別 紙 3

先進医療B評価用紙（第 2 号）

評価者　構成員：福井　次矢　先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	(A.) 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 (C.) 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 (A.) 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	(A.) 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 （　　） B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定：　(適)・条件付き適・否 コメント：生体肝移植に関して世界を牽引してきたわが国の先進的大学病院の業績やすでに一般診療の一部となっている米国の状況に鑑みると、本先進医療は「飛躍的に生命予後を改善させる」可能性が高く、可及的速やかに本研究を進め、研究結果を踏まえて保険収載するべきと考えます。

令和４年７月 19 日

「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植（整理番号B129)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会
座長　山口　俊晴

熊本大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

１．申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植
適応症：肝門部領域胆管癌
内容： （概要・先進性） 肝門部領域胆管癌の多くは、診断時に切除困難・不能であることが多く、切除不能症例の生命予後は極めて不良で、5 年生存率は数%～10%前後に留まる。近年、これらの患者に対し集学的治療の一環として肝移植を行うことで、飛躍的に治療成績が向上したことが欧米を中心に示されている。本研究においては、現在、本邦に於いては肝細胞癌と肝芽腫のみに適応とされている悪性腫瘍に対する生体肝移植を、切除不能な肝門部領域胆管癌症例に行い、周術期の安全性並びにその後の臨床経過を 3 年間にわたり追跡し、再発率、生存率を評価する。 ・主要評価項目： 切除不能（切除可能境界含む）な肝門部領域胆管癌の生体肝移植後の 3 年全生存率 ・副次評価項目： ＜有効性評価項目＞ 移植群と非移植群との比較を含め以下の指標 1)切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植術の短期手術成績、2)移植群の腫瘍再発率、再発形式、再発後治療、3)移植群の腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容、4)移植群の 3 年無再発生存率、3 年グラフト生存率、5)移植群および非移植群における術前治療の効果、6)移植群および非移植群における術前治療の安全性、7)非移植群の割合、患者背景、治療内容および効果、3 年生存率 ＜安全性評価項目＞

1）肝移植周術期における有害事象

予定試験期間：
先進医療告示日から 9 年間

予定症例数：
20 例

（効果）

肝門部領域胆管癌のうち①肝機能が不良な症例、②予定残肝の流入・流出血管への癌浸潤で血行再建が困難・不能な症例、③切除限界点を超えた胆管浸潤症例、④原発硬化性胆管炎に合併した局在不明の胆管癌のいずれかに該当し切除不能と判断され、そのほか通常の肝移植適応基準を満たした患者に対し、術前治療後に生体肝移植を行うことで移植後の 5 年全生存率が 70%前後に達することが見込まれる。従来、切除不能な肝門部領域胆管癌の標準治療である薬物療法では生存期間中央値が 1 年前後であることから、飛躍的に生命予後を改善させる効果が期待される。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 7,777,097 円である。先進医療に係る費用は 2,101,937 円であり、患者負担となる。研究に規定されている生体肝移植以外の検査、治療および、入院に関する費用、外来受診の費用は通常の保険診療であるため、患者の保険診療負担額は患者の負担とする。また、研究に規定されていない検査等は通常の保険診療で患者の負担とする。保険外併用療養費の患者負担額は 1,733,880 円となる。よって患者負担の総額は 3,835,817 円である。なお、AMED の委託研究開発費に採択された場合は、先進医療に係る費用に充当する。また、AMED の委託研究開発費に採択された場合は、本研究に参加することで生じる負担の軽減を目的として、負担軽減費（先進医療部分に係る費用のうち、約 50 万円）を患者に支払う。

本研究における生体ドナーに関連する一連の診療行為は、保険診療として行われる通常の生体肝移植の場合と同様である。ドナーに関連する保険外併用療養費は 860,862 円となり、患者により全額負担される。

申請医療機関	熊本大学病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

２．先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和４年７月 14 日（木）　16:00～
（第 136 回　先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

熊本大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された事項に適切に回答されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）
（別紙）第 136 回先進医療技術審査部会資料２－２，２－３参照

３．先進医療技術審査部会での検討結果

熊本大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その結果、高度に進行した肝門部領域胆管癌に新しい治療選択肢を示そうとする新しい試みであるが、高度の技術と万全の体制が必要な移植医療であることから、ドナーおよびレシピエントの安全性を確認しつつ慎重に進めてほしいとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療Ｂ　実施計画等評価表（番号B129）

評価委員　　主担当：　山口

副担当：　田島　　副担当：　飛田　　技術専門委員：　ー

先進医療の名称	切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植
申請医療機関	熊本大学病院
医療技術の概要	肝門部領域胆管癌の多くは、診断時に切除困難・不能であることが多く、切除不能症例の生命予後は極めて不良で、5 年生存率は数%～10%前後に留まる。近年、これらの患者に対し集学的治療の一環として肝移植を行うことで、飛躍的に治療成績が向上したことが欧米を中心に示されている。本研究においては、現在、本邦に於いては肝細胞癌と肝芽腫のみに適応とされている悪性腫瘍に対する生体肝移植を、切除不能な肝門部領域胆管癌症例に行い、周術期の安全性並びにその後の臨床経過を 3 年間にわたり追跡し、再発率、生存率を評価する。 〇主要評価項目： 切除不能（切除可能境界含む）な肝門部領域胆管癌の生体肝移植後の 3 年全生存率。 〇副次評価項目： ・安全性の指標として 肝移植周術期における有害事象 ・移植群と非移植群との比較を含め以下の指標 ① 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植術の短期手術成績 ② 移植群の腫瘍再発率、再発形式、再発後治療 ③ 移植群の腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容 ④ 移植群の 3 年無再発生存率、3 年グラフト生存率 ⑤ 移植群および非移植群における術前治療の効果 ⑥ 移植群および非移植群における術前治療の安全性 ⑦ 非移植群の割合、患者背景、治療内容および効果、3 年生存率 〇予定試験期間： 先進医療告示日から 9 年間 （登録期間：5 年、追跡期間 3 年、解析期間 1 年） 〇目標症例数： 20 例

【実施体制の評価】　評価者：　山口

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
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	適　・　不適
５．補償内容	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。) 説明文書及び同意文書に疑義があり、照会した結果、総ての点について所用の修正がなされたので適としました。 補償については臨床研究保険に加入して所要の手当がなされています。	
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：　飛田

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。) 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植の保険収載を目的とし、主要評価項目である移植後3年生存率を既存報告から設定した閾値10%と比較する単群試験を予定登録症例20例（移植実施例12例）で実施し、本試験の登録症例のうち移	

植に至らない非移植例についてもデータを収集する計画です。試験の無効中止基準として、移植後 60 日以内の死亡例が 3 例超えないことが設定されています。 本試験では日本肝胆膵外科学会の定める高度技能専門医修練施設で生体肝移植を実施する計画であることから、施設間及び術者間の違いが評価に与える影響についてはほとんどないと考察されています。 予定登録症例数 20 例については、最大 8 例の非移植例を見込み、8 例を超えた場合には研究の継続の可否を判断する計画であること、生体肝移植群が少数にとどまった場合でも移植患者が 7 例以上であれば検出力及び実施可能性の観点から許容することが規定されています。 実施計画書として適切に計画されていますので、いずれも適と評価いたしました。
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。） 確認事項

【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	20 例	予定試験期間	先進医療告示日から 9 年（登録期間：5 年、追跡期間 3 年、解析期間 1 年）
実施条件：			
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 高度に進行した肝門部領域胆管癌に新しい治療選択肢を示そうとする、新しい試みである。高度の技術と万全の体制が必要な移植医療であり、ドナーおよびレシピエントの安全性を確認しつつ慎重に進めて頂きたい。			

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： 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

2022 年 7 月 5 日

所属・氏名： 熊本大学大学院生命科学研究部 小児外科学・移植外科学講座 日比 泰造

※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。

1．本試験での生体肝移植実施施設は、日本肝移植学会が認定した（2016～2018 年で成人肝移植 20 件以上実施、移植後 1 年生存率 90%以上）10 施設のうち 9 施設で行う計画になっています。対象患者については、適応中央判定委員会で審査・承認された候補者が本試験に登録されることから、High volume center でも切除不能な患者が登録される計画になっていますが、その後の術前治療や生体肝移植手術、ドナー手術に関する手技等は各施設における通常の方法で行われることとされており、参加実施施設での通常の方法の違いが（施設間や術者間で）本試験の有効性、安全性の評価に影響を与える可能性は低いと考えてよいでしょうか。

【回答】

当方の記載が不十分で申し訳ございません。本試験での生体肝移植実施施設は、研究代表者の日比泰造が所属する熊本大学を含め、日本肝移植学会が認定した 10 施設すべて（熊本大学病院、京都大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、北海道大学病院、東北大学病院、東京大学病院、名古屋大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、岡山大学病院、九州大学病院）となります。研究計画書内で実施施設に関する記載を修正いたしました。

また、参加実施施設での通常の方法の違いが本試験の有効性、安全性の評価に影響を与える可能性が低いと考えられる理由につきましても、研究計画書内の当該項目に以下のように追記いたしました。

6.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

なお生体肝移植を実施する 10 施設それぞれで行う術前治療やレシピエントおよびドナー手術の通常の方法の違いが、本試験の有効性および安全性の評価に影響を与える可能性は低いと考えられる。本試験は日本肝胆膵外科学会と日本肝移植学会で承認され、日本肝移植学会の厳格な審査で選定された 10 施設は通算の肝移植件数でもほぼ国内の上位 10 施設に該当し、全国平均を上回る良好な移植後成績を収めている。また、いずれの施設も日本肝胆膵外科学会の定める高度技能専門医修練施設（区分 A：高難度肝胆膵外科手術を年間 50 例以上施行）であり、移植医療を実施する主要スタッフはすべて高度技能指導医または高度技能専門医の資格を有しているため、肝門部領域胆管癌に対する治療、および末期肝不全に対する生体肝移植の両方に精通している。さらに、日本で行われる生体肝移植（レシピエント手術）は日本肝移植学会、生体ドナー肝切除（ドナー手術）は日本肝胆膵外科学会に全例報告することが義務付けられており、短期成績が不良な場合にはサイトビジットおよび認知施設取り消しを含めて厳格な対処がなされることとなっている。以上から施設間や術者間の違いが本試験の結果に与える影響はほとんどないと予測される。

