

先進医療Bの継続の可否に係る審議結果の報告について

【申請医療機関】

慶應義塾大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B67

ヒドロキシクロロキン療法

【適応症】

関節リウマチ（既存の合成抗リウマチ薬による治療でDAS28が二・六未満を達成できないものに限る。）

【研究の概要】

1. 表題名

先進医療：ヒドロキシクロロキン療法

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人関節リウマチ(RA)患者におけるヒドロキシクロロキン(HCQ)の有効性、安全性を検証し、その作用機序について検討することである。HCQは海外ではRAに1950年代から頻用されているが、過去に発生した網膜症の懸念から日本における保険承認がされていない。関節所見、血液所見、眼科所見等を判断指標とし総合的に有効性、安全性を評価する。

3. 技術の内容

本研究では、慶應義塾大学病院リウマチ内科外来通院中または入院中で、生物学的製剤治療の適応となりうる既存DMARD治療で寛解非達成患者を対象とし、ヒドロキシクロロキンの内服を追加併用し、24週時有効性、安全性を当院におけるヒストリカルコントロールと比較検討する。投与量は、日本人の体格とSLEにおける承認用量を勘案して、欧米での添付文書上の用量400-600mg/日よりも減量し、200-400mg/日と設定することで網膜症をはじめとする副作用回避に配慮する。

ヒストリカルコントロールは、全てヒドロキシクロロキン内服群と同様に、同じ母集団である慶應義塾大学病院リウマチ内科外来通院中または入院中の関節リウマチ患者の中から、同じ選択基準・除外基準で選定する。ヒストリカルコ

ントロールは、慶應義塾大学病院リウマチ内科における 1000 例規模のレジストリにおいて、同一薬剤の治療で 32 週間（HCQ 群の 24 週投与期間および 8 週後観察期間を合わせて 32 週間とする）経過を観察できた全症例から傾向スコアマッチング（propensity score matching）で選択された 60 例とする。ヒストリカルコントロールのベースラインの DAS28 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し、マッチングに用いる傾向スコアは、年齢、性別、罹病期間、疾患活動性（ベースライン DAS28）、MTX 使用の有無、使用 DMARD の個数、血清反応等を因子とする多重ロジスティック回帰モデルを用いて推定する。マッチングは独立した統計家がエンドポイントをブラインドされた状態で行い、最終的なマッチング因子に関しては 50%の症例が登録される前に明記する。

4. 試験のデザイン

第Ⅱ/Ⅲ相試験。オープンラベル・介入試験。

5. 対象

慶應義塾大学病院リウマチ内科通院または入院中の 18 歳以上の関節リウマチ患者で、かつ「6. 選択基準・除外基準」を満たす患者を対象とする。

6. 選択基準・除外基準

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が満 18 歳以上の患者
- 2) 1987 年アメリカリウマチ学会 (ACR) RA 分類基準または 2010 年 ACR/ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) RA 分類基準を満たす患者
- 3) 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) の患者もしくは ② 抗リウマチ薬 (DMARDs) 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) の患者。
- 4) 圧痛、腫脹関節が 1 つずつ以上。
- 5) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られている患者
- 6) 生物学的製剤使用歴の有無は問わない

【除外基準】

- 1) 妊娠を希望している患者。
- 2) HCQ 使用禁忌（網膜症の既往、4-aminoquinoline への過敏症）の患者。
- 3) コントロール不良の糖尿病の患者

- 4) ポルフィリン症の患者
- 5) 乾癬を有する患者
- 6) G6PD 欠損症の患者
- 7) 主治医が不相当と判断した患者.

7. 評価項目

1) 主要評価項目

- ① 24 週時 ACR20 達成率
- ② 網膜症の発生率

2) 副次的評価項目

- ① 4・8・12 週時疾患活動性の ACR20 達成率
- ② 4・8・12・24 週時 ACR50/70 達成率
- ③ 4・8・12・24 週時低疾患活動性 (DAS 28 < 3.2) 達成率
- ④ 4・8・12・24 週時臨床的寛解 (DAS28 < 2.6) 達成率
- ⑤ 4・8・12・24 週時機能的寛解 (HAQ ≤ 0.5) 達成率
- ⑥ 4・8・12・24・週時 modified total Sharp Score 法による構造的寛解 達成率 (TSS ≤ 0.5)
- ⑦ 全経過での網膜症を除く有害事象発生率

3) 探索的評価項目

- ① 4・8・12・24・週時のサイトカイン濃度
- ② 4・8・12・24・週時の細胞サブセット解析

4) 安全性評価項目

- ① バイタルサイン
- ② 臨床検査
- ③ 上記網膜症を含む有害事象

8. 目標被験者数

120 例 (HCQ 群 60 例, ヒストリカルコントロール群 60 例)

【医薬品・医療機器情報】

< 被験薬に関する情報 >

一般名 ヒドロキシクロロキン

商品名 PLAQUENIL® 200mg

製造販売 sanofi

剤形・用量 「PLAQUENIL®200mg」錠剤

適応 4 - アミノキノリン類に属し、主な作用として抗炎症作用、免疫調節作

用、抗マラリア作用を有する。

【実施期間】

患者登録期間 2年，総試験期間 3年

【継続の可否の評価に必要な症例数】

3症例(登録番号 H-介入-001, H-介入-002, H-介入-003)

