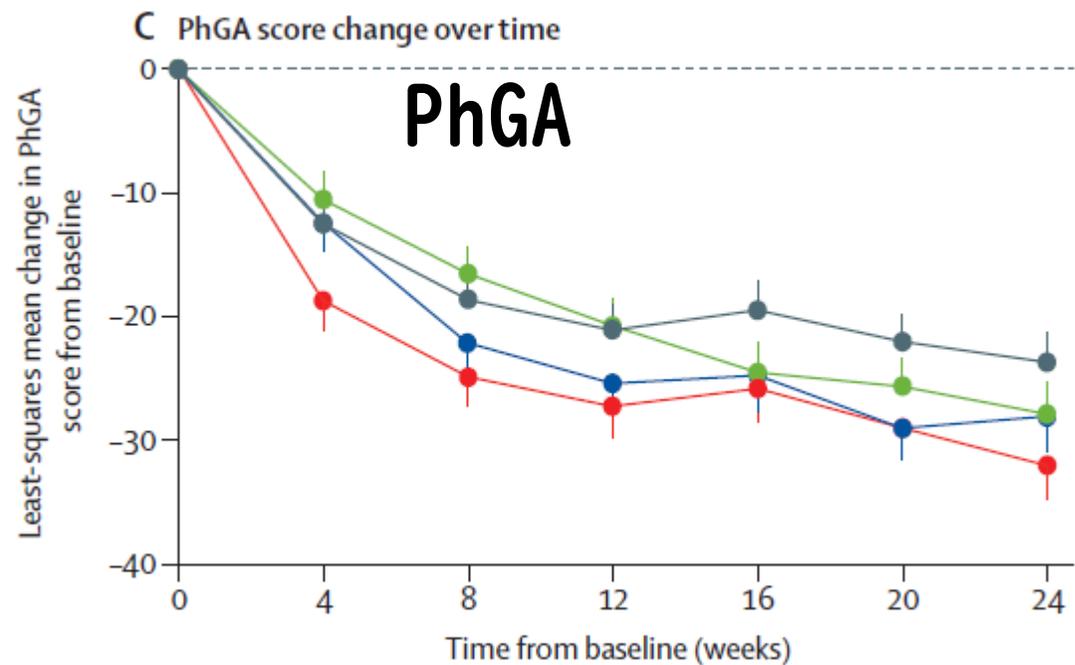
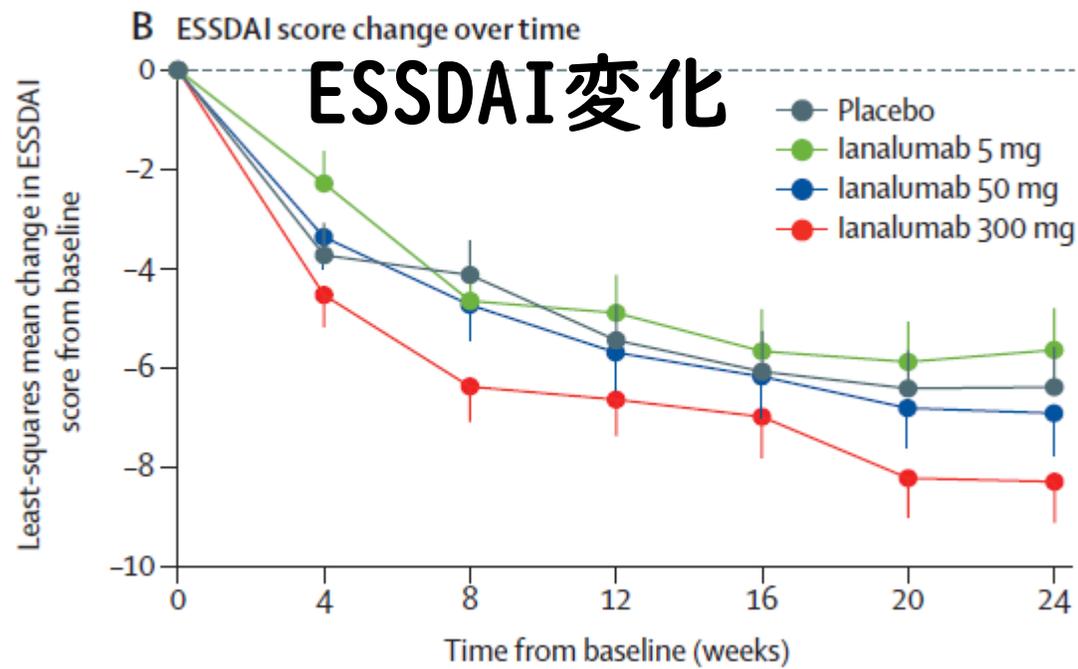
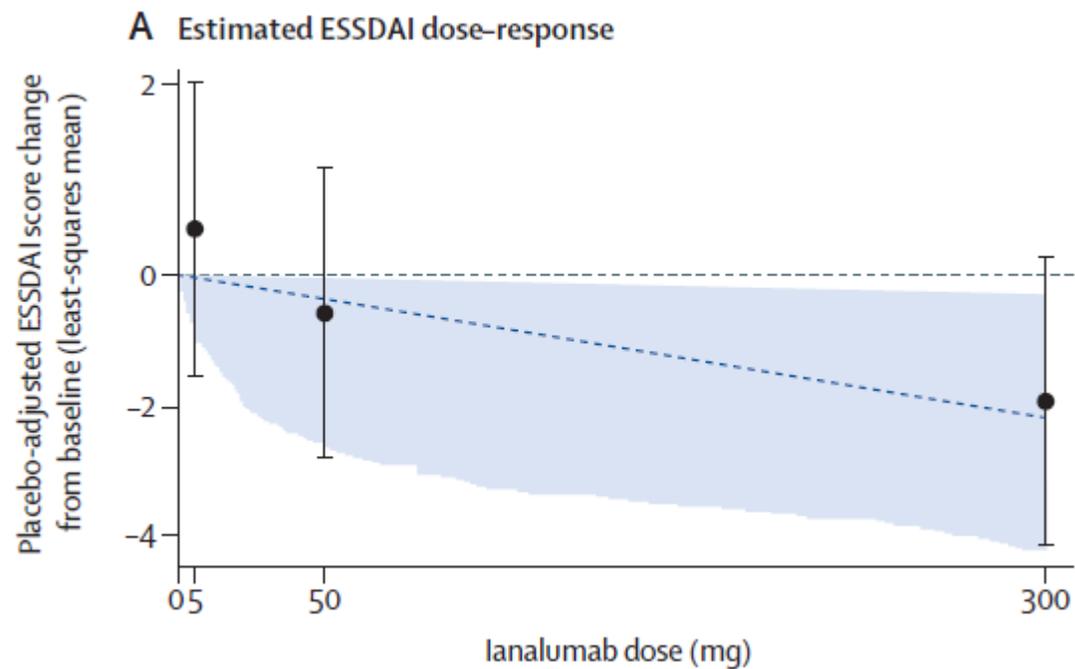
患者背景

