

令和4年2月10日

「ヒドロキシクロロキン療法（告示旧32）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称： ヒドロキシクロロキン療法
適応症等： 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。）
医療技術の概要： 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。 主要評価項目：24週時ACR20 改善率 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 \leq 3.2)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 \leq 0.5)達成率、 5) 24週時modified total Sharp Score法による構造的寛解(Δ mTSS \leq 0.5)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 臨床研究登録ID：jRCTs031180050
医療技術の試験結果： [有効性の評価結果] 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。

[安全性の評価結果]

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。

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。

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。

[総括]

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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和4年2月10日(木) 16:00～
(第128回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

慶應義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要以下のとおりであった。

- 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
 - 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
- 当該技術の総括報告書を了承し、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)
第 128 回先進医療技術審査部会 資料 2 - 1、2 - 2 参照

(評価技術の概要)
第 128 回先進医療技術審査部会 資料 2 - 3 参照