

## 先進医療専門家会議における第2項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 <sup>1 2</sup> ('先進医療に係る費用')	保険給付される費用 <sup>2</sup> ('保険外併用療養費')	総評	その他 (事務的対応等)
215	IL28Bの遺伝子型測定によるインターフェロン治療効果予測	C型慢性肝炎。ただし、インターフェロン・リバビリン併用療法の適応のあるものに限る。	2万2千円 (1回)	4千円	適	別紙1

- 1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
- 2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

### 【備考】

「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

先進医療の名称	IL28B の遺伝子型測定によるインターフェロン治療効果予測
適応症	C 型慢性肝炎。ただし、インターフェロン・リバビリン併用療法の適応のあるものに限る。
内容	<p>(先進性)</p> <p>C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法としてペグインターフェロン + リバビリン (PEG-IFN /RBV)併用療法が現時点では治療効果が最も高い治療法であるが、ウイルスの合成するタンパクに対する特異的抗体の違いにより分類されたセログループにおいて、日本人に最も多いセログループ 1 型高ウイルス量の症例(C 型慢性肝炎患者の約 60%)のうちの 50%程度しか根治できず、20%程度は PEG IFN /RBV 併用療法が全く奏しないのが現状である。これまで治療効果予測因子として、ウイルス側因子、薬剤因子、年齢・性差などの宿主側因子の重要性が多数報告されているが、それらの治療前効果予測は約 50%程度に留まる。今回発見したインターフェロンの一種(IFN )で 19 番染色体上にある IL28B(インターロイキン 28B)領域の遺伝子多型を治療前に測定することで、高い確率(的中率 80~90%)で治療効果が予測可能となる。これまで困難であった治療前予測により、患者の副作用軽減や治療費の無用な出費を抑えることが期待でき、そこに先進性が認められる。</p> <p>(概要)</p> <p>インターフェロン・リバビリン併用療法の適応のある患者の血液を採取し、リンパ球を分離後 DNA を抽出する。リアルタイム PCR (Polymerase Chain Reaction) 法により遺伝子多型を同定し、治療に対し感受性ないしは抵抗性の遺伝子の有無を確認することで治療効果予測を行い、インターフェロン・リバビリン併用療法の実施の適否を検討する。</p> <p>(効果)</p> <p>PEG-IFN /RBV 併用療法が有効であった患者 64 人(著効及び再燃例含む)と無効であった患者 78 人に関して、ヒト遺伝子の中で個人差があるとされる約 90 万箇所を分析した結果、IL28B 遺伝子領域に存在する複数の遺伝子多型の有無と治療効果が無効となることへの関連性が認められた。この遺伝子多型における治療に対し抵抗性の遺伝子を持つ C 型慢性肝炎患者群(C 型慢性肝炎患者の約 20%)は、危険率約 30 倍の確率(<math>P = 2.68 \times 10^{-32}</math>)で PEG-IFN /RBV 併用療法が無効となり、さらに効かなかった人たちは IL28B 遺伝子の発現が有意に低いことが分かった。検証のために別のコホート(172 人)も加えて検討した結果(合計 314 人)、治療に抵抗性の遺伝子を持つ場合、治療無効となる可能性は 83.1%(98/118)となり、逆に治療に感受性の遺伝子を持つ場合(C 型慢性肝炎患者の 80%)、治療有効となる可能性は 84.7%(166/196)と高い予測的中率となった。このように、実地臨床の場において、PEG-IFN /RBV 併用療法の前にこの遺伝子多型を測定することで、根治の見込める患者群を高い確率(的中率 80~90%)で選別することができ、治療が有効でない患者は治療に伴う無用な苦痛や出費から免れることができることが予想される。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>約 2 万 2 千円</p> <p>実施科</p> <p>消化器内科又は肝臓内科</p>



当該技術の医療機関の要件

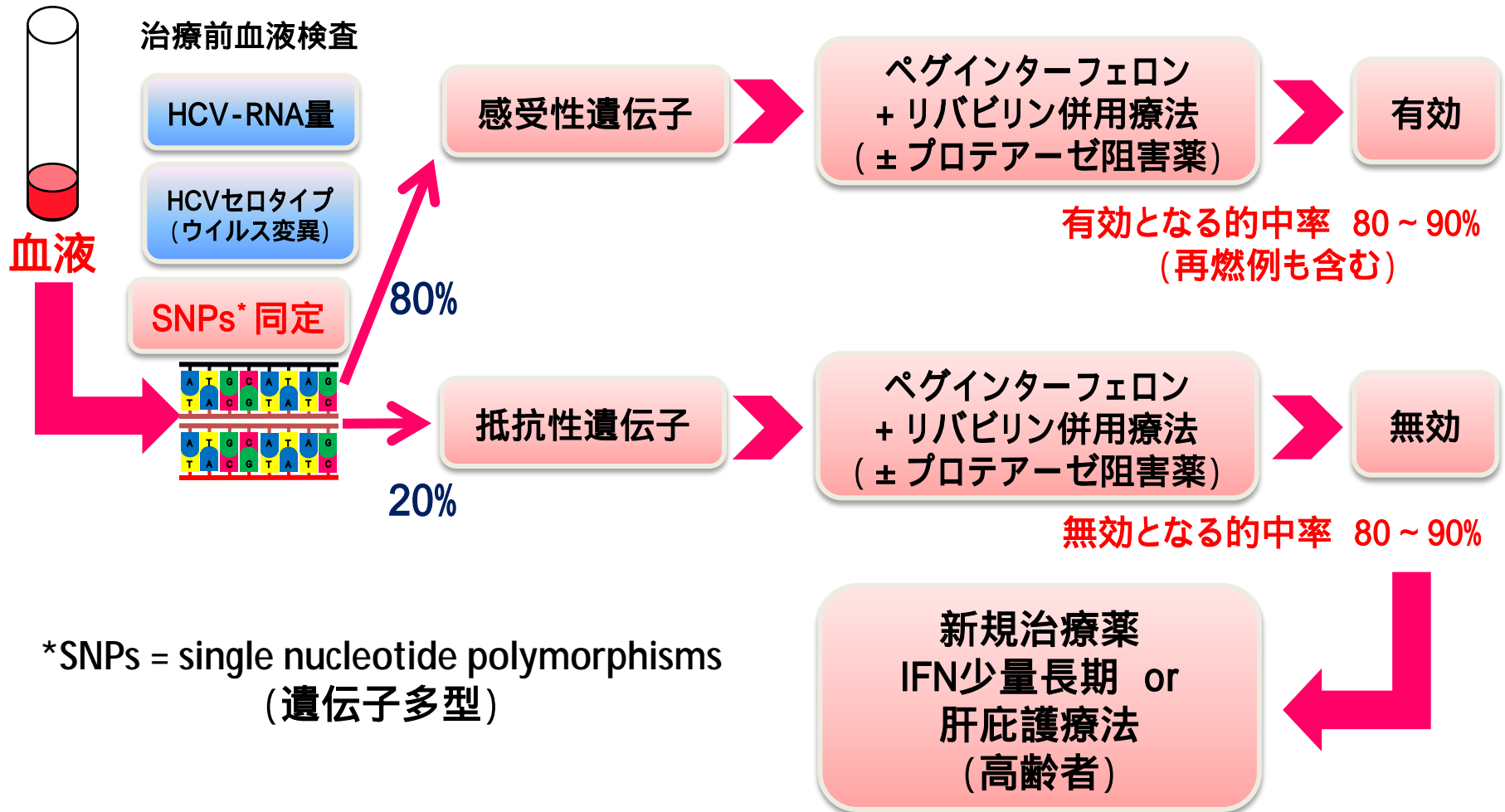
先進医療名及び適応症：IL28B の遺伝子型測定によるインターフェロン治療効果予測(適応症：C 型慢性肝炎。ただし、インターフェロン・リバビリン併用療法の適応のあるものに限る。)	
<b>・実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> ( 消化器内科又は肝臓内科 )・不要
資格	<input type="checkbox"/> ( 肝臓専門医又は臨床遺伝専門医 )・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> ( 5 ) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> ( 1 ) 年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者[術者]として ( 1 ) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> ]
その他(上記以外の要件)	
<b>・医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> ( 消化器内科又は肝臓内科 )・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤医師 1 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> ( 薬剤師又は臨床検査技師 )・不要
病床数	要 (            床以上 )・ <input type="checkbox"/>
看護配置	要 (    対 1 看護以上 )・ <input type="checkbox"/>
当直体制	要 (            )・ <input type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/>
院内検査(24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：届出後当該療養を初めて実施するときは、必ず事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> ( 1        症例以上 )・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等)	遺伝カウンセリングの実施体制を有していること。「遺伝子関連検査検体品質管理マニュアル」に従って検体の品質管理が行われていること。
<b>・その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 (    月間又は    症例までは、毎月報告 )・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者[術者]としての経験症例を求める場合には、「実施者[術者]として ( ) 例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数 年以上の 科医師が 名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

