

高度医療 再評価表 (番号 018)

意見書 (今回審議される新規申請案件及び試験計画変更技術4件の共通意見)

構成員：関原健夫

いずれの案件も治療が難しい患者には朗報で、実施責任者やチームの医師達も治療実施に積極的になるのは当然です。一方患者にとっても治療効果が高いために、前向きに参加するはずですが、リスクや代替治療、この新治療を受けなかった場合との比較、コスト等を正しく理解することは患者には困難で、結局医師達の説明如何です。これは高度医療の宿命で、患者が医師を信頼して一緒に新治療に挑戦するしかないでしょう。

「インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植」についてコメントします。

○I型糖尿病の膵島移植の症例は少なく、コストも高価である。患者に対する明確なコストと効果説明が必要。また少ない症例を6件の医療機関に分散して実施するのは妥当か、この種の高度医療は治験も含め医療機関の特化が必要ではないか。

平成21年12月7日

評価委員 主担当：柴田
副担当：猿田 副担当：田島 技術委員：松山 谷川原

高度医療の名称	インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	血糖不安定性を有する重症インスリン依存性糖尿病に対し、心停止ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【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。)

本治療法は血糖不安定な重症インスリン依存性糖尿病に対する治療として、大変重要な治療法であり、先へ進めたい医療であります。これまで膵・膵頭移植研究会で協力して治療法を改善してきています。膵島分離、膵頭移植の技術に関しては、この研究班に属しておられる各施設の先生方は、しっかりと実施できる状態にあると思います。

移植前・移植後の免疫抑制薬の使用がきわめて重要ですが、当初とられていた方法を改善し、今回計画されているサイモプロリン、2回目以降はバシリキシマブ、維持にタクロリムスあるいはネオオーラル等を用いる方法は海外の成果からみて妥当と思われます。柴田先生、谷川原先生さらに松山先生からの指摘事項にしっかり対応されておられ、全体的にみてよしいのではないかと思います。

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： 松山

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。）

実施責任医師の体制；
分離した膵島を移植する際に関与する医師（放射線科医または内科医）を実施者に加えたということでした。

実施医療機関の体制；
コラゲナーゼ問題で一時的に中止している間にかなりのスタッフが入れ替わっているとありますが、入れ替わり後の認定はどのようにされているのでしょうか。膵島分離は個人の「技」によるところが大きいと仄聞しております。

各施設の、現スタッフの大動物での経験が不明です。また、施設認定の更新制度は設定されておられますか？また、それら大動物によるコールドランの結果の信頼性保証及び validation はいかがされておられますか？

臨床膵島移植未経験施設にあっては、経験施設からの第一手技者としての膵島分離経験医師の応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の膵島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。

医療技術の有用性等；
免疫抑制剤プロトコールに関しては谷川原先生のご判断にお任せいたします

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。）

純粋に技術的要件の観点からは、臨床膵島移植経験施設にあっては了とすべきであり、臨床膵島移植未経験施設にあっては、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、概ね3例の膵島分離を実施することが可能であれば、技術要件としては了として良いと考えます。

GCP 水準での臨床データの蓄積による適正な評価を経、一日も早い保険診療化に期待します。

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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。）

移植した膵島の機能維持のために適切な免疫抑制療法が必須となるが、過度の免疫抑制は被験者に重大な副作用をもたらさう。前回の「本研究における免疫抑制療法の根拠が明確でない」というコメントは、薬剤選択および用量の両者について指摘したものである。他の臓器移植・造血幹細胞移植の経験から、免疫抑制剤は画一的あるいは経験的な投薬を行うのではなく、個々の患者の拒絶反応・副作用・薬物血中濃度など客観的指標をモニタリングしつつ個別最適化することが鉄則とされている。これは用量ベースでさじ加減するよりは薬物血中濃度に基づいて投薬量を個別に調整する方がより安全で有効な投薬法であることが証明されているからである。膵島移植を今後普及・発展させるためには免疫抑制プロトコールの標準化は必須であり、且つ画一的な投薬法ではなく個々の患者の状態に応じて最適化する投薬法が確立されねばならない。

