

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		
内容： (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<u>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</u>のが現状である。 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。 (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。 (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; 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、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。 (高度医療に係る費用) 81,600 円（様式 7 号別添一覧表参照）		
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

①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)

②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性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。

→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。

→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。

高度医療「EAS人工内耳挿入術」に関する意見書に対する回答文章

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思われますが、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。

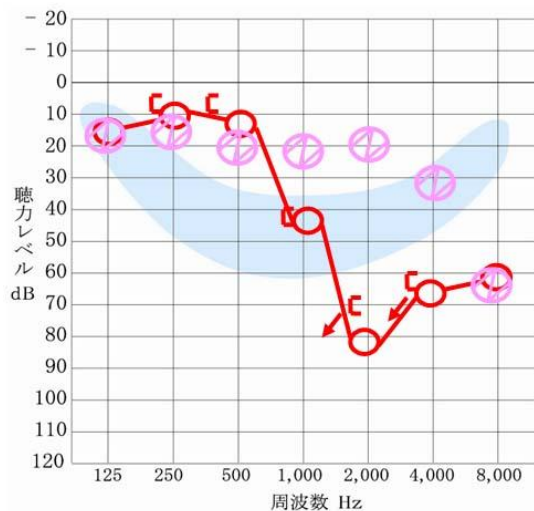
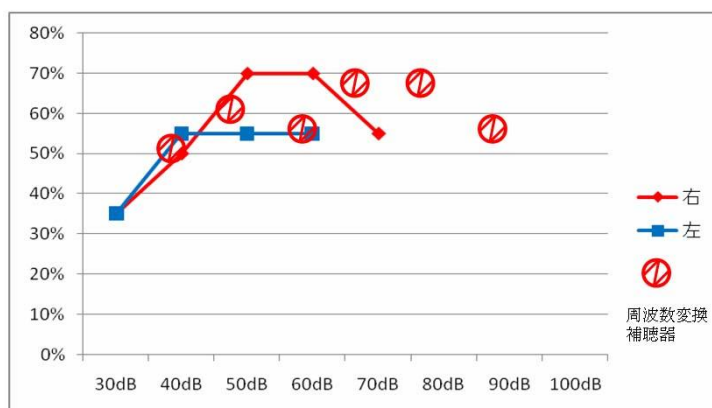


図1 周波数帯域移行型補聴器装用下での聴力

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⑩

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。

第13回高度医療評価会議

平成21年12月9日

資料1-2

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。） 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性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。

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。） ・ 同意手続および同意文書は適切であると考ええる。 ・ 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。		
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。）		

【プロトコールの評価】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。） 実施にあたって特段の支障はないものと考えます。 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のでしょうか。		
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。

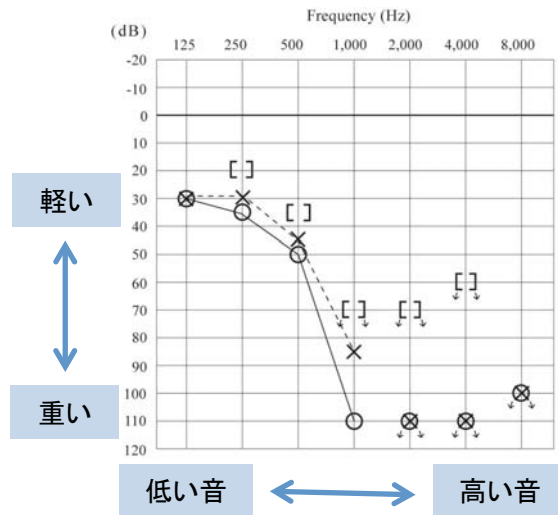
2. 参考として提出されたレセプトには、人工内耳用インプラントおよびサウンドプロセッサとして 1844070 円と記載されており、本高度医療で用いる人工内耳もおそらく同等の価格と思われますが、この費用負担が不明確です。

