

先進医療 B 総括報告書に関する評価表 (告示旧 3)

評価委員 主担当： 岡田
副担当： 上村

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
申請医療 機関	九州大学病院
医療技術 の概要	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○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</p>

	<p>死症の発生割合</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>【安全性評価基準】</p> <p>試験薬投与の安全性（有害事象および副作用発現率）</p> <p>【有効性評価基準】</p> <p>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。</p> <p>○目標症例数：150例（登録症例数50例）</p> <p>○試験期間：2014年8月～2024年3月</p>
<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>○有効性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>○結論</p> <p>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。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>JRCTs071180052</p>

主担当： 岡田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 評価された46例のうち8例で大腿骨頭壊死症が発生し、発生割合（60%信頼区間、95%信頼区間）は17.4%（13.6 - 23.6%、7.0 - 30.2%）であり、発生割合が25%未満であることに対する検定のp値は0.1167で、片側有意水準20%の基で有意な差が認められたとされている。長期の試験の中で得られた貴重な症例のデータとして、臨床的な意義は高いと考え、一定の有効性の傾向は認められたのではないかと考える。一方、症例集積が困難な試験であり、中間評価を実施予定であった、50例までデータを集積することが出来なかったことから、統計的な優位差に関しては限定的であり、医学的な結論を出すためには、新たなエビデンスの追加が必要であると考え。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 重症度別の有害事象集計では重症が2.2%（1/46例）、中等度が10.9%（5/46例）、軽度が28.3%（13/46例）だったとされており、多くは原疾患由来であり、重篤な有害事象と判断された症例においても、原疾患由来の有害事象であり、試験薬との因果性は証明されていないことから、安全性には問題ないと考え。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を
--------	--

	<p>中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>使用される試験薬は、重篤な有害事象があまり認められる製品ではないが、対象とする疾患の重篤性と、コントロールの困難さを鑑みると、ある程度多くの経験を積んだ医師または医師の指導の下で実施されるべき段階と考える。</p>	

総合的なコメント欄	<p>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。</p>
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>今回の臨床試験から、三剤併用による全身エリテマトーデスにおける大腿骨頭壊死症発症予防に関して、一定の有益なデータは得られていると考える。本試験において使用された医薬品について、今回対象とした疾病に対する薬事承認申請が行われるのであれば、参考資料等での活用として、申請の効率化には資するものとする。</p>
--	---

副担当：上村構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：本研究は、SLE と診断され初回副腎皮質ホルモン治療を受ける患者を対象として、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 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 POC study である。当初の目標症例数は 150 症例であったが、50 例の</p>	

症例登録に9年間を要しており、計画症例集積のためには相当な試験期間の延長が必要であることから、独立データモニタリング委員会より試験継続不可の判断がなされ、結果がまとめられた。症例集積が難航した最大の理由としては、副腎皮質ホルモン治療歴のないSLE症例が少なかったと考察されている。

本試験の結果、FAS症例46名のうち大腿骨頭壊死を発生した症例は8名、発生割合は17.4%（60%信頼区間：12.8 - 22.1%）と計画時に期待した19%に近い値であり、信頼区間の上限がヒストリカルコントロールから設定した25%を下回っており、片側有意水準20%の基で事前規定した統計学的有意差は得られた結果である。本試験により3剤併用投与の有効性に一定の期待はされるものの、本試験は対照群を設定しない単群試験として有意水準を片側20%と設定したPOC studyとしての位置づけで実施された試験であり、検証試験において従来の医療技術と比較し有効性を評価することが適当と考える。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：本試験の結果からは大きな問題点は見出されていない。	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2025年2月4日

所属・氏名：九州大学大学院医学研究院整形外科・本村悟朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本試験は主要評価項目である大腿骨頭壊死が 18.6%(60%信頼区間:13.6%-23.6%)と推定され、閾値 25%と比較してその割合が低い結果となっています。

本結果を適切に解釈するには、閾値を算出した先行研究の対象集団と本試験の対象集団の背景因子に偏りが無い(比較可能性がある)ことが重要と考えますが、SELENA-SLEDAI score や Physicinas Global assessment 等の重症度やリスク因子等の観点から比較、考察してください。

【回答】SLE における大腿骨頭壊死発生のリスク因子としましては、副腎皮質ホルモンの投与量が最も重要な因子と考えられております(下記文献 1-3)。従いまして、本試験におきましては初回副腎皮質ホルモン投与量の基準を先行研究と合わせることが重要との認識のもと、「プレドニゾロン換算 0.5mg/kg/day 以上の初回副腎皮質ホルモン投与量を必要とする SLE 患者」を対象に設定しております。先行研究では SELENA-SLEDAI score 等の SLE の疾患活動性は評価されておきませんが、SLE の病状に応じて初回副腎皮質ホルモン治療の適応ならびに投与量は決められますので、先行研究と本試験の対象集団の背景因子には偏りが無い(比較可能性がある)ことが示唆されると考えております。

1. Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlov I, Stein EM, Park-Min KH. Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med.* **11**, e526 (2021).
2. Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* **35**, 700-710 (2017).
3. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty.* **30**, 1506-1512.e5 (2015).