【継続の可否の評価に必要な評価項目】

安全性評価に関連する以下の項目とする

- ①バイタルサイン
- ②臨床検査
- ③上記網膜症を含む有害事象

<評価方法の概要>

- ・バイタルサインおよび臨床検査値
薬剤内服開始日、開始後4週後に評価した。
- ・有害事象
薬剤内服開始日から4週後にわたり有害事象の発生の有無を観察、4週後に眼科の診察を行い網膜症の発生の有無を評価した。

【継続の可否に係る独立した委員会の審議結果】

試験実施計画書に規定して本研究のために設置した安全性評価委員会において、本研究開始後の最初の3症例の安全性について審議した。
その結果、安全性上の問題は認められないと結論された。

【付記】 先進医療技術審査部会前に 4, 5 例目の投与が行われた事案に関して

<状況>

3 例が 4 週間終了後、試験計画書に沿って 2017 年 4 月 17 日に安全性評価委員会を開催、4 月 18 日に安全性に問題ないという結果通知を得た。その後先進医療技術審査部会に結果を提出、報告後に試験の継続につき承認を得てから 4 例目以降の HCQ 投与を行うべきところ、結果提出前に 4, 5 例目の投与が開始された。

具体的な経緯は以下。

■ HCQ 投与開始済症例について

・ 実施 1～3 例目詳細時系列

平成 28 年	10 月	19 日	届出受理
	11 月	1 日	算定開始
平成 29 年	1 月	18 日	実施 1 例目同意取得
		20 日	実施 2 例目同意取得
	2 月	3 日	実施 3 例目同意取得
		15 日	実施 1 例目 HCQ 投与開始
	3 月	3 日	実施 2、3 例目 HCQ 投与開始
		11 日	実施 1 例目 4 週評価
		31 日	実施 2、3 例目 4 週評価

・ 3 例目終了後効果安全性評価委員会開催時期、結果通知日

平成 29 年	4 月	17 日	安全性評価委員会開催
		18 日	安全性評価委員会結果通知

・ 実施 4 例目詳細時系列

平成 29 年	3 月	10 日	説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）
	4 月	22 日	投与開始

・ 実施 5 例目詳細時系列

平成 29 年	3 月	13 日	説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）
	4 月	24 日	投与開始

■同意取得のみ、HCQ 投与開始前症例について

・ 6 例目詳細時系列

平成 29 年 2 月 6 日 説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）

3 月 27 日 ご本人の希望により同意撤回

・ 7 例目詳細時系列

平成 29 年 2 月 10 日 説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）

・ 8 例目詳細時系列

平成 29 年 2 月 22 日 説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）

・ 9 例目詳細時系列

平成 29 年 4 月 12 日 説明、同意取得（HCQ の投与が可能であるかは安全性評価委員会の結果によることも同時に説明）

< 判明後対応 >

平成 29 年 5 月 10 日 18 時過ぎ
医事統括室でのレセプト提出後の作業にて、HCQ 投与症例が 3 例を超えていることに気づき、研究者に電話連絡した。
先進医療技術審査部会に安全性評価委員会の結果が未提出であることが判明。
直ちに、新規患者登録を中断することを研究分担者に通知。

11 日 厚生労働省に状況報告。
4、5 例目の患者に連絡。現時点で有害事象がないことを確認した。また、経緯を説明し謝罪した。ヒドロキシクロロキン投与継続または中止におけるリスクベネフィットを説明した上で、両名とも内服継続を希望されたことから現時点では投与を継続した。

安全性評価委員会に、経緯及び 4、5 例目について有害事象が認められていないこと、リスクベネフィットを説明したところ患者は内服継続を希望されていることを報告。

- 12 日 安全性評価委員会開催。実施 1、2、3 例目の 8 週後までに網膜症を含む有害事象がないこと、実施 4 例目は 3 週、実施 5 例目は 2 週経過しているが網膜症を疑う症状はなくその他有害事象も認めていないこと、内服継続の患者希望があることが報告された。安全性委員会が安全性には問題ないことを確認し、新規登録中断のまま試験自体の続行及び実施 4、5 例目投与は継続可とし、その後は先進医療技術審査部会の審議結果に従うこととするとの見解を得た。先進医療技術審査部会の承認を待たず同意を取得（HCQ 未投与）した 7 例目、8 例目、9 例目の患者に電話連絡、経緯を説明し謝罪した。

<原因>

研究者は、先進医療技術審査部会への報告と試験の継続に係る承認が、4 例目以降の投与開始に必要であることを失念していた。

<これまでの対応>

- ・当該研究責任者・研究分担者に手順遵守に関して一層の注意喚起を行った。
- ・いわゆる「ゼロ例申請の特例」の取扱について、病院として関係教職員へ周知した。
- ・他にいわゆる「ゼロ例申請の特例」を適用する先進医療については、当該研究の研究責任者に手順遵守に関する注意喚起を行った。

<今後の対応策>

- ・先進医療 B 承認前については、臨床研究推進センターにおいて、事前相談を受ける支援体制を整備している（平成 28 年 12 月 22 日病院診療会議周知）。また、承認後については、いわゆる「ゼロ例申請の特例」を適用した 2 件目の先進医療において、1 症例同意取得ごとに臨床研究推進センターを含めた研究関係者全員に連絡がなされる運用としており、臨床研究推進センタ

一が全面的に支援する体制を整えている。今後行われる、いわゆる「ゼロ例申請の特例」を適用する先進医療については、すべて同様の対応を行い、臨床研究推進センターとの連携を強化、研究者を支援する体制を強化する。