

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 宮坂 信之 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>ただし、日本人患者における網膜症発症リスクに関する安全性データが十分に揃うことが前提である。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: すでに欧米では関節リウマチ診療ガイドラインに基本的な治療薬の一つとして取り上げられている。しかし、我が国ではクロロキンによる網膜症が起こったことから、より慎重な対応が必要である。ただし、クロロキンに比較してヒドロキシクロロキンの方が網膜症頻度ははるかに少なく、一般には用量依存性であることから、慎重な眼科的モニタリングを行うことにより安全性の確保は十分に可能とも思われる。

「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
(整理番号 B069)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

慶應義塾大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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
適応症：関節リウマチ
内容： (先進性) 関節リウマチ治療は、近年生物学的製剤の開発により著しく進歩したが、高額な薬剤費ため患者本人および医療経済に与える影響は大きい。ヒドロキシクロロキンは欧米やアジア諸国で汎用される標準的抗リウマチ薬であり、特にその高い安全性と有効性は証明されている。特にメトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの3剤併用療法は、生物学的製剤使用との非劣性が示されており、最新の欧州・米国治療ガイドラインに採択されている。 (概要) ヒドロキシクロロキンはもともと抗マラリア薬として開発されたが、1950年代から膠原病や関節リウマチに対して、本邦を除く諸外国では標準的治療薬として汎用される極めて有効性・安全性の高い薬剤である。メトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの併用療法は生物学的製剤に匹敵する高い治療効果が大規模臨床試験で報告されていること、高額な生物学的製剤と比して約10分の1程度の安価であることから、患者面からも医療経済面からも必要性は高い。特に日本の現状では、既存の抗リウマチ薬で効果がない場合生物学的製剤が適応となるが、経済的な理由で治療を断念する患者も多く、ヒドロキシクロロキンの追加、併用は生物学的製剤導入前の有用な治療となりうる。 本試験は、慶應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。

(効果)

ヒドロキシクロロキンは、欧米を中心とした過去の無作為化二重盲検臨床試験でプラセボに対する優位性や用量依存性の有効性増加が示されている。現在の関節リウマチ評価法が確立される以前の試験であるが、関節インデックスや疼痛、身体機能が、12-16週時からプラセボと有意差を認めることが報告されており、関節リウマチに対して有効性が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 285,694 円である。

先進医療に係る費用は136,794円で、このうち企業負担は134,964円となり、よって患者負担額は1,830円である。

申請医療機関	慶應義塾大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療合同会議および先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成28年8月4日（木） 16:01～16:43

(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))

(2)議事概要

慶應義塾大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性、社会的妥当性・普及性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、先進医療技術審査部会にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 先進医療合同会議資料 別紙1 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B069に対する先進医療合同会議における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成28年8月25日（木） 16:00～17:40

（第46回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

慶應義塾大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙3）第46回先進医療技術審査部会資料1－2 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

慶應義塾大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 097)

評価委員 主担当：藤原
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：一

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>本試験は、慶應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。</p> <p>主要評価項目は、24 週時 ACR20 達成率、網膜症の発生率とする。副次評価項目は4・8・12 週時の、疾患活動性のACR20 達成率、ACR50/70 達成率、低疾患活動性 (DAS 28 < 3.2)達成率、臨床的寛解 (DAS28 < 2.6)達成率、機能的寛解 (HAQ ≤ 0.5)達成率、及び modified total Sharp Score 法による構造的寛解達成率(TSS ≤ 0.5)、全経過での網膜症を除く有害事象発生率とする。探索的評価項目は、4・8・12・24 週時の、サイトカイン濃度及び細胞サブセット解析とする。</p> <p>試験実施期間は3年間、登録症例数は120例(HCQ 群 60例, ヒストリカルコントロール群 60例)を予定する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
ヒドロキシクロロキンについては、欧米にて関節リウマチに関する薬事承認があり医療技術の有用性はあると考えられるが、我が国における使用経験はないと申請者らの回答では述べられている。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明同意文書については、別紙の指摘をし、適切に修正された。観察群・介入群ともに説明内容は適切と考える。補償内容は、補償保険の内容が確定されていないが、「研究に起因する死亡又は重度障害について、医薬品副作用被害救済制度の認定基準に従って後遺障害補償保険金をお支払いします。」とされており、（この条件を満たす補償保険に加入できるのであれば）適切である。患者相談等の対応についても、病院の患者相談窓口が追加され、適切に説明されている。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>今回の研究デザインに対する申請者の検討内容は不十分であり、現在の試験実施計画書の内容では、適切に、かつ、申請者の意図している通りに、本研究を実施することは困難である。</p> <p>主な理由として、ヒドロキシクロロキン投与対象の選定方法、対照となる患者を既存データベースから選択するための propensity score を算出するためのデータをどのように抽出するのか等、試験実施計画書の記載内容が具体性を欠き、不十分であることが挙げられる。</p>	

その他、単施設で実施する研究であるにもかかわらず申請医療機関以外の施設が行うアクションが規定されている、モニタリングの内容・実施方法について試験実施計画書内に齟齬があるなど、試験実施計画書に不整合・具体的な実施方法が特定できずにその妥当性が判断出来ない部分があった。ただしこれらについては事前の照会に対する回答でおおむね修正がなされている。

以下に検討を要する点のうち主なものを挙げる。

①申請者は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」旨の説明では不十分で、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、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、と言った点の確認も必要である。

もう一点、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「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。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）が必要なのではないか、との主旨の指摘である。

②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。念のために補足しておくが、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。

③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」では無いので要修正。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が必要である。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	120例(HCQ群60例、 ヒストリカルコントロール群60例)	予定試験期間	3年間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） 試験デザインについて、申請者と審査委員とのあいだの短期間のやりとりでは解決できない問題が残っている。				

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答 1

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7月5日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部リウマチ内科・竹内勤

1. 本件は被験者側盲検のデザインではなく、介入群と観察群は当初から分けられています。説明文書で両方の説明をするのは被験者の混乱を招くと思いますので、両群ごとに説明文書を分けることをご検討ください。

【回答】

両群ごとに説明文書を分けるように変更いたしました。

2. 本人同意が原則のようですが、場合によると代諾もありうるようです（計画書 14.2.2）。本人がインフォームド・コンセントを与える能力を欠く場合、指針に従えば、「当該者を研究対象者とすることが必要な理由」が必要となりますので、この理由を追記してください。

また、本人が高齢な場合には同居の親族か直近の親戚にも説明する、とありますが、これは、本人に能力があることを前提にした補足のためのものであると理解してよろしいでしょうか。

【回答】

「当該者を研究対象者とすることが必要な理由」を計画書に追記いたしました。本人が高齢の場合の同居の親族か直近の親戚への説明に関しては、ご指摘通り本人に能力があった上での補足のための説明として記載しております。こども詳述しました。

