

評価者 構成員： 山口俊晴先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	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
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 checked="" 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 checked="" 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 checked="" 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。 (しっかりしたカンサーボードを構成することで、手術適応を遵守 し、医療の透明性を確保することが必須である。) <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： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント： 移植のためにドナーに過大な侵襲をあたえたり、がんの根治性を損な ようなことの無いように、細心の配慮が必要である。また、レシピエント の選定についても客観性と公平性を担保する必要がある。そのためにも、本技術の適応決定や実施にあたっては、高度の技術と専門知識を 持った優れたメンバーから構成された修復腎移植検討委員会による慎 重な検討が必須であり、ドナーの適格性判断のみならず、レシピエント の選定にも関係学会が推薦する外部委員が参加するべきである。

「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（整理番号 B068）」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 山口 俊晴

医療法人徳洲会東京西徳洲会病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全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：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

適応症：末期慢性腎不全

内容：

（先進性）

腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録している腎不全患者は1万人以上であるが、移植までの平均待機期間は15年と長期にわたり、移植臓器の不足は明らかである。

一方で、小径腎腫瘍により摘出される腎は、日本で年間約2,000と推定されている。そこで本技術は、摘出された腎が廃棄されていることに着目して、その有効利用を考えた。

実際に、我々が実施した先行研究（現在13例実施）において、腎移植後の成績は、術後1年の腎生着率91.6%、血清クレアチニン値は2mg/dl以下で、生体腎移植と遜色なく、最長95ヶ月を経過するが腎がんの転移を認めていない。したがって本技術は、腎不全で移植を希望されている患者に有益である可能性が考えられる。

（概要）

修復腎移植を希望する透析患者を登録する。小径腎腫瘍を有し、腎部分摘除術での治療が不可能（腎部分摘除術の適応が無い）で、腎全摘術が適応であり、腎摘を希望する患者が摘出腎を提供する意思が確認できた場合、修復（再建）術を実施した腎を登録患者より公正公平に選定された透析患者（レシピエント）に移植する。

（効果）

修復腎移植により、透析からの離脱により、QOLの向上へとつながる。また、腎移植待機期間の短縮に繋がることが期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術（修復腎移植術実施後退院するまで）の、レシピエントにかかる費用総額は3,473,885円で、そのうち先進医療に係る費用は1,409,097円である。修復腎移植術のドナーとなる腎腫瘍患者にかかる費用総額、すなわち自身の腎腫瘍摘出術に関する費用は1,109,650円で、先進医療に係る費用は0円である。

申請医療機関	医療法人徳洲会東京西徳洲会病院
協力医療機関	医療法人沖縄徳洲会宇和島徳洲会病院

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成28年8月25日（木） 16:00～17:40
(第46回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

医療法人沖縄徳洲会宇和島徳洲会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、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第46回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成29年3月16日（木） 16:00～17:50
(第55回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

医療法人徳洲会東京西徳洲会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、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙2) 第55回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3、机上配付資料 参照

【第3回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 10 月 19 日（木） 16:00～18:10

（第 63 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

医療法人徳洲会東京西徳洲会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、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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 3）第 63 回先進医療技術審査部会机上配付資料 1 - 2、資料 1 - 3 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙 4）第 63 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

医療法人徳洲会東京西徳洲会病院の新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、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。

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の概要

ドナー

腎摘の同意
 医学的に腎部分切除が困難で腎摘が必要な小径腎腫瘍（7cm以下）患者が腎摘を希望した場合に同意を取得

研究の同意
 研究参加と摘出腎提供の同意を取得

2名以上の第三者の確認が必要

再同意
 修復腎移植検討委員会での審議承認後、ドナーより研究参加の意思を再確認

ドナー決定

腎摘
 腫瘍病理検査

経過観察
 術後5年間観察
 ・がん再発率
 ・生存率
 ・有害事象

倫理審査
 ドナー登録完了後、腎摘施設の倫理審査委員会にて腎摘及び研究参加の可否を審議

ドナー候補登録

ドナーの採血検体を送付

ドナー候補の血液型と一致（または適合）するレシピエント候補からA B O式血液型・臨床スコアによりレシピエント候補順位上位5名を選出

ドナーとレシピエントとの間でリンパ球クロスマッチ検査を実施

修復腎移植検討委員会
 ・腎摘の妥当性を審議
 ※関係学会が推薦した外部委員が参加
 ・レシピエントの優先順位を決定

摘出腎搬送
 低温保存

レシピエント登録
 (1年毎に登録情報を更新)

レシピエントの採血検体を送付

研究の同意
 適格基準を満たす透析維持困難な末期慢性腎不全患者が研究への参加を希望した場合に研究の同意を取得

再同意
 修復腎移植検討委員会での審議承認後、レシピエントより研究参加の意思を再確認し移植手術の同意取得

倫理審査
 移植施設の倫理審査委員会にてドナー腎を使用する移植の妥当性を審議

レシピエント決定

ドナー腎修復腎移植

経過観察
 術後5年間観察
 ・腎生着率
 ・がん発生率
 ・生存率
 ・有害事象

レシピエント

保険収載までのロードマップ

臨床研究

試験名：修復腎移植に関する臨床研究
対象：小径腎腫瘍（第三者間）
試験デザイン：オープン試験
試験期間：2009年9月～2016年1月
被験者数：13例（第三者間）
評価項目：移植腎機能、腎の生着期間、
腎腫瘍の再発の有無、有害事象
結果の概要：
術後5年を経過している11例のうち、
7例が腎生着、2例が腎機能廃絶、2例
が転院により転帰不明となっている。



先進医療B

試験名：腎摘出術による病気腎を用いた
修復腎移植術に関する研究
対象：小径腎腫瘍（第三者間）
試験デザイン：オープン試験
試験期間：登録期間4年+観察期間5年
被験者数：42例
評価項目：
・ドナー：がん再発率、生存率、有害事象
・レシピエント：腎生着率、がん発生率、
生存率、有害事象



保険
収載
検討

- ・ドナー選択基準：
小径腎腫瘍（7cm以下）のうち医学的
に腎部分切除が困難で腎摘が必要な患者
- ・レシピエント選択基準：
透析治療中で慢性透析治療の維持が困難
な腎移植希望者
- ・予想される有害事象：
拒絶反応による腎不全、がんの転移等

【別添1】「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」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院

2. 協力医療機関

- ・ 医療法人沖縄徳洲会 宇和島徳洲会病院

3. 予定協力医療機関

- ・ 医療法人沖縄徳洲会 中部徳洲会病院
- ・ 医療法人沖縄徳洲会 南部徳洲会病院
- ・ 医療法人徳洲会 山形徳洲会病院
- ・ 宗教法人カトリック聖ドミニコ宣教修道女会坂出聖マルチン病院
- ・ 医療法人沖縄徳洲会 武蔵野徳洲会病院

※申請医療機関の東京西徳洲会病院、協力医療機関の宇和島徳洲会病院は、いずれも腎摘施設及び移植施設とする。ただし、ドナー提供施設では、同時に移植はしない。その他参加予定施設は、腎摘施設の予定である。

【別添2】「腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術」の
期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

4. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：末期慢性腎不全

効能・効果：修復腎移植術によるレシピエントの腎機能回復

【別添3】「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」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

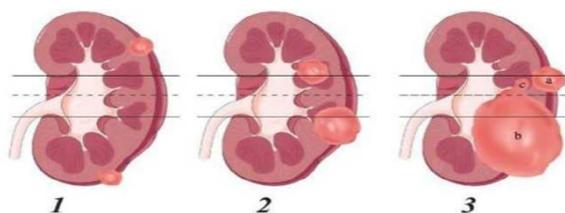
5-1. ドナー

5-1-1. ドナー適格基準

【ドナー選択基準】

選択基準 1)–5) をすべて満たし、摘出した腎臓を移植希望者に善意で提供できることに関して 6) を確認する。

- 1) 画像診断（腹部エコー、胸腹部 CT 又は腹部 MRI）で評価可能な単発の腎細胞がんが疑われる小径腎腫瘍（直径 7 cm 以下）が認められ、画像上他の病巣が腎以外に認められない症例（胸腹部 CT などにより遠隔転移が認められない。）。
- 2) 以下の理由により、腎部分切除は困難であると判断される症例。
 - ① R. E. N. A. L Nephrometry Score 10 以上（High）の場合
 - ② R. E. N. A. L Nephrometry Score 4–9（Low、Medium）で内方進展性（50%以上）の場合
 - ③ R. E. N. A. L Nephrometry Score 4–9（Low、Medium）で血尿を呈する場合
- 3) 年齢が 50 歳以上である。
- 4) 研究に関する説明の前に腎摘の妥当性が理解されており、腎摘を希望している。
- 5) 病名・病状を告知されている。
- 6) ドナー用の説明文書及び同意文書にて説明した上で、研究に参加の同意を得ることが可能である。



項目 \ 点数	1点	2点	3点
腫瘍の直径 (cm)	≤4	>4かつ<7	≥7
外方増殖性 (腫瘍が腎臓の外方にある割合)	≥50%	<50%	全く内方増殖 (腫瘍が腎臓内に留まっている)
尿路および腎洞との距離 (mm)	≥7	>4かつ<7	≤4
腫瘍の位置	a/p/x (腫瘍が腎臓のおなか側/背中側/中間) で点数なし		
腫瘍と上極/下極線との位置関係 (腫瘍が腎血管に接している場合は“h”を追記)	腎上極線より上方/ 腎下極線より下方	上極/下極線を横断	(a) 上極/下極線から中央線側に出ている部分が50%を超える、 (b) 中央線を横断している、(c) 極線間にある

腎部分切除難度 Low : 4~6点、Medium : 7~9点、High : 10~12点

図1 R. E. N. A. L Nephrometry Score (Kutikov A and Uzzo RG. による) (Kutikov, 2009) ¹²⁾

<ドナー選択基準 1) 及び 2) の設定根拠>

2016年4月に「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」が保険適応となった状況を踏まえ、当該部分切除術の対象となる腎がんを本研究から除外するため、ドナー選択基準に腎部分切除が

困難であると判断した症例を追加した。

また、上記「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」における対象がcT1腎がんとなっていることから、本研究においても小径腎腫瘍の直径4cm以下を直径7cm以下に変更した。

【ドナー除外基準】

以下のいずれかの基準に抵触する患者を対象としない。

- 1) 腎摘の1ヶ月以内に抗がん剤（分子標的薬、サイトカイン等を含む）などが投与された症例。
- 2) 摘出予定の腎に放射線照射の既往がある。
- 3) 悪性リンパ腫、肉腫などの腎腫瘍が疑われる、または腎以外に悪性腫瘍を有する。
- 4) 感染症（HIV、HBV、HCVなど）及び重篤な疾患を合併している。
- 5) 上記以外に、腎摘を実施する研究責任者、腎摘施設の倫理審査委員会又は修復腎移植検討委員会が対象として不適切と判断した症例。

5-1-2. ドナーの同意取得

本技術においてドナーは、画像診断により単発の腎細胞がんが疑われる小径腎腫瘍（直径7cm以下）と診断され、治療法をすべて提示し、セカンドオピニオンの可能性なども説明した上で、腎部分切除による治療が困難であり、腎摘に文書同意された患者にのみ修復腎移植について説明する。

研究担当医師及びコーディネータが臓器提供（研究）の説明用文書に基づいて説明を行い、患者本人及び家族又はそれに該当する立場の方が研究の同意書に署名をする。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。

5-1-3. ドナー登録

研究の同意書に署名を頂き、臓器提供の意思が確認された後、研究担当医師は、血液型、ドナー適格性確認／診療情報（以下、ドナー診療情報等という）を移植事務室に報告し、登録手続きをする。また、組織適合試験用の採血及び研究に必要な検査を実施する。

5-1-4. 登録後のドナー適格性審査（腎摘施設の倫理審査委員会及び修復腎移植検討委員会）

ドナー登録完了後、腎摘施設の倫理審査委員会にて、ドナー候補者の腎摘及び研究参加の可否を審査する。

移植事務室長がレシピエント候補上位5名までを選定後、リンパ球クロスマッチ検査を依頼する。移植事務室は、検体検査施設よりリンパ球クロスマッチ検査結果及びドナーのHLA試験結果を受領後、修復腎移植検討委員会を開催する。修復腎移植検討委員会では、ドナー診療情報等を用いて、腎摘の妥当性を審議するとともに、レシピエント優先順位を決定する。なお、腎摘の妥当性の審議には、最新の標準治療の知識を有する、本研究の治療における技術の関係学会（日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本透析医学会）が推薦する外部委員を含めるものとする。

5-1-5. 研究参加の再確認

研究参加の同意取得、ドナー登録、腎摘施設の倫理審査委員会での承認を経て、修復腎移植検討委員会にてドナーとしての適格性について承認を得られた症例を対象とし、患者本人から研究参加の再確認の文書同意を得る。その患者をドナーとして、移植手術が予定される。

5-1-6. レシピエント優先順位決定後のドナー適格性確認（移植施設の倫理審査委員会）

修復腎移植検討委員会にてレシピエント優先順位1位の患者が決定後、移植施設の倫理審査委員会では、ドナーの適格性が腎摘施設の倫理審査委員会及び修復腎移植検討委員会で審査・承認されていることを確認する。

5-1-7. ドナーへの倫理的配慮

小径腎腫瘍を対象とする手術法として、腫瘍の大きさ、腫瘍の位置、良性である可能性、片腎の腎機能、がんの再発、手術に影響する合併症の有無、手術によるリスクと合併症などを勘案して術式が選択されるため、各治療法におけるそれらの情報の提供が必要である。ドナーとして研究に参加することを誘導しないため、事前に腎摘の希望を確認する手順としている。また、研究参加の同意取得後においては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の確認を必須とすること、また、研究参加の意思を再確認することで、患者の意思をより尊重した上で、研究を進行する手順としている。

5-1-8. ドナー選定の透明性

本研究において、腎摘施設の倫理審査委員会、外部機関である修復腎移植検討委員会にて、腎摘及び研究参加の妥当性を審査する。また、移植施設の倫理審査委員会においても、両委員会での審査結果を確認する。各委員会の運営は、各々の業務手順書を遵守し、審査の記録を残すことで透明性を担保している。

5-2. レシピエント

5-2-1. レシピエント適格基準

【レシピエント選択基準】

本研究のレシピエントは次の条件を満たしていなければならない。この基準 1)-5) を全て満たして、修復した腎を移植することに関して説明をし、6) を確認する。

- 1) 透析治療中であるが、慢性透析治療の維持が困難であり、腎移植を希望している。
- 2) 自分の意思で移植を希望し、家族、友人などの協力が得られる。
- 3) 年齢40歳以上である。
- 4) 麻酔科標榜医が全身麻酔による手術が可能と判断している。
- 5) 修復腎を移植することによるメリットやデメリットについて説明を受けて理解しており、修復腎移植のレシピエントとして妥当であると判断される。
- 6) レシピエント用の説明文書及び同意文書にて説明した上で、腎移植の同意を本人から得ることが可能である。

【レシピエント除外基準】

以下の条件 1)-3) に該当する患者は本研究の対象者から除外される。

- 1) 活動性の感染症、出血性潰瘍、悪性腫瘍などがある。
- 2) 重症血管・循環障害（大動脈瘤、脳血栓、心筋梗塞、血栓症、肺塞栓など）があり、移植により病状が悪化する可能性がある。
- 3) 上記以外に移植施設の研究責任者、移植施設の倫理審査委員会又は修復腎移植検討委員会を対象として不適切と判断した患者。

5-2-2. レシピエントの同意、登録（初回及び1年毎）

レシピエントから研究参加の文書同意が得られた後、研究担当医師は移植事務室に対し、レシピエントの登録手続きを行う。また、同意取得から1年毎に、文書による継続同意を確認し、移植事務室へ登録情報の更新を行う。

レシピエント登録（初回及び1年毎）時に、移植施設にてレシピエントからドナー及びレシピエント候補とのリンパ球クロスマッチ検査のために必要な採血をし、検体を検体検査施設に送付する。

5-2-2-1. レシピエント登録時の基準（レシピエント臨床スコアの算出）

研究担当医師は、レシピエント登録時（初回時及び1年毎）にレシピエントの待機期間、臨床所見（年齢、移植歴、輸血歴、患者の Performance Status、NYHA 心機能分類、糖尿病の有無、喫煙の有無）等よりレシピエント臨床スコアを算出し、レシピエント登録を行う。

5-2-3. レシピエント選定

5-2-3-1. レシピエント候補順位の決定

移植事務室はドナーの登録がされた時点で、レシピエント登録データベースにてレシピエント候補順位上位5名までを選定する。なお、1年以内にレシピエントの登録情報が更新されていることを必要条件とする。ABO 式血液型を優先し、レシピエント臨床スコアの合計点数により決定する。移植事務室は、レシピエント候補順位上位5名を選出し、該当する移植施設に報告する。

移植施設は、研究担当医師からレシピエント候補に移植の可能性があることを連絡し、レシピエント各々の状況と研究参加の意思を確認する。レシピエント候補に研究参加の意思があることを確認した後、レシピエント候補の最新の診療情報を移植事務室へ提供する。

5-2-3-2. リンパ球クロスマッチ検査の実施

移植事務室は、移植施設からレシピエント候補の最新の診療情報を入手後、検体検査施設へリンパ球クロスマッチ検査の実施を依頼する。

検体検査施設は、レシピエント候補上位5名までとドナー間でリンパ球クロスマッチ検査を実施する。検査実施後、その結果を移植事務室及び移植施設へ提出する。

5-2-3-3. レシピエント優先順位決定及びレシピエント決定

移植事務室がリンパ球クロスマッチ検査結果を入手後、修復腎移植検討委員会は、レシピエント候補順位、組織適合試験（リンパ球クロスマッチ検査、HLA 試験、フローサイトメトリーによる抗 HLA 抗体の解析等）の結果、レシピエント情報等をもとに審議し、レシピエント優先順位を決定する。その結果は、移植事務室により移植施設へ報告される。

レシピエント優先順位 1 位の患者は、移植施設に速やかに入院し、文書による再同意後、術前検査を実施する。移植施設の倫理審査委員会で、ドナーとレシピエント候補に関して審議を行い、承認後にレシピエント優先順位 1 位の患者は、正式にレシピエントとして決定する。

5-2-3-4. レシピエントへの注意点

1) レシピエントの発がんリスクと透析継続の影響に関して

移植後の発がんリスクの項目で述べた如く、小径腎がんを切除後移植してもリスクは 0.1-1%と報告されており、移植ドナー腎摘の重篤な合併症と比較すると重大な問題ではないと理解され、WHOを含めて、各国の腎移植のガイドラインにより小径腎がん切除後の修復腎移植は容認されている。

このような現在、腎がん切除後の腎を修復して移植する場合に長期の治療成績は、十分な蓄積がなされていないが、はっきりしていない現状では、レシピエントを慎重に選択した方が良いとの意見も多く、高齢者とリスクの高い透析患者を対象とすべきとの意見がある。

このような高リスクのレシピエントを選択する場合、HLA のミスマッチも多くなり、患者の状態も良好ではないので移植成績は透析と同等以上であれば十分な恩恵となる。

2) レシピエントの登録及び選定において、透明性及び公平性が担保できる仕組みに関して

レシピエントの登録においては、移植施設を受診し、腎移植のハイリスクに関するコンセンサス会議（Baylis、2009）¹³⁾ と Charlson の合併症スコア（Santos、2008）¹⁴⁾などを参考に作成したレシピエント臨床スコアを算出することで公平性考慮の上、有効性と安全性を確保している。

また、レシピエントの選定においては、移植事務室長におけるレシピエント候補上位 5 位までの選定、外部機関である修復腎移植検討委員会によるレシピエント優先順位の決定、移植施設の倫理審査委員会での修復腎移植の妥当性の審査と 3 段階の手続きを通し、レシピエントを決定する。各委員会の運営は、各々の業務手順書を遵守し、審査の記録を残すことで透明性を担保している。

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

6-1. 有効性及び安全性の評価

6-1-1. 評価項目

1) 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

2) 副次的評価項目

副次的評価項目①：

ドナーの腎摘後5年までの腎がんの再発率と腎摘後5年までの生存率

レシピエントの移植後5年までの腎がんの転移/播種率と移植後5年までの生存率

評価期間：腎摘・移植後～術後5年

副次的評価項目②：レシピエントの移植後1年、2年、3年、4年の腎生着率

評価期間：移植後～術後4年

3) 安全性評価項目

安全性評価項目：ドナー 腎摘後～術後5年の有害事象

レシピエント 術前の免疫抑制剤投与後～術後5年の有害事象

評価期間：ドナー 腎摘後～術後5年

レシピエント 術前の免疫抑制剤投与後～術後5年

6-1-2. 評価方法

修復腎移植検討委員会の委員長による有害事象情報等の情報確認、修復腎移植検討委員会による症例検討会（必要に応じて開催する）及び同委員会によるがんの発生、イベントの判定委員会により、ドナー及びレシピエントの有害事象等々を評価する。

移植事務室は、症例報告書のデータ収集等のデータマネジメント業務を実施し、統計解析担当者により、有効性、安全性の解析を行う。

6-1-2-1. ドナーの評価方法

1) 有効性評価

(1) がんの発生の有無

本研究にて規定されている画像診断（胸腹部 CT 等）等から放射線科医により診断されたものを確認し、悪性腫瘍が疑われるか判断する。悪性腫瘍の疑いがあると判断した場合は、生検、術中又は術後の病理診断によって病理医が悪性と診断したものを確認し、最終的にがん（悪性）であるか判断する。因果関係は、腎摘対象となったがんと同じ型のがんであるか否かを病理診断結果から確認し、判定する。病理診断が実施できなかった場合は、因果関係不明とする。因果関係の有無に関係なく、がん発生症例は、AE/SAE 報告とは別に症例報告書に記載する。なお、病理診断によって良性腫瘍であると判断された場合は、がん発生症例から除外するが、病理診断ができず、良性、悪性の診断ができなかった症例については、悪性腫瘍の疑いとし、がん発生症例として取り扱う。

(2) 生存状況の確認

最終来院日に生存状況を確認する。本研究期間中、生存状況の確認が必要となる場合も随時、このような確認を行い、必要に応じて AE/SAE 報告で対応する。

2) 安全性評価

腎摘から術後 5 年までのすべての有害事象を評価し、報告する。

6-1-2-2. レシピエントの評価方法

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

1	体液貯留（全身浮腫、高度の低蛋白血症、肺水腫）
2	体液異常（管理不能の電解質・酸塩基平衡異常）
3	消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢など）
4	循環器症状（重篤な高血圧、心不全、心包炎）
5	神経症状（中枢・末梢神経障害、精神障害）

6	血液異常（高度の貧血症状、出血傾向）
7	視力障害（尿毒症性網膜症、糖尿病網膜症）

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。

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

③ 日常生活障害度

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

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に記載する。

2) がんの発生の有無

本研究にて規定されている画像診断（胸腹部 CT 等）等から放射線科医により診断されたものを確認し、悪性腫瘍が疑われるか判断する。悪性腫瘍の疑いがあると判断した場合は、生検、術中又は術後の病理診断によって病理医が悪性と診断したものを確認し、最終的にがん（悪性）であるか判断する。因果関係は、ドナー由来（切除した腫瘍と同じ型）のがんであるか否かを病理診断結果から確認し、判定する。病理診断が実施できなかった場合は、因果関係不明とする。因果関係の有無に関係なく、がん発生症例は、AE/SAE 報告とは別に症例報告書に記載する。なお、病理診断によって良性腫瘍であると判断された場合は、がん発生症例から除外するが、病理診断ができず、良性、悪性の診断ができなかった症例については、悪性腫瘍の疑いとし、がん発生症例として取り扱う。

3) 生存状況の確認

最終来院日に生存状況を確認する。本研究期間中、生存状況の確認が必要となる場合も随時、このような確認を行い、必要に応じて AE/SAE 報告で対応する。

4) 安全性評価

免疫抑制剤投与後から術後 5 年までのすべての有害事象を評価し、報告する。

術後発生する拒絶反応、感染症については下記の項目などにより判断する。

- (1) 拒絶反応は、全身症状（発熱、腎部疼痛、違和感）、血清クレアチニン値上昇、尿検査、免疫抑制剤血中濃度、腎超音波ドップラ検査などより判断する。
- (2) 感染症は、尿検査、全身症状（発熱、疼痛）、血算と CRP、CMV 抗原、胸部レントゲン、腹部超音波検査、胸腹部 CT などで判断する。

6-1-3. 安全性の評価基準

研究担当医師は、有害事象について、その内容、重篤区分（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、重度）、発現日、処置、転帰日、転帰（回復、回復したが後遺症あり、軽快、未回復、死亡、不明）ならびに摘出または移植との因果関係（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり）を症例報告書に記入する。

研究担当医師が臨床上重要と判断した臨床検査値の異常変動については、その根

拠とともに症例報告書に記入する。

有害事象と摘出または移植との因果関係については、判定の根拠を症例報告書に記入する。

1) 摘出または移植との因果関係

- (1) 関連なし：その有害事象の発現と摘出または移植との因果関係があるとする妥当性がない有害事象。
- (2) 関連あるかもしれない：有害事象が摘出または移植により発現した可能性がある場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象。
- (3) おそらく関連あり：他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象。

2) 有害事象の重症度判定

- (1) 軽 度：通常、一過性で、研究対象者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度（正常な活動が可能である）
- (2) 中等度：研究対象者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、治療を要する程度（活動に不快感を伴う）
- (3) 重 度：研究対象者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度（正常な活動が困難である）

有害事象の重症度が変化した場合は、最も重いものを記録する。

【別添5】「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」の
 予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7. 予定の試験期間及び症例数

7-1. 予定試験期間及び予定症例数

予定試験期間：告示から9年間

予定症例数：42症例

7-2. 先行研究における実績

既の実績のある症例数：13例

①有効性（術後1年の腎生着）が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 47歳 性別 男・女	IgA腎症に伴う慢性腎不全	(白)平成21年12月29日 (至)平成22年1月30日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応が見られ、腹腔鏡下脾臓摘出術を実施。 CMV感染発症したが薬物治療にて回復している。
整理番号2 年齢 54歳 性別 男・女	慢性腎炎に伴う慢性腎不全	(白)平成22年4月3日 (至)平成22年5月1日	治癒	修復腎移植術実施後、特に有害事象もなく経過。
整理番号3 年齢 62歳 性別 男・女	多嚢胞腎に伴う慢性腎不全	(白)平成22年4月23日 (至)平成22年5月27日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応見られたが血液透析、全血漿交換、限外濾過を実施することで回復している。
整理番号4 年齢 66歳 性別 男・女	糖尿病に伴う慢性腎不全	(白)平成22年7月22日 (至)平成22年9月18日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応見られたが回復。移植後10カ月頃でネフローゼ症候群と判断し治療試みるも回復には至っていない。
整理番号5 年齢 55歳 性別 男・女	慢性糸球体腎炎に伴う慢性腎不全	(白)平成22年8月11日 (至)平成22年12月30日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応、白血球減少症を発症したがいずれも回復している。
整理番号6 年齢 46歳 性別 男・女	急速進行性糸球体腎炎に伴う慢性腎不全	(白)平成23年1月8日 (至)平成23年3月18日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応やCMV感染症見られたが回復している。
整理番号7 年齢 56歳 性別 男・女	慢性腎炎に伴う慢性腎不全	(白)平成23年1月28日 (至)平成23年4月1日	治癒	修復腎移植術実施後、急性拒絶反応や白血球減少症見られたが回復している。

整理番号 8	多嚢胞腎に伴う慢性腎不全	(自)平成23年5月25日	治癒	修復腎移植術実施後に感染症や術後腹腔内出血が見られるも回復している。
年齢 66 歳 性別 男・女		(至)平成23年8月11日		
整理番号 9	慢性腎炎に伴う慢性腎不全	(自)平成23年9月13日	治癒	修復腎移植術実施後に急性拒絶反応2回発現、CMV感染とBKV感染を経験するも回復している。
年齢 54 歳 性別 男・女		(至)平成23年10月26日		
整理番号 10	慢性腎炎に伴う慢性腎不全	(自)平成24年2月7日	治癒	修復腎移植術実施後に急性拒絶反応を2回発現、CMV感染を発症しているが回復している。また、右アキレス腱部分断裂を起こし治療継続中である。
年齢 56 歳 性別 男・女		(至)平成24年4月28日		
整理番号 11	糖尿病に伴う慢性腎不全	(自)平成24年8月7日	治癒	急性拒絶反応、創部感染が見られたがいずれも回復している。
年齢 62 歳 性別 男・女		(至)平成24年9月19日		

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 12	MRSA 感染症	(自)平成25年3月26日	未回復	抗菌薬投与中であるが回復に至っていない。平成25年7月31日に転院。
年齢 57 歳 性別 男・女		(至)平成25年7月31日		
整理番号 12	上室性頻拍	(自)平成25年3月26日	未回復	抗不整脈薬投与中であるが回復に至っていない。平成25年7月31日に転院。
年齢 57 歳 性別 男・女		(至)平成25年7月31日		
整理番号 12	感染性心内膜炎	(自)平成25年3月26日	未回復にて転院	抗菌薬投与中であるが回復に至っていない。平成25年7月31日に転院。
年齢 57 歳 性別 男・女		(至)平成25年7月31日		
整理番号 13	菌血症	(自)平成27年12月31日	死亡	移植後肺炎の診断で死亡された。
年齢 64 歳 性別 男・女		(至)平成28年2月7日		
整理番号 13	肺炎	(自)平成28年1月31日	死亡	移植後肺炎の診断で死亡された。
年齢 64 歳 性別 男・女		(至)平成28年2月7日		

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

る患者は、11例おり、そのうち7例腎生着、2例腎機能廃絶、2例が転院により転帰不明となっている。

7-3 予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

本研究では、腎移植後 t 年での生体腎移植群での生着率を $S_0(t)$ 、修復腎移植群での生着率の真値を $S(t)$ 、マージンを $\Delta(>0)$ 、とするとき

$$\text{帰無仮説 } H_0: S(t) \leq S_0(t) - \Delta, \quad \text{対立仮説 } H_1: S(t) > S_0(t) - \Delta,$$

とする非劣性比較試験に関する仮説検定となる。本来修復腎移植群と生体腎移植群の2群での生着率データを収集して比較検討すべきであるが、本案件では生体腎移植群での生着率は $S_0(t)$ という t の関数（分散を持たない固定値）であるとしたうえで、修復腎移植の生着率は劣らないということを示す検定と考えた。形式的には対照群である生体腎移植群での症例数は無限大とした非定型2群非劣勢検定として検討した。第一種の過誤と検出力を評価するために、上記の元々の仮説の代わりに、下記の仮説を設定する。

帰無仮説 $H_0': S(t) = S_0(t) - \Delta$, ($H_0: S(t) \leq S_0(t) - \Delta$) の条件を満たす場合で最も対立仮説に近く、検出力が低くなる状況を意味している。)

対立仮説 $H_1': S(t) = S_0(t)$, ($H_1: S(t) > S_0(t) - \Delta$), を満たしている。対立仮説としては、修復腎移植群での母生着率として、生体腎移植の場合の生着率と同じ値 $S_0(t)$ であることを想定している。)

時点 $t=5$ での（カプラン・マイヤー）生着率が $\hat{S}(5) = \prod_{i:t_i < 5} \frac{n_i - d_i}{n_i}$ という結果が得られた場合、