2. 本試験に登録参加した対象者に対する人口統計学的特性の要約に関する解析計画が記載されていません。関連項目のデータは入手計画であるため、単なる記載もれと思われますが、本試験で評価される対象からの一般化可能性を検討するためにも明記しておいた方が適当かと思います。

【回答】

記載漏れをご指摘いただき有難う御座います。統計解析計画書内に以下のように当該項目を追記いたしました。

8.2 人口統計学的特性

解析対象：FAS

解析項目：下記表 4-1 の項目

解析方法：該当する解析項目について、全症例、移植群、非移植群毎に以下の集計および解析を行う。移植群、非移植群のバランスを検討するために、カテゴリカルデータについては Fisher 正確検定、連続変数については Wilcoxon の順位和検定を行う。

項目	カテゴリ分類
年齢	（記述統計量を算出）
性別	男性、女性
臨床病期	I, II, IIIA, IIIB, IVA, IVB
血液型	A、B、AB、O Rh (+)、(-)
身長	（記述統計量を算出）
体重	（記述統計量を算出）
ECOG-Performance status	0, 1, 2, 3, 4
既往歴	膵・胆管合流異常あり、なし 原発性硬化性胆管炎あり、なし 炎症性腸疾患あり、なし
手術歴	開腹手術の既往あり、なし 肝手術の既往あり、なし
HBs抗原	陰性、陽性
HBs抗体	陰性、陽性
HCV抗体	陰性、陽性
HCV RNA	陰性、陽性
HBe抗原	陰性、陽性
HBe抗体	陰性、陽性
HIV抗体	陰性、陽性
HTLV-1抗体	陰性、陽性
HBc抗体	陰性、陽性
HBV-DNA	陰性、陽性
CMV抗体 (IgG)	陰性、陽性
HSV抗体 (IgG)	陰性、陽性
HSV抗体 (IgG)	陰性、陽性
VZV抗体 (IgG)	陰性、陽性
EB VCA IgG	陰性、陽性
EBNA	陰性、陽性
白血球	（記述統計量を算出）
好中球数	（記述統計量を算出）
好酸球数	（記述統計量を算出）
好塩基球数	（記述統計量を算出）
単球数	（記述統計量を算出）
赤血球	（記述統計量を算出）
ヘモグロビン値	（記述統計量を算出）
ヘマトクリット値	（記述統計量を算出）
血小板数	（記述統計量を算出）
PT (%)およびPT(INR)	（記述統計量を算出）
総蛋白	（記述統計量を算出）
アルブミン	（記述統計量を算出）
AST	（記述統計量を算出）
ALT	（記述統計量を算出）
LD	（記述統計量を算出）
γGT	（記述統計量を算出）
ALP	（記述統計量を算出）
T-Bil	（記述統計量を算出）
D-Bil	（記述統計量を算出）
ChE	（記述統計量を算出）
血糖値	（記述統計量を算出）
総コレステロール	（記述統計量を算出）
アンモニア	（記述統計量を算出）
BUN	（記述統計量を算出）
Cr	（記述統計量を算出）
尿酸	（記述統計量を算出）
CRP	（記述統計量を算出）
IgG	（記述統計量を算出）
IgM	（記述統計量を算出）
IgAs	（記述統計量を算出）
CEA	（記述統計量を算出）
CA19-9	（記述統計量を算出）
肺活量	（記述統計量を算出）
1秒率	（記述統計量を算出）
心拍出量	（記述統計量を算出）
左室駆出率	（記述統計量を算出）

表 4-1 人口統計学的特性

3. 試験における予定登録症例 20 例のうち、生体肝移植実施例については、主要評価項目である 3 年生存率に対する期待値と閾値に基づき 12 例と設定されていますが、生体肝移植群が少数にとどまった場合に 7 例以上であれば、検出力や実施可能性の観点から許容するとした詳細について説明してください。

【回答】

7 名以上で許容される理由を以下のように試験実施計画書内および統計解析計画書内に追記いたしました。

試験実施計画書:

なお、本研究の症例登録が想定通り進まない、または非移植群への移行が想定よりも多い事態が生じ、生体肝移植群が少数にとどまった場合でも、検出力や実施可能性の観点から移植患者が 7 名以上であれば許容されることとする(詳細は統計解析計画書 4.3 症例数の設定根拠を参照)。

統計解析計画書 **4.3 症例数の設定根拠**:

なお、本研究の症例登録が想定通り進まない、または非移植群への移行が想定よりも多い事態が生じ、生体肝移植群が少数にとどまった場合、検出力や実施可能性の観点から移植群が 7 名以上であれば許容されることとする。理由は、次のように申請者らが行ったシミュレーション結果に基づく。シミュレーションでは、移植群が 12 名を下回るとき、かつ、移植群の 3 年生存率が臨床的有効水準 41.6%以上を満たすときの 3 年時必要生存者数、および、上記二項検定における P 値を以下のように検討した。

移植群 症例数(N)	N x 0.416	必要生存者数	2項検定のP値 (3年生存率10%以上)
11	4.58	5	0.002751
10	4.16	5	0.001635
9	3.74	4	0.008331
8	3.33	4	0.005024
7	2.91	3	0.025691
6	2.50	3	0.01585
5	2.08	3	0.00856
4	1.66	2	0.0523
3	1.25	2	0.028
2	0.83	1	0.19
1	0.42	1	-

表 3. 少数例条件において臨床的有効性を示すために必要な
3 年生存者数と二項検定の P 値

上記結果から、まず、移植群症例数が 4 名以下の時、仮に 3 年生存率が臨床的有効性水準 41.6%以上である条件でも、検出力不足から上記検定で有意とならない可能性があるため、妥当とは言えないと考えられた。次に、移植群症例数が 5 例および 6 例の場合、少数例で推定精度が低い条件にもかかわら

ず、臨床的有効性水準 41.6%を大きく上回る 3 年生存率 [N=5 のとき、3/5 人(60%)、N=6 のとき 3/6 人(50%)が 3 年生存]を達成する必要があるため、本試験の対象者が予後不良な疾患を有し、かつ高度侵襲を伴う手術を受ける臨床的背景も踏まえ妥当とは言えないと考えられた。なお、移植群症例数が 7 人以上である場合は、上記二項検定における検出力は十分であり、かつ、臨床的にも妥当で実施可能な症例数と考えられた。

以上

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： 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

2022 年 7 月 8 日

所属・氏名：熊本大学大学院生命科学研究部　小児外科学・移植外科学講座　日比　泰造

※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。

1．成年年齢を満 20 歳とされていますが、本年 4 月 1 日から満 18 歳に引き下げられています。各文書中の「成年」、「未成年」或いは「成人」と記載されている箇所が意味する具体的年齢について、齟齬が無いか否か検討し、不適切な箇所については訂正するか、具体的年齢を記載するようにして下さい。特にインフォームドコンセントの手続きや症例数・奏効率に影響すると考えます。

【回答】

ご指摘いただいた点、レシピエントは成年年齢の変更にあわせて「成人」を「18 歳以上」に変更いたしました。ドナーに関しては高度な侵襲を伴う手術を受けることを鑑み、これまで通り 20 歳以上のままで変更なしといたしました。具体的な変更箇所は下記の通りとなります。

＜研究実施計画書＞

P42 、「 8.2. ドナー評価」の「 1. 成人 であり、 65 歳以下であること」 →「 1. 20 歳以上 であり、・・・」に修正

P83 、「 16.2. 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き」の「 未成年 」の説明 → 未成年（ レシピエントの場合は 18 歳未満及びドナーの場合は 20 歳未満 であって婚姻したことがない者） に修正

＜先進医療実施届出書＞

P11 、「観察・検査・調査・報告項目とスケジュール」の①ドナー評価の 1. 年齢：「成人」 →「 20 歳以上」に修正

＜同意説明文書（レシピエント用）＞

P4 、②生体ドナーとしての要件の「成人」 →「 20 歳以上」 に修正

＜同意説明文書（ドナー用）＞

P6 、 3.2 生体ドナーとしての要件の「成人」 → 「 20 歳以上」に修正

2. 臨床研究保険契約を締結されていて、その補償内容について補償金と医療費は「有」、医療手当は「無」とされていますが、医療手当のみ外された理由をご説明下さい。

【回答】

ご指摘いただいた点、改めて契約内容を見直したところ医療手当は「有」でございました。確認不足で申し訳ございませんでした。下記のごとく修正いたしました。

＜研究実施計画書　p92 ＞

22.3. 研究対象者等への補償について

本研究実施に当たり研究代表者は臨床研究保険に加入する。研究対象者に本研究実施に伴い健康被害が生じた場合は、当該健康被害に対し適切な処置・治療を提供すると共に、当該健康被害が本研究実施との因果関係が否定されないものであって予期しないものである場合は、当該健康被害に係る処置・治療に要する医療費のうち患者負担分 及び医療手当 を臨床研究保険から給付する。重い健康被害（障害1級・2級、死亡）が生じた場合には、医薬品副作用被害救済制度の給付額を参考に、臨床研究保険から補償金の給付を行う。ただし、本研究とは関係のない他の原因によるものである場合、研究対象者に故意又は過失、虚偽申告がある場合には補償されないか補償が制限されることがある。同意説明文書でも以上の内容を説明し、研究対象者へ通知する。

以上

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： 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

2022 年 7 月 8 日

所属・氏名：熊本大学大学院生命科学研究部　小児外科学・移植外科学講座　日比　泰造

※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。

1. 同意説明文書（ドナー用、レシピエント用）にて、特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先の記載をして下さい。

