

研究計画書

切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

(Living donor liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases)

(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づく介入研究)

作成日 令和6年7月1日 (Ver. 5.5)

京都大学医学研究科 肝胆膵・移植外科

研究代表者 波多野悦朗

目次

0. 大腸癌肝転移に対する生体肝移植	6
0.1. シェーマ	6
0.2. 目的	6
0.3. 対象	6
0.4. 評価項目	7
0.5. 予定登録数と研究期間	8
1. 研究の名称	8
2. 研究の背景	8
3. 研究の目的および意義	9
4. 研究対象者の選定方針	9
4.1. セッティング	9
4.2. 選択基準	10
4.2.1. 適格基準（以下の全てを満たす）	10
4.2.2. 除外基準（以下のいずれかを満たす）	11
4.3. 基準設定の根拠	11
4.4. 予定研究対象者数およびその設定根拠	14
4.5. 中止基準	14
5. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠	15
5.1. デザイン	15
5.2. 方法	15
5.2.1. 説明と同意の取得	15
5.2.2. 適応中央判定委員会での審議	15
5.2.3. 登録	15
5.2.4. ドナー検査	16
5.2.5. 手術	16
5.2.6. 肝移植術後の外来フォロー	16
5.2.7. 研究実施後における医療の提供について	17
5.3. 観察・検査・調査・報告項目とスケジュール	17
5.3.1. 適応中央評価委員会前	17
5.3.2. 患者登録から肝移植まで	17

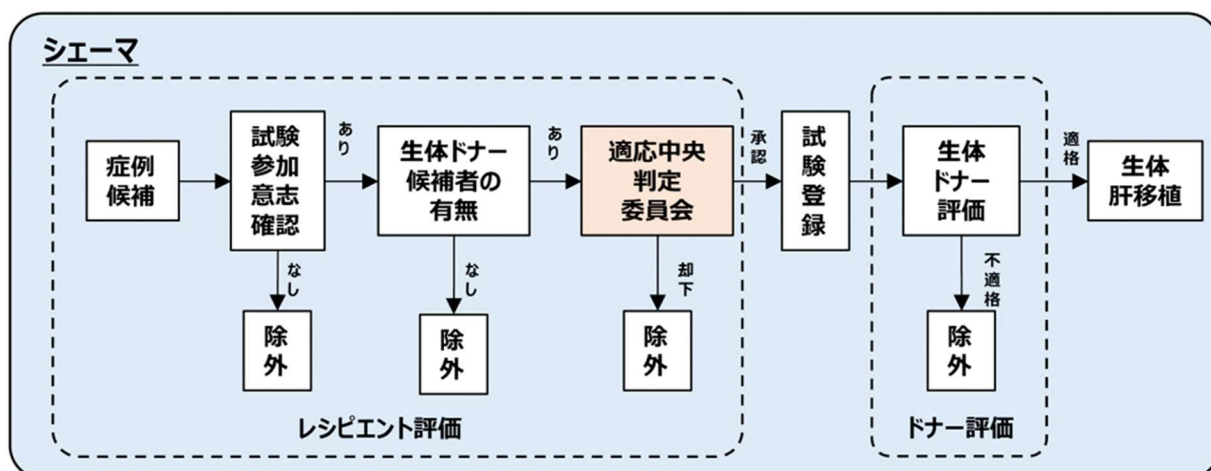
5.3.3.	肝移植から退院まで（周術期）	18
5.3.4.	退院後	19
5.3.5.	スケジュール一覧表	21
5.4.	解析の概要	23
6.	研究期間	23
7.	インフォームド・コンセント（以下、「IC」）を受ける手順	23
8.	代諾者からのICを受ける手続き	24
9.	インフォームド・アセントを得る手続き	24
10.	研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い	24
11.	個人情報等の取扱い	24
11.1.	研究で取り扱う試料・情報等の個人情報等の種類	24
11.2.	「11.1」の作成の時期と方法	24
11.3.	保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項	24
11.4.	研究組織全体の情報管理の責任を負う者	24
11.5.	同意撤回後のデータの取扱いについて	24
12.	研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益・総合的評価・対策	25
12.1.	負担・リスク	25
12.2.	本研究の手技に伴い予期される有害事象	26
12.3.	有害事象の評価	26
12.4.	研究との因果関係の判定	26
12.5.	利益	26
12.6.	負担、リスクと利益の総合評価	27
13.	重篤な有害事象・安全性情報の報告	27
13.1.	目的	27
13.2.	定義	27
13.3.	有害事象の収集・記録	27
13.4.	重篤な有害事象の報告	28
13.4.1.	機関研究責任者の報告義務と報告手順	28
13.5.	研究代表者・研究事務局の責務	29
13.5.1.	初期対応	29
13.5.2.	効果安全性評価委員会への報告	29

13.5.3.	参加機関の研究責任者への報告	29
13.5.4.	厚生労働大臣への報告（倫理指針に基づく報告）	30
13.5.5.	厚生労働大臣への報告（先進医療に基づく報告）	30
13.6.	定期モニタリングにおける有害事象の検討	31
13.7.	効果安全性評価委員会での検討	31
14.	健康被害に対する補償	31
15.	試料・情報の保管および廃棄の方法	32
15.1.	試料・情報等の保管期間	32
15.2.	試料・情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）	32
15.3.	保管期間後に廃棄する場合はその処理の方法	32
15.4.	他の研究機関に試料・情報を提供する場合および提供を受ける場合、その試料・情報の提供に関する記録の作成と管理（※共同研究機関・研究協力機関ともに必要。）	32
16.	試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性	32
17.	倫理審査委員会および研究機関の長への報告内容及び方法	32
18.	研究の資金・利益相反	32
18.1.	研究資金	33
18.2.	利益相反	33
19.	研究に関する情報公開の方法	33
20.	研究対象者等からの相談等への対応	33
21.	研究対象者等への経済的負担又は謝礼	33
22.	研究対象者への研究実施後の医療提供に関する対応	33
23.	研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）等の取扱い	33
24.	モニタリング・監査	34
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）	34
26.	研究業務の委託	36
27.	研究実施計画書の変更、および改訂	36
28.	遵守すべき法令・倫理指針	36
29.	研究成果の帰属	36
30.	参加機関まとめ	37
31.	参考文献	38

32.	參考書類	39
33.	改訂履歷	39

0. 大腸癌肝転移に対する生体肝移植

0.1. シェーマ



0.2. 目的

切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植の有効性及び安全性に関する検討

0.3. 対象

切除不能大腸癌肝転移を有する症例のうち、下記の基準を満たすもの

●適格基準 以下の全ての基準を満たす

・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（RAS、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こと
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）。
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。

（※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。

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。

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 以下のいずれかに当てはまる

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、通常診療における生体肝移植において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)

0.4. 評価項目

主要評価項目: 術後3年全生存割合

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、周術期合併症 (合併症の種類、程度 (Clavien-Dindo 分類)、発生日、治療内容、転機)、在院死亡率
- ・生体肝移植術の短期 (生体肝移植から90日以内) 成績