帰無仮説 H_0' の下での検定統計量をグリーンウッドの推定分散値を用いて構成し、漸近正規性を適用して棄却点を定める。過誤率を（ $\alpha = 0.05, \beta \leq 0.2$ ）とした場合の症例数算出結果を表1に示す。

表1. 観察期間を5年間、生体腎移植の母生着率 $S_0(5) = 0.911$,
打ち切り（脱落）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： $Z = \frac{\hat{S}(5) - (S_0(5) - \Delta)}{\sqrt{\hat{V}(5)}}, \quad \hat{S}(5) = \prod_{i:t_i < 5} \frac{n_i - d_i}{n_i}, \quad \hat{V}(5) = \hat{S}(5) \sum_{i:t_i < 5} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)},$				

本件の非劣性比較検定では、マージン値 Δ を0.2とすることは、修復腎移植の場合の生着率が71.1%以上である（基準集団とする生体腎移植の場合の生着率の91.1%よりも20%以上低くはない）ことについて検証しようとするものである。対象となるドナー腎は50歳以上と規定したことから高齢者が多く含まれることが予測され、また腎部分切除の際には、残存腫瘍を避けるため、十分な切除断端を確保し、修復後に移植することから、腎機能は明らかに切除により障害される。この障害の程度はドナー腎の腫瘍の大きさと切除量などにより異なっており、ゆらぎを含むことが予測される。さらにレシピアエン

トは、長期透析例、腎移植でないと救済不可能な透析困難例などを含むことから高度な血管病変を有する可能性があり、移植後に吻合部や腎動脈狭窄や閉塞を起こしやすいことが危惧され、腎機能障害の原因となりうる。

一方でファクトブック 2016 から、生着率については生体腎では 1983～2000 年で 1 年生着率 92.8%、5 年生着率が 85.6%を示し、2010～2014 年では 98.7%、94.6%となっている。献腎では 1983～2000 年の 81.4%、64.4%、2010～2014 年では 96.4%、87.5%の成績が示されている。これらの生着率の成績から修復腎移植の場合に 70%以上の生着率を担保する意義は大きいと考えられる。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ったため、そのリスクを回避することとした。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

8. 治療計画

本研究の修復腎移植は、腎提供のドナーにとっては生体ドナー腎摘と同様の手順で実施し、レシピエントにとっては献腎が発生した場合と同様の手順で実施する。

8-1.腎摘施設

ドナーが登録している施設にて腎摘をする。

8-1-1.腎の摘出

本研究の対象となる小径腎腫瘍のドナーに対する手術のアプローチは、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、後腹膜的到達法とする。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するので腎臓を被膜ごと剥離しながら血管を処理、切断し、腎臓を摘出する。

8-1-2.腎腫瘍の切除

腎摘出後、摘出腎が「8-3.修復腎移植の中止基準」の「1）腎臓が十分に機能しないと判断される場合」に該当しないか確認するとともに速やかに腫瘍部分を微小な腫瘍浸潤の存在が想定される領域から1cm程度の正常断端を含めて切除し、腫瘍と切除断端を病理検査に提出、腫瘍組織の良性、悪性等の判定及び断端の切除が十分であることを確認する。

8-1-3.腎の搬送

摘出腎を低温保存・搬送するために、灌流液としてユーロコリンズまたはUW液を準備する。腎摘後、速やかに灌流用のチップを腎動脈に挿入し、ユーロコリンズまたはUW液にて70～80cmの高さ(水圧)から自然落下で灌流を行う。灌流中に、腎を観察し、腎動静脈と尿管の本数、太さ、長さを記録し、灌流状況、血管損傷、実質損傷の有無、その他の異常な状態の無いことなどを確認する。

腎の修復は移植施設で実施するため、腫瘍を切除後、腎臓をユーロコリンズまたはUW液を満たしたアイソレーションバッグに入れ、密封、これを腎保存用の清潔な保存容器に入れ、この中にも灌流液を加え、この保存容器をアイソレーションバッグに入れて口を閉じて密封し、氷の入ったクーラーボックス内に低温保存し、移植施設へ搬送する。血流遮断時間を記録し、阻血時間が最小限となるよう迅速に搬送する。

8-1-4.腎摘後のドナーの管理

手術後は、以下に挙げる有害事象に十分留意し、経過観察をするとともに、有害事象発現時には適切に治療を行う。

手術後は、直後に手術中の周囲臓器損傷や腹腔内の大血管の損傷に伴う出血、術後感染、腸閉塞、縫合不全や稀に血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞など）の可能性がある。出血量が多く、術後の腎血流量低下に伴い、急性腎機能不全になる場合もある。

8-2.移植施設

レシピエントが登録している施設にて移植をする。ただし、レシピエント登録施設での移植が困難となるような状況が発生した場合は、本研究に参加している他の移植施設で移植をすることができる。

8-2-1.腎の修復

8-2-1-1.腎の状態の確認

腎摘施設から搬送された腎及び病理検査の結果等の情報を受領したら、搬送された腎が「8-3.修復腎移植の中止基準」の「1) 腎臓が十分に機能しないと判断される場合」に該当しないか確認し、病理検査の結果で腎の切除断端に腫瘍が残存する場合は、移植施設において再度断端を切除、病理検査に提出し、腎に腫瘍が残存していないことを確認する。

8-2-1-2.腎の修復手順

腎の状態を確認したら、腫瘍の切除範囲によって以下の1)～3)から適切な手順を選択し、腎を低温保存しながら修復する。

- 1) 腫瘍切除断端が腎盂腎杯に至っていない場合には、肉眼的に確認できる血管は電気凝固するか、吸収糸で結紮する。可能な限り楔状の切断面とし、切除断面が露出しないように、実質を合わせ、その周囲を腎被膜にて覆い、吸収糸で結紮縫合する。
- 2) 腫瘍切除が腎盂腎杯に及ぶ(浸潤)場合には、十分に切除した上で慎重に吸収糸にて縫合し、漏れの無いことを確認し、1)と同じ操作をする。必要ならば色素溶液などを尿管あるいは腎盂より注入し、漏れを確認し、必要であれば追加縫合する。
- 3) 腫瘍切除により、中小血管が損傷し、再吻合が必要と判断された場合、血管吻合をし、1)あるいは2)の操作を実施する。

8-2-2.腎の移植

修復した腎臓が十分に機能すると考えられたら、移植をする。腎移植の手術は、修復した腎臓を、本来の腎臓の場所でなく、下腹部の右ないし左の腸骨窩に移植する。腎動脈を腸骨動脈に吻合し、腎静脈を腸骨静脈に吻合し、尿管が十分長い場合は膀胱に吻合し、短い場合はレシピエントの尿管と吻合する。尿管狭窄、瘻孔及び尿流停滞防止のために尿管ステントを留置し、膀胱にカテーテルを留置する。

8-2-3.移植後の管理

手術後は、以下に挙げる有害事象等に十分留意し、経過観察をするとともに、有害事象発現時には適切に治療を行う。

8-2-3-1.術後の透析及び尿管ステント等の抜去

腎移植直後は、尿の産生が直ちに見られることもあるが、2～3週間の透析を必要とすることもある。腎機能が回復し、尿量も安定した時点で、レシピエントの状況に応じて膀胱留置カテーテル(術後4日目を目安)及び尿管ステントを抜去する(術後21日目を目安)。修復移植される腎臓は1つで、2つの健常な腎臓より機能は劣るが、正常に機能すれば日常生活にはほとんど支障はない。

8-2-3-2.合併症

手術後は、直後に出血、肺炎、尿路感染症や全身感染症などの合併症を起こす可能性がある。また、手術後に拒絶反応が起こるため免疫抑制療法を実施するが、逆に細菌やウイルスなどに対する免疫力も低下し、感染症に罹患しやすくなる。

長い経過のうちに、慢性拒絶反応、腎の原疾患の再発、薬剤の毒性による腎障害などが徐々に起こることもある。拒絶反応、腎疾患の再発、薬剤性腎症などで腎機能が障害されると、高血圧、副甲状腺機能亢進症、腎性貧血などが合併することもある。

8-2-3-3.免疫抑制剤の投与レジメン及びその副作用

【免疫抑制剤の投与レジメン】

手術後に拒絶反応が起こるため、手術予定日に合わせ術前より免疫抑制療法を開始する。免疫抑制剤とその投与量は下記を参照とする。

術後はトラフ値を測定し、免疫状態を確認し、拒絶反応が起こらないよう対応する。

使用する薬剤名：グラセプ[®]ターカプ[®]セル (成分名：タクロリムス水和物)

セルセプトカプ[®]セル (成分名：ミコフェノール酸モフェチル)

サーティカン錠 (成分名：エベロリムス)

プレトニン錠(成分名：プレトニゾロン)

シムレク静注用 (成分名：バシキシマブ)

ソル・メトロール静注用 (成分名：メチルプレトニゾロンコハク酸エステルナトリウム)

免疫抑制剤の投与レジメン

投与日	術前				手術日	術後						
	4～7日前	3	2	1		1	2	3	4	5	1ヶ月	3ヶ月以降
グラセプ [®] ターカプ [®] セル 経口	5 mg/day					トラフ値 3～5 ng/mL に調整					トラフ値 3 ng/mL	
セルセプトカプ [®] セル 経口	1000 mg/day					1000 mg±500 mg/day						
ソル・メトロール静注用 ○:1 g/day ●:0.5 g/day					○	●	●	●	●			
シムレク静注用 20 mg/day					●				●			

プレドニ錠 経口										50～60 mg/day からスタート 3～7 日間ごとに 10 mg ずつ漸減
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

※サティカン錠は、セルセプトカプセルの副作用発現で使用が困難な場合に変更にて投与する。
 また、移植前からセルセプトカプセルの代わりにサティカン錠を使用する場合がある。
 投与量は **2 mg/day** から開始して、血中濃度をモニターして増減する。

【免疫抑制剤の副作用】

シクロスポリンやタクロリムスなどの T リンパ球を抑制する薬剤は、腎障害、高血圧、高脂血症、糖尿病などの副作用を生ずる。免疫全般を抑制するステロイド剤は、満月様顔貌、にきび、白内障・緑内障、高血圧、高脂血症、糖尿病、消化性潰瘍、大腿骨頭壊死などの副作用を生ずる。アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチルなどの T・B 両リンパ球の増殖を抑制する薬剤は、肝障害、骨髄抑制による白血球減少などの副作用を生ずる。

8-3.修復腎移植の中止基準

腎摘・移植中に下記に該当する事項が発生した場合には、修復腎移植を中止する。

- 1) 腎臓が十分に機能しないと判断される場合
 摘出腎に当該腫瘍の他に腫瘍があった場合、摘出腎の状態が修復困難と判断される場合及び摘出腎の搬送途中の交通事情等で搬送時間が超過した場合等の理由により、移植しても腎臓が十分に機能しないと判断される場合は中止とする。
- 2) ドナーまたはレシピエントの健康状態が悪化した場合
 ドナーまたはレシピエントの健康状態が悪化し、腎摘または移植が困難であると判断される場合は中止とする。
- 3) 同意の撤回が発生した場合
 ドナーまたはレシピエントが本研究の同意を撤回した場合は中止とする。
- 4) その他、研究責任者が中止と判断した場合
 研究責任者が腎摘・移植の実施が困難であり、中止が妥当と判断した場合。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：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 末期慢性腎不全	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科、移植外科又は腎臓専門診療科）・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科又は腎臓専門診療科）・不要
資格	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （日本泌尿器科学会泌尿器科専門医、日本移植学会移植認定医又は日本腎臓学会腎臓専門医）・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （日本泌尿器科学会泌尿器科専門医又は日本腎臓学会腎臓専門医）・不要
当該診療科の経験年数	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （腎移植術の経験5）年以上・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （腎摘術の経験5）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	移植実施機関 実施者〔術者〕として（腎移植経験10）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕 腎摘実施機関 実施者〔術者〕として（腎摘出術経験5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科、移植外科又は腎臓専門診療科）・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> （泌尿器科又は腎臓専門診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本臨床腎移植学会移植認定医又は、腎移植の執刀経験10例以上の実績を有する医師が2名以上（非常勤も可） 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：泌尿器科又は腎臓専門診療科の医師が2名以上（術者1名、助手1名）（非常勤も可）
他診療科の医師数 注2)	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：内科、外科、麻酔科など3名以上（非常勤も可） 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：内科、外科、麻酔科など3名以上（非常勤も可）

その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学技士、臨床検査技師)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学技士、臨床検査技師)・不要
病床数	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (100床以上)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (100床以上)・不要
看護配置	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (10対1看護以上)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (10対1看護以上)・不要
当直体制	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (外科系医師または内科系医師1名以上)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (当直医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (緊急手術が可能)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (緊急手術が可能)・不要
院内検査(24時間実施体制)	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (常時可能)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (常時可能)・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	移植実施機関 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容： 腎摘実施機関 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件： 月1回程度 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件： 月1回程度
医療安全管理委員会の設置	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	移植実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (腎移植10症例以上かつ外科系手術年間80症例以上)・不要 腎摘実施機関 <input checked="" type="checkbox"/> (外科系手術年間80症例以上)・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	移植実施機関 要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 腎摘実施機関 要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	移植実施機関：5症例までは、手術実施時(実施事実のみを報告)、 レシピエント退院時、レシピエント退院から3ヶ月後の来院時に 報告

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者[術者]としての経験症例を求める場合には、「実施者[術者]として () 例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B068)

評価委員 主担当：藤原

副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：斎藤・(有識者)小原

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	医療法人沖縄徳洲会 宇和島徳洲会病院
医療技術の概要	<p>本試験は、年齢 20 歳以上で、放射線科専門医が悪性腫瘍と判断した単発小径腎腫瘍（4cm 以下）患者に対し、病名・病状が告知され、他の治療オプション（腎部分切除、腎摘後自家腎移植、腎摘など）のそれぞれの特徴（合併症などを含めて）を理解した上で腎摘の妥当性が客観的に説明され、その上で腎摘出を希望する患者が、さらに摘出腎を提供する意思が確認できた場合、修復（再建）術を実施した摘出腎を登録患者より公正公平に選定された腎不全患者（レシピエント）に移植するものである。</p> <p>修復腎移植を希望する腎不全患者を予め登録しておき、小径腎腫瘍と診断を受けた患者が治療のために、腎摘出術を選択した際に廃棄予定の病気腎を移植術に用いる同意説明を実施する。一方、移植を希望する透析患者を対象に、病気腎の腫瘍部分を切除し断端に腫瘍細胞がないことを確認後、修復腎の移植を受ける同意説明を実施し、その承諾のもと移植を実施する。</p> <p>主要評価項目は、レシピエントの移植後腎機能の発現及び維持（透析を離脱していること）、血清クレアチニン値、eGFR、副次的評価項目は、ドナーのがん発生の有無と腎機能、及びレシピエントのがん発生の有無、予定試験期間は 5 年間、予定症例数は 18 例である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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。）	
先進医療実施届出書の申請医療機関は東京西徳洲会病院、実施責任医師も、同院小川由英 腎臓病総合医療センター長として頂きたい。	

【実施体制の評価】 評価者：齋藤

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 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。）</p> <p>現時点で確認しうる申請資料から、実施責任医師等の体制については適とした。しかし、事前評価における照会事項に対する回答および、修正資料が未提出である。このため実施医療機関の体制および医療技術の有用性等については評価不能であり不適とした。</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>	

【実施体制の評価】 評価者：（有識者）小原

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最新の論文を含むエビデンスに基づくヨーロッパ泌尿器科学会のガイドラインおよびNCCNガイドラインにおいて、4cm以下の小径腎腫瘍に対する標準術式として部分切除術が推奨されており、技術的に困難な場合に腎摘除術が考慮されている。同様に本邦のガイドラインにおいても腎機能保持の点から推奨されている。さらに、本邦では本年度よりロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が保険適用となり、小径腎腫瘍の多くが本術式の適応となるとともに、これまで技術的に困難とされていた腫瘍に対する部分切除も可能になることが予想される。小径腎腫瘍の外科的治療法に関して研究計画書およびドナーに対する同意説明文書に十分な記載がなく、ドナーの術式が腎摘へと誘導されかねない。 ● →回答には「別添の手術療法に関する資料を補助資料として使用する」とあるが、別添がなく評価できない。また、小径腎腫瘍に対する治療提示が大前提であるため、患者説明資料としては最重要であり、補助資料であってはならないと思われる。 ● 修復腎移植検討委員会の構成メンバーが不明瞭である。本委員会はドナーの術式について公平性を担保するためにも申請医療機関以外に委ねるべきと思われる。また、同委員会においてドナー腎摘の適応に関して腎計測スコアを参考に検討するとあるが、部分切除術ではなく腎摘が適応となる症例の医学的要件を具体的に明らかにする必要がある。 ● →回答には「委員名簿を添付」とあるが、別添されていない。ドナー術式（腎部分切除術 or 腎摘など）の公平性を担保するために、本委員会での決定は申 	

<p>請医療機関以外の第3者機関の専門医にその妥当性を委ねるべきだと思われる（上記に関して、申請者からの回答では一切触れていない）。</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>

【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	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

1. ドナー用説明文書について

○被験者の腎腫瘍の状態や標準治療の内容、他の治療方法の選択肢に関する説明がなされているとは言い難い内容のため、臨床試験に参加するか否かの正しい判断が出来ない（治療方法については説明文書の外に説明補助資料を付けているというが、その内容は腎がん一般についての説明であり、最大径4cm以下の小径腎腫瘍患者に限定される被験者には不要なものも多く、他方で詳説すべき内容が欠けているなど、理解を助ける補助資料とはなっていない。）。

特に問題となるのは、対象となる被験者の条件に「画像診断（CT、MRI など）で放射線専門医が悪性腫瘍と判断した単発の小径腎腫瘍（直径4cm以下）が認められること」を挙げているにも拘わらず、良性腎腫瘍患者も被験者に含まれている点である。そもそも良性腎腫瘍の治療に全摘術を施術することが許されるのか大いに疑問であるが、悪性と考えて参加した被験者に、診断は間違いで実は良性であったことを説明しないまま全摘術を行うことがあってはならない。

○研究実施の資金源が何かの説明がなされていない。

○患者相談の体制として、担当者がセンター長1名で病院の代表番号のみ記載されているのは十分でない。

2. レシピエント用説明文書について

○ドナーの腫瘍が「がん（悪性）のこともありますし、良性のこともあります。」
「腫瘍ですので、がんの可能性もあります。」と記載し、更に「がんの発生の危険がなく安全と考えられる症例を選んで、移植します。」と説明しているが、仮に良性腫瘍の場合もドナーと為し得るとしても、その確率が「約10%未満」（これも意味のある数値と理解出来るのか甚だ疑問ではあるが）に過ぎないにも拘わらず、あたかも良性の可能性が大きいかの如く誤解を与える記載ぶり、不適切である。

○他の治療方法について挙げられているものの一つに腎移植があるが、本臨床試験も腎移植であって、紛らわしい。また、血液透析についての説明が否定的過ぎる嫌いがある。

○患者負担となる治療費の具体的金額の記載が無い。

○研究実施の資金源について、単に資金援助を受けていないというだけでは足りず、何を資金とするのか説明を要する。

○患者相談の体制として、担当者がセンター長1名で病院の代表番号のみ記載され

ているのは十分でない。

3. 補償の有無が明確でない。

補償について、先進医療実施届出書には「無」と記載されているが、研究計画書には、「29. 健康被害に対する補償の有無及びその内容」において「該当」にチェックがなされ、「研究対象者（ドナーとレシピエント）に本研究に起因して有害事象健康被害が生じた場合、当該研究機関は規制要件に従って、実費を勘案し合理的であると認められる範囲内において、適切にその額を補償する。」と記載され、説明文書においても補償が受けられる旨の記載があって、矛盾している。

☆この点については、事前の指摘事項に対し、申請者から補償はするので先進医療実施届出書の記載を「有」に訂正する旨回答があり、訂正後の文書は提出されていないが、それを前提として補償有りとし、補償が適切になされると判断した。

（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。）

適とするには上記コメント欄の問題点が総て修正される必要がある。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・	不適
7. 予測される安全性情報	適	・	不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・	不適
9. 治療計画の内容	適	・	不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・	不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・	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	適	・	不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・	不適
14. 患者負担の内容	適	・	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	適	・	不適
16. 個人情報保護の方法	適	・	不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

現行の試験実施計画書の規定は不適切であり、試験実施計画書の大幅改訂が必要である。対象の選択基準が不明瞭であること、規定されているデータの取り方では予定されている統計解析が実施出来ないなど多くの不備があり、現在の内容のまま科学的な質を担保した臨床試験を実施することは不可能である。

事前の照会に対し、一部改訂を行う旨の説明がなされているが、試験実施計画書の具体的変更内容は本評価表作成時点で提示されていない部分が多く、問題点が適

切に変更されているか否かの判断が不可能である。そのため、現時点では「不適」との判断を下さざるを得ない。

(主な問題点)

先進医療の実施計画（様式第3号）p33などに本申請医療技術について「廃棄される腎を有効利用するもの」と説明されている。しかし、本申請医療技術の臨床試験は、医学的には腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）が対象として含まれる設定となっており、このような患者においては医学的には腎摘が不要である状況で患者の意思に基づき腎摘が行われることになる。つまり、この場合は「(医学的理由から) 廃棄される腎」ではなく「(医学的には腎摘は不要であるために本来は廃棄される腎は存在しないが、患者の意思により腎摘が選択されるために結果として) 廃棄される腎」である。それぞれの場合で臨床試験において調べるべき事項や比較対照の設定が変わり得るため、これらを曖昧にしていることは本医療技術を評価することは困難である。

まず、部分切除が妥当で無く腎摘が妥当となるような医学的な条件を明確にすることが必要である（なお、申請者は、先進医療の実施計画 p14 のドナー適格基準として「手術法としては、腎部分切除、腎摘後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症など含めて）を理解した上で、腎摘の妥当性が客観的に説明されている」ことをドナーの適格基準の一条件として挙げている。腎摘が妥当となるような医学的条件を明確にできないのであれば、ドナーの適格性を判定するための「腎摘の妥当性が客観的に説明されている」ことの確認が出来ないこととなり問題である）。少なくともこの点が解決しない限り、計画書全体を適切に改訂することは困難と考える。

なお、今般の指摘の主な点は2012年8月の先進医療専門家会議で既に指摘されている事項である。当時の指摘に対する対応がなされないままに従前の内容が踏襲された申請内容となっていることは（あるいは、当時の指摘を受け入れないことを妥当と考える根拠が示されていない申請内容となっていることは）、本医療技術の評価に要する期間を不必要に延長させてしまう行為である。本医療技術の早期の臨床導入を望んでいるのであろう申請者がそのような対応を取っていることは理解に苦しむ。

以下、その他の問題点の一部を以下に記す。

[1] 仮に医学的に腎摘せざるを得ない患者の条件が提示されたとして、次に問題となるのは、本申請の臨床試験に、医学的には腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）を含めることが妥当であるのか否かである。この点について臨床的・倫理的な検討が必要と考える。

もしもこのようなドナーを対象とするのであれば、有効性及び安全性の評価方法

は、①臨床的に腎摘せざるを得ない患者と、②臨床的には本来は腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）それぞれ別に設定する必要がある。ドナー側の評価に限ってみても、②に関しては①での検討内容に加え、本来は不要である腎摘を行うことで生じるドナーの臨床上の不利益がどの程度であるかについても分析する必要があるなど、評価すべき事項に違いが生じるため。加えて、ドナー候補に対して慎重な説明が必要となるという観点からも、①と②の判断に客観性を持たせる手立てが必要となるものと考える。

[2] ドナーやレシピエントの登録方法、選定方法の規定が曖昧である、文書内で不整合が見られるなどの問題があり、試験実施計画書に従って一連のプロセスを実施すると混乱が生じることが懸念される。また、ドナーやレシピエントの ID 番号の管理方法が具体的に定められておらず、各関係者がどのような情報をどのように保存するのかが曖昧になっている。

[3] モニタリング・監査等の規定はあるものの、例えば症例報告書の確認等についてデータセンターとモニタリング担当者が行う中央モニタリングとの関係の整理が必要（そもそもデータセンター自体の規定が曖昧であるという問題もある）。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	18 例		予定試験期間	5 年間
<p>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。）</p> <p>各種診療ガイドラインで、小径腎腫瘍に対する治療の第一選択は腎部分切除であることを踏まえると、研究計画書のドナー適格条件・除外条件において明示的に「腎部分切除術の対象とならない要件」や「腎摘出術の対象となる要件」を記載すべきと考える。また、「小径腎腫瘍の治療法 手術療法について」（作成日 2016 年 1 月 15 日）の患者向け説明文書内には、各種診療ガイドラインで、小径腎腫瘍に対する治療の第一選択は腎部分切除であること、例外的に腎摘出術の対象となる場合の条件の両者を記載すべきと考える。</p> <p>その他、評価委員からの多数の指摘について十分に吟味も必要である。</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)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

2016年8月17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 小川 由英

1. 研究実施計画書 p1 ドナー選択基準の「2) 臨床的に腎摘が選択肢として考えられる症例」という規定は曖昧で、①臨床的に腎摘せざるを得ない患者と、②臨床的には本来は腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）の両者が対象になり得る、という問題がある。

これらを共に対象に含めることが妥当か否かは別途臨床的な検討・倫理的な検討が必要であるが、もしも申請者が両者を共に研究対象に含めるつもりなのであれば、これらを明確に書き分け、それぞれの集団毎に評価を行う必要がある。なぜならば、ドナー側の評価に限ってみても、①を対象とする場合には移植を前提とした手術を行うことによる問題点等を分析することになる一方、②を対象とする場合には、それらに加えて、本来は不要な腎摘を行ったことで生じる（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行っていたら生じなかったであろう）ドナーの臨床上的不利益がどの程度であるかについても分析する必要がある、などの違いが生じるためである。

少なくとも、①に関して“小径腎腫瘍（直径 4cm 以下）で画像上他の病巣が腎に認められない症例でありながら、部分切除術等は適切でなく腎摘が必要となる医学的条件”を明らかにし、ドナー選択基準に含める必要がある（臨床的判断の全てを条件として明示的に書き下せないとしても、それは条件を一切書かないことを正当化する理由にはならないことにご留意頂きたい）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書 P. 17 図1 腎計測スコアを基に考察しますと、

- ①臨床的に腎摘せざるを得ない患者に関しての腎摘が必要となる客観的な医学的条件として、腎部分切除難度が中等度以上の場合が対象になると考えます。
- ②臨床的には本来は腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）に関しては、腎部分切除難度が容易の場合を含む全ての何度でかつ、患者が腎摘を希望することと手術を実施する施設基準に依存すると考えます。

なお、小径腎腫瘍治療のガイドラインには以下のものがあります。

小径腎腫瘍治療のガイドライン

- 米国泌尿器科学会（AUA；2009）：腫瘍径、位置、画像所見より判断し、術者が部分切除は困難と判断した場合、腎摘が選択される。腹腔鏡腎摘は標準治療である。
- 米国総合がん情報ネットワーク（NCCN；2016）：部分切除が推奨されるが、部分切除が不可能な場合、また腫瘍が中央部の場合には腎摘を選択する。
- 欧州臨床腫瘍学会（ESMO；2014）：部分切除が推奨される（標準治療）。腎機能障害、単腎などの場合は腫瘍径大きくても標準治療が適応。しかし、部分切除が不可能な場合は、腹腔鏡下腎摘を選択する。
- 欧州泌尿器科学会（EAU；2015）：腎部分切除は癌の根治性に関しては腎摘と同等と考えられるが、局所進展癌、部分切除不可能な位置、患者の全身状態が不良な場合には部分切除は適さない。

多少ニュアンスが異なりますが、無治療観察試験 18 件のメタ解析（Smaldon ら 2012）では、無治療とする絶対適応（合併症のため手術困難）、相対的適応（術後に透析を要する）、任意適応（手術および術後のリスクは低いが、手術拒否）などと分類されていますが、ご指摘の意味合いとは異なるように感じます。ご指摘のような①腎摘をせざるを得ない患者と②腎摘が不要である患者と明確に区別をしているガイドラインは見当たりませんでした。

ガイドラインでは患者様を診察している臨床医の判断と患者様の希望に任せて、治療方針が決められていると考えます。また、無治療観察（Salton 2012）の場合も患者さんの意思が重要視されています。

ドナーの臨床上の不利益などに関しては、研究実施計画 P. 42–47 8.3.1. ドナーの安全性情報に詳細を記載してあります。この内容を患者様向け説明補助資料である「小径腎腫瘍の治療法 手術療法について ～腎部分切除術と腎摘除術～」へ内容を盛り込み、改訂致しました。

2. 研究実施計画書 p1 ドナー選択基準の「4) 治療法としては、腎部分切除、修復（再建）後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症などを含めて）を理解した上で、腎摘の妥当性が客観的に説明されている」について、“小径腎腫瘍（直径 4cm 以下）で画像上他の病巣が腎に認められない症例でありながら、当該ドナーが腎部分切除や修復（再建）後自家腎移植が医学的に妥当ではなく腎摘が必要であることの説明を受けている（前項①に該当する患者の場合）”あるいは“本来は腎摘が不要であることの説明を受けている（前項②に該当する患者の場合）”という主旨の条件を追加する必要があると考える。「ドナーとして研究に参加することを誘導しないため、事前に腎摘の希望を確認することとした（p12）」という意図があり曖昧にされているのかもしれないが、最終的にドナー自身が腎摘の希望を確定する前に、ドナー自身の医学的状況が①に該当するのか②に該当するのかの説明を受けていることが必要である。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回の先進医療実施においては、小径腎腫瘍と診断された患者様へ治療法について十分に説明を行い、腎摘術の実施について同意を取得した後に、患者様へ臨床研究の参加について説明と同意を取得するステップになっております。

先進医療実施にあたっては、研究参加の同意説明の際に選択基準を満たしていることの確認に重点を置くことに致しました。

従って、前項の回答にございましたように説明補助資料の内容を充実させ、腎摘への誘導とならないよう患者様が治療法を選択する際の参考となるように対応致しました。

加えて、小径腎癌の治療に関しては、腎部分切除が腎摘に有意に優れていると結論するには、よりエビデンスレベルの高い文献 1a（エビデンスレベル 1a：ランダム化比較試験のメタアナリシス）を参考にすべきと考えます。恐らくご指摘の根拠は、Eur Urol. 2012;61(5)に掲載されている 4580 抄録と 380 論文に関するメタ解析（MacLennan S, et al.）の論文をもとに理論を展開されていると推察いたします。

この結論は、以下のようにまとめられてあります。

- 1) 部分切除は腎摘より術後腎機能は良好である。
- 2) 術後近接の合併症と QOL に関しては、腹腔鏡腎摘が最も良い。
- 3) 長期の制癌に関しては部分切除も腎摘ともにほぼ同等である。
- 4) エビデンスレベルとしては、2b 以下のデザインの臨床研究で断定的なことは言えない。

これを踏まえて欧州泌尿器科学会では、エビデンスレベル 1b の RCT 臨床試験

が実施されました。即ち、腎部分切除は腎摘より術後腎機能が良好で、癌の再発は同等とのレトロスペクティブ試験を根拠として小径腎がんの第一選択とされますが(Kim 2012)、欧州泌尿器科学会が実施した臨床試験(腎摘 273 例対腎部分切除 268 例、平均年齢は両群 62 歳)は、現在のところ世界で唯一のプロスペクティブ RCT であり、腎摘の 10 年生存率は 81.1%、腎部分切除の 10 年生存率は 75.7%(部切)と優越性検定で有意差が認められております。また、死亡例数についても報告されており、腎摘：腎部分切除で 50 例：67 例、さらには腎不全死と心血管死が腎摘：腎部分切除で 4+20 例：8+25 例と腎摘が腎部分切除より生命予後が優れていたと報告されています(van Poppel 2011)。

