

先進医療B028に対する第16回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 今回用いられる主要評価項目はヒストリカルコントロールから算出したものであること、代替評価項目であること、3つの指標が組み合わせたユニークな指標を用いていることから、主要評価項目が妥当であるかどうかについて、効果安全性評価委員会等において、試験途中で判断を仰ぐこと。

【回答】

ご指摘に従い、試験途中（登録症例20例目の主要評価項目のデータが明らかになった時点）で主要評価項目の妥当性について、独立データモニタリング委員会の判断を仰ぐことにしました。この際には、安全性の評価も行います。

2. 主要評価項目の妥当性について臨床的意義の観点から考察し、明確にすること。

【回答】

研究実施計画書「2.5.1 主要評価項目」に記載の通り、各症例において開腹または腹腔鏡下手術への非移行（以下、非移行）かつ切除断端陰性を達成した上で、なおかつ腎阻血時間25分以内の場合を「腎機能温存と根治切除」と定義し、これを主要評価項目としています。

例えば、ある症例において腎阻血時間25分以内を達成しようとも、当該症例において非移行や切除断端陰性が伴わなければ、本治療のメリットである低侵襲性を示せないと考えます。従来の腹腔鏡下腎部分切除術と、ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術（以下、本治療）を比較した低侵襲性を適切に評価するためには、非移行と切除断端陰性を達成し、なおかつ腎阻血時間25分以内を達成する必要があり、本合成変数を主要評価項目に設定しました。

なお、後述の通り非移行および切除断端陰性の二つは過去に同様の対象集団での報告で安定した結果が得られていることから、本試験でもほぼ変わらない成

績が得られると想定され、本合成変数の評価により腎機能温存の評価が適切に行えると考えています。

以降、項目ごとの臨床的意義について詳細に述べます。

<腎阻血時間 25 分以内>

腎機能温存のサロゲートマーカーとして、腎部分切除における「腎阻血時間 25 分以内」を用いた理由は、従来、阻血時間は 30 分以内であれば問題ない (Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-44) とされてきましたが、近年、腎機能維持に関し阻血時間は 30 分よりさらに短い方が良好であると報告されるようになりました (Lane BR et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol. 2008, 180(6):2363-8)。

実際、Funahashi ら (参考文献 33) の報告では、Fig. 1 に示すように 25 分未満群で、25 分以上群に比較し術後 6 か月で有意に腎機能障害が少ないことが示されています。また、Thompson ら (参考文献 34) の報告において (Fig. 2) 阻血時間が 25 分以下の群と 25 分を超える群の比較では、GFR 30%未満の慢性腎疾患 (chronic kidney disease:CKD) stage IV の発症率は、25 分を超える群で有意に高いことが示されています。

