

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： 切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2023年5月12日

所属・氏名： 京都大学肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(レシピエント説明同意文書について)

多施設共同研究のようですが、その点がわかりにくいので、以下質問いたします。

- 1) 研究参加人数が23人となっていますが、23人が研究機関全体での参加人数だとすると、京都大学では何例なのかが不明です。
- 2) プライバシーの保護について、情報にアクセスできるのが誰なのかがわかりません。京大関係者だけなのか、共同研究者も含むのか。もし後者だとすれば、それを記述する必要があると思います。
- 3) レシピエントとドナーは両方京都大学で手術を行うのでしょうか。それぞれが別の医療機関で行われることはないのでしょうか。

【回答】

1. 研究機関全体で23人の見込みですが、その内訳は、11の医療機関において各2人程度と推定しております。その中で、肝移植実施件数の多い京都大学においては2人ないし3人程度を見込んでいます。下記のように追記いたしました。

P.9(レシピエント説明文書)

P.8(ドナー説明文書)

8. 臨床研究への参加予定期間と参加予定人数

参加する11研究機関全体で23人の見込みですが、その内訳は各医療機関2人程度の見込みです。京都大学医学部附属病院については、2人から3人程度を見込んでいます。

2. ご指摘いただきありがとうございます。本研究にて収集した情報にアクセスできるのは、京都大学関係者のみですので、下記のように追記いたしました。

P.12(レシピエント説明文書)

14. プライバシーの保護について

P.10(ドナー説明文書)

14. プライバシーの保護について

これらのデータにアクセスできるのは、研究事務局がある京都大学関係者のみです。

3. 各症例において、ドナー手術とレシピエント手術は同じ医療機関で行われ、それぞれ別の医療機関で手術が行われることはありませんので、下記のように追記いたしました。

P.8(レシピエント説明文書)

7. 臨床研究の流れ

生体肝移植術(「図4. 生体肝移植術について」参照)

P7.(ドナー説明文書)

7. 臨床研究の流れ

生体肝移植におけるグラフト採取術(「図4. 生体肝移植術について」参照)

生体肝移植の手術は、ドナーの方とレシピエントの方は必ず同じ機関で手術を受けていただくこととなります。

2 適応中央判定委員会について

- 1) 設置要綱を見ても事務局がどこに置かれるのかよくわかりません。説明文書にどこが事務局か委員長を明記する必要があります。
- 2) 適応中央判定委員会にどのような患者情報が提供されるのかが不明です。情報は匿名化しても、判定後には個人を特定する必要がありますので、どのような情報を提供するのは説明して同意を得ることが必要です。

【回答】

1. 記載不備をご指摘いただきありがとうございます。適応中央判定委員会の事務局は京都大学内に設置され、事務局の責任者は京都大学肝胆膵・移植外科の波多野悦朗教授となります。下記のように追記いたしました。

P.7(レシピエント説明文書)

P.6(ドナー説明文書)

7. 臨床研究の流れ

【適応中央判定委員会とは】

当委員会の事務局は京都大学内に設置され、責任者は京都大学肝胆膵・移植外科の波多野悦朗教授となります。

2. ご指摘いただきありがとうございます。年齢、性別、身長、体重、主訴、現病歴、既往歴、採血結果、生理検査結果、画像データなどを想定しています。基本的にカルテに保存されている情報の中で、個人が特定されない範囲において全て対象となります。以上を踏まえて下記のように追記いたしました。

P.7(レシピエント説明文書)

P.6(ドナー説明文書)

7. 臨床研究の流れ

【適応中央判定委員会とは】

提供される情報の内容は、年齢、性別、身長、体重、主訴、現病歴、既往歴、採血結果、生理検査結果、画像データなどです。基本的にカルテに保存されている情報の中で、個人が特定されない範囲において全て対象となります。

