

201409027A

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 後藤 満一

平成 27 (2015) 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・・・・・・・・ 43
2. 国立病院機構千葉東病院	坏 尚武・・・・・・・・ 47
3. 京都大学肝胆膵・移植外科	上本 伸二・・・・・・・・ 50
4. 大阪大学大学院医学系研究科総合医療学	伊藤 壽記・・・・・・・・ 55
5. 福岡大学医学部再生・移植医学講座	安波 洋一・・・・・・・・ 57
6. 東北大学大学院医学系研究科医学部医学統計学分野	山口 拓洋・・・・・・・・ 60

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・ 65
---------------------	-------------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	・・・・・・・・ 69
-----------------	-------------

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実臨床効果及び安全性の評価のための臨床試験の実施を目的としている。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抗 TNF α 抗体製剤、維持は低容量の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先進医療Bの承認のもとに実施している。また、再生医療等安全性確保法の施行により、膵島移植は第1種再生医療に指定されることとなり、再生医療の範疇での展開も図られることとなった。

平成25年度には膵島移植を4例（膵島分離5例）実施できたが、平成26年度は膵島移植1例（膵島分離2例）の実施にとどまっている。近年脳死ドナーに関する情報は増えたものの、脳死ドナーの多くは臓器移植である膵臓移植に用いられる。さらに心停止ドナーに関する情報が著減しており、結果的に膵島移植の可能性のあるドナー情報が減少していることが進捗の遅れの主な要因と思われた。当初の予定期間内での臨床試験完遂は困難と判断し、試験期間を2年延長し、平成23年2月21日から平成31年5月20日までとすることで試験完遂を目指す方針とした。

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の収集が進み、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の安全性と有効性が明らかとなり、また再生医療の臨床展開の先駆的役割を果たすことが期待される。

研究分担者 氏名	
後藤 昌史	所属研究機関名・職名 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	大阪大学大学院医学系研究 科総合医療学・教授
安波 洋一	福岡大学・再生・移植医学・ 教授
剣持 敬	藤田保健衛生大学医学部・臓 器移植科・教授
山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究 科 医学統計学分野・教授
穴澤 貴行	福島県立医科大学・臓器再生 外科学講座・助教

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した膵島を、血糖不安定性を有する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、同種性膵島移植片に対する免疫反応を制御する新規免疫抑制療法の臨床効果及び安全性の評価のため、多施設共同の臨床試験実施を目的とする。

B. 研究方法

1) 膵島移植臨床試験の実施

【研究計画】血糖不安定性を持つ重症インスリン依存状態糖尿病に対して、新規免疫抑制療法による膵島移植を複数回（3回まで）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 抗体も投与する。また、腎移植後の膵島移植例では維持療法は変更せず、導入療法のみを追加する。

【基本デザイン】

試験デザインの概略：前向き研究、1群試験、多施設共同研究

試験の相：第Ⅱ相、ランダム化：無、盲検化レベル：非盲

【有効性および安全性の評価】主要エンドポイントは、初回移植から1年後（365日±14日後）にHbA1c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、とする。

【試験期間および症例数】

平成23年2月から4年間を登録期間とし、治療期間は初回膵島移植時から2年3ヶ月間とし、予定試験期間を平成23年2月から6年3ヶ月間、予定症例数は20例としていた。しかし、ドナー数の減少により、膵島移植実施数が少なく、予定期間内での試験完遂は困難と判断し、登録期間を2年間延長、それに伴い試験期間も2年間延長した。すなわち、平成23年2月から6年間を登録期間とし、試験期間を平成23年2月21日から平成31年5月20日までの8年3ヶ月間として、20例に対する膵島移植の実施を目指すこととなった。

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例を超える膵島移植待機患者に対して、臨床試験参加希望者を募り、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実施し、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。平成25年度末までには7件の膵島分離、4例の膵島移植を行った。平成26年度は、想定よりドナー情報数、膵島提供数が少なく、17件のドナー情報の提供から、2件の膵島分離を実施し、うち1件の膵島移植を実施するにとどまった。よって、目標である試験予定症例数20名実施の達成には不十分な進捗状況である。近年脳死ドナーに関する情報は増えたものの、脳死ド