【回答】

同意説明文書ドナー用、レシピエント用ともに下記の項目を追加しました。

知的財産権（特許権）について

この研究の結果として知的財産権が生じた場合、その権利は、この研究を行う研究者が所属する機関に帰属されるため、あなたやあなたの家族には帰属しません。

2. 同意説明文書（ドナー用、レシピエント用）にて、本臨床試験の資金源の記載がありません（AMED に採択されない場合）ので、記載をして下さい。

【回答】

同意説明文書ドナー用、レシピエント用ともに「利益相反について」の項目を以下のように追記しました。

AMED に採択されない場合は、令和 2 年度に取得済みの日本外科学会臨床研究助成を資金源といたします。

3. 同意説明文書（ドナー用、レシピエント用）にて、倫理審査委員会の連絡先についての記載をして下さい。

【回答】

同意説明文書ドナー用、レシピエント用ともに、「この臨床研究の倫理審査について」の項目を以下のように追記しました。

この臨床研究の倫理審査について

この研究を実施するにあたって、患者さんの人権や安全への配慮についてや、医学の発展に役立つかどうかに関しては、熊本大学に設置された「熊本大学生命科学研究部等人を対象とする生命科学・医学系研究臨床研究部門倫理委員会」で検討され、承認を受けています。また、この研究は、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、行われています。

【倫理委員会事務局】

「熊本大学生命科学研究部等人を対象とする生命科学・医学系研究臨床研究部門倫理委員会」事務局

熊本大学病院事務部経営戦略課（先進医療担当）

所在地：〒860-8556　熊本県熊本市中央区本荘1−1−1

連絡先：096-373-5966（平日 9:00-17:00）

4．同意説明文書（ドナー用、レシピエント用）にて、損害賠償と補償に関する説明内容が不十分で分かりにくいため、賠償と補償に分けて、それぞれどのような場合に何が支払われるか、自己負担となるものは何かを記載して下さい。

【回答】

同意説明文書ドナー用、レシピエント用に下記の通り追記しました。

また「【臨床研究等保険】健康被害補償の概要説明資料」を新たに作成しました。

＜同意説明文書（ドナー用）　p 14 ＞

8. この研究によって生じた健康被害に関する対応・補償について

この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに何らかの健康被害が生じたときは、適切な治療を行います。その際の医療費はレシピエントにご負担いただくことになりますが、レシピエントが加入している健康保険は適用されます。

研究担当医師、医療機関、その他第三者に法的責任がある場合は、健康被害の結果に対して賠償金を受けることができる場合があります。

この研究に参加することであなたに健康被害が生じた場合は、臨床研究保険による補償の対象とはなりません。

健康被害が生じた場合やご不明な点がある場合などは担当医師、若しくは研究事務局の連絡先（「 7-11 この研究の実施体制（ 24 時間対応可能な連絡先）及び担当者」参照）までご連絡・ご相談ください。

＜同意説明文書（レシピエント用） p 15 ＞

7-8. この研究によって生じた健康被害に関する対応・補償について

この研究に参加したことが直接の原因となってあなたに何らかの健康被害が生じたときは、適切な治療を行います。その際の医療費はあなたにご負担いただくことになりますが、加入している健康保険は適用されます。

研究担当医師、医療機関、その他第三者に法的責任がある場合は、健康被害の結果に対して賠償金を受けることができる場合があります。
研究の手順による副作用等が原因であなたに健康被害が生じた場合でかつ以下に該当する場合は、この研究のために研究者が加入している保険を使用して医薬品副作用被害救済制度に準じ補償金が支払われます。補償を受けられるのは医薬品副作用被害救済制度に定める後遺障害(障害等級 1 級または 2 級)に該当する健康被害や死亡の場合です。また、起こった健康被害がこの研究実施との因果関係が否定されないものであって予期しないものである場合は、その健康被害に係る処置・治療に要する医療費のうちあなたの負担分及び医療手当を研究者が加入している臨床研究保険から受けることができる場合があります。ただし、健康被害がこの治験とまったく関係ない場合やあなたの故意または重大な過失による場合は除きます。
詳しくは別途お渡しする「【臨床研究等保険】健康被害補償の概要説明資料」をご参照ください。
健康被害が生じた場合やご不明な点がある場合などは担当医師、若しくは研究事務局の連絡先(「 7-11 この研究の実施体制(24 時間対応可能な連絡先)及び担当者」参照)までご連絡・ご相談ください。

5. 同意説明文書(ドナー用、レシピエント用)にて、ドナーの臨床研究にかかる費用について金額を明示して下さい。

【回答】
ドナーの臨床研究にかかる費用について、同意説明文書(ドナー用、レシピエント用)を以下のとおり修正しました。

＜同意説明文書(ドナー用)＞
6-1. 経済的負担と謝礼について
手術の手技に対してかかる約 261 万円は先進医療費としてレシピエントとなる方が全額自己負担します。こちらにはドナーとなる方の費用も含まれています。その他の手術にかかる資材や術後管理などにおいては保険内診療で行われ、ドナーの方の入院・手術等にかかる費用 85 万円程度(3 割負担の場合)はレシピエントの方が負担されます。ドナーとなる方の合併症(注:医療ミス、医療過誤と同意語ではありません。)により生じた医療行為に要した医療費はレシピエントの保険が適用されます。

＜同意説明文書(レシピエント用)＞
7-1. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼
手術の手技に対してかかる約 261 万円は先進医療費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保険内診療で行われ、生体肝移植は更生医療の対象となります。実際の自己負担額は、手術の手技に対してかかる費用に加えて、患者さん本人の入院及び手術等に対してかかる費用 85 万円程度(3 割負担の場合)及び、ドナーの方の入院・手術等にかかる費用 85 万円程度(3 割負担の場合)を合計した 431 万円程度となります。
なお、この研究にご参加いただくことにより生じる負担を少しでも軽減いただくことを目的として、負担軽減費(先進医療部分に係る費用のうち、約 50 万円)をお支払いいたします。

このほか、術前治療として薬物療法または放射線治療を 3 ヵ月以上行う取り決めとしています。また、移植の前に「審査腹腔鏡（開腹で行う場合もあります）」で病変が想定よりも広がっていないことを確かめる必要があります。最終的に移植に至っても至らなくても、これらはすべて患者さん本人の保険内診療でまかなわれ、自己負担額は術前治療の内容や期間によって異なりますが、3 割負担で毎月数万円～10 万円前後、審査腹腔鏡は 4 万円程度となります。

6. 同意説明文書（レシピエント用）にて、研究対象者に生じる謝礼の有無について、タイトルのみで内容の記載がありません。記載して下さい。

【回答】

謝礼について、同意説明文書（レシピエント用）に下記のように追記しました。

7-1. 研究対象者に生じる経済的負担と謝礼

この研究に参加することによるあなたへの金銭的およびそれ以外による参加謝礼は発生しません。

7. 同意説明文書（ドナー用）にて、出来れば手術後に行う検査の期間や頻度を明示して下さい。

【回答】

同意説明文書（ドナー用）に、手術後に行う検査の期間や頻度について下記のように追記しました。

通常の保険診療で行われる生体肝移植における生体ドナーと同様、合併症等の確認を適宜行います。毎日の診察に加えて、血液検査は術後 3 日目までは連日、その後は 2-3 日に 1 回の頻度で退院まで行います。画像検査（レントゲン・腹部超音波）は術翌日に確認し、以降は身体所見によって必要時に行います。合併症が疑われた場合には CT など追加の検査を行うことがあります。

以上

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： 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

2022 年 7 月 11 日

所属・氏名：熊本大学大学院生命科学研究部　小児外科学・移植外科学講座　日比　泰造

※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。

（ドナー説明文書）

1．ドナーの検査について、入院期間中の検査内容のみ説明されていますが、退院後外来での検査は全く無いのでしょうか。通常は定期的に何らかの外来受診があるものと考えます。

【回答】

ドナー説明文書「3.3　観察・検査・調査・報告項目とスケジュール」に次の通り追記いたしました。

- 退院後、外来で行う検査

多くの場合は術後 2 週間程度で退院となります。退院後、約 2 週間後となる初回の外来受診の際には採血を行います。身体所見によっては腹部超音波検査やレントゲンを追加することもあります。経過が順調ならばその次は 1～3 ヶ月後、以降は原則年 1 回の受診で採血結果を確認していきます。

（ドナー説明文書）

2．移植手術関連費用について、ドナー分は総てレシピエント負担となり、ドナーの自己負担は無いと考えて良いでしょうか。その点が必ずしも明確に記載されていませんので、ドナーに分かるように明記して下さい。

【回答】

ドナー説明文書「6.1　経済的負担と謝礼について」に次の通り追記いたしました。

以上より、移植手術関連費用のうちドナー分についてはドナーとなる方の自己負担は一切ありません。

（ドナー説明文書）

3．ドナーに健康被害が生じた場合、適切な治療を受けられ、その費用は全額レシピエント負担でドナーの負担は無いが、ドナーは臨床研究保険による補償の対象とならないとされています。その意味するところが、ドナーに生じた健康被害の補償対象は治療費のみで、それ以外の補償は無く、死亡や後遺障害が生じた場合も一切損害の補填がされないということであれば、そのことがドナーに分かるように説明文書に明記して下さい。

【回答】

ドナー説明文書「8. この研究によって生じた健康被害に関する対応・補償について」に次の通り文章を修正（下線部）・追記いたしました。

その際の医療費は原則全額レシピエントの方にご負担いただくことになりあなたの負担はありません。レシピエントの方が加入している健康保険は適用されます。ただし、永続する後遺障害の場合は、その医療費は手術後 3 年目以降はあなたの健康保険が適用されご負担いただくこととなります。

その理由は、この研究で行われるドナー手術および周術期管理は、日本で現在保険診療として実施されている一般的な生体肝移植のドナー手術および周術期管理と何ら変わらないため、本研究における有効性や安全性の評価の対象外となっているためです。以上からドナーに健康被害が生じた際の補償の対象となるのは治療費のみで、それ以外の補償はありません。万一、死亡（日本で 1989 年に生体肝移植が開始されて以来、2022 年時点で 1 万人超となる生体ドナーのうちおひとりが亡くなられています）や後遺障害（手術が原因で傷害を受け、治療後も手術前の状態にまで完全には回復せず、不具合として身体に残る症状）が生じた場合も、一切の損害の補填はされません。

（ドナー同意書・同意撤回書）

4. 代諾者氏名欄の※に「研究対象者本人が未成年、又は親族等の同意が必要な場合に記載してください。」とありますが、ドナーは 20 歳以上に限定され、未成年の場合は無い筈ですので、「未成年、又は」は削除して下さい。