さらに、我が国からも腎摘が腎部分切除より予後が良いことに関して、井上ら(2015)が報告しており、腎部分切除後の高血圧(交絡因子)が関与するのではないかと示唆しています。これは、Page kidney や Ask-Upmark kidney を考えれば想定できることであると考えます。

従って、各国の小径腎腫瘍治療ガイドラインでは、標準治療として腎摘を否定してはなりません。また、腎部分切除を実施する場合泌尿器科医は、必ず腎摘になる可能性を同意説明して、手術に臨みます。故にそれらの治療法を提示して、長所短所を理解してもらい患者さんに選択して頂くようにガイドラインは説明していると考えます。しかし、小径腎癌に関しては、次のような極端な論文がある事を泌尿器科医は理解しておかなければならないと考えます。

- 1) 小径腎癌(663 症例の検討)の直径 2、3、4cm と分類すると、局所浸潤癌(pT3)が 3%、5.1%、12.1%あり、多発腫瘍は 2.0%、5.1%、7.05%に見られ、その診断時にそれぞれ 3.0%、2.6%、6.0%に遠隔転移が認められる。小径腎癌の 10.6%に grade 3 があり、遠隔転移も 4%に認められる(Pahernik S, et. al. 2007)。
- 2) さらに、極端な報告(Remzi 2006)によると、227 例の腎細胞癌の検討で、直径 2、3、4cm と分類すると局所浸潤癌(pT3)が 4.2%、14.9%、35.7%であり、悪性組織型 G3-4 が 4.2%、5%、25.5%であった。
- 3) 小径腎腫瘍の無治療観察に関するメタ解析(18 論文、936 腫瘍)によると、平均 3~4 年のフォローで、小径腎癌でも腫大しない場合もある(23%)が、遠隔転移をする症例(18 例)は増大傾向(0.8 cm/年)を示した。しかし、2.4 cm の小径腎癌で増大傾向が無かったが 5 カ月で骨転移をきたした症例報告もある(Smaldone et al. 2012)。

これらの論文の指摘は、現在の画像診断レベルでは浸潤癌を見落とす可能性があり、3cm 以上の小径腎癌には悪性組織型 G3 (14%~35.7%)、pT3 以上の局所浸潤癌(12.1%~38%)、多発腫瘍(7.05%)などが存在することを理解して治療方針を決めなくてはならないものと考えます。

3. 研究実施計画書 p13 レシピエント選択基準には、ドナー選択基準の「4）」に相当する、“今回の方法に伴うデメリットや他の選択肢も含む説明がなされている”旨の条件や、“他の選択肢が妥当でなく修復腎移植が妥当であることが客観的に説明されている”旨の条件が含まれていない。修復腎移植に関してこれらの説明がなされることも選択基準に明示的に含められるべきと考える（なお、申請時点でのドナー選択基準の「4）」には不十分な点があると考えますが、それは別途照会した）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘内容に従い、研究実施計画書 P. 13 4. 1. 1. 2. レシピエント選択基準の 6) を以下のように変更いたします。
6) 修復腎を移植することによるメリットやデメリットについて説明をうけて理解しており、本移植以外の選択肢が妥当でなく、修復腎移植が妥当であることが客観的に説明されている。

4. 研究実施計画書 p2～3、p49 他 評価期間について、主要評価項目（レシピエントの移植後の腎機能の発現及び維持）は 12 ヶ月、副次的評価項目（ドナー及びレシピエントのがんの発生の有無と腎機能、レシピエントの QOL（透析からの離脱））は 12 ヶ月・可能な限り追跡調査を行う、と定められている。2012 年 8 月の先進医療専門家会議では長期のフォローアップが必要である旨の議論がなされているにもかかわらず、その論点に対する対応がなされず、本申請においても 12 ヶ月での評価に留まっている（それ以降、副次的評価項目に関しては追跡調査を行う旨が記されているがそれも「可能な限り」との規定に留まっている）理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
主要評価項目及び、副次的評価項目について見直しを行いました（次項に詳細あり）。主要評価項目として、移植腎の長期腎生着率は、約 1 年後の腎機能と相関する報告が多いために評価期間を 1 年間と致しました。
しかし、癌の転移と術後の生存に関しては長期の観察が必要と考えます。従って、腎癌の腎摘後のフォローアップのガイドラインを参考としますと、一般的に 3～5 年の経過観察とされています。
ご指摘のように観察期間を 5 年間として、経過観察を継続すると致しました。研究実施計画書及び、先進医療実施計画書の該当する部分を修正致しま

した。

なお、参考までに各国のガイドライン内にある小径腎癌術後フォローアップに関する記述を以下にまとめました。

小径腎癌の術後フォローアップ

- AUA ガイドライン (2013) : Low risk patients (pT1, N0, Nx) の腹部検索 (US, CT, or MRI) と CXR は毎年、3 年までフォロー。
- NCCN ガイドライン (ver 3. 2016) : Stage1 (p T1a) の腹部検索 (US, CT, or MRI) と胸部 (CXR or CT) 毎年で 3 年までフォロー。
- 欧州の ESMO (2014) : T1 のフォローに関しては明確なプロトコールは無い、予後は良好。
- 欧州 EAU (2015) : Low risk は半年後、2、4 年で US、1、3、5 年で CT で 5 年までフォロー。

5. 研究実施計画書 p49 では主要評価項目が「レシピエントの移植後の腎機能の発現及び維持」とされているが、p55 では有効性の解析として「レシピエントの1年後の生存率及び移植腎生着率を検討」となっている。主要評価項目として具体的に2つの項目を挙げるのであれば、co-primary endpoint として扱うのか、1年後の生存率を主要評価項目にするのか、1年後の腎生着率を主要評価項目にするのかを明らかにすること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘を参考に以下のように修正いたします（研究実施計画書 P. 49）。

9. 評価項目

9.1. 主要評価項目

主要評価項目：レシピエントの移植後の腎生着率

評価期間：1年間

9.2. 副次的評価項目

副次的評価項目：ドナーのがん発生の有無と生存率

レシピエントのがん発生の有無と生存率

評価期間：5年間

6. 統計解析計画書に記載されている事項のうち、少なくとも主要評価項目については、解析に用いる解析対象集団、エンドポイントを算出するために必要となる定義、検定方法、有意水準、解析に用いる閾値、判断基準等、検証的な解析の実態が把握できる情報を研究実施計画書に記載すること。

なお、統計解析計画書には、生存率・移植腎生着率を Kaplan-Meier 法で算出すると記載されているが、そうであるならばイベントと打ち切りの定義を研究実施計画書内に記すべきである。また、いずれも、現在提出されている症例報告書内に記載される情報からは計算出来ないと思われるが、具体的にどの項目を用いるのか明らかにすること。必要ならば各文書を改訂すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、研究実施計画書の P. 55 14. 統計解析の項目に必要なと考えられる情報を追記・修正いたします。

また、イベントと打ち切りに関して研究実施計画書を修正致します。

イベント…透析再開、死亡（腎機能の廃絶に伴う場合）

打ち切り…追跡不能、死亡（腎機能の廃絶以外の原因に伴う場合）

7. 統計解析計画書 p2 には、「移植成績(生存率・移植腎生着率)は、Kaplan-Meier 法で算出し、Log-rank test を適応する。」と記されているが、本臨床試験は単群の試験であり Log-rank test を用いることはできない。具体的にどのような解析方法を用いるつもりであるのか、研究実施計画書（および統計解析計画書）に明示すること。なお、本臨床試験は提出された研究実施計画書および統計解析計画書に書いてある内容からは、主要評価項目に関する主たる解析が実施出来ない状況にある。これは非常に重大な問題であり、各文書の修正が必須である。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

統計解析計画書 p. 8 の目標症例数及び設定根拠を以下の通り修正いたします。

移植成績（移植腎生着率）は、生体腎移植の生着率を参考に検討し、2 項検定を行います。以下に本研究計画における統計解析方法を述べます。

4. 3. 目標症例数及び設定根拠

4. 3. 1. 目標症例数

25 症例（観察期間を越えた症例が 25 例を超えるまで実施する。）

4. 3. 2. 設定根拠

1) 帰無仮説と対立仮説について

本問題は、生体腎移植群での生着率を p_0 、修復腎移植群での生着率の真値を

p_t 、マージンを $\Delta (>0)$ 、とするとき

$$\text{帰無仮説 } H_0: p_t \leq p_0 - \Delta, \quad \text{対立仮説 } H_1: p_t > p_0 - \Delta,$$

とする非劣性比較試験に関する仮説検定である。

本来、修復腎移植群と生体腎移植群の 2 群での生着率データを収集して比較検討すべきであるが、本案件では生体腎移植群での生着率は p_0 という固定値であるとしたうえで、修復腎移植の場合の生着率はそれほど劣らないということを示す検定問題になっている。

形式的には対照群である生体腎移植群での症例数は無限大とした非定型 2 群非劣勢検定問題となっている。第一種の過誤と検出力を評価するために、上記の元々の仮説の代わりに、下記の仮説を設定する。

帰無仮説 $H_0' : p_t = p_0 - \Delta$, ($H_0 : p_t \leq p_0 - \Delta$, の条件を満たす場合でも最も対立仮説に近く, 検出力が低くなる状況を意味している。)

対立仮説 $H_1' : p_t = p_0$, ($H_1 : p_t > p_0 - \Delta$, を満たしている。対立仮説としては, 修復腎移植群での母生着率として, 生体腎移植の場合の生着率と同じ値 p_0 であることを想定している。)

2) 検定統計量および目標症例数の算定方法

症例数が n のときに生着率が $p (= x/n)$ という結果が得られた場合, 帰無仮説 H_0' の下での検定統計量として, 二項分布の正規分布近似を適用すると,

$$Z = \frac{p - (p_0 - \Delta)}{\sqrt{(p_0 - \Delta)(1 - p_0 + \Delta)/n}},$$

が導かれます。一方, 対立仮説 H_1' の下での検定統計量として,

$$Z = \frac{p - p_0}{\sqrt{p_0(1 - p_0)/n}},$$

を得る。標準正規分布の分布関数を Φ とし, その逆関数を Φ^{-1} とするとき, 第一種の過誤を α , 検出力を $1 - \beta$ とするよう, 検定 (片側) における棄却点 ξ を設定すると, 連立方程式

$$\begin{cases} \Phi^{-1}(1 - \alpha) = \frac{\xi - (p_0 - \Delta)}{\sqrt{(p_0 - \Delta)(1 - p_0 + \Delta)/n}}, & (1) \\ \Phi^{-1}(\beta) = \frac{\xi - p_0}{\sqrt{p_0(1 - p_0)/n}}, & (2) \end{cases} \quad \text{を得る。ここで,}$$

標準正規分布の%点を用いると, $\Phi^{-1}(1 - \alpha) = z_\alpha$ であり, $\Phi^{-1}(\beta) = -z_\beta$ であるので,

上記の (1) と (2) より, ξ を消去する操作により,

$$n(\Delta, p_0) = \left\{ \frac{z_\alpha \sqrt{(p_0 - \Delta)(1 - p_0 + \Delta)} + z_\beta \sqrt{p_0(1 - p_0)}}{\Delta} \right\}^2 \quad (3)$$

が得られる。帰無仮説と対立仮説の下での検定統計量の分布と過誤率について

の関係を、視覚化した結果を図1と図2(図1の棄却点付近での拡大図)に示す。

上式(3)で導かれた目標症例数 $n(\Delta, p_0)$ は、一般に自然数ではない。また、その値が小さい場合は、検定統計量の分布の正規分布による近似精度が悪化している可能性があり、二項分布に基づいた下記の方法を用いた再計算が必要になる。

$$n(\Delta, p_0) = \min \left\{ n \left| \begin{array}{l} \text{integer, } \exists x_c \text{ s.t. } \Pr(X \geq x_c | X \sim BI(n, p_0 - \Delta)) \leq 0.05, \\ \text{and } \Pr(X \leq x_c - 1 | X \sim BI(n, p_0)) \leq 0.2 \end{array} \right. \right\}. \quad (4)$$

$$\text{ただし, } \Pr(X \geq x_c | X \sim BI(n, p_0 - \Delta)) = \sum_{y=x_c}^n \binom{n}{y} (p_0 - \Delta)^y (1 - p_0 + \Delta)^{n-y},$$

$$\Pr(X \leq x_c - 1 | X \sim BI(n, p_0)) = \sum_{y=0}^{x_c-1} \binom{n}{y} p_0^y (1 - p_0)^{n-y}.$$

なお、正規分布近似を行わずに、直接に式(4)に基づいて、 $n(\Delta, p_0)$ を算出することも可能だが、それに必要な計算量が大きくなることが想定されるので、式(3)により暫定値をとりあえず求めて、それを調整する方式が現実的と思われる。

治験研究での脱落見込み値 ω が与えられているとき、目標とする症例数 $m(\omega, \Delta, p_0)$ は、(4)で得られる $n(\Delta | p_0)$ を $1 - \omega$ で除して、その値を超える最小の自然数とすればよい。すなわち、

$$m(\omega, \Delta, p_0) = \left\lceil \frac{n(\Delta, p_0)}{1 - \omega} \right\rceil + 1$$

と表記できます。 $n(\Delta, p_0)$ の値が小さい場合は、「脱落頻度」の確率変動が無視できないので、 ω 値は、少し大きく見積っておくことが望まれる。

3) 目標症例数の算定結果

過誤率を ($\alpha = 0.05, \beta \leq 0.2$) とした場合の症例数算出結果を表1に示す。

表 1. 観察期間を 1 年間、生体腎移植の母生着率 $p_0 = 0.913$ 、脱落率 $\omega = 0.0$ とした場合の
検定（片側）のための最小症例数 (n)

Δ	正規分布近似 (従来法)			二項分布に基づく方法 [†]		
	n	α	$1 - \beta$	n	α	$1 - \beta$
0.20	25	0.05	0.80	25	0.045	0.832
0.15	39	0.05	0.80	42	0.046	0.845
0.10	78	0.05	0.80	81	0.048	0.835
検定 統計量 ^{††}	$Z = \frac{p - (p_0 - \Delta)}{\sqrt{(p_0 - \Delta)(1 - p_0 + \Delta) / n}}$			$\Pr(X \geq x X \sim BI(n, p_0 - \Delta))$		

[†] 目標有効症例数 (n) は式 (4) に基づいて算出した結果を示す。この調整により、第一種の過誤率および第二種の過誤率の値はより正確なものになる。

^{††} 帰無仮説 ($H_0: p_t = p_0 - \Delta$) に対して、片側（上側）検定をするための統計量。

過誤率の値は、 $x_c = \min \{x | \Pr(X \geq x | X \sim BI(n, p_0 - \Delta)) \leq 0.05\}$ とするとき、

$$\alpha = \sum_{y=x_c}^n \binom{n}{y} (p_0 - \Delta)^y (1 - p_0 + \Delta)^{n-y}, \quad \beta = \sum_{y=0}^{x_c-1} \binom{n}{y} p_0^y (1 - p_0)^{n-y},$$

により定めている。この場合、検定統計量は高々 $n+1$ 個の異なる値しか取らないので、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$ を満たすような解は一般には存在しません。また、 n の値が小さい場合に $\alpha \leq 0.05$, $\beta \leq 0.2$ を同時に満たす解が存在しないこともある。

次に、脱落率を織り込んだ場合の目標症例数の算出を行った結果を表 2 に示す。ここでいう脱落率は、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
- ・移植腎転機不明：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。

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。

表 2 マージン値 (Δ) 別の有効最小症例数 (n) とプライマリー評価 ($\omega=0.20$) とセカンダリー評価 ($\omega=0.32$) の場合の目標症例数

Δ	正規分布近似(従来法) ^{†††}			二項分布に基づく方法		
	n	プライマリー — $m(\omega=0.20)$	セカンダリー $m(\omega=0.32)$	n	プライマリー — $m(\omega=0.2)$	セカンダリー $m(\omega=0.32)$
0.20	25	32	37	25	32	37
0.15	39	49	58	42	53	62
0.10	78	98	115	81	102	120

^{†††} 従来法による結果の $\Delta=0.15$ の場合の $n=39$ や $\Delta=0.10$ の場合の $n=78$ では、実際には過誤率に関する条件 $\alpha \leq 0.05$, $\beta \leq 0.2$ を満たす解は存在しない(表 3 参照)。

表 3 二項分布に基づく調整後を行った場合のマージン値別症例数別棄却点値と
実際の第一種過誤率および検出力

マージン 値 Δ	症例数 n	棄却点		過誤率	
		x_c	x_c/n	α	$1-\beta$
0.20	25	22	0.880	0.045	0.832
0.20	26	23	0.885	0.035	0.814
0.20	27	24	0.889	0.028	0.796
0.20	28	25	0.893	0.022	0.777
0.20	29	26	0.897	0.017	0.757
0.15	39	35	0.897	0.029	0.751
0.15	40	36	0.900	0.0247	0.734
0.15	41	37	0.902	0.021	0.717
0.15	42	37	0.881	0.046	0.845
0.15	43	38	0.884	0.039	0.833
0.15	44	39	0.886	0.033	0.820
0.15	45	40	0.889	0.028	0.806
0.15	46	41	0.891	0.024	0.792
0.10	78	70	0.897	0.032	0.764
0.10	79	71	0.899	0.029	0.752
0.10	80	72	0.900	0.026	0.741

0.10	81	72	0.889	0.048	0.835
0.10	82	73	0.890	0.043	0.826
0.10	83	74	0.892	0.039	0.816
0.10	84	75	0.893	0.035	0.807
0.10	85	76	0.894	0.031	0.796
0.10	86	77	0.895	0.028	0.787

注：太字の組み合わせの検定処理では、過誤率に関する $\alpha = 0.05$, $\beta \leq 0.2$ の条件が満たされている。
赤色フォントで示しているデザインは、その中で最小の症例数 n を持つものである。通常字フォントで示している場合は適当な解が存在しない。

4) 結論

主要評価項目、副次的評価項目の何れの場合でも、事前に設定した目標症例数 (m 値) に依らず観察期間を満たした症例の累積値が、赤いフォントで示す実質有効症例数 n 値に達した時点で生着率を求め、二項検定を行う。

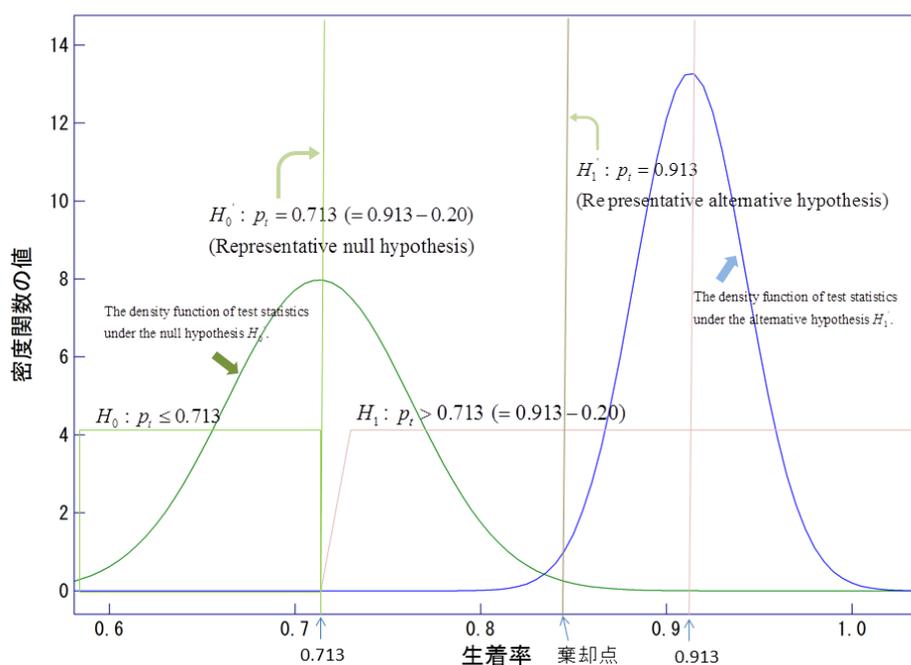


図1. 検定統計量の帰無仮説および対立仮説の下での分布（正規分布近似を行った場合）

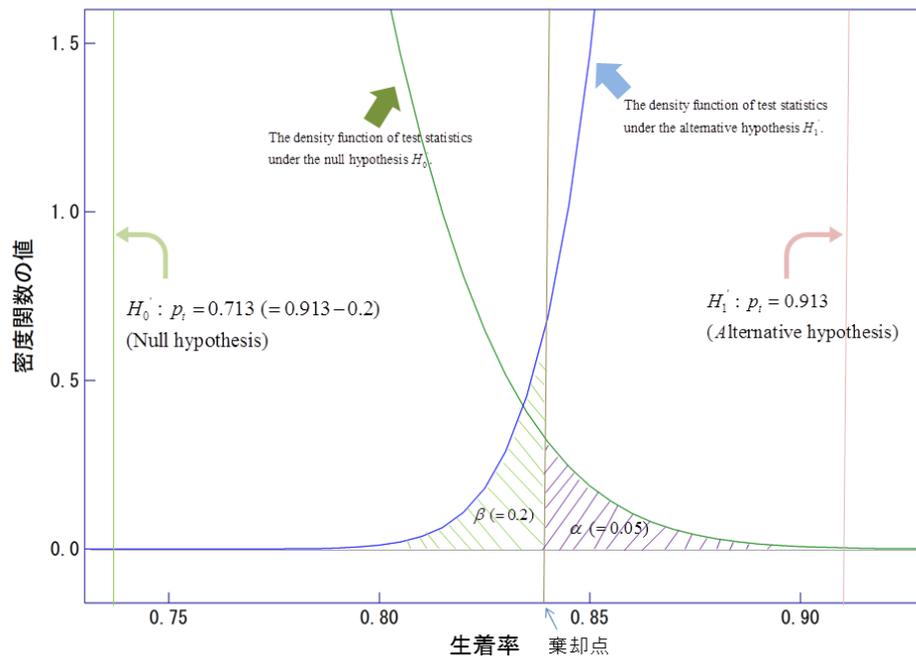


図2. 検定統計量の分布に関する図1の棄却点付近の拡大図と第一種の過誤率と第二種過誤率（正規分布近似を行った場合）

8. 主要評価項目に関する設定の根拠に「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」とあるが、2012 年 8 月の先進医療専門家会議でも議論されているように、修復腎を用いることによって生じるリスクの懸念に対して一定の根拠を持って答える必要がある。そうであるならば、仮に修復腎を用いることによって生じるリスクが真に存在した場合にそれを検出できるデザインとなっていなければ、本臨床試験を実施する目的を達成できない。有効性の観点及び安全性の観点のいずれに関しても、評価項目の設定、観察期間の設定について、先進医療専門家会議で既に指摘されている事項も含め、再考が必要である。ドナーに対する評価についても（照会事項 1 で指摘したように）同様に再考が必要である。

【回答】

修復腎を用いることによって生じるリスクの懸念としては、生体腎を用いた移植腎生着率と修復腎を用いた移植腎生着率に差異があるか、また修復すべき病変が小径腎がんであることから、修復腎のがんの再発及び転移があげられます。本照会事項 5 にて回答したが、有効性の観点から 1 年後の移植腎生着率を評価項目と設定しました。また安全性の観点から 5 年後のがん再発及び転移の有無を設定することとしました。

また、ドナーに対する評価は、生存及びがんの転移を評価項目として明確に致しました。

9. 研究実施計画書 p15「4.3. 目標症例数及び設定根拠」の項に記されている設定根拠には「先行研究である修復腎の移植1年後の生着率は、0.916。基準となる生体腎移植の移植1年後の生着率は、0.913であった。さらに、両法の許容差0.2、第一種の過誤0.05、第二種の過誤0.2と設定する」「非劣性検定は、片側検定であり、第一種の過誤0.025の正規分布の値は1.96、第二種の過誤0.2のそれは0.84となる。このことから必要症例数を算出すると、15例となる。この計算法は、比率の正規分布近似を使用するため、比率の値が1あるいは0近傍では不適切との批判がある」「そこで、対象の罹患率タイプの値と基準値との差についての非劣性検定での必要症例数を算出すると16例であった。この計算法では、非生着率を計算対象とするが、意味は同じである」と記されており、これらを踏まえ、10%程度の脱落症例を考慮して18例を目標症例数と設定している。これについて以下の照会に回答されたい。

①本研究は単群の臨床試験であるため、生着率については0.913から許容差の0.20を引いた0.713を閾値とし、修復腎移植の生着率がこれを上回ることを検定するつもりであると解釈したが、そのような解釈で正しいか（なお、統計解析計画書にはLog-rank testで結果を解析する旨が定められており不整合があること、本研究実施計画書に従い研究を実施した場合には実行不可能な解析方法が規定されているという問題点があることについては別途照会した）。

②当方で計算したところ申請書の内容を再現できず、より多くの被験者が必要となる結果であった。計算を見直して頂くと共に、現在の計算に問題がなければ、算出に用いた具体的な計算方法を、参考文献を添えて提示されたい。

③本対象に対して移植1年後の生着率の「許容差を0.2」とするということは、修復腎移植が実施出来れば生体腎移植の移植後1年の生着率よりも大幅に低い生着率であっても臨床的に許容できるという認識でおられるということだと解釈せざるを得ない。単なる統計学的な観点からの設定としてではなく、臨床的に意義を鑑みた上でこの許容差0.2が設定されたと解釈して良いか。言い替えると、本試験の結果が統計学的に有意であった場合の解釈としては（厳密な書き方ではないが）移植1年後の生着率が20%以上劣る可能性は否定できた、というものになるが臨床的にはそれで十分であると認識しておられると解釈して良いか。申請者の見解を提示されたい。なお、本指摘については、医療機関における共同倫理審査委員会（2016/1/6）から（条件ではなく単なるコメントには留まっているものの）「同等域が20%であることの妥当性を文献等の先行研究を引用して説明して下さい」との指摘がなされている。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

「照会事項7」の回答をご参照ください。

10. 研究実施計画書 p16「5.2.1 ドナー選定及び登録」には、ドナー情報を登録する際には「ドナーの個人情報とは無関係の番号（院内症例番号）を付与し、院内症例番号、ドナーの腎摘予定病院と血液型のみの情報を移植事務室へ報告して、これをドナー研究登録への仮登録とする」と定められている。

一方 p.27「6.1.1 ドナー症例の登録」には「ドナー提供協力病院の研究責任者又は、研究分担者（以下、研究担当者）は、研究責任者が保管する研究対象者識別コード表に、同意取得日及び研究対象者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。研究担当者は、研究対象者識別コードを用いた症例登録票を研究事務局に提出する。」と定められており、その後「研究事務局から適格性の確認を受け」説明等を経て同意が得られ場合に「ドナー候補として移植事務室に登録する」とされている。

それに対し、研究実施計画書 p28「6.1.2 対照となるレシピエント登録」には、「対象となるレシピエントは、移植病院が移植事務室へ登録をする」という手順から始まっており、研究事務局による適格性の確認はなされる旨の規定がない。また、ドナー登録時には用いられる「個人情報とは無関係の番号（院内症例番号）」を発番する方法・管理する方法が定められていない。これらについて、以下の照会に回答されたい。

①「院内症例番号」と「研究対象者識別コード」とは同一のものであるのか異なるものであるのかを明らかにすること。同一のものであるのならば表記を統一し定義・用途と発番・管理方法を記し、異なるものであるのであれば各々の定義・用途と発番・管理方法を横並びで記すこと。また、症例報告書として提出されている一連の文書では「登録番号」「識別番号（患者ID）」という更に異なる用語が使われており、同一のものは同一表現に統一すること。

②「移植事務室」の所在と連絡先、担う役割を研究実施計画書に記すこと。

③本臨床試験のデータマネージメントは「移植事務室」内で行われるのか（すなわち、いわゆる“登録センター”や“データセンター”は本臨床試験の場合「移植事務室」と同一であるのか）否かを明らかにすること。

④5.2.1で臨床試験として本研究を実施する際に、ドナーの情報を各医療機関の担当医から研究事務局に提出する旨の規定がなされているが、実務を誰が担うのかを明らかにする必要がある。「移植事務室」とは別に登録センターやデータセンター等の組織が実務を担うのであればそれを明示すること。もしも研究事務局の医師に提出された書類が移植事務室で管理されるのであれば、そのよ

うに明示するべきである。少なくとも現状の研究実施計画書の記載では、具体的な手順、情報の流れ、関与者が不明瞭である。

⑤ドナーの場合には研究事務局による適格性の確認がなされる手順になっているが、レシピエントの場合にはこれを省略することにした理由について説明されたい。

⑥ドナー登録について、p16 では仮登録、本登録の区別がなされている一方でp27 ではこれらの区別がされていないという不整合があるように見受けられるので、記載整備が必要と考える。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。以下に示します。

①「院内症例番号」と「研究対象者識別コード」とは同一のものでございます。語句が統一されておりませんでしたので、以下のように統一します。また、同様に実施計画書においても修正いたします。

研究計画書 P16 5.2.1. ドナー選定及び登録内の語句と P18 図2 ドナー登録からドナー適格性の審議まで、研究計画書 P27 6.1. ドナー症例の登録内にある語句を整理します。

ドナー協力病院における「院内症例番号」

「研究対象者識別コード」

→ともに「ドナー識別番号」とする。

移植事務室における「症例番号」（ドナー仮登録後）

→「ドナー登録番号」とする。

研究計画書 P23 図3 レシピエント登録からレシピエント決定まで 内の語句と研究計画書 P28 6.1.2. 対象となるレシピエント登録内にある語句を整理します。

移植病院における「院内症例番号」 →「レシピエント識別番号」とする。

移植事務室における「登録番号」 →「レシピエント登録番号」とする。

ドナー施設

移植事務室

ドナー識別番号を付与

→

ドナー登録番号を付与

レシピエント施設

移植事務室

レシピエント識別番号を付与

→

レシピエント登録番号を付与

移植事務室にて、付与したドナー登録番号及び、レシピエント登録番号は、効果判定委員会にて、症例の検討やデータを確認いただくときに使用します。また、症例報告書として設定している一連の文書では「ドナー登録番号」「レシピエント登録番号」に統一します。

②本回答書の次項 11. の内容をご参照ください。

③本臨床試験のデータマネージメントは、「移植事務室」内で行います。ドナー提供病院からの情報を報告いただき、保管する。移植病院からもレシピエントの情報を報告いただき、保管することとなっております。

④ご指摘部分の内容について以下のように記載を修正いたします。

研究計画書 P. 18 に記載。

5. 2. 1. ドナー選定及び登録

本研究において対象となるドナーは、主として移植病院及び、ドナー提供協力病院を通じて募集する。

腎腫瘍と診断され、治療法を提示した上で、腎摘を選択した患者を対象として、各病院における研究担当医師（ドナー担当）及びドナー・コーディネータが、この研究計画書及び添付されている患者説明用資料等に基づいて十分な説明を行い、患者は自由意思により研究参加の同意書に署名をする（様式 1-1）。

研究参加の同意取得時に 2 名以上の第三者（移植に関与せず、ドナーの利益を考えられる者で、施設倫理委員会の委員は除く、または施設倫理委員会の指名する者）の確認を必須とする。

同意書に署名を頂き、参加の意思が確認されたら、ドナーの個人情報とは無関係の番号（ドナー識別番号）を付与し、ドナー識別番号、ドナーの腎摘予定病院と血液型のみの情報を移植事務室へ報告し、これを仮登録とする。