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。）

本研究の重要性は十分に認識しているが、高度医療の枠組みで実施するからには、将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに、被験者に対する高度の安全性が保証されねばならない。

本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膵島への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索をも含める必要があるのではないかと。

移植膵島の機能維持を優先するあまり過剰免疫抑制に陥る懸念がある。長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については、定期的に薬物血中濃度をモニタリングすることが被験者の安全性を担保するために必須である。MMFの血中濃度測定は技術的に難しいことではなく、他の移植領域で有効かつ安全な目標濃度が設定されているため、被験者保護の観点から追及すべきと考える。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島

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。）			
訂正された説明・同意文書で異存ありません。			
（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。）			
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： 柴田

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>第12回高度医療評価会議時の指摘内容に対しご対応いただきましたので、前回「不適」とした項目のいずれについても「適」と判断いたします。</p> <p>ただし、本申請に係わる医療技術については各施設の倫理審査委員会における承認を得ている旨申請書に記載されていますが、臨床試験実施計画書改訂に関して本臨床試験が開始される前に改めて各施設での倫理審査委員会の承認を得ていただくことを前提としたうえでの判断です。</p> <p>なお、臨床試験実施計画は当該研究に関与する研究者間での peer review/critical review を経て、各施設での倫理審査委員会での承認を得るべきもので、本来であれば、計画に関する科学性・倫理性的担保は研究者並びに各参加施設の責任において主体的に、かつ、自律的になされるべきものでありと考えます。</p>			