術後 30 日生存割合、術後 90 日生存割合

- ・移植後の腫瘍再発率、再発形式および再発後の治療内容
- ・移植後の腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容
- ・移植後の 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

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：23 例

研究対象者登録期間： 研究機関の長の実施許可日から 5 年

研究対象者観察期間： 登録日から 3 年

研究実施期間： 研究機関の長の実施許可日から 9 年（データ解析期間を 1 年と設定）

1. 研究の名称

切除不能大腸癌肝転移に対する生体肝移植

2. 研究の背景

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'17」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 [1]。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 [2]。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 [3]、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 [4]。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の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 [5]、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 [6]。

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 [7]。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 [8]。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場合が多いため、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。現在、世界中の多くの国において切除不能肝転移に対する肝移植の臨床試験が施行されている中で、2021年9月に切除不能大腸癌肝転移に関する consensus guideline が International Hepato- Pancreato-Biliary Association (以下 IHPBA) より発表された [9]。

本研究は、基本的にこのガイドラインに沿いつつ、また更新があった場合にはその都度内容を確認して、かつ日本の大腸癌肝転移および肝移植の現状を踏まえて計画、遂行されることとする。

3. 研究の目的および意義

切除不能大腸癌肝転移に対する肝移植の妥当性・有効性についての検討することである。外科的に切除不能な大腸癌肝転移と診断された症例は、化学療法や BSC を選択するしかない現状で、根治出来る可能性はほぼない。このような症例を根治できる可能性がある治療法としては現在のところ肝移植しかなく、その妥当性・有効性を評価することは新たな治療の選択肢を広げる可能性がある。

4. 研究対象者の選定方針

4.1. セッティング

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、仮名化された臨床情報（採血検査、画像検査など）を中央判定委員会に提出し、討議する。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（添付文書）とする。切除不能大腸癌肝転移の患者が肝移植術を受けるにあたり、ドナーの手術は必須であるため、ドナーも研究対象者となる。しかし、生体ドナーの手術は通常医療（保険診療）のもとで行われる手術と全く相違がないため、データ収集の対象ではあるが、安全性と有効性の調査対象外である。

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

（※具体的な機関名は「25. 研究実施体制」を参照）

4.2. 選択基準

4.2.1. 適格基準（以下の全てを満たす）

●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）。
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。

（※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

診断のモダリティーについては、CT を必須とし、(EOB) -MRI、FDG-PET については必須ではない。

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

4.2.2. 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)

4.3. 基準設定の根拠

IHPBA ガイドライン[9]においては、以下の項目について肝移植の適応から除外することを推奨している。

- ① 組織型について undifferentiated adenocarcinoma と signet ring cell carcinoma は除外する
- ② 原発巣のリンパ節転移が N2 であった場合は基本的に除外。ただし、時間が経過した異時性肝転移でかつリンパ節に再発を認めない場合については考慮できる。
- ③ BRAFV600E 変異は除外する。
- ④ MSI-high で免疫療法に対して効果を認める患者は、現時点では除外する
- ⑤ 腫瘍マーカーである CEA が 80 μ g/L でかつ増加傾向である場合は除外する。

⑥ 化学療法に対する反応を6か月以上観察し、切除不能の診断から1年以上経過していること

しかし、切除不能大腸癌肝転移の歴史が浅いなかで、さまざまな適格基準を決定するための十分なエビデンスに乏しい。本プロトコルにおいては、当該ガイドライン[9]を参考にしつつも、新たなエビデンスを構築することも重要な使命である。一部の組織型や遺伝子変異について、生物学的に悪性度が高く、大腸切除などの通常医療において予後が悪いとの報告があるが、化学療法に対して効果のある患者は一般的に予後が良い現状を踏まえると、腫瘍が肝臓に局限しており、化学療法に効果を認める患者に対して肝移植を行うことは、疾病の治癒、もしくは予後を著明に改善できる可能性がある。欧米からの報告において再発や早期死亡の高リスクであるため肝移植を推奨されないと認識されている一部の基準については再検討する必要がある。以下に判断をしめす。

①②③について：undifferentiated adenocarcinomaとsignet ring cell carcinomaについては、その他の組織型と比較して予後が不良であり、N2についてもN0またはN1と比較した場合、予後は不良である。特に、BRAFV600E変異を認める場合の予後は極めて不良である。しかし、BRAFV600E変異の症例については、転移巣が肝転移に局限している場合が多いとの報告もある(11)。つまり、生物学的悪性度が高く一般的に予後が不良と考えられる場合でも、転移巣が肝臓に局限しかつ化学療法が著効する場合については、肝移植こそが患者の生命予後を改善できる良い適応であると考えられることもできる。したがって、本研究では原発巣切除時における組織型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。

④については、MSI-highの腫瘍には免疫チェックポイント阻害剤が有効であり、保険収載もされている。免疫チェックポイント阻害剤は、患者の免疫力を賦活化することを目的としているため、肝移植後に用いる免疫抑制剤とは効果が反する。肝移植を行う時点では当然免疫チェックポイント阻害剤の投与は中止されており、免疫抑制剤を投与することになるが、このような場合における拒絶反応に関する知見には乏しい。しかし、免疫チェックポイント阻害剤が著効しているとはいえ、副作用にて治療を継続できない患者で、かつその後の化学療法においても何らかの理由で継続できない場合については、残された治療はなくBSCとなることが想定される。従ってこのような患者についても、肝移植が予後の改善に寄与する可能性が高いため、本研究では免疫チェックポイント阻害剤が著効している場合でも、副作用にて治療を継続できない患者で、かつその後の化学療法においても何らかの理由で継続できない場合については研究の対象とする。

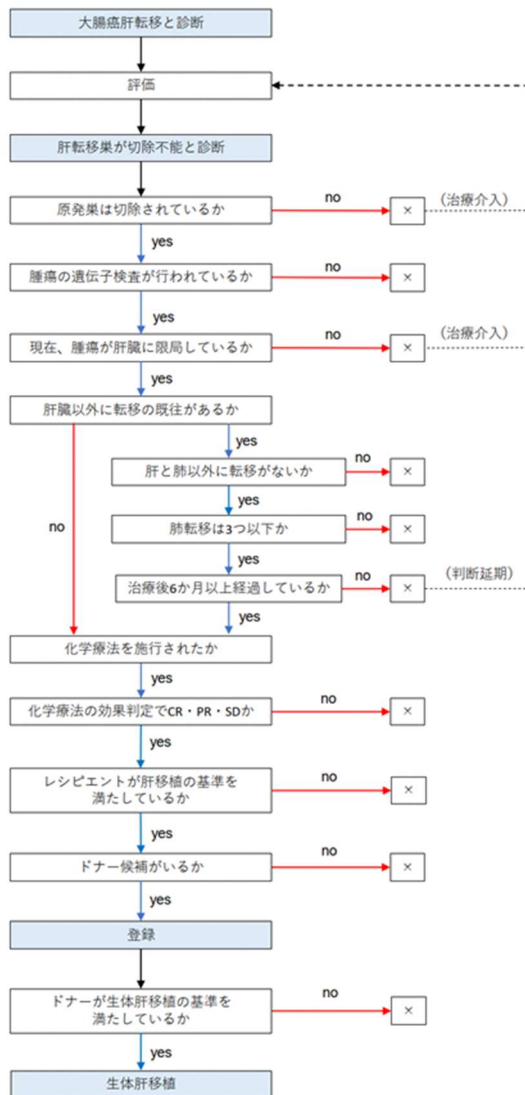
⑤について、ガイドライン[9]においてCEAが $80\mu\text{g/L}$ でかつ増加傾向である場合は除外することを推奨されている。ガイドライン[9]の根拠として引用している論文はノルウェイの研究グループの論文のみであり、必ずしもエビデンスレベルの高いものでない。CEAの値が高いことは腫瘍量が多いことを推定させるが、画像検査上肝臓以外に転移を認めず、化学療法が著効している場合においては、肝移植で予後を改善させる可能性も十分考えられるため、十分な研究体制において慎重に検証することに意義がある。従って本研究ではCEA値について制限を設けていない。