3. 補償保険については、先進医療実施届出書では「有（予定）」とされており、説明文書では「状況によっては補償がなされる場合もあります」とありますが、詳細をご教示ください。また、説明文書にも記載してください。

【回答】

「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を行います。プロトコールが確定したところで、保険加入を予定します。その旨説明文書にも記載致しました。

4. 研究費および実薬提供があるとのことですので、説明文書の11に記載してください。

また、人件費については患者負担がある(1,830円)とのことですので、これも記載してください。

【回答】

記載いたしました。

5. 説明文書の12の問い合わせ先に、医師以外(例えば病院の患者相談窓口)を追加することをご検討ください。

【回答】

慶應義塾大学病院患者サポートセンターを追加いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答 2

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7月27日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部リウマチ内科・竹内勤

1. 「薬事承認申請までのロードマップ」をみると、欧米で、本剤について関節リウマチの効能があり欧米のガイドラインにも記載があるとされているので、国内での使用経験が、学術雑誌や学会等である程度されているようなら先進医療Bの実施などせず、「医療上の必要性の高い未承認薬/適応外薬検討会議」に学会が要望書を出せば、「医療上の必要性が高い」と判定され公知申請を企業がすることになると思う。なぜ、わざわざ先進医療Bを実施する必要性があるのか、その実施意義を教えてください。

【回答】

国内の関節リウマチに対する使用は現在に至るまで報告されておらず、今回先進医療Bを実施しデータを蓄積することが、公知申請を含めた本剤の適応拡大につながると考えております。2015年7月にSLEに対するヒドロキシクロロキンの保険適応が承認されてから現在に至るまで医学中央雑誌とpubmedの論文検索を行いました。本邦での関節リウマチに対するヒドロキシクロロキンを使用した報告は存在しませんでした。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 3

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7月27日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部リウマチ内科・竹内勤

1. 研究実施計画書 2.1.4 で RA に対する標準治療の概論が述べられているが、本試験の適格規準を満たす患者集団での治療選択方針を明確にする必要がある。軽症例や難治例など、様々な条件の患者に対する薬剤選択方針が解説されているが、これらは全て本試験の適格規準を満たす患者集団に含まれる可能性のある症例なのか？ もし違うのであれば、本試験の適格規準を満たす集団での薬剤選択方針を別立てで明示すること。

【回答】

想定している本剤による治療の対象を鑑み、軽症例、難治例含めた標準治療に不応症例は、本試験の適格基準を満たす患者集団に含まれる可能性があります。2 群間の比較においては、マッチングの際に重症度を因子とし群間の比較可能性を保証する計画です。現行のガイドラインでは、禁忌がない限り第一選択薬としてメトトレキサートを使用し、メトトレキサートが禁忌の場合には他の抗リウマチ薬を第一選択薬としますが、その際に用いる治療薬の種類に関して明確な優先順位はなく、治療不応の際は 3-6 か月を目安に他剤に変更または追加することになっています。選択基準 3)-①②は、標準治療不応例の患者の大部分が満たす集団となります。

2. 前項を踏まえ、本試験の対照群として選択する患者に対して使用薬剤の条件を付す必要は無いのか、申請者の見解を説明されたい。その際、本臨床試験を仮にランダム化比較試験で行うとするならば、既存治療群 vs 既存治療+HCQ 群の比較を行うことになると解釈しているが（このように解釈したのは、研究実施計画書 0.1 に「ヒドロキシクロロキン(200-400mg/日)追加併用」と記されているため。以下、本研究の対照群を「既存治療群」、試験治療群を「既存治療+HCQ 群」と記すが、もしその認識が間違いであるならば指摘されたい）、その場合の既存治療には何が設定されるのが妥当なのかを明らかにすること。マッチングを用いた解析を行うのであれば、本試験を仮にランダム化比較試験で行うと想定した場合の適格規準、治療法等の規定がどのようなものになるかを最初に明確にする必要があるが、研究実施計画書からはそれが読み取れず、

現在の研究実施計画書の規定ではマッチング（あるいは propensity score）を用いた解析が困難になる状況に陥ることが懸念されるための質問である。

【回答】

ご指摘の通り、本試験では、既存治療群 vs 既存治療+HCQ 群の比較を行うこととなりますが、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。前項で申し上げたように関節リウマチ患者はメトトレキサートを中心とした抗リウマチ薬治療を行います。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。メトトレキサート使用の有無については、マッチング因子として組み込む予定です。

3. 研究実施計画書 2.4.3 には「ヒストリカルコントロールを 30%と仮定した。同等性マージンを±13%と設定し、解析の際に、実際のヒストリカルコントロール群の有効性が 17-43%の範囲内であれば妥当と判断する」と記載されているが、本試験では単純なマッチングあるいは propensity score を用いたマッチングをすることになっており、既存治療+HCQ を受けた 60 例の大半が軽症例であった場合、あるいは、その逆であった場合などには 17-43%の範囲を逸脱したとしても、そのことのみをもってヒストリカルコントロールとしての妥当性が否定される訳では無い。どのような意図でこの±13%の同等性マージンなるものを設定したのか、説明を加えること。

【回答】

申請前の技官等とのご相談の中で、ヒストリカルコントロールの妥当性を図るため、あらかじめヒストリカルコントロールの治療反応性が一定の範囲におさまるように同等性マージンを設けることをご助言いただいております。しかし、ご指摘の通り本項目設定の妥当性は低いため、当院の統計の専門家とも相談し削除をさせて頂くこととしました。

4. 対照群の選定方法として研究実施計画書 2.4.3 に「リウマチ内科における 1000 例規模のレジストリから 60 例抽出して、HCQ 介入群と比較検討する。60 例は傾向スコアを用いながらランダムに抽出するため母集団から偏る可能性は低い。抽出後に母集団との乖離を検討し、マッチ項目 3 項目以上で有意に乖離がある際にはマッチングを 1:1 から 1:2 または 1:3 とすることで偏りを解消する」と説明がされているが、この説明には疑問がある。

①まず「既存治療+HCQ」の治療を受ける患者がリウマチ内科を受診する RA 患

者からランダムサンプリングされる訳では無い。また、本臨床試験の適格規準は全 RA 患者を対象としたものではなくその一部である。そのため、「既存治療+HCQ」を受ける患者の背景因子の分布は、1000 例規模のレジストリの患者の背景因子の分布とは乖離する。このような「既存治療+HCQ」群と比較可能となるように選択された対照群（既存治療群）の背景因子が 1000 例のレジストリの患者の背景因子の分布と乖離していた場合に、1000 例のレジストリの患者の背景因子の分布に揃えるように対照群の患者を選択すると、本試験の主目的である「既存治療+HCQ」群と「既存治療」群との比較可能性が損なわれる。なぜ上述のような方策を組み込んだのか、説明されたい。なお、仮に申請者の方針が妥当であったとしても、1:1 マッチングを 1:2、1:3 に変えたとしても、問題解決にはならないことを申し添える。

