

第4回先進医療会議(平成25年2月14日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
046	頭頸部NKT療法	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌	αガラクトシルセラミドパルス樹状細胞	36万5千円	2千円	1千円	適	別紙5

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
適応症	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌
内容	<p>(先進性)</p> <p>NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。</p> <p>(概要)</p> <p>平成 15 年度から平成 19 年度にかけて、抗腫瘍効果の高い NKT 細胞免疫系を標的とした免疫細胞療法の開発を手術不能な再発頭頸部癌患者を対象に進めてきた。</p> <p>頭頸部癌では、粘膜免疫の利用が可能という特徴があるため、鼻粘膜下に NKT 細胞のリガンドである α GalCer をパルスした樹状細胞を投与し、体内での NKT 細胞活性化を狙う方法を用いた。その結果、樹状細胞は投与後早期に頸部リンパ節に移行し長期に留まること、移行した所属リンパ節内で NKT 細胞の活性化を引き起こすことが判明した。また、この投与法は安全性が高く、さらに同じ樹状細胞を静脈内に投与する場合に比較して、1/10 量以下の樹状細胞の鼻粘膜下投与 (1×10^8 個) で同等の免疫応答の亢進を血中に誘導できること、再発癌患者でも腫瘍縮小効果を認めること (9 例中 1 例) を確認した。</p> <p>また、頭頸部扁平上皮癌再発かつ手術不能症例を対象に、成分採血にて採取した末梢血単核球から増殖・活性化した NKT 細胞の腫瘍栄養動脈内投与法に加えて、α GalCer パルス樹状細胞の鼻粘膜下投与を組み合わせさせた第 I / II 相臨床試験を行った。その結果、全身性の免疫応答の誘導とともに、8 例中 3 例に部分奏功 (Partial Response, PR) の腫瘍縮小効果を認めた。</p> <p>これまでの検討から α GalCer パルス樹状細胞投与の鼻粘膜下投与は、①NKT 細胞の活性化を効率よく誘導し、この反応は 10 倍量の樹状細胞の静脈内投与に匹敵する点、②成分採血の必要がなく、外来一般採血から必要な樹状細胞が準備できるため、患者の負担が少なく、安全かつ低コストで投与が可能な点で有用性が高いと考えられた。</p> <p>有意な免疫応答を誘導し、腫瘍縮小効果が認められたことから、微小転移癌に対する効果を期待し、標準治療後に完全奏功 (Complete Response, CR) を得た症例に高頻度で発生する遠隔転移に対する再発抑制を目的としたアジュバント療法として用いることで、治療成績の向上が見込めると考えられる。</p> <p>(効果)</p> <p>進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待できる。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>365,000 円 (一連)</p>
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

【別添】「千葉頭頸部 NKT 療法」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

- (1) 頭頸部扁平上皮癌の初回標準治療（手術、放射線療法、化学療法）後に完全奏功の判定となり、その判定から 8 週以内の症例。前治療の種類は問わない。ただし、前治療終了より 4 ヶ月以内に登録するものとする。
- (2) 診断時の臨床病期が IV 期の症例
- (3) 同意取得時の年齢が 20～80 歳の症例。
- (4) ECOG の Performance Status が 2 以下の症例。
- (5) 以下の検査データを満たす症例（登録前 4 週間以内の測定結果）。
 - 白血球数 \geq 3,000/mL
 - 血小板数 \geq 75,000/mL
 - 血清クレアチン \leq 1.5mg/dL
 - 総ビリルビン \leq 1.5mg/dL
 - AST (GOT)、ALT (GPT) \leq 基準値上限の 2.5 倍
- (6) 本人からの文書による同意が得られている症例。

除外基準

- (1) 肝炎及びその既往を有する症例。
- (2) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体または HTLV-1 抗体が陽性の症例。
- (3) コルチコステロイドを内服または注射している症例。
- (4) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性。
- (5) 自己免疫疾患を有する症例。
- (6) 治療を要する感染を有する症例。
- (7) コントロール不良の糖尿病を有する症例。
- (8) 重症以上の肺気腫もしくは肺線維症を有する症例。
- (9) 重大な心疾患を有する症例 (NYHA class III 以上)。
- (10) 同時性の重複進行期癌症例。
- (11) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例。

評価者 構成員： 福井 次矢 _____ 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	頭頸部 NKT 療法
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	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 保険収載については、本臨床試験を含む複数の臨床試験の結果 を踏まえて考慮すべき </div> <input type="checkbox"/> 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：

平成 25 年 1 月 23 日

「千葉頭頸部NKT療法（整理番号048）」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 猿田 享男

千葉大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、高度医療評価会議で安全性・有効性について検討を行い、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

先進医療の名称：千葉頭頸部NKT療法	
適応症：標準治療終了後の頭頸部扁平上皮癌	
内容： (先進性) NKT 細胞免疫系を賦活化するという新しい免疫療法により、これまで有効性の確認された治療が存在しなかった進行期頭頸部癌に対する標準治療後の再発・転移を抑制する治療である。 (概要) 標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、末梢血単核球由来の培養細胞にNKT 細胞特異的リガントを提示させて鼻粘膜に投与し、内在性NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。 (効果) 進行頭頸部癌を対象として標準治療後の再発・遠隔転移の抑制効果が得ることができれば無再発生存期間の延長が期待出来る。 (先進医療に係る費用) 365,000 円（一連）	
申請医療機関	千葉大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成 24 年 9 月 26 日(水) 16：30～17：30
(第 34 回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

