

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。  〔  〕  B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否  コメント：慢性膵炎の程度により、移植膵島細胞の調整の条件は異なっている。したがって、研究をすすめるなかで、本技術が標準化され、慢性膵炎組織から膵島細胞を効率よく分離できること、また分離・自家移植した膵島細胞が十分機能することを確認する必要がある。

「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植（整理番号B124）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・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. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植
適応症：疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形で、膵全摘術が適応となる場合
内容： (概要・先進性) 1型糖尿病患者に対する同種死体膵島移植については、有効性・安全性等が確認されたことを踏まえ、2020年度から保険収載された。しかし、膵良性疾患で膵全摘術を受ける患者が発症する糖尿病を抑制するための自家膵島移植は、海外では標準治療になりつつあるが、日本では未だ標準治療ではない。 本試験では、疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形という膵全摘術が適応となる膵良性疾患に対して膵全摘術を行い、併せて膵島の自家移植を行う。自家膵島移植の有効性について検討するため移植膵島機能および糖代謝機能を評価する。副次的に疼痛抑制効果、QOL、安全性を評価する。  ・ 主要評価項目： 治療半年後（180日±14（日後））評価において血糖コントロールが良好（※）な患者の割合 (※) 血糖コントロール良好とは、以下の①、②、③のすべてを満たした場合と定義する。 ①空腹時血中c-ペプチド $\geq 0.1\text{ng/mL}$ 、②HbA1c値(NGSP値) $< 7.4\%$ もしくは術前から糖尿病を合併する場合はHbA1c値(NGSP値)が術前値プラス1.0%未満、③術後30日後から半年後まで重症低血糖発作を起こさなかった  ・ 副次評価項目： <有効性評価項目> 1)膵臓に起因する疼痛が改善した患者の割合、2)重症低血糖発作を起こさず血糖コント

ロールが良好な患者の割合、3)鎮痛薬の使用が不要となった患者の割合、4)SF-36 および QLQ-PAN26(CP)による QOL の評価、5)数値的評価スケールによるペインスコア (直前7日間の平均)、6)体重, BMI、7)消化酵素薬の投与量、8)インスリン導入症例の割合、9)インスリン使用量、10)HbA1c 値 (NGSP 値)、11)空腹時血糖値と C-peptide 値、12)混合食負荷試験刺激時 C-peptide、13)  $\beta$ -score、14)SUITO Index、15)OGTT2 時間値、16) Insulinogenic Index の値、17)無自覚低血糖の回数、18)重症低血糖発作の回数、19)栄養評価、20)一次登録症例のうち二次登録した症例の割合

<安全性評価項目>

1)有害事象の発現率

予定試験期間：

先進医療告示日～2027 年 3 月 31 日

予定症例数：

10 例

(効果)

膵切除による除痛や膵炎抑制効果はそのままに、デメリットである術後糖尿病の軽減効果を期待する。すなわち、安全性を確認すれば本治療の患者に対する利益は大きいことが予想される。既存治療ではコントロール困難にもかかわらず、術後糖尿病発症を恐れて膵切除術が実施されない患者や、標準治療でないために膵切除術のみが施行されて術後不安定糖尿病に悩まされる患者などにも大いに貢献できると期待される。さらに、難病である遺伝性膵炎（進行性の難治性慢性膵炎を呈する疾患）は本治療の良い適応と考えられており、難病医療にも貢献することができる。

(先進医療にかかる費用)

技術にかかる総費用は 471 万円で、先進医療に係る費用は 133 万円である。この先進医療部分について研究費が補填される場合、患者負担額は保険外併用療養費分に係る一部負担金である 104 万円となり、研究費の補填が無い場合、患者負担額はおよそ 237 万円となる。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和4年3月10日（木） 16:00～

（第130回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

国立国際医療研究センター病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、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）

（別紙）第130回先進医療技術審査部会資料1－2，1－3参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立国際医療研究センター病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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。その結果、慢性膵炎などで摘出された膵臓から膵島を単離するのは技術的にはハードルが高いが、この技術の有用性が確認されれば慢性膵炎などで膵臓を摘出しなければならない多くの患者さんにとって福音となると期待されるとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B124）