- ②そもそも本臨床試験でどのように傾向スコアを算出するのか、その方法が不明確である。明らかにする必要がある（これが明らかになっていない段階では、本試験の結果を解析出来ないものと判断せざるを得ない）。

【回答】

- ① 既存治療群、既存治療+HCQ 群ともに同一施設(当院)に通院する患者から選択され、上述の通り大部分の RA 患者が適格基準を満たしますので 2 つの集団間で患者集団が大きく異なることはないと考えます。更に、臨床的に重要な因子を用い推定した傾向スコアでマッチングを行いますので、群間の比較可能性は保たれます。当院通院中の患者に対象がしぼられるため、外的妥当性は limitation となるかと存じます。

1:1 マッチングを 1:2、1:3 に変えるという部分についても、事前のご相談の中で設定された事項でしたが、ご指摘の通りマッチング比変更は問題解決の手段とはならず、削除をさせて頂きたいと存じます。

- ②現時点では、多重ロジスティック回帰モデルを用いて年齢、性別、罹病期間、DAS28 による疾患活動性、MTX 使用の有無、血清反応を因子として傾向スコアを算出することを考えております。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までに統計解析計画書で決定致します。また、実際の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ますので第一種の過誤が増大することはありません。研究代表者と生物統計家の間で 2 群間の背景因子の平均的な差が許容されるものかを検討した後、対照群から選択する患者を固定します。

5. 研究実施計画書 13.3.2 に「1/3 症例が 24 週間経過した時点のデータを用いて、データモニタリング委員会による中間解析および必要症例数の再算定を行

う」とされているが、中間解析時にそれまでに得られたデータから「既存治療」群 vs 「既存治療+HCQ」群の比較を行い、その結果に基づき必要症例数の変更を行うことは、第一種の過誤を増大させるという意味で不適切な方法である。要修正。

【回答】

申し訳ありません。ご指摘の通り不適切な手法であり削除いたします。

6. 対照の選択方法について。研究実施計画書 2.3.2 には「年齢、疾患活動性をマッチさせた」ヒストリカルコントロールとの比較を行う旨記されているが、0.4 には「年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、血清反応などをマッチさせた」との記載がなされている。さらに 2.4.3 には「年齢、性別、罹病期間、DAS28、治療薬、血清反応等から propensity score によるマッチングし」とある。文書中で対照群の選択方針に齟齬があるので、統一すると共に、具体的なマッチング方法をいずれかの章に追加すること。また、中間解析時に対照群のデータを用いるのであれば、どのタイミングでマッチングを行うのかの規定が少なくとも 2 通りなされている必要があるはずである。その際、本試験のコンテキストでどのように propensity score を算出するのか、説明して頂きたい。なお、単純なマッチングを行うのであれば変数は事前に設定出来るはずであり、現時点で変数が定まっていない場合には事前に設定出来ない理由を添えた上で変数の選択方法を記すこと。

【回答】

申し訳ありません、割り付け因子につき齟齬があり統一いたしました。

上述（項目 4）で申しましたように、現時点ではロジスティック回帰モデルを用いて年齢、性別、罹病期間、DAS28 による疾患活動性、MTX 使用の有無、血清反応等につき傾向スコアを算出することを考えておりますが、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までに別途定める統計解析計画書で決定致します。繰り返しになりますが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ます。

7. 本試験が妥当なものとなるか否かは、マッチング（あるいはどのように行うのか研究実施計画書からは読み取れないが propensity score によるマッチング）を行った対照群（既存治療群）と「既存治療+HCQ」群との比較可能性が担保されるか否かにかかっている。対照群のマッチング方法として挙げられている変数を見ると、例えば A 薬で効果不十分であったために何らかの追加治療を求めて HCQ を投与する本試験に参加する患者にマッチングを取られた対照と

なる患者が、A薬で効果不十分であったためにB薬を追加併用した患者である可能性も生じる。その場合「既存治療」 vs 「既存治療+HCQ」の比較を行っているのではなく、「既存治療 A+既存治療 B」 vs 「既存治療 A+HCQ」の比較を行っていることになる。そのような比較を行うことになるが、それでも構わないのか？ これが妥当とは考えがたいが、申請者の見解如何。

【回答】

ヒストリカルコントロールは、すでに慶應内に存在するレジストリから抽出しますが、観察期間である24週間に治療変更が行われた（B薬追加など）症例は除外となりますので、比較は「既存治療」 vs 「既存治療+HCQ」となりません。

8. 前項に加えて、仮に「既存治療 A」と「既存治療 A+HCQ」の比較が出来るように対照が選択できたとしても、既存治療 A が効果不十分であるにもかかわらず既存治療 A のみで治療を継続している患者と、HCQ の追加を試みる患者とでは重症度等で差が生じるのではないか。このような懸念に対し、DAS28 や血清反応の情報のみで比較可能な対照群が設定出来るのか。申請者の見解を提示されたい。

【回答】

DAS28 は血清反応のみならず、関節の圧痛、腫脹、患者評価などを含めた、世界的に妥当性が検証された総合的疾患活動性評価であり、同様の DAS28 をもつ患者群は同様の疾患活動性をもつと考えられます。したがって両群で DAS28 による疾患活動性をマッチさせることで比較可能性は保たれると考えます。

9. 研究実施計画書 7.5.2 に「試験治療中生物学的製剤の投与は行わない（行った場合はプロトコルの逸脱とし、有効性評価対象からは外れる）」と規定されている。試験に登録する前の情報からは生物学的製剤の投与が必要か否かが判断困難であるためにこのような規定が必要となることは理解出来るが、本試験の場合、「既存治療+HCQ」群でのみこのような患者が対象から除外されることになるため（対照群からはこのような治療開始後に生物学的製剤の投与が必要であると判断されるような症例を除外することが出来ないため）、結果として「既存治療+HCQ」に有利な形で比較が行われることになる。そのため、このような患者が多数含まれるようであればこの「既存治療+HCQ」に有利な規定の影響が無視できなくなる。どの程度的人数で生物学的製剤の投与が行われうると考えるのか、申請者の見解を提示されたい。また、そのような症例が登録

されることを回避するために適格規準に条件を追加することが可能なようであれば適格規準を修正する方が良いが、そのような方策は考え得るか、申請者の見解を提示されたい。

【回答】

生物学的製剤の投与が必要性はおもに重症度で判断されますので、前述の通り、DAS28 をマッチングすることにより、比較可能性は保たれると考えております。また、実際に試験期間中の 6 ヶ月の間に増悪し生物学的製剤投与を要するような患者は 60 人のうち 1-2 名程度と考えております。

10. 研究実施計画書 13.1 に「主たる解析と判断基準」というセクションがあるが、主たる解析方法も判断基準も記されていないので解析方法と判断基準を具体的に追記すること。

