

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：比企 直樹 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	生体肝移植術
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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、 <input checked="" type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 大腸癌肝転移に対する移植は脳死での海外でのエビデンスが基本となるため、生体肝移植を行う本邦では本当に必要な症例に対して移植を行う為にも適応の厳格化が必要。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 大腸癌肝転移に対する移植のコンセプトは問題なく、今後移植医療としては進むべき方向性である。さらに移植手術手技や管理は確立されており問題はない。一方、その適応は厳格に行う必要がある。例えば、化学療法効果判定における RECIST での評価基準の順守、肝肺同時転移の場合の対応などの必要がある。また、化学療法後骨髄抑制がある中、免疫抑制剤を使用する事で感染性合併症が増える可能性もあり、安全性を重視する必要もある。したがって、先進医療により有効性・安全性に資するエビデンスが示され、将来的に保険適用の議論を行う際には、本先進医療における知見やガイドラインにおける位置づけも踏まえ、実施する施設基準や、患者の適格基準などについて検討する必要がある。

先進医療会議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術

2022年 5月 26日

所属・氏名：京都大学肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

(研究実施計画書及び実施届出書について)

1. 大腸癌肝転移に対する移植のコンセプトは問題なく、今後移植医療としては進むべき方向性であると考えます。さらに移植の手術手技や管理はある程度確立されており問題はないと思います。一方、大腸癌肝転移に対する肝移植は海外でのエビデンスが基本となり、これらは脳死を Donor していると理解しています。本邦では生体肝移植となるため、本治療を本当に必要な症例に対して移植を行う為にも保険適応を見据えての適応の厳格化が必要であると考えます。つきましては、以下(1)～(4)の観点について、ご説明願います。

(1) Conversion 症例では腫瘍マーカーが上昇しているものについては、予後は悪いとの報告もされております。CEA のエビデンスがないとはいえ、腫瘍マーカーの上昇症例に適応外基準を設けなくてもよいでしょうか？

【回答】

貴重なご指摘をいただきありがとうございます。大腸癌肝転移に対する肝切除術において、腫瘍マーカー(CEA)が上昇傾向を示す症例については、上昇傾向を示さない症例と比較して予後が不良であることを当診療科からも報告しております(Hori, et.al, Ann Surg Oncol. 2022)。しかし、本臨床研究では、肝臓を「肝切除」ではなく「全摘出」することにより予後を改善できると考えておりますので、転移巣が肝内に限局している場合に限れば、腫瘍マーカーの動向に関わらず予後の改善を期待できると考えております。

(2) 肺転移に関しては3個以内で6ヶ月の再発がない…とありますが肝・肺転移が同時にあった際に、肝移植の治療経過中に肺の治療が優先されないかが危惧されます。こちらの観点についてご説明願います。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。肝臓と肺に同時性の転移を認めた場合、通常は全身化学療法を行い、化学療法に対する反応が良好の場合に、局所の治療を考慮します。しかし近年、大腸癌肝転移において肝転移巣が予後を規定する可能性が高い場合に、まず肝切除術を行った後に化学療法などを施行する治療法が広まりつつあります。ご指摘のように、肝臓と肺に同時に転移を認めた場合に、最初に肺転移の治療を行うことは現時点では一般的とは言えませんが、近年の大腸癌肝転移に対する治療法の進歩を鑑みると、肺転移の治療を先行する場合もあることを可能性として否定できないと考えます。

本臨床研究では、適応中央判定委員会を設置しており、候補となる患者さんの治療経過も含めて適応を議論する体制を整えており、この委員会は移植外科医だけでなく、腫瘍内科医や移植と関わりのない肝臓外科医も参加し、過去の治療経過も含めて議論の対象となります。従って、医学的に妥当と思われる治療から外れる治療経過を有する患者さんに肝移植が行われることはありません。

(3) 主要評価項目が3年生存率で、副次評価項目に安全性等の項目となっておりますが、安全面についての重み付けは如何でしょうか？化学療法後で骨髄抑制がある中、免疫抑制剤を使用する事で、感染性等の合併症が増える可能性もあります。

【回答】

ご指摘の通り、化学療法後の患者さんにおいて、合併症が増える可能性も否定できません。しかし、安全性の評価が副次評価項目であることは、安全性の評価に対する重みを低く見込んでいるということでは決してありません。本臨床試験の「病変の適格基準」に、化学療法の最終投与日から4週間以上の間隔をあけることを定めています(研究計画書 P.6)。また、「生体肝移植の適格基準」に好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の基準を定めており(研究計画書 P.7)、骨髄抑制状態の患者さんは適応になりません。さらに、ご質問(2)でも申し上げたとおり、本臨床研究では、適応中央判定委員会を設置しており、本委員会で改めて議論されたうえで適応が決まります。従って、化学療法後の骨髄抑制の状態で肝移植が行われることがないような体制は整っていると考えております。

(4) 大腸の原発部位については右側又は左側結腸のどちらかの制限はあるのでしょうか。また、肝転移の時期については同時性転移なのか、それとも異時性転移を指しているのでしょうか。さらには、RAS や RAF、MSI などの結果は適応には反映しないのでしょうか？ご説明願います。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。本臨床研究では、右側・左側結腸の制限はなく、肝転移の同時性・異時性の区別もありません。また、RAS、RAF、MSI の結果は肝移植の適応に反映されません。一般的には、大腸癌の部位でいえば右側が、転移の時期については同時性が予後不良と考えられており、遺伝子変異も含めて、予後不良因子として報告されているものが多くあります。しかし、これらの因子は、従来の治療における予後不良因子ではあるものの、患者さんによっては化学療法が著効する方もおられます。そしてそのような、予後不良因子があるにも関わらず、転移巣が肝臓に局限し、かつ化学療法に対して効果がある患者さんについては、肝移植を行うことで予後を改善できると考えております。