評価委員 主担当： 松山  
副担当： 佐藤 副担当： 伊藤（陽） 技術専門委員： ー

先進医療の名称	慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植
申請医療機関	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	<p>1型糖尿病患者に対する同種死体膵島移植については、有効性・安全性等が確認されたことを踏まえ、2020年度から保険収載された。しかし、膵良性疾患で膵全摘術を受ける患者が発症する糖尿病を抑制するための自家膵島移植は、海外では標準治療になりつつあるが、日本では未だ標準治療ではない。</p> <p>本試験では、疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形という膵全摘術が適応となる膵良性疾患に対して膵全摘術を行い、併せて膵島の自家移植を行う。自家膵島移植の有効性について検討するため移植膵島機能および糖代謝機能を評価する。副次的に疼痛抑制効果、QOL、安全性を評価する。</p> <p>○主要評価項目： 治療半年後（180日±14（日後））評価において血糖コントロールが良好（※）な患者の割合 （※）血糖コントロール良好とは、以下の①、②、③のすべてを満たした場合と定義する。</p> <p>①空腹時血中c-ペプチド<math>\geq 0.1</math>ng/mL、②HbA1c値（NGSP値）<math>&lt; 7.4\%</math>もしくは術前から糖尿病を合併する場合はHbA1c値（NGSP値）が術前値プラス1.0%未満、③術後30日後から半年後まで重症低血糖発作を起こさなかった</p> <p>○副次評価項目： ・有効性評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1)膵臓に起因する疼痛が改善した患者の割合</li> <li>2)重症低血糖発作を起こさず血糖コントロールが良好な患者の割合</li> <li>3)鎮痛薬の使用が不要となった患者の割合</li> <li>4)SF-36およびQLQ-PAN26(GP)によるQOLの評価</li> <li>5)数値的評価スケールによるペインスコア（直前7日間の平均）</li> <li>6)体重、BMI</li> <li>7)消化酵素薬の投与量</li> <li>8)インスリン導入症例の割合</li> </ol>

	<p>9) インスリン使用量</p> <p>10) HbA1c 値 (NGSP 値)</p> <p>11) 空腹時血糖値と C-peptide 値</p> <p>12) 混合食負荷試験刺激時 C-peptide</p> <p>13) <math>\beta</math>-score</p> <p>14) SUI10 Index</p> <p>15) OGTT2 時間値</p> <p>16) Insulinogenic Index の値</p> <p>17) 無自覚低血糖の回数</p> <p>18) 重症低血糖発作の回数</p> <p>19) 栄養評価</p> <p>20) 一次登録症例のうち二次登録した症例の割合</p> <p>・ 安全性評価項目</p> <p>1) 有害事象の発現率</p> <p>○ 予定試験期間 :</p> <p>先進医療告示日～2027 年 3 月 31 日 (登録期間: ~2024 年 12 月 31 日、観察期間: ~2025 年 7 月 14 日)</p> <p>○ 目標症例数 :</p> <p>10 例</p>
--	---

【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	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）		
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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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。）		
<p>いつでも被験者からの研究参加の撤回が可能になっているが、臍臓摘出・臍島移植後の撤回がありうるのか確認し、そうであることと、手術・移植自体は撤回できない旨を説明文書に追加するとの回答があった。情報及び試料の二次利用の可能性についても説明されている。相談窓口、臨床研究保険による補償の内容も適切と判断した。</p> <p>ちなみに、本年4月から成人年齢が18歳に引き下げられるため、本研究には代諾は適用にならないことになるが、そのことは今後対応される予定とのことである。</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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 伊藤（陽）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。）

症例数の設定の根拠について、記載不十分な点がありましたが、照会事項回答により適切に回答されたので、問題ないと思われま

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。）

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	10例	予定試験期間	先進医療告示日 ～2027年3月31日 (登録期間：～2024年12月31日、観察期間：～2025年7月14日)	
実施条件：				
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。） (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 他家膵島移植について技術的な成熟もあって有用性が認められ、保険収載されている。本申請は慢性膵炎などで摘出される自己膵臓から膵島を単離して他家膵島移植と同じ技術で患者に自己移植するものである。他家膵臓と異なり、慢性膵炎などで摘出された膵臓から膵島を単離するのは技術的にはハードルが高いが、この技術の有用性が確認されれば、慢性膵炎などで膵臓を摘出しなければならない多くの患者さんにとって福音となると期待している。				



## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植

2022年2月9日

所属・氏名： 国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト・霜田雅之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

- |   |
|---|
| 1. 説明同意文書では同意の撤回の説明がありません(18頁目最下行から)。膵臓摘出、膵島移植自体は元に戻せないのですが、どの段階までの同意撤回を想定していますでしょうか。摘出・移植自体は元に戻せない旨の説明の必要はないでしょうか。ご検討ください。 |
|---|

