

第 55 回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答

先進医療技術名：腎摘出術による病変腎を用いた修復腎移植術

2017年7月14日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. ドナー用同意説明文書 (p. 4) において、腎摘出術について標準的な手順と修復腎移植のための手順の違いの説明に関する記載がありますが、ドナーが試験に参加することで負うリスクに関わる重要な内容です。血管の処理方法も含め、より詳細な説明を記載ください。

【回答】

ご指摘いただきました血管処理方法については、かつては、がんを播種させないように腎血管を剥離、切断（処理）してから腎の剥離をする方法が提唱されておりましたが、腎部分切除が小径腎腫瘍の治療法として推奨されるようになったことにより、到達法と手術手技の違いによるがんの播種リスクには差がないと現在では考えられています。腎部分切除は、がんが播種する原因と考えられていた腎の剥離をしながら腎血管を処理する方法をとり、また腫瘍に直接接触したり、圧迫したりもしますが、EAUの大規模なデータ（ランダム化比較試験 6 と非ランダム化試験 28 より）によると、がん特異的生存率は腎摘と同等であるとされています（MacLennan, 2012）¹⁾。このことから現在では血管処理方法についてはあまり問題とされておらず、腎摘の場合も腎の剥離をしながら腎血管を処理する方法で問題ないとされております。

本研究のドナーは、腫瘍が比較的小さい患者を対象としており、このような小径腎腫瘍の手術時の腎への到達方法としては術中及び術後の合併症（腸管、肝臓、脾臓、膵臓の損傷や腹膜の癒着による腸閉塞）を考慮し、後腹膜的到達法（背側から小さな創で腎臓に到達する）が一般的です。後腹膜的到達法では、背中側から切開し、まず後腹膜にある腎臓周囲に到達します。腎臓を被膜ごと剥離しながら血管を処理、切断し、腎臓を摘出という手順をとります。従って、がん治療における腎摘と本研究（修復腎移植のため）における腎摘とで手術方法が変わるということはありません。

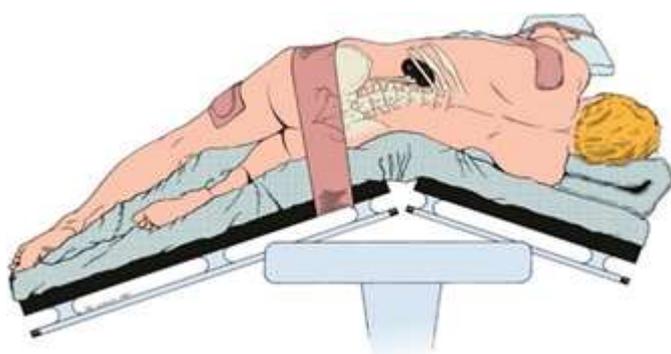
ドナー用同意説明文書には、血管処理方法について患者さまにより理解しやすい文章にし、本研究に参加することによって手順が変わることはな

いことを明記するため、P. 5[4. 3 腎摘の方法]につきまして以下の通り修正いたします。また、小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書 (P. 14「(3) 腎摘におけるがんの播種」) 及び研究計画書 (P. 49「6. 1. 1. 腎の摘出」) にある血管処理方法に関する記載も修正いたします。詳細は変更対比表を参照ください。

ドナー用同意説明文書 P. 5「4. 3 腎摘の方法」(下線部修正)

「・・・腎臓を安全に摘出するため、最適と考えられる術式にて実施いたします。

腎臓への到達法は、仰向けで上腹部を縦か横に切開する経腹的到達法と横向きに寝て背中側から腎臓の位置にある肋骨に沿って切開する後腹膜的到達法(図2)があります。腫瘍が大きい場合は、腎臓がよく見え、手術作業スペースが広くとれるよう腹膜を切開して、腎臓に到達しますが(経腹的到達法)、あなたの腎腫瘍は比較的小さいので、経腹的到達法の合併症である腹腔内臓器(腸管、肝臓、膵臓、脾臓など)の損傷のリスクを避けるため、背中側から小さな創で腹膜を開けずに腎臓に到達する後腹膜的到達法にて手術を行います。



右腎と左腎では多少異なるが、横向きの体位(側臥位)で腎臓に到達する

図2：後腹膜的到達法

腎臓へ到達し、腎臓の剥離(腎臓とそれを包む被膜を周りの組織からはがす)と血管を剥離(処理)、切断し、尿管を切断することにより腎臓の摘出をします。

後腹膜的到達法では、背中側から切開し、まず腎臓が確認できますので、腎臓を被膜ごと剥離しながら血管を処理して切断します。この方法では、血管の処理が容易に可能で、剥離中の大出血を避けることができ、安全に腎臓の摘出ができますが、腎臓を剥離する前に血管の処理をしないので腫瘍の播種(他組織へがん細胞が転移すること)の可能性があるとされていました。ですが、同様の手順で実施する腎部分切除では、腫瘍に直接触ったり、切り込んだりしますが、その長期成績によると、周囲に再発した

り転移したりすることは比較的少ないとされており。また、小径腎腫瘍の腎摘の場合、腎臓を覆う被膜ごと剥離するので直接腫瘍に触らずに腎臓を摘出できます。あなたの場合は腫瘍が比較的小さい小径腎腫瘍になりますので、当院においてはこちらの方法で行います。研究に参加いただける場合にも腎臓への到達方法及び血管処理の順について変更はありません。」

また、参考となる文献を以下にお示しします。

(参考文献)

1) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungcal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J; UCAN Systematic Review Reference Group; EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol. 2012 May;61(5):972-93.

MacLennanらの論文によると、腎部分切除と腎摘とでは、がん特異的生存率は同等であるとされている。

2. 小径腎腫瘍の治療法手術療法について説明文書 (p. 12) 内に、「5. その他の治療方法」として①腫瘍切除後自家腎移植術の説明があります。一方で、ドナー用同意説明文書 (p. 2) においては「3. この研究の目的および意義」内に自家移植の説明がありますが、こちらは概要の説明に留まっております。本内容はドナーとして試験参加を決める患者さんへ説明すべき治療の選択肢に関わる内容です。ドナー用同意説明文書においても図などを用い、詳細な説明をご記載ください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、ドナー用同意説明文書の P. 11 「7. 他の治療方法について」の詳細として同じくドナー用同意説明文書の P. 18 に「小径腎腫瘍の治療方法、手術療法について」という新たな項目を設け、自家腎移植術の説明も含めた小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書の内容をまとめたものを追加させていただきます。変更内容は変更対比表を参照ください。

3. 先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答 10、第 2 項「試験実施計画書 p68 にある徳洲会の各病院の倫理審査委員会の委員一覧と、直近半年の審査実績と議事抄録を提出いただきたい。」について対応され提出いただい

た「第 132 回徳洲会グループ共同倫理審査委員会会議記録の概要」にある倫理審査委員の名簿内に試験実施計画書 Ver2.3 (p.66) にある統計解析担当者の名前が見受けられます。倫理審査委員が審査対象の研究計画と COI が有る場合の対応についてご説明ください。また、本研究実施計画書や説明文書の審査にかかる議事録もあわせてご提出ください。

【回答】

倫理審査委員が審査対象の研究計画と COI が有る場合の対応につきましては、通常は、「徳洲会グループ医学系研究利益相反マネジメント規定」に従い、倫理審査委員は、開催ごとに全審議事項に対する自身の利益相反の有無を確認し、倫理審査委員自己申告書に記載、提出します。利益相反を有する倫理審査委員は、関与する研究について情報を提供することは許されますが、当該研究に関する事項の審議及び採決へは参加できないことになっております。

ご指摘いただきました第 132 回徳洲会グループ共同倫理審査委員会におきましては、当該委員の申告が漏れておりました。そのため、第 132 回徳洲会グループ共同倫理審査委員会で審査いたしました継続審査は、第 134 回徳洲会グループ共同倫理審査委員会にて当該委員を審議、採決不参加とした上で再度審査をいたしました。なお、当該委員につきましては、2017 年 5 月末に徳洲会グループ共同倫理審査委員会の委員を退任されております。

本研究の初回審査から再審査をした第 134 回までの議事録、「徳洲会グループ医学系研究利益相反マネジメント規定」及び「徳洲会グループ共同倫理審査委員会委員指名書兼名簿（2017 年 6 月 1 日付）」を提出いたします。

4. <2017 年 3 月 16 日付回答 照会事項 1 について>

主要評価項目の「レシピエントの移植後の腎生着率」を得るためには、①担当医が判断を下すための基準（各患者毎の腎生着の定義）、②その判断結果が症例報告書にどのように記録されるか、③回収した症例報告書等の情報をそのまま採用して解析を行うのか、第三者委員会等でイベント判定を行いその結果に基づき解析を行うのか、④第三者委員会等でイベント判定を行うのであればその手順、⑤解析対象となる患者がどのように選択されるのか、⑥解析を行う際のエンドポイントの定義（集団としての集計を行う際の腎生着率の定義）、⑦どのような解析手法を用いるか、等を具体的に定める必要がある。しかし現在の研究計画書ではこういった具体的プロセスが規定されておらず（一部なされていても不十分であり）、前向き研究の計画として不適切である。

前回照会で「判断を誰がいつ行うかが定められていない」旨の指摘を行ったが、回答ではこれについて説明がなされていない。上述の指摘も参考に、前回照会事項1について、改めて回答されたい。

【回答】

ご質問、ご指摘いただきました事項につきまして以下の通りご回答申し上げます。

- ①腎生着の定義につきまして、ご指摘を踏まえ、研究計画書のP.43「5.6.3.有効性評価」を以下の通り修正いたします。（下線部修正）

「1）腎生着状況の確認

腎生着は、腎機能が発現し、透析から離脱している状態を云い、「（3）腎機能の廃絶」又は「（4）腎機能廃絶関連の原因による死亡」に該当する症例を除くものとする。

修復腎移植後のレシピエントの腎機能について以下の（1）～（4）について確認する。

（1）腎機能の確認

レシピエントの腎機能は、移植後の本研究の規定来院時における身体所見、血液検査（血清クレアチニン値、eGFR）、尿量または尿回数等により判断する。なお、規定外来院において腎機能の低下とみられる症状がある場合においても、同様の検査を行い、腎機能を確認する。

（2）腎機能の低下

「（1）腎機能の確認」によりレシピエントの腎機能が低下し、透析再導入の検討が必要であると判断した場合は、以下の透析導入適応の基準（厚生省科学研究 1991 年）をもとにレシピエントの全身状態及び合併症などにより、透析導入の時期を決定する。なお、透析導入適応の基準の合計点数が 60 点未満の場合でも、レシピエントの全身状態等から透析導入の必要があると判断した場合は、透析を導入する。

【透析導入適応の基準（厚生省科学研究 1991 年）】

① 臨床症状

| | |
|--|--------------------------------|
| | <u>体液貯留（全身浮腫、高度の低蛋白血症、肺水腫）</u> |
| | <u>体液異常（管理不能の電解質・酸塩基平衡異常）</u> |

| | |
|--|-------------------------------|
| | <u>消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢など）</u> |
| | <u>循環器症状（重篤な高血圧、心不全、心包炎）</u> |
| | <u>神経症状（中枢・末梢神経障害、精神障害）</u> |
| | <u>血液異常（高度の貧血症状、出血傾向）</u> |
| | <u>視力障害（尿毒症性網膜症、糖尿病網膜症）</u> |

