

2012/6012A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

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年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後藤 満一

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

「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」	後藤 満一・・・・・・・・ 1
---	-----------------

II. 分担研究報告

1. 東北大学未来科学技術共同研究センター	後藤 昌史・・・・・・・・ 69
2. 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター	坪 尚武・・・・・・・・ 72
3. 京都大学肝胆膵・移植外科	上本 伸二・・・・・・・・ 74
4. 大阪大学生体機能補完医学寄附講座	伊藤 壽記・・・・・・・・ 78
5. 福岡大学医学部再生・移植医学講座	安波 洋一・・・・・・・・ 81

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・ 83
---------------------	-------------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	・・・・・・・・ 89
-----------------	-------------

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 後藤 満一 福島県立医科大学医学部臓器再生外科学講座 教授

研究要旨

インスリン依存状態糖尿病患者の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、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、新たな免疫抑制プロトコールが探索されている。

本研究は、同種膵島移植片に対する免疫反応制御のための新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のための臨床試験の実施である。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完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤、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を採用し、多施設共同臨床試験として高度医療（先進医療B）の承認のもとに実施している。

臨床試験の実施においては、薬事法の承認等が得られていない医薬品の使用を伴うため、詳細なレシピエント選択条件、厳格な登録基準、高いクオリティのデータ管理を可能とする実施体制を整備した。平成24年10月1日から3月15日までは、5件のドナー情報があり膵島移植に向けて対応したが、ドナーの状態が移植に適していないとの判断で膵島移植には至っていない。膵提供数が想定より少ないが、この臨床試験が当初心停止ドナーを対象にしていたため、臓器移植法改正後の心停止ドナーの減少にともなう膵臓提供減少の影響を受けてきたことが要因と考えられた。この状況を勘案し、ドナーソースの拡大を目的に、脳死ドナーから提供された膵臓で膵臓移植に適さない場合に、その臓器を膵島移植に用いることができるよう臨床試験のプロトコールを変更し、変更点については先進医療会議で審議され、平成25年3月1日に、先進医療Bとして承認された。脳死ドナーを含めた膵島移植として臨床試験を実施することにより、平成25年度以降は、分離・移植症例数の増加が見込まれる。

本研究の実施により膵島移植に対する免疫抑制剤を薬事法上の承認申請に繋げるための科学的に評価可能なデータが収集され、膵 β 細胞不全であるインスリン依存状態糖尿病に対する根治的かつ低侵襲治療法が確立されることが期待される。

研究分担者	
氏名	所属研究機関名・職名
後藤 昌史	東北大学未来科学技術共同研究センター・教授
坪 尚武	国立病院機構千葉東病院・臨床研究センター・移植・再生医療研究部長
上本 伸二	京都大学大学院医学研究科・外科（京都大学大学院医学研究科）・教授
伊藤 壽記	大阪大学大学院・生体機能補完医学・教授
安波 洋一	福岡大学・再生・移植医学・教授

A. 研究目的

脳死または心停止後に提供された膵臓から分離された膵島組織をインスリン依存状態糖尿病患者に移植する膵島移植療法において、同種膵島移植片に対する免疫反応制御のための新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性を評価する臨床試験の実施を本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 膵島移植臨床試験の実施

血糖不安定性を持つ重症インスリン依存状態糖尿病患者に対する膵島移植の免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、膵島移植を多施設共同第Ⅱ相試験として高度医療評価制度のもとで実施する。初回移植では導入時に抗胸腺細胞グロブリン（二回目以降はバシリキシマブ）、維持にタクロリムス（またはグラセプター）あるいはネオー

ラル、およびミコフェノール酸モフェチルを用いる。各回導入時には抗 TNF α レセプター製剤も投与する。

2) 膵島移植実施体制の構築

膵島移植はドナーから提供いただいた臓器（膵臓）から、組織である膵島を分離し、レシピエントに移植すること、また他の組織移植とは異なり、臓器移植と同じレベルの時限性のなかで施行しなければならないという特殊性を有している。その実施にあたっては、膵島移植実施施設だけでなく、日本臓器移植ネットワーク、東西組織移植ネットワークとの協力体制の構築が必要である。このような特殊性がもたらす問題点を抽出し、円滑な臓器提供体制を構築する。