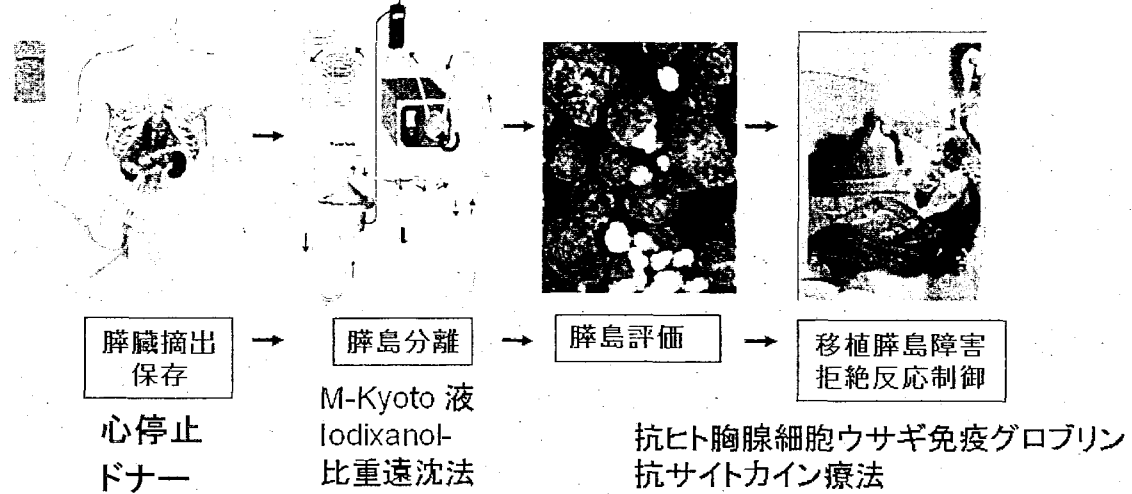
（最終的に実施計画書を fix するまでに検討していただきたい事項）

- ・ 本研究では「臨床研究適格基準を満たした待機患者を本臨床研究へ登録（臨床試験実施計画書 p27）」することになっており、この待機患者としての登録を行い、その後、ドナー発生後に「臓器移植実施連絡票」をデータセンターに送付することになっています（同 p30）。これら2つの登録手続きを便宜上一次登録と二次登録と呼ぶことにすると、適格性の確認とその情報の記録は一次登録時のみとなっています。一次登録と二次登録の間にはタイムラグがあるはずですが、もしそうであれば二次登録時の適格性の確認方法を明らかにしておくべきと考えます（それを CRF で記録すべきかどうかは別途決めていただく必要があります）。
- ・ 臨床試験実施計画書・CRF 共に、研究者自身による再 review・研究者自身による CRF への記入テストを行われることを強くお勧めします（混乱を招く可能性があるミスが残っています）。
- ・ 臨床試験実施計画書の表紙等、判りやすいところにバージョン・改訂履歴が記されていませんが、（このような書類を用いると通常は）各施設の倫理審査委員会での審査の実務に不都合を生じさせるので、明記された方が良いと考えます。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20例		予定試験期間	4年3カ月
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。）				
以下の2点について対応がなされることを条件とし、条件付き適と判断する。				
<p>① 臨床臓器移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画の下、3例の臓器分離を実施すること</p> <p>② 将来的に本技術を確立し普及させる道筋が示されるとともに被験者に対する高度の安全性が保証されることが重要であるため、移植臓器への拒絶反応をモニタリングし免疫抑制剤の用量変更や追加・削減の判断に利用しうる新たなバイオマーカーの探索に努めると共に、長期に投薬するシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの3薬剤については定期的に薬物血中濃度をモニタリングするよう定めること</p>				
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。）				

重症インスリン依存性糖尿病に対する 膵島移植(組織移植)