このうち3つ以上の症状（高度） = 30点、2つの症状（中等度） = 20点、1つの症状（軽度） = 10点

② 腎機能 ※本研究では血清クレアチニン値の結果を優先する。

| <u>血清クレアチニン (mg/dl)</u> | <u>クレアチンクリアランス (ml/分)</u> | <u>点数</u> |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------|
| <u>8以上</u> | <u>10未満</u> | <u>30</u> |
| <u>5~8未満</u> | <u>10~20未満</u> | <u>20</u> |
| <u>3~5未満</u> | <u>20~30未満</u> | <u>10</u> |

③ 日常生活障害度

| <u>日常生活の障害</u> | <u>点数</u> |
|------------------------------|------------|
| <u>尿毒症症状のため起床できない（高度）</u> | <u>30点</u> |
| <u>日常生活が著しく制限される（中等度）</u> | <u>20点</u> |
| <u>通勤、通学あるいは家庭内労働が困難（軽度）</u> | <u>10点</u> |

上記①~③の合計点数が60点以上の場合は、透析導入が必要な状態

注：年少者（10歳未満）、高齢者（65歳以上）、全身性血管合併症がある場合は10点を加算

(3) 腎機能の廃絶

以下の事項に該当するレシピエントは、腎機能の廃絶とする。イベント発生症例として症例報告書及び「イベント発生報告書（様式8）」に記載する。腎機能廃絶となった場合においても、研究中止をせず、経過観察する。

①腎機能の発現がない

腎移植後、「(1)腎機能の確認」において腎機能が安定せず、透析から離脱できない状態が3ヶ月続いている症例。

②移植腎の摘出

腎移植後、急性拒絶反応等により、移植した修復腎を摘出した症例。

③腎機能の不可逆的な廃絶

「(2) 腎機能の低下」により透析再導入に至り、透析から離脱できない状態が3ヶ月以上続いている症例。

(4) 腎機能廃絶関連の原因による死亡

「(3) 腎機能の廃絶」の基準で腎機能廃絶に至っていない症例で腎機能低下を原因とする死亡を腎機能廃絶関連の原因による死亡とする。

なお、レシピエントの全死亡（腎機能廃絶関連の原因による死亡及びそれ以外の原因による死亡）をイベントとするが、腎機能廃絶関連の原因による死亡であるか否かを症例報告書及び「イベント発生報告書（様式8）」に記載する。」

②①の判断結果がどのように症例報告書に記載されるかにつきましては、症例報告書に判断結果を記載する項目等がございませんでしたので以下の内容を症例報告書に追加いたします。

- ・「腎機能の確認」の項目を追加
「術後から退院までの観察・検査項目」及び「退院から術後5年後までの観察・検査項目」のシートに研究担当医師が腎機能を確認した結果を記載するようにいたしました。
- ・「透析導入適応の基準」のシートを追加
透析再導入を検討した場合は、「透析導入適応の基準」のシートに確認結果を記載できるようにいたしました。
- ・「有効性評価項目（イベント発生に関する評価）」のシートを追加
腎機能の廃絶等のイベント発生に関する状況を記載できるようにいたしました。

③「回収した症例報告書等の情報をそのまま採用して解析を行うのか、第三者委員会等でイベント判定を行いその結果に基づき解析を行うのか、」につきましては、イベント及びがんの発生につきましては、修復腎移植検討委員会にてイベントまたはがんの発生と認められたものを解析対象といたします。研究計画書にはこの部分が明記されておりませんでしたので研究計画書 P. 57「10. 2. 1 主要評価項目の解析」及び P. 58「10. 2. 2.

副次的評価項目の解析」に以下の定義を追加いたします。また、統計解析計画書のP. 31「7. 3. 1. 主要評価項目の解析」及びP. 32「7. 3. 2. 副次的評価項目の解析」にも同様に追加いたします。詳細は変更対比表をご参照ください。

P. 57 「10. 2. 1 主要評価項目の解析」

「主要評価項目のイベント定義：「5. 6. 3. 有効性評価」で研究担当医師が腎機能の廃絶と判断した症例及び腎機能廃絶関連の原因により死亡した症例の発生をイベントと定義し、これらのイベントのうち、修復腎移植検討委員会が判定したイベントのみを主要評価項目として使用する。」

P. 58 「10. 2. 2. 副次的評価項目の解析」

「がんの罹患率：ドナーについては「4. 4. 3. 有効性評価」、レシピエントについては「5. 6. 3. 有効性評価」で研究担当医師ががんを診断し、修復腎移植検討委員会において判定されたものをがんの発生として副次的評価項目で使用する。」

- ④ご指摘を踏まえ、研究計画書P. 74「29. 修復腎移植検討委員会」に以下の手順を追加いたします。

「腎摘・移植の前にドナーの腎摘の妥当性の審査及びレシピエントの優先順位を決定する。また、適宜、ドナー及びレシピエントのがん又はイベント発生について判定し、必要に応じて術後のドナー及びレシピエントの症例検討会を実施する。

．．．

29. 3. がんの発生及びイベント判定委員会

修復腎移植検討委員会の委員長は、研究期間中にドナー及びレシピエントのがん又はイベントの発生に関する情報を確認し、適宜、判定委員会を実施する。判定に関する定義は、「4. 4. 3. 有効性評価」、「5. 6. 3. 有効性評価」、「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」及び「10. 2. 2. 副次的評価項目の解析」に記載する。修復腎移植検討委員会が判定したがん及びイベントのみを有効性及び安全性の最終解析の対象とする。

判定委員会の実施にあたり、症例報告書等からがん及びイベントとして報告された以下の情報を確認し、症例報告書等の情報から評価する。評価にあたり追加情報が必要であれば、腎摘施設又は移植施設に情報の提供を求めることができる。

【ドナー】

- ・ がんの発生
- ・ 生存状況

【レシピエント】

- ・ 腎機能の廃絶
 - ・ がんの発生
 - ・ 生存状況
 - ・ 全死亡（腎機能廃絶関連の原因による死亡と腎機能廃絶関連以外の原因による死亡から成る）
- レシピエントの全死亡については、腎機能廃絶関連の原因による死亡と腎機能廃絶関連以外の原因による死亡を判定する。」

- ⑤ 「解析対象となる患者がどのように選択されるのか」につきましては、ご指摘の通り明記されておりませんでしたので、研究計画書 P. 57 からの「10. 1. 解析対象集団」、「10. 2. 有効性の解析」、「10. 3. 安全性の解析」の解析対象について記載させていただきます。また、統計解析計画書 P. 29 からの「5. 8. 解析対象集団」、「7. 3. 有効性の解析」、「8. 安全性の解析」につきましても同様に修正させていただきます。修正個所が多いので詳細は変更対比表をご参照ください。
- ⑥ 解析を行う際のエンドポイントの定義につきましては、ご指摘の通り明記されておりませんでしたので、研究計画書 P. 57 からの「10. 1. 解析対象集団」、「10. 2. 有効性の解析」、「10. 3. 安全性の解析」に定義について記載させていただきます。また、腎の生着（腎機能が廃絶していない）やがんの発生の有無を研究担当医師が評価することについても具体的に記載がされておりませんでしたので研究計画書 P. 26 「4. 4. 3. 有効性評価」、P. 27 「4. 4. 4. 安全性評価」、P. 43 「5. 6. 3. 有効性評価」及び P. 46 「5. 6. 4. 安全性評価」を修正させていただきます。さらに統計解析計画書 P. 16 「4. 6. 1. 2. 有効性評価」、P. 17 「4. 6. 1. 3. 安全性評価」、P. 22 「4. 6. 2. 2. 有効性評価」、P. 25 「4. 6. 2. 3. 安全性評価」、P. 29 からの「5. 8. 解析対象集団」、「7. 3. 有効性の解析」、「8. 安全性の解析」につきましても同様に修正させていただきます。修正個所が多いので詳細は変更対比表をご参照ください。

- ⑦どのような解析手法を用いるかにつきましては、ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 57 からの「10. 1. 解析対象集団」、「10. 2. 有効性の解析」、「10. 3. 安全性の解析」の解析方法について記載させていただきます。また、統計解析計画書 P. 29 からの「5. 8. 解析対象集団」、「7. 3. 有効性の解析」、「8. 安全性の解析」につきましても同様に修正させていただきます。修正箇所が多いので詳細は変更対比表をご参照ください。

5. <2017年3月16日付回答 照会事項2、3について>

カプラン・マイヤー法を採用することについては問題無いが、研究計画書に打ちきりイベントの定義を明示すること。具体的には、データ解析時点で生着生存の方はその時点で打ち切りと扱うことを想定しておられるのだと推察するが、移植腎転帰不明例、死亡例（腎移植生着状況と関連しない死因）、死亡例（腎移植生着頂上と関連する死因）、追跡不能例等について各々どのように扱うのかを「腎機能廃絶以外の原因」等の非明示的な書き方ではなく、明示的に記すこと。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 57 「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」にイベント及び打ち切りの定義につきまして以下の通り明記させていただきます。また、統計解析計画書の P. 31 「7. 3. 1. 主要評価項目の解析」も同様に修正させていただきます。

「主要評価項目のイベント定義：「5. 6. 3. 有効性評価」で研究担当医師が腎機能の廃絶と判断した症例及び腎機能廃絶関連の原因により死亡した症例の発生をイベントと定義し、これらのイベントのうち、修復腎移植検討委員会が判定したイベントのみを主要評価項目として使用する。

打ち切り定義：腎機能廃絶以外の原因で「4. 6. 3. 腎摘後の中止基準」1)～6)のいずれかに該当する症例又は腎機能廃絶関連以外の原因による死亡を打ち切り症例と定義する。」

6. <2017年3月16日付回答 照会事項2、3について>

新旧対照表で示されている追記される事項の中に、今回の研究で生じうる脱落についての見積もりが以下のようになされている。

「脱落(打ち切り)率については、日本移植学会編 移植ファクトブック 2014の「Ⅲ. 腎臓 8. 腎移植成績(レシピエント追跡調査)」から2014年4月25日時点で

- ・生存生着：13814例
- ・移植腎廃絶：4567例
- ・移植腎転帰不明：2581例
- ・死亡(腎移植生着状況と関連しない死因による)：3927例
- ・追跡不能：2061例

と、分けられているデータを参照した。

第一種の過誤の抑制および検出力の保持による検定精度の確保が目的であることを考慮して、評価時点で残っている症例の割合である $(1 - ((2581 + 2061 + 3927) / 26950)) \times 100 = 68.2\%$ という情報を根拠にして、32%を採用した。」

このような状況で、死亡を打ちきりと扱うことは、死亡と腎生着状況との因果関係判定の如何によっては、本医療技術の治療成績を過大評価してしまうという意味で問題である。副次評価項目に、移植腎廃絶と全ての原因による死亡をともにイベントに含めた解析(腎生着状態を維持した生存期間を算出する解析)を加えること。また、死亡を競合リスクとして扱った解析を副次的に行うよう計画することが可能か、検討すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、有効性に関する参考情報のための追加解析として、移植直後から1年後までの期間における移植腎廃絶と全死亡をともにイベントに含めた(腎生着状態を維持した生存時間に関する) Kaplan-Meier 曲線とその信頼区間(曲線)を求め、また、安全性に関する参考情報のための追加解析として、移植直後から1年後までの期間における全有害事象をイベントとした Kaplan-Meier 生存曲線とその信頼区間(曲線)を求めることを研究計画書 P. 57「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」及び P. 60「10. 3 安全性の解析」に追加いたしました。また、統計解析計画書 P. 31「7. 3. 1. 主要評価項目の解析」及び P. 42「8. 安全性の解析」にも同様に追加いたします。