# 別紙1: IL28B(インターフェロン) 遺伝子検査の概略

対象: セログループ1型 高ウイルス量の患者 (C型肝炎患者全体の約60%)



IL28B(インターフェロン)領域遺伝子多型(SNPs)を治療前に測定することにより、ペグインターフェロン+リバビリン治療効果を高い確率で予測可能

## 先進医療専門家会議における第3項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない費用 <sup>1 2</sup> (「高度医療に係る費用」)	保険給付される費用 <sup>2</sup> (「保険外併用療養費」)	総評	その他 (事務的対応等)
007	残存聴力活用型人工内耳挿入術	両側性感音難聴。ただし、高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力像を呈する場合に限る。	メドエルジャパン株式会社製 一般名：人工内耳 製品名：メドエル人工内耳PULSAR FLEXeas、 スピーチプロセッサDUET 2	310万9千円 <sup>3</sup>	35万7千円	適	別紙2
025	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法	脂肪萎縮症	塩野義製薬株式会社製 一般名：組換え型メチオニルヒトレプチン (metreleptin, KTR103) 製品名：未定	11万1千円 <sup>4</sup> (6回)	レプチン投与2年目までの患者の場合：27万2千円 レプチン投与3年目以降の患者の場合：13万4千円	適	別紙3

- 1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
- 2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
- 3 患者負担は約7万9千円であり、差額は企業が負担予定。
- 4 試験薬であるmetreleptinは企業より無償提供される。

**備考]**

「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

## 高度医療の内容（概要）

高度医療の名称：残存聴力活用型人工内耳挿入術
適応症：両側性感音難聴。ただし、高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力像を呈する場合に限る。（詳細は別添参照）
<p>内容： （先進性）</p> <p>重度感音難聴に対する治療手法としては、人工内耳の有効性が認められ、既に保険診療として実施されているが、低音部分に残存聴力を有する高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっている。しかしながら、従来の補聴器では十分な補聴は困難であるため、現在の保険診療の範囲内に高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無いのが現状である。</p> <p>本先進医療技術である残存聴力活用型人工内耳挿入術は、高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力像を呈する難聴患者の聴取能を大幅に改善することが期待できる治療法である。本技術に用いるインプラント（PULSAR FlexEAS）は、電極の先端が細く柔軟性に富んだ形状をしており、残存聴力を保持しながら人工内耳手術を可能にする医療機器である。また、スピーチプロセッサ（DUET2）は、マイクで拾った信号を周波数帯域に応じて音響刺激と電気刺激にそれぞれ分離して刺激を行なう機構を備えている。残存聴力活用型人工内耳は、既に欧州でCEマークを取得し有効性が確認されているが、欧米で用いられる言語と日本語の言語特性の違いもあるため、本研究により、日本語を母国語とする日本人においても同様に有効であることを確認するとともに、安全性の確認も行う。手術法自体は、電極挿入の手法が異なる以外は通常の人工内耳挿入術とほぼ同様であるが、通常の人工内耳挿入術と比較し、低音部の残存聴力を維持・活用することが可能となるよう、蝸牛の回転軸に沿って電極を挿入する。本技術の有効性を検討するために、術前と術後に純音聴力検査・自由音場閾値検査・語音弁別検査を行う。また、安全性に関しては、有害事象の有無及び機器の不具合の有無に関し検討を行なう。</p> <p>（概要）</p> <p>本先進医療を実施するに際し、過去の文献データを基に検討を行い、統計学的に検討可能な症例数として目標症例数を24例に設定した。また、研究期間は、自由音場閾値検査および語音弁別検査を術後12ヶ月の時点で実施するため、患者選定等の期間も加味して3年間とした。</p> <p>本研究における主要評価項目としては、手術前、手術後6ヶ月および12ヶ月時点での自由音場閾値検査及び語音弁別検査の結果に基づき評価を行う。自由音場閾値検査では、手術前と比較して、装用後6ヶ月および12ヶ月の時点で、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均聴力閾値が30dB以上改善した例を改善例と判断する。また、語音弁別検査に関しては、術前および装用開始後6ヶ月及び12ヶ月の時点で、日本聴覚医学会の語音聴力検査用語表(67S)語表を使用し、静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度（語音弁別能）が改善した場合を改善例と判断するものとした。</p> <p>なお、手術に関しては、全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイを挿入、固定する手法にて行う。手術手法自体は、電極挿入の手法が異なる以外は既に保険診療下を実施されている通常の人工内耳挿入術とほぼ同様であるが、通常の人工内耳挿入術と比較し、蝸牛の回転軸に沿った方向から電極を挿入する round window アプローチを用いることで、低音部の残存聴力を維持・活用することが可能となる。</p> <p>（効果）</p> <p>従来の補聴器では効果の認められない高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力を示す難聴患者に対して、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激を併用する「残存聴力活用型人工内耳」を用いることで、聴取能が大幅に改善することが期待される。ヨーロッパを中心に行われた臨床研究では（Kiefer et al., 2005; Gstöettner et al., 2006; Skarzynski et al., 2006, 2007）単音節の聴取能が大幅に改善しており（正答率平均が50%以上改善）その有効性が確かめられている。また、本邦において残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した4症例において、4例とも装用後聴力閾値の大幅な改善を認め、有効性が認められた。</p> <p>（高度医療に係る費用） 約310万9千円 （但し、患者負担は約7万9千円であり、差額は企業が負担する予定である。）</p>

【別添】「残存聴力活用型人工内耳挿入術」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

## 1 被験者の適格基準

臨床的に高音障害急墜型あるいは高音障害漸傾型の聴力像を呈する成人の感音難聴患者で、かつ両耳とも以下の条件のすべてを満たすものを対象とする。

### 1) 気導聴力が下記のすべてを満たす難聴患者

- ・ 125Hz、250Hz、500Hz の純音聴力閾値が 65dB 以下
  - ・ 2000Hz の純音聴力閾値が 80dB 以上
  - ・ 4000Hz、8000Hz の純音聴力閾値が 85dB 以上
- ただし、上記に示す周波数のうち 1 箇所が 10dB 以内の幅で外れる場合には対象とする。

