

先進医療 B

第 I/II 相 多施設共同前向き単群介入研究

(日本肝移植学会・日本肝胆膵外科学会承認)

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

実施計画書

研究代表者：日比 泰造

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

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1

TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5783

E-mail : taizohibi@gmail.com

作成日：2023年7月20日 第8.2版

目次

0 . 概要.....	
0.1. シェーマ	
0.2. 研究目的	
0.3. 研究対象および評価項目	
0.3.1. 対象症例	
0.3.2. 実施方法	
0.3.3. 評価方法	
0.3.4. エンドポイント	
0.3.5. 観察・記録項目	
0.4. 症例数、参加施設、研究期間	
0.5. 研究の位置付け	
1 . 目的.....	
2 . 背景.....	
3 . 研究対象.....	
3.1. 選択基準	
3.2. 除外基準	
4 . 研究デザイン.....	
5 . エンドポイント.....	

- 5.1. Primary endpoint
- 5.2. Secondary endpoints
- 6. 予定登録症例数と研究期間・統計解析について.....
 - 6.1. 予定登録症例数と研究期間
 - 6.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠
 - 6.3. 統計解析
 - 6.4. 中止基準
 - 6.4.1. 無効基準の検討
 - 6.4.2. 中間解析
- 7. 症例登録方法.....
 - 7.1. 登録前
- 8. 治療計画.....
 - 8.1. 登録後
 - 8.2. ドナー評価
 - 8.3. 術前治療
 - 8.4. リンパ節転移および腹膜播種の検索
 - 8.5. 生体肝移植手術
 - 8.6. 術後治療
 - 8.6.1. 周術期治療

8.6.2. 術後補助療法

8.7. 退院後フォローアップ

9. 評価方法.....

9.1. 切除不能肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植の有効性ならびに

安全性の評価

9.2. 観察項目

9.2.1. 登録前評価項目

9.2.2. 登録後から生体肝移植までの評価項目

9.2.3. 生体肝移植から移植後（入院中）の評価項目

9.2.4. 退院後の評価項目

9.2.5. 非移植群における評価項目

9.3. 情報の記録時期

10. 期待される効果.....

11. 予期される有害事象.....

11.1. 予期される有害事象

11.1.1. 予期される有害事象・手術合併症

11.1.2. 本研究の手技に伴い予期される有害事象

11.2. 有害事象の評価

11.3. 研究との因果関係の判定

- 12. 倫理面への配慮.....
- 13. 実施体制.....
- 14. 有害事象の報告.....
 - 14.1. 有害事象の定義
 - 14.2. 重篤な有害事象の定義
 - 14.3. 有害事象の収集・記録
 - 14.4. 重篤な有害事象の報告
 - 14.4.1. 施設研究責任者の報告義務と報告手順
 - 14.5. 研究代表者・研究事務局の責務
 - 14.5.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断
 - 14.5.2. 効果安全性評価委員会への報告
 - 14.5.3. 厚生労働大臣への報告
 - 14.5.4. 参加施設の研究責任者への報告
 - 14.5.5. 医政局研究開発振興課への報告
 - 14.6. 定期モニタリングにおける有害事象の検討
 - 14.7. 効果安全性評価委員会での検討
- 15. 年次計画.....
- 16. インフォームド・コンセント.....
 - 16.1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるための手続き

- 16.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き
- 16.3. 同意取得時に関する留意点
- 16.4. 説明同意文書の改訂
- 16.5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者から同意書を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- 17. 臨床研究実施計画書の遵守と逸脱・変更・改定.....
 - 17.1. 臨床研究実施計画書の遵守
 - 17.2. 臨床研究実施計画書からの逸脱または変更
 - 17.3. 臨床研究実施計画書の改定
- 18. 臨床研究の終了.....
- 19. 情報公開.....
- 20. 試料・情報の管理.....
 - 20.1. 資料情報の保管および廃棄の方法、二次利用
 - 20.2. 個人情報等の取り扱い
- 21. 研究の透明性の確保.....
 - 21.1. 当該研究の資金源
 - 21.2. 利益相反の公表と管理

21.3.	モニタリングおよび監査を実施する場合の実施体制および実施手順
22 .	その他.....
22.1.	研究対象者および及びその関係者からの相談等への対応、結果のフィードバックなど
22.2.	研究対象者等への経済的負担又は謝礼の内容
22.3.	研究対象者等への補償について
23 .	研究組織.....
23.1.	研究代表者
23.2.	研究参加者
23.3.	効果安全性評価委員会
23.4.	研究事務局、統計解析
23.5.	参加施設
24 .	文献.....

0. 概要

0.1. シェーマ

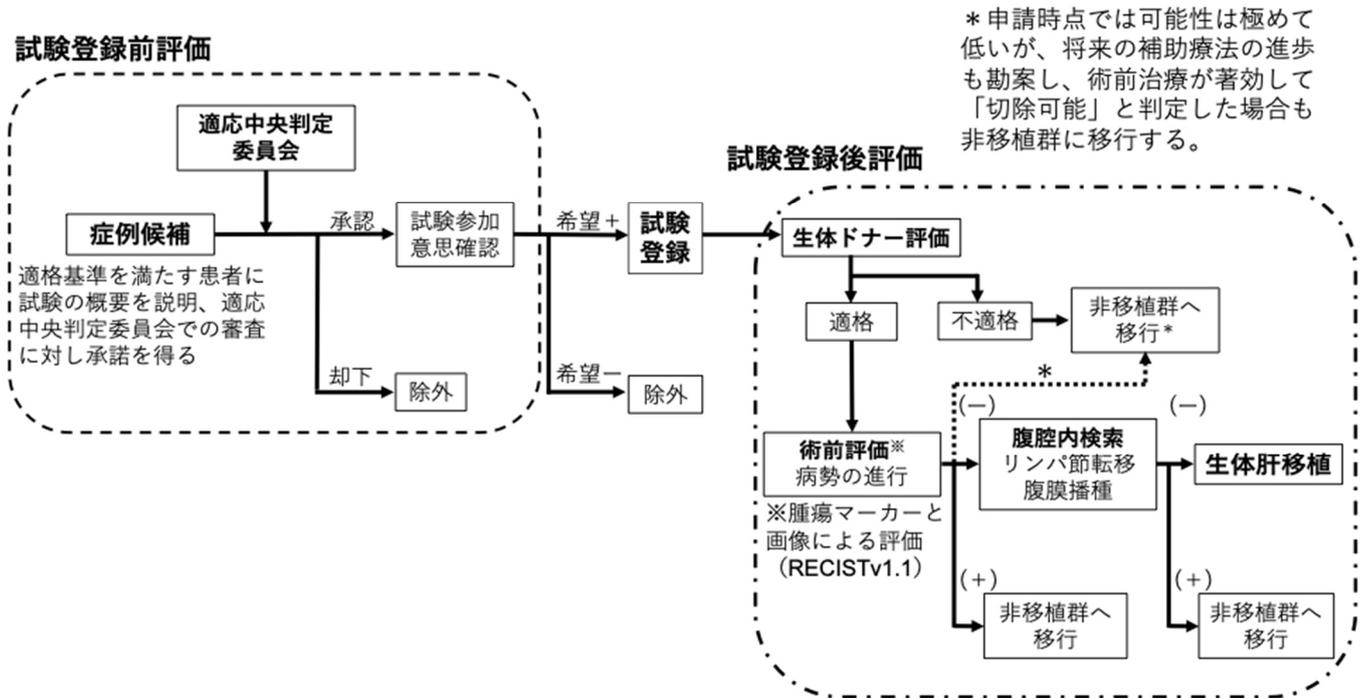


図1 切除不能肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植概要図

0.2. 研究目的

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検討

0.3. 研究対象および評価項目

0.3.1 対象症例

生体ドナー候補を有し、切除不能または切除可能境界と判断された肝門部領域胆管癌患者のうち、生体肝移植で治癒が得られると考えられた症例。

0.3.2 実施方法（図1）

登録前

各参加施設で切除不能（切除可能境界含む）と判断され、生体肝移植の適格基準を満たすと判断された候補患者より、匿名化した臨床データを評価施設間で共有する旨を記載した承諾書を取得する。その後、本研究事務局で、適応評価症例番号を決定する。申請書類に必要な情報を入力後、適応中央判定員会で臨床データを供覧する。本研究の適格基準を満たすことを審査・承認後、患者に本臨床研究への参加の意思を確認して同意を取得し登録を行う。

登録後～生体肝移植

登録後に生体ドナー評価を行う。並行して術前治療を3ヵ月以上行う。本研究の参加前であっても、本学・移植実施医療機関・研究協力医療機関または紹介元の病院において肝門部領域胆管癌の診断確定後に、肝門部領域胆管癌に対して適切と考えられる治療が行われていた場合、治療の開始日と治療内容が正確に判明している場合に限り、この日を起点として術前治療の実施期間を計算することを許容する。本研究の参加前に行われていた治療の開始日および内容が正確でない場合は対象外となり、術前治療の実施期間には含まれない。その後の画像検索で明らかな肝内転移やリンパ節を含む肝外転移がなく、生体ドナー、研究対象者ともにそのほかの生体肝移植の条件を満たした場合、腹腔内検索で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。

0.3.3 評価方法

本研究は第 I/II 相 多施設共同前向き単群介入研究として行われ、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植施行群（以下、移植群）を対象に、単群で移植後 3 年間前向きに追跡し、3 年生存率を推定する。また、本邦における肝門部領域胆管癌患者の移植後の臨床経過に関する情報が少ないことから、予後予測因子は探索的方法により解析される。なお本研究では移植群に加え、生体肝移植に至らなかった群（以下、非移植群）のデータも収集されることから、副次的に非移植群のデータも解析する。

適応中央判定委員会により本研究の適格基準を満たすと判断され、同意取得及び登録後に、生体ドナー不在又は術前治療後に病勢の進行を認め生体肝移植では治癒が見込めなくなった患者

0.3.4 エンドポイント

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 3 年全生存率

Secondary endpoints

- 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）成績（手術時間、出血量、周術期合症、在院死亡率）
- 移植群における腫瘍再発率、再発形式および再発後の治療内容

- 移植群における腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容
- 移植群における3年無再発生存率および3年グラフト生存率
- 移植群および非移植群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））
- 移植群および非移植群における術前治療の安全性
- 非移植群の割合、非移植群における患者背景、治療内容、効果（RECISTv1.1に基づく奏効率（研究担当医師判定））および3年生存率

0.3.5 観察・記録項目

研究対象者情報

ドナー情報

術前経過

研究対象者周術期情報

ドナー周術期情報

病理所見

退院後経過

非移植群の患者情報

0.4. 症例数、参加施設、研究期間

1) 予定登録症例数：20 例（うち生体肝移植実施 12 名を想定）

2) 参加施設：

日本肝移植学会が設置した検討会議「切除不能な肝・胆道がんに対する生体肝移植」において実施施設として認められた 10 施設（施設要件：2016 年から 2018 年の 3 年間で成人肝移植を 20 件以上実施、かつ Kaplan–Meier 法を用いた移植後 1 年累積生存率 90%以上）

3) 登録期間：研究開始より 5 年間

4) 追跡期間：3 年間

5) 総研究期間：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)]

0.5 . 研究の位置付け

1) 本研究は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、安全性を検証する第 I/II 相 多施設共同前向き単群介入研究である。

2) 本邦における生体肝移植医療の水準は極めて高く世界を先導する役割を果たしてきたが、肝門部領域胆管癌患者に対する生体肝移植後の臨床経過に関する情報が限られていることから、予後予測因子は探索的方法により解析される。本研究は、ヘルシンキ宣言、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実施する。

研究事務局

「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」多施設共同前向き単群介入研究調整事務局

局

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

実務担当：嶋田 圭太 熊本大学病院 移植医療センター 助教

西村 咲貴 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

事務補佐員

* 研究資金獲得後にさらに特任教員および技術補佐員を配置予定

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1

TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5783

E-mail : kumamoto.univ.pedsurg.tx@gmail.com

1. 目的

本研究は、生命予後が極めて不良な切除不能な肝門部領域胆管癌に対し、生体肝移植を行うことが治癒を期待し得る標準治療として確立することを目指し、その有効性・安全性の検討を目的とする。

