令和4年5月19日

「重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植（告示旧2）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

福島県立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>先進医療の名称： 重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植</p>
<p>適応症等： 重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病</p>
<p>医療技術の概要： インスリン依存状態糖尿病患者の日常生活に著しい障害を来す血糖不安定性からの解放を目指し、血糖感受性にインスリン分泌を可能にする治療として、膵臓移植と膵島移植という移植医療が位置づけられている。臓器移植である膵臓移植は、1型糖尿病の治療の一選択肢としてすでに確立しているが、血管吻合を伴う難易度の高い開腹手術を必要とし、移植手術そのものに起因する合併症も少なくない。一方、組織移植に分類される膵島移植は、提供された膵臓から分離された膵島組織を、点滴の要領で門脈内に輸注する先進的な低侵襲治療である。しかし、これまでのプロトコールでは長期成績の改善が必要とされ、欧米を中心に新たな免疫抑制プロトコールが探索されている。本研究では、欧米で第Ⅲ相試験が行われているプロトコールを参考に、導入時に抗胸腺細胞グロブリンと抗TNFα抗体、維持はカルシニューリン阻害剤とミコフェノール酸モフェチルを用いる新規のプロトコールのもとでの、多施設共同臨床試験を行い、本プロトコールに含まれる免疫抑制剤を膵島移植に対する薬事承認申請に繋げるための科学的に評価可能なデータを収集する。</p> <p>主要評価項目： 初回移植から1年後(365日±14日後)にHbA1c値(NGSP値)<7.4%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。 ※重症低血糖発作とは、適切な血糖管理下において以下のいずれかの項目を満たすものとする：1)自分以外の人(他人)による介助を必要とし、かつその際の血糖値が60mg/dL以下である、2)自分以外の人(他人)による介助を必要とし、かつ炭水化物の経口摂取、ブドウ糖の血管内投与、グルカゴン投与によって速やかに回復が認められたもの。</p> <p>副次評価項目： (1)初回移植から2年後(730±28日後)にHbA1c値(NGSP値)<7.4%でありかつ重症低血糖発作が消失する(初回移植後90±5日から移植後730±28日にかけて)患者の割合 (2)重症低血糖発作が消失する(初回移植後90±5日から移植後730±28日にかけて)患者の割合</p>

- (3) 初回移植から2年後(730±28日後)にHbA1c値 (NGSP値) < 7.4%となる患者の割合
- (4) 初回移植から2年後(730±28日後)にHbA1c値 (NGSP値) ≤ 6.9%となる患者の割合
- (5) 初回移植から2年後(730±28日後)までにインスリン離脱となった患者の割合

臨床研究登録ID : jRCTa021190016

医療技術の試験結果 :

[有効性の評価結果]

中間モニタリングの結果、主要エンドポイントである『初回移植から1年後(365日±14日後)にHbA1c値 (NGSP値) < 7.4%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は) 75% (6例/8例) であった。

ベータ分布Beta(12, 5)を事前分布として採用し、ベイズ流に達成割合の事後確率を推定した。達成割合40%を超える確率が99.9%であり、目標となった90%を超えた。

[安全性の評価結果]

重篤な有害事象は、白内障1件と白血球減少症(好中球減少症)1件のみであり、本治療との因果関係は否定的であり、安全性において懸念される事象は認めなかった。

[総括]

重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植は、重症低血糖発作を消失させ、血糖値を安定させる治療であることが示唆された。本臨床試験は、膵島移植に関する本邦初の多施設共同臨床試験であり、この結果は、本治療が一般的に実施される上で極めて重要な意義を有すると思われる。

※海外での膵島移植の普及や成績の改善と、本臨床研究の結果を資料とし、日本移植学会より膵島移植を保険収載とするための医療技術評価提案が行われた結果、本技術の有用性を示せるデータと判断され、2020年4月に「同種死体膵島移植術」として保険収載された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時 : 令和4年5月19日(木) 16:00～
(第133回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

福島県立医科大学附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要以下のとおりであった。

- 有効性について、重症低血糖発作は主要評価項目の評価から改善したと結論づけられた。また、安全性も問題はなかった。実施数が少ない点には留意する必要があるが、本研究の成果をもとに2020年に保険収載され、海外で広く実施されている技術が本邦でも実施可能になったことには大きな意義がある。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)
第 133 回先進医療技術審査部会 資料 2 - 1、2 - 2 参照

(評価技術の概要)
第 133 回先進医療技術審査部会 資料 2 - 3 参照