

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 (経過報告)

【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) での患者もしくは 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 \leq 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 \leq 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。

<同意から登録までの流れ>

プロトコール上の登録の手順は次のとおりとなっている。

以下プロトコールより抜粋：

6. 登録

6.1 登録の手順

- 1)研究責任者等は被験者候補の患者が適格基準を全てみだし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。
- 2)「症例登録票」に必要事項を全て記入し研究事務局に登録する。
- 3)研究事務局が登録確認後、登録番号を記載した「症例登録票」を研究責任者へ渡す。
- 4)研究責任者等は「症例登録票」に記載された登録番号、薬剤投与量を確認する。研究責任者等は「症例登録票」を保管する。
- 5)被験者に薬剤を提供し、試験治療を開始する。

6.1.1 登録に関する注意事項

- 1)「症例登録票」に記載の不備がある場合、全ての項目が満たされるまで登録は実行されない。
- 2) 登録番号の通知は、研究事務局による「症例登録票」の内容確認が完了するまでは行われない。
- 3) 一旦登録された患者は、いかなる理由によっても登録取り消し（データベースからの抹消）

はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。

4) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

本記載に従い、実際の手順は次の通りである。

- ・ 同意取得後投与開始予定日までは適格性確認期間とする。
- ・ 研究責任者等は被験者が投与開始予定日に受診した際に、適格性の最終確認を行い、登録表をチェックして事務局に提出する。
- ・ 事務局が登録票を確認した後、登録完了とする。
- ・ 研究責任者等は登録完了を確認した後、試験薬処方、投与開始とする。

以上に従い、現在は、同意取得 9 例中 5 例が登録され内服中、1 例は適格性判断および登録前に同意撤回、3 例は同意取得・未登録という状況にある。

<本事案が生じた原因について>

先行 3 例に対する 4 週間の治療期間が終了した時点で先進医療技術審査部会へ報告し試験継続に係る継続判定を受ける手続きを確実にを行うための院内の連携・情報伝達・予防体制に不備があり、3 例で確実に止まる機能・組織的な体制が十分でなかったことが原因と考える。

- 1) 厚生労働省からの指示を受けて先進医療実施届出書に追記した「先進医療技術審査部会による継続判定」に関する記載を、当該医療に関する臨床研究の実施計画書に追記されなかったため、研究遂行における手順から漏れた。
- 2) 臨床研究推進センターは、先進医療の申請前に、必ず研究者との事前相談を行うこととしているが、当該先進医療の計画時においては、そのステップが明確ではなかった（平成 28 年 12 月 20 日付周知済み）。
- 3) 厚生労働省に提出した届出書と実施計画書の確認が倫理委員会で行われることなく、両者不整合が関係者に認識されなかった。
- 4) 3 例が登録され安全性評価委員会が終了した時点で、研究者が医事統括室に連絡し先進医療技術審査部会に報告することになっていたが、実施計画書への記載及び手順書がなく、書面により関係者が確認できる体制になかった。
- 5) 限られた研究者のみが症例登録状況を把握・管理していたため、研究者が医事統括室への報告を失念した際に、関係者による事態把握に遅れがあった。
- 6) 薬剤部における先進医療 B に関する医薬品管理が、通常の臨床研究と同様であったため、本来処方されるべきではない 4 例目・5 例目に対する試験薬が、研究者の指示通りに処方・調剤された。

＜再発防止策＞

今後二度とこのような問題事象が生じることが無いよう、上記問題点詳細をふまえ、以下のとおり臨床研究の実施に対して管理・支援を行う体制とした。

■ 本事案発生後にこれまでに実施した対応策

1) 情報共有および注意喚起

1. 先進医療を含む厚生労働省からの指示等に関する情報周知徹底

いわゆる「ゼロ例申請の特例」の取扱を含め、先進医療に関する規則及び厚生労働省からの指示等に関する情報は、先進医療に関する届出を担当する者と研究者のみならず、臨床研究推進センター事務部門に連絡し、臨床研究に関わる教職員に周知する体制とした。

2. 「ゼロ例申請の特例」適用研究責任者への直接注意喚起

当院で実施しているいわゆる「ゼロ例申請の特例」が適用されている他の先進医療については、当該臨床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。

2) チェック機能強化

1. 倫理委員会への先進医療届出書提出義務化

本事案について倫理委員会に報告し、今後、先進医療を予定する研究計画については、申請者に、先進医療実施届出書の添付を求めた上で倫理委員会において確認することとした。

2. リサーチマネージャー設置

診療科各部門に研究の進捗管理等を行うリサーチマネージャーを新たに配置し、先進医療の情報を含め、周知するとともに、実施計画書の内容との適合を確認する体制を整えることとした（リサーチマネージャーの配置は平成 29 年 6 月 1 日施行）。

3. 症例登録通知体制整備

当院で実施しているいわゆる「ゼロ例申請の特例」が適用されている他の先進医療については、症例登録が行われた場合、当該臨床研究の全ての関係者にメールで通知する体制とし研究の進捗を共有している。

■ 今後予定している対応策

1) 先進医療実施における手続きの明確化

大学病院として、先進医療に関する手続きの手順書を作成し、部署間・研究関係者間の連携・情報伝達を確実なものとする。

2) 多面的予防網の設置

1. 症例登録一元管理システム導入
症例登録を一元管理する症例登録システムを先進医療 B に導入し、目標症例数以上の登録ができない仕組みとする。なお、システムの導入においては、電子カルテとの連携も検討する。
 2. 症例登録情報共有
症例登録が行われた時は、上記一元管理症例登録システムにより自動で関係者にメール通知し、また同システムで、研究者および関係者が症例登録にかかる進捗状況をいつでも確認できる体制とする。
 3. 試験薬管理体制の強化
医薬品が関与する先進医療 B について、薬剤部が医薬品の管理・調製・調剤を行う場合、薬剤部とプロトコール等の情報を共有して手順書を作成し、これに基づく処方・調剤段階でのチェック体制を整える。
 4. 倫理委員会との連携強化
先進医療として申請する候補を選定する委員会の委員に、倫理委員会委員を含める体制に改め、先進医療と倫理委員会の連携を強化する。現在、人選中である。
- 3) 実施中先進医療に対する一斉点検
- 当院で実施している先進医療 B について、関連書類と実施計画書の整合性および実施症例の状況確認を含めた一斉点検を行う。なお、一斉点検について、研究責任者・実務責任者に対し、5月30日に説明会を行い、現在、実施中である。