### 3 費用について

- 1) 研究対象者に生じる経済的負担について、現在の書き方だといくらかかるのかが全くわかりません。手術の手技に対してかかる約 276 万円と自己負担の関係をより明確にしてください。
- 2) ドナーについては、最初に負担がないことを明記すれば足りるのではないのでしょうか。レシピエントに係る費用を記載している理由をお示ください。
- 3) レシピエントの費用中に、ドナーの合併症の費用負担についての記述がありません。ドナーのどこまでの費用を負担するのかを明確にしてください。ドナーの合併症がかなり遅く発症するなど、医学的因果関係があるかないかについて、誰がどのように判断するのでしょうか。
- 4) レシピエントが亡くなった場合のドナーの合併症の支払いはどうするのでしょうか。説明する必要があります。

### 【回答】

1. 記載不備をご指摘いただきありがとうございます。負担金額について改めて計算するとともに、記載をより分かりやすく致しました。これらを踏まえて下記のように修正いたしました。

P.13(レシピエント説明文書)

16. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

P.11(ドナー説明文書)

15. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

患者さん(レシピエント)の生体肝移植の手技に対してかかる約 269 万円は先進医療にかかる費用として全額自己負担となります。その他の手術にかかる資材や術後管理などにおいては通常の治療と共通する部分として保険内診療で行われます。また、生体肝移植は更生医療(※)の対象となります。患者さん本人の入院、処置等に対してかかる費用は、健康保険の負担割合が 3 割負担の場合は 170 万円程度となります。さらにドナーの方の入院、手術等にかかる費用も患者さん(レシピエント)の負担となり、60 万円程度(3割負担の場合)となります。実際に負担する費用は、これらを合計した 500 万円程度(3割負担の場合)の見込みとなります。

※更生医療とは、身体障害者福祉法第4条に規定する身体障害者で、その障害を除去・軽減する手術等の治療によって確実に効果が期待できるものに対して提供される、更生のために必要な自立支援医療費の支給を行うものです。（厚生労働省ホームページより）

2. ご指摘いただきありがとうございます。生体肝移植は、通常の医療とは異なり、ドナーとレシピエントの2人が関わる医療であるとともに、健康人であるドナーの善意のもとに成り立つ医療です。レシピエントが受ける医療について、金銭的な負担について、ドナーもある程度理解しておくことが望ましいと考えますので、当該記載内容はある方が望ましいと考えます。
3. 記載不備をご指摘いただきありがとうございます。ドナーの合併症の費用負担につきましては、術後早期の合併症については全てレシピエントの負担となります。ただし、通常の生体肝移植術と同様に、術後短期のフォローアップ期間（概ね3か月）を目安に、その後の費用負担についてはドナーの健康保険を適用することになります。医学的因果関係の有無の判断については、各研究機関の代表者の判断となります。それを踏まえて、下記のように追記いたしました。

P.13(レシピエント説明文書)

#### 16. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

ドナーの方に発生した合併症の費用負担については、術後早期の合併症については全てレシピエントの方の負担となります。ただし、通常の生体肝移植術と同様に、術後短期のフォローアップ期間（概ね3か月）を目安に、その後の費用負担についてはドナーの方の健康保険を適用することになります。合併症と可能性のある病状が本臨床研究と医学的因果関係が有るか否かの判断については、手術を受けられた各研究機関の代表者の判断となります。

4. 記載不備をご指摘いただきありがとうございます。レシピエントが亡くなられた後の合併症の支払いについては、ドナー自身の健康保険を適用することとなりますので、下記のように追記いたしました。

P.13(レシピエント説明文書)

P.11(ドナー説明文書)

#### 16. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

また、レシピエントの方が亡くなられた後の医療費の支払いについては、ドナーの方自身の健康保険を適用することとなります。

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： 切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2023年 5月 12日

所属・氏名：京都大学肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(研究計画書)

適格条件で、肝転移以外の転移がないことが記されていますが、時期が明確には記載されていません。レシピエントの登録から、肝移植までの期間が症例により異なることが予想されます。より良い結果を期待するのであれば、肝移植術施行前 2-3 週間以内の検査で、肝外転移を否定しておくのが良いと思われます。

先進医療実施届出書 23 ページには、以前の症例で入院してから肝移植までの 7 日間のうちに肝以外の遠隔転移を否定したことが記載されています。中止基準の項目などでもよいと思われませんが、明確な記載を検討してください。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

