

高度医療 評価表(番号 018)

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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。) この技術は膵島移植研究会として、これまで検討されてきた医療技術であり、申請は、現在、この研究会の責任者が所属する福島医科大学から出されています。画期的技術で非常に効果的な治療です。問題点は膵島組織の分離のところだけです。	

【実施体制の評価】 評価者: 松山

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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、放射線科医師の協力を得るのであれば、当該放射線科医師を実施者に加え、当該手技の責任を明確とすることをお勧めする。	
実施医療機関の体制; 膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては、膵島を分離することが可能か不明である。公知情報を付度するに、膵臓の procurement 後の保存状況、膵島の分離における純度と回収率は実施者の手技に依存する。この点を勧告し、既実施経験保有施設のみ許可とし、膵島分離・移植の経験を有しない施設にあっては概ね 3 例の膵島分離・移植を臨床研究下にて実施、分離膵島の純度、工程管理状	

況、被移植症例のデータ等を勘案したうえで実施可能水準に達したと判断された場合に第3項先進医療として再申請されたい。

医療技術の有用性等；膵島移植は、1974年に世界で初めて実施され、我が国では2003年国立千葉東病院の剣持らが先陣を切って以来、京都大学など複数の施設で臨床研究として実施されてきた。貼付の学術論文などを見る限り、現状で1型糖尿病患者にとっては究極の治療法であるといえ、有害事象報告を勘案しても有用性は高く、推進すべき医療技術であると認識する。膵臓移植と比較し、免疫抑制剤の用量を減じることが可能で、本申請においてもエドモントンプロトコールよりも長期予後を改善させうる免疫抑制剤プロトコールの使用を試みている。免疫抑制剤プロトコールの明確化がなされればより望ましい。

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。)

実施医療機関の体制；膵島分離・移植の経験を有しない施設を除外して再度申請が望ましい。

【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。)

医療技術の有用性等；膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く推進を期待する医療技術である。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、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。これまで国内外で実施された膵島移植においてエドモントン・プロトコール(抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス)に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文(Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006)はエドモントン・プロトコールを用いたものである。しかしながら本研究では、サイモグロブリン、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。

申請者の添付した文献②-1は免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3は6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、ミコフェノール酸モフェチルを用いておりプロトコールが異なる。

本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植腓島への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントに対して至適な用量を個別調節するのか明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回腓島移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

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。）

すでに国内外で相応の実績のあるエドモントン・プロトコールであれば、高度医療としての実施は適と判断する。しかしながら、未だ臨床評価結果が出ていない新しい投薬法は有効性と安全性が未知であることから、保険併用の高度医療ではなく、まずは純然たる臨床研究として実施することが望ましい。

【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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">○ 臨床試験に参加することによって得られる利益の内容の記述が抽象的で不明確なので、既実施の18症例の結果について、より具体的に説明すべきである。○ 副作用の説明が甘く実態を正確に表していないので、厳しい内容についても正しく記述する必要がある。○ 費用についての説明が分かりにくく、費用負担内訳表の中で、被保険者負担の一部負担金の部分のみ色付けすると、その額のみが患者負担であるとの誤解も与えかねないので、少なくとも本文中に臨床試験期間中の患者負担額が最大で14,105,645円（福島県立医科大学の場合）となり、その後も移植の効果を持続させるには免疫抑制剤等の患者費用負担が続くことを明記すべきである。○ 臨床試験により起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりについての記述が無い。	

○ 担当医師の問い合わせ連絡先の記載が不十分で連絡が付くかどうか疑問視される上、患者相談等の対応が整備されていない。

(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。)

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。)

上記問題点を総て修正すれば適としてよい。

【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。)

【総論】

本臨床試験プロトコルの骨子については許容できるものと考えますが、「10. 有効性及び安全性の評価方法」「11. モニタリング体制及び実施方法」等については臨床試験実施前に改善を要する問題点が散見されます。データ収集方法・解析方法が十分に詰められておらず、臨床試験運営や結果の解析が困難となる可能性が大であることから、改めてデータセンター並びに生物統計学専門家と相談をした上で別途記す問題点について修正が必要と考えます。

本申請を「不適」とするためではなく「適」として実施していただくために何が必要かという観点から、また、新しい治療法を開発するために熱意をもって本申請に関わられている先生方に対して敬意をいただくからこそ、敢えて厳しくコメントさせていただきます。