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。

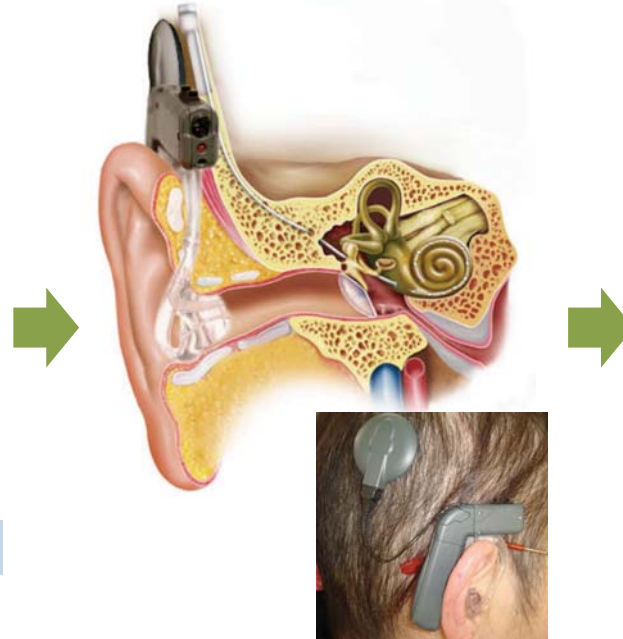
以上

高度医療 残存聴力活用型人工内耳挿入術 概要概念図

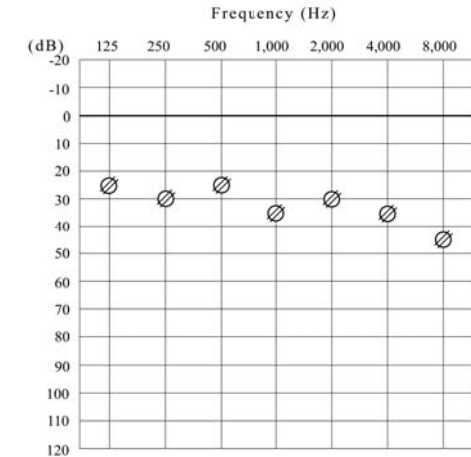
手術前の聴力(難聴の程度)



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、機械のマッパ(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

- ①患者選定
- ②IC・同意取得
- ③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
- ④プレカンファ(モニター)

6ヶ月後

- 術後検査①
- ・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②
- ・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：高音急墜・漸傾型の聴力像を呈する両側性の感音難聴患者

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

薬事承認申請検討

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3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3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。

第15回高度医療評価会議
平成22年3月26日

資料1-2

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
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。		
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
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3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3者の立場であることが確認できました。		
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	<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。