P. 57「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」(下線部追加)

「2) 解析方法：・・・

なお、参考情報として、移植直後から1年後までの期間における腎生着率の Kaplan-Meier 曲線とその信頼区間(曲線)を求める。また、移植腎廃絶と全死亡をともにイベントに含めた(腎生着状態を維持した生存時間に関する) Kaplan-Meier 曲線とその信頼区間(曲線)を求める。」

P. 60 「10.3 安全性の解析」（下線部追加）

「・・・

なお、参考情報として、移植直後から 1 年後までの期間における全有害事象をイベントとした Kaplan・マイヤー生存曲線とその信頼区間（曲線）を求める。」

7. <2017 年 3 月 16 日付回答 照会事項 2、3 について>

新旧対照表で示されている追記される事項の中に、今回の研究で生じうる脱落についての見積もりがなされている（他の照会事項で引用したため、ここでは引用を省略する）。すなわち、当初想定されていた研究計画書に基づき 1 年以上の追跡がなされていた患者に絞って生着率を算出すると、治療を受けた患者の 1/3 が解析から除外される可能性があるということになる。念のために確認するが、これまでに報告されている修復腎移植術の成績は、治療を受けた患者全例を対象集団に含めた解析ではなく、腎生着率の評価時点（例えば 1 年）で、移植転帰不明例、死亡例、追跡不能例等を分母から除外した解析であるのか？ 本申請に当たって、研究計画書、申請書等に記載されている先行研究の成績引用部分の全てについて、これらの条件を満たす患者が解析から除外されていたのか（すなわち、当初の研究計画書の規定と同様の解析が行われていたのか）、解析に含められていたのか、事実関係を明らかにされたい。

【回答】

先行研究の腎生着率につきましては、修復腎移植術を実施した 12 例中におきまして、移植後 1 年の時点で腎機能廃絶は 1 例おりましたが、移植転帰不明例、追跡不能例等は発生しておりませんので 11/12 で生着率 91.6% としております。移植転帰不明例、追跡不能例等が発生した場合は、分母から除外して解析することになります。

8. <2017 年 3 月 16 日付回答 照会事項 4 について>

がんの発生の有無は副次的評価項目に含まれている。そのため症例報告書上に、がんの発生の有無を記録する欄を明示的に設けること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、ドナー及びレシピエントの症例報告書に以下の内容を追

加いたします。

- ・「有効性評価項目（がん発生に関する評価）」のシートを追加
がんの発生の有無、がんの型及び病理検査の実施・未実施等を記載できるようにいたしました。また、SAE 報告書も添付する形にしております。

9. <2017年3月16日付回答 照会事項5について>

回答では、腎機能の廃絶の有無がどのような手続きで判定されたのかが不明確である。<2017年3月16日付回答 照会事項1について>の内容も参考にしつつ、腎機能の廃絶、がん発生の有無にわけ、それぞれについて具体的な内容を再度回答すること。

【回答】

先行研究における腎機能の廃絶及びがんの発生の有無につきまして以下に記載いたします。

【腎機能の廃絶】

先行研究において腎機能廃絶は、まず、担当医師が腎機能を発現しない患者及び透析再導入に至った患者の症状や臨床検査値によって腎機能の廃絶の有無を判断します。腎機能廃絶となった場合、その情報は、任意書式で研究総括責任者及び修復腎移植検討委員会へ提出され、担当医師の判断に問題がないか判定されます。また、徳洲会グループ共同倫理審査委員会へは SAE や研究の実施状況として報告され、研究の継続の適否について審査されます。

【がんの発生の有無】

先行研究においてがんの発生の有無は、まず、胸腹部 CT 等の画像診断から放射線科医により診断され、病理診断を経て最終的に担当医師ががんの発生の有無を判断いたします。

がんが確認された場合、ドナーにおいては、腎摘対象となったがんの再発であるのか、レシピエントにおいては、ドナー由来のがんであるのかを組織病理検査にて確認し、担当医師が因果関係の判定をします。病理検査が実施できなかった場合は、因果関係不明として取り扱います。これらの情報は、任意書式で研究総括責任者及び修復腎移植検討委員会へ提出され、診断結果に問題がないか判定されます。また、徳洲会グループ共同倫理審査委員会へは SAE や研究の実施状況として報告され、研究の継続の適否に

ついて審査されます。

10. <2017年3月16日付回答 照会事項7について>

「生着率70%」の意味を確認したい。<2017年3月16日付回答 照会事項2、3>に関する新旧対照表の記載を踏まえると（他の照会事項で引用したため、ここでは引用を省略する）、研究計画書の元々の定義では、生着率の計算から治療を受けた患者の1/3が除外される可能性があるということになる。つまり、生着率70%という成績が得られたとしても、治療を受けた患者のうち死亡しなかった方・追跡出来た方に絞った2/3の集団での成績であり、表現を変えると、治療を受けた方で1年後に生着が確認出来る方は $70\% \times 2/3$ の約50%弱に留まるということになる。そのような理解で正しいか？もしそうであるならば、説明・同意文書等の記載も含め、補足説明を加えるなどする必要がある。

次に、外部対照としての「生着率70%」の意味について問う。この70%は今回の研究での生着率の定義と同様に死亡例等を除外した数字であるのか否かを明らかにされたい。その定義によっては、本医療技術の評価に過度に不利になる設定になっている可能性もあることから、改めて確認する。

【回答】

「・・・治療を受けた方で1年後に生着が確認出来る方は $70\% \times 2/3$ の約50%弱に留まるということになる。そのような理解で正しいか？」につきましては、そのご理解の通りで問題ございませんが、次の回答で脱落（打ち切り）率を20%に変更いたしましたので、治療を受けた患者の1/5が除外される可能性があり、 $70\% \times 4/5$ の約56%の確率となります。

また、「もし、そうであれば説明・同意文書等の記載も含め、補足説明を追加」とのご指摘につきましては、「生着率70%」は、非劣性比較試験において対照群である生体腎移植の場合の生着率から20%低い水準を帰無仮説として設定したために導かれる（かなり低めに見積もった）仮想的な生着率です。記載の必要性はないものと判断されます。

続きまして「外部対照としての「生着率70%」の意味」につきましては、死亡例等を除外した数字です。移植ファクトブック2014からの情報で「死亡例（腎移植生着状況と関連しない死因による）：3927例」を打ち切り例として取り扱うと記載しておりましたが、再度ファクトブックを確認し検討したところ、「腎移植生着状況と関連する死因」も死亡例3927例の中に含まれておりました。この死亡例のうち腎機能生着状況と関連しない死因を特定することは困難であり、脱落（打ち切り）率に関する外部対照のデータがございませんが、本研究計画では全死亡のうち腎移植生着状況と関連する死因に

よる死亡が2/3、その他の死因による死亡が1/3として見積もりを行い、その結果、脱落率を20%としました。

統計解析計画書 P. 8 「3) 目標症例数の算定結果」を以下の通り修正いたします。

「・・・脱落(打ち切り)率については、日本移植学会編 移植ファクトブック 2014 の「Ⅲ. 腎臓 8. 腎移植成績 (レシピエント追跡調査)」から 2014 年 4 月 25 日時点で

- ・生存生着：13814 例
- ・移植腎廃絶：4567 例
- ・移植腎転帰不明：2581 例
- ・死亡：3927 例
- ・追跡不能：2061 例

と、分けられているデータを参照した。これらのデータのうち死亡については、腎機能生着状況と関連しない死因を特定することは困難であるため、本研究計画では全死亡のうち腎移植生着状況と関連する死因による死亡が2/3 (2618 例)、その他の死因による死亡が1/3 (1309 例) として見積もりを行った。

第一種の過誤の抑制および検出力の保持による検定精度の確保が目的であることを考慮して、評価時点で残っている症例の割合である $(1 - (2581 + 2061 + 1309) / 26950) \times 100 = 78.0\%$ という情報を根拠にして、20%を採用した。」

11. <2017年3月16日付回答 照会事項9について>

米国や欧州の腎移植のガイドラインで認められていることは、早期無効中止を検討しなくて良い理由にはならない。あくまで、本医療技術の有効性・安全性を確認するための研究として今回の先進医療 B の申請がなされているのであって、未だ確立した治療との判断はできない（他の先進医療でも同様である）。試験途中で、そのまま患者登録継続しても主要評価項目の生着率について有効性の検証が出来ない状況となることはあり、そのような場合には新規の患者登録を中止するよう条件を設定しておくほうが良い。

【回答】

ご指摘を踏まえ、早期無効中止につきまして再度検討し、研究計画書 P. 60 「10.5. 中間解析」及び統計解析計画書 P. 34 「7.3.4. 中間解析」に早期無効中止を想定した中間解析（20 症例での中間解析）について追加いたしました。詳細は変更対比表をご参照ください。

1 2. <2017年3月16日付回答 照会事項12について>

移植腎生着率、ドナーのがん発生の有無と生存率、の3項目全てが一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った場合と比較して非劣性であるという条件を満たした場合にのみ、本医療技術が有用であると結論づけるという方針を取られるとの趣旨は理解した。

しかし「がん発生の有無」は定義が曖昧であるため、外部対照との比較が出来ない。また「生存率」については時期を明示する必要がある。これらの定義・判定条件を具体化すること。

なお、3つのエンドポイント全てで非劣性の証明が必要となるのであれば、検出力は低下する（つまり、本医療技術の有効性を示す上で不利になる）。念のためにコメントしておく。

なお、当初記載されていたレシピエント側の条件は外すことにされたという理解で正しいか。この点について、除外した理由、及び、最終的に上記3つを選択した理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「がん発生の有無」及び「生存率」の定義・判定条件として、まず、研究担当医師が、ドナー及びレシピエントのがんの発生の有無と生存を確認する旨の記載を研究計画書 P. 26「4. 4. 3. 有効性評価」及び P. 43「5. 6. 3. 有効性評価」に入れ、「腎がんの再発率（ドナー）」、「腎がんの転移/播種率（レシピエント）」及び「生存率」の定義、時期を研究計画書 P. 58「10. 2. 2. 副次的評価項目の解析」に明記いたします。また、統計解析計画書 P. 16「4. 6. 1. 2. 有効性評価」、P. 22「4. 6. 2. 2. 有効性評価」及び P. 32「7. 3. 2. 副次的評価項目の解析」も同様に修正いたします。詳細は変更対比表をご参照ください。

また、「当初記載されていたレシピエント側の条件は外すことにされたという理解で正しいか。」につきましては、レシピエント側の条件を外したというよりは、ドナーの安全性について条件に追加した形になります。当初は、主要評価項目のレシピエントの移植後の腎生着率が生体腎移植と比較して非劣性となることを条件としておりましたが、第67回先進医療専門家会議及び第46回先進医療技術審査部会でのドナーの安全性についても確認すべきとのご指摘からドナーの腎がんの再発率と生存率も有用性の条件に加えることにいたしました。