移植事務室コーディネータは、仮登録後のドナーのドナー識別番号からさらにドナー登録番号を付与する。

そのドナー症例に関してドナー提供病院の施設倫理委員会にて審議し、承認された場合にドナーの診療情報（以下、ドナー情報とする。）を移植事務室へ提供し、ドナー本登録とする。この時点で、ドナーの感染症チェックとリンパ球クロスマッチ試験用採血を行い、移植病院へドナー血液検体を送付するよう指示を出す。（以下略）

⑤レシピエント登録は、移植病院にて登録がなされる際に適格性の確認を行うこととしています。移植事務室では、レシピエント登録のための書類上の不備の有無を確認します。最終的な確認は、修復腎移植検討委員会に

て実施されることにより、二重に確認出来る手順となっています。

⑥ご指摘の通り、記載内容を修正いたしました。

P27 は、6.1. 症例登録 というタイトルでしたので、本登録時に的を絞って簡潔な記載になっているために、少し不明瞭になっていたものと推察します。故に、6.1.1. ドナー症例の登録 を 6.1.1. ドナー症例の本登録 とタイトルを変更いたします。

11. 研究実施計画書 p3 他、移植事務室がどのような組織であるのかの記載並びに連絡先の記載が必要。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書 P. 7 の内容を以下の修正いたします。

所在地 〒196-0003 東京都昭島市松原町 3 丁目 1-1 東京西徳洲会病院内

移植事務室

TEL: 042-500-4433 (代表) FAX: 042-500-4434 (代表)

- 1) 室長 (責任者) 小川由英
- 2) コーディネータ (CRC) 工藤琢也

移植事務室の業務

- ① 研究事務局としての役割
共同倫理審査委員会審議に必要な資料作成
- ② 腎移植に関わる臨床研究の進捗管理
- ③ レシピエント情報とドナー情報に関するデータ管理
- ④ 協力施設 (腎摘施設及び移植施設) との事務連絡
- ⑤ 修復腎移植検討委員会の運営
修復腎移植検討委員会の資料作成

コーディネータの業務

- ① 業務コーディネータ委員会の資料作成 434 (代表) -1 東京西徳洲
- ② 有害事象などの発生連絡を受けた場合、速やかに研究統括責任者に報告する。
その対応に関して、修復腎移植検討委員会にて審議をする資料作成や共同倫理審査委員会への報告資料の作成を行う。
- ③ 移植実施施設の倫理委員会承認後に臨床研究参加申し込みを受け、症例登録 (ドナー) を行う。
- ④ レシピエント情報の管理 (移植施設と共有)
- ⑤ レシピエント選定確認委員会への情報提供により、レシピエント登録情報の確認を受ける。
- ⑥ 修復腎移植検討委員会終了後、症例の適格性についてその情報を移植病院に報告する。
- ⑦ 移植施設の担当医と緊密に連絡をとり、手術の実施日と時間などを把握し、統括責任者に報告、スケジュール管理をする。
- ⑧ 腎移植実施時には、その詳細な経過報告を速やかに受ける窓口となり、責任者に報告する。

12. 研究実施計画書 p49～50 「ドナー中止基準」について、腎摘までの中止と、腎摘後の経過観察の中止とを別立てとして記載する方が良い。「レシピエント中止基準」についても同様で、経過観察の中止とそれ以前の中止とを区別して記載する方が良い。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、ドナー中止基準及びレシピエント中止基準に関して術前と術後の場合に分けて、追記・修正いたしました。

ドナー中止基準

腎摘術前において下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該ドナーに対する研究を中止する。

- 1) ドナーより中止の申し入れがあった場合。
- 2) ドナーの都合により研究が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）。
- 3) 研究開始後、ドナーが腎摘出対象症例ではないことが判明した場合。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 5) 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、研究責任者（ドナー担当）が中止すべきと判断した場合。
- 6) 本研究計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合。
- 7) ドナーが研究担当医師（ドナー担当）の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 8) その他、研究責任者（ドナー担当）が研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合。

腎摘術後において下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該ドナーに対する研究を中止する。

- 1) ドナーの都合により研究が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 7) ドナーが研究担当医師（ドナー担当）の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 8) その他、研究責任者（ドナー担当）が研究の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合。

レシピエント中止基準

移植術実施前に下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該レシピエントに対する研究を中止する。

- 1) レシピエントより中止の申し入れがあった場合。
- 2) レシピエントの都合により研究が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）。
- 3) 研究開始後、レシピエントが腎移植対象症例ではないことが判明した場合。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 5) 有害事象が発現し（原疾患の増悪、合併症の増悪または偶発症を含む）、研究責任者（レシピエント担当）が中止すべきと判断した場合。
- 6) 維持透析により尿毒症から回復せず、または尿毒症悪化のため、研究の継続が困難となった場合。
- 7) 本研究計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合。
- 8) レシピエントが研究担当医師の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 9) その他、研究責任者（レシピエント担当）が研究の継続を困難と判断し、中止が妥当と判断した場合。
- 10) レシピエント登録期間中に生体腎移植を実施され、腎機能が良好な患者。

移植術実施後に下記の項目に該当する事象が発生した場合には、当該レシピエントに対する研究を中止する。

- 2) レシピエントの都合により研究が中断された場合（転居、転医・転院、多忙、追跡不能等）。
- 4) 偶発的な事故が発生した場合。
- 7) 本研究計画書から重大な逸脱があり評価不能と判断される場合。
- 8) レシピエントが研究担当医師の指示を遵守しないことが判明した場合。
- 9) その他、研究責任者（レシピエント担当）が研究の継続を困難と判断し、中止が妥当と判断した場合。

13. 本申請のロードマップに記載されている先行研究は、UMIN 試験 ID UMIN000002899 の研究であるという理解で正しいか。この理解が正しいのであれば、以下の照会に回答されたい。

①先行研究は目標参加者数 20 例とされているが、ロードマップでは被験者数 13 例（第三者間）、試験期間が 2009 年 9 月から 2016 年 1 月となっている。この研究は未だ登録継続中であるのか否かを明らかにされたい。

②登録継続中である場合、目標参加者数を達成し、先行研究の主たる解析結果が提示されるのはいつ頃になるのか、説明されたい。

③先行研究と今回申請されている研究は、ロードマップ上の簡略化された記載からは、評価項目等を含め大きな違いが見受けられない。今回、新たな研究を立ち上げるに当たって、先行研究では得られなかったが今回の研究で新たに得られる情報として具体的に何があるとの認識でおられるのか、説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

①現在中断しておりますが、共同倫理委員会へ継続審議依頼中です。

②本先進医療実施計画書の承認をもって、先行研究の終了とする予定であり、その後に解析を実施する予定です。本移植術については、臨床研究でのみ実施が可能であることから患者様の要望が強く、その要望に対応するために今日まで継続しております。

③先行研究では、当時の先進医療制度への申請を目的として、当初 5 例までの実施にて申請を検討していたが、なかなか承認を得られる状況になかったことと、また患者様の要望に対応する目的にて実施していた側面がありました。故に、20 例までの実施計画としておりました。

今回の申請につきましては、ご指摘により主要評価項目及び副次的評価項目に明示しました通り、特に副次評価項目において長期のフォローアップについて明示されたことで、新たな情報が得られると考えます。

14. 2012年8月の先進医療専門家会議で議論されている論点・指摘されている事項が、今回申請された臨床研究実施計画書においても修正されないまま残っている。指摘を受けている事項各々について、今回の実施計画書でどのように対応したのか、また、指摘を受けながらも変更をしなかった箇所についてはその理由を説明すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書内に盛り込んでおりました内容を2012年8月の先進医療専門家会議で議論されている論点・指摘されている事項に沿いまして、以下に記載申し上げます。

【修復腎（病腎）移植に関する論点/事務局提出資料】

1. 技術的（医学的）な課題

（1）ドナー側

ドナーに及ぼす影響等についての医学的な評価について

指摘事項1. (1)① 提供後に残存する腎機能（健康影響）に関する評価（腎部分切除術を行い、腎機能を温存した際の予後と、腎全摘術を行った場合の予後の比較（循環器疾患等のリスク等））。

【回答】 研究実施計画書 P. 46 8.3.1.5. ドナー腎提出術後の安全性 参照。

指摘事項 1. (1)② 移植用腎採取術の影響に関する評価（通常の全摘術と血管結紮順序が異なる等の手術操作の違いに伴う、ドナーに対するがんの播種リスク、出血リスク等）。

【回答】 研究実施計画書 P. 45

8.3.1.2. ドナー手術時の小径腎がん播種リスク 参照。

8.3.1.3. ドナー手術時の出血リスク 参照。

指摘事項1. (1)③ 腎全摘時の摘出腎に関する病理学的検索実施によってドナーが得るメリットに関する評価。

【回答】

研究実施計画書 P. 45 8.3.1.4. 腎摘出時の病理学的検査とドナーのメリットについて参照。

指摘事項1. (1) ④ 小径腎がんであっても患者の医学的要件から全摘術を適用せざるを得ない条件（そのような場合があり得るのかどうかも含めて；どのような患者像・小径腎の状態であれば、残存腎が機能するにも関わらず、全摘術を適用せざるを得ないのか）。

【回答】本事前照会事項に対する回答1内の1.の質問に対する回答と同様と考えます。

以下、同様に記載致します。

研究実施計画書P.17 図1 腎計測スコアを基に考察しますと、

- ①臨床的に腎摘せざるを得ない患者に関しての腎摘が必要となる客観的な医学的条件として、腎部分切除難度が中等度以上の場合が対象になると考えます。
 - ②臨床的には本来は腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）に関しては、腎部分切除難度が容易の場合を含む全ての何度でかつ、患者が腎摘を希望することと手術を実施する施設基準に依存すると考えます。
- ただし、小径腎腫瘍治療のガイドラインには以下のものがあります。

小径腎腫瘍治療のガイドライン

- ・ 米国泌尿器科学会（AUA；2009）：腫瘍径、位置、画像所見より判断し、術者が部分切除は困難と判断した場合、腎摘が選択される。腹腔鏡腎摘は標準治療である。
- ・ 米国総合がん情報ネットワーク（NCCN；2016）：部分切除が推奨されるが、部分切除が不可能な場合、また腫瘍が中央部の場合には腎摘を選択する。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会（ESMO；2014）：部分切除が推奨される（標準治療）。腎機能障害、単腎などの場合は腫瘍径大きくても標準治療が適応。しかし、部分切除が不可能な場合は、腹腔鏡下腎摘を選択する。
- ・ 欧州泌尿器科学会（EAU；2015）：腎部分切除は癌の根治性に関しては腎摘と同等と考えられるが、局所進展癌、部分切除不可能な位置、患者の全身状態が不良な場合には部分切除は適さない。

多少ニュアンスが異なりますが、無治療観察試験18件のメタ解析（Smaldonら2012）では、無治療とする絶対適応（合併症のため手術困難）、相対的適応（術後に透析を要する）、任意適応（手術および術後のリスクは低いが、手術拒否）などと分類されていますが、ご指摘の意味合いとは異なるように感じます。ご指摘のような①腎摘をせざるを得ない患者と②腎摘が不要である患者と明確に区別をしているガイドラインは見当たりませんでした。

ガイドラインでは患者様を診察している臨床医の判断と患者様の希望に任せて、治療方針が決められていると考えます。また、無治療観察（Smaldon 2012）の場合も患者さんの意思が重要視されています。

ドナーの臨床上の不利益などに関しては、研究実施計画 P.42-47 8.3.1. ドナーの安全性情報に詳細を記載してあります。この内容を患者様向け説明補助資料である「小径腎腫瘍の治療法 手術療法について ～腎部分切除術と腎摘除術～」へ内容を盛り込み、改訂致しました。

(2) レシピエント側

病気腎移植に伴うドナーからのがんの伝播のリスク等について、医学的な評価が必要。

指摘事項1. (2)① 移植後の発がんリスク（免疫抑制剤の投与の影響）及びがんの伝播のリスク（がん患者ドナーからの病気腎移植に伴って生じる発がんリスク）の評価。

【回答】

研究実施計画書 P. 47 -48

8. 3. 2. 1. ドナー腎がんのレシピエントへの伝播 参照。

8. 3. 2. 2. 移植後の発がんリスク及びがんの伝播リスクの評価について 参照。

指摘事項 1. (2)② 透析継続によるレシピエントの健康影響（循環器疾患等のリスク）の評価。

【回答】 1. (2) ②

日本透析医学会の図説わが国慢性透析療法の実況(2011年)によると、1年生存率は2010年に導入した37,944人で検討して87.7%であった。2006年導入患者の5年生存率は60.3%、2001年導入患者の10年生存率は36.2%、1996年導入患者の15年生存率は22.7%、1991年導入患者の20年生存率は16.3%、1986年導入患者の25年生存率は14.1%であった。死亡原因は、男性では、感染症(25.3%)、心不全(24.1%)、悪性腫瘍(12.1%)、その他(10.5%)の順で多く、女性では心不全(27.7%)、感染症(22.5%)、その他(10.6%)、悪性腫瘍(10.5%)の順が多かった。

腎移植により、透析からの離脱、QOLの向上、貧血や骨疾患の改善が見られる。さらに、腎移植希望リストに登録透析患者と移植患者を比較すると、全体として平均生存期間は各々10年と20年である。20~39歳の透析患者の平均生存は14年で、移植すると31年(17年延長する)となり、60歳以上でも透析だと6年と移植後10年とされる。60~64歳で移植すると余命が4.3年、65~69歳では2.8年、70~74歳では1.0年それぞれ延長する可能性がある¹⁾。

透析患者の心血管合併症に関するガイドラインは、日本透析医学会が2011年に作成したものがあり、脂質異常症・動脈硬化、血圧異常、心不全、虚血性心疾患、不整脈・心臓弁膜症、外科的治療、脳血管障害、末梢動脈疾患、透析患者における循環器系薬剤の使用などに関して、詳細に述べられているので、参考として評価していきたい²⁾。慢性透析患者の生命予後を規定する主因としては、循環器合併症が有ること、糖尿病があること、高齢者であること及び、透析導入時すでに動脈硬化が著明であることが挙げられている。腎疾患は、慢性腎臓病(CKD)として腎障害の軽度の時点から透析患者に至るまで、一貫して管理、治療することが勧められている。透析患者は複合する危険因子が関与し、単一の因子のみの治療では生命予後改善効果が弱い、高血圧は循環器疾患の最も強力な予後規定因子であるが、透析患者では透析前血圧はその患者の血圧をあまり反映しないのが問題である。高血圧患者ほど栄養状態が良好であり、さらに動脈硬化を招きやすいことも予想される³⁾。

<まとめ>

透析にて生じた合併症に対して、腎移植で改善できる状態であれば、多少リスクがあってもレシピエントとして登録し、移植の方向にもっていければ良い。高齢者(60歳以上)であっても、透析患者では6年の平均余命が、移植後では平均10年に延長され、QOLの向上を伴うことが推測される¹⁾。

- 1) Wolfe RA, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30.
- 2) 社団法人日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」透析会誌 2011;44(5):337~425,
- 3) 井関邦敏 循環器合併症が透析患者へ与える影響. 臨牀透析. 2008;24(12):1607-12.

2. 倫理的な課題

(1) ドナー側

指摘事項2. (1) 病気腎移植のドナーにとってのメリットの有無やどのようなデメリットがあるかを踏まえ、患者の同意が仮にあったとしても腎全摘は認められないか、患者に対する適切な説明と同意があれば、認められるか、整理が必要。

【回答】

研究実施計画書 P. 42 8.3.1.1. 腎全摘出及び部分切除術の合併症 参照。

同 P. 46-47 8.3.1.6. 小径腎がんの背景 参照。

(2) レシピエント側

指摘事項2. (2) 病気腎移植のレシピエントにとっての発がんリスクについて、一般的な治療リスクと同列にとらえて、透析継続の健康影響と総合して判断すべきか、程度の差によらず認められないか、整理が必要。

【回答】 2. (2)

腎移植後の発癌に関しては、米国の 175,732 名の移植患者を対象とした大規模な調査によると、発がん率は 10 万人/年に対して 1375 であり、一般住民の約 2 倍の頻度であった。多い順は、リンパ腫、肺癌、肝癌、腎癌であった⁸⁾。腎癌に関しては、他の臓器移植患者でも頻度が高い⁹⁾。

免疫抑制状態と薬剤が発癌に関与する可能性もあるが、逆に HIV 感染者にさらに腎癌が多いことを考えると免疫抑制状態が主たる原因とは考えにくい¹⁰⁾。

レシピエントの腎癌の発がんのリスクは 0.19%と低い⁴⁾。腎細胞癌自体の発育速度は、悪性度にも依るが平均 0.28 cm/年と非常に遅い¹⁰⁾。免疫抑制剤の中に癌抑制作用の強いものが使われるようになった^{5), 6)}。腎癌発生は移植後平均 10 年くらいで、腎癌と診断されても適切な治療を実施すれば、5 年生存率は 94%と高率である⁴⁾。

レシピエントは定期的 (1 か月に 1 回) に外来受診し、血液検査や超音波検査は実施されるので、早期に腎癌は発見できる。

腎移植でどれくらいの恩恵があるかに関しては、60 歳で移植を受けると透析より 8 年長生きができ、20~44 歳で移植すると 31 年長生きができる^{7), 11), 12)}。Marginal 腎を移植されても平均 13 年長生きができ、QOL は著しく改善する^{12), 13), 14)}。

したがって、このような腎癌の腎を移植する場合に長期の治療成績がはっきりしていない現状では、レシピエントを選択した方が良いとの意見も多く、高齢者とリスクの高い透析患者を対象とすべきとの意見がある^{15), 16)}。

<まとめ>

小径腎癌に罹患した症例を選べば癌伝播のリスクは高くない。腎癌に対する泌尿器科領域の最新治療は目覚ましいものがあり、透析患者の移植の希望も強いことを考慮すると小径腎癌切除後の修復腎移植は透析患者に恩恵をもたらすと考えられる。もっと大規模なデータが出るまでは、レシピエントを高齢者とリスクの高い症例を修復腎移植のレシピエントとして選択するのも良い方向である。この考えを踏まえて、研究実施計画書 P. 1, P. 13 などにあるレシピエント選択基準に先行研究のレシピエント選択基準と異なり、1) 慢性維持透析治療が困難である、を追記致しました。

4) Tyler A. An immunological analysis of cancer. J Nat Cancer Inst. 1960;25:1197.

5) Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. Drugs. 2009;69(16):2227-43.

- 6) González E, et al. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients who have developed cancer after renal transplantation. Transplant Proc. 2009;41(6):2332-3.
- 7) Wolfe RA, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725-30.
- 8) Engels EA, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011;306(17):1891-901.
- 9) Collett D, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. Am J Transplant. 2010;10(8):1889-96.
- 10) Layman AB, et al. Kidney and bladder cancers among people with AIDS in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48(3):365-7.
- 11) Port FK, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. JAMA. 1993;270(11): 1339-43.
- 12) Perico N, et al. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. Am J Nephrol. 2003;23(4):245-59.
- 13) Laupacis A, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int. 1996;50(1):235-42.
- 14) Jofré R, et al. Changes in quality of life after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 1998 ;32(1):93-100.
- 15) Cohn JA, et al. Can urologic oncologists help expand the renal donor pool with "restored" kidneys? Urol Oncol. 2008;26(6):573-4.
- 16) Friedman AL. Cautious renal transplantation for the elderly is realistic. Nephron Clin Pract. 2011;119 Suppl 1:c14-8. Epub 2011 Aug 10.

3. 実施手続き等に関する課題

(1) 実施施設に係る基準

指摘事項3. (1) ① 小径腎がんに対して部分切除術が実施可能な施設であること。

【回答】3. (1) ①

先進医療実施計画書 P.50 様式 9 腎摘実施施設の要件を満たすことで小径腎がんに対して部分切除が可能施設であると考えております。

指摘事項3. (1) ② 摘出施設（ドナー側）と移植施設（レシピエント側）の連携について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備。

【回答】3. (1) ②

摘出施設と移植施設は、同一施設でないことを基本としました。

第三者機関としての効果判定委員会に判断いただくことしております。

(2) 患者（ドナー）への対応

指摘事項3. (2) 中立な立場から、説明を行い、移植用に腎を提供することについて、同意を取得することが担保できる仕組みの整備

【回答】 3. (2)

ドナーの治療法の説明に関して、説明内容を統一する観点から小径腎腫瘍の手術療法に関する説明補助資料を作成した。

(3) レシピエント側への対応

指摘事項3. (3) ① レシピエントの登録及び選定について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備。

【回答】 3. (3) ①

現在、レシピエント登録データは、移植事務室に送付後、移植事務室コーディネータが管理する。ドナー発生時に登録してあるレシピエントデータベースからレシピエント確認選定委員会において、順位内容を確認していただき、順位を確定してもらう。修復腎移植検討委員会にて、ドナーの適格性とドナーとレシピエント間の免疫学的適合性の検討及びレシピエント候補の最終順位付けをしている。将来的には、一部を臓器ネットワークが担っていただけるようになることが望ましいと考えます。

指摘事項3. (3) ② レシピエントの登録時及び移植術実施前において、中立な立場から病腎移植のリスクを含めた説明を行い、同意を取得することが担保できる仕組みの整備。

【回答】 3. (3) ②

統一したレシピエントへの同意説明文書を用いて、説明する。

15. 研究実施計画書 p1 と p2 でドナー選択基準の内容が異なっており、これでは適切に臨床研究が実施できない。その他の点も含め、研究実施計画書内の複数セクション間、研究実施計画書と届出書等の文書間の記載事項の不整合を解消すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘いただきましたように以下に統一致します。

ドナー選択基準

本研究のドナーは次の条件を満たしていなければならない。この基準1-6)を満たして、摘出した腎臓を移植希望者に善意で提供出来ることに関して説明し、7)を確認する。

- 1) 腎臓にCT、MRIなどの画像診断で評価可能な単発の悪性腫瘍が疑われる小径腎腫瘍（直径4 cm以下）が認められ、画像上他の病巣が腎に認められない症例。
 - 2) 臨床的に腎摘が選択肢として考えられる症例。
 - 3) 年齢20歳以上である。
 - 4) 治療法としては、腎部分切除、修復（再建）後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症などを含めて）を理解した上で、腎摘の妥当性が客観的に説明されている。
 - 5) 上記4)を理解した上で、腎摘を希望する。
 - 6) 病名・病状を告知されている。
 - 7) ドナー用の説明文書及び同意文書にて、説明した上で研究に参加の同意を得ることが可能である。
- その他、修正した点につきまして別添の新旧対照表にて返答致します。

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2

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

2016年8月5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 小川 由英

1. 最新の論文を含むエビデンスに基づくヨーロッパ泌尿器科学会のガイドラインおよびNCCNガイドラインにおいて、4cm以下の小径腎腫瘍に対する標準術式として部分切除術が推奨されており、技術的に困難な場合に腎摘除術が考慮されている。同様に本邦のガイドラインにおいても腎機能保持の点から推奨されている。さらに、本邦では本年度よりロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術が保険適用となり、小径腎腫瘍の多くが本術式の適応となるとともに、これまで技術的に困難とされていた腫瘍に対する部分切除も可能になることが予想される。小径腎腫瘍の外科的治療法に関して研究計画書およびドナーに対する同意説明文書に十分な記載がなく、ドナーの術式が腎摘へと誘導されかねないと思われるため、記載を見直すべきなのではないか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本研究への参加の前に、小径腎腫瘍と診断された患者様の手術療法に関して、ご本人への病状を含めて説明を行い、別添の手術療法に関する資料を補助資料として使用することで、患者様には治療法を選択していただくことが順序としては先になります。その際に、患者様が腎摘術を選択された後に、本研究への参加についての説明であるため、本同意書内では説明については簡略化されております。ただし、同意説明を行う際にはいつでも質問が出来る環境及び体制づくりと、同意取得後にはいつでも同意を撤回できることを十分に説明することで対応することを想定しております。

説明の中で患者様のご希望があればロボット腎部分切除に習熟した施設を紹介することで対応することとさせていただきます。加えて、ロボットによる腎部分切除に関する説明を患者様向けの説明補助資料に追記致しました。以下は、その概要になります。

現在までにロボット腎部分切除に関する成績は十分とは云えないのでは、と考えております。ロボット部分切除と開放性部分切除の比較では、両法とも周術期合併症の発生は20%と少なくない、ロボットの方が手術時間も長いし、腎摘率は多いとの報告があるます(Wu et al. 2014)。

術式変更も数%にみられ、腹腔鏡では腎摘となるのは10%に近い、周術期合併症も軽症で20%以上あり、重症も数%ある報告があります。この点は更なる術式改良と再教育を要すると考えます(Choi et al. 2015)。

これらのメタ解析のエビデンスレベルとしては十分でないが、外方伸展の表在性の小径腎癌の場合には腹腔鏡でもロボットでも十分対処できます。一方で大きめで、中央に位置、複雑な腫瘍の場合はロボットか開放性手術が推奨されます。

手術に関する技術の進歩により、腹腔鏡腎部分切除は開放性に比較して、出血量が少ない、入院期間が短い、創の見栄えが良い、回復が早いのが特徴であるが、技術的に習得が容易でないと考えます。到達（習得）度曲線が安定するのは腹腔鏡では 200 例とされるが、ロボットでは 25 例との報告があります (Potretzke et al. 2015)。

(参考文献及び要約)

Wu Z, Li M, Liu B, Cai C, Ye H, et al. (2014) Robotic versus Open Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 9(4): e94878. ロボット部切と開放性部切の比較では、両法とも周術期合併症の発生は 20%と少なくない、ロボットの方が手術時間も長いし、腎摘率は多い。

ロボット部分切除と開放性部分切除の比較 (8 論文、ロボット群 757 例、開放性群 2661 例) に関するメタ解析 (Wu et al. 2014) によると、ロボット部切は開放性と比較すると出血量 (125~228.7 : 230~414.7ml) も少なく、周術期合併症 (C gr1-2, 14.4% : 19.2%; C gr3-4, 1.7% : 4.2%) は少なく、入院期間も短いことが示唆されたが、腎摘率 (1% : 0.6%) は多く、手術時間 (168~231.6 : 123~238.3 min) は長かった。更なる検討を要する。

Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of Perioperative Outcomes Between Robotic and Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis Eur Urol 2015;67:891-901

ロボット部切および腹腔鏡部切の臨床試験は研究の質が十分でなく、エビデンスレベルの高い RCT もないので、更なる研究が必要である。術式変更は数%にみられ、腹腔鏡では腎摘となるのは 10%に近い、周術期合併症も軽症で 20%以上あり、重症も数%ある。この点は更なる改良を要する。

プロスペクティブ試験 (3 報) とレトロスペクティブ試験 (20 報) のロボット部切 (1152 例) と腹腔鏡部切 (1088 例) に関するメタ解析 (Choi et al. 2015) によると、ロボットの方が開放性や腎摘への術式変更が少ない、GFR での腎機能良好、入院期間が短い、温阻血時間が短いなどで優れている。しかし RTC のないメタ解析で、研究の質は MINORS の評価スコアは平均 10.4 (6~14) /24 であり、エビデンスレベルの高いものでは無かった。開放性手術へ変更はロボットで 2.6%、腹腔鏡で 5.1%、腎摘へ変更は 1.5%と 9.7%、軽症合併症 (C-D 分類 1-2) は 20.3%と 22.0%、重症合併症 (C-D 分類 3-5) は 7.2%と 6.4%、断端陽性は 4.3%と 3.3%とかなり疑問の残るデータである。

Stolzenburg JU, Kyriazis I, Liatsikos E Re: Comparison of Perioperative Outcomes Between Robotic and Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Jun;69(6):1159-60.

このメタ分析結果に関してはその道の達人(Stolzenburg et al. 2016)よりコメントがあり、

1) ロボットによると温阻血時間が短い、GFR の減少が少ない、術式変更が少ない、入院期間が短いとの報告である。

2) この温阻血時間が数分短いことが臨床的に有益か疑問である。

3) 内視鏡手術の部切の手技が改良され、癌転移を最小限とするレベルで実質を多く残す方法と器具が工夫され、ロボットでもこれらが応用される。

4) エビデンスレベルとしては十分でないが、表在性の小径腎癌では腹腔鏡でもロボットでも十分対処できる。大きめで、中央に位置、複雑な腫瘍の場合はロボットか開放性手術が薦められる。また、腹腔鏡の習得が困難であるが、それにより蓄積された腎実質縫合、早期血流再開、選択的阻血、腫瘍核出、断端切除などの手技をロボットにより実施すれば更なる道が開ける。

Aaron M. Potretzke, John Weaver, Brian M. Benway Review of robot-assisted partial nephrectomy in modern practice. Journal of Kidney Cancer and VHL 2015;2(2):30-44.

腹腔鏡手術は習熟に 200 例の経験を要し、ロボットは 25 例の経験で習熟できる。レトロスペクティブのメタ解析とプロスペクティブ RTC により(Potretzke et al. 2015)、腎摘に比較して腎部分切除後の腎機能は良好である。しかし、腎摘の生存率が優れているとは断定できない。手術に関する技術の進歩により、腹腔鏡腎部分切除は開放性に比較して、出血量が少ない、入院期間が短い、創の見栄えが良い、回復が早いのが特徴であるが、技術的に習得が容易でない。到達(習得)度曲線が安定するのは腹腔鏡では 200 例とされるが、ロボットでは 25 例とされ、手技の習熟には可成りの経験を要する。

Ren T, Liu Y, Zhao X, Ni S, Zhang C, et al. (2014) Transperitoneal Approach versus Retroperitoneal Approach: A Meta-Analysis of Laparoscopic Partial Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. PLoS ONE 9(3): e91978.