これらから、本試験では従来の腎阻血時間 30 分を用いるのではなく、より厳格な基準となる腎阻血時間 25 分以内を腎機能温存のサロゲートマーカーにしました。

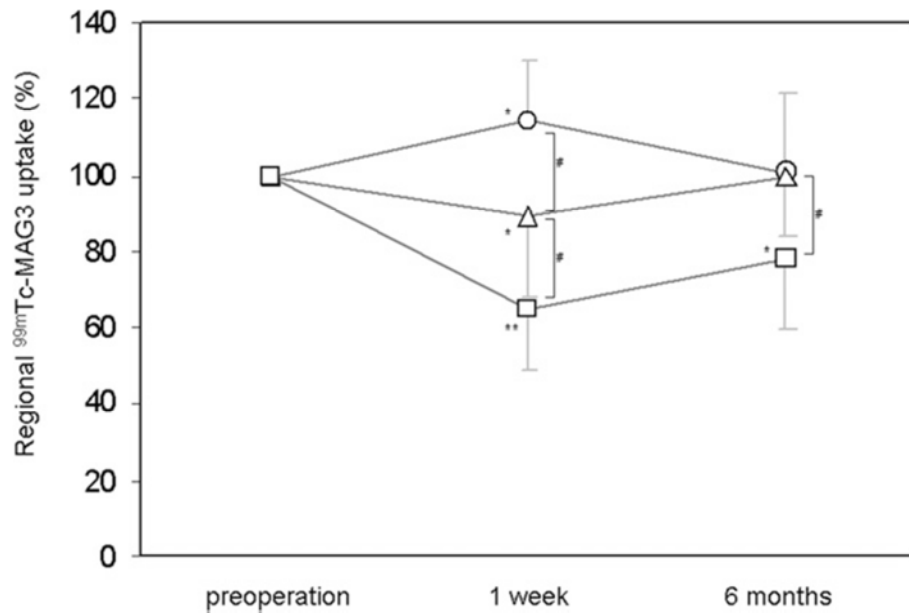


Fig. 1 Changes in regional ^{99m}Tc -MAG3 uptake in the operated kidney

(Y. Funahashi et al. Urology 79: 160-165, 2012)

○：阻血時間 20 分未満。△：阻血時間 20 分以上 25 分未満。□：阻血時間 25 分以上。
術後 6 か月で阻血時間 25 分以上の群のみ有意に腎機能が悪化している。

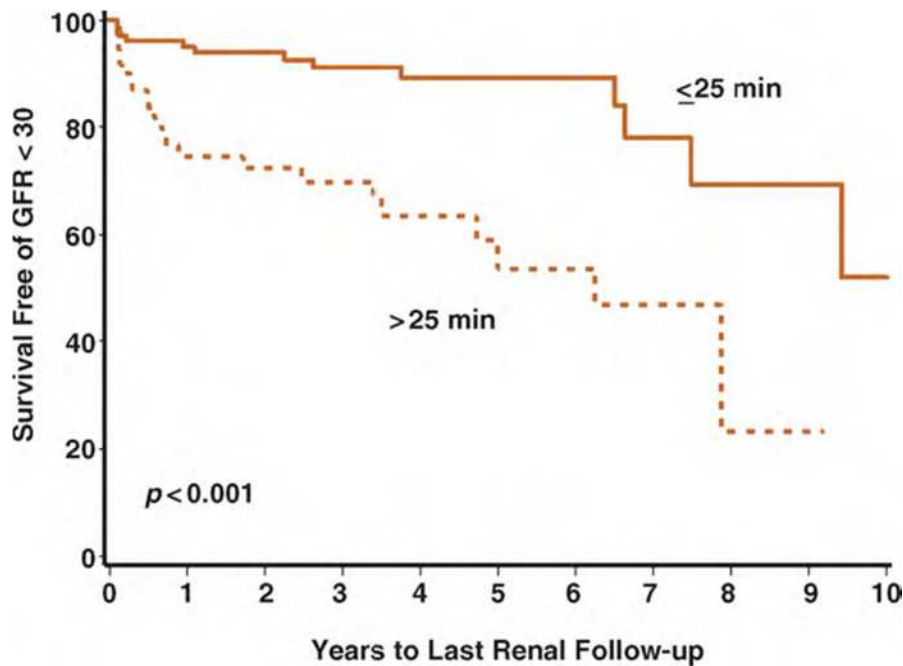


Fig. 2 Risk of developing new-onset stage IV chronic kidney diseases for patients treated with >25 min versus <25 min of warm ischemia.

(R. H. Thompson et al. European Urology 58(2010)340-345)

実線：阻血時間 25 分以内。点線：阻血時間 25 分超

阻血時間 25 分超の群で有意に GFR30 未満 (CKD grade IV) の頻度が増加している。

＜本治療に期待する腎阻血時間 25 分以内の率＞

Go ら (Go AS et al. N Engl J Med. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.) の報告によると、GFR が低下すると、死亡率、心血管系疾患の発症率、入院率のいずれも上昇することが示されています。

