

高度医療審査の照会事項（柴田構成員）に対する回答

高度医療技術名：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

平成 24 年 8 月 9 日

福島県立医科大学臓器再生外科、後藤 満一、穴澤 貴行

1. 本治療法を無効とする判断規準（臨床試験実施計画書 13.1 目標症例数の設定根拠 に記されている閾値割合 40%）は、エドモントン・プロトコール導入以前の膵島グラフト 1 年生着率を参考にして定められていた。

申請されている方法で行われる脳死ドナーからの膵島移植を臨床的に受け入れるにあたっては、心停止ドナーからの膵島移植の場合の閾値割合と異なりより高い閾値割合をクリアすること、具体的にはエドモントン・プロトコールよりも高い成績を示すこと、ないしは、エドモントン・プロトコールには劣らないものの今回申請されている方法がエドモントン・プロトコールに比して何らかのメリットを有すること、が求められるのではないかと考えられる。

当初の計画で対象となっていた心停止ドナーからの膵島移植と、今回対象が拡大された脳死ドナーからの膵島移植とで同一の判断規準を用いることが適切であると考えられた理由について、補足説明をいただきたい。

（回答）

脳死ドナーが明らかに心停止ドナーより高い成績を示すのであれば、試験計画を練り直す必要もありますし、また心停止ドナーを用いることの妥当性が成り立たなくなってしまうますが、これまで、脳死ドナーと心停止ドナーの成績を比較し得るレベルの高いエビデンスは存在しないため、脳死ドナーの移植成績が明らかに高い、という前提で試験を計画するべきではないと考えております。よって、脳死ドナーからの膵島移植が含まれたとしても同一の判断基準で評価することとしております。

今回脳死ドナーを含めることの主な目的は、ドナー膵の有効利用（脳死下提供されたにも関わらず臓器移植に用いられない膵を有効利用すること）、および、その結果として膵島移植が利用出来るドナー膵の増加を得て、本試験の円滑な症例登録につなげる、ということにしております。

2. 臨床試験実施計画書 2.4 に「欧米においては膵島移植を一般医療として確立するための最終段階である Phase III の治験を行うべく、Clinical Islet Transplantation Consortium (CITC) が組織され、その準備がなされている。」との記載がある。

この臨床試験のその後の動向について新たな情報があれば提示されたい。また、すでに臨床試験が開始されている場合、臨床試験データベースの ID ないしは当該臨床試験を特定できる情報を提示されたい。

(回答)

Islet transplantation in type 1 diabetes (CIT-07) という Phase 3 study が実施されております (ClinicalTrials.gov : NCT00434811)。昨年末に 48 名の登録を終え、あとは経過観察を残すのみとなっております。詳細な中間解析はしていないので、全ての情報は手に入りませんが、現時点で公表された結果を報告いたします。48 人中 24 人が 1 回移植、24 人が 2 回移植で、3 回移植した患者はいませんでした。エドモントンプロトコールより少ない回数の移植ではありますが、現時点で 1 年後の生着率が 100%、1 年後のインスリン離脱率が 40% のことであります。インスリン離脱に関しては、この臨床試験ではその定義を厳格にしているため、離脱達成率は以前の臨床試験より劣るだろうとのですが、長期成績が改善されることが期待されています。有害事象等の報告は重篤なものではなく、許容できる程度ようです。今後の予定としては、2012 年末には primary endpoint が評価され、2013 年末までに全ての follow up が終了する見通しです。2014 年から 2015 年にかけて、この試験の Final report を FDA に提出し、膵島移植が” Licence” を得る見通し、との事です。

3. 今回、脳死ドナーも可能とするための変更がなされたことに伴い症例報告書 (CRF) の改訂も必要になるはずであるが、現在提出されている新旧対照表には CRF に関する記載が含まれていないので、CRF の改訂内容がわかるよう提示されたい。

(回答)

今回、脳死ドナーを含めたとしても評価項目は変わりませんので、CRF の検査項目等の追加は必要ないと考えております。ただし、心停止下提供か脳死下提供かのドナー情報は必要ですので移植実施連絡票でドナー情報を収集するように致しました。すなわち「移植実施連絡票にドナー情報記載欄追加」が改訂内容でございます。改訂した移植実施連絡票を提出いたします。

*必要事項をご記入の上、下記連絡先までFAX送信してください。(ご不明な点等ございましたら、記入の手引をご参照ください。)

送信者
送信元(FAX番号):

東北大学病院臨床試験推進センター データセンター
FAX: **022-717-7580**
日本膵・膵島移植研究会事務局
FAX: **024-548-2735**

膵島移植実施連絡票 (二次症例登録票)

当該被験者において、以下の項目を満たしたことを確認し膵島移植を実施することを連絡する。

施設名 : _____

担当医師名 : (自署) _____

登録番号 : □□ - □□

生年月日 : 西暦 19 □□年 □□月 □□日

性別 : ₁ 男性 ₂ 女性

初回移植日 : 西暦 201 □□年 □□月 □□日

ドナー情報 : ₁ 心停止ドナー ₂ 脳死ドナー

初回膵島移植実施確認事項

＜適格基準＞	
1. 本研究プロトコルにそって膵島移植を施行することへの同意が得られている	<input type="checkbox"/> ₁ はい
2. 本研究に一次症例登録されており、定められた時期に登録情報の更新が行われている	<input type="checkbox"/> ₁ はい
3. 門脈穿刺および膵島移植後の治療計画に障害となる事象を有しない	<input type="checkbox"/> ₁ はい
4. ドナーとのリンパ球クロスマッチが陰性である	<input type="checkbox"/> ₁ はい
5. 分離膵島量が5000IE/kg(患者体重)の条件を満たしている	<input type="checkbox"/> ₁ はい
＜除外基準＞	
1. 女性の参加者の場合: 妊娠反応陽性例、現在授乳中、あるいは臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月間に効果的な避妊方法の実施を了承しない。 男性の参加者の場合: 臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月までに挙児希望のある場合、あるいはその期間中に効果的な避妊方法の実施を了承しない。	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ
2. 初回移植実施の2ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ

データセンター使用欄

受領日	西暦 201 年 月 日	確認日	西暦 201 年 月 日		
判定	<input type="checkbox"/> 適格 <input type="checkbox"/> 不適格	判定日	西暦 201 年 月 日	登録者	

【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心停止ドナーからの膵島移植】

*必要事項をご記入の上、下記連絡先までFAX送信してください。(ご不明な点等ございましたら、記入の手引をご参照ください。)

送信者
送信元(FAX番号):

東北大学病院臨床試験推進センター データセンター
FAX : **022-717-7580**
日本膝・膵島移植研究会事務局
FAX : **024-548-2735**

2回目膵島移植実施連絡票

当該被験者において、以下の項目を満たしたことを確認し膵島移植を実施することを連絡する。

施設名 : _____

担当医師名 : (自署) _____

登録番号 : -

生年月日 : 西暦 19 年 月 日

性別 : ₁ 男性 ₂ 女性

2回目移植日 : 西暦 201 年 月 日

ドナー情報 : ₁ 心停止ドナー ₂ 脳死ドナー

2回目膵島移植実施確認事項

＜適格基準＞	
1. 1回目の膵島移植で5000IE/kg以上の島を移植されたにもかかわらずインスリン離脱が達成されていない	<input type="checkbox"/> ₁ はい
2. 本研究におけるモニタリングと免疫抑制療法を順守している	<input type="checkbox"/> ₁ はい
3. 重篤な有害事象を有しない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
4. 血清クレアチニンが2.0mg/dLを超える進行性の腎機能障害を認めない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
5. Hypersensitization、アレルギー反応、本研究に使用する薬剤に対する重篤な薬剤性障害を有しない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
6. フローサイトメトリーによるPRAが20%以下、かつリンパ球クロスマッチ陰性である。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
＜除外基準＞	
1. 女性の参加者の場合: 妊娠反応陽性例、現在授乳中、あるいは臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月間に効果的な避妊方法の実施を了承しない。 男性の参加者の場合: 臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月までに挙児希望のある場合、あるいはその期間中に効果的な避妊方法の実施を了承しない。	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ
2. 2回目膵島移植実施の2ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ

移植実施時期について、以下ご確認下さい。

- 初回膵島移植後75日目の評価を終了している
 初回膵島移植後310日以降365±14日の評価が実施されるまでの期間ではない。

データセンター使用欄

受領日	西暦 201 年 月 日	確認日	西暦 201 年 月 日
判定	<input type="checkbox"/> 適格 <input type="checkbox"/> 不適格	判定日	西暦 201 年 月 日
		担当者	

*必要事項をご記入の上、下記連絡先までFAX送信してください。（ご不明な点等ございましたら、記入の手引をご参照ください。）

送信者
送信元(FAX番号):

東北大学病院臨床試験推進センター データセンター
FAX: **022-717-7580**
日本膵・膵島移植研究会事務局
FAX: **024-548-2735**

3回目膵島移植実施連絡票

当該被験者において、以下の項目を満たしたことを確認し膵島移植を実施することを連絡する。

施設名: _____

担当医師名: (自署) _____

登録番号: [] [] - [] []

生年月日: 西暦 19 [] [] 年 [] [] 月 [] [] 日

性別: ₁ 男性 ₂ 女性

3回目移植日: 西暦 201 [] 年 [] [] 月 [] [] 日

ドナー情報: ₁ 心停止ドナー ₂ 脳死ドナー

3回目膵島移植実施確認事項

＜適格基準＞	
1. 2回目の膵島移植で5000IE/kgの膵島を移植されたにもかかわらず移植後28日(±3日)においてもインスリン離脱が達成されていない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい <input type="checkbox"/> ₁ はい
2. 本研究におけるモニタリングと免疫抑制療法を順守している。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
3. 重篤な有害事象、門脈穿刺及び膵島移植後の治療計画に障害となる事象を有しない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
3. 本研究におけるモニタリングと免疫抑制療法を順守している	<input type="checkbox"/> ₁ はい
4. PTLDがない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
5. 血清クレアチニンが2.0mg/dlを超える進行性の腎機能障害を認めない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
6. Hypersensitization、アレルギー反応、本研究に使用する薬剤に対する重篤な薬剤性障害を有しない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
7. 肝機能検査値が正常上限の1.5倍未満、かつ腹部超音波検査で異常を認めない。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
8. フローサイトメトリーによるPRAが20%以下、かつリンパ球クロスマッチ陰性である。	<input type="checkbox"/> ₁ はい
＜除外基準＞	
1. 女性の参加者の場合: 妊娠反応陽性例、現在授乳中、あるいは臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月間に効果的な避妊方法の実施を了承しない。 男性の参加者の場合: 臨床試験中と臨床試験終了後3ヶ月までに挙児希望のある場合、あるいはその期間中に効果的な避妊方法の実施を了承しない。	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ
2. 3回目膵島移植実施の2ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている	<input type="checkbox"/> ₂ いいえ

移植実施時期について、以下ご確認下さい。

- 2回目移植後28±3日の評価を終了している。
- 初回膵島移植後310日以降365±14日の評価が実施されるまでの期間ではない。

データセンター使用欄

受領日	西暦 201 年 月 日	確認日	西暦 201 年 月 日		
判定	<input type="checkbox"/> 適格 <input type="checkbox"/> 不適格	判定日	西暦 201 年 月 日	担当者	

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心停止ドナーからの膵島移植