【回答】

申し訳ありません。必要ない項目なので削除いたしました。

11. モニタリングと監査について、研究実施計画書 15.2 に記載のある「定期モニタリング」はデータセンターによる中央モニタリングについて規定がなされている一方、14.5.1、14.6.1、15.2.5、17.7 の「モニタリング」は文脈から推察するに施設訪問モニタリングを意図した記載のようである。本試験で施設訪問モニタリングを行うのであればその旨明記すること。また、行わないのであれば（15.2.1 に記載のある内容のみであるのならば、15.2.5、17.7 の記載を改めること。またデータセンターについて 17 章に追加すること。

【回答】

申し訳ありません。本試験は施設訪問モニタリングは行いません。それに準じて記載を変更いたしました。また、データセンターにつき記載を追加いたしました。

12. 研究実施計画書 15.2.1 に定期モニタリングの内容として「データセンターにて収集される症例報告書の記載内容に基づいて行う」とされており、そのデータセンターが「定期モニタリング報告書」を作成するよう定められている。一方、15.2.2 には「研究データの原資料確認」が含まれており、施設訪問モニタリングが必要であるように読める。この齟齬を解消すること。

【回答】

申し訳ありません。前項で申したように施設訪問モニタリングは行いませんので、「研究データの原資料確認」を削除いたしました。

13. 研究実施計画書 11.3.3に「施設研究分担者が作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討」との規定があるが、データセンターが作成する定期モニタリングレポートとは別に、施設研究分担者が作成するモニタリングレポートも存在するのか。そうであるならば、その定義を記すこと。

【回答】

申し訳ありません。施設研究分担者が作成するモニタリングレポートは存在しませんので、該当部位を削除いたしました。

14. 研究実施計画書 11.3.2に「効果・安全性評価委員会」、12.2.2に「データモニタリング委員会」、15.2.1に「安全性審査委員」に関する記載があるが、17.4では「安全性評価委員会」のみが記されている。同一組織ならば表記を統一し、異なる組織であるのならば各々17.4に記すこと。また、11.2.1他に「施設研究分担者」「施設研究責任者」「施設コーディネーター」という役割が出てくるが、それぞれ定義が必要。

【回答】

申し訳ありません。ご指摘の通り同一組織であり安全性評価委員会に統一しました。また、本試験は当院の単施設研究を考えており「施設研究分担者」「施設研究責任者」は不適切な表現であり「研究分担者」「研究責任者」と変更、「施設コーディネーター」は不要であり削除いたしました。

15. 研究実施計画書 11.2に「試験急送1次報告書」「試験有害事象/薬物有害反応報告書」を用いるよう定められているが、これらの様式が存在しないようである。要確認。

【回答】

申し訳ありません。添付いたします。

16. 研究実施計画書 13.8「研究事務局（その他の関係者名を列挙）」との記載があるが、編集作業中のメモが残っているものであろうと推察する。改訂時に修正されたい。

【回答】

申し訳ありません、修正いたしました。

17. 研究実施計画書は 35 ページあるが、目次もページ番号もない。実務上支障をきたすので、これらを追加すること。

【回答】

申し訳ありません。追加いたしました。

以上

評価者 構成員: 宮坂 信之 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> ただし、日本人患者における網膜症発症リスクに関する安全性データが十分に揃うことが前提である。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: すでに欧米では関節リウマチ診療ガイドラインに基本的な治療薬の一つとして取り上げられている。しかし、我が国ではクロロキンによる網膜症が起こったことから、より慎重な対応が必要である。ただし、クロロキンに比較してヒドロキシクロロキンの方が網膜症頻度ははるかに少なく、一般には用量依存性であることから、慎重な眼科的モニタリングを行うことで安全性の確保は十分に可能とも思われる。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：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
適応症：関節リウマチ
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>関節リウマチ治療は、近年生物学的製剤の開発により著しく進歩したが、高額な薬剤費ため患者本人および医療経済に与える影響は大きい。ヒドロキシクロロキンは欧米やアジア諸国で汎用される標準的抗リウマチ薬であり、特にその高い安全性と有効性は証明されている。特にメトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの 3 剤併用療法は、生物学的製剤使用との非劣性が示されており、最新の欧州・米国治療ガイドラインに採択されている。</p> <p>(概要)</p> <p>ヒドロキシクロロキンはもともと抗マラリア薬として開発されたが、1950 年代から膠原病や関節リウマチに対して、本邦を除く諸外国では標準的治療薬として汎用される極めて有効性・安全性の高い薬剤である。全身性エリテマトーデスに関しては、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において必要性の高さが評価なされ、企業主導で臨床試験後、2015 年に承認されたが、関節リウマチでは企業主導の開発予定はない。しかしメトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの併用療法は生物学的製剤に匹敵する高い治療効果が大規模臨床試験で報告されていること、高額な生物学的製剤と比して約 10 分の 1 程度の安価であることから、患者面からも医療経済面からも必要性は高い。特に日本の現状では、既存の抗リウマチ薬で効果がない場合生物学的製剤が適応となるが、経済的な理由で治療を断念する患者も多く、ヒドロキシクロロキンの追加、併用は生物学的製剤導入前の有用な治療となりうる。</p> <p>(効果)</p> <p>ヒドロキシクロロキンは、欧米を中心とした過去の無作為化二重盲検臨床試験でプラセボに対する優位性や用量依存性の有効性増加が示されている。現在の関節リウマチ評価法が確立される以前の試験であるが、関節インデックスや疼痛、身体機能が、12-16 週時からプラセボと有意差を認めることが報告されている。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は 285,694 円である。</p> <p>先進医療に係る費用は 136,794 円で、このうち企業負担は 134,964 円となり、よって患者負担額は 1,830 円である。</p>

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

①もしくは② + DAS28 \geq 2.6

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、罹病期間、
疾患カテゴリ、血清反応、前治療薬をマッチ)
(N=60)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ヒドロキシクロロキン（製品名：プラケニル）