⑥大腸癌肝転移の治療についてのESMO(European Society for Medical Oncology、ヨーロッパ腫瘍学会)ガイドラインでは、化学療法の効果判定は2か月が目安との記載がある。大腸癌肝転移に対する肝移植についてのIHPBAガイドラインでは、上記ガイドラインの記載を踏まえたうえで、ノルウェイの研究グループの報告で観察期間が2年以上の長期の症例は移植後の成績が良好であったことを考慮し、

観察期間を1年と定めたとしている。本記載についてもエビデンスには乏しく、今後検証していかなくてはならない課題である。本臨床試験においては、十分な体制の基で新たなエビデンスを構築していかなければならないという観点から、本研究では化学療法との投与期間は3か月以上とした。

本臨床試験において、それらの基準を含めて再検討することで、肝移植の対象となる患者の層を拡大することができれば、より多くの患者がその恩恵を被ることにつながる。従って、本プロトコルでは、IHPBA のガイドラインの推奨と比較すると上述のポイントについて、やや門戸を広げた基準とした。それとともに、先行研究における5年全生存割合83%と比較して生存率が下がることも想定されるが、本臨床試験において肝移植後の3年全生存割合70%以上は十分に達成可能と判断した。一方で、IHPBA ガイドラインの基準に絞ったサブグループ解析も行う。

本臨床試験に参加を希望する患者は、肝移植の適応について適応中央判定委員会で討議され、承認された場合にのみ肝移植を行う。適応中央判定委員会では公平性・中立性を保つたうえで評価を行い、適切でない患者が登録されることのないよう努めることとなっているため、明らかに生体肝移植が不適切と思われる患者が登録されることはない。



4.4. 予定研究対象者数およびその設定根拠

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[12]、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機関は全国10機関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。

4.5. 中止基準

本研究では、切除不能な大腸癌肝転移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、保険診療において行われる生体肝移植と比べて死亡率が明らかに上回ると考えられる場合、生体肝移植が対象者に不利益をもたらすと判断し、研究を中止する。

日本国内において保険診療で行われる生体肝移植では、周術期死亡率は8.4%との報告があり[13]、また海外では13%との報告がある[14]。一方、転移巣が肝臓に限局し、かつ化学療法に奏功している切除不能な大腸癌肝転移を有する患者は60日以内に死亡するリスクは低く、短期的な成績で比較した場合、肝移植を施行した群において生存率が低くなる可能性も十分に考えられる。

そこで、本研究においては、術後60日以内の死亡率が、保険診療で施行される生体肝移植全般と比較して明らかに高いと判断される場合において、中止を考慮することとする。

具体的には、23例の肝移植を施行した場合に、術後60日以内に2名の死亡例を認めることは通常生体肝移植と同等（8.7%）と考えられ、3名までは許容される。しかし、60日以内の死亡が4名となった時点で死亡率は17.4%であり、通常生体肝移植と比較して死亡率が明らかに高いと判断し、研究代表者が中止を決定する。また、研究が中止になったことを登録している参加者にも連絡する。

本研究では、切除不能な大腸癌肝転移に対する生体肝移植治療を行ったとき、5例ごとに効果安全性評価委員会を開催し、本研究の進捗状況および安全性に関する情報を確認する。開催頻度は、生体肝移植実施5例ごと、または半年ごとに1回の頻度である（効果判定委員会に関する手順書を参照）。本委員会において、研究実施に関して懸念が示された場合は中止を勧告する可能性がある。

本研究登録後、対象患者ごとの中止基準は、患者本人から本研究離脱の申し出があった場合である。その場合、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。

5. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

5.1. デザイン

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

5.2. 方法

5.2.1. 説明と同意の取得

症例候補が発生した機関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、想定される経過を研究対象者（レシピエント）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（仮名化した臨床データを評価機関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。

5.2.2. 適応中央判定委員会での審議

その後、主幹機関である京都大学事務局で、適応評価症例番号を決定する。仮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する。各機関の研究者は、京都大学事務局が指定した Agatha（クラウドシステム）の患者フォルダに仮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。

5.2.3 登録

本研究の適格基準を満たすことが承認された後で、研究対象者（レシピエントとドナー候補者）に本研究参加の意思を再度確認し、ドナー候補者については、倫理委員会で承認が得られた説明文書を用いて文書および口頭による十分な説明を行い、文書で同意を取得する。同意が得られた段階で京都大学内のデータ管理システムである Electronic Data Capture（EDC：電子的臨床検査情報収集）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、各機関で仮名化されうえて、「登録用 ID 番号」とともに京都大学事務局へ送付される。

5.2.4. 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、最新の日本肝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。各実施機関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。

（生体肝移植ガイドライン 平成 20 年 5 月 18 日）

5.2.5. 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。肝移植手術は各機関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。いずれの手法においても、移植実施機関として参加する場合は、数多く経験済みであることを確認する。

生体ドナー手術は各移植実施機関における通常の術式通りに行う。

5.2.6. 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、5.3 に記載する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エベロリムス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。

5.2.7. 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。

5.3. 観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

5.3.1. 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
 - ・ 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））
 - ・ 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、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）（切除不能の根拠が残肝機能が不十分な症例の場合）
 - ・ 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

5.3.2. 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：登録から生体肝移植の実施までに何らかの理由で3か月以上経過した場合は、CT検査またはMRI検査、およびPET-CT検査を再度施行し、選択基準を満たすか再確認する。

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）、解剖学的破格の有無
 - * 肝容積は造影CTをもとに各臓器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。
 - * 解剖学的破格については、移植手術を行う際により高度な技術が必要な場合であり、例えば再建すべき門脈が2本、肝静脈が複数本ある場合などを想定している。
- ・ドナー適応の有無、適応なしの場合その事由。

5.3.3. 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) 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、感染症（細菌、真菌、ウイルス）、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。
- ・摘出標本における腫瘍の数、最大腫瘍径、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（G7-HRP）、 β -D グルカン、免疫抑制剤のトラフ値

【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（G7-HRP）、 β -D グルカン

【入院期間中に術後 1 カ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：種類、投与量

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

5.3.4. 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 1～6 カ月：4 週毎（ \pm 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 カ月～2 年：6 週毎（ \pm 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
- ・3 カ月毎に画像検索（造影 CT または MRI、必要であれば PET-CT）

