

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

I. 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)ヒドロキシクロロキンを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防(J-PATCH II)

(英 語) Prevention of recurrence of congenital heart block in pregnancies of anti-SS-A-positive women using hydroxychloroquine

研究開発実施期間:令和5年8月23日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名:(日本語)横川直人

(英 語)Naoto Yokogawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語)東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 部長

(英 語) Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Department of Rheumatic Diseases, Department Chief

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群の患者の約 70%、全身性エリテマトーデス(SLE)の約 10%に認められる自己抗体であるが、健常人でも約 1%が保有しているといわれている。抗 SS-A 抗体陽性の妊婦では約 2% の胎児に先天性房室ブロック等の心病変を合併する。前児が罹患した母親の次回妊娠での再発率は、18% と高くなる。治療薬がなく、致死率が約 20%、ペースメーカー留置が約 70% の重篤な合併症であるため、予防薬の開発は喫緊の課題である。

米国では前児でブロックを認めた抗 SS-A 抗体陽性の妊婦に対してヒドロキシクロロキン(HCQ) 400mg/日を投与する臨床試験 PATCH が 2011 年から 2018 年に行われた。多施設共同、単群、2 ステージ(Simon 法)臨床試験で、第 1 ステージ(n=19)で高度ブロック発症が 3 例未満であれば第 2 ステージ(n=35)に進み、高度ブロック発症が合計 6 例未満であれば有効というプロトコルである。その結果、第 1 ステージでの高度房室ブロックの発症が 2 例、第 2 ステージでの発症が 2 例の合計 4 例となり、7.4% (4/54) と、再発率を約半減することが示された。(Izmirly P, et al. J Am Coll Cardiol. 2020; 76:292-302.)

我々は前児でブロックを認めた抗 SS-A 抗体陽性の妊婦に対して HCQ 400mg/日を投与する臨床試験 J-PATCH を 2017 年から臨床試験を行っている(登録終了:2024 年)。J-PATCH では実施可能性から症例数を 20 例と設定していたが、J-PATCH を Simon 法の Stage I とし、今後新たに J-PATCH II を Stage II として 22 例組み入れることができれば、有効性が評価可能と判断した。(Simon 法、有効 5%、無効 20%、 $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.9$ で計算)。

また、稀少疾患かつ周産期の臨床試験となることから、遠方からの通院に伴う負担および出産に関するリスクの軽減のため、臨床試験で行われる一部の Visit について居住地域での診療結果やオンライン診療を活用する混合型の分散化臨床試験 Decentralized Clinical Trials (DCT) の可能性について、専門家や企業にコンサルトを行った。遠方等の理由で治験実施医療機関に通院できない場合、妊娠前にパートナー医療機関と契約することにより、研究責任(分担)医師が遠隔診療を用いて臨床試験の組入および受託搬送業者による試験薬の搬送を行い、パートナー医療機関で、妊婦検診、分娩、さらに臨床試験に必要な検査(胎児心臓超音波検査、児の心電図、採血、眼科診察)を実施して診療情報提供書で情報収集を行うことで完全型の DCT が実現可能と判断した。

厚生労働省の先進医療事前相談(2023 年 9 月 22 日)の結果、先進医療として実施することは難しいことが判明した。そこで未承認薬・適応外薬検討会議のスキームを利用する方針に変更した。そして、少数例で新たな医師主導治験を行うことを想定したプロトコルの作成に取り組んだ。J-PATCH の薬剤血中濃度を用いた薬物動態解析、周産期・小児臨床研究コンソーシアムとの討議を踏まえ、日本人女性の体格から考えると本邦の SLE に対する保険適用用量よりやや多いが、海外の臨床試験で用いた 400mg/日を用いることが妥当と判断した。

未承認薬・適応外薬検討会議に申請した場合の薬事承認までのスキームについて厚生労働省および独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)と検討を行った。製造販売企業より、抗 SS-A 抗体陽性妊娠での先天性房室ブロックの予防に対する保険適用は海外(米国、英国、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア)でもないが、海外での保険償還がされている状況が報告された。我々は、国外のガイドラインとして、2020 年米国リウマチ学会リプロダクティブヘルスに関するガイドラインでは、「前児の房室ブロック合併の有無に関わらず、全ての抗 SS-A 抗体陽性の女性に妊娠中の HCQ の使用を条件付きで推奨する」と記載され

