先進医療Ｂ　総括報告書に関する評価表（告示旧２）

別紙３

評価委員　　主担当：　松山
副担当：　柴田　　技術専門委員：　－

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
申請医療機関	福島県立医科大学附属病院
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。 〇主要評価項目： 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。

	○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 (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 ○安全性評価項目 (1)有害事象の発現 (2)臨床検査、バイタルサイン、心機能検査、胸部写真検査、腹部超音波検査の変化 ○目標症例数： 20 例（登録症例数：9 例） ○試験期間： 2010年11月～2020年５月
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。 なお、本試験が計画された 2009 年当時まで実施された膵島移植症例 17 例中 12 例が本臨床試験の主要エンドポイントに関する成功例と考えられる点を考慮し、事前分布としてベータ分布 Beta(12,5)を採用し、ベイズ流に達成割合の事後確率を推定したところ、達成割合 40%を超える確率は試験実施前には 99.5%、本試験の 8 例の情報が追加され 99.9%であり目標・早期中止（有効中止）を検討する条件（90%を超えた場合）を満たしている。

	○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。 ○結論： 　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。
臨床研究登録ＩＤ	UMIN ID:000003977／jRCTa021190016

主担当：　松山構成員

有効性	[A]. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 Ｂ．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 Ｃ．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 Ｄ．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 Ｅ．その他
コメント欄： 　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。重症低血糖発作はインスリン治療でもなかなか改善できない症状であり、75%も改善したとの成績から、A とさせていただいた。	

安全性	[A]. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C．問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D．その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 [B]. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他
コメント欄： 膵島の回収にかかる経験が重要であるため、B とさせていただいた。	

総合的なコメント欄	重症低血糖発作を生じうるI型糖尿病患者さんにとって、膵島移植はその不安から逃れることができる希望である。一方、脳死ドナー又は心停止ドナーから膵臓をご提供いただく治療である。臓器提供を承諾してくださったご本人、あるいはご家族の想いも胸に、当たり前の医療ではないことを理解したうえで、医師も治療し、患者さんにも治療を受けていただきたい。

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	

副担当：　柴田構成員

有効性	A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 [B]．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E．その他
コメント欄： 登録された患者数が少ないためエビデンスの確実さの面では弱い部分もあるが、本試験において「初回移植から 1 年後に 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」が 6 例/8 例で 75%であったことは高く評価されるべき結果と考える。得られた成績の点推定値からは A としうる結果ではあるが、患者数が少ないことに起因する推定値の不確実性は残るため、本評価表では B とした。	

安全性	[A]．問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C．問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D．その他
コメント欄：	

技術的成熟度	A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 [B]．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D．その他
コメント欄： 技術的には一定の要件が必要と考え、B とした。	

第133回先進医療技術審査部会 令和4年5月19日	資料2-2

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答１

先進医療技術名： 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

2022 年 5 月 9 日

（京都大学/福島県立医科大学・穴澤貴行）

１．考察と全般的結論において、「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。」とあるが、事前分布において達成割合 40%を超える確率が元々何%であったのかを追記していただきたい。

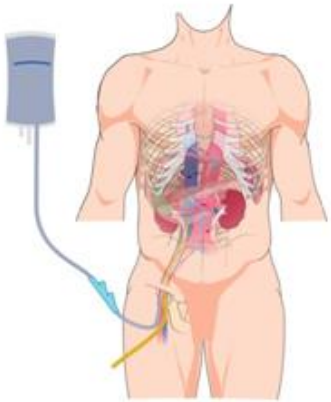
その上で、事後分布の解釈に誤解が生じることを避けるため、事前分布に用いた先行研究の 17 例分の情報に本試験で 8 例の情報が追加されたものであることの説明･考察の追記をご検討願いたい。

【回答】

事前分布として、本試験が計画された 2009 年当時まで実施された膵島移植症例 17 例中 12 例が本臨床試験の主要エンドポイントに関する成功例と考えられる点を考慮し、事前分布としてベータ分布 Beta(12,5)を採用いたしました。事前分布において達成割合 40%を超える確率は 99.5%でありました。本試験では 8 例の情報が追加されベイズ流に達成割合の事後確率を推定したところ、達成割合 40%を超える確率が 99.9%であり、目標となった 90%を超えております。以上の内容を『考察と全般的結論』の部分に記載いたしました。

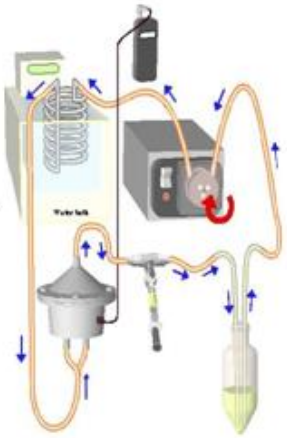
以上

重症低血糖発作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する脳死および心停止ドナーからの膵島移植



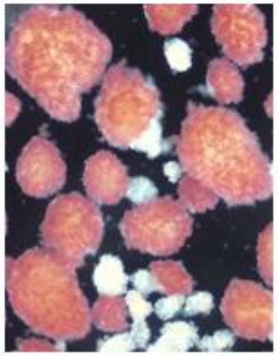
膵臓摘出
保存

脳死または
心停止ドナー



膵島分離

M-Kyoto 液
Iodixanol-
比重遠沈法



膵島評価

移植膵島障害
拒絶反応制御

抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
抗サイトカイン療法

膵島生着
インスリン分泌

糖尿病の
改善が期待

膵島を生着目的で
免疫抑制剤（多剤）を使用