

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

福島県立医科大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 15

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

【適応症】

重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病

【試験の概要】

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。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。

本試験は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て免疫抑制剤併用下に膵島移植を複数回実施し、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を主要評価項目として実施される、多施設共同非盲検単群試験である。

【医薬品・医療機器情報】

導入療法用

一般名：抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

製品名：サイモグロブリン（サノフィ）

一般名：バシリキシマブ

製品名：シムレクト（ノバルティスファーマ）

一般名：エタネルセプト

製品名：エンブレル（ファイザー）

維持療法用

一般名：タクロリムス

製品名：プログラフ（アステラス製薬）

一般名：シクロスポリン

製品名：ネオーラル（ノバルティスファーマ）

一般名：タクロリムス水和物徐放性カプセル

製品名：グラセプター（アステラス製薬）

一般名：ミコフェノール酸モフェチル

製品名：セルセプト（中外製薬）

【実施期間】

平成23年2月21日～平成31年5月20日

【予定症例数】

20 例

【現在の登録状況】

既に承認を得ている 6 医療機関での本年 6 月 1 日現在の実施状況は以下の通り。

実施医療機関	一次症例登録	腓島分離	腓島 移植
福島県立医科大学附属病院※	2 例	0 例	0 回
東北大学病院	3 例	1 例	1 回
国立病院機構 千葉東病院	2 例	2 例	2 回
京都大学医学部附属病院	5 例	5 例	3 回 (2 症例)
大阪大学医学部附属病院	0 例	0 例	0 回
福岡大学病院	1 例	2 例	0 回
計	13 例	10 例	6 回 (5 症例)

※申請医療機関

【主な変更内容】

① プロトコールの修正：タクロリムスの投与量の変更

タクロリムスの投与量を術後 3 ヶ月は目標トラフレベル 10-12 ng/ml、術後 3 ヶ月以降 6 ヶ月までは 8-10 ng/mL、それ以降は 6-8ng/mL に達するように調整する。

- ② プロトコール：統計学的考察の追記
- ③ プロトコール・説明文書の細部の修正

【変更申請する理由】

- ① 我々が実施している同種臍島移植臨床試験プロトコールは、北米を中心に実施されている「CIT-07」という臨床試験プロトコールを参考に計画され、我々の試験結果と CIT-07 の試験結果をふまえ今後の展開を検討する方針としている。今回、CIT-07 において、免疫抑制剤・タクロリムスのトラフ濃度の目標が変更されている事が判明した。具体的には「タクロリムスの投与量を目標トラフレベル 3-6 ng/ml とする」、というものから、「術後 3 ヶ月は目標トラフレベル 10-12 ng/ml、術後 3 ヶ月以降 6 ヶ月までは 8-10 ng/mL、それ以降は 6-8ng/mL に達するように調整する。」と変更されている。CIT-07 では、維持免疫療法として、タクロリムス+MMF の組み合わせだけでなく、タクロリムス+シロリムスの組み合わせが使われており、タクロリムスはシロリムスと併用した場合、若干の相乗作用が起こりえるがタクロリムス+MMF の組み合わせではその効果が得られないことが予測されたことから、今回の変更がなされたとされる。免疫抑制剤投与量の増加は、リスクの増加に繋がる可能性があるが、今回設定された濃度は、本邦での腎移植・肝移植の分野で使用されている用量を比べても高いものではない。例えば、腎移植における一般的併用療法であるタクロリムス+MMF+ステロイド+バシリキシマブの 4 剤併用療法では、タクロリムスの血中濃度は、「術後 1 ヶ月は目標トラフレベル 8-15 ng/ml、術後 1 ヶ月以降 3 ヶ月までは 5-12 ng/mL、それ以降は 5ng/mL 前後に調整することが推奨されている（免疫抑制薬 TDM ガイドライン 2014）。このような背景と我々のプロトコールではステロイドを免疫抑制目的に使用しないことから、臨床的には副作用を助長するものではないと思われ、本邦においても倫理的に許容されるものと判断した。また、PMDA での事前相談では、「可能な限り海外のプロトコールにそったものであることが望ましい」とのコメントをいただいた経緯もあり、これらの経緯をふまえ本臨床試験の独立データモニタリング委員会に用量設定の見直しについて審議を依頼し、用量設定を見直すべきとの判断をいただいた。以上の様な経緯により、タクロリムスの目標血中濃度を変更するものである。尚、タクロリムスに代わり使用が認められ本臨床試験でも使用しているシクロスポリンについては、目標血中濃度の変更はなされておらず、これまで通りの用量で使用する。

② 免疫抑制剤の目標濃度設定の変更により、これまで実施された症例と免疫抑制剤の用量が異なる可能性があり、統計学的考察が困難になる可能性が懸念される。また、試験の進捗が遅れていることから、試験期間内に目標症例数を達成することが困難である可能性もある。試験期間内に目標症例を達成するさらなる努力は継続するが、この試験はドナーの有無に依存しており、確実な進捗は保証されない。このため、万が一目標症例数に達しない場合の統計学的考察方法につき、以下の記載を追記することとした。

13.5. 目標症例数に達しない場合の対応

登録期間内に目標症例数に到達しない場合、有効性についての統計的評価は困難なことから、実施症例の安全性の評価を主に行う。有効性については個別に詳細な検討を行い、安全性と有効性を総合的に評価した結果を記述し報告する。

③ 臨床試験の実施の中で、プロトコールの記載がわかりにくい等の指摘をモニター等からいただいております。記載を明確にするため若干の修正を加えた。また、異勤に伴い、診療実施者を変更した。

【試験実施計画の変更承認状況】

平成 27 年 6 月 1 日付けで申請医療機関である福島県立医科大学倫理委員会の承認を得ている。