【回答】

ドナー同意書およびドナー同意撤回書より「未成年、又は」を削除いたしました。

以上

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

技術の概要

- 病変が進行もしくは肝機能不良で**切除不能**だが、全肝摘出で完治が見込める**肝門部領域胆管癌**に**移植の適応を拡大***して集学的治療の一環として**生体肝移植**を施行する

*現在は肝細胞癌と肝芽腫のみが保険適用

対象疾患

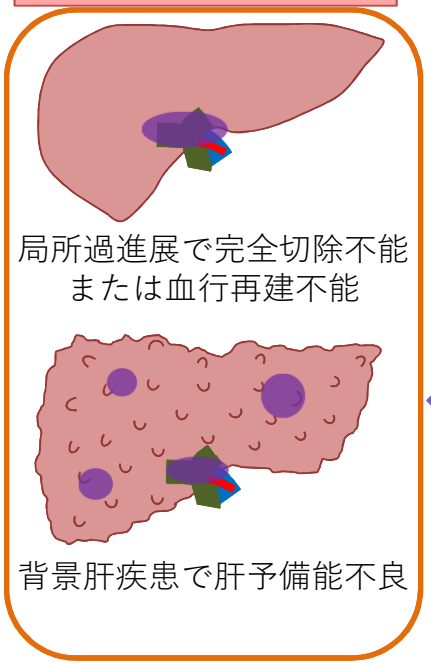
- **肝門部領域胆管癌**

✓切除不能†かつ術前治療で病勢が制御されている患者

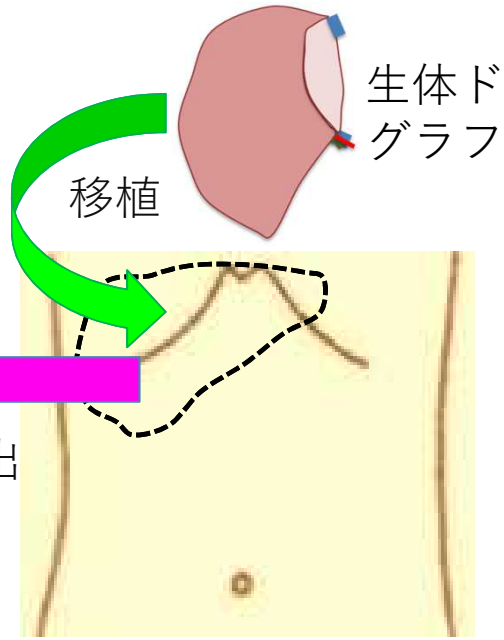
†切除不能な肝門部胆管癌の予後は極めて不良で、薬物療法による延命効果は数ヶ月単位。
5年生存率は数%～10%前後に留まる。

- 登録期間5年・20名、**生体肝移植の実施12名以上**
- 主要評価項目：**3年生存率**

切除不能な例



生体肝移植



- 生体肝移植は日本が世界に先駆けて手技を確立し、保険診療で毎年400例前後が施行

保険収載申請までのロードマップ

試験技術：切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植
先進医療での適応疾患：切除不能な肝門部領域胆管癌

*肝移植関連3学会（日本肝臓学会・日本肝移植学会・日本移植学会）

臨床研究

＊欧米の先行研究複数あり

- 米国Mayo Clinicで1993-2004に放射線化学療法後に脳死・生体肝移植を行った38名の5年生存率は82%（Rea et al. Ann Surg. 2005）
- 米国12施設において1990-2010に行われた脳死・生体肝移植216名の5年無再発生存率は65%（Darwish Murad et al. Gastroenterology 2012）
- ヨーロッパ21施設で1990-2010年に行われた147件の肝移植のうちMayo Clinicの選択基準を満たすも術前治療が施行されなかった28名の5年生存率は59%（Mantel et al. PLoS One 2016）

先進医療

試験名：切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植
試験デザイン：第I/II相・多施設共同・探索的臨床試験*
期間：先進医療告示後9年間（登録期間5年間＋追跡期間3年間＋解析期間1年間）
被験者数：登録20名、移植実施12名以上
主要評価項目：3年全生存期間
副次評価項目：周術期合併症を含む手術成績、在院死亡、再発形式および治療、3年無再発生存期間、術前治療の効果・安全性、移植前のdrop out率
*日本肝胆膵外科学会および日本肝移植学会で承認済み。
成人肝移植の実績と地域性を考慮し全国10施設を選定。

学会要望*

保険収載

当該先進医療における
選択基準：年齢70歳未満、病変が切除不能、術前治療で病変が3ヶ月以上制御されている、肝外病変なし、主要臓器の機能が保持されている、患者本人の同意
除外基準：遠隔転移あり、肝門部領域胆管癌以外の悪性腫瘍を有する、制御困難な活動性感染症を有する、そのほか不適当と考えられる患者
予想される有害事象：通常の肝移植合併症、早期再発

欧米での現状
ガイドライン記載：（有）

- 米国では2010年に切除不能な肝門部領域胆管癌が通常の移植適応基準のひとつとして収載され、以降は一般診療として実施
- 米国のNCCNガイドラインに移植適応の指針あり
- 2019年に行われた国際コンセンサス会議（国際肝移植学会主催）においても移植適応の指針が示された

進行中の臨床研究：（有）

- フランスで肝切除単独VS放射線化学療法＋肝移植の前向き多施設RCTが2014年より進行中
- ドイツ、スペインで前向きの臨床研究が進行中

【別添１】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

・熊本大学病院

２．協力医療機関

・なし

３．予定協力医療機関

・京都大学医学部附属病院
・慶應義塾大学病院
・北海道大学病院
・東北大学病院
・東京大学病院
・名古屋大学医学部附属病院
・愛媛大学医学部附属病院
・岡山大学病院
・九州大学病院

【別添２】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

３．期待される適応症、効能及び効果

適応症：切除不能な肝門部領域胆管癌

効能・効果：

肝・胆道がんは、完全切除のみが治癒を期待し得る疾患であるが、とくに肝門部領域胆管癌の多くは、診断時に切除困難・不能であることが多く、切除不能症例の生命予後は極めて不良で、5 年生存率は数%～10%前後に留まる。日本の肝胆膵外科が積極的に大肝切除や血管合併切除などを組み合わせることで予後を劇的に改善してきたが、切除不能症例は一定数存在する。近年、これらの患者に対し集学的治療の一環として肝移植を行うことで、飛躍的に治療成績が向上したことが欧米を中心に示されている。

米国では、局所進行により切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体・脳死肝移植が、Mayo Clinic が 1990 年代に確立した一定の選択基準の下で行われれば 5 年生存率が 70%前後と非悪性疾患に対する生体肝移植とほぼ同等であることが判明した。その後、多施設共同試験でも有効性が再現され、米国の臓器調達移植ネットワーク（Organ Procurement and Transplantation Network）の定める通常の肝移植適応のひとつとして認められている。現在、フランスで切除可能症例に対する切除と、術前化学放射線療法＋肝移植の無作為比較験が進行中であり、日本であれば治癒切除を目指す患者に対する肝移植の有効性までもが議論されている。

肝門部領域胆管癌に対する肝移植は、遠隔転移（他臓器転移、リンパ節転移、腹膜播種など）を有する場合はすでにがんが全身に広がっていると判断せざるを得ず、当然適応外となる。しかしながら下記の病態においては完全切除不能（＝従来のがんの手術では治癒不能）ではあるものの、一定の条件のもとであれば移植適応を検討すべき余地があると考えられる。

① 肝機能が不良な症例

背景肝疾患を有し慢性肝炎～肝硬変を来している場合、大量肝切除は術後肝不全を惹起するリスクが著しく高いことが、日本における肝細胞癌（背景肝疾患は主に C 型肝炎ウイルスによる感染）に対する肝切除の豊富な手術症例からよく知られている。がんの腫瘍径が大きい場合、技術的には大量肝切除（右肝切除・右三区域切除など）で完全切除可能であっても予定残肝の機能が乏しく術後肝不全の危険性が許容限度（日本においては残肝容積とインドシアニングリーン値を指標とすることが多い）を超える場合には、切除不能と判断される。

② 予定残肝の流入・流出血管へのがん浸潤で血行再建が困難・不能な症例

がんの腫瘍径が小さく大量肝切除を要しなくとも近接する重要脈管、予定残肝の流入・流出血管への浸潤（たとえば左肝切除の際の右肝動脈浸潤）は切除可否に決定的な影響を与える。特に日本を中心に積極的な動脈・門脈・肝静脈の合併切除・再建により切除限界は明らかに拡大しつつあるが、血管径が小さいなどで再建が不能な症例も存在する。再建の難度が著しく高い症例は切除不能と判断される。

③ 切除限界点を超えた胆管浸潤症例

胆管には解剖学的な「胆管分離限界点」（＝肝のグリソン鞘で胆管から動脈・門脈を剥離できな

い点・しばしば左肝側では門脈臍部 U point、右肝側では門脈前後区域枝の分岐点 P point と表現されるが症例ごとに厳密な検討を要する）が存在し、ここを超えて末梢側まで腫瘍進展が認められる場合は遺残を余儀なくされるため、切除不能と判断される。

④　原発性硬化性胆管炎に合併した局在不明の胆管癌（日本では多くない）

一方、本邦では切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植は行われていない。

主な理由のひとつとして、本邦では 1970 年代以降、肝・胆道がんの進展範囲の緻密な術前診断、切除葉の門脈塞栓術による予定残肝の代償性肥大による大量肝切除後の肝不全予防、積極的な血管・他臓器合併切除再建の導入などにより、世界に先駆けて切除適応を拡大し、予後を改善してきたことが挙げられる。このため、欧米では「切除不能」と判断され肝移植に至った症例には日本では切除適応とされるものが含まれている可能性がある。しかしながら本邦においても前述の 4 病態のいずれかにより切除を断念せざるを得ない症例が一定数存在する。

二つ目には、現在の日本における肝・胆道がんに対する生体肝移植の保険適応は下記 2 疾患に限られている点が挙げられる。

①　非代償性肝硬変に合併する肝細胞癌のうち、遠隔転移と血管侵襲を認めないもので、「肝内に長径 5cm 以下 1 個、長径 3cm 以下 3 個以内、又は長径 5cm 以下 5 個以内かつ α-フェトプロテインの検査結果が 500ng/ml 以下」の症例