3) 臨床試験実施体制の構築

本臨床試験の成果により、将来的には薬事法上の申請に繋がりうるようなデータを収集するため、治験に類似するような形の臨床試験実施体制を構築する。

C. 研究結果

1) 膵島移植臨床試験の実施

これまで 100 例を超える待機患者に対して、臨床試験参加希望者を募った。そのなかで、適格と推測できる症例に対して、約 1 ヶ月の糖尿病の治療経過とともに、入院を必要とする詳細な登録前検査を行い、十数名の一次症例登録が完了し移植待機の状態となっている。新規免疫抑制療法を用いるという臨床試験であることから、レシピエントの安全性を確保し本治療法の有効性を明らかにするために選択基準及び除外基準を厳格に規定し、そ

れに基づきデータセンターとともに各参加施設で、基準に適合しているかを詳細に確実にレシピエント登録を実施してきたため、これまでの登録作業には一定の時間を要した。平成24年6月1日よりドナー発生時には臨床腓島移植が実施できる体制がととのった。平成24年10月1日から12月1日までは、3件のドナー情報があり、腓島移植に向けて、腓島分離の待機をおこなったが、経過中ドナーの状態が移植に適していないとの最終判断で腓島分離・移植には至っていない。

2) 腓島移植実施体制の構築

腓島移植のための腓提供に関するコーディネーション体制を確立するため、関係各所（日本臓器移植ネットワーク、日本組織移植ネットワーク）への説明と協議の場を設け、関係各所から本事業への協力を承諾していただける体制を構築できた。前述のようにドナーソース拡大のため、脳死ドナー腓の利用を可能とするプロトコルを作成し、プロトコル変更に伴う体制整備も行った。（参考資料）これら連携会議の開催を通じて、各機関とともに腓島移植実施にあたっての問題点を抽出し解決に努めた結果、これまでの心停止下の提供だけでなく、脳死下からの提供にも対応が可能な体制が構築され、平成25年4月8日以降は脳死下からの腓提供が先進医療Bとして実施する本研究においても可能となった。

3) 臨床試験実施体制の構築

本臨床試験は薬事法の承認等が得られていない医薬品の使用を伴い、高度医療評

価制度のもとで実施されるため、詳細なレシピエント選択条件、厳格な登録基準、高いクオリティのデータ管理を目指して実施体制を整備してきた。腓島移植臨床試験は、日本腓・腓島移植研究会の下で、日本腓・腓島移植研究会の下部組織である腓島移植班がマネジメントを行い、腓島分離移植施設として認定された6施設（東北大学、福島県立医科大学、千葉東病院、京都大学、大阪大学、福岡大学）が実施している。日本腓・腓島移植研究会事務局および腓島移植班事務局を兼ねている福島県立医科大学が腓島移植班事務局として、臨床腓島移植の実施のマネジメントを行い、東北大学、福島県立医科大学、千葉東病院、京都大学、大阪大学、福岡大学の6施設が臨床腓島分離および腓島移植を実施する体制を構築した。また、文部科学省・橋渡し研究支援推進プログラムの拠点機関である東北大学病院臨床試験推進センターがデータセンターとなり、モニタリングとデータマネジメントを担当する。同じく拠点機関であった先端医療振興財団がプロジェクト管理を担当するという体制を構築した。また、プロジェクト全体の連携を密にしつつ円滑に運営していくため、2ヶ月に1回の進捗会議を開催し、臨床腓島移植の開発プロジェクトを推進させた。（参考資料）

D. 考察および対策

(1) 症例登録期間の延長

患者登録開始から2年間を登録期間とし、20例に対し腓島移植を実施する予定であったが、ドナー発生数が予想より少ないため登録期間を2年延長することとした。

治療期間は初回膵島移植時から2年3ヶ月間、予定試験期間は6年3ヶ月間となり、平成29年4月末に試験が終了する予定である。

(2) 脳死ドナーからの膵島移植
膵提供数が想定より少ないが、この臨床試験が当初心停止ドナーを対象にしていたため、臓器移植法改正後の心停止ドナーの減少にともなう膵臓提供減少の影響を受けてきたことが一要因と考えられた。この状況を勘案し、ドナーソースの拡大を目的に、脳死ドナーから提供された膵臓で膵臓移植に適さない場合に、その臓器を膵島移植に用いることができるよう臨床試験のプロトコルを変更した。変更点については先進医療会議で審議され、平成25年3月1日に承認の告示をいただいた。脳死ドナーを含めた膵島移植として臨床試験を実施することにより、平成25年度以降は、分離・移植症例数の増加が見込まれる