先進医療会議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術

2023年5月29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

(研究実施計画書及び実施届出書について)

1. 指摘事項1の「1.」の(1)の質問に対する回答として、「転移巣が肝内に限局している場合に限れば、腫瘍マーカーの動向に関わらず予後の改善を期待できると考えております」という点がございましたが、この点については承知いたしました。

一方ではCEA高値症例の中には「転移巣が肝内に限局していない場合」、つまり潜在的な肝転移以外の転移があることを、稀ではありますが临床上経験します。「転移巣が肝内に限局している場合に限れば」なので、このような潜在的な肝転移以外の転移のために、セーフティーネットを置く必要はないでしょうか？この点につき、ご説明をお願いします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

肝臓以外の転移の検索については、CTの他、FDG-PETにて全身の検索を行うことを条件としています。ただし、FDG-PETでは微小な転移を検出することが困難な場合もあることは事実で、このような微小転移の存在の可能性を示すものとして腫瘍マーカーは有用な指標になりうると考えます。

一方で、海外からの報告によると、切除不能大腸癌肝転移に対する肝移植の大きな特徴の一つに、肝移植後に再発を認めても、その転移巣に対する治療を適切に行えば良好な予後を見込めるとされています。特に、再発部位としては肺転移が多いとされ、肺転移は治療可能な場合も多く、予後は決して悪くないとされています。つまり、肝移植前に画像で検出できないような微小転移が存在しているとしても、特にそれが肺転移である場合には良好な予後を期待できると考えています。

先進医療会議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術

2023年 6月 5日

所属・氏名：肝胆膵・移植外科 波多野悦朗

(同意説明文書について)

1. ドナーの方への説明用紙「ドナーとなる方へ」の3ページ目～4ページ目にかけてにある、「4. 大腸癌肝転移に対する生体肝移植について」のセクションについてです。

1. 一定の条件の下で、5年生存率される方が 83%まで向上する、と記載されております。この説明は期待を大きく持たせるものですが、実際に「参加できる方」の条件を満たせる方の割合が、どのくらいを示すのはいかがでしょうか。ドナーとなる方からも、関心が高い事項かと考えました。

2. 「生体肝移植により病気の完全治癒を目指す」、という大きく期待を持たせる記述がございます。ただ一方で、今回の生体肝移植術は、これまで本邦においては、未だ保険適用にいたっておらず、有効性・安全性が不十分な技術であると認識しております。こちらの記述について、例えば、「本邦においては、未だ有効性・安全性が不十分であり保険適用に至っていない技術である」こともご理解いただくような記述を追記するのはいかがでしょうか。

【回答】

1. 貴重なご指摘をいただきありがとうございます。過度な期待を持たせてしまうことがないように、下記のように追記いたしました。

ドナー説明文書 P.4

レシピエント説明文書 P.4

4. 大腸癌肝転移に対する生体肝移植について

一方で、切除不能大腸癌肝転移の患者さんの中で実際に肝移植を施行できる方の数は決して多くありません。海外の報告では、紹介された患者さんの約 1 割程度とされており、今回の臨床研究においても全国の 11 医療機関を合わせても5年間で 23 例程度と見込んでいます。

2. 貴重なご指摘をいただきありがとうございます。大きな期待を持っていただける反面、安全性が未確定の技術であることも十分に認識していただくことは重要と認識しております。そこで、下記のように追記いたしました。

ドナー説明文書 P.4

レシピエント説明文書 P.4-5

4. 大腸癌肝転移に対する生体肝移植について

また、本邦においては未だ有効性・安全性が不十分であり保険適用に至っていない技術でもあります。従って、このような医療技術を提供するにあたっては、何か不測の事態が起こった場合でも迅速かつ適切に対応できるような体制を整えたいと実施されることが重要です。本臨床研究では、適応中央判定委員会(後述)や効果安全性評価委員会を設置するなど、安全性にも十分に配慮した体制で行う予定です。

「生体肝移植術（整理番号B135）」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 竹内 勤

京都大学医学部附属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：生体肝移植術
適応症：切除不能大腸癌肝転移
内容： (概要・先進性) 我が国において、結腸・直腸癌の罹患率および死亡率は著しく増加している。治癒切除が可能な Stage I~III 大腸癌の5年生存率は 60-95%であるが、16%程度を占める Stage IV 大腸癌の5年生存率は 19%と不良である。肝臓は大腸癌の転移臓器として最も頻度が高く、Stage IV 大腸癌の 56%を占める。また、stage I~III 大腸癌切除例のうち7%において、その後の経過中に肝転移再発を認めるようになる。大腸癌の予後を改善するにあたり、肝転移の治療成績の改善が重要である。 本研究においては、生体肝移植術を切除不能大腸癌肝転移を有する患者に行い、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、生存率、再発率などを評価する。 ○主要評価項目： 術後3年生存割合 ○副次評価項目： 1) 術後2年および3年無再発生存割合および2年および3年グラフト生存率 2) 術後30日および90日生存割合 3) 術後合併症 ○予定試験期間：9年 ○目標症例数：23例 (効果) 大腸癌は、他臓器に転移をしても切除できれば良好な予後を期待できる特徴がある。