	Placebo (n=49)	Ianalumab 5 mg (n=47)	Ianalumab 50 mg (n=47)	Ianalumab 300 mg (n=47)
Demographics				
Age, years	47.9 (12.4)	52.5 (13.6)	51.0 (11.1)	49.1 (15.4)
Weight, kg	69.7 (17.8)	74.3 (17.5)	71.6 (20.4)	70.8 (18.2)
Sex				
Male	2 (4%)	1 (2%)	6 (13%)	1 (2%)
Female	47 (96%)	46 (98%)	41 (87%)	46 (98%)
Race				
White	44 (90%)	42 (89%)	37 (79%)	42 (89%)
Asian	4 (8%)	3 (6%)	10 (21%)	5 (11%)
Black, African American, or other	1 (2%)	2 (5%)	0	0
Disease features				
Time to diagnosis, years	5.7 (5.9)	6.9 (7.2)	6.2 (4.9)	5.0 (4.7)
Disease activity				
ESSDAI score	13.0 (7.1)	13.3 (6.9)	14.2 (8.4)	13.1 (6.7)
ESSDAI score <10	16 (33%)	13 (28%)	14 (30%)	14 (30%)
ESSDAI score ≥10	33 (67%)	34 (72%)	33 (70%)	33 (70%)
PhGA, mm	51.6 (16.7)	59.3 (14.1)	56.3 (18.6)	53.4 (14.7)
Symptom severity				
ESSPRI score	7.3 (1.1)	7.5 (1.0)	7.3 (1.5)	6.9 (1.7)
PaGA, mm	61.0 (18.2)	64.2 (19.0)	67.7 (22.2)	62.0 (21.7)
FACIT-F score	24.0 (9.7)	24.3 (8.7)	22.2 (8.6)	26.7 (11.2)
Stimulated salivary flow, mL/min	0.4 (0.5)	0.4 (0.4)	0.5 (0.6)	0.8 (0.9)
Left eye tear flow, mm	7.5 (8.8)	8.3 (8.9)	5.1 (6.7)	8.5 (9.8)
Right eye tear flow, mm	6.4 (6.7)	7.3 (8.1)	5.1 (5.6)	6.8 (8.6)
Positive for anti-Ro/SSA antibodies	49 (100%)	47 (100%)	47 (100%)	47 (100%)
Positive for antinuclear antibodies	48 (98%)	41 (87%)	40 (85%)	41 (87%)
Positive for rheumatoid factor	33 (67%)	24 (51%)	28 (60%)	26 (55%)
Hypergammaglobulinaemia	26 (53%)	21 (45%)	20 (43%)	23 (49%)