【重大な問題点】

現在の臨床試験実施計画書(2009年2月版、以下同)の規定・データの集め方では、本試験の主要エンドポイントは集計不可能である(「初回移植から1年後にHbA1c<7.0%であり、かつ重症低血糖発作が消失する(初回移植後90日から移植後365日にかけて)」に該当する被験者割合を算出できない)。また、現時点で、臨床試験実施計画書の「15.1.症例報告書の様式」とCRFとの間で、項目の軽微な差違にとどまらずCRF体裁そのものが異なっており、CRF回収等のロジスティクスにも影響を与える。すなわち、本臨床試験の運営、結果の解析が実質的に困難となる可能性が高い。

このような状況が生じたのは、臨床試験実施計画書作成にあたって、データセンター

や生物統計学専門家を交えた検討が十分になされていないためではないか、との懸念をいだかざるを得ない。また、臨床試験実施計画書「19.プロトコルの改訂」に「試験開始後にプロトコルの改訂が必要になった場合、主任研究者はプロトコル委員の承認を得て改訂を行い、所属する医療機関の臨床研究審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。」(中略)「改訂後、主任研究者は改訂後のプロトコルまたは改訂内容を臨床研究責任医師、臨床研究分担医師、独立データモニタリング委員、データセンター、統計解析責任者に送付する。」とされているが、本試験実施中に現状と同様の問題を生じさせる原因となるため、このような規定はすべきでない。プロトコル作成時・改訂前には必ずデータセンター並びに生物統計学専門家との調整を行うべきである。

改めてデータセンター・生物統計学専門家と相談した上で臨床試験実施計画書を改訂していただきたい。

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。)

【その他の問題点】

<再移植、再々移植の対象について>

- ・ 本試験で用いられるプロトコル治療の対象となるのがどのような患者であるのかは、適格基準・除外基準で定められるが、再移植、再々移植の対象がどのような患者であるのかは現在の臨床試験実施計画書では特定されていない。再移植、再々移植を実施するための患者要件を明らかにすべきである。
 - 対象を明確にしなければ、そのような患者に対する現状での(本プロトコル治療以外の)ベストな治療は何か明らかにならない。現状でのベストな治療が何か明らかにならなければ、そのような患者さんたちにおける既存治療の問題点やunmet medical needs が何であるかが明確にならない。既存治療の問題点やunmet medical needs が明らかにならなければ、当該要件を満たす患者に対して本プロトコル治療を実施することのリスク・ベネフィット評価が出来ず、また、本プロトコル治療の良さを評価するための臨床試験デザインやエンドポイントの選択、達成すべきハードルの高さ等の設定が出来ない。
 - なお、申請書と臨床試験実施計画書・CRF との間で除外基準の記載に齟齬がある。修正されたい。

<主要エンドポイントについて>

- ・ 現在の臨床試験実施計画書の規定では主要エンドポイントの解析は不可能である。また、適格例の定義、再移植・再々移植例の取扱い、想定されていない転帰をとられた患者さんがいた場合の対応等が不明瞭であり、集計対象自体が曖昧である。これらの問題点を修正する必要がある。
- ・ 申請書「7-2.予定の試験期間及び症例数」に閾値割合40%、期待割合70%とされているが、この設定根拠を明らかにすべきである。
 - 臨床試験実施計画書を読む限りでは、本臨床試験の結果、仮に仮説が証明できなかった場合にどのような意思決定を行うのか・どのような対応を行うのかについて十分に検討されていないように思われる。この点については事前に検討

しておくことが重要である。

<その他のエンドポイントについて>

- ・ 重症低血糖発作が関係するエンドポイント、インスリン離脱が関連するエンドポイント、再移植・再々移植を受けた患者の割合は、主要エンドポイントと同様に現状の規定では解析が不可能である。臨床試験実施計画書の内容(及びCRF)を適切に修正する必要がある。なお、修正にあたっては、集計対象となる被験者が明確に特定できるように記載されたい。
 - 現在の規定・CRF 等では、条件を満たす重症低血糖発作が規定された期間内に起きたか否かを特定することが出来ない、インスリン離脱が達成されたか否かを特定できない・いつの時点での評価であるかが特定されていない、個々の被験者で再移植・再々移植が行われなかったのか解析時点でCRFの回収が遅れているだけなのかの区別が出来ない、等といった問題点がある。