②　肝芽腫のうち、肝切除術では腫瘍の完全切除が不可能で、肝外に制御不能の病変がない症例

現状ではこの 2 疾患以外のがんに肝移植を行うことは極めて高額な自費診療となることから、たとえ予後の改善が期待できても経済上の理由から断念せざるを得ない。

なお生体肝移植は 1990 年代以降、日本が世界を先導してきた経緯から安全性はすでに確立されており、現在も保険診療下に年間約 400 例の生体肝移植が国内で施行されている。切除不能な肝門部領域胆管癌に対し生体肝移植により完全治癒を目指した治療が行えるのであれば、患者の生命予後を劇的に改善することが期待される。このような状況のもと、先進医療として切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植の安全性・有効性の評価を行い、保険適応の拡大を慎重に進める意義は極めて大きいと考える。

【別添３】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

５．被験者の適格基準及び選定方法

①に挙げる病変の適格基準並びに②に挙げる生体肝移植に対する適格基準を有し、除外基準に合致しない症例。

病変の適格基準

研究対象は適格基準を満たし、かつ生体ドナー候補を有する肝門部領域胆管癌患者とする。患者は移植を実施する共同研究施設および適応評価のための研究協力施設ならびにその他の施設からの紹介患者が想定される。血液検査、感染症検査、尿検査、肝機能評価、画像評価（CT、MRI、ERC、PET-CT）を行い下記の適格基準を満たす症例を研究対象者とする。

＊検査詳細項目については 6-⑦観察項目参照。

各施設において候補患者の病変が本研究で定めた切除不能（切除可能境界含む）の基準を満たし、かつ候補患者が生体ドナーとなりうる親族を有し、生体肝移植の適格性ありと判断された場合、患者の同意を得た上で匿名化された画像データを含めた臨床情報を適応中央判定委員会で供覧する。適応中央判定委員会では各施設から提示された症例が生体肝移植の適格基準を満たし、かつ除外基準に抵触しないことを審査・承認する。とくに画像上、胆管病変が高度な血管浸潤を来して血流保持（再建）が不能、あるいは胆管分離限界点を超えて予定残肝の末梢側へ浸潤しているかどうかの判断は容易ではないため、外部評価として適応中央判定員会において複数の専門家でコンセンサスを得る必要がある。患者の試験参加の意思が確認された段階で本研究に登録する。

適応中央判定委員会の構成は、中立性・公平性を保つために切除の可否判断と移植の実施に直接関わらない広島大学消化器・移植外科、国立成育医療研究センター臓器移植センター、杏林大学腫瘍内科、慶應義塾大学腫瘍センター、京都大学放射線科を常任とし、これに加えて患者の紹介元とは異なる共同研究施設および研究協力施設より持ち回り（非常任）として各１名ずつを加えた計７名とする。

・共同研究施設（移植の実施および適応中央判定員会の常任メンバー）

熊本大学小児外科・移植外科、北海道大学消化器外科 I、東北大学総合外科、東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科、慶應義塾大学一般・消化器外科および腫瘍センター、国立成育医療研究センター臓器移植センター、杏林大学腫瘍内科、名古屋大学移植外科、京都大学放射線科、広島大学消化器・移植外科、岡山大学肝胆膵外科、愛媛大学肝臓・胆のう・膵臓・移植外科、九州大学消化器・総合外科

・研究協力施設（候補患者の紹介および適応中央判定委員会の非常任メンバー）

北海道大学消化器外科 II、東京女子医科大学消化器外科、横浜市立大学消化器外科、千葉大学肝胆膵外科、静岡がんセンター肝胆膵外科、名古屋大学消化器外科一、九州大学臨床・腫瘍外科、熊本大学消化器外科

① 病変の適格基準

（病変の主座が肝内や中部胆管に存在し肝門部へ進展している症例も含む）:

切除不能または切除可能境界と判断される症例（下記のいずれかに該当）

i. 残肝の容積・機能不足：予定残肝容積が全肝の40%未満、またはインドシアニングリーン（ICG）15分停滞率が10%以上、または予定残肝ICG消失率（ICG消失率：ICG-K値と残存肝容積率との積）が0.05未満。

ii. 門脈および・または肝動脈への浸潤により予定残肝への血流保持（再建）が不能

iii. 病変が胆管分離限界点（通常、右肝切除では門脈臍部右縁、右3区域切除では門脈臍部左縁、左肝切除では右後区域胆管が門脈右後区域枝の背側を回り込む点と、右前区域胆管の右肝動脈前下枝（A5）・前上枝（A8）分岐部に相当する点、左3区域切除では右後区域動門脈枝（A6/7およびP6/7）との剥離限界）を超えて予定残肝の末梢側へ浸潤している

iv. 原発性硬化性胆管炎に合併した局在不明の胆管癌

＊原発性硬化性胆管炎の臨床診断がなされている症例で、胆管像で癌として矛盾のない狭窄が複数箇所見られ癌の局在が特定できないもの。

注：胆管造影などで肝門部領域胆管癌の診断と矛盾しない悪性狭窄があり、パンチ生検または擦過・胆汁細胞診で癌が証明されている、もしくは腫瘍マーカー上昇（胆管炎が否定され、かつ CA19-9 >100 U/mL）から癌の存在が強く疑われるものが対象となる。

＊切除の可否判断のための胆管造影検査および生検結果から膵側の胆管断端に癌が遺残する可能性があると考えられた場合、生体肝移植時に膵頭十二指腸切除術の付加により R0 切除が得られると想定されれば、適格基準を満たすこととする。前述の米国 Mayo Clinic を中心とした 12 施設共同試験（Darwish Murad S et al. Gastroenterology 2012）では肝移植に至った 214 名中 22 名（10%）で術中に膵頭十二指腸切除術が付加された。膵の切除後は膵液漏が一般的に懸念されるが、膵頭十二指腸切除術の付加は肝門部領域胆管癌に対する肝移植後の短期成績を有意に悪化させることはなく、癌の再発とも相関しないことが生体・脳死いずれも含む複数の文献で示されている（Darwish Murad S et al. Hepatology 2012, Tan EK et al. J Am Coll Surg 2020）。

†なお肝門部領域胆管癌の切除の可否判断は外科医および施設の切除経験の多寡で異なることがよく知られている。2019 年に発行された本邦の胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版では「切除不能胆道癌とはどのようなものか？」というクリニカルクエスチョン（CQ）に対し「局所進展による切除不能因子については明らかなコンセンサスは得られていない」と記載されている。この CQ では、左右肝管二次分枝まで進展する Bismuth–Corlette 分類 IV や左右両側の門脈浸潤、予定残肝側の肝動脈浸潤などは一般的に切除不能と考えられるが、このように局所進展した肝門部領域胆管癌であっても「エキスパートが所属する少数の施設では肝三区域切除と門脈・肝動脈合併切除によって切除可能と考える外科医もいる」と解説されている。また残肝容積と肝予備能についての CQ では、切除後の肝不全発生を予防する目的で、術前処置として切除予定肝の門脈枝を予め塞栓させて残肝肥大を待つ門脈塞栓術が本邦では積極的に活用されており、これが他国と比し明らかに低い死亡率に寄与していると述べられている。同様に血管浸潤例に対する血管合併切除の適否についての CQ では「門脈合併切除は行うことを提案する」「肝動脈合併切除は行うことを考慮しても良い」と推奨されているが、その解説ではいずれも本邦における肝門部領域胆管癌の high volume center では安全に合併切除が行われ、一定数の長期生存が得られた報告に基づくものとある。このように本邦の low volume center や他国の基準では切除不能とされても、high volume center では切除可能と判断し、かつ予後延長が得られたことは日常的にしばしば経験される。以上から本研究における切除不能（切除可能境界含む）の基準には、あくまで本邦の high volume center をもってしても切除不能な患者のみが含まれるべ

きである。このため、本邦で切除経験が最も豊富な主要施設群（Chaudhary RJ et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2019 の 10 施設中、9 施設）が移植実施または研究協力医療機関として加わり、協議を重ねた上で切除不能（切除可能境界含む）の基準が定められた。さらに、本研究ではこの基準を満たすと考えられる患者の移植適応につき、適応中央判定委員会による中立性・公平性を保った評価で承認された場合に限り、患者登録に至るという手順を踏むことで、厳格な患者選択を担保している。

② 生体肝移植の適格基準：患者背景（以下の基準すべてを満たすものを適格とする）

a) 年齢が15歳以上70歳未満

b) 全身状態（ECOG performance status）が0もしくは1

c) 以下に示す主要臓器機能の保持されている症例

i. 好中球数:1,500/μL以上

ii. 血小板数:30,000/μL以上

iii. ヘモグロビン:7.5 g/dL以上

iv. 血清クレアチニン値: 1.5 mg/dL以下

v. New York Heart Association (NYHA)心機能分類II度以下

vi. Hugh-Jones呼吸機能分類II度以下

d) 患者本人により文書による同意が得られた症例

除外基準（以下のいずれかに該当するものは除外する）

1. 肝内転移および肝臓以外の遠隔転移を認める症例
2. リンパ節転移が画像上明らかな症例
3. 肝門部領域胆管癌以外の悪性腫瘍を有する（既往がある場合はがん種、ステージを勘案して適否を判断）
4. 制御困難な活動性感染を有する
5. 責任医師が本試験への参加を不適当と認める症例

【別添４】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

７－１．有効性及び安全性の評価

Primary endpoint

切除不能（切除可能境界含む）な肝門部領域胆管癌の生体肝移植後の 3 年全生存率。

本試験は切除不能な肝門部領域胆管癌症例を対象とした生体肝移植の有効性および安全性を検討する多施設共同試験である。Primary endpoint は、本試験に登録されたうち生体肝移植施行症例の 3 年全生存率とする。