ナーの多くは臓器移植である膵臓移植に用いられる。一方で心停止ドナーに関する情報が著減(平成24年:65例、25年:37例、26年:27例)しており、結果的に膵島移植の可能性のあるドナー情報が減少していることが進捗の遅れの主な要因と思われた。予定期間内での臨床試験完遂は困難と判断し、試験期間を2年延長し、平成23年2月21日から平成31年5月20日までとすることで試験完遂を目指す方針とした。

これまで膵島移植を実施した患者に対しては、臨床試験プロトコルにそって移植後の免疫抑制療法を中心とした治療及び経過観察が続けられており、その臨床経過を症例報告書に記載し、モニタリングを受けた後データセンターに提出され、質の高いデータ管理がなされている。

2) 膵島移植実施体制の構築

膵島移植の実施にあたっては、膵島移植実施施設だけでなく、提供に関係する日本臓器移植ネットワーク、日本移植学会、日本組織移植学会、組織移植ネットワーク、厚生労働省・移植医療対策推進室との協力体制の構築が必要である。連携会議の開催に加え、様々な研修会等においても各機関とともに膵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膵島提供だけでなく、脳死下からの提供にも対応が可能な体制が確立され、実際に運用されるに至り、情報提供体制は円滑に展開されている。

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、先進医療B

として実施されるため、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。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している。この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、約3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の推進を図っている。

D. 考察および対策

1) 腓島移植のための腓提供数の増加

臨床試験の完遂を目指し、具体的には年間12例以上の実施を目標としてきた。移植に至らない腓島分離例も考慮すると、年間20例程度の腓島移植のための腓提供が必要となる見込みであった。しかし、臓器移植法改正後、脳死ドナーは増加したものの、心停止ドナーが減少し、その傾向はより顕著なものとなっている。腓島移植のための腓提供を増やすためには、脳死ドナーをより増やすことが現実的かつ効果的と思われる。関係各機関（厚生労働省、臓器移植ネットワーク、日本移植学会等）と協力し、さらなるドナーアクションを推進する

必要がある。しかし、臓器提供数の増加の早期達成は困難であり、まずは腓島移植臨床試験実施期間の延長を先進医療会議に申請し、承認いただいた。延長した期間内でも臨床試験を完遂できなかった場合は、異なるデザインによる臨床展開戦略を検討する必要がある。

2) 腓島移植実施・協力体制の維持と発展

前述のごとく、腓島移植の実施にあたっては、臓器移植実施関係機関と組織移植実施関係機関の円滑な連携が重要である。連携にあたり抽出される問題点を整理・解決し、その体制が他の臓器・組織移植への連携（心臓移植と心臓弁・血管移植など）へと発展する基盤となるよう努める。これまでの腓島提供事例から、腓島提供は組織移植の範疇だけのルールでは理解の得られにくい部分（臓器と組織に分けて複数回提供家族へ説明する点、臓器と異なる情報公開のルール、等）が明らかにされてきており、現在その解決策を関係各所と検討中である。

3) 再生医療等安全性等確保法への対応

平成26年11月に再生医療等安全性等確保法が施行され、腓島移植が第一種再生医療に分類されることとなった。法律の施行に対応し、再生医療としての承認も早急に得る準備を進め、試験の進捗を滞らせることなく、安全対策の強化を行う。

E. 結論

本年度は、確立された腓島移植実施体制のもと、腓島移植の実施を継続することができた。しかしながら実施例は想定より少なく、次年度以降は、より関係各所と連携

を図ることが重要な課題となる。また、再生医療等安全性確保法への対応も必要である。本研究の実施により膵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として確立されること、及び再生医療の臨床展開の先駆的役割を果たすことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Anazawa T, Saito T, Goto M, Kenmochi T, Uemoto S, Itoh T, Yasunami Y, Kenjo A, Kimura T, Ise K, Tsuchiya T, Gotoh M. Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. *Transplant Proc.* 46(6): 1980-4, 2014
- (2) 穴澤貴行, 後藤満一. わが国の膵島移植の現状と課題. *Diabetes Journal:糖尿病と代謝*. 42(4):147-152, 2014
- (3) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 芳賀淳一郎, 佐藤直哉, 伊勢一哉, 清水裕史, 齋藤拓朗, 後藤満一. 膵島移植. *消化器外科*. 102(10):1259-1266, 2014
- (4) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵島移植. *診断と治療*. 37(8):1543-1548, 2014
- (5) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵島移植症例登録報告(2014). *移植*. 49(2-3):292-297, 2014
- (6) 後藤満一, 穴澤貴行. 細胞とヒトの多