・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
- ④①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ヵ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ヵ月毎に画像検索（造影CTまたはMRI、必要であればPET-CT）
- ・再発の有無、再発日、再発形態の詳細、再発後治療（術後6ヵ月～2年と同様の評価を行う）

5.3.5. スケジュール一覧表

レシピエント

		研究開始前評価期間		入院中					退院後（外来）		
		登録前評価	登録後評価	手術（0日）	1日後	3日後	7日後	週1回 退院まで	1～6ヵ月	6ヵ月～2年	2～3年
			登録後～術前						4週間毎	6週間毎	8週間毎
許容範囲			登録後～術前						±14日	±28日	±28日
患者背景		○※1	○※7								
血液検査	血液凝固検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○
	生化学検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○
	腫瘍マーカー	○	○					○	○	○	○
	感染症検査	○									
	抗体検査	○									
尿検査		○									
合併症の確認				○	○	○	○	○	○	○	○
免疫抑制剤の 血中濃度の測定					○	○	○	○	○	○	○
肝機能評価※2		●									
呼吸機能検査※3		○	●								
画像評価		○※4	○※6							○※6	○※6
心機能検査 (心電図、心エコー)		○	●								
ドナー評価※5			○								

○： 必須

●： 条件付き実施項目

※1 年齢、性別、病歴、血液型、身長、体重、全身状態について、既往歴、併存疾患、手術歴、等を収集する。

※2 ICG 検査

※3 肺機能検査及び胸部レントゲン検査

※4 造影 CT+MRI+PET-CT 検査。

※5 下記「ドナー」参照。

※6 造影 CT または造影 MRI、必要であれば PET-CT 検査。

※7 手術前に行う薬物療法に関する情報を収集させていただきます。

ドナー

	術前	術後
	登録後から手術日までに実施	手術から退院まで
患者背景	○	
血液型	○	
身長	○	
体重	○	
造影CT	○	
血液凝固検査	○	○
生化学検査	○	○
感染症スクリーニング	○	
尿検査	○	
呼吸機能検査	○	
心機能検査	○	
上部消化管内視鏡 (40歳以上)	●	
周術期に関する情報収集		○

○：必須

●：条件付き実施

5.4. 解析の概要

①主要評価項目の定義:

術後3年生存割合

②副次的評価項目の定義:

- ・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、周術期合併症（合併症の種類、程度（Clavien-Dindo分類）、発生日、治療内容、転機）、在院死亡率
- ・生体肝移植術の短期（生体肝移植から90日以内）成績
術後30日生存割合、術後90日生存割合
- ・移植後の腫瘍再発率、再発形式および再発後の治療内容
- ・移植後の腫瘍再発以外の有害事象の有無と治療内容
- ・移植後の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

③主な解析方法

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。

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。

本例のヒストリカルコントロールは存在しないが、中央適応評価委員会にて適応と判断された後に、何らかの理由で生体肝移植を施行されなかった症例について別途観察研究を行う。

6. 研究期間

研究対象者登録期間： 研究機関の長の実施許可日から5年

研究対象者観察期間： 登録日から3年

研究実施期間： 研究機関の長の実施許可日から9年（データ解析期間を1年と設定）

7. インフォームド・コンセント（以下、「IC」）を受ける手順

本研究の実施に先立ち各機関の研究代表者または研究分担者は、候補患者に対して倫理審査委員会の承認が得られた同意取得用説明書の内容を説明し、研究の参加について候補患者から自由意思による同意を文書にて得る。

候補患者は本研究への参加したことを証するため、同意書に署名し、自ら日付を記入する。また、研究責任者または研究分担者も自ら同意取得用説明書に署名または記名捺印した上で日付を記入し、同意書の写しおよび同意取得用説明書を参加者に渡す。

同意書はスキャナーを用いて電子カルテ内に保管すること。

生体肝移植のドナー候補者に対して、同じ同意取得用説明書の内容を説明し、研究の参加について自由意思により、同意書に署名し、自ら日付を記入する。また、研究責任者または研究分担者も自ら同意取得

用説明書に署名または記名捺印した上で日付を記入し、同意書の写しおよび同意取得用説明書を参加者に渡す。

8. 代諾者からの IC を受ける手続き

代諾者を必要とする場合は、本研究の対象外とする。

9. インフォームド・アセントを得る手続き

18 歳以上の症例を対象とし、インフォームド・アセントを想定しない。

10. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

該当なし。

11. 個人情報等の取扱い

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

11.1. 研究で取り扱う試料・情報等の個人情報等の種類

仮名化された情報

11.2 「11.1」の作成の時期と方法

症例登録後、速やかに仮名化を行う。仮名化にあたっては生体肝移植の実施機関 10 機関がそれぞれ自機関の対応表を作成し、各研究機関の電子カルテ内、または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。

11.3 保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置および留意事項

住所、氏名、血液型のほか、診療上の全てのデータ（血液検査、放射線画像検査、臨床経過など）。対応表の保管は、各研究実施機関の電子カルテ内に保管、または各機関に保管しているネット環境へ接続していない専用のパソコン内に保存し、同パソコンを常時施錠している棚へ保管することとする。棚の鍵保管に関しては科内の特定の担当者が保管する。院外や個人のパソコン内へのデータの移動は行わない。

11.4. 研究組織全体の情報管理の責任を負う者

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 教授 波多野悦朗

11.5. 同意撤回後のデータの取扱いについて

研究対象者が同意を撤回した場合は速やかに対応表から当該データを削除する。また、仮名化されて保管されている情報は、個人情報に注意しながら、適切な方法で廃棄する。

12. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益・総合的評価・対策

12.1 負担・リスク

(1) 患者（レシピエント）に予期される合併症

- ・ 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、腹壁瘢痕ヘルニア、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

- ・ 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、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

(2) 生体ドナーに予期される合併症

- ・ 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、腹壁瘢痕ヘルニア、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

- ・ 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

12.2. 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、ウイルス感染症）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。

12.3. 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/ki_jun.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。

12.4. 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

12.5. 利益

研究参加により対象者は、本来根治しえなかった切除不能大腸癌肝転移の根治を得る可能性、もしくは生命予後が改善する可能性がある。

12.6. 負担、リスクと利益の総合評価

生体肝移植術を実施した場合、その手術侵襲の高さ、あるいは拒絶反応などにより術後 60 日以内に約 10%の確率で死亡する。一方で、大腸がんの転移巣が肝臓に限局する場合、2 か月以内に死亡する確率はそれほど高くないと考えられる。従って、生体肝移植という高難度な医療技術の実施に伴う合併症や拒絶反応などが発生した場合は、化学療法を行うよりも予後が短くなる可能性がある。しかし、切除不能大腸癌肝転移が肝移植以外の治療法で根治できることはなく、総合的に判断すると研究対象者への恩恵が大きいと考えられる。

13. 重篤な有害事象・安全性情報の報告

13.1. 目的

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、当該研究において発生した重篤な有害事象を報告する際の手順を定めるものである。