肝転移においても切除が可能であれば予後は比較的良好であるが、切除不能の場合は化学療法では根治することはできず、予後は不良である。そのような症例において、唯一の転移巣である肝臓を全摘出して、新しい肝臓を移植することで大腸癌の根治を期待できる。

(先進医療にかかる費用)

2,692,000 円

申請医療機関	京都大学医学部附属病院
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5年5月18日(木) 16:00～

(第148回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

京都大学医学部附属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条件が適切に反映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。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第148回先進医療技術審査部会資料1-2, 1-3参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 第148回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

京都大学医学部附属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、同意説明等に懸念があったものの、評価委員とのやり取りの中で妥当な修正がなされたとして、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してください。
- 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。

第 148 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

先進医療技術名：生体肝移植術

2023 年5月 19 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ください。

1. ドナーへの同意説明文書・同意文書に関して、ドナーに関する体制について説明文書から読み取れません。ドナーがご自身の意思で参加し、参加に対する悩みや同意撤回についても相談できる相手や場所といった情報を加えるのが適当であると考えます。

移植学会や日本肝移植学会の指針に基づき体制（カウンセラーやコーディネーター配置、ドナー外来等）を整えておられると思いますが、そういったことが読み取れる一文の追記をお願いいたします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

生体肝移植施設では日本肝移植学会、および日本移植学会の倫理指針に基づき、「肝移植ドナー外来」という窓口が設置されています。ここでは、ドナーの方の気持ちに寄り添いながら移植前、および手術後の長期の経過観察に応じることを可能とした外来が用意されています。また、同指針に基づき、術前にドナーになることが本当に自発的な意思に基づいているか、周囲からの精神的な圧力がないかなど、を移植チームの第三者である精神科の先生の面談も行ったうえで、最終的なドナーの意思を確認するとともに、様々な悩みや相談に乗っています。

肝移植ドナー外来窓口については日本肝移植学会の「ドナー外来連絡先」に各施設の外来窓口について案内されています。

日本肝移植学会 ドナー外来連絡先

<http://jlts.umin.ac.jp/livedonors/index.html>

ドナーへの同意説明文書

P.13

22. お問い合わせ先

生体肝移植施設では日本肝移植学会、および日本移植学会の倫理指針に基づき、「肝移植ドナー外来」という窓口が設置されています。ここでは、ドナーの方の気持ちに寄り添いながら移植前、および手術後の長期の経過観察に応じることを可能とした外来が用意されています。また、同指針に基づき、術前にドナーになることが本当に自発的な意思に基づいているか、周囲からの精神的な圧力がないかなど、を移植チームの第三者

である精神科の先生の面談も行ったうえで、最終的なドナーの意思を確認するとともに、様々な悩みや相談に乗っています。

肝移植ドナー外来窓口については日本肝移植学会の「ドナー外来連絡先」に各施設の外来窓口について案内されています。

日本肝移植学会 ドナー外来連絡先

<http://jlts.umin.ac.jp/livedonors/index.html>

以上

先進医療の内容 (概要)

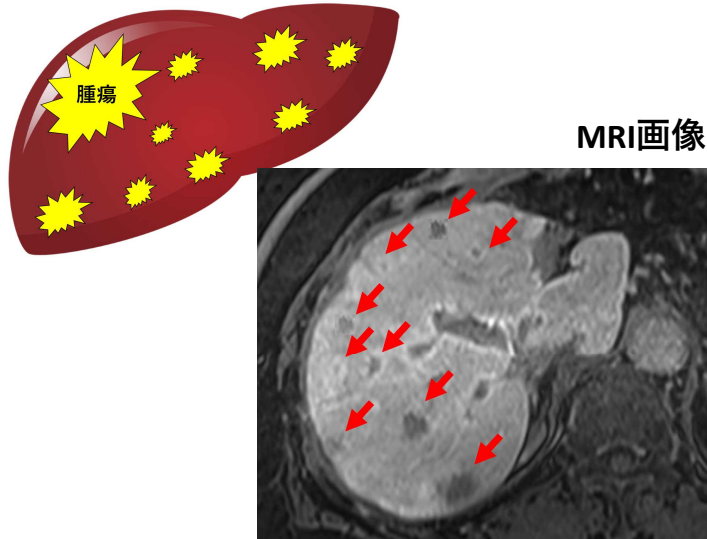
先進医療の名称：生体肝移植術
適応症：切除不能大腸癌肝転移
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>大腸癌は、他臓器に転移をしても切除できれば良好な予後を期待できる特徴がある。肝転移においても切除が可能であれば予後は比較的良好であるが、切除不能の場合は化学療法では根治することはできず、予後は不良である。そのような症例において、唯一の転移巣である肝臓を全摘出して、新しい肝臓を移植することで大腸癌の根治を期待できる。</p> <p>(概要)</p> <p>切除不能大腸癌肝転移を有する患者のうち、腫瘍が肝臓のみに限局し、かつ化学療法にて病勢の進行を認めない場合に適応となる。各医療機関において候補となる患者を選定した後、ドナー候補者がいる場合において、中央適応判定委員会において討議したうえで、承認された場合には症例登録する。十分な説明のもと、ドナー検査を行い、ドナーとして適格と判断された場合に肝移植を施行する。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、生存率、再発率などを評価する。</p> <p>(効果)</p> <p>化学療法の進歩した昨今においても、肝臓に転移した大腸癌を化学療法で根治することはできないが、肝臓移植を行うことで、根治することを期待できる。移植後に肺転移などの再発を認めることがあっても、転移巣を切除するなど適切に対応することで、良好な予後を期待できることが報告されている。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は 9,993,176 円である。先進医療に係る費用は 2,692,000 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 1,671,351 円となる。よって患者負担の総額は 4,363,351 円である</p> <p>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 563,030 円となり、患者により全額負担される。</p>