千葉大学医学部附属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、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、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)

(別紙1) 第34回高度医療評価会議資料1-2 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第34回高度医療評価会議での指摘事項及び回答 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

千葉大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、高度医療評価会議は、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結果、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。

高度医療 評価表 (番号 048)

評価委員 主担当：林
副担当：藤原 副担当：佐藤 技術委員：松山

高度医療の名称	千葉頭頸部 NKT 療法
申請医療機関の名称	千葉大学医学部附属病院
医療技術の概要	標準治療終了後の頭頸部扁平上皮がんを適応症とした、末梢血単核球由来の培養細胞に NKT 細胞特異的リガントを提示させて鼻粘膜に投与し、内在性 NKT 細胞を活性化させ抗腫瘍効果を得る新規の免疫細胞治療である。

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
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。）	

【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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施体制等については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。	
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	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書は適切に修正され、また、補償内容、患者相談等の対応は適切である。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）			
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。）			

【プロトコールの評価】 評価者：林 _____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 実施計画書における「標準治療」の定義について追加記載がなされ、目標症例数設定根拠、主要評価項目の解析の記述も妥当なものに修正がなされた。			
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。）			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

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	1 群 33 例、計 66 例	予定試験期間	7 年間 (登録 5 年間、追跡 2 年間)	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。）				

高度医療 048 に対する第 34 回高度医療評価会議における指摘事項

高度医療技術名：千葉頭頸部 NKT 療法

日付：平成 24 年 11 月 9 日

所属：千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、氏名：岡本 美孝

1. 試験実施計画書にもモニタリングの実施に関して記載すること（実施手順の概要など）。あわせて、試験実施計画書にモニタリングを実施する部門や責任者などモニタリングの実施体制について記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、新たに項目 19 として「研究のモニタリング」を追加しました。これに伴い、「研究組織」と「文献」の項目番号がそれぞれ、19, 20 から 20, 21 に変更になりました。

また、「研究組織」内に新たに「臨床研究モニター」を追加致しました。

2. 頭頸部がんということで、すべての部位を含んでいると思うが、一般には中咽頭、下咽頭/喉頭で予後が大きく違うので、腫瘍部位を割付調整因子に含めたほうがよいのではないか。もし仮に中咽頭等が入りえないという理由があれば、その理由については試験実施計画書に記載して、割付調整因子に指定する必要がない旨を追記すること。

【回答】

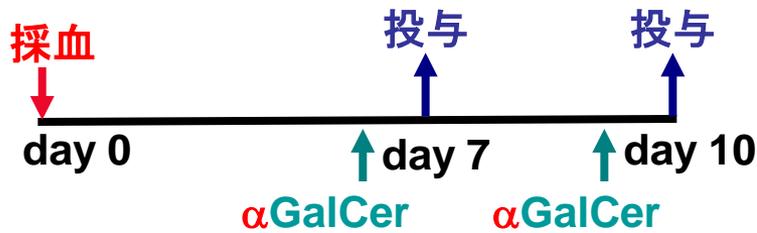
ご指摘に従い、腫瘍の原発部位を割付調整因子に追加致しました。

千葉頭頸部NKT療法

実施責任医師：千葉大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授 岡本美孝

目的：標準治療を終了し、Complete response (CR)を得た進行期頭頸部扁平上皮癌を対象として、 α -Galactosylceramide (α GalCer)パルス樹状細胞のアジュバント療法としての有効性を、 α GalCerパルス処理を行っていない非処理樹状細胞投与群を対照とした比較試験から無再発生存期間を用いて検討する。

治療計画：Day 0に静脈血採血を行い、GM-CSFとIL-2存在下に末梢血単核球を培養する。細胞調製を行ったあと、Day 7およびDay 10に α GalCerパルス樹状細胞または非処理樹状細胞を鼻粘膜下に投与する。Day 7, Day 10, Day 21に末梢血採血を行い、免疫学的反応を調べる。