E. 結論

本年度は、膵島移植臨床試験のクオリティを高める方策を実施しながら、膵島移植の実施を進めることができた。膵提供数の不足という課題については、脳死ドナーへのドナーソース拡大により課題解決を図ることができた。

本研究の実施により膵島移植に対する免疫抑制剤を薬事法上の承認申請に繋げるための科学的に評価可能なデータが収集され、膵β細胞不全であるインスリン依存状態糖尿病に対する根治的かつ低侵襲治療法が確立されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ishii S, Saito T, Ise K, Yamashita M, Sato Y, Saito T, Tsukada M, Oshibe I, Kenjo A, Kimura T, Anazawa T, Suzuki S, Gotoh M. Preservation of pancreatic islets in cold UW solution before transplantation. *Islets*. 4(1) : 32-39,2012
- (2) Oshibe I, Saito T, Sato Y, Saito T, Tsukada M, Ise K, Kenjo A, Kimura T, Anazawa T, Suzuki S, Hashimoto Y, Gotoh M. Adenine nucleotide levels in a closed enzymatic digestion system for porcine islet isolation. *Cell Transplantation*. 21(2-3):483-91,2012
- (3) Saito Takaharu, Saito T, Sato Y, Ise K, Anazawa T, Oshibe I, Haga J, Yamamoto M, Waguri S, Gotoh M. Mitomycin· C treatment significantly reduces central damage of islets in culture. *Pancreas*. 41(2):245-52,2012
- (4) Tsukada M, Saito T, Ise K, Kenjo A, Kimura T, Satoh Y, Saito T, Anazawa T, Oshibe I, Suzuki S, Hashimoto Y, Gotoh M. A model to evaluate toxic factors influencing islets during collagenase digestion: the role of serine protease inhibitor in the protection of islets. *Cell Transplantation*.21(2-3):473-82, 2012
- (5) Yamashita M, Saito T, Ise K, Ishii S, Satoh Y, Saito T, Oshibe I, Shimizu H,

- Kenjo A, Kimura T, Gotoh M. Mizoribine as Sole Immunosuppressive Agent in Islet Xenotransplantation Models: A Candidate Immunosuppressant Causing no Adverse Effects on Islets. *Cell Transplantation*. 21(2-3):535-545,2012
- (6) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵島移植症例登録報告 (2011). *移植*. 47(6) : 443-449,2012
- (7) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵臓・膵島移植. *日本臨床*. 70(Suppl 3):790-794,2012
2. 学会発表
- (1) Waki K, Ito T, Ozawa M, Kenmochi T, Watarai Y, Kobayashi T, Anazawa T, Kokudo N, Kadowaki T, Nozawa M, Terasaki PI, Gotoh M. Association of anti-HLA antibody with chronic rejection in pancreas transplantation: possible evidence of humoral sensitization. The 16th International HLA and Immunogenetics Workshop 2012.5.28-6.3 Liverpool, England
- (2) Anazawa T, Tsuchiya T, Kenjo A, Haga J, Sato T, Sato N, Ise K, Saito Takuro, Tasaki K, Gotoh M. Disappeared islet graft after intraportal transplantation in the recipient suffered from recurrent sepsis. The 24th International Congress of The Transplantation Society 2012.7.15-19 Berlin, Germany
- (3) 穴澤貴行. 膵島移植確立に向けたトランスレーショナルリサーチ. 平成23年度福島医学会表彰受賞記念講演会 特別講演 2012.1.26 福島
- (4) 穴澤貴行, 土屋貴男, 見城 明, 伊勢一哉, 芳賀淳一郎, 佐藤直哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 心停止ドナーからの膵島移植: 実施例の長期成績と新規免疫抑制プロトコールによる臨床再開の展望—膵島移植班事務局—. 第39回日本膵・膵島移植研究会 シンポジウム 2012.3.9-10 旭川
- (5) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵島移植の現状と今後の展開. 日本 IDDM ネットワーク法人化 10 周年・1 型糖尿病研究基金設立 5 周年 記念シンポジウム 2012.3.10-11 東京
- (6) 穴澤貴行. 膵島移植について. 日本臓器移植ネットワーク東北地区移植コーディネーター研修会 招請講演 2012.6.8 仙台
- (7) 穴澤貴行. 膵島移植の実施体制と今後の展望. 第17回山形県臓器移植院内コーディネーター連絡会議 招請講演 2012.6.15 山形
- (8) 穴澤貴行. 膵島移植について. 第17回福島県臓器移植院内コーディネーター研修会 招請講演 2012.7.28 福島
- (9) 穴澤貴行, 土屋貴男, 見城 明, 伊勢一哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 先進的組織細胞移植医療発展の先駆的モデルとしての膵島移植臨床開発: その展望と課題. 第11回日本組織移植学会学術集会 シンポジウム 2012.8.4 東京
- (10) 穴澤貴行, 土屋貴男, 見城 明, 伊勢一哉, 芳賀淳一郎, 齋藤拓朗, 後藤満一. 膵島移植の現状と今後の展望. 第