## 【回答】

同意撤回のタイミングは同意後、手術の前から手術後観察期間中、さらに研究期間中のすべての期間可能性があると考えております。ご指摘のように、撤回のタイミングによっては手術自体については完了している可能性があります。説明同意文書に「ただし、手術・移植後に同意撤回された場合は手術・移植自体を元に戻すことはできません」と追記いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植

2022年3月2日

所属・氏名：国立国際医療研究センター膵島移植プロジェクト・霜田雅之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 症例数の設計において、「本試験治療を受けなかった場合の有効確率 $p_S$ を期待値 40%となるベータ分布からなる事前分布 $Beta(14,21)$ と仮定する。この仮定のもと、事後確率 $Pr(p_E > p_S | x, n)$ を算出する」とされています。事前分布 $Beta(14,21)$ とは、35例分の情報があったと想定されていることとなりますが、何か根拠となるものはありますでしょうか。また、事後確率 $Pr(p_E > p_S | x, n)$ として、本試験治療を受けなかった場合からの有効確率の増分 $\delta$ を0としていますが、何か理由はありますでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきましてありがとうございます。

本治療を受けなかった場合の重症低血糖発作を起こさず HbA1c が 7.4%を下回る血糖コントロールが良好な患者割合について、Stauffer et al.の 47 名を対象とした後ろ向き研究では、膵全摘後 6 か月時の HbA1c の中央値は 7.3%と報告されているものの、閾値 40%の確たる根拠となる事前情報はございません。そこで、本試験治療を受けなかった場合の有効確率に事前分布を仮定することとし、上記先行研究のデータが本研究の推定結果に与える影響を若干割り引くことを考慮して、Stauffer の 47 名よりも少ない 35 例分の情報として設定いたしました。なお、標準治療 $p_S$ に事前分布

$Beta(14,21)$ ,  $Beta(12,18)$ ,  $Beta(42,63)$  (期待値が 0.4 をとる)を仮定したもとの、試験治療の真の有効率を 40%,80%,90%、有効判定に用いるカットオフ値 90%,95%,97.5%,99%としたときの性能を数値実験によって評価した結果は別添のとおりとなります。別添のとおり、事前情報をより大きく(105 例分の情報)した場合、小さくした場合(30 例分の情報)の結果についても載せております。

また、事後確率 $Pr(p_E > p_S + \delta | x, n)$ の $\delta$ は、新規治療を標準治療と比較した場合の新規治療の最低限許容可能な反応率の増分 $\delta$ として設定されますが、新規治療の無益性により試験を中止する基準として増分が指定され(Thall and Simon, 1994)、本試験の有効性の判定については $\delta=0$ と致しました。なお、真の治療効果が 80%、90%の場合に、10 例の登録があり成功した人数が 7 例存在した場合、閾値 95%を超える確率は、約 87.8%、98.7%と算出されております。

Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIB clinical trials. Biometrics. 1994 Jun;50(2):337-49.

以上

【別添】

1. 標準治療の事前分布 Beta(14,21)

表 1.1 有効判定の閾値 (Beta(14,21))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	7
97.5%	6	7	7	8
99%	7	7	8	9

表 1.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(14,21))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.05497	0.01242	0.00168
80%	0.87772	0.87772	0.67564	0.37506
90%	0.98676	0.98676	0.92906	0.73448

表 1.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(14,21))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.06984	0.03144	0.00865
80%	0.92416	0.88972	0.75060	0.50270
90%	0.99240	0.98834	0.95025	0.81276

2. 標準治療の事前分布 Beta(12,18)のとき

表 2.1 有効判定の閾値 (Beta(12,18))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	8
97.5%	6	7	8	8
99%	7	7	8	9

表 2.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(12,18))

真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.01242	0.01242	0.00168

80%	0.87772	0.67564	0.67564	0.37506
90%	0.98676	0.92906	0.92906	0.73448

表 2.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(12,18))

真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.05031	0.02414	0.00865
80%	0.92416	0.79497	0.71494	0.50270
90%	0.99240	0.96171	0.94031	0.81276

### 3. 標準治療の事前分布 Beta(42,63) のとき

表 3.1 有効判定の閾値 (Beta(42,63))