13.2. 定義

(1) 有害事象

本研究における有害事象 (AE : Adverse Event) とは、本研究に登録され治療開始後に研究対象者、使用者その他の者に生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状または病気とし、治療との因果関係の有無は問わない。すなわち、原疾患の悪化や合併症に伴い発現した症状であっても、研究対象者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。

(2) 重篤な有害事象

本研究に登録され治療開始後に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 子孫に先天異常を来すもの

(3) 予測できない重篤な有害事象

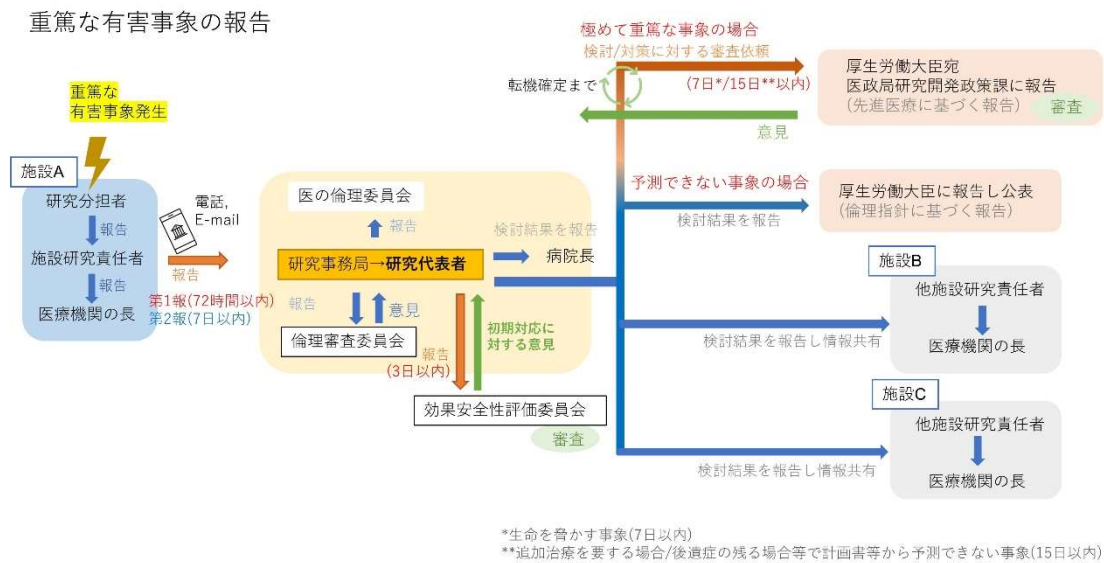
重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームドコンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質もしくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

13.3. 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)、及び経過を診療録に記録する。

13.4. 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象が発生した場合、当該機関の研究責任者（必要な場合は研究分担者）並びに研究事務局・研究代表者は下図に従い、所定の機関へ報告する（13.5.1. ～13.5.5. 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¹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。



13.4.1. 機関研究責任者の報告義務と報告手順

- (1) 重篤な有害事象が発現した場合、研究分担者は研究対象者に対して速やかに適切な処置をとるとともに、速やかに当該機関研究責任者に伝え、機関研究責任者は速やかに当該医療機関の長に報告する（各機関の規定に則って対応）。機関研究責任者に連絡が取れない場合は、研究分担者が機関研究責任者の責務を代行しなければならない。
- (2) 重篤な有害事象の報告に際して機関研究責任者は当該有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院 医の倫理委員会作業手順書 10（重篤な有害事象・安全性情報の報告）」に定められた「【医薬品・手技等】重篤な有害事象に関する報告書（第一報）」（様式 1、末尾参照）に従って、研究事務局へ電話連絡または E-mail での報告を行い、有害事象の発生を報告する（第 1 報）。
- (3) その後、機関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上述の報告書に追記し、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>

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3111（代表） 075-751-3243（臓器移植情報室） 075-751-3242（肝胆膵・移植外科）

FAX：075-751-3245（移植情報室） 075-751-4263（肝胆膵・移植外科）

E-mail：tsurugi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

<ウェブサイト>

- ・倫理指針に基づいた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>

（様式は末尾参照）

- ・先進医療に基づいた厚生労働大臣への報告について（下記ウェブサイトの（別紙 7-様式第 2 号）を使用する、末尾参照）

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

13.5. 研究代表者・研究事務局の責務

13.5.1. 初期対応

- (1) 機関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（全参加機関への連絡）や参加機関への周知事項の緊急連絡などの対策を講じる。
- (2) 「他の研究機関で発生した、侵襲を伴う研究に関連する重篤な有害事象に関する報告書（様式 2、末尾参照）」を用い、これに、他の研究機関から送付された有害事象報告書を添付して、京都大学医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会に報告する。
- (3) 予測できない重篤な有害事象で当該研究との因果関係が否定できない事象については、倫理審査委員会および効果安全性評価委員会の意見を踏まえて、速やかに厚生労働大臣へ報告し公表する。

13.5.2. 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、機関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、「京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院 医の倫理委員会作業手順書 10（重篤な有害事象・安全性情報の報告）」に従って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。

13.5.3. 参加機関の研究責任者への報告

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機関の研究責任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

機関の機関研究責任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機関の研究責任者に文書にて報告する。報告を受けた各参加機関の研究責任者は、それぞれの機関の規定に則り、当該事象について各機関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。

13.5.4. 厚生労働大臣への報告（倫理指針に基づく報告）

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（様式3、末尾参照）、公表する。

13.5.5. 厚生労働大臣への報告（先進医療に基づく報告）

重篤な有害事象のうち、次に掲げる事象（①または②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、報告を受けた研究代表者・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、①または②に掲げる期日までに厚生労働大臣宛ての所定の書式（様式4、末尾参照）に所定の内容を記載し、医政局研究開発政策課へ報告し、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。

- ① 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。
- ② 次に掲げる事象（①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、①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）及び研究対象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。

13.6. 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、機関からの報告漏れがないことを確認する。

13.7. 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、又は本研究の参加機関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5例（20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】

「25. 研究の実施体制」の「効果安全性評価委員会」を参照のこと。

14. 健康被害に対する補償

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（入院治療を必要とする場合に限る）は、当該健康被害に係る処置・治療に要する医療費のうちの患者負担分と医療費以外の諸手当として医療手当を医薬品副作用被害救済制度に準じて臨床研究保険の限度範囲内で給付する。国民年金・厚生年金保険制度の障害認定基準1級～3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。

15. 試料・情報の保管および廃棄の方法

15.1. 試料・情報等の保管期間

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、研究対象者識別コードリスト、署名済みの同意文書、研究対象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年間適切に保存する。

15.2. 試料・情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）

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厳重に保管する。

15.3. 保管期間後に廃棄する場合はその処理の方法

廃棄する場合は、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。

15.4. 他の研究機関に試料・情報を提供する場合および提供を受ける場合、その試料・情報の提供に関する記録の作成と管理（※共同研究機関・研究協力機関ともに必要。）

各研究実施機関の研究責任者または研究者分担者は、他の研究機関または適応中央判定委員会に資料・情報を提供するにあたり、記録を作成し、管理しなければならない。

16. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

本研究で収集した試料・情報は、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る可能性がある。二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行う。また、適切な再同意を得ることが困難な場合には、倫理審査委員会での承認を得た上で、ホームページ上でオプトアウトを行い、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