### 2) 補聴器装用下において静寂下での語音弁別能が 65dB で 60%未満であること。

## 2 被験者の除外基準

- ・ 急性進行性の難聴であるもの。
- ・ 自己免疫疾患に罹患しているもの。
- ・ 髄膜炎、耳硬化症、蝸牛内骨化による難聴であるもの。
- ・ 蝸牛奇形や蝸牛内構造の閉塞があるもの。
- ・ 中耳障害による難聴であるもの。
- ・ 機器を装用することが不可能な外耳奇形を伴うもの。

## 3 選定方法

- ・ 選定基準を満たす難聴患者に対して、純音聴力検査、語音聴力検査などの検査（検査の詳細については本申請書様式第 3 号 6-4-1 項、6-4-3 項を参照）を行い、補聴器の装用効果が不十分であると認められた場合に、本高度医療についての説明を行い、書面にて本人の同意が得られれば本高度医療の対象とする。実施責任者あるいは実施者は本高度医療申請様式第 3 号 8 項のモニタリング体制及び実施方法に基づき、被験者の適格性に関する評価を受けた後に本高度医療を実施するものとする。



先進技術としての適格性	
技術の名称	残存聴力活用型人工内耳挿入術
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">             保険収載にあたっては、既に身障認定を受けている対象とそうでない対象で不利益が生じない配慮が必要と考える。           </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適    ·    否 コメント: 手技は人工内耳挿入術にほぼ同じであるが、適応と対象への指針が必要。

平成 22 年 6 月 24 日

**「残存聴力活用型人工内耳挿入術（高度医療整理番号 007）」  
の有効性・安全性にかかる評価について**

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

信州大学医学部附属病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 残存聴力活用型人工内耳挿入術（高度医療整理番号 007）  
申請（調整）医療機関：信州大学医学部附属病院

## 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：残存聴力活用型人工内耳挿入術		
適応症：高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者		
<p>内容：</p> <p>（先進性）            重度感音難聴に対する治療手法としては、人工内耳の有効性が認められ、既に保険診療として実施されているが、低音部分に残存聴力を有する高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者は適応外となっている。しかしながら、従来の補聴器では十分な補聴は困難であるため、現在の保険診療の範囲内に<b>高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対する有効な治療法は無い</b>のが現状である。</p> <p>本高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術は、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する難聴患者の聴取能を大幅に改善することが期待できる先進的な治療法である。本高度医療に用いるインプラント（PULSAR FlexEAS）は、電極の先端が細く柔軟性に富んだ形状をしており、残存聴力を保持しながら人工内耳手術を可能にする先進的な医療機器である。また、スピーチプロセッサ（DUET2）は、マイクで拾った信号を周波数帯域に応じて音響刺激と電気刺激にそれぞれ分離して刺激を行なう先進的な機構を備えている。また、手術手技に関しても、低音部の残存聴力を維持するため、蝸牛の回転軸に沿った方向から電極を挿入する round window アプローチを用いる。本高度医療に用いる残存聴力活用型人工内耳は、既に欧州で CE マークを取得し有効性が確認されているが、欧米で用いられる言語と日本語の言語特性の違いもあるため、日本語を母国語とする日本人においても同様に有効であること確認するとともに、安全性の確認を行うことが重要である。当該技術の有効性を検討するために、術前と術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月時に純音聴力検査・自由音場閾値検査、語音弁別検査を行い、有効性を評価する。また、安全性を検証するために、有害事象の有無および機器の不具合の有無に関し検討を行なう。</p> <p>（概要）            低音部分に残存聴力を有する高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対し、全身麻酔下で耳後部を切開し側頭骨を削開、蝸牛を開窓し電極アレイを挿入、固定する手法にて行う。手術手法自体は、電極挿入の手法が異なる以外は、すでに健康保険で実施されている通常の人工内耳挿入術とほぼ同様である。通常の人工内耳挿入術と違い、残存聴力を温存することが可能である。</p> <p>（効果）            従来の補聴器では効果の認められない高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者に対して、低音部は音響刺激、高音部は電気刺激を併用する「残存聴力活用型人工内耳」を用いることで、聴取能が大幅に改善することが期待される。ヨーロッパを中心に行われた臨床研究では（Kiefer et al., 2005; Gstoeftner et al., 2006; Skarzynski et al., 2006, 2007）単音節の聴取能が大幅に改善しており（正答率平均が 50%以上改善）その有効性が確かめられている。また、信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科において残存聴力活用型人工内耳埋込術を施行した症例では、術前に補聴器装用下で実施した自由音場閾値検査の聴力閾値が 2000Hz は 95dB、4000Hz は 85dB、8000Hz は 85dB であったものが、装用後は 2000Hz が 30dB、4000Hz が 35dB、8000Hz が 45dB と大幅な改善を認めた。また、語音弁別検査においても、術前の最高明瞭度が 100dB でも 15% であったものが、残存聴力活用型人工内耳装用 6 ヶ月後には 60dB で 65%まで改善した。</p> <p>（高度医療に係る費用）            81,600円（様式7号別添一覧表参照）</p>		
申請（調整）医療機関	信州大学医学部附属病院	81,600円

## 2 . 高度医療評価会議における審議概要

### 1 ) 第 1 回審議

開催日時： 平成 21 年 12 月 9 日(水) 10 : 30 ~ 12 : 30  
( 第 12 回 高度医療評価会議 )

#### 議事概要

信州大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を適として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

( 事前評価と本会議におけるコメント )

#### 【臨床研究実施計画】

高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電氣的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準(日耳鼻学会)としては90 dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中高音域は90 dB以上の聴力レベルを高音急墜型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1~1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中~高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS(補聴器~人工内耳併用型)人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS(補聴器~人工内耳併用型)人工内耳の適応聴力を中~高音域が85 dB以上と(EUでの適応と同様)従来の人工内耳の90 dBよりやや甘くなっているが、本人工内耳電極の低侵襲性から、中~高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器とのbi-modal効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。

高度医療実施申請書第3号7.1有効性及び安全性の評価における7-1-4安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙がっている件について、高度医療実施申請書第3号4.予測される安全性情報における4-3人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7-1-4の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更す

る必要はないと思われる。

申請医療機関より事前に回答を得ており、機器の不具合について記載済み。

高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。

申請医療機関より事前に回答を得ており、別紙参照。

参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1,844,070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われるが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

申請医療機関より事前に回答を得ており、別紙参照。

#### 【説明同意文書】

同意手続および同意文書は適切であると考えます。

患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

### 3. 高度医療評価会議での検討結果

信州大学医学部附属病院からの新規技術（残存聴力活用型人工内耳挿入術）に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、申請医療機関より施設要件の変更申請（当該技術の実施症例数を1症例以上に設定。それに伴い協力医療機関の削除。名称の変更）があり、再度全構成員に確認を行い、了承を得たので先進医療専門家会議に報告することとした。

**意見書の内容** =====

1. 高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること(可能性)を説明することが必要と考えます。

2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と見られますが、この費用負担が不明確です。周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

=====

**意見書に対する回答**

**1) 周波数圧縮型(帯域移行型)補聴器に関して**

1) に関してですが、図に示すように、本高度医療の対象となるような高音急墜型の聴力を呈する方に周波数圧縮型補聴器(周波数帯域移行型補聴器)を使用していただいたときの、聴力検査の結果を示しました。

周波数圧縮型補聴器(周波数帯域移行型補聴器)を用いる事により、高音部分の音の帯域が移行されて可聴範囲には入るように変換されるため、純音聴力検査の結果は改善する(図1)ものの、語音弁別能(日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ)は向上せず、かえって悪くなる(図2)というデータを示しております。