Medication use				
Any DMARDs	28 (57%)	27 (57%)	24 (51%)	22 (47%)
Hydroxychloroquine	25 (51%)	26 (55%)	20 (43%)	19 (40%)
Methotrexate	5 (10%)	6 (13%)	6 (13%)	7 (15%)
Azathioprine	1 (2%)	0	2 (4%)	0
Any steroid therapy	14 (29%)	19 (40%)	17 (36%)	12 (26%)
Methylprednisolone	3 (6%)	4 (9%)	6 (13%)	4 (9%)
Prednisolone	5 (10%)	7 (15%)	6 (13%)	4 (9%)
Prednisone	6 (12%)	7 (15%)	4 (9%)	4 (9%)

Data are mean (SD) or n (%). DMARDs=disease-modifying antirheumatic drugs. ESSDAI=EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. ESSPRI=EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index. EULAR=European Alliance of Associations for Rheumatology. FACIT-F=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue. PaGA=Patient Global Assessment. PhGA=Physician Global Assessment.

Table 1: Patient demographics and baseline disease characteristics



ESSDAI ≥ 3 改善度

ESSDAI high >13
mod 5-13
low <5

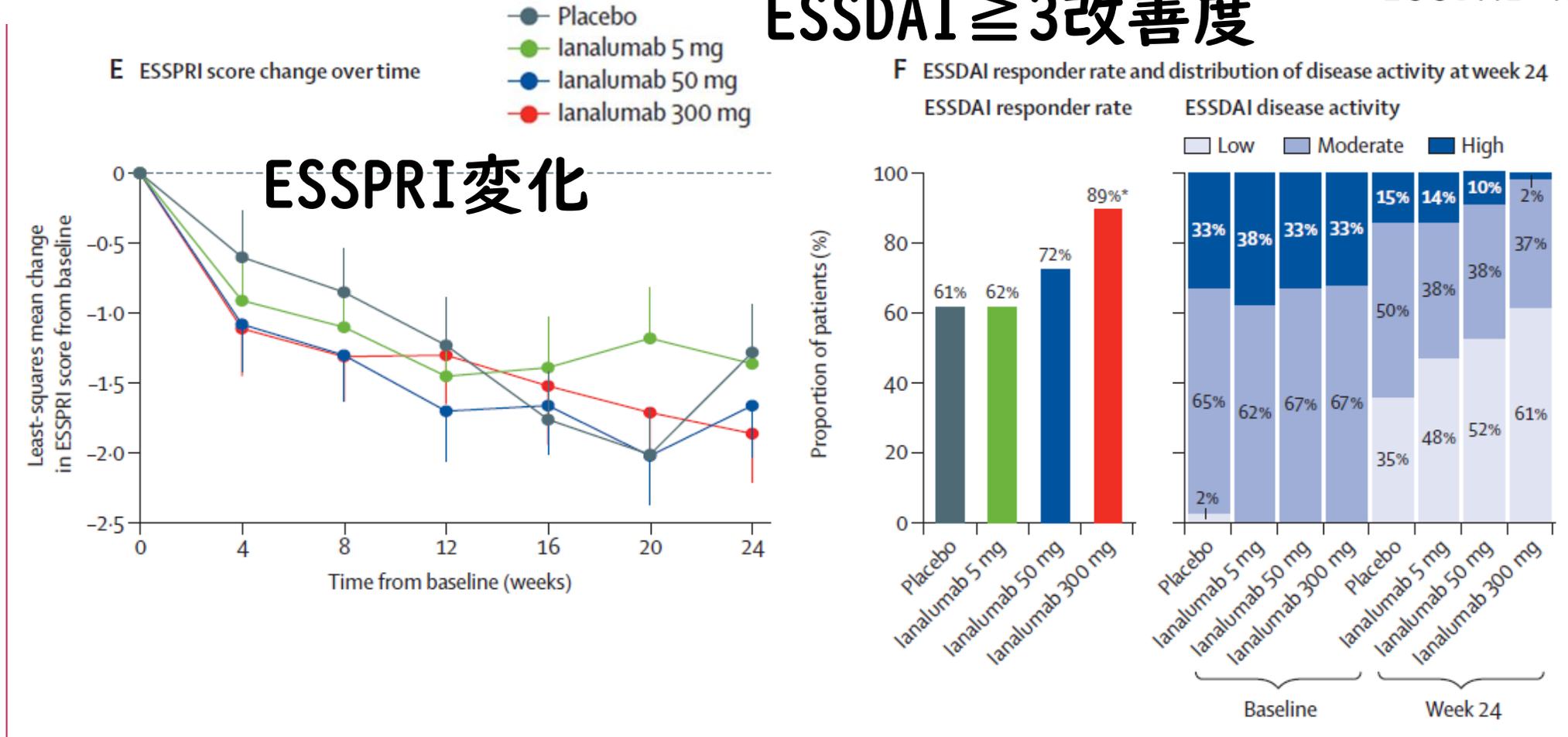


Figure 2: ESSDAI score change (primary variable) and other key outcomes

(A) Placebo-adjusted ESSDAI score changes from baseline by dose (dots are least-squares mean and error bars are 95% CIs) at week 24, and the fitted dose-response curve (dotted line); shaded area is the 95% confidence band. (B) ESSDAI score changes from baseline over time by treatment group. (C) PhGA score changes from baseline over time by treatment group. (D) Stimulated salivary flow changes from baseline over time by treatment group. (E) ESSPRI score changes from baseline over time by treatment group. (F) ESSDAI responder rate (proportion of patients reaching a ≥ 3 point reduction in ESSDAI at week 24) and distribution of disease activity (proportion of patients with low [<5], moderate [$5-13$], or high [>13] ESSDAI disease activity) at baseline and at week 