2. 背景

肝門部領域胆管癌の外科治療の現状：胆管は肝細胞より分泌された胆汁が通る通路であり、胆管癌はその胆管上皮より発生する癌で、胆管のいずれの部位にも発生しうる。「肝門部」とは、左右の胆管が合流して一本の総肝管となる部位を指し、肝内胆管と肝外胆管の境界で肝臓の「門」に相当する部位であることからこの名称がある。肝門部は胆管癌の好発部位であり、この部位に発生した胆管癌を「肝門部領域胆管癌」という（図1）。肝門部には門脈（紫）や肝動脈（赤）など肝臓の機能を維持するために必須の脈管が胆管と近接しているため、肝門部領域胆管癌は腫瘍が小さくとも容易にこれらの重要脈管に浸潤する。組織学的治癒切除が唯一の治療法であるが、1970年代以降、日本の肝胆膵外科が積極的に門脈塞栓術を用いた大肝切除や血管・他臓器合併切除などを導入して予後を劇的に改善し、肝門部領域胆管癌の外科治療において世界を先導してきた。現在では治癒切除が得られ、かつリンパ節転移がなければ5年生存率は60%以上が見込まれる。一方で、解剖学的特性から診断時に切除困難・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best supportive careの場合、生存期間中央値は半年未満に過ぎない。現在の標準治療は化学療法であるが、治癒は期待できず生存期間中央値は1年程度に留まる（図2：文献1）。

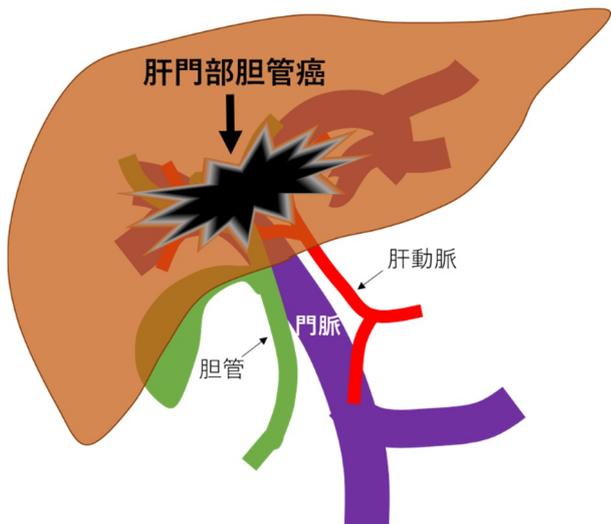


図1 肝門部胆管癌シエーマ

CQ37 切除不能胆道癌に対するファーストラインの化学療法は何か？

ゲムシタビン+シスプラチン併用療法、ゲムシタビン+S-1併用療法、またはゲムシタビン+シスプラチン+S-1併用療法を推奨する。
推奨度 1 (レベル A)

表 1 切除不能胆道癌に対する1次化学療法の主要ランダム化比較試験

レジメン	n	発症率	無生存期間中央値	生存期間中央値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	報告者 (年)
ゲムシタビン	44	22.6%	4.0 月	—	—	—	Valle JW, et al. (2009) ⁶¹
ゲムシタビン/シスプラチン	42	27.8%	8.0 月	—	—	—	—
Best supportive care	27	0%	2.8 月	4.5 月	—	—	—
フルオロウラシル/オキサリプラチン	28	14.3%	3.5 月	4.6 月	0.82(0.45-1.51)	0.53	Sharma A, et al. (2010) ⁶²
ゲムシタビン/オキサリプラチン	26	30.8%	8.5 月	9.5 月	0.44(0.22-0.86)	0.01	—
ゲムシタビン	206	15.5%	5.0 月	8.1 月	—	—	Valle J, et al. (2015) ⁶³
ゲムシタビン/シスプラチン	204	26.1%	8.0 月	11.7 月	0.64(0.52-0.80)	<0.001	—
ゲムシタビン	42	11.9%	3.7 月	7.7 月	—	—	Okusaka T, et al. (2010) ⁶⁴
ゲムシタビン/シスプラチン	41	19.5%	5.8 月	11.2 月	0.69(0.42-1.13)	—	—
S-1	50	17.4%	4.2 月	9.0 月	—	—	Morizane C, et al. (2013) ⁶⁵
ゲムシタビン/S-1	51	36.4%	7.1 月	12.5 月	0.859(0.543-1.360)	0.52	—
ゲムシタビン/シスプラチン	175	32.4%	5.8 月	13.4 月	—	0.046 (非劣性)	Morizane C, et al. (2018) ⁶⁶
ゲムシタビン/S-1	179	29.8%	6.8 月	15.1 月	0.95(0.78-1.15)	—	—

図2 切除不能な肝門部胆管癌の予後

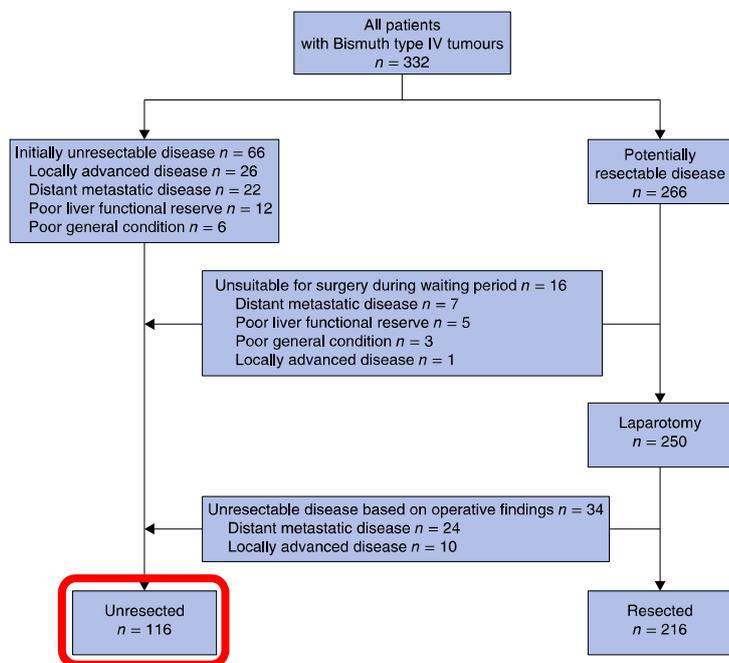


図3 名古屋大学の切除不能症例の内訳

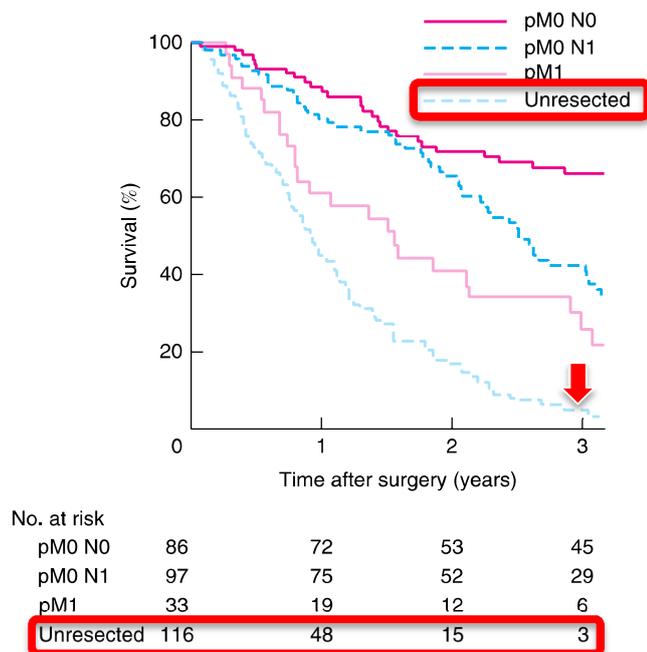


図4 名古屋大学の切除不能症例の予後

肝門部領域胆管癌の切除は一般的に、胆管の合流部と肝の片葉（右肝もしくは左肝）以上を尾状葉と共に切除し、残肝の胆管を空腸と吻合する複雑な手術となる。世界で最も切除症例の多い名古屋大学の報告（文献2）でも2006年から2015年のBismuth–Corlette分類IV（欧米

では切除不能と判断される場合が多い)のみに限った検討では、332例中116例(35%)は

1)遠隔転移を有する、2)肝機能不良で大量肝切除による術後肝不全の危険性が高い、3)局所過進展で血行再建ができない、4)全身状態不良のため切除不能と判断された(図3)。

これら切除不能症例の生存期間中央値は11.2ヵ月、3年生存率は5%未満、5年生存率は1.5%であった(図4)。

近年、切除不能と判断された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より報告されている。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。これを受けて 2010 年より肝門部領域胆管癌は米国の臓器調達移植ネットワーク (Organ Procurement and Transplantation Network: OPTN) 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

(https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_polities.pdf)。

その後、Mayo Clinic を中心とした 12 施設における多施設共同試験でも切除不能な肝門部領域胆管癌 287 例に対し術前化学放射線療法を施行後、肝移植(脳死 152 例、生体 62 例)に至った 214 例の 5 年無再発生存率 65%という良好な成績が得られた(図 5: 文献 3)。

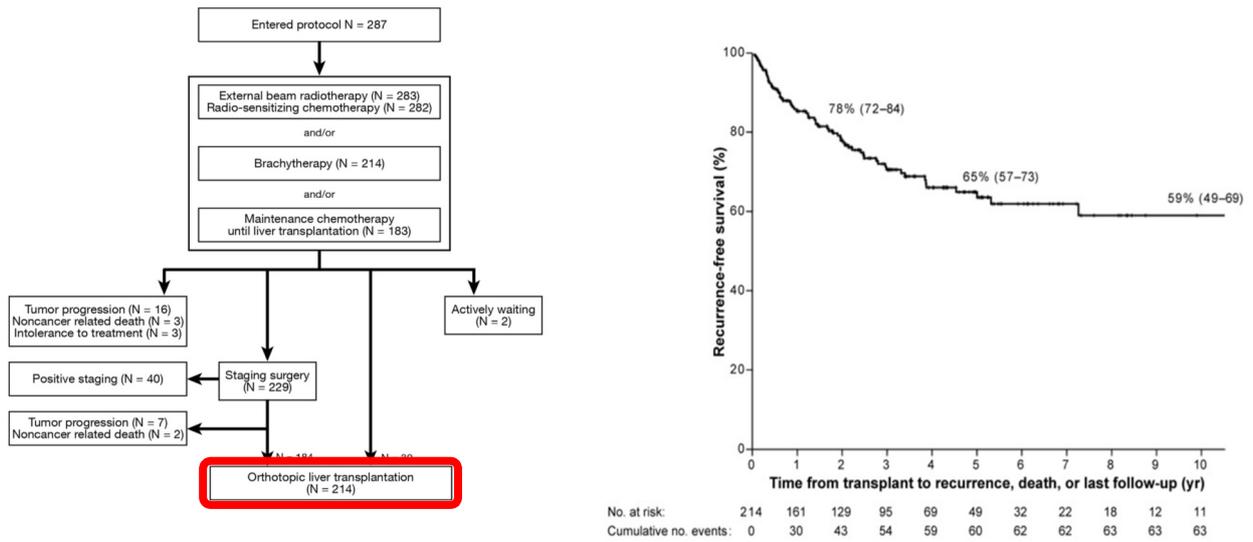
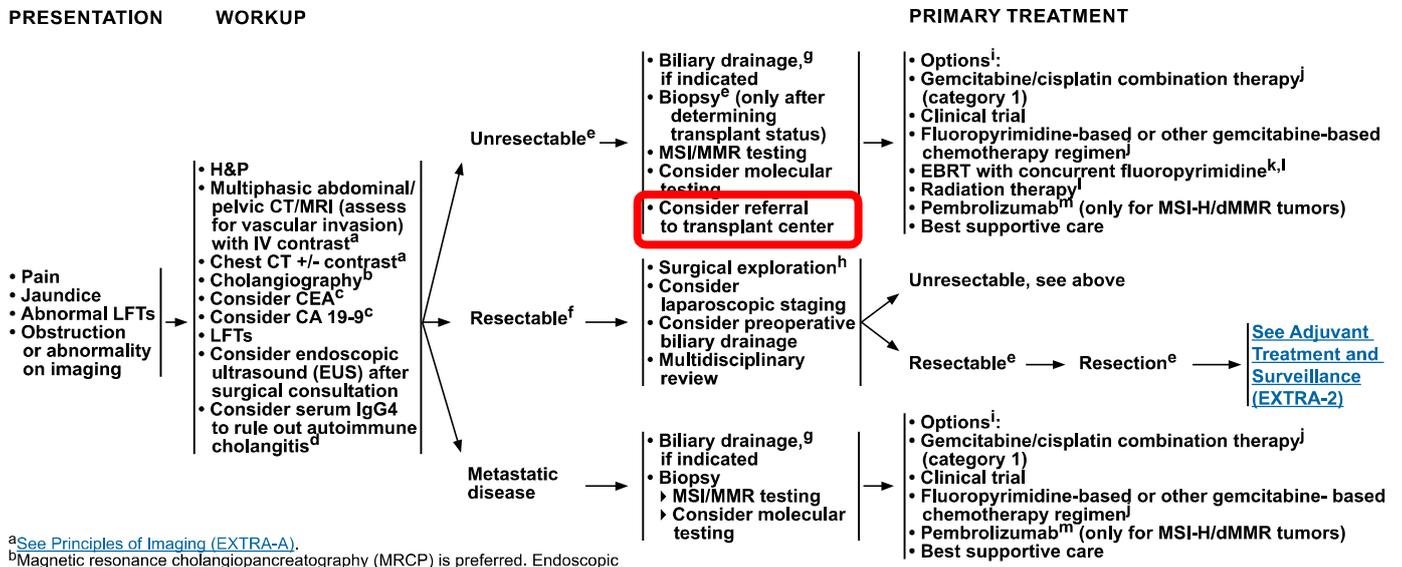