48回日本移植学会総会 2012.9.20-22
名古屋

- (11) 穴澤貴行, 後藤満一. 新規免疫抑制剤療法を併用する臨床膵島移植の開発. 第2回文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ進捗会議 2012.12.19 仙台
- (12) 穴澤貴行, 土屋貴男, 後藤満一. 膵島移植—現状と将来展望—. 第46回日本臨床腎移植学会 シンポジウム 2013.1.30-2.1 千葉
- (13) 土屋貴男, 穴澤貴行, 見城 明, 伊勢一哉, 木村 隆, 芳賀淳一郎, 佐藤直哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 膵島移植臨床試験実施再開後の現状と課題—膵島移植班事務局報告—. 第40回日本膵・膵島移植研究会 2013.3.1-2 高松
- (14) 花山寛之, 大橋一夫, 鶴頭理恵, 伊勢一哉, 櫻井文教, 水口裕之, 岡野光夫, 後藤満一. アデノウイルスベクターを用いた抗アポトーシス遺伝子導入に関する検討—膵島細胞シートの移植効率向上を目指して—. 第40回日本膵・膵島移植研究会 2013.3.1-2 高松

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし



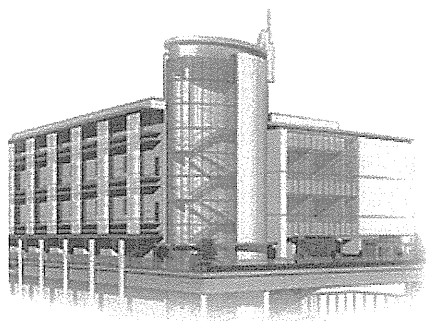
インスリン依存性糖尿病に対する膝島移植臨床試験の実施体制

構築による第 II 相試験

プロトコル、説明・同意文書見本

安全性情報取り扱いマニュアル

進捗会議議事次第、議事録 等



Translational Research Informatics Center
Founded in 2002 by MEXT & Kobe city,
for the acceleration of Translational Research in Japan

