

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

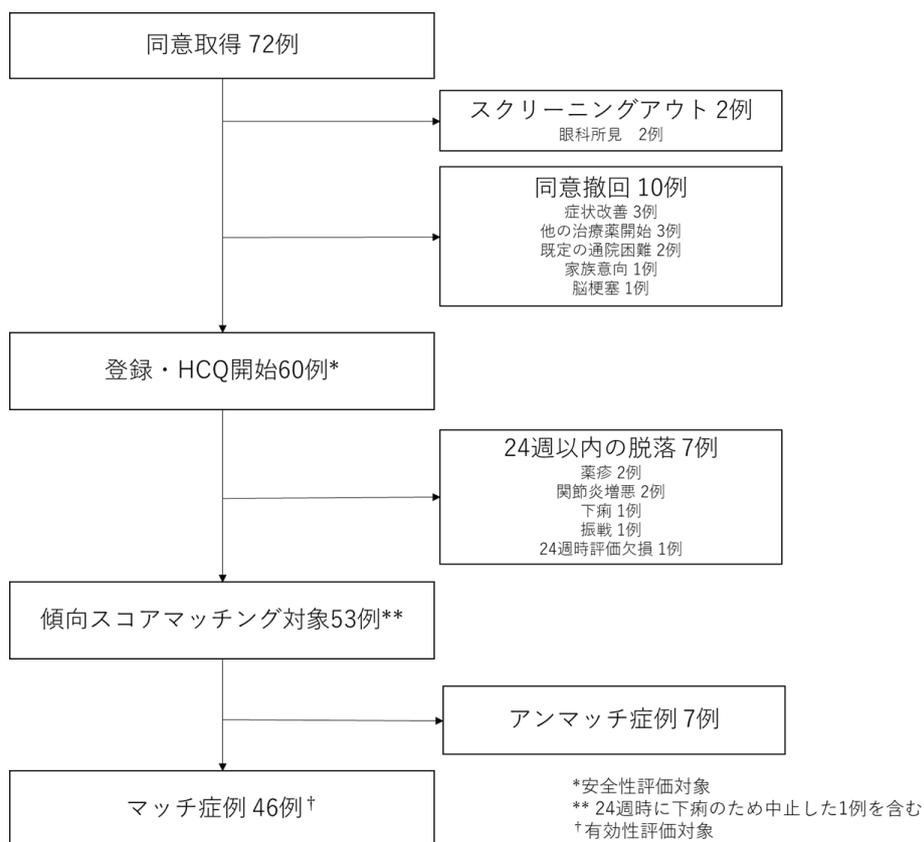
(所属・氏名) 慶應義塾大学病院 リウマチ・膠原病内科 金子祐子

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