経腹的アプローチと後腹膜アプローチの比較(8報)に関するメタ解析によると、後腹膜アプローチは、経腹的アプローチと比較すると手術時間は短く、出血量は少なく、入院期間も短いが同等に安全である。

2. 修復腎移植検討委員会の構成メンバーが不明瞭であるので明らかにされたい。本委員会はドナーの術式について公平性を担保するためにも申請医療機関以外に委ねるべきだと思われる。

また、同委員会においてドナー腎摘の適応に関して腎計測スコアを参考に検討するとあるが、部分切除術ではなく腎摘が適応となる症例の医学的要件を具体的に明らかにされたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

別途、委員名簿を添付させていただきます。

腎計測スコアは、腎腫瘍の解剖学的に標準化されたもので (Pelechno)、症例を報告および検討するのに便利であると考えます。

術式変更は、低難度では 17.2%、中等度では 62%、高難度では 20.7%である (Long 2012)。断端陽性は中等度で 7.4%、高難度で 40%と統計学的に有意差があったとの報告があります (Roushiasa 2013)。合併症、手術時間、出血量、入院期間などをこれらのスコアで予測することは困難であると考えます (Long 2012、Roushiasa 2013)。

従って、現在のレベルでは、高難度は腎摘の方が安全であり、低難度であれば腎部分切除も安全と考えた方がよい。中等度の難度では、術者の技量、患者の状態などを考慮して術式を選択することが望まれる。十分にリスクを説明の上で、患者の希望する術式が最終決定となるものと考えます。

(参考文献と解説)

BAŞESKİOĞLU et al. The impact of nephrometry score on partial nephrectomy rates

and survival. Turk J Med Sci 2012; 42 (4): 631-637

腎腫瘍手術患者 (220 例) の内、腎摘 49 例と部分切除 21 例を対象とし、低難度 (28.5%)、中等度 (31.4%)、高難度 (40%) と分類できた。腎部分切除は、腫瘍径、部位、術者の技量などに影響される。腎部分切除は腎摘に比べて腎機能は良好であり、制癌は同等である。Nephrometry score (NS) により周術期の合併症のある程度の予測が可能。尿漏は腫瘍の深さによる。出血量も極線の上下と内方/外方発育状況により予測可能である。Kutikovらの部切率は、低 NS (low complexity) で 88%、中 NS で 84%、高 NS で 46.6%と報告している。著者らは、4 cm 以下の腫瘍はすべて低 NS となり、部切が容易と考えられる。NS による部切予測は腫瘍が 4~7 cm の腫瘍の場合に有用と考える。予後決定因子として、病理組織病期、組織型、Fuhrman grade、腫瘍径などと、分子マーカー (CA-9, Ki-67)、リンパ節転移、遠隔転移も予後に関連する。Lane や Kattan の nomogram などはこれらの多因子よりなる。今回の検討では NS は予後決定因子としては重要ではないので、予後決定 nomogram とを合体すればさらに予後推測に有益と考える。NS は 4

cm以上の腫瘍の部切率を増加するには有用となる可能性がある。

Okhunov et al. The Comparison of Three Renal Tumor Scoring Systems: C-Index, P. A. D. U. A., and R. E. N. A. L. Nephrometry Scores JOURNAL OF ENDOUROLOGY 25(12); 1921–1924, 2011

腹腔鏡腎部分切除 101 例を対象として、腎計測法（C-Index, P. A. D. U. A., R. E. N. A. L. scoring systems）を実施した。これらの方法は腎腫瘍を数値化する方法として信頼性は高い。これらは、温阻血時間、クレアチニン値変動、腫瘍径などと相関する。合併症率、手術時間、出血量、入院期間などとは相関がない（唯一、C-Index と入院期間とは相関があった）。現時点ではこれらの計測法は腎腫瘍に関して議論する上での共通言語となるのみである。

FUNAHASHI et al. THE RENAL TUMOR MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS THAT AFFECT SURGICAL PLANNING FOR LAPAROSCOPIC OR OPEN PARTIAL NEPHRECTOMY Nagoya J. Med. Sci. 77. 229 ~ 235, 2015

開放性腎部分切除（75 例）よりは、内方増殖性と腎洞よりの距離を根拠に腹腔鏡腎部分切除手術（72 例）が選択される傾向が強かった。

Long et al. External validation of the RENAL nephrometry score in renal tumours treated by partial nephrectomy BJU International (2012), 111, 233–239.

開放性腎部分切除（159 例）と腹腔鏡腎部分切除（18 例）を対象に、RENAL 腎計測法を外部評価した。腎摘への術式変更と温阻血時間を予測するには有効であるが、合併症と術後の腎機能の推移に関する予測は出来ない。術式変更は、低難度では 17.2%、中等度では 62%、高難度では 20.7%である。

PELECHANO et al. Nephrometry scores: A radiologist's guide European Society of Radiology/www.myESR.org

腎計測法（C-Index, P. A. D. U. A., R. E. N. A. L. scoring systems）は、腎腫瘍を統一して報告が可能であり、読影者による相違が少ない。これらの計測法を用いて報告したり臨床応用することにより、診療の標準化と症例の比較に有用である。放射線医がこれらの計測による読影報告をすることが望まれる。

Roushiasa et al. Can the R. E. N. A. L Nephrometry Score Preoperatively Predict Postoperative Clinical Outcomes in Patients Undergoing Open and Laparoscopic Partial Nephrectomy? Curr Urol 2013;7:90–97

開放性腎部分切除（38 例）と腹腔鏡腎部分切除（90 例）をレトロスペクティブに検討し、RENAL 腎計測法により、低難度（55 例）、中等度（65 例）、高難度（5 例）であった。開放性腎部切での温阻血時間及び腹腔鏡腎部切での出血量は難易度と相関があった。断端陽性は中等度で 7.4%、高難度で 40%

と有意さがあつた。合併症、入院期間、輸血率に関しては有意差がなかつた。開放性手術の方が腹腔鏡手術より難度の高い症例に実施されていた(7.45:6.2)。

Kobayashi et al. The RENAL Nephrometry Score and the PADUA Classification for the Prediction of Perioperative Outcomes in Patients Receiving Nephron-Sparing Surgery: Feasible Tools to Predict Intraoperative Conversion to Nephrectomy Urologia Internationalis 91(3) · August 2013

開放性腎部分切除 100 例の検討で、腎摘へ術式変更は高難度で 33.3%、中等度で 1.5%であった。

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3

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

2016年8月5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 小川 由英

1. 説明文書の以下の点に不備があるため修正すること。

○ドナー用

- ・「2. あなたの病気について」及び「7. 他の治療方法について」において、被験者の腎腫瘍の状態や標準治療の内容、他の治療の選択肢を詳しく説明する必要があるにも拘わらず、それらが省略されているため、臨床試験に参加するか否かの正しい判断が出来ない。
- ・「18 研究実施の資金源」の記載内容が不適切。単に資金援助を受けていないと書くのではなく、資金源が何かを説明する必要がある。
- ・「21 お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」において、相談先の電話番号として何れも病院の代表番号のみ記載されており、また担当者名が挙げられているのがセンター長1名では十分でない。

○レシピエント用

- ・「4. 3 研究の流れ」において、ドナーの腫瘍が「がんの可能性もある」旨記載しているが、本臨床試験は悪性腫瘍の場合に摘出された腎臓の提供を受けるものであるから、誤診でない限りがんの腫瘍であり、この記載は不適切である。また、当該記述に引き続いて「がんの発生の危険がなく安全と考えられる症例を選んで移植する」旨記載しているのも、正確な記述とは言い難く、不適切である。
- ・「7. 他の治療法について」で挙げられている治療方法の一つに腎移植があるが、本臨床試験も腎移植であって、紛らわしい。
- ・「16 研究中の治療費について」に具体的金額の記載が無い。
- ・「18 研究実施の資金源」の記載内容が不適切。単に資金援助を受けていないと書くのではなく、資金源が何かを説明する必要がある。
- ・「21 お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」において、相談先の電話番号として何れも病院の代表番号のみ記載されており、また担当者名が挙げられているのがセンター長1名では十分でない。

【回答】

○ドナー用

・「2. あなたの病気について」及び「7. 他の治療方法について」において、被験者の腎腫瘍の状態や標準治療の内容、他の治療の選択肢を詳しく説明する必要があるにも拘わらず、それらが省略されているため、臨床試験に参加するか否かの正しい判断が出来ない。

⇒ 本研究への参加の前に、小径腎腫瘍と診断された患者様の手術療法に関して、ご本人への病状を含めて説明を行い、別添の手術療法に関する資料を補助資料として使用することで、患者様には治療法を選択していただくことが順序としては先になります。その際に、患者様が腎摘術を選択された後に、本研究への参加についての説明であるため、本同意書内では説明については簡略化されております。ただし、同意説明を行う際にはいつでも質問が出来る環境及び体制づくりと、同意取得後にはいつでも同意を撤回できることを十分に説明することで対応することを想定しております。

・「18 研究実施の資金源」の記載内容が不適切。単に資金援助を受けていないと書くのではなく、資金源が何かを説明する必要がある。

⇒ 腎摘出術にかかる費用は、保険診療にて実施することとその費用は、患者様にお支払いいただきます。なお、移植に必要な検査に係る費用及び、臓器の搬送費用等につきましては、レシピエント（臓器受領者）が負担する旨を追記しました。

・「21 お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」において、相談先の電話番号として何れも病院の代表番号のみ記載されており、また担当者名が挙げられているのがセンター長1名では十分でない。

⇒ ここは、移植事務室コーディネータの氏名も追記致しました。

○レシピエント用

・「4. 3 研究の流れ」において、ドナーの腫瘍が「がんの可能性もある」旨記載しているが、本臨床試験は悪性腫瘍の場合に摘出された腎臓の提供を受けるものであるから、誤診でない限りがんの腫瘍であり、この記載は不適切である。また、当該記述に引き続いて「がんの発生の危険がなく安全と考えられる症例を選んで移植する」旨記載しているのも、正確な記述とは言い難く、不適切である。

⇒ 小径腎腫瘍は、診断された中で約10%未満に良性の腫瘍であることが分かっている故に、表記の表現にしております。

「がんの発生の危険がなく安全と考えられる症例を選んで移植する」旨は、更に具体的な記述に致しました。「腎臓（臓器）にて、肉眼で見える腫瘍

部分よりも少し大きめに組織を取り除き、更に切り口に腫瘍細胞が残っていないかを病理学的に検査をして、腫瘍細胞が取り除けたことと、残った臓器が十分に機能すると考えられる大きさであることを確認して移植する」と変更いたします。

・「7. 他の治療法について」で挙げられている治療方法の一つに腎移植があるが、本臨床試験も腎移植であって、紛らわしい。

⇒ご指摘ありがとうございます。

この場合の「腎移植」は、広義の意味で使用しておりますので、「腎移植（生体腎移植・献腎移植など）」と具体的な記載を追記致しました。

・「16 研究中の治療費について」に具体的金額の記載が無い。

⇒ご指摘ありがとうございます。先進医療実施申請書でお示ししました費用内容を記載させていただきました。

・「18 研究実施の資金源」の記載内容が不適切。単に資金援助を受けていないと書くのではなく、資金源が何かを説明する必要がある。

⇒ 以下のように記載を変更いたしました。

修復腎移植術にかかる費用は、保険診療部分と先進医療部分に分かれるため、保険診療部分は通常の患者様負担に加え、診療報酬による収入が資金源となります。先進医療部分は、全て患者様負担が資金源となります。

・「21 お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」において、相談先の電話番号として何れも病院の代表番号のみ記載されており、また担当者名が挙げられているのがセンター長1名では十分でない。

⇒ ここは、移植事務室コーディネータの氏名も追記致しました。

2. 補償の有無が明確でないので明らかにすること。

補償について、先進医療実施届出書には「無」と記載されているが、研究計画書には、「29. 健康被害に対する補償の有無及びその内容」において「該当」にチェックがなされ、「研究対象者（ドナーとレシピエント）に本研究に起因して有害事象健康被害が生じた場合、当該研究機関は規制要件に従って、実費を勘案し合理的であると認められる範囲内において、適切にその額を補償する。」と記載され、説明文書においても補償が受けられる旨の記載があつて、矛盾している。

【回答】

ご指摘の通り、先進医療届書の補償部分を無→有へ修正いたします。

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 4

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

2016年8月5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 小川 由英

1. 研究計画書 p10 12-15 行目で言及されている各種ガイドラインについて、最新版をご提出ください。たとえば、研究計画書 p68 参考文献 137 で示されている欧州泌尿器科学会のガイドラインは 2010 年版が示されているが、最新版は 2014 年版のようである。

また、この部分で申請者が引用している海外のガイドラインの中のどこの記載が、申請者の主張を裏付ける根拠になっていると考えているのか、該当部分の文章を明示されたい。

【回答】

ご指摘有難うございます。

小径腎腫瘍治療のガイドラインには以下のものがあります。

以下の内容を研究実施計画書 P. 61 33. 参考文献の内容と照合して修正致しました。

小径腎腫瘍治療のガイドライン

- 米国泌尿器科学会（AUA；2009）：腫瘍径、位置、画像所見より判断し、術者が部分切除は困難と判断した場合、腎摘が選択される。腹腔鏡腎摘は標準治療である。
- 米国総合がん情報ネットワーク（NCCN；2016）：部分切除が推奨されるが、部分切除が不可能な場合、また腫瘍が中央部の場合には腎摘を選択する。
- 欧州臨床腫瘍学会（ESMO；2014）：部分切除が推奨される（標準治療）。腎機能障害、単腎などの場合は腫瘍径大きくても標準治療が適応。しかし、部分切除が不可能な場合は、腹腔鏡下腎摘を選択する。
- 欧州泌尿器科学会（EAU；2015）：腎部分切除は癌の根治性に関しては腎摘と同等と考えられるが、局所進展癌、部分切除不可能な位置、患者の全身状態が不良な場合には部分切除は適さない。

2. Lancet Oncol 7: 735-740, 2006 の論文では、小径腎腫瘍の患者さんについて腎摘除後と腎部分切除後のそれぞれについて経過をフォローしたところ腎摘除後の患者さんの方が統計学的に優位に、経過中、腎障害を来すことが判明している。

したがって、本来、腎部分切除で対応すべき小径腎腫瘍の患者さんに対してドナーを目的に、腎摘除を行うことは、将来の腎機能障害のリスクをドナーに与えることとなり非倫理的とも言えるわけであり、当該リスクをドナーに対して十分説明（現行の同意説明文書に、Lancet Oncol の結果はいつさい言及されていません）の上、腎摘出の同意を取るべきだとも思うが、申請者の見解はいかがか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の論文 (Huang WC, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:735-40.) はエビデンスレベル 2b となっております。

これらのエビデンスレベルの論文を含む 4580 抄録と 380 論文に関するメタアナリシスが Eur Urol. 2012 May;61(5):972-93. (MacLennan S, et al.) の論文に詳細に報告されております。このメタ解析論文を提示してございますので、エビデンスレベル 2b の単一の論文だけでの議論は EBM の観点から適切とは考えにくいと思います。

この結論は、以下のようにまとめられてあります。

- 1) 部分切除は腎摘より術後腎機能は良好である。
- 2) 術後近接の合併症と QOL に関しては、腹腔鏡腎摘が最も良い。
- 3) 長期の制癌に関しては部分切除も腎摘ともにほぼ同等である。
- 4) エビデンスレベルとしては、2b 以下のデザインの臨床研究で断定的なことは言えない。

これを踏まえて欧州泌尿器科学会にて、エビデンスレベル 1b の RCT 臨床試験が実施されました。即ち、腎部分切除は腎摘より術後腎機能が良好で、癌の再発は同等とのレトロスペクティブ試験を根拠として小径腎がんの第一選択とされますが (Kim 2012)、欧州泌尿器科学会が実施した臨床試験（腎摘 273 例対腎部分切除 268 例、平均年齢は両群 62 歳）は、現在のところ世界で唯一のプロスペクティブ RCT であり、腎摘の 10 年生存率は 81.1%、腎部分切除の 10 年生存率は 75.7% (部切) と優越性検定で有意差が認められております。また、死亡例数についても報告されており、腎摘：腎部分切除で 50 例：67 例、さらには腎不全死と心血管死が腎摘：腎部分切除で 4+20 例：8+25 例と腎摘が腎部分切除より生命予後が優れていたと報告されております (van Poppel 2011)。

さらに、我が国からも腎摘が腎部分切除より予後が良いことに関して、井上ら（2015）が報告しており、腎部分切除後の高血圧（交絡因子）が関与するのではないかと示唆しています。これは、Page kidney や Ask-Upmark kidney を考えれば当然想定できることであると考えます。

従って、これらのEBMに基づいたデータを患者様向けの説明補助資料「小径腎腫瘍の治療法手術療法について ～腎部分切除術と腎摘除術～」に盛り込みました。なお、このRCTによる1bのエビデンスレベルのもとで治療をすることと、2aと2bレベルのメタ解析の結果のもとで治療することのどちらが根拠に基づく医療（EBM）と云えるのか、あるいは非倫理的なのかご教授いただけると有り難く思います。

3. 近年の低侵襲治療の普及（腹腔鏡下やロボット支援下での手術やラジオ波焼灼、凍結療法など）を考慮するとドナーを手術する病院では、小径腎腫瘍に対して、これらの手技が十分に行えるスタッフと設備を有する施設を選定しておかなければ、ドナーにやみくもに全摘を勧める要因になり、非倫理的とならないか。

【回答】

ご指摘有難うございます。

先進医療実施計画書 P.50 様式 9 腎摘実施施設の要件を満たすことで小径腎腫瘍に対して部分切除が可能な施設であると考えております。手順として実際には手術実施前に施設倫理委員会での審議もございますので、倫理的側面につきましては十分に検討出来ると考えます。

また、各国ガイドラインを調査致しましたが、ラジオ波焼灼、凍結療法を標準治療として認めているものはございませんでしたので、これらの手技が実施できる施設であることは必須ではないと考えました。

ロボット腎部分切除に関する説明を患者様向けの説明文書に追記致しました。また、患者様のご希望があればロボット腎部分切除に習熟した施設を紹介することで対応することとさせていただきます。

4. 2012年6月20日に厚生労働省に提出され、同年8月23日に当時の先進医療専門家会議で審議され多数の指摘を受けたプロトコルのドナー選択基準は、今回提出の2016年1月15日付けvre1.2のプロトコルのドナー選択基準と、同一であるようにもみえるが、先進医療専門家会議での指摘を、どこの部分に、どのように今回提出のプロトコルに反映させているのかをご教示頂きたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書内に盛り込んでおりました内容を2012年8月の先進医療専門家会議で議論されている論点・指摘されている事項に沿いまして、以下に記載申し上げます。

【修復腎（病腎）移植に関する論点/事務局提出資料】

1. 技術的（医学的）な課題

（1）ドナー側

ドナーに及ぼす影響等についての医学的な評価について

指摘事項1. (1)① 提供後に残存する腎機能（健康影響）に関する評価（腎部分切除術を行い、腎機能を温存した際の予後と、腎全摘術を行った場合の予後の比較（循環器疾患等のリスク等））。

【回答】

研究実施計画書 P. 46 8.3.1.5. ドナー腎提出術後の安全性 参照。

指摘事項 1. (1)② 移植用腎採取術の影響に関する評価（通常的全摘術と血管結紮順序が異なる等の手術操作の違いに伴う、ドナーに対するがんの播種リスク、出血リスク等）。

【回答】

研究実施計画書 P. 45

8.3.1.2. ドナー手術時の小径腎がん播種リスク 参照。

8.3.1.3. ドナー手術時の出血リスク 参照。

指摘事項1. (1) ③ 腎全摘時の摘出腎に関する病理学的検索実施によってドナーが得るメリットに関する評価。

【回答】

研究実施計画書 P. 45 8.3.1.4. 腎摘出時の病理学的検査とドナーのメリットについて参照。

指摘事項1. (1) ④ 小径腎がんであっても患者の医学的要件から全摘術を適用せざるを得ない条件（そのような場合があり得るのかも含めて；どのような患者像・小径腎の状態であれば、残存腎が機能するにも関わらず、全摘術を適用せざるを得ないのか）。

【回答】

本事前照会事項に対する回答1内の1. の質問に対する回答と同様と考えます。

以下、同様に記載致します。

研究実施計画書 P. 17 図1 腎計測スコアを基に考察しますと、

- ①臨床的に腎摘せざるを得ない患者に関しての腎摘が必要となる客観的な医学的条件として、腎部分切除難度が中等度以上の場合が対象になると考えます。
 - ②臨床的には本来は腎摘が不要である患者（腎部分切除等の腎摘以外の治療を行える患者）に関しては、腎部分切除難度が容易の場合を含む全ての何度でかつ、患者が腎摘を希望することと手術を実施する施設基準に依存すると考えます。
- ただし、小径腎腫瘍治療のガイドラインには以下のものがあります。

小径腎腫瘍治療のガイドライン

- 米国泌尿器科学会（AUA；2009）：腫瘍径、位置、画像所見より判断し、術者が部分切除は困難と判断した場合、腎摘が選択される。腹腔鏡腎摘は標準治療である。
- 米国総合がん情報ネットワーク（NCCN；2016）：部分切除が推奨されるが、部分切除が不可能な場合、また腫瘍が中央部の場合には腎摘を選択する。
- 欧州臨床腫瘍学会（ESMO；2014）：部分切除が推奨される（標準治療）。腎機能障害、単腎などの場合は腫瘍径大きくても標準治療が適応。しかし、部分切除が不可能な場合は、腹腔鏡下腎摘を選択する。
- 欧州泌尿器科学会（EAU；2015）：腎部分切除は癌の根治性に関しては腎摘と同等と考えられるが、局所進展癌、部分切除不可能な位置、患者の全身状態が不良な場合には部分切除は適さない。

多少ニュアンスが異なりますが、無治療観察試験 18 件のメタ解析（Smaldon ら 2012）では、無治療とする絶対適応（合併症のため手術困難）、相対的適応（術後に透析を要する）、任意適応（手術および術後のリスクは低い、手術拒否）などと分類されていますが、ご指摘の意味合いとは異なるように感じます。ご指摘のような①腎摘をせざるを得ない患者と②腎摘が不要である患者と明確に区別をしているガイドラインは見当たりませんでした。

ガイドラインでは患者様を診察している臨床医の判断と患者様の希望に任せて、治療方針が決められていると考えます。また、無治療観察（Smaldon 2012）の場合も患者さんの意思が重要視されています。

ドナーの臨床上の不利益などに関しては、研究実施計画 P. 42-47 8.3.1. ドナーの安全性情報に詳細を記載してあります。この内容を患者様向け説明補助資料である「小径腎腫瘍の治療法 手術療法について ～腎部分切除術と腎摘除術～」へ内容を盛り込み、改訂致しました。

(2) レシピエント側

病気腎移植に伴うドナーからのがんの伝播のリスク等について、医学的な評価が必要。

指摘事項1. (2)① 移植後の発がんリスク（免疫抑制剤の投与の影響）及びがんの伝播のリスク（がん患者ドナーからの病気腎移植に伴って生じる発がんリスク）の評価。

【回答】

研究実施計画書 P. 47 -48

8. 3. 2. 1. ドナー腎がんのレシピエントへの伝播 参照。

8. 3. 2. 2. 移植後の発がんリスク及びがんの伝播リスクの評価について 参照。

指摘事項 1. (2)② 透析継続によるレシピエントの健康影響（循環器疾患等のリスク）の評価。

【回答】 1. (2) ②

日本透析医学会の図説わが国慢性透析療法の現況(2011年)によると、1年生存率は2010年に導入した37,944人で検討して87.7%であった。2006年導入患者の5年生存率は60.3%、2001年導入患者の10年生存率は36.2%、1996年導入患者の15年生存率は22.7%、1991年導入患者の20年生存率は16.3%、1986年導入患者の25年生存率は14.1%であった。死亡原因は、男性では、感染症(25.3%)、心不全(24.1%)、悪性腫瘍(12.1%)、その他(10.5%)の順で多く、女性では心不全(27.7%)、感染症(22.5%)、その他(10.6%)、悪性腫瘍(10.5%)の順が多かった。

腎移植により、透析からの離脱、QOLの向上、貧血や骨疾患の改善が見られる。さらに、腎移植希望リストに登録透析患者と移植患者を比較すると、全体として平均生存期間は各々10年と20年である。20～39歳の透析患者の平均生存は14年で、移植すると31年(17年延長する)となり、60歳以上でも透析だと6年と移植後10年とされる。60～64歳で移植すると余命が4.3年、65～69歳では2.8年、70～74歳では1.0年それぞれ延長する可能性がある¹⁾。

透析患者の心血管合併症に関するガイドラインは、日本透析医学会が2011年に作成したものがあり、脂質異常症・動脈硬化、血圧異常、心不全、虚血性心疾患、不整脈・心臓弁膜症、外科的治療、脳血管障害、末梢動脈疾患、透析患者における循環器系薬剤の使用などに関して、詳細に述べられているので、参考として評価していきたい²⁾。慢性透析患者の生命予後を規定する主因としては、循環器合併症が有ること、糖尿病があること、高齢者であること及び、透析導入時すでに動脈硬化が著明であることが挙げられている。腎疾患は、慢性腎臓病(CKD)として腎障害の軽度の時点から透析患者に至るまで、一貫して管理、治療することが勧められている。透析患者は複合する危険因子が関与し、単一の因子のみの治療では生命予後改善効果が弱い、高血圧は循環器疾患の最も強力な予後規定因子であるが、透析患者では透析前血圧はその患者の血圧をあまり反映しないのが問題である。高血圧患者ほど栄養状態が良好であり、さらに動脈硬化を招きやすいことも予想される³⁾。

<まとめ>

透析にて生じた合併症に対して、腎移植で改善できる状態であれば、多少リスクがあって

もレシピエントとして登録し、移植の方向にもっていければ良い。高齢者(60 歳以上)であっても、透析患者では6年の平均余命が、移植後では平均 10 年に延長され、QOL の向上を伴うことが推測される¹⁾。

- 1) [Wolfe RA](#), et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. [N Engl J Med](#). 1999;341(23):1725-30.
- 2) 社団法人日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」透析会誌 2011;44(5):337~425,
- 3) 井関邦敏 循環器合併症が透析患者へ与える影響. 臨牀透析. 2008;24(12):1607-12.

2. 倫理的な課題

(1) ドナー側

指摘事項2. (1) 病気腎移植のドナーにとってのメリットの有無やどのようなデメリットがあるかを踏まえ、患者の同意が仮にあったとしても腎全摘は認められないか、患者に対する適切な説明と同意があれば、認められるか、整理が必要。

【回答】

研究実施計画書 P. 42 8.3.1.1. 腎全摘出及び部分切除術の合併症 参照。

同 P. 46-47 8.3.1.6. 小径腎がんの背景 参照。

(2) レシピエント側

指摘事項2. (2) 病気腎移植のレシピエントにとっての発がんリスクについて、一般的な治療リスクと同列にとらえて、透析継続の健康影響と総合して判断すべきか、程度の差によらず認められないか、整理が必要。

【回答】 2. (2)

腎移植後の発癌に関しては、米国の 175,732 名の移植患者を対象とした大規模な調査によると、発がん率は 10 万人/年に対して 1375 であり、一般住民の約 2 倍の頻度であった。多い順は、リンパ腫、肺癌、肝癌、腎癌であった⁸⁾。腎癌に関しては、他の臓器移植患者でも頻度が高い⁹⁾。

免疫抑制状態と薬剤が発癌に関与する可能性もあるが、逆に HIV 感染者にさらに腎癌が多いことを考えると免疫抑制状態が主たる原因とは考えにくい¹⁰⁾。

レシピエントの腎癌の発がんのリスクは 0.19%と低い⁴⁾。腎細胞癌自体の発育速度は、悪性度にも依るが平均 0.28 cm/年と非常に遅い¹⁰⁾。免疫抑制剤の中に癌抑制作用の強いものが使われるようになった^{5), 6)}。腎癌発生は移植後平均 10 年くらいで、腎癌と診断されても適切な治療を実施すれば、5 年生存率は 94%と高率である⁴⁾。

レシピエントは定期的 (1 か月に 1 回) に外来受診し、血液検査や超音波検査は実施されるので、早期に腎癌は発見できる。

腎移植でどれくらいの恩恵があるかに関しては、60 歳で移植を受けると透析より 8 年長生きができ、20~44 歳で移植すると 31 年長生きができる^{7), 11), 12)}。Marginal 腎を移植されても平均 13 年長生きができ、QOL は著しく改善する^{12), 13), 14)}。

したがって、このような腎癌の腎を移植する場合に長期の治療成績がはっきりしていない現状では、レシピエントを選択した方が良いとの意見も多く、高齢者とリスクの高い透析患者を対象とすべきとの意見がある^{15), 16)}。

<まとめ>

小径腎癌に罹患した症例を選べば癌伝播のリスクは高くない。腎癌に対する泌尿器科領域の最新治療は目覚ましいものがあり、透析患者の移植の希望も強いことを考慮すると小径腎癌切除後の修復腎移植は透析患者に恩恵をもたらすと考えられる。もっと大規模なデータが出るまでは、レシピエントを高齢者とリスクの高い症例を修復腎移植のレシピエントとして選択するのも良い方向である。

この考えを踏まえて、研究実施計画書 P. 1, P. 13 などにあるレシピエント選択基準に先行研究のレシピエント選択基準と異なり、1) 慢性維持透析治療が困難である、を追記致しました。

4) Tyler A. An immunological analysis of cancer. J Nat Cancer Inst. 1960;25:1197.

5) [Marcén](#) R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. [Drugs](#). 2009;69(16):2227-43.

6) [González](#) E, et al. Everolimus represents an advance in immunosuppression for patients

who have developed cancer after renal transplantation. [Transplant Proc.](#) 2009;41(6):2332-3.

- 7) [Wolfe RA](#), et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. [N Engl J Med.](#) 1999;341(23):1725-30.
- 8) [Engels EA](#), et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. [JAMA.](#) 2011;306(17):1891-901.
- 9) Collett D, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. [Am J Transplant.](#) 2010;10(8):1889-96.
- 10) Layman AB, et al. Kidney and bladder cancers among people with AIDS in the United States. [J Acquir Immune Defic Syndr.](#) 2008;48(3):365-7.
- 11) [Port FK](#), et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. [JAMA.](#) 1993;270(11):1339-43.
- 12) [Perico N](#), et al. Tackling the shortage of donor kidneys: how to use the best that we have. [Am J Nephrol.](#) 2003;23(4):245-59.
- 13) [Laupacis A](#), et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. [Kidney Int.](#) 1996;50(1):235-42.
- 14) [Jofré R](#), et al. Changes in quality of life after renal transplantation. [Am J Kidney Dis.](#) 1998 ;32(1):93-100.
- 15) [Cohn JA](#), et al. Can urologic oncologists help expand the renal donor pool with "restored" kidneys? [Urol Oncol.](#) 2008;26(6):573-4.
- 16) [Friedman AL](#). Cautious renal transplantation for the elderly is realistic. [Nephron Clin Pract.](#) 2011;119 Suppl 1:c14-8. Epub 2011 Aug 10.

3. 実施手続き等に関する課題

(1) 実施施設に係る基準

指摘事項3. (1) ① 小径腎がんに対して部分切除術が実施可能な施設であること。

【回答】3. (1) ①

先進医療実施計画書 P. 50 様式 9 腎摘実施施設の要件を満たすことで小径腎がんに対して部分切除が可能な施設であると考えます。

指摘事項3. (1) ② 摘出施設（ドナー側）と移植施設（レシピエント側）の連携について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備。

【回答】3. (1) ②

摘出施設と移植施設は、同一施設でないことを基本とした。

第三者機関としての効果判定委員会に判断いただくことにしている。

(2) 患者（ドナー）への対応

指摘事項3. (2) 中立な立場から、説明を行い、移植用に腎を提供することについて、同意を取得することが担保できる仕組みの整備

【回答】 3. (2)

ドナーの治療法の説明に関して、説明内容を統一する観点から小径腎腫瘍の手術療法に関する説明補助資料を作成した。

(3) レシピエント側への対応

指摘事項3. (3) ① レシピエントの登録及び選定について、透明性及び公平性が担保できる仕組みの整備。

【回答】 3. (3) ①

現在、レシピエント登録データは、移植事務室に送付後、移植事務室コーディネータが管理する。ドナー発生時に登録してあるレシピエントデータベースからレシピエント確認選定委員会において、順位内容を確認していただき、順位を確定してもらう。修復腎移植検討委員会にて、ドナーの適格性とドナーとレシピエント間の免疫学的適合性の検討及びレシピエント候補の最終順位付けをしている。将来的に、保険診療への収載が可能となることを視野に入れますと、一部を臓器ネットワークに担っていただけるようになることが望ましいと考えます。

指摘事項3. (3) ② レシピエントの登録時及び移植術実施前において、中立な立場から病气腎移植のリスクを含めた説明を行い、同意を取得することが担保できる仕組みの整備。

【回答】 3. (3) ②

統一したレシピエントへの同意説明文書を用いて、説明致します。

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5

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

2016年8月23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
小川 由英

「先進医療審査の事前照会事項に対する回答4」をいただいて、以下に追加の照会をいたします。

1. 複数の委員から指摘されているように各種ガイドラインでは「4cm以下の小径腎腫瘍に対する標準術式として部分切除が推奨されていて、技術的に困難な場合等に腎摘出術が考慮される」と記載されている。にもかかわらず「小径腎腫瘍の治療法 手術療法について」（作成日2016年1月15日）の患者向け説明文書の中には、部分切除が第一選択である旨の記載がいっさい無い。これを変更されるお考えは申請者にはないとの理解でよろしいでしょうか？ 同様に、研究実施計画書のドナー適格条件・除外条件の記載を変更されるお考えもないのでしょうか？

[メモ] 各種ガイドラインにおける原文記載：申請者からの回答で触れられていない部分を太字で示す。

米国泌尿器科学会（AUA；2009）

p32 “Open partial nephrectomy remains the nephron-sparing modality with the most substantial supporting body of data and the most extensive clinical experience” との記載の一方で、p30 “Radical nephrectomy is still an appropriate treatment option for select clinical T1 renal tumors not amenable to PN.”

