

高度医療 再評価表 (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、血糖の安定を継続させる。

【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。)	
<p>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ました。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。</p> <p>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る。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、全体的にみてよろしいのではないかと思います。</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。)	

【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。)	
<p>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。</p> <p>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見えますが、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。</p> <p>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？</p> <p>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。</p> <p>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</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>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。</p> <p>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。</p>	

【実施体制の評価】 評価者： 谷川原

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。）		
<p>移植した膝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。膝島移植を今後普及・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。</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>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。</p> <p>本研究においては、単に欧米を追従するのではなく、移植膝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。</p> <p>移植膝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且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加すべきと考える。</p>		

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。）		
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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）		
<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・倫理性の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らうと考えます。</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「膵島移植実施連絡票」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か月	
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。				
① 臨床膵島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例の膵島分離を実施すること				
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				
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。)				

平成 22 年 8 月 26 日

「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(高度医療整理番号 018)」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 孝男

福島県立医科大学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：	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						
適応症：	インスリン依存状態糖尿病						
内容：	<p>(先進性)</p> <p>1) 膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して血糖安定性を再獲得するために低侵襲かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。</p> <p>2) 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができています。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。</p> <p>(概要)</p> <p>膵島移植は、血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病に対して、他人より提供された膵臓から分離した膵島組織を移植することで血糖の安定性を取り戻すことを可能とする医療である。局所麻酔下に膵島組織を門脈内に輸注する方法で移植され、低侵襲かつ高い安全性を有することが特徴である。</p> <p>本治療法においては、血糖安定性を獲得するまで移植は複数回(原則3回まで)実施でき、免疫抑制法は新たに有効性が確認されているプロトコールが採用されている。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用) 典型例として福島医大のものを下記に記載した。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>入院分</td> <td>10,382,695円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td>2,752,538円</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>13,135,233円</td> </tr> </table>	入院分	10,382,695円	外来分	2,752,538円	計	13,135,233円
入院分	10,382,695円						
外来分	2,752,538円						
計	13,135,233円						
申請医療機関	福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	<p>東北大学病院</p> <p>国立病院機構千葉東病院</p> <p>京都大学医学部附属病院</p> <p>大阪大学医学部附属病院</p> <p>福岡大学病院</p>						

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

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)

議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い再度、高度医療評価会議にて審議することとした。

(本会議での指摘事項)

別紙第12回高度医療評価会議資料1-4 評価表参照。

2) 第2回審議

開催日時：平成22年1月29日(月) 10:30~12:30 (第13回高度医療評価会議)

議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった高度医療技術について、指摘事項について修正した申請書を基に、安全性・有効性等に関する再評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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)

【指摘点1】

膵島移植未経験施設では、経験施設からの応援を受け、当該医師参画のもと、3例の膵島分離を実施出来る体制を確保すること。

【指摘点2】

同意書で、臨床試験期間中の研究費や薬剤無償提供も含めて、費用負担をより明確にするだけでなく、臨床試験期間終了後の費用負担についても、具体的な数値を入れて補足すること。

【関連指摘点】

表中「高度医療」のすぐ上のマス目は空白であり誰が負担するのか不明瞭です。ここは「被保険者負担」として左隣のマス目と結合するか、あるいは「私費あるいは病院負担」と書く必要があると思います。

【指摘点3】

同意書で、緊急連絡先以外にも、試験全体についての相談窓口も記載すること。

【指摘点4】

MMFの血中濃度測定は行わないということであるが、新しい医療技術を評価し、薬事承認に繋げるための臨床研究であり、重篤な感染症等も懸念されるので、MMFの血中濃度モニタリングを追加するべきではないか。

【関連指摘点】

MMF血中濃度測定の測定時期・測定方法については実施計画書(プロトコール)中に明記してください。CRFの改変だけでは不十分です。

【指摘点5】

移植膵島への拒絶反応をモニタリングするマーカー等の探索が必要ではないか。

【指摘点6】

リンパ球のクロスマッチ検査の意義について。検査結果によって膵島移植の実施に際し、判断の基準になるのか明確に書かれていない。移植した膵島が生着するか、あるいは拒絶されるか事前に判るような指標を開発することが重要と考えられる。

バックアップのデータとして、HLAをとっておくというのも検討の余地があるのではないかと意見あり。

【指摘点7】

サイモグロブリンやエタネルセプトなど個々の免疫抑制剤の入っている意義、理由を説明すること。特に組み合わせる意義と、組み合わせることによって生じるリスク

【指摘点8】

一次登録と二次登録の間にはタイムラグがあるはずだが、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。

【指摘点9】

臨床試験実施計画書・CRFとも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。

【指摘点10】

臨床試験実施計画書の表紙など、わかりやすいところにバージョン・改訂履歴が記載されるべきである。

【指摘点11】

抗TNF製剤あるいは免疫抑制剤投与下のB型肝炎ウイルスの再活性化に対する対応が必要。

3. 高度医療評価会議での検討結果

福島県立医科大学附属病院からの新規技術に関して、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 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、血糖の安定を継続させる。

【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 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勧める。 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つては、膵島を分離することが可能か不明である。公知情報を忖度するに、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		

勘案し、既実施経験保有施設のみの許可とし、膵島分離・移植の経験を有しない施設にあつては概ね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ルよりも長期予後を改善させる免疫抑制剤プロトコルの使用を試みている。免疫抑制剤プロトコ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	<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。) 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。

移植臓器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用量を個別調節するのが明示されたい。

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（初回臓器移植から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	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。）

- 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。

【プロトコールの評価】 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ー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るべきである。

- 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。

＜プロトコル治療について＞

- ・ 免疫抑制剤の使用法も含め、本プロトコル治療選択の根拠、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も読める。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」に記載されている内容と、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>

- 「プロトコール治療終了/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、本プロトコー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、プロトコー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。
- 「プロトコール治療終了/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とする時点で）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	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時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。）			

※審議の結果、次回以降の高度医療評価会議にて確認することとした。

意見書（技術委員 谷川原祐介、2009年11月30日）

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。申請者は米国内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、果たして有効かつ安全であるかは、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。

合理的な根拠がない場合、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。

移植膵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（初回膵島移植から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。