図5 登録患者のフローチャートおよび肝移植後の生存曲線

米国の28の主要ながんセンターによる非営利団体である National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の2019年度のガイドラインでも診断・治療アルゴリズムに切除不能な場合に移植施設への転送を検討することが明記されている(図6)。



^aSee Principles of Imaging (EXTRA-A).

^bMagnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is preferred. Endoscopic

図6 NCCN Guidelines version 2. 2019 より抜粋：切除不能な肝門部領域胆管癌は「移植施設への紹介を検討」

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が不能・困難（＝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、もしくは残肝容積が小さい症例

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や両葉多発、もしくは肝門部で主要血管浸潤を来している場合、技術的には大量肝切除（左・右肝三区域切除など）で病変が完全切除可能であっても、予定残肝容積が小さい、もしくは予定残肝機能が乏しいことから術後肝不全の危険性が許容限度（日本の主要施設では残肝容積 40%～50%以上、または残肝容積 X インドシアニングリーン消失率（ICGK） ≥ 0.05 が指標となる：エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン改訂第 3 版より）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拡大しつつあるが血管径が小さいなど再建が困難な症例も存在する。再建の難度が著しく高い場合、切除不能と判断される。

3. 胆管分離限界点の近傍への腫瘍浸潤症例

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、理論的にはこれを超えて腫瘍浸潤が認められる場合は切除不能となる。しかしながら臨床的にはこの近傍に腫瘍浸潤が及んでいる場合、切除標本の病理組織学的検索で腫瘍遺残が判明した症例はもちろんのこと、たとえ遺残なしと判断されても術後に再発する症例が少なからずあり（＝切除可能境界症例）、これらの患者の予後は極めて不良である。

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）

本邦では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、前述のごとく本邦においては 1970 年代以降、肝門部領域胆管癌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上述の 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。また、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。

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 - フェトプロテインの検査結果が 500ng/ml 以下」の症例

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。切除不能あるいは困難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、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・有効性の検討を行い、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。

* 医学的・社会的意義は何か

日本の極めて高い外科技術をもってしても切除不能（切除可能境界含む）な肝門部領域胆管癌に対し、厳格な適応基準で行われる生体肝移植は、死の淵にある患者にとり長期の生命予後を改善し得る唯一の治療手段となる。欧米の報告からは現在の標準治療である化学療法と比し、肝移植が明らかに良好な予後をもたらすことが相当の蓋然性を有する。本邦においても肝

移植を肝門部領域胆管癌に対する標準治療として確立し保険収載に導くには、その前段階として先進医療の枠組みで限られた施設において厳密なモニタリングのもとで実施し、安全性と有効性について十分な検討を行う必要がある。

3. 研究対象

3.1. 選択基準

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。移植を行う実施医療機関で診断された患者に加えて、研究協力施設および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、胆管造影検査、PET-CT を組みわせて原発病変の評価と遠隔転移の有無を判定）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 9.2 観察項目ならびに「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝臓移植」申請用紙参照。

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本研究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委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。患者の研究参加の意思が確認し同意書を取得した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、神奈川県立がんセンター、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。

* 適応中央判定の実施手順は別紙の如く定める。

● 研究代表施設および共同研究施設：生体肝移植を施行する施設（実施医療機関）

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、名古屋大学移植外科、京都大学肝胆膵・移植外科 / 小児外科、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

● 適応中央判定委員会

常任（5名）：大段秀樹（広島大学病院消化器・移植外科：委員長）、笠原群生（国立成育医療研究センター臓器移植センター）、古瀬純司（神奈川県立がんセンター）、浜本康夫（慶應義塾大学病院腫瘍センター）、清水大功（京都大学附属病院放射線科）

非常任：共同研究機関の研究責任者より1名＋研究協力機関の代表者より1名

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・胆汁細胞診により癌が証明されている、あるいは腫瘍マーカー上昇（胆管炎が否定され、かつ CA19-9>100U/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（文献 3）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、癌の再発とも関連しないことが生体・脳死いずれも含む複数の文献で示されている（文献 4、5）。

† 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ガイドラインでは「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（文献 1）。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（文献 6 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。

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/ 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
- d) 患者本人により文書による同意が得られた症例

3.2. 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症例（*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する）
- 4. 制御困難な活動性感染を有する症例
- 5. 術前治療に関連する CTC AE v5.0 に規定される Grade4 以上の有害事象を発症した症例
- 6. 研究責任者が本研究への参加を不相当と認める症例

4．研究デザイン

本研究は、第 I/II 相、探索的、非盲検、多施設共同研究、前向き単群介入研究デザインにより施行される。

本研究は切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植施行群（以下、移植群）を対象に、単群で移植後 3 年間前向きに追跡する臨床研究であり、研究対象の選択基準を満たす患者数を確保するために多施設共同研究として実施する。また、本邦における肝門部領域胆管癌患者の移植後の臨床経過の情報が限られていることから、今後の検証試験への科学的根拠を構築するために、移植群の予後予測因子の検討も行う。なお本研究では移植群に加え、非移植群のデータも収集されることから、副次的に非移植群のデータも解析する。

5. エンドポイント

5.1. Primary endpoint

本研究は、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する本邦初の生体肝移植研究であることから、移植の有効性と安全性を探索的に検討する。このうち、Primary endpoint は本研究に登録されたうち生体肝移植施行例の生体肝移植後 3 年全生存率とする。

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ており、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（文献 3）。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（文献 4）、本邦における肝門部領域胆管癌の患者で切除不能と判断された場合の予後（生存期間中央値 11 ヶ月：文献 2）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。

なお、日本は生体肝移植技術を世界に先駆けて確立し 2020 年末までに 9700 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（文献 7）。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。

一方で、米国 Mayo Clinic の報告では摘出肝に（術前治療が完全奏功せずに）遺残腫瘍を認めた 35 名の生体肝移植後 3 年全生存率は 40%–50%台であった（文献 5）。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、本研究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。「2. 背景」に述べたように、米国では世界最多の肝移植実績を有する 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、本研究でも Mayo Clinic の予後と同程度あるいはそれ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(6.2 統計解析 算定根拠を参照)。

5.2. 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

6. 予定登録症例数と研究期間・統計解析について

6.1. 予定登録症例数と研究期間

- 1) 予定登録症例数：20 例（うち生体肝移植実施 12 名を想定）

本疾患に対する肝移植手術は既に米国で有効性が示されており、本邦においても治療効果が強く期待される。よって、登録症例数が 20 例を超過した場合も登録期間中は引き続き症例登録を継続する。

- 2) 実施医療機関：日本肝移植学会が設置した検討会議「切除不能な肝・胆道がんに対する生体肝移植」において実施施設として認められた 10 施設（2016 年から 2018 年の 3 年で成人生体・脳死肝移植実施数 20 例以上かつ 1 年生存率 90%以上の成績を有していることが要件）

- 3) 登録期間：研究開始より 5 年間

4) 追跡期間：移植した症例は、術後3～4ヵ月毎に画像で再発・転移の有無を確認し、術後3年間追跡する。移植に至らなかった症例は、登録後3年間追跡する。なお、途中で追跡不可能となった場合は、その時点までの結果を登録する。

6.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

臨床的仮説：

本邦における切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植の臨床的有効性を検討する。

算定根拠：

本研究は、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する移植群の3年生存率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(文献2)。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(文献6)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(文献3)、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。

このとき、「5.1 Primary endpoint」に記載した生体肝移植の臨床的有効性の根拠から、本研究の期待 3 年生存率を 41.6%とすると、閾値を 10%(文献 2)とした場合の一標本の 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。なお、期待 3 年生存率 41.6%は、上記 12 名の生体肝移植群のうち 5 名で 3 年生存が得られた場合に相当する。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)。

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。

6.3. 統計解析

以下に統計解析の概要を示すが、詳細は別途作成する統計解析計画書に記載する。

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 Kaplan-Meier 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。

なお、本研究における生体ドナーの手術および周術期管理は一般的に行われる生体肝移植と何ら変わるものではないため、有害事象や安全性評価は本研究における評価の対象外である（生体ドナーについて重篤な合併症が生じた際には、日本肝移植学会への報告が移植施設に義務付けられている）。

6.4. 中止基準

6.4.1. 無効基準の検討

本研究では、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植治療を行ったとき、在院期間中の患者死亡率が非移植患者の死亡率を明らかに上回ると考えられる場合、生体肝移植が非移植治療に比し対象者に不利益をもたらすと判断し、研究を中止する。

具体的には、既報（Ebata T et al. Br J Surg 2018）における切除不能な肝門部領域胆管癌の非移植群の生存率から、同群の2ヵ月時点での死亡率は14%と推定される。なお、2ヵ月という期間は、生体肝移植を行った場合の平均在院期間である。一方、生体肝移植患者の死亡リスクは在院期間中が特に高く10%から20%前後であり、上記の推定2ヵ月死亡率14%を上回る可能性が否定できない。

以上より、本研究では、移植群の予定対象者12名のうち生体肝移植術後60日以内死亡症例数は3名を超えないことを想定し、研究開始後に移植群の術後60日以内死亡率が4名(33.3%)に達した時点で、研究代表者が研究中止を決定する。より具体的な運用法として、研究開始後まず移植群5例までは術後60日以内死亡患者数が2例に達した時点、移植群6例以上であれば当該死亡率が33.3%に達した時点で研究中止となる。また、死亡以外の安全性情報についても、効果安全性評価委員会の見解次第では研究中止の勧告が出される場合がある。

本研究登録後、対象患者ごとの中止基準は移植前であれば術前治療に関連しCTCAE ver. 5.0 Grade4以上の有害事象を発症した場合、または患者本人から本研究離脱の申し出があった場合とする。移植後に患者本人から本研究離脱の申し出があった場合、本研究の対象からは外れるが、日本肝移植学会への登録が義務付けられているため、いずれにせよ移植の実施医療機関で厳重な経過観察が行われる。