概要：切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

背景： 大腸癌肝転移において切除が不能の場合、治療は緩和的化学療法しかないため、根治は出来ず予後も不良である。しかし、転移巣が肝臓に限局する場合は、肝臓を入れ替える（肝移植を行う）ことで根治できる可能性、または予後の改善を期待できる。

目的： 切除不能大腸癌肝転移に対して生体肝移植を行い、癌の根治・予後の改善を目的とする

切除不能肝転移のイメージ



主な適格基準（組み入れ基準）

- 切除不能肝転移を有し、転移巣が肝臓のみ
- 肝臓以外の遠隔転移の既往がないこと。ただし、肺転移については3個以内で、治療後6か月以上再発がない症例は適格
- 化学療法が施行されている

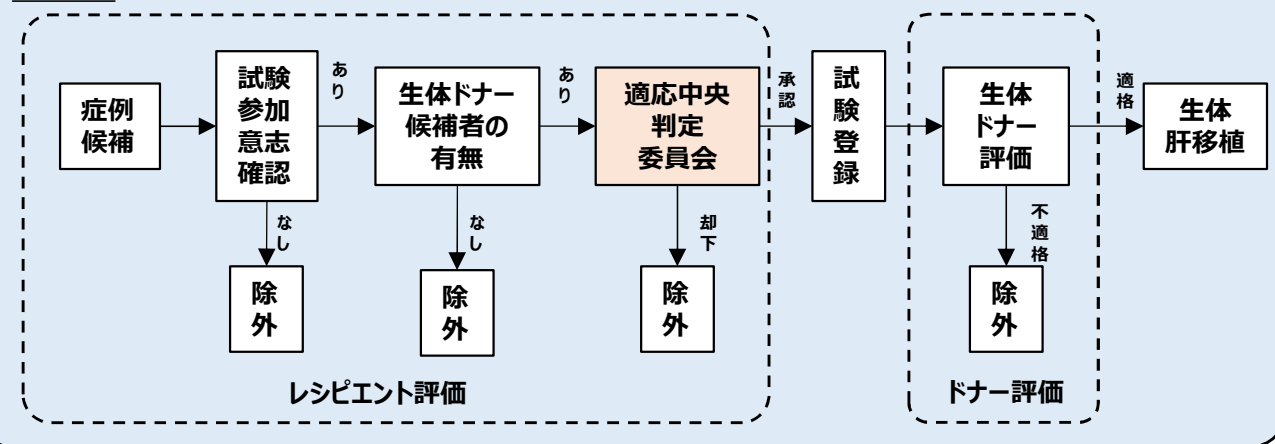
主な除外基準

- 化学療法において進行（PD）と判断される
- 通常診療における生体肝移植で適応外とされる症例

主要評価項目： 術後3年生存割合

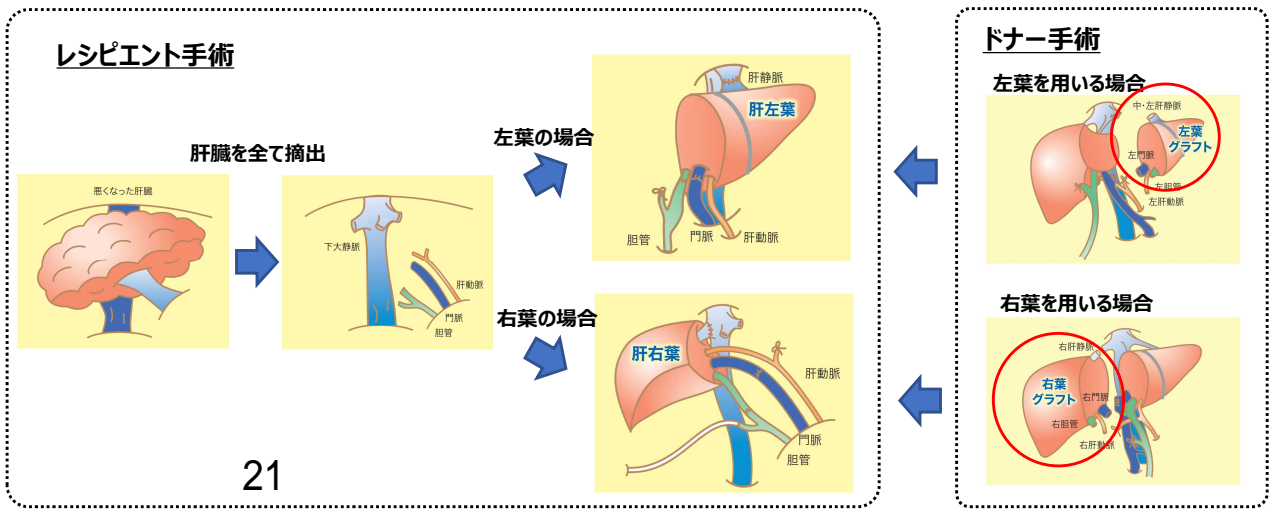
副次評価項目： 術後2～3年無再発生存割合および
 グraft生存割合
 術後30日および90日生存割合
 術後合併症など