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
実施計画書

主任研究者 : 福島県立医科大学 医学部 臓器再生外科学講座 後藤 満一

CIT-J003-1: 2009年12月24日改訂

CIT-J003-2: 2010年2月10日改訂

CIT-J003-3: 2010年3月29日改訂

CIT-J003-4 2010年5月13日改訂

CIT-J003-5 2010年5月20日改訂

CIT-J003-6 2010年10月12日改訂

CIT-J003-7 2011年1月24日改訂

CIT-J003-8 2011年5月16日改訂

CIT-J003-9 2011年8月29日改訂

CIT-J003-10 2011年9月12日改訂

CIT-J003-11 2012年1月24日改訂

CIT-J003-12 2012年5月25日改訂

CIT-J003-13 2012年10月1日改訂

0. シェーマ	4
1. 目的	6
2. 背景と根拠	6
2.1. インスリン依存状態糖尿病について	6
2.2. インスリン依存状態糖尿病の治療	6
2.3. 膵島について	7
2.4. 膵島移植について	7
2.5. これまでの準備状況について	9
3. 移植細胞・薬剤・医療材料情報	11
3.1. 膵島組織 (Pancreatic islets)	11
3.2. 薬剤	12
4. 診断基準および病期・病型分類	22
4.1. インスリン依存状態糖尿病の定義および診断基準および病型分類	22
4.2. 1型糖尿病	22
4.3. 膵性糖尿病	23
4.4. 重症低血糖発作	23
5. 適格基準	23
5.1. 選択基準	23
5.2. 除外基準	25
5.3. 臨床試験候補者選定	27
6. 登録	31
6.1. 施設登録	31
6.2. 症例登録	31
7. 膵臓摘出、膵臓保存、膵島分離、膵島出荷	32
7.1. 膵臓摘出	32
7.2. 膵臓保存	32
7.3. 膵島分離、膵島出荷	32
8. 治療計画	34
8.1. プロトコール治療	34
8.2. プロトコール治療の変更	41
8.3. プロトコール治療の中止	44

8.4. 併用療法・支持療法	44
8.5. 後治療	47
8.6. 併用禁止治療	47
8.7. 患者管理	47
9. 有害事象の評価・報告	47
9.1. 有害事象の定義	47
9.2. 有害事象の評価	48
9.3. 予想される有害事象、合併症	48
9.4. 有害事象の緊急報告と対応	49
10. 観察・検査・報告項目とスケジュール	51
10.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報	51
10.2. 観察・検査・報告スケジュール	63
11. 目標症例数と試験期間	66
11.1. 目標症例	66
11.2. 試験期間	66
11.3. 治療期間	66
12. エンドポイントの定義	66
12.1. 主要エンドポイント	66
12.2. 副次エンドポイント	67
12.3. 安全性エンドポイント	68
13. 統計学的考察	69
13.1. 目標症例数の設定根拠	69
13.2. 解析対象集団	69
13.3. 解析方法	70
13.4. 中間解析	71
14. 独立データモニタリング委員会	71
14.1. 独立データモニタリング委員会による審議	72
14.2. 独立データモニタリング委員会の審議内容	72
14.3. 独立データモニタリング委員会による勧告	72
15. 症例報告書の記入と提出	73
15.1. 症例報告書の様式	73
15.2. 症例報告書の記入方法	73

15.3. 提出方法	74
16. モニタリング	74
16.1. 直接閲覧	74
16.2. 原資料の特定	75
17. 倫理的事項	75
17.1. 遵守すべき諸規則	75
17.2. 説明文書・同意文書の作成と改訂	75
17.3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）	77
17.4. 個人情報の保護	77
18. 臨床試験の費用負担	78
18.1. 資金源および起こりうる利害の衝突	78
18.2. 臨床試験に関する費用	78
18.3. 健康被害に対する補償	78
19. プロトコールの改訂	79
20. 臨床試験の早期中止と終了	79
20.1. 臨床試験の終了	79
20.2. 臨床試験の早期中止	79
20.3. 臨床試験の早期中止決定の手順	79
21. 記録の保存	80
22. 研究成果の帰属と結果の公表	80
23. 研究組織	80
24. 参考文献	83

先進医療として実施する膵島移植の臨床試験への参加依頼書並びに研究説明書
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

この説明文書は、膵島移植を受けるにあたって、先進医療として実施する臨床試験に参加していただけるかどうかを判断していただくための説明を補う資料です。現在のあなたの病状がこの臨床試験に参加できる条件を満たしていますので、臨床試験への参加を考えていただくことをお願いします。担当医師の説明をうけ、この説明文書を読み、臨床試験に参加してもよいと思われる場合は、最終ページの同意書にご署名をお願いします。

この説明文書と同意書の控えは大切に保管してください。

説明文書作成日 平成24年 9月 25日

1. 説明文書について

この説明文書は先進医療として実施する膵島移植の効果や安全性を調べる臨床試験「先進医療として実施する膵島移植の臨床試験」について説明したものです。担当医師による説明を補い、あなたに臨床試験の内容を理解していただくためにご用意しました。お読みになって、わからないことや疑問点などがありましたら、担当医師に遠慮なくおたずねください。

2. 臨床試験について

当施設では、よりよい医療を提供するとともに、新しい治療法や診断法などを開発する研究を行っています。そのような研究の中でも患者さんに参加していただいて、新薬や新しい治療法の効果や安全性を調べる試験を「臨床試験」といいます。