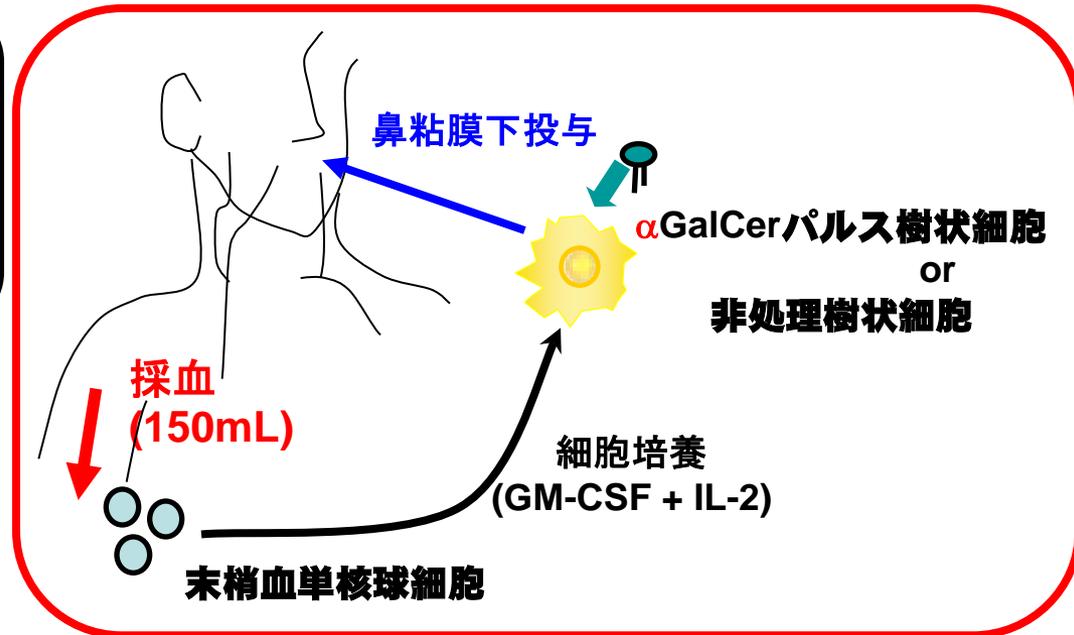
主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：

- ① 2年無再発生存率、2年全生存率
- ② 末梢血NKT細胞特異免疫反応評価
- ③ 有害事象頻度と重篤度

予定試験期間：7年間(承認時より)

予定症例数：66例



開発ロードマップ

H18~

H23

H24~

~H31

H32

臨床試験
Phase I

臨床試験 Phase II

治験(医師主導)

薬事申請

安全性の評価
抗腫瘍免疫応答の確認

プロトコール作成
研究申請など

高度医療評価制度申請・高度医療評価会議審査

症例集積

α-Galactosylceramide
パルス樹状細胞の鼻粘膜投与

追跡調査

- ・抗腫瘍免疫応答の解析
- ・バイオマーカーの探索
- ・生存率の評価

第4回先進医療会議(平成25年2月14日)における既評価技術(先進医療B)の科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない 費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される 費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
047	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	重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ジェンザイム・ジャパン株式会社 ・エタネルセプト (製品名:エンブレル) ワイズ株式会社 武田薬品工業株式会社 ・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株式会社 ・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株式会社 ・タクロリムス水和物 (製品名:プログラフ) アステラス製薬株式会社 ・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) アステラス製薬株式会社 ・ミコフェノール酸モフェテル (製品名:セルセプト) 中外製薬株式会社 	1,313万5千円	221万8千円	96万6千円	適	別紙6

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

(別添様式第 3 - 1 号)

高度医療の名称	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						
適応症							
	重症インスリン依存状態糖尿病						
内容							
	<p>(先進性)</p> <p>① 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血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ高い安全性を持って遂行できる組織移植医療である。</p> <p>② 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができています。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。さらに今後、脳死ドナー膵も用いることで、成績の改善、臓器の有効利用可能性の増大が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>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。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table> <tr> <td>入院分</td> <td>10,382,695 円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td>2,752,538 円</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>13,135,233 円</td> </tr> </table>	入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	合計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
合計	13,135,233 円						
申請医療機関	公立大学法人福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	東北大学病院 国立病院機構千葉東病院 京都大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 福岡大学病院						

【別添】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【適格規準】

膵・膵島移植研究会の適応認定を受けており、かつ以下の選択基準をすべて満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を適格として登録する。

【選択基準】

当臨床試験に参加するためには、以下の条件全てを満たす必要がある。

1. 同意取得時年齢は 20 歳から 65 歳まで。
2. 本人より臨床試験参加に対して文書による同意を得ることができる。
3. 当臨床試験でのプロトコルの手順に従うことができる。
4. 臨床試験参加時にインスリン依存状態の期間が 5 年を越えて持続していること。
5. 内因性インスリン分泌が枯渇している。
内因性インスリン分泌枯渇の定義：basal C-peptide <0.1 ng/ml で、グルカゴン負荷でも上昇が認められない。
6. 糖尿病に対するインスリン強化療法を行っていること。インスリン強化療法とは、一週間にわたって一日平均 4 回より高頻度の自己血糖測定を行い、そして 1 日 4 回あるいはそれ以上のインスリン注射もしくはインスリンポンプによる治療を実施していることと定義する。そして、このインスリン強化療法は、過去 12 ヶ月の間に 1 回/月程度の割合で糖尿病専門医に評価をうけた上で調整されたものでなければならない。
7. 過去 12 ヶ月間に重症低血糖発作が 1 回以上発症していること。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もの。
8. Clark Score, HYPO Score, Lability Index についてのデータを持っている。

なお、

腎移植後膵島移植の場合には、以下の選択基準を加える。

- IAK-1. 腎移植後 6 ヶ月以上経過している。
- IAK-2. クレアチニン 1.8mg/dl 以下で、直近 6 ヶ月の血清クレアチニンの上昇が 0.2mg/dl 以下で持続的上昇を認めない。
- IAK-3. ステロイド内用量が 10mg/day 以下。