先進医療での適応疾患：関節リウマチ

欧米での現状

薬事承認：米国（有，適応有），欧州（有，適応有）

ガイドライン記載：（有）：欧州recommendation：単剤/併用で用いられる。妊娠中にも安全。

米国recommendation：抗リウマチ薬として単剤/併用で用いられる。

進行中の臨床試験（無）

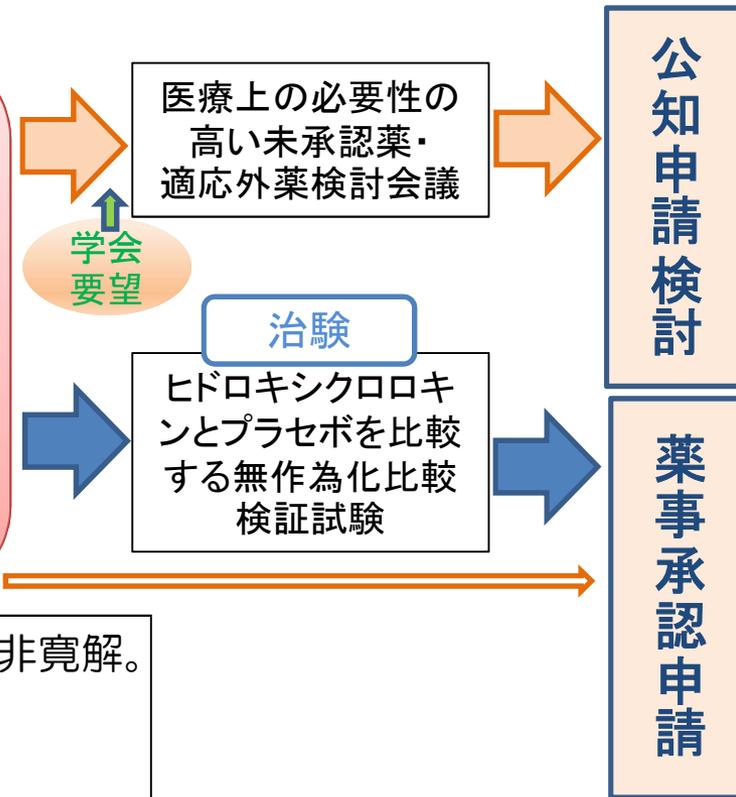
先進医療

- ・ 試験名：既存抗リウマチ薬抵抗性関節リウマチに対するヒドロキシクロロキン併用療法
- ・ 試験デザイン：オープンラベル試験
- ・ 期間：2016年～2019年
- ・ 被験者数：60例
- ・ 主要評価項目：ACR20による有効性
- ・ 副次評価項目：他指標による有効性、安全性

選択基準：関節リウマチの分類基準を満たし、既存治療で非寛解。

除外基準：担当医が不相当と判断した症例

問題となりうる有害事象：網膜症



【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：関節リウマチ

効能・効果：関節リウマチによる関節腫脹、疼痛、機能障害の改善、関節破壊の抑止

① 適応症の病因・病態

遺伝的病因と環境的病因が関与する。その病態は未だ解明されていないが、自己寛容が破綻し、炎症性メディエーターが免疫担当細胞や破骨細胞などを活性化し関節滑膜の増殖・関節破壊を来す。

② 疫学

有病率は0.5-1.0%、男女比1:4、日本の患者数は70-130万人程度推定されている。

③ 標準治療

治療の原則は臨床的寛解を達成・維持することで、標準治療は抗リウマチ薬を柱とする薬物療法である。治療は診断後速やかに開始し、3-6ヶ月毎に患者の疾患活動性に基づいて治療の妥当性を検証し、治療調整を行う。治療薬は、メトトレキサートを中心とした経口抗リウマチ薬が中心であるが、忍容性の問題や疾患活動性が制御困難な場合は、優れた臨床効果・関節破壊抑制効果を有する生物学的製剤が選択される。

④ 当該医療が世界最高水準の高度の医療であることの根拠（標準治療等他の技術と比して、具体的に記載してください。）

関節リウマチの治療の原則は、患者の疾患活動性制御を目的とする薬物管理である。生物学的製剤の開発によって、近年関節リウマチ治療は著明に進歩し、疾患活動性制御が可能となった。しかし、生物学的製剤は優れた臨床症状の改善効果や関節破壊抑制効果を有する反面、経済的あるいは安全性の観点から使用できない例も多い。ヒドロキシクロロキンは、欧米やアジア諸国など全世界で承認されている標準的抗リウマチ薬であり、特にその高い安全性と有効性はから汎用されている。日本では1950年代にクロロキンで網膜症が問題となったことから使用できなかったが、網膜症は投与量に依存し6mg/kg以下の投与では低頻度であること、ヒドロキシクロロキンはクロロキンよりもさらに網膜症のリスクは低いこと、定期的眼底検査によって早期発見が可能であることが知られている。さらに2015年に本邦でも全身性エリテマトーデスに対して臨床治験が行われ、日本人における安全性が確認の上で承認された。ヒドロキシクロロキンは、最新の欧州・欧米治療ガイドラインにも採択されており、特にメトトレキサートとサラズスルファピリジンとの3剤併用療法は、生物学的製剤と比較して有効性において非劣性が示され、かつ安価であることから評価が高い。日本においては合成抗リウマチ薬で効果不十分の際の選択肢は生物学的製剤の使用に限られ、その価格の高さから経済的な理由で使用困難な患者も数多く存在することが問題である。生物学的製剤使用が困難な患者の治療選択肢として、ヒドロキシクロロキンの有益性は高く、積極的に用いられるべき世界最高水準の高度医療である。

ヒドロキシクロロキンは、全身性エリテマトーデスに関しては、関連学会と連携する研究会の要望に基づいて厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討

会議」において医療上の必要性が高い薬剤として評価され、2012年からサノフィ社が開発要請を受けて臨床試験を実施し、2014年8月に厚生労働省に承認申請され、審議を経て2015年5月に認可された。関節リウマチにおいては、生物学的製剤を含めた有効性・安全性が確立された薬剤が既存することから、企業主導の開発予定がないが、メトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの併用療法は生物学的製剤に匹敵する高い治療効果が大規模臨床試験で報告されていること、高額な生物学的製剤と比して約5分の1程度の安価であることから、患者面からも医療経済面からも必要性は高いと考えられる。特に現在の日本では、既存の抗リウマチ薬で効果不十分な場合生物学的製剤が適応となるが、経済的な理由で治療を断念する患者も多く、ヒドロキシクロロキンの追加、併用は生物学的製剤導入困難例の有用な治療となりうる。

【別添 3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【適格基準】

1. 慶應義塾大学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
2. 既存の合成抗リウマチ薬治療(次のいずれかの基準を満たす)でも、DAS28 指標で寛解非達成の患者。
 - a. メトトレキサート内服中で予後不良因子(リウマチ因子/抗 CCP 抗体陽性, 骨びらんあり, 高疾患活動性)を有する。
 - b. 合成抗リウマチ薬 2 剤以上使用歴。

【除外基準】

網膜症既往, コントロール不良の糖尿病, ポルフィリン症, G6PD 欠損症, 乾癬, 過去にヒドロキシクロロキンにアレルギーのある患者。

【選定方法】

慶應義塾大学リウマチ内科通院または入院中の 18 歳以上の RA の中から、担当医が適切と判断した症例を、予め作成した計画に従って選定する。

選定プロセス：

選定：外来主治医が適格と考える患者を選定し、文書を用いて説明し、仮同意を得る。

適格性検査：研究事務局で候補患者の適格基準該当および除外基準非該当を確認する。

研究協力者の眼科受診によって安全性を確認する。

本同意：眼科受診後 8 週以内に、患者に再度文書を用いて説明し文書同意を得る。

患者登録：同意後 1 週以内に症例登録票を用いて研究事務局に登録する。

投与開始：登録後 1 週以内にヒドロキシクロロキン投与を開始する（本同意と投与開始は同日でも可）。

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

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

4・8・12 週時疾患活動性の ACR20 達成率

4・8・12・24 週時 ACR50/70 達成率

4・8・12・24 週時低疾患活動性 (DAS 28 < 3.2)達成率

4・8・12・24 週時臨床的寛解 (DAS28 < 2.6)達成率

4・8・12・24 週時機能的寛解 (HAQ ≤ 0.5)達成率

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)

