

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 32）

評価委員 主担当： 一色
副担当： 柴田 技術専門委員： 一

先進医療 の名称	ヒドロキシクロロキン療法
申請医療 機関	慶應義塾大学病院
医療技術 の概要	<p>関節リウマチは破壊性関節炎を特徴とする自己免疫疾患である。現在の治療目標は寛解であるが、抗リウマチ薬治療でも約30%は寛解を達成することができず、また、有効性の高い薬剤は高額で経済的な理由から使用できず寛解に至らない患者も多い。本先進医療技術は、抗リウマチ薬抵抗性の関節リウマチ患者を対象として、24週間ヒドロキシクロロキン（HCQ） 200-400mg/日を内服する治療法であり、既存レジストリから傾向スコアマッチングによって抽出されたヒストリカルコントロール群と比較検討し、有効性と安全性を検証する。</p> <p>○主要評価項目： 24週時ACR20 改善率</p> <p>○副次評価項目： 1) 4・8・12・24週時疾患活動性のカテゴリの一段階以上改善する達成率 2) 4・8・12・24週時低疾患活動性(DAS28\leq3. 2) 達成率 3) 4・8・12・24週時臨床的寛解(DAS28$<$2. 6) 達成率 4) 4・8・12・24週時機能的寛解(HAQ\leq0. 5) 達成率 5) 24週時modified total Sharp Score法による構造的寛解(ΔmTSS\leq0. 5) 達成率 6) 4・8・12週時ACR20および4・8・12・24週時ACR20/50/70達成率</p> <p>○目標症例数： 60例（登録症例数：60例）</p> <p>○試験期間： 2016年11月～2021年8月</p>

医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>本臨床試験に登録された 60 例 (HCQ 群)、及び外部対照となる既存レジストリに登録された 1649 例から抽出されたマッチング候補 276 例より、傾向スコアマッチングで、HCQ 群およびヒストリカルコントロール群各 46 例を抽出して比較した。24 週時 ACR20 改善率は、HCQ 群で 54.4% (25 /46 例、95%CI 39.0-69.1%)、ヒストリカルコントロール群で 28.3% (13/46 例、95%CI 16.0-43.5%) で、群間差 26.1% [95%CI 8.6-43.6%]、P=0.007 (McNemar 検定) と、HCQ 投与群で統計学的有意に高かった。なお、登録され HCQ が投与開始された HCQ 群全 60 例での 24 週時 ACR20 改善率は 45.0% (27/60 例。ただし、欠測の場合は non-responder として集計) であった。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>試験薬内服開始後の有害事象は、60 例中 36 例 (60%、95%CI 46.5-72.4) に 59 件認められた。最多は感染症および寄生虫症で 60 例中 15 例 (25%、95%CI 14.7-37.9) に 21 件認められた。うち 11 件はウイルス性上気道炎、1 件がインフルエンザウイルス A 感染症、3 件が細菌性肺炎でいずれも非重篤で、外来加療で軽快した。その他感染症としては泌尿器感染症を 2 件、皮膚感染症を 4 件認めたがいずれも外来加療で軽快した。次に多いのが胃腸障害で 12 件認められ、下痢 4 件のうち 2 件は本人希望で HCQ 内服中止となった。筋骨格系および結合組織障害 9 件のうち 2 件は原病の増悪で、HCQ 効果不十分の判断で試験を中止し、他治療へ切り替えられた。眼障害は 3 件で、うち内服終了後の白内障手術 1 件は予定手術が短期入院で行われたため、因果関係なしの重篤判定となった。クロロキン網膜症の発生は認めなかった。皮膚および皮下組織障害は 3 件で、うち薬疹 2 件は投与中止となった。神経系障害は 2 件で、うち 1 件は内服終了後の右頭頂葉皮質下出血が因果関係なしの重篤判定となった。他に、呼吸器胸郭および縦隔障害、耳および迷路障害、代謝および栄養障害を各 2 件、腎および尿路障害、血液およびリンパ系障害、良性、悪性および詳細不明の新生物を各 1 件認めた。</p> <p>重篤な有害事象は上記白内障予定手術および右頭頂葉皮質下出血が認められたが、因果関係なしと判定された。安全性解析対象ではないが、試験薬開始前に鼻出血 (軽快後 HCQ 投与施行) および脳梗塞 (HCQ 投与せず同意撤回) を各 1 件認め、同意取得後のため重篤有害事象と</p>
-------------------	---