- 1) 小児に対する安全性データがないため
 - 2) ~3) 臨床試験を倫理的に実施する上で必要な項目として設定した。
 - 4) ~8) 本臨床試験に参加する際に適格な糖尿病患者を選択するために設定した。
- IAK-1~IAK-3 本臨床試験に参加する際に的確な腎移植後糖尿病患者を選択するために設定した。

【除外基準】

以下の条件のどれかに相当した場合、当臨床試験に参加することは不可能となる。

1. 体重が 80kg を超えている。もしくは、BMI が 25kg/m² を超えている。
2. インスリン必要量が 0.8IU/kg/日以上、あるいは 55U/日以上。
3. 過去 1 年間に複数回測定した HbA1c の平均値が 10%以上。
4. 未治療の増殖性糖尿病性網膜症を有している。
5. 血圧:収縮期血圧>160mmHg あるいは拡張期血圧>100mmHg。
6. eGFR が 60ml/min 以下（膵島単独移植の場合に限定する）。
7. 現在、尿タンパクが 1g/日以上。
8. フローサイトメトリーによる PRA (panel reactive antibody) が 20%以上。
9. 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。
10. 以下の活動性感染症がある。
B 型肝炎、C 型肝炎、HIV 感染症、HTLV-I 感染症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-RNA 陽性者^{注)}、HIV 抗体陽性者、HTLV-I 抗体陽性者。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。
注) 血漿 HCV-RNA の測定は通常 HCV 抗体陽性者に対して実施される。ステロイドの長期内服時など、抗体産生が抑制されることが予想される場合には、HCV 抗体の結果にかかわらず、血漿 HCV-RNA を測定する。
11. Epstein-Barr Virus(EBV)に対する IgG 抗体陰性。
12. 臨床試験参加前 1 年間に浸潤性アスペルギルス感染症に罹患したことがある。
13. 癌の既往をもつ。ただし、完全に切除された皮膚の扁平上皮癌あるいは基底細胞癌は除外する。
14. アルコール依存症あるいは薬物依存症を持っている。
15. 検査施設での正常下限を下回るヘモグロビン値；リンパ球減少症(<700/ μ L)、好中球減少症(<1,500/ μ L)、あるいは血小板減少症(血小板<100,000/ μ L)。(ただし膵島単独移植の場合に限定する)。
16. 第 V 因子欠損の既往がある。
17. 凝固障害があるもの、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）の投与が必要となる医学上の状態を有するもの（低容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 を超えているもの。
18. 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 昨年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。
19. 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。肝機能検査異常とは、SGOT(AST),SGPT(ALT),Alk Phos あるいは総ビリルビン値が、正常値上限の 1.5 倍以上の高値が持続していること。
 20. 症候性胆石症を有する。
 21. 急性または慢性膵炎を有する。
 22. 症候性消化性潰瘍を有する。
 23. 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。
 24. 医学的治療に抵抗性の高脂血症（空腹時 LDL コレステロールが 治療されてもされていなくても 130mg/dL を超えている場合、かつ、もしくは空腹時の中性脂肪が 200mg/dL を超えている場合）を有するもの。
 25. 慢性的なステロイド薬の全身投与を必要とする医学的状態に対する治療を受けている。
 26. 臨床試験参加の 4 週間以内にインスリン以外の抗糖尿病薬を投与されたもの。
 27. 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もの。
 28. 臨床試験参加の 2 ヶ月以内に弱毒生ワクチンの接種を受けている。
 29. 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。
 30. 臨床試験遂行に問題となる精神的異常を有している。
 31. その他、臨床試験担当医によって臨床試験参加が不適切と判断されたもの。

除外基準 1～28 の設定根拠は下記のとおり。

- 1) ～3) 膵島移植の適否を考慮して設定した。
- 4) ～23), 27), 28) 安全性を考慮する項目として設定した。
- 24), 25) 有効性評価への影響を考慮して設定した。
- 26) 安全性有効性評価への影響を考慮して設定した。

評価者 構成員： 山口 俊晴 技術委員： ー

先進技術としての適格性

先進医療の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 高額のコストがかかる治療法であるので、保険導入の評価に際しては他の治療と比較した効率性についてもきちんと検証されるべきである。 </div> <input type="radio"/> 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="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：ドナー対象を脳死にも拡大することで、従来であれば移植されなかった臓器を移植することが可能になるため、移植の機会の拡大につながる可能性がある。今回申請された実施手順では、膵島移植のみを目的とした法的脳死判定をすることは想定されておらず、臓器移植法に則った脳死下臓器摘出のスキームに沿って行われるため、倫理的な点も含め特に問題はないと考えられる。

「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（大臣告示番号030）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

福島県立医科大学附属病院から申請のあった試験実施計画書の変更について、本会議で安全性・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. 高度医療の概要