本試験においては移植群施行例が 7 名以上必要とし、3 年生存率が 42%を上回った場合、生体肝移植の有効性が確認されたと判断する。切除不能な肝門部領域胆管癌に対する世界最多の肝移植実績を有する米国 Mayo Clinic の報告によれば、生体肝移植後の 3 年全生存率は 73 名全体で 69.9%であるが、摘出肝に（術前治療が完全奏功せずに）遺残腫瘍を認めた 35 名の 3 年全生存率は 40%-50%台であった（Tan EK et al. J Am Coll Surg 2020)。積極的に肝門部領域胆管癌の拡大切除を行ってきた日本において「切除不能」と判断された症例は、米国での移植症例よりもさらに進行している可能性を考慮すると、本試験の対象患者の多くは術前治療後も高い確率で腫瘍が遺残すると想定される。「３．期待される適応症、効能及び効果」で述べたように米国では Mayo Clinic の治療成績に基づき 2010 年より切除不能な肝門部領域胆管癌を通常の移植適応のひとつとした経緯があることから、本試験でも Mayo Clinic の予後と同等以上の結果が得られた場合に生体肝移植が有効であると臨床的に考えられる。このような理由から、本研究においては 3 年全生存率が点推定値で 41.6%以上である場合、生体肝移植が臨床的に有効であるとする（7-2. 予定の試験期間及び症例数を参照)。

Secondary endpoints

Primary endpoint では、上述のごとく移植群に着目し生体肝移植の有効性を検討するが、Secondary endpoint としては、安全性の指標として肝移植周術期における有害事象の発生を検討し、加えて、移植群と非移植群との比較を含め以下の指標を検討する。

① 切除不能（切除可能境界含む）な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植術の短期（生体肝移植から退院に至るまで）手術成績（手術時間、出血量、周術期合症、在院死亡率）
② 移植群の腫瘍再発率、再発形式、再発後治療
③ 移植群の腫瘍再発以外の有害事象（Clavien-Dindo 分類に沿って記載）の有無と治療内容
④ 移植群の 3 年無再発生存率、3 年グラフト生存率
⑤ 移植群および非移植群（病勢の進行または生体ドナー不在で移植適応なしと判断された時点まで）における術前治療の効果（明らかな肝内転移およびリンパ節を含む肝外転移出現の有無、および原発腫瘍について可能な場合には RECISTv1.1 に基づく最良総合効果（研究担当医師判定))
⑥ 移植群および非移植群（病勢の進行または生体ドナー不在で移植適応なしと判断された時点まで）における術前治療の安全性（CTCAE ver 5.0 に沿って記載）
⑦ 非移植群の割合、患者背景、治療内容および効果（RECISTv1.1 に基づく奏効率（研究担当医師判定))、3 年生存率

統計解析

有効性に関する統計解析

Primary endpoint である移植群の 3 年生存率をカプランマイヤー法により推定する。加えて、探索的な解析として、正確二項検定を用い、３年生存割合と閾値 10%を比較する。さらに、探索的な解析として Survival tree モデルによる解析を行う。

Secondary endpoint に関する統計解析として、移植群と非移植群の 3 年生存率をログランク検定により比較をする。患者背景が生存率に影響を与えると予想されるので、移植群、非移植群を目的変数、交絡の候補となる患者背景を説明変数とした Classification And Regression Tree モデルを用い、解析対象を層別化する。その後、各層ごとにログランク検定や Cox 比例ハザードモデルなどを用いて生体肝移植の有効性を探索的に検討する。また、比例ハザードモデルを用い臨床的に交絡と考えられる因子を調整した上で生存率の比較検討を行う。上記以外の副次的評価項目に関しては、探索的解析を実施する。

安全性評価に関する統計解析

移植群における安全性評価では、患者の周術期および退院後経過で収集される有害事象の Clavien-Dindo 分類を行い、IIIa 以上の合併症に関する記述を行う。また、米国等で既に報告されている本治療法の有害事象と本研究で得られた有害事象の頻度を比較するが、当研究で得られる症例数が少数に限られるため検定は行わない。なお、術前に化学療法あるいは放射線療法がおこなわれた症例、および、術後再発により化学療法あるいは放射線療法がおこなわれた症例については、CTCAE ver. 5.0-Grade3 以上の有害事象に関する記述を行う。また、非移植群においては研究を目的とした介入を行わないことから、観察のみを行い、研究対象者に対する治療内容および効果について探索的に評価する。

【別添５】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

７－２．予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療告示後 9 年間（登録期間：5 年間、追跡期間：3 年間、解析期間：1 年間）

予定症例数：登録 20 例、12 例以上の実施を想定

本研究における移植実施施設として日本肝移植学会に選定された 10 施設のうち、京都大学医学部附属病院および東北大学病院で実施された事例は下記の通りである。

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号１ 年齢　30　歳 性別　㊚・女 （京都大学医学部附属病院）	肝門部領域胆管癌（原発性硬化性胆管炎合併）	（自） 2021 年 3 月 10 日 （至） 2021 年 4 月 20 日	生存	ゲムシタビン・シスプラチンによる術前化学療法を 7 ヶ月、その後に放射線照射（50 Gy）を行った。兄をドナーとした生体肝移植を施行、術後合併症なく退院。
整理番号２ 年齢　31　歳 性別　㊚・女 （東北大学病院）	肝門部領域胆管癌（非代償性肝硬変・原発性硬化性胆管炎合併）	（自） 2021 年 9 月 16 日 （至） 2021 年 10 月 29 日	生存	ゲムシタビン・シスプラチン・S-1 による術前化学療法を 6 ヶ月施行後、弟をドナーとした生体肝移植を施行、術後合併症なく退院。
整理番号３ 年齢　41 歳 性別　㊚・女 （京都大学医学部附属病院）	肝門部領域胆管癌	（自） 2022 年　1 月 1 日 （至） 2022 年　2 月 25 日	生存	ゲムシタビン・シスプラチン・S-1 による術前化学療法を 16 コース施行後、、姉をドナーとした生体肝移植を施行、術後大きな合併症なく退院。
整理番号 4 年齢　48　歳 性別　男・㊛	広範囲胆管癌(原発性硬化性胆管炎合併)	（自） 2022 年　2 月 16 日 （至） 2022 年　4 月 15 日	生存	ゲムシタビン・シスプラチン・S-1 による術前化学療法を 6 コースと放射線治療（56Gy/28Fr）を施行後、夫をドナーとした生体肝移植を施行。術後大きな合併症なく経過。腹水コントロールと栄養状態改善のため、紹介元の病院に転院。

他　　例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号１ 年齢　　歳 性別　男・女		（自） 年　月　日 （至） 年　月　日		

整理番号２ 年齢　　歳 性別　男・女		(自) 年　月　日 (至) 年　月　日		
整理番号３ 年齢　　歳 性別　男・女		(自) 年　月　日 (至) 年　月　日		

他　　例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究は、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する移植群と非移植群の 3 年生存率から本治療法の effect size を推定することを目的とし、実施可能な登録症例数として 20 例を設定した。本研究の参加施設であり、本邦において最も切除実績の多い名古屋大学では残肝の機能不足または局所過進展により切除不能と判断された肝門部領域胆管癌患者は 10 年間に 54 名であった（Ebata T et al. Br J Surg 2018)。このうち年齢や本人・家族の希望などを加味すると名古屋大学のみで年間 2 名程度と考えられる。本邦の主要 10 施設における肝門部領域胆管癌切除例をまとめた報告（Chaudhary RJ et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2019）では、名古屋大学は全体の 30%台を占めており、全国では年間で 4〜6 名程度の登録が見込まれる。また、登録患者のうち病勢の進行またはドナー不在などにより 30%〜40%が生体肝移植に至らず(Darwish Murad S et al. Gastroenterology 2012)、最終的に 60%で実際に生体肝移植が施行されると想定される。本研究の登録期間である 5 年間で少なくとも 20 名が研究に参加、そのうち 12 名が生体肝移植を受け、8 名が生体肝移植の対象から外れると予測される。

肝門部領域胆管癌に対する肝移植は米国では 2010 年に通常の移植適応として承認され、2012 年時点までに米国ですでに 300 例弱が行われ、多施設共同研究では 5 年無再発生存率 65%と良好な成績を挙げている（Darwish Murad S et al. Gastroenterology 2012)。米国において病勢進行のため移植に至らなかった患者群の生存期間中央値は 8 ヶ月あまりと報告されており（Darwish Murad S et al. Hepatology 2012)、我が国における肝門部領域胆管癌の患者で非切除と判断された場合の予後（生存期間中央値 11 ヶ月：Ebata T et al. Br J Surg 2018）と同様に不良であることから、生物学的悪性度は米国と日本で大きく変わらないと推測される。一方で日本は生体肝移植技術を世界に先駆けて確立し 2020 年までに 9000 件以上の実績を有し、肝移植症例登録報告によれば成人生体肝移植の 5 年生存率は 70%超である。以上から、日本においても米国と同様に切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植で良好な予後延長効果を期待できる蓋然性がある。

なお、積極的に肝門部領域胆管癌の拡大切除を行ってきた日本において「切除不能」と判断された症例は、米国での移植症例よりもさらに進行している可能性がある。また「7-1 Primary endpoint」に述べたように摘出肝に遺残腫瘍を認めた場合の生体肝移植後 3 年全生存率は Mayo Clinic では 40%-50%台であった（Tan EK et al. J Am Coll Surg 2020)。以上より本試験において 3 年全生存率が 42%を上回った場合、生体肝移植が有効と結論づける。

上記の実施可能性と臨床的根拠に基づき、生体肝移植を行った群の期待 3 年生存を 42%（12 名中 5 名生存)、閾値（非移植群）を 10%(Ebata T et al. Br J Surg 2018)とした場合、一標本の exact な二項検定は有意水準 5%未満を保ち、検出力は 81%となる。本試験にあてはめると移植に至った 12 名中、5 名で 3 年生存が得られればその割合は 41.6%（95%信頼区間：0.16-0.73）となる。