24). Error bars on charts B-E are 95% CI. ESSDAI=EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. ESSPRI=EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index. EULAR=European Alliance of Associations for Rheumatology. PhGA=Physician's Global Assessment; * $p=0.0019$ (p values for other groups: ianalumab 5 mg $p>0.99$; ianalumab 50 mg $p=0.28$).

各種バイオマーカーに対する効果

	Baseline		Week 24		Mean placebo adjusted difference, least-squares mean (95% CI)	p value
	Placebo	Ianalumab 300 mg	Placebo	Ianalumab 300 mg		
ESSDAI score	13.0 (7.1)	13.1 (6.7)	7.0 (5.1)	4.9 (3.9)	-1.92 (-4.15 to 0.32)	0.092
ESSPRI score	7.3 (1.1)	6.9 (1.7)	5.5 (1.8)	5.1 (2.3)	-0.06 (-0.86 to 0.74)	0.89
FACIT-F score	24.0 (9.7)	26.7 (11.2)	33.0 (10.6)	35.3 (10.6)	0.31 (-3.58 to 4.20)	0.87
SF-36 physical component summary score	38.8 (7.2)	39.9 (7.1)	42.5 (8.8)	45.1 (7.6)	1.8 (-0.8 to 4.5)	0.17
SF-36 mental component summary score	40.0 (9.7)	42.1 (12.0)	45.0 (10.4)	47.3 (10.4)	1.00 (-2.5 to 4.5)	0.57
PhGA, mm	51.6 (16.7)	53.4 (14.7)	30.0 (17.3)	23.8 (16.6)	-8.4 (-15.5 to -1.2)	0.022
PaGA, mm	61.0 (18.2)	62.0 (21.7)	45.7 (23.2)	41.0 (23.5)	-4.77 (-14.2 to 4.7)	0.32
Stimulated salivary flow, mL/min	0.41 (0.51)	0.77 (0.88)	0.57 (0.64)	1.01 (0.98)	0.20 (0.01 to 0.38)	0.037
Unstimulated salivary flow, mL/min	0.11 (0.18)	0.22 (0.47)	0.12 (0.20)	0.17 (0.19)	-0.01 (-0.10 to 0.07)	0.73
Tear flow right, mm	6.4 (6.7)	6.8 (8.6)	7.7 (9.1)	8.7 (8.6)	0.3 (-2.3 to 2.9)	0.83
Tear flow left, mm	7.5 (8.8)	8.5 (9.8)	7.8 (9.3)	10.1 (9.4)	1.4 (-1.3 to 4.1)	0.30
IgG, g/dL	17.4 (7.1)	17.7 (7.5)	17.1 (6.7)	15.1 (5.6)	-2.0 (-2.8 to -1.2)	<0.0001
Rheumatoid factor, kIU/L	92 (136)	57 (104)	101 (180)	43 (92)	-15.8 (-38.1 to 6.5)	0.16
BAFF, pg/mL	1159 (475)	1169 (411)	1160 (374)	4098 (1710)	2907 (2507 to 3307)	<0.0001