2. 目標症例数の設定含め実施計画書では有意水準 20%と記載されていますが、報告書では片側有意水準 20%と記載されています。

事前計画において片側あるいは両側 20%のどちらで計画されていたのか明らかにしてください。

【回答】ご指摘のように、実施計画書には“片側”の記載がございませんが、事前計画において片側 20%で計画されております。本試験の統計担当部署であります九州大学病院 ARO 次世代医療センターが2022年7月に作成した統計解析計画書 1.0 版(初版)には、「検定の有意水準は片側 20%とする」ことが記載されております。

3. 副腎皮質ホルモン投与の投与量等は大腿骨頭壊死への影響があり、本試験内においてもステロイドパルス治療の有無、投与量等のデータ収集がされています。

この副腎皮質ホルモンに関するデータの提示も重要かと考えます。

【回答】試験治療を終了した完了例 43 例におきまして、ステロイドパルス療法は 14 例(32.6%)に施行されておりました。副腎皮質ホルモン投与量については、試験薬投与開始から 30 日、90 日、180 日までの 1 日最大投与量と総投与量のデータを下の表にまとめております。総括報告書「10.1 患者の内訳」の項に、ステロイドパルス療法の記載と下の表を追加させていただきます。

		試験薬投与開始30日後まで	試験薬投与開始90日後まで	試験薬投与開始180日後まで
1日最大投与量(mg)	例数	43	43	43
	平均値±標準偏差	284.65±380.26	284.65±380.26	284.65±380.26
	中央値	50.00	50.00	50.00
	最小値	25.0	25.0	25.0
	最大値	1000.0	1000.0	1000.0
総投与量(mg)	例数	43	43	43
	平均値±標準偏差	2041.63±1546.06	3572.41±1817.28	4933.40±2035.47
	中央値	1400.00	3045.00	4275.00
	最小値	547.5	1210.0	2012.5
	最大値	7620.0	9540.0	11027.5

4. 試験中に中止した症例に対しても MRI は実施し、大腿骨頭壊死がないことが確定されているのでしょうか。中止例の大腿骨頭壊死は解析上、どのように扱われていますか。

【回答】試験中に中止した 3 例につきましては、いずれも MRI 撮影されておりませんでした。大腿骨頭壊死発生が未観察の場合の取り扱いとしましては、いずれも試験薬投与開始後 1 ヶ月以内の中止であったことも考慮し、発生割合の解析に含めないことといたしました。この旨は統計解析計画書 1.1 版(2023年12月13日作成)に追記しております(総括報告書「9.8 実施又は計画された解析に関する変更」に記載)。従いまして、有効性の解析は試験後中止の 3 例を除いた 43 例を対象に行なっております(総括報告書「11.4.1 有効性の解析」に記載)。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：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

2025年2月12日

所属・氏名：九州大学大学院医学研究院整形外科・本村悟朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験後中止症例を除いた集団を解析対象集団として発生割合を算出されておりますが、申請時の照会事項での指摘の通り、原則的には、FAS 集団を解析対象集団とした発生割合の提示が適切と考えます(ただし「試験中に同意撤回された」症例に関しては、データ利用含めての同意撤回であれば除く)。

また、上記解析を実施する上で、試験中止症例の主要評価項目の結果を「大腿骨頭壊死なし」とする場合、その適切性についてもご記載ください。

なお、報告書には現在提示させている43名の解析結果については、副次的な解析結果としてあわせてご提示ください。

【回答】試験後中止例3例におきましては、試験薬は中止となりましたがSLEに対する副腎皮質ホルモン治療はその後継続されたものと推測します。従いまして、副腎皮質ホルモン治療による大腿骨頭壊死発生のリスクは存続したことは考えられるかと思えます。しかしながら、試験後中止例にいずれも大腿骨頭壊死が発生したとみなすことは臨床的には妥当ではなく、ヒストリカルコントロール(25%)と同等のリスクを有していた、つまり大腿骨頭壊死発生の可能性は3例に1例よりも少ないものと考えられます。従いまして、試験後中止症例を「大腿骨頭壊死なし」とみなした場合の方が臨床的には妥当であると考えられましたので、FAS 集団を対象とした発生割合は試験後中止症例を「大腿骨頭壊死なし」とみなして解析を実施しました。結果、大腿骨頭壊死は46例中8例で発生となり、発生割合は17.4%(60%信頼区間:12.76%-22.1%)、発生割合が25%未満であることに対する検定のp値は0.1167で、片側有意水準20%の基で有意な差が認められました。以上を主解析結果として報告させていただきます。