シエマ



生体肝移植術の概要

- レシipientの肝臓を摘出し、ドナーの肝臓を移植する
- ドナーから摘出した肝臓（グラフト）は左葉または右葉を用いることが多い



保険適用までのロードマップ

試験技術：切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

先進医療での適応疾患：切除不能大腸癌肝転移

臨床研究

欧米での臨床研究

- 2013年のノルウェーからの報告によると、2年後に全例で再発を認めるものの、5年生存率は約60%であった。
- 2020年の続報によると、対象患者の適応を厳格にすることで、5年生存割合を83%に向上させた。
- その後、世界中から症例報告が相次いでおり、現在臨床試験の登録サイトに登録中の臨床試験は14例。

先進医療

- 試験名：切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植の実現可能性に関する検証
- 試験デザイン：第I/II相 多施設共同前向き単群介入試験
- 期間：告示適用日～9年
- 被験者数：23例
- 主要評価項目：術後3年生存割合
- 副次評価項目：術後2年、3年無再発生存割合、再発形式、周術期合併症、など

学会要望

日本移植学会
日本肝移植学会

保険適用

当該先進医療における

選択基準： 病変が切除不能、化学療法で病勢がコントロールされている、肝外転移を有しない（ただし、肺転移については、3つ以内で、切除後6か月以上無再発の場合は適応とする）、肝移植術の耐術能を有する、など

除外基準： 肝外転移を有する、活動性の感染症、など

予想される有害事象： 通常の肝移植における合併症、など

欧米での現状

ガイドライン記載：（有）

- 2020年にノルウェーより良好な成績が報告され、その後、世界中で症例報告が相次いでいる。
- 2021年に国際肝胆膵学会（IHPBA）よりガイドラインが策定された。ただし、臨床データに基づいたエビデンスには乏しく、専門家によるコンセンサスの趣き強い。

進行中の臨床試験（有）

- 臨床試験の登録サイトには全世界で14試験が登録

【別添 1】「生体肝移植術」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 京都大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

※北海道大学病院、東北大学病院、東京大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、名古屋大学医学部附属病院、岡山大学病院、愛媛大学医学部附属病院、九州大学病院、長崎大学病院、熊本大学病院

【別添2】「生体肝移植術」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：

切除不能大腸癌肝転移

効能・効果：

我が国において、結腸・直腸癌の罹患率および死亡率は著しく増加している。財団法人がん研究振興財団「がんの統計 2017」によれば女性の結腸・直腸癌死亡者数は全悪性新生物による死亡の中で第1位であり、男性では肺癌、胃癌に次ぐ第3位となっている。治癒切除が可能な Stage I~III 大腸癌の5年生存率は60-95%であるが、16%程度を占める Stage IV 大腸癌の5年生存率は19%と不良である。肝臓は大腸癌の転移臓器として最も頻度が高く、Stage IV 大腸癌の56%を占める。また、stage I~III 大腸癌切除例のうち7%において、その後の経過中に肝転移再発を認めるようになる（大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016年版）。大腸癌の予後を改善するにあたり、肝転移の治療成績の改善が重要である。

大腸癌肝転移に対して治癒の可能性のある唯一の治療法は肝切除術であり、肝切除後の5年生存率は50%以上であると報告されているが（Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007;109:718-726.）、診断時に切除可能と判断される症例はわずかに10-20%である（Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990;77:1241-6.）。切除不能と判断されるのは、多くの場合、複数の臓器に遠隔転移（肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移など）を有する症例であるが、転移巣が肝臓のみであるにも関わらず切除不能と判断されるのは以下のような場合が想定される。

① 解剖学的に残肝に十分な容量を確保できないために肝不全が懸念される場合

正常の肝機能を有する場合、一般的に全肝の70%までの容量の肝臓が切除可能であり、これを超えると術後の肝不全や死亡リスクが著しく高いと考えられている。例えば多数の肝転移が肝両葉に広がっている場合や主要脈管に腫瘍が浸潤しており、残肝の血流保持が困難な場合などに、たとえ肝機能が良好であっても残肝容量を十分に温存できない場合がある。

② 肝機能障害が原因で残肝の機能が不十分なために肝不全が懸念される場合

大腸癌に対する標準的化学療法ではオキサリプラチンやイリノテカンを始めとする薬剤が用いられるが、オキサリプラチンでは類洞閉塞症候群、イリノテカンでは脂肪性肝炎というそれぞれに特徴的な薬剤性肝障害をきたし、不可逆的な肝機能障害に至る場合がある。またもともとNASHや肝炎ウイルスなどにより肝機能障害を有している場合がある。このように症例の肝切除は、術後肝不全のリスクが高く、たとえ解剖学的には切除可能であっても、残肝機能が十分でないために術後肝不全のリスクが許容限度を超える場合は切除不能と判断される。

現状において、①の理由により切除不能と診断された大腸癌肝転移に対しては、全身化学療法にて腫瘍

を縮小させて切除可能となった時点で肝切除を行う conversion 療法が行われている。Conversion 療法が可能となった症例は、当初から切除可能であった症例と比較しても切除後の予後が同等であると報告されており (Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, et al. A Systematic Review of Clinical Response and Survival Outcomes of Downsizing Systemic Chemotherapy and Rescue Liver Surgery in Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1292-301)、その有用性が認識されている。しかし一方で、切除不能大腸癌肝転移に対する臨床試験 (BECK 試験) において、33%の症例で化学療法後も切除不能のままであった (Okuno M, et al. Conversion to complete resection with mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab based on K-RAS status for unresectable colorectal liver metastasis (BECK study): Long-term results of survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020. PMID: 32362018 Clinical Trial.)。