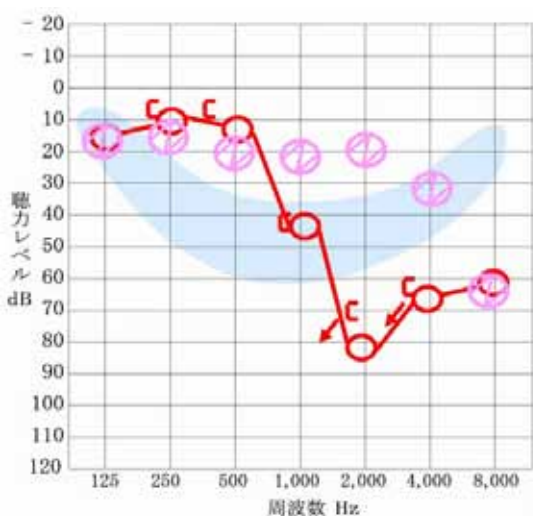
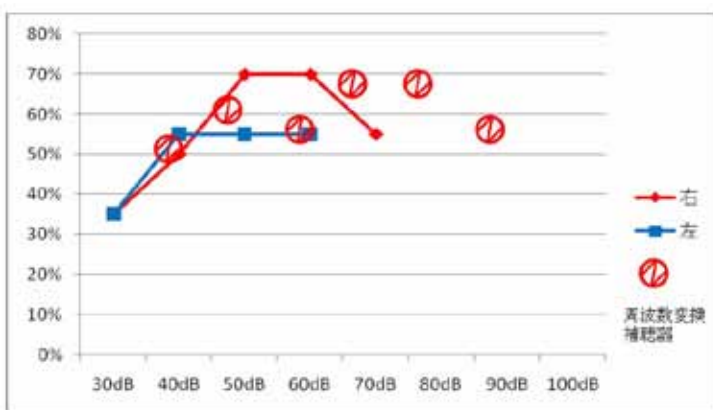


図1 周波数帯域移行型補聴器装用下での聴力

**図2 周波数帯域移行型補聴器装用下での語音聴取能**



我々としては、周波数圧縮型補聴器(周波数帯域移行型補聴器)はすでに医療用機器として承認

され販売されている一般的な補聴器として考えており、また、語音弁別能の改善も認められなかった事より、コミュニケーション障害を治療するための治療法としては不十分であるため、申請書中では「効果的な治療法は無いのが現状である」という記載をしている次第です。しかしながら、その部分を明確にする必要があるのであれば、例えば下記のように改めることは可能です。

例) 様式 3-2 および 5

しかし、高音急墜あるいは漸傾型の難聴患者に対して従来型の補聴器では十分な補聴をすることは出来ず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難な場合がほとんどである。

また、周波数圧縮型補聴器(周波数帯域移行型補聴器)を用いる事により、高音部分の音の帯域が移調されて可聴範囲には入るよう変換されるものの、語音弁別能(日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ)は、殆ど向上しない(あるいは、かえって悪くなる(別添))ことより、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者のコミュニケーションを大幅に改善する有効な治療法は無いのが現状である。

患者用説明用紙 項目

現時点で、本高度医療の対象となる難聴の方に対する治療法は補聴器・人工内耳以外はありません。しかし、人工内耳は適応外であるため、補聴器以外の選択肢はありません。また、本高度医療では補聴器の装用効果の低い方を対象とするため、従来型の補聴器では十分な補聴をすることは出来ず、コミュニケーションに必要な聴力閾値までの補聴は困難です。また、周波数圧縮型補聴器(周波数帯域移行型補聴器)を用いる事で、高音部分の音がオクターブ下に移調されて可聴範囲には入るよう変換される補聴器がありますが、このような周波数圧縮型補聴器を用いても語音弁別能(日本語聞き取り能力評価尺度のひとつ)は殆ど向上しないことが明らかとなっているため、現在の保険診療の範囲内に高音急墜あるいは漸傾型の聴力を示す難聴患者のコミュニケーションを大幅に改善する有効な治療法は無いのが現状です。

## 2) 費用負担に関して

2) に関しましては、様式の 12 に記載致しましたように

- ・ 既にヨーロッパ等で承認されている機器であるが、国内では薬事未承認のため入手が困難であるため本高度医療では本申請書で明記した製造・販売会社から機器一式を臨床研究用として無償提供を受け、その有用性を評価する。
- ・ 本高度医療の実施に際して、研究データの取得に関してはメーカーが一切関与しない状態で研究を進める予定であり、各施設の倫理委員会に申請のうえ審査を受けており、利益相反関係は適切に管理されている。

ということで、基本的にはメーカーより臨床研究用として無償で提供を受け、速やかに有用性を評価する事を目的としております。

また、機器は臨床研究用として無償提供を受けますが、様式 6 にありますように、患者自己負担額も 354,375 円必要であるため、周波数圧縮型補聴器と同等以上の自己負担は必要であり、さらに手術のリスクの可能性をきちんと説明する事を考え合わせると、必ずしも手術に誘導するものではないと考えられます。

また、必要であれば対象選定基準に「周波数圧縮型補聴器の装用効果が乏しい方」という項目を加えることで、危惧される手術に誘導する可能性を回避することが可能と考えられます。

## 高度医療 評価表(番号 007)

評価委員 主担当：川上  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：小川

高度医療の名称	EAS(補聴器・人工内耳併用型)人工内耳挿入術
申請医療機関の名称	信州大学医学部附属病院
医療技術の概要	低音部に残存聴力を有するが、高音域の聴取能が極めて悪い、高音急墜あるいは漸傾型の聴力像を呈する両側性の高度感音難聴患者に対し、残存聴力を温存させるため、EAS(補聴器・人工内耳併用型)人工内耳を使用する医療技術。

## 【実施体制の評価】 評価者： 山口

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

## 【実施体制の評価】 評価者： 小川

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
<p>高度難聴者の聴覚リハビリテーションとして補聴器と人工内耳がある。補聴器は音響信号を増幅して残存する蝸牛有毛細胞を刺激するものであり、有毛細胞が残存していることが必要条件である。一方、人工内耳は有毛細胞をバイパスして直接、蝸牛神経のらせん神経節細胞を電氣的に刺激するものであり、有毛細胞をはじめとする蝸牛組織の機能を必要としない。人工内耳の適応基準(日耳鼻学会)としては90dB以上の聴力レベルで補聴器では言語聴取が困難な高度難聴者とされているが、特発性進行性感音難聴や一部の遺伝性難聴に特徴的な低音部に残存聴力があるが中・高音域は90dB以上の聴力レベルを高音急墜型または漸傾型感音難聴を呈する高度難聴者は適応にならなかった。また、このような高度難聴者に従来の人工内耳を埋込むと低音部の残存聴力は通常、犠牲になるという問題もあった。人工内耳の電極は蝸牛2.5回転の内、基底回転から1~1.5回転までの挿入となり、頂回転までは到達しない。頂回転は低音部の聴覚を担当するため、もし、低音部の残存聴力を保存し、この残存聴力を補聴器で活用でき、かつ中~高音域を担当する基底回転から1.5回転は人工内耳を活用できれば、相乗効果が期待できることになる。本高度医療はこのようなコンセプトのEAS(補聴器~人工内耳併用型)人工内耳であり、画期的で効果が期待できる。EAS(補聴器~人工内耳併用型)人工内耳の適応聴力を中~高音域が85dB以上と(EUでの適応と同様)従来の人工内耳の90dBよりやや甘くなっているが、本</p>		



人工内耳電極の低侵襲性から、中～高音域の残存聴力も保存される可能性も高く、ここでも補聴器との bi-modal 効果が期待できると考えられ、問題はないといえる。なお、責任医師および実施施設はいずれも人工内耳手術の経験の多い施設であり問題ない。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【倫理的観点からの評価】評価者： 佐藤

