

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ます。	

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ます。	

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	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：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	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中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	