1 3. <2017年3月16日付回答 照会事項13について>

「一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った場合との比較を Log-rank 検定型

のカイ二乗検定により行う」旨の記載がなされているが、この解析を行うためには「一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の個別データ」が必要となる。当該データは本研究では取得されない。この解析を行うのであれば、「一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の個別データ」をどのように取得するのか、研究計画書に具体的に記すとともに、当該解析部分実施の妥当性についても研究倫理審査委員会の判断を仰ぐ必要があるものとする。

【回答】

ご指摘いただきました「一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の個別データ」につきまして検討いたしました。現時点では、厚生労働省大臣官房統計情報部および国立がんセンター等から該当するデータは公表されていないため、「一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の個別データ」の代わりに、MacLennan らの review 論文¹⁾及び Stewart らの論文²⁾のデータを用い、比較を行うことにいたします。MacLennan らの review 論文は限局性腎腫瘍（小径腎腫瘍）の手術成績に関する 56 の論文に基づいた systematic review で、その中に開放性腎摘での 5 年生存率データが 3 件（88.7%[63/71 例]、80%[34/42 例]、88.8%[50/56 例]）ありましたので、当該 3 件のデータの加重平均値（87.0%[147/169 例]）を用います。また 5 年再発率については Stewart らの論文で腎摘を行った pT1 患者のデータ（8.4%[$n=1, 255$ 例]）を用います。これらは個別データではないため、解析方法が異なることから、研究計画書 P. 58「10. 2. 2. 副次的評価項目の解析」及び統計解析計画書 P. 32「7. 3. 2. 副次的評価項目の解析」の該当箇所を以下の通り修正いたします。

また、「当該解析部分実施の妥当性についても研究倫理審査委員会の判断を仰ぐ必要がある」とのご指摘につきましては、貴審査部会で承認されましたら、当該解析部分実施の妥当性を含め研究倫理審査委員会で審査を受けます。

「解析方法：

ドナーの術後 5 年までの腎がんの再発率と術後 5 年までの生存率及びレシピエントの術後 5 年までの腎がんの転移/播種率と術後 5 年までの生存率について、限局性腎腫瘍の腎摘での 5 年再発率及び 5 年生存率の文献データ（5 年再発率：8.4%[$n=1, 255$ 例]²⁾、5 年生存率：87.0%[147/169 例]¹⁾）との比較を Log-rank 検定型のカイ二乗検定により行う。

[5 年生存率の比較に関する Log-rank 検定型のカイ二乗検定]

限局性腎腫瘍の腎摘群（比較対照群）での術後 5 年間までの（全）死亡の

生存率関数は、性別や年齢の影響がなくハザードが一定であることを前提とすると、 $S_5(t) = 0.87^{t/5}$, ($0 \leq t \leq 5$) と表現できる。ドナー群やレシピエント群での症例 j の追跡期間の長さを t_j (年) とするとき、この群における死亡危険度が比較対照群と「差が無い」という帰無仮説の下での術後 5 年間の期間内の期待死亡数は

$$\Omega_5 = \sum_{j:t_j < 5} \{1 - S_5(t_j)\} = \sum_{j:t_j < 5} (1 - 0.87^{t_j/5}) \quad (1)$$

で表される。いま、ドナー群やレシピエント群での術後 5 年間での死亡数を D とすると、(1) に基づく検定統計量

$$\frac{(D - \Omega_5)^2}{\Omega_5} \sim \chi_1^2$$

を用いて、自由度 1 とした場合のカイ二乗検定により上記の帰無仮説を評価する。

[5 年再発率の比較に関する Log-rank 検定型のカイ二乗検定]

限局性腎腫瘍の腎摘群（比較対照群）での術後 5 年間までの腎がん非再発生存率関数は、性別や年齢の影響がなくハザードが一定であるとすると、

$\Lambda_5(t) = (1 - 0.084)^{t/5}$, ($0 \leq t \leq 5$) と表現でき、腎がん再発のハザードは

$$-\frac{\partial}{\partial t} \log(\Lambda_5(t)) = \frac{\log(1 - 0.084)}{5} = 0.175, \quad (0 \leq t \leq 5)$$

となる。よって、ドナー群やレシピエント群での再発危険度が比較対照群と「差が無い」という帰無仮説の下での術後 5 年間での期待再発数は

$$\psi_5 = 0.175 \times \sum_{j:t_j < 5} S_0(t_j), \quad (2)$$

で表される。いま、レシピエント群での術後 5 年間での再発数を R とすると、(2) に基づく検定統計量

$$\frac{(R - \psi_5)^2}{\psi_5} \sim \chi_1^2$$

を用いて、自由度 1 とした場合のカイ二乗検定により上記の帰無仮説を評価することができる。」

また、参考となる文献を以下にお示しします。

(参考文献)

- 1) MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC et.al. Systematic Review of

Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localized Renal Cancer. Eur Urol 2012; 61: 972-993.

- 2) Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP et. al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association Renal Cell Carcinoma Surveillance Guidelines. J Clin Oncol 2014; 32: 4059-4065

14. <2017年3月16日付回答 照会事項14について>

モニタリング手順書は、モニタリング担当者と各医療機関との関係を記した文書に留まっており、本研究の中央支援機構ともいふべき「移植事務室」「同室データマネージャー」との間の関係が明確になっていない（おそらく、単施設での研究実施体制を前提に、複数の組織が関与する研究実施体制を規定するために生じている齟齬と推察する）。この関係について指摘したにもかかわらず回答がなされていないため、再度回答すること。

なお、研究総括責任者への報告がなされることは良いが、現在の枠組みの下で各医療機関の「研究責任者に代わり研究総括責任者へ報告する」としてしまうと、各医療機関側で問題が生じるのではないか。この点も含め、改訂を検討すること。

【回答】

ご指摘いただきました「移植事務室」、「同室データマネージャー」と「モニタリング」との間の関係につきましては、モニタリングは、データマネジメント業務とは独立して移植事務室へ提出される前の症例報告書の確認（中央モニタリング）をいたします。移植事務室は、回収した症例報告書の収集、集計データを確認し、疑義事項が発生した場合は、研究責任者へ連絡、確認いたします。

上記内容が明確になっておりませんでしたので、移植事務室データマネージャーの業務について研究計画書 P. 76「30. 1. 研究期間中の主な業務」、モニタリングの業務について研究計画書 P. 76「31. モニタリング・監査」を以下の通り修正いたします。（下線部修正）

研究計画書 P. 76「30. 1. 研究期間中の主な業務」

- 「・ 腎摘施設及び移植施設との事務連絡
- ・ 腎移植に関わる臨床研究の進捗管理
- ・ ドナー及びレシピエントに関するデータの登録、管理
- ・ 定期的に患者情報を入手し、データを整理
- ・ 修復腎移植検討委員会に必要な資料の準備、配布、結果の配信等
- ・ 有害事象に関する情報のとりまとめ

- ・ がん及びイベントに関する情報のとりまとめ
- ・ ドナー、レシピエントの中止及び修復腎移植の中止の報告を受けた場合、各関連施設へ連絡
- ・ 回収した症例報告書から本研究にて規定された観察、検査及び評価に関するデータを収集、集計
- ・ 回収された症例報告書の収集、集計データに疑義事項が発生した場合は、研究責任者へ連絡、確認
- ・ 回収した症例報告書から集計したデータ及び修復腎移植検討委員会で判定したがん及びイベントのデータを統計解析担当者へ提出
- ・ 研究期間中に作成、受領した資料の保管 」

P. 76 「31. モニタリング・監査」

「・・・本研究におけるモニタリング・監査は以下の手順で実施する。(手順の詳細については、標準業務手順書(モニタリング)、(監査)参照)

モニタリングが行う中央モニタリングは、データマネジメント業務(移植事務室)とは独立して実施し、腎摘施設又は移植施設から移植事務室へ提出される前のCRFを確認する。

<モニタリング実施手順>

(1) モニタリング方法

モニタリングは、腎摘施設及び移植施設(以下、実施施設)に対して原則として①中央モニタリングで実施し、モニタリング結果又は研究の実施状況に応じ、②リモートSDV、③Off-site モニタリング、④On-site モニタリングを組み合わせて実施する。

それぞれのモニタリング方法については、下記のとおりとする。

①中央モニタリング

CRF を株式会社未来医療研究センターで一括評価するモニタリング方法

②遠隔原資料等直接閲覧(リモートSDV)

実施施設を訪問せず、株式会社未来医療研究センター内に設置された専用端末から実施施設の電子カルテネットワークシステムにアクセスし、カルテを直接閲覧するモニタリング方法

③Off-site モニタリング

E-mail や電話、FAX などを利用した訪問による直接閲覧を伴わない確認及び/又は情報収集を主体としたモニタリング方法

④On-site モニタリング

実施施設を訪問し、CRF 等とカルテ等の原資料を直接閲覧するモニタリング方法」

また、モニタリングから研究総括責任者への報告につきましては、ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 77「31. モニタリング・監査」を以下の通り修正し、モニタリングから研究総括責任者へ報告いたします。

「(2) モニタリング結果の報告方法

モニターは、モニタリング結果を随時又は定期的に研究責任者へ報告し、重大な問題（研究対象者の安全性及び倫理性に影響する可能性がある場合や重大な逸脱等）が判明した場合には、研究責任者及び研究総括責任者へ報告する。」

15. 2017年3月9日の第51回先進医療会議において、「いわゆる非劣性試験の先進医療 B における取り扱いについて」が承認された。この内容を踏まえ、試験計画の見直し・改訂の可否を検討すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、試験計画を見直しました。本研究は、非劣性試験を前提に計画しておりますので新たな改訂は不要と判断しておりますが、「いわゆる非劣性試験の先進医療 B における取り扱いについて」にございます「3 先進医療部分に係る費用が保険収載されている標準治療の費用と比較し、概ね同水準以下であること。」を示すものとして先進医療実施届出書 P. 37～40 様式第 5 号及び第 6 号に以下の文章を追加し、根拠資料を添付いたします。

「(標準治療との比較)

修復腎移植術を受けた場合と標準治療として透析を継続する場合の費用を比較すると、修復腎移植術を受けた場合は、移植術に医療費 3,210,065 円（術後の入院(29 日間)費込）かかるが、その後の経過観察（免疫抑制剤、画像検査）にかかる費用は、172,420 円/月（処方薬は 28 日分で換算）である。透析を継続する場合の費用は、宇和島の 1 症例を参考にすると 337,520 円/月（処方薬は 28 日分で換算）であり、修復腎移植術を受けた場合と比較すると修復腎移植術を受けた方が 165,100 円/月費用を抑えられ、年間になると 1,981,200 円/年の差になる。日本での献腎移植希望者の平均待機期間は 15 年に及ぶが、病気腎が修復腎移植に用いられれば、待機期間を短縮し、医療費削減につながると考えられる。よって、標準治療の費用と比較すると、概ね同水準以下であると判断できる。

標準治療との比較

| | 先進医療 (修復腎移植術) | 標準治療 (透析治療継続) |
|-----------------|--|------------------|
| 手術 費用 | 入院費(29日間)及び 先進医療に係る費用 3,210,065円 | — |
| 月 ^{※1} | 172,420円 | 337,520円 |
| 年 ^{※2} | 2,069,040円 | 4,050,240円 |

※1：先進医療の方が165,100円/月抑えられる。

※2：先進医療の方が1,981,200円/年抑えられる。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(有識者 小原医師)に対する回答 1