4 . 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5 . 補償内容	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意手続および同意文書は適切であると考えます。</li> <li>・ 患者相談の対応については、信州大学においては適切である。他施設においては、同意書の連絡先の欄が修正されることになろうが、この際に、相談や苦情等の連絡先について適宜対応されることを望む。</li> </ul>		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【プロトコルの評価】 評価者： 川上

6 . 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	適	・ 不適
8 . 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12 . 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13 . 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14 . 患者負担の内容	適	・ 不適
15 . 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
<p>実施にあたって特段の支障はないものと考えます。</p> <p>微細な指摘事項ですが、いままでに信州大学医学附属病院にて一例の実施例があるようですが、他の参加医療施設での実績はどうなのでしょう。同様の技術での手術実施例はあるようですので実施に支障はないと考えて差し支えはないでしょうか。</p>		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ 不適		
予定症例数	24 症例	予定試験期間	承認日 ~ 平成 25 年 3 月 1 日
実施条件 : ( 修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。 )			
実施にあたり特段の問題はないと考えます。			
コメント欄 ( 不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。 )			

「経カテーテル大動脈弁留置術」および「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」についての倫理面からのコメント

高度医療評価会議構成員  
神戸学院大学法学部 佐藤 雄一郎

本日の高度医療会議を欠席いたしますので、審査にあたりました上記2案件について、書面にてコメントをさせていただきます。

コメント：

「経カテーテル大動脈弁留置術」について

本申請は、既に承認済みのものについて、対象となる患者の範囲を拡大するものですが、特に倫理的に問題はないものと考えます（とりわけ、本変更によって、同意書および同意取得手続、補償内容、苦情相談には影響はないものと考えました）。

「EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術」について

本申請については、まず、補償について、PLによる賠償など、いくつかの点について事前に確認し、問題がないものと判断いたしました。その他、同意書および同意取得手続、苦情相談についても問題はないものと考えます。

以上

意見書（番号 007 EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術）

国立循環器病センター臨床研究開発部  
山本晴子

高度医療実施申請書第 3 号 7 . 1 有効性及び安全性の評価における 7 - 1 - 4 安全性評価項目の中に、手術に伴うと思われる有害事象のみが挙げられている件について、高度医療実施申請書第 3 号 4 . 予測される安全性情報における 4 - 3 人工内耳機器に関する事項の項目で、発生頻度は少ないものの機器の不具合の発生の可能性が記載しており、医療機器なので、有害事象だけでなく機器の不具合についても収集すべきと思われる。

できれば、7 - 1 - 4 の小項目に機器の不具合を追加することを望む。

なお、症例報告書の方は、有害事象に不具合が含まれると読み替えれば特段、変更する必要はないと思われる。

2009年12月4日

EAS（補聴器・人工内耳併用型）人工内耳挿入術についての意見書

高度医療評価会議構成員  
金子 剛

1．高音急墜型難聴に対しては、人工内耳への橋渡しまたは代替として、既に周波数圧縮型補聴器が用いられており、最近では進歩が著しいようです。これについて実施計画書では全く記載されておらず、患者説明書においても同様に記載されておられません。患者に代替医療のあること（可能性）を説明することが必要と考えます。

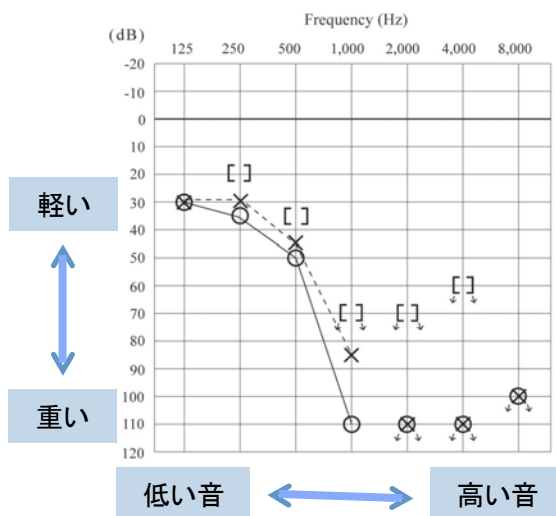
2．参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして1844070円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われるが、この費用負担が不明確です。

周波数圧縮型補聴器が患者本人負担で用いられている現状を考えると、少なくとも同等の費用負担がなければ、手術に誘導する可能性を危惧するものです。

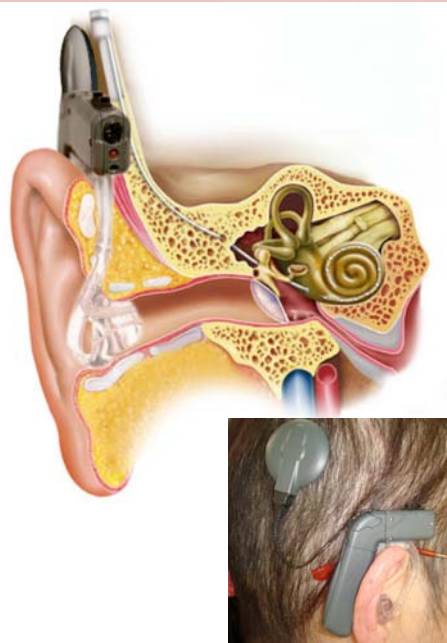
以上

# 高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術 概要概念図

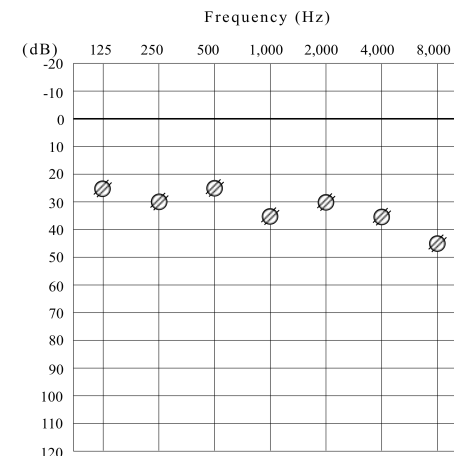
手術前の聴力(難聴の程度)



残存聴力活用型人工内耳挿入術



手術後の聴力



## 高音急墜型・漸傾型の聴力を呈する難聴患者

- ・高音部が高度の難聴
- ・低音部には聴力が残っている
- ・通常の補聴器では補聴が困難

## 手術

- ・手術により内耳に電極を挿入
- ・通常的人工内耳より先端が細くしなやか(低音部の聴力を温存)
- ・残存聴力を活用する専用の体外器(スピーチプロセッサ)を用いて聴取する。

## 残存聴力活用型人工内耳装用後

- ・高音部は電気刺激、低音部は音響刺激を併用する「残存聴力活用型人工内耳」を装用することで、聴取能を大幅に改善

# 高度医療「残存聴力活用型人工内耳挿入術」スケジュール図

処置

手術～入院期間中

- ・全身麻酔下で手術
- ・手術時間は約3時間
- ・1週間後に創部の確認および抜糸
- ・入院期間は7～10日間

1ヶ月後

- ・創部の確認
- ・初回マッピング
- 以降、機械のマップ(セッティング)が安定するまで、ほぼ月に1回機器のマッピング(調整)を行う

検査

1ヶ月前～手術まで

- 患者選定
- IC・同意取得
- 術前検査
- ・自由音場閾値検査
- ・語音弁別検査
- ・純音聴力検査
- ・画像検査(CT・)MRI  
プレカンファ(モニター)