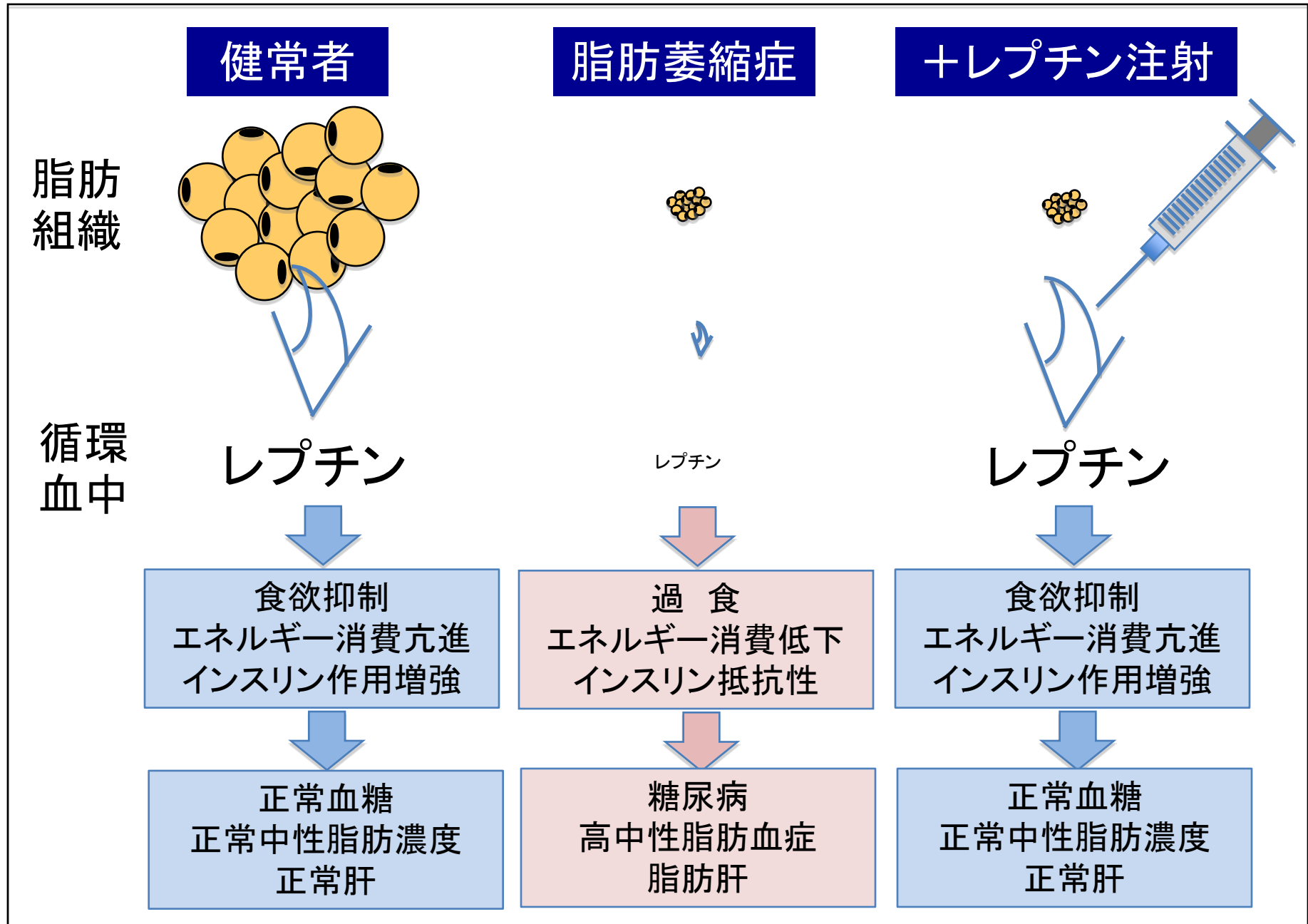
4. 同意文書では、本人＋代諾者の同意日の欄と、「本人が 16 歳未満の場合」として、本人の署名日と代諾者の同意日とが書いてある欄があります。ですが、16 歳で分ける意味があるのか（疫学研究指針では 16 歳で分けますけれども、臨床研究指針は、未成年者（成年擬制が働く者を除く）は 常に代諾が必要です）。そうすると、下の署名欄（16 歳未満）を削除するか、あるいは、2 つ並べるのであれば、上の欄から代諾者の者を削除し、下の欄を、本人が未成年の場合、とするか、どちらかにすべきではないか。