有効判定の閾値	標本サイズ			
	7	8	9	10
90%	5	6	6	7
95%	6	6	7	7
97.5%	6	7	7	8
99%	7	7	8	8

表 3.2 標本サイズ 10 例の数値実験の結果 (Beta(42,63))

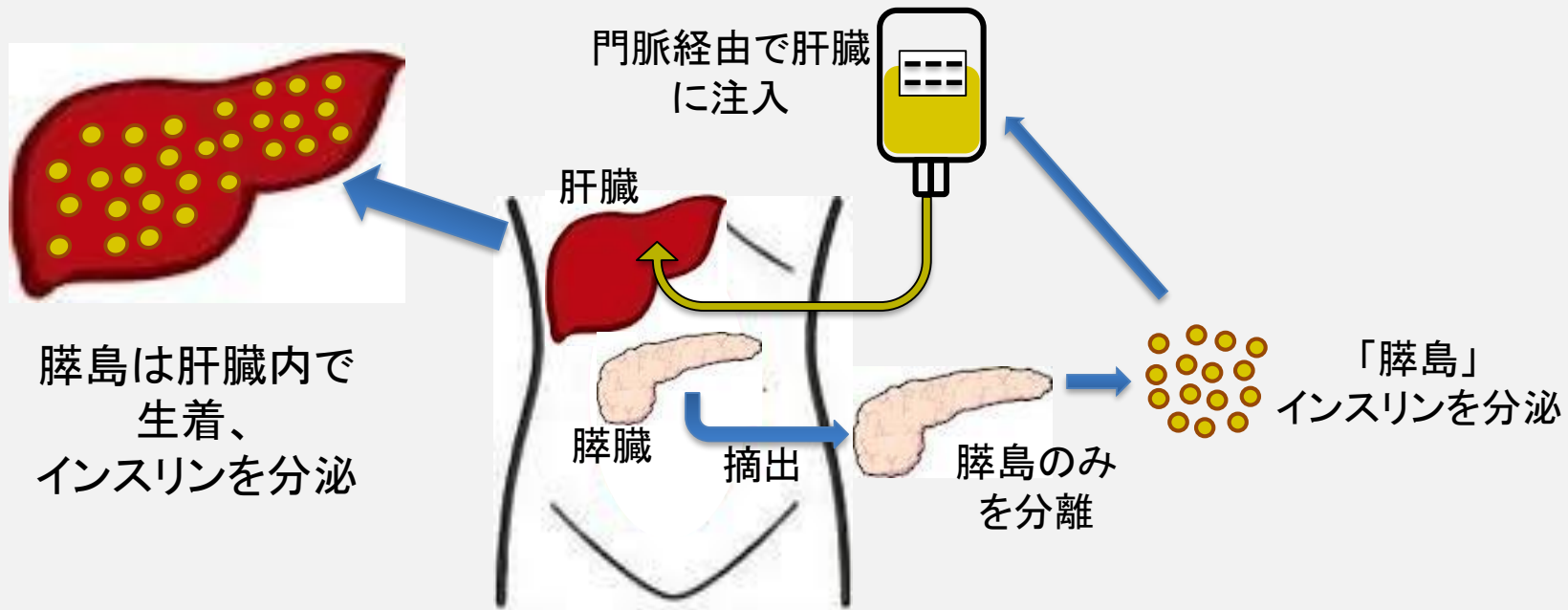
真の有効率	有効性のカットオフ値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.05497	0.05497	0.01242	0.01242
80%	0.87772	0.87772	0.67564	0.67564
90%	0.98676	0.98676	0.92906	0.92906

表 3.3 最小標本サイズ 7 例の数値実験の結果 (Beta(42,63))

真の有効率	有効性の閾値			
	90%	95%	97.5%	99%
40%	0.12786	0.06984	0.03144	0.01518
80%	0.92416	0.88972	0.75060	0.68861
90%	0.99240	0.98834	0.95025	0.93275

※ R パッケージ ph2bayes の関数 stopbound\_post を用いて有効判定の閾値 (表 1.1, 表 2.1, 表 3.1) を算出し, それを用いて, 10 万回の数値実験を実行

# 「慢性膵炎等に対する膵切除術に伴う自家膵島移植」



疼痛を伴う慢性膵炎など

# 保険収載までのロードマップ(先進⇒申請)

試験技術：(自家)膵島移植

先進医療での適応疾患：膵切除術が適応となる良性膵疾患(慢性膵炎等)