先進医療技術名：腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年8月1日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 先進医療実施届出書 p11. 「5-1-2.ドナーの同意取得」において、「研究参加の同意取得時に2名以上の移植に関与せず、ドナーの利益を考えられる第三者（腎摘施設の倫理審査委員会の委員は除く、または腎摘施設の倫理審査委員会の指名する者）の確認を必須とし、同意書に署名を得る。」とあるが、具体的にどのような人物を想定しているのか（腎摘施設内か施設外の人物か、移植医療関係者かなど）。

【回答】

ご質問いただきましたドナーの同意取得時に確認を必須としている第三者は、同意取得時に確認をしますのでメディカルソーシャルワーカー等の腎摘施設内で移植に関与しない人物を想定しておりますが、その際に適当な第三者がいない場合は腎摘施設の倫理審査委員会が第三者を指名することができ腎摘施設外の人物が、第三者となり得る可能性はございます。移植医療関係者かどうかは問いません。また、いずれの場合も腎摘施設の倫理審査委員会の委員は第三者にはなりません。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年8月18日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 主要評価項目である「レシピエントの移植後の腎生着率」の評価のタイミングの妥当性について

研究計画書 p16 に引用されている情報（ファクトブック 2016）では、1年生着率、5年生着率がそれぞれ、

- ・生体腎：1983～2000年で92.8%、85.6%、2010年～2014年で98.7%、94.6%
- ・修復腎：1983～2000年で81.4%、64.4%、2010年～2014年で96.4%、87.5%

となっており、①生体腎に比して修復腎では1年生着率と5年生着率の差が大きい、②近年修復腎の1年生着率は生体腎に近づいているとは言え5年生着率の差は大きく、生体腎の1年生着率と5年生着率の差よりも修復腎のその差の方がまだまだ大きいという状況にある。

すなわち、今回、生体腎移植との比較を1年で行うとされたことの妥当性に疑問を持たざるを得ない。

【回答】

ご指摘いただきました研究計画書 p16 に引用しておりますファクトブック 2016 のデータは、生体腎移植と献腎（死体腎）のデータになり、ご指摘の中で修復腎として記載されているデータは、献腎のデータでございます。

研究計画書 p53 「7. 1. 主要評価項目」の設定根拠において、「レシピエントについて移植後1年の成績と長期(5年、10年)成績は相関するので、1年の臨床経過を主要評価項目と設定する」としておりましたが、本研究の有用性の判断基準の1つとなる副次的評価項目のドナーの安全性においては評価期間を5年としておりますことを考慮いたしまして、主要評価項目である「レシピエントの移植後の腎生着率」においても評価期間を5年とすることにいたします。研究計画書 p53 「7. 1. 主要評価項目」及び p57 「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」を以下の通り修正いたします。また、統計解析計画書 p25 「4. 7. 1. 主要評価項目」 p32 「7. 3. 1. 主要評価項目の解析」につきましても同様に修正いたします。修正内容は変更対比表をご確認ください。

p53 「7. 1. 主要評価項目」

「主要評価項目：レシピエントの移植後 5 年の腎生着率
評価期間：移植後～術後 5 年 」

p57 「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」

「2) 解析方法：レシピエントの移植後 5 年の移植腎生着率を検討する。目標症例数及び設定根拠設定にて、記載された帰無仮説を片側有意水準 5 % で棄却する。移植成績（生存率・移植腎生着率）は特定の 1 時点での生着率を問題としており、信頼区間推定は、カプラン・マイヤー推定値とグリーンウッドによる(推定)分散に基づき構成される統計量を用いて、95%信頼区間を算出する。さらに、これらの統計量を用いて、生着率に関する検定統計量を構成し検定を行う。

なお、参考情報として、移植直後から 5 年後までの期間における腎生着率のカプラン・マイヤー曲線とその信頼区間(曲線)を求める。また、移植腎廃絶と全死亡をともにイベントに含めた(腎生着状態を維持した生存時間に関する)カプラン・マイヤー曲線とその信頼区間(曲線)を求める。」

2. 主要評価項目・キーとなる副次評価項目の設定が有用性の判断基準と矛盾していることについて

申請者はこれまでの回答の中で、(a)「レシピエントの移植後の腎生着率」、(b)「ドナーの腎摘後の腎がんの再発率」、(c)「ドナーの腎摘後 5 年までの生存率」の 3 項目全てが一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った場合と比較して非劣性であるという条件を満たした場合にのみ、本医療技術が有用であると結論づけるという方針を取る旨説明している(計画書 10.4 に「主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎癌の再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での 5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して非劣性であることが示された場合において本治療法が有用であることが検証される」と記されている)。

しかしながら、これを具体化するよう求めた照会に対する 2017 年 7 月 14 日付第 55 回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答(以下、前回回答)の 12 によると、(a)の評価のタイミングは 1 年、(b)、(c)の評価時期は 5 年と設定されている。

申請者の主張に従うと、(a)の評価時期を(b)、(c)と揃える必要があり、(b)、(c)の評価に 5 年を要するのであれば、主たる解析のタイミングは 5 年時点での情報が判明した時期になる。

すなわち、現在の計画書における主要評価項目の設定、解析のタイミング

等の規定は、申請者自身が本試験の結果示すべきと説明している内容と矛盾が生じている。この不整合を解消する必要がある。

【回答】

ご指摘を踏まえ、(a)～(c)の評価時期について検討いたしまして、主要評価項目の評価期間を5年間に変更いたします。上記問1.の回答と同様に研究計画書 p53「7.1.主要評価項目」及び p57「10.2.1.主要評価項目の解析」を以下の通り修正いたします。また、統計解析計画書 p25「4.7.1.主要評価項目」p32「7.3.1.主要評価項目」につきましても同様に修正いたします。修正内容は変更対比表をご確認ください。

p53「7.1. 主要評価項目」

「主要評価項目：レシピエントの移植後5年の腎生着率
評価期間：移植後～術後5年」

p57「10.2.1. 主要評価項目の解析」

「2）解析方法：レシピエントの移植後5年の移植腎生着率を検討する。目標症例数及び設定根拠設定にて、記載された帰無仮説を片側有意水準 5 %で棄却する。移植成績（生存率・移植腎生着率）は特定の1時点での生着率を問題としており、信頼区間推定は、カプラン・マイヤー推定値とグリーンウッドによる（推定）分散に基づき構成される統計量を用いて、95%信頼区間を算出する。さらに、これらの統計量を用いて、生着率に関する検定統計量を構成し検定を行う。

なお、参考情報として、移植直後から5年後までの期間における腎生着率のカプラン・マイヤー曲線とその信頼区間（曲線）を求める。また、移植腎廃絶と全死亡をともにイベントに含めた（腎生着状態を維持した生存時間に関する）カプラン・マイヤー曲線とその信頼区間（曲線）を求める。」

また、主要評価項目の評価期間の変更に伴う症例数の設定については、5年生着率は、ファクトブック 2016 の 2010 年～2014 年の成績（生体腎移植：94.6%、献体腎移植：87.5%）の平均値として 91.1%を用いることとし、脱落（打ち切り）率については、ファクトブック 2016 での 2016 年 5 月 9 日時点までに得られた累積追跡調査データに基づき、以下の通り設定いたしました。（統計解析計画書 p8「4.3.2.設定根拠」）

「3）目標症例数の算定結果

第一種過誤率を $\alpha \leq 0.05$ 、検出力を $1 - \beta > 0.8$ とした場合の必要症例数を表

1 に示す。

表 1. 観察期間を 5 年間, 生体腎移植の母生着率 $S_0(5) = 0.911$, 脱落(打ち切り)率 $\omega = 0.20$ とした場合の検定(片側)のための最小症例数 (n)

| Δ | α | $1 - \beta$ | ω | n^* | n |
|----------|--|-------------|----------|--------|-----|
| 0.20 | 0.05 | 0.800 | 0.20 | 40.29 | 41 |
| 0.15 | 0.05 | 0.800 | 0.20 | 61.88 | 62 |
| 0.10 | 0.05 | 0.800 | 0.20 | 116.73 | 117 |
| 検定統計量 | 帰無仮説 ($H_0: S(5) = S_0(5) - \Delta$) に対して, 片側 (上側) 検定をするためのカプラン・マイヤー推定量と推定分散のグリーンウッドの公式に基づく統計量: $Z = \frac{\hat{S}(5) - (S_0(5) - \Delta)}{\sqrt{\hat{V}(5)}}, \hat{S}(5) = \prod_{i_t < 5} \frac{n_i - d_i}{n_i}, \hat{V}(5) = \hat{S}(5) \sum_{i_t < 5} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$ | | | | |

脱落(打ち切り)率については、日本移植学会編 移植ファクトブック 2016 の「Ⅲ.腎臓 8. 腎移植成績 (レシピエント追跡調査)」から 2016 年 5 月 9 日時点で

- ・ 生存生着：15,738 例
- ・ 移植腎廃絶：3,132 例
- ・ 移植腎転帰不明：577 例
- ・ 死亡：4,277 例
- ・ 追跡不能：6,268 例

と、分けられているデータを参照した。これらのデータのうち死亡については、腎機能生着状況と関連しない死因を特定することは困難であるため、本研究計画では全死亡のうち腎移植生着状況と関連する死因による死亡が 2/3 (2,851 例)、その他の死因による死亡が 1/3 (1,426 例) として見積もりを行った。

第一種の過誤の抑制および検出力の保持による検定精度の確保が目的であることを考慮して、評価時点で残っている症例の割合である $(1 - (577 + 6,268 + 1,426) / 29,992) \times 100 = 72.4\%$ という情報を根拠にして、当該データが過去 30 年程度の期間での 5 年を超える追跡期間で得られたものであること、脱落率は時代とともに低下傾向が観られることを考慮して、20%を採用した。」

上記設定に伴い、目標症例数は 40 症例から 42 症例としておりますので研究計画書 p15「3. 4. 目標症例数及び設定根拠」及び統計解析計画書 p5「4. 3. 1. 目標症例数」、p8「4. 3. 2. 設定根拠」を修正いたします。修正箇所が多いので詳細は変更対比表をご確認ください。

3. 主要評価項目・キーとなる副次評価項目の解析方法が有用性の判断基準と対

応していないことについて

前述のように上記(a)~(c)の3項目全てが既存の治療法と比較して非劣性であることを示すと主張しながら、(b)、(c)の解析方法が非劣性検証になっていない（非劣性マージンも提示されていない）。

【回答】

ご指摘につきまして、研究計画書 p60「10.4 有用性の解析」に「主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での5年再発率及び5年生存率の文献データと比較して非劣性であることが示された場合において本治療法が有用であることが検証される」と記しましたが、副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率についても非劣性を検証することまでは意図しておりませんでした。ドナーに対して、通常の限局性腎腫瘍の腎摘のケースと比べて、特に、再発の危険度や死亡の危険度が増すような対応や環境が与えられることは想定しにくいので、非劣性について検証するのではなくそれらの危険度が、通常の限局性腎腫瘍の腎摘症例よりも有意に高くはなっていないことを示すことで十分と考えました。そのため、研究計画書にございます「主要評価の生着率だけでなく、副次的評価のドナーの5年再発率 / 5年生存率についても非劣性を検証」という内容は不適切となりますので、以下の通り研究計画書 p60「10.4 有用性の解析」を修正いたします。また、統計解析計画書 p34「7.3.3. 有用性の解析」につきましても同様に修正いたします。修正内容は変更対比表をご確認ください。