様なストレス応答 *Surgery Frontier*. 20(4):373-375, 2013

- (7) 後藤満一. マウスの膵島分離から臨床試験へ. *Organ Biology*. 20(2):89-96, 2013
 - (8) (鵜頭理恵, 大橋一夫), 後藤満一, (岡野光夫). 細胞シート技術を用いた1型糖尿病の治療法の開発. *Diabetes Journal: 糖尿病と代謝*. 41(3):95-101, 2013
 - (9) 後藤満一, 穴澤貴行. アカデミアのTR拠点が生み出す膵島移植のための戦略的アプローチ(ii)新規免疫抑制療法を併用する臨床膵島移植の開発. *臨床評価*. 41(1):132-136, 2013
 - (10) 穴澤貴行, 後藤満一. 膵島移植症例登録報告(2012). *移植*. 48(6):384-389, 2013
 - (11) 穴澤貴行, 後藤満一. 先進医療 NAVIGATOR II 糖尿病・代謝・内分泌内科と再生医療・膵島移植の現状と未来 先進医療フォーラム. *日本医学出版*. 東京, 111-113, 2014
- ### 3. 学会発表
- (1) Anazawa T. Clinical islet transplantation in Japan. Japan Korea Transplantation Forum 2014 2014. 9.12 Tokyo, Japan
 - (2) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 佐藤直哉, 伊勢一哉, 後藤満一. 脳死ドナー膵島移植開始後の膵島提供の現況と課題. 第13回日本組織移植学会 2014.8.29 岐阜
 - (3) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 土屋貴男, 伊勢一哉, 芳賀淳一郎, 佐藤

哲, 佐藤直哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 脳死ドナー臍島移植臨床実施開始後の問題点と対策-臍島移植班事務局報告-. 第 41 回日本臍・臍島移植研究会 シンポジウム 2014.3.7-8 名古屋

- (4) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 伊勢一哉, 土屋貴男, 佐藤直哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 脳死ドナー臍の allocation の確立における臍島移植の意義と課題. 第 50 回日本移植学会総会 ワークショップ 2014.9.10-12 新宿
- (5) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 佐藤哲, 佐藤直哉, 渡邊淳一郎, 菊池智宏, 後藤満一. 脳死ドナー臍島移植開始後のドナー情報解析と今後の展望. 第 17 回東北移植研究会 2014.10.11 仙台
- (6) 穴澤貴行, 見城 明, 木村 隆, 佐藤直哉, 齋藤拓朗, 後藤満一. 臍島移植法の臨床展開における問題点と展望. 第 41 回日本臓器保存生物医学会学術集会 シンポジウム 2014.11.28-29 豊中

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
3. その他
なし

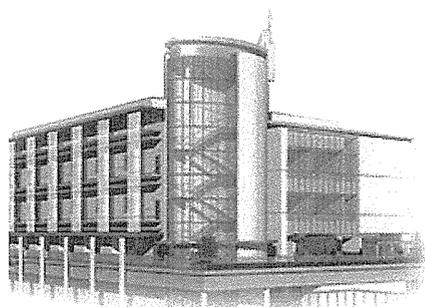


インスリン依存性糖尿病に対する膵島移植臨床試験の実施体制

構築による第 II 相試験

プロトコル

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

公益財団法人 先端医療振興財団
臨床研究情報センター

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
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

CIT-J003-14 2013年9月17日改訂

CIT-J003-15 2014年4月30日改訂

CIT-J003-16 2014年6月6日改訂

日本膵・膵島移植研究会

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

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	23
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	24
5.2. 除外基準	25
5.3. 臨床試験候補者選定	27
5.4. 再移植・再々移植の基準と時期について	29
5.4.1 2回目の膵島移植基準	29
5.4.2 3回目の膵島移植基準	31
6. 登録	32
6.1. 施設登録	32
6.2. 症例登録	32
7. 膵臓摘出、膵臓保存、膵島分離、膵島出荷	33
7.1. 膵臓摘出	33
7.2. 膵臓保存	33
7.3. 膵島分離、膵島出荷	33
8. 治療計画	35
8.1. プロトコール治療	35