【別添６】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の治療計画（申請書類より抜粋）

６．治療計画

適応中央判定委員会で本研究の適格基準を満たし除外基準に抵触しないことが確認された場合、患者登録が承認される。患者の参加意思を確認後、正式に試験登録となり生体ドナー評価を始める。並行して少なくとも 3 ヶ月以上の術前治療を行った上で画像評価を行い、明らかな肝内転移およびリンパ節を含む肝外転移がないことを生体肝移植手術を実施する申請施設または共同研究施設の研究責任者が各施設で実施される外科・放射線科を含む多診療科合同カンファレンスにおいて合意形成を得る。ドナー、患者（レシピエント）ともにその他の生体肝移植の適格条件については各施設の通常の肝移植実施手順と同様にカンファレンスで協議し禁忌項目がないことを研究代表者が確認する。その上で、腹腔内検索（移植施行日と同日か別日かは問わない）にてリンパ節転移および腹膜播種を認めなければ生体肝移植を施行する。なお、術前治療が著効して「切除可能」と判定した場合は非移植群に移行する（本研究の申請時点では可能性は極めて低いが、将来の補助療法の進歩によっては想定しうるため)。生体肝移植適否の最終判断は、実際に移植を実施する申請施設または共同研究施設の研究責任者が行う。

観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

① ドナー評価

登録症例後に、まずドナー候補の適格性について評価を行う。下記のごとく採血検査、感染症検査レントゲン検査、心電図検査、呼吸機能検査に加えて肝容積測定のために造影 CT を施行する。適格性の基準は通常の生体ドナーの場合と同一である。

1. 年齢：20歳以上であり、 65 歳以下であること（左葉グラフトであれば 69 歳まで)。
2. 肉体的・精神的に健康であること。各実施施設で通常の生体肝移植において規定された検査を行い、軽度の併発症については専門科にコンサルトの上でドナーとしての適否を判定。
3. 感染症のないこと。
4. 肝機能が施設の基準値以内であること。ごく軽度の異常については肝臓内科医にコンサルトの上、可否を決定。
5. 患者（レシピエント）に提供できる部分肝の大きさが十分（グラフト重量・レシピエント体重比0.6以上またはグラフト肝容積／レシピエント標準肝容積30%以上）で、かつドナーにも十分な大きさの肝臓が残ること（残肝容積／全肝容積30%以上)。
6. 強制されたのではなく、この研究に関する情報をご理解いただいた上で自身の意思として肝臓の一部提供を申し出ていること。
7. 6 親等以内の血族、 3 親等以内の姻族であること。
8. 白血球の血液型（HLA ： Human Leukocyte Antigen , ヒト白血球抗原）の組み合わせが問題ないこと。

② 術前治療

生体肝移植前には術前治療を開始後少なくとも 3 ヶ月以上行うことを必須とする。生体肝移植の準備が整うまでの間、腫瘍の進行を抑制するための薬物療法や放射線療法は、肝移植による恩恵が受けられる患者を選択する上でも極めて重要である。ただし、前医ですでに薬物治療や放射線治療が行われている場合や、新規薬物療法の導入などの可能性があるため、画一的なプロトコールは規定しない。登録時点で標準治療とされる薬物療法などを開始後少なくとも 3 ヶ月以上経過した時点で画像評価を行い、明らかな肝内転移およびリンパ節を含む肝外転移がないことを確認

する。

③ 腹腔内検索

リンパ節転移および腹膜播種の検索最終的な移植適応の決定には腹腔内検索で#13 リンパ節と#8 リンパ節を必ずサンプリングし、転移なし（このほかに術前画像で#12 リンパ節を含め転移を疑う明らかな腫大リンパ節があれば病理診断が必須)・腹膜播種なしを確認する。腹膜播種やリンパ節転移の術前画像検査による正診率は十分でない。この診断のためには現時点では開腹あるいは腹腔鏡手術による腹腔内の観察、およびリンパ節の摘出生検に頼らざるを得ない。侵襲を伴う検査であるため、ドナーの存在が確定したところでこれを行う。腹腔内を観察し、播種を疑う結節、もしくはリンパ節転移を疑う所見が存在すれば摘出し病理組織学的検索に供する。腹膜播種やリンパ節転移が認められれば肝移植の適応から除外する。腹腔内検索については患者の全身状態や施設条件によっては移植と同日に行うことも許容する。

④ 生体肝移植手術

肝移植手術は各施設において通常行われている肝移植手術と大きな相違はないが、肝十二指腸間膜において#12 リンパ節は触れず（上記のごとく術前画像で腫大がないことが条件）同部を en bloc に郭清（動脈・門脈を低位で切離、必要に応じて血管グラフトを使用)、#13a と#8a および 8p リンパ節の系統的郭清を原則とする。術中写真に基づき適切な郭清が行われたことを記録する。このため門脈再建のために間置静脈グラフトが求められる場合がある。また、肝動脈再建も浸潤部位によっては右胃大網動脈を用いる、間置動脈グラフトを用いる、などの工夫が必要となりうるがいずれも各移植実施施設では数多く経験済みである。何らかの理由で上記の系統的な郭清ができないと考えられる場合（膵炎の既往や胃切後など）は、術前治療に放射線治療を組み込むことを原則とする。

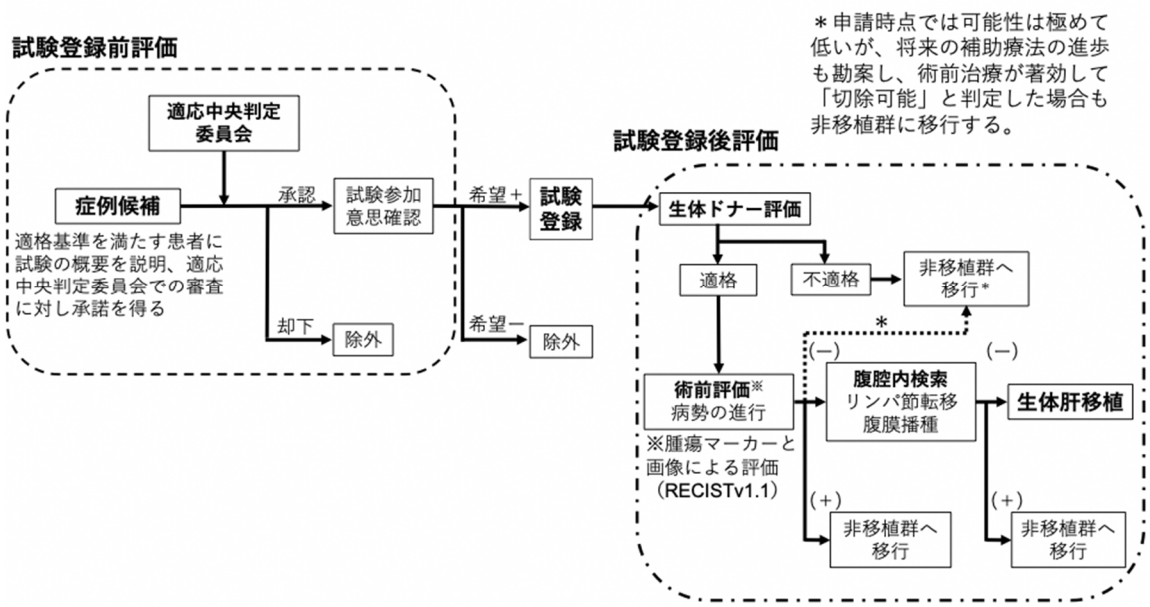
膵側の胆管断端は迅速病理に提出し、陽性の場合には癌の進展程度によって胆管の追加切除または膵頭十二指腸切除の付加を検討する。前述の本邦のガイドラインでは、広範に進展した胆管癌には肝葉切除を伴う膵頭十二指腸切除が有効であると推奨されている（文献 1)。一方で 2019 年のメタアナリシスでは胆管断端が陽性であっても高度異形成または上皮内癌に留まる場合には陰性例と生存率が変わらないことから追加切除は必須ではないとされている（文献 8)。これらの知見から、本研究においても膵側の胆管断端陽性例に対する追加切除の有無は、肝門部領域胆管癌に対して本邦の主要施設で一般的に行われている肝葉切除と同様に、患者ごとに各移植実施医療機関の研究責任者が術中に最終決定する。

⑤ 測定項目、測定方法、測定者または測定機関

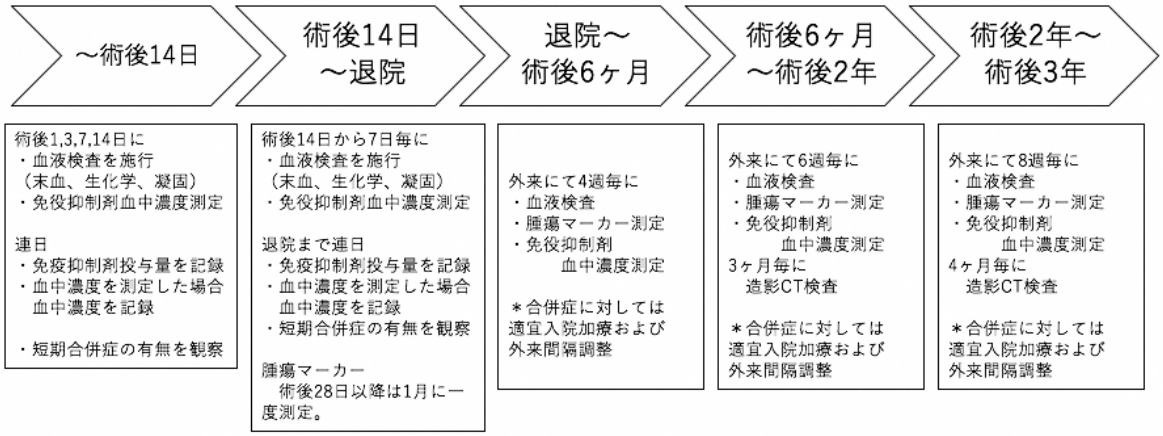
術後は各施設の生体肝移植の術後管理と同様の管理を行う。退院までの期間は症例により 30 日から時に 1 年を超える症例も存在するため、今回は周術期を含めた評価項目および評価時期を熊本大学の通常の肝移植実施手順に準じて規定した（下記観察項目参照)。熊本大学の通常の肝移植実施手順は血液・凝固機能・生化学検査に加え、肝胆道系酵素、胸腹部レントゲンによる評価を術後約 2 週間にわたり行う。さらには免疫抑制剤の調節のため、免役抑制剤のトラフ値の測定と、血流評価のため腹部ドップラーエコーを行う。またサイトメガロウイルスや真菌感染症の有無について CMV 抗原 C7-HRP および β-D グルカン測定を原則週に一度、臨床上評価が必要と思われるような状況であれば週 3 回を上限として評価を行う。その後、術後の回復に応じて徐々に検査頻度を減らしていき、退院となる。