また、②の理由において切除不能と診断された症例は、治療を継続することが困難であり、BSC (best supportive care) を選択することとなる。

上記①②の理由により切除不能と判断された症例は、腫瘍が肝臓に限局していると考えられるため、自己肝を全摘出して新しい肝臓を移植する、すなわち同所性肝移植により根治できる可能性がある。切除不能大腸癌肝転移に対する肝移植術はノルウェーのオスロ大学を中心としたグループが最も多くの症例を報告しており、2013年の報告では肝限局転移に対する肝移植後の5年生存率は約60%であった (Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2013;257: 800-806)。この結果を踏まえて肝移植の適応基準を改めたところ、2020年の報告において、5年生存率は83%に向上した (Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, Hagness M, Line PD. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2020 Feb;271(2):212-218.)。興味深い点は、肝移植後に他臓器に転移を認める症例が一定数存在するため5年無再発生存率は35%と低くみえるが、再発症例の多くは肺転移で、かつ治療介入が可能であるため、結果として全生存率が83%と良好な成績を示していることである。つまり、転移巣が肝臓に限局する切除不能な stage IV 症例であっても、適切な患者選択の下で肝移植を行うことで良好な予後が期待できると考えられる。

【別添3】「生体肝移植術」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

●選定方法

研究対象者は、切除不能大腸癌肝転移と診断された患者。その候補者は、肝移植を実施する機関で診断された患者に加え、その他の機関から紹介される患者が想定される。これら研究対象者の候補の中で、血液検査、感染症検査、尿検査、肝機能評価、画像評価（CT、MRI、胆管造影検査、PET-CTを組み合わせる原発病変の評価と遠隔転移の有無を判定）を行い、下記の手続きを経て、基準を満たすと判断された患者を研究対象者とする。

肝移植実施機関において、候補となる患者が基準を満たすと判断した場合、匿名化された臨床情報（採血検査、画像検査など）を適応中央判定委員会に提出し、討議する。適応中央判定委員会では、提出された臨床情報を基に肝移植の適格性について審査し、適格と判断された場合において本臨床試験の登録を承認する。

なお、適応中央判定委員会は、中立性・公平性を保つために、肝移植の実施に関与しない機関に所属する者から構成される。

ドナーとしての研究参加者の選定については、生体肝移植のドナー適応とする。

- ・共同研究機関：肝移植を実際に行うとして11機関
- ・研究協力機関：候補となる患者を紹介する機関として9機関
- ・適応中央判定委員会：肝移植の適格性について審査する委員会。常任委員は6名、非常任委員は共同研究機関の研究責任者が1名と研究協力機関の代表者が1名とする

●選択基準

<病変の適格基準>

1. 組織学的に大腸腺癌であること
2. 癌の遺伝子検査（RAF、BRAFV600E、MSI、ミスマッチ修復遺伝子など）が行われていること
3. 原発巣の大腸がんが治癒切除後である症例
4. 肝転移があり、外科的に切除不能（※1）と判断される症例。肝転移巣は初発に限定せず、肝切除術後も含む
(※1) 切除不能とは、下記①②の場合である
 - ① 解剖学的に残肝に十分な容量を確保できないために肝不全が懸念される場合
切除した場合に残肝容量が全肝の約30%を確保できない場合、あるいは主要脈管に腫瘍が浸潤しており残肝の血流保持が困難な場合
 - ② 肝機能障害が原因で残肝の機能が不十分なために肝不全が懸念される場合
ICG試験において残肝のK-ICG値が0.05未満である場合。
5. 画像診断にて（※2）転移巣が肝臓のみであること（※3）。
(※2) 画像診断のモダリティは、造影CT、プリモビスト（EOB）-MRI、FDG-PETとする。ただし、造影CTとEOB-MRIについては、合理的理由（造影剤アレルギーにて造影CTを撮影できない場合

や、閉所恐怖症にてMRIを撮像できないなど)にて画像検査を行うことが出来ない場合は、造影CTかEOB-MRIのいずれか一方のみでも良いものとする。

(※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。

6. 肝臓以外の遠隔転移の既往がないこと。例外として、肺転移については3個以内で、肺転移巣の治療後6か月以上再発がない症例は適格とする。

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。

8. 18歳以上で本研究について理解し文書同意が得られた症例。

<生体肝移植の適格基準>

1. 年齢が18歳以上70歳未満
2. 全身状態 (ECOG performance status) が0もしくは1
3. 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/ μ L以上
 - ii. 血小板数 : 30,000/ μ L以上
 - iii. ヘモグロビン値 : 7.5g/dL以上
 - iv. 血清クレアチニン値 : 1.5mg/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
4. 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> (以下のいずれかを満たす)

1. 化学療法を施行し、進行 (PD) (※5) と判断された症例。
(※5) 進行 (PD) の判断は、RESIST version 1.1[10]にて評価する。
2. 治療を要する感染症を有する
3. 妊娠中、妊娠の可能性がある
4. 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される
5. その他、各機関で通常診療において生体肝移植の適応外とされる症例 (各移植実施機関において定めている基準に準じる)

【別添 4】「生体肝移植術」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

主要評価項目

・術後3年生存割合

主要評価項目の3年生存率の期待値を70%、閾値を45%としたとき、 α エラー5%（片側）、検出力80%のもとで必要症例数は21例と計算される。なお、時間に対する生存率の変化に対して指数分布を仮定した。若干の解析除外例の発生を考慮し、集積目標症例数を23例が必要と判断した。