腎予後改善によってもたらされる患者の予後および QOL への影響を考慮し、本治療が従来の腹腔鏡下腎部分切除に比べ腎阻血時間 25 分以内の率で 5-10%改善 (Number needed to treat (NNT)=10~20 に相当) できれば、臨床的意義があると考えています。

医療経済学的意義から本治療の導入による費用の増分を鑑みると、上記で示した 5-10%よりも更に 5-10%程度改善する必要があると考えます。

以上の考察を踏まえ、腎阻血時間 25 分以内の率の期待値は、本治療の臨床的効果 (腎予後改善) と費用対効果の双方を考慮し、従来の腹腔鏡下腎部分切除において想定する 25% (閾値) に比べ 15%の増加が必要と判断し 40%に設定しま

した。

＜非移行率＞

腹腔鏡下腎部分切除術の開腹手術への非移行率は、ヒストリカルコントロール（参考文献1）では92.6%であったことから、本試験の非移行率を95%と設定しました。

ヒストリカルコントロールに用いた本調査は日本泌尿器内視鏡学会が行った全国調査であり、後ろ向き研究ではあるものの1375例のデータを集積し、我が国の腹腔鏡下腎部分切除術のデータとしては最も信頼できるものです。

また、海外の報告においても（参考文献29, 31）開腹手術への非移行率は94.5-96.8%と安定して報告されており、非移行率については本試験でもほぼ変わらない成績が得られると想定されます。実際、これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の非移行率は95.5%でした。

研究実施計画書「8.3 治療の中止」に従って移行に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術と本治療では、ほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

＜切除断端陰性率＞

切除断端陰性率はヒストリカルコントロールで98%、他の報告（文献28、29、31）においても93-99.2%であり、各報告で安定した数値が報告されています。本試験でもほぼ変わらない成績が得られることが想定されます。これまでのロボット支援腎部分切除術に関する日本内視鏡外科学会の全国調査（2012年12月現在、10施設75例）においても、本治療の切除断端陰性率は100%でした。

根治切除が可能な症例を対象に、根治切除を目的として手術を行うことから切除断端陽性例は極めて少数となることを想定しています。また、本治療で切除断端陽性に至る原因および頻度は、従来の腹腔鏡下腎部分切除術とほぼ変わらないと考えられ、双方とも同じ率を想定しました。

3. 臨床試験実施計画書のp24 7.2に「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」とある。

データセンター側の業務手順を臨床試験実施計画書外に定めることはありえるが、担当医側が取る手順は臨床試験実施計画書内に定め明記するべきである。この点について臨床試験実施計画書の改訂が必要である。

また、臨床試験実施計画書 p54 に記されている「各実施医療機関で保管され

た患者照合リスト」の作製方法・管理方法を具体的に定めるべきである。

【回答】

ご指摘の研究実施計画書「7.2 症例登録」の「症例登録の詳細については、別途作成するデータマネジメント業務手順書で規定する。」は、データマネジメント担当者の症例登録の手順を意図したもので記載不備でした。ご指摘を踏まえ、研究実施計画書を改訂しました。

また「各実施医療機関で保管された患者照合リスト」の作成方法・管理方法については具体的な方法を研究実施計画書「17.4.3 利用方法」「17.4.4 個人情報管理責任体制」に記載しました。

4. 臨床試験実施計画書 p31 9.4 に有害事象の緊急報告とその後の対応について定められている。しかしこの中には、先進医療通知で求められる要件に対応するための報告範囲の規定、具体的な手順が記されていない。有害事象への対応に関する規定は「手順の詳細については、別途規定する」とされているが、その「別途」が何を指すか明確では無く、問題が発生したときに担当医が速やかな対応をすべき事象であるのか否かも判断がつかない。別途提出されている「安全性情報の取り扱いに関する手順書」に基づき対応を取るのであれば、その旨明記した上でこの手順書を臨床試験実施計画書と一体的に管理するよう添付資料とする・別添記載とせずに臨床試験実施計画書の中に盛り込む、という対応を取るべきである。

