

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も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