

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：切除不能肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

適応症：肝門部領域胆管癌

内容：

（先進性）

肝・胆道がんは、完全切除のみが治癒を期待し得る疾患であるが、とくに肝門部領域胆管癌の多くは、診断時に切除困難・不能であることが多く、切除不能症例の生命予後は極めて不良で、5年生存率は数%～10%前後に留まる。日本の肝胆膵外科が積極的に大肝切除や血管合併切除などを組み合わせることで予後を劇的に改善してきたが、切除不能症例は一定数存在する。近年、これらの患者に対し集学的治療の一環として肝移植を行うことで、飛躍的に治療成績が向上したことが欧米を中心に示されている。現在、本邦に於いては肝細胞癌と肝芽腫のみに適応とされている悪性腫瘍に対する生体肝移植の適応をこのような切除不能な肝門部領域胆管癌に拡大することに先進性を求める。

（概要）

被験者は切除不能な肝門部領域胆管癌症例とする。同症例に対して治療選択、予期される経過について説明を行ったうえで、肝移植を行った際に期待される治療成績について海外のデータをもとに説明する。加えて本邦においては本疾患が肝移植保険適用や脳死移植の基準外のため生体ドナーが必要となる旨も説明する。ドナーリスク、費用（入院治療費が私費となること）につき説明をした上で本治療を希望され、生体ドナー希望者が存在する症例をデータベースへと登録する。生体肝移植の準備が整うまでの間、腫瘍の進行を抑制するための術前治療（薬物療法または放射線療法）を少なくとも3ヶ月以上行い、その後に腫瘍マーカーの値および画像評価で病勢の進行がないことを確認する。生体ドナーの評価を行い適格であった症例に、リンパ節転移および腹膜播種を確認し、陰性の症例に対して生体肝移植を施行する。なお、術前治療が著効して「切除可能」と判定した場合は非移植群に移行する（本研究の申請時点では可能性は極めて低いが、将来の治療法の進歩によっては想定しうるため）。周術期の安全性並びにその後の臨床経過を3年間にわたり追跡し、再発率、生存率を評価する。

（効果）

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

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は8,277,097円である。先進医療に係る費用は2,601,937円であり、患者負担となる。研究に規定されている生体肝移植以外の検査、治療および、入院に関する費用、外来受診の費用は通常の保険診療であるため、患者の保険診療負担額は患者の負担とする。また、研究に規定されていない検査等は通常の保険診療で患者の負担とする。保険外併用療養費の患者

負担額は 1,733,880 円となる。よって患者負担の総額は 4,335,817 円である。なお、AMED の委託研究開発費に採択された場合は、先進医療に係る費用に充当する。

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

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用等方法等

なし

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☐	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
--------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

□米国での薬事承認の状況

2010年より全米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肝門部領域胆管癌が記載されており、一般診療で行われている。

ガイドライン記載: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hepatobiliary Cancers. Version 5.2020 – August 4, 2020

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

国際ガイドライン: Sapisochin G, Javle M, Lerut J, Ohtsuka M, Ghobrial M, Hibi T, Kwan NM, Heimbach J. Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma and Mixed Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. Transplantation. 2020 Jun;104(6):1125-1130.

□欧州での薬事承認の状況

現在、複数の国で前向き臨床研究が進められている。

・NCT02232932 (フランス・Paul-Brousse, 2014): 術前化学放射線治療 (50 Gy + capecitabine)

- + 肝移植 vs. 切除の無作為化比較試験 (n = 60)
- ・NCT04378023 (スペイン・Hospital Vall d'Hebron, 2020) : 術前化学放射線治療 (50-54 Gy + capecitabine + gemcitabine/cisplatin) + 肝移植 (n = 34)
- ・NCT04993131 (ノルウェー・Oslo 大学, 2021) : 術前化学療法 + 肝移植 (n =15)