<プロトコール治療について>

- ・ 免疫抑制剤の使用法も含め、本プロトコール治療選択の根拠、現時点で考えられる選択肢の中で最適化されたものであることについて明らかにする必要がある。
 - 本項の内容は、上述の対象患者における既存治療の問題点や unmet medical needs を明確にすることと関係している。
- ・ 免疫抑制剤として使用する7 薬剤のうち6 剤は適応外使用とはいえ移植に関連する効能・効果に関して薬事法上の承認を得ているが、エタネルセプトは薬事法上の承認があるのは関節リウマチのみである。エタネルセプトを本臨床試験で用いることの妥当性について臨床試験実施計画書内では十分に説明されていないことから、この点について十分な検討が必要であり、さらに、本剤に関しては将来の薬事法上の適応拡大の可能性があるのか否かについても検討が必要と考える(なお、同意説明文書、臨床試験実施計画書で、一般名:エンブレル、商品名:エタネルセプトと記されているが、逆である)。
- ・ エタネルセプトは他剤に比べて移植領域での使用経験は少ない一方、関節リウマチを対象とした使用において重篤な感染症が発生するリスクが報告されていること、抗TNF 製剤を投与されたB 型肝炎ウイルスキャリアの方において(多くの場合他の免疫抑制作用を持つ薬剤併用時に)B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているようであること、など、安全性の観点から慎重になるべき状況にあるとも考えられる。これらを踏まえても本プロトコール治療に含めることが妥当であることについて、説明が必要と考える。
- ・ 免疫抑制剤の費用負担に関して、申請書・臨床試験実施計画書の記載と同意説明文書の記載との間に齟齬がある。後者では製薬会社負担と記されていることから、訂正を要する。

<臨床試験の実施方法等について>

- ・ 臨床試験実施計画書「5.3 臨床研究候補者選定」「6.2 症例登録」によると、ドナー

が見いだされた後に本試験のデータセンターへ「症例登録票」を送付し登録を行うように読めるが、申請書「5.被験者の適格基準及び選定方法」「高度医療様式第6号治療の概要」によると、適格基準を満たした段階でドナー発生以前に登録を行うように読める。臨床試験の運営だけでなくICの取り方にも影響を与えることから、いずれであるのかを明確にする必要がある。

- ・ 臨床試験実施計画書「20.2.臨床研究の早期中止」に「中間解析により臨床研究治療の有効性における著しい劣性が確認された場合。」予定より早期に臨床研究を中止する場合があると規定されているが、「13.4.中間解析」には「有効性及び安全性に関する中間解析は実施しない。」とされている。「14.独立データモニタリング委員会」の項の内容も含め、整合性を取るべきである。場合によっては、現行の臨床試験実施計画書に規定されているCRFの体裁・データ回収方法では、独立データモニタリング委員会における議論に必要なデータが揃わないこともあり得るため、事前にデータセンター・生物統計学専門家も含めて十分な検討をしておく必要がある。
- ・ 症例報告書およびそれに準ずる書類の管理方法に関して、申請書「10.試験に係わる記録の取扱い及び管理・保存方法」に記されている内容と、臨床試験実施計画書「17.4.個人情報の保護」に定められている管理方法とに齟齬がある。試験の根幹に係わる資料であることから混乱が生じないように訂正が必要である。併せて、連結可能匿名化を行うために施設内で付される被験者識別コード(CRF上は被験者識別番号とされている)は臨床研究責任医師および臨床研究分担医師が管理するとされているが、長期にわたる臨床試験であり情報の散逸等を防ぐための施設内での管理方法・責任の所在について臨床試験実施計画書内に明確に定めることを検討されたい。

<その他>

- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRFで、臨床研究中止理由の項目に「移植臓島の機能が消失した場合」、「併用禁止療法で規定されている治療を行った場合」があるが、これらを理由に追跡を中止してしまった場合、解析対象として残るのは良い成績であった被験者だけになり、そのような集団で見かけ上良い数値が得られたとしても、本プロトコル治療の有用性を示す根拠とはならない。このような場合に臨床研究中止とするのが妥当か、再検討されたい。なお、プロトコル治療中止理由を記録するCRF、臨床試験実施計画書p53～54に規定されている治療終了・中止時の「MAGE値、LI値、Clarke score、HYPO score、を算出(75日目はClarke scoreを除く)」を記録するCRFが無いようである。
- ・ 「プロトコル治療終了/臨床研究中止情報」を取得するCRFで、臨床研究中止の理由の中に「登録後に不適格症例であることが判明した場合」という項目があるが、登録時に(ないしは治療を実施しようかと判断した時点で)適格基準を満たしていたのであれば、そのような患者さんは将来本治療法を日常診療下で用いる際にも治療対象となる方であるはずであり、もしそうであるならば、そのような方も追跡を継続し情報を得るべきではないか。この点について再検討されたい。
- ・ 副作用について集計するとされているが、有害事象ベースのデータ収集のみで因果

関係についての情報が取られていない。CRF の修正が必要と考える。なお、有害事象について本試験の免疫抑制剤で頻発する副作用名をCRF 上にプレプリントしておく方が良いのではないかと考えられるため、検討されたい。