8.2. プロトコール治療の変更	42
8.3. プロトコール治療の中止	45
8.4. 併用療法・支持療法	46
8.5. 後治療	49
8.6. 併用禁止治療	49
8.7. 患者管理	49
9. 有害事象の評価・報告	49
9.1. 有害事象の定義	49
9.2. 有害事象の評価	50
9.3. 予想される有害事象、合併症	50
9.4. 有害事象の緊急報告と対応	51
10. 観察・検査・報告項目とスケジュール	53
10.1. 観察・検査項目および報告すべき治療情報	53
10.2. 観察・検査・報告スケジュール	66
11. 目標症例数と試験期間	71
11.1. 目標症例	71
11.2. 試験期間	71
12. エンドポイントの定義	71
12.1. 主要エンドポイント	71
12.2. 副次エンドポイント	72
12.3. 安全性エンドポイント	73
13. 統計学的考察	74
13.1. 目標症例数の設定根拠	74
13.2. 解析対象集団	74
13.3. 解析方法	75
13.4. 中間解析	76
14. 独立データモニタリング委員会	76
14.1. 独立データモニタリング委員会による審議	76
14.2. 独立データモニタリング委員会の審議内容	77
14.3. 独立データモニタリング委員会による勧告	77
15. 症例報告書の記入と提出	77
15.1. 症例報告書の様式	77

15. 2. 症例報告書の記入方法	78
15. 3. 提出方法	79
16. モニタリング	79
16. 1. 直接閲覧	79
16. 2. 原資料の特定	80
17. 倫理的事項	80
17. 1. 遵守すべき諸規則	80
17. 2. 説明文書・同意文書の作成と改訂	80
17. 3. 説明と同意（インフォームド・コンセント）	82
17. 4. 個人情報の保護	82
18. 臨床試験の費用負担	83
18. 1. 資金源および起こりうる利害の衝突	83
18. 2. 臨床試験に関する費用	83
18. 3. 健康被害に対する補償	83
19. プロトコルの改訂	84
20. 臨床試験の早期中止と終了	84
20. 1. 臨床試験の終了	84
20. 2. 臨床試験の早期中止	84
20. 3. 臨床試験の早期中止決定の手順	84
21. 記録の保存	85
22. 研究成果の帰属と結果の公表	85
23. 研究組織	86
24. 参考文献	88

平成26年度 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（臨床研究・治験推進研究事業）「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

第27回 臨床膵島移植進捗会議 議事次第

日時:2014年6月3日(火) 14:00～17:00 予定

東京八重洲ホール 101 中会議室

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-4-13 新第一ビル

TEL:03-3201-3631

<http://yaesuhall.co.jp/halldetail/101room>

<http://yaesuhall.co.jp/accessmap/>

出席予定者（敬称略）：

[福島県立医大] 後藤満一、穴澤貴行、[福島県立医大/京都大学] 井山なおみ、
[東北大学] 後藤昌史、五十嵐康宏、[東北 TR] 高橋 睦、嶋田 南
[千葉東病院] 丸山通広、大月和宜、野口洋文、[京都大学] 岩永康裕、
[大阪大学] 川本弘一、[福岡大学] 小玉正太、伊東 威、
[東京大学] 興津 輝、[TRI] 木村泰子、

膵島移植実施施設による意見交換

1. 前回議事録確認
2. PMDA との事前面談の報告
3. 各施設登録情報確認
4. ドナー情報確認
5. 膵島分離・移植実施例の報告
 - ① 東北大学
 - ② 京都大学
6. 膵島移植経過報告
 - ① 千葉東病院
7. 膵島移植実施におけるプロトコル逸脱事項の報告
8. プロトコル修正の確認および最終意見調整
9. 試験期間延長申請についての今後のスケジュールについて
10. データセンターからの報告
11. 西日本組織移植ネットワーク実務者委員会の報告
12. その他
13. 次回日程調整

平成26年度 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（臨床研究・治験推進研究事業）「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