## 臨床研究

- 試験名：慢性膵炎患者を対象とした膵切除術および自家膵島移植の有効性と安全性に関する臨床試験
- 試験デザイン：単群非盲検前向き介入試験
- 期間：2013～2022年
- 被験者数：5
- 結果の概要：全例で膵島が機能

当該先進医療における

選択基準：①同意が得られた者 ②18歳以上、70歳以下の男女 ③疼痛を伴う慢性膵炎、繰り返す急性膵炎、膵動静脈奇形、遺伝性膵炎、膵外傷などの膵切除術が適応となる良性膵疾患 ④前治療が無効または不十分な効果または一時的な効果に過ぎなかったもの

おもな除外基準：①重度の糖尿病 ②重症の心、腎、肝、肺疾患 ③悪性腫瘍を伴う患者 ④活動性感染症 ⑤アルコール含む薬剤依存症

予想される有害事象：出血、門脈塞栓など

## 先進医療

- 試験名：慢性膵炎等に対する膵切除術に伴う自家膵島移植の臨床試験
- 試験デザイン：単群非盲検前向き介入試験
- 期間：jRCT公表日～2027年
- 被験者数：10
- 主要評価項目：治療180日後評価において血糖コントロールが良好\*な患者の割合  
※空腹時血中c-ペプチド $\geq 0.1\text{ng/mL}$ かつHbA1c値(NGSP値) $< 7.4\%$ 、もしくは術前から糖尿病を合併する場合はHbA1c値(NGSP値)が術前値 $+1.0\%$ 未満かつ術後30日後から180日後まで重症低血糖発作なし
- 副次評価項目：①膵臓に起因する疼痛が改善した患者の割合 ②重症低血糖発作を起こさず血糖コントロールが良好な患者の割合 ③鎮痛薬の使用が不要となった患者の割合 ④鎮痛薬の種類と投与量 ⑤SF-36およびQLQ-PAN28(CP)によるQOLの評価 ⑥数値的評価スケールによるペインスコア(直前7日間の平均) ⑦体重、BMI ⑧消化酵素薬の投与量 ⑨インスリン導入症例の割合 ⑩インスリン使用量 ⑪HbA1c値 ⑫空腹時血糖値と血中C-peptide値 ⑬混合食負荷試験刺激時血中C-peptide値 ⑭ $\beta$ -score ⑮SUITOIndex ⑯OGTT2時間値 ⑰Insulinogenic Indexの値 ⑱無自覚低血糖の回数 ⑲重症低血糖発作の回数 ⑳栄養評価 ㉑一次登録症例のうち二次登録した症例の割合
- 安全性評価項目：安全性評価項目として、有害事象を評価する。

関係学会からの提案

保険収載

## 欧米での現状

・薬事承認：米国(有) 欧州(不明) ・ガイドライン記載：(無)  
進行中の臨床試験(詳細不明)

**【別添 1】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 東北大学病院
- ・ 信州大学病院
- ・ 京都大学病院
- ・ 福岡大学病院

**【別添2】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）**

**3. 期待される適応症、効能及び効果**

適応症：疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形で、膵全摘術が適応となる場合。病態としては、原因がいずれであっても、膵全摘術を受けた後の内因性インスリン分泌の欠落した膵性糖尿病であり、本試験はそれに対して膵全摘術後続けて行われる自家膵島移植の有効性及び安全性を評価する試験である。また、膵全摘術の適応判断は慢性膵炎の場合は日本消化器病学会編集の「慢性膵炎診療ガイドライン」を参考に行う。なお、遺伝性膵炎の場合は残存膵から膵癌が発生する可能性があるため、病変部位や膵管拡張によらず膵全摘術を積極的に検討する。また、膵動静脈奇形については、疾患の手術適応に準じて判断する。基本的に全膵に渡る多発性の膵動静脈奇形は膵全摘術の適応となる。疼痛コントロールの評価については、適切な既存治療を行い、十分な鎮痛薬等を投与した上でのペインスコア（直近7日間の平均値）を指標とする。また、遺伝性膵炎や膵動静脈奇形の場合は疼痛以外にも手術の適応判断に重要なため、個別に判断する。

効能・効果：疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形に対して膵全摘術を行うとともに、併せて膵島の自家移植を行い、膵全摘により生ずる糖尿病を軽減する。