- ・ 申請書、同意説明文書等で本臨床試験が「治験」であるとの記載が散見されるが、これは明らかに間違いであるので訂正が必要である。

【総評】(主担当の先生が御記載ください。)

総合評価	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 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。)			
<p>本申請の技術は、これまでのデータを見る限り臨床的に有用な治療法になりうると期待されるが、現在の臨床試験実施計画のまま高度医療として臨床試験を実施した場合、本申請技術の有用性を十分に評価できずに逆に実用化の足枷になることが懸念される。そのため、各評価者からの指摘を踏まえた臨床試験実施計画の改訂を条件として、条件付き適と判断する。</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。)			

高度医療(番号 018)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

膵島移植は1型糖尿病患者に対する有用性が高く新規の医療技術として今後の発展を期待する。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、過剰の免疫抑制は感染・発癌リスクを始め種々の副作用を伴うことから、免疫抑制薬の組合せと用法・用量の設定については臨床的エビデンスに基づくべきである。

これまで国内外で実施された膵島移植において、エドモントン・プロトコール(抗CD-25モノクローナル抗体、シロリムス、タクロリムス)に基づく免疫抑制療法は最も実績があり、相応の成績が得られている。申請者が示した引用文献のうち主要な論文(Ryan et al. Diabetes 2005, Shapiro et al. New Engl J Med 2006, Okitsu et al. Transplant Proc 2005, Saito et al. Transplant Proc 2005, Noguchi et al. Am J Transplant 2006)はエドモントン・プロトコールを用いたものである。

しかしながら本研究ではエドモントン・プロトコールとは異なり、サイモグロブリン(ATG)、バシリキシマブ、エタネルセプト、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、タクロリムスまたはシクロスポリンという独自の免疫抑制療法を計画しているが、それら薬剤の選択、組合せ、至適用量に関する設定根拠が示されていない。申請者の添付した文献②-1は調査報告であるため免疫抑制療法の詳細が不明であり、文献②-3はわずか6症例に対してサイモグロブリン、エタネルセプト、シクロスポリン、エベロリムス、MMFを用いたものであるがこれともプロトコールが異なる。申請者は米国で現在実施中の臨床試験(CIT-06 および CIT-07)に準拠したとのことであるが、膵島移植のCIT-07試験ではATGまたは抗CD-25モノクローナル抗体 daclizumab、シロリムス、低用量タクロリムス、エタネルセプトであり、腎移植後膵島移植を対象とするCIT-06試験ではATGまたはdaclizumab、エタネルセプトを既に投与しているカルシニューリン阻害剤に上乗せするものであり、本研究ではシロリムスをMMFに置き換えた点で異なる。ATGおよびエタネルセプトが追加されたCIT-06およびCIT-07の免疫抑制療法がエドモントン・プロトコールに比べ、果たして有効且つ安全であるかは、これらの試験結果を待たないと判断できない。さらに、mTOR阻害剤シロリムスを核酸代謝拮抗剤MMFに置き換えた根拠、並びにMMFの用量設定根拠も不明である。

したがって、本研究で計画している免疫抑制療法の薬剤選択、組合せ、至適用量に関する合理的な設定根拠を明示されたい。

合理的根拠がない場合、現時点で最も臨床的エビデンスが蓄積され、有効性と安全性が確認されているエドモントン・プロトコールを用いることが倫理的に妥当であると判断する。

さらに、エドモントン・プロトコールにおいてはシロリムス、タクロリムスの目標血中濃度が示されているが、シロリムスをMMFに置き換えた申請者の新プロトコールで、設定したカルシニューリン阻害剤の目標濃度が妥当であるという根拠を提示されたい。

また、シロリムスに代えてMMFを使う場合、MMFの用量設定のための目標濃度について見解を提示されたい。

移植腓島への拒絶反応発現のモニタリングが免疫抑制剤の個別用量調節の鍵となるが、いかなる方法で個々のレシピエントの状態に対応して至適な用量を個別調節するのかを明示されたい。

申請様式第3号高度医療の実施計画には、「医薬品は直接製造会社より購入する」とあるが、患者への説明文書には「免疫抑制薬の費用は原則として本臨床試験実施期間中（初回腓島移植から2年3ヶ月間）は製薬会社負担で行います」とある。どちらが正しいのか？ 後者の場合、高度医療負担金に薬剤費は含まれていないのか。

実施計画書31頁「付録1 免疫抑制療法および抗炎症療法」を参照」と記載があるが、付録1は添付されていない。

以上。

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だけに、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のでしょうか。

「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 型糖尿病の膵頭移植の症例は少なく、コストも治療の性格上 1,500 万円前後と高価である。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