【回答】

ご指摘に従い、研究実施計画書「9 安全性情報」に「安全性情報の取り扱いに関する手順書」の内容を追記いたしました。

5. 有害事象について、想定される・予測されるグレードについて臨床試験実施計画書に情報を記載しておくことも検討されるべきである。

【回答】

ご指摘のとおり、有害事象の想定されるグレードについて、現在得られている情報を研究実施計画書「9.2 予想される有害事象／表1 Clavien-Dindo 分

類による術後合併症」に記載を追記しました。

6. 臨床試験実施計画書の p43 13. 2. 2 解析対象集団の規定に「登録後に本試験の適格基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不相当であると判断された症例」とあるが、プロトコル治療が開始された症例がこのような条件に合致するとして解析対象集団から除外されることは無いと解釈して良いか。申請者の見解を示されたい（回答にあたっては、データ管理責任者、統計解析責任者にも確認を取ること）。

【回答】

ご指摘の通り、プロトコル治療開始後に解析対象から除外されることはございません。

研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS)」の定義は、ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の p. 24 「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されたものを意図して記載致しました。本ガイドラインにおける FAS の考え方に従い、適格基準を満たしていない被験者は、以下の条件 i) から iv) を満たすと判断される場合に限り除外を検討致します。

- i) 登録基準は登録前に評価されている
- ii) 除外の対象となる適格規準違反の発見は完全に客観的になされる
- iii) すべての被験者が適格規準違反について同様の綿密さで調べられている。
- iv) 特定の登録基準違反が発見された場合、それに関する全ての違反が除外される。

上記が明確になるよう、研究実施計画書の「13. 2. 2 最大の解析対象集団」においても、下記の文章を追記致しました。

「上記の症例を除くにあたっては、研究代表者、統計解析責任者の協議の上、偏りを導入する可能性について検討した上で実施する。この際には ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省、平成 10 年 11 月 30 日) の「5. 2. 1 最大の解析対象集団」で示されている条件に留意する。」

先進医療B028 に対する第16回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術

日付：平成26年5月13日

所属：神戸大学医学部附属病院 泌尿器科

氏名：藤澤 正人

1. 主要評価項目は、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合になります。
- これは例数設計の閾値や期待値を算出するのに用いられている切除断端陰性となる状態を満たす患者さんの数の占める割合と腎阻血時間25分以内の状態を満たす患者さんの数の占める割合とを掛け合わせた値とは必ずしも一致しないのではないのでしょうか（切除断端陰性となる状態を満たすことと腎阻血時間25分以内の状態を満たすことは互いに独立な事象と考えてよいのでしょうか）。
- この点についても統計家とともに検討してください。
- 一致しない(独立と考えてよくない)と考えられるならば、個々の状態の割合の単純な掛け算よりもむしろ、切除断端陰性かつ腎阻血時間25分以内の両方の状態を満たす患者さんの数の占める割合を過去の成績から閾値を設定した方がよいです。
- 一致する(独立である)と見做してよいならば、設定根拠をより明確にするためにも、その旨とともに掛け算の式を記述してはどうでしょうか(修正版の2.5.2項では式が削除されたことにより、閾値23.3%、期待値37.2%がどのように出てきたのかが不明瞭になってしまっています)。

【回答】

ご指摘を踏まえ「切除断端陰性となる状態を満たす」と、「腎阻血時間25分以内の状態を満たす」ことが、互いに独立な事象と見做すことの妥当性を統計解析責任者と再度検討いたしました。

「腎阻血時間25分以内」は手術中の手技的結果として得られます。一方、「切除断端陰性」は術後に行われる病理学的診断の結果として得られます。これより「腎阻血時間25分以内」と「切除断端陰性」の間に直接的な関連があると考えるよりも、独立な事象と見做す方が本試験の設定においては臨床的にもっともらしいと考えました。

以上の考察を踏まえまして、ご指示に従って設定根拠をより明確にするため、上記の旨とともに閾値および期待値の計算式を研究実施計画書の13.1章に記述致しました。