### 【別添3】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

#### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

本研究に参加するためには、次の基準を全て満たさなければならない。

- 1) 研究参加に関して文書による同意が得られた者
- 2) 同意取得時の年齢が18歳以上、70歳以下の男女
- 3) 膵全摘術が適応となりうる良性膵疾患のうち疼痛を伴う慢性膵炎（遺伝性膵炎含む）および膵動静脈奇形と診断されている者（膵全摘術の適応判断は慢性膵炎の場合は日本消化器病学会編集の「慢性膵炎診療ガイドライン」を参考に行う。なお、遺伝性膵炎の場合は残存膵から膵癌が発生する可能性があるため、病変部位や膵管拡張によらず膵全摘術を積極的に検討する。また、膵動静脈奇形については、疾患の手術適応に準じて判断する。基本的に全膵に渡る多発性の膵動静脈奇形は膵全摘術の適応となる）
- 4) 前治療として保存的治療（禁酒、食事脂肪制限、消化酵素薬投与など）、神経ブロック、内視鏡的治療または外科的治療を受けているが、無効または不十分な効果または一時的な効果に過ぎなかった者

除外基準：

- 1) 体重が100kgを超えている。もしくは、BMIが $30\text{kg}/\text{m}^2$ を超えている。
- 2) インスリン必要量が $0.8\text{IU}/\text{kg}/\text{日}$ 以上、あるいは $55\text{U}/\text{日}$ 以上。
- 3) 1型糖尿病と診断されている患者。
- 4) 過去1年間に複数回測定したHbA1c値（NGSP値）の平均値が10%以上。
- 5) 血圧：収縮期血圧が $160\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧が $100\text{mmHg}$ を超えている（治療後は除外項目としない）。
- 6) eGFR  $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下。
- 7) 妊娠中または授乳中である者。
- 8) 以下の活動性感染症がある。B型肝炎、C型肝炎あるいは結核を含む抗酸菌症。具体的にはキャリアを含むHBs抗原あるいはHBV-DNAの陽性者、HCV抗体陽性者あるいはHCV-RNA陽性者。結核を含む抗酸菌症に関しては、クオンティフェロン検査が陽性の場合、あるいは胸部CTにて潜在性結核感染症（Latent tuberculosis infection: LTBI）や非定型抗酸菌症が疑われる場合、抗酸菌症を疑って薬物治療が行われている場合をもって活動性感染症とみなす。ツベルクリン反応は特に参考としない。
- 9) 担癌患者。ただし、治療後で無再発と診断されている者は除外しない。
- 10) 現在アルコール依存症あるいは薬物依存症を有している（治療後は除外項目としない）。アルコールに関しては、久里浜式アルコール依存症スクリーニングテストで0.0以上を除外基準とする。また、登録前3ヶ月は禁酒していることが必要で、禁酒できていない場合は除外とする。
- 11) 血中ヘモグロビン値 $<10\text{g}/\text{dL}$ 。ただし、術中に輸血を予定している場合は除外しない。
- 12) 凝固障害がある、もしくは移植した後も長期にわたって抗凝固剤（ワーファリンなど）や高血小板薬の投与が必要となる医学上の状態を有する患者（低用量のアスピリン治療の場合には許容できる）、またはプロトロンビン時間のINR（International Normalized Ratio）値が1.5を超えている者。

- 1 3) 重度の併存する心疾患を有する場合。以下のいずれかの状態：
- ① 最近（過去6ヶ月以内に）発症した心筋梗塞。
  - ② 過去6ヶ月以内に心機能検査において診断された虚血障害。
  - ③ 左心室の ejection fraction が30%未満。
- 1 4) 臨床試験参加時に肝機能検査値が持続的に高値を示すもの。すなわち SGOT (AST), SGPT (ALT), あるいは総ビリルビン値が、正常値上限の2倍以上の高値が持続している。ただし、肝機能検査値の上昇が、他の基質的疾患がなく、膵炎の症状抑制目的の食事制限や消化吸収障害などに起因した脂肪肝が原因と考えられる場合には、本治療により改善が見込まれるため、除外しない。
- 1 5) 門脈圧亢進症または肝線維症と診断されている者。
- 1 6) 臍腫瘍を認める者。
- 1 7) 重度の頻回な下痢、嘔吐あるいは潜在的に経口薬剤の吸収を障害する可能性のある胃腸障害を有する（治療後は除外項目としない）。
- 1 8) 臨床試験参加の4週間以内に何らかの臨床試験中の薬剤の投与を受けた者。
- 1 9) 臨床試験遂行に必要な検査のための入院、定期的な外来通院が不可能である者。
- 2 0) 臨床試験遂行に問題となる精神的異常を有している者。
- 2 1) 研究責任者または分担者が研究への組み入れを不適切と判断した者。