Data are mean (SD) except where otherwise stated. p values had no adjustment for multiplicity. BAFF=B-cell activating factor. ESSDAI=EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. ESSPRI=EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index. EULAR=European Alliance of Associations for Rheumatology (formerly European League Against Rheumatism). FACIT-F=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. PaGA=Patient's Global Assessment; PhGA=Physician's Global Assessment. SF-36=Short Form (36) Health Survey.

Table 3: Key efficacy and biomarker data in the protocol-defined analyses at week 24

各種バイオマーカーに対する効果 (2)

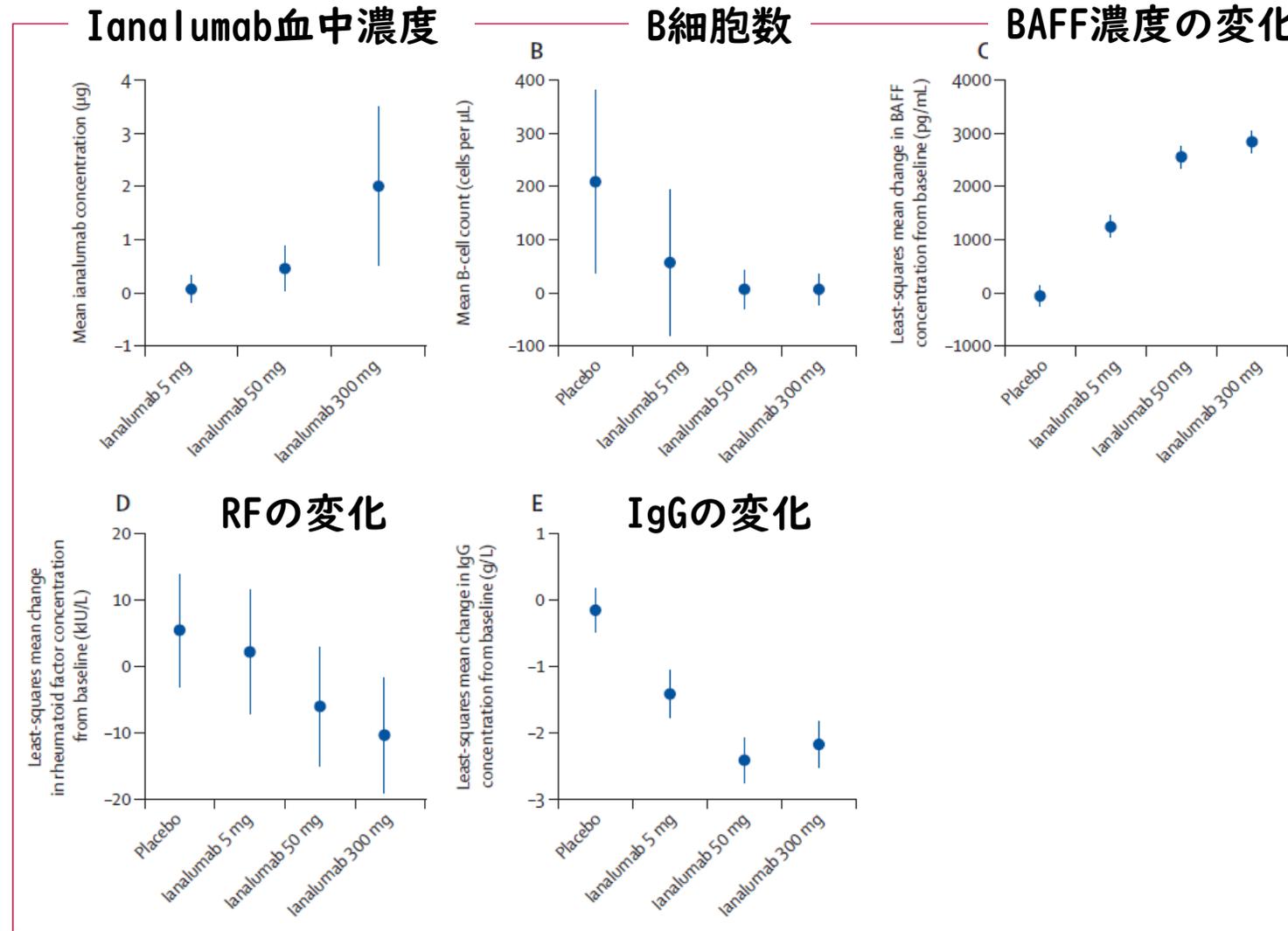


Figure 3: Concentrations of ianalumab, B cells, and relevant biomarkers at week 24

(A) Serum ianalumab concentration by treatment group at week 24. (B) CD19⁺ B-cell counts by treatment group at week 24. (C) Change from baseline to week 24 in serum BAFF concentrations, by treatment group. (D) Placebo-adjusted change from baseline to week 24 in serum rheumatoid factor concentrations, by treatment group. (E) Placebo-adjusted change from baseline in serum IgG concentrations, by treatment group. Ianalumab concentrations and B-cell counts are shown as mean (SD). BAFF, rheumatoid factor, and IgG changes from baseline are shown as least-squares mean (SE). BAFF=B-cell activating factor.

有害事象

	Placebo (n=49)	Ianalumab 5 mg (n=47)	Ianalumab 50 mg (n=47)	Ianalumab 300 mg (n=47)
Patients with any adverse events	41 (84%)	40 (85%)	39 (83%)	44 (94%)
Patients with any serious adverse events	4 (8%)	0	1 (2%)	2 (4%)
Patients discontinued for any adverse events	0	2 (4%)	2 (4%)	0
Common adverse events of special interest by system organ class and preferred term				
General disorders and administration site conditions	9 (18%)	7 (15%)	13 (28%)	29 (62%)