高度医療の名称：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							
適応症：重症インスリン依存状態糖尿病							
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>1) 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血糖安定性を再獲得するために低侵襲性かつ、高い安全性をもって遂行できる組織移植医療である。</p> <p>2) 膵臓から膵島を分離する技術を改良することにより、心停止後に提供された膵臓を用いて安定して膵島移植を行うことができています。脳死ドナー膵を用いることが世界的標準であり、本邦が有する膵島分離技術は世界的に卓越したものである。さらに今後、脳死ドナー膵も用いることで、成績の改善、臓器の有効利用可能性の増大が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>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。</p> <p>(効果)</p> <p>血糖不安定性を有するインスリン依存状態糖尿病全症例において内因性インスリン分泌の再開と血糖値の安定化が期待される。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <table border="1" data-bbox="188 1574 971 1809"> <tr> <td>入院分</td> <td>10,382,695 円</td> </tr> <tr> <td>外来分</td> <td>2,752,538 円</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>13,135,233 円</td> </tr> </table>		入院分	10,382,695 円	外来分	2,752,538 円	計	13,135,233 円
入院分	10,382,695 円						
外来分	2,752,538 円						
計	13,135,233 円						
申請医療機関	公立大学法人福島県立医科大学附属病院						
協力医療機関	東北大学病院 国立病院機構千葉東病院 京都大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 福岡大学病院						

2. 高度医療評価会議における審議概要

(1)開催日時：平成24年8月24日(金) 16:30～17:30
(第33回 高度医療評価会議)

(2)議事概要

福島県立医科大学附属病院から申請のあった試験実施計画書の変更について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙) 第33回高度医療評価会議資料3-2 参照

3. 高度医療評価会議での検討結果

福島県立医科大学附属病院からの試験実施計画書の変更に関して、高度医療評価会議は、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、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

第 33 回高度医療評価会議

資料3-2

平成 24 年 8 月 24 日

高度医療 評価表 (告示番号 030)

評価委員 主担当：柴田
副担当：山口 副担当：田島 技術委員：谷川原、松山

高度医療の名称	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
申請医療機関の名称	福島県立医科大学附属病院
医療技術の概要	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、心停止ドナー及び脳死ドナーから得られた膵島を、経皮経肝門脈内カテーテルにて投与する技術。さらに、術後、免疫抑制剤を投与することで、膵島の生着を維持し、血糖の安定を持続させる。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 実施体制について、今回の変更に伴う問題は特段ありません。		
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。)		

【実施体制の評価】 評価者：谷川原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 脳死ドナーも可能とするための変更については問題ありません。		
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。)		

【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	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 膵臓移植と脳死ドナー膵臓移植の比較検討を行っていただきたい。 膵臓移植を進めるため、医学的に膵臓移植に用いる膵臓を膵移植に利用していないことの透明性確保が求められる。</p>			
<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。）</p>			

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者相談等の対応は整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>			
<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。）</p>			

【プロトコールの評価】 評価者：柴田

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

今回変更された点を含め申請内容は適切と考えるが、10. 有効性および安全性の評価方法に関連して一点コメントを記す。

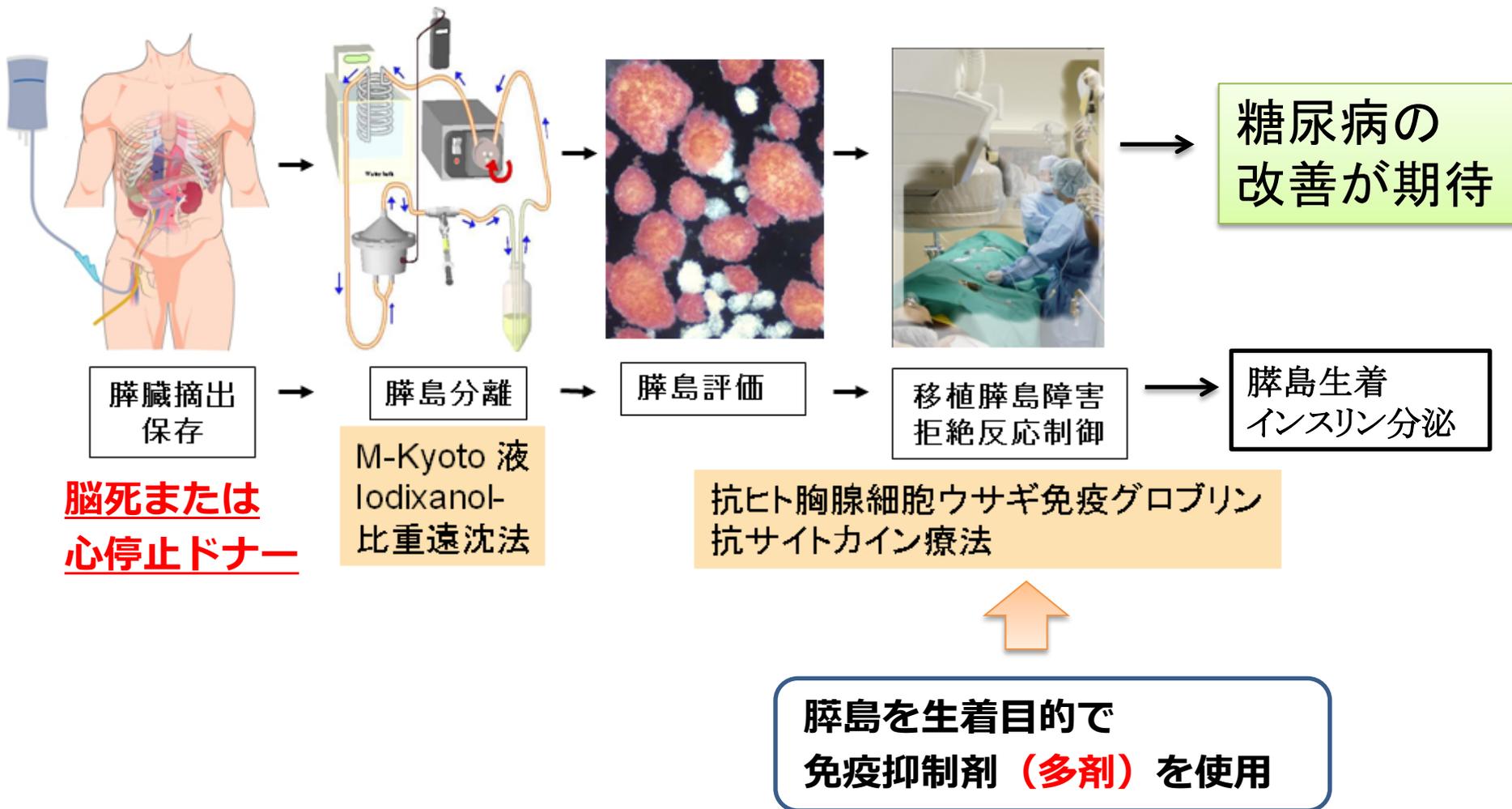
脳死ドナーからの膵島移植に関して、心停止ドナーからの膵島移植を前提として設定された期待割合 70%、および「エドモントン・プロトコール導入以前の膵島グラフト 1 年生着率」（臨床試験実施計画書より引用）を参考に定められた閾値割合 40%）で有効性評価を行うことが妥当であるか否かについては議論の余地がある。脳死ドナーからの膵島移植に関してはエドモントン・プロトコールによる海外での成績があり、それよりも強い免疫抑制効果を期待している本申請の方法の評価を行う際の閾値は、エドモントン・プロトコール導入以前の成績ではなく、エドモントン・プロトコールの成績を参考に定められるべきではないかとも考えられるためである。ただし、現在の規定であっても本申請の方法が（他の方法に比べて「より有効」と見なしうるか否かは結論が出せない可能性があるものの）少なくとも有効であることの確認は可能であることから、現在の臨床試験実施計画書の内容は許容しうると判断した。