「 主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での5年再発率及び5年生存率の文献データと比較して優位に高くなっていないことが示された場合において本治療法が有用であることが検証される。 」

4. 主要評価項目・キーとなる副次評価項目のイベント・打ち切り定義に不備があることについて

前回回答の5によると、イベントと打ち切りの定義が以下のように改訂されている。

「研究担当医師が腎機能の廃絶と判断した症例及び腎機能廃絶関連の原因

により死亡した症例の発生をイベントと定義し、これらのイベントのうち、修復腎移植検討委員会が判定したイベントのみを主要評価項目として使用する。」

「打ち切り定義：腎機能廃絶以外の原因で「4.8.2.2.移植後の中止規準」1)～6)のいずれかに該当する症例又は腎機能廃絶関連以外の原因による死亡を打ち切り症例と定義する」

このような定義では、研究担当医師がイベントとしたが修復腎移植検討委員会がイベントと判断しなかったケースがイベントとも打ち切りともされず、解析時の扱いが曖昧になる・解析が困難になるという問題が生じる。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修復腎移植検討委員会がイベントと判断しなかったケースについて、研究計画書 p74「29. 3. がんの発生及びイベント判定委員会」を以下の通り修正いたします。

「・・・修復腎移植検討委員会が判定したがん及びイベントのみを有効性及び安全性の最終解析の対象とする。修復腎移植検討委員会は、イベントとして報告された症例のうちイベントと判定しない症例について、「5. 6. 3. 有効性評価」及び「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」に記載の定義に基づき、腎生着症例又は打ち切り症例に分ける。」

また、研究計画書 p57「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」及び統計解析計画書 p32「7. 3. 1. 主要評価項目の解析」の「打ち切りの定義」に以下の文章を追加いたします。

「なお、修復腎移植検討委員会においてイベントと判定されず、打ち切り症例とされた症例も含まれる。」

5. 主たる解析の解析対象集団が特定されていないことについて

前回回答で主要評価項目の解析方法が改訂されているが、「7.3.1 主要評価項目の解析」では「1)解析対象集団の設定：レシピエントの FAS 及び PPS を解析対象とし」とされており、解析対象集団が特定されていない。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p57「10. 2. 1. 主要評価項目の解析」及び統計

解析計画書 p31 「7.3.1. 主要評価項目の解析」の「解析対象集団の設定」を以下の通り修正いたします。

「・・・レシピエントの FAS を解析対象とし、これらの症例のうち腎機能の廃絶に至った症例及び腎機能廃絶関連の原因により死亡した症例をイベント発症症例と定義し、腎機能廃絶以外の原因により追跡中止となった症例を打ち切りと定義する。結果的に解析対象集団はイベント発症症例と打ち切り症例で構成される。なお、主たる解析対象集団はレシピエントの FAS とするが、レシピエントの PPS による解析も併せて行い、2つの対象集団により同じ結論が導かれることを確認する。」

6. 主たる解析のこれまでに報告されている修復腎移植術の成績の詳細が回答されていないことについて

前回照会事項で「研究計画書、申請書等に記載されている先行研究の成績引用部分の全てについて」移植転帰不明例、死亡例、追跡不能例等を分母から除外したのか否か等の事実関係を明らかにするよう求めているが、前回回答の7では直近の12例が登録された研究にのみ言及されており、上記問1.等では取りあげたデータについて（検討が困難であるのか否かも含め）言及されていない。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先行研究について再度確認いたしました。小径腎腫瘍を対象として実施している第三者間の先行研究は1つのみで、前回の回答で記載させていただきました12例が実績となります。先進医療実施届出書 p7、同意説明文書 p2 に記載しております生着率は、この12例の生着率について記載しているものです。研究計画書の「1. 研究の背景」に「万波らの42例」という記載はございますが、こちらは、小径腎腫瘍以外の病腎（尿管癌、重症ネフローゼ症候群等）も含めた修復腎移植の報告です。この報告では小径腎腫瘍としては8例の記載がございますが、東京西徳洲会病院及び宇和島徳洲会病院を中心とする研究グループで実施する前の研究であるため、個々の症例の詳細なデータに戻り検討するのは困難です。

また、「上記問1.」で取りあげられておりますファクトブック2016の生体腎、献腎別の生着率につきましては、公表されている範囲ですと算出方法まで記載されておりませんので、移植転帰不明例、死亡例、追跡不能例等を分母から除外して算出されているものかどうかは、把握できておりません。

7. 非劣性試験の先進医療 B における取り扱いについて

前回回答では透析を継続する場合の費用と比較がなされているが、本試験の比較対照は生体腎移植であるので、生体腎移植の場合の情報も追加する必要があります。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先進医療実施届出書 p38~40 様式第 5 号及び第 6 号に生体腎移植の費用との比較について以下の文章を追加させていただきます。

「なお、通常の生体腎移植の費用との比較では、移植術に関する費用は同等であるが、以下の表に示す通り、腎の修復や修復腎移植検討委員会の開催費等の本研究特有の費用（353,897 円）が通常の生体腎移植よりも必要となるのが現状である。」

生体腎移植と修復腎移植に係る費用の比較

| 本研究特有の費用 | | | |
|--------------|------------------------------|-----------|-----------|
| 人件費 | 腎腫瘍切除 | 13,202 円 | 275,965 円 |
| | 腎修復術 | 52,493 円 | |
| | 術中迅速病理診断 | 18,270 円 | |
| | レシピエント選定確認委員会 | 36,000 円 | |
| | 修復腎移植検討委員会 | 156,000 円 | |
| その他の医療材料、医薬品 | 術中迅速病理組織標本作成試薬 | 3,200 円 | 77,932 円 |
| | リンパ球クロスマッチ検査 試薬（レシピエント 4 名分） | 65,732 円 | |
| | 移植用腎の修復術 特殊糸 | 9,000 円 | |
| 合計 | — | — | 353,897 円 |

」

8. 多重性の調整に関する記載変更について

「5.5.多重比較、多重性」の項に「基本的に 3 個以上の群での比較をして

いないため、多重比較の調整は行わない」と記されているが、実際には計画書 10.4 の方針から“3つのエンドポイントの全て統計学的に有意に非劣性が示された場合にのみ、本医療技術の有用性を主張するため多重性の調整は不要”ということなのではないか。実際に行おうとしている解析との説明の齟齬について修正が必要。

なお、以前にも指摘したが、3つのエンドポイント全てで統計学的に有意な非劣性を示そうとするのであれば、本試験の検出力は相当に低くなっており、その点について別途検討が必要と考える。

【回答】

ご指摘につきまして、上記問 3. で回答いたしました通り、副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率についても非劣性を検証することまでは意図しておりませんでしたため、以下の通り研究計画書 p60「10.4 有用性の解析」修正いたします。また、統計解析計画書 p34「7.3.3.有用性の解析」につきましても同様に修正いたします。修正内容は変更対比表をご確認ください。

「 主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での 5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して優位に高くなっていないことが示された場合において本治療法が有用であることが検証される。 」

9. 先行研究のデータの説明・同意文書での引用について

前回回答の 10 では「生着率 70%」の意味するところを回答し、この「70%」という数字自体は仮想的なものであるために説明・同意文書には記載不要との見解が示されている。仮想的な数字を記載不要との見解は理解できるが、先行研究のデータ（例えば、説明・同意文書 p2 の「通常の生体腎移植（略）の成績（術後 1 年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）が 90%以上）と同等の成績が得られるとの報告がある」との部分）に、多くの症例をいくつかの理由から除外したデータであることを説明する必要があると考える。

また、これと関連して、研究計画書 p16 で引用されているファクトブック 2016 のデータによると、1 年生着率では同程度であっても 5 年生着率では大きく劣っているという傾向があり、この事実は説明・同意文書に記すべきである。

【回答】

ご指摘いただきました先行研究のデータ（同意説明文書 p2 の「通常の生体腎移植（略）の成績（術後 1 年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）が 90%以上）」につきましては、先行研究において移植転帰不明例、追跡不能例等がないため、いくつかの理由から除外されたデータということではございません。ですが、同意説明文書 p2 に記載されている先行研究のデータが、通常の生体腎移植のデータであるような記載になっておりますので、ドナー及びレシピエントの同意説明文書 p2 の記載を以下の通り修正いたします。

「・・・通常の生体腎移植（健常な腎臓の移植）の成績と同等の成績（術後 1 年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）が 90%以上）が得られるとの報告があります。」

また、ファクトブック 2016 のデータにつきましては、修復腎ではなく献腎の生着率になりますので同意説明文書への記載は控えさせていただきます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：腎摘出術による病変腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年8月15日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「第55回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答」の3について、添付されている第134回の議事録を読んでも、「統計解析担当者がCOIの観点から、第132回の議事で審査に関わっていたことが不適切であったので、第134回では審議や採決に不参加とする」旨の事務局や議長の発言を見つけることが出来ませんでした。どこかに、記録が残っていますでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきました第134回議事録の記載につきましては、議事録の表紙にございます委員の出欠表の下に「※大瀧委員は審議22)について審議・採決不参加」の記載を入れております。また、議事録の最終ページに本研究の再審議がされた審議22)の議事録本文を抜粋しており、冒頭で司会者より「前回の審議にて継続審査をしたが、本研究に関与している大瀧委員が審議・採決に参加していたため、今回の審議にて大瀧委員を審議・採決不参加として再度審議・採決を行う」旨の説明をしている記録を残しております。

2. 徳洲会グループ共同倫理審査委員会の議事録（抄録というより、さらに簡略な、議論の論点さえも記載されていない議事録）では、今後、当該技術が動き出した際に、その監視役をまかせるには（監視役を適切にこなしていると事後的にチェックするには）不足であると思います。改善をお願いします。

【回答】

指摘事項回答資料として議事録（抜粋部分を添付）を提出致しましたが資料の説明が不足しており誠に申し訳ございません。提出しております議事録は、「表紙（委員の出欠リスト、当日の出席者）、会次第、本研究の審

議がされた議事録本文の抜粋」となっており、議事録の最終ページに本研究の審議の議事録本文が記載されております。第 119 回の議事録につきましては、第 118 回の初回審査にて条件付き承認となっておりました条件が修正され、承認されたことの報告（議事録 p9、報告事項 17）のみのため審議はされておられませんことから議事録本文の抜粋を添付していません。

なお、議事録本文の抜粋の記載が不十分とのご指摘であれば、議論の論点が明確になるよう議事進行方法を含め改善をいたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：腎摘出術による病気腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年9月14日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 中間解析時に非生着数が4例以上であれば無効中止と判定するというこ
とは、21例の5年経過観察が終わる以前であっても4例以上の非生着例が
観察された時点で無効中止の条件を満たすことになる。そのような場合に
は、本試験への新規患者の登録を中止すると共に、当該結果を迅速に先進医
療技術審査部会に報告するよう規定すること。また、その上で、速やかに無
効中止時点での総括報告書をまとめ先進医療技術審査部会に報告すること、
及び、長期追跡結果については最終解析時点での総括報告書を改めて先進医
療技術審査部会に報告することを定めること。

