

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示(従前)029）

評価委員 主担当： 直江
副担当： 上村 技術委員： ー

先進医療の名称	脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法
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	<p>本試験は、予定症例数を12例とし、先行する治験「脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法についての第Ⅱ相試験」（治験実施計画書コード：KUTR-003-1、以下治験）に登録された全4例および「レプチンによる脂肪萎縮性糖尿病の治療」（臨床研究実施計画書の識別コード：KUTR-003-0、以下臨床研究）に登録された8例（計12例）の被験者全12例に、治験よりも比較的長期の有効性・安全性を検討するため試験薬投与を継続したものである。</p> <p>有効性の主たる解析対象集団は、試験薬が1回でも投与された症例の集団（FAS: Full Analysis Set）とした。登録被験者12例に対し、FASの被験者数は12例であった。</p> <p>安全性の主たる解析対象集団は、試験薬が1回でも投与された症例の集団とした。登録被験者12例に対し、安全性解析対象集団の被験者数は12例であった。</p> <p>【試験全体の経過】本試験は2010年12月7日に開始され、2011年12月31日をデータカットオフ日として<u>総括報告書（第1回中間報告）</u>を作成したが、その後も本試験を継続した。メトレレプチンは2012年7月27日に承認申請がなされ、この審査にデータを供するため、新たにデータカットオフ日（2012年9月30日）を設け解析を行い、第1.0版補遺を作成した。その後、メトレレプチンは2013年3月25日に薬事承認を受け、2013年7月25日に市販が開始され、これを受けて本試験は2013年11月7日に終了した。そこで今回、前回データカットオフ日より試験終了日までの解析を行い、第2.0版補遺を作成した。本補遺をもって本試験の報告は完結する。</p>

医療技術の試験結果

【主要評価項目（安全性）】

試験期間中の死亡、その他の重篤な有害事象、及び投与中止に至るような有害事象は観察されなかった。

何らかの有害事象発生割合は 67%（8/12 例）、試験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）発生割合は 33%（4/12 例）であった。

また、いずれの有害事象も非重篤であり、重症度は軽度であった。

複数の被験者でみられた有害事象は、鼻咽頭炎（2 例）であり、いずれの被験者も試験薬との因果関係は否定された。試験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）を発現した 4 例で共通した副作用はなかった。

本臨床試験で見られた因果関係が否定できない有害事象（副作用）については、今後の継続する試験において、さらに詳細な観察が必要である。

【副次的評価項目（有効性）】

HbA1c は試験薬投与開始前の平均値 7.68% に対し、本試験移行前の平均値は 6.18% で、先行試験により血糖コントロールの改善が認められていたが、本試験データカットオフ時の平均値は 6.0% であり、先行試験で改善した血糖コントロールは本試験において良好に維持されていた。空腹時血漿血糖については、先行試験投与開始前の平均値、本試験移行前の平均値、本試験データカットオフ時の平均値はそれぞれ 119 mg/dl、95.5 mg/dl、118.17 mg/dl であり、全体を通じて大きな変化は認められなかった。空腹時血中中性脂肪濃度は先行試験投与開始前の平均値 296.08 mg/dl に対し、本試験移行前の平均値は 128.25 mg/dl で、先行試験により高中性脂肪血症の改善が認められていたが、本試験データカットオフ時の平均値は 128.83 mg/dl であり、先行試験で改善した空腹時血中中性脂肪濃度は本試験において良好に維持されていた。また、空腹時血中インスリン濃度についても先行試験投与開始前の平均値 37.83 mIU/ml に対し、本試験移行前の平均値は 12.75 mIU/ml で、先行試験に

	<p>より高インスリン血症の改善が認められていたが、本試験データカットオフ時の平均値は 16.39 mIU/ml であり、先行試験で改善した空腹時血中インスリン濃度は本試験において概ね良好に維持されていた。</p> <p>以上の結果より、試験薬 (metreleptin) の安全性とともに、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) に対する治療効果の長期安定性が示されたものと考えられる。</p>
--	---