⑥ スケジュール：図表を用いて詳細に示す。

・患者登録～生体肝移植実施までのスケジュール



・　術　後　検　査　ス　ケ　ジ　ュ　ー　ル



⑦ 観察項目

1）登録前評価項目

患者（レシピエント）適応中央判定委員会前スクリーニング検査

- 年齢、性別、病歴、臨床病期、切除困難事由、血液型、身長、体重、ECOG-Performance Status、既往歴、併存疾患、手術歴
- 感染症検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体、HCV-RNA、HBe 抗原、HBe 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA、CMV 抗体(IgG)、HSV(IgG)、VZV(IgG)、CMV(IgG)、EB VCA IgG、EBNA）
- 画像検査（CT 検査または MRI 検査、および胆管造影検査、PET-CT 検査）
- 血液凝固検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、PT、PT-INR）
- 血清生化学検査（総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、γ-GTP、ALP、T-Bil、D-Bil、ChE、血糖、総コレステロール、アンモニア、BUN、Cr、尿酸、CRP、IgG、IgM、IgA）
- 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）

- パンチ生検または擦過・胆汁細胞診については胆管造影検査実施時に施行可能な症例で行う
- 抗体検査（抗核抗体、M2 抗体、抗ミトコンドリア抗体）
- 肝機能検査（ICG15 分停滞率もしくは 99mTc-GSA15 分値）
- 尿検査（蛋白、糖、比重、赤血球、白血球）
- 呼吸機能：Hugh-Jones 呼吸機能分類（肺機能検査、胸部 X 線検査）
- 心機能：NYHA 機能分類（心エコー検査、心電図）

＊適応評価に至るも登録に至らない症例はその事由を記録する

２）登録後から生体肝移植までの評価項目

患者（レシピエント）スクリーニング検査（生体肝移植前）

- 血液凝固検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、PT%、PT-INR）
- 血清生化学検査（総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、γ-GTP、ALP、T-Bil、D-Bil、ChE、血糖、総コレステロール、アンモニア、BUN、Cr、尿酸、CRP、IgG、IgM、IgA）
- 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）
- 呼吸機能および心機能については術前治療の有害事象などで悪化が懸念された場合に再検査を行う
- 術前検査

＜研究登録後に施行した治療及び治療後の病勢評価、並びに安全性について＞

- 化学療法：レジメン、初回投与日、最終投与日、治療効果（明らかな肝内転移およびリンパ節を含む肝外転移の有無、および原発腫瘍について可能な場合には RECISTv1.1 に基づく最良総合効果（研究担当医師判定））、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無と種類（発生時点で評価）
- 放射線治療：照射量、照射回数、治療開始日、治療終了日、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無と種類（発生時点で評価）
- 病勢評価画像検索：CT 検査または MRI 検査、および PET-CT 検査を術前治療 3 ヶ月終了時点（腹腔内検索実施前 1 ヶ月以内）で施行する　※経過中の効果判定はベースライン評価と同じ検査方法で行う。
- 試験開腹：試験開腹日、アプローチ（開腹 or 腹腔鏡）、試験開腹所見

生体ドナースクリーニング検査

- 年齢、性別、患者との関係性、血液型、身長、体重、既往歴、手術歴
- 感染症検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV-1 抗体、CMV 抗体）
- 血液凝固検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、PT%、PT-INR）
- 血清生化学検査（総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、γ-GTP、ALP、T-Bil、D-Bil、ChE、血糖、総コレステロール、アンモニア、BUN、Cr、尿酸、CRP、IgG、IgM、IgA）
- 尿検査（蛋白、糖、比重、赤血球、白血球）
- 呼吸機能：呼吸機能検査（%VC、FEV 1.0%、FEV1.0）、胸部 X 線所見
- 心機能：心電図検査・心エコー検査

- 上部消化管内視鏡（40 歳以上）
- 脳 MRI および頸動脈エコー（60 歳以上）
- 予定使用グラフト、肝容積（全肝、グラフト重量）＊肝容積は造影 CT をもとに各施設が通常の生体ドナー検査の際に用いる解析ソフトで３D 構築した画像から算出する。
- ドナー適応の有無、適応なしの場合その事由。
-

３）患者（レシピエント）周術期情報

- 術中情報：手術日、手術時間、出血量
- 周術期合併症：血管合併症、胆管合併症、拒絶反応、血流感染症、真菌感染症、その他 Clavien-Dindo 分類 IIIa 以上の合併症の有無と各詳細
- 退院日
- 病理組織：原発巣; 組織型、浸潤形態、深達度、脈管侵襲、リンパ節転移の有無、組織学的治癒切除の有無

【術後 1 日目、術後 3 日目、術後 7 日目、それ以降は退院まで週 1 回実施する評価項目】

- 白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、PT%、PT-INR、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、CRP、アンモニア、LDH、AST、ALT、ALP、γGTP、CMV 抗原（C7-HRP）、β-D グルカン

＊入院期間中に術後 1 ヶ月を超えた場合には、CEA、CA19-9 を測定する。

【退院まで連日実施する評価項目】

- 免疫抑制剤：投与量、測定した際のトラフ値

４）ドナー周術期情報

- 術中情報：手術日、手術時間、出血量
- Clavien-Dindo 分類 IIIa 以上の合併症の有無と詳細
- 退院日

５）退院後の評価項目

【術後１～６ヶ月：4 週毎（±14 日は許容)】

- 白血球数、血球分画、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、PT%、PT-INR、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、CRP、アンモニア、LDH、AST、ALT、ALP、γ-GTP、CEA、CA19-9
- 上記採血と同日の免疫抑制剤の投与量ならびにトラフ値

【術後 6 ヶ月～2 年：6 週毎（±28 日は許容)】

- 術後 6 ヶ月までと同様の血液検査、免疫抑制剤投与量ならびにトラフ値
- 3 ヶ月毎に画像検索（造影 CT、MRI、PET-CT、超音波検査のいずれか)
- 再発の有無、再発日、再発形態の詳細、再発後治療

① 化学療法：レジメン、初回投与日、最終投与日、治療効果（RECISTv1.1 に基づく最良総合効果（研究担当医師判定））、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無
② 放射線治療：照射量、照射回数、治療開始日、治療終了日、治療効果、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無
③ 切除：術式、手術日時、R0 か否か
④ ①から③の治療後の転帰（生存または死亡）、最終確認日

【術後 2 年～3 年：8 週毎（±28 日は許容）】
- 術後 6 ヶ月までと同様の血液検査、免疫抑制剤投与量ならびにトラフ値
- 4 ヶ月毎に画像検索（造影 CT、MRI、PET-CT、超音波検査のいずれか）
- 再発の有無、再発日、再発形態の詳細、再発後治療（術後 6 ヶ月～2 年と同様の評価を行う）

６）非移植群における評価項目
本試験登録後、術前経過により非移植群となった患者においては、以下のスケジュールで評価を行う。
【非移植群となった後から 12 週毎（±28 日は許容）】
追加治療（①化学療法：レジメン、初回投与日、最終投与日、治療効果（RECISTv1.1 に基づく最良総合効果（研究担当医師判定））、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無、②放射線治療：照射量、照射回数、治療開始日、治療終了日、治療効果、CTCAE-Grade3 を超える有害事象の有無、転帰、最終確認日

様式第９号

【別添７】「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症： 先進医療名：切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植 適応症：切除不能な肝門部領域胆管癌	
Ⅰ．実施責任医師の要件	
診療科	要（肝胆膵外科もしくは移植外科）・不要
資格	要（日本肝胆膵外科学会認定高度技能指導医もしくは専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（5）年以上・不要 ＊ここでの「当該技術」は生体肝移植全般を指す。
当該技術の経験症例数 注 1）	実施者［術者］として　（20）例以上・不要 ［それに加え、助手又は術者として　（　　）例以上・不要］ ＊ここでの「当該技術」は生体肝移植全般を指す。
その他（上記以外の要件）	なし
Ⅱ．医療機関の要件	
診療科	要（肝胆膵外科もしくは移植外科）・不要
実施診療科の医師数　注 2）	要・不要 具体的内容：経験年数 5 年以上の外科医師 2 名以上
他診療科の医師数　注 2）	要・不要 具体的内容：麻酔科医および病理診断医それぞれ 2 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（　　）・不要
病床数	要（400 床以上）・不要
看護配置	要（10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	要（実施診療科の外科医 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：試験開始時及び重大な有害事象発生時
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（90 症例以上）・不要 ＊ここでの「当該技術」は生体肝移植全般を指す。

その他（上記以外の要件、例；遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの実施体制が必要　等）	A) 日本肝移植学会の定める下記の生体肝移植実施施設基準を遵守すること。 1. 肝切除術が年間 20 例以上あること、又は小児科及び小児外科の病床数が合わせて 100 床以上の保健医療機関については肝切除術及び胆道閉鎖症手術が合わせて年間 10 例以上であること。 2. 当該手術を担当する常勤医師数が 5 名以上で、このうち少なくとも 1 名は肝移植の臨床経験を有すること。 3. 生体部分肝移植の実施にあたり、厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針(ガイドライン)、世界保健機関「ヒト臓器移植に関する指針」、 国際移植学会倫理指針、日本移植学会倫理指針、日本肝移植研究会「生体肝提供 手術に関する指針」、日本移植学会「生体肝移植ガイドライン」を遵守していること。 B) 日本肝胆膵外科学会の定める高度技能専門医修練施設 A であること。 C) 日本肝移植学会の「切除不能な肝・胆道がんに対する生体肝移植」検討委員会において成人肝移植の実績および地域性（患者の利便性）に基づき、本先進医療の移植実施施設として承認されていること。
Ⅲ．その他の要件	
頻回の実績報告	要（　）・不要
その他（上記以外の要件）	

注 1）当該技術の経験症例数について、実施者［術者］としての経験症例を求める場合には、「実施者［術者］として　（　　）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2）医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。