「先進医療として実施する臨床試験」とは、先進医療制度の下で行う臨床試験のことです。先進医療制度とは、国外あるいは国内の先行する臨床試験によって既に有効性と安全性が示されているが、本邦において未だ保険医療（一般医療）となっていない医療技術に関して、保険適用を目的として患者さんに臨床試験として受けて頂き、その医療技術の効果や安全性をさらに評価する制度のことです。臨床試験に実際の患者さんに参加していただくことで、現代の医療の多くは発展してきました。膵島移植は欧米、わが国ですでに臨床実施され、これらの報告と経験から有効性が見込まれますが、未だ症例数が少なく保険医療とはなっておりません。そこで先進医療として実施する臨床試験が開始されました。この臨床試験は、膵島移植をうける患者さんへのよりよい治療を目指し、膵島移植の有効性と安全性を評価するために実施するものです。臨床試験に参加することは、今後の医療の発展に貢献していただくことになります。

臨床試験にはいくつかの段階があります。第一段階は、試験薬の人間に対する副作用の種類と程度を調べ、治療に適切な投与量を検討するための試験で、**第Ⅰ相試験**といえます。この試験では、薬を少ない量から一定の副作用が認められるまで、数人の患者さん毎に段階的に量を増やしていきます。第Ⅰ相試験で安全な投与量がわかったら、第二段階として、その投与量で効果と副作用を検討します。この試験を**第Ⅱ相試験**といえます。第三段階として、より多くの患者さんを対象として現在行われている標準的な治療薬と試験薬の効果と安全性を比較して優れているかどうかや劣っていないかどうかを検討します。この試験を**第Ⅲ相試験**といえます。

これらの臨床試験で集められた情報をもとに、厚生労働省で十分な審査を受け、効果と安全性が認められれば「薬」として承認、発売されることになります。

今回あなたに紹介する膵島移植は、既に日本では 18 症例を対象として実施され、すべての症例で移植後に内因性インスリンの分泌と重症低血糖発作の消失を認めました。また、免疫抑制剤として使用する薬剤は以下の 7 種類で、それぞれの一般名と商品名、および日本における承認状況については下表のとおりです。すべて免疫抑制を目的とした治療薬として発売されていますが、膵島移植術に伴う免疫抑制剤としてはまだ厚生労働省の承認が得られていません。本臨床試験は、第Ⅱ相試験にあたるものです。

	一般名	商品名	承認状況
1	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン	<ul style="list-style-type: none"> ● 中等症以上の再生不良性貧血 ● 造血幹細胞移植の前治療 ● 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性 GVHD）
2	抗 CD25 モノクローナル抗体 (バシリキシマブ)	シムレクト	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎移植後の急性拒絶反応の抑制
3	エタネルセプト	エンブレル	<ul style="list-style-type: none"> ● 慢性関節リウマチ
4	タクロリムス	プログラフ	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制 ● 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
5	シクロスポリン	ネオーラル	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植における拒絶反応の抑制 ● 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
6	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎移植後の難治性拒絶反応の治療 ● 心移植・肝移植・腎移植・膵移植における拒絶反応の抑制
7	タクロリムス水和物徐放性カプセル	グラセプター	<ul style="list-style-type: none"> ● 腎、肝、心、肺、膵移植における拒絶反応の抑制 ● 骨髄移植における拒絶反応および移植片対宿主病の抑制

3. あなたの病気と治療について

あなたの病気はインスリン依存状態糖尿病です。インスリン依存状態糖尿病は、膵臓の中にあるインスリンを分泌する細胞（β 細胞）の障害のため、インスリンが内因性に産生、分泌されず、生命維持のためインスリン投与が必要となった状態です。現在、インスリン依存状態糖尿病の治療としては、血糖測定をしながらインスリン注射をする強化インスリン療法が行われます。しかし、綿密なインスリン注射でも血糖値が安定せず、低血糖発作を繰り返すことがあります（重症インスリン依存状態糖尿病）、この場合は膵臓移植あるいは膵島移植の適応となります。

膵臓移植は膵島を含む膵臓の臓器移植であり、膵島移植は膵臓から膵島を分離して移植する組織移植です。いずれもインスリン依存状態を解決するための移植医療で、移植後は免疫抑制剤を使用する必要があります。