	<p>して報告されたが、いずれも試験薬および試験手順と因果関係なしと判定された。</p> <p>有害事象または効果不十分による中止は 60 例中 7 例 (11. 7%、95%CI 2. 8-22. 6) で、上記の下痢 2 件 (因果関係あり)、薬疹 2 件 (因果関係あり)、原病増悪 2 件 (因果関係なし) の他、振戦 1 件 (因果関係否定できず) が認められた。</p> <p>○結論：</p> <p>抗リウマチ薬抵抗性関節リウマチ患者における HCQ 治療は、ヒストリカルコントロール集団よりも有効性が高く、新たな安全性上懸念される事象は認められなかった。</p>
臨床研究 登録 ID	jRCTs031180050

主担当： 一色構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 厳密な意味での比較試験ではないが、従来の薬物治療（メトトレキサート等）にて寛解が得られなかった症例を対象にヒドロキシクロロキンの有効性が一定程度示されていることから、従来の医療技術よりもやや有効と評価できると判断した。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 有害事象は少なくないが既知のものが主体であり、重篤なものは見られず大きな問題はないものと判断した。	

技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： クロロキン網膜症などの重篤な有害事象に留意しつつ投与することが前提ではあるが、内服薬を用いる治療法であり、当該疾患の専門医あるいはその指導の下であれば実施可能と考えた。	

総合的なコメント欄	盲検化されずヒストリカルコントロールを用いた研究ではあるが、臨床的な有効性が示唆され、安全性についても既知の副作用以外には大きな問題を認めなかったことから、従来の治療に抵抗性を示した患者に対する一定の有用性が示されたものと評価する。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	すでに欧米で承認され、ガイドラインにも記載されている治療法であり、医療経済的にもかなりのメリットが想定されることから、薬事承認に向けて公知申請の資料として一定の価値を有するものとする。
--	--

副担当： 柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>ランダム化比較試験ではないものの、マッチングを取った外部対照（HCQ 非投与例）との比較により HCQ の有効性が示唆されており、既存薬の一部と同程度と解釈出来る可能性がある。ただし、既存薬の中には本剤に優ると期待されるものもあること、本試験は既存薬との相対的な関係性を評価する試験ではないことも加味し、現時点では「E. その他」とした。</p> <p>なお、有効性の主たる解析は適切に行われているが、HCQ が投与開始された全例を分母とした評価では無いことから、本剤投与に伴い期待される効果の大きさを直接示すものではないことには注意が必要である。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>短期間の投与・少数例での評価には留まるが、本試験の範囲内ではクロロキン網膜症は観察されておらず、他の事象も含め、当初の想定の範囲内の結果が得られている。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>有効性が示唆されていること、短期間・少数例の検討の範囲では大きな問題が見られていないことから、一定の成熟度にあると解釈しているが、他剤との相対的關係や長期に投与した場合のクロロキン網膜症に対するリスク等を十分に把握した上で投与されるべき状況と考える。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： ヒドロキシクロロキン療法

