

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