6.4.2. 中間解析

本研究において中間解析は実施しない。

7. 症例登録方法

7.1. 登録前

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、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。その後、主幹施設である熊本大学事務局で、適応評価症例番号を Electronic Data Capture（EDC：電子的臨床検査情報収集）を用いて決定する。熊本大学事務局が指定した Box（クラウドシステム）の患者フォルダに匿名化された画像データとともに別紙に示す申請書類に臨床情報を記載したものをアップロードする。その後事務局にて、適応中央判定委員会へフォルダへのアクセス権限が付与された臨床データを供覧し、適応中央判定委員会での審議が 5 営業日以内に開催され、その結果が研究代表者に文書で提出される。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本研究用に構築した WEB 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、その施設で登録された氏名およびカルテ番号ではなく、「登録用 ID 番号」（前出の適応評価症例番号とは異なる）の割付および匿名化を施設ごとに行う。情報は厳重に管理し、個人情報に関しては最大限の配慮を行う（20.2.個人情報の取扱いを参照）。本研究結果は終了後には記録メディアとして 5 年間保管する。

患者選択規準に関する問い合わせ先：

研究事務局（23.4.（1）に記載）

8. 治療計画

8.1. 登録後

登録後に生体ドナー評価を行う。また、登録後の患者においては並行して少なくとも3ヵ月以上の術前治療を行い、適格性を有する生体ドナーが確保され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、かつ除外基準に抵触しないことを確認する。患者、生体ドナーともにその他の生体肝移植の適格条件を満たした場合、腹腔内検索（移植施行日までに行う）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。適格性を有する生体ドナーが登録後6ヵ月が経過しても不在の場合、または腫瘍マーカーと画像評価、腹腔内検索で病勢進行が明らかとなった場合、並びに「3.2. 除外基準」に抵触する場合は、生体肝移植の実施不能（上図の「非移植群へ移行」）となるが、以降3年間にわたり予後の追跡は継続する。

本研究では最大8名が生体肝移植の対象から外れることを想定しているが、万一8名を超えた場合にはその時点で研究事務局・研究代表者、効果安全性評価委員会、共同研究施設の研究責任者が集まり、生体肝移植実施済みの患者の人数、治療経過、残りの登録期間も鑑み、研究続行の可否につき総合判断する。

8.2. ドナー評価

症例登録後に、まずドナー候補の適格性について評価を行う。適格性を有する生体ドナーが見つかるまでに複数の候補を調べなければならない可能性もあるため、病勢の進行がなければ

登録後6ヵ月以内に評価を行うこととする。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. 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上、可否を決定する。
5. 研究対象者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。
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。

8.3. 術前治療

生体肝移植前には術前治療を診断時点より少なくとも3ヵ月間以上行うことを必須とする。

本研究の参加前であっても、本学・移植実施医療機関・研究協力医療機関または紹介元の病院において肝門部領域胆管癌の診断確定後に、肝門部領域胆管癌に対して適切と考えられる治療が行われていた場合、治療の開始日と治療内容が正確に判明している場合に限り、この日を起点として術前治療の実施期間を計算することを許容する。本研究の参加前に行われていた治療の開始日および内容が正確でない場合は対象外となり、術前治療の実施期間には含まれない。

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。なお、前医ですでに治療が行われている場合や、今後新規抗癌剤や分子標的薬などが導入される可能性があるため、画一的なプロトコールは規定しない。なお最終的に移植手術に至った場合は「8.5. 生体肝移植手術」に定めた#12、#13、#8リンパ節の系統的郭清を行うが、患者に膵炎や胃切除の既往があって郭清困難と考えられる場合は、病変の局所制御を目的として肝門部領域が含まれるように放射線照射（切除不能な胆道癌では体外照射45–50Gyが選択されることが多く、腔内照射10–20Gyを追加する場合もある）を行うことを原則とする。現時点では切除不能な肝門部領域胆管癌に対して科学的根拠の強い放射線治療は存在しないため、各移植実施医療機関の放射線治療部門を加えた多診療科合同カンファレンスで照射範囲および総線量を協議し、研究責任者が最終決定する。

術前治療が3ヵ月間以上継続された時点で画像評価を行い、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研究責任者が出席の上で、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が確認できた場合に加え、適格性を有する生体ドナーが存在し、「3.1. 生体肝移植の適格規準」を満たし、かつ「3.2. 除外基準」に抵触しない場合、生体肝移植手術を実施する共同研究施設の研究責任者が移植適応ありと判断する。患者および生体ドナー候補に生体肝移植が実施可能であることを伝えた上で1ヵ月以内に8.4で規定される腹腔内検索に進む。

* 薬物療法における有害事象の発生など、何らかの理由で十分な術前治療が行えない場合は研究対象者の共同研究機関の研究責任者と研究代表者との協議の上、移植の適否を判断する。

本研究の申請時点において、診断時に切除不能な肝門部領域胆管癌に対する標準治療である薬物療法はすべて延命と症状コントロールを目的として行われているため、術前治療が著効し病変が切除可能となって治癒が目指せる可能性は極めて低い。これまで切除不能な肝門部領域胆管癌に対する世界最多の移植件数を有する米国からの報告でも、術前治療が著効して移植を回避して切除に至った患者は存在しない。しかし今後の薬物治療の進歩によっては術前治療3ヵ月以上継続後に「切除可能」と判定される患者が出現する可能性はゼロではなく、その場合は非移植群に移行し、切除手術を予定することとなる。

8.4. 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、各施設の病理部門に迅速診断を依頼して転移なし（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（目視が原則であり、疑わしい病変がある場合のみ採取して迅速診断に提出）を、生体肝移植手術を実施する共同研究施設の研究責任者が確認する。

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時点でこの検査を実施する。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。

8.5. 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医療機関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。

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。

本研究への登録前から生体肝移植に至るまでの手順は図7の通りである。

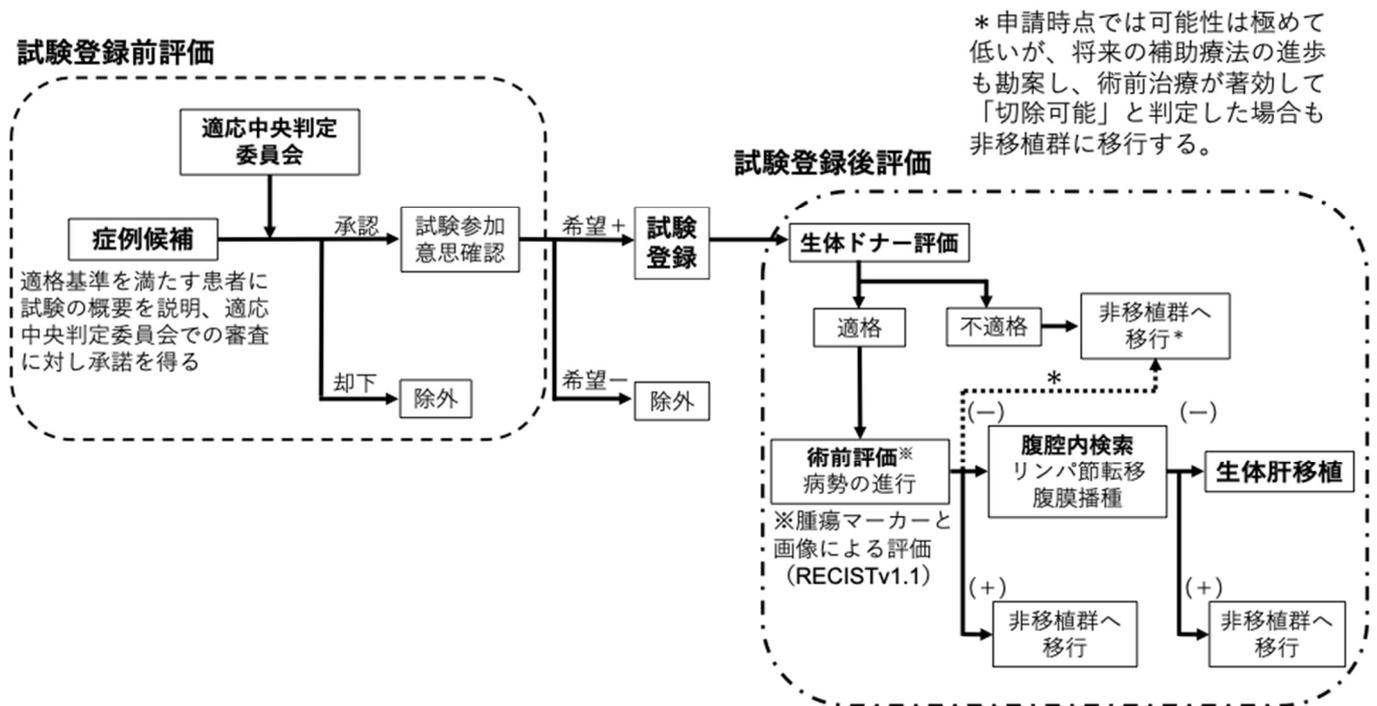


図7 研究登録前から生体肝移植に至るまでの手順

8.6. 術後治療

8.6.1. 周術期治療

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病院のプロトコルに準じて規定する（「9.2. 観察項目」参照）。熊本大学病院のプロトコルでは、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、免疫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 C7 HPR および γ -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ゆき、退院となる。

8.6.2. 術後補助療法

現時点で胆道癌に対する切除後の補助療法として確立されたものはないため、本研究においても術後治療は行わないことを原則とする。なお摘出標本の最終病理診断に応じて術後に薬物療法や放射線治療を加えることは実臨床で行われている。摘出標本の最終病理レポートで胆管切離断端や剥離面に癌の遺残が検出された場合（組織学的非治癒切除）、あるいは組織学的治癒切除が得られてサンプリングされたリンパ節には転移がなくても系統郭清されたリンパ節に転移が認められた場合など、再発を来す可能性が高いと考えられた場合には各移植実施施設の多診療科合同カンファレンスで術後補助療法の適否を協議し、研究責任者が最終決定する。

なお移植後に免疫抑制剤が投与されている状況下での化学療法は、現在保険適応で実施されている肝細胞癌または肝芽腫に対する生体・脳死肝移植後の患者に対して広く行われている。化学療法中、感染やグラフト肝の拒絶が疑われた場合には速やかに適切な対処（抗菌薬・抗ウイルス薬・抗真菌薬投与または免疫抑制剤の増量など）をとる。

8.7. 退院後フォローアップ

術後半年間は4週毎、半年～2年後では6週毎、2年後～3年後では8週毎に外来でフォローアップを行う。

術後再発や転移を認めた場合には、その再発・転移様式を記載し、本研究における追跡は継続する。再発・転移に対する治療については本プロトコル上では規定しないが治療内容については報告する。

各種検査の日程に関しては前後 2 週間の範囲で許容するが、何らかの都合でそれを逸脱した場合には、その理由を詳細に記載することとする。

8.8. 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。

9．評価方法

データ集積は前向きかつ連続的に行う。すべての症例について、その術前情報、転帰を集計する（「表1 研究対象者研究スケジュール」「表2 ドナー研究スケジュール」参照）。

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

	術前		術後							
	適応中央判定委員会前スクリーニング検査	登録後～生体肝移植までに実施	生体肝移植実施(手術0日目)	術後1日目	術後3日目	術後7日目	退院まで1回/週の頻度で繰り返す	術後1ヶ月超～6か月(4週±14日間毎)	術後6ヵ月超～2年(6週±21日毎)	術後2年超～3年(8週毎±28日毎)
患者背景※1	○									
血液型	○									
身長	○									
体重	○									
ECOG-PS	○									
前治療確認		○								
画像検査	CT又はMRI	○	○※2					●※3	●※3	●※3
	胆管造影検査	○								
	PET-CT	○	○※2					●※3	●※3	●※3
	腹部エコー								●※3	●※3
血液検査	血液凝固検査※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	生化学検査※1	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	感染症スクリーニング※1	○		●※8	●※8	●※8	●※8			
	腫瘍マーカー※1	○	○				●※4	○	○	○
	抗体検査※1	○								
肝機能検査※1	○									
尿検査※1	○									
肺機能評価※1	○	●※5								
心機能評価※1	○	●※5								
パンチ生検または擦過・胆汁	○※1									
試験開腹		○								
周術期に関する情報収集※6			○	○	○	○	○			
免疫抑制剤の投与量/種類※9				退院まで連日評価				○	○	○
免疫抑制剤血中濃度トラフ値								○	○	○
退院日							●※7			