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。）

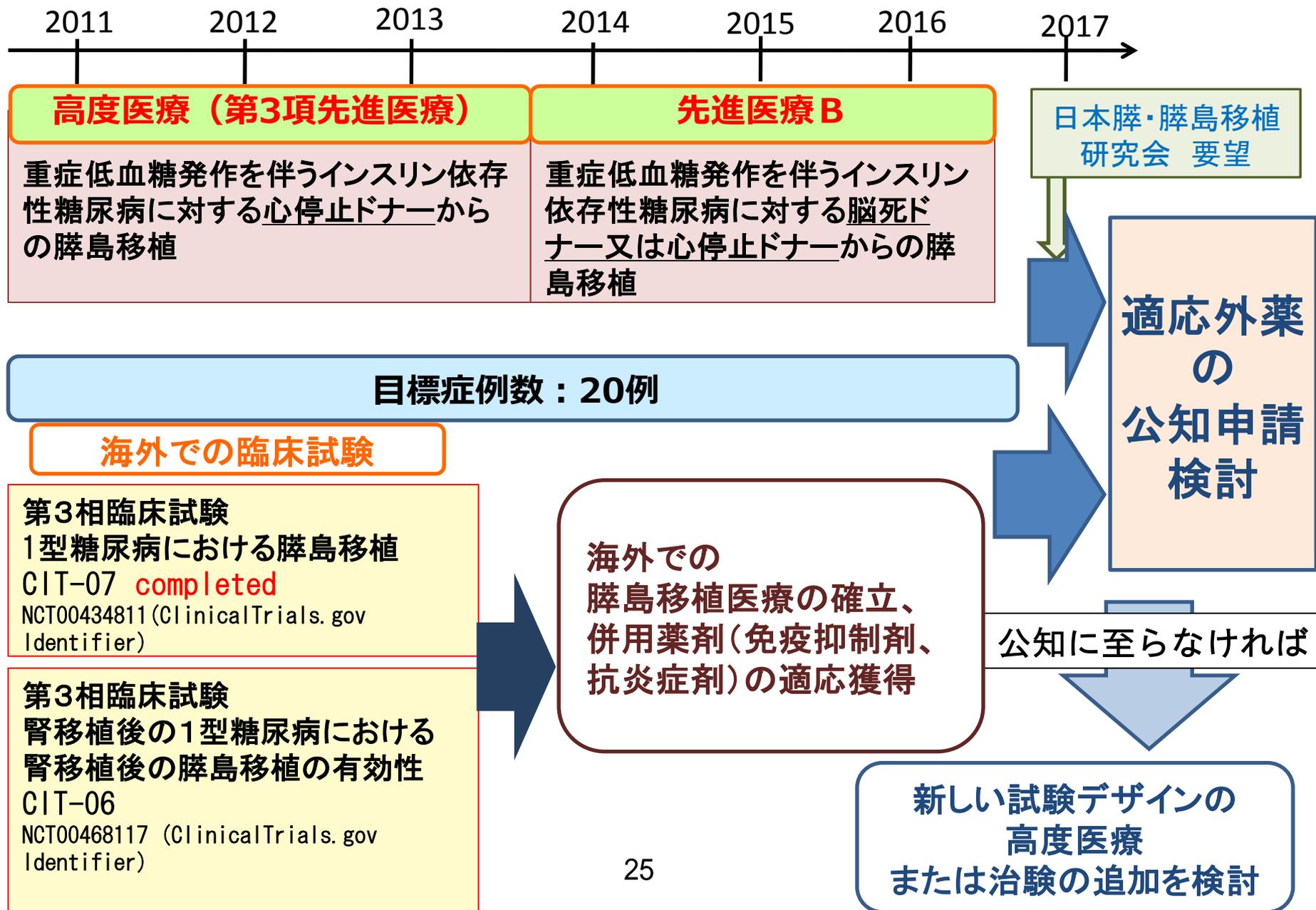
【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	20 例	予定試験期間	4 年 3 ヶ月間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。）				