ていること、現時点では国内のガイドラインはないが、2025 年度に発行予定のガイドラインにおいて HCQ を用いた再発の予防について言及される可能性があることを報告した。その結果、厚生労働省および PMDA より今後の開発方針を決定するためには使用実態調査を行うことが求められた。そのため、我々は健康保険組合のレセプトデータベースである JMDC データベースを用いた解析と、処方医である日本リウマチ学会の医師会員を対象にアンケートを用いた使用実態調査を行った。

2. 顕著な成果

(1) 分散化臨床試験 Decentralized Clinical Trials (DCT)に関する検討(横川・友常)

遠方等の理由で治験実施医療機関に通院できない場合は下記の方法をとることにより、一部の Visit を遠隔とする分散型でなく、全ての Visit を遠隔とする完全型の DCT 臨床試験を行うことが可能と判断した。

- 1) 候補患者がいる場合、候補患者が妊娠する前にかかりつけ医から治験実施医療機関(研究責任医師)に連絡する。
- 2) 治験実施医療機関(研究責任医師)は、かかりつけ医と秘密保持契約を行う。
- 3) 秘密保持契約後、治験実施医療機関(研究責任医師)は、かかりつけ医に研究計画書等の資料を送付する。
- 4) 治験実施医療機関(研究責任医師)とパートナー医療機関(かかりつけ医)で業務委託契約を行う。
- 5) かかりつけ医は候補患者の診療情報提供書を作成し、治験実施医療機関(研究責任医師)に送付する。
- 6) 治験実施医療機関の研究責任(分担)医師は遠隔で本治験の説明と遠隔治験の説明を行う。
- 8) 患者の同意を得られた場合は組入を行う。
- 9) パートナー医療機関で、妊婦検診、分娩、さらに臨床試験に必要な検査(胎児心臓超音波検査、児の心電図、採血、眼科診察)を実施する。
- 10) 治験実施医療機関の研究責任医師あるいは研究分担医師は、試験薬を契約した搬送業者に依頼して郵送する。
- 11) パートナー医療機関で行った検査結果や分娩結果などの診療情報等については診療情報提供書で情報提供を行う。

(2) ヒドロキシクロロキン非使用時の主要評価に関する検討(横川・村島)

「自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究」研究班(村島温子)(2010~2012)は前児で心臓合併症のない抗 SS-A 抗体陽性の母親の妊娠での発症率 2.4%(28/635)と報告した (Tsuboi H, et al. Modern Rheumatology 2016;26:569-75)。参照群とし HCQ 非使用時の主要アウトカムを検討するために、上記調査のうち、前児で心臓合併症を有したことのある母親の妊娠について事後解析を行った。その結果、HCQ を使用しない場合の発症率(再発)は 10.6% (3/28)で、発症(再発)した3名の妊婦うち2名ではフッ化ステロイド(ベタメタゾン 1、デキサメタゾン 1)による予防投与がされていた。

(3) 抗 SS-A 抗体陽性妊娠における胎児心臓超音波検査の実施状況に関する実態調査(横川・村島・本多)

日本リウマチ学会教育認定施設を対象に行ったアンケートでは、胎児心臓合併症のスクリーニングを実施している施設は回答のあった 65 施設中 35 施設で、そのうち、レベル II の心エコー 精密エコー(胎児心エコー認証医、もしくは同等のスキルを有する医師が全てのスクリーニングを実施している施設は 9 施設のみであつ

た。自施設でないパートナー医療機関が胎児心臓超音波検査を実施する場合の要件として、胎児心エコー認証医、もしくは同等のスキルを有する医師が実施することを規定することとした。

(4) レセプトデータベースを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防に関する解析(横川・前田・赤星)