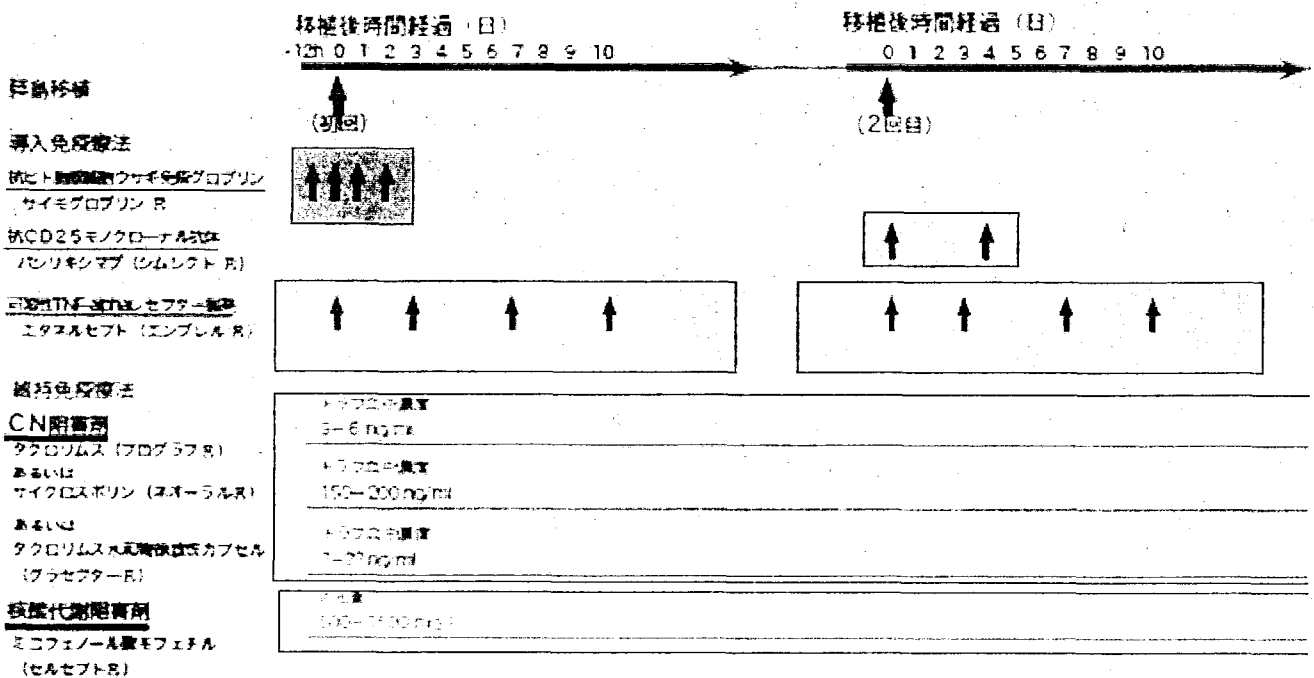


膵島を生着させるため、
免疫抑制剤(多剤)を使用

新しい医療技術であり、
すべて適応外になる

トランスレーショナルリサーチ 橋渡し研究(文部科学省)

膵島移植での免疫抑制剤のプロトコール



維持免疫療法の薬剤に関してはいずれも膵臓移植には
適応があるが、膵島移植になると適応外になる。

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬：

導入療法用

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (製品名：サイモグロブリン)

バシリキシマブ (製品名：シムレクト)

エタネルセプト (製品名：エンブレル)

維持療法用

カルシニューリン阻害剤

タクロリムス (製品名：プログラフ)

サイクロスポリン (製品名：ネオーラル)

タクロリムス水和物徐放性カプセル (製品名：グラセプター)

核酸代謝阻害剤

ミコフェノール酸モフェチル (製品名：セルセプト)

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

高度医療での適応疾患：インスリン依存状態糖尿病

高度医療

- ・ 試験名：インスリン依存状態糖尿病の治療としての心停止ドナー膵島移植
- ・ 試験デザイン：1群前向き試験、多施設共同試験
- ・ 期間：2010年11月(見込)～ [第一例目の登録から4年3ヶ月間]
- ・ 被験者数：20例
- ・ 評価項目：(主要)初回移植から1年後(365日±15日後)にHbA1c<7.0%であり、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合

当該高度医療における

選択基準(抜粋)：内因性インスリン分泌が枯渇している。

糖尿病に対するインスリン強化療法を行っている。

過去12ヶ月間に重症低血糖発作が1回以上発症している。

除外基準(抜粋)：体重が80kgを超えている。もしくは、BMIが25kg/m²を超えている。

インスリン必要量が0.8IU/kg/日以上、あるいは55U/日以上。

未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。活動性感染症の合併。担癌状態。

予想される有害事象：(移植術によるもの)腹腔内出血、創感染、門脈閉塞による肝障害(併用薬剤によるもの)白血球減少症、好中球減少症、貧血、血小板減少症、不眠症、頭痛、下痢、感染症、皮膚異常、浮腫、肝機能障害、腎機能障害、悪性新生物など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

欧米での現状

薬事承認: 米国(有) 欧州(有)、ガイドライン(無)

進行中の臨床試験

概要: 4つの膵島移植に関する第3相臨床試験が国立衛生研究所の臨床試験として登録されている。そのうちのふたつの多施設共同試験の概要を記す。

1) 試験名: 1型糖尿病における膵島移植 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00434811 (CIT-07))

・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

・期間: 2006年10月～2011年1月

[1年程度延長の見込(研究責任者とのパーソナル・コミュニケーション)]

・被験者数: 48例

・評価項目: (主要) HbA1c が 7.0% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失

2) 試験名: 腎移植後の1型糖尿病における腎移植後の膵島移植の有効性

(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00468117 (CIT-06))

・試験デザイン: 1群前向き試験、多施設共同試験

・期間: 2007年1月～2013年1月 [主要評価項目のための臨床データ収集完了予定]

・被験者数: 48例

・評価項目: (主要) HbA1c が 6.5% 以下の症例の割合と重症低血糖発作の消失、またはHbA1c の1%以上の低下と重症低血糖発作の消失

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