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



薬事承認申請までのロードマップ



日本腎・膵島移植研究会

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

添付文書 1

膵島移植における脳死下膵臓提供について

はじめに

本邦において死後に提供された膵臓を用いる膵島移植は全国組織である日本腎・膵島移植研究会が決めた規制に従って行われている。(臨床試験プロトコール p9)

現在、日本腎・膵島移植研究会が決めた規制は「膵島移植実施マニュアル(第3版)」(添付資料)に記載されている。脳死ドナーからの膵臓提供においても、このマニュアルに従って膵島分離・移植がおこなわれる。コーディネーションにあたっては、組織移植コーディネーターが臓器移植コーディネーターより情報を受信し、膵島に関するコーディネーションを担当することは、脳死下提供においても心停止下提供においても変わりはない。ただし、脳死下提供においては、いくつかの留意点があるため、ここに明記する。

1. 対象となるドナーについて

膵島移植において対象となる脳死ドナーは、『「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針』に基づき脳死臓器移植を実施するためのドナーのみが想定される。

2. 移植のための脳死判定について

膵島移植だけを目的とした法的脳死判定は行われない。

また、今回のプロトコールで想定しているのは、膵臓移植のための膵臓の提供について、本人及び遺族の意思が要件を満たす場合、すなわち ① 本人が膵臓を提供する意思を書面により表示している場合で、遺族が拒まないとき、又は ② 本人が膵臓を提供する意思がないことを表示していない場合であって、遺族が膵臓の提供について書面により承諾しているときについて、膵臓が膵臓移植に医学的に適さない場合に、別途、遺族の承諾を得て膵島移植に用いるものであり、これは臓器移植法に抵触するものではない。

3. 膵島移植において脳死下膵臓提供可能な施設について

法に基づく脳死下臓器提供については、臓器移植法に関するガイドラインの第4で定める施設に限定されており、脳死下臓器提供と関連する脳死したドナーからの組織提供(膵島提供)についても、当該ガイドラインに定める施設から提供されるものである。すなわち、脳死での提供は、高度な救急治療と確実な脳死判定ができる施設(ガイドライン上の5類型)に入院している場合に限られる。

4. 脳死下提供の手順について

通常の医療行為の中で脳死とされうる状態と診断された後、脳死判定と臓器提供に関する

日本膵・膵島移植研究会

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

本人の意思がある場合、又は不明であっても御家族の承諾があれば、その後、法律に定められた脳死判定が行われ、2回目の脳死判定終了時刻が死亡時刻となり、臓器が提供される。もし、臓器摘出術が行われるまでに御家族の意思に変化が生じた場合は、中止される。

膵島移植のための脳死下膵臓提供は、原則として提供膵が膵臓移植に用いる事が不適と判断された場合に行われる。具体的には、第1回目の法的脳死判定が行われた後、①ドナー年齢が60歳以上、または②肥満度（BMI）が30以上、または③ドナーの原疾患、心肺停止時間、感染症、糖尿病の既往などの因子により臓器移植コーディネーターが斡旋に苦慮する場合に、日本臓器移植ネットワーク（JOT）より、膵臓移植メディカルコンサルタントへ、提供しうる膵の膵臓移植への利用の可否についてのコンサルトを行う。次に、メディカルコンサルタントがこれらの条件を確認し、膵臓移植への利用は不適であると判断し、御家族が膵島移植の説明を希望した場合に、JOTより組織移植ネットワークに連絡をいただく。組織移植ネットワークは日本膵・膵島移植研究会の膵島移植班事務局へ連絡をとり、組織移植コーディネーターをドナー発生施設に派遣する。組織移植コーディネーターの不在時には、膵島移植班事務局より情報を受信した膵島移植施設がコーディネーターとしての人材を派遣する。

組織移植コーディネーターが膵島（組織）提供に関する説明を行い、御家族より提供の同意を得る。基本的には法的脳死判定1回目の後に膵島提供の説明と同意を得るが、御家族の希望や時間的猶予を考慮する必要があるため、説明と承諾のタイミングは個々のケースにより異なることがある。