一方で、海外の報告において（Johan Gagnière, Aurélien Dupré, Sepideh S Gholami, Denis Pezet, Thomas Boerner, Mithat Gönen, Thomas P Kingham, Peter J Allen, Vinod P Balachandran, Ronald P De Matteo, Jeffrey A Drebin, Rona Yaeger, Nancy E Kemeny, William R Jarnagin, Michael I D'Angelica, Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients, Ann Surg. 2020 Jan;271(1):147-154.）、登録した人の中で肝移植まで辿り着いたのは91人中10人で、約9分の1。京都大学の切除不能大腸癌肝転移に対するコンバージョン治療に関する報告（BECK study）では、約2年半の登録期間で登録したのは35人であった。その9分の1の患者が本試験の対象になると仮定すると、2年半で3人程度となる。従って京都大学（関連病院含む）のみで年間約1人。そのうち、年齢が70歳未満で、ドナー候補者がいる割合が1/2~1/3と仮定すると、京都大学のみで年間約0.3~0.5人。今回の試験で移植実施施設は全国10施設を予定しているため、対象となる患者は全国で年間約3~5人と推定され、登録期間5年では年間約15~25人となる。従って実現可能な症例数は20例前後と想定される。本臨床研究において、予定研究対象者数は5年間で23例は実現可能な妥当な症例数設定と判断した

副次評価項目

切除不能大腸癌肝転移に対する肝移植は、移植後に再発を認めても、多くの症例において治療介入が可能で、治療すれば予後は良いとされる。そこで、副次評価項目として再発率を指標に入れることは必須である。その他、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、以下のように設定した。

- ・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
- ・術後30日および90日生存割合
- ・術後合併症

有効性に関する統計解析

主要評価である3年生存率をカプランマイヤー法により推定し、Greenwood法を用いて両側90%信頼区間（片側5% α エラーに対応）を計算する。計算した信頼区間下限が閾値の45%を超えたとき本試験治療（肝移植）の有効性が示されたと判断する。副次評価項目に関する解析などは別途作成する統計解析計画書に記載する。

安全性評価に関する統計解析

術後合併症：合併症の種類、程度（Clavien-Dindo分類）、発生日、治療内容、転帰などを記述的に記載する。

【別添5】「生体肝移植術」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：9年

予定症例数：23例

既の実績のある症例数：なし

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

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

本臨床研究において、予定研究対象者数は5年間で23例が妥当と判断した。

海外の報告において（Johan Gagnière, Aurélien Dupré, Sepideh S Gholami, Denis Pezet, Thomas Boerner, Mithat Gönen, Thomas P Kingham, Peter J Allen, Vinod P Balachandran, Ronald P De Matteo, Jeffrey A Drebin, Rona Yaeger, Nancy E Kemeny, William R Jarnagin, Michael I D'Angelica, Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients, Ann Surg. 2020 Jan;271(1):147-154.）、登録した人

の中で肝移植まで辿り着いたのは91人中10人で、約9分の1。京都大学の切除不能大腸癌肝転移に対するコンバージョン治療に関する報告 (BECK study) では、約2年半の登録期間で登録したのは35人であった。その9分の1の患者が本試験の対象になると仮定すると、2年半で3人程度となる。従って京都大学 (関連病院含む) のみで年間約1人。そのうち、年齢が70歳未満で、ドナー候補者がいる割合が1/2~1/3と仮定すると、京都大学のみで年間約0.3~0.5人。今回の試験で移植実施施設は全国10施設を予定しているため、対象となる患者は全国で年間約3~5人と推定され、登録期間5年では年間約15~25人となる。従って実現可能な症例数は20例前後と想定される。

また一方で、主要評価項目の3年生存率の期待値を70%、閾値を45%としたとき、 α エラー5% (片側)、検出力80%のもとで必要症例数は21例と計算される。なお、時間に対する生存率の変化に対して指数分布を仮定した。若干の解析除外例の発生を考慮し、集積目標症例数を23例に設定することは妥当と考えられた。

【別添6】「生体肝移植術」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

デザインの特徴： 介入研究

探索的研究： 探索的研究

比較の方法： 無対象

介入の割付方法： 割付なし

非盲検・盲検化： 非盲検

評価者盲検化： なし

●方法

・説明と同意の取得

症例候補が発生した施設の研究責任者または研究分担者は、切除不能大腸癌肝転移症例に関する治療法、想定される経過を被験者に説明したうえで、肝移植を行う場合に期待される治療成績等について、倫理委員会で承認が得られた説明文書を用いて研究対象者に対し文書および口頭による十分な説明（匿名化した臨床データを評価施設間で共有する旨を含む）を行い、文書で同意を取得する。説明内容は、本邦においては本疾患が肝移植の保険適応外であること、脳死移植の基準外であることにより、肝移植のドナーは生体ドナーでなければならない旨も説明する。ドナーリスク、費用（入院治療費が自費となること。ただし先進医療に承認されれば一部自己負担となること）につき説明をしたうえで、本治療を希望され、かつ生体ドナー希望者が存在する症例を選定する。

・適応中央判定委員会での審議

その後、主幹施設である京都大学事務局で、適応評価症例番号を決定する。匿名化された臨床データ・画像データを適応中央判定委員会で審議し、その結果が研究代表者に文書で提出される。

・登録

本研究の適格基準を満たすことが承認された後で、当該患者に本研究参加の意思を確認し、承諾が得られた段階で京都大学内のデータ管理システムに登録し、これをもって症例登録が完了する。本研究に登録された対象者に関する個人情報や診療情報は、各施設で連結可能匿名化されううえで、「登録用 ID 番号」とともに京都大学事務局へ送付される。