膵臓移植は、1回の移植によってインスリン注射を必要としない状態（インスリン離脱）となる可能性が高いですが、開腹手術を要するため患者さんの体の負担が大きく、また、

移植手術そのものによる合併症も起こりえます。したがって、主な対象を腎不全併発インスリン依存状態糖尿病の患者さんとしています。これに対して膵島移植は、インスリン離脱のためには2回から3回の移植を必要とします。しかし、局所麻酔により肝臓に針を刺してカテーテルという細い管を血管に入れる方法により移植を行うため、移植手術による患者さんの体に対する負担は小さく、また合併症の発生も少ないです。このため、その主な対象は腎機能が正常なインスリン依存状態糖尿病の患者さんです。

このように膵島移植とは、亡くなった方から提供された膵臓から膵島組織のみを特殊技術で取り出して移植する治療法です。移植された膵島が体で働くようになる(生着する)と、血糖値が安定し、低血糖発作がなくなり、場合によっては正常の血糖を維持するのにインスリン投与が不要となることも期待できることが報告されています。さらに、本臨床試験で使用する免疫抑制剤の一部を使用することにより、さらに治療効果が期待できる可能性が報告されていますが、本臨床試験で用いる組み合わせによる効果と安全性については未知数です。

わが国では、これまで18症例に対して膵島移植を実施し、3例で一時的にインスリン離脱が得られました。膵島移植後に、重症低血糖発作の頻度は低下し、HbA1Cの平均値は速やかに低下し、初回移植後3ヶ月で $6.5 \pm 0.8\%$ と7.0未満と血糖制御も良好となりました。特に3回移植例では移植後36ヶ月までHbA1Cの平均値が7.0を超えず、血糖制御は比較的良好でした。一方、空腹時血中C-ペプチドの平均値は、膵島移植後速やかに上昇し、初回移植後6ヶ月までは $0.3 \pm 0.4 \text{ ng/ml}$ と0.3以上を示しました。これらの膵島移植症例にエドモントン・プロトコールによる膵島移植の多施設共同研究における膵島生着の基準である、空腹時血中C-ペプチドが 0.3 ng/ml 以上を当てはめると、初回移植後1年、2年、3年時における膵島生着率はそれぞれ76.5%、47.1%、33.6%でした。膵島移植の中断に伴い複数回移植の機会を逸した8例を除いた複数回移植症例10例で検討すると、初回移植後1年、2年、3年時における膵島生着率はそれぞれ100%、80%、57.1%でした。

このようにわが国の心停止ドナーからの膵島移植は一定の効果を認めましたが、今回御説明している免疫抑制剤の使用法は異なるものです。これまで導入療法として使用していた抗CD25モノクローナル抗体に代えて抗ヒト胸腺免疫グロブリンと抗炎症剤であるエタネルセプトを用い、また維持免疫抑制剤としてシロリムスとタクロリムスの組み合わせからミコフェノール酸モフェチルとタクロリムスの組み合わせに変更しました。抗ヒト胸腺免疫グロブリンと抗炎症剤であるエタネルセプトを用いた膵島移植成績はミネソタ大学から報告され8例全てでインスリン離脱状態達成するなど良好な成績が報告されており、またミコフェノール酸モフェチルはミネソタ大学やブリティッシュコロンビア大学で膵島移植術後にタクロリムスとの組み合わせで使用されていることに加え、シロリムスと異なり日本国内で他の移植術後に適応が認められている薬剤です。

本臨床試験においては、膵島移植を初回膵島移植時より2年間の間に、複数回(初回を含め3回まで)受けることができます。

4. 臨床試験の目的

この臨床試験は厚生労働省が制定した先進医療制度の下で行われ、膵島移植とそれに併用する免疫抑制剤をはじめとする薬剤の効果と安全性を評価し、膵島移植の医療技術を保険医療（一般医療）とすることを目的としています。

