

高度医療申請様式第5号

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
内容： (先進性) 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。 本治療は、これまで有効な治療法の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。 (概要) 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。 (効果) 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)。 (高度医療に係る費用) 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。)

【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相当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。

先進医療評価用紙(第 1-2 号)

先進技術としての適格性

技術の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input 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

① 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)

② 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>		

【プロトコールの評価】 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	<u>適</u>	条件付き適	継続審議	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のロに基づき、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。

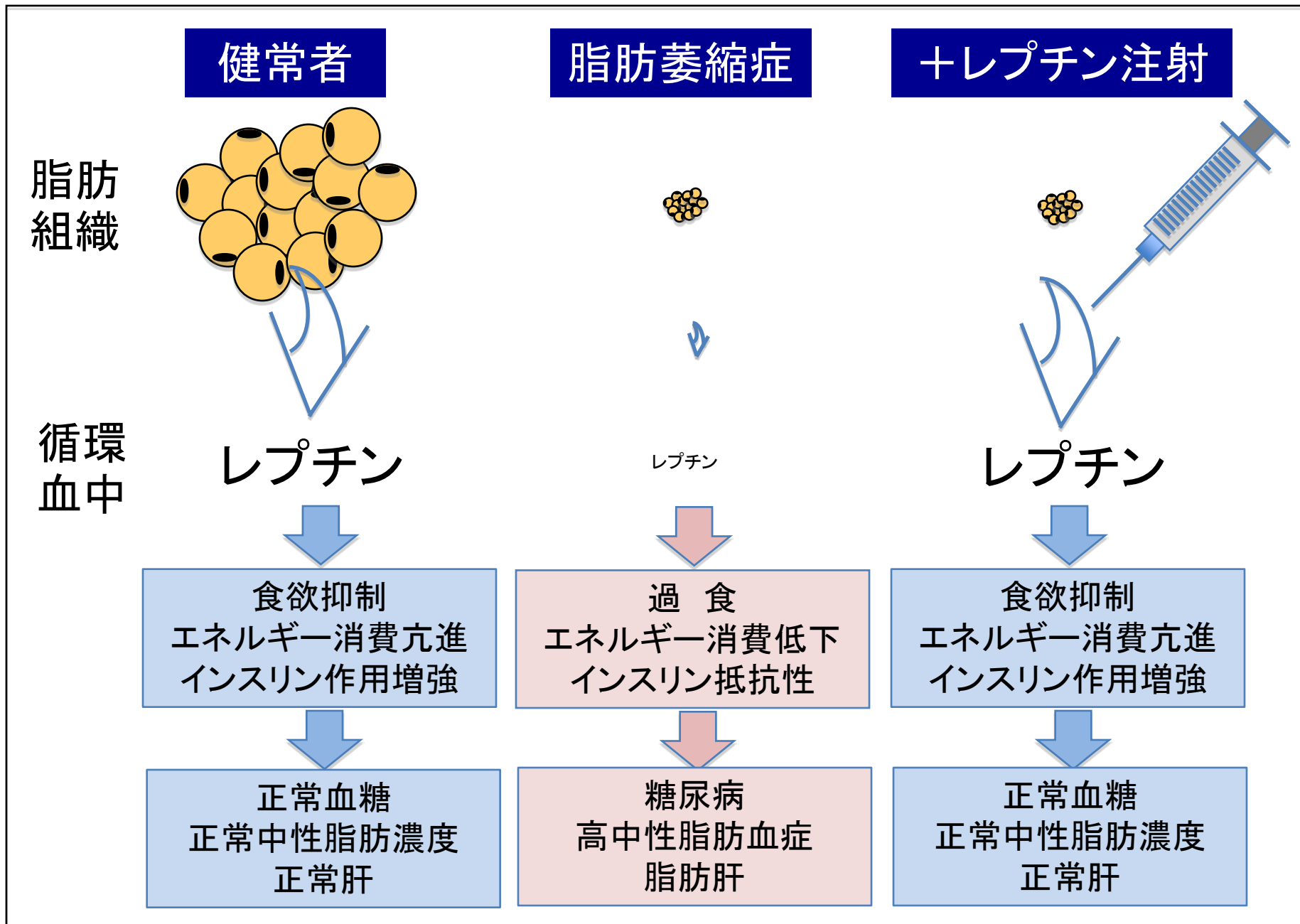
4. 同意文書では、本人+代諾者の同意日の欄と、「本人が16歳未満の場合」として、本人の署名日と代諾者の同意日とが書いてある欄があります。ですが、16歳で分ける意味があるのか（疫学研究指針では16歳で分けますけれども、臨床研究指針は、未成年者（成年擬制が働く者を除く）は常に代諾が必要です）。そうすると、下の署名欄（16歳未満）を削除するか、あるいは、2つ並べるのであれば、上の欄から代諾者の者を削除し、下の欄を、本人が未成年の場合、とするか、どちらかにすべきではないか。