表1 研究対象者研究スケジュール

○：必須

: 条件付き実施

- 1 詳細については「9.2.1. 登録前評価項目」、「9.2.2. 登録後から生体肝移植までの評価項目」、「9.2.3. 生体肝移植から移植後（入院中）の評価項目」及び「9.2.4. 退院後の評価項目」を参照
- 2 手術前治療3ヵ月終了時点で実施する。ベースライン評価と同じ検査方法で行う。
- 3 再発有無の評価を造影CT、MRI、PET-CT、超音波検査のいずれかの方法で実施する。
- 4 入院期間中に術後1ヵ月を超えた場合には、CEA、CA19-9を測定する。
- 5 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。
- 6 詳細は「9.2.3 生体肝移植から移植後（入院中）の評価項目」を参照。
- 7 退院日の報告が必要となるため、最低でも1回/週は入院の有無を確認する。
- 8 採血でCMV抗原（C7-HRP）、D-グルカン検査を行う。
- 9 種類の収集については「9.2.3 生体肝移植から移植後（入院中）の評価項目」、「9.2.4. 退院後の評価項目」を参照。

		術前	術後
		登録後～生体肝移植までに実施	生体肝移植実施（手術0日目）～退院まで
患者背景 ^{*1}		○	
血液型		○	
身長		○	
体重		○	
画像検査	造影CT	○	
	頭部MRI（60歳以上）	●	
	頸動脈エコー（60歳以上）	●	
血液検査	血液凝固検査 ^{*1}	○	
	生化学検査 ^{*1}	○	
	感染症スクリーニング ^{*1}	○	
尿検査 ^{*1}		○	
肺機能評価 ^{*1}		○	
心機能評価 ^{*1}		○	
上部消化管内視鏡検査（40歳以上）		●	
周術期に関する情報収集 ^{*2}			○
退院日			● ^{*3}

表2 ドナー研究スケジュール

- 1 詳細については「9.2.2 登録後から生体肝移植までの評価項目」を参照
- 2 詳細は「9.2.3 生体肝移植から移植後（入院中）の評価項目」を参照
- 3 退院日の報告が必要となるため、最低でも1回/週は入院の有無を確認する。

9.1. 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ならびに安全性の評価

本研究の移植群および非移植群の治療内容と効果及び安全性を下記の項目に従って調査する。

主要評価項目：術後3年全生存率

副次評価項目：生体肝移植術の短期（生体肝移植から退院に至るまで）成績（手術時間、出血量、周術期合症、在院死亡率）、移植群の腫瘍再発率、再発形式・再発後の治療内容、移植群の腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容、移植群の3年無再発生存率、3年グラフト生存率、移植群および非移植群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））、移植群および非移植群における術前治療の安全性、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

9.2. 観察項目

9.2.1. 登録前評価項目

適応中央判定委員会前までに、以下の評価を実施するものとする。

【研究対象者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 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、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）
- 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 分消失率もしくは 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

9.2.2. 登録後から生体肝移植までの評価項目

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) 研究対象者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、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（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

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、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・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。

9.2.3. 生体肝移植から移植後 (入院中) の評価項目

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で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) 研究対象者周術期情報

- 術中情報：手術日、手術時間、出血量、術式
- 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
- 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
- 免疫抑制剤の種類 (Induction therapy および退院時)

【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、GT、CMV 抗原 (C7-HRP)、
-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

2) ドナー周術期情報

- 年齢、身長、体重、性別
- 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

9.2.4. 退院後の評価項目

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で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 ヶ月超～ 6 ヶ月まで：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、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
- 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）
- 12 週毎に画像検索（CT、MRI、PET-CT のいずれか）
- 免疫抑制剤の種類

- 術後補助化学療法（投与の有無、レジメン、初回投与日・最終投与日）
- Clavien-Dindo 分類 IIIa 以上又は CTCAE-Grade3 以上の有害事象の有無とその内容
- 再発の有無、再発日、再発形態の詳細、再発後治療（再発については術後 6 カ月超～2 年まで、および術後 2 年超～3 年までの間も同様の評価を行う

【術後 6 カ月超～2 年まで：6 週毎（±21 日は許容）】

- 術後 6 カ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 カ月毎に画像検索（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

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

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

切除：術式、手術日、R0 か否か

から の治療後の転帰（生存または死亡）、最終確認日

【術後 2 年超～3 年まで：8 週毎（±28 日は許容）】

- 術後 6 カ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）

9.2.5. 非移植群における評価項目

本研究登録後、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（ 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、 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

9.3. 情報の記録時期

それぞれの研究参加患者について、本研究用に得られたデータは遅滞なく診療録等に記録し、速やかに症例報告書（EDC）へ入力を完了させることとする。登録前から移植後に至るまでの検査スケジュールは図8の通りである。再発の有無の評価のため、術後2年目までは3ヵ月ごと、その後術後3年目までは4-6ヵ月ごとに体幹（頸部～骨盤）の造影CT検査を行う。腎機能

やアレルギーの問題で造影CTが施行出来ない場合はMRIやPET-CT、超音波などで代替する。

症状や腫瘍マーカーなどにより再発が疑われる場合は適宜検査を追加する。患者の移住など

種々の理由で移植実施医療機関でのフォローアップが困難となった場合は、患者の移動先の最

寄りの肝移植施設（通院可能な範囲にない場合は各地域の総合病院の肝胆膵・移植外科医また

は肝臓内科医）に紹介し、診療情報提供書などを活用し、転院先でのフォローアップを依頼し

各評価項目を定められたプロトコルに従って確認・記録していく。

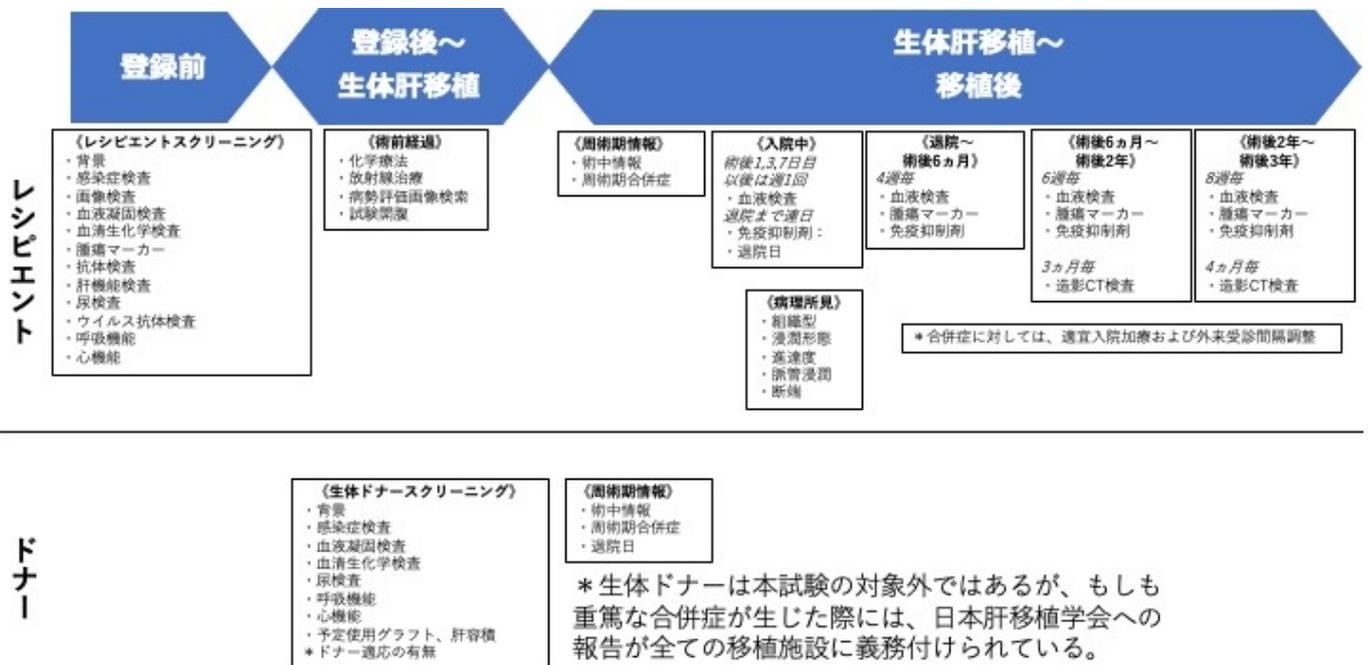


図8 検査スケジュール

10．期待される効果

肝門部領域胆管癌は切除のみが治癒を期待し得る難治がんである。1970年代以降は日本の肝胆膵外科が世界に先駆けて積極的に大肝切除や血管・他臓器合併切除などを導入し、予後を改善してきた歴史がある。

切除不能な肝門部領域胆管癌は極めて予後が不良で、現行の標準治療の薬物療法では延命効果のみであり3年生存率が10%未満に過ぎない。これに対し集学的治療の一環として本研究において生体肝移植を行うことで初めて治癒を目指すことができ、3年生存率が少なくとも42%以上、理想的には70%程度まで向上することが期待される。

米国ではすでに2010年の時点で切除不能な肝門部領域胆管癌が通常の移植適応の一つとして承認され、数百例の経験で5年無再発生存率65%と良好な結果が得られている。また生体肝移植は末期肝不全に対する最後の救命手段として日本で1989年に初めて行われて以来、精緻な肝切除技術と周術期管理に立脚し世界を先導してきた経緯があり2020年時点で9700例以上が施行され成人症例の5年生存率は70%超と脳死肝移植と同等の成績を残している（文献7）。

本研究では切除不能な条件として4項目を詳細に規定し（欧米の既報には明示されていない）、かつ外部評価として適応中央判定委員会で審査することとしている。世界最高水準の日本の肝胆膵外科の技術をもってしても切除不能な肝門部領域胆管癌に対し、本研究の極めて厳格な患者選択基準で行われる生体肝移植は、長期の生命予後を達成し得る唯一の治療手段であり、本邦の死の淵にある多くの患者にとって大きな福音となる。また、肝門部領域胆管癌の拡

大切除と、末期肝不全に対する生体肝移植医療を確立した日本だからこそ、切除不能な肝門部領域胆管癌に対する肝移植の真の有効性と安全性を検証し、evidence に基づいた胆道癌の集学的治療を次のステージに引き上げることができる。

11. 予期される有害事象

11.1. 予期される有害事象

11.1.1. 予期される有害事象・手術合併症

* 術前治療で予期される合併症

骨髄抑制、間質性肺炎、アナフィラキシー、肺水腫、溶血性尿毒症症候群、皮膚障害、肝機能障害、急性腎障害、聴力低下・難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、静脈血栓塞栓症、その他の臓器障害、倦怠感、食思不振、放射性皮膚炎

* 研究対象者の生体肝移植手術後に予期される合併症

1) 局所合併症

術中臓器損傷（胃、脾、小腸、結腸）、出血（術中・術後）、術中血管損傷（静脈・動脈）、術中神経系損傷、再建やり直し、胆汁漏、膵液瘻、腹腔内膿瘍、腹水、乳び腹水、漿液漏、胸水、膿胸、イレウス（麻痺性、閉塞性）、胆管炎、胆汁瘻、腸管瘻、腸管虚血・壊死、腹壁癒痕ヘルニア、創感染、創し開、皮膚硬結、脂肪壊死、消化管出血、消化管潰瘍、消化管穿孔

2) 全身合併症

アレルギー反応、ショック、敗血症、播種性血管内凝固、腹膜炎、肺炎、無気肺・喀痰排出障害、胸水、低酸素血症、呼吸機能障害、不整脈（上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈）、虚血性心疾患、心筋梗塞、心機能障害、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、一過性脳虚血発作）、せん妄、嚥下障害、肝機能障害、腎機能障害、血栓・塞栓症、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、高血糖、貧血、発熱、低体温、味覚異常、食欲不振、腸炎、感染性静脈炎、カテーテル関連感染、尿路感染、尿閉、吃逆、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、体重減少、浮腫、骨粗鬆症、栄養障害