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

4・8・12・24・週時のサイトカイン濃度

4・8・12・24・週時の細胞サブセット解析

【先進医療の継続の可否の判定】

3 例が 4 週間経過したところで、安全性評価委員会において治療開始後の安全性を評価する。3 例中 2 例で、疑いを含む網膜症が発生した場合、未知かつ直接因果関係のある重篤有害事象が発生した場合には、試験継続不可とする。有効性は 4 週以降に緩徐に認められるとされており、継続可否の判断材料とはしない。安全性評価委員会における判定を踏まえて結果を先進医療技術審査部に提出し、試験の継続について承認を得る。

【長期治療】

24週で先進医療は終了とするが、その後も治療継続が困難と判断される有害事象がなく、被験者本人が希望する場合に、本先進医療とは別で計画する長期試験に参加しての治療継続を可能とする予定。その際には長期の網膜症発生などについて定期的に疾患活動性、安全性をモニターする。

【安全性評価】

安全性の評価として、網膜症に関し治療開始前と24週時または中止時（最初の3例は4週時）に眼科専門医の診察を受ける。長期治療を患者が選択した際には、定期的（海外では6-12ヶ月1回が標準的）に眼科受診を推奨する。文字が読みにくい、視力低下などの症状がある際は、随時眼科専門医の診察を受け、薬剤との関連が考えられる場合は直ちに内服を中止する。消化器症状、頭痛などの症状についてはそれぞれ対症療法とするが、重篤な場合や内服継続困難と考えられる場合には投与を中止する。

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

試験実施期間：患者登録期間 2年，総試験期間 3年

介入実施および追跡期間：32-40週（スクリーニング期間0-8週，内服期間24週，後観察期間8週）

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

既の実績のある症例数：0例

- ① 日本国内における当該疾病の患者数：約130万人
（2003年厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 関節リウマチの疫学の受療動態に関する研究）
- ② 日本国内における当該医療の対象となる患者数：約70万人（関節リウマチ患者の約80%が内服抗リウマチ薬を選択するため）
- ③ 貴医療機関における当該医療の対象となる患者数：約200人（約1700名の当院通院RA患者のうち，寛解未達成600人中約35%が服用適応ありと推定）
- ④ 必要病床数：1床（平均在院日数等算出根拠も記載してください。）
基本的には外来加療可能であるが，年間10人程度が関節炎増悪のため入院となる．その際の平均在院日数は14日で，HCQ治療は初期安全性観察の3日間と算出した。
外来患者数：1700名／年
入院患者数：10名／年
平均必要入院日数：3日

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過

整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠: 当院通院中の関節リウマチ患者数から、2年間で HCQ 群 60 例の患者登録が可能と考えられ、40 週の介入および追跡期間と、データ固定期間を加味して、全試験期間を 3 年間と設定した。

予定症例数の算出根拠: 主要評価項目である ACR20 改善達成率が、HCQ 投与群 60%、HCQ 非投与群(ヒストリカルコントロール群) 30%と仮定し、 α エラー 0.05、検出率 80%として各群 49 例となる。脱落を考慮し、各群 60 例で検出可能と考えられる。

HCQ 投与群改善率根拠: 既報において、関節所見 25%改善が 72%、疼痛改善が 56% (Ann Inten Med 1993.; 119: 1067-1071), Paulus20%改善率が 47.9% (Arthritis Rheum.1999;42: 357-365)から、ACR20 改善率を 60%と設定した。

ヒストリカルコントロール群設定根拠: DMARDs 効果不十分例に対してプラセボ投与群(vs tocilizumab)における ACR20 改善達成率が 25% (Mod Rheumatol 2009;19:12-9), プラセボ投与群(vs certolizumab-pegol)における ACR20 改善率が 25.9% (Rheumatology 2012;51:2204-14)であることから既報の二重盲検比較試験における DMARDs 治療群の ACR20 達成率は 25% 程度と考えられ、ヒストリカルコントロールを 30%と仮定した。同等性マージンを $\pm 13\%$ と設定し、解析の際に、実際のヒストリカルコントロール群の有効性が 17-43%の範囲内であれば妥当と判断する。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

慶應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。症例選定の際には、選択バイアスを避けるため、同一薬剤の治療で32週間（ヒドロキシクロロキン群における24週投与期間および8週後観察期間を合わせて32週間と設定）経過観察できた全症例をまず広義の対象とし、さらにヒドロキシクロロキン群とベースライン背景を一致させるため、年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、治療薬、血清反応などの因子から算出したプロペンシティ・スコアによってマッチングし(Ann Rheum Dis. 2015. in press)して、解析対象とする。解析対象はランダムに抽出するため母集団から偏る可能性が低いですが、抽出後に、一次対象群の乖離を検討し、マッチ項目3項目以上で有意に乖離がある際にはマッチングを1:1から1:2または1:3とすることで偏りを解消することが可能である。また、当院における予備的検討で、RA患者約1600名から、バイオ使用中患者を除外し、今回の試験の適格基準・除外基準を満たした非寛解の患者が337名を対象として調査したところ、24週時ACR20達成率が28%であり、本計画の中で既報から推定したヒストリカルコントロールのACR20達成率25%(同等性マージン13%)設定と同等であったことから、当院の母集団は既報から推定される一般的集団と乖離はないと考えられる。以上からヒストリカルコントロール群を対照群と設定することは妥当である。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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 関節リウマチ	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (リウマチ内科またはそれに相当する診療科、整形外科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本リウマチ学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5)年以上・不要
当該技術の経験年数	要()年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として ()例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として ()例以上・不要]
その他(上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (リウマチ内科またはそれに相当する診療科、整形外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤医1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要()・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	要(床以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要(対1看護以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要(当直 名)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査(24時間実施体制)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：入院病床や24時間院内検査体制がない施設は、有害事象に対して24時間対応可能な病院との連携が確立されていること。眼科医が不在の施設は、速やかな眼科的診察が可能な病院・医院との連携が確立されていること。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：年3回以上

医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

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 HCC 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

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号番号 B069)