欧州臨床腫瘍学会（ESMO；2014）

T1 tumours (<7cm)

Partial nephrectomy is recommended as the preferred option in organ confined tumours measuring up to 7cm (elective indication)⁹. Partial nephrectomy can be performed via open, laparoscopic or coelioscopic robot-assisted approaches. In patients with compromised renal function, solitary kidney or bilateral tumours, partial nephrectomy is also standard of care, with no tumour size limitation (imperative indication).

Laparoscopic radical nephrectomy is recommended if partial nephrectomy is not technically feasible (MacLennan S, et al. Eur Urol 61: 972-993, 2012).

欧州泌尿器科学会 (EAU ; 2015)

7.1.2.1 Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy

Based on current available oncological and QoL outcomes, localized renal cancer are better managed by NSS (partial nephrectomy, PN) rather than radical nephrectomy (RN), irrespective of the surgical approach.

PN is unsuitable in some patients with localized RCC due to:

- locally advanced tumour growth;
- partial resection is not feasible due to unfavorable tumour location;
- significant deterioration in patient health.

7.1.2.2.4 Conclusion and recommendations

Conclusions

PN achieves similar oncological outcomes to RN for clinically localized tumours(cT1)

LE(levels of evidence) 1b

Recommendations

PN is recommended in patients with T1a tumours. GR (grade of recommendation) A

PN should be favored over RN in patients with T1b tumours, whenever feasible. GR B

7.1.3 Radical and partial nephrectomy techniques

7.1.3.3 Conclusions and recommendations

Recommendations

Laparoscopic RN is recommended for patients with T2 tumours and localized masses not treatable by PN. GR B

RN should not be performed in patients with T1 tumours for whom PN is indicated. GR B

米国総合がん情報ネットワーク (NCCN Version 3 2016)

Management of Stage I (pT1a) Disease

MS-5, MS-6

The NCCN Panel prefers surgical excision by partial nephrectomy for the management of clinical stage I (pT1a) renal masses. Adequate expertise and careful patient selection are important. Partial nephrectomy is most appropriate in patients with small unilateral tumors or whenever preservation of renal function is a primary issue, such as in patients having one kidney or those with renal insufficiency, bilateral renal masses, or familial RCC. Both open and laparoscopic approaches to partial nephrectomy can be considered, depending on tumor size, location, and the surgeon's expertise.

Some localized renal tumor may not be amenable to partial nephrectomy, in which case radical nephrectomy is recommended. The NCCN Guidelines also list radical nephrectomy as an alternative for patients with stage I (pT1a) RCC if a partial nephrectomy is not technically feasible as determined by the urologic surgeon.

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

小径腎腫瘍に対して、部分切除、腎摘、経過観察、アブレーションは全て第一選択（primary treatment＝標準治療＝一般的治療）の治療法として捉えられていると考えます（NCCNのガイドラインの図、下に引用しました）。

従って、別添の患者様向けの“小径腎腫瘍の手術療法に関する説明補助資料”P9-10にて、“小径腎腫瘍の治療法として、最も一般的な治療法は外科手術です。特に腎細胞がんの場合では、転移がない場合に手術が最も効果的です。小径腎腫瘍の手術は腫瘍を切除か摘出し、即ち、根治的腎摘除術あるいは腎部分切除術と呼ばれる術式が一般に用いられます。”としてあります。

また、研究計画書には“全腎摘と腎部分切除ともに標準治療であり、泌尿器科専門医の技量と判断に委ねられる。”とし、患者の状態と希望及び泌尿器科医の技量など全てを考慮して、個々の症例で第一選択となる治療法を決定すべきと考えます。

また、憶測かもしれませんが、“MacLennan S, et al. 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のメタ解析論文の結論として、

- 1) 部分切除は腎摘より術後腎機能は良好である。
- 2) 術後近接の合併症とQOLに関しては、腹腔鏡腎摘が最も良い。
- 3) 長期の制癌に関しては部切も腎摘もほぼ同等である。

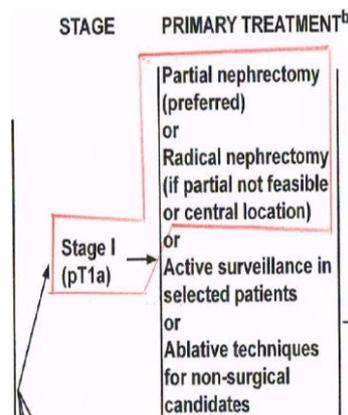
4) エビデンスレベルとしては2 b以下のデザインの臨床研究で断定的なことは言えないとの結論である。

これを踏まえて欧州泌尿器科学会はエビデンスレベル1 bの RCT 臨床試験を実施した。即ち、腎部分切除は、腎摘より術後腎機能が良好で、癌の再発は同等とのレトロスペクティブ試験を根拠として小径腎がんの第一選択とされるが (Kim 2012)26)、欧州泌尿器科学会が実施した臨床試験 (腎摘 273 例対腎部分切除 268 例、平均年齢は両群 62 歳) の結果では現在のところ世界で唯一のプロスペクティブ RCT であり、腎摘の 10 年生存率は 81.1%、腎部分切除の 10 年生存率は 75.7%(部切)と優越性検定で有意差が認められている。また、死亡例数もあり、腎摘での死亡は 50 例、腎部分切除では 67 例、さらには腎摘での腎不全死と心血管死が 4+20 例、腎部分切除では 8+25 例と腎摘が腎部分切除より生命予後は優れていた (van Poppel 2011)。” と説明させていただきました。

これらの高いレベルのエビデンスに基づくと、小径腎腫瘍の腎摘の方が生命予後に関しては優れているとなり、EBM 診療を実践するとなると、全て腎摘が選択されるべきとの理論を推奨すべきと理解され、ご指摘いただいたのかとも考えました。我々はこのエビデンスを否定するデータは持っていませんし、これから更なる RCT が我が国でも計画されることを期待したいと考えます。我々の現在の医療は東洋医学も認められ、全てがエビデンスに基づく EBM 医療のみではない現状を考えると、この高いエビデンスだけに固執すべきと考えているわけではございません。また、ガイドラインは全て高いレベルのエビデンスばかりを採用しているわけではないし、その社会事情にも左右されます。小径腎腫瘍を治療している泌尿器科専門医の技量、施設の状況、臨床経験など考慮しなければならないなどの因子が多いと思います。

これらを考慮して、可能な限りの泌尿器科医が反対されないような“患者さんへの説明書”としたつもりです。

ご指摘の“研究実施計画書のドナー適格条件・除外条件の記載を変更されるお考えもないのでしょうか？”に関しても、特に変更する点は見いだせないのですが、いただきました指摘事項を参考に適宜修正について検討させていただきます。



2. 回答4の4. について

結局、今回の申請に添付されている研究計画書(2016年1月15日 Ver. 12)4.1.1.1 ドナー選択基準、4.1.2.1 ドナー除外基準と前回申請時の実施計画書(2012年5月2日 ver6.0)3.2 ドナー適格基準、3.3 ドナー除外基準の記載を比較した場合、4.1.1.1の1)についての記載ぶり(下記)の変更以外「大きな変更はなし」との理解でよろしいでしょうか？

[メモ] 2012年時には、「腎腫瘍は、CT、MRIなどの画像診断で、評価可能な病巣が明らかに認められ、小径腎腫瘍(4cm以下)が単発であり、画像上他の病巣が腎に認められない場合で、臨床的に腎摘も選択肢と考えられる症例」とあったものが、2016年版では、「画像診断(CT, MRIなど)で放射線専門医が悪性腫瘍と判断した単発の小径腎腫瘍(直径4cm以下)が認められる。」に変更されている。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

今回、変更を加えました意図と致しまして、主治医である泌尿器科医以外の医師による客観的な診断を基に適格条件を満たしていることが、適切であると考えたことにより、記載内容を変更しております。実際には、先行研究においても同様に放射線専門医による画像診断に基づいておりましたので、実態に合わせまして、記載内容を変更いたしました。ご指摘を受けまして、引き続き検討させていただきます。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B068)評価委員 主担当：藤原副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：斎藤・(有識者)小原

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
医療技術の概要	<p>本技術は、単発小径腎腫瘍（7cm 以下）患者のうち、病名・病状が告知され、治療方針としての腎摘の妥当性について医学的要件が満たされた上で、摘出腎の提供に同意できる患者をドナーとし、ドナーからの摘出腎に対して修復（再建）術を施した上で、公平に選定された腎不全患者（レシピエント）へ移植するものである。</p> <p>本技術の有効性および安全性について、生体間腎移植を対照とした移植腎の生着率における非劣性、および腎がんに対する腎摘出術を対象とした安全性にかかる非劣性が同時に満たされることを単群試験として検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：移植腎の生着率(術後1年) ・ 副次的評価項目：ドナー&レシピエントにおけるがん発生の有無、生存率、有害事象の件数および発生率 ・ 予定試験期間：9年間(登録期間4年、観察期間5年) ・ 予定症例数：25例

【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 checked="" 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。） 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で定めている医療機関の倫理審査委員会の登録サイトへの各種登録（審査委員名簿、委員会規定、審査議事要旨）がなされておらず、臨床研究の適正な実施に必要な第3者評価が整っていると思えない。	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄： 試験計画に則り、法令指針を厳格に遵守したうえで研究を実施すること。	
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：（有識者）小原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ○3通の説明文書について、事前の指摘事項に対し概ね所要の修正がなされ、問題点が解消したと目されるので、適と評価した。 ○補償については保険加入により対応されているので適とした。 ○患者相談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。）	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 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 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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 checked="" 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 checked="" 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。）	
<p>ドナーの適格基準が腎摘を必要とするものに変更されており、過去に複数回指摘されてきた問題点が一つ解消したと考える。ただし、適格基準の具体的な文言の臨床的な妥当性について、他の評価委員から受容可能との判断がなされることが必要と考える。その上で、研究計画上の不備が解消される必要があり、以下に指摘する。</p> <p>[1] 主要評価項目の「レシピエントの移植後の腎生着率」について、腎が生着しているか否かをどのように判断し解析に用いるのかが明確にされていない。少なくとも症例報告書（退院後）には直接「レシピエントの移植後の腎生着率」を算出するための直接的なデータ項目は設けられておらず、何らかの形で臨床的判断を行う必要があるものと推察する。しかしながら、その判断を誰がいつ行うかが定められていない（p42に「腎機能は、血清クレアチニン値、eGFR、尿量などにより判断する」と記載されているが、これだけでは不適切である）。症例報告書・研究計画書の改訂が必要である。</p> <p>[2] 研究計画書 p53「主要評価項目及び副次的評価項目において設定していた観察期間の長さを満たした症例の中での生着率を二項検定にて評価する。」統計解析計画書（案）p9「主要評価項目、副次的評価項目の何れの場合でも（略）観察期間を満たした症例の累積値が（略）実質有効症例数 n 値に達した時点で生着率を求め、二項検定を行う」との規定がなされているがこれらは不適切である。仮に観察期間が1年に至る前に望ましくない事象が生じ観察を中止せざるを得なくなる症例が発生した場合（極端な場合には死亡例が生じた場合）、そのような症例が対象から除かれることになり、それは本医療技術の評価として不適切であるためである。改訂が必要。</p> <p>[3] 研究計画書 p53「イベント例は腎機能の廃絶に伴う事象が起こった症例と定義する。イベントが発生した症例については、解析対象とする。打ち切り例としては、腎機能廃絶以外の原因に伴う事象により研究中止となった症例と定義する。打ち切</p>	

り例については解析の対象としないが、有害事象として集積する。」との規定も不適切である（統計解析計画書（案）の記載も同様）。打ち切りを考慮した解析方法を選択する必要がある。

[4] 研究計画書 p44 「レシピエントの観察期間中に腫瘍の発生が確認された場合、移植施設は移植事務室に報告」とあるが、症例報告書のどの書類のどの項目に当該情報が記されるのか明らかにすること。現在提示されている症例報告書からは、重要な副次評価項目であるがん発生の有無の情報を得るための項目が曖昧になっている。症例報告書（退院後）には、胸部 X 線、胸腹部 CT 等の画像診断で「異常」か「正常」のみしか記載欄がなく、異常の場合に「所見を添付」とされているが、その所見を誰がいつどのように判断してがんの有無を判定するのか、本臨床試験では定められていない。症例報告書・研究計画書の改訂が必要である。

[5] 以上に指摘したように、前向き研究として主要評価項目が解析出来るようには計画が定められていない。先行研究（前向き研究として計画、実施された研究）において腎機能の廃絶の有無、がんの発生の有無をどのように定義し、どのようにデータを収集し、誰がどのように判断したのか説明されたい。

[6] 研究計画書 p53 「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、信頼区間推定については必須と考えていない。」とあるが信頼区間は提示すべきである。改訂が必要。

[7] 研究計画書 p16 非劣性マージン値が 20%と大きく設定されている。これに関して実施可能性の観点からの説明はなされているが、臨床的な観点から妥当であるのか否か、説明すること。「術後の生存率や発がん率といった安全性の面で一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の場合と【違いがないのであれば】、他に修復腎移植を実施することによる付加的な危険性や損失が見当たらないので、修復腎移植の場合に 70%以上の生着率を担保する意義は大きいと考えられる」と説明されているが（【】は引用時に追加）、70%以上の生着率が担保されれば違いが無いと見なすという基準の妥当性を問うているので上記記載は説明として不適切である。改訂が必要。

[8] 研究計画書 p16 「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、研究の費用が高くなるだけでなく長期の実施期間が必要となるため移植対象患者の救済機会の損失を招くことが考えられ、そのリスクを回避することとした。」とされている点について。本試験は単群の試験であるにもかかわらず「移植対象患者の救済機会の損失を招く」のはいかなる理由によるものなのか、説明されたい。

[9] 早期無効中止を検討するための規定を設ける必要がないか、検討されたい。

[10] 統計解析計画書（案）p26 中間解析の規定として「観察期間（12 カ月及び 5 年）を目標症例数が超えた場合に実施する」とされているが、これは本臨床試験の計画と整合しないので統一する必要がある。

[11] 研究計画書 p19 腎摘の同意取得に関する留意事項について、当該患者に医学的に腎摘が必要である旨の説明が必要と考える。

[12] 統計解析計画書（案）p26 「主要評価項目であるレシピエントの 12 カ月後の移植腎生着率、副次的評価項目である 5 年間でのドナーの生存率、レシピエントの生存率を除いた統計的検定は全て探索的に実施されることから多重性の調整は行わない」とされている。後半については問題無いが、前半の 3 つのエンドポイントについて、3 つ全てで事前に定めた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った判断基準を設定されているのか？ この判断基準が曖昧にされているため、研究計画書、統計解析計画書に明示すること。

[13] 統計解析計画書（案）p29 「以下の項目について Kaplan-Meier 法で算出する。Log-rank test を適応して献腎移植群間の比較を行う。」と定められているが、本臨床試験で後者の解析は不可能であるはずである。また、前者についても研究計画書の規定に従うと、打ち切りの扱いの不適切な規定のせいで Kaplan-Meier 法で解析出来ないはずである。研究計画書、統計解析計画書の改訂が必要。

[14] 研究計画書 p63 モニタリング規定が実際の研究体制と整合していないように見受けられるため改訂が必要。例えば「モニタリングは、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る」とされており、この①については CRF をモニタリング担当者として指定されている企業で一括評価するモニタリング方法と定められているが、本試験の登録情報や CRF の送付先である移植事務室及び同室データマネージャーと、モニタリング担当者として指定されている企業間でどのような情報のやりとりがなされるのかが定められていない。

[15] 研究計画書 p63、「モニタリング結果の報告方法」として「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する」と定められているが、本臨床試験で「研究責任者」とは複数存在する実施施設の医師であり、試験全体の状況を研究総括責任者・研究事務局が把握可能であるのか否かが不明確となっている。

[16] 研究計画書 p4 ドナーのシェーマに「腎摘の同意」を経て「研究の同意」を得るというプロセスが記されている。この「腎摘の同意」が「小径腎腫瘍患者が腎摘

を希望し、同意を取得」とあるのは「医学的に腎摘が必要な小径腎腫瘍患者が、腎摘を希望し、同意を取得」と医学的に腎摘が必要な方が対象であることを明示する必要はある。

[17] 研究計画書 p6、p67 「施設責任者」と「研究責任者」は同一であるのならば表記を統一すべき。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	25 例		予定試験期間	9 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。） 臨床研究に関する各病院における第三者評価の体制整備がなされ、稼働状況の確認を当該部会等が出来た時点で、指摘されているプロトコールや IC 文書の内容が適切になされていれば、承認可能な段階まで来たと考えられる。				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(藤原構成員)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2月21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. 各種診療ガイドラインで、小径腎腫瘍に対する治療の第一選択は腎部分切除であることを踏まえると、研究計画書のドナー適格条件・除外条件において明示的に「腎部分切除術の対象とならない要件」や「腎摘出術の対象となる要件」を記載すべきと考える。この点は、2012年8月23日開催の第67回先進医療専門家会議、2016年8月25日開催の第46回先進医療技術審査部会での審議を経ても、全く修文するとの回答の得られない部分であり、当該修正がないと、検討再開の端緒とならないと考える。

また、ドナー向けの同意説明文書の2頁目には「小径腎腫瘍の治療法として、第一選択である腎の部分切除術、その他、修復（再建）後自家腎移植、腎全摘徐（腎摘）などがあります。」と記載されているが、「第一選択」という言葉は、部分切除までしかかからないのか、それ以上の各種手技にまでかかるのかが、不明である。第一選択は部分切除であると単文で説明し、別の文章で、その他の手技について述べるように修文を考慮されたい。

【回答】

（ドナーの選択基準について）

ご指摘いただきましたドナーの選択基準について、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議論を踏まえ、研究計画書P.16「4.1.2. 選択基準」の2)を新しく追加し、既存の1)の選択基準と併せまして「腎部分切除術の対象とならない要件」及び「腎摘出術の対象となる要件」となるように修正しております。また、同様に研究計画書P.16「4.1.2. 選択基準」の[設定根拠] (2)にドナーを腎摘の対象となり得る症例に限定している文章に変更しております。以下に該当箇所をお示いたします。

（ドナー同意説明文書について）

同意説明文書の2項目目の記載につきまして、「第一選択」は、腎部分切除までしかかかりませんので以下の通り修正させていただきます。

「小径腎腫瘍の治療法には、第一選択として腎の部分切除があります。その他には、修復（再建）後自家腎移植、腎全摘徐（腎摘）などがあります。」

2. ドナー選択基準について、第46回先進医療技術審査部会での回答では引き続き検討するとのことであったが、その後検討を経てどの様に変更されたのか示されたい。

【回答】

第46回先進医療技術審査部会での議論を踏まえ、腎部分切除術の対象としない要件」及び「腎摘出術の対象となる要件」として、研究計画書P.16「4.1.2. 選択基準」の2)を新しく追加させていただきました。

また、「腎摘出術による病腎（小径腎腫瘍）を用いた修復腎移植術に関する研究 研究計画書変更の概要（2016年8月16日（第1.3版）→2016年12月1日（第2.0版））」の「④ドナーの選択基準を変更」に変更内容を具体的に記載させていただいております。以下に該当箇所を抜粋した文章をお示しいたします。

（以下抜粋）

2016年4月に「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」が保険適応となった状況を踏まえ、当該部分切除術の対象となる腎がんを本研究から除外するため、第4章にあるドナーの選択基準に腎部分切除が困難であると判断した症例を追加した。

また、上記「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」における対象がcT1腎がんとなっていることから、本研究においても小径腎腫瘍の直径4cm以下を直径7cm以下に変更した。

その他、対象年齢を20歳以上から50歳以上に変更した。

【ドナー選択基準変更内容】

変更箇所：研究計画書（第2.0版）P.15 4.1.2. 選択基準

変更前	変更後	変更理由
1) 腎臓にCT、MRIなどの画像診断で評価可能な単発の 悪性腫瘍 が疑われる小径腎腫瘍（直径 4 cm以下）が認められ、画像上他の病巣が腎に認	1) 画像診断（ <u>腹部エコー</u> 、 <u>胸腹部CT</u> 又は <u>腹部MRI</u> ）で評価可能な単発の腎細胞がんが疑われる小径腎腫瘍（直径 7 cm以下）が認められ、画像上他の病巣が腎に認	1) 記載整備及び「ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術」における対象がcT1腎がん

変更前	変更後	変更理由
<p>められない症例。 2) 臨床的に腎摘が選択肢として考えられる症例。 3) 年齢 20 歳以上である。 4) 治療法としては、腎部分切除、修復（再建）後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症などを含めて）を理解した上で、腎摘の妥当性が客観的に説明されている。 5) 上記 4) を理解した上で、腎摘を希望する。 6) 病名・病状を告知されている。 7) ドナー用の説明文書及び同意文書にて、説明した上で研究に参加の同意を得ることが可能である。</p>	<p><u>外に認められない症例（胸腹部CTなどにより遠隔転移が認められない。）。</u> 2) <u>以下の理由により、腎部分切除は困難であると判断される症例。</u> ① <u>R. E. N. A. L Nephrometry Score 10 以上 (High) の場合</u> ② <u>R. E. N. A. L Nephrometry Score 4-9 (Low, Medium) で内方進展性 (50%以上) の場合</u> ③ <u>R. E. N. A. L Nephrometry Score 4-9 (Low, Medium) で血尿を呈する場合</u> 3) 年齢が <u>50</u> 歳以上である。 4) 治療法としては、腎部分切除、修復（再建）後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症などを含めて）を説明した上で、腎摘の妥当性が理解されている。<u>これらを理解した上で、腎摘を希望している。</u> 5) <u>病名・病状を告知されている。</u> 6) <u>ドナー用の説明文書及び同意文書にて説明した上で、研究に参加の同意を得ることが可能である。</u></p>	<p>となっているため、それに合わせて小径腎腫瘍（直径 7 cm 以下）に変更。 2) 腎部分切除術の対象となる患者を除外するため追加。 3) 腎摘後の片腎での腎機能が 40 年間良好であることを踏まえて日本人の平均寿命を 90 歳と想定し、腎摘の対象となり得る年齢に変更。 4) 記載整備 5) ,6) 記載内容に変更なし</p>

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2月21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. 試験実施計画書 p5 に「4) 治療法としては、腎部分切除、修復（再建）後自家腎移植、腎摘などがあり、それぞれの特徴（合併症などを含めて）を説明した上で、腎摘の妥当性が理解されている。これらを理解した上で、腎摘を希望している。」との記載があるが、第46回先進医療技術審査部会までの議論を踏まえると、あくまで、腎摘しか選択肢が無い方に絞る必要があると考えます。適切に修正してください。

【回答】

ご指摘いただきましたドナーの選択基準について、第46回先進医療技術審査部会での議論を踏まえ、研究計画書 P.16「4.1.2. 選択基準」の2)を新しく追加し、既存の選択基準1)と併せまして、ドナーの対象となる患者を腎部分切除が困難であり、腎摘を選択することが妥当であると判断される症例に絞るような形に変更しております。また、同じく研究計画書 P.16「4.1.2. 選択基準」の[設定根拠] (2) にドナーを腎摘の対象となり得る症例に限定している旨を記載させていただいております。

ドナー選択基準4)においては、ご指摘の通り腎摘以外の治療方法についても説明することを記載しておりますが、これは、腎摘が妥当とされる患者に対しても小径腎腫瘍の治療方法について十分に説明し、その中でその患者にとって適切な治療方法が腎摘であることを理解いただき、また、患者自身も腎摘を希望していることが必須であると考え、このような記載といたしました。その意図がより伝わり易い文章とするため、研究計画書 P.16「4.1.2. 選択基準」の4) 及び P.17[設定根拠] (4) を以下の通り修正させていただきます。

(4.1.2. 選択基準)

- 4) 研究に関する説明の前に腎摘の妥当性が理解されており、腎摘を希望している。

(設定根拠)

- (4) 小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明において、腫瘍の大きさ、腫瘍の位置、良性である可能性、片腎の腎機能、がんの再発、手術に影響する合併症の有無、手術によるリスクと合併症などを勘案して術式が選択される。ドナーとして研究に参加することを誘導しないため、事前に腎摘の希望を確認する。

2. 試験実施計画書 p12 に「小径腎腫瘍を用いる修復腎移植は、腎摘、腫瘍切除、腎移植と安易な手技ではないが、先進医療として認められれば、広く我が国でも普及して多くの施設で実施できるようになり、献腎移植を希望する透析患者により早く移植の機会を与えることができる。」とあるが、先進医療として認められたからといって、本技術の安全性と有効性が確認済になるわけではないため、

【安全性と有効性が不確実な状況下で研究として実施するためにドナー・レシピエント双方にリスクはあるものの】

などといった文言を「献腎移植を希望する透析患者により早く移植の機会を与えることができる。」という文言の前に挟む必要があると考えます。適切に修正してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先進医療として認められたとしても本技術の安全性と有効性が確認済になるわけではないことから、ご提示いただきました文案を追加し、以下の通り修正させていただきます。

「小径腎腫瘍を用いる修復腎移植は、腎摘、腫瘍切除、腎移植と安易な手技ではなく、安全性と有効性が不確実な状況下で研究として実施するためにドナー・レシピエント双方にリスクはあるものの、先進医療として認められれば、広く我が国でも普及して多くの施設で実施できるようになり、献腎移植を希望する透析患者により早く移植の機会を与えることができる。」

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2月21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. 「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」が全体的に腎摘を誘導する内容となっておりミスリードしかねません。適切に修正してください。
- 例えば、術式記載の順は腎摘→腎部分切除ではなく、腎部分切除→腎摘であるべきです。
- また、p4「R.E.N.A.L Nephrometry Scoreにより、数字が大きいほど難易度が高くなることが判っており、難易度が高い場合は、腎摘が推奨されます」とありますが、難易度が高いからといって腎摘のみが推奨されるわけではありません、根拠をお示してください。

【回答】

ご指摘いただきました術式記載の順について、小径腎腫瘍の治療法として腎部分切除が第一選択されるべき治療であることが明確になるよう「腎部分切除→腎摘」に修正させていただきます。

また、P.4「R.E.N.A.L Nephrometry Score」に関するご指摘について、「R.E.N.A.L Nephrometry Score」が低い場合は腎部分切除、10以上の高値では腎摘の傾向であることから^{1) 2) 3) 4)}腎摘を推奨するという記載にしておりましたが、ご指摘の通り「R.E.N.A.L Nephrometry Score」の点数によって、選択肢が腎摘のみとなるわけではございませんので、以下の通り文章を修正させていただきます。

「この難易度については、R.E.N.A.L Nephrometry Scoreにより点数で示すことができ、点数が大きいほど手術の難易度が高くなり、腎部分切除が困難となる場合があります。」

また、参考となる文献を以下にお示しいたします。

(参考文献)

- 1) Kutikov, A Uzzo R. G. The R. E. N. A. L. nephrometry score: a comprehensive Standardized system for quantitating renal tumor

size, location and depth. J Urol 2009;182:844–853.

Kutikov and Uzzo の最初の論文によると、50 症例を対象にし、ネフェロメトリスコアが低い（10 以下）では腎部分切除、10 以上では開放性部分切除が腎摘の傾向であった。

- 2) Canter D, et al. Utility of the R. E. N. A. L. –Nephrometry Scoring System in Objectifying Treatment Decision-Making of the Enhancing Renal Mass Urology 2011;78(5):1089–1094.

Canter ら(2011)の研究によると、615 例の症例検討によると、ネフェロメトリスコアが高い場合は部分切除より腎摘を実施する傾向であった。

- 3) Shaaban MS, et al. Role of RENAL nephrometry scoring system in planning surgical intervention in patients with localized renal masses Egypt J Radiol Nuclear Med 2015;46(4):1175–1181.)

Shaaban らの 40 症例の報告では、ネフェロメトリスコアが低い場合腎部分切除、10 以上では腎摘が実施された。この Shaaban らの論文(2015)の“考察”の中に、以下の様な論文の引用がある。

- ・ Naya ら(京都府立医大 2014)の 142 例の報告でも、腎摘群の方が部分切除群よりネフェロメトリスコアが有意に高値であり、高値の場合腎摘を選択すべきとした。
- ・ Oh ら(2014)の 206 例の報告でも、Cost ら(2014)の 64 例の報告でも、同様の傾向である。

- 4) Ogawa Y, Kouno Y, Suzuki H. Can renal denervation during nephron sparing surgery for renal cell carcinoma prevent de novo hypertension occurrence and potentially confer a survival benefit? SM J Urology 2017;3(1):1024.