* 生体ドナーのグラフト肝摘出術後に予期される合併症

1) 局所合併症

術中臓器損傷（胃、脾、小腸、結腸）、出血（術中・術後）、術中血管損傷（静脈・動脈）、術中神経系損傷、胆汁漏、腹腔内膿瘍、腹水、乳び腹水、漿液漏、胸水、膿胸、イレウス（麻痺性、閉塞性）、胆管炎、胆汁瘻、腸管瘻、腸管虚血・壊死、腹壁癒痕ヘルニア、創感染、創し開、皮膚硬結、脂肪壊死、消化管出血、消化管潰瘍、消化管穿孔

2) 全身合併症

アレルギー反応、ショック、敗血症、播種性血管内凝固、腹膜炎、肺炎、無気肺・喀痰排出障害、胸水、低酸素血症、呼吸機能障害、不整脈（上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈）、虚血性心疾患、心筋梗塞、心機能障害、脳血管障害（脳梗塞、脳出血、くも膜下出

血、一過性脳虚血発作)、せん妄、嚥下障害、肝機能障害、腎機能障害、血栓・塞栓症、悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、高血糖、貧血、発熱、低体温、味覚異常、食欲不振、腸炎、感染性静脈炎、カテーテル関連感染、尿路感染、尿閉、吃逆、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、体重減少、浮腫、骨粗鬆症、栄養障害

11.1.2. 本研究の手技に伴い予期される有害事象

患者が本研究に参加し、生体肝移植を受けることで生じうる合併症として血管(動脈、門脈、静脈)に関わる吻合部およびその他の部位の閉塞、狭窄、血栓症、胆管吻合部に関わる狭窄、閉塞、胆汁漏、術後の拒絶反応(急性細胞性拒絶、急性液性拒絶)ならびに感染(血流感染症、真菌感染症、ウィルス感染症)が挙げられる。

本研究における生体ドナーの手術および周術期管理は一般的に行われる生体肝移植と何ら変わるものではないため、本研究における評価の対象外である。

11.2. 有害事象の評価

有害事象の評価には「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v5.0-JCOG)を用いる。なお、CTCAE v5.0-JCOGのうち、臨床検査値の施設基準値で Grade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細は JCOG ウェブサイト

(<http://www.jcog.jp/doctor/tool/kijun.html>) を参照する。ただし、患者の周術期の有害事象の評価には、CTCAE v5.0-JCOG に加え、「JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類、ver2.0(2013 年 4 月 11 日承認)) を用いることとする。

また、本研究の手技に伴い予期される有害事象については血管合併症、胆管合併症、拒絶反応、血流感染症、その他の感染症についてはその有無および詳細を CRF にて報告する。その他のあらゆる有害事象についても CRF 上で入力し、報告する。

11.3. 研究との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、治療開始との時間的關係に加え、基礎疾患の経過、合併症、併用薬、研究手順等に起因することも考慮して、研究代表者、研究責任 (分担) 者が判断する。因果関係は、下記の基準に従い判断し、記録する。

因果関係あり

- 研究に起因することが合理的である、又は合理的な可能性がある
- 研究との間に時間的關係がある
- 他の原因を示すことができず、研究との因果関係が否定できない

因果関係なし

- 研究に起因することが合理的ではない
- 時間的關係が示せない

- その他の原因を示すことができる

12．倫理面への配慮

本研究の実施に当たっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、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実施するものとする。

1)研究実施計画書に記載のある臨床研究審査委員会承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。

2)すべての患者で登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。

3)データ取扱いに際し個人が識別できる情報は用いず、全てのデータはEDCおよび厳重に管理されたクラウドを用い管理し、研究終了後は結果を記録メディアとして保管する。

13．実施体制

日本肝移植学会常任世話人会および日本肝胆膵外科学会理事会での承認に基づき、日本肝移植学会のワーキンググループによって選定された肝移植専門施設（このうち本研究で移植の実施を担当するのは10施設）、腫瘍内科の専門家、放射線科の専門家からなる共同研究施設・人員、ならびに本邦において肝門部領域胆管癌に対する切除を多く手がける主要施設からなる研究協力施設で構成される。

登録・管理は、熊本大学病院の研究事務局が株式会社 Box Japan のクラウド型ファイル共有サービスの運用を支援する外部業者である三井情報株式会社にデータ管理を委託し、各施設か

らの結果報告書を集積しモニターする。研究結果および有害事象の発生状況などについてはメーリングリストを用いて 研究事務局へ報告する。モニタリングは熊本大学病院臨床試験支援センターモニタリング担当者が行う。

監査は必要時に実施するが、現時点では終了時に 1 回実施する予定である。研究会所属メンバーは年 2 回程度開催予定の研究会開催時に、臨床研究に係る契約の確認・プロトコルの遵守・進捗状況について確認する。予期しない合併症や有害事象が生じたときには適宜研究事務局へ報告する。よりモニタリングの精度を高めるべく研究事務局、研究代表者およびオブザーバーにより 1 ~ 2 ヶ月に 1 度プロジェクト運営委員会を開催し、進捗状況の把握ならびに有害事象の事例の把握に努める。報告が遅延した時にはアナウンスを行い遅滞なく情報を収集する。

14. 有害事象の報告

14.1. 有害事象の定義

有害事象とは、本研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。経過中に因果関係が変わる可能性があること等を考慮し、本研究では有害事象として収集・記録する。

14.2. 重篤な有害事象の定義

本臨床研究において生体肝移植という高度な侵襲を伴う治療を患者に施すという特性上重篤な有害事象として下記を定義する。

* 移植のための初回入院時

- 1 死に至るもの
- 2 生命を脅かすもの（癌の再発を除く）
- 3 治療のため入院期間の延長が必要となるもの
- 4 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5 4につながるおそれのあるもの
- 6 後世代における先天性の疾病又は異常
- 7 その他、予測できない重篤な有害事象

* 退院後

死に至るもの（癌の再発を除く）

生命を脅かすもの（癌の再発を除く）

治療のための入院又は必要となるもの

永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

4につながるおそれのあるもの

後世代における先天性の疾病又は異常

その他、予測できない重篤な有害事象

14.3. 有害事象の収集・記録

研究責任（分担）者は、有害事象が発現した場合、研究対象者に対して速やかに適切な処置を行うことに加え、当該有害事象名、発現日・転帰日、重篤度（重篤、非重篤）、重篤と判断した理由、重症度（CTCAE v5.0-JCOG 又は JCOG 術後合併症基準（Clavien-Dindo 分類、ver2.0）の grade）、転帰（回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡）、本研究との因果関係（関連あり、関連なし）、及び経過を記録する。

14.4. 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象が発生した場合、当該施設の研究責任者（必要な場合は研究分担者）並びに研究事務局・研究代表者は図 9 に従い、所定の機関へ報告する（14.4.1.～14.5.5.に報告先別の手順の詳細を示す）。

報告書式は、下記の厚生労働省ウェブサイトで入手した最新版を用いた上で、必要に応じて根拠資料（検査・画像データのコピー等）を添付することと定める。

・14.5.3. 厚生労働大臣への報告について

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

- ・ 14.5.5. 医政局研究開発振興課への報告について（下記ウェブサイトの（別紙 7-様式第 2 号）を使用する）

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000196352_00002.html

有害事象の報告（第二報については計画書の該当項を参照のこと）

< 共同研究機関B病院で研究実施に伴う重篤な有害事象が発生した場合 >

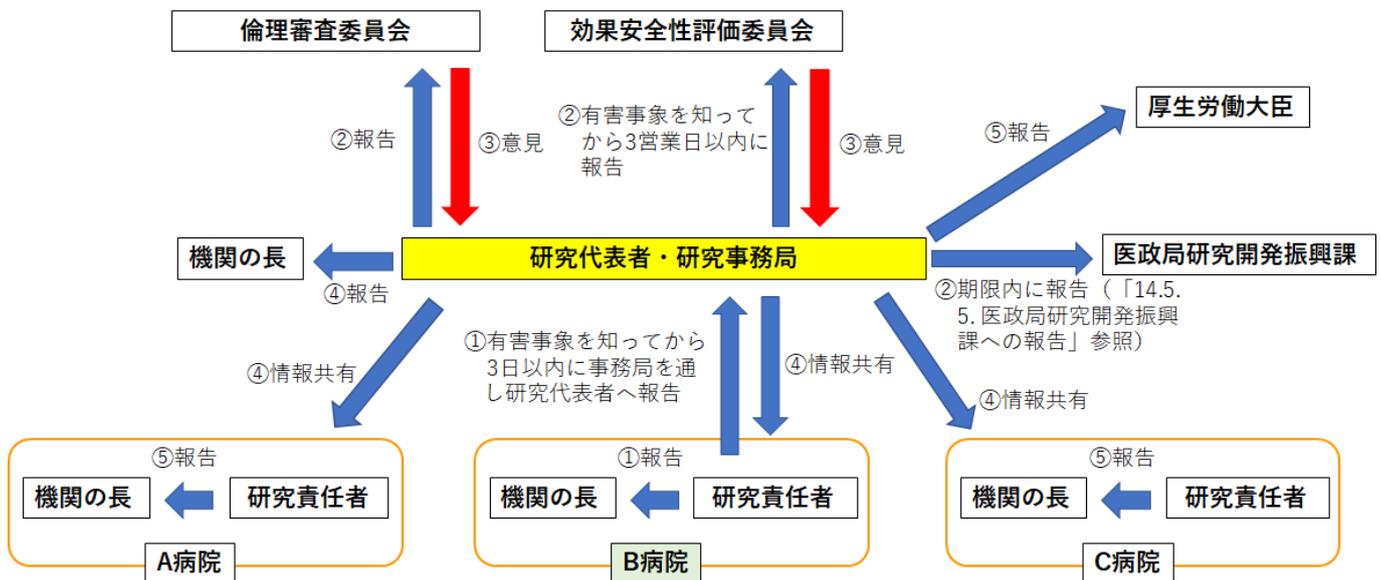


図 9 有害事象の報告手順

14.4.1. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

本研究の実施において全ての重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究分担者は速やかに施設研究責任者に伝え、施設研究責任者は速やかに当該医療機関の長に報告する（各施設の規定に則って対応）。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、研究分担者が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。また、重篤な有害事象の報告に際して施設研究責任者は当

該有害事象の発生を知ってから 3 日以内に「熊本大学大学院生命科学研究部等で実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に係る業務標準手順書」に定められた「重篤な有害事象に関する報告書」（別紙手順書様式 3-1）に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ E-mail/電話連絡での報告を行い、有害事象の発生を報告する（第 1 報）。

また、施設研究責任者は重篤な有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「熊本大学大学院生命科学研究部等で実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に係る業務標準手順書」に定められた「重篤な有害事象に関する報告書」（別紙手順書様式 3-1）に追記し、研究事務局への E-mail での報告を行う（第 2 報）。

< 研究事務局連絡先 >

「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」事務局

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

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1

TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5783

E-mail: kumamotounivpst@gmail.com

14.5. 研究代表者・研究事務局の責務

14.5.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から重篤な有害事象に関する報告を受けた研究事務局は、速やかに研究代表者へ報告する。報告を受けた研究代表者は、当該有害事象の発生を知ってから3営業日以内に効果安全性評価委員会へ情報提供を行い、内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて症例登録の一時停止（全参加施設への連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。併せて、倫理審査委員会（以下、倫理委員会という）へ当該事象および対応状況について報告し、意見を聴く。効果安全性評価委員会および倫理委員会の意見、並びに当該事象とその対応状況について熊本大学病院長へ報告する。

14.5.2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者・研究事務局は、施設責任者から報告された重篤な有害事象について、当該有害事象の発生を知ってから3営業日以内に「熊本大学大学院生命科学研究部等で実施する人を対象とする生命科学・医学系研究に係る業務標準手順書」に定められた「重篤な有害事象に関する報告書」（別紙手順書様式3-1）に所定事項を可能な範囲で記入し、効果安全性評価委員会へ報告し、当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性について審査を依頼する。