・ドナー検査

生体肝移植のドナー候補の検査を行う。ドナーの適格性については、各機関における通常診療における生体肝移植ドナーの基準に準じる。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り、日本移植学会が定めたガイドラインおよび移植を実施する医療機関の方針に従う。

1. 成人であり、70 歳未満であること。
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うえでドナーとしての適否を判定する。

3. 感染症がないこと。

4. 肝機能が施設の基準値以内であること。なお、ごく軽度の異常については肝臓内科医にコンサルトのうえ、ドナーとしての適否を判定する。

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が 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が 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/全肝容積が 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。ただし、各医療機関においてより厳しい基準を有する場合はそれを遵守する。

8. 原則として、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。

・手術

術前の患者の状態に関する適応基準、術式、周術期管理については、各機関で通常診療にて行われている肝移植の基準に準じる。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、大腸癌の術後であり、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。大腸癌肝転移に対する肝移植における門脈・肝動脈・肝静脈の再建については、通常は間置グラフトを使用する必要性のある症例はほとんどないと考えられるが、もし間置グラフトが必要と判断すれば、これを用いることとする。胆道再建については、通常はレシピエントとグラフトの胆管を吻合することが想定されるが、もし胆管空腸吻合が必要と判断される場合にはこれを行う。いずれの手技においても、各移植実施医療機関では数多く経験済みである。生体ドナー手術は各移植実施医療機関における通常の術式通りに行う。生体ドナーは本研究における評価の対象ではなく、特殊な手術手技や機器、医薬品を用いることは一切ない。

・肝移植術後の外来フォロー

通常診療における検査、処方を行う。加えて、画像検査などを適宜追加する。移植後は大腸がんの再発を認めるまで、大腸癌に対する抗癌剤治療、手術、放射線治療など後治療は行わない。免疫抑制剤については、原則として通常の肝移植における免疫抑制剤のプロトコールに準じる。ただし、特に支障がなければ抗腫瘍効果も有するとされるサーティカンを併用することを推奨するが、最終的には各医療機関の裁量の範囲内で決定するものとする。

・研究実施後における医療の提供について

本邦で肝移植を受けたあらゆる患者は移植実施医療機関の責任のもとで生涯にわたる経過観察を行い、毎年日本肝移植学会の全国登録事業への報告が義務づけられている。本研究で生体肝

移植を受けた全患者についても同様であり、研究実施後も医療の提供は継続される。生体肝移植の適応とならなかった患者についても、化学療法、best supportive care 等についてご本人によく説明し最善の医療の提供を行う。

●観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

適応中央評価委員会前

- ・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 抗体(IgG)、VZV 抗体(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、LD、 γ GT、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)
 - ・原発巣の病理検査
 - ・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 分消失率)
 - ・尿検査（蛋白、糖、比重、赤血球、白血球)
 - ・呼吸機能（肺機能検査、胸部 X 線検査)
 - ・心機能：NYHA 機能分類（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

患者登録から肝移植まで

適応中央判定委員会にて本研究への登録が承認された患者及び、患者のドナーに対し、以下の評価を行う。

1) 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、LD、 γ GT、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
- ・術前経過

<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（RECISTv1.1に基づく効果判定（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））
- ・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。
- ・試験開腹を行った場合：試験開腹日、アプローチ（開腹 or 腹腔鏡）、試験開腹所見

2) 生体ドナースクリーニング検査（生体肝移植実施 2 週間前までにすべての評価を終えること）

- ・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、LD、 γ GT、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
- ・上部消化管内視鏡（40 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。

肝移植から退院まで（周術期）

生体肝移植後の管理として、術後から退院まで、最低限の項目として以下の評価を行う。研究対象者の安全性確認が必要と判断される項目については、追加で評価して問題ない。

1) 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。後方支援病院へ転院した場合は、その転院日と後方支援病院の退院日。
- ・腫瘍の数、主要脈管への浸潤の有無、化学療法の奏効率

【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、LD、AST、ALT、ALP、 γ GT、CMV 抗原（C7-HRP）、 β -D グルカン

【術後 7 日目、それ以降は術後 4 週目まで週 1 回実施する評価項目】

- ・ CMV 抗原 (C7-HRP または C10/11)、 β -D グルカン

【入院期間中に術後 1 ヶ月を超えた場合に実施する評価項目】

- ・ CEA、CA19-9

【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

2) 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

退院後

研究対象者の退院後は、規定されている頻度で以下の項目を評価する。研究対象者の安全性確認が必要と判断される項目については、追加で評価して問題ない。

【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、LD、AST、ALT、ALP、 γ GT、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、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)

【別添7】「生体肝移植術」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：生体肝移植術 適応症 切除不能大腸癌肝転移	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (肝胆膵外科もしくは移植外科)・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要 (日本外科学会専門医 (なお、日本肝胆膵外科学会認定高度技能指導医および専門医は日本外科学会専門医の上位資格である))・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 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・ <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 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 ()・ <input type="checkbox"/> 不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要 (400床以上)・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要 (10対1看護以上)・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上、試験開始時、計画変更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	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 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。

<p>その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）</p>	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 床以上の保険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。 <p>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。</p>
---	---

Ⅲ. その他の要件

<p>頻回の実績報告</p>	<p>要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・不要</p>
<p>その他（上記以外の要件）</p>	

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」の欄に記載すること。

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。