この論文中で、Breau ら(2011)の論文を引用して以下の様に報告している。

- ・ 米国での泌尿器科医の傾向としては、腫瘍が大きい、腎門部に近い場合は腎摘となることが多く、大学などの教育病院では部分切除がより選択される。

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 4

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3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

「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」内の以下の点について検討し、対応してください。

1. 説明文書全体に専門用語の羅列が多く、一般人には理解し難い内容になっています。患者さんが理解し易いように、平易な言葉で噛み砕いた説明をして下さい。特に、腎部分切除術（腎部分切除）と腎摘除術（腎摘）については、前者が腎臓の腫瘍部分を切り取り他は残すのに対して、後者は腎臓の腫瘍部分のみならず腎臓全部を取り除くものであることを説明し、ドナー用のもう一つの説明文書で用いている腎全摘徐（ママ）という用語との異同が分からなくならないように、両文書の説明を統一して下さい。

【回答】

（小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書）

ご指摘を踏まえ、専門用語には注釈をつける等の対応をさせていただき、「腎摘除術」は、「腎全摘除」に統一いたします。（変更箇所が多いため、新旧対照表をご確認いただければと存じます。）

また、腎部分切除及び腎摘の説明につきましては、P. 2の表1及びP. 6「3. 腎部分切除」、P. 9「4. 腎摘」の表題に以下の通り説明分を追加させていただきます。（下線部追加）

P. 2の表1の一部

	腎部分切除	腎摘
手術法	<u>腎臓の腫瘍部分を切り取り、正常な部分は残す</u>	<u>腫瘍を含めて腎臓全部を取り除く</u>

P. 6「3. 腎部分切除」

「3. 腎部分切除（腎臓の腫瘍部分を切り取り、正常な部分は残す）」

P. 9「4. 腎摘」

「4. 腎摘（腫瘍を含めて腎臓全部を取り除く）」

(ドナー同意説明文書)

「腎全摘徐」の「徐」は誤記ですので修正させていただきます。正しくは「除」です。

2. 説明文書がいきなり診断方法から始まって患者さんが戸惑います。導入部分は患者さんの病気について説明することから始めて下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 2<はじめに>の文頭に以下の文章を追加させていただきます。

「腎臓は、そらまめのような形をした握りこぶしくらいの大きさの臓器で、腰のあたりに左右対称に 2 個あります。腎臓は血液を濾過して老廃物や塩分を尿として体の外へ追い出してくれます。血圧の調整、血液や骨の関係するホルモンを出したり、体液を調節する働きがあります。

この腎臓に“できもの”(腫瘍)ができることがあります。腎臓にできる腫瘍の 70%近くが悪性であり、そのほとんどが腎細胞がん(じんさいぼうがん)です。がんが小さいうちは、症状はあまりなく、大きくなるにつれて様々な症状が見られるようになります。腎がんの特徴的な症状としては、血尿、腹部のしこり、わき腹の痛みがあります。全身的な症状としては、食欲不振、体重減少、貧血、発熱などが見られることもあります。腎がんは、静脈の中にがんが広がりやすい傾向があります。ただし、最近では健診などで症状のない腎がんが発見される機会が多きを占めるようになっていきます。

あなたの腎臓には、画像検査により腫瘍があることがわかっています。」

3. 患者さんの第一選択は腎部分切除術ですが、それが出来ない場合に全摘した腎臓を修復して他の透析患者さんに提供するのではなく、まずは修復腎を自家腎移植したいと考えるのが自然です。それが出来ない場合と理由を患者さんが分かるように丁寧に説明して下さい。

【回答】

ご指摘いただきました点につきまして、P. 11「5. その他の治療方法」の「腫瘍切除後自家腎移植術」の文章を以下の通り修正させていただきます。(下線部修正箇所)

「腎を摘出し、体外で冷却しながら腫瘍部を切除し、腎を修復します。体内に腎臓を戻し、腎動脈と静脈をそれぞれ吻合（ふんごう：接続する）する手術です。血管は複数あることもあり、血管吻合が複雑になることがあります。修復した腎臓は、一般に本来の腎臓の場所ではなく、新たに下腹部を切開して腸骨窩（ちょうこつか：わき腹の少し下）に移植されます（図7）。尿管は切断しないので、血管吻合だけで済みます。血管に富んでいる腎臓について、血流を止めて術創内で複雑な手術操作をするより、体外で十分な視野のもとで手術操作を行う方が、より安全で確実な場合があります。また、腫瘍の位置等の問題で腎部分切除が困難な方でも、自家腎移植によって腫瘍部を切除して体内に戻すことが可能な場合もあります。

ただし、腎摘の手術には2～3時間かかり、腫瘍切除と腎の修復に1時間くらい、その後新たに下腹部に切開を加えて、腎移植に2～3時間かかるため長時間の手術となり、合併症の発生頻度も高くなります。また、切除した断端にがんが残っていることが数%ですがありますし、摘出した腎臓を移植した際に吻合した血管が詰まる（血栓症）のを防ぐためヘパリンなどの血液が固まりにくくなる薬（抗凝固剤）の投与が必要となり、凝固作用が弱くなるため出血のリスクも増えます。これらのことから欧米および我が国での腎癌のガイドライン（治療指針）では残念ながら、自家腎移植の症例は少なく治療法として推奨されていません。

ですが、体力的に自信があり、長時間の手術、切開箇所が2箇所（腎摘時、修復腎を戻す時）になり、術後の鎮痛剤の投与が多くなること及び合併症等の危険を十分に理解できる場合には自家腎移植をすることも可能です。自家腎移植を希望される場合は、当院から適切な医療機関を紹介することも可能ですのでご相談ください。」

4. 説明文書の要点は、細かな手術方法の説明にあるのではなく、まずは患者さんが全摘術を選択すべきか、自家腎移植を望むか否かを決められるようにすることです。全体の構成を見直して要点が呆けないような説明にして下さい。

【回答】

（小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書）

ご指摘いただきました点につきまして、自家腎移植は、手術時間が長時間に及ぶことや出血のリスク、切開箇所が2箇所になることなどから腎癌のガイドライン（治療指針）においても推奨されておりませんが、患者さ

まの立場としては、自家腎移植が可能であれば全摘よりも自家腎移植を望むのは当然ですので、自家腎移植の利点とリスクについてご理解いただいた上で判断いただけるように P. 2<はじめに>の文末、P. 4「1. 腎腫瘍の病期分類と治療法の選択」の文末及び P. 11「5. その他の治療方法」の①腫瘍切除後自家腎移植術の文章を以下の通り修正いたします。（「①腫瘍切除後自家腎移植術」は、変更前は②でしたが、順番を変更して①になっております。）

また、手術療法（腎部分切除、腎摘）以外の治療方法についても患者さまが担当医師に相談しやすいように P. 6「2. 手術の説明」に以下の通り文章を追加いたします。

P. 2<はじめに>の文末（下線修正箇所）

「腎癌のガイドライン（治療指針）によると、手術療法は、腎部分切除と腎前摘除（腎摘）があり、下記の表にそれぞれの手術の特徴をまとめました。」

P. 4「1. 腎腫瘍の病期分類と治療法の選択」（下線修正箇所）

「あなたは、この病期分類では（ T1a 、 T1b ）にあたり、治療法としては、腎部分切除または腎摘を選択いただくことが望ましいと考えますが、選択には、あなたの年齢、腫瘍の大きさ、位置、残る腎機能などを考慮して決定します。」

P. 11「5. その他の治療方法」①腫瘍切除後自家腎移植術（下線修正箇所）

「腎を摘出し、体外で冷却しながら腫瘍部を切除し、腎を修復します。体内に腎臓を戻し、腎動脈と静脈をそれぞれ吻合（ふんごう：接続する）する手術です。血管は複数あることもあり、血管吻合が複雑になることがあります。修復した腎臓は、一般に本来の腎臓の場所ではなく、新たに下腹部を切開して腸骨窩（ちょうこつか：わき腹の少し下）に移植されます（図7）。尿管は切断しないので、血管吻合だけで済みます。血管に富んでいる腎臓について、血流を止めて術創内で複雑な手術操作をするより、体外で十分な視野のもとで手術操作を行う方が、より安全で確実な場合があります。また、腫瘍の位置等の問題で腎部分切除が困難な方でも、自家腎移植によって腫瘍部を切除して体内に戻すことが可能な場合もあります。」

ただし、腎摘の手術には2～3時間かかり、腫瘍切除と腎の修復に1時間くらい、その後に新たに下腹部に切開を加えて、腎移植に2～3時間かかるため長時間の手術となり、合併症の発生頻度も高くなります。また、切除した断端にがんが残っていることが数%ですがありますし、摘出した腎臓を移植した際に吻合した血管が詰まる（血栓症）のを防ぐためヘパリ

ンなどの血液が固まりにくくなる薬（抗凝固剤）の投与が必要となり、凝固作用が弱くなるため出血のリスクも増えます。これらのことから欧米および我が国での腎癌のガイドライン（治療指針）では残念ながら、自家腎移植の症例は少なく治療法として推奨されていません。

ですが、体力的に自信があり、長時間の手術、切開箇所が2箇所（腎摘時、修復腎を戻す時）になり、術後の鎮痛剤の投与が多くなること及び合併症等の危険を十分に理解できる場合には自家腎移植をすることも可能です。自家腎移植を希望される場合は、当院から適切な医療機関を紹介することも可能ですのでご相談ください。」

P.6「2. 手術の説明」に以下の文章を追加

「また、上記の手術方法以外の治療法について「5. その他の治療方法」に記載しておりますのでその他の治療方法を希望される場合や疑問点等ございましたら遠慮なく担当医師にご相談ください。」

（ドナー同意説明文書）

「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」で腎摘を選択された場合でも、研究の説明時に患者さまが自家腎移植について再度説明を聞きたいと思われる可能性がございますので、ドナー同意説明文書のP.2「3. この研究の目的及び意義」の文末に以下の文章を追加させていただきます。

「ここで、他の透析患者さまに切除した腎臓を移植するのではなく、ご自身に移植したい（自家腎移植術）と考えられる方もいらっしゃるかと思います。「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」にてご説明させていただきましたが、自家腎移植術の場合は、修復した腎臓を本来の腎臓の場所ではなく、新たに下腹部を切開して腸骨窩（ちょうこつか：わき腹の少し下）に移植します。そのため、切開箇所が2箇所になり、通常の腎摘よりも手術時間が長時間となるため合併症のリスクが高くなります。また、摘出した腎臓を移植した際に吻合した血管が詰まる（血栓症）のを防ぐためヘパリンなどの血液が固まりにくくなる薬（抗凝固剤）の投与が必要となり、凝固作用が弱くなるため出血のリスクも増えますので欧米および我が国での腎癌のガイドライン（治療指針）では、残念ながら自家腎移植の症例は少なく治療法として推奨されていません。

透析患者さまは血小板の機能なども低下していて、血液が固まりにくい状態ですので、移植しても吻合した血管が詰まる（血栓症）などを起こす危険は少なく、手術時間も自家腎移植術と比べると短時間となるため、移植が可能であると判断しております。

もし、もう一度ご自身の治療方法について説明を受けられたい場合は、遠慮なく研究担当医師または相談窓口にご相談ください。」

5. 説明文書4頁の表2. の説明が殆ど無いため分かりません。患者さんに分かるように説明して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、患者さまにわかりやすいよう以下の通り P. 5 の図 2、表 2 を修正し、説明文も追加いたします。

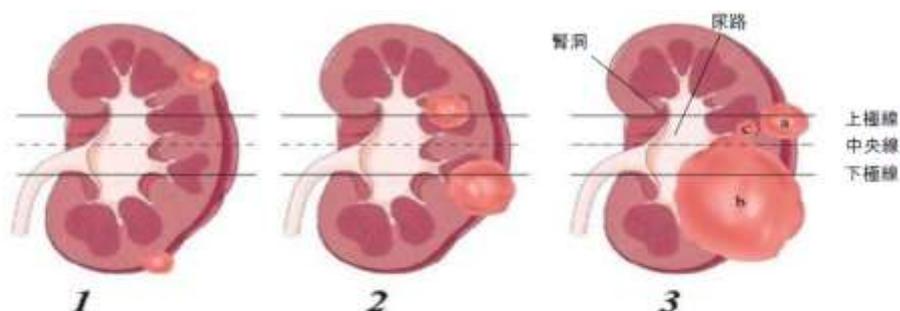


図 2 腎腫瘍の大きさと位置と手術難易度

表 2. R.E.N.A.L Nephrometry Score の計測法

点数	1点	2点	3点
腫瘍の直径 (cm)	≦4	>4かつ<7	≧7
外方増殖性 (腫瘍が腎臓の外方にある割合)	≧50%	<50%	全く内方増殖 (腫瘍が腎臓内に留まっている)
尿路および腎洞との距離 (mm)	≧7	>4かつ<7	≦4
腫瘍の位置	a/p/x (腫瘍が腎臓のおなか側/背中側/中間) で点数なし		
腫瘍と上極/下極線との位置関係 腫瘍が腎血管に接触 (hを追記)	腎上極線より上方/ 腎下極線より下方	極線が腫瘍を横断	極線か中央線が横断、 または極線間

手術難易度 Low : 4~6点、Medium : 7~9点、High : 10~12点

(画像診断で得られた腎臓の腫瘍の大きさや位置や周囲組織との関係の情報をこの【表】のように細かく分類し、それぞれの項目を客観的に数値で表すことにより、現在までの報告された手術の成績のデータと比較して、手術法を決めるための一助としています。)

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3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

「ドナー用 同意説明文書」内の以下の点について検討し、対応してください。

1. 「2. あなたの病気について」の最後の文は、「それぞれの治療のメリット・デメリットとあなたの病気の状態の説明を受け、腎摘以外の選択肢が無いと判断されて腎摘を選択された方に、この研究の説明を行っております。」とすべきではないでしょうか。この研究のドナーから腎部分切除に適する方を除くことになる以上、ニュートラルに各治療方法から腎摘を選んで希望する方を対象とする書き方は間違っていると思います。

【回答】

ご指摘を踏まえ、本研究は、腎部分切除が困難であり、治療法として腎摘が妥当であると理解し、希望している患者さまを対象としておりますのでそのことが明確になるよう P.2 「2. あなたの病気について」の該当箇所を以下の通り修正いたします。（下線修正箇所）

「それぞれの治療のメリットとデメリットとあなたの病気の状態の説明を受け、治療法として腎摘が最適であると判断され、腎摘を選択された方にこの研究の説明を行っております。」

2. 本臨床研究参加者となった場合とそうでない場合の検査内容の違い等（例えば経過観察期間が長くなり、採血の回数が多くなるなど）が、説明文書の数カ所に分かれて記載されていますが、それらを纏めて「6. この研究により生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益について」の項に、負担の内容として総てが分かるように記載して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、本研究に参加されることにより追加される検査等が明確になるよう P.9 「6. この研究により生じる負担並びに予測されるリスク

および利益について」を以下の通り修正いたします。

「この研究に参加いただくことになりますと腎臓を提供するため、感染症検査（ウイルス抗体価：CMV、HSV、VZV、EB）やレシピエントとの組織適合試験（リンパ球クロスマッチ検査及びHLA試験）のための採血が必要になり、腎血流検査（レノグラムによる腎動態シンチグラフィ）を実施されていない場合には、こちらの検査も受けていただくことになります。また、採取いただきました血液検体については、以後の研究の進行によっては活用されない場合がございます。」

3. 「4.3 腎摘の方法」の最終段落の内容が分かりにくいので、より詳しく腎血管処理の腎摘前後の方法の違いとそれぞれのメリット・デメリット及びその理由について分かり易く説明して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P.4「4.3 腎摘の方法」の該当箇所を以下の通り修正いたします。（下線修正箇所）

「腎臓の摘出には、腎臓の剥離と血管の処理（血管を剥離し、切断する）の操作があります。この操作には、先に腎臓の剥離をする方法と後でする方法があります。」

先に腎臓を剥離する方法では、腫瘍が全身に広がる（播種）可能性があると言われていましたが、現在では、腎部分切除の成績により、否定されています。腎臓が剥離されると血管が容易に確保できます。当院においては、こちらの方法で行います。」

後に腎臓を剥離する方法では、先に血管を確保しますが、血管は、腎臓より深い部分にあり、高度な技術を要します。しかし、腫瘍の播種は、最小限にできると考えられます。剥離中に大出血を起こした場合は、血管が確保されているので血流を止めて止血操作が可能です。」

4. 相談窓口の電話番号が総て同じ代表番号になっています。内線番号等も記載して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 15「21. お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」の研究責任者及び相談窓口の内線番号を以下の通り追記させていただきます。

「研究責任者

(所属)：腎臓病総合医療センター

(氏名)：小川 由英

電話番号(代表)： 042 - 500 - 4433 (内線：3062)

．．．

ご相談窓口

東京西徳洲会病院内 移植事務室

コーディネータ 船間 みさ

電話番号： 042 - 500 - 4433 (内線：1210) (平日 8:30～17:00)

夜間連絡先： 042 - 500 - 4433 (休日・時間外)」

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3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

「レピシエント用 同意説明文書」内の以下の点について検討し、対応してください。

1. 説明文書「6. この研究参加により生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益について」の項の最後に記載されている、日本と欧米の症例に関する説明で、専門用語が説明無く使われ患者さんに理解し難い内容になっています。分かるように丁寧に説明して下さい。
また、同項に「一般住民」「患者」と記載されているのは「一般人」「患者さま」に直した方が良いと思います。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 10、11「6. この研究参加により生じる負担並びに予測されるリスクおよび利益について」の文章を患者さまが理解しやすい文章に修正いたします。また、「一般住民」「患者」の記載も「一般人」「患者さま」に修正いたします。（変更箇所が多いため、新旧対照表をご確認いただければと存じます。）

2. 相談窓口の電話番号が総て同じ代表番号になっています。内線番号等も記載して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 17「22. お問い合わせ・連絡先および倫理審査委員会について」の研究責任者及び相談窓口の内線番号を以下の通り追記させていただきます。

「研究責任者
(所属)：腎臓病総合医療センター

(氏名)：小川 由英

電話番号 (代表)： 042 - 500 - 4433 (内線：3062)

．．．

ご相談窓口

東京西徳洲会病院内 移植事務室

コーディネータ 船間 みさ

電話番号： 042 - 500 - 4433 (内線：1210) (平日 8:30~17:00)

夜間連絡先： 042 - 500 - 4433 (休日・時間外)」

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3月9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

「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」内の以下の点について検討し、対応してください。

1. 説明文書5頁の図2について
 - ① a、b、cとは何か
 - ② 腎洞とは何か
 - ③ 上極線、中央線、下極線とは何かを説明して下さい。

【回答】

ご質問いただきました①～③につきまして以下の通りご回答申し上げます。

①a、b、cについては、以下の説明をP.6表2に追加させていただきます。

- (a) 上極/下極線から中央線側に出ている部分が50%を超える
- (b) 中央線を横断している
- (c) 極線間にある

②腎洞は、腎臓の一部で、腎盂（じんう：腎臓で作られた尿が集まる場所）、腎杯（じんぱい：1つの腎臓に複数あり腎盂に尿を集める）、腎血管、神経、脂肪などが存在している窩（スペース）を云います。P.6表2に腎洞について注釈をつけて説明を追加させていただきます。

③上極線、中央線、下極線については、体軸断面（アキシアル断面：体に対して垂直方向の断面）のイメージングによって、腎門部（中央部のくぼみの部分）血管、腎盂、脂肪組織などにより、腎実質（じんじっしつ：血液を濾過（ろか）し、きれいにするところで、体に不要な水分と成分を含む尿をつくる）が上縁と下縁に分かれます。その上縁を水平に引いた線が上極線で、下縁が下極線でその中間が中央線です。P.6の図2及び表2に注釈等をつけて説明を追加させていただきます。

以下は、上記①～③の修正を反映させた図2及び表2です。(下線部修正)

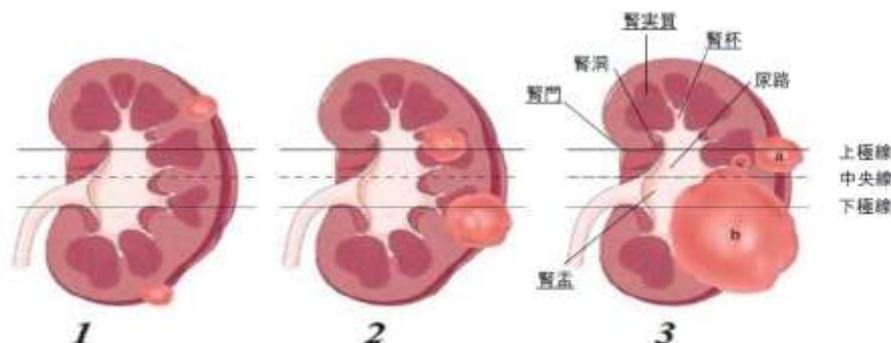


図2 腎腫瘍の大きさと位置と手術難易度

表2. R.E.N.A.L Nephrometry Score の計測法

手術難易度 Low : 4~6点、Medium : 7~9点、High : 10~12点

項目 \ 点数	1点	2点	3点
腫瘍の直径 (cm)	≤4	>4かつ<7	≥7
外方増殖性 (腫瘍が腎臓の外方にある割合)	≥50%	<50%	全く内方増殖 (腫瘍が腎臓内に留まっている)
尿管および腎門 [※] との距離 (m)	≥7	>4かつ<7	≤4
腫瘍の位置	a/p/x (腫瘍が腎臓のおなか側/背中側/中間) で点数なし		
腫瘍と上極/下極線 [※] との位置関係 (腫瘍が腎血管に接している場合は“h”を追記)	腎上極線より上方/ 腎下極線より下方	上極/下極線を横断	(a) 上極/下極線から中央線 [※] 側に出ている部分が50%を超える、(b) 中央線を横断している、(c) 極線間にある

※腎門 (じんどう) : 腎臓の一部で、腎盂 (じんう) : 腎臓で作られた尿が集まる場所)、腎杯 (じんばい) : 1つの腎臓に複数あり腎盂に尿を集める)、腎血管、神経、脂肪などが存在している窩 (スペース) を云います。

※上極/中央/下極線 : 体軸断面 (アキシアル断面 : 体に対して垂直方向の断面) のイメージングによって、腎門部 (中央部のくぼみの部分) 血管、腎盂、脂肪組織などにより、腎実質 (じんじっしつ : 血液を濾過 (ろか) し、きれいにするとこで、体に不要な水分と成分を含む尿をつくる) が上縁と下縁に分かれます。その上縁を水平に引いた線が上極線で、下縁が下極線でその中間が中央線です。

2. 同ページの表2について

- ① 表の左上角に「点数」とのみ記載されていますが、ここは斜線で区切って縦横両方の項の説明を入れる必要があります。
- ② 腫瘍の位置については「点数なし」とされているのに項目を設けて記載する必要があるでしょうか。

③ 最下段の項目として、「腫瘍と上極/下極線との位置関係 腫瘍が腎血管に接触（hを追記）」とされていますが、この意味が不明です。説明して下さい。また、同項目の2点と3点の違いが分かりません。2点の「極線が腫瘍を横断」は3点の「極線か中央線が横断、または極線間」の1類型ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきました①～③につきまして以下の通りご回答申し上げます。

①ご指摘を踏まえ、P.6表2の体裁を修正させていただきます。

②ご指摘いただきました「点数なし」の項目につきまして、R.E.N.A.L Nephrometry Scoreでは、手術の難易度を点数で表し、腫瘍の位置や状態をアルファベットで表す形になっております。アルファベット表記についての説明が不足しておりましたのでP.6表2の下にございます説明文を修正させていただきます。

③ご指摘いただきました「腫瘍が腎血管に接触（hを追記）」については、腫瘍が腎血管に接触している場合にその状態を表す記号として、スコアの結果に「h」（hilum tumor：腎門部にある腫瘍）を用いることとなります。アルファベット表記についての説明が不足しておりましたのでP.6表2にございます説明文を修正させていただきます。

また、同項目の2点と3点の違いについてですが、2点の「極線が腫瘍を横断」の「極線」は、「上極/下極線」のこととなります。3点の「極線か中央線が横断、または極線間」は、同ページにございます、図2の3のa、b、cの状態を表しておりましたので以下の通りとなります。

- (a) 上極/下極線から中央線側に出ている部分が50%を超える
- (b) 中央線を横断している
- (c) 極線間にある

記載が不足しておりましたのでP.6表2を修正させていただきます。

以下は、上記①～③の修正を反映させた図2、表2及び説明文です。
(下線部修正)

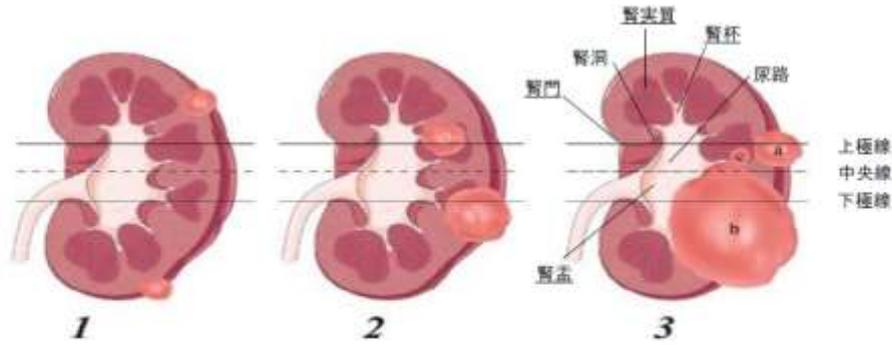


図2 腎腫瘍の大きさと位置と手術難易度

表2. R.EN.A.L Nephrometry Score の計測法

手術難易度 Low : 4~6点、Medium : 7~9点、High : 10~12点

項目 \ 点数	1点	2点	3点
腫瘍の直径 (cm)	≤4	>4かつ<7	≥7
外方増殖性 (腫瘍が腎臓の外方にある割合)	≥50%	<50%	全く内方増殖 (腫瘍が腎臓内に留まっている)
尿路および腎洞 [※] との距離 (m)	≥7	>4かつ<7	≤4
腫瘍の位置	a/p/x (腫瘍が腎臓のおなか側/背中側/中間) で点数なし		
腫瘍と上極/下極線 [®] との位置関係 (腫瘍が腎血管に接している場合は“h”を追記)	腎上極線より上方/ 腎下極線より下方	上極/下極線を横断	(a) 上極/下極線から中央線 [®] 側に出ている部分が50%を超える、(b) 中央線を横断している、(c) 極線間にある

※腎洞 (じんどう) : 腎臓の一部で、腎盂 (じんう : 腎臓で作られた尿が集まる場所)、腎杯 (じんばい : 1つの腎臓に複数あり腎盂に尿を集める)、腎血管、神経、脂肪などが存在している窩 (スペース) を云います。

※上極/中央/下極線 : 体軸断面 (アキシャル断面 : 体に対して垂直方向の断面) のイメージングによって、腎門部 (中央部のくぼみの部分) 血管、腎盂、脂肪組織などにより、腎実質 (じんじっしつ : 血液を濾過 (ろか) し、きれいにするところで、体に不要な水分と成分を含む尿をつくる) が上縁と下縁に分かれます。その上縁を水平に引いた線が上極線で、下縁が下極線でその中間が中央線です。

(画像診断で得られた腎臓の腫瘍の大きさや位置や周囲組織との関係の情報をこの【表】のように細かく分類し、それぞれの項目を客観的に数値 (手術難易度) 及びアルファベット (腫瘍の位置及び状態) で表すことにより、現在までの報告された手術の成績のデータと比較して、手術法を決めるための一助としています。)

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3月9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

「レピシエント用 同意説明文書」内の以下の点について検討し、対応してください。

1. 訂正された第6項の記載中

単発腎がん	がん転移リスク
< 1 cm	最低リスク (0-0.1%)
1-2.5 cm	低リスク (0.1-1%)
4-7 cm	中リスク (1-10%)

を

単発腎がん	がん転移リスク
< 1 cm	最低リスク (0-0.1%)
1-2.5 cm	低リスク (0.1-1%)
4-7 cm	中リスク (1-10%)

の形式に直して下さい。

また、同項末尾3行のまとめの記載内容とこの表の内容が一致していないため（例えば表中の「単発腎がん」という文言は本文中に無く、表中のがんのサイズの表記と本文中の「<2.5 cm」という表記も異なります。）、両者の関係が分かりにくくなっています。説明内容を分かるように再整理して下さい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 11「6. この研究参加により生じる負担並びに予測され

るリスクおよび利益について」の文末及び表を以下の通り修正させていただきます。(下線部修正)

「・・・以上より、ドナー腎がん(小径腎がん)の転移リスクを分類し、小径腎がん 1 cm未満で高分化(グレード 1)の切除後の転移リスクは最低リスク(0-0.1%)とされ、小径腎がん 1-2.5 cmで高分化(グレード 1-2)の切除後の転移リスクは低リスク(0.1-1%)、小径腎がん 4-7 cmで高分化(グレード 1-2)は中リスク(1-10%)とされています。

ドナー腎がん(小径腎がん)の転移リスク分類表

<u>腫瘍サイズ (悪性度*)</u>	<u>がん転移リスク (%)</u>
<u>1 cm 未満 (高分化)</u>	最低リスク (0-0.1%)
<u>1-2.5 cm (高分化)</u>	低リスク (0.1-1%)
<u>4-7 cm (高分化)</u>	中リスク (1-10%)

※悪性度：がん細胞の悪性度(がんのたちの悪さ)を決める因子としてがんの分化度があります。分化度とは腫瘍組織を顕微鏡で見たときのがん細胞のかたちがもとの正常とどのくらい似ているかということです。分化度が低くなる(未分化)と一般的に正常な組織とは似ていなくなるので悪性度は高くなります。逆に分化度が高いと悪性度は低くなります。」

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9

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3月16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. 主要評価項目の「レシピエントの移植後の腎生着率」について、腎が生着しているか否かをどのように判断し解析に用いるのかが明確にされていない。少なくとも症例報告書（退院後）には直接「レシピエントの移植後の腎生着率」を算出するための直接的なデータ項目は設けられておらず、何らかの形で臨床的判断を行う必要があるものと推察する。しかしながら、その判断を誰がいつ行うかが定められていない（p42に「腎機能は、血清クレアチニン値、eGFR、尿量などにより判断する」と記載されているが、これだけでは不適切である）。症例報告書・研究計画書の改訂が必要である。

【回答】

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）

「腎生着は、透析再導入されていない状態を云い、腎生着率はその比率であり、腎機能の発現がない、あるいは腎機能の不可逆的な廃絶により透析再導入に至った症例を除く。」

腎機能は、血清クレアチニン値、eGFR、尿量などにより判断し、以下の透析導入適応の基準（厚生省科学研究 1991 年）を参考に全身状態及び合併症などにより、透析導入の時期は決定する。

腎機能の発現がない、あるいは拒絶反応にて腎機能が廃絶し、透析に戻る場合においても、研究中止をせず、経過観察する。

【透析導入適応の基準（厚生省科学研究 1991 年）】

(1) 臨床症状

①	体液貯留（全身浮腫、高度の低蛋白血症、肺水腫）
②	体液異常（管理不能の電解質・酸塩基平衡異常）
③	消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢など）

④	循環器症状（重篤な高血圧、心不全、心包炎）
⑤	神経症状（中枢・末梢神経障害、精神障害）
⑥	血液異常（高度の貧血症状、出血傾向）
⑦	視力障害（尿毒症性網膜症、糖尿病網膜症）

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

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

(3) 日常生活障害度

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

(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

2. 研究計画書 p53「主要評価項目及び副次的評価項目において設定していた観察期間の長さを満たした症例の中での生着率を二項検定にて評価する。」統計解析計画書(案)p9「主要評価項目、副次的評価項目の何れの場合でも(略)観察期間を満たした症例の累積値が(略)実質有効症例数 n 値に達した時点で生着率を求め、二項検定を行う」との規定がなされているがこれらは不適切である。仮に観察期間が1年に至る前に望ましくない事象が生じ観察を中止せざるを得なくなる症例が発生した場合(極端な場合には死亡例が生じた場合)、そのような症例が対象から除かれることになり、それは本医療技術の評価として不適切であるためである。改訂が必要。

【回答】

ご指摘を踏まえ、打ち切り症例を解析対象とし、生着率に関するカプラン・

マイヤー法とグリーンウッドによる推定分散を使用した検定統計量を作成し、対処することといたしました。

研究計画書 P. 54「10. 1. 解析対象集団」「10. 2. 有効性の解析」及び統計解析書 P. 5「4. 3. 目標症例数及び設定根拠」、P. 25「5. 8. 解析対象集団 2) 実施計画書に適合した対象集団」を修正させていただきます。(修正箇所が多いので、修正内容は、新旧対照表をご確認ください。)

3. 研究計画書 p53「イベント例は腎機能の廃絶に伴う事象が起こった症例と定義する。イベントが発生した症例については、解析対象とする。打ち切り例としては、腎機能廃絶以外の原因に伴う事象により研究中止となった症例と定義する。打ち切り例については解析の対象としないが、有害事象として集積する。」との規定も不適切である(統計解析計画書(案)の記載も同様)。打ち切りを考慮した解析方法を選択する必要がある。

【回答】

ご指摘を踏まえ、打ち切り症例を解析対象とし、生着率に関する Kaplan・マイヤー法とグリーンウッドによる推定分散を使用した検定統計量を用いて、打ち切り症例も解析対象とする解析方法(推定および検定方法)を適用することにいたしました。