累積母集団 1700 万人の健康保険組合のレセプトデータベースである JMDC データベースを用いて 2014 年 4 月から 2023 年 3 月の 10 年間で解析を行った。抗 SS-A 抗体関連の先天性房室ブロックを有すると考えられた児は 50 人であった。50 人の児のうち、その弟または妹がいるのは 14 人で、弟または妹の妊娠中の母親に対する予防薬の処方は3人のみで全例がベタメタゾンであった。海外では再発予防薬として HCQ が適用外使用されることが多いが、日本では適用外使用がされていない実態が明らかとなった。

(5) ヒドロキシクロロキンを用いた自己免疫性先天性心ブロックの再発予防に関する実態調査(横川・村島・前田・赤星)

処方医は産科医ではなくリウマチ内科医であることが想定される。そのため、日本リウマチ学会の医師会員を対象に Google フォームを用いて処方経験の有無、用量、心臓合併症(先天性房室ブロック)および副作用の発症件数についてアンケート調査を行った(現在集計中)。本実態調査で、再発予防に用いられる HCQ 用量として 400mg/日が最も多かった場合、公知申請を用いた薬事承認の可能性もあると考えられた。

(英文)

Anti-SS-A antibody is an autoantibody found in approximately 70% of patients with Sjögren's syndrome and 10% of those with systemic lupus erythematosus (SLE), but it is also present in approximately 1% of healthy individuals. About 2% of pregnant women with anti-SS-A antibody-positive fetuses develop congenital heart block (CHB). The recurrence rate in the subsequent pregnancy of mothers whose previous child was affected is as high as 18%.

In the United States, a multicenter, open-label, single-arm, 2-stage clinical trial (PATCH) was designed using Simon's optimal approach. Anti-SSA/Ro-positive mothers with a previous pregnancy complicated by congenital heart block (CHB) were recruited ($n = 19$ Stage 1; $n = 35$ Stage 2). Patients received 400 mg daily of HCQ prior to completion of gestational week 10, which was maintained through pregnancy. The primary outcome was 2° or 3° CHB any time during pregnancy. Total 4 of 54 (7.4%) fetuses developed a primary outcome, demonstrating HCQ significantly reduces the recurrence of CHB below the historical rate by >50%. (Izmirly P, et al. J Am Coll Cardiol. 2020; 76:292-302.)

We are currently conducting a clinical trial (J-PATCH), recruiting 20 pregnant mothers with a previous pregnancy complicated by CHB. We planned the subsequent clinical trial (J-PATCH II), modifying the protocol to be able to assess the efficacy endpoint using Simon's optimal approach. The sample size was calculated to be 22 (5% effective, 20% ineffective, $\alpha = 0.05$, $1-\beta = 0.9$). However, after the discussion with MHLW, we are instructed to conduct a new study separated from on-going J-PATCH. Therefore, we changed the plan to conduct a new investigator-initiated clinical trial.

Decentralized Clinical Trials (DCT) refer to a modern approach in clinical research that reduces reliance on physical visits to trial sites. DCT leverages telemedicine, home nursing, and digital devices to facilitate trial-related activities. We confirmed DCT can be applicable in the clinical trial of J-PATCH II to reduce the burden on mothers and children.

We discussed with the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) the scheme using an application to the Review Committee for Unapproved Drugs and Off-label Drugs. The manufacturing pharmaceutical company reported that there is no approval for prevention of CHB in anti-SS-A antibody-positive pregnancies in foreign countries (the United States, the United Kingdom, France, Germany, Canada, and Australia), but the reimbursement was performed. We noted that the 2020 American College of Rheumatology Guidelines on Reproductive Health states that "We conditionally recommend treating all women who are positive for anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB antibodies with HCQ during pregnancy" and the prevention of recurrence of CHB using HCQ is expected to be mentioned in the Japanese guidelines in 2025. As a result, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) and the PMDA requested us to conduct a survey on the actual use of HCQ for this indication in order to determine the future drug development. Therefore, we are currently analyzing the health insurance receipt database (JMDC), and conducting a questionnaire survey to the members of the Japan College of Rheumatology.