2022年 1月19日

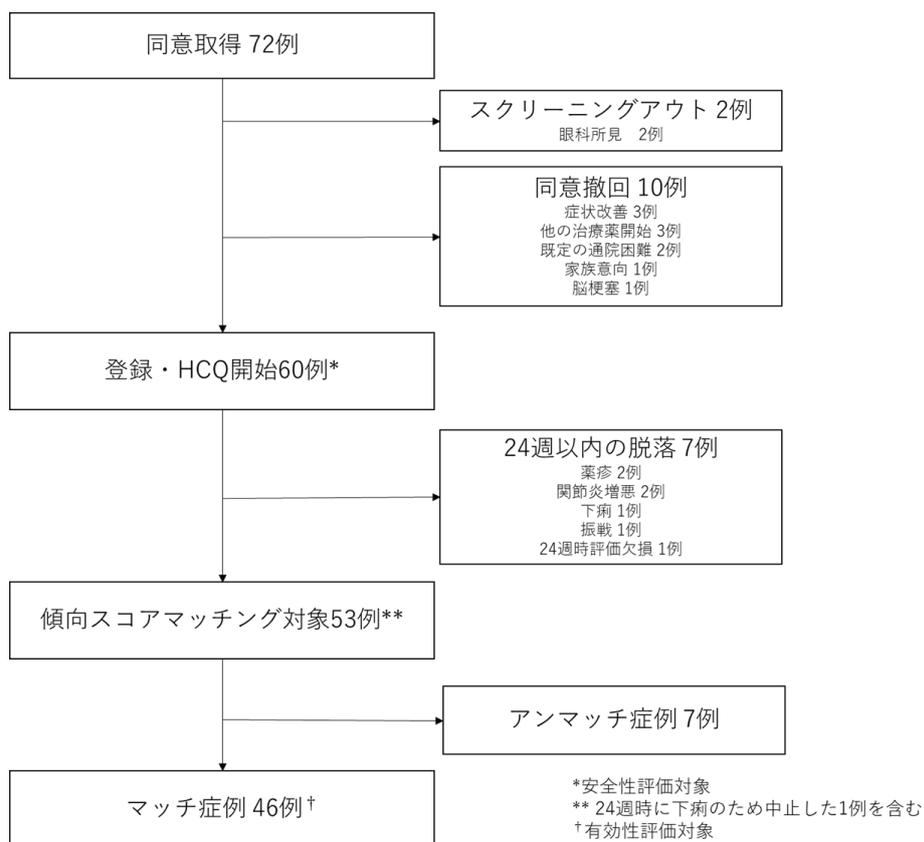
(所属・氏名) 慶應義塾大学病院 リウマチ・膠原病内科 金子祐子

1. 提示されている主たる解析結果の提示方法は適切と考えるが、結果を考察するために以下についてデータ及び申請医療機関側の見解を提示して頂きたい。
- ・ HCQ 群の登録例のうち、有効性の解析対象 53 例、あるいはマッチングされた 46 例に含まれなかった患者の除外理由が明確になるよう CONSORT ダイアグラム等を提示して頂きたい（投与例ではなく本試験に登録された症例数を明示するところから解析対象患者の絞り込みを明示すること）。
 - ・ 対照群との比較という観点では主たる解析結果から評価が可能であるが、ITT の考え方にに基づき HCQ 投与に伴い期待される治療効果を上記登録例全例・投与例 60 例・解析対象（マッチング候補）53 例で提示して頂きたい。
 - ・ 今回の結果を踏まえ、直接比較は困難ではあるが、既存の他剤と比較した本剤の有効性について考察し、臨床現場における本剤の位置づけについて見解を提示して頂きたい。

【回答】

- ・ HCQ 群の登録例のうち、有効性の解析対象 53 例、あるいはマッチングされた 46 例に含まれなかった患者の除外理由が明確になるよう CONSORT ダイアグラム等を提示して頂きたい（投与例ではなく本試験に登録された症例数を明示するところから解析対象患者の絞り込みを明示すること）。

ご指導ありがとうございます。同意取得症例 72 例からマッチング症例 46 例抽出までの CONSORT ダイアグラムを提示致します。本試験では、スクリーニング結果を確認後、登録・HCQ 投与開始する手順であり、登録例は投与例と同一です。症例数は、同意取得症例 72 例、登録・HCQ 投与症例 60 例、傾向スコアマッチング対象例 53 例、マッチ症例 46 例となります。図 2 として総括報告書に追記致しました。どうぞよろしくお願い申し上げます。



- ・ 対照群との比較という観点では主たる解析結果から評価が可能であるが、ITT の考え方にに基づき HCQ 投与に伴い期待される治療効果を上記登録例全例・投与例 60 例・解析対象（マッチング候補）53 例で提示して頂きたい。

前述致しましたように本試験における患者フローは、登録・HCQ 開始 60 例(=安全性解析対象)、傾向スコアマッチング対象 53 例、マッチ 46 例(=有効性解析対象)となっております。11.4 に参考として提示しておりました HCQ 投与 60 例の有効性解析結果に加え、マッチング対象 53 例の有効性解析結果を、患者背景とともにそれぞれ表 20・表 21 として総括報告書に追記致しました。どうぞよろしくお願い申し上げます。

