

先進医療合同会議  
(第44回先進医療会議、第45回先進医療技術審査部会)  
照会事項に対する回答

先進医療技術名：既存抗リウマチ薬抵抗性の関節リウマチに対するヒドロキシクロロキン併用療法

2016年8月16日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部リウマチ内科・竹内勤

1. 事前照会事項である、使用薬剤の条件の要否について「本試験においては重症度などの患者特性でマッチングを行うため、使用薬剤の条件を付す必要はないと考えています」と説明している（事前照会事項に対する回答3の問2参照）。これが妥当であるためには、治療選択方針が一定していること、選択される薬剤間の治療効果が同様であることが必要である。前者は今回の試験状況では問題は小さいと判断するが、後者について「メトトレキサートを使用しない場合の薬剤選択に関しては明確な優先順位はつけられておらず効果に大きな差はないと考えられています」という説明では不十分で、①メトトレキサート使用例の場合に他剤併用の有無で効果に大きな差が無いのか、②メトトレキサートに他剤を併用する際に併用薬剤の種類によって効果に大きな差が無いのか、これら2点について説明が必要である。

【回答】

ありがとうございます。これまでの知見からは、ご指摘のように①メトトレキサートと他剤を併用することで効果が高くなる可能性はありますが、②併用薬剤の種類に関しては明確な差はないと考えられております。したがって、ヒストリカルコントロール抽出のための propensity score 算出の際に、MTX 使用有無に加え、使用 DMARDs の個数を因子とすることで、2 群間の比較可能性を高めたいと存じます。

2. 患者特性の中には、性別のように治療によって変化しないものと、DAS28 による疾患活動性や血清反応などのように治療によって変化するものがあり、後者についていつの時点の情報を用いるかを定めなければ比較可能な集団を設定するためのヒストリカルデータの抽出が出来ない。「①メトトレキサート内服中で予後不良因子あり非寛解(DAS28  $\geq$  2.6) もしくは②抗リウマチ薬2剤以上使用しても非寛解(DAS28  $\geq$  2.6)の患者」(試験実施計画書 p9) との条件は HCQ 投与例を選択するためには十分かもしれないが、コントロールを選択するため

の条件としては不十分であり、これを具体化する必要がある（これは、仮にランダム化して「既存治療+プラセボ」vs「既存治療+HCQ」の比較を行うのであればさほど問題にならないが、propensity score を用いた解析を行おうとするのであれば大きな問題になる）。

現在の試験実施計画書の内容では対照選択の方法が曖昧であるために、ヒストリカルコントロールを選択する際にマッチングを取った結果として（全症例が以下のようなパターンになるという意味ではなく、集団全体の傾向として）「メトトレキサート」vs「メトトレキサート+併用薬+HCQ」や「メトトレキサート+併用薬」vs「メトトレキサート+HCQ」のような比較となってしまうことが起こり得る。言い替えると、各薬剤の治療効果が同等であったとしても、対照の選択の仕方・プロペンシティスコアの算出を行う集団の規定方法によって（特に治療経過と共に変化する情報である DAS28 等について、一連の治療経過のどのタイミングの情報を用いるかによって）、DAS28 等をそろえることで逆に薬剤の情報がアンバランスになることが生じ得る。

比較を妥当なものとするために／ヒストリカルコントロールの選択を実施可能なものにするために、薬剤に関する条件設定（試験実施計画書 p9）の内容をより具体化し、薬剤の種類を絞る、薬剤の使用状況をより具体的に絞り込み、どのタイミングでの DAS28 等の情報を用いるのかを明確にする、などが必要と考える。詳細かつ妥当な条件設定を行うこと。

#### 【回答】

薬剤に関する対照選択の条件として、上述のように propensity score 算出の際に、使用 DMARDs の個数を追加致します。

DAS28 の非寛解の判定のタイミングは、過去のランダム化比較試験で頻用される基準を参考に、治療を開始して 3 ヶ月以上、同一用量で 4 週以上経過している場合、と設定することで HCQ 群とヒストリカルコントロール群との比較可能性が保たれると考えます。したがって、選択基準を①予後不良因子ありメトトレキサートを 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週以上同一用量で使用しているが非寛解(DAS28  $\geq$  2.6)②抗リウマチ薬 2 剤以上の使用歴があり、現治療薬を 3 ヶ月以上、少なくとも 4 週間以上同一用量で使用しているが非寛解(DAS28  $\geq$  2.6)、と変更いたしました。また、ヒストリカルコントロールの DAS28 のベースラインは治療期間の中で最初に非寛解と判断された時点と設定いたしました。

予備的検討で、約 1000 名のレジストリ中、24 週間同一薬剤で治療されていてベースラインと 24 週時のデータが揃っている患者が 400 名程度存在することを確認しています。

3. 前項の指摘とも関連するが、propensity score を算出するためには「既存治療+HCQ」を受けている集団と「既存治療」を受けている集団を用意する必要がある。

「1000 例規模のレジストリ」から「同一薬剤の治療で 32 週間（略）経過を観察できた全症例」を抽出し、propensity score を用いて対照患者を選択する旨の規定はあり（試験実施計画書 p12）、また、事前照会の回答によって propensity score の「計算方法」は提示されたが、具体的に誰のデータを使って propensity score を算出するのかは明らかにされていない（具体的な患者名を特定すべきという意味ではなく、どのような条件 [背景因子の条件に加え、DAS28 等の値の条件、及び選択に用いる DAS28 等が治療経過のどのタイミングの情報であるかの条件] を満たす患者を対象とするのかを明らかにすべきとの主旨である）。この点を明らかにすること。

補足として、約 1000 例の診療科のレジストリの中に、明らかに HCQ を投与しないような患者がいるとすれば、そのような患者を含めて propensity score を算出するのは不適切である旨申し添える。

#### 【回答】

上述のように DAS28 の非寛解の判定のタイミングを、過去のランダム化比較試験を参考に、治療を開始して 3 ヶ月以上、同一用量で 4 週以上経過している場合とすることで、HCQ 群とヒストリカルコントロール群との比較可能性が保たれると考え選択基準を変更いたしました。また、ヒストリカルコントロールのベースラインを治療開始 3 ヶ月以上、同一用量で 4 週以上経過し治療期間の中で最初に非寛解となった時点と設定いたしました。予備的検討で、約 1000 名のレジストリ中、24 週間同一薬剤で治療されていてベースラインと 24 週時のデータが揃っている患者が 400 名程度存在することを確認しています。

HCQ の適応となる患者については、網膜症以外には特殊な場合を除き禁忌はほとんどなく、肝障害や腎障害、高齢者でも安全に使用できるとされており、HCQ を明らかに投与しない患者は存在したとしても極めて少数と考えられます。

4. その他、補償について記載不備や文書間で不整合があるので確認されたい。

「新旧対照表 先進医療実施届出書（ヒドロキシクロロキン）20160726.doc」によると、届出書 12 ページ「健康被害が治験によって発生した合理的な可能性があり、因果関係が否定されない場合には加入した保険により補償を行う。」との変更案が提示されているが、まず、本研究は「治験」では無いので修正を要する。

また、届出書本体には以下のような記載がなされており、新旧対照表の変更

前・変更後のいずれの記載とも異なる。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、臨床研究に起因する死亡又は重度障害について救済を行うための補償金支払いを、保険加入によって行う。」形式的な不整合では無く、内容にも差違があるので整合性を取る必要があり、試験実施計画書にも当該内容の追記を行うこと。

**【回答】**

申し訳ありません。届出書本体の記載が正しく新旧対照表を修正し、試験計画書に追記を行いました。

以上