第27回 臨床膵島移植進捗会議 議事録

日時:2014年6月3日(火) 14:00~17:47

東京八重洲ホール 101 中会議室

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-4-13 新第一ビル

TEL:03-3201-3631

<http://yaesuhall.co.jp/halldetail/101room>

<http://yaesuhall.co.jp/accessmap/>

出席予定者（敬称略）：

[福島県立医大] 後藤満一、穴澤貴行、[福島県立医大/京都大学] 井山なおみ、
[東北大学] 後藤昌史、五十嵐康宏、[東北 TR] 高橋 睦、嶋田 南
[千葉東病院] 丸山通広、大月和宜、野口洋文、[京都大学] 岩永康裕、
[大阪大学] 川本弘一、[福岡大学] 小玉正太、伊東 威、
[東京大学] 興津 輝、[TRI] 木村泰子、

概要

○PMDA の薬事戦略相談の報告

- 免疫抑制剤の保険適用へ展開するためのロードマップとしての公知申請、および目標症例数の 20 例の設定が妥当であるかどうかについて相談を実施。
- 多剤を用いるプロトコルであるがどの製薬企業が中心になって申請をするのか検討が必要。
- 海外での試験結果を申請資料として用いることについて、厳密には海外のプロトコルとの間に違いがある（シロリムスを用いていない、薬剤投与プロトコルが若干異なる等）。海外の資料を用いる場合には、プロトコルの違いは可能な限り小さい方が望ましい。また、海外での承認状況の提示が必要となる。対面助言へ進む場合には、海外でのこのプロトコルでの結論が出ていることが必要。
- 承認が得られていない多剤複合で承認を目指すケースは初めてであり、全ての承認を得るにはハードルが非常に高い。これら薬剤の組み合わせ妥当性を、多方面の情報を収集して説明する必要がある。そのためにも、海外での臨床試験結果は必要。
- 「膵移植」というカテゴリーの中の 1 つとして捉えることができれば、保険適用が認められていない薬剤のみ承認を目指せばよいことになり、ハードルは下がる。

- 先進医療 B で進めている現状では、出口は公知申請しかない。しかし、公知申請可能かどうかの判断はPMDAにはできない。公知申請が難しければ、先進医療はクローズして、GCP に準拠した治験を行う道がある。
- 症例数を 20 例としているが、各症例の移植回数がばらつく可能性があるため症例は多ければ多いほどよい。

○各施設登録状況について

- 京都大学から 2 症例登録前の CRF 受領、さらに 2 症例追加予定。
- 福島医大の 1 次症例登録済の 1 例、千葉東病院の移植実施例 1 例（75 日目の評価終了後）で登録中止予定。
- 新規予定：福島医大_なし、東北大学_2 例、千葉東病院_2 例（面談予約）、京都大学_2 名（登録待ち）、大阪大学_なし、福岡大学_2 例（登録待ち）
- 登録更新手続きは特に問題なし。

○ドナー情報の確認

- 前回の進捗会議以降、2 例提供あり。全国的にドナーが少なかったためドナー情報は少なく、脳死ドナーからの情報しか来ていない。
 - ・ 32 番_東北大学で脳死ドナーからの提供、膝島移植実施。
 - ・ 34 番_和歌山で脳死ドナーからの提供、大阪大学のシェアリング地域ではあるが京都大学がバックアップ。コーディネーションは川本先生と井山様が対応し、京都大学で摘出・分離。収量不足のため移植には至らず。
- 移植学会の将来計画委員会で、提供数を増やすためには院内の移植支援施設をしっかりとサポートし、You Tube 等で小学校や中学校に通うような若い人にもわかるような形で情報提供をするという提案がなされた。

○膝島分離実施報告

【東北大学】

移植日	2014 年 3 月 17 日
ドナー (脳死)	45 歳女性で B 型、BMI が 22.5、死因は低酸素脳症、最大 2 時間の心肺停止時間
摘出・分離	ICPU6 日間、膝摘出までの semi warm ischemia49 分、膝重量 109g、膝管保存の ductal injection なし。ECM の張りが無い印象で過消化を懸念。重量が大きいため分離温度を下げて実施。膝組織の消化率 84%、収量 56 万 IEQ、12 時間近くバックで培養後移植時は 49 万 IEQ。分離直後のペレット 2.7 cc で培養 12 時間後は 2.3 cc。グラム染色・エンドトキシンは全て陰性、冷阻血時間は 70 分。ADP/ATP: pure fraction_ 0.248 、un-pure fraction_0.128、呼吸活性_2.41、stimulation index_1.84