- ・ 今回の結果を踏まえ、直接比較は困難ではあるが、既存の他剤と比較した本剤の有効性について考察し、臨床現場における本剤の位置づけについて見解を提示して頂きたい。

関節リウマチにおける薬物療法は、寛解（状況により代替として低疾患活動性）を目標として、フェーズ1：従来型合成抗リウマチ薬、フェーズ2：生物学的抗リウマチ薬 または分子標的合成抗リウマチ薬（現在は JAK 阻害薬を指します）を追加、フェーズ3：生物学的抗リウマチ薬または分子標的合成抗リウマチ薬を変更、のアルゴリズムで治療することが推奨されており[1]、ヒドロキシクロロキン(HCQ) は従来型合成抗リウマチ薬のひとつとなります。

生物学的抗リウマチ薬の日本人を対象とした臨床試験結果で ACR20 改善率はおよそ 40–80%程度、市販後調査では 20–45%程度と報告されており[2]、HCQ の有効性は生物学的抗リウマチ薬およびそれらと同等の有効性を有するとされる分子標的合成抗リウマチ薬に匹敵するものではないと考えられます。一方で、日本で汎用される従来型合成抗リウマチ薬であるタクロリムスおよびイグラチモドの市販後調査では、24 週時寛解達成率がタクロリムス 16.5%、イグラチモド 39.8%と報告されており[3, 4]、直接比較はできないものの本試験で得られた結果から HCQ は同等に近い有効性が認められる可能性があります。

生物学的抗リウマチ薬の臨床試験または市販後調査で、重症副作用がおよそ 6%程度、肺炎が 2%程度、重篤感染症が 100 人年あたり 6 程度、タクロリムスおよびイグラチモドの市販後調査ではタクロリムスの肺炎が 0.6%、イグラチモドの重篤副作用が 3.2%、肺炎が 0.4%と報告されております。患者背景や観察期間などが異なり直接比較はできませんが、本試験結果と照らし合わせると HCQ は感染症のリスクが低い可能性があります。

以上から、HCQ は従来型合成抗リウマチ薬のひとつとして有用性があると考えられます。臨床現場における位置づけとしては、日本リウマチ学会ガイドラインや欧州リウマチ学会推奨を踏まえ、第一選択薬であるメトトレキサート(MTX) が効果不十分症例で生物学的抗リウマチ薬や分子標的合成抗リウマチ薬開始前に追加併用、予後不良因子を有さない症例への追加併用、MTX 禁忌症例または年齢、腎機能、肺合併症などから MTX 以外の従来型合成抗リウマチ薬が検討される症例への使用などがあたると考察致します。

1. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社. 2021
2. Tsutomu Takeuchi, et al. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:644-652
3. Tsutomu Takeuchi, et al. Safety and effectiveness of tacrolimus add-on therapy for rheumatoid arthritis patients without an adequate response to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): Post-marketing surveillance in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018;28:48-57

4. Tsuneyo Mimori, et al. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying anti-rheumatic drug for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan. Mod Rheumatol. 2017;27:755-765

2. 外部対照群について、今回の検討においてマッチング候補になった 276 例が抽出されるもととなった、レジストリ登録総数を提示して頂きたい。

【回答】

2012年1月1日時点のレジストリ登録数 1649 例からの候補 276 例です。総括報告書に追記致しました。どうぞよろしくお願い申し上げます。

以上

ヒドロキシクロロキンの有効性及び安全性証明

対象患者

3ヶ月以上(4週以上は同一用量)の①もしくは②+DAS28 \geq 2.6+腫脹、圧痛関節がそれぞれ1つ以上

- ①メトトレキサート内服中で予後不良因子(RF/抗CCP抗体陽性、骨びらんあり、高疾患活動性)
- ②抗リウマチ薬2剤以上内服歴

Primary endpoint

24週時ACR20改善達成率



ヒストリカルコントロール 24週間データ
(慶應の既存データの中から、年齢、性別、罹病期間、
DAS28による疾患活動性、MTX使用の有無、使用
DMRDsの個数、血清反応等をマッチ)
(N=60)