**【別添 4】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

**【主要エンドポイント】**

治療半年後（180日±14（日後））評価において血糖コントロールが良好な患者の割合とする。血糖コントロール良好とは、以下の①、②、③のすべてを満たした場合と定義する。本定義は、同種死体膵島移植術の臨床試験のエンドポイントをさらに厳格にしたものである。

①空腹時血中 c-ペプチド $\geq 0.1$ ng/mL、②HbA1c 値（NGSP 値） $< 7.4\%$ もしくは術前から糖尿病を合併する場合は HbA1c 値（NGSP 値）が術前値プラス 1.0%未満、③術後 30 日後から半年後まで重症低血糖発作を起さなかった。

なお、重症低血糖発作の定義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。

**【別添5】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT の公表日～2025 年 3 月 31 日

予定症例数：10 例

既に実績のある症例数：5 例

国立国際医療研究センターで実施された先行研究「慢性膵炎患者を対象とした膵切除術および自家膵島移植の有効性と安全性に関する臨床試験」にて同一の手技で5例の実施例あり。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	遺伝性膵炎	(自) 2016 年 8 月 24 日	軽快	膵全摘+自家膵島移植を実施し、ペインスコアの改善と移植膵島機能を認めた。
年齢 34 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 2016 年 10 月 28 日		
整理番号 2	アルコール性慢性膵炎	(自) 2017 年 4 月 11 日	軽快	膵全摘+自家膵島移植を実施し、ペインスコアの改善と移植膵島機能を認めた。
年齢 52 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2017 年 5 月 21 日		
整理番号 3	アルコール性慢性膵炎	(自) 2018 年 3 月 6 日	軽快	膵全摘+自家膵島移植を実施し、ペインスコアの改善と移植膵島機能を認めた。
年齢 38 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 2018 年 4 月 22 日		
整理番号 4	遺伝性膵炎	(自) 2019 年 1 月 17 日	軽快	膵全摘+自家膵島移植を実施し、ペインスコアの改善と移植膵島機能を認めた。
年齢 22 歳 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女		(至) 2019 年 3 月 3 日		
整理番号 5	慢性膵炎	(自) 2019 年 6 月 7 日	軽快	膵全摘+自家膵島移植を実施し、ペインスコアの改善と移植膵島機能を認めた。特に本症例ではインスリン注射も不要なほどであった。
年齢 20 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2019 年 7 月 17 日		

他 0 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自)		

年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間：jRCT の公表日～2025 年 3 月 31 日

予定症例数：10

膵全摘術後には内因性インスリン分泌がまったく無いインスリン依存性糖尿病を発症する。この場合術後患者は全例インスリン治療を受ける。膵全摘をした場合の術後糖尿病に関するまとまったデータはないものの、レビュー論文によると(Suzuki S, et al. The Clinical Outcomes after Total Pancreatectomy. Digestive Surgery. 2017;34:142-50.)、重症低血糖発作の発生割合は 8.7～25%と幅を持って報告されている。また、膵全摘後の HbA1c 値の中央値は 6.7～8.2%と報告されており、7.4%を超える症例も半数近くに上ることが予想される。例えば、Stauffer et al の 47 名を対象とした後ろ向き研究では、膵全摘後 6 か月時の HbA1c の中央値は 7.3%と報告されている。従って、膵臓全摘後に重症低血糖発作を起こさず HbA1c が 7.4%を下回る血糖コントロールが良好な患者割合は、40%程度と想定する。これを本試験のヒストリカルコントロールとする。なお、自家膵島移植を行う群が血糖コントロールに優れると予想されるため、患者の利益を考慮して本試験では膵全摘術のみを受ける対照群は設定しない。