なお、「データマネジメント業務」を担う部門（移植事務室）の体制でこ
のプロセスが実現出来る、すなわち、逐次登録症例数が確認できること、適
宜非生着例の累積数が確認できること、など試験全体の進捗状況を把握でき
る体制が取られていることを確認したい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p65「10.5. 中間解析」に以下の文章を追加
いたします。また、統計解析計画書 p40「7.3.4. 中間解析」にも中間解析前
に4例以上の非生着例が確認された場合は早期無効中止とする旨の文章を
追加いたします。（詳細は変更対比表をご確認ください。）

「5) 中間解析前の早期無効中止

「4) 結果」より、21番目までの症例の5年後での腎生着の成否情報が確
定した(脱落を含む)時点より前に修復腎移植検討委員会にてイベント（非
生着）と判定された症例が4例以上に達した場合においても、早期無効中
止とする。

研究総括責任者は、各実施施設に新規の患者登録を中止するよう通知し、
速やかに先進医療技術審査部会に早期無効中止となる旨を報告する。また、
無効中止時点での総括報告書を先進医療技術審査部会に提出する。無効中
止となった場合でも術後の経過観察中のドナー及びレシピエントについて

は観察を継続し、長期追跡結果を最終解析時点での総括報告書にまとめ改めて先進医療技術審査部会に提出する。」

2 つ目のご指摘の「データマネジメント業務」を担う部門（移植事務室）の体制につきましては、ドナー及びレシピエントの登録は、移植事務室で行っており、逐次登録症例数が確認できるようになっております。（研究計画書 p20 「4. 3. 登録方法、研究対象者識別コード表の作成」及び p30 「5. 3. 登録方法、研究対象者識別コード表の作成、検体の保管」参照）

また、イベント（非生着）が発生した場合には、移植施設より「イベント発生報告書（様式 8）」を移植事務室へ提出することになっており、修復腎移植検討委員会の実施するイベント判定委員会の事務局業務等を移植事務室が担当するため、適宜非生着例の累積数が確認できるようになっております。（研究計画書 p44 「5. 6. 3. 有効性評価」の「(3) 腎機能の廃絶」、p73 「30. 1. 研究期間中の主な業務」参照）

この他にも重篤な有害事象は、移植事務室にも通知されるようになっておりますので（研究計画書 p54 「9. 2. 2. 重篤な有害事象の報告」参照）、移植事務室は、試験全体の進捗状況を把握できる体制をとっております。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2」照会事項 3. の回答で「主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での 5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して非劣性であることが示された場合において本治療法が有用であることが検証される」との記載を、「主要評価項目であるレシピエントの移植後の腎生着率が、生体腎移植と比較して非劣性であること及び副次的評価項目のドナーの腎がんの再発率と生存率が、限局性腎腫瘍の腎摘での 5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して優位に高くなっていないことが示された場合において本治療法が有用であることが検証される。」と変更する旨説明されている。

この「5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して優位に高くなっていない」は「5 年再発率及び 5 年生存率の文献データと比較して有意に劣っていない」の書き間違いであると推察するが、如何か。修正を検討されたい。

【回答】

ご指摘いただきましてありがとうございます。

研究計画書 p59「10. 4 有用性の解析」及び統計解析計画書 p34「7. 3. 3. 有用性の解析」をご指摘の通り修正いたします。（下線部修正）

「・・・5年再発率及び5年生存率の文献データと比較して有意に劣っていないことが示された場合において・・・」

3. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の照会事項7. について、先進医療実施届出書 p38～40 様式第5号及び第6号においては、本技術と透析との比較の表の中に、生体腎移植の情報を追加し、三者を横並びで提示すること。

【回答】

「いわゆる非劣性試験の先進医療 B における取り扱いについて」に基づきまして、修復腎移植術、標準治療（透析）及び生体腎移植術との費用の比較を再検討いたしましたところ、生体腎移植術特有の費用（ドナーの術前検査、腎摘及び入院費用等）が含まれておりませんでしたので、再度費用を算出し、先進医療実施届出書 p37～40 の「（標準治療との費用の比較）」を以下の通り修正いたします。また、根拠資料として生体腎移植術のドナーの診療報酬明細書を添付いたします。

（標準治療との費用の比較）

修復腎移植術を受けた場合と標準治療として透析を継続する場合の費用を比較すると、修復腎移植術を受けた場合は、移植術に医療費 3,284,023 円（入院費(29日間)込)がかかるが、その後の経過観察（免疫抑制剤、画像検査）にかかる費用は、172,420 円/月（処方薬は28日分で換算）である。透析を継続する場合の費用は、宇和島の1症例を参考にすると337,520 円/月（処方薬は28日分で換算）であり、修復腎移植術を受けた場合と比較すると修復腎移植術を受けた方が165,100 円/月費用を抑えられ、年間になると1,981,200 円/年の差になる。日本での献腎移植希望者の平均待機期間は15年に及ぶが、病腎が修復腎移植に用いられれば、待機期間を短縮し、医療費削減につながると考えられる。よって、標準治療の費用と比較すると、概ね同水準以下であると判断できる。

また、通常の生体腎移植術の費用との比較では、移植術に関する費用は同等であるが、修復腎移植術の場合は、表2に示す通り、腎の修復及び修復腎移植検討委員会の開催費等の本研究特有の費用（353,897円）が必要となる。一方、通常の生体腎移植術の場合は、ドナーとなるのは健常人であるため、表3に示

す通り、ドナーの術前検査、腎摘及び入院費用等（906,150 円）が必要となる。各々の特有の費用を比較すると修復腎移植術の方が 552,253 円抑えられ、生体腎移植術と比較した場合でも、概ね同水準以下であると判断できる。

表 1 標準治療及び生体腎移植術との比較

| | 先進医療 (修復腎移植術) | 標準治療 (透析治療継続) | 生体腎移植術 |
|----------------|---|------------------|--|
| 移植術に係る費用 ※1 | 入院費（29 日間）及び 移植術に係る費用 2,930,126 円* | — | 入院費（29 日間）及び 移植術に係る費用 2,930,126 円* |
| | 表 2 に示す費用 353,897 円 | | 表 3 に示す費用 906,150 円 |
| | 合計 3,284,023 円 臓器移送費は実費 (約 5~15 万円) | | 合計 3,836,276 円 臓器移送費なし |
| 月※2 | 172,420 円 | 337,520 円 | 172,420 円 |
| 年※3 | 2,069,040 円 | 4,050,240 円 | 2,069,040 円 |

*ドナーの腎動態シンチグラフィ、感染症スクリーニング及び HLA 試験の費用も含む

※1：先進医療の方が生体腎移植術より 552,253 円抑えられる。

※2：先進医療の方が標準治療より 165,100 円/月抑えられる。

※3：先進医療の方が標準治療より 1,981,200 円/年抑えられる。

表 2 修復腎移植術特有の費用

| 修復腎移植術特有の費用 | | | |
|--------------|---------------------------------|-----------|-----------|
| 人件費 | 腎腫瘍切除 | 13,202 円 | 275,965 円 |
| | 腎修復術 | 52,493 円 | |
| | 術中迅速病理診断 | 18,270 円 | |
| | レシピエント選定確認委員会 | 36,000 円 | |
| | 修復腎移植検討委員会 | 156,000 円 | |
| その他の医療材料、医薬品 | 術中迅速病理組織標本作成 試薬 | 3,200 円 | 77,932 円 |
| | リンパ球クロスマッチ検査 試薬（レシピエント 4 名分） | 65,732 円 | |
| | 移植用腎の修復術 特殊糸 | 9,000 円 | |
| 合計 | — | — | 353,897 円 |

表3 生体腎移植術特有の費用

| 生体腎移植術特有の費用 | | | |
|------------------------|--|-----------|-----------|
| ドナーの腎 摘出術前の 検査 | 呼吸機能検査 超音波検査 胸部 X 線 胸腹部 CT 血液検査 尿検査 | | 70,500 円 |
| ドナーの腎 摘出術に関 する費用 | 腎摘出術 全身麻酔、硬膜外麻酔 胸腹部 X 線 血液検査 尿検査 術後医学管理 | 654,930 円 | 835,650 円 |
| | 入院費用 (10 日分) 入院時食事療養 | 180,720 円 | |
| 合計 | 二 | 二 | 906,150 円 |

4. 「先進医療の事前照会事項に対する回答9」（2017年3月16日）の照会事項8. の回答では、研究計画書 p16「3.4. 目標症例数及び設定根拠」の文末を、

「・・・なお、マージン値 Δ を0.1 や0.15 として検定デザインを設定することは、非劣性性の精度の検定精度を高めるという意義はあるが、より多くの症例数が必要になり、試験実現可能性が極めて低くなってしまいうため、そのリスクを回避することとした。」

と修正する旨回答がなされた。しかし、新旧対照表では上記と異なる変更案が記載されており、第2.6版（2017/8/18版）でも上記のように修正されていない。回答内容と修正内容に乖離がないか改めて確認し、回答内容が研究計画書、先進医療実施届出書等の各種文書間で整合するよう修正すること。

【回答】

大変失礼いたしました。ご指摘いただきました通り、研究計画書 p16「3.4. 目標症例数及び設定根拠」及び先進医療実施届出書 p25「7-2-3. 予定症例数の設定根拠」の文末を以下の通り修正いたします。（下線部修正）

「・・・なお、マージン値 Δ を0.1 や0.15 として検定デザインを設定することは、非劣性性の精度の検定精度を高めるという意義はあるが、より多くの症例数が必要になり、試験実現可能性が極めて低くなってしまいうため、そのリスクを回避することとした。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答5

先進医療技術名：腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月6日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. ドナー用同意説明文書とレシピエント用同意説明文書の「3. この研究の目的および意義」の項目中、前者の第2段落と後者の最終段落について、同一の記載である筈のところ、記載ぶりに相違がある点を揃えるべきであると考えますが、いかがでしょうか。異なる記載にする理由があればお示し下さい。

【回答】

ご指摘いただきましてありがとうございます。ご指摘を踏まえ、ドナー及びレシピエント用同意説明文書の p2 「3. この研究の目的および意義」の文章を以下の通り統一します。（下線部修正箇所）

[ドナー用同意説明文書]

「この研究で実施する治療法は、世界でも臨床経験が少ないのですが、症例を選んで実施すれば（詳細は「4.1 この研究の対象となる方」及び「4.2 この研究の対象とならない方」参照）、通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られるとの報告があり、・・・」

[レシピエント用同意説明文書]

「この研究で実施する治療法は、世界でも臨床経験が少ないのですが、症例を選んで実施すれば（単発の小径腎腫瘍（直径7cm以下）等、詳細は「4.3 研究の内容」参照）通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られるとの報告があり、・・・」

2. 上記1. の段落について、本来前例を引用する場合は、「同等の成績が得られるとの報告」の内容について、何時何処で何人に対して実施され、その結果がどうであったかを記載すべきです。現在の記載では内容に具体性が無く、このままでは患者さんの検討材料として不十分なので、先行研究について具体的に記載して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、ドナー及びレシピエント用同意説明文書の p2「3. この研究の目的および意義」の文章を以下の通り修正いたします。（下線部修正箇所）

「・・・通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られるとの報告があり、当院を含めた複数医療機関において 2009 年 12 月から実施している研究では、術後 1 年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）は、91.6%（修復腎移植術をした 12 名の患者さまの中で 1 名の方が腎機能廃絶）でした。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 6