（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、よろしくご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

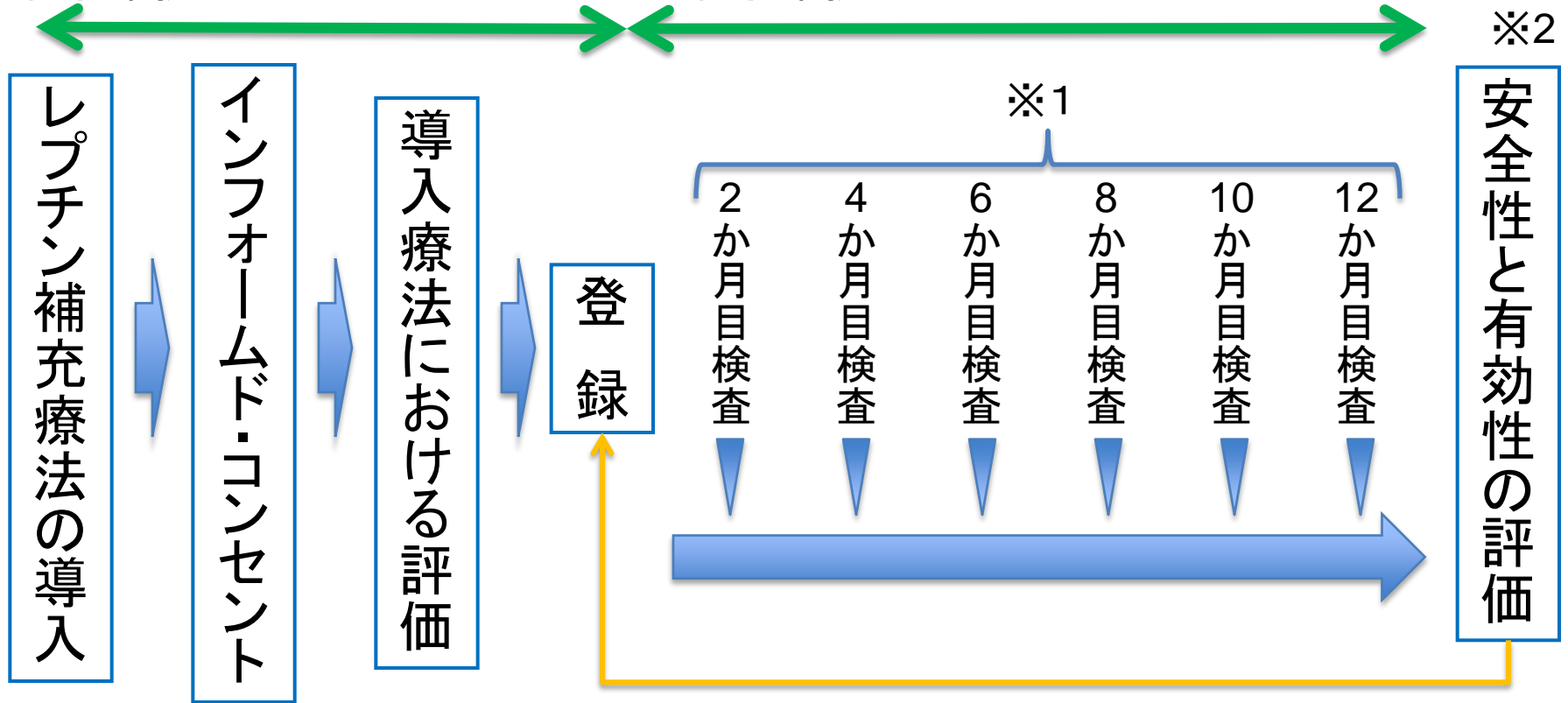
脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法



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



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