主担当：直江構成員 _____

<p>有効性</p>	<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>E. その他</p>
<p>コメント欄: 脂肪萎縮症では脂肪組織の減少に伴いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を発症し、糖尿病網膜症、腎症、神経合併症を高頻度に合併する。また非アルコール性脂肪肝炎さらには肝硬変も進展する予後不良の疾患である。脂肪萎縮に対する治療法はなく、糖尿病や高中性脂肪血症に対し、食事療法・運動療法に加えて、IGF-I 製剤、メトホルミンなどが試みられているが効果は限定的である。本疾患では脂肪細胞が分泌するホルモン「レプチン」の不足した状態が代謝異常を引き起こしていると考えられ、レプチン補充療法の臨床開発が進められた。わが国では遺伝子組み換えヒトレプチン「メトレレプチン」が 2013 年に薬事承認を受けたところである。申請者らは治験「脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法についての第 II 相試験」KUTR-003-1 に登録された 4 例および臨床研究「レプチンによる脂肪萎縮性糖尿病の治療」KUTR-003-0 に登録された 8 例、計 12 例の患者に対して、長期間の有効性・安全性を検討するために、先進医療「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」を実施したものである。有効性の評価は 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であった。HbA1c 高値の症例はほぼ全例に低下効果が認められた。しかし長期の観察中に低下した HbA1c の再上昇を認める例が少なからず存在することは、何らかの耐性化を示唆するものであり、今後の検討が必要であろう。</p>	

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>
<p>コメント欄：今回の長期観察で死亡例、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められていない。また今回の長期観察で新たに明らかになった事象もない。しかし、すでに機構から指摘されている、抗体の出現や血清レプチン濃度の問題が、長期的にどのような影響を及ぼしうるのかについての情報は、これまで通り極めて少ない。引き続き情報の収集が必要である。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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>
<p>コメント欄：対象が希少疾患であるうえ、海外データも少なく、今後の臨床経験を蓄積し、情報を共有化していくことが求められる。一方、技術としては遺伝子組み換え製剤を皮下投与するという一般的な治療法であり、今のところ重篤な事象は起きていないことから、経験を積んだ医師のもとでの実施は可能と考える。</p>	

総合的なコメント欄	<p>難治性疾患に対する画期的な治療法であり、ヒトへの有効性については今回の長期観察でもおおむね持続している。しかし、症例によってはHbA1cが再増悪した症例も存在しているので、引き続き情報収集が必要である。有害事象についても新たな懸念は今のところ生じていないが、思春期・若年者に対しては長期的な影響もありうることなので、血液検査のみならず身体所見なども含めた注意深い観察が必要である。</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	該当せず
--	------

副担当：上村構成員

有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
-----	--

コメント欄：本試験の主たる目的は、長期安全性の評価であるものの、研究者らは、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を副次的評価項目とした有効性についても検討している。長期投与中も、試験薬の糖脂質代謝異常に対する有効性は維持されており、研究者らの結論は受入れられる。登録番号5の被験者、登録番号2の被験者については、それぞれ空腹時血糖と中性脂肪濃度が平均より大きくはずれたポイントがあったことが指摘されている。海外の添付文書情報によれば、一部の患者において中和抗体が同定されているようなので、この2例については、その可能性が無かったのか、臨床経過と血中のレプチン濃度の点から考察することをお願いしたい。補遺1.0版で、安全性や有効性における試験用製剤と市販用製剤の“同等”性についての記載があるが、“同等”や“同等性”という用語は避けて、例えば“類似性”といった表現にとどめるべきと考える。

安全性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input type="checkbox"/> D. その他
-----	--

コメント欄：先行研究でレプチンを投与された患者での長期安全性を評価している。中間解析が行われているが、試験の性質上、十分な data integrity は保たれ

ていると考えられる。本試験では、低血糖が報告されている。添付文書において低血糖に関する情報が乏しいと事も考慮すると、当該症例について低血糖の程度や、回復までの経緯、また糖尿病治療薬の併用が影響していたのか、等についてなんかの臨床的検討があったほうが有益と考える。バイタルサイン、身長、体重、DEXAで計測された body composition、血液、生化学的検査などの臨床検査値等への影響についても、平均値の前後比較などで、意味のある変化が検出されなかったのか考察する事が望ましい。

中間解析で区切られた評価に加えて、全観察期間でのまとめが必要である。

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>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：有効性をモニタリングする評価指標が存在し、かつ安全性や忍容性も良好であるが、希な疾患でもあり臨床経験も限られることから、「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」が適当であると考えられる。	