

第113回先進医療会議(令和4年8月4日)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
163	切除不能な肝門部領域胆管癌 に対する生体肝移植	切除不能な肝門部領域胆管 癌	—	熊本大学病院	210万2千円	394万1千円	173万4千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：福井 次矢 先生

先進技術としての適格性

先進医療 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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;"> [</div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：生体肝移植に関して世界を牽引してきたわが国の先進的大学の業績やすでに一般診療の一部となっている米国の状況に鑑みると、本先進医療は「飛躍的に生命予後を改善させる」可能性が高く、可及的速やかに本研究を進め、研究結果を踏まえて保険収載するべきと考えます。

「切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植（整理番号B129）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

熊本大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：切除不能な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
<p>内容：</p> <p>（概要・先進性）</p> <p>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。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。本研究においては、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を、切除不能な肝門部領域胆管癌症例に行い、周術期の安全性並びにその後の臨床経過を3年間にわたり追跡し、再発率、生存率を評価する。</p> <p>・主要評価項目： 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の3年全生存率</p> <p>・副次評価項目： ＜有効性評価項目＞ 移植群と非移植群との比較を含め以下の指標 1) 切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植術の短期手術成績、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における術前治療の効果、6) 移植群および非移植群における術前治療の安全性、7) 非移植群の割合、患者背景、治療内容および効果、3年生存率</p> <p>＜安全性評価項目＞</p>

1) 肝移植周術期における有害事象

予定試験期間：

先進医療告示日から 9 年間

予定症例数：

20 例

(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切除限界点を越えた胆管浸潤症例、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 7,777,097 円である。先進医療に係る費用は 2,101,937 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 3,835,817 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。また、AMED の委託研究開発費に採択された場合は、本研究に参加することで生じる負担の軽減を目的として、負担軽減費（先進医療部分に係る費用のうち、約 50 万円）を患者に支払う。

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。

申請医療機関	熊本大学病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和4年7月14日（木） 16:00～

（第136回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

熊本大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、本会議において指摘された事項に適切に回答されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙）第136回先進医療技術審査部会資料2-2, 2-3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

熊本大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その結果、高度に進行した肝門部領域胆管癌に新しい治療選択肢を示そうとする新しい試みであるが、高度の技術と万全の体制が必要な移植医療であることから、ドナーおよびレシピエントの安全性を確認しつつ慎重に進めてほしいとして、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療の内容 (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
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>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。</p> <p>(概要)</p> <p>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、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。</p> <p>(効果)</p> <p>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切除限界点を越えた胆管浸潤症例、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。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は7,777,097円である。先進医療に係る費用は2,101,937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</p>

負担額は1,733,880円となる。よって患者負担の総額は3,835,817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。また、AMEDの委託研究開発費に採択された場合は、本研究に参加することで生じる負担の軽減を目的として、負担軽減費（先進医療部分に係る費用のうち、約50万円）を患者に支払う。

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。

切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

技術の概要

- 病変が進行もしくは肝機能不良で**切除不能**だが、全肝摘出で完治が見込める**肝門部領域胆管癌**に**移植の適応を拡大***して集学的治療の一環として**生体肝移植**を施行する

*現在は肝細胞癌と肝芽腫のみが保険適用

対象疾患

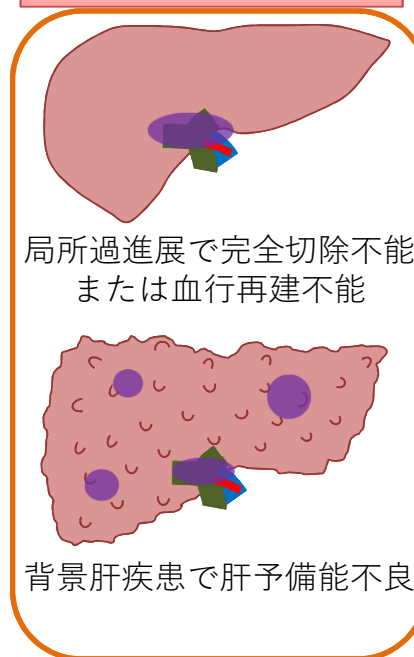
• **肝門部領域胆管癌**

- ✓ 切除不能[†]かつ術前治療で病勢が制御されている患者
- [†]切除不能な肝門部胆管癌の予後は極めて不良で、薬物療法による延命効果は数ヶ月単位。5年生存率は数%~10%前後に留まる。