適格基準に「肝移植術前4週間以内に画像検査を行い、肝転移以外に転移性病変がないことが確認されていること」を追記いたしました。

P.6

0.3.対象

P.10

4.2.1 適格基準

5. 画像診断にて(※2)転移巣が肝臓のみであること(※3)。

(※3)肝移植手術の直前に行う画像診断は、手術の前4週間以内に行うこと。手術直前の画像診断のモダリティについては、CTを必須とし、(EOB)-MRI、FDG-PETについては必須ではない。

化学療法に関しても、最終投与日の記載は求められていますが、肝移植術までの期間は定められていません。こちらも今後の再現性を考慮すると最終投与から最低何週間開けること、などの記載が必要と考えます。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。癌治療における肝切除術についての中止期間は通常 4 週間程度とされていますので、化学療法の最終投与から生体肝移植術まで 4 週間以上空けることとします。これを踏まえて下記のように追記いたしました。

P.7

0.3.対象

P.11

4.2.1 適格基準

7. 切除不能肝転移に対して化学療法が施行されていること(※4)。化学療法の治療期間は3か月以上で、レジメンは登録時の本邦大腸癌治療ガイドライン(大腸癌研究会)に準じた標準治療の範囲内とする。

(※4)最終投与日から肝移植手術日まで、4 週間以上空けること

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2023年 5月 15日

所属・氏名： 京都大学肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(研究計画書)

【リンパ節転移について】

研究計画書 12 ページ 10 行目の「本研究では組織系やリンパ節転移の有無、BRAFV600E の変異の有無に関わらず研究対象とする。」と研究計画書 14 ページ, 5.2.5 手術 の 3 行目の「肝臓以外に転移巣がないことを確認するため、腸間膜リンパ節や肝門部リンパ節に転移を疑う所見を認めた場合、腹膜に播種性病変を疑う所見を認めた場合は、術中迅速病理診断にて転移のないことを確認する。」において、文言に齟齬があるので、リンパ節転移についての適格基準、除外基準を明確に記載したほうが良いと考えます。

また、組織系→組織型(誤字)でしょうか。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

12 ページ(4.3. 基準設定の根拠)で言及されているリンパ節転移は、「原発巣切除時」のリンパ節転移を意味しています。このリンパ節は原発巣を切除する際に合わせて切除されますので、この段階でのリンパ節転移は研究対象から除外していません。

一方、16 ページ(5.2.5. 手術)で言及されているリンパ節転移は、化学療法を施行後、肝臓以外に転移がないと判断されたうえで肝移植を企図したものの、手術時にリンパ節転移を認めた場合を想定しています。つまり、この段階でのリンパ節転移は治療後の再発であり、肝臓以外の転移巣があることを意味しています。

齟齬があるわけではありませんが、誤解を招く表現についてはより分かりやすくするため、下記のように修正いたしました。

また、誤字をご指摘いただきありがとうございます。「組織系」は「組織型」に修正いたしました。

P.12

4. 3. 基準の設定根拠

原発巣切除時における組織型やリンパ節転移の有無

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名： 切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2023年 5月 17日

所属・氏名：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(効果安全性評価委員会について)

効果安全性評価委員会の生物統計学担当者が、本研究の統計解析責任者になっており、効果安全性評価委員会の第3者性は担保されていないように思われます。この点について、修正の有無も含め、ご見解をお聞かせください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。効果安全性評価委員会の生物統計学担当者は下記の方に変更いたします。

京都大学大学院医学研究科臨床統計学講座 特定教授 大森 崇

これに伴い、研究計画書を下記のように修正いたします。

P.35

25. 研究の実施体制(研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む)

効果安全性評価委員会

京都大学大学院医学研究科 臨床統計学講座 特任教授、大森 崇

P.38

30.参加機関まとめ

効果安全性評価委員会

京都大学大学院医学研究科 臨床統計学講座 特任教授、大森 崇



先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名： 切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2023年 5月 17日

所属・氏名： 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

(研究計画書)

・副次評価項目の「術後2年および3年無再発生存率および2年および3年グラフト生存率」のグラフト生存率はどのように確認するのか検査方法等を具体的にご教示ください。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

グラフトの生存については、血液検査やCT等の画像検査を行い、肝機能が良好で、治療の必要のない肝予備能を有していることをもってグラフトは生着している、つまり生存していると判断します。