	(Index1.5 以上、呼吸活性 2 以上あれば十分に機能)。呼吸活性が確認できたため、移植を決定。
移植結果	翌日朝から移植開始、術中経過は非常に良好。1 週間後の c-peptide は食前値 0.66ng/ml、食後 2.10 ng/ml。2 週目くらいから上昇し 4 週間後には食前 1.41 ng/ml、食後 2.83 ng/ml。SUITO index は 2 週目以降 25 程度 (26 を超えるとインスリン離脱可能と言われる)。グルカゴン負荷試験も良好。最近の値では、30 に到達。血糖の変動を示す MAGE 値も移植後良好。必要インスリンは 4 単位。
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ● 他に肝臓と肺、角膜、心臓弁の提供予定。腎臓は、クレアチニン高値のため予定なし。灌流後に病理所見結果より肝臓の提供が急遽取りやめ、腹部臓器が膵島以外になくなってしまい、判断に難渋 ● 1 回目の移植としては期待以上の結果であり、年内にもう一度移植ができれば、ほぼ確実にインスリン離脱ができるのではないかと

【京都大学実施症例報告】

分離日	2014 年 5 月 28 日
ドナー (脳死)	60 歳男性、O 型。170 cm、114 kg、BMI は 39。BMI 高値のため膵臓移植を断念。5/25_外傷性 SAH で救急搬送、心停止なし。5/27_20 時 20 分に膵島提供承諾。2 時 15 分にミーティング、3 時 35 分に手術終了。ドナーの血液データ:HbA1c 5.2% ,HbC 抗原(-)、抗体(+)。膵重量 101g。
摘出・分離	二層法で保存し冷阻血時間は 400 分。収量は 26 万 7000IEQ、purity 36.5%、90%。
レシピエント 候補	体重が第 1 候補で 76Kg、第 2 候補 (初回移植済) 67Kg で、膵島 34 万 IEQ 以上ないため、移植基準満たさず。
コメント	<ul style="list-style-type: none"> ● 京大輸血部では 2012 年 7 月までは Hbs 抗原一、Hbc 抗体+で HBs 抗体が 2 つあれば輸血に使用、2012 年 8 月以降は抗体価を測定し Hbc 抗体が 1IU/mL 以上 10IU/mL 未満、かつ Hbs 抗体 200IU/mL 未満の場合は輸血には使用せず。 ● ドナー Hbs 抗体は 38.5IU/mL で事務局や組織移植ネットワークにも確認頂き最終的には施設の判断に委ねることになった。他の臓器は移植に使用するのに膵島だけ使用しないという理由は無いと診療科での判断と、移植の際には血液中に Hb ウイルスが無いという証拠はないことも含めて IC を取得し、術後のウイルスチェックも厳密に行うことで対応を決定。 ● プロトコルにはドナー規定の記載無く、組織移植学会にも規定は無い。臓器も組織も移植を行うが、骨髄移植については Hbc 抗体陽性の場合 Hbs 抗体価によって移植実施を判断。膵島移植に関しては現状施設判断となるが、世界中で膵島移植のドナーの感染症に関する判断は無い。

○膵島移植経過報告

【千葉東病院】

- 2013年11月移植実施症例：

現在術後6ヶ月でc-peptideは0.26ng/ml、グルカゴン負荷を行っても0.88ng/ml。HbA1cが少しずつ上昇しており血糖コントロールも少し難しくなってきた印象。血糖コントロールは術前よりもはるかに良いが、インスリン必要量はあまり変わらない。

- 2014年2月移植実施症例：

術後10日目頃より血糖が不安定になり拒絶を疑う。2～3日後からステロイドパルスを行ったが、翌日のc-peptideは0.03 ng/ml以下、その後も回復せず。GAD抗体は14日目頃より上昇し、膵島は消失したと考えられる。ご家庭の事情で今後の入院が難しいとのことで、75日目の検査終了後本試験から外れる。

