

令和7年2月18日

「全身性エリテマトーデスに対する初回副腎皮質ホルモン治療におけるクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル併用投与の大腿骨頭壊死発症抑制療法（告示旧3）」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 竹内 勤

九州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：全身性エリテマトーデスに対する初回副腎皮質ホルモン治療におけるクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル併用投与の大腿骨頭壊死発症抑制療法

適応症：全身性エリテマトーデス（初回の副腎皮質ホルモン治療を行っている者に係るものに限る。）

医療技術の概要：

難病に指定されている特発性大腿骨頭壊死症の詳細な発生機序は未だ明らかとされていないが、副腎皮質ホルモンが誘因の一つであることが明らかとされている。副腎皮質ホルモン剤治療が必要不可欠となる全身性エリテマトーデス（以下 SLE）患者は他疾患と比較して大腿骨頭壊死症の発生率が高く、初回副腎皮質ホルモン治療後 25.0～44.4%もの患者に大腿骨頭壊死症が発生すると報告されている。ステロイド関連大腿骨頭壊死症の基礎疾患は SLE が最多で全体の 30%を占めると報告されており、SLE 患者におけるステロイド関連大腿骨頭壊死症の発生抑制治療法開発は解決すべき喫緊の課題である。しかし、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された治療法は未だ世界的にも報告されていない。

近年、動物を用いた基礎実験において、ステロイド投与に続発する骨壊死に対して、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルによる単独での発生抑制効果が報告されている。さらに作用の異なる薬剤 2 剤を併用することによって単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果が認められることが確認されている。

本研究では、SLE と診断され、初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステルの 3 剤を併用投与し、ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制効果を検討する。

○主要評価項目：【有効性評価基準】試験薬投与開始 180 日後までの両股関節 MRI における大腿骨頭壊死症の発生割合

○副次評価項目：【安全性評価基準】試験薬投与の安全性（有害事象および副作用発現率）

【有効性評価基準】大腿骨頭壊死症発生と危険因子の相関、大腿骨頭壊死症発生の危険

因子を推定する。

○予定症例数：150 例（登録症例数：50 例）

○試験期間：2014 年 8 月～2024 年 3 月

○臨床研究登録 ID：jRCTs071180052

医療技術の試験結果

○有効性の評価結果

POC study として位置付けられる本先進医療において、大腿骨頭壊死の発生割合（17.4%）がヒストリカルコントロールから設定した 25%未満であることが、片側有意水準 20%の基で統計学的に有意に証明された。このことから、今回検証した予防法は次の臨床試験のフェーズに進むことができる有望な治療法であることが示唆された。

○安全性の評価結果

SLE と診断され初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者において、クロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム、トコフェロール酢酸エステル の 3 剤を併用投与したときの安全性に、臨床的に重要な問題は認められなかった。

○結論

本試験で用いたクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル併用による大腿骨頭壊死発生抑制治療法は安全であることが確認され、本試験によって一定の予防効果があることが示唆された。さらなる検証が必要ではあるが、本試験が今後の大腿骨頭壊死の発生予防法開発につながることを期待される。

## 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 7 年 2 月 13 日（木） 16:00～

（第 172 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

九州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た。重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 全身性エリテマトーデス治療における大腿骨頭壊死症の発生は長年の臨床上の課題の一つであり、三剤の内服という比較的コントロールのしやすい医療技術で、予防効果が得られるということであれば、臨床的意義は高いと考えられる。医学的な是非を検討するためには、エビデンスの積み重ねがまだ必要な段階とは考えるが、一定の有効性の傾向は認められるため、今後の進展に期待はできると考える。

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】

（別紙 1）第 172 回先進医療技術審査部会 資料 1-1、1-2 参照

【評価技術の概要】

（別紙 2）第 172 回先進医療技術審査部会 資料 1-3 参照