加えて、以下の副次的解析結果も報告させていただきます。試験後中止症例の3例を「大腿骨頭壊死あり」とみなしFASを対象集団として解析した場合、大腿骨頭壊死の発生割合は23.9%(60%信頼区間:18.6-29.2%)で、発生割合が25%未満であることに対する検定のp値は0.8648でありました。試験後中止症例を除いた試験実施計画書適合者集団であるPPSを対象として解析した場合、大腿骨頭壊死の発

生割合は 18.6% (60%信頼区間: 13.6-23.6%) で、発生割合が 25%未満であることに対する検定の p 値は 0.1664 となり、片側有意水準 20%の基で有意な差が認められました。

以上の解析に対する考察を「13. 考察と全般的結論」の項に追加させていただきます。

本研究において、試験後中止例 3 例ではいずれも MRI 撮影がなされていなかったため、最終的に大腿骨頭壊死発生の有無を判定できていないことは本研究の limitation である。試験後中止例における大腿骨頭壊死発生の可能性は副腎皮質ホルモン治療が行われている以上否定はできないが、発生の可能性はヒストリカルコントロール (25%) と同等と考えられたため、本研究では臨床的妥当性を考慮し試験後中止例を大腿骨頭壊死の発生なしとみなして解析を実施した。MRI で大腿骨頭壊死発生の有無が判定された 43 例における大腿骨頭壊死の発生率 (18.6%) が統計学的有意にヒストリカルコントロールよりも低く抑えられていたことを考慮すると、本研究で検証した治療法は有望であると考えている。

2. 本研究と先行研究での大腿骨頭壊死発生に対する重症度の比較可能性を検討する上では、初回副腎皮質ホルモン投与量が重要でありそのような観点から偏りはないと考えるとの回答、承知しました。

加えて、試験期間中の副腎皮質投与量やステロイドパルス療法も大腿骨頭壊死への影響があることが予想されますが、照会事項回答書1の質問3で提示されているステロイドパルス療法の投与割合 (32.6%) や試験期間中の副腎皮質ホルモン投与量の観点から、先行研究と著しく相違ないと考えて問題ないかご回答ください。

【回答】ステロイドパルス療法の割合につきましては、先行研究では 25%に実施されており、本研究 (32.6%) よりも少ない割合でした。先行研究においては副腎皮質ホルモンの総投与量や1日最大投与量の情報はございませんでしたが、初回副腎皮質ホルモン投与量の基準が同じであることを考慮しますと、本試験と著しく相違ないことが推測されます。以上より、先行研究と著しく相違ないと考えて問題ないと考えております。

以上

全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する(別添2)

第172回先進医療技術審査部会
令和7年2月13日
資料1-3

大腿骨頭壊死症発生抑制療法治療

UMIN 000008230

- 申請医療機関：九州大学病院 (研究代表者 九州大学病院 整形外科 本村悟朗)
- 協力医療機関：埼玉医科大学総合医療センター、新潟大学医歯学総合病院、慶應義塾大学病院、佐賀大学医学部附属病院、産業医科大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、京都大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、北海道大学病院

■ 目的： 全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療開始と同時に、抑制薬剤を併用投与し、続発するステロイド性大腿骨頭壊死症の発生を抑制する

■ 治療計画： 下記の抑制薬3剤を3か月間投与
クロピドグレル硫酸塩(プラビックス®)、ピタバスタチンカルシウム(リバロ®またはリバロOD®)、トコフェノール酢酸エステル(ユベラ®)

- 主要評価項目：
治療開始6か月後の大腿骨頭壊死症発生の有無 (MRI)
- 副次評価項目：
治療の安全性、大腿骨頭壊死症の発生の危険因子

■ 試験期間：2014年8月1日～2019年3月31日(予定)

■ 観察・検査スケジュール

検査観察項目	スクリーニング	登録	試験薬投与期間						試験中止時
			投与開始日	2週間後	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	6ヶ月後	
			Day1	Day14	Day30	Day60	Day90	Day180	
許容範囲									
同意取得	○								
被験者登録		○							
副腎皮質ホルモン投与									
試験薬投与									
被験者背景	○								
問診	○								
臨床所見評価 (SELENA-SLEDAI SCORE)	○*				○		○	○	○
臨床検査	○*			○	○	○	○	○	○
特殊検査 抗核抗体、抗2本鎖DNA抗体、抗Sm抗体、抗リン脂質抗体	○*								
MRI	○\$							○	
X線								○	

* 試験薬投与開始14日前から開始前日までに実施
 ※ 股関節由来と考えられる疼痛が認められた場合実施
 \$ 投与開始前9日～投与開始後1週間以内までに撮影