（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。

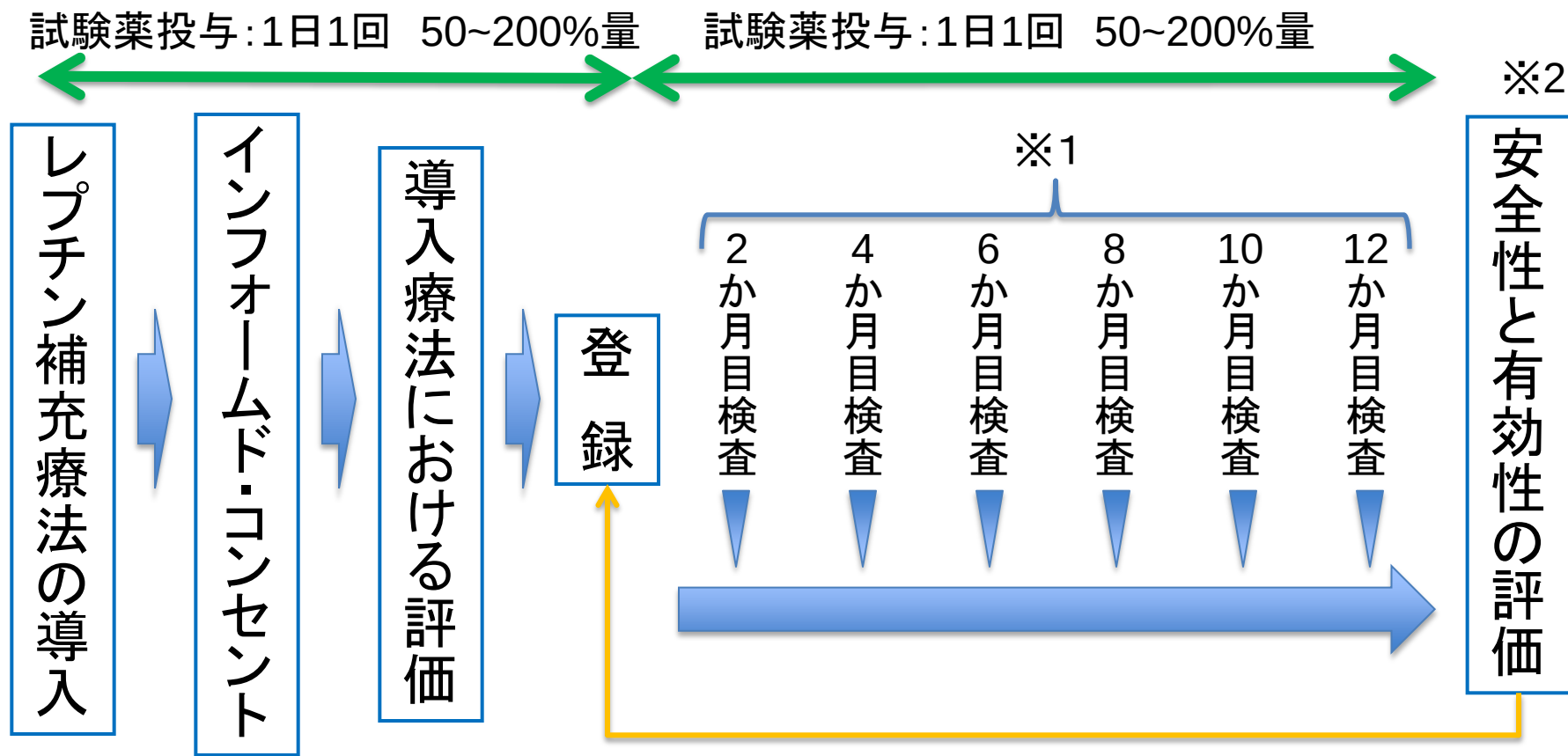
お取り計らいのほど、よろしくお願い申し上げます。

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



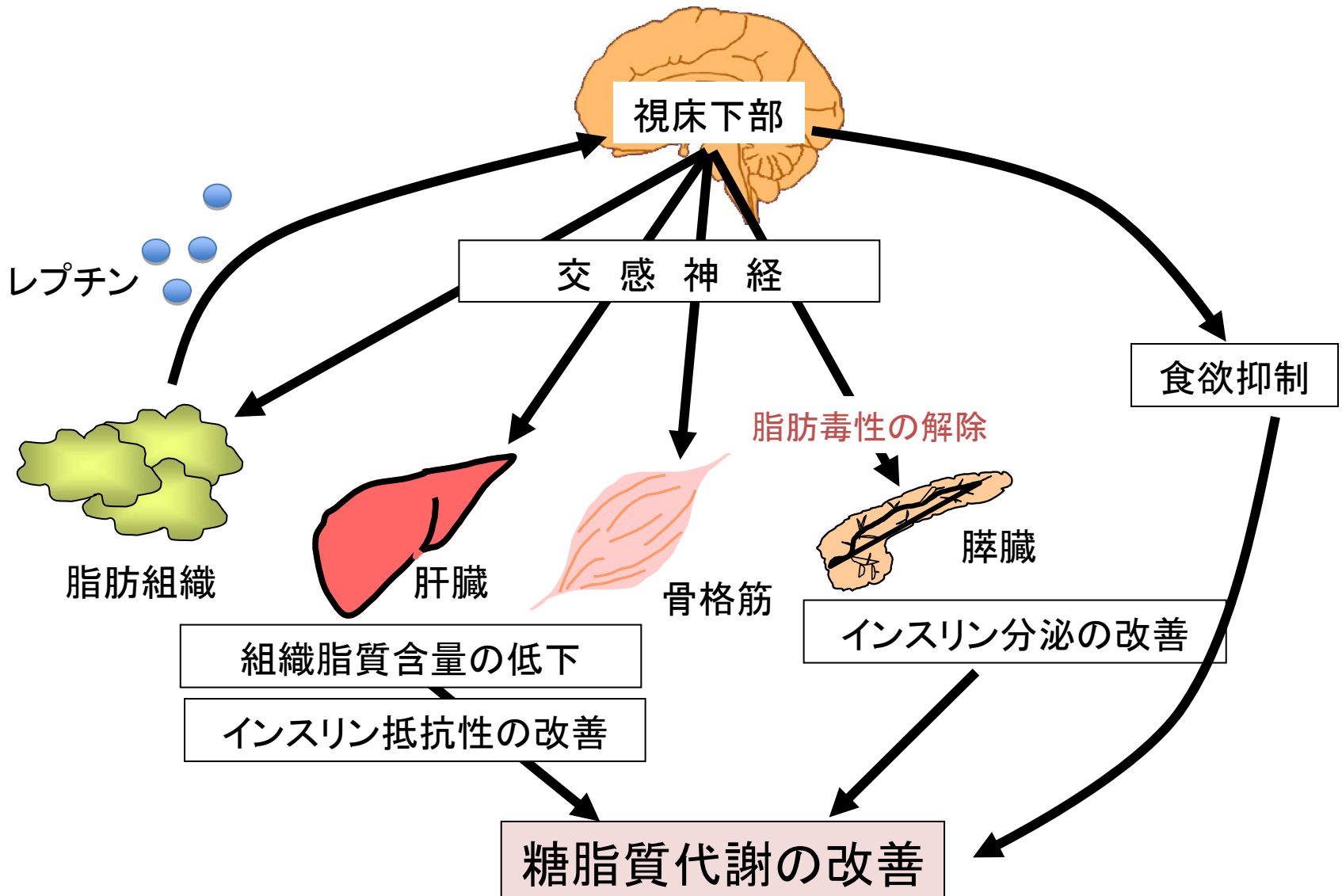
主要エンドポイント: 有害事象と副作用

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

レプチンの糖脂質代謝改善作用



KTR103の開発ロードマップ

臨床研究

(2002年～
継続中)

希少疾病
未承認薬
治療中止不可

申請

高度医療評価会議

高度医療評価 対象: 継続投与患者

(臨床研究対象患者等)

希少疾病

救済治療

長期安全性

全国の患者8例

承認

先進医療専門会議

承認

高度医療開始

利点

患者側
投与の継続可能
自己注射可能
病院側
経費負担少
規制側
現行制度を活用
長期データの取得

高度医療評価に基づく設計

長期安全性試験

医師主導治験

対象: 脂肪萎縮症の新規患者

医師主導治験開始

治験終了

申請準備

CNC情報

アミリン社からの

データ(参考)

薬事申請(塩野義製薬)

審査

優先審査?

薬事承認

データ