6ヶ月後

- 術後検査
- ・自由音場閾値検査
  - ・語音弁別検査
  - ・純音聴力検査

12ヶ月後

- 術後検査
- ・自由音場閾値検査
  - ・語音弁別検査
  - ・純音聴力検査

有効性主要評価項目

- ・自由音場閾値検査:術前と比較して、2000Hz、4000Hz、8000Hzの平均聴力が30dB以上改善した例を改善例とする。
- ・語音弁別検査:静寂下で語音弁別検査を行ない、手術前より最高明瞭度(語音弁別能)が改善した場合を改善例とする。

# 薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名：残存聴力活用型人工内耳（製品名：EAS Hearing implant system）

適応疾患：高音障害急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性感音難聴患者

薬事承認申請検討

## 臨床研究

- ・ 試験名：EAS人工内耳
- ・ 試験デザイン：1群前後比較試験
- ・ 期間：2008.12～2009.12
- ・ 被験者数：4
- ・ 結果の概要：全例とも聴取能が大幅に改善した。

## 高度医療

- ・ 試験名：残存聴力活用型人工内耳挿入術
- ・ 試験デザイン：1群前後比較試験
- ・ 期間：承認日～H25.3.1
- ・ 被験者数：24
- ・ 評価項目：聴力検査（自由音場閾値検査）  
語音弁別検査

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無・現在FDA申請中） 欧州（有、CEマーク取得2006年3月）  
ガイドライン記載（無） 進行中の臨床試験（無）

## 当該高度医療における

選択基準：聴力が次の条件を満たし（125, 250, 500Hzの聴力が65dB以下、2000Hzの聴力が80dB以上、4000, 8000Hzの聴力が85dB以上）  
かつ補聴器装用下において語音弁別能が65dBで60%未満の難聴患者

除外基準：伝音難聴および急性進行性の難聴

予想される有害事象：術後感染症

申請に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療  
または治験の追加を検討



## 高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： 脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法
適応症： 脂肪萎縮症
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>脂肪萎縮症(以下、本疾患という。)の国内患者数は、全国調査によると推定 100 名以下であることが判明しており、正に希少難病であると言える。しかし現在、本疾患に適応を有する医薬品には IGF-1 (Insulin-like growth factor-1: インスリン様成長因子 1) があるものの、臨床の現場では本疾患に伴う糖尿病や高中性脂肪血症の顕著な改善効果はなく、有効な治療とまでは言えなかった。一方で脂肪組織から分泌されるホルモンとしてレプチンが発見され、レプチンはこれまでの研究から強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンであることが知られている。米国では本疾患を対象とした組換え型メチオニルヒトレプチン (metreleptin, KTR103) の臨床試験が実施され、本疾患に有効であることが示されている。国内においても脂肪萎縮症を対象に metreleptin の 1 日 1 回投与の臨床試験を実施し、最長で 7 年間に亘る長期安全性と臨床効果が確認された。</p> <p>本治療は、これまで有効な治療法がなかった本疾患患者に対する先進的な治療法と考えられ、この治療法が確立される意義は大きいと考えられる。本先進医療を薬事承認申請に向けた第一歩となる臨床試験として実施し、本疾患患者を対象に 1 日 1 回自己注射による長期の安全性と臨床効果を確認する。なお、本先進医療による臨床試験の結果は、薬事承認のための参考資料として活用する。</p> <p>(概要)</p> <p>本疾患は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本高度医療では、metreleptin を 1 日 1 回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。本試験の実施期間は 4 年間とし、目標症例数は 12 例とする。主要エンドポイントは有害事象及び副作用とし、副次エンドポイントは HbA1c、空腹時血漿血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、空腹時血中インスリン濃度とする。</p> <p>(効果)</p> <p>これまでに本疾患患者 12 例を対象にレプチン補充療法を実施した。投与開始後 1 週間程度で脂質代謝異常の改善が明らかとなり、投与開始後 3 週間以内で糖代謝の改善効果も定常状態に達することが観察された。HbA1c 値の低下、高中性脂肪血症の改善が認められ、これらの効果は数年の長期にわたり安定して持続した。また、投与期間中、重篤な有害事象は発生しなかった。従って、12 例中 12 例で有効であった(現在は 12 例中 8 例で継続中)。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>約 11 万 1 千円 (但し、試験薬である metreleptin は企業より無償提供される。)</p>

【別添】「脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

< 選択基準 >

1. 脂肪萎縮症と診断されている。
2. 2か月以上レプチン補充療法が行われており、糖脂質代謝異常（糖尿病、高インスリン血症、高中性脂肪血症のうち少なくとも1つ）が投与開始前に比べ改善し、安全と判断されている。
3. 同意取得時の年齢が6歳以上である。
4. 本試験への参加について、被験者本人または被験者が未成年の場合には代諾者から同意が文書で得られている。

< 除外基準 >

1. 長期レプチン補充療法に問題となる合併症、既往歴がある。
2. 妊娠中、妊娠の可能性がある、授乳中の女性。試験中の避妊に同意しない男女。
3. その他、研究責任者 / 担当医師が本試験の参加に不適當であると判断している。なお、候補から選定までの方法の詳細に関しては、試験計画書に記載。

先進技術としての適格性	
技術の名称	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">[ ]</div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適   ·   否 コメント: 特に問題点はなく、先進技術として適格であると考えられる。

平成22年6月14日

## 「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験(高度医療整理番号025)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

### 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験	
適応症：脂肪萎縮症	
内容： 【概要】脂肪萎縮症（以下、本疾患）は、脂肪組織の消失あるいは減少を特徴とする遺伝性あるいは後天性の疾患である。本疾患は脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。本高度医療では、metreleptin (KTR103) を1日1回の自己注射にて皮下投与し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。  【先進性】本疾患の国内患者数は、我々の行った全国調査から推定100名以下であることが判明しており、正に希少難病である。しかし現在、本疾患に適応を有する医薬品にはIGF-1があるものの、臨床の場では脂肪萎縮症に伴う糖尿病や高中性脂肪血症の顕著な改善効果はなく、有効な治療とまでは言えない。一方で脂肪組織から分泌されるホルモンとしてレプチンが発見され、レプチンはこれまでの研究から強力な摂食抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンであることが知られている。米国では本疾患を対象とした組換えメチオニルレプチン (metreleptin) の臨床試験が実施され、本疾患に有効であることが示されている。国内では我々のグループが中心となって、脂肪萎縮症を対象に metreleptinの1日1回投与（開始当初は1日2回投与、毎日通院）の臨床試験を実施し、最長で7年間に亘る長期安全性と臨床効果を確認している。また本医療機関での実績は十分にあることに加え、1症例ごとの詳細なデータも存在し品質保証の問題はない。本治療は、基礎研究と臨床研究にて十分裏付けられたエビデンスがあり、これまで有効な治療法がなかった患者に対する先進的な治療法と考え、その治療法の確立の意義が大きい。しかし、これまでの臨床試験は薬事審査に耐えるものではないため、我々は本高度医療を薬事承認申請に向けた第一歩となる質の高い臨床試験として新たに実施し、脂肪萎縮症患者を対象に1日1回自己注射による長期安全性と安定した臨床効果を確認する。なお、本高度医療による臨床試験の結果は、薬事承認のための参考資料として活用する。  【効果】本疾患は、幼児から発症する患者が多く、患者は就学時期や就職時期とも重なり、社会生活の中での選択の範囲が制限されることが多かったが、このように有効な治療薬があることで、医療機関への通院の軽減や食事制限の軽減などの生活の質の向上、職業選択の拡大や就業時間制限の軽減などによる生産性の向上などが十分に期待でき、また病状の進行を遅らせることや糖尿病合併症などを防ぐことで不必要な治療薬の削減も期待でき医療経済面での意義も十分あると考えられる。また、これまでの臨床試験では、患者の自己注射は行わず、患者は近医への毎日の通院が必要不可欠であり、自己注射が可能になることでも生活の質は格段に向上すると考えられる。 【高度医療に係る費用】 高度医療にかかる費用： 111,000円	
申請医療機関	京都大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