自家膵島移植の成功確率が、上記の通り算出した閾値成功確率 40%を上回る確率（事後確率）が 95%以上であれば、自家膵島移植は成功と判断する。ここで、事後確率は以下のベイズの考え方をうい Thall and Simon (1994)の方法で算出する。登録例数を  $n$ 、成功人数を  $x$ 、有効確率を  $p_E$  とし、成功人数  $x$  が二項分布  $\text{Bin}(n, p_E)$  に従うと仮定する。さらに、 $p_E$  がベータ分布の事前分布  $\text{Beta}(a, b)$  に従い、 $p_E$  に無情報事前分布  $\text{Beta}(1, 1)$  を仮定すると、 $p$  の事後分布は  $\text{Beta}(x+a, n-x+b)$  で算出される。さらに、本試験治療を受けなかった場合の有効確率  $p_S$  を期待値 40%となるベータ分布からなる事前分布  $\text{Beta}(14, 21)$  と仮定する。この仮定のもと、事後確率  $\text{Pr}(p_E > p_S \mid x, n)$  を算出すると、10 名のうち 7 例以上が成功すれば事後確率は 95%を上回り、自家膵島移植は有効と判断可能である。ただし、試験終了時に目標症例数 10 例に届かず、解析対象となる症例数が 7 例、8 例、9 例であった場合においても、それぞれ事後確率が 99%、99%、97%を超えていれば自家膵島移植は有効と判断する。この事後確率は 7 例以上の症例が成功した場合において達成される。

なお、本試験での血糖コントロール成功確率は膵島の他家移植の成績、並びに現在実施中の自家移植の探索的臨床試験において全 5 症例の HbA1c 値が 7.4%を下回ることが見込まれていることから、90%程度は見込めると考えている。

以上より、膵島移植が開始される症例（2 次登録症例）が 10 例となるまで登録を続ける。また、登録期間は 2 年、観察期間は、移植時から 6 ヶ月間とする。なお、登録数が期間内に満たさない場合は延長を検討する。



【別添6】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

難治性の慢性膵炎等で膵全摘術を受ける者に対して、摘出膵から分離した自家膵島の移植を実施する。免疫抑制剤は使用しない。移植は門脈内注入により肝臓内に行う。以下膵島分離および自家膵島移植の詳細を示す。

細胞加工施設に膵臓を搬入し、無菌環境で開封する。膵臓表面を洗浄する。続いて、膵臓を低温に保ち、主膵管からコラゲナーゼ溶液を圧の調節を行いながら逆向性に注入し、コラゲナーゼ溶液を膵臓間質内に流入させる（膵臓膨化）。主膵管からの注入が困難な場合は、膵実質に直接注入してもよい。コラゲナーゼ溶液にて膨化した膵臓を細切し、チャンバーの中に入れる。チャンバーにはチューブが接続されており流路の一部を形成する。その流路を閉鎖系として循環させ、恒温槽を通すことによって温度を体温付近に上昇させる。それによって組織内に注入されたコラゲナーゼが活性化し膵組織が細かく分解される（膵臓消化）。続いて、組織量が多い場合は膵外分泌腺組織と膵内分泌組織である膵島との比重の違いを利用して密度勾配遠心法にて消化膵組織から膵外分泌組織を除去し、膵島組織のみを集める（膵島純化）。分離した膵島の膵島量、純度、組織量、Viabilityの評価、エンドトキシン定量、グラム染色を行う。これらの検査結果が移植基準を満たしている場合、移植膵島を200mLの移植用溶液に入れ移植用バッグに充填する。別にリンス用溶液として50mLの移植用溶液を準備しておく。被験者の腸間膜静脈をカットダウンしてカテーテルを挿入、先端を門脈本幹に置いて固定する。門脈圧を測定、正常であることを確認した後、カテーテルを通して分離膵島を点滴注入する。移植終了後門脈圧が基準値以下であることを確認した後カテーテルを抜去する。通常の膵切除手術に準じて閉腹し、終了する。

【別添7】「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植 疼痛コントロール困難な慢性膵炎および膵動静脈奇形で、膵全摘術が適応となる場合	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（肝胆膵外科または消化器外科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（日本再生医療学会認定医または日本移植学会認定医）・ 不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（ 1 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕
その他（上記以外の要件）	経験年数は、同種死体膵島移植でも可
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（肝胆膵外科又は消化器外科・消化器内科・糖尿病科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本外科学会指導医1名及び常勤の日本外科学会専門医（認定登録医を含む）2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：麻酔科常勤医師1名、日本糖尿病学会糖尿病専門医1名以上、日本消化器病学会消化器病専門医1名以上
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（常勤薬剤師・常勤臨床工学技士・常勤臨床検査技師・常勤放射線技師各1名以上）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（ 400 床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（7対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（ 外科系及び内科系それぞれ1名以上 ）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）</i>
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要（1症例以上。または同種死体膵島移植1症例以上。または、日本膵膵島移植研究会の認定する膵島分離・移植施設である



	こと。)・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <span style="border: 1px solid black;">不要</span>
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。