研究計画書 P. 54「10. 1. 解析対象集団」及び統計解析書 P. 5「4. 3. 目標症例数及び設定根拠」、P. 25「5. 8. 解析対象集団 2) 実施計画書に適合した対象集団」を修正させていただきます。(修正箇所が多いので、修正内容は、新旧対照表をご確認ください。)

4. 研究計画書 p44「レシピエントの観察期間中に腫瘍の発生が確認された場合、移植施設は移植事務室に報告」とあるが、症例報告書のどの書類のどの項目に当該情報が記されるのか明らかにすること。現在提示されている症例報告書からは、重要な副次評価項目であるがん発生の有無の情報を得るための項目が曖昧になっている。症例報告書(退院後)には、胸部 X 線、胸腹部 CT 等の画像診断で「異常」か「正常」のみしか記載欄がなく、異常の場合に「所見を添付」とされているが、その所見を誰がいつどのように判断してがんの有無を判定するのか、本臨床試験では定められていない。症例報告書・研究計画書の改訂が必要である。

【回答】

ご指摘いただきました腫瘍の発生時の情報の提供方法につきましては、症例報告書にございます有害事象のページを使用して報告をさせていただきます形になっております。

また、画像診断の判断、判定につきましては、胸部 CT などの画像診断は放射線科医師が速やかに読影し報告書に記載し、その結果は研究担当医師に報告され、研究担当医師が「異常」か「正常」の判定をして、症例報告書に記載します。ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 55 「11. 症例報告書」を以下の通り修正いたします。（下線部追加）

「データの記録及び提出

1. 研究責任者等は、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症例報告書に記録する。医学的判断を伴うものについては研究責任者及び研究担当医師が症例報告書に記録する。コーディネータ等の研究協力者が症例報告書の作成補助を行う場合は、診療録等からの転記のみとする。」

5. 以上に指摘したように、前向き研究として主要評価項目が解析出来るようには計画が定められていない。先行研究（前向き研究として計画、実施された研究）において腎機能の廃絶の有無、がんの発生の有無をどのように定義し、どのようにデータを収集し、誰がどのように判断したのか説明されたい。

【回答】

先行研究におきまして、腎機能の不可逆的な廃絶については、透析再導入に至っているか否かで判断し、がんの発生については、胸腹部 CT 等の画像診断にて発見されたものと定義しております。

これらのデータは、必要に応じて研究責任者から総括責任者、徳洲会グループ共同倫理審査委員会及び修復腎移植検討委員会等に規定された様式又は任意様式を用いて提出されます。総括責任者及び修復腎移植検討委員会は、臨床的な観点からこれらのデータを確認し、徳洲会グループ共同倫理審査委員会では、倫理指針に従い研究の実施状況や SAE を審査し、研究の継続の可否を判断します。

6. 研究計画書 p53 「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、信頼区間推定については必須と考えていない。」と

あるが信頼区間は提示するべきである。改訂が必要。

【回答】

ご指摘を踏まえ、任意の時点での生着率に関する区間推定を、カプラン・マイヤー法とグリーンウッドによる推定分散を用いて構成できるように対処しました。

研究計画書 P. 54 「10. 2. 有効性の解析」及び統計解析計画書 P. 5 「4. 3. 目標症例数及び設定根拠」、P. 24 「5. 1. 検定の有意水準と区間推定の信頼係数」P. 25 「5. 2. 検定及び推定の手法に関する事項」を修正させていただきます。（修正箇所が多いので、修正内容は、新旧対照表をご確認ください。）

7. 研究計画書 p16 非劣性マージン値が 20%と大きく設定されている。これに関して実施可能性の観点からの説明はなされているが、臨床的な観点から妥当であるのか否か、説明すること。「術後の生存率や発がん率といった安全性の面で一般的な腎細胞がんによる腎摘を行った患者の場合と【違いがないのであれば】、他に修復腎移植を実施することによる付加的な危険性や損失が見当たらないので、修復腎移植の場合に 70%以上の生着率を担保する意義は大きいと考えられる」と説明されているが（【】は引用時に追加）、70%以上の生着率が担保されれば違いが無いと見なすという基準の妥当性を問うているので上記記載は説明として不適切である。改訂が必要。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 16 「3. 4. 目標症例数及び設定根拠」の文末を以下のように修正いたします。（下線部修正）

「・・・

本件の非劣性比較検定では、マージン値 Δ を0.2とすることは、修復腎移植の場合の生着率が71.3%以上である（基準集団とする生体腎移植の場合の生着率の91.3%よりも20%以上低くはない）ことについて検証しようとするものである。対象となるドナー腎は50歳以上と規定したことから高齢者が多く含まれることが予測され、また腎部分切除の際には、残存腫瘍を避けるため、十分な切除断端を確保し、修復後に移植することから、腎機能は明らかに切除により障害される。この障害の程度はドナー腎の腫瘍の大きさと切除量などにより異なっており、ゆらぎを含むことが予測される。

一方でファクトブック 2016 から、生着率については生体腎では 1983～

2000年で1年生着率92.8%、5年生着率が85.6%を示し、2010～2014年では98.7%、94.6%となっている。献腎では1983～2000年の81.4%、64.4%、2010～2014年では96.4%、87.5%の成績が示されている。これらの生着率の成績と、通常の生体腎移植や脳死腎移植が十分に普及していない現状において、人工透析からの離脱による費用対効果やレシピエントのQOL面でのメリットを勘案した場合、修復腎移植において70%以上の生着率を担保することに十分な意義があると考えられる。・・・」

8. 研究計画書 p16 「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、研究の費用が高くなるだけでなく長期の実施期間が必要となるため移植対象患者の救済機会の損失を招くことが考えられ、そのリスクを回避することとした。」とされている点について。本試験は単群の試験であるにもかかわらず「移植対象患者の救済機会の損失を招く」のはいかなる理由によるものなのか、説明されたい。

【回答】

ご指摘いただきました「移植対象患者の救済機会の損失を招く」とは、安全性・有効性を検証する臨床試験において、試験治療が有効であるとの誤解を招く表現でした。研究計画書 P. 16 「3. 4. 目標症例数及び設定根拠」の文末を以下の通り修正いたします。（下線部修正箇所）

「・・・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うため、そのリスクを回避することとした。」

9. 早期無効中止を検討するための規定を設ける必要がないか、検討されたい。

【回答】

ご指摘いただきました早期無効中止については、修復腎移植は、米国や欧州の腎移植のガイドラインで認められている確立した治療法で、それに追従する形で本研究を計画しておりますので早期無効中止を想定した中間解析は設定しておりません。

10. 統計解析計画書（案）p26 中間解析の規定として「観察期間（12 カ月及び5年）を目標症例数が超えた場合に実施する」とされているが、これは本臨床試験の計画と整合しないので統一する必要がある。

【回答】

ご指摘いただきました中間解析につきましては、実施いたしませんので、統計解析計画書「5.3. 中間解析」の項目を削除いたします。

11. 研究計画書 p19 腎摘の同意取得に関する留意事項について、当該患者に医学的に腎摘が必要である旨の説明が必要と考える。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 19「4.2.2. 同意取得に関する留意事項」の「1) 腎摘の同意取得に関する留意事項」に以下の項目を追加させていただきます。

「・ 小径腎腫瘍の状態から医学的に腎摘が必要であること」

12. 統計解析計画書（案）p26「主要評価項目であるレシピエントの12カ月後の移植腎生着率、副次的評価項目である5年間でのドナーの生存率、レシピエントの生存率を除いた統計的検定は全て探索的に実施されることから多重性の調整は行わない」とされている。後半については問題無いが、前半の3つのエンドポイントについて、3つ全てで事前に定めた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判断基準を設定されているのか？ この判断基準が曖昧にされているため、研究計画書、統計解析計画書に明示すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 P. 55 に「10.4 有用性の解析」及び統計解析計画書 P. 29 に「7.3.4. 有用性の解析」を設置し、以下の文章を追加いたします。

「有用性の解析

主要評価項目であるレシipient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がん発生の有無と生存率が、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。」

1 3. 統計解析計画書（案） p29「以下の項目について Kaplan-Meier 法で算出する。Log-rank test を適応して献腎移植群間の比較を行う。」と定められているが、本臨床試験で後者の解析は不可能であるはずである。また、前者についても研究計画書の規定に従うと、打ち切りの扱いの不適切な規定のせいで Kaplan-Meier 法で解析出来ないはずである。研究計画書、統計解析計画書の改訂が必要。

【回答】

ご指摘を踏まえ、イベント発生症例および打ち切り症例も解析対象とし、生着率に関するカプラン・マイヤー法とグリーンウッドによる推定分散を使用した生着率の推定や検定を実行可能となるように対処しました。また、Log-rank test の適用による生体腎移植群間（摘腎移植は誤記ですのでべて修正いたします。）との比較も実行できるように改訂いたしました。

研究計画書 P. 55「10. 3. 安全性の解析」及び統計解析計画書 P. 28「7. 3. 3. 安全性の解析」を修正させていただきます。（修正箇所が多いので、修正内容は、新旧対照表をご確認ください。）

1 4. 研究計画書 p63 モニタリング規定が実際の研究体制と整合していないように見受けられるため改訂が必要。例えば「モニタリングは、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実施する。」とされており、この①については CRF をモニタリング担当者として指定されている企業で一括評価するモニタリング方法と定められているが、本試験の登録情報や CRF の送付先である移植事務室及び同室データマネージャーと、モニタリング担当者として指定されている企業間でのような情報のやりとりがなされるのかが定められていない。

【回答】

モニタリングに必要な CRF 等の資料の入手方法につきましては、モニタ

リングの手順書に具体的に記載させていただいておりますため、P. 64「31. モニタリング・監査」に以下の文言を追記し、モニタリング及び監査の手順書を研究計画書に添付いたします。（下線部追加）

「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）」

1 5. 研究計画書 p63、「モニタリング結果の報告方法」として「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する」と定められているが、本臨床試験で「研究責任者」とは複数存在する実施施設の医師であり、試験全体の状況を研究総括責任者・研究事務局が把握可能であるのか否かが不明確となっている。

【回答】

ご指摘を踏まえ、P. 64「31. モニタリング・監査 <モニタリング実施手順>」に以下の文言を追加いたします。（下線部追加）

「(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責任者に代わり
研究総括責任者へ報告する。」

1 6. 研究計画書 p4 ドナーのシェーマに「腎摘の同意」を経て「研究の同意」を得るというプロセスが記されている。この「腎摘の同意」が「小径腎腫瘍患者が腎摘を希望し、同意を取得」とあるのは「医学的に腎摘が必要な小径腎腫瘍患者が、腎摘を希望し、同意を取得」と医学的に腎摘が必要な方が対象であることを明示する必要がある。

【回答】

ご指摘いただきました通り、P. 4「0.1 シェーマ」のドナーの「腎摘の同意」の文章を「医学的に腎摘が必要な小径腎腫瘍患者が、腎摘を希望し、同意を取得」に修正いたします。

17. 研究計画書 p6、p67 「施設責任者」と「研究責任者」は同一であるのなら表記を統一すべきである。

【回答】

ご指摘いただきました通り、P. 69 「33. 9. 実施施設・施設責任者・施設倫理審査委員会」を「33. 9. 実施施設・研究責任者・施設倫理審査委員会」に修正いたします。

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 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3月16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. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 p16 の倫理審査委員会に関する規定では、設置規定、委員名簿は倫理審査委員会報告システムを通じて公表が義務づけられており、また、開催状況と審査概要も年1回は当該システムを通じての公表を義務づけられているが、今回の徳洲会の倫理審査委員会は AMED にある、研究倫理審査委員会報告システムのサイトには登録されていないようである。

上記「倫理指針」への対応状況と、審査実績、委員の実績が、今回のような難しい判断をするに足るものであるかどうかお示しいたきたい。

【回答】

ご指摘いただきました「研究倫理審査委員会報告システム」への登録についてですが、徳洲会グループ共同倫理審査委員会につきましては、IRB 番号 11000920 で登録させていただいております。

徳洲会グループ共同倫理審査委員会は、2006年6月23日に設置されて以来、徳洲会グループで実施している研究に関する審査を継続して行っており、本研究の実施・継続の可否につきましても、この徳洲会グループ共同倫理審査委員会で一括審査をしております。

本研究では、腎摘の妥当性及びレシピエントの適格性等の審査も必要であり、腎摘施設、移植施設の倫理審査委員会で審査することになっております。なお、宇和島徳洲会病院以外の施設は、院内に施設倫理審査委員会を別途設置していないため、腎摘の妥当性及びレシピエントの適格性等の審査についても徳洲会グループ共同倫理審査委員会で審査いたします。

宇和島徳洲会病院は、腎摘の妥当性及びレシピエントの適格性等の審査につきましては、院内にある施設倫理審査委員会で審査をしております。この施設倫理審査委員会は、修復腎移植だけではなく、親族間移植についての審査実績もございますが、研究倫理審査委員会報告システムのサイトには登録しておりませんので、速やかに登録させていただきます。

各倫理審査委員会の審査実績（直近半年）及び委員名簿を提出いたします。

2. 試験実施計画書 p 68 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。

【回答】

宇和島徳洲会病院以外の施設倫理審査委員会は、徳洲会グループ共同倫理審査委員会になりますので、試験実施計画書 P. 69「33. 実施施設・研究責任者・施設倫理審査委員会」に記載している各施設の倫理審査委員会名を「徳洲会グループ共同倫理審査委員会」に修正し、設置者は、「各施設の院長 他共同設置」の記載に修正いたします。（修正個所が多いので新旧対照表をご確認ください。）

また、各施設の倫理審査委員会の委員一覧、直近半年の審査実績及び議事抄録を提出いたします。

以上

先進医療 B 実施計画等再評価表 (番号 B068)

評価委員 主担当：藤原

副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：斎藤・(有識者) 小原

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	医療法人徳洲会 東京西徳洲会病院
医療技術の概要	<p>本技術は、単発小径腎腫瘍（7cm 以下）患者のうち、病名・病状が告知され、治療方針としての腎摘出術の妥当性について医学的要件が満たされた上で、摘出腎の提供に同意した患者をドナーとし、ドナーからの摘出腎に対して修復（再建）術を施した上で、公平に選定された腎不全患者（レシピエント）へ移植するものである。</p> <p>本技術の有効性および安全性について、生体間腎移植を対照とした移植腎の生着率における非劣性、および腎がんに対する腎摘出術を対照とした安全性にかかる非劣性が同時に満たされることを、単群試験として検証する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：移植後 5 年の腎生着率 ・ 副次的評価項目：ドナー&レシピエントにおけるがん発生の有無、生存率、有害事象の件数および発生率 ・ 予定試験期間：9 年間（登録期間 4 年、観察期間 5 年） ・ 予定症例数：42 例

【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 checked="" 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。） 徳洲会グループ共同倫理審査委員会だけでなく、参加施設の倫理審査委員会の体制を確立すること。	
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：斎藤

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。）

- ・症例登録の判断をする際の修復腎移植検討委員会に、当該技術の関係学会が推薦する、泌尿器科専門医である外部委員が参加している必要がある。
- ・試験開始後10症例程度は、1例ごとにしっかりと監査するべきである。
- ・修正を経た最終版のドナー組み入れ基準では、患者リクルートは比較的困難だろうと予想される。いずれにしても、客観性、透明性を担保して試験を実施し、本技術の有益性の有無についてしっかりと評価すべきであるとする。

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：（有識者）小原

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 checked="" 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。）	
・本技術が保険適用に適しているか否か、現時点の情報だけでは判断できないため、本試験を慎重に実施し、有効性、安全性等について適切に評価することが重要であるとする。	
・ただし、ドナーおよびレシピエントの選択について、公平性と公正性を担保するために、症例登録の際は、修復腎移植検討会メンバー以外の泌尿器科専門医および移植認定医の判断を仰ぐ必要がある。	
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：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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
○3通の説明文書について、事前の指摘事項に対し概ね所要の修正がなされ、問題点が解消したと目されるので、適と評価した。	
○補償については保険加入により対応されているので適とした。	
○患者相談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。）	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 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。）		
<p>2017年7月14日付照会事項回答を踏まえても、提出された計画は本技術の評価するために適切に定められたものとは言えず、不適との前回の判断を適と変更することは困難であった。しかしながらその後の照会-回答を経て、試験実施計画書等の評価の観点からは大きな問題は解決したと判断し、いずれの項目も適とした。</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。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	42例		予定試験期間	9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。）				
<p>長期間にわたることが予測される臨床試験であり、過去のずさんな研究運用の反省も踏まえ、徳洲会グループ共同倫理審査委員会、参加医療機関の施設倫理審査委員会、各々の構成・運営をしっかりとするとともに、これら委員会による第三者的な進捗の監督を行うこと。さらに、レシピエント判定委員会、修復腎移植検討委員会は第三者性に十分配慮した運営がなされていることにも注意頂きたい。</p>				
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。）				

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。

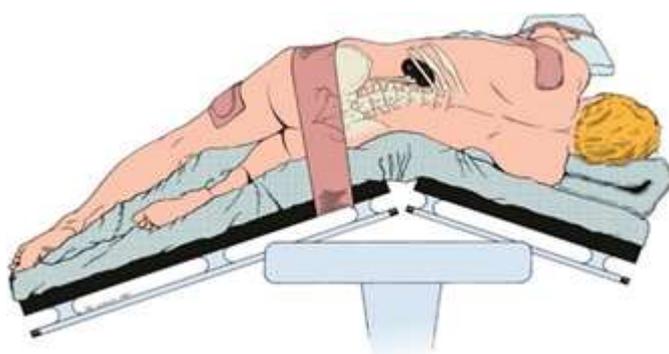
ドナー用同意説明文書には、血管処理方法について患者さまにより理解しやすい文章にし、本研究に参加することによって手順が変わることはな

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) カプラン・マイヤー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カプラン・マイヤー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。」

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っている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、

$\Lambda_5(t) = (1 - 0.084)^{t/5}$, ($0 \leq t \leq 5$) 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ipient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
	等		
	入院費用 (10 日分) 入院時食事療養	180,720 円	
等			
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：腎摘出術による病変腎（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は、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は、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例につきましては、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」例につきましては、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年と数カ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は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ません。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）

[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

(別紙4)

第63回先進医療技術審査部会における
条件付き適にかかる指摘事項に対する回答1

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

2018年1月31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. 実施責任医師の要件について

実施責任医師の要件については、専門資格を持った者（日本泌尿器科学会泌尿器科専門医、日本移植学会移植認定医、または日本腎臓学会腎臓専門医）に変更してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p79、80 の「研究責任者の要件」及び先進医療実施届出書様式 9 号「I. 実施責任医師の要件」に記載されている要件について専門資格を持った者に変更いたします。（修正内容は、変更対比表をご確認ください。）

また、この変更に伴い、宇和島徳洲会病院の研究責任者も以下の者に変更いたします。

「宮内 孝治 泌尿器科・部長 日本泌尿器科学会泌尿器科専門医」

2. ドナー選択について

ドナーの適格性判断を行う修復腎移植検討委員会に、最新の標準治療の知識を有する、当該技術の関係学会（日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本透析医学会）が推薦する外部委員が参加するべきと考えます。そのように試験実施計画書、先進医療実施届出書を修正してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p74 「29.1. ドナーの腎摘の妥当性の審査」を以下の通り修正いたします。（下線部追加）また、先進医療実施届出書 P11 「5-1-4. 登録後のドナー適格性審査（腎摘施設の倫理審査委員会及び修復

腎移植検討委員会)」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。) なお、関係学会から外部委員をご推薦いただけるとのことですが、現在の修復腎移植検討委員会の委員すべてが徳洲会とは関係のない外部委員で、泌尿器科学会の指導医専門医、臨床腎移植学会認定医、移植学会認定医などの方々ですので、ご考慮の上、推薦いただければ幸いです。

「29. 1. ドナーの腎摘の妥当性の審査

登録されたドナーに関して、診療情報の内容や画像診断結果等の患者データを参照し、ドナーの適格性や研究計画書から逸脱していないか等を確認、最終的に研究の対象となる症例として適切であるかを審議する。なお、審議には、最新の標準治療の知識を有する、本研究の治療における技術の関係学会（日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本透析医学会）が推薦する外部委員を含めるものとする。結果は、移植事務室を通じて腎摘施設へ報告する。・・・」

3. レシピエント選択について

レシピエントを選定する手続きの中で、レシピエント選定確認委員会の位置付けが不明瞭です。レシピエント選定の過程も客観性や公平性が保たれるよう、手続きを明確に示してください。また、レシピエント選定確認委員会の構成員は、広く全国から選出されるべきと考えますのでご対応ください。

【回答】

ご指摘及び部会中にレシピエント選定確認委員会の要否についてもご意見をいただいておりますので、レシピエント選定確認委員会の必要性も含め再度検討し、レシピエント選定確認委員会は、設置しないことにいたしました。レシピエントを選定する工程からレシピエント選定確認委員会を除いたとしても、移植事務室が研究計画書に従いレシピエント候補の順位を選定、修復腎移植検討委員会が検査結果等に基づき最終順位を決定、移植施設の倫理審査委員会にてレシピエントを決定という手順を踏むことになり、客観性及び公平性は保たれると判断しております。研究計画書、先進医療実施届出書等の資料中に記載されているレシピエント選定確認委員会についての記載をすべて削除いたします。(修正箇所が多いので変更内容は変更対比表をご確認ください。)

4. 試験の適正な実施の確認について

試験開始後の5症例程度については、1例ごとに厚生労働省に実績報告をす

るべきです。先進医療実施届出書様式9号「Ⅲ. その他の要件」欄をその様に修正してください。また、当該内容を試験実施計画書にも追記して下さい。これらの報告内容について、先進医療技術審査部会で監査及び審議のうえ、場合によっては実績報告が必要な症例数を追加する可能性があることとさせていただきますので、ご了承ください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先進医療実施届出書様式9号「Ⅲ. その他の要件」の「その他（上記以外の要件）」に以下の記載を追加し、研究計画書p80にも「32.3. その他の要件」を追加いたします。（詳細は、変更対比表をご確認ください。）

また、先進医療技術審査部会で監査及び審議のうえ、場合によっては実績報告が必要な症例数を追加する可能性があるとのこと承知いたしました。

「移植実施機関：5 症例までは、手術実施時（実施事実のみを報告）、レシピエント退院時、レシピエント退院から3ヶ月後の来院時に報告」

5. 試験の適正な実施の確認について

「中間解析」結果の審議および「中間解析前の早期無効中止」の要否の判断を行いその結果を研究総括責任者に伝える組織が明確にされていないため、それを明示してください。

試験実施計画書33.7の独立データモニタリング委員会の項に定められている「1) 修復腎移植検討委員会」が当該責務を担うのであれば当該委員会の手順書に上記役割に関する内容を追記してください。あるいは別途組織を設けるのであれば、その旨試験実施計画書・先進医療実施届出書、関連手順書を整備してください。

また、各種委員会の責務・当該委員会にいつどのような情報が提供されるか、などといった観点から、独立モニタリング委員会の項に定められている2つの組織や共同倫理審査委員会に留まらず、各組織の規定を今一度精査し、これまでの計画変更・先進医療技術審査部会審議後の変更混乱無く対応できることを確認して下さい。

（修復腎移植検討委員会標準業務手順書第2条4に上記責務が含まれると解釈できなくもないですが、先進医療技術審査部会における審議の結果、試験開始後の少なくとも5症例を逐次精査する旨の変更が生じたことから、当該委員会の責務とそれに関連する事項をより具体的に記すことが必要と考えます。また、これに関連して上記委員会と、重篤な有害事象等が報告され判断を行う共同倫理審査委員会との連携をより密に行う必要があります。具体的には症例毎の精査や、「中間解析前の早期無効中止」の要否の判断を行う際に、非生着との判定

に関する情報や、非生着とは判定されないものの治療関連死や重篤な合併症と判定された症例に関する情報は、両者の情報を加味して審議が行われることになるはずですが、上記委員会それぞれの役割・委員会間の連携について明示的にしておくことで、手続き上の混乱が回避できるものと考えます。）

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究計画書 p75 に以下に記載する「29. 4. 早期無効中止の要否の判定」を追加し、修復腎移植検討委員会にて「中間解析」結果の審議および「中間解析前の早期無効中止」の要否の判断を行うことを明示いたします。修復腎移植検討委員会の手順書にも同様の内容を追加し改訂いたします。（詳細は、変更対比表を参照ください。）

「29. 4. 早期無効中止の要否の判定

中間解析の結果又は、中間解析前に「29. 3. がんの発生及びイベント判定委員会」においてイベント（非生着）と判定された症例が 21 番目までの症例の中で 4 例以上に達した場合、本研究の早期無効中止の要否を判定する。判定の結果は、研究総括責任者を通じて腎摘施設及び移植施設へ報告する。

早期無効中止の要否の判定にあたり、以下の資料を確認する。追加情報が必要であれば、移植施設に情報の提供を求めることができる。

- ・「29. 3. がんの発生及びイベント判定委員会」のイベント判定時の審査資料
- ・中間解析の結果（中間解析を実施した場合）
- ・その他修復腎移植検討委員会が必要と認めるもの」

また、各委員会の役割等のご指摘につきましては、研究計画書 p70～71「18. 倫理審査委員会の審査」及び p74～76「29. 修復腎移植検討委員会」に審査内容等について記載し、各委員会の役割を明確にするとともに、各委員会の審査結果を相互に把握することが出来るよう各々の手順書に各委員会の審査結果を委員会開催時に報告する手順について追記いたします。

6. 倫理審査委員会について

徳洲会グループ共同倫理審査委員会と参加施設の倫理審査委員会の役割分担について追加で説明を行い、必要に応じて体制の見直しを図ること。

試験計画書 18. 1 のみならず、18. 2 や 18. 3 に規定されている症例ごとの判断についても、宇和島徳洲会病院以外は全て徳洲会グループ共同倫理審査委員会で判断するとの理解で良いか。その場合、宇和島徳洲会病院のみが異なる方針を立てる必要がある合理的な理由を説明するとともに、宇和島徳洲会病院の倫

理審査委員会については、委員会の規程や議事要旨を公開するなど透明性の確保を図り、後の検証に耐える記録を保存し、試験期間中安定的に委員会を運営できるよう十分な体制整備を行うこと。

また併せて、症例ごとの判断につき、共同倫理審査委員会で迅速に判断できる体制が既に確立していることを示すこと。あるいは、18.1のみを徳洲会グループ共同倫理審査委員会で判断し、18.2や18.3に定める判断については各機関の倫理審査委員会に委ねる場合にはその旨を明記するとともに、各施設の倫理審査委員会についても同様の体制整備を行うこと（あるいは既に行っていることを示すこと）。

【回答】

ご指摘いただいております研究計画書に記載している18.1～18.3の倫理審査委員会につきましては、18.1は研究の実施の適否や継続の可否について審査し、18.2及び18.3は症例毎に腎摘の可否又は移植の妥当性を審査することになります。

18.2及び18.3の審査は、ご指摘いただいておりますように症例毎に迅速に判断をする必要があることから、18.1の審査をする倫理審査委員会と必ずしも同一である必要はないとしておりますので、そのことが分かるよう18.2及び18.3に以下の文章を追加いたします。

「なお、本項目は、症例毎に迅速に審査する必要があるため、「18.1. 共同倫理審査委員会/倫理審査委員会（研究実施の可否、継続審査）」に記載する倫理審査委員会と必ずしも同一である必要はないが、倫理審査委員会の規定や議事要旨を公開する等の体制の整った倫理審査委員会で審査するものとする。」

現時点では、宇和島徳洲会病院のみが18.1の審査を徳洲会グループ共同倫理審査委員会で審査し、18.2及び18.3の審査を自施設の倫理審査委員会で実施するとしております。これは、宇和島徳洲会病院では、すでに数多くの腎移植を実施しており、症例毎に速やかに倫理審査委員会を開催し審査する体制ができています。徳洲会グループ以外の医療機関が本研究に参加し、自施設の倫理審査委員会で審査をするということも想定しており、18.1の審査も徳洲会グループ共同倫理審査委員会以外の倫理審査委員会で審査する可能性があることを考え「共同倫理審査委員会/倫理審査委員会」という記載にしております。ですが、現時点の研究計画書ですと各実施施設が18.1～18.3の審査をどこの倫理審査委員会で実施しているのが不明確ですので研究計画書 p82、83「33.9. 実施施設・研究責任者・倫理審査委員会」に各施設において18.1～18.3の審査をどこの倫理審査委員会

で実施するのか明記いたします。(詳細は、変更対比表をご確認ください。)

宇和島徳洲会病院の倫理審査委員会の体制が不十分であるとのこと指摘につきましては、委員会の開催は、修復腎移植以外の移植も実施しておりますので定期的に行っておりますが、情報の公開部分に対応できていない部分がありましたので、議事要旨等を倫理審査委員会報告システムに公開する等の対応をいたします。

また、18.2及び18.3の症例ごとの判断について、徳洲会グループ共同倫理審査委員会で迅速に判断できる体制であるかとのこと指摘につきましては、徳洲会グループ共同倫理審査委員会では、本審査及び迅速審査を毎月必ず実施しており(月2回)、定期開催以外の日程でも必要であればWEBシステムを利用するなどし、委員会を開催することは可能です。

7. 試験実施計画書の誤記載について

試験実施計画書P.18 4.2.1同意取得の時期と方法 1)腎摘の同意 に、「腎摘の同意説明文書」とありますが、これは「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」のことでしょうか。そうであれば、正確に記載するべきであるので修正してください。

【回答】

ご指摘いただきました通り、研究計画書p19「4.2.1同意取得の時期と方法 1)腎摘の同意」にある「腎摘の同意説明文書」を「小径腎腫瘍の手術療法に関する同意説明文書」に修正いたします。

8. 各種手順書について

各種委員会の手順書等、本臨床試験を実施する上で必要となる手順書として提示された文書は、適宜関係者が閲覧・参照できるように試験実施計画書の別添として取りまとめ、版管理が適切に行われるようにしてください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、以下の各委員会の手順書等を研究計画書の別添として添付いたします。

- ・ 修復腎移植検討委員会 標準業務手順書
- ・ 徳洲会グループ共同倫理審査委員会 標準業務手順書
- ・ 医療法人沖縄徳洲会 宇和島徳洲会病院 倫理委員会規定

以上

第 63 回先進医療技術審査部会における
条件付き適にかかる指摘事項に対する回答 2

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

2018 年 3 月 5 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 63 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答 1」の 2. について、「現在の修復腎移植検討委員会の委員すべてが徳洲会とは関係のない外部委員で、泌尿器科学会の指導医専門医、臨床腎移植学会認定医、移植学会認定医などの方々です」とのことです。試験実施計画書別紙としてご提出いただきました「修復腎移植検討委員会の委員名簿」の 5 名について、それぞれどの学会のどの資格を有するかを具体的に記載してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修復腎移植検討委員会の委員名簿に所属学会及び資格の欄を追加し、どの学会のどの資格を有しているか記載いたします。

2. 「第 63 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる指摘事項に対する回答 1」の 6. について、「宇和島徳洲会病院の倫理審査委員会の（中略）議事要旨等を倫理審査委員会報告システムに公開する等の対応をいたします。」とのことです。現在の対応状況をご説明ください。

【回答】

ご指摘いただきました宇和島徳洲会病院の倫理審査委員会の対応状況につきましては、AMED の研究倫理審査委員会報告システムへの登録（IRB 番号：17000030）及び宇和島徳洲会病院のホームページ（病院概要→倫理委員会）にて「委員名簿」「手順書」「会議の記録の概要」等を公開しております。また、会議の記録の概要については、できる限り過去に遡り登録するよう作業中でございます。