Local injection site reaction	2 (4%)	4 (9%)	9 (19%)	25 (53%)
Injury, poisoning, and procedural complications	8 (16%)	8 (17%)	7 (15%)	8 (17%)
Systemic injection related reaction	2 (4%)	6 (13%)	5 (11%)	4 (9%)
Blood and lymphatic disorders	5 (10%)	5 (11%)	6 (13%)	7 (15%)
Lymphopenia	3 (6%)	2 (4%)	4 (9%)	1 (2%)
Leukopenia	2 (4%)	3 (6%)	2 (4%)	6 (13%)
Neutropenia	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	4 (9%)
Infections and infestations	28 (57%)	25 (53%)	22 (47%)	23 (49%)
Nasopharyngitis	5 (10%)	4 (9%)	2 (4%)	7 (15%)
Upper respiratory tract infection	4 (8%)	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)
Urinary tract infection	4 (8%)	4 (9%)	2 (4%)	0
Sinusitis	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	0
Pneumonia	3 (6%)	0	0	1 (2%)
Conjunctivitis	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)
Bronchitis	2 (4%)	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)
Oral herpes	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	0
Tracheobronchitis	0	0	0	3 (6%)
Other common adverse events by preferred term				
Headache	7 (14%)	4 (9%)	4 (9%)	4 (9%)
Diarrhoea	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	3 (6%)
Rash	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
Arthralgia	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
Back pain	3 (6%)	0	4 (9%)	2 (4%)
Gastro-oesophageal reflux disease	1 (2%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)
Lymphocyte count decreased	0	3 (6%)	0	1 (2%)
Dizziness	0	1 (2%)	0	3 (6%)
Adverse events are shown by preferred term and system organ class in the MedDRA22.0 dictionary. Common adverse events are defined as those in 5% or more patients in any treatment group. Data are numbers of patients, rather than numbers of events, some patients might have had more than one event.				