17. 倫理審査委員会および研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。
- (2) 研究の倫理的妥当性や研究実施の適正性、研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合報告書を提出する。
- (3) 年次報告は毎年行い、中止・終了報告は適宜行う。
- (4) 成果の学会発表や論文をPDFで電子申請システムに添付する。また成果の最終の公表を報告する。

18. 研究の資金・利益相反

18.1. 研究資金

本臨床研究は、まずは運営費交付金により実施する。

18.2. 利益相反

利益相反について、京都大学においては「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査している。また、京都大学以外の本研究に関わる者の利益相反の管理については、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。

19. 研究に関する情報公開の方法

本研究に関する情報は、JRCT(1050230053)および、UMIN-CTR(000049785)への登録、更新、結果を登録する。

20. 研究対象者等からの相談等への対応

電話またはFAXにて問い合わせを受け付ける。勤務時間外の問い合わせについては、電子メールにて24時間相談・問い合わせを受け付け、返事はできるだけ速やかに行う。

診療科相談窓口：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科

影山詔一

TEL：075-751-3242

E-mail：ldlt4cr1m@kuhp.kyoto-u.ac.jp

京大病院相談窓口：京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

TEL：075-751-4748

E-mail：ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

21. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

(1) 研究参加への謝礼

謝礼は行わない

(2) 検査・薬剤等の費用負担

治療・検査などに伴う費用は参加者の自己負担にて行う。本治療は保険適応外の治療であり、治療に関連する費用は全額自己負担にて行う。また、来院に伴う交通費なども参加者の自己負担とする。ドナー分の費用は、レシピエント負担とする。

22. 研究対象者への研究実施後の医療提供に関する対応

研究実施後において、研究対象者が研究の結果より得られた利用可能な最善の予防、診断および治療が受けられるように努める。

23. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）等の取扱い

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

る場合、研究対象者に係る研究結果の取扱いは下記の事項を考慮して説明方針を決定する

- ・ 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分であるか
- ・ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実であるか
- ・ 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性があるか

24. モニタリング・監査

別途定めたモニタリング手順書に従ってモニタリングを実施する。

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）

研究代表者：波多野悦朗 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 教授
研究分担者：福光剣 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 客員研究員
伊藤孝司 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 講師
小木曾聡 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 講師
影山詔一 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 特定病院助教
奥村晋也 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科 助教

所属機関：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3111（代表）

075-751-3242（肝胆膵・移植外科）、075-751-3243（移植情報室）

FAX：075-751-4263（肝胆膵・移植外科）

共同研究機関：生体肝移植の実施

北海道大学病院 消化器外科 I 教授、武富 紹信

東北大学病院 総合外科 准教授、戸子台 和哲

東京大学医学部附属病院 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 一般・消化器外科 専任講師、長谷川 康

名古屋大学医学部附属病院 移植外科 病院教授、小倉 靖弘

岡山大学病院 肝胆膵外科 助教、高木 弘誠

愛媛大学医学部附属病院 肝臓・胆のう・膵臓・移植外科 教授、榎田 祐三

九州大学病院 消化器・総合外科 教授、吉住 朋晴

長崎大学病院 移植・消化器外科 教授、江口 晋

熊本大学病院 小児外科・移植外科 教授、日比 泰造

研究協力機関：候補患者の紹介

千葉大学医学部附属病院 肝胆膵外科 教授、大塚 将之

浜松ろうさい病院、江川 裕人

東京女子医科大学病院 消化器外科 II 教授、本田 五郎
慈恵会医科大学 肝胆膵外科 教授、池上 徹
金沢大学附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科 教授、八木 真太郎
金沢医科大学 小児外科 教授、岡島英明
信州大学医学部附属病院 消化器・移植・小児外科 教授、副島 雄二
京都大学医学部附属病院 消化管外科 教授、小濱 和貴
京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 教授、武藤 学

研究計画書作成委員会構成員（五十音順）

伊藤孝司 京都大学 肝胆膵・移植外科
絹笠祐介 東京医科歯科大学 消化管外科
佐竹悠良 高知大学 腫瘍内科
進藤潤一 虎の門病院 消化器外科（肝・胆・膵）
高橋祐 がん研有明病院 肝胆膵外科
波多野悦朗 京都大学 肝胆膵・移植外科
日比泰造 熊本大学 小児外科・移植外科
福光剣 京都大学 肝胆膵・移植外科
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

適応中央判定委員会：候補患者の適格性の判断、承認

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）
東京医科歯科大学 消化管外科 教授、絹笠 祐介
虎の門病院 消化器外科（肝・胆・膵） 医長、進藤 潤一
がん研有明病院 肝胆膵外科 部長、高橋 祐
静岡がんセンター 消化器内科 部長、山崎 健太郎
高知大学 腫瘍内科 教授、佐竹 悠良

非常任

症例提示する共同研究機関以外の責任者（持ち回り）
提示される症例と関連のない研究協力機関の代表者（持ち回り）

効果安全性評価委員会

群馬大学医学部附属病院 総合外科学講座 肝胆膵外科分野 教授、調 憲
国立成育医療研究センター 病院長、笠原 群生
神奈川県立がんセンター 総長、古瀬 純司
京都大学医学部附属病院 医療安全管理学 教授、松村 由美
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

研究事務局：京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

実務担当者：影山詔一

所属機関：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科

住所：〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

TEL：075-751-3111（代表）

075-751-3242（肝胆膵・移植外科）、075-751-3243（移植情報室）

FAX：075-751-4263（肝胆膵・移植外科）

データセンター：京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 資料室

データマネジメント担当者：福光剣

京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

TEL：075-751-3608

FAX：075-751-4263

E-mail：ldlt4cr1m@kuhp.kyoto-u.ac.jp

モニタリング担当者：政野裕紀

京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

統計解析責任者：森田智視

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構

クリニカルトリアルサイエンス部

26. 研究業務の委託

なし

27. 研究実施計画書の変更、および改訂

研究実施計画書に変更及び改訂を要する場合は、再度、倫理審査委員会に変更申請を行い、承認を得るものとする。

28. 遵守すべき法令・倫理指針

本研究は「ヘルシンキ宣言」と「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施する。

29. 研究成果の帰属

研究成果は京都大学に帰属し、研究対象者個人には帰属しない。本試験終了後、試験結果を速やかにまとめ、論文および学会に発表する。

30. 参加機関まとめ

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）

機関	部署	責任者
北海道大学病院	消化器外科Ⅰ	教授、武富 紹信
東北大学病院	総合外科	准教授、戸子台 和哲
東京大学医学部附属病院	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	一般・消化器外科	専任講師、長谷川 康
名古屋大学医学部附属病院	移植外科	病院教授、小倉 靖弘
岡山大学病院	肝胆膵外科	助教、高木 弘誠
愛媛大学医学部附属病院	肝臓・胆のう・膵臓・移植外科	教授、煤田 祐三
九州大学病院	消化器・総合外科	教授、吉住 朋晴
長崎大学病院	移植・消化器外科	教授、江口 晋
熊本大学病院	小児外科・移植外科	教授、日比 泰造

