

**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"> <li>● 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。</li> <li>● →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。</li> <li>● 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。</li> <li>● →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</li> </ul>	

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）。

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	適 ・ <input checked="" 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せている点である。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>				