Table 4: Summary of adverse events

Discussion

- ESSDAI (disease activity)改善は過去のtrialの結果と同様だった
- ESSPRI (symptom severity)改善は過去のtrialの方がよかった
- ESSPRI, FACIT-F, SF-36などPROに改善がなかったのは大きな placebo effectで軽度な改善がみえなかった可能性
- RTX治験の失敗を参考にスタディデザインを行った。主にdamageがひどすぎない患者を対象にした。診断からの経過時間は5-7年 (RTX 7-13年)。=> minimal saliva flowを必須条件にした
- 7つのkey ESSDAI domain ≥ 6 とした (TEARS試験と一緒に)。13-14点 (本試験) vs 5.7 (TRACTISS試験)
- Ianalumabの特性も成功に関与したかも。BAFFが上昇し soluble BAFF-Rと結合するから？

ESSDAIの詳細(1)

ドメイン	重み	活動性	点数
1. 健康状態	3	無0□ 低1□ 中2□	0~6
1. リンパ節腫脹およびリンパ腫	4	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~12
1. 腺症状	2	無0□ 低1□ 中2□	0~4
1. 関節症状	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~6
1. 皮膚症状	3	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~9
1. 肺症状	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15
1. 腎症状	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15
1. 筋症状	6	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~18
1. 末梢神経症状	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15
1. 中枢神経症状	5	無0□ 中2□ 高3□	0~15
1. 血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~16
1. 生物学的所見	1	無0□ 低1□ 中2□	0~2
ESSDAI			0~123

付記
ESSDAIにおける各領域の評価基準

領域	評価基準
健康状態	0 以下の症状がない 1 微熱、間欠熱(37.5~38.5℃)、盗汗、あるいは5~10%の体重減少 2 高熱(>38.5℃)、盗汗、あるいは>10%の体重減少 (感染症由来の発熱や自発的な減量を除く)
リンパ節腫脹	0 以下の症状がない 1 リンパ節腫脹: 領域不問≥1cm または単径≥2cm 2 リンパ節腫脹: 領域不問≥2cm または単径≥3cm、あるいは脾腫(触診、画像のいずれか) 3 現在の悪性B細胞増殖性疾患
腺症状	0 腺腫脹なし 1 耳下腺腫脹(≤3cm)、あるいは限局した顎下腺または涙腺の腫脹 2 耳下腺腫脹(>3cm)、あるいは目立った顎下腺または涙腺の腫脹 (結石、感染を除く)
関節症状	0 現在、活動性の関節症状なし 1 朝のこわばり(>30分)を伴う手指、手首、足首、足根、足趾の関節痛 2 28関節のうち1~5個の関節滑膜炎 3 28関節のうち6個以上の関節滑膜炎 (変形性関節症を除く)
皮膚症状	0 現在、活動性の皮膚症状なし 1 多型紅斑 2 蕁麻疹様血管炎、足首以遠の紫斑、あるいはSCLEを含む限局した皮膚血管炎 3 蕁麻疹様血管炎、広範囲の紫斑、あるいは血管炎関連潰瘍を含むびまん性皮膚血管炎 (不可逆的障害による安定した長期の症状は活動性なしとする)
肺病変	0 現在、活動性の肺病変なし 1 以下の2項目のいずれかを満たす 持続する咳や気管支病変で、X線で異常を認めない X線あるいはHRCTで間質性肺病変を認め、息切れがなくて呼吸機能検査が正常 2 中等度の活動性肺病変で、HRCTで間質性肺病変があり、以下の2項目のいずれかを満たす 労作時息切れあり(NYHA II) 呼吸機能検査以上(70%>DLCO≥40%、あるいは80%>FVC≥60%)

腎病変	3 高度の活動性肺病変で、HRCTで間質性肺病変があり、≥の2項目のいずれかを満たす 安静時息切れあり(NYHA III、IV) 呼吸機能検査以上(DLCO<40%、あるいはFVC<60%) (不可逆的障害による安定した長期の症状や疾患に無関係の呼吸器障害(喫煙など)は活動性なしとする) 0 現在、活動性腎病変なし(蛋白尿<0.5g/dL、血尿なし、膿尿なし、かつアシドーシスなし)あるいは不可逆的障害による安定した持続性蛋白尿 1 以下に示すような腎不全のない軽度の活動性腎病変(GFR≥60mL/分) 尿細管アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿(0.5~1g/日)を伴い、かつ血尿がない 2 以下に示すような中等度活動性腎病変 腎不全(GFR<60mL/分)を伴う尿細管性アシドーシス 糸球体病変で蛋白尿(1~1.5g/日)を伴い、かつ血尿や腎不全がない 組織学的に膜性腎症以外の糸球体腎炎、あるいは間質の目立ったリンパ球浸潤を認める 3 以下に示すような高活動性腎病変 糸球体病変で蛋白尿(>1.5g/日)を伴う、あるいは血尿、あるいは腎不全を認める 組織学的に増殖性糸球体腎炎あるいは、クリオグロブリン関連腎病変を認める (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の腎病変は活動性なしとする、腎生検が施行済みなら、組織学的所見を優先した活動性評価をすること)
筋症状	0 現在、活動性の筋症状なし 1 筋電図や筋生検で異常がある軽い筋炎で、以下の2項目の両方を満たす 脱力はない CKは基準値(N)の2倍以下(N<CK≤2N) 2 筋電図や筋生検で異常がある中等度活動性筋炎で、以下の2項目をいずれかを満たす 脱力(MMT≥4) CK上昇を伴う(2N<CK≤4N) 3 筋電図や筋生検で異常を認める高度活動性筋炎で、以下の2項目のいずれかを満たす 脱力(MMT≤3) CK上昇を伴う(CK>4N) (ステロイドによる筋脱力を除く)
末梢神経障害	0 現在、活動性の末梢神経障害なし 1 以下に示すような軽度活動性末梢神経障害