研究協力機関：候補患者の紹介（代表者は非常任の適応中央判定委員を兼ねる）

機関	部署	代表者
千葉大学医学部附属病院	肝胆膵外科	教授、大塚 将之
浜松ろうさい病院		病院長、江川 裕人
東京女子医科大学病院	消化器外科Ⅱ	教授、本田 五郎
慈恵会医科大学	肝胆膵外科	教授、池上 徹
金沢大学附属病院	肝胆膵・移植外科/小児外科	教授、八木 真太郎
金沢医科大学	小児外科	教授、岡島 英明
信州大学医学部附属病院	消化器・移植・小児外科	教授、副島 雄二
京都大学医学部附属病院	消化管外科	教授、小濱 和貴
京都大学医学部附属病院	腫瘍内科	教授、武藤 学

適応中央判定委員会：候補患者の適格性の判断、承認

機関	部署	氏名
広島大学病院	消化器・移植外科学	教授、大段 秀樹（委員長）
東京医科歯科大学	消化管外科	教授、絹笠 祐介
虎の門病院	消化器外科（肝・胆・膵）	医長、進藤 潤一
がん研有明病院	肝胆膵外科	部長、高橋 祐
静岡がんセンター	消化器内科	部長、山崎 健太郎
高知大学	腫瘍内科	教授、佐竹 悠良
症例提示する共同研究機関以外の責任者（持ち回り）		
提示される症例と関連のない研究協力機関の代表者（持ち回り）		

効果安全性評価委員会

機関名	部署	氏名
群馬大学医学部附属病院	総合外科学講座 肝胆膵外科分野	教授、調 憲
国立成育医療研究センター		病院長、笠原 群生
神奈川県立がんセンター		総長、古瀬 純司
京都大学医学部附属病院	医療安全管理学	教授、松村 由美
京都大学大学院医学研究科	臨床統計学	特定教授、大森 崇

31. 参考文献

1. がんの統計 2017 :
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017_fig_J.pdf
2. 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016 年版 : <http://www.jscrr.jp/guideline/2016>
3. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007;109:718-726.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2013;257: 800-806
8. 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.
9. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):933-946.
10. Schwartz LH, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016. PMID: 27189322
11. 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.

12. Hernandez-Alejandro R, et al. Recipient and Donor Outcomes After Living-Donor Liver Transplant for Unresectable Colorectal Liver Metastases. JAMA Surg. 2022.

13. Marubashi S, Ichihara N, Kakeji Y, Miyata H, Taketomi A, Egawa H, Takada Y, Umeshita K, Seto Y, Gotoh M. "Real-time" risk models of postoperative morbidity and mortality for liver transplants, Ann Gastroenterol Surg. 2018 Nov 2;3(1):75-95

14. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA, Freise CE, Kam I, Pruett TL, Everhart JE, Hulbert-Shearon TE, Gillespie BW, Emond JC; A2ALL Study Group. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. Ann Sur. 2005 Sep;242(3):314-23,

32. 参考書類

- ・（様式 1）【医薬品・手技等】重篤な有害事象に関する報告書
- ・（様式 2）他の研究機関で発生した、共同研究に関連する重篤な有害事象に関する報告書
- ・（様式 3）予測できない重篤な有害事象報告
- ・（様式 4）先進医療に係る重篤な有害事象等報告書（様式第 2 号）

33. 改訂履歴

版数	作成・改訂日	詳細	記載者
5.3	2023 年 9 月 21 日	初版	福光 剣
5.4	2024 年 4 月 18 日	分担研究者の変更等	福光 剣
5.5	2024 年 7 月 1 日	東北大学の分担研究者の変更 京都大学の研究分担者の役職変更 臨床研究相談窓口の電話番号の変更	福光 剣

整理番号	
受付年月日	

西暦 年 月 日

【医薬品・手技等】重篤な有害事象に関する報告書（第 報）

京都大学大学院医学研究科 研究科長 殿

京都大学医学部附属病院 病院長 殿

京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会 委員長 殿

（効果安全性評価委員会 委員長 殿）

研究責任者

（所属） _____ （氏名） _____

下記の研究において、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告します。

記

医の倫理委員会 受付番号	
研究 課題名	

重篤な有害事象発現者の情報

有害事象発現者の区分 <input type="checkbox"/> 研究対象者 <input type="checkbox"/> 胎児 <input type="checkbox"/> 出生児	体重： kg 身長： cm	生年月日（西暦年/月/日）： / / （胎児週齢 週）	研究対象者の過敏症素因 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ ）
	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	研究対象者識別コード：（胎児/出生児の場合は研究対象者（親）の識別コード）	

重篤な有害事象に関する情報

有害事象名 （診断名）	発現日 （西暦年/月/日）	重篤と判断した理由 （複数選択可）	有害事象の転帰 転帰日（西暦年/月/日）
予測の可能性* <input type="checkbox"/> 予測できる <input type="checkbox"/> 予測できない	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	（ / / ） <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明

* 予測可能性：研究計画書、インフォームドコンセントの説明文書等において記載されていないもの、又は、記載されていてもその性質もしくは重症度が記載内容と一致しないものは「予測できない」ものとする。（指針第1章 第2 用語の定義（38）予測できない重篤な有害事象）

発現者の研究参加に関する情報

研究参加期間 （西暦年/月/日）	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 継続中
有害事象発現後の措置	<input type="checkbox"/> 中止・脱落 <input type="checkbox"/> プロトコール継続or完了 <input type="checkbox"/> その他（ ）
割付	<input type="checkbox"/> 介入群 <input type="checkbox"/> 対照群 <input type="checkbox"/> 割付なし

整理番号	
受付年月日	

**重篤な有害事象に関連すると思われる発現時の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置
(外科処置、放射線療法、輸血等)**

	疾患名	発症時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
原 疾 患 ・ 合 併 症 ・ 既 往 歴		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
	外科処置、放射線療法、輸血等	開始時期 (西暦年/月/日)	報告時の状態 (西暦年/月/日)
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明
		/ /	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒(/ /) <input type="checkbox"/> 不明

本研究の侵襲・介入の内容と、その他重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる薬剤・手技等に関する情報 (重篤な有害事象に対する治療薬を除く。)

薬剤名or手技名	用法・用量	投与期間 (西暦年/月/日)	使用(実施)理由	因果関係	事象発現後の措置 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量 <input type="checkbox"/> 該当なし	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中	<input type="checkbox"/> 本研究の 侵襲・介入内容 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量 <input type="checkbox"/> 該当なし	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中	<input type="checkbox"/> 本研究の 侵襲・介入内容 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量 <input type="checkbox"/> 該当なし	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中	<input type="checkbox"/> 本研究の 侵襲・介入内容 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量
	剤型・経路 用法・用量 <input type="checkbox"/> 該当なし	/ / ~ <input type="checkbox"/> / / <input type="checkbox"/> 投与中	<input type="checkbox"/> 本研究の 侵襲・介入内容 <input type="checkbox"/> 合併症 <input type="checkbox"/> その他 ()	<input type="checkbox"/> 否定できない <input type="checkbox"/> 否定できる	<input type="checkbox"/> 中止 <input type="checkbox"/> 変更せず <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 該当せず <input type="checkbox"/> 減量 <input type="checkbox"/> 増量 変更後の用法・用量