14.5.3. 厚生労働大臣への報告

研究代表者は、本研究において本研究の実施と因果関係あり（11.3.(1)に定める）と判断される予期しない重篤な有害事象の発生を知った場合には、「人を対象とする生命科学・医学

系研究に関する倫理指針」の規程に従って、その対応状況、倫理審査委員会等の検討結果等について厚生労働大臣に報告を行い、公表する。

14.5.4. 参加施設の研究者への報告

研究代表者は、効果安全性評価委員会及び倫理委員会への報告を行った場合、効果安全性評価委員会及び倫理委員会の審査・勧告内容を全ての参加施設の研究者に文書にて報告する。効果安全性評価委員会及び倫理委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は重篤な有害事象発生の報告を受けた施設の施設研究者に研究代表者の判断を文書にて報告し、有害事象の情報について全ての参加施設の研究者に文書にて報告する。報告を受けた各参加施設の研究者は、それぞれの施設の規定に則り、当該事象について各施設の医療機関の長へ報告する。なお、文書による報告を E-mail による報告とすることを可とする。

14.5.5. 医政局研究開発振興課への報告

重篤な有害事象（14.3 に定める項目）のうち、次に掲げる事象（または に掲げる事象に該当するか否か判断に迷う場合も含む）が発生したものについては、報告を受けた研究者・研究事務局は、当該情報を効果安全性評価委員会と共有するとともに、または に掲げる期日までに厚生労働大臣宛ての所定の書式に所定の内容を記載し、医政局研究開発振興課へ報告し、当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性、並びに当

該有害事象発生を受けた研究代表者としての検討結果や対策（研究の続行・中止の判断を含む）などについて審査を依頼する(第1報)。転帰が確定するまで報告を行う。

死に至る又は生命を脅かす事象については、当該事象が発生した研究機関の研究責任者が発生を知った日より7日以内に届け出る。

次に掲げる事象（ に掲げるものを除く）であって、当該事象の発生、発生頻度、発生条件等が実施計画書等から予測できないものについては、当該事象が発生した研究機関の研究責任者が発生を知った日より15日以内に届け出る。

ア．重篤な有害事象の治療のために初回入院とは別の入院又は入院期間の延長が必要とされる事象

イ．日常生活に支障をきたす程度の永続的または顕著な障害・機能不全に陥る事象（先天異常を来すものを含む。）

ウ．ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、又はアもしくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な事象（例：集中治療を要する事象等）

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても報告する。

但し、以下のいずれかに該当する場合は急送報告の対象外とする。

a) 肝移植実施日から31日以降に発生した有害事象（死亡を含む）のうち、効果安全性評価委員の評価により治療との因果関係が否定できるもの

b) 二次がん（二次性白血病を含む）や骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndromes）の発生（抗癌剤や放射線治療、免疫抑制剤等による正常細胞・組織の障害のために、治療を終えた数年から数十年後にもとの病気とは別の種類のがんや白血病を生じること）

また、研究代表者は倫理審査委員会および効果安全性評価委員による審査の結果(有害事象に対する見解やその対応等)及び被験者の転帰について再度協議の上、第2報/最終報として文書で報告する。

14.6. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリング（モニタリング手順書参照）に際し、研究代表者は熊本大学病院臨床研究支援センターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。

14.7. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は、別途作成する効果安全性評価委員会手順書に記述された手順に従い、下記の目的・開催頻度・メンバー構成に従って、研究代表者より報告を受けた内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者・研究事務局に文書で勧告する。

【目的】

本研究において、研究の進捗や患者の安全性及び重要なエンドポイントを適切な間隔で評価し、第三者的な立場より研究の継続、変更、又は中止等を提言する。主な内容は以下の通り。

- 1) 有害事象の発現報告を文書にて諮問された場合、意見を述べる。
- 2) 研究計画書の変更申請を受けた場合、意見を述べる。
- 3) 研究の途中で、研究全体の継続に関わる状態が生じた場合、意見を述べる。
- 4) その他研究代表者/研究事務局、又は本研究の参加施設より効果安全性評価委員会の意見を求められた場合、意見を述べる。

【開催頻度】

研究開始後、生体肝移植実施4例（12例以上の移植を想定しているため、その1/3にあたる）ごと、または半年ごと。

【メンバー構成】

「23.3 効果安全性評価委員」を参照のこと。

15. 年次計画

本研究が先進医療 B として実行された場合、症例登録期間 5 年、観察期間 3 年、結果の解析・報告に 1 年をかけ、研究開始 9 年後に保険収載に至る見込みである（図 10）。

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）

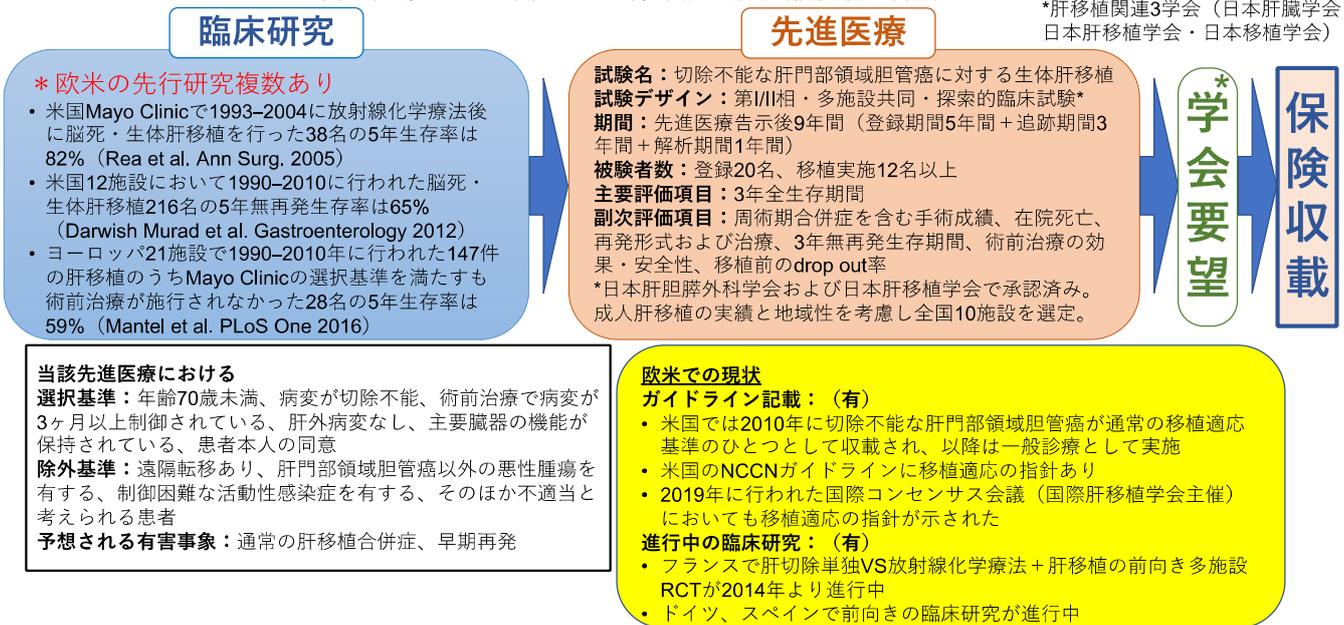


図 10 本臨床研究から実臨床応用へのロードマップ

15.1. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究期間中は年 1 回「人を対象とする生命科学・医学系研究実施状況報告書」を作成し、病院長に報告する。重篤な有害事象が発生した際には、「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、病院長に報告する。研究を終了または中止する際には、「人を対象とする生命科学・医学系研究（中止・終了）報告書」を作成し、病院長に報告する。

16. インフォームド・コンセント

16.1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるための手続き

研究責任者または研究分担者は、熊本大学大学院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（以下、倫理委員会とする。）で承認が得られた説明文書を用いて研究対象者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む）に対し文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

研究責任者または研究分担者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究参加を継続するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、同意説明文書等の改訂を行い、倫理委員会の承認を得た後に、文書にて研究対象者の再同意を得ることとする。

説明者：研究責任者、研究分担者のいずれかが説明する。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

<説明事項>

1. 研究の名称、研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨、倫理審査委員会の審査を受けている旨
2. 研究機関の名称及び研究責任者の氏名、共同研究機関の名称および研究分担者の氏名
3. 研究の意義（背景）、目的
4. 研究の方法、実施期間
5. 研究対象者として選定された理由

6. 研究参加することで期待される利益、生じる負担並びに予測されるリスク（有害事象も含む）
7. 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
8. 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
9. 研究に関する情報公開の方法
10. 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
11. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）、共同研究機関に提供する個人情報等の内容、提供を受ける共同研究機関の名称、当該共同研究機関における利用目的、提供された個人情報等の管理について責任を有する者の氏名又は名称
12. 試料・情報の保管及び廃棄の方法
13. 研究対象者への代替治療に関する事項、および研究実施後における医療の提供に関する対応
14. 研究対象者のプライバシーが確保されることを前提とし、モニタリングおよび監査に従事するものが必要な範囲内において当該研究対象者に関する資料・情報を閲覧する旨

15. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）を伝える旨
16. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
17. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応、研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口（連絡先）
19. 研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
20. 研究対象者の費用負担
21. 研究によって生じた健康被害が発生した場合の対応と補償の有無
22. 将来、研究の成果が特許権等の知的財産権を生み出す可能性及び想定される帰属先

16.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

研究対象者が未成年（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）である場合代諾者の同意を必要とする。本研究の対象は 15 歳以上であるため研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表すことができると

判断されるときには、研究責任者または研究分担者は代諾者による同意に加えて研究対象者からインフォームド・アセントを得る努力を行う。インフォームド・アセントを行う場合はより平易な内容で本研究を患者に説明した上で同意を得る事に努める。なお、代諾者としては、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる親権者または未成年後見人を基本とする。

16.3. 同意取得時に関する留意点

同意取得に際して、以下の事に留意する。

- 1) 研究責任者又は分担者は、患者が研究内容を理解できるよう平易な表現で説明する。
- 2) 研究責任者又は分担者は、研究への参加および継続に関して患者に強制、またはその判断に不当な影響を及ぼしてはならない。
- 3) 研究責任者又は分担者は、研究の説明後に患者に質問の機会を与え、患者が納得するまで説明し、研究への参加を判断するために十分な時間を与えなければならない。
- 4) 研究責任者又は分担者は、患者に対して必須観察日を指定し、調査・観察を実施することを説明して承諾を得る。

16.4. 説明同意文書の改訂

研究事務局および研究責任者は説明同意文書の内容について改訂する必要があると認めた場合は、確認協議の上、研究代表者に報告する。研究事務局は説明同意文書の改訂について研究

参加施設に周知する。研究事務局は、説明同意文書の改訂に伴い、研究の継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性があるとは判断した場合は当該情報を口頭で研究参加者に伝え、研究継続の意思を確認するように参加施設に周知する。

16.5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究で得られたデータおよび試料は、二次利用もしくは他研究機関へ提供する可能性がある。その際には匿名化した試料・情報を利用し、個人情報の提供は行わない。また本研究の同意を得る際に、上記内容について説明を行う。なお、試料・情報を二次利用する際には改めて研究計画書を立案し、然るべき倫理審査の承認を得た上で実施する。

17．臨床研究実施計画書の遵守と逸脱・変更・改定

17.1. 臨床研究実施計画書の遵守

研究責任者および本研究に参加する研究者は本臨床研究実施計画書を遵守し、研究を実施する。研究代表者および研究責任者は、この合意を称する文書にそれぞれ署名また記名・捺印し各自日付を記入する。

17.2. 臨床研究実施計画書からの逸脱

臨床研究実施計画書から逸脱した事項のうち、研究の実施の適正性を損なう可能性がある事実や情報を把握した場合には、速やかに研究責任者又は実施医療機関の長に報告する。本研究において、研究の実施の適正性を損なう可能性がある事実や情報は以下とする。