## 2．高度医療評価会議における審議概要

### 第1回審議

開催日時：平成22年5月28日(金) 10:30～12:30  
(第17回 高度医療評価会議)

#### 議事概要

京都大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患：脂肪萎縮症)について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

すべての使用例で明らかな効果があり、長期間の投与で心配となる副作用もでていない。

実施責任医師をはじめ、実施者ともに専門性が高く、また、医療機関も本試験を行うにあたり妥当と考える。

臨床試験であること(さらに、薬が作られるプロセスについても)本高度医療を受けるのは自由であること、考えられる副作用、他の治療法の存在、補償内容、患者相談など、さらには利益相反についても記述があり、適切である。

指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。  
\*高度医療評価対象部分(無償提供されるレプチンを除く)について、患者負担となる(IC文書 p.19、申請書 p.7)と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている(p.38)ので、統一が必要である。

\*同意文書は、16歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。

事務局より修正が依頼され上記コメントは申請者により適切な形に修正された。

通常の臨床試験においては、有害事象及び副作用と試験薬との因果関係の判定は、研究責任者/担当医師によって実施されます。本申請では、有害事象/副作用が主要評価項目になっており、また、本試験の結果より、医師主導治験での長期安全性試験の設計根拠になることを考慮しますと、効果安全性評価委員会で判定結果を第三者の立場より検討することを提案します。

事務局を通じて確認したところ、上記について効果安全性評価委員会は第三者の立場であることが確認できました。

## 3．高度医療評価会議での検討結果

京都大学医学部附属病院からの新規技術(レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験)に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

## 高度医療 評価表 (番号 025)

評価委員 主担当：竹内  
副担当：猿田 副担当：佐藤 技術委員：西岡

高度医療の名称	レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験
申請医療機関の名称	京都大学医学部附属病院
医療技術の概要	脂肪萎縮症は、脂肪組織の消失または減少を特徴とする疾患である。脂肪組織の消失とともにインスリン抵抗性が生じ、高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症、非アルコール性脂肪肝など様々な代謝異常を発症する。脂肪細胞より分泌されるレプチンの血中濃度が著明に低下しておりレプチンを1日1回皮下投与により補充し、本疾患に対する長期安全性及び安定した臨床効果を確認する。

## 【実施体制の評価】 評価者：猿田

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) すべての使用例で明らかな効果があり、長期間の投与で心配となる副作用もでていない。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

## 【実施体制の評価】 評価者：西岡

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 実施責任医師をはじめ、実施者ともに専門性が高く、また、医療機関も本試験を行うにあたり妥当と考える。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4 . 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5 . 補償内容	適	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)          (患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)          臨床試験であること(さらに、薬が作られるプロセスについても)、本高度医療を受けるのは自由であること、考えられる副作用、他の治療法の存在、補償内容、患者相談など、さらには利益相反についても記述があり、適切である。          指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。          * 高度医療評価対象部分(無償提供されるレプチンを除く)について、患者負担となる(IC 文書 p.19、申請書 p.7)と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている(p.38)ので、統一が必要である。          * 同意文書は、16歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。          事務局より修正が依頼され上記コメントは申請者により適切な形に修正された。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>		

【プロトコルの評価】 評価者：竹内

6 . 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7 . 予測される安全性情報	適	・ 不適
8 . 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9 . 治療計画の内容	適	・ 不適
10 . 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11 . モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12 . 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13 . 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14 . 患者負担の内容	適	・ 不適
15 . 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16 . 個人情報保護の方法	適	・ 不適
<p>コメント欄：          通常の臨床試験においては、有害事象及び副作用と試験薬との因果関係の判定は、研究責任者/担当医師によって実施されます。本申請では、有害事象/副作用が主要評価項目になっており、また、本試験の結果より、医師主導治験での長期安全性試験の設計根拠になることを考慮しますと、効果安全性評価委員会で判定結果を第三者の立場より検討することを提案します。          事務局を通じて確認したところ、上記について効果安全性評価委員会は第三者の立場であることが確認できました。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>		

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	12 例	予定試験期間	4 年間	
実施条件:(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)				
コメント欄(不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				



「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験」に関する高度医療評価会議の佐藤構成員からの御指摘に対する回答につきまして

1. 高度医療評価対象部分（無償提供されるレプチンを除く）について、患者負担となる（IC 文書 p.19、申請書 p.7）と思われるが、実施計画書では研究費から支出するとされている（p.38）ので、統一が必要である。

（回答）実施計画書に修正漏れがありましたので、「第3 項先進医療に係る費用」は、患者が負担となる旨訂正致します（実施計画書 P.38）。

2. 同意文書は、16 歳で署名欄がわけてあるが、誤解を生じないか。

（回答）16 歳で署名欄を分けている理由は、本試験が「臨床研究に関する倫理指針」（以下、倫理指針）に従って立案をしていることによります。倫理指針の第4 の2 「代諾者からのインフォームド・コンセントを受ける手続」＜細則＞1 の口に基づき、16 歳以上 20 歳未満の場合には可能な限り代諾者とともに被験者本人からも同意を得ることとし、16 歳未満の被験者に対しても同意文書（アセント文書）の署名を得ることを考えています。

なお、実施計画書 P.37 の「16.3 説明と同意」にも、16 歳以上の未成年である場合には、その旨記載していますが、私どもも 20 歳以上を成年とし、20 歳未満を未成年と基本的に考えておりますので、実施計画書の記載漏れを一部追記致します。（実施計画書 P.37）

3. 指定病院の要件、および在宅での注射について、適切な対応がとられることを望む。

（回答）今回予定しているフォローアップ施設には、これまでの臨床研究において患者のフォローにあたり診療情報を共有してきた医師が在籍しておりますが、引き続き、京大とフォローアップ施設間での密な連携体制を構築するよう努めて参ります。また、自己注射の指導の際には注射手技の訓練のみではなく、低血糖症状やその対処法などについても「低血糖予防・対処マニュアル」を作成し患者及び保護者に伝えることとしており、患者が在宅で自己注射による治療が安全に行えるよう配慮して参ります。