ESSDAIの詳細(2)

	<p>神経伝導速度検査(NCS)で証明された純粋感覚性軸索多発ニューロパチー、三叉神経痛</p> <p>2 以下に示すような中等度活動性末梢神経障害 NCSで証明された運動障害を伴わない軸索性感覚運動ニューロパチー、 クリオグロブリン性血管炎を伴う純粋感覚ニューロパチー、 軽度か中等度の運動失調のみを伴う神経節炎、 軽度の機能障害(運動障害がないか軽度の運動失調がある)を伴った CIDP、 末梢神経由来の脳神経障害(三叉神経痛を除く)</p> <p>3 以下に示すような高度活動性末梢神経障害 最大運動障害$\leq 3/5$を伴う軸索性感覚運動ニューロパチー、 血管炎による末梢神経障害(多発単神経炎など)、神経節炎による重度の運動失調、 重度の機能障害(最大運動障害$\leq 3/5$、あるいは重度の運動失調)を伴った CIDP (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の末梢神経障害は活動性なしとする)</p>
中枢神経障害	<p>0 現在、活動性の中中枢神経障害なし</p> <p>1 以下に示すような中等度の活動性中枢神経障害 中枢由来の脳神経障害、視神経炎、純粋感覚障害か知的障害の証明に限られた症状を伴う多発硬化症様症候群</p> <p>3 以下に示すような高度活動性中枢神経障害 脳血管障害を伴う脳血管炎または一過性脳虚血発作、けいれん、横断性脊髄炎、 リンパ球性髄膜炎、運動障害を伴う多発性硬化症様症候群 (不可逆的障害による安定した長期の症状または疾患に無関係の中枢神経障害は活動性なしとする)</p>
血液障害	<p>0 自己免疫性血球減少なし</p> <p>1 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($1000 < \text{好中球} < 1500/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($10 < \text{Hb} < 12\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($10 \text{万} < \text{血小板} < 15 \text{万}$)を伴う あるいはリンパ球減少($500 < \text{リンパ球} < 1000/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>2 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($500 \leq \text{好中球} \leq 1000/\text{mm}^3$)を伴う 貧血($8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dL}$)を伴う 血小板減少($5 \text{万} \leq \text{血小板} \leq 10 \text{万}$)を伴う あるいはリンパ球減少($\text{リンパ球} \leq 500/\text{mm}^3$)を認める</p> <p>3 自己免疫性血球減少で以下の3項目のいずれかを満たす 好中球減少($\text{好中球} < 500$)を伴う 貧血($\text{Hb} < 8\text{g/dL}$)を伴う</p>

	<p>血小板減少(血小板$< 5 \text{万}$)を伴う (貧血、好中球減少、血小板減少については自己免疫性血球減少のみ考慮すること、ビタミン欠乏、鉄欠乏、薬剤誘発性血球減少を除く)</p>
生物学的所見	<p>0 下記の生物学的所見なし</p> <p>1 以下の3項目のいずれかを認める クローン成分 低補体(低 C4 または低 C3 または低い CH50) 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症 ($1600 \leq \text{IgG} \leq 2000\text{mg/dl}$)</p> <p>2 以下の3項目のいずれかを認める クリオグロブリンの存在 高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症 ($\text{IgG} \geq 2000\text{mg/dl}$) 最近出現した低 γ グロブリン血症、低 IgG 血症 ($\text{IgG} < 500\text{mg/dL}$)</p>

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。