

**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"> <li>・ 主要評価項目：移植腎の生着率（術後1年）</li> <li>・ 副次的評価項目：ドナー&amp;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</li> <li>・ 予定試験期間：9年間（登録期間4年、観察期間5年）</li> <li>・ 予定症例数：25例</li> </ul>

【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三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。）

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。

[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。

[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。

[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。

[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  $\Delta$  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。

[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。）				