このことにより、膵島移植医療はさらに発展し、重症低血糖発作に苦しむインスリン依存状態糖尿病患者にとって治療の道が開かれることとなります。

5. 膵島移植の方法と移植後の免疫抑制剤の投与について

膵島の移植は他の臓器移植と異なり、通常は全身麻酔での手術は必要としません。局所麻酔で肝臓の血管（門脈）に体外からカテーテルを留置し、膵島組織を点滴することで行われます。移植操作そのものは1時間から2時間で終了するため、患者さんの体への負担は低く、また移植操作による合併症として、穿刺部からの出血と門脈塞栓が考えられますが、発症率はそれぞれ5%未満です。

移植した膵島が生着するためには、免疫抑制剤が必要です。これは生体が起こす「拒絶反応」を防ぐためです。拒絶反応は、病原体から生体を守っている「免疫」という生体本来の機能によっておこります。免疫系は生体に進入したものを自分にとって益になるかどうかで判断するのではなく、自分とは同じかどうかで判断し、自分と違うものであれば攻撃をします。そのため、免疫系は移植された膵島を「侵入者」とみなし攻撃します。拒絶反応がおこると、せっかく移植した膵島が破壊され、もとの糖尿病の状態に戻ってしまいます。そのため、膵島移植をうけた患者さんは必ず「拒絶反応を抑える薬」（免疫抑制剤）による治療が必要となります。

免疫抑制剤にはいくつかの種類があり、それぞれの特徴は異なりますが、本臨床試験では現在世界での膵島移植に有効と考えられる以下のような組み合わせで3回までの膵島移植を実施します。また、本臨床試験では、膵島を移植した際に発生する炎症を抑える薬剤を移植後の短期間使用します。それぞれの免疫抑制剤を使用する時期と意義については下記のとおりです。

1 回目の膵島移植		
薬剤	使用する時期	意義
抗ヒト胸腺免疫グロブリン： （サイモグロブリン）	移植前後 4 日間のみ点滴投与	移植後早期の免疫反応の抑制
抗炎症剤： （エンブレル）	移植当日、移植後 3 日目、7 日目、10 日目の4回点滴投与	移植後早期の炎症反応の抑制
カルシニューリン阻害剤： （プログラフィ、ネオーラルまたはグラセプター）	膵島機能が続く限り内服	維持免疫抑制
代謝拮抗剤： （セルセプト）	膵島機能が続く限り内服	維持免疫抑制

2回目、3回目の膵島移植		
薬剤	使用する時期	意義
抗 CD25 モノクローナル抗体： (シムレクト)	移植日、4日後の2回のみ投与	移植後早期の免疫反応の抑制
カルシニューリン阻害剤： (プログラフ、ネオーラルまたはグラセプター)	膵島機能が続く限り内服	維持免疫抑制
代謝拮抗剤： (セルセプト)	膵島機能が続く限り内服	維持免疫抑制

いずれの薬剤も、移植した膵島を防御して、生体の中で機能する（生着する）よう働きます。これらの薬は、現在、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第Ⅲ相試験の臨床試験を行うべく、Clinical Islet Transplantation Consortium (CITC) が組織され、その準備がなされています。その中では、初回の導入療法としてサイモグロブリンが使用され、インスリン離脱率の向上と、インスリン離脱達成後のインスリン離脱期間の延長などの有効性が報告されています。本臨床試験はそのプロトコルに準じた研究計画を立案実施し、その安全性と有効性を検証するためのものです。ステロイド剤は、サイモグロブリン、シムレクトの副作用予防のために一時的に使用します。

なお、すでに腎移植を受けられている方に対しては膵島移植の際にサイモグロブリンやシムレクト、エタネルセプトは投与しますが、他のカルシニューリン阻害剤や代謝拮抗剤等の免疫抑制剤は基本的にはそのまま継続して服用して頂きます（最終決定は、腎移植医との緊密に相談し行います）。

6. 臨床試験の期間と方法

参加して頂けるのは、わが国で膵島移植を希望し、日本膵・膵島移植研究会「膵島移植班」事務局に登録された患者さんに限られております。実際にこの臨床試験に参加できるかどうかは、基準が定められており、過去の病気や現在の健康状態などがその判断基準となります。

①臨床試験に参加してうける治療

膵島移植の実施と免疫抑制剤をはじめとする移植膵島を生着させるための薬剤の点滴または内服をします。

②臨床試験への参加期間とその後の治療

臨床試験に参加して治療をうける期間は現時点では初回移植時より2年間3ヶ月を予定して