

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：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大腿骨頭壊死症発生抑制治療

適応症：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大腿骨頭壊死症の発生抑制

内容：全身性エリテマトーデス患者に対して、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミン E（トコフェロール酢酸エステル）の 3 剤を 3 ヶ月間併用投与し、続発する大腿骨頭壊死症の抑制治療を行う。

（先進性）全身性エリテマトーデスの患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症の発生率は 25.0～44.4%と高頻度であることが報告されているが、本症に対して臨床的に明確な有効性が証明された発生抑制法は世界的にも報告されておらず、標準的発生抑制治療法は未だ存在しない。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おり、また作用の異なる薬剤を併用することによる単剤よりも優れた骨壊死発生抑制効果を示すことが確認されている。そこで本先進医療では、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時に、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 剤を併用することによって、続発する大腿骨頭壊死症の発生を抑制することを立案した。本先進医療によって、発生抑制治療薬 3 剤併用による世界初のステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療法の開発が期待される。

（概要）全身性エリテマトーデス患者を対象に、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミン E（トコフェロール酢酸エステル）の 3 剤を 3 ヶ月間併用投与することによる大腿骨頭壊死の発生抑制効果を検討する多施設共同単群介入試験である。主要評価項目は治療開始 6 ヶ月後の MRI による両股関節の大腿骨頭壊死症発生の有無である。予定組み込み症例は 150 例。ヒストリカルコントロールを比較対照とし、統計学的有意差をもって大腿骨頭壊死症発生率が低下した場合、本介入が有効であると判断する。

（効果）全身性エリテマトーデス患者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、続発する可能性のあるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生抑制治療効果

（先進医療にかかる費用）

発生抑制治療薬 3 剤 3 ヶ月分の処方にかかる費用に対して約 60,000 円の患者負担が生じるが、本研究組織から費用が支給されるため患者負担は生じない。その他の治療に必要なとされる臨床検査および画像検査については患者本人の健康保険によって賄われる。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
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大腿骨頭壊死症発生抑制治療					
2 - 1. 使用する医薬品又は医療機器について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
②使用する医療材料（ディスプレイザブル）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
クロピドグレル硫酸塩	サノフィ・アベンティス株式会社 （〒163 - 1488 東京都新宿区西新宿三丁目20-2）	75mg	21800AMZ10008	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制、経皮的冠動脈形成術が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）	適応外
ピタバスタチンカルシウム	興和株式会社 （〒103-0023 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14）	2mg	21500AMZ00460	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	適応外

様式第3号 (つづき)

トコフェ ロール酢 酸エステ ル	サンノーバ 株式会社 (〒 370-0426 群馬県太田 市世良田町 3038-2)	50mg	21700AMX10446000	1. ビタミンE欠乏 症の予防及び治療 2. 末梢循環障害(間 歇性跛行症、動脈硬 化症、静脈血栓症、 血栓性静脈炎、糖尿 病性網膜症、凍瘡、 四肢冷感症) 3. 過 酸化脂質の増加防止	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
クロピドグレル硫酸塩	なし
ピタバスタチンカルシウム	なし
トコフェロール酢酸エステル	なし

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

<p>初回副腎皮質ホルモン治療開始と同時に上記3剤の併用投与を開始し、3か月間継続する。</p> <p>【クロピドグレル硫酸塩】 初日のみ300mgを一回、翌日以降は75mgを一日一回内服する。</p> <p>【ピタバスタチンカルシウム】 4mgを一日一回内服する。</p> <p>【トコフェロール酢酸エステル】 100mgを一日3回内服(一日300mg)する。 上記3剤とも適応症に対して使用される用法用量に従って使用する。</p>

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☐	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

様式第3号（つづき）

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

【クロピドグレル硫酸塩】1997年11月、急性冠症候群、虚血性脳血管障害に対して承認。

【ピタバスタチンカルシウム】2008年10月、高コレステロール血症に対して承認。

【トコフェロール酢酸エステル】酢酸トコフェロール（ビタミン E）が、ビタミンサプリメントとして承認。

欧州での薬事承認の状況

【クロピドグレル硫酸塩】イギリス、ドイツ、フランスなど世界119か国以上で承認。

【ピタバスタチンカルシウム】イギリス、ドイツ、フランスなど欧州11か国で承認。

【トコフェロール酢酸エステル】酢酸トコフェロール（ビタミン E）が、ビタミンサプリメントとして承認。