評価委員 主担当：藤原
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術専門委員：一

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>本試験は、慶應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。</p> <p>主要評価項目は、24 週時 ACR20 達成率、網膜症の発生率とする。副次評価項目は4・8・12 週時の、疾患活動性のACR20 達成率、ACR50/70 達成率、低疾患活動性 (DAS 28 < 3.2)達成率、臨床的寛解 (DAS28 < 2.6)達成率、機能的寛解 (HAQ ≤ 0.5)達成率、及び modified total Sharp Score 法による構造的寛解達成率(TSS ≤ 0.5)、全経過での網膜症を除く有害事象発生率とする。探索的評価項目は、4・8・12・24 週時の、サイトカイン濃度及び細胞サブセット解析とする。</p> <p>試験実施期間は3年間、登録症例数は120例(HCQ 群 60例, ヒストリカルコントロール群 60例)を予定する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
尚、前回合同会議でもコメントした通り、申請者らは、これまで関節リウマチ患者に対して本邦での使用経験の報告は無い、と述べている。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明同意文書については、合同会議で指摘をし、適切に修正された。観察群・介入群ともに説明内容は適切と考える。補償内容は、補償保険の内容が確定されていないが、「研究に起因する死亡又は重度障害について、医薬品副作用被害救済制度の認定基準に従って後遺障害補償保険金をお支払いします。」とされており、（この条件を満たす補償保険に加入できるのであれば）適切である。患者相談等の対応についても、病院の患者相談窓口が追加され、適切に説明されている。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>照会事項に対する回答書に加え、別途提出されている新旧対照表の記載内容から、前回評価時に指摘した事項が適切に修正されていることが確認出来たことから、い</p>	

ずれも適と判断した。

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	120例 (HCQ群 60例、 ヒストリカルコントロール群 60例)	予定試験期間	3年間	
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) 前回合同会議での指摘事項は適切に修正されている。				

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)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ヒドロキシクロロキン（製品名：プラケニル）

先進医療での適応疾患：関節リウマチ

欧米での現状

薬事承認：米国（有，適応有），欧州（有，適応有）

ガイドライン記載：（有）：欧州recommendation：単剤/併用で用いられる。妊娠中にも安全。

米国recommendation：抗リウマチ薬として単剤/併用で用いられる。

進行中の臨床試験（無）

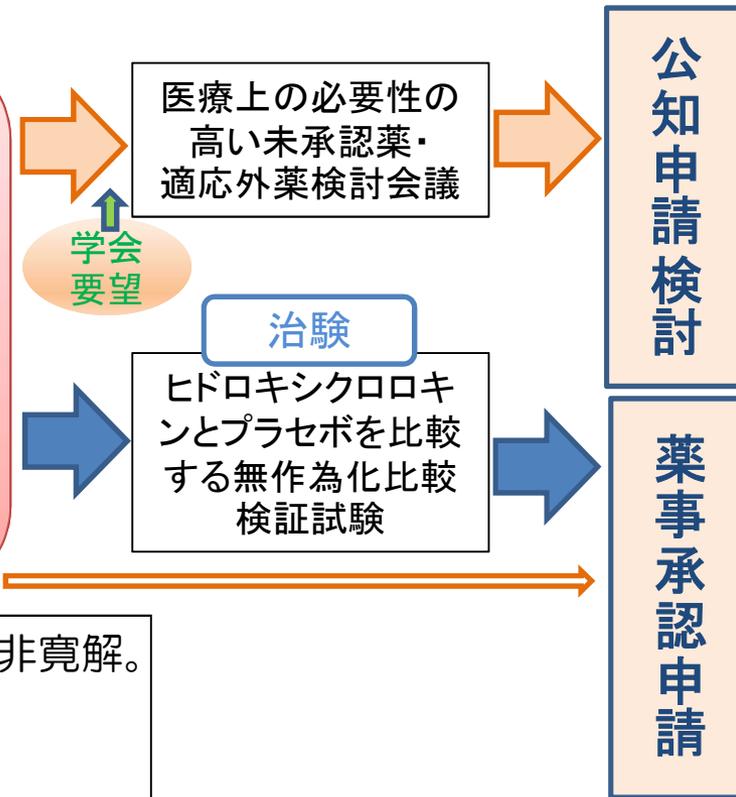
先進医療

- ・ 試験名：既存抗リウマチ薬抵抗性関節リウマチに対するヒドロキシクロロキン併用療法
- ・ 試験デザイン：オープンラベル試験
- ・ 期間：2016年～2019年
- ・ 被験者数：60例
- ・ 主要評価項目：ACR20による有効性
- ・ 副次評価項目：他指標による有効性、安全性

選択基準：関節リウマチの分類基準を満たし、既存治療で非寛解。

除外基準：担当医が不相当と判断した症例

問題となりうる有害事象：網膜症



【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：関節リウマチ

効能・効果：関節リウマチによる関節腫脹、疼痛、機能障害の改善、関節破壊の抑止

① 適応症の病因・病態

遺伝的病因と環境的病因が関与する。その病態は未だ解明されていないが、自己寛容が破綻し、炎症性メディエーターが免疫担当細胞や破骨細胞などを活性化し関節滑膜の増殖・関節破壊を来す。

② 疫学

有病率は0.5-1.0%，男女比1:4，日本の患者数は70-130万人程度推定されている。

③ 標準治療

治療の原則は臨床的寛解を達成・維持することで、標準治療は抗リウマチ薬を柱とする薬物療法である。治療は診断後速やかに開始し、3-6ヶ月毎に患者の疾患活動性に基づいて治療の妥当性を検証し、治療調整を行う。治療薬は、メトトレキサートを中心とした経口抗リウマチ薬が中心であるが、忍容性の問題や疾患活動性が制御困難な場合は、優れた臨床効果・関節破壊抑制効果を有する生物学的製剤が選択される。

④ 当該医療が世界最高水準の高度の医療であることの根拠

(標準治療等他の技術と比して、具体的に記載してください。)

関節リウマチの治療の原則は、患者の疾患活動性制御を目的とする薬物管理である。生物学的製剤の開発によって、近年関節リウマチ治療は著明に進歩し、疾患活動性制御が可能となった。しかし、生物学的製剤は優れた臨床症状の改善効果や関節破壊抑制効果を有する反面、経済的あるいは安全性の観点から使用できない例も多い。ヒドロキシクロロキンは、欧米やアジア諸国など全世界で承認されている標準的抗リウマチ薬であり、特にその高い安全性と有効性はから汎用されている。日本では1950年代にクロロキンで網膜症が問題となったことから使用できなかったが、網膜症は投与量に依存し6mg/kg以下の投与では低頻度であること、ヒドロキシクロロキンはクロロキンよりもさらに網膜症のリスクは低いこと、定期的眼底検査によって早期発見が可能であることが知られている。さらに2015年に本邦でも全身性エリテマトーデスに対して臨床治験が行われ、日本人における安全性が確認の上で承認された。ヒドロキシクロロキンは、最新の欧州・欧米治療ガイドラインにも採択されており、特にメトトレキサートとサラゾスルファピリジンとの3剤併用療法は、生物学的製剤と比較して有効性において非劣性が示され、かつ安価であることから評価が高い。日本においては合成抗リウマチ薬で効果不十分の際の選択肢は生物学的製剤の使用に限られ、その価格の高さから経済的な理由で使用困難な患者も数多く存在することが問題である。生物学的製剤使用が困難な患者の治療選択肢として、ヒドロキシクロロキンの有益性は高く、積極的に用いられるべき世界最高水準の高度医療である。