尚、膵島移植の場合は、以下のドナー適応基準を満たす必要がある。①ドナー年齢は原則70歳以下とし、②温阻血時間は原則として30分以内、③感染症等の除外項目は組織移植学会のガイドラインに基づき、④摘出膵保存はUW液による単純浸漬保存あるいは二層法を用いることが望ましいとする。また、⑤糖尿病（HbA1c（NGSP値）6.0%以上）を除外し、その他アルコール依存症、膵炎、膵の機能的・器質的障害を認めるものは除外する。

膵島移植のための膵臓の摘出は、今回のプロトコールにおいては、心臓、肺、肝臓など、臓器移植のための臓器摘出が終了した後に行う。

提供のプロセスについては、心停止下膵臓提供は添付文書 1-1 のフローチャートに記載する。また、脳死下膵臓提供は、添付文書 1-2 のフローチャートに記載する。

(参考)

以下の項目についての膵島移植実施マニュアル（第3版）記載部位を示す。

脳死ドナーの選定（inclusion/exclusion criteria）：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 7

組織摘出の手技：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 12-15

日本膵・膵島移植研究会

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

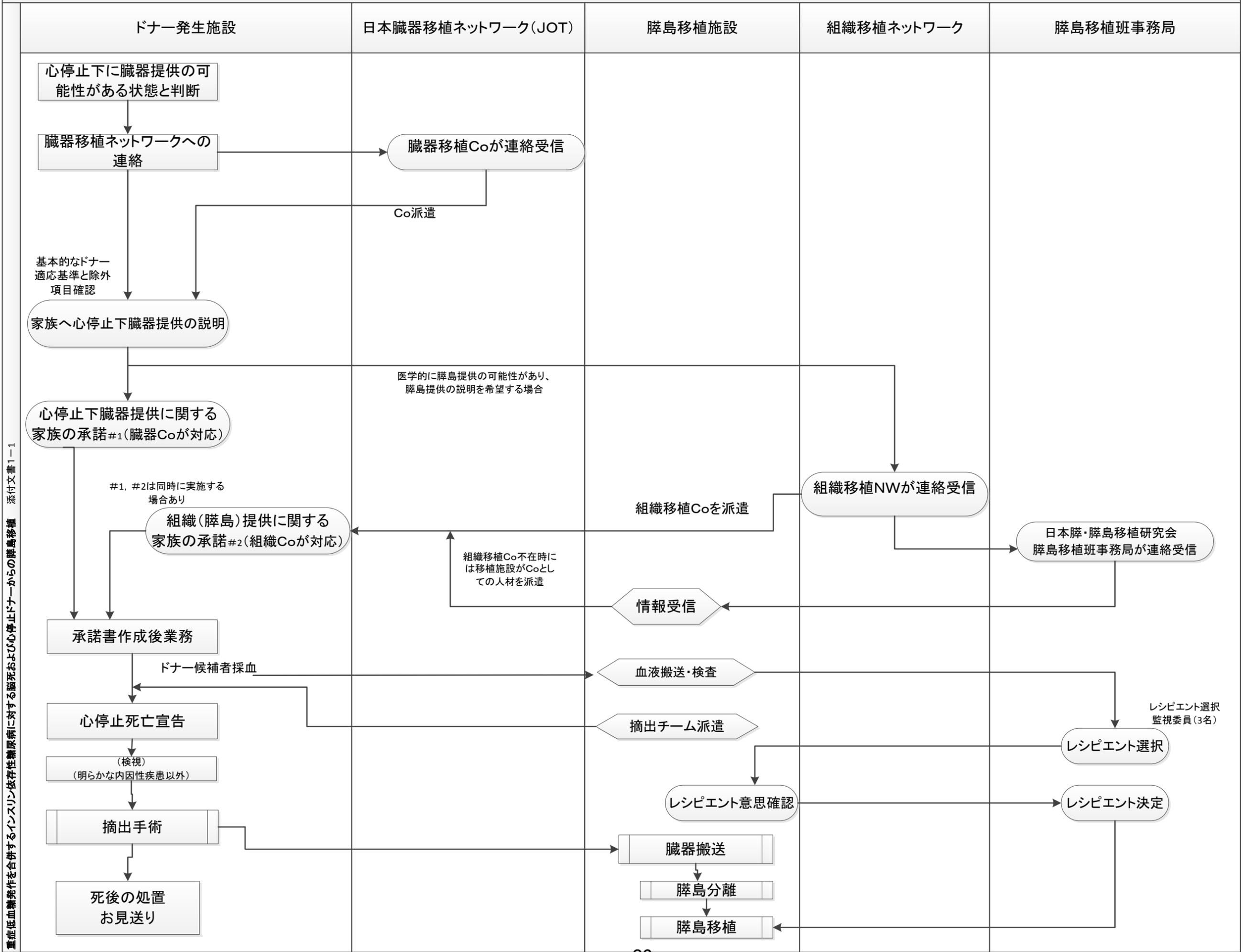
摘出組織の管理：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 12-15

レシピエントの選定：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 6、p 10

施設提供施設の条件：膵島移植実施マニュアル（第3版） p 4-6

記載：日本膵・膵島移植研究会事務局

膝島移植における心停止下臓器提供のフローチャート



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膝島移植 添付文書1-1

膵島移植における脳死下臓器提供のフローチャート