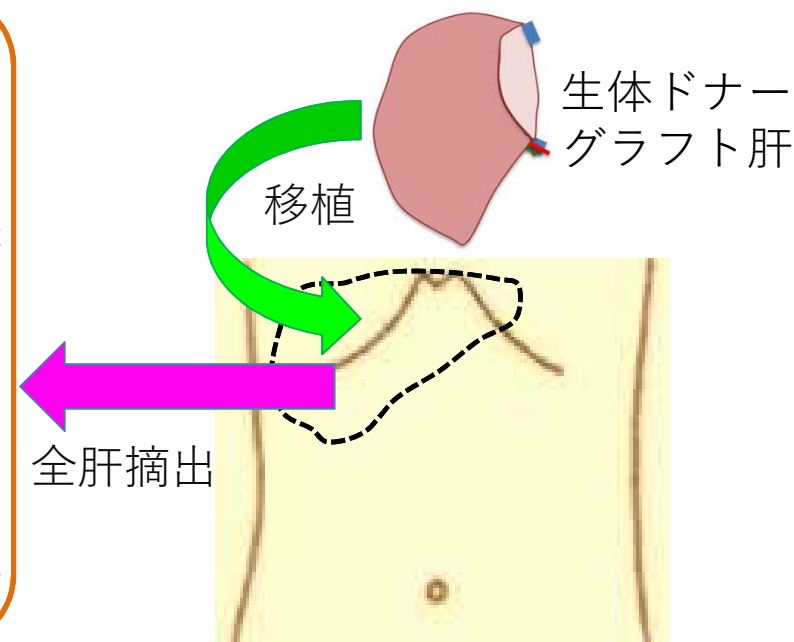
• 登録期間5年・20名、**生体肝移植の実施12名以上**

• 主要評価項目：**3年生存率**

切除不能な例



生体肝移植



- 生体肝移植は日本が世界に先駆けて手技を確立し、保険診療で毎年**400**例前後が施行

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）

臨床研究

* 欧米の先行研究複数あり

- 米国Mayo Clinicで1993-2004に放射線化学療法後に脳死・生体肝移植を行った38名の5年生存率は82%（Rea et al. Ann Surg. 2005）
- 米国12施設において1990-2010に行われた脳死・生体肝移植216名の5年無再発生存率は65%（Darwish Murad et al. Gastroenterology 2012）
- ヨーロッパ21施設で1990-2010年に行われた147件の肝移植のうちMayo Clinicの選択基準を満たすも術前治療が施行されなかった28名の5年生存率は59%（Mantel et al. PLoS One 2016）

先進医療

試験名：切除不能な肝門部領域胆管癌に対する生体肝移植

試験デザイン：第III相・多施設共同・探索的臨床試験*

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）

被験者数：登録20名、移植実施12名以上

主要評価項目：3年全生存期間

副次評価項目：周術期合併症を含む手術成績、在院死亡、再発形式および治療、3年無再発生存期間、術前治療の効果・安全性、移植前のdrop out率

*日本肝胆膵外科学会および日本肝移植学会で承認済み。
成人肝移植の実績と地域性を考慮し全国10施設を選定。

*
学
会
要
望

保
険
収
載

当該先進医療における

選択基準：年齢70歳未満、病変が切除不能、術前治療で病変が3ヶ月以上制御されている、肝外病変なし、主要臓器の機能が保持されている、患者本人の同意

除外基準：遠隔転移あり、肝門部領域胆管癌以外の悪性腫瘍を有する、制御困難な活動性感染症を有する、そのほか不相当と考えられる患者

予想される有害事象：通常の肝移植合併症、早期再発

欧米での現状

ガイドライン記載：（有）

- 米国では2010年に切除不能な肝門部領域胆管癌が通常の移植適応基準のひとつとして収載され、以降は一般診療として実施
- 米国のNCCNガイドラインに移植適応の指針あり
- 2019年に行われた国際コンセンサス会議（国際肝移植学会主催）においても移植適応の指針が示された

進行中の臨床研究：（有）

- フランスで肝切除単独VS放射線化学療法＋肝移植の前向き多施設RCTが2014年より進行中
- ドイツ、スペインで前向きの臨床研究が進行中