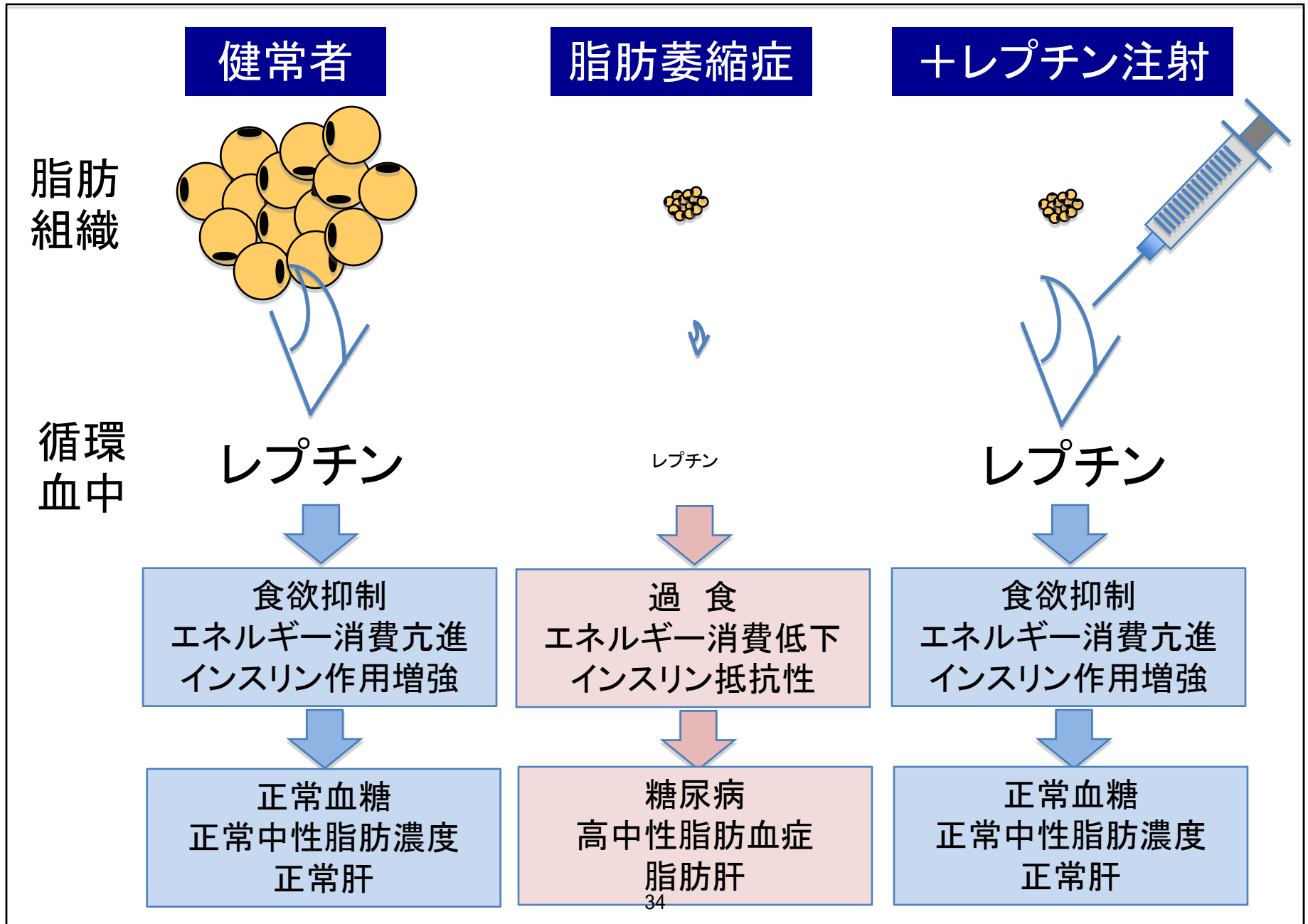
4. 同意文書では、本人＋代諾者の同意日の欄と、「本人が 16 歳未満の場合」として、本人の署名日と代諾者の同意日とが書いてある欄があります。ですが、16 歳で分ける意味があるのか（疫学研究指針では 16 歳で分けますけれども、臨床研究指針は、未成年者（成年擬制が働く者を除く）は常に代諾が必要です）。そうすると、下の署名欄（16 歳未満）を削除するか、あるいは、2 つ並べるのであれば、上の欄から代諾者の者を削除し、下の欄を、本人が未成年の場合、とするか、どちらかにすべきではないか。

（回答）同意文書（IC 文書）の 2 つの署名欄のうち、下の署名欄（16 歳未満）の部分を削除し、1 つに致しました。なお、アセント文書については、修正はありませんが、IC 文書の版管理のため 1.3 1.4 に致しました。

お取り計らいのほど、よろしくお願い申し上げます。

京都大学医学部附属病院  
探索医療センター探索医療開発部  
伊藤達也

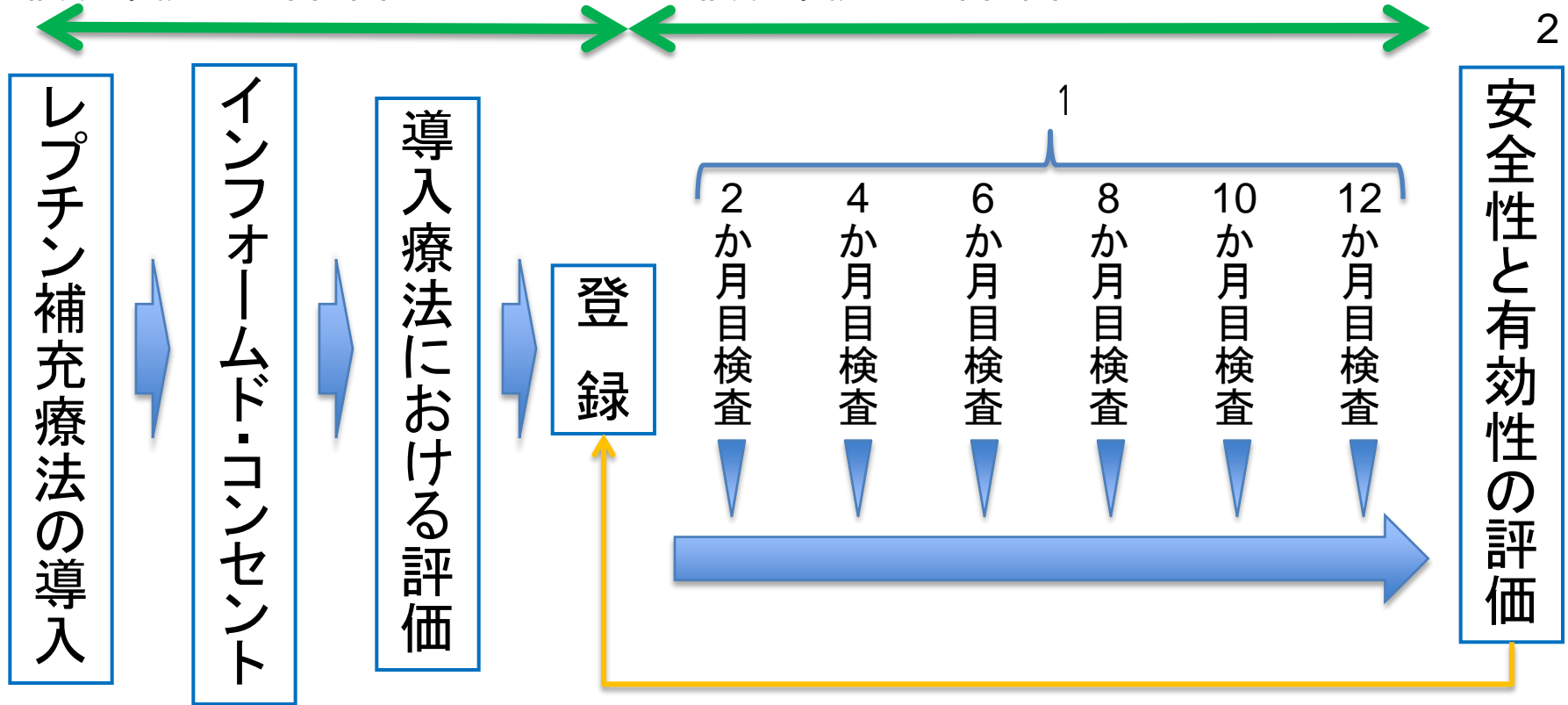
# 脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法



# 脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法

試験薬投与: 1日1回 50~200%量

試験薬投与: 1日1回 50~200%量



2

主要エンドポイント: 有害事象と副作用

副次エンドポイント: HbA1c、空腹時血漿血糖、空腹時血中中性脂肪濃度、  
空腹時血中インスリン濃度

1: 1年1回(導入療法より2年目までは1年2回)の糖尿病の入院検査を京大病院にて行う

2: 安全性と有効性は、1年間の経過により評価する。継続可と判断されれば、次の1年に入る

# KTR103の開発ロードマップ