先進医療技術名：腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月10日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答5」の2. について、記載された2009年12月から実施している研究について、研究計画書の何処に記載されているか。

【回答】

先行研究の記載につきましては、研究計画書「1. 研究の背景（科学的合理性の根拠）」のp13の最終段落「徳洲会グループとその他の研究参加施設は病腎移植問題を再度検討した上で・・・」で始まる文章からp14の第三段落「・・・現在も継続して臨床研究を実施中である。」に記載されておりますが、生着率を記載しておりませんでしたので研究計画書p14の第三段落にある文章を以下の通り修正いたします。（下線部修正箇所）

また、移植後1年経過した症例が13例（13例目の方は、腎機能廃絶以外の原因で死亡）となりましたので情報を更新し、ドナー及びレシピエント用同意説明文書のp2「3. この研究の目的および意義」の文章も以下の通り修正いたします。（下線部修正箇所）

[研究計画書]

「修復腎移植10例を実施した後も小径腎腫瘍を用いた修復腎移植による腎移植に対して患者からの強い要請を踏まえて、2012年5月16日に第三者間の臨床研究では目標症例数を20例に増加した。2017年10月までには、第三者間の修復腎移植13例を実施し、術後1年の移植腎の生着率は、91.6%（評価対象12例中1例腎機能廃絶）で生体腎移植と同等の成績となっている。現在も継続して臨床研究を実施中である。」

[ドナー及びレシピエント用同意説明文書]

「・・・通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られるとの報告があり、当院を含めた複数医療機関において2009年7月から実施している研究では、術後1年の移植腎の生着率（移植腎が機能し

ている割合)は、91.6% (修復腎移植術をした12名の患者さまの中で1名の方が腎機能廃絶)[※]でした。

※生着率は、腎機能廃絶関連以外の原因により亡くなられた方や転院等で連絡が取れない方を除いて算出しています。」

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答5」の2. について、2009年12月から実施したものであれば、1年後の成績だけでなくそれ以後の成績も出ている筈なので、可能な範囲で例えば5年後の成績はどうなっているかお示し下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、レシピエントの修復腎移植術から5年後の成績につきまして以下にお示しいたします。

[移植後5年の成績]

5年経過した例数：11例

腎機能廃絶：2例

腎機能廃絶関連以外の原因による死亡：1例

転帰不明：2例

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答7

先進医療技術名：腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月11日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答6」の2. について、
 - 1) 腎機能廃絶になった2例については移植後何年何ヶ月で、そのような判断をしたのかをご回答下さい。
 - 2) 「腎機能廃絶関連以外の原因による死亡」例は、具体的になぜ亡くなられたのでしょうか、移植後何年何ヶ月目に亡くなられたのでしょうか。簡潔にご回答ください。
 - 3) 転帰不明2例についても、それぞれ、移植後いつまで転帰を追っていたのかをご回答下さい。

【回答】

先行研究は、患者様の研究参加期間が1年となっておりましてそれ以降につきましても、患者様に可能な限り協力いただき経過観察をしております。そのため、お問い合わせいただきました症例の詳細な情報の部分につきましても、患者様の同意が必要になりますので個人情報保護法が改正された現時点では、どこまで情報を出して差支えないのか判断が難しいのですが以下にお示しいたします。

本件は、H24(2012)年8月23日の第67回先進医療専門家会議におきまして、長期的な評価が必要な試験であるため、1年ではなく長期間行う計画に変更するべきとの指摘を受けておりましたが、それに何も対応できておりませんでした。大変申し訳ございません。

1) 腎機能廃絶になった2例につきましても、移植後2~5年の間に透析再導入に至り3ヶ月以上経過したため腎機能廃絶と判断されております。

2) 「腎機能廃絶関連以外の原因による死亡」例につきましても、申し訳ございませんが回答に誤りがございまして、移植後5年の時点では生存されており、移植後6年と数ヶ月で亡くなられております。亡くなられた理由等の詳細な情報につきましても患者様の同意が得られておりませんので

回答は控えさせていただければと存じます。

3) 転帰不明 2 例につきましては、他院に転院されており不明としておりますが、腎機能は廃絶していないようです。なお、患者様から同意を得られれば転院先から詳細な情報を得ることは可能でございます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 8

先進医療技術名：腎摘出術による病変腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月12日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答5」の2. について、「同等の成績が得られるとの報告」との記載は、第三者の報告があるかのように読めますが、いかがでしょうか。

第三者からの報告があるのであれば、試験計画書、説明文書にその成績を追記し、そうではないのであれば、適切に修文してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ研究計画書 p13 の第二段落及びドナー及びレシipient用同意説明文書の p2 「3. この研究の目的および意義」の文章を以下の通り修正いたします。（下線部修正箇所）

[研究計画書]

「既に、小径腎細胞がんを *ex vivo* で切除し、腎移植した14症例でがんの再発もないとの報告が Penn によりなされ (Penn, 1995)¹⁹⁾、その後追試した Buell により 4 cm 以下の腫瘍であれば再発が無いことが確認された (Buell, 2005)¹⁾。その後 Nicol らにより小径腎細胞がんの腎を移植に用いた43例において、がんと無関係で死亡した4例を除き、平均追跡期間32カ月の間いずれも移植腎は良好に機能していたとの報告がされ (Nicol, 2008)¹⁶⁾、さらに万波らの42例の報告 (Mannami, 2008)¹³⁾ の症例の中から小径腎細胞がんの腎を移植に用いた症例は合わせて97例以上と Yu らによりその安全性と有用性が報告された (Yu, 2014)³⁴⁾。」

[同意説明文書]

「・・・この研究で実施する治療法は、世界でも臨床経験が少ないのですが、欧州泌尿器科学会等の腎移植に関するガイドラインでは症例を選んで実施すれば（単発の小径腎腫瘍等）がんが伝播するリスクは低いとされ、国際的に認められている治療法です。また、海外の論文では、修復腎移植をした43名において、がんと無関係で死亡した4名を除き、術後の平均し

て32カ月の間いずれの患者さまにおいても移植腎は良好に機能していたとの報告がされております。当院を含めた複数医療機関において2009年7月から実施している研究では、術後1年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）は、91.6%（修復腎移植術をした12名の患者さまの中で1名の方が腎機能廃絶）※で通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られております。」

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答6」の2. について、お示しいただいた5年後の成績を、1年後の成績と同様に試験計画書、説明文書に追記してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p14 の第三段落目及び同意説明文書 p2 「3. この研究の目的および意義」を以下の通り修正いたします。（下線部修正）

[研究計画書]

「修復腎移植10例を実施した後も小径腎腫瘍を用いた修復腎移植による腎移植に対して患者からの強い要請を踏まえて、2012年5月16日に第三者間の臨床研究では目標症例数を20例に増加した。2017年10月までには、第三者間の修復腎移植13例を実施し、術後1年の移植腎の生着率は、91.6%（評価対象12例中（13例のうち1例は移植後肺炎で死亡されているため除外）11例腎生着、1例腎機能廃絶）で生体腎移植と同等の成績となっている。現在も継続して臨床研究を実施中である。なお、研究で規定された術後1年の観察期間以降の収集可能な情報として、術後5年を経過している患者11例の移植腎の生着率は、77.8%（評価対象9例中（11例のうち2例が転院による転帰不明のため除外）7例腎生着、2例腎機能廃絶）となっている。」

[同意説明文書]

「・・・当院を含めた複数医療機関において2009年7月から実施している研究では、術後1年の移植腎の生着率（移植腎が機能している割合）は、91.6%（修復腎移植術をした12名の患者さまの中で11名の方が腎生着、1名の方が腎機能廃絶）※で通常の生体腎移植（健常ドナーからの腎臓移植）と同等の成績が得られております。また、同研究で規定された術後1年の観察期間以降に得られた情報として術後5年を経過している患者さまの腎

生着率は、77.8%（術後5年経過した9名の患者さまの中で7名の方が腎生着、2名の方が腎機能廃絶）※となっております。まとめますと、これまでに研究に参加された方は、全部で13名になり、1名は術後肺炎で死亡、1名は術後1年以内に腎機能廃絶、2名は術後1年以降5年未満で腎機能廃絶、2名は術後1年以降転院のため転帰不明で、術後5年時点で腎生着が確認できているのは13名中7名です。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)に対する回答9

先進医療技術名：腎摘出術による病変腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月11日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答7」について、以下の点を同意説明文書の「13 個人情報保護、研究結果の取扱いについて」等への追記を考慮すること。
 - ・ 長期間（少なくとも移植後10年～15年か）の予後情報調査がされ、厚生労働省や関係機関にその内容が報告されること
 - ・ 転院されても、転院された先の医療機関に対して診療情報調査の依頼をする可能性があること
 - ・ それらの診療情報を元に、将来の同様の研究の同意説明文書への反映や論文作成がなされる可能性のあること

【回答】

ご指摘を踏まえ、ドナー用同意説明文書 p15「13. 個人情報保護、研究結果の取扱いについて」及びレシピエント用同意説明文書 p15「14. 個人情報保護、研究結果の取扱いについて」に以下の項目を追加いたします。

「長期間の予後情報調査等について

この研究で規定されている術後5年間の観察期間以降の長期間（術後10年～15年）の予後情報調査がされ、あなたの診療に関する記録（併診科を含む）を厚生労働省や関係機関に報告する可能性があります。また、あなたが転院された場合でも転院先の医療機関に対してあなたの診療に関する記録の提供を依頼する可能性もあります。いずれの場合もあなたの名前、住所、電話番号、カルテ番号など、あなたのプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。

また、この長期間の予後情報調査等によって得られた情報を将来の同様の研究の同意説明文書への反映や学術目的のために公表や使用される可能性もありますが、この場合もあなたのプライバシーに関するものが公表されることは一切ありません。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 10

先進医療技術名：腎摘出術による病変腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術

2017年10月13日

所属・氏名：医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
腎臓病総合医療センター長
小川 由英

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答8」について、分母が複数あり、患者様が混乱すると思われます。術後5年の数値として、9分の7の77.8%を用いるのはミスリードと考えます。この同意説明文書は術前の患者様に使うものなので、術後1年の腎生着率も、術後5年の腎生着率も、分母は13例（臨床研究に参加された方すべて）が適切です。また転院のため転帰不明の例は、生着と判明していないのであれば分子に加えることは不適切です。以上を踏まえて実施届出書、試験計画書、説明文書を修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。術前の患者様によくご理解いただくために、何通りかの表示方法があり得るパーセントではなく、参加者全員がどのような経過を辿ったかをお示しすることが重要であると承知いたしました。ご指摘を踏まえ、ドナー及びレシピエント用同意説明文書 p2「3. この研究の目的および意義」を以下の通り修正いたします。（下線部修正）

また、研究計画書p14の第三段落目及び実施届出書p7「3)日本での実績」、p24「7-2-2. 先行研究における実績」につきましても同意説明文書の記載に合わせて修正いたします。（修正内容は変更対比表をご確認ください。）

「・・・当院を含めた複数医療機関において2009年7月から実施している研究では、これまでに修復腎移植をされた方は13名になり、1名は術後肺炎で死亡、1名は術後1年以内に腎機能廃絶、2名は術後1年以降5年未満で腎機能廃絶、2名は術後1年以降転院のため転帰不明で、術後5年時点で腎生着が確認できているのは13名中7名です。」

以上