

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いません。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

の関係性を、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。

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

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

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

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のが想定されるので、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。

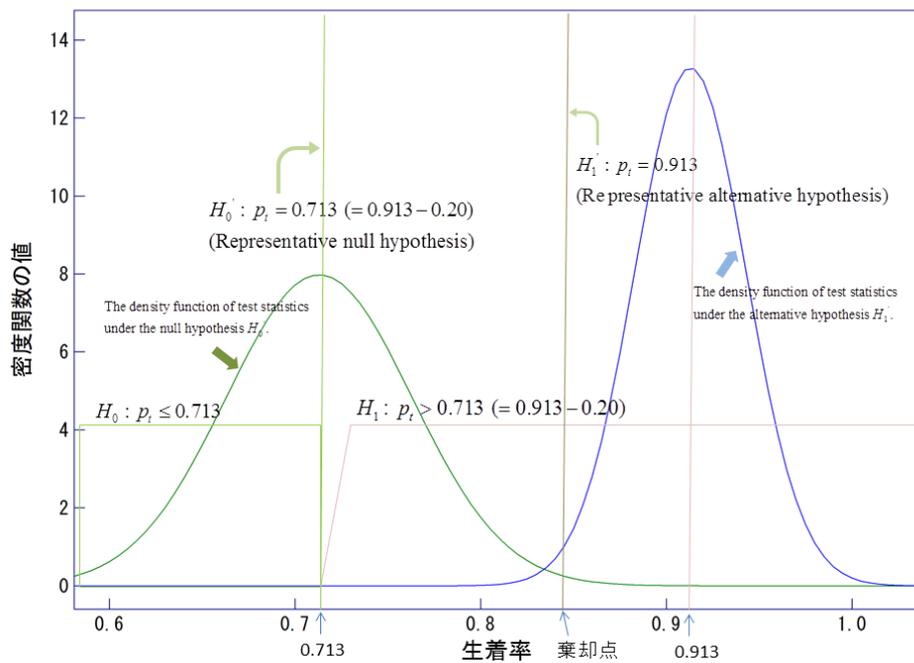


図1. 検定統計量の帰無仮説および対立仮説の下での分布（正規分布近似を行った場合）

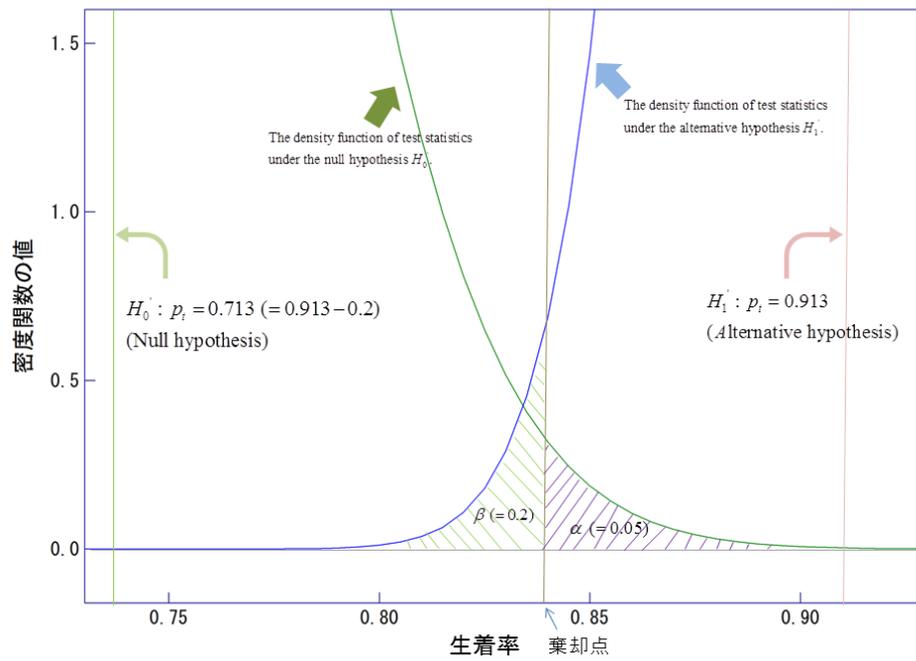


図2. 検定統計量の分布に関する図1の棄却点付近の拡大図と第一種の過誤率と第二種過誤率（正規分布近似を行った場合）

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にしております。

(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良い。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ります。

⇒ 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

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. 臨床透析. 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ている。

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 indication⁹. 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。

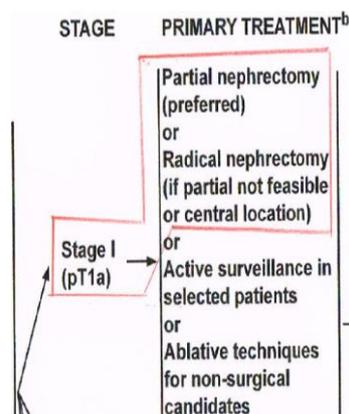
4) エビデンスレベルとしては2 b以下のデザインの臨床研究で断定的なことは言えないとの結論である。

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