整理番号	
受付年月日	

経過：重篤な有害事象発現までの詳細な時間経過、重篤な有害事象に対する処置、転帰及び関連情報を含む症例の概要を記載する。

西暦年/月/日	内 容
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

本学・本院における 当該研究に対する措 置	<input type="checkbox"/> 不要（理由をコメント欄に記載） <input type="checkbox"/> 全対象者の治療・試験中断 <input type="checkbox"/> 新規登録中断 <input type="checkbox"/> 説明同意文書改訂・再同意	<input type="checkbox"/> 盲検解除 <input type="checkbox"/> 試験中止 <input type="checkbox"/> その他 ()
-----------------------------	---	---

コメント：医薬品・手技等との因果関係の判断根拠、並びに、重篤な有害事象等の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。

--

添付資料**	
--------	--

**必要に応じて検査結果、併用薬リストなどを添付する

医の倫理委員会 審査・承認欄	審査日	年	月	日	承認印
-------------------	-----	---	---	---	-----

整理番号	
受付年月日	

他の研究機関で発生した、共同研究に関連する重篤な有害事象に関する報告書

西暦 年 月 日

研究承認年月日 西暦 年 月 日 倫理委受付番号 _____

京都大学大学院医学研究科 研究科長 殿
 京都大学医学部附属病院長 殿
 医の倫理委員会委員長 殿

研究責任者
 所属・職名
 氏名

1. 研究に関連する重篤な有害事象 事象名 _____ (詳細別紙)

2. 多施設共同研究全体の責任者(研究代表者、主任研究者など)の対応 (複数選択可)

研究代表者 所属/職名/氏名 _____

- 研究の継続
- 研究の早期中止
- 新規登録の中断
- 研究計画書の変更
- 効果安全性評価委員会への審議依頼
- その他(_____)

3. 当院での研究責任者の対応と意見

- 研究対象者への試験薬投与/試験機器使用の継続
- 研究対象者への試験薬投与/試験機器使用の中止
- その他(_____)

意見などを記載

医の倫理委員会 審査・承認欄	審査日 年 月 日	承認印
-------------------	-----------	-----

FAX : 03-3503-0595

予測できない重篤な有害事象報告

令和 年 月 日

厚生労働大臣 殿

以下の研究に関連する予測できない重篤な有害事象について、下記のとおり報告する。

1. 研究機関情報

(1) 研究機関名・その長の職名及び氏名 :

(2) 研究責任者名 :

(3) 研究課題名 :

(4) 研究登録 ID :

(※あらかじめ登録した研究計画公開データベースより付与された登録 ID 等、研究を特定するための固有な番号等を記載する。当該研究に係る報告は、関係する全ての研究機関において同じ番号を用いること。)

(5) 連絡先 :

TEL :

FAX :

e-mail :

2. 報告内容

(1) 発生機関 : 自機関 他の機関 (機関名 :)

(2) 重篤な有害事象名・経過

(発生日、重篤と判断した理由、侵襲・介入の内容と因果関係、経過、転帰等を簡潔に記入)

(3) 重篤な有害事象に対する措置

(新規登録の中断、説明同意文書の改訂、他の研究対象者への再同意等)

(4) 倫理審査委員会における審査日、審査内容の概要、結果、必要な措置等

(5) 共同研究機関への周知等 :

共同研究機関 無 有 (総機関数 (自機関含む) 機関)

当該情報周知の有無 無 有

周知の方法 :

(6) 結果の公表

(公表されている若しくはされる予定の URL 等)

以上

様式第2号

先進医療に係る重篤な有害事象等報告書

年 月 日

厚生労働大臣 殿

保険医療機関の 名 称	
保険医療機関の長 役 職 名 ・ 氏 名	

下記の先進医療について、別添のとおり重大な事態を報告致します。

記

先進医療の名称	実施責任医師の所属・職・氏名

(公表用)

先進医療に係る重篤な有害事象等の報告について（第〇報）

先進医療の実施に伴い重篤な有害事象等の発生があった症例について各々記載してください（注1、2）。

先進医療の名称	
臨床研究登録ID (注3)	
報告年月日	____年__月__日
保険医療機関名	
実施数 / 予定症例数	____症例 / ____症例
対象疾患名	
重篤な有害事象等	<p>[</p> <ol style="list-style-type: none">1. 死に至るもの2. 生命を脅かすもの3. 治療のため入院または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. 先天異常を来すもの6. 上記以外の報告（機器の不具合を含む。） <p>]</p>
上記と判断した年月日	____年__月__日
重篤な有害事象等の状況・症状、処置及び転帰等の概要(注4)	因果関係 1. あり 2. なし 3. 不明 4. 非該当（機器の不具合等）
先進医療実施の状態	<input type="checkbox"/> 実施の一時中断 <input type="checkbox"/> 実施の中止 <input type="checkbox"/> 実施の続行 備考 [] (注5)
今後の対策要約(注6)	

(注1) 先進医療の実施に伴い重篤な有害事象等が発生した場合は、地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣あてに本様式で直ちに報告してください。

(注2) 本報告に記載していない検査データ（生化学検査、画像検査結果等）及び剖検詳細結果、関連する文献リストなどは別に添付することができます。

(注3) 先進医療Aについては、該当する場合のみ記載してください。

(注4) 因果関係を選択してください。また、先進医療を実施された当該患者のみならず、他の患者の状況についても記載してください。

(注5) 先進医療実施の状態について特に記載する内容がありましたら補足してください。

(注6) 先進医療を実施された他の患者の健康状態を把握する予定がある場合、それらの内容についても記載してください。

(個別・非公開)

先進医療に係る重篤な有害事象等の報告について（第〇報）

先進医療の実施に伴い重篤な有害事象等の発生があった症例について各々記載してください（注1、2）。

先進医療の名称	
性別・年齢	男性 ・ 女性 / _____歳
対象疾患名	
主な既往症	
重篤な有害事象等	[1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 治療のため入院または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. 先天異常を来すもの 6. 上記以外の報告（機器の不具合を含む。）]
上記と判断した年月日	_____年____月____日
重篤な有害事象等の状況・症状、処置及び転帰等について （注3）	
主治医等の意見	
今後の医療方針 （注4）	
連絡先 （氏名・所属・電話番号・FAX番号・Eメール）	

（注1）報告者名、施設名等は先進医療会議にて報告前に外部へ漏洩しないよう万全の配慮を致します。

（注2）本報告に記載していない検査データ（生化学検査、画像検査結果等）及び剖検詳細結果、関連する文献リスト、参考資料などは別に添付することができます。

（注3）因果関係を記載するとともに、先進医療を実施された当該患者のみならず、他の患者の状況についても詳しく記載してください。

（注4）今後の医療方針については、当該被験者の医療方針を詳しく記載するとともに、当該先進医療の今後の方針についても詳しく記載してください。