ヒドロキシクロロキンは、全身性エリテマトーデスに関しては、関連学会と連携する研究会の要望に基づいて厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高い薬剤として評価され、2012年からサノフィ社が開発要請を受けて臨床試験を実施し、2014年8月に厚生労働省に承認申請され、審議を経て2015年5月に認可された。関節リウ

マチにおいては、生物学的製剤を含めた有効性・安全性が確立された薬剤が既存することから、企業主導の開発予定がないが、メトトレキサート、サラゾスルファピリジンとの併用療法は生物学的製剤に匹敵する高い治療効果が大規模臨床試験で報告されていること、高額な生物学的製剤と比して約 5 分の 1 程度の安価であることから、患者面からも医療経済面からも必要性は高いと考えられる。特に現在の日本では、既存の抗リウマチ薬で効果不十分な場合生物学的製剤が適応となるが、経済的な理由で治療を断念する患者も多く、ヒドロキシクロロキンの追加、併用は生物学的製剤導入困難例の有用な治療となりうる。

【別添 3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

【適格基準】

1. 慶應義塾大学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
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) 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)。
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】

網膜症既往、コントロール不良の糖尿病、ポルフィリン症、G6PD 欠損症、乾癬、過去にヒドロキシクロロキンにアレルギーのある患者。

【選定方法】

慶應義塾大学リウマチ内科通院または入院中の 18 歳以上の RA の中から、担当医が適切と判断した症例を、予め作成した計画に従って選定する。

選定プロセス：

選定：外来主治医が適格と考える患者を選定し、文書を用いて説明し、仮同意を得る。

適格性検査：研究事務局で候補患者の適格基準該当および除外基準非該当を確認する。

研究協力者の眼科受診によって安全性を確認する。

本同意：眼科受診後 8 週以内に、患者に再度文書を用いて説明し文書同意を得る。

患者登録：同意後 1 週以内に症例登録票を用いて研究事務局に登録する。

投与開始：登録後 1 週以内にヒドロキシクロロキン投与を開始する（本同意と投与開始は同日でも可）。

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

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

4・8・12週時疾患活動性の ACR20 達成率

4・8・12・24週時 ACR50/70 達成率

4・8・12・24週時低疾患活動性 (DAS 28 < 3.2)達成率

4・8・12・24週時臨床的寛解 (DAS28 < 2.6)達成率

4・8・12・24週時機能的寛解 (HAQ ≤ 0.5)達成率

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)

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

4・8・12・24週時のサイトカイン濃度

4・8・12・24週時の細胞サブセット解析

【先進医療の継続の可否の判定】

3例が4週間経過したところで、安全性評価委員会において治療開始後の安全性を評価する。3例中2例で、疑いを含む網膜症が発生した場合、未知かつ直接因果関係のある重篤有害事象が発生した場合には、試験継続不可とする。有効性は4週以降に緩徐に認められるとされており、継続可否の判断材料とはしない。安全性評価委員会における判定を踏まえて結果を先進医療技術審査部に提出し、試験の継続について承認を得る。

【長期治療（検討中）】

24週で先進医療は終了とするが、その後も治療継続が困難と判断される有害事象がなく、被験者本人が希望する場合に、本先進医療とは別で計画する長期試験に参加しての治療継続を可能とする予定。その際には長期の網膜症発生などについて定期的に疾患活動性、安全性をモニターする。

【安全性評価】

安全性の評価として、網膜症に関し治療開始前と24週時または中止時（最初の3例は4週時も）に眼科専門医の診察を受ける。長期治療を患者が選択した際には、定期的（海外では6-12ヶ月1回が標準的）に眼科受診を推奨する。文字が読みにくい、視力低下などの症状がある際は、随時眼科専門医の診察を受け、薬剤との関連が考えられる場合は直ちに内服を中止する。消化器症状、頭痛などの症状についてはそれぞれ対症療法とするが、重篤な場合や内服継続困難と考えられる場合には投与を中止する。

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

試験実施期間：患者登録期間 2年，総試験期間 3年

介入実施および追跡期間：32-40週（スクリーニング期間0-8週，内服期間24週，後観察期間8週）

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

既の実績のある症例数：0例

① 日本国内における当該疾病の患者数：約130万人

（2003年厚生労働科学研究 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 関節リウマチの疫学の受療動態に関する研究）

② 日本国内における当該医療の対象となる患者数：約70万人（関節リウマチ患者の約80%が内服抗リウマチ薬を選択するため）

③ 貴医療機関における当該医療の対象となる患者数：約200人（約1700名の当院通院RA患者のうち，寛解未達成600人中約35%が服用適応ありと推定）

④ 必要病床数：1床（平均在院日数等算出根拠も記載してください。）

基本的には外来加療可能であるが，年間10人程度が関節炎増悪のため入院となる．その際の平均在院日数は14日で，HCQ治療は初期安全性観察の3日間と算出した．

外来患者数：1700名／年

入院患者数：10名／年

平均必要入院日数：3日

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠：当院通院中の関節リウマチ患者数から、2年間で HCQ 群 60 例の患者登録が可能と考えられ、40 週の介入および追跡期間と、データ固定期間を加味して、全試験期間を 3 年間と設定した。

予定症例数の算出根拠：主要評価項目である ACR20 改善達成率が、HCQ 投与群 60%、HCQ 非投与群 (ヒストリカルコントロール群) 30%と仮定し、 α エラー 0.05、検出率 80%として各群 49 例となる。脱落を考慮し、各群 60 例で検出可能と考えられる。

HCQ 投与群改善率根拠：既報において、関節所見 25%改善が 72%、疼痛改善が 56% (Ann Intern Med 1993.;119:1067-1071), Paulus20%改善率が 47.9% (Arthritis Rheum.1999;42:357-365)から、ACR20 改善率を 60%と設定した。

ヒストリカルコントロール群設定根拠：DMARDs 効果不十分例に対してプラセボ投与群(vs tocilizumab)における ACR20 改善達成率が 25% (Mod Rheumatol 2009;19:12-9), プラセボ投与群(vs certolizumab-pegol)における ACR20 改善率が 25.9% (Rheumatology 2012;51:2204-14)であることから既報の二重盲検比較試験における DMARDs 治療群の ACR20 達成率は 25% 程度と考えられ、ヒストリカルコントロールを 30%と仮定した。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

慶應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のは、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。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 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 関節リウマチ	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ リウマチ内科またはそれに相当する診療科、整形外科）・ 不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 日本リウマチ学会専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ リウマチ内科またはそれに相当する診療科、整形外科）・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：常勤医1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ 当直 名 ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：入院病床や24時間院内検査体制がない施設は、有害事象に対して24時間対応可能な病院との連携が確立されていること。眼科医が不在の施設は、速やかな眼科的診察が可能な病院・医院との連携が確立されていること。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：年3回以上

医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。