

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切かと思えます。

【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)	$N \times 0.416$	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

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な年齢について、齟齬が無いかなど検討し、不適切な箇所については訂正するか、具体的な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となりますが、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となりますが、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ないので、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