インフォームドコンセントのプロセスが不適切であった場合

不適格症例が組入れされていた場合

主要評価項目が適切に収集されなかった場合

安全性情報が適切に報告されなかった場合

なお、上記に該当しない軽微な逸脱事項については、適切に記録を残すものとする。

17.3. 臨床研究実施計画書の改定

研究事務局は、臨床研究を適正に行うために重要な情報を入手した場合、医療上やむを得ない事情が生じた場合、または倫理委員会の意見に基づき実施医療機関の長の指示により修正する場合など、必要に応じて臨床研究実施計画書を改定することができる。

臨床研究実施計画書を改定する場合、研究責任者および研究事務局は改定内容を協議し合意する。研究事務局は倫理委員会に実施計画書の改定につき報告する。研究事務局は倫理委員会での審査後に実施計画書の改定について先進医療技術審査部会に報告する。先進医療技術審査部会にて審査の上、承認を得られた後、実施計画書の改定について研究参加施設に報告、周知する。各施設での取り決めに従い、実施計画書の改定について倫理委員会の審査を受ける。

18．臨床研究の終了

研究事務局は、登録症例数が実施計画書に基づく症例数に達したことを確認し、新たな症例の登録を行わないことを決定した場合、登録の終了を速やかに全実施医療機関に連絡する。研究責任者は、当該医療機関の最終患者に対して臨床研究実施計画書に規定された調査・観察、検査が終了した後、実施医療機関の長に臨床研究が終了した旨および臨床研究結果の概要を文書で報告する。

19．情報公開

臨床研究データベース「jRCT (Japan Registry of Clinical Trials) への登録を行う。本研究の成果を関連学会等において発表する。また、移植医学・腫瘍学関連の医学雑誌に投稿することで公表する。研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないよう、適切に匿名化されていることを確認したうえで公表を行う。

20. 試料・情報の管理

20.1. 試料・情報の保管及び廃棄の方法、二次利用

移植の実施医療機関の研究責任者は、研究実施に関わる試料（検査に用いた血液や組織などや、手術や処置などで摘出された組織）のうち、診断・治療後に残ったもので研究参加時点では本研究に用いられることを目的としていなかったものについては各医療機関の研究責任者の管理の下に、保管する試料の内容、保管場所、保管方法を定めた上で終了報告日から少なくとも10年間適切に保存し、その後特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を行った上で破棄する。研究実施に関わる情報（申請書類の控え、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、署名済みの同意文書、被験者の同意に関する記録、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など）を、終了報告日から少なくとも10年間適切に保存し、その後廃棄する。登録番号や主要・副次評価項目に必要な情報は、生体肝移植の実施機関10施設の実務担当者が熊本大学病院総合臨床研究部の構築するEDC（Electronic Data Capture）システムに担当者ごとに設定されたユーザIDとパスワードでログインし入力する。EDCシステムへのアクセスはSSL-VPN（Secure Sockets Layer - Virtual Private Network）による暗号化通信で行う。EDCシステムのサーバは熊本大学病院内のサーバ室に設置されており、保管された情報は研究終了から少なくとも10年間保存し、その後消去する。

なお、本研究で取得した試料・情報については、倫理審査委員会からの承認を得た場合に限り、個人識別情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。

20.2. 個人情報等の取扱い

本研究で試料・情報を取扱う際には、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、個人が特定できないように匿名化したうえで使用する。被験者の秘密保護に十分配慮する。匿名化にあたっては生体肝移植の実施機関 10 施設がそれぞれ自施設の対応表を作成し、責任者の管理下にある施錠可能な保管場所に厳重に保管する。対応表は作成した実施機関外への持ち出しは行わない。

21. 研究の透明性の確保

21.1. 当該研究の資金源

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の実施する革新的がん医療実用化研究事業等に採択されており、AMED と契約の上、委託研究開発費を研究資金として本研究を実施する。

21.2. 利益相反の公表と管理

本研究はAMEDが実施する臨床研究・治験推進研究事業からの研究費を資金源として実施する予定であるが、全ての研究者は公正に費用を使って研究を実施する。本研究に関わる者のCOIの管理については、各所属研究機関の利益相反審査委員会において利害関係の公平性について承認を受け、適切に管理する予定である。

21.3. モニタリングおよび監査を実施する場合の実施体制および実施手順

* モニタリング手順書参照

・モニタリング担当：高村美喜子、坂本由美子、藤井明子、河野直美、布田由紀子 熊本大学
病院 臨床試験支援センター

なお、各実施医療機関におけるモニタリングに際しては、可能な施設においては実施医療機関の ARO の協力を得て行う。

・監査担当：谷口 直子、一般社団法人 IIS 支援センター

連絡先 03-3231-4640

* AMED の委託研究開発費を充当する。

22 . その他

22.1. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応、結果のフィードバックなど

相談等への対応

研究対象者及びその関係者からの相談等の問合せ窓口は研究事務局（連絡先は23.4 参照）
および移植を実施する共同研究施設の患者相談窓口またはこれに相当する部署。

移植を実施する施設の研究責任者は、研究対象者及びその関係者からの本研究に係る相談
窓口を設置し、連絡方法を「説明文書・同意文書」に記載する。

偶発的所見の取扱い

本研究の実施に伴い研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性はない。本研究では、組織適合性抗原の検査を実施する。組織適合性抗原に関する情報は研究対象者及び臓器提供者の遺伝的特徴等を反映していると考えられるが、本研究及び本研究終了後の診療以外に使用することはない。

研究対象者に対する研究成果の開示

研究終了後、論文などに研究結果が公表された後で研究対象者から希望があった場合のみ研究担当者から他の研究対象者にプライバシー上の不利益が生じないように、適切に匿名化されていることを確認したうえで口頭または文書で行う。

研究結果の帰属

本研究の成果は、研究代表施設である熊本大学に帰属する。

22.2. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼の内容

本研究で実施する生体肝移植に係る費用（先進医療部分）は約 260 万円、保険外併用療養費分に係る一部負担金は約 173 万円となる。本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の実施する革新的がん医療実用化研究事業等に採択されたため、患者負担軽減費と

して、生体肝移植に至った患者ひとりあたり生体肝移植に係る費用として250万円を委託研究開発費から充当する。なお、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、研究対象者の保険診療負担額は研究対象者の負担とする。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研究対象者の負担とする。

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。

23. 研究の実施体制

23.1. 研究代表者

研究の総括および熊本大学病院における生体肝移植の実施者：

日比 泰造 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 教授

23.2. 研究参加者

熊本大学病院における生体肝移植の実施者：

菅原 寧彦 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 准教授

林 洋光 熊本大学大学院生命科学研究部消化器外科学講座 講師

嶋田 圭太 熊本大学病院 移植医療センター 助教

研究計画作成・研究実施に係る支援者：

宮下 梓 熊本大学病院 総合臨床研究部 特任講師

森永 潤 熊本大学病院 総合臨床研究部 特任助教

山ノ内 祥訓 熊本大学病院 総合臨床研究部 特任助教

高村 美喜子 熊本大学病院 臨床試験支援センター

藤井 明子 熊本大学病院 臨床試験支援センター

布田 由紀子 熊本大学病院 臨床試験支援センター

坂本 由美子 熊本大学病院 臨床試験支援センター

河野 直美 熊本大学病院 臨床試験支援センター

オブザーバー：

豊田 建 一般社団法人 IIS 支援センター 事務局長

23.3. 効果安全性評価委員

近本 亮 熊本大学病院 医療の質・安全管理部 部長・教授

室谷 健太 久留米大学バイオ統計センター

副島 雄二 信州大学医学部外科学教室 消化器・移植・小児外科学分野 教授

江口 晋 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授

八木 真太郎 金沢大学医薬保健研究域医学系 肝胆膵・移植外科学 / 小児外科学 教授

プロトコル委員会：

波多野 悦朗 京都大学医学部附属病院 肝胆膵外科

吉住 朋晴 九州大学病院 消化器・総合外科

阿部 雄太 慶應義塾大学病院 一般・消化器外科

23.4. 研究事務局、統計解析

(1) 研究事務局

「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植」多施設共同前向き単群介入研究調整事務局

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

実務担当：

嶋田 圭太 熊本大学病院 移植医療センター 助教

蛭川 和也 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 医員

西村 咲貴 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 事務補佐員

* 研究資金獲得後にさらに特任教員および技術補佐員を配置予定 [令和 2 年度日本外科学会臨床研究助成 (総額 500 万円) 採択済み]

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 1 - 1 - 1

TEL 096-373-5616 FAX 096-373-5783

Email: kumamoto.univ.pedsurg.tx@gmail.com

(2) 統計解析責任者：角間 辰之 熊本大学病院 総合臨床研究部 客員教授

(株式会社 アイクロス 代表取締役)

E-mail: tkakuma@med.kurume-u.ac.jp

(3) 統計解析実務者：森永 潤 熊本大学病院 総合臨床研究部

Email: morijun@kumamoto-u.ac.jp

(4) データ管理責任者：中村太志 熊本大学病院 医療情報経営企画部 教授

Email: taishin@kumamoto-u.ac.jp

(5) データ管理実務者：山ノ内祥訓 熊本大学病院 総合臨床研究部

Email: yamanouchi@kuh.kumamoto-u.ac.jp

23.5. 参加施設

共同研究機関	生体肝移植手術の実施 (責任者は非常任の適応中央判定委員を兼ねる)
北海道大学病院	責任者：消化器外科 I、教授、武富 紹信
東北大学病院	責任者：総合外科、講師、藤尾 淳
東京大学医学部附属病院	責任者：肝胆膵外科・人工臓器移植外科、教授、長谷川 潔
慶應義塾大学病院	責任者：一般・消化器外科、専任講師、阿部 雄太
名古屋大学医学部附属病院	責任者：移植外科、教授、小倉 靖弘
京都大学医学部附属病院	責任者：肝胆膵・移植外科/小児外科、教授、波多野 悦朗
岡山大学病院	責任者：肝胆膵外科、准教授、榎田 祐三
愛媛大学医学部附属病院	責任者：肝臓・胆のう・膵臓・移植外科、教授 高田 泰次
九州大学病院	責任者：消化器・総合外科、教授、吉住 朋晴

研究協力機関	候補となる患者の紹介(代表者は非常任の適応中央判定委員を兼ねる)
熊本大学病院	消化器外科、講師、林 洋光
北海道大学病院	消化器外科 II、教授、平野 聡

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

東京女子医科大学 八千代医療センター	消化器外科、講師、樋口 亮太
横浜市立大学附属病院	消化器外科、教授、遠藤 格
千葉大学医学部附属病院	肝胆膵外科、教授、大塚 将之
静岡がんセンター	肝胆膵外科、部長、上坂 克彦
名古屋大学医学部附属病院	消化器外科一、教授、江畑 智希
九州大学病院	臨床・腫瘍外科、教授、中村 雅史

適応中央判定委員（常任）	
広島大学病院	消化器・移植外科学、教授、大段 秀樹（委員長）
国立成育医療研究センター	臓器移植センター、センター長、笠原 群生
神奈川県立がんセンター	総長、古瀬 純司
慶應義塾大学病院	腫瘍センター、准教授、浜本 康夫
京都大学医学部附属病院	放射線科、助教、清水 大功

24 . 文献

1. 日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会 . エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第 3 版.医学図書出版 . 東京 . 2019 .
2. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, et al. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. Br J Surg. 2018;105(7):829-38.
3. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. Gastroenterology. 2012;143(1):88–98. e3.
4. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2012;56(3):972–981.
5. Tan EK, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Living Donor Liver Transplantation for Perihilar Cholangiocarcinoma: Outcomes and Complications. J Am Coll Surg. 2020;231(1):98-110.
6. Chaudhary RJ, Higuchi R, Nagino M, et al. Survey of preoperative management protocol for perihilar cholangiocarcinoma at 10 Japanese high-volume centers with a combined experience of 2,778 cases. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2019;26(11):490-502.
7. 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告 . 移植 2021;56:217-233.

8. Ke Q, Wang B, Lin N, et al. Does high-grade dysplasia/carcinoma in situ of the biliary duct margin affect the prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma? A meta-analysis. World J Surg Oncol. 2019;17(1):211.

本研究に関する問い合わせ先：

所 属	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
応答責任者名	日比 泰造
電 話	096-373-5616
E - m a i l	taizohibi@gmail.com