○コーディネーションの問題点について

- 近隣施設で施設利用許可書が得られている場合、膵臓移植が全て下りた状況でも対応可。近隣施設でコーディネーターがいない場合、少なくとも施設利用許可書がとれており、ICと倫理委員会という流れであれば対応可。利用許可書が無い場合には、膵臓と膵島のダブル承諾の流れで動かないと無理。遠方施設の場合は、施設利用許可書の有無に関わらず、膵臓と膵島のダブル承諾で行わない限り対応できない。
- メディカルコンサルタントの見解が割れて膵島移植の可能性があると判断された場合、ダブル承諾の可能性ありということで大変ではあるが全症例対応する。旅費の問題も含めて議論が必要。
- 緊急倫理委員会の開催について、一人の患者さんからの提供にも関わらずなぜ一元化できないのかというクレームがあった。他の組織と共にICを取得できれば、スムーズに対応できる。東北大学病院では当日の緊急倫理委員会は必須であり、症例毎に全例行っている。これは脳死ドナーからの組織移植に関してきちんと同意がとれているかどうかを確認するための倫理委員会になっている。今後、同様に緊急倫理委員会を開催する施設が増えてくるのであれば、検討が必要。
- レシピエントがいない或いは摘出側の都合でICを取得した後に、移植できませんと言うことは絶対にできない。確実にレシピエントがいて移植ができる状況でなければICは取得できない。膵臓と膵島のダブル承諾であれば膵島でもICや緊急倫理委員会の手配などの準備をしてもよいことはJOTにも確認済。膵臓でのレシピエント候補選択が下位まで続く場合に、それを待っているのではなく膵島移植の準備も進めておけば、コーディネーター側としてはICをすぐに取得することができる。
- 施設利用許可書について、JOTとJSTTとの解釈が異なる。JSTTによれば、東日本では施設利用許可書についてあまり問題にならないということだったが、実際には膵島移植用の施設利用許可書をしっかりと取っておかなければ、安心してコーディネーター業務ができない。

⇒ 福岡大学では、主にドナーが発生する施設について、総当たりのような形で施設の倫理委員会を通して了承してもらっている。京都大学でも、ドナーがよく発生する施設に対して新たに中日本などで腓島に関する許可書をとっている。コーディネーターの方と相談し勉強会を開いてそれぞれの施設に出向いている。事前に出向いて説明をし、倫理委員会が必要な施設には倫理委員会にかけて頂くようにしている。症例毎の緊急倫理委員会は必要ない。可能性のある施設に対してはできる限り施設利用許可書を前もって頂いておくという作業を行うことが大事。

⇒ 施設利用許可書については、書式が西日本と東日本とで異なり代表者名が違うため、統一したものを検討している。これについては、組織移植ネットワークにデッドラインを決めてお願いする。

- 摘出に臨む際には、肝臓も移植を実施する予定であったが病理の結果により灌流後急遽摘出を中止する判断になった。臓器灌流の前に他の臓器が断念した場合には腓島移植のICを取得していても断念するが灌流後であれば腓島のための膵臓摘出は可能であることを明確化し明文化しておく必要がある。臓器灌流後であっても他の臓器・組織も含め全て断念された場合、臓器の提供は無いけれども角膜の提供のみある場合などについても検討しておく必要がある。

⇒厚労省より、腓島移植単独で脳死ドナーの方から摘出はできないと言われているため、腹部とは限定されていないが他の臓器移植が行われていなければ実施できない。灌流後であっても臓器移植が行われなかった場合には難しいと考えるが、摘出された臓器が現場で移植されなかった場合にどのような扱いになるのか明確にしておく必要がある。厚労省に確認し皆でコンセンサスを得るようにし、明記する。

○摘出時の臓器灌流に対する腓島のスタンスについて

- 腓島のための膵臓摘出は臓器が終了後ということになりますが、その順序が変わる場合には十分にコンセンサスをチームの中で得た上で行う。

○患者さんへの連絡のタイミングについて

- これまで MC がどのように判断し、腓島に情報がいつ入ってきたか、というデータについては今の所把握できていない。
- JOT と協議をして、情報の流れに関するデータを集積して一般化することも考える。お互い歩み寄れる部分を明確にし、その中で変更する。移植学会の理事会でも MC が判断をする症例を集積してうまくいくかどうかを検証する話が出ている。
- ダブル承諾については、JOT の本部は認めているけれども現場では反対している人が多い。そこを変更しなければ遠方で担当するコーディネーターがいなかった場合には対応できないことを予め伝えておく必要がある。
- 全く移植が成立しない可能性のある場合に、IC の取得は難しい。しかし、移植の可能